

除神经元损伤在阿尔茨海默病 (AD) 的发病中起作用外, 脑内数量众多的胶质细胞在 β -淀粉样蛋白 ($A\beta$) 的聚集和老年斑的形成过程中也扮演着重要的角色. 胶质细胞一方面在应激和炎症因子刺激下被激活、增生, 产生 $A\beta$, 另一方面胶质细胞降解 $A\beta$ 能力下降.

——徐淑君

星形胶质细胞介导的 β -淀粉样蛋白代谢与阿尔茨海默病早期的关系*

林 律 徐淑君** 王钦文

(宁波大学医学院, 宁波 315211)

摘要 星形胶质细胞是中枢神经系统中含量最丰富的细胞, 研究表明, 星形胶质细胞与阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)病程有关, 尤其是对 AD 主要致病蛋白 β -淀粉样蛋白(β -amyloid protein, $A\beta$)的产生、内化和降解过程起着重要的调节作用. 本文讨论星形胶质细胞中 $A\beta$ 的产生, 星形胶质细胞对 $A\beta$ 的内化、降解和清除的机制, 并阐释星形胶质细胞在 $A\beta$ 代谢中的作用与 AD 早期发病机制的关系.

关键词 阿尔茨海默病, 星形胶质细胞, β -淀粉样蛋白, 内化, 降解

学科分类号 R338, Q2

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2012.00134

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的发病因素和机制十分复杂, 如基因变异^[1-2]、表观遗传学^[3-4]、内外环境因素^[5-6]、蛋白质异常修饰^[7-8]及在脑内的沉积^[9-10]、神经营养及可塑性改变^[11-12]、氧化应激^[13-14]、离子通道^[15]、金属离子代谢^[16]及能量代谢紊乱^[17-18]等. β -淀粉样蛋白(β -amyloid protein, $A\beta$)在脑的沉积是 AD 的特征病理改变之一, 研究表明, 星形胶质细胞参与了 $A\beta$ 的形成、内化和降解, 这与 AD 的发生发展相关. 在此, 本文着重讨论星形胶质细胞在 $A\beta$ 代谢中的作用及其与 AD 早期发病之间的关系.

脑细胞外老年斑是由 $A\beta$ 在坏死的神经突触和被激活的胶质细胞周围沉积而形成. $A\beta$ 肽段由淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP, 一种跨膜蛋白)通过酶切而产生^[19]. 至少有 3 种酶参与 APP 的修饰, 分别是 α 、 β 和 γ 分泌酶. 其中 β 分泌酶也称跨膜天冬氨酸蛋白酶 (β -site

APP-cleaving enzyme, BACE). 在体内, APP 有 2 条切割途径: a. α 分泌酶在 $A\beta$ 结构域内切割, 产生具有神经营养功能和神经保护作用的 APP α 片段, 称为非淀粉样肽源途径(non-amyloidogenic); b. β 和 γ 分泌酶分别在 $A\beta$ 结构域的两端切割, 产生 $A\beta$ 片段, 称为淀粉样肽源途径(amyloidogenic). 在淀粉样肽源途径中, γ 酶可以在 APP 的 N 端相邻的不同位点切割, 产生具有 39~43 个氨基酸残

* 国家自然科学基金(30900430, 30970932), 教育部留学回国人员科研启动基金([2010]1561 号), 浙江省自然科学基金(LY12H09001), 宁波市自然科学基金(2011A610065, 2009A610128), 宁波市创新团队项目(2009B21002), 宁波大学学科项目(XKL11D2114)和宁波大学王宽诚幸福基金资助项目.

** 通讯联系人.

Tel: 0574-87609594, Fax: 0574-87608638, E-mail: xushujun@nbu.edu.cn

收稿日期: 2012-03-17, 接受日期: 2012-06-16

基不等的 A β 片段^[17]. 可溶性 A β 单体可以聚集形成寡聚体, 寡聚体进一步聚集, 形成纤维状 A β 聚合物, 从而形成老年斑^[18].

星形胶质细胞是神经系统中数量最多的一类细胞, 其数目可以达到神经元数目的 5 倍以上^[19].

a. 星形胶质细胞和少突胶质细胞、小胶质细胞一起, 作为组成神经系统的结构细胞, 它们把神经元在空间上紧密联系到一起. b. 星形胶质细胞具有维持中枢神经系统(central nervous system, CNS)细胞内环境稳定的功能^[20]. c. 星形胶质细胞具有调节脑血流量和对神经突触的保护功能^[21]. 现有文献表明, 星形胶质细胞在 AD 的发病进程中起着重要的调控作用. 传统观点认为, A β 主要是由神经元产生的, 但新近研究表明, 星形胶质细胞, 特别是在激活状态下的星形胶质细胞也可以产生 A β ^[22]. 同时星形胶质细胞可对细胞外 A β 进行内化和摄取^[23], 进而降解和清除细胞内外的 A β ^[24]. 因此星形胶质细胞, 尤其是其介导的 A β 代谢过程及其机制, 已经成为目前的研究热点之一.

1 星形胶质细胞介导 A β 的产生

A β 主要是由神经元产生, 在 CNS 中, 神经元所表达的 BACE 的量要远远超过星形胶质细胞, 这意味着星形胶质细胞并不是产生 A β 的最主要细胞^[25]. 单个星形胶质细胞所产生的 A β 量并不多, 临床病理学的研究也不能确定星形胶质细胞所产生的 A β 在 AD 患者 A β 总量中所占的比例^[25], 但是由于星形胶质细胞数目极多, 其产生的 A β 在脑内的聚集和老年斑的形成过程中扮演着重要的角色^[26].

研究发现, 持续和广泛的星形胶质细胞激活是 AD 早期的一种现象^[27]. 用正电子发射计算机断层扫描实验发现, 轻度认知障碍期(mild cognitive impairment, MCI)以及轻微 AD 病人的皮层和皮层下结构存在广泛的胶质细胞增生^[27]. 长期的应激反应后, 星形胶质细胞内 BACE 含量增加^[28], 在 AD 临床前阶段的病人中, 同样发现胶质细胞内 BACE 蛋白的表达和酶的活性都增加^[29]. 在 MCI 以及 AD 病人中活化 T 细胞核因子(nuclear factor of activated T-cells, NFAT)的细胞核定位增加^[30], 促使星形胶质细胞释放各种炎症因子和抗炎性因子, 包括白介素家族(interleukins, ILs)、干扰素家族(interferons, IFNs)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factors, TNFs)及趋化因子家族^[31-32].

星形胶质细胞可以通过以下途径被激活并产生

A β : a. 在应激或者细胞自身损伤的情况下, 星形胶质细胞被激活, 导致细胞因子的表达上调, 进而使 A β 的产生增加, 影响 AD 进程^[32]. b. 星形胶质细胞被中性鞘磷脂酶(neutralsphingomyelinase, N-SMase)激活, 使 TNF- α 和 IFN- γ 的表达升高^[33]. c. 星形胶质细胞还可以被转化生长因子 β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)激活, 同样通过细胞因子使 A β 的产生增加^[32].

细胞因子引起星形胶质细胞内 A β 产生升高的可能机制是, 细胞因子引起 BACE 和 APP 表达水平增高, 同时加强 BACE 对 APP 的切割, 从而诱导 APP 淀粉样肽源途径. 有趣的是, 对星形胶质细胞增殖和分化的研究发现, A β ₄₂ 寡聚体处理后, TNF- α 和 IFN- γ 等细胞因子的释放也增加^[34]. 因此, 存在着一条星形胶质细胞产生 A β 的反馈机制(图 1), 即被激活的星形胶质细胞产生 TNF- α 和 IFN- γ , 产生的 TNF- α 和 IFN- γ 诱导 BACE 的表达升高, 从而使 A β 产生增加, 产生的 A β 又可以反过来激活星形胶质细胞^[26].

炎症因子在 AD 早期发病中起着重要的作用. 炎症反应对 AD 是一把双刃剑, 首先它作为一种自身的保护反应可以清除刺激物, 修复组织, 但持续的炎症对机体有害, 该过程中产生的炎症因子和抗炎因子会加剧 A β 的产生, 加速神经元的损伤, 诱发 AD^[35].

总之, 广泛的星形胶质细胞激活后导致多种细胞因子的表达上调, 引起 A β 产生增加. 然而关于 A β 在星形胶质细胞内产生的具体部位, 尚存在争论. 目前有几种不同的观点: 一种观点认为, BACE 可以在跨膜区域内切割 APP, 产生 A β ₃₆₋₄₃; 也有人认为 A β ₄₂ 主要是 APP 在高尔基体加工产生, 而 A β ₄₀ 主要是在内质网加工产生^[36]; 最近又有研究认为, APP 主要在早期的内吞体经 BACE 切割产生 A β ^[37], 内吞体部位是 BACE 最活跃的区域^[38-39].

2 星形胶质细胞介导 A β 的内化

星形胶质细胞被激活后, 一方面, 其伪足延伸促使神经元与纤维状的 A β 分离, 减少了 A β 对神经元的损伤^[40]. 另一方面, 其可以结合并摄取胞外的 A β , 缓解细胞外老年斑的聚集, 相比纤维状 A β , 星形胶质细胞更倾向于摄取寡聚体 A β ^[40]. 星形胶质细胞通过淀粉样相关蛋白(amyloid associated proteins, AAPs), 主要包括抗凝乳蛋白酶 α 1

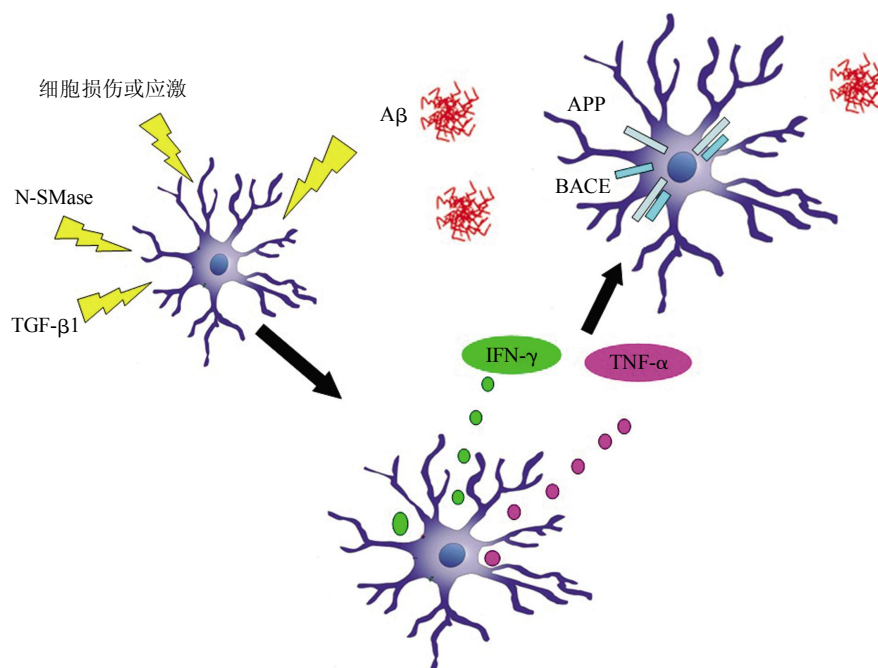


Fig. 1 Mechanisms of the production of A β in astrocytes

图 1 星形胶质细胞内 A β 产生的反馈机制

中枢神经系统中的星形胶质细胞, 在以下 4 种情况下被激活: a. 细胞应激或细胞损伤; b. 受到 N-SMase 刺激; c. TGF- β 1 刺激; d. 受到 A β 刺激. 活化的星形胶质细胞可以产生 TNF- α 、IFN- γ 等细胞因子, 而 TNF- α 和 IFN- γ 都能使 APP 和 BACE 的表达上调, 同时增强 BACE 对 APP 的切割, 使 A β 的产量增加, 产生的 A β 又可以继续激活星形胶质细胞.

(α 1-antichymotrypsin, ACT)、血清淀粉样蛋白(serum amyloid P, SAP)以及载脂蛋白 E(Apolipoprotein E, ApoE)和载脂蛋白 J(Apolipoprotein J, ApoJ)等, 来调节其对胞外 A β 的内化和摄取^[18]. 在 AD 基因组相关的研究中发现, ApoE 基因和 ApoJ 基因与 AD 存在着一定的相关性, 星形胶质细胞产生的 ApoE 和 ApoJ 可能在 A β 的内化中起作用, 但目前具体机制尚不明确^[41].

另一项最新的研究发现, 除了星形胶质细胞自身产生的 ApoE 和 ApoJ 等蛋白质之外, 在大脑中广泛表达的另一种蛋白质——脂蛋白脂酶(lipoprotein lipase, LPL)也能够调节 A β 内化, 且与 ApoE 和 ApoJ 相比, LPL 在 A β 内化过程中的作用显得更加不可或缺^[24, 40]. 在 AD 患者中, LPL 在老年斑附近聚集, 它们与星形胶质细胞外的 A β 结合, 增加了 A β 与星形胶质细胞结合的亲和力, 促进其对 A β 的摄取^[24].

3 星形胶质细胞介导的 A β 降解

体外研究实验表明, 星形胶质细胞可以对 A β 进行降解和清除^[42], 且星形胶质细胞介导的 A β 降

解受阻与 AD 早期发病有关^[43].

3.1 星形胶质细胞对细胞外 A β 的降解

细胞外 A β 的降解主要是由胰岛素降解酶(insulin degrading enzyme, IDE)来完成. 研究证实, 星形胶质细胞能够合成并分泌具有酶活性的 IDE, 分泌的 IDE 能把可溶性的 A β 降解. 由于胰岛素是 IDE 的抑制剂, IDE 和 IDE 相关的蛋白酶活性都受到胰岛素的调节. 因此胰岛素在细胞外 A β 的降解和清除中起着负调控的作用^[44]. 研究发现, IDE 基因敲除的小鼠脑脊液中 A β 水平显著升高, 这也从另一方面证明了 IDE 可能参与细胞外 A β 的降解^[45].

此外, 细胞外的 A β 可以结合 AAPs, 这种结合可以增强 A β 降解酶脑啡肽酶(neprilysin, NEP)和 A β 清道夫受体(scavenger receptor B1, SCARB1)的基因表达, 进而增强星形胶质细胞对胞外 A β 的降解和清除^[18]. 星形胶质细胞的 NEP 和 SCARB1 基因表达受到抑制, 可能会引起 AD 的发生, 而其具体的机制, 有待进一步的研究^[43].

3.2 星形胶质细胞内 A β 的降解

星形胶质细胞吞噬并且降解 A β 是由胞内容

酶体系统执行的^[46]。A β 被转运到溶酶体并被降解的过程中,胆固醇起着重要作用。星形胶质细胞内胆固醇的表达水平受到ApoE和载脂蛋白A1(Apolipoprotein A1, ApoA1)的调节。实验发现,用ApoE处理以后,胆固醇的表达水平降低,从而加快了A β 被转运到溶酶体,使A β 发生降解^[47]。此外,星形胶质细胞中的低密度脂蛋白受体(low-density lipoprotein receptor, LDLR)可以直接结合A β ,实验表明,增加LDLR的表达,A β 的降解加速。LDLR基因敲除的星形胶质细胞中A β 的降解能力显著下降,说明LDLR表达缺陷会引起星形胶质细胞介导的A β 降解受阻,进而诱发AD^[43]。

4 总结与展望

AD是老年病中最常见且患病率最高的神经退行性疾病,科学家们正在为探寻其发病机制而不懈努力。对于典型的AD患者,目前主要的治疗方法是使用乙酰胆碱酯酶抑制剂和美金刚,但事实上还没有证据表明使用这些药物治疗会对AD症状有明显改善。也有大量的试验针对不同的信号通路寻找治疗靶点,然而仅有辉瑞公司的Dimebon进入了三期临床试验,不幸的是该药物的治疗效果也并不显著^[48]。因此,目前研究AD治疗药物的重点已经更多地放到了A β 片段和A β 聚合物上。随着人们对APP和A β ,包括A β 单体和A β 聚合物的深入了解,已出现了一些新的AD治疗方法,统称为抗A β 疗法。这些方法主要是减少或调节A β 的产生,又或是加速A β 聚合物的降解和清除,所有这些方法都是建立在过去20年的实验基础和AD发病的淀粉样蛋白假说基础上的^[49]。

作为中枢神经系统中含量最丰富的细胞,星形胶质细胞在AD的发病进程中起着重要的调控作用^[19-20],它不仅产生老年性痴呆的主要致病蛋白A β ,同时也摄取和内化细胞外环境中的A β ,并能对自身产生的和从胞外摄取到细胞内的A β 进行降解。在正常人大脑中,星形胶质细胞对A β 主要是降解作用。但在AD患者中,星形胶质细胞对A β 的最终作用是产生还是降解仍然存在争议,需要今后更进一步的研究^[26, 46]。星形胶质细胞对A β 产生的增加和(/或)降解能力的下降都将诱导AD的发生。

从星形胶质细胞途径入手对AD的治疗,可以从以下几个方面考虑: a. 运用ApoE的治疗方法

可以直接加速A β 的清除,并逆转由A β 聚集而引起的记忆缺陷^[50]。 b. 星形胶质细胞激活后, BACE含量的表达增加。BACE含量的增加可以看做是AD早期的一个生物标志, BACE的抑制剂或许可以作为一种安全的AD治疗手段^[39, 51]。 c. 作为蛋白质降解的主要场所,从溶酶体着手的治疗方法也已经取得一定突破,从溶酶体的调节子入手,增强蛋白水解酶的表达来加速A β 的清除,可以探索出新的AD治疗方法^[52]。因此,对星形胶质细胞A β 产生和星形胶质细胞介导的A β 降解和清除机制的研究,将会为AD治疗药物的研究开创一个新的局面,为寻找新的AD治疗方法和预防措施提供新的依据。

致谢 感谢美国Creighton University的David Z He教授对本文英文摘要的修改。

参 考 文 献

- [1] Zhou J W. Recent progress in neurodegenerative disorder research in China. *Sci China Life Sci*, 2010, **53**(3): 348-355
- [2] Cong L, Jia J. Promoter polymorphisms which regulate ADAM9 transcription are protective against sporadic Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 2011, **32**(1): 54-62
- [3] Tong Z Q, Han C S, Luo W H, *et al.* Accumulated hippocampal formaldehyde induces age-dependent memory decline. *Age*, 2012, DOI: 10.1007/s11357-012-9388-8
- [4] He R Q, Lu J, Miao J Y. Formaldehyde stress. *Sci China Life Sci*, 2010, **53**(12): 1399-1404
- [5] Liu Y Y, Qiang M, Wei Y, *et al.* A novel molecular mechanism for nitrated α -synuclein-induced cell death. *J Mol Cell Biol*, 2011, **3**(4): 239-249
- [6] Tong Z Q, Zhang J L, Luo W H, *et al.* Urine formaldehyde level is inversely correlated to mini mental state examination scores in senile dementia. *Neurobiology of Aging*, 2011, **32**(1): 31-41
- [7] 许玉霞, 王洪权, 赵红, 等. 海马注射 β -淀粉样蛋白前体蛋白抗体诱导神经元的退行性变及学习记忆障碍. *生物化学与生物物理进展*, 2011, **38**(10): 908-918
- [8] Xu Y X, Wang H Q, Zhao H, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2011, **38**(10): 908-918
- [9] Zhang X H, Poo M M. Progress in neural plasticity. *Sci China Life Sci*, 2010, **53**(3): 322-329
- [10] Luo Z G. Synapse formation and remodeling. Axon guidance and neuronal migration research in China. *Sci China Life Sci*, 2010, **53**(3): 315-321
- [11] Zhang M, Zhao Z M, He L, *et al.* A meta-analysis of oxidative stress markers in schizophrenia. *Sci China Life Sci*, 2010, **53**(1): 112-124
- [12] Sun P, Zhang Q, Han J Y, *et al.* TLR4 signaling induced TLR2 expression in the process of mimic cerebral ischemia/reperfusion in

- vitro*. Sci China Life Sci, 2010, **53**(2): 223–228
- [12] Wang Y Z, Xu T L. Ion channels in neuronal survival. Sci China Life Sci, 2010, **53**(3): 342–347
- [13] Luo Y F, Zhang J, Liu N Q, *et al*. Copper ions influence the toxicity of β -amyloid (1–42) in a concentration-dependent manner in a *Caenorhabditis elegans* model of Alzheimer's disease. Sci China Life Sci, 2011, **54**(6): 527–534
- [14] 徐淑君, 刘桂兰. β 淀粉样蛋白导致的线粒体损伤研究进展. 生物化学与生物物理进展, 2010, **37**(6): 589–593
- Xu S J, Liu G L. Prog Biochem Biophys, 2010, **37**(6): 589–593
- [15] 刘玲玲, 盛柏杨, 龚 锴, 等. 淀粉样肽 A β 导致线粒体功能紊乱的体内和体外研究. 生物化学与生物物理进展, 2010, **37**(2): 154–160
- Liu L L, Sheng B Y, Gong K, *et al*. Prog Biochem Biophys, 2010, **37**(2): 154–160
- [16] Paris D, Beaulieu-Abdelahad D, Bachmeier C, *et al*. Anatabine lowers Alzheimer's Abeta production *in vitro* and *in vivo*. Eur J Pharmacol, 2011, **670**(2–3): 384–391
- [17] Schaeffer E L, Figueiro M, Gattaz W F. Insights into Alzheimer disease pathogenesis from studies in transgenic animal models. Clinics (Sao Paulo), 2011, **66**(Suppl 1): 45–54
- [18] Mulder S D, Veerhuis R, Blankenstein M A, *et al*. The effect of amyloid associated proteins on the expression of genes involved in amyloid-beta clearance by adult human astrocytes. Exp Neurol, 2012, **233**(1): 373–379
- [19] Garwood C J, Pooler A M, Atherton J, *et al*. Astrocytes are important mediators of Abeta-induced neurotoxicity and tau phosphorylation in primary culture. Cell Death Dis, 2011, **2**(2011): e167
- [20] Xu M, Zhang H L. Death and survival of neuronal and astrocytic cells in ischemic brain injury: a role of autophagy. Acta Pharmacol Sin, 2011, **32**(9): 1089–1099
- [21] Maragakis N J, Rothstein J D. Mechanisms of Disease: astrocytes in neurodegenerative disease. Nat Clin Pract Neurol, 2006, **2** (12): 679–689
- [22] Laird F M, Cai H, Savonenko A V, *et al*. BACE1, a major determinant of selective vulnerability of the brain to amyloid-beta amyloidogenesis, is essential for cognitive, emotional, and synaptic functions. J Neurosci, 2005, **25**(50): 11693–11709
- [23] Ji B, Maeda J, Sawada M, *et al*. Imaging of peripheral benzodiazepine receptor expression as biomarkers of detrimental versus beneficial glial responses in mouse models of Alzheimer's and other CNS pathologies. J Neurosci, 2008, **28** (47): 12255–12267
- [24] Nishitsuji K, Hosono T, Uchimura K, *et al*. Lipoprotein lipase is a novel amyloid beta (Abeta)-binding protein that promotes glycosaminoglycan-dependent cellular uptake of Abeta in astrocytes. J Biol Chem, 2011, **286**(8): 6393–6401
- [25] Hampel H. Amyloid-beta and cognition in aging and Alzheimer's disease: molecular and neurophysiological mechanisms. J Alzheimers Dis, 2012, DOI: 10.3233/JAD-2012-129003
- [26] Zhao J, O'Connor T, Vassar R. The contribution of activated astrocytes to Abeta production: implications for Alzheimer's disease pathogenesis. J Neuroinflammation, 2011, **8**(2011): 150
- [27] Carter S F, Scholl M, Almkvist O, *et al*. Evidence for astrocytosis in prodromal Alzheimer disease provided by 11C-deuterium-L-deprenyl: a multitracer PET paradigm combining 11C-Pittsburgh compound B and 18F-FDG. J Nucl Med, 2012, **53**(1): 37–46
- [28] Verkhratsky A, Olabarria M, Noristani H N, *et al*. Astrocytes in Alzheimer's disease. Neurotherapeutics, 2010, **7**(4): 399–412
- [29] Holler C J, Webb R L, Laux A L, *et al*. BACE2 expression increases in human neurodegenerative disease. Am J Pathol, 2012, **180**(1): 337–350
- [30] Abdul H M, Sama M A, Furman J L, *et al*. Cognitive decline in Alzheimer's disease is associated with selective changes in calcineurin/NFAT signaling. J Neurosci, 2009, **29** (41): 12957–12969
- [31] Parachikova A, Agadjanyan M G, Cribbs D H, *et al*. Inflammatory changes parallel the early stages of Alzheimer disease. Neurobiol Aging, 2007, **28**(12): 1821–1833
- [32] Li C, Zhao R, Gao K, *et al*. Astrocytes: implications for neuroinflammatory pathogenesis of Alzheimer's disease. Curr Alzheimer Res, 2011, **8**(1): 67–80
- [33] Jana A, Pahan K. Fibrillar amyloid-beta-activated human astroglia kill primary human neurons *via* neutral sphingomyelinase: implications for Alzheimer's disease. J Neurosci, 2010, **30** (38): 12676–12689
- [34] Hou L, Liu Y, Wang X, *et al*. The effects of amyloid-beta42 oligomer on the proliferation and activation of astrocytes *in vitro*. In Vitro Cell Dev Biol Anim, 2011, **47**(8): 573–580
- [35] Hoozemans J J, Rozemuller A J, van Haastert E S, *et al*. Neuroinflammation in Alzheimer's disease wanes with age. J Neuroinflammation, 2011, **8**(2011): 171
- [36] Yin Y I, Bassit B, Zhu L, *et al*. {gamma}-Secretase substrate concentration modulates the Abeta42/Abeta40 ratio: implications for Alzheimer disease. J Biol Chem, 2007, **282**(32): 23639–23644
- [37] Siegenthaler B M, Rajendran L. Retromers in Alzheimer's disease. Neurodegener Dis, 2012, **10**(1–4): 116–121
- [38] Tan J, Evin G. Beta-site APP-cleaving enzyme 1 trafficking and Alzheimer's disease pathogenesis. J Neurochem, 2012, **120** (6): 869–880
- [39] Evin G, Barakat A, Masters C L. BACE: Therapeutic target and potential biomarker for Alzheimer's disease. Int J Biochem Cell Biol, 2010, **42**(12): 1923–1926
- [40] Mohamed A, Posse de Chaves E. Abeta internalization by neurons and glia. Int J Alzheimers Dis, 2011, **2011**: 127984
- [41] Nielsen H M, Mulder S D, Belien J A, *et al*. Astrocytic Abeta 1–42 uptake is determined by Abeta-aggregation state and the presence of amyloid-associated proteins. Glia, 2010, **58**(10): 1235–1246
- [42] Chen H K, Ji Z S, Dodson S E, *et al*. Apolipoprotein E4 domain interaction mediates detrimental effects on mitochondria and is a potential therapeutic target for Alzheimer disease. J Biol Chem, 2011, **286**(7): 5215–5221
- [43] Basak J M, Verghese P B, Yoon H, *et al*. Low-density lipoprotein

- receptor represents an apolipoprotein E-independent pathway of Abeta uptake and degradation by astrocytes. *J Biol Chem*, 2012, **287**(17): 13959–13971
- [44] Jiang Q, Lee C Y, Mandrekar S, *et al.* ApoE promotes the proteolytic degradation of Abeta. *Neuron*, 2008, **58**(5): 681–693
- [45] Tanzi R E, Moir R D, Wagner S L. Clearance of Alzheimer's Abeta peptide: the many roads to perdition. *Neuron*, 2004, **43**(5): 605–608
- [46] Larson M E, Lesne S E. Soluble Abeta oligomer production and toxicity. *J Neurochem*, 2012, **120**(Suppl 1): 125–139
- [47] Lee C Y, Tse W, Smith J D, *et al.* Apolipoprotein E promotes beta-amyloid trafficking and degradation by modulating microglial cholesterol levels. *J Biol Chem*, 2012, **287**(3): 2032–2044
- [48] Schneider L S, Insel P S, Weiner M W. Treatment with cholinesterase inhibitors and memantine of patients in the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. *Arch Neurol*, 2011, **68**(1): 58–66
- [49] Golde T E, Schneider L S, Koo E H. Anti-abeta therapeutics in Alzheimer's disease: the need for a paradigm shift. *Neuron*, 2011, **69**(2): 203–213
- [50] Cramer P E, Cirrito J R, Wesson D W, *et al.* ApoE-directed therapeutics rapidly clear beta-amyloid and reverse deficits in AD mouse models. *Science*, 2012, **335**(6075): 1503–1506
- [51] Ahmed R R, Holler C J, Webb R L, *et al.* BACE1 and BACE2 enzymatic activities in Alzheimer's disease. *J Neurochem*, 2010, **112**(4): 1045–1053
- [52] Bahr B A, Wisniewski M L, Butler D. Positive lysosomal modulation as a unique strategy to treat age-related protein accumulation diseases. *Rejuvenation Res*, 2012, **15**(2): 189–197

The Relationship Between Astrocyte-mediated Metabolism of β -Amyloid Protein and Pathogenesis of The Early Stages of Alzheimer's Disease*

LIN Lü, XU Shu-Jun**, WANG Qin-Wen

(School of Medicine, Ningbo University, Ningbo 315211, China)

Abstract Alzheimer's disease(AD), which is characterized with acquired deterioration of cognitive functioning and neuronal loss, is the most common neurodegenerative disease in the elderly population. However, the pathogenesis of AD is still unclear. The accumulation of β -amyloid protein(A β) in the brains has been associated with pathogenesis of AD. Studies have shown that astrocytes, the most abundant cells in the central nervous system (CNS), play an important role in the cause and progression of AD by regulating the metabolism of A β . The present paper reviews the production, internalization and degradation of A β in astrocytes. Our goal is to provide updated views of the role and mechanism of astrocytes in the metabolism of A β and its role in pathogenesis in the early stages of Alzheimer's disease.

Key words Alzheimer's disease, astrocyte, β -amyloid protein, internalization, degradation

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2012.00134

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China(30900430, 30970932), Scientific Research Foundation for the Returned Overseas Chinese Scholars, The Project-sponsored by SRF for ROCS, SEM ([2010]1561), Zhejiang Provincial Natural Science Foundation (LY12H09001), Ningbo Natural Science Foundation (2011A610065, 2009A610128), Innovative Research Team of Educational Commission of Ningbo (2009B21002), Disciplinary Project of Ningbo University (XKL11D2114) and K.C.Wong Magna Fund in Ningbo University.

**Corresponding author.

Tel: 86-574-87609594, Fax: 86-574-87608638, E-mail: xushujun@nbu.edu.cn

Received: March 17, 2012 Accepted: June 16, 2012