

钟毅

1978-1982 年，清华大学工程物理系 学士  
1982-1984 年，清华大学生物科学与技术系 硕士  
1985-1991 年，美国 Iowa 大学生物科学系 博士  
1991-1992 年，美国 Iowa 大学生物科学系 博士后  
1992-1995 年，美国冷泉港实验室 助理研究员  
1992-2001 年，美国冷泉港实验室 副教授  
2001-现在， 美国冷泉港实验室教授，清华大学教授，教育部长江学者讲座教授

### 荣誉及奖励

1994- 1997 年，“Pew”生物医学优秀学者奖

### 主要科学贡献

采用果蝇学习记忆突变体研究突触可塑性，首次发现突触易化和强直后增强可以诱导 cAMP 信号通路缺陷的果蝇突触活性改变。在冷泉港独立主持实验室后，最先 利用果蝇模型研究了人类认知紊乱，特别是神经纤维瘤 (neurofibromatosis 1, NF1) 疾病。研究结果阐明了 NF1 在信号转导通路中的新功能，并发现 NF1 对于学习能力和长时程记忆至关重要，从而奠定了新的 NF1 疾病治疗方法的 理论基础。同时也开创了在果蝇脑中神经活动的光学成像分析的研究手段，目前正利用此项新技术研究学习和记忆中嗅觉形成的神经编码的作用机理。以上工作相关 论文已经发表在 *Science*、*Nature* 等期刊上，并获得两项美国专利。

在清华大学的实验室里，我们通过果蝇分子遗传学和行为学的研究在记忆形成和遗忘分子机制以及人类神经退行性疾病和精神疾病的研究中做出了重要的发现，这些成果已经发表在 *Cell*，*PNAS* 以及 *J Neurosci* 等期刊上。

### 主要研究兴趣

一. 分子、细胞及神经网络水平上，研究学习记忆的细胞分子机理。主要通过行为、分子、遗传、免疫组化和电生理等手段开展研究。目前主要集中于以下两个方面：

1). 学习记忆神经机制的解析。我们已经对 1900 个果蝇突变系进行了大规模的嗅觉行为筛选，并鉴定出具有特定嗅觉记忆缺陷的 11 个单基因突变体。这些突变体为我们理解脑中记忆形成提供了新途径，并将利用各种方法研究这些基因的突变如何参与学习记忆的神经机制。通过这些努力，我们首先发现了 *Notch*、*Yu*、*Ben*、*Chi* 等基因参与果蝇长时程记忆形成的神经过程。同时，我们发现 E3 泛素连接酶 *Highwire* 负向调控长时程记忆的形成，*Highwire* 蛋白的下调可以易化长时程记忆的形成，相反，上调 *Highwire* 蛋白则可阻碍长时程记忆的产生。进一步研究表明，*Highwire* 及其所调控的 *DLK/JNK* 信号通路在果蝇蘑菇体亚结构中特异参与长时程记忆的巩固过程，据此，我们提出长时程记忆形成的门控假说。这些发现不仅有利于我们理解学习和记忆的神经基础，而且为筛选增强人类认知功能的新药提供了靶标。

2). 遗忘的分子机理。在我们学习记忆的过程中神经系统需要主动完成把重要的信息选择出来，固化成长时程记忆的任务，而那部分未被选择的信息自然而然就忘了，也就是说新形成的记忆若未能进入固化阶段便会很快的消逝。这种遗忘通常被认为来自新记忆本身的不稳定性或者无关信息的干扰，虽然关于记忆形成固话等过程的机制已有不少研究但有关遗忘的本质人们知之甚少。最近我们实验室结合分子遗传学和行

为学手段探寻遗忘的分子机制并突破性地发现小 G 蛋白 Rac 在遗忘调节中的核心地位，也预示了神经元细胞骨架重排可能作为记忆消逝的根本原因，为人们认识遗忘的本质提供启示。

二. 研究神经系统疾病的细胞分子机理。主要通过行为、分子、遗传、免疫组化和电生理等手段开展研究。目前主要集中于以下两个方面：

1). 神经退行性疾病的分子机理与药物筛选。研究表明，在果蝇中表达人类阿尔茨海默症（Alzheimer's disease, AD）相关肽 A $\beta$ 42，能够诱导果蝇产生许多类似 AD 病人的症状。这表明许多人类认知紊乱的分子机制在果蝇中也是保守的。由此，果蝇这个强有力的分子遗传模型就为揭示复杂脑疾病的分子机理提供了极大的便利。目前，我们综合行为、分子、基因芯片、电生理及免疫组化等多种实验手段，对 AD 的发病机制进行深入研究。我们发现，A $\beta$ 42 在果蝇脑中的过量表达会引起 PI3K 激酶活性的异常上调，从而导致长时程抑制的障碍，最终造成年龄依赖型的学习缺陷；而利用药物特异性抑制 PI3K 激酶活性则可以挽救果蝇的学习能力。与此同时，我们还利用果蝇模型进行大规模的 AD 药物筛选，目前已经获得了多种能够改善学习能力的先导化合物。我们的研究成果不仅提供了关于 AD 的发生的新的分子机制，而且为治疗药物的筛选提供了靶标。

2). 复杂精神疾病的遗传和病理机制。遗传进化的保守性，遗传操作的便利性和行为范式的丰富性使得果蝇适于作为复杂遗传性精神疾病（如精神分裂症和孤独症等）的良好研究系统。我们发现精神分裂症易感基因 *dysbindin* 的果蝇同源基因通过不同的分子机制分别在神经元和胶质细胞中参与对谷氨酸和多巴胺两大神经递质系统及相应行为表型的调节，从基因到神经生理再到整体行为多个层次对精神分裂症的遗传和病理机制进行了解析。另外，我们还在进行以果蝇为模式系统对孤独症的遗传机制的初步探索。这些研究不仅加深了我们对疾病机理的理解，而且为进一步的药物筛选提供了基础。

### 近期代表性论文

1. Li, Q., Zhang, X., Hu, W., Liang, X., Zhang, F., Wang, L., Liu, Z.J., and Zhong, Y. (2016). Importin-7 mediates memory consolidation through regulation of nuclear translocation of training-activated MAPK in *Drosophila*. *Proc Natl Acad Sci U S A*
2. Shuai, Y., Hirokawa, A., Ai, Y., Zhang, M., Li, W., and Zhong, Y. (2015). Dissecting neural pathways for forgetting in *Drosophila* olfactory aversive memory. *Proc Natl Acad Sci U S A* 112, E6663-6672.
3. Shuai Y, Hu Y, Qin H, Campbell RA, Zhong Y\*. (2011) Distinct molecular underpinnings of *Drosophila* olfactory trace conditioning. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108: 20201-20206.
4. Shao L, Shuai Y, Wang J, Feng S, Lu B, Li Z, Zhao Y, Wang L, Zhong Y\*. (2011) Schizophrenia susceptibility gene *dysbindin* regulates glutamatergic and dopaminergic functions via distinctive mechanisms in *Drosophila*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108: 18831-18836.
5. Shuai Y, Zhang Y, Gao L, Zhong Y\*. (2011) Stress resistance conferred by neuronal expression of Dominant-Negative Rac in adult *Drosophila melanogaster*. *J. Neurogenetics* 25(1-2): 35-39.
6. Shuai Y, Lu B, Hu Y, Wang L, Sun K, Zhong Y\*. (2010) Forgetting is regulated through Rac activity in *Drosophila*. *Cell* 140:579-89.
7. Chiang HC, Wang L, Xie Z, Yau A, Zhong Y\*. (2010) PI3 kinase signaling is involved in A $\beta$ -induced memory loss in *Drosophila*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107:7060-7065.

8. Pagani MR, Oishi K, Gelb BD, **Zhong Y\***. (2009) The phosphatase SHP2 regulates the spacing effect for long-term memory induction. *Cell* 139:186-98.
9. Song Q, Sun K, Shuai Y, Lin R, You W, Wang L, **Zhong Y\***. (2009) *Suppressor of hairless* is required for long-term memory formation in *Drosophila*. *J. Neurogenetics* 23: 405-411.
10. Liu X, Yuan X, Sun K, Shuai Y, Song Q, Wang L, Shao L, Zhao X, Lv Y, Lv Y, Wang L, **Zhong Y\***. (2008) Genomic screen for expression pattern in adult *Drosophila* brains in vivo by enhancer trap method and establishment of expression database. *Prog Biochem Biophysics* 35: 645-649.
11. Lu Y, Lu YS, Shuai Y, Feng C, Tully T, Xie Z, **Zhong Y\***, Zhou HM\*. (2007) The AKAP Yu is required for olfactory long-term memory formation in *Drosophila*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104(34):13792-7.
12. Qian M, Pan G, Sun L, Feng C, Xie Z, Tully T, **Zhong Y\***. (2007) Receptor-like tyrosine phosphatase PTP10D is required for long-term memory in *Drosophila*. *J Neurosci* 27:4396-402.
13. Ge X, Hannan F, Xie Z, Feng C, Tully T, Zhou H, Xie Z, **Zhong Y\***. (2004) Notch signaling in *Drosophila* long-term memory formation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101:10172-6.

联系方式:

电 话: 010-62772273

E-mail: zhongyi@tsinghua.edu.cn