

从蛋白质质量控制系统探讨治疗阿尔茨海默病的新靶点

张学凯 综述 时晶,田金洲 审校

北京中医药大学东直门医院脑病三科,北京市 100700

摘要:阿尔茨海默病(AD)影响巨大、机制复杂,如何研发能够干预其发病机制、延缓疾病进展的药物成为当前国内外的热点。脑内蛋白质质量控制系统作为处理异常蛋白沉积的重要机制越来越受到AD研究者的关注。本文正是从阐述蛋白质质量控制系统的内质网系统、分子伴侣蛋白系统、泛素-蛋白酶体系统以及自吞噬-溶酶体系统与AD脑内 β 淀粉样蛋白、过度磷酸化Tau蛋白的关系入手,以期产生有益于研发减少及清除致病蛋白的AD治疗新策略。

关键词:阿尔茨海默病;蛋白质质量控制系统

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2016.05.022

阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)作为老年期痴呆主要病因的神经退行性疾病,随着全球人口老龄化程度的加重越来越成为影响老年人健康的主要疾病。世界范围内,预计当前痴呆人数达3500万,到2030年和2050年这一数字将分别达到6570万和1.154亿^[1]。受我国人口基数大、老龄人口多等因素的影响,AD已经成为我国不可忽视的卫生和社会问题。最新的流行病学综述显示,我国痴呆和AD患病率在1990年和2010年之间显著上升,到2010年,中国痴呆患者高达919万人,其中569万为阿尔茨海默病^[2]。由于AD的疾病特点,其疾病消耗和卫生经济支出也一直远高于其他常见老年疾病。因此,AD是全球公认的老年期高花费、高致残、高致死疾病之一^[3]。然而,与AD发病人数的逐年升高、疾病消耗和支出的居高不下形成鲜明对比的是治疗AD的药物种类单一、疗效有限。目前,AD治疗以改善临床症状为主,上市药物有胆碱酯酶抑制剂及N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDA)拮抗剂两大类^[4,5]。我国在天然药物千层塔中提取的石杉碱甲也属于胆碱酯酶抑制剂^[6]。这些药物仅能改善临床症状,延缓疾病进展的作用有限。因而研发能够干预AD病理机制、延缓疾病进展的药物成为当前国内外研究的热点^[4,7]。AD临床上主要表现为进行性认知功能障碍,在疾病后期可同时存

在精神、行为异常^[8];而病理上表现为广泛皮质萎缩、神经元丢失、突触异常、胶质细胞增生以及细胞外 β -淀粉样蛋白(amyloid beta, A β)沉积,细胞内过度磷酸化Tau纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFTs)^[9]。目前越来越多的证据表明,A β 、过度磷酸化Tau等异常蛋白的沉积与脑内蛋白质控制系统的异常有关^[10,11]。因此,如何减少及清除致病蛋白成为当前AD治疗的新策略。这势必需要研究清楚脑内蛋白质质量控制系统与AD致病蛋白的关系。

1 蛋白质质量控制系统

脑内蛋白质质量控制系统是真核细胞生物胞内监控蛋白质合成、折叠、重新折叠以及降解的一套完整调控系统,这套系统主要包括了内质网系统、分子伴侣蛋白系统、泛素-蛋白酶体系统以及自吞噬-溶酶体系统^[12]。这一调控系统具有维持正常细胞功能,避免蛋白质功能丧失(lose of function)和产生毒性(gain of toxin)的重要作用。

当脑内发生异常蛋白堆积时,首先启动的一个重要机制便是发生在内质网应激之后的未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR),这一反应增大了细胞产生正确折叠蛋白、减少异常折叠蛋白堆积的能力^[13]。之后便是分子伴侣蛋白系统介导的异常折叠蛋白的重新折叠和运送。当分子伴侣蛋白系统因某些原因未能将异常蛋白进行重新折

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81473518;81573824);国家自然科学基金青年基金项目(81503625);高等学校学科创新引智基地计划(B08006)

收稿日期:2016-04-05;**修回日期:**2016-09-23

作者简介:张学凯(1982-),男,主治医师,博士(英·曼彻斯特大学脑、行为与心理健康专业),主要从事阿尔茨海默病及其他神经变性病的中西医结合防治研究。

通讯作者:田金洲(1956-),男,主任医师、教授、长江学者、副院长,医学博士(中)、理学博士(英),主要从事阿尔茨海默病及其他神经变性病的中西医结合防治研究。

叠时,分子伴侣则介导异常蛋白向泛素-蛋白酶体系统以及自吞噬-溶酶体系统的转运。若异常蛋白不能在蛋白酶体和溶酶体进行有效的降解,异常蛋白则被包裹形成内涵体。越来越多的证据表明,AD过程中A β 、过度磷酸化Tau等异常蛋白的沉积与脑内这一系统的功能障碍有关。以下详细介绍各蛋白质质量控制系统与AD发病机制的关系。

1.1 内质网系统与AD

内质网是真核细胞重要的细胞器,它是由封闭膜系统以及互相沟通的膜腔而形成的网状结构。当未折叠或者错误折叠蛋白质在内质网发生蓄积时,引发内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)和UPR^[14]。目前研究表明,UPR效应包括:①改变细胞内转录和翻译过程,减少蛋白质的合成,降低进入内质网的蛋白量;②上调内质网中分子伴侣的表达,增强内质网的蛋白折叠功能,帮助未折叠蛋白定位于内质网腔,防止未折叠/错误折叠蛋白质的输出;③上调内质网相关性蛋白降解途径(ER associated degradation, ERAD)相关基因的表达,触发蛋白降解信号转导,最终由泛素-蛋白酶体系统处理未折叠或错误折叠蛋白质。因此,在UPR早期,细胞可通过多种机制促进自身的生存,但如果应激持续存在,进入到UPR晚期,那么细胞则通过内质网与线粒体的相互作用启动细胞凋亡程序^[15]。

UPR过程中葡萄糖调节蛋白-78(glucose-regulated protein 78, GRP78)发挥关键作用。GRP78是内质网同源HSP70,属于HSP70家族。它可以结合未折叠或错误折叠蛋白质,促进新生蛋白质的正确折叠,防止未折叠、错误折叠蛋白质的聚集。在内质网应激条件下,GRP78的表达上调非常明显,因而GRP78的诱导表达被广泛用于ERS和UPR激活的标记^[16]。另外,UPR过程中还有3种转录因子被激活。其中包括:肌醇需酶-1(inositol requiring enzyme 1, IRE-1)、活化转录因子-6(activating transcription factor 6, ATF6)和PKR样ER调节激酶[pancreatic ER kinase (PKR)-like ER kinase, PERK]。上述3种应激感受蛋白都是内质网中的跨膜蛋白,都具有应激感应区。无内质网应激时,IRE-1、ATF6、PERK分别与GRP78结合而处于无活性状态;而当发生内质网应激时,未折叠/错误折叠蛋白的堆积使GRP78从以上3种膜蛋白上解离,转而去结合未折叠/错误折叠蛋白,游离的

IRE-1、PERK分别通过各自细胞质内结构域的二聚化和自身磷酸化而被激活^[13, 17]。

目前越来越多的证据表明,UPR参与AD病理的发生和发展。而且UPR处在AD疾病的早期^[18]。大量研究报道了AD患者尸检脑组织内存在GRP78上调、磷酸化PERK(P-PERK)和磷酸化eIF2 α (P-eIF2 α)等UPR激活的证据^[19, 20]。对比不同Braak分期AD患者脑内GRP78水平可以看出,AD早期即可见到UPR的激活^[21]。另外,应用A β 寡聚体或APP基因突变造模的多种AD细胞模型也可见到内质网应激的激活^[22, 23]。而细胞对A β 寡聚体的处理发生在内质网应激后,进而产生大量磷酸化的Tau^[24]。总之,UPR的活化可能在AD病人脑内、动物和细胞模型中见到,它有可能成为治疗AD的一个重要靶点^[21]。

1.2 分子伴侣蛋白系统与AD

分子伴侣蛋白系统是一组具有结合和稳定其他蛋白质的不稳定构象,促进新生多肽的折叠、多聚体的装配、降解及细胞器的跨膜运输等功能的一类蛋白质或分子。根据其分子量的不同可归类为热休克蛋白(heat shock protein, HSP)类[如HSP100、HSP90、HSP70、HSP60、小HSP(sHSP,包括HSP27、HSP40等)]、Calnexin、Tric、Nucleoplasmin和Co-chaperone等。这些分子伴侣蛋白在蛋白质的折叠、转运、降解,细胞内的信号转导,DNA的复制、转录,细胞骨架功能等领域都发挥着重要的生理作用。

分子伴侣蛋白参与AD病变的第一个证据由对APP基因的分析得到。此研究发现APP基因的启动子内有热休克控制元件(heat shock control element, HSE),而HSE也是调节热休克蛋白转录的因子^[25]。另外,免疫组化研究也发现多种HSP,特别是HSP27和HSP70在AD脑内受累区域表达明显升高^[26, 27]。进一步的研究还发现,AD的典型病理改变也与其他分子伴侣蛋白相关,如Hsc70的羧基端相互作用蛋白(CHIP)和Parkin蛋白^[28] and Parkin^[29]。这些研究奠定了分子伴侣和应激在AD病理机制中的作用^[30]。

过度磷酸化的Tau作为AD另一个典型的病理变化也与分子伴侣蛋白具有密切的关系。多种分子伴侣蛋白,包括HSP27、HSP70和HSP90均可与Tau相结合而减少后者的解离,并减少纤维缠结的形成,从而增加神经元的存活。其中CHIP-Hsc70

复合体能介导泛素蛋白与过度磷酸化 Tau 的共轭,减少可溶性磷酸化 Tau 的含量,进而增加细胞存活^[31]。另外,本团队及他人之前的研究均发现,HSP27 在 AD 受累神经元内有表达,可能与过度磷酸化的 Tau 相结合^[32,33]。晚近的研究发现,抑制 HSP90 也可以减少异常磷酸化 Tau 蛋白,其作用途径可能是通过 HSF1 增加 HSP 水平的^[34]。

综上所述,分子伴侣蛋白也可能成为 AD 药物研发的重要靶点。

1.3 泛素-蛋白酶体系统与 AD

泛素-蛋白酶体系统(ubiquitin-proteasome system, UPS)由泛素(ubiquitin, Ub)、泛素活化酶(ubiquitin-activating enzyme, E1s)、泛素结合酶(ubiquitin-conjugating enzymes, E2s)、泛素连接酶(ubiquitin-ligating enzymes, E3s)、26S 蛋白酶体蛋白(蛋白酶体)及其底物蛋白六部分构成。它是细胞内蛋白质降解的主要途径,参与细胞内 80% 以上蛋白质的降解。研究认为泛素蛋白酶体降解通路的任何异常均可导致异常蛋白在细胞内积聚,并进一步引起细胞功能紊乱及变性^[35]。UPS 对大多数特定蛋白底物进行降解的过程称为泛素-蛋白酶体途径,该过程可分为 2 步:①泛素与蛋白质底物的共价结合,形成由聚泛素链标记的蛋白质底物,又称为泛素联接或泛素化;②蛋白酶体对由聚泛素链标记的蛋白质底物的降解,聚泛素链的解聚及游离泛素的重新利用^[36]。

大量证据表明 UPS 的功能障碍出现在多种 Tau 病理中^[37]。其中,30 多年前就发现 AD 脑内有泛素积累,而且发现泛素与脑内 NFTs 和老年斑的病理改变相关^[38]。因此,提示 AD 脑内 UPS 未能正常工作。而进一步的动物研究发现 Tg2576 转基因小鼠脑内皮质、海马区 26S 蛋白酶体活性的下降与这些脑区 A β 蛋白沉积的水平相关^[39]。这一结果在体外实验也得到证实,即 A β 加入体外培养的大鼠神经母细胞瘤细胞系能抑制其蛋白酶体活性。其中 A β 对分离的 20S 蛋白酶体凝乳蛋白酶样活性的抑制作用与 A β 肽段的聚集状态无关;而寡聚体形式和纤维原形式 A β 对蛋白酶体具有全面的活性抑制作用^[40]。

然而,在关于 ubiquilin 1 基因是否为 AD 致病基因,本团队十年前的研究并未发现 UBQ-8i 多态性(rs12344615)与 AD 脑内 A β 与 NFTs 聚集方面有显著相关性^[41],并且 A β 抑制蛋白酶体活性的具体

机制并不明确。其中,Rosen 等^[43]发现 AD 患者脑内泛素 E3 连接酶 Parkin 的表达下降,而提高 Parkin 的表达能够显著的减少神经元内 A β 42 的含量,这一效果能被蛋白酶体抑制剂所阻断。而提高 Parkin 在 APP/PS1 转基因小鼠脑内的表达能够恢复其突触的可塑性,并能减少其行为异常^[43]。另外,泛素连接酶 HRD1 被认为能促进 APP 的泛素化和降解,从而减少 A β 的生成。病理研究发现 AD 患者脑内 HRD1 表达下降,而体外研究也发现抑制 HRD1 表达能导致 APP 聚集、增加 A β 的产生,并且能显著增加 β -分泌酶(BACE1)的水平^[44]。研究还发现磷酸化的 Tau 所在的突触两侧同样存在大量泛素化蛋白、蛋白酶体和相关分子伴侣蛋白。这与 UPS 介导的 Tau 纤维缠结的蛋白水解障碍相一致^[45]。另外,本团队前期的研究还发现,泛素病理是额颞叶痴呆脑内中最广泛的一种病理类型^[46]。而磷酸化或非磷酸化 Tau 均可被 26S 蛋白酶体所降解。这提示 PHF-tau 的泛素化可能发生在 AD 病变的早期,而泛素化具有调整微管结构蛋白完整性的作用^[47]。也有研究者发现,从 AD 患者脑内所纯化得到的蛋白酶体活性是增强的,而加入异常胞内蛋白则可见到蛋白酶体受到抑制^[48]。因此,泛素-蛋白酶体系统也可能是一个 AD 治疗的靶点。

1.4 自吞噬-溶酶体系统与 AD

自吞噬是一种在溶酶体内发生的受严格调控的细胞内组份降解过程。这一过程与蛋白酶体选择性的降解泛素化蛋白不同。这一系统不仅是细胞内降解长半衰期蛋白的机制,而且是细胞内唯一能降解细胞器、大蛋白聚合体或内涵体的机制^[49]。根据底物进入溶酶体方式的不同分为以下三种,即巨型自噬、微型自噬以及分子伴侣介导的自吞噬(chaperone mediated autophagy, CMA)。经典的自噬过程包括以下 5 个部分:①诱导阶段;②成核阶段;③自噬体(autophagosome)形成阶段;④自噬内涵体形成阶段;⑤自噬溶酶体(autolysosome)形成阶段。

这一系统的病变随着 AD 疾病的加重而进展。目前较明确病变包括:胞吞作用异常、溶酶体生物合成增加、以及后来逐渐发生的溶酶体清除机制障碍^[50]。胞内体异常是 AD 脑组织早期的特定病理,它是指在老年斑和神经元纤维缠节还局限在海马区时(即 Braak 分级为 2 级时)皮质大锥体神经元胞内体的增大^[51]。随着胞内体的进行增大和变

形,溶酶体开始增生。在老年斑和 NFTs 逐步形成的过程中大量组织蛋白酶阳性的液泡聚集在肿胀的神经突内^[52]。而超微结构研究发现这些液泡最常见的是自吞噬液泡 (autophagic vacuoles, AVs)。研究表明早期 AD 患者的脑内 AVs 的聚集与多种脑组织的退行性改变相关^[53]。低月龄 AD 小鼠模型脑内海马区 AVs 与透射电镜下发现的异常神经突相关^[54]。另外,APP 转基因模型中未被消化的自吞噬底物(如 LC3-II、p62 和泛素化蛋白等)在神经元 AVs 中的聚集表明自吞噬蛋白在溶酶体内的降解受阻^[55]。这种清除自吞噬底物的普遍障碍还影响了 AD 病理相关的其他蛋白的清除(如 A β 、tau 及 caspases 蛋白)^[56]。有研究表明雷帕霉素诱导的自吞噬能显著减少 AD 三转基因小鼠脑内的 Tau 病理^[57],而自吞噬-溶酶体系统的功能障碍则能增加 Tau 相关病理改变和 Tau 相关神经毒性^[58,59]。由此可见,自吞噬-溶酶体系统也可能是治疗 AD 脑内异常蛋白沉积的一个靶点。

2 展望

综上所述,AD 脑内异常蛋白的聚集与脑内蛋白质质量控制系统障碍可能具有密切的关系。如何进一步研究异常蛋白与蛋白质质量控制系统的相关性,发现蛋白质质量控制网络的调控靶点,进而研制能够减少异常蛋白产生、增加异常蛋白降解的药物是目前国内外研究领域的重点和热点。而中药,尤其是复方中药具有多成分、多靶点的作用特点,可能对干预 AD 这种复杂病因疾病具有一定的优势。是否能从临床上行之有效的复方中筛选出能够调节蛋白质质量控制网络的药物可能是一个很有前景的研发方向,本课题组正在进行相关研究。

参 考 文 献

[1] Wortmann M. Dementia: a global health priority - highlights from an ADI and World Health Organization report. *Alzheimers Res Ther*, 2012, 4(5): 40.

[2] Chan KY, Wang W, Wu JJ, et al. Epidemiology of Alzheimer's disease and other forms of dementia in China, 1990-2010: a systematic review and analysis. *Lancet (London, England)*, 2013, 381(9882): 2016-2023.

[3] Reitz C, Mayeux R. Alzheimer disease: epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers. *Biochem Pharmacol*, 2014, 88(4): 640-651.

[4] Aisen PS, Cummings J, Schneider LS. Symptomatic and nonamyloid/tau based pharmacologic treatment for Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2012, 2(3):

a006395.

[5] Schneider LS. Alzheimer disease pharmacologic treatment and treatment research. *Continuum (Minneapolis)*, 2013, 19(2 Dementia): 339-357.

[6] Yang G, Wang Y, Tian J, Liu J-P. Huperzine A for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *PLoS ONE*, 2013, 8(9): e74916.

[7] Caraci F, Bosco P, Leggio GM, et al. Clinical pharmacology of novel anti-Alzheimer disease modifying medications. *Curr Top Med Chem*, 2013, 13(15): 1853-1863.

[8] McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 2011, 7(3): 263-269.

[9] Montine TJ, Phelps CH, Beach TG, et al. National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease: a practical approach. *Acta Neuropathol (Berl)*, 2012, 123(1): 1-11.

[10] Shiarli AM, Jennings R, Shi J, et al. Comparison of extent of tau pathology in patients with frontotemporal dementia with Parkinsonism linked to chromosome 17 (FTDP-17), frontotemporal lobar degeneration with Pick bodies and early onset Alzheimer's disease. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2006, 32(4): 374-387.

[11] 李芳,曹云鹏.正常老化与临床前阿尔茨海默病. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2014, 41(5): 468-472.

[12] Gestwicki JE, Garza D. Protein quality control in neurodegenerative disease. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2012, 107: 327-353.

[13] Cornejo VH, Hetz C. The unfolded protein response in Alzheimer's disease. *Semin Immunopathol*, 2013, 35(3): 277-292.

[14] Dufey E, Sepúlveda D, Rojas-Rivera D, et al. Cellular mechanisms of endoplasmic reticulum stress signaling in health and disease. 1. An overview. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2014, 307(7): C582-C594.

[15] Hetz C, Chevet E, Harding HP. Targeting the unfolded protein response in disease. *Nat Rev Drug Discov*, 2013, 12(9): 703-719.

[16] Gorbatyuk MS, Gorbatyuk OS. The Molecular Chaperone GRP78/BiP as a Therapeutic Target for Neurodegenerative Disorders: A Mini Review. *J Genet Syndr Gene Ther*, 2013, 4(2). pii: 128.

[17] Austin RC. The unfolded protein response in health and disease. *Antioxid Redox Signal*, 2009, 11(9): 2279-2287.

- [18] Hoozemans JJM, van Haastert ES, Nijholt DAT, et al. Activation of the unfolded protein response is an early event in Alzheimer's and Parkinson's disease. *Neurodegener Dis*, 2012, 10(1-4): 212-215.
- [19] Hoozemans JJM, van Haastert ES, Nijholt DAT, et al. The unfolded protein response is activated in pretangle neurons in Alzheimer's disease hippocampus. *Am J Pathol*, 2009, 174(4): 1241-1251.
- [20] Hoozemans JJ, Veerhuis R, Van Haastert ES, et al. The unfolded protein response is activated in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol (Berl)*, 2005, 110(2): 165-172.
- [21] Halliday M, Mallucci GR. Targeting the unfolded protein response in neurodegeneration: A new approach to therapy. *Neuropharmacology*, 2014, 76(Pt A): 169-174.
- [22] Chafekar SM, Zwart R, Veerhuis R, et al. Increased Abeta1-42 production sensitizes neuroblastoma cells for ER stress toxicity. *Curr Alzheimer Res*, 2008, 5(5): 469-474.
- [23] Chafekar SM, Hoozemans JJM, Zwart R, et al. Abeta 1-42 induces mild endoplasmic reticulum stress in an aggregation state-dependent manner. *Antioxid Redox Signal*, 2007, 9(12): 2245-2254.
- [24] Resende R, Ferreira E, Pereira C, et al. ER stress is involved in Abeta-induced GSK-3beta activation and tau phosphorylation. *J Neurosci Res*, 2008, 86(9): 2091-2099.
- [25] Salbaum JM, Weidemann A, Lemaire HG, et al. The promoter of Alzheimer's disease amyloid A4 precursor gene. *Embo J*, 1988, 7(9): 2807-2813.
- [26] Koren J 3rd, Jinwal UK, Lee DC, et al. Chaperone signaling complexes in Alzheimer's disease. *J Cell Mol Med*, 2009, 13(4): 619-630.
- [27] Yoo BC, Vlkolinsky R, Engidawork E, et al. Differential expression of molecular chaperones in brain of patients with Down syndrome. *Electrophoresis*, 2001, 22(6): 1233-1241.
- [28] Petrucelli L, Dickson D, Kehoe K, et al. CHIP and Hsp70 regulate tau ubiquitination, degradation and aggregation. *Hum. Mol Genet*, 2004, 13(7): 703-714.
- [29] Nemes Z, Devreese B, Steinert PM, et al. Cross-linking of ubiquitin, HSP27, parkin and alpha;-synuclein by gamma;-glutamyl-epsilon;-lysine bonds in Alzheimer's neurofibrillary tangles. *FASEB J*, 2004, 18(10): 1135-1137.
- [30] Koren J, Jinwal UK, Lee DC, et al. Chaperone signalling complexes in Alzheimer's disease. *J Cell Mol Med*, 2009, 13(4): 619-630.
- [31] Shimura H, Schwartz D, Gygi SP, et al. CHIP-Hsc70 Complex Ubiquitinates Phosphorylated Tau and Enhances Cell Survival. *J Biol Chem*, 2004, 279(6): 4869-4876.
- [32] Shimura H, Miura-Shimura Y, Kosik KS. Binding of tau to heat shock protein 27 leads to decreased concentration of hyperphosphorylated tau and enhanced cell survival. *J Biol Chem*, 2004, 279(17): 17957-17962.
- [33] Zhang X, Shi J, Tian J, et al. Expression of one important chaperone protein, heat shock protein 27, in neurodegenerative diseases. *Alzheimer's Res Therapy*, 2014, 6(9): 78.
- [34] Dickey CA, Kamal A, Lundgren K, et al. The high-affinity HSP90-CHIP complex recognizes and selectively degrades phosphorylated tau client proteins. *J Clin Invest*, 2007, 117(3): 648-658.
- [35] Eldridge AG, O'Brien T. Therapeutic strategies within the ubiquitin proteasome system. *Cell Death Differ*, 2010, 17(1): 4-13.
- [36] Saido T, Leissring MA. Proteolytic degradation of amyloid beta-protein. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2012, 2(6): a006379.
- [37] Ciechanover A, Kwon YT. Degradation of misfolded proteins in neurodegenerative diseases: therapeutic targets and strategies. *Exp Mol Med*, 2015, 47: e147.
- [38] Mori H, Kondo J, Ihara Y. Ubiquitin is a component of paired helical filaments in Alzheimer's disease. *Science*, 1987, 235(4796): 1641-1644.
- [39] Oh S, Hong HS, Hwang E, et al. Amyloid peptide attenuates the proteasome activity in neuronal cells. *Mech Ageing Dev*, 2005, 126(12): 1292-1299.
- [40] Cecarini V, Bonfilii L, Amici M, et al. Amyloid peptides in different assembly states and related effects on isolated and cellular proteasomes. *Brain Res*, 2008, 1209: 8-18.
- [41] Bensemain F, Chapuis J, Tian J, et al. Association study of the Ubiquilin gene with Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis*, 2006, 22(3): 691-693.
- [42] Rosen KM, Moussa CEH, Lee HK, et al. Parkin reverses intracellular beta-amyloid accumulation and its negative effects on proteasome function. *J Neurosci Res*, 2010, 88(1): 167-178.
- [43] Hong X, Liu J, Zhu G, et al. Parkin overexpression ameliorates hippocampal long-term potentiation and beta-amyloid load in an Alzheimer's disease mouse model. *Hum Mol Genet*, 2014, 23(4): 1056-1072.
- [44] Zhang M, Deng Y, Luo Y, et al. Control of BACE1 degradation and APP processing by ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L1. *J Neurochem*, 2012, 120(6): 1129-1138.
- [45] Tai HC, Serrano-Pozo A, Hashimoto T, et al. The synaptic accumulation of hyperphosphorylated tau oligomers in Alzheimer disease is associated with dysfunction of the ubiquitin-proteasome system. *Am J Pathol*, 2012, 181(4): 1426-1435.

- [46] Shi J, Shaw CL, Plessis D, et al. Histopathological changes underlying frontotemporal lobar degeneration with clinicopathological correlation. *Acta Neuropathol (Berl)*, 2005, 110(5): 501-512.
- [47] Cripps D, Thomas SN, Jeng Y, et al. Alzheimer disease-specific conformation of hyperphosphorylated paired helical filament-Tau is polyubiquitinated through Lys-48, Lys-11, and Lys-6 ubiquitin conjugation. *J Biol Chem*, 2006, 281(16): 10825-10838.
- [48] Gillardon F, Kloss A, Berg M, et al. The 20S proteasome isolated from Alzheimer's disease brain shows post-translational modifications but unchanged proteolytic activity. *J Neurochem*, 2007, 101(6): 1483-1490.
- [49] Nixon RA, Wegiel J, Kumar A, et al. Extensive involvement of autophagy in Alzheimer disease: an immuno-electron microscopy study. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2005, 64(2): 113-122.
- [50] Boland B, Nixon RA. Neuronal macroautophagy: from development to degeneration. *Mol Aspects Med*, 2006, 27(5-6): 503-519.
- [51] Cataldo AM, Barnett JL, Pieroni C, et al. Increased neuronal endocytosis and protease delivery to early endosomes in sporadic Alzheimer's disease: neuropathologic evidence for a mechanism of increased beta-amyloidogenesis. *J Neurosci*, 1997, 17(16): 6142-6151.
- [52] Cataldo AM, Paskevich PA, Kominami E, et al. Lysosomal hydrolases of different classes are abnormally distributed in brains of patients with Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1991, 88(24): 10998-11002.
- [53] Tung YT, Wang BJ, Hu MK, et al. Autophagy: A double-edged sword in Alzheimer's disease. *J Biosci*, 2012, 37(1): 157-165.
- [54] Sanchez-Varo R, Trujillo-Estrada L, Sanchez-Mejias E, et al. Abnormal accumulation of autophagic vesicles correlates with axonal and synaptic pathology in young Alzheimer's mice hippocampus. *Acta Neuropathol (Berl)*, 2012, 123(1): 53-70.
- [55] Yang DS, Stavrides P, Mohan PS, et al. Reversal of autophagy dysfunction in the TgCRND8 mouse model of Alzheimer's disease ameliorates amyloid pathologies and memory deficits. *Brain*, 2011, 134(Pt 1): 258-277.
- [56] Yang DS, Kumar A, Stavrides P, et al. Neuronal apoptosis and autophagy cross talk in aging PS/APP mice, a model of Alzheimer's disease. *Am J Pathol*, 2008, 173(3): 665-681.
- [57] Caccamo A, Majumder S, Richardson A, et al. Molecular interplay between mammalian target of rapamycin (mTOR), amyloid-beta, and Tau: effects on cognitive impairments. *J Biol Chem*, 2010, 285(17): 13107-13120.
- [58] Hamano T, Gendron TF, Causevic E, et al. Autophagic-lysosomal perturbation enhances tau aggregation in transfectants with induced wild-type tau expression. *Europ J Neurosci*, 2008, 27(5): 1119-1130.
- [59] Khurana V, Elson-Schwab I, Fulga TA, et al. Lysosomal dysfunction promotes cleavage and neurotoxicity of tau in vivo. *PLoS Genet*, 2010, 6(7): e1001026.