

综述

分子伴侣介导的自噬在阿尔茨海默病中作用的研究进展

陈俊慧^{1,2}, 谷有全¹, 姚利和¹, 张薇³, 王怀祥⁴

1. 兰州大学第一医院神经内科, 兰州 730013; 2. 兰州大学第一临床医学院, 兰州 730013; 3. 兰州大学第二医院口腔科, 兰州 730030; 4. 甘肃省张掖市甘州区人民医院重症医学科, 张掖 734000

[摘要] 阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种常见的神经系统退行性疾病, 其主要病理变化是 β 淀粉样蛋白 (amyloid β -protein, A β) 大量堆积形成的老年斑 (senile plaque, SP) 和细胞内 Tau 蛋白 (Tau protein) 过度磷酸化积聚形成的神经原纤维缠结 (neurofibrillary tangles, NFTs)。分子伴侣介导的自噬 (chaperone-mediated autophagy, CMA) 是一种选择性地将有 CMA 基序的蛋白传递到溶酶体进行降解的过程。当自噬过程受损时, A β 与异常磷酸化的 Tau 蛋白会大量堆积于神经元内, 从而破坏细胞的正常功能并加速其死亡。相关研究表明, CMA 是早期 AD 中异常蛋白质降解的重要途径, 且该途径的失活可能在 AD 进展中发挥了重要作用。该文从 CMA 的概念、生理作用, CMA 与 AD 的病理联系等方面进行综述, 并对 CMA 途径的失活在 AD 中的作用进行详细阐述, 以期对 AD 发病机制的研究及治疗提供新的思路。

[关键词] 分子伴侣介导的自噬; 阿尔茨海默病; Tau 蛋白; β 淀粉样蛋白

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2021.11.020 **[中图分类号]** R741.02; R741.05 **[文献标志码]** A

Research progress of chaperone-mediated autophagy in Alzheimer's disease

CHEN Jun-hui^{1,2}, GU You-quan¹, YAO Li-he¹, ZHANG Wei³, WANG Huai-xiang⁴

1. Department of Neurology, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730013, China; 2. The First School of Clinical Medicine of Lanzhou University, Lanzhou 730013, China; 3. Department of Stomatology, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730030, China; 4. Department of Intensive Care Unit, Ganzhou District People's Hospital of Zhangye City, Gansu Province, Zhangye 734000, China

[Abstract] Alzheimer's disease (AD) is a common neurodegenerative disease. Its main pathological change is senile plaque (SP) formed by massive accumulation of amyloid β -protein (A β) and neurofibrillary tangles (NFTs) formed by excessive phosphorylation and accumulation of Tau protein in cells. Chaperone-mediated autophagy (CMA) selectively transfers proteins with CMA motifs to lysosomes for degradation. When the autophagy process is impaired, A β and abnormal phosphorylated Tau protein will accumulate in neurons, which can destroy the normal function of cells and accelerate their death. Relevant studies have shown that CMA is an important pathway for abnormal protein degradation in early AD, and the inactivation of this pathway may play an important role in the progression of AD. This paper reviews the concept, and physiological role of CMA and the pathological relationship between CMA and AD, and elaborates the role of inactivation of CMA pathway in AD diseases, in order to provide new ideas for the research and treatment of AD pathogenesis.

[Key words] chaperone-mediated autophagy (CMA); Alzheimer's disease (AD); Tau protein; amyloid β -protein (A β)

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种常见的中枢神经系统退行性疾病。其起病隐匿且呈渐进性发展, 临床主要表现为记忆力下降、认知功能减退等, 最终可导致患者完全丧失生活自理能力。AD 的病理特征主要表现为由细胞外 β 淀粉样蛋白 (amyloid β -protein, A β) 沉积导致的老年斑 (senile plaque, SP), 以及由细胞内 Tau 蛋白 (Tau protein) 过度磷酸化导致的神经原纤维缠结 (neurofibrillary tangles, NFTs)^[1-2]。目前, 世界范围内 AD 患者约有 5 000 万, 预计到 2050 年将增加到

1.52 亿; 且全球每年因 AD 造成的卫生经济负担约达 1 万亿美元^[3]。与此同时, 临床上仍缺乏能够有效治愈或阻止该疾病进展的方法。因此, 研究 AD 疾病的动态变化并探讨 AD 病理发生发展的机制, 对寻找预防和治疗该疾病的新靶点至关重要。

自噬 (autophagy) 是一种在进化过程中高度保守的细胞生理过程, 是真核细胞内清除衰老或受损细胞器和长寿命蛋白质的主要途径, 在维持细胞内稳态和细胞组分再利用方面发挥重要作用。根据向溶酶体转运底物的

[基金项目] 甘肃省自然科学基金 (20JR10RA671); 甘肃省青年科技基金 (21JR1RA152)。

[作者简介] 陈俊慧 (1989—), 女, 住院医师, 硕士; 电子信箱: Chenjh19@lzu.edu.cn。

[通信作者] 谷有全, 电子信箱: Guyq@lzu.edu.cn。

[Funding Information] Natural Science Foundation of Gansu Province (20JR10RA671); Youth Science and Technology Foundation of Gansu Province (21JR1RA152)。

[Corresponding Author] GU You-quan, E-mail: Guyq@lzu.edu.cn。



不同机制,自噬被分为以下3种类型:①巨自噬,即自噬体的双膜囊泡包裹细胞质内容物并递送至溶酶体,以完成降解^[4]。②微自噬,即溶酶体膜直接包裹长寿蛋白质等,并在溶酶体内降解^[4]。③分子伴侣介导的自噬(chaperone-mediated autophagy, CMA),即分子伴侣与胞质内蛋白质结合并转至溶酶体膜上,由溶酶体跨膜蛋白将该蛋白质转运至溶酶体腔内,再由溶酶体酶进行降解^[5-10]。越来越多的证据显示,CMA是异常蛋白质早期降解的重要途径,且该途径的失活可能会促进早期AD的进展。

1 CMA的发生过程和涉及的伴侣、受体与底物

1.1 CMA的发生过程

CMA是一种依赖溶酶体的选择性蛋白降解途径,可分为4个步骤^[11]:①热休克同源蛋白70(heat shock cognate protein 70, HSC70)与底物蛋白结合,并转运至溶酶体膜上^[12]。②溶酶体相关膜蛋白2A(lysosomal-associated membrane protein 2A, LAMP2A)与底物蛋白结合,并使其发生去折叠化^[13]。③底物蛋白被LAMP2A多聚体运送至溶酶体腔内。④在溶酶体腔内,底物蛋白被溶酶体酶溶解。

1.2 CMA的伴侣、受体及其底物

1.2.1 伴侣蛋白 HSC70位于细胞内和溶酶体中^[11-12]。胞质内HSC70(cyt-HSC70)通过与底物蛋白的KFERQ[赖氨酸(Lys, K)-苯丙氨酸(Phe, F)-谷氨酸(Glu, E)-精氨酸(Arg, R)-谷氨酰胺(Gln, Q)]识别基序相互作用^[14],将底物蛋白运送至溶酶体膜上。在这一运送过程中,除HSC70外,热休克蛋白40(heat-shock protein 40, HSP40)、HSC70相互作用蛋白(HSC70-interacting protein, HIP)和HSC90辅伴侣蛋白(HSP-organizing protein, HOP)等其他辅助伴侣均可与HSC70形成伴侣复合物,促进底物蛋白的转运。随后,溶酶体腔内的HSC70(lys-HSC70)负责将底物蛋白从溶酶体膜转运到溶酶体腔内。

1.2.2 受体蛋白 LAMP2A是一种溶酶体相关膜蛋白。前体LAMP2 mRNA通过选择性剪接可获得3种蛋白产物,即LAMP2A、LAMP2B和LAMP2C,且仅有LAMP2A可在CMA的发展过程中发挥作用。单体LAMP2A存在于溶酶体膜上,可与膜结合的伴侣蛋白HSC70、HSP90、HSP40、HIP和HOP形成伴侣复合物,参与底物蛋白的去

折叠过程。该过程发生在底物蛋白从溶酶体膜向溶酶体腔内转运之前。此外,在溶酶体膜上底物蛋白复合物与单体LAMP2A结合可驱动LAMP2A的多聚化,该多聚体可负责将底物蛋白复合物转运至溶酶体腔内。

1.2.3 底物 CMA底物是一类含有KFERQ基序的蛋白质。KFERQ是一组包含酸性氨基酸[天冬氨酸(Asp, D)、Glu]残基、碱性氨基酸[Arg、赖氨酸(Lys, K)]残基、疏水性氨基酸[Phe、异亮氨酸(Ile, I)、亮氨酸(Leu, L)、缬氨酸(Val, V)]残基和1个Gln组成的五肽基序^[11-14]。该基序主要介导底物蛋白与HSC70的相互作用,存在于约40%的胞质蛋白[如钙调磷酸酶调节因子1(regulator of calcineurin 1, RCAN1)]中。此外,某些蛋白可通过翻译后修饰等产生KFERQ基序,从而扩大了CMA的底物数量。

2 CMA参与的一般生理过程

CMA可参与机体的多种生理过程,具体如下:①应激反应中的代谢过程。在应激条件下,如长期饥饿(12~20 h)、氧化应激或暴露于有毒化合物等,CMA可最大程度地被激活^[15-18],通过选择性降解组织中非关键蛋白来保护关键蛋白不被降解^[17,19]。②蛋白质的代谢过程。通过CMA途径,对带有CMA靶向基序的发生失活、错误折叠或去折叠的蛋白质进行降解,防止其在胞内的过度积累^[17,19]。③糖、脂质的代谢过程。CMA通过选择性降解糖、脂质代谢相关途径中的关键酶或相关基因等,调节糖、脂质的代谢^[20-23]。④其他调节过程。在特定的抗原呈递细胞中,CMA有助于主要组织相容性复合体Ⅱ(major histocompatibility complex Ⅱ, MHC Ⅱ)介导的内源性抗原的呈递;CMA还可通过降解肌细胞增强因子2D(myocyte enhancer factor 2D, MEF2D)的存活因子来保护神经元,调节转录因子PAX2(paired box gene 2)的降解来控制肾脏中的细胞增殖^[15,24]。

3 CMA在AD病理变化中的作用

3.1 CMA对A β 直接或间接的降解作用

A β 聚集在细胞外是AD的关键病理过程,被认为是神经元变性的主要原因。A β 是由淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)在细胞内被 β 分泌酶(beta-secretase 1, BACE1)和 γ 分泌酶(gamma-secretase)相继水解加工后形成。有研究证据提示,CMA可能是APP降解的重要途径。Park等^[25]研究显示,

APP的C端含有1个KFERQ基序 ($^{763}\text{KFFEQ}^{768}$), 其可增加APP或其裂解产物成为CMA底物的可能性。Dou等^[26]设计并合成了含有3个CMA基序的A β 寡聚体结合肽, 通过实验发现该结合肽可帮助A β 寡聚体进入溶酶体进行降解, 从而减少该寡聚体在细胞外的聚集; 该策略可能对AD的治疗具有重要意义。同时也有观点^[15,27]认为, CMA不能直接降解APP, 而是通过调节其他降解途径或通过某种中间物质介导来间接促进A β 寡聚体的降解。Bourdenx等^[5]研究证实, 在给予CMA激活剂诱导后, 成熟淀粉样沉积物的数量会有所下降、体积有所减小, 提示CMA减轻了AD的病理变化。综合上述研究可以发现, CMA可以以直接或间接的方式促进A β 寡聚体的降解, 减少细胞外A β 的聚集, 进而抑制AD病程的进展。

3.2 CMA对Tau蛋白的降解作用

Tau蛋白(Tau protein)是一种高度可溶的天然未折叠蛋白, 几乎不含二级结构。其结构域可分为包含微管结合基序的碳末端和从微管表面伸出的氮末端。Tau蛋白能够发挥细胞骨架元件的作用, 并参与轴突的运输。异常Tau蛋白可从微管中解离, 组装形成最初的成核物质, 该物质进一步沉积可形成有毒的寡聚体和成对的螺旋丝, 其中成对的螺旋丝是NFTs的主要组成成分; 而NFTs是AD主要病理特征之一^[28]。Tau蛋白序列中存在CMA的2个靶向基序, 即 $^{336}\text{QVEVK}^{340}$ 和 $^{347}\text{KDRVQ}^{351}$, 可与胞质伴侣HSC70结合, 因此CMA是Tau蛋白降解的重要途径。Bourdenx等^[5]研究结果显示, 在神经元细胞中, CMA途径失活可导致蛋白质的沉积, 而该异常沉积则易导致蛋白质发生错误折叠。因此, CMA途径的失活是引起蛋白质发生错误折叠的关键原因。Bourdenx等^[5]和Caballero等^[6]的研究结果显示, Tau蛋白的异常聚集是早期AD的一种病理改变, 由于CMA是Tau蛋白降解的重要途径, 故CMA活性的上调可阻止该蛋白发生沉积; 继而提示, CMA途径的调节或将是未来治疗AD的一个新方向。

3.3 CMA对RCAN1的降解作用

钙调磷酸酶(calcineurin, CaN)是一种Tau蛋白的去磷酸化酶, 而由RCAN1编码的RCAN1.1L蛋白可抑制CaN的活性。Liu等^[27]研究表明, RCAN1含有CMA识别基序, 可由CMA途径进行降解。且CMA途径是RCAN1的重要降解方式^[29-31]。在AD疾病中, CMA途径的失活可导致RCAN1水平升高, 进而抑制CaN的去磷酸化作用, 使过度磷酸化的Tau蛋白大量积累, 导致细胞内

NFTs沉积。此外, RCAN1水平的升高还可以加快APP的多个水解过程, 造成细胞外A β 寡聚体的沉积, 从而促进AD疾病的进展^[32]。

4 CMA与Tau蛋白翻译后修饰产物的关系

如前所述, Tau蛋白的聚集是AD早期的病理改变之一, 而CMA是早期Tau蛋白降解的重要途径。当Tau蛋白未被及时清除时, 则易发生相关修饰, 如磷酸化、乙酰化、泛素化等。而Tau蛋白修饰后的产物是通过CMA途径降解还是转换到其他途径降解, 成为了当下研究的重要问题, 这也将为探索AD进展的具体机制及治疗方式提供新的思路。

4.1 CMA与磷酸化Tau蛋白的关系

磷酸化是最为常见的Tau蛋白的翻译后修饰, 发生在NFTs形成之前。Tau蛋白的磷酸化可降低其对微管的亲和力, 导致神经元细胞骨架不稳定。该磷酸化常通过以下2种途径发生。①PI3K-AKT-GSK-3 β 通路: 磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)通路的激活可使丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(serine/threonine-protein kinase, AKT)发生磷酸化, 随后磷酸化的AKT可引起糖原合酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β)发生磷酸化, 从而抑制GSK-3 β 的活性。由于GSK-3 β 可促进Tau蛋白多个位点磷酸化导致Tau蛋白过度磷酸化, 故当PI3K通路被阻遏时, Tau蛋白将发生过度磷酸化^[33]。②CDK5-P25途径: 细胞周期蛋白依赖性激酶5(cyclin-dependent kinase 5, CDK5)是CDKs家族的成员之一, 主要在神经系统中发挥作用, 参与AD早期NFTs的病理形成。当神经元受到应激或死亡信号刺激时, 大量Ca²⁺进入细胞质导致钙蛋白酶被激活。激活后的钙蛋白酶将细胞周期蛋白依赖性激酶5调节亚基1(cyclin-dependent kinase 5 regulatory subunit 1, P35)切割成P25, 后者可激活CDK5, 从而导致Tau蛋白的过度磷酸化。同时, CDK5磷酸化的增加也可上调GSK-3 β 的活性, 使Tau蛋白发生过度磷酸化^[34]。

过度磷酸化的Tau蛋白易沉积在细胞内形成NFTs。因此, 降解过量的磷酸化Tau蛋白是阻止NFTs形成的重要途径之一。相关实验^[35]证实, Tau蛋白被磷酸化的位点不同, 则使得其与溶酶体作用时发生障碍的形式不同, 如不能与溶酶体膜结合或不能从溶酶体膜转移到腔内, 从而不能参与CMA途径的降解。此时, 该磷酸化Tau蛋

白需通过与微管相关蛋白1轻链3 α (microtubule associated protein 1 light chain 3 α , MAP1LC3A) 即 LC3 相互作用, 经巨自噬途径被降解^[36]。在生理条件下, 未修饰的 Tau 蛋白主要通过 CMA 途径降解来维持在胞内的动态平衡。而磷酸化后的 Tau 蛋白主要通过巨自噬途径进行降解, 但经由该途径降解的效率远低于 CMA 途径, 从而导致磷酸化的 Tau 过量沉积, 进而加重 AD 病理的进展。

4.2 CMA 与乙酰化 Tau 蛋白的关系

乙酰化也是常见的 Tau 蛋白的翻译后修饰。Caballero 等^[6]证实, 在 AD 中, 底物 Tau 蛋白被乙酰化修饰后, 会阻遏 LAMP2A 多聚体将 CMA 底物复合物从溶酶体膜转运至溶酶体腔内的过程, 从而使 CMA 途径失活。而后, 乙酰化 Tau 蛋白会在细胞内发生聚集, 并大量地向细胞外释放、扩散。这一过程增加了乙酰化 Tau 蛋白对神经元细胞的毒性作用。此外, Bourdenx 等^[5]的实验模型证实, 大脑中神经元的 CMA 活性被抑制是发生在 AD 中的早期事件, 而在发生 CMA 衰竭更早、更明显的神经元中存在有过量的 Tau 蛋白。据此推测, CMA 途径在 AD 早期异常 Tau 的降解中起到关键作用, 其或将为延缓 AD 进展的临床治疗提供新的靶点。

乙酰化 Tau 可导致 CMA 途径失活, 因此, 了解其中的影响因素尤为重要。研究^[37]显示, Tau 的乙酰化与 S-亚硝酰化的甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (S-Nitrosylated glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, SNO-GAPDH) 相关; SNO-GAPDH 可协同增强 Tau 蛋白乙酰化酶的活性、抑制 Tau 蛋白去乙酰化酶 [如 Sirius n1 (Sirt1)] 的活性, 从而增加乙酰化 Tau 蛋白的总量。目前, 已发现小分子物质亦可调节 Tau 蛋白乙酰化水平。奥米加四 (CGP3466B) 是一种 GAPDH 亚硝基化的特异性抑制剂, 可阻断 GAPDH 和 Sirt1 的 S-亚硝基化, 下调 Tau 蛋白的乙酰化水平。Tau 蛋白去乙酰化酶 Sirt1 的活性主要受辅酶烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺) 浓度的调节, 辅酶 NAD⁺ 的抑制剂 Sarm1 蛋白可保持大脑中的 NAD⁺ 水平, 并阻止乙酰化 Tau 蛋白的累积; 而使用 Sirt1 抑制剂 EX527 抑制 Sirt1 的活性或用烟酰胺磷酸核糖转移酶抑制剂 FK866 抑制 NAD⁺ 的合成, 则可导致 Tau 蛋白乙酰化。此外, 组蛋白去乙酰化酶 6 (histone deacetylase 6, HDAC6) 可使 Tau 蛋白去乙酰化; 非甾体抗炎药二氟尼柳 (Diflunisal) 或双水杨酸酯 (Salsalate) 可抑制 Tau 蛋白乙酰化酶的活性, 下调 Tau 蛋白的乙酰化^[37]。综上, 在 Tau 蛋白的乙酰化过程中存在多种调节

因素, 该因素可调控乙酰化 Tau 蛋白对 CMA 途径的抑制作用, 这可能为临床治疗 AD 提供新的方向。

4.3 CMA 与泛素化 Tau 蛋白的关系

泛素化也是常见的 Tau 蛋白的翻译后修饰。通常, 泛素中有 2 个序列与 CMA 中涉及的 KFERQ 基序相匹配, 提示细胞内泛素化的 Tau 蛋白可直接经 CMA 途径进行降解^[10]。同时, 在 HeLa 细胞和小鼠模型中进行的研究证实, CMA 还可以调节其他途径来降解泛素化的 Tau 蛋白。因此, 泛素化 Tau 蛋白可直接或者间接地由 CMA 途径进行降解。

5 CMA 中 LAMP2A 的调节

LAMP2A 是 CMA 途径中的关键分子, 其活性的调节可直接影响 CMA 途径的活性。已有研究显示, LAMP2A 的活性可由多种蛋白途径来调节, 具体如下。

5.1 上调 LAMP2A 活性的途径

(1) GFAP 信号途径: 胶质纤维酸性蛋白 (glial fibrillary acidic protein, GFAP) 有非磷酸化和磷酸化 2 种状态。非磷酸化的 GFAP 能与 LAMP2A 多聚体结合并使其保持稳定, 继而上调 CMA 途径的活性。而磷酸化的 GFAP 可与非磷酸化的 GFAP 形成二聚体, 竞争性抑制 LAMP2A 多聚体的稳定性, 从而下调了 CMA 的活性。PH 结构域富含亮氨酸重复序列的蛋白磷酸酶 1 (PH domain and leucine rich repeat protein phosphatase 1, PHLPP1) 可使 GFAP 去磷酸化, 稳定 LAMP2A 多聚复合物, 从而上调 CMA 活性^[8,38]。

(2) 从头合成途径: 蛋白质的从头合成途径是指由简单的小分子氨基酸合成复杂大分子的过程。在轻度氧化应激、遗传毒性损伤或缺氧的诱导下, LAMP2A 蛋白可通过从头合成途径增加 LAMP2A 的表达水平, 进而上调 CMA 的活性。

(3) LAMP2A 蛋白降解减少: LAMP2A 蛋白发生降解时, 会先被转移到溶酶体膜的脂质微区^[39], 由组织蛋白酶 A 和金属蛋白酶进行双重切割, 随后释放到溶酶体腔中进行快速降解。在生理条件下, LAMP2A 的半衰期约为 36 h; 但当饥饿持续超过 48 h 后, 其半衰期可延长至超过 72 h, 因降解减少导致溶酶体膜上的 LAMP2A 相对增加。而在长期饥饿的状态下, 驻留在溶酶体腔中的 LAMP2A 会部分被转移至溶酶体膜上, 进一步导致膜上的 LAMP2A 增加, 继而上调 CMA 的活性^[8]。

5.2 下调LAMP2A活性的途径

(1) EF1 α 途径: 延伸因子 1 α (elongation factor 1 alpha, EF1 α) 可对 LAMP2A 多聚复合物进行调节。EF1 α 与磷酸化的 GFAP 结合时, 非磷酸化的 GFAP 可与 LAMP2A 多聚复合物结合并保持其稳定, 从而上调 CMA 的活性。而三磷酸鸟苷 (guanosine triphosphate, GTP) 可介导 EF1 α 与磷酸化 GFAP 发生解离, 促进非磷酸化 GFAP 从 GFAP-LAMP2A 复合物中解离, 同时可加速非磷酸化 GFAP 转化为磷酸化 GFAP, 从而破坏 LAMP2A 多聚复合物的稳定性, 下调 CMA 的活性^[8]。

(2) RAR α 信号途径: 视黄酸受体 α (retinoic acid receptor α , RAR α) 不仅能直接抑制 LAMP2A 介导的底物蛋白与溶酶体的靶向结合, 还可抑制 LAMP2A 参与底物蛋白向溶酶体腔内的转运。因此, RAR α 可调节 CMA 途径的多个环节, 从而下调 CMA 的活性^[8]。

(3) CaN-NFAT1 通路: 研究^[40]显示, CaN 可通过去磷酸化来活化 T 细胞核因子 1 (nuclear factor of activated T cell 1, NFAT1), 而活化后的 NFAT1 可直接结合 LAMP2A 近端启动子区域, 上调 LAMP2A 的表达; CaN 的抑制剂 (如环孢菌素 A) 可降低细胞中 CaN 的活性, 影响 CaN 介导的 NFAT1 活化, 继而下调 LAMP2A 的表达, 降低 CMA 的活性。

(4) VPS35 突变: 在生理条件下, 高尔基复合体通过向溶酶体转运 LAMP2A 来调节 CMA 的活性。在携带有液泡蛋白分选相关蛋白 35 (vacuolar protein sorting-associated protein 35, VPS35) 突变的细胞中, 多种溶酶

体蛋白的运输发生了改变, 造成溶酶体功能发生障碍, 从而加速了溶酶体介导的 LAMP2A 降解过程, 使 CMA 途径的活性下降^[8,39]。

6 总结与展望

近年来, 随着对自噬研究的不断深入, 我们逐渐认识到自噬异常可能是导致神经性退行性疾病发生发展的重要因素, CMA 在调控蛋白质质量平衡和 AD 疾病进展中的作用也越来越明确。如前所述, CMA 可参与 A β 和 Tau 蛋白的清除及 RCAN1 的降解。而乙酰化的 Tau 蛋白可使 CMA 途径失活, 且该蛋白能够在细胞内聚集并向细胞外扩散。实验证实, CMA 途径在 AD 早期的病理事件中起到关键作用, 且 CMA 的失活可促进早期 AD 的进展。因此, 确定 CMA 途径与 AD 早期病理事件关键分子的交互作用及其相关机制将成为下一步研究的重点。目前, Tau 蛋白和 A β 的靶向药物均有了重大突破, 美国食品药品监督管理局在 2021 年 6 月 10 日批准靶向 A β 的抗体 Aducanumab 有条件上市, Tau 蛋白的疫苗 AADvac1 也有了突破性进展^[41-43]。这将标志着针对 AD 病理的药物研究已经成为当下的热点。因此, 鉴于 CMA 在 AD 发生进展中的重要作用, 研发高选择性的 CMA 调节剂将是该领域面临的又一巨大挑战。总之, 进一步明确 CMA 在 AD 进展中的作用, 探索以调节自噬为靶点的相关研究, 或将为 AD 的治疗提供更为广阔的前景。

参 · 考 · 文 · 献

- [1] Galzitskaya O. New mechanism of amyloid fibril formation[J]. Curr Protein Pept Sci, 2019, 20(6): 630-640.
- [2] Pîrșcoveanu DFV, Pirici I, Tudorică V, et al. Tau protein in neurodegenerative diseases: a review[J]. Rom J Morphol Embryol, 2017, 58(4): 1141-1150.
- [3] Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, et al. Dementia prevention, intervention, and care[J]. Lancet, 2017, 390(10113): 2673-2734.
- [4] Guo F, Liu X, Cai H, et al. Autophagy in neurodegenerative diseases: pathogenesis and therapy[J]. Brain Pathol, 2018, 28(1): 3-13.
- [5] Bourdenx M, Martín-Segura A, Scrivo A, et al. Chaperone-mediated autophagy prevents collapse of the neuronal metastable proteome[J]. Cell, 2021, 184(10): 2696-2714. e25.
- [6] Caballero B, Bourdenx M, Luengo E, et al. Acetylated Tau inhibits chaperone-mediated autophagy and promotes Tau pathology propagation in mice[J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 2238.
- [7] Endicott SJ, Boynton DN, Beckmann LJ, et al. Long-lived mice with reduced growth hormone signaling have a constitutive upregulation of hepatic chaperone-mediated autophagy[J]. Autophagy, 2021, 17(3): 612-625.
- [8] Kaushik S, Cuervo AM. The coming of age of chaperone-mediated autophagy[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2018, 19(6): 365-381.
- [9] Wang G, Mao Z. Chaperone-mediated autophagy: roles in neurodegeneration[J]. Transl Neurodegener, 2014, 3: 20.
- [10] Rothenberg C, Srinivasan D, Mah L, et al. Ubiquitin functions in autophagy and is degraded by chaperone-mediated autophagy[J]. Hum Mol Genet, 2010, 19(16): 3219-3232.
- [11] Alfaro IE, Albornoz A, Molina A, et al. Chaperone mediated autophagy in the crosstalk of neurodegenerative diseases and metabolic disorders[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2018, 9: 778.
- [12] Stricher F, Macri C, Ruff M, et al. HSPA8/HSC70 chaperone protein: structure, function, and chemical targeting[J]. Autophagy, 2013, 9(12): 1937-1954.
- [13] Cuervo AM, Dice JF. Unique properties of lamp2a compared to other lamp2 isoforms[J]. J Cell Sci, 2000, 113(24): 4441-4450.
- [14] Dice JF. Peptide sequences that target cytosolic proteins for lysosomal proteolysis[J]. Trends Biochem Sci, 1990, 15(8): 305-309.
- [15] Kim S, Violette CJ, Ziff EB. Reduction of increased calcineurin activity rescues impaired homeostatic synaptic plasticity in presenilin 1 M146V mutant[J]. Neurobiol Aging, 2015, 36(12): 3239-3246.
- [16] Bandyopadhyay U, Sridhar S, Kaushik S, et al. Identification of regulators of chaperone-mediated autophagy[J]. Mol Cell, 2010, 39(4): 535-547.
- [17] Kiffin R, Christian C, Knecht E, et al. Activation of chaperone-mediated autophagy during oxidative stress[J]. Mol Biol Cell, 2004, 15(11): 4829-4840.
- [18] Majeski AE, Dice JF. Mechanisms of chaperone-mediated autophagy[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2004, 36(12): 2435-2444.
- [19] Cuervo AM, Hildebrand H, Bombard EM, et al. Direct lysosomal uptake of alpha 2-microglobulin contributes to chemically induced nephropathy[J].

- Kidney Int, 1999, 55(2): 529-545.
- [20] Schneider JL, Suh Y, Cuervo AM. Deficient chaperone-mediated autophagy in liver leads to metabolic dysregulation[J]. Cell Metab, 2014, 20(3): 417-432.
- [21] Lv L, Li D, Zhao D, et al. Acetylation targets the M2 isoform of pyruvate kinase for degradation through chaperone-mediated autophagy and promotes tumor growth[J]. Mol Cell, 2011, 42(6): 719-730.
- [22] Aniento F, Roche E, Cuervo AM, et al. Uptake and degradation of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase by rat liver lysosomes[J]. J Biol Chem, 1993, 268(14): 10463-10470.
- [23] Fernández LP, Ramos-Ruiz R, Herranz J, et al. The transcriptional and mutational landscapes of lipid metabolism-related genes in colon cancer[J]. Oncotarget, 2018, 9(5): 5919-5930.
- [24] Yang Q, Mao Z. The complexity in regulation of MEF2D by chaperone-mediated autophagy[J]. Autophagy, 2009, 5(7): 1073-1074.
- [25] Park JS, Kim DH, Yoon SY. Regulation of amyloid precursor protein processing by its KFERQ motif[J]. BMB Rep, 2016, 49(6): 337-342.
- [26] Dou J, Su P, Xu C, et al. Targeting Hsc70-based autophagy to eliminate amyloid β oligomers[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2020, 524(4): 923-928.
- [27] Liu H, Wang P, Song W, et al. Degradation of regulator of calcineurin 1 (RCAN1) is mediated by both chaperone-mediated autophagy and ubiquitin proteasome pathways[J]. FASEB J, 2009, 23(10): 3383-3392.
- [28] Wang Y, Martinez-Vicente M, Krüger U, et al. Tau fragmentation, aggregation and clearance: the dual role of lysosomal processing[J]. Hum Mol Genet, 2009, 18(21): 4153-4170.
- [29] Furman JL, Sompol P, Kraner SD, et al. Blockade of astrocytic calcineurin/NFAT signaling helps to normalize hippocampal synaptic function and plasticity in a rat model of traumatic brain injury[J]. J Neurosci, 2016, 36(5): 1502-1515.
- [30] Sun X, Wu Y, Herculano B, et al. RCAN1 overexpression exacerbates calcium overloading-induced neuronal apoptosis[J]. PLoS One, 2014, 9(4): e95471.
- [31] Cook CN, Hejna MJ, Magnuson DJ, et al. Expression of calcipressin1, an inhibitor of the phosphatase calcineurin, is altered with aging and Alzheimer's disease[J]. J Alzheimer's Dis, 2005, 8(1): 63-73.
- [32] Blanchard JW, Bula M, Davila-Velderrain J, et al. Reconstruction of the human blood-brain barrier *in vitro* reveals a pathogenic mechanism of APOE4 in pericytes[J]. Nat Med, 2020, 26(6): 952-963.
- [33] Wang YX, Yang RY, Gu JL, et al. Cross talk between PI3K-AKT-GSK-3 β and PP2A pathways determines Tau hyperphosphorylation[J]. Neurobiol Aging, 2015, 36(1): 188-200.
- [34] Kimura T, Ishiguro K, Hisanaga S. Physiological and pathological phosphorylation of Tau by CDK5[J]. Front Mol Neurosci, 2014, 7: 65.
- [35] Caballero B, Wang YP, Diaz A, et al. Interplay of pathogenic forms of human Tau with different autophagic pathways[J]. Aging Cell, 2018, 17(1): e12692.
- [36] Silva MC, Nandi GA, Tentarelli S, et al. Prolonged Tau clearance and stress vulnerability rescue by pharmacological activation of autophagy in tauopathy neurons[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 3258.
- [37] Shin MK, Vázquez-Rosa E, Koh Y, et al. Reducing acetylated Tau is neuroprotective in brain injury[J]. Cell, 2021, 184(10): 2715-2732. e23.
- [38] Arias E, Koga H, Diaz A, et al. Lysosomal mTORC2/PHLPP1/AKT regulate chaperone-mediated autophagy[J]. Mol Cell, 2015, 59(2): 270-284.
- [39] Tang FL, Erion JR, Tian Y, et al. VPS35 in dopamine neurons is required for endosome-to-Golgi retrieval of Lamp2a, a receptor of chaperone-mediated autophagy that is critical for α -synuclein degradation and prevention of pathogenesis of Parkinson's disease[J]. J Neurosci, 2015, 35(29): 10613-10628.
- [40] Eckstein LA, Van Quill KR, Bui SK, et al. Cyclosporin A inhibits calcineurin/nuclear factor of activated T-cells signaling and induces apoptosis in retinoblastoma cells[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2005, 46(3): 782-790.
- [41] Else H. The science events to watch for in 2021[J]. Nature, 2021, 589(7840): 14-15.
- [42] Vaz M, Silvestre S. Alzheimer's disease: recent treatment strategies[J]. Eur J Pharmacol, 2020, 887: 173554.
- [43] Novak P, Schmidt R, Kontseva E, et al. Safety and immunogenicity of the Tau vaccine AADvac1 in patients with Alzheimer's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1 trial[J]. Lancet Neurol, 2017, 16(2): 123-134.

[收稿日期] 2021-06-29

[本文编辑] 邢宇洋

