

博尔纳病病毒感染对神经元可塑性影响的研究进展

赵立波 李亚军 张小东 谢 鹏*

(重庆医科大学附属第一医院神经内科 重庆市神经病学重点实验室 重庆 400016)

摘 要 博尔纳病病毒(Borna Disease Virus, BDV)是一种具有高度嗜神经性的病毒。近年,有大量研究证实该病毒感染与人神经精神疾病的发生有关。但其确切机制仍未明了。一些研究认为 BDV 感染对中枢神经系统神经元可塑性的影响可能是其致病的重要基础。近年许多学者通过对沙鼠、小鼠、大鼠及转基因鼠等各种 BDV 感染模型的研究,进一步揭示了 BDV 感染对神经元可塑性影响的分子机制。结果发现 BDV 感染主要通过对星形胶质细胞功能的影响、干预 HMGB 1 蛋白以及神经营养因子信号转导等途径干预神经元的可塑性,影响脑内神经元的功能及其存活和发育,从而引起脑功能损害,导致宿主精神、行为异常。今后随着新的 BDV 转基因模型的成功建立将进一步揭示 BDV 感染对神经元可塑性影响的分子机制,给临床预防和治疗博尔纳病提供理论基础。

关键词: 博尔纳病病毒; 神经元可塑性; 分子机制; 感染模型

中图分类号: R373.9, R512.3 **文献标识码**: A **文章编号**: 0001-6209(2006)04-0676-04

BDV 是一种具有高度嗜神经性的病毒^[1]。1894 年在德国博尔纳镇的马群中爆发了一种以精神症状为突出表现的致死性马脑炎,后来研究发现该病是由一种有包膜的、非分节段、负股 RNA 病毒感染引起^[1]。因此,将该病毒命名为博尔纳病病毒。由该病毒感染引起的疾病称博尔纳病(Borna Disease, BD)。以后的研究发现该病毒在自然条件下可以感染绵羊、兔、山羊、驴、美洲驼、羊驼、牛、狗、猫以及鸵鸟等动物,在实验条件下可以感染兔、路易斯鼠、小鼠、几内亚猪、鸡、猴及牛等啮齿类动物到非人类灵长类动物^[2]。近年,有大量研究证实该病毒感染与人神经精神疾病的发生有关^[3-5]。但其确切机制仍未明了。一些研究认为该病毒能够在多种动物的中枢神经系统持续存在,尤其在边缘系统的神经元,该病毒可引起神经元非细胞溶解性持续感染^[6,7],影响神经元的可塑性^[8-10]。因此,BDV 感染对神经元可塑性的影响可能是其致病的重要基础。本文对近年 BDV 感染对神经元可塑性的影响以及 BDV 干预神经元可塑性的分子生物学机制的研究进展进行综述。

1 神经元可塑性概念

神经元可塑性指神经元调整自身的功能和形态学特性以适应环境改变的能力。它在新信息的学习和储存中起关键作用。研究已证实海马和边缘皮质对 BDV 有明显的易感性,BDV 感染新生大鼠后主要选择性侵犯齿状回的颗粒细胞,进而破坏突触回路^[6]。病毒的持续存在,影响海马神经元的可塑性。在一些动物研究中发现,BDV 的持续感染能够引起行为异常和神经元发育损害,而不出现明显的炎症反应。非细胞溶解性复制是 BDV 感染后的主要特征,因此一

些研究认为 BDV 感染引起中枢神经系统的损害主要是由于 BDV 干预了神经元的可塑性^[8-10]。

神经元可塑性在学习、记忆和神经元的存活中起关键作用。近年研究发现钙离子、5-羟色胺以及神经生长因子和一氧化氮是干预神经可塑性的重要信号^[9]。它们可激活胞内信号通路,如蛋白激酶 A、蛋白激酶 C、CaM 激酶 II、MAP 激酶和酪氨酸激酶 SRC,导致了突触传递分子的磷酸化^[10]。在神经元可塑性加强的时候,神经营养因子表达加强。研究发现,中枢神经系统感染 BDV 后,5-羟色胺以及神经生长因子等神经营养因子在脑内的表达均有改变^[11,12]。因此,可以认为 BDV 在中枢神经系统的感染干预了神经元的可塑性,进而导致了宿主学习和记忆功能的受损,影响了神经元的存活。

2 BDV 干预神经元可塑性

近年研究主要通过各种 BDV 感染动物模型进行。近年来常用的感染模型有沙鼠模型、小鼠模型、大鼠模型与转基因鼠模型。通过这些模型都不能独自充分表达 BDV 感染动物后对神经元可塑性的影响。研究者们正在不断努力,通过诸如活体外片断培养法等新研究方法,在基因水平操控 BDV 病毒,创建人工模拟基因组,在动物体内表达,以寻求建立一个能够充分表达 BDV 对神经元可塑性影响的动物模型。

2.1 沙鼠感染模型

在 1999 年, Nakamura 等^[13]研究发现蒙古沙鼠特别易于感染 BDV。后来的研究发现沙鼠感染 BDV 后出现明显的神经系统症状,而且死亡率^[14]。新生沙鼠感染 BDV 后出现致命性的神经系统疾病,但是并没有神经元的受损,随感染

基金项目:国家自然科学基金(30470605)

* 通讯作者。Tel: 86-23-68485490; Fax: 86-23-68485111; E-mail: xiepeng58@21cn.com

作者简介: 赵立波(1971-)男,重庆人,主治医师,在读硕士研究生,从事中枢神经系统感染研究。E-mail: zhaolibo.1971@yahoo.com.cn

收稿日期: 2005-08-09; 接受日期: 2005-09-07; 修回日期: 2005-11-04

的加重,没有明显的炎症症状和宿主中枢神经系统细胞的激活。虽然BDV在脑内大量复制,却未见明显活化的星形胶质细胞。研究发现沙鼠颅内感染BDV后细胞因子水平上升,其中白介素 1β 上升最为明显^[14]。Neveu和Liege^[15]研究后认为细胞因子水平的上升可能与BDV感染后神经元的病理改变有关。目前虽然对BDV感染的沙鼠模型研究未发现有明显神经元可塑性受损,但其具有潜在干预神经元功能的特性,因此,已成为研究博尔纳病病毒对神经元可塑性影响的模型之一。

2.2 小鼠感染模型

Hallensleben等^[16]研究证实小鼠感染BDV后神经系统症状明显,其神经系统症状和行为异常主要来自于 $CD8^+$ T细胞介导的免疫病理过程,而 $CD8^+$ T细胞具有细胞毒性^[17]。Sauder等^[18]研究发现缺乏 $CD8^+$ T细胞的小鼠感染BDV后虽然有学习能力受损,却没有免疫病理损伤。学习能力的受损与化学因子IP-10的表达上升水平相关。

2.3 大鼠感染模型

大鼠模型是BDV感染后行为研究最常采用的模型^[19]。其中常用的又有幼年大鼠感染模型和成年大鼠感染模型。

2.3.1 新生大鼠感染模型: Pletnikov等^[19]研究发现Lewis新生大鼠BDV感染模型终生行为异常,却没有明显的炎症反应。因此这种模型成为一种独特的研究BDV感染所致中枢神经系统结构和功能改变的模型。这种模型的大鼠表现出活动增加,认知缺陷,群居行为异常和慢性焦虑。研究证实BDV感染后海马结构的齿状回易于受累,表现为颗粒细胞进行性变性^[6]。颗粒细胞的发育持续终生,因此齿状回成为神经元可塑性研究的一个区域。研究发现新生大鼠感染BDV后胶质细胞明显激活,并且伴随了炎前细胞因子和化学因子水平的上升^[20,21]。新生大鼠感染BDV后单胺能功能失常,5-羟色胺和去甲肾上腺素水平改变,在边缘系统前者上升明显^[11]。

2.3.2 成年大鼠感染模型: Schwemmler等研究发现成年大鼠感染BDV后第一阶段出现免疫介导的典型博尔纳病表现,伴随大量的神经元破坏和行为异常。第二阶段出现炎症浸润、病毒持续存在、慢性神经系统症状。行为异常考虑与中枢神经系统的明显炎症反应有关。Johnson研究发现BDV感染成年大鼠后脑内的炎症高峰与第一阶段大鼠的高攻击性正相关。由免疫介导的锥体外运动系统和边缘系统受损引起中枢神经系统多种递质的紊乱,因此提供了一种研究神经介质的模型。药理学改变主要表现在多巴胺系统,更易于受多巴胺拮抗剂影响^[22]。由于这种模型中抗病毒免疫反应引起的改变较多,很难评价BDV对神经元可塑性的直接影响。

2.4 转基因鼠模型

晚近Kamitani等建立了在中枢神经系统表达BDV磷酸蛋白(P)的转基因小鼠模型^[12]。这种模型选择在胶质细胞表达P,小鼠表现出行为异常、神经系统异常,例如相互之间攻击增多,活动过度,涉空记忆缺失。通过免疫组化方法研究发现,突触密度有明显的增加,未出现反应性星形胶质细胞。

此外神经营养因子和5-羟色胺受体在脑内的表达明显减少。这可能由于BDV P诱导出的选择性胶质细胞功能失常引起神经元损伤有关。虽然该模型可用来研究行为异常,但由于神经元和星形胶质细胞不是BDV复制的原发部位,因此不能用它来研究BDV感染的病理变化。近年来,有人建立了BDV N转基因小鼠模型,发现它在神经元和星形胶质细胞内均有表达,但未发现小鼠有行为异常^[23]。

3 BDV感染对神经元可塑性影响的分子机制

BDV具有很强嗜神经特性,一些学者认为感染动物出现行为异常可能是由于中枢神经系统的抗病毒免疫反应引起。然而,另一些学者研究发现被BDV感染的新生大鼠和转基因动物在中枢神经系统内BDV表达了特异的BDV蛋白,这表明BDV感染对脑功能有直接影响,这种病理改变不能归于免疫反应。

3.1 BDV感染对星形胶质细胞功能的影响

在体研究和神经胶质细胞培养均发现BDV感染对星形胶质细胞功能有明显影响。星形胶质细胞在中枢神经系统起支持作用,对神经元的电活动和突触的稳定起重要的调节作用^[24]。因而BDV感染对神经元的电活动和突触稳定性有重要的影响,从而导致了脑功能的受损。对新生大鼠研究发现BDV感染星形胶质细胞源的C6细胞系后导致了分子组织因子(IF)的上调^[25]。Billaud等^[23]研究发现,原代培养的猫星形胶质细胞感染BDV后,其对谷氨酸的摄取受到明显抑制,从而增加了神经元的兴奋性毒性。这表明BDV感染直接影响星形胶质细胞的功能。此外,Kamitani等^[12]研究发现BDV P在星形胶质细胞中的表达可引起被感染动物的行为异常和神经元可塑性受损。新生大鼠感染BDV后的晚期,脑内胶质细胞活化,产生大量炎前细胞因子,进一步加重了脑损害^[26]。BDV感染对星形胶质细胞功能的影响可能是BDV感染相关性脑损害的重要依据。因此,BDV感染与星形胶质细胞功能障碍的关系以及对神经元的可塑性影响仍有待于进一步的研究。

3.2 BDV干预HMGB1蛋白信号转导

Kamitani等^[27]研究证实高迁移率基因B(HMGB1)蛋白能够与BDV P相互作用。HMGB1属于非组蛋白蛋白,在神经核内含量丰富^[28],在神经突的外生长和细胞的迁移中起关键作用^[29]。HMGB1蛋白与BDV P的相互作用对BDV的发病机制尚不清楚。研究发现BDV G感染少突胶质细胞和C6细胞后, HMGB1蛋白与BDV P的相互作用影响了细胞外生长过程和迁移^[27]。这说明BDV感染影响了神经元的外生长和迁移。然而BDV感染培养的原代神经元后神经元的分支形态和轴突密度无明显的改变^[7]。研究发现HMGB1在多个靶细胞的信号传递中出现,并且影响了一些生物学通路^[28]。因此有人认为病毒对HMGB1功能的干预导致了神经元功能的改变。

3.3 干预神经营养因子信号转导

Ibrahim等^[30]在实验中观察到神经生长因子(NGF)等神

经营养因子能够促进 BDV 在神经元和神经胶质细胞系的复制, 据此提出 BDV 和神经营养因子可能相互作用。研究发现 BDV 在 PC12 细胞中的持续存在导致了细胞形态的巨大改变, 同时损伤了神经元可塑性相关基因 GAP-43 和突触素的表达。此外 BDV 感染导致了 NGF 诱导的轴突外生长的停止。这主要是由于 NGF 受体的下调, 伴随了神经信号转导级联的改变。Hans 等发现用神经营养因子 BDNF 和 NT-3 治疗被 BDV 感染的原代大鼠海马神经元无效^[7]。BDV 感染后的海马神经元的突触囊泡蛋白和突触结构受损。可以认为 BDV 对神经营养因子系统的干预, 特别是对受神经营养因子调节的神经元可塑性的干预, 导致了神经元功能的异常。Hans 等和 Planz 等研究发现在神经元 BDV 慢性感染时, 神经营养因子受到干预后病毒复制加强, 相反, 对 Ras/MEK/ERK 通路的抑制阻止了病毒的播散^[31, 32]。有人认为可能是 BDV 使神经营养因子信号转导转向并导致了病毒复制的加强。但尚未证实 BDV 干预了神经营养因子激发的信号转导级联。有人认为可能是由于 BDV 蛋白, 尤其是 BDV P, 干预了靶细胞的磷酸化导致了病毒复制的加强。Schwenmle 等^[33]发现在细胞激酶的作用下, BDV 磷酸蛋白在一些位点发生磷酸化, 支持这一观点。弄清楚 BDV 组成成分对神经营养因子诱导的信号转导之间的相互作用机理, 以及这种相互作用对神经元功能带来的影响, 将能够促进我们对 BDV 持续感染中枢神经系统后宿主行为改变的理解。

4 结语

综上所述, BDV 具有高度嗜神经元特性, 非细胞溶解性持续感染神经元是其特点。近年采用各种 BDV 感染动物模型来研究 BDV 对神经可塑性的影响。通过这些模型进行分子生物学机理研究, 结果证实中枢神经系统感染 BDV 后, BDV 通过对星形胶质细胞功能的影响、干预 HMGB 1 蛋白以及神经营养因子信号转导等途径干预神经元的可塑性, 影响脑内神经元的存活和发育及其功能, 引起脑功能损害, 导致宿主精神、行为的异常。应用这些动物模型, 使人们能更深入揭示 BDV 持续感染对中枢神经系统损害的分子机制, 今后随着新的 BDV 转基因模型的成功建立将进一步揭示 BDV 感染对神经元可塑性影响的分子机制。对这些分子机制的认识对临床预防和治疗 BD 有极其重要意义。

参 考 文 献

- [1] Mayo MA, Pringle CR. Virus Taxonomy-1997. *J Gen Virol*, 1998, **79**: 649 - 657.
- [2] Staeheli P, Sauder C, Hausmann J, *et al.* Epidemiology of Borna disease virus. *J Gen Virol*, 2000, **81**(Pt 9): 2123 - 2135.
- [3] 徐平, 谢鹏, 邵德智, 等. 中国精神病人外周血博尔纳病毒 RNA 检测. *中国神经精神疾病杂志*, 2003, **29**: 303.
- [4] 徐平, 谢鹏, 邵德智, 等. 博尔纳病毒感染和帕金森病. *中华老年医学杂志*, 2003, **22**: 696 - 697.
- [5] 李桂梅, 张凤民, 马培林, 等. 精神分裂症患者 BDV-p24 基因的扩增及其产物的测序鉴定. *神经疾病与精神卫生杂志*, 2002, **2**(6): 321 - 322.
- [6] Pletnikov MV, Rubin SA, Moran TH, *et al.* Exploring the cerebellum with a new tool: neonatal Borna disease virus (BDV) infection of the rat's brain. *Cerebellum*, 2003, **2**: 62 - 70.
- [7] Hans A, Bajramovic JJ, Syan S, *et al.* Persistent, non-cytolytic infection of neurons with Borna disease virus interferes with ERK 1/2 signaling and abrogates BDNF-induced synaptogenesis. *FASEB J*, 2004, **18**: 863 - 865.
- [8] Gonzalez-Dunia D, Watanabe M, Syan S, *et al.* Synaptic pathology in Borna disease virus persistent infection. *Virology*, 2000, **74**: 3441 - 3448.
- [9] Mattson MP, Maudsley S, Martin B. BDNF and 5-HT: a dynamic duo in age-related neuronal plasticity and neurodegenerative disorders. *Trends Neurosci*, 2004, **27**(10): 589 - 594.
- [10] McAllister AK, Katz LC, Lo DC. Neurotrophins and synaptic plasticity. *Annu Rev Neurosci*, 1999, **22**: 295 - 318.
- [11] Dietz D, Vogel M, Rubin S, *et al.* Developmental alterations in serotonergic neurotransmission in Borna disease virus (BDV)-infected rats: a multidisciplinary analysis. *Neurovirol*, 2004, **10**: 267 - 277.
- [12] Kamitani W, Ono E, Yoshino S, *et al.* Glial expression of Borna disease virus phosphoprotein induces behavioral and neurological abnormalities in transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, **100**: 8969 - 8974.
- [13] Nakamura Y, Nakaya T, Hagiwara K, *et al.* High susceptibility of Mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*) to Borna disease virus. *Vaccine*, 1999, **17**: 480 - 489.
- [14] Watanabe M, Lee BJ, Yamashita M, *et al.* Borna disease virus induces acute fatal neurological disorders in neonatal gerbils without virus- and immune-mediated cell destructions. *Virology*, 2003, **310**: 245 - 253.
- [15] Neveu PJ, Liege S. Mechanisms of behavioral and Neuroendocrine effects of interleukin-1 in mice. *Ann NY Acad Sci*, 2000, **917**: 175 - 185.
- [16] Hallensleben W, Schwenmle M, Hausmann J, *et al.* Borna disease virus-induced neurological disorder in mice: infection of neonates results in immunopathology. *Virology*, 1998, **72**: 4379 - 4386.
- [17] Hausmann J, Hallensleben W, de la Torre JC, *et al.* T cell ignorance in mice to Borna disease virus can be overcome by peripheral expression of the viral nucleoprotein. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, **96**: 9769 - 9774.
- [18] Sauder C, Wolfer DP, Lipp HP, *et al.* Learning deficits in mice with persistent Borna disease virus infection of the CNS associated with elevated chemokine expression. *Behav Brain Res*, 2001, **120**(2): 189 - 201.
- [19] Kobayashi T, Kamitani W, Zhang G, *et al.* Borna disease virus nucleoprotein requires both nuclear localization and export activities for viral nucleocytoplasmic shuttling. *Virology*, 2001, **75**: 3404 - 3412.
- [20] Plata-Salaman CR, Ilyin SE, Gayle D, *et al.* Persistent Borna disease virus infection of neonatal rats causes brain regional changes of mRNAs for cytokines, cytokine receptor components and neuropeptides. *Brain Res Bull*, 1999, **49**: 441 - 451.

- [21] Zocher M , Czub S , Schulte-Monting J , *et al.* Alterations in neurotrophin and neurotrophin receptor gene expression patterns in the rat central nervous system following perinatal Borna disease virus infection. *Neurovirol* , 2000 , **6** : 462 – 477.
- [22] Solbrig MV , Koob GF. Neuropharmacological sequelae of persistent CNS viral infections : lessons from Borna disease virus. *Pharmacol Biochem Behav* , 2003 , **74** : 777 – 787.
- [23] Rauer M , Gotz J , Schuppli D , *et al.* Transgenic mice expressing the nucleoprotein of Borna disease virus in either neurons or astrocytes : decreased susceptibility to homotypic infection and disease. *Virology* , 2004 , **78** : 3621 – 3632.
- [24] Slezak M , Pfrieger FW. New roles for astrocytes : regulation of CNS synaptogenesis. *Trends Neurosci* , 2003 , **26** : 531 – 535.
- [25] Gonzalez-Dunia D , Eddleston M , Mackman N , *et al.* Expression of tissue factor is increased in astrocytes within the central nervous system during persistent infection with Borna disease virus. *Virology* , 1996 , **70** : 5812 – 5820.
- [26] Gonzalez-Dunia D , Watanabe M , Syan S , *et al.* Synaptic pathology in Borna disease virus persistent infection. *Virology* , 2000 , **74** : 3441 – 3448.
- [27] Kamitani W , Shoya Y , Kobayashi T , *et al.* Borna disease virus phosphoprotein binds a neurite outgrowth factor , amphoterin/HMG-1. *Virology* , 2001 , **75** : 8742 – 8751.
- [28] Bustin M. At the crossroads of necrosis and apoptosis : signaling to multiple cellular targets by HMGB1. *Sci STKE* 2002 , **151** : PE39.
- [29] Fages C , Nolo R , Huttunen HJ , *et al.* Regulation of cell migration by amphoterin. *Cell Sci* , 2000 , **113** : 611 – 620.
- [30] Ibrahim MS , Watanabe M , Palacios JA , *et al.* Varied persistent life cycles of Borna disease virus in a human oligodendrogloma cell line. *Virology* 2002 , **76** : 3873 – 3880.
- [31] Hans A , Syan S , Crosio C , *et al.* Borna disease virus persistent infection activates mitogen-activated protein kinase and blocks neuronal differentiation of PC12 cells. *Biol Chem* , 2001 , **276** : 7258 – 7265.
- [32] Planz O , Pleschka S , Ludwig S. MEK-specific inhibitor U0126 blocks spread of Borna disease virus in cultured cells. *Virology* , 2001 , **75** : 4871 – 4877.
- [33] Schwemmler M , De B , Shi LC , *et al.* Borna disease virus P-protein is phosphorylated by protein kinase c-epsilon and casein kinase II . *Biol Chem* , 1997 , **272** : 21818 – 21823.

Progress and investigation of neuronal plasticity interfered by Borna disease virus infection

ZHAO Li-bo , LI Ya-jun , ZHANG Xiao-dong , XIE Peng*

(Department of Neurology , The First Affiliated Hospital of Chongqing University of Medical Sciences ,
Key Laboratory of Neurology of Chongqing , Chongqing 400016 , China)

Abstract Borna disease virus (BDV) is highly neuronotropic. Recently , more and more investigations indicated that BDV infection was close related to human neuropsychic disorders. However , the mechanism underlying the disorders was unclear to date. Some investigators thought neuronal plasticity changes by BDV infection in the central nervous system may be it's cardinal basis. Many researchers have studied the molecular mechanisms , which might lead to disturbances in neuronal plasticity by BDV infection , through infection-based animal modes such as gerbils modes , rats modes , mice modes and transgenic mice modes. The results showed that neuronal plasticity was interfered by BDV infection through interference with trophic support from astrocytes to neurons , interference with amphoterin signaling and interference with neurotrophin signaling. The disturbances in neuronal plasticity would result in cerebral disorders and cause behavior alterations and psychic alterations of host. In the following years , the ability to manipulate the BDV genome may help uncover unrecognized aspects of the basic mechanisms operating in the regulation of neuronal plasticity of interference with neuronal physiology caused by BDV , give academic foundation for clinical prevention and therapy of BD.

Keywords : Borna Disease Virus ; Neuronal plasticity ; Molecular mechanisms ; Infection-based modes

Foundation item : National Natural Science Foundation of China (30470605)

* Corresponding author. Tel 86-23-68485490 ; Fax 86-23-68485111 ; E-mail : xiepeng58@21cn.com

Author brief introduction : ZHAO Li-bo (1971-) , Male , the Han Nationality , Born in Chongqing city , Attending physician , Candidate for Master degree , Study focus on infections of the central nerve system. E-mail : zhaolibolibo_1971@yahoo.com.cn

Received : 9 August 2005 / Accepted : 7 September 2005 / Revised : 4 November 2005