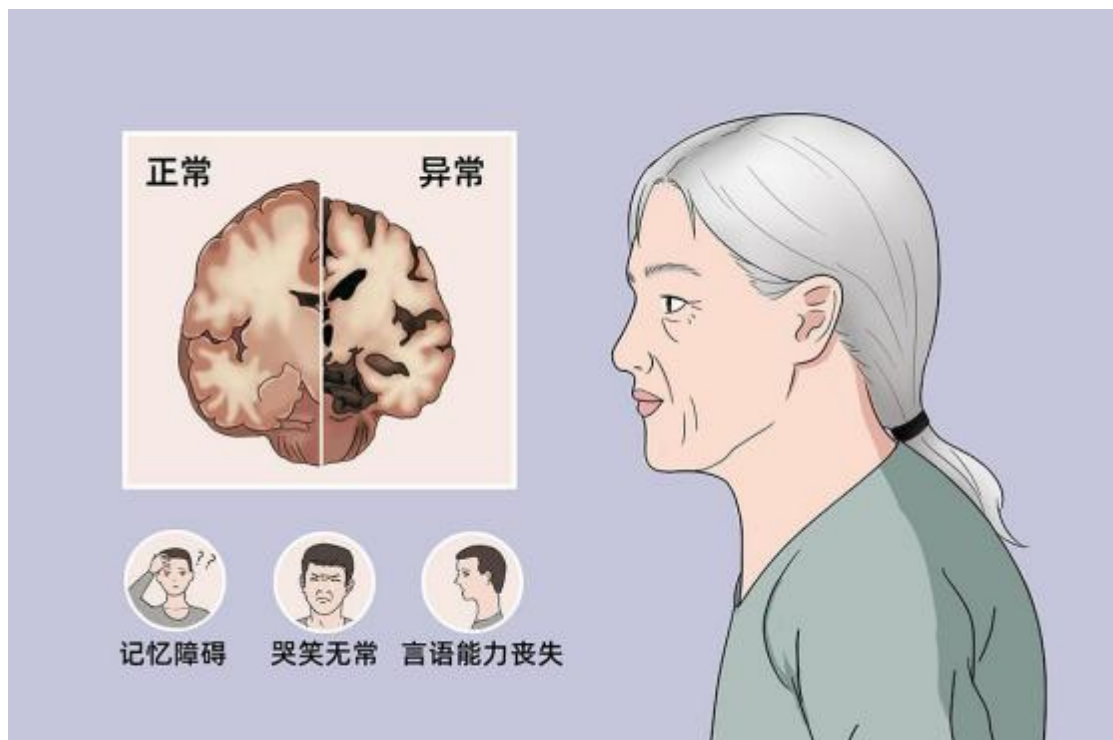


# 神经退行性疾病小鼠模型的表征和病理分析

## 一、课题背景

阿尔茨海默病(Alzheimer's Disease, AD)是一种进行性的神经退行性疾病,是最常见的一种痴呆性疾病,约占所有痴呆病例的 50-60%,它严重威胁着人类的生命健康。帕金森病(Parkinson's disease, PD)是第二大神经退行性疾病,其发病率仅次于阿尔兹海默病,是中老年人健康的第三大杀手。PD 的主要病理特征包括中脑黑质致密带多巴胺神经元丢失,神经元内出现由异常折叠聚集的  $\alpha$ -突触核蛋白( $\alpha$ -synuclein,  $\alpha$ -syn)构成的路易小体和路易神经突。研究表明,  $\alpha$ -syn 的聚集是 PD 发生发展的主要原因,脑内  $\alpha$ -syn 产生过多或炎症状态下的小胶质细胞对其清除能力降低,导致  $\alpha$ -syn 单体聚集形成寡聚体和纤维发挥神经毒性作用。而诱发  $\alpha$ -syn 过表达和小胶质细胞状态改变的机制尚不明确。



## 二、研究目的

本课题通过对不同小鼠进行认知行为的评价，考察年龄对小鼠认知能力的影响。同时对 4-12 月龄的 AD 转基因小鼠(APP/PS1) 脑内  $A\beta$  斑块在不同月龄病理切片的考察，探究随着年龄的增加， $A\beta$  斑块大小和含量的变化趋势。

通过对不同小鼠(A53T 转基因小鼠模型) 进行运动行为的评价，考察年龄以及  $\alpha$ -syn 对小鼠运动能力的影响。同时对 PD 转基因小鼠( $\alpha$ -syn-A53T) 大脑的病理切片进行考察，探究年龄和突变型  $\alpha$ -syn 对小鼠运动能力的影响。

## 三、课题设计

### 1. 自发性 Y 迷宫

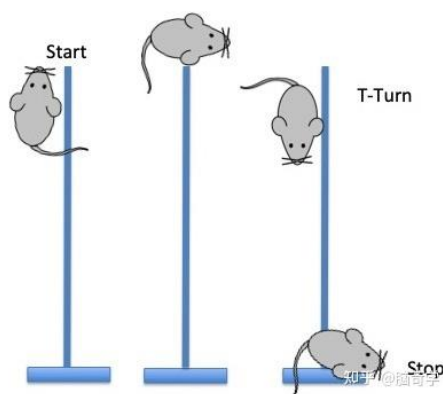
自发性 Y 迷宫用来检测小鼠短时记忆能力，基于小鼠乐于探索新事物、新空间的天性而设计，除了三个臂末端标记图案不同之外，所用的实验装置同强迫性 Y 迷宫一致。将小鼠置于其中一个臂中，任其在迷宫中探索 5 min，记录小鼠进入各个臂的顺序。自发交替(Alternation)被定义为小鼠依次进入三个臂，三次中没有重复，总交替次数为进入各个臂的总系数减去 2。交替百分比的计算公式为： $(\text{实际交替次数} / \text{总交替次数}) \times 100\%$ 。为了避免小鼠气味的影响，每只小鼠探索结束后，需要用 75%酒精擦拭迷宫装置。



自发性 Y 迷宫实验示意图

### 2、爬杆实验

小鼠在实验前 1 天开始习惯化和训练进行测试。然后把它们放在一个粗糙的木杆上(长 50 厘米，直径 1 厘米)，允许老鼠爬到杆子的底部。在试验过程中， 将小鼠置于他们的头朝向杆子的顶端。测量他们让老鼠们把头向下转，测量他们整个身体向下爬完整杆长度的时间。记录每只老鼠在五个连续试验中的最佳表现。



爬杆实验示意图

3、悬挂实验

将小鼠前爪横挂在线上,两爪均能挂住记 3 分,一爪能挂住记 2 分,两爪均不能挂住记 1 分。每只小鼠每次进行 3 次测定,取其平均值。

4、病理切片分析

熟练掌握显微镜的使用； 在显微镜下观察 PD、AD 等不同疾病的病理切片，并尝试手绘细胞图片； 解释不同病理切片对应的疾病意义。

四、日程安排：

	上午 9:00-11:30	下午 1:30-5:00	
--	---------------	--------------	--

D1	<p><b>进入实验室安全培训：</b></p> <p>学生分组，介绍实验室安全注意事项。</p> <p>参观实验室，熟悉实验材料和仪器。</p>	<p>科研教学 1：<b>神经退行性疾病的发病机制及相关专业理论知识：</b> 了解神经退行性疾病的概念， 疾病的发病机制以及目前的疾病种类； 了解相应的动物模型小鼠及动物行为学的概念；理解动物行为学在疾病研究中的意义。</p> <p>实验操作 1：<b>新事物识别-熟悉阶段-</b> 了解动物行为学软件的使用， 设置及新事物识别实验的含义， 目的， 以及完成小鼠的抓尾及熟悉盒子阶段</p>	<p>团队学术任务：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 讨论课题</li> <li>2. 分析数据</li> <li>3. 完成学术报告</li> </ol> <p>个人学术任务： 整理课堂笔记与实验报告，（ Science Award 报告中主要部分，只有完成了该报告才可以获得 Science Award 证书）</p>
D2	<p>科研教学 2：<b>阿尔茨海默病(AD) 脑病理切片分析：</b> 了解神经系统的细胞构成，相应功能及认识 AD 疾病的脑病理变化。</p>	<p>实验操作 2：<b>新事物识别-探索阶段：</b> 完成小鼠的抓取，及观察小鼠探索事物的行为，并做好相关记录。</p>	

D3	实验操作 3: <b>Y-迷宫实验</b> : 了解 Y-迷宫的实验原理, 实验方法以及学习 Y-迷宫相应的软件。	实验操作 4: <b>新事物识别-监测阶段</b> : 更换事物物体, 了解更换物体的基本原则, 观察小鼠的探索行为, 并做好相关记录。
D4	科研教学 3: <b>帕金森疾病(PD) 的脑病理切片分析</b> : 了解帕金森疾病的致病机理, 认识 PD 疾病的脑病理变化。 实验操作 5: <b>PD 小鼠的悬挂实验</b> : 了解悬挂实验的基本原理及相应的评价方法, 学习悬挂实验。	实验数据整理 1: <b>学习相应的数据统计方法</b> : GraphPad-Prism 软件的使用, 检验方法的选取准则。
D5	<b>科研报告与论文写作指导</b> 学生完成项目报告, 准备答辩 PPT。	课题成果汇报展示, 导师点评, 整理档案材料, 颁发证书, 合影留念。

## 五、课题领队导师

季老师,  
工程研究部  
博士, 副研究员, 硕士生导师  
部门/实验室: 11 生物药物

2013 年毕业于中国科学院动物研究所, 获博士学位, 2013 年至今在中国科学院过程工程研究所工作。聚焦于肿瘤、神经退行性疾病等重大疾病的生物技术药物研发和机制研究。

主要致力于将分子生物学、免疫学、生物化学与药理学相结合, 研制开发治疗神经退行性疾病的基因工程抗体、疫苗和多肽等药物; 开展基于临床的肿瘤发病机制的研究。目前已主持国家科技重大专项-重大新药创制项目(子课题)2 项, 国家自然科学基金项目

目 1 项, 国家自然科学基金面上基金 1 项。以第一作者或通讯作者发表 SCI 论文 10 余篇, 参编专著 2 部, 授权国家专利 2

## 发表论文

(1) Conjugation of PEG-hexadecane markedly increases the Immunogenicity of pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine, Vaccine, 2017, 第3作者

(2) Effect of protein immunogenicity and PEG size and branching on the anti-PEG immune response to PEGylated proteins, Process Biochemistry, 2017, 第11作者

(3) N-Terminal Modification with Pseudo-Bifunctional PEG-Hexadecane Markedly Improves the Pharmacological Profile of Human Growth Hormone, Molecular Pharmaceutics, 2015, 第2作者

## 科研项目

(1) 基于 PEG-长链脂肪烷修饰的人生长激素长效剂型, 主持, 国家级, 2015-01--2017-12

(2) 基于分子识别的肺炎多糖结合疫苗的制备及其免疫学性质的研究, 参与, 省级, 2014-01--2016-12

(3) 多糖结合疫苗的研究与开发, 参与, 部委级, 2014-05--2016-12

## 六、课题信息

1. 地点: 中国科学院过程工程研究所

2. 人数: 10 人

3. 时间: 2023 年 7 月 8 日-12 日

4. 费用: 5000 元/人 (含课题设计、导师劳务、场地使用、材料、意外保险等, 不含每天餐饮与相关交通支出)

## 七、服务保障

1. 师资配备:

1 名带队辅导员, 负责对接专家与学校, 协助管理学生;

1 名课题导师, 负责课题指导等相关工作;

若干名实验室专家, 负责相关实验的指导。

2. 安全保障:

高端科研院所内完成课题研究;

高级别实验室专业团队指导实验操作;

项目全程意外险保障。