cleavage of amyloid-β precursor protein in the trans-Golgi network. J Biol Chem, 2000, 275(4): 2568-75

[39] Capell A, Kaether C, Edbauer D, et al. Nicastrin interacts with γ-secretase complex components via the N-terminal part of its transmembrane domain. J Biol Chem, 2003, 278(52): 52519-23

[40] Kornilova AY, Morohashi Y, Tomita T, et al. The initial substrate-binding site of γ-secretase is located on presenilin near the active site. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102(9): 3230-5

[41] Gu Y, Misonou H, Sato T, et al. Distinct intramembrane cleavage of the β-amyloid precursor protein family resembling γ-secretase-like cleavage of Notch. J Biol Chem, 2001, 276(38): 35235-8

[42] Weidemann A, Eggert S, Reinhard FB, et al. A novel epsilon-cleavage within the transmembrane domain of the Alzheimer amyloid precursor protein demonstrates homology with Notch processing. Biochemistry, 2002, 41(8): 2825-35

[43] Selkoe D, Kopan R. Notch and presenilin: regulated intramembrane proteolysis links development and degeneration. Annu Rev Neurosci, 2003, 26: 565-97

[44] Qi-Takahara Y, Morishima-Kawashima M, Tanimura Y, et al. Longer forms of amyloid β protein: implications for the mechanism of intramembrane cleavage by γ-secretase. J Neurosci, 2005, 25(2): 436-45

[45] Harald S, Regina F, Christian H. Intramembrane proteolysis by γ-secretase. J Biol Chem, 2008, 283(44): 29627-31

[46] 刘剑敏, 姜凤超. γ-分泌酶抑制剂的研发现状. 药学进展, 2004, 28(11): 491-7

[47] 徐恒卫, 孙兰, 杜冠华. Ad治疗新药物——γ-分泌酶抑制剂. 中国药理学通报, 2003, 19(9): 982-7

intramembrane proteolysis. Curr Opin Neurobiol, 2004, 14(3): 379-83
[4] Zhang L, Zhang L, Lee J, et al. Characterization of the reconstituted γ-secretase complex from Sf9 cells co-expressing presenilin1, nicastrin [correction of nacastrin], aph-1a, and pen-2. Biochemistry, 2005, 44(11): 4450-7
[5] Shearman MS, Beher D, Clarke EE, et al. L-685,458, an aspartyl protease transition state mimic, is a potent inhibitor of amyloid β-protein precursor γ-secretase activity. Biochemistry, 2000, 39(30): 8698-704
[6] Shirotani K, Edbauer D, Prokop S, et al. Identification of distinct γ-secretase complexes with different APH-1 variants. J Biol Chem, 2004, 279(40): 41340-5
[7] Serneels L, De jaegere T, Craessaerts K, et al. Differential contribution of the three Aph1 genes to γ-secretase activity *in vivo*. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102(5): 1719-24
[8] Niimura M, Isoo N, Takasugi N, et al. Aph-1 contributes to the stabilization and trafficking of the γ-secretase complex through mechanisms involving intermolecular and intramolecular interactions. J Biol Chem, 2005, 280(13): 12967-75
[9] Lai MT, Chen E, Crouthamel MC, et al. Presenilin-1 and presenilin-2 exhibit distinct yet overlapping γ-secretase activities. J Biol Chem, 2003, 278(25): 22475-81
[10] Bentahir M, Nyabi O, Verhamme J, et al. Presenilin clinical mutations can affect γ-secretase activity by different mechanisms. J Neurochem, 2006, 96(3): 732-42
[11] Shirotani K, Tomioka M, Kremmer E, et al. Pathological activity of familial Alzheimer's disease-associated mutant presenilin can be executed by six different γ-secretase complexes. Neurobiol Dis, 2007, 27(1): 102-7
[12] Steiner H. The catalytic core of γ-secretase: presenilin revisited. Curr Alzheimer Res, 2008, 5(2): 147-57
[13] Shah S, Lee SF, Tabuchi K, et al. Nicastrin functions as a γ-secretase-substrate receptor. Cell, 2005, 122(3): 435-47
[14] Chen AC, Guo LY, Ostaszewski BL, et al. APH-1 associates directly with full-length and C-terminal fragments of γ-secretase substrates. J Biol Chem, 2010, 285(15): 11378-91
[15] Zhao G, Liu Z, Ilagan MX, et al. γ-secretase composed of PS1/Pen2/Aph1a can cleave notch and amyloid precursor protein in the absence of nicastrin. J Neurosci, 2010, 30(5): 1648-56
[16] Steiner H, Kostka M, Romig H, et al. Glycine 384 is required for presenilin-1 function and is conserved in bacterial polytopic aspartyl proteases. Nat Cell Biol, 2000, 2(11): 848-51
[17] Perez-Revuelta BI, Fukumori A, Lammich S, et al. Requirement for small side chain residues within the GxGD-motif of presenilin for γ-secretase substrate cleavage. J Neurochem, 2010, 112(4): 940-50
[18] Haass C, Steiner H. Alzheimer disease γ-secretase: a complex story of GxGD-type presenilin proteases. Trends Cell Biol, 2002, 12(12): 556-62
[19] Oh YS, Turner RJ. Evidence that the COOH terminus of human presenilin 1 is located in extracytoplasmic space. Am J Physiol Cell Physiol, 2005, 289(3): C576-81
[20] Hanna L, Emil MH, Karin M, et al. A nine-transmembrane domain topology for presenilin 1. J Biol chem, 2005, 280(42): 35352-60
[21] Wolfe MS, Xia W, Ostaszewski BL, et al. Two transmembrane aspartates in presenilin-1 required for presenilin endoproteolysis and γ-secretase activity. Nature, 1999, 398(6727): 513-7
[22] Li X, Greenwald I. Membrane topology of the *C. elegans* SEL-12 presenilin. Neuron, 1996, 17(5): 1015-21
[23] Li X, Greenwald I. Additional evidence for an eight-transmembrane-domain topology for *Caenorhabditis elegans* and human presenilins. Proc Natl Acad Sci USA, 1998, 95(12): 7109-14
[24] Busciglio J, Gabuzda DH, Matsudaira P, et al. Generation of β-amyloid in the secretory pathway in neuronal and nonneuronal cells. Proc Natl Acad Sci USA, 1993, 90(5): 2092-6
[25] Shoji M, Golde TE, Ghiso J, et al. Production of the Alzheimer amyloid β protein by normal proteolytic processing. Science, 1992, 258(5079): 126-9
[26] Haass C, Schlossmacher MG, Hung AY, et al. Amyloid β-peptide is produced by cultured cells during normal metabolism. Nature, 1992, 359(6393): 322-5
[27] Lazarov VK, Fraering PC, Ye W, et al. Electron microscopic structure of purified, active γ-secretase reveals an aqueous intramembrane chamber and two pores. Proc Natl Acad Sci USA, 2006, 103(18): 6889-94
[28] Sato C, Morohashi Y, Tomita T, et al. Structure of the catalytic pore of γ-secretase probed by the accessibility of substituted cysteines. J Neurosci, 2006, 26(46): 12081-8
[29] Tolia A, Horre K, De Strooper B. Transmembrane domain 9 of presenilin determines the dynamic conformation of the catalytic site of γ-secretase. J Biol Chem, 2008, 283(28): 19793-803
[30] Brown MS, Ye J, Rawson RB, et al. Regulated intramembrane proteolysis: a control mechanism conserved from bacteria to humans. Cell, 2000, 100(4): 391-8
[31] Cole SL, Vassar R. The role of amyloid precursor protein processing by BACE1, the β-secretase, in Alzheimer disease pathophysiology. J Biol Chem, 2008, 283(44): 29621-5
[32] Wolfe MS, Kopan R. Intramembrane proteolysis: theme and variations. Science, 2004, 305(5687): 1119-23
[33] Haass C. Take five-BACE and the γ-secretase quartet conduct Alzheimer's amyloid β-peptide generation. EMBO J, 2004, 23(3): 483-8
[34] McGowan E, Pickford F, Kim J, et al. Aβ42 is essential for parenchymal and vascular amyloid deposition in mice. Neuron, 2005, 47(2): 191-9
[35] Morishima-Kawashima M, Ihara Y. Alzheimer's disease: β-amyloid protein and tau. J Neurosci Res, 2002, 70(3): 392-401
[36] Selkoe DJ. Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy. Physiol Rev, 2001, 81(2): 741-66
[37] Vassar R, Bennett BD, Babu-Khan S, et al. β-secretase cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein by the transmembrane aspartic protease BACE. Science, 1999, 286(5440): 735-41
[38] Skovronsky DM, Moore DB, Milla ME, et al. Protein kinase C-dependent α-secretase competes with β-secretase for

在膜内留下Aβ48和Aβ49，γ分泌酶在ζ位点对Aβ49和Aβ50进行切割，产生Aβ40和Aβ42，但是实验证明，γ分泌酶切割C99后不仅产生Aβ40/42，还产生其他长短不同的Aβ。这表明除了ε位点和ζ位点，还存在多个切割位点，酶可以每3个氨基酸为单元进行切割，故切割后的底物形成两个产物系列——Aβ49、Aβ46、Aβ43、Aβ40、Aβ37和Aβ48、Aβ45、Aβ42、Aβ39。有研究者提出Aβ38的产生可能和C99的α螺旋结构有关系，但其产生过程的研究并不深入[44](图2)。γ分泌酶切割APP产生Aβ的过程精密有序，目前的研究已经逐渐揭示γ分泌酶对APP的切割位点和切割机制，但是更加精确的切割过程还不得而知，我们相信随着对γ分泌酶拓扑结构认识的不断深入，这些问题终将会得以阐明。

3.3 γ分泌酶可以作为AD的治疗靶点

γ分泌酶与Aβ的产生密切相关，阻止或者延迟Aβ的产生将有望从根本上治疗AD，降低γ分泌酶的活性可以实现这个目标，近年来，人们将注意力转移到研究γ分泌酶抑制剂的研发上，已经设计并且开发了许多相应类似化合物，从化学结构上来看，主要是一些肽拟似物，包括肽醛类、双氟酮类、羟乙基类、内酰胺类等。现阶段，γ分泌酶抑制剂大多只是作为一种工具药来研究γ分泌酶的结构和功能，较少应用于临床，这是由于γ分泌酶抑制剂存在选择性。选择性较差的γ分泌酶抑制剂在抑制Aβ生成的同时，也抑制了Notch等的切割，从而导致了严重的毒副作用。虽然γ分泌酶抑制剂的应用还存在一些阻碍，但关于它的研究成果还是为今后的药物研发提供了基础和方向，我们需要开发选择性和特异性更高的γ分泌酶抑制剂，使得针对Aβ的抑制剂不会影响Notch等其他γ分泌酶底物的代谢，使之真正的发展成为治疗AD的有效手段[46,47]。

4 展望

γ分泌酶是体内重要的膜内切割蛋白酶，它切割多种I型跨膜蛋白，切割产物与AD发病、触发Notch信号转导级联反应等密切相关。近几年来，由于γ分泌酶在体内的重要作用日益凸显，对其结构和功能的研究也逐渐深入。目前γ分泌酶的研究已经取得了一定的进展，但是仍有诸多问题有待于解决，如γ分泌酶四个亚基的相互关系和γ分泌酶切割底物的详细机制等。我们相信，随着研究的逐渐深入，γ分泌酶的结构和功能的阐明，将为利用γ分泌酶作为AD治疗和预防的新靶点提供理论基础；同时也可利用γ分泌酶对Notch信号途径的调节来决定细胞的命运，从而为调节神经发育和肿瘤的相关治疗提供有效途径。

[参 考 文 献]

[1] Beel AJ, Sanders CR. Substrate specificity of γ-secretase and other intramembrane proteases. Cell Mol Life Sci, 2008, 65(9): 1311-34

[2] Kimberly WT, LaVoie MJ, Ostaszewski BL, et al. γ-secretase is a membrane protein complex comprised of presenilin, nicastrin, Aph-1, and Pen-2. Proc Natl Acad Sci USA, 2003, 100(11): 6382-7

[3] Iwatsubo T. The γ-secretase complex: machinery for

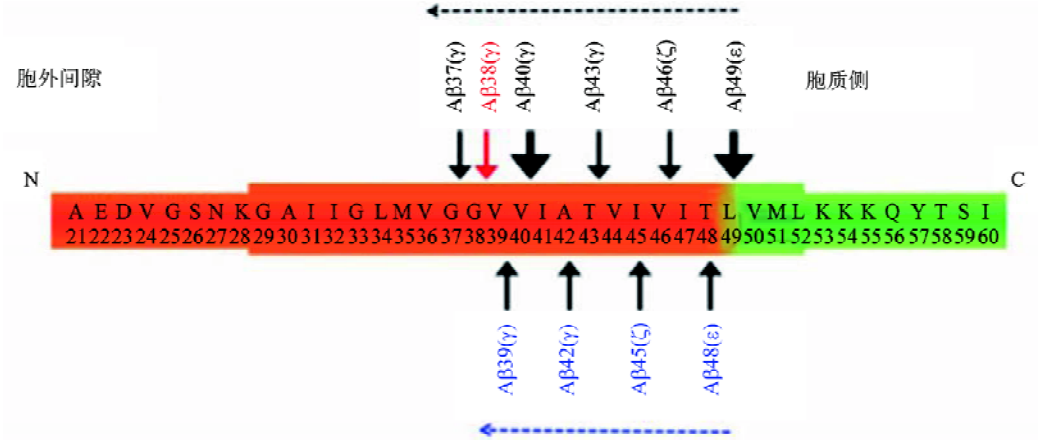

图2： γ分泌酶切割APP[45]

注：图中橙色代表Aβ48(Aβ49)，绿色代表APP-ICD；中间较宽的为APP跨膜区。γ、ε、ζ为γ分泌酶的三个已知的切割位点，大箭头表示γ分泌酶在APP跨膜区主要的切割位点；虚线箭头代表γ分泌酶切割方向

存在的[22,23]。由于I-Clips家族是在跨膜区对底物进行切割的蛋白酶，膜内是一个高度疏水的环境，水分子缺乏，在这样疏水的环境中水解是如何发生的呢？针对这个问题研究者提出假设，认为只有膜被破坏水分子进入其中底物才可以进行水解，后来该假设被否定[24-26]。真正可能的机制是在PS1亚基里有一个“含水腔隙”(water-containing cavity),可以提供水分子，使得γ分泌酶在膜内对底物的切割成为可能。2006年，Lazarov等[27]用电镜发现了γ分泌酶包含一个较大的球形结构，球形结构的底部和顶部有小的“出口”，一个朝向胞外间隙，一个朝向细胞质，“出口”中间的腔隙充满水分子，底物切割即在这里发生，这些小的“出口”被认为是切割后的产物在含水空腔的出口位点。最近的两个关于“含水腔隙”的研究提出：PS1亚基的TMD6和TMD7，尤其是位于TMD7的GXGD结构域附近的一些残基是可以俘获水分子的，这说明TMD6、TMD7及一些氨基酸残基都动态的参与“含水腔隙”的构成，γ分泌酶的活性中心即位于脂质双分子层中的含水腔隙内[28]。此外，TMD9也是一个比较灵活的结构，可能与底物从最初结合位点运送至PS催化基团的过程有关，位于TMD9胞质侧的保守结构域PAL(proline-alanine-leucine)部分地参与“含水腔隙”的组成，因为该结构域被检测到和TMD6中的活性位点Asp257是相互交联的[29]。PS亚基的“含水腔隙”作用十分重要，它同γ分泌酶底物切割的机制息息相关，它的发现也为γ分泌酶切割的研究提供了重要依据。

3　γ分泌酶和AD的关系

3.1　β、γ分泌酶通过膜内切割释放Aβ

AD是当今高发的一种慢性中枢神经系统退行性疾病，严重威胁人们的健康。AD的主要致病物质是β淀粉样蛋白(Aβ)聚合产生的纤维沉积，降低Aβ的量是治疗和预防AD的重要环节，而Aβ的前体蛋白是APP，故对APP代谢途径的研究就成为AD研究的基础。APP的加工过程是系统膜内蛋白酶解(regulated intramembrane proteolysis, RIP)的典型范例，系统膜内蛋白酶解描述的是对单次跨膜蛋白顺次切割的过程，这个过程往往同核内信号转导相偶联[30]。系统膜内蛋白酶解的第一步是在脱落酶的作用下脱落底物较大的细胞外域，大部分脱落酶属于ADAM(a disintegrin and metalloprotease)家族[31],切割后的底物被膜内切割蛋白酶I-CliPs在其跨膜区再度切割[32]，产生膜内片段(ICD)，ICD与核内信号转导及转录调控有关[33]。对APP来说，发挥脱落酶作用的是β分泌酶(β-site APP-cleaving enzyme1, BACE1)。该酶首先在第671位切割APP，脱落较大的细胞外域即产生分泌性片段APPs-β，并在细胞膜上留下99个氨基酸残基的片段C99，而C99直接被γ分泌酶切割产生Aβ和AICD(APP-ICD)。Aβ包括Aβ40和Aβ42，分泌的Aβ大多是Aβ40，约占分泌总量的90%；而Aβ42占10%，但后者有更强的疏水性和更强的神经毒性，比Aβ40更容易发生聚积，是与AD发生最相关的物质。实验证明当体内Aβ总量降低，Aβ42降低，但Aβ42/Aβ40却升高时，仍然可以导致淀粉样蛋白的沉积[34]，对脑神经元产生一系列的毒害，造成脑神经元的损伤，这是目前公认的导致AD发生、发展的起始原因和共同通路[35,36]。Aβ的产生可以被α分泌酶对APP的切割阻断，因为α分泌酶可以和β分泌酶竞争APP，切割APP后产生分泌性片段APPs-a和83个氨基酸残基片段C83，α分泌酶和β分泌酶对APP的作用是此消彼长[37,38]。

3.2　γ分泌酶对APP的切割是一个膜内有序的切割过程

APP经过β分泌酶的切割，在细胞膜上留下99个氨基酸残基的片段C99，C99在被γ分泌酶的催化亚基PS切割之前，要先被底物受体NCT初步识别。NCT是γ分泌酶的重要亚基，成熟的NCT由709个氨基酸组成，包括短亲水C端、一个N端信号肽和一个由20个氨基酸构成的亲脂跨膜区[39]，在γ分泌酶的酶切过程中发挥底物识别的作用[13]。Saha在实验中发现，NCT和底物的结合可以被底物氨基端抗体阻断，而羧基端抗体对此无影响，据此初步说明NCT可以和底物的N端进行结合。NCT与底物结合之后，将底物运送至停泊位点(docking site)，目前对于停泊位点的研究并不深入，现认为该位点位于PS1亚基的活性位点附近，GXGD结构域可能参与了这个位点的组成，它可以对底物进行最后的识别和确认，然后再将底物运送至PS1进行切割[40]。C99被运送至PS1后，γ分泌酶要在多个位点对其进行切割，目前知道的切割位点命名为ε、γ和ζ位点[41,42]。ε位点位于跨膜区的近胞质侧，在γ位点下游10个氨基酸左右，空间上与切割Notch的位点很相邻[43]，ζ位点位于其间。C99在跨膜区的存在形式是α螺旋，γ分泌酶先在ε位点切割C99后释放两段APP-ICD——AICD49~99和AICD50~99，

合体中不能同时出现[6,7]，故人体内至少存在6种不同组成的γ分泌酶，且各型分泌酶的功能有所不同。APH1a型和APH1b型γ分泌酶在底物识别特异性方面有细微差别[8]，PS1型比PS2型γ分泌酶有更高的APP识别特异性[9-11]。

γ分泌酶四个亚基功能各异，PS是催化亚基，有切割底物的功能，它发生突变是阿尔茨海默病(AD)发病的重要原因[12]；NCT发挥着“底物受体”的作用，即γ分泌酶的底物被PS切割之前，要先被NCT特异识别并结合[13]；APH1和PEN2是两个较小的亚基。APH1是γ分泌酶复合体组装过程中的“支架”，能够稳定有活性的PS。最新的研究发现，APH1跨膜区两个保守的组氨酸H171和H197对γ分泌酶的切割活性以及酶底物间的有效结合发挥重要作用[14]。PEN2是γ分泌酶成熟并且具备切割活性的必要条件[8]。传统的观点认为γ分泌酶的四个亚基缺一不可，但最新的研究却发现仅PS1、APH1a、PEN2三亚基构成的γ分泌酶也依然可以切割APP和Notch，NCT仅发挥稳定γ分泌酶复合体的作用，对底物的识别并不是必需的[15]。

γ分泌酶切割Notch产生的膜内片段可以参与核内信号转导，进而调节生长发育；切割APP产生的Aβ与阿尔茨海默病发病密切相关，γ分泌酶在体内发挥重要作用，所以，想要深入探究这些生理病理过程的发生发展，深入了解γ分泌酶的结构和功能是十分必要的。本文综述了近年来有关γ分泌酶结构和功能的一些研究进展，并且指出这些进展对AD的药物靶向治疗和预防的重要意义。

1 γ分泌酶是GXGD型天冬氨酰蛋白酶

γ分泌酶是具有膜内切割功能的天冬氨酰蛋白酶，传统的天冬氨酰蛋白酶都包含一个D(T/S)G(T/S)结构域，而γ分泌酶并不包括此结构域，取而代之的是一个非典型的GXGD结构域，PS亚基C末端的活性位点位于其中[16]，G代表组成该结构域的两个重要的甘氨酸，X是可以变化的1~2个氨基酸。GXGD结构域N端的甘氨酸残基G382是γ分泌酶PS亚基活性位点的重要组成部分，用其他不同的氨基酸取代G382，可以观察到γ分泌酶活性的降低，这种情况至少存在于γ分泌酶对APP、Notch、CD44的酶切过程中。GXGD结构域C端的甘氨酸残基G384对γ分泌酶的活性有无也有决定性作用[17]。GXGD的X位点上氨基酸的不同会影响酶和底物的结合，如果X是一个苯丙氨酸，可以使PS亚基构象发生细微变化，这种变化虽然不影响γ分泌酶与APP的结合，却极大地影响酶与Notch的结合。在天冬氨酰蛋白酶家族中，也有其他成员拥有GXGD结构域，比如信号肽酶SPP(signal peptide peptidase)和类SPP酶SPPL(SPP-Like)，这些蛋白酶都因拥有GXGD结构域而被称为GXGD型天冬氨酰蛋白酶。由于GXGD的缺失或突变会使γ分泌酶的催化活性消失，故GXGD在γ分泌酶的催化活性和底物识别方面有十分重要的作用[18]，但具体作用机制还有待于研究。GXGD的发现是γ分泌酶结构研究中的一个突破，进一步推动了人们对γ分泌酶切割机制和过程的探究。

2 PS1亚基的催化机制

在γ分泌酶的四个亚基中，人们对PS1的研究最为深入。它由476个氨基酸组成，具有10个疏水区(hydrophobic domain)HD1~10、9个跨膜结构域(transmembrane domain)TMD1~9[19]，其中TMD6和TMD7之间有一个较大的亲水环，HD7位于其中(图1)。PS1的催化基团包含两个高度保守的天冬氨酸残基Asp257和Asp385，分别位于TMD6和TMD7，发挥切割底物的功能，突变其中任何一个都能导致γ分泌酶活性的降低或缺失，并显著降低Aβ的产量[21]。在生物体中，PS1首先以无活性的全蛋白形式分泌，再经分子内部水解，裂解为由~20 k的PS1-CTF和~30 k的PS1-NTF构成的异源二聚体。分子内部水解发生在TMD6和TMD7之间亲水环上的HD7，故生物体内几乎检测不到全蛋白形式的PS1，有催化活性的PS1都是以异源二聚体的形式

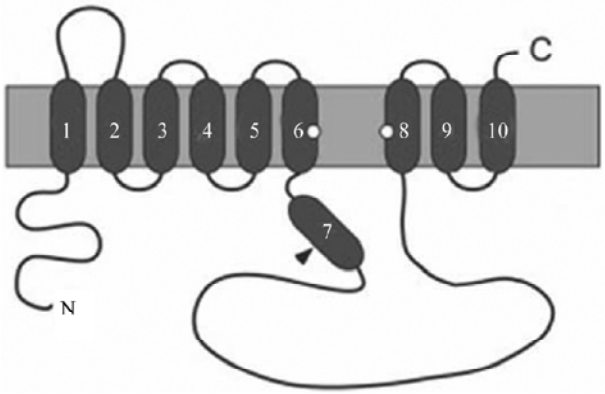

图1 PS1亚基的拓扑结构[20]

注：1~10为PS1亚基的10个疏水区，1~6对应TMD1~TMD6，8~10对应TMD7~TMD9；C为PS1亚基C末端，位于细胞外区；N为PS1亚基N末端，位于胞质侧。

文章编号：1004-0374(2010)09-0913-06

γ分泌酶结构和功能的研究进展

尹肖雯，刘厚奇*
（第二军医大学组织胚胎学教研室，上海 200433）

摘　要：γ分泌酶是膜整合蛋白酶复合体，可以切割多种Ⅰ型跨膜蛋白，近年来由于它与阿尔茨海默病发病密切相关而受到广泛关注。γ分泌酶介导的膜内切割是一个非常复杂的过程，这和它复杂的内部结构和作用机制有关。最新的研究表明γ分泌酶PS亚基的活性位点附近有一个GXGD结构域，它对于γ分泌酶的催化活性有重要作用；“含水腔隙”的发现使γ分泌酶在高度疏水的脂质双分子层内的底物切割成为可能。该文综述了近年来γ分泌酶结构和功能的研究进展，阐述了γ分泌酶切割淀粉样蛋白前体APP释放淀粉样蛋白Aβ的过程，并且指出了γ分泌酶结构功能的研究进展对阿尔茨海默病治疗的重要意义。

关键词：γ分泌酶；GXGD结构域；含水腔隙；底物切割；阿尔茨海默病
中图分类号：R745.7；R322.85　　**文献标识码**：A

Research progresses on the structure and function of γ-secretase

YIN Xiao-wen, LIU Hou-qi*
(Department of Histology and Embryology, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

Abstract: γ-secretase is a multiprotein complex responsible for the intramembrane cleavage of type Ⅰ transmembrane proteins. Research on Alzheimer's disease pathogenesis lead to the identification of γ-secretase, because it mediates the final proteolytic cleavage, which liberates amyloid β-peptide (Aβ), the major component of senile plaques in the brain of Alzheimer's disease patients. It was recently found that a GXGD motif around the active sites of PS is important for the γ-secretase-cleavage and the water-containing-cavity made the intramembrane cleavage in the highly hydrophobic environment possible. This article reviews the latest research progresses on the structure and function of γ-secretase and the cleavage of APP, which releases Aβ. γ-secretase is the potential drug target for Alzheimer's disease.

Key words: γ-secretase; GXGD motif; water-containing-cavity; substrate-cleavage; Alzheimer's disease

γ分泌酶是膜内切割蛋白酶家族(intramembrane-cleaving-proteases, I-Clips)的成员，该家族的酶都可以在脂质双分子层内部催化肽键水解[1]。γ分泌酶广泛存在于体内的组织细胞中，可以切割多种Ⅰ型跨膜蛋白，如β-淀粉样多肽的前体蛋白APP、Notch蛋白家族、CD44和E-钙黏蛋白等。生物化学及基因方面的证据表明：γ分泌酶由四个亚基组成，它们分别为PS(presenilin)、NCT(nicastrin)、APH1(anterior-pharynx-defective-1)和PEN2(presenilin enhancer-2)[2]，四个亚基按照1:1:1:1的比例组合，空间排列紧密有序。研究者在没有内源性PS、NCT、APH1、PEN2的酵母菌中表达人类PS、NCT、APH1和PEN2，并导入γ分泌酶的底物，可以观察到底物的降解，该现象强有力地证明仅四个亚基完全可以组合成有活性的γ分泌酶[3,4]。天冬氨酰蛋白酶所催化的反应中间物类似物能够抑制γ分泌酶的活性，这显示了该酶的天冬氨酰蛋白酶特性[5]。人类PS亚基有PSI和PS2两种亚型，APH1也有两个亚型APH1a和APH1b。其中APH1a又因C末端长短不同存在两种剪接变体：APH1aL(long)和APH1aS(short)。由于PS和APH1亚基的不同亚型在一个复

收稿日期：2010-02-26；**修回日期**：2010-03-10
***通讯作者** E-mail: houqiliu@126.com