

DOI: 10.13376/j.cblls/2016063

文章编号: 1004-0374(2016)04-0493-05

颗粒蛋白前体与神经系统疾病

周锦龙^{1,2}, 王志豪², 李 腾², 田英芳^{1,2*}

(1 陕西师范大学现代教学技术教育部重点实验室, 西安 710062; 2 陕西师范大学生命科学学院, 西安 710062)

摘要: 颗粒蛋白前体 (progranulin, PGRN) 是一种分泌性糖蛋白, 具有促进细胞增殖、抗炎、营养等多种生理功能, 广泛参与炎症反应、损伤修复、生长发育及代谢调控等多项重要的病理及生理活动。近年来的研究表明, PGRN 在神经系统疾病的发生与发展过程中具有重要的作用。综述了 PGRN 在脑组织中的表达、相关的信号通路及生物学功能, 以及 PGRN 在各类神经系统疾病中的研究进展。

关键词: 颗粒蛋白前体; 神经系统疾病; 脑损伤

中图分类号: Q513.2; R741 文献标志码: A

Progranulin in neurological diseases

ZHOU Jin-Long^{1,2}, WANG Zhi-Hao², LI Teng², TIAN Ying-Fang^{1,2*}

(1 Key Laboratory of Modern Teaching Technology, Ministry of Education, China;

2 College of Life Sciences, Shaanxi Normal University, Xi'an 710062, China)

Abstract: Progranulin (PGRN) is a secreted glycoprotein which has multiple physiological functions, including promoting cell proliferation, anti-inflammation, and trophic effect. It is involved in many important pathological and physiological events such as inflammation response, wound repair, growth and development, and metabolism. More recently, PGRN was recognized to play crucial roles in the occurrence and development of the neurological diseases. In this article, we reviewed the expression of PGRN in brain, related signaling pathways, biological functions, and the research progress of PGRN in different neurological diseases.

Key words: PGRN; neurological disease; brain injury

颗粒蛋白前体 (progranulin, PGRN), 又称 GEP (granulin-epithelinprecursor)、proepithelin、PCDGF/GP88 (PC cell derived growth factor, PCDGF) 和 acrogranin。人类的 PGRN 基因位于 17q21.32, 是一种由 593 个氨基酸残基组成的分泌性糖蛋白, 非糖基化的 PGRN 相对分子质量约为 6.8×10^4 , 而糖基化的 PGRN 相对分子质量为 8.8×10^4 左右。PGRN 分子含有一个信号肽和七个半衔接重复的结构域, 每个结构域由 12 个半胱氨酸组成^[1-2]。高度保守的成熟 PGRN 经蛋白酶水解后可产生一组相对分子质量约为 6×10^3 的 granulin (Grn) 多肽 (Grn A~G)。现有的研究认为, PGRN 是具有促进细胞有丝分裂、抗炎、营养等多种生理功能的细胞因子, 广泛参与炎症反应、损伤修复、生长发育及代谢调控等多项重要的病理及生理活动, 如通过促进血管生长及肿

瘤细胞增生而促进肿瘤发展及浸润; 通过调控炎症反应及发挥细胞生长因子及营养因子的作用参与各种损伤, 包括神经系统损伤与修复的过程中^[3-4]。本文综述了 PGRN 在神经系统中的表达、激活的信号通路及功能, 以及 PGRN 在各类神经系统疾病中的研究进展。

1 PGRN在神经系统的表达

胚胎发育早期, 可以观察 PGRN 在神经上皮

收稿日期: 2015-10-10; 修回日期: 2015-11-09

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(31371501); 陕西师范大学学习科学交叉学科培育计划-国家级大学生创新创业训练计划项目(201310718055, 201410718049)

*通信作者: E-mail: yingfang_tian@snnu.edu.cn

干细胞 (neuroepithelial cell) 表达^[5], 这种单层柱状上皮细胞聚集在一起构成神经板, 神经上皮干细胞可发育为成神经细胞或者成胶质细胞, 在神经板的外层形成室管膜层, 作为神经前体细胞有丝分裂的主要场所。胚胎发育后期, PGRN 分布于整个新皮层^[5]。体外研究也证明, 培养的神祖细胞高表达 PGRN^[6]。但也有研究认为胚胎发育后期仅有小胶质细胞表达 PGRN, 在分裂旺盛的神祖细胞 (neuronal progenitors) 上反而检测不到 PGRN, 直到出生后, PGRN 表达开始升高^[7]。成年后, PGRN 在小胶质细胞和神经元表达, 但在神经元上的表达限于某些区域, 如小脑的浦肯野氏细胞、海马的锥体细胞和颗粒细胞, 以及脑皮层的神经元。正常生理状态下, 星形胶质细胞和少突胶质细胞不表达或仅表达极少量的 PGRN, 但在激活的星形胶质细胞中, PGRN 表达上调^[5,7]。

PGRN 基因敲除小鼠表现出运动功能障碍、空间学习记忆障碍、焦虑、攻击、抑郁和社会行为障碍等神经功能症状^[10]。PGRN 在脑发育的不同时期的表达水平不同^[8-9], 以及 PGRN 基因敲除所导致的神经功能障碍, 提示 PGRN 可能参与神经系统的发育过程, 并可能与某些神经发育性和神经退行性疾病相关。

2 PGRN的信号通路及在神经系统中的功能

2.1 PGRN的受体及结合蛋白

PGRN 可以通过与细胞膜受体或者通过蛋白质的相互作用发挥其生物学功能。至今为止, 共发现两个可与 PGRN 结合的膜蛋白受体, 但都非特异性。Sortilin 是第一个被确认的神经元上 PGRN 受体, 可以通过受体介导的内吞作用调节细胞外 PGRN 的水平^[3]。PGRN 还可以与肿瘤坏死因子受体 TNFR2 结合, 从而拮抗 TNF 介导的炎症反应^[11]。PGRN 还可以与一些蛋白质相互作用: PGRN 可与靶蛋白的 EGF 结构域结合, 从而结合软骨寡聚基质蛋白 (cartilage oligomeric matrix protein, COMP)、乙酰硫酸肝素蛋白聚糖 perlecan 及 Notch 信号通路的配体 Dlk1^[4]; PGRN 还可以通过靶蛋白 C 端的 4 个 TSP1 结构域, 与基质金属蛋白酶家族的 ADAMTS7 和 ADAMTS12 蛋白结合, 阻止这两种酶对细胞基质的降解^[12]。此外, 基质金属蛋白酶 MMP-9、MMP-12、MMP-14 对 PGRN 具有底物特异性并且充当着转化酶的角色^[13], 而分泌性白细胞蛋白酶抑制因子 (secretory leukocyte protease inhibitor, SLPI) 与

PGRN 结合可阻止弹性蛋白酶 (elastase) 将 PGRN 水解成 GRN 多肽^[14]。

2.2 PGRN的信号通路及生物学功能

PGRN 可以通过调控 MAPK、PI3K、caspase、Wnt 和 TNF 等信号通路发挥其生物学功能。PGRN 可激活 MAPK 与 PI3K-AKT 通路促进细胞的有丝分裂^[8,15], 与其他细胞的信号通路机制类似, PGRN 也激活神经细胞上的这两条通路。通过激活 MAPK 与 PI3K-AKT, PGRN 促进神经元在毒性损伤过程中的存活^[6]。PGRN 可以激活 PI3K 及下游的 GSK3 β , 促进神经干细胞的增殖^[6]。在神经元中, PGRN 主要通过调控 PI3K 通路及其下游的 AKT 和 GSK3 β 影响神经元突起的生长^[8,15]。由于 GSK3 β 也是经典的 Wnt 信号通路的重要组分, 因此, PGRN 也可能通过经典 Wnt 信号通路发挥其生理功能。事实上, 在 PGRN 敲除的人神经干细胞中, Wnt 信号通路的多个成员表达发生变化, 该通路被激活^[16]。有研究还证明, PGRN 可以改变 Wnt 信号通路的受体 FZD2 的表达, 从而调控非经典的 Wnt 信号通路^[17]。PGRN 可以抑制 caspase 通路, 在 PGRN 敲除小鼠的皮层神经元中, caspase 激活加剧, 细胞凋亡增加^[17]。PGRN 可与肿瘤坏死因子受体 TNFR2 结合, 从而作为抗炎性因子影响 TNF 介导的炎症信号通路^[11]。

2.2.1 PGRN具有生长因子及神经营养因子的作用

作为生长因子, PGRN 可以促进各种细胞的增殖, 具有增殖能力的神经干细胞也不例外。PGRN 通过诱导 GSK3 β 的 S9 位点的磷酸化, 抑制其活性, 从而激活相关通路, 最终增强 DNA 的生物合成来促进神经干细胞的增殖, PGRN 基因敲除小鼠来源的神祖细胞增殖速率降低, 在培养液中加入外源性的 PGRN 后, 细胞数量明显增加^[6]。PGRN 可促进神经细胞系向神经元形态分化, 促进神经元的存活、突起伸长及突触形成。敲低成神经细胞瘤细胞系 SH-SY5Y 上 PGRN 的表达, 可以抑制脑源性神经营养因子 (BDNF) 或视黄酸诱导该细胞系向神经元形态的分化^[18]。PGRN 通过 AKT-GSK3 β 通路促进原代培养的皮层神经元和运动神经元存活, 并促进原代培养神经元或神经细胞系突起的生长。以斑马鱼胚胎为模型的神经发育研究也表明, PGRN 促进斑马鱼运动神经元的分支^[6,13,19], 这与其促进神经突起的延伸作用相似。PGRN 还与神经元突触的可塑性相关, PGRN 基因敲除小鼠或者利用 siRNA 敲低 PGRN 基因的表达后, 培养的小鼠海马

颗粒神经元树突分支及长度减小,树突棘减少,突触数量明显降低,且突触功能发生改变^[20-21]。

2.2.2 PGRN参与神经系统炎性反应

全长的PGRN与GRN肽都参与炎性反应,但作用却完全不同。全长的PGRN具有抗炎性作用,在细胞外经过蛋白酶裂解后的GRN肽却具有促炎性作用。现已证明,全长的PGRN可与肿瘤坏死因子受体TNFR2结合,即PGRN与TNF结合同一受体,PGRN可作为拮抗剂阻断TNF的生物活性,通过抑制TNF和TNFR2的结合而拮抗TNF介导的炎症反应^[11]。同时,全长PGRN还可能促进抗炎性因子IL-10、IL-4和IL-5的分泌,但裂解的GRN肽却可以增加促炎性细胞因子IL-1 β 、IL-8和TNF- α 的表达。中枢神经系统损伤后,脑内主要的炎性细胞——小胶质细胞高表达PGRN,在炎性刺激条件下,PGRN敲除小鼠表现出小胶质细胞过度激活等加重的炎性反应^[4,22]。源于PGRN转基因小鼠的星形胶质细胞较正常细胞更耐受LPS处理,IL-1 β 、L-6、TNF- α 等促炎性因子的表达明显低于对照组,而抗炎性因子IL-10的表达明显高于对照组^[23]。众所周知,炎性反应参与神经退行性疾病的病理过程。PGRN在一些神经退行性疾病,如额颞叶变性(frontotemporal lobar degeneration, FTL D)、阿尔兹海默病(Alzheimer's disease, AD)患者的小胶质细胞也高表达^[8]。

3 PGRN参与多种神经系统疾病的病理过程

近来研究发现,PGRN基因突变与额颞叶变性(frontotemporal lobar degeneration, FTL D)的发生密切相关。PGRN基因突变导致了无效等位基因的产生,这些含突变位点的mRNA通过无义介导的衰变(nonsense-mediated mRNA decay, NMD)而降解,提示PGRN单倍剂量不足可能是导致TDP-43在神经元累积,最终导致神经退变的原因,关于PGRN在FTL D发病机制中的作用已有综述^[24-25]。

PGRN还与其他神经退行性疾病相关。AD患者及动物模型脑内PGRN的免疫阳性与淀粉样蛋白斑块的分布相关^[26-27]。PGRN可以保护帕金森病(Parkinson's disease, PD)动物模型脑内多巴胺能神经元的损伤等。由于成熟的PGRN是分泌性蛋白,随着疾病的发展,小胶质细胞高表达PGRN可导致脑脊液及血清中的PGRN水平升高,因此,PGRN可以作为潜在的神经系统疾病诊断标记^[28]。研究表明,PGRN在多发性硬化症(multiple sclerosis, MS)

患者脑组织和脑脊液中高表达,且脑脊液中PGRN浓度与胶质细胞的激活有关^[29]。PGRN与FTL D、AD和MS之间的相关联系见刘水乔和李继梅的综述^[30]。此外,PGRN还与神经发育性疾病相关,同对照组相比较,孤独症儿童血清PGRN的表达也显著降低^[31]。

PGRN参与缺血缺氧性脑损伤等急性脑损伤过程。体外研究表明,低氧可以诱导PGRN在成神经细胞瘤中表达上调^[32]。短暂性脑缺血再灌注能显著影响PGRN在大鼠脑缺血区及半暗带区的水平,提示PGRN可能参与脑缺血后的调节作用^[33]。大脑中动脉阻塞(MCAO)后,PGRN转基因小鼠或注射外源性PGRN的小鼠的脑梗死体积明显小于野生型对照,行为和运动功能恢复也高于野生型对照^[23,34-35]。PGRN基因敲除小鼠与野生型相比较,脑梗死体积虽然没有显著性差异,但水肿程度却比较严重,运动功能也明显降低^[34]。PGRN对脑缺血缺氧损伤的保护机制可能包括减轻血脑屏障的破坏、抑制炎性反应和促进神经保护作用。PGRN可以通过降低血管内皮细胞生长因子VEGF的表达,从而抑制脑缺血引起的血管通透性的增加;PGRN通过抑制中心粒细胞向梗死皮层的浸润,促进IL-10的表达,降低NF- κ B和MMP-9的激活等抑制神经炎性反应。PGRN可抑制氧糖剥夺OGD引起的神经元凋亡,以及减少核TDP蛋白在细胞质的重新定位,从而发挥其神经保护作用^[34-35]。脑缺血后,PGRN在坏死区(ischemic core)神经元中的表达降低,但在缺血半暗带(ischemic penumbra)神经元中的表达增加,小胶质细胞PGRN的表达在坏死区和缺血半暗带的表达都明显增加^[34]。此外,在外伤性脑损伤(trumatic brain injury, TBI)及脊髓损伤(spinal cord injury, CI)等急性损伤中,PGRN在小胶质细胞也呈高表达。PGRN基因敲除小鼠TBI模型中,小胶质细胞激活较野生型加剧,且星形胶质细胞上TGF β 1-Smad3信号通路被激活^[36]。

综上所述,PGRN是一种具有多种生物学效应的蛋白,可以通过促进神经干细胞的增殖、抑制神经元的凋亡、调控神经炎性反应等机制广泛参与神经系统各类损伤及疾病的过程,但目前对于PGRN参与神经系统疾病过程中的分子机制并不完全清楚,如PGRN是否参与损伤后成体神经干细胞的增殖与分化;在中枢炎性反应过程中,全长PGRN和裂解的GRN肽是否通过不同的受体发挥相反的生物学作用。相信随着PGRN生物学功能和相关信号

通路的研究不断深入, PGRN 有可能成为中风、AD 和 PD 等神经系统疾病的潜在的诊断标记和治疗靶点。

[参 考 文 献]

- [1] Shoyab M, McDonald VI, Byles C, et al. Epithelins 1 and 2: isolation and characterization of two cysteine-rich growth-modulating proteins. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1990, 87: 7912-6
- [2] He Z, Bateman A. Progranulin (granulin-epithelin precursor, PC-cell-derived growth factor, acrogranin) mediates tissue repair and tumorigenesis. *J Mol Med*, 2003, 81: 600-12
- [3] Toh H, Chitramuthu BP, Bennett HP, et al. Structure, function, and mechanism of progranulin; the brain and beyond. *J Mol Neurosci*, 2011, 45: 538-48
- [4] De Muynck L, Van Damme P. Cellular effects of progranulin in health and disease. *J Mol Neurosci*, 2011, 45: 549-60
- [5] Daniel R, Daniels E, He Z, et al. Progranulin (acrogranin/PC cell-derived growth factor/granulin-epithelin precursor) is expressed in the placenta, epidermis, microvasculature, and brain during murine development. *Dev Dyn*, 2003, 227: 593-9
- [6] Nedachi T, Kawai T, Matsuwaki T, et al. Progranulin enhances neural progenitor cell proliferation through glycogen synthase kinase 3 β phosphorylation. *Neuroscience*, 2011, 185: 106-15
- [7] Petkau TL, Neal SJ, Orban PC, et al. Progranulin expression in the developing and adult murine brain. *J Comp Neurol*, 2010, 518: 3931-47
- [8] Petkau TL, Leavitt BR. Progranulin in neurodegenerative disease. *Trends Neurosci*, 2014, 37: 388-98
- [9] Ahmed Z, Sheng H, Xu YF, et al. Accelerated lipofuscinosis and ubiquitination in granulin knockout mice suggest a role for progranulin in successful aging. *Am J Pathol*, 2010, 177: 311-24
- [10] Yin F, Dumont M, Banerjee R, et al. Behavioral deficits and progressive neuropathology in progranulin-deficient mice: a mouse model of frontotemporal dementia. *FASEB J*, 2010, 24: 4639-47
- [11] Tang W, Lu Y, Tian QY, et al. The growth factor progranulin binds to TNF receptors and is therapeutic against inflammatory arthritis in mice. *Science*, 2011, 332: 478-84
- [12] Guo F, Lai Y, Tian Q, et al. Granulin-epithelin precursor binds directly to ADAMTS-7 and ADAMTS-12 and inhibits their degradation of cartilage oligomeric matrix protein. *Arthritis Rheum*, 2010, 62: 2023-36
- [13] Kleinberger G, Capell A, Haass C, et al. Mechanisms of granulin deficiency: lessons from cellular and animal models. *Mol Neurobiol*, 2013, 47: 337-60
- [14] Nguyen AD, Nguyen TA, Martens LH, et al. Progranulin: at the interface of neurodegenerative and metabolic diseases. *Trends Endocrinol Metabol*, 2013, 24: 597-606
- [15] Gao X, Joselin AP, Wang L, et al. Progranulin promotes neurite outgrowth and neuronal differentiation by regulating GSK-3 β . *Protein Cell*, 2010, 1: 552-62
- [16] Korade Ž, Mirnics K. Wnt signaling as a potential therapeutic target for frontotemporal dementia. *Neuron*, 2011, 71: 955-7
- [17] Kleinberger G, Wils H, Ponsaerts P, et al. Increased caspase activation and decreased TDP-43 solubility in progranulin knockout cortical cultures. *J Neurochem*, 2010, 115: 735-47
- [18] Van Damme P, Van Hoecke A, Lambrechts D, et al. Progranulin functions as a neurotrophic factor to regulate neurite outgrowth and enhance neuronal survival. *J Cell Biol*, 2008, 181: 37-41
- [19] Ryan CL, Baranowski DC, Chitramuthu BP, et al. Progranulin is expressed within motor neurons and promotes neuronal cell survival. *BMC Neurosci*, 2009, 10: 130
- [20] Petkau TL, Neal SJ, Milnerwood A, et al. Synaptic dysfunction in progranulin-deficient mice. *Neurobiol Dis*, 2012, 45: 711-22
- [21] Tapia L, Milnerwood A, Guo A, et al. Progranulin deficiency decreases gross neural connectivity but enhances transmission at individual synapses. *J Neurosci*, 2011, 31: 11126-32
- [22] Tanaka Y, Matsuwaki T, Yamanouchi K, et al. Increased lysosomal biogenesis in activated microglia and exacerbated neuronal damage after traumatic brain injury in progranulin-deficient mice. *Neuroscience*, 2013, 250: 8-19
- [23] Tao J, Ji F, Wang F, et al. Neuroprotective effects of progranulin in ischemic mice. *Brain Res*, 2012, 1436: 130-6
- [24] Ahmed Z, Mackenzie IRA, Hutton ML, et al. Progranulin in frontotemporal lobar degeneration and neuroinflammation. *J Neuroinflamm*, 2007, 4: 7
- [25] 柴丽红, 夏海滨. 颗粒蛋白前体 (PGRN) 与额颞叶变性. *生命的化学*, 2010, 30: 576-81
- [26] Pereson S, Wils H, Kleinberger G, et al. Progranulin expression correlates with dense-core amyloid plaque burden in Alzheimer disease mouse models. *J Pathol*, 2009, 219: 173-81
- [27] Gliebus G, Rosso A, Lippa CF. Progranulin and β -amyloid distribution: a case report of the brain from preclinical PS-1 mutation carrier. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2009, 24: 456-60
- [28] Mackenzie IR, Baker M, Pickering-Brown S, et al. The neuropathology of frontotemporal lobar degeneration caused by mutations in the progranulin gene. *Brain*, 2006, 129: 3081-90
- [29] Vercellino M, Grifoni S, Romagnolo A, et al. Progranulin expression in brain tissue and cerebrospinal fluid levels in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2011, 17: 1194-201
- [30] 刘水乔, 李继梅. 颗粒蛋白前体与相关神经系统疾病的研究进展. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2013, 7: 10256-9
- [31] Al-Ayadhi LY, Mostafa GA. Low plasma progranulin levels in children with autism. *J Neuroinflamm*, 2011, 8:

- 111
- [32] Piscopo P, Rivabene R, Adduci A, et al. Hypoxia induces up-regulation of progranulin in neuroblastoma cell lines. *Neurochem Int*, 2010, 57: 893-8
- [33] 卢英红, 吕兰海, 罗利, 等. 短暂性脑缺血再灌注对大鼠脑PGRN表达的影响. *解剖学研究*, 2013, 35: 1-4
- [34] Kanazawa M, Kawamura K, Takahashi T, et al. Multiple therapeutic effects of progranulin on experimental acute ischaemic stroke. *Brain*, 2015, 138: 1932-48
- [35] Egashira Y, Suzuki Y, Azuma Y, et al. The growth factor progranulin attenuates neuronal injury induced by cerebral ischemia-reperfusion through the suppression of neutrophil recruitment. *J Neuroinflamm*, 2013, 10: 105
- [36] Tanaka Y, Matsuwaki T, Yamanouchi K, et al. Exacerbated inflammatory responses related to activated microglia after traumatic brain injury in progranulin-deficient mice. *Neuroscience*, 2013, 231: 49-60