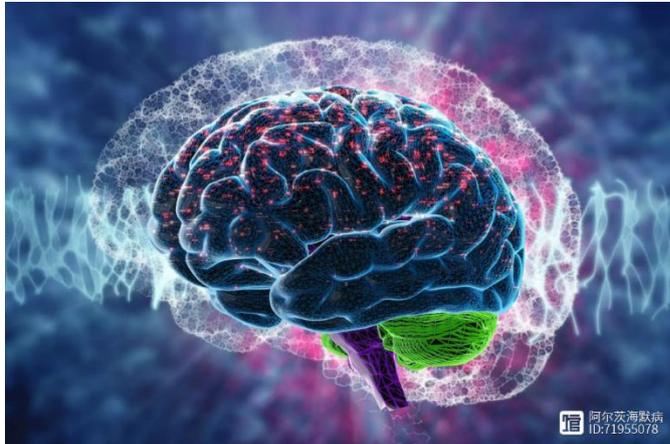


## 清除与阿尔茨海默病有关的大脑废物的新方法



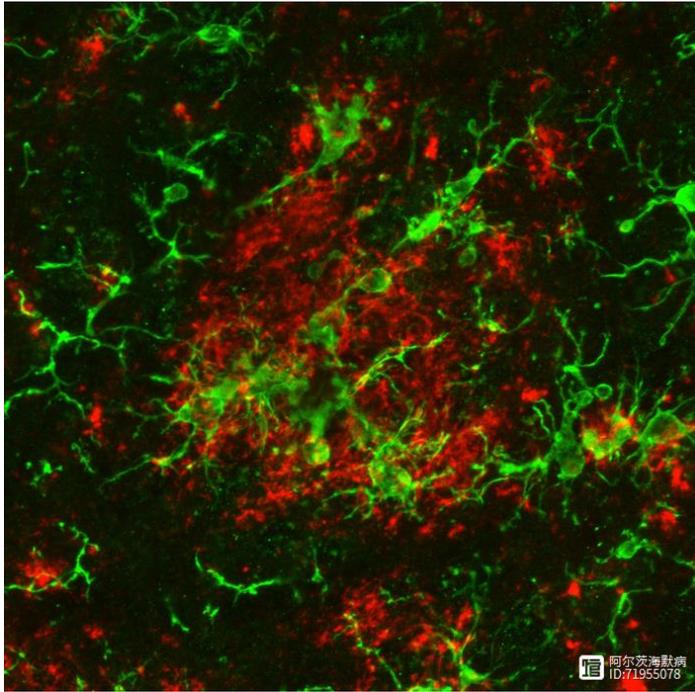
一项新研究在大脑免疫细胞中新发现的“代谢开关”可能会导致开发治疗阿尔茨海默病的药物。

新加坡南洋理工大学 (Nanyang Technological University, NTU) 的科学家发现，在阻断和关闭这个“开关”后，称为小胶质细胞的大脑免疫细胞能够去除可能积聚并导致阿尔茨海默病的有毒蛋白质。研究于近日发表在《美国国家科学院院刊》(Proceedings of the National Academy of Sciences, PNAS) 杂志上。

患有这种疾病的人的小胶质细胞往往会受损，这使得它们清除细胞有毒废物的能力降低。为了恢复清理功能，科学家们通过阻止一种关键酶附着在免疫细胞的能量产生部分，“关闭”了它们低效的新陈代谢。

实验室实验的结果为开发专门针对脑免疫细胞代谢的药物奠定了基础，以治疗阿尔茨海默病，该病占全球所有失智症病例的 60% 至 70%。世界卫生组织 (WHO) 估计，到 2030 年全球将有 7,800 万人患上失智症。

此类药物在医疗保健领域备受关注。虽然有方法可以治疗阿尔茨海默病的症状，但目前尚无明确的治愈方法，这种疾病往往会影响老年人并损害人们的思考能力。

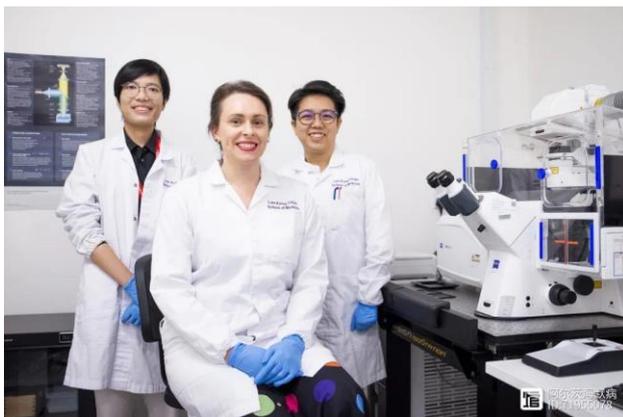


脑免疫细胞小胶质细胞(绿色)聚集在毒性 $\beta$ -淀粉样蛋白(红色)周围

### 破解新陈代谢难题

由 NTU 李光前医学院 (Lee Kong Chian School of Medicine) 南洋助理教授 Anna Barron 领导的研究人员的研究结果源于他们对一种叫做转运蛋白 (Translocator Protein, TSPO) 的生物分子功能的研究, 这种蛋白存在于免疫细胞的能量产生部分, 广泛用于临床研究以追踪炎症。

Barron 助理教授的团队此前的研究曾表明, 激活这种蛋白质的药物可以减少大脑中有毒废物的积聚, 从而改善患有阿尔茨海默病的小鼠的状况。但这如何运作尚不清楚。



助理教授 Anna Barron (中) 及研究团队

该团队通过对患有阿尔茨海默病的小鼠细胞进行的最新实验破解了这个难题。他们的工作表明, 转运蛋白对于大脑的小胶质细胞免疫细胞产生自身能量至关重要。

小胶质细胞执行“吞噬”和去除  $\beta$ -淀粉样蛋白的重要功能， $\beta$ -淀粉样蛋白是一种有毒蛋白质，其在大脑中的积聚会导致神经细胞受损和死亡，从而导致阿尔茨海默病。为了正常工作并清除有毒废物，免疫细胞需要大量能量。

研究小组表明，如果没有转运蛋白，患有阿尔茨海默病的小鼠的小胶质细胞会出现能量问题，无法清除  $\beta$ -淀粉样蛋白，从而导致小鼠的疾病恶化。

“我们发现缺乏转运蛋白的小胶质细胞类似于在衰老和阿尔茨海默病中观察到的受损小胶质细胞，” Barron 助理教授说，“这些受损的小胶质细胞无法有效地产生能量，并且无法清除患有阿尔茨海默病的小鼠体内的有毒废物。”



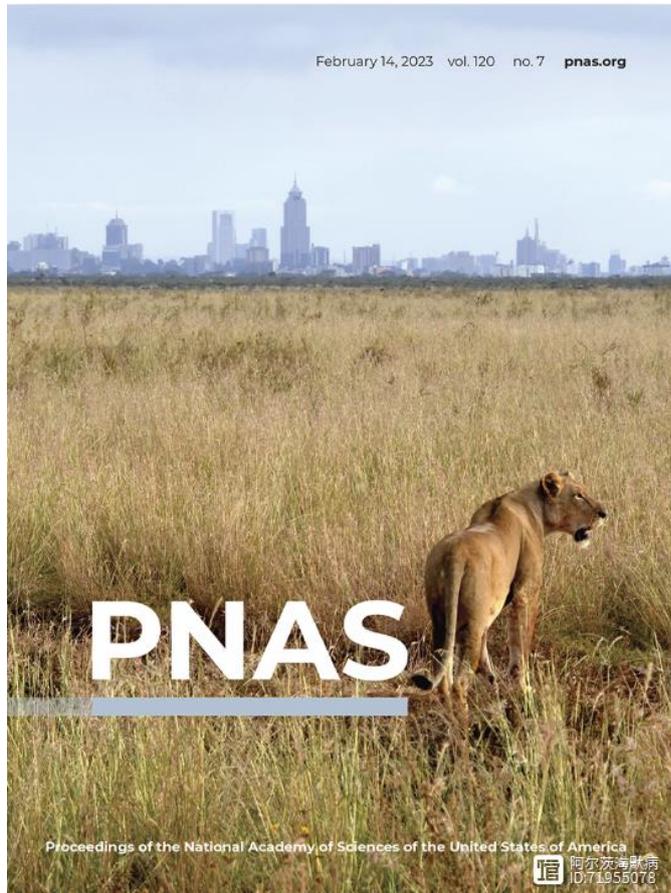
实验还表明，当转运蛋白缺失时，一种名为己糖激酶-2 (hexokinase-2) 的酶会代谢糖，在小胶质细胞中发挥作用以进行补偿。这种酶促进了细胞产生能量的低效方式。令人惊讶的是，当己糖激酶-2 粘附在称为线粒体的细胞能量产生部分时，它会被激活。

研究人员发现，当暴露于毒性更强的  $\beta$ -淀粉样蛋白时，己糖激酶-2 在小胶质细胞中也会被激活，就像在阿尔茨海默病中发生的那样。科学家们认为，这一发现有助于部分解释小胶质细胞如何在阿尔茨海默病患者和人们衰老时失效。

为了操纵酶在小胶质细胞能量产生中的作用，NTU 研究人员开发了一种光激活工具。他们的工具包括将蓝光照射到经过基因改造的己糖激酶-2 酶上，以“关闭”其功能之一。

当这种情况发生时，它会阻止酶粘附在小胶质细胞能量产生部分的能力，并迫使细胞停止依赖低效的能量产生方法。实验结果表明，这将它们清除  $\beta$ -淀粉样蛋白的能力提高了近 20%。

然而，如果己糖激酶-2 的粘附能力没有被阻断并且其功能只是通过简单地使酶失活而被破坏，则它无助于小胶质细胞清除废物。这一见解为未来的药物靶点提供了重要线索。



## 靶向药物开发

Barron 助理教授说，她的团队的研究结果为他们开发可特异性作用于大脑中免疫细胞新陈代谢的药物以治疗阿尔茨海默病提供了基础。

例如，可以开发药物来促使大脑的小胶质细胞更有效地产生能量，从而清除有毒的  $\beta$ -淀粉样蛋白，从而预防阿尔茨海默病。

这些药物可以靶向己糖激酶-2，这种酶在阿尔茨海默病患者的大脑小胶质细胞中含量很高。

该团队预计，针对阿尔茨海默病的靶向药物将比目前正在研究的那些药物有所改进，这些药物不会专门针对大脑小胶质细胞的新陈代谢进行归零。

该团队正在计划的未来研究包括在小鼠身上进行实验，以验证他们在细胞中观察到的东西可以在动物身上复制，而动物的生理条件可能会对结果产生意想不到的影响。

使用光激活工具控制小胶质细胞新陈代谢的方法也将被证明有助于研究细胞中能量产生如何在其他疾病和病症（包括糖尿病和肥胖症）中发挥作用。

“这个工具为我们提供了一种了解新陈代谢如何导致疾病的方法。从历史上看，这一直很难研究，因为大多数控制新陈代谢的方法都是不可逆的，会导致毒性或无法靶向目标细胞。然而，

我们的工具允许我们以一种可逆的方式控制特定细胞中的能量过程，这种方式也不会杀死正在研究的细胞，” Barron 助理教授说。



新加坡南洋理工大学创办时间：1955 年 南洋大学 1981 年 南洋理工学院 1991 年 南洋理工大学

### 参考文献

Source: Nanyang Technological University

New way to clear brain waste linked to Alzheimer's disease

Reference:

Mitochondrial control of microglial phagocytosis by the translocator protein and hexokinase 2 in Alzheimer's disease

Lauren H. Fairley, Kei Onn Lai, Jia Hui Wong and Anna M. Barron, PNAS February 14, 2023 120 (8) e2209177120 /10.1073/pnas.2209177120

[http://www.360doc.com/content/23/0317/00/71955078\\_1072336752.shtml](http://www.360doc.com/content/23/0317/00/71955078_1072336752.shtml)