

网络出版时间:2015-06-30 13:47 DOI:10.13207/j.cnki.jnwafu.2015.08.027
网络出版地址:http://www.cnki.net/kcms/detail/61.1390.S.20150630.1347.027.html

神经视蛋白的结构及其生物学功能研究进展

张磊,康波,姜冬梅,陈咨余,章钰

(四川农业大学 畜禽遗传资源发掘与创新利用四川省重点实验室,四川 成都 611130)

[摘要] 神经视蛋白(OPN5)是非视觉成像视蛋白的重要成员之一,是可以感受紫外光的一种丝氨酸蛋白酶,能够介导光信号传输并引起节律相位的漂移。OPN5 具有参与调控生物节律、动物繁殖、神经元生长发育、突触可塑性、记忆获得以及介导皮肤光信号转导等功能。文章综述了 OPN5 基因的结构与分布、生物学功能及其作用机制的研究现状,最后对其将来研究方向进行了展望。

[关键词] 神经视蛋白;生物节律;动物繁殖;突触可塑性;记忆

[中图分类号] S811

[文献标志码] A

[文章编号] 1671-9387(2015)08-0046-05

Progress in structure and biological functions of neuropsin

ZHANG Lei,KANG Bo,JIANG Dong-mei,CHEN Zi-yu,ZHANG Yu

(Farm Animal Genetic Resources Exploration and Innovation Key Laboratory of Sichuan Province,
Sichuan Agricultural University,Chengdu,Sichuan 611130,China)

Abstract: Neuropsin (OPN5) is a vital member of animal's non-visual opsin. OPN5 is a serine protease and an Ultraviolet sensor. It mediates the process of the optical signal transmission and causes the rhythm phase to drift. In recent years,significant progresses have been made on OPN5 function,particularly in the regulation of biological rhythms,animal reproduction,neuronal development,synaptic plasticity,memory acquisition and function mediating signal transduction in epidermal skin to serve as photoreceptors. In this paper,recent researches on gene structure,biological function and action mechanisms of OPN5 were reviewed.

Key words: neuropsin;biological rhythm;animal reproduction;synaptic plasticity;memory

光不仅可以触发动物的视觉成像功能,而且还能参与调节动物的非视觉成像功能。不同的光照时长会引起节律相位的漂移,进而导致动物机体激素水平、体温、心率以及视网膜神经元生理活动发生改变。动物机体对外界环境光照信号所作出的应答依赖于视蛋白。视蛋白是动物感光物质的主要组成部分,属于 G 蛋白偶联受体超家族^[1]。根据视蛋白家族是否直接参与视觉成像,可将其分为视觉成像视蛋白和非视觉成像视蛋白,视觉成像视蛋白主要包

括视杆细胞和视锥细胞中的视蛋白^[2];非视觉成像视蛋白种类繁多,主要包括黑视蛋白(Melanopsin, OPN4)、神经视蛋白(Neuropsin, OPN5)、视网膜色素上皮-G 蛋白偶联受体(RGR Opsin)、周视蛋白(Peropsin)和其他视蛋白^[3-6]。OPN5 是非视觉成像视蛋白的重要成员之一,不能帮助人们看清物体形状,但能够感受光信号,特别是紫外光信号^[7]。在紫外光刺激下,OPN5 通过选择性结合全反式-视黄醛(生色基团),使自身构象由反式结构转变为顺式结

[收稿日期] 2014-12-16

[基金项目] 国家自然科学基金项目(31201798);四川农业大学大学生科研兴趣培养计划项目(2014016)

[作者简介] 张磊(1993—),男,安徽安庆人,大学本科,主要从事动物繁殖研究。E-mail:18227551619@163.com

[通信作者] 康波(1978—),男,黑龙江林口人,副教授,博士,硕士生导师,主要从事动物繁殖研究。
E-mail:albertkb119@163.com

构,进而激活 G 蛋白来启动光信号传递过程^[8],提示 OPN5 可能并非真正的感光物质而极有可能是一种光敏性的异构酶^[9]。研究表明,OPN5 能够介导光信号传输并引起节律相位的漂移,进而参与调控动物生物节律和繁殖功能^[7]。近年来的研究发现,OPN5 还可参与调控突触可塑性、记忆获得等生物学过程^[10]。因此,本文就 OPN5 的基因结构与分布、生物学功能及其作用机制的研究现状进行综述,旨在为 OPN5 的相关研究奠定基础。

1 OPN5 基因的结构与分布

OPN5 主要分布于动物的眼睛、大脑、睾丸和脊髓中^[11],其参与的非视觉成像功能对于脊椎动物维持正常生活有着不可替代的作用。Tarttelin 等^[12]从小鼠眼睛和大脑组织中克隆获得了 OPN5 cDNA 序列,进一步研究发现,小鼠 OPN5 位于第 17 号染色体上,长 1 134 bp,编码 377 个氨基酸残基。人类 OPN5 基因全长 1 178 bp,编码 354 个氨基酸残基,位于第 6 号染色体上。人和小鼠的 OPN5 cDNA 序列中,均含有 7 个外显子和 6 个内含子,但其核酸序列相似性仅为 90%。小鼠 OPN5 氨基酸序列的 C 末端比人的多 23 个氨基酸(图 1)。大部分哺乳动物 OPN5 仅有 1 个亚型(OPN5M),而非哺乳脊椎动物含有额外的亚型,其原因可能是哺乳动物在进化过程中丢失了一些非视觉成像视蛋白以及颜色视蛋白基因^[13-14]。原鸡 OPN5 基因位于第 3 号染色体

上,与人和小鼠不同的是其仅含有 6 个外显子^[12]。鸡 OPN5 共有 3 个亚型,分别是 cOPN5M、cOPN5L1 和 cOPN5L2,然而这 3 个亚型的氨基酸序列相似性较低^[15]。cOPN5M 与哺乳动物 OPN5 的氨基酸序列相似性仅为 78%^[16],说明 OPN5 在不同种属之间的序列保守性较低(图 1)。cOPN5M 特异性地表达于神经节细胞和 γ -氨基丁酸能细胞中,而 cOPN5L2 不仅在视网膜细胞中表达,而且也在家禽肾上腺中表达,表明 cOPN5L2 不仅具有紫外感光传导的作用,还可能具有其他的生物学功能^[17]。OPN5 作为视蛋白家族的重要成员,与其他成员具有较高的相似性。Bellingham 等^[18]将人 OPN5 和其他视蛋白家族成员的序列进行了比较,结果表明,OPN5 内含子 1 与视蛋白 RGR 基因 Opsin 和 Peropsin 内含子具有相同的插入位点,而 OPN5 内含子 3 与 Peropsin 属于同源位置,且 OPN5 内含子 4 与 Peropsin 内含子 5 相同,仅有内含子 2、5 和 6 为 OPN5 基因所特有。总之,不同种属之间的 OPN5 序列保守性相对较低,尤其是鼠的 OPN5 氨基酸序列 C 末端多出 23 个氨基酸残基,这些差异是否导致不同种属之间 OPN5 功能的改变,目前尚不清楚。另外,也不清楚在缺乏 cOPN5M 的情况下,鸡 cOPN5L1 和 cOPN5L2 能否代偿性地发挥 OPN5 的功能。因此,进一步应用基因敲除技术进行研究将有助于解释这些问题。

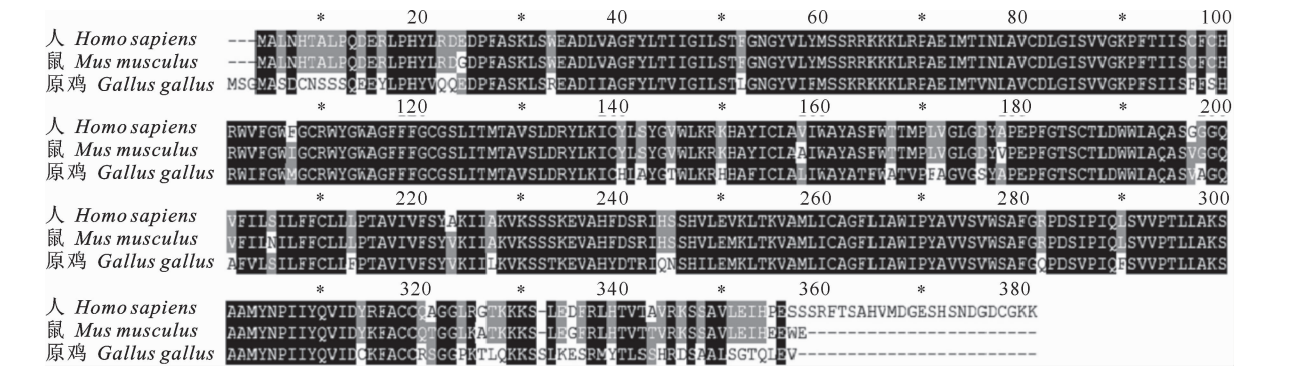


图 1 人(NP_859528)、鼠(NP_861418)和原鸡(NP_001124215)OPN5 氨基酸序列的比较

Fig.1 Multiple alignments of amino acid sequences of OPN5 among *Homo sapiens* (NP_859528), *Mus musculus* (NP_861418), *Gallus gallus* (NP_001124215)

2 OPN5 的生物学功能

2.1 参与调控动物生物节律

缺乏视紫红质的盲人能够维持其生物节律,而先天缺乏视杆细胞和视锥细胞的动物也能够维持类

似的日节律,这说明动物的生物节律可能存在其他的感光调节通路^[19]。哺乳动物褪黑素在光周期中起到了重要的调节作用^[20-22]。然而,摘除松果体的鸟类仍表现出正常的生殖周期^[23-24],提示鸟类对光周期的应答不仅只依赖于松果体所分泌的褪黑素。

手术摘除眼睛和松果体的鹌鹑仍保持着对光周期的应答能力,说明鹌鹑脑内还存在其他的光觉感受器^[25];鹌鹑所能感受的光的最大吸收波长为 492 nm,但 410 nm 以下的光也能使鹌鹑产生光周期反应,说明紫外线可穿透颅骨到达鹌鹑深部大脑并引起光周期反应^[26]。OPN5 的吸收波长为 360~474 nm,被认为是脑内主要的紫外光感受蛋白质^[7]。OPN5 具有 7 个跨膜螺旋结构,但是 OPN5 生物学功能主要通过第 7 个跨膜结构域的赖氨酸残基结合视黄醛发色基团来实现^[27]。视黄醛的光敏性是视蛋白作用的决定因素^[28]。受外源光线刺激后,OPN5 选择性地结合 11-反式-视黄醛(生色基团),使自身构象变为顺式结构,诱导视蛋白构型发生改变来激活 G 蛋白光信号转导通路,从而启动光信号传递^[29-30]。总之,OPN5 对动物生物节律具有重要的调控作用。然而,对于在结合视黄醛进而导致自身变构的过程中,OPN5 与视黄醛是否发生了解离仍存在争议,阐明 OPN5 的光感受作用机制将有助于阐明动物生物节律的调控机制。

2.2 参与调控动物繁殖

光照的季节性周期变化,使许多动物的繁殖具有明显的季节性。Benoit^[31]发现,盲鸭在长期光照刺激下睾丸仍能正常发育,但如果用黑帽子将鸭头盖上,则鸭子睾丸发育迟缓。Menaker 等^[32]发现,在麻雀的头皮下注射墨汁对头部进行遮光处理,睾丸也不能继续发育。可见,深脑存在的感光细胞可能影响性腺发育。蓝紫光有利于促进鸟类生殖系统发育及促性腺激素释放素的分泌,提高卵泡的成熟率^[33]。蓝紫光的波长在 350~492 nm,这与 OPN5 的最大吸收峰值接近,且 350 nm 以下波长的紫外线同样会诱发睾丸的生长,推测 OPN5 通过对紫外线的感光反应来参与调控禽类的繁殖活动。促甲状腺激素 β 亚基(TSH β)对促进骨骼、脑、生殖器官的生长发育和参与光周期反应的介导具有重要作用^[34-35]。Stevenson 等^[36]运用 RNAi 干扰技术抑制 OPN5 表达后发现,TSH β 基因表达量减少,推测 OPN5 可能参与调控神经内分泌和繁殖的光信号传导。另外,Groner^[37]研究也证实,OPN5 的表达会直接影响 TSH β 的分泌。因此,光照可通过 OPN5 的介导来调控 TSH β 的分泌,进而参与调控动物性腺发育以及动物的繁殖过程。然而,有关 OPN5 调控 TSH β 的分子机制仍有待进一步研究。

2.3 参与调控突触可塑性和记忆获得

OPN5 是一种表达于边缘系统的丝氨酸蛋白

酶^[38],在海马区和杏仁核区也有表达。从胚胎时期到成年时期,OPN5 主要在动物的前脑区域表达,胚胎时期在后脑少量表达,到出生后便停止表达^[39]。近年来研究发现,OPN5 对神经分化、迁移、轴突生长和突触发生等具有重要意义。神经细胞黏附分子 L1(Neural cell adhesion molecule L1,L1CAM)可调控神经元迁移及神经突起(树突和轴突)生长等多种可塑性相关的发育过程^[40]。而且,L1CAM 是通过增加微管结合蛋白 2c(Microtubule-associated protein 2c,MAP2c)表达促进神经突触生长发育^[41]。Konar 等^[10]研究表明,随着小鼠年龄的增长,其大脑皮层中 OPN5 表达逐渐增加,成年小鼠的嗅球和海马组织中 OPN5 表达量最高,随后表达量逐渐下降;小鼠大脑髓质中 OPN5 呈中度表达,间脑和小脑中未能检测到 OPN5 的表达,这说明 OPN5 表达具有年龄依赖和组织特异性的特点。OPN5 表达与突触可塑性有关,而突触可塑性在衰老过程中逐渐减少^[42]。Konar 等^[10]还发现,大脑衰老伴随着树突和轴突形态的改变,并因此改变突触联系,进而导致年龄相关记忆和认知障碍。另外,小鼠不同脑区的 OPN5 表达量与 L1CAM 和 MAP2c 的水平呈正相关,提示 OPN5 参与了 MAP2c 介导的突触发育过程,进一步证实 OPN5 对神经元突触的可塑性及记忆获得具有重要的调控作用^[42-45]。然而,目前有关 OPN5 参与突触可塑性和记忆获得方面的研究才刚刚起步,其具体的作用和调控机制仍不清楚,关于 OPN5 介导的突触可塑性和记忆获得领域的研究,对人类抗衰老以及神经退行性疾病的诊断和治疗具有重要意义。

2.4 其他生物学功能

OPN5 可在哺乳动物的皮肤中表达,提示 OPN5 不仅可作为脑内紫外光感受器,而且可能也是表皮感受紫外光的重要光感受器^[7,46]。紫外光可引起皮肤色素的变化以及机体免疫功能的改变^[47]。研究发现,人皮肤上皮细胞(黑素细胞和角质细胞)均表达 OPN5,提示 OPN5 可能参与调控皮肤光诱导信号转导途径,尤其是紫外光的信号转导途径^[48]。此外,OPN5 作为视蛋白家族的重要成员,推测其与动物的性行为、光行为的产生,瞳孔的光反应,睡眠以及色觉的形成具有一定的联系^[49]。

3 结语与展望

OPN5 是一种丝氨酸蛋白酶视蛋白。越来越多的研究表明,OPN5 通过介导紫外光信号转导,发挥

其调控动物生物节律、繁殖、突触可塑性以及记忆获得等生物学功能。虽然目前有关 OPN5 结构和生物学功能的研究已经获得长足进展,但是以下问题仍有待进一步研究阐明:1)不同种属 OPN5 氨基酸序列之间的差异是否改变了 OPN5 的生物学功能;2)OPN5 介导紫外光信号转导以及调控 TSH 分泌的分子机制;3)OPN5 调控记忆获得和突触可塑性的功能是否依赖于外界环境光信号;4)OPN5 在皮肤感光过程中的作用及其分子机制。

[参考文献]

- [1] 冯琛莉,褚仁远. 视蛋白的研究进展 [J]. 国际眼科纵览, 2006, 30(4):217-220.
Feng C L, Chu R Y. The research progress of opsins [J]. International Review of Ophthalmology, 2006, 30(4):217-220. (in Chinese)
- [2] Kefalov V J. Rod and cone visual pigments and phototransduction through pharmacological, genetic, and physiological approaches [J]. J Biol Chem, 2012, 287(3):1635-1641.
- [3] 胡 亮,何 琨,代学龙. 黑视蛋白功能的研究进展 [J]. 中国畜牧兽医, 2012, 39(3):162-164.
Hu L, He H, Dai X L. Advances in function of melanopsin [J]. China Animal Husbandry & Veterinary Medicine, 2012, 39(3):162-164. (in Chinese)
- [4] 王卫杰,刘新颖,赵文爱. 视蛋白 [J]. 生命的化学, 2009(3):440-443.
Wang W J, Liu X Y, Zhao W A. Opsins [J]. Chemistry of Life, 2009(3):440-443. (in Chinese)
- [5] Peirson S N, Halford S, Foster R G. The evolution of irradiance detection: Melanopsin and the non-visual opsins [J]. Phil Trans R Soc B, 2009, 364(1531):2849-2865.
- [6] Tarttelin E E, Bellingham J, Bibb L C, et al. Expression of opsin genes early in ocular development of humans and mice [J]. Exp Eye Res, 2003, 76(3):393-396.
- [7] Kojima D, Mori S, Torii M, et al. UV-sensitive photoreceptor protein OPN5 in humans and mice [J]. PLoS One, 2011, 6(10):e26388.
- [8] Yamashita T, Ohuchi H, Tomonai S, et al. Opn5 is a UV-sensitive bistable pigment that couples with Gi subtype of G protein [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2010, 107(51):22084-22089.
- [9] Ohuchi H, Yamashita T, Tomonari S, et al. A non-mammalian type opsin 5 functions dually in the photoreceptive and non-photoreceptive organs of birds [J]. PLoS One, 2012, 7(2):e31534.
- [10] Konar A, Thakur M K. Neuropsin expression correlates with dendritic marker MAP2c level in different brain regions of aging mice [J]. Mol Neurobiol, 2014, 6:1-9.
- [11] Vassiliatis D K, Hohmann J G, Zeng H, et al. The G protein-coupled receptor repertoires of human and mouse [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2003, 100(8):4903-4908.
- [12] Tarttelin E E, Bellingham J, Hankins M W, et al. Neuropsin (Opn5): A novel opsin identified in mammalian neural tissue [J]. FEBS Lett, 2003, 554(3):410-416.
- [13] Kuraku S, Kuratani S. Genome-wide detection of gene extinction in early mammalian evolution [J]. Genome Biol Evol, 2011, 3:1449-1462.
- [14] Jacobs G H. Losses of functional opsin genes, short-wavelength cone photopigments, and color vision: A significant trend in the evolution of mammalian vision [J]. Vis Neurosci, 2013, 30(1/2):39-53.
- [15] Tomonari S, Migita K, Takagi A, et al. Expression patterns of the Opn5-related genes in the developing chicken retina [J]. General Life Sciences, 2008, 72(24):1445-1475.
- [16] Ohunchi H, Yamashita T, Tomonari S, et al. A non-mammalian type Opn5 functions dually in the photoreceptive and non-photoreceptive organs of birds [J]. Research Article, 2012, 43(52):455-478.
- [17] Tomonari S, Migita K, Takagi A, et al. Expression patterns of the opsin 5-related genes in the developing chicken retina [J]. Dev Dyn, 2008, 237(7):1910-1922.
- [18] Bellingham J, Foster R G. Opsins and mammalian photoreception [J]. Cell Tissue Res, 2002, 309(1):57-71.
- [19] Van Gelder R N. Non-visual ocular photoreception [J]. Ophthalmic Genet, 2001, 22(4):195-205.
- [20] Tonsfeldt K J, Chappell P E. Clocks on top: The role of the circadian clock in the hypothalamic and pituitary regulation of endocrine physiology [J]. Mol Cell Endocrinol, 2012, 349(1):3-12.
- [21] Nakane Y, Ikegami K, Iigo M, et al. The saccus vasculosus of fish is a sensor of seasonal changes in day length [J]. Nat Commun, 2013, 4:2108.
- [22] Yoshimura T. Thyroid hormone and seasonal regulation of reproduction [J]. Front Neuroendocrinol, 2013, 34(3):157-166.
- [23] Kosonsiriluk S, Mauro L J, Chaiworakul V, et al. Photoreceptive oscillators within neurons of the premammillary nucleus (PMM) and seasonal reproduction in temperate zone birds [J]. Gen Comp Endocrinol, 2013, 190:149-155.
- [24] Koyanagi M, Takada E, Nagata T, et al. Homologs of vertebrate Opn3 potentially serve as a light sensor in nonphotoreceptive tissue [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2013, 110(13):4998-5003.
- [25] Cassone V M. Avian circadian organization: A chorus of clocks [J]. Front Neuroendocrinol, 2014, 35(1):76-88.
- [26] Menaker M. Neurobiology: The eye within the brain [J]. Curr Biol, 2014, 24(13):R613-615.
- [27] Davies W I L, Turton M, Peirson S N, et al. Vertebrate ancient opsin photopigment spectra and the avian photoperiodic response [J]. Biol Lett, 2012, 8(2):291-294.
- [28] Koyanagi M, Terakita A. Diversity of animal opsin-based pigments and their optogenetic potential [J]. Biochim Biophys Acta, 2014, 1837(5):710-716.
- [29] Hunt D M, Hankins M W, Collin S P, et al. Evolution of visual

- and non-visual pigments [M]. New York: Springer, 2014.
- [30] 李志强,何舜平. 脊椎动物视蛋白基因分子进化的研究进展 [J]. 水生生物学报, 2009, 33(6): 57-63.
Li Z Q, He S P. Progress on molecular evolution of vertebrate opsin genes [J]. Acta Hydrobiologica Sinica, 2009, 33(6): 57-63. (in Chinese)
- [31] Benoit J. Le role des yeux dans l'action stimulante de la lumiere sur le developpement testiculaire chez le canard [J]. CR Soc Biol (Paris), 1935, 118: 669-671.
- [32] Menaker M, Roberts R, Elliott J, et al. Extraretinal light perception in the sparrow: III. The eyes do not participate in photoperiodic photoreception [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1970, 67(1): 320-325.
- [33] McCall M A, Gregg R G, Merriman K, et al. Morphological and physiological consequences of the selective elimination of rod photoreceptors in transgenic mice [J]. Exp Eye Res, 1996, 63(1): 35-50.
- [34] Klein J R. Biological impact of the TSHbeta splice variant in health and disease [J]. Front Immunol, 2014, 5: 155.
- [35] Majumdar G, Yadav G, Rani S, et al. A photoperiodic molecular response in migratory redheaded bunting exposed to a single long day [J]. Gen Comp Endocrinol, 2014, 204: 104-113.
- [36] Stevenson T J, Ball G F. Disruption of neuropsin mRNA expression via RNA interference facilitates the photoinduced increase in thyrotropin-stimulating subunit β in birds [J]. Eur J Neurosci, 2012, 36(6): 2859-2865.
- [37] Groner B. Molecular and cellular endocrinology: Special issue on cytokine signaling [J]. Mol Cell Endocrinol, 2014, 382(1): 551.
- [38] Chen Z L, Yoshida S, Kato K, et al. Expression and activity-dependent changes of a novel limbic-serine protease gene in the hippocampus [J]. J Neurosci, 1995, 15(7): 5088-5097.
- [39] Suzuki J, Yoshida S, Chen Z L, et al. Ontogeny of neuropsin mRNA expression in the mouse brain [J]. Neurosci Res, 1995, 23(4): 345-351.
- [40] Jouet M, Rosenthal A, Armstrong G, et al. X-linked spastic paraplegia (SPG1), MASA syndrome and X-linked hydrocephalus result from mutations in the L1 gene [J]. Nat Genet, 1994, 7(3): 402-407.
- [41] Poplawski G H D, Tranziska A K, Leshchynska I, et al. L1CAM increases MAP2 expression via the MAPK pathway to promote neurite outgrowth [J]. Mol Cell Neurosci, 2012, 50(2): 169-178.
- [42] Tamura H, Ishikawa Y, Hino N, et al. Neuropsin is essential for early processes of memory acquisition and Schaffer collateral long-term potentiation in adult mouse hippocampus in vivo [J]. J Physiol, 2006, 570(3): 541-551.
- [43] Burke S N, Barnes C A. Neural plasticity in the aging brain [J]. Nat Rev Neurosci, 2006, 7(1): 30-40.
- [44] Matsumoto-Miyai K, Ninomiya A, Yamasaki H, et al. NMDA-dependent proteolysis of presynaptic adhesion molecule L1 in the hippocampus by neuropsin [J]. J Neurosci, 2003, 23(21): 7727-7736.
- [45] Nakamura Y, Tamura H, Horinouchi K, et al. Role of neuropsin in formation and maturation of schaffer-collateral L1 cam-immunoreactive synaptic boutons [J]. J Cell Sci, 2006, 119(7): 1341-1349.
- [46] Denda M, Fuziwara S. Visible radiation affects epidermal permeability barrier recovery: Selective effects of red and blue light [J]. J Invest Dermatol, 2008, 128(5): 1335-1336.
- [47] Hiramoto K, Jikumaru M, Yamate Y, et al. Ultraviolet A irradiation of the eye induces immunomodulation of skin and intestine in mice via hypothalomo-pituitary-adrenal pathways [J]. Arch Dermatol Res, 2009, 301(3): 239-244.
- [48] Yamashita T, Ono K, Ohuchi H, et al. Evolution of mammalian Opn5 as a specialized UV-absorbing pigment by a single amino acid mutation [J]. J Biol Chem, 2014, 289(7): 3991-4000.
- [49] 逢文强, 张建法. 环境光对哺乳动物昼夜节律和大脑功能的影响 [J]. 生物物理学报, 2010, 26(11): 973-982.
Peng W Q, Zhang J F. The effect of light on mammalian circadian rhythm and brain function [J]. Acta Biophysica Sinica, 2010, 26(11): 973-982. (in Chinese)