

阿尔茨海默病的基因组学与功能基因组学研究进展

张登峰^{1*}, 徐敏¹, 姚永刚^{1,2*}

1. 中国科学院昆明动物研究所动物模型与人类疾病机理重点实验室, 昆明 650223

2. 中国科学院脑科学与智能卓越创新中心, 上海 200031

摘要 阿尔茨海默病(AD)是最常见的神经退行性疾病与最主要的痴呆类型,其发病率随着年龄增加而呈指数式增长。随着人口老龄化,AD造成的社会经济负担愈趋严重。AD的遗传力接近80%,其人群易感程度、表型差异等性状特征受机体遗传变异的极大影响。总结了基于家系连锁分析、病例对照全基因组关联分析、全基因组测序等基因组学分析手段鉴定与AD发生发展相关的遗传变异与风险基因,梳理了基于各种组学数据的功能基因组学研究手段,解析遗传变异背后的调控元件、效应基因及其分子过程的研究进展。对风险基因及其转录与蛋白水平改变的揭示,可为AD的发病机制解析、药物开发、精准诊断与早期预测提供直接的靶点。

关键词 阿尔茨海默病;遗传分析;全基因组;转录组;蛋白质组

随着人口老龄化的加剧,老年高发疾病造成的社会经济负担渐趋沉重。其中,相比于老年期常见的躯体器质性衰退疾病,退行性脑疾病的流行形势尤为严峻。阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD),俗称老年痴呆,是最常见的神经退行性疾病与最主要的痴呆类型。其主要临床表现为语言、空

间等记忆丢失与认知功能障碍;核心分子病理特征为大脑内 β 淀粉样蛋白(A β)积累形成的老年斑块沉积以及微管相关蛋白tau磷酸化形成的神经纤维缠结。AD的发病率随着年龄增加而呈指数式增长,65岁以上人群AD患病率为5.56%,85岁以上人群患病率则高达30%以上。近年来,AD已成为死

收稿日期:2021-04-08;修回日期:2021-06-13

基金项目:国家自然科学基金重点项目(31730037);国家自然科学基金优秀青年基金项目(82022017);国家自然科学基金面上项目(31970965);中国科学院特别研究助理项目(292021000016)

作者简介:张登峰(通信作者),研究员,研究方向为医学遗传学,电子信箱:zhangdengfeng@mail.kiz.ac.cn;徐敏(共同第一作者),副研究员,研究方向为生物信息学,电子信箱:xumin@mail.kiz.ac.cn;姚永刚(共同通信作者),研究员,研究方向为医学遗传学,电子信箱:yaoyg@mail.kiz.ac.cn

引用格式:张登峰,徐敏,姚永刚.阿尔茨海默病的基因组学与功能基因组学研究进展[J].科技导报,2021,39(20):80-91;doi:10.3981/j.issn.1000-7857.2021.20.007

因占比增长最快的重大疾病。此外,更严峻的挑战在于,临床上缺乏有效的AD诊治干预手段。如何预防、延缓AD的发生发展,干预、治疗患者脑部病变,恢复患者记忆与认知能力,依赖于对AD发病机制的充分解析。

遗传因素是机体生物活动的基础,在AD的发生发展中起到重要的作用。统计显示,AD的遗传力(heritability)接近80%^[1-3],提示其人群易感程度、表型差异等性状特征受机体遗传变异的极大影响^[4]。因此,寻找影响AD发生发展的基因及其变异,是AD研究的重要内容。基于家系的连锁分析(linkage analysis)可鉴定直接导致家族性早发型AD(发病年龄小于65岁)发病的致病基因及其突变;基于病例对照群体的特定候选基因关联分析(association analysis)、全基因组关联分析(genome-wide association study, GWAS)、全基因组测序(whole genome sequencing, WGS)、全外显子组测序(whole exome sequencing, WES)等遗传分析手段则可鉴定与散发性晚发型AD发生相关的遗传变异与风险基因。这些遗传分析鉴定的遗传变异与致病基因及风险基因,可提示影响AD发生发展的分子通路,为AD的发病机制解析、药物开发、精准诊断与早期预测提供直接的靶点。

1 AD基因组学研究进展

1.1 基于家系连锁分析的AD致病基因及其突变

20世纪80到90年代,研究人员通过连锁分析鉴定出了家族性早发型AD的3个致病基因APP、PSEN1及PSEN2^[5-13]。这3个基因的致病性突变导致A β 淀粉样蛋白过度产生,是AD的核心发病假说——A β 假说的主要证据^[14-17]。然而,家族性早发型AD病例数仅占有所有AD患者的不到5%,且上述3个致病基因突变仅能解释不到10%的家族性早发型AD的发生^[18]。是否存在这3个基因之外的新的AD致病基因,尚有待进一步研究^[19]。本研究团队前期在中国早发与家族性AD患者中,对各类痴呆致病基因进行了突变分析,发现部分临床诊断为AD的患者携带其他类型痴呆致病基因突变,而其

他类型痴呆致病基因的常见变异也会增加AD的发病风险^[20],提示在临床上进行家族性早发型AD的基因检测尤为必要。

1.2 基于常见变异基因分型的AD易感基因及其风险位点

对于占AD患者绝大部分的散发性晚发型AD,不存在单个基因突变即可致病的情况;这类慢性复杂疾病往往是由多个效应较小的遗传变异位点与环境因素共同作用的结果^[21-23]。这些微效的遗传变异及其基因被称为风险位点与易感基因。复杂疾病易感基因和风险位点的鉴定主要依赖于大样本量病例对照群体的关联分析^[24]。致病突变一般为人群中频率较低的稀有变异(rare variants),而风险位点则多为频率较高的常见变异(common variants),主要形式为单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)位点,这些变异位点在人群中多达上千万个^[25]。一个位点(基因座位)上不同的碱基被称为等位基因(allele),该位点2个染色体拷贝上的一对等位基因构成了该位点的基因型(genotype),多个位点在同一条染色体上的等位基因构成单倍型(haplotype)。关联分析通过比较病例和对照样本的基因组中特定等位基因、基因型或单倍型的频率是否存在显著差异,从而确定该等位基因、基因型或单倍型是否与疾病相关^[26]。通过早期关联分析鉴定到的AD风险基因为ApoE^[27-28];其风险等位基因 $\epsilon 4$ 在独立研究和不同人群中不断得到重复验证,是目前得到公认的效应最强的散发性AD遗传易感因子^[29]。ApoE $\epsilon 4$ 等位基因携带者在亚洲人群占比约10%,携带者患AD的风险比非携带者高3倍以上;携带2个拷贝的个体的风险则高达10倍以上。

除ApoE外,基于小样本量的、特定候选基因的关联分析报道了数百个可能与AD易感相关的基因或位点,包括本研究团队发现的补体因子CFH等^[30]。然而,大部分后续基因关联分析结果难以在不同的研究中得到验证^[31],可靠的风险基因的鉴定依赖于更大规模人群样本无偏倚的高通量筛选。GWAS是2007年以来筛选复杂疾病遗传易感位点的最常用方法。相比于候选基因关联分析,GWAS

的分析对象为成千上万例病例对照群体的整个基因组范围的常见 SNP 位点,因而能够不依赖预设发病假说、无偏倚地筛选出与疾病遗传易感位点^[32]。

关于 AD 的 GWAS 研究始于 2007 年 4 月,Grube 等比较了 1808 例晚发型 AD 和 2062 例正常对照中 1.7343 万个 SNP 位点的分布差异,在基因组水平验证了 *ApoE* 基因区域与 AD 的相关性^[33]。同年 6 月,Reiman 等报道了除 *ApoE* 外第一个达到全基因组水平显著(统计检验 $P < 5.0 \times 10^{-8}$)的基因 *GAB2*^[34]。由于易感基因的风险位点对复杂疾病的效应往往较小(风险比值比[odds ratio] < 1.2),需要极大样本量才可能被鉴定出来;而由于发病隐匿、诊断不清、临床干预措施有限等原因,AD 样本收集存在较大困难。因此,国际范围内,AD 遗传研究领域主要通过形成样本与数据共享联盟的方式克服样本量不足的问题,并报道了一系列基于大样本量的 AD GWAS 分析结果^[35-39]。从 2007 年第一篇 AD GWAS^[33]发表至 2021 年的 15 年间,有近 70 篇 AD 相关 GWAS(包括病例-对照研究、发病年龄、AD 相关生物标记物等)及其 meta(荟萃)分析发表,报道了近百个可能与 AD 相关的遗传变异位点。

2013 年,国际阿尔茨海默病基因组项目(International Genomics of Alzheimer's Project, IGAP)发表了 AD GWAS 研究的标志性论文。他们首先对来自 4 个研究机构的 GWAS 数据(1.7008 万例 AD 患者和 3.7154 万例对照)进行了第一阶段 meta 分析,并在第二阶段利用独立的样本对第一阶段显示可能与 AD 相关的位点进行验证。除了 *ApoE ε4* 外,基于当时最大样本量,他们发现与确认了 *CRI*、*BIN1*、*CD2AP*、*EPHA1*、*CLU*、*MS4A6A*、*PICALM*、*ABCA7*、*CD33*、*HLA-DRB5-HLA-DRB1*、*PTK2B*、*SORL1*、*SLC24A4-RIN3*、*DSG2*、*INPP5D*、*MEF2C*、*NME8*、*ZCWPW1*、*CELF*、*FERMT2* 及 *CASS4* 等 20 个基因座的遗传变异与欧洲人群 AD 风险相关^[29]。这些变异所指向的基因主要参与免疫、脂代谢、 $\text{A}\beta$ 代谢、细胞内吞等通路^[29,40]。由于样本量大,IGAP 报道的 GWAS 位点与基因较为可靠,在后续大量的独立研究中得到了验证^[41],这些基因的发现为 AD 发病机制解析和药物开发提供了基础靶点^[42-43]。更

难得的是,IGAP 将其汇总的统计结果开放下载,极大地促进了 GWAS 后续研究的发展。

虽然 IGAP 报道了可靠、全面的散发性晚发型 AD 的易感基因与风险位点,这些位点解释的 AD 遗传率仍然有限^[2],还有更多的 AD 风险位点有待发现。这些新位点的识别在最近 2 年更大规模的 AD GWAS 研究中得到实现。2018 年 Marioni 等通过对来自英国生物银行(UK Biobank, UKB)的 4.2034 万例近似 AD 个体(其父亲或母亲有 AD 患病史)以及 27.2244 万例正常对照进行分析,并与 IGAP GWAS 的结果进行荟萃分析,发现 15 个 IGAP 报道的风险位点在近似 AD 样本中能够得到验证,并找到 *ADAM10*、*KAT8* 及 *ACE* 等 3 个新的风险位点^[44]。2019 年 3 月, *Nature Genetics* 杂志同时发表 2 篇大规模 AD GWAS 研究结果^[45-46]。Jansen 等在 7.1880 万例 AD 患者和来自 UKB 的近似 AD 样本,以及 38.3378 万例对照中进行了三阶段的 GWAS 研究^[45],共发现 29 个与 AD 显著相关的风险位点,其中 13 个为该研究新发现位点,其临近的基因包括 *ADAMTS4*、*HESX1*、*CLNK*、*CNTNAP2*、*ADAM10*、*APHIB*、*KAT8*、*ALPK2*、*AC074212.3* 等^[45]。Kunkle 等的研究则是在 IGAP 原有数据的基础上增加了 17 个新的数据集,累计 2.1982 万例确诊 AD 患者和 4.1944 万个对照样本。该研究再次验证了 IGAP 前期发现的 20 个位点,并发现了 5 个新的 AD 相关位点,包括 *IQCK*、*ACE*、*ADAM10*、*ADAMTS1* 及 *WWOX*^[46]。其中, *ADAM10*、*KAT8* 和 *ACE* 被独立的 GWAS 反复发现,提示其与 AD 相关性的可靠性,这些基因与 AD 的关系值得进一步关注^[44-46]。

2020 年底,medRxiv 预印本发布了 2 个新的极大规模 AD GWAS 分析结果。2020 年 11 月,Wightman 等分析了 4.3725 万确诊 AD 患者、4.6613 万近似 AD 个体与 103.6225 万对照个体,发现了 *AGRN*、*FHL2*、*TNIP1*、*HAVCR2*、*TMEM106B*、*GRN*、*NTN5* 等 7 个新的 AD 风险基因^[47]。同一时间,Bellenguez 等报道了基于筛选阶段 3.9106 万例确诊 AD 患者、4.6828 万近似 AD 个体和 40.1577 万例对照个体,以及验证阶段 2.5392 万患者与 27.6086 万对照的大样本量分析结果。他们鉴定了 40 余个新的 AD 风险

位点,并将AD遗传风险相关位点区域/基因座数目提高到75个^[48]。其全面的易感基因谱再次提示A β 、tau、免疫、脂代谢、细胞内吞等通路在AD中发挥关键作用。

1.3 基于稀有变异高通量测序的AD易感基因及其风险位点

GWAS研究在AD遗传因子的鉴定上取得了丰硕成果,大大促进了我们对AD的认识。然而, GWAS基于基因分型的技术特点使得其只能分析已知的、有限数目的、往往位于基因非编码区的常见变异;基因组上存在一些未知的、可能对疾病有作用、影响基因蛋白编码、但频率较低的变异位点,无法被GWAS芯片所捕获。随着二代测序技术的发展以及测序成本的不断降低,高通量测序,尤其是全基因组测序(WGS)和全外显子组测序(WES),逐渐被应用于疾病相关稀有变异的发掘。与GWAS鉴定的人群中频率较高、效应量较小的常见变异不同,WGS与WES主要用于寻找人群中频率较低、效应量较大的稀有变异。

2013年,Jonsson团队在*The New England Journal of Medicine*杂志发表了第一篇AD WGS研究。基于冰岛人群的全基因组测序数据,他们发现*TREM2*基因中的稀有错义突变 p. R47H (rs75932628)能增加AD患病风险;该突变在欧洲人群中的频率仅为0.3%左右,其效应量却与*ApoE* $\epsilon 4$ 相当,携带 p. R47H能增加3倍患AD的风险^[49]。该结果得到杂志同期发表的背靠背论文的验证^[50];随着 p. R47H在多个后续研究中得到验证,该变异也成为AD功能研究的热门靶点^[51-52]。随后, Wetzel-Smith等通过连锁分析与WGS在晚发型AD家系中鉴定到了*UNC5C*基因中的错义突变 p. T835M (rs137875858)^[53]。Steinberg等在冰岛人群中的研究则发现GWAS易感基因*ABCA7*中的稀有错义突变与AD的风险相关^[54]。

为全面鉴定AD相关风险变异,美国国立卫生研究院衰老研究所和人类基因组研究所于2012年联合发起AD高通量测序项目——Alzheimer's Disease Sequencing Project (ADSP)。该项目基于111个AD家系共578个个体的WGS数据,以及5107例

AD患者、4976个对照和856例家族型AD患者的WES数据,发现了*SORL1*、*ABCA1*、*FERMT2*等基因的稀有变异在AD患者中显著富集^[55]。尤其是*SORL1*基因存在效应极强的极端稀有变异,突变携带者比非突变携带患者的发病年龄提前了近7年^[56]。此外,通过WES鉴定到的较为重要的稀有变异还包括Cruchaga等基于大的AD家系样本发现的*PLD3* p. V233M (rs145999145)^[57]。另外,IGAP团队也通过外显子芯片技术发现了与AD易感相关的*PLCG2*、*ABI3*、*ADAM17*等基因中的稀有编码区变异^[58]。

1.4 非欧洲裔人群的AD基因组研究

上述大规模GWAS、WGS、WES等基因组研究主要基于欧洲人群开展,鉴定的AD易感基因与风险位点也主要适用于欧洲人群;在其他人群中的AD大规模遗传研究则相对匮乏。由于人群进化历史与生活环境的差异,不同群体的疾病遗传基础也存在异质性。因此,在不同人群中开展AD遗传学研究,探究不同人群AD遗传易感的共性和特性,对深入理解AD的遗传和发病机制具有重要意义。鉴于此,上述AD遗传研究联盟针对非洲裔美国人(African Americans)开展了系列基因组分析,发现部分欧洲裔AD人群风险基因,如*ApoE*、*ABCA7*、*TREM2*、*BIN1*等,在非洲裔美国人群中能够得到验证;并鉴定了*AKAP9*、*COBL*、*SLC10A2*、*RBFOX1*、*EDEMI*、*ALCAM*、*GPC6*、*VRK3*等非裔美国人群特异的风险基因^[59-61]。

在亚洲人群,AD的全基因组水平的研究相对较少且样本规模较小。2013年,日本AD遗传研究联盟(Japanese Genetic Study Consortium of Alzheimer's Disease)分析了1008例患者与1016例对照,并在韩国人群与欧洲人群中进行验证,发现*PICALM*、*BIN1*等欧洲人群重要的AD风险基因在东亚人群中得到类似结果,并发现*SORL1*基因的遗传变异在合并的分析中达到基因组水平显著^[62]。Hirano等对来自日本的816例AD患者与7992例对照开展了GWAS研究,未发现基因组水平显著的位点,仅提示了3个可能与AD风险有关的基因座18p11.32、*CNTNAP2*、12q24.23^[63]。最新的日本人群

GWAS研究包括了3962例AD患者与4074例对照,并发现了日本人群特异的AD易感基因*FAM47E*^[64]。在韩国人群,Kang等在medRxiv预印本报道了1119例AD患者与1172例对照的GWAS结果,他们发现*ApoE*区域以及*CACNA1A*与*LRIG1*是韩国人群AD易感基因^[65]。

在中国,第一个全基因组水平的AD遗传研究来自叶玉如院士团队。2018年,该团队通过对来自中国人群的477例AD患者和442个对照进行全基因组测序,鉴定到4个中国人群的AD风险位点,分别位于*GCHI*、*APOC1*、*KCNJ15*和*LINC01413*中^[66]。同年,本研究团队通过对107例极端早发或有AD家族史的病例进行全外显子组测序,报道了第一个中国汉族人群的全外显子组水平显著的风险变异——补体因子*C7*基因稀有错义突变p.Q420K,其风险效应得到后续1615例患者与2832例对照的验证;该突变主要出现在东亚人群,携带者的AD发病风险比非携带者高约2倍^[67]。而对246例中国*ApoE ε4*阴性的AD患者的全外显子组测序则发现,*MLKL*基因的稀有变异p.Q48X可能提高AD风险^[68]。2020年,贾建平教授团队报道了中国人群第一个AD GWAS研究。该研究首先对1679例AD患者和2508例对照开展了第一阶段GWAS分型,然后在2234病例与5085对照中对第一阶段结果进行验证^[69],结果再次验证了*ApoE*基因在不同人群均是AD的强效风险基因,并发现4个位点(rs3777215, rs6859823, rs234434, rs2255835)与中国人群AD遗传易感相关。基于鉴定的国人AD风险位点,他们构建了风险预测模型,表明其鉴定的遗传风险位点的有效性^[69]。值得注意的是,这些风险位点指向哪些效应基因,则有待进一步研究。

2 AD的功能基因组学研究进展

2.1 功能基因组学研究——跨越位点到靶点的鸿沟

如上所述, GWAS研究找到了相当数量的AD

风险位点^[70],极大地增加了我们对AD遗传背景的理解,然而风险位点并不直接指示其效应基因与作用机制。疾病相关变异位点与效应基因、发病机制、药物靶点之间,存在着鸿沟:统计学分析找到的疾病风险位点中,哪些位点具有生物学功能? 变异位点指向哪些效应基因? 效应基因通过什么分子机制发挥什么作用? 哪些分子及通路可以作为药物干预靶点?

揭示基因组变异的生物学功能,即为功能基因组学的研究内容。基因组序列是通过调控元件与组蛋白、转录因子等蛋白结合,介导编码序列转录为mRNA,进而翻译成蛋白质,从而发挥生物学功能。DNA及其结合组蛋白的修饰,即表观遗传(epigenetic)改变,是调控基因组元件发挥转录调控功能的关键,也是环境因素与遗传因素交互作用的基础;而mRNA、蛋白、代谢物等是生命活动的执行者。因此,以基因组变异及表观遗传修饰的基因组功能注释信息为基础的表观组、转录组、蛋白组、代谢组等多种组学层面的数据,均属于广义的功能基因组研究的范畴。

2.2 AD的表观组学研究

目前表观遗传学研究关注的表观修饰主要包括DNA碱基修饰、组蛋白修饰以及染色质重构等。2014年,Lunnon等^[71]和de Jager等^[72]在*Nature Neuroscience*杂志发表了大规模的AD表观组关联研究(epigenome-wide association study, EWAS)。这两个研究团队分别对来自AD患者尸检后的脑组织进行全基因组甲基化测序,并将全基因组CpG岛甲基化水平与AD的发病进程进行EWAS分析,同时发现*ANKK1*的甲基化在AD进展过程中发生了改变。除*ANKK1*外,de Jager等还鉴定到了*BIN1*、*CDH23*、*DIP2A*、*RHBDF2*、*RPL13*、*SERPINF1*以及*SERPINF2*等基因的甲基化水平和基因表达水平在AD中均发生了改变^[72]。

除了DNA甲基化,组蛋白修饰也是表观遗传学研究的热点。Nativio等在AD患者和对照样本尸检后的颞叶皮层中对与衰老密切相关的组蛋白修饰位点H4K16ac进行染色体免疫共沉淀测序

(chromatin immunoprecipitation sequencing, Chip-seq), 结果发现AD会导致与衰老或AD相关基因附近的H4K16ac发生显著的丢失^[73]。Marzi等对AD和对照个体尸检内嗅皮层样本H3K27ac的Chip-seq发现大量H3K27ac信号发生改变的区域, 这些区域主要富集在与AD相关的通路, 并覆盖了APP、PSEN1、PSEN2、MAPT、CR1等AD风险基因^[74]。Klein等在257个正常衰老个体和412例AD患者尸检后前额叶皮质中开展H3K9ac组蛋白的ChiP-seq研究发现, 脑内tau蛋白, 而非A β , 对H3K9ac的影响更为广泛, 能够导致大范围的染色质构象发生改变^[75]。

除了表观组学单个层面的筛选外, 通过整合基因组层面数据, 尤其是GWAS数据, 与其他层面组学数据, 鉴定风险变异位点中的功能变异与效应基因, 是当前复杂疾病遗传研究的热点。例如, Kikuchi等利用与染色质状态相关表观遗传数据对GWAS报道的AD相关SNP进行功能注释发现, 大部分AD相关GWAS位点是位于增强子的变异, 且通过影响染色质三维折叠来调控其靶基因表达^[76]。

2.3 AD的转录组与蛋白质组研究

基因组遗传变异、表观遗传修饰以及环境因素可能通过改变基因的RNA与蛋白表达水平, 扰乱机体正常的表达调控网络, 进而导致疾病的发生^[77]。因此, 对AD发病过程中基因表达水平(转录组)与蛋白水平(蛋白质组)的变化进行研究, 有助于更好地理解AD的发病机理。

早在2004年, Blalock等对22例AD患者和9个对照个体尸检后海马组织进行基因表达芯片(microarray)分析, 发现上千个基因的表达水平在患者海马中发生异常, 这些基因主要富集在寡突胶质细胞生长、细胞连接、脂质代谢以及炎症等通路^[78]。随着转录组测序技术的进步, AD表达谱研究广泛开展, 分析的脑组织样本量从几例到数百例不等, 鉴定出了大量在AD中表达水平异常的基因以及受到干扰的通路, 如线粒体通路、钙离子信号通路以及神经炎症通路等^[79-83]。由于脑组织的获取困难, 条件苛刻, 不同的转录组研究的样本量与研究

条件存在较大局限, 获得的结果不尽相同; 一致、可靠的结果有赖于较大样本量的统一分析。本研究团队前期对AD相关脑组织表达谱数据进行了汇总与重新归一化, 产生了基于大样本量的表达谱数据, 给出了一个全面的基因差异表达列表, 并构建了一个数据库AlzData(alzdata.org)以供数据的检索、浏览与下载^[84]。

由于AD发展的过程中伴随神经元丢失和胶质细胞增生等现象, 因此在脑组织水平观察到的基因差异表达可能受各种神经细胞比例变化的影响。近年来, 单细胞测序技术(single-cell sequencing)的兴起使得在单细胞分辨率水平检测各类神经细胞中基因表达谱的精确变化成为可能。2019年, 蔡立慧团队对来自24个正常对照、15例早期AD患者以及9例晚期AD患者的前额叶皮层的8.0660万个细胞进行了单细胞测序, 并通过比较AD患者与对照、以及各个阶段AD患者之间各种类型细胞的基因表达水平, 得到了在各类神经细胞在发病过程中的基因表达变化情况^[85]。2019年11月, Grubman等在*Nature Neuroscience*杂志也发表了基于6例AD患者和6个对照尸检后内嗅皮层的单细胞测序研究(细胞总数为1.3214万), 并将其研究结果进行可视化分享^[86]。2020年, 叶玉如院士团队通过对AD与对照个体的前额叶皮层16.9496万个细胞进行单细胞转录组测序, 发现AD脑组织中保护性胶质细胞数量减少, 而血管增生性内皮细胞增多, 提示AD脑部病变可能与内皮细胞有关^[87]。

基因转录的作用及调控机制复杂, 往往是通过共表达网络模块的方式发挥作用。例如, Zhang等对来自129例AD患者和101例对照的前额叶皮层、视皮层和小脑皮层共1647个样本进行表达谱分析和基因型分析。利用表达谱数据构建基因共表达网络, 并通过表达数量性状位点(expressional quantitative trait loci, eQTL)数据, 确定共表达网络中基因的上下游关系。该研究发现免疫/胶质细胞相关模块与AD发病机制强烈相关, 且强调TYROBP是该模块中起关键作用的调控因子^[88]。本研究团队前期构建了不同脑区AD患者差异表达基

因构成的调控网络,发现 Hippo 信号通路的转录共激活因子 *YAP1* 受遗传风险位点调控而发生表达水平改变的变化,能够扰乱进而影响整个脑表达调控网络,从而促进 AD 的发生发展^[84]。

蛋白组、代谢组等多个水平的组学研究也为 AD 相关重要基因或通路的发现,以及 AD 发病机制的研究提供了多个层面的证据。例如,Andreev 等通过对 10 例 AD 患者和 10 例对照的大脑皮层进行定量蛋白组分析,发现 197 种蛋白的水平在 AD 和对照间存在显著差异^[89]。最近,Johnson 等发表了迄今最大的 AD 脑组织蛋白组数据,基于千余例 AD 患者与对照的脑组织蛋白质组,发现糖代谢相关模块在 AD 发病过程中表达升高^[90]。而结合脑组织蛋白质组与 AD 相关 GWAS 位点的分析,则促进了单独 GWAS 水平未能关注的一批新基因如 *CTSH*、*DOC2A*、*JCAIL* 的发现^[91]。

除转录组与蛋白组外,AD 相关代谢组、脂质组等也取得部分进展。Toledo 等通过对来自 Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) 的 199 例对照、356 例轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)以及 175 例 AD 患者的血清进行代谢组测序,发现鞘磷脂以及含醚磷脂酰胆碱等代谢产物的水平与疾病或疾病发展进程相关^[92]。AD 蛋白组和代谢组研究大多针对的是血液和脑脊液这些相对易于获取的样本,这类研究能够帮助寻找 AD 早期诊断或显示 AD 发病进程的生物标记物。例如,Mapstone 等通过对 AD/MCI 患者与正常老年人的外周血进行脂质组分析,发现了 10 个能够预测正常人是否在 2~3 年内会向 AD/MCI 转化的脂质分子^[93]。在中国乃至亚洲人群,由于脑组织获取困难,还较缺乏相关的组学研究。值得欣喜的是,国内建设的脑组织标本库,正在顺利推进,并取得初步成果。2019 年,马超教授团队基于北京协和医学院人脑组织库的 AD 患者与对照脑组织样本,对淀粉样蛋白斑块进行了蛋白组分析,发现突触结构蛋白与补体组分 C1r、C5、C9 等特异性出现在患者的脑组织斑块中^[94]。这一结果与前期基因组水平的数据一起,提示了补体系统在 AD 发生发展中的重要作用。

3 阿尔茨海默病遗传研究的趋势与挑战

对于整个 AD 遗传研究领域,全基因组、表观组、转录组以及蛋白组等大规模组学研究发现了成百上千个与 AD 相关的位点与分子;然而,对于中国人群,乃至东亚人群,还很缺乏基于大样本量的全基因组水平的分析;这一现状与中国的患者人数与发展水平严重不符,制约了中国 AD 人群的风险预测模型的构建与个体化治疗的进程。期待国内 AD 遗传研究联盟的尽早建立与脑库的大力发展,能够为中国 AD 人群全面的遗传分析与大数据解析提供核心促进作用。

另外,基因组学与功能基因组学鉴定的主要是分子水平的统计学信号;这些结果如何促进我们对发病机制的理解、如何转化为有效的干预靶点,还是很大的挑战。整合不同层面的组学数据,如基因组和转录组的整合^[95]、表观组与转录组的整合^[96]、蛋白组与转录组的整合^[97]以及基因组与表观组的整合^[98]等,将为 AD 发生发展的分子机制解析、生物标志物筛选与干预手段研发,提供重要的基础数据。基于多组学数据的整合,联合最新的实验技术与模型的发展,促进位点到靶点、基因到机制的转化是领域的新兴课题。这一方面依赖于单细胞水平的表观组、转录组等功能基因组数据的逐渐丰富,另一方面依赖于位点组合效应的探索、新型动物模型的产生。另外,除单个位点水平的基因型分析外,拷贝数变异、插入缺失、神经细胞体细胞突变等遗传元件的分析,也是有待加强的方向。在可以预见的未来,随着 AD 遗传与发病机制的充分解析、药物开发的不断努力以及基因治疗技术的不断革新,我们有理由相信,AD 终将变成可防、可控、可治的疾病。

参考文献 (References)

- [1] Gatz M, Pedersen N L, Berg S, et al. Heritability for Alzheimer's disease: The study of dementia in Swedish twins [J]. *Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences*

- and Medical Sciences, 1997, 52 (2): M117-125.
- [2] Ridge P G, Mukherjee S, Crane P K, et al. Alzheimer's disease: Analyzing the missing heritability[J]. *PloS One*, 2013, 8 (11): e79771.
- [3] Gatz M, Reynolds C A, Fratiglioni L, et al. Role of genes and environments for explaining Alzheimer disease[J]. *Archives of General Psychiatry*, 2006, 63(2): 168-174 .
- [4] Tenesa A, Haley C S. The heritability of human disease: Estimation, uses and abuses[J]. *Nature Reviews: Genetics*, 2013, 14(2): 139-149 .
- [5] Schellenberg G D, Pericak-Vance M A, Wijsman E M, et al. Linkage analysis of familial Alzheimer disease, using chromosome 21 markers[J]. *American Journal of Human Genetics*, 1991, 48(3): 563-583.
- [6] Kamino K, Orr H T, Payami H, et al. Linkage and mutational analysis of familial Alzheimer disease kindreds for the APP gene region[J]. *American Journal of Human Genetics*, 1992, 51(5): 998-1014.
- [7] St George-Hyslop P H, Tanzi R E, Polinsky R J, et al. The genetic defect causing familial Alzheimer's disease maps on chromosome 21[J]. *Science*, 1987, 235 (4791): 885-890.
- [8] Schellenberg G D, Bird T D, Wijsman E M, et al. Genetic linkage evidence for a familial Alzheimer's disease locus on chromosome 14[J]. *Science*, 1992, 258(5082): 668-671.
- [9] St George-Hyslop P, Haines J, Rogaev E, et al. Genetic evidence for a novel familial Alzheimer's disease locus on chromosome 14[J]. *Nature Genetics*, 1992, 2(4): 330-334.
- [10] van Broeckhoven C, Backhovens H, Cruts M, et al. Mapping of a gene predisposing to early-onset Alzheimer's disease to chromosome 14q24.3[J]. *Nature Genetics*, 1992, 2(4): 335-339.
- [11] Levy-Lahad E, Wijsman E M, Nemens E, et al. A familial Alzheimer's disease locus on chromosome 1[J]. *Science*, 1995, 269(5226): 970-973.
- [12] Rogaev E I, Sherrington R, Rogaeva E A, et al. Familial Alzheimer's disease in kindreds with missense mutations in a gene on chromosome 1 related to the Alzheimer's disease type 3 gene[J]. *Nature*, 1995, 376(6543): 775-778.
- [13] Guerreiro R, Bras J, Hardy J. SnapShot: Genetics of Alzheimer's disease[J]. *Cell*, 2013, 155(4): 968-968.e1.
- [14] Hardy J A, Higgins G A. Alzheimer's disease: The amyloid cascade hypothesis[J]. *Science*, 1992, 256(5054): 184-185.
- [15] Hardy J, Selkoe D J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: Progress and problems on the road to therapeutics[J]. *Science*, 2002, 297(5580): 353-356.
- [16] Tanzi R E, Bertram L. Twenty years of the Alzheimer's disease amyloid hypothesis: A genetic perspective[J]. *Cell*, 2005, 120(4): 545-555.
- [17] Tanzi R E. The genetics of Alzheimer disease[J]. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2012, 2(10): a006296.
- [18] van Cauwenberghe C, van Broeckhoven C, Sleegers K. The genetic landscape of Alzheimer disease: Clinical implications and perspectives[J]. *Genetics in Medicine*, 2016, 18(5): 421-430.
- [19] Rademakers R, Cruts M, Sleegers K, et al. Linkage and association studies identify a novel locus for Alzheimer disease at 7q36 in a Dutch population-based sample[J]. *American Journal of Human Genetics*, 2005, 77(4): 643-652.
- [20] Wang G, Zhang D F, Jiang H Y, et al. Mutation and association analyses of dementia-causal genes in Han Chinese patients with early-onset and familial Alzheimer's disease[J]. *Journal of Psychiatric Research*, 2019, 113: 141-147.
- [21] Purcell S. Variance components models for gene-environment interaction in twin analysis[J]. *Twin Research*, 2002, 5(6): 554-571.
- [22] Kaprio J. Twins and the mystery of missing heritability: The contribution of gene-environment interactions[J]. *Journal of Internal Medicine*, 2012, 272(5): 440-448.
- [23] Manuck S B, McCaffery J M. Gene-environment interaction[J]. *Annual Review of Psychology*, 2014, 65: 41-70.
- [24] Pulst S M. Genetic linkage analysis[J]. *Archives of Neurology*, 1999, 56(6): 667-672.
- [25] The 1000 Genomes Project Consortium. A global reference for human genetic variation[J]. *Nature*, 2015, 526 (7571): 68-74.
- [26] Rodriguez-Murillo L, Greenberg D A. Genetic association analysis: A primer on how it works, its strengths and its weaknesses[J]. *International Journal of Andrology*, 2008, 31(6): 546-556.
- [27] Strittmatter W J, Saunders A M, Schmechel D, et al. Apolipoprotein E: High-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease[J]. *PNAS*, 1993, 90(5): 1977-1981.
- [28] Saunders A M, Strittmatter W J, Schmechel D, et al. Association of apolipoprotein E allele epsilon 4 with late-

- onset familial and sporadic Alzheimer's disease[J]. *Neurology*, 1993, 43(8): 1467-1472.
- [29] Lambert J C, Ibrahim-Verbaas C A, Harold D, et al. Meta-analysis of 74046 individuals identifies 11 new susceptibility loci for Alzheimer's disease[J]. *Nature Genetics*, 2013, 45(12): 1452-1458.
- [30] Zhang D F, Li J, Wu H, et al. CFH variants affect structural and functional brain changes and genetic risk of Alzheimer's disease[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2016, 41(4): 1034-1045.
- [31] Bertram L, McQueen M B, Mullin K, et al. Systematic meta-analyses of Alzheimer disease genetic association studies: The AlzGene database[J]. *Nature Genetics*, 2007, 39(1): 17-23.
- [32] Tam V, Patel N, Turcotte M, et al. Benefits and limitations of genome-wide association studies[J]. *Nature Reviews: Genetics*, 2019, 20(8): 467-484.
- [33] Grupe A, Abraham R, Li Y, et al. Evidence for novel susceptibility genes for late-onset Alzheimer's disease from a genome-wide association study of putative functional variants[J]. *Human Molecular Genetics*, 2007, 16(8): 865-873.
- [34] Reiman E M, Webster J A, Myers A J, et al. *GAB2* alleles modify Alzheimer's risk in *ApoE ε4* carriers[J]. *Neuron*, 2007, 54(5): 713-720.
- [35] Lambert J C, Heath S, Even G, et al. Genome-wide association study identifies variants at *CLU* and *CRI* associated with Alzheimer's disease[J]. *Nature Genetics*, 2009, 41(10): 1094-1099.
- [36] Harold D, Abraham R, Hollingworth P, et al. Genome-wide association study identifies variants at *CLU* and *PICALM* associated with Alzheimer's disease[J]. *Nature Genetics*, 2009, 41(10): 1088-1093.
- [37] Seshadri S, Fitzpatrick A L, Ikram M A, et al. Genome-wide analysis of genetic loci associated with Alzheimer disease[J]. *JAMA*, 2010, 303(18): 1832-1840.
- [38] Hollingworth P, Harold D, Sims R, et al. Common variants at *ABCA7*, *MS4A6A/MS4A4E*, *EPHA1*, *CD33* and *CD2AP* are associated with Alzheimer's disease[J]. *Nature Genetics*, 2011, 43(5): 429-435.
- [39] Naj A C, Jun G, Beecham G W, et al. Common variants at *MS4A4/MS4A6E*, *CD2AP*, *CD33* and *EPHA1* are associated with late-onset Alzheimer's disease[J]. *Nature Genetics*, 2011, 43(5): 436-441.
- [40] Karch C M, Goate A M. Alzheimer's disease risk genes and mechanisms of disease pathogenesis[J]. *Biological Psychiatry*, 2015, 77(1): 43-51.
- [41] Wang H Z, Bi R, Hu Q X, et al. Validating GWAS-identified risk loci for Alzheimer's disease in Han Chinese populations[J]. *Molecular Neurobiology*, 2016, 53(1): 379-390.
- [42] Thomas R S, Henson A, Gerrish A, et al. Decreasing the expression of *PICALM* reduces endocytosis and the activity of beta-secretase: Implications for Alzheimer's disease[J]. *BMC Neuroscience*, 2016, 17(1): 50.
- [43] Sakae N, Liu C C, Shinohara M, et al. *ABCA7* deficiency accelerates amyloid-beta Generation and Alzheimer's neuronal pathology[J]. *Journal of Neuroscience*, 2016, 36(13): 3848-3859.
- [44] Marioni R E, Harris S E, Zhang Q, et al. GWAS on family history of Alzheimer's disease[J]. *Translational Psychiatry*, 2018, 8(1): 99.
- [45] Jansen I E, Savage J E, Watanabe K, et al. Genome-wide meta-analysis identifies new loci and functional pathways influencing Alzheimer's disease risk[J]. *Nature Genetics*, 2019, 51(3): 404-413.
- [46] Kunkle B W, Grenier-Boley B, Sims R, et al. Genetic meta-analysis of diagnosed Alzheimer's disease identifies new risk loci and implicates Abeta, tau, immunity and lipid processing[J]. *Nature Genetics*, 2019, 51(3): 414-430.
- [47] Wightman D P, Jansen I E, Savage J E, et al. Largest GWAS ($N=1,126,563$) of Alzheimer's disease implicates microglia and immune cells[J/OL]. *medRxiv*, 2020, <https://doi.org/10.1101/2020.11.20.20235275>.
- [48] Bellenguez C, Küçükali F, Jansen I, et al. New insights on the genetic etiology of Alzheimer's and related dementia[J/OL]. *medRxiv*, 2020, <https://doi.org/10.1101/2020.10.01.20200659>.
- [49] Jonsson T, Stefansson H, Steinberg S, et al. Variant of *TREM2* associated with the risk of Alzheimer's disease [J]. *New England Journal of Medicine*, 2013, 368(2): 107-116 .
- [50] Guerreiro R, Wojtas A, Bras J, et al. *TREM2* variants in Alzheimer's disease[J]. *New England Journal of Medicine*, 2013, 368(2): 117-127.
- [51] Cheng-Hathaway P J, Reed-Geaghan E G, Jay T R, et al. The *Trem2 R47H* variant confers loss-of-function-like phenotypes in Alzheimer's disease[J]. *Molecular Neurodegeneration*, 2018, 13(1): 29.
- [52] Condello C, Yuan P, Grutzendler J. Microglia-mediated neuroprotection, *TREM2*, and Alzheimer's disease: Evi-

- dence from optical imaging[J]. *Biological Psychiatry*[J], 2018, 83(4): 377–387.
- [53] Wetzel-Smith M K, Hunkapiller J, Bhangale T R, et al. A rare mutation in *UNC5C* predisposes to late-onset Alzheimer's disease and increases neuronal cell death[J]. *Nature Medicine*, 2014, 20(12): 1452–1457.
- [54] Steinberg S, Stefansson H, Jonsson T, et al. Loss-of-function variants in *ABCA7* confer risk of Alzheimer's disease[J]. *Nature Genetics*, 2015, 47(5): 445–447.
- [55] Beecham G W, Vardarajan B, Blue E, et al. Rare genetic variation implicated in non-Hispanic white families with Alzheimer disease[J]. *Neurology Genetics*, 2018, 4(6): e286.
- [56] Raghavan N S, Brickman A M, Andrews H, et al. Whole-exome sequencing in 20197 persons for rare variants in Alzheimer's disease[J]. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 2018, 5(7): 832–842.
- [57] Cruchaga C, Karch C M, Jin S C, et al. Rare coding variants in the phospholipase *D3* gene confer risk for Alzheimer's disease[J]. *Nature*, 2014, 505(7484): 550–554.
- [58] Sims R, van der Lee S J, Naj A C, et al. Rare coding variants in *PLCG2*, *AB13*, and *TREM2* implicate microglial-mediated innate immunity in Alzheimer's disease[J]. *Nature Genetics*, 2017, 49(9): 1373–1384.
- [59] Logue M W, Schu M, Vardarajan B N, et al. A comprehensive genetic association study of Alzheimer disease in African Americans[J]. *Archives of Neurology*, 2011, 68(12): 1569–1579.
- [60] Mez J, Chung J, Jun G, et al. Two novel loci, *COBL* and *SLC10A2*, for Alzheimer's disease in African Americans[J]. *Alzheimers Dement*, 2017, 13(2): 119–129.
- [61] Kunkle B W, Schmidt M, Klein H U, et al. Novel Alzheimer disease risk loci and pathways in African American individuals using the African genome resources panel: A meta-analysis[J]. *JAMA Neurology*, 2021, 78(1): 102–113.
- [62] Miyashita A, Koike A, Jun G, et al. *SORL1* is genetically associated with late-onset Alzheimer's disease in Japanese, Koreans and Caucasians[J]. *PloS One*, 2013, 8(4): e58618.
- [63] Hirano A, Ohara T, Takahashi A, et al. A genome-wide association study of late-onset Alzheimer's disease in a Japanese population[J]. *Psychiatric Genetics*, 2015, 25(4): 139–146.
- [64] Shigemizu D, Mitsumori R, Akiyama S, et al. Ethnic and trans-ethnic genome-wide association studies identify new loci influencing Japanese Alzheimer's disease risk[J]. *Translational Psychiatry*, 2021, 11(1): 151.
- [65] Kang S, Gim J, Gunasekaran T I, et al. *APOE*-stratified genome-wide association study suggests potential novel genes for late-onset Alzheimer's disease in East-Asian descent[J/OL]. medRxiv, 2021, <https://doi.org/10.1101/2020.07.02.20145557>.
- [66] Zhou X, Chen Y, Mok K Y, et al. Identification of genetic risk factors in the Chinese population implicates a role of immune system in Alzheimer's disease pathogenesis[J]. *PNAS*, 2018, 115(8): 1697–1706.
- [67] Zhang D F, Fan Y, Xu M, et al. Complement *C7* is a novel risk gene for Alzheimer's disease in Han Chinese[J]. *National Science Review*, 2019, 6(2): 257–274.
- [68] Wang B B, Bao S Y, Zhang Z G, et al. A rare variant in *MLKL* confers susceptibility to *ApoE* $\epsilon 4$ -negative Alzheimer's disease in Hong Kong Chinese population[J]. *Neurobiol Aging*, 2018, 68(160): 160.e1–160.e7.
- [69] Jia L F, Li F Y, Wei C B, et al. Prediction of Alzheimer's disease using multi-variants from a Chinese genome-wide association study[J]. *Brain*, 2020, 144(3): 924–937.
- [70] Andrews S J, Fulton-Howard B, Goate A. Interpretation of risk loci from genome-wide association studies of Alzheimer's disease[J]. *Lancet Neurology*, 2020, 19(4): 326–335.
- [71] Lunnon K, Smith R, Hannon E, et al. Methylomic profiling implicates cortical deregulation of *ANK1* in Alzheimer's disease[J]. *Nature Neuroscience*, 2014, 17(9): 1164–1170.
- [72] de Jager P L, Srivastava G, Lunnon K, et al. Alzheimer's disease: Early alterations in brain DNA methylation at *ANK1*, *BINI*, *RHBDF2* and other loci[J]. *Nature Neuroscience*, 2014, 17(9): 1156–1163.
- [73] Nativio R, Donahue G, Berson A, et al. Dysregulation of the epigenetic landscape of normal aging in Alzheimer's disease[J]. *Nature Neuroscience*, 2018, 21(4): 497–505.
- [74] Marzi S J, Leung S K, Ribarska T, et al. A histone acetylation-wide association study of Alzheimer's disease identifies disease-associated H3K27ac differences in the entorhinal cortex[J]. *Nature Neuroscience*, 2018, 21(11): 1618–1627.
- [75] Klein H U, McCabe C, Gjonneska E, et al. Epigenome-wide study uncovers large-scale changes in histone acetylation driven by tau pathology in aging and Alzheimer's human brains[J]. *Nature Neuroscience*, 2019, 22(1):

- 37–46.
- [76] Kikuchi M, Hara N, Hasegawa M, et al. Enhancer variants associated with Alzheimer's disease affect gene expression via chromatin looping[J]. *BMC Medical Genomics*, 2019, 12(1): 128.
- [77] Chen Y, Zhu J, Lum P Y, et al. Variations in DNA elucidate molecular networks that cause disease[J]. *Nature*, 2008, 452(7186): 429–435.
- [78] Blalock E M, Geddes J W, Chen K C, et al. Incipient Alzheimer's disease: Microarray correlation analyses reveal major transcriptional and tumor suppressor responses[J]. *PNAS*, 2004, 101(7): 2173–2178.
- [79] Hokama M, Oka S, Leon J, et al. Altered expression of diabetes-related genes in Alzheimer's disease brains: The Hisayama study[J]. *Cerebral Cortex*, 2014, 24(9): 2476–2488.
- [80] Lai M K, Esiri M M, Tan M G. Genome-wide profiling of alternative splicing in Alzheimer's disease[J]. *Genom Data*, 2014, 2: 290–292.
- [81] Miller J A, Woltjer R L, Goodenbour J M, et al. Genes and pathways underlying regional and cell type changes in Alzheimer's disease[J]. *Genome Medicine*, 2013, 5(5): 48.
- [82] Blalock E M, Buechel H M, Popovic J, et al. Microarray analyses of laser-captured hippocampus reveal distinct gray and white matter signatures associated with incipient Alzheimer's disease[J]. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 2011, 42(2): 118–126.
- [83] Webster J A, Gibbs J R, Clarke J, et al. Genetic control of human brain transcript expression in Alzheimer disease[J]. *American Journal of Human Genetics*, 2009, 84(4): 445–458.
- [84] Xu M, Zhang D F, Luo R, et al. A systematic integrated analysis of brain expression profiles reveals *YAP1* and other prioritized hub genes as important upstream regulators in Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dementia*, 2018, 14(2): 215–229.
- [85] Mathys H, Davila-Velderrain J, Peng Z, et al. Single-cell transcriptomic analysis of Alzheimer's disease[J]. *Nature*, 2019, 570(7761): 332–337.
- [86] Grubman A, Chew G, Ouyang J F, et al. A single-cell atlas of entorhinal cortex from individuals with Alzheimer's disease reveals cell-type-specific gene expression regulation[J]. *Nature Neuroscience*, 2019, 22(12): 2087–2097.
- [87] Lau S F, Cao H, Fu A K Y, et al. Single-nucleus transcriptome analysis reveals dysregulation of angiogenic endothelial cells and neuroprotective glia in Alzheimer's disease[J]. *PNAS*, 2020, 117(41): 25800–25809.
- [88] Zhang B, Gaiteri C, Bodea L G, et al. Integrated systems approach identifies genetic nodes and networks in late-onset Alzheimer's disease[J]. *Cell*, 2013, 153(3): 707–720.
- [89] Andreev V P, Petyuk V A, Brewer H M, et al. Label-free quantitative LC-MS proteomics of Alzheimer's disease and normally aged human brains[J]. *Journal of Proteome Research*, 2012, 11(6): 3053–3067.
- [90] Johnson E C B, Dammer E B, Duong D M, et al. Large-scale proteomic analysis of Alzheimer's disease brain and cerebrospinal fluid reveals early changes in energy metabolism associated with microglia and astrocyte activation[J]. *Nature Medicine*, 2020, 26(5): 769–780.
- [91] Wingo A P, Liu Y, Gerasimov E S, et al. Integrating human brain proteomes with genome-wide association data implicates new proteins in Alzheimer's disease pathogenesis[J]. *Nature Genetics*, 2021, 53(2): 143–146.
- [92] Toledo J B, Arnold M, Kastenmüller G, et al. Metabolic network failures in Alzheimer's disease: A biochemical road map[J]. *Alzheimers Dementia*, 2017, 13(9): 965–984.
- [93] Mapstone M, Cheema A K, Fiandaca M S, et al. Plasma phospholipids identify antecedent memory impairment in older adults[J]. *Nature Medicine*, 2014, 20(4): 415–418.
- [94] Xiong F, Ge W, Ma C. Quantitative proteomics reveals distinct composition of amyloid plaques in Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dementia*, 2019, 15(3): 429–440.
- [95] Small K S, Hedman A K, Grundberg E, et al. Identification of an imprinted master trans regulator at the *KLF14* locus related to multiple metabolic phenotypes[J]. *Nature Genetics*, 2011, 43(6): 561–564.
- [96] Jia J, Parikh H, Xiao W, et al. An integrated transcriptome and epigenome analysis identifies a novel candidate gene for pancreatic cancer[J]. *BMC Medical Genomics*, 2013, 6(1): 33.
- [97] Dumitriu A, Golji J, Labadorf A T, et al. Integrative analyses of proteomics and RNA transcriptomics implicate mitochondrial processes, protein folding pathways and GWAS loci in Parkinson disease[J]. *BMC Medical Genomics*, 2016, 9(1): 5.
- [98] Maurano M T, Humbert R, Rynes E, et al. Systematic localization of common disease-associated variation in regulatory DNA[J]. *Science*, 2012, 337(6099): 1190–1195.

Genomics and functional genomics of Alzheimer's disease

ZHANG Dengfeng^{1*}, XU Min¹, YAO Yonggang^{1,2*}

1. Key Laboratory of Animal Models and Human Disease Mechanisms of the Chinese Academy of Sciences & Yunnan Province, Kunming Institute of Zoology, Kunming 650223, China
2. CAS Center for Excellence in Brain Science and Intelligence Technology, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China

Abstract The Alzheimer's disease (AD) is a major form of dementia and the most prevalent neurodegenerative disease in the elderly. In view of its high heritability, the genetic and genomic study plays essential roles in the basic researches and the clinical practice of the AD. This paper reviews the research advances regarding the genetic analyses of the AD, from the linkage analyses and the genome-wide association studies, to the next-generation sequencing studies, including also the functional variations, the causal genes, the multi-omic alterations, and the biological mechanisms underlying the AD genetics from the perspective of the functional genomics. It is expected that the genomic and functional genomic studies will contribute to the understanding and the management of the disease.

Keywords Alzheimer's disease; genetic analysis; genomics; transcriptomics; proteomics ●



(责任编辑 王志敏)