

PP2A 催化亚基 C 的翻译后修饰(甲基化和磷酸化)有明显的调节作用。莫诺甘可能是山茱萸环烯醚萜苷发挥药效作用的重要物质基础,作为潜在的 PP2A 激活剂,对 AD 治疗具有开发前景。

关键词:阿尔茨海默病;Tau 蛋白;山茱萸环烯醚萜苷;莫诺甘

通讯作者:张 兰, Tel: (010)83198855; E-mail: lanizhg@hotmail.com

T2-35

基于组胺 H3 受体的抗缺氧化合物筛选及其作用机制

廉靖靖, 颜玲娣, 董华进, 李玉蕾, 周培岚, 苏瑞斌, 宫泽辉
(抗毒药物与毒理学国家重点实验室, 军事医学科学院毒物药物研究所, 北京 100850)

高原地区特有的低氧环境会使人因供氧不足而产生急、慢性高原疾病。组胺 H3 受体广泛分布于中枢, 与缺氧脑损伤及呼吸调节相关。前期研究结果表明急进高原模型下, 相关脑区组胺 H3 受体表达发生改变; 组胺 H3 受体反相激动剂 Pitolisant 在密闭缺氧模型下可提升动物的耐缺氧能力。我所七室以 Pitolisant 为先导化合物经过结构优化得到 26 个衍生物。目的 系统评价 Pitolisant 抗缺氧效应, 评筛 Pitolisant 衍生物的抗缺氧作用, 以期获得具有自主知识产权的靶向组胺 H3 受体的抗缺氧化合物。方法 运用 CHO-PKAcet-HRH3 细胞系, 检测化合物对 PKA 再分布的影响, 确证化合物的体外活性; 采用常压密闭缺氧模型、急性低压低氧致死性模型评价化合物静态抗缺氧能力; 采用步入式低压氧舱模拟高原(5000 m)缺氧状态, 结合小动物跑轮仪, 评价化合物抗运动缺氧作用; 采用实验动物低压氧舱模拟急进高原(8000 m)6 h, 检测化合物对急进高原造成脑损伤的改善作用。结果 ①组胺 H3 受体反相激动剂 Pitolisant 可提升静止状态下动物的耐缺氧能力, 增强缺氧环境下动物的跑轮耐力; ②Pitolisant 降低急进高原所造成的脑组织乳酸累积, 改善血管源性脑水肿; ③筛选得到对组胺 H3 受体具有拮抗活性的 2 个化合物, 即 WH-1-42 和 WH-3-15, 仅 WH-3-15 具有一定的抗缺氧效应, 但存在较强的中枢镇静作用。结论 Pitolisant 特异性靶向组胺 H3 受体, 可通过改善缺氧造成的脑损伤并提升动物耐缺氧能力。

关键词:缺氧; 组胺 H3 受体; 运动耐力; 脑水肿

基金项目:国家科技重大专项“重大新药创制”综合性新药研究开发技术大平台资助项目(2012ZX09301003-003)

通讯作者:苏瑞斌, E-mail: ruibinsu@126.com, Tel: (010) 66931607; 周培岚, E-mail: zhoupeilan0502@sina.com, Tel: (010) 66931621

T2-36

金钗石斛多糖对 LPS 诱导的大鼠海马 GSK-3 β 和 p-S396 蛋白的影响

王丽娜, 杨 林, 李 菲, 吴 芹, 石京山

(遵义医学院基础药理省部共建教育部重点实验室, 贵州遵义 563000)

摘要:目的 观察金钗石斛多糖(dendrobium nobile

polysaccharides, DNP)对 LPS 诱导的大鼠海马 GSK-3 β , p-GSK-3 β (Ser9)和 p-S396 异常磷酸化的影响。方法 20 只雄性 SD 大鼠随机分为 5 组, 假手术组、模型组、DNP 给药组(40, 80 和 160 mg·kg⁻¹)。DNP 给药组 ig 分别给予 DNP, 假手术组和模型组 ig 给予等体积的蒸馏水。连续给药 7 d, 每天 2 次。预防性给药 7 d 后, 侧脑室注射 LPS(5 g·L⁻¹)模拟大鼠急性炎症模型, 制模后 2 h 麻醉固定, 取双侧海马, 采用 western 蛋白印迹法检测大鼠海马 tau 蛋白异常磷酸相关蛋白激酶 p-GSK-3 β (Ser9)及 tau 磷酸化位点 P-S396 的蛋白表达。结果 模型组与假手术组相比, 总 GSK-3 β 的蛋白表达无明显差异, p-GSK-3 β (Ser9)与 GSK-3 β 的比值减少($P < 0.05$), 说明 GSK-3 β 在 Ser 9 位点的磷酸化水平下降; p-S396 的蛋白表达明显升高($P < 0.05$), tau 蛋白 Ser 396 异常磷酸化; 预防性给予 DNP(40, 80 和 160 mg·kg⁻¹)明显增加 GSK-3 β 在 Ser 9 位点的磷酸化水平, 降低 p-S396 的蛋白表达。结论 DNP 预防性给药对 LPS 诱导的大鼠海马 tau 异常磷酸化有保护作用, 其机制可能与其增加大鼠海马 GSK-3 β 在 Ser 9 位点的磷酸化水平以及降低 tau 蛋白 S396 位点的磷酸化水平有关。

关键词:金钗石斛多糖; 脂多糖; tau 蛋白; 异常磷酸化;

基金项目:贵州省科技厅联合基金(黔科合 J 字 LKZ[2012]43 号)

通讯作者:石京山; E-mail: shijs@zmc.edu.cn

T2-37

山茱萸环烯醚萜苷及其物质基础莫诺苷提高 PP2A 活性、拮抗 tau 蛋白过度磷酸化机制研究

杨翠翠, 李 林, 张 兰

(首都医科大学宣武医院药物研究室, 神经变性病教育部重点实验室, 北京 100053)

目的: 老年性痴呆(Alzheimer disease, AD)病理特征之一为脑内神经元纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFT), 高度磷酸化的微管相关蛋白 Tau 蛋白是 NFT 的主要成分。蛋白磷酸酯酶和蛋白激酶与 Tau 蛋白磷酸化密切相关。山茱萸环烯醚萜苷(Cornel iridoid glycoside, CIG)是本室从中药山茱萸中提取的有效部位, 莫诺苷为其主要单体成分。本研究探讨 CIG 及莫诺苷对微管相关蛋白 tau 过度磷酸化的抑制作用及其作用机制。方法: ①采用冈田酸 OA 或者 PP2Ac siRNA 特异性抑制 PP2A 活性致 tau 蛋白过度磷酸化, 观察 CIG 对 tau 蛋白磷酸化水平及 PP2A 通路的影响; 为证明 CIG 对 PP2A 通路作用是否与 GSK-3 β 途径存在交互作用, 本研究采用磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)抑制剂 wortmannin 及激酶 A(PKA)抑制剂 GF-109203X(WT/GFX)与人神经母细胞瘤细胞 SK-N-SH 共孵育, 建立微管相关蛋白 tau 过度磷酸化拟 AD 细胞模型, 观察 CIG 对 tau 蛋白磷酸化水平、微管结构、细胞形态及激酶通路的影响。②为进一步揭示 CIG 拮抗 tau 蛋白磷酸化的物质基础, 在以上研究的基础上, 再次采用冈田酸 OA 或者 PP2Ac siRNA 特异性抑制 PP2A 活性致 tau 蛋白过度磷酸化, 观察 MOR 对 tau 蛋白磷酸化水平及 PP2A 通路的影响。结果 ①CIG 能够抑制 OA 模型细胞 tau 蛋白 Thr205, Thr212, Ser214 和 Thr217 位点的磷酸化, 并且通过降低 PME-1/LCMT-1 的比值从而抑制 PP2A 催化亚基 C 的去甲基化, 提高 PP2A 活性, 从而促进 tau 蛋白的去磷