

文章编号: 1004-0374(2009)01-0122-04

NAIP 及其与某些神经系统疾病的关系

蒋宇, 胡巢凤*

(暨南大学医学院病理生理教研室, 广州 510632)

摘要 NLR家族(nucleotide-binding domain, leucine rich repeat containing family)是一个胞浆蛋白家族, 参与对细胞内病原相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)的识别, 这个家族的成员之一——NAIP在许多神经系统疾病中发挥重要作用, 参与这些疾病的发生、发展的调控。本文将对人 *NAIP* 基因及其同源基因鼠 *Naip* 基因以及两者编码的蛋白在相关疾病当中的作用进行综述。

关键词: NLRs; 神经元凋亡抑制蛋白基因; 神经性疾病

中图分类号: Q512; R741 **文献标识码:** A

Role of NAIP in neurological diseases

JIANG Yu, HU Chao-feng*

(Department of Pathophysiology; Medical College of Jinan University, Guangzhou 510632, China)

Abstract: NLRs family is a cytosolic protein family representing an intracellular pathogen sensor that recognize microbial components, known as pathogen-associated molecular patterns (PAMPs). As one of the protein family members, NAIP is involved in neurological diseases, participating in regulation of diseases generation and development. The review focuses on function of human *NAIP* gene, murine ortholog *Naip* gene and the proteins encoded by them in those diseases.

Key words: NLRs; neuronal apoptosis inhibitory protein(NAIP); neurological diseases

天然免疫作为抵御病原微生物感染的第一道防线, 主要识别病原微生物共同的、高度保守的结构, 这种结构称为病原相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs), 识别PAMPs的受体称为模式识别受体(pattern-recognition receptors, PRRs)。近年发现NOD-like receptors(NLRs)是胞浆内受体, 可识别微生物, 激活其信号转导通路, 最终导致炎症介质的产生、募集吞噬细胞以及调控获得性免疫反应。NLR家族现已发现20多个成员, 大多数NLRs家族成员含有3个不同的功能结构域 N-末端的效应子结合区域(effector-binding domain, EBD)、位于中央的核苷酸结合位点(nucleotide-binding site, NBS)和C-末端配体识别区域(ligand-recognition domain, LRD)。人类的C-末端LRD绝大多数是富含亮氨酸的重复序列(leucine-rich repeats, LRRs); EBD结构是可变的, 如caspase募集区域(caspase-recruitment domain,

CARD)、pyrin区域(pyrin domain, PYD)或凋亡重复序列杆状病毒抑制因子(baculovirus inhibitor-of-apoptosis repeat, BIR), 介导嗜同种蛋白-蛋白相互作用。NAIP(neuronal apoptosis inhibitory protein) N-末端含三个BIR结构(图1)。BIR结构域中有三个保守的半胱氨酸残基(C)和一个保守的组氨酸残基(H), 呈CX₂CX₁₆HX₆₋₈C序列^[1](X为其他氨基酸残基)。



图1 NAIP的结构

收稿日期: 2008-09-15; 修回日期: 2008-11-28

基金项目: 广东省自然科学基金项目(06025159); 广东省教育厅自然科学基金项目[粤财教(2005)126]

*通讯作者: thcf@jnu.edu.cn

1 NLRs 信号转导

NLRs 有两个主要的信号转导途径: 一个是通过丝氨酸/苏氨酸激酶RIP2[receptor-interacting protein 2, 也被称作receptor-interacting serine-threonine kinase 2 (RIPK2)或receptor-interacting protein (RIP)-like interacting caspase-like apoptosis regulatory protein (CLARP) kinase, RICK]^[2], 激活NF-κB和MAPK途径。典型的例子就是Nod1和Nod2, 可识别细菌细胞壁的肽聚糖, 募集RIP2, 激活相同的下游信号通路, RIP2与IKK复合物(IKKγ/IKKα/IKKβ, 也即IκB激酶)相互作用, 激活NF-κB, 诱导炎症介质的产生。另一个途径caspase-1激活途径, 这个途径导致IL-1β分泌和程序性的细胞死亡。研究发现, IL-1β分泌途径中存在一个称为炎性体(inflammasome)的复合物, 炎性体是caspase激活复合物。Naip、Ipaf、Nalp1和Nalp3参与了炎症小体的形成, Nalp1及Nalp3在识别相应的细菌或PAMPs后, 通过PYD-PYD作用于ASC(apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase recruitment domain), ASC的N-末端含一个PYD, C-末端含一个CARD, ASC的CARD再与caspase-1结合, 就组成了炎性体, 后者可活化caspase-1, caspase-1则激活pro-IL-1β, 介导活性IL-1β的生

成, 引起炎症反应。Ipaf含有CARD结构, 可通过ASC的CARD与其结合而活化caspase-1或直接激活caspase-1。而Naip既没有CARD结构, 也没有PYD结构, 可能直接激活caspase-1^[3](图2)

2 NAIP与神经系统疾病

2.1 NAIP与脊髓性肌萎缩(spinal muscular atrophy, SMA) 脊髓性肌萎缩是一种常染色体隐性遗传疾病, 它的特征是脊髓的前角细胞变性, 临床表现为进行性肌萎缩和肌无力。SMA根据发病年龄和严重程度分为三个临床亚型, I型(Werdnig-Hoffmann disease)、II型和III型(Kugelberg-Welander disease)。Roy等^[3]报道SMN1(survival of motor neuron 1)和NAIP作为SMA的相关基因。NAIP基因紧邻SMN1基因, 位于人类染色体5q13。SMN1被认为是SMA的致病基因, 因为在大多数SMA患者中都可以发现SMN1的缺失或突变。而NAIP则被认为是SMA患者严重程度的修饰基因, NAIP缺失或突变常见于较严重的I型患者。NAIP通过阻断caspase-3和caspase-7的激活而抑制细胞凋亡^[4]。NAIP基因缺失, 使前角运动细胞凋亡过度, 导致运动神经元受损, 引起继发性肌肉萎缩。近年来对于各国SMA患者NAIP的研究^[5-10]基本上都认为, NAIP上外显子5的纯合子或杂合子缺失更常见于较严重的I型

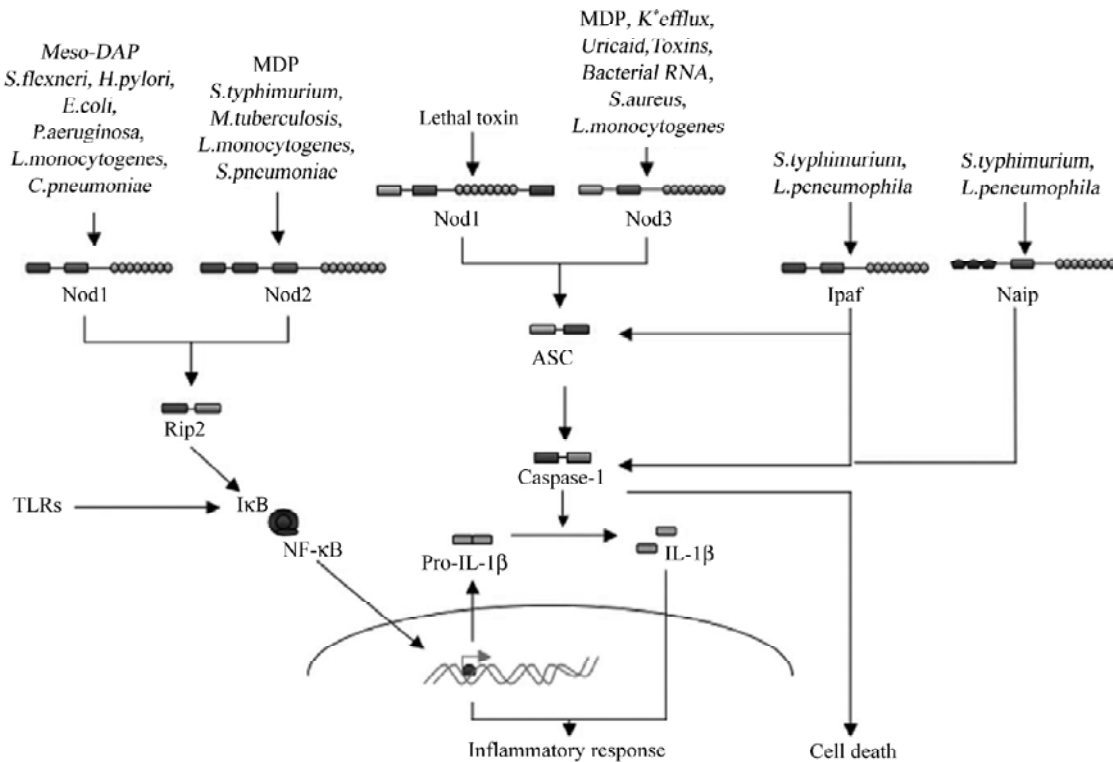


图2 NLRs 信号通路

SMA 病例中; 但 Tran 等^[11]的研究却认为, 越南 SMA 患者中 *NAIP* 杂合子缺失较常见, 这与临床严重程度无关。

2.2 NAIP 与阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD)

阿尔茨海默病又称老年性痴呆是发生在老年期及老年前期的一种原发性退行性脑病, 以获得性持续性记忆减退、认知功能障碍、行为异常以及人格改变为特征。该病主要神经病理特征包括: 神经细胞外以 β -淀粉样蛋白 (A β) 沉积为核心形成的老年斑 (senile plaques, SP)、神经细胞内以过磷酸化的 tau 蛋白为核心形成的神经元纤维缠结 (neurofibrillary tangle, NFT) 和神经细胞丢失。Lesne 等^[12]发现神经营养因子 3 (neurotrophin-3, NT-3) 使神经元中 NAIP 表达水平上调, 并阻止线粒体释放的 caspase 激活物 SMAC 蛋白与 NAIP 形成复合物, 使 NAIP 表达增高, 表达上调的 NAIP 抑制 β -淀粉样蛋白 (β -amyloid protein, A β) 介导的神经细胞凋亡。NAIP 表达上调的机制可能与 PI-3K/Akt 途径激活有关, 但 Davoodi 等^[13]报道 NAIP 不与 SMAC 相互作用。Christie 等^[14]发现, 与认知轻度损害以及年龄配对的正常对照组相比, AD 患者脑内嗅皮质中 NAIP 表达水平下调, 而且 NAIP 表达水平与配对螺旋样纤维-1 (paired helical filament-1, PHF-1, 成熟的病理缠结的标记物) 表达水平呈负相关。因此, 认为 NAIP 可能在对抗病理缠结和认识减退中起着重要作用。可以根据 NAIP 表达水平预测 AD 的严重程度, 并可以作为一个潜在的治疗靶位。

2.3 NAIP 与其他神经性疾病

Seidl 等^[15]研究发现, Down 综合征 (Down syndrome, DS) 的胎儿 (孕 23 周) 即有脑组织 NAIP mRNA 下调, Down 综合征的成人患者大脑皮层 NAIP 蛋白水平降低。Seidl 等^[16]发现 Down 综合征的胎儿大脑皮层不同区域 NAIP 水平下降不同, 顶叶和枕叶 NAIP 蛋白水平降低最为明显。此外, 神经元 NAIP 表达增加可减轻鼠海马局部缺血所致的损伤^[17], NAIP 被认为参与脑缺血后神经细胞凋亡的调控过程, 通过抑制神经细胞凋亡, 从而减轻缺血引起的损伤。

NAIP 在 6-羟多巴胺诱导的帕金森病模型中起保护作用^[18], 帕金森病是一种基底神经节的进行性变性疾病, 与黑质致密部多巴胺能神经元的减少有关。在 6-羟多巴胺损伤后的多巴胺能轴突, NAIP 通过提供局部营养支持, 促进黑质神经元存活; 此外, NAIP 可以减弱 6-羟多巴胺 (6-OHDA)

诱导的活性氧 (ROS) 产生, 减少 ROS 诱导的细胞死亡。

Holcik 等^[19]对小鼠 *Naip1* 缺失的研究发现, *Naip1* 缺失的小鼠发育正常, 但在海马部红藻氨酸诱导的边缘癫痫中, 在 *Naip1* 敲除的小鼠海马锥体神经元的存活明显减少。因此, 认为 *Naip1* 不是小鼠中枢神经系统的正常发育所必需的, 但对于病理条件下神经元存活是必需的。

Mercer 等^[20]发现, NAIP 和海马钙蛋白 (hippocalcin) 共同存在于脊髓运动神经元, NAIP 的 BIR 结构域与海马钙蛋白相互作用, 通过依赖 caspase-3 和不依赖 caspase-3 的两种途径协同对抗钙诱导的运动神经元死亡。

此外, Hebb 等^[21]检测各型多发性硬化症 (multiple sclerosis, MS) 的全血 NAIP mRNA 水平发现, 复发-缓解型多发性硬化症 (relapse remitting multiple sclerosis, RRMS) 和继发进展型多发性硬化症 (secondary progressive multiple sclerosis, SPMS) 患者 NAIP mRNA 含量大约是正常人的三倍; 而在单独的外周血单核细胞中, NAIP mRNA 水平在 MS 各型患者和正常人之间无明显差异。NAIP mRNA 表达的增加可能与全血中性粒细胞的增加有关。因此, 认为中性粒细胞 NAIP mRNA 表达增高可能导致 MS 发病。

综上所述, 对于 NAIP 基因以及其功能的研究将会加速对于神经系统疾病发病机制的了解, 并能促进这些疾病治疗方案的改进和完善, 对临床相关疾病的诊断和治疗有重要的指导作用。

[参 考 文 献]

- [1] Hinds MG, Norton RS, Vaux DL, et al. Solution structure of a baculoviral inhibitor of apoptosis (IAP) repeat. *Nat Struct Biol*, 1999, 6(7): 648-51
- [2] Wilmanski JM, Petnicki-Ocwieja T, Kobayashi KS, et al. NLR proteins: integral members of innate immunity and mediators of inflammatory diseases. *J Leukoc Biol*, 2008, 83(1): 13-30
- [3] Roy N, Mahadevan MS, McLean M, et al. The gene for neuronal apoptosis inhibitory protein is partially deleted in individuals with spinal muscular atrophy. *Cell*, 1995, 80(1): 167-78
- [4] Maier JK, Lahoua Z, Gendron NH, et al. The neuronal apoptosis inhibitory protein is a direct inhibitor of caspases 3 and 7. *J Neurosci*, 2002, 22(6): 2035-43
- [5] Swaminathan B, Shylashree S, Purushottam M, et al. Deletion analysis of spinal muscular atrophy in southern Indian population. *Neurol India*, 2008, 56(3): 348-51

- [6] Wathiyati MS, Zabidi-Hussin AM, Tang TH, et al. Deletion analyses of SMN1 and NAIP genes in Malaysian spinal muscular atrophy patients. *Pediatr Int*, 2007, 49(1): 11-4
- [7] Wathiyati MS, Zabidi AM, Tang TH, et al. NAIP-deletion analysis in Malaysian patients with spinal muscular atrophy. *Kobe J Med Sci*, 2007, 53(4): 171-5
- [8] Derakhshandeh-Peykar P, Esmaili M, Ousati-Ashtiani Z, et al. Molecular analysis of the SMN1 and NAIP genes in Iranian patients with spinal muscular atrophy. *Ann Acad Med Singapore*, 2007, 36(11): 937-41
- [9] Mrad R, Dorboz I, Ben JL, et al. Molecular analysis of the SMN1 and NAIP genes in 60 Tunisian spinal muscular atrophy patients. *Tunis Med*, 2006, 84(8): 465-9
- [10] Dastur RS, Gaitonde PS, Khadilkar SV, et al. Correlation between deletion patterns of SMN and NAIP genes and the clinical features of spinal muscular atrophy in Indian patients. *Neurol India*, 2006, 54(3): 255-9
- [11] Tran VK, Sasongko TH, Hong DD, et al. SMN2 and NAIP gene dosages in Vietnamese patients with spinal muscular atrophy. *Pediatr Int*, 2008, 50(3): 346-51
- [12] Lesne S, Gabriel C, Nelson DA, et al. Akt-dependent expression of NAIP-1 protects neurons against amyloid- β toxicity. *J Biol Chem*, 2005, 280(26): 24941-7
- [13] Davoodi J, Lin L, Kelly J, et al. Neuronal apoptosis-inhibitory protein does not interact with Smac and requires ATP to bind caspase-9. *J Biol Chem*, 2004, 279(39): 40622-8
- [14] Christie LA, Su JH, Tu CH, et al. Differential regulation of inhibitors of apoptosis proteins in Alzheimer's disease brains. *Neurobiol Dis*, 2007, 26(1): 165-73
- [15] Seidl R, Bajo M, Bohm K, et al. Neuronal apoptosis inhibitory protein (NAIP)-like immunoreactivity in brains of adult patients with Down syndrome. *J Neural Transm Suppl*, 1999, 57: 283-91
- [16] Seidl R, Bidmon B, Bajo M, et al. Evidence for apoptosis in the fetal Down syndrome brain. *J Child Neurol*, 2001, 16(6): 438-42
- [17] Xu DG, Crocker SJ, Doucet JP, et al. Elevation of neuronal expression of NAIP reduces ischemic damage in the rat hippocampus. *Nat Med*, 1997, 3(9): 997-1004
- [18] Crocker SJ, Wigle N, Liston P, et al. NAIP protects the nigrostriatal dopamine pathway in an intrastriatal 6-OHDA rat model of Parkinson's disease. *Eur J Neurosci*, 2001, 14(2): 391-400
- [19] Holcik M, Thompson CS, Yaraghi Z, et al. The hippocampal neurons of neuronal apoptosis inhibitory protein 1 (NAIP1)-deleted mice display increased vulnerability to kainic acid-induced injury. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97(5): 2286-90
- [20] Mercer EA, Korhonen L, Skoglosa Y, et al. NAIP interacts with hippocalcin and protects neurons against calcium-induced cell death through caspase-3-dependent and -independent pathways. *EMBO J*, 2000, 19(14): 3597-607
- [21] Hebb A, Moore C, Bhan V, et al. Expression of the inhibitor of apoptosis protein family in multiple sclerosis reveals a potential immunomodulatory role during autoimmune mediated demyelination. *Mult Scler*, 2008, 14(5): 577-94