

·综述·

神经变性构象病与热休克蛋白

孔祥臣*, 鲍秀琦, 刘耕陶

(中国医学科学院、北京协和医学院药物研究所, 北京 100050)

摘要: 许多神经退行性疾病的发生是由蛋白质错误折叠和聚集引起的, 这类疾病统称为神经变性构象病。基因突变、环境因素以及蛋白质质量控制系统 (泛素-蛋白酶体系统和自吞噬-溶酶体系统) 功能的失常, 都能导致蛋白质错误折叠并聚集而引发疾病。本文综述了引起蛋白质错误折叠和聚集的相关因素和机制、蛋白质错误折叠在神经退行性疾病发病中的作用以及诱导热休克蛋白作为一种新途径治疗神经变性构象病的研究进展。

关键词: 蛋白质错误折叠; 神经变性构象病; β -淀粉样蛋白; α -突触核蛋白; 热休克蛋白

中图分类号: R963

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2010) 11-1333-06

Neurodegenerative conformational disease and heat shock proteins

KONG Xiang-chen*, BAO Xiu-qi, LIU Geng-tao

(Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100050, China)

Abstract: Many major neurodegenerative diseases are associated with proteins misfolding and aggregation, which are also called “neurodegenerative conformational disease”. The interaction of gene mutation and environmental factors are probably primary events resulting in oligomer and aggregate formations of proteins. Moreover, the dysfunctions of protein control systems, i.e. the ubiquitin-proteasome system and autophagy-lysosomal system, also contribute to the neurodegenerative process. The present review mainly summarizes protein misfolding and aggregation in the development of neurodegenerative conformational disease and the underlying mechanisms, as well as upregulation of heat shock proteins as a promising treatment method for this kind of disease.

Key words: protein misfolding; neurodegenerative conformational disease; β -amyloid; α -synuclein; heat shock protein

蛋白质是维持生命必不可少的物质, 是构成所有有机体的物质基础和细胞功能的执行者。人类至少有 3 万种不同的蛋白质, 每种蛋白都有其特定的氨基酸序列和空间构象以履行它们特定的功能。蛋白质特定的空间构象是其发挥各种生物功能的结构基础。很多情况下蛋白质的氨基酸序列没有改变, 但蛋白质的空间构象由于某些因素发生了改变导致蛋白质错误折叠并聚集, 失去了原有的生物学功能, 从而

引发疾病。迄今已发现 20 多种由蛋白质的错误折叠和聚集引发的疾病。许多神经退行性疾病发生与蛋白质的错误折叠和聚集有关, 包括阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD)、帕金森病 (Parkinson's disease, PD)、朊蛋白病 (prion disease)、多聚谷氨酰胺疾病 (polyglutamine disease)、家族性肌萎缩侧索硬化症 (familial amyotrophic lateral sclerosis, ALS) 等多种疾病, 这类疾病统称为神经变性构象病。因此, 研究蛋白质的错误折叠和聚集的原因和机制, 从而寻找可以有效治疗神经变性构象病的方法和药物显得至关重要。本文以最常见的神经变性构象病 AD 和 PD 为例介绍了一些蛋白质错误折叠和聚集的相关因

收稿日期: 2010-06-08.

基金项目: 国家重点基础研究发展计划 (973 计划) 资助项目 (2007CB507400); 北京市自然科学基金资助项目 (7070001).

*通讯作者 Tel: 86-10-63165203, Fax: 86-10-63017757,

E-mail: kxc1981@yeah.net

素及其聚集机制和致病机制,并着重介绍热休克蛋白 (heat shock proteins, HSPs) 作为新途径治疗神经变性构象病的研究进展。

1 影响蛋白质错误折叠和聚集的因素

1.1 基因突变 基因突变导致蛋白质的氨基酸顺序改变,使蛋白质易于错误折叠和聚集,引起神经变性构象病。用定量 PCR 和微点阵方法检测基因组发现 APP 基因重叠与早发型家族性 AD 发病有关^[1]。在体外实验中, α -突触核蛋白基因的 3 个位点 A53T、A30P、E46K 的突变均能加速 α -突触核蛋白聚集^[2],引起家族性早发型 PD 的发生。

1.2 环境因素 环境因素在蛋白质错误折叠并聚集引起神经退行性疾病过程中发挥了重要作用。如金属离子可以引起蛋白质的错误折叠,将 α -突触核蛋白与不同的金属离子共同孵育,将产生不同类型的寡聚体。 Cu^{2+} 、 Fe^{3+} 、 Ni^{2+} 可以使 α -突触核蛋白形成 0.8~4 nm 的球型颗粒; Mg^{2+} 、 Cd^{2+} 、 Zn^{2+} 可以使 α -突触核蛋白形成 5~8 nm 的球型寡聚体; Co^{2+} 在 Ca^{2+} 存在时可以使 α -突触核蛋白形成直径为 70~90 nm 的寡聚体。此外, Al^{3+} 是 AD 发病的危险因素之一,研究发现 Al^{3+} 和淀粉样纤维共同存在于老年斑中,表明 Al^{3+} 可能参与 β -淀粉样蛋白 (β -amyloid, A β) 的聚集并促进其形成毒性纤维^[3]。除金属离子外,高温和 pH 值改变也会引起蛋白质的变性和错误折叠。

1.3 化学修饰 蛋白质合成翻译后的化学修饰可以影响其稳定性。许多蛋白质经化学修饰如:磷酸化、硝基化、泛素化、糖基化后稳定性增加,不容易被泛素-蛋白酶体系统或自吞噬系统降解,容易聚集引发疾病。如 Tau 蛋白的超磷酸化不仅降低了其与微管蛋白的结合能力,而且稳定性增加,容易聚集形成神经纤维缠结。 α -突触核蛋白的硝基化是一种最常见的氧化修饰,在 PD 患者脑内的路易小体中发现存在大量硝基化的 α -突触核蛋白。硝基化的 α -突触核蛋白不仅稳定性增加,而且可以形成部分折叠的构象,最终形成稳定的寡聚体。 α -突触核蛋白在体内正常条件下主要以非磷酸化形式存在,但在老年人脑内发现 α -突触核蛋白的 Ser129 被广泛磷酸化,在小鼠和果蝇模型中也发现大量聚集的 Ser129 磷酸化的 α -突触核蛋白。 α -突触核蛋白 Ser129 磷酸化加速了其寡聚化和纤维形成过程。

1.4 蛋白质质量控制系统功能异常 泛素-蛋白酶体系统和自吞噬-溶酶体通路及一些分子伴侣 (如热休克蛋白) 构成了蛋白质质量控制系统。一些构成泛

素-蛋白酶体系统或自吞噬-溶酶体通路的蛋白质的基因突变,可导致这两种蛋白质降解系统功能障碍,使待降解的蛋白质不能及时被降解,引起蛋白的聚集。如 Parkin 是一种 E3 泛素连接酶,而 UCH-L1 是一种可以去泛素化的泛素碳末端水解酶,两者的基因突变均可导致泛素-蛋白酶体系统功能障碍,引发家族性 PD。溶酶体 ATP 酶 ATP13A2 的基因突变也可引起溶酶体功能障碍^[4]。随着年龄的增长,泛素-蛋白酶体系统和自吞噬-溶酶体通路及热休克蛋白的功能显著降低^[5],并且,很多错误折叠的蛋白也会损伤蛋白质质量控制系统的功能,最终导致错误折叠的蛋白不能完全被降解而聚集,引发神经变性构象病。

2 蛋白质错误折叠和聚集的机制

蛋白质折叠是新合成的蛋白质分子折叠成特定的三维空间结构的过程。蛋白质合成的初级产物是缺乏三维空间结构的线性氨基酸链,为了获得功能,蛋白质必须折叠成特定的天然空间构象。在细胞中,有很多种称为分子伴侣的蛋白质帮助新生蛋白质的折叠。由上述各种因素如基因突变、环境因素等均可使蛋白质失去天然构象,这个过程称为蛋白变性,它将使蛋白质展开。展开的蛋白质在热力学上不稳定,有聚集的趋势。聚集过程分为两步,第一步是蛋白质分子可逆的互相接触形成增长中心,即聚集核;核不断扩大超过一定的阈值时,开始进行第二步:其他蛋白质分子可逆地结合到聚集核上,形成更大的聚集。在很多情况下,错误折叠的蛋白质进一步形成淀粉样纤维。依据一级动力学模型,一旦形成极小的核,其他单体就变得很容易加入核,蛋白质不断结合到已经存在的纤维的尾部,导致淀粉样纤维迅速扩张。这种依赖核的聚集模型可以解释淀粉样纤维形成的一般机制。研究肽形成纤维的过程中发现,在聚集过程中自由能的变化与单体的浓度有关。在低浓度时,以单体形式存在,在高浓度时,以聚集形式存在,因为如果不聚集,就需要克服很高的自由能障碍。蛋白聚集可以形成不同结构的中间体,从无序的非晶型的聚集 (寡聚体) 到高度有序的淀粉样纤维。淀粉样纤维非常稳定,通常由线性、无支链的蛋白或多肽纤维组成。淀粉样纤维拥有共同的交叉的 β -折叠样二级结构。X-线研究显示交叉的 β -折叠排列紧密,它的 β -链与纤维纵轴相垂直。用生物物理学方法研究发现,淀粉样纤维没有明显的三级和四级结构,可以形成平行或反向平行的 β -折叠结构^[6]。研究表明,在蛋白

质错误折叠疾病发展过程中, 错误折叠的 β -折叠寡聚体或单体是主要毒性成分 (图 1)。

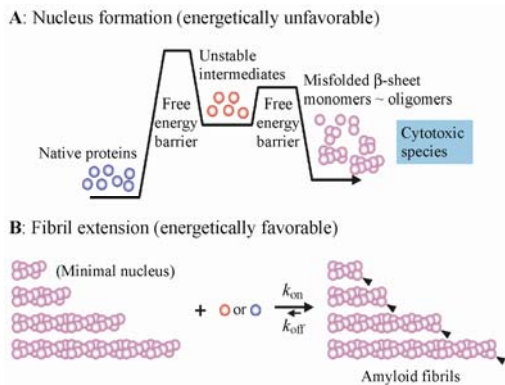


图 1 蛋白错误折叠、聚集和淀粉样纤维形成模型^[7]。核形成 (A): 蛋白质逆能量差转变为富含 β -折叠的空间构象。在这一过程中, 可能形成不稳定的中间体。各种基因突变以及与其他生物分子的相互作用可能降低了能级障碍, 使蛋白质容易聚集。纤维延长 (B): 依据一级动力学模型, 一旦形成极小的核, 其他单体就变得很容易加入核, 导致淀粉样纤维迅速扩张, 不断有蛋白质结合到已经存在的纤维的尾部

3 蛋白质错误折叠和聚集致神经变性构象病的机制

神经变性构象病患者体内存在大量错误折叠和聚集的蛋白纤维, 研究者认为高度有序的蛋白沉淀可能是引起疾病病理改变的主要原因。研究发现蛋白寡聚体、原纤维或 β 淀粉样肽衍生的配体比成熟的纤维更具有神经细胞毒性。到目前为止, 错误折叠的蛋白质造成细胞功能紊乱引起细胞毒性的机制尚不完全清楚。可能为错误折叠的蛋白质插入磷脂双层破坏细胞膜引起细胞内离子成分紊乱, 使正常功能蛋白质失活, 抑制蛋白酶体成分和分子伴侣的功能来实现的。

在错误折叠蛋白质引起细胞毒性的作用中, 是否存在一个始动因素, 即蛋白寡聚体或纤维先引起一种毒性作用, 再引发其他毒性作用, 需要进一步研究。越来越多的研究表明, 聚集的蛋白质引起的细胞内 Ca^{2+} 稳态失调在其所致的细胞毒性中起重要作用。

3.1 $\text{A}\beta$ 通过诱导细胞内 Ca^{2+} 稳态失调导致神经毒性 研究人员通过研究 $\text{A}\beta$ 神经毒性的分子机制来阐明 AD 的发病机制。发现 $\text{A}\beta$ 对神经元有多种毒性作用, 如增加细胞内 Ca^{2+} 和 ROS 浓度、诱导细胞因子等。这些作用十分复杂, 彼此之间也存在相互作用, 如细胞内 Ca^{2+} 浓度增加也可以导致 ROS 生成增多。在这些毒性作用中, Ca^{2+} 浓度增加可能是始动因素。

Ca^{2+} 对很多酶如激酶、磷酸酶、蛋白水解酶是必需的。越来越多的研究表明, 细胞内 Ca^{2+} 稳态失调可能是 $\text{A}\beta$ 导致神经毒性的原因。

$\text{A}\beta$ 诱导 Ca^{2+} 稳态失调的一种机制为 $\text{A}\beta$ 插入到细胞膜磷脂双层上形成孔道样离子通道。1993 年, Arise 等首次阐明 $\text{A}\beta_{1-40}$ 可以直接整合到膜的磷脂双层形成阳离子选择性离子通道。这种离子通道在脑中大量存在, 为多孔、电压非依赖性通道, 离子选择性地允许 Ca^{2+} 通过, 其活性可被 Zn^{2+} 抑制。使用电脑模拟 $\text{A}\beta_{1-40}$ 的二级结构得到的淀粉样通道的三维结构模型显示为 5~8 个多肽聚集形成孔样结构。此外, 用高分辨率多位点成像系统研究 $\text{A}\beta$ 对 GT1-7 细胞和原代培养的海马神经元 Ca^{2+} 的影响发现, $\text{A}\beta$ 确实可以增加细胞内 Ca^{2+} 浓度, 并且 Ca^{2+} 通道阻断剂 (尼莫地平) 对其没有影响, 但 $\text{A}\beta$ 的特异性抗体可以抑制 $\text{A}\beta$ 诱导的细胞内 Ca^{2+} 浓度增加。细胞表面磷脂酰丝氨酸的暴露可以增加 $\text{A}\beta$ 结合到细胞膜形成孔道的能力, 降低细胞内 ATP 水平、增加细胞表面磷脂酰丝氨酸水平, 可以使神经元对 $\text{A}\beta$ 的毒性极其敏感^[8]。 $\text{A}\beta$ 扰乱神经元内 Ca^{2+} 稳态的另一个机制是诱导细胞膜脂质过氧化。在 $\text{A}\beta$ 聚集过程中, 可以产生过氧化氢, 它可以进一步转变为羟自由基, 羟自由基可以导致脂质过氧化产生毒性的脂质醛, 进而损伤 ATP 酶和谷氨酸及葡萄糖的转运载体, 导致 Ca^{2+} 超载、突触功能障碍、神经元退行性变和认知损伤^[9]。

3.2 α -突触核蛋白引发的 Ca^{2+} 稳态失调 聚集的 α -突触核蛋白可以引起神经元凋亡。大量研究表明, 这些蛋白或肽段可以直接整合到细胞膜上形成离子通道。用电生理技术和原子力显微镜研究发现, α -突触核蛋白也可以象 $\text{A}\beta$ 那样形成孔道样通道^[10], 并且 α -突触核蛋白可以影响细胞内 Ca^{2+} 浓度, 它的寡聚体引发的神经元死亡是通过细胞内 Ca^{2+} 浓度增加介导的。因此, 疾病相关的淀粉样蛋白在孔道形成、扰乱 Ca^{2+} 稳态以及 β -折叠形成和细胞毒性方面具有相似性。

4 诱导热休克蛋白是一种有前景的治疗神经变性构象病的新途径

到目前为止, 针对神经变性构象病的治疗只是对症治疗, 还没有有效抑制或逆转神经变性构象病患者脑内蛋白聚集和沉淀的治疗方法或药物。热休克蛋白在蛋白质错误折叠和聚集过程中起重要作用。热休克蛋白在神经系统可以组成性和诱导性表达。大量研究表明, 热休克蛋白可以: ① 帮助错误折叠的蛋

白质恢复成天然构象, 干扰错误折叠蛋白与其他蛋白的相互作用; ② 抑制错误折叠蛋白的单体形成寡聚体、寡聚体形成原纤维及原纤维形成成熟纤维的过程, 从而减少蛋白的错误折叠和聚集; ③ 把错误折叠的蛋白呈递给蛋白酶体或溶酶体系统促进它们的降解^[11]。因此, 诱导热休克蛋白是一类很有前途的治疗蛋白错误折叠疾病的方法。

4.1 热休克蛋白与 AD 大量研究表明, 热休克蛋白与 AD 患者脑中 A β 和神经纤维缠结 (NFTs) 关系密切。分子伴侣 HSP20、HSP27、HSP72、HSP90 等与 A β 淀粉斑块有关, 而 HSP72 和 α B-晶体蛋白与 AD 患者脑中小胶质细胞有关。在 AD 患者脑中, HSP72 和 HSP73 表达增加, 而 HSP27 在皮质的星形胶质细胞中表达增加, α B-晶体蛋白在额颞叶星形胶质细胞和少突胶质细胞中表达增加。A β 聚集可以降低 HSP70 碳末端相互作用蛋白 (CHIP) 的水平, 导致 Tau 蛋白发生病理性改变, 当恢复 CHIP 水平时可以抑制 A β 引起的 Tau 蛋白病理性改变^[12]。这些分子伴侣在 AD 发病过程中的作用目前还不十分清楚。在 AD 的体外模型中, 分子伴侣也显示出其保护作用。在 A β_{40} 或 A β_{42} 诱导的体外毒性模型中, 内质网热休克蛋白 GRP78、HSP32、HSP70 和 HSP90 可提高清除 A β 的作用。此外, HSP20、HSP27 和 α B-晶体蛋白均能降低 A β_{40} 聚集形成成熟纤维^[13]。体外研究发现, 诱导热休克蛋白也可以减少细胞内磷酸化的 Tau 蛋白的生成^[14]。HSP60、HSP70 和 HSP90 单独或联合作用可维持线粒体氧化磷酸化和三羧酸循环酶的功能而对抗细胞内 A β 应激。A β 选择性抑制线粒体复合物 IV 的活性, HSP60 可以选择性中和 A β 的毒性作用^[15]。用秀丽隐杆线虫组成性表达 HSP16.2 (与脊椎动物的 α B-晶体蛋白同源) 可以部分抑制 A β 的毒性, 减少淀粉样纤维的形成。体外研究表明 HSP16.2 可以直接与 A β 结合, 并且对 A β 寡聚体有更高亲和力, 抑制 A β 寡聚体的形成^[16]。AD 患者脑中 HSP27 和 α B-晶体蛋白水平分别增加 20% 和 30%, 用 N2a 细胞转染过表达 HSP27 和 α B-晶体蛋白研究发现过表达 HSP27 可以调节 Tau 蛋白 Ser262 位点的磷酸化, 而过表达 α B-晶体蛋白可以减少 Tau 蛋白的磷酸化水平^[17]。此外, 新生鼠皮质神经元转染 HSP27 可以显著减少 A β 引起的细胞死亡, 并且可以改善 A β 引起的线粒体形态改变, 而且可以增加轴突的生长^[18]。因此, 药物调节热休克蛋白的表达对治疗 AD 有重要意义。

4.2 热休克蛋白与 PD 体内外研究表明, 诱导

HSP27、HSP40、HSP70 高表达在多种 PD 模型中 (包括 MPTP 损伤、氧化应激、过表达野生和突变的 α -突触核蛋白) 均可以发挥保护作用^[19-24]。格尔德霉素可以诱导热休克蛋白表达从而保护酵母由野生和突变的 α -突触核蛋白引起的凋亡^[21]。在小鼠模型中格尔德霉素诱导 HSP70 表达可抑制 MPTP 引起的神经毒性^[20]。HSP27、HSP40 可阻止由 α -突触核蛋白、MPTP 和 6-OHDA 导致的细胞毒性^[19, 23]。过表达 α -突触核蛋白的转基因鼠同时过表达 HSP70, 可以抑制 α -突触核蛋白的聚集和毒性。HSP70 可以通过抑制 α -突触核蛋白原纤维形成、与 α -突触核蛋白原纤维结合抑制纤维核形成并与纤维核结合抑制纤维延长来抑制 α -突触核蛋白纤维的形成。HSP70 还可与 α -突触核蛋白原纤维相互作用抑制原纤维对囊泡膜的透化作用。此外, 单独的 HSP70 底物结合结构域就可以抑制 α -突触核蛋白原纤维形成^[25]。当 HSP70 与 α -突触核蛋白共同存在时, 发现在体外 HSP70 可以有效抑制 α -突触核蛋白纤维形成, 这种抑制作用是通过 HSP70 底物结合结构域与 α -突触核蛋白中心疏水区域相互作用实现的^[26]。纯化的 HSP104 可以抑制 α -突触核蛋白纤维化; 此外, HSP104 可以增加 HSP70 和 HSP40 对 α -突触核蛋白纤维的解聚作用^[27]。也有报道 HSP27 和 α B-晶体蛋白可以分别使 α -突触核蛋白的毒性减少 80% 和 20%, 并抑制 α -突触核蛋白的聚集^[28]。总之, 诱导热休克蛋白作为治疗 PD 的新方法具有一定可行性。

AD 和 PD 的蛋白错误折叠和聚集有着共同的病理和生化特征, 它们均与分子伴侣有关。从细胞到动物模型的一系列研究表明, 过表达热休克蛋白对治疗神经变性构象病非常有利。一些已知的可以诱导热休克蛋白的化合物, 如格尔德霉素、根赤壳菌素、姜黄、乙酰基-L-肉毒碱、白藜芦醇、南蛇藤醇等, 都有一定的神经保护作用。因此, 可诱导热休克蛋白表达的小分子化合物可能成为有效治疗蛋白错误折叠疾病的候选药物。研究和开发可以诱导内源性热休克蛋白表达的药物对治疗神经变性构象病有重要意义。

5 展望

神经变性构象病通常伴有蛋白质的错误折叠和聚集, 虽然各种神经变性构象病的发病机制还不清楚, 但错误折叠和聚集的蛋白质在神经变性构象病发病过程中无疑起到至关重要的作用。因此, 抑制致病蛋白质的错误折叠和聚集成为各种神经

变性构象病治疗过程中不可或缺的环节。目前, 针对各种神经变性构象病的治疗都只是对症治疗, 不能延缓或阻止疾病的进展。因此, 迫切需要寻找和研发新的治疗方法和药物来改善当前的治疗状况。从目前的研究状况来看, 虽然基于热休克蛋白的治疗还存在许多问题, 但它们不仅可以改善疾病症状也可能延缓或阻止疾病的进展。基于热休克蛋白的治疗会成为富有前景的治疗神经变性构象病的新方法。

FLZ 是从番荔枝叶中分离并经人工合成的酰胺类新化合物, 本实验室的前期研究表明 FLZ 具有神经保护作用, 可以保护由 $A\beta$ 、 MPP^+ 、6-OHDA 引起的 SH-SY5Y 细胞的损伤, 并且在 AD 和 PD 的转基因鼠模型及 MPTP 所致的 PD 鼠模型中均显示出良好的治疗效果。近期研究表明, FLZ 还可以诱导 HSP27 和 HSP70 表达, 从而为其神经保护作用提供了新的依据。

References

- [1] Kasuga K, Shimohata T, Nishimura A, et al. Identification of independent APP locus duplication in Japanese patients with early-onset Alzheimer disease [J]. *Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2009, 80: 1050–1052.
- [2] Vladimir N. Uversky. Neuropathology, biochemistry, and biophysics of α -synuclein aggregation [J]. *J Neurochem*, 2007, 103: 17–37.
- [3] Yumoto S, Kakimi S, Ohsaki A, et al. Demonstration of aluminum in amyloid fibers in the cores of senile plaques in the brains of patients with Alzheimer's disease [J]. *J Inorg Biochem*, 2009, 103: 1579–1584.
- [4] Ramirez A, Heimbach A, Grundemann J, et al. Hereditary parkinsonism with dementia is caused by mutations in ATP13A2, encoding a lysosomal type 5 P-type ATPase [J]. *Nat Genet*, 2006, 38: 1184–1191.
- [5] Kiffin R, Kaushik S, Zeng M, et al. Altered dynamics of the lysosomal receptor for chaperone-mediated autophagy with age [J]. *J Cell Sci*, 2007, 120: 782–791.
- [6] Chan JC, Oyler NA, Yau WM, et al. Parallel β -sheets and polar zippers in amyloid fibrils formed by residues 10–39 of the yeast prion protein Ure2p [J]. *Biochemistry*, 2005, 44: 10669–10680.
- [7] Naiki H, Nagai, Y. Molecular pathogenesis of protein misfolding diseases: pathological molecular environments versus quality control systems against misfolded proteins [J]. *J Biochem*, 2009, 146: 751–756.
- [8] Simakova O, Arispe NJ. The cell-selective neurotoxicity of the Alzheimer's $A\beta$ peptide is determined by surface phosphatidylserine and cytosolic ATP levels. Membrane binding is required for $A\beta$ toxicity [J]. *J Neurosci*, 2007, 27: 13719–13729.
- [9] Mattson MP. Pathways towards and away from Alzheimer's disease [J]. *Nature*, 2004, 430: 631–639.
- [10] Lashuel HA, Hartley D, Petre B, et al. Neurodegenerative disease: amyloid pores from pathogenic mutations [J]. *Nature*, 2002, 418: 291.
- [11] Soti C, Csermely P. Protein stress and stress proteins: implications in aging and disease [J]. *J Biosci*, 2007, 32: 511–515.
- [12] Oddo S, Caccamo A, Tseng B, et al. Blocking Abeta42 accumulation delays the onset and progression of tau pathology via the C terminus of heat shock protein70-interacting protein: a mechanistic link between Abeta and tau pathology [J]. *J Neurosci*, 2008, 28: 12163–12175.
- [13] Lee S, Carson K, Rice-Ficht A, et al. Small heat shock proteins differentially affect Abeta aggregation and toxicity [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 347: 527–533.
- [14] Dickey CA, Yue M, Lin WL, et al. Deletion of the ubiquitin ligase CHIP leads to the accumulation, but not the aggregation, of both endogenous phospho- and caspase-3-cleaved tau species [J]. *J Neurosci*, 2006, 26: 6985–6996.
- [15] Veereshwarayya V, Kumar P, Rosen KM, et al. Differential effects of mitochondrial heat shock protein 60 and related molecular chaperones to prevent intracellular beta-amyloid-induced inhibition of complex IV and limit apoptosis [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281: 29468–29478.
- [16] Fonte V, Kipp DR, Yerg J, et al. Suppression of *in vivo* beta-amyloid peptide toxicity by overexpression of the HSP-16.2 small chaperone protein [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283: 784–791.
- [17] Bjorkdahl C, Sjogren MJ, Zhou X, et al. Small heat shock proteins Hsp27 or α B-crystallin and the protein components of neurofibrillary tangles: tau and neurofilaments [J]. *J Neurosci Res*, 2008, 86: 1343–1352.
- [18] King M, Nafar F, Clarke J, et al. The small heat shock protein Hsp27 protects cortical neurons against the toxic effects of beta-amyloid peptide [J]. *J Neurosci Res*, 2009, 87: 3161–3175.
- [19] Fan GH, Zhou HY, Yang H, et al. Heat shock proteins reduce α -synuclein aggregation induced by MPP^+ in SK-N-SH cells [J]. *FEBS Lett*, 2006, 580: 3091–3098.

- [20] Shen HY, He JC, Wang Y, et al. Geldanamycin induces heat shock protein 70 and protects against MPTP-induced dopaminergic neurotoxicity in mice [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280: 39962-39969.
- [21] Auluck PK, Meulener MC, Bonini NM. Mechanisms of suppression of α -synuclein neurotoxicity by geldanamycin in *Drosophila* [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280: 2873-2878.
- [22] Flower TR, Chesnokova LS, Froelich CA, et al. Heat shock prevents alpha-synuclein-induced apoptosis in a yeast model of Parkinson's disease [J]. *J Mol Biol*, 2005, 351: 1081-1100.
- [23] Gorman AM, Szegezdi E, Quigney DJ, et al. Hsp27 inhibits 6-hydroxydopamine-induced cytochrome c release and apoptosis in PC12 cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 327: 801-810.
- [24] Dong Z, Wolfer DP, Lipp HP, et al. Hsp70 gene transfer by adeno-associated virus inhibits MPTP-induced nigrostriatal degeneration in the mouse model of Parkinson disease [J]. *Mol Ther*, 2005, 11: 80-88.
- [25] Huang C, Cheng H, Hao S, et al. Heat shock protein 70 inhibits alpha-synuclein fibril formation *via* interactions with diverse intermediates [J]. *J Mol Biol*, 2006, 364: 323-336.
- [26] Luk KC, Mills IP, Trojanowski JQ, et al. Interactions between Hsp70 and the hydrophobic core of alpha-synuclein inhibit fibril assembly [J]. *Biochemistry*, 2008, 47: 12614-12625.
- [27] Lo Bianco C, Shorter J, Regulier E, et al. Hsp104 antagonizes alpha-synuclein aggregation and reduces dopaminergic degeneration in a rat model of Parkinson disease [J]. *J Clin Invest*, 2008, 118: 3087-3097.
- [28] Outeiro TF, Klucken J, Strathearn KE, et al. Small heat shock proteins protect against alpha-synuclein-induced toxicity and aggregation [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 351: 631-638.

欢迎订阅 2011 年《药学报》

《药学报》(CN: 11-2163/R, ISSN: 0513-4870)是由中国药学会主办、中国医学科学院药物研究所承办、国内外公开发行的药学综合性学术期刊。辟有栏目:述评和综述、研究论文、研究简报、学术动态。本刊自 1953 年创刊以来,一直报道药学领域原始性、创新性科研成果,旨在促进国内外学术交流。刊登论文内容包括药理学、合成药物化学、天然药物化学、药物分析学、药剂学、生药学等。

《药学报》为我国自然科学核心期刊,据中国科学引文数据库的统计数据,在中国科技核心期刊排行表中,《药学报》名列前茅,在药学类期刊中居首位;本刊已被世界主要检索系统收录,为我国药学界高水平的学术刊物,在国际上享有一定知名度。本刊 1999 年荣获首届“国家期刊奖”,2001 年入选中国期刊方阵“双高”(高知名度、高学术水平)期刊;2002 年被评为第二届“国家期刊奖百种重点科技期刊”,并荣获第三届“中国科技优秀期刊奖”二等奖;2002~2008 年连续 7 届荣获“百种中国杰出学术期刊”称号;2008~2010 年获得中国科协精品科技期刊工程项目资助(B 类)。

本刊为 128 页,月刊,大 16 开本。每期定价 40 元,全年定价 480 元。国内邮发代码:2-233,国外代码:M105。欢迎广大作者踊跃投稿,欢迎广大读者订阅。可采用的订阅方式如下:

- 通过当地邮局;
 - 通过 E-mail (yxxb@imm.ac.cn) 或从网上 (www.yxxb.com.cn) 下载订阅单,填好后寄至编辑部;
 - 通过本刊编辑部,联系人:李淑芬、张晓晔
- 电话:86-10-63165208,传真:86-10-63026192
编辑部地址:北京市先农坛街 1 号《药学报》编辑部
邮编:100050