

ADAM10在阿尔茨海默病发病机制中的作用

王雨欣 王蓉

100053 北京,首都医科大学宣武医院中心实验室

通信作者:王蓉, Email: rong_wang72@aliyun.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2024.01.007

【摘要】 阿尔茨海默病(AD)是一种进行性加重的神经系统退行性疾病,特征是学习记忆功能下降、多个认知领域受损,最终无法执行日常任务。越来越多的证据表明,靶向A β 仍是目前AD诊断和治疗的重要策略。去整合素金属蛋白酶10(ADAM10)作为淀粉样蛋白前体蛋白切割过程中的关键分泌酶,不仅能减少A β 的产生,还影响AD的病理,包括减少tau蛋白过度磷酸化、维持正常的突触功能、促进海马神经发生和神经网络的稳态。ADAM10可能成为早期和准确诊断AD的生物标志物。本文对ADAM10性质及其在AD发病机制中的作用进行综述,并讨论ADAM10作为治疗AD靶点的潜力,以期对AD的深入研究和治疗提供理论基础和思路。

【关键词】 阿尔茨海默病; 去整合素金属蛋白酶10; 淀粉样前体蛋白; β -淀粉样肽; 综述
基金项目: 国家重点研发计划(2022YFC2403500)

The role of ADAM10 in the pathogenesis of Alzheimer disease Wang Yuxin, Wang Rong
Department of Central Laboratory, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China
Corresponding author: Wang Rong, Email: rong_wang72@aliyun.com

【Abstract】 Alzheimer disease (AD) is a progressive neurodegenerative disease characterized by a decline in learning and memory, impairment of multiple cognitive domains, and ultimately inability to perform daily tasks. More and more evidence suggests that targeting A β production to reduce its deposition is a therapeutic option for AD pathology. As a key secretory enzyme in the process of amyloid precursor protein cleavage, ADAM10 can not only reduce the production of A β , but also affect the pathology of AD, including reducing tau protein hyperphosphorylation, maintaining normal synaptic function, and promoting hippocampal neurogenesis and neuronal network homeostasis. ADAM10 may be a biomarker for early and accurate diagnosis of AD. This article will review the nature of ADAM10 and its role in the pathogenesis of AD, and discuss the potential of ADAM10 as a target for the treatment of AD, in order to provide a theoretical basis and new ideas for the in-depth study and treatment of AD.

【Key words】 Alzheimer disease; ADAM10; Amyloid precursor protein; A β ; Review

Fund program: National Key Research and Development Program of China (2022YFC2403500)

2020年的一项全国横断面研究显示,我国60岁及以上人群中约有983万例AD患者^[1]。目前,AD的发病率、患病率和死亡率稳步上升,成为我国城乡居民的第五大死因,加重个人、家庭和社会的经济负担,是我国城乡居民的重大医疗和社会问题^[2]。AD是最常见的痴呆类型,其病理学特征为细胞外 β -淀粉样肽(amyloid β , A β)沉积形成的老年斑和细胞内tau蛋白过度磷酸化形成的神经原纤维缠结^[3]。

根据有无家族遗传史,AD可分为家族性AD(familial Alzheimer disease, FAD)和散发性AD(sporadic Alzheimer disease, SAD)。约5%的FAD与编码淀粉

样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)、早老素-1或早老素-2等基因的突变有关^[4]。APP代谢异常会导致A β 过量沉积,APP在 α -分泌酶的作用下能与 β -分泌酶竞争性产生具有保护作用的sAPP α 。去整合素金属蛋白酶10(a disintegrin and metalloprotease, ADAM10)作为主要的 α -分泌酶在AD中发挥重要作用,可促进APP的非淀粉样肽代谢途径,减少A β 的产生,增加sAPP α 的产生,从而发挥神经保护作用。目前,已有基于CRISPR的纳米递送载体靶向ADAM10的AD治疗研究。本文对ADAM10性质及其在AD发病机制中细胞通讯、

转运及调控等方面发挥的作用进行综述,并讨论其作为治疗AD靶点的潜力,旨在为AD的深入研究提供理论基础。

一、APP代谢障碍和A β 沉积密切相关

Hardy和Allsop^[5]于1991年提出淀粉样肽级联假说,并在21号染色体中发现了APP基因的致病性突变,认为APP代谢障碍和A β 沉积是AD的主要发病机制。APP代谢是在 α -分泌酶和 β -分泌酶的作用下裂解,分别生成APP的羧基末端片段,同时分别生成可溶性分子sAPP α 和sAPP β 。 α -分泌酶在A β 结构域内部切割APP,从而阻止A β 生成,同时APP可溶性胞外域sAPP α 的产生增加。与A β 相比,sAPP α 在神经元可塑性/存活中发挥重要作用,对兴奋性毒性有神经保护作用。ADAM10是APP代谢过程中一种重要的 α -分泌酶^[6]。

二、 α -分泌酶ADAM10是APP代谢的关键调节酶

ADAMs是一类金属蛋白酶家族,由大约750个氨基酸组成,具有蛋白水解活性,能介导不同细胞表面受体的外域脱落^[7]。作为该家族中最重要的成员之一,ADAM10是主要的 α -分泌酶,以其在APP加工中的作用而广为人知,并在全基因组关联研究中被确定为与AD相关的风险位点^[8]。

ADAM10是一种跨膜蛋白,在神经元、血管细胞、白细胞和肿瘤细胞中广泛分布^[9]。人类ADAM10由748个氨基酸(729个氨基酸无信号肽)组成,具有1个长链糖基化的胞外结构域、1个跨膜结构域和1个胞内结构域。未成熟的ADAM10胞外部分包含1个前结构域、1个金属蛋白酶结构域的催化位点以及1个去整合素结构域和富含半胱氨酸的结构域,具有细胞黏附及不同细胞表面受体外域和信号分子的蛋白水解、加工功能^[10]。ADAM10的前结构域与其催化位点直接相互作用,使ADAM10丧失活性并在内质网中形成无活性的酶原状态。在通过高尔基体的转运过程中,弗林蛋白酶和(或)激素原转化酶7发挥作用,去除前结构域后,ADAM10成熟,转变为活化的蛋白水解酶,其分子量也由原来的90 kDa减小到65 kDa。除蛋白质水解脱落和几种底物调节膜内蛋白水解的作用外,ADAM10还受到其他ADAMs家族成员如ADAM9及 γ -分泌酶类似蛋白水解级联反应的影响^[11]。ADAM10作用底物众多,包括APP、黏附分子、生长因子、Notch受体和Fas配体等,因此将ADAM10应用在疾病调节方面将面临较大的挑战^[7]。

三、ADAM10调控AD的发生、发展

由于底物众多,ADAM10控制着中枢神经系统中的多种功能,如神经发育、突触可塑性和树突棘形态等,能与底物相互作用影响AD相关病理学、突触功能、海马神经发生以及胶质发生^[12]。ADAM10在APP转基因小鼠的神经元中过表达能增加sAPP α 的分泌,减少A β 的生成,并防止其在斑块中沉积,模型小鼠的长时程增强(long-term potentiation, LTP)受损和认知功能障碍得到缓解。显性失活形式ADAM10的表达导致双转基因小鼠大脑中sAPP α 减少,淀粉样斑块数量增加和体积增大^[13]。这些结果为ADAM10作为APP的 α -分泌酶提供了体内证据,提示ADAM10有望成为AD的治疗靶点。通过增强大脑中ADAM10的表达或活性的信号通路,有望减轻AD的病理变化。

α -分泌酶和 β -分泌酶位于同一蛋白水解区,因此APP的切割存在竞争,在AD发病期间, β -分泌酶活性增加的同时 α -分泌酶裂解会减少^[14]。研究发现,散发性AD患者尸体脑组织中 α -分泌酶活性降低, β -分泌酶活性升高^[15]。还有研究表明,FAD或SAD患者脑脊液中的sAPP α 水平降低^[16]。sAPP α 通过直接与 β -分泌酶结合减少A β 生成,从而调节APP代谢;而使用抗体特异性靶向sAPP α 可增强A β 的产生^[17]。另外,活化的N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDAR)和 α 7烟碱型乙酰胆碱受体协同参与sAPP α 诱导的突触相关蛋白Arc蛋白的转录和翻译过程^[18]。值得注意的是,已有研究揭示了ADAM10与 β -分泌酶在内源和外源水平方面均存在相互作用。两者在小鼠原代神经元中共定位,且ADAM10能增强 β -分泌酶对底物细胞黏附分子L1样蛋白的剪切^[19]。

四、ADAM10调控AD的可能机制

1. ADAM10的细胞通讯:一项研究对10月龄小鼠大脑分离的RNA进行微阵列分析,评估ADAM10对大脑中基因表达谱的影响,结果显示ADAM10转基因小鼠中调节基因数量最多的类别属于细胞通讯,其次是突触连接和传递及神经系统发育^[20]。突触强度的变化,如LTP或长时程抑制(long-term depression, LTD),是学习和记忆早期阶段的生物学基础。钙/钙调蛋白依赖性蛋白酶II α 是大脑中最丰富的激酶之一,在学习记忆和突触可塑性中发挥重要作用,对海马体中LTP的形成至关重要^[21]。钙/钙调蛋白依赖性蛋白酶II α 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,在Ca²⁺结合钙调蛋白(camodulin, CaM)的

作用下被激活,从而磷酸化下游多种蛋白质底物,如AMPA-型谷氨酸受体、突触素I、酪氨酸羟化酶、L-型Ca²⁺通道和微管结合蛋白2^[22]。sAPP α 以CaMK II蛋白激酶G(protein kinase G, PKG)依赖性方式将缺乏GluA2亚基的AMPA-型谷氨酸受体和NMDAR运输到突触外细胞表面,促进LTP^[23]。此外,体外实验表明, CaMK II可能参与Ser-2位点的tau蛋白磷酸化^[24]。突触是信息传递的关键部位,在AD病程发展过程中突触的效率逐渐降低,伴随突触囊泡数量减少。轻度认知功能障碍和AD患者的脑CA1区基因表达发生进行性变化,在AD患者中能检测到突触功能相关蛋白的减少^[25]。ADAM10通过与突触后受体和黏附分子的相互作用对突触功能产生影响,通过APP、神经配蛋白1和N-钙黏蛋白等调节突触可塑性^[26]。另外,ADAM10对兴奋性突触的功能和认知功能的影响在其他疾病中也存在证据,研究发现ADAM10能防止亨廷顿病小鼠的N-钙黏蛋白水解以及认知功能下降^[27]。A β 斑块的产生会抑制PI3K/AKT信号通路,进而下调突触相关蛋白,如突触素和突触后致密物95,最终可能影响ADAM10突触可塑性^[28]。反之,PI3K/AKT通路的激活能提高树突分支密度并增加突触蛋白表达,从而导致AD小鼠ADAM10水平升高^[29]。

2. ADAM10的转运功能:在神经元细胞中,ADAM10位于突触、突触前囊泡和突触后侧^[30]。定位在突触处的ADAM10脱落酶受其他蛋白转运机制的调控,突触相关蛋白97介导蛋白激酶C激活后,ADAM10从树突状高尔基体前哨转运到突触^[31]。LTP通过诱导海马神经元,培养ADAM10与衔接蛋白AP2结合产生内吞作用,并降低膜表面ADAM10活性及表达水平。相反,LTD促进ADAM10插入突触膜并提高ADAM10活性^[32]。

ADAM10与低密度脂蛋白受体相关蛋白1(LDL receptor related protein 1, LRP1)外域脱落有关^[33]。LRP1是负责血-脑脊液屏障中A β 转运的受体之一,易受细胞表面蛋白水解脱落的影响,从而阻止配体的内吞转运。抑制ADAM10能减少脑内皮培养物中的LRP1脱落,并促进A β ₄₂在血-脑脊液屏障体外模型中的转运。ADAM10内皮敲除小鼠大脑中LRP1脱落减少,并增强了血-脑脊液屏障中的A β 清除率^[34]。LRP1也是tau内吞作用和神经元之间扩散的主要调节剂,体内tau传播的小鼠模型中,LRP1的下调有效地减少了神经元之间的tau传播^[35]。目前,关于ADAM10通过LRP1对tau影响的研究仍

较少,需进一步探索两者之间的联系。

3. ADAM10底物及活性调控:ADAM10底物种类繁多,仅在大脑中就有90多种^[36]。髓系细胞触发受体2(triggering receptor expressed on myeloid cells 2, TREM2)是ADAM10的一种关键底物,其结构外域包含重要的配体结合结构域,能识别受损或垂死细胞的阴离子脂质、髓磷脂或A β 等配体^[37]。TREM2胞外域的柄区通过类似于APP加工的方式被ADAM10或ADAM17切割,在膜上留下C端片段,随后在 γ -分泌酶切割作用下终止TREM2信号传导,该信号传导由全长TREM2与DNAX激活蛋白12复合物介导,可激活稳态小胶质细胞,从而触发A β 吞噬作用在内的保护活性^[38]。ADAM10切割产生脱落的可溶性TREM2外域与A β 低聚物的相互作用也可能对AD有保护作用^[39]。

Klotho基因于1997年被确定为衰老抑制基因,编码I型跨膜蛋白,主要在大脑的脉络丛中表达^[40]。与其他I型跨膜蛋白(如APP和Notch)类似,Klotho通过ADAM10和ADAM17从细胞表面蛋白水解释放或脱落,Klotho的脱落外域被释放到血液和脑脊液中,即为可溶性Klotho,可能作为神经保护因子发挥重要作用。临床研究表明,AD患者脑脊液中的Klotho蛋白水平降低^[41]。Paroni等^[42]报道,Klotho蛋白水平的升高可以改善早期AD患者的认知功能并延缓疾病的进展。藁本内酯导致APP和Klotho的 α 代谢上调,随后sAPP α 和可溶性Klotho水平增高,同时抑制AD小鼠和细胞中的IGF-1/Akt/mTOR信号传导^[43]。因此藁本内酯可能成为ADAM10的有效增强剂。

ADAM10的活性在转录、翻译和转录后水平方面也受到严格的调控。ADAM10启动子含有过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPAR α)反应元件^[36]。PPAR是一组核激素受体家族转录因子,控制脂质和葡萄糖的代谢、能量代谢及脂肪生成等。目前在海马体中发现PPAR α 的存在,PPAR α 通过ADAM10参与APP的非淀粉样蛋白代谢,减少淀粉样斑块并改善记忆和学习^[44]。相关研究发现,跑步机运动能上调PPAR α ,激活体内ADAM10在海马体中的转录,通过APP非淀粉样蛋白 α -分泌酶途径,使内源性A β 产生减少^[45]。

4. 靶向ADAM10的治疗:A β 靶向治疗是AD治疗研究发展的核心,大多数开发的AD药物旨在抑制 β -、 γ -分泌酶,防止A β 聚集,或利用抗A β 抗体促进大脑中的A β 聚集体清除。在AD发病机制的

级联反应中,由A β 和tau触发的突触衰竭已被确定为AD中神经变性发生之前的关键步骤和早期事件^[46]。内吞作用在AD患者的海马体中增加,导致酶的突触后定位减少^[47]。针对ADAM10在突触功能发挥的作用,研究者开发了一种具有强安全性的细胞渗透性肽PEP3,其能干扰ADAM10的内吞作用,增强ADAM10的突触后定位和活性。该研究给予10月龄的APP/PS2小鼠PEP3,从而减少了ADAM10和AP2复合物之间的相互作用,细胞渗透性肽的使用已被用于急性神经系统疾病的临床研究,其介导的ADAM10抑制治疗神经发育和神经退行性疾病动物模型的疗效也已得到证实^[48]。

ADAM10对APP脱落的轻度刺激可能成为AD的一种治疗策略。一项针对21例临床诊断为轻度至中度AD患者为期4周的临床试验,表明口服阿维A组的患者脑脊液sAPP α 水平显著提高,且总体安全性与耐受性良好^[49]。另一项研究表明,阿维A选择性激活原代神经元和AD患者ADAM10对APP的切割,但不增加神经胶质相关细胞黏附分子(neural glial-related cell adhesion molecule, NrCAM)脱落,因此阿维A介导的ADAM10增加不会导致NrCAM功能改变和引起不良反应^[50]。HersHKovits等^[51]提出,即使用截短的可溶性ADAM10(sADAM10)治疗AD,sADAM10发挥酶活性进而脱落APP,并释放超过其内源性水平的sAPP α 。

另一项体内研究表明,一种R7L10两性肽纳米复合物在小鼠大脑神经元中具有Cas 9激活剂的基因激活能力。ADAM10通过Cas 9激活剂纳米复合物被有效激活,进而使得ADAM10在疾病早期阶段恢复活性,并改善了AD小鼠与A β 沉积相关的认知缺陷,是AD治疗中具有潜力的靶点之一^[52]。

五、ADAM10作为AD生物标志物的潜力

AD患者通常是在出现典型症状后被诊断,从而错失了采取有效措施的最佳机会。生物标志物在早期诊断方面具有良好的应用前景,通过将潜在的症状前阶段或轻度认知功能障碍阶段的患者筛查出来,尽早给予合理的临床干预,能缓解患者及家庭的压力。2007年,国际上首次将脑脊液生物标志物列入脑脊液诊断标准,而血液采样和无创的尿液采样灵活、成本低且节省时间。外周生物标志物检测有望成为比脑脊液标志物更易于实施的检测手段^[53]。

人类脑脊液中主要存在3种形式的ADAM10,分别为保留前结构域的未成熟形式(proADAM10)、成熟的未加工全长形式(ADAM10f)及从膜释放的截

短可溶形式(sADAM10)。蔗糖密度梯度超速离心法分级表明ADAM10f和sADAM10能形成大分子量复合物。研究显示,AD患者脑脊液中的ADAM10f和sADAM10降低,而proADAM10水平保持不变^[54]。除了在中枢神经系统中含量丰富外,ADAM10蛋白也存在于血小板中。据报道,AD患者血小板中的ADAM10水平降低^[55]。研究表明,画钟测试评分和血小板ADAM10表达在AD患者和对照组之间存在差异,且血小板ADAM10表达水平与AD患者的画钟测试分数呈正相关^[56]。血小板中ADAM10减少可能增加AD发生的风险。认知测试如MMSE与基于血液的生物标志物ADAM10的关联可能有助于更准确可靠地诊断AD^[57]。综上,ADAM10可能成为早期和准确AD诊断的相关生物标志物工具,还需更多相关研究证实。

六、总结与展望

目前,人们对APP代谢过程进行了大量研究以期找到合适的药物靶点,尽管 β -分泌酶和 γ -分泌酶靶向药物的临床试验尚未得到AD药物的批准,但对AD相关分泌酶的探索仍在进行。ADAM10作为淀粉样前体蛋白加工过程中的关键蛋白酶,在AD中发挥重要作用。尽管ADAM10是AD研究与治疗中的热点,但其底物种类繁多,因此,除需要在体内确认更多候选底物,对其活性的调节及功能进一步研究外,还需注意由于毒性作用而限制ADAM10活性的新底物及可能造成不良反应的细胞通路。研究者也在积极寻找合适的天然化合物,对ADAM10功能的深入研究将为作用机制提供新的理解,并为AD治疗的发展或预测治疗结果提供可能性。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 论文撰写、文献收集、文献整理与分析为王雨欣,论文修订、审校为王蓉

参 考 文 献

- [1] Jia L, Du Y, Chu L, et al. Prevalence, risk factors, and management of dementia and mild cognitive impairment in adults aged 60 years or older in China: a cross-sectional study[J]. *Lancet Public Health*, 2020, 5(12): e661-e671. DOI: 10.1016/S2468-2667(20)30185-7.
- [2] Ren R, Qi J, Lin S, et al. The China Alzheimer report 2022 [J]. *Gen Psychiatr*, 2022, 35(1): e100751. DOI: 10.1136/gpsych-2022-100751.
- [3] Winblad B, Amouyel P, Andrieu S, et al. Defeating Alzheimer's disease and other dementias: a priority for European science and society[J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15(5): 455-532. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)00062-4.

- [4] Jankowsky JL, Fadale DJ, Anderson J, et al. Mutant presenilins specifically elevate the levels of the 42 residue beta-amyloid peptide in vivo: evidence for augmentation of a 42-specific gamma secretase[J]. *Hum Mol Genet*, 2004, 13(2): 159-170. DOI: 10.1093/hmg/ddh019.
- [5] Hardy J, Allsop D. Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 1991, 12(10): 383-388. DOI: 10.1016/0165-6147(91)90609-v.
- [6] Saftig P, Lichtenthaler SF. The alpha secretase ADAM10: a metalloprotease with multiple functions in the brain[J]. *Prog Neurobiol*, 2015, 135: 1-20. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2015.10.003.
- [7] Huovila AP, Turner AJ, Peltto-Huikko M, et al. Shedding light on ADAM metalloproteinases[J]. *Trends Biochem Sci*, 2005, 30(7): 413-422. DOI: 10.1016/j.tibs.2005.05.006.
- [8] Musardo S, Therin S, Pelucchi S, et al. The development of ADAM10 endocytosis inhibitors for the treatment of Alzheimer's disease[J]. *Mol Ther*, 2022, 30(7): 2474-2490. DOI: 10.1016/j.yth.2022.03.024.
- [9] Wencel PL, Blecharz-Klin K, Piechal A, et al. Fingolimod modulates the gene expression of proteins engaged in inflammation and amyloid-beta metabolism and improves exploratory and anxiety-like behavior in obese mice[J]. *Neurotherapeutics*, 2023, 20(5): 1388-1404. DOI: 10.1007/s13311-023-01403-2.
- [10] Vingtdoux V, Marambaud P. Identification and biology of α -secretase[J]. *J Neurochem*, 2012, 120 Suppl 1: 34-45. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2011.07477.x.
- [11] Moss ML, Powell G, Miller MA, et al. ADAM9 inhibition increases membrane activity of ADAM10 and controls α -secretase processing of amyloid precursor protein[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(47): 40443-40451. DOI: 10.1074/jbc.M111.280495.
- [12] Manzine PR, Eitcheho M, Cano A, et al. ADAM10 in Alzheimer's disease: pharmacological modulation by natural compounds and its role as a peripheral marker[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 113: 108661. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.108661.
- [13] Postina R, Schroeder A, Dewachter I, et al. A disintegrin-metalloproteinase prevents amyloid plaque formation and hippocampal defects in an Alzheimer disease mouse model[J]. *J Clin Invest*, 2004, 113(10): 1456-1464. DOI: 10.1172/JCI20864.
- [14] Skovronsky DM, Moore DB, Milla ME, et al. Protein kinase C-dependent alpha-secretase competes with beta-secretase for cleavage of amyloid-beta precursor protein in the trans-golgi network[J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(4): 2568-2575. DOI: 10.1074/jbc.275.4.2568.
- [15] Tyler SJ, Dawbarn D, Wilcock GK, et al. alpha- and beta-secretase: profound changes in Alzheimer's disease[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 299(3): 373-376. DOI: 10.1016/S0006-291X(02)02635-9.
- [16] Taylor CJ, Ireland DR, Ballagh I, et al. Endogenous secreted amyloid precursor protein-alpha regulates hippocampal NMDA receptor function, long-term potentiation and spatial memory[J]. *Neurobiol Dis*, 2008, 31(2): 250-260. DOI: 10.1016/j.nbd.2008.04.011.
- [17] Obregon D, Hou H, Deng J, et al. Soluble amyloid precursor protein- α modulates β -secretase activity and amyloid- β generation[J]. *Nat Commun*, 2012, 3: 777. DOI: 10.1038/ncomms1781.
- [18] Livingstone RW, Elder MK, Barrett MC, et al. Secreted amyloid precursor protein-alpha promotes arc protein synthesis in hippocampal neurons[J]. *Front Mol Neurosci*, 2019, 12: 198. DOI: 10.3389/fnmol.2019.00198.
- [19] Wang X, Wang C, Pei G. α -secretase ADAM10 physically interacts with β -secretase BACE1 in neurons and regulates CHL1 proteolysis[J]. *J Mol Cell Biol*, 2018, 10(5): 411-422. DOI: 10.1093/jmcb/mjy001.
- [20] Prinzen C, Trümbach D, Wurst W, et al. Differential gene expression in ADAM10 and mutant ADAM10 transgenic mice[J]. *BMC Genomics*, 2009, 10: 66. DOI: 10.1186/1471-2164-10-66.
- [21] Elgersma Y, Sweatt JD, Giese KP. Mouse genetic approaches to investigating calcium/calmodulin-dependent protein kinase II function in plasticity and cognition[J]. *J Neurosci*, 2004, 24(39): 8410-8415. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3622-04.2004.
- [22] Lisman J, Schulman H, Cline H. The molecular basis of CaMKII function in synaptic and behavioural memory[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2002, 3(3): 175-190. DOI: 10.1038/nrn753.
- [23] Mockett BG, Guévremont D, Elder MK, et al. Glutamate receptor trafficking and protein synthesis mediate the facilitation of LTP by secreted amyloid precursor protein-alpha[J]. *J Neurosci*, 2019, 39(17): 3188-3203. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1826-18.2019.
- [24] Singh TJ, Grundke-Iqbal I, Wu WQ, et al. Protein kinase C and calcium/calmodulin-dependent protein kinase II phosphorylate three-repeat and four-repeat tau isoforms at different rates[J]. *Mol Cell Biochem*, 1997, 168(1/2): 141-148. DOI: 10.1023/a:1006807105059.
- [25] Counts SE, Allred MJ, Che S, et al. Synaptic gene dysregulation within hippocampal CA1 pyramidal neurons in mild cognitive impairment[J]. *Neuropharmacology*, 2014, 79: 172-179. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2013.10.018.
- [26] Yuan XZ, Sun S, Tan CC, et al. The role of ADAM10 in Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 58(2): 303-322. DOI: 10.3233/JAD-170061.
- [27] Vezzoli E, Caron I, Talpo F, et al. Inhibiting pathologically active ADAM10 rescues synaptic and cognitive decline in Huntington's disease[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(6): 2390-2403. DOI: 10.1172/JCI120616.
- [28] Zeng Y, Zhang J, Zhu Y, et al. Tripchlorolide improves cognitive deficits by reducing amyloid β and upregulating synapse-related proteins in a transgenic model of Alzheimer's Disease[J]. *J Neurochem*, 2015, 133(1): 38-52. DOI: 10.1111/jnc.13056.
- [29] Yan L, Jin Y, Pan J, et al. 7, 8-Dihydroxycoumarin alleviates synaptic loss by activated PI3K-Akt-CREB-BDNF signaling in Alzheimer's disease model mice[J]. *J Agric Food Chem*, 2022, 70(23): 7130-7138. DOI: 10.1021/acs.jafc.2c02140.
- [30] Lundgren JL, Ahmed S, Schedin-Weiss S, et al. ADAM10 and BACE1 are localized to synaptic vesicles[J]. *J Neurochem*, 2015, 135(3): 606-615. DOI: 10.1111/jnc.13287.
- [31] Saraceno C, Marcello E, Di Marino D, et al. SAP97-mediated ADAM10 trafficking from Golgi outposts depends on PKC phosphorylation[J]. *Cell Death Dis*, 2014, 5(11): e1547. DOI: 10.1038/cddis.2014.492.

- [32] Marcello E, Saraceno C, Musardo S, et al. Endocytosis of synaptic ADAM10 in neuronal plasticity and Alzheimer's disease[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(6): 2523-2538. DOI: 10.1172/JCI65401.
- [33] Liu Q, Zhang J, Tran H, et al. LRP1 shedding in human brain: roles of ADAM10 and ADAM17 [J]. *Mol Neurodegener*, 2009, 4: 17. DOI: 10.1186/1750-1326-4-17.
- [34] Shackleton B, Crawford F, Bachmeier C. Inhibition of ADAM10 promotes the clearance of A β across the BBB by reducing LRP1 ectodomain shedding[J]. *Fluids Barriers CNS*, 2016, 13(1): 14. DOI: 10.1186/s12987-016-0038-x.
- [35] Rauch JN, Luna G, Guzman E, et al. LRP1 is a master regulator of tau uptake and spread[J]. *Nature*, 2020, 580(7803): 381-385. DOI: 10.1038/s41586-020-2156-5.
- [36] Kuhn PH, Colombo AV, Schusser B, et al. Systematic substrate identification indicates a central role for the metalloprotease ADAM10 in axon targeting and synapse function[J]. *Elife*, 2016, 5: e12748. DOI: 10.7554/eLife.12748.
- [37] Lewcock JW, Schlepckow K, Di Paolo G, et al. Emerging microglia biology defines novel therapeutic approaches for Alzheimer's disease[J]. *Neuron*, 2020, 108(5): 801-821. DOI: 10.1016/j.neuron.2020.09.029.
- [38] Kleinberger G, Yamanishi Y, Suárez-Calvet M, et al. TREM2 mutations implicated in neurodegeneration impair cell surface transport and phagocytosis[J]. *Sci Transl Med*, 2014, 6(243): 243ra86. DOI: 10.1126/scitranslmed.3009093.
- [39] Zhong L, Wang Z, Wang D, et al. Amyloid-beta modulates microglial responses by binding to the triggering receptor expressed on myeloid cells 2 (TREM2) [J]. *Mol Neurodegener*, 2018, 13(1): 15. DOI: 10.1186/s13024-018-0247-7.
- [40] Kuro-O M. The Klotho proteins in health and disease[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2019, 15(1): 27-44. DOI: 10.1038/s41581-018-0078-3.
- [41] Semba RD, Moghekar AR, Hu J, et al. Klotho in the cerebrospinal fluid of adults with and without Alzheimer's disease[J]. *Neurosci Lett*, 2014, 558: 37-40. DOI: 10.1016/j.neulet.2013.10.058.
- [42] Paroni G, Panza F, De Cosmo S, et al. Klotho at the edge of Alzheimer's disease and senile depression[J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56(3): 1908-1920. DOI: 10.1007/s12035-018-1200-z.
- [43] Kuang X, Zhou HJ, Thorne AH, et al. Neuroprotective effect of ligustilide through induction of α -secretase processing of both APP and klotho in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Front Aging Neurosci*, 2017, 9: 353. DOI: 10.3389/fnagi.2017.00353.
- [44] Corbett GT, Gonzalez FJ, Pahan K. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor α stimulates ADAM10-mediated proteolysis of APP[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(27): 8445-8450. DOI: 10.1073/pnas.1504890112.
- [45] Rangasamy SB, Jana M, Dasarathi S, et al. Treadmill workout activates PPAR α in the hippocampus to upregulate ADAM10, decrease plaques and improve cognitive functions in 5XFAD mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Brain Behav Immun*, 2023, 109: 204-218. DOI: 10.1016/j.bbi.2023.01.009.
- [46] Tolar M, Abushakra S, Hey JA, et al. Aducanumab, gantenerumab, BAN2401, and ALZ-801-the first wave of amyloid-targeting drugs for Alzheimer's disease with potential for near term approval[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2020, 12(1): 95. DOI: 10.1186/s13195-020-00663-w.
- [47] Mecca AP, Chen MK, O'Dell RS, et al. In vivo measurement of widespread synaptic loss in Alzheimer's disease with SV2A PET[J]. *Alzheimers Dement*, 2020, 16(7): 974-982. DOI: 10.1002/alz.12097.
- [48] Musardo S, Therin S, Pelucchi S, et al. The development of ADAM10 endocytosis inhibitors for the treatment of Alzheimer's disease[J]. *Mol Ther*, 2022, 30(7): 2474-2490. DOI: 10.1016/j.yimthe.2022.03.024.
- [49] Endres K, Fahrenholz F, Lotz J, et al. Increased CSF APPs- α levels in patients with Alzheimer disease treated with acitretin[J]. *Neurology*, 2014, 83(21): 1930-1935. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001017.
- [50] Brummer T, Müller SA, Pan-Montojo F, et al. NrCAM is a marker for substrate-selective activation of ADAM10 in Alzheimer's disease[J]. *EMBO Mol Med*, 2019, 11(4): e9695. DOI: 10.15252/emmm.201809695.
- [51] Hershkovits AS, Gellesy S, Hanna R, et al. Shifting the balance: soluble ADAM10 as a potential treatment for Alzheimer's disease[J]. *Front Aging Neurosci*, 2023, 15: 1171123. DOI: 10.3389/fnagi.2023.1171123.
- [52] Park H, Hwang Y, Kim J. Transcriptional activation with Cas9 activator nanocomplexes rescues Alzheimer's disease pathology[J]. *Biomaterials*, 2021, 279: 121229. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2021.121229.
- [53] Karikari TK, Ashton NJ, Brinkmalm G, et al. Blood phospho-tau in Alzheimer disease: analysis, interpretation, and clinical utility[J]. *Nat Rev Neurol*, 2022, 18(7): 400-418. DOI: 10.1038/s41582-022-00665-2.
- [54] Sogorb-Esteve A, García-Ayllón MS, Gobom J, et al. Levels of ADAM10 are reduced in Alzheimer's disease CSF[J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 213. DOI: 10.1186/s12974-018-1255-9.
- [55] Manzine PR, de França Bram JM, Barham EJ, et al. ADAM10 as a biomarker for Alzheimer's disease: a study with Brazilian elderly[J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2013, 35(1/2): 58-66. DOI: 10.1159/000345983.
- [56] Manzine PR, Barham EJ, Vale FA, et al. Platelet a disintegrin and metallopeptidase 10 expression correlates with clock drawing test scores in Alzheimer's disease[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2014, 29(4): 414-420. DOI: 10.1002/gps.4020.
- [57] Manzine PR, Barham EJ, Vale Fde A, et al. Correlation between mini-mental state examination and platelet ADAM10 expression in Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2013, 36(2): 253-260. DOI: 10.3233/JAD-130125.

(收稿日期: 2023-07-04)

(本文编辑: 郑圣洁)