|  |  |
| --- | --- |
| 毕利军 | 研究员 |
| 单位：中国科学院生物物理研究所 |

毕利军博士于2004年回国，针对结核病检出率底、耐药严重、现有疫苗不理想等问题，第一个采用系统生物学和转化医学的全新视野和创新思维开展研究，取得一系列原始创新成果，在 Nature Genetics，Cell Research，Cell Reports等刊物共发表 SCI 刊物 90余篇，申请专利40余项。为充分发挥中国科学院的科研技术优势和我国可控临床资源的优势、实现我国成为传染病治疗防控技术创新大国的目标、促进研究成果的尽快产业化，2013 年，在中国科学院、广东省和佛山市政府支持下，创建了中国科学院生物物理所佛山分所。利用此平台，采用全新的研发模式，集成国家、地方和民间资源，加快推进知识转化，实现科技促进地方经济的转型和升级，将科学研究、科技促进地方经济发展和抗结核病公益性事业三个方面相结合，为最终实现控制结核病的公益性战略目标做出更多贡献。针对国际结核病疫苗和免疫诊断技术研究关键的瓶颈问题，结合世界前沿领域的研究基础，针对市场所需研究推出了一系列新成果：

1、首次成功制备结核杆菌高纯度全蛋白组芯片（包含 4262 个蛋白，覆盖率95%，Cell Reports 2014），已在美国、英国和中国等多个国家使用，成为基础医学和临床研究的重要工具。

2、结核杆菌感染系列诊断试剂盒研发。利用包含4262个蛋白质的文库和蛋白质芯片，通量筛选分子标识物。该研究申请专利26项，研发出4个新型诊断试剂盒。

3、系统研究发现结核杆菌耐药基因，解析了结核病药物靶标的三维结构（Nature Genetics, 2013）。该研究申请6个专利，研发6个新型结核杆菌耐药检测试剂盒。

|  |  |
| --- | --- |
| 刘颖 | 教授 |
| 单位：北京大学 |

1. 候选人以第一作者身份在Science和Molecular Cell杂志上发表了关于RNA干扰（RNAi）的分子机制研究。

(1) 候选人使用果蝇Ago2, Dicer2和R2D2的重组蛋白，首次成功的在体外重建了由长dsRNA以及siRNA诱导的基因沉默，进而利用生物化学方法分离纯化出RNAi的激活蛋白C3PO。候选人阐明了RNAi途径的核心蛋白复合体——RNA诱导沉默复合体(RISC)的激活不是自发完成的，而需要C3PO蛋白通过其RNA酶活性对被切割的passenger strand进行降解从而实现的。候选人通过合作，解析了人源C3PO的结构，证明了C3PO是一种全新的RNA酶。

(2)候选人在体外重建了人源RNAi通路，并利用此体外模型研究RISC的多次催化降解过程，从而发现了协助RISC进行多次催化降解的蛋白La。

2. 候选人以第一作者和通讯作者身份在Nature和Cell Research杂志上发表了关于线粒体功能监察和线粒体应激的分子机制研究。

(1) 候选人利用线虫作为模式生物，证明了生物体存在着对线粒体功能的监察，同时也证明了当线粒体受到损伤后，线虫会将线粒体损伤理解为受到外源化合物或病菌的进攻，从而激活排毒反应和免疫反应。利用全基因组高通量筛选，候选人找到45个可能与线粒体监察相关的基因并通过实验证明神经酰胺(Ceramide)和甲戊二羟酸(mevalonate)通路在线粒体功能监察中的关键作用。

(2) 候选人证明了单独在神经细胞内抑制线粒体功能会激活其他组织的线粒体应激反应，并且通过CRISPR/Cas9筛选发现inter neuron AIA和包括AWA在内的三对sensory neuron对于介导细胞非自主性线粒体应激反应的关键作用。同时证明了细胞非自主性线粒体应激反应依赖于5-羟色胺和神经肽FLP-2。

|  |  |
| --- | --- |
| 魏梦萍 | 在读博士 |
| 单位：北京大学  |

申请人一直致力于对调节亚基对 AMPA 受体的上膜和功能的调节及其作 用机制的研究。AMPA 受体是大脑中主要的兴奋性的突触后的受体，介导了 大脑中主要的兴奋性的突触传递。AMPAs 受体在脑中的正常的作用依赖于它 正常的膜定位和生理学功能。成熟的 AMPA 受体是一个大的蛋白复合物，其 主要由 GluA1, GluA2, GluA3 and GluA4 四个核心亚基组成。GluAs 的亚基组成 对于 AMPA 受体运输到突触部位十分重要。除了这 4 个核心亚基以外，AMPA 受体大的蛋白复合物中还包括很多辅助调节亚基。这些亚基对于调节 AMPA 受体的上膜和功能起到十分重要的作用。因此，对这些调控亚基的研究对于

理解AMPA 受体以及大脑中的兴奋性突触传递是必要的。

申请人之前的研究发现，ABHD6 可以显著性地降低 AMPA 受体各亚基在 细胞膜表面的表达水平，并且可以抑制 AMPA 受体介导的谷氨酸配体门控电 流的峰值和稳态值。但是对于 ABHD6 对 AMPA 受体的具体调控机制，目前 还不是很清楚。在接下来的研究中，申请者希望通过活细胞成像和突触前后 的蛋白定量来进一步探究 ABHD6 对 AMPA 受体的调控机制。

此外，由于 AMPA 受体的胞外段占据了 AMPA 受体蛋白总长的大部分， 因此推测能够与 AMPA 受体的胞外段相互作用的蛋白可能会对 AMPA 受体通 道动力学产生较大影响。因此申请者拟构建 AMPA 受体胞外段融合 Ig 蛋白的 Fc 段的融合蛋白，在真核细胞中大量产这种蛋白，并通过 Protein A 的 beads 对蛋白进行纯化。利用纯化得到的蛋白进行 pull-down 实验，通过质谱实验， 得到可能与 AMPA 受体 N 端相互作用的蛋白。再进一步运用分子生物学、生 物化学、电生理技术、活细胞成像等多种手段，系统地研究这些蛋白对 AMPA 受体生理功能的作用。