

tau. NH₄Cl treatment can postpone the degradation of tau in Hrd1- expressing cells, while EBSS enhanced Hrd1-mediated tau degradation. Hrd1 facilitates the formation of autophagosome in tau-expressing cells and enhances the colocalization of tau and lysosome. Furthermore, Hrd1 mainly mediated lysine 63-linked polyubiquitin chains of tau under autophagy inhibition, which is required for autophagic tau degradation. Hrd1 significantly alleviated tau cytotoxicity while autophagy inhibition reverses the cytoprotective effect of Hrd1 on tau expressing cells. **CONCLUSION** Hrd1 enhances tau degradation through autophagy and attenuates intracellular tau accumulation and toxicity.

Key words: tauopathies; tau; Hrd1; ubiquitin; autophagy

Foundation item: The project supported by National Natural Science Foundation of China(81302755)

Corresponding author: SHEN Yu-xian, Tel: (0551) 65161121, E-mail: shenyx@ustc.edu.cn

T2-20

N-硬脂酰酪氨酸通过 CB2 受体减轻 Tau 及氧应激造成的细胞老化

胡悦, 殷明, 王泽剑

(上海交通大学药学院, 上海 200240)

摘要:阿尔茨海默病的 2 个主要病理特点分别是β-淀粉样蛋白沉积引起的老年斑和 Tau 蛋白异常修饰引起的神经纤维缠结。在 APP-PS1-Tau 三转 AD 小鼠, 减少 Aβ 生成无明显改善认知等作用, 而减少 Tau 蛋白引起的神经纤维缠结可明显改善小鼠的认知能力。根据本实验室以往研究, 在氧应激下会引起 Tau 蛋白异常而引起神经纤维缠结; 合成的内源性大麻素相似物 N-硬脂酰酪氨酸(NsTyr)具有神经保护作用。**目的** 研究 NsTyr 对抗 Tau 和氧应激造成细胞老化的保护作用及其机制。**方法** 对照组: 正常 HEK293 细胞。模型组: 以 50 μM H₂O₂ 孵育未转染和转染 tau441 的细胞模拟氧应激; 给药组: 在单纯氧应激和 Tau 及氧应激共同作用模型的基础上分别给予 0.3~3 μm 的 NsTyr; 在 3 μmol·L⁻¹ NsTyr 样本中分别加入 CB1 受体阻断剂 AM251 或 CB2 受体阻断剂 AM630, 通过细胞衰老β-半乳糖苷酶染色观察细胞衰老情况和 western 蛋白印迹法检测衰老相关通路的蛋白表达。**结果** 模型组中 H₂O₂ 可引起 Tau 蛋白异常修饰, 伴随细胞衰老; NsTyr 能抑制由 Tau 蛋白异常修饰和氧应激造成的神经细胞老化; 而加入 AM-630 可显著削弱 NsTyr 的细胞保护效果。**结论** NsTyr 通过大麻素受体 CB2 对抗 Tau 蛋白异常修饰和氧应激引起的神经细胞衰老。

关键词: Tau 蛋白; 大麻素受体 CB2; 衰老; N-硬脂酰酪氨酸

基金项目: 国家自然科学基金项目(81270432)

通讯作者: 王泽剑, E-mail: wangzejian@sytu.edu.cn

T2-21

PDE2 抑制剂 Bay 60-7550 对 Aβ₁₋₄₂ 所致学习记忆功能损伤的改善作用

陈洁, 朱娜萍, 张健波, 费宁, 连乐竞, 许笑笑, 潘建春

(温州医科大学药学院脑科学研究所, 浙江 温州 325000)

摘要:目的 探讨 PDE2 抑制剂 Bay 60-7550 对 Aβ₁₋₄₂ 所致小鼠学习记忆功能损伤模型的改善作用及其可能的作用机制。**方法** 实验分为假手术组, 模型组, 不同剂量的给药组, 采用脑内微量注射 Aβ₁₋₄₂ 的方法建立学习记忆功能障碍的小鼠模型。术后连续 14 d 脑微量注射不同剂量的 Bay 60-7550 治疗, 之后开始行为学测试, 通过跳台实验和水迷宫实验观测各组小鼠的学习记忆功能的变化, 行为学测试结束后处死小鼠取脑组织, 采用 Western 蛋白印迹法测定海马和额叶中第二信使通路上蛋白激酶 A(PKA), 蛋白激酶 G(PKG) 以及脑源性神经营养因子(BDNF) 的蛋白表达。**结果** 模型组小鼠表现出明显的学习记忆能力损伤症状, 跳台实验中较假手术组潜伏期明显减少, 水迷宫实验中较假手术组潜伏期明显增加, 而 Bay 60-7550 能够显著逆转这种现象。Western 蛋白印迹法检测发现模型组较假手术组海马及额叶中的 PKG 表达明显减少, BDNF 表达明显降低, 药物组的 PKG 及 BDNF 表达有显著升高, 并且 Bay 60-7550 的这种作用可以被 PKG 的拮抗剂所拮抗。**结论** PDE2 抑制剂 Bay 60-7550 可以改善 Aβ₁₋₄₂ 所致小鼠学习记忆功能损伤, 其机制可能涉及到对 cGMP 通路及脑源性神经营养因子的调控。

关键词: PDE2 抑制剂; Bay 60-7550; Aβ₁₋₄₂; 学习记忆

通讯作者: 潘建春, E-mail: wenzhoupan2003@163.com

T2-22

PDE4 抑制剂对 Aβ₁₋₄₂ 诱导的学习记忆功能损伤的改善作用

朱娜萍, 张健波, 陈洁, 吴飞燕, 费宁, 连乐竞, 潘建春

(温州医科大学药学院脑科学研究所, 浙江 温州 325000)

摘要:目的 研究 PDE4 抑制剂罗利普兰(Rol)对 Aβ₁₋₄₂ 诱导的学习记忆功能损伤的改善作用及其可能涉及的机制。**方法** 实验分为对照组, 模型组, Rol 3 个剂量组, 采用小鼠脑内注射 Aβ₁₋₄₂ 的方法建立学习记忆功能损伤模型, 术后连续 15 d 给予不同剂量 Rol 治疗。药物处理 24 h 后进行行为学检测, 通过跳台实验和水迷宫实验观测小鼠学习记忆功能的改变。行为学结束后杀鼠取组织。对肾上腺称重, 采用 Western 蛋白印迹法检测各组海马及前额叶内促肾上腺皮质激素释放因子(CRF) 的表达, 采用 ELISA 检测各组血清皮质酮(CORT) 的含量。**结果** 与对照组相比, 模型组小鼠学习记忆能力明显下降, 跳台实验潜伏期明显减少, 水迷宫实验潜伏期明显增加, Rol 能逆转这些现象。ELISA 结果显示模型组 CORT 水平显著上升, Western 蛋白印迹法结果显示 CRF 水平明显升高, BDNF 水平明显降低, 并且肾上腺与体重比值明显上升, Rol 给药能明显改善这些指标。**结论** PDE4 抑制剂 Rol 可以改善 Aβ₁₋₄₂ 诱导的学习记忆功能损伤, 其机制可能涉及 HPA 轴。

关键词: PDE4 抑制剂; Aβ₁₋₄₂; 学习记忆; HPA 轴

通讯作者: 潘建春, E-mail: wenzhoupan2003@163.com

T2-23

高频电磁辐射对小鼠精神-认知行为损伤的效应

孙立君, 张黎明, 李云峰

(军事医学科学院毒物药物研究所, 北京 100850)

摘要:目的 探讨高频率电磁辐射对小鼠精神-认知行