

码 RNA 意义的关注更显重要,十分有必要拓展和加强 lncRNA 研究。目前,毒理学中的 lncRNA 研究正处于起步阶段,已有的报道证明了化学物暴露对 lncRNA 的表达可产生重要影响,我们的研究发现 lncRNA 的异常表达和调控是化学致癌的重要机制之一。非编码 RNA 不仅在外来化学物对机体损伤中具有重要机制性作用,我们还发现在循环系统中非编码 RNA 分子同时还具有重要的暴露损伤标志物意义,非编码 RNA 为有害物质早期暴露损伤标志检测提供了新的手段。外来化学物毒性作用的非编码 RNA 机制及其标志物是将来若干年内表观毒理学的重要研究内容和发展方向。

E-mail: jiangyiguo@vip.163.com

纳米材料的毒理学效应及其关键影响因素

陈春英,徐莺莺,王 鹏

(国家纳米科学中心 中国科学院纳米生物效应与安全性重点实验室,北京 100190)

摘要: 纳米材料具有特殊的性质,包括量子尺寸效应、表面效应以及宏观量子隧道效应等。这些特性赋予纳米材料不同于块体材料的新的物理化学性能。随着纳米技术的发展,越来越多的应用了纳米材料的纳米产品开始进入人们的日常生活,纳米材料的毒性因此成为人们日渐关注的问题。对纳米材料的毒性效应研究衍生出纳米科学的一个重要分支学科:纳米毒理学。纳米毒理学的概念在 2003-2005 年间提出,这一领域主要研究纳米材料与生物体系,包括组织、器官、细胞、亚细胞结构以及生物大分子的相互作用及其引起的毒性效应。阐明纳米材料对生物体的影响及其作用机制,对于纳米材料的合理设计和安全应用具有重要的指导意义。近年来,纳米材料毒性的研究取得了很大进展,包括体内和体外实验研究纳米材料与生物大分子、细胞、器官和组织的相互作用以及其引起的毒性。大多数纳米材料通过诱导氧化应激和炎症反应等机制产生一系列毒性效应。例如,在诸多影响碳纳米管毒性评价的因素中,碳纳米管的长度和金属杂质被认为是重要因素。我们发现不同种类金属残留物可诱导自由基的生成,造成细胞的氧化损伤;在动物肺部吸入实验中,短的碳纳米管毒性比较小,长的碳纳米管激活巨噬细胞并通过 TGF- β /Smad 信号通路促进肺纤维化。纳米材料对细胞自噬的抑制或激活也是纳米材料毒性效应的一个重要方面。目前已经报道多种纳米材料可以诱导细胞自噬,包括各种金属氧化物、贵金属 Au,树枝状聚合物、富勒烯 C60, SWCNT 等。自噬与很多细胞功能相关联,包括免疫、炎症和细胞凋亡等。纳米材料本身的物理化学性质,包括尺寸、形状、表面电荷、化学组成、表面修饰、金属杂质、团聚与分散性、降解性能以及“蛋白冠”等等对其毒性有决定性的影响。本文对影响纳米材料毒性的关键因素进行了总结和分析,对近年来纳米材料毒性效应的研究进展进行了综述。通过合理的合成设计,能够调控纳米材料与生物体的相互作用,降低甚至消除毒性作用。

E-mail: chenchy@nanoctr.cn

环境铅暴露致脑发育损伤的机制

陈景元

(第四军医大学军事预防医学院劳动与环境卫生学教研室,陕西 西安 710032)

摘要: 随着我国工业化的快速进展,环境铅污染及其带来的健康威胁成为日益严重的公共卫生问题,近年来全国各地多次发生较大规模儿童铅中毒事件,造成了严重的健康危害和恶劣的社会影响。大量研究证实:即使在较低的暴露剂量下,铅也可产生显著的中枢神经系统毒性,导致智力损伤、注意力缺陷、攻击性行为、神经退行性病变等一系列神经系统损害。铅神经毒性的机制目前尚不完全清楚。血脑屏障(BBB)是铅进入大脑的第一道防线,但是, BBB 同时也是铅神经毒性的重要靶点。铅暴露可以造成 BBB 紧密连接(TJ)的结构破坏、屏障通透性增加、以及紧密连接蛋白(TJP)表达水平的下降,其机制可能与诱导多种蛋白激酶

(如 MAPK, AKT 和 PKC 等)的磷酸化有关。我们最近的研究发现:铅可以通过诱导 BBB 血管内皮细胞葡萄糖调节蛋白 78 (GRP78)的高表达,进而引起 Src 通路的磷酸化,特异性地引起紧密连接蛋白 occludin 的表达水平降低。铅诱导神经胶质细胞基质金属蛋白酶(MMP)表达水平的增高和分泌增多,也参与了铅暴露后 BBB TJPs 降解的机制。同时, BBB 上也存在与铅离子转运相关的转运体蛋白,其中二价金属转运体(DMT1)对于铅通过 BBB 的转运具有重要作用;铅可以通过诱导蛋白激酶磷酸化而调控铁调节蛋白 1 (IRP1)的水平,从而可能影响 DMT1 的表达。铅通过 BBB 进入大脑后,主要蓄积在海马等部位,除了直接损伤神经元,造成海马神经元凋亡、数量和突触数量减少外,还可引起海马小胶质细胞的显著活化,这种异常的活化现象受到 TLR4-MyD88-NF κ B 信号通路的调控,且伴随有大量炎性因子(如 IL-1 和 TNF- α 等)的释放。通过药物抑制小胶质细胞的活化,可以显著减轻铅所诱导的 LTP 诱导障碍、海马神经元凋亡、以及 LDH 的释放,表明小胶质细胞的异常活化在铅诱导的神经毒性中起到重要的作用。另外,补充某些元素可以抑制铅的神经毒性。适量补充铁剂可以抑制铅在 BBB 的转运,降低大脑组织铅含量,减少铅诱导的神经元凋亡;而补硒可能通过抑制铅所引起的氧化应激损伤,而对学习记忆功能起到一定的保护作用。上述研究一方面发现了铅破坏大脑屏障系统、在大脑中转运的新机制,为进一步揭示铅在中枢神经系统的分布规律与其神经毒性之间的关系提供了重要的研究基础;另一方面,发现了小胶质细胞在铅损伤学习记忆机制中的重要作用和分子机制,为从神经胶质细胞角度进行铅神经毒性机制的研究提供了理论依据;同时,通过补充某些微量元素减轻铅神经毒性的探索也为铅毒性防治措施的研究提供了新的思路。

关键词: 铅; 学习记忆; 血脑屏障; 紧密连接; 小胶质细胞

基金资助: 国家 973 计划课题(2012CB525002); 国家自然科学基金重点项目(81230063, 30830087)

E-mail: jy_chen@fmmu.edu.cn

Mechanisms of pathological emotional memory: from animal to human

LU Lin^{1,2}

(1. National Institute on Drug Dependence, 2. Institute of Mental Health, Peking University, Beijing 100191)

Abstract: Normal emotional memory system is critical for survival across species. However, when individuals are exposed to the traumatic experience or addictive drugs, the emotional memory system is engaged in the pathological learning underlying the related diseases. Our laboratory has been investigating the abnormal synaptic and behavioral plasticity during different pathological memory phases and exploring new pharmacological and behavioral strategies for addiction and post-traumatic stress disorder (PTSD). We discovered that cyclin-dependent kinase 5 activity in basolateral amygdala plays a critical role in the consolidation, retrieval and reconsolidation of cocaine-associated memories protein kinase M zeta is a critical cellular substrate for the maintenance of memories of drug-related cues. Considering that most of the pharmacological compounds used in these studies are not suitable for human use, we developed a new nontoxic behavioral procedure to prevent drug craving and relapse. We found a memory retrieval-extinction procedure can decrease conditioned drug effects and drug seeking in rat models of relapse and drug craving in abstinent heroin addicts. Recently we are exploring a new behavioral procedure – unconditioned stimulus (UCS) retrieval-extinction procedure. Unlike the CS-retrieval-extinction manipulation, the UCS-retrieval-extinction manipulation inhibits drug seeking induced by discrete drug-associated cues not present during extinction training and also inhibits drug seeking induced by other cues. Moreover, we have also applied the UCS retrieval-extinction to target diverse cues associated with an aversive event that have caused fear memories, and disruptive effects of the procedure persist for at least half a year. These findings demonstrate a modified US retrieval-extinction strategy that may lead to new therapeutic approaches for drug addiction and PTSD.