



DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2019.01.017
<http://xbyxb.csu.edu.cn/xbwk/fileup/PDF/201901105.pdf>

DJ-1的结构和功能及其在帕金森病发病机制中的作用

黄楚欣^{1,2}, 秦利霞³, 张海南¹

(中南大学 1. 湘雅二医院神经内科, 长沙 410011; 2. 湘雅二医院放射科, 长沙 410011;
3. 湘雅医院神经内科, 长沙 410008)

[摘要] 帕金森病(Parkinson's disease, PD)是常见的神经系统退行性疾病, 病理特征为黑质纹状体内多巴胺能神经元变性坏死。大多数帕金森病患者为散发病例, 仅5%~10%的病例与遗传因素有关, DJ-1基因突变是常染色体隐性遗传早发型PD发病的常见原因。DJ-1可以作为分子伴侣、半胱氨酸蛋白酶、乙二醛酶及过氧化物酶相关蛋白等, 与多种细胞功能的调节有关, 包括氧化应激、细胞转化以及转录与翻译的调节等。DJ-1在脑内广泛表达于海马区、杏仁核、黑质及皮层区域, 其突变所致的PD具有一定的临床与影像学特点。目前很多研究通过构建DJ-1基因敲除小鼠验证DJ-1在病生理过程中的作用机制, 寻找各种形式的DJ-1作为PD生物标志物的研究为今后的特异性精准诊断与治疗提供了方向。

[关键词] 帕金森病; DJ-1; PARK7; 基因突变

Structure and function of DJ-1 and its role in Parkinson's disease

HUANG Chuxin^{1,2}, QIN Lixia³, ZHANG Hainan¹

(1. Department of Neurology, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011; 2. Department of Radiology, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011; 3. Department of Neurology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

ABSTRACT

Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative movement disorder mainly due to degeneration of dopaminergic neurons in the substantia nigra. Most PD cases are sporadic and only 5%–10% of patients carry mutations with inheritance. Among them, the mutation of DJ-1 is related to the autosomal recessive early-onset parkinsonism. DJ-1, the Parkinson's disease-related protein, plays important roles in different physiopathological processes, including oxidative stress, cell translocation and regulation of transcription and translation. DJ-1 is known to be widely expressed

收稿日期(Date of reception): 2017-12-25

第一作者(First author): 黄楚欣, Email: huangchuxin@csu.edu.cn, ORCID: 0000-0002-1568-1289

通信作者(Corresponding author): 张海南, Email: hainanzhang@csu.edu.cn, ORCID: 0000-0002-0811-6062

基金项目(Foundation item): 湖南省自然科学基金(2017JJ2353)。This work was supported by the Natural Science Foundation of Hunan Province, China (2017JJ2353).

in different areas of brain, including hippocampus, amygdala, substantia nigra and cortical areas. Several researchers have tried to demonstrate the clinical and neuroimaging features of DJ-1 related parkinsonism. The DJ-1 knockout mouse model was established to further explore the mechanisms of different functions. Moreover, the search for different forms of DJ-1 as potential biomarkers of PD also provides guidance for its accurate diagnosis and treatment in the future.

KEY WORDS

Parkinson's disease; DJ-1; PARK7; gene mutation

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是常见的神经系统退行性疾病,多见于60岁以上人群^[1],病理特征是黑质纹状体内多巴胺能神经元变性坏死和残余神经元胞体内路易小体的形成^[2],临幊上以多种具有特征性的运动症状隐袭起病,这些运动症状包括静止性震颤、肌强直、运动迟缓以及姿势步态异常等。大多数PD患者为散发病例,仅5%~10%的病例与遗传因素有关^[3]。目前研究^[4~5]已证实很多基因与PD密切相关,这些基因包括 α -synuclein, Parkin, PINK1以及DJ-1等,其中DJ-1基因突变是常染色体隐性遗传性早发型帕金森病(autosomal recessive early-onset parkinsonism, AREP)发病的常见原因之一。

1 DJ-1的结构

DJ-1基因在1997年由Nagakubo等^[6]首次提出,认为该基因与肿瘤发生有关。随后的研究中发现其与PD密切相关,并命名为PARK7。DJ-1基因位于1p36染色体上,全长24 kb,包括7个外显子,其中外显子1a/b为非编码区,通常被选择性剪切,第2~7号外显子包括1个189个氨基酸的开放阅读框,编码DJ-1/Thij/PfpI超家族中的DJ-1蛋白,分子量约为20 kD(1 D=1 u)^[7~8]。DJ-1蛋白在多种组织内广泛表达,在脑、睾丸等组织结构功能较复杂的部位有高表达^[8]。在脑内,DJ-1广泛表达于皮层、海马区、杏仁核以及黑质^[9]。

DJ-1蛋白高度保守,具有螺旋-折叠-螺旋的三明治结构,并形成二聚体晶体结构^[7]。DJ-1结构包含11个 β 折叠(β 1~ β 11)和8个 α 螺旋(α A~ α H), α A螺旋位于二聚体结构的中心, α H螺旋位于DJ-1的羧基端,这种结构是PfpI家族其他蛋白所不具备的; α H螺旋可限制DJ-1表面的假定催化位点并调节酶活性,氧化应激时可因催化活性改变而导致构象改变,同时第106位半胱氨酸、第126位组氨酸和第18位谷氨酸残基对于催化活性的调节均具有重要作用,其他折叠和螺旋二

级结构规律排列,其相互作用可维持 α H螺旋的构象稳定性^[7~8]。当DJ-1蛋白表达发生改变时,DJ-1的内在折叠方式将会发生改变,成为非折叠结构而无法形成二聚体晶体结构^[10]。

DJ-1二聚体的两个单体间具有广泛的交界面,每个单体有1 200 \AA^2 表面积埋于此交界面中,包含许多保守的氨基酸残基^[7],半胱氨酸残基在DJ-1/Thij/PfpI超家族中高度保守,是细胞内蛋白酶体PfpI家族中起催化作用的亲核体^[11]。DJ-1具有分子伴侣活性和蛋白酶活性^[12],氧化应激导致的羧基端螺旋结构断裂或缺失突变均可导致蛋白酶活性增加^[13]。但DJ-1作为半胱氨酸蛋白酶的作用机制有待进一步研究。

2 DJ-1基因突变进展及其对PD的影响

2.1 与PD相关的DJ-1基因突变位点

2001年, van Duijin等^[14]发现DJ-1与染色体1p36连锁,和PD的发病机制有关,将其命名为PARK7。继发现 α -synuclein和Parkin等与PD相关的突变位点后,2003年Bonifati等^[15]在AREP的荷兰与意大利家系中分别发现DJ-1基因启动子区和1~5号外显子共14 kb碱基缺失的纯合突变,以及编码区第497位碱基T突变为C导致166位亮氨酸突变为脯氨酸(L166P)的纯合突变。2006年Tang等^[16]发现AREP存在双基因遗传,PINK1和DJ-1可通过结合产生复合物进行相互作用,具有保护细胞的协同作用,可增加PINK1的稳定性。

在随后的研究中,国内外学者^[17~19]相继发现DJ-1基因与PD相关的诸多突变位点,但在中国人群AREP患者中DJ-1突变相对少见。目前DJ-1基因已报道了17例错义突变、6例同义突变、8例缺失突变、2例重排突变以及3例剪接位点突变(表1)。

模式图(图1)包括DJ-1基因的7个外显子(方框所示)、相应的内含子(横实线所示),以及5'端非翻译区和3'端非翻译区,并在相应区域标注DJ-1已知的点突变、缺失突变、重排突变和剪接位点突变。

表1 PD DJ-1基因的已知突变**Table 1 Known mutations in DJ-1 gene associated with PD**

突变类型	碱基或氨基酸改变	区间	遗传类型	家系起源	参考文献
错义突变	g.159C>G	启动子	复合杂合	意大利南部	[20]
	g.213G>T	外显子 1a/b	—	北美洲人/印度/芬兰	[21-23]
	c.78 G>A(p.M26I)	外显子 2	纯合突变	犹太	[24]
	c.29 T>C(p.L10P)	外显子 2	纯合突变	中国	[25]
	c.192G>C(p.E64D)	外显子 3	纯合突变	土耳其	[26]
	c.115 G>T(p.A39S)	外显子 3	复合杂合	中国	[16]
	c.103 G>A(p.V35I)	外显子 3	杂合突变	印度	[22]
	c.313A>T(p.I105F)	外显子 5	纯合突变	印度	[27]
	c.319 G>C(p.A107P)	外显子 5	纯合突变	伊朗	[28]
	c.293G>A(p.R98Q)	外显子 5	杂合突变/纯合突变	欧洲	[21-22,27,29-31]
	c.310G>A (p.A104T)	外显子 5	杂合突变	拉丁美洲/亚洲	[21,29]
	c.487G>A (E163K)	外显子 7	纯合突变	意大利南部	[32]
	c.535G>A(p.A179T)	外显子 7	杂合突变	荷兰	[33]
	c.510G>T (p.A171S)	外显子 7	杂合突变	非裔美国人	[29]
	c. 497T>C(p.L166P)	外显子 7	纯合突变	意大利	[15]
	D149A	外显子 7	杂合突变	非洲加勒比海	[24]
	c. 461C>A(p.T154K)	外显子 7	纯合突变	意大利	[34]
同义突变	c.234C>T(p.G78G)	外显子 4	杂合突变/纯合突变	赞比亚/非洲加勒比海	[21,24]
	c.294G>A(R98R)	外显子 5	杂合突变	—	[24]
	c.480C>A(p.T161T)	外显子 7	杂合突变	北美洲	[31]
	A167A	外显子 7	杂合突变	—	[24]
	c.501A>G(p.A168A)	外显子 7	杂合突变	北美洲	[31]
	c.558T>C(p.V186V)	外显子 7	杂合突变	—	[26]
缺失突变	g.-6_+10del	5'端非翻译区	杂合突变	南非	[22,35]
	g.168_185del	外显子 1a/b	纯合突变/杂合突变	印度/南非/芬兰	[22-23,35]
	Ex2del	外显子 2	杂合突变	中国	[36]
	c.56delC c.57G>A	外显子 2	复合杂合	西班牙	[21]
	c.253_322del(p.V85fsX10)	外显子 5	杂合突变	塞尔维亚	[37]
	c.555-557delGCC(p.P158del)	外显子 7	纯合突变	荷兰	[33]
	Ex1_5del	外显子 1-5	纯合突变	荷兰	[15]
	Ex5_7del	外显子 5-7	杂合突变	意大利北部	[30]
重排突变	g.168_185dup	外显子 1a/b	纯合突变/杂合突变	南非/荷兰	[22,32-33]
	Ex1-5dup	外显子 1-5	杂合突变	荷兰	[33]
剪接位点突变	c.91-2A>G(IVS2-2A>G)	内含子 2	纯合突变	伊朗	[28]
	IVS4+3insA	内含子 4	复合杂合	意大利南部	[20]
	IVS6-1G>C	内含子 6	—	—	[21]

—: 不明

2.2 DJ-1基因突变相关的临床与影像学特点

DJ-1基因突变所致的PD在临床表现上与其他已知基因相关的常染色体隐性遗传性PD症状相似，常表现为早发型、病情缓慢进展、对多巴胺药物反应性较好，同时可出现精神行为异常及肌张力障碍等^[38]。Dekker等^[39]在研究中对两个DJ-1基因突变家系中PD患者及相对对照组人群进行临床评估，通过对比亦得到相似结论，并认为携带DJ-1杂合突变不易表现出典型临床PD症状。但仍有一小部分DJ-1突变所

致的PD患者可合并PD典型表现和其他系统症状，并对多巴胺反应性较差^[34]。

与PINK1和Parkin基因相似的是，对于DJ-1突变的PD患者，进行¹⁸F-DOPA PET-CT和^{[11}C]-CFT PET-CT影像学检查可发现包括双侧基底节区的尾状核、壳核以及小脑半球在内的脑组织，均对显像剂有双侧不对称的摄取减少，但与其他基因杂合突变不同的是，DJ-1杂合突变者没有发现摄取减少的表现，说明DJ-1在PD发病的病理生理机制中具有不同的功能^[40-41]。

DJ-1基因突变可导致表达蛋白的抗氧化作用减弱,与野生型小鼠相比,DJ-1基因敲除小鼠在外形、生育能力、线粒体DNA功能、黑质多巴胺能神经元数量以及纹状体的神经纤维密度和多巴胺能神经元水平均无明显异常^[42-43];但可表现为视网膜病变、视力改变、轻度记忆损害和氧化应激能力的减弱^[9,44],以及在1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, MPTP)作用下多巴胺能神经元的减少,对于氧化作用的敏感性增高,氧化应激能力减弱,该基因缺失可引起神经元变性,

导致PD的产生^[42]。

DJ-1基因突变相关PD患者与其他相关基因突变者对比发现,前者在临床及影像学表现上缺乏特异性,因此目前仅通过临床及影像学检查无法有效地进行诊断。PET-CT检查显示DJ-1杂合突变患者在影像学表现上与其他基因突变者存在一定差异,提示在功能磁共振成像方面也可能存在差异,从而为该类疾病的影像学诊断研究提供了方向。另外,在小鼠模型研究中,DJ-1基因敲除出现的一系列表型也提示后续研究中可在该方向进行更深入的探索。

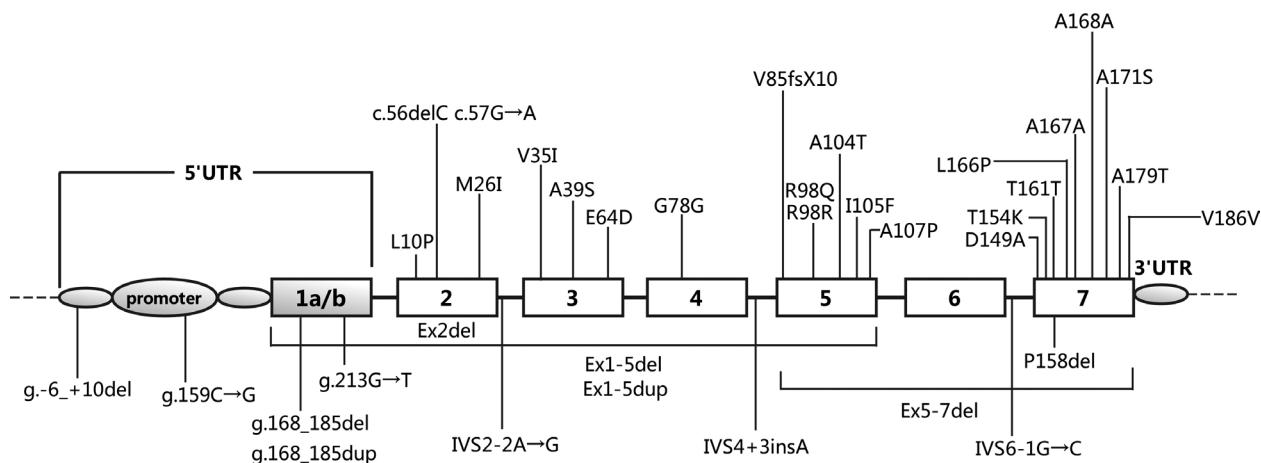


图1 DJ-1基因模式图

Figure 1 DJ-1 gene structure and known mutations in PD

3 DJ-1蛋白功能及其在PD发病中的作用机制

DJ-1蛋白的具体功能目前尚不明确,DJ-1可以作为分子伴侣、半胱氨酸蛋白酶、乙二醛酶及过氧化物酶相关蛋白等,并与多种细胞功能的调节有关^[13],包括氧化应激、细胞转化以及转录与翻译的调节等,同时,在PD发病机制中也发挥多种重要作用(图2)。

3.1 DJ-1的细胞功能和氧化应激

DJ-1基因在1997年被首次发现为一种原癌基因,广泛存在于各种组织中^[6],并在乳腺癌、肺癌、前列腺癌等肿瘤中表达增多^[10]。DJ-1主要存在于细胞质,也可存在于细胞核,与线粒体功能密切相关^[45],参与线粒体形态、功能及稳态的调节及自噬,但具体机制尚不清楚。

在氧化应激作用下,广泛存在于细胞质的DJ-1迁移至细胞核和线粒体,其虽不具有线粒体靶向序

列,但可通过氨基端的12个氨基酸残基定位于线粒体,与线粒体复合物I的亚基结合并调节其活性^[45]。DJ-1蛋白可存在于线粒体基质与膜间隙,氧化作用时线粒体DJ-1蛋白着色的细胞比例明显增加,表明氧化应激作用下DJ-1线粒体定位增多^[46]。DJ-1蛋白具有神经保护作用,氧化应激时作为抗氧化作用关键点的第106位半胱氨酸转变为其他氧自由基聚集以介导线粒体定位,参与神经保护;另外,DJ-1二聚体结构表面的第46位和第53位的半胱氨酸残基也对氧化应激的调节具有重要作用^[47]。

多巴胺对氧化应激敏感,DJ-1可上调作为多巴胺合成限速酶的酪氨酸羟化酶的转录,并通过氧化作用与多巴胺生物合成酶进行相互作用以激活多巴胺的合成,调节多巴胺新陈代谢与内稳态^[13]。

DJ-1调节氧化应激和细胞凋亡的主要信号通路是磷脂肌醇3激酶/蛋白激酶B(phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B, PI3K/Akt)通路,磷酸酶和PTEN作为该通路的主要负性调节蛋白可以抑制

PI3K, DJ-1可通过与PTEN结合抑制其酶活性, 从而发挥DJ-1的细胞保护作用^[13]。DJ-1的过表达可以增加线粒体的聚集而不会破坏线粒体的形态, 在DJ-1过表达细胞中, 线粒体复合体I以及5'-三磷酸腺苷的活性增加, 磷脂酰肌醇激酶水平增高, 作为神经元存活启动蛋白的Akt含量以及第473位丝氨酸Akt磷酸化作用均没有改变, 但第308位苏氨酸的磷酸化作用显著增强, 提示DJ-1的过表达可以通过调节第308位苏氨酸的磷酸化作用影响线粒体功能^[48]。

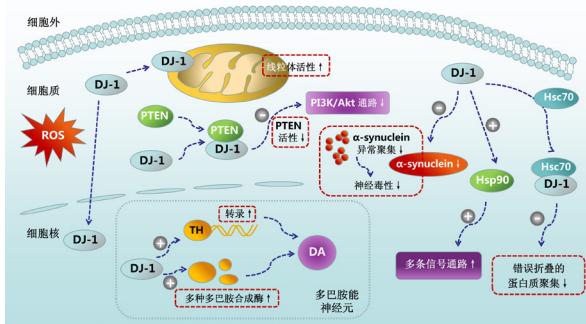


图2 DJ-1蛋白功能及其在PD发病中的作用机制示意图
Figure 2 Role of DJ-1 in molecular mechanisms underlying PD pathogenesis

3.2 DJ-1对 α -synuclein聚集和清除的影响

PD患者神经元胞体内存在路易小体, 路易小体的主要成分是错误折叠的 α -synuclein, DJ-1和 α -synuclein的直接相互作用是神经保护作用机制的基础。DJ-1可与 α -synuclein单体和低聚物进行相互作用, 抑制可溶性 α -synuclein原纤维的形成, L166P突变的DJ-1蛋白无法与 α -synuclein进行相互作用, 无法调节 α -synuclein的聚集^[4]。研究^[49]表明: 可溶性的 α -synuclein可被小胶质细胞摄取并清除, 而敲除DJ-1的小胶质细胞表面的脂筏表达减少, 使摄取并清除可溶性 α -synuclein的功能减低, 从而使多巴胺能神经元的细胞毒性增加, 并可导致IL-6, IL-1 β 和NO的分泌显著增加, 同时影响自噬作用和 α -synuclein的降解。

3.3 DJ-1与热休克蛋白家族的相互作用

Knobbe等^[9]对体内组织细胞进行定量质谱分析, 发现DJ-1可与糖酵解酶、热休克蛋白Hsc70/Hsp90以及过氧化物酶发生相互作用, 其中, Hsc70可被DJ-1特异性识别并结合进行直接相互作用, 不需其他分子介导。在果蝇和小鼠模型中, Hsc70可抑制 α -synuclein

和MPTP介导的多巴胺能神经元退变, 在氧化应激作用下DJ-1与过氧化物酶和Hsc70/Hsp90等分子伴侣进行相互作用可抑制错误折叠蛋白的积聚, 并通过与Hsp90相互作用调节Akt相关信号通路。因此, Hsc70/Hsp90等分子作用网络对于PD的病理生理机制具有重要作用^[9]。

4 DJ-1作为PD生物标志物的研究

PD患者的诊断可通过静止性震颤、肌强直和运动迟缓临床三主征作为指导, 但患者在诊断时多已出现黑质的多巴胺能神经元半数以上丢失, 因此, 早期识别PD的生物标志物对于PD的诊断和治疗具有指导性意义。

目前, 生物标志物与PD的关系仍存在争议, 一些学者在研究中发现PD患者血液^[50]及唾液^[51]中DJ-1水平升高, 脑脊液^[52]中DJ-1水平降低, 均可作为PD的生物标志物, 但另一些研究^[53-54]结果则不支持这种观点。OxDJ-1是氧化应激时DJ-1蛋白Cys-106(第106位氨基酸残基)氧化后的生成物, Saito等^[13]对PD患者红细胞中OxDJ-1水平进行检测, 发现在未治疗的PD患者中该指标显著高于治疗后的患者, 认为OxDJ-1可以作为PD的生物标志物, 但仍有一些研究^[55]得出相反的结论。其原因可能是由于PD生物标志物可受到年龄、PD类型以及其他系统疾病等的影响而呈现出不同的相关性, 因此在后续应进行更大样本量的研究并对混杂因素进行更严格的控制, 以得出更准确的结论。

5 结语

DJ-1具有多种生物学功能, 可在不同病理生理过程中发挥作用, 其具体机制尚需进一步研究。DJ-1基因突变是导致AREP的常见原因, 但目前DJ-1与PD发病之间的关系仍不明确, 突变位点的发现与研究对了解PD的病理生理机制具有重要的意义。通过在细胞水平以及基因敲除动物模型中进行验证, 可以发现DJ-1蛋白功能障碍将会影响黑质纹状体多巴胺能系统的功能, 从而说明两者之间的重要联系, 同时也有助于深入了解DJ-1在神经退行性疾病中发挥的作用。DJ-1作为PD生物标志物的研究有助于PD的早期诊断, DJ-1基因突变研究及其对PD患者影像学和临床特征的影响也为PD的精准治疗提供了方向。

利益冲突声明: 作者声称无任何利益冲突。

参考文献

- [1] Tysnes OB, Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease[J]. *J Neural Transm: Vienna*, 2017, 124(8): 901-905.
- [2] Surmeier DJ, Obeso JA, Halliday GM. Selective neuronal vulnerability in Parkinson disease[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2017, 18(2): 101-113.
- [3] Kalenderi K, Bostantjopoulou S, Fidani L. The genetic background of Parkinson's disease: current progress and future prospects[J]. *Acta Neurol Scand*, 2016, 134(5): 314-326.
- [4] Zondler L, Miller-Fleming L, Repici M, et al. DJ-1 interactions with alpha-synuclein attenuate aggregation and cellular toxicity in models of Parkinson's disease[J]. *Cell Death Dis*, 2014, 5: e1350.
- [5] Trempe JF, Fon EA. Structure and Function of Parkin, PINK1, and DJ-1, the three musketeers of neuroprotection[J]. *Front Neurol*, 2013, 4: 38.
- [6] Nagakubo D, Taira T, Kitaura H, et al. DJ-1, a novel oncogene which transforms mouse NIH3T3 cells in cooperation with ras[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1997, 231(2): 509-513.
- [7] Tao X, Tong L. Crystal structure of human DJ-1, a protein associated with early onset Parkinson's disease[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(33): 31372-31379.
- [8] Honbou K, Suzuki NN, Horiuchi M, et al. The crystal structure of DJ-1, a protein related to male fertility and Parkinson's disease[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(33): 31380-31384.
- [9] Knobbe CB, Revett TJ, Bai Y, et al. Choice of biological source material supersedes oxidative stress in its influence on DJ-1 in vivo interactions with Hsp90[J]. *J Proteome Res*, 2011, 10(10): 4388-4404.
- [10] Lev N, Roncevic D, Roncevich D, et al. Role of DJ-1 in Parkinson's disease[J]. *J Mol Neurosci*, 2006, 29(3): 215-225.
- [11] Jung HJ, Kim S, Kim YJ, et al. Dissection of the dimerization modes in the DJ-1 superfamily[J]. *Mol Cells*, 2012, 33(2): 163-171.
- [12] Mitsugi H, Niki T, Takahashi-Niki K, et al. Identification of the recognition sequence and target proteins for DJ-1 protease[J]. *FEBS Lett*, 2013, 587(16): 2493-2499.
- [13] Saito Y. Oxidized DJ-1 as a possible biomarker of Parkinson's disease[J]. *J Clin Biochem Nutr*, 2014, 54(3): 138-144.
- [14] 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.
- [15] Bonifati V, Rizzu P, van Baren MJ, et al. Mutations in the DJ-1 gene associated with autosomal recessive early-onset parkinsonism[J]. *Science*, 2003, 299(5604): 256-259.
- [16] Tang B, Xiong H, Sun P, et al. Association of PINK1 and DJ-1 confers digenic inheritance of early-onset Parkinson's disease[J]. *Hum Mol Genet*, 2006, 15(11): 1816-1825.
- [17] 郭纪锋, 唐北沙, 张玉虎, 等. 常染色体隐性遗传性早发型帕金森综合征DJ1基因突变研究[J]. 中华医学遗传学杂志, 2005, (6): 641-643.
- GUO Jifeng, TANG Beisha, ZHANG Yufu, et al. Mutation analysis of DJ1 gene in patients with autosomal recessive early-onset Parkinsonism[J]. *Chinese Journal of Medical Genetics*, 2005, 22(6): 641-643.
- [18] Lockhart PJ, Bounds R, Hulihan M, et al. Lack of mutations in DJ-1 in a cohort of Taiwanese ethnic Chinese with early-onset parkinsonism[J]. *Mov Disord*, 2004, 19(9): 1065-1069.
- [19] Tan EK, Tan C, Zhao Y, et al. Genetic analysis of DJ-1 in a cohort of Parkinson's disease patients of different ethnicity[J]. *Neurosci Lett*, 2004, 367(1): 109-112.
- [20] Tarantino P, Civitelli D, Annesi F, et al. Compound heterozygosity in DJ-1 gene non-coding portion related to parkinsonism[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2009, 15(4): 324-326.
- [21] Hague S, Rogaeva E, Hernandez D, et al. Early-onset Parkinson's disease caused by a compound heterozygous DJ-1 mutation[J]. *Ann Neurol*, 2003, 54(2): 271-274.
- [22] Sadhukhan T, Biswas A, Das SK, et al. DJ-1 variants in Indian Parkinson's disease patients[J]. *Dis Markers*, 2012, 33(3): 127-135.
- [23] Eerola J, Hernandez D, Launes J, et al. Assessment of a DJ-1(PARK7) polymorphism in Finnish PD[J]. *Neurology*, 2003, 61(7): 1000-1002.
- [24] Abou-Sleiman PM, Healy DG, Quinn N, et al. The role of pathogenic DJ-1 mutations in Parkinson's disease[J]. *Ann Neurol*, 2003, 54(3): 283-286.
- [25] Guo JF, Xiao B, Liao B, et al. Mutation analysis of Parkin, PINK1, DJ-1 and ATP13A2 genes in Chinese patients with autosomal recessive early-onset Parkinsonism[J]. *Mov Disord*, 2008, 23(14): 2074-2079.
- [26] Hering R, Strauss KM, Tao X, et al. Novel homozygous p.E64D mutation in DJ1 in early onset Parkinson disease(PARK7)[J]. *Hum Mutat*, 2004, 24(4): 321-329.
- [27] Abbas MM, Govindappa ST, Sudhaman S, et al. Early onset Parkinson's disease due to DJ1 mutations: an Indian study[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2016, 32: 20-24.
- [28] Ghazavi F, Fazlali Z, Banihosseini SS, et al. PRKN, DJ-1, and PINK1 screening identifies novel splice site mutation in PRKN and two novel DJ-1 mutations[J]. *Mov Disord*, 2011, 26(1): 80-89.
- [29] Clark LN, Afridi S, Mejia-Santana H, et al. Analysis of an early-onset Parkinson's disease cohort for DJ-1 mutations[J]. *Mov Disord*, 2004, 19(7): 796-800.
- [30] Hedrich K, Djarmati A, Schaefer N, et al. Role and spectrum of DJ-1(PARK7) mutations in early-onset Parkinson's disease[J]. *Neurology*, 2004, 62(7): A89.
- [31] Pankratz N, Pauciulo MW, Elsaesser VE, et al. Mutations in DJ-1 are rare in familial Parkinson disease[J]. *Neurosci Lett*, 2006, 408(3): 209-213.
- [32] Annesi G, Savettieri G, Pugliese P, et al. DJ-1 mutations and parkinsonism-dementia-amyotrophic lateral sclerosis complex[J]. *Ann Neurol*, 2005, 58(5): 803-807.
- [33] Macedo MG, Verbaan D, Fang Y, et al. Genotypic and phenotypic characteristics of Dutch patients with early onset Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2009, 24(2): 196-203.
- [34] Di Nottia M, Masciullo M, Verrigni D, et al. DJ-1 modulates mitochondrial response to oxidative stress: clues from a novel

- diagnosis of PARK7[J]. Clin Genet, 2017, 92(1): 18-25.
- [35] Glanzmann B, Lombard D, Carr J, et al. Screening of two indel polymorphisms in the 5'UTR of the DJ-1 gene in South African Parkinson's disease patients[J]. J Neural Transm (Vienna), 2014, 121(2): 135-138.
- [36] Guo JF, Zhang XW, Nie LL, et al. Mutation analysis of Parkin, PINK1 and DJ-1 genes in Chinese patients with sporadic early onset parkinsonism[J]. J Neurol, 2010, 257(7): 1170-1175.
- [37] Djarmati A, Hedrich K, Riess O, et al. Detection of Parkin and DJ-1 mutations in Serbian early-onset Parkinson's disease: Parkin mutation frequency depends on ethnic origin of patients [J]. Mov Disord, 2004, 19: S160-S161.
- [38] Taghavi S, Chaouni R, Tafakhor A, et al. A clinical and molecular genetic study of 50 families with autosomal recessive Parkinsonism revealed known and novel gene mutations[J]. Mol Neurobiol, 2018, 55(4): 3477-3489.
- [39] Dekker M, Bonifati V, van Swieten J, et al. Clinical features and neuroimaging of PARK7-linked parkinsonism[J]. Mov Disord, 2003, 18(7): 751-757.
- [40] Dekker MC, Eshuis SA, Maguire RP, et al. PET neuroimaging and mutations in the DJ-1 gene[J]. J Neural Transm (Vienna), 2004, 111(12): 1575-1581.
- [41] Guo JF, Wang L, He D, et al. Clinical features and [¹¹C]-CFT PET analysis of PARK2, PARK6, PARK7-linked autosomal recessive early onset Parkinsonism[J]. Neurol Sci, 2011, 32(1): 35-40.
- [42] Kim RH, Smith PD, Aleyasin H, et al. Hypersensitivity of DJ-1-deficient mice to 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) and oxidative stress[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102(14): 5215-5220.
- [43] Hauser DN, Primiani CT, Langston RG, et al. The polyg mutator phenotype does not cause dopaminergic neurodegeneration in DJ-1-deficient mice[J]. eNeuro, 2015, 2(1): pii: ENEURO.0075-14.2015.
- [44] Bonilha VL, Bell BA, Rayborn ME, et al. Loss of DJ-1 elicits retinal abnormalities, visual dysfunction, and increased oxidative stress in mice[J]. Exp Eye Res, 2015, 139: 22-36.
- [45] Maita C, Maita H, Iguchi-Ariga SM, et al. Monomer DJ-1 and its N-terminal sequence are necessary for mitochondrial localization of DJ-1 mutants[J]. PLoS One, 2013, 8(1): e54087.
- [46] Meiser J, Delcambre S, Wegner A, et al. Loss of DJ-1 impairs antioxidant response by altered glutamine and serine metabolism[J]. Neurobiol Dis, 2016, 89: 112-125.
- [47] Waak J, Weber SS, Görner K, et al. Oxidizable residues mediating protein stability and cytoprotective interaction of DJ-1 with apoptosis signal-regulating kinase 1[J]. J Biol Chem, 2009, 284(21): 14245-14257.
- [48] Zhang Y, Gong XG, Wang ZZ, et al. Overexpression of DJ-1/PARK7, the Parkinson's disease-related protein, improves mitochondrial function via Akt phosphorylation on threonine 308 in dopaminergic neuron-like cells[J]. Eur J Neurosci, 2016, 43(10): 1379-1388.
- [49] Nash Y, Schmukler E, Trudler D, et al. DJ-1 deficiency impairs autophagy and reduces alpha-synuclein phagocytosis by microglia[J]. J Neurochem, 2017, 143(5): 584-594.
- [50] Waragai M, Nakai M, Wei J, et al. Plasma levels of DJ-1 as a possible marker for progression of sporadic Parkinson's disease[J]. Neurosci Lett, 2007, 425(1): 18-22.
- [51] Devic I, Hwang H, Edgar JS, et al. Salivary α-synuclein and DJ-1: potential biomarkers for Parkinson's disease[J]. Brain, 2011, 134(Pt 7): e178.
- [52] Shi M, Bradner J, Hancock AM, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers for Parkinson disease diagnosis and progression[J]. Ann Neurol, 2011, 69(3): 570-580.
- [53] Salvesen L, Bech S, Lokkegaard A, et al. The DJ-1 concentration in cerebrospinal fluid does not differentiate among Parkinsonian syndromes[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2012, 18(7): 899-901.
- [54] Shi M, Zabetian CP, Hancock AM, et al. Significance and confounders of peripheral DJ-1 and alpha-synuclein in Parkinson's disease[J]. Neurosci Lett, 2010, 480(1): 78-82.
- [55] Maita C, Tsuji S, Yabe I, et al. Secretion of DJ-1 into the serum of patients with Parkinson's disease[J]. Neurosci Lett, 2008, 431(1): 86-89.

(本文编辑 平静波)

本文引用: 黄楚欣, 秦利霞, 张海南. DJ-1的结构和功能及其在帕金森病发病机制中的作用[J]. 中南大学学报(医学版), 2019, 44(1): 105-111. DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2019.01.017

Cite this article as: HUANG Chuxin, QIN Lixia, ZHANG Hainan. Structure and function of DJ-1 and its role in Parkinson's disease[J]. Journal of Central South University. Medical Science, 2019, 44(1): 105-111. DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2019.01.017