

its function in dendritic cells[J]. J Clin Invest, 2006, 116: 414-421.

[21] Hultgren OH, Verdrengh M, Tarkowski A. T-box transcription factor-deficient mice display increased joint pathology and failure of infection control during staphylococcal arthritis[J]. Microbes Infect, 2004, 6: 529-535.

[22] Chae SC, Shim SC, Chung HT. Association of TBX21 polymorphisms in a Korean population with rheumatoid arthritis[J]. Exp Mol Med, 2009, 41(1): 33-41.

[23] Juedes AE, Rodrigo E, Togher L, et al. T-bet controls au-

to-aggressive CD8 lymphocyte responses in type 1 diabetes[J]. J Exp Med, 2004, 199: 1153-1162.

[24] Sasaki Y, Ihara K, Matsuura N, et al. Identification of a novel type 1 diabetes susceptibility gene, T-bet[J]. Hum Genet, 2004, 115: 177-184.

[25] Charlton B, Lafferty KJ. The Th1/Th2 balance in autoimmunity[J]. Curr Opin Immunol, 1995, 7(6): 793-798.

(收稿日期: 2010-06-16)

LINGO-1 对 CNS 损伤神经元和髓鞘再生的影响

戚韵雯¹综述, 张圆², 郭庆山³审校(1. 重庆医科大学临床医学一系 400016; 2. 第三军医大学学员旅 11 队, 重庆 400038; 3. 第三军医大学大坪医院, 重庆 400042)

【关键词】 神经元; 突胶质细胞; 跨膜蛋白; 中枢神经
DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2010.21.068

中图分类号: R741 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2010)21-2412-02

Nogo 受体作用蛋白(LINGO-1)是特异表达于中枢神经系统神经元和少突胶质细胞中的一类跨膜蛋白, 拥有 12 个富含亮氨酸的重复序列(LLR)和一个免疫球蛋白结构, 一个跨膜区和一个胞质内的短尾端。其主要生理作用是调节大脑的发育。当成年中枢神经系统(CNS)损伤时, LINGO-1 的表达上调, 在神经损伤的发病机制中有重要作用。本文就 LINGO-1 如何影响神经元与髓鞘的修复与再生作一简要综述, 从而提出对 CNS 损伤性疾病特别是一些脱髓鞘疾病治疗的新方向。中枢神经受到炎症反应刺激时, LINGO-1 会大量表达于神经元与少突胶质细胞上^[1]。关于 LINGO-1 当前的研究主要集中在 NgR1/p75/LINGO-1 受体复合物在 CNS 中激活后产生 RhoA 抑制信号。但事实上, LINGO-1 的作用不仅仅如此, 它可能还参与了 CNS 中更多的信号通路。

1 LINGO-1 对神经元修复的负面影响

LINGO-1 在细胞内的表达具有独特的特点。在成熟动物的神经元中, 它的表达较为稳定。但当中枢神经系统出现损伤时, 表达就会出现明显的上调。近期的研究就损伤区域 LINGO-1 表达上调的意义及其对损伤神经元修复的影响进行了一系列的探索。

1.1 激活 RhoA 以及影响轴突的延伸 LINGO-1 在神经系统中最重要的作用就是与 NGR1 及 p75 形成 NgR1/p75/LINGO-1 三聚受体。在一些神经炎症性疾病当中, 损伤部位神经元的轴突上 NgR1/p75/LINGO-1 三聚受体的数目的表达明显上调。当该受体复合物与髓鞘表达相关配体(即 Nogo、MAG、Omgp)相结合后, 激活信号传入细胞内导致 RhoA 和 ROCK 的活化, 通过一系列的胞质内信号传递使神经元的细胞骨架发生变化, 使得神经元突起的外生功能受到影响, 进而抑制神经元轴突的延长^[2-3]。然而, 体内试验表明, 在三聚体复合物中 p75 的作用并没有想象中的那么绝对, 通过对基因作用使 p75 表达空缺后, 神经元细胞仍然能对髓鞘相关抑制因子产生反应, 激活 RhoA 和 ROCK 途径。而这两种信号通路的激活, 直接产生了抑制轴突延长的信号。进一步的研究发现, 肿瘤坏死因子受体家族中的一些成员(如 Troy/TNFRSF19)可以替代 p75 的位置形成 NgR1/Troy/LINGO-1^[4]。那么是否 LINGO-

1 复合物中 LINGO-1 也同样可以被其它物质替换呢? 答案是否定的。研究表明, 通过对内生 LINGO-1 的靶向抑制会阻碍 RhoA 的激活, 从而使得轴突的延长变得不那么困难。由此可见, LINGO-1 在激活 RhoA 和 ROCK 中的作用是相当的重要^[5]。

1.2 调节上皮生长因子受体(EGFR)影响神经元的存活 LINGO-1 在 NgR1/p75/LINGO-1 三聚受体体现出了巨大的影响力, 然而 LINGO-1 的抑制作用却不仅仅体现在使轴突的延长障碍。LINGO-1 还可通过其他途径让中枢神经损伤区域神经元的数目发生衰减。最近的研究已经证明, 神经系统损伤发生后 LINGO-1 的表达上调对多巴胺能神经元、视网膜节细胞及小脑神经元的存活有着重要的影响。体内、外试验都证明, 损伤后 LINGO-1 过多表达时会使上述神经元的数目减少。相反, 运用一些抑制 LINGO-1 生物活性的方法之后神经元存活的数目会相对的提高, 这些方法包括敲除细胞的 LINGO-1 基因、培养环境中使用 LINGO-1 拮抗剂等^[6]。然而, LINGO-1 是通过什么途径使神经元凋亡的, 具体机制还仍然不清楚。实验发现, LINGO-1 的上调可以使 EGFR 表达发生相应的下降, 这提示 LINGO-1 是通过降低 EGFR 表达而产生效应的。EGFR/Akt 信号途径激活后主要作用是支持神经元细胞的存活及轴突的生长, 而阻断 LINGO-1 后可以使 EGFR 和磷酸化蛋白微酶 B(p-Akt)的水平上升。同时使神经元在一些损伤处的存活率升高, 这极有力地证明了 LINGO-1 对神经元生存的阻碍可能是通过 EGFR/Akt 通路实现的。然而具体机制到底如何, 仍需要更深入的研究^[7]。

损伤后神经元 LINGO-1 的高表达会影响神经元的存活与修复, 提示阻断 LINGO-1 可能会提高神经系统损伤后的功能恢复。

2 LINGO-1 对少突胶质细胞系的负向调控

在 CNS 中, LINGO-1 也同样大量表达于少突胶质细胞系中, 参与了少突胶质细胞系的分化以及髓鞘的形成过程。大量的研究发现, 不管是在体内还是在细胞培养环境中, 过度的内生 LINGO-1 表达均会减缓少突胶质细胞系的分化和髓鞘形成。而 LINGO-1 拮抗剂则对少突胶质细胞系的分化有明显的

促进,同时还能加快脱髓鞘疾病的轴突重新产生髓鞘包裹。这说明 LINGO-1 可能在少突胶质细胞系的分化和髓鞘形成中是一种重要的负向调控因子^[8]。

2.1 LINGO-1 拮抗剂通过激活原癌基因酪氨酸蛋白激酶(Fyn)激酶促进少突胶质细胞系的分化 在体外少突胶质细胞前体细胞的培养基中,内生 LINGO-1 表达于少突胶质细胞前体细胞上。当使用 LINGO-1 拮抗剂之后,可以观察到 LINGO-1 表达明显减少,分化程度较高的少突胶质细胞前体细胞及成熟的少突胶质细胞数目明显增加,而且细胞的突起的也更明显,并有大量的髓鞘结构产生。这些现象都提示了 LINGO-1 负向调控者少突胶质细胞的分化。

少突胶质细胞分化过程受到 Fyn 激酶与小分子鸟苷酸蛋白 A(RhoA)信号通路的双重调控。RhoA 信号通路是阻碍少突胶质细胞分化的重要因素;而 Fyn 激酶可以通过激活 GTP 结合蛋白 RhoA 酶减少 GTP 结合蛋白 RhoA 的数量,使得 RhoA 信号通路的激活减弱,从而对抗 RhoA 对细胞分化的抑制作用^[9]。使用 LINGO-1 拮抗剂后,可以观察到 Fyn 激酶磷酸化水平的升高以及 GTP 结合蛋白 RhoA 的减少,由此表明 LINGO-1 拮抗剂促进少突胶质细胞分化是通过激活 Fyn 激酶来实现的^[10]。

2.2 LINGO-1 拮抗剂促进轴突的髓鞘形成 LINGO-1 拮抗剂不仅能够促进少突胶质细胞的分化和成熟,还能促进髓鞘的形成。在鼠脊髓背根节神经元与少突胶质细胞共培养体系中,提供需要的生长因子之后其髓鞘的再生却仍稀少,而当在培养基中加入了 LINGO-1 拮抗剂之后,结果是截然相反的,髓鞘碱性蛋白的数目明显升高,且 MBP 的升高程度与 LINGO-1 拮抗剂的剂量呈正相关^[11-12]。另外,其他髓鞘标志物(OMGp、MOG 等)的水平也有明显的上调^[13]。在体内,拮抗 LINGO-1 之后也获得了同样的结果:通过对 LINGO-1 基因敲除小鼠与野生型小鼠的 CNS 组织学比较发现,LINGO-1 敲除小鼠的 CNS 中少突胶质细胞分化程度更高,成熟的少突胶质细胞所占比例更大,同时形成了髓鞘包裹的轴突更多,出现时间更早^[14]。

3 结 语

CNS 损伤导致神经元死亡、轴突崩溃及髓鞘脱落,而神经系统的自我修复过程是非常复杂的,涉及到多种细胞类型、细胞因子、炎症介质等的参与,针对 CNS 损伤性疾病的治疗方式也是多种多样的。以脱髓鞘疾病多发性硬化为例,其主要的病理表现是炎症反应损伤导致的 CNS 中髓鞘崩解及神经元的丢失。现今的治疗方式主要集中在如何通过抵抗炎症进展的不同环节来减缓疾病的进展,以及通过一些神经营养因子的作用来促进神经元及髓鞘的存活、再生。治疗方式虽然多种多样,但疗效却仍不理想,其原因可能是这些治疗的方式缺乏特异的作用靶位^[15]。LINGO-1 作为 CNS 系统中特异表达的蛋白,对神经元及髓鞘再生有着确切的抑制作用,预示着 LINGO-1 必将成为治疗 CNS 疾病的新的靶点和有效途径。

参考文献

[1] 郭慧,毛盟.胶质细胞源性递质介导的神经元与胶质细胞间的对话[J].中国当代儿科杂志,2010,12(4):313-315.

[2] Mi S, Miller RH, Lee X, et al. LINGO-1 negatively regulates myelination by oligodendrocytes[J]. Nat Neurosci, 2005, 8(6): 745-751.

[3] 黄海潮. 神经元凋亡相关基因的研究进展[J]. 今日药学, 2010, 20(3): 7-10.

[4] Park JB, Yiu G, Kaneko S, et al. A TNF receptor family member, TROY, is a coreceptor with Nogo receptor in mediating the inhibitory activity of myelin inhibitors[J]. Neuron, 2005, 45: 345-351.

[5] Llorens F, Gil V, Iraola S, et al. Developmental analysis of Lingo-1/Lern1 protein expression in the mouse brain: Interaction of its intracellular domain with Myt11[J]. Dev Neurobiol, 2008, 68(4): 521-541.

[6] Fu Qing-ling, Hu Bing, Wutian, et al. Blocking LINGO-1 function promotes retinal ganglion cell survival following ocular hypertension and optic nerve transection[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2008, 49(3): 975-986.

[7] Inoue H, Lin L, Lee X, et al. Inhibition of the leucine-rich repeat protein LINGO-1 enhances survival, structure, and function of dopaminergic neurons in Parkinson's disease models[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2007, 104(36): 14430-14435.

[8] Zhao XH, Jin WL, Ju G. An in vitro study on the involvement of LINGO-1 and Rho GTPases in Nogo-A regulated differentiation of oligodendrocyte precursor cells[J]. Mol Cell Neurosci, 2007, 36: 260-269.

[9] Laura Feltri M, Ueli Suter, Joao B. Relvas The function of RhoGTPases in axon ensheathment and myelination[J]. Glia, 2008, 54(14): 1508-1517.

[10] Ji B, Li M, Wu WT, et al. LINGO-1 antagonist promotes functional recovery and axonal sprouting after spinal cord injury[J]. Mol Cell Neurosci, 2006, 33: 311-320.

[11] Bamett SC, Riddell JS. olfactory ensheathing cells(OECs) and the treatment of CNS injury; advantages and possible caveats[J]. J Anat, 2004, 204(1): 57-67.

[12] 方依卡,潘速跃. 中枢神经系统髓鞘再生的生物学机制[J]. 临床医学工程, 2010, 17(3): 154-155.

[13] Lee X, Yang Z, Shao Z, et al. NGF regulates the expression of axonal LINGO-1 to inhibit oligodendrocyte differentiation and myelination[J]. J Neurosci, 2007, 27(1): 220-225.

[14] Mi S, Hu B, Hahm K, et al. LINGO-1 antagonist promotes spinal cord remyelination and axonal integrity in MOG-induced experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. Nat Med, 2007, 13(10): 1228-1233.

[15] 姜成刚,周建华,华育平,等. 慢病毒跨膜蛋白的研究进展[J]. 黑龙江畜牧兽医:科技版, 2000, 12(1): 22-23.

(收稿日期:2010-06-12)