
研究发现学习记忆的新分子机制并开发出精准氧化还原调控策略

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/34920.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！

研究发现学习记忆的新分子机制并开发出精准氧化还原调控策略

。前期研究发现，在老年人和衰老小鼠的海马组织中，亚硝基化谷胱甘肽还原酶（GSNOR）表达水平随年龄显著升高。与此同时，海马中对学习记忆至关重要的蛋白——钙离子/钙调蛋白依赖性蛋白激酶II α （CaMKII α ）的巯基亚硝基化修饰水平却显著下降。这种修饰是一种氧化还原依赖的翻译后修饰，由

一氧化氮（NO）及其衍生物将蛋白质半胱氨酸上的巯基（-SH）转化为亚硝基硫醇（-SNO）。这些发现提示CaMKII α 亚硝基化修饰下降可能与衰老相关的学习记忆损伤有关，但两者之间是否存在直接因果关系，以及该修饰本身是否在学习记忆中发挥作用，尚不清楚。

中国科学院生物

物理研究所陈畅研究组与中国药

科大学黄张建研究组合作，发现

NO亚硝基化修饰Ca

MKII α 是学习记忆的新分子机制，并开

发出区别于传统NO供体的精准亚硝基化调控分子SNOTAC，为改善记忆损伤带来新治疗策略。

研究团队探究了CaMKII α 亚硝基化水平在生理性学习记忆过程中是否变化。当野生型小鼠接受学习记忆任务后，其海马组织中CaMKII α 的亚硝基化水平会显著升高。研究人员构建了无法进行这种修饰的突变小鼠模型，多种学习记忆相关行为学检测结果表明，这些突变小鼠均表现出明显的记忆能力损伤。上述研究结果确证了CaMKII α 亚硝基化修饰是调控生理性学习记忆过程的一种新机制。研究人员发现，CaMKII α 一旦失去亚硝基化修饰，会导致突触前神经囊泡的释放水平在神经静息状态下异常升高。这种持续的浪费性“放电”耗尽了突触囊泡资源，其严重后果是，当真正需要响应学习记忆任务刺激时，突触的信号响应能力显著不足，导致学习记忆功能下降。

为进一步

探索能否通过精准

提高其修饰水平来挽回记忆损伤，研

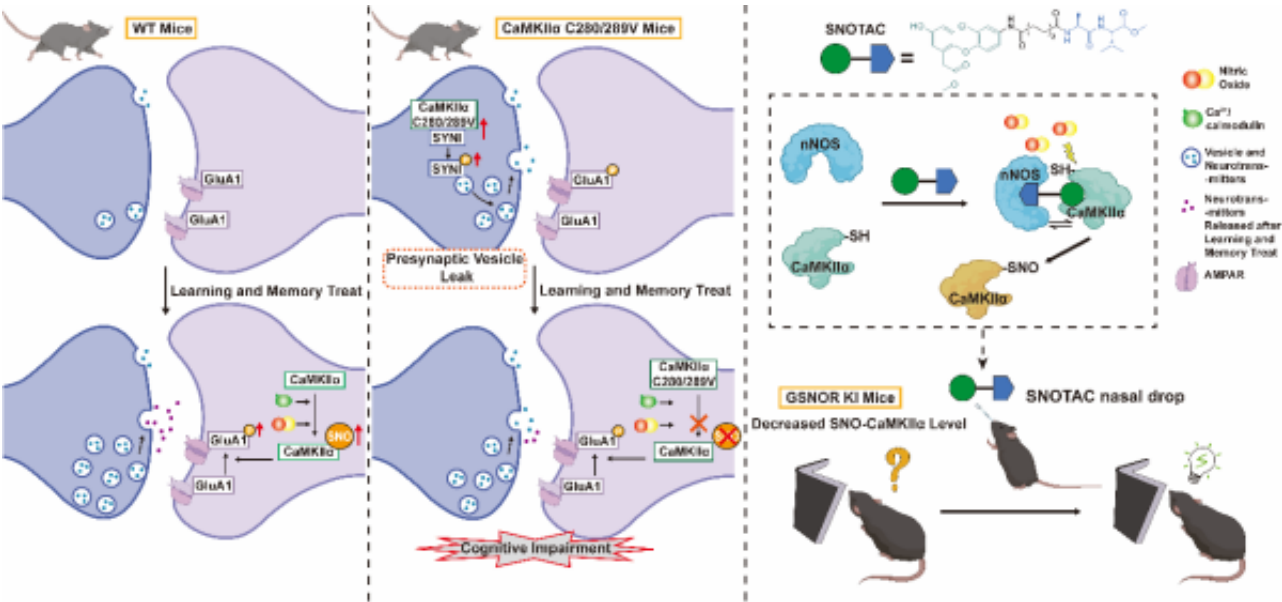
究人员开展了精准靶向

的CaMKII α 亚硝基化干预手段研究。研究人员提出了一种普适的“胶水”策略——通过小分子将靶蛋白与一氧化氮合酶（

NOS) 拉近, 使其产生的NO选择性作用于靶蛋白进而实现精准的亚硝基化修饰, 创新设计并合成了亚硝基化靶向嵌合体SNOTAC。该精准亚硝基化调控分子SNOTAC能够特异性地将神经型一氧化氮合酶 (nNOS) 与目标蛋白CaMKII α 拉近, 从而精准地、选择性地提升CaMKII α 的亚硝基化水平。实验验证发现, 通过滴鼻给药方式给予SNOTAC, 能够有效挽回因大脑特异性GSNOR过表达而导致学习记忆缺陷小鼠的记忆能力。

相关研究成果以*S-nitros(yl)ation of CaMKII α and its precision redox regulation by SNOTAC plays a critical role in learning and memory*为题, 发表在*Redox Biology*上。研究工作得到国家自然科学基金、国家重点研发计划、中国科学院战略性先导科技专项等的支持。

论文链接



CaMKII α 亚硝基化修饰及其精准调控在学习和记忆中发挥关键作用

研究团队单位：生物物理研究所

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](https://www.iikx.com)转发