

## $\beta$ 淀粉样蛋白导致的线粒体损伤研究进展\*

徐淑君\*\* 刘桂兰

(宁波大学医学院, 宁波 315211)

**摘要** 阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)是老年人中最常见的神经退行性疾病之一,但目前对于AD发病机制尚不清楚。越来越多的研究表明, $\beta$ 淀粉样蛋白( $\beta$ -amyloid,  $A\beta$ )引起的线粒体结构异常和功能损伤在AD的发病过程中发挥重要作用。 $A\beta$ 引发线粒体损伤的机制主要为诱导线粒体能量代谢中几种关键酶的活性下降、线粒体分裂/融合平衡的破坏以及线粒体通透性转换孔(mitochondrial permeability transition pore, mPTP)开放。综述了 $A\beta$ 引发线粒体损伤的以上几方面机制在近年来取得的进展。

**关键词** 阿尔茨海默病,  $\beta$ 淀粉样蛋白, 线粒体损伤

**学科分类号** R338

**DOI:** 10.3724/SP.J.1206.2010.00073

老年痴呆(Alzheimer's disease, AD)是一种迟发的神经退行性疾病,其临床特征为认知能力的损伤、行为与人格的改变<sup>[1]</sup>。随着全球人口老龄化的步伐加快,AD已成为继心脏病、癌症以及中风之后导致人类死亡的主要疾病。目前AD的具体发病机制仍然没有完全被阐述清楚。越来越多的研究证据显示,脑神经细胞中线粒体损伤与AD发病具有重要联系。相关学者针对散发性AD提出了“线粒体级连假说”,该假说认为当线粒体损伤达到一定的阈值时即会引发相应的AD组织病理症状<sup>[2]</sup>。故研究线粒体损伤机制对阐明AD发病机理具有重要意义。 $\beta$ 淀粉样蛋白( $\beta$ -amyloid,  $A\beta$ )已被证明具有神经毒性,在AD的发病过程中起到主导性作用<sup>[3]</sup>,众多研究结果已经证明 $A\beta$ 在AD线粒体损伤过程中发挥重要作用。故 $A\beta$ 引起的线粒体损伤机制研究成为目前研究AD发病机制的热点。

### 1 $A\beta$ 引起的线粒体损伤

越来越多的证据显示, $\beta$ 淀粉样蛋白前体(amyloid precursor protein, APP)和 $A\beta$ 在线粒体膜上积累,引起线粒体功能和结构损伤,破坏神经元正常功能<sup>[1,4]</sup>。众所周知, $A\beta$ 由其前体APP经相应的分泌酶切割产生。积累于线粒体膜上的 $A\beta$ 是来自线粒体外还是在线粒体内产生,科学研究者对此进行了探讨,发现,APP通过与线粒体蛋白运

输通道的外膜转移蛋白(translocase of the outer membrane, TOM)和内膜转移蛋白(translocase of the inner membrane, TIM)相互作用进入线粒体,但由于其第220位~290位氨基酸的酸性结构域存在,使得APP无法完全跨越线粒体膜,进入线粒体内部,而是停止跨膜定位于线粒体膜上<sup>[5]</sup>。另外实验室对小鼠线粒体的体内和体外相关研究发现,细胞内 $A\beta$ 通过TOM运输进入线粒体,且定位于线粒体内膜的嵴结构部位,细胞外的部分 $A\beta$ 也可被细胞摄取,最终也定位于线粒体嵴<sup>[6]</sup>。由此可推断 $A\beta$ 是通过线粒体摄取途径定位于线粒体内。

研究表明,AD患者多种组织中存在线粒体缺陷<sup>[7]</sup>,且在对AD患者脑组织尸检样本、AD转基因小鼠和表达突变APP或 $A\beta$ 处理的细胞研究中,均有对线粒体功能异常的报道<sup>[1,6,8-11]</sup>。 $A\beta$ 引起的线粒体功能异常主要体现在线粒体能量代谢衰退导致ATP产生减少,具体表现为线粒体DNA突变、糖代谢降低和呼吸链活性下降<sup>[12]</sup>。除线粒体功能异常外,线粒体结构异常也已经在AD脑组织神经细胞

\* 国家自然科学基金(30900430),浙江省教育厅基金(Y200803366)和宁波市自然科学基金(2009A610119)。

\*\* 通讯联系人。Tel: 0574-87609594, Fax: 0574-87608638

E-mail: xushujun@nbu.edu.cn

收稿日期: 2010-02-03, 接受日期: 2010-03-22

研究中被发现. 经报道, AD 神经元中线粒体出现体积变大和数量减少<sup>[6]</sup>, 表明 AD 中线粒体形态调控机制受到损伤.

## 2 A $\beta$ 引起的线粒体损伤机制

### 2.1 A $\beta$ 与线粒体能量代谢损伤

AD 患者的病理特征之一便是脑组织能量代谢减退, 线粒体在脑组织能量代谢中发挥重要作用, 氧化呼吸链和三羧酸循环是线粒体进行能量代谢的主要途径, 故这两条途径中任何一个环节出现异常均可导致线粒体能量代谢损伤. 在 AD 中, 线粒体最稳定的缺陷表现为几种能量代谢关键酶的活性下降, 包括丙酮酸脱氢酶复合物(pyruvate dehydrogenase complex, PDHC)、 $\alpha$ -酮戊二酸脱氢酶复合物( $\alpha$ -ketoglutarate dehydrogenase complex, KGDHC)和细胞色素氧化酶(cytochrome oxidase, COX)<sup>[13]</sup>, 其中 COX 即为呼吸链复合物 IV. A $\beta$  被证实与 COX、KGDHC 和 PDHC 的酶活性降低相关联<sup>[4]</sup>.

在 AD 脑组织中, COX 活性和数量显著下降, 其可能的原因有以下三种: a. 由于 A $\beta$  的前体蛋白 APP 聚集在线粒体膜上, 使细胞核编码的 COX 亚单位 IV 和 Vb, 不能转运到线粒体内膜, 进而使有功能的 COX 数量减少<sup>[5]</sup>; b. 在 AD 脑组织中, A $\beta$  与亚铁血红素结合形成 A $\beta$ -亚铁血红素复合物, 使得亚铁血红素含量下降, 亚铁血红素 a 生成减少, 而亚铁血红素 a 是 COX 亚基的组成部分,

其减少将导致 COX 的合成减少<sup>[14]</sup>; c. A $\beta$  与位于线粒体基质的 A $\beta$ -结合性酒精脱氢酶蛋白(A $\beta$  binding alcohol dehydrogenase, ABAD)结合, 形成 A $\beta$ -ABAD 复合物, 使 COX 活性下降. 研究发现过度表达突变 APP 和野生 ABAD 的双转基因小鼠(Tg mAPP/ABAD)中 COX 活性显著性地下降. 双转基因小鼠更易产生 A $\beta$  诱导的氧化损伤和记忆缺失, A $\beta$ -ABAD 复合物使 ABAD 的催化部位及相应底物结合部位构象发生改变, 导致 ABAD 酶的还原活性下降, 引起活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)过多产生. 线粒体的解偶联剂能抑制 Tg mAPP/ABAD 神经元活性氧自由基的增加, 提示过多的 ROS 主要是从线粒体中漏出. 进一步的研究表明, 双转基因鼠 ROS 过多产生与呼吸链复合物 IV(COX)而不是呼吸链复合物 I、II、III 的活性下降有关<sup>[15-16]</sup>. 然而 A $\beta$ -ABAD 复合物形成引起 COX 活性下降的具体机制目前还不是很清楚. COX 作为电子传递链的末端转移酶, 其缺失或损伤可能引起呼吸链电子泄漏, 从而促使 ROS 的产生<sup>[17]</sup>. 过多产生的 ROS, 可以进一步使与能量代谢相关的另两个酶 KGDHC 和 PDHC 受到氧化损伤而活性降低<sup>[1, 4]</sup>, 进而损伤线粒体能量代谢. 另外有研究指出, A $\beta$  通过激活 tau 蛋白激酶 1/糖原合成酶激酶 3 $\beta$  (tau protein kinase 1/glycogen synthase kinase-3 $\beta$ , TPK1/GSK-3 $\beta$ ), 使 PDHC 被 TPK1/GSK-3 $\beta$  磷酸化而活性降低<sup>[13]</sup>(图 1).

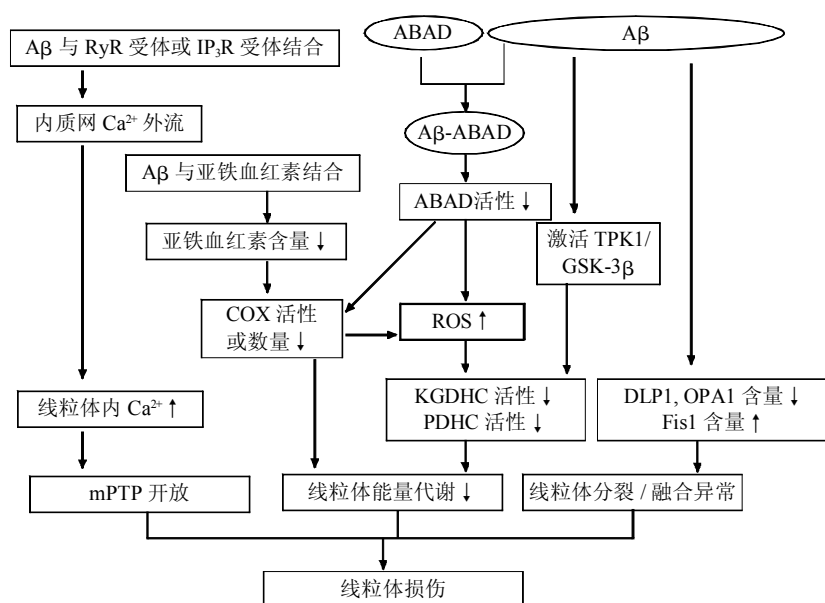


Fig. 1 Mechanisms of mitochondrial dysfunction by  $\beta$ -amyloid protein

图 1 A $\beta$ 引起的线粒体损伤机制

显示引起线粒体损伤的三条主要通路以及各通路中主要的信号调节分子,  $\uparrow$  表示增加,  $\downarrow$  表示减少.

## 2.2 $A\beta$ 引起线粒体通透性转换孔激活

目前研究结果认为, 线粒体通透性转换孔(mitochondrial permeability transition pore, mPTP)主要由三部分组成, 分别为位于线粒体外膜的电压依赖性阴离子通道(voltage-dependent anion channel, VDAC)、线粒体内膜的腺苷酸转运蛋白(adenine nucleotide translocator, ANT)和线粒体基质蛋白亲环蛋白 D (cyclophilinD, CypD). 然而对于 VDAC 和 ANT 组成 mPTP 的必要性仍然存在争议, 大家主要接受的观点为 CypD 是组成 mPTP 的必需成分<sup>[12]</sup>. mPTP 在线粒体内高  $Ca^{2+}$  浓度、高无机磷浓度、氧化应激、ATP 耗竭和线粒体膜电位去极化等的病理条件下打开<sup>[18]</sup>, 且有研究证明  $Ca^{2+}$  和 ROS 是 mPTP 的强大激活剂<sup>[19]</sup>.

有报告指出, 寡聚  $A\beta$  诱导细胞内  $Ca^{2+}$  稳态改变, 且促使过量  $Ca^{2+}$  进入线粒体<sup>[1]</sup>. 皮层神经元中  $A\beta_{1-40}$  通过激活内质网膜上的钙释放通道肉桂碱受体(ryanodine receptor, RyR)和 1, 4, 5- 三磷酸肌醇受体(inositol 1, 4, 5-triphosphate receptor, IP<sub>3</sub>R), 释放内质网内  $Ca^{2+}$ , 使胞质内  $Ca^{2+}$  浓度增加. 线粒体由于与内质网的距离相近而摄取一部分  $Ca^{2+}$ <sup>[20]</sup>. 当大量  $Ca^{2+}$  进入线粒体时, mPTP 被激活(图 1). 同时,  $A\beta$  诱导 ROS 的产生<sup>[1]</sup>, 这同样可使 mPTP 激活. 一旦被激活, mPTP 就会成为具非选择性且高效运输能力的孔道, 该孔道不仅转运  $Ca^{2+}$  而且允许分子大小小于自身的一切溶质通过<sup>[12]</sup>, 此时, 线粒体外的水通过激活的 mPTP 流入线粒体基质导致线粒体肿胀和外膜胀破<sup>[19]</sup>. 当线粒体内  $Ca^{2+}$  超载时, 线粒体丧失处理自身  $Ca^{2+}$  的能力, 线粒体内的  $Ca^{2+}$  通过 mPTP 非选择性途径迅速往外流<sup>[12]</sup>. 至此, mPTP 激活引起了线粒体一系列损伤, 包括线粒体自身肿胀和膜胀破、膜电位耗散、氧化呼吸链活性降低、ROS 增加、细胞凋亡因子前体释放<sup>[12]</sup>, 这些异常最后导致细胞死亡. 因此可以得出结论, 在病理条件下  $A\beta$  通过各种途径激活大量 mPTP, 导致严重的线粒体损伤和细胞死亡.

## 2.3 $A\beta$ 与线粒体分裂/融合失衡

新的证据显示, 线粒体属于一种处于连续分裂/融合状态的动态性细胞器, 分裂/融合平衡不仅控制线粒体的形态、长度、大小和数量, 还调节线粒体的功能和分布<sup>[21]</sup>. 线粒体分裂/融合在快速和动态的方式下直接负责线粒体的形态改变, 并且改变一些独立运作的细胞器的数量<sup>[19]</sup>, 由此可见, AD 中线粒体的分裂/融合失衡是造成线粒体结构改变

的重要机制. 有关研究指出, 调控线粒体分裂/融合的是动力蛋白相关的 GTP 酶(dynamin-related GTPases). 其中, 线粒体分裂由动力样蛋白 1 (dynamin-like protein1, DLP1)和线粒体分裂蛋白 1 (fission 1, Fis1)调节, 而融合由处于外膜的线粒体融合蛋白 1(mitofusin 1, Mfn1)和线粒体融合蛋白 2 (mitofusin2, Mfn2)与内膜视神经萎缩 1 蛋白(optic atrophy type 1, OPA1)调节<sup>[13]</sup>.

最近研究显示, APP 通过其切割产物  $A\beta$  破坏线粒体分裂/融合平衡, 这导致线粒体破碎和非正常分布, 促使线粒体和神经元功能障碍. 几个实验小组对 AD 患者脑组织和表达突变 APP 的神经元线粒体进行结构研究发现,  $A\beta$  诱导线粒体破裂, 导致线粒体结构改变, 实验研究指出, 与正常 M17 细胞相比, 过度表达 APP 的 M17 细胞内线粒体总数量减少且受损线粒体数量明显增多<sup>[21]</sup>, 引起线粒体结构和数目变化的可能机制为 APP 通过其过量的切割产物  $A\beta$  诱导线粒体内 DLP1 和 OPA1 水平显著减少, 而 Fis1 水平明显增高<sup>[21-22]</sup>(图 1). 此外, 在过度表达  $A\beta$  的果蝇神经元轴突内也发现线粒体数量明显减少, 但其大小却显著增大<sup>[23]</sup>, 同样提示存在线粒体分裂/融合平衡的破坏. 然而, 目前对于 AD 神经元中  $A\beta$  引起线粒体分裂/融合异常的准确机制仍然不清楚, 对这方面的准确了解仍有待于研究者们更深入地科研探讨.

## 3 线粒体内 $A\beta$ 神经毒性消除研究

线粒体内  $A\beta$  神经毒性消除主要通过以下几个方面: a. 蛋白酶对  $A\beta$  的水解; b. 抑制线粒体内自由基的产生; c. 阻断 CypD; d. 阻止  $A\beta$ -亚铁血红素复合物形成. 具体的机制如下:

据报道, 存在于线粒体膜间隙的丝氨酸蛋白酶可促进线粒体内  $A\beta$  降解, 保护由于过量  $A\beta$  积累引起的线粒体功能障碍<sup>[24]</sup>. 线粒体基质内的蛋白酶 PreP 蛋白也可清除线粒体内  $A\beta$ <sup>[25]</sup>. 这些结果提示丝氨酸蛋白酶和 PreP 蛋白在清除线粒体内  $A\beta$  方面起到潜在的作用.

烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)氧化酶为产生 ROS 的一个重要酶, 抑制 NADPH 氧化酶可阻断  $A\beta$  诱导的 ROS 增加<sup>[15]</sup>, 防止线粒体去极化和  $A\beta$  诱导的细胞坏死或凋亡<sup>[6]</sup>. 值得注意的是, ROS 同时也可由黄嘌呤氧化酶(xanthine oxidase, XO)催化产生, 且抑制 XO 可阻止 ROS 产生和保

护由 ROS 诱导的神经元死亡<sup>[26]</sup>。故抑制线粒体内自由基的产生是消除 A $\beta$  神经毒性的重要思路。

CypD 是线粒体 mPTP 结构的重要组成部分, mPTP 的激活导致线粒体功能异常。过度表达突变 APP 和敲除 CypD 基因的双转基因小鼠, 其线粒体、突触功能和学习 / 记忆能力比过度表达突变 APP 的转基因鼠明显增强<sup>[27]</sup>, 表明在 AD 模型鼠中去除 CypD 可防止 A $\beta$  毒性, 从而推断, 阻断 CypD 很可能有助于治疗 AD。

AD 脑组织中亚铁血红素代谢出现异常, A $\beta$  与亚铁血红素结合成 A $\beta$ -亚铁血红素复合物破坏线粒体能量代谢。通过抑制 A $\beta$ -亚铁血红素过氧化物酶活性, 阻止 A $\beta$ -亚铁血红素复合物形成来抵抗亚铁血红素缺乏或使用抗体 - 亚铁血红素进行免疫治疗成为防治或治疗 AD 的新策略<sup>[28]</sup>。

#### 4 总结与展望

线粒体损伤是 AD 发病过程的早发特征, 虽然其精确的损伤机制目前仍然没有完全被阐明, 但越来越多的证据表明 A $\beta$  在其损伤过程中起着诱导性作用。A $\beta$  主要通过诱导自由基的产生和破坏细胞内 Ca<sup>2+</sup> 稳态等机制降低线粒体能量代谢几个关键酶的活性, 使得线粒体能量代谢衰减, 导致线粒体功能异常, 同时, A $\beta$  通过各种机制激活线粒体 mPTP 开放和破坏线粒体分裂 / 融合平衡, 导致线粒体结构异常, 这些线粒体结构和功能的改变均引起神经元功能损伤, 最终导致 AD 的发生。由此可见, 探明线粒体的损伤机制、抑制或修复线粒体损伤对预防和治疗 AD 的发病具有十分重要的意义。目前, 消除线粒体内 A $\beta$  神经毒性的研究已经取得一定的成就。以此为基础, 继续探索线粒体内 A $\beta$  的神经毒性机制, 并以线粒体为靶点寻找抑制和修复线粒体损伤的途径及临床药物, 必将对阐明 AD 的发病机理和在临床上预防及治疗 AD 具有巨大贡献。

#### 参 考 文 献

- [1] Reddy P H. Amyloid beta, mitochondrial structural and functional dynamics in Alzheimer's disease. *Exp Neurol*, 2009, **218**(2): 286–292
- [2] Swerdlow R H, Khan S M. The Alzheimer's disease mitochondrial cascade hypothesis: An update. *Exp Neurol*, 2009, **218**(2): 308–315
- [3] Aguzzi A, Haass C. Games played by rogue proteins in prion disorders and Alzheimer's disease. *Science*, 2003, **302**(5646): 814–818
- [4] Gibson G E, Starkov A, Blass J P, *et al.* Cause and consequence: Mitochondrial dysfunction initiates and propagates neuronal dysfunction, neuronal death and behavioral abnormalities in age-associated neurodegenerative diseases. *Biochim Biophys Acta*, 2010, **1802**(1): 122–134
- [5] Devi L, Prabhu B M, Galati D F, *et al.* Accumulation of amyloid precursor protein in the mitochondrial import channels of human Alzheimer's disease brain is associated with mitochondrial dysfunction. *J Neurosci*, 2006, **26**(35): 9057–9068
- [6] Petersen C H, Alikhani N, Behbahani H, *et al.* The amyloid  $\beta$ -peptide is imported into mitochondria *via* the TOM import machinery and localized to mitochondrial crista. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, **105**(35): 13145–13150
- [7] Hirai K, Aliev G, Nunomore A, *et al.* Mitochondrial abnormalities in Alzheimer, disease. *J Neurosci*, 2001, **21**(9): 3017–3023
- [8] Eckert A, Hauptmann S, Scherping I, *et al.* Soluble beta-amyloid leads to mitochondrial defects in amyloid precursor protein and tau transgenic mice. *Neurodegener Dis*, 2008, **5**(3–4): 157–159
- [9] Kaminsky Y G, Kosenko E A. Effects of amyloid-beta peptides on hydrogen peroxide-metabolizing enzymes in rat brain *in vivo*. *Free Radical Res*, 2008, **42**(6): 564–573
- [10] Diana A, Simić G, Sinforiani E, *et al.* Mitochondria morphology and DNA content upon sublethal exposure to beta-amyloid (1–42) peptide. *Coll Antropol*, 2008, **32**(1): 51–58
- [11] Schmidt C, Lepsverdize E, Chi S L, *et al.* Amyloid precursor protein and amyloid beta-peptide bind to ATP synthase and regulate its activity at the surface of neural cells. *Mol Psychiatry*, 2008, **13**(10): 953–969
- [12] Du H, Yan S S. Mitochondrial permeability transition pore in Alzheimer's disease: Cyclophilin D and amyloid beta. *Biochim Biophys Acta*, 2010, **1802**(1): 198–204
- [13] Hoshi M, Takashima A, Murayama M, *et al.* Nontoxic amyloid beta peptide 1–42 suppresses acetylcholine synthesis: possible role in cholinergic dysfunction in Alzheimer's disease. *J Biol Chem*, 1997, **272**(4): 2038–2041
- [14] Atamna H, Boyle K. Amyloid- $\beta$  peptide binds with heme to form a peroxidase: relationship to the cytopathologies of Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, **103**(9): 3381–3386
- [15] Lustbader J W, Cirilli M, Lin C, *et al.* ABAD directly links Abeta to mitochondrial toxicity in Alzheimer's disease. *Science*, 2004, **304**(5669): 448–452
- [16] Takuma K, Yao J, Huang J, *et al.* ABAD enhances Abeta-induced cell stress *via* mitochondrial dysfunction. *FASEB J*, 2005, **19**(6): 597–598
- [17] Fukui H, Moraes C T. The mitochondrial impairment, oxidative stress and neurodegeneration connection: reality or just an attractive hypothesis?. *Trends Neurosci*, 2008, **31**(5): 251–256
- [18] Chang D T, Reynolds I J. Mitochondrial trafficking and morphology in healthy and injured neurons. *Prog Neurobiol*, 2006, **80**(5): 241–2668
- [19] Aleardi A M, Benard G, Augereau O, *et al.* Gradual alteration of mitochondrial structure and function by beta-amyloids: importance of membrane viscosity changes, energy deprivation, reactive

- oxygen species production, and cytochrome c release. *J Bioenerg Biomembr*, 2005, **37**(4): 207–225
- [20] Ferreira E, Oliveira C R, Pereira C M. The release of calcium from the endoplasmic reticulum induced by amyloid-beta and prion peptides activates the mitochondrial apoptotic pathway. *Neurobiol Dis*, 2008, **30**(3): 331–342
- [21] Wang X, Su B, Zheng L, *et al.* The role of abnormal mitochondrial dynamics in the pathogenesis of Alzheimer's Disease. *J Neurochem*, 2009, **109**(1): 153–159
- [22] Wang X, Su B, Siedlak S L, *et al.* Amyloid-beta overproduction causes abnormal mitochondrial dynamics *via* differential modulation of mitochondrial fission/fusion proteins. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, **105**(49): 19318–19323
- [23] Zhao X L, Wang W A, Tan J X, *et al.* Expression of beta-amyloid Induced age-dependent presynaptic and axonal changes in *Drosophila*. *J Neurosci*, 2010, **30**(4): 1512–1522
- [24] Park H J, Kim S S, Seong Y M, *et al.* Beta-amyloid precursor protein is a direct cleavage target of HtrA<sub>2</sub> serine protease: implications for the physiological function of HtrA<sub>2</sub> in the mitochondria. *J Biol Chem*, 2006, **281**(45): 34277–34287
- [25] Falkevall A, Alikhani N, Bhushan S, *et al.* Degradation of the amyloid beta-protein by the novel mitochondrial peptidase, PreP. *J Biol Chem*, 2006, **281**(39): 29096–29104
- [26] Abramov A Y, Scorziello A, Duchon M R. Three distinct mechanisms generate oxygen free radicals in neurons and contribute to cell death during anoxia and reoxygenation. *J Neurosci*, 2007, **27**(5): 1129–1138
- [27] Du H, Guo L, Fang F, *et al.* Cyclophilin D deficiency attenuates mitochondrial and neuronal perturbation and ameliorates learning and memory in Alzheimer's disease. *Nat Med*, 2008, **14**(10): 1097–10105
- [28] Atamna H, Frey W H. Mechanisms of mitochondrial dysfunction and energy deficiency in Alzheimer's disease. *Mitochondrion*, 2007, **7**(5): 297–310

## Recent Progress of Mitochondrial Dysfunction Induced by $\beta$ -Amyloid Protein\*

XU Shu-Jun\*\*, LIU Gui-Lan

(Medical School, Ningbo University, Ningbo 315211, China)

**Abstract** Alzheimer's disease (AD) is one of the most prevalent neurodegenerative disorders. However, the mechanisms of the disease are still unclear. Increasing evidences demonstrated that mitochondrial dysfunction and structural abnormalities induced by A $\beta$  play important roles in this disease.  $\beta$ -Amyloid (A $\beta$ ) induced mitochondrial damage can be attributed to reduced activities of several key enzymes of mitochondrial energy metabolism, impaired balance of mitochondrial fission and fusion as well as mitochondrial membrane permeability transition pore (mPTP) formation. The recent progress in the mechanisms of A $\beta$  induced mitochondrial damage was summarized.

**Key words** Alzheimer's disease,  $\beta$ -amyloid protein, mitochondrial damage

**DOI:** 10.3724/SP.J.1206.2010.00073

\*This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (30900430), Scientific Research Fund of Zhejiang Provincial Education Department (Y200803366) and Ningbo Natural Science Foundation (2009A610119).

\*\*Corresponding author.

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

Received: February 3, 2010 Accepted: March 22, 2010