

· 专论与综述 ·

与阿尔兹海默症相关的 G 蛋白偶联受体研究进展 *

刘小阳 韩玉娇 宋 超 何 玲[△]

(中国药科大学药理学教研室 江苏 南京 210009)

摘要 G 蛋白偶联受体 (GPCRs) 在大脑信号传递中至关重要,而在阿尔兹海默症 (AD) 中,G 蛋白偶联受体通过调控 α -、 β - 及 γ -分泌酶分泌、淀粉样前体蛋白 (APP) 生成及 β - 淀粉样蛋白 (A β) 降解,直接影响 β - 淀粉样蛋白在神经系统信号级联反应;另外,阿尔兹海默症中 β - 淀粉样蛋白的生成可以扰乱 G 蛋白偶联受体功能。因此,阐明 G 蛋白偶联受体与阿尔兹海默症发病之间的关联有助于开发以 G 蛋白偶联受体为靶点的阿尔兹海默症治疗药物。

关键词 G 蛋白偶联受体 β - 淀粉样蛋白 阿尔兹海默症

中图分类号 R741.02 **文献标识码** A **文章编号** 1673-6273(2012)27-5380-05

Advancement of G Protein-coupled Receptors Related to Alzheimer's Disease*

LIU Xiao-yang, HAN Yu-jiao, SONG Chao, HE Ling[△]

(Department of Pharmacology China Pharmaceutical University, Nanjing, Jiangsu, 210009, China)

ABSTRACT: G protein-coupled receptors (GPCRs) play a crucial role in patients with Alzheimer's disease (AD). GPCRs regulate the levels of α -secretase, β -secretase and γ -secretase, the synthesis of amyloid precursor protein (APP), the degradation of amyloid- β (A β), influencing the amyloid cascade. Besides, A β could disturb the function of GPCRs. Therefore, elucidation the relationship between GPCRs and AD associated with A β in the pathogenesis contributed to the development of novel drugs targeted GPCRs in AD treatment.

Key words: G protein-coupled receptors; Amyloid- β ; Alzheimer's disease

Chinese Library Classification(CLC): R741.02 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2012)27-5380-05

阿尔茨海默症 (Alzheimer's Disease, AD) 又称老年痴呆症,是与年龄相关的神经退行性疾病,患者通常出现记忆功能减退,语言障碍,时间定向力障碍等症状。AD 病理有两大特征:一是大脑皮层及海马神经细胞外 β - 淀粉样蛋白斑 (A β plaque) 的形成,二是 Tau 蛋白在脑神经细胞内聚集形成神经原纤维缠结 (NFTs)。AD 其他病理特征涉及神经元突触功能异常,海马锥体神经元丢失以及胆碱能神经元病理改变。

AD 病理及淀粉样前体蛋白 (APP) 代谢途径涉及 GPCRs。APP 脑内代谢有两条途径:在非淀粉样蛋白代谢途径,APP 先后被 α - 分泌酶及 γ - 分泌酶剪切生成 p3 肽段及 APP 胞内结构域 (AICD),在淀粉样蛋白代谢途径,APP 先后被 β - 分泌酶及 γ - 分泌酶剪切生成 A β 及 AICD,而这两条代谢途径均受 GPCRs 调控。GPCRs 对 A β 生成具有重要作用,而 A β 反过来可以直接或者间接影响 GPCRs 功能。本文拟对 GPCRs 与 A β 的形成、聚集、分解的相关研究作一综述。

1 G 蛋白偶联受体

GPCRs 是一类与 G 蛋白相偶联的细胞整合膜蛋白,其由

一条肽链形成并含有七次跨膜形成的疏水跨膜区段,其 N- 末端位于膜外,C- 末端位于膜内。GPCRs 按一级结构同源性分类,主要分为三类,一类为视紫红质/ β_2 肾上腺素受体样受体族,二类为胰高血糖素/血管活性肠肽/降钙素受体受体族,三类为神经递质/钙受体样受体族。激活的 GPCRs 与 G 蛋白相互作用,导致 G 蛋白 α 亚基上的 GDP 被激活分解为 GTP,然而 G 蛋白 α 亚基与 $\beta\gamma$ 二聚体亚基发生分离并被激活,激活的 G 蛋白 α 亚基及 $\beta\gamma$ 二聚体亚基分别作用于效应分子。GPCRs 介导兴奋性或者抑制性 G 蛋白,分别激活或者抑制腺苷酸环化酶 (AC),导致细胞 cAMP 生成增加或者减少,GPCRs 还可以直接调节离子通道及蛋白酶,影响信号转导^[1]。

G 蛋白偶联受体家族中涉及 AD 的 GPCRs 种类繁多,本文综述的 GPCRs 主要集中在以下方面:毒蕈碱乙酰胆碱受体 (mAChRs) 中的 M1 及 M3 亚型;代谢型谷氨酸受体 (mGluR) 中的一型 (α) 及二型 (β) 受体,其中一族代表性受体有 mGluR1,二族代表性受体有 mGluR2;5- 羟色胺受体 (5-HTR) 中涉及 AD 的 5- 羟色胺亚型受体有 5-HT₂R、5-HT₄R 及 5-HT₆R;促肾上腺皮质激素释放激素受体 I (CRHR1) 垂体腺

* 基金项目:国家 " 十二五 " 重大新药创制专项 " 新型 G 蛋白偶联受体靶向药物筛选体系建立及其关键技术研究 "

(No.2012ZX09504001-001);2010 年教育部 " 新世纪优秀人才支持计划资助 (No.NCET-10-0817) 国家基础科学人才培养基金(No.J0630858)

作者简介 刘小阳 (1984),男,药理学硕士研究生,主要研究方向 神经药理,

电话 15151856093,E-mail 1hunalxy2006@163.com

[△]通讯作者 何玲,教授,研究方向 神经药理,Email 1hexyz@163.com

(收稿日期 2012-03-30 接受日期 2012-04-25)

苷环化酶一型受体 (PAC1R) δ -阿片受体 (DOR) G 蛋白偶联受体 3 (GPR3) ; 单核细胞趋化因子受体 2 (CXCR2) ; 腺苷 A_{2A} 受体 ($A_{2A}R$) 趋化因子受体 2 (CCR2) 等。以上 GPCRs 作用复杂, 部分 GPCRs 通过第二信使调控 α -分泌酶、 β -分泌酶或者 γ -分泌酶生成, 如 PAC1R、 $A_{2A}R$ 及 GPR3, 而造成淀粉样蛋白沉积或者 AD 的其他病理结构。还有一部分 GPCRs 通过其他途径导致 AD 病理结构形成, 如 N-甲基-D-天冬氨酸 (NMDA) 受体, 通过影响离子门控通道, 而调控 APP 生成。

2 G 蛋白偶联受体针对 α -分泌酶的相关调控

在 GPCRs 家族中, 整合素金属蛋白酶 (ADAM) 的 ADAM9、ADAM10 及 ADAM17 亚型具有 α -分泌酶作用。这些酶能够剪切 APP 中 $A\beta$ 序列, 生成可溶性 APP 氨基末端胞外域 (sAPP α) 及与膜结合的 83 个氨基酸羧基末端片段 (C83), C83 随后被 γ -分泌酶剪切为 AICD 及短片段 p3。sAPP α 具有神经营养功能、神经保护作用及提高长时程增强 (LTP) [2], 而 AD 患者脑脊液 (CSF) 仅存少量 sAPP α , 说明 ADAM 的活性降低可促进 AD 病理发展, 提高 ADAM 浓度可以作为 AD 治疗潜在手段。ADAM 还能通过蛋白激酶 C (PKC)、cAMP (cyclic AMP) - 蛋白激酶 A (PKA) - 细胞外调节激酶 (ERK) 及磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K) 信号通路介导 APP 分解 [3], 特异性激活这些信号通路能够改变 APP 代谢, 使 APP 进入 α -分泌酶分解途径而避免进入 β -分泌酶介导的 $A\beta$ 生成途径。

在涉及 AD 病理中, 属于 GPCRs 的 mAChRs 含有五个亚型 (M1-M5), 每个亚型由不同基因编码。其中 M1mAChR 选择性耦合 G 蛋白 $G_{\alpha q/11}$, 一些物质刺激 $G_{\alpha q/11}$ 耦合物能够激活磷脂酶 C- β (PLC β) 并导致肌醇磷脂裂解、PKC 激活及细胞内钙离子流动 [4], 说明激动 M1mAChR 能够增加 α -分泌酶活性。激动 $G_{\alpha q/11}$ 相关的信号通路在神经元信号传递、突触可塑性及神经元存活中非常重要, AD 中 mAChR-依赖 $G_{\alpha q/11}$ 信号通路受到破坏, 但 M1mAChR 与 $G_{\alpha q/11}$ 的活性未发生明显改变 [5], 说明 M1mAChRs 与 $G_{\alpha q/11}$ 之间的偶联受到一定程度破坏。神经细胞突触后 M1mAChR 对海马区记忆功能具有重要作用, M1mAChR 选择性拮抗剂 AF267B 可以减少 AD 小鼠海马及大脑皮层中 $A\beta$ 及 tau 蛋白含量, AF267B 还可以减缓海马相关的认知损伤。M1mAChR 特异性的变构调节剂 TBPB 能够调节海马锥体细胞 (NMDA) 受体, 增加 APP 转移到非淀粉斑途径, 降低 $A\beta$ 的生成 [6]。

海马神经元中代谢型谷氨酸受体 (mGluR) 激动剂能够促进 sAPP 分泌, 说明至少有一种 mGluRs 亚型与 α -分泌酶共同作用于 APP 分解。根据 GPCRs 及相关第二信使, mGluRs 分为三种类型: 一型为 mGluR1、mGluR5 及 mGluR1 α , 二型为 mGluR2 及 mGluR3, 三型为 mGluR4、mGluR6、mGluR7 及 mGluR8 [7]。刺激突触小体一型中的 mGluR1 及 mGluR5 能够激活 α -及 β -分泌酶, 促进 $A\beta_{40}$ 释放, 而刺激一型中的 mGluR1 α 无类似作用, 仅能促进 sAPP 或者 sAPP α 的生成。刺激二型及三型的 mGluRs 同样能够激活 α -及 β -分泌酶, 其中二型 mGluR 能够促进 $A\beta_{42}$ 生成, 而生成的 $A\beta_{42}$ 容易聚合并在脑内沉积形成神经毒性, 二型 mGluR 介导 $A\beta_{42}$ 的生成可以被特异被特异被特异被特异性二型 mGluR 拮抗剂所拮抗 [8]。

另外, 一型 mGluRs 与磷脂酶 C (PLC) 偶联, 参与突触可塑性调节及突触后谷氨酸兴奋, 促进二型及三型 mGluRs 与腺嘌呤环化酶偶联, 可以抑制 cAMP 生成, 激活 mitogen-activated protein kinase (MAPK) 及 phosphoinositide 3-kinase (PI3K) 通路 [9], 这些途径也可以促进 $A\beta_{42}$ 生成。

5-羟色胺受体 (5-HT R) 中的 5-HT $_2R$ 、5-HT $_4R$ 及 5-HT $_6R$ 三种亚型受体涉及 AD 认知。5-HT $_2R$ 中的 5-HT $_{2A}R$ 在人类大脑组织中分布广泛, 额叶及颞叶皮质中密度较高, 顶叶与运动区分布相对较低, 而 5-HT $_2R$ 中的 5-HT $_{2C}R$ 同样广泛分布于整个大脑, 包括皮质、杏仁核、基底核、海马及丘脑, 5-HT $_{2A}R$ 与 5-HT $_{2C}R$ 可以促进 sAPP 的生成, 但是否能够调控 α -分泌酶, 目前还未得到证实。5-HT $_4R$ 在人脑主要分布于基底节、皮质、海马和黑质, 该受体较高表达于海马, 能激活与之偶联的 cAMP 和 PKA, 并通过调节海马 CA1 区锥体细胞钙激活钾通道而提高细胞兴奋性, 因此 5-HT $_4R$ 激动剂具有改善学习和记忆的作用, 而 AD 患者中 5-HT $_{4A}R$ 在海马、基底核及杏仁核大量表达可能涉及记忆及认知功能损伤, 动物实验研究发现, 在表达 5-HT $_{4A}R$ 的中国仓鼠卵巢中也出现 sAPP α 生成增加 [10], 其他体内研究表明, AD 转基因小鼠给予 5-HT $_{4A}R$ 激动剂, 小鼠海马及皮层 sAPP α 生成增加, 而这种作用可以被 5-HT $_{4A}R$ 拮抗剂 GR125487 拮抗, 以上说明激动 5-HT $_4R$ 可以减少 $A\beta$ 在神经元中生成 [11]。人类 5-HT $_6R$ 主要分布在尾状核, 少量分布在海马及杏仁核, 而啮齿动物 5-HT $_6R$ 主要分布在纹状体、海马及皮层中, 5-HT $_6R$ 对 α -分泌酶无直接调控作用, 但其拮抗剂可以提高动物记忆及认知功能, 这种作用可能因为谷氨酸或者 ACH 的释放增加所致, 因此, 临床上开发的 5-HT $_6R$ 拮抗剂 SB-74257 及 SAM-531 可以提高大脑的认知功能 [12]。

促肾上腺皮质激素释放激素受体 I (CRHR1) 及垂体腺苷环化酶一型受体 (PAC1R) 也属于 GPCRs。促肾上腺皮质激素释放激素 (CRH) 激动 CRHR1, 促进大鼠小脑神经元释放 sAPP α , AD 患者涉及 CRH 的神经元形态出现异常, 其 CRH 水平也出现急剧降低, 其他研究表明当认知功能受到损伤, 脑脊液 CRH 浓度会发生相应降低 [13], 基于 CRH 对记忆的促进作用, 其可以用于 AD 治疗的药物开发。PAC1R 主要位于下丘脑, 同时也分布在大脑皮层及海马, PAC1R 由神经垂体腺苷酸环化酶激活肽 (PACAP) 激活, 而由 38 个氨基酸构成的 PACAP, 通过刺激 PAC1R 可以提高 α -分泌酶活性及大鼠记忆功能 [14]。

3 G 蛋白偶联受体针对 β -分泌酶的相关调控

β -分泌酶 (BACE1) 属于一型跨膜蛋白天冬氨酸蛋白酶, 主要位于酸性细胞内隔室, 如内涵体及高尔基体反面网络结构, 其可在偏酸性环境激活。 β -分泌酶分解 APP 生成可溶性 N-末端胞外域 APP (sAPP β) 及 N-末端 $A\beta$ (C99), 随后与膜结合的 C-末端 C99 片段被 γ -分泌酶分解释放 $A\beta$ 肽段。AD 小鼠 β -分泌酶能够在大脑神经元中大量表达, 而缺乏 β -分泌酶的 AD 小鼠不会生成 $A\beta$ 及认知功能缺失。虽然抑制 β -分泌酶可以抑制 $A\beta$ 生成, 但 Bace-/- 小鼠会出现行为学异常, 其牵涉 β -分泌酶对其他蛋白的作用, 说明抑制 β -分泌酶会导致副作用 [15], 因此 β -分泌酶抑制剂作为 AD 治疗具有潜在风险。

GPCRs 中的 δ -阿片受体 (DOR) 对 β -分泌酶具有调节作

用并影响 $A\beta$ 生成,另外,DOR 在学习及记忆中至关重要。神经细胞中激活 DOR 促进细胞表面 DOR、 β -分泌酶及 γ -分泌酶复合物进入晚期内吞小泡(LEL),由 DOR、 β -分泌酶及 γ -分泌酶组成的复合物促进 β -及 γ -分泌酶对 APP 剪切,DOR 选择性拮抗剂 natrindole 提高 AD 小鼠空间学习及记忆功能,减少 $A\beta$ plaque 形成。研究中敲除 DOR 基因 AD 小鼠,海马同样出现 $A\beta$ 40 积累减少,但其对毒性更大的不溶性 $A\beta$ 42 无影响。另外,AD 转基因小鼠及人类 AD 大脑海马中脑啡肽水平出现上升,而脑啡肽为 DOR 配体^[6],DOR 在脑啡肽过度刺激下可以与 G 蛋白脱偶联,随后 DOR 发生内陷,因此 DOR 的表达可以随着脑啡肽水平提高而产生适应性改变,其可能导致 AD 阿片受体拮抗剂的效能受到抑制。

GPCRs 中除 DOR 对 β -分泌酶具有调节作用外,腺苷 A_{2A} 受体($A_{2A}R$)对 β -分泌酶也具有一定调控作用,如 $A_{2A}R$ 拮抗剂咖啡因可以下调 β -分泌酶分泌,直接导致 $A\beta$ 40 及 $A\beta$ 42 生成减少,但不是所有的 $A_{2A}R$ 拮抗剂都作用于 β -分泌酶,如 $A_{2A}R$ 拮抗剂 SCH58261,其通过上调第二信使 p38MAPK,而使 $A\beta$ 毒性减少。

4 G 蛋白偶联受体针对 γ -分泌酶的相关调控

γ -分泌酶是一种酶复合物,其由 presenilin1 (PS1) 或 PS2、nicastrin、anterior pharynx defective 1 (APH-1) 及 presenilin enhancer 2 (Pen-2) 四种跨膜蛋白组成,PS1 或者 PS2 为 γ -分泌酶催化亚基,nicastrin 为 γ -分泌酶必需辅因子^[17]。APP 非淀粉样蛋白代谢途径产生的 C83 可以被 γ -分泌酶分解生成 P3 片段,这种 P3 片段可以抑制 $A\beta$ 形成,相反 APP 淀粉样蛋白代谢途径产生的 C99 在 γ -分泌酶作用下生成 $A\beta$ 片段,这种 $A\beta$ 片段含有 35 到 43 个长度不等的氨基酸残基, $A\beta$ 产物中含有 40 个氨基酸残基的 $A\beta$ 40 占主要部分,含有 42 个氨基酸残基的 $A\beta$ 42 约占 10%。而 γ -分泌酶作用底物广泛,底物不仅有 C83 片段及 C99 片段,还有 Notch 受体,而 Notch 受体在生理作用中至关重要,目前开发的 γ -分泌酶抑制剂也能抑制 Notch 受体,因此开发的这种 γ -分泌酶抑制剂具有严重副作用。

GPCRs 中的 β_2 -肾上腺素能受体 (β_2 -AR) 与 AD 病理特征具有一定相关性,激动剂 clenbuterol 或者异丙肾上腺素通过激动 β_2 -AR,促进 γ -分泌酶分泌及 $A\beta$ 40 及 $A\beta$ 40 生成,而这些途径并不涉及第二信使及 cAMP。研究发现,其与 γ -分泌酶的内吞作用相关,转基因 AD 小鼠给予 β_2 -AR 激动剂或者拮抗剂能分别增加或者降低 $A\beta$ 斑,其主要通过对质膜上的 γ -分泌酶内吞作用而实现对 $A\beta$ 斑的增加或减少^[18],非特异性内吞抑制剂或者特异性内吞抑制剂能够抑制 γ -分泌酶从质膜上内吞,从而抑制 β_2 -AR 诱导的 γ -分泌酶活性增强,因此, γ -分泌酶的活性增强必须依赖于 β_2 -AR 激动剂诱导的受体内吞。另外,激活 β_2 -AR 后, γ -分泌酶的 PS1 亚基及 APP 也可以在质膜上发生内吞并富集于 LEL 中,此途径也可以导致 $A\beta$ 生成增加^[19]。因此,这种内吞作用对 $A\beta$ 的胞内生成非常重要,而改变胞内内吞体的生化环境可以抑制 $A\beta$ 的生成。

G 蛋白偶联受体 3 (GPR3) 属于 GPCRs 孤儿受体,其配体还未完全证实,GPR3 主要分布在人类大脑海马、皮层、内嗅皮层及丘脑中,而散发性 AD 患者的这些区域 GPR3 表达增加。

高通量功能基因组学筛选发现,GPR3 对 $A\beta$ 的产生具有调控作用,沉默 Gpr3 基因的小鼠其 $A\beta$ 40 及 $A\beta$ 42 表达急速下降,因此内源性 GPR3 影响 $A\beta$ 的生成,另外,GPR3 还可以增加成熟 γ -分泌酶的稳定^[20]。因此,GPR3 通过作用于 γ -分泌酶,可以促进 $A\beta$ 40 及 $A\beta$ 42 的生成。GPR3 还具有 β_2 -AR 类似作用,其促进 $A\beta$ 的产生同样不是因为 cAMP 水平增加,但 GPR3 对 γ -分泌酶具有选择靶向性,而对 Notch 生理过程不受影响,其只对 $A\beta$ 的产生具有调控作用。

GPCRs 中的单核细胞趋化因子受体 2(CXCR2)在正常神经细胞中可以大量表达,但在含有淀粉斑的神经元中,CXCR2 会异常大量表达,而 CXCR2 的表达异常能够导致 γ -分泌酶的表达上调, $A\beta$ 40 及 $A\beta$ 42 的生成增多。AD 转基因小鼠给予 CXCR2 拮抗剂 SB-225002, $A\beta$ 40 及 PS1-C 末端片段(CTF)的生成减少,直接导致 γ -分泌酶蛋白水解作用能力下降,在缺乏 CXCR2 转基因 AD 小鼠中, $A\beta$ 40 及 $A\beta$ 42 生成及 γ -分泌酶表达均出现减少。另外,体外研究发现,CXCR2 拮抗剂还可以减少 γ -分泌酶亚基表达,抑制 AICD 及 Notch 胞内结构域表达^[21]。因此,开发 CXCR2 拮抗剂能够改变 γ -分泌酶的表达,其可以作为 AD 治疗潜在靶点。

5 G 蛋白偶联受体与 $A\beta$ 细胞毒性

目前淀粉样蛋白级联学说还不能很好解释 $A\beta$ 所致的细胞毒性,大脑中淀粉样蛋白斑与神经退行性的相关性还不清楚。 $A\beta$ 寡聚体 (ADDLs) 能够导致突触毒性,介导谷氨酸信号转导,如影响钙离子水平、细胞内吞作用,而 $A\beta$ 介导的细胞毒性还可以影响细胞膜,进而影响 GPCRs。GPCRs 与 $A\beta$ 介导的细胞毒性还需进一步研究,而对 GPCRs 中的血管紧张素 2 (AT_2R)、腺苷 A_{2A} 受体($A_{2A}R$)及细胞趋化因子受体 2(CCR2)的研究有利于阐述 GPCRs 与 $A\beta$ 介导的细胞毒性。

GPCRs 中的血管紧张素 2 受体 (AT_2R) 不仅影响体内血压、水分及电解质平衡调节,还涉及中枢神经系统相关活动,如神经元凋亡、行为及记忆。小鼠海马脑室注射 $A\beta$ 42 后,可以诱发 AT_2R 同源二聚化及寡聚化,还能直接作用使 APP 同源二聚化,另外, $A\beta$ 42 水平的提高诱导的氧化应激也能使 AT_2R 发生二聚化^[22],而 AT_2R 同源二聚化及寡聚化促进 tau 蛋白的形成及神经退行性变性,抑制 $G\alpha q_{11}$ 某些功能,损伤 M1mAChRs- $G\alpha q_{11}$ 信号通路,而 M1mAChR- $G\alpha q_{11}$ 耦合体活性降低进一步影响海马神经元变性及 tau 蛋白磷酸化^[23]。

GPCRs 家族中的腺苷受体 (ARs) 与 $A\beta$ 的细胞毒性及记忆损伤具有相关性,其已被克隆出 A_{1R} 、 $A_{2A}R$ 、 $A_{2B}R$ 及 A_{3R} 四类亚型受体,这些受体广泛分布于中枢神经系统,而不同的亚型受体在中枢神经系统中的分布各有不同,如 A_{1R} 广泛分布于大脑皮层、海马、小脑、丘脑及脑干, $A_{2A}R$ 主要分布在人类大脑纹状体、海马及皮层中^[24],而 A_{3R} 广泛分布于纹状体、嗅球、听神经、海马、下丘脑、丘脑及小脑。 A_{1R} 及 A_{3R} 亚型具有相似功能,都可以能过 G_i/o 蛋白抑制腺苷酸环化酶 (AC),而 $A_{2A}R$ 及 $A_{2B}R$ 亚型具有相反功能,都可以通过 G_s 蛋白可以激活 AC^[25],其中 AC 能够将 ATP 转变成第二信使 cAMP,而 cAMP 通过信号通路可以影响 $A\beta$ 的细胞毒性。ARs 拮抗剂能够减少 $A\beta$ 诱导的神经毒性及认知功能障碍,如 APP 转基因小鼠长时间给

予咖啡因,其认知功能得到提高,大脑 A β 40 及 A β 42 生成减少,PS1 及 β -分泌酶的表达同样减少^[26]。另外,AD 小鼠异常表达 A β 2R 还可以损伤记忆功能,药理学上阻断或者基因学上抑制 A β 2R 能够保护神经元功能,如 AD 大鼠给予 A β 2R 选择性抑制剂 SCH58261,能够保护 A β 42 诱导的突触毒性及记忆损伤^[27]。

GPCRs 家族中的细胞表面趋化因子受体 2 (CCR2) 是炎症细胞中的化学催化受体,其主要介导炎症细胞移动及激活,在神经系统中可以介导 A β 的细胞毒性。海马小胶质神经元属于中枢神经系统吞噬细胞,其吞噬功能需要趋化因子受体 2 (CCR2)参与,而 CCR2 能够在海马小胶质细胞表达。AD 患者及 AD 转基因小鼠的淀粉样斑主要分布在小胶质神经元周围^[28],因此,海马小胶质神经元通过吞噬功能可以减少 A β 细胞毒性。海马小胶质神经元周围 A β 斑的增加能够刺激小胶质细胞及星形细胞,降低趋化因子配体 2 (CCL2) 水平,减少 CCR2 参与小胶质细胞对神经元损伤的募集反应,进而导致 A β 沉淀增加及诱发 A β 的细胞毒性^[29]。

6 G 蛋白偶联受体与 A β 降解

目前抑制大脑中 A β 生成的方法主要基于 A β 特异性抗体主动及被动免疫,开发具有记忆增强作用、神经保护功能及抗 A β 活性的物质将作为 AD 治疗潜在手段。

GPCRs 中的生长抑素受体 (somatostatin, 又称 SRIF) 为调节肽,其不但可以提高大脑中 A β 清除,还可以诱导 A β 降解酶表达,如肾胰岛素残基溶酶 (neprilysin)。大脑中表达最多的 SRIF 受体为生长抑素受体 2 (SSTR2) 及 SSTR4,而这两种受体在 AD 皮层中表达均减少^[30]。SRIF 可以调节脑内 neprilysin 的活性,而 neprilysin 是 A β 主要降解酶,其在体内可以调节 A β 40 及 A β 42 稳态浓度。在正常脑组织中,SRIF 能够提高皮层 neprilysin 浓度及活性,降低 A β 42 水平,相反在缺乏 SRIF 小鼠海马中,neprilysin 的活性及分布发生变化,而 A β 42 浓度出现相应上升^[31]。

本篇综述主要围绕 GPCRs 及 GPCRs 信号通路对 APP 代谢作用,而非 GPCRs 效应器同样能够调控 APP 代谢,如肿瘤坏死因子受体家族、表皮生长因子、成纤维细胞生长因子,一型神经络氨酸受体激酶 (NTRK1) 及神经生长因子受体 (NGFR, 又称 p75NTR)。另外,AD 大脑及血清中一些炎症细胞因子浓度的上升,说明不同细胞因子、白细胞介素及前列腺素 E2 等同样与 APP 合成、sAPP 分泌或者 A β 沉淀具有相关性。

7 结 语

通过研究靶向抑制 A β 生成、A β 聚集及促进 A β 清除有利于发现大量新药,而这些研究仅针对简单生化信号通路。一些信号反馈回路不仅能提高 A β 沉积,还能提高 A β 毒性,进而影响记忆认知功能,这种信号反馈回路的存在说明目前单一的治疗不能完全抑制 AD 病理进程。通过上述论述,GPCRs 牵涉到 AD 病理多个阶段,以后研究趋势是以多因素参与的复杂信号传导网络系统代替单一信号通路。

目前最有效的 AD 治疗方法为抗淀粉样蛋白生成,其能抑制 AD 病理进程,尤其在 AD 早期具有较好效果用。GPCRs 为

AD 药效学上最大的治疗靶点,其为 AD 治疗药物的开发提供巨大平台。根据细胞表面受体结构类似性对 GPCRs 分类,将可能寻找到 AD 新的治疗潜在靶点,而且有助于寻找到其他药物的治疗靶点。相信对 GPCRs 的深入研究,将有利于全面了解 AD 病理信号传导通路,而这些信号通路将有助于药物开发,有助于 AD 的对因治疗。

参 考 文 献 (References)

- [1] Vatner DE. Stimulating G protein-coupled receptors:cure of cause for heart failure [J]. *Circ Res*, 2001, 88(7):646-647
- [2] Ishida A, Furukawa K, Keller JN, et al. Secreted form of beta-amyloid precursor protein shifts the frequency dependency for induction of LTD, and enhances LTP in hippocampal slices [J]. *Neuroreport*, 1997, 8(9-10):2133-2137
- [3] Mills J, Laurent Charest D, Lam F, et al. Regulation of amyloid precursor protein catabolism involves the mitogen-activated protein kinase signal transduction pathway [J]. *J Neurosci*, 1997, 17:9415-9422
- [4] Exton JH. Regulation of phosphoinositide phospholipases by hormones, neurotransmitters, and other agonists linked to G proteins [J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 1996, 36:481-509
- [5] Warpman U, Alafuzoff I, Nordberg A. Coupling of muscarinic receptors to GTP proteins in postmortem human brain-alterations in Alzheimer's disease [J]. *Neurosci Lett*, 1993, 150(1):39-43
- [6] Jones CK, Brady AE, Davis AA, et al. Novel selective allosteric activator of the M1 muscarinic acetylcholine receptor regulates amyloid processing and produces antipsychotic-like activity in rats [J]. *J Neurosci*, 2008, 28(4):10422-10433
- [7] Lee RK, Wurtman RJ, Cox AJ, et al. Amyloid precursor protein processing is stimulated by metabotropic glutamate receptors [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 1995, 92(17):8083-8087
- [8] Kim J, Onstead L, Randle S, et al. Abeta40 inhibits amyloid deposition in vivo [J]. *J Neurosci*, 2007, 27(3):627-633
- [9] Kim SH, Fraser PE, Westaway D, et al. Group II metabotropic glutamate receptor stimulation triggers production and release of Alzheimer's amyloid (beta)42 from isolated intact nerve terminals [J]. *J Neurosci*, 2010, 30(11):3870-3875
- [10] Robert SJ, Zugaza JL, Fischmeister R, et al. The human serotonin 5-HT4 receptor regulates secretion of non-amyloidogenic precursor protein [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(48):44881-44888
- [11] Cho S, Hu Y. Activation of 5-HT4 receptors inhibits secretion of beta-amyloid peptides and increases neuronal survival [J]. *Exp Neurol*, 2007, 203(1):274-278
- [12] Foley AG, Murphy KJ, Hirst WD, et al. The 5-HT (6) receptor antagonist SB-271046 reverses scopolamine-disrupted consolidation of a passive avoidance task and ameliorates spatial task deficits in aged rats [J]. *Neuropsycharmacology*, 2004, 29(1):93-100
- [13] Behan DP, Heinrichs SC, Troncoso JC, et al. Displacement of corticotropin releasing factor from its binding protein as a possible treatment for Alzheimer's disease [J]. *Nature*, 1995, 378(6554):284-287
- [14] Sacchetti B, Lorenzini CA, Baldi E, et al. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide hormone (PACAP) at very low dosages improves memory in the rat [J]. *Neurobiol Learn Mem*, 2001, 76(1):1-6
- [15] De Strooper B, Vassar R, Golde T. The secretases: enzymes with therapeutic potential in Alzheimer disease [J]. *Nat Rev Neurol*, 2010,

- 6(2):99-107
- [16] Diez M, Danner S, Frey P, et al. Neuropeptide alterations in the hippocampal formation and cortex of transgenic mice overexpressing beta-amyloid precursor protein (APP) with the Swedish double mutation (APP23) [J]. Neurobiol Dis, 2003, 14(3):579-594
- [17] Meilandt WJ, Yu GQ, Chin J, et al. Enkephalin elevations contribute to neuronal and behavioral impairments in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease [J]. J Neurosci, 2008, 28(19):5007-5017
- [18] Ni Y, Zhao X, Bao G, et al. Activation of beta2-adrenergic receptor stimulates gamma-secretase activity and accelerates amyloid plaque formation [J]. Nature Med, 2006, 12:1390-1396
- [19] Cataldo AM, Peterhoff CM, Troncoso JC, et al. Endocytic pathway abnormalities precede amyloid beta deposition in sporadic Alzheimer's disease and Down syndrome: differential effects of APOE genotype and presenilin mutations [J]. Am J Pathol, 2000, 157(1):277-286
- [20] Thathiah A, Spittaek K, Hoffmann M, et al. The orphan G protein-coupled receptor 3 modulates amyloid-beta peptide generation in neurons [J]. Science, 2009, 323(5916):946-951
- [21] Bakshi P, Margenthaler E, Reed J, et al. Depletion of CXCR2 inhibits gamma-secretase activity and amyloid-beta production in a murine model of Alzheimer's disease [J]. Cytokine, 2011, 53(2):163-169
- [22] Abdalla S, Lothar H, el Missiry A, et al. Angiotensin II AT2 receptor oligomers mediate G-protein dysfunction in an animal model of Alzheimer disease [J]. J Biol Chem, 2009, 284(10):6554-6565
- [23] Thathiah A, De Strooper B. G protein-coupled receptors, cholinergic dysfunction, and Abeta toxicity in Alzheimer's disease [J]. Sci Signal, 2009, 2(93):re8
- [24] Angulo E, Casadó V, Mallol J, et al. A1 adenosine receptors accumulate in neurodegenerative structures in Alzheimer disease and mediate both amyloid precursor protein processing and tau phosphorylation and translocation [J]. Brain Pathol, 2003, 13(4):440-451
- [25] Fredholm BB, IJzerman AP, Jacobson KA, et al. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXXI. Nomenclature and classification of adenosine receptors--an update [J]. Pharmacol Rev, 2011, 63(1):527-552
- [26] Arendash GW, Schleif W, Rezai-Zadeh K, et al. Caffeine protects Alzheimer's mice against cognitive impairment and reduces brain beta-amyloid production [J]. Neuroscience, 2006, 142(4):941-952
- [27] Canas PM, Porciúncula LO, Cunha GM, et al. Adenosine A2A receptor blockade prevents synaptotoxicity and memory dysfunction caused by beta-amyloid peptides via p38 mitogen-activated protein kinase pathway [J]. J Neurosci, 2009, 29(47):14741-14751
- [28] Frautschy SA, Yang F, Irrizarry M, et al. Microglial response to amyloid plaques in APPsw transgenic mice [J]. Am J Pathol, 1998, 152(1):307-317
- [29] El Khoury J, Toft M, Hickman SE, et al. Ccr2 deficiency impairs microglial accumulation and accelerates progression of Alzheimer-like disease [J]. Nat Med, 2007, 13(4):432-438
- [30] Fuhrmann M, Bittner T, Jung CK, et al. Microglial Cx3cr1 knockout prevents neuron loss in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. Nat Neurosci, 2010, 13(4):411-413
- [31] Iwata N, Tsubuki S, Takaki Y, et al. Metabolic regulation of brain Abeta by neprilysin [J]. Science, 2001, 292(5521):1550-1552

(上接第 5392 页)

- [23] 王胜智, 王景杰, 马庆久, 等. 睡眠剥夺对幼鼠延髓孤束核放电、海马谷氨酸受体及其转运体表达的影响 [J]. 解放军医学杂志, 2006, 31(4):330-332
- Wang Sheng-zhi, Wang Jing-jie, Ma Qing-jiu, et al. Sleep deprivation leads to the electric activity in NTS and the expression of NMDAR2 and GLAST in hippocampal gyrus in young rats [J]. Medical Journal of Chinese People's Liberation Army, 2006, 31 (4) :330-332
- [24] Francesconi A, Duvoisin RM. Opposing effects of protein kinase C and protein kinase A on metabotropic glutamate receptor signaling: selective desensitization of the inositol trisphosphate/ Ca^{2+} pathway by phosphorylation of the receptor G protein-coupling domain [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2000, 97(11) :6185-6190
- [25] 张敏, 周颖斌, 金毅. 缺血再灌注对大鼠学习记忆及海马神经元 Glu 及 NMDAR 表达的影响 [J]. 齐鲁医学杂志, 2006, 21 (4) :283-286
- Zhan Min, Zhou Yi-bin, Jin Yi. Ischemia and reperfusion on learning and memory and hippocampal neurons Glu and NMDAR expression [J]. Medical Journal of Qilu, 2006, 21 (4) :283-286
- [26] Mallon AP, Auberson YP, Stone TW. Selective subunit antagonists suggest an inhibitory relationship between NR2B and NR2A subunit containing N-methyl-D-aspartate receptors in hippocampal slices [J]. Exp Brain Res, 2005, 162:374-383
- [27] 陈旭红, 梁振江. NR2B- ERK- CREB 信号途径参与了大鼠逃避性长期记忆 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2010, 31 (13) :2019-2021
- Chen Xu-hong, Liang Zhen-jiang. Contribution of Nr2b-erk-creb signaling to the avoidance of rats' learning and memory ability [J]. Journal of Qiqihar Medical College, 2010, 31 (13) :2019-2021
- [28] Feng RF, Li WB, Liu HQ, et al. Effect of α -methyl-(4-tetrazolyl-phenyl) glycine on the induction of hippocampal cholinergic tolerance in the rat [J]. Acta Physiol Sin, 2003, 55(3):303-101
- [29] Haun SE, Murphy EJ, Bates CM, Horrocks LA [J]. Brain Res, 1992, 593 (1):45-50
- [30] 吴春风, 郑帆, 卢孝鹏. 癫痫大鼠海马内谷氨酸含量与神经元凋亡的相关性 [J]. 江苏医药, 2009, 35 (5) :564-566
- Wu Chun-feng, Zheng Guo, Lu Xiao-peng. Correlation of glutamate content and neuron apoptosis in the hippocampus of epilepsy rats [J]. Jiangsu Medical Journal, 2009, 35 (5) :564-566
- [31] 葛健, 张巧俊. 帕金森病模型大鼠纹状体 mGluR5 的表达变化及意义 [J]. 陕西医学杂志, 2009, 38 (12) :1581-1583
- Qian Jian, Zhang Qiao-jun. The altered expression of metabotropic glutamate receptor subtype 5 (mGluR5) in the striatum of rat with Parkinson's disease [J]. Shaanxi Medical Journal, 2009, 38 (12) :1581-1583