

亮点论文

王迪研究组揭示胆酸调控炎症性疾病的新机制

近日,王迪研究组的一项研究报道了胆酸通过抑制 NL-
RP3 炎症小体的活化,从而改善炎症性疾病的病理发展,并揭示了一种通过磷酸化和泛素化协同调控 NLRP3 蛋白功能的分子机制。该成果在 Immunity 上在线发表。

胆酸作为胆汁的关键组分长期以来一直被认为是重要的代谢调节物,在脂类代谢中发挥重要作用。然而近些年来,越来越多的实验证据显示:胆酸还发挥着重要的激素调节作用,可以通过激活多种受体发挥复杂的生理和病理调控作用。

研究组通过构建动物疾病模型结合细胞生物学和生物化学实验手段,揭示了胆酸可以通过抑制 NLRP3 炎症小体从而改善炎症性疾病的病理发生,包括脓毒症、腹腔炎以及二型糖尿病等。进一步的机制研究发现,胆酸通过 TGR5 受体激活 PKA 激酶进而直接将 NLRP3 291 位点的丝氨酸磷酸化,并导致 NLRP3 的泛素化。随后的功能实验证实这两种 PKA 引起的 NLRP3 蛋白翻译后修饰在抑制 NLRP3 炎症小体活化过程中发挥重要的作用。同时该分子机制也被证实有可能参与到某些 NLRP3 炎症小体过度活化导致的炎症性疾病的发病机制当中。

该论文由博士生郭传生、解淑钧、池哲勤作为共同第一作者完成。该研究受到了国家自然科学基金项目的资助。

郑树森研究组提出肝癌肝移植新型分子分层体系

为了更加科学、有效地拓展肝移植受益人群,2008年,郑树森院士研究组首次引入肿瘤分子标记物及病理学特征,创新性地提出了肝癌肝移植“杭州标准”(Transplantation, Zheng SS, et al.),这也是由中国提出的第一个国际标准。为了更精细化分类,2016年,郑树森院士研究组开展全国多中心的 6012 例肝癌肝移植研究,提出基于“杭州标准”的肝癌肝移植新型分子分层体系。相关成果以“Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma beyond the Milan Criteria”为题发表于 Gut。

研究揭示,A 型病人 5 年无瘤生存率高达 69.5%。这一分层体系实现了对肝癌病人的科学选择,使更多的病人获得重生,并指导肝移植受者的个性化治疗,为供肝合理分配提供全新的理论依据。美国克利夫兰医学中心等世界著名肝移植中心评价这一研究“对肝移植受者优化选择做出重要贡献”。研究成果获国家科技进步创新团队奖(2015年)。

该论文第一作者为长江学者、国家杰青徐晓教授。通讯作者为中国工程院院士郑树森教授。该项工作得到了国家 863 计划、教育部“长江学者奖励计划”、国家科技重大专项及国家自然科学基金项目的资助。

胡虎、鲁林荣研究组发现止血和血栓调节的新靶点

血小板在血管损伤时可以防止失血,是正常止血调控的重要细胞。但血小板的异常活化会导致心脑血管血栓形成,是当今人类第一位疾病死因。胡虎、鲁林荣研究组共同发现了血小板中一个新的功能蛋白 MINK1,该蛋白为调控止血和血栓形成所必须。研究结果以“Misshapen/NIK-related Kinase (MINK1) is involved in platelet function, hemostasis and thrombus formation”为题发表于 Blood。

在 MINK1 分子敲除的小鼠中,研究组发现止血和血栓形成功能均受到明显抑制。进一步的研究揭示,MINK1 主要作用在血栓增长阶段,其机制为调控了血小板中二磷酸腺苷 ADP 的分泌,继而影响由 ADP 介导的增强血小板活化的正反馈效应。血小板 ADP 分泌在血栓、血管发育、组织修复和癌症转移等生理病理现象中具有极为重要的功能,因此,该靶点的发现和机制的阐明对深入理解血小板的功能和活化机制具有重要意义。

该论文由博士生岳明和硕士生俞珊珊完成,项目受到国家自然科学基金、国家重大科学研究计划的资助。

王建安研究组发现干细胞移植治疗心肌梗死新策略

王建安研究组利用非人灵长类大动物模型首次证实低氧预处理是提高干细胞移植治疗心肌梗死疗效的确切手段。相关论文以“A Large-scale Investigation of Hypoxia-preconditioned Allogeneic Mesenchymal Stem Cells for Myocardial Repair in Non-human Primates: Paracrine Activity Without Remuscularization”为题发表在 Circulation Research。

研究人员开展了国际上首个评价低氧预处理 MSC 移植疗效的大规模(样本量=49)、长周期非人灵长类(食蟹猴)研究。他们将骨髓间充质干细胞过表达绿色荧光蛋白,继而在正常氧浓度(21%)及低氧浓度(0.5%)条件下分别培养 24 小时,然后将上述细胞移植入食蟹猴梗死心脏中(1*10⁷ 细胞数/心脏)。通过心脏 MRI、PET-CT、病理等多模态评价手段证实低氧预处理 MSC 移植可减少心肌梗面积、改善心脏功能、改善心肌葡萄糖摄取、促进心肌细胞增殖、增加血管新生、减少内源性细胞凋亡。同时,通过持续一个月的心电监护显示低氧预处理 MSC 移植并不增加心律失常并发病。该研究首次在非人灵长类大动物中明确了干细胞移植前予低氧预处理是提高干细胞移植疗效的确切手段,为将来低氧预处理策略应用于临床实践提供了重要证据。同时,该研究也建立了大动物细胞移植疗效评价的多模态体系,为后续开展干细胞的大动物研究提供了方法支撑。

论文的第一作者是胡新央和徐银川,通讯作者是王建安教授。该研究受到了国家重大科学研究计划和“863”项目的资助。

汪洌研究组发现了 CXXC1 基因在 T 淋巴细胞发育中的重要作用

汪洌研究组在 Nature Communications 在线发表了题为“CXXC1 finger protein 1 is critical for T cell intrathymic development through regulating H3K4 trimethylation”的研究论文,报道了一个先前认为在胚胎细胞发育中发挥重要作用的基因—CXXC1(CXXC finger protein 1)在 T 淋巴细胞发育中的重要作用。

CXXC1 同时具备 DNA 甲基化和组蛋白甲基化功能域。之前研究多集中于其在胚胎干细胞中的作用,该基因全身性敲除具有胚胎致死性,这给研究带来了一定的困难。为了解决这一难题,研究人员首次运用 Cre-Loxp 系统构建了 CXXC1 条件性敲除小鼠,发现 CXXC1 基因缺失小鼠 T 细胞发育严重受阻。通过 ChIP-seq 和 RNA-seq 在全基因组范围内找到了 CXXC1 的结合位点与靶基因。进一步的细胞水平研究显示了 CXXC1 对于参与 T 细胞发育的 T 细胞受体信号传导及细胞凋亡中的关键分子起着精细调控作用。该研究的完成扩充了我们对 T 细胞发育的认识和 CXXC1 这一已知基因在其它细胞中的功能,同时也为 T 淋巴细胞相关疾病的临床诊断和治疗提供了新的研究靶点和思路。

该论文由博士生曹文强和郭婧作为共同第一作者完成,并得到了合作单位中山大学附属眼科医院眼科学国家重点实验室魏来教授的大力帮助。该研究得到了国家优秀青年科学基金、国家 973 计划等项目支持。

张兴研究组揭示利什曼原虫核糖体核酸片段的三维结构及稳定性机理

浙江大学冷冻电镜中心张兴研究组的一项研究通过比较利什曼原虫和人类核糖体三维结构,从结构上阐述利什曼原虫核糖体中特异性核酸片段稳定性的分子机理。该成果在 nature communications 上发表。

该研究为测定致病生物体与人类的核糖体之间的结构差异和理解核糖体靶向抗生素打开了大门。张兴教授研究通过冷冻电镜三维结构分析,分别测定了分辨率为 2.9 Å 利什曼原虫核糖体结构和分辨率为 3.6 Å 人类核糖体结构。利什曼原虫核糖体的原子结构不仅揭示了其大亚基核糖体核糖核酸的六个片段的组织形式(与大多数真核生物包括人类的单个 28S 核糖体核糖核酸差别巨大),还揭示了其 uL13 蛋白独有的末端 20 个氨基酸与其中三个核糖核酸片段末端相互作用的原子细节。此外,该结果还发现了许多大的核糖核酸延伸片段。该研究直接比较了人类和杜氏利什曼原虫核糖体在小亚基解码 A 位点的结构差异,揭示了细菌核糖体靶向药物如巴龙霉素如何选择性抑制真核的利什曼原虫而不是人类核糖体的具体机理。

张兴教授为该论文第一作者,该研究受到浙江大学重点建设专项高层次人才引进与培育项目基金的资助。

国家重点研发计划

国家重点研发计划体系由国家“十二五”期间的国家重点基础研究发展计划(973 计划)、国家高技术研究发展计划(863 计划)、国家科技支撑计划、国际科技合作与交流专项、产业技术研发计划、公益行业科研专项等整合而成。2016 年作为国家重点研发计划项目申报的启动年,学院广泛动员,积极组织,取得了初步成效,牵头主持国家重点研发计划项目 8 项,占全校获批项目总数的 33.33%。获批预算经费 1.917 亿元,其中中央财政拨款 1.3670 亿元

项目名称:移植后干细胞的在体示踪及功能分析的分子影像研究



项目负责人:

张宏,国家杰出青年科学基金获得者、国家“万人计划”特聘专家、浙江大学求是特聘教授。现任浙江大学医学院院长助理、浙江大学核医学与分子影像研究所所长、浙江大学医学 PET 中心主任、浙江大学医学院附属第二医院核医学科主任。从事重大疾病的分子影像诊治研究。担任中国分子影像学会副主任委员、中华核医学学会转化医学影像专委会主任委员、浙江省核医学学会主任委员、浙江省核医学医师协会副会长。应邀担任国际该领域四大权威期刊编委。

项目简介:

移植后干细胞的在体生物学特征、命运转化和功能整合过程是一个多层次复杂的动态体系。从“多模态分子影像方法”入手,多层面、多视角研究移植后干细胞的

在体生物学行为和机制,是干细胞临床转化应用的关键突破口,也是当前国家重大战略需求和国际科学前沿。该项目通过再生医学与分子影像等学科的充分交叉,从干细胞在体示踪的多模态分子影像探针、干细胞在体示踪与功能分析的多模态成像系统、基于多模态分子影像的移植后细胞生物行为可视化等方面开展深入研究,实现在体精准示踪评估移植后干细胞及其再生修复与功能重建的多模态分子影像,争取取得科学理论和核心技术的原创性突破。该项目有望推动干细胞研究成果向临床应用的转化,提高重大难治疾病治疗水平,进一步加强我国干细胞研究的原始创新能力。该项目由浙江大学领衔,并联合中国人民解放军总医院、中国科学院等我国干细胞、分子影像、影像与模式识别等领域高水平专家组成了创新团队。是我省第一个国家重点研发计划“干细胞专项”,国拨经费 3000 万元。

项目名称:囊泡蛋白质机器在神经发育中的作用



项目负责人:

段树民,中国科学院院士、发展中国家科学院(第三世界科学院, TWAS)院士、博士生导师,浙江大学医学院院长。任中国神经科学学会理事长、亚太神经科学学会主席。曾任国家 973 计划首席科学家,长期担任 Neuroscience Bulletin 主编,Journal of Neurophysiology、Glia、Hippocampus 等国际神经科学杂志编委。段树民院士从事神经生物学研究,在神经元-胶质细胞相互作用、突触发育和功能等研究领域做出系统的创新工作,尤其在胶质细胞信号分子释放机制、胶质细胞对神经环路和突触可塑性的调控等方面取得重要研究成果。代表性成果以通讯作者发表在 Nature、Science、Neuron、Nature Neuroscience 等。

项目简介:

囊泡是真核细胞中负责与外界物质交换、胞内物质靶向运输的关键细胞器。神经元是机体形态最复杂的细胞,其表面积庞大、亚细胞分化精细、功能高度特化,对囊泡介导的物质运输有重大需求。有序的囊泡特化、运输和分泌对神经元类型的命运决定、突触形成、神经环路建立等发育过程至关重要,囊泡功能异常与多种发育性神经精神疾病密切相关。解析调控囊泡功能的蛋白质机器组分及其在神经发育中的作用机制,对揭示神经信息传递与突触功能,阐明发育性神经精神疾病的病理机制和开发新药靶点具有重大意义。该项目主要研究蛋白质机器如何调控不同类型神经元的命运决定与突触囊泡特化以及囊泡转运与释放,继而影响神经环路发育的关系,进而研究蛋白质机器失调引起的囊泡功能异常与发育性神经精神疾病的关系。