

. 综 述 .

PirB/ROCK 信号通路与成年哺乳动物 中枢神经系统再生

毕永延 综述 徐福林 冯东福 审校

【关键词】 中枢神经系统;成年哺乳动物;配对免疫球蛋白样受体B;Rho相关卷曲螺旋蛋白激酶信号通路;轴突再生

【文章编号】 1009-153X(2016)09-0570-02 【文献标志码】 B 【中国图书资料分类号】 R 651.1+1

成年哺乳动物中枢神经系统(central nervous system, CNS)损伤可引起不同程度的功能障碍,修复损伤的神经功能对恢复正常的工作、生活具有重要的意义。纠正CNS再生的不利因素是实现有效修复受损神经结构和功能的研究热点之一。髓磷脂是抑制CNS再生的重要因素,而配对免疫球蛋白样受体B(paired immunoglobulin-like receptor B, PirB)和Rho相关卷曲螺旋蛋白激酶(Rho-associated coiled-coil kinase, ROCK)是其中的关键因子。本文就PirB/ROCK信号通路在CNS再生中作用进行综述。

1 髓磷脂抑制CNS再生的分子机制

神经细胞在生长过程中,突起的生长及抑制处于相对平衡的状态,损伤后该平衡被破坏,导致病理状态^[1]。髓鞘相关抑制分子对CNS再生的抑制作用是造成CNS再生困难的主要因素之一^[2]。损伤早期,炎性细胞释放大量细胞因子,促进少突胶质细胞释放髓磷脂抑制蛋白(myelin associated inhibitors, MAIs),与轴突Nogo蛋白受体(Nogo receptor, NgR)结合,活化RhoA,进一步激活ROCK信号通路,最终改变神经细胞骨架结构,抑制轴突再生^[3,4]。

神经细胞突起的延伸需要重组肌动蛋白的聚合作用来推动细胞膜的向前移动。细胞外的兴奋剂或抑制剂在调节轴突延伸的过程中以肌动蛋白细胞骨架为基础,并需要GTP酶Rho家族成员参与。ROCK是Rho最重要的下游效应分子。ROCK通过提高肌

球蛋白轻链的磷酸化水平而增加肌球蛋白与肌动蛋白的相互作用,从而调控肌动蛋白细胞骨架重组,使生长锥塌陷、突起回缩。MAIs与NgR结合,激活Rho/ROCK信号通路,促进生长锥塌陷、抑制神经突起延伸^[5]。Hata等^[6]发现非MAIs类蛋白对CNS再生抑制作用也是通过Rho/ROCK信号通路的活化来实现的。这说明RhoA介导的ROCK信号通路是抑制CNS再生的关键信号通路。

MAIs与NgR结合抑制CNS再生,但是仅仅抑制NgR并不足以改善神经轴突的生长以及神经功能的恢复^[7,8]。这表明NgR在MAIs抑制CNS再生中起重要作用,但非唯一因素,可能还有其他类型MAIs受体也在发挥作用。Ramasamy等^[9]研究显示NgR和PirB能够分别调控神经干细胞的增殖和分化。Atwal等^[8]同时敲除小鼠NgR和PirB基因,结果发现MAIs对视皮质神经细胞轴突再生的抑制作用几乎完全消失,这说明髓磷脂抑制CNS再生可能与NgR和PirB都有关。

PirB是近年来发现的一类新型MAIs受体^[7]。该基因于1997年由Kubagawa等^[10]最先从小鼠的cDNA文库中克隆,其编码蛋白为典型的跨膜免疫蛋白分子结构。PirB除了在免疫系统存在并发挥调控作用之外,还广泛表达于CNS中^[7,11],只不过其表达水平只有在神经细胞受损后才有明显上调^[12]。研究发现,在视皮质的轴突重塑过程中,PirB起到关键性的抑制作用,这说明其是调控神经轴突结构和功能的重要受体之一^[11,13,14]。

2 PirB 调控ROCK 信号通路的分子机制

有两种可能的分子信号途径介导PirB对ROCK信号通路的调控。第一种途径,PirB与含Src同源性-2结构域的蛋白质酪氨酸磷酸酯酶(Src homology 2-containing protein tyrosine phosphatase,

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2016.09.023

基金项目:上海市卫计委青年项目(20144Y0229)

作者单位:201199,上海市闵行区中心医院神经外科(毕永延、徐福林);201999 上海,上海交通大学医学院附属第九人民医院北院神经外科(冯东福)

通讯作者:徐福林,E-mail:yongyan_bi@163.com

SHP)-1/2 形成复合物,促使原肌球蛋白受体激酶(tropomyosin-receptor kinase, TrkB)脱磷酸而活化,进而调控 ROCK 信号通路,参与细胞突触形成。SHP 在神经系统中广泛表达,在稳定神经回路方面发挥重要作用^[11]。Fujita 等^[15]研究发现 TrkB 在 PirB 抑制 CNS 再生中起重要作用。PirB 结合 MAIs 后,进一步与细胞内 SHP-1/2 结合,形成受体复合物,使 TrkB 脱磷酸而活化,进而抑制轴突生长。RhoA/ROCK 信号通路在 CNS 再生中发挥重要作用^[15,16];然而,PirB/SHP-1/2/TrkB 与 RhoA/ROCK 信号通路之间分子级联关系目前仍不清楚。

另一种途径,PirB 通过 POSH 蛋白激活 ROCK 信号通路,抑制 CNS 再生。Llorens 等^[17]认为 MAIs 可通过 PirB 和/或 NgR 受体调控 F-肌动蛋白的裂解,而其信号传导通过 RhoA/ROCK 信号通路。目前已明确,NgR 可以激活 RhoA/ROCK 信号通路;而 PirB 亦可激活 ROCK 信号通路。Dickson 等^[18]发现 POSH 通过亮氨酸拉链激酶-JNK-myosin 发挥抑制 CNS 再生的作用,而 Shroom3/-ROCK-myosin 信号转导通路也可能参与 POSH 下游分子调控。在这一机制中,活化 POSH 蛋白的上游因子即 MAIs 作用下的 PirB^[18]。因此,髓磷脂抑制通路中 PirB/POSH 与 RhoA/ROCK 信号通路之间的作用机制需要进一步研究。

综上所述,PirB 在抑制 CNS 再生中起重要作用,但其如何调控 ROCK 信号通路,进而抑制 CNS 再生的分子机制仍不明了。

【参考文献】

[1] Gu H, Yu SP, Gutekunst CA, *et al.* Inhibition of the Rho signaling pathway improves neurite outgrowth and neuronal differentiation of mouse neural stem cells [J]. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*, 2013, 5(1): 11-20.

[2] 雷德强,邓兴力,刘如恩,等. 视神经损伤后再生影响因素的研究[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2009, 14(4): 251-254.

[3] Fleming JC, Norenberg MD, Ramsay DA, *et al.* The cellular inflammatory response in human spinal cords after injury [J]. *Brain*, 2006, 129(Pt 12): 3249-3269.

[4] Kubo T, Hata K, Yamaguchi A, *et al.* Rho-ROCK inhibitors as emerging strategies to promote nerve regeneration [J]. *Curr Pharm Des*, 2007, 13(24): 2493-2499.

[5] Akbik F, Cafferty WB, Strittmatter SM. Myelin associated inhibitors: a link between injury-induced and experience-

dependent plasticity [J]. *Exp Neurol*, 2012, 235(1): 43-52.

[6] Hata K, Fujitani M, Yasuda Y, *et al.* RGMa inhibition promotes axonal growth and recovery after spinal cord injury [J]. *J Cell Biol*, 2006, 173(1): 47-58.

[7] Filbin MT. PirB, a second receptor for the myelin inhibitors of axonal regeneration Nogo66, MAG, and OMgp: implications for regeneration in vivo [J]. *Neuron*, 2008, 60(5): 740-742.

[8] Atwal JK, Pinkston-Gosse J, Syken J, *et al.* PirB is a functional receptor for myelin inhibitors of axonal regeneration [J]. *Science*, 2008, 322(5903): 967-970.

[9] Ramasamy S, Yu F, Hong Yu Y, *et al.* NogoR1 and PirB signaling stimulates neural stem cell survival and proliferation [J]. *Stem Cells*, 2014, 32(6): 1636-1648.

[10] Kubagawa H, Burrows PD, Cooper MD. A novel pair of immunoglobulin-like receptors expressed by B cells and myeloid cells [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, 94(10): 5261-5266.

[11] Syken J, Grandpre T, Kanold PO, *et al.* PirB restricts ocular-dominance plasticity in visual cortex [J]. *Science*, 2006, 313(5794): 1795-1800.

[12] Wang H, Xiong Y, Mu D. PirB restricts neuronal regeneration in developing rat brain following hypoxia-ischemia [J]. *Mol Med Rep*, 2012, 6(2): 339-344.

[13] Bochner DN, Sapp RW, Adelson JD, *et al.* Blocking PirB up-regulates spines and functional synapses to unlock visual cortical plasticity and facilitate recovery from amblyopia [J]. *Sci Transl Med*, 2014, 6(258): 258ra140.

[14] Djuricic M, Vidal GS, Mann M, *et al.* PirB regulates a structural substrate for cortical plasticity [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(51): 20771-20776.

[15] Fujita Y, Endo S, Takai T, *et al.* Myelin suppresses axon regeneration by PIR-B/SHP-mediated inhibition of Trk activity [J]. *EMBO J*, 2011, 30(7): 1389-1401.

[16] Fujita Y, Takashima R, Endo S, *et al.* The p75 receptor mediates axon growth inhibition through an association with PIR-B [J]. *Cell Death Dis*, 2011, 2: e198(1-7).

[17] Llorens F, Gil V, del Río JA. Emerging functions of myelin-associated proteins during development, neuronal plasticity, and neurodegeneration [J]. *FASEB J*, 2011, 25(2): 463-475.

[18] Dickson HM, Zurawski J, Zhang H, *et al.* POSH is an intracellular signal transducer for the axon outgrowth inhibitor Nogo66 [J]. *J Neurosci*, 2010, 30(40): 13319-13325.