

# Research Progress of A $\beta$ -Induced Cell Apoptosis in Alzheimer's Disease

Tingting Li, Ling He\*

China Pharmaceutical University, Nanjing Jiangsu  
Email: \*xiaxianliuzhao@sina.com

Received: Apr. 21<sup>st</sup>, 2016; accepted: May 10<sup>th</sup>, 2016; published: May 13<sup>th</sup>, 2016

Copyright © 2016 by authors and Hans Publishers Inc.  
This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).  
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

---

## Abstract

The excessive apoptosis of cell may result in neurodegenerative disease, and as the basis of senile plaque, A $\beta$  is a key factor which induced AD. Now people pay much attention to A $\beta$ -induced cell apoptosis related to the mechanism of AD. This review provides the pathways of A $\beta$ -induced cell apoptosis in major.

## Keywords

Alzheimer's Disease, A $\beta$ , Cell Apoptosis

---

# 阿尔茨海默症中A $\beta$ 诱导细胞凋亡机制研究进展

李婷婷, 何玲\*

中国药科大学, 江苏 南京  
Email: \*xiaxianliuzhao@sina.com

收稿日期: 2016年4月21日; 录用日期: 2016年5月10日; 发布日期: 2016年5月13日

---

## 摘要

细胞的过度凋亡可能是导致AD患者发生神经退行性病变的原因, A $\beta$ 作为老年斑的主要成分, 是引发AD  
\*通讯作者。

的关键因素。目前,  $A\beta$  诱导细胞凋亡已成为 AD 机制研究的热点, 本文主要对  $A\beta$  诱导细胞凋亡的通路进行了综述。

## 关键词

阿尔茨海默症,  $A\beta$ , 细胞凋亡

## 1. 引言

阿尔茨海默病(Alzheimer's Disease, AD)是一种中枢神经系统退行性疾病, 临床症状主要有进行性记忆力减退和认知功能障碍[1]。一项世界卫生组织的报告显示, 在年过 60 的老年病人中, AD 患者占 11.2%, 超过心血管疾病、中风和癌症, 成为老年人疾病四大杀手之一[2]。Ferri 和 Prince 等通过典型流行病学的调查估计, 2001 年全世界大约有 2400 万人患有痴呆症, 假设今后痴呆病的死亡率保持不变, 且始终缺乏有效的预防手段和治疗药物, 那么患病人数将会每二十年翻一番, 预计至 2020 年患病人数将达 4200 万, 2040 年则达到 8100 万[3]。而这些患者中绝大部分都是 AD 患者, 因此, AD 成为一个世界性的公共健康问题, 并逐渐成为人们研究的重点。

## 2. $\beta$ -淀粉样蛋白假说

AD 的病理特征主要为  $\beta$  淀粉样蛋白(Amyloid  $\beta$  peptide,  $A\beta$ ) 在细胞外沉积形成的老年斑(senile plaque, SP), 细胞内由高度磷酸化 Tau 蛋白形成的神经纤维缠结(Neurofibrillary Tangle, NTF), 以及大量神经元的丢失[4]。AD 的病因及发病机制十分复杂, 是年龄、环境和遗传等多种因素共同作用的结果, 现阶段 AD 的发病机制学说主要有胆碱能学说[5]、 $\beta$ -淀粉样蛋白假说[6]、自由基损伤学说[7]、炎症机制学说[8]、Tau 蛋白假说[9] [10]、神经血管学说[11]等, 其中支持  $\beta$ -淀粉样蛋白假说的证据最多。

$\beta$ -淀粉样蛋白假说认为  $A\beta$  是引发 AD 的主要因素,  $A\beta$  在体内沉积后引起一系列事件, 比如小胶质细胞和星形胶质细胞被激活形成炎症反应, 突触和神经元损伤, 参与 Tau 蛋白高度磷酸化过程的磷酸酶和激酶的活性改变并诱导 Tau 蛋白聚集, 神经元离子平衡改变, 以及细胞凋亡等[12]。其中  $A\beta$  引发细胞凋亡是目前研究 AD 发病机制的热点, 有研究表明细胞的过度凋亡可能是导致 AD 患者发生神经退行性病变的原因。

## 3. $A\beta$ 引发神经元凋亡的作用机制

目前  $A\beta$  诱导神经元凋亡的细胞学和分子学机制尚未完全清楚, 根据其启动的凋亡传导通路可将细胞凋亡的途径大致分为线粒体介导的细胞凋亡途径、死亡受体细胞凋亡途径以及内质网介导的细胞凋亡途径, 其中以线粒体介导的细胞凋亡途径最为经典[13]。

### 3.1. 线粒体介导的细胞凋亡途径

线粒体作为真核生物能量代谢的中心, 也是调控细胞凋亡最重要的结构之一。线粒体介导的凋亡途径是指线粒体应激释放细胞色素 C (Cytochrome C, Cyt C), 在 ATP/dATP 存在条件下与凋亡蛋白酶活化因子(Apoptotic protease-activating factor, Apaf-1)结合, 诱导 Apaf-1 自身多聚化, 形成 8 个亚单位的 Apaf-1 多聚物, 然后通过 Apaf-1 氨基端募集胞质中的 Caspase-9 前体, 从而改变其构象, 使其自我剪切而活化并启动 Caspase 级联反应, 经多步骤水解反应后激活下游的 Caspase-3 和 Caspase-7, 通过蛋白水解作用诱导细胞凋亡。其中, 活性 Caspase-3 是级联反应中关键蛋白酶, 是多种凋亡途径的共同下游效应部分[14]。

鲍娟、杨期东[15]等研究发现, 双侧海马注射  $A\beta_{1-42}$  建立 AD 大鼠模型后, 大鼠海马组织中细胞色素 C、Caspase-9 的表达均增加, 其中 Cyt C 的释放是线粒体凋亡途径的主要步骤, 这些结果提示  $A\beta_{1-42}$  的毒性作用可以激活线粒体凋亡途径, 促使神经元凋亡, 从而导致海马神经元的大量丢失。线粒体膜电位的变化可以反应其功能是否正常[16], 几乎所有的细胞凋亡都出现线粒体膜电位下降的现象。有研究显示  $A\beta$  处理后的大鼠皮层神经元线粒体膜电位是正常细胞的  $(65.9 \pm 4.5)\%$ , 神经元明显损伤, 细胞存活率下降[17]。

### 3.2. 死亡受体细胞凋亡途径

该途径是指细胞受到胞外信号诱导所形成的细胞凋亡途径, 因而也称外源性凋亡途径。哺乳动物的细胞表面至少有八种死亡受体: TNFR1、TNFR2、FAS、DR3、DR4、DR5、DcR1 和 DcR2。它们都属于肿瘤坏死因子受体(TNF Receptor, TNFR)超家族, 在胞外有一个富含半胱氨酸的结构域, 而在胞浆区有一个由同源氨基酸残基构成的结构, 这一结构有蛋白水解功能, 称为“死亡区域”(Death Domain, DD) [18]。

Fas 凋亡途径是凋亡机制的重要通路, Fas 又称为 CD95 分子, 属于 I 型膜蛋白, 在细胞凋亡中承担信号转导的作用, Fas 配体(FasL)属于 II 型膜蛋白, 是一个同源三聚体, 可以与 Fas 分子胞浆内的死亡区域结合, 有研究显示,  $PC_{12}$  细胞经  $A\beta$  诱导后, Fas 的 mRNA 和蛋白表达温和上调, FasL 的 mRNA 和蛋白表达显著增加[19], 这与 Morishima Y, Gotoh Y [20]等的研究相吻合。每个 FasL 分子结合三个 Fas 分子, 使得在 Fas 的死亡区域形成三聚体的活化形式, 随后募集胞质中 Fas 的相关死亡结构域(Fas-Associated Death Domain, FADD), FADD 和 Fas、Caspase-8 形成死亡诱导信号复合物(Death-Including Signaling Complex, DISC), 从而引起 Caspase-8 酶原自我剪切活化成为活性的 Caspase-8, 活化的 Caspase-8 进一步激活启动下游的 Caspase-3、Caspase-6 和 Caspase-7 等相关蛋白酶级联反应[21], 因此继 Fas 和 FasL 表达增加后, Caspase-3 和 Caspase-8 的 mRNA 表达也同时增加[19], 最终导致细胞凋亡。

### 3.3. 内质网介导的细胞凋亡途径

细胞凋亡除上述两种经典途径外, 还存在内质网介导的细胞凋亡通路。内质网广泛存在于真核细胞中, 在参与膜蛋白的合成、修饰和折叠, 脂类代谢, 类固醇代谢并维持细胞内钙离子内环境稳定等方面发挥关键性作用[22], 是细胞内重要的细胞器。JNK 信号通路作为内质网通路之一, 被认为是一条导致细胞凋亡的重要通路, 研究显示,  $A\beta$  诱导大鼠皮层神经元后, 皮层神经元中 c-Jun 的磷酸化水平升高[23], c-Jun 的磷酸化和持续性表达是神经元凋亡的必经之路, JNK 作为 c-Jun 磷酸化调节的关键因素, 是  $A\beta$  诱导神经元凋亡的重要途径。

除 JNK 信号通路外, Caspase-12 激活通路也是内质网通路之一, 并且是内质网特有的细胞凋亡通路。Caspase-12 位于内质网膜, 以无活性的 procaspase-12 形式存在, 在内质网应激时被活化, 是内质网介导细胞凋亡的关键因子。程青格, 徐平[24]等通过检测  $A\beta_{25-35}$  致痴呆大鼠海马组织中的蛋白表达发现,  $A\beta_{25-35}$  对大鼠海马区内的注射增加了 Caspase-12 蛋白及其 mRNA 的表达。而激活的 Caspase-12 可进一步剪切 Caspase-3 从而引发细胞凋亡。

## 4. 展望

AD 是目前公认的世界性医学难题, 现今已有少数药物获得批准用于治疗 AD, 但这些药物只能延缓这种疾病的进程, 而不能达到治愈的效果。目前关于  $A\beta$  作用机制的研究主要针对其炎症机制和自由基氧化作用机制等方面, 在这些领域  $A\beta$  作用机制的研究已较为成熟, 与此同时, 一些研究虽然阐述了  $A\beta$  在 AD 中的促神经元凋亡机制, 但仍不够全面, 本综述较为系统地总结了  $A\beta$  促进神经元凋亡的作用机制,

并从三个方面详细地介绍其研究进展。细胞凋亡是机体的正常生理现象, 贯穿整个生命活动。我们可以通过研究  $A\beta$  诱导细胞凋亡的各条通路, 探索如何对 AD 患者神经元丢失等症状进行干预, 寻找治疗疾病的突破点, 因此研究  $A\beta$  诱导细胞凋亡的通路、调控及其相互关系对进一步认知、预防和诊治 AD 具有重要意义。

## 基金项目

广东省重大科技专项(2012A080201005)。

## 参考文献 (References)

- [1] Thies, W. and Bleiler, L. (2013) Alzheimer's Disease Facts and Figures. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, **9**, 208-245. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2013.02.003>
- [2] Lee, J.W. (2003) Global Health Improvement and WHO: Shaping the Future. *Lancet*, **362**, 2083-2088. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)15107-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(03)15107-0)
- [3] Ferri, C.P., Prince, M., Brayne, C., et al. (2005) Global Prevalence of Dementia: A Delphi Consensus Study. *Lancet*, **366**, 2112-2117. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67889-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67889-0)
- [4] Hardy, J. and Selkoe, D.J. (2002) The Amyloid Hypothesis of Alzheimer's Disease: Progress and Problems on the Road to Therapeutics. *Science*, **297**, 353-356. <http://dx.doi.org/10.1126/science.1072994>
- [5] Luo, X.T., Wang, C.M., Liu, Y., et al. (2015) New Multifunctional Melatonin-Derived Benzylpyridinium Bromides with Potent Cholinergic, Antioxidant, and Neuroprotective Properties as Innovative Drugs for Alzheimer's Disease. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **103**, 302-311. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.08.052>
- [6] Won, U.J., Nygaard, H.B., Heiss, J.K., et al. (2012) Alzheimer Amyloid- $\beta$  Oligomer Bound to Postsynaptic Prion Protein Activates Fyn to Impair Neurons. *Nature Neuroscience*, **15**, 1227-1235. <http://dx.doi.org/10.1038/nn.3178>
- [7] Wang, S.W., Yang, S.-G., Liu, W., et al. (2016) Alpha-Tocopherol Quinine Ameliorates Spatial Memory Deficits by Reducing Beta-Amyloid Oligomers, Neuroinflammation and Oxidative Stress in Transgenic Mice with Alzheimer's Disease. *Behavioural Brain Research*, **296**, 109-117. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2015.09.003>
- [8] Lonskaya, I., Hebron, M.L., Selby, S.T., et al. (2015) Nilotinib and Bosutinib Modulate Pre-Plaque Alterations of Blood Immune Markers and Neuro-Inflammation in Alzheimer's Disease Models. *Neuroscience*, **304**, 316-327. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.07.070>
- [9] Kalra, J. and Khan, A. (2015) Reducing  $A\beta$  Load and Tau Phosphorylation: Emerging Perspective for Treating Alzheimer's Disease. *European Journal of Pharmacology*, **764**, 571-581. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.07.043>
- [10] Lloret, A., Fuchsberger, T., Giraldo, E., et al. (2015) Molecular Mechanisms Linking Amyloid  $\beta$  Toxicity and Tau Hyperphosphorylation in Alzheimer's Disease. *Free Radical Biology & Medicine*, **83**, 186-191. <http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2015.02.028>
- [11] Burgess, A., Nhan, T., Moffatt, C., Klivanov, A.L. and Hynynen, K. (2014) Analysis of Focused Ultrasound-Induced Blood-Brain Barrier Permeability in a Mouse Model of Alzheimer's Disease Using Two-Photon Microscopy. *Journal of Controlled Release*, **192**, 243-248. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2014.07.051>
- [12] Fernandez-Echevarria, C., Díaz, M., Ferrer, I., Canerina-Amaro, A. and Marin, R. (2014)  $A\beta$  promotes VDAC1 Channel Dephosphorylation in Neuronal Lipid Rafts. Relevance to the Mechanisms of Neurotoxicity in Alzheimer's Disease. *Neuroscience*, **278**, 354-366. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.07.079>
- [13] 杨绍杰, 孟金萍, 等. 细胞凋亡信号转导通路的研究进展[J]. 中国比较医学杂志, 2007, 17(5): 297-301.
- [14] 鲍娟, 杨期东, 等.  $A\beta_{1-42}$  注射后大鼠海马神经元凋亡及线粒体凋亡途径相关蛋白表达变化的研究现代生物医学进展, 2008, 8(2): 246-248, 266.
- [15] Larsen, B.D., Rampalli, S., Burns, L.E., Brunette, S., Dilworth, F.J. and Megeney, L.A. (2010) Caspase 3/Caspase-Activated DNase Promote Cell Differentiation by Including DNA Strand Breaks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **107**, 4230-4235. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0913089107>
- [16] Zhang, F., Wan, F., Li, Z. and Zhang, F. (2016) 4SC-202 Activates ASK1-Dependent Mitochondrial Apoptosis Pathway to Inhibit Hepatocellular Carcinoma Cells. *Biochemical & Biophysical Research Communications*, **471**, 267-273. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.01.030>
- [17] 秦亚彬. 孕酮对  $A\beta$  所致神经元损伤的保护作用及其机制研究[D]: [博士学位论文]. 石家庄: 河北医科大学, 2015.

- [18] 王海燕, 王来栓, 归绥琪. 细胞凋亡通路研究进展[J]. 国外医学: 生理、病理科学与临床分册, 2003, 23(5): 490-492.
- [19] 陈敬荣. 染料木素通过 JNK 调控 Fas 和 Bcl-2 家族抑制 A $\beta$  诱导 PC<sub>12</sub> 细胞凋亡的机制研究[D]: [硕士学位论文]. 广州: 广东药学院, 2015.
- [20] Morishima, Y., Gotoh, Y., *et al.* (2001) Beta-Amyloid Induces Neuronal Apoptosis via a Mechanism That Involves the c-Jun N-Terminal Kinase Pathway and the Induction of Fas Ligand. *The Journal of Neuroscience*, **21**, 7551-7560.
- [21] 胡司淦. Fas 系统在冠心病和慢性心力衰竭中的变化及意义[J]. 蚌埠医学院学报, 2006, 31(4): 439-444.
- [22] Nakamura, K., Bossy-Wetzel, E., *et al.* (2000) Changes in Endoplasmic Reticulum Luminal Environment Affect Cell Sensitivity to Apoptosis. *The Journal of Cell Biology*, **150**, 731-740. <http://dx.doi.org/10.1083/jcb.150.4.731>
- [23] Li, L.M., Liu, Q.H., Qiao, J.-T. and Zhang, C. (2009) A $\beta$ <sub>31-35</sub>-Induced Neuronal Apoptosis Is Mediated by JNK-Dependent Extrinsic Apoptosis Pathway. *Neuroscience Bulletin*, **25**, 361-366. <http://dx.doi.org/10.1007/s12264-009-0629-5>
- [24] 陈青格, 徐平, 等. 反式白藜芦醇对 A $\beta$ <sub>25-35</sub> 致痴呆大鼠海马 caspase12 的影响[J]. 遵义医学院学报, 2012, 35(5): 397-382.