神经元微丝及帕金森病相关蛋白对其调控的机制

杨璇,刘小鹏,贾丁,张云,张正慧,于佳

摘要 微丝骨架是细胞中最丰富的骨架系统,在细胞的迁移运动、胞内运输、信号通路转导中起到重要作用。本文对近年来发现的神经元特化部位如轴突主干、突触前、树突主干和树突棘中微丝骨架形态和功能进行了综述。此外,神经元中微丝骨架系统的异常可能参与了多种神经退行性疾病的病理过程,多个神经退行性疾病相关蛋白对微丝骨架具有调节作用。本文还对阐述了 α -Synuclein、LRRK2、Parkin等帕金森病(PD)相关蛋白调节微丝骨架的机制,因此在今后的研究中明确微丝细胞是否参与PD的发病及具体的机制,该机制对于治疗PD新药物靶点的开发具有指导意义。

关键词 微丝;帕金森病; α -Synuclein;LRRK2;Parkin

中图分类号 R741;R741.02;R742.5 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2019.08.009

杨璇,刘小鹏,贾丁,等.神经元微丝及帕金森病相关蛋白对其调控的机制[J].神经损伤与功能重建,2019,14(8):405-408.

细胞骨架是真核细胞中与维持细胞形态结构和细胞运动有关的纤维网络,由微丝、微管和中间丝三大系统组成。其中,微丝细胞骨架是细胞中最丰富的骨架系统。在神经元中,微丝细胞骨架在特化的细胞部位中具有独特的结构,对神经元功能的维持有重要意义。近年来研究发现,神经元中微丝系统的异常可能参与了多种神经退行性疾病,如帕金森病(Parkinson's disease, PD)、阿尔茨海默病的病理过程。本文将对神经元中微丝细胞骨架系统的特点和功能,以及PD相关蛋白调节微丝细胞骨架的机制进行阐述,以期深入理解PD的病理过程。

1 神经元中的微丝

1.1 微丝的组装

微丝是由肌动蛋白(actin)组装形成。在哺乳动物中,actin可分为6种亚型: α -骨骼肌actin、 α -心肌actin、 α -平滑肌actin和 γ -平滑肌actin,以及2种非肌肉型 β 和 γ -细胞质actin。在神经系统中不含 α -actin,仅有 β 和 γ -细胞质actin表达。actin单体(G-actin)为球形,G-actin连成一串肌动蛋白链,两串actin链互相缠绕成一股微丝,又被称为纤维形肌动蛋白(F-actin)。微丝组装分为3个阶段:成核期、延长期及平衡期。成核期是微丝组装的限速过程,核心形成后G-actin便迅速在核心两端聚合,进入生长期。微丝正端的组装速度快于负端,约为负端的10倍以上。微丝延长到一定时期,其组装和解离的速度达到平衡,进入平衡期。

1.2 神经元中的微丝结构

在神经元发育过程中,神经突起末端会形成长锥以驱动突起的生长和导向。生长锥分3个部分:中心区、周围区和过渡区。中心区位于生长锥基部,是由从轴突主干进入生长锥的微管束微丝束组成;周围区位于生长锥边缘,为片状伪足,其表面

伸出许多细小丝状伪足,周围区富含大量的微丝,通过聚合和解聚不断伸长和回缩,改变生长锥的生长行为;过渡区位于中心区和周围区之间,肌球蛋白(myosin)使微丝收缩形成actin弧,阻止微管伸入周围区^[1]。在未成熟或再生神经元中,可观察到actin wave,actin wave的结构与生长锥相似,在突起中以 $3\mu\text{m}/\text{min}$ 的速度由近端向远端行进。actin wave运动最多的突起最终会形成轴突^[2]。

在成熟神经元中,随着超分辨显微镜和活细胞成像技术的应用,人们发现在轴突主干中的actin以特异的结构存在。Xu等^[3]利用随机光学重建显微法发现在轴突膜下actin以环状结构存在,他们称之为actin rings。进一步的研究发现spectrin四聚体通过 β -spectrin氨基末端将两侧的actin rings相连接。在体外培养的神经元中,actin rings在培养后2 d首先出现在近端轴突,随后出现在远端轴突。Actin rings结构较稳定,利用活体细胞成像实验观察发现actin rings可超过30 min不发生移动^[4]。Actin rings的结构特点提示其对可能轴突的弹性和抗性非常重要。此外,Chetta等^[5]发现轴突内存在2种新的actin结构:沿轴突每隔 $3\sim 4\mu\text{m}$ 分布的actin簇状结构,被称为hotspots;约为 $10\mu\text{m}$ 长丝状结构,在2个方向上均可以 $1\mu\text{m}/\text{s}$ 的速度生长,被称为actin trails。Ganguly等^[6]发现hotspots与内体标记物共定位,提示hotspots可能是由actin在内体表面聚合形成。Actin trails通常和hotspots的分布十分接近,提示actin trails可能是以hotspots为核聚合生长。Hotspots和actin trails的功能目前尚不清楚,Ganguly等^[6]发现抑制actin trails的生成破坏了actin向突触终扣的运输,因此推测actin trails可能作为轴突内actin被运输至突触前的一种机制,但是这一观点需要进一步证实。此外,在轴突起始段还存在另一种特殊结构actin patch,其在囊泡的运输中发

作者单位

北京中医药大学附属北京老年医院老年病临床与康复研究所

北京 100095

基金项目

北京市自然科学基金资助项目(No. 7184221);

国家自然科学基金资助项目(No. 81601117);

北京市百千万人才工程资助项目(No. 2017A14);

北京市科技新星计划资助项目(No.Z181100006218045);

北京市医院管理局临床医学发展专项(No.“扬帆计划”, ZYLX201833);

北京市卫生系统高层次卫生技术人才资助项目(No. 2015-3-117);

北京老年医院院内课题(No. 2016bjlnyy-青-5、No. 2017bjlnyy-青-2)

收稿日期

2018-12-06

通讯作者

刘小鹏

wangyubo5223@

163.com

于佳

jyu319@163.com

挥重要作用。

在突触前, actin 主要富集于活动区内与可释放型囊泡相结合, 但迄今为止人们仍未能观察到 actin 在突触前的具体结构^[2]。Sidenstein 等^[7]发现突触前不存在 actin rings 结构。突触内的 actin 一直处于动态变化中, 不断的发生组装和解聚, 在突触内囊泡的释放和循环中发挥功能。

在较小树突主干和树突棘颈部, 人们也观察到了 actin rings 结构, 其构成和轴突中的 actin rings 相似^[8]; 但是在较大的树突主干中, actin 和 spectrin 形成了六边形结构, 与红细胞膜下的 actin 结构类似^[9]。此外, 在树突主干中还存在有 actin patch 结构及纵向的 F-actin 结构。actin patch 是丝状伪足的生长点, 通常面积为几微米, 其内富含分枝状 F-actin。成熟树突棘的颈部既有线状 F-actin 和也有分支状 F-actin, 而在树突棘头部主要为分支状 F-actin。树突棘中微丝较短且频繁的进行组装和解聚, 对于树突棘重构十分重要^[9]。

1.3 神经元中微丝的功能

1.3.1 神经突起的发生和生长 Zhang 等^[10]发现在正常情况下, 大鼠海马神经元体外培养 6 h 平均每个神经元就已经生长 1 个突起, 18 h 平均每个神经元生长了 3 个突起; 而 actin 稳定剂 jasplakinolide 处理的神经元在 18 h 时仍有大量的神经元未能长出突起, 表明 actin 过度稳定阻碍了神经突起的发生。反之, 利用 actin 解聚剂 latrunculin A 处理可使神经突起的生长速度显著增加。上述结果提示, actin 组装和解聚的动态性, 即 actin 不稳定性在神经突起的生长中起关键作用。

1.3.2 树突内运输 长距离的树突内物质运输通常依赖于微管进行, 但有证据显示 actin 和其马达蛋白 myosin 能够介导某些特定物质在树突内的运输。Yoon 等^[11]发现在谷氨酸刺激下, β -actin mRNA 能够分布于树突棘中, 而 jasplakinolide 或 actin 解聚剂 cytochalasin D 均导致 β -actin mRNA 在树突棘中分布下降, 提示 β -actin mRNA 在树突内的运输依赖于 actin 的正常组装和解聚。Wagner 等^[12]则在小脑浦肯野细胞中观察到内质网向树突棘的移动, 而敲除 myosin-Va 破坏这一过程, 提示在小脑浦肯野细胞内质网向树突棘的移动需要微丝骨架的参与, 但是这一机制是否也存在其他神经元中仍需证实。

1.3.3 突触囊泡的胞吐与胞吞 actin 稳定性在突触囊泡的胞吐过程中的作用仍存在有争议。Morales 等^[13]发现 latrunculin A 导致海马神经元微小兴奋性突触后电流的频率明显增高, 表明 actin 稳定性降低促进了突触囊泡的释放。但是, 也有研究^[14]发现在 ADF/Cofilin1 基因敲除小鼠纹状体中间多棘神经元自发性兴奋性突触后电流频率增加, 表明 actin 稳定性增加促进了突触囊泡的释放。事实上, actin 可在多个环节调节突触囊泡的释放: actin 组成突触前活性区, 可作为屏障减少胞吐发生; actin 还被证实可引导突触前活性区内易释放型囊泡至胞吐部位; 在囊泡储存区, actin 可能作为支架使囊泡聚集^[2]。突触的内吞可回收突触囊泡蛋白至突触前, 产生新囊泡。内吞通常是 clathrin 或 dynamin 依赖的, 而这 2 种内吞途径均需要 actin 参与^[2]。但突触囊泡内吞在何种情境下依赖于何种内吞途径目前仍不明确。因

此, 鉴于 actin 在突触功能的复杂性, 其在突触囊泡胞吐和胞吞过程中的作用需要进一步系统阐释。

1.4 actin 结合蛋白与 Rho GTP 酶蛋白对微丝组装和解聚的调节

微丝的组装和解聚受到多种蛋白的调节, 这些蛋白能与 actin 结合, 因此被称为 actin 结合蛋白 (actin binding protein, ABP)。成核是微丝组装的限速过程, 目前人们已经发现了 3 种核化蛋白, 包括 ARP2/3 (actin related protein 2/3, ARP2/3)、formin 家族蛋白和 spire。ARP2/3 是分枝状微丝形成的关键蛋白, 而 formin 家族蛋白和 spire 促进线状微丝的形成。ADF/cofilin 家族蛋白是 actin 解聚蛋白, 可以加速 G-actin 从微丝负端解聚, 为新微丝的组装提供底物。此外, ADF/cofilin 还可以对微丝进行剪切, 从而产生更多 actin 聚合位点, 促进微丝组装。因此, ADF/cofilin 对于维持细胞内的 actin 平衡有重要意义^[15]。

大量研究表明, Rho-GTP 酶在微丝的组装和解聚的调节中起到核心作用。目前在哺乳动物中已发现了 20 余种 Rho-GTP 酶, 可通过多个信号通路作用于 ABP 以调节微丝构建, 其中 RhoA、Rac1 和 Cdc42 研究较多。RhoA 可激活其下游分子 Rho 激酶 (Rho-associated kinase, ROCK), 磷酸化 LIM 激酶 (LIM kinase, LIMK) 使其激活, 而 LIMK 能够特异磷酸化 cofilin S3, 使其失活, 从而抑制 F-actin 解聚。Rac1 或 Cdc42 均可激活其下游分子 p21 活化激酶 (p21-activated kinase, PAK), PAK 也可磷酸化 LIMK 使其活化。此外, Rac1 或 Cdc42 还可调节核化蛋白 ARP2/3。ARP2/3 的激活需要核化因子奥综合征蛋白 (Wiscott-Aldrich syndrome protein, WASP)。在哺乳动物中 WASP 家族包括 WASP, N-WASP, WASP 家族富含脯氨酸同源蛋白 (WASP-family verproline homologous, WAVE) 1/2/3。在非激活状态下, WASP 和 N-WASP 存在自抑制现象, 而活化的 Cdc42 可解除 WASP 和 N-WASP 的自抑制从而激活 ARP2/3。WAVE1/2/3 与其它蛋白结合形成 WAVE 复合物时其活性被抑制, 而 Rac1 可促使 WAVE1/2/3 由 WAVE 复合物解离被活化, 从而激活 ARP2/3^[16]。

2 PD 相关蛋白对微丝的调节

PD 是神经退行性疾病, 病因十分复杂。多数学者认为 PD 的病因是多因素的, 可能来源于多基因遗传、环境暴露和基因与环境的相互作用。目前为止, 人们已经发现并证实多个基因与 PD 的发病相关, 其编码蛋白包括 α -突触核蛋白 (α -Synuclein)、富亮氨酸重复序列激酶 2 (leucine-rich repeat kinase 2, LRRK2)、泛素羧基末端水解酶 1 (ubiquitin C-terminal hydrolase L1, UCHL1)、Parkin、DJ-1 和 PTEN 诱导激酶 1 (PTEN-induced kinase 1, PINK1) 等。近年来的研究结果显示, α -Synuclein、LRRK2 及 Parkin 调节了微丝骨架的组装和解聚。

2.1 α -Synuclein 对微丝的调节

Haggerty 等^[17]检测发现 11 月龄的 α -Synuclein 转基因小鼠纹状体中 actin 的总量和游离的 actin 含量均显著升高, 提示 α -Synuclein 可能调节了轴突内 actin 含量, 但其中机制仍待阐明。此外, 有证据表明 α -Synuclein 可以调控 actin 的组装和解

聚。Bellani等^[18]观察到在原代海马神经元加入高浓度野生型 α -Synuclein或A30P突变体均可导致神经元突起中的F-actin明显增加,且更耐受latrunculin A诱导的解聚。Tilv等^[19]利用光脱色荧光恢复技术检测发现 α -Synuclein处理的小鼠海马神经元中actin的动态与对照组相比下降35%,提示 α -Synuclein使得神经元中F-actin更稳定。F-actin的过度稳定会阻碍神经元的发育和轴突的生长,事实上Tilv等观察到 α -Synuclein导致神经元丧失了对胞外轴突生长引导因子的反应,而在轴突中actin wave的运动速度也明显下降,提示 α -Synuclein可能通过过度稳定F-actin抑制轴突生长。

α -Synuclein是如何调节F-actin的稳定性? Bellani等^[18]利用质谱分析发现 α -Synuclein与葡萄糖调节蛋白78(glucose-regulated protein 78,GRP78)之间有相互作用,而外源性 α -Synuclein处理导致细胞膜表面GRP78含量显著增加。胞膜表面GRP78可作结合蛋白与多种配体蛋白结合诱导胞内信号转导,Bellani等^[18]观察到 α -Synuclein处理神经元内GTP结合状态的Rac1增高,同时PAK2和cofilin1的磷酸化水平上升;而敲减GRP78抑制 α -Synuclein对Rac1-PAK2-cofilin1信号通路的调节,提示 α -Synuclein可以通过与胞膜表面的GRP78结合激活胞内的Rac1-PAK2-cofilin1信号通路,使得cofilin1失活增加F-actin的稳定性。Tilve等^[19]在小鼠海马神经元中过表达cofilin1磷酸化失活突变体S3A,结果发现S3A能够逆转 α -Synuclein诱导的actin wave运动速度下降,进一步证实 α -Synuclein可通过作用于cofilin影响F-actin的稳定性。

2.2 LRRK2对微丝的调节

LRRK2也对actin的组装和解聚具有调节作用。Meixner等^[20]在体外实验中发现LRRK2主要存在于聚合的actin组分中,但随着LRRK2浓度的增加,可溶性组分中actin含量显著增加,提示LRRK2可能促进actin发生解聚。Caesar等^[21]培养了人成纤维细胞,检测发现LRRK2 G2019S突变细胞内F-actin在Latrunculin A处理下更易发生解聚,提示LRRK2可能具有促进F-actin解聚的功能。但还有一些研究得出了相反的结论。Parisiadou等^[22]观察发现LRRK2 G2019S突变转基因小鼠海马神经元中的F-actin含量显著增高,而LRRK2基因敲除小鼠海马神经元中的F-actin含量则降低。Kim等^[23]检测发现LRRK2基因敲除小鼠小胶质细胞中G-actin与F-actin的比值明显升高,而G2019S突变基因敲入小鼠中G-actin与F-actin的比值则降低。上述证据表明,LRRK2的表达有利于F-actin的稳定。这种矛盾的结果可能是由于以上实验在不同类型的细胞中进行,且可能在神经元不同生长阶段LRRK2对actin组装和解聚的调节作用会发生改变,因此还需要更加系统的实验以明确。

目前,人们已经对LRRK2对actin组装和解聚的调节机制做出了一些阐释。Chan等^[24]检测发现LRRK2与Rac1结合能力较强,与CDC42结合稍弱,与RhoA仅有微弱相互作用,提示LRRK2可能主要作用于Rac1和CDC42。进一步研究发现过表达LRRK2增加了GTP结合的Rac1水平,而LRRK2磷酸激酶失活突变K1906M和GTP酶失活突变K1347A则无此效应,表明

LRRK2可提高Rac1活性,且其磷酸激酶和GTP酶活性对Rac1的激活是必要的。LRRK2与CDC42之间的相互作用机制目前仍缺乏研究,但是Haebig等^[25]利用免疫共沉淀实验证实LRRK2与CDC42以及其调节因子ARHGEF7之间存在相互作用。在ARHGEF7存在的情况下,LRRK2的GTP酶活性显著提高,而反过来ARHGEF7可作为底物被LRRK2磷酸化,但是ARHGEF7磷酸化是否会调节其活性仍不明确,因此LRRK2可否通过与ARHGEF7相互作用以调节CDC42活性需要进一步研究。Civiero等^[26]发现LRRK2和PAK6之间存在直接相互作用,在12月龄的LRRK2基因敲除小鼠脑中PAK6及其下游效应分子LIMK1磷酸化水平显著降低,而在LRRK2 G2019S突变PD患者基底节中PAK6磷酸化水平明显升高,提示LRRK2可促使PAK6发生磷酸化。但是体外实验显示LRRK2不能直接磷酸化PAK6,因此推测LRRK2可能通过一个中间因子促使PAK6磷酸化,这个中间因子是否是Rac1需要进一步证实。

此外,LRRK2还可以作用于WAVE以调节actin的组装。Kim等^[23]在小鼠小胶质细胞中观察到LRRK2基因敲除导致WAVE2表达量降低,而G2019S基因敲入则使WAVE2表达量升高。Pull-down实验证实LRRK2和WAVE2之间存在直接相互作用,且能够直接磷酸化WAVE2,增加其稳定性,使其不易被降解,从而提高actin组装。

Moesin,ezrin和radixin共同组成ERM蛋白家族,磷酸化的ERM通过其C端和F-actin相连以及N端和胞膜相连以连接F-actin和胞膜,因此对于细胞骨架的组装及细胞膜蛋白动力有着重要作用。Parisiadou等^[22]证实Moesin,Ezrin和Radixin可被LRRK2突变体G2019S磷酸化,提示LRRK2还可能通过作用于ERM蛋白家族以调节F-actin的分布。

2.3 Parkin对微丝的调节

Vergara等^[27]发现Parkin突变患者成纤维细胞中F-actin与对照组不同,其分布呈无序状态。利用Western blot检测发现Parkin突变的成纤维细胞中而actin结合蛋白Ezrin表达增高、cofilin磷酸化水平升高,同时LIMK1/2磷酸化水平也显著增高,提示Parkin可能通过调节actin结合蛋白或其上游调节蛋白影响了F-actin的组装。Lim等^[28]利用免疫共沉淀实验证实Parkin和LIMK1有相互作用,过表达Parkin能够提高LIMK1泛素化水平、降低cofilin磷酸化水平。过表达LIMK1导致胞内出现大量的actin发生聚集,而共表达Parkin则可以显著抑制上述现象,提示Parkin可能通过使LIMK1发生泛素化促进其降解,降低cofilin磷酸化水平,抑制胞内actin组装。

3 小结

微丝细胞骨架在神经元特化的部位如轴突主干、突触前、树突主干和树突棘中均具有独特的分布和结构,但是目前人们还未能明确这些特殊的结构所介导功能,因此未来对神经元特化部位的微丝骨架结构的阐释对于理解微丝在神经元中功能有重要意义。此外,虽然目前仍缺乏明确证据证明微丝的异常参与PD的发病,但是有研究表明PD相关蛋白 α -Synuclein、

LRRK2、Parkin 以及 PINK1 均对微丝的组装和解聚具有调节作用,因此在今后的研究中明确微丝细胞是否参与 PD 的发病及具体的机制,并且以此为靶点开发新药物将会是一个重要的研究方向,对于 PD 的治疗具有指导意义。

参考文献

- [1] Omotade OF, Pollitt SL, Zheng JQ. Actin-based growth cone motility and guidance[J]. *Mol Cell Neurosci*, 2017, 84: 4-10.
- [2] Papandreou MJ, Letierrier C. The functional architecture of axonal actin[J]. *Mol Cell Neurosci*, 2018, 91: 151-159.
- [3] Xu K, Zhong G, Zhuang X. Actin, spectrin, and associated proteins form a periodic cytoskeletal structure in axons[J]. *Science*, 2013, 339: 452-456.
- [4] Zhong G, He J, Zhou R, et al. Developmental mechanism of the periodic membrane skeleton in axons[J]. *Elife*, 2014, 3.
- [5] Chetta J, Love JM, Bober BG, et al. Bidirectional actin transport is influenced by microtubule and actin stability[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2015, 72: 4205-4220.
- [6] Ganguly A, Tang Y, Wang L, et al. A dynamic formin-dependent deep F-actin network in axons[J]. *J Cell Biol*, 2015, 210: 401-417.
- [7] Sidenstein SC, D'Este E, Bohm MJ, et al. Multicolour Multilevel STED nanoscopy of Actin/Spectrin Organization at Synapses[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 26725.
- [8] Konietzny A, Bar J, Mikhaylova M. Dendritic Actin Cytoskeleton: Structure, Functions, and Regulations[J]. *Front Cell Neurosci*, 2017, 11: 147.
- [9] Han B, Zhou R, Xia C, et al. Structural organization of the actin-spectrin-based membrane skeleton in dendrites and soma of neurons[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114: E6678-E6685.
- [10] Zhang SX, Duan LH, Qian H, et al. Actin Aggregations Mark the Sites of Neurite Initiation [J]. *Neurosci Bull*, 2016, 32: 1-15.
- [11] Yoon YJ, Wu B, Buxbaum AR, et al. Glutamate-induced RNA localization and translation in neurons[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113: E6877-E6886.
- [12] Wagner W, Brenowitz SD, Hammer JA, 3rd. Myosin-Va transports the endoplasmic reticulum into the dendritic spines of Purkinje neurons[J]. *Nat Cell Biol*, 2011, 13: 40-48.
- [13] Morales M, Colicos MA, Goda Y. Actin-dependent regulation of neurotransmitter release at central synapses[J]. *Neuron*, 2000, 27: 539-550.
- [14] Wolf M, Zimmermann AM, Gorlich A, et al. ADF/Cofilin Controls Synaptic Actin Dynamics and Regulates Synaptic Vesicle Mobilization and Exocytosis[J]. *Cereb Cortex*, 2015, 25: 2863-2875.
- [15] Carlier MF, Shekhar S. Global treadmilling coordinates actin turnover and controls the size of actin networks[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2017, 18: 389-401.
- [16] Steffen A, Stradal TE, Rottner K. Signalling Pathways Controlling Cellular Actin Organization[J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2017, 235: 153-178.
- [17] Haggerty T, Credle J, Rodriguez O, et al. Hyperphosphorylated Tau in an alpha-synuclein-overexpressing transgenic model of Parkinson's disease[J]. *Eur J Neurosci*, 2011, 33: 1598-1610.
- [18] Bellani S, Mescola A, Ronzitti G, et al. GRP78 clustering at the cell surface of neurons transduces the action of exogenous alpha-synuclein[J]. *Cell Death Differ*, 2014, 21: 1971-1983.
- [19] Tilve S, Difato F, Chierregatti E. Cofilin 1 activation prevents the defects in axon elongation and guidance induced by extracellular alpha-synuclein[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 16524.
- [20] Meixner A, Boldt K, Van Troys M, et al. A QUICK screen for Lrrk2 interaction partners--leucine-rich repeat kinase 2 is involved in actin cytoskeleton dynamics[J]. *Mol Cell Proteomics*, 2011, 10: M110 001172.
- [21] Caesar M, Felk S, Aasly JO, et al. Changes in actin dynamics and F-actin structure both in synaptoneurosomes of LRRK2(R1441G) mutant mice and in primary human fibroblasts of LRRK2(G2019S) mutation carriers[J]. *Neuroscience*, 2015, 284: 311-324.
- [22] Parisiadou L, Xie C, Cho HJ, et al. Phosphorylation of ezrin/radixin/moesin proteins by LRRK2 promotes the rearrangement of actin cytoskeleton in neuronal morphogenesis[J]. *J Neurosci*, 2009, 29: 13971-13980.
- [23] Kim KS, Marcogliese PC, Yang J, et al. Regulation of myeloid cell phagocytosis by LRRK2 via WAVE2 complex stabilization is altered in Parkinson's disease[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115: E5164-E5173.
- [24] Chan D, Citro A, Cordy JM, et al. Rac1 protein rescues neurite retraction caused by G2019S leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2)[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286: 16140-16149.
- [25] Haebig K, Gloeckner CJ, Miralles MG, et al. ARHGEF7 (Beta-PIX) acts as guanine nucleotide exchange factor for leucine-rich repeat kinase 2 [J]. *PLoS One*, 2010, 5: e13762.
- [26] Civiero L, Cinaru MD, Beilina A, et al. Leucine-rich repeat kinase 2 interacts with p21-activated kinase 6 to control neurite complexity in mammalian brain[J]. *J Neurochem*, 2015, 135: 1242-1256.
- [27] Vergara D, Ferraro MM, Cascione M, et al. Cytoskeletal Alterations and Biomechanical Properties of parkin-Mutant Human Primary Fibroblasts[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2015, 71: 1395-1404.
- [28] Lim MK, Kawamura T, Ohsawa Y, et al. Parkin interacts with LIM Kinase 1 and reduces its cofilin-phosphorylation activity via ubiquitination [J]. *Exp Cell Res*, 2007, 313: 2858-2874.

(本文编辑:唐颖馨)

(上接第 401 页)

- [16] de Souza A, Narvencar KP, Sindhoora KV. The neurological effects of methyl bromide intoxication[J]. *J Neurol Sci*, 2013, 335: 36-41.
- [17] Blackburn PR, Gass JM, FPE V, et al. Maple syrup urine disease: mechanisms and management[J]. *Appl Clin Genet*, 2017, 10: 57-66.
- [18] 王亚, 王强, 王忠, 等. 妊娠期高血压脑后循环可逆性脑病综合征 MRI 表现 及诊断价值[J]. *神经损伤与功能重建*, 2018, 13: 383-386.
- [19] Iwadate D, Sato K, Kanzaki M, et al. Thiamine deficiency in metronidazole-induced encephalopathy: A metabolic correlation[J]? *J Neurol Sci*, 2017, 379: 324-326.
- [20] Huang YT, Chen LA, Cheng SJ. Metronidazole-induced Encephalopathy: Case Report and Review Literature[J]. *Acta Neurol Taiwan*, 2012, 21: 74-78.

(本文编辑:唐颖馨)