

微管稳定性异常与帕金森病

杨璇 陈峥 贾炳泉 吴春艳 王佳 宋彬彬 陈艳清 于佳

摘要 微管系统是细胞骨架的主要组成部分之一,微管一直处于动态的装配和解聚过程中。神经元特殊形态的形成及维持主要依赖于神经元细胞骨架中微管的装配和解聚,而神经元的功能也与微管稳定性密切相关。微管稳定性异常会导致神经元的功能受损,引起多种神经退行性疾病的发生。本文将对帕金森病(Parkinson's disease,PD)发病过程中微管稳定性的异常以及微管稳定性异常参与PD发病机制进行综述,以期对PD发病机制有更进一步的认识。

关键词 帕金森病 微管 α -突触核蛋白 富含亮氨酸重复序列 激酶 2

中图分类号 R742.5

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.08.003

一、神经元中的微管

神经元的微管结构亚单位与其他类型细胞微管结构亚单位的组分基本相同,原纤维以 α -微管蛋白(tubulin)和 β -tubulin相互交替形式进行装配,形成了 α -tubulin暴露在微管的一头,而 β -tubulin在另一头的极化结构。微管的聚合由特异的核形成位点起始,主要是中心体,被称为微管微管组织中心。在中心体内, γ -tubulin可形成一个环形结构,被称为 γ -tubulin环形复合体。 α -tubulin和 β -tubulin二聚体结合到 γ -tubulin环形复合体,通过与 γ -tubulin相互作用形成短的微管, γ -tubulin环形复合体促使微管的负端稳定,微管的正端从此生长、延伸。微管一直处于动态的解聚和组装过程中,在微管正端速率较大,在负端速率较小。近年来研究发现,神经元中微管的组装可能并不依赖于中心体。Stiess等^[1]发现在微管解聚药物诺考达唑处理后,成熟的海马神经元内微管组装并以中心体为核,而是在整个细胞中随机成核组装。进一步研究发现,随着神经元的发育 γ -tubulin的定位发生了改变,在未成熟神经元中 γ -tubulin都分布在中心体,而在成熟神经元大量

γ -tubulin存在于轴突中,提示成熟的神经元轴突中微管可直接发生组装,而不必由中心体起始。树突与轴突的微管排列也不一致:在轴突微管排列成方向一致的微管束,只以其正端朝向轴突末端;在树突则不仅有正端向树突末端的微管束,也存在负端向树突末端的微管束,在树突近胞体端,负端向树突末端的微管束约占80%,而在远端约占20%。

二、神经元中微管的功能

1. 维持神经元极性:微管对于神经元极性的形成至关重要。在神经元极化的过程中,其中一个神经突起内的微管发生了重组,排列由原先的双向变为了正端朝向突起末端的单一方向,而其他突起中的微管排列方向不发生改变,从而使得神经元出现轴突和树突,神经元发生极化。改变微管的稳定性会影响神经元极性。利用紫杉醇增加微管的稳定性会导致神经元产生多个轴突样结构;而诺考达唑处理的神经元轴突生长受到抑制,轴突分支明显减少^[2]。

2. 作为轴突运输的轨道:在轴突内无内质网及溶酶体等细胞器存在,轴浆和轴突膜中的蛋白需要在胞体中合成后运送,而轴突内的代谢产物也需要转运至胞体进行降解,因此轴突运输对于神经元功能的维持十分重要。轴突运输主要是通过驱动蛋白(kinesin)家族和动力蛋白(dynein)家族蛋白与微管结合,以微管作为轨道进行运输。kinesin家族蛋白向微管正端移动,介导了顺向轴突运输;而dynein家族蛋白则向微管负端移动,介导了逆向轴突运输。轴突运输可分为快速轴突运输和慢速轴突运输,快速轴突运输通常转运突触囊泡以及囊泡相关蛋白,速度约为每天50~400mm;慢速轴突运输主要转运丝状骨架蛋白、神经丝、微管蛋白以及可溶性的蛋白,速度约为每天0.2~

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81601117);北京市自然科学基金资助项目(7184221);北京市百千万人才工程资助项目(2017A14);北京市科技新星计划资助项目(Z181100006218045);北京市医院管理局临床医学发展专项基金资助项目扬帆计划(ZYLX201833);北京市卫生系统高层次卫生技术人才基金资助项目(2015-3-117);北京老年医院院内基金资助项目(2016bjlyny-青-5,2017bjlyny-青-2)

作者单位:100095 北京中医药大学附属北京老年医院老年病临床与康复研究所

通讯作者:陈峥,主任医师,电子信箱:bghigr@163.com;于佳,副研究员,电子信箱:jyu319@163.com

10.0mm^[2]。

三、PD 中微管稳定性的异常

1. PD 患者细胞中微管稳定性的异常:微管蛋白的翻译后修饰种类繁多,其中研究最广泛的是乙酰化、酪氨酸化/去酪氨酸化。微管蛋白的乙酰化修饰主要发生在 α -tubulin 的第 40 位赖氨酸残基。一般认为 α -tubulin 乙酰化促进了微管的稳定性。此外,将 α -tubulin 的乙酰化位点 K40 突变为 R 使其失活导致 kinesin 与 α -tubulin 的结合作用显著降低,同时轴丝运动速度降低,提示 α -tubulin 的乙酰化可促进 Kinesin 介导的轴突运输功能^[3]。微管蛋白的去酪氨酸/酪氨酸化是迄今研究最多的微管蛋白翻译后修饰形式。 α -tubulin 的羧基端最后一个氨基酸是酪氨酸,可在酶的催化作用下进行“去酪氨酸化/酪氨酸化”循环。tubulin 去酪氨酸化可降低微管与有微管解聚作用的 kinesin-13 家族蛋白的相互作用,抑制微管的解聚,提高微管的稳定性^[4]。在神经元中,去酪氨酸化的 tubulin 在轴突中富集,而生长锥中则含有大量酪氨酸化的 tubulin,提示轴突中的微管可能较稳定,而生长锥中微管相对不稳定,会更利于其在引导信号诱导下进行生长^[3]。

多项证据表明在 PD 患者细胞内的微管的稳定性发生改变。Salama 等^[5]利用酶联免疫吸附测定法检测了 26 个 PD 患者血浆中的 tubulin 含量,结果发现 PD 患者血浆中的 tubulin 水平显著增高。Esteves 等^[6]将散发性 PD 患者血小板中的线粒体转入 NT2 细胞成为 PD 胞质杂合细胞,结果发现与健康对照组比较,PD 患者胞质杂合细胞中游离 tubulin 的比例明显升高。Cartelli 等^[7]分离并培养了散发性 PD 患者以及富含亮氨酸重复序列激酶 2 (leucine-rich repeat kinase 2, LRRK2)、Parkin 突变的家族性 PD 患者的成纤维细胞,经检测发现散发性 PD 和家族性 PD 患者成纤维细胞中游离 tubulin 明显升高,同时 Parkin 突变 PD 患者成纤维细胞中酪氨酸化的 α -tubulin 水平明显升高,而散发性 PD 患者成纤维细胞中去酪氨酸化的 α -tubulin 水平明显升高, LRRK2 突变 PD 患者成纤维细胞中乙酰化的 α -tubulin 水平明显升高。上述结果均提示在 PD 患者细胞内微管稳定性发生了异常。

2. PD 相关蛋白对微管稳定性的调节

(1) α -synuclein 对微管稳定性的调节:研究发现 α -突触核蛋白 (α -synuclein) 通过其羧基端与 tubulin 直接作用,且 α -synuclein 可能只特异性的与

tubulin 异源二聚体结合,而与已组装的微管并无结合。在体外实验中,生理浓度的 α -synuclein 能够促进 tubulin 聚合,而 α -synuclein 突变体 A53T 和 A30P 只能使 tubulin 形成无固定形态的聚集体^[8]。Prots 等^[9]证实 α -synuclein 的寡聚物有效抑制了微管的组装。据此推测,在生理条件下, α -synuclein 能够促进微管的组装;而在病理条件下, α -synuclein 的过度表达或突变使得 α -synuclein 的蛋白构象或者功能改变,对微管的形成起到抑制作用,但其中的具体机制仍不清楚。Cartelli 等^[10]发现当 α -synuclein 单体与 tubulin 作用时, α -synuclein 的构象发生改变形成了 α 螺旋,诱导产生了数目更多但较短的微管,表明 α -synuclein 促进了微管的核化过程,从而促进接下来的微管组装;而 α -synuclein 的突变体则只能引起 tubulin 形成聚集,影响了正常的微管组装。

α -synuclein 还可通过作用于 Tau 以调节微管稳定性。Tau 蛋白是一个重要微管组装调节因子。在非磷酸化状态下, Tau 可以促进微管的组装,但是当处于磷酸化状态时, Tau 与 tubulin 的结合能力减弱,反而会抑制微管的组装。研究者在 α -synuclein 转基因小鼠脑内 LB 中观察到 α -synuclein 和磷酸化状态的 Tau 共定位,表明两者可能在 PD 发病中存在一定的联系,且大量证据表明 α -synuclein 和 Tau 之间存在直接相互作用^[11]。Oikawa 等^[12]发现 α -synuclein 原纤维能够竞争性的与 Tau 结合,致使与微管结合的 Tau 减少,降低微管的稳定性。 α -synuclein 的异常表达会诱使细胞内 Tau 多个位点磷酸化水平升高。1-甲基-4-苯基-吡啶离子 (1-Methyl-4-phenylpyridine, MPP+) 处理的原代中脑神经元 Tau S396/404 磷酸化水平升高,而在 α -synuclein 基因敲除的神经元中则无法观察到这一现象,提示 Tau 磷酸化水平升高由 α -synuclein 介导^[13]。在 α -synuclein 转基因小鼠纹状体内, Tau 的多个位点包括 S202、S262 和 S396/404 磷酸化水平大幅度升高,同时糖原合成酶激酶 3 β (glycogen synthase kinase, GSK3 β) 磷酸化水平明显升高,提示 α -synuclein 诱导的 Tau 磷酸化与 GSK-3 β 的激活相关^[11]。Kawakami 等^[14]则发现 α -synuclein 可以和 GSK-3 β 、Tau 形成异源三聚体复合物, α -synuclein 对 GSK-3 β 和 Tau 起到连接作用,促进 GSK-3 β 对 Tau 的磷酸化。 α -synuclein 诱导的 Tau 高度磷酸化抑制微管的组装,导致细胞内游离形式的 tubulin

明显增加,细胞骨架的稳定性下降^[11]。

(2) LRRK2 对微管稳定性的调节: Gandhi 等^[15]利用 Pull-down 和质谱实验证实 LRRK2 和 α/β -tubulin 二聚体之间有相互作用。LRRK2 可以磷酸化 β -tubulin, 体外微管聚合实验显示 LRRK2 介导的 β -tubulin 磷酸化促进了微管聚合^[16]。微管稳定对于细胞正常功能起到至关重要的作用, 但是微管的过度稳定也会损害细胞功能。研究者在野生型、PD 相关的 LRRK2 突变 G2019S 和 I2020T 转基因小鼠内均观察到了微管稳定性增加, 但这影响了正常微管网络的形成, 导致高尔基体发生片段化。Esteves 等^[17]给予 NT2 细胞 LRRK2 激酶活性抑制剂 IN-1 处理, 结果发现细胞内游离的 tubulin 水平升高。除了对 tubulin 的磷酸化修饰, Law 等^[18]还发现 LRRK2 对 tubulin 乙酰化水平有调节作用。他们发现 LRRK2 基因敲除小鼠胚胎成纤维细胞内 α -tubulin 乙酰化水平明显高于野生型小鼠。但是, Esteves 等^[17]则观察到 IN-1 处理的 NT2 细胞内 α -tubulin 乙酰化水平显著降低, 因此推测 LRRK2 对 α -tubulin 乙酰化水平的调节可能并不是由于其激酶活性。

LRRK2 还可能通过作用于微管相关蛋白 Tau 调节微管稳定性。Kawakami 等^[19]利用体外实验证实了 LRRK2 和 Tau 在 tubulin 存在的情况下发生相互作用, 且 LRRK2 可直接磷酸化与 tubulin 结合的 Tau, 而非游离的 Tau, 提示 LRRK2 可能并不直接与 Tau 发生相互作用, 而是需要 tubulin 作为支架。他们还发现与野生型 LRRK2 比较, G2019S、I2020T 突变均可显著增加 Tau 的磷酸化水平, 降低 Tau 和微管的结合能力。Bailey 等^[20]通过进一步研究发现 Tau T149、T153、T205、S199/S202/T205 残基均可被 LRRK2 磷酸化。但也有研究对 LRRK2 对 Tau 的磷酸化作用有不同观点。Shanley 等^[21]利用免疫共沉淀实验发现在 SH-SY5Y 细胞以及小鼠脑内, LRRK2、Tau 和细胞周期素依赖蛋白激酶 5 (cyclin-dependent kinase 5, CDK5) 存在相互作用, 而利用 siRNA 干扰细胞内 LRRK2 的表达导致 Tau 磷酸化水平明显下降, 但是 LRRK2 激酶活性抑制剂却对并未影响 Tau 磷酸化水平。体外实验显示 LRRK2 对 Tau 的磷酸化作用远远低于 CDK5, 但是 Tau 与 LRRK2 的结合能力约为与 CDK5 的 200 倍, 因而推测 LRRK2 可能作为中间支架蛋白促进 CDK5 对 Tau 的磷酸化, 而非主要的磷酸化 Tau 的激酶。

(3) Parkin 对微管稳定性的调节: Parkin 是一种

在脑内广泛表达的泛素 E3 连接酶, 介导受损蛋白的泛素化, 促使其发生降解, 维持蛋白质稳态。Parkin 突变失活可导致多巴胺能神经元变性, 参与 PD 的发病过程。有研究发现 Parkin 和 α/β -tubulin 均存在强烈的相互作用, 在 HEK293 细胞中过表达 Parkin 导致 α/β -tubulin 的泛素化水平明显升高, 降解速度增加, 提示 Parkin 可以对 α/β -tubulin 进行泛素化修饰促进其降解。细胞内大量错误折叠的 tubulin 单体可导致细胞发生死亡, 因而 Parkin 介导的 tubulin 的降解对于细胞的存活有重要的生理意义。此外, Parkin 还可影响微管的稳定性。Yang 等^[22]发现 Parkin 通过 linker、RING1 和 RING2 3 个结构域与 α/β -tubulin 二聚体结合, 在 COS-7 细胞中过表达全长的 Parkin 或 linker、RING1 和 RING2 结构域序列能够明显降低秋水仙碱所诱导的微管解聚, 而泛素 E3 连接酶失活的 Parkin 突变则对微管稳定性无明显影响, 表明 Parkin 促进微管稳定, 但是这一效应并不依赖其泛素 E3 连接酶活性。

3. 诱发 PD 的毒性物质导致微管稳定性异常: 研究发现多种诱发 PD 的毒性物质均可导致细胞微管稳定性下降。Cartelli 等^[23]检测发现在 MPP+ 处理的 PC12 细胞中酪氨酸化的 tubulin 水平明显降低, 且组装进入微管的酪氨酸化的 tubulin 与游离的酪氨酸化的 tubulin 的比率明显降低, 表明 MPP+ 导致微管稳定性降低。鱼藤酮可以直接与 tubulin 结合, 导致 tubulin 的解聚, Hongo 等^[24]发现在鱼藤酮损伤的 SH-SY5Y 细胞中的游离的 tubulin 大量增加, 而聚合状态的 tubulin 明显减少。

四、微管稳定性异常参与 PD 发病

1. 微管解聚更易导致多巴胺能神经元受损: 黑质多巴胺能神经元拥有更多的轴突分支。在大鼠黑质致密部中约有 12000 个多巴胺能神经元, 平均每个神经元支配 102165 ~ 245103 个突触, 据此计算每个黑质多巴胺能神经元轴突总长度约为 46.7cm。而其他种类的神经元的神经支配数目远远低于多巴胺能神经元, 大鼠 GABA 能神经元约有 5000 个突触, 而苍白球内的神经元仅有约 2000 个突触。因此, 黑质多巴胺能神经元可能对于微管的损伤更加敏感。Ren 等^[25]发现利用鱼藤酮或秋水仙碱促使黑质神经元中微管发生解聚, 大鼠黑质中 TH 阳性神经元与 TH 阴性神经元比较更易发生死亡, 利用紫杉醇抑制微管解聚可减轻鱼藤酮对 TH 阳性神经元的损伤, 但对 TH 阴性神经元的存活影响较小。Cartelli 等^[26]也发现微

管稳定剂埃博霉素 D 能够有效抑制 MPTP 诱导的黑质多巴胺能神经元变性死亡。

2. 微管稳定性降低促进 α -synuclein 聚集: 神经元胞质内出现路易小体是 PD 最重要病理特征之一, 路易小体主要是由 α -synuclein 大量聚集沉积形成。研究者利用免疫荧光染色检测发现在 PD 患者迷走神经背侧运动核中 tubulin 与 α -synuclein 同时存在于路易小体中。Kim 等^[27]在体外实验中发现将 α - β -tubulin 和 α -synuclein 共同孵育, α -synuclein 发生聚集形成不规则的纤维样物质; 而微管的组装抑制剂苯菌灵进一步加速了 α -synuclein 聚集。Esteves 等^[6]发现紫杉醇能够有效抑制 PD 胞质杂合体细胞中 α -synuclein 的聚集。上述结果提示, 微管的稳定性下降能够促进 α -synuclein 的聚集, 游离状态的 tubulin 可能通过和 α -synuclein 相互作用改变 α -synuclein 的构象从而促使 α -synuclein 发生聚集。

3. 微管稳定性降低导致线粒体功能受损: Cartelli 等^[25]观察发现在 MPP+ 损伤的细胞内, 微管解聚过程要先于线粒体功能障碍发生, 因此推测微管解聚会破坏轴突运输过程, 使得线粒体在轴突内无法正常运输, 从而损伤线粒体功能。Godena 等^[28]观察到过表达乙酰基转移酶微管蛋白乙酰转移酶 (α -tubulin acetyltransferase, α TAT1) 以增加 tubulin 乙酰化水平明显改善了 LRRK2 突变导致的线粒体运动功能障碍。Esteves 等^[29]利用 davunetide 促进微管组装, 结果发现 davunetide 能够明显提高 PD 胞质杂合体细胞中线粒体运动功能, 增加线粒体膜电位。上述结果表明提高微管稳定性可以改善线粒体功能, 提示在 PD 发病过程中微管稳定性下降可能是线粒体功能损伤的重要原因。

五、展 望

综上所述, 微管介导神经元极性形成以及轴突运输等神经元功能, 而微管稳定性异常可导致神经元功能障碍, 从而发生变性。研究结果显示在 PD 患者细胞内微管稳定性异常, 在细胞和动物模型中 PD 相关蛋白的异常表达以及诱发 PD 的毒性物质也会导致微管稳定性异常。微管稳定性的异常参与了 PD 的发病过程, 微管稳定性下降会促进细胞内 α -synuclein 聚集、线粒体功能受损, 而多巴胺能神经元拥有更多的轴突分支这一特殊形态导致其更易因微管稳定性下降受损。因此, 以微管的稳定性作为要为药物靶点对于 PD 的治疗有着重要意义。事实上已经

在多种实验模型中证实微管稳定剂如紫杉醇、埃博霉素 D 等对于多巴胺能神经元的保护作用。但是, 紫杉醇无法穿过血-脑脊液屏障进入中枢神经系统, 因而无法用于治疗 PD, 目前多个研究正致力于对紫杉醇进行修饰以使其能够进入中枢神经系统。埃博霉素 D 能够穿过血-脑脊液屏障, 但用于早期阿尔茨海默病患者治疗的临床实验时, 埃博霉素 D 引起了强烈的不良反应。近年来人们设计了一种新型的微管稳定剂 NAP, NAP 是一段与微管作用的肽段, 可改善过表达 α -synuclein 的小鼠的运动功能障碍, 但 NAP 仍未能应用于临床。因此, 在未来进一步阐释微管参与 PD 的发病机制, 并且以微管为靶点开发新药物将会是一个重要的研究方向, 对于 PD 的治疗具有指导意义。

参考文献

- 1 Stiens M, Maghelli N, Kapitein LC, *et al.* Axon extension occurs independently of centrosomal microtubule nucleation [J]. *Science*, 2010, 327(5966): 704-707
- 2 Dubey J, Ratnakaran N, Koushika SP. Neurodegeneration and microtubule dynamics: death by a thousand cuts [J]. *Front Cell Neurosci*, 2015, 9: 343
- 3 Eira J, Silva CS, Sousa MM, *et al.* The cytoskeleton as a novel therapeutic target for old neurodegenerative disorders [J]. *Prog Neurobiol*, 2016, 141: 61-82
- 4 Sirajuddin M, Rice LM, Vale RD. Regulation of microtubule motors by tubulin isotypes and post-translational modifications [J]. *Nat Cell Biol*, 2014, 16(4): 335-344
- 5 Salama M, Shalash A, Magdy A, *et al.* Tubulin and Tau: possible targets for diagnosis of Parkinson's and Alzheimer's diseases [J]. *PLoS One*, 2018, 13(5): e0196436
- 6 Esteves AR, Arduino DM, Swerdlow RH, *et al.* Microtubule depolymerization potentiates α -synuclein oligomerization [J]. *Front Aging Neurosci*, 2010, 1: 5
- 7 Cartelli D, Goldwurm S, Casagrande F, *et al.* Microtubule destabilization is shared by genetic and idiopathic Parkinson's disease patient fibroblasts [J]. *PLoS One*, 2012, 7(5): e37467
- 8 Alim MA, Ma QL, Takeda K, *et al.* Demonstration of a role for α -synuclein as a functional microtubule-associated protein [J]. *J Alzheimers Dis*, 2004, 6(4): 435-442; discussion 443-449
- 9 Prots I, Veber V, Brey S, *et al.* α -Synuclein oligomers impair neuronal microtubule-kinesin interplay [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(30): 21742-21754
- 10 Cartelli D, Aliverti A, Barbiroli A, *et al.* α -Synuclein is a novel microtubule dynamase [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 33289
- 11 Haggerty T, Credle J, Rodriguez O, *et al.* Hyperphosphorylated Tau in an α -synuclein-overexpressing transgenic model of Parkinson's disease [J]. *Eur J Neurosci*, 2011, 33(9): 1598-1610
- 12 Oikawa T, Nonaka T, Terada M, *et al.* α -Synuclein fibrils exhibit gain of toxic function, promoting Tau aggregation and inhibiting microtubule assembly [J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(29): 15046-15056
- 13 Duka T, Rusnak M, Drolet RE, *et al.* α -Synuclein induces hyperphosphorylation of Tau in the MPTP model of parkinsonism [J]. *FASEB J*, 2006, 20(13): 2302-2312

- 14 Kawakami F, Suzuki M, Shimada N, *et al.* Stimulatory effect of alpha - synuclein on the tau - phosphorylation by GSK - 3beta [J]. FEBS J, 2011, 278(24): 4895 - 4904
- 15 Gandhi PN, Wang X, Zhu X, *et al.* The Roc domain of leucine - rich repeat kinase 2 is sufficient for interaction with microtubules [J]. J Neurosci Res, 2008, 86(8): 1711 - 1720
- 16 Gillardon F. Leucine - rich repeat kinase 2 phosphorylates brain tubulin - beta isoforms and modulates microtubule stability—a point of convergence in parkinsonian neurodegeneration? [J]. J Neurochem, 2009, 110(5): 1514 - 1522
- 17 Esteves AR, M GF, Santos D, *et al.* The upshot of LRRK2 inhibition to Parkinson's disease paradigm [J]. Mol Neurobiol, 2015, 52(3): 1804 - 1820
- 18 Law BM, Spain VA, Leinster VH, *et al.* A direct interaction between leucine - rich repeat kinase 2 and specific beta - tubulin isoforms regulates tubulin acetylation [J]. J Biol Chem, 2014, 289(2): 895 - 908
- 19 Kawakami F, Yabata T, Ohta E, *et al.* LRRK2 phosphorylates tubulin - associated tau but not the free molecule: LRRK2 - mediated regulation of the tau - tubulin association and neurite outgrowth [J]. PLoS One, 2012, 7(1): e30834
- 20 Bailey RM, Covy JP, Melrose HL, *et al.* LRRK2 phosphorylates novel tau epitopes and promotes tauopathy [J]. Acta Neuropathol, 2013, 126(6): 809 - 827
- 21 Shanley MR, Hawley D, Leung S, *et al.* LRRK2 facilitates tau phosphorylation through strong interaction with tau and cdk5 [J]. Biochemistry, 2015, 54(33): 5198 - 5208
- 22 Yang F, Jiang Q, Zhao J, *et al.* Parkin stabilizes microtubules

- through strong binding mediated by three independent domains [J]. J Biol Chem, 2005, 280(17): 17154 - 17162
- 23 Cartelli D, Ronchi C, Maggioni MG, *et al.* Microtubule dysfunction precedes transport impairment and mitochondria damage in MPP+ - induced neurodegeneration [J]. J Neurochem, 2010, 115(1): 247 - 258
- 24 Hongo H, Kihara T, Kume T, *et al.* Glycogen synthase kinase - 3beta activation mediates rotenone - induced cytotoxicity with the involvement of microtubule destabilization [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2012, 426(1): 94 - 99
- 25 Ren Y, Liu W, Jiang H, *et al.* Selective vulnerability of dopaminergic neurons to microtubule depolymerization [J]. J Biol Chem, 2005, 280(40): 34105 - 34112
- 26 Cartelli D, Casagrande F, Busceti CL, *et al.* Microtubule alterations occur early in experimental parkinsonism and the microtubule stabilizer epothilone D is neuroprotective [J]. Sci Rep, 2013, 3: 1837
- 27 Kim M, Jung W, Lee IH, *et al.* Impairment of microtubule system increases alpha - synuclein aggregation and toxicity [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2008, 365(4): 628 - 635
- 28 Godena VK, Brookes - Hocking N, Moller A, *et al.* Increasing microtubule acetylation rescues axonal transport and locomotor deficits caused by LRRK2 Roc - COR domain mutations [J]. Nat Commun, 2014, 5: 5245
- 29 Esteves AR, Gozes I, Cardoso SM. The rescue of microtubule - dependent traffic recovers mitochondrial function in Parkinson's disease [J]. Biochim Biophys Acta, 2014, 1842(1): 7 - 21
(收稿日期:2018 - 09 - 12)
(修回日期:2018 - 11 - 21)

(上接第 8 页)

- 5 Yu J, Lai C, Shim H, *et al.* Genetic ablation of dynactin p150 (Glued) in postnatal neurons causes preferential degeneration of spinal motor neurons in aged mice[J]. Mol Neurodegener, 2018, 13(1): 10
- 6 Aher A, Kok M, Sharma A, *et al.* CLASP suppresses microtubule catastrophes through a single TOG domain[J]. Dev Cell, 2018, 46(1): 40 - 58
- 7 Ka M, Jung EM, Mueller U, *et al.* MACF1 regulates the migration of pyramidal neurons via microtubule dynamics and GSK - 3 signaling [J]. Dev Biol, 2014, 395(1): 4 - 18
- 8 Jaworski J, Kapitein LC, Gouveia SM, *et al.* Dynamic microtubules regulate dendritic spine morphology and synaptic plasticity[J]. Neuron, 2009, 61(1): 85 - 100
- 9 Ikezu S, Ikezu T. Tau - tubulin kinase[J]. Front Mol Neurosci, 2014, 7: 33
- 10 Watanabe T, Kakeno M, Matsui T, *et al.* TTBK2 with EB1/3 regulates microtubule dynamics in migrating cells through KIF2A phosphorylation[J]. J Cell Biol, 2015, 210(5): 737 - 751
- 11 Shih PY, Lee SP, Chen YK, *et al.* Cortactin - binding protein 2 increases microtubule stability and regulates dendritic arborization[J]. J Cell Sci, 2014, 127(Pt 16): 3521 - 3534
- 12 Preitner N, Quan J, Nowakowski DW, *et al.* APC is an RNA - binding protein, and its interactome provides a link to neural development and microtubule assembly[J]. Cell, 2014, 158(2): 368 - 382
- 13 Jheng GW, Hur SS, Chang CM, *et al.* Lis1 dysfunction leads to traction force reduction and cytoskeletal disorganization during cell migration[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 497(3): 869 - 875
- 14 Sudarov A, Zhang XJ, Braunstein L, *et al.* Mature hippocampal neurons require LIS1 for synaptic integrity: implications for cognition [J]. Biol Psychiatry, 2018, 83(6): 518 - 529

- 15 Cheng L, Desai J, Miranda CJ, *et al.* Human CFEOM1 mutations attenuate KIF21A autoinhibition and cause oculomotor axon stalling [J]. Neuron, 2014, 82(2): 334 - 349
- 16 Munch C, Sedlmeier R, Meyer T, *et al.* Point mutations of the p150 subunit of dynactin (DCTN1) gene in ALS[J]. Neurology, 2004, 63(4): 724 - 726
- 17 Hwang SH, Kim EJ, Hong YB, *et al.* Distal hereditary motor neuropathy type 7B with Dynactin 1 mutation[J]. Mol Med Rep, 2016, 14(4): 3362 - 3368
- 18 Mishima T, Deshimaru M, Watanabe T, *et al.* Behavioral defects in a DCTN1(G71A) transgenic mouse model of Perry syndrome[J]. Neurosci Lett, 2018, 666: 98 - 103
- 19 Lund H, Cowburn RF, Gustafsson E, *et al.* Tau - tubulin kinase 1 expression, phosphorylation and co - localization with phospho - Ser422 tau in the Alzheimer's disease brain[J]. Brain Pathol, 2013, 23(4): 378 - 389
- 20 Larti F, Kahrizi K, Musante L, *et al.* A defect in the CLIP1 gene (CLIP - 170) can cause autosomal recessive intellectual disability [J]. Eur J Hum Genet, 2015, 23(3): 331 - 336
- 21 Mohn JL, Alexander J, Pirone A, *et al.* Adenomatous polyposis coli protein deletion leads to cognitive and autism - like disabilities[J]. Mol Psychiatry, 2014, 19(10): 1133 - 1142
- 22 Cheng L, Desai J, Miranda CJ, *et al.* Human CFEOM1 mutations attenuate KIF21A autoinhibition and cause oculomotor axon stalling [J]. Neuron, 2014, 82(2): 334 - 349
- 23 Ferrier A, De Repentigny Y, Lynch - Godrei A, *et al.* Disruption in the autophagic process underlies the sensory neuropathy in dystonia musculorum mice[J]. Autophagy, 2015, 11(7): 1025 - 1036
(收稿日期:2018 - 10 - 26)
(修回日期:2018 - 11 - 12)