

文章编号:1003-2754(2021)09-0804-06

doi:10.19845/j.cnki.zfysjbbz.2021.0216



论著与经验总结 阿尔茨海默病的组学机制分析及药物预测

王卓雅¹, 王燕琳¹, 杨志华¹, 孙慧芳¹, 张奇¹, 杨靖¹, 许予明¹

摘要: **目的** 通过生物信息学的方法分析阿尔茨海默病(AD)患者和正常对照之间的差异表达基因以及相应的靶向药物。**方法** 从基因表达数据库(GEO)中获取AD患者和正常对照的相关数据芯片(GSE5281),利用R语言LIMMA程序包进行差异表达基因分析,筛选差异表达基因,使用DAVID数据库对进行基因本体(GO)及京都基因与基因组百科全书(KEGG)信号通路富集分析,再利用STRING数据库进行蛋白相互作用网络(PPI)分析,筛选出核心基因和关键基因,以核心基因为靶点的筛选出现有药物。**结果** 共筛选出863个差异表达基因,包括246个上调基因和617个下调基因,GO富集分析结果显示差异基因主要功能为ATP结合等,KEGG通路富集分析为帕金森病、朊蛋白病等多种神经退行性疾病,以及长时程增强作用、轴突导向等,STRING数据库分析得到5个核心基因(PSMA7、PSMA3、PSMB7、PSMC5和PSMC3),和31个关键基因(包括23个上调基因和8个下调基因),以核心基因为靶点筛选出8种现有药物,3组基因芯片两两比较筛选出13个共同的差异表达基因。**结论** 基于GEO数据库的生物信息学分析,AD患者与正常对照之间存在差异表达基因并筛选出现有药物。

关键词: 阿尔茨海默病; 生物信息学; 基因; 药物

中图分类号:R749.1+6 **文献标识码:**A

Discovering Potential Genes and New Drugs in Alzheimer's Disease: An in silico Approach WANG Zhuoya, WANG Yanlin, YANG Zhihua, et al. (Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China)

Abstract: **Objective** To investigate differential expression genes (DEGs) between Alzheimer's disease (AD) and normal controls by bioinformatics analysis. **Methods** The microarray dataset GSE5281 was download from GEO database, which included brain tissue in AD and normal controls. The DEGs were obtained by R project. Analysis of DEGs based in DAVID database was used to obtain gene ontology (GO) and kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) pathway. The protein protein interaction network (PPI) was established using STRING database to identify hub genes. and core genes. Moreover, the existing drugs target to these core genes were screen to explore the therapeutic effect for AD. **Results**

A total 863 DEGs were obtained, of which 246 genes were up-regulated and 617 genes were down-regulated in AD group. GO showed that DEGs were mainly involved in ATP binding, and KEGG pathway involved several neurodegenerative diseases including Parkinson's disease and prion disease, long-term potentiation and axon guidance. 5 core genes (PSMA7, PSMA3, PSMB7, PSMC5 and PSMC3) and 31 hub genes including 23 up-regulated genes and 8 down-regulated genes were obtained by PPI analysis. Several existing drugs have targeted to core genes. Some common differential expression genes were obtained by paired comparison of 3 groups of gene microarrays. **Conclusion** Bioinformatics analysis based on GEO database showed that there were DEGs between Alzheimer's disease (AD) and normal controls, and 8 existing drugs were identified.

Key words: Alzheimer's disease; Bioinformatics; Genes; Drugs

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种年龄相关的神经退行性疾病,也是认知功能下降最常见的病因。目前,全球有4000多万人患有AD,预计到2050年,这一数字将超过1亿^[1]。影像学的应用在AD诊断方面有极大影响,研究表明AD脑萎缩的模式不是随机的,通常是缓慢有序发展的,首先涉及海马体,然后扩散到内侧顶叶、外侧颞叶和额叶区域,最终影响皮质的所有区域,因此,海马体的是区分AD的最佳区域^[2]。关于AD的发病机制存

在很多种假说,包括淀粉样蛋白级联反应,tau过度

收稿日期:2021-05-08;修订日期:2021-08-10

基金项目:国家重点研发计划(2017YFA0105000);国家自然科学基金(81530037);国家自然科学基金(91849115);国家自然科学基金(82001973)

作者单位:(郑州大学第一附属医院神经内科,河南 郑州 450052)

通讯作者:许予明,E-mail:xuyuming@zhu.edu.cn;杨靖,E-mail:yangjing9527@126.com

磷酸化,神经递质和氧化应激等^[3],但具体的发病机制和最佳的治疗方案仍未明确。目前,有几种针对 $A\beta$ 和 tau 的药物可以改善症状,但这些药物不能延缓疾病的进展。在我们此次的研究中,利用 GEO 数据库结合 GO 富集分析、KEGG 通路分析、PPI 网络分析、基因共表达网络分析等生物信息学方法,识别可能参与 AD 发生发展的关键基因。因此,探讨 AD 发病的分子机制,进一步为 AD 的精准治疗提供依据。

1 对象与方法

1.1 资料来源 GEO (Gene Expression Omnibus database) 数据库 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>) 系美国国立生物技术信息中心 (NCBI) 创建并维护的基因表达数据库,是目前最全面的公共基因表达数据库^[4]。从 GEO 数据库中搜索获取基因芯片 GSE5281,该芯片包含 161 个人大脑组织,芯片数据是通过 Affymetrix U133 Plus 2.0 array 获取的表达谱,其中包括 6 个脑区样本,分别是内嗅皮质 (AD 患者 10 例,正常对照 13 例)、海马 (AD 患者 10 例,正常对照 13 例)、内侧颞叶 (AD 患者 16 例,正常对照 12 例)、后扣带回 (AD 患者 9 例,正常对照 13 例)、额上回 (AD 患者 23 例,正常对照 11 例) 和初级视觉皮质 (AD 患者 19 例,正常对照 12 例)。本研究选取海马区 AD 患者 10 例,正常对照 13 例作为样本,并比较两者之间的差异。

1.2 差异表达基因的筛选 使用 R 程序对基因进行 t 检验,通过统计学方法差异基因,通过采用调整 P 值 < 0.05 , $|\log FC| > 1.5$ 作为入选标准,其中 $\log FC > 1.5$ 作为上调差异表达基因, $\log FC < -1.5$ 作为下调差异表达基因。

1.3 基因本体 (GO) 及京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析 GO 富集分析从生物过程、细胞组成和分子功能三方面对基因产物进行标准化描述,能够有效地鉴定获取数据的相应生物学属性。KEGG 通路富集分析 DEGs 所参与的代谢途径以及各途径之间的关系,从而可以表示参与其中的基因列表以及信号通路。使用 DAVID 数据库 (<https://david.ncifcrf.gov/>) 对筛选得到的 DEGs 进行在线 GO 富集分析,使用 R 程序 clusterProfiler 包对 DEGs 进行 KEGG 通路富集分析,获取 P 值, $P < 0.05$ 并且基因数 ≥ 5 有统计学意义。

1.4 蛋白质-蛋白质相互作用 (Protein-Protein interaction, PPI) 网络分析 采用 STRING 数据库

(<https://string-db.org>) 进行 DEGs 的 PPI 网络构建,STRING 是目前覆盖蛋白质相互作用信息最全面的数据库,使用 STRING 分析得到的 PPI 网络结合 Cytoscape 软件进行可视化分析。

1.5 药物-基因的相互作用 利用开源的药物基因相互作用数据库 (<https://www.Dgidb.org>) 来分析基因与药物之间的相互作用,以关键基因为潜在的靶靶在数据库中搜索现有的药物,以探索新的药物在疾病中的潜在应用。

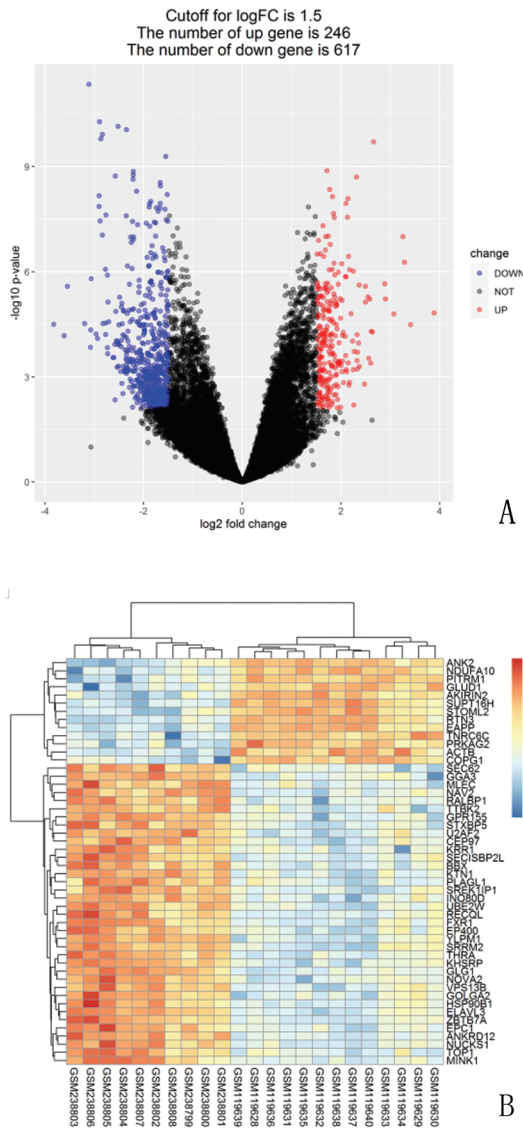
1.6 统计学分析 DEGs 分析采用 t 检验的 P 值和差异倍数进行筛选和鉴定,筛选的标准为调整 P 值 < 0.05 且差异倍数 > 1.5 有统计学意义,对 DEGs 进行 GO 及 KEGG 富集分析, $P < 0.05$ 有统计学意义。所有统计分析均在 R 4.0.3 中完成。

2 结果

2.1 差异表达基因 通过 GSE5281 中海马组进行差异基因筛选出 863 个 DEGs (差异倍数 > 1.5 , 且调整 $P < 0.05$), 分别包括 246 个上调基因和 617 个下调基因 (前 10 位上调和下调 DEGs 见表 1)。通过差异表达基因绘制火山图 (图 1A) 和聚类图 (见图 1B)。红色代表上调基因,蓝色代表下调基因,从图中可以说明下调基因比例较高。

表 1 前 10 位上调及下调差异表达基因

基因	调整 P 值	调节类型	差异倍数
LOC202181	0.0014	下调	-3.8248
TMEM106A	0.0023	下调	-3.6151
LINC01949	0.0003	下调	-3.5493
LOC101927699	0.0014	下调	-3.1974
ANKRD12	8.91E-08	下调	-3.1109
FBXO32	0.0036	下调	-3.0814
LINC00937	0.0018	下调	-3.0767
SYN3	0.0002	下调	-3.068
SEMA6A	0.0021	下调	-2.9692
HIF3A	0.0025	下调	-2.9382
ARPC1A	0.0009	上调	3.886
CD9	0.0014	上调	3.4089
YWHAH	0.0001	上调	3.2896
CDC37	3.20E-05	上调	3.2549
NUDT2	0.0009	上调	3.07
DHRS7B	0.0005	上调	2.9014
PRR3	0.0003	上调	2.8871
RTN3	5.65E-07	上调	2.6583
WDR46	0.002	上调	2.6339
MRPS12	0.0019	上调	2.612



A: 差异表达基因火山图显示表达下调基因数目多于表达上调基因(蓝点为表达下调基因,红点为表达上调基因,中间黑点位差异表达不显著基因);B: 差异表达基因聚类图显示下调基因数多于上调基因数(红色代表上调,蓝色代表下调)

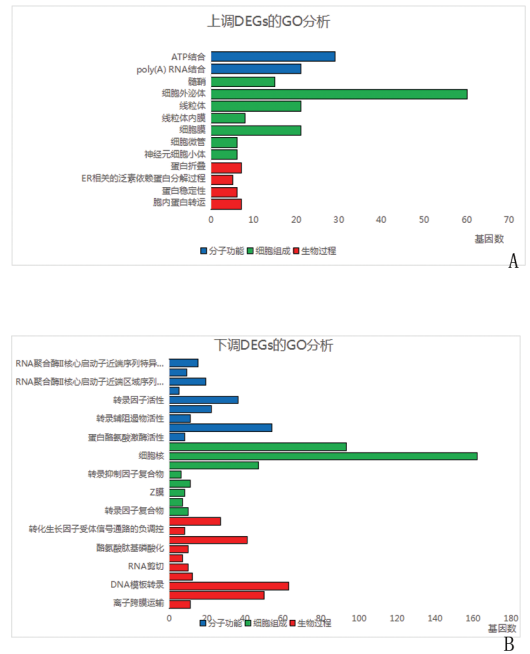
图1 差异表达基因火山图和聚类图

2.2 差异表达基因的功能分析

2.2.1 GO 富集分析

GO 分析可由生物过程、分子功能和细胞组成 3 个部分结果构成。上调的 DEGs 在分子功能包括 ATP 结合以及 POLY(A) RNA 结合,细胞组成包括细胞外泌体,线粒体,线粒体内膜,细胞膜等,生物过程中主要包括蛋白折叠和内质网(ER)相关泛素依赖蛋白分解过程,下调的 DEGs 在分子功能包括 RNA 聚合酶 II 核心启动子的结合及特异性 DNA 结合以及转录调控区域的特异性结合,细胞组成包括核质和细胞核内,生物过程中主要包括 RNA 聚合酶 II 启动子的转录的调控以及

转化生长因子受体信号通路的负调控等(见图 2)。



A: 上调差异表达基因的 GO 富集分析; B: 下调差异表达基因的 GO 富集分析(蓝色代表分子功能,绿色代表细胞组成,红色代表生物过程)

图2 差异表达基因的 GO 富集分析

2.2.2 KEGG 通路分析

KEGG 分析结果显示,上调 DEGs 主要涉及帕金森病、朊蛋白病、亨廷顿病、阿尔兹海默病等多种神经退行性疾病,以及蛋白酶体、氧化磷酸化和生热作用,下调 DEGs 主要包括长时程增强作用、轴突导向、嗅觉传导以及 MAPK、Rap1、雌激素钙离子、Ras 信号通路等(见图 3)。

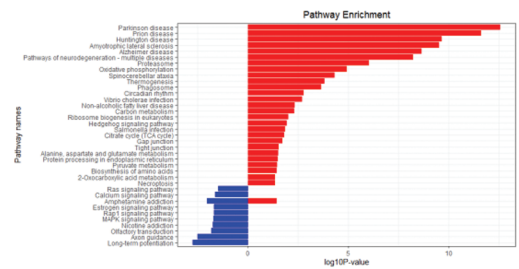


图3 差异表达基因的 KEGG 富集分析(红色代表上调基因,蓝色代表下调基因)

2.3 差异表达基因的 PPI 结果

2.3.1 PPI 网络的构建以及核心基因的筛选

为了鉴定潜在调控基因,构建 PPI 网络,基于 STRING 数据库结合 Cytoscape 插件筛选出 5 个基因

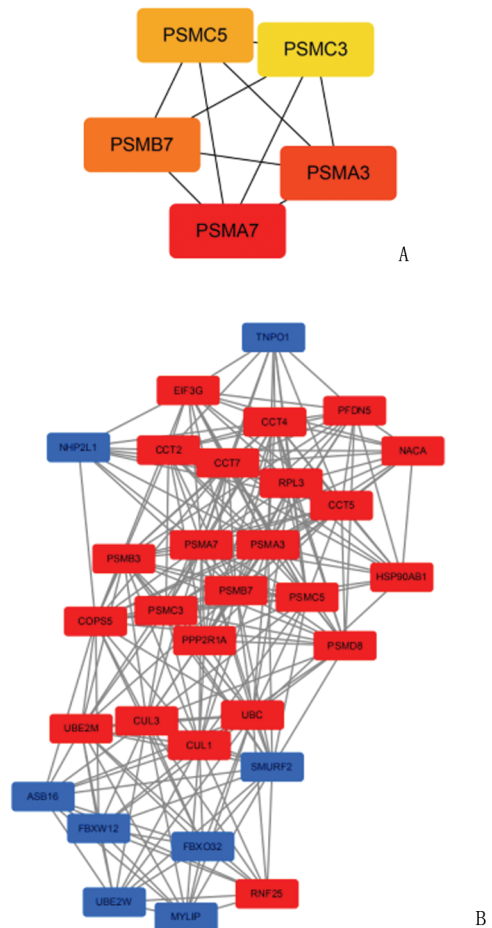
PSMA7、PSMA3、PSMB7、PSMC5 和 PSMC3,将这 5 个基因命名为核心基因(见图 4A)。

2.3.2 功能模块分析 使用 Cytoscape 中的 MCODE 插件,其根据拓扑关系对给定网络进行聚类,筛选出 31 个关键基因,其中包括 23 个上调基因和 8 个下调基因(图 4B),红色代表上调基因,蓝色代表下调基因。31 个关键基因为 PSMC5、PSMA7、PSMC3、PSMB3、TNPO1、UBE2W、FBXO32、CCT4、MYLIP、PSMB7、RPL3、RNF25、FBXW12、CCT2、PSMA3、CUL3、PFDN5、CCT5、SMURF2、UBE2M、COP55、EIF3G、ASB16、UBC、PPP2R1A、HSP90AB1、PSMD8、CCT7、CUL1、NACA、NHP2L1,其中 TNPO1、NHP2L1、ASB16、FBXW12、SMURF2、FBXO32、UBE2W、MYLIP 为下调基因,余 23 个均为上调基因。通过 KEGG 分析得这些关键基因与蛋白酶体及泛素介导的蛋白水解关系密切。

2.4 药物基因相互作用 以 5 个核心基因为靶点筛选出 8 种现有药物,分别为 CARFILZOMIB、BORTEZOMIB、IXAZOMIB CITRATE、OPROZOMIB、PHENETHYLISOTHIOCYANATEIXAZOMI、CHEMBL304784、MARIZOMIB(见表 2)。

2.5 多组基因芯片分析 由于所检索的基因表达谱芯片(ID:GSE5281)样本量较少,为了使数据更加具有说服力,进一步扩大样本量进行分析,以用于寻找到共同的差异表达基因,从 GEO 数据库中进一步筛选出两组基因芯片 GSE1297 和 GSE48350, GSE1297 芯片来源于海马部分的基因表达分析,其包含 9 个正常对照和 31 个 AD 患者的海马区脑组织,根据 MMSE 和 NFT 评分将患者划分为轻、中、重度,我们选取其中 9 个正常对照和 7 个分型为重度的患者进行分析。GSE48350 芯片包括 253 例脑组织样本的基因表达谱数据集,我们选取其中对本研究有意义的 62 例样本,包括 19 例 AD 患者海马区

脑组织样本和 43 例正常对照海马区脑组织样本进行分析(P 值 < 0.05 , $|\log FC| > 1.5$ 作为入选标准)。GEO 数据库中仅 GSE5281, GSE1297 和 GSE48350 这三组基因芯片为 AD 患者海马区脑组织表达谱芯片,这三组基因芯片两两比较结果见表 3。



A: 差异表达基因的 PPI 核心基因; B: 差异表达基因的 PPI 关键基因(包括 31 个节点,红色代表上调基因,蓝色代表下调基因)

图 4 差异表达基因蛋白相互作用网络图

表 2 药物与核心基因相互作用

基因	共同药物	不同药物
PSMB7/ PSMC3	CARFILZOMIB, BORTEZOMIB,	PHENETHYLISOTHIOCYANATE
PSMC5	IXAZOMIB CITRATE,	IXAZOMIB
PSMA7	OPROZOMIB	CHEMBL304784
		MARIZOMIB
PSMA3		MARIZOMIB
		PHENETHYLISOTHIOCYANATE

注:药物中共同部分为所有基因都对应的药物,药物中不同的部分为各个基因分别对应的药物

表3 3组基因芯片分析结果两两比较

成对比较	共同差异表达	表达上调基因	表达下调基因
GSE5281 : GSE1297	AMFR, ASIC2, GOT1, HOXB1, MET, NDUFA7, PIDD1, PLK2	AMFR, ASIC2, GOT1, NDUFA7, PLK2	HOXB1, MET, PIDD1
GSE5281 : GSE48350	CHGB, SYN2	CHGB, SYN2	-
GSE48350 : GSE1297	LTF, VSNL1, NEFH	VSNL1, NEFH	LTF

注:无共同差异表达基因

3 讨论

阿尔茨海默病(AD)是1907年由Alois Alzheimer首次提出并以其名字命名此种疾病^[5]。AD是痴呆最常见的原因,约占70%^[6]。临床表现起病隐匿,包括记忆力减退、认知功能下降,行为功能障碍,日常生活活动不能维持^[7]。患者从正常认知障碍进展到轻度认知障碍(MCI),随后痴呆程度逐渐加重从轻度进展为中度进而变为重度。65岁患者确诊后的平均存活时间为8y^[8]。AD的神经病理学在宏观上表现为脑萎缩,皮质变薄、萎缩,主要显微特征包括神经炎性淀粉样斑块和神经原纤维缠结(NFTs)形成。目前多数研究认为A β 和tau寡聚物沉积是AD重要的发病机制^[9]。但具体的机制仍不清晰,并且治疗方式单一,效果甚微,给患者及家庭造成了极大的精神和经济负担,因此加快对AD的发病机制的研究进而促进治疗的需求十分迫切。

本研究通过使用*t*检验对GSE5281基因芯片进行分析,获得AD患者海马体部分脑组织与正常对照相比差异表达863个基因,包括246个上调基因和617个下调基因,通过PPI分析得到31个关键基因:PSMC5、PSMA7、PSMC3、PSMB3、TNPO1、UBE2W、FBXO32、CCT4、MYLIP、PSMB7、RPL3、RNF25、FBXW12、CCT2、PSMA3、CUL3、PFDN5、CCT5、SMURF2、UBE2M、COP55、EIF3G、ASB16、UBC、PPP2R1A、HSP90AB1、PSMD8、CCT7、CUL1、NACA、NHP2L1,其中TNPO1、NHP2L1、ASB16、FBXW12、SMURF2、FBXO32、UBE2W、MYLIP为下调基因,余23个差异表达基因在AD患者海马体部分为上调基因。

通过生物信息学的方法,我们分析得到AD患者海马体部分与正常对照相比有31个关键的DEGs,其中COP55、PSDN5和TNPO1在AD中的作用已有研究,而有些基因在AD中的作用仍需进一步研究。有研究表明在细胞系和小鼠脑中COP55(Constitutive Photomorphogenesis 9 Signalosome Subunit 5)与LRP、BACE1、APP和RanBP9结合从而导致A β 的分泌增加^[10],此外,COP55过表达减少脑内

树突棘标志物的表达并且小鼠的学习和记忆能力均有下降^[11],因此说明COP55是RanBP9复合物的一部分,并且在A β 的产生和体内突触蛋白水平变化中占据重要作用。PFDN(Prefoldin)是一种广泛表达的异六聚体辅伴侣蛋白,由2个 α 亚基(PFDN3、5)和4个 β 亚基(PFDN1、2、4、和6)组成^[12],其生物功能主要为协助新合成大小的蛋白质折叠,防止已存在的蛋白质聚集和错误折叠^[13],其中PFDN5在神经系统中研究最为充分,PFDN5功能异常导致致病性淀粉样 β 蛋白聚集,随后神经元死亡^[14],此外,在小鼠体内PFDN5基因破坏可导致小脑神经元细胞变性^[15],因此PFDN5功能障碍是导致AD的病因之一。有研究指出TNPO1(Transportin-1)在早期AD中发挥了重要作用,在AD小鼠海马区发现TNPO1水平上调,这与我们此次的研究相符,这可能说明了TNPO1表达水平的上调可能是脑内A β 增加的调节机制,因此TNPO1可能在早期AD中A β 代谢中占据了重要作用^[16]。

GO富集分析得到DEGs主要集中在在线粒体电子传递、ATP结合以及定位于线粒体内等生物过程。线粒体功能障碍与AD之间的关系十分密切,线粒体主要产生ATP用于为细胞生命活动提供能量,许多线粒体功能障碍已经在AD中有研究,在A β 和tau蛋白开始形成之前线粒体中葡萄糖的代谢受损、线粒体酶功能下降以及ROS的产生增加^[17],此外,在早期AD线粒体动力学方面也出现功能障碍,包括线粒体融合和裂变之间的平衡破坏、线粒体轴突运输减少、细胞内线粒体比例降低、大小发生改变,线粒体在AD中维持为更短、更宽的形状^[18]。因此,线粒体功能缺陷可能是AD进展的核心。KEGG富集分析结果示上调DEGs主要跟AD、帕金森病及亨廷顿病等神经退行性疾病有关,下调DEGs主要跟长时程增强有关,长时程增强(LTP)是1973年首次在哺乳动物大脑中的穿通神经纤维与颗粒细胞之间的突触连接中发现,海马内单突触兴奋同类的短暂高频刺激诱导导致突触传递效率的突然和持续增加,

LTP 构成海马体的所有兴奋通路及大脑其他几个区域^[19],因此可以说明其构成了记忆形式的基础,我们此次研究说明 AD 患者海马体与正常对照相比下调 DEGs 的 KEGG 富集通路主要集中于长时程增强,构成 AD 的发病机制。然而,我们此次研究中 GO 富集分析中发现 DEGs 与 RNA 聚合酶 II 启动子的结合剂转录调控关系密切,然而这部分研究相对较少,可能为以后研究 AD 发病机制提供新方向。

通过基因与药物相互关系研究,我们通过 PPI 筛选出 5 个核心基因 (PSMA7、PSMA3、PSMB7、PSMC5 和 PSMC3),并以此为靶点筛选出 8 种药物,分别为 CARFILZOMIB、BORTEZOMIB、IXAZOMIB CITRATE、OPROZOMIB、PHENETHYLISOTHIOCYANATE、IXAZOMI、CHEMBL304784、MARIZOMIB,这 8 种药物均为相应基因位点的抑制剂。其中,CARFILZOMIB 用于治疗难治性和复发性多发性骨髓瘤的蛋白酶体抑制剂,美国食品和药物管理局 (FDA) 批准该药物可以与地塞米松或来那度胺联合使用来做进一步治疗^[20],有案例曾报道一位使用 CARFILZOMIB 治疗的多发性骨髓瘤患者出现了癫痫持续状态,停药 3 d 后这些症状消失^[21],目前针对 CARFILZOMIB 与癫痫的关系并没有机制说明,我们猜测可能通过降低血管内皮生长因子的转录导致内皮功能障碍从而导致脑内神经元的兴奋性增强出现癫痫等症状,而 AD 是一种退行性疾病,由此我们推测 CARFILZOMIB 可能提高神经系统的兴奋性。然而这些药物均未在 AD 模型进行研究,我们此次的研究为探讨 AD 的发病机制及治疗方式提供了新的思路,但仍需要进行分子实验进行验证。

4 结论

我们通过一系列生物信息学方法对基因表达谱进行分析,筛选出多个 AD 患者海马体部分与正常人相比的差异表达基因,以及现有的靶向药物,这将为了解 AD 发病机制和探讨新的治疗方案提供依据。

[参考文献]

- [1] Wilson B, Geetha KM. Neurotherapeutic applications of nanomedicine for treating Alzheimer's disease[J]. *J Control Release*, 2020, 325:25-37.
- [2] Fjell AM, Mcevoy L, Holland D, et al. What is normal in normal aging? Effects of aging, amyloid and Alzheimer's disease on the cerebral cortex and the hippocampus[J]. *Prog Neurobiol*, 2014, 117:20-40.
- [3] Nelson PT, Head E, Schmitt FA, et al. Alzheimer's disease is not "brain aging": neuropathological, genetic, and epidemiological human studies[J]. *Acta Neuropathol*, 2011, 121(5):571-587.
- [4] Barrett T, Trup DB, Wilhite SE, et al. NCBI GEO: archive for high-throughput functional genomic data[J]. *Nucleic Acids Res*, 2009, 37: D885-890.
- [5] Alzheimer A, Stelzmann RA, Schnitzlein HN, et al. An English translation of Alzheimer's 1907 paper, "Uber eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde"[J]. *Clin Anat*, 1995, 8(6):429-431.
- [6] Plassman BL, Langa KM, Fisher GG, et al. Prevalence of dementia in the United States; the aging, demographics, and memory study[J]. *Neuroepidemiology*, 2007, 29(1-2):125-132.
- [7] Shea YF, Chu LW, Chan AO, et al. A systematic review of familial Alzheimer's disease: Differences in presentation of clinical features among three mutated genes and potential ethnic differences[J]. *J Formos Med Assoc*, 2016, 115(2):67-75.
- [8] Davis M, Connell TO, Johnson S, et al. Estimating Alzheimer's Disease Progression Rates from Normal Cognition Through Mild Cognitive Impairment and Stages of Dementia[J]. *Curr Alzheimer Res*, 2018, 15(8):777-788.
- [9] Kaufman SK, Del TK, Thomas TL, et al. Tau seeding activity begins in the transentorhinal/entorhinal regions and anticipates phospho-tau pathology in Alzheimer's disease and PART[J]. *Acta Neuropathol*, 2018, 136(1):57-67.
- [10] Wang H, Dey D, Carrera I, et al. COPS5 (Jab1) protein increases β site processing of amyloid precursor protein and amyloid β peptide generation by stabilizing RanBP9 protein levels[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(37):26668-26677.
- [11] Wang R, Wang H, Carrera I, et al. COPS5 protein overexpression increases amyloid plaque burden, decreases spinophilin-immunoreactive puncta, and exacerbates learning and memory deficits in the mouse brain[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(14):9299-9309.
- [12] Siegert R, Leroux MR, Scheufler C, et al. Structure of the molecular chaperone prefoldin: unique interaction of multiple coiled coil tentacles with unfolded proteins[J]. *Cell*, 2000, 103(4):621-632.
- [13] Vainberg IE, Lewis SA, Rommelaere H, et al. Prefoldin, a chaperone that delivers unfolded proteins to cytosolic chaperonin[J]. *Cell*, 1998, 93(5):863-873.
- [14] Srgjerd KM, Zako T, Sakono M, et al. Human prefoldin inhibits amyloid- β ($A\beta$) fibrillation and contributes to formation of nontoxic $A\beta$ aggregates[J]. *Biochemistry*, 2013, 52(20):3532-3542.
- [15] Lee Y, Smith RS, Jordan W, et al. Prefoldin 5 is required for normal sensory and neuronal development in a murine model[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(1):726-736.
- [16] Aladeokin AC, Akiyama T, Kimura A, et al. Network-guided analysis of hippocampal proteome identifies novel proteins that colocalize with $A\beta$ in a mice model of early-stage Alzheimer's disease[J]. *Neurobiol Dis*, 2019, 132:104603.
- [17] Lin MT, Beal MF. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases[J]. *Nature*, 2006, 443(7113):787-795.
- [18] Zhu X, Perry G, Smith MA, et al. Abnormal mitochondrial dynamics in the pathogenesis of Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2013, 33(Suppl 1):S253-262.
- [19] Bliss TV, Collingridge GL. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus[J]. *Nature*, 1993, 361(6407):31-39.
- [20] Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(2):142-152.
- [21] Kadhem S, Ebrahim R, Cooper S, et al. Status Epilepticus and Blindness in a Patient with Carfilzomib-Associated Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome[J]. *Cureus*, 2017, 9(2):e1041.