

DOI: 10.13376/j.cbbs/2014003

文章编号: 1004-0374(2014)01-0009-06

β 淀粉样肽在阿尔兹海默病中作用的逐步认识

黄福德

(中国科学院上海高等研究院干细胞与纳米医学中心系统生物学实验室, 上海 201210)

摘要: 阿尔兹海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是老年痴呆症中最常见的一种疾病, 其特征性病理变化之一是大脑内淀粉样斑块积累。自从淀粉样斑块的主要成分被发现是 β 淀粉样肽 (A β) 后, 大量研究表明, A β 积累在 AD 的大脑病理变化和认知障碍中起重要作用。在 AD 大脑中, A β 以可溶和不可溶的聚合形式在细胞内外积累。介绍了 A β 积累在 AD 中起重要作用的依据, 人们对于不同聚合形式的 A β 和细胞内外积累的 A β 在 AD 中的作用的逐步认识过程和存在的问题。

关键词: 淀粉样肽; 阿尔兹海默病; 神经元; 淀粉样肽瀑布假说

中图分类号: Q42; R749.16 **文献标志码:** A

The gradual understanding of the role of β amyloid in Alzheimer's disease

HUANG Fu-De

(Laboratory of System Biology, Center for Stem Cell and Nanomedicine, Shanghai Advanced Research Institute, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201210, China)

Abstract: Alzheimer's disease (AD) is the most common cause of dementia in the elderly people. Since the discovery that β amyloid (A β) was found to be the primary component of amyloid plaques in the AD brain, enormous data exist to support that A β plays an important role in the pathological alteration and cognitive impairment of AD. A β exists as soluble and insoluble assemblies, and accumulates both intracellularly and extracellularly in the AD brain. This review summarized the major evidence supporting the important role of A β in AD, and the gradual understanding that the role of A β in AD pathogenesis depends on its assembly state and accumulation location.

Key words: β amyloid; Alzheimer's disease; neurons; amyloid cascade hypothesis

1 β 淀粉样肽的发现与淀粉样肽瀑布假说

德国医生阿尔兹海默 (Alois Alzheimer) 于 1904 年首次描述了阿尔兹海默病 (Alzheimer's disease, AD) 的主要临床表现, 并于 1907 年报道了 AD 的主要病理变化: 患者大脑皮层和海马区有大量的淀粉样斑块 (amyloid plaque, 又称 senile plaque, 老年斑) 和神经纤维缠结 (neurofibrillary tangle)^[1]。约 60 年后, 人们认识到 AD 是引起老年痴呆症的最常见疾病^[2]。再过了大约 20 年, β 淀粉样肽 (β amyloid, A β) 被发现是淀粉样斑块的主要成分。1984 年, Glenner 和 Wong^[3] 从 AD 患者大脑微小血管的淀粉样物质中纯化出 A β , 发现其相对分子质量约为 4 kDa, 并测定了其部分氨基酸序列; 同年他们还报道了唐氏综合

征 (Down's syndrome, DS) 患者的大脑微小血管中所富集的淀粉样物质也是 A β ^[4]。1985 年, Masters 等^[5] 发现 AD 和唐氏综合征患者大脑的淀粉样斑块核心成分与上述 Glenner 和 Wong 发现的多肽是同一种蛋白。随后, 多个实验室各自对淀粉样斑块核心成分的鉴定也获得了同样的结果。

A β 的发现引导了 A β 前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP) 基因的克隆^[6-7], 促进了家族性 AD 患者中 APP 基因突变的发现^[8-12]。研究者随后

收稿日期: 2013-08-12

基金项目: 国家重点基础研究发展计划 ("973" 项目) (2013CB530900)

通信作者: E-mail: huangfd@sari.ac.cn

发现 A β 是由 APP 蛋白经分泌酶剪切产生的一系列长度在 40~48 个氨基酸之间的短肽, 主要是 A β_{40} 和 A β_{42} , 而导致家族性 AD 的 APP 基因突变能使细胞产生的 A β 增多^[13]。基于这些研究结果, 研究人员提出了对 AD 研究具有长期和广泛影响的 AD 发病机理假说, 即淀粉样肽瀑布假说 (amyloid cascade hypothesis)^[14-16]。该假说最初提出, 遗传或其他因素引起 A β 产生增多或清除减少, A β 积累聚集形成淀粉样斑块, 淀粉样斑块导致神经元死亡和神经纤维缠结形成, 引起认知功能障碍。

A β 的发现和淀粉样肽瀑布假说的提出激发了大量关于 A β 的毒性作用研究, 发现 A β 可能通过多种信号通路对培养的细胞, 包括神经元产生毒性作用^[17-19]。APP 基因的克隆, 一方面促进了 APP 剪切酶的鉴定, 如 β -分泌酶 (BACE)^[20-22]、 γ -分泌酶^[23-27] 和 α -分泌酶 (ADAMs)^[28]。之后, 大量导致家族性 AD 的 APP 基因突变和 APP 剪切酶基因突变被发现^[29-30]。这些突变均使得细胞产生 A β 增多, 或提高 A β_{42} /A β_{40} 比率^[2,30]。另一方面, 促进了大量 APP 或 A β 转基因动物模型的建立, 这些 AD 动物模型均呈现不同程度的 AD 样病理变化和认知功能障碍^[31]。在 AD 动物模型中, 抑制 A β 产生或促进 A β 清除可减轻 AD 样的病理变化和认知障碍^[32-33]。多方面的结果支持 A β 积累导致神经元损伤在 AD 中起重要作用。

然而, AD 患者大脑中 A β 淀粉样斑块量与 AD 患者认知功能障碍的程度之间无显著相关性^[34-35], 但大脑皮层和海马区神经突触的丢失程度^[34] 和大脑内可溶性 A β 的水平^[36-37] 与 AD 患者认知功能障碍程度显著相关。此外, APP 转基因小鼠在淀粉样斑块形成前就出现认知功能异常、神经元及突触功能和结构改变^[38-40]。这些研究结果不支持“A β 积累形成淀粉样斑块导致神经元死亡而引起认知功能障碍”是 AD 的主要病理机制。人们逐步认识到淀粉样斑块中不可溶的纤维状 A β 不是 A β 产生神经毒性的主要形式。

2 可溶 A β 聚合体的神经毒性作用和淀粉样肽瀑布假说的修正

1985 年, Masters 等^[5] 发现 AD 大脑淀粉样斑块的主要成分是 A β 时, 他们还发现 AD 大脑淀粉样斑块经蚁酸 (formic acid) 溶解后在聚丙烯酰胺凝胶电泳 (SDS-PAGE) 中以相对分子质量 4 kDa、8 kDa、12 kDa 和 16 kDa 等形式存在, 显示 A β 不

仅以单体和纤维状聚合物形式存在, 还以二、三和四聚体等寡聚体形式存在。但是, A β 被发现后, 大量关于 A β 的研究主要集中在不可溶纤维状 A β 对神经的毒性作用。直到 1998 年, Lambert 等^[41] 发现纳摩尔浓度的可溶性寡聚 A β 可杀死培养的中枢神经系统组织中的神经元, 抑制海马神经突触的长时程增强 (long-term potential, LTP)。之后不久, Selkoe 实验室发现, 由细胞分泌的 A β_{42} 寡聚体能损伤大鼠的学习、记忆, 并能在体内损害大鼠海马区神经突触的 LTP^[42]。随后, Selkoe 和 Hardy 对早期的淀粉样肽瀑布假说进行了修正: 遗传或其他因素引起 A β 产生增多或清除减少, A β 积累形成寡聚体, 进而引起微妙的突触损伤、胶质细胞活化、炎症、氧化应激和 Tau 蛋白过磷酸化等病理变化, 导致广泛的突触功能异常, 选择性的神经元死亡, 认知功能障碍^[43-44]。

上述关于可溶性 A β_{42} 寡聚体的重要发现激发了大量关于 A β_{42} 寡聚体对神经元及神经突触的损伤作用及机制的研究。综合的结果提示, 多种 A β_{42} 寡聚体与神经元和非神经元细胞膜上的多种成分, 包括脂类、受体、离子通道等相结合引起一系列复杂的突触、神经元和神经网络功能结构异常, 导致学习、记忆等行为异常^[45-47]。尽管目前普遍认为可溶性寡聚 A β 是产生神经毒性的主要 A β 形式, 但可溶性寡聚 A β 在何处积累, 具体何种可溶性寡聚 A β 在 AD 病理变化中起主要作用还不清楚。

3 AD 大脑中大量细胞外 A β 沉积与脑脊液中可溶 A β_{42} 浓度减低

AD 患者大脑中可溶 A β_{42} 总量明显比对照人群增多, 并与 AD 患者认知功能障碍的程度显著相关^[36-37], 其中最具神经毒性的 A β_{42} 寡聚体在 AD 患者脑中的含量是对照人群的数十倍^[48], 细胞外不可溶的散在 A β 沉淀和 A β 淀粉样斑块在 AD 患者大脑中大量存在 (AD 的主要病理特征和目前诊断 AD 的必要条件)。但是, 可溶的 A β_{42} 在 AD 患者脑脊液中的浓度比在正常人脑脊液中的明显减低。这种现象在 AD 临床分期的早期 (mild cognitive impairment, MCI 期) 就存在^[49-50], 是 AD 患者的一个突出生化改变现象和诊断 AD 的重要生物标记 (biomarker)^[49-51]。AD 患者脑脊液中 A β_{42} 浓度下降与大脑中可溶 A β_{42} 总量明显增多和细胞外存在大量 A β 沉淀是两个互相矛盾的现象, 起码表面上如此。2013 年, Maia 等^[52] 的研究发现, 在一些 APP 转基因小鼠中也存

在类似的矛盾现象。

对这一矛盾现象的一个未被证实的解释是: 脑脊液中 $A\beta_{42}$ 浓度下降是由脑脊液中可溶的 $A\beta_{42}$ 聚合到细胞外的散在 $A\beta$ 沉淀和 $A\beta$ 淀粉样斑块所致。然而, 最近针对一些家族性 AD 基因突变携带者的研究结果提示, 脑脊液 $A\beta_{42}$ 浓度下降比认知障碍的出现早约 25 年, 比 $A\beta$ 沉积的出现早约 15 年^[53]。因此, 在家族性 AD 基因突变携带者和散发性的 MCI 期 AD 患者的脑脊液中, $A\beta_{42}$ 浓度下降现象不但提示 AD 患者脑脊中 $A\beta_{42}$ 浓度下降有未知的原因或机制, 还引出了一些重要问题: 最初引发神经退行性改变的 $A\beta_{42}$ 在何处积累; 何处积累的 $A\beta_{42}$ 是导致神经退行性改变的主要原因; 脑脊液 $A\beta_{42}$ 浓度下降在 AD 病理改变中有何作用; 在 AD 治疗的临床前实验和临床试验中, 以胞外 $A\beta$ 淀粉样斑块的清除或减少为主要疗效指标是否恰当; 以减少 $A\beta$ 分泌为目标进行 AD 治疗药物的筛选是否正确等等。

4 神经元内 $A\beta$ 的积累

在神经元和非神经元细胞中, $A\beta$ 产生部位存在于内质网、高尔基体、细胞膜、内涵体、溶酶体和自噬体等处均有报道^[54-57]。但是, $A\beta$ 产生的主要部位还不清楚, 有可能是内涵体, 特别是神经元突触前区的内涵体^[56]。 $A\beta$ 产生后, 一部分经过分泌通路释放到细胞外, 另一部分可能在细胞内被代谢降解。

$A\beta$ 被发现是细胞外淀粉样斑块的主要成分后不久, 1989 年利用 $A\beta$ 的单克隆抗体进行免疫染色就能观察到 $A\beta$ 存在于 AD 患者大脑的神经元内, 并可能形成细胞内淀粉样斑块^[58]。1993 年, 在培养的神经元细胞系中也观察到细胞内 $A\beta$ 的存在, 且细胞内 $A\beta_{42}$ 与 $A\beta_{40}$ 的比例 (3:1) 大大高于细胞外 $A\beta_{42}$ 与 $A\beta_{40}$ 的比例 (1:20)^[59]。但是, 由于有些 $A\beta$ 抗体可能与 $A\beta$ 前体蛋白 APP 或 APP 的其他代谢物存在交叉反应和细胞内 $A\beta$ 的免疫反应信号比较弱, 关于细胞内 $A\beta$ 的积累一直存在争议, 长期被 AD 研究领域的主流所忽视。然而, 基于 $A\beta_{42}$ 的 N-端和 C-端特异抗体的应用和细胞内 $A\beta$ 免疫反应技术的优化 (热或蚁酸处理脑组织样品增强细胞内 $A\beta$ 免疫反应), 以及生物化学和免疫电镜技术的应用, 大量研究结果反复证实了神经元内 $A\beta$ 积累的存在, 且在 AD 患者和模型动物大脑神经元内多种细胞器官发现有 $A\beta$ 积累^[60-62]。 $A\beta_{42}$ 寡聚体也在神经元的非正常突起 (neuron process) 和突触中均可观察到^[63]。

神经元内 $A\beta$ 积累可能由胞外的 $A\beta$ 内吞或胞内产生的 $A\beta$ 滞留所致。在培养细胞中, 胞外 $A\beta$ 的内吞涉及到几个 $A\beta$ 结合蛋白, 包括 $\alpha 7nAChR$ 、LRP1、RAGE 等^[60-62]。但是, 这些蛋白在体内是否参与神经元内 $A\beta$ 积累还有待明确。原则上, 细胞内 $A\beta$ 积累应该与 $A\beta$ 产生后的分泌和 $A\beta$ 在细胞内的代谢密切相关。如果 $A\beta$ 产生后分泌减少, 一方面可能导致脑脊液中 $A\beta$ 浓度下降, 另一方面导致细胞内 $A\beta$ 滞留增多。滞留的 $A\beta$ 不能代谢降解便会导致细胞内 $A\beta$ 积累。 $A\beta$ 产生后的释放很可能不是一个单纯的被动过程, 而可能受多种因素的影响, 如疏水性强的 $A\beta$ 与细胞膜上脂类和蛋白质分子的相互作用、 $A\beta$ 聚集状态、神经元内分泌通路的调节、神经元电活动情况等。近些年, 在培养的神经元和 AD 模型小鼠脑内发现, 神经元或突触传递的活动可促进 $A\beta$ 释放, 但这种现象被认为是 APP 从细胞膜上内吞增加或 β -分泌酶的活性上调导致 $A\beta$ 产生增多所致^[56]。 $A\beta$ 产生后的分泌调控机制还是基本未知。

$A\beta$ 的降解涉及到脑啡肽酶 (neprilysin)、胰岛素降解酶 (insulin degrading enzyme, IDE)、内皮素转化酶 (endothelin-converting enzymes, ECEs) 等。大量研究结果表明, 这些酶在胞外 $A\beta$ 降解中起重要作用^[64]。最近研究结果提示, 脑啡肽酶和内皮素转化酶在神经元内 $A\beta$ 的降解中也起重要作用^[65-66]。

5 神经元内外 $A\beta$ 的毒性作用

大脑皮层和海马区神经突触的丢失程度与 AD 患者认知功能障碍的程度显著相关^[34], 突触的功能异常和丢失被广泛认为是 AD 患者认知功能下降的细胞机制^[19,43-44]。近年来有多个蛋白被报道在 $A\beta$ 引起的突触可塑性障碍中起重要作用, 如 Tau、Prion 和 Caspase3 蛋白^[67-70], 以及 NMDAr、mGluR5 和 EphB2 受体^[71-75]。这些分子所介导的主要变化是胞外 $A\beta$ 所引起的谷氨酸能突触改变, 且位于突触后膜区。然而, AD 患者的突触损伤并不局限于谷氨酸能突触, 也不局限于突触后膜区, 胆碱能突触损伤也是 AD 的主要病理改变, 且主要定位于胆碱能突触前区的乙酰胆碱转移酶 (choline acetyltransferase) 在 AD 大脑中有明显下降。多年来, 以这一变化为指导的胆碱酯酶抑制剂的应用是临床治疗 AD 的主要方法。因此, 大脑内 $A\beta$ 积累导致突触障碍可能存在更基本的细胞分子机制, 且可能是 $A\beta$ 积累引起多种突触障碍的共同机制。此外, 如果在散发性

AD 患者中, 脑脊液 A β 浓度下降的出现也比认知障碍出现早十儿二十年, 则胞外 A β 是否在 AD 病理改变中起主要作用还有待明确。近十几年来, 大量实验结果显示神经元内 A β 积累在 AD 早期发生, 并可能在突触损伤, 特别是突触前区的结构功能异常改变、淀粉样斑块形成、神经元死亡中起重要作用^[60,62,76-77]。

[参 考 文 献]

- [1] Alzheimer A. Uber eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. Allg Z Psychiatrie Psychisch-Gerichtliche Med, 1907, 64: 146-8
- [2] Selkoe DJ. Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy. Physiol Rev, 2001, 81(2): 741-66
- [3] Glenner GG, Wong CW. Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. Biochem Biophys Res Commun, 1984, 120(3): 885-90
- [4] Glenner GG, Wong CW. Alzheimer's disease and Down's syndrome: sharing of a unique cerebrovascular amyloid fibril protein. Biochem Biophys Res Commun, 1984, 122(3): 1131-5
- [5] Masters CL, Simms G, Weinman NA, et al. Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome. Proc Natl Acad Sci USA, 1985, 82(12): 4245-9
- [6] Kang J, Lemaire HG, Unterbeck A, et al. The precursor of Alzheimer's disease amyloid A4 protein resembles a cell-surface receptor. Nature, 1987, 325(6106): 733-6
- [7] Tanzi RE, Gusella JF, Watkins PC, et al. Amyloid β protein gene: cDNA, mRNA distribution, and genetic linkage near the Alzheimer locus. Science, 1987, 235(4791): 880-4
- [8] Chartier-Harlin MC, Crawford F, Houlden H, et al. Early-onset Alzheimer's disease caused by mutations at codon 717 of the β -amyloid precursor protein gene. Nature, 1991, 353(6347): 844-6
- [9] Goate A, Chartier-Harlin MC, Mullan M, et al. Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. Nature, 1991, 349(6311): 704-6
- [10] Murrell J, Farlow M, Ghetti B, et al. A mutation in the amyloid precursor protein associated with hereditary Alzheimer's disease. Science, 1991, 254(5028): 97-9
- [11] Hendriks L, van Duijn CM, Cras P, et al. Presenile dementia and cerebral haemorrhage linked to a mutation at codon 692 of the β -amyloid precursor protein gene. Nat Genet, 1992, 1(3): 218-21
- [12] Mullan M, Crawford F, Axelman K, et al. A pathogenic mutation for probable Alzheimer's disease in the APP gene at the N-terminus of β -amyloid. Nat Genet, 1992, 1(5): 345-7
- [13] Citron M, Oltersdorf T, Haass C, et al. Mutation of the β -amyloid precursor protein in familial Alzheimer's disease increases β -protein production. Nature, 1992, 360(6405): 672-4
- [14] Hardy JA, Higgins GA. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. Science, 1992, 256(5054): 184-5
- [15] Selkoe DJ. The molecular pathology of Alzheimer's disease. Neuron, 1991, 6(4): 487-98
- [16] Hardy J, Allsop D. Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease. Trends Pharmacol Sci, 1991, 12(10): 383-8
- [17] Yankner BA, Duffy LK, Kirschner DA. Neurotrophic and neurotoxic effects of amyloid β protein: reversal by tachykinin neuropeptides. Science, 1990, 250(4978): 279-82
- [18] Pike CJ, Burdick D, Walencewicz AJ, et al. Neurodegeneration induced by β -amyloid peptides in vitro: the role of peptide assembly state. J Neurosci, 1993, 13(4): 1676-87
- [19] Small DH, Mok SS, Bornstein JC. Alzheimer's disease and A β toxicity: from top to bottom. Nat Rev Neurosci, 2001, 2(8): 595-8
- [20] Vassar R, Bennett BD, Babu-Khan S, et al. β -secretase cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein by the transmembrane aspartic protease BACE. Science, 1999, 286(5440): 735-41
- [21] Hussain I, Powell D, Howlett DR, et al. Identification of a novel aspartic protease (Asp 2) as β -secretase. Mol Cell Neurosci, 1999, 14(6): 419-27
- [22] Sinha S, Anderson JP, Barbour R, et al. Purification and cloning of amyloid precursor protein β -secretase from human brain. Nature, 1999, 402(6761): 537-40
- [23] Steiner H, Winkler E, Edbauer D, et al. PEN-2 is an integral component of the γ -secretase complex required for coordinated expression of presenilin and nicastrin. J Biol Chem, 2002, 277(42): 39062-5
- [24] Wolfe MS, Xia W, Ostaszewski BL, et al. Two transmembrane aspartates in presenilin-1 required for presenilin endoproteolysis and γ -secretase activity. Nature, 1999, 398(6727): 513-7
- [25] Francis R, McGrath G, Zhang J, et al. *aph-1* and *pen-2* are required for Notch pathway signaling, γ -secretase cleavage of β APP, and presenilin protein accumulation. Dev Cell, 2002, 3(1): 85-97
- [26] Levitan D, Lee J, Song L, et al. PS1 N- and C-terminal fragments form a complex that functions in APP processing and Notch signaling. Proc Natl Acad Sci USA, 2001, 98(21): 12186-90
- [27] Yu G, Nishimura M, Arawaka S, et al. Nicastrin modulates presenilin-mediated notch/glp-1 signal transduction and β APP processing. Nature, 2000, 407(6800): 48-54
- [28] Allinson TM, Parkin ET, Turner AJ, et al. ADAMs family members as amyloid precursor protein α -secretases. J Neurosci Res, 2003, 74(3): 342-52
- [29] St George-Hyslop PH, Petit A. Molecular biology and genetics of Alzheimer's disease. C R Biol, 2005, 328(2): 119-30
- [30] Tanzi RE, Bertram L. Twenty years of the Alzheimer's disease amyloid hypothesis: a genetic perspective. Cell, 2005, 120(4): 545-55

- [31] Gotz J, Ittner LM. Animal models of Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Nat Rev Neurosci*, 2008, 9(7): 532-44
- [32] Weiner HL, Frenkel D. Immunology and immunotherapy of Alzheimer's disease. *Nat Rev Immunol*, 2006, 6(5): 404-16
- [33] Morgan D, Diamond DM, Gottschall PE, et al. A β peptide vaccination prevents memory loss in an animal model of Alzheimer's disease. *Nature*, 2000, 408(6815): 982-5
- [34] Terry RD, Masliah E, Salmon DP, et al. Physical basis of cognitive alterations in Alzheimer's disease: synapse loss is the major correlate of cognitive impairment. *Ann Neurol*, 1991, 30(4): 572-80
- [35] Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol*, 1991, 82(4): 239-59
- [36] Lue LF, Kuo YM, Roher AE, et al. Soluble amyloid β peptide concentration as a predictor of synaptic change in Alzheimer's disease. *Am J Pathol*, 1999, 155(3): 853-62
- [37] McLean CA, Cherny RA, Fraser FW, et al. Soluble pool of A β amyloid as a determinant of severity of neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, 1999, 46(6): 860-6
- [38] Ashe KH. Learning and memory in transgenic mice modeling Alzheimer's disease. *Learn Mem*, 2001, 8(6): 301-8
- [39] Mucke L, Masliah E, Yu GQ, et al. High-level neuronal expression of A β_{1-42} in wild-type human amyloid protein precursor transgenic mice: synaptotoxicity without plaque formation. *J Neurosci*, 2000, 20(11): 4050-8
- [40] Hsia AY, Masliah E, McConlogue L, et al. Plaque-independent disruption of neural circuits in Alzheimer's disease mouse models. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96(6): 3228-33
- [41] Lambert MP, Barlow AK, Chromy BA, 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
- [42] Walsh DM, Klyubin I, Fadeeva JV, et al. Naturally secreted oligomers of amyloid β protein potently inhibit hippocampal long-term potentiation *in vivo*. *Nature*, 2002, 416(6880): 535-9
- [43] Selkoe DJ. Alzheimer's disease is a synaptic failure. *Science*, 2002, 298(5594): 789-91
- [44] Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science*, 2002, 297(5580): 353-6
- [45] Mucke L, Selkoe DJ. Neurotoxicity of amyloid β -protein: synaptic and network dysfunction. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2012, 2(7): a006338
- [46] Selkoe DJ. Soluble oligomers of the amyloid β -protein impair synaptic plasticity and behavior. *Behav Brain Res*, 2008, 192(1): 106-13
- [47] Yankner BA, Lu T. Amyloid β -protein toxicity and the pathogenesis of Alzheimer disease. *J Biol Chem*, 2009, 284(8): 4755-9
- [48] Takahashi RH, Milner TA, Li F, et al. Intraneuronal Alzheimer A β_{42} accumulates in multivesicular bodies and is associated with synaptic pathology. *Am J Pathol*, 2002, 161(5): 1869-79
- [49] Mattsson N, Zetterberg H, Hansson O, et al. CSF biomarkers and incipient Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *JAMA*, 2009, 302(4): 385-93
- [50] Shaw LM, Vanderstichele H, Knapik-Czajka M, et al. Cerebrospinal fluid biomarker signature in Alzheimer's disease neuroimaging initiative subjects. *Ann Neurol*, 2009, 65(4): 403-13
- [51] Hampel H, Frank R, Broich K, et al. Biomarkers for Alzheimer's disease: academic, industry and regulatory perspectives. *Nat Rev Drug Discov*, 2010, 9(7): 560-74
- [52] Maia LF, Kaeser SA, Reichwald J, et al. Changes in amyloid- β and tau in the cerebrospinal fluid of transgenic mice overexpressing amyloid precursor protein. *Sci Transl Med*, 2013, 5(194): 194re2
- [53] Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TL, et al. Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, 2012, 367(9): 795-804
- [54] Zhang YW, Thompson R, Zhang H, et al. APP processing in Alzheimer's disease. *Mol Brain*, 2011, 4: 3
- [55] Hartmann T, Bieger SC, Bruhl B, et al. Distinct sites of intracellular production for Alzheimer's disease A $\beta_{40/42}$ amyloid peptides. *Nat Med*, 1997, 3(9): 1016-20
- [56] Haass C, Kaether C, Thinakaran G, et al. Trafficking and proteolytic processing of APP. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2012, 2(5): a006270
- [57] Nixon RA. Autophagy, amyloidogenesis and Alzheimer disease. *J Cell Sci*, 2007, 120(Pt 23): 4081-91
- [58] Grundke-Iqbal I, Iqbal K, George L, et al. Amyloid protein and neurofibrillary tangles coexist in the same neuron in Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1989, 86(8): 2853-7
- [59] Wertkin AM, Turner RS, Pleasure SJ, et al. Human neurons derived from a teratocarcinoma cell line express solely the 695-amino acid amyloid precursor protein and produce intracellular β -amyloid or A4 peptides. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993, 90(20): 9513-7
- [60] Laferla FM, Green KN, Oddo S. Intracellular amyloid- β in Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci*, 2007, 8: 499-509
- [61] Wirths O, Multhaup G, Bayer TA. A modified β -amyloid hypothesis: intraneuronal accumulation of the β -amyloid peptide--the first step of a fatal cascade. *J Neurochem*, 2004, 91(3): 513-20
- [62] Gouras GK, Tampellini D, Takahashi RH, et al. Intraneuronal β -amyloid accumulation and synapse pathology in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*, 2010, 119(5): 523-41
- [63] Takahashi RH, Almeida CG, Kearney PF, et al. Oligomerization of Alzheimer's β -amyloid within processes and synapses of cultured neurons and brain. *J Neurosci*, 2004, 24(14): 3592-9
- [64] Iwata N, Higuchi M, Saido TC. Metabolism of amyloid- β peptide and Alzheimer's disease. *Pharmacol Ther*, 2005,

- 108(2): 129-48
- [65] Pacheco-Quinto J, Eckman EA. Endothelin-converting enzymes degrade intracellular β -amyloid produced within the endosomal/lysosomal pathway and autophagosomes. *J Biol Chem*, 2013, 288(8): 5606-15
- [66] Tampellini D, Rahman N, Lin MT, et al. Impaired β -amyloid secretion in Alzheimer's disease pathogenesis. *J Neurosci*, 2011, 31(43): 15384-90
- [67] Roberson ED, Scarce-Levie K, Palop JJ, et al. Reducing endogenous tau ameliorates amyloid β -induced deficits in an Alzheimer's disease mouse model. *Science*, 2007, 316(5825): 750-4
- [68] Lauren J, Gimbel DA, Nygaard HB, et al. Cellular prion protein mediates impairment of synaptic plasticity by amyloid- β oligomers. *Nature*, 2009, 457(7233): 1128-32
- [69] Jo J, Whitcomb DJ, Olsen KM, et al. $A\beta_{1-42}$ inhibition of LTP is mediated by a signaling pathway involving caspase-3, Akt1 and GSK-3 β . *Nat Neurosci*, 2011, 14(5): 545-7
- [70] Roberson ED, Halabisky B, Yoo JW, et al. Amyloid- β /Fyn-induced synaptic, network, and cognitive impairments depend on tau levels in multiple mouse models of Alzheimer's disease. *J Neurosci*, 2011, 31(2): 700-11
- [71] Snyder EM, Nong Y, Almeida CG, et al. Regulation of NMDA receptor trafficking by amyloid- β . *Nat Neurosci*, 2005, 8(8): 1051-8
- [72] Hsieh H, Boehm J, Sato C, et al. AMPAR removal underlies $A\beta$ -induced synaptic depression and dendritic spine loss. *Neuron*, 2006, 52(5): 831-43
- [73] Renner M, Lacor PN, Velasco PT, et al. Deleterious effects of amyloid β oligomers acting as an extracellular scaffold for mGluR5. *Neuron*, 2010, 66(5): 739-54
- [74] Wei W, Nguyen LN, Kessels HW, et al. Amyloid β from axons and dendrites reduces local spine number and plasticity. *Nat Neurosci*, 2010, 13(2): 190-6
- [75] Cisse M, Halabisky B, Harris J, et al. Reversing EphB2 depletion rescues cognitive functions in Alzheimer model. *Nature*, 2011, 469(7328): 47-52
- [76] Zhao XL, Wang WA, Tan JX, et al. Expression of β -amyloid induced age-dependent presynaptic and axonal changes in *Drosophila*. *J Neurosci*, 2010, 30(4): 1512-22
- [77] Huang JK, Ma PL, Ji SY, et al. Age-dependent alterations in the presynaptic active zone in a *Drosophila* model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis*, 2013, 51: 161-7