

# 细胞内 $\beta$ 淀粉样蛋白降解机制研究进展

郑邦旭 安鹏远 姜莉婷 郑伊亿 王钦文 徐淑君\*

(宁波大学医学院, 浙江省病理生理学重点实验室, 宁波 315211)

**摘要** 阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是老年人中最常见的神经退行性疾病。 $\beta$ 淀粉样蛋白( $\beta$ -amyloid protein, A $\beta$ )被认为是影响AD进程最主要的致病因子。脑内A $\beta$ 的产生和降解之间存在平衡, A $\beta$ 产生增多、降解减少在AD的发病过程中起着重要作用。细胞内A $\beta$ 降解主要在溶酶体中进行, 最近研究发现, 溶酶体调节剂能改善A $\beta$ 引起的学习记忆损伤, 提示可以通过调节溶酶体功能治疗AD。这些发现使溶酶体介导的细胞内A $\beta$ 降解机制重新受到重视, 该文重点综述溶酶体介导的细胞内A $\beta$ 降解机制以及与之相关的A $\beta$ 摄取和转运机制。

**关键词** 阿尔茨海默病;  $\beta$ 淀粉样蛋白; 溶酶体; 降解

## Progress on the Mechanism of Intracellular Degradation of $\beta$ -Amyloid Protein

Zheng Bangxu, An Pengyuan, Jiang Liting, Zheng Yiyi, Wang Qinwen, Xu Shujun\*

(School of Medicine, Ningbo University, Zhejiang Provincial Key Laboratory of Pathophysiology, Ningbo 315211, China)

**Abstract** Alzheimer's disease (AD) is one of the most common neurodegenerative diseases in elderly people.  $\beta$ -amyloid protein (A $\beta$ ) is considered to be the most important pathogenic factor affecting the process of AD. There is a balance between production and degradation of A $\beta$  in brain. Besides the increased production of A $\beta$ , the decreased degradation also plays an important role in the process of AD. Lysosome is the main organelle for intracellular A $\beta$  degradation. Recent studies found that lysosome modulators could prevent the impairment of learning and memory induced by A $\beta$ . These findings suggest a serious role of lysosome in the intracellular degradation of A $\beta$ . Our goal is to understand the mechanism of A $\beta$  degradation mediated by lysosome, and the related mechanisms of A $\beta$  uptake and transportation.

**Keywords** Alzheimer's disease; A $\beta$ ; lysosome; degradation

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是老年人中最常见的神经退行性疾病。AD典型病理变化包括脑萎缩、突触丢失、神经细胞外出现由 $\beta$ 淀粉样蛋白( $\beta$ -amyloid protein, A $\beta$ )聚集而形成的老年斑(senile plaque, SP)、神经细胞内Tau蛋白异常聚集形

成的神经纤维缠结(neurofibrillary tangle, NFT)等<sup>[1-2]</sup>。AD的临床特点是隐匿起病, 逐渐出现记忆力减退、认知功能障碍、行为异常和社交障碍, 通常其病情呈进行性加重, 10~20年后常因并发症死亡<sup>[3]</sup>。

A $\beta$ 作为老年斑的主要组成成分, 是由39~42个

收稿日期: 2014-10-28 接受日期: 2015-02-12

国家自然科学基金(批准号: 81471398)、宁波市自然科学基金(批准号: 2014A610258)、宁波市创新团队项目(批准号: 2009B21002)、宁波市人才工程项目、宁波大学学科项目(批准号: xkl141058)和宁波大学王宽诚幸福基金资助的课题

\*通讯作者。Tel: 0574-87609594, E-mail: xushujun@nbu.edu.cn

Received: October 28, 2014 Accepted: February 12, 2015

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.81471398), Ningbo Natural Science Foundation (Grant No.2014A610258), Innovative Research Team of Ningbo (Grant No.2009B21002), Ningbo Talent Project, Disciplinary Project of Ningbo University (Grant No.xkl141058) and K.C.Wong Magna Fund in Ningbo University

\*Corresponding author. Tel: +86-574-87609594, E-mail: xushujun@nbu.edu.cn

网络出版时间: 2015-04-23 15:28

URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20150423.1528.005.html>

氨基酸组成的肽段。淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)可经由 $\beta$ -、 $\gamma$ -剪切酶产生 $A\beta$ <sup>[4]</sup>。 $A\beta$ 最常见的亚型为 $A\beta$ 40和 $A\beta$ 42。 $A\beta$ 42较 $A\beta$ 40有更强的自聚性,易形成不可溶淀粉样纤维缠绕的核心。 $A\beta$ 产生过多可进一步引起炎症反应、Tau蛋白聚集及氧化应激反应等。因此, $A\beta$ 被认为是影响AD进程最主要的致病因子<sup>[5]</sup>。

脑内 $A\beta$ 生成和降解之间存在平衡,除 $A\beta$ 生成过多之外, $A\beta$ 降解减少在AD的发病过程中也起重要作用。细胞外 $A\beta$ 的降解主要由胰岛素降解酶(insulin degrading enzyme, IDE)和脑啡肽酶(neprilysin, NEP)完成,IDE和NEP缺失或表达减少,可能促进散在迟发性AD病人和原代培养星形胶质细胞外 $A\beta$ 的沉积<sup>[6-7]</sup>。细胞内 $A\beta$ 的降解主要在溶酶体进行<sup>[8]</sup>。生理条件下,神经元溶酶体内 $A\beta$ 含量极少,而在病理条件下,神经元溶酶体内 $A\beta$ 的含量显著增加<sup>[9-10]</sup>。AD进程伴随溶酶体系统失调, $A\beta$ 在溶酶体内的聚集是AD的病理特征之一<sup>[11]</sup>。调节溶酶体功能可改变 $A\beta$ 水平,并部分改善由 $A\beta$ 介导的细胞损伤<sup>[12-13]</sup>。这些发现使溶酶体介导的细胞内 $A\beta$ 降解机制重新受到重视。本文重点综述了溶酶体介导的细胞内 $A\beta$ 降解机制以及与之相关的 $A\beta$ 摄取和转运机制(图1)。

$A\beta$ 可以通过内吞途径或自噬途径被运送到溶酶体,以下我们将对这两条途径分别进行阐述。

## 1 内吞途径介导的 $A\beta$ 摄取、转运及其调节机制

内吞包括受体依赖的内吞或胞饮,是细胞外蛋白进入细胞内的一个重要途径。细胞外的 $A\beta$ 可以单独或与转运蛋白结合形成复合物,与细胞膜的受体结合形成一个小窝(pit),小窝向内凹陷连同质膜一起脱离形成有网格蛋白包被的被膜小泡。随着被膜的解聚,形成无被膜的小泡,即早期内吞体。早期内吞体进一步与晚期内吞体以及溶酶体融合,将 $A\beta$ 转运到溶酶体进行降解。我们将从细胞外、细胞膜上和细胞内三个层面对 $A\beta$ 摄取、转运机制进行综述。

细胞外可以与 $A\beta$ 结合形成复合物的蛋白有乳铁蛋白(lactoferrin, LF)、 $\alpha$ 2-巨球蛋白( $\alpha$ 2-macroglobulin,  $\alpha$ 2M)、载脂蛋白E(apolipoprotein E, ApoE)等<sup>[14]</sup>。其中,ApoE包含ApoE2、ApoE3、ApoE4三种异构体,不同的ApoE促进 $A\beta$ 转运的能力不同,相对于ApoE4(AD

的主要遗传风险因子),ApoE3更能促进 $A\beta$ 的转运和降解<sup>[15]</sup>。

可以与 $A\beta$ 或 $A\beta$ 复合物结合的细胞膜上受体有低密度脂蛋白受体(low-density lipoprotein receptor, LDLR)、低密度脂蛋白受体相关蛋白1(lipoprotein receptor-related protein 1, LRP1)、脂蛋白脂酶(lipoprotein lipase, LPL)等。研究显示,LDLR含量增加可显著增强星形胶质细胞对 $A\beta$ 的摄取与清除,LDLR表达缺失则引起星形胶质细胞对 $A\beta$ 的摄取与降解减少<sup>[16]</sup>。 $A\beta$ 还能与小鼠星形胶质细胞的脂蛋白脂酶结合,促进 $A\beta$ 内吞到溶酶体中<sup>[17]</sup>。在星形胶质细胞瘤中,LRP1表达缺失可降低细胞摄取可溶性 $A\beta$ 42单体及 $A\beta$ 42寡聚体的能力,其中对单体摄取的影响更显著<sup>[18]</sup>。除了胶质细胞外,神经元也可以通过LRP1摄取 $A\beta$ 。转化生长因子 $\beta$ 2(transforming growth factor beta 2, TGF $\beta$ 2)是LRP1的一种配体,TGF $\beta$ 2可增加LRP1的表达,从而促进神经元对 $A\beta$ 的摄取<sup>[19]</sup>。

$A\beta$ 及其复合物与细胞膜上的受体结合后,与质膜一起内化形成被膜小泡。被膜小泡中质膜的解聚依赖于细胞质中的GTP结合蛋白动力蛋白(Dynamin),被膜小泡质膜解聚后形成早期内吞体。早期内吞体内的大部分 $A\beta$ 可以进一步被转运到晚期内吞体和溶酶体中降解,其中少部分 $A\beta$ (占内吞 $A\beta$ 总量的6.7%±0.9%)通过循环囊泡被转移回细胞外。在Ras超家族中,Rab5定位于早期内吞体的膜上,它是内吞小泡与早期内吞体融合所必需的。Rab7主要定位于晚期内吞体上,介导蛋白从早期内吞体向晚期内吞体转运或早晚期内吞体的融合。在神经元中,Rab5和Rab7的过表达可促进囊泡与早/晚期内吞体的融合,促进 $A\beta$ 内吞并转运到溶酶体。Rab11定位在循环囊泡膜上,是早期内吞体内 $A\beta$ 循环到细胞外所必需的。神经元中转染Rab11负显性突变后,循环囊泡中 $A\beta$ 含量显著减少,同时细胞内 $A\beta$ 的含量增加,而转染持续激活的Rab11可增加循环囊泡中 $A\beta$ 的含量<sup>[15]</sup>。此外,磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸磷酸酶[phosphoinositol (4,5)-biphosphate phosphatase, PI(4,5)P2]的主要降解酶——突触小泡磷酸酶1(synaptojanin 1),是神经元突触囊泡内吞所必需的,最近的研究发现,它也能影响 $A\beta$ 转运。敲除突触小泡磷酸酶1后可增加PI(4,5)P2的含量,加速 $A\beta$ 转运到溶酶体,改善 $A\beta$ 引起的认知功能障碍<sup>[20]</sup>。

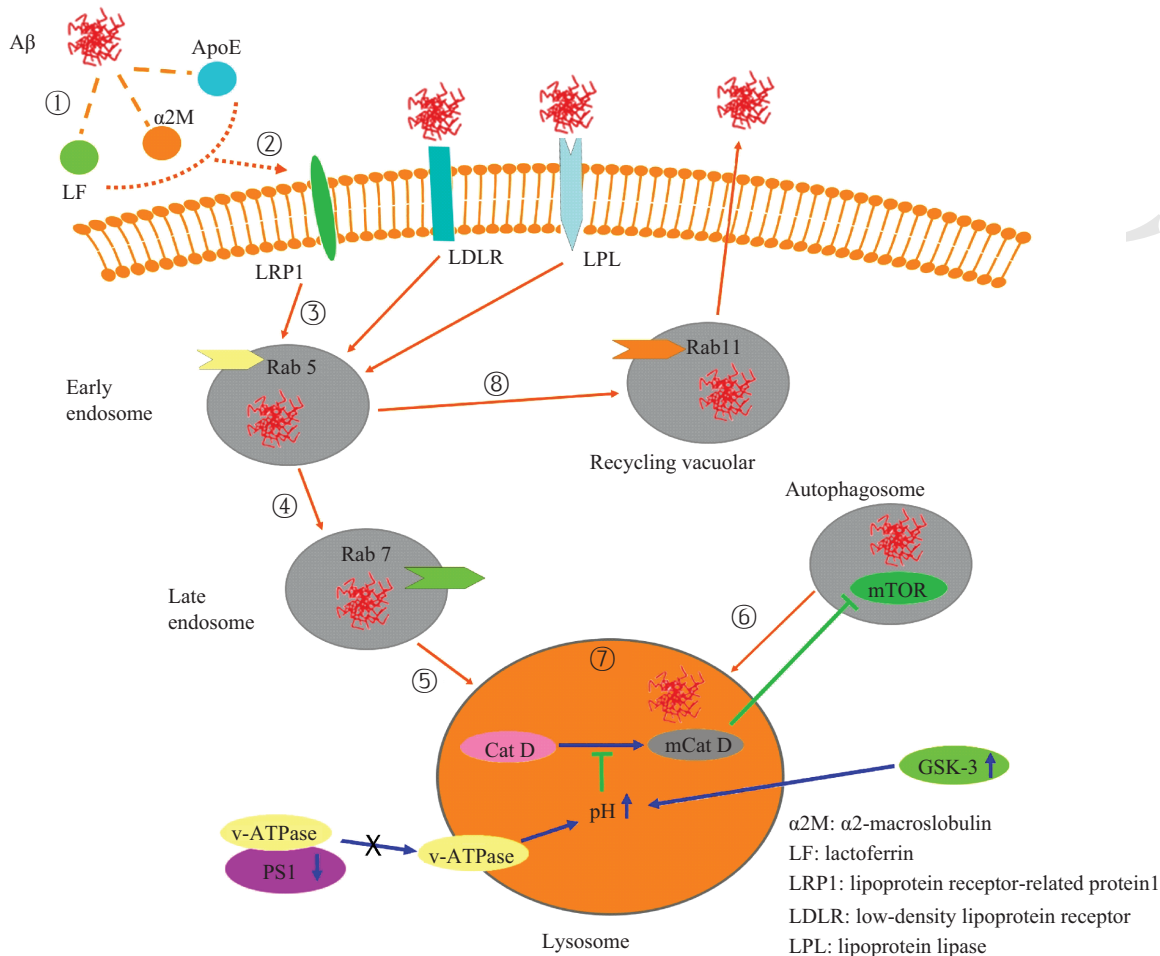


图1 细胞内Aβ降解机制

Fig.1 Mechanism of intracellular degradation of Aβ

## 2 自噬途径介导的Aβ转运及其调节机制

自噬(autophagy)包括伴侣依赖的自噬、微自噬和巨自噬。巨自噬(后面简称为自噬)是指从粗面内质网的无核糖体附着区脱落的双层膜包裹部分胞质和细胞内需降解的细胞器、蛋白质等成分形成自噬体(autophagosome), 并与溶酶体融合形成自噬溶酶体, 降解其所包裹的内容物, 以实现细胞本身的代谢需要和某些细胞器的更新<sup>[21]</sup>。自噬障碍是引起AD

及其他神经退行性疾病的重要原因之一。病理学显示, AD病人脑中存在大量的自噬溶酶体。自噬溶酶体的增加有可能是由自噬增加或自噬底物的清除缺陷引起的。最近的研究表明, 在AD中自噬通路的主要缺陷是自噬溶酶体的蛋白水解障碍<sup>[22]</sup>。

哺乳动物类雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)是自噬过程的关键因子, mTOR的激活起到了抑制自噬的作用。mTOR活性受到胰

胰岛素信号、细胞营养状态等的调节。异常激活的mTOR信号通路参与了A $\beta$ 介导的病理改变<sup>[23-24]</sup>。在SH-SY5Y神经元细胞上的研究发现, 蛋白糖原合成酶激酶-3(glycogen synthase kinase-3, GSK-3)过表达可以使mTOR活性增加, 但在5XFAD模型鼠中mTOR的活性是降低的, 这是由GSK-3活性增加损伤溶酶体酸化, 并降低了组织蛋白酶D(cathepsin D, Cat D)水解产物mCat D(mature cathepsin D, mCat D)的含量, 从而抑制了溶酶体的活性所导致的。溶酶体活性降低以及APP/A $\beta$ 含量的增加使mTOR通路的活性降低。用GSK-3抑制剂L803-mts处理后, 增加了溶酶体的活性, 减少细胞内A $\beta$ 负担, 从而恢复了mTOR通路的活性, 抑制了自噬, 并改善AD小鼠的认知障碍<sup>[25]</sup>。核因子E2相关因子2(NF-E2 related factor 2, Nrf2)同样通过调节APP/PS1小鼠中mTOR的活性调节自噬, Nrf2缺失以后, mTOR活性增加, 自噬受到抑制。但与APP/PS1小鼠相比, APP/PS1/Nrf2<sup>-/-</sup>小鼠脑中, 内吞体、多泡体(multivesicular bodies)及溶酶体的数目是增加的, 这是由Nrf2缺失后影响了Cat D水解为成熟的mCat D, 从而影响了自噬底物的清除<sup>[24]</sup>所致。

与AD发病密切相关的另一个蛋白早老素1(presenilin 1, PS1)也可以调节自噬溶酶体的清除。PS1突变产生的早发型AD中的溶酶体/自噬表型与AD病人纤维母细胞中的溶酶体/自噬表型相似。在没有PS1的囊胚或敲除PS1的神经元中, 由于自噬溶酶体酸化及组织蛋白酶激活被阻止, 导致了底物水解及自噬体的清除受损, 从而导致细胞内自噬溶酶体的聚集<sup>[26]</sup>。

### 3 A $\beta$ 在溶酶体内的降解机制

细胞内A $\beta$ 的降解主要在溶酶体内进行<sup>[8]</sup>。溶酶体对A $\beta$ 的降解受到溶酶体数目、溶酶体内pH、溶酶体内蛋白酶的含量及活性以及其他因素的影响。

#### 3.1 溶酶体的合成对A $\beta$ 降解的影响

在星型胶质细胞中, 提高转录因子EB(transcription factor EB, TFEB)的表达, 可显著增加溶酶体的合成, 促进A $\beta$ 摄取和降解, 减少细胞外老年斑的形成<sup>[27]</sup>。在AD病人或APP/PS1转基因小鼠脑组织中, 酸性鞘磷脂酶(sphingomyelinase, ASM)的含量增加, 溶酶体的数目减少, 对自噬体的降解减少。用基因手段(ASM<sup>-/-</sup>)部分抑制ASM可以逆转该鼠中溶酶体

数目的减少, 降低A $\beta$ 的沉积, 改善转基因鼠的学习记忆能力<sup>[28]</sup>。

#### 3.2 溶酶体的酸度对A $\beta$ 降解的影响

溶酶体是包含有许多酸性水解酶的细胞器<sup>[29]</sup>。溶酶体膜上质子泵利用ATP不断把H<sup>+</sup>泵进溶酶体, 使酸度保持在pH~5.0。合成ATP所需的液泡型ATP合成酶(vacuolar ATPase, v-ATPase)对维持溶酶体的酸化起了重要的作用<sup>[30]</sup>。PS1与未糖基化的v-ATPase结合形成复合物, 使v-ATPase糖基化。v-ATPase的糖基化是v-ATPase从内质网转运到溶酶体所必需的。PS1的突变将使v-ATPase不能定位到溶酶体, 从而影响溶酶体的酸化<sup>[26]</sup>。在包含APP三个突变位点和PS1两个突变位点的共5个位点突变的家族性AD转基因鼠(5xFAD)中, 同样, ATP酶V0a1亚基的N糖基化减少, 从而使溶酶体酸化受到影响<sup>[22,25]</sup>。溶酶体酸化受影响将降低溶酶体对A $\beta$ 的降解。用GSK-3抑制剂L803-mts处理后, 恢复了溶酶体的酸度, 增加了溶酶体对A $\beta$ 的降解<sup>[25]</sup>。对小胶质细胞的研究表明, 未活化的小胶质细胞由于电压依赖性氯通道7(voltage-dependent chloride channel 7, CIC7)没有被转送到溶酶体, 使溶酶体的酸化并不完全。小胶质细胞活化以后CIC7被转运到溶酶体, 使溶酶体的pH从非活化状态的~6.0降低到~5.0, 从而增加了溶酶体对纤维状A $\beta$ 的降解, 该过程依赖蛋白激酶A(protein kinase A, PKA)的活化, 用PKA的激动剂毛喉素增加溶酶体的酸度后, 同样可以观察到小胶质对纤维状A $\beta$ 的降解增加<sup>[31-32]</sup>。

#### 3.3 溶酶体内蛋白酶的含量和活性对A $\beta$ 降解的影响

溶酶体内含多种蛋白酶, 包括组织蛋白酶Cat D、Cat B、Cat S及半胱氨酸蛋白酶(cystatin B, CstB)等。多项研究表明, 抑制溶酶体酶活性可导致A $\beta$ 在细胞内的聚集<sup>[13,25,33-35]</sup>。在包含PS1蛋白第146个氨基酸突变和A $\beta$ 前体蛋白(A $\beta$  precursor protein, APP)第751个氨基酸突变的突变转基因鼠中, 早期就可以观察到溶酶体中Cat D及Cat B含量的减少以及A $\beta$ 在海马神经元的累积<sup>[34]</sup>。在APP和PS1双突变的5xFAD转基因鼠中, Cat D水解后产生的成熟蛋白水解产物mCat D含量减少, 溶酶体的活性降低, 溶酶体对A $\beta$ 的降解减少, 从而导致神经毒性<sup>[25]</sup>。在散发性AD病人单核细胞和淋巴细胞中, 多种溶酶体

蛋白酶的活性降低, 包括Cat D、Cat B及Cat S, 导致AD病人单核细胞内 $A\beta$ 的降解显著降低<sup>[35]</sup>。溶酶体调节剂Z-苯丙胺酰-丙氨酸-重氮甲基酮(Z-Phe-Ala-diazomethylketone, PADK)可提高溶酶体的功能, 上调Cat B活性, 使 $A\beta$ 42剪切为毒性更小的 $A\beta$ 38<sup>[13]</sup>。溶酶体半胱氨酸蛋白酶抑制剂表达缺失, 可选择性地恢复被抑制的半胱氨酸蛋白酶活性, 从而充分清除 $A\beta$ 、泛素化蛋白及其他来自自噬溶酶体的自噬底物, 改变总 $A\beta$ 40/42水平及胞外淀粉样蛋白沉积, 减轻AD转基因鼠的学习记忆损伤<sup>[36]</sup>。

### 3.4 其他因素对溶酶体功能及 $A\beta$ 降解的影响

除了以上因素外, 内吞的 $A\beta$ 反过来也可降低溶酶体的功能, 而从影响溶酶体对 $A\beta$ 的降解。一方面,  $A\beta$ 42可通过NF- $\kappa$ B信号通路使泛素C末端水解酶L1(ubiquitin-c terminal hydrolase L1, Uch-L1)表达减少, 降低溶酶体Cat D的活性<sup>[37]</sup>, 引起溶酶体功能下降, 溶酶体对 $A\beta$ 42降解能力下降。另一方面, 由于 $A\beta$ 42含比较多的疏水氨基酸, 使其比较容易插入到溶酶体膜上。pH越低,  $A\beta$ 42在溶酶体膜上的组分会越多;  $A\beta$ 42在溶酶体内存在的时间越长, 溶酶体膜上的 $A\beta$ 42成分也会越多。在溶酶体膜内这样一个微环境中,  $A\beta$ 42容易聚集, 且难以被降解。 $A\beta$ 42在溶酶体膜上的聚集使溶酶体膜稳定性降低, 引起溶酶体破裂, 产生神经毒性<sup>[38]</sup>。

此外, 炎症因子也可对溶酶体的功能进行调节, 在小胶质细胞内和巨噬细胞中, 促炎因子IFN- $\gamma$ 可增加纤维状 $A\beta$ 40和 $A\beta$ 42在细胞内的停留时间, 抑制其在细胞内的降解。抗炎和调节性T细胞相关因子IL-4、IL-10及TGF- $\beta$ 1可促进 $A\beta$ 的降解, 而IL-13、IL-27不能促进细胞降解 $A\beta$ 40和 $A\beta$ 42, IL-27反而延长了 $A\beta$ 在细胞内存在的时间。在巨噬细胞中, 用IFN- $\gamma$ 的抗体可以显著增加其对 $A\beta$ 的降解<sup>[39]</sup>。

## 4 结语与展望

溶酶体介导的细胞内 $A\beta$ 清除对脑功能起到了双刃剑的作用。一方面, 细胞可通过溶酶体降解 $A\beta$ , 减少 $A\beta$ 引起的损伤; 另一方面, 溶酶体内过多的 $A\beta$ 又会降低溶酶体膜稳定性, 诱导溶酶体内酶的渗出, 引起细胞死亡。不同类型细胞的溶酶体对 $A\beta$ 降解和耐受能力不同, 如星形胶质细胞溶酶体对 $A\beta$ 的耐受能力要比神经元强, 更倾向对 $A\beta$ 的降解。低浓度的 $A\beta$ 处理并不会引起胶质细胞的死亡, 而在神经元

中若促进 $A\beta$ 摄取, 增加溶酶体内 $A\beta$ 的含量, 更容易增加溶酶体膜的不稳定性, 导致神经元的死亡。虽然现有研究观察到星形胶质细胞和神经元对 $A\beta$ 的降解能力不同, 但其中的具体机制有待进一步研究。

不同聚集形式的 $A\beta$ 毒性也不同, 研究表明,  $A\beta$ 的寡聚体比单体更具毒性。对神经元的研究发现,  $A\beta$ 寡聚体比较难在神经元溶酶体内降解,  $A\beta$ 42在溶酶体的聚集使溶酶体膜稳定性降低, 引起溶酶体破裂, 产生神经毒性<sup>[38]</sup>。而对星形胶质细胞瘤细胞U87的研究发现,  $A\beta$ 寡聚体是可以被溶酶体降解的, 但在内吞48 h内溶酶体对 $A\beta$ 寡聚体的降解要比单体慢<sup>[18]</sup>。然而, 哪些因素会影响溶酶体内 $A\beta$ 的聚集进一步影响 $A\beta$ 的降解还有待于进一步研究。

溶酶体调节剂可以改善突触及行为的损伤, 表明溶酶体调节可作为AD疾病修复的治疗手段。溶酶体调节剂可以与现有的AD治疗药物协同作用, 增加现有AD治疗药物的疗效。此外, 纳米材料作为载体和溶酶体调节剂联合应用, 也可以增加溶酶体调节剂的药效。

## 参考文献 (References)

- 1 Fuller S, Steele M, Munch G. Activated astroglia during chronic inflammation in Alzheimer's disease—do they neglect their neurosupportive roles? *Mutat Res* 2010; 690(1/2): 40-9.
- 2 Vincent AJ, Gasperini R, Foa L, Small DH. Astrocytes in Alzheimer's disease: Emerging roles in calcium dysregulation and synaptic plasticity. *J Alzheimers Dis* 2010; 22(3): 699-714.
- 3 Tuppo EE, Arias HR. The role of inflammation in Alzheimer's disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2005; 37(2): 289-305.
- 4 Rossner S. New players in old amyloid precursor protein-processing pathways. *Int J Dev Neurosci* 2004; 22(7): 467-74.
- 5 Li C, Zhao R, Gao K, Wei Z, Yin MY, Lau LT, *et al.* Astrocytes: Implications for neuroinflammatory pathogenesis of Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res* 2011; 8(1): 67-80.
- 6 Yamamoto N, Arima H, Naruse K, Kasahara R, Taniura H, Hirate H, *et al.* Ketamine reduces amyloid beta-protein degradation by suppressing neprilysin expression in primary cultured astrocytes. *Neurosci Lett* 2013; 545: 54-8.
- 7 Yamamoto N, Tanida M, Ono Y, Kasahara R, Fujii Y, Ohora K, *et al.* Leptin inhibits amyloid beta-protein degradation through decrease of neprilysin expression in primary cultured astrocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 445(1): 214-7.
- 8 Wakabayashi K, Miki Y. Deposition and clearance of beta-amyloid in the brain. *Brain Nerve* 2013; 65(12): 1433-44.
- 9 Zheng L, Cedazo-Minguez A, Hallbeck M, Jerhammar F, Marcusson J, Terman A. Intracellular distribution of amyloid beta peptide and its relationship to the lysosomal system. *Transl Neurodegener* 2012; 1(1): 19.
- 10 Zheng L, Roberg K, Jerhammar F, Marcusson J, Terman A. Oxidative stress induces intralysosomal accumulation of Alzheimer

- amyloid beta-protein in cultured neuroblastoma cells. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1067: 248-51.
- 11 Ling D, Magallanes M, Salvaterra PM. Accumulation of amyloid-like Abeta1-42 in AEL (autophagy-endosomal-lysosomal) vesicles: Potential implications for plaque biogenesis. *ASN Neuro* 2014; 6(2): e00139.
  - 12 Kanazirska MV, Fuchs PM, Chen L, Lal S, Verma J, Vassilev PM. Beneficial effects of lysosome-modulating and other pharmacological and nanocarrier agents on amyloid-beta-treated cells. *Curr Pharm Biotechnol* 2012; 13(15): 2761-7.
  - 13 Bahr BA, Wisniewski ML, Butler D. Positive lysosomal modulation as a unique strategy to treat age-related protein accumulation diseases. *Rejuvenation Res* 2012; 15(2): 189-97.
  - 14 Jaeger S, Pietrzik CU. Functional role of lipoprotein receptors in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res* 2008; 5(1): 15-25.
  - 15 Li J, Kanekiyo T, Shinohara M, Zhang Y, LaDu MJ, Xu H, *et al.* Differential regulation of amyloid-beta endocytic trafficking and lysosomal degradation by apolipoprotein E isoforms. *J Biol Chem* 2012; 287(53): 44593-601.
  - 16 Basak JM, Verghese PB, Yoon H, Kim J, Holtzman DM. Low-density lipoprotein receptor represents an apolipoprotein E-independent pathway of Abeta uptake and degradation by astrocytes. *J Biol Chem* 2012; 287(17): 13959-71.
  - 17 Nishitsuji K, Hosono T, Uchimura K, Michikawa M. Lipoprotein lipase is a novel amyloid beta (Abeta)-binding protein that promotes glycosaminoglycan-dependent cellular uptake of Abeta in astrocytes. *J Biol Chem* 2011; 286(8): 6393-401.
  - 18 Li Y, Cheng D, Cheng R, Zhu X, Wan T, Liu J, *et al.* Mechanisms of U87 astrocytoma cell uptake and trafficking of monomeric versus protofibrillar Alzheimer's disease amyloid-beta proteins. *PLoS One* 2014; 9(6): e99939.
  - 19 Eslami P, Johnson MF, Terzakaryan E, Chew C, Harris-White ME. TGF beta2-induced changes in LRP-1/T beta R-V and the impact on lysosomal A beta uptake and neurotoxicity. *Brain Res* 2008; 1241: 176-87.
  - 20 Zhu L, Zhong M, Zhao J, Rhee H, Caesar I, Knight EM, *et al.* Reduction of synaptojanin 1 accelerates Abeta clearance and attenuates cognitive deterioration in an Alzheimer mouse model. *J Biol Chem* 2013; 288(44): 32050-63.
  - 21 Ghavami S, Shojaei S, Yeganeh B, Ande SR, Jangamreddy JR, Mehrpour M, *et al.* Autophagy and apoptosis dysfunction in neurodegenerative disorders. *Prog Neurobiol* 2014; 112: 24-49.
  - 22 Wolfe DM, Lee JH, Kumar A, Lee S, Orenstein SJ, Nixon RA. Autophagy failure in Alzheimer's disease and the role of defective lysosomal acidification. *Eur J Neurosci* 2013; 37(12): 1949-61.
  - 23 Oddo S. The role of mTOR signaling in Alzheimer disease. *Front Biosci (Schol Ed)* 2012; 4: 941-52.
  - 24 Joshi G, Gan KA, Johnson DA, Johnson JA. Increased Alzheimer's disease-like pathology in the APP/PS1DeltaE9 mouse model lacking Nrf2 through modulation of autophagy. *Neurobiol Aging* 2015; 36(2): 664-79.
  - 25 Avrahami L, Farfara D, Shaham-Kol M, Vassar R, Frenkel D, Eldar-Finkelman H. Inhibition of glycogen synthase kinase-3 ameliorates beta-amyloid pathology and restores lysosomal acidification and mammalian target of rapamycin activity in the Alzheimer disease mouse model: *In vivo* and *in vitro* studies. *J Biol Chem* 2013; 288(2): 1295-306.
  - 26 Lee JH, Yu WH, Kumar A, Lee S, Mohan PS, Peterhoff CM, *et al.* Lysosomal proteolysis and autophagy require presenilin 1 and are disrupted by Alzheimer-related PS1 mutations. *Cell* 2010; 141(7): 1146-58.
  - 27 Xiao Q, Yan P, Ma X, Liu H, Perez R, Zhu A, *et al.* Enhancing astrocytic lysosome biogenesis facilitates Abeta clearance and attenuates amyloid plaque pathogenesis. *J Neurosci* 2014; 34(29): 9607-20.
  - 28 Lee JK, Jin HK, Park MH, Kim BR, Lee PH, Nakauchi H, *et al.* Acid sphingomyelinase modulates the autophagic process by controlling lysosomal biogenesis in Alzheimer's disease. *J Exp Med* 2014; 211(8): 1551-70.
  - 29 Saftig P, Klumperman J. Lysosome biogenesis and lysosomal membrane proteins: Trafficking meets function. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2009; 10(9): 623-35.
  - 30 Mindell JA. Lysosomal acidification mechanisms. *Annu Rev Physiol* 2012; 74: 69-86.
  - 31 Majumdar A, Capetillo-Zarate E, Cruz D, Gouras GK, Maxfield FR. Degradation of Alzheimer's amyloid fibrils by microglia requires delivery of CIC-7 to lysosomes. *Mol Biol Cell* 2011; 22(10): 1664-76.
  - 32 Majumdar A, Cruz D, Asamoah N, Buxbaum A, Sohar I, Lobel P, *et al.* Activation of microglia acidifies lysosomes and leads to degradation of Alzheimer amyloid fibrils. *Mol Biol Cell* 2007; 18(4): 1490-6.
  - 33 Shinohara M, Sato N, Kurinami H, Takeuchi D, Takeda S, Shimamura M, *et al.* Reduction of brain beta-amyloid (Abeta) by fluvastatin, a hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitor, through increase in degradation of amyloid precursor protein C-terminal fragments (APP-CTFs) and Abeta clearance. *J Biol Chem* 2010; 285(29): 22091-102.
  - 34 Torres M, Jimenez S, Sanchez-Varo R, Navarro V, Trujillo-Estrada L, Sanchez-Mejias E, *et al.* Defective lysosomal proteolysis and axonal transport are early pathogenic events that worsen with age leading to increased APP metabolism and synaptic Abeta in transgenic APP/PS1 hippocampus. *Mol Neurodegener* 2012; 7: 59.
  - 35 Tiribuzi R, Crispoltoni L, Porcellati S, Di Lullo M, Florenzano F, Pirro M, *et al.* miR128 up-regulation correlates with impaired amyloid beta(1-42) degradation in monocytes from patients with sporadic Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2014; 35(2): 345-56.
  - 36 Yang DS, Stavrides P, Mohan PS, Kaushik S, Kumar A, Ohno M, *et al.* Therapeutic effects of remediating autophagy failure in a mouse model of Alzheimer disease by enhancing lysosomal proteolysis. *Autophagy* 2011; 7(7): 788-9.
  - 37 Guglielmotto M, Monteleone D, Boido M, Piras A, Giliberto L, Borghi R, *et al.* Abeta1-42-mediated down-regulation of Uch-L1 is dependent on NF-kappaB activation and impaired BACE1 lysosomal degradation. *Aging Cell* 2012; 11(5): 834-44.
  - 38 Liu RQ, Zhou QH, Ji SR, Zhou Q, Feng D, Wu Y, *et al.* Membrane localization of beta-amyloid 1-42 in lysosomes: A possible mechanism for lysosome labilization. *J Biol Chem* 2010; 285(26): 19986-96.
  - 39 Yamamoto M, Kiyota T, Walsh SM, Liu J, Kipnis J, Ikezu T. Cytokine-mediated inhibition of fibrillar amyloid-beta peptide degradation by human mononuclear phagocytes. *J Immunol* 2008; 181(6): 3877-86.