

Cofilin 1 在阿尔茨海默病发病中的作用研究进展

严明敏 张振涛

【中图分类号】 R742 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2021)04-0473-06

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2021.04.021

丝切蛋白 1(Cofilin 1)是一种肌动蛋白结合蛋白,介导细胞分裂、迁移、突触重塑、神经生长及传递等诸多功能。近年来研究发现,Cofilin 1 功能障碍在阿尔茨海默病(Alzheimer's disease,AD)中发挥重要作用,但机制尚未阐明。本研究总结了 Cofilin 1 在 AD 发病中的作用研究进展,发现其主要依赖磷酸化/去磷酸化形式,联系 AD 的 β -淀粉样蛋白(Amyloid β -protein, A β)假说、tau 蛋白假说、神经炎症假说、从肌动蛋白动力学、凋亡途径、氧化修饰等各方面影响神经功能。且活化的去磷酸化 Cofilin 1 在 AD 中涉及更多破坏途径,抑制 Cofilin 1 的药物可能改善神经功能缺损,因此 Cofilin 1 可能是 1 个 AD 治疗的新靶点。

1 Cofilin 1 的功能

Cofilin 1 是一种肌动蛋白结合蛋白,在各种组织和细胞中广泛表达,其主要作用为调节肌动蛋白(Actin)的聚合和解聚,介导细胞分裂、迁移、囊泡释放、内吞、突触重塑等多种细胞进程。哺乳动物细胞可表达三种形式的 Cofilin:非肌肉型 Cofilin 1(CFL1)、肌肉型 Cofilin 2(CFL2)以及肌动蛋白解聚因子(Actin depolymerizing factor, ADF)。哺乳动物脑组织中主要表达 Cofilin 1,而 ADF 表达较少,仅占 Cofilin 1 水平的 1/10 左右。

1.1 调整肌动蛋白动力学 Cofilin 1 最主要的生物学功能是调节肌动蛋白的动力学特征。活化的 Cofilin 1 能够切割 Actin 纤维(Fibrous actin, F-actin),形成更具有成核和聚集活性的短 Actin 片段,从而调节肌动蛋白解聚与促聚间动力学平衡,维持细胞骨架功能。Cofilin 1 与 Actin 的结合受 Cofilin 1 磷酸化程度、Cofilin 1 和 Actin 的比值、pH 值等多种因素调节。另外,其活性也与 Actin 纤维的机械敏感性相关,如 Cofilin 1 可优先结合较少弹性的肌动蛋白丝并介导其降解,而在张力作用下则稳定肌动蛋白丝,阻断纤维的断裂。

1.2 参与线粒体凋亡途径 在凋亡级联反应的早期阶段,活化的 Cofilin 1 可以在不结合 Actin 的情况下易位至线粒体,引起线粒体功能障碍、细胞色素 C 的释放及凋亡小体形成^[1],最终导致细胞凋亡。

1.3 介导 Actin 的核移位 Actin 在染色质重塑、基因表达调控方面也发挥重要作用,但 Actin 本身并不具结合核受体及被核受体转运至细胞核的能力,活化的 Cofilin 1 可携带

Actin 进入细胞核,帮助其完成入核后调控细胞的功能。

1.4 调节磷脂酶 D1(Phospholipase D1, PLD1)的活性 磷酸化的 Cofilin 1 可介导 PLD1 的活化,导致磷脂酸的积累,影响 Actin 细胞骨架的组装和拆卸。PLD1 也参与中性粒细胞和吞噬细胞的趋化作用以及肿瘤细胞、神经细胞等向生长因子方向迁移的过程^[2]。

2 Cofilin 1 的翻译后和功能调节

2.1 磷酸化和去磷酸化 Cofilin 1 可在 LIM 激酶(LIM kinase, LIMK)作用下发生第 3 位丝氨酸(Serine 3, S3)磷酸化,形成非活化形式的 Cofilin 1,而 Slingshot 磷酸酶(Slingshot phosphatase, SSH)或 Chronophin 磷酸酶(Chronophin phosphatase, CIN)可使 Cofilin 1 去磷酸化而促进其活化。SSH 还可通过调节 LIMK 的活化而抑制 Cofilin 1 的磷酸化。Cofilin 1 的磷酸化受到许多跨膜信号的调控。

Cofilin 1 介导的 Actin 动力学主要就是依赖其磷酸化/去磷酸化形式的转变,具体来说,Actin 包括单体 G-actin 和 F-actin 两种形式。G-actin 以三磷酸腺苷(Adenosine triphosphate, ATP)、二磷酸腺苷-磷酸(Adenosine diphosphate-phosphate, ADP-Pi)或二磷酸腺苷(Adenosine diphosphate, ADP)等形式存在,当 Actin 发生聚集,ATP 快速水解产生 ADP-Pi 形式 Actin,随后缓慢释放无机磷(Phosphate, Pi),形成 ADP-actin 亚单位,Cofilin 1 对纤维中 ADP-actin 亚单位的亲和力更强,它们相互结合引起 Actin 构象变化,使 Actin 纤维更加稳定,而活化的去磷酸化的 Cofilin 1 与 F-actin 结合可以快速切割 F-actin,生成短的纤维。这些切割形成的纤维片段就像“种子”一样,成核活性更强。如上所述,Cofilin 1 在切割 Actin 纤维、促进及稳定 Actin 纤维之间发挥着重要调节作用。

除此之外,肌动蛋白的动力学特征还受到 Cofilin/Actin 比值、pH 等影响,如 Cofilin 1 在碱性环境下(pH=8)活性更高,当较高 pH 或 Cofilin/Actin 比值低(<1%)时,Cofilin 1 更容易调节肌动蛋白纤维解聚,而低 pH 或 Cofilin/Actin 比值高(1:10-1:2)时,Cofilin 1 主要增强肌动蛋白纤维稳定性;当 Cofilin/Actin 比值过高时,Cofilin 1 可与 Actin 纤维一起形成 Cofilin-actin 棒状小体。

2.2 泛素化 68 位酪氨酸的磷酸化是 Cofilin 1 调节的另一种模式,此种修饰不影响肌动蛋白活力。在人胚肾细胞(Human embryonic kidney 293T, HEK293T)细胞中 Y68 位点的磷酸化促进 Cofilin 1 的泛素化和降解,促使细胞迁移,但 Cofilin 1 水平与细胞迁移之间的作用是双相的,Cofilin 1

的适度增多会促进细胞迁移,但过多的 Cofilin 1 却会逆转这种作用。另外,63 位赖氨酸上多泛素链修饰的 Cofilin 1 可参与信号传导、激酶激活、蛋白之间的相互作用等。

2.3 Cofilin 1 的氧化修饰 Cofilin 1 具有 4 个半胱氨酸残基[39 位半胱氨酸(Cysteine 39, C39)、80 位半胱氨酸(Cysteine 80, C80)、139 位半胱氨酸(Cysteine 139, C139)和 147 位半胱氨酸(Cysteine 147, C147)],可以被氧化形成特定的分子内或分子间二硫键,分子间二硫键(C39-C147)可促进 Cofilin 1 二聚化及寡聚化。体内 Cofilin 1 二聚体形成后会迅速转化为稳定的四聚体结构。仅去磷酸化的 Cofilin 1 可以发生寡聚化,当其 S3 位发生磷酸化会引起蛋白之间构象改变,从而阻止寡聚体的形成。

不同构象的 Cofilin 1 具有不同功能,如存在 C39-C147 分子间二硫键的 Cofilin 1 可捆绑 Actin,导致 Actin 动力学障碍;充分氧化的 Cofilin 1 可形成 C39-C80、C139-C147 两个分子内二硫键,其不能结合 F-actin,而是进入线粒体调节其功能。氧化后的 Cofilin 1 与 LIMK 的相互作用较弱,这使得去磷酸化的 Cofilin 1 水平更高。此外,细胞膜上被氧化的 Cofilin 1 可与膜内表面的 4、5-二磷酸磷脂酰肌醇(Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate,PIP2)结合,诱导 Cofilin 1 失活,并破坏其与肌动蛋白的相互作用。

3 Cofilin 1 与阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)

Cofilin 1 作为细胞骨架调节蛋白,不仅与神经系统形成、发育和重塑等过程相关,还通过调节神经元树突棘结构而参与维持突触可塑性,这些过程对学习和记忆至关重要。近期研究表明 Cofilin 1 在 AD 中发挥重要调控作用,但具体机制未明,究竟是活化还是非活化 Cofilin 1 发挥功能目前也还不清楚。

3.1 磷酸化状态

3.1.1 磷酸化 Cofilin 1(Phosphorylation-Cofilin 1, P-cofilin 1)增多导致 Actin 功能异常 有研究表明,随着年龄增加,脑内活化的去磷酸化的 Cofilin 1 逐渐减少,而 P-cofilin 1 逐渐增多^[3]。在 AD 的发展过程中同样也是因为去磷酸化 Cofilin 1 的减少和 P-cofilin 1 的增多引起神经功能障碍、学习能力受损及行为异常,其具体机制可能与 P-cofilin 1 失去协调肌动蛋白动力学稳定性,引起突触损伤及神经营养障碍相关。

3.1.2 $A\beta$ 通过多种机制引起 P-cofilin 1 增多及 Actin 功能障碍

3.1.2.1 LIM 激酶途径 有研究表明,AD 及其他神经退行性疾病中 LIMK 被异常活化,且在 $A\beta$ 处理的海马神经元中磷酸化 Cofilin 1 和 LIMK 水平增高^[4]。有研究发现 $A\beta$ 可通过 p21 活化激酶(p21-activated kinase,PAK)/桩蛋白(Paxillin)路径诱导 LIM 激酶 508 位苏氨酸(Threonine 508, Thr508)磷酸化以激活 LIMK^[5],导致肌动蛋白功能失调。另外,Ras 相关 c3 肉毒毒素底物 1(Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1,Rac1)/细胞分裂周期蛋白 42(Cell division cycle 42,Cdc42)功能障碍及 Cofilin 1 活性紊乱也可导致肌动蛋白骨架的动力学障碍和树突棘变化^[6]。活化的 Rac1 或

Cdc42 能够增加 PAK1 与 LIMK 的结合,而 Rac1 和 Cdc42 均受 $A\beta_{1-42}$ 纤维的影响^[7],提示 $A\beta$ 可能通过 Rac 或 Cdc42 激活 PAK 及 LIMK,引起 Cofilin 1 磷酸化,并进一步导致肌动蛋白功能障碍,即 Rac/Cdc42-PAK-LIMK-cofilin 1 途径。由于该途径上游 Ras 同源基因家族成员 A(Ras homolog gene family member A,RhoA)和 Rho 相关激酶(Rho-associated kinase,ROCK)、钙调蛋白依赖激酶(Ca^{2+} /Calmodulin dependent protein kinase II, CaMK II)可直接调节 LIMK1 活性,而蛋白激酶 C(Protein kinase C,PKC)、T 淋巴瘤侵袭转移诱导因子 1(T lymphoma invasion and metastasis inducing factor 1,Tiam1)可调控 Rac1 活性,因此上述上游因子也可能在 Cofilin 1 的磷酸化、Actin 功能失调中起作用。

3.1.2.2 Slingshot 磷酸酶(Slingshot phosphatase,SSH)途径 激活的 SSH 不仅可以活化 Cofilin 1,还可反过来活化 LIMK,导致 p-cofilin 1 增多,F-actin 聚合,同时 F-actin 又可以结合并激活 slingshot 磷酸酶 1L(Slingshot phosphatase 1L,SSH1L),形成环路来精确维持 Actin 功能的动态稳定。CaMKII 除了激活 LIMK,还可抑制 SSH 活性。 $A\beta$ 对 CaMKII 具有双重作用,这取决于 $A\beta$ 的作用时间及水平,SSH 的过表达可直接阻止 $A\beta$ 导致的 F-actin 的增加。这提示 CaMKII-SSH 也可能参与 P-cofilin 1 的形成,影响肌动蛋白动力学稳态。P-cofilin 1 增多的原因可能与磷酸酶 SSH 失活有关。有研究表明,控制 $A\beta$ 肽产生的 γ -分泌酶也可调节 SSH 活性,通过抑制 γ -分泌酶可激活 SSH,使 Cofilin 1 发生去磷酸化并维持其活化功能^[3]。

3.1.2.3 蛋白磷酸酶 1(Protein phosphatase 1,PP1)和蛋白磷酸酶 2A(Protein phosphatase 2A,PP2A)途径 PP1 在哺乳动物大脑中高度表达,PP2A 是主要去磷酸化 tau 蛋白的磷酸酶,PP1 和 PP2A 可以使人 T 淋巴细胞中的 Cofilin 激活,从而导致肌动蛋白解聚。在体外和体内不同的 $A\beta$ 肽都可以剂量依赖的方式降低 PP1 和 PP2A 的活性,从而导致 P-cofilin 增多,引起肌动蛋白动力学障碍。

关于 $A\beta$ 对 Cofilin 1 磷酸化的影响也有很多不一样的证据,部分研究发现 $A\beta$ 同时也可引起 Cofilin 1 去磷酸化,这些可能是因为导致 Cofilin 1 激活和磷酸化失活的机制有所不同,且 $A\beta$ 的种类、水平和暴露时间不一及 $A\beta$ 本身涉及了多种不同或并列的信号级联,包括各种磷酸激酶和磷酸酶之间复杂的相互作用等,这些信号通路受到精密的调控,共同控制肌动蛋白动力学稳定性。

3.2 去磷酸化状态

3.2.1 去磷酸化 Cofilin 1 切割 F-actin 导致树突棘减少 树突棘主要由 F-actin 生成支撑结构,F-actin 控制着与突触活动有关的树突棘功能,树突棘功能障碍是 AD 早期的病理改变。棘突与突触活性的增加需要 F-actin 的组装,而树突棘的减少则需要 F-actin 的切割。有研究表明,与具有正常认知功能的受试者比较,轻度认知功能障碍和 AD 患者脑内突触体中 F-actin 水平降低,且 F-actin 的减少与 AD 病理严重程度呈正相关。去磷酸化 Cofilin 1 的过表达可解聚 F-actin,诱导神经元未成熟树突棘的形成^[8]。上述研究提示 Cofilin 1 介导的 F-actin 解聚及突触障碍在 AD 发病之前就出

现了,这在淀粉样前体蛋白(Amyloid precursor protein, APP)/早老素 1(Presenilin 1, PS1)小鼠模型中也得到了验证^[9]。

3.2.2 Cofilin 1 调节细胞凋亡途径 活性氧(Reactive oxygen species, ROS)的出现可破坏 Cofilin 1 分子中的半胱氨酸残基,诱导分子内二硫键形成。在强氧化条件下(包括 A β 暴露)形成的分子内二硫键可破坏 Cofilin-actin 相互作用并释放 Cofilin 1 易位至线粒体,引起细胞凋亡。在谷氨酸兴奋毒性导致的神经元死亡中 Cofilin 1 可与 B 淋巴细胞瘤 2 相关 X 蛋白(B-cell lymphoma-2 associated X protein, Bax)相互作用,协助其转移至线粒体,引起凋亡因子释放及神经元死亡。Cofilin 1 在 N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)介导的神经元死亡中也发挥重要作用。抑制 Cofilin 1 或 SSH1L 可明显减轻细胞损伤^[10]。另外,过表达 LIMK1、基因沉默 Cofilin 1^[11-12]均可降低由活化的 Cofilin 1 介导的神经凋亡。上述研究证明, Cofilin 靶向线粒体可能是神经元凋亡启动的普遍机制。因此,通过抑制 Cofilin 1 活性,可以阻断神经凋亡。

另外,活化的 Cofilin 1 可与肿瘤抑制蛋白 53(Tumor suppressor protein 53, p53)形成复合物,促进其在线粒体及核内聚集,介导神经元凋亡。Cofilin 1-p53 凋亡途径受 PLD1 负性调节。基因缺陷/敲低 Cofilin 1、阻断 Cofilin-p53 复合物形成、或者沉默 p53 基因可阻断活化的 Cofilin 1 诱导的神经凋亡^[13]。另外,尽管尚未在神经元中验证,但去磷酸化的 Cofilin 可能也涉及由 PP2A 介导的细胞坏死通路^[14]。

3.2.3 Cofilin 1 参与 Cofilin-actin 棒状小体的形成 AD 患者及其动物模型脑内含有异常 Cofilin-actin 棒状小体,去磷酸化 Cofilin 1 为 Cofilin-actin 棒状小体主要成分。当阻断线粒体 ATP、氧化压力、A β 暴露时, Cofilin 1 可依赖 C39-C147 分子间二硫键而发生寡聚化,并进一步捆绑 Actin 纤维形成 Cofilin-actin 棒状小体。目前认为这种棒状小体的出现是为减少 Actin 代谢所需能量消耗的一种代偿反应。然而,反复及长时间持续的压力环境使该棒状小体不可逆地存在,并最终影响突触、微管及肌动蛋白功能,导致 AD 病理变化。

A β 可通过激活 Cdc42, 抑制 RhoA 引起 ROCK 和 LIMK 活性降低,促进 Cofilin-actin 棒的生成^[16],过表达活化的 LIMK1 可显著抑制神经元中 A β 诱导的棒状小体形成。A β 也可引起大鼠海马神经元中活化的 PAK 减少,诱导 Cofilin-actin 棒形成及认知记忆功能缺陷^[17]。除此之外, A β 寡聚体还可通过结合各种膜受体如谷氨酸受体、白细胞免疫球蛋白样受体 B2(Leukocyte immunoglobulin like receptor subfamily B member 2, LILRB2)/鼠成对的免疫球蛋白样受体 B(Paired immunoglobulin-like receptor B, PirB)等,向鸟苷三磷酸酶(Guanosine triphosphatase, GTPase)不同通路传递信号来影响 Cofilin-actin 棒形成^[15]。因此, A β 可通过上述上游因子介导 Cofilin 1 的活化,调节 Cofilin-actin 棒状小体形成;反过来, Cofilin-actin 棒也会延缓 APP 囊泡运输,加快 APP 累积^[18],从而促进 A β 产生^[19]。另外,在 tau301 位脯氨酸突变为亮氨酸小鼠(Proline 301 leucine, P301L)中也发现 Cofilin-actin 棒状小体^[20],且 Cofilin-actin 棒状小体与 tau

病理严重程度相关^[21],提示 tau 蛋白可与 A β 一起,参与 Cofilin-actin 棒状小体的形成。

3.2.4 A β 通过激活 Cofilin 1 影响肌动蛋白动力学稳定性
3.2.4.1 PAK 途径 PAK 水平及其活性在 AD 患者及小鼠模型脑中显著降低,且 A β_{1-42} 寡聚体能够诱导海马神经元中 PAK 信号传导缺陷和脑发育蛋白(Drebrin)丢失,成年小鼠中 PAK 抑制作用同样会导致 Cofilin 1 活化、drebrin 丢失^[22]及 Actin 解聚,并伴神经损伤和记忆障碍。由此可见, AD 中 PAK 活性降低,可激活 Cofilin 1,阻断 drebrin-actin 结合,引起认知功能障碍,而针对 PAK 的激活可改善认知功能障碍。然而,也有研究认为 A β 对 PAK 活性影响完全相反,其取决于 A β 作用时间^[23]。尽管如此,由 A β_{1-42} 介导的 PAK 上游信号参与 Actin 重组,且 PAK 活动失调可介导 AD 脑中肌动蛋白病理和认知功能障碍。

3.2.4.2 Ran 结合蛋白 9(Ran binding protein 9, RanBP9)途径 RanBP9 是一种支架蛋白,在 AD 脑中和 APP 转基因小鼠中均表达增加, RanBP9 转基因小鼠可出现突触损失、神经变性等损伤^[1]。RanBP9 可促进 A β 产生,结合 APP,从而抑制其胞内域核信号传导,而 Cofilin 1 可被 RanBP9 活化,参与 A β 和 RanBP9 介导的凋亡。

3.2.4.3 SSH 途径 与 Cofilin 1 调节有关最重要的蛋白磷酸酶是 SSH/CIN,过表达 SSH/CIN 会导致 Cofilin 1 活化、Cofilin-actin 棒形成;当添加 A β_{1-42} 的寡聚体时这种作用会加剧,而在海马切片和神经元培养物中过表达 LIMK1 可抑制棒状小体形成^[24]。

其他蛋白也可以通过调节 SSH 活性来影响 Cofilin 1 活性,例如蛋白磷酸酶 2B(Protein phosphatase 2B, PP2B)、磷脂酰肌醇 3-激酶(Phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(Protein kinase B, Akt)/糖原合成酶激酶-3 β (Glycogen synthase kinase-3 β , GSK3 β)途径。PP2B 可通过去磷酸化介导 SSH 活性。AD 大脑中有 PP2B 过度活化的报道,且 A β 能够诱导 N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate-receptor, NMDAR)/PP2B 活化,导致突触障碍,通过表达 Cofilin 磷酸突变体及抑制 PP2B 可阻断 A β 介导的棘突丢失和树突障碍^[25],而通过 RNA 干扰抑制 SSH1L 的表达来抑制 PP2B 介导的 Cofilin 1 活化^[26]。另外, PI3K-Akt 途径可抑制 GSK3 β 的活性,激活 SSH2,进而引起 Cofilin 1 去磷酸化^[27],而寡聚化 A β_{1-42} 通过刺激 PI3K/3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 1(3-Phosphoinositide dependent kinase-1, PDK1)/新型蛋白激酶 C(Novel protein kinase C, nPKC)/Rac 1 轴可导致细胞死亡信号^[28]。因此,通过刺激 PI3K, A β 不仅可导致神经元死亡,还可能通过 PI3K/Akt/GSK3 β 轴增强 SSH 活性,影响肌动蛋白动力。

另外,突触后受体 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸(α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid, AMPA)在 A β 引起的神经毒性中也起重要作用。家族性 AD 小鼠额叶皮层神经元中突触功能显著降低,这与去磷酸化 Cofilin 1 增多有关。而向家族性阿尔茨海默病(Familial Alzheimer's disease, FAD)小鼠中注射 Cofilin 去磷酸化抑制肽可部分恢复由 AMPA 受体和 NMDA 受体介导的突触损

伤和认知功能障碍^[29]。

3.2.4.4 PirB 途径 在 小鼠脑中 Aβ 与 PirB 受体相互作用,引起 Cofilin 1 活性增加。阻断 PirB 受体或使用可溶性 PirB 受体可促进小鼠新突触的形成,提示 PirB-Cofilin 1 在突触调节上具有重要作用^[30]。

3.2.5 Cofilin 1 和 tau 蛋白的相互作用

3.2.5.1 Cofilin 1 与 tau 竞争性结合微管 在体外和体内实验中活化的 Cofilin 1 可与 tau 蛋白竞争性结合微管,破坏其介导的微管稳定性,促进 tau 蛋白病,而 Cofilin 的基因敲低可减轻 Tau301 位脯氨酸突变为丝氨酸小鼠(Proline 301 serine, P301S)的突触缺陷及 tau 转基因秀丽隐杆线虫的运动缺陷。这些结果表明活化的 Cofilin 1 可通过损害 tau 介导的微管平衡来加速 tau 蛋白病理改变^[31]。

3.2.5.2 Cofilin-actin 棒募集 tau 的进入 有研究显示,在 AD 早期已经形成的活化的 Cofilin-actin 棒状小体可主动募集 tau 蛋白进入棒状小体,引起神经突触减少、神经营养传播障碍等,最终导致神经功能紊乱^[32]。

3.2.6 Cofilin 1 可促进 tau 蛋白聚集体的传播 蛋白质的异常聚集是多种神经退行性疾病的标志,这些异常聚集的毒性蛋白可以像“病毒”一样穿透细胞,四处扩散。有研究通过针对膜运输相关基因的聚焦小干扰 RNA(Small interfering RNA, siRNA)筛选,发现 tau、α 突触核蛋白(Alpha-synuclein, α-syn)以及突变超氧化物歧化酶 1(Superoxide dismutase 1, SOD1)聚集体等,可通过 Cofilin 1 介导的肌动蛋白形态重

塑来进入细胞。Cofilin 1 的上游如 Rho GTPase, ROCK1 和 LIMK1 的信号控制着 Cofilin 1 的活性及聚集体的播散^[33]。

3.2.7 神经炎症反应 神经炎症与 AD 进展密切相关。小胶质细胞是脑内固有的免疫细胞,其激活是急性期神经炎症反应的重要事件,在大脑重塑中起关键作用。然而,小胶质细胞活化在 AD 中是一把“双刃剑”,一方面小胶质细胞活化后可释放一系列炎症介质如肿瘤坏死因子-α(Tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白细胞介素-18(Interleukin-18, IL-18)、白细胞介素-1β(Interleukin-1 β, IL-1β)等,引起神经元功能障碍,另一方面,突触修剪可消除发育阶段多余的突触,小胶质细胞在突触修剪中发挥重要作用^[34]。

有研究认为,Aβ 可通过与小胶质细胞相互作用激活核因子 κB(Nuclear factor kappa-B, NF-κB) 信号通路,调控炎症因子的表达,引起慢性炎症反应而促进 AD 进展。Cofilin 1 参与调控神经炎症,活化的 Cofilin 1 可通过促进神经元中的 Aβ 产生及抑制小胶质细胞对 Aβ 清除的双重机制,发挥神经损伤作用^[35]。不仅如此, Cofilin 1 过度活化还与小胶质细胞介导的神经炎症之间存在密切联系^[36]。活化的 Cofilin 1 调控小胶质细胞的吞噬、迁移、繁殖及促炎性介质表达等, Cofilin 1 失活可同时抑制烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 氧化酶活性和 ROS 形成^[37]。另外, Cofilin 1 是外泌体主要成分之一,活化的 Cofilin 1 还可通过介导肌动蛋白解聚,诱导胞浆膜参与外泌体的形成,介导神经炎症过程(图 1)。

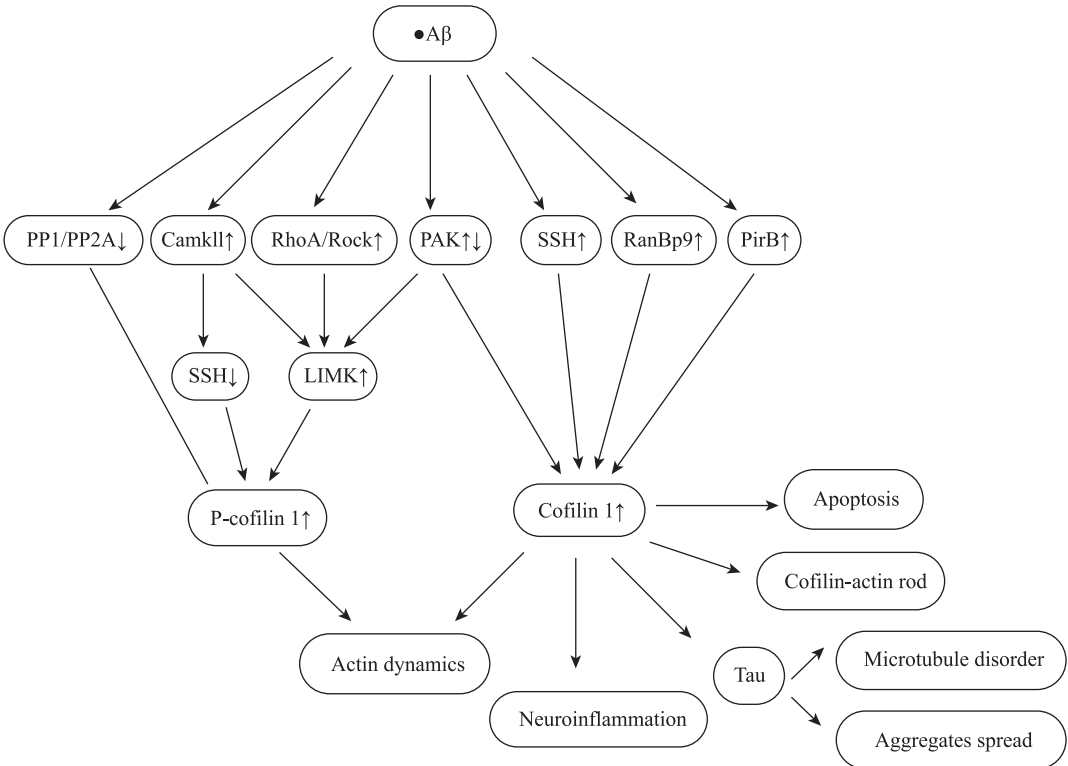


图 1 活化的 Cofilin 1/P-cofilin 1 在 AD 发病中的作用 Aβ 可通过各种通路影响 P-cofilin 1/Cofilin 1 活性,调控肌动蛋白动力学;活化的 Cofilin 1 还参与神经炎症、tau 蛋白介导的微管失调及聚集体传播、Cofilin-actin 棒状小体形成、凋亡途径等,最终引起 AD 早期病理改变及认知记忆功能缺陷

4 结束语

Cofilin 1 表达广泛,主要机制是介导肌动蛋白、微管蛋白等多方面功能,越来越多的证据表明 Cofilin 1 在 AD 的发生中起重要作用,但其具体调控机制仍不清楚。本研究总结了 Cofilin 1 的功能、调节及其与 AD 病理相关的各种可能途径。目前关于 Cofilin 1 对 AD 调控的研究主要集中在其磷酸化/去磷酸化调节上,主要涉及肌动蛋白动力学、凋亡途径、氧化修饰等方面。磷酸化失活的 Cofilin 1 引起的功能障碍主要影响细胞骨架功能,表现为 Cofilin 1 功能缺失,而去磷酸化的 Cofilin 1 介导的功能障碍主要与 F-actin 过度修剪、刺激性兴奋毒性、氧化压力、神经炎症环境、异常分泌等 Cofilin 功能的“过度发挥”有关。当然,其中均涉及到各种复杂的调节因子及细胞通路,这提示 Cofilin 1 可能并不是依赖单一或具体某几个途径介导 AD 的病理进程,协调 Cofilin 1 磷酸化与去磷酸化之间、氧化修饰之间的平衡性尤为重要。

阐明 Cofilin 1 在 AD 中的作用对理解 AD 的发病机制和开发新的治疗手段至关重要,鉴于 AD 的多种病理机制均可通过 Cofilin 1 导致神经功能障碍,因此调节 Cofilin 1 的活性可能具有较好的治疗价值,如有研究发现通过调节 Cofilin 1 介导肌动蛋白动力学可减轻和消除包括神经退行性疾病、精神病及疼痛性疾病在内的多种神经功能障碍^[38]。当前针对 Cofilin 1 对神经系统退行性病变的治疗研究主要停留在动物和细胞模型上,而且目前并没有针对 Cofilin 1 的特异性抑制剂,Cofilin 1 的天然小分子抑制剂鬼笔环肽虽可抑制 Cofilin 1 与 F-actin 的结合,但对细胞有剧毒,因此不能进一步用于 Cofilin 1 在细胞及生物体中的治疗。因此,选择针对 Cofilin 1 的治疗还有很多重要的问题需要解决。

参 考 文 献

- [1] Woo JA, Jung AR, Lakshmana MK, et al. Pivotal role of the RanBP9-cofilin pathway in A β -induced apoptosis and neurodegeneration[J]. *Cell Death Differ*, 2012, 19(9): 1413-1423.
- [2] Han L, Stope MB, De Jesús ML, et al. Direct stimulation of receptor-controlled phospholipase D1 by phospho-cofilin[J]. *EMBO J*, 2007, 26(19): 4189-4202.
- [3] Barone E, Mosser S, Fraering PC. Inactivation of brain Cofilin-1 by age, Alzheimer's disease and γ -secretase[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1842(12 Pt A): 2500-2509.
- [4] Heredia L, Helguera P, De Olmos S, et al. Phosphorylation of actin-depolymerizing factor/cofilin by LIM-kinase mediates amyloid beta-induced degeneration; a potential mechanism of neuronal dystrophy in Alzheimer's disease[J]. *J Neurosci*, 2006, 26(24): 6533-6542.
- [5] Chen GC, Turano B, Ruest PJ, et al. Regulation of Rho and Rac signaling to the actin cytoskeleton by paxillin during Drosophila development[J]. *Mol Cell Biol*, 2005, 25(3): 979-987.
- [6] Han F, Zhuang TT, Chen JJ, et al. Novel derivative of Paeonol, Paeonolsilatic Sodium, alleviates behavioral damage and hippocampal dendritic injury in Alzheimer's disease concurrent with cofilin1/phosphorylated-cofilin1 and RAC1/CDC42 alterations in rats[J]. *PLoS One*, 2017, 12(9): e0185102.
- [7] Mendoza-Naranjo A, Gonzalez-Billault C, Maccioni RB. A β 1-42 stimulates actin polymerization in hippocampal neurons through Rac1 and Cdc42 Rho GTPases[J]. *J Cell Sci*, 2007, 120(Pt 2): 279-288.
- [8] Pontrello CG, Sun MY, Lin A, et al. Cofilin under control of β -arrestin-2 in NMDA-dependent dendritic spine plasticity, long-term depression (LTD), and learning[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(7): E442-E451.
- [9] Kommaddi RP, Das D, Karunakaran S, et al. A β mediates F-actin disassembly in dendritic spines leading to cognitive deficits in Alzheimer's disease[J]. *J Neurosci*, 2018, 38(5): 1085-1099.
- [10] Posadas I, Perez-Martinez FC, Guerra J, et al. Cofilin activation mediates Bax translocation to mitochondria during excitotoxic neuronal death[J]. *J Neurochem*, 2012, 120(4): 515-527.
- [11] Madineni A, Alhadidi Q, Shah ZA. Cofilin inhibition restores neuronal cell death in Oxygen-Glucose deprivation model of ischemia[J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(2): 867-878.
- [12] Woo JA, Zhao X, Khan H, et al. Slingshot-Cofilin activation mediates mitochondrial and synaptic dysfunction via A β ligation to β 1-integrin conformers[J]. *Cell Death Differ*, 2015, 22(6): 1069-1070.
- [13] Liu T, Wang F, Lepochat P, et al. Cofilin-mediated Neuronal Apoptosis via p53 Translocation and PLD1 Regulation[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 11532.
- [14] Tomasella A, Blangy A, Brancolini C. A receptor-interacting protein 1 (RIP1)-independent necrotic death under the control of protein phosphatase PP2A that involves the reorganization of actin cytoskeleton and the action of cofilin-1[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(37): 25699-25710.
- [15] Bamberg JR, Bernstein BW, Davis RC, et al. ADF/cofilin-actin rods in neurodegenerative diseases[J]. *Curr Alzheimer Res*, 2010, 7(3): 241-250.
- [16] Zhao L, Ma QL, Calon F, et al. Role of p21-activated kinase pathway defects in the cognitive deficits of Alzheimer disease[J]. *Nat Neurosci*, 2006, 9(2): 234-242.
- [17] Maiti P, Manna J, Ilavazhagan G, et al. Molecular regulation of dendritic spine dynamics and their potential impact on synaptic plasticity and neurological diseases[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2015, 59(12): 208-237.
- [18] Maloney MT, Minamide LS, Kinley AW, et al. Beta-secretase-cleaved amyloid precursor protein accumulates at actin inclusions induced in neurons by stress or amyloid beta; a feed-forward mechanism for Alzheimer's disease[J]. *J Neurosci*, 2005, 25(49): 11313-11321.
- [19] Marsden IT, Minamide LS, Bamberg JR. Amyloid-beta-induced amyloid-beta secretion; a possible feed-forward mechanism in Alzheimer's disease[J]. *Journal of Alzheimer's disease*, 2011, 24(4): 681-691.