

不同聚集状态的 A β 寡聚体在阿尔茨海默病发生中的作用机制研究进展*

安鹏远 王钦文 徐淑君**

(宁波大学医学院, 浙江省病理生理学重点实验室, 宁波 315211)

摘要 阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种以智力损害和认知障碍为主要临床表现的神经退行性疾病。AD 的发病因素和发病机制十分复杂, 国际上对 AD 多年的研究提出几种假说, 其中以 β 淀粉样蛋白(β -amyloid, A β)为 AD 主要致病因子的 A β 假说一直占据重要地位。A β 可以分为单体、寡聚体和纤维状 A β , 其中寡聚体 A β 是导致 AD 中认知功能障碍和神经退变的主要因素。A β 寡聚体又可以细分为不同的聚集状态, 不同聚集状态的 A β 寡聚体在 AD 发生发展过程中起到的作用不同。本文主要综述几种不同聚集状态的寡聚体在 AD 发病中的作用及机制。

关键词 阿尔茨海默病, β 淀粉样蛋白, 寡聚体

学科分类号 R338, Q2

DOI: 10.16476/j.pibb.2015.0277

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD), 是一种中枢神经系统变性病, 起病隐匿, 病程呈慢性进行性, 是老年痴呆最常见的一种类型。主要表现为渐进性记忆障碍、认知功能障碍、人格改变及语言障碍等神经精神症状, 严重影响社交、职业与生活功能。AD 的病因及发病机制尚未阐明, 主要病理学特征为神经元丢失、tau 蛋白异常磷酸化造成的神经纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFT)和 β 淀粉样蛋白沉积形成的老年斑(senile plaque, SP)。

老年斑是一种由 A β 39~42 在脑内异常沉积形成的神经斑。A β 39~42 是由 β 淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)经 β - 和 γ - 分泌酶切割后形成的 39~42 个氨基酸残基组成的蛋白。A β 可以分为单体(monomer)、寡聚体(oligomer)和纤维(fiber), 其中寡聚体 A β 是导致 AD 中认知功能障碍和神经退变的主要因素。A β 寡聚体能与以下多种受体结合, 通过不同信号途径影响神经细胞的功能。A β 寡聚体与 N- 甲基-D- 天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDAR)结合可以升高神经细胞内 Ca²⁺ 浓度, 导致细胞内氧化应激增加、树突棘缺失, 甚至引起神经细胞死亡^[1-2]; A β 寡聚体与 α - 氨基-3- 羟基-5- 甲基-4- 异恶唑受

体(α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid receptor, AMPAR)结合后, 使 AMPAR 活性降低, 干扰长时程增强(long term potentiation, LTP)的诱导和维持, 造成认知功能障碍^[3]; A β 寡聚体与神经元表面的胰岛素受体(insulin receptor, InsR)结合, 起到类似于胰岛素抑制剂的作用, 影响与 LTP 相关的激酶及磷脂酰肌醇-3- 蛋白激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)的活性, 损害 PI3K-Akt 通路, 造成神经元树突棘缺失, 干扰 LTP 的维持, 损伤小鼠空间记忆^[4-6]; 而 A β 寡聚体作用于神经生长因子受体(nerve growth factor receptor, NGFR)受其浓度的影响, 当 A β 寡聚体浓度为 20 nmol/L 时, 具有与神经生长因子类似的作用, 能增强转录因子 NF- κ B 的活性、促进树突的生长, 但当 A β 寡聚体浓度为 500 nmol/L 时, 则损

* 国家自然科学基金(81471398), 浙江省自然科学基金(LY16H090001), 宁波市自然科学基金(2014A610258, 2015A610211), 宁波市人才工程项目, 宁波大学学科项目(xkl141058), 宁波大学王宽诚幸福基金资助。

** 通讯联系人。

Tel: 0574-87609594, E-mail: xushujun@nbu.edu.cn

收稿日期: 2015-11-04, 接受日期: 2015-12-22

害 PI3K/Akt 通路, 抑制神经细胞的生长, 干扰海马长时程增强, 作用与 NGFR 拮抗剂相似^[7-9]. A β 寡聚体还能够引起胶质细胞产生肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α), 参与细胞内的炎症反应^[9].

如上所述寡聚体 A β 在 AD 发病中起了重要的作用. 随着阿尔茨海默病的研究不断深入, A β 寡聚体根据分子质量和聚集状态的不同可以进一步的分为: 二聚体、三聚体、A β *56、A β 来源的可溶性配体 (A β -derived diffusible ligands, ADDL)、球聚体 (globulomers) 和环状原纤维 (annular protofibrils, APFs). 不同聚集状态的 A β 寡聚体在 AD 发生发展过程中起到不同作用, 所以弄清楚 AD 不同寡聚体产生之间的联系和在 AD 病理学中的作用就显得尤为重要. 本文重点综述几种不同聚集状态的寡聚体的产生以及在 AD 发病中的作用.

1 不同聚集状态的 A β 寡聚体的产生与作用

1.1 二聚体

A β 二聚体可能是目前研究最多的寡聚体种类, 它在细胞、脑片和动物实验中均具有显著的效力, 然而二聚体的来源问题仍然只是推测. 在对脑中淀粉样蛋白斑块染色实验中发现, 二聚体和老年斑共定位. 采用甲酸提取脑内蛋白的实验发现, 二聚体存在于非可溶性蛋白质部分而不是可溶性蛋白质部分, 于是推测 A β 二聚体与纤维状 A β 彼此相关, 很可能是构成老年斑的最主要成分^[10]. 最新的研究表明, A β 二聚体是形成 A β 纤维的核心和基础结构. A β 多肽在第 22 和 23 号氨基酸残基 (Glu22 和 Asp23) 处发生转折, 通过分子间作用形成 β 折叠结构. A β 42 形成二聚体中, 2 条多肽连接长度达 7.3 nm, 明显比 A β 40 形成二聚体 (5.3 nm) 更长, 因此 A β 42 形成的二聚体分子间作用更强, 从而能够形成更高的聚合度^[11].

A β 二聚体在产生认知减退的 6 月龄 Tg2576 模型鼠中检测到, 说明二聚体可以直接对神经元产生毒害作用从而影响认知能力^[12]. A β 二聚体处理 3~5 天, 导致体外培养的海马神经元树突棘缺失. A β 二聚体改变神经元突触可塑性, 抑制 LTP 和促进长时程抑制 (long term depression, LTD)^[13]; A β 二聚体引起神经细胞膜上 NMDA 受体 NR2B 亚单位含量减少, 在神经元中过表达 NR2B 亚单位可以改善 A β 二聚体引起的突触可塑性和学习记忆损伤^[13-14]. A β 二聚体减少了谷氨酸在突触的再摄取,

导致了细胞外谷氨酸含量增加, 从而刺激突触外 NMDA 受体, 抑制 LTP 以及导致神经元死亡^[13-14]. A β 二聚体还能够通过激活糖原合成激酶 3 β (glycogen synthase kinase -3 β , GSK3 β) 诱发 tau 蛋白的过度磷酸化以及 tau 依赖的细胞骨架的畸形. 研究表明, A β 二聚体可以引起 tau 蛋白在 Ser202/Ser205 (AT8 位点)、Ser262 (12E8 位点) 和 Thr181 (AT270 位点) 而不是其他位点的磷酸化显著增加. tau 蛋白的过度磷酸化修饰会降低其与微管结合能力, 从而导致细胞骨架的稳定性降低, 进而引起细胞骨架畸形^[15].

1.2 三聚体

多方面的实验表明, A β 三聚体很可能是组成 A β 非纤维状部分的基本结构. A β 三聚体是由初级皮层神经元早期分泌并且产量丰富的一类寡聚体^[16], 在 Tg2576 转基因 AD 小鼠模型中, 早在胚胎期第 14 天就有三聚体在脑组织中表达并且终其一生^[16]. 三聚体的 A β 来源也尚不清楚, 有可能是体内形成三聚体的能量要求较低或者缺少能协助生成二聚体的未知分子伴侣 X^[13].

无论是什么来源 (细胞系或鼠脑) 的三聚体都能改变认知功能, 这说明了 A β 三聚体是潜在的具有神经毒性的寡聚体. 分离自 7PA2 细胞的 A β 三聚体可以引起 LTP 抑制, 人工合成的 A β 三聚体在 1 μ mol/L 时产生明显的神经毒性, 能够导致细胞死亡. 小鼠水迷宫实验表明三聚体在 6 月龄之前就已经损害了神经元的功能, 虽然它的相对作用比起 A β 二聚体要显得弱^[13].

1.3 A β *56

A β *56 第一次被观察到是在开始出现认知减退的 6 月龄 Tg2576 小鼠中, 可以被 6E10 等许多抗体检测到. 实验表明, A β *56 从小鼠脑中开始出现开始, 数月之内水平相对稳定, 在 AD 临床前的阶段达到最高, 然后在轻度认知功能障碍期 (mild cognitive impairment, MCI) 和 AD 阶段减少, 说明 A β *56 可能是在出现淀粉样蛋白斑的脑老化阶段之前形成. 在体外人工培养的神经元细胞蛋白质提取物中无法检测到 A β *56, 提示体外培养的初级神经元不产生和分泌 A β *56^[17]. 这一发现说明 A β *56 的组装过程需要一个存在于脑组织中并能促使其形成的辅助因子, 而这一辅助因子很有可能受衰老机制的调控^[16].

A β *56 在老化的脑内仅以很低的水平被合成, 纯化的 A β *56 在年轻的健康小鼠中能引起短暂的

记忆损伤^[13], 说明其在体内能损害脑功能, 但在 A β *56 形成的阶段, Tg2576 模型中并没有神经元的丢失, 说明 A β *56 可以扰乱神经元的功能但并不会引起细胞死亡. 通过检测不同年龄小鼠脑组织中 A β 寡聚体和 tau 蛋白含量发现, A β *56 主要参与可溶性磷酸化 tau 蛋白的异构体 tau-Alz50 和 tau-CP13 的形成. A β *56 的含量与磷酸化 tau 蛋白的异构体 tau-Alz50 和 tau-CP13 含量呈正相关, 而其他寡聚体与这两个位点 tau 蛋白磷酸化并不相关^[18]. A β *56 的含量在二聚体和三聚体出现之前增加, 并且病理性的 tau 蛋白与 A β *56 密切相关, 因此可以推测 A β *56 在 AD 早期发病机理中起着重要的作用^[19].

1.4 ADDL

ADDL 被认为是一种可以在体外组装的 A β 十二聚体, 用原子力显微镜检测, 发现它是一种 5~6 nm 的球形颗粒^[19]. 迄今为止, ADDL 已逐渐成为人们研究的热点. 在 Tg2576 模型鼠中, 在认知障碍出现之前, ADDL 含量升高了 5~100 倍, 并且在认知障碍出现时迅速增加^[12]. 用 ADDL 处理神经元可以导致 tau 蛋白在树突上异常定位, 而这一影响是由酪氨酸激酶 Fyn 介导的^[20-21]. 体内研究证明, Fyn 参与 ADDL 引起的神经元损伤与认知功能紊乱. Fyn 可以引起 tau 在 18 号酪氨酸处高度磷酸化并且在脑中积累, 而敲除 tau 基因则能减轻 ADDL 经 Fyn 引起的认知损害, 因此 ADDL、tau、Fyn 三者组合在 ADDL 引起的 AD 损伤中起着重要的作用^[22].

体外测试表明, ADDL 毒性是纤维状 A β 的 10 倍, 是单体 A β 的 50 倍^[23]. ADDL 分布广泛且传播迅速(MALDI-IMS 分析 ADDL 在海马组织注射 1 h 后便扩散到所有脑区). 脑内注射 ADDL 一段时间后, 在注射位点附近的神经元胞体内可以检测到, 说明 ADDL 可以穿过细胞膜. ADDL 与神经元突触后致密物 PSD95 共定位. 研究发现 ADDL 注射的小鼠不仅在注射部位海马组织出现 PSD95 的减少, 而且在前额皮层也出现了 PSD95 的减少^[24]. 快速扩散的 ADDL 与空间短时程记忆有关^[25]. ADDL 可以促进 mGluR5 受体在突触部位成簇, 引起钙离子内流^[26]. AD 转基因鼠病灶处神经元极度活跃和神经元代谢增强, ADDL 引起的 mGluR5 的异常改变被认为是导致神经元过度活跃的原因^[26].

1.5 球聚体

38~48 ku 的 A β 球状寡聚体也在 Tg2576 AD 模型鼠中被检测出来, 多方面的证据显示, A β *56 和 ADDL、球聚体是不同的实体, 它们的来源尚不清楚. 在 2~10 月龄鼠脑内淀粉样蛋白斑形成之前, 球聚体的含量几乎没有变化, 而在 12 月龄斑块开始形成时, 球聚体的含量增加了 496%. 免疫组化结果显示, 使用抗球聚体 8F5 抗体可以标记脑内蛋白斑, 这些结果说明球聚体和淀粉样蛋白斑紧密相关^[26].

透射电子显微镜显示这种球聚体具有球状结构, 直径为 7~8 nm. 侧链流动性分析显示从 N 端到 C 端结构的有序性逐渐增加. 在 14 个氨基酸残基位点进行分子间距离测量显示, C 端残基在分子间距 11.5Å~12.5Å 处的 Gly-29-Val-40 形成了一个紧密的核心. A β 球聚体可以改变 P/Q 型和 N 型钙离子通道半数激活电位导致其超极化(达 11.5 和 7.5 mV)^[27], 使用非聚集状态的 A β 则没有影响. 用多肽特异性地阻断 P/Q 型和 N 型钙离子通道可以完全逆转 A β 球聚体引起的谷氨酸能神经传递过程的损伤, 而阻断 L 型钙离子通道不能逆转 A β 球聚体引起的损伤. 实验结果表明 A β 球聚体在 HEK293 细胞中可以直接调控 P/Q 型和 N 型钙离子通道^[28]. 用突触前钙离子通道调节剂可以逆转 A β 球聚体引起的突触传递的功能性损伤. 这些发现指明了突触前钙离子通道阻断剂也许可以作为阿尔茨海默病治疗的一种方法^[28].

1.6 APFs

APFs 具有孔道状结构, 被认为是由非纤维状 A β 组分环化而来, 这些组分分子质量超过 90 ku. 目前的数据显示 APFs 可能来源于早已存在的非纤维状寡聚体, 有研究者认为, APFs 是由 6 个六聚体形成的, 这些六聚体可以缓慢融合形成一个光滑的 APF^[29]. 在 17~20 月龄的 APP23 小鼠模型中, 部分检测的突触中发现有 APFs 积累现象, 进一步的研究发现 APF 和脑中扩散性的斑块以及细胞中斑点的位置密切相关^[29].

APFs 常见的一种致病方式就是嵌入到细胞膜中, 形成孔状结构, APFs 形成孔状结构的膜构象转变机制仍不清楚, 这可能与细胞膜最初的电荷相互作用有关. 单个 APF 进入磷脂双分子层的核心, 引起了细胞膜构象转变从而使疏水片段暴露出来, 形成了孔状结构^[29-30]. 同时, 这也是一种独特的淀

粉样蛋白纤维形成途径^[31]。孔状结构导致细胞膜完整性破坏,使许多离子如 Na^+ 、 K^+ 、 Cl^- ,尤其是大量 Ca^{2+} 通过孔道流入细胞,破坏细胞内的离子平衡,导致神经冲动的产生、传导和细胞信号通路的传递发生紊乱,突触可塑性降低,细胞发生凋亡甚至死亡^[32]。

2 不同聚集状态的 $\text{A}\beta$ 寡聚体与 AD 发展阶段的相关性

在不同类型的 $\text{A}\beta$ 寡聚体中, $\text{A}\beta$ 二聚体的含量与 AD 的发病呈正相关^[33]。 $\text{A}\beta$ 二聚体在临床前期仅以很低的水平表达。健康人群中,在 70 岁的脑组织中才被检测到。随着病程发展, $\text{A}\beta$ 二聚体在轻微认知功能障碍期缓慢增加,在 AD 期达到最高。在 AD 阶段, $\text{A}\beta$ 二聚体是所有类型寡聚体中的主要部分, $\text{A}\beta$ 二聚体参与形成老年斑,是 AD 病程中造成损害最大的一类寡聚体^[13, 18]。

$\text{A}\beta$ 三聚体形成较早,在年轻时期就以很低的水平合成。体内形成三聚体的能量要求较低, $\text{A}\beta$ 三聚体毒性相对于 $\text{A}\beta$ 二聚体较低。在临床前期, $\text{A}\beta$ 三聚体含量缓慢增加, MCI 期达到最高水平,是 MCI 期 $\text{A}\beta$ 寡聚体的主要组成部分, MCI 期后 $\text{A}\beta$ 三聚体含量迅速下降,在蛋白斑出现的脑老化阶段,三聚体仅以极低的水平存在,三聚体不参与蛋白斑的形成^[13, 18]。

$\text{A}\beta^{*56}$ 形成很早,在 50 岁的脑组织中可以被检测到,随着年龄增长 $\text{A}\beta^{*56}$ 含量逐渐增加并在临床前期达到一个平台,进入 MCI 期时迅速下降,仅以很低的水平存在。在 MCI 期 $\text{A}\beta^{*56}$ 显著下降,而 $\text{A}\beta$ 三聚体快速增加的可能原因是在这一阶段更倾向于非纤维化 $\text{A}\beta$ 寡聚体的解聚,而不是纤维化 $\text{A}\beta$ 的形成, $\text{A}\beta^{*56}$ 解聚后主要形成 $\text{A}\beta$ 三聚体^[13, 18]。

球聚体、APF 都是在 AD 后期保持一个较高的水平,它们在斑块形成之前含量变化不大,斑块开始形成时,含量显著增加,提示它们的含量与淀粉样蛋白斑形成紧密相关^[12-13]。

3 小结与展望

尽管国内外对 $\text{A}\beta$ 寡聚体的研究取得了很大的进展,然而寡聚体这一概念仍然十分模糊, $\text{A}\beta_{1\sim 42}$ 、 $\text{A}\beta_{1\sim 40}$ 等都能单独或者相互结合形成各种各样的寡聚体,目前分离纯化与鉴定各种不同聚集状态的寡聚体仍旧存在很大困难,而且同一分子质

量的寡聚体很可能存在许多不同的构象,这就大大增加了研究的难度,也使研究不同寡聚体之间的联系陷入困境。 $\text{A}\beta$ 寡聚体是公认的引起阿尔茨海默病的毒性因子,然而众多着眼于清除 $\text{A}\beta$ 的药物研究相继宣告破产,究其原因,就有可能是 $\text{A}\beta$ 在神经细胞中作用广泛造成的,在 AD 晚期, $\text{A}\beta$ 寡聚体引起的损伤涉及各个方面,非常严重,单独地清除 $\text{A}\beta$ 已经不能够逆转已经造成的损伤。所以我们将目光转移到 $\text{A}\beta$ 产生与清除这一平衡上来,为了恢复这一平衡关系,就必须研究明白不同寡聚体之间的关系及其在阿尔茨海默病中所起的具体作用。目前对不同聚集状态的 $\text{A}\beta$ 寡聚体与 AD 发展阶段的相关性取得了一定的进展,但关于影响不同寡聚体之间相互转换的研究还比较少。例如,从 $\text{A}\beta$ 三聚体转换为 $\text{A}\beta$ 二聚体所需的具体分子伴侣是什么,不同手性的 $\text{A}\beta$ (D 型或 L 型)是否影响不同聚集状态的 $\text{A}\beta$ 寡聚体的形成,等等,这些都值得进一步的研究。虽然面临重重困难,这些研究终将为我们治疗阿尔茨海默病提供新的契机。

参 考 文 献

- [1] Birnbaum J H, Bali J, Rajendran L, *et al.* Calcium flux-independent NMDA receptor activity is required for Abeta oligomer-induced synaptic loss. *Cell Death Dis*, 2015, **6**(2015):e1791
- [2] Huang H C, Chang P, Lu S Y, *et al.* Protection of curcumin against amyloid-beta-induced cell damage and death involves the prevention from NMDA receptor-mediated intracellular Ca^{2+} elevation. *J Recept Signal Transduct Res*, 2015, **35**(5): 450-457
- [3] Adzovic L, Domenici L. Insulin induces phosphorylation of the AMPA receptor subunit GluR1, reversed by ZIP, and over-expression of Protein Kinase M zeta, reversed by amyloid beta. *J Neurochem*, 2014, **131**(5): 582-587
- [4] Jiang L, Huang M, Xu S, *et al.* Bis (propyl)-cognitin Prevents beta-amyloid-induced Memory Deficits as Well as Synaptic Formation and Plasticity Impairments *via* the Activation of PI3-K Pathway. *Mol Neurobiol*, 2015 [Epub ahead of print] (DOI: 10.1007/s12035-015-9317-9)
- [5] Koo J H, Kwon I S, Kang E B, *et al.* Neuroprotective effects of treadmill exercise on BDNF and PI3-K/Akt signaling pathway in the cortex of transgenic mice model of Alzheimer's disease. *J Exerc Nutrition Biochem*, 2013, **17**(4): 151-160
- [6] Sakono M, Zako T. Amyloid oligomers: formation and toxicity of Abeta oligomers. *FEBS J*, 2010, **277**(6): 1348-1358
- [7] Wang Y, Buggia-Prevot V, Zavorka M E, *et al.* Overexpression of the insulin-like growth factor II receptor increases beta-amyloid production and affects cell viability. *Mol Cell Biol*, 2015, **35**(14): 2368-2384
- [8] Ivanov A D, Tukhbatova G R, Salozhin S V, *et al.* NGF but not BDNF overexpression protects hippocampal LTP from

- beta-amyloid-induced impairment. *Neuroscience*, 2015, **289**(2015): 114-122
- [9] Ferreira S T, Lourenco M V, Oliveira M M, *et al.* Soluble amyloid-beta oligomers as synaptotoxins leading to cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Front Cell Neurosci*, 2015, **9**(2015): 191
- [10] Murakami K, Suzuki T, Hanaki M, *et al.* Synthesis and characterization of the amyloid beta40 dimer model with a linker at position 30 adjacent to the intermolecular beta-sheet region. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, **466**(3): 463-467
- [11] Schmidt M, Rohou A, Lasker K, *et al.* Peptide dimer structure in an Abeta(1-42) fibril visualized with cryo-EM. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, **112**(38): 11858-11863
- [12] Shankar G M, Li S, Mehta T H, *et al.* Amyloid-beta protein dimers isolated directly from Alzheimer's brains impair synaptic plasticity and memory. *Nat Med*, 2008, **14**(8): 837-842
- [13] Larson M E, Lesne S E. Soluble Abeta oligomer production and toxicity. *J Neurochem*, 2012, **120**(1):125-139
- [14] Plattner F, Hernandez A, Kistler T M, *et al.* Memory enhancement by targeting Cdk5 regulation of NR2B. *Neuron*, 2014, **81**(5): 1070-1083
- [15] Jin M, Shepardson N, Yang T, *et al.* Soluble amyloid beta-protein dimers isolated from Alzheimer cortex directly induce Tau hyperphosphorylation and neuritic degeneration. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, **108**(14): 5819-5824
- [16] Lesne S E. Toxic oligomer species of amyloid-beta in Alzheimer's disease, a timing issue. *Swiss Med Wkly*, 2014, **144**: w14021
- [17] Larson M, Sherman M A, Amar F, *et al.* The complex PrP(c)-Fyn couples human oligomeric Abeta with pathological tau changes in Alzheimer's disease. *J Neurosci*, 2012, **32**(47): 16857-16871a
- [18] Lesne S E, Sherman M A, Grant M, *et al.* Brain amyloid-beta oligomers in ageing and Alzheimer's disease. *Brain*, 2013, **136**(Pt 5): 1383-1398
- [19] Hillen H, Barghorn S, Striebinger A, *et al.* Generation and therapeutic efficacy of highly oligomer-specific beta-amyloid antibodies. *J Neurosci*, 2010, **30**(31): 10369-10379
- [20] Zempel H, Thies E, Mandelkow E, *et al.* Abeta oligomers cause localized Ca²⁺ elevation, missorting of endogenous Tau into dendrites, Tau phosphorylation, and destruction of microtubules and spines. *J Neurosci*, 2010, **30**(36): 11938-11950
- [21] Ittner L M, Ke Y D, Delerue F, *et al.* Dendritic function of tau mediates amyloid-beta toxicity in Alzheimer's disease mouse models. *Cell*, 2010, **142**(3): 387-397
- [22] Roberson E D, Halabisky B, Yoo J W, *et al.* Amyloid-beta/Fyn-induced synaptic, network, and cognitive impairments depend on tau levels in multiple mouse models of Alzheimer's disease. *J Neurosci*, 2011, **31**(2): 700-711
- [23] Epelbaum S, Youssef I, Lacor P N, *et al.* Acute amnestic encephalopathy in amyloid-beta oligomer-injected mice is due to their widespread diffusion *in vivo*. *Neurobiol Aging*, 2015, **36**(6): 2043-2052
- [24] Garcia P, Youssef I, Utvik J K, *et al.* Ciliary neurotrophic factor cell-based delivery prevents synaptic impairment and improves memory in mouse models of Alzheimer's disease. *J Neurosci*, 2010, **30**(22): 7516-7527
- [25] Brouillette J, Caillierez R, Zommer N, *et al.* Neurotoxicity and memory deficits induced by soluble low-molecular-weight amyloid-beta1-42 oligomers are revealed *in vivo* by using a novel animal model. *J Neurosci*, 2012, **32**(23): 7852-7861
- [26] Renner M, Lacor P N, Velasco P T, *et al.* Deleterious effects of amyloid beta oligomers acting as an extracellular scaffold for mGluR5. *Neuron*, 2010, **66**(5): 739-754
- [27] Hermann D, Mezler M, Muller M K, *et al.* Synthetic Abeta oligomers (Abeta(1-42) globulomer) modulate presynaptic calcium currents: prevention of Abeta-induced synaptic deficits by calcium channel blockers. *Eur J Pharmacol*, 2013, **702**(1-3): 44-55
- [28] Pires R H, Karsai A, Saraiva M J, *et al.* Distinct annular oligomers captured along the assembly and disassembly pathways of transthyretin amyloid protofibrils. *PloS One*, 2012, **7**(9): e44992
- [29] Lasagna-Reeves C A, Glabe C G, Kaye R. Amyloid-beta annular protofibrils evade fibrillar fate in Alzheimer disease brain. *J Biol Chem*, 2011, **286**(25): 22122-22130
- [30] Lasagna-Reeves C A, Sengupta U, Castillo-Carranza D, *et al.* The formation of tau pore-like structures is prevalent and cell specific: possible implications for the disease phenotypes. *Acta Neuropathol Commun*, 2014, **2**(2014):56
- [31] Arya S, Kumari A, Dalal V, *et al.* Appearance of annular ring-like intermediates during amyloid fibril formation from human serum albumin. *Phys Chem Chem Phys*, 2015, **17**(35): 22862-22871
- [32] Demuro A, Parker I. Cytotoxicity of intracellular abeta42 amyloid oligomers involves Ca²⁺ release from the endoplasmic reticulum by stimulated production of inositol trisphosphate. *J Neurosci*, 2013, **33**(9): 3824-3833

The Role and Underlying Mechanism of Differently Aggregated Components of Oligomeric β -Amyloid Protein in The Progress of Alzheimer's Disease*

AN Peng-Yuan, WANG Qin-Wen, XU Shu-Jun**

(School of Medicine, Ningbo University, Zhejiang Provincial Key Laboratory of Pathophysiology, Ningbo 315211, China)

Abstract Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disorders characterized by impaired memory and cognitive functions. The pathogenesis of AD is very complicated, it is extensively documented that the accumulation of β -amyloid peptide ($A\beta$) is a vital contributing factor in the pathology of AD. $A\beta$ can be divided into different forms of species, such as monomer, oligomer, and fibril. Increasing evidence suggests that oligomeric $A\beta$, may be the main mediators which contribute to the cognitive deficits and neurodegeneration in AD. The oligomeric $A\beta$ has different aggregation configuration, which play different roles in the process of AD. This review mainly illustrates the role and underlying mechanisms of differently aggregated components of oligomeric $A\beta$ in the progress of AD.

Key words Alzheimer's disease, β -amyloid, oligomer

DOI: 10.16476/j.pibb.2015.0277

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (81471398), Natural Science Foundation of Zhejiang Province (LY16H090001), Ningbo Natural Science Foundation (2014A610258, 2015A610211), Ningbo Talent Project, Disciplinary Project of Ningbo University (xkl141058), K.C.Wong Magna Fund in Ningbo University.

**Corresponding author.

Tel: 86-574-87609594, E-mail: xushujun@nbu.edu.cn

Received: November 4, 2015 Accepted: December 22, 2015