

自噬在阿尔茨海默病发病机制中的研究进展

崔晓丽¹ 综述 朱元贵^{1 2} 陈晓春^{1 2} 审校

1. 福建医科大学附属协和医院神经内科/福建省老年医学研究所 福建省福州市 350001

2. 福建省高校脑老化与神经变性疾病重点实验室/福建医科大学神经生物学研究中心 福建省福州市 350004

摘要: 自噬是一种溶酶体依赖性的降解途径,主要负责真核细胞内细胞器和长寿命蛋白质的降解,在维持细胞稳态中发挥着重要的作用。自噬在阿尔茨海默病(AD)发病机制中起重要作用。研究发现,自噬与 β -淀粉样蛋白沉积、轴突运输功能障碍以及tau蛋白磷酸化等神经病理改变相互作用,并且早老素参与了自噬-溶酶体系统功能的维持。

关键词: 阿尔茨海默病;自噬; β -淀粉样蛋白;tau蛋白

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是最常见的神经退行性疾病之一^[1],主要表现为记忆和认知功能障碍,其主要的病理特征为脑内相关区域 β -淀粉样蛋白(β -amyloid, A β)沉积、神经元内神经原纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFT)形成以及神经突触和神经元数量减少。随着社会老龄化的进展,AD已成为严重影响人类健康的疾病。因此,阐明AD的病因及发病机制,为其治疗提供新的靶标是研究的重要方向。目前,对AD的发病机制已经提出了多种假说^[1],但是AD确切的病因机制仍不清楚。近年来关于自噬-溶酶体系统在AD发病机制中的作用倍受关注,但AD和自噬究竟哪个是“因”,哪个是“果”尚无定论。本文将对近几年来关于两者之间关系的研究做一综述。

1 自噬与A β 之间的相互作用

自噬是细胞通过降解长寿命蛋白质以及功能受损的细胞器并循环利用以维持细胞内环境稳态的生理病理过程^[2]。根据底物运送至溶酶体机制的不同,将其分为三种类型——分子伴侣介导的自噬、微自噬和巨自噬^[3]。研究最广泛的是巨自噬^[4],本文所涉及的也是巨自噬(即下文所指的自噬)。自噬过程中,双层膜空泡包裹部分细胞质形成自噬小泡,接着自噬小泡与溶酶体(即包含有各种水解酶的酸性空泡)融合形成自噬溶酶体(也称次级溶酶体),并降解其内包裹的物质^[5]。自噬是神经元生存所必需的溶酶体降解途径^[6]。研究发

现,在AD的病理过程中存在大量异常蛋白聚集,导致A β 寡聚体聚集形成老年斑以及tau蛋白过度磷酸化形成NFT等。通过电镜观察到在AD的神经元中有大量自噬泡的聚集。因此,有学者认为AD的早期阶段在APP及受损细胞器的应激下自噬小泡增加,相反,AD的晚期阶段由于自噬小体的成熟和降解功能障碍^[7],使其不能有效清除异常聚集的蛋白,最终导致大量蛋白异常聚集。后续研究显示,在AD鼠模型及AD病人的脑中存在大量的自噬泡,并且自噬泡中可检出 γ 分泌酶、APP以及APP酶解产物 β -CTF,这意味着自噬小体可能是A β 产生的场所之一^[8]。此外,也有研究证明,在抑制自噬的情况下, β -淀粉样蛋白的产生也明显减少^[9]。因此,推测在AD发展的过程中可能由于自噬调节功能障碍,产生过多的自噬体,引发自噬小体内A β 异常产生增加,最终分泌聚集到细胞外形成老年斑。

自噬溶酶体系统降解途径的有效发挥依赖于溶酶体。而溶酶体降解依赖于自身大量的水解酶,并在酸性条件下发挥降解作用。在AD中大量自噬小体的堆积可能是由于自噬体与溶酶体融合后蛋白降解障碍引起的^[10]。研究发现,通过敲除TgCRND8小鼠体内的半胱氨酸蛋白酶抑制剂B(一种内源性的溶酶体半胱氨酸水解酶抑制剂)增强溶酶体内组织蛋白酶的活性,可减轻自噬-溶酶体的病理损害,减少自噬小体/自噬溶酶体内异常堆

基金项目:国家自然科学基金(81071007);福建省自然科学基金(2009J06015)

收稿日期:2013-06-04;修回日期:2013-07-30

作者简介:崔晓丽(1986-),女,在读硕士研究生,主要从事阿尔茨海默病的发病机制研究。

通讯作者:朱元贵,男,博士,副教授,主要从事神经退行性疾病的发病机制研究。E-mail: ygzhu92@gmail.com。

积的 β -淀粉样多肽,同时也减少细胞内 β -淀粉样多肽的聚集^[11]。也有研究证实在淀粉样斑块和 NFT 形成前应用雷帕霉素(自噬激动剂)诱导提高自噬能力,增加了可溶性 $A\beta$ 和 tau 蛋白的转换,减少了淀粉样斑块和 NFT 的形成,改善了 3xTg-AD 转基因鼠的学习和记忆能力^[12]。同时,出生时开始诱导增强 TgCRND8 鼠溶酶体蛋白水解酶的活性,可阻止 AD 样病理改变的产生^[11]。以上结果提示自噬-溶酶体系统功能障碍参与了 AD 的神经病理进程。

但是 AD 患者脑内大量堆积的自噬体与 $A\beta$ 聚集之间的关系还不清楚。有研究发现在 3 月龄的 TgCRND8 鼠的皮层和海马内均可观察到淀粉样斑块,同时出现行为学异常,然而,却没有观察到异常自噬体的堆积^[13]。这提示自噬体堆积可能晚于淀粉样斑块沉积,因此推测可能是斑块及其它异常蛋白聚集后诱导大量自噬体产生。类似的结果在其它的实验中也得到了证明,表达人 $A\beta_{1-42}$ 的神经元可诱导大量功能异常的自噬溶酶体堆积,最终引起神经元退行性改变^[14]。目前学者们对 $A\beta$ 诱导自噬的机制提出了很多假说,但具体机制并未明确。因此,研究调控自噬体的形成以及 $A\beta$ 和自噬之间的关系,对于治疗和预防 AD 具有重要的意义^[15]。

2 早老素在自噬中的作用

早老素(presenillin, PS)是普遍存在的一种细胞膜内蛋白。在自噬溶酶体降解途径中不论是在调控自噬体与溶酶体的融合还是在调控溶酶体功能方面都起着重要的作用^[16]。最近的研究也证明自噬体和溶酶体水解酶均需要 PS-1 的参与。PS-1 敲除后长寿命蛋白水解酶减少,同时自噬小体形成增加。此外,在 PS-1 表达降低或缺失的细胞中溶酶体酸化障碍^[17]。这一点在家族性 AD 患者中也得到了证明,FAD 的早老素基因突变,溶酶体内 pH 受到破坏导致自噬功能障碍^[18]。

目前研究提示, $A\beta$ 和突变的 PS 基因均可促进自噬体的堆积,而且可能是通过干扰溶酶体与自噬体的融合进一步影响溶酶体酸化。那么这二者是否通过某一共同机制来影响溶酶体功能,有待进一步研究。当然,自噬的过度激活也可能是其它原因引起的,如内质网应激^[19]、线粒体损伤^[20]等。这些因素与自噬之间的因果关系目前仍不清楚,可能互为因果,也有可能像有些学者提出的 $A\beta$ 诱导增强水解酶活性存在一个临界值,如果 $A\beta$ 的量超过这

个临界值则抑制水解酶功能^[21],如果在这个临界值范围内则不会对自噬溶酶体起抑制作用。因此可能正是由于这个临界值的存在使这些因素与 AD 之间的关系特别复杂。

3 自噬与轴突运输在 AD 中的作用

轴突运输功能障碍可能是 AD 的另一个重要的病理改变。正常神经元内,自噬体形成后沿着微管转运到微管组织中心,通过与多泡体和核内体融合成熟,最后与溶酶体融合降解自身吞噬的物质^[22]。如果自噬体不能有效运输到溶酶体,不仅不能降解其内部吞噬物质,同时还引起自噬小体的大量聚集。AD 患者脑中,营养障碍的神经突起和肿胀的轴突内大量聚集的细胞器意味着轴突运输异常^[23]。在 AD 患者中,源于 NFT 的营养不良轴突大量存在于海马的 CA1 和 CA3 区^[24]。但是,在 AD 发病过程中是由于运输障碍引起了自噬体堆积进而影响了蛋白及受损细胞器的降解,还是由于 $A\beta$ 和 tau 等的堆积损害了轴突,使其发生炎性肿胀影响了运输功能,目前尚不清楚。

进一步研究显示,用溶酶体水解酶抑制剂,而不是自噬增强剂可以选择性干扰包括自噬泡、晚期内含体以及溶酶体在内的组织蛋白的运输,这些物质运输受损引起轴突肿胀,导致自噬小泡和溶酶体的含量增加,同时也使 APP、泛素蛋白和神经纤维细丝聚集^[25]。有证据表明在阿尔茨海默病的早期和晚期均存在轴突功能障碍^[25]。同时研究显示在神经退行性疾病的模型中磷酸化水平的改变也可以影响轴突的运输^[26]。虽然这些证据都倾向于异常聚集蛋白损坏了轴突最终使自噬体不能运输到溶酶体聚集部位,不能与溶酶体有效融合。然而,相反的观点认为,轴突肿胀意味着溶酶体水解酶的异常,最终引起蛋白的异常聚集,才是轴突病变的始动因素。一项研究也曾经报道,营养障碍的轴突包绕淀粉样斑块,同时能与有功能的神经元连接,这个阶段可持续相对较长的一段时间^[27],据此推测轴突的损害可能先于突触的丢失和神经元的损害^[28],在 AD 的早期病理过程中起重要作用。这项实验同时也说明,可能是淀粉样斑块异常聚集引起轴突反应性的改变,但又无法清除这些异常聚集的蛋白,而使自身受损,最终无法起到有效的运输功能,影响了自噬体的成熟和正常功能的发挥。

4 自噬与 tau 蛋白磷酸化在 AD 中的相互作用

神经细胞内出现 NFT(主要包含高度磷酸化的

tau 蛋白) 是 AD 重要的神经病理改变之一^[29]。目前关于 tau 与自噬-溶酶体系统之间的研究不多。tau 是一种微管结合蛋白,其功能是促进微管的组装以及维持微管的稳定性^[30],对维持轴突正常的运输功能起重要作用。研究表明,tau 蛋白早期磷酸化使轴突运输缺陷导致自噬小泡的堆积和神经突起的炎性改变^[28]。有研究已经证实不同 tau 片段通过不同的自噬途径降解,主要是巨自噬和分子伴侣介导的自噬参与降解^[31]。tau 在重复区域的 KXGS 序列磷酸化后不能通过泛素蛋白酶系统降解,却能通过自噬有效降解^[32]。而且,在培养的初级神经元中发现内源性 tau 蛋白也是通过自噬途径降解的,而不是水解酶途径^[33]。总之,这些数据提示,自噬介导的 tau 蛋白降解途径对于维持细胞内 tau 蛋白的平衡起着至关重要的作用^[34]。当然,越来越多的基因和生物学证据表明溶酶体蛋白水解障碍是 AD 中自噬功能异常的重要基础^[35]。因此,也有人提出是由于溶酶体酸化和自噬体与溶酶体融合功能障碍从而不能有效清除过度磷酸化的 tau 蛋白,致使其堆积。

5 总结

综上,自噬在阿尔茨海默病的发病中起重要作用。正常脑组织内很少有自噬体形成,但是在 AD 患者和 AD 转基因鼠的神经元中有大量自噬体形成,溶酶体系统的形态学特征也发生了显著的变化,提示 AD 神经病理过程中自噬得到激活或是自噬功能障碍。但是自噬与 AD 的神经病理之间的因果关系以及自噬在 AD 发病机制中的确切信号通路仍未阐明,需要大量的研究证明。通过调节自噬有望为 AD 的治疗提供新的靶标。

参 考 文 献

- [1] Ubhi K, Masliah E. Alzheimer's disease: recent advances and future perspectives. *J Alzheimers Dis*, 2013, 33(Suppl 1): S185-S194.
- [2] Cho YS, Kwon HJ. Control of autophagy with small molecules. *Arch Pharm Res*, 2010, 33(12): 1881-1889.
- [3] Harris H, Rubinstein DC. Control of autophagy as a therapy for neurodegenerative disease. *Nat Rev Neurol*, 2012, 8(2): 108-117.
- [4] Mizushima N, Yoshimori T, Levine B. Methods in mammalian autophagy research. *Cell*, 2010, 140(3): 313-326.
- [5] Zheng L, Terman A, Hallbeck M, et al. Macroautophagy-generated increase of lysosomal amyloid beta-protein mediates oxidant-induced apoptosis of cultured neuroblastoma cells. *Autophagy*, 2011, 7(12): 1528-1545.
- [6] Lee JH, Yu WH, Kumar A, et al. Lysosomal proteolysis and autophagy require presenilin 1 and are disrupted by Alzheimer-related PS1 mutations. *Cell*, 2010, 141(7): 1146-1158.
- [7] Zhu XC, Yu JT, Jiang T, et al. Autophagy Modulation for Alzheimer's Disease Therapy. *Mol Neurobiol*, 2013.
- [8] Son SM, Song H, Byun J, et al. Accumulation of autophagosomes contributes to enhanced amyloidogenic APP processing under insulin-resistant conditions. *Autophagy*, 2012, 8(12): 1842-1844.
- [9] Ulamek-Kozioł M, Furmaga-Jablonska W, Januszewski S, et al. Neuronal Autophagy: Self-eating or Self-cannibalism in Alzheimer's Disease. *Neurochem Res*, 2013.
- [10] Barnett A, Brewer GJ. Autophagy in aging and Alzheimer's disease: pathologic or protective. *J Alzheimers Dis*, 2011, 25(3): 385-394.
- [11] Yang DS, Stavrides P, Mohan PS, et al. Reversal of autophagy dysfunction in the TgCRND8 mouse model of Alzheimer's disease ameliorates amyloid pathologies and memory deficits. *Brain*, 2011, 134(Pt 1): 258-277.
- [12] Majumder SRA, Strong REA. Inducing autophagy by rapamycin before, but not after, the formation of plaques and tangles ameliorates cognitive deficits. *PLoS One*, 2011, 9(6): 1-11.
- [13] Steele JW, Gandy S. Latrepirdine (Dimebon (R)), a potential Alzheimer therapeutic, regulates autophagy and neuropathology in an Alzheimer mouse model. *Autophagy*, 2013, 9(4): 617-618.
- [14] Ling D, Salvaterra PM. Brain aging and Abeta(1) (-) (4) (2) neurotoxicity converge via deterioration in autophagy-lysosomal system: a conditional Drosophila model linking Alzheimer's neurodegeneration with aging. *Acta Neuropathol*, 2011, 121(2): 183-191.
- [15] Son SM, Jung ES, Shin HJ, et al. Abeta-induced formation of autophagosomes is mediated by RAGE-CaMKKbeta-AMPK signaling. *Neurobiol Aging*, 2012, 33(5): 1006. e11-23.
- [16] Neely KM, Green KN. Presenilins mediate efficient proteolysis via the autophagosome-lysosome system. *Autophagy*, 2011, 7(6): 664-665.
- [17] Neely KM, Green KN, Laferla FM. Presenilin is necessary for efficient proteolysis through the autophagy-lysosome system in a gamma-secretase-independent manner. *J Neurosci*, 2011, 31(8): 2781-2791.
- [18] Wolfe DM, Lee JH, Kumar A, et al. Autophagy failure in Alzheimer's disease and the role of defective lysosomal acidification. *Eur J Neurosci*, 2013, 37(12): 1949-1961.
- [19] Scheper W, Nijholt DA, Hoozemans JJ. The unfolded protein response and proteostasis in Alzheimer disease: preferential activation of autophagy by endoplasmic reticulum stress. *Autophagy*

- agy, 7(8), 2011, 910-911.
- [20] 李玉梅. 阿尔茨海默病的线粒体功能紊乱机制. 国际神经病学神经外科学杂志, 2013, 40(1): 70-74.
- [21] Cecarini V, Bonfili L, Cuccioloni M, et al. Crosstalk between the ubiquitin-proteasome system and autophagy in a human cellular model of Alzheimer's disease. Biochim Biophys Acta, 2012, 1822(11): 1741-1751.
- [22] Hochfeld WE, Lee S, Rubinstein DC. Therapeutic induction of autophagy to modulate neurodegenerative disease progression. Acta Pharmacol Sin, 2013, 34(5): 600-604.
- [23] Lee S, Sato Y, Nixon RA. Primary lysosomal dysfunction causes cargo-specific deficits of axonal transport leading to Alzheimer-like neuritic dystrophy. Autophagy, 2011, 7(12): 1562-1563.
- [24] Su JH, Cummings BJ, Cotman CW. Identification and distribution of axonal dystrophic neurites in Alzheimer's disease. Brain Res, 1993, 625(2): 228-237.
- [25] Bell KF, Claudio CA. Altered synaptic function in Alzheimer's disease. Eur J Pharmacol, 2006, 545(1): 11-21.
- [26] Rodriguez-Martin T, Cuchillo-Ibanez I, Noble W, et al. Tau phosphorylation affects its axonal transport and degradation. Neurobiol Aging, 2013, 34(9): 2146-2157.
- [27] Adalbert R, Nogradi A, Babetto E, et al. Severely dystrophic axons at amyloid plaques remain continuous and connected to viable cell bodies. Brain, 2009, 132(Pt 2): 402-416.
- [28] Sanchez-Varo R, Trujillo-Estrada L, Sanchez-Mejias E, et al. Abnormal accumulation of autophagic vesicles correlates with axonal and synaptic pathology in young Alzheimer's mice hippocampus. Acta Neuropathol, 2012, 123(1): 53-70.
- [29] Santos RX, Correia SC, Cardoso S, et al. Effects of rapamycin and TOR on aging and memory: implications for Alzheimer's disease. J Neurochem, 2011, 117(6): 927-936.
- [30] Caccamo A, Magri A, Medina DX, et al. mTOR regulates tau phosphorylation and degradation: implications for Alzheimer's disease and other tauopathies. Aging Cell, 2013, 12(3): 370-380.
- [31] Tung YT, Wang BJ, Hu MK, et al. Autophagy: a double-edged sword in Alzheimer's disease. J Biosci, 2012, 37(1): 157-165.
- [32] Wang Y, Mandelkow E. Degradation of tau protein by autophagy and proteasomal pathways. Biochem Soc Trans, 2012, 40(4): 644-652.
- [33] Krüger U, Wang Y, Kumar S. Autophagic degradation of tau in primary neurons and its enhancement by trehalose. Neurobiol Aging, 2012.
- [34] Gong CX, Liu F, Grundke-Iqbal KI. Post-translational modifications of tau protein in Alzheimer's disease. J Neural Transm, 2005, 112(6): 813-838.
- [35] Yang DS, Stavrides P, Mohan PS, et al. Therapeutic effects of remediating autophagy failure in a mouse model of Alzheimer disease by enhancing lysosomal proteolysis. Autophagy, 2011, 7(7): 788-789.

轻度认知障碍的转化及相关因素研究进展

冯春花¹ 综述 徐晓云² 审校

1. 同济大学附属上海东方医院神经内科, 上海市 200120

2. 上海市浦东新区周浦医院神经内科, 上海市 201318

摘要: 轻度认知障碍(MCI)是介于正常衰老与痴呆之间的一种过渡状态,具有发展为痴呆的高度危险性。本文将对近年 MCI 的转化及转化率,转化的认知功能评估、生物学指标、神经影像学、危险因素及药物干预等研究进展进行全面综述。

关键词: 轻度认知障碍; 阿尔茨海默病; 磁共振波谱; 转化

轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)是介于正常衰老与痴呆之间的一种过渡状态,表现

为轻度的记忆损害和认知功能减退,但一般日常生活能力保持完好,未达到痴呆的诊断标准^[1]。目前

收稿日期: 2013-03-21; 修回日期: 2013-06-03

作者简介: 冯春花(1988-),女,在读硕士研究生,主要从事轻度认知障碍转化的临床研究。

通讯作者: 徐晓云(1952-),女,硕士生导师,主任医师,主要从事脑血管病、老年期痴呆及认知障碍疾病的研究。E-mail: xxy195211@163.com