

成果转化

民生应用—老年痴呆风险评估

供稿 中关村 NMT 产业联盟编辑部

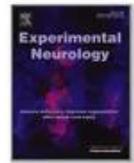
非损伤微测技术发现 Cu 诱导神经元排 K^+ 为发现 Cu 和 $A\beta$ 相作诱导神经退行性变化提供证据

编者按：

阿尔茨海默病 AD 又称老年痴呆症，全球患者约 3650 万，造成经济损失达 2502 亿美元。据统计，2020 年中国患者数量约 1507 万，居全球首位，预计 2040 年患者数量将超过 2200 万，而且老年痴呆症的年轻化趋势明显，目前我国发现最年轻的患者仅 39 岁。因此，开展大规模检测、普查，提供针对性预防建议，制定相关政策和指南，已迫在眉睫。但在近期，塔斯马尼亚大学的科研学者们利用非损伤微测技术在阿尔茨海默病的机理上有了新的发现，编者在此将本篇文献分享给大家。



Experimental Neurology
Volume 237, Issue 2, October 2012, Pages 499-506



Redox-active Cu(II)- $A\beta$ causes substantial changes in axonal integrity in cultured cortical neurons in an oxidative-stress dependent manner

Claire Howells ^a, Katrina Saar ^b, Emma Eaton ^a, Shannon Ray ^a, Peep Palumaa ^b, Lana Shabala ^a, Paul A. Adlard ^c, William Bennett ^a, Adrian K. West ^a, Gilles J. Guillemin ^d, Roger S. Chung ^a  

Show more 

基本信息

主题：非损伤微测技术发现 Cu 诱导神经元排 K⁺ 为发现 Cu 和 A β 相作诱导神经退行性变化提供证据

期刊：Experimental Neurology

影响因子：7.299 (2019 年)

标题：Redox-active Cu(II)-A β causes substantial changes in axonal integrity in cultured cortical neurons in an oxidative-stress dependent manner

作者：塔斯马尼亚大学 Roger S. Chung、Claire Howells

检测样品：大鼠皮层神经元

检测离子 / 分子指标：K⁺

K⁺ 流速实验处理方法：40 μ M Cu(II)-A β 实时处理

K⁺ 流速实验测试液成分：150 mM NaCl, 0.5 mM KCl, 0.5 mM CaCl₂, 1.5 mM MgCl₂, 1.25 mM NaH₂PO₄, 5 mM NaHCO₃, 25 mM glucose, pH 7.4

摘要： β -淀粉样蛋白 (A β) 肽包含表征阿尔茨海默氏病 (AD) 的淀粉样蛋白斑, 并被认为对疾病的发病机理有重大贡献。AD 大脑中的氧化应激升高, 并且有大量证据表明 A β 和氧化还原活性铜之间的相互作用是导致 AD 氧化应激的主要因素。这项研究的主要发现是, 具有氧化还原活性的 Cu(II)-A β 在长期的神经元培养物中引起明显的轴突病理, 包括轴突断裂和过磷酸化 tau 免疫反应性轴突肿胀的形成。值得注意的是, 表达 MAP-2 的树突过程在很大程度上不受 Cu(II)-A β 处理的影响。这些营养不良的轴突表现类似于 AD 脑的某些神经炎性病理学特征。本研究表明, Cu(II)-A β 通过自由基的产生和随后 K⁺ 从神经元的外排直接导致轴突内肿胀的形成。总之, 本研究报道氧化还原活性的 Cu(II)-A β 可以诱导成熟神经元发生实质性的神经退行性变化, 并且可能在 AD 的缓慢进展中起重要作用。

关键词：非损伤微测技术; 阿尔茨海默氏病 (AD); β -淀粉样蛋白; 神经毒性; 生医动物类

1. 离子 / 分子流实验结果

研究使用高度敏感的非损伤微测技术来评估 Cu(II)-A β_{1-40} 对培养的皮层神经元 K⁺ 离子流速的影响 (图 1)。研究发现, Cu(II)-A β_{1-40} 引起 K⁺ 大量外排 (图 1)。但是 A β_{1-40} 单独对 K⁺ 流速没有影响 (结果未显示)。为了确定 Cu(II)-A β 诱导的 K⁺ 外流对皮层神

经元的重要性, 研究评估了 K⁺ 通道抑制剂 4-氨基吡啶 (4-AP) 是否可以阻断 Cu(II)-A β 诱导的细胞骨架破坏。结果发现, 4-AP (2 mM) 几乎完全阻断了 Cu(II)-A β 诱导的轴内肿胀的形成。

2. 其他实验结果

1) Cu(II)-A β 对培养的皮质神经元的急

性毒性比其他生化形式的 A β 毒性更强。

2) 长期暴露于细胞外 Cu(II)-A β_{1-40} 可导致皮质神经元进行性神经退行性变 (progressive neurodegeneration) 。

3) 长期暴露于氧化还原活性 Cu(II)-A β_{1-40} 会导致皮质神经元轴突完整性的进行性改变。

4) Cu(II)-A β_{1-40} 导致培养的皮质神经元轴突病理改变。

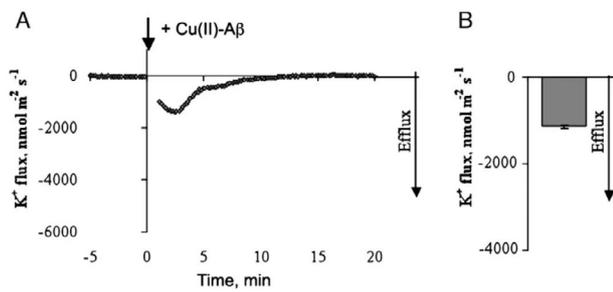


图 1. 40 μ M Cu(II)-A β_{1-40} 皮层神经元使大量的 K⁺ 外排。
负值代表 K⁺ 外排。

3. 结论

本研究报道 Cu (II) -A β 可通过氧化应激和 K⁺ 稳态失调途径诱导神经元发生明显的神经退行性改变，可能在延缓 AD 的发病机制中发挥重要作用。



在线阅读原文

(责任编辑：李雪霏)