

内质网应激在阿尔茨海默病中的研究进展

钱峰, 陈长兰*

辽宁大学药学院, 辽宁 沈阳
Email: *chenchanglanbio@aliyun.com

收稿日期: 2020年12月25日; 录用日期: 2021年1月19日; 发布日期: 2021年1月26日

摘要

阿尔茨海默病(Alzheimer's Disease, AD)是一种起病隐匿的慢性进行性神经性疾病。临床表现为不同程度的记忆力减退和认知功能障碍。目前,对阿尔茨海默病的发病机制以及防治仍然是当前的研究热点。内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)是细胞针对外界刺激而做出的一种保护性反应。近年来已有许多研究报道,内质网应激始终贯穿于阿尔茨海默病的发生发展中。阿尔茨海默病中 β -淀粉样蛋白(amyloid beta, A β)和磷酸化Tau的过度积累都能刺激内质网应激的发生,继而激活未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR),持续、严重的内质网应激反应则会导致细胞凋亡的发生。因此笔者就针对近年来内质网应激在阿尔茨海默病发病及防治中的作用机制及研究进展做一综述。

关键词

阿尔茨海默病, 内质网应激, 未折叠蛋白反应, A β 淀粉样蛋白, 磷酸化Tau蛋白

Research Progress of Endoplasmic Reticulum Stress in Alzheimer's Disease

Feng Qian, Changlan Chen*

School of Pharmacy, Liaoning University, Shenyang Liaoning
Email: *chenchanglanbio@aliyun.com

Received: Dec. 25th, 2020; accepted: Jan. 19th, 2021; published: Jan. 26th, 2021

Abstract

Alzheimer's disease (Alzheimer's Disease, AD) is an insidious onset chronic progressive neurological disorders. The clinical manifestations are varying degrees of memory loss and cognitive dys-

*通讯作者。

function. At present, the pathogenesis and prevention of Alzheimer's disease are still the hotspots of research. Endoplasmic reticulum stress (ERS) is a protective response of cells to external stimuli. In recent years, many studies have reported that endoplasmic reticulum stress has always run through the occurrence and development of Alzheimer's disease. The excessive accumulation of β -amyloid ($A\beta$) and phosphorylated Tau in Alzheimer's disease can stimulate the occurrence of endoplasmic reticulum stress, which in turn activates the unfolded protein response (UPR), and continues severe endoplasmic reticulum stress will result in apoptosis. Therefore, the author reviews the mechanism and research progress of endoplasmic reticulum stress in the pathogenesis and prevention of AD in recent years.

Keywords

Alzheimer's Disease, Endoplasmic Reticulum Stress, Unfolded Protein Response, $A\beta$ Amyloid, Phosphorylated Tau Protein

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 阿尔茨海默病

自从1906年首次发现阿尔茨海默病(Alzheimer's Disease, AD)以来,世界阿尔茨海默病患者人数每年都大幅上升。有研究表明阿尔茨海默病的患病率与年龄呈正相关[1]。随着我国老龄化人口问题的加重,有人预测在2050年我国的阿尔茨海默病患者人数将超过3000万[2],这对我国老年人的健康造成了极大的威胁。因此对阿尔茨海默病的发病机制和防治措施的研究具有重要意义。

阿尔茨海默病的经典组织病理学特点,是由 β -淀粉样蛋白在细胞外形成的老年斑(senile plaques, SPs)和由磷酸化 Tau 形成的神经纤维缠结(neurofibrillarytangles, NFTs) [3]。 β -淀粉样蛋白是由内质网中产生的淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)剪切而来的[4] [5]。正常情况下,淀粉样蛋白前体蛋白主要经由 α -分泌酶和 γ -分泌酶剪切不会产生 β -淀粉样蛋白,而当有其他因素影响使淀粉样蛋白前体蛋白更多由 β -分泌酶和 γ -分泌酶剪切时,则会产生 β -淀粉样蛋白,诱发多效应的毒性级联反应[6] [7]。另外,在阿尔茨海默病患者的尸检结果中发现,患者脑组织中的内质网应激水平有所上升,说明在阿尔茨海默病中,内质网应激具有重要作用[8]。

2. 内质网应激

内质网是细胞中最重要的细胞器之一,是细胞正常生存和功能维持所必须的,主要负责新合成蛋白的折叠和成熟,维持 Ca^{2+} 的动态平衡以及胆固醇的合成[9] [10]。由于遗传或者环境因素的刺激而导致内质网功能紊乱会使得蛋白质折叠错误和未折叠的蛋白在内质网内的堆积,继而引起内质网应激。内质网应激包括三条通路[11]: 1) 未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR); 2) 内质网超载反应(Endoplasmic reticulum-overload response, EOR); 3) 固醇调节级联反应。非折叠蛋白反应是内质网应激中最重要的反应通路,也是目前研究最多的信号通路,通常用非折叠蛋白反应中的四种标志性蛋白作为内质网应激发生的标志。

3. 内质网应激信号通路

内质网应激的发生会导致非折叠蛋白反应。目前,有许多研究显示未折叠蛋白反应与多种疾病之间

存在内在联系, 如癌症、糖尿病、代谢性疾病、动脉粥样硬化及神经退行性疾病等[12]。在早期, 未折叠蛋白反应主要通过清除错误折叠的蛋白和抑制蛋白质的合成来减轻内质网内堆积蛋白的负荷[13] [14] [15], 以此来重建内质网内环境的稳态。但长期严重的内质网应激则会促进细胞凋亡的发生[16]。目前的研究发现未折叠蛋白反应包括三条信号转导通路: 肌醇需求酶 1 (inositol-requiring enzyme 1, IRE1)、蛋白激酶 RNA 样内质网激酶 (protein kinase RNA (PKR)-like ER kinase, PERK) 和激活转录因子 (activating transcription factor 6, ATF6) [17]。在正常的生理状态下, 这三种蛋白分别与葡萄糖调节蛋白 78 (glucose-regulated protein 78, GRP78/BIP) 结合, 处于无活性状态。而当内质网应激发生时, 内质网内累积的蛋白会促使 GRP78/BIP 与 IRE1、PERK、ATF6 发生解离, 启动 UPR, 调节相关基因的表达, 促使内质网内环境趋向稳定。有研究表明, 蛋白质错误折叠导致的内质网应激是阿尔茨海默病等神经退行性疾病的重要原因[18]。

3.1. GRP78/BIP-PERK 通路

PERK 信号通路正逐渐作为治疗神经退行性疾病的治疗靶点[19]。Smith and Mallucci 等[15]和 Wong 等[20]的研究发现对 PERK 进行药理学和遗传学调控可以抑制神经退行性病变。PERK 是位于内质网膜上的 I 型跨膜蛋白激酶, 氨基端位于膜内侧与 GRP78/BIP 结合, 羧基端则位于膜外侧, 含有一个激酶结构域。当内质网应激发生时, GRP78/BIP 的 ATP 激酶结构域与 PERK 的氨基端解离, 从而使 PERK 发生磷酸化和二聚化而激活[21]。激活的 PERK 则会使其下游蛋白 eIF2 α 的第 51 位丝氨酸发生磷酸化。

eIF2 由 α 、 β 和 γ 三部分亚基构成, 当 α 亚基发生磷酸化时, 会阻断 GDP-GTP 的交换反应, 降低 eIF2 和 eIF2 β 的解离率, 从而抑制一般蛋白质的翻译。这样的机制在 ERS 发生早期时, 可以通过减少进入内质网内的蛋白质达到缓解内质网应激的效果。但是在晚期的 ERS 过程中, 由于 eIF2 α 长期处于磷酸化状态, 长时间抑制蛋白质的合成, 会使得细胞正常合成的蛋白质的需求也得不到满足, 造成细胞功能发生障碍, 引起神经退化和记忆缺陷[22] [23]。同时虽然 eIF2 α 磷酸化能够抑制大部分蛋白质的翻译, 但持续大量磷酸化的 eIF2 α 却能促进某些 mRNA 的表达, 对这些基因进行特异性翻译上调。ATF4 就是被特异性翻译上调的蛋白之一。

ATF4 的上调还可以调节多种信号转导。宋成洁等[24]在实验中通过探讨综合应激反应抑制剂 (integrated stress response inhibitor, ISRIB) 对 A β 1-42 诱导的内质网应激和细胞凋亡的影响中发现, ISRIB 能有效抑制 GRP78/BIP-PERK-eIF2 α -ATF4 通路中相关蛋白的表达。ATF4 在 ERS 后期中能激活 CCAAT/增强子结合蛋白同源蛋白 (C/EBP homologous protein, CHOP) [25] 和抑制 cAMP 反应元件结合蛋白 (CREB) 依赖的转录 [26]。CREB 在动物实验中表明与长时记忆形成和突触可塑性有关[27] [28]。活化的 CHOP 又能够激活凋亡信号通路。正常生理状态下 CHOP 的表达量极低, 但在 ERS 条件下, CHOP 和 ATF4 会协同诱导细胞凋亡的发生, 比如上调促凋亡蛋白 Bax, 下调抗凋亡蛋白 Bcl-2 的, 促使神经细胞发生凋亡。黄倩倩等[29]在研究中发现能量障碍的 AD 小鼠脑组织中 GRP78/BIP-PERK-eIF2 α -ATF4-CHOP 通路被激活, 且 Bcl-2 表达量减少, Bax 的表达增多, 从而促使神经细胞凋亡。ATF4 与早老素-1 (Presenilin-1, PS-1) 基因调节区域的结合对 PS-1 的活性至关重要, PS-1 又是刺激 γ -分泌酶的重要辅助因子, 也能从促 A β -淀粉样蛋白生成的水平上加重阿尔茨海默病的发病进程[30]。此外, 也证据显示 ATF4 在阿尔茨海默病患者的中还能作为糖原合成酶激酶-3 (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β) 的表达启动子, 促进阿尔茨海默病中 Tau 的磷酸化[31]。

β -分泌酶 (BACE1) 促进 A β -淀粉样蛋白生成的关键酶, 长期持续的 eIF2 α 磷酸化还能特异上调 BACE1 的表达。所以在阿尔茨海默病患者和 5XFAD 小鼠的脑组织中, 磷酸化 eIF2 α 水平的改变与 A β -淀粉样斑块之间存在显著的关联性[32]。在 9 月龄以上的 5XFAD 小鼠的脑组织中, 减少 PERK 的水平能有效降低 eIF2 α 磷酸化, 减少 BACE1 的表达, 使 A β 淀粉样蛋白的水平降低[25]。

综合上述证据, 表明阿尔茨海默病患者中 PERK 依赖性 eIF2 α 磷酸化途径的异常激活在导致记忆缺陷和神经退行性变的多种致病机制中起着重要作用[33], 而且在长期调节下, 该途径还能诱导神经细胞的凋亡。这提示我们, 通过抑制 PERK-eIF2 α 信号通路的过度激活, 可以从多个方面抑制阿尔茨海默病的发生, 也为我们在研发抗阿尔茨海默病的药物提供了更多的方向, 成为治疗阿尔茨海默病极具前景的药物靶标。如 ISRIB, 能通过抑制内质网应激造成的 PERK-eIF2 α 通路激活, 减少 ATF4, CHOP 和细胞凋亡相关蛋白的表达, 为延缓阿尔茨海默病的发展提供了可能。

3.2. GRP78/BIP-IRE1 通路

在哺乳动物细胞中, IRE1 存在两种亚型, IRE1 α 和 IRE1 β [34]。两者都为 I 型跨膜蛋白, 但是前者的表达更为广泛, IRE1 α 敲除小鼠存在胚胎致死性; 后者的表达仅限于呼吸和胃肠组织, IRE1 β 敲除小鼠无胚胎致死性[35]。由于两者的差异, 使得研究者将更多的注意力放在了 IRE1 α 上。IRE1 α 的氨基端位于内质网腔内, 称为内质网腔结构域(luminal domain, LD), 与 BIP 相结合, 羧基端位于胞质侧, 称为胞质结构域, 有丝氨酸/酪氨酸特异的蛋白激酶和 RnaseL 结构[34] [36]。IRE1 α 也是唯一一种被报道具有核糖核酸内切酶活性和蛋白激酶活性的蛋白质[36]。虽然关于 GRP78/BIP-IRE1 通路的具体激活机制目前有多种假设, 包括直接关联模型, 竞争模型和变构模型[37], 但结果是一致的。通路激活之后, GRP78/BIP 会与 IRE1 α 发生解离, 解离之后的 IRE1 α 会发生二聚化和磷酸化, 诱导胞质结构域发生构象改变, 激活其核糖核酸内切酶结构域。激活后的 IRE1 α 被进一步切割, 其羧基端片段被送进细胞核内, 删除了转录调控因子未剪切型 X 盒结合蛋白 1(unspliced X-box binding protein 1, XBP-1u)的 mRNA 中一段含 26 个核苷酸的内含子, 剪切后的 mRNA 翻译出具有活性的 X 盒结合蛋白 1(spliced X-box binding protein 1, XBP-1s) [38] [39]。XBP-1 是亮氨酸拉链家族(bZIP)的转录因子, 可以刺激与蛋白质折叠相关基因的表达, 促进蛋白质的正确折叠[40]。此外, IRE1 α 还可通过调节 IRE1 依赖性 mRNA 衰减(regulated IRE1-dependent decay of mRNA, RIDD)来减少 mRNA 的含量, 从而减少蛋白质的合成, 促使内质网功能恢复正常。如还不能恢复内质网稳态, RIDD 则会选择性降解分子伴侣 mRNAs, 加重内质网应激的, 当内质网应激达到一定程度时, RIDD 会降解抗凋亡前体 mRNAs, 诱导细胞凋亡的启动[41]。John-Paul 等[42]对 IRE1 α 的作用做出了补充, IRE1 α 的核糖核酸内切酶活性加速了 microRNAs 的降解, 从而使得 caspase-2 蛋白水平提高, 刺激了线粒体凋亡途径。最近的一项研究还显示, 被衣霉素诱导的 SH-SY5Y 细胞中, XBP-1、IRE1 α 和 GRP78/BIP 的表达增加, 而 MicroRNA-34a-5p 的含量显著降低($p \leq 0.05$) [43]。

除了 IRE1 α -XBP-1 信号级联外, IRE1 α 还与细胞凋亡途径有关。激活的 IRE1 α 对肿瘤坏死因子受体相关因子(tumor necrosis factor receptor-associated factor 2, TRAF2)存在募集作用, 募集到内质网膜上的 TRAF2 可能会引起以下三种反应: 1) 激活下游的凋亡信号调控激酶 1(apoptosis signal-regulating kinase 1, ASK1), 后者再激活线粒体依赖 caspase 凋亡途径[44] [45]; 2) 激活的 ASK1 进一步激活下游蛋白, c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun NH2-terminal kinase, JNK), 继而使 Bcl-2 发生磷酸化失活, 诱导神经细胞凋亡, 加重神经损伤[46] [47]; 3) 激活的 JNK 也能反过来磷酸化 TRAF2, 使原本与 TRAF2 结合的 Procaspase-12 (Caspase-12 前体)从复合物上解离下来, 寡聚化后经切割, 形成具有活性的 Caspase-12, 引导细胞凋亡的发生[48]。

综上所述, GRP78/BIP-IRE1 途径从多个方面调节内质网应激的发生和发展, 是非折叠蛋白反应当中重要的三条通路之一。在内质网应激发生的早期通过调控细胞内的 mRNA, 减少蛋白质的合成和促进蛋白质的折叠, 以期恢复内质网稳态。但当内质网稳态长时间无法恢复时, 则会通过激活其他蛋白通路, 如 TRAF2, ASK1, caspase-2 等蛋白因子的激活, 以促进细胞凋亡的发生。

3.3. GRP78/BIP-ATF6 通路

ATF6 与 PERK 和 IRE1 不同, 后两者属于内质网上的 I 型跨膜蛋白, 而 ATF6 属于 II 型跨膜蛋白, 具有 ATF6 α 和 ATF6 β 两种亚型。其羧基端位于内质网膜腔内, 具有 GRP78/BIP 的结合位点, 氨基端位于胞质侧, 具有转录激活的 DNA 结合区和亮氨酸拉链家族结构域[49]。在内质网应激发生时, GRP78/BIP 与 ATF6 α 分离并被转移运输到高尔基体中。在高尔基体中, 先后经过蛋白酶 S1P(site-1 protease)和蛋白酶 S2P(site-2 protease)的水解, 剪切去除大部分腔结构域和部分跨膜结构域, 才形成具有转录活性的 ATF6f 片段[50]。ATF6f 从胞质被运送进细胞核, 调节多种内质网应激和非折叠蛋白反应相关蛋白的表达, 如 GRP78/BIP、蛋白质二硫键异构酶(PDIs)等, 促进蛋白质的折叠, 缓解内质网压力[51]。ATF6 的激活还能上调 XBP-1 的表达[50], 与 IRE1 协同作用调节下游基因的表达。这也提示我们, 非折叠蛋白反应的三条通路之间存在相互作用联系。

Du 等[52]研究发现, ATF6 能通过调节 BACE1 启动子的活性, 减少 BACE1 的表达, 从而减少 A β 1-42 的产生, 从而改善小鼠的学习记忆能力, 减慢阿尔茨海默病的病理进程。这项研究提示我们 ATF6 可能作为治疗阿尔茨海默病的潜在靶标。此外, 也有研究表明, ATF6 的过度磷酸化可以激活 Beclin-DAPK1 信号通路, 促进 Bcl-2 的磷酸化, 激活自噬, 促进细胞凋亡[18] [53]。

虽然, 目前对 ATF6 与阿尔茨海默病之间联系的研究较少, 但 ATF6 在调节内质网应激的过程中仍有多方面的作用, 与其他两条非折叠蛋白反应的信号通路存在内在联系。目前的研究提示我们, ATF6 通过调节内质网应激来影响阿尔茨海默病的相关蛋白表达可能有更深的联系。但长期的内质网应激, 也可能使 ATF6 激活细胞自噬和细胞凋亡相关蛋白的表达, 加快神经细胞的凋亡, 加重神经系统退变。

4. 小结

内质网应激引起的未折叠蛋白反应是细胞对自身稳态失衡的一种保护性机制。造成这种失衡的因素是多方面的, 比如基因突变, 遗传, 病毒感染等都可能使细胞内蛋白质的折叠出现问题。细胞靠自身地调节机制, 如果能及时地纠正内质网应激, 那么就能使内质网功能恢复正常。如果不能, 那么长时间的内质网应激反应会给细胞造成伤害, 同时内质网应激的反应通路也会激活凋亡因子, 促使不能恢复稳态的细胞凋亡。内质网应激机制的异常不仅与阿尔茨海默病有关, 与其他神经退行性疾病有关如帕金森氏病, 肌萎缩性侧索硬化等。虽然内质网应激与阿尔茨海默病之间的关系研究已说明两者之间存在一定的联系, 但是很多具体的机制还需要进一步的证明, 这也许能够帮助我们对阿尔茨海默病的发病机制有更深一步的理解, 也能对我们从调控内质网应激机制方面防治阿尔茨海默病提供新的方向。

基金项目

国家自然科学基金面上项目(31371085); 盐酸小檗胺作为抗 2 型糖尿病药物新功能的研究(LFW201902)。

参考文献

- [1] Hort, J., O'Brien, J.T., Gainotti, G., et al. (2010) EFNS Guidelines for the Diagnosis and Management of Alzheimer's Disease. *European Journal of Neurology*, 17, 1236-1248. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03040.x>
- [2] 王英全, 梁景宏, 贾瑞霞, 等. 2020-2050 年中国阿尔茨海默病患病情况预测研究[J]. 阿尔茨海默病及相关病, 2019, 2(1): 289-298.
- [3] 张赫, 郑焱. β 淀粉样蛋白级联假说相关的阿尔茨海默病发病机制及防治策略研究进展[J]. 中国医学科学院学报, 2019, 41(5): 702-708.
- [4] Uddin, M.S. and Kabir, M.T. (2019) Emerging Signal Regulating Potential of Genistein against Alzheimer's Disease: A Promising Molecule of Interest. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 7, 197. <https://doi.org/10.3389/fcell.2019.00197>

- [5] Agnieszka, J., Grzegorz, S., *et al.* (2020) Multifunctional Ligands with Glycogen Synthase Kinase 3 Inhibitory Activity as a New Direction in Drug Research for Alzheimer's Disease. *Current Medicinal Chemistry*.
- [6] Uddin, M.S., Kabir, M.T., Tewari, D., *et al.* (2020) Revisiting the Role of Brain and Peripheral $A\beta$ in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Journal of the Neurological Sciences*, **416**, Article ID: 116974. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.116974>
- [7] 唐丽娜, 许小明, 李艳红. 阿尔茨海默病发病机制研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(10): 2545-2548.
- [8] Benoit, *et al.* (2013) Endoplasmic Reticulum Dysfunction in Neurological Disease. *The Lancet Neurology*, **12**, 105-118. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70238-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70238-7)
- [9] Rao, R.V. and Bredesen, D.E. (2004) Misfolded Proteins, Endoplasmic Reticulum Stress and Neurodegeneration. *Current Opinion in Cell Biology*, **16**, 653-662. <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2004.09.012>
- [10] Gong, J., Wang, X.Z., Wang, T., *et al.* (2017) Molecular Signal Networks and Regulating Mechanisms of the Unfolded Protein Response. *Journal of Zhejiang University Science B*, **18**, 1-14. <https://doi.org/10.1631/jzus.B1600043>
- [11] Pahl, H.L. (1999) Signal Transduction from the Endoplasmic Reticulum to the Cell Nucleus. *Physiological Reviews*, **79**, 683-701. <https://doi.org/10.1152/physrev.1999.79.3.683>
- [12] 陈娜子, 姜潮, 李校堃. 内质网应激与疾病[J]. 中国生物工程杂志, 2016, 36(1): 76-85.
- [13] Shen, J., Chen, X., Hendershot, L., *et al.* (2002) ER Stress Regulation of ATF6 Localization by Dissociation of BiP/GRP78 Binding and Unmasking of Golgi Localization Signals. *Developmental Cell*, **3**, 99-111. [https://doi.org/10.1016/S1534-5807\(02\)00203-4](https://doi.org/10.1016/S1534-5807(02)00203-4)
- [14] Hetz, C. (2012) The Unfolded Protein Response: Controlling Cell Fate Decisions under ER Stress and Beyond. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **13**, 89-102. <https://doi.org/10.1038/nrm3270>
- [15] Smith, H.L. and Mallucci, G.R. (2016) The Unfolded Protein Response: Mechanisms and Therapy of Neurodegeneration. *Brain*, **139**, 2113-2121. <https://doi.org/10.1093/brain/aww101>
- [16] Wu, J. and Kaufman, R.J. (2006) From Acute ER Stress to Physiological Roles of the Unfolded Protein Response. *Cell Death & Differentiation*, **13**, 374-384. <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4401840>
- [17] Hotokezaka, Y., Katayama, I. and Nakamura, T. (2020) ATM-Associated Signalling Triggers the Unfolded Protein Response and Cell Death in Response to Stress. *Communications Biology*, **3**, 378. <https://doi.org/10.1038/s42003-020-1102-2>
- [18] Cai, Y., Arikath, J., Yang, L., *et al.* (2016) Interplay of Endoplasmic Reticulum Stress and Autophagy in Neurodegenerative Disorders. *Autophagy*, **12**, 225-244. <https://doi.org/10.1080/15548627.2015.1121360>
- [19] 陈娜, 代丽芳, 姜玉武, 等. 内质网应激后未折叠蛋白反应在神经退行性疾病发病机制中的作用[J]. 生物化学与生物物理进展, 2012, 39(8): 764-770.
- [20] Wong, T.H., van der Lee, S.J., van Rooij, J.G.J., *et al.* (2019) EIF2AK3 Variants in Dutch Patients with Alzheimer's Disease. *Neurobiology of Aging*, **73**, 229.e11-229.e18. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2018.08.016>
- [21] Wioletta, R., Dariusz, P., Tomasz, P., *et al.* (2019) Inhibition of the PERK-Dependent Unfolded Protein Response Signaling Pathway Involved in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Current Alzheimer Research*, **16**, 209-218. <https://doi.org/10.2174/156720501606190723163906>
- [22] Erguler, K., Pieri, M. and Deltas, C. (2013) A Mathematical Model of the Unfolded Protein Stress Response Reveals the Decision Mechanism for Recovery, Adaptation and Apoptosis. *BMC Systems Biology*, **7**, 16. <https://doi.org/10.1186/1752-0509-7-16>
- [23] Bell, M.C., Meier, S.E., Ingram, A.L., *et al.* (2016) PERK-Opathies: An Endoplasmic Reticulum Stress Mechanism Underlying Neurodegeneration. *Current Alzheimer Research*, **13**, 150-163. <https://doi.org/10.2174/1567205013666151218145431>
- [24] 宋成洁, 王敏, 汤韞祎, 等. ISRIB 对 $A\beta_{(1-42)}$ 诱导的 SH-SY5Y 细胞的神经保护作用[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2019, 39(12): 1712-1715+1722.
- [25] Ohno, M. (2018) PERK as a Hub of Multiple Pathogenic Pathways Leading to Memory Deficits and Neurodegeneration in Alzheimer's Disease. *Brain Research Bulletin*, **141**, 72-78. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2017.08.007>
- [26] Ríos-Ocampo, W.A., Navas, M.-C., Faber, K.N., *et al.* (2019) The Cellular Stress Response in Hepatitis C Virus Infection: A Balancing Act to Promote Viral Persistence and Host Cell Survival. *Virus Research*, **263**, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2018.12.013>
- [27] Devi, *et al.* (2013) Deletion of the eIF2 α Kinase GCN2 Fails to Rescue the Memory Decline Associated with Alzheimer's Disease. *PLoS ONE*, **8**, e77335. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0077335>
- [28] Tao, T., Mimi, A., *et al.* (2013) Suppression of eIF2 α Kinases Alleviates Alzheimer's Disease-Related Plasticity and

- Memory Deficits. *Nature Neuroscience*, **16**, 1299-1305.
- [29] 黄倩倩. 地黄饮子由 PERK/eIF2 α 调节能量代谢障碍 AD 小鼠内质网应激的机制研究[D]: [硕士学位论文]. 北京: 北京中医药大学, 2019.
- [30] Teruhiko, *et al.* (2007) ATF4 Regulates γ -Secretase Activity during Amino Acid Imbalance. *Biochemical & Biophysical Research Communications*, **352**, 722-727. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2006.11.075>
- [31] Moradi Majd, R., Mayeli, M. and Rahmani, F. (2020) Pathogenesis and Promising Therapeutics of Alzheimer Disease Through eIF2 α Pathway and Correspondent Kinases. *Metabolic Brain Disease*, **35**, 1241-1250. <https://doi.org/10.1007/s11011-020-00600-8>
- [32] Devi, L. and Ohno, M. (2014) PERK Mediates eIF2 α Phosphorylation Responsible for BACE1 Elevation, CREB Dysfunction and Neurodegeneration in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Neurobiology of Aging*, **35**, 2272-2281. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.04.031>
- [33] Smith, H.L. and Mallucci, G.R. (2016) The Unfolded Protein Response: Mechanisms and Therapy of Neurodegeneration. *Brain: A Journal of Neurology*, **139**, 2113-2121. <https://doi.org/10.1093/brain/aww101>
- [34] 程敏, 朱粹青. 内质网应激与阿尔茨海默病[J]. 中国细胞生物学学报, 2006, 28(4): 518-522.
- [35] Martino, M.B., Jones, L., Brighton, B., *et al.* (2013) The ER Stress Transducer IRE1 β Is Required for Airway Epithelial Mucin Production. *Mucosal Immunology*, **6**, 639-654. <https://doi.org/10.1038/mi.2012.105>
- [36] Abdullah, A. and Ravanan, P. (2018) The Unknown Face of IRE1 α —Beyond ER Stress. *European Journal of Cell Biology*, **97**, 359-368. <https://doi.org/10.1016/j.ejcb.2018.05.002>
- [37] 应雨晨, 廉姜芳. 内质网应激的 IRE1 感受机制模型[J]. 生命的化学, 2020, 40(6): 840-845.
- [38] Tokiro, I., Makoto, K., *et al.* (2017) Unfolded Protein Response Transducer IRE1-Mediated Signaling Independent of XBP1 mRNA Splicing Is Not Required for Growth and Development of Medaka Fish. *eLife*, **6**, e26845. <https://doi.org/10.7554/eLife.26845>
- [39] Zhang, L., *et al.* (2016) Divergence and Conservation of the Major UPR Branch IRE1-bZIP Signaling Pathway across Eukaryotes. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 27362. <https://doi.org/10.1038/srep27362>
- [40] Ogata, M., *et al.* (2006) Autophagy Is Activated for Cell Survival after Endoplasmic Reticulum Stress. *Molecular & Cellular Biology*, **26**, 9220-9231.
- [41] 张肖楠, 廉姜芳. 内质网应激与蛋白质错误折叠相关疾病的研究进展[J]. 浙江医学, 2020, 42(1): 86-90.
- [42] John-Paul, U. (2012) IRE1 α Cleaves Select microRNAs during ER Stress to Derepress Translation of Proapoptotic Caspase-2. *Science (New York, N.Y.)*, **338**, 818-822. <https://doi.org/10.1126/science.1226191>
- [43] Krammes, L., Hart, M., Rheinheimer, S., *et al.* (2020) Induction of the Endoplasmic-Reticulum-Stress Response: MicroRNA-34a Targeting of the IRE1 α -Branch. *Cells*, **9**, 1442. <https://doi.org/10.3390/cells9061442>
- [44] Qiang, T., Liang, W., Teng, J., *et al.* (2016) Inhibition of Endoplasmic Reticulum Stress-Activated IRE1 α -TRAF2-Caspase-12 Apoptotic Pathway Is Involved in the Neuroprotective Effects of Telmisartan in the Rotenone Rat Model of Parkinson's Disease. *European Journal of Pharmacology*, **776**, 106-115. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2016.02.042>
- [45] Nagelkerke, A., Bussink, J., Sweep, F.C.G.J., *et al.* (2014) The Unfolded Protein Response as a Target for Cancer Therapy. *Biochimica et Biophysica Acta*, **1846**, 277-284. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2014.07.006>
- [46] 黄倩倩, 温彬宇, 闫妍, 等. 内质网应激和自噬的交互作用及其在阿尔茨海默病进展与防治中的作用[J]. 中国药理学通报, 2018, 34(11): 1500-1504.
- [47] Chen, L., Xu, S., Liu, L., *et al.* (2014) Cab45S Inhibits the ER Stress-Induced IRE1-JNK Pathway and Apoptosis via GRP78/BiP. *Cell Death & Disease*, **5**, e1219. <https://doi.org/10.1038/cddis.2014.193>
- [48] 刘洪亮, 崔玉山. Caspase-12 在内质网应激中的激活途径及与疾病关系研究进展[J]. 环境卫生学杂志, 2011, 1(4): 41-45.
- [49] Chen, X., *et al.* (2002) The Luminal Domain of ATF6 Senses Endoplasmic Reticulum (ER) Stress and Causes Translocation of ATF6 from the ER to the Golgi. *The Journal of Biological Chemistry*, **277**, 13045-13052. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110636200>
- [50] Gerakis, Y. and Hetz, C. (2018) Emerging Roles of ER Stress in the Etiology and Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *FEBS Journal*, **285**, 995-1011. <https://doi.org/10.1111/febs.14332>
- [51] Uddin, M.S., Tewari, D., Sharma, G., *et al.* (2020) Molecular Mechanisms of ER Stress and UPR in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Molecular Neurobiology*, **57**, 2902-2919. <https://doi.org/10.1007/s12035-020-01929-y>
- [52] Du, Y., Liu, X., Zhu, X., *et al.* (2020) Activating Transcription Factor 6 Reduces A β 1-42 and Restores Memory in Alzheimer's Disease Model Mice. *International Journal of Neuroscience*, **130**, 1015-1023.

<https://doi.org/10.1080/00207454.2020.1715977>

- [53] Sharma, R.B., Snyder, J.T. and Alonso, L.C. (2019) Atf6 α Impacts Cell Number by Influencing Survival, Death and Proliferation. *Molecular Metabolism*, **27**, S69-S80. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.06.005>