

DOI: 10.13376/j.cbbs/2014005

文章编号: 1004-0374(2014)01-0027-08

# 老年痴呆症中神经递质释放异常的机理

何 洋, 周煜东\*

(浙江大学医学部神经科学研究所, 卫生部医学神经生物学重点实验室, 浙江省神经生物学重点实验室, 杭州 310058)

**摘 要:** 阿尔茨海默症 (Alzheimer's disease, AD) 是以胞外淀粉样蛋白 (amyloid- $\beta$ , A $\beta$ ) 沉积和胞内神经纤维缠结为病理特征的神经退行性疾病。AD 典型症状的出现与中枢神经系统突触数量的减少密切相关, 因此, 明确 AD 早期突触数量还没有明显降低时突触功能失调的机制对 AD 的临床诊治具有十分重要的意义。寡聚 A $\beta$ 、早老素功能缺失等因素造成的突触前神经递质释放异常很有可能是 AD 突触功能异常的上游机制。对 AD 中神经递质释放异常的现象和机制进行综述, 并对这一领域存在的开放问题作一归纳。

**关键词:** 阿尔茨海默症; 神经递质释放;  $\beta$  淀粉样蛋白; 早老素; 突触囊泡

**中图分类号:** Q42; R749.16 **文献标志码:** A

## Abnormal neurotransmitter release in Alzheimer's disease

HE Yang, ZHOU Yu-Dong\*

(Institute of Neuroscience, Key Laboratory of Medical Neurobiology of Ministry of Health of China, Zhejiang Province  
Key Laboratory of Neurobiology, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310058, China)

**Abstract:** Alzheimer's disease (AD) is a severe neurodegenerative disease that is characterized by the presence of extracellular amyloid- $\beta$  (A $\beta$ ) plaques and intracellular neurofibrillary tangles. Synapse loss is the best pathological correlate of typical AD symptoms, but once synapse loss is observed in patients with AD, its progression is hard to be stopped. Thus, elucidating synapse dysfunction before the occurrence of central synapse loss is of particular importance to the diagnosis and treatment of AD. Aberrant neurotransmitter release, caused by A $\beta$  oligomers, loss-of-function presenilin mutations, etc, is possibly a promising upstream mechanism of synapse dysfunction. In this review, we first describe presynaptic transmitter release abnormalities and underlying mechanisms in AD, and then raise a few key open questions in the research field.

**Key words:** Alzheimer's disease; neurotransmitter release; amyloid- $\beta$ ; presenilin; synaptic vesicle

阿尔茨海默症 (Alzheimer's disease, AD) 是一种常见的神经退行性疾病。1906 年, 德国的精神病学家阿诺斯·阿尔茨海默 (Alois Alzheimer) 首次描述了该病的典型特征, 因此, 被命名为阿尔茨海默症。AD 在临床上的表现主要有渐进性的记忆力衰退、认知能力下降和性格的改变, 最终患者会完全失去自理能力。由于我国人口基数大, 加之近年来飞速进入老龄化社会, 因此, 以 AD 为代表的神经退行性疾病将在今后几十年高发, 会给家庭和社会带来沉重的负担。

自 AD 发现以来已经经历了 100 多年, 但导致 AD 发生的确切机理并不明确。AD 的主要组织病

理特征是由过度磷酸化的微管相关蛋白 (tau protein) 形成的胞内神经纤维缠结 (neurofibrillary tangle, NFT) 和由淀粉样蛋白 (amyloid- $\beta$ , A $\beta$ ) 聚集沉积形成的胞外老年斑。A $\beta$  聚集形成的不可溶的纤维状沉积物曾被认为是引发 AD 的最大诱因<sup>[1]</sup>; 但是近年来的研究表明, 不可溶的 A $\beta$  沉积物与 AD 进程的关系并不是很大, 而且去除了不可溶斑块后并没

收稿日期: 2013-07-29

基金项目: 国家重点基础研究发展计划 ("973" 项目) (2013CB530902); 国家自然科学基金项目 (91132712, 81221003); 浙江省自然科学基金项目 (LR12C09001)

\*通信作者: E-mail: yudongzhou@zju.edu.cn; Tel: 0571-88208547

有缓解痴呆的症状<sup>[2]</sup>。相反,可溶的A $\beta$ 寡聚体与AD的发生关系更为密切<sup>[3]</sup>。这一修正的A $\beta$ 假说把老年痴呆症患者的认知功能障碍归结为可溶的A $\beta$ 寡聚体对突触与神经元的毒性作用。

在AD的发病过程中,突触功能的紊乱通常早于突触和神经细胞数量的减少<sup>[4]</sup>。在AD中晚期,突触与神经元数量下降明显,而且AD患者的认知能力与突触密度成正相关<sup>[5-6]</sup>,而在AD早期突触的数量并没有明显的降低<sup>[7]</sup>。因此,研究AD早期突触功能失调的机制对其早期诊断和治疗具有非常重要的意义。近年来,探明可溶性A $\beta$ 寡聚体对中枢神经系统突触功能的改变成为AD早期病理机制研究的热点。同时,A $\beta$ 的前体——淀粉样前体蛋白(amyloid-precursor protein, APP)、剪切APP形成A $\beta$ 的 $\beta$ -和 $\gamma$ -分泌酶,以及过度磷酸化的Tau蛋白对突触功能的调控也得到了广泛的关注,如A $\beta$ 寡聚体可以抑制海马突触长时程增强(long-term potentiation, LTP)的诱导,而LTP被认为是学习和记忆的细胞机制。寡聚A $\beta$ 结合在突触部位,通过干扰突触前与突触后,包括Ca<sup>2+</sup>在内的众多信号分子,造成中枢神经系统突触传递和突触可塑性的异常变化。已有很多综述对老年痴呆症中突触功能变化的突触后机制进行了介绍,本文则就近年来一些关于AD发生过程中突触前神经递质释放异常的研究进行综述。神经递质释放异常可能是AD早期突触功能改变的关键,因此,深入理解AD中神经递质释放异常的机制对AD的早期临床诊治具有十分重要的意义。

## 1 A $\beta$ 对神经递质释放的影响

A $\beta$ 是APP在 $\beta$ -分泌酶和 $\gamma$ -分泌酶作用下的产物<sup>[8]</sup>。 $\gamma$ -分泌酶可以在不同的位点切割APP,因此,产生的A $\beta$ 单体的长度也不同,与AD发生密切相关的是单体长度为40和42个氨基酸的A $\beta$ ,A $\beta$ 42的毒性比A $\beta$ 40大。A $\beta$ 42与A $\beta$ 40的比值决定了寡聚A $\beta$ 对突触的毒性。A $\beta$ 在突触部位的聚集与神经元的活动紧密相关。增强神经元活动会使A $\beta$ 的产生增加,抑制神经元活动则会产生相反的效果<sup>[9]</sup>。这一神经元活动依赖的A $\beta$ 生成和释放与细胞膜上的APP内吞相关<sup>[10]</sup>。最近的研究表明,神经元的爆发放电(burst firing)可以促进A $\beta$ 40/A $\beta$ 42的比值升高<sup>[11]</sup>。因此,神经元电活动的强度和模式都会影响到不同种类A $\beta$ 在突触部位的聚集,从而调控突触传递。

### 1.1 A $\beta$ 的突触前效应

A $\beta$ 对神经递质释放的影响与实验方法有一定的相关性。首先对内源性和外源性A $\beta$ 的突触前效应进行考察。

#### 1.1.1 内源性A $\beta$ 的突触前效应

抑制胞外A $\beta$ 的降解可以增加内源性A $\beta$ 在突触部位的浓度<sup>[12]</sup>。塞奥芬(Thiorphan)是突触前降解A $\beta$ 的脑啡肽酶Neprilysin的竞争性抑制剂,它通过抑制Neprilysin介导的内源性A $\beta$ 的降解而使突触间隙的A $\beta$ 浓度升高。塞奥芬促进了海马CA3-CA1区锥体神经元之间兴奋性突触的突触囊泡再循环(synaptic vesicle recycling),并增高了谷氨酸的释放几率(release probability, Pr);但在App敲除的海马标本中或存在A $\beta$ 抗体的条件下,塞奥芬却没有上述作用,证明塞奥芬提高神经递质Pr的效应是由内源性A $\beta$ 引起的<sup>[12]</sup>。塞奥芬的突触前效应与突触前神经元的放电频率相关:频率越高,塞奥芬的突触前增强效应越弱<sup>[12-13]</sup>。此外,A $\beta$ 引起的突触前增强效应与A $\beta$ 的浓度密切相关,高浓度的A $\beta$ 反而降低了神经递质的Pr<sup>[12]</sup>。以上结果表明,内源性A $\beta$ 在突触部位适度浓度范围内的增高能导致兴奋性突触神经递质释放几率的增加,造成兴奋性突触传递的增强。A $\beta$ 诱发的兴奋性突触传递增强会造成中枢神经环路兴奋与抑制的不平衡,这可能是老年痴呆症早期突触功能变化映射在环路水平上的一个典型特征。

#### 1.1.2 外源性A $\beta$ 的突触前效应

在培养的神经元和离体脑薄片上加入外源的A $\beta$ 也能对神经递质的释放产生作用。研究发现在离体脑薄片上急性给予人工合成的寡聚A $\beta$ 40(0.5~5  $\mu$ mol/L, <2 h)可增强微小兴奋性突触后电流(miniature excitatory postsynaptic current, mEPSC)的频率<sup>[14]</sup>,提示微摩尔浓度的A $\beta$ 40可急性提高突触前神经递质的释放。微摩尔浓度A $\beta$ 40增强兴奋性突触传递的现象也在混合培养的大鼠皮层神经元中被观察到<sup>[15]</sup>。最近也有报道,低浓度的A $\beta$ 40能促进高K<sup>+</sup>触发的神经递质释放<sup>[16]</sup>。但是A $\beta$ 40对mEPSC的长期作用却是抑制性的,提示早期的兴奋性传递增强会产生类似兴奋性毒性(excitotoxic)的作用。皮摩尔浓度(200 pmol/L)的寡聚A $\beta$ 42对强直刺激期间的神经递质释放也有促进作用<sup>[17]</sup>。但是,也有一些研究发现外源性的A $\beta$ 并不存在突触前效应<sup>[18-19]</sup>;有的研究甚至发现,A $\beta$ 对突触前神经递质的释放有抑制作用,如在枪乌贼的巨大轴突内注射A $\beta$ 42

可导致递质释放下降<sup>[20]</sup>。纳摩尔浓度的A $\beta$ 42球聚体(globulomer)能抑制海马神经元自发的神经递质释放<sup>[21]</sup>。

综上所述,外源性A $\beta$ 的突触前效应离散性很大。A $\beta$ 对突触前神经递质的释放很有可能依赖于A $\beta$ 的种类、聚合程度、浓度、突触的类型,以及A $\beta$ 作用时间的长短等因素。一般来说,A $\beta$ 40相比A $\beta$ 42需要更高的浓度产生突触前效应。A $\beta$ 长期作用于突触部位通常会抑制神经递质的释放,这在APP转基因动物上观察到的现象一致<sup>[22-23]</sup>。

## 1.2 A $\beta$ 调控神经递质释放的机制

突触前膜神经递质的释放是一个精密调控的过程。动作电位抵达神经末梢使突触前膜去极化,电压门控Ca<sup>2+</sup>通道进而开放造成Ca<sup>2+</sup>大量内流,使锚靠(docking)的突触囊泡以胞吐(exocytosis)的形式释放囊泡内的神经递质。突触囊泡还以内吞的形式维持突触前突触囊泡的数量。A $\beta$ 调控神经递质的释放可能与A $\beta$ 对这些过程的干扰相关。

### 1.2.1 A $\beta$ 对突触前钙信号的调控

在突触传递的过程中,靠近递质释放位点的钙离子浓度局部升高是触发神经递质释放的关键步骤。生理状态下,与递质释放相关的钙信号主要是胞外钙离子经因去极化而开放的位于突触前膜的电压依赖钙通道(voltage-dependent calcium channel, VDCC)内流形成的。参与神经递质释放的VDCC主要有两类,一类是P/Q型VDCC,另一类是N型VDCC。研究认为,10 nmol/L浓度的A $\beta$ 42寡聚体可激活突触前N型VDCC,增加谷氨酸和去甲肾上腺素的释放<sup>[24]</sup>;200~830 nmol/L浓度的A $\beta$ 球聚体可以直接调控P/Q型<sup>[25-26]</sup>和N型VDCC<sup>[26]</sup>,使其激活曲线左移,降低了其激活的阈值;非聚集态的A $\beta$ 42则没有调制VDCC的作用。低浓度的A $\beta$ 40寡聚体对VDCC的激活没有调制作用,但1  $\mu$ mol/L的A $\beta$ 40可以增加P/Q型和N型VDCC电流<sup>[27]</sup>。在果蝇的AD模型中,胞内的A $\beta$ 聚集可造成VDCC在突触前成簇分布,提高了神经递质释放的几率<sup>[23]</sup>。A $\beta$ 对VDCC的正向调控作用短期内可能促进神经递质的释放,长期可能触发兴奋毒性而造成突触功能的下降。但也有一些实验发现A $\beta$ 对VDCC没有调控作用<sup>[20]</sup>,有一些实验甚至发现A $\beta$ 对VDCC有抑制作用<sup>[21]</sup>,这可能与实验标本、A $\beta$ 寡聚体种类以及实验条件差异(例如VDCC的钳制电位)相关。

皮摩尔浓度A $\beta$ 引发的突触传递增强则与A $\beta$

激活突触前烟碱型乙酰胆碱受体(nicotinic acetylcholine receptor, nAChR)相关。 $\alpha$ 7-nAChR能通透Ca<sup>2+</sup>,微量A $\beta$ 可能直接作用于 $\alpha$ 7-nAChR,使突触前Ca<sup>2+</sup>浓度增高,并提高递质的释放<sup>[17]</sup>。抑制 $\alpha$ 7-nAChR则减少A $\beta$ 引起的突触传递的增强<sup>[28]</sup>。

A $\beta$ 除了调控控制胞吐的电压依赖型Ca<sup>2+</sup>通道、通透Ca<sup>2+</sup>的受体通道外,还能在突触前膜直接形成通透Ca<sup>2+</sup>的孔道。Parodi等<sup>[14]</sup>研究发现,A $\beta$ 引起的mEPSC频率的急性增加与胞内钙离子浓度上升相关。同时,用Na7阻断A $\beta$ 形成的淀粉样孔隙可抑制钙离子内流,并抑制A $\beta$ 引发的mEPSC频率增加<sup>[14]</sup>。以上结果证明,A $\beta$ 可以在突触前膜形成通透钙离子的孔道,这也是A $\beta$ 参与调控突触前钙信号的一种方式。

### 1.2.2 A $\beta$ 促进SNARE复合体的形成

神经递质释放的关键步骤是SNARE(soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor)复合体在突触前膜的形成。SNARE复合体由位于突触前膜的定向SNARE蛋白(target-SNARE, t-SNARE)和位于突触囊泡膜上的囊泡SNARE蛋白(vesicle-SNARE, v-SNARE)组成。定向SNARE蛋白包括syntaxin 1A和SNAP-25,它们互相结合形成一个中间复合体,等待v-SNARE蛋白VAMP2(vesicle-associated membrane protein 2)结合上来。

最近的研究表明,A $\beta$ 能促进SNARE复合体的形成,从而增强神经递质的释放<sup>[29]</sup>。突触素是一种相对分子质量为38 kDa的糖蛋白,是突触囊泡蛋白的一种主要成分。突触素在AD患者脑中的表达相对较低<sup>[30]</sup>。外源性的A $\beta$ 42能促进突触素与VAMP2的解离,进而促进SNARE复合体的形成。在这个过程中,A $\beta$ 42会与VAMP2竞争结合突触素,使更多的VAMP2脱离与突触素的结合。VAMP2因此得以参与SNARE复合物的形成,促进突触囊泡的预激(priming),进而导致神经递质释放的增加<sup>[29]</sup>。A $\beta$ 42如何进入突触前终末干扰突触素与VAMP2的结合还有待于进一步的研究。

有研究表明,外源性A $\beta$ 只进入突触后部位,与突触后的标记物如PSD-95共表达<sup>[31-32]</sup>。A $\beta$ 进入突触前或突触后部位可能与实验方法和A $\beta$ 的特性相关。相对分子质量较高的A $\beta$ 通常进入突触后部位,调控神经递质受体,参与突触可塑性的改变;而低寡聚态的A $\beta$ 则倾向于进入突触前部位,调控神经递质的释放。研究不同种类的A $\beta$ 进入胞内的途径将有助于更深入地理解A $\beta$ 对突触功能的调控

作用。

以上结果表明, A $\beta$  促进 SNARE 复合体的形成可能是 A $\beta$  易化神经递质释放几率的一个重要机理。

### 1.2.3 A $\beta$ 对突触囊泡再循环的影响

突触囊泡内吞作为补充突触囊泡的关键机制,对维持正常突触传递具有非常重要的作用。如果突触囊泡再循环受阻,神经递质的释放就会受到影响<sup>[34]</sup>。在由网格蛋白 (clathrin) 介导的突触囊泡内吞过程中,许多调控蛋白参与其中,包括 synaptotagmin、衔接蛋白 2 (adaptor protein 2, AP-2)、衔接蛋白 180(AP-180) 和动力蛋白 (dynamin)。这些蛋白在 AD 患者的脑中表达明显降低<sup>[34]</sup>, synaptotagmin 的减少发生在 AD 初期。在 synaptotagmin 的 C2B 结构域 (AP-2 的结合位点) 突变的果蝇中,运动神经末梢的突触囊泡数量明显减少<sup>[33]</sup>,提示 synaptotagmin 的减少可能会导致突触囊泡数量的降低。此外,作为突触囊泡神经递质释放的钙感受器, synaptotagmin 的减少也会造成神经递质释放的异常。AP-180 的减少则会直接影响突触囊泡在突触前膜的再形成,从而影响神经递质的释放<sup>[34]</sup>。A $\beta$  也会造成 dynamin-1 的减少,进而影响神经递质的释放<sup>[35]</sup>。A $\beta$  作用于 NMDA 受体,引起胞内钙离子浓度的升高,进而引起钙蛋白酶 calpain 的激活和 dynamin-1 的剪切<sup>[36-38]</sup>。A $\beta$  对突触囊泡内吞的抑制作用可以被过表达 1  $\gamma$  型磷脂酰肌醇-4-磷酸-5-激酶 (phosphatidylinositol-4-phosphate-5-kinase type-1  $\gamma$ , PIP5K1- $\gamma$ ) 所逆转<sup>[39]</sup>,提示 A $\beta$  引起的磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸 (phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate, PI(4,5)P2) 的降低是突触囊泡内吞被 A $\beta$  抑制的原因。PI(4,5)P2 能与 AP-2、AP-180 及 dynamin 结合,招募这些内吞相关蛋白至内吞位点,从而促进突触囊泡的内吞。

根据是否参与囊泡再循环,突触囊泡可分为位于循环池 (recycling pool) 和静止池 (resting pool) 的囊泡两大类。循环囊泡池又可分为可释放囊泡池 (readily releasable pool, RRP) 和贮备囊泡池 (reserve pool) 两类。最近的研究表明,外源性的 A $\beta$ 42 可导致位于循环池的突触囊泡数量减少,而位于静止池的突触囊泡则增加<sup>[39]</sup>。虽然位于 RRP 的突触囊泡的神经递质释放几率有所增加,但 RRP 的恢复补充则被延迟<sup>[39]</sup>。直接抑制细胞周期蛋白依赖性激酶-5 (cyclin-dependent kinase-5, CDK5) 或通过抑制 calpain 间接抑制 CDK5 可以反转 A $\beta$  引起的循环池

的减小,表明 A $\beta$  寡聚体通过激活 CDK5 降低循环池的大小<sup>[39]</sup>。

以上结果表明, A $\beta$  可以通过抑制突触囊泡的再循环影响神经递质的释放。这一抑制作用可能渐进性地造成突触功能的下降<sup>[39]</sup>。如果不用高频刺激耗竭 RRP 内的突触囊泡,突触传递还会在短期内由于递质释放几率的增加而增加,这与前述内源性 A $\beta$  的作用是一致的。由于 RRP 得不到及时补充而耗竭可能是 A $\beta$  抑制突触传递的一个重要机理<sup>[14]</sup>。

## 2 APP对神经递质释放的影响

A $\beta$  的前体 APP 也具有调控神经递质释放的生理作用。APP 缺陷小鼠的神经肌肉接头 (neuromuscular junction, NMJ) 的乙酰胆碱 (acetylcholine, Ach) 释放几率显著增高,而 RRP 和小终板电位 (miniature endplate potential, mEPP) 则没有变化<sup>[40-41]</sup>。在 APP 缺陷小鼠的海马培养神经元上则观察到了与 NMJ 相反的实验结果<sup>[42]</sup>: 谷氨酸的释放几率没有变化,但 RRP 大小和 mEPSC 的频率均增加了。这可能与 NMJ 和海马突触的不同生理特性相关。APP 缺陷小鼠的 NMJ 的另一个典型特征是 Ach 的非同步释放 (asynchronous release) 增强,这一现象与 APP 缺陷小鼠 N 型和 L 型 VDCC 的反常激活相关<sup>[41]</sup>。以上结果提示, APP 通过调控突触前钙通道改变神经递质的释放。

## 3 Presenilin对神经递质释放的影响

早老素 (presenilin, PS) 包括 PS1 和 PS2, 它作为  $\gamma$ -分泌酶的主要功能亚基参与 A $\beta$  的形成。PS 基因突变是导致家族性 AD 的主要原因,约 90% 的家族性 AD 病例与 PS 基因突变相关,且多为 PS 编码区的错义突变<sup>[43]</sup>。PS 缺失会造成记忆和突触可塑性的下降<sup>[44]</sup>。与 A $\beta$  对突触功能的调制方式不同, PS 是通过其功能缺失 (loss-of-function) 来影响突触功能。

最近有研究表明, PS 在调节神经递质释放方面有着重要的作用。通过条件性敲除的方法分别在突触前 (CA3) 和突触后 (CA1) 对小鼠的 PS1 和 PS2 进行双敲除,结果发现只有当突触前的早老素基因被敲除之后, CA3-CA1 锥体神经元之间突触的 LTP 诱导才被抑制,而突触后早老素基因敲除则 LTP 诱导正常<sup>[46]</sup>,提示早老素对突触可塑性的调控主要是突触前的。突触前 PS1/PS2 双敲除导致的 LTP 降低与突触后 NMDA 受体和 AMPA 受体无关,而与突

触前 *PS1/PS2* 双敲除导致的神经递质释放几率降低相关。突触前 *PS1/PS2* 双敲除导致的神经递质释放几率降低与内质网的钙离子释放降低相关, 研究表明 *PS* 是通过调节钙离子从 *Ryanodine* 受体 (*RyR*) 的释放来调控突触前神经递质的释放<sup>[45]</sup>。

#### 4 AD中Tau依赖的神经营养因子运输异常影响神经递质的释放

*Tau* 过度磷酸化形成的纤维缠结是 *AD* 的另一个典型特征。过度磷酸化的 *Tau* 蛋白会聚集在胞体和树突等部位, 并与激酶 *Fyn* 作用使 *Fyn* 定位于突触后部位。*Fyn* 因而可以磷酸化 *NMDA* 受体, 使其对 *A $\beta$*  的毒性更加敏感<sup>[46]</sup>。过度磷酸化 *Tau* 蛋白对突触前神经递质释放的影响则是间接的, 主要涉及到神经营养因子的轴突运输。

脑源性神经营养因子 (*brain-derived neurotrophic factor*, *BDNF*) 在调节突触可塑性方面扮演了很重要的角色。因此, *BDNF* 与 *AD* 的关系受到了广泛的瞩目。近几年的研究发现, *BDNF* 还可以增强神经递质的释放, 其机制之一可能是阻止了持续高频刺激引起的突触劳损<sup>[47]</sup>。*BDNF* 通过调节突触前的钙离子通道使得囊泡释放由完全融合模式转为更快也更省能量消耗的“*kiss and run*”模式, 不仅有效地防止了高频刺激引起的突触劳损, 而且增强了神经递质的释放<sup>[48]</sup>。在 *AD* 患者的脑中, *BDNF* 的含量相对较低。*BDNF* 主要是通过轴突运输到达突触前区域; 但是在 *AD* 中 *Tau* 蛋白的过度磷酸化可导致 *BDNF* 的轴突运输异常<sup>[49]</sup>, 使突触更易疲劳而影响神经递质的释放。

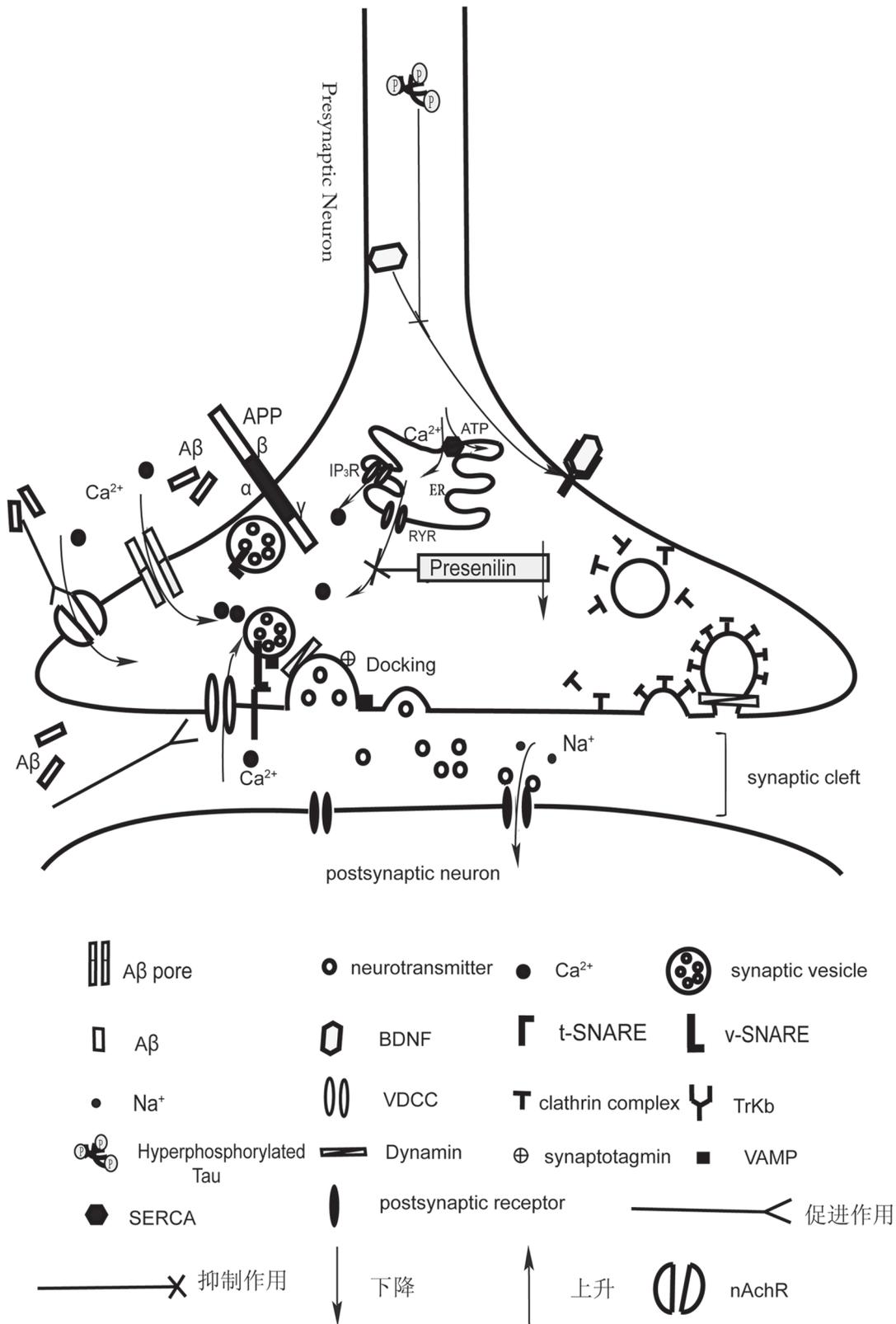
#### 5 结语和展望

与很多神经退行性疾病和神经精神疾病一样, *AD* 是一种典型的突触病 (*synaptopathy*)。*AD* 的主要症状认知障碍与突触减少密切相关。但是困扰 *AD* 病理研究和临床诊治的关键问题是: 脑内什么样的变化才是 *AD* 早期推动其退行性病变的主因? 一旦脑内出现突触减少和神经元死亡, *AD* 的发展已经不可逆转, 因此 *AD* 早期 *A $\beta$*  对突触功能的调制作用因此吸引了广泛的注意。*A $\beta$*  在突触前对神经递质释放的调控很有可能是 *A $\beta$*  引起的突触功能异常的诱因。*A $\beta$*  通过调控突触前钙信号和促进 *SNARE* 复合体的形成诱导神经递质释放几率的增加, 但同时 *A $\beta$*  又通过抑制突触囊泡再循环造成循环囊泡池得不到及时补充, 两者合起来的结果就是

突触囊泡在 *A $\beta$*  的作用下更容易被高频刺激所耗竭 (图 1)。这很可能是 *AD* 早期发生在突触上的关键事件之一。值得注意的是, *A $\beta$*  对神经递质释放并不一定都起正向调控作用, 不同的 *A $\beta$*  寡聚体在突触间隙的聚集程度和突触类型都有可能产生不一样的结果。因此, 研究 *A $\beta$*  对神经递质释放的差异调控机制是将来亟待解决的一个课题。此外, 以下关键问题也远未解决: *A $\beta$*  如何进入神经终末调控神经递质的释放; 如何区分 *APP*、*A $\beta$*  的生理功能和病理作用; *A $\beta$*  有无除钙通道和突触囊泡蛋白外的其他靶点; 早老素如何调节钙离子从 *RyR* 释放; 过度磷酸化的 *Tau* 蛋白是否对递质释放有直接的影响, 等等。只有对上述问题进行深入研究才能构筑 *AD* 早期递质释放异常的完整景象, 从而才能对 *AD* 的早期诊治提供帮助。

#### [参 考 文 献]

- [1] Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science*, 2002, 297(5580): 353-6
- [2] Rinne JO, Brooks DJ, Rossor MN, et al. <sup>11</sup>C-PiB PET assessment of change in fibrillar amyloid- $\beta$  load in patients with Alzheimer's disease treated with bapineuzumab: a phase 2, double-blind, placebo-controlled, ascending-dose study. *Lancet Neurol*, 2010, 9(4): 363-72
- [3] Haass C, Selkoe DJ. Soluble protein oligomers in neurodegeneration: lessons from the Alzheimer's amyloid  $\beta$  peptide. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, 8(2): 101-12
- [4] Yao PJ. Synaptic frailty and clathrin-mediated synaptic vesicle trafficking in Alzheimer's disease. *Trends Neurosci*, 2004, 27(1): 24-9
- [5] Terry RD, Masliah E, Salmon DP, et al. Physical basis of cognitive alterations in Alzheimer's disease: synapse loss is the major correlate of cognitive impairment. *Ann Neurol*, 1991, 30(4): 572-80
- [6] DeKosky ST, Scheff SW. Synapse loss in frontal cortex biopsies in Alzheimer's disease: correlation with cognitive severity. *Ann Neurol*, 1990, 27(5): 457-64
- [7] Tiraboschi P, Hansen LA, Alford M, et al. The decline in synapses and cholinergic activity is asynchronous in Alzheimer's disease. *Neurology*, 2000, 55(9): 1278-83
- [8] O'Brien RJ, Wong PC. Amyloid precursor protein processing and Alzheimer's disease. *Annu Rev Neurosci*, 2011, 34: 185-204
- [9] Palop JJ, Mucke L. Amyloid- $\beta$ -induced neuronal dysfunction in Alzheimer's disease: from synapses toward neural networks. *Nat Neurosci*, 2010, 13(7): 812-8
- [10] Cirrito JR, Kang JE, Lee J, et al. Endocytosis is required for synaptic activity-dependent release of amyloid- $\beta$  *in vivo*. *Neuron*, 2008, 58(1): 42-51
- [11] Dolev I, Fogel H, Milshtein H, et al. Spike bursts increase amyloid- $\beta$ 40/42 ratio by inducing a presenilin-1



Aβ对VDCC的正向调控作用可能短期内促进神经递质的释放，但是长期可能触发兴奋毒性而造成突触功能的下降；微量Aβ可能直接作用于α7-nAChR，使突触前Ca<sup>2+</sup>浓度增高，并提高递质的释放；Aβ能促进SNARE复合体的形成，促进突触囊泡的预激，进而导致神经递质释放的增加；Aβ可以与网格蛋白介导形成的复合物作用，影响突触囊泡的再循环。早老素突变或缺失会阻断内质网上的Ryanodine受体，从而影响神经递质释放。过度磷酸化的Tau蛋白会影响BDNF在轴突的转运。

图1 AD的突触前机制

- conformational change. *Nat Neurosci*, 2013, 16(5): 587-95
- [12] Abramov E, Dolev I, Fogel H, et al. Amyloid- $\beta$  as a positive endogenous regulator of release probability at hippocampal synapses. *Nat Neurosci*, 2009, 12(12): 1567-76
- [13] Romani A, Marchetti C, Bianchi D, et al. Computational modeling of the effects of amyloid- $\beta$  on release probability at hippocampal synapses. *Front Comput Neurosci*, 2013, 7: 1
- [14] Parodi J, Sepulveda FJ, Roa J, et al.  $\beta$  amyloid causes depletion of synaptic vesicles leading to neurotransmission failure. *J Biol Chem*, 2010, 285(4): 2506-14
- [15] Hartley DM, Walsh DM, Ye CP, et al. Protofibrillar intermediates of amyloid  $\beta$  protein induce acute electrophysiological changes and progressive neurotoxicity in cortical neurons. *J Neurosci*, 1999, 19(20): 8876-84
- [16] Kabogo D, Rauw G, Amritraj A, et al.  $\beta$ -amyloid-related peptides potentiate  $K^+$ -evoked glutamate release from adult rat hippocampal slices. *Neurobiol Aging*, 2010, 31(7): 1164-72
- [17] Puzzo D, Privitera L, Leznik E, et al. Picomolar amyloid- $\beta$  positively modulates synaptic plasticity and memory in hippocampus. *J Neurosci*, 2008, 28(53): 14537-45
- [18] Shankar GM, Li S, Mehta TH, et al. Amyloid- $\beta$  protein dimers isolated directly from Alzheimer's brains impair synaptic plasticity and memory. *Nat Med*, 2008, 14(8): 837-42
- [19] Li S, Hong S, Shepardson NE, et al. Soluble oligomers of amyloid  $\beta$  protein facilitate hippocampal long-term depression by disrupting neuronal glutamate uptake. *Neuron*, 2009, 62(6): 788-801
- [20] Moreno H, Yu E, Pigino G, et al. Synaptic transmission block by presynaptic injection of oligomeric amyloid  $\beta$ . *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(14): 5901-6
- [21] Nimmrich V, Grimm C, Draguhn A, et al. Amyloid  $\beta$  oligomers ( $A\beta_{1-42}$  globulomer) suppress spontaneous synaptic activity by inhibition of P/Q-type calcium currents. *J Neurosci*, 2008, 28(4): 788-97
- [22] Kamenetz F, Tomita T, Hsieh H, et al. APP processing and synaptic function. *Neuron*, 2003, 37(6): 925-37
- [23] Huang JK, Ma PL, Ji SY, et al. Age-dependent alterations in the presynaptic active zone in a *Drosophila* model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis*, 2013, 51: 161-7
- [24] Bobich JA, Zheng Q, Campbell A. Incubation of nerve endings with a physiological concentration of  $A\beta_{1-42}$  activates  $CaV_{2.2}$ (N-Type)-voltage operated calcium channels and acutely increases glutamate and noradrenaline release. *J Alzheimers Dis*, 2004, 6(3): 243-55
- [25] Mezler M, Barghorn S, Schoemaker H, et al. A  $\beta$ -amyloid oligomer directly modulates P/Q-type calcium currents in *Xenopus* oocytes. *Br J Pharmacol*, 2012, 165(5): 1572-83
- [26] Hermann D, Mezler M, Muller MK, et al. Synthetic  $A\beta$  oligomers ( $A\beta_{1-42}$  globulomer) modulate presynaptic calcium currents: prevention of  $A\beta$ -induced synaptic deficits by calcium channel blockers. *Eur J Pharmacol*, 2013, 702(1-3): 44-55
- [27] MacManus A, Ramsden M, Murray M, et al. Enhancement of  $^{45}Ca^{2+}$  influx and voltage-dependent  $Ca^{2+}$  channel activity by  $\beta$  amyloid-(1-40) in rat cortical synaptosomes and cultured cortical neurons. Modulation by the proinflammatory cytokine interleukin-1 $\beta$ . *J Biol Chem*, 2000, 275(7): 4713-8
- [28] Wei W, Nguyen LN, Kessels HW, et al. Amyloid  $\beta$  from axons and dendrites reduces local spine number and plasticity. *Nat Neurosci*, 2010, 13(2): 190-6
- [29] Russell CL, Semerdjieva S, Empson RM, et al. Amyloid- $\beta$  acts as a regulator of neurotransmitter release disrupting the interaction between synaptophysin and VAMP2. *PLoS One*, 2012, 7(8): e43201
- [30] Honer WG. Pathology of presynaptic proteins in Alzheimer's disease: more than simple loss of terminals. *Neurobiol Aging*, 2003, 24(8): 1047-62
- [31] Lacor PN, Buniel MC, Chang L, et al. Synaptic targeting by Alzheimer's-related amyloid  $\beta$  oligomers. *J Neurosci*, 2004, 24(45): 10191-200
- [32] Lacor PN, Buniel MC, Furlow PW, et al.  $A\beta$  oligomer-induced aberrations in synapse composition, shape, and density provide a molecular basis for loss of connectivity in Alzheimer's disease. *J Neurosci*, 2007, 27(4): 796-807
- [33] Reist NE, Buchanan J, Li J, et al. Morphologically docked synaptic vesicles are reduced in synaptotagmin mutants of *Drosophila*. *J Neurosci*, 1998, 18(19): 7662-73
- [34] Zhang B, Koh YH, Beckstead RB, et al. Synaptic vesicle size and number are regulated by a clathrin adaptor protein required for endocytosis. *Neuron*, 1998, 21(6): 1465-75
- [35] Kelly BL, Ferreira A.  $\beta$  amyloid disrupted synaptic vesicle endocytosis in cultured hippocampal neurons. *Neuroscience*, 2007, 147(1): 60-70
- [36] Kelly BL, Vassar R, Ferreira A.  $\beta$  amyloid-induced dynamin 1 depletion in hippocampal neurons. A potential mechanism for early cognitive decline in Alzheimer disease. *J Biol Chem*, 2005, 280(36): 31746-53
- [37] Fifre A, Sponne I, Koziel V, et al. Microtubule-associated protein MAP1A, MAP1B, and MAP2 proteolysis during soluble amyloid  $\beta$  peptide-induced neuronal apoptosis. Synergistic involvement of calpain and caspase-3. *J Biol Chem*, 2006, 281(1): 229-40
- [38] Kelly BL, Ferreira A.  $\beta$ -Amyloid-induced dynamin 1 degradation is mediated by *N*-methyl-*D*-aspartate receptors in hippocampal neurons. *J Biol Chem*, 2006, 281(38): 28079-89
- [39] Park J, Jang M, Chang S. Deleterious effects of soluble amyloid- $\beta$  oligomers on multiple steps of synaptic vesicle trafficking. *Neurobiol Dis*, 2013, 55: 129-39
- [40] Wang X, Li Y, Engisch KL, et al. Activity-dependent presynaptic regulation of quantal size at the mammalian neuromuscular junction *in vivo*. *J Neurosci*, 2005, 25(2): 343-51
- [41] Yang L, Wang B, Long C, et al. Increased asynchronous release and aberrant calcium channel activation in amyloid precursor protein deficient neuromuscular synapses. *Neuroscience*, 2007, 149(4): 768-78
- [42] Priller C, Bauer T, Mitteregger G, et al. Synapse formation

- and function is modulated by the amyloid precursor protein. *J Neurosci*, 2006, 26(27): 7212-21
- [43] Ho A, Shen J. Presenilins in synaptic function and disease. *Trends Mol Med*, 2011, 17(11): 617-24
- [44] Saura CA, Choi SY, Beglopoulos V, et al. Loss of presenilin function causes impairments of memory and synaptic plasticity followed by age-dependent neurodegeneration. *Neuron*, 2004, 42(1): 23-36
- [45] Zhang C, Wu B, Beglopoulos V, et al. Presenilins are essential for regulating neurotransmitter release. *Nature*, 2009, 460(7255): 632-6
- [46] Ittner LM, Ke YD, Delerue F, et al. Dendritic function of tau mediates amyloid- $\beta$  toxicity in Alzheimer's disease mouse models. *Cell*, 2010, 142(3): 387-97
- [47] Gottschalk W, Pozzo-Miller LD, Figurov A, et al. Presynaptic modulation of synaptic transmission and plasticity by brain-derived neurotrophic factor in the developing hippocampus. *J Neurosci*, 1998, 18(17): 6830-9
- [48] Tyler WJ, Perrett SP, Pozzo-Miller LD. The role of neurotrophins in neurotransmitter release. *Neuroscientist*, 2002, 8(6): 524-31
- [49] Schindowski K, Belarbi K, Buee L. Neurotrophic factors in Alzheimer's disease: role of axonal transport. *Genes Brain Behav*, 2008, 7 (Suppl 1): 43-56