

D 构象丝氨酸在中枢神经系统中的功能研究进展

阳洪波* 袁建刚 彭小忠

(中国医学科学院基础医学研究所 医学分子生物学国家重点实验室, 北京 100005)
(中国协和医科大学基础医学院)

摘要 哺乳动物中枢神经系统中 D 构象丝氨酸的区域性高浓度分布与 N-甲基-D-天冬氨酸 (NMDA) 受体相一致. 它主要由丝氨酸消旋酶将 L 丝氨酸直接消旋而来, 也可能通过肠道菌群产生后吸收至体内, 最终被 D 构象氨基酸氧化酶氧化. 这种从胶质细胞而非神经元来源的“异常”构象氨基酸作为一种新型神经递质, 不仅更新了传统“神经递质”的定义, 而且为许多与 NMDA 受体过度兴奋或表达下调相关的神经系统疾病治疗提出了新的线索.

关键词 D 构象丝氨酸, 丝氨酸消旋酶, NMDA 受体

学科分类号 Q51

长期以来, 人们一直认为, 无论是游离状态还是作为肽和蛋白质的组成成分, 氨基酸都是以 L 构象存在于哺乳动物组织和体液之中. 然而近年来随着手性氨基酸检测分离技术手段的提高, 人们发现在哺乳动物中枢神经系统中存在着区域性的高浓度 D 构象丝氨酸. 它作为 N-甲基-D-天冬氨酸 (NMDA) 受体的内源性配体, 更新了传统观念中神经递质的概念, 并且为某些神经系统疾病的治疗提供了新的靶点. 最近几年, 以 D 构象丝氨酸为中心的研究已经成为目前神经科学领域的热点之一.

1 D 丝氨酸在体内分布与生物学过程

1.1 分布

随着气相色谱和质谱分析应用于手性氨基酸检测和分离, 人们发现在哺乳动物中枢神经系统中存在着高浓度的 D 构象丝氨酸^[1]. 中枢神经系统中 D 构象丝氨酸的区域性分布与 NMDA 受体相一致: 在大脑皮层灰质、海马、嗅球、纹状体和杏仁体中浓度最高, 其次是前脑边缘区、间脑、中脑, 而在脑桥、小脑和脊髓中则很低. 对这些区域进行免疫组化分析发现 D 构象丝氨酸主要存在于原生质性星型胶质细胞之中, 这种细胞在脑富含 NMDA 受体的区域中包绕神经末梢形成鞘^[2].

1.2 生物学过程

目前的观点认为, 体内 D 构象丝氨酸的来源主要有两种途径: 第一是肠道菌群合成后被氨基酸转运蛋白 B⁰⁺ (hATB⁰⁺) 转运至体内^[3]. hATB⁰⁺ 转运系统是一个 Na⁺ 和 Cl⁻ 偶联的氨基酸转运系统,

它不仅能转运 L 构象的中型氨基酸和酸性氨基酸, 而且能转运包括 D 构象丝氨酸, D 构象赖氨酸, D 构象亮氨酸等在内的多种 D 构象氨基酸. 第二是内源性途径. 丝氨酸消旋酶的发现为 D 构象丝氨酸的体内合成提供了合理的解释. 丝氨酸消旋酶是主要存在于胶质细胞中的一种新的吡多醛-5'磷酸-依赖酶, 它在组织中的表达与 D 构象丝氨酸的区域性高表达一致^[4]. 在辅助因子 Mg²⁺ 和 ATP 的帮助下, 丝氨酸消旋酶将体内的 L 丝氨酸消旋成为 D 构象, 同时产生硫、氨和丙酮酸盐^[5].

D 构象氨基酸氧化酶 (DAO) 在哺乳动物中枢神经系统和周围组织中, 发挥着促进中性 D 构象氨基酸氧化去氨基的作用, 普遍认为这种氧化酶在 D 构象丝氨酸的代谢过程中发挥着重要作用^[6].

2 D 丝氨酸的生物学功能

2.1 NMDA 受体

兴奋性氨基酸作为神经递质的研究开拓了神经科学的许多新领域. 而这其中许多进展都以 NMDA 受体在突触间信息传递和突触可塑性为中心. NMDA 受体是哺乳动物中枢神经系统的一种谷氨酸受体, 它在突触可塑性、学习和记忆等生理过程以及癫痫、神经退行性病变等病理过程中发挥着极其重要的作用^[7].

* 通讯联系人.

Tel: 010-65296434, E-mail: bocai957@sohu.com

收稿日期: 2003-05-07, 接受日期: 2003-06-11

NMDA 受体由 NMDAR1 和 NMDAR2 两种亚基组成 (图 1). 7 种不同的 NMDAR1 几乎表达在中枢神经系统所有的神经元中, 而 4 种不同的 NMDAR2 则在中枢神经系统的发育过程中有时空差异. 它们的组合正是中枢神经系统中 NMDA 受体功能多样性的基础. NMDA 受体上有谷氨酸结合位点和甘氨酸结合位点. 只有当二者同时激动 Ca^{2+} 通道才会开放, 引起 Ca^{2+} 内流和去极化^[7].

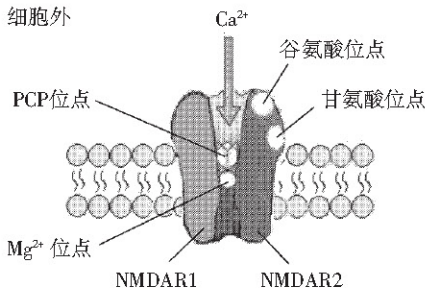


Fig. 1 The structure of N-methyl-D-aspartate receptor

图 1 NMDA 受体结构示意图

除此之外, NMDA 受体还有 Mg^{2+} 结合位点, PCP (phencyclidine) 结合位点等一些其他调节位点. 它们通过影响 NMDA 受体介导的钙离子通道开放状态, 来参与调节中枢神经系统中兴奋性氨基酸信号的传导.

2.2 D 构象丝氨酸是 NMDA 受体的内源性配体

至少有三方面的证据支持 D 构象丝氨酸是 NMDA 受体的内源性配体: a. D 构象丝氨酸高浓度地存在于高表达 NMDA 受体的脑灰质, 而甘氨酸则主要存在于脑干和脊髓中^[2]; b. D 构象丝氨酸具有比 L 构象甘氨酸更强地激动 NMDA 受体甘氨酸位点的能力. c. DAO 显著地削弱 NMDA 受体介导的信号传导^[2]. 为了直接证明内源性 D 构象丝氨酸对 NMDA 受体的激动效应, Mothet 等^[8]用 DAO 选择性地去除体外培养的脑片和细胞中的 D 构象丝氨酸, 结果发现 NMDA 受体介导的 Ca^{2+} 内流显著减少, 而外源添加 D 构象丝氨酸则能对其进行补偿.

2.3 D 构象丝氨酸是胶质细胞来源的神经递质

经典神经递质概念以乙酰胆碱的属性为依据, 随着儿茶酚胺、5 羟基色胺、 γ 氨基丁酸 (GABA) 以及其他氨基酸递质和神经肽 (neuropeptides) 的发现而不断得到修正. D 构象丝氨酸作为一种新的神经递质的发现无疑对经典神经递质的概念提出了

新的挑战: 它是一种 D 构象氨基酸, 并且主要产生和存在于胶质细胞而非神经元之中.

近年来发现, 胶质细胞和神经元之间复杂的信号传导影响着神经元的活性和发育. 而 D 构象丝氨酸正是它们之间对话 (crosstalk) 的一种信使. 如图 2 所示, 在脑组织中 D 构象丝氨酸主要由胶质细胞高表达的丝氨酸消旋酶将 L 丝氨酸消旋而产生, 被 Asc-1 等转运系统转运至细胞外基质中. Asc-1 蛋白在脑组织中高表达, 它通过不依赖于 Na^{+} 的途径转运小分子中性氨基酸. 它对于 D 构象丝氨酸高亲和力转运的 K_m 值接近 D 构象丝氨酸的生理浓度, 可能对脑组织中 D 构象丝氨酸的动态平衡起着调控作用^[9].

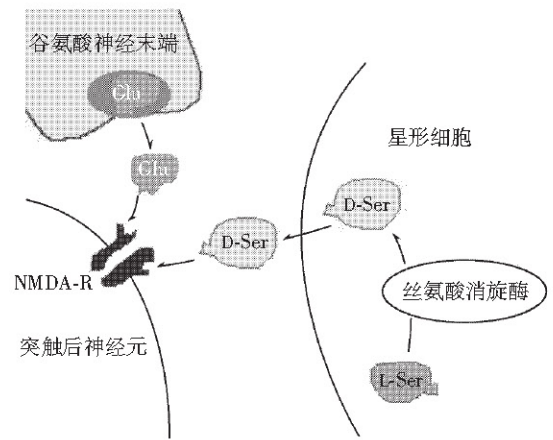


Fig. 2 The crosstalk between neuron and astrocyte via D-serine

图 2 D 丝氨酸在中枢神经系统中的作用模式

D 丝氨酸与 NMDA 受体甘氨酸结合位点的结合引发了 NMDA 复合体信号传导, 从而引发 NMDA 受体 Calthrin 依赖的胞吞作用. L 构象甘氨酸和 D 构象丝氨酸都有同样的作用. 因此, 正是甘氨酸位点的激动引起了受体内化, 从而介导细胞之间的信号传导^[7].

3 D 丝氨酸在神经及精神性疾病治疗中的应用

D 构象丝氨酸不仅对神经递质的传统观念提出了挑战, 而且为 NMDA 受体过度兴奋和下调所致的急慢性神经系统疾病提供了一种新的治疗途径^[10].

目前的主流观点认为, NMDA 受体功能低下所致的神经递质传递紊乱, 在精神分裂症的病理生理

过程中发挥中心作用^[7]。直接补充 D 构象丝氨酸或者 D-cycloserine 在一些小规模的临床实验中已经开始应用^[11]，它作为一种辅助药物有效地改善了精神分裂症患者的阳性症状，阴性症状和认知障碍。

而对于那些伴随着 NMDA 受体过度兴奋引发兴奋性神经毒性反应的疾病，比如中风和神经退行性疾病，丝氨酸消旋酶可能是一个新的治疗靶点。目前的主要方向有两个：一是抑制丝氨酸消旋酶活性从而减少内源性 D 构象丝氨酸的产生^[12]；二是在体外培养的细胞中，丝氨酸消旋酶可以被转变成“消除酶”（eliminase），抑制 L 丝氨酸消旋，从而治疗 NMDA 受体过度兴奋导致的神经及精神性疾病^[13]。

4 小 结

综上所述，D 构象丝氨酸在中枢神经系统中主要由丝氨酸消旋酶将 L 丝氨酸直接消旋而来，也可能通过肠道菌群产生后吸收至体内，最终被 D 构象氨基酸氧化酶氧化。D 构象丝氨酸作为 NMDA 受体的内源性配体，对经典神经递质的概念提出了新的补充，同时它为 NMDA 受体过度兴奋或者功能抑制所导致的急慢性神经系统疾病，提供了新的治疗靶点。

参 考 文 献

- 1 Fujii N. D-amino acids in living higher organisms. *Orig Life Evol Biosph*, 2002, **32** (2): 103 ~ 127

- 2 Snyder S H, Kim P M. D-amino acids as putative neurotransmitters: focus on D-serine. *Neurochem Res*, 2000, **25** (5): 553 ~ 560
- 3 Hatanaka T, Huang W, Nakanishi T, *et al.* Transport of D-serine via the amino acid transporter ATB (0, +) expressed in the colon. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, **291** (2): 291 ~ 295
- 4 de Miranda J, Santoro A, Engelse S, *et al.* Human serine racemase: molecular cloning, genomic organization and functional analysis. *Gene*, 2000, **256** (1 ~ 2): 183 ~ 188
- 5 Panizzutti R, de Miranda J, Ribeiro C S, *et al.* A new strategy to decrease N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor coactivation: inhibition of D-serine synthesis by converting serine racemase into an eliminase. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, **98** (9): 5294 ~ 5299
- 6 Pilone M S. D-amino acid oxidase: new findings. *Cell Mol Life Sci*, 2000, **57** (12): 1732 ~ 1747
- 7 Nong Y, Huang Y Q, Ju W, *et al.* Glycine binding primes NMDA receptor internalization. *Nature*, 2003, **422** (6929): 302 ~ 307
- 8 Mothet J P, Parent A T, Wolosker H, *et al.* D-serine is an endogenous ligand for the glycine site of the N-methyl-D-aspartate receptor. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, **97** (9): 4926 ~ 4931
- 9 Nakauchi J, Matsuo H, Kim D K, *et al.* Cloning and characterization of a human brain Na (+) -independent transporter for small neutral amino acids that transports D-serine with high affinity. *Neurosci Lett*, 2000, **287** (3): 231 ~ 235
- 10 Mothet J P. Physiological relevance of endogenous free D-serine in the mammalian brain: are scientists on a royal road for the treatment of glutamatergic-related brain disorders? *Pathol Biol (Paris)*, 2001, **49** (8): 655 ~ 659
- 11 Javitt D C. Glycine modulators in schizophrenia. *Curr Opin Investig Drugs*, 2002, **3** (7): 1067 ~ 1072
- 12 Strisovsky K, Jiraskova J, Barinka C, *et al.* Mouse brain serine racemase catalyzes specific elimination of L-serine to pyruvate. *FEBS Lett*, 2003, **535** (1 ~ 3): 44 ~ 48
- 13 Panizzutti R, De Miranda J, Ribeiro C S, *et al.* A new strategy to decrease N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor coactivation: inhibition of D-serine synthesis by converting serine racemase into an eliminase. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, **98** (9): 5294 ~ 5299

Progress in The Function of D-serine in Mammalian Central Nervous System

YANG Hong-Bo*, YUAN Jian-Gang, PENG Xiao-Zhong

(Institute of Basic Medical Science, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, National Laboratory of Medical Biology, Beijing 100005, China)

Abstract The regional high distribution of D-serine in mammalian central nervous system is consistent with that of N-methyl-D-aspartate receptor. D-serine is synthesized by a glial serine racemase, a novel enzyme converting L- to D-serine in mammalian brain. D-amino acid oxidase (DAO) is a flavoenzyme that catalyzes D-amino acids. D-serine as a glia-derived transmitter not only questions the basic ideas about “neurotransmitter” but also offers a novel way to treat some brain disorders as both over-stimulation and down regulation of NMDA receptors has been implicated in a large number of acute and chronic neurodiseases.

Key words D-serine, serine racemase, NMDA receptor

* Corresponding author. Tel: 86-10-65296434, E-mail: bocai957@sohu.com

Received: May 7, 2003 Accepted: June 11, 2003