

淀粉样前体蛋白基因多态性与阿尔兹海默病的关系

李墨香 郝倩 刘莹 安输 郭晓汐 徐天瑞* 杨洋*

(昆明理工大学生命科学与技术学院, 昆明 650500)

摘要 阿尔兹海默症(Alzheimer's disease, AD)是一种发生于大脑的、以认知和记忆障碍为特征的神经退行性疾病。随着人类平均寿命的不断延长, AD成为人类健康的巨大威胁。它的主要病理特征是脑内出现老年斑即淀粉样沉积、神经纤维缠结和神经元丢失等。AD的病因复杂多样, 21号染色体上的淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)基因突变和AD紧密相关。研究APP突变和AD的关系可为AD的机制研究和药物设计提供有价值的线索。

关键词 阿尔兹海默病; 淀粉样前体蛋白; 基因多态性; 淀粉样肽

The Relationships between Amyloid Precursor Protein Gene Polymorphisms and Alzheimer's Disease

Li Moxiang, Hao Qian, Liu Ying, An Shu, Guo Xiaoxi, Xu Tianrui*, Yang Yang*

(Faculty of Life Science and Technology, Kunming University of Science and Technology, Kunming 650500, China)

Abstract Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disease which is characterized by cognitive and memory impairment in the brain. As human life expectancy continues to increase, AD has become a huge threat to human health. Its main pathological features are neurofibrillary tangles, loss of neurons, and the presence of senile plaques in the brain, which are mainly caused by the deposition of amyloid peptides. The etiology of AD is complex and varied. However, there are close associations between the polymorphisms of amyloid precursor protein gene on chromosome 21 and AD. Exploring APP polymorphisms will provide valuable clues for better understanding and treatment of AD.

Keywords Alzheimer's disease; amyloid precursor protein; gene polymorphisms; amyloid peptide

随着全世界人口老龄化加剧, 阿尔兹海默病(Alzheimer's disease, AD)成为人类健康的巨大威胁。AD是一种中枢神经退行性疾病, 临床表现主要为: 认知能力丧失、记忆系统损伤、语言表达障碍、性格、情感和行为异常等。AD的病理表现主要为: 中枢神经细胞外出现老年斑(senile plaque)、神经纤维缠结(neuro fibrillary tangles)和大脑皮层及海马区域发生的广泛的神经元减少或丢失。其中, 老年斑

被认为是AD的重要病理特征, 并成为多年来药物研发的最重要的靶标。老年斑的主要成分为 β -淀粉样蛋白(amyloid β protein, A β), 它是一段由40个左右氨基酸残基组成的短肽, 由淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)水解产生。A β 聚集性很强, 易形成可溶性的寡聚体和难溶解的沉淀, 从而引起神经毒性, 造成神经细胞死亡^[1-2]。APP的编码基因多态和AD的恶性程度具有很大的相关性, 本文将

收稿日期: 2018-03-28 接受日期: 2018-06-19

国家自然科学基金(批准号: 81460417、31660099、81560455、81460253、81473342)和云南省自然科学基金项目(批准号: 14078186)资助的课题

*通讯作者。Tel: 0871-65939327, E-mail: 081023042@fudan.edu.cn; Tel: 0871-65939327, E-mail: xtrgfq@hotmail.com

Received: March 28, 2018 Accepted: June 19, 2018

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.81460417, 31660099, 81560455, 81460253, 81473342) and the Natural Science Foundation of Yunnan Province (Grant No.14078186)

*Corresponding authors. Tel: +86-871-65939327, E-mail: 081023042@fudan.edu.cn; Tel: +86-871-65939327, E-mail: xtrgfq@hotmail.com

网络出版时间: 2018-08-29 14:37:50 URL: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20180829.1437.014.html>

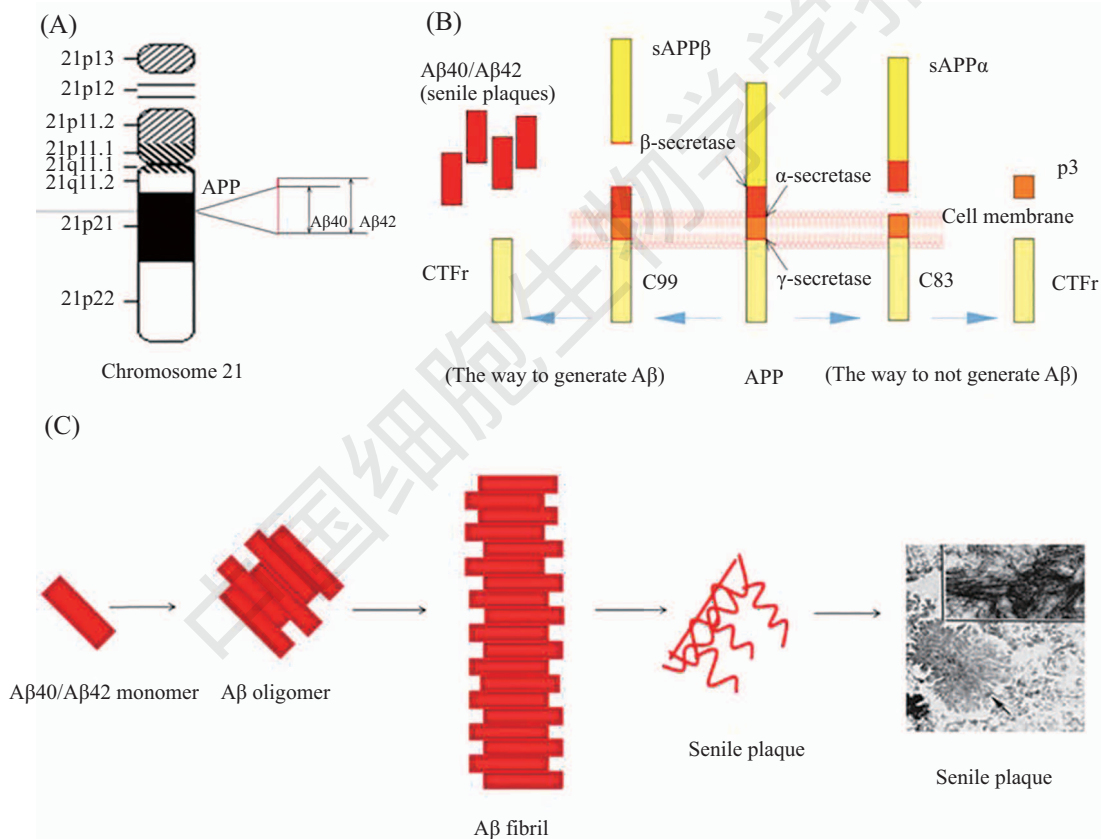
APP多态和AD的关系以及其可能机制作简单小结。

1 APP基因及其产物

APP蛋白约115 kDa, 属于I型跨膜糖蛋白家族, 其编码基因位于人21号染色体上21q21.2(图1A), 含有19个外显子, 其中A β 由第16和17外显子编码。由于剪切方式不同, 人体APP包括APP695、APP751和APP770, 中枢神经细胞中主要以APP695为主。APP的代谢至少由 α -分泌酶、 β -分泌酶和 γ -分泌酶这三种水解酶介导, 经由两条途径实现, 分别是非淀粉样肽源途径和淀粉样肽源途径。

在一般生理条件下, APP被 α -分泌酶切割产生可溶性的片段sAPP α (secreted APP-N terminal

fragment)^[3](图1B), sAPP α 对大脑神经具有保护作用。切割后的剩余片段C83(含83个氨基酸残基的片段)被 γ -分泌酶剪切生成P3和CTFr(γ -C-terminal fragment)肽, 此为淀粉样肽源途径。淀粉样肽源途径先经 β -分泌酶切割生成C99(含99个氨基酸残基的片段)和sAPP β , C99再被 γ -分泌酶切割生成CTFr肽和A β , A β 分泌到细胞外(图1B)。A β 还可以在细胞内产生, 细胞内A β 的产生是由于切割APP后残留在膜内C99穿梭回内质网、经 γ -分泌酶加工而成的。A β 有A β 40和A β 42, A β 40是主要形式, 由40个氨基酸残基组成; A β 42是致病形式, 由42~43个氨基酸残基组成。在AD患者大脑中, A β 以可溶和不可溶的聚合形式存在(图1C), 并在细胞内外出现积累。Lambert等^[4]



A: APP蛋白的编码基因位于人21号染色体21q21.2。APP蛋白水解产物主要有A β 40和A β 42两种形式。B: APP水解的两条途径。淀粉样肽源途径(左): APP先经 β -分泌酶切割生成C99和sAPP β , C99再被 γ -分泌酶切割生成CTFr肽和A β 。非淀粉样肽源途径(右): APP被 α -分泌酶切割产生可溶性的片段sAPP α , 切割后的剩余片段C83被 γ -分泌酶剪切生成P3和CTFr。C: 老年斑沉积过程。A β 40/A β 42单体聚集形成A β 低聚物, 之后形成A β 纤维, 最后沉积形成老年斑。

A: the gene encoding APP protein locates at human chromosome 21q21.2. The main hydrolyses from APP protein are A β 40 and A β 42. B: there are two ways for APP hydrolysis. The way to generate A β (left): APP is cleaved by β -secretase to produce C99 and sAPP β , then C99 is cleaved by γ -secretase to produce CTFR peptide and A β . The way to not generate A β (right): APP is cleaved by α -secretase to produce a soluble fragment sAPP α , then the remaining fragment C83 is cleaved by γ -secretase to produce P3 and CTFR. C: senile plaques deposition process. A β 40 or A β 42 monomer aggregates to form A β oligomer, then A β oligomers aggregate to form A β fibril, finally A β fibrils aggregate to form senile plaque.

图1 APP、水解酶活性位点和老年斑的沉积示意图(根据参考文献[6-9]修改)

Fig.1 APP and its hydrolase activity sites and the deposition of senile plaques (modified from references [6-9])

表1 APP基因突变位点(根据参考文献[16]修改)
Table 1 APP gene mutation site (modified from reference [16])

突变位点 Mutation site	氨基酸残基替换 Amino acid residue replacement	突变对Aβ的影响 The effect of mutation on Aβ
665	Gln→Asp	Unknown
670-671	Lys→Met→Asn→Leu (Swedish)	The total amount of Aβ raised
673	Ala→Thr	No difference
	Ala→Gly	The content of Aβ42/Aβ40 increased
	Ala→Val	The content of Aβ42/Aβ40 increased
677	His→Arg	No difference
678	Asp→Asn	The total amount of Aβ raised
687	Lys→Met	No difference
692	Ala→Gly (Flemish)	Changes in γ-secretase activity, Aβ deposition the content of Aβ42/Aβ40 increased
693	Glu→Gln	Structural changes of Aβ, agglomeration of Aβ
	Glu→Gly	Unknown
694	Asp→Asn	The content of Aβ42/Aβ40 reduced
705	Leu→Val	No difference
713	Ala→Val	Unknown
	Ala→Thr	The 42nd residue of Aβ are changed
		Unknown
714	Thr→Ala	The content of Aβ40 reduced, the content of Aβ42/Aβ40 increased
	Thr→Ile	
715	Val→Met (French)	The content of Aβ40 reduced, no difference on Aβ42
		The content of Aβ40 reduced, the content of Aβ42/Aβ40 increased
716	Val→Ala	The content of Aβ42 increased, the content of Aβ42/Aβ40 increased
	Ile→Val (Florida)	
	Ile→Thr	
717	Val→Phe	The content of Aβ42/Aβ43 increased
	Val→Gly	The content of Aβ40 reduced, the content of Aβ42 increased
		The content of Aβ42 increased, the content of Aβ42/Aβ40 increased
	Val→Ile (London)	The content of Aβ42 increased, the content of Aβ42/Aβ40 increased
	Val→Leu	The content of Aβ42 increased, the content of Aβ42/Aβ40 increased
723	Leu→Pro (Australian)	The content of Aβ42/Aβ40 increased
724	Lys→Asn	The content of Aβ42/Aβ40 increased

发现,可溶性的Aβ寡聚体能杀死神经元。Selkoe^[5]发现,细胞分泌的Aβ42寡聚体能对大鼠的学习记忆功能造成损伤。因此,他们认为,可溶性的Aβ42寡聚体是Aβ产生神经毒性的主要形式。Aβ42的聚集性更强,细胞毒性更强,更易形成老年斑,是老年斑的中央核心(图1C)。研究还认为,Aβ42可触发p53启动子,在一定程度上加快细胞的凋亡,成为诱发AD的辅助因素^[5]。具有功能的APP基因突变大多发生在三个酶切位点附近,比如670、673、687、713等位点(表1和图2),可能通过影响APP的水解和Aβ的生成而发挥致病或保护作用。

2 APP基因多态和AD的关系

阿尔兹海默症的病理过程发生在临床上诊断

为痴呆之前几年,甚至几十年^[10],随之造成的是广泛的神经元损伤。Aβ的异常沉积在老年人中很常见,临床上将AD分为临床前阶段、轻度认知功能障碍阶段以及痴呆阶段^[11],随着时间的推移,认知能力随之衰退^[12-14]。AD分为散发性AD(sporadic Alzheimer's disease, SAD)和家族性AD(familial Alzheimer's disease, FAD),其中FAD占5%左右,目前与FAD相关的有3个致病基因,包括早老素1(presenilin 1, PSEN1)基因、早老素2(presenilin 2, PSEN2)基因和APP基因, PSEN1突变较为常见,约占60%, PSEN2突变最少,占5%以下, APP突变约占20%^[15]。本文旨在探讨APP基因多态和AD的关系。发生在APP编码基因上的碱基多态可造成错义、同义和缺失突变。错义突变主要是指因为碱基对的置

换使mRNA的某个密码子变成编码另一种氨基酸的密码子的突变,造成蛋白质或酶在结构和功能上发生改变。同义突变是指碱基变化并没有造成其编码氨基酸残基的改变。缺失突变是指碱基的缺失造成密码子移位,从而使蛋白质出现错乱。不同形式APP突变,都会在不同程度上影响A β 产生或沉积(表1)。例如, A673V突变提高了A β 42/A β 40比例,造成AD病情恶化^[16];而A673T突变具有神经保护作用,在冰岛人中发现具有抵抗AD的作用^[17]。Swedish突变(K670N/M671L)造成A β 总量上升^[16]。London突变(V717I)使A β 42及A β 42/A β 40显著上升,同时Swedish突变(K670N/M671L)和London突变(V717I)是AD动物模型的重要基础^[18]。French突变(V715M)使A β 40的量降低,而对A β 42的量无影响^[16](表1)。APP突变的位点大多在 α -分泌酶、 β -分泌酶、 γ -分泌酶作用位点附近或A β 的编码序列内,可能影响 α -分泌酶、 β -分泌酶、 γ -分泌酶对突变后位点的识别和切割,造成A β 的产量变化,在大多数情况下导致早发型常染色体显性遗传的AD(图2)。

2.1 保护性多态与AD的相关研究

APP基因的A673T突变体被认为是冰岛人群中迟发型AD的保护性突变体,但具体机制并不清楚,可能和影响了 β -分泌酶对APP的水解有关,此保护现象在北欧人群中已经重复观察到,此突变体还与冰岛人的长寿有关^[17],具体机制也有待探索。APP基因的保护性突变的保护机制可能还与五羟色胺系统有关^[19]。五羟色胺5-HT₄受体在中枢活动中参与

记忆和认知过程。研究表明,激活人5-HT₄受体能刺激非淀粉样前体蛋白分泌产生sAPP α ,在稳定表达人5-HT_{4(e)}受体亚型的中国仓鼠卵巢细胞中,5-HT以时间和剂量依赖的方式增强sAPP α 的分泌^[20]。一个有趣的发现是,A β 是一种抗菌肽(antimicrobial peptide, AMP),Kumar等^[21]发现,他们的数据与A β 寡聚体的模型一致,并且A β 能防止AD的小鼠、线虫和细胞培养模型出现真菌和细菌感染。A β 寡聚体的凝集素活性被认为能促进脑部淀粉样变性^[22]。然而,他们的研究结果表明,A β 低聚物以高亲和力结合微生物碳水化合物,AMP活性与碳水化合物的结合很普遍且具有保护性的,并且A β 低聚物在帮助肽识别并结合微生物病原体方面发挥着关键作用^[23]。对于淀粉样变性与慢性细菌感染之间的关联已经被认可了将近一个世纪^[24],但宿主产生的淀粉样蛋白的潜在保护作用最近刚刚被发现^[25-27]。另外,Kumar等^[21]在实验中采用了4周大的5XFAD转基因小鼠,5XFAD转基因小鼠主要过表达两个人源化与家族性阿尔兹海默症APP和PS1的突变,其中APP上的突变主要是Swedish突变(K670N/M671L)、Florida突变(I716V)、London突变(V717I),导致转基因小鼠的大脑中能高水平组成型的表达A β ,并且表达A β 的5XFAD小鼠存活率显著增加。

2.2 致病性多态与AD的相关研究

APP基因的多数突变都具有致病性,与降低 α -分泌酶对APP的水解作用有关。 α -分泌酶作用于APP蛋白第687~688残基之间,其产物sAPP α 对神经细胞具有保护作用。体内和体外研究表明,sAPP α

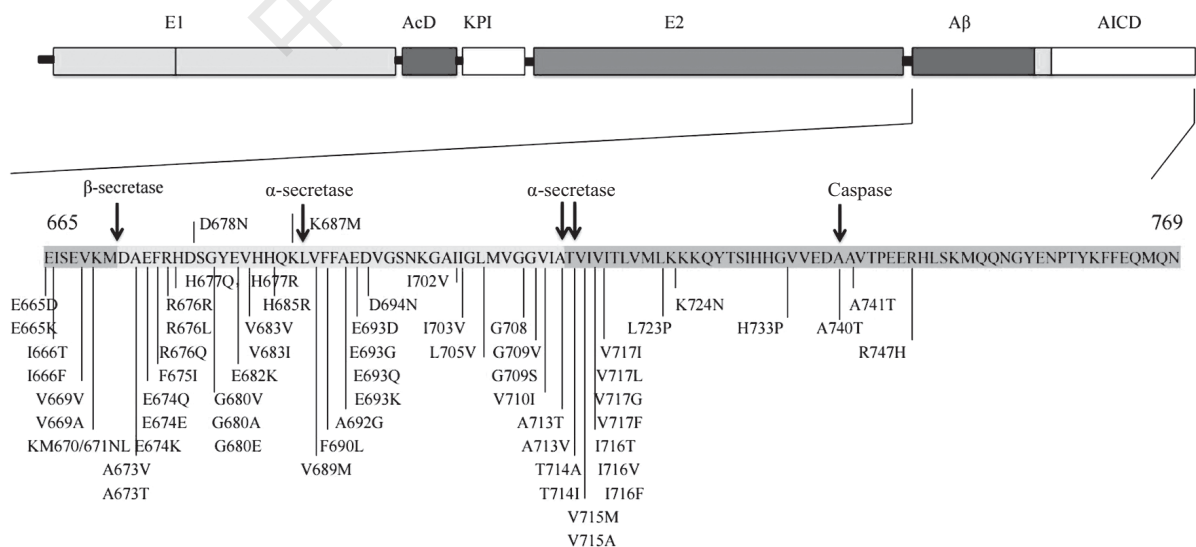


图2 APP多态性示意图

Fig.2 The diagram of APP polymorphisms

的保护作用主要通过sAPP α (一种独立的增殖因子)刺激人神经细胞的增殖^[28]。但目前尚未证明sAPP α 缺乏与AD发病有直接的联系,对此可以猜测sAPP α 的表达水平或许可以作为诊断阿尔兹海默症的一项生物学指标^[29]。Flemish型突变(A692G)位点为APP的692个密码子(图2),抑制了 α -分泌酶的剪切活性^[30]。SAD患者中确实出现了 α -分泌酶剪切活性低的情况^[31]。同时,APP转基因模型大鼠的sAPP α 表达水平也同样降低^[29]。在AD小鼠动物模型中,增强 α -分泌酶的活性可以阻止A β 的产生^[32]。因此,当APP基因多态出现在 α -分泌酶作用位点附近,并造成 α -分泌酶不能正常水解APP时,将导致脑脊液中的sAPP α 水平降低,对神经细胞的保护作用减弱,从而促进AD的形成。

一般而言,正常人脑内的APP经 α -分泌酶水解并释放,不能形成A β 。若APP基因发生突变,APP则不能被正确识别并切割,使APP更容易被 β -分泌酶和 γ -分泌酶水解产生A β 。A β 的长度与其毒性作用成正比,越长越容易形成不溶性和不可逆的淀粉样沉淀。 β -分泌酶作用位点位于APP 671~672氨基酸残基之间,Swedish突变(K670N/M671L)恰好位于APP的第670~671密码子之间(图2),此突变增强了 β -分泌酶的切割几率,使A β 的总量增加,打乱了A β 的代谢平衡,导致A β 沉积,诱发形成AD^[18]。Swedish突变(K670N/M671L)可以诱导动物出现跟人类AD相似的病理症状,因此目前常用的AD动物模型就是Swedish突变的转基因小鼠^[33]。

一些发生在 γ -分泌酶邻近作用位点的APP突变,比如Florida突变(I716V)、London突变(V717I)和Australian突变(L723P)(图2),可导致蛋白的构象变化更易于被 γ -分泌酶切割,但对于APP的 α -分泌酶、 β -分泌酶酶切过程无影响^[29]。这增加了 γ -分泌酶在A β 42/A β 43氨基酸位点的切割几率,生成的A β 片段延长或者生成量增加,数量较少而肽链较长的A β 42/A β 43比例增加,并聚集形成纤维丝,催化A β 40一起形成老年斑^[29]。例如,携带V717F突变的转基因小鼠有AD的病理特征(图2),细胞外有大量的A β 沉积,出现轴突斑,神经突触之间的联系丧失^[34]。上述的病理性改变在很大程度上造成A β 异常集聚,从而启动了AD发病的级联反应,导致AD发生。

2.3 APP基因多态和AD相关细胞活动的关系

近年来,对各类分泌酶的研究表明,异常剪切

的A β 氨基端和羧基端在构成上具有异质性,比如 β -分泌酶序列特异性较高,仅仅只作用于锚定质膜上的底物,而 γ -分泌酶的序列特异性则较低^[35]。不难猜测,正因为APP基因的突变,加之各类分泌酶的序列特异性不同,使A β 生成在数量和结构上都存在差异。另外,Swedish突变(K670N/M671L)(图2)还会使CTFr肽表达量增加,有研究发现,CTFr肽会影响轴突和突触的各项活性和构成,造成APP蛋白运输过程阻碍,并且过多CTFr肽参与的炎症反应会影响A β 的代谢过程^[36]。另一方面,APP基因突变后会影响自身的转录水平,产生突变的APP蛋白。突变的APP蛋白能激活N-甲基-D天门冬氨酸(N-methyl-aspartate, NMDA)受体, NMDA受体是钙渗透性的通路,从而使细胞内的钙离子超负荷,细胞裂解死亡^[37]。与此同时, NMDA受体还会抑制 α -分泌酶的活性,破坏了神经细胞的正常代谢平衡^[38],导致 β -分泌酶活性加强,产生的A β 增加,成为诱发AD发病的重要因素。

3 小结与展望

APP基因多态对不同人群产生深远影响。A β 可能是中枢对抗病原体的自然产物,因此AD的病因可能是中枢受到了病原体侵入。APP的A673T保护性突变不仅保护中枢抵抗AD,还可能延长寿命^[17],提示A673T可能不仅介导了A β 的生成减少,还参与了其他神经保护机制的调控。APP的神经保护性水解产物sAPP α 水平可随五羟色胺系统的激活而增加^[19-20],提示APP基因的保护性突变的神经保护机制至少可能和五羟色胺系统或其他相关系统的作用相偶联。APP的表达和水解过程都具有调节多种细胞功能的作用,因此,对比APP保护性突变和致病性突变在不同阶段对细胞行为调控的差异,可以更清晰地了解APP的多功能,为靶向APP的抗AD药物设计提供更全面的数据支持。

参考文献 (References)

- 1 杨光, 龚锴, 蒋五玲, 公衍道, 张秀芳, 赵南明. APP/APLP2基因双敲除小鼠突触结构的电子显微观察. 电子显微学报(Yang Guang, Gong Kai, Jiang Wuling, Gong Yandao, Zhang Xiufang, Zhao Nanming. Observation of synapses in APP/APLP2 double knock out mice by electron microscope. J Electron Microsc) 2003; 22(5): 363-6.
- 2 刘鸣, 谢鹏. 神经内科学, 第二版. 北京: 人民卫生出版社(Liu Min, Xie Peng. Neurology. Beijing: People's Medical Publishing

- House) 2008, 379-90.
- 3 Zheng H, Koo EH. The amyloid precursor protein: beyond amyloid. *Mol Neurodegener* 2006; 1: 5.
- 4 Lambert MP, Barlow AK, Chromy BA, Edwards C, Freed R, Liosatos M, *et al.* Diffusible, nonfibrillar ligands derived from A β 1-42 are potent central nervous system neurotoxins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95(11): 6448-53.
- 5 Selkoe DJ. Alzheimer's disease is a synaptic failure. *Science* 2002; 298(5594): 789-91.
- 6 Bitan G, Kirkitadze MD, Lomakin A, Vollers SS, Benedek GB, Teplow DB. Amyloid beta-protein (A β) assembly: A β 40 and A β 42 oligomerize through distinct pathways. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100(1): 330-5.
- 7 Lovell MA, Robertson JD, Buchholz BA, Xie C, Markesbery WR. Use of bomb pulse carbon-14 to age senile plaques and neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2002; 23(2): 179-86.
- 8 Nie Q, Du XG, Geng MY. Small molecule inhibitors of amyloid β peptide aggregation as a potential therapeutic strategy for Alzheimer's disease. *Acta Pharmacol Sin* 2011; 32(5): 545-51.
- 9 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mapview/maps.cgi?taxid=9606&chr=21&query=uid>.
- 10 Tondelli M, Wilcock GK, Nichelli P, De Jager CA, Jenkinson M, Zamboni G. Structural MRI changes detectable up to ten years before clinical Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2012; doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2011.05.018.
- 11 陈斯鹏. 基于蛋白组学和MRI脑图像纹理的早期阿尔茨海默症预测模型研究(硕士论文). 首都医科大学(Chen Sipeng. Prediction model of early Alzheimer's disease based on proteomics and MRI brain image texture. Capital Medical University), 2017.
- 12 Doraiswamy PM, Sperling RA, Coleman RE, Johnson KA, Reiman EM, Davis MD, *et al.* Amyloid- β assessed by florbetapir F 18 PET and 18-month cognitive decline A multicenter study. *Neurology* 2012; 79(16): 1636-44.
- 13 Mormino EC, Betensky RA, Hedden T, Schultz AP, Ward A, Huijbers W, *et al.* Amyloid and APOE ϵ 4 interact to influence short-term decline in preclinical Alzheimer disease. *Neurology* 2014; 82(20): 1760-7.
- 14 Petersen RC, Wiste HJ, Weigand SD, Rocca WA, Roberts RO, Mielke MM, *et al.* Association of elevated amyloid levels with cognition and biomarkers in cognitively normal people from the community. *JAMA Neurol* 2016; 73(1): 85-92.
- 15 高颖, 王刚, 任汝静. PSEN2突变引起的家族性阿尔茨海默病1例报道. 重庆医科大学学报(Gao Ying, Wang Gang, Ren Rujing. Familial Alzheimer's disease with mutation of PSEN2. one case report and literature. *Journal of Chongqing Medical University*) 2017; 42(06): 731-2.
- 16 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?geneId=351.
- 17 Bamne MN, Demirci FY, Berman S, Snitz BE, Rosenthal SL, Wang X, *et al.* Investigation of an amyloid precursor protein protective mutation (A673T) in a North American case-control sample of late-onset Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2014; 35(7): 15-6.
- 18 方瑾. London/Swedish APP双突变转基因小鼠模型的建立和初步表型分析(硕士论文). 中国医学科学院中国协和医科大学 (Fan Jin. Establishment a APP London/Swedish double mutation transgenic mouse model and the analysis of pathological phenotype. Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College), 2008.
- 19 Hu YS, Xin J, Hu Y, Zhang L, Wang J. Analyzing the genes related to Alzheimer's disease via a network and pathway-based approach. *Alzheimers Res Ther* 2017; 9(1): 29.
- 20 Robert SJ, Zugaza JL, Fischmeister R, Gardier AM, Lezoualc'h F. The human serotonin 5-HT $_4$ receptor regulates secretion of non-amyloidogenic precursor protein. *J Biol Chem* 2001; 276(48): 44881-8.
- 21 Kumar DK, Choi SH, Washicosky KJ, Eimer WA, Tucker S, Ghofrani J, *et al.* Amyloid- β peptide protects against microbial infection in mouse and worm models of Alzheimer's disease. *Sci Transl Med* 2016; 8(340): 340.
- 22 van Horsen J, Wesseling P, van den Heuvel LP, de Waal RM, Verbeek MM. Heparan sulphate proteoglycans in Alzheimer's disease and amyloid-related disorders. *Lancet Neurol* 2003; 2(8): 482-492.
- 23 Tsai PW, Yang CY, Chang HT, Lan CY. Human antimicrobial peptide LL-37 inhibits adhesion of *Candida albicans* by interacting with yeast cell-wall carbohydrates. *PLoS One* 2011; 6(3): 17755.
- 24 Falk RH, Comenzo RL, Skinner M. The systemic amyloidoses. *N Engl J Med* 1997; 337(13): 898-909.
- 25 Kagan BL. Antimicrobial amyloids? *Biophys J* 2011; 100(7): 1597-8.
- 26 Kagan BL, Jang H, Capone R, Teran Arce F, Ramachandran S, Lal R, *et al.* Antimicrobial properties of amyloid peptides. *Mol Pharm* 2012; 9(4): 708-17.
- 27 Torrent M, Pulido D, Nogues MV, Boix E. Exploring new biological functions of amyloids: bacteria cell agglutination mediated by host protein aggregation. *PLoS Pathog* 2012; 8(11): 1003005.
- 28 Demars MP, Hollands C, Zhao Kda T, Lazarov O. Soluble amyloid precursor protein- α rescues age-linked decline in neural progenitor cell proliferation. *Neurobiol Aging* 2013; 34(10): 2431-40.
- 29 范靛丰. Caspr与 β -淀粉样前体蛋白在体外相互作用减少了 β -淀粉样蛋白的产生(硕士论文). 苏州大学(Fang Lianfeng. Caspr interaction with amyloid precursor protein reduces amyloid- β generation *in vivo*. Suzhou University), 2013.
- 30 Cai XD, Golde TE, Yoonkin SG. Release of excess amyloid beta protein from a mutant amyloid beta protein precursor. *Science* 1993; 259(5094): 514-6.
- 31 Gralle M, Botelho MG, Wouters FS. Neuroprotective secreted amyloid precursor protein acts by disrupting amyloid precursor protein dimers. *J Biol Chem* 2009; 284(22): 15016-25.
- 32 杨红旗, 陈生弟. α 分泌酶在阿尔兹海默病治疗中的作用. 生物化学与生物物理进展(Yang Hongqi, Chen Shengdi. The role of α secretase in the treatment of Alzheimer's disease. *Prog Biochem Biophys*) 2006; 33(2): 109-15.
- 33 Emilien G, Maloteaux JM, Beyreuther K, Masters CL. Alzheimer disease-mouse models pave the way for therapeutic opportunities. *Arch Neurol* 2000; 57(2): 176-81.
- 34 楼蓉, 梅品超, 朱宁, 沈岩. 淀粉样前体蛋白基因的分子遗传学和分子生物学. 国外医学. 国外医学(遗传学分册)(Lou Rong, Mei Pingchao, Zhu Ning, Shen Yan. Molecular genetics and

- molecular biology of amyloid precursor genes. *Foreign Medical Sciences* 2001; 24(3): 138-42.
- 35 Selkoe DJ, Yamazaki T, Citron M, Podlisny MB, Koo EH, Teplow DB, *et al.* The role of APP processing and trafficking pathways in the formation of amyloid beta-protein. *Ann N Y Acad Sci* 1996; 777: 57-64.
- 36 Rodrigues EM, Weissmiller AM, Goldstein LS. Enhanced β -secretase processing alters APP axonal transport and leads to axonal defects. *Hum Mol Genet* 2012; 21(21): 4587-601.
- 37 Hanson JE, Meilandt WJ, Gogineni A, Reynen P, Herrington J, Weimer RM, *et al.* Chronic GluN2B antagonism disrupts behavior in wild-type mice without protecting against synapse loss or memory impairment in Alzheimer's disease mouse models. *J Neurosci* 2014; 34(24): 8277-88.
- 38 Vassar R. ADAM10 prodomain mutations cause late-onset Alzheimer's disease: not just the latest FAD. *Neuron* 2013; 80(2): 250-3.

中国细胞生物学学报