

阿尔茨海默病遗传及信号通路研究进展

周 阳¹, 王啸晨¹ 综述 严丽荣², 韩邦兴³ 审校

摘要 阿尔茨海默氏病(AD)是以 β -淀粉样蛋白斑、淀粉样血管病、神经纤维缠结为特征的常见的神经退行性疾病。AD依照年龄可分早发性AD(EOAD,发病年龄<65)和迟发性AD(LOAD,发病年龄>65)。EOAD主要由APP、PSEN1和PSEN2基因突变引起,在AD中约占5%。LOAD遗传率高(79%),由遗传和环境因素相互作用引起的。全基因组关联(GWAS)研究表明除APOE外,有30多个风险位点(易感基因)跟LOAD相关:CR1、CD33、EPHA1、PCDH11X、MS4A、TREM2、CLU、SORL1、ABCA7、A2M、PICALM、CTSD、BIN1、DNMBP、CD2AP、GAB2、PLAU、TNK1、CALHM1、TOMM40、INPP5D、PTK2B、MEF2C、FERMT2、SLC24H4-RIN3、NME8、CELF1、CASS4、ZCWPW1、HLA-DRB5-DRB1和PLD3。这些风险位点涉及炎症反应、脂质代谢、内吞、APP代谢(酶切和运输)、 $A\beta$ 加工(产生、聚集和清除)、突触功能障碍、线粒体能量代谢、细胞周期、金属离子、 Ca^{2+} 失调、氧化应激、脑部特异性糖尿病、中间神经元功能障碍和网络异常等信号通路。尽管参与了上述信号通路,然而在发病机制中的作用尚未完全确定。本文将最新的AD研究结果进行归纳和整理,尝试对其可能的分子机制、信号通路进行探讨,并对现有的研究结果进行深度挖掘,希望有助于AD发病机制的深入研究,找到防治、早期诊断和治疗的途径。

关键词 阿尔茨海默病; 基因; 全基因组关联分析; 多态位点; 信号通路

中图分类号 R 749.16

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2019)06-0994-07
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2019.06.034

阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)病理学表现为神经元丢失、突触功能障碍、来源于淀粉前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)生成的 β -淀粉样蛋白(amyloid-beta peptide, $A\beta$)聚集沉积引起的

老年斑(senile plaque, SP)和聚集的磷酸化微管稳定蛋白质(tau)引起的细胞内神经原纤维缠结(neurofibrillary tangle, NFT)^[1]。依照发病年龄分为两种亚型:早发性AD(early-onset familial AD, EOAD, 发病年龄<65)和迟发性AD(late-onset familial AD, LOAD, 发病年龄>65)。APP和两个早老素蛋白(presenilin, PSEN)、PSEN1、PSEN2是EOAD的3个基因。载脂蛋白E(apolipoprotein E, APOE)为LOAD的主要危险因素。LOAD由多基因和环境相互作用引起,全基因组关联分析(GWAS)联合多人群的研究为发现LOAD风险位点提供新途径,最近30多个风险位点被鉴定。

1 EOAD 基因

1.1 APP APP是 $A\beta$ 的前体。 $A\beta$ 来源于APP,被 β -分泌酶复合物(β -site APP cleaving enzyme 1, BACE1, 也称作 β -secretase)和 γ -分泌酶复合物酶切。BACE1酶切APP,产生膜结合C99和分泌型的sAPP β 片段,C99进一步被 γ -蛋白酶酶切产生淀粉样蛋白内区域(AICD)和 $A\beta$ ^[2]。正常情况下产生 $A\beta$ 40;非正常 $A\beta$ 42增加, $A\beta$ 42对神经元毒性更大。 γ -分泌酶使APP氨基酸中苏氨酸48(T48)为初始切口,剪切则生成 $A\beta$ 42;如果初始切口在亮氨酸49(L49),则生成 $A\beta$ 40。APPTM突变导致T48氨基酸发生变化,使 γ -分泌酶倾向剪切产生 $A\beta$ 42^[3]。瞬时受体电位6(transient receptor potential canonical 6, TRPC6)能特异性调控 γ -分泌酶复合物对APP的切割,减少 $A\beta$ 产生,不影响 γ -分泌酶复合物对Notch的剪切^[4]。

1.2 PSEN(PSEN1和PSEN2) PSEN是天冬氨酸蛋白酶复合物的组成部分,是 γ -分泌酶复合物催化核心,负责 γ -分泌酶酶切APP。PSEN主要功能包括:①影响APP代谢过程。PSEN调节APP蛋白水解,使 $A\beta$ 蛋白释放。②影响细胞凋亡。PSEN调控Notch和Wnt信号通路。Notch受体加工与APP酶切相似,Notch受体被 γ -分泌酶酶切产生Notch胞内域(Notch intracellular domain, NICD),NICD与转录因子作用,进入细胞核,调控基因转录。

2018-09-12 接收

基金项目:安徽省自然科学基金(编号:1508085MH203、1808085J17);江苏省自然科学基金(编号:BK20130506)

作者单位:¹江苏大学生命科学研究院,镇江 212013

²江苏大学附属医院老年科,镇江 212001

³皖西学院生物与制药工程学院,六安 237012

作者简介:周 阳,男,博士,副研究员;

韩邦兴,男,博士,教授,责任作者,E-mail:hanbx1978@ sina.com

2 LOAD 基因

GWAS 使在全基因组范围内寻找易感基因成为可能,许多 LOAD 易感基因被鉴定。这些易感基因跟免疫、内吞、胆固醇代谢、APP 代谢、A β 加工、金属离子、细胞周期、氧化应激、Ca²⁺ 失调、线粒体能量代

谢障碍、突触功能障碍、中间神经元功能障碍和网络异常等有关(表 1)。

2.1 免疫相关 LOAD 基因

2.1.1 补体受体 1 基因(complement receptor 1 , CR1) CR1 位于 1 号染色体 1q32 区域。CR1 含 C4b 和 C3b 补体结合位点,参与蛋白质免疫复合物

表 1 与 LOAD 相关的基因

基因名称	染色体定位	蛋白功能	细胞定位	分类	发病频率	致病风险
APP	21q21.3	A β 产生;神经元的发育和突触的形成、修复	质膜	APP 代谢	稀少	高
PSEN1	14q24.3	调控 APP 加工,剪切 APP; Notch 受体; Wnt 受体;内质网钙离子稳态	质膜	APP 代谢	稀少	高
PSEN2	1q42.13	调控 APP 加工,剪切 APP; Notch 受体; Wnt 受体	质膜	APP 代谢	稀少	高
APOE	19q13.2	脂蛋白、脂溶性维生素和胆固醇	胞外	胆固醇/脂质代谢	中	中
CR1	1q32	C3b 和 C4b 补体剪切片段的受体,清除补体调理免疫复合物	质膜	免疫/炎症反应和补体系统	高	低
CD 33	19q13.3	细胞信号转导	质膜	免疫/炎症反应和补体系统	高	低
EPHA1	7q34	参与调节神经系统发育,免疫	质膜	免疫/炎症反应和补体系统	高	低
PCDH11X	Xq21.3	突触传输	质膜	免疫/炎症反应和补体系统;内吞	高	低
MS4A	11q12.2	可能参与信号转导和免疫功能	/	免疫/炎症反应和补体系统	高	低
TREM2	6p21.1	参与小胶质细胞吞噬 A β	质膜	免疫反应;慢性炎症	中	中
CLU	8p21-p12	脂质代谢;清除细胞碎片及 A β	细胞核;细胞质	免疫/炎症反应和补体系统;胆固醇/脂质代谢	高	低
SORL1	11q23.2-q24.2	ApoE 受体;蛋白分选	细胞质	内吞;蛋白分选(运输和 APP 代谢);脂质转运	中	低
ABCA7	19p13.3	脂质平衡和免疫细胞分化;吞噬作用	质膜	免疫/炎症反应和补体系统;胆固醇/脂质代谢	高	低
A2M	12p13.3-12.3	介导 A β 的降解和清除	细胞质	内吞	高	低
PICALM	11q14	网格蛋白介导的内吞	质膜	内吞	高	低
CTSD	11p15.5	剪切 APP,参与 A β 清除	溶酶体	内吞	高	低
BIN1	2q14.3	突触囊泡的内吞作用;细胞骨架	细胞核	内吞	高	低
DNMBP	10q24	运输动力蛋白到肌动调节蛋白	细胞质	内吞	高	低
CD2AP	6p12.3	受体介导的内吞和细胞分裂;肌动蛋白细胞骨架重组调控	细胞质	内吞	中	低
GAB2	11q14	抑制 tau 过度磷酸化,降低 NFTs 形成	细胞质	/	高	低
PLAU	10q22.2	APP 的加工;A β 的清除与降解	/	/	高	低
TNK1	17p13.1	调控细胞增殖、生存和发育	细胞质	/	高	低
CALHM1	10q24.33	增加细胞膜对 Ca ²⁺ 渗透性	质膜	细胞间通讯	高	低
TOMM40	19q13	电压门离子选择性通道;运输蛋白前体到线粒体	线粒体外膜	/	高	低
INPP5D	2q37.1	细胞增殖;调节炎症反应	细胞质	免疫反应和炎症;APP 代谢	高	低
PTK2B	8p21.1	钙离子诱导的离子通道调节;MAP 激酶信号通路	细胞质	海马突触功能;细胞迁移	高	低
MEF2C	5q14.3	肌肉和血管发育	细胞核	免疫反应和炎症;海马突触功能	高	低
FERMT2	14q22.1	细胞黏附;细胞扩散;细胞形状调控	细胞质	Tau 病理;血管新生	中	低
SLC24A4-RIN3	14q32.12	离子跨膜运输;细胞信号转导;内吞	质膜	内吞	高	低
NME8	7p14.1	纤毛功能	细胞质	细胞骨架/轴突发育	高	低
CUGBP-CELF1	11p11	RNA 剪接调控	细胞核;细胞质	/	高	低
CASS4	20q13.31	细胞-细胞黏连;细胞延伸	细胞质	APP 和 Tau 病理;细胞骨架/轴突运输	中	低
ZCWPW1	7q22.1	锌离子结合	/	表观遗传调控	高	低
HLA-DRB5-DRB1	6p21.3	调节炎症反应	质膜	免疫反应和炎症	高	低
PLD	19q13.2	网格蛋白介导的内吞	细胞质	内吞	高	低

清除。CR1 参与清除 $A\beta$,在神经炎症中 CR1 也起作用。CR1 高表达和免疫复合物高清除率有关 ,血浆 $A\beta_{42}$ 清除依赖于 C3b 绑定到 CR1 上。CR1 通过原纤维 $A\beta$ 诱导的 C3 补体级联反应和 AD 有联系。

2.1.2 CD33 抗原(CD33 antigen ,CD33) CD33 位于 19 号染色体 19q13.3 区域。CD33 通过自身网格蛋白依赖的内吞作用引起免疫细胞-细胞之间作用。CD33 在免疫细胞中高表达 ,具有调节免疫、清除小胶质细胞功能。CD33 通过突触传递和干预炎症 ,激发 IL-6、单核细胞肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 的释放 ,抑制 $A\beta$ 清除 ,导致 $A\beta$ 堆积在患者大脑中。

2.1.3 EPH-A 型受体 1(ephrin type-A receptor 1 ,EPHA1) EPHA1 位于 7 号染色体 7q34 区域。EPHA1 属于酪氨酸激酶受体的 ephrins 亚家族 ,通过细胞间黏附作用 ,配体 ephrins-A 与 EPHA1 结合 ,使酪氨酸磷酸化 ,激活酪氨酸激酶 ,介导信号传递。EPHA1 跟细胞膜过程、突触障碍、免疫系统相关 ,这些与 AD 相关。

2.1.4 原钙黏蛋白(protocadherin 11 X-linked ,PCDH11X) PCDH11X 位于 X 号染色体 Xq21.3 区域 ,编码细胞外结构域(7 个钙黏蛋白重复) 和(RRVTFF) 保守基序细胞质结构域蛋白。该基序参与 PCDH11X 与胞浆磷酸酶、PP1 α 和突触可塑性。细胞质区域含一个富含丝氨酸 β -连环蛋白(β -catenin) 结合序列 ,该序列参与新神经元形成的分子信号转导。通过参与 β -catenin、PP1 α 氧化和改变突触 ,PCDH11X 和 AD 相关。

2.1.5 4 次跨膜蛋白 A 基因簇(membrane-spanning 4-domains , subfamily A ,MS4A) 该家族包括 MS4A4A、MS4A4E 和 MS4A6E ,3 个基因都位于 11 号染色体 11q12.2 区域。MS4A 编码含有 4 次跨膜区的蛋白 ,结构上类似 CD20。CD20 具有调节 Ca^{2+} 内流 ,激活 B-细胞抗原受体。过表达 MS4A 家族基因可以提高 T 细胞活化和促进 T 细胞在血脑屏障的转运 ,活化的 T 细胞与小胶质细胞相互作用使小胶质细胞激活 ,导致促炎症因子的释放和神经元的损伤; MS4A 家族成员 MS4A4B 可以调控 T 细胞凋亡 ,过表达 MS4A4B 可降低 T 细胞凋亡 ,导致免疫系统功能障碍^[5]。

2.1.6 骨髓细胞触发受体 2(triggering receptor expressed on myeloid cells 2 ,TREM2) TREM2 位于 6 号染色体 6p21.1 区域 ,编码跨膜糖蛋白 ,与酪氨酸激酶结合蛋白(TYRO protein tyrosine kinase binding

protein ,TYROBP) 结合形成复合物^[6]。TREM2 参与小胶质细胞吞噬 $A\beta$,在大脑中起抗炎作用 ,TREM2 活性降低使炎症反应增强导致大脑损伤^[7]。DNAX 活化蛋白 12 (DNAX-activating protein of 12 ku ,DAP12) 稳定 TREM2 的 C-端片段(TREM2-CTF) ,沉默 TREM2 或 DAP12 会加剧小胶质细胞中脂多糖(lipopolysaccharide ,LPS) 引起的炎症反应^[8]。APOE 被鉴定为新型 TREM2 配体 ,APOE 高亲和力绑定 TREM2 ,该绑定通过原发性小胶质细胞依赖性的 TREM2 增加细胞吞噬。rs75932628-T 中 APOE 绑定 TREM2 数量减少 ,引起脑内清除 $A\beta$ 作用下降及脑脊液中总 tau 增加 ,导致 AD^[9]。

2.2 胆固醇代谢相关 LOAD 基因

2.2.1 载脂蛋白 E(apolipoprotein E ,APOE)

APOE 位于 19 号染色体 19q13.2 区域 ,是 LOAD 的重要危险因素 ,编码与脂质转运有关的蛋白。APOE 有 3 个亚型(ϵ_2 、 ϵ_3 和 ϵ_4) ,区别在于一级结构 112 和 158 位点氨基酸不同。这些差异影响 APOE 蛋白结构及其与血脂、受体和 $A\beta$ 绑定。APOE 参与胆固醇运输到神经元 ,晶状体形成、突触发育、轴突导向和长时程增强。脑中 APOE 基因毒性机制包括特异性亚型毒性、APOE ϵ_4 介导的 $A\beta$ 聚集和 tau 过度磷酸化。CSF 诱导 $A\beta$ 聚集延迟和 APOE ϵ_4 相关 ,CSF 依赖 APOE ϵ_4 阻碍 $A\beta_{42}$ 聚集 ,表明不是 APOE ϵ_4 蛋白本身而是 HDL 在脑脊液为延迟因子^[10]。

2.2.2 簇集蛋白或丛生蛋白(clusterin ,CLU)

CLU 位于 8 号染色体 8p21-p12 区域 ,鉴定为载脂蛋白 J(apolipoprotein J ,APOJ) 。CLU 通过血脑屏障 ,主要功能为 $A\beta$ 清除、脂质运输、炎症反应和细胞凋亡。CLU 成为自 APOE ϵ_4 被鉴定以来第一个确定的 LOAD 易感基因。APOE 将 $A\beta$ 从脑转移到血浆 ,CLU 可能与 APOE 共同参与 $A\beta$ 在脑和血浆之间的转运^[11]。

2.2.3 分拣蛋白相关受体 1(sortilin-related receptor 1 ,SORL1) SORL1 位于 11 号染色体 11q23.2-q24.2 区域。SORL1 编码 I 型跨膜嵌合蛋白 ,属于 LRP 家族 ,与空泡分选蛋白 10 家族(vacuolar protein sorting 10 protein ,Vps10p) 同源性很高。SORL1 在 LRP 结构域包含低密度脂蛋白受体 A 类区域、 β 螺旋和纤连蛋白-3 区域。SORL1 通过其低密度脂蛋白受体 A 类区域的互补型重复与 APP 作用 ,使 APP 不能通过分泌酶剪切途径来抑制 $A\beta$ 形成^[12]。Glu270Lys 和 Thr947Met 突变体在加勒比西班牙裔

LOAD 患者被报道,所有突变都增加 A β 40 和 A β 42 的分泌^[13]。SORL1 可能是一个敏感因子而不是一个决定性基因。

2.2.4 ATP 结合盒转运 A7(ATP binding cassette 7 ,ABCA7) ABCA7 位于 19 号染色体 19p13.3 区域。在巨噬细胞中 ABCA7 mRNA 和蛋白质表达均受脂质浓度调控(LDL 诱导、HDL 抑制)。体外 ABCA7 抑制 A β 分泌和刺激胆固醇外流。ABCA7 表达受固醇调节元件结合蛋白(sterol regulatory element binding protein ,SREBP) 调控,表明 ABCA7 参与吞噬作用。ABCA7 敲除的 APP 转基因小鼠吞噬细胞使 A β 聚集成二聚体或三聚体,表明 ABCA7 的敲除减弱吞噬细胞清除 A β 能力。ABCA7 也参与调控 APP 的加工进程^[14]。

2.3 内吞相关 LOAD 基因

2.3.1 α 2 巨球蛋白(alpha2 macroglobulin ,A2M)

A2M 位于 12 号染色体 12p13.3-p12.3 区域。A2M 编码一种蛋白酶抑制剂,介导 A β 的降解和清除。A2M 基因突变增加 A β 沉积,增加 AD 风险。A2M 通过以下途径和 AD 相关: A2M 和 A β 相互作用阻止 A β 纤维生成; A2M 和 A β 复合物促进 A2M 绑定的 A β 清除与降解; A2M 和 A β 复合物引起其受体 LRP 介导的内吞作用,运输 A β 到溶酶体从而降解 A β 。

2.3.2 磷脂酰肌醇结合网格蛋白装配蛋白(phosphatidylinositol binding clathrin assembly protein ,PICALM) PICALM 位于 11 号染色体 11q14 区域。PICALM 参与囊泡相关膜蛋白 2(vesicle associated membrane protein 2 ,VAMP2) 的运输,在内吞、记忆形成和突触融合起重要作用。PICALM 调控 A β 绑定 LRP-1 及运输 A β 到 RAB11 和 Rab5,引起 A β 内皮细胞跨膜转运和清除^[15]。PICALM 缺陷小鼠没有明显的神经系统表型,但铁代谢异常,表明 PICALM 涉及 APP 加工。过表达 PICALM 的转基因小鼠 A β 沉淀增加,表明 PICALM 调节 APP 内化及随后 A β 产生,导致大脑 A β 增加。

2.3.3 组织蛋白酶 D(cathepsin D ,CTSD) CTSD 位于 11 号染色体 11p15.5 区域,编码天冬氨酸溶酶体蛋白水解酶,体外表现类似 γ -和 β 分泌酶活性。通过自噬或内吞介导的蛋白质水解 CTSD 调控神经细胞稳态。A β 、亨廷顿蛋白(huntingtin) 和 α -突触核蛋白都是 CTSD 底物。CTSD 的活性与胆固醇和糖胺多糖代谢有关,从而和神经细胞可塑性有关^[16]。CTSD 通过剪切 APP,参与 A β 清除,抑制其

积聚、纤维化和 A β 的生成,缓解 AD 病情。A β PP/ PSEN1 小鼠小脑的 THP-1 细胞中 CTSD 的下调显著降低 A β 清除能力,过表达 CTSD 可以恢复 A β 清除能力^[17]。

2.3.4 桥联整合蛋白(bridging integrator 1 ,BIN1)

BIN1 位于 2 号染色体 2q14.3 区域,参与受体介导的突触小泡内吞作用。BIN1 调节 tau 蛋白影响 AD 敲除果蝇 AMPH(BIN1 同源基因) 将抑制 tau 蛋白介导神经毒性。BIN1 也参与转运、内吞、炎症反应、大脑免疫、细胞凋亡和瞬时钙电位。大脑中 SORL1、HLA-DRB5-DRB1、ABCA7、BIN1 和 SLC24A4 的甲基化与病理 AD 相关, SORL1 和 ABCA7 转录与 tau 蛋白缠绕密度有关, BIN1 转录和 A β 负相关^[18]。BIN1 敲除将损害内涵体运输,降低 BACE1 溶酶体降解,增加 BACE1 水平导致 A β 增加^[19]。

2.3.5 动力绑定蛋白(dynamin-binding protein ,DNMBP) DNMBP 位于 10 号染色体 10q24 区域。DNMBP 具有 GTPase 活性,调控运输动力蛋白到肌动调节蛋白上,聚集在突触中。大鼠脑中突触囊泡群周边 DNMBP 密度非常高, DNMBP 与突触丰富蛋白质共定位,突触囊泡群是网格蛋白介导的内吞和突触前肌动蛋白集中区域。

2.3.6 CD2 关联蛋白(CD2 associated protein , CD2AP) CD2AP 位于 6 号染色体 6q12.3 区域。CD2AP 参与受体介导的内吞及负责调节肌动蛋白细胞骨架,内吞可改变脂质的内稳态及 APP 加工处理,这解释了 CD2AP 多态位点 rs9349407 或与之连锁的位点可导致 LOAD 患病风险。CD2AP 基因敲除小鼠溶酶体功能受损,表明 CD2AP 调控囊泡运输到溶酶体。PS1APP 小鼠大脑中敲除 CD2AP 导致 A β 42/A β 40 比例降低,然而单拷贝的 CD2AP 的表达并不影响 A β 沉淀和聚集,表明 CD2AP 影响 A β 水平和 A β 42/A β 40 比例,对 A β 代谢影响微弱^[20]。

2.4 其他功能 LOAD 基因

2.4.1 结合生长因子受体蛋白 2 相关结合蛋白 2 (GRB2-associated binding protein 2 ,GAB2) GAB2 位于 11 号染色体 11q14 区域。在中枢神经系统中, GAB2 抑制 GSK-3(glycogen synthase kinase-3) 激活和减少 tau 磷酸化,降低 NFTs 形成。GAB2 抑制 tau 蛋白过度磷酸化,阻止 AD 发生,相反在神经组织中 GAB2 抑制后 tau 蛋白聚集增加。

2.4.2 尿纤溶酶原激活物(plasminogen activator urinary ,PLAU) PLAU 位于 10 号染色体 10q22.2 区

域 编码尿激酶型纤溶酶原激活剂(urokinase-type plasminogen activator, μ PA) 将无活性的纤溶酶原转化为有水解酶活性的纤溶酶,纤溶酶涉及 APP 加工和 A β 清除。AD 患者大脑皮质和海马纤溶酶水平降低表明纤溶酶的下调可能是导致 AD 患者大脑中 A β 沉积的原因。PLAU 过表达可提高血纤溶酶含量,防止 A β 对大脑的神经毒性,表明 PLAU 可能是 AD 的候选风险因子。

2.4.3 非受体型酪氨酸蛋白激酶 1 (tyrosine kinase, non-receptor 1, TNK1) TNK1 位于 17 号染色体 17p13.1 区域。TNK1 调控细胞增殖、生存和发育,在 Ras-Raf1-MAPK 信号通路中起负调控功能。TNK1 促进 TNF- α 诱导的细胞凋亡。因此 TNK1 可能调控 TNF- α 通路和神经细胞死亡。

2.4.4 钙平衡调节蛋白 1 (calcium homeostasis modulator 1, CALHM1) CALHM1 位于 10 号染色体 10q24.33 区域。CALHM1 表达和活化诱导 Ca^{2+} 内流,引起细胞外 Ca^{2+} 浓度降低,胞内 Ca^{2+} 浓度升高。线粒体上也存在 Ca^{2+} 通道,突变的 CALHM1 引起线粒体 Ca^{2+} 超载。P86L 多态位点损害细胞膜及核膜 Ca^{2+} 通透性,增加胞质和核 Ca^{2+} 浓度,激活 caspases 3 和 7 途径抑制 ERK/CREB 通路,增加 A β 脆弱性^[21]。CALHM1 敲除小鼠大脑中胰岛素降解酶 (insulin degrading enzyme, IDE) 活性降低,大脑和神经元中 A β 浓度增加^[22]。缺乏 CALHM1 的小鼠无法释放 ATP 给大脑传递味觉信息, CALHM1 最初认为负责控制细胞内 Ca^{2+} 水平,现在很可能在大脑等区域参与 ATP 介导的细胞间通讯^[23]。

2.4.5 线粒体外膜转移酶 40 (the outer mitochondrial membrane 40 homolog, TOMM40) TOMM40 位于 19 号染色体 19q13 区域,距离 APOE 约 15 kb,对于蛋白质进入线粒体起重要作用,其可变长度多态性可预测 LOAD 发病年龄。TOMM40 的异常使核编码蛋白质运输到线粒体受阻,引起线粒体功能障碍,导致产生大量氧自由基,影响脑功能。

此外, GWAS 发现 INPP5D、PTK2B、MEF2C、FERMT2、SLC24H4-RIN3、NME8、CUGBP-CELF1、CASS4、ZCWPW1、HLA-DRB5-DBR1 和 PLD3 也与 LOAD 有关^[24]。

3 AD 的信号通路

除了淀粉蛋白假说外,免疫炎症、APP 代谢(酶切和运输)、A β 加工(产生、聚集和清除)、突触功能障碍、内吞、氧化应激、血管假说、胆固醇代谢、细胞

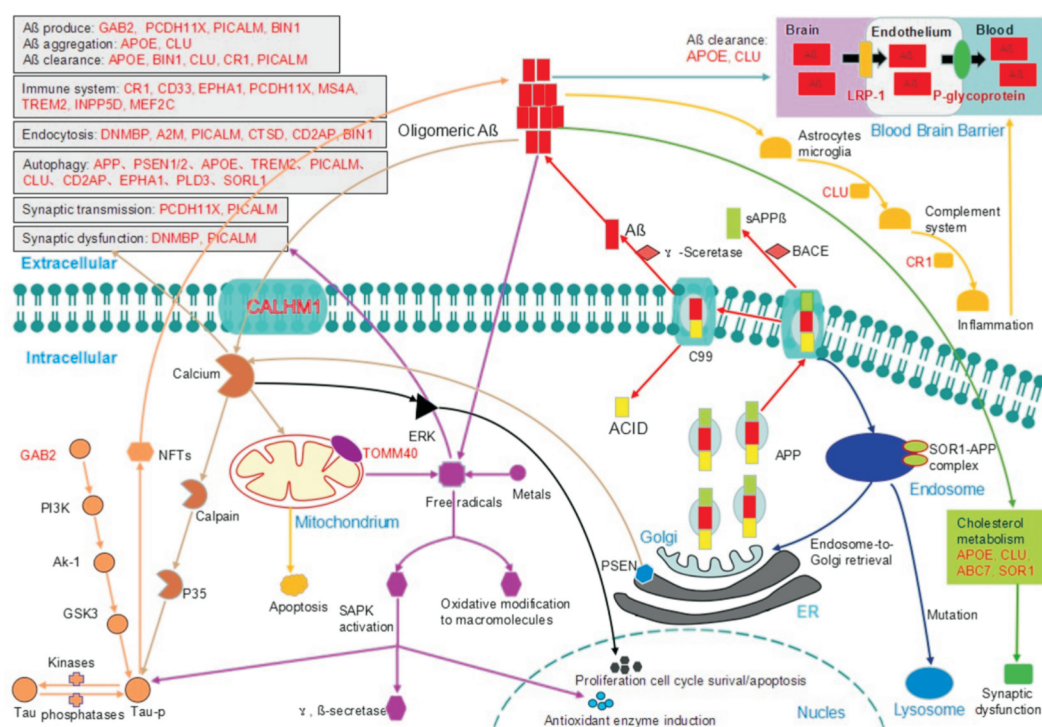
周期、 Ca^{2+} 失调、线粒体能量代谢等与 AD 相关。最近 Palop 提出中间神经元功能障碍和网络异常学说^[25]。胰岛素信号通路受损、糖代谢失控、氧化应激、蛋白加工异常和炎症途径刺激在 AD 和 2 型糖尿病(T2DM) 是共同特征,因此 Rani et al^[26] 认为 AD 是一种特异性脑糖尿病状态。

APP 合成后被 BACE1 酶切生成分泌型的 sAPP β 片段和 C99。PSEN 酶切 C99 产生 A β 和 AICD。APP 回收再循环通路中, APP 和 SORL1 结合, APP-SORL1 复合物被 VPS35、VPS26 和 VPS29 组成的回收复合物运输到内涵体-高尔基体。PICALM 参与 APP 内吞途径、突触融合和触小泡膜检索,在 APP 回收中起作用。一旦 A β 产生,单个 A β 聚集形成二聚体、三聚物、低聚物、原纤维和大的不溶纤维,随后淀粉蛋白斑、营养不良和突触功能异常等 AD 症状出现。

A β 激活小胶质和星形胶质细胞,包括补充系统和氧化应激。CR1 有 C3b 和 C4b 补体结合位点,在神经炎症起重要作用。CLU 与 APOE 共同参与 A β 在脑和血浆之间的转运, CLU 也参与脂质运输、细胞凋亡和炎症反应。A2M 在细胞质中和 APOE 作用形成复合物; A2M 及其受体 LRP1 都涉及到脑部 A β 的清除。在神经膜胆固醇新陈代谢中, CLU、APOE、ABCA7 和 SOR1 起着重要作用。高浓度的胆固醇可以增加 APP 淀粉化过程,导致膜损伤;此外损伤的胆固醇代谢导致突触功能异常。GAB2 抑制 GSK3 相关的 tau 蛋白磷酸化和促进神经/神经胶质细胞增殖, GAB2 在阻止 NFTs 形成和神经元丢失中起重要作用。

Ca^{2+} 稳态及信号通路中相关因子与 AD 密切相关。CALHM1 多态位点损害细胞膜及核膜 Ca^{2+} 通透性,增加胞质和核内的 Ca^{2+} 。胞内 Ca^{2+} 上升,通过钙蛋白酶(calpain)引起 tau 过度磷酸化,形成 NFTs。CALHM1 的激活引起 IDE 分泌加速,促进 A β 清除,降低细胞外的 A β 。线粒体上也存在 Ca^{2+} 通道,过多的 Ca^{2+} 被线粒体吸收,导致氧化应激反应及细胞凋亡。PSENs 作为内质网中 Ca^{2+} 通道, PSENs 突变增加内质网内 Ca^{2+} 的释放,引起胞质中 Ca^{2+} 聚集,通过细胞膜 Ca^{2+} 通道内流的或者内质网释放的 Ca^{2+} 可以增加 A β 的产生。此外,细胞中 Ca^{2+} 增加通过激活 ERK 信号通路导致细胞核转录区域增殖细胞周期凋亡。

氧化应激在 AD 通路中也起重要作用。AD 中过氧化氢酶酶活减弱,导致 H_2O_2 积累,在金属离子



存在的情况下发生 Fenton 反应,形成羟基自由基($\cdot\text{OH}$)。 $\cdot\text{OH}$ 导致脂质、核酸和蛋白质氧化,进一步诱导 Cu-ZnSOD、HO-1、tau 蛋白磷酸化、 γ -分泌酶和 BACE-1。 γ -分泌酶和 BACE-1 酶切 APP 产生 A β ,损伤细胞。TOMM40 的异常阻碍核编码蛋白质向线粒体转运,引起线粒体功能障碍,生成大量 ROS 影响脑组织正常功能。

APP、PSEN1/2、APOE、TREM2、PICALM、CLU、CD2AP、EPHA1、PLD3、SORL1 和自噬相关, APP 是自噬底物; $A\beta$ 损坏自噬和溶酶体降解; PSEN1/2 调节自噬溶酶体酸化; APOE4 增强 $A\beta$ 介导的溶酶体膜不稳定和通透性; TREM2 回收受 BECN1 调控, BECN1 是酵母 ATG6 的同系物; PICALM 通过自噬调节 APP-CTF 和 tau 蛋白的降解; CLU 促进 LC3 脂化, 诱导自噬体的形成; CD2AP 调节囊泡运输到溶酶体; EPHA1 参与自噬的诱导; PLD3 在自噬中作用不是很清楚, 不过 PLD1 可以诱导自噬; SORL1 运输 $A\beta$ 到溶酶体降解^[27]。AD 信号通路见图 1。

4 展望

AD 是全球性的重大健康问题 ,目前的治疗手段依然对其束手无策。2018 年 1 月 ,辉瑞公司发表声明 ,宣布结束目前进行中的神经学类疾病研究 ,主要集中在 AD 及 PD 的潜伏期、I、II 期的早期临床

试验。过去大部分 AD 模型基于 A β 毒性设计,且 AD 大多数研究都集中于 A β 。很多抗 A β 免疫治疗均以失败告终,很多科学家对此提出质疑: A β 是否是 AD 的致病物质。不少专家认为, A β 是疾病的结果,并不是致病原因。最近 Murray et al^[28] 发现 tau 蛋白(而不是 A β) 能预测认知功能下降、病程及神经退化的发病年龄, tau 蛋白的异常积累是 AD 患者认知衰退和记忆丧失真正源头。Brier et al^[29] 也表明, 相比于 A β , tau 蛋白沉积才是在发病初期造成记忆衰退、痴呆等症状的重要“元凶”。

2017 年 10 月《自然评论: 药物发现》发表论文, 分析截至 2016 年失败的 AD 药物研发情况。发现失败的项目主要集中在 A β 通路、Tau 蛋白、神经免疫和神经传递几个方向, 而胞饮、自噬等机制几乎没有临床在研项目。《Nature》最近发文就如何战胜 AD, 提出需要强调三点: 基础研究投入更多科研经费; 研发更好的诊断方法和治疗药物; 获得一次真正意义上的成功坚定前进动力和信念^[30]。

参考文献

- [1] 杜 远,徐小童,王 莹,等.平衡运动对阿尔茨海默病认知功能影响的对照研究[J].安徽医科大学学报,2017,52(6):904-7.
- [2] Arbor S C, Lafontaine M, Cumbay M. Amyloid- β Alzheimer targets - protein processing, lipid rafts, and amyloid- β pores

- [J]. *Yale J Biol Med*, 2016, 89(1): 5–21.
- [3] Chen W, Gamache E, Rosenman D J, et al. Familial Alzheimer's mutations within APPTM increase A beta 42 production by enhancing accessibility of epsilon-cleavage site [J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 3037.
- [4] Wang J F, Lu R, Yang J, et al. TRPC6 specifically interacts with APP to inhibit its cleavage by gamma-secretase and reduce A beta production [J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 8876.
- [5] Ma J, Yu J T, Tan L. MS4A cluster in Alzheimer's disease [J]. *Mol Neurobiol*, 2015, 51(3): 1240–8.
- [6] 韩引秀, 陈征, 崔珍, 等. 不同月龄对雌性 SD 大鼠学习记忆相关行为及海马 TREM2 表达的影响 [J]. *安徽医科大学学报* 2018, 53(1): 10–4.
- [7] Colonna M, Wang Y M. TREM2 variants: new keys to decipher Alzheimer disease pathogenesis [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2016, 17(4): 201–7.
- [8] Zhong L, Chen X F, Zhang Z L, et al. DAP12 stabilizes the c-terminal fragment of the triggering receptor expressed on myeloid cells-2 (TREM2) and protects against LPS-induced pro-inflammatory response [J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(25): 15866–77.
- [9] Atagi Y, Liu C C, Painter M M, et al. Apolipoprotein E is a ligand for triggering receptor expressed on myeloid cells 2 (TREM2) [J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(43): 26043–50.
- [10] Padayachee E R, Zetterberg H, Portelius E, et al. Cerebrospinal fluid-induced retardation of amyloid beta aggregation correlates with Alzheimer's disease and the APOE epsilon 4 allele [J]. *Brain Res*, 2016, 1651: 11–6.
- [11] Rohne P, Prochnow H, Koch-Brandt C. The CLU-files: disentanglement of a mystery [J]. *Biomol Concepts*, 2016, 7(1): 1–15.
- [12] Mehmedbasic A, Christensen S K, Nilsson J, et al. SorLA complement-type repeat domains protect the amyloid precursor protein against processing [J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(6): 3359–76.
- [13] Vardarajan B N, Zhang Y L, Lee J H, et al. Coding mutations in SORL1 and Alzheimer disease [J]. *Ann Neurol*, 2015, 77(2): 215–27.
- [14] Satoh K, Abe-Dohmae S, Yokoyama S, et al. ATP-binding cassette transporter A7 (ABCA7) loss of function alters Alzheimer amyloid processing [J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(40): 24152–65.
- [15] Zhao Z, Sagare A P, Ma Q G, et al. Central role for PICALM in amyloid-beta blood-brain barrier transcytosis and clearance [J]. *Nature neuroscience*, 2015, 18(7): 978–87.
- [16] Vidoni C, Folio C, Savino M, et al. The role of cathepsin D in the pathogenesis of human neurodegenerative disorders [J]. *Med Res Rev*, 2016, 36(5): 845–70.
- [17] Tian L, Zhang K, Tian Z Y, et al. Decreased expression of cathepsin D in monocytes is related to the defective degradation of amyloid-beta in Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2014, 42(2): 511–20.
- [18] Yu L, Chibnik L B, Srivastava G P, et al. Association of brain DNA methylation in SORL1, ABCA7, HLA-DRB5, SLC24A4, and BIN1 with pathological diagnosis of Alzheimer disease [J]. *Jama Neurol*, 2015, 72(1): 15–24.
- [19] Miyagawa T, Ebinuma I, Morohashi Y, et al. BIN1 regulates BACE1 intracellular trafficking and amyloid-beta production [J]. *Hum Mol Genet*, 2016, 25(14): 2948–58.
- [20] Liao F, Jiang H, Srivatsan S, et al. Effects of CD2-associated protein deficiency on amyloid-beta in neuroblastoma cells and in an APP transgenic mouse model [J]. *Mol Neurodegener*, 2015, 10: 12.
- [21] Moreno-Ortega A J, Buendia I, Mouhid L, et al. CALHM1 and its polymorphism P86L differentially control Ca(2)(+) homeostasis, mitogen-activated protein kinase signaling, and cell vulnerability upon exposure to amyloid beta [J]. *Aging cell*, 2015, 14(6): 1094–102.
- [22] Vingtdex V, Chandakkar P, Zhao H, et al. CALHM1 ion channel elicits amyloid-beta clearance by insulin-degrading enzyme in cell lines and *in vivo* in the mouse brain [J]. *J Cell Sci*, 2015, 128(13): 2330–8.
- [23] Taruno A, Vingtdex V, Ohmoto M, et al. CALHM1 ion channel mediates purinergic neurotransmission of sweet, bitter and umami tastes [J]. *Nature*, 2013, 495(7440): 223–6.
- [24] Bodily P M, Fujimoto M S, Page J T, et al. A novel approach for multi-SNP GWAS and its application in Alzheimer's disease [J]. *Bmc Bioinformatics*, 2016, 17(Suppl 7): 268.
- [25] Palop J J, Mucke L. Network abnormalities and interneuron dysfunction in Alzheimer disease [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2016, 17(12): 777–92.
- [26] Rani V, Deshmukh R, Jaswal P, et al. Alzheimer's disease: is this a brain specific diabetic condition? [J]. *Physiol Behav*, 2016, 164: 259–67.
- [27] Yoon S Y, Kim D H. Alzheimer's disease genes and autophagy [J]. *Brain Res*, 2016, 1649(Part B): 201–9.
- [28] Murray M E, Lowe V J, Graff-Radford N R, et al. Clinicopathologic and 11C-Pittsburgh compound B implications of Thal amyloid phase across the Alzheimer's disease spectrum [J]. *Brain*, 2015, 138(5): 1370–81.
- [29] Brier M R, Gordon B, Friedrichsen K, et al. Tau and Aβ imaging, CSF measures, and cognition in Alzheimer's disease [J]. *Sci Transl Med*, 2016, 8(338): 338ra66.
- [30] Dolgin E. How to defeat dementia [J]. *Nature*, 2016, 539(7628): 156–8.