



## 阿尔茨海默病病理概要

### 简介:

在美国现有六百二十万阿尔茨海默病患者，阿尔茨海默病是美国最昂贵的疾病。目前，食品和药物管理局批准用于治疗阿尔茨海默病的药物只能产生轻微和短暂的效果。

阿尔茨海默病患者大脑的所有部位在显微镜下显现两种异常结构，细胞外类淀粉栓块和神经元内神经纤维缠结。这两种结构都包含高度不溶的、密集的细丝。这些结构的可溶性部分是 $\beta$ -淀粉样蛋白肽组成的栓块和造成缠结的 tau 蛋白。 $\beta$ -淀粉样蛋白肽是跨膜类淀粉前体蛋白的蛋白分解酶碎片，而 tau 蛋白是脑部特有的、轴突内丰富的微管相关蛋白。

阿尔茨海默病患者的症状与 $\beta$ -淀粉样蛋白栓块和 tau 蛋白缠结的积累有关，它们是直接导致记忆和认知的突触受损和受破坏的主要诱因。突触丢失是造成活神经元无法维持轴突和树突的功能或神经元死亡的可能诱因。

在过去的十几年中，不断积累的证据表明，可溶性的 $\beta$ -淀粉样蛋白和 tau 蛋白相互影响，形成栓块和缠结，这些现象与它们各自的积聚没有直接的关系。 $\beta$ -淀粉样蛋白需要 tau 蛋白的参与，才能产生其特殊性毒性以驱使健康的神经元进入疾病状态。例如，急性神经元死亡、异位细胞周期性折返后，造成神经元逐渐死亡，和突触功能障碍的起因是可溶性细胞外 $\beta$ -淀粉样蛋白和细胞质 tau 蛋白的相互影响所造成。因此，在阿尔茨海默病发病机制中 $\beta$ -淀粉样蛋白是产生 tau 蛋白的上游诱因。并驱使 tau 蛋白从正常状态转变为有毒状态，但也有证据证明，有毒的 tau 蛋白通过反馈回路增强 $\beta$ -淀粉样蛋白的毒性。

因为 $\beta$ -淀粉样蛋白和 tau 蛋白的可溶性毒性聚集体可以自我复制并通过类似感染性蛋白质的机制扩散到整个大脑，所以成功的阿尔茨海默病治疗将必需在栓块、缠结和认知障碍变得明显之前检测这些病变以便干扰或阻止它们引发破坏性的生化途径。

摘自：(Bloom, 2014)

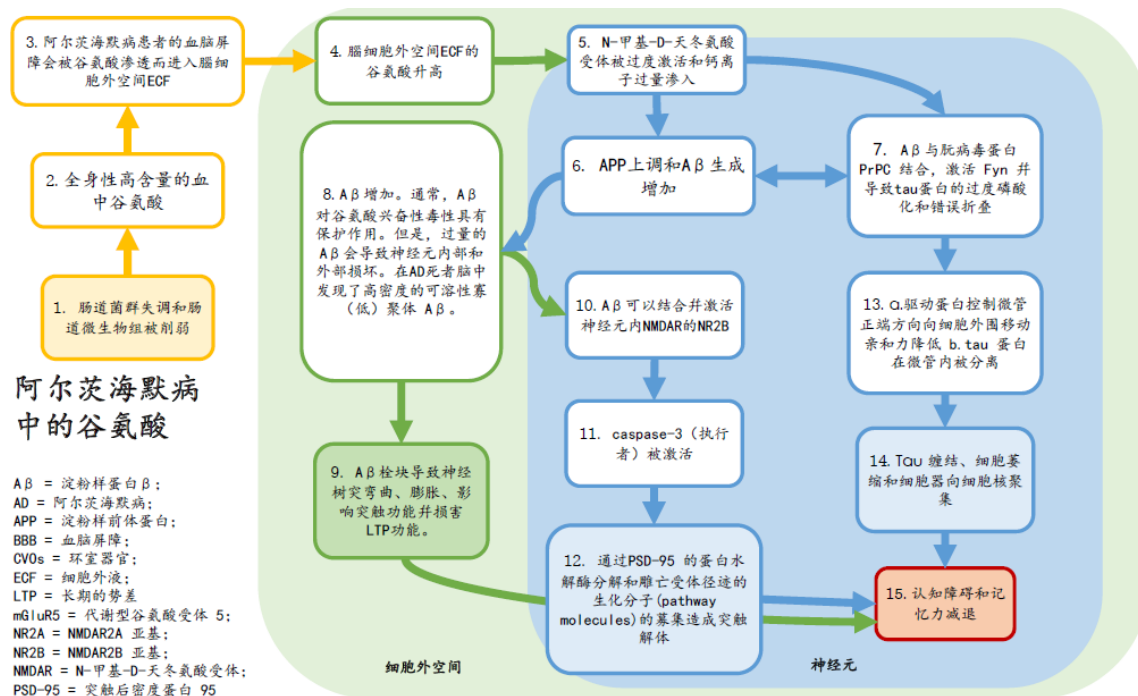
### 概要:

$\beta$ -淀粉样蛋白栓块的生成和 tau 过度磷酸化是阿尔茨海默病的两个关键特征。 $\beta$ -淀粉样蛋白是一种调节突触的可塑性和其正常活动的蛋白质。然而，随着阿尔茨海默病的进一步恶化，过多的 $\beta$ -淀粉样蛋白会：

- 1) 形成填满细胞外空间并影响神经元形态的栓块，
- 2) 启动细胞通路而导致突触的萎缩，以及
- 3) 触发 tau 过度磷酸化和错误折迭。



Tau 蛋白 是一种调节细胞器沿微管运动的蛋白质。然而, tau 蛋白 的过度磷酸化会导致细胞萎缩和缠结的形成(首先在轴突中,然后在树突中)。淀粉样蛋白- $\beta$  和 tau 蛋白 过度磷酸化后的交互作用会导致在阿尔茨海默病中观察到的认知障碍。本概要简述这两种机制如何相互作用,并特别阐明了肠道菌群失调和谷氨酸兴奋性毒性在引发它们病变所扮演的角色。指导大纲的数位与下图中的储存格编号相关。



## 本概要分成以下五部分:

- 肠道谷氨酸代谢效率的下降导致淀粉样蛋白- $\beta$  的过度反应 (overexpression)
- 淀粉样蛋白- $\beta$  的过度反应导致 tau 蛋白 进入毒性状态
- Tau 蛋白和淀粉样蛋白- $\beta$  相互影响造成恶性循环
- 淀粉样蛋白- $\beta$  的增生和 tau 蛋白的毒性加强,最终导致淀粉样蛋白- $\beta$  在细胞外空间和 tau 蛋白在轴突中产生病理作用
- 这两种病变都会导致神经传递的丧失,临床上的表现为认知障碍

## A. 肠道谷氨酸代谢效率的下降导致 $\beta$ 淀粉样蛋白的过度反应

### 1) 阿尔茨海默病患者的肠道中生态失调

- “我们的资料表明,阿尔茨海默病患者粪便微生物群细菌的多样性和分类组成显著减少。” (Ling, et al., 2021)。
- 肠道菌群失调与谷氨酸兴奋性毒性有何关系?



由于肠道细菌可以改变氨基酸的生物利用度 (Neis、Dejong 和 Rensen, 2015 年), 常驻肠道细菌菌群失调或被破坏会导致膳食谷氨酸代谢异常。(Neis, Dejong, & Rensen, 2015)。

## 2) 血中谷氨酸超量。

膳食谷氨酸的异常代谢可导致血中谷氨酸吸收增加。因此, 在阿尔茨海默病患者中常观察到血浆中谷氨酸超量的现象。(Miulli, Norwell, & Schwartz, 1993)

## 3) 超量的血中谷氨酸如何进入大脑?

由于血脑屏障可防止脑外代谢物渗入大脑, 因此血浆中谷氨酸必须在血脑屏障被破坏或通过替代途径渗入后才能产生神经元谷氨酸兴奋性毒性, 这种现象在渐冻人病中很常见。有趣的是, 血脑屏障已经被观察到在几种神经系统疾病中均受到损伤, 这包括渐冻人病、阿尔茨海默病、帕金森病和亨廷顿病 (Kakaroubas, Brennan, Keon 和 Saksena, 2019 年)。

## 4) 阿尔茨海默病患者的脑细胞外和脑脊液中的谷氨酸超量

- a) “阿尔茨海默病的特征是细胞外谷氨酸的兴奋毒性水准以及可溶性  $\beta$ -淀粉样蛋白和过度磷酸化 tau 蛋白的积累导致神经元细胞死亡” (Findley, Bartke, Hascup, & Hascup, 2019)
- b) “阿尔茨海默病患者的平均脑脊液谷氨酸含量明显高于健康对照组和脑积水患者 ( $F = 50.8$ ,  $p < 0.0001$ )” (Madeira, et al., 2018)

## 5) 细胞外谷氨酸启动 N-甲基-D-天冬氨酸受体并引起钙内流

谷氨酸是一种神经递质, 可刺激多种突触后受体, 其中一种是 N-甲基-D-天冬氨酸受体。N-甲基-D-天冬氨酸受体通常有利于记忆的形成和突触的长期可塑性。但是, 这取决于 N-甲基-D-天冬氨酸受体的位置。突触外的 N-甲基-D-天冬氨酸受体的启动被证明有兴奋毒性的作用。突触外 N-甲基-D-天冬氨酸受体启动的两个下游效应是:  $\beta$ -淀粉样蛋白的生成 (Pearson & Peers, 2006) (Liu, et al., 2010) 和 tau 蛋白的过度磷酸化。(Chohan & Iqbal, 2006)。

## 6) N-甲基-D-天冬氨酸受体 启动导致 $\beta$ -淀粉样蛋白的生成增加

斯坦巴赫等人表明 N-甲基-D-天冬氨酸受体的启动, 过度调节 (upregulate) 了  $\beta$ -淀粉样蛋白前体 (APP) 的产生。除了过度调节  $\beta$ -淀粉样蛋白前体外, N-甲基-D-天冬氨酸受体的启动还抑制了  $\alpha$ -分泌酶, 从而促进  $\beta$ -淀粉样蛋白的生成超过其他肽类。(Pearson & Peers, 2006)

## B. $\beta$ -淀粉样蛋白的过度表达导致 tau 蛋白进入毒性状态

在正常情况下:

- a)  $\beta$ -淀粉样蛋白抑制过度的突触活动, 实际上是有抑制兴奋性毒性的保护作用。(Pearson & Peers, 2006)  $\beta$ -淀粉样蛋白也在突触可塑性中发挥作用 (Spire-Jones & Hyman, 2014)



b) Tau 蛋白 是一种稳定微管径道的蛋白质，主要分布于神经元的轴突中。细胞器沿微管径道的移动受驱动蛋白和动力蛋白的控制，驱动蛋白引导正端方向向细胞周边移动，动力蛋白引导负端方向向细胞核内移动。驱动蛋白和动力蛋白的移动力通常依赖 tau 蛋白的磷酸化，这些精细的平衡由激酶和磷酸酶浓度决定。

7) 然而，在  $\beta$ -淀粉样蛋白过多的情况下， $\beta$ -淀粉样蛋白的低聚体会引发 tau 蛋白的病理变化

“ $\beta$ -淀粉样蛋白在阿尔茨海默病的病理机制中处于 tau 蛋白的上游，并引发 tau 蛋白从正常状态转变为有毒状态……” (Bloom, 2014)

$\beta$ -淀粉样蛋白的低聚体中的二聚体针对性的与朊病毒蛋白 PrPC 结合并启动 Fyn，进而引发 tau 蛋白迷乱的错误分类和过度磷酸化. (Larson, et al., 2012)

### C. Tau 蛋白和 $\beta$ -淀粉样蛋白相互影响形成恶性循环

a) “ $\beta$ -淀粉样蛋白在阿尔茨海默病发病机制中处于 tau 蛋白的上游，并触发 tau 蛋白从正常状态转变为有毒状态，但也有证据表明，有毒的 tau 蛋白通过反馈回路增强  $\beta$ -淀粉样蛋白的毒性。” (Bloom, 2014)

b) 图 2、3 和 4 描绘了 tau 蛋白和淀粉样蛋白- $\beta$ 之间的相互作用。

### D. 淀粉样蛋白- $\beta$ 的增加和 tau 蛋白的毒性的加强最终导致淀粉样蛋白- $\beta$ 在细胞外空间和 tau 蛋白在轴突中的病理作用

#### $\beta$ -淀粉样蛋白

8)  $\beta$ -淀粉样蛋白在细胞外液中积累

细胞外液中  $\beta$ -淀粉样蛋白的积累可产生两种影响：1) 对神经元形态的外部影响和 2) 对突触功能失调的内部影响。

9) 一、不溶性  $\beta$ -淀粉样蛋白对神经元形态的外部影响（细胞外液中的  $\beta$ -淀粉样蛋白栓块）

a)  $\beta$ -淀粉样蛋白前体的过量反应 (Overexpression) 可导致  $\beta$ -淀粉样蛋白栓块在 24 小时内形成。这可能导致神经树突在几天后弯曲和萎缩 (Spires-Jones & Hyman, 2014)。

b)  $\beta$ -淀粉样蛋白栓块导致神经元树突表现出肿胀和营养不良的形态，并破坏通常相当笔直的轴突和树突径迹 (Spires-Jones & Hyman, 2014)。

10) through 12) 其次、可溶性  $\beta$ -淀粉样蛋白的内部影响。

a) 可溶性  $\beta$ -淀粉样蛋白通过含有 NR2B 的 N-甲基-D-天冬氨酸受体的诱导，迅速引发突触后蛋白的分裂 (degradation) 并减低突触功能的稳定性” (Liu, et al., 2010)。





- b) 可溶性 $\beta$ -淀粉样蛋白  $\rightarrow$  含有 NR2B 的 N-甲基-D-天冬氨酸受体被过度启动  $\rightarrow$  钙离子增加  $\rightarrow$  钙蛋白酶被启动  $\rightarrow$  钙蛋白酶分解 caspase-8 和 caspase-3 并通过 PSD-95 的蛋白水解酶分解和凋亡受体途径的生化分子 (pathway molecules) 的募集造成突触解体。 (Liu, et al., 2010)
- c) 我们发现可溶性 $\beta$ -淀粉样蛋白通过同时抑制 NR2A 和启动 NR2B 来引发突触的功能失调 [不是突触丧失], 这与先前的证明一致, 即神经元细胞的存活和死亡分别由含有 NR2A 和 NR2B 的 N-甲基-D-天冬氨酸受体介导 (mediated)。 (Liu, et al., 2010)

## Tau 蛋白过度磷酸化影响轴突和树突的结构

### 13) 驱动蛋白 (kinesin) 对微管的亲和力降低

在正常情况下, tau 蛋白 是一种稳定微管径道的蛋白质, 主要分布在神经元的轴突中。驱动蛋白 (kinesin) 和动力蛋白 (dynein) 的主要功能是控制细胞器 (organelles) 沿微管内径道的移动方向, 驱动蛋白控制正端方向向细胞外围移动, 动力蛋白控制负端方向向细胞内核移动。驱动蛋白和动力蛋白的控制能力通常取决于 tau 蛋白 的磷酸化, 这取决于激酶和磷酸酶浓度的精密平衡。然而, 在这种平衡被破坏的情况下, 会发生 tau 蛋白过度磷酸化。tau 蛋白的过度磷酸化降低了驱动蛋白对微管的亲和力, 从而影响其控制向正端方向移动的能力。

### 14) 细胞萎缩和缠结

- a) 这导致细胞内小器官 (organelles) 和囊泡聚集在细胞核周围, 这不可避免地导致细胞收缩。 (Ebner, et al., 1998)
- b) tau 蛋白 的异常磷酸化也会导致神经原纤维缠结, 这是阿尔茨海默病的特征。 (Chohan & Iqbal, 2006)

## E. 这两类病变都会导致神经元传递功能的丧失, 并在临床上表现为认知障碍

### 15) $\beta$ -淀粉样蛋白和 tau 蛋白病变都会导致神经系统退化和认知障碍。 (Spires-Jones & Hyman, 2014)

#### $\beta$ -淀粉样蛋白 (来自 #12)

- a) ” (Harrington, et al., 2017) 2017 年的一项研究测量了认知能力正常的老年人 ( $n=335$ ) 超过 72 个月的认知能力。在低 ( $A\beta^-$ ) 水准和高 ( $A\beta^+$ ) 水准的人之间进行认知能力比较。他们发现 “与  $A\beta^-$  组相比,  $A\beta^+$  组基本上没有表现出认知障碍, 但在 72 个月内语言学习、情景记忆和注意力很明显的下降。 (Harrington, et al., 2017)
- b) 这些观察结果表明, 随着时间的推移,  $\beta$ -淀粉样蛋白可能在早期阿尔茨海默病的认知失调中扮演重要角色。

#### Tau 蛋白 (来自 #14)

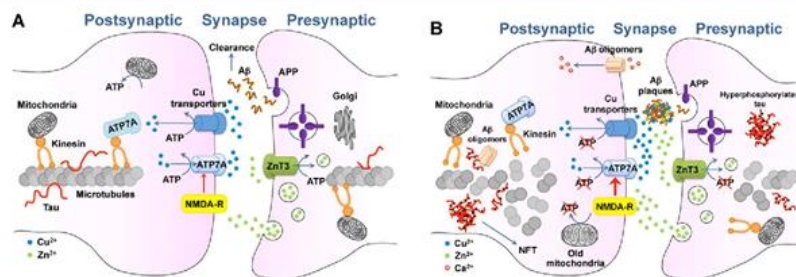


- a) “摘除 tau 基因的 APP/PS1 小鼠不仅可以防止记忆障碍，还可以防止突触丢失、神经元丢失和过早死亡。” (Bloom, 2014)

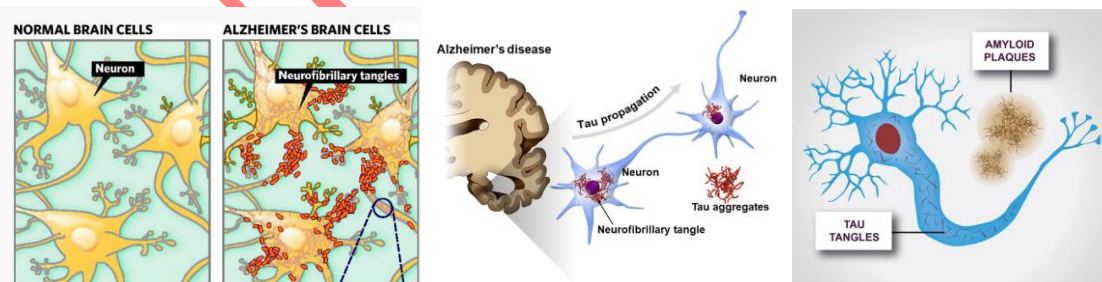
## 评论：

有效的阿尔茨海默病治疗需要以下步骤：

1. 通过恢复谷氨酸代谢细菌和限制膳食谷氨酸的摄入来降低谷氨酸兴奋性毒性。
2. 使 N-甲基-D-天冬氨酸受体 (NMDAR) 的突触功能因降低谷氨酸兴奋性毒性而正常化，从而阻止  $\beta$ -类淀粉蛋白前体 (APP) 的产生和 tau 蛋白的过度磷酸化，以此有效阻断阿尔茨海默病的恶化或避免阿尔茨海默病的发生。
3. 溶解可溶性  $\beta$ -类淀粉蛋白（单体和寡聚体 Amyloid  $\beta$  monomer and Oligomer）以防止过量的可溶性  $\beta$ -类淀粉蛋白激活含有 NR2B 的 N-甲基-D-天冬氨酸受体，从而避免突触后蛋白分裂后所造成的认知障碍问题。
4. 在整个大脑中溶解不溶性  $\beta$ -类淀粉蛋白（原纤维-Fibril 和类淀粉蛋白栓块-A $\beta$  plaque），从而避免其进一步恶化成老年痴呆症。



5. 阻止 tau 蛋白过度增生，防止其变成有毒状态，进而演变成 tau 蛋白缠结。



6. 神经元轴突，突触和树突的再生，从而恢复正常突触功能。
7. 改善神经元的传递效率以恢复原有的认知功能。



参考图:

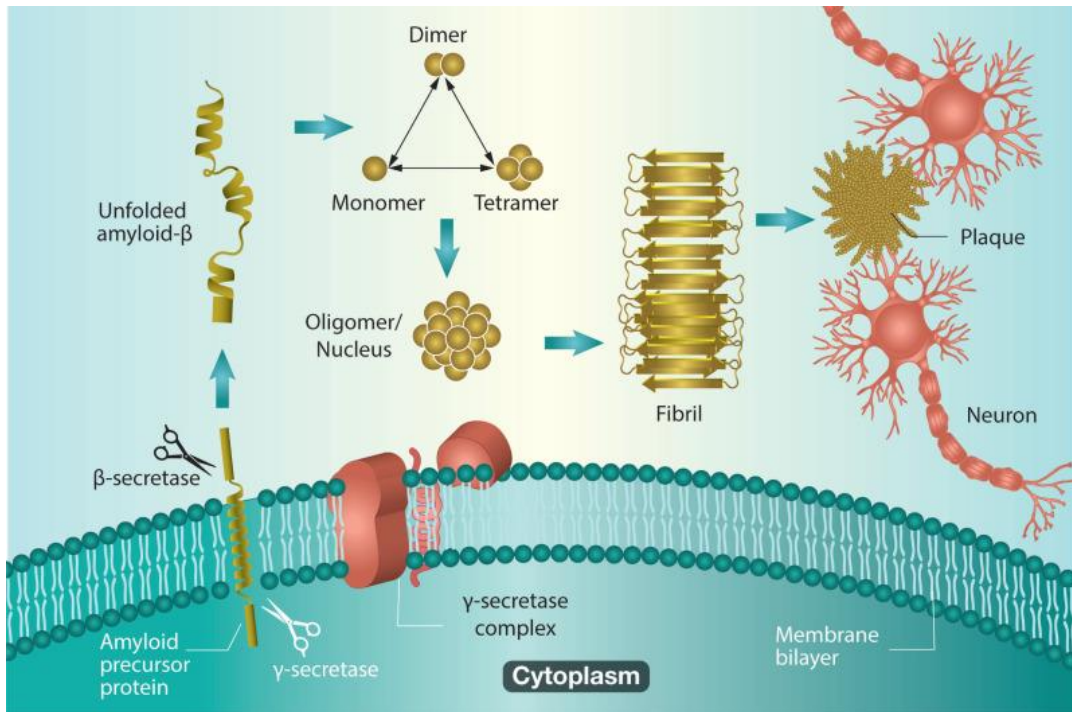


图 1:  $\beta$ -淀粉样蛋白的形成

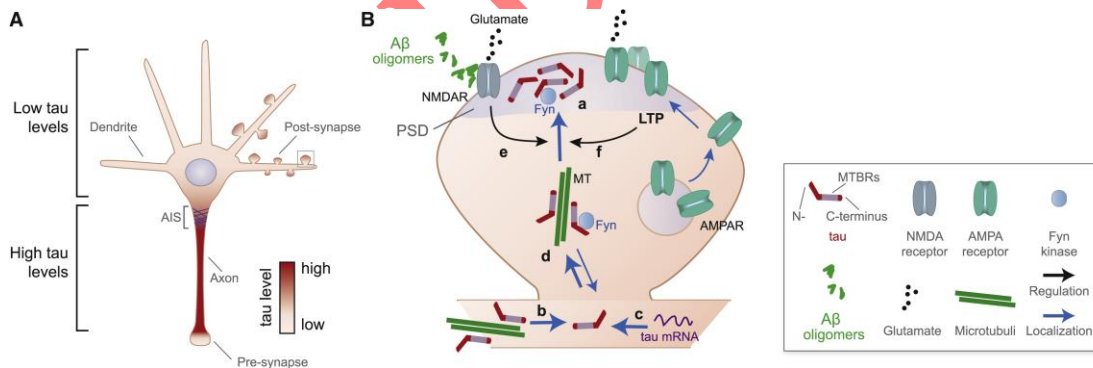


图 2: tau 蛋白 和淀粉样蛋白- $\beta$  低聚体之间通过 Fyn 的相互作用



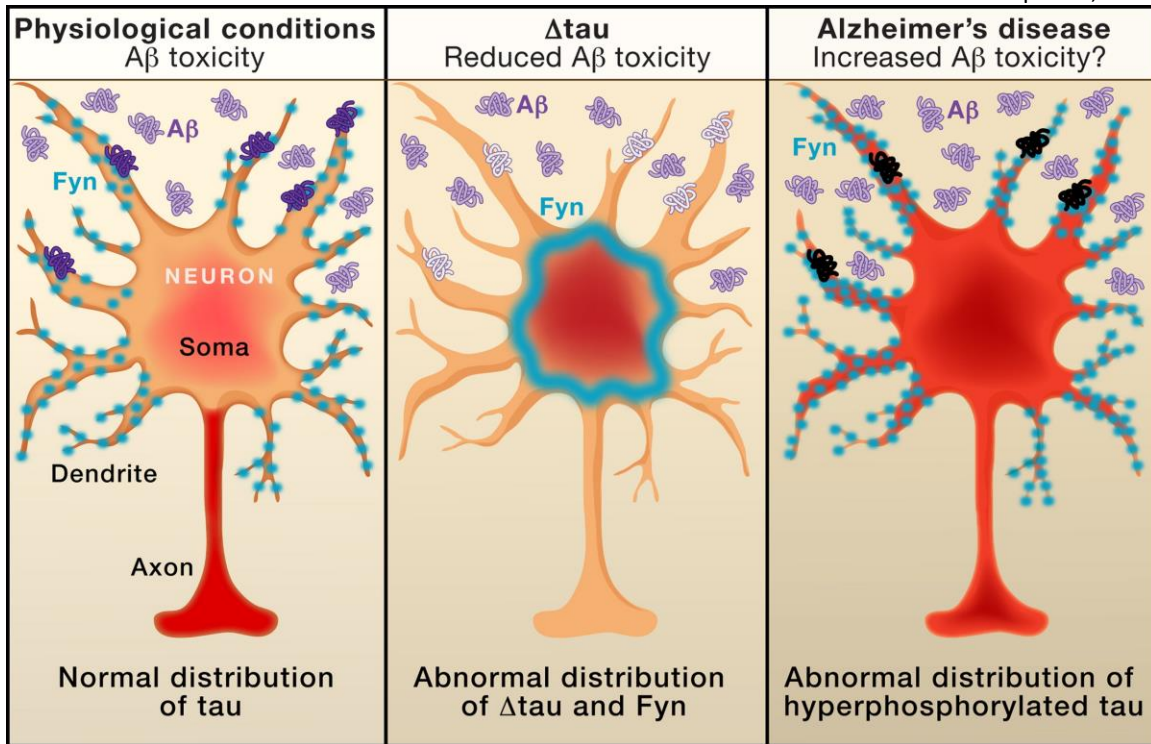


图 3: tau 蛋白、β-淀粉样蛋白和 Fyn 从正常到病变状态下的分布

Table. Tau-Dependent Effects of Aβ

Study	System	Summary of Main Results
Götz et al, <sup>5</sup> 2001	Mouse	Tangle formation accelerated by injection of Aβ fibrils into the brain
Lewis et al, <sup>6</sup> 2001 and Hurtado et al, <sup>7</sup> 2010	Mouse	Mutant APP expression accelerates tangle formation by mutant tau
Roberson et al, <sup>8</sup> 2007	Mouse	Tau required for learning and memory deficits when plaques are present
Leroy et al, <sup>9</sup> 2012	Mouse	A feedback loop connects Aβ and tau pathologies
Ittner et al, <sup>10</sup> 2010	Mouse	Aβ causes tau-dependent excitotoxicity at NMDA receptors
Rapoport et al, <sup>11</sup> 2002	1° Neurons	Aβ fibrils are cytotoxic
King et al, <sup>12</sup> 2006	1° Neurons	AβOs cause tau-dependent MT loss
Nussbaum et al, <sup>13</sup> 2012	1° Neurons	Pyroglutamylated AβOs cause tau-dependent cytotoxicity
Seward et al, <sup>14</sup> 2013	1° Neurons	AβOs cause tau-dependent, ectopic cell cycle reentry
Shipton et al, <sup>15</sup> 2011	Brain slice	AβOs cause tau-dependent impairment of long-term potentiation
Vossel et al, <sup>16</sup> 2010	1° Neurons	AβOs cause tau-dependent inhibition of mitochondrial transport on MTs
Zempel et al, <sup>17</sup> 2013	1° Neurons	AβOs cause tau-dependent MT severing and synaptic damage in dendrites

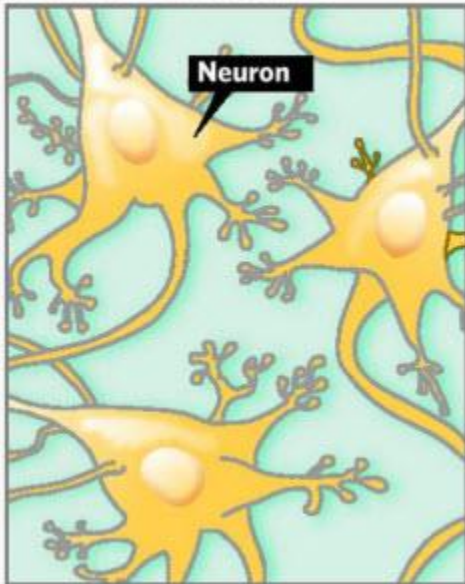
Abbreviations: Aβ, amyloid-β; AβO, amyloid-β oligomer; APP, amyloid precursor protein; MT, microtubule; NMDA, N-methyl-D-aspartate.

图 4: 显示淀粉样蛋白-β 对 tau 蛋白 的依赖性的研究。摘自 (Bloom, 2014)。

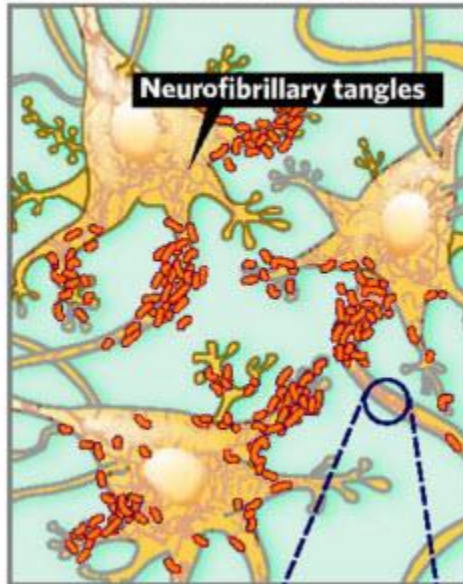




**NORMAL BRAIN CELLS**



**ALZHEIMER'S BRAIN CELLS**

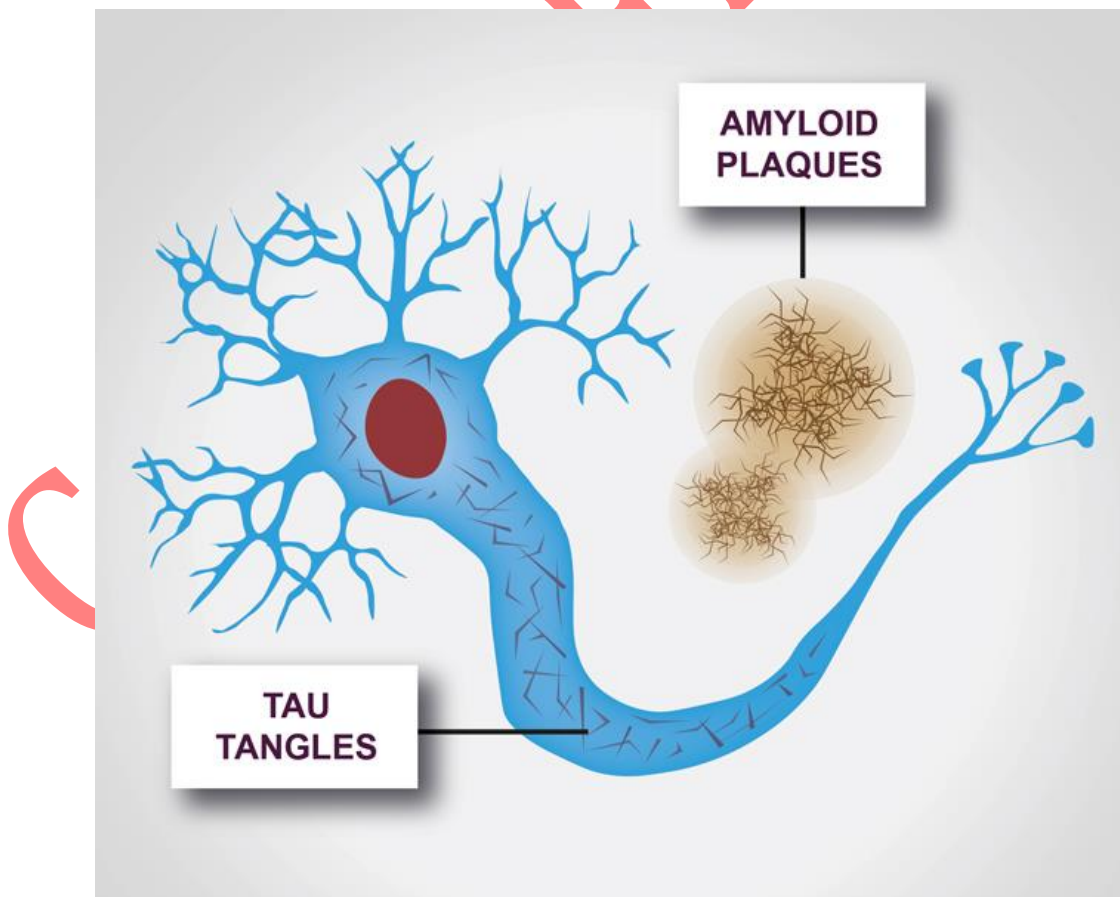
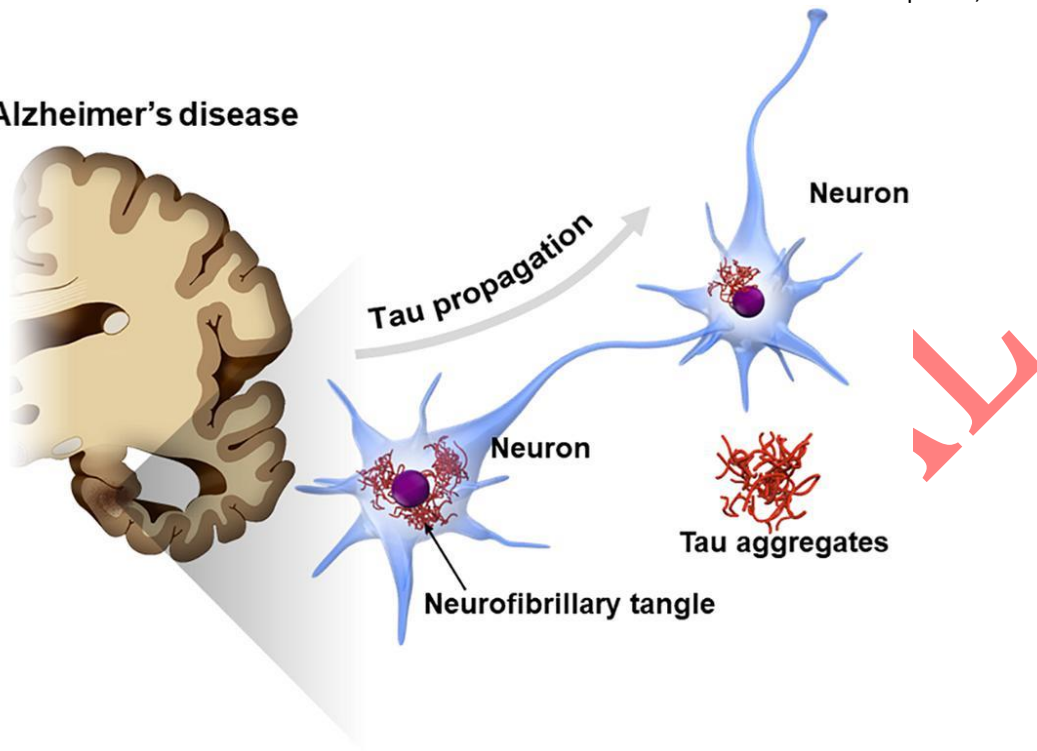


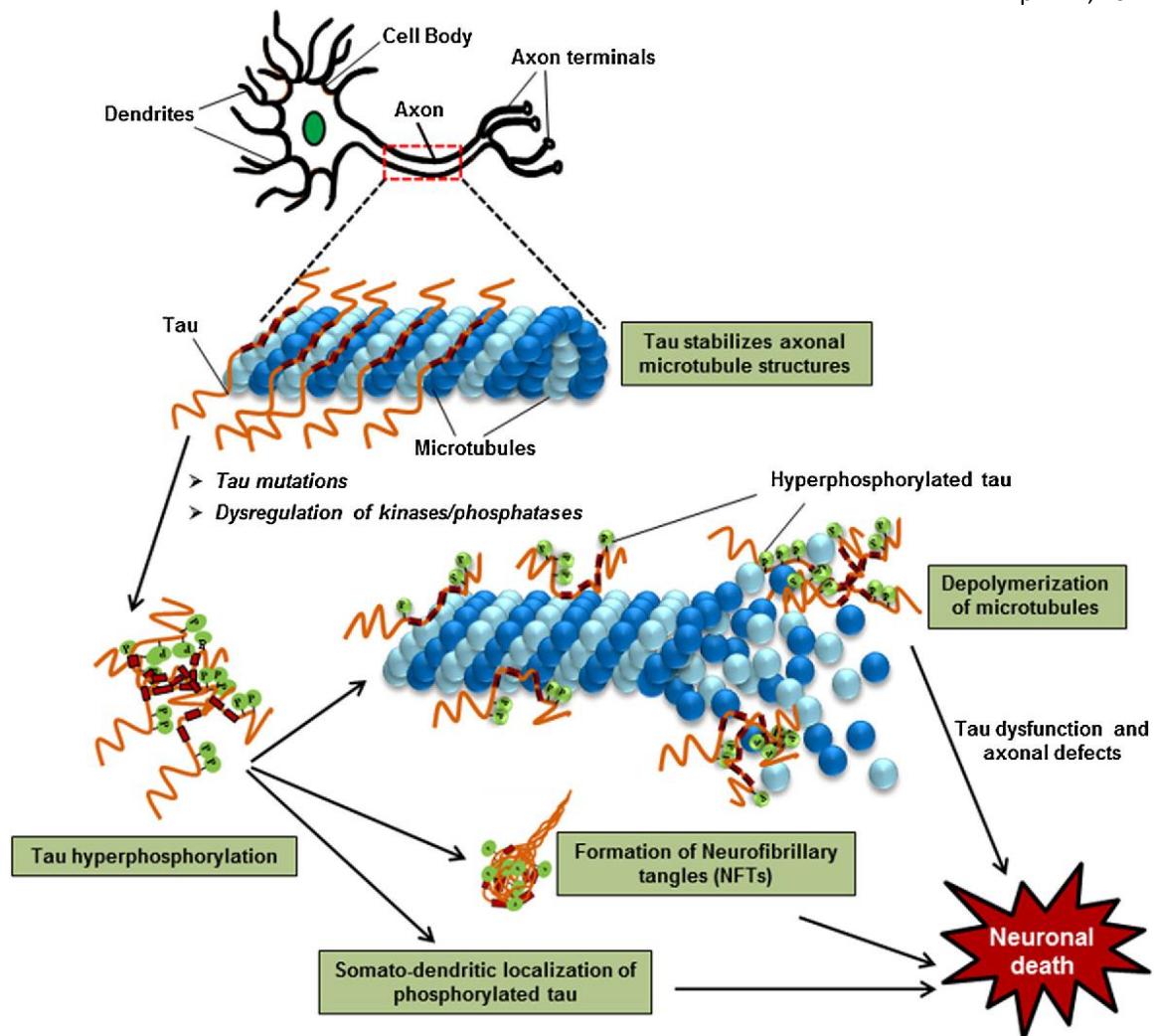
CONFIDENTIAL





## Alzheimer's disease





## References

- Bhattacharjee, S., & Lukiw, W. J. (2013). Alzheimer's disease and the microbiome. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 7(Article 153).
- Bloom, G. (2014). Amyloid- $\beta$  and Tau: The Trigger and Bullet in Alzheimer's Disease Pathogenesis. *JAMA Neurol*, 71(4), 505-508.
- Chohan, M. O., & Iqbal, K. (2006). From tau to toxicity: Emerging roles of NMDA receptor in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 81-87.
- Ebneth, A., Godemann, R., Stamer, K., Illenberger, S., Trinczek, B., Mandelkow, E.-M., & Mandelkow, E. (1998, November 3). Overexpression of Tau Protein Inhibits Kinesin-dependent Trafficking of Vesicles, Mitochondria, and Endoplasmic Reticulum: Implications for Alzheimer's Disease. *The Journal of Cell Biology*, 143(3), 777-794.





- Findley, C., Bartke, A., Hascup, K., & Hascup, E. (2019). Amyloid beta-related alterations to glutamate signaling dynamics during Alzheimer's Disease progression. *American Society for Neurochemistry*, 11, 1–20.
- Harrington, K., Lim, Y., Ames, D., Hassenstab, J., Laws, S., Martins, R., . . . AIBL Research Group. (2017). Amyloid beta-associated cognitive decline in the absence of clinical disease progression and systemic illness. *Alzheimer's and Dementia: Diagnosis, Assessment and Disease Monitoring*, 8, 156–164.
- Iqbal, K., Liu, F., Gong, C.-X., & Grundke-Iqbal, I. (2010, December). Tau in Alzheimer Disease and Related Tauopathies. *Curr Alzheimer Res.*, 7(8), 656–664.
- Kakaroubas, N., Brennan, S., Keon, M., & Saksena, N. (2019). Pathomechanisms of blood-brain barrier disruption in ALS. *Neuroscience Journal*, 1–16.
- Larson, M., Sherman, M., Amar, F., Nuvolone, M., Schneider, J., Bennett, D., . . . Lesne, S. (2012). The complex PrPC-Fyn couples human oligomeric AB with pathological tau changes in Alzheimer's Disease. *The Journal of Neuroscience*, 32(47), 16857–71.
- Ling, Z., Zhu, M., Yan, X., Chen, Y., Shao, L., Liu, X., . . . Wu, S. (2021). Structural and functional dysbiosis of fecal microbiota in Chinese patients with Alzheimer's Disease. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 8, 1–16.
- Liu, J., Chang, L., Roselli, F., Almeida, O. F., Gao, X., Wang, X., . . . Wu, Y. (2010). Amyloid-beta Induces Caspase-Dependent Loss of PSD-95 and Synaptophysin through NMDA Receptors. *Journal of Alzheimer's Disease*, 541–556.
- Macrez, R., Stys, P., Vivien, D., Lipton, S., & Docagne, F. (2016). Mechanisms of glutamate toxicity in multiple sclerosis: biomarker and therapeutic opportunities. *Lancet Neurology*, 15, 1089–102.
- Madeira, C., Vargas-Lopes, C., Brandao, O. C., Reis, T., Laks, J., Panizzutti, R., & Ferreira, S. (2018). Elevated glutamate and glutamine levels in the cerebrospinal fluid of patients with probable Alzheimer's disease and depression. *Frontiers Psychiatry*, 9(561), 1–8.
- Miulli, D. E., Norwell, D. Y., & Schwartz, F. N. (1993). Plasma concentrations of glutamate and its metabolites in patients with Alzheimer's disease. *The Journal of the American Osteopathic Association*, 93(6), 670–6.
- Neis, E. P., Dejong, G. H., & Rensen, S. S. (2015). The role of microbial amino acid metabolism in host metabolism. *Nutrients*, 7, 2930–2946.
- Pearson, H. A., & Peers, C. (2006). Physiological roles for amyloid beta peptides. *J. Physiol*, 575(1), 5–10.
- Sala, C., & Sheng, M. (1999, January). The fyn art of N-methyl-D-aspartate receptor phosphorylation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 96, 335–337.



April 12, 2022

- Sindou, P., Lesort, M., Couratier, P., Yardin, C., Esclaire, F., & Hugon, J. (1994). Glutamate increases tau phosphorylation in primary neuronal cultures from fetal rat cerebral cortex. *Brain Research*, 124-128.
- Spires-Jones, T., & Hyman, B. (2014). The intersection of amyloid beta and tau at synapses in Alzheimer's Disease. *Neuron*, 82, 756-771.
- Tezuka, T., Umemori, H., Akiyama, T., Nakanishi, S., & Yamamoto, T. (n.d.). PSD-95 promotes Fyn-mediated tyrosine phosphorylation of N-methyl-D-aspartate receptor subunit NR2A.

CONFIDENTIAL