

糖原合成酶激酶-3 在相关疾病中作用的研究进展

李 辉

苏州市第九人民医院麻醉科

【摘要】糖原合成酶激酶-3 (GSK-3) 存在于真核细胞之中, 是一种表达于多种组织的多功能丝氨酸/苏氨酸类蛋白激酶, 涉及体内多种细胞信号转导途径。GSK-3 参与多种疾病(神经性疾病、炎症性疾病、肿瘤等)和细胞信号的转导中, 我们在讨论 GSK-3 的不同活性可能是它在很多信号通路总发挥重要作用的原因。

【关键词】GSK-3; 炎症; 信号转导

【中图分类号】R363

【文献标识码】A

【文章编号】2095-9753 (2019) 06-189-01

0 前言

对于调节 GSK-3 机制的理解主要是 GSK-3 的功能, 尤其是它相互作用的受体以及受体介导的信号转导, GSK-3 的有两个异构体 GSK-3 α 和 GSK-3 β , 它们分别具有不同的功能和调节信号通路的作用。其他关于 GSK-3 的引人注意的特点就是它涉及很多流行性疾病: 精神病、神经性疾病、炎症性疾病、肿瘤和其他疾病。我们提出针对 GSK-3 作为治疗靶点的可行性, 更新大家对 GSK-3 在治疗一些疾病的认识。

1 GSK-3 α 和 GSK-3 β

GSK-3 是一种进化上非常保守的丝氨酸/苏氨酸激酶, 在哺乳动物的真核细胞中广泛存在。分为两个异构体分别为 GSK-3 α 和 GSK-3 β , 目前对于 GSK-3 α 和 GSK-3 β 的不同调节作用和活性有了更清晰的认识。GSK-3 α 和 GSK-3 β 的活性区域几乎相同, 但是它们的 C 端序列不同, GSK-3 α 在 N 端包含大量富含甘氨酸的序列, 而 GSK-3 β 并没有^[1]。尽管它们是异构体, 但是实际上 GSK-3 α 和 GSK-3 β 是从不同基因转录产生的旁系同源基因的相应蛋白。有研究指出在 Th17 细胞中 GSK-3 β 明显上调, 这也是自身免疫性疾病的致病原因^[2]。机制上研究 GSK-3 α 和 GSK-3 β 的不同需要控制其中的异构体的表达来确定其具体的信号通路。

2 GSK-3 在相关疾病中的作用

已有文献提示: GSK-3 涉及很多流行性疾病: 精神病、神经性疾病、炎症性疾病、肿瘤和其他疾病。

精神性疾病是用 GSK-3 抑制剂作为治疗方法的主要疾病之一。患者伴有躁郁症, 也就是躁狂抑郁性精神病, 首先会选择性的使用锂治疗, 而锂也就是 GSK-3 的抑制剂。尽管锂治疗躁郁症的机制需要进一步研究, 但是持续的证据表明抑制 GSK-3 是锂稳定情绪效果的重要组成部分。锂可以通过竞争 Mg²⁺ 的位点直接作用于 GSK-3。除了直接抑制 GSK-3, 在啮齿动物和许多其他细胞中, 使用锂的治疗量也可以增加了脑组织中抑制的 GSK-3 磷酸化。使用 GSK-3 转基因小鼠证实, 对于安非他命诱导的极度活跃躁狂行为和压力诱导的抑郁样行为更加敏感。

持续的研究中证实使用 GSK-3 抑制剂对于治疗躁郁症有明确的疗效, 除此之外, 很对其他研究指出 GSK-3 抑制剂可能是沮丧、焦虑和精神分裂症的有效治疗方法。

目前有大量的证据表明抑制 GSK-3 可能治疗许多的神经性疾病。这些证据主要是针对于阿尔兹海默病, 在之前的很多综述中都具体进行了阐述。在阿尔兹海默病的发病过程中,

GSK-3 促进了每一步主要的病理过程, 包括 β 淀粉样蛋白的产生和 tau 蛋白磷酸化。有报道支持大脑来源的神经营养因子 BDNF 在一些精神疾病和神经性疾病中是缺失的。而 BDNF 信号诱导 GSK-3 的抑制, 这提示我们在这些疾病中 BDNF 的缺失会导致 GSK-3 的活跃, 这回促进疾病的病理过程。使用 GSK3 抑制剂治疗可以改善认识功能, 可能是因为 GSK-3 活性促进长时程抑制并且抑制长时程增强作用。因此, 对于抑制 GSK-3 治疗精神性障碍和神经性疾病的机制有很多更值得深入研究的机制。

给予 GSK-3 抑制剂可以减少啮齿类动物模型的炎症和病理改变, 如哮喘、关节炎、肠炎、腹膜炎。值得注意的是, GSK-3 抑制剂也可以改善 LPS 诱导的脓毒症小鼠生存率的下降。因此, GSK-3 抑制剂对于很多啮齿类动物的炎症疾病都具有一定的保护作用。GSK-3 在很多外周和中枢神经系统疾病的强烈的促炎作用提示我们, 为什么没有进展性的机制研究提供一种手段来在炎症条件下充分下调 GSK-3 活性? 有一种可能性就是通过 GSK-3 促进对感染的反应来改善生存率。最近关于促炎和抑炎的相关作用的观点为这个解释提供了一个很好的例子。我们认为 GSK-3 促炎的一个优点就是增强免疫反应。因此, GSK-3 改善生存率可能是通过促进天然免疫反应和获得性免疫反应, 促进大量炎症因子产生和 Th1 和 Th17 炎症性 T 细胞的产生, 从而增加对损伤和感染的抵抗。

3 结语

现在已经证实 GSK-3 作为激酶, 可以招募磷酸化超过 100 中底物, 参与调解许多细胞功能。GSK-3 在精神性疾病、神经性疾病、各种炎症性疾病中都有着重要的作用。大量 GSK-3 抑制剂的研究证实抑制 GSK-3 可以改善炎症, 改善脓毒症小鼠生存率, 改善阿尔兹海默病等神经精神性疾病的病理过程。对于 GSK-3 以及 GSK-3 在信号转导通路的研究还在继续, 我们相信随着研究的深入, 将来针对于 GSK-3 位治疗靶点的临床干预方法会更完善和有效。

参考文献:

- [1]Kaidanovich-Beilin O, Woodgett JR. GSK-3: Functional Insights from Cell Biology and Animal Models. Front Mol Neurosci. 2011. 4: 40.
- [2]Beurel E, Kaidanovich-Beilin O, Yeh WI, et al. Regulation of Th1 cells and experimental autoimmune encephalomyelitis by glycogen synthase kinase-3. J Immunol. 2013. 190(10): 5000-11.