

	2021
推荐奖种	青年科技奖
项目名称	阿尔茨海默症早期大脑神经环路编码紊乱的发现及干预策略研究
推荐单位	推荐单位：北京大学 推荐意见： 被提名人张晨同志作为首都医科大学基础医学院院长、党委副书记，潜心基础科研和医学教育，学风正派，品行端正，取得了多项创新成果，主要工作在国内完成并被国内外同行广泛认可。张晨博士长期致力于研究阿尔兹海默病（AD）的发病机制，在国内率先将双光子在体成像技术应用于分析 AD 大脑神经环路功能失常，发现兴奋性神经功能障碍是 AD 的早期病理变化。此外，张晨博士致力于未来 AD 的治疗寻找新的靶点，发现了数个调控兴奋性神经功能的的新分子。张晨博士的研究工作具有很强的科技创新性和技术先进性，从研究 AD 的发病机理和防治策略方面着手，以求解决 AD 这一迫在眉睫的事关社会公共健康的重要科学问题。 该同志在政治上坚定、清醒、成熟，自觉同党中央保持高度一致。政治敏锐性和鉴别力强，牢固树立“四个意识”，坚定“四个自信”，胸怀“两个大局”，坚决做到“两个维护”。情系教育事业，始终贯彻党的教育方针，坚持立德树人，牢记“办好人民满意的教育、培养人民满意的医生、做出能更好服务于人民健康的科研成果”初心和使命，曾荣获国家人社部“有突出贡献中青年专家”称号，并带领学院获得“全国教育系统先进集体”称号。该同志廉洁自律，坚持全心全意为人民服务宗旨，发扬党的优良作风，有理想信念、道德情操、扎实学识、仁爱之心，严于律己，是一名深受学生爱戴的优秀人民教师和科技工作者。经严格审查，被提名人在被提名书中所述及附件材料真实无误。同意推荐申报中华医学科技奖。
项目简介	阿尔兹海默症（AD）是全球最常见的神经退行性疾病，严重影响老年人生活质量，我国的 AD 患者超过 600 万人。由于 AD 迄今为止并没有成功的治疗和干预策略，兼之成年后神经再生的潜能非常低，因此寻找疾病早期大脑变化的特征已经成为一个非常重要的基础和临床科学问题。针对此现状，申请人项目团队长期围绕“AD 早期大脑精确发病机制”的科学问题开展研究工作，建立了研究 AD 发病机制和潜在靶点筛选的技术平台，发现兴奋性神经网络编码障碍是 AD 的极早期病理事件，创新性的提出通过调控神经功能干预 AD 早期病变的思路。具体发现如下： （1）建立研究 AD 发病机制的先进技术平台。 开发了应用双光子在体成像分析 AD 大脑神经微环路的系统，通过卷积神经网络算法实现大脑神经微环路图像数据的无人值守处理（Scientific Reports 2015, Protein & Cell 2016，软件著作权[编号 2018SR897633]）、超小型成像新技术专利两项（专利号：ZL 2016 2 1361913.7、ZL 2013 2 0362361.1，获 2013 年北京大学实验技术成果一等奖）、可用于在体成像和记录的荧光玻璃电极（Lab on a chip 2018）等。通过运用这些新技术发现 AD 大脑的前额叶神经微环路编码短时记忆的失常是 AD 发病的早期事件（Cell Reports 2018）。 （2）运用技术平台发现干预 AD 发病的新靶点，为通过调控神经功能干预 AD 提供了新靶点。

	大脑兴奋性神经功能失调是 AD 早期的主要病变，申请人项目团队长期研究神经调控的分子细胞机制，发现新的调控兴奋性神经功能的分子，包括正向调控神经功能的分子 PTPRO，并证明其通过胞外段结构域促进突触生长增强神经功能（Journal of Neuroscience 2017）；发现负向调控神经功能的分子 ABHD6，证明其通过与 AMPA 受体相互作用降低受体的膜转运和兴奋性突触传递（PNAS 2016；Frontiers in Mole. Neurosci. 2017），这些发现为通过调控神经功能改善 AD 早期症状提供了新靶点。同行评价：PTPRO 工作被神经科学领域权威杂志 Journal of Neuroscience 选为当期的亮点文章 Featured Article；ABHD6 工作被 Stella 教授在 Trends in Pharma. Sciences 发表题为“ABHD6 的传统信号通路和新发现”的综述，提到该项工作是最早报道 ABHD6 新功能的研究论文；Bettler 教授和 Fakler 教授在 Current Opin. In Neurobio.上将被提名人的工作放在领域已知重要蛋白的模式图中；东京大学国际神经智力研究中心副主任 M. Kano 教授撰文在 Cellular and Mole. Life Sci.发表综述，对被提名人发现的潜在分子靶点 ABHD6 在神经环路功能及癫痫治疗方面的应用价值进行了阐述。 综上，申请人立足于 AD 发病机制研究，通过单细胞分辨率的在体成像和行为学联合检测、遗传学、电生理等多种手段，发现早期 AD 大脑存在神经环路无法编码短时记忆缺陷，并寻找到新的调控兴奋性神经功能的分子 ABHD6、PTPRO 等，为改善早期 AD 大脑的短时记忆缺陷提供了新的干预靶标。
--	--

知识产权证明目录

序号	类别	国别	授权号	授权时间	知识产权具体名称	发明人
1	中国实用新型专利	中国	ZL 2013 2 0362361.1	2014-01-01	小型荧光/明场光学成像系统	张晨，袁培江，汪承坤，张临政，陈冬冬，张辉，霍继延，张悦
2	中国实用新型专利	中国	ZL 2016 2 1361913.7	2017-07-21	高分辨显微镜系统	张晨，王仰真，刘梦娜，苏峰
3	中国计算机软件著作权	中国	2018SR897633	2018-09-01	神经环路功能性钙离子成像数据分析软件[简称：ImageCN] V1.0	王仰真，苏峰，张晨

代表性论文目录

序号	论文名称	刊名	年,卷(期)及页码	影响因子	通讯作者(含共同)	SCI 他引次数	他引总次数	通讯作者单位是否含国外单位
----	------	----	-----------	------	-----------	----------	-------	---------------

1	Enhanced parylene-C fluorescence as a visual marker for neuronal electrophysiology applications.	Lab on a chip	2018, 18 (23): 3539-3549	6.774	张晨, 王玮	0	0	否
2	An Excitatory Neural Assembly Encodes Short-Term Memory in the Prefrontal Cortex.	Cell Reports	2018, 22(7): 1734-1744	8.109	仇子龙, 李相尧, 张晨	3	4	否
3	The inhibitory effect of α/β -hydrolase domain-containing 6 (ABHD6) on the surface targeting of GluA2- and GluA3-containing AMPA receptors.	Frontiers in Molecular Neuroscience	2017; , 10 : 55	4.057	张晨	5	8	否
4	Loss of FMRP Impaired Hippocampal Long-Term Plasticity and Spatial Learning in Rats.	Frontiers in Molecular Neuroscience	2017 , 10:269	4.057	梁璟, 孙强, 仇子龙, 张晨	24	25	否
5	Identification of Protein Tyrosine Phosphatase Receptor Type O (PTPRO) as a Synaptic Adhesion Molecule that Promotes Synapse Formation.	Journal of Neuroscience	2017 , 37(41):9828 – 9843	5.674	阳小飞, 张晨	7	10	否
6	α/β -Hydrolase domain-containing 6 (ABHD6) negatively regulates the surface delivery and synaptic function of	Proceedings of the National Academy of Sciences of the	2016 , 113(19):E2695-704	9.412	张晨	20	28	否

	AMPA receptors.	United States of America						
7	The superior fault tolerance of artificial neural network training with a fault/noise injection-based genetic algorithm.	Protein Cell	2016, 7(10): 735–748	10.164	张晨	6	7	否
8	Deacetylation of TFEB promotes fibrillar Abeta degradation by upregulating lysosomal biogenesis in microglia.	Protein Cell	2016, 7(6):417-33	10.164	王青松，张晨，纪建国	40	40	否
9	The formation and extinction of fear memory in tree shrews.	Frontiers in Behavioral Neuroscience	2015, 9, 204	2.512	王烈成，张晨	3	3	否
10	A correlativity study of plasma APL1 beta 28 and clusterin levels with MMSE/MoCA/CASI in aMCI patients.	Scientific Reports	2015, 5:15546	3.998	于欣，张晨	5	5	否
11	An optimized method for high-titer lentivirus preparations without ultracentrifugation.	Scientific Reports	2015, 5, 13875	3.998	阳小飞，张晨	39	41	否
12	The complex genetics in autism spectrum disorders.	Science China-Life Sciences	2015, 58(10):933-45	4.611	张晨	3	3	否
13	Intercellular protein-protein interactions at synapses.	Protein Cell	2014, 5(6):420-44	10.164	阳小飞，张晨	25	25	否

14	Interacting Partners of AMPA Type Glutamate Receptors.	Journal of Molecular Neuroscience	2012, 48(2): 441-7	2.678	吴贝, 张晨	5	7	否
15	Optimization of a multi-channel puffer system for rapid delivery of solutions during patch-clamp experiments.	Frontiers in Bioscience-Landmark	2005, 10:761-7	2.747	张晨, 周专	9	13	否
16	Altered function in medial prefrontal cortex and nucleus accumbens links to stress-induced behavioral inflexibility.	Behavioural Brain Research	2017 317:16-26	2.977	梁璟	7	7	否
17	N-methyl-D-aspartate receptor-mediated glutamate transmission in nucleus accumbens plays a more important role than that in dorsal striatum in cognitive flexibility.	Frontiers in Behavioral Neuroscience	2014 8:304	2.512	梁璟	13	15	否
18	Evolutionary Conservation of Complexins: From Choanoflagellates to Mice.	EMBO Reports	2015, 16 (10) : 1308-17	7.497	阳小飞, Thomas C. Südhof	12	14	是
19	C-terminal domain of mammalian complexin-1 localizes to highly curved membranes.	Proc Natl Acad Sci U S A	2016, 113(47): E7590~E7599	9.412	阳小飞, Axel T. Brunger, Jiajie Diao	25	27	是

20	Conformational Changes of Syntaxin Linker Region induced by Munc13s Ignite SNARE-Complex Assembly in Synaptic Exocytosis.	The EMBO Journal	2017 36(6): 816-829	9.88 9	阳小飞 , Axel T. Brunger , 马聪	29	33	是
----	---	------------------	---------------------	--------	----------------------------	----	----	---

主要完成人和主要完成单位情况

主要完成人情况	姓名：张晨 排名：1 职称：教授 行政职务：首都医科大学基础医学院院长 工作单位：首都医科大学 对本项目的贡献：申请人作为第一完成人长期致力于探索阿尔兹海默症（AD）大脑的早期神经失常机制：①发现神经信号短时可塑性失常是早期病理事件，并发现其机制是胞内钙库受体缺失；②开发研究清醒动物短时记忆的方法，发现前额叶神经网络无法编码短时记忆是AD极早期病理事件；③筛选发现多个特异性调控神经信号传递的新分子（ABHD6、PTPRO等），为极早期干预提供了新靶点。申请人团队发表代表性论文20篇，截止目前，SCI总引用315次，他引278次。 姓名：阳小飞 排名：2 职称：教授 行政职务：院长 工作单位：中南民族大学 对本项目的贡献：作为共同主要完成人，自2010年6月以来一直参与本项目的课题研究，在论文合著方面的代表性研究为“代表性论文5”、“代表性论文11”和“代表性论文13”的成果，并在后续的研究中，与第一完成人张晨教授合作共同开发了研究AD发病机制的先进技术平台，并发现正向调控神经功能的分子PTPRO，这些发现为通过调控神经功能改善AD早期症状提供了新靶点。 姓名：梁璟 排名：3 职称：副研究员 行政职务：无 工作单位：中国科学院心理研究所 对本项目的贡献：1、阿尔茨海默病表现出多种认知功能缺陷，执行功能是评价认知能力的主要指标之一。本人探索了调控执行功能的中枢区域及神经递质通路。经研究发现，内侧前额叶皮质及其下游脑区腹侧纹状体是调控认知策略灵活转换的重要脑区，其中谷氨酸离子型受体AMPA受体和NMDA受体调节的神经活动分别参与上述两个脑区的认知调控作用。
---------	--

	2、本人建立了多个适用于认知功能评估与研究的啮齿类动物行为模型，包括物体及社交个体辨别认知模型、恐惧学习及记忆泛化检测模型、定势转移及反转学习任务等，为项目的顺利开展提供模型保障及有效行为检测方法。
主要完成单位情况	单位名称：北京大学 排名：1 对本项目的贡献：本研究团队研究工作主要在北京大学进行，为学校科研工作做出过重要贡献，学校也为团队所属实验室和学科建设给予了支持。自项目开展以来，学校给予了高度的关注，主要表现在： 1、积极组织申报国家、省部和市级科研项目，营造良好的科研氛围； 2、为实验室配套的科研经费，对课题开展起重要支撑作用； 3、在科研用房分配、人员编制等方面给予实验室一定倾斜，投入专项经费建设实验室，购买实验急需仪器设备。 单位名称：中南民族大学 排名：2 对本项目的贡献：本研究团队的部分工作在中南民族大学进行，自参与本项目实施以来，学校给予了支持，主要表现在： 1、积极组织申报国家、省部和市级科研项目，营造良好的科研氛围； 2、为获得资助的项目按不同比例配套科研经费，对课题开展起重要支撑作用； 3、投入经费购路实验所需仪器，如日本 Nikon 公司激光共聚焦显微系统、德国 HEKA 公司膜片钳系统、美国 MD 公司酶标仪、德国产高温低速离心机、美国 BIORad 凝胶成像分析系统、Real-time PCR 仪、纯水仪等设备； 4、投入资金建设实验室，扩建了具有良好通风除尘设备的细胞培养室、新建了分子生物学实验室及符合国家标准的动物饲养室。 单位名称：中国科学院心理研究所 排名：3 对本项目的贡献：本研究团队的部分工作在中国科学院心理研究所进行。自参与本项目实施以来，研究所给予了支持。主要表现为： 1、积极组织申报国家、省部和市级科研项目，营造良好的科研氛围； 2、在科研设备、人员编制等方面给予实验室一定倾斜，投入专项经费运行实验室，投入经费购置实验所需仪器； 3、提供便利的实验平台条件，对项目的顺利开展具有促进作用。 单位名称：首都医科大学 排名：4 对本项目的贡献：本研究团队的部分工作在首都医科大学完成，学校为项目团队的研究给予了支持，主要表现在： 1、积极组织申报国家、省部和市级科研项目，营造良好的科研氛围； 2、为实验室配套 500 余万元的科研经费，对课题开展起重要支撑作用； 3、在科研用房分配、人员编制等方面给予实验室一定倾斜。投入专项经费建设实验室，购买实验急需仪器设备，如电生理操作台，双光子显微设备，细胞流式仪等大型仪器设备。

