

文章编号 :1004-0374(2008)02-0159-06

· 研究快讯 ·

## $\beta$ -淀粉样蛋白前体蛋白胞内结构域(AICD) 研究进展

张 弦, 许华曦\*, 张云武\*

(厦门大学生物医学研究院, 厦门大学生命科学学院分子细胞神经科学实验室, 厦门361005)

**摘要:**老年性痴呆症(Alzheimer's disease, AD)一个重要的病理学特征,是在神经细胞外形成由 $\beta$ -淀粉样蛋白( $\beta$ -amyloid, A $\beta$ )组成的淀粉样斑(amyloid plaques)。 $\beta$ -淀粉样蛋白前体蛋白( $\beta$ -amyloid precursor protein, APP)经 $\beta$ -分泌酶和 $\gamma$ -分泌酶依次水解后产生A $\beta$ 和APP胞内结构域(APP intracellular domain, AICD)。现在已经知道A $\beta$ 在AD的发病机制中起着关键作用,但是关于AICD的生理及病理功能还不清楚。近年来研究发现AICD可以与细胞内多种蛋白相互作用,而且AICD在基因转录、细胞凋亡以及APP的加工和运输过程中均有调节功能。本文针对这一领域的研究进展,对AICD的生理及病理功能进行探讨。

**关键词:**老年性痴呆症;  $\beta$ -淀粉样蛋白前体蛋白; APP胞内结构域  
中图分类号: R749.1; Q51 文献标识码: A

### Advances in understanding the $\beta$ -amyloid precursor protein intracellular domain

ZHANG Xian, XU Hua-xi\*, ZHANG Yun-wu\*

(Institute for Biomedical Research and Laboratory of Molecular and Cellular Neuroscience, School of Life Sciences,  
Xiamen University, Xiamen 361005, China)

**Abstract:** One of the neuropathologic hallmarks of Alzheimer's disease (AD) is the presence of senile plaques which consist of  $\beta$ -amyloid peptide (A $\beta$ ) in the brain. A $\beta$  is derived from  $\beta$ -amyloid precursor protein (APP) through sequential cleavages by the  $\beta$ -secretase and the  $\gamma$ -secretase. In addition to A $\beta$ ,  $\gamma$ -cleavage releases the intracellular domain of APP (AICD). However, although it is well-established that A $\beta$  is the prime culprit for AD pathogenesis, the physio/pathological functions of AICD remain largely elusive. Here we review recent progress toward elucidating the functional roles of AICD, which include modulating intracellular trafficking/processing of APP, inducing apoptosis, and regulating gene expression at transcriptional level.

**Key words:** Alzheimer's disease;  $\beta$ -amyloid precursor protein;  $\beta$ -amyloid precursor protein intracellular domain

老年性痴呆症(Alzheimer's disease, AD)是一种最普遍的、与年龄相关的痴呆性疾病,65岁以上的人群中有约10%的人,85岁以上的人群中有约50%的人患有此病。患者表现出记忆减退、认识障碍、人格改变等症状。随着我国人均寿命的延长和社会结构的老龄化,患有AD的人口比率将迅速增加,给社会、家庭和个人带来极大的财政负担和精神痛苦。除年龄外,一部分AD也与常染色体显性

遗传相关,某些携带致病基因的人群在30或40岁之前就会发病。此类AD可在家族内遗传,故又称家族性AD(FAD)<sup>[1]</sup>。到目前为止,虽然在全世界研

收稿日期:2007-09-07

基金项目:国家自然科学基金(30672198);福建省高等学校新世纪优秀人才支持计划

\*通讯作者:许华曦, E-mail: xuh@burnham.org; 张云武 E-mail: yunzhang@xmu.edu.cn

究AD已经成为热点,并在近20年内取得了实质性的进展,但对此病的早期诊断和临床治疗还是一个难题,需要更深入的研究。

1  $\beta$ -淀粉样蛋白前体蛋白( $\beta$ -amyloid precursor protein, APP)水解产生 $A\beta$ 和APP胞内结构域(APP intracellular domain, AICD)

AD具有两个重要的病理学特征,即神经细胞内神经纤维缠结(neurofibrillar tangles, NFTs)和细胞外淀粉样斑(amyloid plaques)的形成。细胞外淀粉样斑主要由 $\beta$ -淀粉样蛋白( $\beta$ -amyloid,  $A\beta$ )聚合形成的不可溶淀粉样蛋白纤维所组成。从分子、细胞和动物水平上的研究均表明, $A\beta$ 在大脑中的过量产生和堆积是AD的一个重要病理特征,也是导致AD的一个主要原因。APP是典型的I型跨膜蛋白,广泛表达于大多数细胞,APP695、APP751和APP770是其主要的存在形式。APP在神经元中主要以APP695的形式存在。APP在其细胞分泌途径中,可以被 $\beta$ -和 $\gamma$ -分泌酶( $\beta$ - and  $\gamma$ - secretase)依次水解,从而产生 $A\beta$ 。 $A\beta$ 主要包括 $A\beta$  40和 $A\beta$  42,其中 $A\beta$  42更容易聚合,也更具有致病性<sup>[1-3]</sup>。

$A\beta$ 的产生需要有 $\beta$ -和 $\gamma$ -分泌酶的活性存在。APP的胞外区首先被 $\beta$ -分泌酶在 $A\beta$ 的1或11氨基酸位置水解,所产生的跨膜片段APP  $\beta$ CTF再进一步被 $\gamma$ -分泌酶在膜双分子层内 $A\beta$ 的40或42位置水解,从而生成 $A\beta$ 40或 $A\beta$ 42。决定 $A\beta$ 产生的 $\gamma$ -分泌酶是一个高分子量的复合体,包括至少四个膜蛋白:presenilin (PS)、nicastrin、APH-1和PEN-2<sup>[4, 5]</sup>。 $\gamma$ -分泌酶的底物除了APP以外,还包括Notch、cadherin和ErbB4等一些具有重要生理功能的I型跨膜蛋白<sup>[6-9]</sup>。例如Notch信号通路在发育过程中起着重要作用:Notch与其配体(如Delta)结合后可被激活,其细胞外区域先被金属蛋白酶类水解释放到细胞外,而跨膜区进一步被 $\gamma$ -分泌酶水解。 $\gamma$ -分泌酶可以在Notch跨膜区的S3位点水解,产生Notch胞内结构域(notch intracellular domain, NICD)。NICD能转移入细胞核与CSL(脊椎动物中的CBF1、果蝇中的Su(H)及线虫中的Lag1等转录因子的缩写)形成复合物,激活HES(hairy/enhancer of split)等靶基因的表达,从而发挥其生物学功能<sup>[6, 7, 10]</sup>。

与 $\gamma$ -分泌酶水解Notch产生NICD的方式类似, $\gamma$ -分泌酶对APP的水解作用除了产生 $A\beta$ 外,还可以释放出AICD到细胞内<sup>[11, 12]</sup>。最近一些研究表明,APP  $\beta$ CTF可以在 $A\beta$ 的第46位点和第49位点被依

赖于PS/ $\gamma$ -分泌酶的活性水解,在细胞内生成 $A\beta$ 46和 $A\beta$ 49<sup>[13-19]</sup>。这些结果提示PS/ $\gamma$ -分泌酶水解APP  $\beta$ CTF产生 $A\beta$ 可能是一个渐进的过程,首先APP  $\beta$ CTF在 $\epsilon$ 位点被水解释放出AICD到细胞质中,之后留在膜上的部分再继续于 $\epsilon$ 位点和 $\gamma$ 位点进行水解,最终产生 $A\beta$ 40或 $A\beta$ 42<sup>[13-19]</sup>。

APP/ $A\beta$ 与AD疾病发生密切相关,但是关于APP的生理功能还不清楚。一些研究表明APP在膜信号转导、细胞黏结、钙代谢、突触生长、神经蛋白转运等过程中发挥作用,但这些结果还需要进一步证实<sup>[20]</sup>。APP家族成员中除APP外,还包括两个APP相似蛋白(amyloid precursor-like protein, APLP) APLP1和APLP2。这两个APLP蛋白与APP蛋白在氨基端和羧基端的序列结构很相似,但在中间的 $A\beta$ 区域差异很大,因此,虽然APLP蛋白也可以被 $\gamma$ -分泌酶水解释放出与AICD高度相似的APLP胞内端(APLPs' intracellular domain ALIDs),但却不生成致病的 $A\beta$ <sup>[21]</sup>。AICD在APP、APLP1和APLP2之间具有很高的序列保守性预示着AICD是APP发挥其生理作用的一个重要功能结构域,因而受到广大科学工作者的关注。

## 2 AICD的功能

2.1 AICD的结构 AICD在细胞中很容易被降解,较难被检测到<sup>[22, 23]</sup>。直到2000年才由Passer等<sup>[24]</sup>在患有老年痴呆的患者脑中检测到AICD的存在。AICD在细胞内的快速降解与其结构是密切相关的。AICD在溶液中不存在稳定构象,但是在较大的pH范围中所存在的许多中间态结构中都包含一个疏水簇,这个疏水簇包含一个I型 $\beta$ -转角和一个初生螺旋。蛋白质的分析结果表明,该结构没有第三个接触面,可能是处于蛋白质折叠的早期状态。当AICD与细胞质中的蛋白因子Fe65相互作用时,可以促进AICD进一步折叠,并稳定其结构<sup>[25]</sup>。

AICD序列中含有一个高度保守的YENPTY基序(定位于APP695的682-687位氨基酸序列),APP/AICD通过这个基序与许多含有磷酸化酪氨酸结合结构域(phosphotyrosine binding domain PTB domain)的蛋白相结合<sup>[20, 26-28]</sup>。该系列蛋白包括Fe65s、X11s(又称为munc-18-相互作用蛋白 mints)<sup>[29-32]</sup>、c-Jun N-端激酶(JNK)-相互作用蛋白-1(c-Jun N-terminal kinase (JNK)-interacting protein, JIP-1)<sup>[33]</sup>、Numb<sup>[34, 35]</sup>、Enabled的哺乳动物同源体(mammalian homolog of Enabled, Mena)<sup>[36]</sup>、Shc/Grb2<sup>[37, 38]</sup>、

Dab<sup>[39]</sup>、APP-BP1<sup>[40]</sup>和GTP结合蛋白G<sup>[41]</sup>等。这些蛋白因子与AICD的相互作用对于AICD执行其生理功能可能起着非常重要的调控作用。

**2.2 AICD参与转录调控** 由于AICD的产生与NICD的生成过程非常相似,人们推测AICD有可能像NICD一样参与基因的转录调控。有报道表明AICD的确具有转录激活的功能。Fe65是较早被发现且研究比较多的与AICD具有相互作用的蛋白。Fe65具有三个蛋白质结合功能区:一个WW结构域(含有两个保守的色氨酸)和两个PTB结构域PTB1和PTB2,其中靠近C端的功能区PTB2可以通过AICD上的YENPTY基序与之结合,并起到稳定AICD的作用<sup>[42]</sup>。研究发现,AICD与Fe65结合后会进入细胞核,并与乙酰转移酶Tip60结合,形成一个具有转录活性的三体复合物,在细胞核内具有促进基因转录的作用<sup>[43]</sup>。在过度表达AICD和Fe65的体系中发现AICD可以调控包括GSK3β、KAI1、脑啡肽酶(neprilysin)、BACE(β-分泌酶)和APP自身等多个蛋白的基因转录<sup>[44-47]</sup>。Hebert等<sup>[48]</sup>无法证实AICD对这些基因的转录调控。而其他一些研究者认为靶向基因的转录调控并不需要AICD转位入核,而是由Fe65来完成<sup>[49,50]</sup>。Hass和Yankner<sup>[51]</sup>的研究则认为APP是通过一种不依赖γ分泌酶的水解产生AICD片段的途径来完成对靶向基因的转录调控,这种新的机制是APP通过Fe65使Tip60聚集到细胞膜处,这就促使CDKs对Tip60进行磷酸化而将其激活。Fe65和Tip60再一起形成复合物转到细胞核内,从而激活Tip60靶向基因的转录。因此,关于AICD是否参与基因的转录调控还存有争议,需要更进一步的研究。

我们实验室最近发现Fe65/AICD/Tip60这一复合体可以直接结合到表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor EGFR)这一重要的肿瘤相关基因的启动子上,而且AICD可以下调EGFR基因的转录表达。这一结果再次证明了AICD具有转录活性。此外研究还表明,γ-分泌酶具有抑制肿瘤的作用。这些结果首次比较深入地揭示了AD与癌症之间的联系,提示通过抑制γ-分泌酶活性的手段来治疗AD有可能增加患者患皮肤癌的风险,对两种疾病的治疗都具有指导作用<sup>[52]</sup>。此外,研究还发现一种钙调蛋白calnuc可以与APP/AICD相互作用。有趣的是,过表达calnuc可以降低APP的mRNA和蛋白质水平。由于AICD可以调控APP自身的转录

表达,calnuc是否会通过与AICD的相互作用而影响APP转录有待进一步研究<sup>[53]</sup>。

**2.3 AICD参与APP的加工和运输** X11家族的成员包括X11α、X11β和X11γ三个蛋白,它们都包含PTB结构域,与AICD上的YENPTY基序之间具有很高的亲和力,因此X11家族成员可以与AICD发生相互作用,而AICD上的YENPTY序列的缺失会导致两者之间的相互作用受到破坏<sup>[30-32]</sup>。当在细胞中共同表达X11α和APP时,X11α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Aβ的量减少<sup>[54-56]</sup>。这些结果提示;X11家族(特别是X11α)成员可能在APP的加工和运输中起到调节作用。另一方面,X11α和AICD的相互作用也会选择性地抑制γ-分泌酶对APP的水解<sup>[57]</sup>,这可能是由于X11α与APP/AICD的结合阻断了γ-分泌酶接近APP的γ-位点,但也可能是由于X11家族成员具有PDZ结构域,能够与γ-分泌酶的重要组分presenilin结合<sup>[29]</sup>,从而干扰了γ-分泌酶的活性而造成。

APP在神经细胞内合成以后,会通过一种被称为快速顺式传输(anterograde transport)的过程沿轴突运送到轴突末端。Kamal等<sup>[58]</sup>认为APP的运输是通过APP/AICD与驱动蛋白kinesin的轻链亚基(KLC)结合来实现的。最近的观点则认为APP/AICD是通过JIP-1间接与KLC作用的。JIP-1在JNK通路中起到支架蛋白的作用。有证据表明JIP-1可以增强APP/AICD与KLC之间的相互作用<sup>[59]</sup>。并且已有报道证明JIP与KLC和APP之间都有相互作用<sup>[60]</sup>。

**2.4 AICD引起细胞凋亡** Passer等<sup>[24]</sup>发现表达过量的AICD可以增加Aβ<sub>42</sub>的毒性并加速神经退行过程,提示AICD可能是细胞凋亡过程中的正调控因子。之后,Kinoshita等<sup>[61]</sup>在人神经胶质瘤H4细胞中表达58个氨基酸残基的AICD,发现它可以进入核内并可以引起细胞凋亡。Ozaki等<sup>[62]</sup>研究发现,AICD能与抑癌因子p53结合,并增强p53的转录及其介导的促凋亡功能。进一步的研究显示Aβ和AICD的细胞毒性/促凋亡作用需要caspase的水解。APP/AICD可以在第664位点被caspase8和caspase9水解生成31个氨基酸残基的C端片断C31<sup>[45]</sup>。在APP转基因小鼠中当这个位点被突变使AICD不能被caspase水解后,虽然在老鼠大脑中仍然生成大量的淀粉样斑,但原本会由Aβ引起的病理特征,如突触、电生理、动物行为异常等都不再出现<sup>[63]</sup>。初

步的机制研究显示 AICD 和 C31 均能与 CP2/LSF/LBP-1 和 Fe65 形成三聚体, 通过与 GSK3 $\beta$  基因启动子区域的 CP2/LSF/LBP-1 结合位点作用, 诱导 GSK3 $\beta$  的表达。因此, AICD 与 C31 引起的神经毒性伴随有活化形式的 GSK3 $\beta$  水平上升, 从而引发 tau 蛋白磷酸化、减少核内的  $\beta$ -catenin 蛋白水平并引起细胞凋亡<sup>[45]</sup>。

**2.5 AICD 的其他潜在功能** 除了具有以上所介绍的功能外, AICD 可能参与了其他多种细胞生理活动, 如在细胞周期<sup>[64]</sup>和磷酸肌醇介导的钙信号通路中起调节作用<sup>[65]</sup>, 影响 DNA 修复<sup>[66]</sup>、胆固醇代谢<sup>[67]</sup>和 Notch 信号通路<sup>[68]</sup>等等。这些都需要进一步加以验证。

**2.6 AICD 磷酸化的作用** APP/AICD 除了通过与不同蛋白因子的相互作用来发挥其生理功能外, 还可以通过其自身的修饰来调控其生理功能, 如 APP 可以在多个位点被磷酸化。在这些位点中, 位于 AICD Thr668 (定位于 APP695 的 668 位的苏氨酸残基) 的磷酸化位点由于其只在神经细胞中被磷酸化而格外受到关注。该位点可被细胞周期蛋白依赖的激酶 5 (Cdk5)、c-Jun N 端激酶 3 (JNK3) 和 GSK3 $\beta$  等多个激酶磷酸化<sup>[69-71]</sup>。研究显示 Thr668 位点磷酸化的 APP 更倾向于被转运到神经末梢<sup>[72]</sup>, 而 AD 神经元中 Thr668 磷酸化的 APP 水平升高, 提示该位点的磷酸化有可能通过调节 A $\beta$  生成而促使 AD 发病<sup>[73]</sup>。Pastorino 等<sup>[74]</sup>发现 脯氨酰异构酶 Pin1 可以结合到被磷酸化的 Thr668-Pro 基序上促使脯氨酸残基的异构化, 这个过程导致 AICD 构象的改变并影响 APP 的加工和 A $\beta$  生成。这些结果为 Thr668 磷酸化和 APP 代谢/A $\beta$  生成之间的联系提供了一个新的证据。此外, Thr668 的磷酸化也可能对于 APP 在生长锥和神经突中的定位起到调节作用<sup>[71, 75]</sup>, 近期一项研究显示 AICD 在 Thr668 的磷酸化对于 AICD 与 Fe65 的结合及入核起着关键作用。Thr668 的磷酸化可以破坏 Fe65 对 AICD 的稳定作用, 从而下调 AICD 介导的细胞核内信号<sup>[33]</sup>。

### 3 结语与展望

AICD 已经引起众多研究者的兴趣并对其进行了许多相关的研究, 目前已经发现了一系列与 AICD 结合的蛋白, 但是它们的确切功能以及它们在 AD 发病机制中扮演什么角色尚不清楚, AICD 的具体功能也还不十分明确, 这些问题还有待进一步的研究来阐明。对于 AICD 的深入研究将是探明 AD 发

病机制过程中的一个重要环节。同时, 在 AICD 所介导的信号传导通路中可能含有许多潜在的药物靶点, 针对这些靶点设计相关药物来治疗 AD, 具有重要的科学意义和广泛的应用前景。

### [参 考 文 献]

- [1] Suh YH, Checler F. Amyloid precursor protein, presenilins, and  $\alpha$ -synuclein: molecular pathogenesis and pharmacological applications in Alzheimer's disease. *Pharmacol Rev*, 2002, 54(3): 469-525
- [2] Selkoe DJ. Alzheimer's disease: genes, proteins and therapy. *Physiol Rev*, 2001, 81(2): 741-66
- [3] Greenfield JP, Gross RS, Gouras GK, et al. Cellular and molecular basis of  $\beta$ -amyloid precursor protein metabolism. *Front Biosci*, 2000, 5: D72-83
- [4] De Strooper B. Aph-1, Pen-2, and Nicastrin with Presenilin generate an active  $\gamma$ -Secretase complex. *Neuron*, 2003, 38(1): 9-12
- [5] Kimberly WT, LaVoie MJ, Ostaszewski BL, et al.  $\gamma$ -Secretase is a membrane protein complex comprised of presenilin, nicastrin, aph-1, and pen-2. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(11): 6382-7
- [6] de Strooper B, Annaert W, Cupers P, et al. A presenilin-1-dependent  $\gamma$ -secretase-like protease mediates release of Notch intracellular domain. *Nature*, 1999, 398(6727): 518-22
- [7] Song WB, Nadeau P, Yuan ML, et al. Proteolytic release and nuclear translocation of Notch-1 are induced by presenilin-1 and impaired by pathogenic presenilin-1 mutations. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96(12): 6959-63
- [8] Marambaud P, Shioi J, Serban G, et al. A presenilin-1/ $\gamma$ -secretase cleavage releases the E-cadherin intracellular domain and regulates disassembly of adherens junctions. *EMBO J*, 2002, 21(8): 1948-56
- [9] Ni CY, Murphy MP, Golde TE, et al.  $\gamma$ -Secretase cleavage and nuclear localization of ErbB-4 receptor tyrosine kinase. *Science*, 2001, 294(5549): 2179-81
- [10] Struhl G, Adachi A. Requirements for presenilin-dependent cleavage of Notch and other transmembrane proteins. *Mol Cell*, 2000, 6(3): 625-36
- [11] Kerr ML, Small DH. Cytoplasmic domain of the  $\beta$ -amyloid protein precursor of Alzheimer's disease: function, regulation of proteolysis, and implications for drug development. *J Neurosci Res*, 2005, 80(2): 151-9
- [12] Haass C, Selkoe DJ. Cellular processing of  $\beta$ -amyloid precursor protein and the genesis of Alzheimer's disease. *Cell*, 1993, 75(6): 1039-42
- [13] Sastre M, Steiner H, Fuchs K, et al. Presenilin-dependent  $\gamma$ -secretase processing of  $\beta$ -amyloid precursor protein at a site corresponding to the S3 cleavage of Notch. *EMBO Rep*, 2001, 2(9): 835-41
- [14] Weidemann A, Eggert S, Reinhard FB, et al. A novel epsilon-cleavage within the transmembrane domain of the Alzheimer amyloid precursor protein demonstrates homology with Notch processing. *Biochemistry*, 2002, 41(8): 2825-35

- [15] Zhao GJ, Cui MZ, Mao GZ, et al.  $\gamma$ -Cleavage is dependent on  $\zeta$ -cleavage during the proteolytic processing of amyloid precursor protein within its transmembrane domain. *J Biol Chem*, 2005, 280(45): 37689-97
- [16] Qi-Takahara Y, Morishima-Kawashima M, Tanimura Y, et al. Longer forms of amyloid  $\beta$  protein: implications for the mechanism of intramembrane cleavage by  $\gamma$ -secretase. *J Neurosci*, 2005, 25(2): 436-45
- [17] Kakuda N, Funamoto S, Yagishita S, et al. Equimolar production of amyloid  $\beta$ -protein and APP intracellular domain from  $\beta$ -carboxyl terminal fragment by  $\gamma$ -secretase. *J Biol Chem*, 2006, 281(21): 14776-86
- [18] Gu YJ, Misonou H, Sato T, et al. Distinct intramembrane cleavage of the  $\beta$ -amyloid precursor protein family resembling  $\gamma$ -secretase-like cleavage of Notch. *J Biol Chem*, 2001, 276(38): 35235-8
- [19] Yu CJ, Kim SH, Ikeuchi T, et al. Characterization of a presenilin-mediated amyloid precursor protein carboxyl-terminal fragment. Evidence for distinct mechanisms involved in  $\gamma$ -secretase processing of the APP and Notch1 transmembrane domains. *J Biol Chem*, 2001, 276(47): 43756-60
- [20] Zheng H, Koo EH. The amyloid precursor protein: beyond amyloid. *Mol Neurodegener*, 2006, 1: 5
- [21] Scheinfeld MH, Ghersi E, Laky K, et al. Processing of  $\beta$ -amyloid precursor-like protein-1 and -2 by  $\gamma$ -secretase regulates transcription. *J Biol Chem*, 2002, 277(46): 44195-201
- [22] Cupers P, Orlans I, Craessaerts K, et al. The amyloid precursor protein (APP)-cytoplasmic fragment generated by  $\gamma$ -secretase is rapidly degraded but distributes partially in a nuclear fraction of neurones in culture. *J Neurochem*, 2001, 78(5): 1168-78
- [23] Edbauer D, Willem M, Lammich S, et al. Insulin-degrading enzyme rapidly removes the  $\beta$ -amyloid precursor protein intracellular domain (AICD). *J Biol Chem*, 2002, 277(16): 13389-93
- [24] Passer B, Pellegrini L, Russo C, et al. Generation of an apoptotic intracellular peptide by  $\gamma$ -secretase cleavage of Alzheimer's amyloid  $\beta$  protein precursor. *J Alzheimer Dis*, 2000, 2(3-4): 289-301
- [25] 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(10): 2714-25
- [26] Koo EH. The  $\beta$ -amyloid precursor protein (APP) and Alzheimer's disease: does the tail wag the dog? *Traffic*, 2002, 3(11): 763-70
- [27] King GD, Scott Turner R. Adaptor protein interactions: modulators of amyloid precursor protein metabolism and Alzheimer's disease risk? *Exp Neurol*, 2004, 185(2): 208-19
- [28] Reinhard C, Hebert SS, de Strooper B. The amyloid- $\beta$  precursor protein: integrating structure with biological function. *EMBO J*, 2005, 24(23): 3996-4006
- [29] Lau KF, McLoughlin DM, Standen C, et al. X11  $\alpha$  and x11  $\beta$  interact with presenilin-1 via their PDZ domains. *Mol Cell Neurosci*, 2000, 16(5): 557-65
- [30] Borg JP, Ooi J, Levy E, et al. The phosphotyrosine interaction domains of X11 and FE65 bind to distinct sites on the YENPTY motif of amyloid precursor protein. *Mol Cell Biol*, 1996, 16(11): 6229-41
- [31] Tanahashi H, Tabira T. X11L2, a new member of the X11 protein family, interacts with Alzheimer's  $\beta$ -amyloid precursor protein. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999, 255(3): 663-7
- [32] Tomita S, Ozaki T, Taru H, et al. Interaction of a neuron-specific protein containing PDZ domains with Alzheimer's amyloid precursor protein. *J Biol Chem*, 1999, 274(4): 2243-54
- [33] Scheinfeld MH, Matsuda S, D'Adamio L. JNK-interacting protein-1 promotes transcription of A $\beta$  protein precursor but not A $\beta$  precursor-like proteins, mechanistically different than Fe65. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(4): 1729-34
- [34] Roncarati R, Sestan N, Scheinfeld MH, et al. The  $\gamma$ -secretase generated intracellular domain of  $\beta$ -amyloid precursor protein binds Numb and inhibits Notch signaling. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99(10): 7102-7
- [35] Merdes G, Soba P, Loewer A, et al. Interference of human and Drosophila APP and APP-like proteins with PNS development in Drosophila. *EMBO J*, 2004, 23(20): 4082-95
- [36] Sabo SL, Ikin AF, Buxbaum JD, et al. The Alzheimer amyloid precursor protein (APP) and FE65, an APP-binding protein, regulate cell movement. *J Cell Biol*, 2001, 153(7): 1403-14
- [37] Russo C, Dolcini V, Salis S, et al. Signal transduction through tyrosine-phosphorylated carboxy-terminal fragments of APP via an enhanced interaction with Shc/Grb2 adaptor proteins in reactive astrocytes of Alzheimer's disease brain. *Ann NY Acad Sci*, 2002, 973: 323-33
- [38] Tarr PE, Roncarati R, Pelicci G, et al. Tyrosine phosphorylation of the  $\beta$ -amyloid precursor protein cytoplasmic tail promotes interaction with Shc. *J Biol Chem*, 2002, 277(19): 16798-804
- [39] Trommsdorff M, Borg JP, Margolis B, et al. Interaction of cytosolic adaptor proteins with neuronal apolipoprotein E receptors and the amyloid precursor protein. *J Biol Chem*, 1998, 273(50): 33556-60
- [40] Chow N, Korenberg JR, Chen XN, et al. APP-BP1, a novel protein that binds to the carboxyl-terminal region of the amyloid precursor protein. *J Biol Chem*, 1996, 271(19): 11339-46
- [41] Nishimoto I, Okamoto T, Matsuura Y, et al. Alzheimer amyloid protein precursor complexes with brain GTP-binding protein G $^o$ . *Nature*, 1993, 362(6415): 75-9
- [42] Fiore F, Zambrano N, Minopoli G, et al. The regions of the Fe65 protein homologous to the phosphotyrosine interaction/phosphotyrosine binding domain of shc bind the intracellular domain of the Alzheimer's amyloid precursor protein. *J Biol Chem*, 1995, 270(52): 30853-6
- [43] Cao XW, Südhof TC. A transcriptionally active complex of APP with Fe65 and histone acetyltransferase Tip60. *Science*, 2001, 293(5527): 115-20
- [44] Baek SH, Ohgi KA, Rose DW, et al. Exchange of N-CoR corepressor and Tip60 coactivator complexes links gene expression by NF- $\kappa$ B and  $\beta$ -amyloid precursor protein. *Cell*, 2002, 110(1): 55-67

- [45] Kim H, Kim EM, Lee JP, et al. C-terminal fragments of amyloid precursor protein exert neurotoxicity by inducing glycogen synthase kinase-3  $\beta$  expression. *FASEB J*, 2003, 17(13): 1951-3
- [46] Pardossi-Piquard R, Petit A, Kawarai T, et al. Presenilin-dependent transcriptional control of the A $\beta$ -degrading enzyme neprilysin by intracellular domains of APP and APLP. *Neuron*, 2005, 46(4): 541-54
- [47] von Rotz RC, Kohli BM, Bosset J, et al. The APP intracellular domain forms nuclear multiprotein complexes and regulates the transcription of its own precursor. *J Cell Sci*, 2004, 117(Pt 19): 4435-48
- [48] Hébert SS, Serneels L, Tolia A, et al. Regulated intramembrane proteolysis of amyloid precursor protein and regulation of expression of putative target genes. *EMBO Rep*, 2006, 7(7): 739-45
- [49] Huysseune S, Kienlen-Campard P, Octave JN. Fe65 does not stabilize AICD during activation of transcription in a luciferase assay. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 361(2): 317-22
- [50] Yang Z, Cool BH, Martin GM, et al. A dominant role for FE65 (APBB1) in nuclear signaling. *J Biol Chem*, 2006, 281(7): 4207-14
- [51] Hass MR, Yankner BA. A  $\gamma$ -Secretase-independent mechanism of signal transduction by the amyloid precursor protein. *J Biol Chem*, 2005, 280(44): 36895-904
- [52] Zhang YW, Wang R, Liu Q, et al. Presenilin/ $\beta$ -secretase-dependent processing of  $\beta$ -amyloid precursor protein regulates EGF receptor expression. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(25): 10613-8
- [53] Lin P, Li F, Zhang YW, et al. Calnuc binds to Alzheimer's  $\beta$ -amyloid precursor protein and affects its biogenesis. *J Neurochem*, 2007, 100(6): 1505-14
- [54] Borg JP, Yang YY, De Taddeo-Borg M, et al. The X11 $\alpha$  protein slows cellular amyloid precursor protein processing and reduces A $\beta$  40 and A $\beta$  42 secretion. *J Biol Chem*, 1998, 273(24): 14761-6
- [55] Sastre M, Turner RS, Levy E. X11 interaction with  $\beta$ -amyloid precursor protein modulates its cellular stabilization and reduces amyloid  $\beta$ -protein secretion. *J Biol Chem*, 1998, 273(35): 22351-7
- [56] King GD, Perez RG, Steinhilb ML, et al. X11 $\alpha$  modulates secretory and endocytic trafficking and metabolism of amyloid precursor protein: mutational analysis of the YENPTY sequence. *Neuroscience*, 2003, 120(1): 143-54
- [57] King GD, Cherian K, Turner RS. X11 $\alpha$  impairs  $\gamma$ - but not  $\beta$ -cleavage of amyloid precursor protein. *J Neurochem*, 2004, 88(4): 971-82
- [58] Kamal A, Stokin GB, Yang Z, et al. Axonal transport of amyloid precursor protein is mediated by direct binding to the kinesin light chain subunit of kinesin-I. *Neuron*, 2000, 28(2): 449-59
- [59] Inomata H, Nakamura Y, Hayakawa A, et al. A scaffold protein JIP-1b enhances amyloid precursor protein phosphorylation by JNK and its association with kinesin light chain 1. *J Biol Chem*, 2003, 278(25): 22946-55
- [60] Sisodia SS. Biomedicine. A cargo receptor mystery APParently solved? *Science*, 2002, 295(5556): 805-7
- [61] Kinoshita A, Whelan CM, Berezovska O, et al. The  $\gamma$ -secretase-generated carboxyl-terminal domain of the amyloid precursor protein induces apoptosis via Tip60 in H4 cells. *J Biol Chem*, 2002, 277(32): 28530-6
- [62] Ozaki T, Li Y, Kikuchi H, et al. The intracellular domain of the amyloid precursor protein (AICD) enhances the p53-mediated apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 351(1): 57-63
- [63] Galvan V, Gorostiza OF, Banwait S, et al. Reversal of Alzheimer's-like pathology and behavior in human APP transgenic mice by mutation of Asp664. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(18): 7130-5
- [64] Neve RL, McPhie DL. The cell cycle as a therapeutic target for Alzheimer's disease. *Pharmacol Ther*, 2006, 111(1): 99-113
- [65] Leissring MA, Murphy MP, Mead TR, et al. A physiologic signaling role for the  $\gamma$ -secretase-derived intracellular fragment of APP. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99(7): 4697-702
- [66] Watanabe T, Sukegawa J, Sukegawa I, et al. A 127-kDa protein (UV-DDB) binds to the cytoplasmic domain of the Alzheimer's amyloid precursor protein. *J Neurochem*, 1999, 72(2): 549-56
- [67] Noviello C, Vito P, Lopez P, et al. Autosomal recessive hypercholesterolemia protein interacts with and regulates the cell surface level of Alzheimer's amyloid  $\beta$  precursor protein. *J Biol Chem*, 2003, 278(34): 31843-7
- [68] Roncarati R, Sestan N, Scheinfeld MH, et al. The  $\gamma$ -secretase-generated intracellular domain of  $\beta$ -amyloid precursor protein binds Numb and inhibits Notch signaling. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99(10): 7102-7
- [69] Iijima K, Ando K, Takeda S, et al. Neuron-specific phosphorylation of Alzheimer's  $\beta$ -amyloid precursor protein by cyclindependent kinase 5. *J Neurochem*, 2000, 75(3): 1085-91
- [70] Kimberly WT, Zheng JB, Town T, et al. Physiological regulation of the  $\beta$ -amyloid precursor protein signaling domain by c-Jun N-terminal kinase JNK3 during neuronal differentiation. *J Neurosci*, 2005, 25(23): 5533-43
- [71] Muresan Z, Muresan V. c-Jun NH2-terminal kinase-interacting protein-3 facilitates phosphorylation and controls localization of amyloid- $\beta$  precursor protein. *J Neurosci*, 2005, 25(15): 3741-51
- [72] Muresan Z, Muresan V. Coordinated transport of phosphorylated amyloid- $\beta$  precursor protein and c-Jun NH2-terminal kinase-interacting protein-1. *J Cell Biol*, 2005, 171(4): 615-25
- [73] Lee MS, Kao SC, Lemere CA, et al. APP processing is regulated by cytoplasmic phosphorylation. *J Cell Biol*, 2003, 163(1): 83-95
- [74] Pastorino L, Sun A, Lu PJ, et al. The prolyl isomerase Pin1 regulates amyloid precursor protein processing and amyloid- $\beta$  production. *Nature*, 2006, 440(7083): 528-34
- [75] Ando K, Oisha M, Takeda S, et al. Role of phosphorylation of Alzheimer's amyloid precursor protein during neuronal differentiation. *J Neurosci*, 1999, 19(11): 4421-7