**公示内容**

**1、项目名称：**阿尔兹海默症早期脑失常机制及干预靶点研究

**2、提名单位：**北京大学

**3、项目简介：**

阿尔兹海默症(AD) 是全球最常见的神经退行性疾病，严重影响老年人生活质量，我国的AD患者超过600万人。由于 AD 迄今为止并没有成功的治疗和干预策略，兼之成年后神经再生的潜能非常低，因此寻找疾病早期大脑变化的特征已经成为一个非常重要的基础和临床科学问题。针对此一现状，本项目团队长期围绕“AD 早期大脑精确发病机制”这一科学问题开展研究工作，建立了研究AD发病机制和潜在靶点筛选的技术平台，发现兴奋性神经网络编码障碍是AD的极早期病理事件、创新性的提出通过调控神经和胶质细胞功能干预AD早期病变的思路。具体发现简介如下：

（1）建立了研究AD发病机制的先进技术平台：开发了应用双光子在体成像分析AD 大脑神经微环路的系统，通过卷积神经网络算法实现大脑神经微环路图像数据的无人值守处理（Scientific Reports 2015, Protein & Cell 2016a, Bioinformatics 2019，软件著作权[编号2018SR897633]）、超小型成像新技术专利两项（专利号：ZL 2016 2 1361913.7、ZL 2013 2 0362361.1，获2013年北京大学实验技术成果一等奖）、可用于在体成像和记录的荧光玻璃电极（Lab on a chip 2018）等。通过运用这些新技术发现AD 大脑的前额叶神经微环路编码短时记忆的失常是AD发病的早期事件（Cell Reports 2018）

（2）运用技术平台发现干预AD发病的新靶点，为通过调控神经和胶质细胞功能干预AD提供了新靶点：（2.1）大脑兴奋性神经功能失调是AD 早期的主要病变，本项目团队长期研究神经调控的分子细胞机制，发现新的调控兴奋性神经功能的分子，包括正向调控神经功能的分子PTPRO，并证明其通过胞外段结构域促进突触生长增强神经功能（J.of Neurosci. 2017）；发现负向调控神经功能的分子ABHD6，证明其通过与AMPA 受体相互作用降低受体的膜转运和兴奋性突触传递（PNAS 2016；Frontiers in Mole. Neurosci. 2017），这些发现为通过调控神经功能改善AD早期症状提供了新靶点：（2.2）发现小胶质细胞（大脑中一类胶质细胞）可以调控转录因子TFEB的蛋白质乙酰化从而增强小胶质细胞溶酶体功能，并加速AD大脑中产生致病物质纤维状淀粉样斑块沉积的清除（Protein & Cell 2016b），这些发现为通过调控胶质细胞功能改善AD早期症状提供了新思路。

综上所示，本项目立足于AD发病机制研究，通过单细胞分辨率的在体成像和行为学联合检测、遗传学、电生理等多种手段，发现早期AD大脑存在神经环路无法编码短时记忆缺陷，并寻找到新的调控兴奋性神经功能的分子ABHD6和PTPRO和调控小胶质细胞功能的转录因子TFEB等，为改善早期AD大脑的短时记忆缺陷提供了新靶标。

**4、代表性论文（专著）目录**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **序号** | **论文（专著）名称/刊名/作者** | **年卷页码**  **（xx年xx卷xx页）** | **发表时间**  **（ 年 月 日）** | **通讯作者**  **（含共同）** | **第一作者**  **（含共同）** | **国内作者** | **他引总次数** | **检索数据库** | **论文署名单位是否包含国外单位** |
| 1 | An optimized method for high-titer lentivirus preparations without ultracentrifugation.Scientific Reports.Jiang, W., Hua, R., Wei, M., Li, C., Qiu, Z., Yang, X., and Zhang, C | 2015.5:13875 | 2015.9.1 | Yang, X., Zhang, C | Jiang, W., Hua, R., Wei, M. | 蒋伟，滑瑞，魏梦萍，李臣鸿，仇子龙，阳小飞，张晨 | 28 | Web of Science | 否 |
| 2 | Deacetylation of TFEB promotes fibrillar Abeta degradation by upregulating lysosomal biogenesis in microglia.Protein Cell.Bao, J., Zheng, L., Zhang, Q., Li, X., Zhang, X., Li, Z., Bai, X., Zhang, Z., Huo, W., Zhao, X., Shang, S., Wang, Q., Zhang, C., and Ji, J | 2016.7(6):417-433 | 2016.1.1 | Wang, Q., Zhang, C., Ji, J | Bao, J. | 鲍锦涛，郑良珺，张琪，李欣雅，张学飞，李泽洋，白雪，张众，霍伟，赵旭阳，尚书江，王青松，张晨，纪建国 | 30 | Web of Science | 否 |
| 3 | alpha/beta-Hydrolase domain-containing 6 (ABHD6) negatively regulates the surface delivery and synaptic function of AMPA receptors.Proc Natl Acad Sci U S A.Wei, M., Zhang, J., Jia, M., Yang, C., Pan, Y., Li, S., Luo, Y., Zheng, J., Ji, J., Chen, J., Hu, X., Xiong, J., Shi, Y., and Zhang, C. | 2016.E2695-E2704 | 2016.4.1 | Zhang, C. | Wei, M., Zhang, J., Jia, M., Yang, C. | 魏梦萍，张健，贾漠野，杨超娟，潘云龙，李帅琪，罗翊雯，郑俊元，纪建国，陈建国，胡新立，熊敬维，石云，张晨 | 17 | Web of Science | 否 |
| 4 | Identification of Protein Tyrosine Phosphatase Receptor Type O (PTPRO) as a Synaptic Adhesion Molecule that Promotes Synapse Formation.The Journal of Neuroscience.Jiang, W., Wei, M., Liu, M., Pan, Y., Cao, D., Yang, X., and Zhang, C. | 2017.37(41):9828-9843 | 2017.10.1 | Yang, X., and Zhang, C. | Jiang, W., Wei, M., Liu, M. | 蒋伟，魏梦萍，刘梦娜，潘云龙，曹栋，阳小飞，张晨 | 3 | Web of Science | 否 |
| 5 | The Inhibitory Effect of alpha/beta-Hydrolase Domain-Containing 6 (ABHD6) on the Surface Targeting of GluA2- and GluA3-Containing AMPA Receptors.Frontiers in Molecular Neuroscience.Wei, M., Jia, M., Zhang, J., Yu, L., Zhao, Y., Chen, Y., Ma, Y., Zhang, W., Shi, Y. S., and Zhang, C. | 2017.10,55 | 2017.3.1 | Zhang, C. | Wei, M., Jia, M., Zhang, J. | 魏梦萍，贾漠野，张健，于璐璐，赵蕴智，陈瑛颀，马一萌，张炜，石云，张晨 | 4 | Web of Science | 否 |
| 合 计 | | | | | | | 82 |  |  |

**5、完成人情况**

（1）张晨：教授、工作单位：首都医科大学基础医学院、完成单位：北京大学。作为第一完成人，负责课题设计、基金申报、研究方案调整、数据分析和论文撰写指导等工作。

（2）纪建国：教授、工作单位：北京大学生命科学学院、完成单位：北京大学生命科学学院。作为共同主要完成人参与了“代表性论文2”的研究，发现小胶质细胞（大脑中一类胶质细胞）可以调控转录因子TFEB的蛋白质乙酰化从而增强小胶质细胞溶酶体功能，并加速AD大脑中产生致病物质纤维状淀粉样斑块沉积的清除，这些发现为通过调控胶质细胞功能改善AD早期症状提供了新思路。

（3）阳小飞：教授、工作单位：中南民族大学生物医学工程学院、完成单位：中南民族大学生物医学工程学院。作为共同主要完成人参与了“代表性论文1”和“代表性论文4”的研究，开发了研究AD发病机制的先进技术平台并发现正向调控神经功能的分子PTPRO，这些发现为通过调控神经功能改善AD早期症状提供了新靶点。

（4）魏梦萍：博士后、工作单位：北京大学生命科学学院、完成单位：北京大学生命科学学院。作为共同完成人主要参与了“代表性论文1”、“代表性论文3”“代表性论文4”和“代表性论文5”的研究，在荧光玻璃电极技术的研发中负责电生理实验的记录（Lab on a chip, 2018）。在简易可靠的慢病毒包装技术中负责病毒注射和成像等（Scientific Reports, 2015）。在发现新的突触后AMPA受体调节亚基ABHD6能对神经突触后的AMPA受体的上膜和AMPA受体介导的突触传递有抑制作用成果中，负责实验设计，细胞培养，质粒构建，电生理记录，免疫染色等（PNAS, 2016）。在通过全基因组筛选发现一个新的的细胞黏附分子PTPRO成果中，负责筛选技术平台的建立，筛选及电生理参数检测（Journal of Neuroscience, 2017）。

（5）刘梦娜：博士、单位：北京大学生命科学学院、完成单位：北京大学生命科学学院。作为共同完成人参与了“代表性论文4”的研究，在研究中使用co-culture system筛选未知的突触细胞粘附分子（CAM）-PTPRO。其在co-culture system中诱导突触形成，主要作用与突触后部位。使用loss-of-function和gain-of-functiond的方法，在培养的海马神经元中过表达PTPRO，结果显示其在突触后细胞上的过表达增加了兴奋性和抑制性突触的数量以及微型兴奋性突触后电流（mEPSCs）的频率。通过shRNA的方法在培养的神经元中敲低PTPRO表达减少了兴奋性和抑制性突触的数量以及mEPSC和mIPSC的频率。通过表达全长PTPRO或缺乏细胞质结构域的截短的PTPRO来拯救shRNA敲低的作用。

（6）蒋伟：博士后、工作单位：湖南大学生物学院，完成单位：北京大学生命科学学院。作为共同完成人参与了“代表性论文1”和“代表性论文4”的研究，在研究中发明低速10000 g离心制备浓缩高滴度慢病毒，每毫升滴度可达10的8次方。用HEK293T细胞与神经元共培养体系，筛选鉴定膜蛋白PTPRO介导突触形成。

（7）杨超娟：博士后、工作单位：北京大学生命科学学院、完成单位：北京大学生命科学学院。作为共同完成人参与了“代表性论文3”的研究，研究了在急性脑片系统中过表达ABHD6对海马区CA3到CA1通路AMPA受体介导的突触传递的影响。通过在乳鼠的海马CA1区域注射ABHD6过表达或者敲减的病毒，发现在海马脑切片中，过表达ABHD6会抑制AMPA受体介导的突触传递，敲减ABHD6会增加AMPA受体介导的突触传递，并且过表达ABHD6显著降低CA3到CA1通路长时程增强，这个结果急性海马脑切片研究了ABHD6对AMPA受体的功能和突触可塑性产生影响，为进行更深入的机制研究奠定了基础。

（8）贾漠野：博士后、工作单位：北京大学生命科学学院、完成单位：北京大学生命科学学院。作为共同完成人参与了“代表性论文3”和“代表性论文5”的研究，在研究中应用电生理等手段发现ABHD6蛋白可以显著影响AMPA受体在膜上的表达以及AMPA受体的通道动力学，进而影响神经元兴奋性突触传递。进一步发现ABHD6是通过直接与GluA亚基的C末端结合来抑制其上膜，进而影响其突触传递功能。并进而表征了其对不同GluA亚基的选择性。

（9）鲍锦涛：助理研究员、工作单位：北京大学生命科学学院、完成单位：北京大学生命科学学院。作为共同完成人参与了“代表性论文2”的研究，设计实验证实了小胶质细胞可以调控转录因子TFEB的蛋白质乙酰化从而增强小胶质细胞溶酶体功能，并加速AD大脑中产生致病物质纤维状淀粉样斑块沉积的清除。

（10）滑瑞：博士后、工作单位：北京大学生命科学学院、完成单位：北京大学生命科学学院。作为共同完成人参与了“代表性论文1”的研究，在研究中主要负责在简易可靠的慢病毒包装技术中负责病毒包装，注射和成像等。

**6、完成单位情况**

第一完成单位：北京大学

为实验室配套780万元的科研经费，对课题开展起重要支撑作用；在科研用房分配、人员编制等方面给予实验室一定倾斜。投入专项经费建设实验室，购置实验急需仪器设备；研究进行过程中，团队成员发表高水平SCI论文和获得国家级科研基金资助，学校均按政策予以相应奖励，对调动科研人员的工作积极性起了助推作用。

第二完成单位：中南民族大学

投入经费购置实验所需仪器，如日本Nikon公司激光共聚焦显微系统、德国HEKA公司膜片钳系统、美国MD公司酶标仪、德国产高温低速离心机、美国BIORad凝胶成像分析系统、Real-time PCR 仪、纯水仪等设备。

第三完成单位：首都医科大学

为实验室配套500万元的科研经费，对课题开展起重要支撑作用；在科研用房分配、人员编制等方面给予实验室一定倾斜。投入专项经费建设实验室，购置实验急需仪器设备，如电生理操作台，双光子显微设备，细胞流式仪等大型仪器设备。