



## ABCA7与阿尔茨海默病的研究进展\*

胡 密<sup>1)</sup> 江丽萍<sup>1,2)</sup> 陈金智<sup>1)</sup> 张杨恺<sup>1)</sup> 林惠玲<sup>1)</sup> 刘 欣<sup>1)</sup> 何平平<sup>3)\*\*</sup> 欧阳新平<sup>1)\*\*</sup>

(<sup>1)</sup> 南华大学衡阳医学院基础医学院生理学教研室, 神经科学研究所, 神经变性与认知障碍衡阳市重点实验室, 湖南省分子靶标新药研究协同创新中心, 衡阳 421001; (<sup>2)</sup> 湖南泰和医院, 长沙 410004; (<sup>3)</sup> 南华大学衡阳医学院护理学院, 衡阳 421001)

**摘要** 阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种严重的中枢神经系统退行性疾病, 也是老年人痴呆最常见的原因, 其病因目前尚未阐明。三磷酸腺苷结合盒转运体 A7 (ATP-binding cassette transporter A7, ABCA7) 在脑中有较高的表达水平, 参与脑内脂质代谢、吞噬作用以及免疫反应等过程。自从全基因组关联研究将 ABCA7 确定为 AD 的风险基因以后, 越来越多的来自体内外和基于人的研究证实, ABCA7 是早发和迟发型 AD 最重要的风险基因之一。本文对 ABCA7 在 AD 发生发展中的作用进行综述, 以期 AD 的防治提供新的治疗靶点和途径。

**关键词** 三磷酸腺苷结合盒转运体 A7, 阿尔茨海默病, 小胶质细胞,  $\beta$ 淀粉样蛋白

**中图分类号** R338

**DOI:** 10.16476/j.pibb.2021.0216

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种常见的神经系统退行性疾病, 主要临床特征包括认知、行为、记忆障碍和生活自理能力下降, 典型病理特征是  $\beta$  淀粉样蛋白 (amyloid  $\beta$  protein, A $\beta$ ) 的异常沉积和神经纤维缠结, 常伴神经元和突触的丢失, 并触发以炎症为特征的先天免疫反应, 其具体发病机制尚未阐明。三磷酸腺苷结合盒转运体 A7 (ATP-binding cassette transporter A7, ABCA7) 是 ABC 家族的成员之一, 在脑中有较高的表达水平, 参与 AD 生理病理过程, 可调节脑内的脂质代谢, 主要表现为介导磷脂流出及其在脑中的分布。ABCA7 还参与吞噬和免疫反应, 在维持 A $\beta$  稳态和对抗神经炎症中发挥重要作用。ABCA7 作为早发和迟发型 AD 最重要的风险基因之一<sup>[1]</sup>, 与人群易感性关系密切, 对 AD 相关表型存在潜在影响。小胶质细胞是脑内表达 ABCA7 水平最高且最主要的吞噬细胞, 是联系 ABCA7 与 AD 的关键角色。本文对 ABCA7 与 AD 之间关系进行综述, 以期将来 AD 的防治提供新的治疗靶点和思路。

### 1 ABCA7的结构和分布

#### 1.1 ABCA7的结构

ABCA7 是 ABC 蛋白的一个亚型, ABCA7 基因位于染色体 19p13.3, 基因全长 3.6 kb, 蛋白质由

2 146 个氨基酸组成、分子量约为 220 ku<sup>[2]</sup>。ABCA7 作为一种完全转运蛋白, 它具有两个核苷酸结合域 (nucleotide binding domains, NBD) 和两个疏水跨膜域 (trans-membrane domains, TMD)。NBD 高度保守, 包括 Walker A 和 Walker B 基序, 而 TMD 在序列上是可变的, 主要由 6 个跨膜螺旋组成。TMD 决定转运底物的特异性, ATP 则在 NBD 处降解为转运供能。由载脂蛋白 A-I (apolipoprotein A-I, apoA-I) 所介导的胆固醇和磷脂的释放是通过 ABCA7 的两个胞外结构域来实现的<sup>[3]</sup>。

#### 1.2 ABCA7的分布

ABCA7 在人体分布广泛, 主要在骨髓淋巴组织中表达, 在外周血白细胞、胸腺、脾脏和骨髓中也有较高表达<sup>[2]</sup>。在中枢神经系统中, ABCA7 在小胶质细胞中含量最高, 在少突胶质细胞、神经元和星形胶质细胞中表达相对较低。在小鼠大脑中,

\* 湖南省自然科学基金 (2019JJ40249, 2018JJ3455)、湖南省教育厅优秀青年项目 (18B274) 和教育部产学研合作协同育人项目 (202002138007) 资助。

\*\* 通讯联系人。

何平平 Tel: 0734-8281671, E-mail: hpp-612@163.com

欧阳新平 Tel: 0734-8281389, E-mail: y1655@163.com

收稿日期: 2021-07-29, 接受日期: 2021-10-22

ABCA7主要表达于海马CA1区神经元,也少量散在表达于少突胶质细胞、内皮细胞和星形胶质细胞。人类ABCA7基因以组织特异性的方式产生剪接变异体,分为全长cDNA(type I型)和剪接变异体cDNA(type II型),这两种变异体在人脑中均可检测到。I型ABCA7蛋白定位于质膜,在淋巴结、脾脏、胸腺和气管中有较高的表达,表现出apoA-I依赖的胆固醇和磷脂流出;II型主要定位于内质网,在脑和骨髓中的表达量与I型相似或者更高,参与细胞内脂质转运<sup>[4]</sup>。ABCA7剪接变异体已被证明与AD相关,除了与疾病状态相关外,还与AD表型显著相关,特别是与淀粉样蛋白沉积和形态相关。鉴于ABCA7的差异性表达,可推测这两种ABCA7剪接变异体存在转录后调控,其功能具有组织特异性。

## 2 ABCA7的功能与调控

### 2.1 ABCA7的功能

#### 2.1.1 ABCA7与脂质代谢

虽然AD发病机制尚未阐明,但有研究认为AD与脑内脂质代谢失调有关。脑是一个富含脂质的器官,脂质对于维持脑内神经元细胞膜的稳定性以及突触发生和神经传递是不可或缺的。ABCA7作为一种与ABCA1具有54%同源相似性的跨膜蛋白,可参与调节脂质代谢。目前研究数据表明,ABCA1主要负责胆固醇的转运,而ABCA7则主要介导磷脂的流出。Wang等<sup>[3]</sup>在HEK293细胞中过表达小鼠ABCA7,发现ABCA7结合并促进磷脂酰胆碱和鞘磷脂通过细胞膜转运到细胞外apoA-I和载脂蛋白E(apolipoprotein E, apoE),但不影响胆固醇外流,提示ABCA7在细胞外周组织脂质代谢中发挥作用。而Abe-Dohmae等<sup>[5]</sup>通过转染诱导HEK293细胞表达人ABCA7,发现ABCA7在与细胞外apoA-I和apoA-II相互作用时,可调节颗粒较小、胆固醇含量较低的高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)的生成,以及磷脂和胆固醇的流出。虽然与ABCA1介导的胆固醇外流相比,这种外流显得微不足道,但在HEK293细胞内,人ABCA7在一定条件下会对ABCA1介导的胆固醇流出起到补偿作用。ABCA7缺乏还会改变磷脂在老龄小鼠脑内的分布,并伴随空间记忆障碍,但在此研究中ABCA7缺乏并不影响老龄小鼠脑内胆固醇水平<sup>[6]</sup>。ABCA7也参与调节血脂水平,而血浆中脂质水平可以作为AD早期诊断的生物标

志物<sup>[7]</sup>,ABCA7是否可用来预判早期AD可做未来的研究方向。

#### 2.1.2 ABCA7与吞噬作用

ABCA7与秀丽线虫中CED-7(cell death abnormality)具有基因序列相似性,而CED-7介导凋亡细胞的清除,提示ABCA7与吞噬作用有关。吞噬是动物细胞的基本功能之一,它是对感染、损伤和细胞凋亡的重要反应。Jehle等<sup>[8]</sup>研究发现ABCA7缺失导致巨噬细胞吞噬凋亡细胞的能力丧失,证实哺乳动物ABCA7确实是CED-7的同源基因,并且具有调控吞噬和清除凋亡细胞的功能,其机制可能是参与胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)的磷酸化,而ERK已被证实在吞噬凋亡细胞的过程中发挥作用。内源性ABCA7主要存在于细胞表面,在J774和小鼠腹腔巨噬细胞中,Tanaka等<sup>[9]</sup>研究表明内源性ABCA7与吞噬功能密切相关,而非参与介导HDL的生物发生。钙蛋白酶可降解ABCA7,而细胞外apoA-I和apoA-II可稳定ABCA7不被降解从而增强ABCA7相关的吞噬功能。当胆固醇合成被阻断时,ABCA7表达和介导的吞噬功能也会增加。与前文对比来看,当外源转染和表达时,ABCA7介导HDL的形成;而内源性ABCA7更多与吞噬功能有关,对HDL的生成则无明显影响。ABCA7高表达于脑内小胶质细胞,小胶质细胞在脑中参与调节吞噬通路进而清除神经元碎片以及在对脑内A $\beta$ 稳态的调节中发挥重要作用。

#### 2.1.3 ABCA7与免疫作用

ImmGen(The Immunological Genome Project)分析表明,ABCA7是小鼠滤泡B细胞、NK细胞、腹腔巨噬细胞等免疫细胞中表达最高的ABC转运蛋白之一,提示ABCA7在免疫中发挥作用<sup>[10]</sup>。神经炎症是AD最早发生的病理改变之一,小胶质细胞是驱动和调节神经炎症的关键细胞。全基因组关联研究指出,ABCA7作为免疫相关基因,其在小胶质细胞中的变异体显著增加迟发型AD风险<sup>[11]</sup>。AD中A $\beta$ 沉积诱导小胶质细胞激活,引起细胞因子、趋化因子的分泌,共同形成神经炎症反应,影响AD的发展<sup>[12]</sup>。Aikawa等<sup>[13]</sup>研究表明,在脂多糖刺激诱导的急性炎症过程中,ABCA7单倍体缺陷会破坏正常的免疫反应,其主要通过调节CD14的表达来参与外周脂多糖刺激下小胶质细胞的急性激活,而在慢性炎症条件下则使小胶质细胞A $\beta$ 病理发生改变。Abe-Dohmae等<sup>[14]</sup>认为,虽然

ABCA7的表达与细胞胆固醇代谢有关,但其生理功能可能与调节胆固醇代谢无关,而与宿主防御系统有关,通过调控胆固醇代谢来调节ABCA7活性可能为AD治疗开辟新的途径。

## 2.2 ABCA7的调控

由于ABCA7与ABCA1具有同源相似性,而ABCA1作为一个已熟知的蛋白质,研究者多使用ABCA1作为参照,来探究ABCA7的调控特点。乙酰化低密度脂蛋白使人单核细胞来源的巨噬细胞中ABCA7 mRNA和蛋白质水平升高,而高密度脂蛋白3 (high-density lipoprotein 3, HDL<sub>3</sub>)使得二者水平降低,提示ABCA7是一个固醇调节基因<sup>[2]</sup>。而Wang等<sup>[3]</sup>研究表明ABCA7不直接参与细胞胆固醇的转运,并且进一步实验发现ABCA7不受肝X受体(LXR)的调控。Iwamoto等<sup>[15]</sup>研究发现,胆固醇对ABCA7基因的调节与其对ABCA1的调节相反,胆固醇的消耗引起ABCA1基因表达下调,而使ABCA7上调,这种调节是由固醇调节原件结合蛋白(sterol-regulatory element binding protein, SREBP)系统,特别是SREBP2介导的。当哺乳动物细胞缺乏胆固醇时,SREBP能够结合特定的固醇调节元件DNA序列,触发羟甲基戊二酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶或低密度脂蛋白受体的表达。Abe-Dohmae等<sup>[5]</sup>发现ABCA7对蛋白激酶调节剂二丁酰环腺苷酸(dBcAMP)和佛波酯(PMA)的反应与ABCA1略有不同,dBcAMP能提高ABCA1蛋白水平和脂质释放能力,而dBcAMP对ABCA7蛋白及其活性无明显影响。用PMA处理HEK293细胞后发现,ABCA1蛋白水平和apoA-I水平呈相同程度升高,而ABCA7表现为蛋白质水平略有升高,但apoA-I介导的胆固醇和磷脂流出过程被显著抑制,钙离子依赖型蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)的一种亚型的抑制剂Go6976逆转了PMA的这种效应,可认为PKC参与ABCA7的转录后调控。

## 3 ABCA7和AD

### 3.1 ABCA7与AD神经行为

ABCA7在中枢神经系统中对神经行为发挥着积极的作用。Lyssenko等<sup>[16]</sup>认为更高的ABCA7表达水平与更晚的认知衰退和更晚的发病年龄相关<sup>[7]</sup>,他们提出脂质沉积改变假说对此做出解释,该假说认为内嗅区脆弱的神经元在正常生理过程中会产生一种神经退行性脂质,脂质的生成随着年龄

的增加而增加,而ABCA7通过将其移出细胞从而发挥抗AD病理的作用,处理不断增加的脂质所需的最小ABCA7量也随着年龄的增加而增加,该假说预测表达低水平ABCA7的神经元会较早出现脂质沉积症和膜蛋白功能障碍。Logge等<sup>[17]</sup>研究发现,ABCA7基因敲除小鼠具有正常的运动和感觉功能,但雄性小鼠出现较明显的新物体识别记忆受损,雌性小鼠则表现出空间参考记忆受损,即ABCA7对特定认知行为的影响表现出性别差异。Sakae等<sup>[6]</sup>研究表明,老龄ABCA7敲除小鼠认知能力下降,部分与内质网应激有关,特别是PERK-eIF2通路的激活直接或间接影响认知功能,而ERK磷酸化增多也可直接导致认知功能障碍。在Kim等<sup>[18]</sup>的实验中还发现,尽管J20和J20/ABCA7敲除小鼠之间没有明显的认知差异,但J20和J20/ABCA7敲除小鼠与野生型小鼠相比,空间参考记忆都有显著受损。虽然无法排除性别因素的影响,但可以预见ABCA7的作用是维持神经细胞的稳态而非促进神经发生<sup>[19]</sup>,而衰老可能是加剧ABCA7 LOF(loss-of-function, 丧失功能型)突变对认知产生有害影响的关键因素。还有研究发现,ABCA7 rs3764650T等位基因纯合性对携带apoE-ε4的AD患者记忆损害有保护作用<sup>[20]</sup>,ABCA7 rs3764650和MS4A6A rs610932与皮质和海马萎缩显著相关<sup>[21]</sup>。一项基于Aβ沉积相关基因关系的研究发现,ABCA7与其他1600个被调查的基因有很强的关联<sup>[22]</sup>。ABCA7与其他AD风险基因之间会有哪些相互作用,以及如何相互影响,期待更多研究去探讨ABCA7对AD的作用机制。

### 3.2 ABCA7基因多态性与AD

人类ABCA7基因呈现单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)改变,ABCA7中常见和罕见的SNP,尤其是LOF突变,与AD风险显著相关,但存在种族差异性。目前针对SNP的研究结果尚有分歧,本文选择几篇针对之前研究的Meta分析结果进行综述(表1)。在欧洲血统人群中,ABCA7上常见的SNP使迟发型AD风险增加约20%,而LOF突变使早发型AD风险增加100%~400%;在非洲血统人群中,LOF突变使AD风险增加约80%<sup>[16]</sup>。Ma等<sup>[23]</sup>对常见的3种SNP和LOF突变进行Meta分析结果表明:rs3764650是高加索人、亚洲人和非洲人AD的易感位点;rs3752246可增加高加索人AD风险,但却与亚洲人和非洲人AD没有显著关联;rs4147929

与高加索人AD风险增加相关;而LOF突变导致高加索人和非洲人AD风险增加。Le Guennec等<sup>[24]</sup>分析表明,ABCA7的LOF突变在法国和比利时AD患者中富集,并且有一部分ABCA7上破坏性罕见错义突变导致LOF突变,这一发现可用于预测破坏性错义变异。而Steinberg等<sup>[25]</sup>发现,ABCA7的LOF突变使冰岛人患AD的风险增加,并且这种关联在欧洲和美国人的研究中也存在。还有一些罕见的SNP与AD发病风险呈现正相关,但Sassi等<sup>[26]</sup>研究发现,一种编码基因的低频突变rs72973581对英国和北美血统的人而言是一种保护性突变,能在一定程度上对抗AD的发生。某些SNP还存在性别差异,在一项研究中仅在女性队列中发现rs3764650与认知能力下降之间的显著关联,而在男性队列中,与AD相关的常见SNP中没有发现与认知能力下降有关的SNP<sup>[27]</sup>。事实上,AD患病率和患病风险在男女性中确实存在性别差异,据统计目前女性患者人数约为男性的两倍<sup>[28]</sup>,这种现象或许可以从ABCA7 SNP角度解释部分原因。ABCA7 SNP与AD关系密切,确定SNP在大脑中的确切功能以及在AD病程发展中的作用尤为关键。

**Table 1 Associations of three common ABCA7 SNPs and LOF mutations with AD**

**表1 ABCA7三种常见SNP和LOF突变与AD的关联**

ABCA7	关联人群 (增加AD患病风险)	无显著关联人群
rs3764650	高加索人、亚洲人和非洲人	
rs3752246	高加索人	亚洲人和非洲人
rs4147929	高加索人	
LOF突变	高加索人、非洲人、法国和比利时人、冰岛人、欧洲和美国人	

### 3.3 ABCA7与A $\beta$

#### 3.3.1 AD与A $\beta$ 病理概述

AD是脑部的一种退行性疾病,它也是导致老年人痴呆症最常见的原因,占痴呆病例的60%~80%<sup>[29]</sup>。AD主要病理特征表现为A $\beta$ 在海马区细胞外异常沉积形成老年斑以及神经纤维缠结形成。A $\beta$ 主要是由APP ( $\beta$ -amyloid precursor protein,  $\beta$ 淀粉样前体蛋白)通过 $\beta$ 分泌酶 ( $\beta$ -site APP cleaving enzyme 1, BACE1)以及 $\gamma$ 分泌酶的依次裂解产生,而 $\alpha$ 分泌酶则使淀粉样蛋白从中间裂解来阻止A $\beta$ 的产生<sup>[30]</sup>。BACE1是A $\beta$ 生成途径中APP切割的第一步,也是限速步骤,对A $\beta$ 的调节

发挥重要作用。A $\beta$ 代谢异常会导致细胞、组织和器官的损伤。可溶性寡聚A $\beta$ 是细胞毒性的主要来源,而在组织、器官中A $\beta$ 沉积形成斑块会导致该部位发生淀粉样变性,从而造成组织损伤甚至是器官衰竭<sup>[31]</sup>。

#### 3.3.2 ABCA7对A $\beta$ 的影响

ABCA7缺失对A $\beta$ 病理样改变产生影响,并促进脑内A $\beta$ 的积累。目前研究显示ABCA7缺失可能通过两条途径来对A $\beta$ 含量改变产生影响:一是干扰小胶质细胞介导的促进APP处理加工过程,从而使A $\beta$ 生成过多而导致积累;二是干扰小胶质细胞对A $\beta$ 的清除过程,因清除减少而导致积累。但对ABCA7是否促进A $\beta$ 合成尚存在争议。部分学者认为,ABCA7缺失使A $\beta$ 的清除减少,但不影响其生成,而另一部分学者研究发现,ABCA7缺失使A $\beta$ 生成增加。

ABCA7对A $\beta$ 病理样改变产生影响。在J20小鼠中,ABCA7缺乏导致不溶性A $\beta$ 42和A $\beta$ 40水平分别增加2.1倍和2.3倍,而可溶性A $\beta$ 42和A $\beta$ 40水平升高并不显著,并且在海马中检测到淀粉样斑块的数目增加了53%<sup>[18]</sup>。在淀粉样模型TgCRND8小鼠中,缺乏ABCA7导致致密、弥漫性斑块的密度明显增加,同时伴随着不溶性A $\beta$ 显著增加以及可溶性A $\beta$ 表达水平减少<sup>[32]</sup>。ABCA7介导BACE1的转录因子SREBP2的调节。在淀粉样模型APP/PS1小鼠中,缺乏ABCA7使不溶性和可溶性A $\beta$ 表达水平均升高,加重淀粉样斑块负担。其机制有两方面,其一为ABCA7缺失,改变脂质稳态,使BACE1和SREBP2的水平升高,促进APP向A $\beta$ 的加工,从而使A $\beta$ 积累增加;另一方面,ABCA7缺失和脂质稳态发生改变会导致内质网应激,激活PERK-eIF2 $\alpha$ 通路而使BACE1和SREBP2表达增加<sup>[6]</sup>。

ABCA7缺失减少对A $\beta$ 的清除。过表达ABCA7会降低可溶性淀粉样前体蛋白 $\alpha$  (sAPP $\alpha$ )、sAPP $\beta$ 以及A $\beta$ 在CHO细胞株内的分泌水平,但不会影响 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 分泌酶的活性,并且A $\beta$ 的减少与sAPP $\alpha$ 分泌的增加无关,暗示A $\beta$ 产生的减少不是通过 $\alpha$ 分泌酶途径<sup>[33]</sup>。上文提到ABCA7与免疫和吞噬功能有关,小胶质细胞是脑内主要的免疫/吞噬细胞,A $\beta$ 积累会激活小胶质细胞,小胶质细胞活化后在AD患者大脑内产生促炎因子和活性氧,并且在吸收和维持A $\beta$ 的稳定过程中扮演着重要的角色<sup>[34]</sup>。Fu等<sup>[35]</sup>研究发现,ABCA7的缺失降低

小胶质细胞吞噬A $\beta$ 的能力,并认为ABCA7对A $\beta$ 的这种调节机制与其脂质运输功能无关,而与ERK有关,ABCA7的改变会影响ERK控制的某些吞噬作用相关过程,如细胞骨架重组和细胞扩散与迁移。Kim等<sup>[18]</sup>将ABCA7敲除小鼠与J20淀粉样变性小鼠进行杂交,发现虽然ABCA7缺失增加不溶性A $\beta$ 水平和斑块负荷,但这与APP的处理变化无关,并且J20和J20/ABCA7敲除小鼠之间在海马或斑块相关的小胶质细胞或巨噬细胞标志物上没有显著差异,而ABCA7缺陷小鼠巨噬细胞摄取寡聚体A $\beta$ 的能力比野生型小鼠降低51%,该结果提示ABCA7在脑内A $\beta$ 稳态的调节中起作用,这与吞噬细胞的功能改变有关。星形胶质细胞、神经元和脑血管细胞也参与细胞内A $\beta$ 的吸收及其随后的降解过程<sup>[36]</sup>。与之相比,小胶质细胞内的ABCA7主要是通过调节聚集态A $\beta$ 的吞噬过程,而不是可溶性A $\beta$ <sup>[18]</sup>。不仅ABCA7敲除会使A $\beta$ 异常增加,ABCA7单倍体缺陷也会对A $\beta$ 产生影响。在APP<sup>NL-G-F/NL-G-F</sup>小鼠模型中,小胶质细胞ABCA7单倍体缺陷可能干扰正常的溶酶体转运系统,而导致A $\beta$ 在小胶质细胞中异常积聚<sup>[13]</sup>。

总的来说,ABCA7介导磷脂流出及其在神经

元细胞的分布,对胆固醇的调节作用较弱但不可忽视,以此共同维持脑内脂质稳态。当ABCA7缺失时,不仅使脑内脂质代谢紊乱,还会降低小胶质细胞对A $\beta$ 的处理能力,使A $\beta$ 异常积累,并且使小胶质细胞分泌炎症因子等而触发脑内神经炎症反应,促进AD的发生发展(图1)。为了将ABCA7应用于治疗,需要更多地关注其在吞噬过程中的作用,特别是在小胶质细胞水平上关于A $\beta$ 的清除以及在炎症过程中的作用<sup>[37]</sup>。TREM2 (triggering receptor expressed on myeloid cells 2)作为受体蛋白可提高小胶质细胞吞噬率、调节炎症信号,其突变体通过降低小胶质细胞A $\beta$ 吞噬能力和异常调节免疫细胞的促炎反应导致AD<sup>[11]</sup>。鉴于ABCA7与TREM2作用的相似,他们之间是否存在相互作用机制来对AD产生影响值得研究。如果有确凿的证据能证明ABCA7可调控小胶质细胞在清除脑A $\beta$ 方面的功能,那么通过直接刺激ABCA7活性清除A $\beta$ ,可能会成为一个新的AD治疗靶点。这种途径可能对目前的A $\beta$ 免疫治疗策略产生影响,但这些策略最终依赖于小胶质细胞对A $\beta$ 抗体复合物的吞噬清除<sup>[38]</sup>。

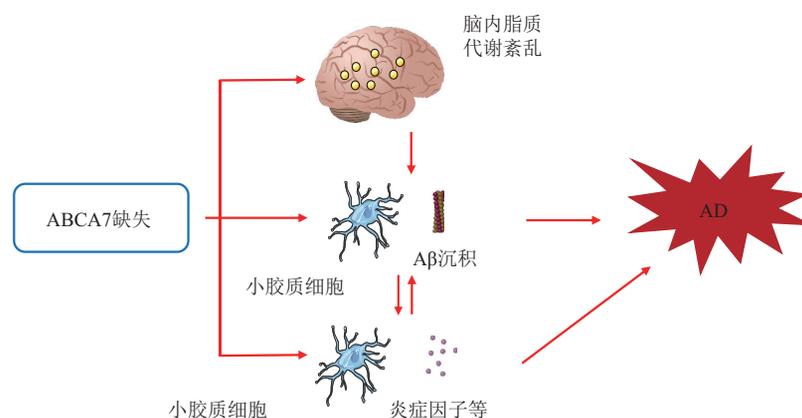


Fig. 1 The relation of ABCA7 and AD

图1 ABCA7与AD的关系

#### 4 结论与展望

实际上,在被诊断为AD之前,AD患者的认知能力就已经开始下降,并在病程中加速<sup>[39]</sup>。随着社会人口和人均寿命的增长,AD患病人群不断扩大,但目前仍无有效药物可以延缓AD进展。自发现ABCA7基因是迟发型AD的一个易感基因以

来,大量研究探讨ABCA7与AD之间的联系。目前知道,ABCA7在脑内有较高的表达水平,可参与调节脑内脂质代谢、小胶质细胞的吞噬和免疫功能,并且ABCA7 SNP改变或LOF突变也与AD风险显著相关。这些发现对探究AD发病机制具有重要意义,但是不止在中枢,血浆脂质水平也与AD存在关联,ABCA7在外周血中高表达可发挥抗AD

病理的神经保护作用, 其降低可反映AD的进展和认知障碍程度<sup>[40]</sup>, 那么ABCA7在外周是如何对AD产生影响? ABCA7与其他AD风险基因是否存在共同作用通路? 随着研究的深入, 应进一步确定ABCA7与AD致病途径之间的分子联系机制, 我们认为ABCA7可能成为AD早期预判和诊断的生物标记物或治疗靶点, 为临床AD的防治提供新方案。

### 参 考 文 献

- [1] De Roeck A, Van Broeckhoven C, Sleegers K. The role of ABCA7 in Alzheimer's disease: evidence from genomics, transcriptomics and methylomics. *Acta Neuropathol*, 2019, **138**(2): 201-220
- [2] Kaminski W E, Orso E, Diederich W, *et al.* Identification of a novel human sterol-sensitive ATP-binding cassette transporter (ABCA7). *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, **273**(2): 532-538
- [3] 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 Biol Chem*, 2003, **278**(44): 42906-42912
- [4] Ikeda Y, Abe-Dohmae S, Munehira Y, *et al.* Posttranscriptional regulation of human ABCA7 and its function for the apoA-I-dependent lipid release. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, **311**(2): 313-318
- [5] Abe-Dohmae S, Ikeda Y, Matsuo M, *et al.* Human ABCA7 supports apolipoprotein-mediated release of cellular cholesterol and phospholipid to generate high density lipoprotein. *J Biol Chem*, 2004, **279**(1): 604-611
- [6] Sakae N, Liu C C, Shinohara M, *et al.* ABCA7 deficiency accelerates amyloid-beta generation and Alzheimer's neuronal pathology. *J Neurosci*, 2016, **36**(13): 3848-3859
- [7] Agarwal M, Khan S. Plasma lipids as biomarkers for Alzheimer's disease: a systematic review. *Cureus*, 2020, **12**(12): e12008
- [8] Jehle A W, Gardai S J, Li S, *et al.* ATP-binding cassette transporter A7 enhances phagocytosis of apoptotic cells and associated ERK signaling in macrophages. *J Cell Biol*, 2006, **174**(4): 547-556
- [9] Tanaka N, Abe-Dohmae S, Iwamoto N, *et al.* Helical apolipoproteins of high-density lipoprotein enhance phagocytosis by stabilizing ATP-binding cassette transporter A7. *J Lipid Res*, 2010, **51**(9): 2591-2599
- [10] Heng TS, Painter MW. The Immunological Genome Project: networks of gene expression in immune cells. *Nat Immunol*, 2008, **9**(10): 1091-1094
- [11] Hampel H, Caraci F, Cuello A C, *et al.* A path toward precision medicine for neuroinflammatory mechanisms in Alzheimer's disease. *Front Immunol*, 2020, **11**: 456
- [12] 王佳, 张丽, 隗和儒, 等. 趋化因子和小胶质细胞在阿尔茨海默病神经炎症中的作用研究进展. *中国比较医学杂志*, 2021, **31**(6): 139-147
- [13] Wang J, Zhang L, Wei H R, *et al.* Chinese Journal of Comparative Medicine, 2021, **31**(6): 139-147
- [14] Aikawa T, Ren Y, Yamazaki Y, *et al.* ABCA7 haploinsufficiency disturbs microglial immune responses in the mouse brain. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, **116**(47): 23790-23796
- [15] Abe-Dohmae S, Yokoyama S. ABCA7 links sterol metabolism to the host defense system: molecular background for potential management measure of Alzheimer's disease. *Gene*, 2021, **768**: 145316
- [16] Iwamoto N, Abe-Dohmae S, Sato R, *et al.* ABCA7 expression is regulated by cellular cholesterol through the SREBP2 pathway and associated with phagocytosis. *J Lipid Res*, 2006, **47**(9): 1915-1927
- [17] Lyssenko N N, Pratico D. ABCA7 and the altered lipidostasis hypothesis of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 2021, **17**(2): 164-174
- [18] Logge W, Cheng D, Chesworth R, *et al.* Role of ABCA7 in mouse behaviours relevant to neurodegenerative diseases. *PLoS One*, 2012, **7**(9): e45959
- [19] Kim W S, Li H, Ruberu K, *et al.* Deletion of ABCA7 increases cerebral amyloid-beta accumulation in the J20 mouse model of Alzheimer's disease. *J Neurosci*, 2013, **33**(10): 4387-4394
- [20] Li H, Karl T, Garner B. ABCA7 deletion does not affect adult neurogenesis in the mouse. *Biosci Rep*, 2016, **36**(2): e00308
- [21] Chang Y T, Hsu S W, Huang S H, *et al.* ABCA7 polymorphisms correlate with memory impairment and default mode network in patients with APOEε4-associated Alzheimer's disease. *Alzheimer Res Ther*, 2019, **11**(1): 103
- [22] Ramirez L M, Goukasian N, Porat S, *et al.* Common variants in ABCA7 and MS4A6A are associated with cortical and hippocampal atrophy. *Neurobiol Aging*, 2016, **39**: 82-89
- [23] Vacher M, Porter T, Villemagne V L, *et al.* Validation of a priori candidate Alzheimer's disease SNPs with brain amyloid-beta deposition. *Sci Rep*, 2019, **9**(1): 17069
- [24] Ma F C, Wang H F, Cao X P, *et al.* Meta-analysis of the association between variants in ABCA7 and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 2018, **63**(4): 1261-1267
- [25] Le Guennec K, Nicolas G, Quenez O, *et al.* ABCA7 rare variants and Alzheimer disease risk. *Neurology*, 2016, **86**(23): 2134-2137
- [26] Steinberg S, Stefansson H, Jonsson T, *et al.* Loss-of-function variants in ABCA7 confer risk of Alzheimer's disease. *Nat Genet*, 2015, **47**(5): 445-447
- [27] Sassi C, Nalls MA, Ridge P G, *et al.* ABCA7 p.G215S as potential protective factor for Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 2016, **46**: 235.e1-235.e2359
- [28] Nettiksimmons J, Tranah G, Evans DS, *et al.* Gene-based aggregate SNP associations between candidate AD genes and cognitive decline. *Age (Dordr)*, 2016, **38**(2): 41
- [29] 王珍, 高佩佩, 彭韵桦, 等. 阿尔茨海默病病理发生中的性别差异. *生物化学与生物物理进展*, 2019, **46**(5): 449-455
- [30] Wang Z, Gao P P, Peng Y Y, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2019, **46**(5): 449-455
- [31] Alzheimer's Association. 2021 Alzheimer's disease facts and

- figures. *Alzheimers Dement*, 2021, **17**(3): 327-406
- [30] Haass C, Kaether C, Thinakaran G, *et al.* Trafficking and proteolytic processing of APP. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2012, **2**(5): a006270
- [31] 陈紫晗, 孙琳琳, 张艺璇, 等.  $\beta$ -淀粉样蛋白清除障碍在阿尔茨海默症发病中的作用. *生理科学进展*, 2019, **50**(2): 149-152  
Chen Z Z, SUN L L, Zhang Y X, *et al.* *Progress in Physiological Sciences*, 2019, **50**(2): 149-152
- [32] Satoh K, Abe-Dohmae S, Yokoyama S, *et al.* ATP-binding cassette transporter A7 (ABCA7) loss of function alters Alzheimer amyloid processing. *J Biol Chem*, 2015, **290**(40): 24152-24165
- [33] Chan Z L, Kim W S, Kwok J B, *et al.* ATP-binding cassette transporter A7 regulates processing of amyloid precursor protein *in vitro*. *J Neurochem*, 2008, **106**(2): 793-804
- [34] Mosher K I, Wyss-Coray T. Microglial dysfunction in brain aging and Alzheimer's disease. *Biochem Pharmacol*, 2014, **88**(4): 594-604
- [35] Fu Y, Hsiao J H, Paxinos G, *et al.* ABCA7 mediates phagocytic clearance of amyloid-beta in the brain. *J Alzheimers Dis*, 2016, **54**(2): 569-584
- [36] Kanekiyo T, Bu G. The low-density lipoprotein receptor-related protein 1 and amyloid-beta clearance in Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci*, 2014, **6**: 93
- [37] Dib S, Pahnke J, Gosselet F. Role of ABCA7 in human health and in Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci*, 2021, **22**(9): 4603
- [38] Li H, Karl T, Garner B. Understanding the function of ABCA7 in Alzheimer's disease. *Biochem Soc Trans*, 2015, **43**(5): 920-923
- [39] Wilson R S, Segawa E, Boyle P A, *et al.* The natural history of cognitive decline in Alzheimer's disease. *Psychol Aging*, 2012, **27**(4): 1008-1017
- [40] Yamazaki K, Yoshino Y, Mori T, *et al.* Gene expression and methylation analysis of ABCA7 in patients with Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 2017, **57**(1): 171-181

## ABCA7 and Alzheimer's Disease Pathogenesis\*

HU Mi<sup>1)</sup>, JIANG Li-Ping<sup>1,2)</sup>, CHEN Jin-Zhi<sup>1)</sup>, ZHANG Yang-Kai<sup>1)</sup>, LIN Hui-Ling<sup>1)</sup>, LIU Xin<sup>1)</sup>, HE Ping-Ping<sup>3)\*\*</sup>, OUYANG Xin-Ping<sup>1)\*\*</sup>

<sup>1)</sup>Department of Physiology, Institute of Neuroscience Research, Hengyang Key Laboratory of Neurodegeneration and Cognitive Impairment, Hunan Province Cooperative Innovation Center for Molecular Target New Drug Study, Basic Medical School, Hengyang Medical College, University of South China, Hengyang 421001, China;

<sup>2)</sup>Taihe Hospital of Hunan, Changsha 410004, China;

<sup>3)</sup>School of Nursing, Hengyang Medical college, University of South China, Hengyang 421001, China)

**Abstract** Alzheimer's disease (AD), a serious degenerative disease of the central nervous system, is the most common cause of dementia in the elderly. Its etiology has not yet been elucidated. ATP-binding cassette transporter A7 (ABCA7) has a high level expression in the brain. Since the genome-wide association studies identified *ABCA7* as a risk gene for AD, more and more evidence from *in vitro*, *in vivo*, and human-based studies has confirmed that ABCA7 is one of the most important risk genes for early-onset and late-onset AD. ABCA7 mediates phospholipid efflux and its distribution in neurons, and plays a weak but significant role in cholesterol regulation, so as to maintain the lipid homeostasis in the brain. ABCA7 is also closely related to microglia phagocytosis and immune function. When lipid homeostasis in the brain is unbalanced or ABCA7 is defective, it will reduce the ability of microglia to process A $\beta$ , causing abnormal accumulation of A $\beta$  and triggering the inflammatory response in the brain. ABCA7 single nucleotide polymorphism (SNP) variants or loss-of-function (LOF) mutations are also significantly associated to the risk of AD. We suggest that ABCA7 may be a potential biomarker or therapeutic target for early detection and diagnosis of AD. In this paper, the role of ABCA7 in the occurrence and development of AD is reviewed, in order to provide therapeutic ideas for the clinical prevention and treatment of AD.

**Key words** ATP-binding cassette transporter A7, Alzheimer's disease, microglia, amyloid  $\beta$

**DOI:** 10.16476/j.pibb.2021.0216

\* This work was supported by grants from the Natural Science Foundation of Hunan Province (2019JJ40249, 2018JJ3455), the Outstanding Young Aid Program for Education Department of Hunan Province (18B274), and the Industry and University Cooperative Education Project of the Ministry of Education (202002138007).

\*\* Corresponding author.

HE Ping-Ping. Tel: 86-734-8281671, E-mail: hpp-612@163.com

OUYANG Xin-Ping. Tel: 86-734-8281389, E-mail: y1655@163.com

Received: July 29, 2021 Accepted: October 22, 2021