

DOI: 10.13376/j.cblls/2019079

文章编号: 1004-0374(2019)07-0660-05

肌醇1,4,5-三磷酸受体与阿尔茨海默病

王志恒¹, 李清华¹, 柯尊记^{1,2*}

(1 桂林医学院广西脑与认知神经科学重点实验室, 桂林 541004; 2 上海中医药大学生物化学教研室, 神经科学研究中心, 上海市健康辨识与评估重点实验室, 上海 201203)

摘要: 细胞内质网上的肌醇 1,4,5-三磷酸受体 (inositol 1,4,5-trisphosphate receptors, IP3Rs) 是调节 Ca^{2+} 释放的重要离子通道。 Ca^{2+} 稳态是维持机体细胞生理功能的重要基础, Ca^{2+} 信号参与酶激活、囊泡释放和细胞凋亡等多种细胞过程。研究表明, Ca^{2+} 信号异常与阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 密切相关, 神经元中钙信号异常可以导致细胞稳态失衡、突触功能丧失, 甚至细胞死亡。现对 IP3Rs 的生物特性及其介导的 Ca^{2+} 释放在阿尔茨海默病发生发展过程中的作用进行综述。

关键词: 1,4,5-三磷酸肌醇受体; 阿尔茨海默病; Ca^{2+} 信号; 神经元

中图分类号: Q426; R749.1 **文献标志码:** A

The inositol 1,4,5-trisphosphate receptors and Alzheimer's disease

WANG Zhi-Heng¹, LI Qing-Hua¹, KE Zun-Ji^{1,2*}

(1 Guangxi Key Laboratory for Brain and Cognitive Neurosciences, Guilin Medical University, Guilin 541004, China; 2 Department of Biochemistry, Center for Neurosciences, Shanghai Key Laboratory of Health Identification and Assessment, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

Abstract: Inositol 1,4,5-trisphosphate receptors in the endoplasmic reticulum are important ion channels which regulate calcium (Ca^{2+}) release. Calcium homeostasis is an important basis for maintaining the physiological function of cells in organisms. Calcium signal is involved in many cell processes, such as enzyme activation, vesicle release and cellular apoptosis. Studies have shown that aberrant Ca^{2+} signal is closely related to Alzheimer's disease. Abnormal Ca^{2+} signal in neurons can lead to imbalance of cell homeostasis, loss of synaptic function and even cell death. In this review, we discuss the biological characteristic of IP3Rs and its mediated Ca^{2+} release in the occurrence and development of Alzheimer's disease.

Key words: inositol 1,4,5-trisphosphate receptors; Alzheimer's disease; calcium signal; neuron

肌醇 1,4,5-三磷酸 (inositol 1,4,5-trisphosphate, IP3) 是磷酸肌醇的主要形式, 是三磷酸磷脂肌醇 (triphosphoinositide) 的酶解物, 其主要作用是诱发 Ca^{2+} 从胞内储库中释放出来, 瞬间增加胞液中 Ca^{2+} 浓度。生理状态下, 生物活性物质, 如神经递质、多肽类物质、激素等与细胞表面 G 蛋白偶联受体结合, 激活质膜上磷脂酶 C, 催化细胞膜上的 4,5-二磷酸脂酰肌醇产生 IP3, IP3 与内质网上的肌醇 1,4,5-三磷酸受体 (IP3Rs) 结合, 引起内质网中钙库开放, Ca^{2+} 释放, 进而引起细胞生长、代谢、离子通道活化等一系列的生物学效应。

阿尔茨海默病是老年性神经元退行性改变引起的进行性认知功能减退^[1], 临床表现为记忆障碍、失语、失用、计算力损害, 甚至伴有人格和行为改变等。AD 的脑病理学改变主要表现为脑萎缩, 尤其是海马区的萎缩; 组织病理学特征为 β 淀粉样斑块形成、神经原纤维缠绕、神经元丢失和胶质细胞增生^[2]。产生 AD 临床表现的直接原因是相关脑区

收稿日期: 2018-12-13; 修回日期: 2019-01-22

基金项目: 国家自然科学基金项目(31271142)

*通信作者: E-mail: kezunji@shutcm.edu.cn

神经元特异性死亡。钙稳态在细胞正常功能维持过程中发挥重要作用^[3], 细胞内 Ca^{2+} 浓度改变在 AD 的发生发展过程中也起重要的作用^[4]。IP3Rs 是介导 Ca^{2+} 释放的主要通道, 明确 IP3Rs 介导的 Ca^{2+} 释放的机制可能是阐明 AD 神经元死亡机制的切入点。

1 IP3Rs的生物学特性

1.1 IP3Rs的种类分布

在哺乳动物中, IP3Rs 家族有 3 种不同亚型——IP3R1、IP3R2、IP3R3, 分别表达于不同的细胞类型^[5]。IP3R1 主要表达在神经元, 以小脑的浦肯野神经元最多^[6]; IP3R2 主要在肝脏和肌细胞中表达^[7]; IP3R3 主要表达在快速生长的组织和培养的细胞中^[8]。在中枢神经系统内, IP3R1 主要表达于内质网扁平囊膜以及核膜上, 而线粒体膜和细胞膜上是不存在的^[6]。

1.2 IP3Rs的结构特性

IP3Rs 是 Snyder 教授团队^[9]于 1988 年最先从大鼠小脑用聚丙烯酰胺凝胶电泳方法分离纯化出来的, 其相对分子质量约为 260 kD。IP3Rs 大约由 2 700 个氨基酸残基组成, 3 种亚型是由不同位点剪切而形成, 其同源性约 70%^[10]。2015 年, Serysheva 实验室^[11]用近原子分辨率低温电子显微镜显示了 IP3R1 的晶体结构: IP3R1 是由 4 个亚基以非共价键形式构成的四聚体, 其中以 Ca^{2+} 为中心, 且每个亚基都含有 1 个独立的 IP3 结合位点; 主要划分为 4 个部分: 靠近 N 端的配体结合区、调节区、跨膜区以及 C 端的 Ca^{2+} 通道区。N 端区有 2 个 β -三叶草 (β -trefoil, β -TF; 氨基酸序列为 1~436) 结构, β -TF2 后有 3 个连续的 α -螺旋结构 (α -helical domains, ARM1~ARM3; 氨基酸序列为 437~2 192), 部分 ARM1 与 N 端的 2 个 β -三叶草结构形成配体结合区 (ligand-binding domain, LBD)。 β -TF1 主要是 IP3 结合抑制区 (SD 区), β -TF2 与 ARM1 为 IP3R 结合核心区 (IBC 区); ARM1 和 ARM2 之间含有狢狢样螺旋结构域 (helical domain, HelD; 氨基酸序列为 715~1 029), 这种结构可以使 IP3R1 识别结合不同的调节蛋白; 紧接着 ARM3 后还有一个横向插入区

域 (intervening lateral domain, ILD; 氨基酸序列为 2 193~2 272), ARM1~ARM3 以及 ILD 区被称为调节区。靠近 C 端的 6 个跨膜区域 (transmembrane domain, TMD1~TMD6; 氨基酸序列为 2 273~2 600), 其功能主要是调节 IP3R 蛋白的组装以及在内质网上的定位; 不仅如此, 它还决定了通道对离子的通透性以及离子选择性。TMD5~TMD6 是 IP3 离子通透的中心, TMD6 疏水性残基末端突变可阻断 Ca^{2+} 离子的释放^[12]。最后为 C 末端上的 Ca^{2+} 信号通道 (图 1)。

2 IP3Rs介导的 Ca^{2+} 释放动力学特性

IP3Rs 可以被理解为一种膜蛋白复合物的动态支架, 当配体与之结合时, 这种支架的结构发生改变, 引起 Ca^{2+} 释放, 引发一系列细胞活动^[13]。即当水溶性的 IP3 扩散到胞质内与内质网上的 IP3Rs 结合, 可以改变 IP3Rs 的构象, 使得 Ca^{2+} 从内质网上释放^[14], 这个现象通过晶体 X-线发现^[15]。2018 年, Serysheva 实验室^[16]用 IP3Rs 激动剂 adenophostin A (AdA) 进一步揭示了配体与 IP3Rs 结合时其结构的变化。影响通道开放的主要因素是 IP3 和 Ca^{2+} , 当 IP3 处于饱和浓度 10 $\mu\text{mol/L}$ 时, 静息状态下, 细胞内 10~100 nmol/L 的 Ca^{2+} 浓度即可引起 IP3Rs 的开放; 随着 Ca^{2+} 浓度增加, 通道开放数量增多; 当 Ca^{2+} 浓度 >20 $\mu\text{mol/L}$ 时, IP3Rs 通道开放率急剧下降; 即在一定范围内, 较低 Ca^{2+} 浓度可以引起 IP3Rs 开放, 浓度较高时则抑制通道开放^[17]。IP3Rs 在内质网上呈簇状散在分布, 微量的 IP3 与其结合时只引起少量通道开放, 当大量 IP3 与其结合时, 有 Ca^{2+} 的参与, 并形成 Ca^{2+} 介导的 Ca^{2+} 释放 (Ca^{2+} -induced Ca^{2+} release, CICR), 且在一定范围内随着 IP3 浓度的增加, 形成巨大的 Ca^{2+} 波。简而言之, Ca^{2+} 在其中起到调控多个 IP3R 通道开放的作用^[18]。所以, 当 IP3 和 Ca^{2+} 同时存在时, 才可以达到对 IP3Rs 的最有效刺激。此外, 高浓度的 IP3 可以激活 IP3Rs, 引起 Ca^{2+} 的释放; 同时, 被激活的 IP3Rs 也可以激活邻近的 IP3Rs, 保证 Ca^{2+} 的快速释放以及在短时间内邻近细胞的同时活动^[19]。另外, IP3 诱导的 Ca^{2+} 释放过程呈双向性, 即前期是快速释放阶段, 随之为慢速阶段, 前者的释放速度与



图1 IP3受体结构示意图

IP3 浓度成比例, 而后者即使在 IP3 浓度恒定的情况下也非常缓慢^[20]。

3 IP3R1与神经元功能

大脑中的磷酸肌醇系统已经被基本了解, 发现很多不同第一信使刺激 4,5-二磷酸脂酰肌醇时即可水解形成第二信使 IP3。免疫组化发现 IP3R1 分布于神经元的整个内质网上, 包括树突棘和突触末端^[21]。IP3 扩散至细胞质内, 与其受体结合引起 Ca²⁺ 释放。释放的 Ca²⁺ 功能主要有以下 3 个方面: 首先, 从内质网释放的 Ca²⁺ 可以通过改变膜电位而调节神经元兴奋性, 如许多神经元在动作电位后出现明显的超极化或者迟后去极化, 这些均需要借助于神经元细胞膜和内质网膜上的各种 Ca²⁺ 通道蛋白来调节细胞内外的 Ca²⁺ 浓度, 进而恢复静息膜电位; 其次, Ca²⁺ 参与神经递质的传递, 当神经元突触前膜去极化达一定水平时, 突触前膜中的电压门控钙通道就会被打开, 引起 Ca²⁺ 内流进入突触前末梢轴浆内, 触发突触囊泡的出胞和递质的释放, 这些活动中都有 IP3R1 介导的钙释放的参与^[22]; 最后, Ca²⁺ 参与突触可塑性, 突触可塑性被认为是学习和记忆的基础, 突触可塑性中 3 种形式——强直后增强、习惯化和敏感化、长时程增强和长时程抑制都离不 Ca²⁺ 的参与。所以, 细胞内 Ca²⁺ 稳态对于维持神经元的兴奋性、触发神经递质释放、突触可塑性都有着非常重要的作用, 是神经元生理功能和存活的基础。

4 IP3R1在阿尔茨海默病中的作用

AD 最主要的组织病理学特征为 β 淀粉样蛋白 (amyloid β -protein, A β) 斑块形成。A β 是由淀粉样前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP) 经过 β -分泌酶和 γ -分泌酶剪切后形成的肽链。APP 基因和早老素 (presenilins, PS) 基因突变都与 A β 斑块形成有关^[23]。

4.1 PS突变与IP3R1介导的Ca²⁺释放

早老素蛋白 (PS) 是一种天冬酰胺蛋白酶, 包括 PS1 和 PS2 两种形式, 在内质网合成^[24], 是 γ -分泌酶的催化活性中心。 γ -分泌酶是淀粉样前体蛋白生成 β 淀粉样蛋白的酶之一, PS 作为催化亚基参与 APP 的剪切、运输和加工^[25]。当 PS 基因突变时, 可出现 A β 淀粉样蛋白产生增加和清除障碍, 形成过多的 A β 产物, 同时使神经元内 Ca²⁺ 浓度增加^[26]。相关实验证明, 在非洲爪蟾卵母细胞上表达

PS 基因时, Ca²⁺ 释放增加^[27]; 应用计算机模型模拟 IP3R 通道活性显示, PS 突变存在时, 少量的 IP3 即可引起 IP3R 的活动^[28]。此外, 离子通道研究证实, 在 PS 突变的细胞中, 较低浓度的 IP3 就可以导致许多折叠的有开放可能性的 IP3R1 通道开放, 进一步证实了 PS 突变后 IP3R1 对 IP3 的敏感性增强^[29-31]。这些结果提示, PS 突变会引起 IP3R 通道释放钙离子增加。为了验证异常增高的 Ca²⁺ 依赖于 IP3Rs 以及在 AD 中的作用, Shilling 等^[32] 利用缺乏 IP3R1 的小鼠与 PS1M146V 基因敲入 (PS1KIN) 小鼠杂交, 出生的小鼠 5 周龄和 3 月龄时均发现 IP3R1 等位基因可以修复 PS1KIN 小鼠海马区的生物化学指标, 并改善早期 CA1-CA3 区长时程增强。利用膜片钳、钙影像和双光子成像等技术证实, 在 PS 突变小鼠脑片中, IP3R 介导的钙释放与对照组相比至少高 3 倍以上^[33]; 进一步研究证实, IP3R1 表达降低 50% 时, 可以修复 PS 突变 AD 模型鼠神经元钙信号异常, 并纠正生化指标、电生理指标、脑内淀粉样蛋白沉积。另外, 行为学旷场实验、新物体识别实验以及恐惧实验也证明可通过降低 IP3Rs 水平改善与海马区、杏仁核区有关的记忆障碍^[32]。这些结果均提示, IP3R 所介导的钙信号异常与 AD 的病理机制密切相关。

4.2 A β 与IP3R1介导的Ca²⁺释放

β -淀粉样蛋白 (A β) 代谢异常是 AD 的重要病理生理学过程。报道显示 A β 通过两种方式促进内质网上钙释放, 一是 A β 直接作用于内质网使钙释放增加, 二是通过内质网上的 IP3Rs 通道使钙释放增加。Jensen 实验室^[34] 在 SH-SY5Y 细胞中应用腺病毒介导过表达 GFP-5'P (GFP-tagged type 1 InsP3 5'-phosphatase), 它可以使第二信使 IP3 代谢为无活性的 IP2, 进而抑制 IP3 信号通道, 在胞外无钙离子的情况下, 监测胞内钙释放情况, 发现由 A β 介导的钙瞬时浓度幅度明显降低, 但钙离子数量无明显变化, 说明 IP3Rs 的激活可能有助于 A β 介导钙释放的作用。此外, 在非洲爪蟾卵母细胞中, 也发现 A β 增加 IP3R1 介导的钙释放, 应用 IP3 拮抗剂咖啡因或肝素后, A β 增加 IP3R1 介导的钙释放这一现象可被抑制; 此外, 通过抑制 G 蛋白-磷脂酶 C-IP3-Ca²⁺ 这一信号转导通路中的 G 蛋白或者细胞膜上的肌醇脂质, A β 增加 IP3R1 介导的钙释放这一现象也可被抑制^[35]。这些实验证实了 A β 与 IP3R1 介导的 Ca²⁺ 释放有关。同样, 培养原代神经元加入 A β 后, 胞质内 Ca²⁺ 水平升高, 凋亡蛋白增加, 神

神经元凋亡增多; 而加入 IP3R1 抑制剂后神经元的凋亡情况会有所逆转, 提示 Ca^{2+} 升高引起的凋亡可能与 IP3R1 相关^[36]。另外, 也有实验发现 $\text{A}\beta$ 的产生与 Ca^{2+} 的改变互为因果, $\text{A}\beta$ 的产生可以导致细胞内 Ca^{2+} 浓度失衡, 反过来 Ca^{2+} 失衡又可以促进 β -分泌酶的活性及 $\text{A}\beta$ 的产生(图 2)^[37]。总之, 抑制 IP3R1 功能会减少 $\text{A}\beta$ 的产生和神经元的丢失, IP3R1 可能是 AD 防治的靶点。

4.3 突触丢失与IP3R1介导的 Ca^{2+} 释放

突触是神经元之间在功能上发生联系的重要部位, 也是信息传递的关键部位, 在神经传导以及各种化学信号传导中都有着重要作用。当突触结构、功能发生变化时, 就会影响到神经传导功能而导致神经元的活动发生变化, 这与记忆的形成和储存均有密切关系。神经元中内质网膜可以延伸到轴突突触前膜末端, 有些延伸到树突末端, 甚至到脊髓。内质网中 Ca^{2+} 释放调节着神经元的很多功能, 从质膜兴奋到突触可塑性, 所以, 一旦 IP3Rs 介导的 Ca^{2+} 释放异常, 对神经元的影响非常大。一般而言, 当突触中神经递质释放到突触间隙后, 部分会溢出突触间隙, 与邻近星形胶质细胞上的代谢型受体结合, 进而触发 IP3 介导的钙信号传导^[38]。在 AD 的发展过程中, 神经元树突上的树突棘密度、形状的改变可能与 AD 记忆的缺失、学习记忆能力下降有关^[12]。PS 突变和 $\text{A}\beta$ 均可影响 IP3R1 介导的钙释放, 导致神经元内钙失衡, 细胞死亡。神经元突触末端对细胞内 Ca^{2+} 改变非常敏感。在 AD 模型小鼠体内, 老年斑周围细胞内 Ca^{2+} 水平紊乱, 即 IP3R1 介导的 Ca^{2+} 释放异常可能与突触可塑性有密切关系^[39]。

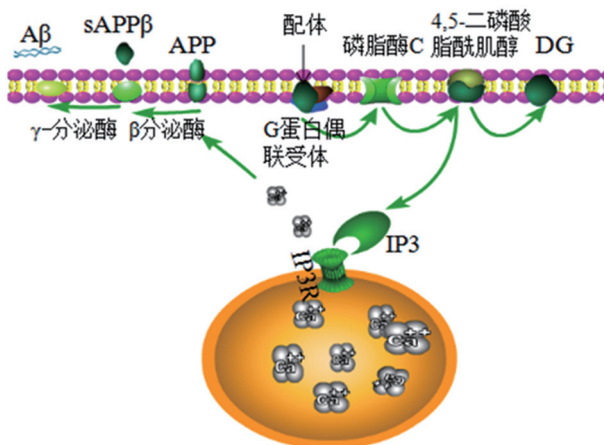


图2 IP3介导的 Ca^{2+} 释放及与AD之间的关系简单示意图

5 展望

Ca^{2+} 信号调节的蛋白酶非常多, 且与体内很多代谢调节关系密切; 直接抑制 Ca^{2+} 信号通道蛋白, 可能会引起体内很多信号系统紊乱, 造成更严重的后果。内质网是细胞储存 Ca^{2+} 的主要细胞器, IP3Rs 介导的内质网 Ca^{2+} 释放在正常生理和疾病中都具有很重要的作用, 如学习、记忆、细胞分化增殖、凋亡等。IP3R1 作为神经元内质网 Ca^{2+} 释放的主要通道, 参与神经元钙稳态调节, 与 AD 患者学习记忆能力减退和脑内神经元丢失等相关。引起 Ca^{2+} 释放的原因有很多, IP3R1 在 AD 发生、发展过程中的直接作用证据还在进一步探寻, 加之目前已知的 IP3Rs 拮抗剂又缺乏特异性, 深入研究 IP3R1 相关的钙调节在 AD 发生、发展过程中的具体作用节点和释放机制, 可能促进治疗 AD 相关药物靶点的发现, 从而找到延缓 AD 发生、发展的策略和方法。

[参 考 文 献]

- [1] Scheltens P, Blennow K, Breteler MM, et al. Alzheimer's disease. *Lancet*, 2016, 388: 505-17
- [2] Hardy J. A hundred years of Alzheimer's disease research. *Neuron*, 2006, 52: 3-13
- [3] Giorgi C, Danese A, Missiroli S, et al. Calcium dynamics as a machine for decoding signals. *Trends Cell Biol*, 2018, 28: 258-73
- [4] Supnet C, Bezprozvanny I. The dysregulation of intracellular calcium in Alzheimer disease. *Cell Calcium*, 2010, 47: 183-9
- [5] Ivanova H, Vervliet T, Missiaen L, et al. Inositol 1,4,5-trisphosphate receptor-isoform diversity in cell death and survival. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1843: 2164-83
- [6] Ross CA, Meldolesi J, Milner TA, et al. Inositol 1,4,5-trisphosphate receptor localized to endoplasmic reticulum in cerebellar Purkinje neurons. *Nature*, 1989, 339: 468-70
- [7] Perez PJ, Ramosfranco J, Fill M, et al. Identification and functional reconstitution of the type 2 inositol 1,4,5-trisphosphate receptor from ventricular cardiac myocytes. *J Biol Chem*, 1997, 272: 23961-9
- [8] Taylor CW, Genazzani AA, Morris SA. Expression of inositol trisphosphate receptors. *Cell Calcium*, 1999, 26: 237-51
- [9] Supattapone S, Worley PF, Baraban JM, et al. Solubilization, purification, and characterization of an inositol trisphosphate receptor. *J Biol Chem*, 1988, 263: 1530-4
- [10] Furuichi T, Kohda K, Miyawaki A, et al. Intracellular channels. *Curr Opin Neurobiol*, 1994, 4: 294-303
- [11] Fan G, Baker ML, Wang Z, et al. Gating machinery of InsP3R channels revealed by electron cryomicroscopy. *Nature*, 2015, 527: 336-41
- [12] Fedorenko OA, Popugaeva E, Enomoto M, et al.

- Intracellular calcium channels: inositol-1,4,5-trisphosphate receptors. *Eur J Pharmacol*, 2014, 739: 39-48
- [13] Serysheva II, Baker MR, Fan G. Structural insights into IP3R function. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 981: 121-47
- [14] Taylor CW, Da Fonseca PCA, Morris EP. IP₃ receptors: the search for structure. *Trends Biochem Sci*, 2004, 29: 210-9
- [15] Hamada K, Miyatake H, Terauchi A, et al. IP₃-mediated gating mechanism of the IP₃ receptor revealed by mutagenesis and X-ray crystallography. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114: 4661-6
- [16] Fan G, Baker MR, Wang Z, et al. Cryo-EM reveals ligand induced allostery underlying InsP3R channel gating. *Cell Res*, 2018, 28: 1158-70
- [17] Mak DO, McBride S, Foskett JK. Regulation by Ca²⁺ and inositol 1,4,5-trisphosphate (InsP₃) of single recombinant type 3 InsP₃ receptor channels. Ca²⁺ activation uniquely distinguishes types 1 and 3 insp3 receptors. *J Gen Physiol*, 2001, 117: 435-46
- [18] Foskett JK, White C, Cheung KH, et al. Inositol trisphosphate receptor Ca²⁺ release channels. *Physiol Rev*, 2007, 87: 593-658
- [19] Bootman MD, Berridge MJ, Lipp P. Cooking with calcium: the recipes for composing global signals from elementary events. *Cell*, 1997, 91: 367-73
- [20] Popugaeva E, Supnet C, Bezprozvanny I. Presenilins, deranged calcium homeostasis, synaptic loss and dysfunction in Alzheimer's disease. *Messenger*, 2012, 1: 53-62
- [21] Mignery GA, Südhof TC, Takei K, et al. Putative receptor for inositol 1,4,5-trisphosphate similar to ryanodine receptor. *Nature*, 1989, 342: 192-5
- [22] Berridge MJ. Neuronal calcium signaling. *Neuron*, 1998, 21: 13-26
- [23] Hutton M, Hardy J. The presenilins and Alzheimer's disease. *Human Mol Genet*, 1997, 6: 1639-46
- [24] Annaert WG, Levesque AL, Craessaerts BK, et al. Presenilin 1 controls γ -secretase processing of amyloid precursor protein in pre-golgi compartments of hippocampal neurons. *J Cell Biol*, 1999, 147: 277-94
- [25] De Strooper B, Saftig P, Craessaerts K, et al. Deficiency of presenilin-1 inhibits the normal cleavage of amyloid precursor protein. *Nature*, 1998, 391: 387-90
- [26] Kim S, Violette CJ, Ziff EB. Reduction of increased calcineurin activity rescues impaired homeostatic synaptic plasticity in presenilin 1 M146V mutant. *Neurobiol Aging*, 2015, 36: 3239-46
- [27] Leissring MA, Paul BA, Parker I, et al. Alzheimer's presenilin-1 mutation potentiates inositol 1,4,5-trisphosphate-mediated calcium signaling in *Xenopus* oocytes. *J Neurochem*, 2010, 72: 1061-8
- [28] Mak DO, Cheung KH, Toglia P, et al. Analyzing and quantifying the gain-of-function enhancement of IP₃ receptor gating by familial Alzheimer's disease-causing mutants in presenilins. *PLoS Comput Biol*, 2015, 11: e1004529
- [29] Cheung KH, Mei L, Mak DOD, et al. Gain-of-function enhancement of InsP₃ receptor modal gating by familial Alzheimer's disease-linked presenilin mutants in human cells and mouse neurons. *Sci Signal*, 2010, 3: ra22
- [30] Duncan RS, Song B, Koulen P. Presenilins as drug targets for Alzheimer's disease-recent insights from cell biology and electrophysiology as novel opportunities in drug development. *Int J Mol Sci*, 2018, 19: E1621
- [31] Toglia P, Ullah G. The gain-of-function enhancement of IP₃-receptor channel gating by familial Alzheimer's disease-linked presenilin mutants increases the open probability of mitochondrial permeability transition pore. *Cell Calcium*, 2016, 60: 13-24
- [32] Shilling D, Müller M, Takano H, et al. Suppression of InsP₃ receptor-mediated Ca²⁺ signaling alleviates mutant presenilin-linked familial Alzheimer's disease pathogenesis. *J Neurosci*, 2014, 34: 6910-23
- [33] Stutzmann GE, Caccamo A, LaFerla FM, et al. Dysregulated IP₃ signaling in cortical neurons of knock-in mice expressing an Alzheimer's-linked mutation in presenilin1 results in exaggerated Ca²⁺ signals and altered membrane excitability. *J Neurosci*, 2004, 24: 508-13
- [34] Jensen LE, Geert B, Tomas L, et al. Alzheimer's disease-associated peptide A β 42 mobilizes ER Ca²⁺ via InsP₃R-dependent and -independent mechanisms. *Front Mol Neurosci*, 2013, 6: 36
- [35] Demuro A, Parker I. Cytotoxicity of intracellular a β 42 amyloid oligomers involves Ca²⁺ release from the endoplasmic reticulum by stimulated production of inositol trisphosphate. *J Neurosci*, 2013, 33: 3824-33
- [36] Ferreira E, Oliveira CR, Pereira C. Involvement of endoplasmic reticulum Ca²⁺ release through ryanodine and inositol 1,4,5-triphosphate receptors in the neurotoxic effects induced by the amyloid- β peptide. *J Neurosci Res*, 2004, 76: 872-80
- [37] Demuro A, Parker I, Stutzmann GE. Calcium signaling and amyloid toxicity in Alzheimer disease. *J Biol Chem*, 2010, 285: 12463-8
- [38] De Pittà M, Volman V, Berry H, et al. Computational quest for understanding the role of astrocyte signaling in synaptic transmission and plasticity. *Front Comput Neurosci*, 2012, 6: 98
- [39] Kuchibhotla KV, Goldman ST, Lattarulo CR, et al. A β plaques lead to aberrant regulation of calcium homeostasis *in vivo* resulting in structural and functional disruption of neuronal networks. *Neuron*, 2008, 59: 214-25