

蛋白质组学在神经退行性疾病中的研究进展

何胜祥 陈平 郭占云 邵晓霞*

(同济大学生命科学与技术学院蛋白质研究所, 上海 200092)

摘要 蛋白质组学是后基因组时代兴起的新型学科,是从整体水平对蛋白质的综合分析。阿尔茨海默病、帕金森病、肌萎缩侧索硬化症等是最常见的神经退行性疾病。应用蛋白质组学对它们进行研究,不仅可从蛋白质水平上揭示疾病的本质,还有助于全面探讨其病理机制,建立诊断标准,发现药物治疗靶点。

关键词 蛋白质组学; 阿尔茨海默病; 帕金森病; 肌萎缩侧索硬化症

旨在从整体角度揭示生物体内的蛋白质组成和动态变化规律的蛋白质组学研究,已经成为生命科学中最为活跃的前沿领域之一。*Science* 已把蛋白质组学列为六大研究热点之一^[1]。神经退行性疾病(neurodegeneration disorders, ND)是一组以原发性神经元变性为基础的慢性进行性神经系统疾病,主要包括阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、帕金森病(Parkinson's disease, PD)、肌萎缩侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)等。近年来蛋白质组学的技术方法大量运用于神经退行性疾病的探讨,使这类疾病的发病机制和治疗研究取得了长足的进展。特别是2003年9月,在德国举行的首次人类脑蛋白质组计划会议^[2],提出应该首先集中力量研究有关阿尔茨海默病和帕金森病的意见,这更促进了神经退行性疾病的研究。本文就近几年蛋白质组学在神经退行性疾病中的研究进展进行综述。

1 蛋白质组学概述

随着生命科学的发展,蛋白质在细胞功能及疾病进程中的核心地位受到广泛的重视。继基因组之后,1994年Wilkins等首先提出了蛋白质组的概念并首次在1995年7月的*Electrophoresis*上发表^[3]。蛋白质组即一个基因组、一个细胞或组织或一种生物体所表达的全部蛋白质。蛋白质组学是从整体水平上研究细胞内蛋白质的组成及其活动规律,以便从细胞内单一通路到整体信号网络的各个层面揭示蛋白质功能的学科。

二维电泳(two-dimensional electrophoresis, 2-DE)、质谱(mass spectrometry, MS)技术及生物信息学是蛋白质组学的三大核心技术。2-DE技术是目前蛋白质分离的主要技术,第一向电泳利用固相pH

值梯度(immobilized pH gradient, IPG)胶条进行等电点聚焦电泳,将不同等电点的蛋白质分离;第二向在第一向的垂直方向进行SDS-PAGE,从而将蛋白质根据其等电点和分子量的差异在凝胶上分离成独立的蛋白质点。MS的基本原理是在样品离子化后,根据不同离子其质荷比的不同进行分离并确定分子量。MS的引入是蛋白质组学发展中最重要技术突破,它具有高通量、灵敏、准确、自动化等特点,已成为蛋白质鉴定的核心技术。生物信息学则是随着人类基因组计划、计算机技术及网络技术的发展而诞生的一门新兴学科;是蛋白质组研究的一个不可缺少的部分,在蛋白质组研究中有两个重要应用:一是分析和构建双向凝胶电泳图谱,二是搜索与构建蛋白质组数据库。

蛋白质组学分为表达蛋白质组学和功能蛋白质组学,前者为蛋白质表达差异的大规模研究;后者着重研究蛋白质复合体和信号转导通路相关蛋白质的功能。目前,蛋白质组学的研究已涉及器官、组织、细胞、亚细胞器及分子等层面,深入肿瘤、心血管疾病、神经退行性疾病等领域。

近几年来,神经退行性疾病蛋白质组学研究进展迅速,其研究流程大体可分为分离、鉴定、分析三步。即先从人、动物脑组织或神经细胞中提取蛋白质,进行双向电泳以实现蛋白质的分离;然后进行蛋白质样品显色,切下待分析的蛋白质斑点,用胰蛋白酶胶内消化;接着,对消化后得到的多肽片段进行生物质谱分析测定,得到肽质量指纹图谱;最后,数据库检索对蛋白质进行鉴定及功能分析(图1)^[4]。

收稿日期: 2006-09-20 接受日期: 2006-12-20

* 通讯作者。Tel: 021-65988404, Fax: 021-65988403, E-mail: shxx@sibs.ac.cn

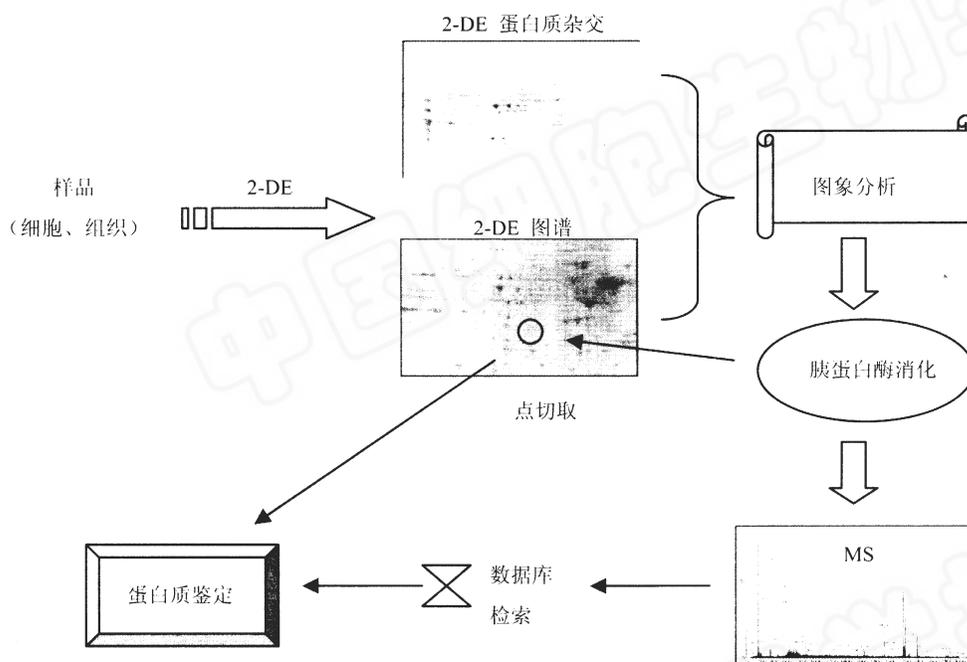


图1 神经退行性疾病蛋白质组的研究流程图^[9]

2 蛋白质组学在神经退行性疾病中的研究进展

2.1 蛋白质组学在AD中的应用及进展

AD是一种多因素引起的常见的神经退行性疾病。AD的主要病理表现为神经元的异常丢失或死亡,神经元外以A β 为主要成分的老年斑(senile plaques, SP)形成和神经元内tau蛋白异常聚集引起的神经纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFT)等。AD的发病率随年龄升高而增加,已成为21世纪威胁人类的最严重疾病之一。然而,以往的研究思路和技术手段难以对AD复杂的发病机制进行全面研究。近年来,随着蛋白质组学的产生与发展,人们从新的角度探讨AD疾病。通过对疾病蛋白质水平的综合研究,在揭示AD的病理机制、寻找诊断标准等方面取得了令人欣慰的成绩。

2.1.1 探索AD的病理机制 脑组织是AD发生、发展的重要场所。患者脑中蛋白质表达及修饰水平的改变可导致蛋白质的异常聚集、缺失及功能的紊乱。因此应用蛋白质组学技术,对脑实质中蛋白质的研究是揭示AD病理机制最直接的手段。近年来,利用差异蛋白质组学分析患者脑中蛋白质翻译后修饰的特异改变(氧化、硝化、磷酸化等)与AD病理机制的关系成为研究重点。

氧化损伤: 氧化损伤是AD病理进程中的重要事

件,也被认为是脑内A β 损伤的主要方式。AD患者脑中蛋白质氧化程度远高于正常,氧化后蛋白质功能的降低在AD中起着重要作用。

近年来,对AD患者或动物模型特异脑区内蛋白质氧化水平的研究发现,在脑内检测出的数千种蛋白质中,只有一些特定的蛋白质被高度氧化,即研究集中在海马区氧化作用的靶标蛋白的鉴定上(表1)^[5-10]。如 α -烯醇化酶(ENO1)、谷氨酰胺合成酶(GLUL)、Pin1等。这些蛋白质广泛参与AD的各个病理环节,包括膜的流动性、能量代谢、兴奋性毒性、突触可塑性、细胞周期、氧化还原电位、蛋白质折叠、组装及水解等。如Sultana等^[9]发现Pin1在AD患者脑海马区被氧化并且表达下调。Pin1氧化后失活,而Pin1与细胞周期的调整、tau蛋白的磷酸化和去磷酸化有关。在患者脑海马区Pin1的氧化改变导致Pin1异构酶活性丧失,这在AD的纤维神经病变的发病机制起着决定性的作用。可推测Pin1的氧化修饰会引起磷酸化的tau蛋白的堆积,导致神经纤维缠结的形成和发展。因此,AD脑中的氧化损伤机制可能是以几个特定蛋白质的氧化损伤为始动环节的。

另外,从神经元凋亡的角度也验证了氧化对AD的影响。Choi等^[11]通过氧化应激诱导鼠海马神经细胞HT-22凋亡,发现了HSP60、波形蛋白和另一种与血红素 α 链具有序列同源性蛋白等被高度氧化;研

究还发现若用维生素E处理该细胞后,这些蛋白质不再被氧化,而且细胞停止凋亡。而黄酮^[12]处理的HT-22海马细胞2-DE显示,黄酮增加了细胞内Bcl-2的含量并使其磷酸化,降低Bax的水平,即Bcl-2/Bax增加,抑制了细胞凋亡;而且经过黄酮的预处理后,氧化应激导致蛋白质羧基的形成减少两倍。可见氧化应激诱导凋亡促进了神经退行性疾病的发生。天然的抗氧化剂如黄酮则抑制神经元的凋亡,减轻神经系统的疾病。

硝化作用: 酪氨酸、NO硝化作用也是AD相关病理事件之一。Suzuki等^[13]运用蛋白质组学鉴定出4种硝化作用的靶标: T-合成多肽-1 α 亚基(TCP-1)、神经微丝L(NFL)、神经胶质原纤维酸性蛋白(GFAP)和网格蛋白重链(CHC)。Sultana等^[14]鉴定出烯醇化酶、3-磷酸甘油醛脱氢酶、ATP合酶 α 链、碳酸酐酶II、电压依赖性阴离子通道蛋白(VDACP)等蛋白质,并发现该区有大量的 β 淀粉样蛋白沉淀。认为这些蛋白质是NO硝化作用在AD患者海马区作用的靶标。硝化作用使得线粒体功能和能量代谢受到损伤以及突触发生丢失,可见蛋白质的硝化在神经退行性疾病的发生中扮演着重要的作用。

磷酸化: 蛋白质磷酸化是细胞信号转导和酶调控

最常见的机制之一。丝氨酸、苏氨酸和酪氨酸等是发生磷酸化的主要位点。Zhou等^[15]发现,生长因子受体结合蛋白2(Grb-2)通过其Src同源区2与位于胞内的APP的C末端Tyr682磷酸化后进行特异性结合。这一结合过程受磷酸化特异调节并进一步导致Ras及MAPK等下游信号通路活化,可能是AD脑中tau蛋白过度磷酸化的病理机制之一。

2.1.2 发现AD的临床生物标签 当前,应用蛋白质组学技术对临床AD患者脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)中蛋白质的改变进行了大量研究,寻找对临床诊断和机制研究有价值的生物标签蛋白质。Castano等^[16]从CSF中,发现5种差别表达的蛋白质: 载脂蛋白A-1(Apo A-1)、组织蛋白酶D(CatD)、血红素蛋白(HPX)、甲状腺激素结合蛋白(TTR)、两种色素上皮组织衍生因子(PEDF)亚型。其中ApoA-1、CatD和TTR表达显著减少,而HPX和PEDF亚型表达增加。这些标签蛋白质的发现不仅为AD的临床诊断提供了依据,而且有助于进一步理解AD的发病机制。

2.2 蛋白质组学在PD中的应用及进展

PD又称震颤麻痹,是以震颤、肌肉僵直、运动迟缓等症状为临床特点的中枢神经退行性疾病。主要的病理特征是中脑黑质多巴胺(DA)神经元丢

表1 近年来发现的AD脑内氧化损伤的蛋白质靶点

蛋白质靶点	蛋白质功能
Pin1	与细胞周期调整和tau蛋白磷酸化与去磷酸化有关。氧化后,导致Pin1异构酶活性丧失,引起磷酸化的tau蛋白的堆积,导致神经原纤维缠结的形成和发展,最终使神经元死亡 ^[5,9]
谷氨酰胺合成酶(GLUL)	催化谷氨酸氨基化,为非神经毒性的谷氨酰胺,保持谷氨酸和氨在神经元内的最佳水平,以维持神经兴奋性;氧化失活后,导致谷氨酸-谷氨酰胺循环受损,损伤神经元的可塑性 ^[5]
α -烯醇化酶	存在于胶质细胞;氧化后使得葡萄糖水解酶的活性降低,ATP生产减少,改变ATP依赖的过程,导致内环境稳定破坏和神经元异常 ^[5]
二氢嘧啶酶相关蛋白2(DRP2)	参与轴突生长,损伤神经元的修复与再生及神经网络形成,维持神经信息的交流;氧化后蛋白质构象改变,与磷酸化的tau蛋白相互作用导致神经元凋亡 ^[6,10]
肌酸激酶(CKBB)	维持中枢神经系统正常ATP水平;氧化后该酶活性降低,导致脑中能量供应不足 ^[6,10]
泛素C末端水解酶L1(UCHL1)	参与维持泛素-蛋白酶体循环,脑中存在三种形式:全长型和两种氨基末端缩短型;其中全长型UCH-L1是氧化损伤的主要靶标;氧化后该酶活性降低,抑制泛素的再利用,导致突触退化,神经元变性、退化 ^[7]
HSP60	抗凋亡蛋白,氧化后,蛋白质发生错误折叠和聚集 ^[8]
14-3-3 ζ	参与信号转导,蛋白质运输,保护靶蛋白不被水解和去磷酸化;氧化后其构象改变,增加Gsk3 β 激酶活性,促使tau蛋白高度磷酸化,导致神经纤维缠结形成,恶化神经变性 ^[8]
谷氨酰胺合酶(Gs)	参与维持谷氨酸的正常水平;氧化后导致谷氨酸盐/谷氨酸循环受损,胞外的谷氨酸盐堆积,产生兴奋性毒性和神经元死亡 ^[8]
丙酮酸脱氢酶分子伴侣亚基5	线粒体多酶复合体,氧化脱羧;氧化后改变糖代谢,损失ATP ^[8]
Mortalin	参与介导蛋白质正确折叠与组装,降解损伤蛋白质,防止蛋白质聚集;氧化后活性丧失,导致淀粉样纤维及老年斑形成 ^[10]
	是一种线粒体弹性蛋白,HSP70家族成员,存在于线粒体等多种亚细胞结构,与多种蛋白质结合,共同参与细胞存活、增殖及压力应答等过程;氧化后导致多条通路紊乱,如能量和钙供应不足 ^[10]

失和脑内路易小体(Lewy body, LB)的形成。该病在老年人群中发病较高,仅位居AD之后,一般来说,在65岁以上人群发病率超过1%。目前攻克PD的关键问题是弄清其病因及确切的发病机制,找到其关键蛋白和标志蛋白,从而实现其早期诊断,以及找到安全有效的治疗方法和进行大量治疗PD药物的筛选。近年来蛋白质组学对PD的研究大多侧重于与泛素-蛋白酶体系统(ubiquitin-proteasomes system, UPS)、凋亡、抗氧化等相关的蛋白质上。

2.2.1 UPS 相关蛋白 UPS是机体用来清除细胞内变异、受损和错构蛋白质的一种机制。UPS功能受损可导致LB出现,家族性和散发性PD患者均有UPS功能缺陷。

Parkin是一种泛素连接酶,存在于膜连接受体和胞液内,对神经细胞有保护作用。Periquet等^[17]对parkin基因剔除的小鼠差异蛋白组学分析,发现细胞分裂控制相关蛋白-1(CDCRel-1)显著增多。CDCRel-1能调节突触囊泡相关蛋白质的分解,从而调整神经递质的释放。功能损伤后,会使得多巴胺神经递质紊乱,诱导PD发生。Palacino等^[18]研究parkin基因丢失小鼠时发现,13种蛋白质表达明显减少,其中8种蛋白质与线粒体的呼吸有关,包括丙酮酸脱氢酶亚基E1 α 的4种蛋白质,与线粒体氧化磷酸化活性有关;另一种是乳酸谷胱甘肽裂解酶。这表明parkin基因在调节线粒体正常呼吸功能和保护细胞免受氧化应激方面起着重要的作用。

泛素C末端水解酶L1(ubiquitin C-terminal hydrolase-L1, UCHL1)是UPS中的一种酶,在神经元内含量丰富,它的功能就是实现泛素的循环利用。散发的PD探讨中,Choi等^[7]发现UCHL1表达降低,并鉴定出3种人脑UCHL1亚型:全长型和两种氨基末端缩短型;其中全长型UCHL1是氧化损伤的主要靶标。Basso等^[19]也检测到UCHL1的变化。UCHL1是活性氧的高效“清洁工”,以保护神经元不被损伤。UCHL1的表达下调,会使得神经元泛素化/去泛素化作用机制异常,导致突触退化;神经元变性、退化,表明神经元泛素化/去泛素化的氧化损伤在散发性的PD的发病机制中的扮演着重要的角色。

通过对用1-甲基-4-苯基吡啶(MPP⁺)处理的鼠中脑小胶质神经细胞的分析,Zhou等^[20]鉴定出621种蛋白质,其中63种表达有明显差异。如蛋白酶体亚基F、蛋白酶体2、泛素激活酶E1等。该3种蛋白质与UPS密切相关,而UPS在小胶质神经细胞功能

的行使中起着中枢作用。推测该3种蛋白质可能激活了小胶质细胞。小胶质细胞是中枢神经系统的常驻免疫细胞,它在大量神经退行性疾病(PD)的神经变性的起始和恶化上起着重要的作用。

2.2.2 凋亡相关蛋白 Gómez-Santos等^[21]运用蛋白质组芯片技术研究多巴胺诱导的SH-SY5Y细胞,发现caspase-3、IAP等凋亡蛋白的增加。Kim等^[22]运用2-DE从凋亡的神经细胞PC12中检测到间质金属蛋白酶-3(MMP-3)。MMP-3能激活神经小胶质细胞,而二者都能诱导与凋亡相关的肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-6(IL-6)、IL-1等的增殖;认为神经元的凋亡是因MMP-3的释放并激活神经小胶质细胞,加重了神经元的退变。可见,从凋亡神经元中释放的MMP-3在神经退行性疾病如PD中扮演着重要的作用。这些凋亡蛋白的检测或许能为PD的治疗和研制理想的临床新药提供有益的靶标。

2.2.3 抗氧化蛋白 在PD模型小鼠的中脑中,Zhou等^[20]观察到硫氧还蛋白相似蛋白2(thioredoxin-like protein 2)减少,该蛋白质与调节细胞的氧化应激状态有关(硫氧还蛋白对细胞的氧化应激起着保护作用)。Basso等^[19]从人中脑黑质中鉴定出44种蛋白质,其中线粒体复合物III(泛醌醇-细胞色素c还原酶)、ATP-合酶D链、complexin I等线粒体蛋白和peroxiredoxin II抗氧化蛋白相对于对照表达均上调。Jin等^[23]用差异蛋白质组同位素标记亲和标签(ICAT)技术,研究1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP)诱导的PD小鼠模型线粒体蛋白,发现DJ-1(重要的抗氧化蛋白)表达显著增加。可见,peroxiredoxin II、DJ-1表达的显著变化与PD的氧化应激假说有关;它们作为活性氧的清道夫,调节氧化应激的状态。

2.3 蛋白质组学在ALS中的应用及进展

ALS是一种以脑和脊髓中选择性的大运动神经元的变性为特征的神经退变性疾病。10%~20%的患者有家族性。家族性与散发性的ALS具有共同的临床和组织病理学特点。临床表现为起病缓慢,进行性发展,逐渐出现四肢肌肉的无力、萎缩等。通过蛋白质组学来研究ALS刚刚起步,主要集中在Cu/Zn超氧化物歧化酶(SOD1)变异造成的氧化损伤上。

Cu/Zn超氧化物歧化酶(SOD1)基因功能获得性变异会导致显著的家族性肌肉萎缩性侧索硬化。Strey等^[24]鉴定表达SOD1^{G93A}脊髓瘫痪的小鼠发现stathmin(一种19 kDa磷蛋白微管菊粉果糖转移酶蛋白)下调,上调有HSP25、HSP27、peroxiredoxin 6、

磷脂肌醇转运蛋白- α 、载脂蛋白 E、PRDX6 和铁蛋白链。SOD1 突变将剥夺细胞的抗凋亡能力和 HSP25 的保护活性。Peroxiredoxin 6 的上调有助于防护因 SOD1^{G93A} 诱导的氧化应激; PRDX6, 一种抗氧化剂, 对氧化损伤起着一种补偿作用。Stathmin 的鉴定是令人兴奋的, 其下调可能触发微管的去磷酸化和随后的高尔基体的断裂。大量实验表明^[25]在 AD、PD 和 ALS 中均有高尔基体的断裂。高尔基体的断裂, 使得其分泌功能异常(G93A 突变的 SOD1 细胞模型中, 细胞表面的糖蛋白 CD₄ 分泌减少), 胞内运输紊乱, 导致非凋亡性的细胞死亡。而且, 有证据^[25]认为神经元高尔基体的断裂不是细胞凋亡的结果, 反而可能激活凋亡信号。这里面或许隐含了重要的制药方面的商机。Poon 等^[26]发现在 G93A-SOD1 转基因小鼠的脊髓中, 4 种蛋白质发生很高的羰基化水平。它们是 SOD1、UCH-L1、翻译控制肿瘤蛋白(TCTP)和 α B- 晶体蛋白。表明蛋白质氧化、蛋白质聚集体和 Ca²⁺ 调节之间有一种潜在的相关。推测这些蛋白质的氧化修饰损伤了蛋白质稳定性(α B- 晶体蛋白)、Ca²⁺ 结合(TCTP)和蛋白质降解(UCH-L1)。鉴定家族性肌萎缩侧索硬化症(fALS)模型^[27]的 G93A-SOD1 转基因鼠脊髓组织 HNE(4-hydroxy-2-nonenal)修饰的蛋白质, 发现 3 种 HNE 修饰蛋白: 二氢嘧啶酶相关蛋白 2(DRP-2)、热休克蛋白 70(Hsp70)和 α - 烯醇化酶。DRP-2 的功能丧失会导致神经元的异常, 加速神经的退化。修饰后 Hsp70 不能促进 SOD1 被蛋白酶体降解。 α - 烯醇化酶的修饰失活会促使 fALS 中的运动神经元能量代谢的瓦解。可见在 fALS 病中, Cu/Zn 超氧化物歧化酶(SOD1)变异的氧化损伤在运动神经元的退化中是一中枢事件, 导致了許多功能蛋白结构的改变和活性的衰退, 促进了神经变性的进程。

Fukada 等^[28]则从细胞凋亡的角度探讨了氧化应激对 ALS 的影响。他们发现线粒体内 45 种蛋白质表达量有差异, 包括线粒体膜转运蛋白、凋亡蛋白、呼吸链蛋白和分子伴侣。其中 27 种是线粒体蛋白, 如 VDAC1、VDAC2、ATP 合酶等。VDAC1 通过与 bcl-2 家族的相互作用介导凋亡, VDAC2 作为 BAK 蛋白的抑制剂参与细胞凋亡。Huang 等^[29]则从金属离子镉诱导凋亡的角度阐述了凋亡对 ALS 发生的影响。这些研究探索了细胞凋亡与 ALS 的发病机制间的关系, 为弄清 ALS 的病理机制提供了理论依据。而且大量鼠神经线粒体蛋白的蛋白质组学分析, 对于构建转基因鼠模型来研究线粒体疾病有着广泛

的影响。

3 小结与展望

神经退行性疾病是一类严重威胁人类健康的疾病, 其病因至今仍未明确。蛋白质组学为神经科学的研究开启了崭新的篇章, 为阐明这类疾病的本质做出了积极的探索。但作为一种发展中的技术, 神经退行性疾病蛋白质组学技术本身也还存在许多不足和亟待解决的问题。如重复性差; 等电点较大(>9)或较小(<4)的点不易被分离; 疏水的蛋白质和难溶的膜蛋白及大分子量、低丰度蛋白质都不能被检测到, 使得在其后的分析中忽略了这些蛋白质点; 用于分析神经系统蛋白质的数据库有限, 有些蛋白还未被蛋白质数据库收录, 无法得到鉴定; 而且, 人脑组织的取材比较困难, 蛋白质的质量受死亡后间隔时间的影响等; 这些在一定程度上都限制了神经退行性疾病的研究。

然而, 近年来采用窄 pH 梯度胶条, 加大蛋白质上样量, 提高了低丰度蛋白质的检出率; 激光捕获显微切割技术、同位素亲和标签技术等的应用, 丰富了蛋白质组学的研究手段, 提高了研究结果的准确性。我们相信随着蛋白质组学技术的不断发展以及与其他生物技术结合, 人们将从更高水平寻找神经退行性疾病的功能性蛋白和特异性蛋白。会在不久的将来, 在蛋白质水平上, 为神经退行性疾病的预防、诊断及治疗提供新的思路、新的策略。

参考文献(References)

- [1] Editors *et al. Science*, 2001, **294**: 2444
- [2] Abbott A. *Nature*, 2003, **425**: 110
- [3] Wasinger VC *et al. Electrophoresis*, 1995, **16**: 1090
- [4] Sultana R *et al. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2006, **833**: 3
- [5] Butterfield DA *et al. Neurobiol Dis*, 2006, **22**: 223
- [6] Boyd-Kimball D *et al. Brain Res*, 2005, **1044**: 206
- [7] Choi J *et al. J Biol Chem*, 2004, **279**: 13256
- [8] Boyd-Kimball D *et al. Neuroscience*, 2005, **132**: 313
- [9] Sultana R *et al. Neurobiol Aging*, 2006, **27**: 918
- [10] Choi J *et al. Free Radic Biol Med*, 2004, **36**: 1155
- [11] Choi J *et al. Proteomics*, 2003, **3**: 73
- [12] Choi J *et al. Biochim Biophys Acta*, 2002, **1571**: 201
- [13] Suzuki Y *et al. Neurol Res*, 2005, **27**: 630
- [14] Sultana R *et al. Neurobiol Dis*, 2006, **22**: 76
- [15] Zhou D *et al. J Biol Chem*, 2004, **279**: 25374
- [16] Castano EM *et al. Neurol Res*, 2006, **28**: 155
- [17] Periquet M *et al. J Neurochem*, 2005, **95**: 1259
- [18] Palacino JJ *et al. J Biol Chem*, 2004, **279**: 18614
- [19] Basso M *et al. Proteomics*, 2004, **4**: 3943

- [20] Zhou Y *et al.* *Mol Cell Proteomics*, 2005, **4**: 1471
[21] Gómez-Santos C *et al.* *Brain Res Bull*, 2005, **65**: 87
[22] Kim YS *et al.* *J Neurosci*, 2005, **25**: 3701
[23] Jin J *et al.* *Brain Res Mol Brain Res*, 2005, **134**: 119
[24] Strey CW *et al.* *Am J Pathol*, 2004, **165**: 1701
[25] Gonatas NK *et al.* *J Neurol Sci*, 2006, **246**: 21
[26] Poon HF *et al.* *Free Radic Biol Med*, 2005, **39**: 453
[27] Perluigi M *et al.* *Free Radic Biol Med*, 2005, **38**: 960
[28] Fukada K *et al.* *Mol Cell Proteomics*, 2004, **3**: 1211
[29] Huang YH *et al.* *J Cell Biochem*, 2006, **98**: 577

The Progress in Proteomics Researches of Neurodegeneration Disorders

Sheng-Xiang He, Ping Chen, Zhan-Yun Guo, Xiao-Xia Shao*

(*Institute of Protein Research, School of Life Sciences and Technology, Tongji University, Shanghai 200092, China*)

Abstract Proteomics, an emerging discipline in the post-genomic era, is the integrated studies of protein properties on a large scale. Alzheimer's disease (AD), Parkinson's disease (PD), and amyotrophic lateral sclerosis (ALS) are the most common neurodegeneration disorders. Using the proteomic approaches, it is possible to elucidate the nature of these diseases at protein level. It is also helpful to understand their pathological mechanisms, and to diagnose and cure these diseases.

Key words proteomics; Alzheimer's disease; Parkinson's disease; amyotrophic lateral sclerosis

Received: September 20, 2006 Accepted: December 20, 2006

*Corresponding author. Tel: 86-21-65988404, Fax: 86-21-65988403, E-mail: shxx@sibs.ac.cn

更正说明

尊敬的《细胞生物学杂志》编辑部:

因本人失误, 将发表于贵刊 2007 年第 29 卷第 1 期 77~80 页的题为“氯化铬和吡啶羧酸铬在 Caco-2 细胞中的摄取和转运”一文的基金资助项目写错, 原浙江省自然科学基金项目资助(No.M303450)应为国家自然科学基金项目资助(No.30400317), 特此更正!

查龙应 许梓荣
浙江大学饲料科学研究所
2007 年 3 月 26 日