

1,4,5-三磷酸肌醇受体与神经变性疾病

赵吉利¹, 岳雅蓉¹, 张鑫¹, 杜文倩¹, 王云霞¹综述, 薛慧², 项文平², 孟天予²审核

摘要:1,4,5-三磷酸肌醇受体(inositol 1,4,5-trisphosphate receptors, IP3Rs)是细胞内质网上的钙离子(calcium ion, Ca²⁺)通道,通过调控Ca²⁺参与细胞生物学功能,是维持中枢神经系统正常功能的关键分子。近年来,越来越多的研究发现,IP3Rs结构和功能异常与神经变性疾病如阿尔茨海默病、帕金森病、亨廷顿病、脊髓小脑共济失调等的发病机制密切相关,这些结构和功能异常如何影响IP3Rs功能,及相关钙信号,并且如何在这些疾病的发病和严重程度中发挥作用,仍尚不清楚。IP3Rs如何在神经变性疾病中发挥作用将于本文中进行综述。

关键词:1,4,5-三磷酸肌醇受体; 钙离子; 神经变性疾病; 认知障碍

中图分类号:R741 **文献标识码:**A

Inositol 1,4,5-trisphosphate receptors and neurodegenerative diseases ZHAO Jili, YUE Yarong, ZHANG Xin, et al. (Central School of Clinical Medicine, Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology, Baotou 014040, China)

Abstract: Inositol 1,4,5-trisphosphate receptor (IP3R), which is a calcium ion (Ca²⁺) channel in the endoplasmic reticulum, participates in cellular biological functions through regulating the Ca²⁺ signal, and it is a key molecule in maintaining the normal function of the central nervous system. In recent years, more and more studies have found that the structural and functional abnormalities of IP3Rs are closely related to the pathogenesis of neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease, Parkinson disease, Huntington disease, and spinocerebellar ataxia. However, it remains unclear how these structural and functional abnormalities affect the function of IP3Rs and the related calcium signal as well as the pathogenesis and severity of neurodegenerative diseases. This paper reviews the role of IP3Rs in neurodegenerative diseases.

Key words: Inositol 1,4,5-trisphosphate receptor; Calcium ion; Neurodegenerative disease; Cognitive disorder

1,4,5-三磷酸肌醇受体(inositol 1,4,5-trisphosphate receptors, IP3Rs)是一种位于内质网上的配体门控的Ca²⁺通道,1998年Supattapone等人^[1]首次在大鼠小脑中发现IP3Rs,其广泛表达于单细胞原生动物的动物细胞中,通过调节内质网中Ca²⁺的释放,产生钙信号。当细胞外信号分子激活细胞膜(cytomembrane, Cyt)上的受体,受体与特定的G蛋白偶联受体(G-protein-coupled receptors, GPCR)结合,引起磷脂酶C(phospholipase C, PLC)激活,水解磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸(phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate, PIP2)生成肌醇三磷酸(inositol 1,4,5-trisphosphate, IP3)和甘油二酯(diacylglycerol, DG),IP3与在内质网(endoplasmic reticulum, ER)膜上的IP3Rs结合,促使内质网钙离子库(Ca²⁺ store)释放Ca²⁺,引起细胞内Ca²⁺浓度瞬间增高,产生钙信号。产生的钙信号参与调节细胞的基本生理病理过程(见图1),如跨上皮运输、肌肉收缩、学习和记忆、突触传递、代谢分泌、膜兴奋性、细胞增殖和凋亡等^[2,3]。

目前在人类基因组中发现有3个IP3Rs基因(ITPR1、ITPR2和ITPR3),由此产生了IP3Rs的单体异构体即IP3R1、IP3R2和IP3R3。虽然,IP3Rs的核心功能属性和结构是相似的,每一个都由大约2700个氨基酸组成,其亚型在初级序列方面有70%的同源性,

但这些异构体形成的功能通道,在生物物理性质、亚细胞定位和组织分布方面存在较大差异^[4],例如IP3Rs对IP3亲和力的顺序,即IP3R2>IP3R1>IP3R3^[5,6];或在哺乳动物中IP3Rs对Ca²⁺的敏感程度,即IP3R3>IP3R2及IP3R1,对于IP3R1,至少已发现8个有明确记录的Ca²⁺结合位点,而其中只有两个位点在IP3R2和IP3R3中功能上是确定的;或IP3R1在神经元中高表达,IP3R2在心肌细胞和肝细胞中高表达,IP3R3在快速增殖的细胞高表达,这些差异突显了每种异构体触发的细胞反应的多样性,并表明特定异构体的表达和活性可能与特定的病理生理状态有关。

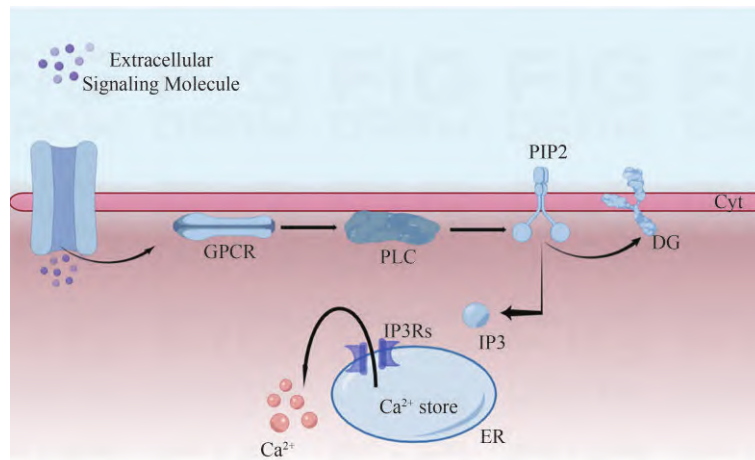
ITPRs亚型的特定突变与人类疾病息息相关^[7,8],例如IP3R1突变导致单纯性共济失调或伴有认知障碍的共济失调、虹膜发育不良、小脑发育不良;ITPR3表达增加可见于多种恶性肿瘤,包括胶质母细胞瘤、胃癌和头颈部鳞状细胞癌、肝细胞癌的发

收稿日期:2023-03-10;修订日期:2023-06-11

基金项目:国家自然科学基金(82260451);中央引导地方科技发展资金(2021ZY0038)

作者单位:(1. 内蒙古科技大学包头医学院,中心临床医学院,内蒙古包头014040;2. 包头市中心医院,内蒙古包头014040)

通信作者:薛慧, E-mail:15147244996@163.com



注:细胞外信号分子激活细胞膜(Cyt)上的受体,受体与特定的G蛋白偶联受体(GPCR)结合,引起磷脂酶C(PLC)激活,水解磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸(PIP2)生成肌醇三磷酸(IP3)和甘油二酯(DG),IP3与在内质网(ER)膜上的1,4,5-三磷酸肌醇受体(IP3Rs)结合,促使内质网钙离子库(Ca²⁺ store)释放Ca²⁺,引起细胞内Ca²⁺浓度瞬间增高,产生钙信号。

图1 IP3Rs激活途径

病^[9-11]。近年来,越来越多的研究表明,细胞内钙信号引起的钙库紊乱^[12]和IP3Rs在调节自噬中发挥着重要作用^[13-15]。这些机制都与神经变性疾病相关,如阿尔兹海默病、帕金森病、亨廷顿病等。然而这些机制如何影响IP3Rs功能以及如何在这些神经变性疾病的发病和严重程度中发挥作用,很大程度上仍尚不清楚。接下来本文将进行综述。

1 IP3Rs与神经变性疾病

1.1 阿尔兹海默病 阿尔兹海默病(Alzheimer's disease, AD)是目前最常见的神经变性疾病,也是痴呆症的主要类型,占病例的60%~70%^[16,17]。目前其病因尚不完全清楚,主要有以下几种学说解释,淀粉样蛋白β肽(Aβ)在脑内蓄积或Aβ42与Aβ40比率增加、细胞内神经原纤维缠结(NFT)和神经元丢失^[18]。

其中,Aβ在脑内积累被认为是AD发病的主要因素^[19,20]。众所周知,Aβ会干扰多种钙离子的流动,从而扰乱星形胶质细胞的钙稳态调节,内质网中Ca²⁺信号失调可能是导致AD的原因^[21]。目前已经观察到Ca²⁺代谢紊乱出现在AD临床症状出现之前。早在2014年Wang等人^[22],在对不同AD细胞和小鼠模型的研究中均发现IP3R1通道功能异常活跃,且抑制IP3R1表达能够显著降低Aβ淀粉样沉积和Tau蛋白过度磷酸化,矫正海马脑区长期增强(LTP)异常和记忆缺陷^[23]。另外,外源性Aβ也可激活IP3R1通道Ca²⁺异常释放,导致钙稳态失衡和细胞凋亡,钙离子螯合剂BAPTA可有效抑制细胞凋亡,该结果在神经胶质细胞和神经元中分别得到验证^[24]。另外Alberdi等人也发现在星形胶质细胞内,Aβ可通过兰

尼定受体(RyRs)和IP3Rs诱导内质网钙离子释放^[25]。综上所述,IP3Rs通过影响Aβ在脑内的蓄积而在AD发病及进展过程中起重要作用。

2018年,Reichenbach等人^[26]利用IP3R2特异性基因缺失(IP3R2^{-/-})的APP^{PS1}小鼠进行实验,实验结果表明,IP3R2基因缺失的小鼠空间学习和记忆并不会下降,说明IP3R2基因缺失对认知功能起保护作用。

有研究表明,突触稳态受损是早期AD进展的驱动力。Shao等人^[27]在过表达人类淀粉样前体蛋白(APP)的果蝇中检测突触稳态,结果表明APP过表达可诱导突触超兴奋性,而抑制IP3Rs的表达可恢复,且在该类果蝇模型中发现Ca²⁺相关信号基因表达增强,例如钙调神经磷酸酶(CaN)复合体和IP3Rs的基因。Moriguchi等人^[28]对APP23和APP基因敲除(APP-KI)小鼠的研究发现,海马CA₁神经元中钠钙交换体2(NCX2)和钠钙交换体3(NCX3)蛋白和mRNA水平均下降、CaN活性的增加,而CaN活性的增加与AD病程中的认知和记忆缺陷有关。

综上所述,IP3Rs在突触兴奋性和Ca²⁺稳态调节中至关重要,其表达紊乱可能导致突触过度兴奋和Ca²⁺稳态失衡,进而在AD的进展中发挥作用。

1.2 帕金森病 帕金森病(Parkinson disease, PD)是第二常见的神经变性疾病,其特征是黑质多巴胺能神经元选择性广泛丢失,神经元内包涵体聚集,主要由存活神经元中高度泛素化的α-突触核蛋白聚集组成^[29-31]。帕金森病相关蛋白α-突触核蛋白定位于线粒体相关内质网膜(mitochondria-associated endoplasmic reticulum membrane, MAM)上^[32],囊泡相关膜蛋白B(VAPB)位于内质网膜,蛋白酪氨酸激酶相互

作用蛋白51(PTPIP51)位于线粒体外膜,Gomez-Suaga等人^[33]发现通过 siRNA 抑制 VAPB 或 PTPIP51 的表达,细胞内自噬水平上升,内质网中的Ca²⁺流向线粒体减少。而α-突触核蛋白正通过此机制作用引起细胞内钙离子稳态异常和ATP生成障碍^[34],这可能就是α-突触核蛋白致病的重要原因之一。

长期以来,炎症事件和Ca²⁺稳态失衡一直被认为与神经退行性疾病的发病及病程进展相关,2008年Park等人阐述了神经炎症和Ca²⁺之间存在相互作用的潜在机制。肿瘤坏死因子α(TNF-α)通过激活C-JUN氨基末端蛋白激酶(JNK)来调节IP3R1的表达, Ca²⁺信号被IP3R1受体及其下游效应物调节,在慢性神经炎症的背景下神经元的活动受损。在PD的模型中观察到的神经元活动受损^[35]可能与此机制相关。

DJ-1是一种多功能蛋白,IP3R3-Grp75-VDAC1的大复合体的关键成分,位于MAM上,2019年,Liu等人研究发现DJ-1在体内和体外调节内质网-线粒体结合的完整性和功能方面发挥着重要作用,DJ-1缺乏在PD中的潜在致病机制有重大影响^[36]。此外DJ-1错义、截断和剪接点突变与功能丧失相关,导致常染色体隐性早发性FPD^[34]。

综上所述,IP3Rs或是参与Ca²⁺信号调节,或是炎症反应及相关蛋白突变,进而在PD发病过程中起着重要作用。

1.3 亨廷顿病 亨廷顿病(Huntington disease, HD)是一种常染色体显性遗传的神经变性疾病,主要影响纹状体的GABA能中型棘神经元(MSN),也会影响连接的大脑区域,包括大脑皮层、海马和小脑,但是目前发病机制尚不十分清楚^[37]。

早在2003年,Tang等人^[38]在带有IP3R1羧基末端的酵母中分离到了亨廷顿蛋白相关蛋白-1A(HAP1A),发现了IP3R1-HAP1A-Htt三元复合物,并发现多聚谷氨酰胺扩展突变亨廷顿蛋白(HTT^{exp})可以敏化IP3激活IP3R1的过程,而正常的亨廷顿蛋白(HTT)不可以敏化此过程。将HTT^{exp}或caspase抗性HTT^{exp}导入MSN,可促进的Ca²⁺释放。此发现确定了HTT^{exp}和IP3R1介导的神经元钙信号之间的分子联系,首次将神经元、IP3R1的功能与HTT和HD联系起来。之后Tang团队在2015年进一步研究,发现HTT突变后,增加了IP3R1介导的Ca²⁺释放,激活钙信号调控的细胞外钙内流,并引起线粒体通透性转换孔开放,而抑制线粒体通透性转换孔开放,或选择性抑制IP3R1通道对HD的发生发展有一定的预防和保护作用^[39]。同年,Arndt等人发现IP3R1受体调节蛋白——78 kDa的葡萄糖调节蛋白(GRP78)可以调节IP3R1四聚体装配,导致神经元凋亡,从而在HD小鼠模型中发挥重要作用^[40]。不同的是,Post等人^[41]通过

研究4种HD模型小鼠的纹状体、海马区和小脑中IP3R1蛋白的磷酸化状态,发现与对照组相比,IP3R1的蛋白表达水平和磷酸化程度在不同的HD模型中降低到不同的程度。虽然HD的具体发病机制仍未揭示,但是不难看出IP3R1受体是HD病理过程中的重要因素,可能为预防和治疗HD提供新的依据。

1.4 脊髓小脑共济失调 脊髓小脑共济失调(spinocerebellar ataxias, SCAs)是一种常染色体显性遗传的神经变性疾病,小脑浦肯野细胞内钙稳态失衡被认为是SCA发病的关键机制。小脑浦肯野细胞中IP3R1含量尤其丰富,因此IP3R1也被提出是SCA发病机制中的关键蛋白之一^[42]。

2001年世界首例SCA15被发现,之后关于SCA的研究不断跟进,研究发现在SCA15患者中,ITPR1 mRNA和蛋白的表达水平明显低于对照组^[43]。此外,研究证明大多数SCA15/16是由ITPR1基因缺失和错义突变引起的,2017年van Dijk在研究中指出SCA15与3号染色体远端短臂编码IP3R1的基因缺失有关,ITPR1基因外显子1-48缺失可导致SCA16,研究还发现除外显子缺失以外,IP3R1通道点突变也可引起SCA15/16^[44]。

SCA29以轻度缓慢的进行性共济失调、运动发育迟缓和轻度认知障碍为特征^[45,46]。2003年Ando等人的研究提出ITPR1错义突变对IP3R1的同源四聚体蛋白的功能产生明显的负向影响,可能是SCA29相关的错义突变,会导致IP3与IP3R1的亲和力增加,从而导致IP3R1介导的钙信号被扩大^[47,48]。随后多种SCA29相关IP3结合区域和受体调控区错义突变,以及IP3结合区域的剪接突变被相继发现。此外,IP3R1通道C端抑制区突变,引起IP3和IP3R1的亲合性增加,导致钙离子持续释放,也在SCA29发病中起重要作用。

SCA2是由在Ataxin-2(ATXN2)蛋白中的编码异常的多聚谷氨酰胺(polyQ)的CAG重复序列的扩张引起的,研究发现突变后的ATXN2蛋白可以与IP3R1通道结合,增加其对IP3的敏感度,并增强钙释放^[49]。同理,SCA3由于Ataxin-3蛋白(ATXN3)中的polyQ肽链过长导致,不同于正常ATXN3,异常ATXN3可结合并激活IP3R通道^[50]。

综上所述,目前发现的众多SCA亚型都与IP3R1通道介导的钙信号或其相关蛋白的突变直接相关。

除此之外,Jarius等人^[51]最新报道了1例关于自身免疫性小脑性共济失调(ACA)的病例,发现抗肌醇1,4,5-三磷酸受体1型(ITPR1-Ig G/anti-Sj)的自身抗体与痴呆和精神病相关,并指出该抗体与快速进行性的严重认知功能下降有关,主要影响记忆、注意力和执行功能、视觉幻觉和抑郁。

1.5 肌萎缩侧索硬化症 Hudson等人发表综

述认为无论是散发性还是家族性肌萎缩侧索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS), 其额叶、额颞叶都存在神经元丢失和海绵样变性的病理改变, 以皮质的第 1~3 层最突出。以上病理改变也可见于 AD 和额颞痴呆 (frontotemporal dementias, FTD), 特别是后者。2007 年, van Es MA 等人^[52]发现 ALS 患者外周血中 *IP3R2* 的表达明显高于健康对照组, 推断 *IP3R2* 基因变异是 ALS 的易感因素。之后 Staats 等人^[53]研究发现, 由于神经元中 *IP3R2* 过表达导致细胞内 Ca^{2+} 释放增加, 对 ALS 小鼠的疾病过程有负面影响; 2016 年他们进一步研究发现在 ALS 和其他神经变性变模

型中, 炎症反应后 *IP3R2* 基因显著上调, 说明 *IP3R2* 对炎症的负面影响具有保护作用, *IP3R2* 的基因缺失加剧了 *SOD1^{G93A}* 小鼠的 ALS 疾病进展并降低 *SOD1^{G93A}* 小鼠的存活率, 提示 ALS 患者 *IP3R2* 表达的增加是一种保护性反应^[54]。由此说明, *IP3R2* 在 ALS 疾病进展中呈现保护作用, 可能未来为 ALS 的诊疗带来巨大帮助。

2 展望

在这篇综述中, 我们讨论了关于 IP3Rs 的简单结构组成、功能和激活途径, 并且综述了其如何在常见的神经变性疾病中发挥作用 (见表 1)。

表 1 IP3Rs 与神经退行性疾病

疾病	IP3Rs	作用机制	对疾病影响	参考文献
AD	IP3R	抑制 IP3R1 表达能够显著降低 A β 淀粉样沉积和 Tau 蛋白过度磷酸化, 矫正海马脑区长期增强 (LTP) 异常和记忆缺陷	有弊	[22]、[23]
		外源性 A β 可激活 IP3R1 通道导致钙稳态失衡和细胞凋亡	有弊	[24]
PD	IP3R2	<i>IP3R2</i> 基因缺失的小鼠空间学习和记忆不会下降	有弊	[26]
		肿瘤坏死因子 α 通过激活 C-JUN 氨基末端蛋白激酶 (JNK) 来调节 IP3R1 的表达且钙信号被该受体亚型及其下游效应物调节, 在慢性神经炎的背景下损害神经元的活动	有弊	[35]
HD	IP3R3	位于 MAM 上的 IP3R3-G γ 75-VDAC1 的大复合体的关键成分 DJ-1, 在体内外调节内质网-线粒体结合的完整性和功能方面发挥着重要作用, DJ-1 错义、截断和剪接点突变与功能丧失相关, 导致常染色体隐性早发性 FPD	有弊	[36]、[34]
		HTT ^{exp} 敏化 IP3 激活 IP3R1 的过程	有弊	[38]
		HTT 蛋白突变后, 增加了 IP3R1 钙释放, 选择性抑制 IP3R1 通道对 HD 的发生发展有一定的预防和保护作用	有弊	[39]
		IP3R1 受体调节蛋白——78 kDa 的葡萄糖调节蛋白 (GRP78) 调节 IP3R1 四聚体装配, 与 IP3R1 相互作用受损, 导致神经元凋亡, 在 HD 小鼠模型中发挥重要作用	有弊	[40]
SCA15/16	IP3R1	HD 模型小鼠的纹状体、海马区和小脑中 IP3R1 蛋白的水平和磷酸化状态, 与对照组相比, 在不同的 HD 模型中降低到不同的程度	有弊	[41]
		在 SCA15 患者中, <i>ITPR1</i> mRNA 和蛋白的表达水平明显低于对照组	-	[43]
SCA29	IP3R1	SCA15/16 是由 <i>ITPR1</i> 基因缺失和错义突变引起的	-	[44]
		<i>ITPR1</i> 错义突变对 IP3R1 的同源四聚体蛋白的功能产生显性负向影响, 可能是 SCA29 相关的错义突变, 会导致 IP3 与 IP3R1 的亲合力增加, 从而导致 IP3R1 介导的钙信号被扩大	有弊	[47]、[48]
SCA2	IP3R1	ATXN 蛋白可以与 IP3R1 通道结合, 增加其对 IP3 的敏感度, 并增强钙释放	有弊	[49]
ALS	IP3R2	ALS 患者外周血中 <i>IP3R2</i> 表达明显高于健康对照组, 推断 <i>IP3R2</i> 基因变异是 ALS 的易感因素	有弊	[52]
		神经元中过表达 <i>IP3R2</i> 导致细胞内钙释放增加, 对 ALS 小鼠的疾病过程有负面影响	有弊	[53]
		<i>IP3R2</i> 基因在 ALS 和其他神经退行性变模型中以及在诱导炎症后显著上调, <i>IP3R2</i> 对炎症的负面影响具有保护作用, <i>IP3R2</i> 的基因缺失加剧了 <i>SOD1^{G93A}</i> 小鼠的 ALS 疾病进展并降低 <i>SOD1^{G93A}</i> 小鼠的存活率	有利	[54]

IP3Rs 不仅通过自身结构或功能的改变影响着神经变性疾病发病及进展,还通过对细胞内 Ca^{2+} 稳态的调节、炎症反应、细胞自噬以及细胞凋亡等影响着疾病发病及进展,导致机体功能受损或受保护。结果表明,一种或多种该受体亚型参与到了疾病的发生发展过程中,虽然已经发现了许多与 IP3Rs 结构和功能相关的机制,但是在不同的细胞类型和疾病背景下,其表现形式又存在很大的差异,所以影响 IP3Rs 结构和功能的新分子仍有待发现。此外,各种疾病的发病及进展机制错综复杂,既存在千丝万缕的联系,又有很多的区别之处,IP3Rs 是否通过共同作用机制或不同损伤或保护机制对神经变性疾病产生影响? IP3Rs 在各种神经变性疾病中所涉及的除上述机制以外仍有哪些其他未知机制? 不同的机制之间又是否有联系? 都需要更多更全面的研究去阐释。不可否认的是,目前为止 IP3Rs 在多种神经变性疾病中的发病、发展及预后中扮演着重要的角色,所以继续深入探究 IP3Rs 的结构和功能以及其在神经变性疾病中的作用机制是必不可少的,可为治疗和预防神经变性疾病提供新的思路和依据。

利益冲突声明: 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明: 赵吉利负责设计论文框架、起草论文;杜文倩、王云霞负责数据收集、绘制图表;岳雅蓉、张鑫负责论文修改;薛慧、项文平、孟天予负责拟定写作思路、指导撰写文章并最后定稿。

[参考文献]

- [1] Supattapone S, Worley PF, Baraban JM, et al. Solubilization, purification, and characterization of an inositol trisphosphate receptor[J]. *J Biol Chem*, 1988, 263(3):1530-1534.
- [2] Foskett JK, White C, Cheung KH, et al. Inositol trisphosphate receptor Ca^{2+} release channels[J]. *Physiol Rev*, 2007, 87(2):593-658.
- [3] Demydenko K, Ekhteraei-Tousi S, Roderick HL. Inositol 1, 4, 5-trisphosphate receptors in cardiomyocyte physiology and disease[J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2022, 377(1864):20210319.
- [4] Prole DL, Taylor CW. Structure and function of IP3Receptors[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2019, 11(4):a035063.
- [5] Iwai M, Michikawa T, Bosanac I, et al. Molecular basis of the isoform-specific ligand-binding affinity of inositol 1, 4, 5-trisphosphate receptors[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(17):12755-12764.
- [6] Nerou EP, Riley AM, Potter BVL, et al. Selective recognition of inositol phosphates by subtypes of the inositol trisphosphate receptor[J]. *Biochem J*, 2001, 355(1):59.
- [7] Kerkhofs M, Seitaj B, Ivanova H, et al. Pathophysiological consequences of isoform-specific IP3 receptor mutations[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2018, 1865(11 Pt B):1707-1717.
- [8] Mangla A, Guerra MT, Nathanson MH. Type 3 inositol 1, 4, 5-trisphosphate receptor: a calcium channel for all seasons[J]. *Cell Calcium*, 2020, 85:102132.
- [9] Hedberg ML, Goh G, Chiosea SI, et al. Genetic landscape of metastatic and recurrent head and neck squamous cell carcinoma[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(4):1606.
- [10] Mound A, Vautrin-Glabik A, Foulon A, et al. Downregulation of type 3 inositol (1, 4, 5)-trisphosphate receptor decreases breast cancer cell migration through an oscillatory Ca^{2+} signal[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(42):72324-72341.
- [11] Correction: Expression of the type 3 InsP3 receptor is a final common event in the development of hepatocellular carcinoma[J]. *Gut*, 2020, 69(1):e1.
- [12] Brady NR, Hamacher-Brady A, Yuan H, et al. The autophagic response to nutrient deprivation in the h1-1 cardiac myocyte is modulated by Bcl-2 and sarco/endoplasmic reticulum calcium stores[J]. *FEBS J*, 2007, 274(12):3184-3197.
- [13] Vicencio JM, Lavandero S, Szabadkai G. Ca^{2+} , autophagy and protein degradation: thrown off balance in neurodegenerative disease[J]. *Cell Calcium*, 2010, 47(2):112-121.
- [14] Singh A, Chagtoo M, Tiwari S, et al. Inhibition of inositol 1, 4, 5-trisphosphate receptor induce breast cancer cell death through deregulated autophagy and cellular bioenergetics[J]. *J Cell Biochem*, 2017, 118(8):2333-2346.
- [15] Ren G, Zhou Y, Liang G, et al. General anesthetics regulate autophagy via modulating the inositol 1, 4, 5-trisphosphate receptor: implications for dual effects of cytoprotection and cytotoxicity[J]. *Sci Rep*, 2017, 7:12378.
- [16] Realdon O, Rossetto F, Nalin M, et al. Technology-enhanced multidomain at home continuum of care program with respect to usual care for people with cognitive impairment: the Ability-Telerehabilitation study protocol for a randomized controlled trial. *BMC Psychiatry*. 2016; 16(1):425. Published 2016 Nov 25. doi:10.1186/s12888-016-1132-y
- [17] Canter RG, Penney J, Tsai LH. The Road to restoring neural circuits for the treatment of Alzheimer's disease[J]. *Nature*, 2016, 539(7628):187-196.
- [18] Ingelsson M, Nilsson L, Basun H, et al. Conformationally altered proteins cause neurodegenerative diseases[J]. *Lakartidningen*, 2005, 102(47):3542-3543, 3545.
- [19] Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics[J]. *Science*, 2002, 297(5580):353-356.
- [20] Birch AM. The contribution of astrocytes to Alzheimer's disease[J]. *Biochem Soc Trans*, 2014, 42(5):1316-1320.
- [21] Chami M, Checler F. Alterations of the endoplasmic reticulum (ER) calcium signaling molecular components in Alzheimer's disease[J]. *Cells*, 2020, 9(12):2577.
- [22] Wang X, Zheng W. Ca^{2+} homeostasis dysregulation in Alzheimer's disease: a focus on plasma membrane and cell organelles[J]. *FASEB J*, 2019, 33(6):6697-6712.
- [23] Shilling D, Müller M, Takano H, et al. Suppression of InsP3 receptor-mediated Ca^{2+} signaling alleviates mutant presenilin-linked familial Alzheimer's disease pathogenesis[J]. *J Neurosci*, 2014, 34(20):6910-6923.
- [24] Oseki KT, Monteforte PT, Pereira GJS, et al. Apoptosis induced by A β 25-35 peptide is Ca^{2+} -IP3 signaling-dependent in murine astrocytes[J]. *Eur J Neurosci*, 2014, 40(3):2471-2478.
- [25] Alberdi E, Wyssenbach A, Alberdi M, et al. Ca^{2+} -dependent endo-

- plasmic reticulum stress correlates with astrogliosis in oligomeric amyloid β -treated astrocytes and in a model of Alzheimer's disease [J]. *Aging Cell*, 2013, 12(2):292-302.
- [26] Reichenbach N, Delekate A, Breithausen B, et al. P2Y1 receptor blockade normalizes network dysfunction and cognition in an Alzheimer's disease model [J]. *J Exp Med*, 2018, 215(6):1649-1663.
- [27] Shao L, Zhang Y, Hao Y, et al. Upregulation of IP3 receptor mediates APP-induced defects in synaptic downscaling and sleep homeostasis [J]. *Cell Rep*, 2022, 38(13):110594.
- [28] Moriguchi S, Kita S, Fukaya M, et al. Reduced expression of $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchangers is associated with cognitive deficits seen in Alzheimer's disease model mice [J]. *Neuropharmacology*, 2018, 131:291-303.
- [29] Obeso JA, Stamelou M, Goetz CG, et al. Past, present, and future of Parkinson's disease: a special essay on the 200th Anniversary of the Shaking Palsy [J]. *Mov Disord*, 2017, 32(9):1264-1310.
- [30] Yan MH, Wang X, Zhu X. Mitochondrial defects and oxidative stress in Alzheimer disease and Parkinson disease [J]. *Free Radic Biol Med*, 2013, 62:90-101.
- [31] Zhou ZD, Selvaratnam T, Lee JCT, et al. Molecular targets for modulating the protein translation vital to proteostasis and neuron degeneration in Parkinson's disease [J]. *Transl Neurodegener*, 2019, 8(1):1-14.
- [32] Guardia-Laguarta C, Area-Gomez E, Rüb C, et al. α -Synuclein is localized to mitochondria-associated ER membranes [J]. *J Neurosci*, 2014, 34(1):249-259.
- [33] Gomez-Suaga P, Paillusson S, Stoica R, et al. The ER-mitochondria tethering complex VAPB-PTPIP51 regulates autophagy [J]. *Curr Biol*, 2017, 27(3):371-385.
- [34] Paillusson S, Gomez-Suaga P, Stoica R, et al. α -Synuclein binds to the ER-mitochondria tethering protein VAPB to disrupt Ca^{2+} homeostasis and mitochondrial ATP production [J]. *Acta Neuropathol*, 2017, 134(1):129-149.
- [35] Park KM, Yule DI, Bowers WJ. Tumor necrosis factor- α potentiates intraneuronal Ca^{2+} signaling via regulation of the inositol 1, 4, 5-trisphosphate receptor [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(48):33069-33079.
- [36] Liu Y, Ma X, Fujioka H, et al. DJ-1 regulates the integrity and function of ER-mitochondria association through interaction with IP3R3-Grp75-VDAC1 [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(50):25322-25328.
- [37] Hoffner G, Djian P. Polyglutamine aggregation in Huntington disease: does structure determine toxicity? [J]. *Mol Neurobiol*, 2015, 52(3):1297-1314.
- [38] Tang TS, Tu H, Chan EYW, et al. Huntingtin and huntingtin-associated protein 1 influence neuronal calcium signaling mediated by inositol- (1, 4, 5) triphosphate receptor type 1 [J]. *Neuron*, 2003, 39(2):227-239.
- [39] Tang TS, Tu H, Orban PC, et al. HAP1 facilitates effects of mutant huntingtin on inositol 1, 4, 5-trisphosphate-induced Ca release in primary culture of striatal medium spiny neurons [J]. *Eur J Neurosci*, 2004, 20(7):1779-1787.
- [40] Arndt JR, Chailva M, Legleiter J. The emerging role of the first 17 amino acids of huntingtin in Huntington's disease [J]. *Biomol Concepts*, 2015, 6(1):33-46.
- [41] Post JI, Leergaard TB, Ratz V, et al. Differential levels and phosphorylation of type 1 inositol 1, 4, 5-trisphosphate receptor in four different murine models of Huntington disease [J]. *J Huntingtons Dis*, 2019, 8(3):271-289.
- [42] Tada M, Nishizawa M, Onodera O. Roles of inositol 1, 4, 5-trisphosphate receptors in spinocerebellar ataxias [J]. *Neurochem Int*, 2016, 94:1-8.
- [43] Novak MJU, Sweeney MG, Li A, et al. An *ITPR1* gene deletion causes spinocerebellar ataxia 15/16: a genetic, clinical and radiological description [J]. *Mov Disord*, 2010, 25(13):2176-2182.
- [44] van Dijk T, Barth P, Reneman L, et al. A de novo missense mutation in the inositol 1, 4, 5-triphosphate receptor type 1 gene causing severe pontine and cerebellar hypoplasia: expanding the phenotype of *ITPR1*-related spinocerebellar ataxia's [J]. *Am J Med Genet*, 2017, 173(1):207-212.
- [45] Dudding TE, Friend K, Schofield PW, et al. Autosomal dominant congenital non-progressive ataxia overlaps with the SCA15 locus [J]. *Neurology*, 2004, 63(12):2288-2292.
- [46] Huang L, Warman-Chardon J, Carter MT, et al. Correction to: Missense mutations in *ITPR1* cause autosomal dominant congenital nonprogressive spinocerebellar ataxia [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2022, 17:143.
- [47] Ando H, Mizutani A, Kiefer H, et al. IRBIT suppresses IP3 receptor activity by competing with IP3 for the common binding site on the IP3 receptor [J]. *Mol Cell*, 2006, 22(6):795-806.
- [48] Hirota J, Ando H, Hamada K, et al. Carbonic anhydrase-related protein is a novel binding protein for inositol 1, 4, 5-trisphosphate receptor type 1 [J]. *Biochem J*, 2003, 372(Pt 2):435-441.
- [49] Kasumu A, Bezprozvanny I. Deranged calcium signaling in Purkinje cells and pathogenesis in spinocerebellar Ataxia 2 (SCA2) and other ataxias [J]. *Cerebellum*, 2012, 11(3):630-639.
- [50] Chen X, Tang TS, Tu H, et al. Deranged calcium signaling and neurodegeneration in spinocerebellar ataxia type 3 [J]. *J Neurosci*, 2008, 28(48):12713-12724.
- [51] Jarius S, Bräuninger S, Chung HY, et al. Inositol 1, 4, 5-trisphosphate receptor type 1 autoantibody (-IgG/anti-Sj)-associated autoimmune cerebellar ataxia, encephalitis and peripheral neuropathy: review of the literature [J]. *J Neuroinflammation*, 2022, 19(1):196.
- [52] van Es MA, Van Vught PW, Blauw HM, et al. *ITPR2* as a susceptibility gene in sporadic amyotrophic lateral sclerosis: a genome-wide association study [J]. *Lancet Neurol*, 2007, 6(10):869-877.
- [53] Staats KA, Bogaert E, Hersmus N, et al. Neuronal overexpression of IP₃ receptor 2 is detrimental in mutant SOD1 mice [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 429(3-4):210-213.
- [54] Staats KA, Humblet-Baron S, Bento-Abreu A, et al. Genetic ablation of IP3 receptor 2 increases cytokines and decreases survival of SOD1G93A mice [J]. *Hum Mol Genet*, 2016, 25(16):3491-3499.

引证本文:赵吉利,岳雅蓉,张鑫,等. 1,4,5-三磷酸肌醇受体与神经变疾病[J]. 中风与神经疾病杂志, 2023, 40(10):951-956.