

DOI: 10.13376/j.cbls/2016062

文章编号: 1004-0374(2016)04-0486-07

β -淀粉样前体蛋白基因表达及加工调控的研究进展

武雪玲, 常平, 姜招峰, 劳凤学, 黄汉昌*

(北京联合大学功能食品科学技术研究院, 生物活性物质与功能食品北京市重点实验室, 北京 100191)

摘要: β -淀粉样蛋白 (amyloid- β , A β) 是阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 形成和发展的关键因素, 而 A β 的过量产生则来源于 β -淀粉样前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP) 的异常裂解。因此, 导致 APP 基因表达失控或异常剪切的因素在 AD 的发病中起着重要作用。目前的研究多数侧重于通过减少已经产生的 A β 来治疗 AD, 但很少从 APP 基因表达水平的角度来抑制 A β 产生, 从而寻找解决方法。现就影响 A β 生成的因素及 APP 基因表达及代谢调控的作用机制做一综述, 以期对未来 AD 的治疗提供更多的理论基础。

关键词: 阿尔茨海默病; 淀粉样前体蛋白; 基因表达及加工

中图分类号: Q753; R749.1 **文献标志码:** A

Research progress on regulations of APP gene expression and processing

WU Xue-Ling, CHANG Ping, JIANG Zhao-Feng, LAO Feng-Xue, HUANG Han-Chang*

(Beijing Key Laboratory of Bioactive Substances and Functional Food,
College of Arts and Science, Beijing Union University, Beijing 100191, China)

Abstract: Amyloid- β (A β) is a key factor in the onset and development of the Alzheimer's disease (AD), and the abnormal cleavage of amyloid precursor protein (APP) attributes to the overproduction of A β . Therefore, the factors resulting in uncontrollable expression of APP gene or abnormal processing of this protein play an important role in the pathogenesis of AD. Most of studies have focused on AD treatment by reducing the level of generated A β rather than by suppressing A β generation. This article summarizes the factors affecting A β generation and the mechanism on APP gene regulation in order to provide more theoretical basis in AD treatment.

Key words: Alzheimer's disease; amyloid precursor protein; gene expression and processing

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是老年痴呆中最常见的一种类型, 是以记忆衰退、认知障碍、人格异常为临床特征的慢性中枢性神经系统退行性疾病^[1-2]。AD 病理特征表现: 纤维状淀粉样 β 蛋白多肽 (amyloid- β , A β) 为主要物质在神经组织中沉积所形成的老年斑 (senile plaque, SP); 细胞内异常磷酸化的 tau 蛋白聚集而形成的神经纤维缠结 (neurofibrillary tangles, NFTs); 脑皮层和海马区神经元细胞的丢失等。其中, A β 聚集形成的寡聚体具有神经毒性, 被认为是 AD 的主要病理机制^[3-4], 这些过量产生的 A β 来源于淀粉样前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP) 的异常裂解^[5]。APP 通过淀粉样 (β -途径) 和非淀粉样 (α -途径) 两种途径进行

代谢^[6]。前者经 β -分泌酶剪切后产生 sAPP $_{\beta}$ (secreted APP-N terminal fragment, sAPP $_{\beta}$) 和 C99 (含 99 个氨基酸残基的片段), C99 再经 γ -分泌酶作用后产生 A β 和 APP 胞内功能域 AICD (APP intracellular domain, AICD) (图 1); 后者经 α -分泌酶的切割后产生 sAPP $_{\alpha}$ 和 C83 (含 83 个氨基酸残基的片段), C83 再经 γ -分泌酶作用后产生 AICD。

老年斑的形成可能是人体衰老的重要生理性标

收稿日期: 2015-08-20; 修回日期: 2015-11-26

基金项目: 国家自然科学基金项目(31471587); 北京市属高等学校高层次人才引进与培养三年行动计划(2013-2015年)青年拔尖人才培育计划(CIT&TCD201504034)

*通信作者: E-mail: hangchang@buu.edu.cn

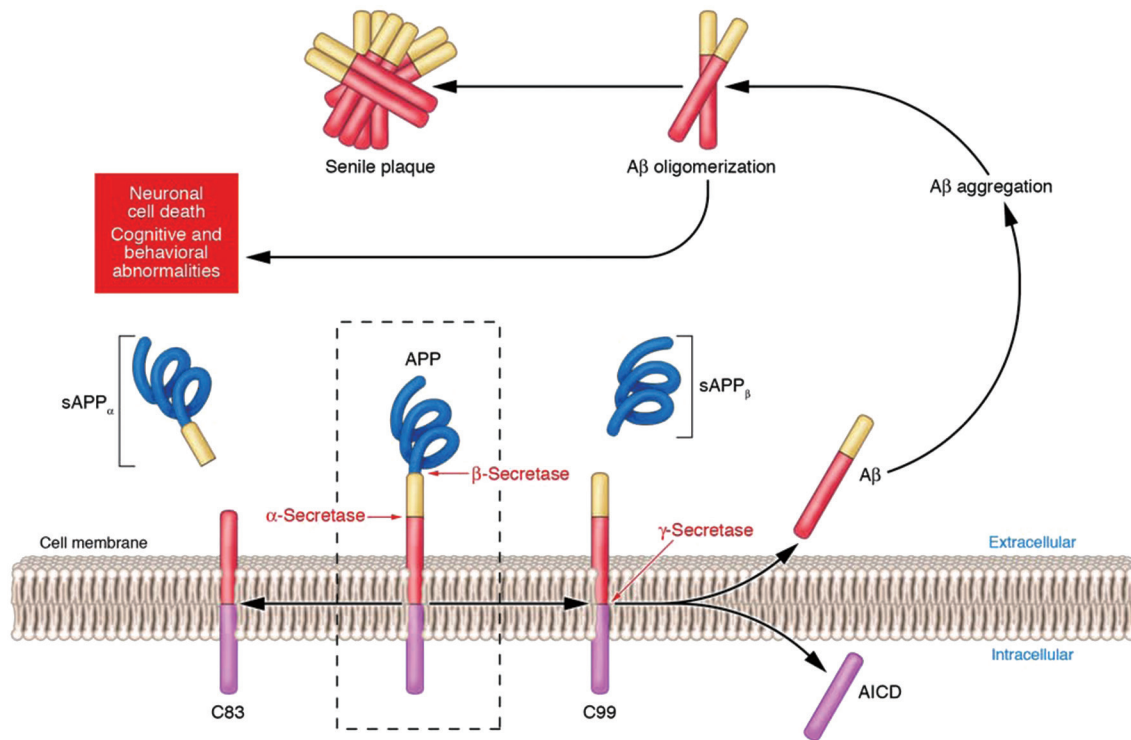


图1 APP蛋白的代谢及老年斑的形成过程^[6]

志, 大脑中老年斑的数量与年龄成正相关性, 在包括衰老的猿猴等哺乳动物大脑杏仁核、海马、皮层等区域均能检测到老年斑的存在^[7]。在相同年龄人群中, AD 患者的老年斑数量比健康人群显著增多。AD 病理中, 为何 APP 蛋白 β -途径裂解上调而产生过量的 A β ? 目前的研究认为, APP 的表达和代谢受遗传因素、非遗传因素的影响和调控。A β 从产生、聚集到发挥神经毒性要经历几个环节: APP 基因异常 \rightarrow 异常 APP mRNA \rightarrow APP 蛋白易被 β -、 γ -分泌酶水解 \rightarrow 产生过多 A β 多肽 \rightarrow A β 多肽聚集 \rightarrow 形成 SP \rightarrow 诱发 AD 病理特征。而在每个过程中, APP 基因的表达及代谢都不是单独地发挥作用, 而是会受到一些转录因子或其他分子的调控来共同完成。本文从影响 A β 生成的因素以及 APP 基因表达及加工 (转运及裂解) 调控的角度来阐述 AD 的发病机制, 以期为从根本上治疗 AD 提供可靠的理论依据。

1 影响 A β 生成的因素

1.1 遗传因素

1.1.1 PS 基因突变

早老素 (presenilin, PS) 基因突变是早发性家族性 AD 的常见病因。PS 由位于 14 号染色体上的 14q24.3 基因编码的早老素 1 (presenilin 1, PS1) 和位

于 1 号染色体上的 1q42.13 基因编码的早老素 2 (presenilin 2, PS2) 组成。PS 突变位点大多都位于 PS 基因的高度保守基团中, 如亲水环 HL 和跨膜区域 TM 中, 并推测这些突变可能是通过改变电荷或通过孔径大小以及改变 PS 的酶解过程来参与 AD 的发生^[8]。目前研究发现, PS1 基因突变有 197 种, PS2 基因突变有 25 种, 其中 PS1 基因的突变大多为错义突变。多数 AD 患者在 60 岁之前发病, 但部分 PS1 突变类型, 如 L85P (85 位密码子上的 Leu 突变为 Pro, 下同)、P117L、P117S、L166P、S169L 则在 30 岁之前就开始发病。另外, I143T、M139V、M146V、M146L、S169L、G209V 等突变类型会出现癫痫或肌阵挛症状; M146L、M146I、L250S、C92S、C410Y、R269H 等突变型则伴有幻听、焦虑、妄想等精神系统的异常; 而 A260V、A246E、E120D、G209V、H163R、L250S、P264L 等突变类型会出现失语症状。虽然突变类型不同其临床表型也有所不同, 但共同点是, 临床上 PS 异常患者会出现记忆衰退、认知障碍、人格异常的病理特征, 并伴随老年斑沉积、神经元丧失、神经纤维缠结等普遍的 AD 神经病理特征^[9]。

1.1.2 ApoE 基因突变

载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE) 基因位于

19号染色体(19q13)上,有3种等位基因变异体($\epsilon 2$ 、 $\epsilon 3$ 和 $\epsilon 4$)分别编码3种亚型:ApoE2、ApoE3、ApoE4,其中ApoE $\epsilon 4$ 基因型是AD最主要的危险因素,与家族性迟发型AD以及散发性AD均有关系。在大脑中,ApoE是最主要的载脂蛋白,由星形胶质细胞和小胶质细胞合成并分泌。ApoE可通过低密度脂蛋白受体相关蛋白(LDL receptor-related protein, LRP)的方式来调节APP代谢过程中 γ -分泌酶的水平进而促进A β 的沉积。此外有尸检发现,在携带ApoE $\epsilon 4$ 等位基因的AD患者大脑皮质颞叶区(superior temporal, ST)部分的SP密度明显增加^[10]。另外,经研究发现,ApoE $\epsilon 4$ 还可促进异常高度磷酸化的tau蛋白自发聚集形成双螺旋丝和NFTs,进而诱发AD发生^[11]。

1.1.3 APP基因突变

人类的APP基因位于21号染色体长臂上,由18个外显子组成,A β 序列位于第16、17号外显子。在转录过程中APP基因第7、8和15号外显子可被选择性剪接,产生一系列介于100~130 kDa的异构体,其中,APP695、APP770、APP751三种亚型能产生A β ,大脑中APP亚型主要为APP695^[12]。APP在中枢神经系统神经元、内皮细胞、星形细胞和小胶质细胞内均可表达,且对神经元生长、神经兴奋性调节、神经突触可塑性起重要作用。正常情况下A β 的产生和降解保持平衡,而在AD患者体内这种平衡被打乱,致使A β 产生过量,引起SP形成。

Goate等^[13]对APP基因的Swedish突变(APPK670N和M671L)研究发现,670/671的突变位点正好分布在 β -分泌酶酶切位点处,致使APP蛋白易被 β -分泌酶水解,其后在 γ -分泌酶的作用下产生完整的A β ,且A β_{40} 和A β_{42} 的分泌量最多^[14]。同时,Mullan^[15]也通过APP基因的London突变(APPV717I)发现A β_{42} 的表达增加了1.5倍。此外,Kwok等^[16]在一个AD家族中发现APP基因C端L723P突变,且通过体外实验证明,该突变可导致转染APP基因的CHO细胞产生过多的A β_{42} 。APP基因突变易发生在家族性AD患者中,且大多数的突变位点都集中在编码A β 的第16和17号外显子上或 α -、 β -和 γ -分泌酶的酶切位点附近^[17]。Magrané等^[18]研究表明,A β 可引起原代神经元中tau蛋白的高度异常磷酸化,并能直接影响细胞及突触功能,可见APP与tau蛋白在AD病理过程中也存在相互作用。

1.2 非遗传因素

虽然家族性AD发病与PS1、PS2、ApoE以及

APP等基因突变有着密切的联系,但这也仅仅只能解释不到10%的AD病例。那么在90%多的无突变AD病例中又是什么因素导致A β 沉积和发病的?有研究认为,RNA氧化造成的APP的RNA序列和蛋白质序列变异可能参与了APP经 β -途径水解而产生A β 的过程。

RNA链上的G(鸟嘌呤)碱基被氧化成8-oxoG后,在转录时会与DNA链上的C(胞嘧啶)和A(腺嘌呤)以相同的机率结合,若与A发生错配,则会导致mRNA链上本该是U(尿嘧啶)的位置被G(8-oxoG)所替代。在翻译成蛋白质时,tRNA上携带的8-oxoG(本该是G)也同样可以与mRNA上的A错误配对,导致翻译的提前终止,产生不完整蛋白,或者产生易被蛋白酶水解且只有部分或没有酶活性的全长蛋白。

干伟^[19]通过构建CHO-APP-iMTH1单克隆细胞株(稳定转染人APP基因,同时,采用RNA干扰技术敲减RNA氧化抑制基因MTH1),并在此细胞培养基中添加8-oxoGTP,与GTP竞争性地在转录过程中掺入RNA链,引起氧化形式RNA的增加。同时,采用蛋白免疫印迹分析、ELISA、MALDI-TOF和Q-TOF检测细胞APP蛋白的改变和A β 产量及种类的变化。结果发现,随APP氧化形式mRNA的增加,CHO-APP-iMTH1细胞分泌A β 的种类和产量也有所增加,猜测其机理是氧化的APP mRNA引起APP基因转录、翻译过程的异常,从而造成APP蛋白表达异常,异常的APP蛋白与 β -、 γ -分泌酶的亲和力较高,使APP经 α -途径的水解受到抑制,而促进了经 β -途径水解的增加,最终产生较多种类和产量的A β 片段,并聚集形成老年斑,致使AD发生。

2 APP基因转录过程的调控

2.1 C/EBP β 对APP基因启动子的调控

CCAAT-增强子结合蛋白 β (CCAAT enhancer binding proteins β , C/EBP β)是转录因子C/EBPs家族的重要成员,可调控神经元细胞的分化^[20]。在AD患者大脑的星形胶质细胞中检测到C/EBP β 的表达,且与正常年龄对照组相比C/EBP β 的表达明显升高^[21-22]。另外,Takahashi等^[23]研究表明,APP可通过C/EBP同源蛋白所介导的通路促进内质网应激,最终导致细胞死亡。

作为转录因子的C/EBP β 作用于顺式反应元件,能与启动子上的CAAT盒结合,进而对所要调控的

基因进行转录调控。有实验证明, C/EBP β 对 APP 启动子有着明显的上调作用, 然而, APP 启动子上并没有 CAAT 盒, 只存在与转录因子 Sp1 (specificity protein 1) 结合的 GC 盒, 且已有研究证明 Sp1 是 APP 启动子的正调控因子^[24], 因此, 猜测 Sp1 和 C/EBP β 有可能在 APP 基因表达调控方面有着协同作用。柴娟等^[25] 通过构建 C/EBP β 过表达慢病毒载体, 在体外人胚肾细胞 (HEK293FT) 进行病毒包装并感染小鼠海马神经元细胞 (HT22) 的模型, 然后利用荧光素酶报告基因实验、实时荧光定量 PCR、Western blot 来检测 C/EBP β 对 APP 和 Sp1 在转录和翻译水平上表达的影响。其结果显示, C/EBP β 对 APP 启动子的表达有正调控作用, 其机制可能是 C/EBP β 能促进内源性 Sp1 基因的表达, 而 Sp1 则通过与 APP 基因启动子近端 GC 盒的结合, 进一步促进 APP 基因的转录和表达。

2.2 Egr-1对APP基因启动子的调控

早期反应因子 -1 (early responsive factors-1, Egr-1) 属于转录因子锌指蛋白家族成员的一种, 能调控突触可塑性, 并能维持长时程效应中的某些晚期反应因子^[26]。Lu 等^[27] 研究表明, Egr-1 在 AD 患者的大脑中过表达, 且通过活化 CDK5 和失活 PP1 来控制 tau 蛋白的磷酸化和去磷酸化。Renbaum 等^[28] 研究证实 Egr-1 可上调早老素在神经元细胞中的表达, 进而导致 γ -分泌酶对 APP 的裂解。

马琳等^[29] 通过构建含有 APP 启动子的荧光素酶报告质粒以及缺失突变的报告质粒, 将质粒与 Egr-1 真核表达载体 pCDNA3-Egr-1 共转入 HEK293 和 U87MG 细胞, 并进行荧光素酶活性测定, 以确定 Egr-1 对 APP 基因表达的调控作用。其结果发现, Egr-1 蛋白在 APP 基因启动子的 5'UTR 区域有特异性结合部位。另外, 通过对 APP 启动子序列的分析, 发现在 +63 到 +77 部位有符合 Pura 结合位点特征的序列 (GGN)_n, 然而这个区域也是 Egr-1 与 APP 启动子结合的位点。Pura 蛋白是一种在进化过程中高度保守的调节蛋白, 曾有研究证明其对 APP 的表达有着较明显的负调控作用^[30]。Pura 和 Egr-1 结构上的特异性和相同的结合位点也提示了 Pura 与 Egr-1 是否有可能存在竞争性结合的关系, 进而影响 Egr-1 对 APP 启动子的调控作用, 但目前还没有相关研究能证实 Pura 与 Egr-1 存在竞争性结合的关系。

2.3 miRNA对APP mRNA的调控

microRNA (miRNA) 是一类长度约 19~24 nt 且属内源性的非编码小 RNA。经研究表明, miRNA 参

与了 AD 的发展过程, 且对 APP 表达存在调控作用, 如 miR-153、miR-644、miR-655 等都可通过切除 APP mRNA 的 PolyA 尾巴降解 APP mRNA 来下调 APP 的表达。miR-124 在 AD 患者脑组织中的表达显著降低, 而 miR-124 可促进含有 7 号和 8 号外显子的 APP mRNA 的选择性剪切, 其机制可能是 miR-124 可抑制多聚嘧啶区结合蛋白 -1 (polypyrimidine tract binding protein1, PTBP-1) 的表达, 从而引起 PTBP-2 的代偿性增加, 而 PTBP-1 又能产生含外显子 7 和 8 的异构体, 且 PTBP-2 产生只含外显子 15 的异构体^[31-32], miR-124 进而经 PTBP-2 的介导使得 A β 产量增加^[33]。

3 APP转运和加工过程的调控

3.1 SORL1对APP翻译后加工作用的调控

分拣蛋白相关受体 -1 (sortilin-related receptor1 gene, SORL1) 基因位于 11 号染色体上 (11q23.2-q24.2), 所编码的蛋白是一种脂蛋白受体同源体, 即 ApoE 受体, 主要在中枢神经系统内表达, 并作为分选蛋白受体穿梭于高尔基体、胞质和胞膜^[34]。该基因参与 APP 的裂解及再循环途径, 并可增加散发性 AD 患病的风险。有研究发现, SORL1 表达降低可导致 A β 生成增多; 同时, 也有研究表明在高尔基体外侧网络, SORL1 是 APP 的一个固定因素, 可防止 APP 的释放, 并调整其加工处理过程。因而 SORL1 基因表达的减少可导致 A β 生成增多, 进而引发 AD 的产生^[35]。另外, Rogaeva 等^[34] 报道了 SORL1 基因的 3' 区和 5' 区的单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 与散发性迟发型 AD 有很大的关系。

3.2 AICD对APP的加工和运输作用的调控

APP 水解产生 A β 和 APP 胞内结构域 AICD, AICD 在细胞中易被降解, 但当 AICD 与蛋白因子 Fe65 相互作用时可促进 AICD 的进一步折叠, 并稳定其结构^[36]。另外, AICD 序列中含有较高度保守的 YENPTY 基序 (定位于 APP695 的 682~687 位氨基酸序列)^[37-38], APP/AICD 通过这个基序与含有磷酸化酪氨酸结合结构域 (phosphotyrosine binding domain, PTB 结构域) 的蛋白相结合^[39-40]。

Borg 等^[41] 研究表明, AICD 参与 APP 的加工和运输。X11 家族的成员包括 X11 α 、X11 β 和 X11 γ 三个蛋白都含 PTB 结构域, 且与 AICD 上的 YENPTY 基序有很高的亲和力。当 X11 α 和 APP 在细胞中共同表达时, X11 α 可能会阻碍 APP 的成熟、

运输以及加工,使得细胞内 APP 的表达水平升高,而分泌到细胞外的 A β 的量减少^[42]。同时, X11 α 和 AICD 的作用会选择性地抑制 γ -分泌酶对 APP 的水解,其机制可能是由于 X11 α 与 APP/AICD 的结合阻断了 γ -分泌酶接近 APP 的 γ 位点,或是由于 X11 家族成员具有 PDZ 结构域,能与 γ -分泌酶的重要组分 (presenilin) 相结合,进而干扰 γ -分泌酶的活性^[43-44]。

4 APP水解过程的调控

4.1 LRP1对APP内吞作用的调控

低密度脂蛋白受体相关蛋白 1 (low-density-lipoprotein receptor-related protein 1, LRP1) 属于低密度脂蛋白受体 (low density lipoprotein receptor, LDLR) 家族成员中的 I 型跨膜糖蛋白,且能与 APP、A β 、ApoE 等多个配体结合并促进其内吞。APP 水解途径之一是经内化 (internalization) 后胞内裂解,内吞体 (endosome) 中的 APP 经 β -、 γ -分泌酶依次水解生成 A β 。经 Waldron 等^[45] 研究表明,LRP1 是内吞膜表面 APP 的主要受体,能促进 A β 的生成,且其表达降低或 LRP1 抑制剂都会使 APP 滞留在膜表面进而减少 A β 的生成。然而,根据 Neumann 等^[46] 的研究发现,LRP1 与 APP 并不是直接作用,而是通过与胞质衔接蛋白 (Fe65) 形成 LRP1-Fe65-APP 三元复合物。

4.2 早老素对APP裂解途径的调节

早老素 (包括 PS1 和 PS2) 与前咽缺陷蛋白-1 (anterior pharynx-defective 1, APH-1)、单过性跨膜蛋白 (nicastrin, NCT) 等共同组成 γ -分泌酶复合物,其中 PS 是 γ -分泌酶活性中心的重要组成部分,而 γ -分泌酶在生成 A β 的过程中发挥着重要作用。APP 蛋白被 β -分泌酶切割后产生可溶性 sAPP β 和 C99,接着会经 γ -分泌酶有序剪切 C99 才能生成 A β 。然而,由于从切割 ϵ 位点产生 AICD 开始,每 3~4 个氨基酸就有 1 个 γ 位点,所以, γ -分泌酶对 C99 可进行多个位点的切割,并生成短为 37~43 aa 的 A β ,其中在第 711 残基处切割产生 A β ₄₀,而在第 713 残基处切割则会产生 A β ₄₂。

除了酶切活性外,早老素被认为通过调节细胞内 Ca²⁺ 参与突触前神经递质的释放和长时程增强的诱导^[47]。AD 相关的 PS1 A246E 突变导致的功能损失加速了 APP 从内质网向高尔基体的囊泡转运、向细胞膜表面转移,但选择性地损伤了 APP 囊泡向神经元轴突和轴突末梢的转运^[48]。此外, Ahn

等^[49] 研究发现,缺失 PS1 的小鼠体内 γ -分泌酶切割 APP 的活性下降,且分泌 A β 的能力也大大降低,PS1/PS2 都缺失的小鼠体内 γ -分泌酶活性则完全丧失,且不分泌 A β 。但是,PS1/PS2 对 APP 蛋白的转运和裂解的调控是否与其对胞内 Ca²⁺ 的调节有关,这一问题还有待进一步的阐明。

5 展望

我国正逐渐步入老龄化社会,流行病学调查显示,我国 AD 患者有 300 万~400 万。AD 已经严重影响老年人的身体健康和生活质量,对 AD 的预防和治疗已是众多研究的热点课题,也是最棘手的待解决问题。众多研究表明,APP 在 AD 病因学说中有非常重要的地位,开展对 APP 基因表达及胞内转运、裂解途径的调控机制研究,从根本上抑制 A β 的过量分泌,可以为人们深入地认识和防治 AD 提供可靠的理论依据。尽管人们已经对 APP 基因的表达过程及蛋白裂解途径有比较清楚的认识,但是基因表达调控并不是某种基因或因子单独发挥作用,而是和其他转录因子一起发挥作用,其更复杂、更深层次的 APP 基因表达及加工调控机制仍然有待于进一步的研究。

[参 考 文 献]

- [1] Peri A, Serio M. Neuroprotective effects of the Alzheimer's disease-related gene seladin-1. *J Mol Endocrinol*, 2008, 41: 251-61
- [2] Querfurth HW, Laferla FM. Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, 2010, 362: 329-44
- [3] Pamplona FA, Pandolfo P, Duarte FS, et al. Altered emotionality leads to increased pain tolerance in amyloid β (A β 1-40) peptide-treated mice. *Behav Brain Res*, 2010, 212: 96-102
- [4] Huang HC, Jiang ZF. Accumulated amyloid- β peptide and hyperphosphorylated tau protein: Relationship and links in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 2009, 16: 15-27
- [5] Mattson MP. Cellular actions of β -amyloid precursor protein and its soluble and fibrillogenic derivatives. *Physiol Rev*, 1997, 77: 1081-132
- [6] Gandy S. The role of cerebral amyloid β accumulation in common forms of Alzheimer disease. *J Clin Invest*, 2005, 115: 1121-9
- [7] Walker LC, Kitt CA, Schwam E, et al. Senile plaques in aged squirrel monkeys. *Neurobiol Aging*, 1987, 8: 291-6
- [8] Hardy J. Amyloid, the presenilins and Alzheimer's disease. *Trends Neurosci*, 1997, 20: 154-9
- [9] Larner AJ, Doran M. Clinical phenotypic heterogeneity of Alzheimer's disease associated with mutations of the presenilin-1 gene. *J Neurol*, 2006, 253: 139-58
- [10] Tiraboschi P, Sabbagh MN, Hansen LA, et al. Alzheimer

- disease without neocortical neurofibrillary tangles: "a second look". *Neurology*, 2004, 62: 1141-7
- [11] Laws SM, Hone E, Gandy S. et al. Expanding the association between the APOE gene and the risk of Alzheimer's disease: possible roles for APOE promoter polymorphisms and alterations in APOE transcription. *J Neurochem*, 2003, 84:1215-36
- [12] Price DL, Sisodia SS. Mutant genes in familial Alzheimer's disease and transgenic models. *Annu Rev Neurosci*, 1998, 21: 479-505
- [13] 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: 704-6
- [14] Goate AM. Monogenetic determinants of Alzheimer's disease: APP mutations. *Cell Mol Life Sci*, 1998, 54: 897-901
- [15] Mullan M. Familial Alzheimer's disease: second gene locus located. *BMJ*, 1992, 305: 1108-9
- [16] Kwok JB, Li QX, Hallupp M, et al. Novel Leu723Pro amyloid precursor protein mutation increases amyloid β 42(43) peptide levels and induces apoptosis. *Ann Neurol*, 2000, 47: 249-53
- [17] Bird TD. Genetic aspects of Alzheimer disease. *Genet Med*, 2008, 10: 231-9
- [18] Magrané J, Rosen KM, Smith RC, et al. Intraneuronal β -amyloid expression downregulates the Akt survival pathway and blunts the stress response. *J Neurosci*, 2005, 25: 10960-9
- [19] 干伟. RNA氧化在阿尔兹海默病发病中的作用机制研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2013
- [20] Ramji DP, Pelagia F. CCAAT/enhancer-binding proteins: structure, function and regulation. *Biochem J*, 2002, 365: 561-75
- [21] Fields J, Ghorpade A. C/EBP β regulates multiple IL-1 β -induced human astrocyte inflammatory genes. *J Neuroinflammation*, 2012, 9: 177
- [22] Strohmeyer R, Shelton J, Loughheed C, et al. CCAAT-enhancer binding protein- β expression and elevation in Alzheimer's disease and microglial cell cultures. *PLoS One*, 2014, 9: e86617
- [23] Takahashi K, Niidome T, Akaike A, et al. Amyloid precursor protein promotes endoplasmic reticulum stress-induced cell death via C/EBP homologous protein-mediated pathway. *J Neurochem*, 2009, 109: 1324-37
- [24] Izumi R, Yamada T, Yoshikai S, et al. Positive and negative regulatory elements for the expression of the Alzheimer's disease amyloid precursor-encoding gene in mouse. *Gene*, 1992, 112: 189-95
- [25] 柴娟, 李永玲, 芦晓红, 等. C/EBP β 对APP基因的表达调控作用的研究. *中国细胞生物学学报*, 2015, 4: 500-7
- [26] Jones MW, Errington ML, French PJ, et al. A requirement for the immediate early gene Zif268 in the expression of late LTP and long-term memories. *Nat Neurosci*, 2001, 4: 289-96
- [27] Lu YF, Li T, Hamid Y, et al. Early growth response 1 (Egr-1) regulates phosphorylation of microtubule-associated protein tau in mammalian brain. *J Biol Chem*, 2011, 286: 20569-81
- [28] Renbaum P, Beeri R, Gabai E, et al. Egr-1 upregulates the Alzheimer's disease presenilin-2 gene in neuronal cells. *Gene*, 2003, 318: 113-24
- [29] 马琳, 周瑜, 李永玲, 等. Egr-1对APP基因表达的调控作用. *中国细胞生物学学报*, 2015, 1: 39-46
- [30] Darbinian N, Cui J, Basile A, et al. Negative regulation of A β PP gene expression by Pur- α . *J Alzheimers Dis*, 2008, 15: 71-82
- [31] Patel N, Hoang D, Miller N, et al. MicroRNAs can regulate human APP levels. *Mol Neurodegener*, 2008, 3: 8138-43
- [32] Lukiw WJ. Micro-RNA speciation in fetal, adult and Alzheimer's disease hippocampus. *Neuroreport*, 2007, 18: 297-300
- [33] Smith P, Al Hashimi A, Girard J, et al. *In vivo* regulation of amyloid precursor protein neuronal splicing by microRNAs. *J Neurochem*, 2011, 116: 240-7
- [34] Rogaeva E, Meng Y, Lee J, et al. The neuronal sortilin-related receptor SORL1 is genetically associated with Alzheimer disease. *Nat Genet*, 2007, 39: 168-77
- [35] Poon WW, Blurton-Jones M, Tu CH, et al. β -amyloid impairs axonal BDNF retrograde trafficking. *Neurobiol Aging*, 2011, 32: 821-33
- [36] Ramelot TA, Gentile LN, Nicholson LK. Transient structure of the amyloid precursor protein cytoplasmic tail indicates preordering of structure for binding to cytosolic factors. *Biochemistry*, 2000, 39: 2714-25
- [37] Zeng H, Koo EH. The amyloid precursor protein: beyond amyloid. *Mol Neurodegener*, 2006, 1: 161-77
- [38] Koo EH. The β -amyloid precursor protein (APP) and Alzheimer's disease: does the tail wag the dog? *Traffic*, 2002, 3: 763-70
- [39] King GD, Scott Turner R. Adaptor protein interactions: modulators of amyloid precursor protein metabolism and Alzheimer's disease risk? *Exp Neurol*, 2004, 185: 208-19
- [40] Reinhard C, Hebert SS, Strooper BD. The amyloid- β precursor protein: integrating structure with biological function. *EMBO J*, 2005, 24: 3996-4006
- [41] Borg JP, Yang YN, Taddéo-Borg MD, et al. The X11 α protein slows cellular amyloid precursor protein processing and reduces A β 40 and A β 42 secretion. *J Biol Chem*, 1998, 273: 14761-6
- [42] King GD, Perez RG, Steinhilb ML, et al. X11 α modulates secretory and endocytic trafficking and metabolism of amyloid precursor protein: mutational analysis of the yentropy sequence. *Neuroscience*, 2003, 120: 143-54
- [43] King GD, Cherian K, Turner RS. X11 α impairs γ - but not β -cleavage of amyloid precursor protein. *J Neurochem*, 2004, 88: 971-82
- [44] Lau KF, McLoughlin DM, Standen C, et al. X11 α and x11 β interact with presenilin-1 via their PDZ domains. *Mol Cell Neurosci*, 2000, 16: 557-65
- [45] Waldron E, Heilig C, Schweitzer A, et al. LRP1 modulates APP trafficking along early compartments of the secretory

- pathway. *Neurobiol Dis*, 2008, 31: 188-97
- [46] Neumann S, Schöbel S, Jäger S, et al. Amyloid precursor-like protein 1 influences endocytosis and proteolytic processing of the amyloid precursor protein. *J Biol Chem*, 2006, 281: 7583-94
- [47] Strooper BD De, Saftig P, Craessaerts K, et al. Deficiency of presenilin-1 inhibits the normal cleavage of amyloid precursor protein. *Nature*, 1998, 391: 387-90
- [48] Zhang C, Wu B, Beglopoulos V, et al. Presenilins are essential for regulating neurotransmitter release. *Nature*, 2009, 460: 632-6
- [49] Ahn K, Shelton CC, Tian Y, et al. Activation and intrinsic γ -secretase activity of presenilin 1. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107: 21435-40