·综 述·

帕金森病相关致病基因的研究进展

王建军,王琨,牛东滨,王晓民(北京大学神经科学研究所,北京 100083)

摘要:近年来,帕金森病(PD)的遗传学研究取得了较大的进展,迄今为止已经确定了 PARK1-PARK10 等 10 个单基因与 PD 的发生有关。其中三个基因产物与家族性 PD 有关,它们分别是 α-synuclein(PARK1)、parkin(PARK2)和泛素蛋白 C 末端羟化酶-L1(PARK5),它们均参与 Lewy 小体的形成,在 PD 的发病过程中扮演重要的角色。虽然另外几个基因对应的蛋白或对应蛋白的功能未知,但已经在染色体上找到相应的位置。PD 遗传学的研究将有助于 PD 的早期诊断,并且有可能为 PD 的治疗提供新的靶点。本文概述了 PD 相关基因的最新研究进展。

关键词:帕金森病;单基因;α-synuclein;parkin

中图分类号:R742.5 文献标识码:A 文章编号:1671-8925(2004)05-0387-004

Research progress of Parkinson's disease-related genes

WANG Jianjun, WANG Kun, NIU Dongbin, WANG Xiaomin

Neuroscience Research Institute, Peking University, Beijing 100083, China

Abstract: The cause of Parkinson's disease (PD) remains unknown, but genetic factors have recently been implicated in the etiology of the disease. So far, there have been 10 monogenes cloned or mapped on the chromosomes. The products of the identified genes, α-synuclein (PARK 1), parkin (PARK 2), and ubiquitin-C-hydrolase-L1 (PARK 5) play important roles in the course of Lewy body formation. Genetic information may prove to be useful in identifying new therapeutic targets and the preclinical phase of PD, allowing treatment to begin sooner. In this article we reviewed the latest progress in the study of PD-related genes.

Key words: Parkinson's disease; monogene; α-synuclein; parkin

帕金森病(Parkinson's disease,PD)是发生于中老年期的一种常见的缓慢进展性神经系统退变性疾病,90%以上的病人发病年龄大于 55 岁,主要临床症状为静止性震颤、僵直、运动迟缓和体位不稳,主要病理改变是中脑黑质多巴胺能神经元进行性变性坏死,残存神经元胞浆中出现嗜酸性包涵体即 Lewy 小体。发现 PD 已经 180 余年,至今病因不清,一直存在着遗传因素和环境因素致病学说的争论。近年来在该病的单基因克隆和染色体定位上已取得了较大的进展,迄今为止已经克隆或在染色体上定位了 10 个与 PD 有关的基因(见表 1),遗传学说逐渐得到确立。PD 有一个相当长的潜伏期,即使多巴胺神经元丢失 50%~60%仍然没有明显的临床症状,因此仅从临床症状来判断 PD 家庭中患病和未患病子女是难以观察到显著性差别的。但是,采用正电子发射断层扫描(PET)和单光子发射计算机体层摄影术(SPECT)等无损伤脑功能成像新技术,在早期就可发现 PD 家庭中患病子女和未患病子女间的显著性差别。为此,可以设想在不久的将来,如果 PD 遗传易感性得到确定,那么就可以对 PD 高危人群进行临床前的诊断,在 PD 病人出现明显症状以前采取适当的措施达到预防和早期治疗的目的。

收稿日期:2003-11-10

基金项目:国家 973(G1999054008)、863(2001AA217161)和国家自然科学基金(30170304)资助项目

作者简介:王建军(1969-),男,湖南邵东县人,1992 年毕业于华西医科大学,现为北京大学医学部在读博士,电话:010-82801154,Email: wangjj0327@sina.com

1 PARK1

第一个与遗传性 PD 有关的基因是 1997 年 Polymeropoulos 等[1]在一个意大利家族中发现的,为常染色体显性遗传,该基因定位于染色体 4q21-22。许多患病个体临床症状与典型 PD 相同,但是存在一些区别,如发病年龄较早[平均(46±13)岁]、病程较快(从发病到死亡平均 9 年)和痴呆症状较普遍等。在该家族和另外 3 个希腊家族中,用连锁分析的方法发现了 α-synuclein 蛋白存在 Ala53Thr 的错义突变,即 α-synuclein 蛋白第 53 位的丙氨酸变成了苏氨酸。该基因的第二个错义突变 Ala39Pro,是在一个德国家庭中发现的,同样为常染色体显性遗传[2]。在筛选大量 PD 病人的过程中没有发现 α-synuclein 存在类似的突变位点,表明由 α-synuclein 突变引起的 PD 病例是少见的。

α-synuclein 是一个小蛋白,大脑的许多脑区含

万方数据

量丰富，并且大部分集中在神经元突触前末梢。α-synuclein 是家族性及散发性 PDLewy 小体的主要成分。Ala53Thr 和 Ala39Pro 的突变导致蛋白在体外寡聚化，而在小鼠或果蝇体内过量表达 α-synuclein 能产生典型的 PD 症状，这些结果连同遗传学的证据表明 α-synuclein 的突变导致神经元纤维化，或 α-synuclein 正常功能的丢失，可能是导致 PD 的原因[3]。

α-synuclein 基因中突变位点的发现首次证明基因在左旋多巴(L-dopa)反应性 PD 病例进程中的重要作用。尔后，研究者很快认识到 α-synuclein 是显性遗传 PD 和散发 PD Lewy 小体的主要成分。据此建立了有效的小鼠和果蝇的转基因 PD 模型，其中果蝇模型较好：它有年龄依赖性，疾病进程、多巴胺神经元的选择性丢失和纤维状 α-synuclein 包涵体的形成均与人类相似[4]。

2 PARK2

第二个与 PD 有关的基因引起的临床症状首先由日本神经学家 Yamamura 等所描述，该病为早发帕金森综合征，L-dopa 治疗效果较好。患该病的病人在 40 岁前发病，且有阳性家族史，足张力失常，L-dopa 诱导的运动障碍出现几率较高。对这些家庭的研究证实，染色体 6q25.2-q27 上被称为 parkin 的基因的外显子发生了缺失突变[5]。最近，在欧洲和北非的一些家庭中发现 parkin 基因中的纯合子缺失或点突变已经与早发帕金森综合征有关，欧洲这些病例的临床症状与日本报道的非常相似。但是，与 parkin 突变有关的帕金森综合征病人没有 Lewy 小体，这些病人与对照相比同时在脑内有 parkin 蛋白的缺乏，而一般的 PD 中 parkin 浓度是正常的。

表 1 与帕金森病有关的单基因

Tab.1 Parkinson's disease-related monogenes

Gene	Gene location	Onset age(years)	Hereditary pattern	Country	Reference
PARK1	4q21	40~50	AD*	Italy	[1]
PARK2	6q25-27	20~30	AR#	Japan	[5]
PARK3	2p13	60~70	AD	Germany	[6]
PARK4	4p15	30~40	AD	America	[7]
PARK5	4p14	~50	AD	Germany	[8]
PARK6	1p35	~40	AR	Italy	[9]
PARK7	1p36	30~40	AR	Holand	[10]
PARK8	12p11.2-q13.1	>50	AD	Japan	[11]
PARK9	1p36	11~16	AR	Jordan	[12]
PARK10	1p32	>50	AR	Iceland	[13]

*AD: autosomal-dominant inheritance; #AR: autosomal-recessive inheritance

Parkin 基因由 12 个外显子组成，蛋白由 465 个氨基酸组成，与泛素的氨基末端有中等程度的同源，并且羧基末端都有戒指(ring-finger)样结构域，提示 parkin 可能结合 DNA 并具有转录活性。parkin 蛋白是一种 E3 泛素连接酶，与 E2 蛋白一起将泛素连接到目的蛋白以便目的蛋白在蛋白体中降解。parkin 通过降低胞浆中 α-synuclein 的浓度而间接抑制 α-synuclein 的寡聚化 / 纤维化，因此有人认为 parkin 正常功能的丢失可能导致非泛素化底物的聚集，而这些非泛素化底物的聚集对多巴胺神经元产生毒性。

对 73 个至少有一个 PD 患者的家庭研究表明，病人在 45 岁前出现症状且父母不患病的家庭中，49%的患者有 parkin 突变。在对 100 个散发的、45 岁前发病的 PD 病人的研究表明，20 岁以前发病的 13 人中有 10 个发现了 parkin 突变体(77%)，但在 30 岁以上的 64 例病人中只有 2 人发现了 parkin 突变体(3%)。有 parkin 突变的病人发病的平均年龄比那些无突变体的病人年轻(32 岁 /42 岁)，并且他们更易于有对称的症状，初发时有张力障碍、反射亢进，初期对 L-doba 反应良好，随后有 L-doba 诱导的运动障碍。另外各种各样的突变包括外显子缺失、加倍，小片断插入、丢失和点突变已经在 AR-JP 病人中得到证实。这些结果表明 parkin 突变在早发常染色体隐性家族性 PD 中是一个主要病因[4]。

3 PARK3

1998 年，Gasser 等[6]在一个有常染色体显性遗传和典型 Lewy 小体病理特征的 PD 家庭中，发现了另一个 PD 易感基因 PARK3，并将其定位于染色体 2p13上。该患者的临床症状与散发 PD 相似，有相同的发病平均年龄(59 岁)。现在，基于所观察的单倍体，该疾病的基因应该包含在一个 3 cM 图距的遗传学距离中，对应物理距离为 3 Mb。该区内包括转化生长因子 α 等几个候选基因都已经测序，但却没有发

万方数据

现存在突变。其后对这些家庭的研究表明除了帕金森综合征外，与 2 号染色体关联的家庭都有痴呆症状。神经病理学揭示,除了黑质的神经元丢失和在脑干存在典型的 Lewy 小体外,还存在神经纤维缠结和老年斑。因此,该突变可能与不同程度的痴呆及阿尔茨海默病等一系列症状相关。

4 PARK4

Farrer 等[7]在美国一个 PD 家庭发现该家庭中的患者与典型原发性 PD 有许多相同特征，并且对 L-dopa 反应良好。但是，发病年龄相当早（平均 33.6 岁),并且存在体重减轻较早、家族性自主神经功能异常和痴呆等几个非典型 PD 特征。神经病理学改变包括黑质退行性变、Lewy 小体形成和在海马及其他脑区存在明显的空泡。用连锁分析方法分析这个家族,最后将与该病有关的基因定位于染色体 4p。在进行全基因组扫描之后，发现在染色体 4p14-15 上一个长 20 cM 的区域与该疾病相关。尽管该 PD 表型明显(发病年龄在 35 岁左右,病程进展快和死亡早),但至今没有发现其他与此临床症状相同的 PD 家庭。

5 PARK5

PARK5 又名泛素 C-末端水解酶 L1(UCH-L1),该基因定位于染色体 4p16。从 72 个 PD 家庭的先证者中筛选出的一个错义突变 Ile93Met,该突变在一个德国家庭中一对具有典型 PD 特征的的子女身上得到确证[8]。该家庭中女儿静止性震颤症状开始于 51 岁,而儿子开始于 49 岁,随后出现僵直、运动迟缓和姿态不稳等症状,但对 L-dopa 反应良好。

UCH-L1 是脑内含量丰富的蛋白,占所有脑内神经元可溶性蛋白的 1%~2%，并且在 Lewy 小体中也存在。UCH-L1 是一个硫醇蛋白酶,属于去泛素化酶家族,该酶中 Ile93Met 突变的分子模型与活性位点的几何学改变相一致,突变使催化活性降低约 50%。突变的 UCH-L1 活性降低，泛素回收减少，使过多的 α-synuclein 不能泛素化降解而聚集形成 Lewy 小体,最终导致 PD[3]。至今未在其他 PD 患者中发现该突变,表明该突变是 PD 一个少有的致病原因,或者事实上只是一种少有的非病理性多态。

6 PARK6

最近,通过对一个有常染色体隐性遗传早发帕金森综合征的西西里家庭进行研究,将 PARK6 基因定位于染色体 1p35-p36[9]。随后,用连锁分析的方法分析来源于意大利、荷兰、英国和德国等国的 10 个家庭，将基因限制在染色体 1p35-p36 长 9 cM 的候选区域内。该类 PD 病人发病年龄介于 30~68 岁,表明存在迟发病例,主要特征是病程进展缓慢,持续对 L-dopa 反应良好,但经常有药物引起的运动障碍,与欧洲报道的 parkin 病例非常相似。

7 PARK7

通过对荷兰西南部孤立社区的常染色体隐性早发帕金森综合征病人的研究,将 PARK7 定位于染色体 1p36[10]。PARK7 在染色体上的候选区域长 16 cM,在 PARK6 端粒酶方向并且距 PARK6 25 cM。基因连锁的现象也发现在另外一个荷兰和一个意大利家庭。该病发病年龄介于 27~40 岁，对 L-dopa 反应良好,病程进展缓慢。在 PARK7 家庭中,4 个病人中的 3 个没有静止性震颤,3 个在病程早期有行为 / 心理障碍,2 个有眼睑痉挛症状，表型与 parkin 基因连锁的症状相同。但是,行为障碍和局部张力失常在 PARK7 病人中较为普遍。

8 PARK8

在一个包括 15 个病人的常染色体显性帕金森综合征的日本家庭中采取连锁分析，排除已知 PARK 基因,将 PARK8 定位于染色体 12p11.2-q13p.1 一个 13.6 cM 长的区域[11]。所有病人对 L-dopa 反应良好,发病平均年龄为(51±6)岁。在 5 个未发病的携带者中发现该病的单倍体，其中两个携带者年龄已大于发病平均年龄。该结果表明 PARK8 可能与外显率降低有关。4 个病例的神经病理学检查显示只有黑质退行性病变,而没有 Lewy 小体。因为没有测试其他家庭与 PARK8 的连锁关系,它的相对频率仍然未知。

9 PARK9

Hampshire 等[12]报告一个约旦家庭,该家庭有 4 名成员患有 Kufor-Rakeb 综合征:一种神经退行性疾病,累及黑质-纹状体通路、苍白球和锥体系统。Kufor-Rakeb 综合征的主要症状包括面具样面容、僵直和运动迟缓,发病年龄在 11~16 岁之间,并且病程进展快。L-dopa 能显著改善锥体外系的功能多达两年。值得指出的是,该综合征缺乏 PD 的主要症状-震颤,但存在由于皮质脊髓束退化引起的痉挛、视上核局部麻痹和痴呆等症状。经过遗传连锁分析,将 Kufor-Rakeb 综合征相关的基因定位在染色体 1p36 上一个长约 9 cM 的区域内,命名为 PARK9[14]。

10 PARK10

Hicks 等[13]调查冰岛全国的家系数据库,寻找存在 2 个或 2 个以上 PD 病人的家庭。在 51 个家庭中

万方数据

用 781 个微小卫星标记，用基因组扫描的方法筛选 117 个病人和 168 个未患病的病人亲属。连锁分析结果表明在染色体 1p32 区的优势对数评分为 3.9。用该区另外的微小卫星标记增加信息量，该区的优势对数评分增至 4.9，作者将该区命名为 PARK10。这是第一个用基因组扫描的方法对大规模人群进行筛选得到的迟发性 PD 有关基因。

同时还有两个小组用该方法对大规模人群筛选，其中一组发现染色体 9q33–q34 区域与 PD 的发生有关[15]，另外一组发现 tau 蛋白可能是另外一个候选 PD 基因[16]，但这些结果尚需要进一步证实。

11 结语

在 50 岁以上发病的大多数 PD 病人中，其病因似乎来自环境因素，或者是遗传因素和环境因素共同作用的结果。但是遗传因素和环境因素在迟发性 PD 发生过程中各占多少比重仍值得研究。事实上，如果首先没有排除遗传因素，那么研究环境因素在 PD 发生过程中的作用就比较困难，因为环境因素必须在遗传易感的个体上发挥作用。在早发性 PD 病例中，遗传因素导致帕金森综合征的可能性越来越大。在一些常染色体显性遗传并发现有典型 Lewy 小体的家庭中，已经确定有 α–synuclein 的突变。这种蛋白在 Lewy 小体中的聚集可能是家族性和散发性 PD 分子病理中关键的一步。另外，在 parkin 基因突变引起的常染色体隐性遗传早发帕金森综合征中，黑质的退行性病变并不伴随 Lewy 小体的形成。parkin 的突变似乎是早发性 PD 的共同病因。

在其它一些常染色体显性遗传 PD 家族中，也各自定位了 1p、2p、4p 和 12p 等一些位点，但这些基因的明确功能还没有被证实。值得注意的是，在染色体 1p32–1p36 这个区域，竟然存在 4 个与 PD 有关的基因：PARK10 (1p32)、PARK6 (1p35)、PARK7 (1p36) 和 PARK9(1p36)。已经证明，PARK10、PARK6 和PARK7 之间没有交叉[13]。但 PARK7 和 PARK9 均在 1p36 区，两基因交叉约 1.28 cM，并且从临床症状看，发病年龄都较早，多数病人没有震颤，因此 PARK7 和 PARK9 之间是否存在交叉，或者是否为同一个基因，仍然有待证实。

至今仍没有直接的证据证明这些基因中的任何一个突变能直接导致所有的散发性 PD。尽管流行病学、病例对照和孪生子研究结果表明，这些基因异常可导致家族性 PD 的发生，但只占 PD 病例约 5%。无庸讳言，对遗传性 PD 病例中导致黑质多巴胺神经元退行性病变的异常基因的研究，将有助于阐明该疾病散发病例的分子机制，从而有助于 PD 的早期诊断、预防和治疗。当然，全面阐明导致散发 PD 的所有致病原因仍然是一个长期的过程。

参考文献：

[1] Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, *et al*. Mutation in the alpha–synuclein gene identified in families with Parkinson's disease [J]. Science, 1997, 276(5321): 2045–2047.

[2] Kruger R, Kuhn W, Muller T, *et al*. Ala30Pro mutation in the gene encoding alpha–synuclein in Parkinson's disease[J]. Nat Genet, 1998, 18(2): 106–108.

[3] Lansbury PT Jr, Brice A. Genetics of Parkinson's disease and biochemical studies of implicated gene products [J]. Curr Opin Genet Dev, 2002, 12(3): 299–306.

[4] Grimes DA, Bulman DE. Parkinson's genetics––creating exciting new insights[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2002, 8(6): 459–464.

[5] Matsumine H, Saito M, Shimoda–Matsubayashi S, *et al*. Localization of a gene for an autosomal recessive form of juvenile Parkinsonism to chromosome 6q25.2–27 [J]. Am J Hum Genet, 1997, 60(3): 588–596.

[6] Gasser T, Muller–Myhsok B, Wszolek ZK, *et al*. A susceptibility locus for Parkinson's disease maps to chromosome 2p13 [J]. Nat Genet, 1998, 18(3): 262–265.

[7] Farrer M, Gwinn–Hardy K, Muenter M, *et al*. A chromosome 4p haplotype segregating with Parkinson's disease and postural tremor [J]. Hum Mol Genet, 1999, 8(1): 81–85.

[8] Leroy E, Boyer R, Auburger G, *et al*. The ubiquitin pathway in Parkinson's disease[J]. Nature, 1998, 395(6701): 451–452.

[9] Valente EM, Bentivoglio AR, Dixon PH, *et al*. Localization of a novel locus for autosomal recessive early-onset parkinsonism, PARK6, on human chromosome 1p35–p36[J]. Am J Hum Genet, 2001, 68(4): 895–900.

[10] van Duijn CM, Dekker MC, Bonifati V, *et al*. Park7, a novel locus for autosomal recessive early-onset parkinsonism, on chromosome 1p36[J]. Am J Hum Genet, 2001, 69(3): 629–634.

[11] Funayama M, Hasegawa K, Kowa H, *et al*. A new locus for Parkinson's disease (PARK8) maps to chromosome 12p11.2– q13.1 [J]. Ann Neurol, 2002, 51(3): 296–301.

[12] Hampshire DJ, Roberts E, Crow Y, *et al*. Kufor–Rakeb syndrome, pallido –pyramidal degeneration with supranuclear upgaze paresis and dementia, maps to 1p36[J]. J Med Genet, 2001, 38(10): 680–682.

[13] Hicks AA, Petursson H, Jonsson T, *et al*. A susceptibility gene for late-onset idiopathic Parkinson's disease[J]. Ann Neurol, 2002, 52(5): 549–555.

[14] Dawson TM, Dawson VL. Rare genetic mutations shed light on the pathogenesis of Parkinson disease[J]. J Clin Invest, 2003, 111 (2): 145–151.

[15] DeStefano AL, Golbe LI, Mark MH, *et al*. Genome–wide scan for Parkinson's disease: the GenePD Study[J]. Neurology, 2001, 57 (6): 1124–1126.

[16] Scott WK, Nance MA, Watts RL, *et al*. Complete genomic screen in Parkinson disease: evidence for multiple genes[J]. JAMA, 2001, 286(18): 2239–2244.

(本文编辑：刘凯)

万方数据