

β -淀粉样蛋白前体降解产物对阿尔茨海默病致病作用的研究进展

樊彩妮 汤荟冬 陈生弟

【关键词】 阿尔茨海默病； 淀粉样 β 蛋白前体； 综述文献

DOI:10.3969/j.issn.1672-6731.2010.02.022

阿尔茨海默病(AD)是以进行性记忆力减退和认知功能障碍为主要特征的老年期常见神经系统变性疾病。其特征性病理变化之一表现为细胞外以 β -淀粉样蛋白($A\beta$)沉积为核心的神经炎性斑[NPs, 又称老年斑(SPs)]形成。虽然,目前关于阿尔茨海默病的具体发病机制仍不十分明确,但 $A\beta$ 的产生和聚集被认为是重要因素之一。而 $A\beta$ 来源于 β -淀粉样蛋白前体(APP)的蛋白水解,APP及其代谢产物除了发挥正常生理作用外,在阿尔茨海默病的发病过程中也起关键作用,因此,研究APP及其代谢产物对阐明阿尔茨海默病发病机制显得尤为重要。笔者拟就目前有关APP及其代谢产物的结构、生理功能和病理变化等研究进展进行综述,以探讨与APP相关的阿尔茨海默病发病机制。

一、 β -淀粉样蛋白前体的结构、功能及代谢

APP是广泛存在于各种组织中的跨膜糖蛋白,包含一个较长片段的胞外氨基末端(N末端)和短片段的胞内羧基末端(C末端),其编码基因位于人类第21号染色体的21q21.2上,经转录、翻译和加工后主要表达形成3种具有不同长度肽链的蛋白亚型,即APP695、APP751和APP770。与其他两种亚型蛋白相比,APP695缺少细胞外的Kunitz蛋白酶抑制剂(KPI)区域。神经元主要表达APP695亚型,在大脑皮质中APP695、APP751和APP770 mRNA的比例为20:10:1。APP的功能可能有^[1]:(1)以G蛋白耦联受体样作用参与跨膜信号转导过程。(2)促进细胞黏附、细胞形态重塑及神经发育。(3)促进突触结构发生,增强突触可塑性和突触传递功能。APP695亚型为具有典型的孤儿受体特征的跨膜蛋白,与大部分膜蛋白不同的是,它更易通过复杂的蛋白水解途径裂解生成大小不等的多肽片段,包括相对较长的胞外氨基末端多肽片段、较小的 $A\beta$ 蛋白(老年斑的主要成分)和多种大

小不等的APP细胞内结构域(AICD)。传统观点认为,APP主要通过两条途径降解^[2]。(1) α 分泌酶途径:亦称为非淀粉样蛋白生成途径。由 α 、 γ 分泌酶依次切割,产生胞外分泌型APP(sAPP α)、P3($A\beta_{17-40}$ 或 $A\beta_{17-42}$)片段和APP细胞内结构域片段。由于 α 分泌酶的作用位点位于 $A\beta$ 结构域内,故不产生完整的 $A\beta$ 片段。(2) β 分泌酶途径:亦称为淀粉样蛋白生成途径。由 β 和 γ 分泌酶依次切割,产生胞外sAPP β 、 $A\beta$ ($A\beta_{40}$ 、 $A\beta_{42}$)片段和APP细胞内结构域片段。目前普遍认为这两条降解途径均存在, α 和 β 分泌酶处于相对平衡状态且对底物存在竞争作用。生理状态下,以 α 分泌酶途径为主,而病理状态下则以 β 分泌酶途径为主,产生过量的 $A\beta_{40}$ 和 $A\beta_{42}$,形成以 $A\beta$ 沉积为核心的老年斑而致病。但迄今调节这两种选择性酶切APP的具体机制仍不明确。

二、“ β -淀粉样蛋白前体级联假说”及胞内 β -淀粉样蛋白的致病作用

老年斑是阿尔茨海默病的主要病理改变,而其核心成分 $A\beta$ 被认为是阿尔茨海默病发病机制中的重要因素之一。目前,对于APP代谢产物的研究以 $A\beta$ 相关研究最多,且相对比较成熟。 $A\beta$ 是由APP降解产生,是由39~43个氨基酸组成的多肽,其中主要成分为 $A\beta_{40}$,所含 $A\beta_{42}$ 虽然较少,但由于可溶性低,易于聚集,存在相对持久,毒性最大,是脑内老年斑的主要成分。所生成的 $A\beta$ 可分泌至胞内或胞外,形成单聚体、寡聚体、原纤维和纤维等多种形式,参与阿尔茨海默病的病理生理进程^[3]。原代细胞培养和小鼠模型研究表明,低浓度的可溶性形式如 $A\beta$ 单聚体不具神经毒性,而不溶性形式如 $A\beta$ 寡聚体、原纤维和纤维形式,则有较强的神经毒性^[4]。

自20世纪80年代中期 $A\beta$ 被确定为细胞外老年斑的主要成分以来,关于细胞外或细胞内 $A\beta$ 致病作用的研究报道不断出现,“ β -淀粉样蛋白前体级联假说”也逐渐得到认可,特别是基于基因学的研究结果^[5]。该假说认为:阿尔茨海默病相关基因APP、早老素-1(PS-1)、早老素-2(PS-2)突变导致 $A\beta$ 过度表达,其生成与清除失衡。同时发生在 $A\beta$ 结构域的基因突变、载脂蛋白E ϵ 4(ApoE ϵ 4)的表达,以及PS基因等其他基因和环境因素的影响均可增强 $A\beta$ 的易聚性,导致积聚的 $A\beta$ 以多种形式沉积于细胞外,通过触及多种毒性机制[如激活Caspases触发细胞凋亡、炎症反应、氧化应激、轴突运输

基金项目:上海市科学技术委员会科研计划项目(项目编号:07DJ14005);上海市科学技术委员会科研计划项目(项目编号:09DZ1950400);上海市科学技术委员会科研计划项目(项目编号:09ZR1419100)

作者单位:200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院神经科,上海交通大学医学院神经病学研究所

通信作者:陈生弟(Email:chen_sd@medmail.com.cn)

障碍、磷酸化 tau 蛋白形成神经原纤维缠结(NFTs)沉积和钙离子内流增加等]产生包括致突触结构和功能障碍、抑制长时程突触电位、致神经元退行性变等细胞毒性作用,最终引起细胞凋亡、自噬或坏死。

虽然不溶性 A β 沉积为老年斑的核心,并在阿尔茨海默病的发病机制中起重要作用,但是 Kaye 等^[6]的研究则表明,A β 的可溶性低聚体也具有神经毒性,与 A β 在老年斑中的沉积相比,它与老年性痴呆的严重程度更具相关性。这一发现支持 A β 的可溶性低聚体干扰突触可塑性进而致突触功能障碍的观点,并且在阿尔茨海默病患者脑组织中发现这种可溶性形式 A β 的表达水平明显高于正常对照者^[7]。但是,目前对于 A β 可溶性低聚体上述作用的直接途径尚不十分明确。最近,Lauren 等^[8]于体外分离获得 A β_{42} 的特异性受体细胞型朊蛋白(PrP^C),揭示了 A β_{42} 致突触障碍的分子学基础。该研究还发现,A β_{42} 低聚体可高亲和特异性地结合 PrP^C,却不识别糖基化终产物受体(RAGE)或 α_7 乙酰胆碱受体(AchR)。低浓度的 A β_{42} 低聚体对长时程动作电位(LTP)具有强抑制作用,但在 PrP^C缺乏或予以抗 A β_{42} 抗体阻止 A β_{42} 与 PrP^C之间的相互作用时,此效应可被阻断。已有研究证据证明了 PrP^C作为 A β_{42} 低聚体的特异性配体参与 A β_{42} 调节突触可塑性的作用,此与之前 A β_{42} 和 PrP^C与突触功能可能相关的报道相一致^[9]。因此,A β_{42} -PrP^C信号转导通路可能参与导致阿尔茨海默病认知功能障碍的发病机制,并为阿尔茨海默病的治疗提供了可能的靶点。

传统的观点认为,细胞外 A β 沉积在阿尔茨海默病的发病机制中起重要作用。但是,Gouras 等^[10]在轻度认知损害(MCI)患者海马和内嗅区皮质区域的神经元也发现有 A β 积聚,而且 Mori 等^[11]也在唐氏综合征(Down syndrome)患者的脑组织中发现类似改变。提示,细胞内 A β 聚集在阿尔茨海默病发病进程中先于细胞外 A β 沉积。上述这些推论与转基因小鼠模型所获得的研究结果一致^[12]。体外实验及小鼠神经元 A β 定位研究均证实,细胞内 A β 在阿尔茨海默病的病理进程中具有多种病理作用,包括通过抑制蛋白酶体活性而促进 tau 蛋白聚集、在线粒体内渐进聚集抑制呼吸链酶而致细胞缺氧、致钙离子代谢紊乱及抑制长时程动作电位等,进而导致记忆与认知功能障碍^[13]。由此可见,A β 亦可在细胞内聚集,并在阿尔茨海默病发病早期发挥重要作用。但该结论尚需在阿尔茨海默病患者的脑组织中获得相同的证据方能进一步证实。

三、分泌型 β -淀粉样蛋白前体的结构和功能

1. 分泌型 β -淀粉样蛋白前体配体及调节 sAPP 的主要成分为由 APP 分别经 α 、 β 分泌酶在氨基末端切割生成的 sAPP α 和 sAPP β ,可与 sAPP 结合的相关配体包括 ApoE、细胞表面的 A 类清道夫受体、细胞外基质结合蛋白 fibulin-1 和细胞膜表面的 sAPP 受体,激活这些受体途径可调节 sAPP 的细胞生理学机制并影响突触的可塑性^[14]。因此,进一步分辨并确定相关重要受体对研究 sAPP 信号转导通路具有关键作

用。sAPP 的释放受细胞活性和多种神经递质受体激动剂的调节,与 sAPP α 释放相关的调节路径研究较受关注:于体内外研究中刺激神经元的 M₁、M₃乙酰胆碱受体及 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体,使 sAPP α 水平提高;毒蕈碱型乙酰胆碱受体(mAChR)通路是三磷酸肌醇/二酰甘油(IP₃/DAG)信号转导途径,作为第二信使的 DAG 激活蛋白激酶 C,进而激活 α 分泌酶致 sAPP α 水平显著升高,而总的 APP 表达水平和 A β_{40} 或 A β_{42} 则无变化^[15]。

2. 分泌型 β -淀粉样蛋白前体的作用 一般认为,sAPP α 具有神经保护和神经营养作用,sAPP β 则产生神经毒性作用。检测转基因模型大鼠脑脊液,可以发现其 sAPP α 表达水平显著降低;而且,散发性阿尔茨海默病患者脑脊液中的 sAPP α 水平和 α 分泌酶活性也降低^[16]。虽然,这些分子学标志与认知功能之间的相关性尚未获得相关证据,但这些研究结果表明,sAPP 的缺失尤其是 sAPP α 水平降低可能在阿尔茨海默病发病机制中产生更为直接的作用,并提示 sAPP α 有可能作为早期诊断阿尔茨海默病的一项生物学检测指标应用于临床。尽管目前普遍认为 sAPP 尤其是 sAPP α 具有神经保护作用,但其具体保护机制仍不明确,相关研究也鲜有报道。在最近公布的一项有关神经发育的研究结果中,Nikolaev 等^[17]揭示,在中枢神经系统发育过程中 APP 的氨基末端切割片段与死亡受体 6(DR6)的相互作用,可导致异常神经元及轴突退行性变或缺失,从而保证了神经元的正常发育。体外研究显示,发育过程中的神经元若去除神经营养因子,刺激 APP β 分泌酶切割生成 sAPP β 片段,后者被进一步酶切产生相对分子质量为 55×10^3 的羧基末端片段和 35×10^3 的氨基末端(APP₁₋₂₈₆,被称为 N-APP),脱落的 N-APP 与死亡受体 6 结合相互作用使神经元产生退行性变,表明 N-APP 和死亡受体均参与了神经元的自我损伤途径,并且可能促进阿尔茨海默病的发病。这一发现可能开启了一条阿尔茨海默病发病机制的新路径,但该途径与目前关于阿尔茨海默病发病机制的观点是否存在关联性?去除神经营养因子后通过何种机制上调 β 分泌酶酶切,进而又是何种酶进一步酶切 sAPP β 产生 N-APP?阿尔茨海默病患者脑组织中 N-APP 水平是否亦升高,存在于疾病的哪一阶段?所有这些还需要进一步的研究加以证实。

四、APP 细胞内结构域的结构及功能

除了 sAPP 和 A β 之外,APP 降解还可生成细胞内结构域(ICD)片段。研究该片段的结构和功能对明确阿尔茨海默病发病机制也具有关键作用,此为近年广大科研工作者较为关注的课题。

1. 可溶性羧基末端短肽的生成、结构及结合因子 APP 细胞内结构域除了由 α 、 β 分泌酶酶切产生 CTF83 和 CTF99 以及 γ 分泌酶酶切产生 AICD52 和 AICD50 外,还可由其他酶切割生成其他不同大小片段的 APP 细胞内结构域,例如 AICD31、AICD48、AICD51 和 AICD19 等^[18]。由于 APP 细胞内结构域在细胞内容易发生降解而难以被检测到,直至

2000 年 Passer 等^[19]方才利用免疫共沉淀法和基质辅助激光解析离子化(MALDI)分析法,自阿尔茨海默病患者的脑组织中检出 APP 细胞内结构域。APP 细胞内结构域在细胞内的快速降解与其结构密切相关:在细胞溶液中其性能极不稳定,在较大的酸碱范围内则存在多种中间态结构,这些中间态结构均包含一个疏水簇、单端螺旋帽、I 型 β -转角和初生螺旋。蛋白质结构分析表明,该中间态结构可能处于蛋白折叠的早期,当 APP 细胞内结构域与细胞中的其他蛋白因子相互作用时,可促进其进一步折叠而稳定结构^[20]。APP 细胞内结构域含有一个高度保守的 YENPTY 模体序列,定位于 APP695 的第 682~687 位氨基酸序列,APP/AICD 通过该序列可与多种含磷酸化酪氨酸结合结构域(PTB domain)的蛋白质相结合^[21]。这些蛋白质主要包括 FE65s、Munc-18 相互作用蛋白(Mints)、c-Jun 氨基末端激酶相互作用蛋白(JIP)、SHCA/SHCC、cABL、APP-BP1 以及 G 蛋白等。APP 细胞内结构域通过与这些结合因子的结合,而发挥其多种生理功能及致病作用。

2. APP 细胞内结构域的功能 既往研究发现,APP 细胞内结构域可能参与阿尔茨海默病早期的病理生理改变。虽然许多研究结果尚存争议,但普遍认为 APP 细胞内结构域主要在阿尔茨海默病的基因转录调控、细胞凋亡、神经发育和突触可塑性等环节发挥重要作用^[18]。(1)参与基因转录调控:对多种细胞系,例如人宫颈癌细胞(HeLa cells)、非洲绿猴肾纤维母细胞(COS7 cells)和小鼠神经母细胞瘤细胞(Neuro2a cells)的研究也已证实,FE65 为一种转录活性增强因子^[22]。FE65 是较早被发现且被研究较多的与 APP 细胞内结构域相互作用的蛋白质。它有 3 个蛋白质结合功能区,其中邻近羧基末端的功能区 PTB2 可与 APP 细胞内结构域的 YENPTY 序列结合,起到稳定 APP 细胞内结构域的作用^[23]。多数研究者认为,AICD/FE65/TIP60 复合体参与 APP 细胞内结构域依赖的基因转录信号转导^[24]。对过度表达 APP 细胞内结构域和 FE65 细胞系的研究显示,APP 细胞内结构域可以调控包括肝糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β)、KAI1(被称为代谢抑制蛋白,存在于多种肿瘤细胞中)、脑啡肽、 β 分泌酶和 APP 自身等多种蛋白质的基因转录^[25]。关于 AICD/FE65/TIP60 复合体作用的具体途径说法不一,可总结为 4 种不同的模型^[22]。模型 I,APP 细胞内结构域捕获 FE65,致其构象改变,进而导致 FE65 脱离 APP 细胞内结构域进入细胞核,再与乙酰转移酶 TIP60 结合形成具有转录活性的复合体,在此过程中 APP 细胞内结构域并不脱离细胞膜。模型 II,APP 细胞内结构域、FE65 先各自独立进入细胞核,而后与 TIP60 相结合促进靶基因转录。模型 III,结合至细胞膜上的 FE65 通过细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)磷酸化并稳定 TIP60,从而使 TIP60 激活,FE65/TIP60 复合体脱离 APP 细胞内结构域进入细胞核,激活基因转录。模型 IV,APP 细胞内结构域在细胞膜与 FE65 形成复合体后,共同转入细胞核再与 TIP60 结合而激活基因转录。最近,Lin 等^[26]发现一种钙调蛋白

(CaM)可与 APP/AICD 相互作用,前者可降低 APP mRNA 及蛋白质表达水平。由于 APP 细胞内结构域可调控 APP 的自身转录,钙调蛋白是否通过与 APP 细胞内结构域相互作用而影响 APP 转录,尚需进一步研究。(2)APP 细胞内结构域参与细胞凋亡:Passer 等^[19]发现,由 γ 分泌酶切割生成的 APP 细胞内结构域过度表达可增加 A β_{42} 的毒性作用,进而促进神经元退行性变进程,提示 APP 细胞内结构域可能是细胞凋亡的正性调控因子。而且,在 A β 和 APP 细胞内结构域的细胞毒性或促凋亡作用过程中 Caspases 可被激活,APP/AICD 可以在第 664 位点被 Caspase-8 和 Caspase-9 水解生成由 31 个氨基酸片段组成的羧基末端短肽 C31,此短肽可能参与 A β_{42} 的毒性途径并增强 A β_{42} 的致细胞毒性作用^[27]。之后,Ozaki 等^[28]发现 APP 细胞内结构域可与抑癌基因 p53 结合,从而增强 p53 转录及其介导的促凋亡作用。Galvan 等^[29]通过对野生型 APP 转基因(PDAPP)小鼠和 APP(D664A)转基因[PDAPP(D664A)]小鼠的进一步研究发现,由于全长 APP 的第 664 位点突变后不能被 Caspases 水解生成 AICD31 片段,与 PDAPP 转基因小鼠相比,虽然 PDAPP(D664A)小鼠脑组织中有 A β 沉积和老年斑形成,但却未见海马萎缩、胶质细胞增生、突触密度降低和神经元缺失等病理改变。Morris 水迷宫实验结果显示,两种动物学习能力(寻找目标平台的平均潜伏期)和记忆能力(穿越目标所在象限的次数)存在显著差异;而 PDAPP(D664A)小鼠学习和记忆能力与野生型正常同龄小鼠之间无明显差异,而 PDAPP 小鼠学习和记忆能力则明显减退,表明 C31 的产生至少部分参与了阿尔茨海默病的发病机制,可能是直接或通过影响突触结构和功能而导致神经元凋亡^[30]。在相关的机制研究中,Nguyen 等^[31]对这两种转基因小鼠模型进行研究,其结果表明,P21 活化激酶(PAK)可与 APP 羧基末端结合促进阿尔茨海默病发病,而且 P21 活化激酶的激活依赖 APP 在天冬氨酸(Asp)第 664 位点的切割,说明 P21 活化激酶信号转导途径可能参与 C31 的促细胞凋亡作用。(3)APP 细胞内结构域参与调节神经发育和突触可塑性:近年来对转基因小鼠模型的研究显示,AICD/FE65 复合体可与多种蛋白质相互作用,参与调节神经发育和突触可塑性。Wang 等^[32]发现,野生型 APP 转基因(Tg5469)小鼠表现为记忆力增强和突触可塑性,而敲除淀粉样蛋白前体 β 位点剪切酶-1(BACE-1)基因的 Tg5469 小鼠(伴 APP 细胞内结构域水平降低而 APP 的其他降解产物无变化)则记忆力和突触可塑性受到抑制。Guenette 等^[33]的研究显示,FE65/FE65LI 双基因敲除小鼠大脑外皮层发育不良,此与 Needham 等^[34]对 APP 基因突变小鼠(缺少 APP、APPL1 和 APPL2)的观察结果相一致。上述结果表明,APP 细胞内结构域信号转导途径可能在神经发育调节和突触可塑性中发挥重要作用。但尚需更多研究进一步明确。

APP 及其代谢产物间的相互作用参与调节神经元的多种生理功能,并与阿尔茨海默病的发病机制相关。作为 A β 的来源蛋白质,被认为是一种与阿尔茨海默病发病密切相关

的重要蛋白质。虽然,目前关于 APP 及其代谢产物的研究比较多,但在分子水平和相关代谢产物的作用机制及各种成分之间的具体相互作用途径,尤其是在阿尔茨海默病致病作用的具体机制尚有待进一步探讨。对 APP 及其代谢产物的研究是探明阿尔茨海默病发病机制的重要环节,同时在发病机制路径中存在许多潜在的药物治疗靶点,针对这些药物靶点设计相关药物以治疗阿尔茨海默病,具有重要的科学意义和临床应用前景。

参 考 文 献

- [1] Thinakaran G, Koo EH. Amyloid precursor protein trafficking, processing, and function. *J Biol Chem*, 2008, 283:29615-29619.
- [2] Xu X. Gamma-secretase catalyzes sequential cleavages of the AbetaPP transmembrane domain. *J Alzheimers Dis*, 2009, 16: 211-224.
- [3] Smith DG, Cappai R, Barnham KJ. The redox chemistry of the Alzheimer's disease amyloid beta peptide. *Biochim Biophys Acta*, 2007, 1768:1976-1990.
- [4] Lesné S, Koh MT, Kotilinek L, et al. A specific amyloid-beta protein assembly in the brain impairs memory. *Nature*, 2006, 440:352-357.
- [5] Tanzi RE, Bertram L. Twenty years of the Alzheimer's disease amyloid hypothesis: a genetic perspective. *Cell*, 2005, 120: 545-555.
- [6] Kaye R, Head E, Thompson JL, et al. Common structure of soluble amyloid oligomers implies common mechanism of pathogenesis. *Science*, 2003, 300:486-489.
- [7] Selkoe DJ. Soluble oligomers of the amyloid beta-protein impair synaptic plasticity and behavior. *Behav Brain Res*, 2008, 192: 106-113.
- [8] Lauren J, Gimbel DA, Nygaard HB, et al. Cellular prion protein mediates impairment of synaptic plasticity by amyloid-beta oligomers. *Nature*, 2009, 457:1128-1132.
- [9] Kim D, Tsai LH. Bridging physiology and pathology in AD. *Cell*, 2009, 137:997-1000.
- [10] Gouras GK, Tsai J, Naslund J, et al. Intraneuronal Abeta42 accumulation in human brain. *Am J Pathol*, 2000, 156:15-20.
- [11] Mori C, Spooner ET, Wisniewsk KE, et al. Intraneuronal Abeta42 accumulation in Down syndrome brain. *Amyloid*, 2002, 9:88-102.
- [12] Ohyagi Y, Tsuruta Y, Motomura K, et al. Intraneuronal amyloid beta42 enhanced by heating but counteracted by formic acid. *J Neurosci Methods*, 2007, 159:134-138.
- [13] LaFerla FM, Green KN, Oddo S. Intracellular amyloid-beta in Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci*, 2007, 8:499-509.
- [14] Thomas AV, Berezovska O, Hyman BT, et al. Visualizing interaction of proteins relevant to Alzheimer's disease in intact cells. *Methods*, 2008, 44:299-303.
- [15] Yang HQ, Pan J, Ba MW, et al. New protein kinase C activator regulates amyloid precursor protein processing in vitro by increasing alpha-secretase activity. *Eur J Neurosci*, 2007, 26: 381-391.
- [16] Gralle M, Botelho MG, Wouters FS. Neuroprotective secreted amyloid precursor protein acts by disrupting amyloid precursor protein dimers. *J Biol Chem*, 2009, 284:15016-15025.
- [17] Nikolaev A, McLaughlin T, O'Leary DD, et al. APP binds DR6 to trigger axon pruning and neuron death via distinct caspases. *Nature*, 2009, 457:981-989.
- [18] Muller T, Meyer HE, Egenberger R, et al. The amyloid precursor protein intracellular domain (AICD) as modulator of gene expression, apoptosis, and cytoskeletal dynamics-relevance for Alzheimer's disease. *Prog Neurobiol*, 2008, 85:393-406.
- [19] Passer B, Pellegrini L, Russo C, et al. Generation of an apoptotic intracellular peptide by gamma-secretase cleavage of Alzheimer's amyloid beta protein precursor. *J Alzheimer Dis*, 2000, 2(3/4):289-301.
- [20] Li H, Koshihara S, Hayashi F, et al. Structure of the C-terminal phosphotyrosine interaction domain of Fe65L1 complexed with the cytoplasmic tail of amyloid precursor protein reveals a novel peptide binding mode. *J Biol Chem*, 2008, 283:27165-27178.
- [21] Tamayev R, Zhou D, D'Adamio L. The interactome of the amyloid beta precursor protein family members is shaped by phosphorylation of their intracellular domains. *Mol Neurodegener*, 2009, 4:28.
- [22] McLoughlin DM, Miller CC. The FE65 proteins and Alzheimer's disease. *J Neurosci Res*, 2008, 86:744-754.
- [23] Radzimanowski J, Simon B, Sattler M, et al. Structure of the intracellular domain of the amyloid precursor protein in complex with Fe65-PTB2. *EMBO Rep*, 2008, 9:1134-1140.
- [24] Slomnicki LP, Le-niak W. A putative role of the amyloid precursor protein intracellular domain (AICD) in transcription. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*, 2008, 68:219-228.
- [25] Kim SY, Kim MY, Mo JS, et al. Notch1 intracellular domain suppresses APP intracellular domain - Tip60 - Fe65 complex mediated signaling through physical interaction. *Biochim Biophys Acta*, 2007, 1773:736-746.
- [26] Lin P, Li F, Zhang YW, et al. Calnuc binds to Alzheimer's beta-amyloid precursor protein and affects its biogenesis. *J Neurochem*, 2007, 100:1505-1514.
- [27] Lu DC, Rabizadeh S, Chandra S, et al. A second cytotoxic proteolytic peptide derived from amyloid beta-protein precursor. *Nat Med*, 2000, 6:397-404.
- [28] Ozaki T, Li Y, Kikuchi H, et al. The intracellular domain of the amyloid precursor protein (AICD) enhances the p53-mediated apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 351:57-63.
- [29] Galvan V, Gorostiza OF, Banwait S, et al. Reversal of Alzheimer's-like pathology and behavior in human APP transgenic mice by mutation of Asp664. *Proc Natl Acad Sci*, 2006, 103:7130-7135.
- [30] Zhang J, Gorostiza OF, Tang H, et al. Reversal of learning deficits in hAPP transgenic mice carrying a mutation at Asp664: a role for early experience. *Behav Brain Res*, 2010, 206:202-207.
- [31] Nguyen TV, Galvan V, Huang W, et al. Signal transduction in Alzheimer disease: p21-activated kinase signaling requires C-terminal cleavage of APP at Asp664. *J Neurochem*, 2008, 104: 1065-1080.
- [32] Wang H, Song L, Laird F, et al. BACE1 knock-outs display deficits in activity-dependent potentiation of synaptic transmission at mossy fiber to CA3 synapses in the hippocampus. *J Neurosci*, 2008, 28:8677-8681.
- [33] Guenette S, Chang Y, Hiesberger T, et al. Essential roles for the FE65 amyloid precursor protein-interacting proteins in brain development. *EMBO J*, 2006, 25:420-431.
- [34] Needham BE, Wlodek ME, Ciccotosto GD, et al. Identification of the Alzheimer's disease amyloid precursor protein (APP) and its homologue APLP2 as essential modulators of glucose and insulin homeostasis and growth. *J Pathol*, 2008, 215:155-163.

(收稿日期:2010-03-14)