

浙江大学长聘教授（副教授）申报表

（校内预聘制教师用）

姓 名：	刘建钊
职工号：	0015018
单 位：	高分子科学与工程学系
所在一级学科：	化学
申请长聘教职职位：	长聘教授
联系电话：	18268838795
E-mail：	liujz@zju.edu.cn

填报日期：2020 年 9 月 21 日

一、简况							
姓名	刘建钊	性别	男	出生年月	1984.04	国籍	中国
现工作单位	高分子科学与工程学系						
现聘岗位类别	(☐ 文科) 百人 (☐ A, ☒ B, ☐ C)				聘任期限	自 2015 年 06 月 至 2020 年 12 月	
期满 (期中) 评估结果					评估时间		
所在二级学科		高分子科学					
从事专业及专长		高分子化学、化学生物学、生物大分子核酸、生物荧光探针					
联系电话及 Email		18268838795, liujz@zju.edu.cn					
最后学历、毕业学校、所学专业、学位及取得时间、导师姓名		研究生学历、香港科技大学、化学、博士学位、2011 年 04 月毕业、导师唐本忠院士					
个人简历 (从大学开始, 采用时间倒序方式填写, 时间不间断)							
学习 进 修 经 历	自何年月至何年月, 在何地、何学校 (何单位), 何专业, 学习、进修, 导师 2006/08-2011/04, 中国香港、香港科技大学, 化学, 博士学位, 导师: 唐本忠院士 2002/10-2006/8, 浙江杭州、浙江大学, 高分子科学与工程学, 学士学位						
工 作 经 历	自何年月至何年月, 在何地、何学校 (系所)、何单位任职, 任何职 (海外职位英文表述) 2015/06-今, 浙江杭州、浙江大学高分子科学与工程学系, 研究员 2012/06-2015/06, 美国芝加哥、芝加哥大学、化学系, 博士后, 导师: 何川 (Chuan He) 教授 2011/04-2012/06, 中国香港、香港科技大学、化学系, 博士后, 导师: 唐本忠院士						

二、立德树人成效概述

在课程教学、科研活动、指导学生、参与学生社会实践和社团活动、担任班主任、德育导师、新生之友、招生就业等方面落实立德树人根本任务的情况和成效。

- ◆ 本人热爱教学,从 2016–2017 学年夏学期开始走上讲台授课,本着教书育人为宗旨,积极探索课堂教学新模式,努力提高质量,激发同学们的学习兴趣。本人从 2019–2020 春夏季学期开始讲授本科生核心专业必修课程《高分子化学》。此外,本人从 2016 年起连续 4 年承担本科生《高分子专业英语》教学任务,共授课 5 个学期,前 3 个学期教学获得优秀评估,近 2 个学期评估结果暂无。
- ◆ 指导 4 名博士研究生(1 名获国家奖学金)、6 名硕士研究生、1 名博士后。
- ◆ 担任 2019 级本科生高分子 1901 班主任、2017 级新生之友(获优秀新生之友称号)。
- ◆ 指导本科生科研训练,包括 2 项省创、1 项校级、3 项院级 SRTP。
- ◆ 指导课题组研究生团队获“浙江大学江芷现代生物与制药技术研究奖”三等奖
- ◆ 荣获系“聚合先锋”优秀共产党员。

三、主要学术成就

3.1 标志性成果（不超过 500 字）

国际前沿领域核心科学问题：(1) 哺乳动物细胞内信使 RNA 上 N^6 -甲基腺嘌呤 (m^6A) 化学修饰的精确位置 (Where is m^6A ?)。我们成功绘制了人和鼠细胞内全转录组信使 RNA m^6A 甲基化单碱基分辨率图谱，为研究 m^6A 生理功能和 m^6A 位点基因突变相关疾病提供重要数据库。相关工作发表在 *Nature Chemical Biology* (2020, 16, 887, 独立通讯) 和 *Journal of the American Chemical Society* (2017, 139, 17213), 同时被 *Nature Review Genetics* (2020, 21, 387) 专题报道。(2) 人体细胞信使 RNA m^6A 修饰酶复合物组成 (Who makes m^6A ?)。我们成功表征了人体细胞内整个信使 RNA m^6A 甲基转移酶复合物机器的组成并阐明了 m^6A 修饰选择性机理。相关工作发表在 *Cell Discovery* (2018, 4, 10), 为 ESI 全球高被引论文。

3.2 主要学术成绩、贡献、创新点及其科学价值或社会经济意义（不超过 3000 字）

开展的课题主要是研究生物大分子核酸化学修饰及其生物学意义，主要包括：哺乳动物细胞内信使 RNA (mRNA) m^6A 甲基转移酶复合物机器组成以及修饰选择性机理的研究；RNA 标记的新化学工具开发；全转录组 m^6A 单碱基分辨率图谱绘制。

(1) 表征了整个 mRNA m^6A 甲基转移酶复合物机器，并找到调控 mRNA m^6A 化学修饰区域位置选择性的关键因子

DNA 和组蛋白的可逆甲基化修饰可以在除基因序列以外的层次上调控基因表达，我们称之为表观遗传学。该方面的知识和成果已写入现代生物学教科书。纵观分子生物学中心法则，生物体在 RNA 中间这个层次上的甲基化修饰是否也可用来调控基因表达一直是未知的。科学家在上世纪 70 年代探索 mRNA 5' 末端帽子结构的时候，就发现真核生物和病毒的 mRNA 含有 m^6A 化学修饰。 m^6A 是真核生物 mRNA 内部丰度最高的核苷化学修饰 ($m^6A/A \sim 0.3 \sim 0.5\%$, $\sim 3 m^6A/mRNA$)，含有 m^6A 的保守序列是 RRACH (R 代表嘌呤，H 代表除 G 以外的碱基， $U > C, A$)，但其生物学功能在紧接着的 30 多年时间内一直是未知的。直到 2011 年发现了哺乳动物细胞 mRNA 内部 m^6A 修饰去甲基化酶 FTO，学术界才认识到 mRNA 的 m^6A 甲基化是可逆的， m^6A 修饰具有潜在的可能性被用于调控基因的表达。后续研究发现 FTO 也可以去除 mRNA 和小核 RNA 上 m^6Am 的 N^6 位甲基化。

RNA 甲基化领域一个重要的科学问题就是找到 mRNA m^6A 甲基转移酶。只有发现最上游的甲基化修饰酶，我们才能深刻了解 mRNA m^6A 的生物学功能。我们前期成功鉴定和表征了人体细胞核内 mRNA m^6A 甲基转移酶复合物的核心催化成员 METTL3/METTL14/WTAP，该工作在 2014 年发表于 *Nature Chemical Biology* (2014, 10, 93)，受到了学术界广泛关注，至今已被 *Nature*, *Science*, *Cell* 等杂志和媒体他引 666 次 (爱思唯尔 Scopus 检索)，为 ESI 全球高被引论文。整个甲基转移酶复合物分子量大于 1000 kDa，其完全表征还需要大量的后续研究。我们后续通过两年半的工作，成功表征了人体 HeLa 细胞内整个 mRNA m^6A 甲基转移酶复合物机器的组成，它包括蛋白 METTL3/METTL14/WTAP/HAKAI/VIRMA/ZC3H13/RBM15，并发现 VIRMA 蛋白是调控 mRNA m^6A 在近终止密码子和 3' 端非编码区选择性甲基化的关键因子。敲低 VIRMA 会导致原本富集 m^6A 区域的修饰密度骤减，同时发现敲低 VIRMA 可使部分 mRNA 3' 端非编码区长度变长。 m^6A 甲基转移酶复合物机器和 mRNA 3' 末端切割及加尾巴因子机器有相互作用，敲低因子 CPSF5 可使部分 m^6A 丰度高的 mRNA 3' 非编码端变短，相关机理还在研究中。该实验结果对于研究 m^6A 甲基化选择性修饰机理有重要的基础意

义,相关成果发表在自然集团出版社 *Cell Discovery* 上(2018, 4(10), 1-17, 通讯作者), 2年内他引 98 次(爱思唯尔 Scopus 检索), 为 ESI 全球高被引论文。

(2) 开发了标记和识别 RNA 的新方法, 为研究 RNA 甲基化单碱基分辨率测序和 RNA 代谢动力学提供了基础

RNA 标记对于研究细胞内转录组代谢以及鉴定 RNA 上化学修饰有非常重要的意义。我们发现了一种新型的小分子 N^6 -烯丙基腺苷 (a^6A), 其可以通过细胞代谢或酶辅助的方式用于 RNA 标记。 a^6A 与腺嘌呤 A 一样可以通过细胞代谢进入新合成的 RNA 中。此外, 我们还通过合成烯丙基转移酶辅助因子 allyl-SAM (将 S-腺苷甲硫氨酸的甲基改造为烯丙基), 在 mRNA 甲基转移酶 METTL3/ METTL14 作用下, 将体外合成 RNA 的特异位点 A 标记为 a^6A 。 a^6A 中的 N^6 -烯丙基碳碳双键经过碘加成后可以自发地诱导生成 1, N^6 -环化腺嘌呤(cyc-A), 在逆转录成互补 DNA(complementary DNA)的过程中该位点会发生突变(突变成 T/C/G), 而未修饰烯丙基的 A 则不会发生突变。我们进一步还发现, RNA 中已知 m^6A 位点对于甲基转移酶辅助的烯丙基标记是惰性的。这项成果为我们开发全转录组 RNA m^6A 单碱基测序方法奠定了基础。相关工作发表在 *Journal of the American Chemical Society* (2017, 139, 17213; 通讯作者)。另外, 我们开发了 N^6 -烯丙基腺苷 (p^6A) 标记新合成 RNA 的方法, 利用高灵敏度荧光探针和质谱双重检测的模式研究了 RNA 合成和降解的速率。相关工作发表在 *Chemical Communications* (2019, 58, 8321; 通讯作者)。

(3) 利用代谢标记法实现哺乳动物全转录组 RNA m^6A 单碱基分辨率测序

绘制哺乳动物细胞内全转录组 m^6A 单碱基分辨率图谱是领域内的一个共性科学难题。单碱基信息无论对甲基化机理还是下游分子层次的生物学功能研究都有重大基础性的作用。我们开发了代谢标记法, 通过改造甲基转移酶辅助因子 SAM, 使得原本带有甲基给体基团的 SAM 带有烯丙基基团(allyl-SeAM), 这样 RNA 上原本 m^6A 修饰的位置变成了 N^6 -烯丙基腺嘌呤 (a^6A)。我们富集含有 a^6A 修饰的 RNA 并进行碘化环化反应使 a^6A 生成 1, N^6 -环化腺嘌呤 (cyc-A), cyc-A 在逆转录反应过程中发生碱基突变, 然后通过高通量测序手段识别突变位点, 我们便可得知全转录组 RNA m^6A 的单碱基分布。

我们成功完成人的 HeLa 和 HEK293T 细胞以及小鼠 H2.35 细胞的 RNA 全转录组 m^6A 单碱基分辨率测序, 得到了 mRNA 上精确的 m^6A 位点图谱。我们发现 30-56% mRNA 有多于 2 个 m^6A 位点, 统计分析相邻两个 m^6A 位点距离的中位值是约 50 个核苷酸, 显示出簇修饰的特点, 其中有些 m^6A 位点距离甚至为几个核苷酸。该工作的主要意义和学术贡献: (1) 代谢标记法得到的 m^6A 单碱基分辨率信息为研究 m^6A 生理功能和 m^6A 位点基因突变相关疾病提供重要数据库; (2) 该工作是直接鉴定 RNA m^6A 位点的方法, 更加准确可靠。本方法不同于以往的通过抗体和 RNA 光交联或 m^6A 邻近碱基编辑的方法, 他们是间接鉴定 m^6A 位点的方法, 准确性有偏差; (3) 该方法适合于鉴定所有 m^6A 基序, 已报道的甲基化敏感的内切酶法只适用于 ACA 基序; (4) 对于鉴定 RNA 是否含有 m^6A 簇修饰有独特优势。该工作发表在 *Nature Chemical Biology* (2020, 16, 887, 本人为单独通讯作者), *Nature Review Genetics* (2020, 21, 387) 杂志专题撰文报道该工作。

四、申请岗位工作思路及预期目标（应包括教学尤其是本科教学、科研、学科建设、社会服务等方面的内容）

总体工作思路：积极承担本科生专业核心课程教学并不断提升质量；孕育创新性科学研究项目，利用学科交叉思路和合作解决重要国际前沿科学问题，力争科研成果转化服务健康产业；积极为学校学科建设和社会服务做贡献。

本科教学：本科生核心专业课程关系到本科生的培养质量水平，本人将承担高分子系本科生核心专业课程《高分子化学》和《高分子专业英语》的教学工作。核心目标是使同学们掌握课程核心知识内容，知晓领域内的最新发展动态，激发同学们对新知识的渴望、对重大科学问题的密切关切。

科研计划：本人将围绕生物大分子核酸领域，利用交叉学科的创新性思维和方法，解析细胞内核酸甲基化的时空图谱，同时发展可诱导突变的人工碱基用于研究细胞 RNA 代谢和转录活性。未来 5 年内拟开展工作如下：（1）全长信使 RNA 上 m⁶A 单碱基分辨率测序，区分转录本可变剪接异构体的甲基化状态；（2）细胞核和细胞质内的 RNA 分别进行 m⁶A 单碱基分辨率测序，重点集中在细胞核内新生成 RNA 以及未加工的 RNA；（3）单细胞内 mRNA m⁶A 单碱基分辨率测序；（4）原位单细胞内 RNA m⁶A 位点鉴定和成像；（5）拓展 DNA m⁶dA 单碱基分辨率测序方法；（6）人工碱基标记 RNA 并研究其代谢过程；（7）细胞转录活性测序新方法。预期目标是解决领域内国际公认的重要科学问题、发表领域内顶级期刊(NCS 及子刊级别、学会顶刊)1-2 篇和 JCR 1 区文章 3-5 篇、培养博士和硕士研究生若干名。

生命健康产业是当前以及未来社会关注的至关重要领域。本人致力于开发核酸测序技术为健康产业服务（疾病诊断和早筛等），主要包括人体体液内和细胞内核酸修饰的高通量测序、细胞基因转录活性测序，相关技术和产品将申请国际、国内专利，并努力实现转化应用。

学科建设：本人所从事的生物大分子核酸化学与生物学方向研究属化学与生物一级学科交叉范畴，拟开展的研究将对浙江大学化学一级学科下的高分子科学和化学生物学，以及生物学一级学科下的生物化学等发展有贡献。本人已同校内外生命科学、动物科学、农业科学等领域教授开展广泛合作研究，致力于解决重要国际前沿科学问题，如核酸修饰图谱绘制、癌症机理、干细胞分化、病毒感染和复制调控、动物脂肪调控、小麦真菌核酸修饰调控等，助力其它学科发展。

社会服务：本人将积极承担学校和系里的事务，努力为学生和老师提供公共服务，为学校和学系发展建言献策并付诸实际行动。同时，也将积极响应社会需求，提供力所能及的面向社会的科普服务。

五、教学科研主要业绩
详见申请人期满（或期中）总结报告。
六、社会服务等情况（应包括学生工作、公共事务等）
积极参与学校与系里组织的研究生暑期学校（浙江大学-斯坦福大学-芝加哥大学等知名学者教授讲授领域最新科研进展）、本科生夏令营（高年级优秀本科生科研交流活动）、研究生招生面试、学术会议（学系举办重要国际和国内会议）、社会实践等活动。
七、其他能反映学术研究水平的突出业绩
无
个人承诺 本人保证：所从事的学术研究符合学术道德规范要求；所提供的材料客观真实。 承诺人：年 月 日
上述材料均已审核，内容真实，与证明材料原件相符。 审核人：年 月 日

	所在单位党支部审查意见
--	-------------

(包括思想政治、师德师风、学术诚信、业绩贡献等方面的情况)

党支部书记(签名) _____ 公 章

年 月 日

党支部书记（签名）_____ 公 章

年 月 日

民意测评结果	
--------	--

参加人数		同意		反对		弃权	
------	--	----	--	----	--	----	--

同意

反对

弃权

所在院系（单位）审查意见

（包括工作表现、学术水平、业绩贡献，以及本次申报的公示情况等）

负责人（签名）_____ 公 章

年 月 日

负责人（签名）_____ 公 章

年 月 日

所在院系（单位）党委审查意见			
（包括思想政治、师德师风表现、立德树人成效等） 负责人（签名）_____ 公 章 年 月 日			
党委教师工作部审查意见			
（师德核查情况） 负责人（签名）_____ 公 章 年 月 日			
同行评议专家鉴定意见			
	送出份数	回收份数	反 馈 结 果
境内 送审			
境外 送审			

院系（单位）长聘教职评审委员会评审意见

推荐晋升长聘教职职位：（ ）

总人数	参加人数	表 决 结 果						备 注
		同 意		反 对		弃 权		

评审委员会主任（签名）_____ 公 章

年 月 日

学校长聘教职评审委员会评审意见

长聘教职职位：（ ）

总人数	参加人数	表 决 结 果						备 注
		同 意		反 对		弃 权		

评审委员会主任（签名）_____公 章

年 月 日

学校职称工作领导小组审批意见

校长（签名）_____ 公 章

年 月 日