

DJ-1 与帕金森病 *

祁婷婷 林霖 刘芸 姜勇**

(南方医科大学病理生理学教研室, 广东省蛋白质组学重点实验室, 广州 510515)

摘要 DJ-1 在细胞内主要以可溶性二聚体的形式存在于细胞浆、线粒体及细胞核, 由于其基因突变可导致常染色体隐性遗传帕金森病(PD)的早发, DJ-1 被公认是一种 PD 相关蛋白. PD 发病与氧化应激密切相关, DJ-1 可能主要通过感受氧化应激、调节转录, 以及参与调控 AKT、ASK 等重要凋亡信号通路来最终实现神经细胞抗凋亡作用.

关键词 帕金森病, DJ-1, 氧化应激

学科分类号 R34

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2010.00393

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是继阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)之后第二大神经系统变性疾病, 患者由于中脑黑质致密部(substantia nigra, SN)多巴胺能神经元的选择性缺失, 出现运动迟缓、强直、静止性震颤和姿势不稳等临床症状. 公认的 PD 病因包括环境因素与遗传因素两个方面, 其中将近 10% 的 PD 病例为特定基因缺陷所导致的遗传性 PD^[1]. 近年来, 有关 PD 发生的分子机制研究取得了很大进展, 已经发现的与 PD 明确相关、以单基因显性或隐性方式遗传的基因有 6 种: α -synuclein, *parkin*, *PINK1* (PTEN-induced putative kinase 1), *PARK7* (Parkinson disease protein 7) (又称为 *DJ-1*), *LRRK2* (Leucine-rich repeat kinase 2) 以及 *ATP13A2* (ATPase 13A2)^[2]. 其中, 在常染色体隐性遗传 PD 中, 约 50% 由 *parkin* 基因突变引起, 8%~15% 由 *PINK1* 基因突变引起, 仅约 1% 由 *DJ-1* 基因突变引起^[3]. 尽管如此, 大量研究表明, 认识 DJ-1 的生理生化特性及生物学功能对于探讨 PD 的病因和发病机制有重要意义. 目前, 关于 DJ-1 与 PD 二者关系的研究主要集中在 *DJ-1* 基因突变、结构、生化特性、定位以及功能与 PD 发生发展的相关性等方面^[4].

1 DJ-1 基因突变与 PD

DJ-1 的基因 *Park7* 定位于 1p36, 长 24 kb, 由 8 个外显子组成. 其中外显子 1a/b 的 mRNA 被选择性剪切, 不编码蛋白质, 其余 2~7 外显子编码

189 个氨基酸残基的蛋白质. *DJ-1* 的突变非常少见, 但有文献提出研究该基因的突变对探讨 PD 的病因具有重要意义^[5]. 临床观察显示, *DJ-1* 突变的 PD 患者表现为病情早发, 进展缓慢, 对左旋多巴胺反应良好, 同时还表现出焦虑等精神病症状和肌张力障碍^[6].

2001 年 van Duijn 等^[7]首次报道 *DJ-1* 基因出现突变, 在一个荷兰家系中发现了缺失 1~5 外显子的纯合子 *DJ-1* 的突变. 接着, 人们在一个意大利家系中发现了 *DJ-1* 序列中高度保守的 166 位亮氨酸点突变为脯氨酸的突变体^[8]. 随后几项针对早发型 PD 的研究中, 十几种与散发病例相关的 *DJ-1* 杂合子突变体被陆续发现^[9].

近年来, 研究者在南非 PD 患者中发现了缺失一段 16 bp 的 *DJ-1* 新突变体. 缺失的片段跨越转录起始位点, 位于 Sp1 至 93 bp 位点之间, 突变频率为 0.7% (148 个样本中 2 个杂合子), 并证实该突变与 *DJ-1* 启动子的转录调控有关^[10]. 生物信息学分析结果显示, 这缺失的 16 bp 序列中包含了公认

* 国家重点基础研究发展计划(973)(2010CB529704), 长江学者和创新团队发展计划(IRT0731), 国家自然科学基金委员会 - 广东省人民政府自然科学基金联合基金重点项目(U0632004), 国家自然科学基金(30670828, 30572151), 广东省科技计划项目(A1090202)和广州市科技计划项目(2007J1-C0301)资助项目.

** 通讯联系人.

Tel: 020-61648231, E-mail: yjiang@fimmu.com

收稿日期: 2010-07-30, 接受日期: 2010-11-03

的转录因子芳香烃受体(Ah receptor, AhR)、芳香烃受体核转位蛋白(aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator, ARNT)和低氧诱导因子-1(hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1)的结合位点^[9].

由此可见,对 DJ-1 基因突变的研究不仅有助于认识遗传性 PD 的病因,还为进一步阐明 DJ-1 在 PD 发病机制中的作用提供了重要线索.

2 DJ-1 的生化特性及构象与 PD

DJ-1 是一种在种间高度保守的蛋白质,它在结构上与细菌嗜热蛋白酶 PfpI/PH1704 虽具有很高的相似性,但存在两点显著差异:a. DJ-1 在对蛋白酶体功能至关重要的结构域上存在扭曲;b. DJ-1 上公认的蛋白酶体活性位点被 C 端一个 α 螺旋封闭,因此, DJ-1 不能表现出蛋白酶体的活性^[10].此外, DJ-1 与热休克蛋白分子伴侣也存在中度同源性,并在功能上具有一定分子伴侣的活性,它的氧化形式能够显著抑制另一种与 PD 相关蛋白 α -synuclein 的聚集^[11],因此, DJ-1 蛋白的改变或者损伤还可能参与了 α -synuclein 基因突变引起的 PD.

在双向电泳实验中,不同种属和组织来源的 DJ-1 之间表现出不同的迁移行为,但总体上可根据其等电点和分子质量不同分为两类:一类分子质量约为 20 ku,等电点 pI 偏酸性;另一类分子质量约为 25 ku, pI 偏碱性.在脑和神经组织中,主要存在着分子质量较小,偏酸性的一类 DJ-1,在 PD、阿尔茨海默病等神经退行性病变患者及老年人的脑组织中,酸性形式的 DJ-1 含量增加,提示 DJ-1 分子质量和 pI 值的改变与 PD 发病可能存在某种联系.该研究还证实,上述两类分子间的差异并非由不同的基因编码,而是由翻译后修饰造成^[12].

晶体结构研究发现 DJ-1 是一种可溶性二聚体蛋白,并且实验证实其二聚体结构的形成对该蛋白质的稳定性和抗氧化功能具有重要作用^[13].有证据表明,在一些神经退行性病变(例如 PD)患者脑部无机磷酸水平有所升高,导致 DJ-1 形成细纤维状的无功能聚集体^[14].另一项研究表明, DJ-1 二聚体的形成还受到一种常见的 DJ-1 突变体 L166P 的影响.结构生物学研究提示,脯氨酸替代亮氨酸后,破坏了 DJ-1 蛋白 α 1、 α 5、 α 6 以及 α 8 螺旋结构,阻止了其 C 端区域的正常折叠,这种二级结构的破坏使蛋白质的稳定性大大降低.此外, L166P 还极大地影响了与二聚体形成相关的保守半胱氨酸(Cys106)区域,由此导致二聚体形成障碍^[15].

因此, DJ-1 的正常构象及二聚体的形成对其发挥神经保护功能可能具有重要意义,不能形成二聚体结构的 DJ-1 突变体因稳定性的下降而失去正常功能,导致 PD 发病.此外,小分子质量偏酸性的 DJ-1 也可能与 PD 发病存在某种联系^[12].

3 DJ-1 的定位与 PD

亚细胞定位研究结果提示,正常情况下, DJ-1 在细胞核、细胞浆及线粒体中均有分布^[16],但对于其突变体的亚细胞定位及在氧化应激下的移位情况,不同研究组间仍存在争议. Bonifati 等^[17]通过研究 DJ-1 及其 L166P 突变体在猴肾细胞 COS 和嗜铬细胞瘤 PC12 细胞中的亚细胞定位情况,提出 L166P 点突变使胞质内的 DJ-1 移位至线粒体,并推测胞质内 DJ-1 的缺失导致了 PD 的发生,而突变的 DJ-1 移位至线粒体的原因,可能是由于结构的异常导致了蛋白质的稳定性降低,只能存在于具有高亲和力的位点(包括线粒体和核).而 Zhang 等^[18]通过对人神经母细胞瘤 SH-SY5Y 细胞的研究,提出一些常见的与 PD 相关的病理突变,如 M21I、L166P、A104T 和 D149A 等分子突变体的亚细胞分布并没有发生变化,只是 L166P 的蛋白质水平有明显下降,可能与 L166P 的稳定下降有关.最近 Deeg 等^[19]发现, L166P 突变体主要定位于细胞核,并失去了其分子伴侣的功能,但是分子伴侣 BAG1 的表达可以逆转这种突变体异常的亚细胞定位、二聚体形成障碍以及分子伴侣功能的障碍,进而改善细胞的存活.

2004 年 Blackinton 等^[20]报道,氧化刺激下, DJ-1 在人神经母细胞瘤 M17 细胞线粒体中的含量明显升高;而 Zhang 等^[18]在 2005 年通过观察百草枯处理的 SH-SY5Y 细胞,证实氧化应激下线粒体中的 DJ-1 并没有显著的增加.上述两个研究结果均是基于通过向细胞转染外源重组质粒使 DJ-1 过表达的情况下研究得出的.2009 年, Junn 等^[21]发表了多巴胺能神经瘤 SK-N-BE(2) C 细胞中内源性 DJ-1 的亚细胞定位情况,该研究认为大部分 DJ-1 分布于细胞浆,仅有少量分布在线粒体以及细胞核.受到氧化应激的刺激,大部分 DJ-1 能在 3 h 内移位至线粒体,然后在 12 h 内移位入核.该研究还证实 106、53 以及 46 位半胱氨酸的突变对 DJ-1 向线粒体或细胞核的移位没有影响,提示 DJ-1 向线粒体及细胞核的移位不依赖于其半胱氨酸的氧化,这也与之前报道的 C106A 突变体在氧

化应激下不能向线粒体移位相矛盾^[21]。

目前普遍认为 PD 的发生与氧化应激有关, 而线粒体是细胞对氧化应激做出应答的重要场所。研究人员通过向 SK-N-BE(2)C 细胞中分别转染带有靶向线粒体、细胞核序列的 DJ-1 及野生型的 DJ-1, 进行比较后证实在氧化刺激下, 定位于线粒体的 DJ-1 能够更有效地发挥抗氧化、抑制细胞凋亡的作用^[21]。因此, 研究 DJ-1 及其突变体在细胞中的定位和在氧化应激下向线粒体及核的移位情况对认识 PD 的病因和机理亦具有重要意义。

4 DJ-1 的功能与 PD

DJ-1 在体内广泛存在, 其功能也极其丰富, 参与多种生理病理过程。最初, DJ-1 由于能够与 H-Ras 一起使鼠成纤维细胞 NIH3T3 发生转化而作为致癌基因引起关注^[22], 而后又被报道与男性不育存在某种联系^[24], 进而因其与神经退行性病变的相关性而引起广泛关注。通过向 6-羟基多巴胺损伤的 PD 小鼠模型注射重组野生型 DJ-1, 研究者发现, 该蛋白质能够减少小鼠黑质中多巴胺能神经元的凋亡, 升高其黑质及纹状体中多巴胺转运蛋白水平, 由此改善神经毒素导致的运动障碍^[25], 提示 DJ-1 能够在非 DJ-1 基因突变的遗传性或散发性 PD 及其他一些神经变性疾病中发挥重要的神经保护作用。目前普遍认为损伤神经元线粒体导致其功能障碍以及随之发生的氧化应激是 PD 发病的主要原因^[26], 因此本文重点讨论 DJ-1 是如何通过参与氧化应激来发挥神经细胞保护功能的。

4.1 DJ-1 在细胞内发挥氧化应激感受器的作用

大量证据表明, DJ-1 具有过氧化氢(H_2O_2)反应蛋白作用。在氧化应激条件下, DJ-1 的 pI 能够从 6.2 转变到 5.8, 通过这种方式对氧化刺激做出应答, 参与氧化应激反应^[27]。质谱分析表明, DJ-1 的氧化形式具有半胱氨酸亚磺酸结构, 而半胱氨酸亚磺酸结构正是过氧化物还原酶在氧化应激下翻译后修饰的重要形式^[28]。进一步实验证实, 形成 Cys¹⁰⁶-亚磺酸正是 DJ-1 发挥抗氧化作用的关键结构^[29]。由此推测 DJ-1 在体内可能是作为氧化应激感受器来发挥一定的作用。

4.2 DJ-1 的转录调节作用

DJ-1 敲除的 NIH3T3 细胞的胞外超氧化物歧化酶 3(superoxide dismutase 3, SOD3)水平降低, 但在 DJ-1 敲除的成年鼠脑中却能观察到线粒体锰超氧化物歧化酶(mitochondrial manganese superoxide

dismutase, MnSOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase)水平的升高^[30]。在人多巴胺能神经细胞瘤细胞系 CHP-212 中, 同样可以观察到 DJ-1 与过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活子 1 α (peroxisome proliferator activated receptor- γ coactivator1 α , PGC1 α)共同作用激活 MnSOD 的转录^[31]。此外, DJ-1 能够间接稳定具有上调抗氧化酶基因表达功能的关键性转录因子——核因子红细胞-2 相关因子(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, NRF-2)^[32]。因此, DJ-1 可能是以细胞特异性的方式直接或间接地影响细胞内抗氧化酶基因的表达。

除了对抗氧化基因转录的调节外, DJ-1 还可以与不同转录因子协同作用, 调节个别组织中与凋亡及多巴胺代谢相关基因的表达。例如, 在多巴胺能神经元细胞核中, DJ-1 可作用于转录调节复合体 PSF/p54nrb, 进而激活被 PTB 相关剪切因子(PTB-associated splicing factor, PSF)抑制的基因转录, 保护细胞免于 PSF 诱导的凋亡^[33]。DJ-1 还能够与 PSF 共同作用, 调节人类酪氨酸羟化酶(tyrosine hydroxylase, TH)的基因转录。研究发现, 抑制 DJ-1 的表达将导致人多巴胺能神经细胞中 TH 的产生减少^[34], 而 TH 是多巴胺合成的限速酶, 其缺失可能导致 PD 发病^[35]。这些资料表明, DJ-1 能够调节与 PD 发病密切相关的氧化应激、凋亡, 以及多巴胺代谢等过程中相关基因的转录。

4.3 DJ-1 的信号转导功能

尽管 DJ-1 在体内可以通过自氧化过程清除氧自由基, 但其清除自由基的能力明显弱于细胞中的其他一些抗氧化分子^[36], 如谷胱甘肽过氧化物酶和过氧化氢酶(catalase)等, 由此推测, DJ-1 抗氧化及抗凋亡的作用主要不是通过清除氧自由基实现的。随着 DJ-1 调控细胞凋亡的作用在越来越多的实验中得到证实, DJ-1 通过参与调节与氧化应激有关的信号转导通路发挥神经保护作用开始受到关注。

当神经细胞面临氧化损伤时, PI3K(phosphoinositide 3-kinase)-AKT(protein kinase B, PKB)通路的活化在中枢和外周神经元发挥着重要的抗氧化作用。该通路能够保护神经细胞免受氧化性毒物诱导的细胞凋亡, 对于维持细胞的存活具有重要作用^[37]。早期关于 PI3K/Akt 信号通路的研究证实, AKT 的活性被类脂磷酸酶 PTEN(phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten)负调节^[38]。野生型 DJ-1 和 C106S 突变体都能够通过与 PTEN

直接结合而抑制其磷酸酶的活性, 其中 C106S 突变体的抑制作用更强. 用 H_2O_2 刺激 NIH3T3 细胞, 野生型 DJ-1 的 C106 即被氧化, 进而它与 PTEN 的结合增加, 导致 PTEN 的活性下降和 AKT 磷酸化水平的升高, 从而调控 AKT 在氧化应激下重要的神经促存活信号通路^[39](图 1).

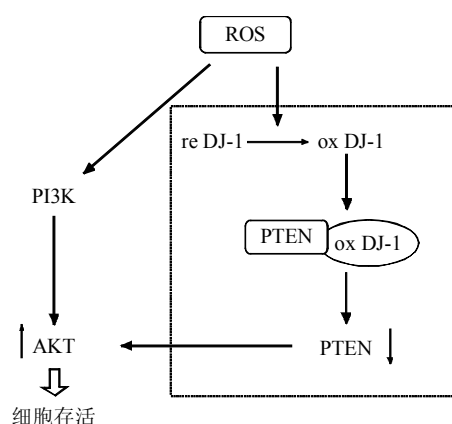


Fig. 1 PI3K-AKT signal pathways mediated by DJ-1

图 1 DJ-1 调控 PI3K-AKT 通路

ROS 刺激下 PI3K-AKT 抗凋亡信号通路被激活, PTEN 能够抑制 AKT 的激活, 此时细胞内的 DJ-1 在 ROS 作用下被氧化并与 PTEN 结合使其活性下降, 间接促进了 AKT 的磷酸化及其抗凋亡通路的激活.

此外, DJ-1 还参与调节凋亡信号调节激酶 1 (apoptosis signal-regulating kinase 1, ASK1) 的活性, 从而调节凋亡信号通路. 1- 甲基 -4- 苯基 -1,2,3,6- 四氢吡啶(1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, MPTP)能够引起鼠脑黑质多巴胺能神经元的选择性缺失, 常用于制作 PD 的动物模型^[40]. 实验中观察到, MPTP 作用于小鼠黑质致密部的多巴胺能神经元, 能够激活 ASK1, 进而使其下游激酶 MKK4 (mitogen-activated protein kinase kinase 4) 和 JNK (c-Jun N-terminal kinase) 磷酸化, 紧接着死亡域相关蛋白(death domain-associated protein, Daxx)从细胞核移位至细胞质, 诱导细胞凋亡. DJ-1 在细胞核中与凋亡蛋白 Daxx 相互作用, 能够阻止 Daxx 向细胞质的移位以及其与 ASK1 的相互作用, 从而使细胞免于 ASK1 介导的凋亡^[41](图 2). 而在用 MPTP 处理的小鼠 PD 模型中, 可以检测到其中脑腹侧细胞核中的 DJ-1 水平显著降低, 该变化有利于 ASK1 介导的凋亡, 进而导致了与 PD 发病相关的多巴胺神经元的缺失^[42].

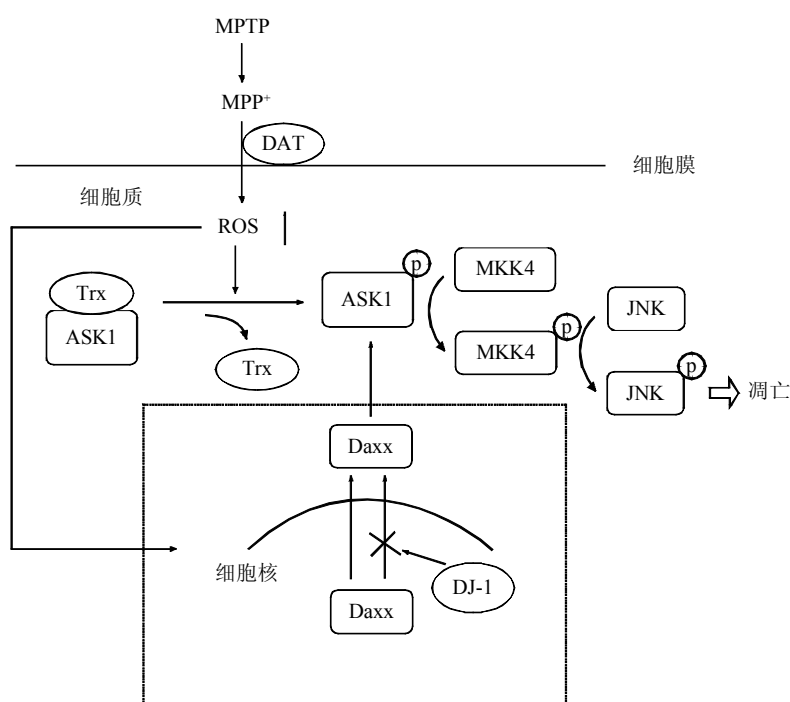


Fig. 2 Ask1 signal pathways mediated by DJ-1^[42]

图 2 DJ-1 调控 Ask1 信号通路^[42]

1- 甲基 4- 苯基吡啶离子(1-methyl-4-phenylpyridinium, MPP⁺)为 MPTP 的毒性代谢产物, 通过多巴胺转运蛋白(dopamine transporter, DAT)作用于细胞, 增加了 ROS 的产生, 在 ROS 的作用下, ASK1 与 Trx 解离并开始激活其下游的 MKK4、JNK 激酶, 启动凋亡通路, 与此同时细胞核内的 Daxx 在 ROS 的刺激下移位至细胞浆与 ASK1 相互作用, 促进了 ASK1 诱导的凋亡. 此时细胞核中的 DJ-1 可以与 Daxx 相互作用, 阻止其出核, 从而发挥抑制凋亡的作用.

综上所述, DJ-1 的基因突变可以引起遗传性 PD, 其蛋白质的改变或损伤还参与了散发性 PD 及其他基因, 例如 α -synuclein 基因突变引起的遗传性 PD 的发生和发展。在公认的可能导致 PD 发病的氧化应激中, DJ-1 主要通过感受氧化刺激, 调节与氧化应激、凋亡和多巴胺代谢相关基因的转录, 以及参与调节 AKT、ASK 等重要凋亡信号通路来实现抗凋亡的作用, 而其二聚体结构的形成及其在线粒体及细胞核的定位可能是其在非 DJ-1 基因突变的 PD 和其他一些神经变性疾病中发挥神经保护作用的基础。尽管目前关于 DJ-1 与 PD 发生发展关系的研究大多基于细胞和动物模型展开, 其二者的确切联系需要进一步的基础和临床研究验证, 但已有的大量研究结果均提示 DJ-1 具有显著地神经保护作用, 从而使其有希望成为治疗散发和遗传性 PD 及其他神经退行性疾病的新靶点。

参 考 文 献

- [1] Dawson T M, Dawson V L. The role of parkin in familial and sporadic Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2010, **25**(Suppl 1): S32-39
- [2] Xiomerisiou G, Dardiotis E, Tsimourto V, *et al.* Genetic basis of Parkinson disease. *Neurosurg Focus*, 2010, **28**(1): E7
- [3] Bonifati V, Rizzu P, Squitieri F, *et al.* DJ-1 (PARK7), a novel gene for autosomal recessive, early onset parkinsonism. *Neurol Sci*, 2003, **24**(3): 159-160
- [4] Da C C. DJ-1: a new comer in Parkinson's disease pathology. *Curr Mol Med*, 2007, **7**(7): 650-657
- [5] van Duijn C M, Dekker M C, Bonifati V, *et al.* Park7, a novel locus for autosomal recessive early-onset parkinsonism, on chromosome 1p36. *Am J Hum Genet*, 2001, **69**(3): 629-634
- [6] Bonifati V, Rizzu P, van Baren M J, *et al.* Mutations in the DJ-1 gene associated with autosomal recessive early-onset parkinsonism. *Science*, 2003, **299**(5604): 256-259
- [7] Abou-Sleiman P M, Healy D G, Wood N W. Causes of Parkinson's disease: genetics of DJ-1. *Cell Tissue Res*, 2004, **318**(1): 185-188
- [8] Eerola J, Hernandez D, Launes J, *et al.* Assessment of a DJ-1 (PARK7) polymorphism in Finnish PD. *Neurology*, 2003, **61**(7): 1000-1002
- [9] Keyser R J, van der Merwe L, Venter M, *et al.* Identification of a novel functional deletion variant in the 5'-UTR of the DJ-1 gene. *BMC Med Genet*, 2009, **10**(1): 105
- [10] Kahle P J, Waak J, Gasser T. DJ-1 and prevention of oxidative stress in Parkinson's disease and other age-related disorders. *Free Radic Biol Med*, 2009, **47**(10): 1354-1361
- [11] Aleyasin H, Rousseaux M W, Marcogliese P C, *et al.* DJ-1 protects the nigrostriatal axis from the neurotoxin MPTP by modulation of the AKT pathway. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, **107**(7): 3186-3191
- [12] Natale M, Bonino D, Consoli P, *et al.* A meta-analysis of two-dimensional electrophoresis pattern of the Parkinson's disease-related protein DJ-1. *Bioinformatics*, 2010, **26**(7): 946-952
- [13] Tao X, Tong L. Crystal structure of human DJ-1, a protein associated with early onset Parkinson's disease. *J Biol Chem*, 2003, **278**(33): 31372-31379
- [14] Cha S S, Jung H I, Jeon H, *et al.* Crystal structure of filamentous aggregates of human DJ-1 formed in an inorganic phosphate-dependent manner. *J Biol Chem*, 2008, **283**(49): 34069-34075
- [15] Anderson P C, Daggett V. Molecular basis for the structural instability of human DJ-1 induced by the L166P mutation associated with Parkinson's disease. *Biochemistry*, 2008, **47**(36): 9380-9393
- [16] Canet-Aviles R M, Wilson M A, Miller D W, *et al.* The Parkinson's disease protein DJ-1 is neuroprotective due to cysteine-sulfinic acid-driven mitochondrial localization. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, **101**(24): 9103-9108
- [17] Bonifati V, Rizzu P, van Baren M J, *et al.* Mutations in the DJ-1 gene associated with autosomal recessive early-onset parkinsonism. *Science*, 2003, **299**(5604): 256-259
- [18] Zhang L, Shimoji M, Thomas B, *et al.* Mitochondrial localization of the Parkinson's disease related protein DJ-1: implications for pathogenesis. *Hum Mol Genet*, 2005, **14**(14): 2063-2073
- [19] Deeg S, Gralle M, Sroka K, *et al.* BAG1 restores formation of functional DJ-1 L166P dimers and DJ-1 chaperone activity. *J Cell Biol*, 2010, **188**(4): 505-513
- [20] Blackinton J, Ahmad R, Miller D W, *et al.* Effects of DJ-1 mutations and polymorphisms on protein stability and subcellular localization. *Brain Res Mol Brain Res*, 2005, **134**(1): 76-83
- [21] Junn E, Jang W H, Zhao X, *et al.* Mitochondrial localization of DJ-1 leads to enhanced neuroprotection. *J Neurosci Res*, 2009, **87**(1): 123-129
- [22] Canet-Aviles R M, Wilson M A, Miller D W, *et al.* The Parkinson's disease protein DJ-1 is neuroprotective due to cysteine-sulfinic acid-driven mitochondrial localization. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, **101**(24): 9103-9108
- [23] Nagakubo D, Taira T, Kitaura H, *et al.* DJ-1, a novel oncogene which transforms mouse NIH3T3 cells in cooperation with ras. *Biochem Biophys Res Commun*, 1997, **231**(2): 509-513
- [24] Yoshida K, Sato Y, Yoshiike M, *et al.* Immunocytochemical localization of DJ-1 in human male reproductive tissue. *Mol Reprod Dev*, 2003, **66**(4): 391-397
- [25] Inden M, Taira T, Kitamura Y, *et al.* PARK7 DJ-1 protects against degeneration of nigral dopaminergic neurons in Parkinson's disease rat model. *Neurobiol Dis*, 2006, **24**(1): 144-158
- [26] Henchcliffe C, Beal M F. Mitochondrial biology and oxidative stress in Parkinson disease pathogenesis. *Nat Clin Pract Neurol*, 2008, **4**(11): 600-609
- [27] Mitumoto A, Nakagawa Y. DJ-1 is an indicator for endogenous reactive oxygen species elicited by endotoxin. *Free Radic Res*, 2001, **35**(6): 885-893
- [28] Kinumi T, Kimata J, Taira T, *et al.* Cysteine-106 of DJ-1 is the

- most sensitive cysteine residue to hydrogen peroxide-mediated oxidation *in vivo* in human umbilical vein endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, **317**(3): 722–728
- [29] Blackinton J, Lakshminarasimhan M, Thomas K J, *et al.* Formation of a stabilized cysteine sulfinic acid is critical for the mitochondrial function of the parkinsonism protein DJ-1. *J Biol Chem*, 2009, **284**(10): 6476–6485
- [30] Andres-Mateos E, Perier C, Zhang L, *et al.* DJ-1 gene deletion reveals that DJ-1 is an atypical peroxiredoxin-like peroxidase. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, **104**(37): 14807–14812
- [31] Zhong N, Xu J. Synergistic activation of the human MnSOD promoter by DJ-1 and PGC-1 α : regulation by SUMOylation and oxidation. *Hum Mol Genet*, 2008, **17**(21): 3357–3367
- [32] Clements C M, McNally R S, Conti B J, *et al.* DJ-1, a cancer- and Parkinson's disease-associated protein, stabilizes the antioxidant transcriptional master regulator Nrf2. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, **103**(41): 15091–15096
- [33] Xu J, Zhong N, Wang H, *et al.* The Parkinson's disease-associated DJ-1 protein is a transcriptional co-activator that protects against neuronal apoptosis. *Hum Mol Genet*, 2005, **14**(9): 1231–1241
- [34] Zhong N, Kim C Y, Rizzu P, *et al.* DJ-1 transcriptionally up-regulates the human tyrosine hydroxylase by inhibiting the sumoylation of pyrimidine tract-binding protein-associated splicing factor. *J Biol Chem*, 2006, **281**(30): 20940–20948
- [35] 张晓录, 张逢春, 李尧华, 等. 酪氨酸羟化酶与帕金森病的关系研究. *北华大学学报(自然科学版)*, 2005, **6**(3): 224–227
- Zhang X L, Zhang F C, Li Y H, *et al.* *J Beihua University(Natural Science)*, 2005, **6**(3): 224–227
- [36] Taira T, Saito Y, Niki T, *et al.* DJ-1 has a role in antioxidative stress to prevent cell death. *EMBO Rep*, 2004, **5**(2): 213–218
- [37] di Segni A, Farin K, Pinkas-Kramarski R. ErbB4 activation inhibits MPP⁺-induced cell death in PC12-ErbB4 cells: involvement of PI3K and Erk signaling. *J Mol Neurosci*, 2006, **29**(3): 257–267
- [38] 孙晓杰, 黄常志. PI3K-Akt 信号通路与肿瘤. *世界华人消化杂志*, 2006, **14**(3): 306–311
- Sun X J, Huang C Z. *World Chin J Digestol*, 2006, **14**(3): 306–311
- [39] Kim Y C, Kitaura H, Taira T, *et al.* Oxidation of DJ-1-dependent cell transformation through direct binding of DJ-1 to PTEN. *Int J Oncol*, 2009, **35**(6): 1331–1341
- [40] Bloem B R, Irwin I, Buruma O J, *et al.* The MPTP model: versatile contributions to the treatment of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Sci*, 1990, **97**(2–3): 273–293
- [41] Junn E, Taniguchi H, Jeong B S, *et al.* Interaction of DJ-1 with Daxx inhibits apoptosis signal-regulating kinase 1 activity and cell death. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, **102**(27): 9691–9696
- [42] Karunakaran S, Diwakar L, Saeed U, *et al.* Activation of apoptosis signal regulating kinase 1 (ASK1) and translocation of death-associated protein, Daxx, in substantia nigra pars compacta in a mouse model of Parkinson's disease: protection by alpha-lipoic acid. *FASEB J*, 2007, **21**(9): 2226–2236

DJ-1 and Parkinson's Disease*

QI Ting-Ting, LIN Lin, LIU Yun, JIANG Yong**

(Department of Pathophysiology, Key Laboratory of Functional Proteomics of Guangdong Province, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China)

Abstract Located in the cytoplasm, mitochondria and nucleus in the form of soluble dimers, DJ-1 is a recognized Parkinson's disease (PD)-related protein since its gene mutation leads to the early onset of autosomal recessive PD. Under oxidative stress which is closely related to the pathogenesis of PD, DJ-1 exerts its neuroprotective effects by sensing oxidative stress, changing gene expression, and participating in the regulation of AKT, ASK and other important signaling pathways.

Key words Parkinson's disease, DJ-1, oxidative stress

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2010.00393

*This work was supported by grants from National Basic Research Program of China (2010CB529704), Program for Changjiang Scholars and Innovative Research Team in University (PCSIRT) (IRT0731), Key Project of Joint Fund of Natural Science Foundation of China and Guangdong Province (U0632004), The National Natural Science Foundation of China (30670828, 30572151), Science and Technology Planning Project of Guangdong Province (07117506) and Science and Technology Planning Project of Guangzhou City (2007J1-C0301).

**Corresponding author.

Tel: 86-20-61648231, E-mail: yjiang@fimmu.com

Received: July 30, 2010 Accepted: November 3, 2010