

细胞质动力蛋白与神经退行性疾病的关系

刘训言 孙涛¹ 周天华*

(浙江大学医学院细胞生物学研究所, 杭州 310058; ¹浙江大学生命科学学院, 杭州 310058)

摘要 轴突运输障碍被认为是神经退行性疾病, 如肌肉侧生硬化症、阿尔茨海默病、帕金森病、亨廷顿病和遗传性感觉神经病等产生的重要因素。细胞质动力蛋白在神经元轴突内部的逆向运输过程中发挥重要作用, 从而人们越来越关注它与神经退行性疾病之间的关系。现就细胞质动力蛋白与神经退行性疾病关系的国内外研究进展作一综述, 期望能够通过细胞质动力蛋白找到神经退行性疾病发生的机制及治疗方案。

关键词 细胞质动力蛋白; 神经退行性疾病

细胞质动力蛋白(cytoplasmic dynein, 以下均称为 dynein)是一个由 2 条重链(heavy chain, HC)、3~4 条中链(intermediate chain, IC)、4 条中轻链(light intermediate chain, LIC)和若干条轻链(light chain, LC)的蛋白质复合体^[1]。同时, 序列分析表明 dynein 是 AAA⁺(与不同细胞活性相关的 ATP 酶)蛋白超家族中的一员^[2]。其中, HC 既具有 ATP 酶活性, 又是 dynein 的动力活性区域^[3]。HC 的 C 端是 dynein 的马达结构域^[4], 而 N 端则是 dynein 与货物结合以及与 dynein 的其他辅助亚基连接在一起的区域^[5]。大多数情况下, dynein 主要通过其 IC 与其激活蛋白动力蛋白激活蛋白(dynactin)相结合, 驱动染色体分离运动和膜性细胞器运输^[6]。此外, 它还能够促进细胞有丝分裂过程中促进细胞中心体分离、核膜解体和纺锤体组装检查点蛋白灭活、细胞的迁移、膜性细胞器的运输和定位以及神经细胞的迁移等^[1,7,8]。近年来有遗传学证据表明 dynein 与多种神经退行性疾病的发生密切相关。

1 Dynein 的分类及功能

Dynein 大体被分为两大类: 纤毛轴动力蛋白(axonemal dynein)和细胞质动力蛋白(cytoplasmic dynein, 本文均称 dynein)。细胞质动力蛋白通常又可以分为细胞质动力蛋白 1 (cytoplasmic dynein 1)和细胞质动力蛋白 2 (cytoplasmic dynein 2)。其中细胞质动力蛋白 1 分布较广, 功能也较多, 而细胞质动力蛋白 2 则功能比较少。

Dynactin 是 dynein 的激活蛋白。它也包括多个亚基, 如 p150^{glued}、p50 (dynamitin)、Arp1、Arp11、P24、P25 和 P62 等。其中 P150^{glued} 是比较重要的

一种亚基, 它既是与 dynein IC 连接的区域, 又是与微管结合的位置^[9]。Dynein 与货物的结合既可以是直接的也可以通过 dynactin 介导^[10]。

Dynein 是一个由多条肽链构成的巨大的马达蛋白, 参与细胞的多种重要活动。概括来讲, 它在细胞中有 3 个功能: 一是有丝分裂中染色体运动的动力来源。在细胞有丝分裂过程中, dynein 位于细胞皮层, 有助于纺锤体的定位, 细胞及细胞核的迁移, 还可促进细胞中心体分离、染色体分离运动、核膜解体、纺锤体动态结构的形成等重要活动。同时, 它能够介导动粒上的检查点蛋白沿微管向纺锤体两极的运输, 对染色体的极向运动及检查点灭活等细胞活动也有重要贡献^[6,7]。二是作为负端微管走向的发动机, 担负小泡和各种膜结合细胞器的运输任务^[11]。在细胞分裂间期, dynein 主要通过其 IC 链与 dynactin 复合体相结合, 参与细胞的迁移运动, 而且还可以介导胞内吞泡至细胞内部的膜泡运输过程, 通过驱动膜性细胞器(内吞体、内质网到高尔基体等)的运输和定位参与细胞内膜系统各部分之间的物质传递等重要生命活动^[1,7]。此外, 我们实验室发现 dynein 还参加细胞的胞质分裂过程。第三, dynein 还可能参与神经细胞的迁移、神经突起的生长和发育, 将细胞质与细胞器向神经元细胞的胞体运输, 并且在神经微丝在轴突内部的逆向运输过程中发挥重要作用^[8]。总之, 它从胞体合成后顺向运输到微管正端, 然后产生推拉力量或运送各种“货物”向微管负端运动。

收稿日期: 2008-08-06 接受日期: 2008-10-31

* 通讯作者。Tel: 0571-88208257, E-mail: tzhou@zju.edu.cn

作为运送货物的主要动力蛋白, dynein参与多条信号通路。其中, 已有报道指出 NudE1/Lis1/dynein 信号通路参与了大脑皮层发育过程中神经细胞迁移过程^[12]。近年的研究也发现, NudC/Lis1/dynein 通路在神经发生、神经元迁移及大脑发育过程中具有重要作用^[13], 而本实验室则发现 NudC 家族新成员 NudCL2 也与 Lis1/dynein 形成信号通路。通常, dynein 与 dynactin 形成一个大的蛋白质复合体, 在微管中进行双向运动来使其完成长途运输任务^[14], 并参与到多种疾病的产生及调节过程中。

现在越来越多的证据表明 dynein 通路突变与轴突运输障碍以及多种神经退行性疾病有关, 如肌萎缩性(脊髓)侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)、阿尔茨海默病(又称老年失智症, Alzheimer's disease, AD)、帕金森病(又称多巴胺能神经元的功能障碍, Parkinson's disease, PD)、亨廷顿病(Huntington disease, HD)和遗传性感神经病(hereditary sensory neuropathy, HSN)等。

2 Dynein 与神经退行性疾病

Dynein 广泛表达于各种细胞, 在细胞分裂以及胞内运输中发挥重要作用。其中, 运动神经元最易受到其功能缺陷的影响。乙酰基亚硝基脲(ethylnitrosourea, ENU)诱导的编码 dynein HC 的 *DYNC1H1* 产生的两个点突变——*Loa* 和 *Cral* 都会导致运动神经元特异性的细胞死亡。此外, 在模式动物中通过转染 dynamitin (p50, dynein 的激活蛋白 dynactin 的一种组成成分) 干扰 dynein/dynactin 复合体活性, 也会出现神经微丝在神经轴突聚集, 导致晚发性的渐进性神经萎缩^[15]。

患有常染色体显性遗传运动神经元疾病的病人在30岁左右会出现声嘶麻痹导致呼吸困难, 同时会产生远肢肌肉无力和肌萎缩的现象。研究表明, 这是由 p150^{glued} 基因 *DCTN1* 的一个单核苷酸温和错义突变(G59S)所引起的。它的突变会使 p150^{glued} 变得不稳定, 进而降低 dynein 的微管结合能力^[16], 最后 p150^{glued} 的正常功能丧失, 运动神经元萎缩加速, 导致病人的运动神经元形成大量错误折叠 p150^{glued} 多肽聚集体^[17]。然而, 人们在研究过程中也发现, G59S 的温和错义突变引起 dynein/dynactin 复合体功能缺失的同时, 也导致了毒性功能的获得。因而也有可能是这两点共同造成了运动神经元细胞的死亡^[8]。

另外, dynein 可能与神经退行性疾病密切相关的另一个有力证据来自神经退行性疾病中普遍存在的

典型性聚集物的出现。虽然现在无法确定这些各种各样的聚集体究竟是神经退行性疾病的病因还是病理反应或者是机体的保护性措施, 但是 AD 的特征性聚集体神经纤维状纠结(neurofibrillary tangles, NFTs) 和老年斑(senile plaques, SPs) 及 PD 的特征性聚集体雷维小体(lewy-like inclusion bodies) 的形成均有可能与 dynein 胞内运输功能障碍有关^[18]。

2.1 Dynein 与 ALS

ALS 是一种以运动神经元退化和肌肉麻痹为典型特征的致命的神经退化状态。在 ALS 患者的脊髓运动神经元中发现富集神经纤维的内涵体, 而 dynein 负责神经微丝的逆向运输, 这使得我们推测 ALS 的发病可能与受阻的轴突运输密切相关。

大多研究表明, ALS 疾病的 90% 都与铜锌超氧化物歧化酶 SOD1 (Cu/Zn SOD1) 的突变有关, 含有 SOD1 的包涵体是家族性 ALS 的特征。Cu/Zn SOD1 的突变可以解释大约 20%~25% 的家族性 ALS 病例。Wong 等^[19]在实验过程中发现, 过量表达人类 SOD1 (G93A) 突变的转基因小鼠中也发现 ALS 样表型。同时转基因小鼠肌肉及胚胎发育过程中的运动神经元出现逆向轴突运输障碍, 这是出现在 SOD1 (G93A) 小鼠模型中最早的缺陷之一^[20]。研究结果发现, 正常的 SOD 不能与 dynein 相互作用, 但在含有突变 SOD1 的高分子量复合物聚集体中还会含有 dynein 的某个亚基, 突变的 SOD1 聚集体可以与 dynein 相互作用并且共定位^[21,22]。表明突变使得 SOD 获得与 dynein 结合的能力, 而且这种现象出现在 ALS 发病之前, 并随着病情发展而增强。但是, 如果在 SOD1 突变的细胞系中通过 p50 过表达来抑制 dynein 及其复合物的功能, SOD1 则不会形成聚集体, 并且会延长细胞的生存时间^[23]。

有趣的是, 人们发现在 *Loa* 和 *Cral* 小鼠中, dynein 的突变会造成与 ALS 相似但神经萎缩更加缓慢的表型。但是 *Loa/SOD1 (G93A)* 的二元突变却延缓了运动神经萎缩的进展并延长了小鼠的寿命, 而且负责疾病的改善的轴突运输障碍也完全恢复^[20]。同样, 将 SOD1 (G93A) 小鼠与 *Cral*+ 小鼠进行杂交, 二元转基因小鼠也会表现出马达活性和体重比 SOD1 (G93A) 小鼠下降更为缓慢, 且生存时间增加。

此外, 在出生后小鼠的运动神经元中过表达 dynamitin, dynein/dynactin 复合体靶向断裂, 17 个月以后转基因小鼠开始出现缓慢的渐进性运动神经元病变, 同时伴随着粗有轴突数量减少, 多种形态异常

以及神经纤维聚集在胞体和脊髓运动神经元突起, 最终神经轴突逆向运输受阻, 小鼠表现力和忍耐力下降, 症状如 ALS^[15,24]。研究表明, 相对低水平的外源 *dynamitin* 表达会影响神经微丝的运输, 但仅仅抑制驱动蛋白(kinesin)则只会出现顺向运输的障碍, 并无聚集神经丝现象出现。这表明 *dynein* 的缺陷可能是导致 ALS 中神经微丝聚集的原因^[25]。

综上所述, 虽然现在尚不清楚 *dynein* 与 ALS 的发病的确切联系, 但 SOD1 突变是现已发现的唯一可以解释 ALS 发病的遗传学因素。对于 SOD1 突变导致其酶活性丧失从而致病的解释已经基本被否决, 因为 SOD1 基因剔除的小鼠并没有出现 ALS 的病症^[26]。现较为合理的解释是 SOD1 的突变导致其获得与 *dynein* 相互作用的能力。Zhang 等^[21]的研究表明, *dynein* 的逆行运输功能虽然没有完全被 SOD1 的突变阻断, 但是效率的确降低了。*Loa* 和 *Cral* 小鼠模型也符合这个结果。因为这两个突变均位于 *dynein* 的 HC 上, 很可能 *dynein* HC 即是与突变 SOD1 结合的亚基。而 HC 本身的突变又使得这种结合能力丧失, 从而缓解了因为获得性结合导致的病症。

此外, 现在关于 *dynein* 下游发病的通路现在仍然不能确定。一种观点认为, 由于逆行运输受阻, 神经营养因子的运输就可能出现问题, 长期缺乏营养因子会导致神经退行。事实上, 该观点与 SOD1 突变并无太大关联, 因为逆行运输出现问题都会可能导致神经营养因子缺失。另一种观点则认为 SOD1 的聚集体可能会定位到线粒体, 并具有细胞毒性, 进而导致神经细胞的死亡。但这却不能解释运动神经的选择性死亡。从而可能是以上两种原因抑或以还有其他因素导致 ALS 的发病。同时, SOD1 突变并不是存在于所有的 ALS 患者中, 从而其他的致病机制仍然需要研究。

2.2 Dynein 与 AD

AD 又称老年失智症, 是失智症中最普遍的成因。最显著的早期症状为健忘, 通常表现为逐渐增加的短期记忆缺失, 而长期记忆则相对不受病情的影响。随着病情的加重, 病人的语言能力、空间辨别能力及认知能力会逐步衰退。AD 患者病理学特征是出现 SPs 和 NFTs。其中 SPs 是由纤维 β - 淀粉样蛋白(amyloid beta, A β , 来自 APP 水解)在细胞外沉积而成, 而 NFTs 则是由于 tau (微管结合蛋白的一种)聚集于神经细胞内所导致的。

尽管 tau、淀粉样前蛋白(APP)及 A β 的集聚是 AD

的特征, 但由于这些蛋白质本身都具有重要作用, 至今人们尚未弄清楚它们的聚集究竟是保护性反应还是致病原因。其中, APP 在轴突中属于快运输成分, 对驱动蛋白的运输功能具有调节作用^[27]。Gunawardena 等^[28]的研究表明, 驱动蛋白 I 介导的顺行运输对于 APP 具有依赖性, 而 APP 基因剔除后的线虫中也出现轴向运输障碍。这暗示 APP 可能发挥着驱动蛋白 I 与货物的接头蛋白的作用。同时, Kamal 等^[29]的研究暗示 APP 对于参与介导 BACE、presenilin-1 等许多蛋白质的运输, 但却还没有证据表明 APP 与 *dynein* 也可以直接作用。因此如果 APP 变异导致 AD 发病, 则通路的最后应该是驱动蛋白而不是 *dynein*。但是现在还没有找到 AD 患者中 APP 遗传学异常的报道。

Tau 是微管上结合的蛋白质, 可以稳定微管的结构, 促进其组装。Tau 与很多退行性疾病有着密切的关系。在这些疾病模型中, 人们发现 tau 的交替的磷酸化和去磷酸化在微管维持中起到重要作用。而在 AD 中发现 tau 的过度磷酸化^[30]。值得注意的是, 在 AD 病患中 A β 与过磷酸化的 tau 在突触内是协同聚集的^[31]。

Magnani 等^[32]发现 tau N 端突出的结构域可以与 p150 相互作用, 这一作用可以增强 p150 对于微管的结合。而在 FTDP-17 患者中发现 tau 的突变会影响与 p150 作用, 出现在微管上的定位失常。虽然这一结果与 AD 发病无直接联系, 但是至少说明 *dynein* 与 tau 直接存在相互作用, 如果 tau 出现突变, 可能会影响 *dynein* 的正常功能的实现。当然如果用来解释 AD 发病机制, 必须首先检测 AD 患者 tau 是否存在突变。

后来, Kimura 等^[33]研究发现 tau、APP 及 A β 在年龄较大的猴脑神经末端内出现聚集。与此同时, *dynein* 在神经末端的含量也随着年龄增长而增加, 但其 IC 与 dynactin 作用却下降。有研究表明, *dynein* 的活性受到其亚基磷酸化的影响, 磷酸化酶活性受年龄影响, 而且 AD 患者中的磷酸化酶活性下降^[34]。但该结果与 tau 的过磷酸化相矛盾。因此这似乎暗示了除了磷酸化作用, 可能还有别的发病因素。

尽管相关研究已经较多, 但现在 AD 发病可能的机制依旧十分模糊。APP 或者 tau 作用重大, 它们的突变导致发病并非没有可能, 但是双因素还是单因素造成的还无法确定。而且, 最重要的是现在还没有关于突变致病的报道。

在 *dynein* 下游通路中, 可能是过度磷酸化的 tau 使得微管稳定性下降, 轴向运输难以正常维持, 导致

供应不足和降解失调而发病。此外,也可能是 dynein 功能减弱而导致 A β 、tau 运输出现障碍,进而出现聚集体。但是否是这些聚集体成为 AD 的发病直接原因还不清楚。既可能这些聚集体对神经细胞具有毒性导致发病,也可能是 APP、tau 水平失调导致两者正常功能减弱而发病。

2.3 Dynein 与 PD

PD 在 50 岁以上人群中发病率为 1%,而 85 岁以上则是 5%,如此之高的发病率在神经退行性疾病中仅次于 AD。PD 的症状表现为静止时手、头或嘴不自主地震颤,肌肉僵直、运动缓慢以及姿势平衡障碍等,导致生活不能自理。研究发现 PD 患者的多巴胺能神经元从黑质(substantia nigra pars compacta, SNpc)伸向纹状体的轴突呈现出“逆行死亡”(dying back)的现象。当这些多巴胺能神经元突触 80% 以上丧失功能的时候,就会出现纹状体内的多巴胺不足,进而引起运动障碍。

细胞中的错误折叠蛋白具有聚集的倾向,从而对细胞的正常功能产生毒害作用。细胞抵制错误折叠蛋白的方式有两个,或者依赖分子伴侣重新折叠蛋白,或者将错误的蛋白质降解^[35]。在神经细胞中错误蛋白依赖 dynein 运输到胞体附近形成聚集体(aggregosomes)。现在广泛认为聚集体的形成是神经细胞对于错误蛋白毒性的保护性反应^[36]。有趣的是,雷维小体与聚集体有很高的相似性^[37]。

Parkin 可以促进 dynein 复合体运输错误蛋白 DJ-1 至聚集体进行降解。在 50% 隐性遗传的早发性 PD 中都有 parkin 的突变,而且这种 PD 症状不存在雷维小体。这似乎暗示雷维小体的形成依赖 parkin。此外, α -synuclein 是另一种发现在 PD 家族性患者身上出现突变的蛋白质。该蛋白质被认为具有运输突触前小泡的作用。而且研究发现随着年龄增长,该蛋白质的轴向运输出现了迟滞。Dynein HC 错义温突变可以专一性地扰乱 dynein 的功能,导致杂合和纯合小鼠产生渐进性运动神经元萎缩,同时在纯合小鼠中还伴随着雷维小体的形成^[38]。这表明 dynein HC 的错义温突变与 PD 的发生可能相关。同时有实验表明,dynein 突变的动物身上会呈现出 PD 特征性的神经轴突“逆行死亡”^[39,40],并在成年个体上出现病症的发作迹象^[41]。这进一步表明 dynein 与 PD 的发生可能相关。

PD 的发病机制现在依旧众说纷纭。首先的困难在于 PD 既有家族型又有非遗传型,在非遗传型中

又有环境因子影响^[35]。本文主要集中于家族型的 PD 发病机制。 α -synuclein 的突变可以部分解释轴突死亡,但并未涉及到雷维小体的形成,因而依旧需要进一步研究。反而,聚集体的解释更为合理。Parkin 介导的错误蛋白运到聚集体降解,对于神经细胞的生存具有重要作用。雷维小体与聚集体的相似性似乎暗示了雷维小体可能是神经细胞另一种保护性反应。与 Parkin 相关的 PD 患者中缺失雷维小体表明这种反应需要 Parkin 的参与。如果这种解释成立,我们可以认为雷维小体不是致病的根本原因,而只是 Parkin 上游通路出现障碍的附带产物。当然作为 Parkin 的下游,dynein 的突变也可能导致 PD 的发病。

2.4 Dynein 与 HD

HD 是一种发生在中枢神经系统的疾病,引发的神经损伤会导致患者运动疾病,神经抑郁以及认知能力下降,患者会表现出不自觉的手舞足蹈。近些年研究表明,HD 与一种称为 Huntingtin 的蛋白质(简称 Htt)的突变有密切关系。编码 Htt 的核苷酸序列中的密码子“CAG”具有重复现象。正常人“CAG”的重复数为 11~34,但在患者身上则会超过 37 个。当 *htt* 突变后,枪乌贼、果蝇和哺乳类均会出现轴突的运输障碍^[42-45]。这暗示 Htt 在轴突运输过程中发挥作用。当注射 Htt 抗体时囊泡在运输过程中与微管解离,进一步表明 Htt 对于囊泡的轴突运输也起着重要作用。随后,Ravikumar 等^[46]发现 dynein HC 的突变会导致其自身功能的下降,进而产生与 *htt* 突变后相似的现象:过早形成聚集体和模型中自噬体标记物 LC3-II 含量的增加,并提出了关于 HD 病变的新机制。Dynein 的突变削弱了具有聚集倾向的蛋白质自体吞噬能力,并增强了引起果蝇和小鼠模型中 HD 的毒性,致使具有聚集倾向的错误折叠蛋白的清除受阻,进而导致多种神经退行性疾病的产生,最终引起 HD 病变^[46,47]。

HD 的发病原因是清楚的,但 Htt 通过怎样的通路导致发病尚且不明,只是知道 dynein 在这一通路中扮演了重要的角色。Dynein 的功能缺陷既可能来自本身也可能来自 *htt* 突变后的干扰作用。但至于究竟是营养因子不足还是错误蛋白通过自噬体吞噬受阻引发 HD 还有待进一步研究。

2.5 Dynein 与 HSN

Swl (radiation-induced sprawling)突变的杂合体小鼠呈现早发性的本体感觉神经元萎缩(HSN)及肌腱缺陷,其后肢运动神经功能正常但是缺少 H 反射。

最终人们发现在这种突变体内存在 *DYNCH1* 九个碱基对的缺失^[48]。先前的研究表明 *Loa1+* 小鼠在 *DYNCH1* 的温和错义点突变可导致迟发性的运动神经缺失^[20], 最新的研究则表明该基因的突变会导致严重的 HSN, 对感觉神经元功能的影响比运动神经元疾病更为严重, 导致 HSN 发病更早。因而人们推测 *DYNCH1* 的突变可能与 HSN 中涉及感觉神经元的某些轴突萎缩也有着密切的关系^[48]。

总的来讲, 神经元的萎缩, 如 ALS、PD、HD、HSN 等疾病的产生与驱动逆向轴突运输的动力蛋白 dynein 及其激活蛋白 dynactin 的突变关系密切。此外, 其他基因, 如 *SOD1* 突变所诱导的 dynein 逆向轴突运输障碍也会引发运动神经元疾病。再者, 也可能是远端轴突太多有毒物质的聚集所造成的。同样, 负责逆向运输的 dynein 在运输毒性物质的过程中具有重要作用, 而运输障碍的产生则会导致缺陷或受损蛋白质的降解受阻^[17,32,47]。

由此, 人们推断 dynein 与运动神经元疾病密切相关, 它可能是人类神经退行性疾病发生的主要因素。但也有部分实验结果并不支持该结论, 如在 *DYNCH1* 的 *G59S* 突变所导致的临床效应不及 ALS 病人的病症严重^[17], 家族性及散发性 ALS 与 *DYNCH1* 无关等等^[49,50]。因此, 迄今为止, 究竟神经元轴突运输障碍是神经退行性疾病发生的主因还是影响因素还尚无定论。但是, 我们推测运动神经元的轴突很长, 这会使得这些细胞对运输障碍十分敏感, 因而即使神经退行性疾病发生的主因是其他因素, 比如 *SOD1*、*tau*、*APP*、*A β* 等的聚集, 随之而来的运输障碍在下游的致病机制中也发挥着重要的作用。它对于神经元的伤害可能是多方面的, 包括遗传因子和环境因子。久而久之, 轴突运输产生缺陷, 而 dynein 作为负责逆向运输的动力蛋白, 又是多个信号通路中的重要蛋白质, 与神经退行性疾病一定有着密切联系。

现在人们关于神经退行性疾病的研究主要集中在动力蛋白和细胞骨架。遗传学、细胞学和生物化学的手段使得我们揭示了新的机制, 并发现了 dynein 与多种神经退行性疾病密切相关。但 dynein 是否是主因? 如果是, 关键是在其马达结构 HC 上, 还是在 LC 上? 抑或是在其激活蛋白 dynactin 上? 这些问题都有待进一步研究。与此同时, 既然 dynein 与神经退行性疾病之间存在密切联系, 那我们可以在此基础上设计 dynein 相关靶点, 以期找到潜在的治疗神经退行性疾病的方法。

参考文献(References)

- [1] Vale RD. The molecular motor toolbox for intracellular transport, *Cell*, 2003, 112(4): 467-480
- [2] Neuwald AF, Aravind L, Spouge JL, et al. AAA+: A class of chaperone-like ATPases associated with the assembly, operation, and disassembly of protein complexes, *Genome Res*, 1999, 9(1): 27-43
- [3] Gee MA, Heuser JE, Vallee RB. An extended microtubule-binding structure within the dynein motor domain, *Nature*, 1997, 390(6660): 636-639
- [4] Nishiura M, Kon T, Shiroguchi K, et al. A single-headed recombinant fragment of Dictyostelium cytoplasmic dynein can drive the robust sliding of microtubules, *J Biol Chem*, 2004, 279(22): 22799-22802
- [5] Oiwa K, Sakakibara H. Recent progress in dynein structure and mechanism, *Curr Opin Cell Biol*, 2005, 17(1): 98-103
- [6] Blagden SP, Glover DM. Polar expeditions — provisioning the centrosome for mitosis, *Nat Cell Biol*, 2003, 5(6): 505-511
- [7] Karki S, Holzbaur EL. Cytoplasmic dynein and dynactin in cell division and intracellular transport, *Curr Opin Cell Biol*, 1999, 11(1): 45-53
- [8] Chevalier-Larsen E, Holzbaur EL. Axonal transport and neurodegenerative disease, *Biochim Biophys Acta*, 2006, 1762(11-12): 1094-1108
- [9] Waterman-Storer CM, Karki S, Holzbaur EL. The p150^{Glued} component of the dynactin complex binds to both microtubules and the actin-related protein centractin (Arp-1), *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995, 92(5): 1634-1638
- [10] King SJ, Schroer TA. Dynactin increases the processivity of the cytoplasmic dynein motor, *Nat Cell Biol*, 2000, 2(1): 20-24
- [11] Hirokawa N. Kinesin and dynein superfamily proteins and the mechanism of organelle transport, *Science*, 1998, 279(5350): 519-526
- [12] Shu T, Ayala R, Nguyen MD, et al. Ndel1 operates in a common pathway with LIS1 and cytoplasmic dynein to regulate cortical neuronal positioning, *Neuron*, 2004, 44(2): 263-277
- [13] Aumais JP, Tunstead JR, McNeil RS, et al. NudC associates with Lis1 and the dynein motor at the leading pole of neurons, *J Neurosci*, 2001, 21(24): RC187
- [14] Ross JL, Wallace K, Shuman H, et al. Processive bidirectional motion of dynein-dynactin complexes *in vitro*, *Nat Cell Biol*, 2006, 8(6): 562-570
- [15] LaMonte BH, Wallace KE, Holloway BA, et al. Disruption of dynein/dynactin inhibits axonal transport in motor neurons causing late-onset progressive degeneration, *Neuron*, 2002, 34(5): 715-727
- [16] Puls I, Jonnakuty C, LaMonte BH, et al. Mutant dynactin in motor neuron disease, *Nat Genet*, 2003, 33(4): 455-456
- [17] Puls I, Oh SJ, Sumner CJ, et al. Distal spinal and bulbar muscular atrophy caused by dynactin mutation, *Ann Neurol*, 2005, 57(5): 687-694
- [18] Roy S, Zhang B, Lee VM, et al. Axonal transport defects: a common theme in neurodegenerative diseases, *Acta Neuropathol*, 2005, 109(1): 5-13
- [19] Wong PC, Pardo CA, Borchelt DR, et al. An adverse property

- of a familial ALS-linked SOD1 mutation causes motor neuron disease characterized by vacuolar degeneration of mitochondria, *Neuron*, 1995, 14(6): 1105-1116
- [20] Kieran D, Hafezparast M, Bohnert S, *et al.* A mutation in dynein rescues axonal transport defects and extends the life span of ALS mice, *J Cell Biol*, 2005, 169(4): 561-567
- [21] Zhang F, Strom AL, Fukada K, *et al.* Interaction between familial amyotrophic lateral sclerosis (ALS)-linked SOD1 mutants and the dynein complex, *J Biol Chem*, 2007, 282(22): 16691-16699
- [22] Ligon LA, LaMonte BH, Wallace KE, *et al.* Mutant superoxide dismutase disrupts cytoplasmic dynein in motor neurons, *Neuroreport*, 2005, 16(6): 533-536
- [23] Strom AL, Gal J, Shi P, *et al.* Retrograde axonal transport and motor neuron disease, *J Neurochem*, 2008, 106(2): 495-505
- [24] Levy JR, Sumner CJ, Caviston JP, *et al.* A motor neuron disease-associated mutation in p150^{Glued} perturbs dynactin function and induces protein aggregation, *J Cell Biol*, 2006, 172(5): 733-745
- [25] Motil J, Dubey M, Chan WK, *et al.* Inhibition of dynein but not kinesin induces aberrant focal accumulation of neurofilaments within axonal neurites, *Brain Res*, 2007, 1164: 125-131
- [26] Reaume AG, Elliott JL, Hoffman EK, *et al.* Motor neurons in Cu/Zn superoxide dismutase-deficient mice develop normally but exhibit enhanced cell death after axonal injury, *Nat Genet*, 1996, 13(1): 43-47
- [27] Pigino G, Morfini G, Pelsman A, *et al.* Alzheimer's presenilin 1 mutations impair kinesin-based axonal transport, *J Neurosci*, 2003, 23(11): 4499-4508
- [28] Gunawardena S, Goldstein LS. Disruption of axonal transport and neuronal viability by amyloid precursor protein mutations in *Drosophila*, *Neuron*, 2001, 32(3): 389-401
- [29] Kamal A, Almenar-Queralt A, LeBlanc JF, *et al.* Kinesin-mediated axonal transport of a membrane compartment containing β -secretase and presenilin-1 requires APP, *Nature*, 2001, 414(6864): 643-648
- [30] Kraemer BC, Zhang B, Leverenz JB, *et al.* Neurodegeneration and defective neurotransmission in a *Caenorhabditis elegans* model of tauopathy, *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(17): 9980-9985
- [31] Takahashi RH, Capetillo-Zarate E, Lin MT, *et al.* Co-occurrence of Alzheimer's disease β -amyloid and tau pathologies at synapses, *Neurobiol Aging*, 2008, Epub ahead of print
- [32] Magnani E, Fan J, Gasparini L, *et al.* Interaction of tau protein with the dynactin complex, *EMBO J*, 2007, 26(21): 4546-4554
- [33] Kimura N, Imamura O, Ono F, *et al.* Aging attenuates dynactin-dynein interaction: down-regulation of dynein causes accumulation of endogenous tau and amyloid precursor protein in human neuroblastoma cells, *J Neurosci Res*, 2007, 85(13): 2909-2916
- [34] Jouvenceau A, Dutar P. A role for the protein phosphatase 2B in altered hippocampal synaptic plasticity in the aged rat, *J Physiol Paris*, 2006, 99(2-3): 154-161
- [35] Speciale SG. MPTP: insights into parkinsonian neurodegeneration, *Neurotoxicol Teratol*, 2002, 24(5): 607-620
- [36] Kopito RR. Aggresomes, inclusion bodies and protein aggregation, *Trends Cell Biol*, 2000, 10(12): 524-530
- [37] Olanow CW, Perl DP, DeMartino GN, *et al.* Lewy-body formation is an aggresome-related process: a hypothesis, *Lancet Neurol*, 2004, 3(8): 496-503
- [38] Hafezparast M, Klocke R, Ruhrberg C, *et al.* Mutations in dynein link motor neuron degeneration to defects in retrograde transport, *Science*, 2003, 300(5620): 808-812
- [39] James PA, Talbot K. The molecular genetics of non-ALS motor neuron diseases, *Biochim Biophys Acta*, 2006, 1762(11-12): 986-1000
- [40] Deluca GC, Ebers GC, Esiri MM. The extent of axonal loss in the long tracts in hereditary spastic paraplegia, *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2004, 30(6): 576-584
- [41] Lo Giudice M, Neri M, Falco M, *et al.* A missense mutation in the coiled-coil domain of the KIF5A gene and late-onset hereditary spastic paraplegia, *Arch Neurol*, 2006, 63(2): 284-287
- [42] Gunawardena S, Her LS, Brusch RG, *et al.* Disruption of axonal transport by loss of huntingtin or expression of pathogenic polyQ proteins in *Drosophila*, *Neuron*, 2003, 40(1): 25-40
- [43] Szebenyi G, Morfini GA, Babcock A, *et al.* Neuropathogenic forms of huntingtin and androgen receptor inhibit fast axonal transport, *Neuron*, 2003, 40(1): 41-52
- [44] Trushina E, Dyer RB, Badger JD, 2nd, *et al.* Mutant huntingtin impairs axonal trafficking in mammalian neurons *in vivo* and *in vitro*, *Mol Cell Biol*, 2004, 24(18): 8195-8209
- [45] Gauthier LR, Charrin BC, Borrell-Pages M, *et al.* Huntingtin controls neurotrophic support and survival of neurons by enhancing BDNF vesicular transport along microtubules, *Cell*, 2004, 118(1): 127-138
- [46] Ravikumar B, Acevedo-Arozena A, Imarisio S, *et al.* Dynein mutations impair autophagic clearance of aggregate-prone proteins, *Nat Genet*, 2005, 37(7): 771-776
- [47] Komatsu M, Ueno T, Waguri S, *et al.* Constitutive autophagy: vital role in clearance of unfavorable proteins in neurons, *Cell Death Differ*, 2007, 14(5): 887-894
- [48] Chen XJ, Levedakou EN, Millen KJ, *et al.* Proprioceptive sensory neuropathy in mice with a mutation in the cytoplasmic dynein heavy chain 1 gene, *J Neurosci*, 2007, 27(52): 14515-14524
- [49] Shah PR, Ahmad-Annuar A, Ahmadi KR, *et al.* No association of DYNC1H1 with sporadic ALS in a case-control study of a northern European derived population: a tagging SNP approach, *Amyotroph Lateral Scler*, 2006, 7(1): 46-56
- [50] Ahmad-Annuar A, Shah P, Hafezparast M, *et al.* No association with common Caucasian genotypes in exons 8, 13 and 14 of the human cytoplasmic dynein heavy chain gene (DNCHC1) and familial motor neuron disorders, *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*, 2003, 4(3): 150-157

The Relationship of Cytoplasmic Dynein and Neurodegenerative Diseases

Xun-Yan Liu, Tao Sun¹, Tian-Hua Zhou*

(Department of Cell Biology, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China;

¹College of Life Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China)

Abstract Axonal transport defects are generally recognized as main factor involved in neurodegenerative disease, such as amyotrophic lateral sclerosis, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington disease and hereditary sensory neuropathy. Cytoplasmic dynein is the major motor driving axonal retrograde transport; therefore the relationship between cytoplasmic dynein and neurodegenerative disease is drawing extensive attention these years. In this article, recent findings related to cytoplasmic dynein and neuron degenerative diseases were summarized.

Key words cytoplasmic dynein; neuron degeneration

Received: August 6, 2008 Accepted: October 31, 2008

*Corresponding author. Tel: 86-571-88208257, E-mail: tzhou@zju.edu.cn