

Research Progress of the Role of Autophagy in Alzheimer's Disease

Xinran Bi, Shu Li

The Neurology Department at Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong
Email: 1309563644@qq.com

Received: Nov. 22nd, 2017; accepted: Dec. 4th, 2017; published: Dec. 11th, 2017

Abstract

Autophagy is a unique metabolic process for eukaryotic cells, and basal autophagy protects its normal cellular function by removing damaged organelles and abnormally aggregated proteins. However, abnormal autophagy or excessive autophagy can lead to cell death. There are a large number of autophagic vesicles in the nerve cells of Alzheimer's patients or transgenic mice, suggesting that autophagy may be involved in the development and progression of Alzheimer's disease. Thus, the exact role of autophagy at different stages of AD pathogenesis may help to find more effective therapeutic targets.

Keywords

Autophagy, Alzheimer's Disease

自噬与阿尔茨海默病相关性研究

毕薪燃, 李舒

青岛大学附属医院神经内科, 山东 青岛
Email: 1309563644@qq.com

收稿日期: 2017年11月22日; 录用日期: 2017年12月4日; 发布日期: 2017年12月11日

摘要

自噬为真核细胞独有的代谢过程, 基础自噬通过清除衰老的细胞器和异常堆积的蛋白, 保证其正常的细胞功能。然而失调的自噬或者过多的自噬都会导致细胞死亡。在AD患者或转基因AD鼠的神经细胞中存在大量的自噬囊泡, 表明自噬可能参与了阿尔茨海默病的发生、发展。因此, 明确自噬在AD发病不同阶段的确切作用可能有助于发现更为有效的治疗靶点。

关键词

自噬, 阿尔茨海默氏病

Copyright © 2017 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种起病隐匿的进行性发展的神经系统退行性疾病,目前学者们普遍认为神经细胞外出现 β 淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β)异常聚集形成的老年斑(senile plaque, SP)、神经细胞内异常聚集的 Tau 蛋白形成的神经纤维缠结(neurofibrillary tangle, NFT)及神经元丢失为其主要的病理特征。全球 AD 患者逐年增多,是老年期痴呆最常见的一种类型,给个人、家庭及社会带来沉重的负担。有鉴于此,人们对其进行了长时间和高投入的密集研究,但其发病机制、行之有效的治疗方法仍然是个谜。新近的研究表明,在 AD 的发生发展中,自噬可能参与了其发生、发展过程。

2. 自噬基本情况

自噬是生物体精密控制的过程,自噬相关基因(autophagy-associated gene, ATG)对其进行精细调节。自噬分为三种类型:巨自噬、微自噬以及分子伴侣介导的自噬[1]。巨自噬是最常见的自噬方式,即细胞接受到外界信号刺激后,首先形成双层膜结构的自噬体前体,包绕着胞质内成分,形成自噬体,其外层膜与溶酶体融合后,继而形成单层膜的自噬溶酶体,消化内层膜和内含物[2]。

生理状态下自噬处于一个低水平范围,通过转化蛋白质,细胞器维持体内内环境的相对平衡状态。当细胞面对饥饿、生长因子缺乏或高能量需求时,自噬水平增加使细胞内营养和能量增加[3]。另外当细胞需要进行结构重构或者面临感染、氧化应激、蛋白聚集时,自噬水平也会随之升高。其中众所周知调节自噬的一个重要的调控分子为雷帕霉素靶点(target of rapamycin, TOR) [4],它是主要的自噬抑制信号。mTOR 是一类丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,根据结合蛋白的不同,分为对雷帕霉素敏感的 mTOR 复合物 1 (mTORC1)和对雷帕霉素不敏感的 mTOR 复合物 2 (mTORC2) [5]。活化的 mTORC1 能抑制丝氨酸/苏氨酸激酶,即哺乳动物细胞中的(Ulk1)起抑制自噬的作用[6]。当生长因子缺乏、解离,ULK1 磷酸化 Beclin 1, Beclin 1、ClassIIIPI3K/Vps34/Vps15/Atg14 复合物形成,并进一步诱导自噬体成核、延伸[7],从而促进自噬的发生。之后两个泛素样蛋白连接系统共同能量低下和营养供应不足以及氧化应激压力等因素刺激下, mTORC1 不能被激活并与 ULK1 复合物促进自噬体膜的延伸[8]。首先,泛素活化酶 Atg7 通过 C 端甘氨酸残基活化 Atg12;然后 Atg12 被传递到泛素转移酶 Atg10;最后传递到 Atg5,形成 Atg12-Atg5 复合物[9]。当自噬发生时,Atg16L 与 Atg12-Atg5 结合,形成 Atg16-Atg12-AtG5 复合物[10]。其次,第二个泛素蛋白连接系统涉及到 Atg8(即熟知的 LC3)。前体 LC3 形成后,Atg4 迅速将其切割形成 Lc3I,在 E1 样连接酶 Atg7 和 E2 样连接酶 Atg3 的催化下,LC3I 与磷脂酰乙醇胺反应形成 LC3II,后者连接到一种称为 PE 的脂质上形成复合体,此复合体定位于自噬体膜上,实现自噬体膜的延伸,形成吞噬泡[11]。因此 LC3II 被认为是检测自噬的特异性标记蛋白(Mizushima and Yoshimori, 2007) [12]。

3. 自噬与 A β

AD 在临床上以渐进性记忆衰减为首发症状,并且逐渐发展为全面的认知功能障碍。与这种疾病相关

的典型神经病理特征为 β -淀粉样蛋白的异常聚集[13]。由于自噬途径是可以降解功能损伤的细胞器和/或异常聚集的蛋白质, 因此, 我们推测自噬在阿尔茨海默病的发生发展中发挥一定的调控作用。Nixon [14] 首次发现在阿尔茨海默病患者及 AD 转基因小鼠脑中肿胀的轴突内存在着大量的自噬囊泡, 这些自噬囊泡中含有 β -淀粉样蛋白, 由此, Nixon 等提出了自噬泡可能是 $A\beta$ 产生的一个新的场所, 同时在此基础上相关研究者提出了自噬途径异常可能是导致 $A\beta$ 生成增加的原因之一[15]。自噬体形成部位在轴突, 溶酶体主要集中在胞体, 自噬体需要通过微管系统逆向转运至胞体与溶酶体结合形成自噬溶酶体降解其内容物[16]。在正常生理条件下, 自噬体内异常蛋白等可以被有效的降解。而在阿尔茨海默病中, 自噬过程的诱导增加或者自噬体成熟受阻均可导致自噬体的沉积, 从而使 $A\beta$ 生成增加。这一点可以从自噬抑制剂 3-MA 减少 $A\beta$ 的生成得到支持[17], 目前临床上用来治疗阿尔茨海默病的药物加兰他敏被证实具有抑制自噬的作用。但是上述证据不能说明抑制自噬对 AD 患者起神经保护作用。AD 转基因动物实验证实 β -淀粉样蛋白聚集形成老年斑形成之前应用自激活剂雷帕霉素可以改善认知功能, 减少脑内老年斑的形成, 而在转基因动物脑内老年斑形成之后使用雷帕霉素对老年斑及认知功能障碍无明显改善[18]。因此我们认为神经细胞的自噬在开始阶段发挥促存活的作用, 这也可能是早期应用雷帕霉素可以改善转基因老鼠认知功能的原因; 随着年龄的增加, 自噬功能失调, 皮层 $A\beta$ 表达的增加, 自噬逐渐成为促细胞死亡的作用, 因此晚期抑制失调的自噬可能会起到神经保护作用。

4. 自噬与 Tau 蛋白

Tau 蛋白过度磷酸化聚合形成神经纤维缠结(neurofibrillary tangle, NFT), 这也是阿尔茨海默病的主要病理学标记[19]。近来研究表明, Tau 蛋白主要通过巨自噬介导的自噬途径被降解的[20]。自噬途径也能对 Tau 蛋白磷酸化后进行有效降解。3-甲基腺嘌呤为一种自噬抑制剂可促进神经细胞内 Tau 蛋白的积累。海藻糖可激发自噬, 减少 AD 小鼠脑组织中 Tau 蛋白和包含 Tau 蛋白的神经元含量[21]。这些研究都证实了自噬对 Tau 蛋白积聚具有清除作用, 自噬缺陷可加速 Tau 蛋白磷酸化后聚合形成神经纤维缠结。目前, 关于自噬在 AD 发病过程中是原因还是结果尚不明确, 但有学者认为 AD 发展的不同阶段对自噬的发生有不同的调节作用。

5. 结语与展望

自噬是细胞进行自我挽救的一条强有力的途径, 在神经元降解与细胞保护方面发挥毋庸置疑的作用, 然而过度自噬又会引发神经细胞衰亡。目前研究显示, 自噬与 AD 的发生之间存在相互关系, 但自噬如何进行神经保护、控制神经毒性, 如何导致神经元死亡的机制尚不明确。只有深入研究自噬调节的信号转导途径和分子机制, 以及在 AD 发展过程中的动态变化, 才能更加完整的阐明阿尔茨海默病中自噬功能发挥的作用, 使调节自噬成为防治 AD 药物研究的新途径。

参考文献 (References)

- [1] Bartel, D.P. (2004) MicroRNAs: Genomics, Biogenesis, Mechanism, and Function. *Cell*, **116**, 281-297.
- [2] Di Leva, G. and Croce, C.M. (2010) Roles of Small RNAs in Tumor Formation. *Trends in Molecular Medicine*, **16**, 257-267.
- [3] Calin, G.A., Dumitru, C.D., Shimizu, M., Bichi, R., Zupo, S., Noch, E., Aldler, H., Rattan, S., Keating, M., Rai, K., Rassenti, L., Kipps, T., Negrini, M., Bullrich, F. and Croce, C.M. (2002) Nonlinear Partial Differential Equations and Applications: Frequent Deletions and Down-Regulation of Micro-RNA Genes miR15 and miR16 at 13q14 in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, **99**, 15524-15529.
- [4] Cimmino, A., Calin, G.A., Fabbri, M., Iorio, M.V., Ferracin, M., Shimizu, M., Wojcik, S.E., Aqeilan, R.I., Zupo, S., Dono, M., Rassenti, L., Alder, H., Volinia, S., Liu, C.-G., Kipps, T.J., Negrini, M. and Croce, C.M. (2005) miR-15 and miR-16 Induce Apoptosis by Targeting BCL2. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, **102**,

13944-13949.

- [5] Martens-Uzunova, E.S., Jalava, S.E., Dits, N.F., van Leenders, G.J., Møller, S., Trapman, J., Bangma, C.H., Litman, T., Visakorpi, T. and Jenster, G. (2012) Diagnostic and Prognostic Signatures from the Small Non-Coding RNA Transcriptome in Prostate Cancer. *Oncogene*, **31**, 978-991.
- [6] Farazi, T.A., Horlings, H.M., Ten Hoeve, J.J., Mihailovic, A., Halfwerk, H., Morozov, P., Brown, M., Hafner, M., Reyat, F., van Kouwenhove, M., Kreike, B., Sie, D., Hovestadt, V., Wessels, L.F.A., Van De Vijver, M.J. and Tuschl, T. (2011) MicroRNA Sequence and Expression Analysis in Breast Tumors by Deep Sequencing. *Cancer Research*, **71**, 4443-4453.
- [7] Kuballa, P. and Xavier, P.J. (2010) Failure and Exploitation of Autophagy in Human Pathologies—Cellular Integrity between Inflammation, Infection, and Cell Survival. *Seminars in Immunopathology*, **32**, 319-322.
- [8] Cai, Z., Zhao, B. and Ratka, A. (2011) Oxidative Stress and β -Amyloid Protein in Alzheimer's Disease. *NeuroMolecular Medicine*, **13**, 223-250.
- [9] Klionsky, D.J. (2008) Autophagy Revisited: A Conversation with Christian de Duve. *Autophagy*, **4**, 740-743.
- [10] Wang, C.W. and Klionsky, D.J. (2003) The Molecular Mechanism of Autophagy. *Molecular Medicine*, **9**, 65-76.
- [11] Mienincn, T.A., Railo, M., Lepntalo, M., et al. (2005) Plant Sterols in Serum and in Atherosclerotic Plaques of Patients Undergoing Carotid Endarterectomy. *Journal of the American College of Cardiology*, **45**, 1794-1801.
- [12] Chau, Y.P., Lin, S.Y., Chen, J.H., et al. (2003) Endostatin Induces Autophagic Cell Death Endothelial Cells. *Histology and Histopathology*, **18**, 715-726.
- [13] Nowicki, M., Zabirnyk, O., Duerrschmidt, N., et al. (2007) NO Upregulation of Lectin-Like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor-1 in Serumdeprived EA. hy926 Human Endothelial Cells under Oxldl Exposure, but Increase in Autophagy. *European Journal of Cell Biology*, **86**, 605-616.
- [14] Kockx, M.M., De Meyer, G.R., Buysens, N., et al. (1998) Cell Composition, Replication, and Apoptosis and in Atherosclerotic Plaques after 6 Months of Cholesterol Withdrawal. *Circulation Research*, **83**, 378-387.
- [15] Kockx, M.M., De Meyer, G.R., Buysens, N., et al. (1998) Apoptosis and Related Proteins in Different Stages of Human Atherosclerotic Plaques. *Circulation*, **97**, 2307-2315.
- [16] Gui, T., Shimokado, Sun, Y., et al. (2012) Diverse Roles of Macrophages in Atherosclerosis: From Inflammatory Biology to Biomarker Discovery. *Mediators of Inflammation*, **2012**, Article ID: 693083.
- [17] Matsuzawa, T., Kim, B.H., Shenoy, A.R., et al. (2012) IFN- γ Elicits Macrophage Autophagy via the p38 MAPK Signaling Pathway. *The Journal of Immunology*, **189**, 813-818. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1102041>
- [18] Razani, B., Feng, C., Coleman, T., et al. (2012) Autophagy Links Inflammasomes to Atherosclerotic Progression. *Cell Metabolism*, **15**, 534-544. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.02.011>
- [19] Huang, H.P., Li, X.Y., Zhang, Y., et al. (2014) Class A Scavenger Receptor Activation Inhibits Endoplasmic Reticulum Stress-Induced Autophagy in Macrophage. *Journal of Biomedical Research*, **28**, 213-221.
- [20] Yen, W.L., Legakis, J.E., Nair, U. and Klionsky, D.J. (2007) Atg27 Is Required for Autophagy-Dependent Cycling of Atg9. *Molecular Biology of the Cell*, **18**, 581-593.
- [21] Hailey, D.W., Rambold, A.S., Satpute-Krishnan, P., Mitra, K., Sougrat, R., Kim, P.K. and Lippincott-Schwartz, J. (2010) Mitochondria Supply Membranes for Autophagosome Biogenesis during Starvation. *Cell*, **141**, 656-667.

知网检索的两种方式:

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2161-8712, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: acm@hanspub.org