

# 蛋白质组学和信号通路参与阿尔茨海默病的机理研究

卢帆 赵敬堃 赵继巍 于宏丽

【中图分类号】 R742 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2021)04-0468-05

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2021.04.020

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是最常见的中枢神经系统退行性病变,由于其病理机制不明,难以在疾病的早期进行干预和治疗。目前蛋白质组学被广泛应用于研究各种疾病的发病机制、治疗新方案等,通过蛋白质组学研究方法探索 AD 发病机理,寻找改善 AD 疾病发生发展有关的关键蛋白,研究药物干预后治疗 AD 相关的靶向蛋白逐渐成为近年来的热点。近期相关研究发现某些差异表达显著的关键蛋白是通过相关信号通路起作用的,本研究就蛋白质组学方法分析相关信号通路在 AD 病理机制中的作用进行综述,以期在合理的运用蛋白质组学技术上通过调控相关信号通路中的蛋白来揭示 AD 的发病机制,建立 AD 发生及进展的早期预测模型,从而为 AD 的防治提供新的思路。

阿尔茨海默病是最常见的痴呆类型,占有患者的 70%<sup>[1]</sup>。淀粉样蛋白(Amyloid-beta peptide, A $\beta$ )沉淀形成的老年斑和 tau 蛋白的过度磷酸化形成的神经细胞内神经原纤维缠结已成为大家公认的该疾病的神经病理特征<sup>[2]</sup>。AD 的发病机制复杂,目前尚未得到很好的解释。有学者们提出 AD 的发病可能与 A $\beta$  过度沉积、tau 蛋白代谢异常、氧化应激、炎症反应等有关。近年来 AD 的发病率逐年增加,越来越多的研究应用蛋白质组学来探索 AD 的发病机制和治疗方法。蛋白质组学能够从机体的整体蛋白质水平分析 AD 患者的蛋白质翻译后修饰的变化,进一步探究 AD 的发病机制。

“蛋白质组学”是由 Wasinger 等首次提出的,并将其定义为“1 个细胞或一种组织基因组所表达的全部蛋白质”<sup>[3]</sup>,蛋白质组学是对不同身体组织和体液中蛋白质的分析,可用于在明显的神经变性发作之前研究在 AD 体内可能受到影响的多种途径,从而有可能阐明重要的疾病机制并为将来的药物治疗试验提供依据<sup>[4]</sup>。通过整合 AD 中的多个蛋白质组(包括皮层、脑脊液和血清)来识别具有高置信度的生物标志物候选。采用多重串联质谱(Tandem mass tag, TMT)、扩展液相色谱(Liquid chromatography, LC)分离和高分辨率串联质谱(Tandem mass spectrometry, MS/MS)对蛋白质组进行超深覆盖分析。系统生物学方法被用来对所有蛋白质组数据集中最有希望的 AD 特征蛋白进行优先排序;最后,通过酶联免疫吸附试验(Enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)和偏移触发、多路复用、精确质量、高分辨率和绝对定量(Triggered by offset, multiplexed, accurate mass, high

resolution, and absolute quantitation, TOMAHAQ)靶向 MS 检测对 MS 发现的候选生物标志物进行验证<sup>[5]</sup>。近期有相关研究为了识别和量化阿尔茨海默病相关的脑蛋白质组的整体改变,采用 TMT 方法并结合高分辨率质谱将 AD 患者额叶皮质的蛋白质组与相应的年龄匹配的大脑样本进行比较,在 Orbitrap Fusion Lumos 三联质谱仪上进行 LC-MS/MS 分析,鉴定出 8066 种蛋白质。在这些蛋白中有 432 个蛋白在 AD 脑中的表达发生了显著变化(>1.5 倍)。已知在 AD 中丰度改变的蛋白质包括分泌型磷蛋白 1(Secretory phosphoprotein 1, SPP1)、生长抑素(Somatostatin, SST)、分泌富含半胱氨酸的酸性蛋白(Secreted protein acidic and rich in cysteine, SPARC)相关的模块化钙结合蛋白 1(Sparc-related modular calcium-binding protein 1, SMOC1)、双特异性磷酸酶 26(Dual specificity phosphatase 26, DUSP26)和神经元五肽 2(Neuronal pentraxin 2, NPTX2)。此外,研究还确定了几个新的候选基因,它们与 AD 的关系以前从未被描述过,在这些新基因中利用靶向平行反应监测(Parallel reaction monitoring, PRM)质谱分析,证实了在 20 个独立的脑样本中嗜铬粒素 A(Chromogranin A, CHGA)、内膜线粒体蛋白(Inner membrane mitochondrial protein, IMMT)和 RAS 样原癌基因 A(RAS like proto-oncogene A, RAA)的差异表达,在这项研究中确定的新型蛋白质可以进一步研究其在 AD 发病机理中的功能<sup>[6]</sup>。通过选取生物信息学分析中得到的某些特定功能、通路、组分中差异表达显著的关键蛋白对蛋白质进行鉴定及功能分析,从而进一步寻找中药治疗 AD 的干预通路和治疗靶点。

近几年相关研究发现某些差异表达显著的关键蛋白是通过相关信号通路起作用的,相关文献研究发现磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B(Phosphoinositide 3-kinase/Protein kinase B, PI3K/AKT)、丝裂原活化蛋白激酶(Mitogen-activated protein kinases, MAPKs)、脑源性神经营养因子/原肌球蛋白受体激酶 B(Brain-derived neurotrophic factor/tropomyosin receptor kinase B, BDNF/TrkB)、Wnt/ $\beta$ -连环蛋白( $\beta$ -catenin)等相关信号通路对 AD 的预防和治疗起一定的作用。

## 1 PI3K/AKT 信号通路 with AD

### 1.1 PI3K/AKT 信号通路

PI3K/AKT 信号通路参与各种神经退行性疾病的发生和发展,在细胞增殖、抑制细胞凋亡和氧化应激以及调节多种下游分子方面具有重要作用<sup>[7]</sup>。PI3K 是由 p110 催化亚

基和 p85 调节亚基组成的异聚蛋白, PI3K p85 亚基的 SRC 同源-2(Src Homology-2, SH2)结构域与质膜驻留受体酪氨酸激酶(Receptor tyrosine kinase, RTK)的胞质结构域中的磷酸酪氨酸结合, P110 将磷脂酰肌醇(3, 4)-双磷酸(Phosphatidylinositol-3, 4-bisphosphate, PIP2)转化为磷脂酰肌醇(3, 4, 5)-三磷酸(Phosphatidylinositol 3, 4, 5-triphosphate, PIP3), 从而激活了许多下游激酶如 AKT。作为 PI3K 信号通路下游的主要分子, 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 AKT 包括 AKT1, AKT2 和 AKT3 三种亚型<sup>[8-9]</sup>。这些同工型表现出不同的表达方式, 具体取决于大脑区域和细胞类型。例如, AKT1 和 AKT3 分布在整個海马体细胞层中, 而 AKT2 主要在星形胶质细胞中表达但不在海马神经元中表达。AKT 被激活后 AKT 会调节细胞存活、增殖、细胞骨架组织、细胞代谢、囊泡运输和葡萄糖转运。AKT 与 PIP3 的 pleckstrin 同源性(Pleckstrin homology, PH)域相互作用后被激活, 从而允许磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 1(Phosphoinositide dependent protein kinase 1, PDK1)在质膜上分别磷酸化 AKT1/2/3 的苏氨酸 308/309/305。AKT 的完全活化还分别需要 AKT1/2/3 的 473/474/472 丝氨酸磷酸化。雷帕霉素复合物 1(Mechanistic target of rapamycin complex 1, mTORC1)和 Forkhead box(FOX)转录因子, 影响周围组织和大脑中的大量细胞功能<sup>[10]</sup>。

## 1.2 PI3K/AKT 信号通路可能作用于 AD 的机制

tau 蛋白对于微管组装和结构完整性的维持至关重要, 但是 AD 中异常的 tau 过度磷酸化和聚集会导致微管网络不稳定和神经原纤维缠结(Neuro fibrillary tangles, NFT)形成, 从而导致神经元死亡和老年斑。AKT 介导 tau 蛋白的酪氨酸残基(Tyrosine residue, Thr212)和丝氨酸残基 214(Serine residue 214, Ser214)磷酸化, 这一过程主要由 PI3K-PDK1 催化。PIP3(PI3K 途径中的第 2 个信使)的膜水平升高, 导致 AKT 和 PDK1(包含 1 个 PH 结构域)共定位, 从而激活了激酶介导的磷酸化<sup>[11]</sup>。活化的 PI3K 诱导 AKT 活化并磷酸化且抑制糖原合成酶激酶-3β(Glycogen synthase kinase-3β, GSK-3β)(GSK-3 是一种多能的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, GSK-3β 亚型在促进 tau 磷酸化中起重要作用)<sup>[12]</sup>。因此, 磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B/雷帕霉素的哺乳动物靶点(Phosphoinositide 3-kinase/Protein kinase B/Mammalian target of rapamycin, PI3K/AKT/mTOR)信号传导紊乱可增加 GSK-3β 活性并导致 tau 过度磷酸化, 从而诱导 NFT 形成。该研究还解释了在 AD 患者的大脑中观察到的 PI3K/AKT/mTOR 信号衰减。Aβ 也与 PI3K/AKT/mTOR 途径相互作用<sup>[13]</sup>。Aβ 通过抑制神经元和神经干细胞中的 PI3K/AKT/mTOR 途径诱导神经毒性。GSK-3β 主要被 Aβ 寡聚体激活, 阻断 PI3K/AKT/mTOR 途径的活性, 从而增加 tau 蛋白的过度磷酸化<sup>[14]</sup>。

## 2 MAPKs 信号通路与 AD

### 2.1 MAPKs 信号通路

MAPK 是丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶家族, 在所有真核生物中从细胞表面到细胞核的多个信号传导中都起着关键作

用。MAPK 家族的成员包括细胞外信号调节蛋白激酶(Extracellular signaling-regulated kinase, ERK)和应激激活蛋白激酶(Stress-activated protein kinase, SAPK), 其中包括 C-Jun N 端激酶(C-Jun NH 2-terminal kinase, JNK)和 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK)<sup>[15]</sup>。MAPK 信号级联由至少 3 个层次顺序的激酶成分组成: MAPK 激酶(MAP kinase kinase kinase, MAP3K), MAPK 激酶(MAPK kinase, MAP2K)和 MAPK。MAP3Ks 磷酸化并激活 MAP2Ks, 后者又磷酸化并激活 MAPKs。活化的 MAPK 可磷酸化多种分子, 包括转录因子 c-Jun 基因(c-Jun)、c-Myc 原癌基因(c-Myc)和激活转录因子 2(Activating transcription factor 2, ATF2)、细胞骨架成分和其他蛋白激酶<sup>[16]</sup>。从历史上看, ERK 通路 with 多种生长因子和有丝分裂原引发的信号转导通路有关, 最终导致对细胞生长和分化的影响, 而 C-Jun N 端激酶(C-Jun NH 2-terminal kinase, JNK)和 p38 通路 with 应激诱导的信号传导有关, 导致凋亡和炎症反应的途径<sup>[15]</sup>。以下主要就 p38 和 JNK 信号通路进行介绍。

#### 2.1.1 p38 MAPK 信号通路可能作用于 AD 的机制

p38MAPK 作为 MAPK 信号通路的第 2 个成员, 参与多种信息传递过程<sup>[15]</sup>。Aβ 毒性和 tau 蛋白过度磷酸化增加了丝裂原活化蛋白激酶(Mitogen-activated protein kinase, MAPK)及 MAPK 信号通路的激活<sup>[17]</sup>。p38MAPK 是其家族 Aβ 毒性的关键调节因子之一<sup>[18]</sup>。在这方面 Aβ 诱导的突触功能障碍已经得到了很好的研究。首先已经证明, 无论是合成的纳摩尔范围的 Aβ<sub>1-42</sub>, 还是细胞衍生的自然分泌的 Aβ 寡聚体, 在体外和体内都对海马 CA1 区长时程增强(Long-term potentiation, LTP)的诱导有很强的抑制作用<sup>[19-20]</sup>。已有研究表明, 较高的 Aβ 水平也可以抑制谷氨酸能突触传递和表面受体数量<sup>[21]</sup>。这种作用被描述为长时程抑制(Long-term depression, LTD)的部分阻断, 这表明 Aβ 诱导的抑制也是 LTD 表达所必需的一些机制包括激活 p38MAPK 通路。然而, 首次证实 p38MAPK 的激活参与了 Aβ 抑制海马 LTP 的过程<sup>[19]</sup>。在随后的研究中应激相关激酶 p38MAPK 和 JNK 在进行性 Aβ 依赖性突触功能障碍中的差异激活已经在内嗅皮层脑片中得到了研究, 在较低的水平下通过激活 p38MAPK 选择性地损害 LTP, 而当 Aβ 水平增加到 1 μM 时诱导 p38MAPK 和 Aβ 的特异性磷酸化, 从而影响谷氨酸能突触传递和 LTD 的表达<sup>[22]</sup>。据报道, 在某些神经退行性疾病中由于异常激活的 JNK 和 p38s 与含有丝状 tau 的细胞有关<sup>[23-25]</sup>。因此, 这些激酶可能有助于 tau 蛋白的过度磷酸化。此外, 还发现 p38MAPK 激活剂 MKK6 在神经退行性疾病中有活性<sup>[25]</sup>。最近, 通过放射性三磷酸腺苷(Adenosine triphosphate, ATP)标记已鉴定出每个 p38 亚型在 tau 蛋白中磷酸化的所有残基<sup>[26]</sup>。此外, 神经母细胞瘤中 p38γ(哺乳动物中有 4 种 p38MAP 激酶: α, β, γ 和 δ, P38γ 也称为 SAPK3 和 ERK6, 主要在骨骼肌中表达)的过度表达会诱导 tau 蛋白磷酸化, 这与细胞骨架相关的 tau 蛋白水平降低和可溶性 tau 蛋白水平的升高相关<sup>[27]</sup>。据报道, p38δ 是神经母细胞瘤中对渗透压休克的主要 tau 蛋白激酶<sup>[26]</sup>。所有这

些证据表明,p38MAPKs可以调节神经退行性疾病中tau蛋白的过度磷酸化,并可能成为这些疾病的潜在良好的治疗靶标。

### 2.1.2 JNK信号通路可能作用于AD的机制

JNK家族(也称为SAPK-1家族)是MAPK超家族的第3个成员,到目前为止有10个由3个基因JNK-1,JNK-2和JNK-3编码的JNK亚型<sup>[15]</sup>。有许多激活JNK的细胞外刺激物如肿瘤坏死因子- $\alpha$ (Tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )和白细胞介素-1 $\beta$ (Interleukin-1 beta, IL-1 $\beta$ )等。激活JNK的激酶包括丝裂原活化蛋白激酶-4(Mitogen-activated protein kinase kinase-4, MKK-4)和MKK-7,这些激酶的上游依次是许多激酶,包括转化生长因子 $\beta$ 激活激酶(Transforming growth factor  $\beta$ -activating kinase, TAK)、混合系激酶(Mixed-lineage kinase, MLK)-3、MAPK/ERK激酶(MAPK/ERK kinase, MEKK)-1和-4和凋亡信号调节激酶(Apoptosis signal-regulating kinase, ASK)-1。JNK将许多底物磷酸化包括C-Jun基因(C-Jun)、激活转录因子(Activating transcription factor, ATF)-2、Eph样激酶(Eph-like kinase, ELK)-1、活化T细胞的核因子(Nuclear factor of activated T cells, NFAT)、肿瘤抑制因子p53和MAPK激活死亡结构域蛋白(MAPK-activating death domain protein, MADD)。据报道,神经丝重链也被JNK磷酸化,牵涉神经突生长和再生。JNK-3在大脑中的特异性表达使其成为神经退行性疾病的明显靶标<sup>[15]</sup>。相关研究报道,JNK信号通路的激活与A $\beta$ 的沉积及其介导的神经毒性密切相关<sup>[28]</sup>。Gu等人研究发现JNK特异性抑制剂SP600125可阻断丝裂原活化蛋白激酶磷酸酶1(MAP kinase phosphatase 1, MKP1)对A $\beta$ 诱导的神经毒性的抑制作用,MKP1通过抑制JNK信号通路来减轻A $\beta$ 诱导的细胞凋亡、氧化应激和神经炎症,从而发挥神经保护作用<sup>[29]</sup>。此外,JNKs还参与了A $\beta$ 诱导的抗凋亡B淋巴细胞瘤-w(B-cell lymphoma-w, Bclw)下调和Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)信号的激活。Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)突变小鼠神经元中JNK和糖原合成酶激酶-3(Glycogen synthase kinase-3, caspase-3)活性降低,对A $\beta$ 诱导的细胞凋亡有保护作用<sup>[30]</sup>。最近,有研究证实C-Jun氨基末端激酶(C-Jun NH2-terminal kinase, JNK)在眼部退行性病变中的关键作用,研究中给予JNK抑制剂D-JNKI-1(一种C-jun氨基末端激酶抑制剂)能够抵消A $\beta$ 和磷酸化tau(Phosphorylated tau, p-tau)蛋白在TgCRND8小鼠视网膜中的积聚,从而减少视网膜神经节细胞的丢失<sup>[31]</sup>。以上结果表明JNK在与AD发作相关的神经毒性和细胞死亡中起着不可或缺的作用。

## 3 Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路与AD

### 3.1 Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路

Wnt信号通路是一种进化上保守的信号转导通路,可在发育和成年期调节多种细胞功能。它控制发育的多个方面包括成人发育和干细胞维持过程中的细胞增殖、细胞命运确定、凋亡、细胞迁移和细胞极性<sup>[32]</sup>。Wnt蛋白是分泌的糖蛋白,可与卷曲蛋白(Fzd)受体家族的胞外富含半胱氨酸的结

构域和Wnt受体低密度脂蛋白受体相关蛋白5(LDL-related receptor-5, LRP5)或LRP6结合,从而激活经典的Wnt/ $\beta$ -catenin信号传导途径。Wnt与Frizzled受体相关蛋白5/6(LRP5/6)受体复合物(Frizzled/LDL receptor-related protein 5/6(LRP5/6) receptor complex, Fzd/LRP5/6)的结合导致糖原合酶激酶3 $\beta$ (Glycogen synthase kinase-3 $\beta$ , GSK3 $\beta$ )的抑制和胞质 $\beta$ -catenin的稳定;然后稳定的 $\beta$ -catenin易位进入细胞核,与T细胞因子/淋巴增强因子(T cytokine/lymphoenhancer factor, TCF/LEF)相互作用,并诱导特定靶基因的表达<sup>[33]</sup>。Wnt/ $\beta$ -catenin信号在细胞表面受到多种分泌蛋白和受体的严格调控。锌和无名指蛋白3(Zinc and ring finger 3, ZNRF3)和无名指蛋白43(RING finger protein 43, RNF43)促进LRP5/6降解<sup>[34-36]</sup>,细胞外分子R-海绵蛋白(R-spondin, Rspo)及其受体富含亮氨酸的重复序列[包含G蛋白偶联受体4/5/6(Leucine-rich repeat containing G protein-coupled receptor 4/5/6, LGR 4/5/6)]诱导ZNRF3/RNF43转换,使LRP5/6在细胞表面上可用于Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路的激活<sup>[37]</sup>。

### 3.2 Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路可能作用于AD的机制

最近的研究发现,Wnt/ $\beta$ -catenin信号传导能够通过抑制 $\beta$ 位淀粉样前体蛋白(Amyloid precursor protein, APP)裂解酶(Beta-site amyloid precursor protein cleaving enzyme 1, BACE1)的转录来抑制APP的淀粉样蛋白加工。Wnt/ $\beta$ -catenin信号的激活减少了A $\beta$ 42的产生和聚集,而Wnt抑制则在细胞模型中对APP加工和A $\beta$ 42的产生/聚集产生了相反的作用<sup>[38]</sup>。还有相关研究探讨了Wnt/ $\beta$ -catenin途径在A $\beta$ <sub>25-35</sub>对PC12细胞神经毒性作用中的作用,运用流式细胞术确定A $\beta$ <sub>25-35</sub>的亚有效剂量,免疫细胞化学分析微管相关蛋白2(Microtubule-associated protein-2, MAP-2)和神经丝H(Neurofilament-H, NF-H)的细胞内分布,蛋白质印迹法评估A $\beta$ <sub>25-35</sub>的蛋白丰度,在几个位点和GSK-3中磷酸化tau蛋白结果表明A $\beta$ <sub>25-35</sub>诱导的MAP-2和NF-H与MAP-2和NF-H的聚合可被Wnt3a(40 ng/mL)显著抑制,而被Dkk1(100 ng/mL)增强,(Dkk1全称Dickkopf-1,为一种Wnt信号的抑制剂);同时,与对照组比较,Wnt3a降低了多个位点的磷酸化tau蛋白的丰度,而Dkk1则显著提高了磷酸化tau蛋白的丰度,这证实Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路参与了A $\beta$ <sub>25-35</sub>对PC12细胞的神经毒性作用<sup>[39]</sup>。

## 4 脑源性神经营养因子(Brain-derived neurotrophic factor, BDNF)/酪氨酸受体激酶(Tyrosine receptor kinase B, TrkB)信号通路与AD

### 4.1 BDNF/TrkB信号通路

脑源性神经营养因子(Brain-derived neurotrophic factor, BDNF)为一种内源性神经营养蛋白,与神经元的生长、分化、突触可塑性的形成以及神经元损伤后的修复都密切相关<sup>[40-41]</sup>。酪氨酸受体激酶(Tyrosine receptor kinase B, TrkB)是BDNF特异性的受体,二者结合后可激活BDNF/TrkB信号通路,对大脑正常发育、突触可塑性以及神经元板层结构的形成发挥重要的生物学作用。

#### 4.2 BDNF/TrkB 信号通路可能作用于 AD 的机制

有研究发现, BDNF 在 AD 大鼠脑内的表达明显减少, 上调其表达后可显著改善 AD 大鼠的学习和记忆障碍<sup>[42-43]</sup>。最近多项实验结果提示, BDNF/TrkB 活性不足是 AD 发病机制的基础<sup>[44-47]</sup>。BDNF 刺激 P19 神经元(P19 cells were differentiated into neuronal cells, P19 neurons)可诱导 tau 蛋白瞬间去磷酸化, BDNF 对 tau 蛋白去磷酸化的影响依赖于 TrkB 受体的功能信号。最近的研究表明, 小鼠细胞中 BDNF/TrkB 通路的激活导致 tau 蛋白的去磷酸化, 而 TrkB 的失活降低了 tau 蛋白的去磷酸化。神经生长因子(Nerve growth factor, NGF)是神经营养因子家族中的一员, 可以抑制 tau 蛋白的磷酸化并减少 tau 蛋白在缺血神经元中的积累, 它可以使 GSK-3 $\beta$ (糖原合酶激酶 3 $\beta$ )通过一系列信号传导途径来磷酸化 tau 蛋白。TrkB 的 BDNF 激活诱导 GSK-3 $\beta$  的 AKT 依赖性磷酸化, 从而使其失活<sup>[48]</sup>。TrkB 在阿尔茨海默病中的作用的进一步证据是, TrkB 可以调节 APP 水平和蛋白分解。在 SK-SY5Y 细胞中维甲酸可以增加全长 TrkB 的表达, 与 BDNF 联合治疗可以增加 APP 启动子的转录, 并通过将 APP 的加工转移到  $\alpha$ -分泌途径来促进可溶性  $\alpha$ -APP 片段(soluble  $\alpha$ -APP fragment, sAPP $\alpha$ )和 APP 胞内域(the APP intracellular domain, AICD)的积累; 相反, A $\beta$  对 TrkB 的功能产生负面影响, 这被认为是导致 AD 脑内神经元存活减少的原因。已发现 A $\beta$  降低了 BDNF/TrkB 的水平, 并损害了 TrkB 介导的信号转导。这些结果表明, 抗体沉积可导致 BDNF/TrkB/cAMP 反应元件结合(cAMP response element-binding, CREB)信号通路功能障碍<sup>[48]</sup>。

#### 5 结束语

目前来说 AD 的发病机制尚不明确, 临床上治疗 AD 的方法仍然处于瓶颈期, 现阶段蛋白质组学技术的发展日趋成熟、合理的运用蛋白质组学、选取生物信息学分析中得到的某些特定通路中差异表达显著的关键蛋白、通过相关信号通路拮抗 A $\beta$  的产生、抑制 tau 蛋白的过度磷酸化、保护神经纤维免受损伤、预防炎症反应及氧化应激等都能较好地控制 AD 病情。通过对蛋白质组学和信号通路参与 AD 发病机理的研究对了解 AD 的发病机理和寻找药物靶点具有重要意义, 这或许为寻找治疗 AD 等相关复杂性神经变性疾病提供了 1 个新的思路。

#### 参 考 文 献

- [1] Polidori MC, Pientka L, Mecocci P. A review of the major vascular risk factors related to Alzheimer's disease[J]. *Alzheimer's Dis*, 2012, 32(3): 521-530.
- [2] Mattson MP, Maudsley S, Martin B. A neural signaling triumvirate that influences ageing and age-related disease: insulin/IGF-1, BDNF and serotonin[J]. *Ageing Res Rev*, 2004, 3(4): 445-464.
- [3] Wasinger VC, Cordwell SJ, Cerpa-Poljak A, et al. Progress with gene-product mapping of the Mollicutes: *Mycoplasma genitalium*[J]. *Electrophoresis*, 1995, 16(7): 1090-1094.
- [4] Seppälä TT, Nerg O, Koivisto AM, et al. Zetterberg H et al

- [Z], 2012; 1568-1575.
- [5] Wang H, Dey KK, Chen PC, et al. Integrated analysis of ultra-deep proteomes in cortex, cerebrospinal fluid and serum reveals a mitochondrial signature in Alzheimer's disease[J]. *Mol Neurodegener*, 2020, 15(1): 43.
- [6] Sathe G, Albert M, Darrow J, et al. Quantitative proteomic analysis of the frontal cortex in Alzheimer's disease[J]. *J Neurochem*, 2020, doi:10.1111/jnc.15116.
- [7] Xu F, Na L, Li Y, et al. Roles of the PI3K/AKT/mTOR signalling pathways in neurodegenerative diseases and tumours[J]. *Cell Biosci*, 2020, 10(1): 54.
- [8] Miao Z, Zhang XY. The role of PI3K/AKT/FOXO signaling in psoriasis[J]. *Arch Dermatol Res*, 2019, 311(2): 83-91.
- [9] Szymonowicz K, Oeck S, Malewicz NM, et al. New insights into protein kinase B/Akt signaling: role of localized Akt activation and Compartment-Specific target proteins for the cellular radiation response[J]. *Cancers (Basel)*, 2018, 10(3): E78.
- [10] Kim B, Feldman EL. Insulin resistance in the nervous system[J]. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 2012, 23(3): 133-141.
- [11] Howes AL, Arthur JF, Zhang T, et al. Akt-mediated cardiomyocyte survival pathways are compromised by G alpha q-induced phosphoinositide 4,5-bisphosphate depletion[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(41): 40343-40351.
- [12] Ksiazek-Reding H, Pyo HK, Feinstein B, et al. Akt/PKB kinase phosphorylates separately Thr212 and Ser214 of tau protein in vitro[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2003, 1639(3): 159-168.
- [13] Do TD, Economou NJ, Chamas A, et al. Interactions between amyloid- $\beta$  and Tau fragments promote aberrant aggregates: implications for amyloid toxicity[J]. *J Phys Chem B*, 2014, 118(38): 11220-11230.
- [14] Kitagishi Y, Nakanishi A, Ogura Y, et al. Dietary regulation of PI3K/AKT/GSK-3 $\beta$  pathway in Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2014, 6(3): 35.
- [15] Harper SJ, Wilkie N. MAPKs: new targets for neurodegeneration[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2003, 7(2): 187-200.
- [16] Kim EK, Choi EJ. Compromised MAPK signaling in human diseases: an update[J]. *Arch Toxicol*, 2015, 89(6): 867-882.
- [17] Fang F, Yu Q, Arancio O, et al. RAGE mediates A $\beta$  accumulation in a mouse model of Alzheimer's disease via modulation of  $\beta$ - and  $\gamma$ -secretase activity[J]. *Hum Mol Genet*, 2018, 27(6): 1002-1014.
- [18] Kheiri G, Dolatshahi M, Rahmani F, et al. Role of p38/MAPKs in Alzheimer's disease: implications for amyloid beta toxicity targeted therapy[J]. *Rev Neurosci*, 2018, 30(1): 9-30.
- [19] Walsh DM, Klyubin I, Fadeeva JV, et al. Naturally secreted oligomers of amyloid beta protein potently inhibit hippocampal long-term potentiation in vivo[J]. *Nature*, 2002, 416(6880): 535-539.
- [20] Wang Q, Walsh DM, Rowan MJ, et al. Block of long-term potentiation by naturally secreted and synthetic amyloid beta-peptide in hippocampal slices is mediated via activation of the kinases c-Jun N-terminal kinase, cyclin-dependent kinase 5,

- and p38 mitogen-activated protein kinase as well as metabotropic glutamate receptor type 5 [J]. *J Neurosci*, 2004, 24 (13): 3370-3378.
- [21] Snyder EM, Nong Y, Almeida CG, et al. Regulation of NMDA receptor trafficking by amyloid-beta [J]. *Nat Neurosci*, 2005, 8(8): 1051-1058.
- [22] Origlia N, Bonadonna C, Rosellini A, et al. Microglial receptor for advanced glycation end product-dependent signal pathway drives beta-amyloid-induced synaptic depression and long-term depression impairment in entorhinal cortex [J]. *J Neurosci*, 2010, 30(34): 11414-11425.
- [23] Atzori C, Ghetti B, Piva R, et al. Activation of the JNK/p38 pathway occurs in diseases characterized by tau protein pathology and is related to tau phosphorylation but not to apoptosis [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2001, 60(12): 1190-1197.
- [24] Ferrer I, Blanco R, Carmona M, et al. Active, phosphorylation-dependent mitogen-activated protein kinase (MAPK/ERK), stress-activated protein kinase/c-Jun N-terminal kinase (SAPK/JNK), and p38 kinase expression in Parkinson's disease and Dementia with Lewy bodies [J]. *J Neural Transm*, 2001, 108(12): 1383-1396.
- [25] Zhu X, Rottkamp CA, Hartzler A, et al. Activation of MKK6, an upstream activator of p38, in Alzheimer's disease [J]. *J Neurochem*, 2001, 79(2): 311-318.
- [26] Feijoo C, Campbell DG, Jakes R, et al. Evidence that phosphorylation of the microtubule-associated protein Tau by SAPK4/p38delta at Thr50 promotes microtubule assembly [J]. *J Cell Sci*, 2005, 118(Pt 2): 397-408.
- [27] Jenkins SM, Zinnerman M, Garner C, et al. Modulation of tau phosphorylation and intracellular localization by cellular stress [J]. *Biochem J*, 2000, 345 Pt 2(Pt 2): 263-270.
- [28] Zhu X, Lee HG, Raina AK, et al. The role of mitogen-activated protein kinase pathways in Alzheimer's disease [J]. *Neurosignals*, 2002, 11(5): 270-281.
- [29] Gu Y, Ma LJ, Bai XX, et al. Mitogen-activated protein kinase phosphatase 1 protects PC12 cells from amyloid beta-induced neurotoxicity [J]. *Neural Regen Res*, 2018, 13(10): 1842-1850.
- [30] Yarza R, Vela S, Solas M, et al. c-Jun n-terminal kinase (JNK) signaling as a therapeutic target for alzheimer's disease [J]. *Front Pharmacol*, 2015, 6:321.
- [31] Buccarello L, Scip A, Sacchi M, et al. The c-jun N-terminal kinase plays a key role in ocular degenerative changes in a mouse model of Alzheimer disease suggesting a correlation between ocular and brain pathologies [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(47): 83038-83051.
- [32] Ng LF, Kaur P, Bunnag N, et al. WNT signaling in disease [J]. *Cells*, 2019, 8(8): 826.
- [33] Nusse R, Clevers H. Wnt/ $\beta$ -Catenin signaling, disease, and emerging therapeutic modalities [J]. *Cell*, 2017, 169(6): 985-999.
- [34] Hao HX, Xie Y, Zhang Y, et al. ZNRF3 promotes Wnt receptor turnover in an R-spondin-sensitive manner [J]. *Nature*, 2012, 485(7397): 195-200.
- [35] Koo BK, Spit M, Jordens I, et al. Tumour suppressor RNF43 is a stem-cell E3 ligase that induces endocytosis of Wnt receptors [J]. *Nature*, 2012, 488(7413): 665-669.
- [36] Jiang X, Charlat O, Zamponi R, et al. Dishevelled promotes Wnt receptor degradation through recruitment of ZNRF3/RNF43 E3 ubiquitin ligases [J]. *Mol Cell*, 2015, 58(3): 522-533.
- [37] De Lau W, Peng WC, Gros P, et al. The R-spondin/Lgr5/Rnf43 module: regulator of Wnt signal strength [J]. *Genes Dev*, 2014, 28(4): 305-316.
- [38] Jia L, Pina-Crespo J, Li Y. Restoring Wnt/ $\beta$ -catenin signaling is a promising therapeutic strategy for Alzheimer's disease [J]. *Mol Brain*, 2019, 12(1): 104.
- [39] Wang J, Jing Y, Song L, et al. Neuroprotective effects of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway against A $\beta$ -induced tau protein over-phosphorylation in PC12 cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 471(4): 628-632.
- [40] Jiao SS, Shen LL, Zhu C, et al. Brain-derived neurotrophic factor protects against tau-related neurodegeneration of Alzheimer's disease [J]. *Transl Psychiatry*, 2016, 6(10): e907.
- [41] Balletti M, Giuli C, Conti F. Peripheral blood Brain-Derived neurotrophic factor as a biomarker of alzheimer's disease; are there methodological biases? [J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(8): 6661-6672.
- [42] Ng TS, Ho CH, Tam WS, et al. Decreased serum Brain-Derived neurotrophic factor(BDNF) levels in patients with alzheimer's disease (AD): A systematic review and Meta-Analysis [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(2): 257.
- [43] Xu X, Yang H, Yi L, et al. Neuronal abelson helper integration site-1 (Ahi1) deficiency in mice alters TrkB signaling with a depressive phenotype [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(44): 19126-19131.
- [44] Wang ZH, Xiang J, Liu X, et al. Deficiency in BDNF/TrkB neurotrophic activity stimulates  $\delta$ -Secretase by upregulating C/EBP $\beta$  in alzheimer's disease [J]. *Cell Rep*, 2019, 28(3): 655-669. e5.
- [45] Wang ZF, Li Q, Liu SB, et al. Aspirin-triggered Lipoxin A4 attenuates mechanical allodynia in association with inhibiting spinal JAK2/STAT3 signaling in neuropathic pain in rats [J]. *Neuroscience*, 2014, 273(273): 65-78.
- [46] Wang ZH, Gong K, Liu X, et al. C/EBP $\beta$  regulates delta-secretase expression and mediates pathogenesis in mouse models of Alzheimer's disease [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 1784.
- [47] Wang ZH, Wu W, Kang SS, et al. BDNF inhibits neurodegenerative disease-associated asparaginyl endopeptidase activity via phosphorylation by AKT [J]. *JCI Insight*, 2018, 3(16): 99007.
- [48] Zhang F, Kang Z, Li W, et al. Roles of brain-derived neurotrophic factor/tropomyosin-related kinase B (BDNF/TrkB) signalling in Alzheimer's disease [J]. *J Clin Neurosci*, 2012, 19(7): 946-949.