

Tau 基因经过可变剪接产生多个成熟的 mRNA 及蛋白质, 此过程受到 RNA 结合蛋白 (RBPs) 的调控. 在多种神经退行性疾病患者和动物模型中均发现 RBPs (如 TDP-43 和 FUS) 的异常, 表明 RBPs 参与的转录后基因调控异常在 AD 发生中起作用.

——吴瑛

转录后基因调控异常与老年性痴呆 *

朱 笠^{1)**} 刘江红¹⁾ 吴 瑛^{1, 2)}

¹⁾ 脑与认知科学国家重点实验室, 中国科学院生物物理研究所, 北京 100101;

²⁾ Department of Neurology, Center for Genetic Medicine, Lurie Cancer Center, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, IL 60611, USA

摘要 转录后基因调控异常与阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)发生发展的关系研究越来越受到重视. 本文重点论述了 tau 基因(MAPT)发生可变剪接异常与 AD 发生的关系, 以及参与转录后调控的 RNA 结合蛋白和非编码 RNA 在 AD 发生发展中的作用.

关键词 阿尔茨海默病, 转录后调控, RNA 剪接, RNA 结合蛋白(RBPs), 非编码 RNA(ncRNAs)

学科分类号 Q52, Q71

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2012.00211

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)又称老年性痴呆, 通常被认为是一种蛋白质异常聚积引起的神经退行性病变. AD 相关蛋白翻译后修饰和代谢降解已经进行了大量的研究, 如 Tau 蛋白异常磷酸化、糖基化等以及淀粉样前体蛋白 APP 经 β - 和 γ - 分泌酶依次水解生成 $A\beta$ 导致神经元变性死亡的机理^[1-2], 但是 AD 相关基因转录后调控的研究相对较少. 研究表明, 在 pre-MCI 至 MCI 至 AD 的发展过程中, RNA 及其加工过程在神经元功能紊乱和变性死亡中起重要作用. 另外, 参与 RNA 加工过程的分子包括 RNA 结合蛋白(RNA binding proteins, RBPs)和非编码 RNA(non-coding RNAs, ncRNAs)等, 这些调控分子发生变化也会造成转录后调控异常并导致 AD 发生. 本文作者综述了 AD 发生发展过程中, tau 基因(MAPT)发生的可变剪接异常, 以及 RBPs 和 ncRNAs 参与 RNA 加工的研究进展.

1 RNA 及其转录后调控

信使 RNA (messenger RNAs, mRNAs) 最初被转录为 RNA 前体(pre-mRNA), 它含有 5' 非翻译区(5' untranslated region, 5'UTR)、3' 非翻译区 (3' untranslated region, 3'UTR)和多个非编码内含子区(non-coding intronic regions, 即内含子, introns). RNA 前体经过剪接, 除去内含子, 外显子(exons)经过可变组合并与 3'和 5'UTRs 组成完整的编码序列进行后续的翻译过程. 通常, RNA 前体会经过多种不同形式的可变剪接, 产生多个成熟的 mRNAs, 它们在不同组织的细胞中、不同的发育阶段发挥其特有的作用. 成熟的 mRNA 以信使核

* 国家重点基础研究发展计划(973)(2009CB825400, 2010CB529600)和国家自然科学基金(91132710)资助项目.

** 通讯联系人.

Tel: 010-64888303, Fax: 010-64888031, E-mail: zhuli@moon.ibp.ac.cn

收稿日期: 2012-04-28, 接受日期: 2012-06-19

糖核蛋白颗粒(messenger ribonucleoprotein particle, mRNP)的形式被转运出细胞核, 进入细胞质后在核糖体机器上翻译生成蛋白质^[3]. RNA 的转录、剪接、转运、翻译和降解等每个环节, 均受到 RBPs 和 ncRNAs 的调控.

RNA 转录、加工及翻译的调控对神经元的分化和可塑性都具有决定性的作用, 其中小 RNA (microRNAs, miRNAs) 也参与 RNA 的转录后调控. miRNAs 也有一个成熟的过程, 即转录出的 primary miRNAs (pri-miRNAs) 经 Drosha 酶切形成 miRNAs 前体(pre-miRNAs), 然后转运到细胞质经 Dicer 酶切, 产生成熟的 miRNAs(20~30 nt). 这些 miRNAs 结合到 mRNA 转录本的目标序列上, 抑制或激活 mRNA 的翻译, 也通过其他途径参与 mRNA 的降解^[4]. 除了 miRNAs, 还有长非编码 RNA(long non-coding RNAs, lncRNAs), 包括 large intergenic non-coding RNAs(lincRNAs) 也参与转录

后调控或在表观遗传学水平影响基因的表达.

2 Tau 蛋白 mRNA 发生可变剪接异常与 MCI 和 AD 的关系

微管结合蛋白 Tau (microtubule-associated protein, MAPT) 的功能是启动微管的组装和稳定微管系统. 在 AD 患者脑中, Tau 蛋白被异常修饰(磷酸化和糖基化等)而从微管上解离, 并在神经元胞体和神经突中聚集形成神经纤维缠结(NFTs). Tau 蛋白的异常修饰、分子聚积与 AD 密切相关; 另一方面, 其 mRNA 前体的可变剪接异常也在临床上得到证实. 在成人脑中, 共有 6 种 Tau 蛋白剪接异构体, 由同一个 tau 基因(MAPT)的 mRNA 前体经过可变剪接产生, 其外显子 10 的可变剪接直接参与调控 Tau3R 或 Tau4R 的表达(图 1). 生理条件下, Tau3R/Tau4R 的比例大约为 1, 而破坏此平衡则导致 AD 等 Tau 蛋白病的发生^[5].

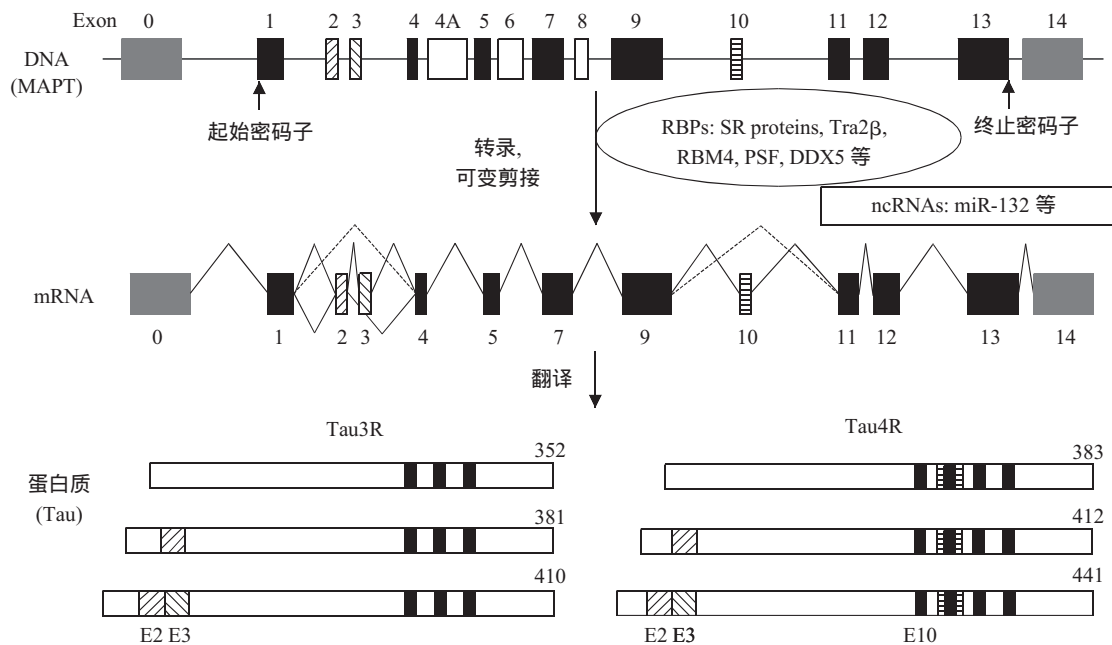


Fig. 1 The gene, mRNA and protein isoforms of tau

图 1 Tau 蛋白的基因、mRNA 和蛋白质亚型示意图

在成人脑中, tau 基因外显子 2、3 和 10 发生可变剪接形成 6 种 mRNA, 并被翻译成 6 种蛋白质亚型. 根据微管结合重复序列(黑色)的数目, 6 种 Tau 蛋白亚型可分为含有 3 个重复序列的 Tau3R 和含有 4 个重复序列的 Tau4R. 参与外显子 10 可变剪接的 RBPs 和 ncRNAs 调控 Tau4R 的形成, 它们的异常直接造成 Tau3R/Tau4R 比例的失调, 从而导致 AD 相关病理学的改变. (根据文献[5, 8]改编绘制).

尽管 Tau 蛋白是 NFTs 的主要组分, 但是在 AD 患者中并没有发现 tau 基因的突变. 研究结果显示, 随着 AD 的发生(即从 pre-MCI 至 MCI 和

AD 期), 人脑基底核(nucleus basalis)胆碱能基底前脑神经元(cholinergic basal forebrain)和海马 CA1 区神经元中表达 Tau3R 和 Tau4R 的 mRNA 比例显著

降低, 但正常衰老人群的脑中 Tau3R/Tau4R 的比例没有明显变化^[6]. 与此临床检测一致, 利用 tau 转基因小鼠进行实验, 发现在小鼠记忆损伤早期 (2 个月时) 其脑中已出现神经纤维前缠结 (pre-NFTs)^[7]. 因此在 AD 发生前期, tau 基因的表达从 Tau3R 向 Tau4R 移动, 可能在易受损神经元中引起一系列级联反应, 最终形成 NFTs 并导致神经元变性死亡. 这些研究结果说明 AD 相关基因转录后调控异常在 pre-MCI 至 MCI 再至 AD 的发展过程中起作用.

中国人群家族性 AD 发病相关基因的研究结果显示, 单核苷酸多态性 (single-nucleotide polymorphisms, SNPs) 多出现在与 A β 代谢有关的基因和 Tau 蛋白基因上. 其中, 与 A β 代谢有关的基因如 APP、BACE1、BACE2、PSEN1、PSEN2、APH-1, 和 Tau 蛋白基因即 MAPT, 以及离子通道基因如 ABCA1 等, 它们都表达生成多种可变剪接产物. 这些基因是否发生可变剪接异常, 并与 AD 的发生和发展相关, 是一个值得关注的研究方向.

3 RNA 结合蛋白异常与 AD 等神经退行性疾病相关

RNA 结合蛋白通过其不同 RNA 结合结构域动态地结合于 RNA 的编码区 (外显子) 或非编码区 (内含子、5'UTR 和 3'UTR 等) 形成核糖核蛋白 (RNP) 复合物, 调控 RNA 从转录生成至降解的所有相关过程^[8-9]. 有些 RBPs 还结合非编码 RNA (如 miRNA 等), 调控其成熟和行使功能^[10]. 改变 RBPs 的表达则会对细胞内的 RNA 加工和代谢过程产生深远的影响, 使得 pre-mRNA 剪接和蛋白质翻译发生改变. 在 RNA 剪接过程中, RBPs 通过与不同的顺式调控元件相互作用, 影响剪接复合物与 pre-mRNA 剪接位点的选择性识别, 从而调控 pre-mRNA 剪接. 目前已发现多个参与调节 tau 基因外显子 10 可变剪接的 RBPs^[11], 包括 SR 蛋白家族含有丝氨酸 - 精氨酸的剪接因子 Tra2 β ^[12-14] 和其他 SR 蛋白^[13, 15-16]、含有 RNA 识别结构域的 RBM4^[17] 和 PSF^[18]、以及与非编码 RNA 结合的 RNA 解螺旋酶 DDX5 (也称 p68)^[19] (图 1). 在散发性 AD 患者脑中, Tra2 β 的表达量显著增加, 同时 Tau4R 的含量也增加^[13-14], 提示 RBPs 表达异常造成 tau 基因剪接异常可能是引起散发性 AD 的原因之一.

目前在人类基因组中已发现 700 多个 RBPs^[20], 但多数功能尚不清楚. 已知一些 RBPs 在神经元中

特异或高丰度表达, 比如 Nova 和 Hu, 它们通过与神经系统特异性表达的基因相互作用, 增加这些基因表达调控的复杂性, 进而完成神经系统中大量复杂的生物学功能^[21-22]. 可以设想, 这些 RBPs 的功能发生改变或缺失, 则会不可避免地造成神经系统的功能紊乱和神经疾病的发生. 近来的研究发现了两个 RBPs, Tar DNA binding protein of 43 kD (TDP-43) 和 the Fused in Sarcoma/Translocated in Liposarcoma (FUS/TLS), 它们的异常变化导致多种神经退行性疾病, 包括肌萎缩侧索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS)^[23]、额颞叶痴呆 (frontotemporal dementia, FTD)^[24]、AD^[25] 和帕金森氏病 (Parkinson's disease, PD) 等, 表明 RBPs 参与的 RNA 加工缺陷或异常在神经退行性疾病发生中的作用^[26-27]. 鉴定参与调控 APP、BACE1、BACE2、PSEN1、PSEN2、APH-1、MAPT、ABCA1 等 AD 相关基因可变剪接的 RBPs 还需得到广泛关注, 这些 RBPs 发生基因变异或修饰异常 (如与 TDP-43 相似发生异常磷酸化和泛素化等) 在家族性和散发性 AD 的发生和发展过程中可能起到关键作用.

4 非编码 RNA 参与 AD 相关基因的表达调控

由于非编码 RNA 参与调控神经元的发育和功能发挥, 它们的异常变化也会导致神经元的变性死亡. 在 AD 患者的样本和相关动物、细胞模型中, 已经鉴定出一系列 miRNAs 的异常变化, 说明 miRNAs 也参与了 AD 的发生. 比如家族性 AD 的研究中, 一些 AD 相关的 SNPs 影响了 miR-20a 或 miR-147 的结合, 从而改变了 APP 的表达^[28]. 对 AD 患者进行检测, 发现其脑中 miR-106b 和 miR-124 的水平降低^[29-30]; 相应体内和体外实验证明, miR-124 通过作用于靶基因 (多嘧啶结合蛋白, polypyrimidine binding proteins, PTB1 和 PTB2) 影响 RNA 剪接, 进而造成鼠脑内 APP 不同外显子表达异常^[30]; 而 miR-101 在培养的海马神经元中可抑制 APP 的表达和 A β 的聚集^[31]. 另有报道显示, miRNAs 还可能参与调节 A β 的降解, 如体外实验已证明 miR-29, miR-107, miR-298 和 miR-328 可以调节参与 APP 蛋白剪切 β -分泌酶 (BACE1) 的表达. 在散发性 AD 患者中也检测到 miR-29a、miR-29b-1 和 miR-107 表达降低, 以及相应的 BACE1 表达异常和 A β 聚集的变化^[29, 32-33]. 此外, 在 Dicer 突变导致体内 miRNAs 加工缺陷的鼠脑

中, 检测到 Tau 蛋白的过度磷酸化和相应的神经元变性^[34]; 而 miR-132 与 tau 基因外显子 10 可变剪接的调控相关^[35](图 1). 有关 miRNAs 在 tau 及其他 AD 相关基因表达调控中的作用机制还有待于进一步研究.

其他种类的 ncRNAs 在 AD 等神经退行性疾病中的作用研究还很少. lncRNAs 也参与神经元的功能发挥, 因此可以推测它们会影响神经退行性疾病的发生和发展. 最近鉴定出的 ncRNA 17A 参与 mRNAs 的可变剪接, 而它在 AD 患者的组织中是上调的, 并导致 A β 毒性肽段分泌增加, 促进斑块蛋白质的聚积^[36]. 此外, BACE1 的非编码反义链转录本受到 A β 42 的上调, 并稳定 BACE1 的转录本, 从而表现出对 A β 42 产生的正反馈作用^[37]. 关于 lncRNAs 参与 AD 等神经退行性疾病的例子只是冰山一角, 有关其他 ncRNAs 在 AD 相关基因表达调控中的作用机制仍需得到更广泛的重视.

5 小结与展望

AD 的发病因素和机制十分复杂, 如基因变异^[38-39]、表观遗传学^[40]、内外环境因素^[41-42]、蛋白质异常修饰^[43]及在脑内的沉积^[44-45]、神经营养及可塑性改变^[46-47]、氧化应激^[48-49]、离子通道^[50]、金属离子代谢^[51]及能量代谢紊乱^[52]等等. 然而, RNA 及其加工在 AD 等神经退行性疾病的发病机制中也发挥重要作用. 其中, TDP-43、FUS、Tra2 β 等 RNA 结合蛋白可能发生基因突变、表达或定位异常, 最终导致神经退行性疾病的发生. 此外, AD 等神经退行性疾病中普遍存在包括 miRNAs 在内 ncRNAs 的表达和活性异常, 它们在 AD 发生过程中的作用和机制却有待于深入研究.

越来越多的证据显示, 不同的神经退行性疾病可能有相似的病理学机制, 比如 TDP-43 参与 ALS、FTD、AD 和 PD 等多种疾病. 虽然基因变异导致不同疾病表型的机制是一个非常活跃的研究领域, 但是 RNA 分子网络失衡和 RNA 加工的异常变化可能在多种疾病的发生发展中起到相似的作用. 高通量测序技术的发展与应用为揭示编码和非编码 RNA 网络的功能提供线索, 有助于深入理解 RNA 对神经元发育和功能发挥的调控机制, 以及 AD 等神经退行性疾病中 RBPs 和 ncRNAs 的调控功能. 特别是在 AD 临床前期, 即 pre-MCI 和 MCI, 揭示 AD 相关基因转录后调控过程中 RBPs 和 ncRNAs 的作用机制, 将可能为开发治疗 AD 的

有效药物提供新的潜在靶点.

致谢 向首都医科大学宣武医院贾建平教授为此文提供中国人群家族性 AD 发病相关基因的研究结果表示感谢. 吴瑛(Jane Wu)感谢 NIH 和 ALS Therapy Alliance 的研究资助.

参 考 文 献

- [1] Wang J Z, Grundke-Iqbal I, Iqbal K. Glycosylation of microtubule-associated protein tau: An abnormal posttranslational modification in Alzheimer's disease. *Nat Med*, 1996, **2**(8): 871-875
- [2] Zhang H, Ma Q, Zhang Y W, *et al.* Proteolytic processing of Alzheimer's β -amyloid precursor protein. *J Neurochem*, 2012, **120**(Suppl 1): 9-21
- [3] Clark M B, Amaral P P, Schlesinger F J, *et al.* The reality of pervasive transcription. *PLoS Biol*, 2011, **9**(7): e1000625
- [4] Kim V N, Han J, Siomi M C. Biogenesis of small RNAs in animals. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2009, **10**(2): 126-139
- [5] Hutton M, Lendon C L, Rizzu P, *et al.* Association of missense and 5 [prime]-splice-site mutations in tau with the inherited dementia FTDP-17. *Nature*, 1998, **393**(6686): 702-705
- [6] Ginsberg S D, Che S, Counts S E, *et al.* Shift in the ratio of three-repeat tau and four-repeat tau mRNAs in individual cholinergic basal forebrain neurons in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Neurochem*, 2006, **96**(5): 1401-1408
- [7] SantaCruz K, Lewis J, Spires T, *et al.* Tau suppression in a neurodegenerative mouse model improves memory function. *Science*, 2005, **309**(5733): 476-481
- [8] Moore M J. From birth to death: The complex lives of eukaryotic mRNAs. *Science*, 2005, **309**(5740): 1514-1518
- [9] Le Hir H, Séraphin B. EJC at the heart of translational control. *Cell*, 2008, **133**(2): 213-216
- [10] Lukong K E, Chang K W, Khandjian E W, *et al.* RNA-binding proteins in human genetic disease. *Trends in Genetics*, 2008, **24**(8): 416-425
- [11] Liu F, Gong C X. Tau exon 10 alternative splicing and tauopathies. *Molecular Neurodegeneration*, 2008, **3**(1): 8
- [12] Jiang Z, Tang H, Havlioglu N, *et al.* Mutations in Tau gene exon 10 associated with FTDP-17 alter the activity of an exonic splicing enhancer to interact with Tra2 β . *J Biol Chem*, 2003, **278** (21): 18997- 19007
- [13] Kondo S, Yamamoto N, Murakami T, *et al.* Tra2 β , SF2/ASF and SRp30c modulate the function of an exonic splicing enhancer in exon 10 of tau pre-mRNA. *Genes to Cells*, 2004, **9**(2): 121-130
- [14] Glatz D C, Rujescu D, Tang Y, *et al.* The alternative splicing of tau exon 10 and its regulatory proteins CLK2 and TRA2-BETA1 changes in sporadic Alzheimer's disease. *J Neurochem*, 2006, **96**(3): 635-644
- [15] Wu J Y, Kar A, Kuo D, *et al.* SRp54 (SFRS11), a regulator for tau exon 10 alternative splicing identified by an expression cloning strategy. *Molecular and Cellular Biology*, 2006, **26**(18): 6739-6747

- [16] Gao L, Wang J, Wang Y, *et al.* SR protein 9G8 modulates splicing of tau exon 10 *via* its proximal downstream intron, a clustering region for frontotemporal dementia mutations. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 2007, **34**(1): 48-58
- [17] Kar A, Havlioglu N, Tarn W Y, *et al.* RBM4 interacts with an intronic element and stimulates Tau exon 10 inclusion. *J Biol Chem*, 2006, **281**(34): 24479-24488
- [18] Ray P, Kar A, Fushimi K, *et al.* PSF suppresses Tau exon 10 inclusion by interacting with a stem-loop structure downstream of exon 10. *J Mol Neuro*, 2011, **45**(3): 453-466
- [19] Kar A, Fushimi K, Zhou X, *et al.* RNA helicase p68 (DDX5) regulates tau exon 10 splicing by modulating a stem-loop structure at the 5' splice site. *Molecular and Cellular Biology*, 2011, **31**(9): 1812-1821
- [20] Anantharaman V, Koonin E V, Aravind L. Comparative genomics and evolution of proteins involved in RNA metabolism. *Nucleic Acids Research*, 2002, **30**(7): 1427-1464
- [21] Musunuru K, Darnell R B. Paraneoplastic neurologic disease antigens: RNA-binding proteins and signaling proteins in neuronal degeneration. *Annu Rev Neurosci*, 2001, **24**: 239-262
- [22] Lunde B M, Moore C, Varani G. RNA-binding proteins: modular design for efficient function. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, **8**(6): 479-490
- [23] Sreedharan J, Blair I P, Tripathi V B, *et al.* TDP-43 mutations in familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Science*, 2008, **319**(5870): 1668-1672
- [24] Neumann M, Sampathu D M, Kwong L K, *et al.* Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science*, 2006, **314**(5796): 130-133
- [25] Arai T, Mackenzie I, Hasegawa M, *et al.* Phosphorylated TDP-43 in Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies. *Acta Neuropathologica*, 2009, **117**(2): 125-136
- [26] Li Y, Ray P, Rao E J, *et al.* A Drosophila model for TDP-43 proteinopathy. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, **107**(7): 3169-3174
- [27] Guo W, Chen Y, Zhou X, *et al.* An ALS-associated mutation affecting TDP-43 enhances protein aggregation, fibril formation and neurotoxicity. *Nat Struct Mol Biol*, 2011, **18**(7): 822-830
- [28] Delay C, Calon F, Mathews P, *et al.* Alzheimer-specific variants in the 3'UTR of Amyloid precursor protein affect microRNA function. *Mol Neurodegeneration*, 2011, **6**(1): 70
- [29] Hébert SS, Horr  K, Nicolai L, *et al.* Loss of microRNA cluster miR-29a/b-1 in sporadic Alzheimer's disease correlates with increased BACE1/ β -secretase expression. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, **105**(17): 6415-6420
- [30] Smith P, Al Hashimi A, Girard J, *et al.* *In vivo* regulation of amyloid precursor protein neuronal splicing by microRNAs. *J Neurochem*, 2011, **116**(2): 240-247
- [31] Vilardo E, Barbato C, Ciotti M, *et al.* MicroRNA-101 regulates amyloid precursor protein expression in hippocampal neurons. *J Biol Chem*, 2010, **285**(24): 18344-18351
- [32] Wang W X, Rajeev B W, Stromberg A J, *et al.* The expression of microRNA miR-107 decreases early in Alzheimer's disease and may accelerate disease progression through regulation of β -site amyloid precursor protein-cleaving enzyme 1. *J Neurosci*, 2008, **28**(5): 1213-1223
- [33] Boissonneault V, Plante I, Rivest S, *et al.* MicroRNA-298 and microRNA-328 regulate expression of mouse β -Amyloid precursor protein-converting enzyme 1. *J Biol Chem*, 2009, **284** (4): 1971-1981
- [34] Hébert S S, Papadopoulou A S, Smith P, *et al.* Genetic ablation of Dicer in adult forebrain neurons results in abnormal tau hyperphosphorylation and neurodegeneration. *Human Molecular Genetics*, 2010, **19**(20): 3959-3969
- [35] Smith P Y, Delay C, Girard J, *et al.* MicroRNA-132 loss is associated with tau exon 10 inclusion in progressive supranuclear palsy. *Human Molecular Genetics*, 2011, **20**(20): 4016-4024
- [36] Massone S, Vassallo I, Fiorino G, *et al.* 17A, a novel non-coding RNA, regulates GABA B alternative splicing and signaling in response to inflammatory stimuli and in Alzheimer disease. *Neurobiology of Disease*, 2011, **41**(2): 308-317
- [37] Faghihi M A, Modarresi F, Khalil A M, *et al.* Expression of a noncoding RNA is elevated in Alzheimer's disease and drives rapid feed-forward regulation of [beta]-secretase. *Nat Med*, 2008, **14**(7): 723-730
- [38] Zhou J W. Recent progress in neurodegenerative disorder research in China. *Sci China Life Sci*, 2010, **53**(3): 348-355
- [39] Cong L, Jia J. Promoter polymorphisms which regulate ADAM9 transcription are protective against sporadic Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 2011, **32**(1): 54-62
- [40] Tong Z Q, Han C S, Luo W H, *et al.* Accumulated hippocampal formaldehyde induces age-dependent memory decline. *Age*, 2012, DOI: 10.1007/s11357-012-9388-8
- [41] He R Q, Lu J, Miao J Y. Formaldehyde stress. *Sci China Life Sci*, 2010, **53**(12): 1399-1404
- [42] Tong Z Q, Zhang J L, Luo W H, *et al.* Urine formaldehyde level is inversely correlated to mini mental state examination scores in senile dementia. *Neurobiology of Aging*, 2011, **32**(1): 31-41
- [43] Liu Y, Qiang M, Wei Y, *et al.* A novel molecular mechanism for nitrated α -synuclein-induced cell death. *J Mol Cell Biol*, 2011, **3**(4): 239-249
- [44] Sajjad Haider Naqvi, 王维山, 苗君叶, 等. 甲醛诱导 Tau 蛋白形成“孔道样”聚集结构. *生物化学与生物物理进展*, 2010, **37**(11): 1195-1203
Naqvi S H, Wang W S, Miao J Y, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2010, **37**(11): 1195-1203
- [45] 许玉霞, 王洪权, 赵红, 等. 海马注射 β -淀粉样蛋白前体蛋白抗体诱导神经元的退行性变及学习记忆障碍. *生物化学与生物物理进展*, 2011, **38**(10): 908-918
Xu Y X, Wang H Q, Zhao H, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2011, **38**(10): 908-918
- [46] Zhang X H, Poo M M. Progress in neural plasticity. *Sci China Life Sci*, 2010, **53**(3): 322-329
- [47] Luo Z G. Synapse formation and remodeling. Axon guidance and neuronal migration research in China. *Sci China Life Sci*, 2010,

53(3): 315-321

- [48] Zhang M, Zhao Z M, He L, *et al.* A meta-analysis of oxidative stress markers in schizophrenia. *Sci China Life Sci*, 2010, **53**(1): 112-124
- [49] Sun P, Zhang Q, Han J Y, *et al.* TLR4 signaling induced TLR2 expression in the process of mimic cerebral ischemia/reperfusion *in vitro*. *Sci China Life Sci*, 2010, **53**(2): 223-228
- [50] Wang Y Z, Xu T L. Ion channels in neuronal survival. *Sci China Life Sci*, 2010, **53**(6): 342-347
- [51] Luo Y F, Zhang J, Liu N Q, *et al.* Copper ions influence the toxicity of β -amyloid (1-42) in a concentration-dependent manner in a *Caenorhabditis elegans* model of Alzheimer's disease. *Sci China Life Sci*, 2011, **54**(6): 527-534
- [52] 徐淑君, 刘桂兰. β 淀粉样蛋白导致的线粒体损伤研究进展. *生物化学与生物物理进展*, 2010, **37**(6): 589-593
- Xu S J, Liu G L. *Prog Biochem Biophys*, 2010, **37**(6): 589-593

Impaired Post-transcriptional Regulation in Alzheimer's Disease*

ZHU Li^{1)**}, LIU Jiang-Hong¹⁾, WU Ying^{1,2)}

¹⁾ State Key Laboratory of Brain & Cognitive Science, Institute of Biophysics, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China;

²⁾ Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, IL 60611, USA)

Abstract Post-transcriptional regulation plays a central role in the development and maintenance of the nervous system. Defects in post-transcriptional regulation lead to neurodegenerative diseases. Mounting evidence suggests that the impaired post-transcriptional regulation of associated genes contribute to the neurodegenerative process, such as Alzheimer's disease (AD). This review discusses the role of disruption of alternative splicing regulation of the human tau gene (MAPT) and alterations of microRNA expression in the pathogenesis of neurodegeneration including AD. A brief overview is provided for the role and the mechanism of post-transcriptional regulation in AD pathogenesis.

Key words Alzheimer's disease, post-transcriptional regulation, RNA splicing, RNA binding proteins (RBPs), non-coding RNAs (ncRNAs)

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2012.00211

* This work was supported by grants from National Basic Research Program of China (2009CB825400, 2010CB529600) and The National Natural Science Foundation of China (91132710).

**Corresponding author.

Tel: 86-10-64888303, Fax: 010-64888031, E-mail: zhuli@moon.ibp.ac.cn

Received: April 28, 2012 Accepted: June 19, 2012