

同行专家业内评价意见书编号：20250860055

附件1

浙江工程师学院（浙江大学工程师学院） 同行专家业内评价意见书

姓名： 陈世尧

学号： 22260507

申报工程师职称专业类别（领域）： 生物与医药

浙江工程师学院（浙江大学工程师学院）制

2025年05月22日

填表说明

一、本报告中相关的技术或数据如涉及知识产权保护、军工项目保密等内容，请作脱密处理。

二、请用宋体小四字号撰写本报告，可另行附页或增加页数，A4纸双面打印。

三、表中所涉及的签名都必须用蓝、黑色墨水笔，亲笔签名或签字章，不可以打印代替。

四、同行专家业内评价意见书编号由工程师学院填写，编号规则为：年份4位+申报工程师职称专业类别(领域)4位+流水号3位，共11位。

一、个人申报

(一) 基本情况【围绕《浙江工程师学院（浙江大学工程师学院）工程类专业学位研究生工程师职称评审参考指标》，结合该专业类别(领域)工程师职称评审相关标准，举例说明】

1. 对本专业基础理论知识和专业技术知识掌握情况(不少于200字)

本人作为生物与医药专业的专业硕士研究生，对于药学的各类学科知识，如分子生物学、药理学、药剂学、药物化学以及药物设计及开发有熟悉的掌握，本科绩点位于专业前10%。其次在工程师学院的学习当中，对于基因工程制药技术、工程伦理、微生物药物合成生物学、药物创制工程实例和高阶工程认知实践等课程开展了认真学习，在学习过程中了解工程技术前言，切身感受实践操作，锻炼了自身的技能，同时也获得了较为优异的成绩，课业成绩位于专业前10%。本人具有生物与医药相关扎实的理论和实践基础。

2. 工程实践的经历(不少于200字)

本人参与了台州市椒江区启臻合成生物技术研究院的工程实践。台州市椒江区启臻合成生物技术研究院是台州地方政府资助建立的合成生物技术创新平台，由上海交通大学邓子新院士和浙江大学李永泉教授牵头，依托浙江大学、上海交大等的合成生物学、生物制药等学科优势和浙江省制药产业优势，发展基因编辑、药物合成生物体系重构、药物异源生物合成、原料药智能制造等创新技术，提供药物新品种和先进生产技术。本人作为在实习中作为合成生物技术研究人员，学习了解掌握基因编辑、质粒构造、产物分析等实验技术，同时负责利用Piggybac技术构建稳定高表达人源TRPM2的HEK293T细胞，并将这一细胞筛选系统用于TRPM2抑制剂的选当中。

3. 在实际工作中综合运用所学知识解决复杂工程问题的案例(不少于1000字)

瞬时受体电位M2型(Transient receptor potential melastatin 2, TRPM2)通道是瞬时受体电位(Transient receptor potential, TRP) M亚家族的一员，参与了免疫应答、胰岛素分泌和体温调节等重要的生命活动。同时，TRPM2通道作为一种氧化应激的感受器，可以被氧化应激的代谢产物腺苷二磷酸核糖(Adenosine diphosphate ribose, ADPR)，在钙离子(Ca²⁺)的协同作用下激活，与缺血性脑卒中、阿尔兹海默症、帕金森病等中枢神经类疾病密切联系。研究发现TRPM2通道通过参与氧化应激与细胞炎症，在抑郁症的发生发展中也起到重要作用。TRPM2敲除小鼠表现出较好的抗抑郁行为，这提示TRPM2通道可以作为抑郁症治疗的潜在靶点。但目前已有TRPM2抑制剂种类有限，同时大部分抑制剂抑制效能有待提升，特异性有所不足。新型TRPM2抑制剂开发以及在临床疾病中的应用是复杂的工程问题。

因此，本人工作旨在筛选开发新型TRPM2抑制剂，并对其选择性、细胞毒性、结合位点等特性进行测试，随后利用过氧化氢(Hydrogen peroxide, H₂O₂)体外细胞损伤模型和脂多糖(Lipopolysaccharides, LPS)体外细胞炎症模型测定抑制剂的抗氧化应激和抗炎作用，最后用慢性束缚应激(Chronic restraint stress, CRS)小鼠抑郁模型，评估该抑制剂的抗抑郁药效。开发并筛选新型的高效特异性TRPM2抑制剂，不仅有助于进一步探究TRPM2通道的生理病理功能，还能够为TRPM2通道参与的抑郁症等多种疾病提供潜在干预手段。

首先，本人工作成功构建稳定表达人源TRPM2通道的HEK293T细胞系，结合钙成像和膜片钳技

术，将其用于海洋化合物库、虚拟筛选和先导化合物结构改造来源的TRPM2抑制剂候选化合物的筛选。在对海洋化合物库芋螺毒素来源的29个候选化合物的钙成像筛选中，我们发现其中6个化合物能够显著抑制H₂O₂诱导的Ca²⁺内流。

随后，基于TRPM2通道的MHR1/2结构域，我们进行了对接模拟，并以前期发现的2号和14号化合物为模板开展三维相似性搜索。通过虚拟筛选，我们最终获得109个候选化合物。钙成像测试初步发现其中17个化合物具有抑制活性，后续电生理实验测试发现化合物BD-32、2-25和14-15能够抑制TRPM2通道电流，其中以优选化合物2-25的抑制活性较好，IC₅₀为3.687 μM，与2号化合物（IC₅₀为4.220 μM）抑制活性相当。接着我们采用点突变组合电生理功能研究验证了化合物2-25与TRPM2通道的关键结合位点，发现2-25与2号化合物的结合位点不同，且2-25的关键位点为L135、L266、W479和K480，当这些位点发生突变时，2-25对TRPM2通道的抑制作用显著降低。

然后，我们对先导化合物J1开展结构改造，获得了152个候选化合物。通过电生理实验测试，我们发现C118、C131、C135、C136、C139和C152这6个优选化合物对TRPM2通道的抑制活性均达到纳摩级，其中C135活性最佳，IC₅₀为20.98 nM，比J1的抑制活性（IC₅₀为56.45 nM）有明显提高。C118等6个化合物在3 μM浓度下能够完全抑制TRPM2电流，但对TRPM8和TRPV1通道的电流无明显抑制作用（抑制率<50%），表现出较好的选择性。

最后，我们测试了C118等6个优选化合物在H₂O₂损伤模型中的作用，均可见细胞活力相较造模组显著提升。其中C135和C152在0.1~10 μM浓度下均能观察到保护效果，效果较强。选用C135开展后续实验，我们发现C135能够显著减缓H₂O₂损伤所导致的细胞死亡、减少细胞内ROS水平升高并且逆转凋亡相关蛋白Caspase-3表达水平的降低。在LPS诱导炎症模型中，3 μM和10 μM的C135干预处理，可以显著降低LPS介导的细胞炎症因子IL-1β、IL-6和TNF-α表达水平的升高，缓解细胞炎症反应。后续的CRS小鼠抑郁模型动物实验中，3 mg/kg的C135可以显著减少CRS造模小鼠在FST和TST中的不动时间，减缓小鼠的抑郁样表型。

总之，本人工作基于海洋化合物库、虚拟筛选和先导化合物结构改造筛选到多种新型特异性TRPM2通道抑制剂。其中，化合物C135的抑制效能显著优于大多数已报道的TRPM2抑制剂。在H₂O₂损伤模型和LPS诱导细胞模型中发现C135具有较好的抗氧化能力和抗炎活性，同时在CRS小鼠抑郁模型中还能够起到一定的抗抑郁作用，减缓小鼠的抑郁样表型。本工作为新型TRPM2抑制剂的开发提供了可行策略，同时有助于抑郁症相关机制的研究及抗抑郁药物的开发。

(二) 取得的业绩(代表作)【限填3项, 须提交证明原件(包括发表的论文、出版的著作、专利证书、获奖证书、科技项目立项文件或合同、企业证明等)供核实, 并提供复印件一份】

1. 公开成果代表作【论文发表、专利成果、软件著作权、标准规范与行业工法制定、著作编写、科技成果获奖、学位论文等】

成果名称	成果类别 [含论文、授权专利(含发明专利申请)、软件著作权、标准、工法、著作、获奖、学位论文等]	发表时间/授权或申请时间等	刊物名称/专利授权或申请号等	本人排名/总人数	备注
: 瞬时受体电位M2型通道抑制剂的开发现状	核心期刊	2025年02月22日	. 浙江大学学报(医学版)	1/5	

2. 其他代表作【主持或参与的课题研究项目、科技成果应用转化推广、企业技术难题解决方案、自主研发设计的产品或样机、技术报告、设计图纸、软课题研究报告、可行性研究报告、规划设计方案、施工或调试报告、工程实验、技术培训教材、推动行业发展中发挥的作用及取得的经济社会效益等】

(三) 在校期间课程、专业实践训练及学位论文相关情况	
课程成绩情况	按课程学分核算的平均成绩： 89 分
专业实践训练时间及考核情况(具有三年及以上工作经历的不作要求)	累计时间： 1 年(要求1年及以上) 考核成绩： 82 分
本人承诺	
<p>个人声明：本人上述所填资料均为真实有效，如有虚假，愿承担一切责任，特此声明！</p> <p style="text-align: right;">申报人签名： </p>	

浙江大学研究生院
攻读硕士学位研究生成绩表

学号: 22260507	姓名: 陈世尧	性别: 男	学院: 工程师学院	专业: 生物与医药	学制: 2.5年						
毕业时最低应获: 24.0学分		已获得: 27.0学分		入学年月: 2022-09	毕业年月:						
学位证书号:			毕业证书号:			授予学位:					
学习时间	课程名称	备注	学分	成绩	课程性质	学习时间	课程名称	备注	学分	成绩	课程性质
2022-2023学年秋季学期	新时代中国特色社会主义思想理论与实践		2.0	89	公共学位课	2022-2023学年春季学期	基因工程制药技术		2.0	86	跨专业课
2022-2023学年秋季学期	工程技术创新前沿		1.5	85	专业学位课	2022-2023学年春季学期	自然辩证法概论		1.0	91	公共学位课
2022-2023学年秋季学期	微生物药物合成生物学		2.0	91	跨专业课	2022-2023学年春季学期	研究生英语基础技能		1.0	免修	公共学位课
2022-2023学年秋冬学期	研究生论文写作指导		1.0	92	专业学位课	2022-2023学年春季学期	工程伦理		2.0	95	公共学位课
2022-2023学年冬季学期	工程中的有限元方法		2.0	99	专业选修课	2022-2023学年夏季学期	药品创制工程实例		2.0	87	专业学位课
2022-2023学年秋冬学期	科技创新案例探讨与实战		2.0	88	专业选修课	2022-2023学年春夏学期	高阶工程认知实践		3.0	89	专业学位课
2022-2023学年冬季学期	产业技术发展前沿		1.5	86	专业学位课		硕士生读书报告		2.0	通过	
2022-2023学年秋冬学期	研究生英语		2.0	87	公共学位课						

说明: 1. 研究生课程按三种方法计分: 百分制, 两级制 (通过、不通过), 五级制 (优、良、中、及格、不及格)。

2. 备注中 "*" 表示重修课程。

学院成绩校核章

成绩校核人: 张梦依

打印日期: 2025-06-03



浙江大学学报(医学版) 54卷, 1期: 120-130 (2025) | 综述 开放获取

瞬时受体电位M2型通道抑制剂的开发现状

陈世尧¹, 骆燕萍¹, 余沛霖², 岳晓敏^{1*}, 杨巍^{1*}

显示更多

收稿日期: 2024年10月21日 接受日期: 2024年12月20日 网络发布: 2025年02月22日

<https://doi.org/10.3724/zdxbyxb-2024-0586>

下载 PDF | 预览 PDF | + Add to library

引用出口 | 文章推荐 | 



< 上一篇 当期目录 下一篇 >

网页链接 <https://www.sciengine.com/JZJUMS/doi/10.3724/zdxbyxb-2024-0586>

瞬时受体电位M2型通道抑制剂的开发现状

陈世尧¹, 骆燕萍¹, 余沛霖², 岳晓敏¹, 杨巍¹

- 浙江大学医学院基础医学院生物物理学系, 浙江 杭州 310058
- 浙江大学医学院公共卫生学院毒理学系, 浙江 杭州 310058

[摘要] 开发高效且特异的瞬时受体电位M2型(TRPM2)通道抑制剂, 不仅有助于深化对相关疾病病理机制的理解, 还能为临床治疗提供新的有效靶点和候选药物。根据研发方法不同, TRPM2通道抑制剂的开发主要分为四类, 分别有以下特点: 同源离子通道调节剂的再利用及结构改造能够发现多种抑制效果较强的TRPM2通道抑制剂; 基于通道开放机制开发所得的TRPM2通道抑制剂通常表现出良好的选择特异性; 高通量筛选开发所得的抑制剂往往具备新颖的化学结构, 丰富了TRPM2通道抑制剂的设计思路; 开发源于天然抗氧化剂的抑制剂则具备较高安全性。近年来, 计算机辅助药物设计的应用大大加速了TRPM2通道抑制剂的设计和开发, 已经研发了ZA18、A1和D9等多种优选化合物, 后续有望发现更多高效且选择特异性强的TRPM2通道抑制剂骨架。本文综述了TRPM2通道抑制剂的开发现状, 以期对TRPM2通道抑制剂的进一步转化应用提供参考。



[关键词] 瞬时受体电位M2型; 抑制剂; 氧化应激; 结构改造; 高通量筛选; 天然抗氧化剂; 计算机辅助药物设计; 综述

[中图分类号] R735 **[文献标志码]** A

Advances in the development of transient receptor potential melastatin 2 channel inhibitors

CHEN Shiyao¹, LUO Yanping¹, YU Peilin², YUE Xiaomin¹, YANG Wei¹ (1. Department of Biophysics, School of Basic Medical Sciences, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310058, China; 2. Department of Toxicology, School of Public Health, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310058, China)

Corresponding authors: YUE Xiaomin, E-mail: yuexiaomin@zju.edu.cn, ORCID: 0000-0002-5607-9358; YANG Wei, E-mail: yangwei@zju.edu.cn, ORCID: 0000-0003-3065-1843

收稿日期(Received): 2024-10-21 修改返回日期(Revised): 2024-12-09 接受日期(Accepted): 2024-12-20

基金项目(Funding): 国家自然科学基金(32371188); 浙江省自然科学基金(LY21C090004, LD24H090004); “重大新药创制”国家科技重大专项(2018ZX09711001-004-005)

第一作者(First author): 陈世尧, 硕士研究生, 主要从事离子通道抑制剂开发研究; E-mail: 22260507@zju.edu.cn; ORCID: 0009-0005-2333-6804

通信作者(Corresponding author): 岳晓敏, 研究员, 博士生导师, 主要从事神经生物学及离子通道研究; E-mail: yuexiaomin@zju.edu.cn; ORCID: 0000-0002-5607-9358. 杨巍, 教授, 博士生导师, 主要从事神经生物学、生物物理学及分子药理学研究; E-mail: yangwei@zju.edu.cn; ORCID: 0000-0003-3065-1843