



新乡医学院2023年学术活动月优秀成果展示

姓名：尹雅玲 院系：基础医学院生理学与病理生理学系

尹雅玲，博士，教授，硕士研究生导师。河南省优秀青年科学基金项目获得者，河南省高校科技创新人才基金获得者，河南省青年骨干教师，新乡医学院太行青年学者。主要从事阿尔茨海默病及脑血管病变所致认知功能减退的机制和药物干预研究。兼任中国老年医学会抗衰老分会委员，河南省生理学会常务理事。主持国家自然科学基金3项，河南省优秀青年科学基金项目1项，省厅级其他科研项目2项；获河南省自然科学优秀学术论文一等奖2项，授权国家专利4项。已在国内外发表研究论文30余篇，其中SCI收录20余篇。



项目介绍

项目名称：**Tau蛋白异常聚集诱导阿尔茨海默病记忆障碍的神经网络钙振荡机制**

项目来源：国家自然科学基金联合基金项目

项目编号：**U1804197**

项目摘要：**Tau蛋白异常聚集在阿尔兹海默病（AD）神经退变和记忆损伤中起重要作用。申请者近期发现，小鼠海马CA3区神经元中Tau聚集显著升高神经网络钙振荡，同时伴有神经元内钙神经素（CaN）激活及核转位、CREB去磷酸化失活、突触损伤和记忆障碍。钙振荡是钙的动态波动形式，同步反映神经网络活性改变，后者与AD早期记忆障碍发生相关。然而，Tau蛋白聚集增强钙振荡及其激活CaN入核的机制尚不清楚，故无法设计干预策略。进一步预实验提示胞内钙池释放是Tau聚集升高钙振荡的主要来源。本项目拟在前期工作基础上，联合运用在体和离体钙成像、钙钳、电生理等技术，探讨神经元中Tau蛋白聚集导致胞内钙失稳态的上游机制，明确Tau聚集下该机制对调控钙振荡并激活CaN核转位的影响，同时探明钙振荡在AD突触和记忆损伤中的关键作用，试图通过纠正网络钙振荡来改善Tau聚集引起的记忆障碍。研究结果将为AD的早期干预提供新策略和新靶标。**

项目研究内容与技术路线

（一）确定Tau蛋白聚集通过增加海马神经网络钙振荡诱导CaN激活，CREB转录抑制，导致突触功能障碍和记忆缺失

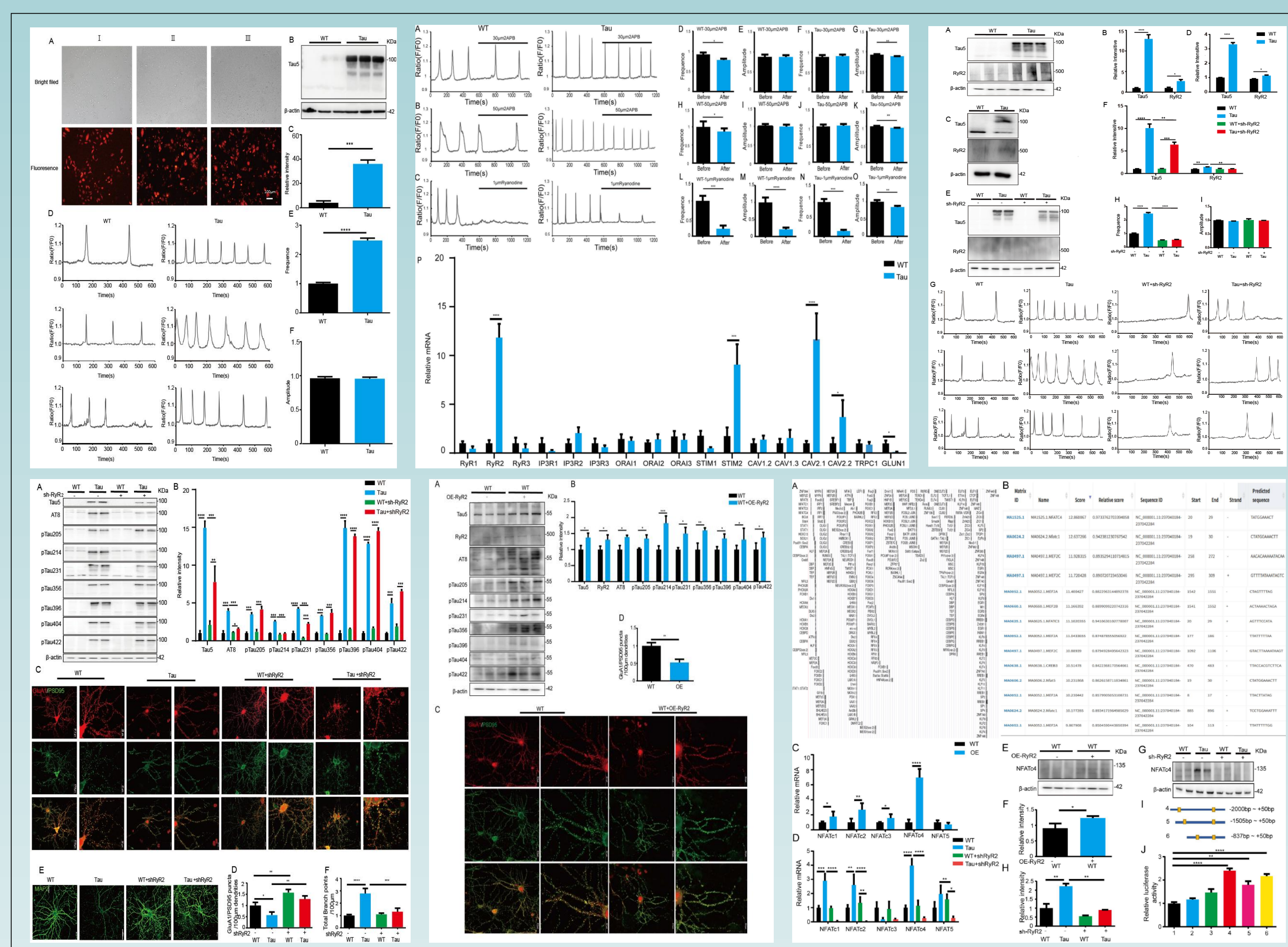
- （1）明确Tau蛋白异常聚集可增加海马神经网络钙振荡
- （2）研究神经网络钙振荡增加对CaN激活，CREB抑制及突触功能调控作用
- （3）明确CaN激活在钙振荡增加诱导突触功能障碍中的调控作用
- （4）研究Tau蛋白异常聚集增加神经网络钙振荡对记忆功能的调控作用

（二）确定RyR受体介导的内质网钙释放在Tau聚集增强钙振荡导致记忆障碍中的关键作用

- （1）明确Tau聚集是否影响RyR受体的表达和活性；
- （2）研究RyR受体介导的钙释放对Tau聚集诱导的钙振荡增加，CaN激活，CREB转录抑制的影响。

（三）证实RyR受体介导的钙振荡增加对Tau聚集诱导的突触功能减退和记忆障碍的作用；

研究进展及已取得的研究结果



结论或项目创新点

- 1. Tau蛋白聚集增加了海马CA3区神经网络钙振荡，模拟Tau蛋白异常聚集所特有的钙振荡能够诱导突触功能下降和记忆障碍。该研究补充了AD发病的钙稳态失衡假说。**
- 2. 海马CA3区神经网络钙振荡增加介导了Tau蛋白聚集诱导的CaN激活，进而抑制NFAT转录，导致突触损伤和记忆障碍。该研究提出了AD发生时CaN激活的新机制。**
- 3. 证实内质网RyR受体介导的钙释放是Tau蛋白聚集引起钙振荡增加导致记忆减退的关键因素。结果揭示了AD早期阶段Tau蛋白聚集影响海马神经网络功能的新机制。**

取得的研究成果

发表论文：

1. Redox Biology. 2022,102540.
2. Antioxidants. 2022,11:2241.
3. Int Immunopharmacol. 2022,113 109274.
4. Physiol Behav. 2022,249:113777.
5. Transl Neurodegener. 2020,3;9:10.
6. Aging Cell. 2020 Jan;19(1):e13055.
7. Antioxidants. 2021, 10(5): 718 .
8. Chin Med-UK. 2021, 16:136
9. Eur J Pharmacol.2022, 920:174796.

主持项目：

1. 国家自然科学基金面上项目（82271460）
2. 国家自然科学基金青年项目（81200836）
3. 河南省优秀青年科学基金项目（202300410308）
4. 河南省高校科技创新人才计划（18HASTIT047）