

综述

Clusterin结构、功能及其在疾病中的作用

边江涛¹, 王敏君^{2*}¹海军军医大学基础医学院学员六大队, 上海 200433;²海军军医大学基础医学院细胞生物学教研室, 上海 200433)

摘要: Clusterin(CLU)是一种糖蛋白, 在细胞内的存在形式多样, 可分为核型、胞质型和分泌型, 且相对分子质量大小也因其糖基化和剪切程度不同而差异较大。尽管CLU在哺乳动物组织和体液中普遍存在, 但是近年来研究报道显示, CLU主要由肝脏组织表达并分泌, 而且生理和病理情况下其表达差异明显。CLU在细胞中的存在形式、分子大小差异较大, 使其功能多样, 如CLU可通过调控细胞内吞、凋亡等方式参与神经性、纤维化以及代谢疾病的发生发展。本文将概述CLU蛋白的结构特点、基本功能及其在生理和病理过程中的作用和潜在调控机制。

关键词: clusterin; 分泌蛋白; 神经系统疾病; 纤维化; 代谢疾病

Clusterin's structure, function and roles in disease

BIAN Jiangtao¹, WANG Minjun^{2*}

¹The Sixth Student Team, College of Basic Medical Sciences, Naval Medical University/Second Military Medical University, Shanghai 200433, China; ²Department of Cell Biology, College of Basic Medical Sciences, Naval Medical University/Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

Abstract: Clusterin (CLU) is a glycoprotein that exists in various forms in cells. It can be sorted into nuclear, intracellular, and secretory types, the molecular weight of CLU varies widely depending on its degree of glycosylation and shearing. Although CLU is ubiquitous in mammalian tissues and body fluids, recent studies have reported that CLU is mainly expressed and secreted by liver tissue. The expression level, forms, and molecular weight of CLU are significantly different under physiological and pathological conditions, which contribute to the different functions. For example, CLU can participate in the development of neurological, fibrotic, and metabolic diseases by regulating endocytosis and apoptosis. In this paper, we will summarize the structural characteristics, basic functions, physiological and pathological functions, and potential regulatory mechanisms of CLU.

Key Words: clusterin; secreted protein; neurological disorders; fibrosis; metabolism disease

Clusterin(CLU)是一种高度糖基化的异质二聚体蛋白, 广泛分布在人体的血浆和组织液中。由于CLU蛋白在细胞内的存在形式多样, 其在生理和病理条件下表达水平差异较大, 使其在不同组

织器官、不同病理生理状态下发挥的功能也不尽相同。本文总结了CLU蛋白的结构特点、基本功能及其在生理和病理过程中的作用及潜在调控机制, 以期CLU蛋白相关疾病的治疗提供理论依据。

收稿日期: 2023-02-15

基金项目: 国家自然科学基金项目(32070732); 上海市启明星计划项目(21QA1411400)

第一作者: E-mail: bjtsj001@163.com

*通信作者: E-mail: minjun.2009@163.com

1 CLU蛋白的结构特点及基本功能

CLU又称为载脂蛋白J,广泛存在于机体组织和体液中^[1]。编码人CLU蛋白的基因位于8号染色体的短臂2区一带到1区二带的区域,大小约为16 kb,拥有11个外显子。正常情况下,编码CLU的完整mRNA会从位于第二外显子处的起始密码子开始翻译,产生一条由449个氨基酸组成的多肽链。随后位于多肽链N端的信号肽引导其进入内质网腔中完成N-糖基化等修饰,产生蛋白质大小约为60 kDa糖基化修饰的CLU蛋白。接着被运输到高尔基体内完成肽链的切割和进一步糖基化修饰,最后通过分泌小泡运输并分泌到细胞外。分泌型的CLU蛋白分子大小为70~80 kDa,但是根据其糖基化程度,SDS-PAGE凝胶电泳检测CLU蛋白时会呈现两条条带,一条是完整的未剪切的大小为60 kDa的条带,另一条是大小为40 kDa的 α 和 β 多肽链^[2,3]所在的条带。CLU蛋白是高度糖基化的蛋白质,其糖含量约占总质量的30%^[3],其中CLU的N连接糖基位点的糖链,主要是以三甘露糖为核心、有高度岩藻糖基修饰的糖链,这些糖链与细胞通讯、免疫功能调节密不可分^[4]。

CLU在细胞内的存在形式多样,分别是分泌型CLU(secreted clusterin, sCLU)、胞质型CLU(intracellular sCLU, isCLU)和核型CLU(nucleus CLU, nCLU)。sCLU为高度糖基化蛋白,主要存在于血液和脑脊液中,在其他组织也有一定的分布。生理状态下,血浆中sCLU蛋白的浓度为35~105 $\mu\text{g/mL}$ ^[5],脑脊液中浓度为1.2~3.6 $\mu\text{g/mL}$ ^[6]。由于sCLU存在疏水区域,其通常是以二聚体或四聚体的形式稳定存在于体液中。sCLU可以参与调节补体作用^[7]、脂质的运输^[8]等正常生理过程。而在神经退行性疾病阿尔茨海默症(Alzheimer's disease, AD)^[9-11]、纤维化发生^[12,13]、癌症^[14,15]、心血管疾病^[16,17]等病理条件下,sCLU蛋白的浓度局部升高。正常生理情况下细胞一般会产生sCLU蛋白,但当细胞受到外界环境刺激时,产生的CLU蛋白会有部分定位在细胞内,这类CLU称为胞内CLU。胞内CLU蛋白在细胞内有两种生理结构,一种由两条链组成、但糖基化水平低于sCLU,称为isCLU;另一种是形成的多肽链未发生剪切、没

有N-糖基化修饰,通常在细胞核内发挥作用^[15],称为nCLU。isCLU蛋白常见的功能是抑制细胞凋亡。研究报道显示,紫杉醇等药物处理或MG132诱导细胞内质网会发生应激反应,内质网内的GRP78蛋白与isCLU结合可稳定该蛋白质的构象并将其转运至线粒体周边或内部^[18]。被转运到线粒体周边的isCLU可以抑制线粒体外膜穿孔(MOMP)进而防止细胞色素C的释放,抑制细胞凋亡^[18,19](图1)。此外, isCLU可结合LC3-ATG3复合物,促进LC3蛋白的酯化进而增强细胞自噬能力^[20],抵抗细胞凋亡。相反,同属于胞内CLU的nCLU却促进细胞的凋亡。如nCLU直接结合Ku-70蛋白,减少Ku-70与BAX形成的复合物,使游离的BAX诱发细胞内线粒体外膜穿孔而激活下游凋亡通路^[21]; nCLU还可以结合抑制DNA依赖的激酶复合物(DNA-PK)修复受X射线损伤的DNA,进而激活癌细胞下游凋亡进程^[22](图1)。因此,对CLU不同存在形式的分类和研究有助于理清CLU复杂的作用机制及其在不同疾病中发挥的作用,对于理解以往的研究中CLU展现出矛盾的作用效果大有裨益。

2 CLU蛋白与神经性疾病发生发展的关系

2.1 CLU蛋白在阿尔兹海默症中的作用

脑脊液中的CLU蛋白主要由神经元细胞、星形胶质细胞表达和分泌。研究报道,阿尔兹海默症患者脑脊液内CLU蛋白的浓度比正常人高约40%^[23],且血浆中CLU蛋白的浓度与AD患者的认知能力呈反比关系^[24],但是却与AD的患病率和严重程度呈正比^[25]。AD的高风险相关基因序列多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)显示^[3,9],CLU基因上rs11136000的突变与迟发型AD有很强的相关性。AD患者的大脑组织中,CLU蛋白的免疫荧光染色显示,CLU蛋白与 β 样淀粉蛋白能共定位^[3,10,23],推测其与 β 样淀粉蛋白有相互作用。而且,利用淀粉样蛋白前体(amyloid precursor protein, APP)突变小鼠建立AD模型后,在AD小鼠的脑脊液内直接注射重组的CLU蛋白能够减少脑部淀粉样蛋白的沉积^[26]。多项研究发现,CLU参与缓解阿尔兹海默症的主要机制可能是CLU蛋白结合于膜表面低密度脂蛋白相关受体蛋白2(lipoprotein receptor-related protein 2, LRP2)、髓系

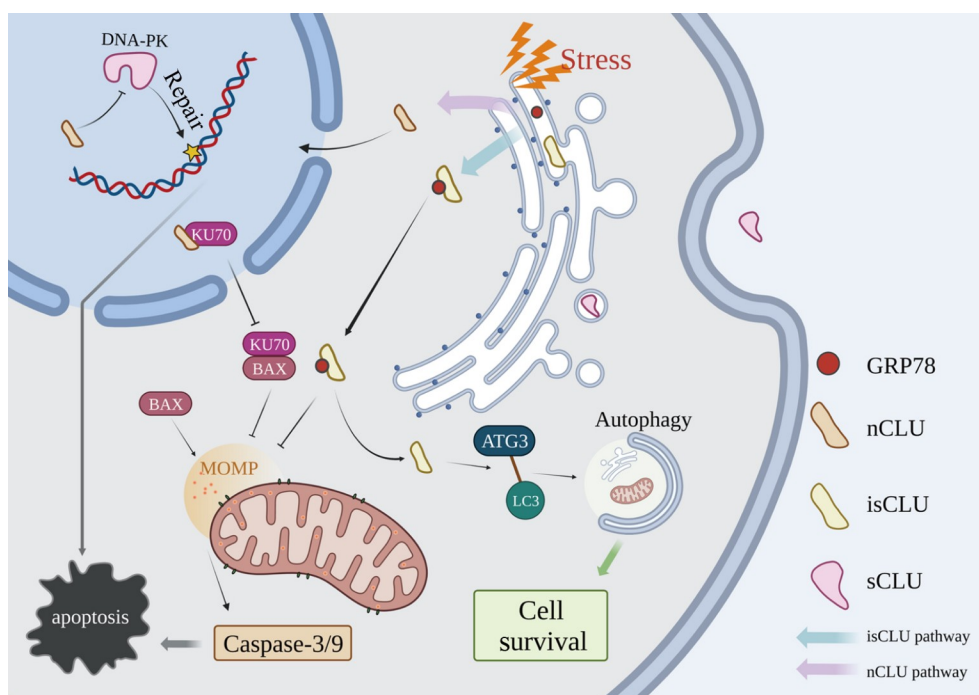


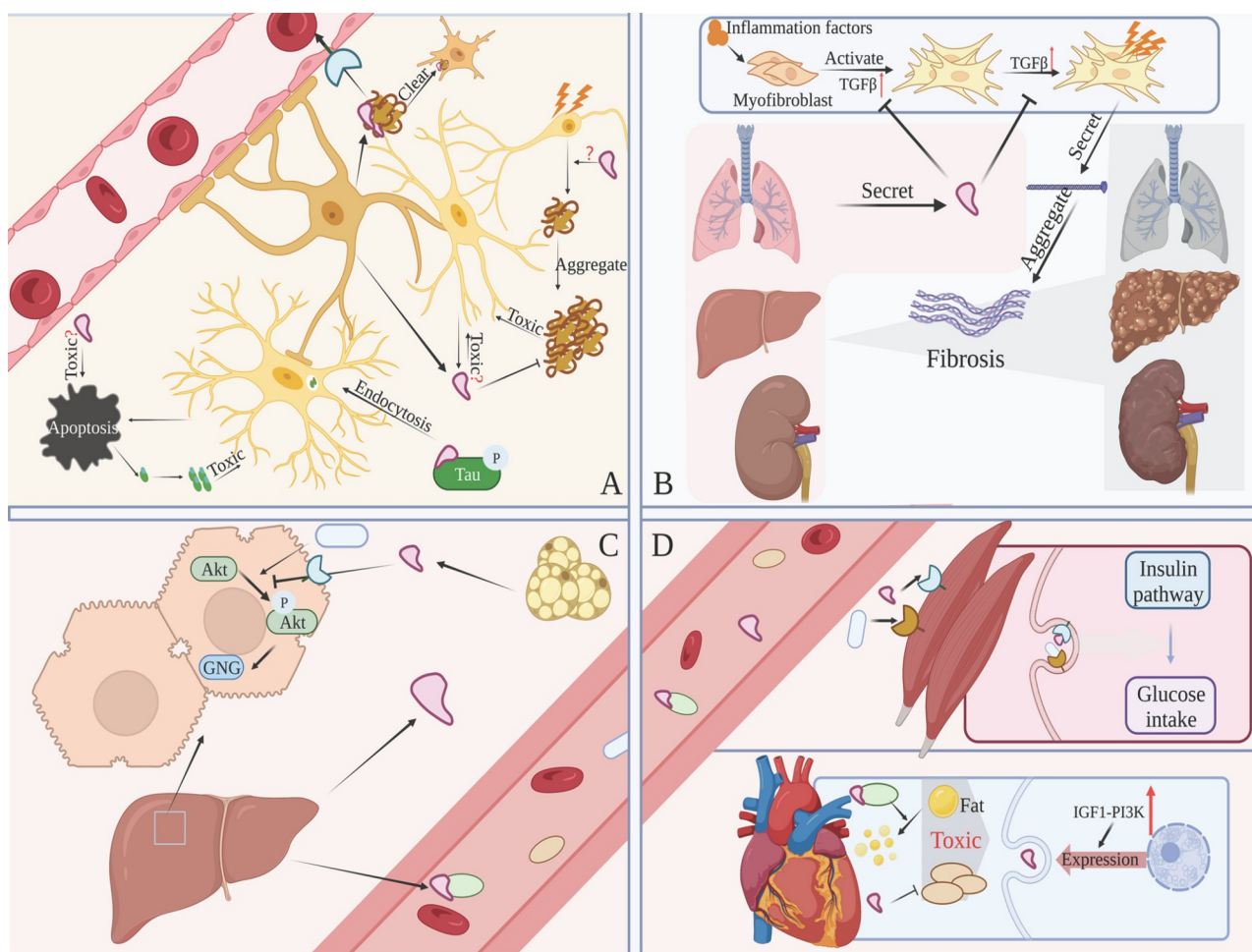
图1 CLU蛋白的三种存在形式及潜在作用机制

细胞触发受体2(triggering receptor expressed on myeloid cells 2, TREM2)或硫酸乙酰肝素(heparan sulfate, HS),从而介导细胞外基质中 β 样淀粉蛋白及其聚合物的清除^[10,27,28](图2A)。除此之外,有研究发现,运动后小鼠的血浆中CLU蛋白的浓度明显增加,能够抑制神经元细胞凋亡和海马体的炎症,从而改善小鼠的认知能力^[29]。但是,近些年来却有研究显示,CLU蛋白可能促进AD的发病进展^[30]。Tau蛋白的过度磷酸化是阿尔兹海默症的另一个典型特征,研究显示,CLU蛋白可以结合过度磷酸化的Tau蛋白,抑制Tau蛋白在溶酶体内的水解,导致Tau聚集,引发细胞破裂死亡^[30](图2A)。此外,死亡细胞的膜破裂后CLU-Tau再次被释放并在胞外聚集,形成病理性斑块^[30](图2A)。在*Clu*敲除的脑缺血模型小鼠的脑组织中,Han等^[31]发现,*Clu*敲除小鼠脑缺氧应激损伤区域面积要小于对照小鼠,说明在应激状态下CLU蛋白反而是不利于神经细胞存活的。而最新的一项有关AD的研究也表明,CLU是病理性斑块的重要成因^[32]。因此,对于CLU在AD中的作用不能一概而论,因为CLU在胞内的研究迄今为止没有非常详细地进行全面的定位和表达分析,因此仅从蛋白质表达

量并结合疾病转归的过程去分析其功能是比较狭隘和不全面的。尽管Herring等^[33]详细地分析过神经组织不同细胞内CLU的表达位置 and 不同RNA型CLU的表达量,但是相关方向还缺少详尽的研究。

2.2 CLU蛋白在帕金森病发生中的作用

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种高发的中枢神经系统退行性疾病,主要发病机制是路易小体在中脑黑质多巴胺神经元中形成并堆积,并导致大量神经元死亡。研究发现,*Clu*基因*rs11136000*与PD患者疾病发展有关^[34],分析PD患者血液中神经细胞的外泌体组分,发现血液中CLU含量的下降与PD的发生紧密相关^[35]。 α 突触核蛋白的聚集是路易小体形成的关键步骤。免疫荧光染色结果显示,PD患者脑组织中,CLU蛋白分布在路易小体的 α 突触核蛋白部位^[36],其主要的作用机制是,胞内isCLU蛋白能够结合 α 突触核蛋白表面的疏水区域,减弱其聚集能力,从而降低路易小体的形成而减少神经细胞凋亡^[37]。另一方面,星形胶质细胞在清除细胞外 α 突触核蛋白及其低聚物的过程中,胞外sCLU会结合 α 突触核蛋白并抑制星形胶质细胞的吞噬作用,导致胞外 α 突触核



A: 由神经细胞和胶质细胞分泌的sCLU在神经组织中能够抑制A β 淀粉样蛋白的聚集、协助转运、协助小胶质细胞清除,降低其毒性;可以结合磷酸化的Tau蛋白,对神经细胞产生毒性;B: 肺、肾、肝分泌的sCLU能够通过抑制TGF β 通路进而抑制成纤维细胞的活化、胶原纤维的生成;C: 脂肪细胞产生的sCLU能够通过LRP2进入肝细胞并抑制Akt磷酸化,进而抑制糖异生,该功能与胰岛素拮抗;肝脏产生的sCLU同样有类似的作用,而且sCLU还能运输到循环系统中;D: 胰岛素和sCLU对肌肉细胞产生协同作用,促进胰岛素下游通路的发生;游离的sCLU能够抑制LDL聚集减弱其对心血管的毒性,HDL协同sCLU可以促进脂肪的分解进而减弱脂肪对心血管的损伤;而心脏细胞IGF1-PI3K通路的激活可以促进sCLU的生成,发挥保护作用

图2 CLU在不同疾病发生中的作用机制

蛋白的浓度上升^[38],反过来可能加剧PD的发展。

3 CLU蛋白在纤维化相关疾病中的作用

纤维化的典型特征是胶原蛋白等胞外基质过度沉积而导致的病理性改变。在单侧输尿管梗阻(unilateral ureteral obstruction, UO)诱导的小鼠肾纤维化模型中,肾纤维化发展过程中肾脏内CLU表达上升,并检测到尿液内CLU浓度升高^[39]。而且在 Clu 基因敲除小鼠中构建UO模型,发现其纤维化的发展进展更快^[39]。相反,在 Clu 过表达的UO肾纤维化小鼠模型中发现,过表达 Clu 可抑制肾纤维化发展^[40]。肺纤维化的相关研究也证明,

CLU蛋白能够抑制肺纤维化的发展^[12],主要机制是通过减少TGF β 的表达而抑制星状细胞的活化,从而降低星状细胞向成纤维细胞的分化以及胞外基质如胶原蛋白等的表达和沉积(图2B)。HBV导致的慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)患者的临床研究显示,患者血清中的CLU蛋白的浓度可作为HBV-ACLF的疾病进展标志物,随着疾病的发展患者血清内CLU蛋白的浓度会降低^[41]。小鼠肝纤维化研究发现,肝纤维化发生后CLU蛋白的表达会增加^[13];而抑制CLU蛋白的表达可促进肝纤维化的进程^[42]。其作用机制同样是通过抑制TGF β 介导的肝星状细胞活化及大量胞外

基质的产生和沉积。因此, CLU作为一种胞外分子伴侣, 不仅能够直接参与胞外基质的沉积过程, 而且还能调节相应的细胞生理过程, 在胞外基质稳态中扮演了重要角色。

4 CLU与糖、脂肪代谢紊乱

体内的CLU蛋白主要由肝脏、心脏等组织器官表达并分泌到血浆、组织液中, 是一种参与机体代谢、抗炎等生理过程的重要作用因子。肥胖者是糖尿病高发的人群, 并且所有的糖尿病患者通常伴有胰岛素抵抗相关的症状, 但是研究发现, CLU蛋白可以调节胰岛素抵抗的作用^[17]。相对于正常体重, 肥胖者体内的脂肪细胞CLU蛋白的表达和分泌会增加^[17]。主要机制在于分泌的CLU会被运输到肝脏, 结合肝细胞表面的LRP2受体, 抑制胰岛素引起的Akt磷酸化, 刺激下游的糖异生途径(gluconeogenesis, GNG), 从而降低肝细胞的胰岛素敏感性, 影响机体对葡萄糖、脂质的代谢^[17](图2C)。另外, 肝脏作为体内CLU的主要来源, 其产生的CLU还能够作用于肌肉细胞膜上的LRP2受体, 增强胰岛素导致的下游通路的激活, 提高肌肉细胞的胰岛素敏感性, 增强肌肉组织对葡萄糖的摄取^[43](图2D)。除了调节代谢过程, CLU也有调节摄食的作用。如CLU蛋白能作用于下丘脑的LRP2受体, 引发Stat3磷酸化, 抑制中枢的进食相关通路^[44], 导致小鼠体重下降。综上, CLU被视作一种肝脏调节因子而受到越来越多科研工作者的重视, 为研究不同器官间功能互作提供了新思路。

5 CLU蛋白在心脑血管疾病中的作用

CLU蛋白作为载脂蛋白, 是高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)的重要组成成员^[45], 在心脑血管疾病中发挥了重要作用。HDL抗动脉粥样硬化的主要机制就是其颗粒中的载脂蛋白激活脂蛋白代谢的关键酶, 促进肝细胞清除组织中的胆固醇, 从而减慢和阻止动脉粥样硬化, 而CLU蛋白就是其中重要的载脂蛋白。有研究显示, 正常人体内HDL中的CLU蛋白还能够通过抑制心脏内皮细胞的凋亡, 减少心脏损伤; 而患病人群体内HDL颗粒中却无CLU蛋白结合^[46],

提示CLU参与了HDL的心血管保护作用。CLU蛋白的浓度也与心脏损伤有关, 临床数据分析发现, 血浆中游离的CLU可以作为心梗损伤的标志物, 其浓度在心脏早期缺血损伤时会下降, 而胞内CLU的含量则会上升^[16]。HDL内的CLU等蛋白组分还可以指示脑卒中的治疗效果。对接受治疗后患者血浆中HDL蛋白组分分析发现, 其中的CLU含量与损伤恢复进程呈正相关^[35]。以上研究结果提示, CLU在临床应用上具有作为疾病标志物的潜在价值。低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)与HDL的作用相反, 能够促进动脉粥样硬化的发生。研究显示, 饱和脂肪酸可抑制CLU蛋白与低密度脂蛋白结合从而增加血浆中LDL的聚集^[47]。另外有研究报道, 胰岛素样生长因子1-磷脂酰肌醇-3-激酶(IGF1-PI3K)通路有保护心脏、增强心脏功能的作用, 而此通路的激活可以提高CLU表达^[48](图2D); 在大鼠心梗模型实验中, 血液中给予人CLU蛋白后能够减少75%的心肌梗死面积并降低死亡率^[49], 这些都说明CLU在心血管疾病的发展和心脏保护过程中发挥重要作用。

6 CLU在肿瘤调控中的作用

不同存在形式的CLU对癌细胞的作用不尽相同。紫杉醇刺激下的前列腺癌细胞中, isCLU表达上升。并由GRP78转运至线粒体, 这能够稳定线粒体外膜并减少细胞色素C的释放, 从而抑制了细胞的凋亡^[18]。在骨肉瘤细胞中, isCLU通过抑制Ku-70与BAK复合物的解离, 抑制BAX向线粒体膜的转移, 稳定线粒体外膜防止MOMP发生^[50]。isCLU还能调控与自噬相关的通路。以人前列腺癌细胞为模型的实验中, isCLU可以结合LC3-ATG3复合物, 促进LC3蛋白的酯化进而增强细胞自噬, 提升癌细胞对抗外界环境刺激的能力^[20]。有研究报道, 高表达N-钙黏蛋白的这类细胞有较高含量的isCLU, 而这有利于癌细胞的存活^[14]。在口腔癌细胞中, CLU的过表达则有利于AMPK/Akt/mTOR引导的细胞自噬途径的激活, 提升口腔癌细胞的存活率^[51]。然而, nCLU却显示出不同的调控功能。在电离辐射下细胞产生的nCLU除了能够结合Ku-70, 导致胞内BAK含量上升^[21]; 还能够抑制受损细胞中DNA-PK对DNA的修复, 进而增强下游细胞

凋亡通路的发生^[15]。在*Clu*缺失的小细胞肺癌患者体内的TAK1-NF- κ B通路过度活化,该通路的过度激活会导致癌症的发生;体外给予TAK抑制剂抑制该通路治疗能够抑制癌细胞的生成,加速癌细胞的死亡^[52]。*CLU*也具有抑制上述通路的作用,这为癌症的多样化治疗提供了更多的选择^[52]。

7 总结与展望

总的来讲,*CLU*作为一种潜在的具有保护正常机体生理功能的蛋白质,其在不同的病理条件下展现出表达形式和功能的复杂性。因此,总结整理生理和病理条件下*CLU*的表达形式及作用途径,有助于我们对*CLU*的理解和应用,如能够作为神经性疾病、心脑血管疾病、纤维化相关疾病的血清学标志物,能够预示疾病发展的进程。作为胞外分子伴侣蛋白,*CLU*最为关键的作用就是参与细胞外基质如淀粉样蛋白、胶原蛋白等的清除,缓解疾病的发生发展。尽管胞外*CLU*蛋白缓解阿尔兹海默等神经性疾病的结论还存在争议,但深入理解*CLU*作为分子伴侣参与胞外基质清除的作用机制有助于未来对阿尔兹海默症防治方案的建立。除此之外,胞内形式的*CLU*蛋白在细胞凋亡和细胞自噬过程中也发挥着重要作用,能够缓解心肌梗塞和糖尿病等疾病,因此胞内*CLU*及其分子调控机制未来也可作为这些疾病治疗的潜在药物靶点。*CLU*蛋白的作用不仅局限于表达*CLU*蛋白的器官本身,它也是一种可以随循环系统作用的蛋白质。如肝脏表达分泌的*CLU*蛋白可作用于肌肉组织、大脑神经元细胞,在器官和器官间起着关键的调控作用。*CLU*在癌症中发挥的作用机制还不清晰,针对不同癌症中存在的不同形式,*CLU*发挥的作用也不能一概而论,因此准确把握不同环境下*CLU*对细胞生理的影响,将有助于癌症的研究和开发新的治疗手段。

参考文献

- [1] Rodríguez-Rivera C, Garcia MM, Molina-Álvarez M, et al. Clusterin: always protecting. synthesis, function and potential issues. *Biomed Pharmacother*, 2021, 134: 111-174
- [2] O'Sullivan J, Whyte L, Drake J, et al. Alterations in the post-translational modification and intracellular trafficking of clusterin in MCF-7 cells during apoptosis. *Cell Death Differ*, 2003, 10(8): 914-927
- [3] Satapathy S, Wilson MR. The dual roles of clusterin in extracellular and intracellular proteostasis. *Trends Biochem Sci*, 2021, 46(8): 652-660
- [4] Xin M, Xu Y, You S, et al. Precision structural interpretation of site-specific *n*-glycans in seminal plasma. *J Proteome Res*, 2022, 21(7): 1664-1674
- [5] Murphy BF, Kirszbaum L, Walker ID, et al. SP-40,40, a newly identified normal human serum protein found in the SC5b-9 complex of complement and in the immune deposits in glomerulonephritis. *J Clin Invest*, 1988, 81(6): 1858-1864
- [6] Polihronis M, Paizis K, Carter G, et al. Elevation of human cerebrospinal fluid clusterin concentration is associated with acute neuropathology. *J Neurol Sci*, 1993, 115(2): 230-233
- [7] Menny A, Lukassen MV, Couves EC, et al. Structural basis of soluble membrane attack complex packaging for clearance. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 60-86
- [8] Wilson MR, Satapathy S, Jeong S, et al. Clusterin, other extracellular chaperones, and eye disease. *Prog Retinal Eye Res*, 2022, 89: 1010-1032
- [9] Moezzi SMI, Mozafari N, Fazel-Hoseini SM, et al. Apolipoprotein j in Alzheimer's disease: shedding light on its role with cell signaling pathway perspective and possible therapeutic approaches. *ACS Chem Neurosci*, 2020, 11(24): 4060-4072
- [10] Wojtas AM, Kang SS, Olley BM, et al. Loss of clusterin shifts amyloid deposition to the cerebrovasculature via disruption of perivascular drainage pathways. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114(33): E6962-E6971
- [11] Chen F, Swartzlander DB, Ghosh A, et al. Clusterin secreted from astrocyte promotes excitatory synaptic transmission and ameliorates Alzheimer's disease neuropathology. *Mol Neurodegeneration*, 2021, 16(1): 5
- [12] Peix L, Evans IC, Pearce DR, et al. Diverse functions of clusterin promote and protect against the development of pulmonary fibrosis. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 1906
- [13] Seo J, Lee J, Lee J, et al. Clusterin attenuates hepatic fibrosis by inhibiting hepatic stellate cell activation and down-regulating the smad3 signaling pathway. *Cells*, 2019, 8(11): 14-42
- [14] Osuka S, Zhu D, Zhang Z, et al. N-cadherin upregulation mediates adaptive radioresistance in glioblastoma. *J Clin Invest*, 2021, 131(6): e136098
- [15] Praharaj PP, Patra S, Panigrahi DP, et al. Clusterin as modulator of carcinogenesis: a potential avenue for targeted cancer therapy. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2021, 1875(2): 188-500
- [16] Cubedo J, Padró T, Vilahur G, et al. Glycosylated

- apolipoprotein J in cardiac ischaemia: molecular processing and circulating levels in patients with acute ischaemic events. *Eur Heart J*, 2022, 43(2): 153-163
- [17] Bradley D, Blaszcak A, Yin Z, et al. Clusterin impairs hepatic insulin sensitivity and adipocyte clusterin associates with cardiometabolic risk. *Diabetes Care*, 2019, 42(3): 466-475
- [18] Li N, Zoubeidi A, Beraldi E, et al. GRP78 regulates clusterin stability, retrotranslocation and mitochondrial localization under ER stress in prostate cancer. *Oncogene*, 2013, 32(15): 1933-1942
- [19] Gao S, Li H, Cai Y, et al. Mitochondrial binding of alpha-enolase stabilizes mitochondrial membrane: its role in doxorubicin-induced cardiomyocyte apoptosis. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 542: 46-55
- [20] Zhang F, Kumano M, Beraldi E, et al. Clusterin facilitates stress-induced lipidation of LC3 and autophagosome biogenesis to enhance cancer cell survival. *Nat Commun*, 2014, 5(1): 57-75
- [21] Trougakos IP, Gonos ES. Regulation of clusterin/apolipoprotein J, a functional homologue to the small heat shock proteins, by oxidative stress in ageing and age-related diseases. *Free Radical Res*, 2006, 40(12): 1324-1334
- [22] Leskov KS, Criswell T, Antonio S, et al. When X-ray-inducible proteins meet DNA double strand break repair. *Semin Radiat Oncol*, 2001, 11(4): 352-372
- [23] Howlett DR, Hortobágyi T, Francis PT. Clusterin associates specifically with A β 40 in Alzheimer's disease brain tissue. *Brain Pathol*, 2013, 23(6): 623-632
- [24] Jones N. Plasma clusterin predicts degree of pathogenesis in AD. *Nat Rev Neurol*, 2010, 6(9): 469
- [25] Schrijvers EMC. Plasma clusterin and the risk of alzheimer disease. *JAMA*, 2011, 305(13): 1322-1326
- [26] de Retana SF, Marazuela P, Solé M, et al. Peripheral administration of human recombinant ApoJ/clusterin modulates brain beta-amyloid levels in APP23 mice. *AlzheimersRes Ther*, 2019, 11(1): 42
- [27] Yeh FL, Wang Y, Tom I, et al. TREM2 binds to apolipoproteins, including APOE and CLU/APOJ, and thereby facilitates uptake of amyloid-beta by microglia. *Neuron*, 2016, 91(2): 328-340
- [28] Itakura E, Chiba M, Murata T, et al. Heparan sulfate is a clearance receptor for aberrant extracellular proteins. *J Cell Biol*, 2020, 219(3): e201911126
- [29] De Miguel Z, Khoury N, Betley MJ, et al. Exercise plasma boosts memory and dampens brain inflammation via clusterin. *Nature*, 2021, 600(7889): 494-499
- [30] Yuste-Checa P, Trinkaus VA, Riera-Tur I, et al. The extracellular chaperone Clusterin enhances Tau aggregate seeding in a cellular model. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 48-63
- [31] Han BH, DeMattos RB, Dugan LL, et al. Clusterin contributes to caspase-3-independent brain injury following neonatal hypoxia-ischemia. *Nat Med*, 2001, 7(3): 338-343
- [32] Liu X, Che R, Liang W, et al. Clusterin transduces Alzheimer-risk signals to amyloidogenesis. *Sig Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 325
- [33] Herring SK, Moon HJ, Rawal P, et al. Brain clusterin protein isoforms and mitochondrial localization. *ELife*, 2019, 8: e48255
- [34] Sampedro F, Marín-Lahoz J, Martínez-Horta S, et al. CLU rs11136000 promotes early cognitive decline in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2020, 35(3): 508-513
- [35] Jiang C, Hopfner F, Katsikoudi A, et al. Serum neuronal exosomes predict and differentiate Parkinson's disease from atypical parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2020, 91(7): 720-729
- [36] Sasaki K, Doh-ura K, Wakisaka Y, et al. Clusterin/apolipoprotein J is associated with cortical Lewy bodies: immunohistochemical study in cases with α -synucleinopathies. *Acta Neuropathol*, 2002, 104(3): 225-230
- [37] Whiten DR, Cox D, Horrocks MH, et al. Single-molecule characterization of the interactions between extracellular chaperones and toxic α -synuclein oligomers. *Cell Rep*, 2018, 23(12): 3492-3500
- [38] Filippini A, Mutti V, Faustini G, et al. Extracellular clusterin limits the uptake of α -synuclein fibrils by murine and human astrocytes. *Glia*, 2021, 69(3): 681-696
- [39] Yuan Y, Zhang F, Wu J, et al. Urinary candidate biomarker discovery in a rat unilateral ureteral obstruction model. *Sci Rep*, 2015, 5(1): 9314
- [40] Jung GS, Kim MK, Jung YA, et al. Clusterin attenuates the development of renal fibrosis. *J Am Soc Nephrol*, 2012, 23(1): 73-85
- [41] Liu H, Li Y, Gao F, et al. Serum clusterin: a potential marker for assessing the clinical severity and short-term prognosis of hepatitis b virus-related acute-on-chronic liver failure. *Dis Markers*, 2020, 2020: 8814841
- [42] Trautwein C, Friedman SL, Schuppan D, et al. Hepatic fibrosis: concept to treatment. *J Hepatol*, 2015, 62(1): S15-S24
- [43] Vorselen D, Wang Y, de Jesus MM, et al. Microparticle traction force microscopy reveals subcellular force exertion patterns in immune cell-target interactions. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 20-24
- [44] Gil SY, Youn BS, Byun K, et al. Clusterin and LRP2 are critical components of the hypothalamic feeding regulatory pathway. *Nat Commun*, 2013, 4(1): 1862
- [45] Plubell DL, Fenton AM, Rosario S, et al. High-density lipoprotein carries markers that track with recovery from

- stroke. *Circ Res*, 2020, 127(10): 1274-1287
- [46] Riwanto M, Rohrer L, Roschitzki B, et al. Altered activation of endothelial anti- and proapoptotic pathways by high-density lipoprotein from patients with coronary artery disease. *Circulation*, 2013, 127(8): 891-904
- [47] Ruuth M, Lahelma M, Luukkonen PK, et al. Overfeeding saturated fat increases LDL (low-density lipoprotein) aggregation susceptibility while overfeeding unsaturated fat decreases proteoglycan-binding of lipoproteins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2021, 41(11): 2823-2836
- [48] Bass-Stringer S, Tai CMK, McMullen JR. IGF1-PI3K-induced physiological cardiac hypertrophy: Implications for new heart failure therapies, biomarkers, and predicting cardiotoxicity. *J Sport Health Sci*, 2021, 10(6): 637-647
- [49] Sposito AC, de Lima-Junior JC, Moura FA, et al. Reciprocal multifaceted interaction between HDL (high-density lipoprotein) and myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39(8): 1550-1564
- [50] Trougakos IP, Lourda M, Antonelou MH, et al. Intracellular clusterin inhibits mitochondrial apoptosis by suppressing p53-activating stress signals and stabilizing the cytosolic Ku70-Bax protein complex. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(1): 48-59
- [51] Naik PP, Mukhopadhyay S, Praharaj PP, et al. Secretory clusterin promotes oral cancer cell survival via inhibiting apoptosis by activation of autophagy in AMPK/mTOR/ULK1 dependent pathway. *Life Sci*, 2021, 264: 118722
- [52] Chen Z, Fan Z, Dou X, et al. Inactivation of tumor suppressor gene Clusterin leads to hyperactivation of TAK1-NF- κ B signaling axis in lung cancer cells and denotes a therapeutic opportunity. *Theranostics*, 2020, 10(25): 11520-11534