



# 新乡医学院2023年学术活动月优秀成果展示

姓名：张伟 学院：基础医学院生物化学与分子生物学系

张伟，博士，副教授，硕士研究生导师。主要从事神经分子生物学研究，主持国家自然科学基金项目1项，河南省自然科学基金面上项目1项，河南省科技攻关项目2项；授权国家专利2项。已在国内外发表研究论文15余篇，其中SCI收录10余篇。



## 项目介绍

项目名称: FoxO1在阿尔茨海默病中的作用机制及靶向干预研究

项目来源: 河南省自然科学基金面上项目

项目编号: 222300420515

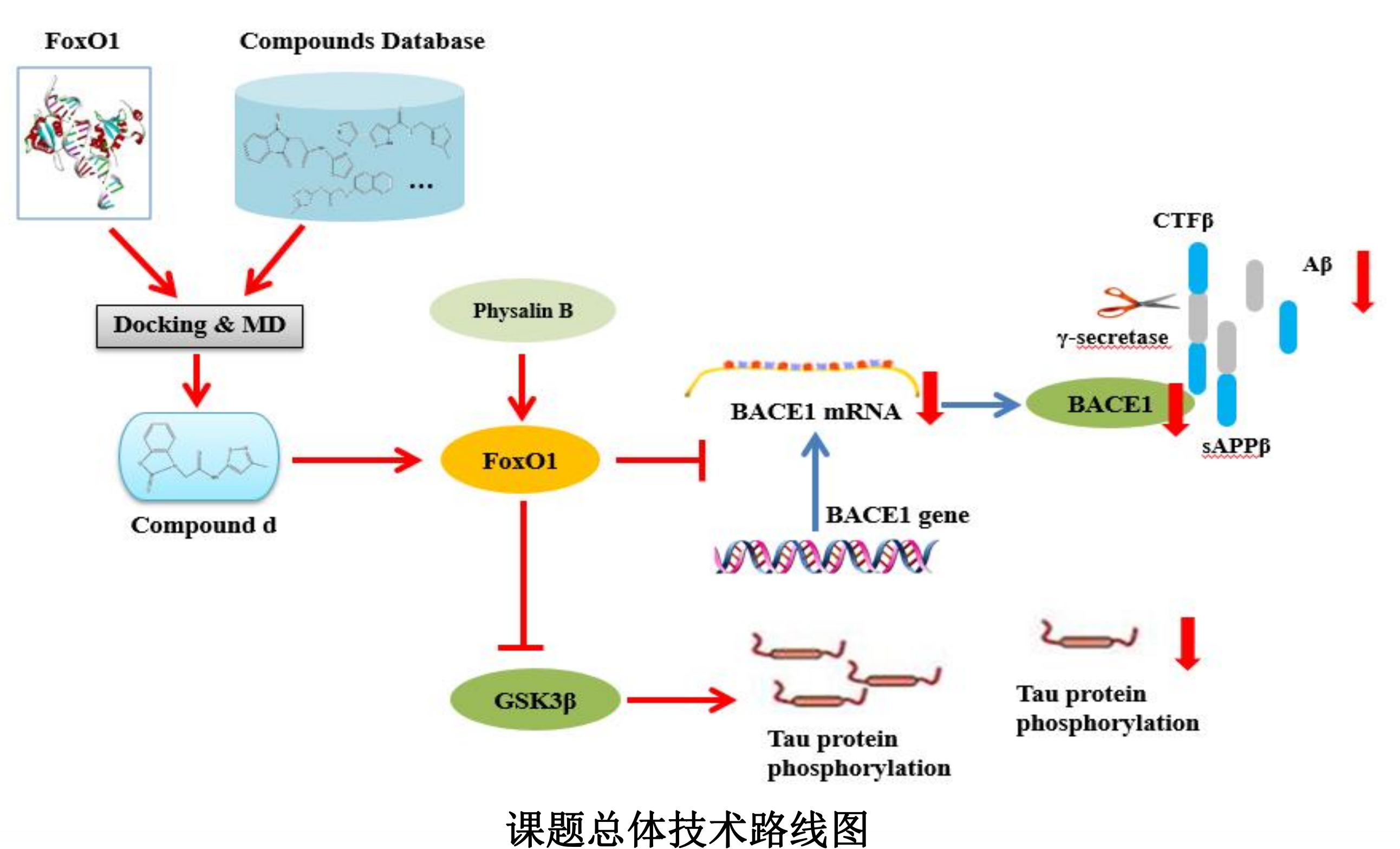
项目摘要: 阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种常见的神经退行性疾病, 目前针对AD的防治已经提出了许多策略, 但仍存在一定的局限性使得治疗效果不佳。因此, 寻找新药或优质靶点延缓AD病程的进展尤为重要。前期结果表明, 在细胞中过表达FoxO1抑制了β淀粉样蛋白 (Aβ) 生成和tau蛋白磷酸化。这些结果提示FoxO1可能在缓解AD进程中具有重要作用。因此, 本项目以FoxO1为核心, 通过在AD模型小鼠海马区注射FoxO1过表达腺相关病毒载体, 研究FoxO1在AD病理生理过程中的作用。研究发现, 过表达FoxO1可以改善APP/PS1小鼠认知和学习记忆能力。FoxO1调节APP代谢, 通过抑制BACE1的表达减少Aβ生成。过表达FoxO1可以降低APP/PS1小鼠tau蛋白过度磷酸化的水平。我们还研究发现天然产物-酸浆苦素B (Physalin B, PB) 通过激活FoxO1降低Aβ生成和tau蛋白的磷酸化水平。同时, 我们通过CADD技术筛选发现一个新型的FoxO1特异性激动剂 (化合物D), 化合物D可以明显上调FoxO1的转录活性, 并抑制APP代谢中的BACE1表达减少Aβ生成。综上, 本项目的研究结果为阐明AD的发病机制提供新的实验依据, 为新药开发及治疗AD开辟一条全新的思路。

## 项目研究内容与技术路线

### 研究内容

1. 研究FoxO1通过调控APP代谢抑制Aβ生成;
2. 研究FoxO1抑制tau蛋白过度磷酸化的分子机制;
3. 阐明PB通过激活FoxO1降低Aβ的生成和tau蛋白过度磷酸化的机制;
4. 探讨以FoxO1为靶标防治AD小分子药物的筛选。

### 项目技术路线图



## 研究进展及已取得的研究结果

1. FoxO1过表达改善APP/PS1小鼠的学习记忆能力

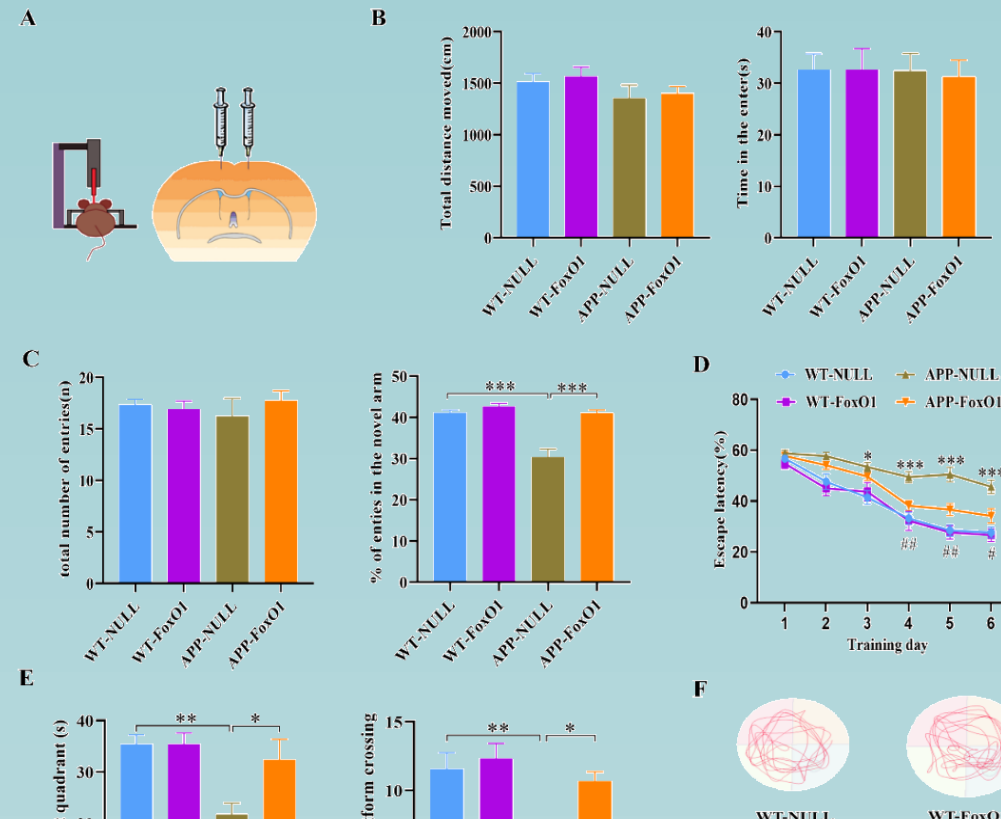


图1 FoxO1过表达改善AD模型小鼠学习记忆能力

2. FoxO1过表达降低APP/PS1小鼠脑内Aβ和tau蛋白磷酸化水平

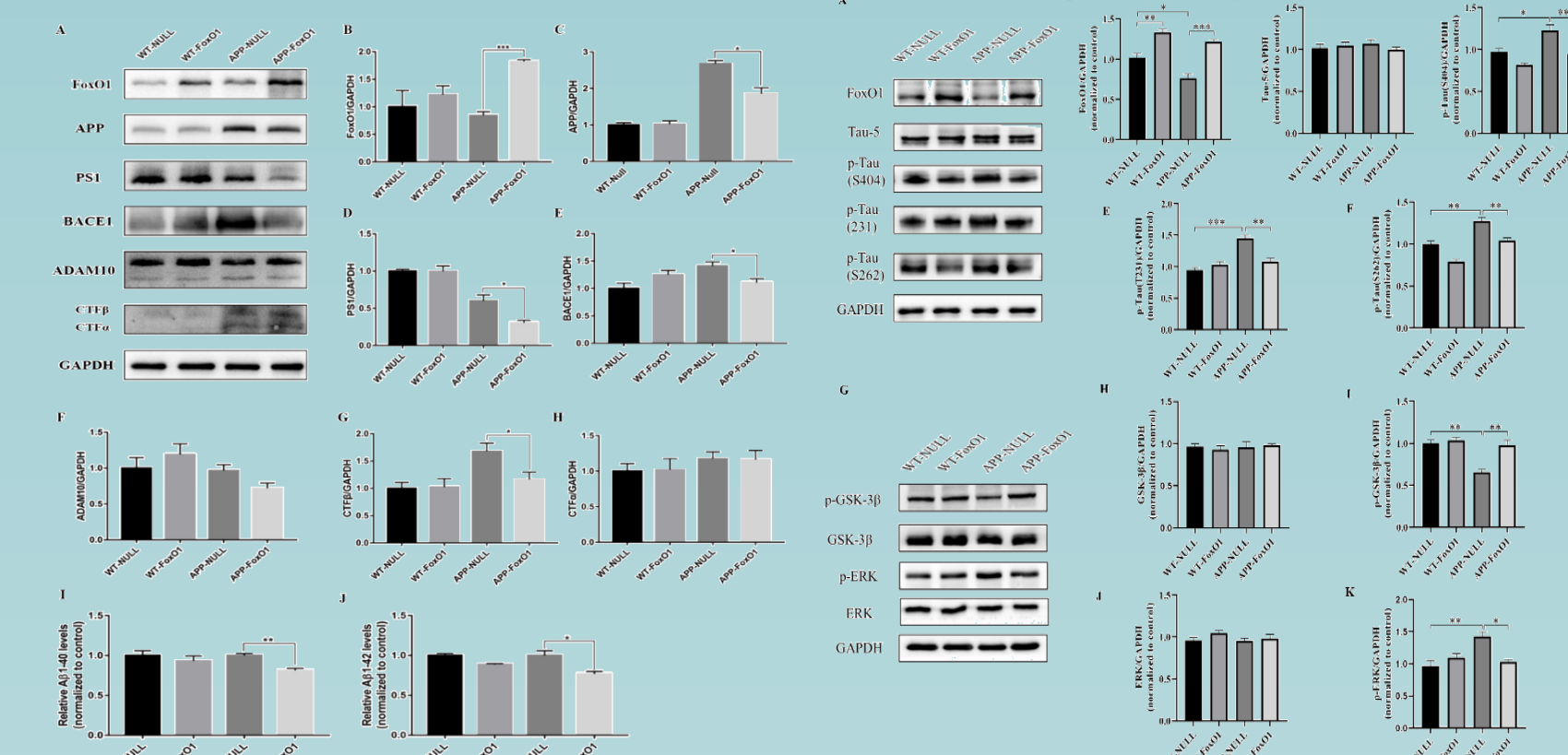


图2 FoxO1过表达参与APP代谢抑制 Aβ的生成 图3 FoxO1过表达降低APP/PS1小鼠脑内tau蛋白磷酸化水平

3. PB激活FoxO1降低Aβ和tau蛋白磷酸化水平

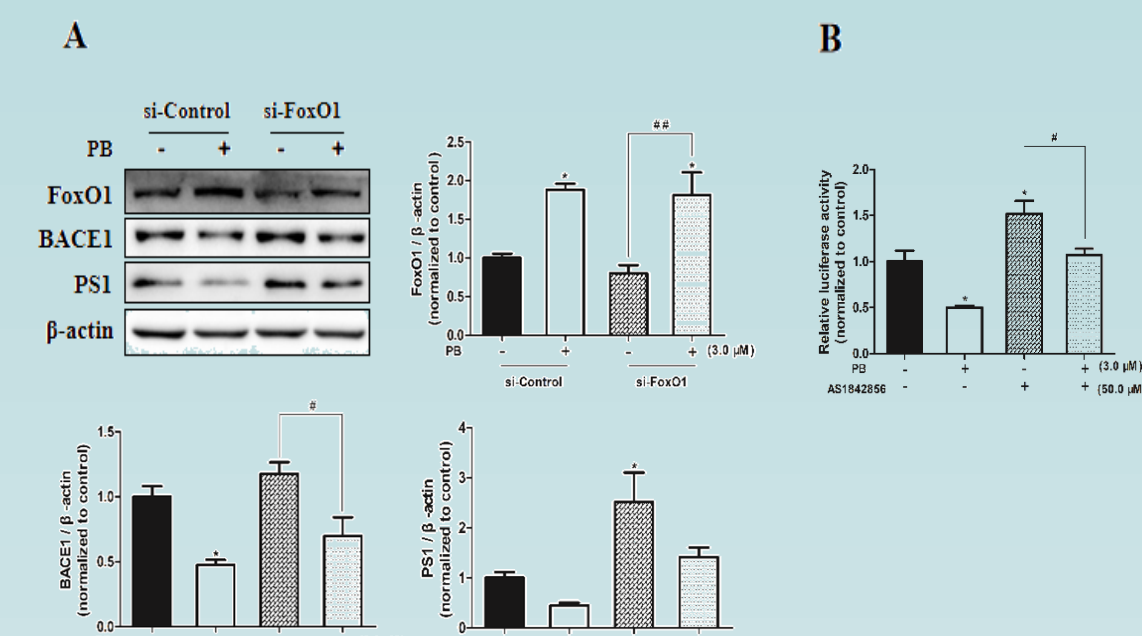


图4 PB通过上调FoxO1表达降低BACE1和PS1表达

4. 细胞实验验证化合物D增强FoxO1的转录活性

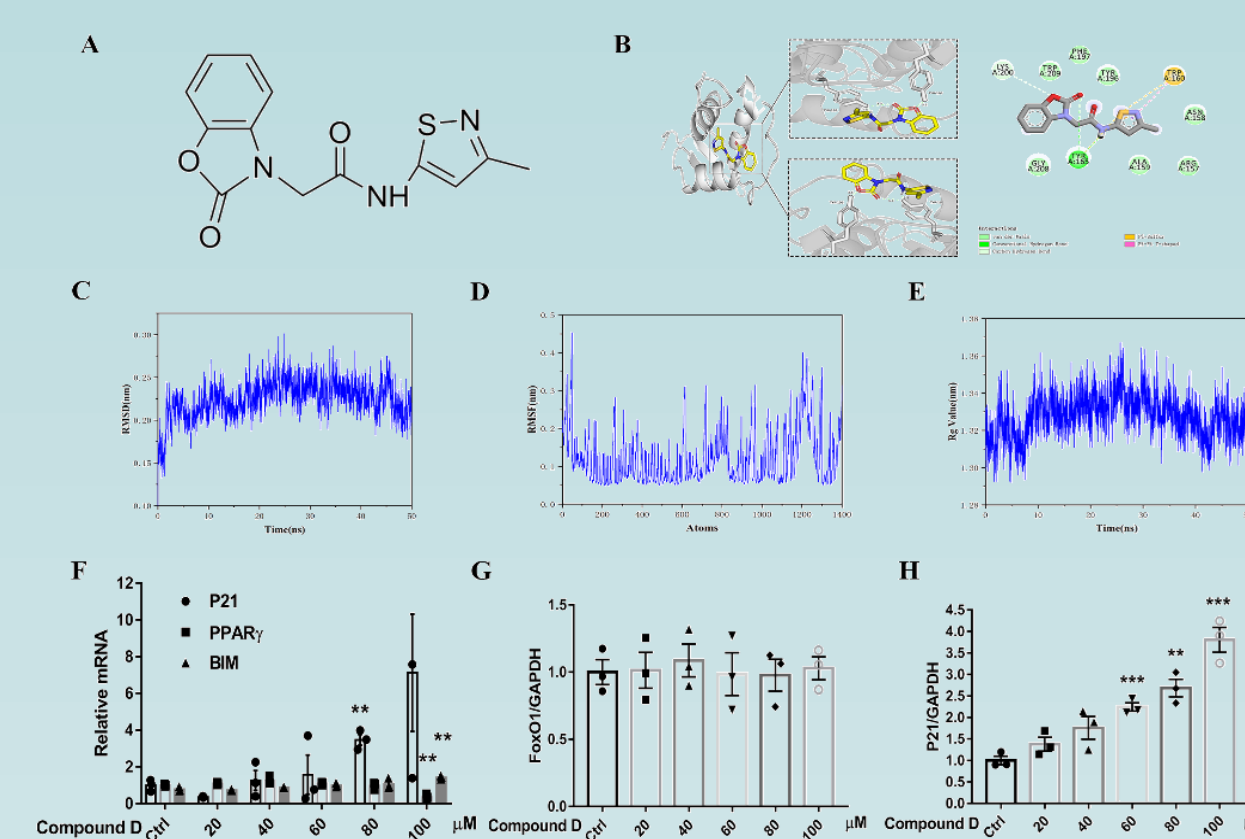


图6 化合物D促进FoxO1转录活性

5. 化合物D抑制BACE1表达减少Aβ生成

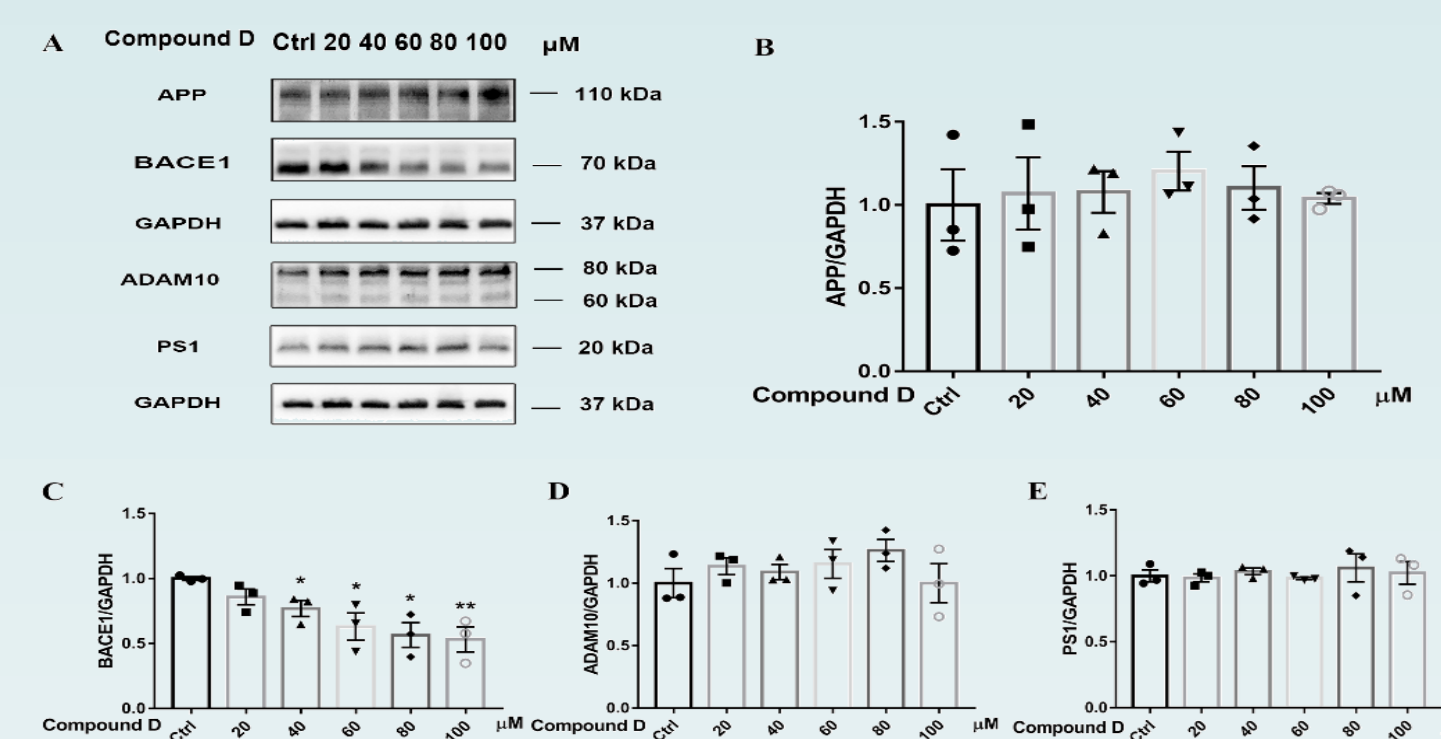


图7 化合物D参与APP代谢抑制BACE1表达减少Aβ生成

图5 PB通过上调FoxO1的表达抑制GSK-3β和ERK的活性降低tau蛋白磷酸化

## 结论或项目创新点

1. 首次深入研究FoxO1在AD病理过程的作用, 证明FoxO1是防治AD的一个新靶点;
2. 首次揭示了PB以FoxO1为作用靶点干预AD的作用机制;
3. 首次以FoxO1为靶点进行抗AD的小分子药物初步筛选, 并进行靶点的活性验证, 为基于FoxO1防治AD的新药研究奠定基础。

## 取得的研究成果

### 发表论文:

1. CNS Neurosci Ther, 2023. doi: 10.1111/cns.1414. (通讯作者, 中科院1区Top期刊, IF:7.035)
2. Chinese Journal of Natural Medicines, 2021.19(10): 732-740. (第一作者, 中科院2区)
3. Neuroscience Letters, 2020, 738: 135322.

### 主持项目:

1. 国家自然科学基金面上项目 (U1604108)
2. 河南省自然科学基金面上项目 (222300420515)
3. 河南省科技攻关项目 (20210231020、162102310121)

### 发明专利:

1. 国家发明专利, 2023.04.24, 授权专利号: ZL 202211070877.9
2. 国家发明专利, 2021.03.19, 授权专利号: ZL 201811646797.7