2025年度湖北省科学技术奖公示表（自然科学）

项目名称、提名者及提名意见、项目简介、代表性论文专著目录、主要完成人（完成单位）

|  |  |
| --- | --- |
| 项目名称 | 关键分子异常翻译后修饰促进阿尔茨海默病Tau病变新机制 |
| 提名单位 | 华中科技大学 |
| 提名意见 | （不超过600字，根据项目创造性特点，科学技术水平和应用情况并参照相应奖类条件写明提名理由和结论性意见，并填写提名意见和提名等级。）  该项目在国家自然科学基金重大研究计划、海外及港澳学者合作研究基金与国家自然科学基金面上项目等国家级课题支持下完成的系列成果。项目关注关键分子异常翻译后修饰在阿尔茨海默症（AD）发生发展中的病理效应，发现了Tau蛋白异常翻译后修饰介导Tau病变新机制；阐明病理性Tau蛋白经由其乙酰化酶活性促进Tau病变新理论；揭示肠道微生态失调促进蛋白质翻译后修饰异常在Tau病变发病中的关键作用和潜在机制，开拓了该领域新的研究方向，为AD的诊断与治疗提供了全新理论基础。该项目执行期间在《Alzheimers & Dementia》、《Molecular Psychiatry》、《Science Advances》、《PNAS》、《Nature communications》等杂志共发表SCI论文257篇，被同行专家在Nat Reviews Neurosci、Nat Reviews Neurology、Nat Neurosci等杂志正面引用7000余次，最高单篇他引次数512次，项目组成员获批国家自然科学基金AD相关项目16项（2007-2022），主要完成人作为负责人组建湖北省阿尔茨海默病转化研究科技创新团队，现任中国药理学会抗衰老与老年痴呆专业委员会副主任委员、中国病理生理学会常务理事、中国医疗保健国际交流促进会常务理事、湖北省病理生理学会理事长。  提名该项目为2025年度湖北省自然科学奖 一 等奖 |
| 项目简介 | 阿尔茨海默病（Alzheimer’s disease, AD）是一种多因素引起的神经退行性疾病，其临床表现为慢性、进行性认知功能减退。细胞内由异常翻译后修饰Tau蛋白聚集而成的神经原纤维缠结（Neurofibrillary tangles，NFTs）和细胞外由Aβ沉积形成的老年斑（Senile plaque，SP）是AD患者典型的神经病理学变化。其中，由异常翻译后修饰Tau蛋白引起的病变是AD临床表现的必要条件，即便是在没有形成老年斑的情况下，Tau病变亦能导致痴呆的发生，并且与AD临床痴呆程度成正相关，明确提示：Tau病理变化是AD关键的发病学事件。因此，诠释Tau病变是阐明AD发病机制的基础，具有决定性的意义。该项目组紧密结合国家老龄社会来临的重大需求，集成优秀研究团队，围绕关键致病分子的异常翻译后修饰促进阿尔茨海默病Tau病变展开了持续和深入的研究，完成了一系列创新性研究，并取得了以下突破性研究成果：  （1）发现了Tau蛋白异常翻译后修饰介导Tau病变新机制  在AD患者脑内，人全长Tau蛋白中88个氨基酸发生了95种不同的蛋白质翻译后修饰（post-translational modification，PTM），病理性PTM与Tau的异常聚集密切相关，并进而促发Tau病变。项目组长期致力于揭示Tau蛋白异常翻译后修饰影响其降解、促进其聚集的特异分子机制，该部分研究成果对AD神经原纤维退变学说起到了重大推动作用；围绕Tau磷酸酯酶与激酶上游关键分子阐明异常过度磷酸化促进Tau病变；解析了Tau病变最强风险因素APOE4的转录调控机制；探索E3泛素化连接酶介导细胞周期素依赖性蛋白激酶激活诱导AD Tau病变，开拓了该领域新的研究方向，为AD的诊断与治疗提供了全新理论基础。  （2）阐明病理性Tau蛋白经由其乙酰化酶活性促进Tau病变新机理  微管相关蛋白Tau不仅具有促进微管稳定与组装功能，也具有乙酰化酶活力。项目组聚焦Tau作为乙酰化酶在Tau病变中的关键作用开展了系列深入的研究。首次发现了 Tau 蛋白乙酰化 β-catenin 进而使得神经元逃逸凋亡、进入慢性神经退行性变，极大丰富了AD Tau病变相关神经退变机制。揭示了Tau通过乙酰化GSK-3β增强其激酶活性，后者进一步加剧Tau过度磷酸化，形成恶性循环，促进神经退行性变。探索AD进程中神经元释放Tau蛋白通过乙酰化NLRP3激活小胶质细胞，加剧神经炎症反应并恶化神经元微环境，促进Tau病变，为神经细胞通讯紊乱介导AD发生提出了全新的研究视角。  （3）揭示肠道微生态失调促进蛋白质翻译后修饰异常在Tau病变发病中的关键作用和潜在机制  肠道微生态失调在AD发病中的作用是被高度关注的热点问题，然而其促进Tau病变的机制不明。项目组基于在Tau病变领域的新机制发现，系统探讨并揭示了胃幽门螺杆菌经由其外膜囊泡、肠道脆弱拟杆菌经由其代谢物分别通过调控神经元内Tau磷酸化上游关键激酶GSK-3β活性和小胶质细胞AEP信号通路，最终促进小胶质细胞异常活化和中枢炎症、Tau蛋白过度磷酸化和认知障碍的致病通路，为探索肠道微生态失调在Tau病变发病中的作用路径和新理论建立奠定了基础，并为揭示AD的微生物源病因和探索相应靶向治疗提供了新思路。  项目研究期间，相关成果在国际上有影响力的刊物以通讯作者和共同作者在Alzheimers & Dementia，Science Advances，Molecular Psychiatry，PNAS，Nature communications，Acta Neuropathol，Chem Sci，Journal of Biological Chemistry，Journal of Alzheimer Disease等期刊杂志发表257篇经国际同行评审的文章；总被引次数超7000次，单篇被他引最高512次；项目组成员作为主持人获国家自然科学基金16项（2007-2022），第一完成人基于前期工作基础于2023年申报并成功获批国家自然科学基金重点项目《蛋白质翻译后修饰网络异常参与阿尔茨海默病机制研究》，2022年组建湖北省阿尔茨海默病转化研究科技创新团队。 |
| 主要完成人  （完成单位） | 王小川（华中科技大学）、刘蓉（华中科技大学）、夏亦元（江汉大学）、周秋至（华中科技大学同济医学院附属同济医院）、熊艳（武汉大学中南医院） |
| |  |  |  |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | | 序号 | 论文（专著）名称/刊名/作者 | 年、卷、页码 | 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 | | 1 | CDT2 Controlled Cell Cycle Reentry Regulates the Pathogenesis of Alzheimer’s Disease/Alzheimers & Dementia/Huang F, Wang M, Liu R, Wang JZ, Schadt E, Haroutunian V, Katsel P, Zhang B, Wang XC | 2019、15、217-231 | 2019-02 | 王小川、张斌 | 黄芳、王明辉 | 黄芳、刘蓉、王建枝、王小川 | | 2 | C/EBPβ is a key transcription factor for APOE and preferentially mediates ApoE4 expression in Alzheimer's disease/ Molecular Psychiatry/ Xia Y, Wang ZH, Zhang J, Liu X, Yu SP, Ye KX, Wang JZ, Ye K, Wang XC | 2021、26(10)、6002-6022 | 2021-10 | 王小川、叶克强 | 夏亦元、王志昊 | 夏亦元、王志昊、张继春、王建枝、叶克强、王小川 | | 3 | Tau acetylates and stabilizes β-catenin thereby promoting cell survival/ EMBO Reports/ Liu E, Zhou Q, Xie AJ, Li X, Li M, Ye J, Li S, Ke D, Wang Q, Xu ZP, Li L, Yang Y, Liu GP, Wang XC, Li HL, Wang JZ | 2020、21(3)、e48328. | 2020-03-04 | 王建枝、李宏莲 | 刘恩杰、周秋至 | 刘恩杰、周秋至、谢傲吉、李梦珠、叶金旺、李师宏、柯丹、王群、徐志鹏、杨莹、刘恭平、王小川、李宏莲、王建枝 | | 4 | Long-term Helicobacter pylori Infection Does Not Induce Tauopathy and Memory Impairment in SD Rats/ J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci/ Zhou H, Guo Y, Li X, Liuyang ZY, Shentu YP, Jing XP, Liang JW, Zhou XW, Wang XC, Wang JZ, Zeng J, Liu R | 2017、37(6)、823–827 | 2017-12-21 | 刘蓉、曾吉 | 周欢 | 周欢、郭英、李行、刘杨震宇、申屠杨萍、景小鹏、梁珈玮、周新文、王小川、王建枝、曾吉、刘蓉 | | 5 | Zinc binds to and directly inhibits protein phosphatase 2A in vitro/ Neuroscience Bulletin/ Xiong Y, Luo DJ, Wang XL, Qiu M, Yang Y, Yan X, Wang JZ, Ye QF, Liu R | 2015、31(3)、 331–337 | 2015-06-08 | 刘蓉、叶啟发 | 熊艳 | 熊艳、罗丹菊，王秀莲，裘玫，杨杨，严雄、王建枝、叶啟发、刘蓉 | | |