

胡海岚教授获第十二届“中国女科学家奖”

2015年12月22日,中华全国妇女联合会、中国科学技术协会、中国联合国教科文组织全国委员会等共同举办的第十二届“中国青年女科学家奖”颁奖典礼在京举行,浙江大学神经研究中心胡海岚教授凭借其在情绪与社会行为的分子与神经环路机制研究中所取得的突出贡献获此殊荣。该奖旨在培养我国基础研究领域的优秀青年女性科技工作者,造就一批在国际上有影响力的女科学家。

胡海岚,浙江大学求是高等研究院和医学院双聘教授、博士生导师,毕业于北京大学和加州大学伯克利分校。2008年底回国在中国科学院上海生命科学研究院任

研究员。2015年5月加入浙江大学,主持中国科学院“百人计划”、国家杰出青年科学基金等多个项目,并作为骨干参加了国家973重大科学问题导向项目和中国科学院战略性先导科技专项(B类)的研究工作。长期致力于情绪与社会行为的分子与神经环路机制研究,近六年来在情绪效价的神经编码(Nature Neuroscience, 2014)、抑郁症发生的分子机制(Science, 2013),以及社会等级的神经基础(Science, 2011)等方向取得了一批系统性原创成果。获中科院优秀导师奖、明治生命科学杰出奖等奖项,培养了多名优秀博士毕业生,其中获国家级最高奖学金8人次。



胡海岚教授接受颁奖(左二)

亮点论文

张茂研究证实严重脓毒症患者使用白蛋白溶液进行复苏无明显益处

近日,张茂研究组完成了一项荟萃分析,研究比较了白蛋白与其它复苏液体对严重脓毒症或脓毒症休克患者全因死亡率的影响。研究组纳入了9项研究比较白蛋白溶液与晶体液,7项研究比较白蛋白溶液与羟乙基淀粉,1项研究比较白蛋白溶液与明胶用于严重脓毒症或脓毒症休克液体复苏对预后的影响。研究表明,与晶体液、羟乙基淀粉以及明胶相比,白蛋白溶液均无法明显改善严重脓毒症或脓毒症休克患者的全因死亡率,优势

比(odds ratio)分别为0.91 [95% CI, 0.77 to 1.06], 0.92 [CI, 0.48 to 1.76], 1.00 [CI, 0.09 to 11.03]。合并研究间无明显异质性。该研究是继否定了羟乙基淀粉在严重脓毒症或脓毒症休克患者液体复苏中的作用之后,对白蛋白溶液的地位发起的挑战。考虑到成本效益比(白蛋白的价格是晶体液的20到100倍),临床上严重脓毒症或脓毒症休克患者液体复苏应首选晶体液。该研究成果发表在Annals of Internal Medicine上。

刘伟研究组发现激活组蛋白脱乙酰化酶启动细胞自噬的分子机制

近日,刘伟研究组在Cell子刊Molecular Cell在线发表研究论文“AMPK-Dependent Phosphorylation of GAPDH Triggers Sirt1 Activation and Is Necessary for Autophagy upon Glucose Starvation”。该研究发现一条激活组蛋白脱乙酰化酶Sirt1启动细胞自噬的新信号途径。

自噬体形成调控是细胞自噬研究的重要内容。与长寿和衰老等密切相关的组蛋白脱乙酰化酶Sirt1,通过使LC3等主要自噬相关蛋白脱乙酰化,在饥饿诱导的自噬体形成中发挥关键作用。然而,细胞饥饿时Sirt1被迅速激活进而启动自噬的分子机制一直

未能解决。研究组发现,在葡萄糖缺乏时,细胞内激活的能量感受器分子AMPK激酶磷酸化定位于胞质的经典糖酵解酶GAPDH,使得GAPDH移位细胞核。在核内,GAPDH直接作用于Sirt1,造成Sirt1与其抑制蛋白DBC1的分离而得到激活,继而启动细胞自噬。该研究阐明了一条Sirt1不依赖于其辅酶浓度而被迅速激活的新途径,揭示了GAPDH作为一个传统糖酵解酶,在细胞自噬调控中的重要功能。该研究的主要完成人是刘伟研究组的博士后常春美和博士生苏华,得到了国家973计划和国家自然科学基金的资助。

曹雪涛研究组发现一种新的I型干扰素生成的负调控机制

近日,曹雪涛研究组在Cell Research上发表的最新研究结果证明了Siglec1通过招募泛素连接酶TRIM27诱导TBK1降解来抑制抗病毒天然免疫反应。

机体为了能够清除入侵病原体并避免形成免疫疾病,I型干扰素的生成在病毒感染过程中受到严格调控。研究组发现病毒感染小鼠腹腔巨噬细胞能上调Siglec1的表达,该过程受到IFN/JAK/STAT1信号通路的调控。进一步研究发现,Siglec1能显著抑制病毒诱导的I型干扰素产生,并且该效应是通过靶向抑制TBK1的蛋白表达来实现

的。具体机制为,Siglec1结合DAP12后招募并活化酪氨酸磷酸酶SHP2的支架功能,随后SHP2招募E3泛素化连接酶TRIM27并作用于TBK1,使TBK1上251位和372位的赖氨酸残基发生K48位连接的泛素化修饰,进而促进其在蛋白酶体中降解,最终导致负向调控I型干扰素的表达。因此,病毒诱导上调的Siglec1能靶向促进TBK1降解并抑制I型干扰素的表达,最终抑制机体的抗病毒天然免疫反应。该研究发现了一种新的I型干扰素生成的负调控机制,有助于病毒实现免疫逃逸。

郑树森研究组创新小分子抗肿瘤药物的设计理念

近日,郑树森研究组在Advanced Functional Materials发表了题为“Self-Assembling Prodrugs by Precise Programming of Molecular Structures that Contribute Distinct Stability, Pharmacokinetics, and Antitumor Efficacy”的研究论文。

目前的化学药物治疗(简称化疗)存在药物在体内代谢速度快、到达肿瘤部位的有效剂量不足、对人体正常组织副作用大等问题,极大地增加了癌症病人化疗的生理及心理负担。研究组从这些实际问题出发,以7-乙基-10-羟基喜树碱(SN-38)为先导化合物,设计并合成了数十种化合物分子,并从中筛选获得5种具有不需要辅料即可在水相中自组装的小分

子药物。此外研究组发现,尽管SN-38具有极低的水溶性,但是其与超疏水的长链不饱和脂肪酸偶联后,前药便可在水溶液中通过自组装形成热力学非常稳定的纳米粒。在HT-29人结肠癌移植瘤模型中,相比伊立替康(临床批准的SN-38前药)38%的抑瘤率,使用研究组构建的纳米药物抑瘤率可达78%。该纳米药物的制备避免了辅料的使用,有望降低药物毒性。此外,该研究创新了偶联亲水基团才能制备水溶性药物的传统药物设计理念,为合成更高效的抗癌药物具有重要指导意义。该论文的第一作者为王杭祥副研究员,徐骁教授为共同通讯作者。该研究获得了国家863计划、国家自然科学基金重点项目和浙江省重大科技专项等项目的资助。

谢幸研究组发现自噬在卵巢癌紫杉醇耐药中的作用

近日,谢幸研究组关于卵巢癌紫杉醇耐药与自噬的研究成果在Autophagy上发表。该研究首先以紫杉醇耐药和敏感的卵巢癌细胞SKOV3-TR30和SKOV3为模型,筛选出紫杉醇耐药相关蛋白TXNDC17。在此基础上,研究组在157例卵巢癌组织中验证了TXNDC17和自噬调控蛋白BECN1高表达与病人化疗耐药、高危临床病理参数和更差预后的相关性。

进一步研究发现,紫杉醇可通过激活自噬诱导卵巢癌细胞耐药,并同步上调TXNDC17和BECN1表达;下调或上调TXNDC17表达可同步改变BECN1表达和细胞自噬水平,并

影响卵巢癌细胞紫杉醇敏感性;而BECN1的下调则可部分逆转TXNDC17上调导致的自噬激活和紫杉醇敏感性降低。上述结果说明卵巢癌细胞可诱导TXNDC17高表达,并通过BECN1的参与激活自噬,从而诱导卵巢癌细胞紫杉醇耐药。

该研究成果为克服卵巢癌病人紫杉醇耐药提供了新的靶点。张松法博士、王新宇主任医师和傅志勤硕士为该论文的共同第一作者。该研究获得了国家自然科学基金、浙江省自然科学基金、国家863计划、浙江省医药卫生科技计划项目的资助。

沈华浩研究组揭示PM对气道损伤的具体机制

近日,Autophagy在线发表了沈华浩研究组论文,首次证实了细胞自噬在环境超细颗粒物诱导的气道炎症和粘液高分泌中发挥重要调控作用。研究组通过电镜观察到超细颗粒物能为气道上皮细胞所吞噬而形成内涵体,并诱导气道上皮细胞自噬的发生,进而自噬体包裹内涵体形成自噬内涵体。进一步研究证实,细胞自噬分别通过活化NFKB和AP-1信号通路从而诱

导气道炎症和粘液高分泌的发生。

该成果初步揭示了PM颗粒进入气道上皮细胞并诱导炎症反应和粘液高分泌的过程和分子机制,并提示细胞自噬可能成为PM暴露相关呼吸疾病的新的治疗靶点。陈志华研究员、吴银芳硕士为论文共同第一作者,沈华浩教授、李雯教授为共同通讯作者。该研究受到了国家973计划和国家自然科学基金项目的资助。

李兰娟研究组发现李氏人工肝最新研究成果

近日,李兰娟研究组在Journal of Hepatology杂志上发表了关于李氏人工肝系统(Li-ALS)治疗急性肝衰竭的最新研究成果。研究组基于现代血液净化的原理,根据肝衰竭不同病因、发病机制和临床特征,提出了有机组合低剂量血浆置换、血浆吸附、血液滤过等李氏人工肝系统(Li-ALS)治疗方案,能有效清除肝衰竭过程中产生的多种毒素物质,补充机体所需凝血因子、

白蛋白、纤维蛋白原等有益成分,缓解细胞因子风暴,抑制炎症进展,调节机体免疫功能,提高肝衰竭治疗效果,而且还节省了50%的新鲜血浆用量。研究组同时研发了具有自主知识产权的新型李氏人工肝治疗仪。Journal of Hepatology杂志同期发表编者评论称:“该研究开创了人工肝治疗的新时代”。该研究获得了“十二五”国家科技重大专项的资助。

徐江锋研究组揭示了肝癌复发转移的独立危险因素及其机制

近日,徐江锋研究组在Journal of Hepatology发表了肝癌复发转移的最新研究成果,证明了PIVKA-II是判断肝癌预后的独立危险因素并且很可能通过调控上皮细胞间质转化促进肝癌侵袭转移。研究组发现PIVKA-II与肿瘤个数、包膜、血管浸润、BCLC分期等密切相关,同时发现

PIVKA-II与EMT相关因子如Snail、Vimentin、E-cadherin、MMP9等密切相关。

该成果对揭示肝癌侵袭转移作用机制及PIVKA-II在判断肝癌预后中的应用具有重要意义,引起同行的广泛关注。该研究得到了浙江省自然科学基金及浙江省教育厅科研项目的资助。

陈智研究组发现失代偿肝硬化患者单核细胞功能异常的新机制

近日,陈智研究组在Journal of Hepatology发表了关于失代偿肝硬化患者单核细胞功能的研究,证实失代偿肝硬化患者的单核细胞在内毒素刺激后分泌的炎症因子水平远高于代偿期肝硬化患者及健康人群,这是导致患者细菌感染重症化的重要机制。

失代偿肝硬化患者易发生严重细菌感染,导致病情加重,难以救治,病死率高,其机制尚未明确。研究组发现,阻断T细胞免疫球蛋白粘蛋白3(Tim-3)可明显增加单核细胞在内毒素刺激后分泌的细胞因子水

平,而相对于代偿期肝硬化患者及健康人群,内毒素血症可导致失代偿肝硬化患者单核细胞表面的Tim-3分子表达明显降低,从而使单核细胞对内毒素的敏感性增高。进一步研究发现,Tim-3通过p38MAPK途径发挥作用。此项研究揭示了失代偿肝硬化患者单核细胞功能异常的新机制,为该类型患者细菌感染重症化的预防和治疗提供了新的靶点。该研究得到了国家“十二五”科技重大专项、国家自然科学基金等项目的资助。

(下转第3版)