

王卯, 宋军营, 张振强. 不同修饰的 Akt 在阿尔茨海默病发病机制中的作用 [J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(11): 114-118, 126.

Wang M, Song JY, Zhang ZQ. Roles of differently modified Akt proteins in the pathogenesis of Alzheimer's disease [J]. Chin J Comp Med, 2021, 31(11): 114-118, 126.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2021.11.017

不同修饰的 Akt 在阿尔茨海默病发病机制中的作用

王卯¹, 宋军营², 张振强^{1,2*}

(1.河南中医药大学第一临床医学院, 郑州 450000; 2.河南中医药大学中医药科学院, 郑州 450046)

【摘要】 阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是最常见的神经退行性疾病之一, 它主要的病理学标志包括神经纤维缠结 (neurofibrillary tangles) 和老年斑 (senile plaque) 形成, 其发病机制极为复杂。Akt 作为胰岛素信号通路的主要因子在调节细胞生长、能量利用、线粒体功能、自噬、氧化应激、突触可塑性及认知功能等方面发挥重要作用。研究显示 AD 患者脑中 Akt 存在不同的翻译后修饰的变化, 提示 Akt 的不同翻译后修饰可能与 AD 的发病过程密切相关。本文从 Akt 切入, 阐述其在 AD 发病机制中的可能作用, 以期 AD 的预防与治疗提供新线索。

【关键词】 阿尔茨海默病; Akt; 磷酸化; 乙酰化; 硫酸化

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2021) 11-0114-05

Roles of differently modified Akt proteins in the pathogenesis of Alzheimer's disease

WANG Mao¹, SONG Junying², ZHANG Zhenqiang^{1,2*}

(1. the First Clinical Medical College of Henan University of Traditional Chinese Medicine Academy, Zhengzhou 450000, China.

2. College of traditional Chinese Medicine, Henan University of Traditional Chinese Medicine Academy, Zhengzhou 450046)

【Abstract】 Alzheimer's disease (AD) is one of the most common neurodegenerative diseases. Its main pathological markers include neurofibrillary tangle and senile plaque formation, and its pathogenesis is extremely complex. As the main factor of the insulin signaling pathway, Akt plays an important role in regulating cell growth, energy utilization, mitochondrial functions, autophagy, oxidative stress, synaptic plasticity and cognitive functions. Studies have shown different post-translational modifications of Akt in the brains of AD patients, which suggests that different post-translational modifications of Akt may be closely related to the pathogenesis of AD. In this review, the possible role of Akt in the pathogenesis of AD was discussed, in order to provide new clues for the prevention and treatment of AD.

【Keywords】 Alzheimer's disease; Akt; phosphorylation; acetylation; sulfation

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种慢性进行性神经退行性疾病, 占痴呆症病例的 70%~80%, 以认知功能缺陷、行为异常和日常生活能力受损为其主要特征^[1]。随着人口老龄化加剧,

目前全球约有 4400 万人正在遭受 AD 困扰, 预计到 2050 年, 全世界痴呆症患者将达到 1.5 亿^[2]。AD 的病理学特征主要包括 A β 沉积形成的老年斑、tau 蛋白异常磷酸化形成神经纤维缠结以及神经元-突

【基金项目】 国家自然科学基金联合基金项目 (U1504829); 中原科技领军人才项目 (204200510022); 河南省重点研发与推广专项项目 (192102310214); 河南省中医药科学研究专项重点课题 (2018ZY1009); 河南省高等学校重点科研项目计划 (19A360021)。

【作者简介】 王卯 (1988—), 女, 主治医师, 硕士研究生, 研究方向: 中西医结合临床脑病方向。E-mail: wm66939@163.com

【通信作者】 张振强 (1971—), 男, 教授, 医学博士, 研究方向: 中西医结合防治脑病基础研究。E-mail: zhang_zhenqiang@126.com

触损伤。尽管进行了 30 多年的深入研究,提出的可能的发病机制包括 β 淀粉样蛋白级连假说、tau 蛋白异常磷酸化学说、氧化应激学说、炎症反应学说、自由基学说等^[3-4],然而目前对于 AD 的发病机制仍未明确。近来研究发现,人脑和动物模型的实验研究一致表明,脑胰岛素信号通路异常或胰岛素抵抗促进并加速认知功能障碍和 AD 的发生发展^[5],参与胰岛素信号通路的不同蛋白的表达变化在神经变性和 AD 中起重要作用。Akt 作为胰岛素信号通路的关键靶点,在胰岛素抵抗、调节细胞活性、促进细胞凋亡等方面发挥核心作用^[6],因此,本文以 Akt 作为切入点,结合最新研究,综述其不同的翻译后修饰在 AD 发病的可能机制中的作用,以期为预防及治疗阿尔茨海默病提供新的研究思路。

1 Akt 磷酸化与 AD

Akt,又称为蛋白激酶 B (protein kinase, PKB), 30 年前 Stephen Staal 从 Akt8 逆转录病毒的致癌细胞中获得的致癌基因^[7],作为一种 57×10^3 的丝氨酸-苏氨酸 (Ser/Thr) 特异性蛋白激酶^[8],其具有三种亚型,即 Akt1、Akt2、Akt3^[9]。其中 Akt1 主要分布在组织中,Akt2 主要位于肌肉和脂肪细胞,而 Akt3 主要表达在脑细胞中^[10]。Akt 有两个磷酸化调控修饰的活性位点 Ser473 和 Thr308,分别位于催化结构域 (pH 结构域) 和羧基末端调节结构域。磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K) 的激活导致在质膜上产生第二信使磷脂酰肌醇 3,4,5-三磷酸 (phosphatidylinositol 3,4,5-triphosphate, PIP3), PIP3 与细胞内的 Akt 及 3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 1 (phosphoinositide dependent kinase-1, PDK1) 结合,使 Akt 转移到细胞膜上,并且在 PDK1 的辅助下在 Ser473 和 Thr308 位点发生磷酸化,从而使其充分活化,活化后的 Akt 可通过其大量下游靶点促进细胞存活、增殖、生长及细胞代谢途径的改变。Akt 的下游主要有糖原合酶激酶 3 (glycogen synthase kinase-3, GSK-3)、叉头转录因子 (the forkhead box O, FoxO) 和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 三个经典靶点,其中最重要的靶标 Akt 是糖原合酶激酶 3 (glycogen synthase kinase-3, GSK-3)。

作为一种丝氨酸/苏氨酸特异性蛋白激酶的 GSK-3,在许多细胞信号传导过程中发挥作用^[11]。它具有 GSK-3 α 和 GSK-3 β 两种同工型^[12],它们分

别在其 Ser21 和 Ser9 位点磷酸化而失活。其中 GSK-3 β 广泛存在于中枢神经系统,尤其是海马区,与记忆与认知密切相关。GSK-3 β 的失活可促进葡萄糖代谢,同时调节神经细胞的代谢活性、转录因子等,有助于细胞发育以及神经元细胞寿命的延长;相反,其激活将促进 tau 蛋白磷酸化和淀粉样 β 斑沉积,促使小胶质细胞介导的神经炎症的发生,最终导致 AD 的发生发展。在 AD 中,Akt 磷酸化减少、活性降低,削弱了下游 GSK-3 β 的磷酸化失活,导致大量活化的 GSK-3 β 存在,活化的 GSK-3 β 使 tau 蛋白在 Ser199、Tyr18、Thr231 等处被磷酸化^[13],磷酸化的 tau 蛋白错位于树突棘,这会在 AD 的早期诱导突触功能障碍。反之,Akt 的磷酸化会通过 GSK-3 β 在 Ser9 磷酸化来抑制其活性,从而减少 tau 磷酸化。

FoxO 家族转录因子由 FoxO1、3、4、6 组成,主要参与细胞凋亡、细胞周期组织、分解代谢和生长抑制以及组织特异性代谢变化^[14],FoxO 的不同亚型存在于大脑不同区域,调节神经元存活、氧化应激、突触传递和海马体损伤,这些是与 AD 相关的主要病理学特征^[15]。调节 FoxO 因子的核心是一个关闭系统,它将 FoxO 因子限制在细胞核或细胞质中。磷酸化是 FoxO 因子有效地从细胞核转移到细胞质的必备条件。在大多数情况下,FoxO6 定位于细胞核内,而 FoxO1 和 FoxO3 被 Akt 激活后主要定位胞浆^[16]。Akt 磷酸化激活导致下游 FoxO 磷酸化,使其从细胞核转移到细胞质,进而失去转录活性。Akt 通过磷酸化抑制 FoxO 靶点的表达,从而抑制细胞凋亡,提高神经元存活率,对神经元起保护作用,减少 AD 的发生。Ryan 等^[17]研究发现 FoxO3 的磷酸化失活可改善小鼠认知功能;Cao 等^[18]研究发现下调 FoxO3 的表达可导致自噬抑制,从而减弱小胶质细胞介导的炎症反应。而 Webb 等^[19]研究发现 FoxO 可以促进 AD 中错误折叠的蛋白质的清除,提示其在神经退行性变中发挥作用,表明 FoxO 可能存在多种途径在 AD 的发病机制中发挥不同作用。

mTOR 是细胞生长和增殖的重要调节因子。它由 mTORC1 和 mTORC2 两个亚型组成。mTOR 可被 PI3K/Akt 途径激活,激活的 mTOR 可促进多种合成代谢过程,如蛋白质、脂质和核苷酸合成,同时抑制自噬的分解代谢过程。Akt 的活化促进了 mTOR 磷酸化激活,进而导致 tau 在 S214 的磷酸化,tau 的磷酸化增多是 AD 的病理学标志。据报道,中

中枢神经系统中 mTOR 受损会导致葡萄糖代谢和能量生成受损,线粒体功能障碍、自噬、细胞存活失调等现象^[20]。此外,PI3K/Akt/mTOR 通路的过度激活还与 AD 中 A β 和 tau 的清除中断、突触丢失和认知功能下降有关。一方面,诱导 PI3K/Akt/mTOR 信号激活可促进神经细胞的存活,并阻止导致神经细胞死亡的过度自噬;另一方面,抑制 mTORC1 可能会刺激受损或有毒蛋白质的自噬,并通过上调 AKT 通路中的 mTORC2 活性来提高细胞存活率^[21]。有许多研究表明受损的 mTOR 信号在 AD 发病机制中的作用^[22],Li 等^[23]发现 AD 脑中磷酸化 mTOR 水平升高,并且与 tau 过度磷酸化呈正相关。Perluigi 等^[24]研究发现抑制 mTOR 活性可提高认知能力,延缓脑老化,并通过与葡萄糖代谢、自噬和线粒体功能相关的途径抑制神经退行性疾病的进展。然而 PI3K/Akt/mTOR 通路与自噬过程间的相互作用又充满了复杂性,Lafay-Chebassier 等^[25]发现 AD 发病早期 A β 的出现阻断了 mTOR 的磷酸化活性,增加了自噬过程,提示 A β 与 mTOR 下调之间可能存在正相关关系。这对 PI3K/Akt/mTOR 信号通路介导的 AD 的发病的不规律性作出了补充。

胰岛素信号通路主要包括 PI3K/Akt 途径和丝裂原激活的蛋白质激酶 (mitogenactivated protein kinase, MAPK) 途径。其中,PI3K/Akt 途径起主要作用,广泛的参与细胞的存活、生长、增殖和蛋白质合成;而 MAPK 途径则是以调节细胞分化为主^[26-27]。研究发现,PI3K/Akt 途径的活性减少将最终导致 tau 蛋白磷酸化增加以及淀粉样 β 斑块沉积增加,这是 AD 的两个主要病理特征^[28]。而 PI3K/Akt 途径的激活可以改善 AD 的病理学特征^[29]。此外,也有报道指出 Akt 基因过度表达可降低 AD 相关的 tau 蛋白过度磷酸化^[30]。因此,具有磷酸化修饰 Akt 为主的 PI3K/Akt 途径在 AD 的发病机制中有重要意义。

2 Akt 乙酰化与 AD

乙酰化是一种可逆的翻译后修饰,它不仅能中和氨基酸的正电荷,以不同的方式改变蛋白质的功能^[31],还通过组蛋白乙酰转移酶或组蛋白脱乙酰基酶 (histone deacetylases, HDACs) 修饰核心组蛋白在基因表达调控中起着关键作用^[32],控制组蛋白以外的许多蛋白质的活性,包括各种激酶^[33],如 Akt、Xklp2 靶蛋白 (targeting protein for xenopus kinesin-

like protein 2, TPX2)、目的细胞周期蛋白激酶 6 (cyclin-dependent kinases 6, CDK6) 等^[34]。研究发现 Akt 的 pH 域乙酰化^[35],其乙酰化可抑制其磷酸化过程。Akt 的激活过程需要 Akt 与 PIP3 结合,后者通过上游激酶 PDK1 促进 Akt 的膜定位和磷酸化。Akt 和 PDK1 在其 pH 结构域的赖氨酸残基处乙酰化,导致它们与 PIP3 结合受到抑制。乙酰化阻断了 Akt 和 PDK1 与 PIP3 的结合,从而阻止 Akt 的膜定位和磷酸化,最终使 Akt 活性下降。Ding 等^[36]研究发现 Akt 乙酰化抑制其磷酸化活性;Xu 等^[37]研究发现 Akt 在 K14 位点乙酰化对 rDNA 沉默和衰老有重要作用。作为第三类 HDACs 的沉默信息调节因子 1 (silent information regulator 1, SIRT1) 可脱乙酰化多种蛋白底物^[38],SIRT1 的脱乙酰化作用增强了 Akt 和 PDK1 与 PIP3 的结合,并促进了它们的活化,进而提高胰岛素敏感性,改变神经内分泌功能,刺激神经发生和增强突触可塑性,提高大脑抵抗认知衰退的能力。Cao 等^[39]检测到 AD 患者大脑中 SIRT1 水平的下降,且与 A β 斑块沉积具有负相关性;Gomes 等^[40]研究发现 SIRT1 的增多可通过抑制淀粉样蛋白生成而改善 AD;而 Milne 等^[41]验证了 SIRT1 激活剂治疗以 Akt 信号缺陷为特征的代谢紊乱的有效性,进一步证实乙酰化作用通过作用于 Akt,调节胰岛素信号通路,对 AD 的治疗新靶点有启示作用。

3 Akt 硫酸化与 AD

硫化氢 (H₂S) 是一种气体递质,可通过蛋白质的硫酸化激活细胞内信号传导途径。研究发现促炎细胞因子 IL-1 β 可以通过增加胱硫醚 β -合酶的表达来诱导细胞内 H₂S 的水平,从而催化 H₂S 的形成^[42]。当来自 H₂S 的硫附着到蛋白质的半胱氨酸残基 (-SH) 并将其转化为 -SSH 时,就会发生硫酸化修饰^[43]。细胞内 H₂S 诱导使总 Akt 和磷酸化的 Akt 在 C77 处被硫酸化,从而抑制其磷酸化,导致 GSK-3 β 不被磷酸化失活。大量活性的 GSK-3 β 促使 tau 异常磷酸化,构成 AD 的主要病理学特征。一旦解除了 Akt 硫酸化,其与 GSK-3 β 间的相互作用便得以恢复,GSK-3 β 磷酸化随之恢复;随着 GSK-3 β 磷酸化的恢复,GSK-3 β 失活,tau 磷酸化得到改善。Akt 在炎症条件下被硫酸化,这在所有的神经退行性疾病中都存在,包括 AD、帕金森氏症、创伤性脑损伤和多发性硬化症^[44-45]。Mir 等^[46]发现 H₂S 介

导的硫酸化作用与神经系统疾病和脑损伤相关的记忆障碍有关。Ji 等^[47]研究发现 H_2S 可通过诱导 PI3K/Akt 途径预防小鼠神经功能异常以及炎症和氧化损伤导致的认知障碍。Sen 等^[48]在 AD 患者的死后大脑中检测到硫酸化 Akt, 且进一步研究发现 Akt 的硫酸化主要导致 AD 的突触功能障碍。然而, Shao 等^[49]研究发现 H_2S 通过介导 PI3K/Akt 途径抑制海马神经元凋亡并保护神经元细胞。因此, Akt 的硫酸化在 AD 的具体作用机制还需要进一步研究。

4 Akt 的其他修饰与 AD

Akt 还存在其他的翻译后修饰, 包括泛素化、糖基化、甲基化、氧化等。Wei 等^[50]发现 Akt 的泛素化是其磷酸化激活的重要步骤, 而去磷酸化可通过泛素-蛋白酶体途径增加其泛素化水平, 进而加速其自身降解。蛋白质泛素化在清除 $A\beta$ 沉积^[51]、降低 tau 磷酸化水平^[52] 方面都起到关键作用, 但目前关于 Akt 泛素化对 AD 的影响还没有明确报道。Wang 等^[53]认为抑制 Akt 糖基化水平将导致 Akt 磷酸化水平减少、活性降低, Akt/mTOR 信号通路受阻, 自噬作用增强。而自噬可改善 AD 小鼠模型的认知能力和病理学改变^[54]。此外, Akt 的甲基化可促进其激活^[55], Akt 的氧化在其质膜的募集和激活中发挥重要作用^[56], 但两者在 AD 发病机制中的作用鲜有报道。因此, Akt 不同的翻译后修饰都可能从不同角度导致 Akt 激活或失活, 进而影响下游靶蛋白, 从而在 AD 的发生发展中发挥作用, 其具体作用机制尚有待进一步研究。

5 总结与展望

许多研究揭示了 Akt 在调节细胞生长、能量利用、线粒体功能、自噬、氧化应激、突触可塑性及认知功能等方面发挥重要作用, Akt 翻译后的不同修饰在调整其激活、失活、细胞定位等方面起不同作用, 并通过影响 Akt 通路上下游因子发挥调节作用。但被不同翻译后修饰的 Akt 如何与其上游及下游因子发挥作用的潜在机制尚待进一步研究。靶向 Akt 的不同翻译后修饰为 AD 的发病机制及可能的治疗策略提供了独特的新思路。同时, Akt 的不同翻译后修饰的检测也可以为其他相关的神经系统退行性疾病的发病机制研究提供新的见解。

参考文献:

[1] Kales HC, Gitlin LN, Lyketsos CG. Assessment and management

of behavioral and psychological symptoms of dementia [J]. *BMJ*, 2015, 350: h369.

- [2] Sargent L, Brown R. Assessing the current state of cognitive frailty: measurement properties [J]. *Nutr Health Aging*, 2017, 21(2): 152-160.
- [3] Morales I, Farías G, Maccioni RB. Neuroimmunomodulation in the pathogenesis of Alzheimer's disease [J]. *Neuroimmunomodulation*, 2010, 17(3): 202-204.
- [4] Zeiger W, Vetrivel KS, Buggia-Prévo V, et al. Ca^{2+} influx through store-operated Ca^{2+} channels reduces Alzheimer disease β -amyloid peptide secretion [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(37): 26955-26966.
- [5] Arnold SE, Arvanitakis Z, Macauley-Rambach SL, et al. Brain insulin resistance in type 2 diabetes and Alzheimer disease: concepts and conundrums [J]. *Nat Rev Neurol*, 2018, 14(3): 168-181.
- [6] Manning BD, Toker A. AKT/PKB signaling: navigating the network [J]. *Cell*, 2017, 169(3): 381-405.
- [7] Staal SP. Molecular cloning of the akt oncogene and its human homologues AKT1 and AKT2: amplification of AKT1 in a primary human gastric adenocarcinoma [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1987, 84(14): 5034-5037.
- [8] Paez J, Sellers WR. PI3K/PTEN/AKT pathway. A critical mediator of oncogenic signaling [J]. *Cancer Treat Res*, 2003, 11: 145-167.
- [9] Wang SJ, Bourguignon LY. Role of hyaluronan-mediated CD44 signaling in head and neck squamous cell carcinoma progression and chemoresistance [J]. *Am J Pathol*, 2011, 178(3): 956-963.
- [10] Easton RM, Cho H, Roovers K, et al. Role for Akt3/protein kinase B in attainment of normal brain size [J]. *Mol Cell Biol*, 2005, 25(5): 1869-1878.
- [11] Hermida MA, Dinesh Kumar J, Leslie NR. GSK3 and its interactions with the PI3K/Akt/mTOR signalling network [J]. *Adv Biol Regul*, 2017, 65: 5-15.
- [12] Min HJ, Koh SS, Cho IR, et al. Inhibition of GSK-3 β enhances reovirus-induced apoptosis in colon cancer cells [J]. *Int J Oncol*, 2009, 35(3): 617-624.
- [13] Neddens J, Temmel M, Flunkert S, et al. Phosphorylation of different tau sites during progression of Alzheimer's disease [J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2018, 6(1): 52.
- [14] Van der Vos KE, Coffey PJ. The extending network of FOXO transcriptional target genes [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2011, 14(4): 579-592.
- [15] Maiese K. FoxO proteins in the nervous system [J]. *Anal Cell Pathol (Amst)*, 2015, 2015: 569392.
- [16] Jacobs FM, Van der heide LP, Wijchers PJ, et al. FoxO6, a novel member of the FoxO class of transcription factors with distinct shuttling dynamics [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(38): 35959-35967.
- [17] Ryan KJ, White CC, Patel K, et al. A human microglia-like cellular model for assessing the effects of neurodegenerative

- disease gene variants [J]. *Sci Transl Med*, 2017, 9 (421): 7635.
- [18] Cao Y, Chen J, Ren G, et al. Punicalagin prevents inflammation in LPS-induced RAW264.7 macrophages by inhibiting FoxO3a/autophagy signaling pathway [J]. *Nutrients*, 2019, 11 (11): 2794.
- [19] Webb AE, Brunet A. FOXO transcription factors: key regulators of cellular quality control [J]. *Trends Biochem Sci*, 2014, 39 (4): 159–169.
- [20] Buller CL, Loberg RD, Fan MH, et al. A GSK-3/TSC2/mTOR pathway regulates glucose uptake and GLUT1 glucose transporter expression [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2008, 295 (3): C836–C843.
- [21] Heras-Sandoval D, Pérez-Rojas JM, Hernández-Damián J, et al. The role of PI3K/Akt/mTOR pathway in the modulation of autophagy and the clearance of protein aggregates in neurodegeneration [J]. *Cell Signal*, 2014, 26 (12): 2694–2701.
- [22] Hernández F, Gómez de Barreda E, Fuster-Matanzo A, et al. GSK3: a possible link between beta amyloid peptide and tau protein [J]. *Exp Neurol*, 2010, 223 (2): 322–325.
- [23] Li X, Alafuzoff I, Soininen H, et al. Levels of mTOR and its downstream targets 4E-BP1, eEF2, and eEF2 kinase in relationships with tau in Alzheimer's disease brain [J]. *FEBS J*, 2005, 272 (16): 4211–4220.
- [24] Perluigi M, Di Domenico F, Butterfield DA. mTOR signaling in aging and neurodegeneration: at the crossroad between metabolism dysfunction and impairment of autophagy [J]. *Neurobiol Dis*, 2015, 84: 39–49.
- [25] Lafay-Chebassier C, Paccalin M, Page G, et al. mTOR/p70S6k signalling alteration by β exposure as well as in APP-PS1 transgenic models and in patients with Alzheimer's disease [J]. *J Neurochem*, 2005, 94 (1): 215–225.
- [26] Scrima M, De Marco C, Fabiani F, et al. Signaling networks associated with AKT activation in non-small cell lung cancer (NSCLC): new insights on the role of phosphatidylinositol-3 kinase [J]. *PLoS One*, 2012, 7 (2): 30427.
- [27] Sránek J, Němcová-Fürstová V, Balušíková K, et al. p38 MAPK is activated but does not play a key role during apoptosis induction by saturated fatty acid in human pancreatic β -Cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17 (2): 159.
- [28] Baki L, Shioi J, Wen P, et al. PS1 activates PI3K thus inhibiting GSK-3 activity and tau overphosphorylation: effects of FAD mutations [J]. *EMBO J*, 2004, 23 (13): 2586–2596.
- [29] Griffin RJ, Moloney A, Kelliher M, et al. Activation of Akt/PKB, increased phosphorylation of Akt substrates and loss and altered distribution of Akt and PTEN are features of Alzheimer's disease pathology [J]. *J Neurochem*, 2005, 93 (1): 105–117.
- [30] Chen LM, Xiong YS, Kong FL, et al. Neuroglobin attenuates Alzheimer-like tau hyperphosphorylation by activating Akt signaling [J]. *J Neurochem*, 2012, 120 (1): 157–164.
- [31] Yang XJ. Lysine acetylation and the bromodomain: a new partnership for signaling [J]. *Bioessays*, 2004, 26 (10): 1076–1087.
- [32] Lee KK, Workman JL. Histone acetyltransferase complexes: one size doesn't fit all [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, 8 (4): 284–295.
- [33] Shahbazian MD, Grunstein M. Functions of site-specific histone acetylation and deacetylation [J]. *Annu Rev Biochem*, 2007, 76: 75–100.
- [34] Choudhary C, Kumar C, Gnad F, et al. Lysine acetylation targets protein complexes and co-regulates major cellular functions [J]. *Science*, 2009, 325 (5942): 834–840.
- [35] Sundaresan NR, Pillai VB, Wolfgeher D, et al. The deacetylase SIRT1 promotes membrane localization and activation of Akt and PDK1 during tumorigenesis and cardiac hypertrophy [J]. *Sci Signal*, 2011, 4 (182): 46.
- [36] Ding M, Hu L, Yang H, et al. Reduction of SIRT1 blunts the protective effects of ischemic post-conditioning in diabetic mice by impairing the Akt signaling pathway [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2019, 1865 (6): 1677–1689.
- [37] Xu HH, Su T, Xue Y. Histone H3 N-terminal acetylation sites especially K14 are important for rDNA silencing and aging [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 21900.
- [38] Michan S, Sinclair D. Sirtuins in mammals: insights into their biological function [J]. *Biochem J*, 2007, 404 (1): 1–13.
- [39] Cao K, Dong YT, Xiang J, et al. Reduced expression of SIRT1 and SOD-1 and the correlation between these levels in various regions of the brains of patients with Alzheimer's disease [J]. *J Clin Pathol*, 2018, 71 (12): 1090–1099.
- [40] Gomes BAQ, Silva JPB, Romeiro CFR, et al. Neuroprotective mechanisms of resveratrol in Alzheimer's disease: role of SIRT1 [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 8152373.
- [41] Milne JC, Lambert PD, Schenk S, et al. Small molecule activators of SIRT1 as therapeutics for the treatment of type 2 diabetes [J]. *Nature*, 2007, 450 (7170): 712–716.
- [42] Mir S, Sen T, Sen N. Cytokine-induced GAPDH sulphydration affects PSD95 degradation and memory [J]. *Mol Cell*, 2014, 56 (6): 786–795.
- [43] Paul BD, Snyder SH. H₂S signalling through protein sulphydration and beyond [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2012, 13 (8): 499–507.
- [44] Gelders G, Baekelandt V, Van der Perren A. Linking neuroinflammation and neurodegeneration in Parkinson's disease [J]. *J Immunol Res*, 2018, 2018: 4784268.
- [45] Ransohoff RM. How neuroinflammation contributes to neurodegeneration [J]. *Science*, 2016, 353 (6301): 777–783.
- [46] Mir S, Sen T, Sen N. Cytokine-induced GAPDH sulphydration affects PSD95 degradation and memory [J]. *Mol Cell*, 2014, 56 (6): 786–795.
- [47] Ji K, Xue L, Cheng J, et al. Preconditioning of H₂S inhalation protects against cerebral ischemia/reperfusion injury by induction of HSP70 through PI3K/Akt/Nrf2 pathway [J]. *Brain Res Bull*, 2016, 121: 68–74.

- disorders associated SHANK3 mouse model [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(8):2134.
- [56] Torossian A, Saré RM, Loutaev I, et al. Increased rates of cerebral protein synthesis in Shank3 knockout mice: Implications for a link between synaptic protein deficit and dysregulated protein synthesis in autism spectrum disorder/intellectual disability [J]. *Neurobiol Dis*, 2021, 148: 105213.
- [57] Trossbach SV, Bader V, Hecher L, et al. Misassembly of full-length Disrupted-in-Schizophrenia 1 protein is linked to altered dopamine homeostasis and behavioral deficits [J]. *Mol Psychiatry*, 2016, 21(11): 1561–1572.
- [58] Wang AL, Chao OY, Yang YM, et al. Anxiogenic-like behavior and deficient attention/working memory in rats expressing the human DISC1 gene [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2019, 179: 73–79.
- [59] Shen S, Lang B, Nakamoto C, et al. Schizophrenia-related neural and behavioral phenotypes in transgenic mice expressing truncated Disc1 [J]. *J Neurosci*, 2008, 28(43): 10893–10904.
- [60] Sialana FJ, Wang AL, Fazari B, et al. Quantitative proteomics of synaptosomal fractions in a rat overexpressing human DISC1 gene indicates profound synaptic dysregulation in the dorsal striatum [J]. *Front Mol Neurosci*, 2018, 11: 26.
- [61] Lipina TV, Haque FN, McGirr A, et al. Prophylactic valproic acid treatment prevents schizophrenia-related behaviour in Disc1-L100P mutant mice [J]. *PLoS One*, 2012, 7(12): e51562.
- [62] Shoji H, Toyama K, Takamiya Y, et al. Comprehensive behavioral analysis of ENU-induced Disc1-Q31L and -L100P mutant mice [J]. *BMC Res Notes*, 2012, 5: 108.
- [63] Ratai O, Hermainski J, Ravichandran K, et al. NCS-1 deficiency is associated with obesity and diabetes type 2 in mice [J]. *Front Mol Neurosci*, 2019, 12: 78.
- [64] De Rezende VB, Rosa DV, Comim CM, et al. NCS-1 deficiency causes anxiety and depressive-like behavior with impaired non-aversive memory in mice [J]. *Physiol Behav*, 2014, 130: 91–98.
- [65] Ng E, Georgiou J, Avila A, et al. Mice lacking neuronal calcium sensor-1 show social and cognitive deficits [J]. *Behav Brain Res*, 2020, 381: 112420.
- [66] Nakamura TY, Nakao S, Nakajo Y, et al. Possible signaling pathways mediating neuronal calcium sensor-1-dependent spatial learning and memory in mice [J]. *PLoS One*, 2017, 12(1): e0170829.
- [67] Kabbani N, Woll MP, Nordman JC, et al. Dopamine receptor interacting proteins: targeting neuronal calcium sensor-1/D2 dopamine receptor interaction for antipsychotic drug development [J]. *Curr Drug Targets*, 2012, 13(1): 72–79.
- [68] Misiak B, Karpiński P, Szmida E, et al. Adverse childhood experiences and methylation of the FKBP5 gene in patients with psychotic disorders [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(12): 3792.
- [69] Schmidt U, Buell DR, Ionescu IA, et al. A role for synapsin in FKBP51 modulation of stress responsiveness: Convergent evidence from animal and human studies [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2015, 52: 43–58.
- [70] Hartmann J, Wagner KV, Liebl C, et al. The involvement of FK506-binding protein 51 (FKBP5) in the behavioral and neuroendocrine effects of chronic social defeat stress [J]. *Neuropharmacology*, 2012, 62(1): 332–339.
- [71] Qiu B, Luczak SE, Wall TL, et al. The FKBP5 gene affects alcohol drinking in knockout mice and is implicated in alcohol drinking in humans [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(8): 1271.
- [72] Choi K, Lee J, Kang HJ. Myelination defects in the medial prefrontal cortex of Fkbp5 knockout mice [J]. *FASEB J*, 2021, 35(2): e21297.

[收稿日期]2021-03-01

(上接第 118 页)

- [48] Sen T, Saha P, Jiang T, et al. Sulfhydration of AKT triggers tau-phosphorylation by activating glycogen synthase kinase 3 β in Alzheimer's disease [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(8): 4418–4427.
- [49] Shao JL, Wan XH, Chen Y, et al. H₂S protects hippocampal neurons from anoxia-reoxygenation through cAMP-mediated PI3K/Akt/p70S6K cell-survival signaling pathways [J]. *J Mol Neurosci*, 2011, 43(3): 453–460.
- [50] Wei Y, Zhou J, Yu H, et al. AKT phosphorylation sites of Ser473 and Thr308 regulate AKT degradation [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2019, 83(3): 429–435.
- [51] Kumar D, Kumar P. Integrated mechanism of lysine 351, PARK2, and STUB1 in A β PP Ubiquitination [J]. *J Alzheimers Dis*, 2019, 68(3): 1125–1150.
- [52] Thomas S, Hoxha K, Tran A, et al. Bin1 antibody lowers the expression of phosphorylated Tau in Alzheimer's disease [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(10): 18320–18331.
- [53] Wang X, Lin Y, Liu S, et al. O-GlcNAcylation modulates HBV replication through regulating cellular autophagy at multiple levels [J]. *FASEB J*, 2020, 34(11): 14473–14489.
- [54] Luo R, Su LY, Li G, et al. Activation of PPARA-mediated autophagy reduces Alzheimer disease-like pathology and cognitive decline in a murine model [J]. *Autophagy*, 2020, 16(1): 52–69.
- [55] Guo J, Dai X, Laurent B, et al. AKT methylation by SETDB1 promotes AKT kinase activity and oncogenic functions [J]. *Nat Cell Biol*, 2019, 21(2): 226–237.
- [56] Su ZD, Burchfield JG, Yang PY, et al. Global redox proteome and phosphoproteome analysis reveals redox switch in Akt [J]. *Nat Commun*, 2019, 10: 5486.

[收稿日期]2020-11-16