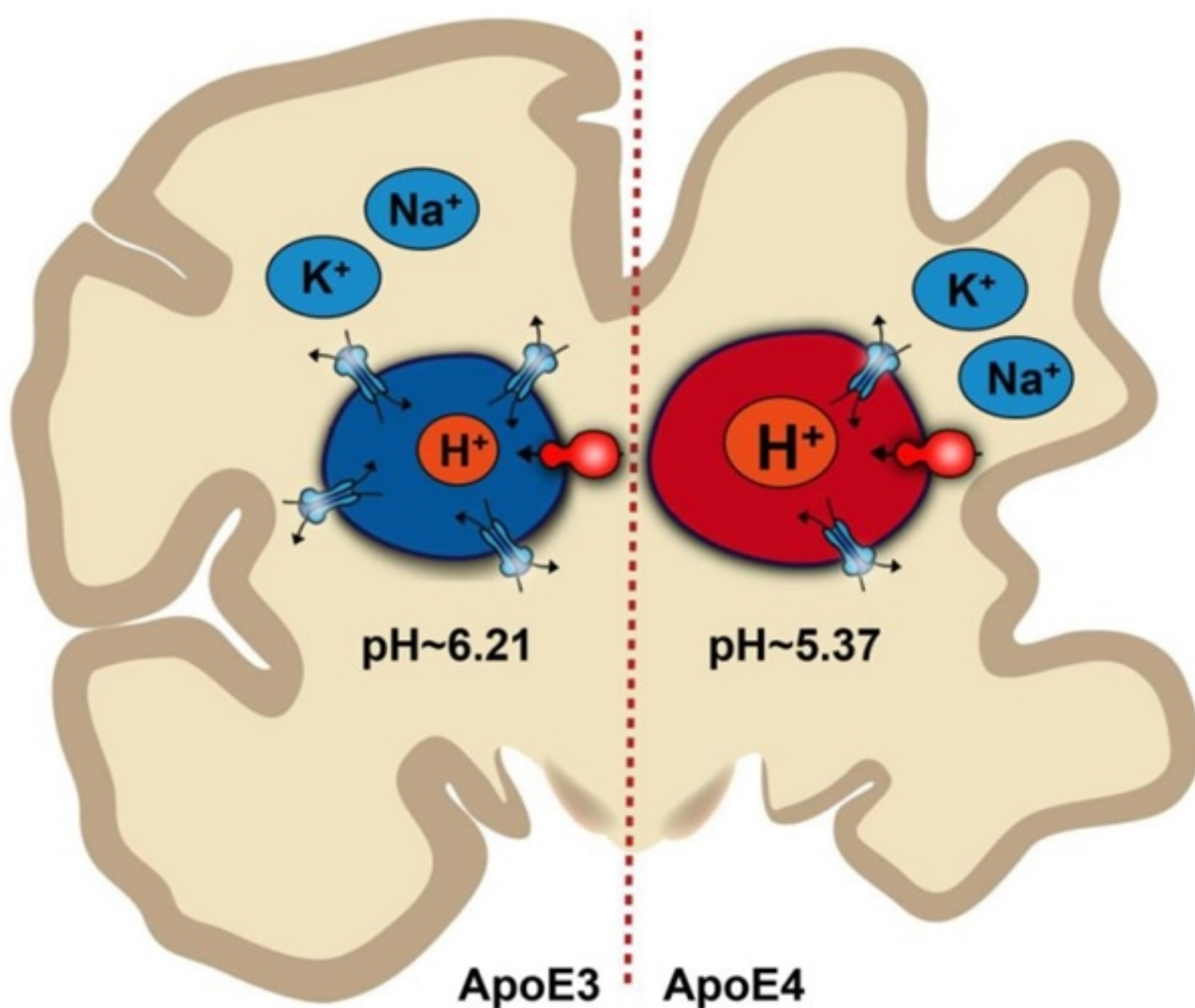


脑细胞酸碱失衡或致老年痴呆

作者：赵熙熙 来源：中国科学报

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/1503.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！



脑细胞的pH值不平衡可能导致阿尔茨海默氏症。图片来源：约翰斯·霍普金斯大学

美国科学家日前表示，他们已经在实验室培养的被称作星形胶质细胞的小鼠脑细胞中发现了新的证据，表明导致阿尔茨海默氏症的一个原因可能是胞内体简单的酸碱(或pH值)化学不平衡。胞内体是细胞内传递营养物和化学物质的结构。

星形胶质细胞能从神经元之间的空间中清除所谓的 淀粉样蛋白，而数十年的研究证据表明，如果该清除过程出现问题，淀粉样蛋白会堆积在神经元周围，并导致特征性的淀粉样蛋白斑和神经细胞变性，而这成为破坏记忆的阿尔茨海默氏症的标志。

日前在美国《国家科学院学报》上发表的这项新研究称，科学家将名为组蛋白去乙酰化酶(HDAC)抑制剂的药物用于经普通阿尔茨海默氏症基因变异进行遗传工程改造的pH值失衡的小鼠细胞，该实验成功逆转了pH值，并提高了对 淀粉样蛋白的清除能力。

HDAC抑制剂经美国食品和药物管理局批准用于治疗某些类型的血癌患者，但不适用于阿尔茨海默氏症患者，大多数HDAC抑制剂不能穿过血脑屏障。科学家正计划进一步实验以确定HDAC抑制剂是否在实验室培养的阿尔茨海默氏症患者的人类星形胶质细胞中具有相似的作用，并且有可能设计出可穿过血脑屏障的HDAC抑制剂。

约翰斯·霍普金斯大学医学院生理学教授Rajini Rao指出：当阿尔茨海默氏症被诊断出来时，大部分神经损伤已经发生，此时可能为时已晚，无法逆转疾病的发展。这就是为什么我们需要关注该病最早的病理症状或阿尔茨海默氏症的标志物。我们已经知道胞内体的生物学和化学特征是认知开始衰退之前很早就会出现的一个重要因素。

大约20年前，该校和纽约大学的科学家发现，在最终患上阿尔茨海默氏症的患者脑细胞中，胞内体(细胞内运送货物的圆形隔室)会变得更大，其在细胞中的数量也变得更多，这暗示了胞内体的问题可能会导致神经元周围空间中淀粉样蛋白的积累。

为了将货物从一个地方运送到另一个地方，胞内体使用了伴侣蛋白(该蛋白能与特定货物结合并从细胞表面来回运输传递)。这种结合是否会发生以及如何发生取决于胞内体是否为适当的pH值水平(酸和碱的微妙平衡)。适当的pH值水平能使胞内体漂浮到细胞表面，然后回到细胞内部。

在胞内体的膜中嵌有能运输带电荷的氢原子(质子)进出胞内体的蛋白，而胞内体内部的质子数量决定了其pH值。

当胞内体中的液体变得太酸时，货物会被困在停留于细胞深处的胞内体中，而当胞内体的内容物更具碱性时，货物会在细胞表面停留过长的时间。

为了帮助确定这种pH值不平衡是否会在阿尔茨海默氏症中，约翰斯·霍普金斯大学研究生Hari Prasad检索了关于阿尔茨海默氏症的大量科学文献，以寻找与正常人相比，在该病患者的脑中表达被调低的基因。最终他发现100个最经常被调低的基因中的10个与细胞中的质子流有关。

在另一组脑组织样本中，NHE6(负责胞内体的质子运输)的表达在阿尔茨海默氏症患者中降低了约50%。

为了测量胞内体中的pH值平衡而不破坏星形胶质细胞，Prasad和Rao在实验中使用了pH敏感探针，其会被胞内体吸收并基于不同的pH水平而发光。他们发现含有阿尔茨海默氏症基因变异体的小鼠细胞系有更多的酸性胞内体。

如果没有正常运转的NHE6，胞内体会变得太酸，并且会停留在星形胶质细胞的内部，进而避免它们清除 淀粉样蛋白的责任。Rao说。

研究人员还发现，一种名为LRP1的蛋白可以捕获星形胶质细胞外的 淀粉样蛋白，并将其传递到胞内体。在实验室培养的小鼠星形胶质细胞表面上，该蛋白含有一种通常与阿尔茨海默氏症有关的被称为APOE4的人类基因变体。

研究人员在用APOE4基因变体工程化的小鼠星形胶质细胞的细胞培养物上测试了9种不同类型的HDAC抑制剂。结果表明，广谱HDAC抑制剂能将NHE6表达增加至与不具有阿尔茨海默氏病基因变体的小鼠星形胶质细胞相当的水平。他们发现HDAC抑制剂可以改变胞内体中的pH值不平衡，并将LRP1恢复到星形胶质细胞表面，从而有效清除 淀粉样蛋白。(来源：中国科学报 赵熙熙)

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](http://www.iikx.com)转发