

阿尔茨海默病与胰岛素信号通路

郭正宇 综述, 尹卫东 审校

(南华大学心血管病研究所 湖南省动脉粥样硬化化学重点实验室, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] 胰岛素信号通路; tau蛋白; 淀粉样蛋白前体; 阿尔茨海默病

[摘要] 近年来的研究发现,胰岛素及其受体在中枢神经系统内广泛存在并与阿尔茨海默病的发病关系密切,胰岛素信号通路障碍很可能是阿尔茨海默病多种病理变化的基础因素, β 淀粉样蛋白和 tau蛋白的代谢是胰岛素信号级联系统调控的两个相互关联的过程,脑老化伴随该信号系统功能紊乱会导致中枢神经内 β 淀粉样蛋白的积聚和 tau蛋白的异常磷酸化,从而导致散发性阿尔茨海默病的发生。研究胰岛素信号系统与阿尔茨海默病的关系对探讨阿尔茨海默病发生、发展的病理过程及其防治途径具有重要意义。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

阿尔茨海默病,又称早老性痴呆,是一种与增龄相关的中枢神经系统退行性疾病,临床表现为慢性进行性认知障碍、记忆逐渐减退,最终丧失思考能力,运动障碍。该病典型的病理特征是脑内出现大量的因 β 淀粉样蛋白积聚所形成的老年斑(senile plaque, SP)、因 tau蛋白异常磷酸化导致的神经原纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFT)、选择性神经元及突触丢失。自脑内胰岛素被发现之后,大量的实验研究证实,脑内胰岛素除调节新陈代谢、影响摄食、促进神经组织细胞生长发育、参与神经递质的释放调节外,还在学习和记忆等高级智能活动中发挥重要作用。已报道胰岛素及其受体在中枢神经系统内广泛存在并与阿尔茨海默病的发病有联系,参与调节 tau蛋白磷酸化和 β 淀粉样蛋白的代谢等^[1,2]。在此基础上,关于胰岛素信号体系与阿尔茨海默病的联系,特别是胰岛素通路在阿尔茨海默病发病中的作用及其机制的研究吸引了越来越多的学者参与,并取得了许多成就,甚至有人认为相关研究可能有助于寻找治疗阿尔茨海默病的新的靶点和药物。从目前情况来看,相关研究主要集中在以下几个方面。

1 脑部胰岛素信号系统

胰岛素具有多种生物效应,主要为调节脂肪、糖及蛋白质的代谢,调节细胞凋亡等,是人类最早认识的激素之一。早期的观点认为,循环中的胰岛素难以通过血脑屏障,因此,认为胰岛素没有中枢作用。20世纪80年代,胰岛素受体在脑内广泛发现,打破了这一观念。动物大脑提取物中存在高浓度胰岛素,认为大脑同样是胰岛素的敏感性器官之一。大脑内的胰岛素受体定位于神经元细胞的胞体,分布十分广泛,如皮质、嗅球、下丘脑、海马、后脑等部位都发现了胰岛素

受体,且其在海马CA1区的锥型细胞轴突、下丘脑肾上腺素能神经原末端及嗅球的树突轴突小体的细胞膜表面较密集。中枢系统内胰岛素的来源主要来自胰岛 β 细胞的分泌。胰岛 β 细胞分泌的胰岛素进入血循环,跨越血脑屏障进入中枢系统。极少量胰岛素来自神经元的分泌,1978年Havrankova等提出海马、额叶前皮质、内嗅区和嗅球区域的神经元锥体细胞可以分泌少量的胰岛素。

作为一种信号肽,胰岛素通过脑内广泛分布的胰岛素受体影响大脑的新陈代谢、神经递质的释放和高级认知功能^[3]。已经证实胰岛素/胰岛素受体信号级联系统正常运行是维持大脑血液运行和能量代谢正常进行的关键因素^[4]。目前已知中枢胰岛素受体分子在与胰岛素结合能力方面与外周相似。胰岛素受体 mRNA 定位于神经元的胞体上,在海马和额叶前皮层齿状回和海马CA1和CA3区有大量的胰岛素受体分布,在与认知密切相关的皮质脑区表达丰富^[5]。

胰岛素产生正常的生物学效应的全过程可分为受体前(结合前)、受体和受体后三个密切关联的阶段,脑内胰岛素信号通路主要的有三种:磷脂酰肌醇-3蛋白激酶(P13K)、丝裂原激活蛋白激酶(mitogen activated protein kinases, MAPK)和磷脂酶C(PLC)信号通路,其中P13K途径是主要的信号转导通路。P13K通路的主要成分为Akt/PKB和磷酸化的环磷酸腺苷反应元件结合蛋白(P-CREB)。Akt/PKB途径是重要的细胞存活信息转导途径之一,血浆中的胰岛素与细胞膜上胰岛素受体 α 亚单位结合,形成胰岛素-受体复合物,引起 β 亚单位Tyr激酶的自身磷酸化,从而激活Tyr激酶^[6]。其后,P13K被激活,GSK-3 β 受抑制,参与葡萄糖转运及应用。

2 胰岛素信号系统与 tau蛋白

tau蛋白的过度磷酸化被认为是阿尔茨海默病形成和发展的关键因素。tau蛋白是神经细胞主要的微管相关蛋白(microtubule associated protein, MAP)。正常tau的生物学活性主要体现在:与管蛋白的结合形成微管,与已经形成的微管结合以维持其稳定性。异常磷酸化使tau蛋白上述生物

[收稿日期] 2008-12-10 [修回日期] 2009-03-06

[作者简介] 郭正宇,硕士,Email为 gumeonyuyu@sina.com。通讯作者尹卫东,教授,博士研究生导师,主要从事糖尿病发病机制及防治研究,Email为 wdy20042004@126.com。

学活性丧失,并且与管蛋白竞争结合正常 tau蛋白或从已经形成的微管上夺取 tau蛋白,导致正常情况下其所有的稳定微管和促进管蛋白聚合成微管作用消失^[7]。高度磷酸化的 tau折叠错误,微管网状分裂形成成对螺旋丝 (paired helical filaments PHF)聚集成 NFT。tau蛋白的磷酸化受蛋白激酶和蛋白磷酸酯酶的调节,许多蛋白激酶,如糖原合酶激酶 3 (glycogen synthase kinase-3, GSK-3)、周期蛋白依赖性激酶 (cyclin activated protein kinases CDK) 及 MAPK 都能促使 tau蛋白磷酸化^[8]。研究表明由于 GSK-3 β 位于胰岛素信号转导途径中,并且是导致 tau蛋白磷酸化的重要激酶^[8],很有可能是胰岛素信号异常引起 tau蛋白过度磷酸化的重要分子。Tanabe等^[9]对神经细胞膜上胰岛素受体敲除小鼠进行研究,发现当胰岛素受体被敲除掉后,大脑内蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB) 及 GSK-3 β 活性会发生变化,直接导致 tau蛋白过度磷酸化。Hong等^[10]在体外培养人神经细胞观察到,外周胰岛素水平下降、胰岛素信号系统功能低下,可以抑制下游途径中 PI3K 活性,而 PI3K 可通过自身活性下降来导致下游的 GSK-3 β 由非活化型转变为活化型,从而使 tau蛋白在 Thr181、Ser199、Ser202、Thr212、Thr217 及 Ser396 等位点发生磷酸化^[11]。同时, GSK-3 β 作为 IGF-1 信号传导通路下游的重要分子,其活性升高是 IGF-1 信号传导通路紊乱导致阿尔茨海默病晚期发作发展的重要因素,阿尔茨海默病患者脉络丛 IGF-1 受体发生变化。在啮齿类动物中, IGF-1 受体损害导致脑淀粉样变、认知紊乱、tau 高度磷酸化,并伴随神经胶质增生和突触联合蛋白的减少。而这些变化主要通过补偿受体功能而矫正^[12]。在人的神经元培养物中, IGF-1 通过抑制 GSK-3 β 可以减少 tau蛋白的磷酸化,并促进 tau蛋白与微管蛋白的结合。胰岛素受体底物 2 (IRS-2) 是 IGF-1 受体的一个停泊蛋白,位于 IGF-1 信号传导通路的下游。基因敲除 IRS-2 小鼠实验表明,破坏 IGF-1 信号传导可以增加脑内 tau蛋白的磷酸化,提示 IGF-1 信号在调节体内神经元的 tau蛋白磷酸化和聚合中有直接的作用^[13, 12]。

同时,由于胰岛素传导途径受损, PI3K 下调,由 PI3K 调控的葡萄糖转运子 3 (GLUT3) 到达细胞膜上的数目减少^[13],摄入细胞内的糖浓度降低,导致 O-GlcNAc 修饰水平下降,从而同一位点上磷酸化修饰程度升高^[14]。

3 胰岛素信号系统与 β 淀粉样蛋白

在阿尔茨海默病的病理改变中, SP 的主要成分是由淀粉样蛋白前体 (APP) 裂解而成的 β 淀粉样蛋白。而胰岛素清除 β 淀粉样蛋白方面有直接和间接作用。最近研究发现胰岛素或 IGF 水平异常与淀粉样蛋白代谢存在关联。胰岛素信号系统通过调节 β 淀粉样蛋白的释放和清除而调节其水平^[15]。胰岛素能促进 α 分泌酶活性,使 APP 产生可溶性分泌形式 sAPP,减少 β 淀粉样蛋白产生^[16],胰岛素信号效能减低时,具有神经营养作用的 sAPP 减少,从而使 sAPP 的神经保护作用减低,同时, APP 更多地被 γ 和 β 分泌酶裂解,产生更多的具有潜在神经毒性的 β 淀粉样蛋白,促进 β 淀粉样蛋白过度异常沉积形成老年斑^[17]。胰岛素受体激活

后,促进 α 分泌酶活性,使 sAPP α 分泌增加,后来发现 PI3K 途径在其下游参与 α 分泌酶的活性调节,且此作用不依赖于 PKC 和 MAPK 而存在^[16]。此外 GSK-3 α 则可通过增加 γ 分泌酶活性,调节 APP 代谢而影响 β 淀粉样蛋白的生成^[18]。此外胰岛素信号系统中的酪氨酸激酶受体/有丝分裂原蛋白激酶 K 途径可调节 β APP 代谢,加速 β APP/ β 淀粉样蛋白从高尔基体网络到浆膜的运输过程,减少细胞内 β 淀粉样蛋白的积聚,并通过胰岛素降解酶 (IDE) 降解 β 淀粉样蛋白,从而减少 β 淀粉样蛋白低聚物的形成。然而胰岛素对 β 淀粉样蛋白的代谢作用要更为复杂。胰岛素能直接增加 β 淀粉样蛋白分泌,通过刺激神经元细胞内运输降低细胞内 β 淀粉样蛋白水平^[19]。因此胰岛素信号缺乏使有神经毒性的 β 淀粉样蛋白大量增加从而促进 SP 形成和神经元退变^[16]。而且 β 淀粉样蛋白是胰岛素直接结合和作用的竞争抑制剂。观察发现 IDE 缺乏的大鼠脑内 β 淀粉样蛋白堆积^[20],胰岛素可能在清除脑淀粉样变性方面起决定性作用^[21]。

4 胰岛素信号系统与认知障碍及神经元丢失

胰岛素不仅对代谢至关重要,而且影响学习与记忆^[22]。有研究发现海马 CA1 和齿状回的胰岛素受体 mRNA 上调和胰岛素受体增多可以改善学习过程,指出胰岛素及胰岛素信号系统可能直接参与了认知功能^[17]。

有研究证实,在水迷宫训练 24 h 后,大鼠海马胰岛素受体数量明显增加,并且突触体胰岛素信号通路中相关蛋白如 shc/-66, shc/-52, shc/生长因子受体结合蛋白 2 (Grb2) 和 MAPK 均明显增多,表明该信号通路在中枢认知功能中发挥作用。有证实胰岛素可以通过作用于 N-甲基-D-天门冬氨酸受体途径,诱导长时程强化作用而加强学习和记忆功能^[23]。胰岛素信号转导还可通过作用于谷氨酸能和 γ -氨基丁酸能受体对突触可塑性其重要作用,影响脑认知功能^[24]。

此外,胰岛素分泌绝对、相对不足以及胰岛素使用不当所造成的急慢性血糖紊乱亦可使脑的物质转运及能量代谢出现障碍,导致认知功能下降和脑的神经生理及结构改变。

胰岛素信号系统通过两方面的作用影响神经元的凋亡过程。一方面,神经元内胰岛素通过 PI-3K 与 MAPK 促进神经元再生,并使细胞分裂周期中 S 期和 G2 期的增殖细胞比例增加。当胰岛素信号障碍时, PI3K 与 MAPK 受抑导致细胞凋亡过程开始,并使细胞生长停止^[25]。激活的 PI-3K 信号途径可抑制促凋亡基因 BAD 磷酸化^[26],阻止凋亡进程;活化的 GSK3 亦促凋亡发生,而通过激活 PI3K 信号途径同样能够使 GSK-3 磷酸化失活,阻止凋亡发生^[27]。另一方面,胰岛素受体通过中介胰岛素的神经营养作用而发挥功能,中枢胰岛素受体的 α 和 β 亚基可与中枢 IGF-1 受体的 α 和 β 亚基组成混合的四聚体,提示胰岛素具有神经营养作用^[16, 28]。

5 小结

中枢神经系统胰岛素/胰岛素受体信号级联系统正常运

行是维持大脑能量代谢正常进行的关键因素,如该系统发生故障,会出现阿尔茨海默病的级联样病理过程(即糖和能量等代谢异常,神经元丢失与认知障碍,引起淀粉样蛋白沉积和 tau 蛋白异常磷酸化),是散发性阿尔茨海默病发病的最主要因素之一。胰岛素信号系统通过介导 PI3K、MAPK、Wnt 等信号途径参与调节 β 淀粉样蛋白的代谢及 tau 蛋白磷酸化,并与认知及神经元凋亡机制密切相关。当胰岛素信号系统紊乱或减弱可能引起所介导的相关信号途径的异常,促发多种阿尔茨海默病特征性的病理改变。因此,有人把阿尔茨海默病称为“2型糖尿病脑病”或“3型糖尿病”。若能正确认识胰岛素信号系统在阿尔茨海默病致病机制中的地位,从提高胰岛素敏感性、纠正其信号转到障碍和防治胰岛素抵抗着手,寻找进行早期干预的方法,相信在不久的将来对阿尔茨海默病的防治将取得新的进展。

[参考文献]

- [1] Behnam Sabayan, Farzaneh Foroughinia, Arash Mowlai, et al. Role of insulin metabolism disturbances in the development of Alzheimer disease: A mini review [J]. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias* 2008; **23**: 192-199.
- [2] Sreen E, Terry BM, Rivera EJ, et al. Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer's disease is this type 3 diabetes [J]. *J Alzheimer's Dis* 2005; **7**: 63-80.
- [3] Craft SC. Insulin resistance and Alzheimer's disease pathogenesis: potential mechanisms and implications for treatment [J]. *Alzheimer Res* 2007; **4** (2): 147-152.
- [4] Dong XC, Park S, Lin XY. Irs1 and Irs2 signaling is essential for hepatic glucose homeostasis and systemic growth [J]. *J Clin Invest* 2006; **116**: 32-36.
- [5] 雷亚平, 岳志霞, 王蓬文. 胰岛素受体及胰岛素受体底物-1、2在大鼠脑中的分布 [J]. *中国民康医学*, 2008; **22**: 81-83.
- [6] Zachary T. Bloomgarden. Insulin resistance concepts [J]. *Diabetes Care* 2007; **5**: 1320-326.
- [7] Daly NL, Hoffmann R, Otvos L, et al. Role of phosphorylation in the conformation of tau peptides implicated in Alzheimer's disease [J]. *Biochemistry* 2000; **39** (30): 9039-9046.
- [8] Gong CX, Liu F, Gundersen-Lqbal I, et al. Post-translational modifications of tau protein in Alzheimer's disease [J]. *J Neural Transm* 2005; **112** (6): 813-838.
- [9] Tanabe K, Liu Z, Patel S, et al. Genetic deficiency of glycogen synthase kinase-3 β corrects diabetes in mouse models of insulin resistance [J]. *PLoS Biol* 2008; **6** (2): e37.
- [10] Hong M, Lee VMY. Insulin and insulin-like growth factor-1 regulate tau phosphorylation in cultured human neurons [J]. *J Biol Chem* 1997; **272** (31): 19547-553.
- [11] Li ZG, Zhang WX, Sima AAF. Alzheimer-like changes in rat models of spontaneous diabetes [J]. *Diabetes* 2007; **56**: 45-49.
- [12] 姜礼红, 张一娜, 宋芳芳. 胰岛素样生长因子-I在阿尔茨海默病中的研究进展 [J]. *中国老年学杂志*, 2008; **28**: 88-89.
- [13] Liu F, Iqbal K, Grundke-Iqbal I, et al. O-GlcNAcylation regulates phosphorylation of tau: A mechanism involved in Alzheimer's disease [J]. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; **101** (29): 10804-809.
- [14] Liu Y, Liu F, Iqbal K, et al. Decreased glucose transporters correlate to abnormal hyperphosphorylation of tau in Alzheimer disease [J]. *FEBS Lett* 2008; **582** (2): 359-364.
- [15] 盛树力. 1糖尿病脑病与老年性痴呆 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2001; **17** (1): 58291.
- [16] 杨红旗, 陈生弟. α 分泌酶在阿尔茨海默病治疗中的作用 [J]. *生物化学与生物物理进展*, 2006; **33** (2): 109-115.
- [17] Cao DF, Lu HL, Lewis TL, et al. Intake of sucrose-sweetened water induces insulin resistance and exacerbates memory deficits and amyloidosis in a transgenic mouse model of Alzheimer disease [J]. *J Biol Chem* 2007; **282** (50): 36275-282.
- [18] Chesneau V, Vekrellis K, Rosner MR, et al. Purified recombinant insulin2-degrading enzyme degrades amyloid β -protein but does not promote its oligomerization [J]. *Biochem J* 2000; **2**: 509-516.
- [19] Gasparini L, Gouras GK, Wang R, et al. Stimulation of β -amyloid precursor protein trafficking by insulin reduces intraneuronal β -amyloid and requires mitogen-activated protein kinase signaling [J]. *J Neurosci* 2001; **21** (8): 2561-570.
- [20] Farri W, Mansourian S, Chang Y, et al. Insulin 2-degrading enzyme regulates the levels of insulin, amyloid β -protein, and the β -amyloid precursor protein intracellular domain in vivo [J]. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; **100** (7): 4162-167.
- [21] Wang DS, Dennis W, Dickson S, et al. β -amyloid degradation and Alzheimer's disease [J]. *J Biomed Biotechnol* 2006; **58406**: 1-12.
- [22] Luchsinger JA, Christiane Reitz, Bindu Patel, et al. Relation of diabetes to mild cognitive impairment [J]. *Arch Neurol* 2007; **64**: 570-575.
- [23] Towler MC, Hardie DG. AMP-activated protein kinase in metabolic control and insulin signaling [J]. *Circ Res* 2007; **100**: 328-341.
- [24] Chapouthier G, Venault P. GABA-A receptor complex and memory processes [J]. *Curr top Med Chem* 2002; **2**: 841-851.
- [25] Hoyer S. The aging brain: Changes in the neuronal insulin/insulin receptor signal transduction cascade trigger late-onset sporadic Alzheimer disease [J]. *J Neural Transm* 2002; **109**: 991-1002.
- [26] de la Monte SM, Wands JR. Review of insulin and insulin-like growth factor expression, signaling, and malfunction in the central nervous system: relevance to Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimer's Dis* 2005; **7**: 45-61.
- [27] Jope RS, Yuskaitis CJ, Beurel E. Glycogen synthase kinase-3 (GSK3): inflammation, diseases, and therapeutics [J]. *Neurochem Res* 2007; **32** (4-5): 577-595.
- [29] Biesseles GJ, Kappelle LJ, Utrecht Diabetic. Increased risk of Alzheimer's disease in Type II diabetes: insulin resistance of the brain or insulin-induced amyloid pathology [J]? *Biochem Soc Trans* 2005; **33** (5): 1041-044.

(此文编辑 文玉珊)