

# 富含丙氨酸的豆蔻酰化蛋白酶 C 与阿尔茨海默病

苏芮<sup>1</sup> 韩振蕴<sup>2\*</sup> 张允岭<sup>2</sup> 范吉平<sup>1</sup><sup>(1</sup>中国中医科学院, 北京 100700; <sup>2</sup>北京中医药大学东方医院神经内科, 北京 100078)

**摘要** 富含丙氨酸的豆蔻酰化蛋白酶 C 的作用底物(myristoylated alanine-rich C kinase substrate, MARCKS)作为蛋白酶 C(protein kinase C, PKC)的重要底物, 主要存在于大脑神经元的树突棘, 介导着神经元表面信号与肌动蛋白的运动, 与树突棘可塑性密切相关。阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)患者脑组织 PKC 明显不足, MARCKS 的磷酸化异常, 这些病理表现都在 AD 产生痴呆症状的过程中发挥作用。故本文将对 MARCKS 在学习记忆功能中的作用以及 AD 状态下的变化进行综述。

**关键词** 阿尔茨海默病; MARCKS; 蛋白酶 C; 树突棘可塑性

MARCKS 是大脑中富含的 PKC 的重要底物。MARCKS 在 PKC 的作用下被磷酸化或去磷酸化而往来于胞膜和胞质中, 通过与纤维状肌动蛋白的交联调节神经元细胞骨架, 通过调节树突的可塑性而影响学习和记忆功能, 而学习记忆功能损伤正是 AD 的主要临床症状。此外, 研究表明 AD 患者存在着 PKC 缺乏, PKC 与 AD 中的  $\beta$  淀粉样蛋白(amyloid  $\beta$ , A $\beta$ )产生、tau 蛋白过度磷酸化以及神经元凋亡都密切相关, 而 MARCKS 又是在体状态下 PKC 激活的标志物<sup>[1]</sup>, 所以 MARCKS 对 AD 的发病机制以及临床表现都具有重要意义。

## 1 MARCKS 的结构与功能

### 1.1 MARCKS 的结构

MARCKS 蛋白含有三个保守区, N 端的含有 24 个氨基酸的肽段, 第 1 个甘氨酸残基被豆蔻酰化修饰, 这一疏水端介导着 MARCKS 与细胞膜的结合; 第二是 MH2 区, 其功能还不清楚; 第三就是能够与细胞磷脂膜、PKC、钙 / 钙调蛋白和肌动蛋白相结合的效应区(effector domain, ED)。MARCKS 的 ED 含有一个碱性氨基酸序列带正电荷, 而呈酸性的磷脂双分子膜带负电荷, 所以 ED 可以通过电荷之间的静电力与细胞膜结合, 并且只有嵌入双分子膜中 N 端疏水端与 ED 中的碱性氨基酸序列二者共同发挥作用才能使 MARCKS 与细胞膜结合。MARCKS 的 ED 碱性氨基酸序列一旦被 PKC 磷酸化, 会使 ED 导入负电荷, 从而降低其与酸性磷脂膜结合的静电力, MARCKS 将从细胞膜转移至胞质中发挥生理作用<sup>[2]</sup>。ED 除了能与膜上的 4,5-二磷酸磷脂酰肌醇(PIP<sub>2</sub>)结合, 还含有

纤维状肌动蛋白和与钙 / 钙调蛋白相结合的位点。并且 ED 中的 3~4 个丝氨酸残基是 PKC 磷酸化的位点, PKC 磷酸化 MARCKS 的 ED 可以抑制其与 Ca<sup>2+</sup> 的结合, 反之, Ca<sup>2+</sup> 与 MARCKS 的结合又可以抑制 ED 与 PKC 的结合。N 端的豆蔻酰化、PKC 的磷酸化或与钙 / 钙调蛋白的结合都会终止 MARCKS 与肌动蛋白以及细胞膜之间的作用<sup>[3]</sup>。

### 1.2 MARCKS 与 PKC 信号转导通路

在多种细胞中 MARCKS 都是 PKC 的重要底物, G 蛋白偶联受体被激活后, 激活磷脂酶 C(PLC), 在 PLC 作用下将 PIP<sub>2</sub> 分解为三磷酸肌醇(PI<sub>3</sub>)和甘油二酯(DG)。PI<sub>3</sub> 的生成促使内质网的大量 Ca<sup>2+</sup> 释放, Ca<sup>2+</sup> 与 DG 共同作用于 PKC, 使 PKC 激活发生转位, 从细胞质转移到细胞膜上, 随后使胞膜上的 MARCKS 磷酸化转移至胞质中。Calabrese 等<sup>[4]</sup>用 PKC 激活剂佛波脂作用于培养的神经元, 结果发现神经元树突棘减少以及萎缩, 其原因是直接调节脂筏可以强烈影响树突棘形态的维持。PKC 使 MARCKS 磷酸化, 抑制了其与细胞膜的结合, 促使脂筏上的 PIP<sub>2</sub> 释放, 从而产生信号, 调节肌动蛋白细胞骨架, 改变树突棘的形态和运动。

MARCKS 可以与肌动蛋白交联、与钙 / 钙调蛋白结合并可以与细胞膜结合, 而这三种结合都可以在其被 PKC 磷酸化后解除。MARCKS 的 ED 在没有被

收稿日期: 2009-10-13 接受日期: 2010-08-26

国家自然科学基金(No.30701137)和国家重点基础研究发展规划(973 计划)(No.2006CB504800)资助项目

\* 通讯作者。Tel: 010-67689620, E-mail: tohanzhenyun@yahoo.com.cn

磷酸化或与钙 / 钙调蛋白结合时, 它与细胞膜上的如  $PIP_2$  以及其它膜磷脂相结合, 而使 PLC 不能水解  $PIP_2$  产生 DG 和  $IP_3$ , 从而抑制钙相关的细胞信号转导。当 MARCKS 的 ED 被 PKC 磷酸化或与钙 / 钙调蛋白结合时,  $PIP_2$  以及其它膜磷脂被释放出来, 所以 PLC 可以重新作用于  $PIP_2$  产生第二信使, 从而对 PKC 信号转导形成了正反馈<sup>[2]</sup>。

### 1.3 MARCKS 与神经元细胞骨架

MARCKS 通过隐藏或释放细胞膜上的  $PIP_2$ , 来介导细胞表面信号与肌动蛋白的运动<sup>[5]</sup>, 从而使神经元树突棘的形态发生变化。Dunaevsky 等<sup>[6]</sup>为了研究 MARCKS 对细胞骨架的作用机制, 用丙氨酸替换 ED 的 4 个丝氨酸残基的 MARCKS, 由于其与细胞膜紧密结合, 这种变异的“不能被磷酸化的 MARCKS”不能像正常 MARCKS 一样被磷酸化发挥生理作用。被“不能磷酸化的 MARCKS”转染的神经元树突棘数量显著减少, 剩余树突棘形态变得细长。相反用天冬氨酸替换 ED 中的 4 个丝氨酸残基, 可以模拟其被磷酸化的作用, 使其与细胞膜的结合力降低, 被这种“假性磷酸化的 MARCKS”转染的神经元树突棘也会显著减少, 不同的是剩余的树突棘发生萎缩, 比正常的树突棘更短更细。由于 MARCKS 具有肌动蛋白结合以及  $PIP_2$  的调节功能, MARCKS 的 ED 变异会导致肌动蛋白细胞骨架的重组。“假性磷酸化的 MARCKS”促进肌动蛋白在树突棘的末端聚集, 而“不能被磷酸化的 MARCKS”会使树突棘末端聚集的肌动蛋白从末端疏散开。肌动蛋白的运动使树突棘末端形状改变, MARCKS 对其运动变化起着重要作用。表达“假性磷酸化 MARCKS”的细胞活动性明显下降, 而表达“不能被磷酸化的 MARCKS”的细胞活动性没有变化。

## 2 MARCKS 在学习记忆中的作用

大脑中的神经突触既具有与学习相关的可塑性, 又具有保证其生理功能的稳定性, 所以突触必须在这两者之间保持平衡。细胞影像学研究表明树突是大脑神经元可塑性的重要位点。大脑皮层的锥形细胞的树突可以被分为两类, 一类可以长时期地维持, 甚至可能在一生中都可以维持; 而另一类在几天内就会消失<sup>[3]</sup>, 树突棘数量以及形态的变化与神经突触可塑性密切相关<sup>[7-10]</sup>。研究表明, 树突棘的数量多少和大小与长时程增强(long-term potentiation, LTP)<sup>[11]</sup>以及长时程抑制(long-term depression, LTD)有关<sup>[12,13]</sup>。

树突棘形态改变的机制还很不清楚, 但钙 / 钙调蛋白和 PKC 在突触变化中起着重要作用<sup>[14,15]</sup>。树突棘的可塑性决定于集中在树突棘末端的纤维状肌动蛋白的运动, 而同时与细胞膜和细胞骨架相结合的 MARCKS 影响着细胞的形态和运动, 在调节树突棘的维持作用中起着重要作用。PKC 信号通路在突触的可塑性中发挥重要作用, 而人们对 PKC 的下游效应还知之甚少, MARCKS 作为 PKC 的重要底物在维持树突正常形态中起重要作用, 大量关于 MARCKS 在 PKC 相关的可塑性机制中的作用的研究, 进一步阐明了学习与记忆的细胞分子学机制。

MARCKS 在很多组织中都高度表达, 特别是大脑<sup>[5]</sup>。免疫电镜的观察显示不同含量的 MARCKS 存在于神经元的树突棘。MARCKS 是 PKC 的重要底物, 在调节细胞形态以及运动方面起重要作用, 它介导着大脑皮质肌动蛋白细胞骨架钙依赖性改变。MARCKS 通过控制细胞膜上  $PIP_2$  的可用性来调节细胞表面的信号与肌动蛋白之间的联系<sup>[3]</sup>。在大脑中, MARCKS 是 PKC 的重要底物, MARCKS 被 PKC 激活对于突触的可塑性十分重要, 例如小鸡的视觉印记实验使内侧上纹状体(鸟类储存记忆必须的核团)中的 PMARCKS(磷酸化 MARCKS)特异性地增多<sup>[16]</sup>。敲除 MARCKS 基因的小鼠在围生期便会死亡, 并可见大脑以及多种内脏的形态异常<sup>[17]</sup>, 说明 MARCKS 在中枢神经系统的发育中起重要作用。上调或下调 MARCKS 的表达都会导致学习记忆功能缺陷, 敲除 MARCKS 基因的成年小鼠会出现海马解剖及生理改变<sup>[18]</sup>。McNamara 等<sup>[4]</sup>研究表明过表达 MARCKS 的转基因小鼠海马神经元的神经递质以及突触的可塑性没有改变, 而在 Morris 水迷宫测试中, 转基因鼠表现出明显的空间学习记忆损伤, 并且该记忆损伤与多种 PKC 亚型以及钙调蛋白的表达无关, 说明了 MARCKS 的过表达损害海马的某些具体功能。MARCKS 表达下调 50% 的敲除基因的小鼠以及过表达 MARCKS 的转基因小鼠都表现出了明显的空间学习障碍<sup>[19]</sup>, 这些证据都表明 MARCKS 在学习记忆中起重要作用。

Calabrese 等<sup>[20]</sup>使用 RNA 干扰技术(RNA interference)敲除 MARCKS 基因, 几乎完全抑制神经元 MARCKS 的表达, 结果发现树突棘的数量以及长度宽度都明显下降, 树突棘的形态稳定作用受到严重影响, 说明 MARCKS 具有调节神经元树突棘形态的作用。然而通过细胞转染使神经元过表达 MARCKS, 也会导致树突上的树突棘数量下降几乎一半, 并且剩

余的树突棘相对于正常神经元更细更长。MARCKS的水平增高或降低产生相似的作用,说明了在树突棘的维持中MARCKS平衡表达的必要性。他们发现阻滞MARCKS的N端的豆蔻酰化也同样会导致树突棘变细和异常增长。但被假性磷酸化和不能被磷酸化的MARCKS转染的神经元,突触囊泡素(synaptophysin,突触前成分的标志物)的含量与正常神经元相同,电生理测试突触后膜的兴奋性电流没有改变,这就说明其他的代偿机制保护了突触的功能。另外还有研究表明谷氨酸受体激活后肌动蛋白依赖性的树突棘运动下调<sup>[21]</sup>,证明了MARCKS磷酸化可能在受体依赖性的树突棘可塑性中起重要作用。

### 3 PKC信号通路与AD

AD作为一种神经元退行性疾病,其标志性病理特征包括神经纤维缠结、淀粉样斑块形成。PKC对AD的A $\beta$ 和tau两个病理形成以及临床症状的产生都起重要作用。首先,陈述性记忆损伤是AD的主要临床表现,陈述性记忆的形成发生在突触部位,PKC信号转导在突触的可塑性以及陈述性记忆中起重要作用。其次,PKC又是激活 $\alpha$ -分泌酶的途径,PKC激活 $\alpha$ -分泌酶使APP产生没有毒性的sAPP $\alpha$ 增多,从而使A $\beta$ 生成减少。而且,PKC还可以抑制GSK-3 $\beta$ <sup>[22]</sup>(一种导致tau过度磷酸化的酶)。另外,PKC亚型与神经元的存活密切相关,AD晚期的记忆丧失是由记忆相关脑区神经元退行性病变导致的,PKC亚型与细胞的存活密切相关,PKC $\alpha$ 能够使抗凋亡的Bcl-2蛋白磷酸化,而过表达的PKC $\epsilon$ 可以使Bcl-2的表达增加,从而抑制A $\beta$ 导致的神经元凋亡并且促进神经元的存活<sup>[23]</sup>。大量研究显示PKC的水平<sup>[24]</sup>、活性<sup>[25]</sup>以及PKC通过RACK1与细胞内成分结合的锚定机制<sup>[26]</sup>在AD患者的脑组织中都发生改变。另外,A $\beta$ 可以直接抑制PKC的激活,研究表明A $\beta$ 含有PKC的假性底物区域,A $\beta$ 通过这一区域直接作用于PKC抑制PKC的磷酸化,这有可能是A $\beta$ 抑制PKC激活导致AD发生的原因<sup>[27]</sup>。

### 4 MARCKS与AD

MARCKS是PKC的重要底物,分布于各种细胞中,参与细胞运动、有丝分裂、膜运输等细胞活动。MARCKS位于细胞膜,经PKC磷酸化,往来于膜质之间,从而隐藏或释放PIP<sub>2</sub>,后者作为第二信使介导着纤维状肌动蛋白运动,从而使树突棘可塑性发

生变化,而其他磷酸激酶都不能催化它,因此,MARCKS已广泛用于在体状况下PKC活性的标记物<sup>[1]</sup>。为了研究AD患者PKC的激活情况, Kimura等<sup>[28]</sup>将PMARCKS作为在体状态下PKC激活的标记物,对AD患者的脑组织进行观察,结果显示AD患者大脑皮层神经元内的PMARCKS含量低于正常,但在神经炎症斑块中以及小胶质细胞中的PMARCKS明显增多,说明PKC激活减少与AD的病理密切相关,而且在炎症斑块与小胶质细胞中都有PKC的激活。Yang等<sup>[29]</sup>将多萜哌齐作用于培养的细胞,结果显示该药通过丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)、PKC $\alpha$ 与PKC $\epsilon$ 途径使sAPP $\alpha$ 生成增多,并且使MARCKS发生磷酸化。虽然A $\beta$ 对海马的PKC的激活起抑制作用,导致痴呆发生<sup>[27]</sup>,但离体实验表明A $\beta$ 可以选择性激活PKC $\alpha$ <sup>[30]</sup>,并使而MARCKS磷酸化,这一过程很可能参与A $\beta$ 的神经毒性作用。在AD的发病中,表达MARCKS的小胶质细胞被激活后迁移至老年斑周围。Hasegawa等<sup>[31]</sup>将A $\beta$ (25~35)分别作用于培养的小胶质细胞和神经元,结果显示在小胶质细胞中A $\beta$ 通过酪氨酸激酶以及PKC $\delta$ 通路使MARCKS磷酸化。Murphy等<sup>[32]</sup>将A $\beta$ (1~40)作用于BV-2小胶质细胞使BV-2细胞发生聚集并且MARCKS和MARCKS相关蛋白(MARCKS-related protein, MRP)剂量依赖性增高3~4倍。表明MARCKS和MRP在淀粉样蛋白激活小胶质细胞的过程中起重要作用。

### 5 结论

与学习记忆以及AD相关的多种因子如突触的可塑性、PKC的功能都与MARCKS密切相关。一方面,AD患者的PKC缺乏会导致MARCKS磷酸化的变化,从而影响神经元树突棘的可塑性,导致学习记忆功能障碍。另一方面,MARCKS含量的变化又会影响到细胞信号的转导,影响PKC的激活,而使sAPP $\alpha$ 生成减少。MARCKS以其在PKC通路中的独特地位,无论在AD的临床症状还是AD的病理表现中都具有重要作用,所以对AD状态下MARCKS的研究有利于进一步阐明其在学习记忆中的作用以及AD的发病机制。

#### 参考文献(References)

- 1 Fujise A, Mizuno K, Ueda Y, Osada S, Hirai S, Takayanagi A, et al. Specificity of the high affinity interaction of protein kinase C with a physiological substrate, myristoylated alanine-rich

- protein kinase C substrate. *J Biol Chem* 1994; 16(12): 31642-8.
- 2 Glaser M, Wanaski S, Buser C, Boguslavsky V, Rashidzade W, Morris A, *et al.* Myristoylated alanine-rich C kinase substrate (MARCKS) produces reversible inhibition of phospholipase C by sequestering phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate in lateral domains. *J Bio Chem* 1996; 271(10): 26187-93.
- 3 Arbuzova A, Schmitz AA, Vergeres G. Cross-talk unfolded: MARCKS proteins. *Biochem* 2002; 362(1): 1-12.
- 4 McNamara RK, Hussain RJ, Simon EJ, Stumpo DJ, Blackshear PJ, Abel T, *et al.* Effect of myristoylated alanine-rich C kinase substrate (MARCKS) overexpression on hippocampus-dependent learning and hippocampal synaptic plasticity in MARCKS transgenic mice. *Hippocampus* 2005; 15(5): 675-83.
- 5 Paul AJ, Uno L. Cytoskeletal regulation: rich in lipids. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2004; 5(8): 658-66.
- 6 Dunaevsky A, Tashiro A, Majewska A, Mason C, Yuste R. Developmental regulation of spine motility in the mammalian central nervous system. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96(10): 13438-43.
- 7 Holtmaa AG, Trachtenberg JT, Wilbrecht L, Shepherd GM, Zhang XQ, Knott GW, *et al.* Transient and persistent dendritic spines in the neocortex *in vivo*. *Neuron* 2005; 45(2): 279-91.
- 8 Hering H, Lin CC, Sheng M. Lipid rafts in the maintenance of synapses, dendritic spines, and surface AMPA receptor stability. *J Neurosci* 2003; 23(8): 3262-71.
- 9 Blanpied TA, Ehlers MD. Microanatomy of dendritic spines: emerging principles of synaptic pathology in psychiatric and neurological disease. *Biol Psychiatry* 2004; 55(12): 1121-7.
- 10 Kasai H, Matsuzaki M, Noguchi J, Yasumatsu N, Nakahara H. Structure-stability-function relationships of dendritic spines. *Tren in Neurosci* 2003; 26(7): 360-8.
- 11 Monfils MH, Teskey GC. Induction of long-term depression is associated with decreased dendritic length and spine density in layers III and V of sensorimotor neocortex. *Synapse* 2004; 53(12): 114-21.
- 12 Malenka RC, Bear MF. LTP and LTD: an embarrassment of riches. *Neuron* 2004; 44(1): 5-21.
- 13 Halpain S, Spencer K, Graber S. Dynamics and pathology of dendritic spines. *Prog Brain Res* 2005; 147(1): 29-37.
- 14 Matsuzaki M, Honkura N, Davies GC, Kasai H. Structural basis of long-term potentiation in single dendritic spines. *Nature* 2004; 429(6): 761-6.
- 15 Nagerl NV, Eberhorn N, Cambridge SB, Bonhoeffer T. Bidirectional activity-dependent morphological plasticity in hippocampal neurons. *Neuron* 2004; 44(5): 759-67.
- 16 Sheu FS, McCabe BJ, Horn G, Routtenberg A. Learning selectively increases protein kinase C substrate phosphorylation in specific regions of the chick brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90(4): 2705-9.
- 17 Stumpo DJ, Bock CB, Tuttle JS, Blackshear PJ. MARCKS deficiency in mice leads to abnormal brain development and perinatal death. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92(4): 944-8.
- 18 McNamara RK, Stumpo DJ, Morel LM. Effect of reduced myristoylated alanine-rich C kinase substrate expression on hippocampal mossy fiber development and spatial learning in mutant mice: transgenic rescue and interactions with gene background. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95(24): 14517-22.
- 19 Calabrese B, Halpain S. Essential role for the PKC target MARCKS in maintaining dendritic spine morphology. *Neuron* 2005; 48(1): 77-90.
- 20 Fischer M, Kaech S, Wagner U, Brinkhaus H, Matus A. Glutamate receptors regulate actinbased plasticity in dendritic spines. *Nat Neurosci* 2000; 3(9): 887-94.
- 21 Korkotian E, Segal M. Spike-associated fast twitches of dendritic spines in cultured hippocampal neurons. *Neuron* 2001; 30(3): 751-8.
- 22 Alkon DL, Sun MK, Nelson TJ. PKC signaling deficits: a mechanistic hypothesis for the origins of Alzheimer's disease. *Tren Pharmac Sci* 2007; 28(2): 51-60.
- 23 Weinreb O, Bar-Am O, Amit T, Chillag-Talmor O, Youdim M. Neuroprotection via pro-survival protein-kinase C isoforms associated with Bcl-2 family members. *Faseb J* 2004; 12(9): 1471-3.
- 24 Cole G, Dobkins KR, Hansen LA, Terry RD, Saitoh T. Decreased levels of protein kinase C in Alzheimer brain. *Brain Res* 1988; 452(6): 165-74.
- 25 Wang HY, Pisano MR, Friedman E. Attenuated protein kinase C activity and translocation in Alzheimer's disease brain. *Neurobiol Aging* 1994; 15(3): 293-8.
- 26 Battaini F, Pascale A, Lucchi L, Pasinetti GM, Govoni S. Protein kinase C anchoring deficit in postmortem brains of Alzheimer's disease patients. *Exp Neurol* 1999; 159(10): 559-64.
- 27 Iariu A, Yamada K, Mamiya T, Hefco V, Nabeshima T. Memory impairment induced by chronic intracerebroventricular infusion of beta-amyloid (1-40) involves downregulation of protein kinase C. *Brain Res* 2002; 957(2): 278-86.
- 28 Kimura T, Yamamoto H, Takamatsu J, Yuzuriha T, Miyamoto E, Miyakawa T. Phosphorylation of MARCKS in Alzheimer disease brains. *Neuroreport* 2000; 11(4): 869-73.
- 29 Yang HQ, Ba MW, Ren RJ, Zhang YH, Ma JF, Pan J, *et al.* Mitogen activated protein kinase and protein kinase C activation mediate promotion of sAPPalpha secretion by deprenyl. *Neurochem Int* 2007; 50(1): 74-82.
- 30 Tanimukai S, Hasegawa H, Nakai M, Yagi K, Hirai M, Saito N, *et al.* Nanomolar amyloid beta protein activates a specific PKC isoform mediating phosphorylation of MARCKS in Neuro 2A cells. *Neuroreport* 2002; 13(4): 549-53.
- 31 Hasegawa H, Naka M, Tanimukai S, Taniguchi T, Terashima A, Kawamata T, *et al.* Microglial signaling by amyloid beta protein through mitogen-activated protein kinase mediating phosphorylation of MARCKS. *Neuroreport* 2001; 12(11): 2567-71.
- 32 Murphy A, Sunohara JR, Sundaram M. Induction of protein kinase C substrates, Myristoylated alanine-rich C kinase substrate (MARCKS) and MARCKS-related protein (MRP), by amyloid  $\beta$ -protein in mouse BV-2 microglial cells. *Neuroscience Letters* 2003; 347(1): 9-12.

## Myristoylated Alanine-rich C Kinase Substrate in Alzheimer's Disease

Rui Su<sup>1</sup>, Zhen-Yun Han<sup>2\*</sup>, Yun-Ling Zhang<sup>2</sup>, Ji-Ping Fan<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>China Academy of Chinese Medical Science, Beijing 100700, China; <sup>2</sup>Department of Neurology, Beijing University of Chinese Medicine Dongfang Hospital, Beijing 100078, China)

**Abstract** myristoylated alanine-rich C kinase substrate (MARCKS) has been suggested to be located in neuron dendritic spines, as the major substrate for protein kinase C (PKC). It mediates the neuron surface signal and actin cytoskeleton, which is closely related with dendritic spines plasticity. The brain of Alzheimer's disease has significant PKC deficiency and abnormal MARCKS phosphorylation, which are both important for dementia symptom of AD. So, the role of MARCKS and its alteration in learning and memory function of AD will be reviewed in this article.

**Key words** Alzheimer's disease; MARCKS; PKC; dendritic spines plasticity

Received: October 13, 2009 Accepted: August 26, 2010

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China(No.30701137) and the National Basic Research Program of China(973 program)(No.2006CB504800)

\*Corresponding author. Tel: 86-10-67689620, E-mail: tohanzhenyun@yahoo.com.cn