

## 钙蛋白酶-钙神经素通路和阿尔茨海默病

张艳 李倩倩 张黎明

【关键词】 阿尔茨海默病； 钙结合蛋白质类； 钙神经素； 综述文献

DOI:10.3969/j.issn.1672-6731.2010.02.023

阿尔茨海默病(AD)的典型病理改变为脑组织出现 $\beta$ -淀粉样蛋白(A $\beta$ )和tau蛋白两种异常蛋白质沉积,导致神经炎症性斑[NPs,又称老年斑(SPs)]和神经原纤维缠结(NFTs)的形成,引起突触和神经元广泛缺失。目前,对于阿尔茨海默病的发病机制尚不十分清楚,钙稳态破坏是主要假说之一。许多假设的阿尔茨海默病致病因素的共同特点均认为可能与钙稳态破坏有关,诸如兴奋性氨基酸毒性、A $\beta$ 神经毒性作用和氧自由基损伤等。钙蛋白酶(calpain)和钙神经素(CaN,又称钙调神经磷酸酶)与细胞内钙离子功能密切相关。在生理状态下,由钙离子激活的钙蛋白酶和钙神经素有广泛的功能,直接作用包括对底物蛋白质的水解和去磷酸化功能;间接作用是对各种信号转导通路下游区的调节功能。钙离子信号转导是由一系列钙离子依赖的酶类所介导的。在中枢神经系统,钙蛋白酶和钙神经素是两种最为重要的介导钙离子信号转导的蛋白酶。钙稳态异常可引起钙蛋白酶和钙神经素之间的调节失衡,二者相互作用,共同参与阿尔茨海默病的病理过程<sup>[1]</sup>。

### 一、钙蛋白酶与阿尔茨海默病

1. 钙蛋白酶的化学结构和特性 钙蛋白酶为一组由钙离子激活的半胱氨酸蛋白酶,广泛存在于机体各组织器官中。钙蛋白酶是半胱氨酸异源二聚体蛋白酶,由一个相对分子质量为 $80 \times 10^3$ 的催化亚基和一个相对分子质量 $30 \times 10^3$ 的调节亚基所组成。根据人类基因序列的同源性,目前已经识别出14个基因是编码相对分子质量为 $80 \times 10^3$ 的钙蛋白酶催化亚基家族成员,两个基因是编码 $30 \times 10^3$ 的钙蛋白酶调节亚基家族成员<sup>[2]</sup>。I型钙蛋白酶( $\mu$ -calpain)和II型钙蛋白酶(m-calpain)是两种最具特征性的钙蛋白酶,二者的区别在于体外激活时所需的钙离子浓度不同,II型钙蛋白酶在纯化状态下,需要钙离子浓度在毫摩尔水平方能被激活,而I型钙蛋白酶可以被微摩尔浓度的钙离子活化;此外,二者

在组织内的分布也存在差异,在细胞内它们主要以失活前体的形式存在。当钙离子内流导致钙蛋白酶的氨基末端(N末端)序列发生自我酶解作用时,钙蛋白酶即被激活,其中I型钙蛋白酶为神经元内的主要钙蛋白酶亚型。钙蛋白酶可通过特异性蛋白水解酶作用调节多种酶和蛋白质的功能,包括信号转导因子和细胞骨架蛋白等,在细胞活动、信号转导、细胞凋亡和坏死、细胞分化、突触传递和稳定细胞骨架结构等方面发挥作用。钙蛋白酶活性主要受钙离子调控,当细胞内游离钙离子( $[Ca^{2+}]_i$ )浓度升高时,钙蛋白酶催化亚基的结构域I(催化亚基含I~IV共4个结构域)自我水解并发生构象改变,形成酶活性中心而激活蛋白酶<sup>[3]</sup>。钙蛋白酶抑制剂(calpastatin)为一特异性内源性钙蛋白酶抑制蛋白,与钙蛋白酶共存构成钙蛋白酶/钙蛋白酶抑制剂系统,起负性调节作用。钙蛋白酶抑制剂可以抑制I型和II型钙蛋白酶活性,其结合于钙蛋白酶所需要的钙离子浓度远低于激活I型和II型钙蛋白酶所需要的钙离子浓度。钙蛋白酶被钙离子激活后,若相邻的组织中存在钙蛋白酶抑制剂,则将迅速与之结合使钙蛋白酶活性受到抑制,从而保证钙蛋白酶仅对底物进行局部特定位点的水解。有研究显示,阿尔茨海默病模型鼠脑组织中的钙蛋白酶抑制剂表达水平显著下降,使钙离子浓度异常升高,继而诱发钙蛋白酶过度活化,二者联合作用导致神经元主要蛋白质分裂、降解,发生神经元变性和缺失<sup>[4,5]</sup>。除钙蛋白酶抑制剂外,其他天然或合成的钙蛋白酶抑制剂,例如亮抑蛋白酶肽(leupeptin)、钙蛋白酶抑制剂I、钙蛋白酶抑制剂II和MDL28170等亦可使钙蛋白酶发生可逆性或不可逆性失活,对钙蛋白酶具有高度特异性<sup>[6]</sup>。磷酸化作用是抑制钙蛋白酶活性的另一种方式,钙蛋白酶序列内含有许多磷酸化作用位点,I型钙蛋白酶含有9个磷酸化位点,II型钙蛋白酶含有8个磷酸化位点,这些磷酸化位点均位于相对分子质量为 $80 \times 10^3$ 的亚基上<sup>[7]</sup>。

2. 钙蛋白酶在阿尔茨海默病发病中的作用 钙蛋白酶系统功能障碍与多种疾病相关,例如缺血性疾病、脑卒中、阿尔茨海默病和亨廷顿病(HD)等。在阿尔茨海默病发病早期,与钙离子平衡紊乱相关的钙蛋白酶系统即被激活,脑组织特定区域钙蛋白酶活性显著增加。I型钙蛋白酶的催化亚基由相对分子质量为 $80 \times 10^3$ 自溶为相对分子质量为 $76 \times$

基金项目:黑龙江省自然科学基金资助项目(项目编号: D200629);黑龙江省教育厅科学技术研究项目(项目编号: 11531158)

作者单位:150001 哈尔滨医科大学附属第一医院神经内科  
通信作者:张艳(Email:hydsjns@yahoo.com.cn)

$10^3$  和  $78 \times 10^3$  的形式,其在阿尔茨海默病患者脑组织中的水平也呈升高趋势。钙蛋白酶的底物范围十分广泛,包括微管相关蛋白(MAP)和血影蛋白(spectrin)等细胞骨架蛋白,以及蛋白激酶C(PKC)调节区、周期蛋白依赖性激酶5(Cdk5)、钙/钙调素依赖性蛋白激酶II(CaMK II)、环磷酸腺苷(cAMP)应答元件结合蛋白(CREB,为记忆相关基因)、转录因子c-Jun、c-Fos、I $\kappa$ B和蛋白磷酸酶(PP)等<sup>[3]</sup>。双螺旋细丝(PHF)为神经原纤维缠结的主要成分,过度磷酸化的tau蛋白是双螺旋细丝的主要亚单位。由于过度磷酸化的tau蛋白无法结合微管相关蛋白,阻断微管相关蛋白的组装,使微管稳定性丧失,导致细胞骨架受到破坏<sup>[8]</sup>。P35可以激活Cdk5。利用原代培养的皮质神经元,在兴奋性毒素、缺氧和钙离子内流等因素作用下,可以发现钙蛋白酶能够将P35剪切成相对分子质量为 $25 \times 10^3$ 的片段,即P25。与Cdk5-P35复合体相比,Cdk5-P25复合体的活性显著增强。tau蛋白是Cdk5的作用底物,由P25介导的Cdk5活化与tau蛋白过度磷酸化密切相关。因此,钙蛋白酶可以通过裂解P35为P25而参与阿尔茨海默病的发病过程<sup>[9]</sup>。由于与 $\beta$ -淀粉样蛋白前体(APP)代谢有关的 $\alpha$ 、 $\beta$ 和 $\gamma$ 分泌酶均与钙蛋白酶无关,故认为钙蛋白酶并不直接参与APP的代谢过程;但是,钙蛋白酶可调节APP的运输,并间接影响APP的蛋白酶解加工过程。钙调素依赖性蛋白激酶II和蛋白激酶C可以调节APP磷酸化并影响APP的代谢过程,二者均为钙蛋白酶的作用底物,因此,钙蛋白酶可能通过钙调素依赖性蛋白激酶II或蛋白激酶C途径间接影响 $A\beta$ 的分泌<sup>[2]</sup>。MDL28170是一种能够进入中枢神经系统的钙蛋白酶抑制剂,可以抑制APP在其跨膜结构域的 $\zeta$ 位点被裂解为 $A\beta_{1-40}$ 和 $A\beta_{1-42}$ <sup>[10]</sup>。而且, $A\beta$ 可通过激活半胱氨酸蛋白酶如钙蛋白酶和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶(caspases),引起下游底物tau蛋白、MAP2和 $\alpha$ 血影蛋白水解,产生神经毒性作用。钙蛋白酶和Caspases的特异性抑制剂在某种程度上具有保护神经元免受 $A\beta$ 损伤的作用<sup>[11]</sup>。对阿尔茨海默病动物模型的研究发现, $A\beta_{1-42}$ 可降低磷酸化CREB(pCREB)水平,而钙蛋白酶活性增强与异常的APP代谢和pCREB水平下降密切相关;同时应用钙蛋白酶抑制剂能够使pCREB表达恢复正常。应用过氧化氢( $H_2O_2$ )和A23187作用于大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤细胞(PC12细胞),结果显示,凋亡相关因子Bax/Bcl-2比值增加,并发生细胞凋亡;而加入钙蛋白酶抑制剂MDL28170则Bax/Bcl-2比值降低、钙蛋白酶水平下降,且可抑制神经原纤维缠结的降解和细胞凋亡的发生。表明,PC12细胞在氧化应激和钙离子内流等因素的刺激下,可上调钙蛋白酶表达水平,通过作用于凋亡相关因子而诱导神经元发生凋亡<sup>[12]</sup>。

## 二、钙神经素与阿尔茨海默病

### 1. 钙神经素的化学结构和特性

在阿尔茨海默病的病理过程中,丝氨酸/苏氨酸蛋白磷酸酶对tau蛋白的磷酸化调节起重要作用。人脑组织丝氨酸/苏氨酸蛋白磷酸酶主要分为4型,分别为PP1、PP2A、PP2B和PP2C。PP2B,即钙神经

素为一丝氨酸/苏氨酸特异性钙/钙调蛋白(CaM)激活的蛋白磷酸酶。钙神经素是一种异源蛋白二聚体,由A、B两个亚基组成,A亚基(CaN A)为催化亚基,相对分子质量为 $60 \times 10^3$ ;B亚基(CaN B)为结合钙离子的调节亚基,相对分子质量为 $18 \times 10^3$ ,钙神经素受钙离子和钙调蛋白调节<sup>[13]</sup>。钙神经素广泛分布于哺乳动物的脏器组织中,但在脑组织中的含量高于其他部位10~20倍,在调节突触可塑性、学习和记忆,以及神经元凋亡等方面发挥重要作用。钙神经素完全激活需要具备两个条件:钙离子结合于钙神经素B亚基,钙调蛋白结合于钙神经素A亚基。在生理条件下,钙/钙调蛋白可诱发钙神经素的激活,其过程为可逆性的。钙神经素的激活也可以是蛋白酶依赖性的,无论在体和离体均可发生不可逆性钙神经素的水解作用。离体实验表明,蛋白酶如钙蛋白酶、胰蛋白酶和糜蛋白酶C等均可裂解钙神经素A亚基,易被蛋白酶水解的钙神经素A亚基区域仅限于包含有钙调蛋白结合区和自动抑制区的羧基末端(C末端);而包含催化区和钙神经素B亚基结合区的氨基末端则不易被蛋白酶水解。当钙神经素A亚基调节区被水解后,钙神经素在结构上即处于活化状态,无需钙离子和钙调蛋白激活<sup>[14]</sup>。脑组织中钙神经素介导的信号转导通路受钙蛋白酶的调节,活性增加的钙蛋白酶能够裂解内源性钙神经素抑制剂cain/cabin1,裂解后的cain/cabin1不再抑制钙神经素。应用Jurkat细胞系研究表明,钙蛋白酶裂解cain/cabin1是钙神经素介导细胞死亡的关键步骤<sup>[15]</sup>。钙蛋白酶裂解钙神经素A亚基后产生的相对分子质量为 $(55 \sim 57) \times 10^3$ 的钙神经素片段,并进一步裂解为相对分子质量为 $(43 \sim 49) \times 10^3$ 的片段,前者所具有的酶活性增强,而后者由于不能结合钙调蛋白而被激活。钙神经素的活性能被其自动抑制性肽段(26个残基)所抑制,此肽段能与钙神经素A亚基的催化区相互作用。免疫抑制剂环孢霉素A(CsA)和FK506被认为是钙神经素的特异性较强的抑制剂。钙神经素活性还可被一些内源性细胞内蛋白质所抑制,例如蛋白激酶A固着蛋白79(AKAP79)、cain/cabin1和钙神经素同源蛋白(CHP)等<sup>[16]</sup>。

### 2. 钙神经素在阿尔茨海默病发病中的作用

钙神经素是脑组织中的重要磷酸酶,其活性改变在某种程度上可促进tau蛋白的双螺旋细丝样改变。但是,钙神经素对tau蛋白的亲合力是PP2A、PP1和PP5等磷酸酶的1/5,与其他使tau蛋白发生去磷酸化的主要磷酸酶相比,钙神经素的作用仅占总tau蛋白磷酸酶活性的7%<sup>[16]</sup>。对阿尔茨海默病动物模型的研究显示,神经元内钙离子失调激活的钙神经素可能具有双重作用,既可导致突触可塑性和记忆功能损害又能够诱发神经元凋亡<sup>[17]</sup>。对APP转基因鼠模型的研究发现,钙神经素活性异常升高与记忆缺失密切相关,应用钙神经素抑制剂可以改善鼠的记忆功能<sup>[18]</sup>。钙神经素通过直接或间接诱导转录因子CREB发生去磷酸化而失活,引起长时记忆增强(LTP,为学习和记忆的细胞学基础)和记忆功能损害。在神经元内,钙神经素激活可致N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受

体细胞发生内吞,并降低突触电流水平。对 *APP/PS-1* 双重转基因小鼠进行研究,发现模型鼠脑组织星形胶质细胞钙神经素表达水平上调,并触发典型的阿尔茨海默病炎症反应。钙神经素参与  $A\beta$  诱导的认知功能障碍和神经元变性过程,抑制钙神经素可以保护神经元免受  $A\beta$  诱导的脑组织损伤,并解除  $A\beta$  引发的对海马脑片长时程记忆增强的损害<sup>[19,20]</sup>。 $A\beta_{1-40}$  和  $A\beta_{25-35}$  均可引起钙神经素活性增加,并降低 Bad 在第 112 位点丝氨酸残基的磷酸化水平,此反应可以被钙神经素抑制剂 FK506 所阻断<sup>[21]</sup>。 $\beta$  分泌酶又称淀粉样蛋白前体  $\beta$  位点剪切酶 (BACE),为 APP 代谢过程中形成  $A\beta$  的关键酶,钙离子载体诱发或  $A\beta$  诱发的神经元钙离子浓度升高刺激 BACE-1 表达,从而加速  $A\beta$  的产生,这一过程是通过钙神经素-激活性 T 细胞的细胞核因子 (NFAT) 信号转导通路所介导的。NFAT 是受钙神经素调节的转录因子,能够直接结合于 *BACE-1* 基因启动子区的特殊 DNA 序列上,上调 BACE-1 表达水平<sup>[22]</sup>。研究显示, $A\beta_{1-42}$  作用于神经母细胞瘤细胞 (SH-SY5Y) 可选择性地诱导钙神经素活性增强,而不改变 PP1 和 PP2A 活性。提示, $A\beta$  引起的神经元钙离子水平升高与钙神经素的激活相关,它可通过  $\alpha 7$  烟碱型乙酰胆碱受体诱发钙离子内流,并导致钙神经素激活<sup>[23,24]</sup>。钙神经素在  $A\beta$  引起的记忆损害中发挥一定作用,因此抑制钙神经素的活性可能是改善阿尔茨海默病认知损害的治疗策略之一。

### 三、钙蛋白酶-钙神经素通路阿尔茨海默病

在正常脑组织内钙神经素裂解可产生相对分子质量为  $57 \times 10^3$  和  $48 \times 10^3$  的片段。研究表明,阿尔茨海默病患者的脑组织中 I 型钙蛋白酶活化、裂解并激活钙神经素,仅产生相对分子质量为  $57 \times 10^3$  的片段,不再继续分解成  $48 \times 10^3$  片段。质谱分析表明,当钙神经素的 A 亚基在赖氨酸 (Lys) 第 501 位点 (位于羧基末端的自动抑制区) 被钙蛋白酶水解时,可生成一相对分子质量为  $57 \times 10^3$  的钙神经素片段,它保持了钙神经素的活性且活性显著增强。在阿尔茨海默病的发病过程中,钙离子稳态的破坏导致神经元损伤, I 型钙蛋白酶和钙神经素过度活化可能是主要机制之一<sup>[25]</sup>。近期研究发现,由钙蛋白酶催化的钙神经素 A 亚基的裂解和激活产生的相对分子质量为  $57 \times 10^3$  片段,能够介导谷氨酸和红藻氨酸诱发的海马神经元损伤。

钙神经素的过度表达可诱导神经元凋亡,而这一过程可被 Bcl-2 所抑制。Bcl-2 家族蛋白参与调控神经元凋亡,其中 Bad 为细胞凋亡前体因子,与抗凋亡蛋白 Bcl-2 和 Bcl-xL 等形成异二聚体而促进神经元发生凋亡。钙神经素与转录依赖性和非依赖性细胞凋亡有关,前者通过由钙神经素介导的 NFAT 去磷酸化而实现,后者则是对凋亡基因 *Fas* 配体的反式激活。已知钙神经素可以通过使 Bad (Ser112) 去磷酸化而诱发转录非依赖性细胞凋亡,即 Bad 去磷酸化后即从细胞质转移至线粒体,与 Bcl-xL 或其他 Bcl-2 家族蛋白形成异二聚体,促进细胞色素 C 释放,从而激活 Caspases 途径导致细胞凋亡<sup>[26]</sup>。钙神经素和 Bad 的相互作用与细胞凋亡相关,主要

是钙离子内流后激活钙神经素,进一步导致凋亡前体蛋白的磷酸化状态和生物活性改变。

许多研究已表明,钙蛋白酶-钙神经素信号转导通路阿尔茨海默病等钙离子依赖性神经变性疾病相关<sup>[7]</sup>。钙蛋白酶活性的异常增加导致钙神经素裂解和过度活化,引起线粒体功能障碍,从而进一步激活线粒体依赖性细胞凋亡途径。钙蛋白酶可通过水解钙神经素使之活化参与凋亡基因的调控,钙离子稳态失衡可能通过过度活化钙蛋白酶-钙神经素通路而导致阿尔茨海默病神经元变性。钙蛋白酶抑制剂能够阻断钙蛋白酶依赖性钙神经素的激活,此为阿尔茨海默病的治疗提供了新的思路。

### 参 考 文 献

- [1] Klee CB, Ren H, Wang X. Regulation of the calmodulin-stimulated protein phosphatase, calcineurin. *J Biol Chem*, 1998, 273:13367-13370.
- [2] Liu J, Liu MC, Wang KK. Calpain in the CNS: from synaptic function to neurotoxicity. *Sci Signal*, 2008, 1:re1.
- [3] Vosler PS, Brennan CS, Chen J. Calpain-mediated signaling mechanisms in neuronal injury and neurodegeneration. *Mol Neurobiol*, 2008, 38:78-100.
- [4] Vaisid T, Barnoy S, Kosower NS. Calpastatin overexpression attenuates amyloid-beta-peptide toxicity in differentiated PC12 cells. *Neuroscience*, 2008, 156:921-931.
- [5] Vaisid T, Kosower NS, Katzav A, et al. Calpastatin levels affect calpain activation and calpain proteolytic activity in APP transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Neurochem Int*, 2007, 51(6/7):391-397.
- [6] Wu HY, Tomizawa K, Matsushita M, et al. Poly-arginine-fused calpastatin peptide, a living cell membrane-permeable and specific inhibitor for calpain. *Neurosci Res*, 2003, 47:131-135.
- [7] Wu HY, Tomizawa K, Matsui H. Calpain-calcineurin signaling in the pathogenesis of calcium-dependent disorder. *Acta Med Okayama*, 2007, 61:123-137.
- [8] Veeranna, Kaji T, Boland B, et al. Calpain mediates calcium-induced activation of the erk1, 2 MAPK pathway and cytoskeletal phosphorylation in neurons: relevance to Alzheimer's disease. *Am J Pathol*, 2004, 165:795-805.
- [9] Lee MS, Kwon YT, Li M, et al. Neurotoxicity induces cleavage of p35 to p25 by calpain. *Nature*, 2000, 405:360-364.
- [10] Dong Y, Tan J, Cui MZ, et al. Calpain inhibitor MDL28170 modulates Abeta formation by inhibiting the formation of intermediate Abeta46 and protecting Abeta from degradation. *FASEB J*, 2006, 20:331-333.
- [11] Wei Z, Song MS, MacTavish D, et al. Role of calpain and caspase in beta-amyloid-induced cell death in rat primary septal cultured neurons. *Neuropharmacology*, 2008, 54:721-733.
- [12] Ray SK, Fidan M, Nowak MW, et al. Oxidative Stress and  $Ca^{2+}$  influx upregulate calpain and induce apoptosis in PC12 cells. *Brain Res*, 2000, 852:326-334.
- [13] Klee CB, Draetta GF, Hubbard MJ. Calcineurin. *Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol*, 1988, 61:149-200.
- [14] Jiang H, Xiong F, Kong S, et al. Distinct tissue and cellular distribution of two major isoforms of calcineurin. *Mol Immunol*, 1997, 34(8/9):663-669.
- [15] Jang H, Cho EJ, Youn HD. A new calcineurin inhibition domain in Cabin1. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 359: 129-135.

- [16] Terada H, Matsushita M, Lu YF, et al. Inhibition of excitatory neuronal cell death by cell - permeable calcineurin autoinhibitory peptide. *J Neurochem*, 2003, 87:1145-1151.
- [17] Foster TC. Calcium homeostasis and modulation of synaptic plasticity in the aged brain. *Aging Cell*, 2007, 6:319-325.
- [18] Taghialatela G, Hogan D, Zhang WR, et al. Intermediate- and long - term recognition memory deficits in Tg2576 mice are reversed with acute calcineurin inhibition. *Behav Brain Res*, 2009, 200:95-99.
- [19] Agostinho P, Oliveira CR. Involvement of calcineurin in the neurotoxic effects induced by amyloid-beta and prion peptides. *Eur J Neurosci*, 2003, 17:1189-1196.
- [20] Reese LC, Zhang W, Dineley KT, et al. Selective induction of calcineurin activity and signaling by oligomeric amyloid beta. *Aging Cell*, 2008, 7:824-835.
- [21] Agostinho P, Lopes JP, Velez Z, et al. Overactivation of calcineurin induced by amyloid - beta and prion proteins. *Neurochem Int*, 2008, 52:1226-1233.
- [22] Cho HJ, Jin SM, Youn HD, et al. Disrupted intracellular calcium regulates BACE1 gene expression via nuclear factor of activated T cells 1 (NFAT 1) signaling. *Aging Cell*, 2008, 7:137-147.
- [23] Abdul HM, Sama MA, Furman JL, et al. Cognitive decline in Alzheimer's disease is associated with selective changes in calcineurin/NFAT signaling. *J Neurosci*, 2009, 29:12957-12969.
- [24] Dineley KT, Hogan D, Zhang WR, et al. Acute inhibition of calcineurin restores associative learning and memory in Tg2576 APP transgenic mice. *Neurobiol Learn Mem*, 2007, 88:217-224.
- [25] Liu F, Grundke - Iqbal I, Iqbal K, et al. Truncation and activation of calcineurin A by calpain I in Alzheimer disease brain. *J Biol Chem*, 2005, 280:37755-37762.
- [26] Wang HG, Pathan N, Ethell IM, et al. Ca<sup>2+</sup>-induced apoptosis through calcineurin dephosphorylation of BAD. *Science*, 1999, 284:339-343.

(收稿日期:2010-02-25)

## · 小词典 ·

## 中英文对照名词词汇(六)

## 其他

双螺旋细丝 paired helical filament(PHF)

双向聚丙烯酰胺凝胶电泳  
two-dimensional-polyacrylamide gel electrophoresis  
(2D-PAGE)

死亡受体 death receptor(DR)

肽酰-脯氨酰-顺反式异构酶  
peptidyl-prolyl cis-trans isomerase(PPIase)

糖基化血红蛋白 glycosylated hemoglobin (HbA1c)

糖基化终产物 advanced glycation end products(AGE)

糖基化终产物受体  
receptor for advanced glycation and products(RAGE)

糖皮质激素受体相互作用蛋白 1  
glucocorticoid receptor-interacting protein 1(GRIP1)

糖原合成酶激酶-3β  
glycogen synthase kinase-3β(GSK-3β)

α-突触核蛋白 α-synuclein(α-Syn)

微管相关蛋白 microtubule-associated protein(MAP)

细胞内结构域 intracellular domain(ICD)

APP 细胞内结构域 APP intracellular domain(AICD)

Notch 细胞内结构域 Notch intracellular domain(NICD)

细胞外结构域 extracellular domain(ECD)

细胞型朊蛋白 cellular prion protein(PrP<sup>c</sup>)

线粒体外膜转移酶 40  
translocase of outer mitochondrial membrane 40  
(TOMM40)

cullin 相关的 neddylation 分离蛋白 1  
cullin-associated and neddylation-dissociated 1(CAND1)

Munc-18 相互作用蛋白

Munc-18-interacting proteins(Mints)

兴奋性氨基酸 excitatory amino acid(EAA)

修剪同源蛋白 2 protein prune homolog 2(PRUNE2)

嗅觉事件相关诱发电位  
olfactory event-related potentials(OERPs)

血管紧张素转换酶 angiotensin converting enzyme(ACE)

胰岛素降解酶 insulin degrading enzyme(IDE)

C1 抑制子 C1 inhibitor(C1-Inh)

硬膜边缘细胞 dural border cell(DBC)

诱导型多能干细胞 induced pluripotent stem cells(iPSCs)

载脂蛋白 E apolipoprotein E(ApoE)

载脂蛋白 J apolipoprotein J(ApoJ)[聚集素(clusterin)]

早老素 presenilin(PS)

早老素-1 presenilin-1(PS-1)

早老素-2 presenilin-2(PS-2)

早老素增强子-2 presenilin enhancer-2(PEN-2)

照料者负担 caregiver burden(CB)

质量调整寿命年 Quality Adjusted Life Years(QALYs)

中性内肽酶 neutral endopeptidase(NEP)

肿瘤坏死因子-α 转换酶  
tumor necrosis factor-α convertase(TACE)

周期蛋白依赖性激酶 cyclin-dependent kinase(CDK)

周期蛋白依赖性激酶 5 cyclin-dependent kinase 5(Cdk5)

蛛网膜屏障细胞 arachnoid barrier cell(ABC)

蛛网膜网状细胞 arachnoid reticular cell(ARC)

转铁蛋白 transferrin(TF)