

综述

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2022.12.002

神经元细胞轴浆运输障碍与阿尔茨海默病关系的研究进展

于明慧 薛傲 徐红丹 王岩 林雪 杨波 孙慧峰 张宁

【摘要】 阿尔茨海默病号称“全球十大杀手”之一，因目前尚没有治愈的办法，其早期的病理变化备受关注。轴浆运输障碍已被报道为多种神经退行性疾病的早期病理特征，然而引起轴浆运输障碍的因素有很多，该文从驱动蛋白、微管及线粒体等3个方面引起的轴浆运输障碍与阿尔茨海默病的关系进行探讨，旨在深入研究神经元轴浆运输机制、为防治阿尔茨海默病提供新的思路。

【关键词】 轴浆运输障碍；阿尔茨海默病；驱动蛋白；微管；线粒体

Research progress on the relationship between axonal transport dysfunction in neuronal cells and Alzheimer's disease Yu Minghui[△], Xue Ao, Xu Hongdan, Wang Yan, Lin Xue, Yang Bo, Sun Huifeng, Zhang Ning. [△]College of Pharmacy, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China

Corresponding author, Sun Huifeng, E-mail: huifengsun@hotmail.com; Zhang Ning, E-mail: zhangning0454@163.com

【Abstract】 Alzheimer's disease is known as one of the “top ten killers in the world”. Due to lack of effective therapy at present, early pathological changes have captivated widespread attention. Axonal transport dysfunction has been reported as an early pathological feature of many neurodegenerative diseases. However, multiple factors can cause axonal transport dysfunction. In this article, the relationship between axonal transport dysfunction caused by kinesins, microtubules and mitochondria and Alzheimer's disease was discussed, aiming to provide new ideas for the prevention and treatment of Alzheimer's disease by in-depth study on axonal transport mechanism of neurone.

【Key words】 Axonal transport dysfunction; Alzheimer's disease; Kinesin; Microtubule; Mitochondria

阿尔茨海默病（AD）是一种进行性神经退行性疾病，也是最常见的痴呆类型，其标志性病理特征包括细胞外淀粉样β蛋白沉积形成的老年斑，细胞内Tau蛋白过度磷酸化形成的神经原纤维缠结，乙酰胆碱含量降低，神经元凋亡和突触丢失^[1]。AD常见临床表现有失忆、认知缺陷，如失语、性格和行为改变等^[2]。

在大脑中，突触神经元在生理功能中起着关键作用，对记忆的形成至关重要，而神经元的正常功能很大程度上依赖于沿轴突的有效“货物”运输。轴浆运输对维持神经元正常活动起重要作用，轴浆运输障碍会导致轴突肿胀，影响轴突末梢与细胞体的沟通，使突触功能发生故障，加速神经元死亡，中断细胞间的沟通，最终产生认知功能

障碍。新近的研究表明，AD在早期会出现轴突肿胀，这一改变是由轴浆运输障碍引起的。Guo等^[3]及Sleigh等^[4]指出，轴浆运输缺陷与多种神经退行性疾病有关，对突触有很大影响，影响记忆，导致神经功能障碍^[5]。而突触是神经元发挥生理功能的关键部位，这为进一步明确AD的发病机制和治疗靶点提供了参考。

一、轴浆运输

与其他类型的细胞相比，神经元最独特的形态学特征是其极端极性和长轴突，神经元体的直径在5~100 μm，轴突可达1 m，以便与细胞体和轴突末端接触。轴浆运输也称轴突运输或轴浆流，其循着细胞骨架（由微管蛋白组成）进行“货物”

基金项目：国家自然科学基金面上项目（82174007）；国家自然科学基金青年科学基金项目（82003975）；黑龙江省属高校科技成果研发、培育项目（TSTAU-C2018020）；黑龙江中医药大学基金项目（2018RCD19，2018jkey05，2019BJP01）

作者单位：150040 哈尔滨，黑龙江中医药大学药学院（于明慧，薛傲，徐红丹，王岩，林雪，杨波，孙慧峰，张宁）；154007 佳木斯，黑龙江中医药大学佳木斯学院（张宁）

通信作者，孙慧峰，E-mail: huifengsun@hotmail.com；张宁，E-mail: zhangning0454@163.com

的运输、信息的交流以及能量的转运,负责将线粒体、脂质、突触小泡、蛋白质和其他细胞器从一个神经元的细胞体运送至轴突及末梢,以维持神经元稳态^[67]。

轴浆运输是影响正常轴突和突触功能的关键细胞过程。轴浆运输分为顺行运输和逆行运输,根据轴浆运输速率的不同还可以分为快速轴浆运输和慢速轴浆运输^[6]。慢速轴浆运输以0.1~6 mm/d的速度移动细胞质蛋白和细胞骨架蛋白(微管和神经丝);快速轴浆运输以50~400 mm/d的速度运输脂肪。轴浆运输物质和神经微管之间交联的Kinesin和Dynein,水解ATP产生能量。轴浆运输所需的能量由线粒体提供,马达蛋白为神经元细胞体和轴突功能提供了必需的营养保障。

AD的临床特征是失语、失忆和进行性认知功能障碍,其发病和进展机制尚未明确。在转基因AD动物模型中,突触功能障碍和轴突病理发生在淀粉样斑块沉积和Tau蛋白聚集之前,在受AD影响的脑区观察到髓鞘化显著减少,提示轴突功能障碍和变性是AD发病机制的重要组成部分。轴突和突触的功能维持依赖于轴浆运输,轴浆运输使轴突和神经末梢能够提供蛋白质、脂质和能量,并清除可循环或错误折叠的蛋白质,以避免有毒聚集物的形成。近期研究者们已普遍提出轴浆运输损伤或是AD的发病原因。

二、神经元轴浆运输障碍与AD之间的联系

由于神经元的极端极性,轴浆运输的适当调节对其正常的生理功能至关重要。轴浆运输系统包含微管、“货物”、运动蛋白及其适配器,微管沿着轴突延伸,并在整个运输过程中承担“轨道”的作用。马达蛋白包括Kinesin和Dynein,沿着微管移动“货物”,分别介导顺行转运和逆行转运。

Kinesin、Dynein、微管、神经丝和“货物”都与神经退行性疾病中导致轴突运输缺陷的基因突变相关。这通常会导致运动蛋白结合的缺失或功能异常、微管失稳、适配器蛋白募集受损或“货物”附着。以下总结了目前发现的参与神经退行性疾病中轴浆运输障碍的3个方面。

1. Kinesin 蛋白超家族(KIF)

在KIF中已经发现14个蛋白,它们编码的蛋白质所含的序列均能分别与微管和ATP结合,其中KIF5是参与物质顺行运输的最重要的马达蛋白,大多数功能性KIF5是包含2个KIF5重链和2

个KIF5轻链的异源四聚体,其中KIF5轻链在传统驱动蛋白结合和靶向各种膜结合细胞器(MBO)中发挥作用^[8]。神经元的存活和维持需要信号复合物和携带降解产物的MBO从突触末端和轴突返回到神经元细胞体。许多膜结构,如突触小泡前体、线粒体和淀粉样前体蛋白(APP),均通过KIF5转运到突触末端。KIF5包括KIF5A、KIF5B和KIF5C 3个亚型,其中KIF5B在多种组织中表达,而KIF5A和KIF5C是神经组织所特有的,与线粒体转运有关。

海马神经元的退行性变能够引起AD,目前已经发现了一些基因突变,如编码的APP和早老素1(PSEN1)的突变,在某些情况下,这些基因编码的蛋白质与轴浆运输缺陷有关。APP囊泡的运输被认为是通过APP控制KIF5的募集,以及通过c-JUN氨基末端蛋白激酶(JNK)相互作用蛋白与KIF5结合发生的。APP和KIF5之间的联系可以解释在过表达突变的转基因小鼠中观察到顺行转运减少的现象^[9]。其中钙联蛋白导致的轴突运输中断可能是AD的发病机制。突变的PSEN1与KIF5介导的囊泡和细胞器轴突运输的损伤有关,这是KIF5磷酸化的结果^[10]。KIF5A是参与细胞内基于微管运输的驱动蛋白,广泛表达于神经元中,其对于维持轴浆运输及线粒体转运具有重要作用,敲除KIF5A或KIF5B会不同程度地影响海马神经元的兴奋性和轴突转运^[11]。KIF5A突变(SPG10)导致KIF5中KHC亚基的ATP活性和功能异常,最终影响“货物”沿微管的顺行转运^[12]。作为轴浆运输中重要的马达蛋白,KIF5起着至关重要的作用,KIF5参与多种物质的转运,KIF5发生磷酸化势必会造成轴浆运输中断,进而使轴突肿胀,影响细胞间交流,造成神经元死亡,导致记忆和认知功能障碍。

2. 微管

微管是轴浆运输的骨架并且参与多种细胞活动,可以让承载不同物质的马达蛋白在其中不同轨道上运行,微管参与了神经元功能的建立和维持以及轴突的生长。微管是由 α/β -微管蛋白异二聚体的聚合物组成的,每个异二聚体聚合物都与GTP分子结合。固有的GTP酶活性诱导GTP水解,这是微管动态不稳定性和双向聚合所必需的。GTP与游离微管蛋白异二聚体的 β 亚基结合,可使微管蛋白二聚体聚合成直的微管晶格^[13]。任何扭曲都会导致微管失稳解体,这种扭曲和微管组装的

缺陷已经在AD患者和老年大鼠的大脑中被发现^[11]。微管蛋白在空间平行网络中组织和稳定微管,并且可以调节轴浆运输。微管蛋白为微管提供稳定性,当过度磷酸化、脱离微管时,形成不溶性聚集体,导致微管失稳,改变线粒体轴浆运输并导致神经元死亡。微管蛋白还可以保护微管不受微管分裂蛋白Katanin的影响,AD患者尸检结果显示其脑组织中未见微管,过度磷酸化、微管结合位点的突变或C端截断,微管蛋白与微管的结合能力大大降低。这些发现促成了一个观点,即微管蛋白的过度磷酸化促进了其与微管的分离,降低了微管的稳定性^[14]。

微管蛋白修饰的扰动可能导致微管功能障碍,最终导致神经退行性变。其中多聚谷氨酰化在神经退行性变中起关键作用。微管相关蛋白(MAP)与微管相互作用以控制微管的动力学性质、结构和功能。所谓的“结构MAP”被认为可以稳定微管。在神经元中主要的MAP是Tau蛋白,是AD发病的关键蛋白,另外还有MAP1A、MAP1B和MAP2。另一组微管相互作用蛋白是微管切断酶Spastin、Katanin和Fidgetin,它们调节细胞中的微管质量和动力学性质。在神经元中,这些酶在轴突生长和可塑性中发挥重要作用。微管对于维持轴突的结构和完整性至关重要,微管的稳定作用改善了AD模型小鼠的轴突转运^[15]。当微管失稳、破裂时,轴浆运输无法正常运行,微管依赖性运输的减少可能导致老年斑和AD的发生。

微管是Kinesin和Dynein等的“跑道”。在神经元中,这些蛋白在将“货物”运输到不同的亚细胞中发挥着关键作用,从而确保神经元的存活和功能。鉴于许多神经元的复杂结构,神经元运输缺陷是人类神经退行性疾病的共同特征也就不足为奇了。事实上,在神经退行性疾病中,轴浆运输缺陷和微管功能障碍可能在致病事件的上游起作用。

3. 线粒体

在轴浆运输过程中线粒体是唯一能够产生ATP的细胞器,保持线粒体的形态和动力学正常是发挥其生理功能的前提。研究表明,线粒体动力学缺陷可以引发AD、帕金森病、肌萎缩侧索硬化和亨廷顿病等,包括阻碍代谢状态、减少ATP生成和增强氧化应激反应。在创伤性脑损伤中,改善线粒体轴浆运输功能障碍可能是一个新的研究方向^[16]。

Miro (mitochondrial Rho GTPases) 是一种线粒体外膜蛋白,在基于微管的线粒体轴浆运输、线粒体动力学(融合和分裂)和钙离子稳态中发挥着重要作用。Miro与Milton(一种接头蛋白)、Kinesin和Dynein形成主要的蛋白复合物,对基于微管的线粒体轴浆双向运输有促进作用,满足神经元的能量需求,维持线粒体稳态和确保神经元存活。改变线粒体的生物发生会导致线粒体轴浆运输不当,Miro是唯一与线粒体轴突转运过程相关的线粒体外膜蛋白,是AD等多种神经退行性疾病的关键参与者之一,其可提高神经元的存活率并充当能量供应的关键调节因子。

在顺行线粒体轴突转运中,线粒体在Kinesin的帮助下从细胞体向轴突行进,在突触处提供ATP,这是启动神经传递、神经元可塑性和神经元存活所必需的^[17]。链脲佐菌素链糖尿病大鼠海马神经元KIF5B mRNA上调是参与异常轴浆运输、导致线粒体功能受损的一个因素^[18]。而在逆行转运的情况下,线粒体运动是在Dynein的帮助下从轴突向细胞体进行的,目的是通过细胞体内的溶酶体自噬清除受损的线粒体。

Dynein可以调控轴浆运输,对于从双向逆行到高度单向逆行的转变至关重要。在轴突中,Dynein将信号分子TrkA和TrkB、脑源性神经生长因子及其受体复合物囊泡在突触中沿轴突转运回细胞,完成信号传递。Dynein也参与突触末端线粒体逆向运输至胞体的过程,同时在神经元生长发育、信号传递以及迁移等方面起着重要作用^[19]。Dynein是细胞运输中必不可少的运输蛋白之一,其功能的改变可能导致细胞生理活动的紊乱,尤其是在神经元轴浆运输中。线粒体Miro和轴浆运输中相关的蛋白之间有着不可分割的关系,线粒体受损、Kinesin和Dynein不能与Miro正常结合均会引起ATP供应减少或不能产生ATP,造成“货物”运输堆积,导致轴突堵塞最终引起轴浆运输障碍^[20]。

三、结 语

综上所述,轴浆运输障碍可能是AD发病前期的重要因素。神经元兴奋性突触传递的改变是AD早期的重要标志之一。轴浆运输涉及多种神经退行性疾病,AD早期产生了轴突肿胀的病理特征,这支持了轴突运输是治疗AD疾病进展的潜在靶点的观点。

从轴浆运输的机制出发,通过运输关键蛋白 Kinesin 和 Dynein、运输通道微管、运输供能者线粒体 3 个方面阐述引起轴浆运输障碍可能的原因。微管作为轴浆运输的“骨架”,保证运输正常运行,运输通路上的关键蛋白维持运输稳态,而线粒体为轴浆运输提供能量保障。轴突运输障碍会导致轴突肿胀,进一步影响轴突与细胞的联系,引起突触功能障碍,诱发神经元死亡,最终导致记忆和认知功能障碍。因此,对神经元细胞轴浆运输机制的深入研究可为防治 AD 提供新思路。

参 考 文 献

- [1] Knopman D S, Amieva H, Petersen R C, et al. Alzheimer disease. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7 (1): 33.
- [2] 王华园. 伴有基因突变的两个家族性阿尔茨海默病家系突变特点及临床表现分析. 郑州: 郑州大学, 2020.
- [3] Guo W, Stoklund Dittlau K, van den Bosch L. Axonal transport defects and neurodegeneration: molecular mechanisms and therapeutic implications. *Semin Cell Dev Biol*, 2020, 99: 133-150.
- [4] Sleight J N, Rossor A M, Fellows A D, et al. Axonal transport and neurological disease. *Nat Rev Neurol*, 2019, 15 (12): 691-703.
- [5] 何云, 杨群, 许本柯. 早期应激诱导神经元树突棘形态结构重塑研究进展. *新医学*, 2015, 46 (5): 279-282.
- [6] Altman T, Maimon R, Ionescu A, et al. Axonal transport of organelles in motor neuron cultures using microfluidic Chambers system. *JoVE*, 2020 (159).
- [7] 王倩, 范文娟, 孙仪征, 等. 淀粉样蛋白前体/早老素 1 转基因小鼠大脑皮质内 kinesin1 介导的神经元轴浆运输障碍. *解剖学报*, 2018, 49 (2): 158-165.
- [8] 杨文星, 刘鹤, 王力, 等. 驱动蛋白超家族在多种疾病的发生和发展中的作用. *科学通报*, 2017, 62 (11): 1145-1152.
- [9] Rajaei S, Karima S, Sepasi Tehrani H, et al. Conformational change and GTPase activity of human tubulin: a comparative study on Alzheimer's disease and healthy brain. *J Neurochem*, 2020, 155 (2): 207-224.
- [10] Bearer E L, Manifold-Wheeler B C, Medina C S, et al. Alterations of functional circuitry in aging brain and the impact of mutated APP expression. *Neurobiol Aging*, 2018, 70: 276-290.
- [11] Siahaan V, Krattenmacher J, Hyman A A, et al. Kinetically distinct phases of Tau on microtubules regulate kinesin motors and severing enzymes. *Nat Cell Biol*, 2019, 21 (9): 1086-1092.
- [12] Liu M, Pi H, Xi Y, et al. KIF5A-dependent axonal transport deficiency disrupts autophagic flux in trimethyltin chloride-induced neurotoxicity. *Autophagy*, 2021, 17 (4): 903-924.
- [13] Nicolas A, Kenna K P, Renton A E, et al. Genome-wide analyses identify KIF5A as a novel ALS gene. *Neuron*, 2018, 97 (6): 1268-1283.
- [14] 刘翔宇, 罗洪斌, 袁德培, 等. Tau 蛋白多种翻译后修饰对阿尔茨海默病发病机制的影响. *湖北民族学院学报(医学版)*, 2017, 34 (2): 49-53.
- [15] Boumil E F, Vohnoutka R B, Lee S, et al. Tau interferes with axonal neurite stabilization and cytoskeletal composition independently of its ability to associate with microtubules. *Biol Open*, 2020, 9 (9): bio052530.
- [16] Shin S S, Karlsson M, Mazandi V M, et al. Axonal transport dysfunction of mitochondria in traumatic brain injury: a novel therapeutic target. *Exp Neurol*, 2020, 329: 113311.
- [17] Kruppa A J, Buss F. Motor proteins at the mitochondria-cytoskeleton interface. *J Cell Sci*, 2021, 134 (7): jcs226084.
- [18] Eslami Gharaati M, Nahavandi A, Baluchnejad Mojarad T, et al. Diabetic encephalopathy affecting mitochondria and axonal transport proteins. *Basic Clin Neurosci*, 2020, 11 (6): 781-793.
- [19] Mandal A, Drerup C M. Axonal transport and mitochondrial function in neurons. *Front Cell Neurosci*, 2019, 13: 373.
- [20] 徐俊. 阿尔茨海默病血液蛋白标志物的研究进展. *中山大学学报(医学科学版)*, 2021, 42 (5): 651-658.

(收稿日期: 2022-08-22)

(本文编辑: 洪悦民)