

# Mandarin Translations

To cite any of the articles below, please refer to the full article and not the DOI of this translations section.

如需引用下列文章，敬请参照完整原文而勿引用本译文的DOI

## RAGE: a new frontier in chronic airways disease

### RAGE：慢性气道疾病的全新研究领域

Maria B Sukkar<sup>1,2</sup>, Md Ashik Ullah<sup>2,3</sup>, Wan Jun Gan<sup>3</sup>, Peter AB Wark<sup>4,5</sup>, Kian Fan Chung<sup>6</sup>, J Margaret Hughes<sup>7</sup>, Carol L Armour<sup>2</sup> and Simon Phipps<sup>3</sup>

<sup>1</sup>School of Pharmacy, The University of Technology Sydney, NSW, Australia, <sup>2</sup>Woolcock Institute of Medical Research, Sydney Medical School, The University of Sydney, NSW, Australia, <sup>3</sup>School of Biomedical Sciences and Australian Infectious Diseases Research Centre, The University of Queensland, Qld, Australia, <sup>4</sup>Centre for Asthma and Respiratory Disease, Hunter Medical Research Institute, University of Newcastle, NSW, Australia, <sup>5</sup>Department of Respiratory and Sleep Medicine, John Hunter Hospital, NSW, Australia, <sup>6</sup>Airways Disease Section, National Heart and Lung Institute, Imperial College London, London, UK, and <sup>7</sup>Faculty of Pharmacy, The University of Sydney, NSW, Australia

哮喘和慢性阻塞性肺病(COPD)是以气流阻塞为特征的混合型呼吸道炎性疾病。现在已经明确的是，促进哮喘和COPD气道病理的环境因素，包括过敏原、病毒、臭氧和香烟烟雾，能间接或直接地通过导致内源性配体的释放而激活被称为模式识别受体的天然免疫受体。因此现在正在开展深入的研究活动，重点是理解模式识别受体维持气道炎症反应的机制，和怎样才能以这些机制作为治疗靶点。慢性气道疾病中最近引起人们关注的一个模式识别受体是晚期糖基化终产物(RAGE)受体。RAGE是细胞表面受体免疫球蛋白亚家族的一个成员，能识别病原体和宿主源性内源性配体而启动对组织损伤、感染和炎症的免疫反应。虽然RAGE在肺生理学和病理生理学中的作用尚未被充分理解，但是最近的全基因组相关性研究表明RAGE基因多态性与气流阻塞相关。此外，越来越多的动物和临床研究资料显示，在慢性气道疾病中，RAGE及其配体的表达升高，可溶性RAGE（RAGE信号的内源性抑制剂）的表达降低。我们将在本综述中讨论对哮喘和COPD中配体-RAGE轴的研究，指出未来研究的重点领域，讨论在这些病理状态下如何潜在利用配体-RAGE轴来获得治疗效果。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01984.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01984.x>

## Cardiovascular disease risk reduction by raising HDL cholesterol – current therapies and future opportunities

### 通过提高高密度脂蛋白胆固醇降低心血管病风险——当前的疗法和未来的机会

K Mahdy Ali<sup>1,4</sup>, A Wonnerth<sup>1</sup>, K Huber<sup>2</sup> and J Wojta<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine II, Medical University of Vienna, <sup>2</sup>3rd Medical Department for Cardiology and Emergency Medicine, Wilhelminenhospital, <sup>3</sup>Ludwig Boltzmann Cluster for Cardiovascular Research, Vienna, and <sup>4</sup>Department of Neurosurgery, Medical University of Graz, Graz, Austria

自20世纪50年代首次发现高密度脂蛋白胆固醇(HDLC)水平与冠心病呈负相关以来，HDL的生命周期、其在动脉硬化中的作用和HDL-C水平的矫正治疗已经成为主要的研究课题。Framingham研究和后来的其他研究均表明HDL-C是心血管病的独立风险因子，HDL-C只需提高10 mg/L就能使风险降低2–3%。虽然他汀类治疗——因此也可以说低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)减少——能大大降低冠心病风险，但是在相当一部分已经接受治疗的受试者中仍然会出现心血管病发病和死亡。因此，必须制定新策略和开发新疗法才能进一步降低风险。据信，提高HDL-C就能实现这个目标。但是能显著提高HDL-C的既有药物疗法凤毛麟角，其作用也无定论。此外，日益明显的是，HDL颗粒的功能性至少与HDL-C水平同等重要，因为HDL颗粒不但能促进从外周（主要是巨噬细胞）向肝脏的逆向胆固醇转运，而且还对炎症、止血和细胞凋亡能发挥多效性作用。本综述将研究HDL颗粒的生物学和提高HDL-C的既有和未来选择，讨论过去几年中发表的最重要的研究结果和结论。最后，我们对未来的冠心病诊断工具和治疗机会进行前景分析。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02081.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02081.x>

## Structure-based design of decoy chemokines as a way to explore the pharmacological potential of glycosaminoglycans

### 以设计基于结构的诱饵趋化因子作为研究葡糖氨基聚糖类药理学潜能的方法

Tiziana Adage, Anna-Maria Piccinini, Angelika Falsone, Martin Trinker, James Robinson, Bernd Gesslbauer and Andreas J. Kungl

*ProtAffin Biotechnologie AG, Graz, Austria*

葡糖氨基聚糖类(GAGs)是一类高度带负电、与许多疾病有关的氧链多糖(O-linked polysaccharides)。人们早已认识到它们作为细胞表面蛋白结合基质的作用，但是破坏蛋白-GAG相互作用的治疗方法还很有限，一方面与GAGs的复杂化学机理有关，另一方面是由于缺乏针对GAGs的特异性抗体。我们开发了一个蛋白工程平台（即所谓的CellJammer®科技），这使我们能将更强的GAG结合亲和性引入到野生型GAG结合蛋白，并将其与受损的生物学受体结合功能相结合。趋化因子属于原型GAG结合蛋白之一，我们在多个此类促炎蛋白中应用了CellJammer技术，本文选取了来自该技术的一些结果。本文概述了我们的先导诱饵蛋白PA401，这是一种基于CXCL8的突变蛋白，其GAG结合亲和力升高，CXCR1/2结合和激活减少。本文还总结了我们的CCL2和CCL5方案中的主要结果，分析了这些诱饵蛋白的临床应用。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02089.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02089.x>

## Molecular requirements for inhibition of the chemokine receptor CCR8 – probe-dependent allosteric interactions

### 抑制细胞因子受体CCR8的分子要求——探针依赖性变构相互作用

PC Rummel<sup>1</sup>, KN Arfelt<sup>1</sup>, L Baumann<sup>2</sup>, TJ Jenkins<sup>3</sup>, S Thiele<sup>1</sup>, HR Lüttichau<sup>1</sup>, A Johnsen<sup>4</sup>, J Pease<sup>5</sup>, S Ghosh<sup>3</sup>, R Kolbeck<sup>3</sup> and MM Rosenkilde<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Neuroscience and Pharmacology, Faculty of Health Sciences, Copenhagen University, Copenhagen, Denmark, <sup>2</sup>Institute of Biochemistry, Faculty of Biosciences, Pharmacy and Psychology, Universität Leipzig, Leipzig, Germany, <sup>3</sup>Millennium Pharmaceuticals, Cambridge, MA, USA, <sup>4</sup>Department of Clinical Chemistry, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark, and <sup>5</sup>Leukocyte Biology Section, National Heart and Lung Institute Division, Faculty of Medicine, Sir Alexander Fleming Building, Imperial College, London, UK

**背景和目的：**本研究展示了一个基于萘磺酰胺(naphthalene-sulfonamide)结构的全新系列CCR8拮抗剂。这个结构不同于大部分实际上可激活CCR8的小分子CC家族趋化因子受体拮抗剂的主要药效团，这表明抑制CCR8需要另一种结构探针。

**实验方法：**将化合物作为G $\alpha_i$ 信号和趋化现象中CCL1诱导活性的反向激动剂和拮抗剂进行测试。此外，通过对两种放射性标记受体配体的异源性竞争结合对其进行评估：即内源性激动剂CCL1和病毒编码的拮抗剂MC148。

**关键结果：**所有化合物都是强效的反向激动剂，其EC<sub>50</sub>值从1.7到23 nM不等。其作为拮抗剂的强度范围更广(EC<sub>50</sub>值为5.9到1572 nM)。一些化合物是中性拮抗剂/反向激动剂，而其他的主要是反向激动剂，作为拮抗剂其强度小100倍以上。与[<sup>125</sup>I]-CCL1 (K<sub>i</sub> 3.4–842 nM)的竞争结合表明，处于拮抗剂强度之后的是相应大范围的亲和性，测得对[<sup>125</sup>I]-MC148的亲和性范围较小(K<sub>i</sub> 0.37–27 nM)，与反向激动剂强度一致。

**结论与启示：**尽管这些化合物作为反向激动剂有高效性和直接作用，但是对放射性标记激动剂的竞争结合实验和拮抗作用测试表明，它们有探针依赖性变构作用。因此，轻微的化学变化都会影响到修饰趋化因子结合和作用的能力，并将这些化合物归入两个组：主要为反向激动剂的一组和中性拮抗剂/反向激动剂的一组。这些研究结果对设计有或无拮抗剂特性的新型反向激动剂有重要启示意义。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02076.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02076.x>

## Cannabidiol inhibits angiogenesis by multiple mechanisms

## 大麻二酚通过多重机制抑制血管形成

M Solinas<sup>1</sup>, P Massi<sup>2</sup>, AR Cantelmo<sup>3</sup>, MG Cattaneo<sup>2</sup>, R Cammarota<sup>3</sup>, D Bartolini<sup>3</sup>, V Cinquina<sup>1</sup>, M Valenti<sup>1</sup>, LM Vicentini<sup>2</sup>, DM Noonan<sup>4</sup>, A Albini<sup>3</sup> and D Parolaro<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Biomedical, Computer and Communication Sciences, University of Insubria, Busto Arsizio (VA), Italy,

<sup>2</sup>Department of Pharmacology, Chemotherapy and Toxicology, University of Milan, Milan, Italy, <sup>3</sup>Oncology Research Laboratory, Science and Technology Park, IRCCS MultiMedica, Milan, Italy, and <sup>4</sup>Department of Biotechnology and Life Sciences, University of Insubria, Varese, Italy

**背景和目的：**已经有多项研究表明大麻素类对各种肿瘤有抗增殖和促凋亡的作用，同时还有抗血管形成特性。非精神活性的大麻素类——大麻二酚(CBD)——能有效在体外、体内抑制不同类型的肿瘤生长和下调神经胶质瘤细胞产生的某些促血管形成信号。鉴于CBD的抗血管形成特性迄今尚未被全面研究，且考虑到其良好的药理学和毒理学特征，本研究评估了CBD调节肿瘤血管形成的能力。

**实验方法：**首先，通过[3-(4,5-二甲噻唑-2-基)-2,5-二苯基四唑溴化物]试验评估CBD对人脐静脉内皮细胞(HUVEC)增殖和活性的作用，并在经典的Boyden小室试验和伤口愈合试验中评估CBD对体外运动的作用。接下来，运用血管生成分析试剂盒和基质金属蛋白酶2(MMP2)ELISA试剂盒，观察CBD对HUVECs释放的不同血管形成相关蛋白的作用。然后在侵入Matrigel层的被处理HUVECs和植入胶原蛋白凝胶的HUVEC球状体中，评估其对体外血管生成的作用；再在C57/BL6小鼠中，利用血管生成的Matrigel海绵模型，进一步鉴定其体内作用。

**关键结果：**CBD能诱导HUVEC生长迟缓而不诱导细胞凋亡，能体外抑制HUVEC的迁移、侵袭和芽生，和Matrigel海绵中的体内血管生成。这些作用与多个血管生成相关分子的下调有联系。

**结论与启示：**本研究表明，CBD能通过多重机制抑制血管生成。其对肿瘤和内皮细胞的双重作用支持这样一个猜想：CBD是潜在的有效癌症治疗药。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02050.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02050.x>

## Pharmacological comparison of novel synthetic fenamate analogues with econazole and 2-APB on the inhibition of TRPM2 channels

### 新型合成芬那酸类似物与益康唑和2-APB对TRPM2通道抑制的药理比较

Gui-Lan Chen<sup>1</sup>, Bo Zeng<sup>1</sup>, Sarah Eastmond<sup>2</sup>, Sandra E Elsenussi<sup>2</sup>, Andrew N Boa<sup>2</sup> and Shang-Zhong Xu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centre for Cardiovascular and Metabolic Research, Hull York Medical School, University of Hull, Hull, UK, and

<sup>2</sup>Department of Chemistry, University of Hull, Hull, UK

**背景和目的：**芬那酸(fenamate)类似物、益康唑(econazole)和2-氨基乙基联苯基硼酸酯(2-APB)是瞬时受体电位M2(TRPM2)通道的抑制剂，它们都被用作研究工具。然而，这些化合物的化学结构和治疗用途各不相同。本研究的目的是应用新合成的芬那酸类似物和现有的通道阻断剂来了解TRPM2的药理学特性。

**实验方法：**将四环素调控pcDNA4/TO载体中的人TRPM2通道转染到HEK293 T-REx细胞，四环素诱导其表达。用膜片钳技术记录全细胞电流。用荧光测定术监测Ca<sup>2+</sup>内流或Ca<sup>2+</sup>释放。

**关键结果：**氟芬那酸(FFA)、甲芬那酸(MFA)和尼氟酸(NFA)能以浓度依赖方式抑制TRPM2电流，强度大小顺序为FFA > MFA = NFA。通过以-CH<sub>3</sub>、-F、-CF<sub>3</sub>、-OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-COOH和-NO<sub>2</sub>在不同位置取代FFA的三氟甲基来修饰2-苯氨基环能降低通道阻断强度。然而，FFA中3-CF<sub>3</sub>被-CH<sub>3</sub>保守取代(3-MFA)后使这个最强劲的芬那酸类似物有与FFA不相上下的IC<sub>50</sub>值(76 μM)，但是与FFA不同的是，它对Ca<sup>2+</sup>释放没有作用。3-MFA和FFA都能在细胞内抑制通道。益康唑和2-APB因改变胞质Ca<sup>2+</sup>运动而被表明无选择性。益康唑也能诱导非选择性电流。

**结论与启示：**芬那酸类似物3-MFA比其他TRPM2通道阻断剂的选择性更强。FFA、2-APB和益康唑用作TRPM2通道阻断剂时应当慎重，因为这些化合物能干扰细胞内的Ca<sup>2+</sup>运动。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02058.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02058.x>

## Multiple anti-inflammatory pathways triggered by resveratrol lead to amelioration of staphylococcal enterotoxin B-induced lung injury

## 白藜芦醇触发多种抗炎通路能改善葡萄球菌肠毒素B诱导的肺损伤

Sadiye Amcaoglu Rieder, Prakash Nagarkatti and Mitzi Nagarkatti

*Department of Pathology, Microbiology and Immunology, School of Medicine, University of South Carolina, Columbia, SC, USA*

**背景和目的：**吸入超抗原——葡萄球菌肠毒素B(SEB)——可激活宿主T细胞和自然杀伤(iNK)T细胞，导致急性肺炎和呼吸衰竭，但该疾病的潜在机制尚不明确，治疗选择也很有限。本研究旨在了解白藜芦醇这一植物性多酚在SEB诱导肺部炎症时的治疗有效性。

**实验方法：**C57BL/6小鼠接受SEB暴露（每只小鼠50 µg），经鼻给药，SEB暴露前或暴露后接受白藜芦醇处理(100 mg/kg)。测定血管渗透性、组织病理学检测、浸润细胞的特性、支气管肺泡灌洗液(BALF)中的炎性细胞因子诱导、SEB激活T细胞的凋亡和SIRT1、NF-κB信号通路调控研究肺损伤。

**关键结果：**白藜芦醇预处理和后处理能显著降低SEB诱导的肺血管渗透性和减轻炎症。白藜芦醇能显著减少SEB暴露小鼠中的肺浸润细胞和减弱细胞因子风暴，这与SEB激活T细胞的caspase-8依赖性凋亡增加相关。白藜芦醇处理也能显著上调Cd11b+和Gr1+髓系抑制性细胞(MDSCs)——MDSCs能体内抑制SEB介导性T细胞激活。此外，白藜芦醇给药后，肺炎细胞中SIRT1的上调和NF-κB的下调随即出现。

**结论与启示：**本研究表明，白藜芦醇不失为一个预防和治疗SEB诱导性肺炎的全新治疗方法，因为它能通过多个通路发挥其作用，减轻肺部炎症。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02063.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02063.x>

## Deciphering $\mu$ -opioid receptor phosphorylation and dephosphorylation in HEK293 cells

### 解密HEK293细胞中的 $\mu$ -阿片受体磷酸化和去磷酸化

Christian Doll, Florian Pöll, Kenneth Peuker, Anastasia Loktev, Laura Glück and Stefan Schulz

*Institute of Pharmacology and Toxicology, Jena University Hospital – Friedrich Schiller University Jena, Jena, Germany*

**背景和目的：**人们对 $\mu$ -阿片受体上激动剂选择性信号的分子机制理解得非常有限。最近我们有研究表明，完全激动剂，如[D-Ala<sup>2</sup>-MePhe<sup>4</sup>-Glyol]脑啡肽(DAMGO)，能刺激大量羧基端磷酸盐受体位点包括第370位苏氨酸(Thr<sup>370</sup>)和第375位丝氨酸(Ser<sup>375</sup>)的磷酸化，然后会出现强劲的受体内化。相反，吗啡能促进Ser<sup>375</sup>的选择性磷酸化，而不会引起快速的受体内化。

**实验方法：**我们利用磷酸化位点特异性抗体与HEK293细胞中的siRNA敲除筛查相结合的方式，鉴定介导激动剂依赖性 $\mu$ -阿片受体磷酸化和去磷酸化的激酶和磷酸酶。

**关键结果：**我们发现DAMGO驱使的Thr<sup>370</sup>和Ser<sup>375</sup>磷酸化被G蛋白偶联受体激酶(GRKs)2和3优先催化，而吗啡驱使的Ser<sup>375</sup>磷酸化被GRK5优先催化。在功能方面，抑制GRK表达能增强 $\mu$ -阿片受体信号和减少受体内化。对GRK5缺陷小鼠的分析表明，GRK5能选择性促成脑组织中吗啡诱导的Ser<sup>375</sup>磷酸化。我们也确定蛋白磷酸酶1 $\gamma$ 是能在质膜或靠近质膜的地方在激动剂移除几分钟内催化Thr<sup>370</sup>和Ser<sup>375</sup>去磷酸化的 $\mu$ -阿片受体磷酸酶，反过来这也能促进受体再循环。

**结论与启示：**总的说来，吗啡激活的 $\mu$ -阿片受体是被GRK5磷酸化的良好底物，但是对于GRK2/3是较弱的底物。GRK5能在Ser<sup>375</sup>位点选择性磷酸化 $\mu$ -阿片受体，这不足以驱使显著的受体内化。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02080.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02080.x>

## Metabolic map and bioactivation of the anti-tumour drug noscapine

## 抗肿瘤药物那可丁的代谢图和生物激活

Zhong-Ze Fang, Kristopher W Krausz, Fei Li, Jie Cheng, Naoki Tanaka and Frank J Gonzalez

*Laboratory of Metabolism, Center for Cancer Research, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA*

**背景和目的：**那可丁(noscapine)是潜在的抗肿瘤药。本研究旨在描述那可丁的代谢图和研究其生物激活。

**实验方法：**利用结合电喷雾电离四极杆飞行时间质谱代谢学的超高效液相色谱法，分析那可丁处理小鼠的体外培养混合物、尿液和粪便样本。运用重组药物代谢酶确定与那可丁代谢有关的酶类。通过肝脏的GSH水平和血清生物化学分析确定那可丁的反应性代谢物。

**关键结果：**小鼠在那可丁经口给药后可检测到多种新的I相代谢物，包括一种N-去甲基化代谢物、两种羟基化代谢物、一种经历去甲基化和亚甲基二氧基裂解的代谢物、和一种对-去甲基化的代谢物。此外还检测到几种新的葡萄糖醛酸苷，通过MS/MS碎片分析(MS/MS fragmentology)阐述其结构。重组酶筛查表明有多种细胞色素P450酶、含黄素单氧化酶1和UDP葡萄糖苷酸转移酶(UGT1A1、UGT1A3、UGT1A9和UGT2B7)参与了那可丁代谢。体外谷胱甘肽捕获显示存在一种通过儿茶酚代谢物进一步氧化而形成的邻苯醌反应性中间物。然而，体内不会出现这个那可丁的生物激活过程。与这个结果相同的是，肝和血清生物化学分析中的谷胱甘肽水平改变不能说明有肝损伤证据，因此表明，那可丁至少在小鼠中不会通过生物激活诱导肝毒性。

**结论与启示：**全面的代谢图和激活评估为我们将那可丁开发为抗肿瘤药物提供了非常重要的信息。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02067.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02067.x>

# Inhibition of lysosome degradation on autophagosome formation and responses to GMI, an immunomodulatory protein from *Ganoderma microsporum*

## 抑制溶酶体降解对自噬体形成和GMI（小孢灵芝的免疫调节蛋白）反应的作用

I-Lun Hsin<sup>1,2</sup>, Gwo-Tarng Sheu<sup>1,2</sup>, Ming-Shiou Jan<sup>6</sup>, Hai-Lun Sun<sup>3,4</sup>, Tzu-Chin Wu<sup>4,5</sup>, Ling-Yen Chiu<sup>1,2</sup>, Ko-Huang Lue<sup>2,3,4</sup> and Jiunn-Liang Ko<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Institute of Medical and Molecular Toxicology, Chung Shan Medical University, Taichung, Taiwan, <sup>2</sup>Institute of Medicine, Chung Shan Medical University, Taichung, Taiwan, <sup>3</sup>Division of Allergy, Department of Pediatrics, Chung Shan Medical University Hospital, Taichung, Taiwan, <sup>4</sup>School of Medicine, Chung Shan Medical University, Taichung, Taiwan, <sup>5</sup>Division of Chest Medicine, Department of Internal Medicine, Chung Shan Medical University Hospital, Taichung, Taiwan, and <sup>6</sup>Institute of Microbiology and Immunology, Chung Shan Medical University, Taichung, Taiwan

**背景和目的：**自噬性细胞死亡被认为是大量的自噬流(*autophagic flux*)造成的一个自我毁灭过程。我们此前的研究显示，从小孢灵芝(*Ganoderma microsporum*)克隆的重组真菌免疫调节蛋白——GMI——能诱导肺癌细胞的自噬性死亡。本研究的目的是检验自噬体在GMI诱导的细胞死亡中发挥的作用。

**实验方法：**运用Western blot分析、流式细胞仪和共聚焦显微镜评估不同处理方式，包括用短发夹RNAi使ATP6V0A1沉默，及对GMI诱导的细胞死亡、肺癌细胞活性和自噬体积累的体外作用。

**关键结果：**溶酶体抑制剂巴佛洛霉素A1(bafilomycin-A1)和氯喹(chloroquine)能提高GMI介导的自噬性细胞死亡率。GMI与巴佛洛霉素A1共处理能诱导大量自噬体积累，但是不会诱导显著的细胞凋亡。GMI可通过雷帕霉素信号通路的PKB (Akt)/哺乳动物靶蛋白诱导自噬。ATP6V0A1是能介导溶酶体酸化的囊泡型H<sup>+</sup>-ATPases(V-ATPases)，它的沉默能自发地诱导自噬体积累，但不会影响自噬体的酸性。在shATP6V0A1肺癌细胞中，GMI诱导的自噬体积累和细胞毒性被升高。此外，ATP6V0A1沉默使GMI处理的CaLu-1/GFP-LC3肺癌细胞中自噬体与溶酶体的融合降低。

**结论与启示：**本研究表明，自噬体在GMI治疗模型中能诱导自噬性细胞死亡，ATP6V0A1在介导自噬体-溶酶体融合中有重要的作用。我们的发现为诱导自噬性细胞死亡的机制提供了新的认识。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02073.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02073.x>

## Allosteric nature of P2X receptor activation probed by photoaffinity labelling

### 用光亲和性标记技术研究P2X受体激活的变构性

Y Bhargava, J Rettinger and A Mourrot

*Department of Biophysical Chemistry, Max-Planck-Institute of Biophysics, Frankfurt am Main, Germany*

**背景和目的：**在P2X受体中，相邻亚基交界处的激动剂结合可被有效地转换为离子通道门控。然而，要研究结合与门控间的关系并不容易，因为激动剂是不断地结合和解除结合的。在此，我们在P2X受体结合袋中共价结合激动剂，考查结合位点占据如何影响通道门控的能力。

**实验方法：**我们使用一个将激动剂与它们的ATP结合袋绑定的方法，同时利用电生理技术研究离子通道门控。激动剂2', 3'-O-(4-benzoylbenzoyl)-ATP (BzATP) — ATP的光亲和性类似物 — 使我们能够捕获不同激动剂结合状态下的大鼠同源P2X2受体和P2X2/1受体嵌合体。用紫外线控制受体同价占据度。

**关键结果：**照射P2X2/1受体嵌合体-BzATP复合体诱导了持续的电流，甚至可持续到充分洗出之后，与开放状态下激动剂BzATP的光化学绑定和受体的捕获一致。以BzATP部分标记能引起随后的激动剂结合，为完全和部分激动剂调节门控效率。

**结论与启示：**我们的光标记方法使我们对P2X受体激活的分子机制有了新的认识。本研究表明，以完全激动剂分子引燃(priming)可使激动剂结合后的门控效率提高。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02083.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02083.x>

## Screening of effective pharmacological treatments for MELAS syndrome using yeasts, fibroblasts and cybrid models of the disease

### 利用MELAS综合症的酵母、成纤维细胞和胞质杂种模型筛查有效的MELAS综合征药理学疗法

Juan Garrido-Maraver<sup>1</sup>, Mario D Cordero<sup>1</sup>, Irene Domínguez Moñino<sup>1</sup>, Sheila Pereira-Arenas<sup>1</sup>, Ana V Lechuga-Vieco<sup>1</sup>, David Cotán<sup>1</sup>, Mario De la Mata<sup>1</sup>, Manuel Oropesa-Ávila<sup>1</sup>, Manuel De Miguel<sup>3</sup>, Juan Bautista Lorite<sup>4</sup>, Eloy Rivas Infante<sup>2</sup>, Manuel Álvarez-Dolado<sup>5</sup>, Plácido Navas<sup>1</sup>, Sandra Jackson<sup>6</sup>, Silvia Francisci<sup>7</sup> and José A Sánchez-Alcázar<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro Andaluz de Biología del Desarrollo (CABD) and Centro de Investigación Biomédica en Red: Enfermedades Raras (CIBERER), Instituto de Salud Carlos III, Universidad Pablo de Olavide-Consejo Superior de Investigaciones Científicas-Junta de Andalucía, Sevilla, Spain, <sup>2</sup>Departamento de Anatomía Patológica. Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, Spain, <sup>3</sup>Departamento de Citología e Histología Normal y Patológica, Facultad de Medicina. Universidad de Sevilla, Sevilla, Spain, <sup>4</sup>Hospital del Sagrado Corazón, Sevilla, Spain, <sup>5</sup>Centro Andaluz de Biología Molecular y Medicina Regenerativa (CABIMER), Sevilla, Spain, and <sup>6</sup>Neurologie, Uniklinikum CG Carus, Dresden, Germany, <sup>7</sup>Department of Biology and Biotechnology, Sapienza University of Rome, Rome, Italy

**背景和目的：**MELAS（线粒体脑肌病伴高乳酸血症和脑卒中样发作）综合征是一种线粒体病，通常是由线粒体DNA(mtDNA)编码tRNA基因中的点突变引起的。约80%的MELAS综合征病例与编码线粒体tRNA<sup>Leu</sup> (UUR)的MT-TL1基因中的m.3243A > G突变相关。目前对该慢性进行性疾病还没有有效的治疗方法。MELAS和其他类型线粒体病的治疗策略由几类药物组成，它们能减少不正常呼吸链功能的有害作用，减少有毒药物的出现，或纠正重要辅助因子的缺陷。

**实验方法：**在MELAS综合症的酵母、成纤维细胞和胞质杂种模型中评估该病治疗中使用的一些常见药理学制剂的有效性。首先在筛查中使用有线粒体tRNA<sup>Leu</sup>(UUR)基因中A14G突变（相当于人体A3243G突变）的酵母模型。然后，在MELAS病的成纤维细胞和胞质杂种模型中测试最有效的药物，这些药物能挽救MELAS酵母突变体中的呼吸链缺陷。

**关键结果：**根据我们的结果，补充核黄素或辅酶Q<sub>10</sub>能有效逆转MELAS酵母中的呼吸链缺陷，改善MELAS成纤维细胞和胞质杂种细胞模型中的病理变化。

**结论与启示：**本研究的结果表明，细胞模型具有筛查和验证治疗MELAS综合征——很可能还有其他线粒体损伤性疾病——的新候选药物的巨大潜力。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02086.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02086.x>

## The atypical antidepressant mianserin exhibits agonist activity at $\kappa$ -opioid receptors

### 非典型性抗抑郁药米安色林在 $\kappa$ -阿片受体上有激动剂活性

Maria C Olinas, Simona Dedoni and Pierluigi Onali

*Section of Biochemical Pharmacology, Department of Neuroscience, University of Cagliari, Cagliari, Italy*

**背景和目的：**众所周知，抗抑郁药可与阿片类系统发生相互作用，但是这种相互作用的发生机制尚未被完全理解。我们此前有报告表明，三环类抗抑郁药可在不同的阿片受体上发挥激动剂作用。本研究的目的是了解非典型性抗抑郁药米安色林(mianserin)对克隆和原生阿片受体的作用。

**实验方法：**用放射性配体结合和功能试验包括 $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ 结合刺激和MAPK磷酸化试验，测试米安色林在以人阿片受体转染的CHO细胞、C6胶质瘤细胞和大鼠脑膜中的作用。

**关键结果：**米安色林对 $\mu$ -阿片受体和 $\delta$ -阿片受体分别有12和18倍的亲和力。在 $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ 试验中，米安色林能选择性激活 $\kappa$ -阿片受体。激动剂活性可被选择性 $\kappa$ -阿片阻断剂nor-binaltorphimine (nor-BNI)拮抗。米安色林和米氮平(mirtazapine)能提高表达 $\kappa$ -阿片受体的CHO细胞和C6细胞中的ERK1/2磷酸化，这些作用可被nor-BNI拮抗。在大鼠纹状体和伏核中，米安色林能以对nor-BNI敏感的方式刺激 $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ 结合，最大作用低于完全 $\kappa$ -阿片受体激动剂(-)-U50, 488和强啡肽A。联合应用时，米安色林能拮抗 $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ 试验中完全 $\kappa$ -阿片受体激动剂的作用，并能减轻强啡肽A对p38 MAPK和ERK1/2磷酸化的刺激作用。

**结论与启示：**在不同的细胞系中，米安色林都能直接激活 $\kappa$ -阿片受体，展示了在脑受体上的部分激动剂活性。可见这种特性似乎是不同类别抗抑郁剂的共同特征。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02078.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02078.x>

## Mephedrone (4-methylmethcathinone) and d-methamphetamine improve visuospatial associative memory, but not spatial working memory, in rhesus macaques

### Mephedrone (4-甲基甲卡西酮) 和 d-甲基安非他明能提高猕猴的视觉空间联想记忆但不能提高非空间工作记忆

MJ Wright, Jr<sup>1</sup>, SA Vandewater<sup>1</sup>, D Angrish<sup>2</sup>, TJ Dickerson<sup>2</sup> and MA Taffe<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Committee on the Neurobiology of Addictive Disorders and* <sup>2</sup>*Department of Chemistry, The Scripps Research Institute, La Jolla, CA, USA*

**背景和目的：**新的卡西酮衍生物4-甲基甲卡西酮(4-MMC；mephedrone)在娱乐性用药者中越来越受欢迎。虽然几乎还找不到其相关科学信息，但是据使用者报告，它兼有放心药(entactogen)样和经典兴奋剂样的主观特性。一项最近的人体研究报告了经鼻应用4-MMC后精神运动速度提高，表明其有经典兴奋剂特性。用药组（在一些任务中受损）的限制促使我们进行对照实验室研究。

**实验方法：**利用非人类的灵长类剑桥神经心理自动化成套测试，对成年雄性猕猴进行任务执行训练，评估空间工作记忆、视觉空间联想记忆、学习能力和食物奖赏刺激。也包括双手运动协调测试和手动跟踪测试。以随机顺序给受试对象肌肉注射0.178–0.56 mg/kg的4-MMC和0.056–0.56 mg/kg的d-甲基安非他明(MA)后进行行为评估。

**关键结果：**每种化合物以0.32 mg/kg的剂量给药后可见视空间记忆和学习能力的显著提高，随后重复这些条件即可证实该作用。空间工作记忆未被任何一种药物提高，累进比(progressive ratio)、双手运动和旋转转盘任务都受到剂量依赖方式的干扰。

**结论与启示：**这些研究结果表明，4-MMC能产生行为作用，包括提高复杂的空间记忆和学习能力，这在很大程度上与MA在非人类灵长类动物中的作用相同。因此，这些资料表明，4-MMC在猕猴中的作用可按经典的心理运动兴奋剂来归类。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02091.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02091.x>

**N-terminal valine adduct from the anti-HIV drug abacavir in rat haemoglobin as evidence for abacavir metabolism to a reactive aldehyde *in vivo***

**大鼠血红蛋白中抗HIV药物阿巴卡韦的N端缬氨酸加合物是阿巴卡韦体内代谢为反应性乙醛的证据**

C Charneira<sup>1</sup>, NM Grilo<sup>2</sup>, SA Pereira<sup>2</sup>, ALA Godinho<sup>1</sup>, EC Monteiro<sup>2</sup>, MM Marques<sup>1</sup> and AMM Antunes<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Centro de Química Estrutural, Instituto Superior Técnico, Universidade Técnica de Lisboa, Lisboa, Portugal, and*

<sup>2</sup>*Centro de Estudos de Doenças Crónicas (CEDOC), Departamento de Farmacologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, Portugal*

**背景和目的：**本研究的目的是获得核苷类逆转录酶抑制剂阿巴卡韦(abacavir)激活为体内反应性乙醛代谢物的证据。这些反应性代谢物的蛋白半抗原化可能是阿巴卡韦诱导毒性事件的一个因素。

**实验方法：**对Wistar大鼠每天给予8次阿巴卡韦(120 mg/kg)，在Wistar大鼠血红蛋白中研究来自阿巴卡韦的乙醛的N端缬氨酸加合物的形成。通过高效液相色谱-电喷雾串联质谱联用测定进行分析，比较合成标准。

**关键结果：**本研究首次体内确定了一个源于阿巴卡韦 $\alpha$ ， $\beta$ -不饱和乙醛代谢物的N端缬氨酸血红蛋白加合物。

**结论与启示：**这项针对阿巴卡韦代谢进行的初步研究首次为 $\alpha$ ， $\beta$ -不饱和乙醛的体内代谢物形成及其形成蛋白半抗原的能力提供了明确的证据。本文描述的方法可用于评估该代谢物在人类样本中的形成，有潜力成为阿巴卡韦毒性机理研究的有用药理学工具。事实上，方法的简单性表明有血红蛋白N端缬氨酸的阿巴卡韦加合物可被用于研究阿巴卡韦诱导的毒性，以进行准确的风险/利益估计。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02079.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02079.x>

## A role for endogenous peptide YY in tachykinin NK<sub>2</sub> receptor-triggered 5-HT release from guinea pig isolated colonic mucosa

### 内源性多肽YY在速激肽NK<sub>2</sub>受体触发豚鼠离体结肠粘膜释放5-HT时所起的作用

Shu-ichi Kojima<sup>1</sup>, Atsushi Tohei<sup>2</sup> and Naohiko Anzai<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Department of Pharmacology and Toxicology, Dokkyo Medical University School of Medicine, Mibu, Tochigi, Japan and*

<sup>2</sup>*Laboratory Animal Research Center, Dokkyo Medical University School of Medicine, Mibu, Tochigi, Japan*

**背景和目的：**结肠源性肽类激素——多肽YY(PYY)——能调节结肠运动、分泌和餐后饱足感，但是关于内源性PYY对结肠粘膜释放5-HT的影响几乎无人知晓。速激肽NK<sub>2</sub>受体选择性激动剂βAla-NKA-(4-10)能经豚鼠粘膜层的NK<sub>2</sub>受体诱导结肠粘膜的5-HT释放。本研究旨在确定内源性PYY对NK<sub>2</sub>受体激动剂βAla-NKA-(4-10)诱导的豚鼠结肠粘膜释放5-HT的影响。

**实验方法：**对豚鼠结肠无肌肉层粘膜样本进行体外培养，分别以酶免疫分析方法或电化学检测器HPLC法确定这些样本中的PYY或5-HT及其代谢物5-HIAA的流出。

**关键结果：**βAla-NKA-(4-10)使粘膜制备中的PYY和5HT流出出现了河豚毒素耐药性的持续升高。βAla-NKA-(4-10)诱导的5-HT流出部分被Y<sub>1</sub>受体拮抗剂BIBO3304和Y<sub>2</sub>受体拮抗剂BIIE0246（但效力较低）抑制。外源性应用的PYY也使5-HT的外流持续升高，能被Y<sub>1</sub>阻断（但不能能被Y<sub>2</sub>阻断）抑制。

**结论与启示：**本研究发现支持一个观点，即NK<sub>2</sub>受体选择性激动剂βAla-NKA-(4-10)可使豚鼠结肠粘膜中经L细胞上的NK<sub>2</sub>受体长时间释放PYY，βAla-NKA-(4-10)诱导的5-HT释放部分是由内源性释放的PYY介导的，主要作用于肠嗜铬样细胞（EC细胞）中的Y<sub>1</sub>受体。含PYY的L细胞似乎对控制结肠EC细胞中的5-HT释放有作用。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02094.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02094.x>

Nitric oxide potentiation of the homomeric  $\rho 1$  GABA<sub>C</sub> receptor function一氧化氮能增强同源性 $\rho 1$  GABA<sub>C</sub>受体的功能

J Gasulla, AN Beltrán González and DJ Calvo

Laboratorio de Neurobiología Celular y Molecular, Instituto de Investigaciones en Ingeniería Genética y Biología Molecular (INGEBI), Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

**背景和目的：**一氧化氮(NO)是一种神经系统可产生的高度可扩散性和反应性气体，是介导生理或病理机制的神经作用。NO能调控神经递质受体和离子通道的活性，包括NMDA和GABA<sub>A</sub>受体。本研究的目的是考查GABA<sub>C</sub>受体功能是否能被NO调节。

**实验方法：**在卵母细胞中表达同源性 $\rho 1$  GABA<sub>C</sub>受体，在有或没有NO供体DEA应用的条件下以电生理学方式记录GABA诱导的反应。利用选择性巯基试剂进行的半胱氨酸化学保护和定点突变方法确定参与NO作用的蛋白残基。

**关键结果：**GABA $\rho 1$ 受体反应被DEA以剂量依赖、快速和可逆的方式显著增强，特异性NO清除剂CPTIO能预防这些强化作用。 $\rho 1$ 亚基仅有三个半胱氨酸残基，两个在细胞外的Cys环(C177和C191)，一个在细胞内(C364)。C177和C191突变可使 $\rho 1$  GABA受体变得无功能，但C364可被丙氨酸安全交换(C364A)。NEM、N-乙基马来酰亚胺和(2-氨基乙基)甲烷硫代磷酸盐能预防DEA对GABA $\rho 1$ 受体的作用。同时，DEA对突变GABA $\rho 1$ <sub>C364A</sub>受体的强化作用与野生型受体中观察到的作用相似。

**结论与启示：**本研究的结果表明，GABA<sub>C</sub>受体的功能可以被作用于细胞外Cys环的NO增强。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02087.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02087.x>

## Verapamil- and state-dependent effect of 2-aminoethylmethanethiosulphonate (MTSEA) on $hK_v1.3$ channels

### 2-氨基乙基甲烷硫代磺酸盐(MTSEA)对 $hK_v1.3$ 通道的异搏定和状态 依赖性作用

Azadeh Nikouee, Malika Janbein and Stephan Grissmer

*Institute of Applied Physiology, Ulm University, Ulm, Germany*

**背景和目的：**T细胞通常能表达电压门控 $K_v1.3$ 通道。这些通道因为其典型的C型失活作用而出名。因此，为了能合理设计在自身免疫病治疗中有治疗价值的C型失活状态特异性药物，就有必要确定那些C型失活通道中便于药物结合的氨基酸。

**实验方法：**利用膜片钳技术研究2-氨基乙基甲烷硫代磺酸盐(MTSEA)对封闭、开放和失活状态下通过野生型人 $K_v1.3$  ( $hK_v1.3$ )和三个突变通道—— $hK_v1.3\_L418C$ 、 $hK_v1.3\_T419C$ 和 $hK_v1.3\_I420C$ ——的电流的影响。

**关键结果：**在开放（但不是失活和封闭）状态下外用MTSEA之后，通过 $hK_v1.3\_L418C$ 和 $hK_v1.3\_T419C$ 通道的电流被可逆性减少。通过 $hK_v1.3\_I420C$ 通道的电流在开放和失活（但不是封闭）状态下被可逆性减少。应用异搏定后，MTSEA对 $hK_v1.3\_T419C$ 和 $hK_v1.3\_I420C$ 通道的修饰可被阻止，但MTSEA对 $hK_v1.3\_L418C$ 通道的修饰未受影响。

**结论与启示：**通过我们的实验，我们认为，对于MTSEA修饰，所有突变通道的激活门(activation gate)必须开放，失活期间也必须开放。此外，出现在C型失活中的S6片断相对运动包括418和419位点的氨基酸侧链远离孔隙内衬(pore lining)的运动。MTSEA和异搏定的重叠结合位点不包括 $hK_v1.3$ 通道中的418位点。

To view the full version of this article please visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02092.x>

查看全文请访问 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02092.x>