



新乡医学院2023年学术活动月优秀成果展示

姓名：王亚莉 院系：基础医学院生理学与病理生理学系

王亚莉，博士，讲师，硕士研究生导师。主要从事神经退行性疾病及精神疾病的突触及神经网络机制研究。主持并结项国家自然科学基金青年项目1项，省厅级其他科研项目2项。已在国内外发表研究论文10余篇，其中SCI收录10余篇。



项目介绍

项目名称：**BDNF前肽片段调控Alzheimer疾病模型海马gamma振荡的突触环路机制研究**

项目来源：国家自然科学基金青年项目

项目编号：**81701070**

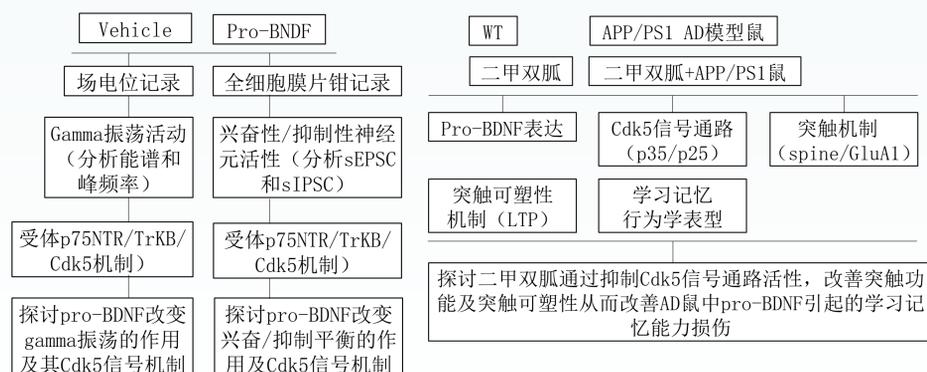
项目摘要：在本项目研究中，我们通过制备纯化的BDNF pro-peptide，体外和体内模拟了海马神经元在网络活动激活时释放BDNF pro-peptide后，该前肽片段与海马兴奋性锥体神经元和抑制性中间神经元 p75NTR 相结合，通过激活Cdk5信号通路，调控神经网络中兴奋与抑制平衡，作为负性调节因子来调节海马神经网络中神经元的突触传递和振荡活动，并损伤与之相关的学习与记忆行为；AD 相关的海马 gamma 振荡活动衰退及与振荡相关的行为学改变与BDNF pro-peptide 的作用相关，而Cdk5信号通路介导了该作用。通过应用Cdk5抑制剂和二甲双胍抑制Cdk5信号通路的激活可能减弱BDNF pro-peptide 的作用进而逆转AD 相关的海马 gamma振荡及LTP活动的衰退和AD鼠学习记忆功能障碍。这些发现使我们对于BDNF前体片段通过调控神经突触可塑性及gamma网络振荡活动从而影响学习记忆功能的认识得到了进一步的增强，同时也促进了我们对于调控脑的学习记忆功能的分子机制的认识，对AD的临床提供了新的靶点和治疗策略。

项目研究内容与技术路线

研究内容

- (一) 探讨BDNF pro-peptide 对海马 CA3 区 gamma 振荡的调控及其细胞与突触机制；
- (二) 探讨BDNF pro-peptide 对海马 CA3 区 gamma 振荡调控的分子机制及对相关认知行为的影响；
- (三) 探讨AD 鼠海马 CA3 区 gamma 振荡衰退的BDNF pro-peptide 相关机制及挽救机制。

技术路线



课题总体技术路线图

研究进展及已取得的研究结果

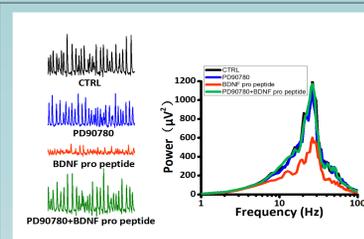


图1 p75NTR拮抗剂对阻断BDNF pro-peptide引起的海马gamma振荡损伤的作用

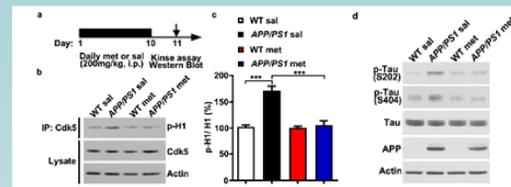


图2 二甲双胍治疗纠正APP/PS1突变小鼠树突棘丢失和膜表面GluA1减少

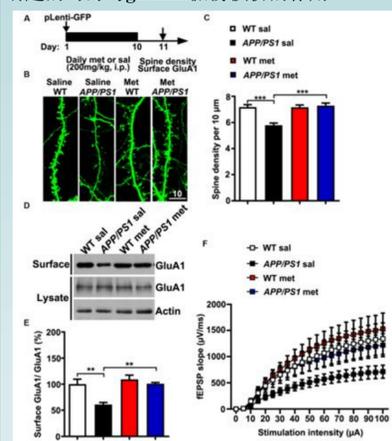


图3 二甲双胍治疗可逆转APP/PS1突变小鼠的长时程增强(LTP)缺陷，纠正空间记忆缺陷

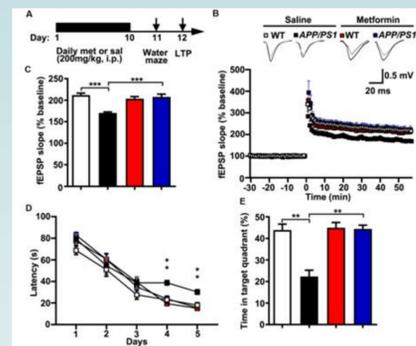


图4 二甲双胍治疗可防止APP/PS1突变小鼠的Cdk5过度激活

结论或项目创新点

- BDNF pro-peptide前肽片段与海马兴奋性锥体神经元和抑制性中间神经元 p75NTR 相结合，通过激活Cdk5信号通路，调控神经网络中兴奋与抑制平衡，作为负性调节因子来调节海马神经网络中突触传递和振荡活动以及相关的学习与记忆行为；
- 二甲双胍抑制Cdk5信号通路激活可减弱BDNF pro-peptide 的作用进而逆转AD 相关的海马 gamma振荡及LTP活动的衰退和AD鼠学习记忆功能障碍。这些发现使我们对于BDNF前体片段通过调控神经突触可塑性及gamma网络振荡活动从而影响学习记忆功能的认识得到了进一步的增强，同时也促进了我们对于调控脑的学习记忆功能的分子机制的认识，以及对AD患者治疗提供了新的靶点和治疗策略。

取得的研究成果

发表论文：

- Aging and Disease, 2023, online. (第一作者)
- Frontiers in Cellular Neuroscience, 2020, 14: 57-67. (第一作者)
- American Journal of Physiology-Cell Physiology, 2020, 318: C879-C8883.
- Nature Neuroscience, 2019, 23:1047-1050.
- EMBO Reports, 2019, 20(6): 0-e47202.
- Brain Research, 2017, 1670: 1-5. (第一作者)

主持项目：

- 国家自然科学基金青年项目 (81701070)
- 河南省科技攻关项目 (152102310113)