

DYRK1A在神经系统发育与疾病中的研究进展

于元亿 罗富成*

(省部共建非人灵长类生物医学国家重点实验室, 昆明理工大学灵长类转化医学研究院, 昆明 650500)

摘要 双特异性酪氨酸磷酸化调控激酶1A(dual specificity tyrosine phosphorylation regulated-kinase 1A, DYRK1A)是一种在进化上非常保守的蛋白激酶, 对生物节律、糖原合成和细胞周期进程等生物过程具有重要的调控作用。近年来, 越来越多的研究表明, DYRK1A还可调控神经元和胶质细胞的功能, 参与唐氏综合征、自闭症、阿尔茨海默病和帕金森病等神经系统疾病的发生发展过程。该文系统地总结了近几年来DYRK1A蛋白在不同类型神经细胞中的功能, 及其在神经系统疾病发病机制中的作用, 旨在为针对该蛋白的研究提供有价值的信息。

关键词 DYRK1A; 神经元; 神经胶质细胞; 精神疾病; 神经退行性疾病

Research Progress of DYRK1A in Nervous System Development and Disease

YU Yuanyi, LUO Fucheng*

(State Key Laboratory of Primate Biomedical Research, Institute of Primate Translational Medicine, Kunming University of Science and Technology, Kunming 650500, China)

Abstract DYRK1A (dual specificity tyrosine phosphorylation regulated kinase 1A) is a highly evolutionary conserved protein kinase. It plays an important role in regulating biological processes such as biohythm, glyco-gen synthesis and cell cycle progression. In recent years, more and more studies have shown that DYRK1A can also regulate the functions of neurons and glial cells, and participate in the pathologic processes of neurological diseases such as Down syndrome, autism, Alzheimer's disease and Parkinson's disease. This review systematically summarized the function of DYRK1A in different types of nerve cells and its role in the pathogenesis of nervous system in recent years, aiming to provide valuable information for the study of DYRK1A.

Keywords DYRK1A; neurons; glial cells; mental disease; neurodegenerative diseases

双特异性酪氨酸磷酸化调控激酶1A(dual specificity tyrosine phosphorylation regulated kinase 1A, DYRK1A)是一种编码在人类第21号染色体(human chromosome 21, HSA21)上的蛋白激酶^[1]。实验证据表明, DYRK1A可与20多种重要的蛋白分子发生作用, 参与NOTCH、mTOR等不同信号通路的调

节, 具有多种生物学功能(图1)^[2-3]。近年的研究发现, DYRK1A参与神经系统的正常发育与功能调节; DYRK1A的功能异常与多种神经系统疾病相关, 但其细胞与分子机制尚不清楚。因此, 本文将通过归纳分析现有的研究成果, 总结DYRK1A在不同类型的神经细胞中的功能及其在神经系统疾病中的作

收稿日期: 2022-04-25 接受日期: 2022-06-15

国家自然科学基金-地区基金(批准号: 82060234)、云南省基础研究计划项目(批准号: 202101BE070001-065、202001BC070001、202102AA100053)和云南省科技厅人才与平台计划(批准号: 202005AE160019)资助的课题

*通讯作者。Tel: 18288219451, E-mail: luofc@lpbr.cn

Received: April 25, 2022 Accepted: June 15, 2022

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.82060234), the Basic Research Project of Yunnan Province (Grant No.202101BE070001-065, 202001BC070001, 202102AA100053) and Talent and Platform Project of Yunnan Province Science and Technology Department (Grant No.202005AE160019)

*Corresponding author. Tel: +86-18288219451, E-mail: luofc@lpbr.cn

用,为神经系统疾病的防治提供理论指导。

1 DYRK1A的简述

1.1 DYRK1A的基因定位与蛋白质结构

DYRK1A属于DYRK家族, DYRK家族是CGMC蛋白激酶家族中的一员。DYRKs具有Ser/Thr磷酸化活性以及对Tyr残基的自磷酸化活性。在哺乳动物中, DYRK家族包括DYRK1A、DYRK1B、DYRK2、DYRK3和DYRK4^[2]。人*Dyrk1a*基因(*Dyrk1a*)与果蝇*minibrain(mnb)*基因同源,在进化上非常保守^[4],该基因位于人类第21号染色体上,全长151 Kb,包含15个外显子,它编码由763个氨基酸和754个氨基酸组成的两种主要蛋白质亚基^[5],该蛋白激酶的激酶结构域位于蛋白质一级结构的中心位置。在激酶结构域的N-端有一个DYRK亚家族共有的保守的基序,被称为Dyrk同源(DH)盒^[6]。DYRK1A在DH盒的N-端还含有一个核定位信号,另一个核定位信号位于激酶结构域内亚域X和XI之间, C-端有PETS基序和充当核斑纹靶向信号的多组氨酸束^[7]。

1.2 DYRK1A的细胞定位与组织分布

*Dyrk1a*基因在人和小鼠组织中普遍表达。根据*dyrk1a*的RNA表达图谱, *dyrk1a*在啮齿动物个体发育过程中普遍存在,尤其在中枢神经系统中表达量更高^[8]。在小鼠胚胎中, *dyrk1a*基因在发育的非常早期,

在神经发生开始之前,就已经开始表达^[9]。在发育小鼠的脑和视网膜中, DYRK1A主要在神经祖细胞和分化的神经元中的细胞质中表达^[10]。而在成年小鼠的大脑中, DYRK1A在整个神经毡中都有不同程度的表达^[11]。在人脑中, DYRK1A也存在于各种神经元的细胞质和细胞核中,以及星形胶质细胞、室管膜和内皮细胞中^[12]。

2 DYRK1A在神经细胞中的功能

神经元(neuron)是一种高度分化的细胞,是神经系统的基本结构和功能单位之一,它具有感受刺激和转导兴奋的功能;在神经系统中还有数量众多(几十倍于神经元)的神经胶质细胞(neuroglia),如星形胶质细胞、少突胶质细胞、小胶质细胞等。研究发现, *dyrk1a*基因缺失会影响神经元和神经胶质细胞的功能,进而影响神经系统的功能(图1)。因此,了解*dyrk1a*基因在神经细胞中的功能对于开展以此为靶点的疾病防治研究具有重要作用。

2.1 神经元

已经有研究表明,在成年果蝇中,果蝇*mnb*基因的功能缺失突变会导致视叶和中央大脑半球显著缩小,而这种缩小是由于基因突变个体在胚胎后神经发生过程中未能产生足够数量的神经元所导致的^[13]。*mnb*是幼虫神经节退出细胞周期和终末分化所必需

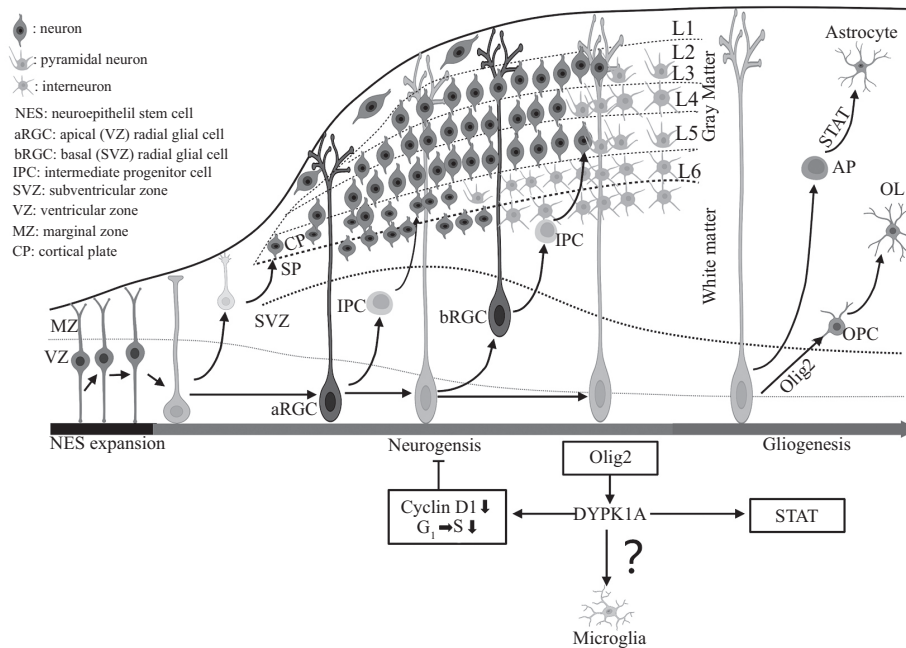


图1 DYRK1A在神经元与胶质细胞中的功能(根据参考文献[18-19,31]修改)

Fig.1 Function of DYRK1A in neurons and glial cells (modified from the references [18-19,31])

的。在这些突变体中,许多前体细胞继续增殖,不退出细胞周期,最终死于细胞凋亡。

研究表明, DYRK1A通过控制细胞周期蛋白的表达来抑制神经干细胞的细胞周期进程^[14]。DYRK1A在神经干细胞中的表达是细胞停止增殖分裂和进入分化所必需的。NOTCH信号通路在维持神经祖细胞的增殖和抑制神经元分化方面起着重要作用。研究表明, DYRK1A负调控中枢神经系统中神经祖细胞的NOTCH信号通路转导,在神经元分化过程中起重要作用^[3](图2)。细胞周期的调节,特别是G₁期到S期的过程调节,对于正在发育的新皮质中产生适当数量的神经元至关重要^[15]。DYRK1A磷酸化转录因子p53的Ser15位点,激活了p53,导致p53的靶基因*p21^{CIP1}*的表达增加,使神经元退出细胞周期,抑制神经元的增殖。此外DYRK1A通过上调*p27^{KIP1}*的表达使神经祖细胞退出细胞周期,进入分化阶段^[16](图2)。在成年突变小鼠(*dyrk1a^{+/-}*)或三个*dyrk1a*功能拷贝(mBACTgDyrk1a小鼠)上进行的形态计量学研究表明, DYRK1A对脑生长的影响具有剂量依赖性和区域特异性。在这两个*dyrk1a*突变体中,成年新皮质中的神经元数量与*dyrk1a*基因剂量呈负相关,而在其他大脑区域也观察到同样的现象^[17],还有研究人员发现DYRK1A突变会导致小鼠皮质椎体神经元发育不良,这种发育不良主要是由于DYRK1A突变导致AKT/mTOR信号通路下调,进而导致皮质椎体神经元在出生时体积减小及发育过程中数量减少,从而造成小鼠小头畸形,认知功能障碍的^[18](图2)。

2.2 星形胶质细胞

星形胶质细胞是哺乳动物脑内分布最广泛的一类细胞,也是胶质细胞中胞体最大的,直径2~3 μm,核呈圆球形常位于中央。星形胶质细胞从胞体发出许多长而分支的突起,伸展充填在神经细胞的胞体及突起之间,起支持和分隔神经细胞的作用。

在神经发生之后,发育中的新皮质的顶端祖细胞获得了产生胶质细胞的能力。研究表明, DYRK1A的过表达增强了转录因子STAT3中Ser727位点的磷酸化水平,导致星形胶质细胞前体细胞中星形胶质细胞形成转录因子STAT的活性升高^[19],促进了星形胶质细胞的形成(图2)。DYRK1A对STAT3的磷酸化导致了唐氏综合征小鼠模型的新皮层中星形胶质细胞的过度产生^[20]。DYRK1A的这种促星形胶

质生成作用与在mBACTgDyrk1a和*dyrk1a^{+/-}*小鼠模型中观察到的成年海马中星形胶质细胞数量的变化明显相反,后者在功能获得模型中减少,在功能丧失模型中增加^[21]。单细胞的RNA表达图谱分析显示,*dyrk1a*基因在星形胶质细胞中的表达量很高,证明*dyrk1a*基因在星形胶质细胞的功能上发挥着重要的作用,但需要进一步的研究来了解其在星形胶质细胞内稳态中的潜在功能。

2.3 少突胶质细胞

少突胶质细胞比星形胶质细胞小,其突起也较少且小,故被称为少突胶质细胞,在中枢神经系统中少突细胞主要参与形成及维持髓鞘。少突胶质细胞起源于中枢神经系统室周区及室下区有增殖能力的神经前体细胞或神经祖细胞,其发育过程历经神经祖细胞、少突胶质祖细胞、少突胶质细胞前体细胞、未成熟的少突胶质细胞和成熟的少突胶质细胞几个阶段^[22]。成熟的少突胶质细胞具有形成髓鞘的能力,髓鞘是包裹在神经细胞轴突外面的一层膜,它在神经系统的电信号转导以及支持大脑神经元通讯的过程中发挥了十分重要的作用^[23],并且髓鞘还可以为神经元提供营养及代谢支持^[24],此外还发现髓鞘与认知学习功能密切相关。转录因子Olig2在少突胶质细胞发育的整个过程中都有表达, Olig2在神经祖细胞向少突胶质细胞的发育过程中起了决定性的作用。研究发现, Olig2基因会调节*dyrk1a*基因的表达^[25](图2),因此提示我们*dyrk1a*基因在少突胶质细胞的发育过程中起到重要作用。已有研究表明, DYRK1A对Cdk5/p35/p39途径具有负调控作用^[26];我们之前的研究也证实,在少突胶质谱系细胞中特异性地敲除CDK5或敲除p35/p39会影响少突胶质细胞发育、髓鞘形成及髓鞘再生^[27]。因此,我们推测, DYRK1A可能在少突胶质细胞发育及髓鞘形成中具有重要的调节作用。目前我们课题组正在利用条件性敲除*dyrk1a*的小鼠模型开展这方面的研究。

根据核磁共振成像显示,唐氏综合征病人的脑白质体积明显减少^[28],而白质又是由髓鞘及形成髓鞘的少突胶质细胞谱系细胞所构成的,因此*dyrk1a*可能与少突胶质细胞的发育及髓鞘形成有关。而唐氏综合征患者所出现的认知障碍也与髓鞘缺失所导致的认知功能障碍有相似性^[29],这进一步确定了*dyrk1a*在少突胶质细胞中的作用,其缺失可能会影响少突胶质细胞的发育进而影响髓鞘的形成,但是

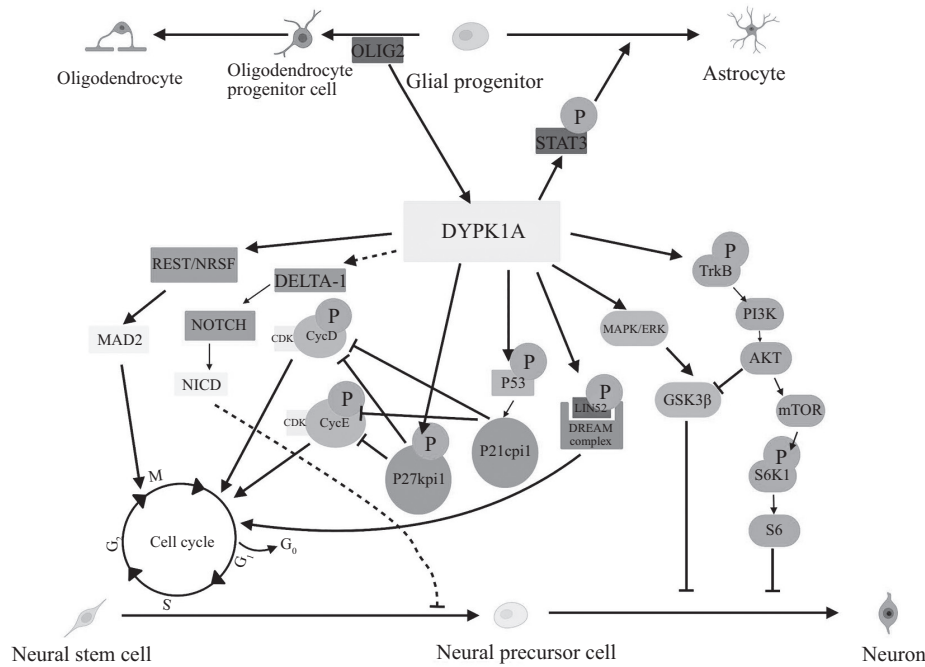


图2 DYRK1A参与神经分化的信号通路(根据参考文献[14-19]修改)

Fig.2 Signaling pathway of DYRK1A in neural differentiation (modified from the references [14-19])

这还需要进一步的验证。

2.4 小胶质细胞

小胶质细胞是中枢神经系统中最小的一种胶质细胞, 它从胞体伸出细长而有分支的突起, 表面密布许多小棘突, 它来源于巨噬细胞, 属于免疫系统的组成部分。正常情况下, 小胶质细胞是静止的, 在炎症刺激下, 其抗原性增强, 形态伸展, 功能活跃, 处于激活状态, 细胞形态发生变化。

唐氏综合征(Down's syndrome, DS)的病理特征之一是 小胶质细胞的形态和功能改变。最近的一项研究显示, 与阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)患者的小胶质细胞不同, DS患者中存在一种独特的小胶质细胞表型, 表现为M1标记物IL-1 β 、IL-6、TNF α , M2a的标记物CHI3L1、IL-1Ra和M2b的标记物CD86、FCGR1的水平升高^[30], 提示我们DYRK1A过表达可能与小胶质细胞形态变化相关。 β 淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β)是DS神经病理的一个重要因素, 研究发现使用A β 活性免疫物处理后, DS模型鼠海马中高度磷酸化的Tau蛋白变正常, 同时小胶质细胞恢复稳态表型^[31]。在脂多糖诱导的体外神经炎症模型中, 使用表没食子儿茶素没食子酸酯(epigallocatechin gallate, EGCG), 一种DYRK1A的抑制剂, 可以减少脂多糖导致的一氧化氮和TNF- α 的产生, 同时还能抑制脂多糖对帕金森综合症大鼠模型

的促炎作用^[32]。在APP/PS1转基因小鼠模型中, 四个月的EGCG处理减少了海马区的 β 淀粉样蛋白, 并抑制了小胶质细胞的激活, 此外还观察到IL-1 β 水平较低, 抗炎细胞因子IL-10和IL-13水平较高。总体而言, 这些结果提示EGCG通过调节小胶质细胞的激活和减少炎症介质的产生而发挥其神经保护作用^[33]。但是关于DYRK1A与小胶质细胞功能的具体作用机制, 还需要进一步的探讨。

3 DYRK1A与唐氏综合征的关系

唐氏综合征, 又被称为21-三体综合征, 即21号染色体部分或完全三体, 全球每750例活产儿中就有1例出现^[34]。*dyrk1a*位于21号染色体上, 提示该基因可能在DS患者的细胞中过表达, 在对DS患者淋巴母细胞的研究中发现, DYRK1A过表达1.4倍^[35], 并且在mBACtgDyrk1a的小鼠中, DYRK1A蛋白水平在皮层中过表达1.6倍, 在海马中过表达1.9倍, 在小脑中过表达1.7倍。在部分三体(Ts65Dn和DP(16)1Yey)的模型中也观察到类似的过表达情况^[36]。DYRK1A在唐氏综合征相关三体患者脑中的表达水平也平均增加了1.5倍, 而且这种过度表达在各种年龄阶段内都存在^[37]。

唐氏综合征患者小头畸形和脑室增大^[38], 有报道DS患者的皮质分层模式异常、树突和棘突

改变、膜电生理特性异常、突触密度降低以及突触形态异常^[39],此外,唐氏综合征患者患有严重的认知障碍,与发育正常的儿童相比,从出生第一年开始智商就逐渐下降,成年后,智商通常处于中度到重度的损害水平。包含 *dyrk1a* 基因的HSA21片段拷贝数改变会导致大脑形态缺陷和认知障碍。一些不同的DS小鼠模型以及改变 *dyrk1a* 拷贝数的小鼠模型都出现了与DS中观察到的类似的功能障碍。据报道,患有DS的个体患有小头畸形和脑室增大。产前EGCG治疗和 *dyrk1a* 基因剂量减少改变了DS模型小鼠的头面部特征和脑形态特征,表明DYRK1A过表达改变了脑形态^[40]。有证据表明DS患者新皮层形成的改变在发育早期就开始了, *dyrk1a* 基因的三倍体导致了与该综合征相关的神经源性皮质缺陷。Ts65Dn小鼠也表现出出生后神经源性缺陷,但用EGCG治疗Ts65Dn幼鼠,则恢复了小鼠的神经发生;这些动物的海马颗粒细胞总数以及海马和新皮质中突触前和突触后蛋白的水平都得到了恢复^[41]。

4 DYRK1A与精神疾病的关系

自闭症(autism spectrum disorder, ASD)是一种复杂的异质性发育障碍,特征是存在社会交往和沟通障碍以及重复、限制性行为。智力低下和认知障碍是这种疾病最常见的共病^[42]。研究发现, *dyrk1a* 基因被认为是自闭症谱系障碍的危险因素。先前的研究发现携带致病性DYRK1A变异的三个ASD患者都表现出复杂的表型,包括轻度到重度的智力障碍、小头畸形和言语障碍^[43]。在3 009名智力低下人群中进行的一项研究发现,一名患者存在52 000个碱基对的缺失,影响DYRK1A的最后三个外显子,可以证明DYRK1A与认知障碍存在一定的关系。根据智力低下患者的临床特征以及先前报道的DYRK1A突变的染色体重排患者或包含该基因的大片段缺失患者的临床特征,可以看出DYRK1A杂合性缺失会导致一种独特的临床综合征,其特征是轻度到重度的智力障碍、小头畸形、胎儿宫内发育迟缓、面部畸形、运动功能受损和行为问题。单倍体缺失的 *mnbl/dyrk1a* 果蝇和小鼠的表型支持这一假说^[44],这对于了解其与精神疾病的关系是至关重要的。最近,有研究团队在ASD患者中鉴定了五种DYRK1A变异体,发现DYRK1A蛋白的剂量在出生后神经发育的各个方面都起着至关重要的作用。 *dyrk1a* 功能丧失

和功能获得导致在皮质发育过程中树突状细胞生长、树突棘发育和放射状迁移的缺陷。重要的是,两个与自闭症相关的截短基因 *R205X* 和 *E239X* 被证明是由于 *dyrk1a* 基因突变导致的^[45]。对 *dyrk1a* 基因突变体的研究可能会为 *dyrk1a* 在脑发育中的作用以及 *dyrk1a* 功能丧失在自闭症的病理生理学中的作用提供新的见解。

5 DYRK1A与神经退行性疾病的关系

神经退行性疾病是一类发生在神经系统中,造成神经元及其树突、轴突和突触,以及胶质细胞发生损伤或者功能失常的疾病^[46]。常见的神经退行性疾病包括阿尔茨海默病、帕金森病(Parkinson's disease, PD)等。研究发现, DYRK1A涉及这两种疾病的病理发生进程,因此本文主要综述DYRK1A与这两种退行性疾病的关系。

5.1 阿尔茨海默病

阿尔茨海默病是一种起病隐匿或缓慢的神经系统退行性疾病。临床上以记忆障碍、失语、失用、失认、视空间技能损害、执行功能障碍以及人格和行为改变等全面性痴呆表现为特征,病因迄今未明。65岁以前发病者,被称为早老性痴呆;65岁以后发病者被称为老年性痴呆。

AD典型病理特征包括脑内出现高密度的老年斑(senile plaques, SPs)、神经原纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFTs)与神经元进行性丢失。其中NFTs是由高度磷酸化的Tau组成的不溶性沉积物^[47]。成人脑中通过选择性剪接产生六种不同的Tau亚型^[48]。Tau外显子10(E10)编码微管结合重复序列,剪接或插入E10,会产生具有4个(4R)或3个(3R)微管结合重复序列的Tau亚型。3R-Tau和4R-Tau在正常成人脑中的表达水平几乎相等。大脑中3R/4R比率的变化也会发生在皮质基底部变性、皮克氏病和进行性核上性瘫痪中。DYRK1A可以通过两种不同的机制改变AD中Tau的功能特性: Tau剪接和Tau磷酸化。(1) Tau剪接: DYRK1A是一种剪接调控因子,其作用基础是蛋白激酶在核斑点中的定位以及作为DYRK1A底物的几种剪接因子。DYRK1A通过各种剪接因子在Tau异构体的多维调控中起着非常重要的作用。可变剪接由外显子和内含子、增强子以及沉默子共同控制。DYRK1A在不同残基磷酸化可变剪接因子(alternative splicing factor, ASF),

并抑制ASF促进Tau E10包涵体的能力^[49]。DYRK1A使ASF磷酸化,从而驱动剪接因子形成核斑点。此外,DYRK1A对ASF的磷酸化抑制了它们与新生tau转录本的关联,从而增加了3R-Tau水平,并导致3R-4R Tau亚型的失衡^[50]。DYRK1A能在几个丝氨酸残基处磷酸化其他参与mRNA剪接的蛋白,包括SR蛋白SC35、SRp55和9G8。DYRK1A通过磷酸化调节9G8活性,调节Tau E10剪接^[51]。DYRK1A对SC35的磷酸化抑制了SC35促进Tau E10包涵体的能力,而DYRK1A的下调则促进了4R-Tau的表达^[52]。DYRK1A的磷酸化也抑制了SRp55促进Tau外显子10包涵体的能力。DYRK1A的上调,可能通过改变Tau外显子10的选择性剪接和增加3R-Tau与4R-Tau的比率而导致神经纤维变性。从孕期到成年期使用EGCG治疗可以抑制小鼠3R-Tau的表达^[53]。(2) Tau磷酸化:在体外,DYRK1A在人的Thr212处磷酸化Tau,在胎儿Tau中被磷酸化,在AD脑中的丝状Tau中被过度磷酸化。在AD模型的572个激酶的筛选上,研究发现TG-PS1/APP小鼠大脑中*dyrk1a* mRNA水平升高,并揭示DYRK1A参与Tau磷酸化途径^[54]。与此一致的是,*dyrk1a* mRNA水平升高与Thr212处Tau磷酸化相关^[55]。DYRK1A还能磷酸化其他Tau残基。这些位点在成年DS患者的大脑中被磷酸化,但在年龄相同的对照组中不被磷酸化。在细胞培养中,去氢骆驼蓬碱抑制DYRK1A的表达,降低了多个AD相关位点的Tau磷酸化^[56]。最后,DYRK1A抑制减少了AD小鼠模型中的 β -淀粉样蛋白的沉积和Tau的磷酸化^[57]。

SPs的主要成分是A β 。A β 是由其前体蛋白经过 β 分泌酶与 γ 分泌酶剪切水解后形成的38~43个氨基酸组成的肽段。A β 的聚积会激活小胶质细胞与星形胶质细胞,促进炎症因子的分泌并介导脑内炎症反应的发生。AD患者海马区*dyrk1a* mRNA水平显著升高,提示我们DYRK1A可能是改变A β 病理过程的重要治疗靶点^[58]。此外,已有研究证明DYRK1A可以促进A β 的积累,从而导致神经元变性^[41]。MiR-26a-5p通过靶向DYRK1A的3'UTR对DYRK1A进行负性调节。在体内,通过降低DYRK1A,增加AD小鼠中的A β 水平。EHT5372,一种新型DYRK1A抑制剂,可以拮抗DYRK1A导致的A β 的异常表达^[59]。因此,DYRK1A在AD患者的A β 病理过程中起着重要作用,成为AD患者潜在的治疗靶点。

5.2 帕金森

帕金森病是一种常见的中枢神经系统退行性

疾病,老年人中多见,平均发病年龄为60岁左右,主要影响运动系统。帕金森病的运动症状是大脑基底节多巴胺产生减少的结果。认知和行为问题,如痴呆症和抑郁症,往往会随着疾病的发展而出现。导致这一病理改变的确切病因仍不清楚,遗传因素、环境因素、年龄老化、氧化应激等均可能参与PD多巴胺能神经元的变性死亡过程。

DYRK1A可能会影响PARKIN的磷酸化,PARKIN是第一个已知的导致常染色体隐性遗传帕金森病基因的蛋白产物。多个激酶使PARKIN在几个不同的位点磷酸化,并调节其泛素E3连接酶的活性。DYRK1A在体外直接磷酸化PARKIN的Ser131位点,从而抑制PARKIN的E3泛素连接酶活性,从而抑制PARKIN在6-羟基多巴胺作用下对多巴胺能SH-SY5Y细胞的神经保护作用^[60]。在帕金森病患者中, α -synuclein聚合体通常含有SEPTIN4(Sept4),这是一种聚合的支架蛋白。在酵母双杂交筛选中,SEPTIN4被鉴定为DYRK1A的结合伙伴,它与DYRK1A在小鼠神经元中共存。DYRK1A的SEPTIN4磷酸化被去氢骆驼蓬碱抑制^[61],因此提示DYRK1A在多巴胺能神经元的存活和功能执行中发挥作用。

6 总结与展望

近些年来,对DYRK1A在各种神经细胞功能中的研究,以及DYRK1A在神经系统疾病中的作用探索已经取得了相当大的进步。但是还有许多问题亟待解决: DYRK1A在早期胚胎发育、出生后大脑功能调节和脑衰老中是如何发挥作用的以及DYRK1A在这些过程中所涉及的信号通路是什么? DYRK1A在神经胶质细胞发育及功能行使中的作用是什么? DYRK1A在精神疾病中涉及的信号通路是什么? DYRK1A在神经退行性疾病中的作用是单一的由底物决定还是涉及更多的信号通路? 随着这些问题的解决,将进一步加深人们对DYRK1A生物学功能和在神经系统疾病发生发展中作用的理解,将更有助于神经系统疾病的诊断与治疗。

参考文献 (References)

- [1] FEKIA, HIBAOUY Y. DYRK1A protein, a promising therapeutic target to improve cognitive deficits in Down syndrome [J]. Brain Sci, 2018, doi:10.3390/brainsci8100187.
- [2] JARHAD D B, MASHELKAR K K, KIM H R, et al. Dual-specificity tyrosine phosphorylation-regulated kinase 1a (DYR-

- K1A) inhibitors as potential therapeutics [J]. *J Med Chem*, 2018, 61(22): 9791-810.
- [3] HAMMERLE B, ULIN E, GUIMERA J, et al. Transient expression of Mnb/Dyrk1a couples cell cycle exit and differentiation of neuronal precursors by inducing p27KIP1 expression and suppressing NOTCH signaling [J]. *Development*, 2011, 138(12): 2543-54.
- [4] LOWE S A, USOWICZ M M, HODGE J J L. Neuronal overexpression of Alzheimer's disease and Down's syndrome associated dyrk1a/minibrain gene alters motor decline, neurodegeneration and synaptic plasticity in *Drosophila* [J]. *Neurobiol Dis*, 2019, 125: 107-14.
- [5] ARANDA S, LAGUNA A, DE LA LUNA S. DYRK family of protein kinases: evolutionary relationships, biochemical properties, and functional roles [J]. *FASEB J*, 2011, 25(2): 449-62.
- [6] WIDOWATI E W, BAMBERG-LEMPER S, BECKER W. Mutational analysis of two residues in the DYRK homology box of the protein kinase DYRK1A [J]. *BMC Res Notes*, 2018, doi: 10.1186/s13104-018-3416-4.
- [7] SOUNDARARAJAN M, ROOS A K, SAVITSKY P, et al. Structures of Down syndrome kinases, DYRKs, reveal mechanisms of kinase activation and substrate recognition [J]. *Structure*, 2013, 21(6): 986-96.
- [8] ATAS-OZCAN H, BRAULT V, DUCHON A, et al. Dyrk1a from gene function in development and physiology to dosage correction across life span in Down syndrome [J]. *Genes*, 2021, doi: 10.3309/genes12111833.
- [9] BELLMAINE S F, OVCHINNIKOV D A, MANALLACK D T, et al. Inhibition of DYRK1A disrupts neural lineage specification in human pluripotent stem cells [J]. *eLife*, 2017, doi: 10.7554/eLife.24502.
- [10] HAMMERLE B, ELIZALDE C, TEJEDOR F J. The spatiotemporal and subcellular expression of the candidate Down syndrome gene Mnb/Dyrk1A in the developing mouse brain suggests distinct sequential roles in neuronal development [J]. *Eur J Neurosci*, 2008, 27(5): 1061-74.
- [11] RAHMANI Z, LOPES C, RACHIDI M, et al. Expression of the mnb (dyrk) protein in adult and embryonic mouse tissues [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1998, 253(2): 514-8.
- [12] WEGIEL J, KUCHNA I, NOWICKI K, et al. Cell type and brain structure-specific patterns of distribution of minibrain kinase in human brain [J]. *Brain Res*, 2004, 1010(1/2): 69-80.
- [13] POON C L, MITCHELL K A, KONDO S, et al. The hippo pathway regulates neuroblasts and brain size in *Drosophila melanogaster* [J]. *Curr Biol*, 2016, 26(8): 1034-42.
- [14] KURABAYASHI N, SANADA K. Molecular mechanism underlying abnormal differentiation of neural progenitor cells in the developing Down syndrome brain [J]. *Yakugaku Zasshi*, 2017, 137(7): 795-800.
- [15] STEPIEN B K, VAID S, HUTTNER W B. Length of the neurogenic period—a key determinant for the generation of upper-layer neurons during neocortex development and evolution [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, doi:10.3389/fcell.2021.676911.
- [16] MASSEY A J, BENWELL K, BURBRIDGE M, et al. Targeting DYRK1A/B kinases to modulate p21-cyclin D1-p27 signalling and induce anti-tumour activity in a model of human glioblastoma [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(22): 10650-62.
- [17] DUCHON A, HERAULT Y. DYRK1A, a dosage-sensitive gene involved in neurodevelopmental disorders, is a target for drug development in Down syndrome [J]. *Front Behav Neurosci*, 2016, 10: 104.
- [18] LEVY J A, LAFLAMME C W, TSAPRAILIS G, et al. Dyrk1a mutations cause undergrowth of cortical pyramidal neurons via dysregulated growth factor signaling [J]. *Biol Psychiatry*, 2021, 90(5): 295-306.
- [19] BHANSALI R S, RAMMOHAN M, LEE P, et al. DYRK1A regulates B cell acute lymphoblastic leukemia through phosphorylation of FOXO1 and STAT3 [J]. *J Clin Invest*, 2021, doi:10.1172/JCI135937.
- [20] PONROY BALLY B, MURAI K K. Astrocytes in Down syndrome across the lifespan [J]. *Front Cell Neurosci*, 2021, doi:10.3389/fncl.2021.702685.
- [21] LATOUR A, GU Y, KASSIS N, et al. LPS-induced inflammation abolishes the effect of DYRK1A on I κ B stability in the brain of mice [J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56(2): 963-75.
- [22] BERGLES D E, RICHARDSON W D. Oligodendrocyte development and plasticity [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2015, doi: 10.1101/cshperspect.a020453.
- [23] SIMONS M, NAVE K A. Oligodendrocytes: myelination and axonal support [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2015, doi: 10.1101/cshperspect.a020479.
- [24] CASTELNOVO L F, BONALUME V, MELFI S, et al. Schwann cell development, maturation and regeneration: a focus on classic and emerging intracellular signaling pathways [J]. *Neural Regen Res*, 2017, 12(7): 1013-23.
- [25] LIU W, ZHOU H, LIU L, et al. Disruption of neurogenesis and cortical development in transgenic mice misexpressing Olig2, a gene in the Down syndrome critical region [J]. *Neurobiol Dis*, 2015, 77: 106-16.
- [26] CHEN B, MCCUAIG-WALTON D, TAN S, et al. DYRK1A negatively regulates CDK5-SOX2 pathway and self-renewal of glioblastoma stem cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, doi: 10.3390/ijms22084011.
- [27] LUO F, ZHANG J, BURKE K, et al. Oligodendrocyte-specific loss of Cdk5 disrupts the architecture of nodes of Ranvier as well as learning and memory [J]. *Exp Neurol*, 2018, 306: 92-104.
- [28] JI J, LEE H, ARGIROPOULOS B, et al. DYRK1A haploinsufficiency causes a new recognizable syndrome with microcephaly, intellectual disability, speech impairment, and distinct facies [J]. *Eur J Hum Genet*, 2015, 23(11): 1473-81.
- [29] NGUYEN T L, DUCHON A, MANOUSOPOULOU A, et al. Correction of cognitive deficits in mouse models of Down syndrome by a pharmacological inhibitor of DYRK1A [J]. *Dis Model Mech*, 2018, doi: 10.3390/ijms22084011.
- [30] WILCOCK D M, HURBAN J, HELMAN A M, et al. Down syndrome individuals with Alzheimer's disease have a distinct neuroinflammatory phenotype compared to sporadic Alzheimer's disease [J]. *Neurobiol Aging*, 2015, 36(9): 2468-74.
- [31] ILLOUZ T, MADAR R, BIRAGYN A, et al. Restoring microglial and astroglial homeostasis using DNA immunization in a Down Syndrome mouse model [J]. *Brain Behav Immun*, 2019, 75: 163-80.
- [32] CHENG C Y, BARRO L, TSAI S T, et al. Epigallocatechin-3-Gallate-Loaded liposomes favor anti-inflammation of microglia

- cells and promote neuroprotection [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(6).
- [33] SEBASTIANI G, ALMEIDA-TOLEDANO L, SERRA-DELGADO M, et al. Therapeutic effects of catechins in less common neurological and neurodegenerative disorders [J]. *Nutrients*, 2021, doi: 10.3390/nu13072232.
- [34] ANTONARAKIS S E, SKOTKO B G, RAFII M S, et al. Down syndrome [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, doi: 10.1038/s41572-019-0143-7.
- [35] ASAI M, KAWAKUBO T, MORI R, et al. Elucidating pathogenic mechanisms of early-onset Alzheimer's disease in Down syndrome patients [J]. *Yakugaku Zasshi*, 2017, 137(7): 801-5.
- [36] SOUCHET B, GUEDJ F, PENKE-VERDIER Z, et al. Pharmacological correction of excitation/inhibition imbalance in Down syndrome mouse models [J]. *Front Behav Neurosci*, 2015, 9: 267.
- [37] WEGIEL J, FLORY M, KUCHNA I, et al. Developmental deficits and staging of dynamics of age associated Alzheimer's disease neurodegeneration and neuronal loss in subjects with Down syndrome [J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2022, doi: 10.1186/s40478-021-01300-9.
- [38] MCGLINCHEY E, MCCALLION P, MCCARRON M. Down syndrome and dementia: advances in the field [J]. *Curr Opin Psychiatry*, 2020, 33(3): 278-83.
- [39] GRANATO A, MERIGHI A. Dendrites of neocortical pyramidal neurons: the key to understand intellectual disability [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2022, 42(1): 147-53.
- [40] LAHAM A J, SABER-AYAD M, EL-AWADY R. DYRK1A: a down syndrome-related dual protein kinase with a versatile role in tumorigenesis [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78(2): 603-19.
- [41] LIU T, WANG Y, WANG J, et al. DYRK1A inhibitors for disease therapy: current status and perspectives [J]. *Eur J Med Chem*, 2022, doi: 10.1016/j.ejmech.2021.114062.
- [42] DECIPHERING DEVELOPMENTAL DISORDERS STUDY. Large-scale discovery of novel genetic causes of developmental disorders [J]. *Nature*, 2015, 519(7542): 223-8.
- [43] VAN BON B W, COE B P, BERNIER R, et al. Disruptive de novo mutations of DYRK1A lead to a syndromic form of autism and ID [J]. *Mol Psychiatry*, 2016, 21(1): 126-32.
- [44] SHAIKH M N, TEJEDOR F J. Mnb/Dyrk1A orchestrates a transcriptional network at the transition from self-renewing neurogenic progenitors to postmitotic neuronal precursors [J]. *J Neurogenet*, 2018, 32(1): 37-50.
- [45] DANG T, DUAN W Y, YU B, et al. Autism-associated Dyrk1a truncation mutants impair neuronal dendritic and spine growth and interfere with postnatal cortical development [J]. *Mol Psychiatry*, 2018, 23(3): 747-58.
- [46] DUGGER B N, DICKSON D W. Pathology of neurodegenerative diseases [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2017, doi: 10.1101/cshperspect.a028035.
- [47] WU C I, VINTON E A, PEARSE R V, 2ND, et al. APP and DYRK1A regulate axonal and synaptic vesicle protein networks and mediate Alzheimer's pathology in trisomy 21 neurons [J]. *Mol Psychiatry*, 2022, 27(4): 1970-89.
- [48] TAPIA-ROJAS C, CABEZAS-OPAZO F, DEATON C A, et al. It's all about tau [J]. *Prog Neurobiol*, 2019, 175: 54-76.
- [49] SHI J, ZHANG T, ZHOU C, et al. Increased dosage of Dyrk1A alters alternative splicing factor (ASF)-regulated alternative splicing of tau in Down syndrome [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(42): 28660-9.
- [50] KACZMARSKI W, BARUA M, MAZUR-KOLECKA B, et al. Intracellular distribution of differentially phosphorylated dual-specificity tyrosine phosphorylation-regulated kinase 1A (DYRK1A) [J]. *J Neurosci Res*, 2014, 92(2): 162-73.
- [51] DING S, SHI J, QIAN W, et al. Regulation of alternative splicing of tau exon 10 by 9G8 and Dyrk1A [J]. *Neurobiol Aging*, 2012, 33(7): 1389-99.
- [52] KADRI F, PACIFICI M, WILK A, et al. HIV-1-Tat protein inhibits SC35-mediated Tau exon 10 inclusion through up-regulation of DYRK1A kinase [J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(52): 30931-46.
- [53] YUEN E Y, QIN L, WEI J, et al. Synergistic regulation of glutamatergic transmission by serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors in prefrontal cortical neurons [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(36): 25177-85.
- [54] PRADEEPKIRAN J A, MUNIKUMAR M, REDDY A P, et al. Protective effects of a small molecule inhibitor ligand against hyperphosphorylated tau-induced mitochondrial and synaptic toxicities in Alzheimer disease [J]. *Hum Mol Genet*, 2021, 31(2): 244-61.
- [55] AZORSA D O, ROBESON R H, FROST D, et al. High-content siRNA screening of the kinome identifies kinases involved in Alzheimer's disease-related tau hyperphosphorylation [J]. *BMC Genomics*, 2010, doi: 10.1186/1471-2164-11-25.
- [56] SALEH R A, EISSA T F, ABDALLAH D M, et al. Peganum harmala enhanced GLP-1 and restored insulin signaling to alleviate AIC3-induced Alzheimer-like pathology model [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 12040.
- [57] BRANCA C, SHAW D M, BELFIORE R, et al. Dyrk1 inhibition improves Alzheimer's disease-like pathology [J]. *Aging Cell*, 2017, 16(5): 1146-54.
- [58] BARRE A, AZZOUZ R, GEMBUS V, et al. Design, synthesis, and in vitro biological activities of a bio-oxidizable prodrug to deliver both ChEs and DYRK1A inhibitors for AD therapy [J]. *Molecules*, 2019, doi: 10.3390/molecules24071264.
- [59] COUTADEUR S, BENYAMINE H, DELALONDE L, et al. A novel DYRK1A (dual specificity tyrosine phosphorylation-regulated kinase 1A) inhibitor for the treatment of Alzheimer's disease: effect on Tau and amyloid pathologies *in vitro* [J]. *J Neurochem*, 2015, 133(3): 440-51.
- [60] IM E, CHUNG K. Dyrk1A phosphorylates parkin at Ser-131 and negatively regulates its ubiquitin E3 ligase activity [J]. *J Neurochem*, 2015, 134(4): 756-68.
- [61] CAO N, LI S, XU A, et al. Dynamic changes of endogenous or exogenous beta-carboline alkaloid harmine in different mammals and human *in vivo* at developmental and physiological states [J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, doi: 10.3389/fnagi.2021.773638.