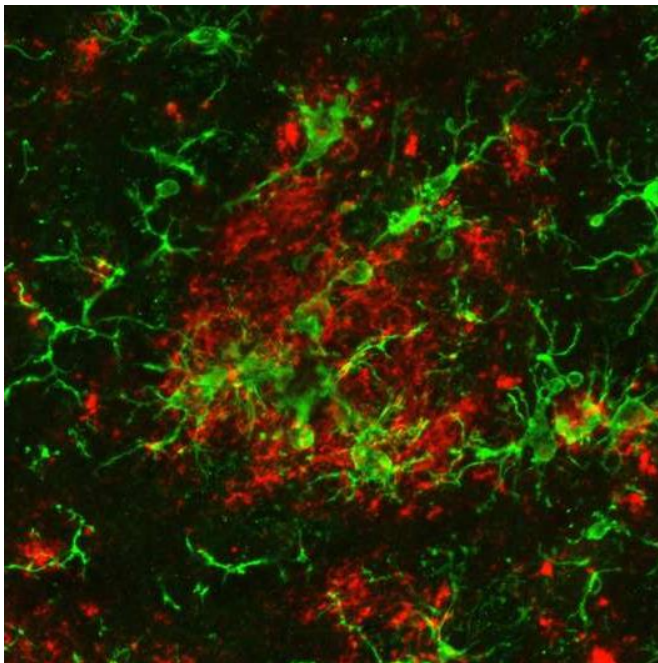


刺激大脑免疫细胞清除与阿尔茨海默病有关的有毒废物的新方法

编辑推荐:

在大脑免疫细胞中新发现的“能量开关”可能会导致治疗阿尔茨海默病的药物的开发，阿尔茨海默病是最常见的痴呆症形式。



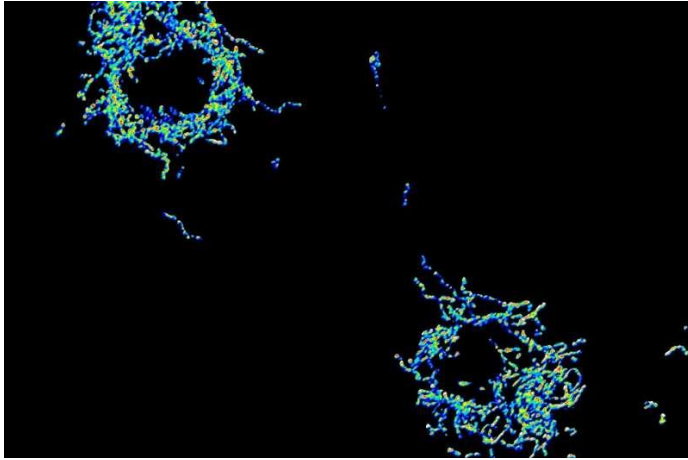
被称为小胶质细胞(绿色)的大脑免疫细胞聚集在有毒的 β 淀粉样蛋白(红色)周围。

在大脑免疫细胞中新发现的“能量开关”可能会导致治疗阿尔茨海默病的药物的开发，阿尔茨海默病是最常见的痴呆症形式。新加坡南洋理工大学(南洋理工大学新加坡分校)的科学家们发现，在阻断和关闭这个“开关”后，一种叫做小胶质细胞的大脑免疫细胞能够清除可能积聚并导致阿尔茨海默病的有毒蛋白质。

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下降。为了恢复清理功能，科学家们通过阻止一种关键酶附着在产生能量的免疫细胞上，“关闭”了它们低效的新陈代谢。

实验室实验的发现为开发专门针对大脑免疫细胞代谢的药物奠定了基础，以治疗阿尔茨海默病，这种疾病占全球所有痴呆症病例的 60%至 70%。世界卫生组织估计，到 2030 年，全球将有 7800 万人患有痴呆症。这类药物在卫生保健领域具有很高的价值。虽然有很多方法可以治疗阿尔茨海默病的症状，但目前还没有明确的治疗方法，这种疾病往往会影响老年人，损害人

们的思考能力。研究人员的研究结果于 2023 年 2 月发表在《PNAS》上，与南洋理工大学 2025 年战略计划的目标之一一致，该计划旨在应对健康生活和老龄化的需求和挑战。



一张显示糖代谢酶己糖激酶 2(多色热图)的图像，贴满了被称为小胶质细胞的大脑免疫细胞的线粒体。线粒体是细胞的发电站。

破解新陈代谢之谜

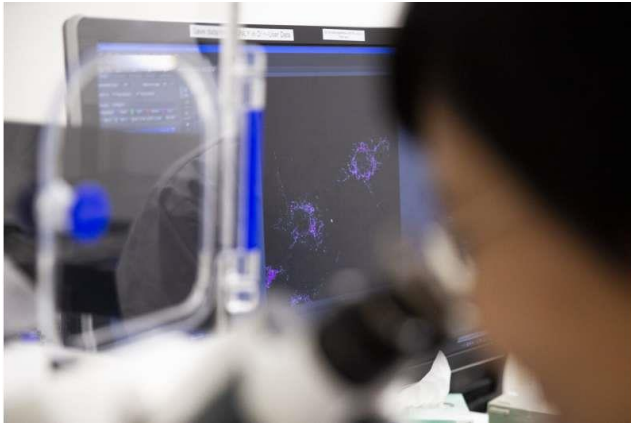
南洋大学 Lee Kong Chian 医学院南洋大学助理教授 Anna Barron 领导的研究人员的发现源于他们对一种名为易位蛋白的生物分子功能的研究，这种生物分子存在于免疫细胞的能量产生部分，广泛用于临床研究以跟踪炎症。

Barron 助理教授的团队此前已经证明，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。但这是如何起作用的尚不清楚。

研究小组通过对患有阿尔茨海默氏症的老鼠的细胞进行最新实验，解开了这个谜题。他们的研究表明，转位蛋白对大脑的小胶质细胞产生自身能量至关重要。

小胶质细胞具有“吞噬”和清除 β -淀粉样蛋白的重要功能， β -淀粉样蛋白是一种有毒蛋白质，在大脑中积聚会导致神经细胞损伤和死亡，导致阿尔茨海默病。为了正常工作，清除有毒废物，免疫细胞需要大量的能量。研究小组表明，如果没有转位蛋白，患有阿尔茨海默氏症的小鼠的小胶质细胞就会出现能量问题，无法清除 β 淀粉样蛋白，从而导致小鼠的疾病恶化。

“我们发现，缺乏转位蛋白的小胶质细胞与衰老和阿尔茨海默病中观察到的受损小胶质细胞相似，”助理教授 Anna Barron 说。“这些受损的小胶质细胞无法有效地产生能量，无法清理患有阿尔茨海默病的小鼠体内的有毒废物。”



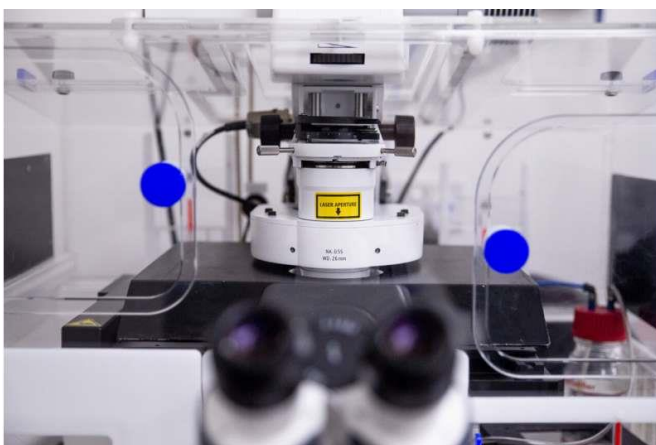
新加坡南洋理工大学的一组科学家在大脑免疫细胞中发现了一种“代谢开关”，可以作为阿尔茨海默病的潜在治疗目标。

实验还表明，当转位蛋白缺失时，一种代谢糖的己糖激酶-2 酶会在小胶质细胞中发挥作用来补偿。这种酶促进细胞以一种低效的方式产生能量。令人惊讶的是，己糖激酶-2 粘附在细胞中称为线粒体的能量产生部分时被激活。研究人员发现，当暴露于毒性更强的 β 淀粉样蛋白时，己糖激酶-2 也会在小胶质细胞中被激活，就像阿尔茨海默病一样。科学家们认为，这一发现在一定程度上有助于解释阿尔茨海默氏症患者的小胶质细胞是如何衰竭的，以及人们衰老的原因。为了控制这种酶在小胶质细胞能量生产中的作用，南洋理工大学的研究人员开发了一种光激活工具。他们的工具包括用蓝光照射一种转基因己糖激酶-2 酶，以“关闭”其功能之一。当这种情况发生时，它会阻断酶粘附在小胶质细胞能量产生部分的能力，迫使细胞停止依赖低效的能量产生方法。实验结果表明，这使它们清除 β 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，它的功能仅仅因为酶的失活而被破坏，它就不能帮助小胶质细胞清除废物。这一发现为未来的药物靶点提供了关键线索。

靶向药物开发

助理教授 Anna Barron 说，她的团队的发现为他们开发药物提供了基础，这些药物可以专门作用于大脑中免疫细胞的代谢，以治疗阿尔茨海默病。



新加坡南洋理工大学的科学家们使用超分辨率显微镜来观察他们所做的实验，这些实验发现了大脑免疫细胞中的“代谢开关”，可以作为阿尔茨海默病的潜在治疗目标。

例如，可以开发药物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 β 淀粉样蛋白，以预防阿尔茨海默病。这类药物可以靶向己糖激酶-2 酶，这种酶在阿尔茨海默氏症患者的大脑小胶质细胞中含量很高。研究小组预计，针对阿尔茨海默病的靶向药物将比目前正在研究的那些不专门针对大脑小胶质细胞代谢的药物有所改进。新加坡国家神经科学研究所的高级神经学顾问 Yeo Tianrong 博士没有参与这项研究，她说 Barron 助理教授和她的团队能够获得新的见解，来拼凑小胶质细胞清除大脑中 β 淀粉样蛋白所需的能量生成之谜。“重要的是，他们发现取代己糖激酶-2 可以提高能量产生，增强小胶质细胞摆脱 β 淀粉样蛋白的能力。这具有重要意义，因为己糖激酶-2 置换策略代表了改善小胶质细胞去除 β 淀粉样蛋白的潜在治疗靶点，Anna Barron 助理教授团队的这项研究强调了一种可能性，即有一天我们可以利用小胶质细胞的内在能力，通过重新配置它们的能量生成框架来清除有毒的 β 淀粉样蛋白。”



左起:新加坡南洋理工大学李光前医学院研究员 Wong Jia Hui 博士、南洋大学助理教授 Anna Barron 及新加坡南洋理工大学博士研究生 Lai Kei Onn 女士。

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情况可以在动物身上复制，在动物身上，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代谢的方法也将被证明在研究其他疾病和条件下的细胞能量生产是如何工作的，包括糖尿病和肥胖症。

“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，这很难研究，因为大多数控制代谢的方法都是不可逆的，会导致毒性或不能靶向感兴趣的细胞。然而，我们的工具允许我们以可逆的方式控制特定细胞的能量过程，也不会杀死被研究的细胞，”助理教授 Barron 说。

<https://www.ebiotrade.com/newsf/2023-3/20230316065802063.htm>