

# Caspase-3: 治疗神经退行性疾病的新靶点

张亚辉<sup>1)</sup> 李佳<sup>2)\*</sup> 周忠良<sup>1)</sup>

(<sup>1)</sup> 华东师范大学生命科学学院, 上海 200062)

(<sup>2)</sup> 国家新药筛选中心, 中国科学院上海药物研究所, 上海 201203)

**摘要** Caspase-3 是 caspases 家族 (一类天冬氨酸特异性酶切半胱氨酸蛋白酶) 中的成员, 是哺乳动物细胞凋亡的关键蛋白酶。随着研究的深入, 发现 caspase-3 在神经退行性疾病的病理过程中起着很重要的角色。Caspase-3 在这些疾病的病理过程中, 不仅仅是起着凋亡的效应器作用, 还能直接与老年性痴呆症、帕金森氏症、亨廷顿舞蹈病、脊椎小脑失调等疾病的致病蛋白质分子相互作用, 参与致病机制。因此, caspase-3 是治疗神经退行性疾病的新靶点, 寻找 caspase-3 高效高选择性的抑制剂将为治疗神经退行性疾病提供新的途径。

**关键词** caspase-3, 抑制剂, 细胞凋亡, 神经退行性疾病

**学科分类号** Q71

细胞凋亡是生命的基本特点之一, 与细胞增殖共同维持机体正常生长发育和内环境的稳定。细胞增殖和凋亡的失控会导致许多疾病的发生。凋亡不足时, 易发生癌变、病毒性疾病和自身免疫性疾病; 而凋亡过量, 则又可能产生获得性免疫缺陷综合症、重症肝炎、骨关节炎和神经退行性疾病。其中, 神经退行性疾病是一类由于凋亡过度引起的神经系统疾病, 包括: 老年性痴呆症 (Alzheimer' disease, AD), 帕金森氏症 (Parkinson' s disease, PD), 肌萎缩脊髓侧索硬化症 (Amyotrophic Lateral Sclerosis, ALS), 亨廷顿舞蹈病 (Huntington disease, HD), 脊椎小脑失调 (Spinocerebellar ataxia, SCA), 肌肉萎缩病 (Sweeny disease, SD), 脑缺血 (Cerebral ischemia, CI), 脑损伤 (Brain injury, BI) 等。这些疾病的共同病理学特点是伴随有神经细胞大量凋亡, 在凋亡的神经细胞周围形成一些不溶性的沉淀物, 如老年斑、Tau 蛋白、Lewy 小体、Huntington 蛋白、 $\alpha$ -syn 的积聚体等。越来越多的资料显示神经退行性疾病已成为严重危害人类健康的神经系统疾病, 其治疗与护理对病人、家庭乃至整个社会都会产生巨大的社会和经济影响。有关这些神经退行性疾病的致病机理和治疗方法的研究受到了广泛的重视。

## 1 Caspase-3 在神经元细胞凋亡中的重要作用

细胞凋亡的发生是由一个复杂 caspases 家族介导的蛋白酶级联反应过程, 该过程受到多种蛋白质的调控, 如 Bcl-2 家族, IAPs 家族等。哺乳动物细胞凋亡中, caspases 家族起着非常重要的作用。

Caspases 家族的活化通常通过多种途径介导, 尽管对于不同的细胞或不同信号转导途径诱发的凋亡过程中, 参与的 caspases 有所不同, 但 caspase-3 是细胞凋亡蛋白酶级联反应的必经之路, 也是凋亡的关键酶和执行者。因此, caspase-3 又称为“死亡蛋白”。

Caspase-3 (CPP32、apopain、Yama) 是 caspases 家族 (一类天冬氨酸特异性酶切半胱氨酸蛋白酶) 中的成员。在正常组织中, 以酶原 (pro-caspase-3) 的形式存在, 主要分布于胞浆, 少量在线粒体、细胞核内, 并不具有生物学功能, 激活后才能发挥其生物学功能。Caspase-3 在各组织中的分布有所不同, 比较发现在脑、脊髓、胚胎的细胞中 pro-caspase-3 含量较高<sup>[1]</sup>。Caspase-3 酶切识别位点的特异性氨基酸序列为-(P4) DXXD(P1)-, 特别是-DEVD-。目前已知在细胞内经 caspase-3 水解的底物已有五十多种, 其中很多蛋白质对维持细胞的正常功能起重要作用。如: 聚腺苷二磷酸核糖基聚合酶 (PARP)、核转录因子  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B)、蛋白激酶 C 家族蛋白 (PKCs) 等蛋白质的水解。近来的研究发现, caspase-3 还直接参与了与神经退行性疾病密切相关的淀粉样前体蛋白、早衰素 (Presenilins)、Tau、Huntington 等蛋白质的水解。

Caspase-3 在神经元细胞凋亡中起着重要作用。剔除 caspase-3 基因的小鼠, 易早死。这些小鼠的

\* 通讯联系人。

Tel: 021-50801313-132, E-mail: jli@mail.shenc.ac.cn

收稿日期: 2002-09-03, 接受日期: 2002-10-16

脑质量比野生型的要重得多,这是由于脑中皮层、小脑、纹状体、海马区的各种细胞出现了异位增殖,杂乱而重复地分布在脑内,这种结构与脑发育过程中神经性凋亡失败后的结果是一致的.而这些缺陷并不延伸到其他组织和器官,这些结果表明 caspase 3 在神经元凋亡中充当显著而又必要的角色<sup>[2]</sup>.在几种神经退行性疾病的细胞和动物模型中,也都发现 caspase 3 被激活,抑制其活性则能延缓神经细胞的凋亡.这些研究都表明了 caspase 3 在神经系统细胞凋亡及神经退行性疾病中的重要作用.最近的一些研究结果表明, caspase 3 不仅是神经细胞凋亡的“执行者”,还直接与神经退行性疾病的致病机理密切相关.下面探讨了几种神经退行性疾病与 caspase 3 的关系.

## 2 Caspase 3 和神经退行性疾病

### 2.1 Caspase 3 和老年痴呆症

老年性痴呆,又称阿尔茨海默症,是一种中枢神经系统中常见的退行性疾病.  $\beta$ -淀粉样蛋白(A $\beta$ )的沉积和 tau 蛋白的过度磷酸化是老年斑形成、小动脉的血管淀粉样变性及神经纤维缠结的关键,最终导致神经元凋亡,从而诱发老年性痴呆.研究表明 caspase 3 不仅在皮层和海马区神经元的凋亡过程中起效应器的作用,而且还直接作用于老年性痴呆形成相关的蛋白质:淀粉样前体蛋白(APP)、早衰素和 Tau 蛋白.由此, caspase 3 在老年性痴呆症的病理过程中也起着关键的作用.

**2.1.1 淀粉样前体蛋白和 caspase 3:** 淀粉样前体蛋白是分布于细胞膜上单一肽链的 I 型跨膜蛋白,现已证明它是一种驱动蛋白的膜受体,介导一些分子的轴突运输. APP 有多种剪切方式,其中 A $\beta$  是  $\beta$  和  $\gamma$  分泌酶共同作用的结果, A $\beta$  片段位于 APP 的胞外段和跨膜段连接部位. Francois 等<sup>[3]</sup>证明 APP 能被 caspase 3 直接有效剪切,这种剪切能被 caspase 3 的特异抑制剂 Z-DEVD-CHO 抑制;在 APP 上存在三个 caspase 3 的剪切位点,当三个位点的后一个 Asp 被诱变后,则 caspase 3 不能对 APP 发生作用;证明了 caspase 3 在降解 APP770 是主要通过 VEVD720/A 来实现的,剪切后的胞内羧基肽片段 C31 不仅是一种较强的细胞凋亡信号,还参与老年斑的形成<sup>[3,4]</sup>. Caspase 3 对 APP 的剪切,破坏了细胞内 APP 的正常代谢进程,向着生成 A $\beta$  的方向进行.在转染 APP770 的 NT2 神经元细胞培养液或体外 APP 水解实验,加入

caspase 3 的特异抑制剂 Z-DEVD-CHO 能够有效阻止 APP 降解和 A $\beta$  水平的升高<sup>[3]</sup>.生成的 A $\beta$  和 C31 都具有神经毒性,是细胞凋亡的信号,通过刺激和活化凋亡通路中的上游 caspases,经酶级联放大反应激活 caspase 3 加速 APP 的水解、A $\beta$  的生成和聚集,从而促进了神经细胞的凋亡,这是一个正反馈的调节过程.因此,触动细胞死亡的 APP 就更多地进入循环,引起更多的 A $\beta$  的生成和沉积以及神经细胞的凋亡,最终共同导致了 AD 病症的出现.由此可见, caspase 3 在这一过程中的关键协同调节作用.

**2.1.2 早衰素(PS)和 caspase 3:** PS1(Presenilin 1)和 PS2(Presenilin 2)基因与 AD 密切相关.它们的突变影响 APP 的转运和酶加工,破坏了 APP 的正常代谢进程,从而增加了 A $\beta$  的生成. PS 主要分布在海马、大脑皮层等神经元的内质网和高尔基体上.在正常的细胞上存在着 PS 的内生羧基端片段(CTF), PS1 内生 CTF 的大小是 23~24 ku, PS2 内生 CTF 的大小则是 24~26 ku,它们在细胞内有各自的正常生物学功能.在 PS1 的 346 位和 PS2 的 329 位有 caspase 3 的酶切位点.当 PS1 和 PS2 基因突变时或蛋白质过度表达时, PS1 和 PS2 蛋白就会在 caspase 3 作用下剪切生成不正常的 14 ku 和 13 ku 的 CTF,这种 CTF 能促使 APP 水解释放出更多的 A $\beta$ .这一结果与 APP 基因突变或过度表达的效果是一样的,导致细胞内 A $\beta$  的总量、A $\beta_{(42)}$ /A $\beta_{(40)}$  的比率明显增高,这种异常的 CTF 还能下调 Bcl-2 家族对细胞的抗凋亡作用,从而促进神经元凋亡.在体外和动物模型中,这种作用能被 caspase 3 的特异抑制剂 Z-DEVD-CHO 和非特异性抑制剂 Z-VAD-CHO 抑制<sup>[5,6]</sup>.

**2.1.3 Tau 蛋白和 caspase 3:** 胞内微管结合蛋白 Tau 蛋白是一种碱性蛋白,富含 Ser 和 Thr,可以被多种激酶磷酸化, Tau 的异常高磷酸化而形成的神经元纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFTs),也是 AD 病理学因素. Tau 蛋白也是 caspase 3 的一个直接底物,其酶切位点是 Asp421 位,体外实验中 Tau 蛋白也能被 caspase 3 酶切产生 50 ku 的氨基端片段( $\Delta$ Tau)和 19 个氨基酸羧基端片段. Chung 等<sup>[7]</sup>发现在由星形孢菌素诱导凋亡的神经元和过度表达 Tau 的 SK-N-BE2 (C) 转染细胞内有大量的 50 ku 的  $\Delta$ Tau,这种  $\Delta$ Tau 能诱导体外培养的神经细胞发生凋亡,其机理是通过激活 APP 的过度表达,从而加快了凋亡,这种作用能被 Ac

DEVD-CHO 抑制. Fasulo 等<sup>[8]</sup>发现 caspase 3 对 Tau 蛋白酶切是 Tau 蛋白功能的转折点, 切掉 19 个氨基酸羧基端片段, Tau 就变成凋亡的效应器, 这也是 AD 神经元凋亡的原因.

AD 的致病机理复杂, 不可能是由单一因素引起. Caspase 3 在 AD 发病过程中与 APP、PS、Tau 蛋白等的相互作用、与神经元凋亡、A $\beta$  的生成之间的密切关系, 均表明 caspase 3 可能是治疗 AD 的一个新药物靶点.

## 2.2 Caspase 3 和帕金森氏症

帕金森氏症 (PD) 是以震颤、肌肉僵直、运动迟缓等症状为临床特点的中枢神经退行性疾病. 主要的病理特征是中脑黑质多巴胺能 (DA) 神经元丢失和脑内 Lewy 小体形成. 帕金森氏症患者的脑部有明显的凋亡形态发生, 免疫组化结果表明 caspase 3 大量被激活; 在 MPTP、MPP<sup>+</sup>、6-OHDA 诱导 PD 的小鼠模型和细胞模型中都证明 caspase 3 是多巴胺能神经元凋亡的效应器. 在多巴胺能神经元中 pro-caspase 3 是在有丝分裂后期合成表达. 在帕金森氏症患者神经元凋亡中, pro-caspase 3 的激活是在染色质固缩之前, 而且表明 pro-caspase 3 是多巴胺能神经元凋亡的易感因子. 细胞凋亡信号分子 MPTP 等和其他因素主要是通过激活 GAPDH、Bcl-2 家族中的 BAX、MAPK、Par-4 等途径, 将信号传到线粒体释放出细胞色素 c, 激活 caspase 9 的细胞内源性凋亡通路. 氧化应激、兴奋性神经毒性、线粒体损伤等因素是导致 caspase 3 激活的主要机理. 尽管上游转导途径完全不同, 但最终都通过激活 caspase 3, 导致多巴胺能神经元凋亡. 由此可见, caspase 3 是治疗帕金森氏症的新靶点, 抑制 caspase 3 的活性可以达到神经保护作用<sup>[9]</sup>.

## 2.3 Caspase 3 与多聚谷氨酰胺链相关的疾病

Huntington disease (HD)、Kennedy's disease (KD)、Atrophin-1 disease 和脑脊共济失调各型 (SCAs) 等几种疾病是一类不常见的神经退行性疾病. 它们的共同特点是由细胞内关键蛋白发生突变及表达了扩张的多聚谷氨酰胺链 (Gln) 而引发的. 这些蛋白质在细胞内有各自重要的生物学功能, 如 huntington 能抗凋亡, 雄激素受体 (androgen receptor) 是雄激素的核受体等.

HD 是由于基因突变和扩张性重复, 多表达了含有多聚 Gln 链的 huntington. 在体外和转染的细胞内都证明这种 huntington 能被 caspases 直接酶

切, 其中 caspase 3 在 huntington 上有两个酶切位点 (Asp513、Asp530), 分别可产生含有 15 个 Gln 的氨基端片段 (NTF) 或含有 138 个 Gln 的氨基端片段 (NTF). caspase 6 在 huntington 上也能在 Asp586 位点酶切. 产生的这些片段都有细胞毒性, 是一种凋亡信号, 可诱导和加快细胞的凋亡. HD 的细胞培养模型、HD 转基因鼠和 HD 患者脑部尸检也都发现了这些 NTF. 在有 caspases 抑制剂存在时, 能明显减少 NTF 的细胞毒性, 减缓凋亡的进程. 完整或没有突变的 huntington 也能有效地抑制 caspase 3 的活性. 总之, 突变的 huntington 是 HD 病理过程中, caspase 3 的一个重要底物. 生成的 NTF 与蛋白质聚集、细胞毒性、caspases 激活都有着密切关系<sup>[10]</sup>.

脑脊共济失调 (SCA)、Kennedy's disease 等其他与扩张的多聚谷氨酰胺链相关的神经退行性疾病的致病机制都与 HD 类似, 都与 caspases 有着密切的关系<sup>[11]</sup>. 含有扩张的多聚谷氨酰胺链的 androgen receptor、atrophia-1、ataxins 都是 caspase 3 的底物, 被 caspase 3 酶切是病理过程的一个共同步骤, 抑制 caspase 3 的活性则有明显的凋亡保护作用. 这些研究结果都显示了抑制 caspases 活性是治疗这一类疾病的新途径.

## 2.4 Caspase 3 和肌肉萎缩病

肌萎缩性脊髓侧索硬化症 (ALS)、多发性硬化症 (MS)、进行性脊髓肌萎缩、海绵状实质脑病、慢性进行性舞蹈病等肌肉萎缩病是一类退行性疾病. 在这类疾病中, 中枢神经系统包括脑、脑干、脊髓由于各种原因, 导致运动神经元丢失, 引起肌纤维对乙酰胆碱的兴奋性提高, 从而出现一系列的营养性改变, 发生肌肉萎缩. Mingwei 等<sup>[12]</sup>发现在 ALS 动物模型中, 与野生型的小鼠相比, caspase 1 和 caspase 3 被大量激活, 同时 caspase 1 和 caspase 3 的 mRNA 转录水平增高. 服用 caspases 的抑制剂, 与对照组相比, 能延缓 ALS 的症状发展, 延长存活近一个月. 研究还表明 caspase 1 和 caspase 3 一直贯穿在 ALS 的发病过程中. 在多发性硬化症的治疗中, Ming 等<sup>[13]</sup>使用 caspase 的抑制剂来阻断其活性, 初步实验显示药效良好. 因此, 专家展望 caspase 的抑制剂可能会成为治疗这类疾病的新药.

## 2.5 Caspase 3 和脑损伤、脑缺血

Caspase 3 在脑外伤和脑缺血病理过程中的重要作用已被不同动物模型证实. Yakovlev 等<sup>[14]</sup>最

早研究 caspase 在创伤性脑外伤中的作用. 经大鼠侧方液压脑外伤模型观察到, 在大鼠的大脑皮质及海马区, caspase 1、caspase 3 和 DNA 片段含量均升高, caspase 3 切割蛋白质 DEVD 位点的活性增强. 脑室内给予特异性 caspase 3 抑制剂  $\alpha$ -DEVD-fmk 治疗, 3 天后脑组织内 DNA 分解片段减少, 2 周后大鼠运动功能明显提高. Clark 等<sup>[15]</sup> 在大鼠脑挫伤的缺血动物模型中, 同样证实了 caspase 3 酶活性增高. 研究提示, 创伤性脑外伤后, 可能是通过 caspase 1 诱发炎症途径从而激活了 caspase 3. Chen 等<sup>[16]</sup> 利用鼠短暂脑缺血模型, 在缺血后 8~72 h, 在海马和尾状核处检测到 caspase 3 的 mRNA 和活性蛋白, 而且活性逐渐升高, caspase 3 的 mRNA 和活性蛋白在 CA<sub>1</sub> 区锥体神经元增加明显. 脑室中加入 caspase 3 抑制剂  $\alpha$ -DEVD-fmk 可降低海马中 caspase 3 活性, 显著减少 CA<sub>1</sub> 区细胞的死亡和 DNA 片段的形成, 延缓其缺血症状. 以上不同脑缺血和脑损伤的动物模型的研究, 都表明了 caspase 3 在缺血性和损伤性神经元凋亡中起重要作用.

### 3 Caspase 3 的抑制剂

已发现 caspase 3 的天然抑制剂 CrmA、P35 和哺乳动物内源性抑制剂 (IAPs、Bcl 家族). 现已见报道 caspase 3 的人工合成抑制剂分为两类: a. 针对其结构设计的 Ac-DEVD-fmk、Ac-DEVD-CHO 等肽类化合物; b. 非肽类的小分子有机化合物, 有一类靛红磺胺类 (isatin sulfonamide) 抑制剂, 在体外能有效地抑制鼠骨髓中嗜中性白细胞和人软骨细胞的凋亡, 并有可能成为治疗骨关节炎的新药 (图 1)<sup>[17]</sup>. 此外, 美国 Idun 公司也找到一类 caspases 的抑制剂, 其中 IDN-6734 和 IDN-6556 分别用来开发治疗急性心肌梗塞、肝疾病的药物, 在临床 I 期的实验过程中显示了很好的安全性和机体

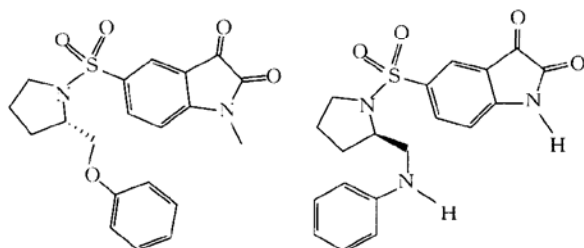


Fig. 1 Structure of caspase 3 inhibitors isatin sulfonamide

图 1 Caspase 3 抑制剂 isatin sulfonamide 的结构

耐受性. Vertex 公司的 VX740 (pralnacasan) 和 VX799 也是一类 caspases 抑制剂, 作为抗炎药风湿性关节炎和脓血症的新药已经进入临床 II 期.

### 4 展 望

Caspase 3 作为 caspases 家族的核心成员, 在神经细胞凋亡与多种神经退行性疾病致病机理中起关键作用. 降低 caspase 3 活性的药物和抑制剂, 能明显减缓神经退行性疾病病理进程. 此外, caspase 3 还参与其他与凋亡相关的疾病, 如重症肝炎、心血管疾病、风湿关节炎等, 针对 caspase 3 的治疗对策已越来越受到人们的广泛重视. 同时, 进一步研究 caspase 3 与细胞内蛋白质分子之间的相互关系, 寻找和研制 caspase 3 有效抑制剂, 开展临床研究将为治疗与凋亡相关的疾病提供新的理论和手段.

### 参 考 文 献

- Zhivotovsky B, Samali A, Gahm A, *et al.* Caspases: their intracellular localization and translocation during apoptosis. *Cell Death Differ*, 1999, **6** (7): 644~ 651
- Kuida K, Zheng T S, Kuan C, *et al.* Decreased apoptosis in the brain and premature lethality in CPP32-deficient mice. *Nature*, 1996, **384** (6607): 368~ 372
- Francois G G, Daigen X, George S, *et al.* Involvement of caspases in proteolytic cleavage of Alzheimer's amyloid $\beta$  precursor protein and amyloidogenic A $\beta$  peptide formation. *Cell*, 1999, **97** (4): 395~ 406
- Jurgensmeier J M, Xie Z, Deveraux Q, *et al.* Bax directly induces release of cytochrome c from isolated mitochondria. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, **95** (9): 4997~ 5002
- Kim T W, Pettingell W H, Jung Y K, *et al.* Alternative cleavage of Alzheimer-associated presenilins during apoptosis by a caspase 3 family protease. *Science*, 1997, **277** (5324): 373~ 376
- van de Craen M, de Jonghe C, van den Brande I, *et al.* Identification of caspases that cleave presenilin 1 and presenilin 2. *FEBS Letters*, 1999, **445** (1): 149~ 154
- Chung C W, Song Y H, Kim I K, *et al.* Proapoptotic effects of tau cleavage product generated by caspase 3. *Neurobiol Dis*, 2001, **8** (1): 162~ 172
- Fasulo L, Ugolini G, Visintin M, *et al.* The neuronal microtubule-associated protein tau is a substrate for caspase 3 and an effector of apoptosis. *J Neurochem*, 2000, **75** (2): 624~ 633
- Gusella J F, MacDonald M E. Unmasking polyglutamine triggers in neurodegenerative disease. *Nature Rev Neurosci*, 2000, **1** (2): 109~ 115
- Wellington C L, Singaraja R, Ellerby L, *et al.* Inhibiting caspases cleavage of Huntingtin reduces toxicity and aggregate formation in neuronal and nonneuronal cells. *J Biol Chem*, 2000, **275** (26): 19831~ 19838
- Violante V A, Luongo A, Pepe I, *et al.* Transglutaminase-dependent formation of protein aggregates as possible biochemical mechanism for polyglutamine diseases. *Brain Res Bull*, 2001, **56** (3~ 4): 169~ 172

- 12 Mingwei L, Victor O, Christelle G, *et al.* Function role of caspase 1 and caspase 3 in an ALS transgenic mouse model. *Science*, 2000, **288** (14): 335~ 339
- 13 Ming X, Li W, Maeda Y, *et al.* Caspase 1 expression in multiple sclerosis plaques and cultured glial cells. *J Neurol Sci*, 2002, **197** (1~ 2): 9~ 18
- 14 Yakovlev A G, Knoblach S M, Fan L, *et al.* Activation of CPP32-like caspases contributes to neuronal apoptosis and neurological dysfunction after traumatic brain injury. *J Neurosci*, 1997, **17** (19): 7415~ 7424
- 15 Clark S B, Kochanek P M, Watkins S C, *et al.* Caspase 3 mediated neuronal death after traumatic brain injury in rats. *J Neurochem*, 2000, **74** (2): 740~ 753
- 16 Chen J, Nagayama T, Jin K, *et al.* Induction of caspase 3-like protease may mediate delayed neuronal death in the hippocampus after transient cerebral ischemia. *J Neurosci*, 1998, **18** (13): 4914~ 4928
- 17 Lee D, Long S A, Adams J L, *et al.* Potent and selective nonpeptide inhibitors of caspases 3 and 7 inhibit apoptosis and maintain cell functionality. *J Biol Chem*, 2000, **275** (21): 16007 ~ 16014

## Caspase 3: a New Target for Neurodegenerative Diseases Treatment

ZHANG Ya-Hui, LI Jia\*, ZHOU Zhong-Liang

(<sup>1</sup>) *Academy of Life Science, East of China Normal University, Shanghai 200062, China;*

(<sup>2</sup>) *The National Center for Drug Screening, Shanghai Institute of Medicinal Chemistry, The Chinese Academy of Science, Shanghai 201203, China)*

**Abstract** Caspase 3, a member of the caspase family, is the key protein enzyme of mammalian cell in apoptosis. Recent studies show that caspase 3 plays an essential role in the pathological process of neurodegenerative diseases. In the process, caspase 3 not only performs as apoptosis effector, but also interacts directly with the pathogenic protein molecules of these diseases, such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington disease and Spinocerebellar ataxia, participating in their pathogenic mechanism. Therefore, caspase 3 is a new target for neurodegenerative diseases treatment, the search for caspase 3 inhibitors with high effectivity and selectivity will supply a novel way to cure neurodegenerative diseases.

**Key words** caspase 3, inhibitors, apoptosis, neurodegenerative diseases

\* Corresponding author. Tel: 86-21-50801313-132, E-mail: jli@mail.shenc.ac.cn

Received: September 3, 2002 Accepted: October 16, 2002