

散发性帕金森病蛋白酶体功能障碍 及其所致的路易 (小) 体形成

李兴安^{1,2)} 张应玖²⁾ 常明¹⁾ 王丹萍¹⁾ 刘韬³⁾ 胡林森^{1)*}

⁽¹⁾吉林大学第一医院神经内科, 长春 130021; ⁽²⁾吉林大学分子酶学工程教育部重点实验室, 长春 130021;

⁽³⁾吉林大学生命科学学院, 长春 130021)

摘要 散发性帕金森病(sporadic Parkinson's disease, sPD)的主要病理特征之一是中脑黑质致密部(substantia nigra pars compacta, SNpc)残存多巴胺能神经元内核周路易(小)体(Lewy body, LB)形成。LB发生的具体原因和确切过程有待进一步阐释。来自遗传学、尸体解剖和实验科学的报道提示, 蛋白酶体功能障碍及其所致的LB形成可能是按照聚集体形成途径(process of aggresomes)进行的。在聚集体形成途径过程中, 异常蛋白质聚集基本上经历了非纤维化分子聚集过程(molecular crowding)以及后续的纤维化聚集过程(fibrillation of aggregation)。其间, 蛋白酶体功能障碍(dysfunction of proteasome)、内质网相关降解丧失(loss of endoplasmic reticulum associated degradation)、非纤维化聚集体(nonfibrillar aggregates)、聚集体(aggresomes)及至纤维化LB(fibrillar LB)等构成了sPD病变过程的主要事件。这提示在sPD病变过程中, 蛋白酶体功能障碍及其所致的LB形成过程实质上是细胞信号的转导过程, 其间涉及了众多的蛋白质分子。

关键词 散发性帕金森病, 蛋白酶体功能障碍, 内质网相关降解丧失, 聚集体, 聚集体, 路易(小)体, 信号转导

学科分类号 Q51, R74

原发性帕金森病(idiopathic Parkinson's disease, PD)是一种发展缓慢的神经系统变性疾病, 是最为经典的路易(小)体疾病(Lewy body disease, LB疾病), 在临床上它还包括帕金森病痴呆(PD dementia, PDD)和路易体痴呆(Dementia with LB, DLB), 其中90%的病人为散在发生^[1], 即散发性PD(sporadic PD, sPD)。sPD的特征性病理改变是中脑黑质致密部(substantia nigra pars compacta, SNpc)多巴胺能神经元丧失及残存细胞内核周(neuronal perikaryon)路易(小)体(Lewy body, LB)形成^[2]。尽管LB在sPD病变过程中所扮演的角色还不清楚, 但是蛋白质纤维化形成LB与神经元死亡之间存在密切的关联性^[3]。

在LB形成过程中, 野生型 α 突触核蛋白(α -synuclein, α -SYN)是讨论最多的LB蛋白质。 α -SYN的N端1~67氨基酸序列结构域是2个相邻的 α 螺旋区, 其中由11个氨基酸组成的重复序列含有保守的6氨基酸序列基序KTKEGV(highly conserved hexamer motif), 是 α -SYN既能够形成脂蛋白样蛋白A2的两性 α 螺旋结构(apilipoprotein-

like class-A2 amphipathic α -helical feature)又能够形成脂肪酸结合蛋白(fatty acid binding proteins, FABP)的保守性序列特征(conserved signature)的结构基础, α -SYN通过这种稳定的螺旋结构连接脂质囊泡(lipid micelles); 中间61~95氨基酸序列结构域是非老年斑组分A β 片段区(non-A β component of plaque, NACP), 是 α -SYN由无规则线圈(random coil)转变为 β 片层(β -sheet structure)的结构基础, α -SYN可通过这种构象的改变形成A β 样前纤维/A β 样纤维(A β -like protofibril and fibril), 并且也是 α -SYN纤维具有神经毒性作用的结构基础; C端96~140氨基酸序列结构域富含脯氨酸(Pro)、谷氨酸(Glu)和天门冬氨酸(Asp)残基, 同时含有FABP保守性结构特征的同源序列, 是 α -SYN保持自由伸展和非折叠状态的结构基础, C端的这些特异结构使 α -SYN在受到脂肪酸的作用

* 通讯联系人。

Tel: 0431-85612419, E-mail: hulinsen@hotmail.com

收稿日期: 2007-09-14, 接受日期: 2007-11-22

时很容易形成 α -SYN 寡聚体(α -SYN oligomers), 同时又赋予 α -SYN 一定的分子伴侣样活性(chaperone-like activity)^[4](图 1). 在生理状态时, α -SYN 仍然保持天然构象的未折叠状态(natively unfolded state), 具有低疏水性和高电荷性(low overall hydrophobicity and large net charge)的特征^[5], 而在蛋白酶体功能障碍时, α -SYN 开始由天然构象的未折叠状态向具有一定二级结构的部分折叠状态转变的过程中产生了错误折叠^[4]. 在 LB 内, 错

误折叠的 α -SYN 明显地发生了结构和构象的变化^[4, 6], 比如断裂缺失(truncated full-length)和聚集(aggregation), 被羰基或 4- 羟基壬烯醛所氧化, 磷酸化、糖基化、硝基化和泛素化等的化学修饰, 由高级糖基终产物(advanced glycation end products)介导的相互交联(cross-linking)或直接与神经黑色素交联等^[1, 6]. 这些发生在 LB 内的生物化学反应对认识 sPD 病变过程乃至 LB 疾病发生具有指导意义.

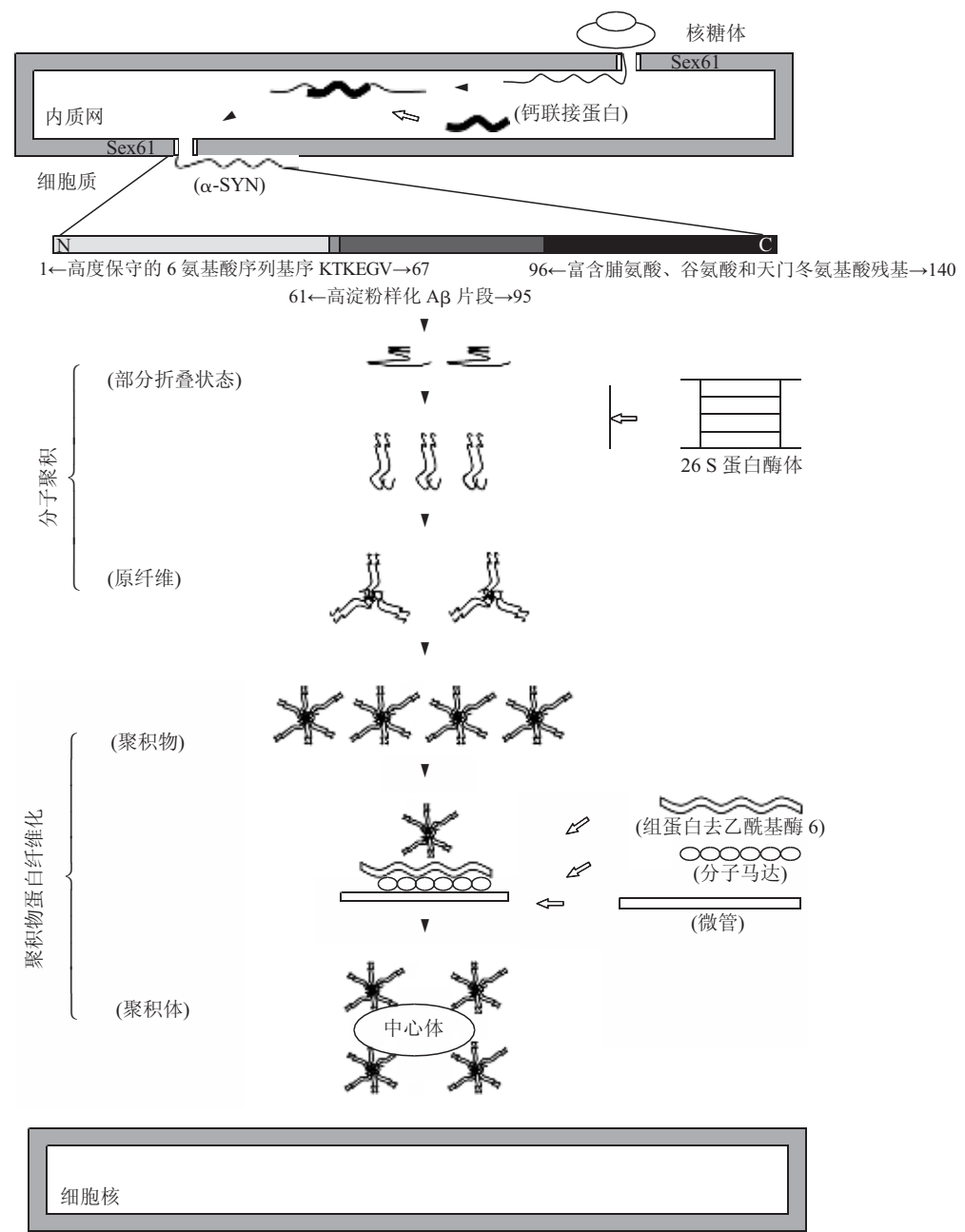


Fig. 1 Model of aggresome formation^[6, 7]

图 1 聚集体形成模型^[6, 7]

聚集体是在蛋白质分解应激反应过程中出现的, 在中心体周围形成的微管依赖性蛋白质聚集体, 路易(小)体是具有神经保护性作用的聚集体样结构物.

迄今为止, sPD 病变过程主要涉及三个通路, 即以蛋白质错误折叠为主要特征的蛋白质聚集 (protein aggregation) 通路, 以蛋白酶体和(或)溶酶体功能障碍为主要特征的蛋白质分解障碍 (impaired protein degradation) 通路, 及以线粒体功能障碍为主要特征的氧化应激反应 (oxidative stress) 通路. 同时, 三个通路之间通过相互重叠的支路彼此影响, 从而使 sPD 的病理机制复杂而多样化^[8]. 其中, 蛋白酶体功能障碍、蛋白质错误折叠以及蛋白质聚集是目前有关 LB 形成机制的重要研究方向^[9]. 本文综述了 sPD 蛋白酶体功能抑制及其所致 LB 形成的最新进展.

1 蛋白酶体功能障碍

26 S 蛋白酶体 (26 S proteasome) 是真核细胞内 ATP 依赖性、非溶酶体降解途径的多酶复合体 (multicatalytic proteinase complex), 由 1 个分子质量为 700 ku 的 20 S 亚复合体 (subcomplexes) 或核心颗粒 (core central core/protease/particle, CP) 和 2 个分子质量也均为 700 ku 的 19 S 亚复合体或 19 S 调节颗粒 (19 S regulatory particle) 或 19 S 调节复合体 (19 S regulatory complex, 19 S RP) 或 19 S 盖子 (19 S lid) 或 19 S 帽子 (19 S cap) 或 PA700 激活剂 (PA700 activators) 或 ATP 酶复合体 (ATPase complex) 组成. CP 由 14 个 α 亚单位和 14 个 β 亚单位组成, 是 ATP 酶依赖性 26 S 蛋白酶体的活性中心. 其中, $\beta 5$ 、 $\beta 2$ 和 $\beta 1$ 亚单位的 N 端苏氨酸残基分别亲核攻击底物蛋白的 C 端疏水性氨基酸残基、碱性氨基酸残基和酸性氨基酸残基使肽键断裂, 这构成了蛋白酶体分解泛素化蛋白质底物的生物化学反应基础, 因此, 这些酶学反应也分别被称为凝乳蛋白酶样 (chymotrypsin-like, ChTL)、胰蛋白酶样 (trypsin-like, TL) 和羧基端谷氨酰胺-肽水解反应 (post-glutamyl-peptide hydrolyzing, PGPH) 的酶分解反应. PA700 由 6 个 ATP 酶亚单位和 11 个非 ATP 酶亚单位组成, 在 CP 分解蛋白质底物时具有调节酶活性的功能, 通过识别泛素化底物和切除底物多泛素链的方式辅助 CP 的酶活性. 26 S 蛋白酶体降解细胞内 80 % 以上的蛋白质. CP 的另外一个 RP 是 11 S RP 或 11 S 调节剂 (11 S regulator, REG) 或 PA28, 是由 PA28 α -亚单、PA28 β -亚单位和 PA28 γ -亚单位组成的异七聚体或同七聚体, 通过非 ATP 酶依赖方式辅助 CP 降解非泛素化蛋白质底物^[1, 10, 11].

在 sPD 患者的 SNpc 内, 蛋白酶体存在着由于亚基组成不完整所致的结构性缺损和功能性障碍, 其直接证据来源于 CP 的 α 亚单位数量、CP 的酶活力、CP 的维持水平、PA28 复合体的浓度以及 PA28 和 PA700 的转录表达^[1, 6]. 报道显示, SNpc 的 ChTL、TL 和 PGPH 活力是脑内其他部位的 55%, 是对照脑内相同部位的 45%, 而且 CP 的 α 亚单位下调 40%. PA700 的 ATP 酶亚单位与非 ATP 酶亚单位具有部分同源序列, 识别该同源序列的免疫印迹分析显示, 在 sPD 患者的 SNpc 内, 42 ku、46 ku 和 95 ku 条带未发生变化, 52.5 ku、75 ku 和 81 ku 条带下调 33%, 而在基底前脑和纹状体, 81 ku、75 ku、52.5 ku 和 42 ku 条带明显上调. 尽管这些发生在 CP 亚单位水平的改变并不一定使 CP 在分解蛋白质底物时明显地表现出弱的分解能力, 但是个别 CP 亚单位的改变可以通过降低酶复合体稳定性和干扰酶复合体组装的方式, 在总体上导致了蛋白酶体分解蛋白质障碍^[12]. 同时, 在蛋白质底物分解过程中, 蛋白酶体仅是一系列生物化学反应链条中一个相对重要的环节, 因此, 蛋白酶体功能障碍的连锁效应必然影响到这个链条上其他环节对蛋白质底物的分解.

2 内质网相关降解丧失

在细胞内, 非折叠蛋白堆积导致内质网出现蛋白质分解应激的过程被称为非折叠蛋白质反应 (unfolded protein response, UPR)^[13]. 在 UPR 过程中, 那些不能正常折叠和组装的蛋白质在内质网被识别、截留和逆向转运以至于从内质网膜易位子通道蛋白 Sex61 复合体组成的膜通道被转位 (translocation) 到细胞质, 最终被细胞质内的蛋白酶体降解 (图 1). 由于降解蛋白质的这条通路反应迅速, 发生在溶酶体之外的前高尔基体细胞间隔 (pre-Golgi compartment), 是细胞内蛋白质质量控制系统的一个相对完整的环节, 因此被称为内质网相关降解 (endoplasmic reticulum-associated degradation, ERAD)^[14].

来自哺乳动物细胞生物学和酵母细胞遗传学的证据显示, 羧基肽酶 Y (carboxypeptidase Y)、 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶 ($\alpha 1$ -antitrypsin)、非组装 T-细胞受体亚单位 (unassembled T-cell receptor (TCR) subunits)、非组装主要组织相容性复合体 I 型重链蛋白 (unassembled major histocompatibility complex class I heavy chain)、突变的内质网核糖体结合糖蛋白

(mutant ribophorin)和囊性纤维化跨膜调节因子(the cystic fibrosis trans-membrane conductance regulator, CFTR)等均是 ERAD 途径降解的蛋白质底物^[14]。然而, 这些 ERAD 底物在从内质网到细胞质再到蛋白酶体进行降解的具体过程却有所不同, 并且显示出各自的特异性^[14, 15]。多数 ERAD 底物在内质网内以非泛素化形式由内质网分子伴侣钙联结蛋白(calnexin, 一种磷酸化钙结合蛋白)运输到 Sex61 复合体的内质网腔面^[16, 17](图 1)。由于大分子通过由 Sex61 复合体组成的膜通道是一个主动转运的过程, 因此, ERAD 底物从 Sex61 复合体的内质网腔面跨膜到 Sex61 复合体的细胞质面需要消耗 ATP。

有关 ERAD 底物跨越内质网膜转位到细胞质所需驱动力的来源是研究的一个热点。一种假说认为具有 AAA-ATP 酶活性(ATPase-associated with various cellular activities)的 PA700 和缬酪肽 VCP (valosin-containing protein, p97 或 Cdc48, 一种膜结合糖蛋白)提供了 ERAD 底物跨膜转位的驱动力^[14, 18](图 1)。多数跨膜转位到细胞质的 ERAD 底物在被蛋白酶体识别和降解之前需要泛素化, 作为多泛素链-底物连接酶之一的 Parkin(E3)能够将 ERAD 底物泛素化^[19]。迄今为止, 通过 Parkin 泛素化的底物至少有 10 个, 尽管它们不全是 ERAD 底物。这包括具有细胞信号转导功能的 Pael-R (parkin-associated endothelin-like receptor, 一种 G 蛋白偶联膜蛋白), 具有细胞周期调控功能的 cyclin E (the pro-apoptotic cyclin E), 具有蛋白质生物合成功能的 AIMP2 (aminoacyl-tRNA synthetase-interacting multifunctional protein type 2, AIMP2 或 p38 或 JTV1), 具有神经递质摄取功能的 DAT (dopamine transporter), 具有细胞骨架动力功能的 α/β 微管蛋白(α/β -tubulin), 具有突触囊泡释放和细胞分裂调控功能的 CDCrel-1/2 (cell division control-related protein-1/-2)以及与突触功能相关的 O-糖基化 α -SYN 异构体(O-glycosylated isoform of α -synuclein, alphaSp22)、 α -SYN 结合蛋白 synphilin-1(alpha-synuclein-binding protein)、突触囊泡特征蛋白 Syt XI (synaptic vesicle protein XI, synaptotagmin XI) 和多聚谷氨酰胺多肽 (polyglutamine protein, polyQ)^[20~24]。其中, Pael-R 又是讨论最多的 Parkin 底物, 尽管 CDCrel-1/2、synphilin-1 和 alphaSp22 等通常在降解之前需要 Parkin 的泛素化。在有关常染色体隐性遗传的青春

型帕金森综合征 (autosomal recessive juvenile parkinsonism, AR-JP) 的 ERAD 研究中, Parkin 基因突变导致酶活性丧失是触发 ERAD 丧失的原因, 而非折叠 Pael-R 聚集、UPR 加剧乃至神经元死亡等是 ERAD 丧失的结果。尽管在 AR-JP 病例中 Parkin 酶活性丧失与蛋白酶体抑制并不是一回事, 但是其结局却是 ERAD 丧失, 尽管在 AR-JP 病例中蛋白质聚集未导致 LB 形成, 但是其蛋白质聚集是 LB 形成的前提, 因此, AR-JP 提供了 ERAD 丧失的直接证据^[19]。

当 sPD 的蛋白酶体功能障碍导致 ERAD 丧失时, 细胞质内未降解的 ERAD 底物逐渐增加。伴随 ERAD 底物增加, 热休克蛋白聚集、蛋白质磷酸化、蛋白质泛素化等代偿的生物化学过程试图将蛋白质在局部降解或折叠后再降解, 当这些代偿机制尚不能够降解蛋白质以消除蛋白质分解应激反应时, 未降解蛋白质之间或未降解蛋白质与正常(异常)蛋白质之间的彼此接触和相互作用导致蛋白质在细胞质内局部积累(accumulation)^[6]。伴随着蛋白质在细胞质内的积累, 滞留在内质网的 ERAD 底物由于失去跨膜转位时的驱动力也相继积累。报道显示, 在 sPD 患者的 SNpc 内, 内质网 UPR 标志性蛋白 pPERK(phosphorylated pancreatic ER kinase) 和 α -SYN 较高水平地出现在多巴胺神经元中^[13]。

3 聚集物

在生理状态时, ERAD 底物一旦从内质网跨膜转位到细胞质, 主要被依附在内质网细胞质面的泛素-蛋白酶体系统(ubiquitin proteasome system, UPS)依次地多泛素化、识别、摄入直至被彻底降解。在细胞出现 ERAD 丧失而且又最终不能够进行上述生物化学过程的代偿时, ERAD 底物在细胞质内积累、堆积和聚集(agggregation), 以至于形成聚集物(agggregates)。最初, ERAD 底物在亲水性的细胞质环境下通过改变原初构象和暴露疏水性结构域的方式转变为中间态构象异构体(the intermediate conformer), 中间态构象异构体之间通过疏水性结构域进行非功能性连接(unfunctional linking)、相互聚集直到形成聚集物(图 1)。由于聚集物比衍生出它的中间态构象异构体更加稳定, 因此, 未降解的 ERAD 底物能否形成聚集物将取决于蛋白酶体进一步降解中间态构象异构体和中间态构象异构体逐渐聚集为寡聚体(oligomers)或前纤维物质(protofibril)等早期聚集物之间的动力学平衡过程^[3, 25]。

不完全折叠的 α -SYN (partially folded forms) 是讨论最多的中间态构象异构体, 报道显示 α -SYN 形成聚集物的基本过程是 α -SYN 首先形成多种类型的、部分折叠的中间态构象异构体 (multistate nature of α -SYN folding) 以及其中一些中间态构象异构体进一步形成聚集物^[26], Dev 等^[4] (2003 年) 将由 ERAD 底物形成聚集物的这个过程初步定义为分子聚集 (molecular crowding) (图 1). 按照分子聚集的形成机制, α -SYN 浓度一旦达到临界点 (critical level) 时其天然构象开始转变^[27], 转变的本质是 α 螺旋结构域部分折叠或不完全折叠的热力学过程, 转变的结果是产生了不同相的中间态构象异构体. 其中, 那些接近于和(或)大于中等折叠程度 (intermediately folded, I; most folded, F) 的中间态构象异构体占据多数^[26], 这些折叠程度较高的中间态构象异构体之间通过相互聚集最终导致了聚集物的形成^[28]. 这些中间态构象异构体之间的聚集过程又多表现为聚集物源性, 即初始聚集的那些 α -SYN 为种源 (seed of aggregate)^[27], 其他单体 α -SYN 在这个种源聚集的基础上进一步参与聚集^[29]. 分子模型和分子动力学模拟进一步显示, 作为种源的 α -SYN 之间通过中间 61~96 氨基酸序列结构域的 β 片层形成同二聚集^[4], 同二聚集体之间能够按照头-尾结合和(或)头-头结合的方式形成特定四级结构, 后者再结合 α -SYN 单体形成五聚体乃至六聚体^[30]. α -SYN 中间态构象异构体最先形成的聚集物是球状的前纤维物质, 前纤维物质再通过头-尾相接形成链状或环状, 前纤维物质形成后沉积于局部的细胞质中. 尽管在前纤维物质形成过程中 α -SYN 未发生纤维化, 但是目前有关 α -SYN 对 sPD 多巴胺能神经元构成毒性作用的讨论主要针对这种非纤维化的聚集物^[3]. 报道显示, 聚集物中的 α -SYN 具有异常蛋白质所特有的容易沉积在亚细胞器(或细胞间隔)和细胞外的非天然二级结构^[31]. 在 sPD 病变过程中, 如同中间态构象异构体一样, 非纤维化的聚集物一旦形成就会逐渐进行到下一个主要事件.

4 聚集体

聚集物及其形成过程对局部细胞质所产生的毒性作用是进行性的, 聚集体 (aggresomes) 的形成是细胞失去降解聚集物蛋白质能力时所表现出的保护性应激反应, 即当分散在细胞质内的聚集物蛋白质得不到局部降解或重新折叠后再降解时, 就以聚集

体的形式被富集起来, 聚集物的这种富集过程在本质上是聚集物蛋白质的纤维化过程, Lee 等^[3] (2002 年) 将由聚集物蛋白质形成聚集体的这个过程初步定义为聚集物蛋白质纤维化 (fibrillation of aggregated proteins). 聚集物蛋白质纤维化的一种情况是, 在发生蛋白质分解应激反应期间, 局部聚集形成的聚集物蛋白质由于持续的蛋白酶体抑制而不能被有效清除, 另外一种情况是, 在未发生蛋白质分解应激反应时, 局部聚集形成的聚集物蛋白质的性质和数量超过了分子伴侣的解折叠和重新折叠能力^[32]. 尽管不同的聚集物蛋白质在形成聚集体时均遵循相同的机制, 但是实质性地决定聚集物能否被富集在聚集体的因素则是来源于聚集物蛋白的特殊构象^[3]. 此外, 那些易发生错误折叠的蛋白质在异位表达时也通常形成聚集体^[33]. 由此, 聚集体被认为是错误折叠蛋白质的储存库^[6]. 多数学者认为聚集体形成的基本过程是分散在细胞质的聚集物通过微管依赖性主动转运方式被运输到核周的中心体及其周围. 在转运过程中, 微管提供转运轨道, 分子马达 (dynein) 通过自身的 ATP 酶分解活性提供转运动力^[15, 33]. P150glued 和 P50 (dynactin) 是 dynein 作用性蛋白复合体 (dynactin) 的 2 个亚基, P150glued 能够识别和结合被转运蛋白质, P50 能够结合 dynein, 报道显示聚集体内存在 P150glued 和 P50^[15]. 组蛋白去乙酰基酶 6 (Histone deacetylase 6, HDAC6) 是 IIB 型 HDAC 家族中的一个微管相关蛋白, 其 C 端锌指结构域能够同时结合多泛素化的错误折叠蛋白质和 dynein^[34]. 报道显示 HDAC6 通过双重结合多泛素化的错误折叠蛋白质和 dynein 的方式参与聚集体形成, 并且通过这种方式调控错误折叠蛋白质所致的蛋白质分解应激反应^[35]. III 型中间纤维 (intermediate filament, IF) 波形蛋白 (vimentin) 的存在是聚集体形成的特征性分子, 伴随着聚集物向中心体及其周围的转运, 波形蛋白也发生转位, 即由正常的细胞质内弥散性分布转变为向中心体及其周围沉积, 最终在中心体周围的聚集物表面形成笼形样结构 (cage-like structure)^[25]. 同时, 泛素化 / 去泛素化酶、蛋白酶体亚单位及其调节复合体亚单位、热休克蛋白和线粒体等也被富集到中心体及其周围, 促进聚集物蛋白的降解^[36]. 此时中心体及其周围显示出结构上的扩张特征, 最终形成了一个被称为聚集体的致密结构 (compact centrosomal structure)^[6] (图 1).

5 路易 (小) 体

路易体(Lewy body, LB)被认为是聚集体相关的包涵体(aggresome associated inclusion)^[6]. LB 的形态特征和蛋白质组分均与聚集体相类似. 免疫印迹显示点状的泛素 - 蛋白质偶联物质(ubiquitin-protein conjugates, UPC)存在于神经元胞体和突起中, 斑块状的 UPC 存在于核周围^[6]. 电镜显示 LB 中央是由泛素化蛋白聚集体构成的高密度颗粒样物质, 外围是放射状排列的由 α -SYN 和中间纤维构成的纤维化结构^[2]. 酶分析显示 LB 中央含有泛素化和去泛素化的酶. 过表达 Parkin 细胞模型或蛋白酶体抑制细胞模型显示, 聚集体中均存在波形蛋白、 γ -微管蛋白(γ -tubulin)、 α -SYN、synphilin-1、蛋白酶体亚单位和分子伴侣等 LB 特征性分子. 细胞外信号调控激酶(extra-cellular signal-regulated kinase, ERK, 是应激反应诱导的丝裂原活化蛋白激酶信号转导通路中的一个成员, 这条通路中的其他成员尚有 JNK、p38 和 NF κ B)在细胞系能够促进细胞质包涵体的形成, 在 sPD 患者的多巴胺能神经元内, 聚集体中存在有 ERK^[1, 6].

LB 被认为是失去蛋白质分解活性的聚集

体^[6]. 尽管富集在聚集体内的泛素蛋白酶系统和热休克蛋白有将聚集体内的蛋白质进一步分解的倾向, 但是蛋白质分解应激反应的强弱程度最终决定了聚集体内蛋白质能否被降解^[9]. 进展程度弱的蛋白质分解应激反应使聚集体因其中的蛋白质降解而逐渐被去除, 而进展程度强的蛋白质分解应激反应使聚集体因其中的蛋白质未降解而持续存在甚至加剧^[6]. 而且, 富集在 LB 内的蛋白酶体并不完全是完整的多酶复合体, 其中一部分存在个别亚单位的缺失^[6]. 报道显示, 在 sPD 患者的 SNpc 内, 多巴胺神经元的一部分 LB 含有少量或不含有 20 S 亚单位 α , 一部分 LB 不含有 PA28, 一部分 LB 虽然含有 PA28, 但是 PA28 在 LB 中央区的浓度较低^[11].

LB 含有广泛的蛋白质组分, 然而这些蛋白质组分在聚集体形成通路中所扮演的具体角色还不清楚(表 1). 根据文献报道, LB 的蛋白质组分至少包含以下几类: 泛素及 UPS, UPC 或泛素 - 蛋白质结合物(ubiquitin-protein conjugates)或泛素化蛋白(ubiquitinated proteins), 物质代谢的酶和线粒体相关蛋白, 抗氧化蛋白, 参与细胞信号转导和细胞功能调节的蛋白质, 热休克蛋白及其他分子伴侣, 神经微丝和微管等细胞骨架蛋白^[4, 37].

Table 1 Some molecular protein components of LB in Brain
表 1 脑内路易(小)体中的蛋白质分子

Name of protein	Name of protein	Name of protein
Synphilin-1 [37]	Calcium/calmodulin dependent kinase II [37]	VCP(valosin-containing protein, p97/Cdc48) [43]
α -Synuclein [37]	Bcl2-antagonist of cell death (BAD) [39]	Ubiquitin-activating enzyme(E1) [9]
A β [38]	Plasma membrane dopamine transporter (DAT) [39]	The ubiquitin conjugating enzyme(UbcH7, E2)[9]
β -Synuclein[37, 39]	Cyclin-dependent kinase 5 [37, 40]	Ubiquitin ligase enzyme(E3, parkin) [9]
Amyloid precursor protein [37]	Extracellular signal- regulated protein kinases[39]	Ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase(UchL) [9]
p62(Polyubiquitin-binding protein) [40]	Mitogen-activated protein kinases (MARKs) [39]	Subunits of 20S proteasome particles [1]
Ubiquitin-protein conjugates[9]	Septin (a novel family of GTP-binding proteins) [39]	Subunits of the proteasome activators (PA700 and PA28) [1, 6]
or Ubiquitinated proteins [41]		Ubiquitin [37]
Tyrosine hydroxylase[39]		Lysosome associate proteins [44]
Clusterin/apolipo-protein J [42]		Tubulin [37]
Cytochrome c [37]	TAT-binding protein 1[39]	Microtubule-associated protein 1(MAP1A, B)[39]
Non-selenium glutathione peroxidase[39]	Hsp70 [39]	MAP-2 [37]
Cytochrome oxidase [39]	Hsp90 [1]	Neurofilament subunits of 68 kd (NFL), 150 kd (NF-M), and 200 kd (NF-H) [37]
Copper, zinc-SOD (Copper,zinc-superoxide dismutase) [37]	Torsin A (the diverse AAA ⁺ protein family ATPases associated with cellular activities) [39]	tau [37]
Rat5A (GTPase) [39]	14-3-3 [39]	MAP-5 [37]
Calmodulin (CaM) [39]	Heme oxygenase[37]	

对于 sPD 病变过程中的 LB 形成机制, 有关 sPD 的蛋白酶体功能障碍、蛋白质错误折叠和蛋白质聚集直至形成 LB 的聚集体形成途径的假说已经逐渐被众多学者所接受, 那么蛋白酶体抑制所致的

LB 及其形成过程对 sPD 病变过程具有怎样的影响呢? 或者说 LB 及其形成过程到底与多巴胺能神经元死亡之间有怎样的关系呢? 自噬(autophagic 或 degeneration)、凋亡(apoptosis)和坏死(necrosis)是引

起多巴胺能神经元进行性死亡的重要原因,即使是在晚期 sPD 患者的 SNpc 内多巴胺能神经元也存在这三种形式的死亡^[45]. UPS 和自噬是细胞降解异常蛋白质的主要途径,UPS 降解可溶性的蛋白质分子,自噬降解聚集物蛋白质^[46]. 尽管蛋白质降解的蛋白酶体降解途径与自噬降解途径之间的关系还有待于进一步阐释^[46],但是蛋白酶体抑制有助于激活细胞的自噬降解途径^[47],同时,聚集物蛋白质也能够抑制蛋白酶体^[48],因此,蛋白质聚集过程可以进一步促进细胞的自噬降解途径. 在体外 sPD 模型中,异常蛋白质聚集激活了细胞凋亡的 JNK 通路^[46]. 在 LB 形成过程中,异常蛋白质在细胞浆内的持续存在和不断聚集本身就是对细胞存活的一种毒性作用,而且,在蛋白质分子聚集过程和聚集物蛋白质纤维化过程中,那些同时被富集到聚集体中的正常蛋白质和分子伴侣等本身就是对细胞正常防御功能的一种抑制(inhibition of the major cell defense)^[46]. 因此,无论是蛋白质的非纤维化聚集过程还是聚集物蛋白质的纤维化聚集过程,都是构成细胞死亡的直接原因^[49].

然而, LB 通过聚集体形成通路将异常蛋白质及其聚集物从细胞质中暂时隔离出来,这又使得 LB 演变成为一种具有保护细胞逃避死亡的短暂性细胞器(intermediate organelle)^[6]. 此后, LB 既可以地被细胞内溶酶体/自噬体系统和小胶质细胞清除,也可以在细胞死亡后被排出到细胞外,再间接地被溶酶体/自噬体系统和小胶质细胞清除^[50, 51]. 那么,在 sPD 病变过程中, LB 及其形成过程究竟是以保护细胞逃避死亡为主呢,还是以促进细胞死亡为主呢? 这对于阐释 sPD 的病变过程的本质是不可回避的研究课题. 此外,尽管在一部分 sPD 患者的 SNpc 内残存神经元死亡与其是否含有 LB 没有明显的关联性^[52, 53],但是这并不能排除 LB 在残存细胞内具有推迟细胞死亡发作和延缓细胞死亡进程的可能性^[54],报道显示不含有 LB 的多巴胺能神经元更容易发生凋亡^[55, 56].

近年来,醛基肽类蛋白酶体抑制剂(peptide aldehydes)通过抑制蛋白酶体 ChTL、溶酶体酶和非溶酶体酶 Calpain 等方式,在离体细胞和在体动物中均诱导出了蛋白质分解应激反应,蛋白质分解应激反应所导致的聚集体样包涵(aggresome-like inclusions)及其形成过程和细胞死亡及其死亡过程均不同程度地复制了 sPD 的病理学特征,这与从过表达蛋白和毒素诱导蛋白质错误折叠的经典 sPD

模型中得到的结果相一致^[6, 57]. 报道显示,这类蛋白酶体抑制剂作用离体细胞[如:酪氨酸羟化酶阳性多巴胺能神经元(tyrosine hydroxylase-positive dopaminergic neurons)、儿茶酚胺能神经元(catecholaminergic neurons),人畸胎瘤细胞(NT-2),人神经母细胞瘤细胞(SH-SY5Y),人神经上皮瘤细胞(SK-N-MC)和大鼠嗜铬细胞瘤细胞(PC12)等]导致了蛋白质聚集和细胞质 LB 样包涵体(cytoplasmic LB-like inclusions)形成,这些 LB 样包涵体通常含有 α -SYN、泛素和被氧化损伤的蛋白质等组成型 LB 蛋白质成分,这和从转染 α -SYN 果蝇神经元、共转染 α -SYN/synphilin-1 人胚肾细胞(HEK)和鱼藤酮(rotenone)作用胚胎干细胞(MES)所产生的结果相一致^[39, 58~66]. 报道进一步显示,这类蛋白酶体抑制剂灌注(stereotaxic injection)中脑黑质或纹状体导致蛋白质聚集和 LB 样包涵体形成,这些 LB 样包涵体通常具有 LB 的病理学特征,这与从近交系小鼠 C57BL/6 中获得的 α -SYN 转基因动物或从 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)模型动物中所产生的结果相一致^[67~69].

通过上述对蛋白酶体功能障碍、蛋白质错误折叠以及蛋白质聚集导致 LB 形成过程的综合性分析,至少有一点是值得肯定的,那就是在 sPD 病变过程中,蛋白酶体功能障碍及其所致的 LB 形成过程实质上是细胞信号的转导过程,其间涉及了众多的蛋白质分子.

参 考 文 献

- McNaught K S, Jackson T, JnoBaptiste R, *et al.* Proteasomal dysfunction in sporadic Parkinson's disease. *Neurology*, 2006a, **66** (10 Suppl 4): S37~49
- Spillantini M G, Crowther R A, Jakes R, *et al.* Alpha-synuclein in filamentous inclusions of Lewy bodies from Parkinson's disease and dementia with lewy bodies. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, **95** (11): 6469~6473
- Lee H J, Lee S J. Characterization of cytoplasmic alpha-synuclein aggregates. Fibril formation is tightly linked to the inclusion-forming process in cells. *J Biol Chem*, 2002, **277** (50): 48976 ~ 48983
- Dev K K, Hofele K, Barbieri S, *et al.* Part II: alpha-synuclein and its molecular pathophysiological role in neurodegenerative disease. *Neuropharmacology*, 2003, **45**(1): 14~44
- Uversky V N, Gillespie J R, Fink A L. Why are "natively unfolded" proteins unstructured under physiologic conditions?. *Proteins*, 2000, **41**(3): 415~427
- Olanow C W, Perl D P, DeMartino G N, *et al.* Lewy-body formation is an aggresome-related process: a hypothesis. *Lancet Neurol*, 2004,

- 3(8): 496~503
- 7 Garcia-Mata R, Gao Y S, Sztul E. Hassles with taking out the garbage: aggravating aggresomes. *Traffic*, 2002, **3**(6): 388~396
 - 8 Shults C W. Lewy bodies. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, **103**(6): 1661~1668
 - 9 McNaught K S, Olanow C W. Protein aggregation in the pathogenesis of familial and sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*, 2006b, **27**(4): 530~545
 - 10 Wojcik C, Di Napoli M. Ubiquitin-proteasome system and proteasome inhibition: new strategies in stroke therapy. *Stroke*, 2004, **35**(6): 1506~1518
 - 11 McNaught K S, Belizaire R, Isacson O, *et al.* Altered proteasomal function in sporadic Parkinson's disease. *Exp Neurol*, 2003, **179**: 38~45
 - 12 Bulteau A L, Lundberg K C, Humphries K M, *et al.* Oxidative modification and inactivation of the proteasome during coronary occlusion/reperfusion. *J Biol Chem*, 2001, **276**(32): 30057~30063
 - 13 Hoozemans J J, van Haastert E S, Eikelenboom P, *et al.* Activation of the unfolded protein response in Parkinson's disease. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, **354**(3): 707~711
 - 14 Chillarón J, Haas I G. Dissociation from BiP and retrotranslocation of unassembled immunoglobulin light chains are tightly coupled to proteasome activity. *Mol Biol Cell*, 2000, **11**(1): 217~226
 - 15 Johnston J A, Illing M E, Kopito R R. Cytoplasmic dynein/dynactin mediates the assembly of aggresomes. *Cell Motil Cytoskeleton*, 2002, **53**(1): 26~38
 - 16 Liu Y, Choudhury P, Cabral C M, *et al.* Intracellular disposal of incompletely folded human alpha1-antitrypsin involves release from calnexin and post-translational trimming of asparagine-linked oligosaccharides. *J Biol Chem*, 1997, **272**(12): 7946~7951
 - 17 Qu D, Teckman J H, Omura S, *et al.* Degradation of a mutant secretory protein, alpha1-antitrypsin Z, in the endoplasmic reticulum requires proteasome activity. *J Biol Chem*, 1996, **271**(37): 22791~22795
 - 18 Mayer T U, Braun T, Jentsch S. Role of the proteasome in membrane extraction of a short-lived ER-transmembrane protein. *EMBO J*, 1998, **17**(12): 3251~3257
 - 19 Omura T, Kaneko M, Okuma Y, *et al.* A ubiquitin ligase HRD1 promotes the degradation of Pael receptor, a substrate of Parkin. *J Neurochem*, 2006, **99**(6): 1456~1469
 - 20 Glass A S, Huynh D P, Franck T, *et al.* Screening for mutations in synaptotagmin XI in Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl*, 2004, (68): 21~28
 - 21 Hampe C, Ardila-Osorio H, Fournier M, *et al.* Biochemical analysis of Parkinson's disease-causing variants of Parkin, an E3 ubiquitin-protein ligase with monoubiquitylation capacity. *Hum Mol Genet*, 2006, **15**(13): 2059~2075
 - 22 Hiroi N, Zhu H, Lee M, *et al.* A 200-kb region of human chromosome 22q11.2 confers antipsychotic-responsive behavioral abnormalities in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, **102** (52): 19132~19137
 - 23 Taniguchi M, Taoka M, Itakura M, *et al.* Phosphorylation of adult type Sept5 (CDCrel-1) by cyclin-dependent kinase 5 inhibits interaction with syntaxin-1. *J Biol Chem*, 2007, **282**(11): 7869~78676
 - 24 Um J W, Min D S, Rhim H, *et al.* Parkin ubiquitinates and promotes the degradation of RanBP2. *J Biol Chem*, 2006, **281** (6): 3595~3603
 - 25 Kopito R R. Aggresomes, inclusion bodies and protein aggregation. *Trends Cell Biol*, 2000b, **10**(12): 524~530
 - 26 Ferreón A C, Deniz A A. Alpha-synuclein multistate folding thermodynamics: implications for protein misfolding and aggregation. *Biochemistry*, 2007, **46**(15): 4499~4509
 - 27 Cappai R, Leck S L, Tew D J, *et al.* A Dopamine promotes alpha-synuclein aggregation into SDS-resistant soluble oligomers via a distinct folding pathway. *FASEB J*, 2005, **19**(10): 1377~1379
 - 28 Speed M A, Wang D I, King J. Specific aggregation of partially folded polypeptide chains: the molecular basis of inclusion body composition. *Nat Biotechnol*, 1996, **14**(10): 1283~1287
 - 29 Lansbury PT Jr. Structural neurology: are seeds at the root of neuronal degeneration?. *Neuron*, 1997, **19**(6): 1151~1154
 - 30 Tsigelny I F, Bar-On P, Sharikov Y, *et al.* Dynamics of alpha-synuclein aggregation and inhibition of pore-like oligomer development by beta-synuclein. *FEBS J*, 2007, **274**(7): 1862~1877
 - 31 Fink A L. Protein aggregation: folding aggregates, inclusion bodies and amyloid. *Fold Des*, 1998, **3**(1): R9~23
 - 32 Johnston J A, Ward C L, Kopito R R. Aggresomes: a cellular response to misfolded proteins. *J Cell Biol*, 1998, **143**(7): 1883~1898
 - 33 Kawaguchi Y, Kovacs J J, McLaurin A, *et al.* The deacetylase HDAC6 regulates aggresome formation and cell viability in response to misfolded protein stress. *Cell*, 2003, **115**(6): 727~738
 - 34 Hook S S, Orian A, Cowley S M, *et al.* Histone deacetylase 6 binds polyubiquitin through its zinc finger (PAZ domain) and copurifies with deubiquitinating enzymes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, **99** (21): 13425~13430
 - 35 Bali P, Pranpat M, Bradner J, *et al.* Inhibition of histone deacetylase 6 acetylates and disrupts the chaperone function of heat shock protein 90: a novel basis for antileukemia activity of histone deacetylase inhibitors. *J Biol Chem*, 2005, **280**(29): 26729~26734
 - 36 Fabunmi R P, Wigley W C, Thomas P J, *et al.* Activity and regulation of the centrosome-associated proteasome. *J Biol Chem*, 2000, **275**(1): 409~413
 - 37 Trimmer P A, Borland M K, Keeney P M, *et al.* Parkinson's disease transgenic mitochondrial cybrids generate Lewy inclusion bodies. *J Neurochem*, 2004, **88**(4): 800~812
 - 38 Pletnikova O, West N, Lee M K, *et al.* Abeta deposition is associated with enhanced cortical alpha-synuclein lesions in Lewy body diseases. *Neurobiol Aging*, 2005, **26**(8): 1183~1192
 - 39 Zhou Y, Gu G, Goodlett D R, *et al.* Analysis of alpha-synuclein-associated proteins by quantitative proteomics. *J Biol Chem*, 2004, **279**(37): 39155~39164
 - 40 Kuusisto E, Salminen A, Alafuzoff I. Ubiquitin-binding protein p62 is present in neuronal and glial inclusions in human tauopathies and

- synucleinopathies. Neuroreport, 2001, **12**(10): 2085~2090
- 41 Lennox G, Lowe J, Morrell K, *et al.* Anti-ubiquitin immunocytochemistry is more sensitive than conventional techniques in the detection of diffuse Lewy body disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1989, **52**(1): 67~71
 - 42 Sasaki K, Doh-ura K, Wakisaka Y, *et al.* Clusterin/apolipoprotein J is associated with cortical Lewy bodies: immunohistochemical study in cases with alpha-synucleinopathies. Acta Neuropathol (Berl), 2002, **104**(3): 225~230
 - 43 Hirabayashi M, Inoue K, Tanaka K, *et al.* VCP/p97 in abnormal protein aggregates, cytoplasmic vacuoles, and cell death, phenotypes relevant to neurodegeneration. Cell Death Differ, 2001, **8** (10): 977~984
 - 44 Zhu J H, Guo F, Shelburne J, *et al.* Localization of phosphorylated ERK/MAP kinases to mitochondria and autophagosomes in Lewy body diseases. Brain Pathol, 2003, **13**(4): 473~481
 - 45 Anglade P, Vyas S, Javoy-Agid F, *et al.* Apoptosis and autophagy in nigral neurons of patients with Parkinson's disease. Histol Histopathol, 1997, **12**(1): 25~31
 - 46 Meriin A B, Sherman M Y. Department of biochemistry, boston university medical school, MA, USA. Role of molecular chaperones in neurodegenerative disorders. Int J Hyperthermia, 2005, **21** (5): 403~419
 - 47 Ding Q, Dimayuga E, Martin S, *et al.* Characterization of chronic low-level proteasome inhibition on neural homeostasis. J Neurochem, 2003, **86**(2): 489~497
 - 48 Bence N F, Sampat R M, Kopito R R. Impairment of the ubiquitin-proteasome system by protein aggregation. Science, 2001, **292** (5521): 1552~1555
 - 49 Lee H J, Khoshaghideh F, Patel S, *et al.* Clearance of alpha-synuclein oligomeric intermediates via the lysosomal degradation pathway. J Neurosci, 2004, **24**(8): 1888~1896
 - 50 Katsuse O, Iseki E, Marui W, *et al.* Developmental stages of cortical Lewy bodies and their relation to axonal transport blockage in brains of patients with dementia with Lewy bodies. J Neurol Sci, 2003, **211** (1-2): 29~35
 - 51 Fortun J, Dunn WA Jr, Joy S, *et al.* Emerging role for autophagy in the removal of aggresomes in Schwann cells. J Neurosci, 2003, **23** (33): 10672~10680
 - 52 Ishihara K, Nonaka A, Fukui T, *et al.* Lewy body-free nigral degeneration-a case report. J Neurol Sci, 2002, **198**(1-2): 97~100
 - 53 Wakabayashi K, Toyoshima Y, Awamori K, *et al.* Restricted occurrence of Lewy bodies in the dorsal vagal nucleus in a patient with late-onset parkinsonism. J Neurol Sci, 1999, **165**(2): 188~191
 - 54 Mayeux R. Epidemiology of neurodegeneration. Annu Rev Neurosci, 2003, **26**: 81~104
 - 55 Tompkins M M, Hill W D. Contribution of somal Lewy bodies to neuronal death. Brain Res, 1997a, **775**(1-2): 24~29
 - 56 Tompkins M M, Basgall E J, Zamrini E, *et al.* Apoptotic-like changes in Lewy-body-associated disorders and normal aging in substantia nigral neurons. Am J Pathol, 1997, **150**(1): 119~131
 - 57 Lee D H, Goldberg A L. Proteasome inhibitors: valuable new tools for cell biologists. Trends Cell Biol, 1998, **8**(10): 397~403
 - 58 Petrucelli L, O'Farrell C, Lockhart P J, *et al.* Parkin protects against the toxicity associated with mutant alpha-synuclein: proteasome dysfunction selectively affects catecholaminergic neurons. Neuron, 2002, **36**(6): 1007~1019
 - 59 Rideout H J, Lang-Rollin I C, Savalle M, *et al.* Dopaminergic neurons in rat ventral midbrain cultures undergo selective apoptosis and form inclusions, but do not up-regulate iHSP70, following proteasomal inhibition. J Neurochem, 2005, **93**(5): 1304~1313
 - 60 Lee M, Hyun D H, Marshall K A, *et al.* Effect of overexpression of BCL-2 on cellular oxidative damage, nitric oxide production, antioxidant defenses, and the proteasome. Free Radic Biol Med, 2001, **31**(12): 1550~1559
 - 61 Noda K, Kitami T, Gai W P, *et al.* Phosphorylated Ikapalpha is a component of Lewy body of Parkinson's disease. Biochem Biophys Res Commun, 2005, **331**(1): 309~317
 - 62 Rideout H J, Larsen K E, Sulzer D, *et al.* Proteasomal inhibition leads to formation of ubiquitin/alpha-synuclein-immunoreactive inclusions in PC12 cells. J Neurochem, 2001, **78**(4): 899~908
 - 63 Park S S, Lee D. Selective loss of dopaminergic neurons and formation of Lewy body-like aggregations in alpha-synuclein transgenic fly neuronal cultures. Eur J Neurosci, 2006, **23** (11): 2908~2914
 - 64 Lim K L, Dawson V L, Dawson T M. Parkin-mediated lysine 63-linked polyubiquitination: a link to protein inclusions formation in Parkinson's and other conformational diseases?. Neurobiol Aging, 2006, **27**(4): 524~529
 - 65 Chung K K, Zhang Y, Lim K L, *et al.* Parkin ubiquitinates the alpha-synuclein-interacting protein, synphilin-1: implications for Lewy-body formation in Parkinson disease. Nat Med, 2001, **7**(10): 1144~1150
 - 66 Ihara M, Tomimoto H, Kitayama H, *et al.* Association of the cytoskeletal GTP-binding protein Sept4/H5 with cytoplasmic inclusions found in Parkinson's disease and other synucleinopathies. J Biol Chem, 2003, **278**(26): 24095~24102
 - 67 Miwa H, Kubo T, Suzuki A, *et al.* Retrograde dopaminergic neuron degeneration following intrastriatal proteasome inhibition. Neurosci Lett, 2005, **380**(1-2): 93~98
 - 68 Kahle P J, Neumann M, Ozmen L, *et al.* Selective insolubility of alpha-synuclein in human Lewy body diseases is recapitulated in a transgenic mouse model. Am J Pathol, 2001, **159**(6): 2215~2222
 - 69 Jin J, Meredith G E, Chen L, *et al.* Quantitative proteomic analysis of mitochondrial proteins: relevance to Lewy body formation and Parkinson's disease. Brain Res Mol Brain Res, 2005, **134**(1): 119~138

Dysfunction of Proteasome and Formation of Lewy body in Sporadic Parkinson's Disease

LI Xing-An^{1,2)}, ZHANG Ying-Jiu²⁾, CHANG Ming¹⁾, WANG Dan-Ping¹⁾, LIU Tao³⁾, HU Lin-Sen^{1)*}

¹⁾ *Laboratory for Proteomics, Department of Neurology, The First Hospital, Jilin University, Changchun 130021, China;*

²⁾ *Key Laboratory for Molecular Enzymology and Engineering, The Ministry of Education (Jilin University), Changchun 130021, China;*

³⁾ *College of Life Science, Jilin University, Changchun 130021, China)*

Abstract Lewy body (LB) in the substantia nigra pars compacta (SNpc) is one of the cardinal pathological features in sporadic Parkinson's disease (sPD). Both pathogeny and pathomechanism of LB have been set forth. However, genetic, postmortem and experimental evidences demonstrate that impaired proteasomes and concomitant LB could result in the concept of process of aggresomes, by which aggregation reaction of abnormal proteins is mainly proposed as molecular crowding of non-fibrillar proteins followed by fibrillation of aggregated proteins, and in which dysfunction of proteasomes, loss of endoplasmic reticulum-associated degradation (ERAD), aggregates, aggresomes and LB are attractive occurrences in sPD. This suggests that dysfunction of proteasome and concomitant formation of LB in sPD is basically associated with cellular process of signal transduction involved in a variety of proteins.

Key words sporadic Parkinson's disease (sPD), dysfunction of proteasomes, loss of endoplasmic reticulum-associated degradation (ERAD), aggregates, aggresomes, Lewy body, signal transduction

*Corresponding author.

Tel: 86-431-85612419, E-mail: hulinsen@hotmail.com

Received: September 14, 2007 Accepted: November 22, 2007