

微型述评

配对螺旋样纤维 (PHF) - Tau
与神经细胞的死亡*

聂春来**

(视觉信息加工开放实验室, 中国科学院生物物理研究所, 北京 100101)

摘要 神经纤维缠结 (neurofibrillary tangles, NFT) 是老年性痴呆病的重要病理特征, 人类神经 tau 分子聚集形成的配对螺旋样纤维 (paired helical filaments, PHF) 是 NFT 的主要成分. 最近研究表明, PHF 与神经细胞的坏死和程序化死亡密切相关, 其作用机理可能是诱发细胞内氧化自由基系统的启动而导致神经细胞死亡的.

关键词 神经 tau, 氧自由基, 配对螺旋样纤维 (PHF), 老年性痴呆病, 细胞死亡

学科分类号 Q344

人类神经 tau 是微管结合蛋白 (microtubule-associated protein, MAP) 家族的成员之一, 具有稳定微管系统、调控神经细胞生长发育的功能, 并在神经系统形成和轴突通讯传导中起至关重要的作用. 老年性痴呆病 (Alzheimer's disease, AD) 的病理学结构特征主要包括: 中枢神经系统中, β -淀粉样蛋白 (amyloid beta, A beta) 在细胞外的沉积; 神经纤维缠结 (NFT) 以及神经细胞的死亡. 超磷酸化可导致 tau 蛋白分子聚集, 形成配对螺旋样纤维 (PHF). PHF 是 NFT 的主要组成成分, 同时也是老年性痴呆病在分子病理学上的基本病变之一^[1-3]. 最近研究表明^[4,5], PHF 与启动氧化自由基系统导致神经细胞的死亡有关.

1 PHF 的形成

在神经退行性疾病中, tau 被异常磷酸化, 以 PHF-tau 的方式存在于神经细胞内, 在导致神经细胞死亡的一系列事件中起决定性作用^[4,5].

目前研究显示^[6], 可以把 tau 分子的聚集条件分为还原和氧化环境两种. Tau 可以形成直纤维 (straight filaments, SF) 和配对螺旋样纤维. SF 和 PHF 被单克隆抗体, 如 Alz-50 识别的表位是一致的, 表明两者在构成上相似. 体外实验提示, 多阴

离子如肝素或 RNA 等, 能诱导 tau 聚集. 还原条件下, tau 的聚集以单体形式开始, 不需要蛋白酶的参与. 氧化条件下, tau 被蛋白酶水解, C 端重复序列片段被游离释放而形成聚集, 其过程比 tau 单体的聚集迅速, 同时伴有二硫键的形成. 生理条件下, 大部分 tau 与微管结合, 游离 tau 远低于聚集要求的临界浓度. 还原条件下, 超磷酸化导致游离 tau 浓度的提高是 PHF 形成的第一步 (图 1). 花生酸 (arachidonic acid) 为神经细胞膜的组成成分之一, King 等^[6]在假设花生酸作为神经退行性疾病诱导因子的前提下, 发现花生酸能导致单体 tau 的成核 (tau nucleus), 继而形成 SF. SF 进一步变性或以半纤维的方式延伸聚集形成 PHF. 氧化条件下, 蛋白酶水解片段比单体 tau 更容易聚集, 除了单体之间形成二硫键外, 可能组氨酸残基与某些阴离子的相互作用也对 PHF 的形成具有重要作用. 因为在 C 端重复序列中, 存在的 4~5 个 His 残基可能与阴离子相互作用.

* 国家自然科学基金 (39970236) 以及中国科学院生物基金特别支持基金 (STZ98-2-07) 项目.

** 通讯联系人.

Tel: 010-64888531, E-mail: herq@sun5.ibp.ac.cn

收稿日期: 2000-11-02, 接受日期: 2000-12-12

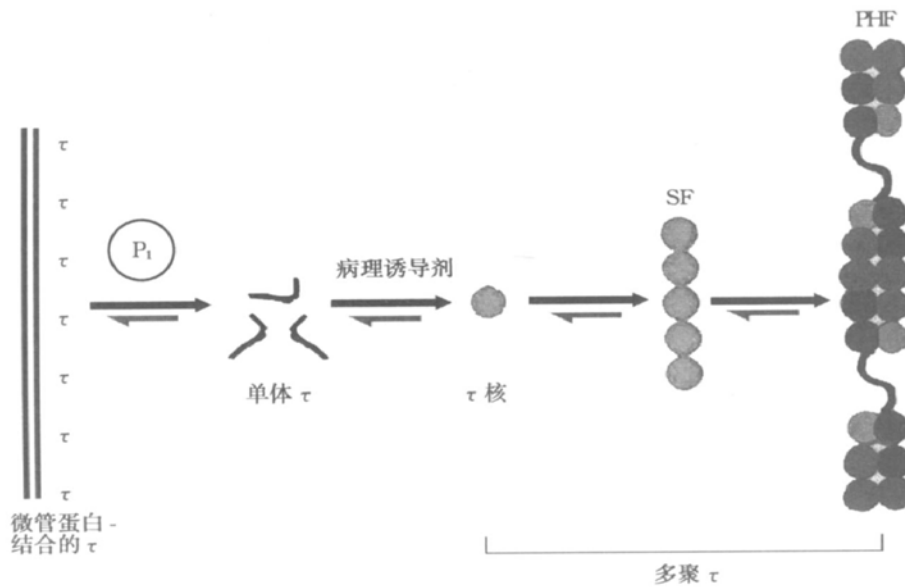


Fig. 1 Model of PHF formation in neurodegenerative disease^[6]
图 1 神经退行性疾病中 PHF 形成的模型

2 PHF 与神经细胞死亡

异常磷酸化形成 PHF-tau 的机理及其性质已经有了相当程度的研究, PHF 形成后如何导致细胞死亡的机制成为生物医学同行关注的问题. 最近, 在神经退行性疾病的研究中, Beal^[5]报道了线粒体能量代谢状态失调是神经细胞死亡的重要机制, 其中包括细胞坏死 (necrotic death) 以及程序化死亡 (apoptotic death). 目前, 关于细胞坏死的机制已经有了一定程度的研究. 自由基离子和氧化应激 (oxydative stress) 能导致胞内能量代谢失调.

研究表明, 葡萄糖与 tau 之间的非酶糖基化可以促进 PHF 的形成, 含有呋喃糖的 tau 分子通过 Amadori 分子重排, 形成稳定的糖基化产物. 糖基化衍生物在氧化过程中逐渐形成咖啡色的高级糖基化终末产物 (advanced glycation endproducts, AGEs) 沉积在体内难以清除, 并具有细胞毒性. 1999 年, Durany 等在 AD 患者脑片层中发现了 AGEs 的存在, 并认为 AGEs 增加了氧化应激, 通过引发自由基的产生, 导致细胞死亡.

线粒体膜在氧化应激条件下其通透性发生变化, Ca^{2+} 通过膜上受体大量进入线粒体内, 启动氧化自由基代谢系统, 产生 $ONOO^-$; 同时, 超氧化物和过渡金属离子相互作用产生反应活性很强的 $OH\cdot$ 自由基, 造成蛋白质、脂类及核酸的氧化破坏, 导致神经细胞坏死. 再者, 核酸的氧化损伤可激活多聚 ADP 核糖聚合酶 (poly-ADP ribose

polymerase, PARS), 使 ATP 和 NAD^+ 的减少, 直接使细胞坏死. 关于细胞程序化死亡在神经退行性疾病中的作用, 也可能通过 Ca^{2+} 异常升高的途径产生^[5].

今年, Sayre 等发现 PHF 能与 Cu^{2+} 和 Fe^{2+} 结合形成复合物, 从而获得催化依赖 H_2O_2 的二氨基联苯胺 (DAB) 氧化的功能. 通过 Cu^{2+} 和 Fe^{2+} 氧化还原的不同状态传递电子使 DAB 氧化. 这种促进 DAB 氧化的现象实际上体现了 PHF 导致体内 ROS (reactive oxygen species) 产生的能力. 然而, 天然神经 tau 不具有这种功能.

对 AD 患者的研究发现糖基化能增强 PHF 对金属离子的结合水平^[4]. PHF 的糖基化及其与 Cu^{2+} 和 Fe^{2+} 结合催化 DAB 氧化导致细胞死亡的机理可能成为研究老年性痴呆的模型.

3 展 望

虽然 PHF-tau 与神经细胞的死亡具有密切的关系, 但是还有许多环节尚不清楚. 神经元的死亡是多种因素造成的, 需要从多方面进行探索. 最近的报道表明, 乙醇、乙醛以及甲醇具有促进神经 tau 聚集的作用^[7,8], 并且这些化合物在体内与自由基的产生有关, 进一步提示神经退行性疾病的分子机制与氧化自由基作用的重要性.

致谢 赫荣乔先生对本文进行了审校, 特此感谢.

参 考 文 献

- 1 Chen Y H, He R Q, Liu Y, *et al.* Effect of human neuronal tau on denaturation and reactivation of rabbit muscle D-glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase. *The Biochemical J*, 2000, **351** (1): 233~ 240
- 2 He R Q, Cheng Y H, Liu Y. Neuronal tau acts as anti-chaperone like function to GAPDH. *Biophysical J (USA)*, 2000, **78** (1): 212
- 3 Luo J Y, Li W, He R Q. The fluorescent characterization of the aggregating human neuronal tau. *Inter J Biol Macromole*, 2000, **27** (4): 263~ 268
- 4 Sayre L M, Perry G, Harris P L, *et al.* *In situ* oxidative catalysis by neurofibrillary tangles and senile plaques in Alzheimer's disease: A central role for bound transition metals. *J Neurochem*, 2000, **74** (1): 270~ 279
- 5 Beal M F. Energetic in the pathogenesis of neurodegenerative diseases. *Trends Neurosci*, 2000, **23** (7): 298~ 304
- 6 King M E, Ahuja V, Binder L I, *et al.* Ligand-dependent tau formation: implications for Alzheimer's disease progression. *Biochemistry*, 1999, **38** (45): 14851~ 14859
- 7 He R Q, Luo J Y, Li W. Effect of ethanol on the aggregation of human neuronal tau protein. *Protein and Peptide Letters*, 1998, **5** (5): 279~ 285
- 8 Luo J Y, He R Q. Effect of acetaldehyde on aggregation of neuronal tau. *Protein and Peptide Letters*, 1999, **6** (2): 105~ 110

The Paired Helical Filament of tau and Neural Cell Death*

Nie Chur-Lai**

(Laboratry Visual Information Processing, Institute of Biophysics, The Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China)

Abstract Neurofibrillary tangle (NFT), paired helical filament (PHF) as the major component, is an important pathological character of Alzheimer's disease. Further evidence suggests that PHF plays an important role in neural cell death, including necrotic and apoptotic death. Induction of reactive oxygen species (ROS) by PHF production may be an important mechanism of neural cell death.

Key words neuronal tau, oxygen free radical, paired helical filament (PHF), Alzheimer's disease, cell death

* This work was supported by grants from National Natural Sciences Foundation of China (39970236) and Youth-Special Supporting Foundation of The Chinese Academy of Sciences (STZ98-2-07).

** Corresponding author. Tel: 86-10-64888531, E-mail: herq@sun5.ibp.ac.cn

Received: November 2, 2000 Accepted: December 12, 2000