

Reelin 对突触可塑性的调节作用

李晶金 综述,彭良玉,旷 昕 审核

(南华大学附属第一医院麻醉科,湖南 衡阳 421001)

摘 要: Reelin 是一种细胞外基质糖蛋白,以往的研究认为其主要参与中枢神经系统的发育过程,在神经元的有序排列中起着重要的作用。近来的研究发现,在发育成熟的神经组织中 reelin 也有较高的表达,并且对突触的功能产生着重要的调节作用。谷氨酸盐受体表达变化及其亚单位重组是突触可塑性调节的重要形式,在学习记忆和疼痛信号的传递等重要的病理生理过程中起着重要作用。本文就 reelin 调节突触可塑性变化,尤其是调控谷氨酸盐受体的相关机制做一综述。

关键词: reelin; 突触可塑性; 长时程增强; 谷氨酸盐受体

中图分类号: R741

文献标识码: A

Reelin 是一种细胞外基质糖蛋白,其命名源于 reeler 鼠,这种基因突变鼠因为无法编码表达 reelin 导致大脑皮层发育异常,而出现共济失调等异常行为^[1]。胚胎期主要由 Cajal-Retzius 细胞合成和分泌,在大脑发育过程中对神经元迁移、定位发挥了关键的作用。后来发现在神经细胞迁徙完成后,Cajal-Retzius 细胞几乎完全消失,但 reelin 仍持续存在发育成熟的大脑中,且主要由 γ -氨基丁酸能神经元分泌^[2],reelin 表达异常与阿兹默海病、精神分裂症和双向情感障碍等神经系统疾病相关^[3],还会引起痛阈值的改变^[4],可见 reelin 在维持中枢神经系统功能稳定发挥着重要作用。突触是神经系统功能活动及传递信息的结构基础。不少发现证实,reelin 的信号通路参与了突触可塑性的调节,研究 reelin 与突触的关系,对探究神经病理性疼痛与情绪、记忆紊乱疾病的发病机理有重要意义。现就 reelin 与突触可塑性的关系进行综述。

1 突触可塑性相关机制

突触可塑性,即突触强度和传递效率随外界环境变化而改变的能力,其主要表现形式为长时程增强

(long-term potentiation, LTP) 和长时程抑制 (long-term depression, LTD), 是研究学习、记忆的理想模型^[5]。以兴奋性突触后膜的 LTP 为例,其发生机制主要由两种谷氨酸离子受体相关,即 N-甲基-D-天冬氨酸受体 (N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR) 和 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙受体 (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor, AMPAR), 前者是电压依赖性门控的钙离子通道,静息电位下不开放,而后者是对 Na^+ 、 K^+ 在静息电位下有着高通透性的离子通道,两者常存在于同一树突棘上。由 NMDAR 触发 AMPAR 介导的 LTP 机制主要分以下几步:①突触前膜释放神经递质(主要是谷氨酸盐);②谷氨酸盐与 NMDAR 结合,突触后膜发生去极化, NMDAR 通道激活;③大量钙离子内流激活以钙调蛋白激酶 CaMKII 为主蛋白激酶;④树突棘膨大;⑤AMPA 受体通过 CaMKII 介导的胞吐作用,插入突触后膜;⑥钠离子内流骤增,突触后动作电位形成^[6-7]。这是 LTP 发生的经典模型,近来也发现一些神经突触没有 AMPAR 的存在, NMDAR 可以单独完成 LTP 的发生^[8]。综上所述,谷氨酸盐受体在突触可塑性的调节中是关键因素,而其余所有参与因素的改变也都可以影响突触传递功效。

2 Reelin 信号通路分子基础

Reelin 有两种高亲和性受体,分别是载脂蛋白 E 受体-2 (apolipoprotein E receptors-2, ApoER2) 和极低密度脂蛋白受体 (very-low-density lipoprotein re-

收稿日期:2013-11-24

基金项目:国家自然科学基金(81300971)。

作者简介:李晶金,硕士研究生,住院医师,研究方向:神经病理性疼痛,E-mail:531980722@qq.com. 通讯作者旷昕,博士,主任医师,研究方向:神经病理性疼痛,E-mail:kx6924@126.com.

ceptor, VLDLR), Reelin 与任一种受体结合后,可以使细胞质调节蛋白 disable-1 (Dab1) 发生聚集,这种聚集激活了 Src 族激酶 (Src family tyrosine kinases, SFK), 一种催化受体或蛋白酪氨酸磷酸化的激酶, SFK 同时促使 Dab1 与 NMDAR 受体的磷酸化,磷酸化的 Dab1 诱发了一连串级联反应,从磷脂酰肌醇-3 激酶 (phosphoinositide-3' kinase, PI3K) 被激活开始,直到糖原合酶激酶 3 β (glycogen synthase kinase 3 β , GSK3 β) 被蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB) 抑制才结束, GSK3 β 可以介导 LTD 的发生^[9]。除了以上的经典信号通路, reelin 还可以与整合素家族 (integrins) 中的细胞粘附分子 α 3 β 1 结合, 这条通路主要参与调节神经突的生长^[10]。

3 Reelin 通路与突触可塑性

Weeber 等^[11]首次报道了 reelin 信号通路在调节突触可塑性中的作用,他们用基因敲除鼠的海马组织离体培养,发现 LTP 现象在缺少 ApoER2 的小鼠体内的 LTP 作用明显减弱, VLDLR 缺乏的小鼠也有轻微衰减,外源性加入 reelin 后也并无改善,而正常鼠的海马组织加入 reelin 后, LTP 作用明显增强。Rogers 等^[12]发现正常小鼠活体内注射 reelin,其海马组织的 LTP 也出现了明显的增强。以下是近年来对 reelin 调节突触可塑性的机制的研究进展。

3.1 促进 NMDAR 磷酸化

Beffert 等^[13-14]经过多项研究,不仅证明 reelin 通过促进 NMDR 的磷酸化来增强 LTP,还发现这个调节过程需要 Src 族激酶 (Src family tyrosine kinases, SFK) 和突触后致密蛋白-95 (Postsynaptic Density protein 95, PSD-95) 的共同参与。Reelin-DAB1 通路再激活 SFK, 然后 SFK 再催化 NMDR 磷酸化, NMDAR 磷酸化后会使离子通道对 Ca^{2+} 的导电率增加, LTP 因此得以增强。SFK 建立了 ApoER2 和 NMDAR 之间的功能连接, PSD-95 则是两者间的结构连接。PSD-95 是一种较稳定的突触后架构蛋白,它一端与 NMDAR 相连,另一端可以与 ApoER2 胞浆段相连,这种连接使两种受体的相互作用更稳固。另外 ApoER2 的胞浆段必须存在 exon-19 编码的氨基酸序列才能与 PSD-95 相连。

Reelin 通路在调节 NMDAR 受体磷酸化时还联合了其他通路,如血管内皮生长因子 (Vascular endothelial growth factor, VEGF)^[15-16]也可以以磷酸化

的形式激活 NMDAR,但必须有 Dab1 的参与,而 Dab1 在缺乏 reelin 的条件下可以通过 VEGF 通路被磷酸化激活,说明 reelin-Dab1 通路和 VEGF-Dab1 通路可以分别单独激活 NMDAR,两者对 NMDAR 的调节为互补或协同关系^[17]。

3.2 抑制 NMDAR 的内吞作用

Durakogluligil 等^[18]发现 reelin 可以遏制 $\text{A}\beta$ 导致的 LTP 和 NMDAR 的衰减。 $\text{A}\beta$ 是淀粉样蛋白前体 (amyloid precursor protein, APP) 的裂解产物,与阿尔茨海默病患者的发病密切相关, $\text{A}\beta$ 使 NMDAR 去磷酸化,该受体去磷酸化后易发生细胞内吞而在胞膜上消失^[19]。Durakogluligil 等的研究结果显示, reelin 激活的 SFK 能强化 NR2A 和 NR2B 磷酸化,从而阻止 $\text{A}\beta$ 介导的 NMDAR 内吞作用。在高浓度的 $\text{A}\beta$ 条件下, reelin 无法抗衡 $\text{A}\beta$ 诱导的突触功能衰减, $\text{A}\beta$ 甚至会干扰 reelin 的结构表达以致破坏其下游信号通路^[20]。可见, $\text{A}\beta$ 和 reelin 在调节神经元的传递时,相互制约,以维持突触活动的稳定。

3.3 改变谷氨酸盐受体的构型比例和数量

Qiu 等^[21]证明 reelin 能促进海马 CA1 区的谷氨酸盐神经突触的成熟,主要包括以下三方面:①上调 NR2A/NR2B 的比例。NMDAR 是由两个 NR1 亚单位和两个 NR2 或 NR3 亚单位组成的四聚体,正常突触发育过程中, NMDAR 在由含 NR2B 为主转变为含 NR2A 为主, Reelin 则会加速 NR2B 向 NR2A 的转变。Campo 等^[22]也发现要维持 NMDAR 中 NR2B 的低比例必须靠 Reelin 的持续分泌。②增加 AMPAR 和 NMDAR 数量。Reeler 鼠胚胎组织中 AMPAR 和 NMDAR 各自的数量都有衰减,补充 reelin 后,可以逆转这种改变。③减少静默突触的数量。静默突触,即只含 NMDAR 没有 AMPAR 的突触,被认为是突触发育阶段的一种未成熟状态, reelin 对静默突触的削减作用,也提高了 AMPAR/NMDAR 的比例,从而增强了 AMPAR 介导的突触后电位, Qiu 等先前的研究^[23]也证明了 reelin 增强 AMPAR 传递功效的途径,不同于 NMDAR 被 SFK 磷酸化,而是通过激活 PI3K,来刺激更多的 AMPAR 在插入突触后膜。

3.4 其他机制

Sabine 等^[24]发现 reeler 鼠突触前的囊泡数量明显增加,而导入外源性 reelin 后,囊泡数显著减少,很可能与囊泡释放增多有关。另外 reelin-Dab 这一经典信号通路并不参与 reelin 调节囊泡释放过程,

而是通过 reelin-integrins 通路来实现的。调节突触前囊泡的释放可以影响突触前可塑性,囊泡释放增多,可以增强突触前的 LTP 作用,反之,则 LTD 增强^[25]。可见, reelin 对突触功能的影响不仅表现在突触后膜的受体上,还可能参与调节突触前神经递质的释放。

Reelin 还参与了突触的形态调节。Niu 等^[26]证实了 reelin 通过与 ApoER2/VLDLR 结合激活 Dab1 这条信号通路促进树突棘生长,导入外源性 reelin 可以逆转 reeler 鼠的树突棘下调。后来 Pujadas 等^[27]发现 reelin 的过度表达在强化 LTP 的同时,也可使树突棘更加膨大。树突棘的形成和稳定需要 AMPAR 介导的电流, NMDAR 的激活也可以促进树突棘的生长^[28]。

4 结 语

综上所述,谷氨酸盐受体是 reelin 对突触可塑性的调节的关键点,而促进 NMDAR 的磷酸化是其核心步骤。NMDAR 磷酸化本身可以增强突触的传递效率,还可以启动其他途径巩固这一作用:①增加突触后膜 AMPAR 的数量;②抑制 NMDAR 的内吞;③促进树突棘的生长。但 reelin 对突触的调节作用还有很多机制尚不清楚,如 reelin 是主要由 GABA 能神经元分泌, GABA 是抑制性神经递质,研究大多涉及 reelin 对兴奋性突触的研究,而 reelin 对抑制性神经突触是否存在影响仍是谜; reelin 抑制 NR2B 的表达,会削弱对突触的传递作用,这是一种负反馈调节还是一种另外的生理调节机制? 缺乏 reelin 导致的突触囊泡减少,是由于神经递质产生过少,还是由于释放过多,还没有直接证据,这些都有待今后的进一步研究。

参考文献:

- [1] D'Arcangelo G, Miao GG, Chen SC, et al. A protein related to extracellular matrix proteins deleted in the mouse mutant reeler[J]. *Nature*, 1995, 374(6524): 719-723.
- [2] Alcantara S, Ruiz M, D'Arcangelo G, et al. Regional and cellular patterns of reelin mRNA expression in the forebrain of the developing and adult mouse[J]. *J Neurosci*, 1998, 18(19): 7779-7799.
- [3] Teixeira CM, Martin ED, Sahun I, et al. Overexpression of reelin prevents the manifestation of behavioral phenotypes related to schizophrenia and bipolar disorder[J]. *Neuro-*

- psychopharmacol*, 2011, 36(12): 2395-2405.
- [4] Wang X, Babayan AH, Basbaum AI, et al. Loss of the reelin-signaling pathway differentially disrupts heat, mechanical and chemical nociceptive processing [J]. *Neuroscience*, 2012, 226: 441-450.
- [5] 张永杰, 唐冬梅, 徐桂萍. 突触可塑性分子机制的相关研究[J]. *医学综述*, 2012, 18(8): 1141-1143.
- [6] Citri A, Malenka RC. Synaptic plasticity: multiple forms, functions, and mechanisms [J]. *Neuropsychopharmacol*, 2008, 33(1): 18-41.
- [7] Rochefort NL, Konnerth A. Dendritic spines: from structure to in vivo function[J]. *Embo Rep*, 2012, 13(8): 699-708.
- [8] Hunt DL, Castillo PE. Synaptic plasticity of NMDA receptors: mechanisms and functional implications [J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2012, 22(3): 496-508.
- [9] Lakatosova S, Ostatnikova D. Reelin and its complex involvement in brain development and function [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2012, 44(9): 1501-1504.
- [10] Schmid RS, Jo R, Shelton S, et al. Reelin, integrin and DAB1 interactions during embryonic cerebral cortical development[J]. *Cereb Cortex*, 2005, 15(10): 1632-1636.
- [11] Weeber EJ, Beffert U, Jones C, et al. Reelin and ApoE receptors cooperate to enhance hippocampal synaptic plasticity and learning [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(42): 39944-39952.
- [12] Rogers JT, Rusiana I, Trotter J, et al. Reelin supplementation enhances cognitive ability, synaptic plasticity, and dendritic spine density [J]. *Learn Mem*, 2011, 18(9): 558-564.
- [13] Beffert U, Weeber EJ, Durudas A, et al. Modulation of synaptic plasticity and memory by Reelin involves differential splicing of the lipoprotein receptor Apoer2 [J]. *Neuron*, 2005, 47(4): 567-579.
- [14] Chen Y, Beffert U, Ertunc M, et al. Reelin modulates NMDA receptor activity in cortical neurons [J]. *J Neurosci*, 2005, 25(36): 8209-8216.
- [15] 杨向红. 生长因子的协同作用与新血管形成的研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2011, 19(1): 1-5.
- [16] 王芳, 范平, 白怀. 血管生成抑制蛋白 Vasohibin 的研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2011, 19(3): 282.
- [17] Howell KR, Hoda MN, Pillai A. VEGF activates NR2B phosphorylation through Dab1 pathway [J]. *Neurosci Lett*, 2013, 552: 30-34.
- [18] Durakoglugil MS, Chen Y, White CL, et al. Reelin signaling antagonizes beta-amyloid at the synapse [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(37): 15938-15943.

(上接第 96 页)

- [19] Wang ZC, Zhao J, Li S. Dysregulation of synaptic and extrasynaptic N-methyl-D-aspartate receptors induced by amyloid-beta[J]. *Neurosci Bull*, 2013.
- [20] Cuchillo-Ibanez I, Balmaceda V, Botella-Lopez A et al. Beta-amyloid impairs reelin signaling[J]. *PLoS One*, 2013, 8(8):e72297.
- [21] Qiu S, Weeber EJ. Reelin signaling facilitates maturation of CA1 glutamatergic synapses[J]. *J Neurophysiol*, 2007, 97(3):2312-2321.
- [22] Campo CG, Sinagra M, Verrier D, et al. Reelin secreted by GABAergic neurons regulates glutamate receptor homeostasis[J]. *PLoS One*, 2009, 4(5):e5505.
- [23] Qiu S, Zhao LF, Korwek KM, et al. Differential reelin-induced enhancement of NMDA and AMPA receptor activity in the adult hippocampus[J]. *J Neurosci*, 2006, 26(50):12943-12955.
- [24] Hellwig S, Hack I, Kowalski J, et al. Role for Reelin in neurotransmitter release[J]. *J Neurosci*, 2011, 31(7):2352-2360.
- [25] Yang Y, Calakos N. Presynaptic long-term plasticity[J]. *Front Synaptic Neurosci*, 2013, 5:8.
- [26] Niu S, Yabut O, D'Arcangelo G. The Reelin signaling pathway promotes dendritic spine development in hippocampal neurons[J]. *J Neurosci*, 2008, 28(41):10339-10348.
- [27] Pujadas L, Gruart A, Bosch C, et al. Reelin regulates postnatal neurogenesis and enhances spine hypertrophy and long-term potentiation[J]. *J Neurosci*, 2010, 30(13):4636-4649.
- [28] 冯波, 胡鹏, 王蓉. 突触后致密区与突触可塑性[J]. *首都医科大学学报*, 2010, 31(1):84-87.

(此文编辑:蒋湘莲)