

微型述评

Synuclein 蛋白家族*

杨诺 张琳^{1,2)} 沈丽¹⁾

(北京医科大学生物化学与分子生物学系, 北京 100083)

摘要 Synuclein 是一个广泛分布于中枢神经系统突触前成分内的小分子蛋白质家族, N 端以 11 个氨基酸残基为周期的双极性 α 螺旋是其二级结构的共同特征. Synuclein 的生理功能目前尚不够明晰, 但大量研究提示 synuclein 可能和突触的发育与可塑性有关. 同时, synuclein 与阿尔茨海默 (Alzheimer) 病、帕金森 (Parkinson) 病等多种神经系统退行性疾病的关系, 及其在乳腺癌侵袭过程中的作用日益受到关注.

关键词 synuclein, 蛋白质, 神经系统退行性疾病, 乳腺癌

学科分类号 Q7

Synuclein (SNC) 是由三个蛋白质构成的家族 (表 1), 目前, SNC 已成为突触发育与可塑性、神

经退行性疾病和乳腺癌研究的热点之一.

表 1 人类的 synuclein 蛋白家族

名称	其他名称	基因定位	氨基酸数目
SNCA (α -synuclein)	synuclein (Maroteaux, 1988) non-amyloid- β -component precursor, NACP (Ueda, 1993) synelfin (George, 1995)	4q21.3~22 ^[1]	140
SNCB (β -synuclein)	Phosphoneuroprotein 14 PNP 14 (Nakajo, 1990)	5q35 ^[2]	134
SNCG (γ -synuclein)	Breast cancer specific gene 1, BCSG1 (Ji, 1997) Persyn (Buchman, 1998)	10q23.2~23.3 ^[3]	127

1 双极性 α 螺旋是其二级结构的特征

SNC 家族蛋白 N 端的 93 个氨基酸残基中, 存在若干以 11 个氨基酸残基为周期的双极性 α 螺旋结构. 每一个 α 螺旋的极性侧与非极性侧的交界处各有两个 Lys 残基. 这种双极性 α 螺旋的结构和载脂蛋白 (apolipoprotein) 的双极性 α 螺旋极为相似, 因此可能同样具备可交换性的脂结合能力^[4]. 同时, SNC 的 N 端的 93 个氨基酸在进化上高度保守: 例如人类和金丝雀 SNCA 的前 93 个氨基酸中仅有两个残基不同. 这种进化上的保守性也提示: 双极性 α 螺旋可能对 SNC 的生理功能具有重要意义.

2 SNC 是突触发育和可塑性过程的调控蛋白

SNC 主要分布于中枢神经系统海马结构、嗅球等部位的突触前成分内, 但 SNC 的生理功能目前并不十分清楚. 对 SNC 在胚胎和出生后表达高

峰分布时间的研究提示: SNC 与突触的发育和可塑性有关. 大鼠胎脑的发育过程中, 利用 RNA 印迹、蛋白质印迹、原位杂交和免疫组化等研究均证实: SNC 的 mRNA 和蛋白质表达高峰与突触发育的关键时期在时间上是一致的, 尽管不同实验室所报道的 SNC 高峰期不同, 但和突触发育的关键时期存在时间上的依从性却是为研究者所广泛证实和接受的^[5]. 成年动物神经系统的可塑性过程中, George 等^[6]发现 SNC 与鸣禽鸣叫控制环路的可塑性过程有关: SNC 在鸣禽鸣叫控制核团 IMAN 的表达在生后 30 d 出现高峰, 并持续 1 到 2 周, 而鸣禽鸣叫环路恰好在出生后第二个月具有较大的可塑性. 上述对 SNC 的表达部位和高峰时间的研

* 国家自然科学基金 (39470309) 及卫生部科研基金 (98-1-263) 资助.

¹⁾ 北京医科大学解剖学系神经化学研究室, 北京 100083.

²⁾ 通讯联系人.

收稿日期: 1999-05-13, 修回日期: 1999-08-16

究均表明: 在突触发育和可塑性过程中 SNC 可能充当一种突触前调控蛋白。

3 SNC 在神经退行性疾病中介导启动过程

在研究 Alzheimer 病 (AD) 患者特征性病理改变——淀粉样变性的成分时, Ueda 等发现除 β 淀粉样蛋白 ($A\beta$) 外, 还存在一种长度大于 35 个氨基酸的短肽片段, 并将其命名为非 β 淀粉样蛋白成分 (non-amyloid $A\beta$ protein component of AD amyloid, NAC). 此后研究证实 NAC 的前体便是 SNCA. 分析家族性早发性 Parkinson 病 (PD) 患者的基因发现: 其 SNCA 的基因存在两种点突变 (Ala30 为 Pro 所取代, A30P; Ala53 为 Thr 所取代, A30T)^[7]. 同时免疫组化也证实: SNCA 大量存在于 Lewy 小体内, 而 Lewy 小体正是 PD 的主要病理特征之一^[8]. 上述证据均提示: SNCA 可能参与了 AD、PD 等神经退行性病变的发生。

SNCA 在神经退行性病变发生过程中的作用机理, 已成为研究者关注的焦点. Yoshimoto 等报道: NAC 可以和 $A\beta$ 的特定部位结合形成复合物, 引发 $A\beta$ 的聚积, 启动 AD 的病理过程. El-Agnaf 等^[9]发现: SNCA 可以自我聚积形成淀粉样纤维, 而与 PD 相关的突变型 SNCA (A30P、A53T) 较正常 SNCA 更易形成自我聚积; 同时还发现聚积的 SNCA 可导致人类成神经细胞瘤 SH-SY5Y 的凋亡. 生成过量或降解过慢导致 SNCA (或 NAC) 的堆积, 引发淀粉样纤维聚积, 从而启动退行性神经病变的病理过程, 可能是此类疾病发生的共同机理, 且突变 SNCA 可能加速这一进程. Lancet 杂志已将这类疾病统称为 SNCA 疾病 (α -synuclein disease).

4 SNC 在乳腺癌细胞中表达并促进其侵袭

SNCG 因其在乳腺癌细胞中的特异性过度表达, 曾被称为乳腺癌特异性基因 1 (breast cancer-specific gene 1, BCSG1). 应用原位杂交研究发现 SNCG 在人乳腺细胞中的表达具有时程特异性: 正常乳腺和乳腺良性病变中无法检测到 SNCG; 乳腺原位导管癌中 SNCG 部分表达, 浸润性乳腺癌中 SNCG 过度表达. 将 SNCG 基因转染到无 SNCG 表达的人乳腺癌细胞株 MDA-MB-453, 进行细胞培养和裸鼠接种实验证实: 过度表达 SNCG 的转染细胞的浸润性和转移能力均明显增强^[10]. 因此, SNCG 可能在乳腺癌的病理过程中发挥作用, 并可以作为乳腺癌进程的标记分子。

参 考 文 献

- 1 Chen X, de Silva H A, Pettenati M J, *et al.* The human NACP/ α synuclein gene: chromosome assignment to 4q21.3~q22 and TaqI RFLP analysis. *Genomics*, 1995, **26** (2): 425~427
- 2 Spillantini M G, Divane A, Goedert M. Assignment of human α synuclein (SNCA) and β synuclein (SNCB) genes to chromosomes 4q21 and 5q35. *Genomics*, 1995, **27** (2): 379~381
- 3 Ninkina N N, Alimova-Kost M V, Paterson J W, *et al.* Organization, expression and polymorphism of the human persyn gene. *Hum Mol Genet*, 1998, **7** (9): 1417~1424
- 4 Davidson W S, Jonas A, Clayton D F, *et al.* Stabilization of α synuclein secondary structure upon binding to synthetic membranes. *J Biol Chem*, 1998, **273** (16): 9443~9449
- 5 Buchman V L, Hunter H J, Pinon L G, *et al.* Persyn, a member of the synuclein family, has a distinct pattern of expression in the developing nervous system. *J Neurosci*, 1998, **18** (22): 9335~9341
- 6 George J M, Jin H, Woods W S, *et al.* Characterization of a novel protein regulated during the critical period for song learning in the zebra finch. *Neuron*, 1995, **15** (2): 361~372
- 7 Polymeropoulos M H, Lavedan C, Leroy E, *et al.* Mutation in the α synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science*, 1997, **276** (5321): 2045~2047
- 8 Spillantini M G, Schmidt M L, Lee V M, *et al.* α synuclein in Lewy bodies. *Nature*, 1997, **388** (6645): 839~840
- 9 El-Agnaf O M, Jakes R, Curran M D, *et al.* Aggregates from mutant and wild-type α synuclein proteins and NAC peptide induce apoptotic cell death in human neuroblastoma cells by formation of β sheet and amyloid-like filaments. *FEBS Lett*, 1998, **440** (1~2): 71~75
- 10 Jia T, Liu Y E, Liu J, *et al.* Stimulation of breast cancer invasion and metastasis by synuclein gamma. *Cancer Res*, 1999, **59** (3): 742~747

The Synuclein Family. YANG Nuo, ZHANG Lin¹⁾, SHEN Li¹⁾ (*Department of Biochemistry and Molecular Biology;* ¹⁾*Department of Anatomy, Beijing Medical University, Beijing 100083, China*).

Abstract Synucleins, as a family of small proteins enriched in presynaptic element in CNS, share a secondary structure feature of periodicity of amphipathic α -helix with 11 amino acid residues throughout the N-terminus. The physiological function of synucleins is unknown, but large quantities of research suggest that synucleins may be implicated in synaptic genesis and plasticity. Also, the relations of synucleins to many neurodegenerative diseases such as Alzheimer's and Parkinson's as well as to the invasion of breast cancer have been gaining attention of researchers.

Key words synuclein, protein, neurodegenerative disease, breast cancer