

ABCA7基因多态性与散发性阿尔茨海默病易感性的研究进展

刘敬¹, 孟新玲²

摘要 阿尔茨海默病(AD)是渐进性神经系统退行性疾病。在关于AD发病机制的研究中,大脑中胆固醇的代谢异常受到越来越多的关注。诸多研究表明三磷酸腺苷结合盒转运子7(ABCA7)与膜胆固醇含量和分布的调节、 β -淀粉样蛋白(A β)的产生或沉积密切相关。ABCA7常见位点的单核苷酸多态性(SNPs)与散发性AD的发生有关。本文将ABCA7基因与散发性AD易感性的研究进展作一综述。

关键词 阿尔茨海默病;三磷酸腺苷结合盒转运子7基因;基因多态性

中图分类号 R741;R741.02;R742 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjsgncj.2018.04.008

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是以脑内神经纤维缠结和老年斑为病理特征的神经退行性疾病,临床表现为进行性认知功能减退,最终发展为痴呆。其中 β 淀粉样蛋白(amyloid β , A β)在中枢神经系统中沉积形成老年斑是AD发生的核心事件。按发病年龄不同,AD可分2种类型:发病年龄<65岁的为早发型AD,约占6%;发病年龄>65岁的为迟发型AD,约占94%^[1]。AD还可划分为家族性AD和散发性AD。早发型AD是一种常染色体显性遗传病,有家族聚集现象;迟发型AD多为散发性。散发性AD病因和发病机制不明,通常认为是遗传、环境、代谢等多种因素共同作用。全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS)发现了许多新的易患基因区域,这些基因被称为迟发型AD易感基因,载脂蛋白E(apolipoprotein E, ApoE)是在世界范围内得到公认的易感基因,但ApoE ϵ 4等位基因只占迟发型AD患者风险的42%,其基因的多态性并不能完全解释所有因染色体19q13等区域突变而引起的基因变异。近来大量研究证实胆固醇的代谢异常在AD的发生发展、A β 的产生中起着重要作用^[2],三磷酸腺苷结合盒转运体7(ATP-binding cassette transporter A7, ABCA7)基因同其他ABC家族的成员一样,参与脂类代谢。ABCA7多态性与AD的关系成了研究的热点。本文将ABCA7基因多态性与散发性AD易感性的关系作一综述。

1 ABCA7基因概述

ABCA7基因首次在人巨噬细胞中被发现,在骨髓细胞中主要是单核细胞和粒细胞中大量表达。原位杂交试验显示,ABCA7在成年大鼠大脑,尤其是海马CA1区神经元中有较高表达^[1]。Kim等^[4]研究发现ABCA7 mRNA在小胶质细胞中的表达是神经元中的10倍。人ABCA7基因位于19q13.3,包含46个外显子,总长度约32 kb,其mRNA总长度6.8 kb,编码生成1个由2146个氨基酸组成的分子质量为220 KDa的多肽分子^[5],为分子转运蛋白,包含具有2个高度保守的细胞浆ATP结合盒和2个跨

膜结构域^[5],主要负责转运脂质和其他脂蛋白分子通过细胞膜^[6]。研究表明,在巨噬细胞,低密度脂蛋白正性调节mRNA和编码蛋白质的表达,高密度脂蛋白使其表达下调^[9]。

2 ABCA7对AD的影响

2.1 ABCA7对血脂的影响

血清中高脂肪和高胆固醇含量均是AD发病的危险因素^[7,8],血清总胆固醇水平与AD和轻度认知损害患病率呈正相关,血清胆固醇水平升高可增加AD风险达3倍以上。Ullrich等^[9]在小鼠体内实验中发现,高胆固醇血症可增加A β 肽段(1~40)的产生和tau蛋白磷酸化,并对胆碱能神经元的数量和功能及学习记忆能力造成影响。ABCA1目前研究最多,它是一种膜整合蛋白,通过在细胞膜上形成依赖ATP酶的通道,介导细胞内的游离胆固醇和磷脂等成分转运至尚未结合脂质的apoE和apoA-I,对细胞内外胆固醇代谢稳态的维持起着重要作用^[10]。目前ABCA7的脂质运输作用仍不清楚,ABCA7是ABCA1最接近的同系物(两者所含氨基酸54%相同),预测ABCA7将强有力的刺激细胞内的胆固醇流出至尚未结合脂质的apoE和apoA-I^[11]。ABCA7在造血细胞特别是在巨噬细胞中有促进脂质排出作用。但有研究发现,ABCA7的表达促进磷脂包括卵磷脂和鞘磷脂的流出,并不能有效促进胆固醇流出^[12]。目前正在讨论特定的血浆磷脂水平是否可以作为AD早期的标志物^[13]。与预期不同的是,从巨噬细胞分离出ABCA7,小鼠表现出正常的胆固醇和卵磷脂的释放,这表明,ABCA7可能有另一个不同的生物学功能^[14]。因此,ABCA7如何影响AD患者的脂质代谢,还需要更多深入的研究来证实。

2.2 ABCA7对A β 的影响

AD病理改变机制中A β 起着重要作用^[15],不仅是老年斑的起始物质和主要结构物质,对神经细胞还具有毒性作用,因此它被认为是AD发生的早期触发因素。A β 由淀粉样跨膜前体蛋白(APP)依次经蛋白水解酶 β 、 γ 分解得到,主要包括A β 40和A β 42。目前已确知(APP)基因、早老1(PS1)基因、

作者单位

1. 新疆医科大学
乌鲁木齐 830000

2. 新疆维吾尔自治区
中医医院
乌鲁木齐 830000

基金项目

新疆维吾尔自治区
科技援疆资助项目
(No.2016E02060)

收稿日期

2017-12-27

通讯作者

孟新玲

altmxl@126.com

早老2(PS2)基因突变导致早发型家族性AD的发生,而ABCA7基因是迟发型AD的其中一个易感基因,其功能丧失的突变将明显增加患病风险^[18]。ABCA7可促进胆固醇外流和抑制A β 分泌,并能通过C1q补体途径增强巨噬凋亡细胞的功能。研究结果证明,ABCA7表达通过增强吞噬A β 、凋亡细胞和合成底物的作用来降低AD的危险性^[22];ABCA7通过清除A β 沉积来降低AD的危险性^[16-17,19]。最近有研究发现,在AD大鼠模型中敲除ABCA7基因,脑内海马区A β 斑块沉淀增加53%^[19]。Hughes等^[31]通过PET成像发现ABCA7rs3764650多态性与A β 斑块显著相关。在敲除ABCA7的模型中,吞噬细胞使A β 聚集成二聚体或三聚体,这说明ABCA7基因的敲除减弱了清除A β 的能力^[19]。敲除ABCA7将会改变小鼠大脑的血脂水平及使记忆力受损。另外在培养的淀粉样APP/PS1小鼠模型中,ABCA7的缺失加速斑块负荷的形成,其发生机制可能是通过增加 β 分泌酶的水平而促进APP分解为A β ,但对A β 的清除不产生影响^[20]。

2.3 ABCA7常见位点变异与AD的关系

2011年Hollingsworth等^[21]通过大型基因组计划检测到第1个非同义SNP rs3752246,后来在其他人群和亚种人群中证实了这一研究^[21]。除了非同义SNP, rs3764650被发现影响ABCA7的表达,其最小等位基因的较低表达水平与较高AD风险相关^[22]。最近有研究报道,AD保护性rs3764650等位基因与增加ABCA7基因表达有关^[22],推测相关SNP通过增加ABCA7的表达来实现对AD的保护作用。2012年Karch等^[23]发现最小等位基因与发病年龄和疾病持续时间有关,但对ABCA7的表达水平没有影响。2014年一项关于中国汉族人ABCA7基因型与AD的研究发现,ABCA7基因型与中国汉族人散发性AD密切相关,其结果受年龄和ApoE ϵ 4状态的影响,即ApoE ϵ 4携带者和年龄增加了ABCA7对散发性AD的相关风险,然而rs3764650最小等位基因G与AD发生无明显相关^[24]。ABCA7 rs3764650多态性与AD患者老年斑负载直接相关^[25]。尸检脑组织ABCA7 mRNA的表达也与高级认知功能下降有关^[23]。有研究表明,ABCA7 rs3764650与ApoE ϵ 4在语言学习和记忆、工作记忆和瞬时记忆3个认知域存在明显的相关性^[26]。ABCA7在脑不同部位的表达差异微弱^[27]。2013年Reitz等^[28]在一项5896例60岁以上非裔美国人的研究中发现了新的ABCA7 SNP位点rs115550680 ($OR=1.78$)。一项对74046人的meta分析中^[29], GWAS在ABCA7附近确定了几个风险等位基因SNPs位点,包括rs3764650和rs4147929,其位点的多态性增加患LOAD的风险。然而,这些基因多态性对ABCA7的功能和AD的影响尚知之甚少^[22]。最近一项冰岛人口的研究表明,ABCA7罕见的功能丧失的突变将增加患AD的风险($OR=2.1$),在相同人群的二次研究中,这种关联性的 OR 值为1.7。其中位点rs200538373的变异,导致密码子提前终止^[18]。因此推测,ABCA7功能的丧失增加患AD的风险,增加ABCA7的表达与降低AD的风险相关。Cukier等^[30]在关于非裔美国人的研究中发现,ABCA7风险等位基因之间的缺失存在较高的连锁不平衡,且ABCA7缺失可能表现出种族特定的致病性改变。然而,在AD患者中ABCA7表达显著高于非AD的人。因此,ABCA7的表达似乎是一种代偿机制^[22]。ABCA7基因与AD的相关性研究成为研究的热点,但其基因多态性对AD具体发病机制及研究结果尚无一致结论,造成这些结果不一致的原因可能是与研究对象种族、不同地区

人们的遗传异质性或后天生活习惯如饮食、运动等以及既往基础疾病的影响有关,这要求对不同种族、不同地区的人们进行多次重复研究,从而提供更明确的证据。

综上所述,ABCA7同其他ABC家族的成员一样,通过在细胞膜上形成一种依赖ATP酶的通道,介导细胞内的游离胆固醇和磷脂等成分的转运,对细胞内外胆固醇代谢稳态的维持起着重要作用;ABCA7可促进胆固醇外流和抑制A β 分泌,且rs3764650多态性与AD患者老年斑负载直接相关。因此,探索ABCA7在AD发病中所扮演的角色对AD患者的诊断及治疗非常重要。此外,还需要更大规模的调查、更长时间的随访来探索ABCA7基因多态性对AD发病的影响。

参考文献

- [1] Chouraki V, Seshadri S. Genetics of Alzheimer's disease[J]. Adv Genet, 2014, 87: 245-294.
- [2] Anstey KJ, Lipnicki DM, Low LF. Cholesterol as a risk factor for dementia and cognitive decline: a systematic review of prospective studies with meta-analysis[J]. Am J Geriatr Psychiatry, 2008, 16: 343-354.
- [3] Kaminski WE, Diederich W, Klucken J, et al. Identification of a novel human sterol-sensitive ATP-binding cassette transporter(ABCA7) [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2000, 273: 532-538.
- [4] Kim WS, Guillemin GJ, Glaros EN, et al. Quantitation of ATP-binding cassette subfamily-A transporter gene expression in primary human brain cell[J]. Neuroreport, 2006, 17: 891-896.
- [5] Hyde SC, Emsley P, Hartshorn MJ, et al. Structure model of ATP-binding proteins associated with cystic fibrosis, multidrug resistance and bacterial transport [J]. Nature, 1990, 346: 362-365.
- [6] Kim WS, Weickert GS, Gerner B. Role of ATP-binding cassette transporters in brain lipid transport and neurological disease[J]. Neurochem, 2008, 104: 1145-1166.
- [7] Lesser GT, Haroutunian V, Purohit DP. Serum lipids are related Alzheimer's pathology in nursing home residents[J]. Dement Ger Cogn Disord, 2009, 27: 42-49.
- [8] Fernandez-Vizarra P, Lopez-Franco O, Mallavia B, et al. Immunoglobulin G Fc receptor deficiency prevent Alzheimer-like pathology and cognitive impairment in mice[J]. Brain, 2012, 135: 2826-2837.
- [9] Ullrich C, Pirchl M, Humpel C. Hypercholesterolemia in rats impairs the cholinergic system and leads to memory deficits[J]. Mol Cell Neurosci, 2010, 45: 408-417.
- [10] Yvan-Charvet L, Wang N, Tall AR. Role of HDL, ABCA1, and ABCG1 transporters in cholesterol efflux and immune responses[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2010, 30: 139-143.
- [11] Ikeda Y, Abe-Dohmae S, Munehira Y, et al. Posttranscriptional regulation of human ABCA7 and its function for the ApoA-1-dependent lipid release[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2003, 311: 313-318.
- [12] Wang N, Lan D, Gerbod-Giannone M, et al. ATP-binding cassette transporter A7 (ABCA7) binds apolipoprotein A-I and mediates cellular phospholipid but not cholesterol efflux[J]. J Biol Chem, 2003, 278: 42906-42912.
- [13] Mapstone M, Cheema AK, Fiandaca MS, et al. Plasma phospholipids identify antecedent memory impairment in older adults[J]. Nat Med, 2014, 20: 415-418.
- [14] Kim WS, Fitzgerald ML, Kang K, et al. Abca7 null mice remain normal macrophage. phosphatidylcholine and cholesterol efflux activity despite alteration in adipose mass and serum cholesterol levels[J]. J Biol Chem, 2005, 280: 3989-3995.
- [15] Kukar T, Murphy MP, Eriksen JL, et al. Diverse compounds mimic Alzheimer disease-causing mutations by augmenting Abeta42 production [J]. Nature Medicine, 2005, 11: 545-550.
- [16] Chan SL, Kim WS, Kwok JB, et al. ATP-binding cassette transporter A7 regulates processing of amyloid precursor protein in vitro[J]. J Neurochem, 2008, 106: 793-804.

- [17] Wildsmith KR, Holley M, Savage JC, et al. Evidence for impaired amyloid beta clearance in Alzheimer's disease[J]. *Alzheimer Res Ther*, 2013, 5: 33.
- [18] Steinberg S, Stefansson H, Jonsson T, et al. Loss-of-function variants in ABCA7 confer risk of Alzheimer's disease[J]. *Nat Genet*, 2015, 47: 445-447.
- [19] Kim WS, Li H, Ruberu K, et al. Deletion of Abca7 Increases Cerebral Amyloid - β Accumulation in the J20 Mouse Model of Alzheimer's Disease[J]. *J Neurosci*, 2013, 33: 4387-4394.
- [20] Sakae N, Liu CC, Shinohara M, et al. ABCA7 Deficiency Accelerates Amyloid- β Generation and Alzheimer's Neuronal Pathology[J]. *J Neurosci*, 2016, 36: 3848-3859.
- [21] Hollingworth P, Harold D, Sims R, et al. Common variants at ABCA7, MS4A6A/MS4A4E, EPHA1, CD33 and CD2AP are associated with Alzheimer's disease[J]. *Nat Genet*, 2011, 43: 429-435.
- [22] Vasquez JB, Fardo DW, Estu S. ABCA7 expression is associated with Alzheimer's disease polymorphism and disease status[J]. *Neurosci Lett*, 2013, 556: 58-62.
- [23] Karch CM, Jeng AT, Nowotny P, et al. Expression of novel Alzheimer's disease risk genes in control and Alzheimer's disease brains[J]. *PLoS One*, 2012, 7: e50976.
- [24] Liu LH, Xu J, Deng YL, et al. A complex association of ABCA7 genotypes with sporadic Alzheimer disease in Chinese Han population[J]. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2014, 8: 141-144.
- [25] Shulman JM, Chen K, Keenan BT, et al. Genetic susceptibility for Alzheimer disease neuritic plaque pathology[J]. *JAMA Neurol*, 2013, 70: 1150-1157.
- [26] Engelman CD, Kosciak RL, Jonaitis EM, et al. Interaction between two cholesterol metabolism genes influences memory: findings from the Wisconsin Registry for Alzheimer's Prevention[J]. *J Alzheimers Dis*, 2013, 36: 749-757.
- [27] Holton P, Ryten M, Nalls M, et al. Initial assessment of the pathogenic mechanisms of the recently identified Alzheimer risk Loci[J]. *Ann Hum Genet*, 2013, 77: 85-105.
- [28] Reitz C, Jun G, Nai A, et al. Variants in the ATP-binding cassette transporter(ABCA7), apolipoproteinE4, and the risk of late-onset Alzheimer disease in African Americans[J]. *JAMA*, 2013, 309: 1483-1492.
- [29] Lambert JC, Ibrahim-Verbaas CA, Harold D, et al. Meta-analysis of 74, 046 individuals identifies 11 new susceptibility loci for Alzheimer's disease[J]. *Nat Genet*, 2013, 45: 1452-1458.
- [30] Holly N, Brain W, Badri N, et al. ABCA7 frameshift deletion associated with Alzheimer disease in African Americans[J]. *Neurol Genet*, 2016, 2: 1212-1220.
- [31] Hughes TM, Lopez OL, Evans RW, et al. Markers of cholesterol transport are associated with amyloid deposition in the brain[J]. *Neurobiol Aging*, 2014, 35: 802-807.

(本文编辑:唐颖馨)

(上接第186页)

含量的研究进一步探索有关气管插管拔管的决定性成败因素。

参考文献

- [1] Coplin WM, Pierson DJ, Cooley KD, et al. Implications of extubation delay in brain-injured patients meeting standard weaning criteria[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 161: 1530-1536.
- [2] Cai YH, Wang HT, Zhou JX. Perioperative Predictors of Extubation Failure and the Effect on Clinical Outcome After Infratentorial Craniotomy[J]. *Med Sci Monit*, 2016, 22: 2431-2438.
- [3] Epstein SK, Ciubotaru RL. Independent effects of etiology of failure and time to reintubation on outcome for patients failing extubation[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998, 158: 489-493.
- [4] Epstein SK, Ciubotaru RL, Wong JB. Effect of failed extubation on the outcome of mechanical ventilation[J]. *Chest*, 1997, 112: 186-192.
- [5] Steiner T, Mendoza G, De Georgia M, et al. Prognosis of stroke patients requiring mechanical ventilation in a neurological critical care unit[J]. *Stroke*, 1997, 28: 711-715.
- [6] 中华医学会神经外科学分会, 中国神经外科重症管理协作组. 中国神经外科重症患者气道管理专家共识(2016)[J]. *中华医学杂志*, 2016, 96: 1639-1641.
- [7] Lai CC, Chen CM, Chiang SR, et al. Establishing predictors for successfully planned endotracheal extubation[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95: e4852.
- [8] León-Gutiérrez MA, Tanus-Hajj J, Sánchez-Hurtado LA. Predictors of extubation failure in neurosurgical patients[J]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*, 2016, 54 Suppl 2: S196-201.
- [9] Li M, Liu J, Tan R, et al. Risk factors for slowly resolving pneumonia in the intensive care unit[J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2014, 49: 654-662.
- [10] Godet T, Chabanne R, Marin J, et al. Extubation Failure in Brain-injured Patients: Risk Factors and Development of a Prediction Score in a Preliminary Prospective Cohort Study[J]. *Anesthesiology*, 2017, 126: 104-114.
- [11] Mokhesli B, Tulaimat A, Gluckman TJ, et al. Predicting extubation failure after successful completion of a spontaneous breathing trial[J]. *Respir Care*, 2007, 52: 1710-1717.
- [12] Coplin WM, Pierson DJ, Cooley KD, et al. Implications of extubation delay in brain-injured patients meeting standard weaning criteria[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 161: 1530-1536.
- [13] Mu Y, Liu Y, Peng M, et al. Trend analysis of rapid shallow breathing indices during spontaneous breathing trial may improve predictive accuracy of extubation success[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2013, 93: 357-361.
- [14] Salam A, Tilluckdharry L, Amoateng-Adjepong Y, et al. Neurologic status, cough, secretions and extubation outcomes[J]. *Intensive Care Med*, 2004, 30: 1334-1339.
- [15] Thille AW, Boissier F, Ben-Ghezala H, et al. Easily identified at-risk patients for extubation failure may benefit from noninvasive ventilation: a prospective before-after study[J]. *Crit Care*, 2016, 20: 48-55.
- [16] Hernández G, Vaquero C, Colinas L, et al. High Flow Nasal Cannulae versus Nasal Continuous Positive Airway Pressure in Neonates with Respiratory Distress Syndrome Managed with INSURE Method: A Randomized Clinical Trial[J]. *Iran J Med Sci*, 2016, 41: 494-500.

(本文编辑:唐颖馨)