



- [13] Li Y, Tatsui CE, Rhines LD, *et al.* Dorsal root ganglion neurons become hyperexcitable and increase expression of voltage-gated T-type calcium channels (Cav3.2) in paclitaxel-induced peripheral neuropathy[J]. *Pain*, 2017, 158(3):417-429.
- [14] Hu S, Huang KM, Adams EJ, *et al.* Recent developments of novel pharmacologic therapeutics for prevention of chemotherapy-induced peripheral neuropathy[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(21):6295-6301.
- [15] 邓兴朝, 陈欢, 陈静, 等. 河豚毒素对敏感性钠离子通道的作用及其与疼痛的关系 [J]. *生物化工*, 2019, 5(1):127-131.
- [16] Li Y, North RY, Rhines LD, *et al.* DRG voltage-gated sodium channel 1.7 is upregulated in paclitaxel-induced neuropathy in rats and in humans with neuropathic pain[J]. *J Neurosci*, 2018, 31, 38(5):1124-1136.
- [17] Mao Q, Wu S, Gu X, *et al.* DNMT3a-triggered down-regulation of K2p1.1 gene in primary sensory neurons contributes to paclitaxel-induced neuropathic pain[J]. *Int J Cancer*, 2019, 145(8):2122-2134.
- [18] Yilmaz E, Watkins SC, Gold MS. Paclitaxel-induced increase in mitochondrial volume mediates dysregulation of intracellular Ca^{2+} in putative nociceptive glabrous skin neurons from the rat[J]. *Cell Calcium*, 2017, 62: 16-28.
- [19] 李园园, 李清林, 尹诚语, 等. 低频电针对紫杉醇诱发周围神经痛大鼠背根神经节 TRPV1 表达的影响 [J]. *浙江中医药大学学报*, 2019, 43(5):496-503, 511.
- [20] 李荣荣. 黄芪桂枝五物汤对紫杉醇致外周神经毒性氧化应激的影响 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2014.
- [21] DiAntonio A. Axon degeneration: mechanistic insights lead to therapeutic opportunities for the prevention and treatment of peripheral neuropathy[J]. *Pain*, 2019, 160(Suppl 1):S17-S22.

• 国际译文 •

一种基于基因编码的高灵敏度和高时空分辨率的 GRAB_{ATP} 探针

5'-三磷酸腺苷 (ATP) 在细胞内是能量储存分子, 当被释放到细胞外, 能作为嘌呤能信号分子调节多种功能 (包括痛觉和睡眠等)。尽管 ATP 在健康和疾病中发挥着重要作用, 但 ATP 的释放和细胞外分布机制知之甚少, 尤其是在体内。北京大学李毓龙实验室研发了一种新型基因编码的 ATP 探针 GRAB_{ATP1.0}。经体外及在体动物检测, 该探针可以很灵敏的检测细胞外 ATP 的时空动态变化。主要结果: (1) 基于 GRAB 探针设计策略, 经过系列筛选, 研究者以优化的 hP2Y1 受体作为 ATP 结合支架, 插入循环重排的绿色荧光蛋白 cpEGFP, 开发出新型 ATP 探针 GRAB_{ATP1.0}; (2) 在体外培养的 HEK293T 细胞、原代神经元及星形胶质细胞中, 研究者观察了 ATP1.0 探针的特性。ATP1.0 探针的特异性好, 仅对 ATP 和 ADP 有反应。ATP1.0 探针能够在亚秒级响应胞外 ATP 浓度的变化, 其光谱特性与 EGFP 类似。表达 ATP1.0 的神经元对外源加入的 ATP 有 ~780% 的信号响应, ~80 nM 的亲和力 (EC₅₀); (3) 在原代培养的转染 ATP1.0 的海马细胞, 能够检测到机械刺激及低渗透压刺激引发的内源性 ATP 释放。药理学实验及突变型探针实验进一步验证了 ATP1.0 检测信号的特异性。在不给予外界刺激时, ATP1.0 也能灵敏地记录到直径约为 30 微米的自发性 ATP 释放事件, 表明 ATP 的释放具有化学分子特异性和空间特异性; (4) 通过对小鼠腹腔注射细菌脂多糖 (LPS) 诱导全身炎症, 使用双光子显微镜下直接观察视觉皮层中的 ATP 动力学, 研究者发现, LPS 可以诱发大脑出现强烈和空间特异性的 ATP 释放。说明 ATP1.0 传感器与小鼠体内成像兼容, 灵敏度和时空分辨率高; (5) 研究者进一步开发了较低亲和力、但是反应动力学更快的新型 ATP 探针 (ATP1.0-L)。结论: GRAB_{ATP} 探针可以高灵敏度的检测胞外 ATP 的时空动态变化, 从而助力于揭示 ATP 信号的生理和病理生理作用。

(Wu ZF, He KK, Chen Y, *et al.* A sensitive GRAB sensor for detecting extracellular ATP *in vitro* and *in vivo*. *Neuron*, 2022, 110: 1-13. 北京大学神经科学研究所, 付苏 译, 刘风雨 校)