



- P1—A 国家杰出青年科学基金项目介绍
- P1—B 国家优秀青年科学基金项目介绍
- P2—A 国家自然科学基金重点项目介绍
- P2—B 国家自然科学基金国际(地区)合作研究与交流项目介绍
- P3 亮点论文
- P4 医学院新引进人才介绍

●2017年11月23日 星期四 第三十六期 浙江大学医学院 主办 ● 主编:许正平 责任编辑:任桑桑 编辑:骆笑

医学院 2017 年国家自然科学基金申请喜获丰收

2017年医学院国家自然科学基金申报工作又一次取得喜人成绩,集中期申报项目获批准资助268项,占全校获批项目总数的35.83%,批准直接总经费10969.55万元。在获得资助的各类项目中,杰出青年科学基金项目1项,优秀青年科学基金项目5项,重点项目2项,国际(地区)合作研究与交流项目3项。

近年来,医学院在创新人才培养、优势学科建设和源头创新能力提升等方面做了很多积极工作,布局重要基地,引

进和培育了大批骨干人才,鼓励并支持青年人才开展高水平研究,持续推进创新团队建设。在坚持不懈地抓好学科和人才队伍建设的政策引导下,学院形成了青年人才群峰竞秀的良好生态。

国家杰出青年科学基金项目

项目名称:分子影像与核医学

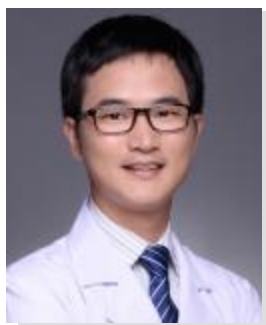


田梅 浙江大学医学院附属第二医院影像医学与核医学教授、博士生导师,浙江大学医学院杭州滨江医院(浙江大学医学院附属第二医院滨江院区)副院长、浙江省医学分子影像重点实验室主任。教育部“长江学者”特聘教授,科技部“重点领域创新团队”负责人,国家“千人计划”专家联谊会副会长,浙江省科学技术协会副主席。2004年博士毕业于日本国立Gunma大学医学部,2004-2006年任日本学术振兴会特别研究员,2006-2007年任美国哈佛大学医学院Brigham and Women's医院临床研究员,2007-2011年任美国癌症医院排名第一的MD Anderson癌症中心助理教授。长期从事重大疾病的医学影像精准诊治工作,主持多项国家自然科学基金等国家级科研项目;近4年来发表论文20余篇,5项研究成果被同期配发长篇专题评述,相关研究被纳入美国临床指南;作为副主编编写了2部人卫版全国统编教材,主编1部Wiley出版社学术专著;获得中国青年科技奖、中国青年女科学家奖;担任世界、欧、美、英、日等国际分子影像与核医学五大主流学会会刊的亚洲地区编辑、编委和副主编,及联合国国际原子能机构(IAEA)“干细胞标记”顾问专家。

田梅教授围绕脑功能与认知相关脑疾病分子水平在体时空动态可视化的关键科学问题,建立了脑功能与认知相关脑疾病的核医学分子影像新方法,揭示了脑疾病与脑功能的相关时空动态变化规律,拓展了在癫痫、认知障碍、神经疾病表现遗传、脑机融合等前沿领域创新应用,并研发了新型分子影像探针,形成了独具特色的研究体系;对相关交叉学科的在体可视化研究和临床应用具有重要的示范推动作用。

国家优秀青年科学基金项目

项目名称:非酒精性脂肪性肝病



徐承富 浙江大学医学院附属第一医院副研究员、副主任医师、博士生导师。2009年6月毕业于浙江大学医学院,获临床医学专业博士学位,同年8月进入浙江大学医学院附属第一医院消化内科工作。曾获国家留学基金委资助赴德国海德堡大学访问交流,并在美国国立卫生研究院完成两年的博士后科研训练。一直致力于非酒精性脂肪性肝病发病机制与诊治研究,相关成果以第一(含并列)或通讯作者在Journal of Hepatology, American Journal of Gastroenterology等期刊发表SCI论文20余篇(其中影响因子>10论文5篇)。2011年获全国优博论文提名奖。作为厉有名教授脂肪性肝病研究团队核心成员获教育部科技进步一等奖1项和浙江省科技进步二等奖2项。2015年获浙江省杰出青年科学基金资助,并被推荐为浙江省卫生高层次人才(医坛新秀)。

主要研究方向包括:(1)内分泌代谢紊乱与非酒精性脂肪性肝病的相互作用及其机制研究;(2)非酒精性脂肪性肝病患病特点和发病影响因素研究;(3)非酒精性脂肪性肝病诊治新技术研究及其转化应用。

项目名称:糖尿病的分子机制



孟卓贤 浙江大学医学院基础医学系研究员、博士生导师。2004年和2009年分别获得南京医科大学临床医学学士和理学博士学位,2009-2015年先后任美国密歇根大学生命科学研究院博士后和研究员,2015年入选国家“青年千人计划”、浙江大学“百人计划”、浙江大学王宽诚青年学者,2016年入选浙江省“千人计划”,2016年2月加入浙江大学医学院。从事肥胖和糖尿病研究十多年,取得了一系列重要研究成果,以第一作者和通讯作者在Nature Medicine, Molecular Cell, Circulation等杂志发表多篇论文。在美国工作期间先后获美国心脏病学会博士后奖学金(AHA Postdoc Fellowship)和科学家发展奖(AHA SDG Award)。任美国糖尿病协会、北美华人糖尿病学会等学会会员,Diabetes, Diabetologia, Endocrinology等杂志特约审稿专家。

课题组重点研究在正常生理情况下和糖尿病发病过程中细胞能量感受和代谢重编程的转录调控网络和信号转导机制,希望为糖尿病的诊断和治疗提供理论基础和新的药物靶标。具体方向包括:(1)肥胖和II型糖尿病及其并发症的分子机制;(2)表观遗传学对细胞能量代谢的调控作用和机制;(3)胰岛beta细胞的代谢调控和损伤机制;(4)骨骼肌能量代谢稳态在骨骼肌发育、损伤修复和糖尿病进程中的作用和机制。

项目名称:神经生物学



马欢 浙江大学医学院基础医学系研究员、博士生导师,入选国家“青年千人计划”、浙江省“千人计划”、浙江大学“百人计划”、浙江大学王宽诚青年学者。2003年本科毕业于复旦大学生命科学学院,2009年通过美国NIH-上海交通大学联合培养获得神经生物学博士学位,2009-2015年先后在美国斯坦福大学、纽约大学从事学习记忆分子机制的研究工作,2015年9月加入浙江大学医学院。主要研究成果发表在Cell, Neuron, Journal of Neuroscience上,作为第一和通讯作者(含共同)在Cell上发表的2篇研究论文中的研究成果已于2015年写入美国神经科学教科书Principles of Neurobiology。任美国神经科学学会、普通生理学会、日本神经科学学会会员,Journal of Neuroscience等杂志特约审稿人,并参与了国内外多项科学基金的评审。其研究工作推动了对记忆形成分子机制的理解,Cell特邀加州大学戴维斯分校的Johannes Hell教授撰写Preview对其研究成果进行评论,Science Signaling三年内连续两次以Perspective等形式进行专题报道,F1000给予5星推荐,研究成果被Cell, Nature, Science等期刊大量引用。

研究方向:(1)抑制性神经元可塑性与学习记忆的分子机制;(2)神经元钙离子信号通路紊乱与精神性疾病如自闭症和智力障碍间的关系;(3)神经元自噬调控机制与突触可塑性和神经退化性疾病的关系。

(下转第2版)



项目名称:人类血液细胞图谱的构建与应用

郭国骥 浙江大学医学院基础医学系教授、博士生导师。2005年本科毕业于武汉大学;2010年毕业于新加坡国立大学及新加坡基因研究所,获理学博士学位;之后赴美国哈佛大学医学院从事博士后研究工作,任达纳法伯癌症中心及波士顿儿童医院 Research Fellow;2014年加入浙江大学医学院,任医学院干细胞与再生医学中心副主任。2015年入选国家“青年千人计划”。在胚胎干细胞和成体干细胞领域有突出贡献,以第一作者和通讯作者身份在 Cell Stem Cell、Cell Research、Developmental Cell 等期刊发表多篇学术论文。现任中国生理学会血液生理学专业委员会青年委员、浙江省转化医学会干细胞与再生医学分会委员。

主要研究方向:(1)利用单细胞分析技术研究干细胞的再生和分化机制;(2)利用小分子化合物组合体外扩增人成体干细胞。



项目名称:神经药理学

胡薇薇 浙江大学医学院基础医学系教授、博士生导师。2002年本科毕业于浙江大学医学院临床医学专业,2007年博士毕业于浙江大学医学院药理学专业并留校工作。曾前往日本北海道大学、美国克利夫兰临床医学中心神经科学所进修。在 Nature Communications、Pharmacol Therapeut、Autophagy、Brain Behavior and Immunity 等期刊发表 SCI 论文 40 余篇(其中第一作者或通讯作者 20 余篇)。先后承担了国家自然科学基金 5 项以及浙江省自然科学基金杰出青年基金等,并获得首批浙江大学求是青年学者称号,中国药理学学会-施维雅青年药理学工作者奖和浙江省医坛新秀称号。此外,作为主要参与者获得浙江省自然科学一等奖,申请或获得国家发明专利 2 项。目前担任中国药理学学会神经精神药理学专业委员会委员、生化与分子药理学专业委员会青年委员等。

主要研究方向:(1)缺血性脑损伤等慢性脑病的发病机制及药物新靶点研究;(2)中枢组胺及其受体在神经系统疾病中的作用及机制研究。研究手段包括利用条件性基因敲除小鼠、光遗传学调控、急慢性缺血性脑损伤等疾病模型、细胞分子生物学技术等。通过以上研究,为缺血性脑损伤等慢性脑病提供新的治疗靶点和治疗手段。

国家自然科学基金重点项目

项目名称:CD44/CD49d 介导骨髓微环境庇护和 M1RL 抵抗穿孔素 / 颗粒酶杀伤途径在 CAR-T 细胞治疗后急性淋巴细胞白血病 CD19 阳性复发中的作用和机制



项目负责人:

黄河,浙江大学求是特聘教授、主任医师、博士生导师,浙江大学医学院党委书记、副院长,国家 973 计划首席科学家,浙江大学血液病研究所所长,干细胞与免疫治疗浙江省工程实验室主任,浙江大学医学院附属第一医院骨髓移植中心主任。任中华医学会血液学专业委员会造血干细胞学组副组长、中华骨髓库专家委员会副主任委员、亚太国际骨髓移植组织国际学术委员会常务委员等。2003 年及 2015 年两次荣获国家科技进步奖二等奖。目前,作为项目负责人承担国家自然科学基金重点项目 2 项,国家自然科学基金国际(地区)合作研究与交流项目 1 项。近 10 年在 Blood、Leukemia 等杂志发表论文 125 篇。获省部级以上奖项 14 项,授权发明专利 16 项。任 Bone Marrow Transplantation、Biology of Blood and Marrow Transplantation 和 Journal of Hematology & Oncology 杂志编委。

项目简介:

该项目为国家自然科学基金在血液系统疾病 CART 治疗方向的首个重点项目。难治复发急性淋巴细胞白血病(ALL)预后差、生存期短。靶向 CD19 的 CAR-T(CART19)疗法是最具应用前景的靶向治疗,2017 年 8 月 31 日美国 FDA 首次批准 CART19 细胞药物上市。CART19 细胞对 CD19 阳性 ALL 诱导缓解率达 90%,但复发是治疗失败的主要原因。项目组前期利用单细胞转录组测序,首次发现治疗前特殊亚克隆的存在及治疗后 CART19 压力选择下的克隆演变是 CART19 治疗后 CD19 阳性复发的两大主要原因。项目首次围绕 CART19 治疗前后白血病亚克隆、骨髓微环境、克隆演变及穿孔素 / 颗粒酶途径等关键因素,拟应用单细胞、人源化小鼠、活体成像等手段揭示特殊亚克隆定植于骨髓。在此基础上,通过物理屏障、异常 PI3K/AKT 激活和骨髓基质细胞负向调控等方式逃逸 CART19 杀伤,成为缓解期微小残留病并在 CART19 治疗压力选择下抵抗 CART19 的穿孔素 / 颗粒酶途径亚克隆演变致复发的可能机制,为阐明 CD19 阳性复发的分子机理提供实验依据。该项目有望为发现新的干预靶点奠定基础。

项目名称:胆固醇感受器 SCAP/SREBP2/Insig-1 在 NLRP3 炎症小体活化及其相关炎症代谢性疾病中的功能和机制研究



项目负责人:

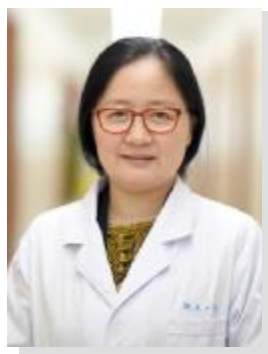
王迪,教授、博士生导师,浙江大学医学院基础医学系感染与免疫研究中心执行主任。从事免疫代谢学研究,探讨不同代谢产物以及免疫细胞内不同代谢途径对免疫细胞功能的影响,解析免疫-代谢稳态互调机制,并关注这些调控机制在慢性炎症相关的代谢综合征发生发展中的病理作用。作为通讯作者和第一作者在 Immunity、Nature Immunology、PNAS 等杂志上发表研究论文多篇。2010 年获得中国免疫学青年学者奖,2011 年评为浙江大学青年求是学者,2014 年获得浙江省杰出青年科学基金,2015 年获得国家优秀青年科学基金。

项目简介:

免疫代谢学研究发现许多核心代谢调节分子同样参与免疫细胞的功能调控并影响相关炎症代谢性疾病的发生。NLRP3 炎症小体可被相关代谢压力激活进而在慢性炎症及相关代谢紊乱中发挥重要作用。SCAP/SREBP2/Insig-1 通过感受胞内胆固醇含量以控制胆固醇的“从头合成”,是机体维持胆固醇平衡的关键机制。SCAP/SREBP2/Insig-1 是否直接参与 NLRP3 炎症小体的活化将成为研究代谢-免疫稳态互调机制的重要突破口。项目组前期研究发现 SCAP/SREBP2 参与 NLRP3 炎症小体的活化,其特异性抑制剂或表达缺失后均显著抑制 NLRP3 炎症小体的活化。作用机制可能通过与 NLRP3 结合进而促进其胞内转位及 ASC speck 的形成来实现。该项目将进一步明确 NLRP3 炎症小体活化时 SCAP/SREBP2 的活性变化及其对 NLRP3 炎症小体的调控,为解析代谢紊乱疾病中相关炎症积累提供新的理论依据和分子靶点。

国家自然科学基金国际(地区)合作研究与交流项目

项目名称:髓系细胞触发受体 2 (TREM-2)介导巨噬细胞免疫重塑在脏器型肥胖合并脓毒症发生发展中的作用及机制研究



项目负责人:

方向明,教授、主任医师、博士生导师,浙江大学医学院副院长。科技部重点领域创新团队负责人,教育部“长江学者”特聘教授,任中华医学会麻醉学分会常委、中国医师协会麻醉学医师分会副会长。主要研究方向为脓毒症发病机制和防治、围术期器官功能保护。作为项目负责人先后获得了国家自然科学基金重点项目、杰出青年科学基金项目、科技部“十二五”科技支撑计划项目和国家 973 计划项目等;以第一作者或通讯作者在脓毒症及器官功能保护方面发表 SCI 论文 60 余篇,系列文章刊登在 American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine、Critical Care Medicine、Chest、Anesthesiology 等期刊上,研究成果被 F1000 推荐,他引逾千次。

项目简介:

合并肥胖等慢性疾病是当前脓毒症的临床群体特征,不同于健康动物脓毒症模型,肥胖时呈现复杂病理生理过程,导致目前领域内的研究成果面临转化瓶颈。TREM-2 高表达于髓系细胞和脂肪细胞,项目组前期研究观察到高脂喂养小鼠 TREM-2 的表达及下游功能不同于常规饮食,与脂肪源性 MCP-1 浓度梯度“化学指南针”趋化效应、巨噬细胞重要功能因子 mTORC1/2 密切相关,并参与肥胖脓毒症小鼠巨噬细胞数量及功能等变化。因此,项目组推测肥胖小鼠 TREM-2 抑制巨噬细胞趋化至感染灶,干扰其吞噬杀菌和极化等功能,最终恶化脓毒症预后。该项目运用多种遗传动物和细胞,建立脏器型肥胖脓毒症模型,从整体、细胞、分子水平上阐明 TREM-2 介导的巨噬细胞免疫重塑在脏器型肥胖合并脓毒症发生发展中的作用及其分子机制,揭示符合临床特征的脓毒症的发病机理,探寻有效防治脓毒症的新靶标。

项目名称:基于分子影像的细胞治疗基础研究



项目负责人:

田梅,见第一版国家杰出青年科学基金项目中的专家介绍。

项目简介:

细胞治疗的在体生物学特征、命运转化和功能整合过程是一个多层次复杂的动态体系,是国家重大需求和国际科学前沿。该项目致力于研究“细胞治疗的在体生物学行为的多模态分子影像”中的关键科学问题,发展一种新型多模态分子影像方法,从分子、细胞、组织、活体水平的多尺度生物学水平精准追踪移植治疗细胞的体内增殖、分化和迁移等生物学行为,以及在体再生修复和调控干预机制,突破细胞治疗转化应用的瓶颈。该项目将构筑中日韩三国科学家研究战略网络,协同开展基于分子影像的细胞治疗研究,产出世界一流水平重大科技成果,培养杰出科技人才,推动亚洲成为具有世界影响的基于分子影像的细胞治疗科学研究中心。

曹雪涛研究组在 Cell 揭示放大抗病毒“信号”的蛋白分子

当病毒入侵,干扰素是机体捍卫健康所“派出”的最为关键的细胞因子。近日,Cell 刊登了曹雪涛研究团队的论文;甲基转移酶 SETD2 介导的 STAT1 甲基化促进了干扰素抗病毒效果。

研究组筛选出一种蛋白分子,它能大大增强干扰素的抗病毒效应,从而促进机体对各类病毒的抵抗能力。该发现为机体抗病毒免疫的效应机制提出了新观点,也为有效防治病毒感染性疾病提供了新思路,为潜在药物研发靶标。论文《甲基转移酶 SETD2 介导的 STAT1 甲基化促进了干扰素抗病毒效果》第一完成单位与通讯作者单位均为浙大医学院免疫学研究所。

干扰素的关键作用在于,它有点像发号施令的“广播站”,在病毒入侵时能调动多种细胞参与抗病毒免疫,从而激活机体的抗病毒能力。它是机体建立抵抗病毒感染,维持免疫稳态的重要防线。干扰素信号调控异常的情况,会导致机体炎症性疾病、慢性感染性疾病发生发展。

目前,人们利用 I 型干扰素来治疗慢性乙型肝炎。然而,其总体效率较低,治疗效果亟待提高。科学界认为,全面深入认识干扰素抗病毒效应的具体机制以寻找有效防治病毒感染的免疫措施具有重要意义。通过高通量 RNA 干扰筛选,医学免疫学国家重点实验室主任曹雪涛院士与浙江大学医学院免疫学研究所博

士生陈坤等发现:甲基转移酶 SETD2 分子能够直接放大干扰素的“信号”,它直接催化干扰素下游信号蛋白分子 STAT1 的甲基化,调动更多的细胞参与抗病毒反应,促进机体的抗病毒免疫功能。

研究团队发现,甲基转移酶 SETD2 分子表达对于干扰素抵抗乙型肝炎病毒 HBV 的发挥至关重要。而当在小鼠的肝细胞中特异性敲除 SETD2 基因,干扰素抑制 HBV 体内复制的效应就会降低。

该研究受到了国家自然科学基金、国家 973 计划项目等的资助。

李君研究组在慢加急性肝衰竭研究方面取得新突破

李君研究组联合上海交大瑞金医院、三军大西南医院、解放军 302 医院、首都医科大学佑安医院等十二家国内著名大学医院肝病中心,历经 5 年的前瞻性大样本研究,建立了慢加急性肝衰竭(ACLF)诊断与预后评估的中国标准(COSSH-ACLF),该研究结果近日以“Development of diagnostic criteria and a prognostic score for hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure”为题在线发表于 Gut 上。

研究组曾利用细胞因子芯片技术,成功揭示人血清 MIP-3a

有助于提高 ACLF 患者的早期诊断。在此基础上,研究组联合全国 12 个中心进行多中心前瞻性研究,统一入组标准为乙肝肝硬化患者出现急性失代偿和/或慢性乙型肝炎患者出现严重肝损伤(总胆红素 $\geq 5\text{md/dL}$,和 INR ≥ 1.5)。研究人员采集入院时和/或入院 28 天进展为 ACLF 的临床数据并进行长期随访观察,系统分析 28 天及 90 天生存率、ACLF 危险因素、器官衰竭等临床特征,建立并验证 HBV-ACLF 诊断和预后模型。

该研究发现了亚太地区以乙肝人群为主的 ACLF 具有不同

于欧美地区以酒精肝人群为主的 ACLF 的特异性临床特征,以此建立的 COSSH-ACLF 中国诊断标准克服了欧洲标准不适用于乙肝人群的不足,使乙肝人群 ACLF 的早期诊断更加敏感,并为该人群的及时救治提供了新的科学依据。

论文由研究组的鄂天舟硕士、李江博士和邵丽助理研究员等合作完成。该研究得到了“十一五”、“十二五”国家传染病重大专项的支持。

周天华研究组发现 Wnt 信号通路新成员及其重要生理功能

近日,周天华研究组在 Cell Research 发表了题为“Twa1/Gid8 is a β -catenin nuclear retention factor in Wnt signaling and colorectal tumorigenesis”的论文。该研究通过整合生物信息学、分子细胞生物学、发育生物学、癌生物学和临床调查等手段系统地鉴定了一个经典 Wnt 信号通路的新成员 Twa1,并证

实 Twa1 通过促进 β -catenin 的核内滞留而提高 β -catenin 的核内水平,进而增强 Wnt 信号通路,在斑马鱼胚胎早期发育及结肠癌的发生和发展过程中发挥重要功能。该研究表明 Twa1 是近二十年来 Wnt 信号通路研究中新发现的重要成员,为人们进一步认识 Wnt 信号通路及其分子调控机理提供了新思路,有助

于深入了解与 Wnt 信号通路异常相关的人类疾病的发生机理。

此项工作得到医学院刘伟、吴希美教授和生科院黄晓副教授等人的大力帮助,主要是由博士后卢毅、博士生谢珊珊、助理研究员张雯等合作完成。该研究项目得到了国家科技部、国家自然科学基金、教育部、浙江省自然科学基金等项目的资助。

刘伟研究组揭示自噬调控新机制

近日,Molecular Cell 在线发表了刘伟研究组的题为“mTORC1 Phosphorylates Acetyltransferase p300 to Regulate Autophagy and Lipogenesis”的研究论文。

作为哺乳动物中唯一的 III 型磷脂酰肌醇激酶(PI3K-III),VPS34 催化底物磷脂酰肌醇(PI)磷酸化生成的 3-磷酸磷脂酰肌醇(PI3P)为自噬体形成所必需。迄今研究表明,VPS34 与其调控蛋白作用形成核心复合物是激活其活

性的主要机制。

在对 p300 活性的研究中,研究组发现,调控细胞生长和代谢的重要蛋白复合物 mTORC1 通过磷酸化 p300,解除 p300 的分子内抑制作用,促进 p300 的激活。功能研究发现,mTORC1-p300 通路在自噬起始和脂质生成的过程中发挥重要调控作用,提示该通路在协调细胞内分解代谢和合成代谢过程中扮演关键角色。研究建立了细胞内调控基

因表达和细胞代谢两大重要蛋白(蛋白复合物)mTORC1 和 p300 之间的直接调控关系,确定了 p300 在介导 mTORC1 信号中的重要地位。同时,也为 p300 在其辅酶乙酰-CoA 浓度没有显著变化环境中的活性改变和功能发挥提供了解释和依据。

博士生万伟是该文的第一作者,该工作得到了国家自然科学基金重点项目和国家重点基础研究发展计划的资助。

刘伟研究组揭示自噬启动新机制

近日,Molecular Cell 在线发表了刘伟研究组题为“VPS34 acetylation controls its lipid kinase activity and the initiation of canonical and non-canonical autophagy”的研究论文,发现依赖乙酰转移酶 p300 的乙酰化修饰在 VPS34 激活中的关键作用,阐述了这一新机制在启动经典自噬和非经典自噬中的重要意义,结果提示其对细胞内膜运输的潜在重大影响。

该研究中,研究人员通过基因高表达、基因敲低/敲除、体

外乙酰化反应、质谱分析和位点突变等手段发现组蛋白乙酰基转移酶 p300 能直接乙酰化 VPS34,并鉴定出 K29、K771 和 K781 是 VPS34 上的主要乙酰化位点。接下来,他们通过改变 p300 活性、制备应用 VPS34 模拟乙酰化和脱乙酰化突变体,结合免疫荧光实验和一系列体外脂激酶实验发现,乙酰化能抑制 VPS34 脂激酶活性,K29、K771 和 K781 位点的脱乙酰化对 VPS34 的激活发挥协同效应,K771 位点的脱乙酰化对 VPS34 的激活起决定作用。

该研究发现并鉴定 p300 是 VPS34 的关键乙酰化酶,VPS34 的乙酰化修饰对其活性、经典自噬和非经典自噬的启动等至关重要。该研究不仅为进一步研究自噬启动的分子机制、细胞能量营养代谢与细胞内膜运输的关系提供了新思路,还有助于我们深入了解自噬相关人类疾病的发生机理。

苏华博士是该文的第一作者。该研究得到了国家自然科学基金重点项目和国家重点基础研究发展计划的资助。

鲁林荣研究组与清华大学刘万里教授合作阐明 TCR 信号调控新机制

近日,鲁林荣研究组和清华大学刘万里教授合作研究论文“Tespa1 regulates T cell receptor-induced calcium signals by recruiting inositol 1,4,5-trisphosphate receptors”在 Nature Communications 发表,阐明了 T 细胞发育相关蛋白 Tespa1 调控 TCR 下游钙信号传导的调控机制。

该研究在原有的研究基础上进一步阐明了 Tespa1 的作用

分子机制:当 TCR 接受信号后,Tespa1 通过与 TCR 信号复合体中磷脂酶 PLCg1 的结合参与 TCR 信号复合体的组装;与此同时,Tespa1 能通过其 PFF 基序特异性结合内质网上钙离子通道 IP3R,从而将 IP3R 招募至 TCR 复合体附近。IP3R 在 TCR 信号复合物附近的重新定位,不但直接促进细胞膜上的激酶 Fyn 对 IP3R 的磷酸化,而且加速了其与配体 IP3 的结合,确保

钙离子信号快速高效启动。这一工作不仅阐明了 Tespa1 对 TCR 信号的调控机制,而且揭示了钙离子通道的空间分布在 TCR 信号传导中的重要性。

论文的第一作者为博士生梁静静和吕俊。论文的通讯作者为鲁林荣教授和清华大学刘万里教授。该研究得到国家自然科学基金委杰出青年项目和重点项目基金的支持。

王福倌研究组与闵军霞研究组合作建立斑马鱼人类疾病模型并解析锰离子代谢新机制

近日,PLoS Genetics 在线发表了王福倌研究组与闵军霞研究组合作新成果“Zebrafish slc30a10 deficiency revealed a novel compensatory mechanism of Atp2c1 in maintaining manganese homeostasis”。该成果利用 CRISPR/Cas9 技术在斑马鱼中敲除转运膜蛋白 slc30a10,首次成功构建人类高锰血症综合征疾病斑马鱼模型;并揭示转运膜蛋白 slc30a10 外排锰离子以及与膜蛋白 ATP2C1 协调维持机体锰离子稳态的分子机制。

在王福倌、闵军霞两位教授的共同指导下,夏栳丹博士(讲

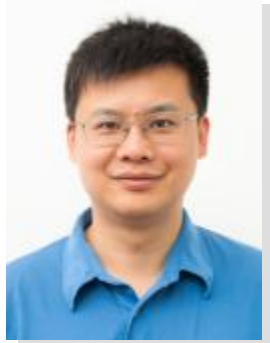
师)和博士生魏家琦利用 CRISPR/Cas9 技术构建了 slc30a10 突变型(功能缺失)斑马鱼品系,并系统考察了突变体中锰离子蓄积水平、神经元损伤、运动能力、肝脏结构和功能、红细胞数量等生理指标。实验发现突变体斑马鱼的表型与人类 HMDPC 疾病的病理特征极为相似,为突变型斑马鱼作为疾病模型奠定了科学基础。

该成果是在国际上首次成功建立 HMDPC 疾病的斑马鱼人类疾病模型,为药物筛选以及深入机制研究提供了珍

贵实验工具;同时,揭示了膜蛋白 slc30a10 外排锰离子以及与膜蛋白 ATP2C1 协调维持机体锰离子稳态的精密分子机制。该成果丰富了锰离子稳态代谢理论,为 HMDPC 等重大疾病防治提供了重要科学依据。

该研究由浙江大学医学院公共卫生系和浙江大学转化医学研究院联合完成。王福倌、闵军霞两位教授为本研究的共同通讯作者。该工作得到了国家自然科学基金项目的支持。

医学院新引进人才

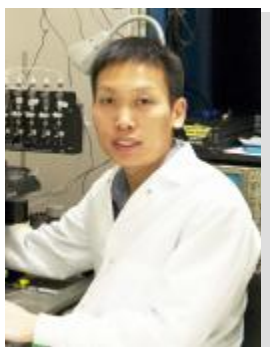


曾迪

研究方向:寻找肿瘤新抗原;研究免疫系统在肿瘤的发生、发展过程中的变化及特征;探索免疫治疗新途径。

主要学习和工作经历:2005年毕业于中国疾病预防控制中心,传染病预防控制所,获得博士学位。2005-2010年在美国斯坦福大学免疫系从事博士后研究,2010-2016年在美国斯坦福大学任助理研究员。2016年入选国家“青年千人计划”和浙江大学“百人计划”。目前被聘为浙江大学医学院附属第一医院研究员、博士生导师。

已取得的主要成果:在研究 gamma delta ($\gamma\delta$) T 细胞的抗原识别及免疫反应中的功能取得突破性的成果,第一次证实了 $\gamma\delta$ T 细胞具有获得性免疫反应的特征,对了解 $\gamma\delta$ T 细胞的功能具有非常重要的意义。同时证实了 $\gamma\delta$ T 细胞可以抑制生发中心 B 细胞的体细胞高频突变,从而使抗体识别抗原的表位更集中。该成果完善了生发中心 B 细胞的发育机制。在 Immunity, eLife, PNAS 等杂志发表文章。



陈家东

主要研究方向:结合单细胞测序、电生理、透明脑、在体光遗传学等手段研究大脑抑制性神经环路的细胞多样性、细胞特异性的脑连接图谱和环路功能,以及癫痫和自闭症的神经环路机制。

主要学习和工作经历:2004年于南京大学匡亚明学院获学士学位,2010年于中国科学院上海神经科学研究所获得神经生物学博士学位。2011年起在美国加州大学旧金山分校从事神经环路发育和神经干细胞研究。2017年入选国家“青年千人计划”与浙江大学“百人计划”,并被聘为浙江大学医学院基础医学系研究员、博士生导师。

已取得的主要成果:将传统电生理功能检测手段与近年发展的单细胞测序等技术结合,深入理解神经系统细胞多样性、功能以及相应的神经干细胞分化策略。研究成果以第一作者和通讯作者发表在 Science, Cell, Cell Stem Cell, Journal of Neuroscience, Glia 等神经科学和干细胞科学领域杂志,受到国际同领域专家的高度评价和推荐(Previews in Science, Cell Stem Cell)。获得美国 CARE & CURE 儿童癫痫研究博士后奖学金和美国癫痫研究协会青年项目基金。



徐福洁

研究方向:病毒性肝炎干预评估和临床医学研究。

主要学习和工作经历:1993年毕业于北京医科大学,1998年在 Emory 大学获得流行病学博士学位,1998-2000年完成 Epidemic Intelligence Service 培训,2000-2015年任职于美国联邦疾病预防控制中心(CDC),2015-2017年任职于美国吉利得药物科技公司。2015年入选国家“千人计划”,2017年回国工作。目前被聘为浙江大学医学院附属第一医院教授,博士生导师。

已取得的主要成果:曾开展长期多点的流行病学队列研究,对比评价临床或社区人群中治疗措施的安全性和在不同人群中的真实世界效果,评价新的临床检测手段,建立传染病模型等。在临床医学研究方面,着重三期和四期临床研究,制定基于价值的治疗适宜人群,多次受美国 CDC 提名嘉奖。发表包括在 JAMA 和 The New England Journal of Medicine 等杂志的论文 70 篇。



杨帆

研究方向:(1)疼痛感受的 TRP 离子通道的小分子配体门控机制;(2)动物毒素对离子通道的调控机制;(3)通过计算,设计新的蛋白质或者改造天然蛋白质来调控离子通道的功能。

主要学习和工作经历:2006年本科毕业于浙江大学竺可桢荣誉学院(生物科学专业)。2006-2012年在美国加州大学戴维斯分校攻读博士学位,2012-2017年在该校进行博士后研究。于2017年入选国家“青年千人计划”与浙江大学“百人计划”,被聘为浙江大学医学院基础医学系研究员、博士生导师。

已取得的主要成果:专注于 TRP 离子通道的门控机制研究,揭示了 TRP 离子通道的热激活与配体激活机。其研究成果发表在 Nature Chemical Biology, Nature Communications, PNAS, eLife 等国际学术期刊,共计 21 篇,其中第一作者(含共同第一作者)文章 10 篇。参与编写学术专著 TRP Channels。在博士及博士后期间分别获得美国心脏学会(AHA)的科研资助,并于2012年获得加州大学 Loren D. Carlson Prize in Physiology。



邹炜

研究方向:主要利用模式生物秀丽线虫在细胞和分子水平上系统和深入地研究:神经元树突发育的分子机制;神经退行的分子机理;抑制神经退行的小分子药物筛选及其分子机制。

主要学习和工作经历:2011年获北京生命科学研究所和中国农业大学联合培养理学博士学位。2012-2017年先后在美国加州大学旧金山分校、杜克大学和斯坦福大学从事博士后研究。2017年入选浙江大学“百人计划”。目前被聘为浙江大学转化医学研究院研究员、博士生导师。

已取得的主要成果:鉴定了 LECT-2 为一个新颖的树突导向分子;发现了 HPO-30 作为共受体调控树突分支形成;发现了 RAB-10 和 exocyst 复合物通过调控膜泡运输而促进树突生长和分支形成。在 eLife 和 Journal of Cell Biology 等期刊上共发表学术论文 13 篇,其中第一作者或共同第一作者论文 6 篇。



周民

主要研究方向:新型肿瘤分子影像探针研发与临床转化、纳米药物控释、肿瘤介入治疗、肿瘤荧光手术导航、干细胞活体示踪等。

主要学习和工作经历:本科和博士毕业于山东大学,先后在美国德克萨斯大学安德森癌症中心任博士后和讲师。2016年入选国家“青年千人计划”与浙江大学“百人计划”。目前被聘为浙江大学转化医学研究院及浙江大学医学院附属第二医院研究员、博士生导师。

已取得的主要成果:研究领域涉及肿瘤学、分子影像、纳米医学、核医学、转化医学等交叉学科领域。已累计发表 50 余篇 SCI 论文,其中在临床医学影像领域期刊 Journal of Nuclear Medicine, Radiology, 化学、纳米医学及材料领域国际期刊 Accounts of Chemical Research, Journal of the American Chemical Society, ACS Nano 等杂志上发表 40 余篇,并有 3 篇论文选为杂志封面。总影响因子 >250, 论文总引用 >2000 次,单篇引用次数 >200 文章 4 篇,均为 ESI 高被引论文。在 2013 年获得中美核医学学会青年科学家奖。

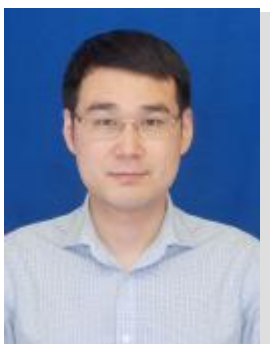


冯钰

研究方向:主要利用蛋白质晶体衍射技术和冷冻电镜技术对原核转录进行以下几方面的研究:(1)转录和转录调控的分子机制研究;(2)转录和翻译偶联的分子机制研究;(3)设计新的 RNA 聚合酶抑制剂。

主要学习和工作经历:2010年博士毕业于中国科学院上海药物研究所,之后受聘于霍华德休斯医学研究所和新泽西州立罗格斯大学从事博士后研究,师从美国艺术与科学院院士 Richard Ebright。2017年入选国家“青年千人计划”和浙江大学“百人计划”。目前被聘为浙江大学医学院基础医学系研究员、博士生导师。

已取得的主要成果:解析了世界上首个转录激活复合物的晶体结构,揭示了转录激活的结构基础。解析了多个抗生素和细菌 RNA 聚合酶的复合物晶体结构,为进一步提高抗生素的活性提供了结构信息。共发表 SCI 论文 15 篇,其中第一作者 9 篇,包括 Science, eLife, Journal of Medicinal Chemistry, Structure 等期刊,论文总引用数达到 392 次。此外,还参与申请了两项美国专利。



张进

研究方向:干细胞多能性维持的分子机制,基因调控网络与代谢网络相互作用对细胞命运的影响,人类多能干细胞定向分化成为免疫细胞的机制研究和临床应用;基于人类诱导多能干细胞(iPS)和 CRISPR/CAS9 基因编辑的疾病模型和药物筛选平台的建立。

主要学习和工作经历:2011年于加州大学洛杉矶分校取得博士学位。2012-2017年于哈佛大学医学院/波士顿儿童医院从事多能干细胞的研究工作。2016-2017年担任美国生物技术公司安进公司科学家,负责建立 iPS 新药靶点发现平台。2017年入选国家“青年千人计划”,浙江大学“百人计划”。目前被聘为浙江大学医学院基础医学系研究员、博士生导师。

已取得的主要成果:曾获得美国加州再生医学研究院的独立基金支持。相关文章以第一作者或通讯作者身份发表于 Cell Stem Cell, Cell Report, EMBO Journal, Nature Protocol 等杂志,曾被 Science 杂志的“Last Year's Areas to Watch”专栏引用。共同作者文章发表于 Nature, Cell, Gene and Development 等。2014-2015年担任哈佛大学医学院华人学者联合会主席。



陈宝惠

研究方向:开发基因组研究工具并探索三维基因组结构如何在发育、环境响应与疾病发生过程中执行功能。

主要学习和工作经历:2006年于武汉大学获得学士学位,2011年于北京生命科学研究所获得博士学位。2012-2017年在美国加州大学旧金山分校从事博士后研究。2017年入选国家“青年千人计划”、浙江大学“百人计划”。目前被聘为浙江大学医学院基础医学系研究员、博士生导师。

已取得的主要成果:优化 CRISPR-Cas9 系统;首次运用该系统实时跟踪活细胞内特定基因或调控元件在细胞核内三维空间上的动态变化;开发多色 DNA 标记系统用于研究活细胞内染色质之间的相互作用。这些成像技术有望帮助科学家以一种新视角来研究基因如何工作和相互作用,从而更全面地理解基因组在生理和病理状态下如何执行功能和影响人类健康。



徐鹏飞

研究方向:脊椎动物胚胎早期发育,干细胞定向分化和体外类器官的生成和培养。

主要学习和工作经历:2009年博士毕业于上海交通大学医学院。先后在上海瑞金医院、美国弗吉尼亚大学和哈佛大学医学院进行博士后工作。2017年入选国家“青年千人计划”和浙江大学“百人计划”。目前被聘为浙江大学医学院遗传学研究所研究员、博士生导师。

已取得的主要成果:阐明组蛋白甲基化转移酶 Setdb2 在斑马鱼中调控左右不对称和延伸 & 汇聚过程的发育机制;发现仅用两个 TGF- β 家族的蛋白成员,就可以诱导脊椎动物的完整体轴,对再生医学和器官的人工培养具有巨大的指导意义。这些成果发表在 Science, PNAS, Developmental Biology, Nature Communications, Blood 等杂志,其中发表在 Science 的工作被 Nature Genetics 专门撰文报道,并被 F1000 推荐。