

β -淀粉样蛋白 ($A\beta$) 的产生在阿尔茨海默病 (AD) 的早期发病中至关重要, 早期发病因素可能通过调节 $A\beta$ 产生过程中的 β -和 γ -剪切酶而影响 AD 的发生过程; 在 AD 晚期, 各种因素包括 $A\beta$ 寡聚体引起的神经元凋亡可能直接导致了记忆障碍。

——孙秀莲

β 分泌酶 1 调控机制在阿尔茨海默病早期发病中的作用

王 潭 孙秀莲*

(山东大学齐鲁医院, 济南 250012)

摘要 β -淀粉样蛋白($A\beta$)在脑内的沉积被认为是阿尔茨海默病(AD)发病的始动因素之一。 β -淀粉样蛋白前体蛋白裂解酶 1 (BACE1)是 $A\beta$ 产生过程中重要的蛋白酶。 BACE1 在细胞内的表达与成熟受多种因素调节。 BACE1 与缺血缺氧、炎症应激等多种 AD 早期的分子病理变化相关, BACE1、 $A\beta$ 及其相关细胞因子可能成为体液生物学标记物, 为临床早期诊断 AD 提供新的手段。

关键词 BACE1, $A\beta$, 阿尔茨海默病早期, 生物学指标
学科分类号 R74

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2012.00217

处于阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)致病核心地位的 β -淀粉样蛋白($A\beta$)是由 β -淀粉样蛋白前体蛋白(β -amyloid precursor protein, APP)经 β 分泌酶和 γ 分泌酶顺序剪切而来^[1-3]。1999 年, 三个研究小组分别用不同的方法鉴定发现 β -淀粉样蛋白前体蛋白裂解酶 1 (β -site amyloid precursor protein-cleaving enzyme 1, BACE1)为体内的 β 分泌酶^[4-6]。BACE1 是天冬氨酰蛋白酶家族的一员, 为 I 型跨膜蛋白, 可以将 APP 剪切成 β -APP 片段和由 99 个氨基酸组成的 C 端残基片段(C99)。 γ 分泌酶是由早老素(presenilin)、APH-1 (anterior pharynx defective-1)、PEN-2 (presenilin enhancer-2) 和 Nicastrin 等组成的蛋白质复合物, 它进一步将 C99 剪切成 C 端残余(CTF γ)和 $A\beta$ 片段。被释放的 $A\beta$ 片段迅速组合成疏水性的毒性寡聚体, 诱导淀粉样蛋白沉积, 导致神经元丢失和认知功能损伤。 BACE1 在 AD 发生发展的过程中起关键作用。本

文阐述了 BACE1 的表达、成熟过程及其调控机制, 同时探讨了 BACE1 及其相关分子在 AD 早期发病中的作用及作为早期分子标记物的可能性。

1 BACE1 的调控机制

BACE1 的基因定位于第 11 号染色体上, 人的 BACE1 基因全长约 30.6 kb(11q23.2~11q23.3), 含有 9 个外显子, 其中外显子 1 编码前肽区和信号肽区, 外显子 2~5 编码 N 端催化区, 外显子 6~9 编码 C 端催化区^[7]。 BACE1 从产生到成熟经历了复杂的翻译后加工过程。 BACE1 前体蛋白(proBACE1)由 21 个氨基酸组成的信号肽以及随后

* 通讯联系人。

Tel: 0531-82169284, E-mail: xiulians@gmail.com

收稿日期: 2012-05-03, 接受日期: 2012-07-10

的 N 端结构前肽组成, 分子质量约为 60 ku, 结构前肽参与了 proBACE1 在内质网的组装过程并促使其正确折叠. 与其他天冬氨酰蛋白酶成员不同, proBACE1 已经具备了 β 分泌酶活性, 这是由于其结构前肽不能阻止作用底物进入活性结构域而造成的. 这意味着一些致使 proBACE1 结构前肽脱落的手段无法阻止 AD 患者 $A\beta$ 的生成^[8]. 如果蛋白质被正确折叠和组装, proBACE1 将被运送到高尔基体进一步完成其成熟的过程, 分子质量增加为 70 ku. 这一过程主要包括二硫键形成、N 端糖基化、硫酸化、前体肽剪除、C 端尾巴(Ser498)磷酸化以及在跨膜区和胞内区之间的棕榈酰化作用等^[9].

成熟的 BACE1 十分稳定, 研究发现其半衰期可达 9 h. 在人和鼠的脑组织切片中均发现 BACE1 以具有更强酶活性的二聚体形式存在. BACE1 降解通过两条途径进行, 一条是泛素-蛋白酶体化途径, 使用蛋白酶体抑制剂可以减少 BACE1 的降解, 增加下游产物 C99 和 $A\beta$ 的表达^[10]; 另一条即自噬体-溶酶体途径, 这一途径受 GGA3 蛋白调节, GGA3 蛋白可被 caspase 酶切水解, 在脑出血病人中 caspases 活性增强, 可使 BACE1 稳定性和酶活性上升^[11].

人体几乎所有的组织器官都表达 BACE1, 以胰腺和脑组织最高. 人类 BACE1 基因在转录水平的调控极为复杂, 其启动子上含有一系列可能的转录调控因子结合域, 如 GC 盒、HSF-1、AP-1、UA 盒以及淋巴因子反应元件等^[12]. 研究发现, 转录因子 SP1 可以显著调控 BACE1 的表达, 并影响其内切酶的活性. 已经证实在神经元中 JAK2/STAT1 信号通路对 BACE1 的表达及 $A\beta$ 的产生有重要作用^[13], 而当细胞内钙离子浓度超载时亦可通过 NFAT 信号途径增加 BACE1 的表达^[14]. 近年的研究表明, BACE1 的启动序列上还含有 NF- κ B 以及过氧化物酶增殖活化因子 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ) 的结合位点, 其转录受这两个信号因子的调节^[15]. BACE1 在转录水平的严格多重调控保证了在正常生理条件下其 mRNA 始终处于一个较低的水平^[16], 因此正常情况下 $A\beta$ 的生成极少. 这也解释了为什么生理条件下绝大部分 APP 能通过非淀粉样蛋白途径由 α 分泌酶和 γ 分泌酶水解, 生成不致病的终产物. 然而在一些遗传因素作用下或病理条件下, BACE1 的转录活性增强, 罹患 AD 的可能性增大. 有报道发现, P25 高表达的转基因小鼠可以增

加细胞周期依赖的蛋白激酶 5(cyclin-dependent kinase 5, CDK5)的活性, 通过 STAT3 的高度磷酸化上调 BACE1 的表达, 在这种转基因小鼠中其 $A\beta$ 的表达较正常小鼠亦上升^[17].

很多报道发现, 在散发 AD 病人中, BACE1 蛋白表达的上升并不伴随着其 mRNA 水平的变化, 这使得很多研究者把注意力转移到 BACE1 的转录后调控机制上来. 目前研究发现, 一些复杂的二级结构、上游开放性读码框以及 5'或 3'端非翻译区, 都对其翻译效率产生一定影响. 研究发现, 生理条件下 BACE1 翻译起始的 AUG 区存在疏漏扫描(leaky scanning)现象, 位于人 BACE1 mRNA 序列 5'末端非翻译区的第四组 AUG 可以对翻译起始产生影响, 而上游的第四开放读码框可以进一步降低翻译效率^[18]. 3'端非翻译区目前是研究 miRNA 介导 BACE1 表达下调的目标区域之一. 从 BACE1 3'端非翻译区克隆鉴定的 miRNA-107 片段被认为与 AD 患者大脑高表达的 BACE1 相关, 在另外一组散发 AD 患者中观察到 miRNA-29a 和 miRNA-29b 都有显著降低(图 1).

2 BACE1 在 AD 早期发病中的作用

BACE1 在 AD 发病中的地位如此关键, 研究者们猜测在 AD 发病早期 BACE1 的变化可能奠定了痴呆症状的分子病理基础. 在基因水平的研究中, 散发 AD 患者的皮质中 BACE1 的表达明显较正常人升高, 家族性 AD 患者大脑中 β 分泌酶活性也上升, 但基因分析并未揭示家族性 AD 患者存在特异致病的 BACE1 基因突变^[19]. 然而, 在唐氏综合征患者的脑组织切片中发现了 BACE1 表达上调, 进而导致了 $A\beta$ 的大量聚集和痴呆症的临床症状^[20]. 在转基因小鼠中尽管未观察到 BACE1 mRNA 的表达变化, 但在鼠脑的淀粉样斑块周围发现了过量的 BACE1. 因此, BACE1 在基因水平的调控失常是 AD 发病的重要始动因素.

近年来的研究逐渐拉近了 AD 与脑血管病之间的距离, 流行病学调查发现患有脑卒中病史的病人罹患 AD 的概率是正常人的 2 倍^[21]. 普遍认为, 脑血流量灌注不足所导致的缺氧状态, 是 AD 发病的危险因素之一. 在缺氧体外实验中, 均发现 BACE1 的转录和表达活性增强, $A\beta$ 生成增加, 进一步研究发现 BACE1 的启动子上存在缺氧反应元件^[22]. 另外, 缺氧还可能在降解路径上影响 BACE1 的表达, 脑缺血病人 caspases 被激活, 降低了 GGA3 的

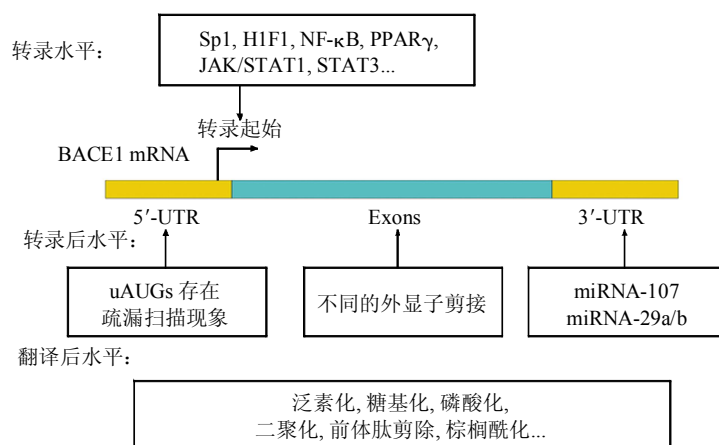


Fig. 1 Tight regulation of BACE1 from transcriptional, post-transcriptional and post-translational levels

图 1 BACE1 表达在转录水平, 转录后水平以及翻译后水平的调控

在转录水平, 多种转录因子已被确认可以影响 BACE1 启动子的活性. 在转录后水平, BACE1 表达受 5' 非翻译区 uAUGs, 不同的剪接方式以及 3' 非翻译区 miRNA 的调控. BACE1 蛋白成熟经历了一系列复杂的翻译后加工过程, 这些环节对其转运, 稳定性及酶活性产生影响.

表达, 反向促使 BACE1 的表达上升^[11]. 这些研究将血管因素和 AD 很好地联系起来, BACE1 可能参与了脑卒中患者早期 AD 发病.

在 AD 早期, 氧化应激及炎症反应起到清除 A β 、保护神经元的作用, 但同时也通过激活 NF- κ B 信号通路, 导致一系列后续的病理变化. 研究发现, NF- κ B 可以上调 H₂O₂ 介导的氧化应激, 上调 BACE1 的转录活性, 从而增加 C99 和 A β 的表达^[23]. 最近的一篇报道认为, BACE1 的启动子上含有 2 个有功能的 NF- κ B 结合域, 在 NF- κ B p65 敲除的细胞中 BACE1 的表达显著降低^[15]. 从以上结果我们可以推断, 在 AD 发病早期, 过多沉积的 A β 导致患者脑内氧化应激和炎症反应增强, 激活 NF- κ B 信号通路, 进而促使 BACE1 的转录活性上升, 酶切 APP 产生更多的 A β , 形成一个恶性循环, 使 AD 病情逐步加重.

3 BACE1 与 AD 早期诊断生物学指标

由于 AD 起病隐蔽, 早期症状不显著, 但其分子病理变化则要比临床症状出现早数年之多, 因此筛选发现具有敏感性和特异性的早期生物学指标具有重要的临床意义. 作为 BACE1 酶切 APP 途径的终产物, 体液中表达的 A β 被认为是诊断 AD 主要的生物学指标之一. A β 存在有 A β 40 和 A β 42 两种亚型, 在 AD 早期, 由于 A β 42 易于聚集在脑内, 脑脊液(CSF)中的 A β 42 水平相对下降, 1994

年 Motter 等^[24]首先报道了 AD 患者 CSF 内 A β 42 较正常人显著降低. 2003 年一项多中心研究检测了近 2 000 例 AD 患者, 发现其 CSF 内 A β 42 的含量较对照组低 50%左右, 检测敏感性和特异性达到了 80%~90%^[25]. 然而在一些其他类型的痴呆中, 如额颞叶痴呆、血管性痴呆、Lewy 体痴呆及克-雅氏脑病中, 也发现了 CSF 中 A β 42 的轻度或中度下降, 提示 A β 42 作为生物学指标诊断 AD 的敏感性不高^[26]. 为了弥补这一缺憾, 有研究者进一步检测了在 AD 患者脑脊液中表达变化不大的 A β 40, 结果显示, A β 42/A β 40 在 AD 患者中有明显的降低, 其诊断效率高于单用 A β 42 作为生物学指标. 在外周血检测的研究中发现, 具有早老素基因和 APP 突变的家族性 AD 患者其外周血 A β 42 的表达含量明显上调, 但在散发性 AD 患者中这一变化则不明显, 因此 A β 42 作为外周血生物学指标特异性不大, 但血浆高表达 A β 42 仍提示了一定的进展为 AD 的风险.

在 AD 起病早期会经历临床症状前期和轻度认知障碍期(mild cognitive impairment, MCI), 研究表明, MCI 患者大脑中 BACE1 的表达明显上升. 对 113 名 MCI 患者 CSF 中 APP 和 A β 的含量进行了 3~6 年的跟踪随访后发现, MCI 患者 BACE1 的酶切活性较正常对照组显著提高^[27]. 更直接的证据来源于对 MCI 患者 CSF 中 BACE1 的直接检测, 发现其蛋白质表达水平和酶切活性都高于正常对照

组,提示早期检测 CSF 中 BACE1 的表达含量可以预测早期 AD^[28]. 进一步研究发现,载脂蛋白(ApoE) $\epsilon 4$ 等位基因作为 AD 的主要遗传致病因素,可以调节 MCI 期 CSF 中 A β 的表达含量,因而可能参与了 BACE1 活性的调控^[29]. 另外,其他一些 BACE1 相关的细胞因子也可能成为诊断 MCI 的生物标记物. 在鼠 AD 模型大脑中,敲除肿瘤坏死因子受体 1(TNFR1)可使 BACE1 酶切生成的 A β 聚集减少,有学者对 32 名 AD 患者和 27 名健康人 CSF 进行检测后发现,在 MCI 期,可溶性的 TNFR 和肿瘤坏死因子转换酶(TACE)活性则较 AD 组显著上升^[30].

4 展 望

AD 的发病因素和机制十分复杂,如基因变异^[31-32]、表观遗传学^[33]、内外环境因素^[34-35]、蛋白质异常修饰^[36]及在脑内的沉积^[37]、神经营养及可塑性改变^[38-39]、氧化应激^[40-41]、离子通道^[42]、金属离子代谢^[43]及能量代谢紊乱^[44]等等. 然而, β -淀粉样蛋白(A β)在脑的沉积仍然是 AD 病理机制研究的核心领域,2011 年,以阿尔茨海默病协会和美国国立卫生院(NIH)的美国国家老年研究所(NIA)为主的三个专家工作组联合发布了诊断 AD 的新标准和指南,将 AD 的定义扩展为 3 个阶段:a. 临床症状前阶段;b. 轻度的症状但尚处于痴呆前的阶段;c. 由 AD 导致的失智症. 这一定义认为 AD 患者在记忆和思维症状出现以前的数年乃至数十年里脑中已经产生明显的可测量的变化. 这使研究者们开始进一步关注 AD 发病的早期阶段. BACE1 是主要的 β 分泌酶, BACE1 也成为了治疗 AD 的主要研究对象. 随着对 BACE1 生成和调控的研究深入,许多环节可以为抑制 BACE1 活性、降低 A β 表达提供思路. 越来越多的研究证实, BACE1 的表达和活性增强是 AD 早期的重要分子病理特征, BACE1 相关细胞因子也可能成为早期诊断 AD 的生物学指标.

参 考 文 献

- [1] Goldgaber D, Lerman M I, McBride O W, *et al.* Characterization and chromosomal localization of a cDNA encoding brain amyloid of Alzheimer's disease. *Science*, 1987, **235**(4791): 877-880
- [2] Robakis N K, Ramakrishna N, Wolfe G, *et al.* Molecular cloning and characterization of a cDNA encoding the cerebrovascular and the neuritic plaque amyloid peptides. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1987, **84**(12): 4190-4194
- [3] Kang J, Lemaire H G, Unterbeck A, *et al.* The precursor of Alzheimer's disease amyloid A4 protein resembles a cell-surface receptor. *Nature*, 1987, **325**(6106): 733-736
- [4] Hussain I, Powell D, Howlett D R, *et al.* Identification of a novel aspartic protease (Asp 2) as beta-secretase. *Mol Cell Neurosci*, 1999, **14**(6): 419-427
- [5] Sinha S, Anderson J P, Barbour R, *et al.* Purification and cloning of amyloid precursor protein beta-secretase from human brain. *Nature*, 1999, **402**(6761): 537-540
- [6] Vassar R, Bennett B D, Babu-Khan S, *et al.* Beta-secretase cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein by the transmembrane aspartic protease BACE. *Science*, 1999, **286**(5440): 735-741
- [7] Bodendorf U, Fischer F, Bodian D, *et al.* A splice variant of beta-secretase deficient in the amyloidogenic processing of the amyloid precursor protein. *J Biol Chem*, 2001, **276**(15): 12019-12023
- [8] Shi X P, Chen E, Yin K C, *et al.* The pro domain of beta-secretase does not confer strict zymogen-like properties but does assist proper folding of the protease domain. *J Biol Chem*, 2001, **276** (13): 10366-10373
- [9] Høgl S, Kuhn P H, Colombo A, *et al.* Determination of the proteolytic cleavage sites of the amyloid precursor-like protein 2 by the proteases ADAM10, BACE1 and gamma-secretase. *PLoS One*, 2011, **6**(6): e21337
- [10] Qing H, Zhou W, Christensen M A, *et al.* Degradation of BACE by the ubiquitin-proteasome pathway. *Faseb J*, 2004, **18** (13):1571-1573
- [11] Tesco G, Koh Y H, Kang E L, *et al.* Depletion of GGA3 stabilizes BACE and enhances beta-secretase activity. *Neuron*, 2007, **54**(5): 721-737
- [12] Christensen M A, Zhou W, Qing H, *et al.* Transcriptional regulation of BACE1, the beta-amyloid precursor protein beta-secretase, by Sp1. *Mol Cell Biol*, 2004, **24**(2): 865-874
- [13] Cho H J, Jin S M, Son S M, *et al.* Constitutive JAK2/STAT1 activation regulates endogenous BACE1 expression in neurons. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, **386**(1): 175-180
- [14] Cho H J, Jin S M, Youn H D, *et al.* Disrupted intracellular calcium regulates BACE1 gene expression *via* nuclear factor of activated T cells 1 (NFAT 1) signaling. *Aging Cell*, 2008, **7**(2): 137-147
- [15] Chen C H, Zhou W, Liu S, *et al.* Increased NF-kappaB signalling up-regulates BACE1 expression and its therapeutic potential in Alzheimer's disease. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2012, **15** (1): 77-90
- [16] Li Y, Zhou W, Tong Y, *et al.* Control of APP processing and Abeta generation level by BACE1 enzymatic activity and transcription. *Faseb J*, 2006, **20**(2): 285-292
- [17] Wen Y, Yu W H, Maloney B, *et al.* Transcriptional regulation of beta-secretase by p25/cdk5 leads to enhanced amyloidogenic processing. *Neuron*, 2008, **57**(5): 680-690
- [18] Zhou W, Song W. Leaky scanning and reinitiation regulate BACE1 gene expression. *Mol Cell Biol*, 2006, **26**(9): 3353-3364
- [19] Cruts M, Dermaut B, Rademakers R, *et al.* Amyloid beta secretase gene (BACE) is neither mutated in nor associated with early-onset

- Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*, 2001, **313**(1-2): 105-107
- [20] Sun X, Tong Y, Qing H, *et al.* Increased BACE1 maturation contributes to the pathogenesis of Alzheimer's disease in Down syndrome. *FASEB J*, 2006, **20**(9):1361-1368
- [21] Snowden D A, Greiner L H, Mortimer J A, *et al.* Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study. *Jama*, 1997, **277**(10): 813-817
- [22] Sun X, He G, Qing H, *et al.* Hypoxia facilitates Alzheimer's disease pathogenesis by up-regulating BACE1 gene expression. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, **103**(49): 18727-18732
- [23] Schreck R, Rieber P, Baeuerle P A. Reactive oxygen intermediates as apparently widely used messengers in the activation of the NF-kappa B transcription factor and HIV-1. *EMBO J*, 1991, **10**(8): 2247-2258
- [24] Motter R, Vigo-Pelfrey C, Kholodenko D, *et al.* Reduction of beta-amyloid peptide42 in the cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, 1995, **38**(4): 643-648
- [25] Blennow K, Hampel H. CSF markers for incipient Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*, 2003, **2**(10): 605-613
- [26] Gloeckner S F, Meyne F, Wagner F, *et al.* Quantitative analysis of transthyretin, tau and amyloid-beta in patients with dementia. *J Alzheimers Dis*, 2008, **14**(1): 17-25
- [27] Zetterberg H, Andreasson U, Hansson O, *et al.* Elevated cerebrospinal fluid BACE1 activity in incipient Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 2008, **65**(8): 1102-1107
- [28] Zhong Z, Ewers M, Teipel S, *et al.* Levels of beta-secretase (BACE1) in cerebrospinal fluid as a predictor of risk in mild cognitive impairment. *Arch Gen Psychiatry*, 2007, **64**(6): 718-726
- [29] Ewers M, Zhong Z, Burger K, *et al.* Increased CSF-BACE 1 activity is associated with ApoE-epsilon 4 genotype in subjects with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Brain*, 2008, **131**(Pt 5): 1252-1258
- [30] Jiang H, Hampel H, Prvulovic D, *et al.* Elevated CSF levels of TACE activity and soluble TNF receptors in subjects with mild cognitive impairment and patients with Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener*, 2011, **6**(1): 69
- [31] Zhou J W. Recent progress in neurodegenerative disorder research in China. *Sci China Life Sci*, 2010, **53**(3): 348-355
- [32] Cong L, Jia J. Promoter polymorphisms which regulate ADAM9 transcription are protective against sporadic Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 2011, **32**(1): 54-62
- [33] 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
- [34] He R Q, Lu J, Miao J Y. Formaldehyde stress. *Sci China Life Sci*, 2010, **53**(12): 1399-1404
- [35] 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
- [36] 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
- [37] Sajjad Haider Naqvi, 王维山, 苗君叶, 等. 甲醛诱导 Tau 蛋白形成“孔道样”聚集结构. *生物化学与生物物理进展*, 2010, **37**(11): 1195-1203
Sajjad Haider Naqvi, Wang W S, Miao J Y, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2010, **37**(11): 1195-1203
- [38] Zhang X H, Poo M M. Progress in neural plasticity. *Sci China Life Sci*, 2010, **53**(3): 322-329
- [39] Luo Z G. Synapse formation and remodeling. Axon guidance and neuronal migration research in China. *Sci China Life Sci*, 2010, **53**(3): 315-321
- [40] 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
- [41] 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**(1): 112-124
- [42] Wang Y Z, Xu T L. Ion channels in neuronal survival. *Sci China Life Sci*, 2010, **53**(3): 342-347
- [43] 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
- [44] 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

Molecular Regulation of BACE1 and Its Function at The Early Onset of Alzheimer's Disease

WANG Tan, SUN Xiu-Lian*

(Qilu Hospital of Shandong University, Jinan 250012, China)

Abstract A β is the major components of amyloid plaque deposition in the brain, and is considered to be the initiating factor for the pathogenesis of Alzheimer's disease(AD). β -amyloid precursor protein cleaving enzyme 1 (BACE1) is one of the important enzymes in the A β production. The process of maturation and expression of BACE1 is regulated by a variety of factors. Some of the pathological changes of early onset of AD such as ischemia, hypoxia, inflammation and stress are considered to be BACE1 related. Many BACE1 and A β related cytokines in the fluids may become potential biomarkers, which would provide ideas for early clinical diagnosis of AD.

Key words BACE1, A β , Alzheimer's disease, biomarkers

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2012.00217

*Corresponding author.

Tel: 86-531-82169284, E-mail: xiulians@gmail.com

Received: May 3, 2012

Accepted: July 10, 2012