

Caveolin与脑功能关系的研究进展

王 璐¹⁾ 嵇志红²⁾ 陈冬冬¹⁾ 王红霞¹⁾ 邹 伟^{1)*}

¹⁾辽宁师范大学生命科学学院, 大连 116029;

²⁾大连大学医学院, 大连 116622)

摘要 Caveolin 作为细胞质膜微囊——Caveolae 的标志蛋白, 参与 Caveolae 的形成、定位, 并具有介导膜泡运输、维持细胞胆固醇稳态和调控信号转导等功能. 近年来发现, Caveolin 与脑功能的生理或病理变化有关, 在神经发育、突触可塑性以及神经退行性疾病中起着重要的作用. 结合最新的研究进展和前期实验结果, 简单介绍 Caveolin 的结构和功能, 并对其在脑功能中的调控作用作一阐述与展望.

关键词 Caveolin, 神经发育, 突触可塑性, 神经退行性疾病

学科分类号 Q42

19世纪 50 年代, Palade^[1]和 Yamada^[2]分别利用电镜技术发现了细胞表面上 50~100 nm 的瓶颈形质膜内陷结构——Caveolae. 但直到 1992 年, Caveolin 作为 Caveolae 的标志蛋白被发现后^[3], 有关 Caveolin/Caveolae 的研究才逐渐开始增多. 其中大量实验证明或暗示 Caveolin/Caveolae 在多种细胞功能中起着重要的作用, 包括细胞信号转导、胞吞和胞吐、胆固醇稳态和肿瘤生成等^[4]. 近年来, 人们对 Caveolin 的关注主要集中在癌症、心血管疾病、糖尿病、肌营养不良、炎症反应和神经退行性疾病等领域, 其中与脑功能关系的研究呈不断上升的趋势. 笔者就此进行简要介绍.

1 Caveolin 家族蛋白概述

在脊椎动物中, Caveolin 家族蛋白包括 3 个成员: Caveolin-1 (Cav-1)、Caveolin-2 (Cav-2) 和 Caveolin-3 (Cav-3), 分子质量为 21~24 ku. 其中, Cav-1 的分布最为广泛, 且在不同的组织中表达水平不同, 如脂肪细胞、内皮细胞、成纤维细胞、平滑肌细胞和各种上皮细胞表达较高. Cav-2 通常和 Cav-1 共表达, Cav-1 的表达能够为 Cav-2 在膜上的表达提供准确的定位, 而 Cav-3 主要在肌细胞中表达^[4].

Caveolin 在进化上高度保守. 人类的 Cav-2 与 Cav-1 有 38% 的一致性和 58% 的相似性; Cav-3 与

Cav-1 的一致性为 65%, 相似性为 85%. 3 个家族成员的蛋白质序列中都存在 “Caveolin 标签基序 (Caveolin signature motif)” 和 “脚手架结构域 (Caveolin scaffolding domain, CSD)”. Cav-1 蛋白可以通过 CSD 广泛地与具有 “Caveolin 结合域 (Caveolin binding domain, CBD)” 的多种信号蛋白质分子如 c-Src、eNOS、PKC 结合, 调节细胞信号转导过程(图 1). 此外, Caveolin 分子单体之间还能通过其寡聚化结构域(oligomerization domain, OD) 相互作用形成同源或异源寡聚体(图 2), 不但在 Caveolae 形成及装配中发挥作用, 而且作为细胞中少数几个能和胆固醇结合的分子之一, Cav-1 还参与胆固醇的转运等多种生理过程, 与细胞膜的重建有关^[5].

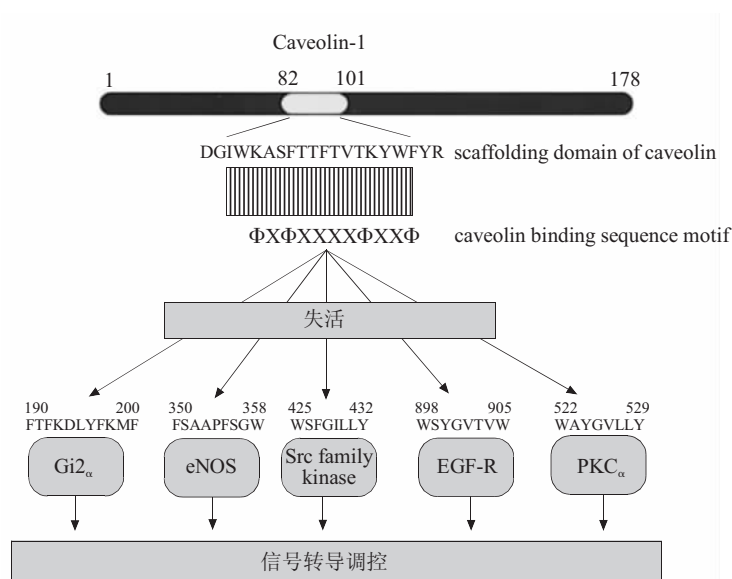
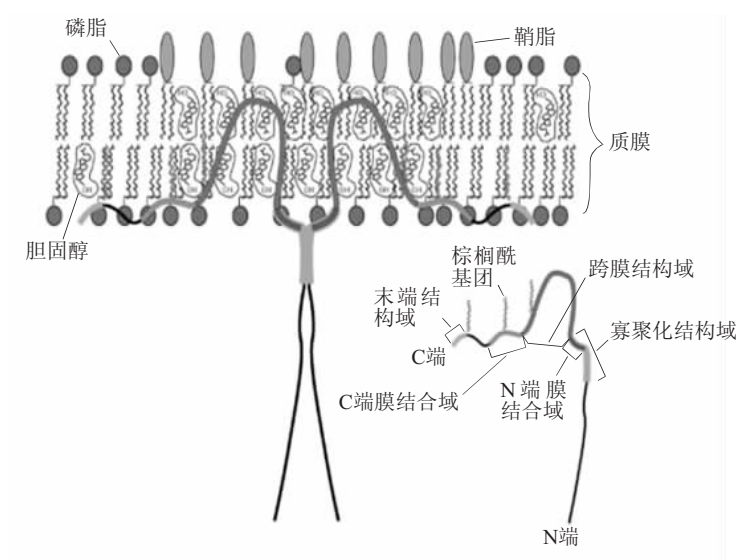
2 Caveolin 与神经发育

Caveolin 蛋白在神经系统中分布广泛, 脊髓、底丘脑核、黑质、尾状核和海马等部位的神经细胞和神经胶质细胞中均有 Cav-1 的表达^[6]. 最近又发现, 大鼠和人的大脑皮层、小脑、中脑也存在 Cav-1 的表达, 只是在脑发育的不同阶段, Cav-1

* 通讯联系人. Tel: 0411-82159360, Fax: 0411-84258306

E-mail: weizou60@126.com

收稿日期: 2006-11-14, 接受日期: 2006-12-28

Fig. 1 CSD and caveolin binding motif reciprocal interactions ^[4]图1 Cav-1 的 CSD 和 CBD 的相互作用 ^[4]Fig. 2 Caveolin-1 membrane topology and protein domains ^[5]图2 Cav-1 的膜拓扑和蛋白质结构域 ^[5]

水平不同^[7]. Kang 等^[8]观察到老年大鼠(24 个月)皮层和海马等部位 Cav-1 免疫阳性的神经元多于成年鼠; 老年人(67~90 岁)的大脑皮层、海马、中脑和小脑等部位 Cav-1 表达水平高于成年人(38~50 岁). 我们实验室的工作表明, 青年鼠海马内 Cav-1 蛋白的表达明显高于老年鼠和幼年鼠; 幼年鼠皮层中 Cav-1 蛋白表达最高, 青年鼠最低; 不同年龄大鼠 Cav-1 蛋白在小脑内的表达无显著差别^[7]. 提示 Caveolin 在脑发育的不同时期和不同部位中可能起

到不同的作用.

如前所述, Cav-1 是 Caveolae 形成所必需的蛋白质, Cameron 等^[6]直接观察到原代培养的新生大鼠皮层的胶质细胞中存在 Caveolae, 其数目与 Caveolin 蛋白的表达水平相一致. 但是到目前为止, 直接证明神经元中有 Caveolin /Caveolae 存在的报道并不多. Bu 等^[9]发现, 原代培养的大鼠海马神经元在兴奋性递质谷氨酸或其受体激动剂的刺激下, Caveolin 表达上调, 并在细胞表面呈斑点式的表

达, 暗示 Caveolae 结构的存在. Petralia 等^[10]观察到, 免疫金标记的 Cav-1 抗体出现在谷氨酸受体 (AMPA 受体、NMDA 受体等) 富集的突触后膜上, Cav-1 与几种谷氨酸受体相互作用, 其表达被上调. 生后发育早期谷氨酸能神经突触后膜主要为网格蛋白(clathrin), 而到了晚期, 后膜主要为 Cav-1 蛋白. 因此, 很可能神经元的 Caveolae 是特殊的富含胆固醇和鞘磷脂的动态结构, 随突触传递过程发生功能性的变化.

Peiro 等^[11]在具有类神经元分化特性的 PC12 细胞中, 也发现了 Caveolae 结构, 其中包含高亲和性的 TrkA 和低亲和性的 p75^{NTR} 两种 NGF 受体. 当在 PC12 细胞中过表达 Caveolin 时, NGF 对 p75^{NTR} 的激活得到增强, 并且突起的生长受到抑制^[12]. 这说明, Caveolin/Caveolae 对 NGF 诱导的信号传递具有调控作用, 以此来调控 NGF 诱导的神经细胞发育与分化.

3 Caveolin 与突触可塑性

在 Caveolin 参与的膜泡运输中, 神经元突触传递的特异组分, 如 VAMP、SNAP25 等, 都可以与 Cav-1 发生直接作用. Braun 等^[13]利用化学交联试剂法研究完整的海马脑片上突触蛋白复合物时发现, 很多复合物含有突触素(synaptophysin, Syn)、突触融合蛋白(syntaxin)、SNAP25 等囊泡相关的膜蛋白. 在诱发持续的突触电位后, 海马脑片上有大量的 SNAP25-Cav-1 复合体形成, 调节神经递质的释放. 与 SNAP25 相似的是, Cav-1 也大量存在于分离的海马神经末端的突触小体中. 免疫荧光研究证实, SNAP25 和 Cav-1 共存于神经元的突起中. 我们实验室最近的工作表明, 不同年龄大鼠海马和皮层中 Syn 的表达与 Cav-1 的表达相似, Y- 迷宫训练可以引起青年鼠海马和前额叶皮层内 Cav-1 蛋白的表达显著增加^[7]. 这些结果提示, Cav-1 可能通过调控突触蛋白的膜泡运输来影响神经突触传递, 从而参与调节突触可塑性以及学习记忆过程.

众所周知, 胆固醇对细胞多种功能的实现至关重要, 对细胞膜脂质丰富的神经元而言更是如此. 在成熟的脑中, 突触可塑性与胞膜重建均需要胆固醇的合成与重新分布. Caveolin 作为胆固醇膜结合蛋白, 参与调节细胞胆固醇运输和稳态^[4]. Galbiati 等^[14]在机械损伤的 PC12 细胞中, 观察到 Cav-2 和 GAP-43(growth associated protein-43, GAP-43)大量表达. Gaudreault 等^[15]通过药物损伤在体海马神经元

后也发现 Cav-1 表达上调. 与此同时 Syn 的表达也升高, 但是 Cav-2 和 Cav-3 的表达与未损伤神经元无显著差异. 在机械损伤 Cav-1 过表达 PC12 细胞后的第 3 天, 检测到 Syn 和 GAP-43 的表达显著升高. 上述两个研究小组都证明, 分化的 PC12 细胞和海马神经元的神经突起末端生长锥处 Cav-1 高度表达, 提示 Caveolin 在神经可塑性调节中可能起到重要的作用.

已知学习过程中有大量的突触联系的形成, 涉及神经元膜的重建过程. 大量表达的 Cav-1 可能一方面寡聚突触传递相关的信号分子, 如 GAP-43 和 Syn, 参与信息传导过程, 另一方面, 在活跃的轴突生长和大量突触形成时所需胆固醇的运输合成和重新分布起调节作用, 为神经元膜的重新形成提供一个适应过程.

4 Caveolin 与神经退行性疾病

4.1 Caveolin 与阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD)

越来越多的证据显示, 在 AD 的病理学中, 胆固醇起到了中心作用. Dufour 等^[16]发现, AD 患者的细胞中胆固醇含量增高, 并且 Caveolae 区域中 Cav-1 上调. Gaudreault 等^[17]通过比较分析慢性死亡的 AD 患者与年龄相似的对照组, 发现海马中 Cav-1 的蛋白质表达量有差异, 进而发现在 AD 患者海马中 Cav-1 的蛋白质表达水平和前额叶皮层中 Cav-1 的 mRNA 表达也上调, 并且接近于对照组脑中的 2 倍. 这说明了在脑细胞的质膜上, Cav-1 的表达水平与胆固醇稳态失调之间存在一定的关系, Cav-1 的表达与脑细胞质膜上胆固醇的分布有关, 并且与 AD 患者脑中胆固醇稳态恶化过程相一致. AD 的主要病理学特征和发病机制是淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)经 β - 分泌酶和 γ - 分泌酶水解, 造成脑中 β 淀粉样肽(amyloid β -peptide, A β)的沉积. 早在 1998 年, Ikezu^[18]等发现, 在非神经细胞中, Cav-1 与 APP 和分泌酶裂解 APP 后的 C 端产物共同出现在蔗糖密度梯度离心后的 Caveolae 区域, 并且发现 Cav-1 过表达促进了分泌酶介导的 APP 蛋白裂解. Gaudreault 等^[17]也认为, AD 患者脑中 Cav-1 表达上调可能促进了 Caveolae 形成和 A β 产生, 以此来调控 AD 的发病过程. 最新研究表明, Cav-1 表达可能通过下调 PKC 的活性而促进了 APP 的水解^[8,17].

4.2 Caveolin 与帕金森病 (Parkinson's disease, PD)

PD 是继 AD 之后第二大常见的神经退行性疾病, 其主要病理学特征是黑质多巴胺(dopamine, DA)能神经元的变性死亡. α -Synuclein 的积累在 PD 的发病机理中起了重要作用, 尽管机制还不是很清楚, 但有可能是胞外信号调节激酶(ERK)的失调在起作用^[19]. Caveolin 可形成“脚手架”结构, 与 ERK 这样的信号分子相互作用^[4]. Hashimoto 等^[20]在 α -Synuclein 过表达的 B103 神经母细胞瘤中过表达 ERK, 抑制了 Cav-1 的表达和神经突生长重建. 因此, Hashimoto 等认为 Cav-1 与 ERK 结合后, 导致与 α -Synuclein 积累和神经退变相关信号传递的改变, 有可能是通过 Caveolae 来介导的, α -Synuclein 可能使 Cav-1 表达失调而干扰了 ERK 信号传递. Cav-1/ERK 信号通路可能是与 α -Synuclein 相关的神经退行性疾病的一个治疗靶点.

4.3 Caveolin 与朊蛋白病 (Prion disease, PrD)

朊蛋白疾病发病过程中的主要事件是, 细胞正常的朊蛋白(cellular prion protein, PrP^c)向异常的、具有感染性、蛋白酶抗性的朊蛋白(protease-resistant prion protein, PrP^{res})转变. PrP^c 是一种 GPI 锚定蛋白, 定位在脂筏或者抗去垢剂膜(detergent-resistant membranes, DRMs)上, Caveolae 是 DRMs 中的一种. Dufour 等^[16]首先利用 prion 的抗体孵育 AD 患者成纤维细胞和正常成纤维细胞时发现, 空白对照组的 Cav-1 在细胞中定位很分散, 而在 prion 抗体孵育后趋向转位于 Caveolae 质膜微区, AD 患者细胞在 prion 抗体孵育前后都定位于质膜. Russelakis-Carneiro 等^[21]研究了在 PrD 病变过程中神经元的胞体和轴突上 PrP 与 DRMs 的关系, 以及与 PrP 相互作用的 Cav-1 和 Syn 的分布情况. 他们发现, PrD 感染引起了 DRMs 中 PrP^{res} 的积累, 而且在 PrD 发病过程的各个时期中, 大多数 PrP^{res} 仍旧是与脂筏相关联的. 上述结果表明, prion 的复制可能引起了 Cav-1 的异常定位, 因而改变了神经元的正常功能. Mouillet-Richard 等^[22]研究 5-HT 能细胞的分化过程时发现, Caveolin 与 PrP^c 的相互作用可能提供了一个调控平台, 其中 PrP^c 作为调节者影响 5-HT 受体偶联 G-蛋白, 从而调节 5-HT 能神经元的稳态. 这个研究结果可能也提供了一个揭开朊蛋白感染 5-HT 能神经元的分子基础.

5 展 望

Caveolin 功能的多样性决定了其在不同组织中扮演着不同的角色, 在脑组织中更是如此. 希望通过阐述 Caveolin 与脑功能的关系, 以及 Caveolin (主要是 Cav-1)在神经发育、突触可塑性和神经退行性疾病中的作用关系, 能为我国相关领域的研究者提供一条新的思路. 目前, 国外最新研究发现, Cav-1 基因缺陷鼠出现多种神经行为异常现象^[23], 这进一步支持了 Caveolin 与脑功能的生理或病理变化有关这一观点. 尽管 Cav-1 在学习记忆的突触可塑性和神经退行性疾病等方面起到重要的作用, 但是, Cav-1 如何精确地调控脑功能中的信号转导通路和突触传递的分子机制, 至今仍不清楚. 但是, 随着研究的深入, 对于这些问题的研究将会对阐明学习记忆的神经机制和预防治疗神经退行性疾病, 具有十分重要的意义.

参 考 文 献

- 1 Palade G E. Fine structure of blood capillaries. *J Appl Physiol*, 1953, **24**: 1424~1436
- 2 Yamada E. The fine structure of the gall bladder epithelium of the mouse. *J Biophys Biochem Cytol*, 1955, **1** (5): 445~458
- 3 Rothberg K G, Heuser J E, Donzell W C, *et al.* Caveolin, a protein component of caveolae membrane coats. *Cell*, 1992, **68** (4): 673~682
- 4 Razani B, Woodman S E, Lisanti M P. Caveolae: from cell biology to animal physiology. *Pharmacol Rev*, 2002, **54** (3): 431~467
- 5 Cohen A W, Hnasko R, Schubert W, *et al.* Role of caveolae and caveolins in health and disease. *Physiol Rev*, 2004, **84** (4): 1341~1379
- 6 Cameron P L, Ruffin J W, Bollag R, *et al.* Identification of caveolin and caveolin-related proteins in the brain. *J Neurosci*, 1997, **17** (24): 9520~9535
- 7 邹伟, 王红霞, 刘晶, 等. 大鼠脑内 caveolin-1 蛋白的表达及其在分辨学习中的作用. *生理学报*, 2006, **58** (5): 429~434
Zou W, Wang H X, Liu J, *et al.* *Acta Physiologica Sinica*, 2006, **58** (5): 429~434
- 8 Kang M J, Chung Y H, Hwang C I, *et al.* Caveolin-1 upregulation in senescent neurons alters amyloid precursor protein processing. *Exp Mol Med*, 2006, **38** (2): 126~133
- 9 Bu J, Bruckner S R, Sengoku T, *et al.* Glutamate regulates caveolin expression in rat hippocampal neurons. *J Neurosci Res*, 2003, **72** (2): 185~190
- 10 Petralia R S, Wang Y X, Wenthold R J. Internalization at glutamateric synapses during development. *Eur J Neurosci*, 2003, **18** (12): 3207~3217
- 11 Peiro S, Comella J X, Enrich C, *et al.* PC12 cells have caveolae that contain TrkA. Caveolae-disrupting drugs inhibit nerve growth

- factor-induced, but not epidermal growth factor-induced, MAPK phosphorylation. *J Biol Chem*, 2000, **275** (48): 37846~37852
- 12 Bilderback T R, Gazula V R, Lisanti M P. Caveolin interacts with TrkA and p75(NTR) and regulates neurotrophin signaling pathways. *J Biol Chem*, 1999, **274** (1): 257~263
 - 13 Braun J E, Madison D V. A novel SNAP25-caveolin complex correlates with the onset of persistent synaptic potentiation. *J Neurosci*, 2000, **20** (16): 5997~6006
 - 14 Galbiati F, Volonte D, Gil O, *et al.* Expression of caveolin-1 and -2 in differentiating PC12 cells and dorsal root ganglion neurons: caveolin-2 is up-regulated in response to cell injury. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, **95** (17): 10257~10262
 - 15 Gaudreault S B, Blain J F, Gratton J P, *et al.* A role for caveolin-1 in post-injury reactive neuronal plasticity. *J Neurochem*, 2005, **92** (4): 831~839
 - 16 Dufour F, Zhao W Q, Ravindranath L, *et al.* Abnormal cholesterol processing in Alzheimer's disease patient's fibroblasts. *Neurobiol lipids*, 2003, **1**: 7~17
 - 17 Gaudreault S B, Dea D, Poirier J. Increased caveolin-1 expression in Alzheimer's disease brain. *Neurobiol Aging*, 2004, **25** (6): 753~759
 - 18 Ikezu T, Trapp B D, Song K S, *et al.* Caveolae, plasma membrane microdomains for alpha-secretase-mediated processing of the amyloid precursor protein. *J Biol Chem*, 1998, **273** (17): 10485~10495
 - 19 Iwata A, Maruyama M, Kanazawa I, *et al.* α -Synuclein affects the MAPK pathway and accelerates cell death. *J Biol Chem*, 2001, **276** (48): 45320~45329
 - 20 Hashimoto M, Takenouchi T, Masliah E. α -Synuclein up-regulates expression of caveolin-1 and down-regulates extracellular signal-regulated kinase activity in B103 neuroblastoma cells: role in the pathogenesis of Parkinson's disease. *J Neurochem*, 2003, **85** (6): 1468~1479
 - 21 Russelakis-Carneiro M, Hetz C, Maundrell K, *et al.* Prion replication alters the distribution of synaptophysin and caveolin 1 in neuronal lipid rafts. *Am J Pathol*, 2004, **165** (5): 1839~1848
 - 22 Mouillet-Richard S, Pietri M, Kellermann O, *et al.* Modulation of serotonergic receptor signaling and cross-talk by prion protein. *J Biol Chem*, 2005, **280** (6): 4592~4601
 - 23 Trushina E, Du Charme J, Parisi J, *et al.* Neurological abnormalities in caveolin-1 knock out mice. *Behav Brain Res*, 2006, **172** (1): 24~32

Progress of Caveolin and Its Role in Brain

WANG Lu¹⁾, JI Zhi-Hong²⁾, CHEN Dong-Dong¹⁾, WANG Hong-Xia¹⁾, ZOU Wei^{1)*}

¹⁾College of Life Science, Liaoning Normal University, Dalian 116029, China;

²⁾Medical School, Dalian University, Dalian 116622, China)

Abstract Caveolins are a family of plasmalemmal vesicles caveolae-associated integral membrane proteins and a marker protein of caveolae involved in the formation and localization that associated with vesicular transport, cellular cholesterol homeostasis and signal transduction. Recent years, strong experimental evidences indicated that caveolins play a pivotal role in the brain function such as neural development, synaptic plasticity and neurodegenerative diseases. Recent progress on studies of the structure and functions of caveolins was simply summarized. The regulatory role of caveolins in the brain functions has been reviewed and expected.

Key words Caveolin, neural development, synaptic plasticity, neurodegenerative diseases

*Corresponding author. Tel: 86-411-82159360, Fax: 86-411-84258306, E-mail: weizou60@126.com

Received: November 14, 2006 Accepted: December 28, 2006