

FKBP1B 基因对心脑血管系统作用的研究进展

高一, 吕阳, 刘理想, 张国梁*

(吉林省农业科学院 畜牧科学分院, 公主岭 136100)

【摘要】 FK506 结合蛋白 1B (FK506 binding proteins 1B, FKBP1B) 是 FKBP 家族中的一员, 主要在心肌、脑组织和平滑肌等组织中表达。近年来, 关于 FKBP1B 在心脏和神经系统中所承担的作用受到更多关注, 而大量实验也证实 FKBP1B 参与心脏发育、疾病发生以及大脑衰老、神经功能障碍等重要机体活动。但 FKBP1B 在心脑血管系统中以何种方式和机制进行调控尚不明确。研究发现 FKBP1B 无论是在心肌还是脑组织中, 都能通过与 RyR2 受体结合来控制 Ca^{2+} 的释放。本文就 FKBP1B 在心脏和脑组织中所发挥功能和调控机理做一综述, 为深入了解心脑血管系统生理和病理机制提供理论依据。

【关键词】 FKBP1B; 心脏; 脑神经; RyR2; Ca^{2+}

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2018) 10-0106-05

doi: 10. 3969/j. issn. 1671 - 7856. 2018. 10. 018

Progress of research on FKBP1B gene in cardiovascular and cerebrovascular systems

GAO Yi, LYU Yang, LIU Lixiang, ZHANG Guoliang*

(Branch of animal Husbandry Jilin Academy of Agricultural Science, Gongzhuling 136100, China)

【Abstract】 FK506 binding protein 1B (FKBP1B), a member of the FKBP family, is mainly expressed in myocardium, brain tissue, and smooth muscle. Its roles in the heart and nervous system have received increasing attention in recent years, and a number of experiments have confirmed FKBP1B's involvement in important physiological activities in heart development, disease, brain aging, and nerve dysfunction. Thus, the regulatory mechanisms and mechanisms of action of FKBP1B in the heart and brain have become matters of increasing importance. Through continuous exploration, FKBP1B has been found to be able to control Ca^{2+} release by binding to RyR2 receptors in both myocardium and brain tissue. This article reviews FKBP1B's functions and regulatory mechanisms in heart and brain tissue in order to provide a theoretical basis for understanding the physiological and pathological mechanisms of the cardiovascular and cerebrovascular systems in the fight against human diseases.

【Keywords】 FKBP1B; heart; cranial nerve; RyR2; Ca^{2+}

FKBP1B (FK506 binding proteins 1B, FKBP1B) 含有 108 个氨基酸, 分子量为 12.6×10^3 , 是一种免疫亲和素受体蛋白。FKBP1B 是 FK506 结合蛋白 (FK506 Binding Proteins, FKBP) 家族低分子量成

员, 根据自身的分子量大小, FKBP1B 也被命名为 FKBP12.6。此外, FKBP1B 也被称为 KBP1L (FK506 Binding Protein 1-Like)^[1] 和 Calstabin2^[2]。目前发现 FKBP 包含 20 多种类型, 在哺乳动物中至少存

【基金项目】 国家肉牛牦牛产业技术体系 (CARS-37)。

【作者简介】 高一 (1991—), 女, 研究实习生, 硕士, 研究方向为动物遗传与分子育种。E-mail: 352828571@qq.com

【通信作者】 张国梁 (1967—), 男, 研究员, 博士, 研究方向为分子 (细胞) 遗传与动物育种。E-mail: zg1777777@163.com

在 8 种。作为受体类蛋白,它们能够与免疫抑制剂 FK506 和雷帕霉素 (rapamycin, RAP) 特异性结合^[3]。其中 FKBP1B 与 FK506 结合,通过抑制钙调磷酸酶 (CaN) 活性,从而抑制免疫反应^[4]。FKBP1B 还具有肽基脯氨酰异构酶活性,与蛋白结合能够起到稳定作用^[3]。FKBP1B 的 3 个氨基酸 (Gln31、Asn32 和 Phe59) 是 FKBP1B 结合到兰尼碱受体 (ryanodine receptor 2, RyR2) 通道上非常重要的位点^[5]。FKBPs 家族中研究较多的就是 FKBP1B 和 FKBP1A (FKBP12), 并且 FKBP1B 与 FKBP1A 氨基酸序列同源性高达 88%^[1]。除此之外,FKBP1B 基因编码区序列在多种哺乳动物中具有高度同源性和保守性,在 25 种哺乳物种中,108 个氨基酸中仅存在 10 个氨基酸发生替换的现象^[5]。在人类的几种组织中发现 FKBP1B 含有一个大小为 45 bp 的可变剪接体和一个终止密码子的插入片段^[1]。

在肌细胞中,FKBP1B 在封闭状态下能稳定结合 RyR2, 调节肌浆网的钙诱导的钙释放 (calcium induced calcium release, CICR), 发挥调控 Ca^{2+} 作用。而后 Ca^{2+} 从肌浆网腔释放到胞质中,被各种需要 Ca^{2+} 参与的信号过程所利用,确保机体活动正常运行。目前实验证实,FKBP1B 主要分布于心肌、脑组织和平滑肌等组织,且在脑组织中表达较高^[6,7]。在心肌中,尽管 FKBP1B 的含量要显著低于 FKBP1A,但 FKBP1B 对于 RyR2 有更高的亲和性,可以优先与 RyR2 结合^[8]。FKBP1B 参与心脏发育、老化,心肌细胞表型分化、心脏结构形成和心脏脉搏启动等活动,对心脏疾病如心肌肥厚^[9]、心脏衰竭^[10]、心率失常^[2] 等发挥重要调控作用;FKBP1B 也参与神经退行性疾病发生,具有促进神经再生和神经元保护功能^[4,11]。尽管 FKBP1B 还有很多方面的功能需要探索,但目前研究热点主要集中在心脏与神经系统两个方面。

1 FKBP1B 与心脏

1.1 FKBP1B 与心脏疾病

1.1.1 FKBP1B 与心力衰竭

研究发现,在心力衰竭的患者心肌中 RyR2 磷酸化程度增多,在犬的心力衰竭模型中也有类似发现,无论是体内实验还是体外实验对 RyR2 进行磷酸化都会导致结合到 RyR2 大分子复合物上的 FKBP1B 量减少,进而增加 RyR2 通道开放的可能性^[12]。此外,心力衰竭实验结果表明,交感神经张

力会长期处于增高状态,且通过 cAMP 依赖蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) 途径使 RyR2 高度磷酸化 RyR2, RyR2- Ca^{2+} 的位点通道与 FKBP1B 受体结合力降低,导致 RyR2 复合体中 FKBP1B 受体减少,从而引起肌浆网上的 Ca^{2+} 释放通道异常开放^[13]。在犬的心力衰竭实验中,应用 JTV519 (苯并噻氮卓衍生物) 可抑制 FKBP1B 与 RyR2 分离,进一步改善 Ca^{2+} 渗漏^[14-15]。这些资料显示一旦 RyR2 磷酸化,与其结合的 FKBP1B 与 RyR2 发生分离, RyR2 上 Ca^{2+} 通道开放异常引发 Ca^{2+} 渗漏最终导致心力衰竭。

1.1.2 FKBP1B 与心肌肥厚

在小鼠 FKBP1B 敲除模型中,雄性和雌性小鼠表现出相似的异常,但仅雄性小鼠出现心肌肥大,雌性小鼠心脏未发生异常。用雌激素受体拮抗剂它莫西芬处理雌性 FKBP1B 敲除小鼠,出现心肌肥厚症状^[16]。研究者认为 FKBP1B 调节心肌兴奋收缩耦联,而雌激素在 Ca^{2+} 调节异常导致的心肌肥厚性反应中起保护作用。此外,相关实验发现过表达 FKBP12.6 可减弱胸主动脉收缩 (TAC) 诱导的小鼠心肌肥厚,并且 FKBP12.6 能够通过抑制 Ca^{2+} 介导的信号通路,防止心脏心肌肥厚,提示 FKBP1B 参与心肌肥厚调控过程并发挥保护作用^[9,17]。但也有研究证明腺病毒介导的 FKBP12.6 过表达可诱导新生鼠心肌细胞肥厚和凋亡,并且在人的肥厚型心肌病的分子遗传学研究结果表明 FKBP1B 可能并非致病基因^[18-19]。于是关于 FKBP12.6 在心肌肥厚中的作用仍存在争议,但也要考虑或许是由于两者实验对象不同所造成的,尤其是人的机体更为复杂,样本量采集困难等因素影响,因此需要后续更多的实验进行分析验证。

1.1.3 FKBP1B 与心律失常

室性心律失常引起的心脏猝死是一个主要原因,但目前预防心律失常的药物治疗不能提供令人满意的结果,因此对新的抗心律失常策略提出需求。Wehrens 等^[2] 进行了 FKBP1B 基因敲除实验,发现运动会引起小鼠心室性心律失常,导致心脏猝死。通过 1,4-苯并噻唑衍治疗增强 FKBP1B 对 RyR2 的亲合力,稳定了 RyR2 的封闭状态,防止了引起心律失常的 Ca^{2+} 渗漏。且有其他资料显示,过表达 FKBP1B 或是增加 FKBP1B 与 RyR2 亲合力可以改善通道缺陷,进而改善心律失常^[20]。这些结果提示 FKBP1B-RyR2 通路参与心律失常调控,通过

增强 FKBP1B 对 RyR2 的结合力可能是治疗常见室性心律失常的一种治疗手段。除了 FKBP1B 蛋白外,与细胞内 Ca^{2+} 处理有关的如钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II (CaMKII)、Na/Ca 交换蛋白 (NCX)、RyR 和 I Na-late^[21] 都作为治疗心律失常的新靶点,但在临床应用成为现实之前,更深入地了解长期药物效应是必要的。

1.2 FKBP1B 与心脏发育和老化

在胚胎发育中,FKBP1B 主要表达于心脏,且表达量较高,但随着心脏发育,FKBP1B 的表达量降低,并集中于心房。同时心肌细胞分化和 FKBP1B 基因表达具有一致性;小鼠胚胎发育过程中心肌细胞能够增殖,而在小鼠出生后增殖停止;FKBP1B 也在整个心脏发育过程表达,在小鼠出生后其表达能力局限于心房^[22]。说明 FKBP1B 参与心脏发育、形成的过程,并且对心肌细胞的舒缩耦联具有重要作用。心脏老化是心脏功能障碍和其他心脏疾病的主要原因之一。研究 FKBP12.6 基因敲除小鼠发现 FKBP12.6 的缺失导致了细胞周期抑制剂 p16 和 p19 升高,增强心肌纤维化,细胞死亡,以及更短的端粒。并且实验小鼠出现心脏的胰岛素信号增强,AKT 磷酸化,mTOR 活性增强以及自噬功能受损现象^[23]。这些结果证实 FKBP12.6 的基因缺失促进了心脏衰老,并表明 AKT/mTOR 通路的激活在这一过程中起着机械作用。

1.3 心脏中 FKBP1B 对 RyR2 调节机制

心肌细胞中, Ca^{2+} 是参与收缩-舒张偶联过程的重要物质,一旦 Ca^{2+} 浓度异常,将会导致心脏电信号传导速度减慢、心室收缩功能紊乱,进而导致心功能失常^[14,24]。目前已知的 Ca^{2+} 通道有 RyRs 通道和三磷酸肌醇受体 (inositol, 4, 5-trisphosphate receptor, IP3R) 通道^[25],在过去的几十年里,RyRs 和 IP3R 的研究极大地促进了研究人员对心衰、心律失常、心肌肥厚、肌肉病变、癫痫等各种疾病的生理功能和病理机制的理解。其中 RyR2 通道作用效果是 IP3R 通道的 50 多倍,所以肌浆网膜上的 RyR2 通道是心肌收缩偶联过程中最重要的一种离子通道^[12,26]。RyR2 能够与 FKBP1B、钙调蛋白 (calmodulin)、PKA、蛋白磷酸酶 I (protein phosphatase-1, PPI) 等结合发挥相应调控作用^[27]。因此,FKBP1B 可通过与肌浆网上的 RyR2 结合,稳定 Ca^{2+} 通道,维持心肌细胞的稳定性和兴奋性进而保证心率稳定和心脏正常泵血。当 RyR2 被 PKA

磷酸化,FKBP1B 从 RyR2 上分离,RyR2 对 CICR 敏感性提高,大量的 Ca^{2+} 从肌浆网流出,胞浆内钙超载,引发心脏舒缩功能紊乱。

2 FKBP1B 与脑神经

2.1 FKBP1B 与神经系统

FKBPs 家族具有促进神经元再生和神经元保护作用,且对多种中枢神经系统疾病如阿尔茨海默症、帕金森病有显著影响,且在神经系统中又以 FKBP12、FKBP51 和 FKBP52 研究较多^[4],FKBP1B 的研究则相对较少。FKBP1B 在脑组织如海马、杏仁核中广泛表达, Ca^{2+} 对神经细胞生长、分化、新陈代谢、胞外分泌和细胞凋亡等具有调控作用^[4]。在多种物种中, Ca^{2+} 失调与衰老相关的认知功能障碍有关,在死后阿尔茨海默病 (AD) 的大鼠和小鼠 AD 模型得到验证^[28-29]。FKBP1B 在肌细胞中能够结合 RyR2,调节 Ca^{2+} 释放。在心肌细胞中,FKBP1B 的基因缺失能够引发 Ca^{2+} 从 RyR2 脱离。因此,推测 FKBP1B 在神经元中可能通过 RyR2 来调节 Ca^{2+} ,进而发挥相关功能。

雷帕霉素可以取代 RyR2 上的 FKBP1B,使得细胞内的 Ca^{2+} 释放增加^[30]。RyRs 参与了大脑神经元 Ca^{2+} 失调过程^[31],且雷帕霉素增加了 Ca^{2+} 电流^[32],提示神经元中 FKBP1B 的结合可以稳定 RyR2 通道,调控 Ca^{2+} 释放。有资料显示 FKBP1B 基因在老龄大鼠海马和早期阿尔茨海默氏病中表达量降低^[33],那关于大鼠海马区 FKBP1B 基因表达随着年龄的增长而降低,其在生命早期开始下降,在认知缺陷出现中后期会继续下降的研究也进一步证实这一结果^[34]。干扰幼鼠海马区 FKBP1B 的表达,慢后超极化 (slow afterhyperpolarization, sAHP) 增加, Ca^{2+} 失调。与幼小动物相比,老龄动物海马神经元的 Ca^{2+} 依赖型 sAHP 更大,即随着年龄的增长,海马体内的其他 Ca^{2+} 介导的电生理反应随之增强^[35]。反之,大鼠海马区过表达 FKBP1B,负调控细胞内 Ca^{2+} 反应,逆转衰老相关的 Ca^{2+} 失调和认知障碍^[29]。这些资料表明 FKBP1B 是神经元关键的 Ca^{2+} 稳态和认知过程调节因子,并在在衰老过程中表达减弱或下降。此外,大鼠海马区过表达 FKBP1B,除了减少老年大鼠的记忆缺陷,还能够选择性地抵消了基因转录调控 37% 的衰老诱导基因的表达变化^[35]。与认知过程并行的一种新型的协调大脑结构组织的转录网络会随着衰老而失调,但

因 FKBP1B 而得到恢复。因而,FKBP1B 或许为预防甚至逆转大脑衰退提供一种新的治疗靶标。

2.2 大脑中 FKBP1B 对 RyR2 和 L-VGCC 调节

大脑衰老与多种 Ca^{2+} 参与的过程相关,其中调控海马 CA1 神经元最主要的两个路径为 L 型电压门控钙通道 (L-VGCC) 和 RyRs^[34]。FKBP1B 干扰实验结果证明 FKBP1B 抑制大脑神经元和肌细胞中 RyR2 介导的 CICR。并且 FKBP1B 能够明显抑制 VGCC 电流产生,为 FKBP1B 通过 VGCCs 来抑制 Ca^{2+} 进入细胞以及 RyRs 介导的 Ca^{2+} 胞内释放提供了初步依据^[33]。目前还不清楚 FKBP1B 如何调控 VGCCs,但可以明确的是在 VGCCs-RyR 途径中,FKBP1B 通过 CICR 增加 Ca^{2+} 。L-VGCC 位于 RyR 的上游,RyR 与在 VGCC-RyR 通路中的 FKBP 结合,VGCC-RyR 通过 CICR 增加 Ca^{2+} ^[34]。因此,FKBP 可能通过与 RyRs 的结合进一步影响 VGCCs 来调节 Ca^{2+} 电流,更为直接的解释是 FKBP1B 通过一个尚未确定的互作来直接调节 VGCC 的活动。

2.3 FKBP 抑制 mTOR 通路

FKBP1B 除了与 RyR2 复合物结合外,还与细胞通路相互作用。FKBP1B/1 A 通过与免疫抑制剂雷帕霉素结合能够抑制 mTOR 通路中的基因,调控大脑细胞生长和可塑性^[35-36]。雷帕霉素对 FKBP-RyR 和 FKBP-mTOR 有相反的作用,减弱了 FKBP 对 RyRs 抑制,但增强了 FKBP 对 mTOR 抑制。提示 FKBP1B/1 A 和 mTOR 的相互作用与 FKBP1B/1 A 依赖性 RyRs 调节 Ca^{2+} 释放作用是独立的。FKBP1A 能够反向调控大脑 mTOR 通路而不依赖雷帕霉素^[36],但过表达 FKBP1B,mTOR 通路 24 个基因中仅有 Hif1 α 和 Nfkb1 基因发生变化^[37],统计学角度来讲 mTOR 通路没有被对 FKBP1B 敏感性基因所覆盖,反应出 FKBP1B 并不能够如 FKBP1A 单独调控 mTOR 通路,同时也说明 FKBP1B 的基因组效应不受 mTOR 途径介导。

2.4 大脑中 FKBP1B 降低的因素

海马区 FKBP1B 表达量降低是 Ca^{2+} 失调表型发展的关键因素,这种下降可能是由于表达减少或翻译后的修改造成的。结合分析 FKBP1B 对 VGCCs 和 RyR2 调节,并对 FKBP 的多个路径进行了假定的老化效应,表明了雷帕霉素对 FKBP-RyR 和 FKBP-mTOR 通路的反向调控。破坏海马 FKBP1B 功能可以诱导 Ca^{2+} 失调,这与老化过程中出现的类似损伤模型一致,于是提出了 FKBP1B 降

低可能是触发初始老化的原因。一种可能是在衰老过程中,海马神经元和神经胶质细胞的代谢发生变化,重要能量蛋白质的生物合成减少,尤其是 FKBP^[38]。另一种可能与激素有关,例如肾上腺素(糖皮质激素)长期作用于大脑老化,对大脑的影响随着年龄的增长而改变^[39],其也能增强海马依赖的 Ca^{2+} sAHP^[40]。此外,盐皮质激素能够降低 FKBP1B 表达,并增强 RyR 介导的 Ca^{2+} 释放^[41]。因此,激素和/或代谢变化可能导致 FKBP1B 表达/功能下降。

3 展望

无论是在心脏还是脑神经元中都存在 FKBP1B 基因表达,并且能够依赖 RyR2 受体通道模式调节 Ca^{2+} 释放,发挥相关的功能作用。尽管生命有机体是一个庞大精密而复杂的系统,不能仅靠单个基因或是单条信号通路调控,但是 FKBP1B 为解决心脏疾病或是神经系统衰老、功能障碍等问题提供了新靶点。相信通过研究人员的不懈努力,更多的实验数据结果积累,心脑血管系统疾病发生机制的面纱将被揭开。同时为其他组织器官 FKBP1B 的表达和功能是否依赖于 RyR2- Ca^{2+} 机制达到调控目的提供参考依据。

参考文献:

- [1] Arakawa H, Nagase H, Hayashi N, et al. Molecular cloning and expression of a novel human gene that is highly homologous to human FK506-binding protein 12kDa (hFKBP-12) and characterization of two alternatively spliced transcripts [J]. Biochem Biophys Res Commun, 1994,200(2):836-843.
- [2] Wehrens XH, Lehnart SE, Reiken SR, et al. Protection from cardiac arrhythmia through ryanodine receptor-stabilizing protein calstabin2 [J]. Science, 2004,304(5668):292-296.
- [3] Chelu MG, Danila CI, Gilman CP, et al. Regulation of Ryanodine Receptors by FK506 Binding Proteins [J]. Trends Cardiovasc Med, 2004,14(6):227-234.
- [4] 贾丽丽. FKBP12.6 对小鼠学习记忆的影响 [D]. 南昌大学, 2016.
- [5] Xin HB, Rogers K, Qi Y, et al. Three amino acid residues determine selective binding of FK506-binding protein 12.6 to the cardiac ryanodine receptor [J]. J Biol Chem, 1999,274(22):15315-15319.
- [6] Bennett JA, Clancy YC, McNeish JD. Identification and characterization of the murine FK506 binding protein (FKBP) 12.6 gene [J]. Mamm Genome, 1998,9(12):1069-1071.
- [7] 宛明. FKBP12.6 在小鼠脑缺血损伤中的作用及 CDC42 缺失对小鼠摄食的影响 [D]. 南昌大学, 2015.
- [8] Timmerman AP, Onoue H, Xin HB, et al. Selective binding of FKBP12.6 by the cardiac ryanodine receptor [J]. J Biol Chem, 1996,271(34):20385-20391.

- [9] Xu B, Zhu JX, Huo R, et al. Alternations of cardiac I K1 and I to from FKBP12.6 transgenic mouse heart and potential impact of cardiac hypertrophy[J]. *Int J Cardiol*, 2014,176(3):1017–1020.
- [10] Prévilon M, Le Gall M, Chafey P, et al. Comparative differential proteomic profiles of nonfailing and failing hearts after in vivo thoracic aortic constriction in mice overexpressing FKBP12.6[J]. *Physiol Rep*, 2013, 1(3): e00039.
- [11] Van Petegem F. Ryanodine receptors: structure and function[J]. *JBC Papers in Press*, 2012,287(38):31624–31632.
- [12] Marx SO, Reiken S, Hisamatsu Y, et al. PKA phosphorylation dissociates FKBP12.6 from the calcium release channel (ryanodine receptor): defective regulation in failing hearts[J]. *Cell*, 2000,101(4):365–376.
- [13] Jiang MT, Lokuta AJ, Farrell EF, et al. Abnormal Ca^{2+} release, but normal ryanodine receptors, in canine and human heart failure[J]. *Circ Res*, 2002,91(11):1015–1022.
- [14] Yano M, Kobayashi S, Kohno M, et al. FKBP12.6-mediated stabilization of calcium-release channel (ryanodine receptor) as a novel therapeutic strategy against heart failure[J]. *Circulation*, 2003,107(3):477–484.
- [15] Yang J, Zhang R, Jiang X, et al. Toll-like receptor 4 induced ryanodine receptor 2 oxidation and sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} leakage promote cardiac contractile dysfunction in sepsis. [J]. *J Biol Chem*, 2017, 293(3):794–807.
- [16] Xin HB, Senbonmatsu T, Cheng DS, et al. Oestrogen protects FKBP12.6 null mice from cardiac hypertrophy[J]. *Nature*, 2002,416(6878):334–338.
- [17] Xiao YF, Zeng ZX, Guan XH, et al. FKBP12.6 protects heart from AngII-induced hypertrophy through inhibiting Ca^{2+} /calmodulin-mediated signalling pathways in vivo and in vitro. [J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(7):3638–3651.
- [18] Zhi XZ, Qiong Zhou, Yang S, et al. GW26-e4658 Study on the Molecular Genetic between Hypertrophic Cardiomyopathy and FKBP12.6[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015,66(16):80–88.
- [19] 徐志成. FKBP12.6 与肥厚性心肌病的分子遗传学研究[D]. 南昌大学,2015.
- [20] 王逵,杨成明. FKBP12.6 与 RyR2 的关系及其在心脏疾病中的意义[J]. *心血管病学进展*,2007(06):979–982.
- [21] Driessen HE, Bourgonje VJ, van Veen TA, et al. New antiarrhythmic targets to control intracellular calcium handling[J]. *Neth Heart J*, 2014,22(5):198–213.
- [22] 钟健. FKBP12/12.6 对心脏结构和功能调控机制的研究[D]. 第三军医大学,2005.
- [23] Ji G. Genetic deletion of fkb12.6 accelerates cardiac aging in mice[J]. *Biophys J*, 2015,108(2):419.
- [24] Lanner JT, Georgiou DK, Joshi AD, et al. Ryanodine receptors: structure, expression, molecular details, and function in calcium release[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2010, 2(11):a003996.
- [25] Wehrens XH, Marks AR. Altered function and regulation of cardiac ryanodine receptors in cardiac disease[J]. *Trends Biochem Sci*. 2003;28(12):671–678.
- [26] 袁心普. 部分哺乳动物 FKBP12.6 基因的对比分析[D]. 华东师范大学,2013.
- [27] 胡炜. 自体骨髓间充质干细胞移植对急性心肌梗死家兔 Ryanodine 受体和其稳定蛋白表达的影响[D]. 河北医科大学,2011.
- [28] Overk C, Masliah E. Perspective on the calcium dyshomeostasis hypothesis in the pathogenesis of selective neuronal degeneration in animal models of Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2017,13:183–185.
- [29] Gant JC, Chen KC, Kadish I, et al. Reversal of aging-related neuronal Ca^{2+} dysregulation and cognitive impairment by delivery of a transgene encoding FK506-binding protein 12.6/1b to the hippocampus[J]. *J Neurosci*, 2015,35:10878–10887.
- [30] Long C, Cook LG, Wu GY, et al. Removal of FKBP12/12.6 from endothelial ryanodine receptors leads to an intracellular calcium leak and endothelial dysfunction[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007,27(7):1580–1586.
- [31] Gant JC, Sama MM, Landfield PW, et al. Early and simultaneous emergence of multiple hippocampal biomarkers of aging is mediated by Ca^{2+} -induced Ca^{2+} release[J]. *J Neurosci*, 2006,26(13):3482–3490.
- [32] Norris CM, Blalock EM, Chen KC, et al. Calcineurin enhances L-type Ca^{2+} channel activity in hippocampal neurons; increased effect with age in culture[J]. *Neurosci*, 2002,110(2):213–225.
- [33] Gant JC, Chen KC, Norris CM, et al. Disrupting function of FK506-binding protein 1b/12.6 induces the Ca^{2+} -dysregulation aging phenotype in hippocampal neurons[J]. *J Neurosci*, 2011; 31:1693–1703.
- [34] Gant JC, Blalock EM, Chen KC, et al. FK506-binding protein 1b/12.6: A key to aging-related hippocampal Ca^{2+} dysregulation[J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 739:74–82.
- [35] Gant JC, Blalock EM, Chen KC, et al. FK506-Binding Protein 12.6/1b, a Negative Regulator of $[\text{Ca}^{2+}]$, Rescues Memory and Restores Genomic Regulation in the Hippocampus of Aging Rats. [J]. *J Neurosci*, 2018,38(4):1030–1041.
- [36] Hoeffer CA, Tang W, Wong H, et al. Removal of FKBP12 enhances mTOR-Raptor interactions, LTP, memory, and perseverative/repetitive behavior[J]. *Neuron*, 2008; 60:832–845.
- [37] Johnson SC, Rabinovitch PS, Kaeblerlein M. mTOR is a key modulator of ageing and age-related disease[J]. *Nature*, 2013, 493:338–345.
- [38] Brinton RD. Estrogen regulation of glucose metabolism and mitochondrial function: therapeutic implications for prevention of Alzheimer's disease[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2008;60:1504–1511.
- [39] Blalock EM, Grondin R, Chen KC, et al. Aging-related gene expression in hippocampus proper compared with dentate gyrus is selectively associated with metabolic syndrome variables in rhesus monkeys[J]. *J Neurosci*, 2010,30(17):6058–6071.
- [40] Kerr DS, Campbell LW, Hao SY, et al. Corticosteroid modulation of hippocampal potentials: increased effect with aging[J]. *Science*, 1989,245(4925):1505–1509.
- [41] Gomez AM, Rueda A, Sainte-Marie Y, et al. Mineralocorticoid modulation of cardiac ryanodine receptor activity is associated with downregulation of FK506-binding proteins[J]. *Circulation*, 2009,119:2179–2187.