

AMHD



Key Laboratory of Animal Models and Human Disease Mechanisms

中国科学院/云南省动物模型
与人类疾病机理重点实验室

2014年度报告
ANNUAL REPORT



中国科学院昆明动物研究所
KUNMING INSTITUTE OF ZOOLOGY .CAS



目录 CONTENTS

主任致辞	1
实验室总体概况	2
实验室大事记	4
学科组介绍	6
主要研究进展	19
科研项目一览表	47
个人或集体荣誉称号	50
新任职	50
发表论文列表	51
出版 / 参编专著	57
授权发明专利	57
申请专利	58
举办的国际国内学术会议一览表	58
特邀报告	59
参加学术会议一览表	61
合作交流与人员访问	62
毕业研究生一览表	64
在读研究生及博士后一览表	66

主任致辞



2014年“中国科学院/云南省动物模型与人类疾病机理重点实验室（以下简称实验室）”围绕研究所“一三五”创新目标，遵循“开放、流动、联合、竞争”的运行机制，全体人员齐心协力、锐意进取，在基础研究、科研项目申请、队伍建设与人才培养、开放交流与运行管理等方面均取得了突出进展。

实验室围绕实验动物与动物模型创制、疾病机理解析与药效学评价、天然活性物质的结构与功能开展工作。2014年共发表相关论文83篇，其中第一单位论文49篇，第一单位SCI论文38篇，IF>5的论文12篇；2014年实验室共申请专利3项，获得授权专利11项；出版树勳专著1部，主编均为实验室固定人员。

2014年实验室成功申请973、战略先导专项、国家自然科学基金以及科学院和云南省等项目43项，其中主持36项，参加7项，新增科研经费4415.85万元。

实验室凝聚和建设了一支积极投身科研、勇攀科学高峰的研究团队。2014年实验室共培养毕业研究生38人，其中博士18人，硕士20人；获得云南省科学技术二等奖（自然科学类）1项；1人入选“云南省科技领军人才”，1人获得“云南省云岭学者”称号；1人入选“中国科学院卓越青年科学家”，1人获得云南省突出贡献优秀专业技术人员三等奖；1人入选“云南省中青年学术和技术带头人后备人才”；1人入选2014年度中国科学院青年创新促进会会员；5名研究生获得国家奖学金。

实验室以制度强化管理，以交流促进合作，管理机制日益完善，学术氛围日益浓厚。2014年，共举办全国性的会议6次，PI、工作人员及研究生参加国内外学术会议72人次，国内外学术互访26次，应邀作报告43人次，接收来自云南大学等20所高等科研院所的客座人员59人次。

回首过去，成绩来之不易，经验弥足珍贵；展望未来，不足尚需改进，使命光荣艰巨！实验室的每一点成绩、每一个进步都凝聚着广大师生的的勤劳智慧，凝聚着社会各界的关心支持。在此，我谨代表实验室，向大家表示最衷心的感谢和最崇高的敬意！

律回春晖渐，万象始更新。2015年是科学院全面强化改革的关键一年，也是充满机遇与挑战的一年。实验室将在主管部门与依托单位的关心支持下，在学术委员会的指导下，以党的十八大和十八届三中全会、四中全会精神为指引，团结协作，锐意创新，共创2015事业的新辉煌！为实现“中国梦”作出自己的贡献！

徐林



实验室总体概况

一、学术委员会

主任：孙汉董 院士

副主任：张云 研究员

梁斌 研究员

委员：

孙汉董 院士

张亚平 院士

张学敏 院士

牛立文 教授

陈新文 研究员

徐林 研究员

姚永刚 研究员

梁斌 研究员

裴钢 院士

舒红兵 院士

陈彪 教授

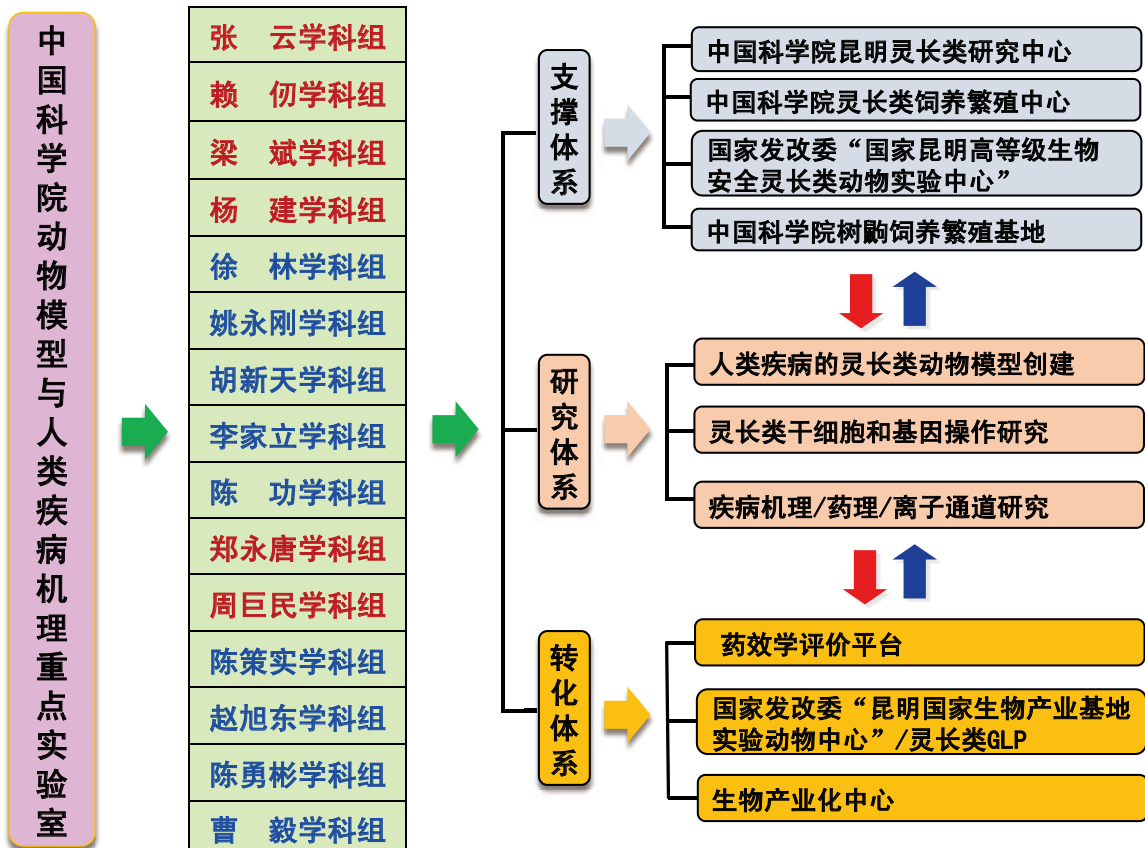
张克勤 教授

张云 研究员

郑永唐 研究员

陈策实 研究员

二、实验室组织结构

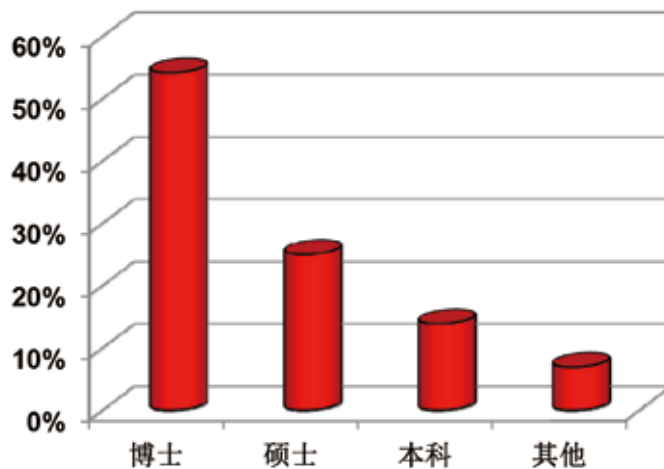


三、实验室领导

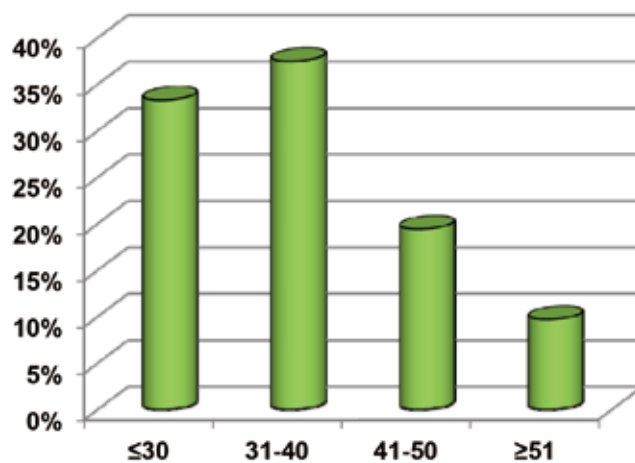
主任：徐 林 研究员
副主任：郑永唐 研究员
陈策实 研究员

四、研究队伍

现有固定人员 72 人，其中博士 40 人，硕士 18 人；高级职称 38 人，中级职称 26 人。拥有“国家杰出青年”4 人，“青年千人计划”3 人，中科院“百人计划”12 人，“云南省高端人才”6 人，“云南省中青年学术与技术学科带头人”5 人，“云南省创新团队”1 个。



实验室固定人员学历状况



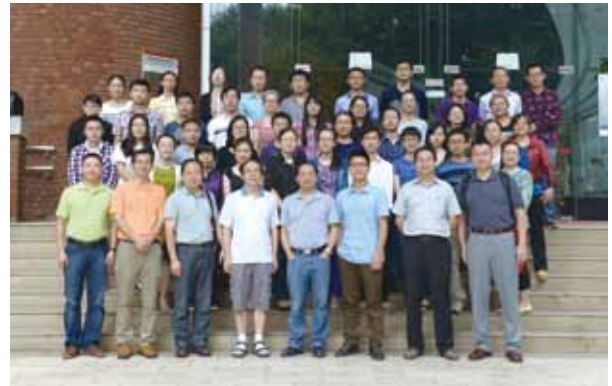
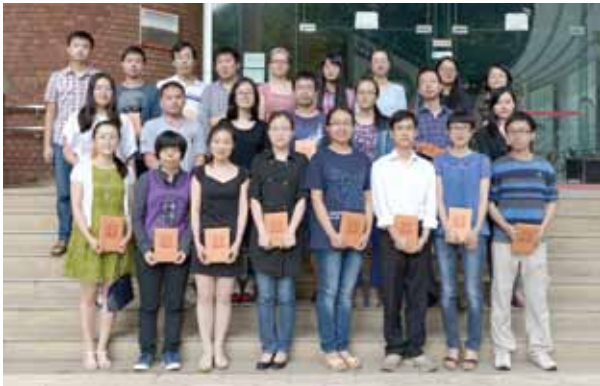
实验室固定人员年龄状况



实验室大事记



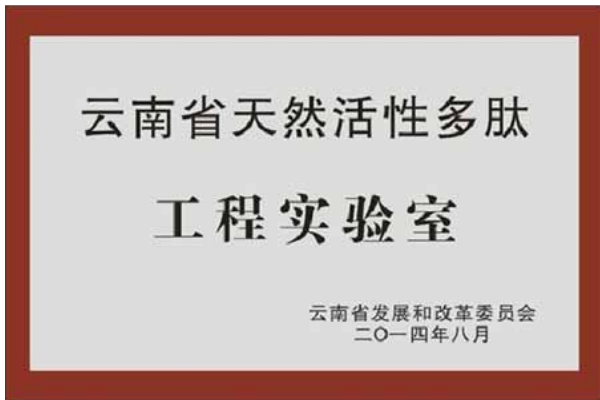
2014年7月14日，中国科学院昆明动物研究所—苏州大学“疾病动物模型与新药研发联合实验室”成立揭牌仪式在昆明动物所举行。昆明动物所黄京飞副所长、苏州大学熊思东副校长等出席揭牌仪式。



2014年7月14日，重点实验室2014年研究生年会在昆明动物所博物馆四楼多功能厅举行，来自重点实验室12个学科组的200余名师生参加了本次年会。会议还特别邀请了苏州大学的部分老师参加。



2014年10月11-12日，“第三届中国乳腺癌干细胞高峰论坛”在云南省腾冲县举办。本届会议由重点实验室主办，南京医科大学第一附属医院，昆明医科大学第三附属医院（云南省肿瘤医院）协办。来自国内外20多个单位的近130位专家学者参会。国家自然科学基金委医学部徐岩英副主任应邀参会并作报告。



由重点实验室牵头申报的“云南省天然活性多肽工程实验室”获得云南省发改委批准并挂牌（云发改高技[2014]1179号）。该工程实验室是目前我国首个“天然活性多肽”工程实验室。”



2014年10月，由重点实验室郑永唐、姚永刚、徐林主编的《树鼩基础生物学与疾病模型》专著由云南科技出版社正式出版，全书共28章475页。



2014年12月4日，重点实验室第二届学术委员会第二次会议在昆明召开。出席会议的学术委员有中国科学院昆明植物研究所孙汉董院士、安徽大学牛立文教授、中国科学院昆明动物研究所徐林研究员、郑永唐研究员、陈策实研究员、姚永刚研究员、张云研究员和梁斌研究员。



2014年12月20-21日，“中国科学院动物模型与人类疾病机理重点实验室暨中南大学医学遗传学国家重点实验室2014年联合学术年会”在昆明动物研究所召开。来自两个重点实验室的近30位专家教授参加了本次会议。昆明动物所遗传资源与进化国家重点实验室的部分PI也应邀出席了会议。



2014年12月4日-7日，“第三届灵长类动物模型学术论坛”在云南昆明成功举行。本次论坛由中国科学院昆明动物研究所、中国科学院动物模型与人类疾病机理重点实验室、遗传资源与进化国家重点实验室和中国遗传学会动物遗传专业委员会联合举办，并有幸得到了国家自然科学基金委医学部的资助。来自国内外40多个高等院校及企业的150余名专家学者参加了此次盛会。国家自然科学基金委医学部常务副主任董尔丹应邀参会并作大会报告。



学习记忆的海马回路和动物模型

徐 林, 学科组负责人, 研究员, 博士生导师, 中国科学院 / 云南省动物模型与人类疾病机理重点实验室主任。2014 年度入云南省云岭学者计划。主要从事学习记忆的海马回路机制研究, 旨在阐明神经信息的编码、存储和提取规律以及海马回路功能异常相关脑疾病如老年痴呆、毒品成瘾、抑郁症、自闭症、创伤后应激综合症等; 主要采用行为学、药理学、PET、光遗传、微电极阵列、突触可塑性、免疫组化、表达谱等技术。结合疾病动物模型和丰富的天然资源优势, 研发创新药物。先后在 *Nature*、*PNAS*、*Neuron*、*Cell*、*JNS*、*Biol Psychiatry* 等杂志发表 SCI 论文 70 余篇。获得杰出青年基金和百人计划。遗忘的功能和机制 973 项目首席。申请多项国内外发明专利。已培养博士、硕士研究生近 50 余名。

Hippocampal Memory Circuitry and Animal Models

Dr. Lin XU completed his M.Sc. degree from the Kunming Institute of Zoology and his Ph.D. at Trinity College, Dublin. XU currently serves as Director of the Key Lab of Animal Models and Human Disease Mechanisms at the Kunming Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences, and was elected to the Yunling scholars program in 2014. XU's major interest is in the hippocampal circuitry of memory processes and neuropsychiatric disorders including Alzheimer's disease, drug addiction, major depression, autism, as well as posttraumatic stress disorder and other. XU's lab routinely uses behavior, pharmacology, PET, optogenetic, multi-electrode array recording for spikes and synaptic plasticity, immunohistology, western blots and expression profiles. Using diverse natural products in Yunnan and animal models to develop novel drugs for the treatment of neuropsychiatric disorders, XU has published over 70 papers in renowned journals including *Nature*, *PNAS*, *Neuron*, *Cell*, *JNS*, *Biol Psychiatry*. XU is also the winner of the Natural Science Foundation of China "Distinguished Young Scientists" and the Chinese Academy of Sciences "Hundred Talents Project", as well as the Chief scientist of the 973 Project "The Function and Mechanism of Forgetting." XU has also filed a number of domestic and foreign patents, and trained over 50 M.Sc. or D.Sc. students.

Email: lxu@vip.163.com

研究团队 (Research Team)

工作人员 (Laboratory Staff)

杨跃雄 学士 副研究员

Mr. Yue-Xiong Yang, Associate Professor

yangyx0553@yahoo.com.cn

周启心 博士 副研究员

Dr. Qi-Xin Zhou, Associate Professor

qixin_zhou@126.com

毛榕榕 博士 副研究员

Dr. Rong-Rong Mao, Associate Professor

talktomaomao@163.com

王丽萍 秘书

Ms. Li-Ping Wang, Secretary

iamnfr@126.com

博士后 (Postdoctor)

卡洛斯 Carlos

研究生 (Graduate Students)

井 亮	Liang Jing	谭继伟	Ji-Wei Tan
周 恒	Heng Zhou	贾云芳	Yun-Fang Jia
熊贵静	Gui-Jing Xiong	王 静	Jing Wang
柴安平	An-Ping Chai	单丽丽	Li-Li Shan
陈雪峰	Xue-Feng Chen	杨春先	Chun-Xian Yang
郭 昊	Hao Guo	李津南	Jin-Nan Li
唐研平	Yan-Ping Tang	李莹超	Ying-Chao Li
余大富	Da-Fu Yu	甘 萍	Ping Gan
焦春香	Chun-Xiang Jiao	马 晨	Chen Ma
李 勳	Meng Li		

学科组研究方向及 2014 年度主要研究进展

学科组主要从事海马记忆回路的机制研究; 重点关注老年痴呆症、毒品成瘾、抑郁症、自闭症和创伤后应激综合症以及疾病动物模型的创建和创新药物研发。

2014 年度的主要工作进展: 1) 揭示恐惧记忆消退的海马突触可塑性机制: 胚胎期吗啡暴露导致大鼠对恐惧记忆难以消退, 同时海马突触可塑性对刺激的反应消失, 即刺激既不能阻断长时程增强 (LTP) 也不能易化长时程抑制 (LTD)。结果提示海马 LTD 缺失可能是背景恐惧记忆不能消退的细胞机制; 2) 发现氟西汀治疗逆转早期母婴隔离的代际损伤效应: 慢性氟西汀处理能够消除母婴隔离导致的 F1 代雄性大鼠恐惧记忆消退的损伤, 同时也能阻止潜在的遗传效力, 挽救了 F2 子代的行为改变。3) 发现 TRPV1 在戊四氮所诱导的癫痫发作中的作用: 系统注射 TRPV1 的激动剂辣椒素在可直接引发癫痫大发作。而较低剂量的辣椒素也能增加癫痫发作的严重性。另一方面, 系统注射 TRPV1 的拮抗剂 Capsazepine 以及敲除 TRPV1 均表现出癫痫发作易感性的降低。

Research Fields and Progress in 2014

XU's lab is interested in hippocampal circuitry of learning and memory, focusing on animal models of neuropsychiatric disorders such as Alzheimer's disease, drug addiction, major depression, autism and posttraumatic stress disorder, with an emphasis on the development of animal models and drug discovery from traditional Chinese herbs.

Key achievements in 2014 included the following projects: 1) Founding that prenatally morphine exposed rats showing enhanced long-lasting maintenance of contextual fear memory. Meanwhile, acute fear conditioning stress neither impaired LTP nor enabled LTD in the hippocampal CA1. Therefore, the LTD may be the underlying mechanism of long-lasting contextual fear memory. 2) XU's team found that fluoxetine treatment in F1 males not only reversed the impairment of fear extinction in F1 males induced by maternal separation but also the low anxiety-like behaviors in their F2 offspring. 3) XU's group reported that systemic administration of TRPV1 agonist capsaicin directly induced tonic-clonic seizures (TCS) without PTZ induction. On the other hand, systemic administration of TRPV1 antagonist capsazepine and TRPV1 knockout mice exhibited delayed latency to TCS and reduced mortality.

人类疾病的非人灵长类模型

胡新天, 研究员, 博士生导师, 中国科学院昆明动物研究所灵长类感觉、运动及整合实验室学科组带头人。学科组主要着眼于神经疾病非人灵长类模型的建立、干细胞定向诱导分化、学习记忆及脑疾病(如老年痴呆症、帕金森病)相关神经回路的描绘等研究; 主要采用行为学、电生理、光遗传、定向诱导分化、转染、免疫组化、高效液相色谱等技术。先后在 *Science*、*PNAS*、*J Alzheimers Dis*、*PLoS One* 等杂志发表 SCI 论文 40 余篇。获得中国科学院百人计划、战略性先导科技专项以及多项国家自然科学基金的支持。申请多项发明专利。已培养及在读博士、硕士研究生 40 余名。

Non Human Primate Model of Human Disease

Dr. Xintian HU received his M.Sc. degree in Neuroscience from Kunming Institute of Zoology before completing his Ph.D. in Psychology at Princeton University. After receiving his doctorate, HU took a postdoctoral position at the Baylor College of Medicine before taking up a Principal Investigator position at KIZ in the laboratory of Sensory Motor Integration. HU's research interests focus on the development of non-human primate model of neurodegenerative diseases, depression and their mechanisms, as well as early diagnosis and treatments of neurodegenerative disease. HU was a recipient of the Chinese Academy of Sciences 100 Talents, and has published over 40 papers in journals including *Science*, *PNAS* and *the Journal of Alzheimers Disease*.

Email: xthu@mail.kiz.ac.cn



学科组研究方向及 2014 年度主要研究进展

学科组主要从事脑相关疾病方面的研究; 重点关注老年痴呆症、早期逆境猕猴模型的建立, 学习记忆、老年痴呆及帕金森病相关神经回路的描绘, 干细胞定向诱导分化等。2014 年度的主要工作进展如下:

1) 通过采用口服甲醇的方式分别建立小鼠和恒河猴的 AD 动物模型, 之后通过行为学、免疫组化等方式对此模型进行了验证。2) 证明移植到猕猴脑内的干细胞不但已成功分化为神经元, 还能参与到清醒猕猴听觉中枢下丘的神经回路中的信息加工过程中。3) 在出生后即进行早期丰富环境干预的小猴的情绪发育和社交能力非常接近正常断乳小猴, 它们比不被干预的小猴更加健康。4) 发现对侧 PD 猕猴的损毁侧 STN 进行深部脑刺激 (DBS) 能有效逆转阿扑吗啡诱导的旋转行为, 成功建立了 DBS 的猕猴模型并为深入探索其机理提供了重要的平台。

Research Fields and Progress in 2014

HU's major research interest is in brain-related diseases, focusing on the establishment of monkey models of neuropsychiatric disorders such as Alzheimer's disease, major depression, early adversity etc., and paid much attention on the description of neural circuits involving learning and memory, Alzheimer's disease and Parkinson's disease and the direct differentiation of monkey embryonic stem cells into neural stem cells.

Key achievements in 2014 include the following: 1) Mice and monkeys were respectively fed with methanol as a FA precursor to develop a new AD animal model. The findings of the behavioral tests and immunohistochemical analysis suggested that here is a proper AD-like animal model. The in vitro experiment suggested that FA may have a role in the differential pattern of amyloid plaque formation in people with differing APOE genetic backgrounds. 2) Neurons differentiated from transplanted stem cells participate in normal auditory information processing in the awake monkey brain. 3) Early interventions (Enrichment Environment) after maternal separation lead to almost normal development of emotional and social abilities at 6 months of age, who were more healthy compared to those received none of the interventions. 4) The study based on PD monkeys indicated that effects of DBS in the lesion-side STN may significantly reverse the APO induced rotations, which is an effective validation of DBS treatment and essential for exploring the mechanisms of DBS.

研究团队 (Research Team)

工作人员 (Laboratory Staff)

杨上川 学士 高级工程师
Mr. Shang-Chuan Yang, Senior Engineer
王正波 博士 助理研究员
Dr. Zheng-Bo Wang, Associate Professor
冯晓丽 博士 助理研究员
Dr. Xiao-Li Feng, Associate Professor
李波 秘书
Ms. Bo Li, Secretary
吴晶 技术员
Mr. Jing Wu, Staff
张玉华 技术员
Ms. Yu-Hua Zhan, Staff

博士后 (Postdoctor)

胡英周 Ying-Zhou Hu
秦冬冬 Dong-Dong Qin
谭 恒 Heng Tan

研究生 (Graduate Students)

黄柏慧 Bai-Hui Huang	何夏萍 Xia-Ping He
张之一 Zhi-Yi Zhang	拉齐兹 Abdelaziz
魏景宽 Jing-Kuan Wei	白斯玛 Besma
吴诗昊 Shi-Hao Wu	吴绪军 Xu-Jun Wu
朱小庆 Xiao-Qing Zhu	戚仁莉 Ren-Li Qi
翟荣伟 Rong-Wei Zhai	郑 娜 Na Zheng
王文超 Wen-Chao Wang	李 浩 Hao Li
李智飞 Zhi-Fei Li	李臻慧 Zhen-Hui Li
张琳恒 Lin-Heng Zhang	



疾病机理遗传学与进化医学学科组



姚永刚博士，研究员，博士生导师，学科组负责人，中科院昆明动物研究所所长。主要从事人类疾病的遗传分析研究工作，围绕线粒体代谢与功能异常（包括 mtDNA 突变分析）、学习记忆神经环路以及神经免疫通路，对多种神经系统疾病，如老年痴呆症（AD）、精神分裂症、麻风和 Leber 氏遗传性视神经病变（LHON）的遗传易感机制开展研究。同时致力于新型实验动物树鼩模式化和品系创制。目前已在 *Am J Hum Genet*、*Blood*、*Mol Psychiatry*、*Hum Mol Genet*、*Hum Mutat*、*Autophagy*、*Nat Commun* 等 SCI 期刊发表论文和评述 150 余篇，被 SCI 引用 3274 次，*h* 指数 =31。担任 *J Hum Genet* Associate Editor、*PLoS One* Academic Editor、*J Genet Genomics* Editorial Board Member、*Infect Genet Evol* Receiving Editor 和《动物学研究》主编。曾获国家自然科学基金二等奖（排名第二）等多项奖励。

Division of Medical Genetics and Evolutionary Medicine

Dr. Yong-Gang YAO, Principal Investigator, Professor of Genetics and Director of Kunming Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences. YAO's research focuses on elucidating the genetic basis and molecular mechanism of human diseases, in particular for Alzheimer's disease (AD), schizophrenia, leprosy and Leber's hereditary optic neuropathy (LHON). He currently chairs a project on understanding the biology of Chinese tree shrew and creating an inbred line. YAO has published more than 150 peer-reviewed research articles and commentaries in SCI journals, including *Am J Hum Genet*, *Blood*, *Mol Psychiatry*, *Hum Mol Genet*, *Hum Mutat*, *Autophagy* and *Nat Commun*. Many of his papers are highly cited, with a total citation time of 3274 and an *h* index of 31. YAO also serves as association editor of *J Hum Genet*, academic editor of *PLoS One*, receiving editor of *Infect Genet Evol*, editorial board member of *J Genet Genomics* and editor-in-chief of *Zool Res*. YAO's work has received numerous awards, including a Second Class State Natural Science Award of China. **E-mail:** yaoyg@mail.kiz.ac.cn **Website:** <http://www.mitotool.org/lab/index.html>

研究团队 (Research Team)

工作人员 (Laboratory Staff)

余丹丹 硕士 助理研究员
Ms. Dan-Dan Yu, Research Associate
yudandan@mail.kiz.ac.cn

王东 博士 助理研究员
Dr. Dong Wang, Research Associate
wangdong@mail.kiz.ac.cn

周合江 博士 助理研究员
Dr. He-Jiang Zhou, Research Associate
zhouhej@126.com

杨禄秀 本科 助理实验师
Ms. Lu-Xiu Yang, Technician
yangluxiu@mail.kiz.ac.cn

博士后 (Postdoctor)

郭立 Li Guo

研究生 (Graduate Students)

毕蕊 Rui Bi
许凌 Ling Xu
张登峰 Deng-Feng Zhang
范宇 Yu Fan
苏凌燕 Ling-Yan Su
吕莉 Li Lv
李晓 Xiao Li
武勇 Yong Wu
向群 Qun Xiang
彭丽 Li Peng
李国栋 Guo-Dong Li
徐敏 Min Xu

学科组研究方向及 2014 年度主要研究进展

学科组主要关注疾病机理的遗传机制与进化医学研究，深入开展神经和免疫系统相关疾病的遗传易感解析和机制研究；同时，致力于树鼩品系创制和疾病动物模型建立等工作，加强和完善树鼩基础生物学的研究。

2014 年度的主要工作进展：

1) 整合了树鼩基因组相关数据，构建了一个信息含量丰富，使用方便，分析工具齐全的树鼩基因组数据库 (<http://www.treeshrewdb.org/>)。2) 在对 AD 的遗传研究中，发现欧洲人群中报道的 *PICALM*、*BINI*、*MS4A4E* 和 *CLU* 基因的易感位点与我国 AD 人群发病风险显著相关；对早发家族型 AD 患者遗传检测及脑影像分析提示 *PSEN1* 基因突变可能是我国家族型 AD 患者主要致病原因之一；另外，发现 mtDNA 单倍型 B5 类群可能通过其界定位点 m.8584G>A 影响线粒体功能进而影响 AD 的易感，这为古老变异疾病易感性理论提供了一个新的实验佐证。3) 从进化医学视角解析精神分裂症的遗传易感，发现线粒体单倍型类群 B5a 与精神分裂症发病风险的关联可能始于末次盛冰期；对 *CREB1* 信号通路基因进化和遗传变异分析发现，*CREB1* 基因在 25 万 -30 万年前经受适应性进化，并可能产生了一些与精神分裂症患病风险关联的易感变异。

Research Fields and Progress in 2014

YAO's lab is focused on two major directions, the onset risk factors and pathogenesis of Alzheimer's disease, schizophrenia, leprosy, and LHON, as well as the biology of the Chinese tree shrew with the aim of establishing an inbred tree shrew line.

Key research achievements of 2014 included the following: 1) Development of the tree shrew database (TreeshrewDB; <http://www.treeshrewdb.org/>), a highly integrated information platform for data storage, retrieval, visualization and analysis of the Chinese tree shrew genome. 2) Verification of the association between *PICALM*, *BINI*, *MS4A4E*, *CLU* variants and AD susceptibility in Han Chinese populations. We found that mutations in *PSEN1* gene may be common in Chinese early-onset AD families. Mitochondrial DNA haplogroup B5 confers genetic susceptibility to AD in Han Chinese, and this effect was most likely mediated by ancient variant m.8584G>A. 3) Finding that mtDNA haplogroup B5a acts as a susceptibility risk for schizophrenia in Han Chinese. This matrilineal risk factor has an ancient origin, and may lead to a predisposing effect on schizophrenia due to the environment change and/or orchestration with other nuclear genetic factors appeared recently in human evolutionary history. Here, YAO's group found that *CREB1* and *NRG1* gene underwent fast evolution in recent human history and a rare haplotype of *CREB1* conferred susceptibility to schizophrenia.

表观遗传与神经退化性疾病课题组

李家立, 学科组负责人, 研究员, 博士生导师, 中国科学院昆明动物研究所表观遗传与神经退化性疾病课题组负责人。主要从事神经退行性疾病发病机制方面研究, 尤其在关于表观遗传系统特异改变对神经元功能失调及其死亡的影响等方面取得显著的成绩。已在 *Nature Medicine*、*Nature Neuroscience*、*Current Biology* 和 *Journal of Neuroscience* 等期刊发表论文 20 篇, 获得百人计划。

Epigenetic Basis in Neurodegenerative Diseases

Dr. Jia-Li LI completed his doctoral degree at Fudan University before taking postdoctoral positions at the Mount Sinai School of Medicine then a professorship at Rutgers University and a Principle Investigator position at the Kunming Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences. LI's major area of interest is to study the molecular epigenetic bases of various human neurodegenerative disease such as Ataxia-Telangiectasia (A-T), Alzheimer's Disease (AD), and Parkinson's Disease (PD) using genetic, molecular, biochemical approaches to explore the mechanisms that control, initiate and execute neurodegeneration with a focus on studying dysfunction of class II HDACs and DNA demethylation in neurodegeneration and discovering new methods by which to delay or prevent the degenerative process in human neurological disorders.

Email: lijiali@mail.kiz.ac.cn



学科组研究方向及 2014 年度主要研究进展

实验室主要研究兴趣是探索在脑衰老及衰老相关的神经退行性病变过程中的表观遗传学基础。其中, 组蛋白乙酰化和甲基化修饰、脑特异性非编码 RNAs (microRNAs 和 lncRNAs) 以及 DNA 甲基化和去甲基化等发生的特异性变化与神经元退行性病变之间的相互关系及分子机制是主要的研究重点; 另外, 鉴定和筛选可以调控特异性表观遗传系统功能变化的天然小分子化合物, 也是我们的主要研究兴趣之一。

2014 年度主要研究进展:

发现 5-羟甲基胞嘧啶 (5-Hydroxymethylcytosine) 在 DNA 的损伤修复过程中具有促进作用, 为理解机体维持遗传物质稳定的机制提供了新的认识。

Research Fields and Progress in 2014

LI's research interests revolve around exploring the epigenetic basis of brain ageing and age-related neurodegenerative disorders such as AD and PD. Their research interests also lie in revealing new methods by which to delay or prevent the degenerative process in human neurological disorders.

Key research progress in 2014 is as follows: Discovery that 5-Hydroxymethylcytosine promoted DNA damage repair, providing new sights into the mechanism that how organisms maintain genetic material stability.

研究团队 (Research Team)

工作人员 (Laboratory Staff)

张莹 秘书

Ms. Ying Zhang, Secretary
zhangying@mail.kiz.ac.cn

江建军 研究实习员

Ms. Jian-Jun Jiang, Research Assistant
jiangjianjun@mail.kiz.ac.cn

博士后 (Postdoctor)

陈千权 Qian-Quan Chen,

研究生 (Graduate Students)

蒋德伟 De-Wei Jiang

魏 姝 Shu Wei

陈 菲 Fei Chen



分子免疫药理学

郑永唐, 学科组负责人, 研究员, 博士生导师, 中国科学院动物模型与人类疾病机理重点实验室副主任、中国科学院昆明生物安全三级实验室主任、中国科学院昆明动物研究所伦理学委员会主任。至今在 *PNAS*、*Mol Biol Evol*、*AIDS*、*Nucleic Acids Res*、*J Immunol*、*JAIDS*、*Retrovirology* 等国内外刊物发表论文 300 多篇, 其中 SCI 收录论文 211 篇。主编 / 参编专著 13 部。申请和合作申请 51 个专利, 27 个专利获得授权。获省部级奖 6 项, 其中云南省科技进步奖一等奖和自然科学奖二等奖各 1 项 (排名第 1)。培养博士 21 名, 硕士 24 名。

Molecule Immunopharmacology

Prof. Yong-Tang Zheng, Principle Investigator, Deputy Director of Key lab, KIZ, CAS. ZHENG's research focuses on AIDS prevention and control as a major national strategic need, and has published 211 papers in SCI journals including *PNAS*, *Mol Biol Evol*, *AIDS*, *Nucleic Acids Res*, *J Immunol*, *JAIDS*, *Retrovirology*, etc. ZHENG has also published 13 book chapters and made applications and joint applications for 51 patents, 27 of which have been authorized.

ZHENG's work has been recognized with 6 provincial and ministerial level awards, including Yunnan' Science and Technology Progress Award (first class) and a Natural Science Award (second class). ZHENG has supervised 21 D.Sc. students and 24 M.Sc. students.

Email: zhengyt@mail.kiz.ac.cn

研究团队 (Research Team)

工作人员 (Laboratory Staff)

庞伟 博士 副研究员

Dr. Wei Pang, Associate Professor

pangw@mail.kiz.ac.cn

杨柳萌 硕士 副研究员

Ms. Liu-Meng Yang, Associate Professor

lmyang@mail.kiz.ac.cn

张高红 博士 助理研究员

Dr. Gao-Hong Zhang, Assistant Professor

zhanggh@mail.kiz.ac.cn

罗荣华 硕士 实验师

Mr. Rong-Hua Luo, Experimentalist

luorh@mail.kiz.ac.cn

研究生 (Graduate Students)

朱家武 Jia-Wu Zhu

张喜鹤 Xi-He Zhang

田仁荣 Ren-Rong Tian

母丹 Dan Mu

陈欢 Huan Chen

郑宏毅 Hong-Yi Zheng

陈鑫 Xin Chen

张明旭 Ming-Xu Zhang

罗梦婷 Meng-Ting Luo

张琳莉 Lin-Tao Zhang

张晓亮 Xiao-Liang Zhang

王萍 Ping Wang

姜瑾 Jin Jiang

连晓东 Lian-Xiao Dong

杨翔 Xiang Yang

陈敏 Min Chen

叶梅 Mei Ye

学科组研究方向及 2014 年度主要研究进展

学科组围绕艾滋病防治这一国家重大战略需求, 开展基础性、前瞻性和应用性的研究。研究方向主要为抗 HIV 药物、AIDS 灵长类动物模型、HIV 限制因子 TRIM5 和湄公河地区 HIV 跨境传播的分子流行病学等研究。2014 年主要进展如下:

1) 在树鼩基因组中发现了第 4 种新模式的 TRIMCyp 融合基因, 通过对这种新模式的起源历程、进化机制、新功能产生机制等方面进行研究, 证实了树鼩 TRIMCyp 融合基因是独立于其它 3 种灵长类 TRIMCyp 进化而来的, 且该基因的形成集合了基因重复、逆转座和外显子重组 3 种重要的新基因产生模式, 是一种罕见的新基因形成方式; 2) 完成 FNC 体外临床前抗 HIV 药效学研究。结果显示 FNC 体外活性优于已上市的 3TC 和 FTC, 对 HIV 耐药株也显示出很好的抑制活性及联合用药活性。FNC 已获得了国家食品药品监督管理局 (CFDA) 的临床研究批件, 目前该新药正在进行 1 期临床研究; 3) 通过对缅甸籍长卡司机人群的 HIV-1 分子流行病学研究发现, 该人群在中缅边境地区 HIV-1 的跨境传播中发挥了重要作用, 为进一步研究中缅边境地区 HIV-1 的跨境传播机制和动力学提供了有益的探索, 也为研究中缅边境地区 HIV-1 重组频繁的机制, 以及了解重组产生的过程提供科学线索。

Research Fields and Progress in 2014

ZHENG's work focuses on carrying out basic, forward-looking research mainly aimed at HIV/AIDS, including anti-HIV drugs, AIDS non-human primate animal models, the mechanism of antiviral restriction factors TRIM5 α to HIV infection, and HIV Molecular Epidemiology in the Mekong River region.

Key progress in 2014 includes the following: 1) Verification of a fourth TRIMCyp gene fusion in non-primate mammal tree shrews (*Tupaia belangeri*), illustrating that this novel TRIMCyp originated independently in comparison with previously reported TRIMCyps. Working in tandem, evolutionary analyses and functional assays showed that the likely evolutionary trajectory of tsTRIMCyp was formed by gene duplication, retrotransposition and exon shuffling worked jointly, presenting a rare example of novel gene origination. 2) Study on the anti HIV-1 activity of FNC in vitro, which showed that the activity of FNC is better than that of 3TC and FTC, FNC also showed good inhibitory activity on the HIV resistant strains; FNC is currently undergoing a Phase I Clinical Study. 3) A molecular epidemiological study on 105 Burmese LDTDs demonstrated that Burmese LDTDs may contribute to HIV-1 transmission along the China-Myanmar border, with the results providing a novel perspective for understanding the on-going generation and prevalence of HIV-1 recombinants in the border region.

基因调控与表观遗传课题组

周巨民, 学科组负责人, 研究员, 博士生导师。从事表观遗传学、染色质高级结构在果蝇发育中的作用, 和基因组稳定性、病毒与宿主相互作用的表观遗传机制的研究。已在 *Cell*、*Molecular Cell*、*Genes Dev*、*PNAS*、*MCB*、*Development* 以第一作者, 在 *Genes Dev*、*PNAS*、*Development*、*Developmental Biology* 和 *J Virology* 等杂志以通讯作者发表学术论文。

Epigenetics and Gene Regulation

Prof. Jumin Zhou, Principle Investigator. ZHOU's current research focuses on higher order chromatin organization and its role in genome stability and regulation of large gene complexes, as well as the epigenetic basis in viral-host interactions and the chromatin basis of *Drosophila* development and homeotic transformation. ZHOU's work has appeared in numerous international journals, including *Cell*, *Molecular Cell*, *Genes Development*, *PNAS*, *Development*, *MCB*, *J Virology* and *Developmental Biology*.

Email: zhoujm@mail.kiz.ac.cn



学科组研究方向及 2014 年度主要研究进展

1. 发现 CTCF 被损伤的区域招募。通过 ChIP 实验, 我们证明 CTCF 确实会结合到双链断裂的 DNA 区域。用 FISH 和 ChIP 实验也证明 CTCF 可以在基因组的 fragile sites 位点结合, 这种结合会被 APH 诱导增加。敲低 CTCF 后我们发现 DNA 损伤同源和非同源修补受抑制。这一系列实验证明 CTCF 在 DNA 损伤修复中起到重要作用。

2. 在 HSV-1 感染细胞后的 CTCF ChIP-seq 分析中发现, CTCF 在病毒基因组上有 25 个结合位点, 这些结合位点中有与宿主相似的结合基序。CTCF 敲低会导致病毒极早期基因 ICP0、ICP4 转录产物减少。为探究 CTCF 有利于病毒转录的机制, 我们进行了 H3K37me3 和 RNA pol II 的 ChIP-qPCR 分析, 结果显示, CTCF 敲低导致异染色质标志 H3K37me3 在病毒基因组上的结合增加, RNA 转录关键蛋白 pol II 在病毒基因组上的结合减少从而很好地解释了 CTCF 缺失导致的病毒转录物减少。

3. 建立了树鼩单纯疱疹病毒潜伏期模型。我们发现从角膜接种的 HSV-1 可以潜伏于三叉神经中枢, 并可以再激活。此外, 被接种的动物角膜具有类似人类角膜炎的症状。这些结果表明树鼩单纯疱疹病毒感染适合做为模型对 HSV 感染机制进行深入研究。

Research Fields and Progress in 2014

Research achievements in 2014 include the following: 1) CTCF link higher order genome organization and the maintenance of genome stability. CTCF is a zinc finger DNA binding protein with a number of essential nuclear functions. ZHOU's group found that CTCF recruited to fragile sites and Double Strand Breaks during genotoxic stress conditions. CTCF knockdown leads to an increase of ATM signaling, a reduction of DSB repair, and fragmentation of cellular genome under genotoxic stress, suggesting that CTCF play an essential role in genome stability and DSB repair. 2) CTCF interacts with HSV-1 genome and helps viral transcription. CTCF also plays important roles of HSV-1 infection. We found that CTCF is recruited to organize the replicating HSV-1 genome, to promote RNA pol II recruitment and prevent H3K27me3 binding to viral genes. 3) HSV-1 latency in tree shrew. Given the emergence of the tree shrew as an emerging animal model for human diseases, ZHOU's group has developed an HSV-1 latency infection model in tree shrew. The tree shrew model has a key advantage compared to rodent models in that HSV-1 does not lead to full scale lytic infection in trigeminal ganglion neurons. The mild infection is more similar to human infection and is a promising model to study human herpes infections.

研究团队 (Research Team)

工作人员 (Laboratory Staff)

肖裕 博士 副研究员
Dr. Yu Xiao, Associate Professor
yuxiao-bio@hotmail.com
陈桂俊 硕士 秘书、技术员
Ms. Gui-Jun Chen
Secretary, technician
Chen guijun198692@163.com
杨丽萍 硕士 秘书、技术员
Ms. Li-Ping Yang
Secretary, technician
yangliping567@126.com
郑文海 硕士 技术员
Mr. Wen-Hai Zheng, technician
zhengwenhai2013@gmail.com

研究生 (Graduate Students)

郎丰超 Feng-Chao Lang
李卓然 Zhuo-Ran Li
李丽红 Li-Hong Li
鲁丹枫 Dan-Feng Lu
李欣 Xin Li
张秋平 Qiu-Ping Zhang
胡本霞 Ben-Xia Hu
俞亚芬 Ya-Feng Yu
付锦林 Jin-Lin Fu
王二林 Er-Lin Wang



肿瘤生物学

陈策实，学科组负责人，研究员，博士生导师，中国科学院引进海外杰出人才，云南省高端科技人才，杰青（2013）。1994年毕业于南开大学获学士学位。1999年获中国科学院上海生物工程研究中心和药物研究所药理学博士学位。1999-2005年先后在美国Virginia大学和Emory大学从事博士后研究。2006起在Albany医学院细胞生物学和癌症研究中心任独立的助理教授、副教授。2010年全职回国工作。主要从事乳腺癌分子靶向治疗，蛋白质泛素化修饰，基因转录调控、癌症动物模型等转化医学研究，先后在*Cell Death Differ*, *Cancer Res*, *Oncogene*, *J Pathology*, *Nat Genetics*等国际重要学术刊物发表了40多篇SCI论文，H指数为22。被国际会议和研究所邀请作报告近百次，同时被10多家机构邀请为基金评委（自然科学基金委医学部二审专家），受邀为近30个SCI期刊审稿。培养博士后、博士研究生10多人。

Cancer Biology

Dr. Ceshi CHEN earned his doctoral degree from the Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences before accepting a postdoctoral position at the University of Virginia and Emory University. Prior to coming to KIZ to take up a principal investigator position, CHEN was an Assistant/Associate Professor at Albany Medical College. CHEN's current research focuses mainly focused on targeted breast cancer therapy, protein ubiquitination, gene transcription, and cancer animal models. To date, CHEN has published more than 40 SCI papers in *Cell Death Differ*, *Cancer Res*, *Oncogene*, *J Pathology*, and *Nat Genetics*, leading a current H-index score of 22. CHEN has also been invited to serve as a reviewer for more than 10 funding agencies and over 30 scientific journals.

Email: chenc@mail.kiz.ac.cn

研究团队 (Research Team)

工作人员 (Laboratory Staff)

刘蓉 博士 副研究员

Dr. Rong Liu, Associate Professor

liurong@mail.kiz.ac.cn

孔燕杰 硕士 实习研究员

Ms. Yan-Jie Kong, Research Assitant

kongyanjie26@163.com

周忠梅 大专 实验师

Ms. Zhong-Mei Zhou, Technician

zhouzm@mail.kiz.ac.cn

张海林 硕士 实验师

Ms. Hai-Lin Zhang, Technician

zhanghl0327@mail.kiz.ac.cn

研究生 (Graduate Students)

贾琳 Lin Jia

王春艳 Chun-Yan Wang

秦君英 Jun-Ying Qin

吴静 Jing Wu

时培果 Pei-Guo Shi

孔燕杰 Yan-Jie Kong

李富兵 Fu-Bing Li

梁慧春 Hui-Chun Liang

葛广哲 Guang-Zhe Ge

李思源 Si-Yuan Li

邵明 Ming Shao

杨光玺 Guang-Xi Yang

王海霞 Hai-Xia Wang

学科组研究方向及 2014 年度主要研究进展

学科组主要从事乳腺癌靶向治疗转化医学研究，涉及干细胞、细胞周期、凋亡、迁移、蛋白泛素化修饰，基因转录、癌症动物模型、抗癌药物研发、诊断标志物发现等方向。2014年度的主要工作进展包括：1) 发现中药痛舒胶囊下调雌激素受体抑制乳腺癌细胞增生；2) 发现天然产物葫芦素 E 有效杀伤三阴性乳腺癌细胞；3) 发现树鼩自发性乳腺癌大多数是导管内乳头状瘤，乳头状癌和浸润性导管癌，其中有些还发生了肺转移。致癌剂 DMBA 和促癌剂人工合成孕激素 MPA 处理诱导树鼩乳腺癌发生率达 50%。对肿瘤的基因突变分析显示，树鼩乳腺癌中 PTEN/PIK3CA 频繁发生突变，而 TP53, GATA3 没有基因突变。并且 PTEN/PIK3CA 的基因突变状态和 pAKT 的表达相关。提示树鼩能成为研究人类乳腺癌中发生 PTEN/PIK3CA 基因突变这一亚型的动物模型。

Research Fields and Progress in 2014

CHEN's lab is interested in breast cancer targeted therapy, specifically in stem cell, cell cycle, apoptosis, protein ubiquitination, gene transcription, animal models, drug and biomarker discovery.

Major achievements in 2014 include the following: 1) Finding that the Traditional Chinese medicine Tongshu capsule down-regulates the expression of estrogen receptor α and suppresses human breast cancer cell proliferation. 2) Cucurbitacin E induces cell cycle G2/M phase arrest and apoptosis in triple negative breast cancer. 3) Spontaneous breast tumours in tree shrews were identified as being intraductal papilloma, papillary carcinoma, and invasive ductal carcinoma with or without lung metastasis. In these tree shrews, DMBA and MPA induced breast tumor in about 50% of tree shrews. PTEN/PIK3CA genes are frequently mutated in spontaneous and MPA-accelerated DMBA induced mammary tumors of tree shrews.

肿瘤干细胞生物学

赵旭东，学科组负责人，研究员，博士生导师，中国科学院昆明动物研究所灵长类中心主任。实验室主要研究肿瘤干细胞特异性分子标记，研究其功能以及在癌症诊断和治疗中的应用；并建立基于肿瘤干细胞的高通量药物筛选平台，进行抗肿瘤药物的筛选；同时通过遗传工程等方法建立癌症动物模型，在动物模型和肿瘤干细胞平台研究基因在肿瘤发生发展中的作用。先后在 *Nat Cell Biol*、*Dev Cell*、*J Clin Invest*、*Nature* 等杂志发表 SCI 论文 13 篇。获得中组部千人计划和云南省高端技术人才等人才奖励。主持国家自然科学基金、中科院以及省科技厅等多个科研项目。

The Lab of Tumor Stem Cell

Dr. Xudong ZHAO, Principle Investigator and Director of Primate center, Kunming Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences. ZHAO's research focuses on characterizing the molecular signature of tumor stem cells, developing novel diagnoses and therapeutic targets for cancer research, establishing a high-throughput screening system for anti-cancer drugs, and developing new animal models of cancer. To date, ZHAO has published 13 papers in high-caliber journals including *Nat Cell Biol*, *Dev Cell*, *J Clin Invest*, *Nature*, etc. ZHAO has also been selected as part of the 1,000 Talents plan, has received the High-end Technical Talent award of Yunnan, and has headed research projects for the NSFC, CAS, and Yunnan Science Bureau.

Email: zhaoxudong@mail.kiz.ac.cn



学科组研究方向及 2014 年度主要研究进展

学科组主要从事肿瘤干细胞特异性分子标记并研究其功能，同时建立基于肿瘤干细胞的高通量药物筛选平台，进行抗肿瘤药物筛选。并通过构建癌症动物模型，在动物模型和肿瘤干细胞平台研究基因在肿瘤发生发展中的作用。

2014 年度的主要工作进展：

1) 建立了基于肿瘤干细胞的高通量筛选平台，并初步筛选出一批具有潜力的抗肿瘤化合物；2) 在胶质母细胞瘤中已发掘一批在肿瘤干细胞中高表达的基因，初步分析表明这些基因对肿瘤干细胞的维持具有重要作用；3) 成功构建了树鼩胶质母细胞瘤模型和胰腺癌模型；4) 通过监控树鼩交配以及观察在不同时间段收集的树鼩胚胎发育情况，阐明了树鼩胚胎早期发育时相。

Research Fields and Progress in 2014

ZHAO's lab focuses on characterizing the molecular signatures of tumor stem cell, such as the Glioblastoma stem cell(GSC), and studying their functions in order to establish high-throughput screening systems to screen the anti-cancer drugs. These efforts assist in further development of new animal models for cancer that can be used to further studies into the role of particular genes in tumor development.

Key research findings of 2014 include the following: 1) Establishment of a high-throughput screening system using GSCs; preliminary screenings obtained a batch of potential compounds that may be viable candidates for development of anti-cancer drugs; 2) A batch of genes that exhibited high-expression levels in GSCs as compared to normal neural stem cells were selected out between GSCs and normal neural stem cells, most of which had previously been confirmed to play important roles in cell viability, cell migration, or cell differentiation of GSCs in vitro. 3) Generation of new tree shrew models of glioblastoma and pancreatic cancer; 4) Clarification of early development of the Tree shrew embryo by monitoring the copulation of tree shrews and observing the embryo development at different developmental stages.

研究团队 (Research Team)

工作人员 (Laboratory Staff)

严兰珍 学士 实验师

Ms. Lan-Zhen Yan, Technician
yanlanzhen@mail.kiz.ac.cn

姚有林 博士 助理研究员

Dr. You-Lin Yao, Research Assistant
yaoyoulin@mail.kiz.ac.cn

戴红娟 硕士 秘书

Ms. Hong-Juan Dai, Secretary
dahongjuan@mail.kiz.ac.cn

研究生 (Graduate Students)

周霞 Xia Zhou

孙彬 Bin Sun

涂秋 Qiu Tu

杨东 Dong Yang

代智 Zhi Dai

李媛 Yuan Li

刘婷婷 Ting-Ting Liu

李仕容 Shi-Rong Li

李磊 Lei Li

王娜 Na Wang

杨慧卉 Hui-Hui Yang



肿瘤信号转导

陈勇彬，学科组负责人，研究员，博士生导师。长期从事肿瘤以及干细胞信号转导通路研究，主导研究了 Hedgehog (Hh) 和 Hippo (Hpo) 信号转导通路的分子生物学机理。获得中共中央组织部“青年千人计划”，国家自然科学基金委医学部“优秀青年基金”人才项目支持。利用果蝇遗传修饰筛选得到了新的调控 Hh 信号通路的蛋白分子；发现了 Hh 信号通过调控 Smo 功能并传递信号的分子生物学机理在果蝇和哺乳动物系统中高度保守。在果蝇和小鼠生物模型中研究了调控细胞生长和增殖的 Hippo 信号通路，在果蝇系统中发现了参与调控 Hippo 信号通路的新分子；在小鼠中发现，小鼠 Hippo 同源蛋白 Mst1 和 Mst2 在特殊组织器官中有肿瘤抑制基因的功能，基因敲除 Mst1 和 Mst2 可以诱发小鼠肝癌 (liver cancer) 的发生，该研究为将来治疗肝癌提供了新的靶点。已经在 *Genes & Development*、*Developmental Cell*、*PLoS Biology*、*PNAS*、*Cell Research* 等刊物发表研究论文 19 篇。

Tumor Signal Transduction

Dr. Yong-Bin CHEN, Principle Investigator, Kunming Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences. CHEN's research primarily focuses on characterizing molecular mechanisms of Hedgehog (Hh) and Hippo (Hpo) signaling pathways, establishing tumor models in non-human primates (including both tree shrews and monkeys), and developing drug screening platforms for serial tumors. CHEN's recent research has been published in several high-profile journals, including *Genes & Development*, *Developmental Cell*, *PLoS Biology*, *PNAS* and *Cell Research*, among others.

Email: ybchen@mail.kiz.ac.cn

研究团队 (Research Team)

工作人员 (Laboratory Staff)

杨翠萍 博士 副研究员

Dr. Cui-Ping Yang, Associate Professor

cui pingyang@mail.kiz.ac.cn

陈兴品 秘书

Mr. Xing-Pin Chen, Secretary

chenxingpin@mail.kiz.ac.cn

赵兴桂 实验技术员

Ms. Xing-Gui Zhao, Technician

徐丹 临时工作人员

Ms. Dan Xu Temporary Technician

xudan_6677@163.com

研究生 (Graduate Students)

江丽萍 Li-Ping Jiang

申秋硕 Qiu-Shuo Shen

苗英杰 Ying-Jie Miao

聂明秀 Ming-Xiu Nie

蓝天云 Tian-Yun Lan

戴百章 Bai-Zhang Dai

学科组研究方向及 2014 年度主要研究进展

课题组未来主要研究各种调控肿瘤和干细胞功能的分子生物学机理，以及筛选治疗肿瘤或提高干细胞功能的新药。希望在 Hh 和 Hpo 信号通路的分子机理研究以及肿瘤诊断、监测和设计新型抗肿瘤药物等方面取得进展。

2014 年度的主要工作进展：

与中国科学院昆明植物所植化重点实验室 PI 合作，筛选提高成体神经干细胞功能或抑制神经系统肿瘤及其他组织肿瘤的天然化合物。研究发现：1) *Alstonia scholaris* 植物中分离纯化得到吡啶类生物碱，通过激活 Wnt 信号通路来促进成体神经干细胞的增殖 (*Organic Letters*, 2014)；2) 从昆虫 *Polyrhachis dives* 体内分离出来的多巴胺类衍生物具有类似的促成体神经干细胞增殖的功能 (*Tetrahedron*; 2014)。与云南省肿瘤医院合作，收集了大量骨肉瘤临床样本并进行了统计学和组学比较分析，发现了一系列在骨肉瘤中差异表达的 miRNA (*BMC Medical Genetics*, 2014)。与美国德州西南医学中心的蒋进教授合作，发现了蛋白激酶 CK1 在 Hedgehog 信号通路中具有双重功能，一方面磷酸化下游转录因子 Ci/Gli，促进其通过 Slim-SCF 蛋白降解途径降解成转录抑制形态；另一方面通过磷酸化其他位点，抑制 Cul3-HIB/SPOP 蛋白降解途径，从而稳定 Ci/Gli 转录活化形态的表达 (*PNAS*, 2014)。

Research Fields and Progress in 2014

Dr. Yongbin CHEN collaborated with PIs in KIB to screen natural compounds which are important for either promoting adult hippocampal neural progenitor/stem cells (NSPCs) proliferation or inhibiting survival of Glioblastoma initiating cells as well as other type of cancer cells: 1) Isolation of 5 Alstoscholarisines from *Alstonia scholaris* as well as new dopamine derivatives isolated from *Polyrhachis dives* that were found to be capable of significantly promoting NSPCs proliferation. 2) Uncovering the genes involved in the development of osteosarcoma (OS) via a meta-analysis of OS microarray data that was used to identify differentially expressed genes (DEGs) and biological functions associated with gene-expression changes between OS and normal control (NC) tissues. 3) A collaboration with Dr. Jin Jiang at UTSW that revealed the dual roles of CK1 in Hedgehog signaling (*PNAS*, 2014).

脂类代谢与疾病学科组

梁斌，学科组负责人，研究员，博士生导师。2010年入选中科院“百人计划”，承担中科院知识创新工程项目、国家自然科学基金-云南省联合基金和面上项目等。主要围绕脂肪储存和分布的调控机理，利用遗传、生物化学、基因组学、脂质组学等技术和方法，从细胞和分子层次阐述脂类在肥胖症、糖尿病等代谢性疾病中的作用及机制。在 *Cell Metabolism*、*J Lipid Research*、*PLoS One*、*BMC Genomics* 等国际、国内学术刊物上发表论文 40 余篇。

Laboratory of Lipid Metabolism and Diseases

Dr. Bin LIANG earned his doctoral degree from Fudan University, LIANG undertook postdoctoral positions as University of California at Irvine, Yeshiva University, and Washington State University before accepting a Principle Investigator position at the Kunming Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences (KIZ, CAS). LIANG's research focuses on understanding the regulation of fat storage and distribution, and the roles of lipids in obesity, diabetes, and other metabolic diseases via genetics, biochemistry, genomics, and lipidomics.

Email: liangb@mail.kiz.ac.cn



学科组研究方向及 2014 年度主要研究进展

学科组主要围绕脂肪储存和分布的调控机制、以及代谢性疾病树鼩和灵长类动物模型的建立和发病机制研究两个方向，在 2014 年主要取得以下两个方面的进展：

1. 灵长类动物代谢性疾病模型的建立

非酒精性脂肪肝树鼩模型及发病机理研究

利用高能量食物饲喂树鼩，成功建立了非酒精性脂肪肝树鼩模型，实现了从肝脏脂肪变性到肝炎、纤维化的病程变化，进一步揭示了其中的新机制。

自发性糖尿病猕猴及脂滴蛋白质组学研究

成功筛选到 3 只自发性糖尿病猕猴，开展了多个器官组织的脂滴蛋白质组学研究。

2. 秀丽线虫脂肪储存调控机制

1) 铁调控脂肪储存的分子机理

利用模式生物秀丽线虫，建立了铁调控脂肪储存的模型，发现铁通过 *sgk-1* 和 *acs-20* 促进脂肪的吸收，导致脂肪机理。

2) 普洱茶减肥、降脂作用机理

研究发现普洱茶抑制秀丽线虫对食物的摄取，下调 SREBP 和 SCD 来抑制脂肪的合成，从而降低秀丽线虫脂肪含量。

Research Achievements in 2014

LIANG's long-term research goals are to understand the regulation of fat storage and distribution. Notable achievements in 2014 include the following projects:

1. Tree shrew model of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD).

A high-energy diet successfully induced NAFLD in tree shrew that displayed symptoms from simple steatosis to steatohepatitis and fibrosis. This tree shrew model reveals a new mechanism of the pathogenesis of NAFLD.

2. Spontaneous diabetic macaque monkey.

LIANG's team screened 3 spontaneous diabetic macaque monkeys, and performed proteomic analysis of lipid droplet from several organs and tissues.

3. Regulation of fat storage in *C. elegans*

1) Iron facilitates fat uptake via *sgk-1* and *acs-20* in *C. elegans*.

Overload of iron is positively associated with fat accumulation in human and experimental animal. Using *C. elegans*, LIANG's team showed that iron facilitated fat uptake via *sgk-1* and *acs-20* in *C. elegans*.

2) Pu-erh tea down-regulates SREBP and SCD to reduce fat storage in *C. elegans*

Pu-erh tea was found to inhibit food uptake and down-regulated fat synthesis via SREBP and SCD to reduce fat storage in *C. elegans*.

研究团队 (Research Team)

工作人员 (Laboratory staff)

吴晓云 博士 助理研究员
Dr. Xiao-Yun Wu, Assistant Professor
wuxiaoyun79@163.com
张玉茹 博士 助理研究员
Dr. Yu-Ru Zhang, Assistant Professor
zyuru_2004@163.com
常青 秘书
Ms. Qing Chang, Secretary
changqing0102125@163.com
李响海 实习研究员
Mr. Yun-Hai Li, Research Assistant
vet308@yahoo.cn

研究生 (Graduate students)

谢苍桑 Cang-Sang Xie
王海臻 Hai-Zhen Wang
张静静 Jing-Jing Zhang
张治国 Zhi-Guo Zhang
丁毅弘 Yi-Hong Ding
张林强 Lin-Qiang Zhang
廖莎莎 Sha-Sha Liao
姜雪 Xue Jiang
吴杰宇 Jie-Yu Wu
刁志清 Zhi-Qing Diao
张伟 Wei Zhang
何宝申 Bao-Shen He



动物毒素与人类疾病机理

张云, 学科组负责人, 研究员, 所学术委员会副主任, 中国科学院动物模型与人类疾病机理重点实验室学术委员会副主任; 国际生物毒素学会亚太地区理事, 中国生物化学与分子生物学学会理事, 天然毒素专业委员会主任; 国际生物毒素学会会刊“*Toxicon*”编委, 国家核心期刊“*动物学研究*”副主编, 国家食品药品监督管理局新药审评专家。该组长期立足于动物肽类生物活性物质分子与功能多样性, 开展以动物肽类生物活性物质为分子探针, 作用靶点和分子作用机制为基础和线索, 揭示人生理病理机制的系统且具有一定特色的研究, 先后在 *PNAS*、*Cell Mol Life Sci*、*J Thromb Haemosta*、*J Proteom Res*、*J Biol Chem*、*Antimicrob Agents Chemother*、*J Med Chem*、*BBA* 等国际知名杂志发表多篇高水平研究论文, 目前已被引用 1100 余次。已培养博士、硕士研究生 40 余名。

Animal Toxin and Human Diseases Mechanisms

Dr. Yun ZHANG, Principle Investigator, Kunming Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences. ZHANG is the Asia-Pacific director of International Society of Biological toxins, Director of Chinese Society of Biochemistry and Molecular Biology, director of the Professional Committee of Natural Toxins and an editorial board member of International Society for Biological Toxins journal *Toxicon*, as well a deputy editor for *Zoological Research* and a China National Food Expert Drug Administration reviewer. ZHANG's research is primarily focused on deciphering human diseases mechanisms using animal toxins, and his research has been published in numerous high-quality journals including *PNAS*, *Cell Mol Life Sci*, *J Thromb Haemosta*, *J Proteom Res*, *J Biol Chem*, *Antimicrob Agents Chemother*, *J Med Chem*, *BBA*. To date, ZHANG has supervised over 40 M.Sc. and D.Sc. students.

Email: zhangy@mail.kiz.ac.cn

研究团队 (Research Team)

工作人员 (Laboratory Staff)

李文辉 博士 副研究员

Dr. Wen-Hui Lee, Associate Professor
leewh@mail.kiz.ac.cn

向阳 博士 助理研究员

Dr. Yang-Xiang, Assistant Professor
Yang_xiang000@hotmail.com

李盛安 博士 助理研究员

Dr. Sheng-An Li, Assistant Professor
Lishengan@163.com

杨新旺 博士 助理研究员

Dr. Xin-Wang Yang, Assistant Professor
yangxinwang@mail.kiz.ac.cn

王惠芬 秘书

Ms. Hui-Fen Wang, Secretary
2874907454@qq.com

研究生 (Graduate Students)

兰新强 Xin-Qiang Lan

王齐权 Qi-Quan Wang

商伟杰 Wei-Jie Shang

张玉衍 Yu-Yan Zhang

刘龙 Long Liu

汪凌燕 Ling-Yan Wang

张悦 Yue Zhang

郭小龙 Xiao-Long Guo

高振华 Zhen-Hua Gao

学科组研究方向及 2014 年度主要研究进展

学科组主要从事两方面的研究: 第一, 以动物毒素为探针, 研究人类疾病机理的相关机制; 第二, 挖掘动物毒素为主的天然产物并致力于药物开发。

2014 年度的主要工作进展:

1) 通过对大蹠铃蟾皮肤和血液转录组分析发现: 大蹠铃蟾与哺乳动物具有相近的天然和适应性免疫系统; 2) 发现大蹠铃蟾来源的细菌孔道形成毒素类似蛋白 $\beta\gamma$ -CAT 可以保护机体抵御微生物入侵, 为研究脊椎动物中其它具有相似抗菌策略、高效分子和作用机制的可能分子的出现提供了线索; 3) 发现 PHB1 参与了 PAR1 的激动型内化转运、Erk1/2 磷酸化和 PAR1 的降解。然而, 这些调节功能在肿瘤细胞中是异常的, 为研究 PHB 在肿瘤转移中的角色提供了新的可能; 4) 我们在基因组和转录组的层面上对中国树鼩进行了系统全面的药物靶标预测和分析, 结果表明树鼩作为药物发掘中潜在的药物测试模型; 5) 挖掘了抗菌肽 OH-CATH30 对耐药性绿脓杆菌引起角膜炎的治疗潜能, 表明 OH-CATH30 对于治疗耐药菌引起的感染性疾病是一个理想的候选药物。

Research Fields and Progress in 2014

ZHANG's work follows two key lines of enquiry, including deciphering the human diseases mechanisms using animal toxin as natural probes, and exploring new animal toxins and developing them into clinical drugs.

Key research achievements of 2014 are as follows: 1) Based on data from comprehensive transcriptome analysis of the skin and blood of frog *Bombina maxima*, ZHANG's lab found this frog has nearly parallel innate and adaptive immune systems to those found in mammals; 2) That $\beta\gamma$ -CAT was involved in host defense against microbial invasion, a finding that may serve as a beginning point for further investigation into the possible occurrence of similar antimicrobial strategies, as well as the effective molecules and the action mechanisms involved in vertebrates. 3) PHB1 participated in PAR1 activated internalization, Erk1/2 phosphorylation and degradation, though these regulatory functions were aberrant in cancer cells. These findings offer new insights and directions for studies of the role of PHBs in cancer metastasis. 4) Drug targets prediction and analysis of Chinese tree shrews showed that most of pharmacology testing can effectively be done using Chinese tree shrew as a model. 5) OH-CATH30 is an excellent candidate for infectious disease caused by drug-resistant bacteria.

天然药物功能蛋白质组学学科组

赖 仞, 学科组负责人, 研究员, 博士生导师, 国家杰出青年基金获得者, 中国科学院昆明动物研究所副所长, 云南省昆虫学会荣誉理事长, *J Venom Res* 副主编。主要从事天然药物来源的活性多肽与活性蛋白组学、功能、作用机制研究, 基于天然活性多肽的分子改造和药物研发, 先后在 *Mol Cell Proteomics*、*J Proteome Res*、*FASEB J*、*Allergy*、*Eur J Pharm Biopharm*、*J Control Release*、*Free Radic Biol Med*、*JBC*、*PNAS* 等刊物发表学术论文 120 余篇。曾获国家技术发明二等奖、云南省自然科学一等奖与二等奖各 1 项, 已培养博士、硕士研究生 20 余名。



Functional Proteomics of Natural Medicines

Dr. Ren LAI, Principle Investigator, Assistant Director, Kunming Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences. LAI's research is mainly focused on peptideomics and proteomics of natural medicines, as well as functions and mechanisms of bioactive peptides and proteins, structural modification of native peptides/proteins, and drug research and development. To date, LAI has published more than 120 papers in well-known journals, including *Mol Cell Proteomics*, *J Proteome Res*, *FASEB J*, *Allergy*, *Eur J Pharm Biopharm*, *J Control Release*, *Free Radic Biol Med* and *JBC*.

Email: rlai@mail.kiz.ac.cn

学科组研究方向及 2014 年度主要研究进展

学科组主要从事天然药物功能蛋白质与多肽组学研究, 涉及天然药物来源的活性多肽 / 蛋白结构、功能、作用机制基础和应用研究。研究技术方法涉及蛋白质 / 多肽组学、药理学、电生理技术、疾病动物模型造模及应用等。

2014 年度在皮肤创伤修复方面获得新进展: 尽管人们熟知有尾目两栖动物如蝾螈拥有着非同寻常的创伤修复能力, 但是对其促进皮肤创伤修复的机制及可能的活性物质知之甚少。在蝾螈的皮肤上发现能促进创伤修复、组织愈合的有效活性成分, 对于理解蝾螈的皮肤快速愈合以及开发皮肤修复类药物具有重要意义。

从红瘰疣螈皮肤中鉴定出了一条强效的皮肤修复肽 Tylotoin, 该多肽仅含 12 个氨基酸残基。在小鼠全层皮损模型中, Tylotoin 表现出强烈地促创伤愈合活性。Tylotoin 可以促进角质细胞和成纤维细胞的增殖和迁移, 从而促进受损皮肤上皮化和肉芽组织的形成。Tylotoin 还能促进与创伤愈合有着密切关系的 TGF- β 1 和 IL-6 的生成。该研究成果最近发表在 *FASEB J* 杂志上。

Research Fields and Progress in 2014

LAI's work is predominately built around both basic and translational research in the fields of peptideomics and proteomics of natural medicines, routinely using techniques and methodology from peptideomics/proteomics, patch-clamp whole-cell, animal models of human diseases, pharmacology and pharmacy.

The main achievements in 2014 is on the wound-healing peptides. While amphibians such as newts are well-known to possess excellent wound healing abilities, the mechanism and the possible active substances have not been clearly characterized. Finding the active components in the salamander skin can greatly facilitate our understanding of the fast healing mechanism and development of drugs for skin repair. LAI's group identified a 12-amino-acid-residue peptide called Tylotoin with potent wound-healing activity from the skin of *Tylotriton verrucosus*. In mouse model of full skin lesions, Tylotoin showed strong wound-healing activity. Further analysis showed that Tylotoin can promote the proliferation and migration of keratinocytes and fibroblasts, so as to promote the epithelialization and granulation in the damaged skin. Tylotoin was also found to promote the expression of TGF- β 1 and IL-6, which are closely related to wound healing.

研究团队 (Research Team)

工作人员 (Laboratory Staff)

容明强 博士 副研究员
Dr. Ming-Qiang Rong, Associate Researcher
rongmingqiang@yahoo.com.cn
吕秋敏 博士 副研究员
Dr. Qiu-Min Lu, Associate Researcher
lvqm@mail.kiz.ac.cn
李东升 高级工程师
Mr. Dong-Sheng Li, Senior Engineer
lids@mail.kiz.ac.cn
李建云 秘书
Ms. Jian-Yun Li, Secretary
lijy@mail.kiz.ac.cn
张治业 博士 助理研究员
Dr. Zhi-Ye Zhang, Assistant Researcher
13708791680@163.com

博士后 (Postdoctor)

何小芹 Xiao-Qin He

研究生 (Graduate Students)

郝 雪 Xue Hao
杨仕隆 Shi-Long Yang
龙承波 Cheng-Bo Long
申传斌 Chuan-Bin Shen
段自磊 Zi-Lei Duan
胥 诚 Cheng Xu
唐小芄 Xiao-Peng Tang
李博文 Bo-Wen Li
罗 雷 Lei Luo
王云飞 Yun-Fei Wang
陆先翠 Xian-Cui Lu
韩亚兰 Ya-Lan Han Hakim



离子通道结构功能疾病机理及药物研发

杨建, 学科组负责人, 研究员, 博士生导师, 离子通道药物研发中心主任, 美国哥伦比亚大学生物科学系教授。主要从事电压门控钙通道 (VGCC) 和瞬时感受器电位 (TRP) 通道的综合研究, 采用包括分子生物学、生物化学、细胞生物学、膜片钳、X-射线晶体学、光学影像等多种手段对这两大类离子通道的结构、功能和调控进行系统的研究, 在分子水平、细胞水平、动物水平解析由于这些通道基因突变或功能失常造成的人类疾病 (如包括阿尔茨海默病、自闭症、多囊肾等) 的发病机理, 应用多种技术 (包括高通量荧光检测筛选) 研发以这些通道为靶点的天然活性分子和药物。在 *Physiological Reviews*、*Nature*、*Nature Neuroscience*、*Neuron*、*PNAS* 等国际著名学术期刊上发表论文。

Ion Channel Structure, Function, Channelopathy and Drug Discovery

Dr. Jian YANG, Principle Investigator, Director of Ion Channel Research and Drug Development Center (ICDC), Professor in the Department of Biological Sciences at Columbia University. YANG's research interests include several areas: 1) studying the structure, function and regulation of voltage-gated calcium channels (VGCCs) and transient receptor potential (TRP) channels, using a combination of approaches including molecular biology, biochemistry, cell biology, patch-clamp, X-ray crystallography and confocal imaging. 2) Elucidating—at the molecular, cellular and animal levels—the pathogenic mechanisms of human diseases (including Alzheimer's disease, autism and polycystic kidney disease) that are caused by or associated with mutations and/or dysfunction of VGCCs and TRP channels. 3) Searching for active natural compounds and develop drugs targeting these channels using various screening techniques, including fluorescence-based high throughput screens. YANG's research has been previously published in several high-profile journals, including *Physiological Reviews*, *Nature*, *Nature Neuroscience*, *Neuron* and *PNAS*.

研究团队 (Research Team)

海外团队 (Overseas PI)

崔建民 研究员 Prof. Jian-Min Cui
周鸣 研究员 Prof. Ming Zhou
秦峰 研究员 Prof. Feng Qin
徐浩新 研究员 Prof. Hao-Xin Xu

工作人员 (Laboratory Staff)

张风雷 硕士 副研究员
Ms. Feng-Lei Zhang, Associate Professor
zhangfenglei@sohu.com
王树 博士 副研究员
Dr. Shu Wang, Associate Professor
wangshu@mail.kiz.ac.cn
年寅 博士 副研究员
Dr. Yin Nian, Associate Professor
nianyin@mail.kib.ac.cn
唐丹 硕士 管理员
Ms. Dan Tang, Lab Manager
tangdan@mail.kiz.ac.cn
胡金升 学士 秘书
Ms. Jin-Sheng Hu, Secretary
hujinsheng@mail.kiz.ac.cn
恭焯 硕士 实验员
Ms. Ye Gong, Research Assistant
gongye@mail.kiz.ac.cn

研究生 (Graduate Students)

叶臣君 Chen-Jun Ye
苏德源 De-Yuan Shun 郭洪照 Hong-Zhao Guo
许志纯 Zhi-Chun Xu 李欢 Huan Li

学科组研究方向及 2014 年度主要研究进展

本中心的研究方向是从天然产物 (动物、植物和传统中药) 中寻找选择性作用于具有重要生理功能的、与重大疾病相关的离子通道 (VGCCs, TRP, BK, Kv 通道) 的活性分子, 研发以这些通道为靶点的能治疗人类疾病如高血压、心律不齐、癫痫、偏头痛和疼痛治疗的特异性药物。

2014 年度的主要工作进展:

- (1) 搭建了不同水平的离子通道活性分子筛选技术平台。
- (2) 构建了 20 种稳定表达离子通道的细胞株。
- (3) 筛选了 250 种活性组分和单体分子。
- (4) 获得了多种作用于特定离子通道的天然活性成分和单体分子。

Research Areas and Progress in 2014

YANG's work at the ICDC focuses on finding active molecules from natural products (including animals, plants and traditional Chinese medicine) that selectively act on physiological important and disease-related ion channels such as VGCCs, TRP channels, BK and Kv channels, with the ultimate goal of developing specific drugs targeting these ion channels for the treatment of human diseases and disorders such as hypertension, arrhythmia, epilepsy, migraine and pain.

Key research achievements in 2014 are as follows: 1) Set up of various ion channel activity assay systems. 2) Creation of >20 cell lines stably expressing various ion channels. 3) Screening of >250 natural compounds. 4) Identification of compounds that potently and specifically affects the activity of various channels.

主要研究进展

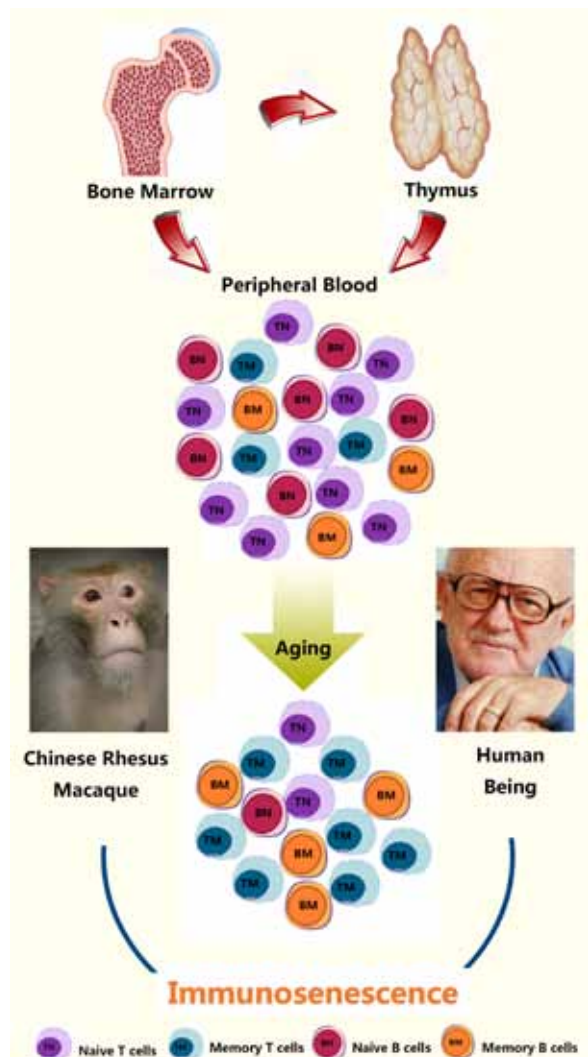
一、实验动物及动物模型研究进展

1. 中国猕猴免疫衰老研究

在衰老过程中，天然和适应性免疫系统的各种细胞组分在表型和功能上均产生了不同程度的变化，这种变化并非单一的免疫功能衰退而是一种重塑过程，其结果导致了老年人免疫力低下和容易感染传染性疾病，称之为免疫衰老。

作为非人灵长类动物，猕猴有着跟人类更为接近的基因背景和生物学特征，具有体型较大、寿命较长、可自然发生如糖尿病、骨质疏松、动脉粥样硬化等老年疾病的特征，因而在衰老相关的研究中比小鼠等啮齿类动物模型具有更直接的优势。使用印度猕猴作为实验动物的多项研究表明其免疫衰老虽然与人类类似，但是仍不能很好地模拟人类免疫衰老的变化。至今仍然缺乏合适的动物模型进行免疫衰老相关机制机理研究。

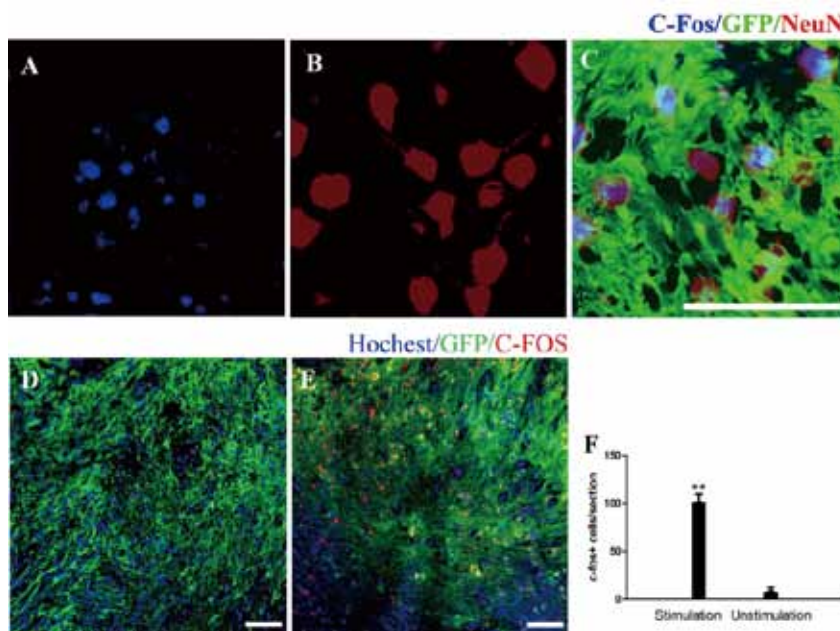
实验室郑永唐课题组对中国猕猴进行了免疫衰老的相关研究。结果表明，中国猕猴的免疫衰老发展迅速，15岁中国猕猴的免疫衰老程度就已与60岁以上老年人相当，而且较印度猕猴更为接近人类的发展特点。更为有趣的是中国猕猴的免疫衰老具有显著的性别差异，其雄性个体的免疫衰老速度显著快于雌性个体，造成老年雄性中国猕猴表现出非常严重的免疫风险表型，但老年雄性中国猕猴的免疫衰老与性激素没有显著相关性。这种免疫衰老现象也普遍发现于人类群体，并认为可能是造成女性寿命长于男性的重要原因，却不曾发现于印度猕猴。该研究表明中国猕猴是比较理想的用于人类免疫衰老相关研究的动物模型，也是研究性别相关因子对免疫系统调节作用的重要模型（*Exp Gerontol*, 2014, 55: 113-9）。





2. 猕猴脑干细胞移植研究

实验室胡新天课题组发现 c-fos 表达水平与神经元活动程度呈正相关这一性质来标记神经元活动以显示哪些神经元参与行为学过程。在前期实验中，已经证实猕猴脑中自身神经细胞能检测到 c-fos 表达。对下丘进行损毁后移植外源神经干细胞。移植的神经干细胞分化为神经元，也表达 c-fos；给予动物声音刺激，这些神经元中 c-fos 表达有显著 ($P < 0.01$) 升高。表明移植的干细胞不但已成功分化为神经元，还可能参与到听觉至下丘的神经回路中。该工作涉及的技术方法为进一步研究学习记忆和阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 的功能联结图谱奠定了良好基础。

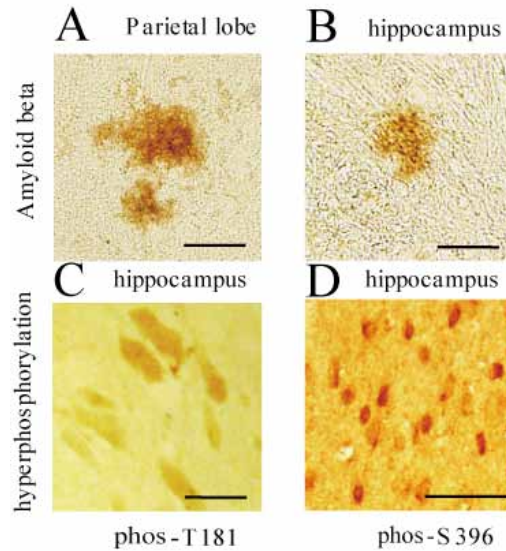


移植细胞 c-fos 表达 A: c-fos 阳性细胞; B: 神经元细胞核 NeuN; C: GFP 标记移植细胞和分化为神经元表达 c-fos; D: Control, 猕猴在隔音箱平衡后 c-fos 表达; E: Experiment group 为声音刺激后 c-fos 表达; F: 给予声音刺激 c-fos 表达明显高于对照组, $P < 0.01$ 。

3. 小鼠和恒河猴的阿尔茨海默病 (AD) 模型研究进展

通过采用口服甲醇 (其代谢产物为甲醛) 的方式分别建立了小鼠和恒河猴的 AD 模型。通过行为学、免疫组化检测发现, 该 AD 模型同时具有 Tau 蛋白过度磷酸化 (神经纤维缠结的前体)、淀粉样蛋白沉淀 (老年斑) 和记忆损伤三个核心症状, 类似于人类 AD 临床特征 (*J Alzheimers Dis*, 2014, 41: 1117-29; 1131-47)。进一步体外研究表明, APOE 异构体 (APOE2, APOE3 and APOE4) 对形成 $A\beta$ -APOE 聚集物有显著不同的贡献。与 APOE2 和 APOE3 相比, APOE4 使得 10 mM 甲醛诱导的聚集物中含有更多的 $A\beta$ ($P < 0.001$) 和 APOE 蛋白 ($P < 0.05$)。这种聚集物构成的显著差异与 AD 的易感性趋势 (APOE4 > APOE3 > APOE2) 相一致, 这种趋势

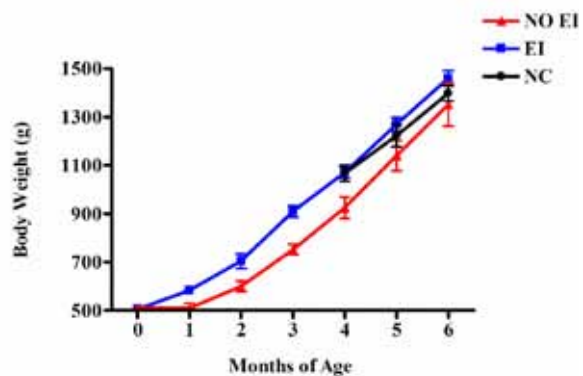
是 APOE 遗传变异所赋予的, 提示甲醛可能在不同的 APOE 遗传背景下导致 AD 的病理发生(*Curr Alzheimer Res*, 2014, 11: 461-8)。该发现为甲醛诱导的猕猴 AD 模型提供了重要支持证据, 为理解 AD 的发病机理、预测和预防提供了新思路, 同时也第一次明确了老年化与 APOE 遗传危险因素二者之间可能的相互作用机理。



甲醛诱导猕猴大脑的淀粉样蛋白沉淀和 Tau 蛋白过度磷酸化

4. 早期干预对母婴分离猴的影响

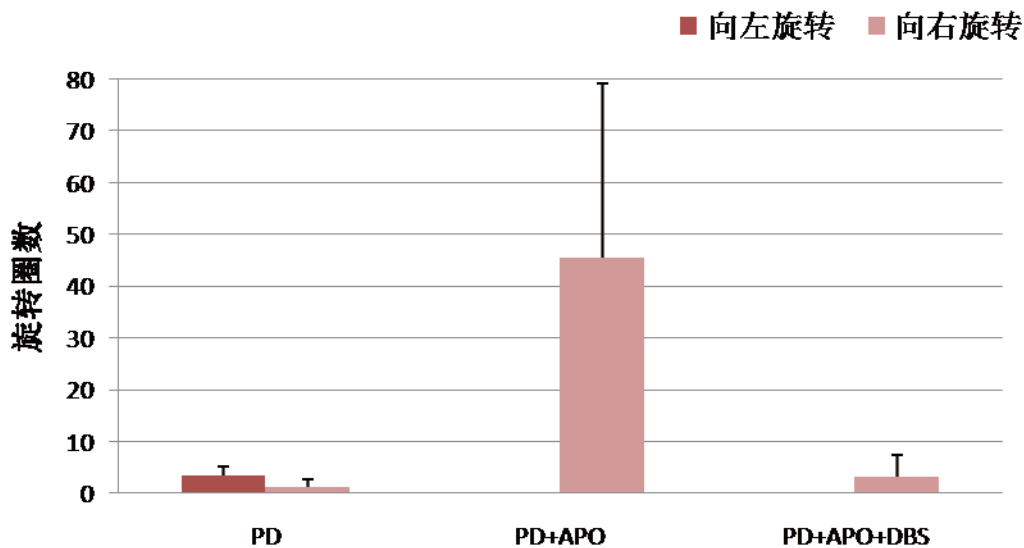
对于丰富环境干预组和不干预组的小猴, 在其出生后即进行母婴分离, 随机分组, 得到干预组小猴 8 只, 不干预组小猴 7 只(孤养), 正常断乳小猴 8 只(月龄匹配, 3-4 个月大时断奶)。固定的实验人员在小猴出生后至半岁的期间只对干预组小猴进行人工干预。每月对所有小猴进行行为录像, 考察猴子的行为指标的变化。考察的行为指标包括: 自主活动(走、爬、跑、跳等自我发起的行为, 记录持续时间), 探索环境(通过手脚或口舌来完成, 不含对食物或水源的探索, 记录持续时间), 刻板行为(代表内心焦虑状态的行为, 无明显目的、重复 3 次以上的行为, 记录持续时间), 焦虑样行为(包括大力摇笼、甩头、身体一过性的痉挛、咂嘴巴、尾巴翘起来等行为, 记录发生次数), 对于干预组和正常断乳组还记录社会交往行为(包括玩耍、理毛、挨近等社会亲和行为, 记录持续时间)。同时还记录各组的体重变化。实验结果表明, 在出生后即进行早期丰富环境干预的小猴的情绪发育和社交能力非常接近正常断乳小猴, 它们比不被干预的小猴更加健康。





5. 偏侧帕金森氏症 (PD) 猕猴研究进展

猕猴左侧黑质纹状体在 MPP+ (1-甲基-4-苯基吡啶) 损毁后, 由肌注阿扑吗啡 (APO) 诱导的向右旋转行为出现, 这是偏侧 PD 猴模型经典的行为药理学评价标准。然而在左侧视上核 (STN) 进行高频抑制性深部脑刺激 (DBS) 的同时给予 APO, 这种诱导旋转行为消失。结果表明损毁侧 STN 的 DBS 可以有效消除因 MPP+ 损毁带来的行为损伤, 由此可推测 DBS 的该疗效可能是通过高频电刺激抑制 STN 的活动而弥补了因黑质多巴胺系统受损导致的神经回路调控的失调, 暂时性的恢复了生理情况时的神经回路调控水平。该结果也是深入研究高频抑制性刺激 STN 治疗 PD 行为症状的理想模型, 对于进一步探讨各个相关核团与 PD 行为症状调控之间关系具有不可替代的潜力。



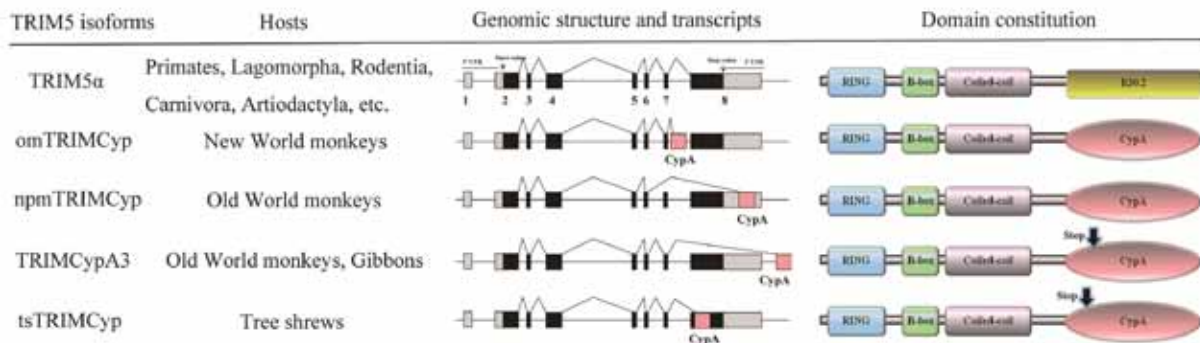
左侧黑质纹状体 MPP+ 损毁的偏侧 PD 猕猴进行左侧 STN 高频抑制性 DBS 治疗对 APO 诱导的旋转行为的影响

6. 树鼩新型 HIV 病毒限制因子 TRIMCyp 起源和功能研究

宿主与病毒的共同进化和博弈是病毒学家和进化学家长期感兴趣的研究课题。宿主中存在的病毒限制因子可直接作用于 HIV 病毒, 破坏病毒正常的生活周期以达到限制病毒复制的作用。目前发现的 HIV 病毒限制因子有 APOBEC3G、TRIM5 α /TRIMCyp、ZAP、Tetherin、SAMHD1、Mx2 等。其中, TRIMCyp 是比较特殊的一种 HIV 病毒限制因子, 它由 CypA 基因通过逆转录作用插入 TRIM5 基因座形成了 TRIMCyp 融合基因后经选择性剪接得到。

实验室郑永唐课题组前期工作在北平顶猴中发现了新的 TRIMCyp 融合模式, 并证明该融合基因蛋白产物不能限制 HIV-1 的感染和复制, 阐明了平顶猴对 HIV-1 易感的重要分子机制。这种新的融合模式也是目前发现的 3 种 TRIMCyp 独特融合模式之一。在此基础上, 通过对 36 个哺乳动物基因组的扫描, 在树鼩基因组中发现了第 4 种新模式的 TRIMCyp 融合基因。通过

对这种新模式的起源历程、进化机制、新功能产生机制等方面进行细致研究，证实了树鼩 4 个 TRIM5 基因拷贝和 1 个 TRIMCyp 融合基因的存在和正常表达，并且发现树鼩 TRIMCyp 融合基因是独立于其它 3 种灵长类 TRIMCyp 进化而来的，且该基因的形成集合了基因重复、逆转座和外显子重组 3 种重要的新基因产生模式，是一种罕见的新基因形成方式。CypA 经逆转录作用插入树鼩 TRIM5 的第 8 外显子上游，选择性剪接时第 2-7 外显子融合了 CypA 逆转座子，从而转录翻译为树鼩 TRIMCyp 融合蛋白，是迄今为止发现哺乳类中的第 4 种 TRIMCyp 模式。树鼩 TRIMCyp 受到强烈正向选择且高表达于免疫相关组织器官，并且显著高于其姐妹基因 TRIM5-4。然而，树鼩 TRIMCyp 不能限制 HIV-1、SIV 和 N-MLV 等病毒的复制。深入研究发现其不能限制 HIV-1 的原因不在于 CypA 提前终止，而在于其 N 端的 RBCC 结构域序列存在突变。人工构建的树鼩 TRIMCyp 原始基因则具有限制 HIV-1 的能力，提示该基因的形成也许不是偶然，而是在病毒压力下形成的。有趣的是，树鼩 TRIMCyp 而非 TRIM5-4 能负调控仙台病毒 (SeV) 介导的抗病毒天然免疫应答，下调 NF- κ B 和 IFN- β 的表达，提示树鼩 TRIMCyp 丧失了 HIV 病毒限制功能而产生了新的免疫调控功能。本研究不仅拓展了病毒限制因子 TRIM5/TRIMCyp 的功能和机制的研究，也为深入研究宿主和古病毒共同进化提供了素材 (*Mol Biol Evol*, 2014, 31: 2985-97)。



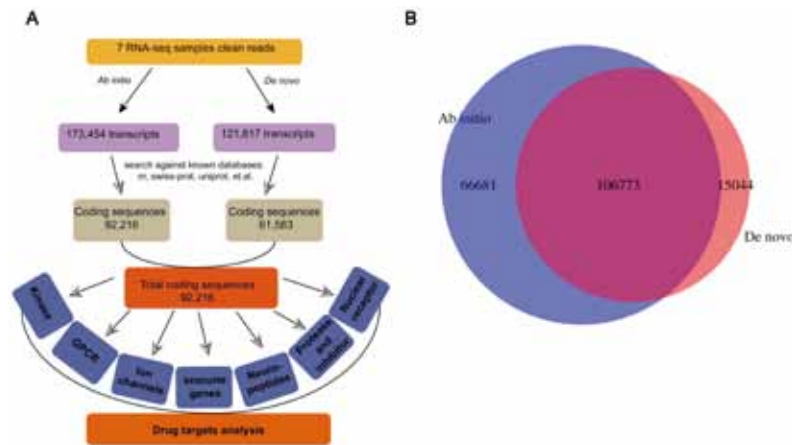
哺乳动物中发现的 4 种 TRIMCyps 剪接体

7. 新型实验动物中国树鼩的药物靶标分析

中国树鼩是灵长类动物的近亲，而且作为实验动物具有个体小、繁殖快，易于饲养等有利特点。为了系统评估树鼩作为药物研发实验动物的特征和优势，实验室张云课题组首先开发了一种可用于药物靶标预测和基于模型药靶评价的有效方法，进一步在基因组和转录组的层面上对中国树鼩进行了系统全面的药物靶标预测和分析。在获得的 3482 种中国树鼩药物靶标蛋白质中，排名最高的 446 种蛋白质和总得分最高的 1049 种蛋白质包含了许多与肿瘤治疗、抑郁症、衰老及机能减退，心血管疾病和代谢性疾病药物靶标相关的人类同源分子；与目前广泛使用的啮齿类动物小鼠药物靶蛋白相比，50% 以上的中国树鼩药物靶蛋白与人类药物靶蛋白的相似性更高。药物靶标确认实验证实了与心血管疾病药物研发密切相关的蛋白酶激活受体在树鼩血小



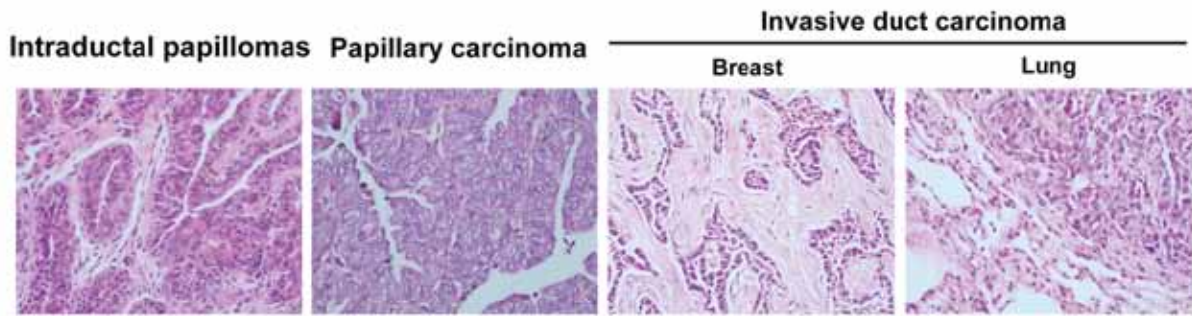
板上的表达模式与人类血小板一致，而与小鼠完全不同。蛋白酶激活受体的异常激活是人病理性血栓形成的主要基础，在评价基于抑制蛋白酶激活受体而阻断血小板异常活化的药物研发中，小鼠与人的表达差异限制了相关动物模型的建立与药效学评价，而树鼩与人的一致性使树鼩在该类药物的研发和评价中将更接近人体的效应。该成果不仅为发展中国树鼩作为新型实验动物用于新药研发相关的药效学，药理学和毒理学评价提供了系统的基础信息数据和科学依据，也揭示在特定药物研发中使用树鼩作为实验动物的独特优势（*PLoS One*, 2014, 98: e104191）。



中国树鼩数据组装用于药靶分析概貌

8. 树鼩乳腺癌研究进展

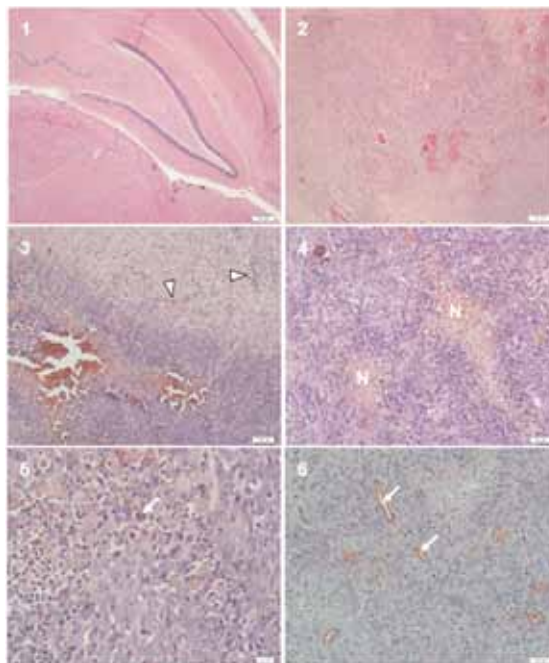
树鼩是一种新型实验动物，由于其在系统发育上更接近于人类，因此在生物医学比如肿瘤生物学研究方面有着重要的应用潜力。树鼩的肝癌和肺癌模型已经成功建立，但至今为止还没有建立树鼩的乳腺癌模型，同时树鼩的正常乳腺结构也没有得到系统的研究。因此，为了更全面地了解树鼩的乳腺结构，实验室陈策实课题组对树鼩不同发育时期的正常乳腺进行了一系列的组织学鉴定分析。HE 染色和免疫组化分析结果显示，树鼩的乳腺形态和人类的非常相似。同时发现树鼩自发性乳腺癌大多数是导管内乳头状瘤，乳头状癌和浸润性导管癌，其中有些还发生了肺转移。另外，为了建立树鼩的乳腺癌模型，对雌性树鼩使用了致癌剂 DMBA 和促癌剂人工合成孕激素 MPA 处理。DMBA 灌胃组肿瘤发生率达 12%，而 MPA 缓释片包埋组这一比例升至 50%。在这些乳腺肿瘤中大部分是导管内乳头状瘤，其中有一例是浸润性导管癌。对肿瘤的基因突变分析显示，树鼩乳腺癌中 PTEN/PIK3CA 频繁发生突变，而 TP53, GATA3 没有基因突变。并且 PTEN/PIK3CA 的基因突变状态和 pAKT 的表达相关。这一研究结果提示，树鼩也许能成为研究人类乳腺癌中发生 PTEN/PIK3CA 基因突变这一亚型的动物模型（*Eur J Cancer*, 2014, 50: 3230-42）。



自发性树鼩乳腺癌的不同肿瘤类型

9. 树鼩脑胶质母细胞瘤模型

树鼩脑胶质母细胞瘤模型的构建主要针对 RAS、p53 等脑胶质母细胞瘤发病等关键基因，过表达或沉默这些基因，在树鼩中模拟人类脑胶质母细胞瘤的发病特点，并在组织病理学、转录组数据等方面进行分析比较。实验室赵旭东课题组通过构建载体 pTomo-H1shP53-CMV-Hras，并经病毒包装等步骤，将病毒注射至树鼩大脑海马区，构建树鼩脑胶质母细胞瘤模型。注射病毒后，树鼩出现精神萎靡、四肢无力等症状，发病最早的树鼩 39 天就死亡，140 天内所有注射了病毒的树鼩全部发病死亡；海马区病变区域内存在细胞异常增生、侵袭正常组织、细胞坏死、血管增生等胶质母细胞瘤病理学特征，与人类胶质母细胞瘤病理特征非常相似。目前，正着手于树鼩脑胶质母细胞瘤转录组数据的解读与分析，并将与人类、小鼠脑胶质瘤的相应数据进行比较，拟从多个角度更全面的评价本模型。



pTomo-H1shp53-CMV-HRas 病毒注射树鼩海马区诱导产生肿瘤的组织病理学特征

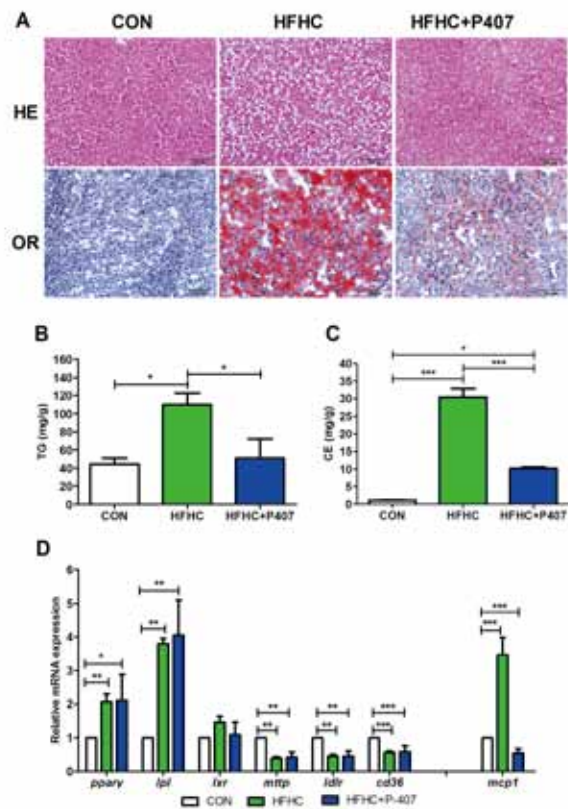


10. 树鼩胰腺癌模型

通过对 TCGA 数据库中肿瘤基因组学信息的分析，实验室赵旭东课题组发现胰腺癌中变异率最高的原癌基因为 KrasG12D，抑癌基因为 TP53 和 CDKN2A；于是他们利用慢病毒载体（pTomo-shp53-CMV-KrasG12D-shCDKN2A）高表达 KrasG12D，同时敲降 TP53 和 CDKN2A；将 3×10^8 慢病毒颗粒原位注射到树鼩胰腺，成功诱发树鼩胰腺癌，成瘤率达到 85%。注射病毒 12 天后树鼩开始陆续发病并死亡，发病时树鼩食欲不振，体重下降，精神萎靡，解剖发现胰腺上有明显的肿瘤，并伴有严重的消化功能障碍，胆囊肿胀，部分肠道发黑，结直肠发胀；通过对肿瘤组织切片 HE 染色分析，发现肿瘤组织具有胰腺癌的病理学特征：① 具有分化程度不同的导管样结构的腺体，伴有丰富的纤维间质；② 细胞形状多样化，大小不一，部分细胞变大，且细胞胞质呈透明状，也会有部分嗜酸性细胞；③ 细胞核表现出多形性，染色较深，且核仁较显著，部分细胞细胞核位于细胞基底，失去极性等。综合上述特征，可以确定利用慢病毒成功构建了树鼩胰腺癌模型。

11. 非酒精性脂肪肝树鼩模型与 LPL 的作用机理

非酒精性脂肪肝是一种十分危害的人类重大代谢性疾病，对非酒精性脂肪肝发病机理的研究和药物评价需要合适的动物模型。树鼩是灵长类近亲，实验室梁斌课题组利用高脂高胆固醇食物，成功地诱导树鼩非酒精性脂肪肝，并在 10 周实现了肝脏脂肪肝变性到肝脏炎症和纤维化病程转变。进一步的研究发现，高脂高胆固醇（HFHC）食物激活肝脏脂蛋白酯酶 LPL（lipoprotein lipase，低密度脂蛋白）和调控它的转录因子 PPAR γ 的转录表达。随后，使用 LPL 的特异性抑制剂 P407（Poloxamer 407）来处理高脂高胆固醇诱导的树鼩。发现使用 P407 处理以后树鼩血液中 AST（Aspartate transaminase，天门冬氨酸氨基转移酶）和 ALT（Alanine aminotransferase，谷氨酸转氨酶）的水平明显降低，说明由高脂高胆固醇导致的肝功能损伤得到了很好的恢复。肝脏组织切片的 HE 染色和 Oil Red O 染色，和对照组相比，HFHC 组树鼩肝脏积累了大



P407 抑制 LPL 减缓树鼩非酒精性脂肪肝

量的脂肪，而 HFHC+P407 组则仅见到少量的脂肪积累，与炎症相关的基因 MCP1 在 HFHC 组中高表达，而在 HFHC+P407 组中的表达则是与对照组相比无显著性差异但明显低于 HFHC 组。这些结果表明肝脏 LPL 在非酒精性脂肪肝中扮演重要作用，相关研究结果在投稿中。

12. 树鼩单纯疱疹病毒潜伏期模型

实验室周巨民课题组用含 106 PFU 的 HSV-1 17+ 眼膜划痕接种树鼩 4 周后，解剖动物，取其三叉神经中枢（TG），原位杂交检测 LAT 的表达；以 TG 外植体共培养实验检测 HSV-1 病毒再激活情况。动物实验结果初步表明：树鼩可建立 HSV-1 潜伏感染模型，且有病毒再激活现象。同时发现树鼩感染 HSV-1 后，可出现典型的类似人的角膜炎症状，有望成为理想的角膜炎模型。

为了研究 HSV-1 病毒在树鼩内潜伏感染的特点，该课题组利用 RT-qPCR 技术检测了树鼩脑组织和 TG 中 ICP0、ICP4、LAT 和 UL36 病毒基因的表达情况。17+ 感染 Balb/c 小鼠的检测结果表明其 2 周内处于急性感染期，这与已公布的研究结论相似。17+、McKrea 感染树鼩的结果与小鼠有显著差异，其 ICP4 的表达水平非常低，表明 HSV-1 感染相对温和。树鼩和小鼠中 LAT 基因在 2 周后为高水平表达，说明 HSV-1 处于潜伏期。与小鼠不同，树鼩中 ICP0 持续处于高的表达水平，这可能反映了 HSV-1 的重激活潜能。树鼩脑组织的检测结果在趋势上与小鼠的 TG 相似，但在时间点上不同。比较树鼩 TG 与脑组织的结果，表明 HSV-1 对 TG 的感染早于脑组织。病毒滴度实验结果表明树鼩 TG 有很弱的急性感染，与小鼠有很大不同。这一现象与人类感染类更为相似。人类疱疹发作时附近皮肤并不会丧失知觉，说明相关神经元没有因感染而死亡。这些结果和分析表明，与小鼠相比，树鼩是更接近人类 HSV-1 病毒感染的模型。

二、疾病机理解析与药效学评价

1. 阿尔兹海默病（AD）遗传易感研究

阿尔茨海默病通常也被称为老年痴呆症，是发生在老年前期与老年期的一种退行性脑病，主要表现为认知和记忆功能逐渐丧失，是最为常见的一种痴呆类型。随着我国进入老龄化社会，AD 的患病率逐年上升，带来沉重的社会与家庭负担。根据 AD 患者的发病年龄与是否具有发病家族史，可分为早发型家族型 AD 和晚发型散发型 AD：前者占 5% 左右，发病年龄一般都早于 65 岁；后者一般发病较晚，无家族史。研究表明，AD 发病与遗传相关。

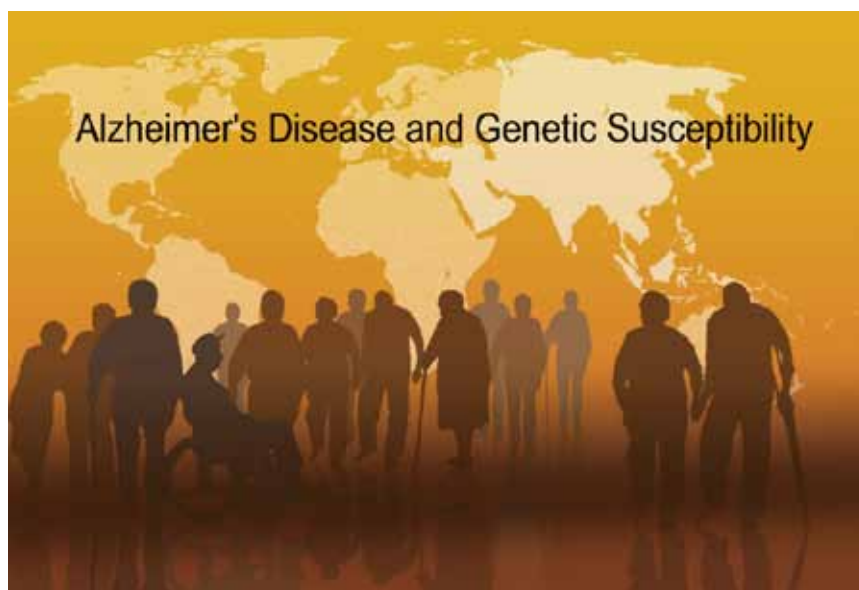
目前国际上对于无家族史的散发 AD 患者的遗传易感开展了大规模的研究，发现了约 20 个主要的易感基因。这些在欧洲人群中鉴定的 AD 易感基因位点是否也是我国人群 AD 的主要易感位点呢？针对这一问题，实验室姚永刚课题组在我国人群中对报道的 AD 相关基因开展了遗传关联分析，发现 PICALM、BIN1、MS4A4E 和 CLU 基因中的遗传多态位点与我国 AD 人群发病风险显著相关，而其他基因位点未能在研究的人群中得到验证。进一步结合已报道的亚洲



人群相关数据开展的荟萃分析显示，PICALM 和 BIN1 基因位点在亚洲人群中与 AD 发病风险显著相关。以上研究结果为认识我国 AD 患者的遗传易感及致病风险预测积累了很好的基础数据 (*Mol Neurobiol*, doi: 10.1007/s12035-014-9015-z)。

前人研究表明，早发型家族型 AD 主要由 APP、PSEN1 和 PSEN2 等基因突变导致。姚永刚课题组与云南大学于黎课题组合作，对来自云南的 4 个 AD 家系进行了检测分析，在其中两个家系中分别发现了 PSEN1 基因突变 (p.M233L 和 p.R352C)。进一步开展的基因型 - 疾病表型以及脑影像指标的关联分析显示，这些突变具有致病性，该结果也得到突变致病性预测的支持。此研究提示，PSEN1 基因突变可能是我国家族型 AD 患者主要致病原因之一，临床上对于家族型 AD 患者基因诊断可考虑优先检测 PSEN1 基因突变 (*Neurobiol Aging*, doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.11.009)。

线粒体是细胞的能量工厂，其功能异常会导致包括 AD 在内的一系列神经退行性疾病的发生。姚永刚课题组对线粒体 DNA (mtDNA) 的遗传背景与 AD 发病风险的相关性进行了探索，发现 mtDNA 单倍型类群 B5 与我国汉族群体 AD 发病风险显著相关。系统地理学研究显示，我国各省 AD 的患病率和单倍型类群 B5 的频率分布趋势有部分的重叠。对属于 B5 类群的永生生化细胞开展的线粒体功能检测显示，B5a 类群的永生生化细胞比起属于其他单倍型类群的细胞表现出显著的线粒体功能下降，这说明单倍型类群 B5 和其亚类群可影响线粒体功能。进一步开展的线粒体基因同素异位表达分析显示，B5 类群的古老变异界定位点 m.8584G>A 可导致线粒体功能显著降低。这些结果提示，B5 类群影响 AD 遗传易感，很可能通过其界定位点 m.8584G>A 来实现，这也为古老变异疾病易感性理论提供了一个新的实验佐证 (*Neurobiol Aging*, doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.10.009)。

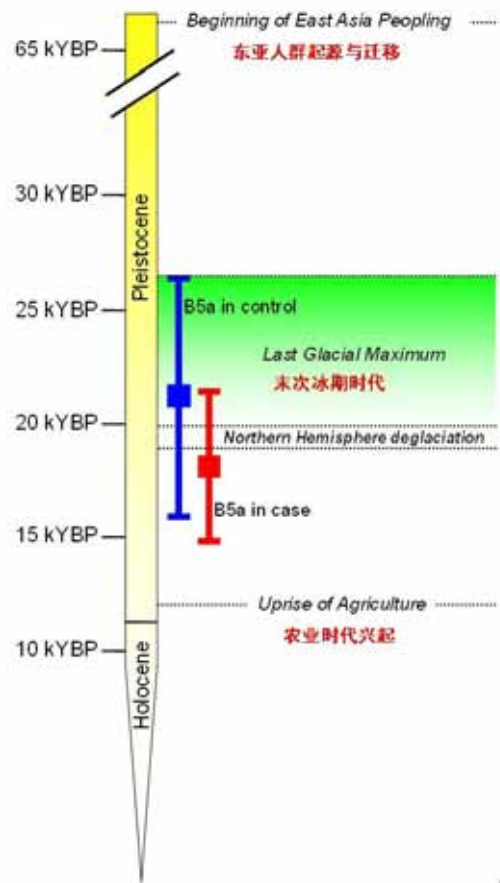


2. 精神分裂症遗传易感研究

精神分裂症通常于青壮年发病，表现出妄想、幻觉、偏执、思维和语言混乱以及社交障碍等症状。该病在全球人群中的终身患病率约为 1%，疾病遗传力高达 80%。精神分裂症严重影响患者生育能力，在人类的长期进化历程中，为何精神分裂症能以如此高的患病率存留下来，至今仍是未解之谜。有人推测精神分裂症遗传易感受累人群在其他方面具备自然选择优势，因进化权衡 (trade-off) 效应使得精神分裂症易感因子可以流传下来，但至今并无确切证据支持这种推测。

实验室姚永刚课题组与中南大学附属湘雅二医院陈晓岗团队合作，从进化医学视角出发，针对湖南汉族精神分裂症患者和无关对照个体开展了线粒体遗传背景的关联分析，发现线粒体遗传背景 (单倍型类群) B5a 与精神分裂症显著关联。基于患者和对照人群 B5a 分别进行年龄估算显示，患者群体中 B5a 的年龄 (18317 ± 3271 年) 比对照群体中 B5a 的年龄 (21403 ± 5295 年)。这一年龄方面的差异刚好与末次冰期事件时间比较吻合：患者群体中 B5a 的年龄处于末次盛冰期晚期，彼时北半球正经历冰川融化与海平面不断上升等气候环境的巨大变迁，经历过这次变迁的 B5a 群体适应了新环境，但获得了精神分裂症遗传易感的风险 (*J Genet Genomics*, 2014, 41: 397-407)。采用同样的策略，姚永刚团队与香港中文大学邓亮生团队合作，针对在学习记忆和成瘾过程中发挥重要作用的 CREB1 信号通路基因的遗传变异分析后发现，该通路中 NRG1 和 CREB1 基因在近期的人类进化过程中 (25 万 -30 万年前) 经受适应性进化。该选择效应在千人基因组数据库包括的 14 个地区人群中都能够检测到，提示这一选择压力出现于现代人人群分化之前。进一步对湖南地区精神分裂症患者和对照人群的 CREB1 信号通路基因遗传变异分析后发现，有一种 CREB1 基因单倍型显著与精神分裂症相关。这些结果提示 CREB1 信号通路，特别是核心基因 CREB1，在人类进化过程中经历了适应性进化，由于这种快速进化，产生了一些与精神分裂症患病风险关联的易感变异 (*J Psychiatr Res*, 2014, 57: 84-9)。

目前，对于精神分裂症的发病机制存在多种假说，包括神经递质假说、神经元连接假说、神经发



末次冰期环境变迁导致精神分裂症与 B5a 关联

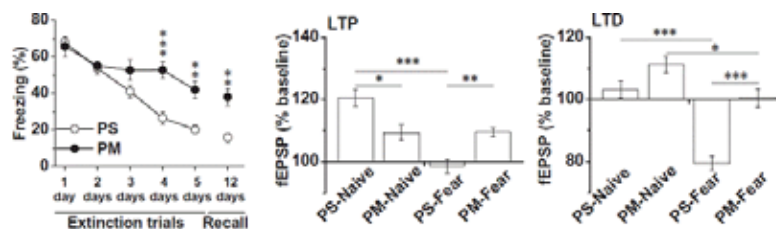


育假说及神经细胞膜磷脂代谢异常假说等，但这些假说迄今都不能完全解释精神分裂症发病机制的复杂性。姚永刚课题组针对我国汉族人群精神分裂症患者，开展了介导神经元连接的神经细胞粘连因子 1 (neural cell adhesion molecule 1, NCAM1) 基因变异的分析，发现该基因启动子区的多态位点 rs2301228 与精神分裂症遗传相关，这一结果可在来自不同地区的独立样本中得到验证。针对 rs2301228 位点的进一步分析表明，易感等位基因“A”可显著降低该基因的转录水平。同时，研究发现精神分裂症患者的血浆 NCAM1 水平远低于正常人；在猕猴神经元前体细胞定向分化成神经元的过程中，NCAM1 基因的转录水平明显增高。上述研究结果表明，NCAM1 的表达水平与神经元发育和精神分裂症密切相关，位于该基因启动子区的 rs2301228 位点可通过调控 NCAM1 基因的转录进而影响精神分裂症的发生。该研究对于精神分裂症发病机制的神经元连接假说和神经发育假说提供了的证据 (*Schizophr Res*, 2014, 160: 88–96)。

在另一项研究中，罗雄剑课题组通过与国际同行合作对来自于病例 - 对照 (N=32,143) 和家系 (N=6,289) 的遗传数据进行了大规模的整合分析，发现 MKL1 基因内的遗传变异在病例 - 对照和家系精神分裂症样本中都与精神分裂症显著相关。基因表达分析表明 MKL1 基因在小鼠和人类大脑中高度表达。进一步的蛋白相互作用分析揭示 MKL1 与另一个精神分裂症易感基因 GSK3B 有蛋白相互作用。这些结果首次揭示 MKL1 基因可能是个真正的精神分裂症易感基因，支持精神分裂症的神经发育假说，同时也为进一步阐明精神分裂症的遗传机制和致病机理提供了重要的信息 (*Schizophr Bull*, 2014, doi:10.1093/schbul/sbu156)。

3. 揭示恐惧记忆消退的海马突触可塑性机制

实验室徐林课题组利用背景恐惧记忆行为学模型和活体麻醉电生理技术发现，出生前吗啡暴露的成年大鼠在 0.8 mA 电击强度下表现出背景恐惧记忆获取受损但可以维持更长时间；而在 1.2 mA 电击强度下其损伤的背景恐惧记忆获取被逆转，而背景恐惧记忆消退被严重损伤。同时吗啡暴露大鼠的旷场自发活动不变而焦虑样行为降低。电生理水平上，吗啡暴露的大鼠高频诱导的海马 LTP 被抑制。急性足部电击应激不能完全阻断吗啡暴露大鼠的海马 LTP，也不能异化低频诱导的海马 LTD。这些结果提示出胚胎期吗啡暴露可以造成持久的损伤，使个体易恐惧记忆相关的精神疾病，海马 LTD 缺失可能是其神经机制 (*Addict Biol*, 2014, doi: 10.1111/adb.12158)。

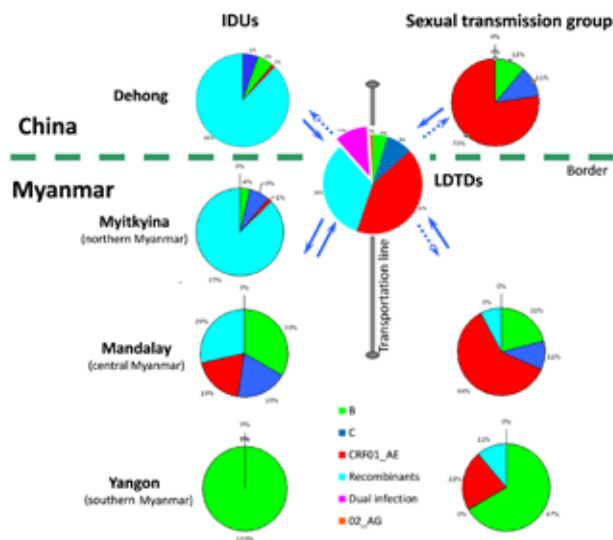


出生前吗啡暴露通过损伤海马突触可塑性损伤大鼠恐惧记忆的消退

4. 中缅边境地区长途卡车司机人群 HIV-1 分子流行病学研究

云南是我国 HIV 流行的源头和重灾区，归因于早期 HIV-1 从缅甸等其它东南亚国家跨境传播到云南。云南与缅甸等东南亚国家有绵延千里的边境，存在频繁的 HIV 跨境传播。中缅边境地区聚集大量高危人群，特别是静脉吸毒人群 (IDUs)，具有较高的 HIV-1 流行率。了解中缅边境地区 HIV-1 的跨境传播动力学，对从源头控制 HIV-1 流行的策略制定具有关键性意义。

HIV-1 感染的缅甸籍长途卡车司机 (LDTDs) 不仅是 HIV 感染的高危人群，同时也属于高流动性人口，频繁跨越中缅边境往返于中缅之间。实验室郑永唐课题组通过对这一特定人群的 HIV-1 分子流调进行研究，结果显示：1) 缅甸籍 LDTDs 中流行有 HIV-1 B、C、CRF01_AE、CRF02_AG 等亚型以及大量新的 HIV-1 重组毒株 (RFs)，其中 CRF01_AE 和 RFs 分别占 41.9% 和 33.3%，为主要流行毒株。在这些重组株中，绝大部分为 CRF01_AE 参与的重组 (77.1%)；2) 发现 10.5% 的 LDTDs 被不同亚型 HIV-1 共感染，其中绝大部分 (91.9%) 为 CRF01_AE 参与的共感染，从而解释了为何该人群存在大量 CRF01_AE 参与的重组；3) 在共感染个体中鉴定到 1 例由 C 亚型和 B/C 重组体导致的共感染和 1 例由 CRF01_AE 与 CRF01/B 重组体导致的共感染。进化分析显示 B/C 重组和 CRF01/B 重组毒株分别与共感染的 C 亚型和 CRF01_AE 毒株存在紧密的遗传关系，表明这些重组毒株可能是在这些感染者中新产生的重组体；4) 通过对序列进行系统地理学分析，发现 77.8% 的 LDTDs 的 HIV-1 来自云南，其它的 HIV-1 来自缅甸，意味着他们在云南或者缅甸获得 HIV-1 感染。因为 LDTDs 的工作特点以及高流动性，他们可能进一步将病毒传播给他们的配偶或性伴并跨境传播 HIV-1。这些结果提示缅甸籍 LDTDs 在中缅边境地区 HIV-1 的跨境传播中有一定的作用，为进一步深入研究中缅边境地区 HIV-1 的跨境传播机制和动力学提供了有益的探索，也为研究中缅边境地区 HIV-1 重组频繁的机制，以及了解重组产生的过程提供科学线索 (*BMC Infect Dis*, 2014, 14: 463)。

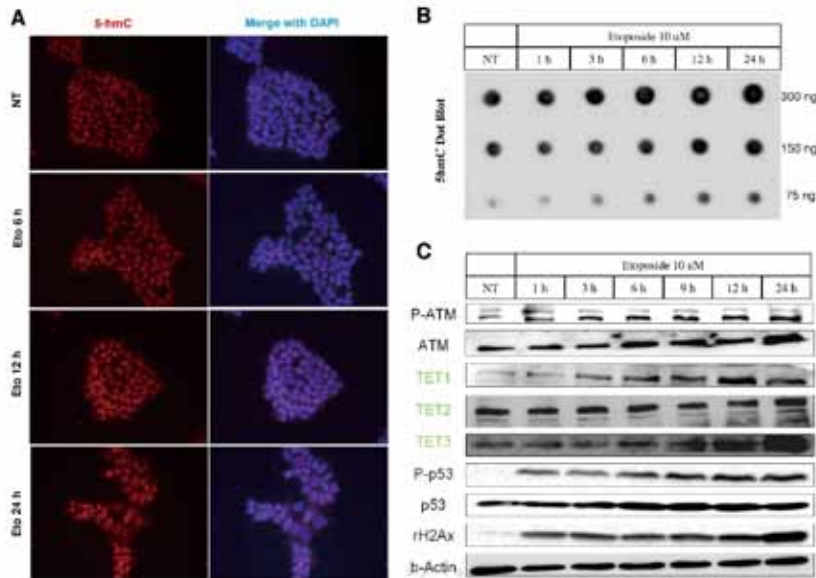


中缅边境地区不同高危人群中 HIV-1 的亚型特点和传播



5. TETs 介导的 5hmC 参与了 DNA 损伤应答

准确而有效的 DNA 损伤修复机制对于维持生命体的基因组完整性是十分重要的。ATM 蛋白 (Ataxia-telangiectasia Mutated) 是 DNA 损伤修复反应中上游的一个核心调控因子。已有研究证实在神经退行性疾病小儿共济失调 (AT) 中, 组蛋白去乙酰化和组蛋白甲基化两种表观遗传调控系统失调与 ATM 介导的损伤修复功能缺失有关。



HEK293T 细胞中 5hmC 水平随着 DNA 损伤累积而增加

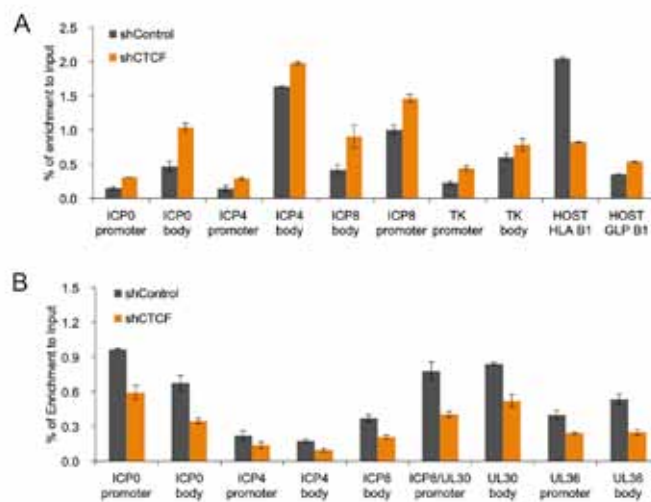
在 A-T 病人和 *Atm*^{-/-} 模型小鼠的浦肯野氏细胞中有 5hmC (5-Hydroxymethylcytosine) 显著丢失的现象, 而这提示了 5hmC 可能在 DNA 损伤修复过程中有着重要作用。由于 5hmC 是 TETs (Ten-eleven Translocation) 酶介导的 5mC (5-Methylcytosine) 氧化产物, 实验室李家立课题组检测了 DNA 损伤药物 Etoposide 处理后的 N2a 细胞和 293T 细胞中 5hmC、5mC 以及 TETs 家族蛋白的水平后发现: 随着处理时间增加, 5hmC 水平增强而 5mC 水平却发生了下降; TET1 和 TET3 的蛋白水平也发生了明显上调。在原代培养小鼠神经细胞上也发现了 5hmC 水平与 DNA 损伤程度正相关。同时, ATM 缺失的细胞中没有 5hmC 水平随 DNA 损伤增加的现象。由于课题组之前的研究证实了 TET1 是一个新的 ATM 激酶靶标, 所以在 DNA 损伤应答中 ATM 激酶可能对 TET1 的催化活性或者稳定性有关键作用。过表达 TET1-GFP 能够促进 Etoposide 处理后的 DNA 损伤修复, 且缺失了 TET1 (而不是 TET3) 的细胞在 DNA 损伤前后都呈现低水平的 5hmC。综上所述, 该研究结果表明 TET1 介导的 5hmC 以及可能的去甲基化对 DNA 的损伤修复有促进作用。这些发现将为促进 A-T 疾病的诊断和治疗以及 DNA 损伤相关癌症和神经退行性疾病的研究提供新的思路。

6. CTCF 的功能研究

CTCF 是脊椎动物中高度保守的多功能蛋白，它在调控基因表达、组织染色质高级结构、帮助机体抵抗外界刺激中起着重要作用。周巨民课题组前期的研究和其它报道表明 CTCF 可以与疱疹病毒家族几种病毒相互作用并调节病毒的潜伏感染。目前还没有关于 CTCF 在单纯疱疹病毒裂解期发挥功能的报道。

6.1 CTCF 在 HSV-1 裂解感染中的作用

实验室周巨民课题组在用 HSV-1 感染细胞时发现，宿主基因组 90% 以上的 CTCF 结合位点缺失 CTCF。进一步的分析发现 CTCF 能够与病毒基因组结合，并在病毒基因组上有 25 个主要的 CTCF 结合位点，在这些结合位点中有与宿主细胞相似的结合 motif。为研究 CTCF 在 HSV-1 裂解感染中的作用，他们利用慢病毒载体，在 BJ 和 HeLa 细胞中敲低了 CTCF，之后的感染实验表明，CTCF 敲低会导致病毒产量下降；病毒基因组拷贝数减少；病毒极早期基因 ICP0、ICP4 转录产物和蛋白表达量减少。这些结果表明 CTCF 在 HSV-1 裂解感染中具有重要作用。为探究 CTCF 有利于病毒转录的机制，他们进行了 H3K37me3 和 RNA pol II 的 ChIP-qPCR 分析，结果显示，CTCF 敲低导致异染色质标志 H3K37me3 在病毒基因组上的结合增加，RNA 转录关键蛋白 pol II 在病毒基因组上的结合减少，从而很好的解释了 CTCF 缺失导致的病毒转录物减少。



CTCF 敲低导致病毒基因组上抑制性组蛋白标志 H3K29me3 增加，RNA 转录关键蛋白 RNA pol II 减少

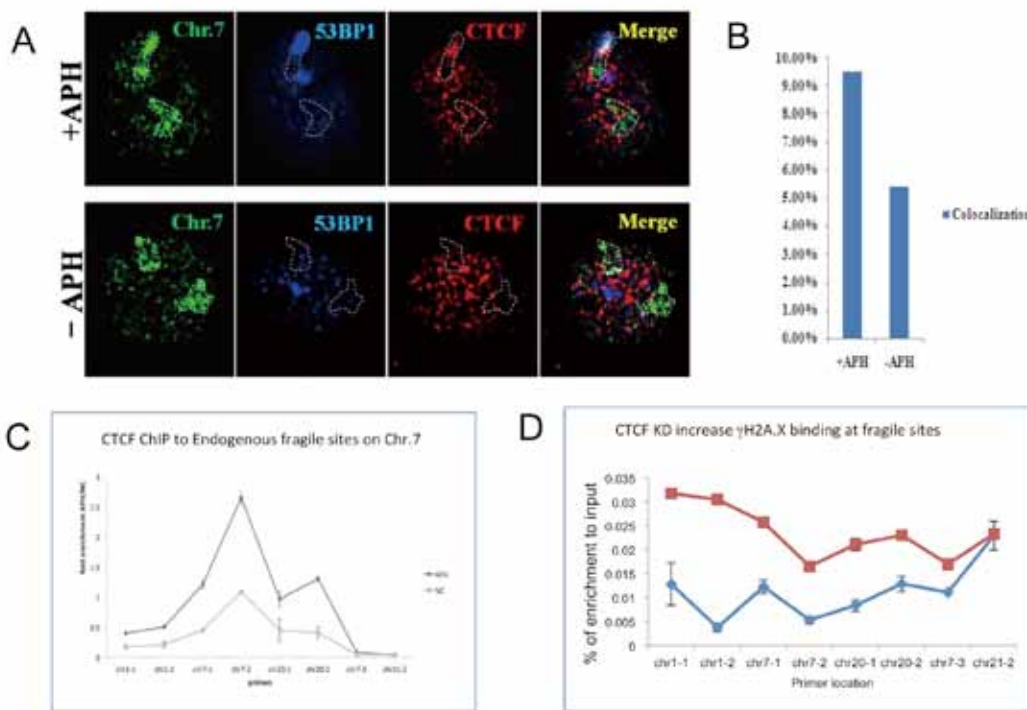
6.2 CTCF 参与维持基因组稳定性

基因组中有很多位点在复制过程中容易断裂，称为 fragile sites。大多数的 fragile sites 都可以被 DNA 复制酶抑制剂（APH）所诱导。维持基因组稳定性需要众多蛋白因子的参与，而 p53



结合蛋白 1 (53BP1) 是 DNA 损伤应答反应 (DDR) 中一个重要的因子, 能够定位在 DNA 双链断裂断口处; 人类七号染色体 (Chr.7) 上存在一个出现频率较高的 fragile site, 因此以 FISH 方法标记 Chr.7 与 CTCF 以及 53BP1 进行共定位实验, 并结合 ChIP 方法对 fragile sites 上 CTCF 的结合情况进行检测。结果发现, 用 APH 诱导之后, CTCF 在这些位点上的结合有明显的增多。同时, 敲低 CTCF 后也会导致 DNA 损伤的标志蛋白 γ H2AX 在 fragile sites 上的结合。这些证据表明 CTCF 在维持基因组稳定性方面有重要作用。

CTCF binds to fragile sites on Chr.7 in APH-induced genotoxic stress

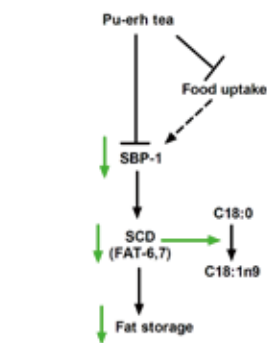


加入 APH 诱导后 CTCF 被招募到 7 号染色体的 fragile sites

7. 普洱茶减肥降脂机制研究

普洱茶原产于我国云南西双版纳及普洱一带, 是以云南特有的大叶种晒青毛茶在高温高湿的环境中以及微生物的参与下, 经特殊后发酵工艺而制成的发酵茶。虽然普洱茶不仅具有悠久的发展历史和丰富的文化内涵, 而且长期被认为具有减肥、降脂、降血糖、防止心脑血管疾病等代谢性疾病功效, 但是, 对普洱茶减肥、降脂功效和作用机理的研究很少。

实验室梁斌课题组利用模式生物秀丽线虫, 证实普洱茶水提

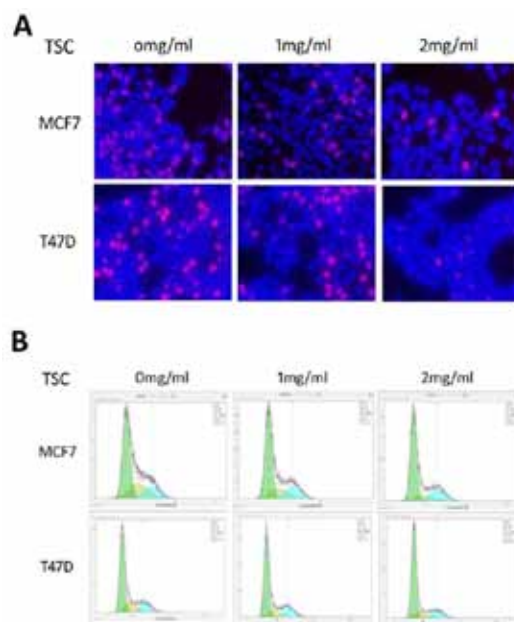


普洱茶降低秀丽线虫脂肪含量机制

物能够降低秀丽线虫脂肪含量和脂滴大小。进一步的研究发现，普洱茶下调调控脂肪合成的转录因子甾醇调控元件结合蛋白 SREBP 和下游的靶基因硬脂酰辅酶 A 去饱和化酶 (SCD) 的表达，抑制饱和脂肪酸转变为不饱和脂肪酸，同时也抑制秀丽线虫的进食速率，降低秀丽线虫脂肪含量。另外，普洱茶并没有对秀丽线虫生长发育、后代数目和寿命具有明显影响。该工作目前已经被 *PLoS One* 接受。

8. 中药痛舒胶囊下调雌激素受体抑制乳腺癌细胞增生

痛舒胶囊是我国彝族的一味传统中药复方，现由云南省药物研究所制药厂生产。其主要用于治疗跌打损伤，风湿性关节炎，肩周炎，痛风性关节炎，乳腺小叶增生。尽管临床试验显示其在治疗乳腺增生症上面具有良好的效果，但是其机制并不清楚。实验室陈策实课题组与云南省药物研究所合作，对痛舒胶囊治疗乳腺增生症的机制进行了初步研究。研究显示痛舒胶囊可以明显抑制雌激素受体 ER α 的乳腺癌上皮细胞的增殖，可以将细胞周期阻滞在 G1 期。该课题组进一步研究发现痛舒胶囊可以下调 ER α 及其下游靶基因 Cyclin D1 的表达，而 Cyclin D1 是在 G1-S 期的进程中起关键作用的蛋白。与此一致的是，他们发现痛舒胶囊可以抑制 E2 对其下游靶基因表达的上调以及 E2 对细胞增殖的刺激作用。此研究证实痛舒胶囊可以下调 ER α 表达，抑制雌激素信号通路，进而达到抑制乳腺上皮细胞增殖的作用。而女性乳腺增生的一个主要病因就是雌激素绝对或相对水平的升高，因此该研究提示痛舒胶囊应该是通过抑制雌激素信号通路发挥其治疗效果的，同时也提示痛舒胶囊可能对 ER $+$ 乳腺癌有治疗作用 (*PLoS One*, 2014, 9: e104261)。



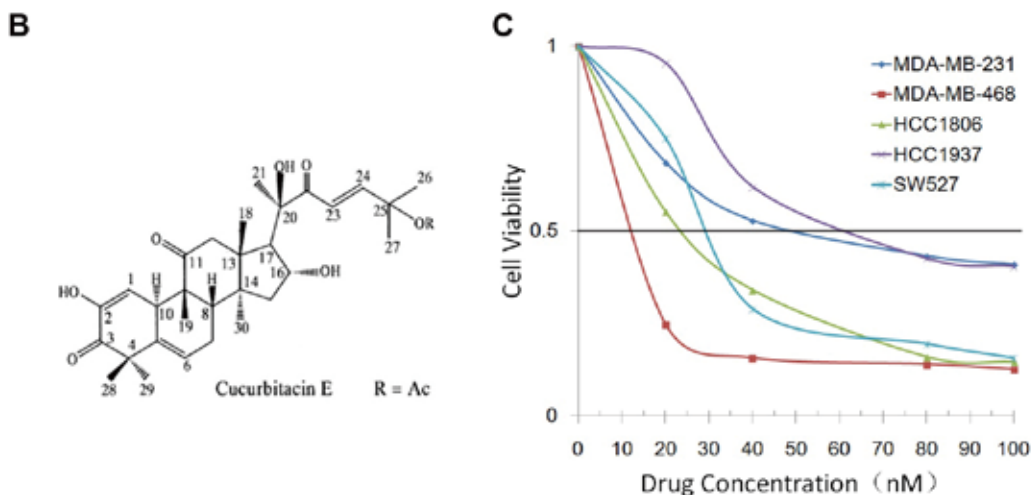
痛舒胶囊剂量依赖地抑制 ER 阳性乳腺癌细胞 MCF7 和 T47D DNA 合成 (A) 和引起细胞周期阻滞 (B)



9. 发现葫芦素 E 有效杀伤三阴性乳腺癌细胞

乳腺癌的临床诊断主要依据雌激素受体 (ER)、孕激素受体 (PR) 和人上皮生长因子受体 (HER2) 分为 3 种亚型, ER+, HER2+ 和三阴性乳腺癌 (ER-/PR-/HER2-)。其中三阴性乳腺癌 (TNBC) 占乳腺癌发病率的 15–25%, 是一类异质性高、侵袭力强且易复发的恶性肿瘤。目前, 寻找新的三阴性乳腺癌的治疗药物是乳腺癌研究的热点之一。

前期研究表明, 从葫芦素家族植物中提取的多种化合物具有抗肿瘤功能。葫芦素 E (CuE) 是葫芦素提取物中的主要组分之一, 目前 CuE 在三阴性乳腺癌治疗方面的效果尚未报道。实验室陈策实课题组与昆明植物所邱明华研究员合作研究了雪胆提取的化合物的抗肿瘤活性, 发现化合物 CuE 是 12 种化合物中最有效的抗癌化合物。CuE 在诸多癌细胞系 (包括胃癌、肝癌、骨肉瘤和乳腺癌等) 中具有明显的抗癌活性, 进一步研究发现 CuE 的 IC₅₀ (半致死剂量) 在较低浓度 (10–70 nM) 就能对 5 个不同类型的 TNBC 细胞系起抑制增殖的作用, 其中, MDA-MB468 和 SW527 细胞系对 CuE 最为敏感。通过后续实验, 证明 CuE 能将这两种 TNBC 细胞系阻滞在 G₂/M 期, 进而诱导细胞凋亡。CuE 减少多个促进细胞周期进程和抑制细胞凋亡的蛋白, 包括 CyclinD1, XIAP, Survivin, Bcl-2 和 Mcl-1, 并且能激活 JNK 信号通路, 抑制 AKT 和 ERK 信号通路。这些研究结果表明 CuE 将可能成为治疗 TNBC 的新药物 (*PLoS One*, 2014, 97: e103760)。



葫芦素 E 有效杀伤三阴性乳腺癌细胞

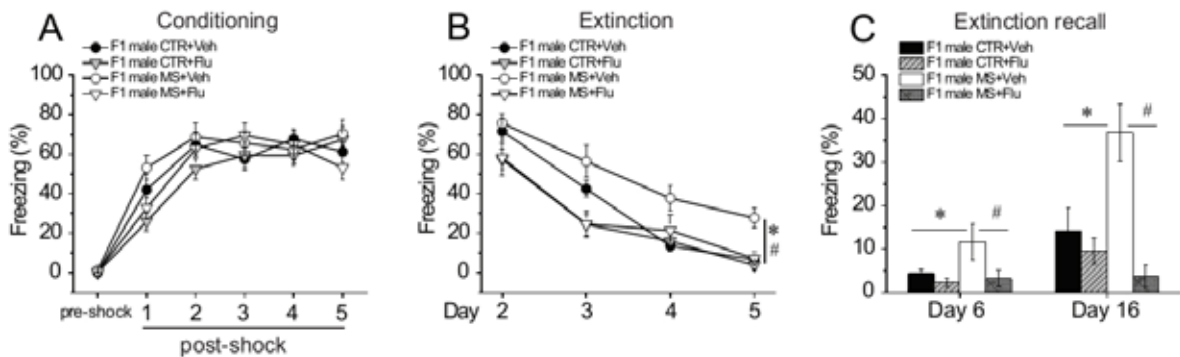
10. 抗 HIV 新药研发取得新进展

核苷类逆转录酶抑制剂 (NRTIs) 是抗 HIV 药物的重要组成部分, 也是构成高效抗逆转录疗法 (HARRT) 的基本组方。阿兹夫定 (Aztvudine, FNC) 为新型胞嘧啶类似物, 与其它核苷类逆转录酶抑制剂为 2', 3'-双脱氧核苷不同, FNC 含有 3'-OH, 因此在作用机制上与已上市的

核苷类逆转录酶抑制剂不同。实验室郑永唐课题组对 FNC 体外抗 HIV 活性进行了研究，结果显示 FNC 具有极好的抗 HIV-1 活性，体外活性优于已上市的胞嘧啶类似物拉米夫定（3TC）和恩曲他滨（FTC），EC₅₀ 仅为 3TC 的 1/2000。FNC 对 HIV 耐药株也显示出很好的抑制活性，包括 3TC 的高度耐药株 M184V。体外耐药性研究显示，FNC 的主要耐药突变为 M184I，分子对接模拟显示可能是由于 FNC 的叠氮基团影响而不易向 M184V 转变。FNC 还显示出很好的联合用药活性，与已上市的核苷类逆转录酶抑制剂 - 齐多夫定（AZT）、3TC，非核苷类逆转录酶抑制剂 - 奈韦拉平（NVP），膜融合抑制剂 - 恩夫韦肽（T-20），整合酶抑制剂 - 雷特格韦（RAL）和蛋白酶抑制剂 - 茚地那韦（IDV）等 6 种药物均具有很好的协同作用。以上结果显示 FNC 具有很好的抗 HIV 活性和开发潜力。根据以上研究结果，FNC 已于 2013 年 4 月获得了国家食品药品监督管理局（CFDA）的临床研究批件，目前该新药正在进行 I 期临床研究（*PLoS One*, 2014, 9: e105617）。

11. 发现氟西汀治疗逆转早期母婴隔离的传代损伤效应

发育早期的生活环境对个体的生长发育至关重要。若个体在发育早期经历应激事件，有可能损伤大脑神经系统的发育和功能。流行病学研究显示亲本的某些行为改变将会传给其子代，这将严重影响了个体的健康状况和生活质量。实验室徐林课题组建立了大鼠出生后 2-14 天每天 3 小时母婴隔离的应激动物模型，研究早期生活应激对个体成年时期恐惧记忆消退的影响及潜在的传代效应。结果显示，经历早期母婴隔离后，雄性大鼠（F1 代）成年时期表现出显著的消退学习和消退提取的损伤。经历母婴隔离的 F1 代雄性大鼠在进行消退训练和提取之后，与同品系初产雌鼠交配繁殖了 F2 代雌雄大鼠。F2 代大鼠在正常饲养环境中成长，它们没有表现出和其父本相似的背景恐惧消退损伤；但均表现出不同程度的低焦虑样行为表现。慢性氟西汀处理能够消除母婴隔离导致的 F1 代雄性大鼠恐惧记忆消退的损伤，同时也能阻止潜在的遗传效力，挽救了 F2 子代的行为改变。虽然氟西汀的作用机理未能阐明清楚，但这一结果提示氟西汀是治疗应激相关精神疾病的有效药物（*Neuropharmacology*, doi: 10.1016/j.neuropharm.2014.12.026）。





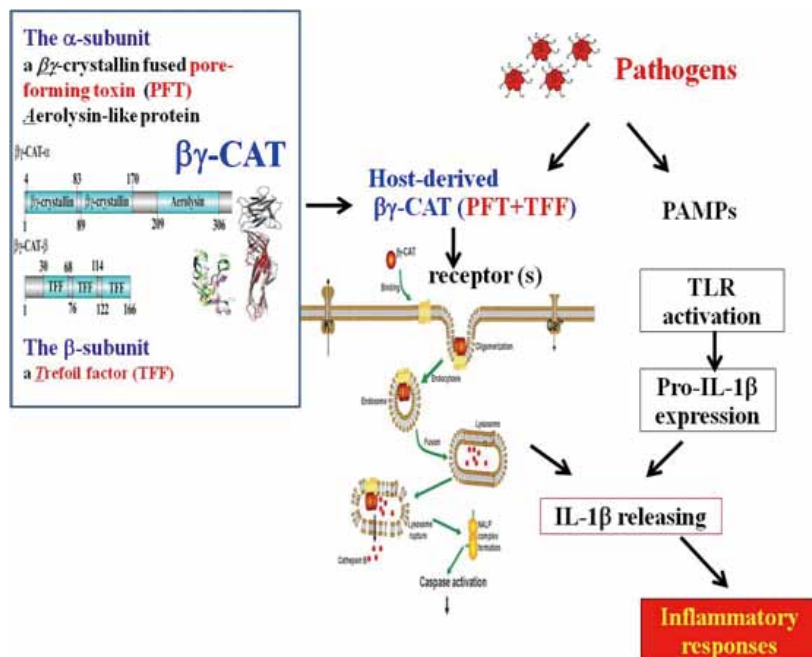
12. 发现 TRPV1 在戊四氮所诱导的癫痫发作中的作用

辣椒素受体 (TRPV1) 广泛分布于中枢神经系统包括海马, 还调控其兴奋性和抑制性系统的平衡性, 这暗示 TRPV1 可能在癫痫病症中发挥重要作用。实验室徐林课题组使用药理学手段和转基因方式干扰 TRPV1 的功能从而研究 TRPV1 在戊四氮所诱导的癫痫发作中的作用。结果发现系统注射 TRPV1 的激动剂辣椒素在可直接引发癫痫大发作。而较低剂量的辣椒素也能增加癫痫发作的严重性。另一方面, 系统注射 TRPV1 的拮抗剂 Capsazepine 以及敲除 TRPV1 均表现出癫痫发作易感性的降低。另外, 他们还发现海马注射 Capsazepine 也降低了癫痫发作的易感性。值得注意的是, 海马过表达 TRPV1 以及海马注射辣椒素均表现出癫痫发作易感性的显著降低, 这与系统注射辣椒素的结果相反。该发现表明系统注射 TRPV1 拮抗剂可能是一个新型的治疗癫痫的临床靶点, 而改变海马 TRPV1 的功能在癫痫发作中起重要作用。

三、天然活性物质结构功能解析

1. 三叶型多肽毒素与 $\beta\gamma$ -晶状体蛋白复合物 ($\beta\gamma$ -CAT) 的研究

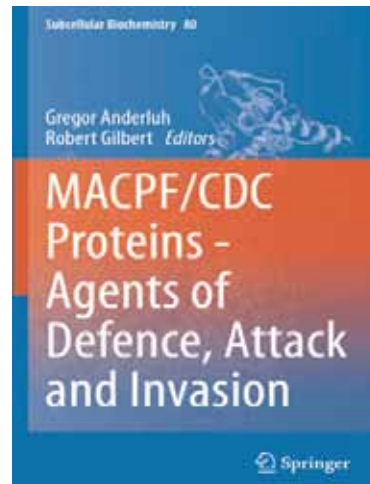
实验室张云课题组在大蹼铃蟾皮肤分泌物中鉴定出一种 72kDa 的蛋白复合物, 该复合物由一个细菌孔道形成毒素 (PFT) 样蛋白 (α 亚基) 和两个三叶因子 (β 亚基) 以 $\alpha\beta_2$ 的形式非共价结合。这个蛋白后被命名为 $\beta\gamma$ -CAT 以反映其结构域组成。体内注射 $\beta\gamma$ -CAT 可引起强大的促炎症反应, 此外, 这种蛋白还在大蹼铃蟾的皮肤和胃肠道中检测到。在大蹼铃蟾和小鼠腹腔感染动物模型上, $\beta\gamma$ -CAT 能显著加速细菌的清除, 从而降低了动物死亡率。在



$\beta\gamma$ -CAT 的结构简图和细菌感染过程中 $\beta\gamma$ -CAT 可能的作用方式

体内和体外条件下均可检测到 β γ -CAT 引起的 IL-1 β 的快速成熟和释放，这可能是由 β γ -CAT 在细胞溶酶体上寡聚化和打孔导致的。因此， β γ -CAT 应该在免疫应答的起始和调节过程中扮演重要角色从而清除微生物入侵。该发现为研究脊椎动物中其它具有相似抗菌策略、高效分子和作用机制的可能分子的出现提供了线索。这些研究将会帮助我们阐明人类的病理生理机制，并为相关疾病提供新型的治疗策略（*PNAS*, 2014, 111: 6702-7）。

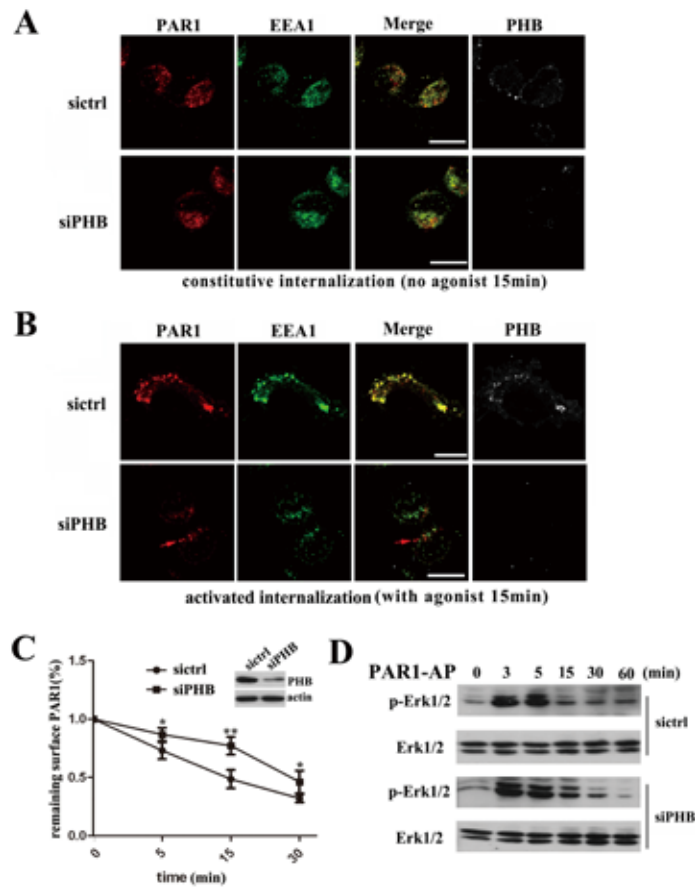
该文章被选为 *PNAS* 的封面故事并配以“脊椎动物抗菌防御”的文字说明。研究成果立刻收录进入权威专著《MACPF/CDC Proteins—Agents of Defence, Attack and Invasion》中。该书在总结 Bcl 家族蛋白、补体和 T 细胞穿孔素对细胞凋亡、免疫学等的历史性贡献及与细菌孔道形成毒素的同源性和相似性后，对大量存在的 AL-PFT 蛋白，以该成果为例，进行了重点评述和展望。



2、抑素蛋白（PHBs）相关研究揭示肿瘤细胞分子病理新机制

蛋白酶激活受体 1（PAR1）属于 G 蛋白偶联受体家族，是凝血酶，金属蛋白酶等的受体，在血液循环系统，免疫系统中发挥重要的生理作用，并参与多种人类疾病的病理发生。目前研究表明 PAR1 信号通路激活的失调与慢性炎症以及肿瘤的发生和肿瘤转移密切相关，其在肿瘤细胞的高表达和持续激活是导致肿瘤生长和转移的重要原因之一。抑素蛋白在脊椎动物中高度保守，具有调控细胞增殖和凋亡以及线粒体功能等作用。

实验室张云课题组研究揭示了抑素蛋白在终止 PAR1 信号通路（即受体内化转运及降解）过程中发挥了重要作用。一方面，肿瘤细胞抑素蛋白在细胞膜定位的缺失可引起持续的 PAR1 信号激活；另一方面，细胞内高表达的抑素蛋白可抑制 PAR1 降解使得肿瘤细胞具有高度侵袭性。该研究揭示了肿瘤细胞持续生长和高浸润性的分子病理新机制，也提供了在肿瘤恶性诊断和肿瘤治疗中，以抑素蛋白 prohibitin 作为新标示分子和作用靶点的可能性（*BBA-Mol Cell Res*, 2014, 1843: 1393-401）。



肿瘤细胞膜 PHB 的缺失可以引起蛋白酶激活受体 1 信号持续激活

3. 皮肤创伤修复肽研究新进展

皮肤作为生物体抵御外界环境侵害的第一道防线，起着至关重要的屏障作用。然而也正因为此，皮肤也成为最容易受到外界损伤的组织器官。慢性皮肤溃疡又称难治性溃疡，多见于老年人，尤其是在合并有糖尿病、脉管炎及下肢静脉回流障碍的老年人群中更为常见。随着人口的老齡化趋势及糖尿病、心血管疾病等发病率的增高，慢性皮肤溃疡的发病率明显上升。据报道，约 15% 的老年人遭受慢性皮肤创伤的困扰。慢性皮肤溃疡迁延难治、预后差，严重影响患者的身体状况及生活质量，其治疗已引起国内外学者的广泛关注。开发出安全、低毒且成本低廉的高效促皮肤愈合药物，减少慢性皮肤溃疡的发病率、降低其致残率、死亡率，已成为当前医药企业和科研工作者亟待解决的问题。

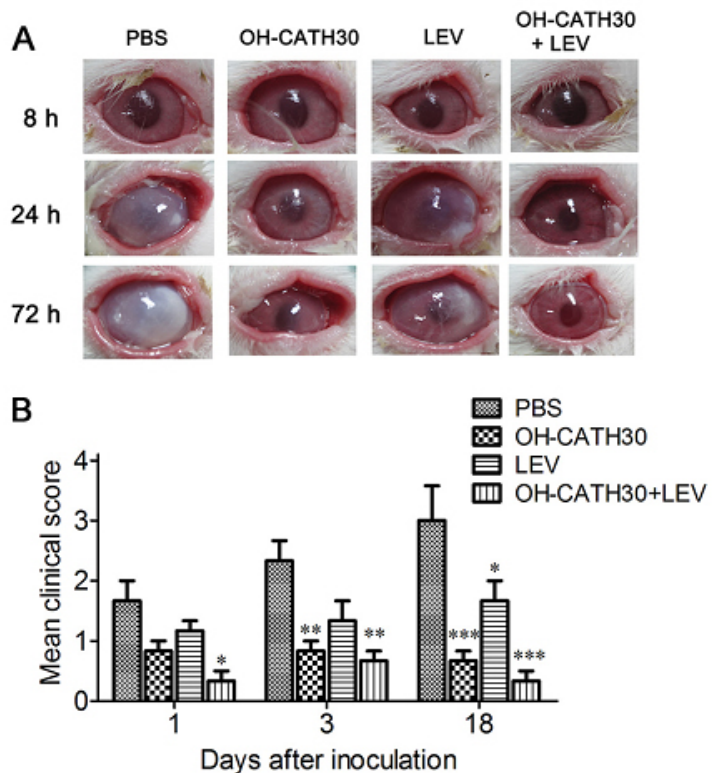
实验室赖仞课题组从无指盘臭蛙皮肤中鉴定了一条强效促皮肤创伤修复肽，命名为 AH90。在小鼠全层皮损模型中，AH90 表现出强烈地促创伤愈合活性。AH90 通过激活 NF- κ B 和 c-Jun 细胞信号通路而导致 TGF- β 的表达上调，进而再通过活化 TGF- β 的下游 Smads 通路而发挥一系列的细胞效应。鉴于该小肽能促进内源性促创伤愈合因子 (TGF- β 1) 的表达而不产生促有丝分裂活性，因此 AH90 有望开发为一个良好的促创伤愈合候选药 (*Int J Biochem*

Cell, 2014, 54C: 83–8)。

此外，该课题组从红瘰疣螈皮肤中鉴定出了一条强效的皮肤修复肽 Tylotoin，该多肽仅含有 12 个氨基酸残基。在小鼠全层皮损模型中，Tylotoin 表现出强烈地促创伤愈合活性。Tylotoin 可以促进角质细胞和成纤维细胞的增殖和迁移，从而促进受损皮肤上皮化和肉芽组织的形成。Tylotoin 还能促进与创伤愈合有着密切关系的 TGF-β1 和 IL-6 的生成。尽管人们熟知有尾目两栖动物如蝾螈拥有着非同寻常的创伤修复能力，但是对其促进皮肤创伤修复的机制及可能的活性物质知之甚少。该研究这对于理解蝾螈的皮肤快速愈合以及开发皮肤修复类药物具有重要意义 (*FASEB J*, 2014, 28: 3919–29)。

4. 天然抗菌肽治疗耐药菌感染性角膜炎

抗生素滥用导致全球出现了众多的耐药菌。因此，很有必要开发新型有效的治疗药物来对抗这些耐药菌引起的感染。实验室张云课题组在眼镜蛇毒中发现了 Cathelicidin 型抗菌肽——OH-CATH30 具有强大的、广谱的、不依赖盐的抗菌活性，并且无明显溶血活性。在动物模型中，OH-CATH30 因其直接抗菌活性和选择性免疫调节性质使其能够保护小鼠抵御致死性败血症 (*J Med Chem*, 2013, 56: 9136–45)。在以上工作基础上，他们研究了眼镜王蛇毒抗菌肽 OH-CATH30 在临床耐药绿脓杆菌引起角膜炎中的治疗效应。从患有角膜炎的患者中分离的



天然抗菌肽治疗耐药菌感染性角膜炎

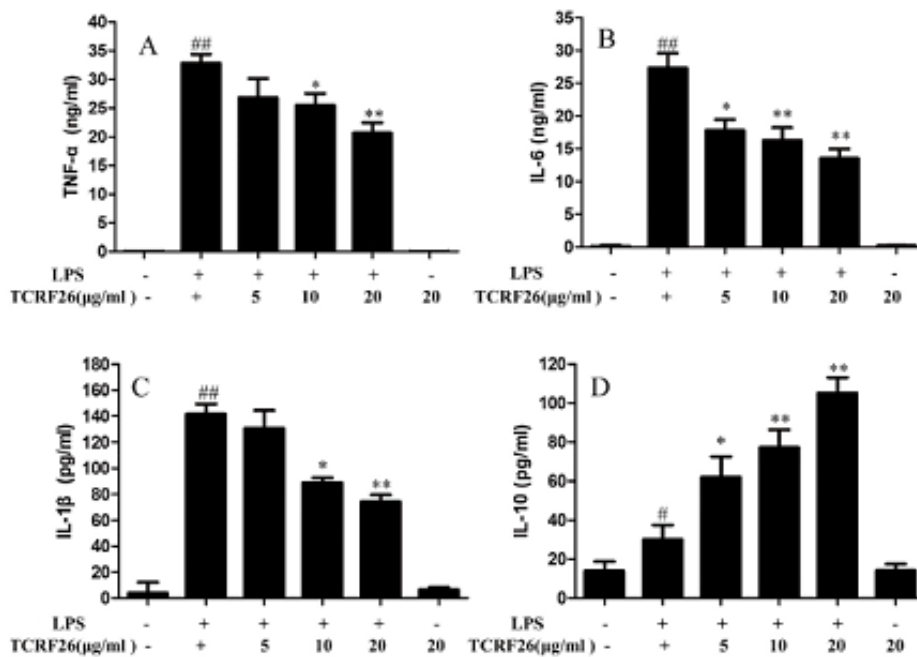
10 个独立绿脓杆菌菌株对 OH-CATH30 敏感，而对目前广泛使用的临床药物头孢哌酮钠、环丙沙星、庆大霉素和左氧氟沙星的反应不敏感。动物模型研究结果表明，采用 OH-CATH30 单独治疗或与左氧氟沙星联合治疗可显著改善耐药性绿脓杆菌引起的角膜炎的临床症状。此外，与传统抗生素不同，临床耐药菌对眼镜王蛇毒抗菌肽 OH-CATH30 产生耐药性的能力非常低。研究结果为新型抗耐药微生物感染药物的研制和临床应用提供了药效学基础 (*Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58: 3144–50)。



5. 树鼩神经肽 26RFa 具有镇痛和抗炎功能

26RFa 是神经内源肽家族成员之一。在其 C- 末端具有保守的 Arg-Phe-Tyr 结构。它们在脊椎动物中具有多种生理功能。对于树鼩内源性的神经多肽，特别是功能方面的研究还非常有限。利用树鼩基因组分析技术，实验室赖仞课题组从树鼩中鉴定出了一个新的 26RFa 多肽 (TC26RFa)。它的结构与含有 C- 末端具有保守的 Arg-Phe-Tyr 结构域的其他 26RFa 多肽不同，TC26RFa 在 C 末端含有一个 Phe-Arg-Tyr 结构。腹腔注射 TC26RFa 在小鼠醋酸扭体、小鼠福尔马林舔足和热刺激甩尾等动物模型中显示出很强的镇痛活性。它的镇痛活性和吗啡吗啡相似。另外，这个多肽可以 LPS 诱导的抑制炎症因子 (TNF- α , IL-6 和 IL-1 β) 释放。同时，它可以刺激产生抗炎因子 IL-10。

该工作首次对树鼩内源性多肽结构功能进行了研究，为今后树鼩的多肽 / 蛋白质组学研究奠定了基础，也为树鼩作为实验动物模型提供了非常有用的实验数据 (*Biochimie*, 2014, 102: 112-6)。

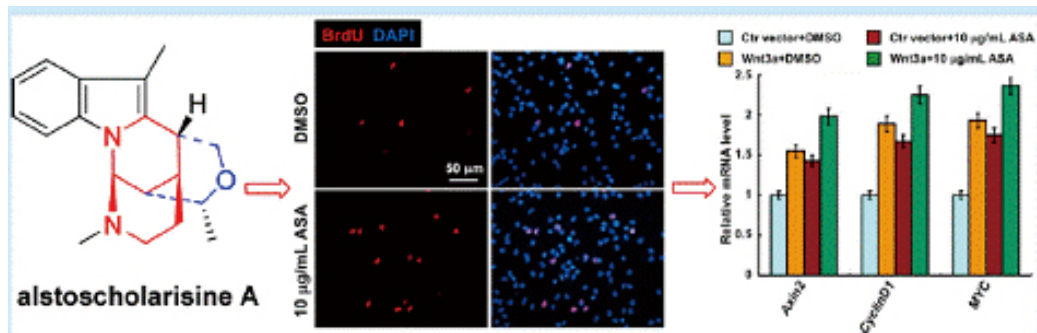


树鼩 26RFa 肽的抗炎作用

6. 筛选促进成体神经干细胞增殖新天然化合物

许多人类神经性病变以及情感控制等与成体神经发生有着极为密切的联系，促进海马成体神经干细胞（或神经发生）的功能的天然化合物不仅对治疗大脑中枢神经系统损伤有帮助，还能让人类更多的了解自闭症等神经性病变的分子机制。作为与学习记忆能力密切相关的脑区，DG 区（海马齿状回区）的神经发生也是中枢神经系统可塑性的一个重要组成部分，阐明其影

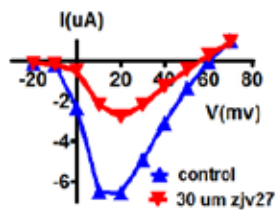
响和调控因素，对伴有学习记忆能力下降的神经退行性疾病的治疗提供一些新的切入点，因而具有重要的意义。实验室陈勇彬课题组与中国科学院昆明植物所合作，筛选提高成体神经干细胞功能或抑制神经系统肿瘤及其他组织肿瘤的天然化合物。研究发现：1) *Alstonia scholaris* 植物中分离纯化得到吲哚类生物碱，通过激活 Wnt 信号通路来促进成体神经干细胞的增殖 (*Organic Letters*, 2014)；2) 从昆虫 *Polyrhachis dives* 体内分离出来的多巴胺类衍生物具有类似的促成体神经干细胞增殖的功能 (*Tetrahedron*, 2014, 70: 8852-7)。



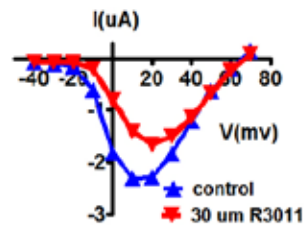
Alstonia scholaris 植物中分离纯化得到吲哚类生物碱促成体神经干细胞增殖

7. 药用动植物活性组分和单体分子筛选

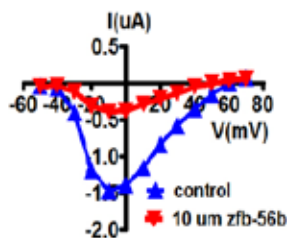
实验室杨建课题组以钙离子通道和瞬时受体电位通道为靶点，针对我国传统药用动植物，如三七、天麻、青阳参、防风、黑附片、玫瑰、梅花、山茱萸、胎菊、枸杞、苦瓜、黄芪、猪苓、浙贝、远志、肉桂、胎菊、艾草、茉莉、百合、菟丝子、羌活、梅花、黄芪、防风、当归、鹿茸、锁阳、雪菊、黄连、桑寄生、绿萝花等，进行了大量离子通道活性成份筛选和活性分子的活性追踪分离，筛选数量已超过 250 个天然分子，并且目前已获得多种作用于特定离子通道的天然活性成份和单体分子。



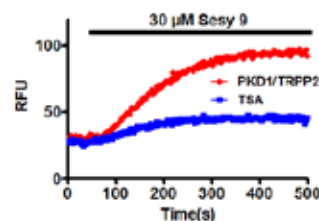
单体分子 zjv27 作用于 N 型钙通道 (疼痛)



单体分子 R3011 作用于 L 型钙通道 (高血压)



单体分子 zfb-56b 作用于 T 型钙通道 (疼痛、癫痫)



Sesy9 作用于 PKD1/TRPP2 通道 (多囊肾)



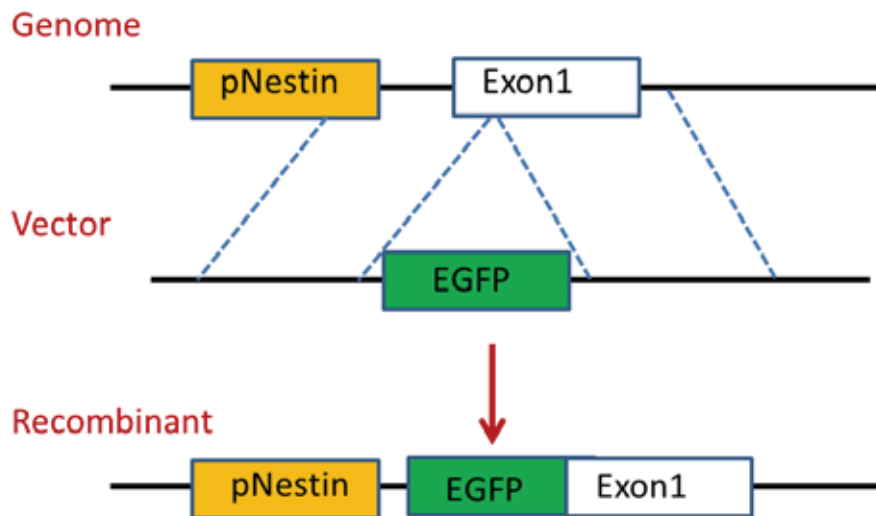
四、平台资源

1. 离子通道活性分子筛选技术平台

实验室杨建课题组建立了基于哺乳动物细胞表达系统和爪蟾卵母细胞表达系统的活细胞离子通道靶点筛选体系，包括四套差别互补的活性分子筛选研究技术平台：（1）细胞比例钙激发荧光成像系统。（2）基于 Flexstation3 全功能连续波长扫描微孔板分析系统的离子通道靶点药物高通量筛选技术平台。（3）爪蟾卵母细胞双电极电压钳记录、数据分析和药物灌流系统。（4）全细胞膜片钳离子通道电流记录、数据分析和药物灌流系统。

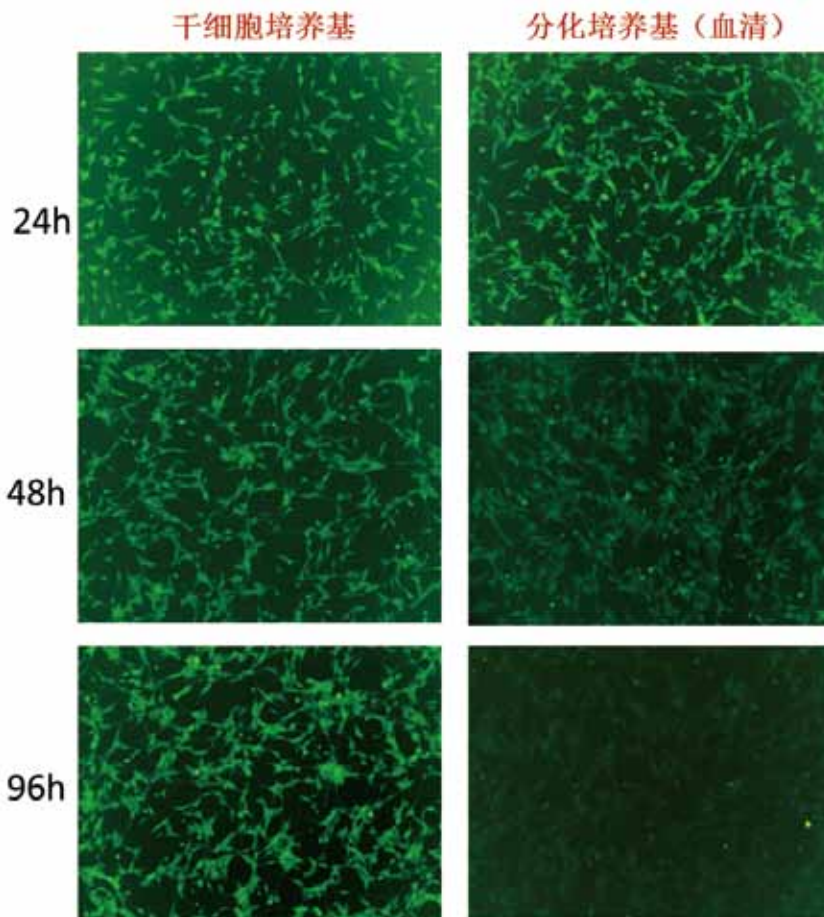
2. 肿瘤干细胞药物筛选平台建设

实验室赵旭东课题组利用腺相关病毒介导的同源重组技术将报告基因 GFP 引入到 Nestin 基因启动子下游，并以此建立高通量药物筛选平台。利用此平台，可同时筛选细胞毒性和诱导肿瘤干细胞分化的化合物。



筛选平台建设原理

进一步研究证明，在混合培养实验中，敲入的 EGFP 对细胞生长速度无明显影响，细胞对药物的反应也无显著变化；RNA-seq 证实同源重组后的细胞与重组前的细胞具有类似的表达谱。当细胞分化后，nestin 启动子驱动的 EGFP 表达量降低，与实验设计的预期相符，证实 EGFP 变化可指示细胞分化状态。



EGFP 指示细胞分化状态

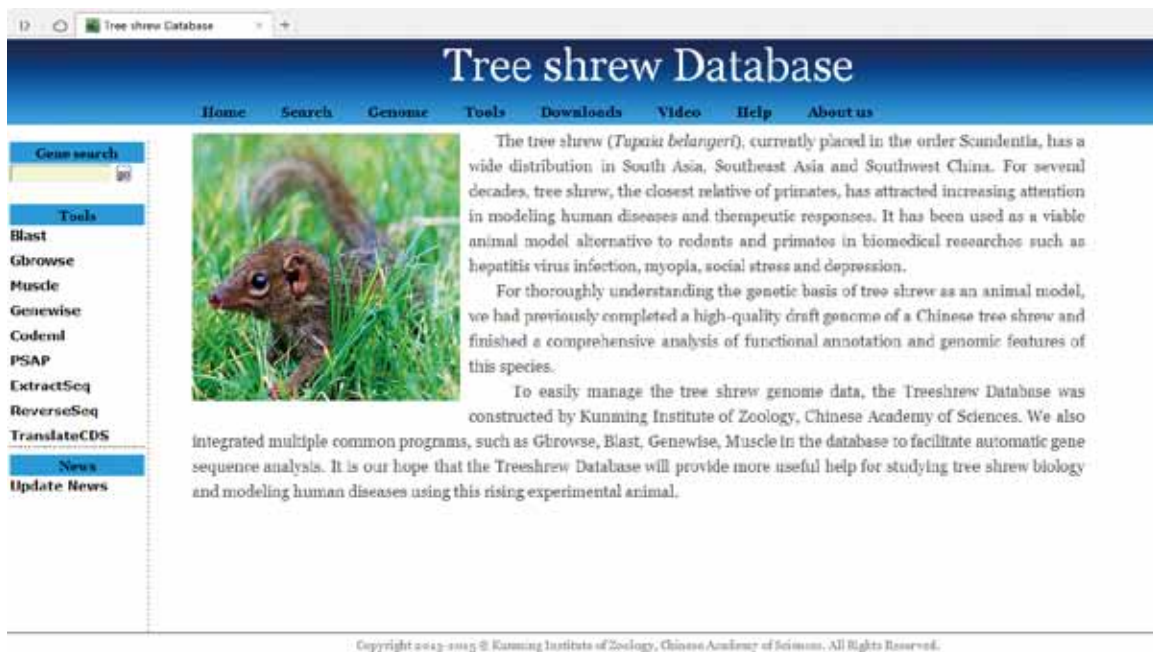
3. 树鼩基因组数据库的构建

树鼩是一种分布于南亚、东南亚及我国南部地区的小型哺乳动物。由于其与灵长类动物亲缘关系近，且成体个体小，繁殖周期较短，养殖成本低，树鼩具有作为新型实验动物的美好前景，且一直有提议用于替代生物医学研究中使用的非人灵长类动物。前期实验室与深圳华大基因研究院合作完成了树鼩基因组草图，注释了相关基因，从基因组水平证实树鼩是灵长类的近亲，阐明了树鼩用于若干疾病模型创建的遗传基础，该研究结果 2013 年发表在《Nature Communications》期刊后，掀起了树鼩研究的热潮。树鼩基因组的完成为研究人员提供了大量基础数据，更多关于树鼩基因功能、药物靶点、疾病模型等研究正在如火如荼地进行中。然而，由于种种原因，一些研究人员难以高效的利用这些海量的树鼩基因组数据。为了让众多研究者能方便地访问树鼩基因组的数据资源，获取对树鼩基因功能研究有用的信息或线索，实验室姚永刚课题组整合了现有树鼩基因组相关数据，更新了相关基因预测信息，构建了一个信息含量丰富，使用方便，分析工具齐全树鼩基因组数据库 (<http://www.treeshrewdb.org/>)。

树鼩基因组数据库设计了 3 个功能模块组成：检索模块、数据分析模块、数据传送模块。



检索模块提供了“一站式”检索功能，使用户可以浏览到树鼯所有注释基因的相关信息，包括基因名、基因位置、基因序列和对应的蛋白质序列、同源基因、基因的功能注释、基因表达谱信息等，而且可以链接到相应的数据库，以便进一步获取信息。数据分析模块整合了一些常用软件，比如 Blast、Muscle、GeneWise 等，并自主编写了一些序列处理软件，如 ExtractSeq、ReverseSeq、TranslateCDS。在数据传送模块，用户可以下载树鼯基因组相关数据、分析结果或将结果传送到个人电子邮箱中。相信该数据库的发布将为树鼯生物学研究提供一个有利的交流平台 (*Scientific Reports*, 2014, 4: 7145)。



树鼯基因组数据库主界面



科研项目一览表（经费单位：万元）

序号	项目 / 课题名称	来源	年限	新增经费	项目 / 课题负责人	作用
1	重要新型膜离子通道门控和调节机制的结构基础	973 课题	2014-2018	120	杨建	参与
2	灵长类模型神经回路的成像研究	973 课题	2015-2019	540	李家立	主持
3	氧化还原蛋白的病理学意义和抗氧化调变策略	973 课题	2015-2017	66	赖仞	参与
4	学习与记忆相关脑区之间的神经网络活动规律	中国科学院战略性先导专项（B类）课题	2014-2015	200	胡新天	主持
5	海马脑区局部环路和调控机制	中国科学院战略性先导专项（B类）课题	2014-2015	200	徐林	主持
6	老年痴呆症的脑影像遗传学关联研究	中国科学院战略性先导专项（B类）课题	2014-2015	108.5	姚永刚	主持
7	肝脏及非脂肪组织脂肪储存的系统进化	中国科学院战略性先导专项（B类）子课题	2014-2015	166.5	梁斌	主持
8	高原环境（低氧、紫外等）的人工模拟及调控	中国科学院战略性先导专项（B类）子课题	2014-2015	90.4	陈勇彬	主持
9	神经胶质细胞瘤的干细胞分离，鉴定，药物筛选系统建立，药物测试	中国科学院战略性先导专项（A类）子课题	2014-2015	80.85	赵旭东	主持
10	KLF5 在乳腺癌干细胞的角色及乳腺癌干细胞的标志物和靶向药物研究	中国科学院战略性先导专项（A类）子课题	2014-2015	33.9	陈策实	主持
11	肿瘤生物学	国家自然科学基金 - 杰青（追加）	2014-2017	120	陈策实	主持
12	云南省科技领军人才	云南省科技创新人才计划	2015-2019	1000	赖仞	主持
13	树鼩抗病毒先天免疫通路基因的挖掘与功能鉴定	国家自然科学基金 - 云南省联合基金重点项目	2015-2018	222	姚永刚	主持
14	天然免疫抗病毒效应机理与病毒逃逸机制研究	中科院重点部署项目	2014-2016	121	郑永唐	参与



序号	项目 / 课题名称	来源	年限	新增经费	项目 / 课题负责人	作用
15	建立阿尔茨海默病 (AD) 转基因猕猴模型	国家自然科学基金面上项目	2015-2018	150	胡新天	主持
16	艾滋病”功能性治愈”猕猴模型创建及其病毒潜伏机制研究	国家自然科学基金面上项目	2015-2018	145	郑永唐	主持
17	CTCF 在 I 型单纯疱疹病毒裂解感染中作用机制研究	国家自然科学基金面上项目	2015-2018	90	周巨民	主持
18	基于胶质母细胞瘤干细胞的高通量抗肿瘤药物筛选技术的建立和应用	国家自然科学基金面上项目	2015-2018	80	赵旭东	主持
19	特异性 5hmC 丢失对阿尔茨海默病神经元退行性病变的影响及意义	国家自然科学基金面上项目	2015-2018	80	李家立	主持
20	铁和铁蛋白对脂肪储存的影响及其分子机理研究	国家自然科学基金地区基金	2015-2018	48	邹晓菊	参与
21	抑素蛋白 1 (PHB1) 抑制剂的设计优化及其对血小板活化、血栓形成的影响	国家自然科学基金青年基金	2015-2017	30	王严戒	主持
22	固醇调节元件结合蛋白 (SREBPs) 抑制子 kun82 的筛选及其调控脂代谢的作用机理研究	国家自然基金青年基金	2015-2017	25	张玉茹	主持
23	E3 泛素连接酶 CUL7 修饰 Caspase-8 调节乳腺癌细胞生存的研究	国家自然科学基金青年基金	2014-2017	23	孔燕杰	主持
24	第三届灵长类动物模型学术会议	国家自然科学基金会议资助	2015-2018	4.7	郑永唐	主持
25	埃博拉病毒应急科技攻关研究	中科院院长基金特别支持项目	2014-2016	125	郑永唐	主持
26	中国科学院 “百人计划”	中国科学院人才计划	2014-2018	115	李家立	主持
27	非洲主要病原媒介生物病原体携带和传播策略研究	中国科学院海外科教基地建设计划	2014-2015	100	赖 仞	主持
28	2014 年度中国科学院卓越青年科学家项目	中国科学院人才计划	2014-2016	30	刘 蓉	主持
29	抗 HIV 药物研发平台	中国科学院药物创新研究院	2014-2015	19	郑永唐	主持



序号	项目 / 课题名称	来源	年限	新增经费	项目 / 课题负责人	作用
30	新药临床前评价技术服务网络	中科院科技服务网络 (STS) 计划	2014-2014	12	郑永唐	参与
31	从云南民族药中发掘以离子通道为靶点的现代心血管疾病药物	云南省海外高层次人才引进计划	2014-2017	50	崔建民	主持
32	Hedgehog 与 Hippo 信号转导通路在肿瘤与干细胞中的功能与机制研究	云南省应用基础研究计划重点项目	2014-2017	50	陈勇彬	主持
33	微小 RNA 在三阴性乳腺癌中的作用研究	云南省应用基础研究计划重点项目	2014-2017	50	刘蓉	主持
34	云南省中青年学术和技术带头人后备人才项目	云南省科技厅	2014-2016	12	刘蓉	主持
35	脂类代谢基因 HSL、APOE 和 ADRP 基因与麻风易感的关联分析	云南省应用基础研究计划面上项目	2014-2017	10	王东	主持
36	启动子靶向序列 PTS 相关的染色质特征的研究	云南省应用基础研究计划面上项目	2014-2017	10	肖裕	主持
37	JQ1 和 prostratin 激活 HIV-1 感染北平顶猴模型中潜伏病毒的作用及其机制研究	云南省应用基础研究计划面上项目	2014-2017	10	庞伟	主持
38	硬脂酰辅酶 A 脱氢酶在树鼩非酒精性脂肪肝中的作用机理	云南省应用基础研究计划面上项目	2014-2017	10	吴晓云	主持
39	线粒体能量代谢关键基因遗传变异与老年痴呆症的关联分析	云南省应用基础研究计划面上项目	2014-2017	10	张文	主持
40	固醇调节元件结合蛋白 (SREBPs) 及其抑制 kun82 调控脂代谢的机制研究	云南省应用基础研究计划面上项目	2014-2017	10	张玉茹	主持
41	Hedgehog (Hh) 信号转导通路在海马区成体神经干细胞中的功能研究	云南省应用基础研究计划面上项目	2014-2017	10	杨翠萍	主持
42	云南天然产物与生物制药协同创新中心	云南省教育厅 / 云南大学	2014-2017	8	郑永唐	参与
43	老年黄斑变性早期基因检测的应用研究及个体化医疗探索	四川省科技厅省院科技合作计划项目	2014-2016	30	姚永刚	参与



个人或集体荣誉称号

序号	获奖人	获奖类别
1	姚永刚、张阿梅、余丹丹、毕蕊	2014年度云南省科学技术二等奖（自然科学类）
2	赖仞	云南省科技领军人才
3	徐林	云南省云岭学者计划
4	陈策实	云南省突出贡献优秀专业技术人员三等奖
5	刘蓉	中国科学院卓越青年科学家
6	刘蓉	云南省中青年学术和技术带头人后备人才
7	苏凌燕、郭小龙、张治业、姜雪、李 晓	2014年国家奖学金
8	苏凌燕、许 凌	2014年中国科学院“朱李月华优秀博士生奖学金”
9	毕蕊	2014年中国科学院研究生院“三好学生标兵”
10	李 晓、吕 莉、姜 雪	2014年中国科学院研究生院“优秀学生干部”
11	许 凌、胡秋香、张登峰、范 宇、苏凌燕、张林强	2014年中国科学院研究生院“三好学生”

新任职

- ★ 姚永刚 中国科学院昆明动物研究所所长（2014.7-）
- ★ 赖 仞 中国科学院昆明动物研究所副所长（2014.7-）
- ★ 郑永唐 中国免疫学会第七届理事会常务理事（2014.10-2018.10）
- ★ 陈策实 中国病理生理学会第七届肿瘤专业委员会委员（2014-2018）
- ★ 梁 斌 中国生物物理学会膜与细胞生物物理专业委员会委员（2014-）
- ★ 赵旭东 中国科学院昆明动物研究所灵长类中心主任（2014.10-）
- ★ 陈策实 云南省中医药学会中药（民族药）专业委员会委员（2014-）
- ★ 郑永唐 云南省艾滋病防治专家咨询委员会委员（2014.3-2019.3）
- ★ 陈策实 云南医学遗传与生物医药协同创新中心学术委员会委员（2014-2017）
- ★ 庞 伟 云南省医学会微生物学与免疫学分会第一届委员会副主任委员（2014.10-2018.10）
- ★ 陈策实 云南省医师协会肿瘤转化医学医师分会第一届委员会顾问（2014-）

发表论文列表

◆ 第一单位 SCI 论文 (38 篇)

- Bi R, Zhao L, Zhang C, Lu W, Feng JQ, Wang Y, Ni J, Zhang J, Li GD, Hu QX, Wang D, Yao YG, Li T. 2014. No association of the LRRK2 genetic variants with Alzheimer's disease in Han Chinese individuals. *Neurobiol Aging*, 35: 444.e5-444.e9.
- Dai ZX, Zhang GH, Zhang XH, Zhu JW, Zheng YT. 2014. A splice variant of HLA-A with a deletion of exon 3 expressed as nonmature cell-surface glycoprotein forms a heterodimeric structure with full-length HLA-A. *Hum Immunol*, 75: 234-238.
- Du C, Li Z, Wang S, Zhou Z, Wang J, Dong J, Chen C. 2014. Tongshu Capsule down-regulates the expression of estrogen receptor α and suppresses human breast cancer cell proliferation. *PLoS One*, 9: e104261.
- Fan Y, Yu D, Yao YG. 2014. Tree shrew database (TreeshrewDB): a knowledge base for Chinese tree shrew genome biology. *Sci Rep*, 4: 7145.
- Jia YF, Song NN, Mao RR, Li JN, Zhang Q, Huang Y, Zhang L, Han HL, Ding YQ, Xu L. 2014. Abnormal anxiety-and depression-like behaviors in mice lacking both central serotonergic neurons and pancreatic islet cells. *Front Behav Neurosci*, 8: 325.
- Jiang P, Yu GY, Zhang Y, Xiang Y, Zhu Z, Feng WY, Lee WH, Zhang Y. 2014. Promoter hypermethylation and down-regulation of trefoil factor 2 in human gastric cancer. *Oncol Lett*, 7: 1525-1531.
- Kong Y, Chen J, Zhou Z, Xia H, Qiu MH, Chen C. 2014. Cucurbitacin e induces cell cycle G2/m phase arrest and apoptosis in triple negative breast cancer. *PLoS One*, 9: e103760.
- Li SA, Liu J, Xiang Y, Wang YJ, Lee WH, Zhang Y. 2014. The antimicrobial peptide OH-CATH30 as a potential therapy for antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa* keratitis. *Antimicrob Agents Chemother*, 58: 3144-3150.
- Li X, Zhang W, Zhang C, Gong W, Tang J, Yi Z, Wang D, Lu W, Fang Y, Chen X, Yao YG. 2014. No association between genetic variants of the LRRK2 gene and schizophrenia in Han Chinese. *Neurosci Lett*, 566: 210-215.
- Lin H, Rizak JD, Ma YY, Yang SC, Chen L, Hu X. 2014. Face recognition increases during saccade preparation. *PLoS One*, 9: e93112.
- Liu H, Duan Z, Tang J, Lv Q, Rong M, Lai R. 2014. A short peptide from frog skin accelerates diabetic wound healing. *FEBS J*, 281: 4633-4643.
- Liu H, Mu L, Tang J, Shen C, Gao C, Rong M, Zhang Z, Liu J, Wu X, Yu H, Lai R. 2014. A potential wound healing-promoting peptide from frog skin. *Int J Biochem Cell Biol*, 49: 32-41.
- Ma L, Wu DD, Ma SL, Tan L, Chen X, Tang NL, Yao YG. 2014. Molecular evolution in the CREB1 signal pathway and a rare haplotype in CREB1 with genetic predisposition to schizophrenia. *J*



- Psychiatr Res*, 57: 84-89.
- Mu D, Yang H, Zhu JW, Liu FL, Tian RR, Zheng HY, Han JB, Shi P, Zheng YT. 2014. Independent birth of a novel TRIMCyp in *Tupaia belangeri* with a divergent function from its paralog TRIM5. *Mol Biol Evol*, 31: 2985-2997.
- Mu L, Tang J, Liu H, Shen C, Rong M, Zhang Z, Lai R. 2014. A potential wound-healing-promoting peptide from salamander skin. *FASEB J*, 28: 3919-3929.
- Qin D, Rizak J, Feng X, Yang S, Yang L, Fan X, Lü L, Chen L, Hu X. 2014. Cortisol responses to chronic stress in adult macaques: moderation by a polymorphism in the serotonin transporter gene. *Behav Brain Res*, 278C: 280-285.
- Rizak JD, Ma Y, Hu X. 2014. Is formaldehyde the missing link in AD pathology? The differential aggregation of amyloid-beta with APOE isoforms *in vitro*. *Curr Alzheimer Res*, 11: 1-8.
- Tang J, Liu H, Gao C, Mu L, Yang S, Rong M, Zhang Z, Liu J, Ding Q, Lai R. 2014. A small peptide with potential ability to promote wound healing. *PLoS One*, 9: e92082.
- Wang RR, Yang QH, Luo RH, Peng YM, Dai SX, Zhang XJ, Chen H, Cui XQ, Liu YJ, Huang JF, Chang JB, Zheng YT. 2014. Azvudine, a novel nucleoside reverse transcriptase inhibitor showed good drug combination features and better inhibition on drug-resistant strains than lamivudine *in vitro*. *PLoS One*, 9: e105617.
- Wang YJ, Guo XL, Li SA, Zhao YQ, Liu ZC, Lee W, Xiang Y, and Zhang Y. 2014. Prohibitin is involved in the activated internalization and degradation of protease-activated receptor 1. *BBA-Mol Cell Res*, 1834: 1393-1401.
- Wu J, Wang W, Rizak JD, Wang Z, Wang J, Feng X, Dong J, Li L, Liu L, Xu L, Yang S, Hu X. 2014. A new method for piercing the tentorium cerebelli for implanting fragile electrodes into the brain stem in the rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *J Neurophysiol*, 111: 1027-1032.
- Xia HJ, He BL, Wang CY, Zhang HL, Ge GZ, Zhang YX, Lv LB, Jiao JL, Chen C. 2014. PTEN/PIK3CA genes are frequently mutated in spontaneous and MPA-accelerated DMBA induced mammary tumours of tree shrews. *Eur J Cancer*, 50: 3230-3242.
- Xiang Y, Yan C, Guo XL, Zou KF, Li SA, Gao Q, Wang X, Lee WH, and Zhang Y. 2014. Host-derived pore-forming toxin-like protein and trefoil factor complex protects the host against microbial infection. *PNAS*, 111: 6702-6707.
- Xiong GJ, Yang Y, Wang LP, Xu L, Mao RR. 2014. Maternal separation exaggerates spontaneous recovery of extinguished contextual fear in adult female rats. *Behav Brain Res*, 269: 75-80.
- Yan T, Rizak JD, Yang S, Li H, Huang B, Ma Y, Hu X. 2014. Acute morphine treatments alleviate tremor in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-treated monkeys. *PLoS One*, 9: e88404.
- Yang M, Lu J, Miao J, Rizak J, Yang J, Zhai R, Zhou J, Qu J, Wang J, Yang S, Ma Y, Hu XT, He R. 2014. Alzheimer's disease and methanol toxicity (part 1): chronic methanol feeding led to memory impairments and tau hyperphosphorylation in mice. *J Alzheimers Dis*, 41: 1117-1129.

- Yang M, Miao J, Rizak J, Zhai R, Wang Z, Huma T, Li T, Zheng N, Wu S, Zheng Y, Fan X, Yang J, Wang J, Yang S, Ma Y, Lü L, He R, Hu X. 2014. Alzheimer's disease and methanol toxicity (Part 2): lessons from four rhesus macaques (*Macaca mulatta*) chronically fed methanol. *J Alzheimers Dis*, 41: 1131-1147.
- Yu D, Xu L, Liu XH, Fan Y, Lv LB, Yao YG. 2014. Diverse interleukin-7 mRNA transcripts in Chinese tree shrew (*Tupaia belangeri chinensis*). *PLoS One*, 9: e99859.
- Yu D, Xu L, Peng L, Chen SY, Liu YP, Yao YG. 2014. Genetic variations of mitochondrial antiviral signaling gene (*MAVS*) in domestic chickens. *Gene*, 545: 226-232.
- Zhang DF, Wang D, Li YY, Yao YG. 2014. Mapping genetic variants in the CFH gene for association with leprosy in Han Chinese. *Genes Immun*, 15: 506-510.
- Zhang W, Tang J, Zhang AM, Peng MS, Xie HB, Tan L, Xu L, Zhang YP, Chen X, Yao YG. 2014. A matrilineal genetic legacy from the last glacial maximum confers susceptibility to schizophrenia in Han Chinese. *J Genet Genomics*, 41: 397-407.
- Zhang W, Xiao MS, Ji S, Tang J, Xu L, Li X, Li M, Wang HZ, Jiang HY, Zhang DF, Wang J, Zhang S, Xu XF, Yu L, Zheng P, Chen X, Yao YG. 2014. Promoter variant rs2301228 on the neural cell adhesion molecule 1 gene conferring risk of schizophrenia in Han Chinese. *Schizophr Res*, 160: 88-96.
- Zhang X, Huang SZ, Gu WG, Yang LM, Chen H, Zheng CB, Zhao YX, Wan DC, Zheng YT. 2014. Wiktstroelide M potently inhibits HIV replication by targeting reverse transcriptase and integrase nuclear translocation. *Chin J Nat Med*, 12: 186-193.
- Zhang Z, Gao L, Shen C, Rong M, Yan X, Lai R. 2014. A potent anti-thrombosis peptide(vasotab TY) from horsefly salivary glands. *Int J Biochem Cell Biol*, 54: 83-88.
- Zhao F, Guo XL, Wang YJ, Liu J, Lee W, Zhang Y. 2014. Drug target mining and analysis of the Chinese tree shrew for pharmacological testing. *PLoS One*, 9: e104191.
- Zhao F, Yan C, Wang X, Yang Y, Wang GY, Lee WH, Xiang Y, Zhang Y. 2014. Comprehensive transcriptome profiling and functional analysis of the frog (*Bombina maxima*) immune system. *DNA Res*, 21: 1-13.
- Zhou YH, Liang YB, Pang W, Qing WH, Yao ZH, Chen X, Zhang CY, Zheng YT. 2014. Diverse forms of HIV-1 among Burmese long-distance truck drivers implies their contribution to HIV-1 cross-border transmission. *BMC Infect Dis*, 14: 463.
- Zhu Y, Duan Z, Mo G, Shen C, Lv L, Chen W, Lai R. 2014. A novel 26RFa peptide containing both analgesic and anti-inflammatory functions from Chinese tree shrew. *Biochimie*, 102: 112-116.
- ◆ 共同第一作者或通讯作者 SCI 论文 (16 篇)
- Au KY, Wang RR, Wong YT, Wong KB, Zheng YT, Shaw PC. 2014. Engineering a switch-on peptide to ricin A chain for increasing its specificity towards HIV-infected cells. *BBA-Gen Subjects*, 1840: 958-963.



- Gu XJ, Hu M, Li B, Hu X. 2014. The role of contrast adaptation in saccadic suppression in humans. *PLoS One*, 9: e86542.
- Hu L, Lan W, Guo H, Chai GD, Huang K, Zhang L, Huang Y, Chen XF, Zhang L, Song NN, Chen L, Lang B, Wang Y, Wang QX, Zhang JB, McCaig C, Xu L, Ding YQ. 2014. A mouse line for inducible and reversible silencing of specific neurons. *Mol Brain*, 7: 68.
- Li WL, Xiao MS, Zhang DF, Yu D, Yang RX, Li XY, Yao YG. 2014. Mutation and expression analysis of the IDH1, IDH2, DNMT3A, and MYD88 genes in colorectal cancer. *Gene*, 546: 263-270.
- Li Z, Zhang C, Fan J, Yuan C, Huang J, Chen J, Yi Z, Wang Z, Hong W, Wang Y, Lu W, Guan Y, Wu Z, Su Y, Cao L, Hu Y, Hao Y, Liu M, Yu S, Cui D, Xu L, Song Y, Fang Y. 2014. Brain-derived neurotrophic factor levels and bipolar disorder in patients in their first depressive episode: 3-year prospective longitudinal study. *Br J Psychiatry*, 205: 29-35.
- Lu J, Zou Y, Xu L, Yang RX, Fan Y, Zhang W, Yu D, Yao YG. 2014. IDH1 p.R132 mutations may not be actively involved in the carcinogenesis of hepatocellular carcinoma. *Med Sci Monit*, 20: 247-254.
- Tang JJ, Zhang L, Jiang LP, Di L, Yan YM, Tu ZC, Yang CP, Zuo ZL, Hou B, Xia HL, Chen YB, Cheng YX. 2014. Dopamine derivatives from the insect *Polyrhachis dives* as inhibitors of ROCK1/2 and stimulators of neural stem cell proliferation. *Tetrahedron*, 70: 8852-8857.
- Wang Z, Zhang C, Huang J, Yuan C, Hong W, Chen J, Yu S, Xu L, Gao K, Fang Y. 2014. MiRNA-206 and BDNF genes interacted in bipolar I disorder. *J Affect Disord*, 162: 116-119.
- Yang XW, Yang CP, Jiang LP, Qin XJ, Liu YP, Shen QS, Chen YB, Luo XD. 2014. Indole alkaloids with new skeleton activating neural stem cells. *Org Lett*, 16: 5808-5811.
- Yang ZZ, Chen YB, Fu Y, Yang YH, Zhang Y, Chen YQ, Li DQ. 2014. Meta-analysis of differentially expressed genes in osteosarcoma based on gene expression data. *BMC Med Genet*, 15: 80.
- Zhang C, Fang Y, Xu L. 2014. Glutamate receptor 1 phosphorylation at serine 845 contributes to the therapeutic effect of olanzapine on schizophrenia-like cognitive impairments. *Schizophr Res*, 159: 376-384.
- Zhang C, Li Z, Wu Z, Chen J, Wang Z, Peng D, Hong W, Yuan C, Wang Z, Yu S, Xu Y, Xu L, Xiao Z, Fang Y. 2014. A study of N-methyl-D-aspartate receptor gene (GRIN2B) variants as predictors of treatment-resistant major depression. *Psychopharmacology*, 231: 685-693.
- Zhang C, Wu Z, Hong W, Wang Z, Peng D, Chen J, Yuan C, Yu S, Xu L, Fang Y. 2014. Influence of BCL2 gene in major depression susceptibility and antidepressant treatment outcome. *J Affect Disord*, 155: 288-294.
- Zhang Y, Mao RR, Chen ZF, Tian M, Tong DL, Gao ZR, Huang M, Li X, Xu X, Zhou WH, Li CY, Wang J, Xu L, Qiu Z. 2014. Deep-brain magnetic stimulation promotes adult hippocampal neurogenesis and alleviates stress-related behaviors in mouse models for neuropsychiatric disorders. *Mol Brain*, 7: 11.
- Zheng HY, Zhang MX, Pang W, Zheng YT. 2014. Aged Chinese rhesus macaques suffer severe

phenotypic T and B-cell aging accompanied with sex differences. *Exp Gerontol*, 55: 113-119.

Zhu Y, Li Z, Liu H, He X, Zhang Y, Jin J, Che J, Li C, Chen W, Lai R, Liu J. 2014. Novel analgesic peptides from the tree frog of *Hyla japonica*. *Biochimie*, 99: 38-43.

◆ 其他 SCI 论文 (18 篇)

Bandelt HJ, Brandstatter AK, Richards MB, Yao YG, Logan I. 2014. The case for the continuing use of the revised cambridge reference sequence (rCRS) and the standardization of notation in human mitochondrial DNA studies. *J Hum Genet*, 59: 66-77.

Ge F, Chen W, Yang R, Zhou Z, Chang N, Chen C, Zou T, Liu R, Tan J, Ren G. 2014. WWOX suppresses KLF5 expression and breast cancer cell growth. *Chin J Cancer Res*, 26: 511-516.

Gu WG, Ip DT, Liu SJ, Chan JH, Wang Y, Zhang X, Zheng YT, Wan DC. 2014. 1, 4-bis (5-(naphthalen-1-yl)thiophen-2-yl)naphthalene, a small molecule, functions as a novel anti-HIV-1 inhibitor targeting the interaction between integrase and cellular lens epithelium-derived growth factor. *Chem Biol Interact*, 213C: 21-27.

Gu WG, Zhang X, Ip DTM, Yang LM, Zheng YT, Wan DCC. 2014. Discovery of a novel HIV-1 integrase inhibitor from natural compounds through structure based virtual screening and cell imaging. *FEBS Lett*, 588: 3461-3468.

Hong W, Fan J, Yuan C, Zhang C, Hu Y, Peng D, Wang Y, Huang J, Li Z, Yu S, Liu X, Wu Z, Chen J, Yi Z, Xu L, Fang Y. 2014. Significantly decreased mRNA levels of BDNF and MEK1 genes in treatment-resistant depression. *Neuroreport*, 25: 753-755.

Hu SP, Du JP, Li DR, Yao YG. 2014. Mitochondrial DNA haplogroup confers genetic susceptibility to nasopharyngeal carcinoma in Chaoshanese from Guangdong, China. *PLoS One*, 9: e87795.

Huang J, Zhou B, He DQ, Chen SY, Zhu Q, Yao YG, Liu YP. 2014. Sequence variation of melanocortin 1 receptor (MC1R) gene and association with plumage color in domestic geese. *J Poult Sci*, 51: 270-274.

Huang SZ, Zhang X, Ma QY, Peng H, Zheng YT, Hu JM, Dai HF, Zhou J, Zhao YX. 2014. Anti-HIV-1 tigoliane diterpenoids from *Excoecaria accertiflia* Didr. *Fitoterapia*, 95C: 34-41.

Jiang L, Liu C, Tong J, Mao R, Chen D, Wang H, Huang J, Li L. 2014. Fluoxetine pretreatment promotes neuronal survival and maturation after auditory fear conditioning in the rat amygdala. *PLoS One*, 9: e89147.

Li BW, Zhang FH, Serrao E, Chen H, Sanchez TW, Yang LM, Neamati N, Zheng YT, Wang H, Long YQ. 2014. Design and discovery of flavonoid-based HIV-1 integrase inhibitors targeting both the active site and the interaction with LEDGF/p75. *Bioorg Med Chem*, 22: 3146-3158.

Liang CQ, Luo RH, Yan JM, Li Y, Li XN, Shi YM, Shang SZ, Gao ZH, Yang LM, Zheng YT, Xiao WL, Zhang HB, Sun HD. 2014. Structure and bioactivity of triterpenoids from the stems of *Schisandra sphenanthera*. *Arch Pharm Res*, 37: 168-174.

Lucas M, Ilin Y, Anunu R, Kehat O, Xu L, Desmedt A, Richter-Levin G. 2014. Long-term



effects of controllability or the lack of it on coping abilities and stress resilience in the rat. *Stress*, 17:423-430.

Ni RJ, Shu YM, Wang J, Yin JC, Xu L, Zhou JN. 2014. Distribution of vasopressin, oxytocin and vasoactive intestinal polypeptide in the hypothalamus and extrahypothalamic regions of tree shrews. 2014. *Neuroscience*, 265: 124-136.

Peng MS, He JD, Fan L, Liu J, Adeola AC, Wu SF, Murphy RW, Yao YG, Zhang YP. 2014. Retrieving Y chromosomal haplogroup trees using GWAS data. *Eur J Hum Genet*, 22: 1046-1050.

Shi NN, Fan L, Yao YG, Peng MS, Zhang YP. 2014. Mitochondrial genomes of domestic animals need scrutiny. *Mol Ecol*, 23: 5393-5397.

Shi SY, Zhong WM, Chen H, Wang RR, Shang SZ, Liang CQ, Gao ZH, Zheng YT, Xiao WL, Sun HD. 2014. New lignans from the leaves and stems of *Schisandra chinensis* and their anti-HIV-1 activities. *Chin J Chem*, 32: 734-740.

Sun J, Zhang S, He DQ, Chen SY, Duan ZY, Yao YG, Liu YP. 2014. Matrilinial genetic structure of domestic geese. *J Poult Sci*, 51: 130-137.

Zhong Y, Song B, Mo G, Yuan M, Li H, Wang P, Yuan M, Lu Q. 2014. A novel neurotoxin from venom of the spider, *Brachypelma albopilosum*. *PLoS One*, 9: e110221.

◆ 非 SCI 论文 (11 篇)

Fan Y, Yu D, Yao YG. 2014. Positively selected genes of the Chinese tree shrew (*Tupaia belangeri chinensis*) locomotion system. *Zool Res*, 35: 240-248.

Lei AH, Zhang GH, Tian RR, Zhu JW, Zheng HY, Pang W, Zheng YT. 2014. Replication potentials of HIV-1/HSIV in PBMCs from northern pig-tailed macaque (*Macaca leonina*). *Zool Res*, 35: 186-195.

Shao XL, He SY, Zhuang XY, Fan Y, Li YH, Yao YG. 2014. mRNA expression and DNA methylation in three key genes involved in caste differentiation in female honeybees (*Apis mellifera*). *Zool Res*, 35: 92-98.

Zhang XL, Pang W, Deng DY, Lv LB, Feng Y, Zheng YT. 2014. Analysis of the levels of immunoglobulins, complements and CRP in serum of captive northern pig-tailed macaques (*Macaca leonina*). *Zool Res*, 35: 196-203.

Zhang XL, Pang W, Hu XT, Li JL, Yao YG, Zheng YT. 2014. Experimental primates and non-human primate (NHP) models of human diseases in China: current status and progress. *Zool Res*, 35: 447-464.

Zheng HY, Zhang MX, Zhang LT, Zhang XL, Pang W, Lv LB, Zheng YT. 2014. Flow cytometric characterization of leukocyte subpopulations in the peripheral blood of northern pig-tailed macaques (*Macaca leonina*). *Zool Res*, 35: 465-473.

陈鑫, 庞伟, 周衍衡, 郑永唐. 2014. 澜沧江 - 湄公河次区域 HIV-1 分子流行病学及跨境传播研究进展. 中国国境卫生检疫杂志, 37: 63-67, 72.

崔雪青, 刘光明, 彭芳, 王睿睿. 2014. 松塔化学成分及抗病毒的研究进展. 时珍国医国药, 25: 1459-1462.

吴润东, 刘光明, 庞伟. 2014. HIV 潜伏感染激活剂研究进展. 中国药理学通报, 30: 1-6.

陆翠林, 张旋, 詹金彪, 杨柳萌, 郑永唐. 2014. HIV-1 整合酶 3' 端加工抑制剂筛选方法的建立与优化. 中国药理学通报, 30: 1469-1473.

张桢, 李春艳, 郑永唐, 刘光明. 2014. 华山松松塔体外抗 HIV 活性的研究. 时珍国医国药, 25: 25-26.

出版 / 参编专著

1. 郑永唐, 姚永刚, 徐林 (主编). 2014. *树鼩基础生物学与疾病模型*. 昆明: 云南科技出版社.
2. 张高红, 郑永唐. 2014. 艾滋病免疫学研究进展 (第 27 章). *免疫学前沿进展* (第 3 版) (曹雪涛主编). 北京: 人民卫生出版社.

授权发明专利

序号	专利号	发明名称	发明人	专利权人	授权公告日
1	ZL 2013 2 0519429.2	全脑切片排刀	杨上川 张玉华 胡新天	中国科学院 昆明动物研究所	2014.01.22
2	ZL 2012 1 0102811.3	深部硬脑膜穿孔装置	杨上川 吴 晶 胡英周 马原野 胡新天	中国科学院 昆明动物研究所	2014.01.22
3	ZL 2013 2 0520310.7	用于磁共振的大动物头部固定装置	杨上川 张玉华 胡新天 王正波 胡英周	中国科学院 昆明动物研究所	2014.03.26
4	ZL 2013 2 0520404.4	检测非人灵长类动物惊吓反射的猴椅	杨上川 张玉华 翟荣伟 胡新天	中国科学院 昆明动物研究所	2014.03.26
5	ZL 2013 2 0267846.2.	一种树鼩社交行为监测箱	王 静 柴安平 徐 林 杨跃雄	中国科学院 昆明动物研究所	2014.04.02
6	ZL 2013 2 0593357.6	数字化多通道电刺激伪迹消除记录装置	张玉华 杨上川 胡新天 吴 晶 胡英周	中国科学院 昆明动物研究所	2014.04.02
7	ZL 2012 1 0509418.6	少棘蜈蚣多肽毒素 kappa-SLPTX-Ssm4a 及其基因和应用	赖 仞 容明强 杨仕隆 肖 瑶 康 迪	中国科学院 昆明动物研究所	2014.04.23
8	ZL 2012 1 0210017.0	一种治疗艾滋病的药物组合物及其制备方法、质量控制方法和用途	胡英杰 邱声祥 符林春 郑永唐	广州中医药大学; 中国科学院昆明动物研究所	2014.05.21
9	ZL 2012 1 0004227.4	基于微卫星座位多态性的中国树鼩分子遗传标识方法	姚永刚 刘小红	中国科学院 昆明动物研究所	2014.05.28



序号	专利号	发明名称	发明人	专利权人	授权公告日
10	ZL 2013 1 0236550.9	一种用于检测 TTR 基因突变 G307C 的试剂盒	姚永刚 张阿梅	中国科学院昆明动物研究所	2014.08.13
11	ZL 2012 1 0453532.1	少棘蜈蚣多肽毒素 mu-SLPTX-Ssm6a 及其基因和应用	赖 仞 容明强 杨仕隆 肖 瑶 康 迪	中国科学院昆明动物研究所	2014.12.17

申请专利

1. 赵旭东、杨东、代智、王路。一种抗肿瘤药物筛选细胞模型及其应用。专利申请号：201410381401.6(申请日期：2014 年 8 月 5 日)
2. 赖 仞、容明强、木丽仙。红瘰疣螈皮肤修复肽 cathelicidin-TV2 的应用。专利申请号：201410570522.5 (申请日期：2014 年 10 月 23 日)
3. 赖 仞、张治业。LL-37-mtDNA 复合物标志物及其应用。专利申请号：201410673406.6 (申请日期：2014 年 11 月 24 日)

举办的国际国内学术会议一览表

序号	会议名称	会议类别	会议日期	参加人数
1	2014 年研究生年会	国内	2014.7.14	200
2	2014 年昆明地区秀丽线虫学术论坛	国内	2014.08.16	60
3	第三届中国乳腺癌干细胞高峰论坛暨赖氨酸翻译后修饰及对蛋白质功能的调控作用研讨会	国际	2014.10.11-12	150
4	第二届学术委员会第二次会议	国际	2014.12.04	16
5	第三届灵长类动物模型学术论坛	国内	2014.12.04-07	150
6	“中国科学院动物模型与人类疾病机理重点实验室暨中南大学医学遗传学国家重点实验室” 2014 年联合学术年会	国内	2014.12.20-21	28

特邀报告

- [1] 如何写好自然科学基金申请? 陈策实, 昆明市第一人民医院 (昆明, 2014.01.03)
- [2] KLF5 转录因子和乳腺癌靶向治疗, 陈策实, 汕头大学医学院 (汕头, 2014.01.17)
- [3] Neuroinflammation and A-T neurodegeneration, 李家立, 云南省“六学会”2014 年新春联谊会暨学术交流 (西双版纳, 2014.01.17-19)
- [4] 肿瘤信号转导研究, 陈勇彬, 云南省“六学会”2014 年新春联谊会暨学术交流会 (西双版纳, 2014.01.17-19)
- [5] 抗 HIV 药物临床前药效学研究, 郑永唐, 贵州省分析测试研究院 (贵阳, 2014.01.21)
- [6] KLF5 转录因子和乳腺癌靶向治疗, 陈策实, 江苏省第一人民医院 (南京, 2014.02.23)
- [7] 蛋白质泛素化修饰和和乳腺癌靶向治疗, 陈策实, 苏州大学 (苏州, 2014.04.10)
- [8] 蛋白质泛素化修饰和和乳腺癌靶向治疗, 陈策实, 中南民族大学大学生科院 (武汉, 2014.04.11)
- [9] 米非司酮: 三阴性乳腺癌治疗新策略? 陈策实, 华中科技大学同济医学院附属协和医院 (武汉, 2014.04.12)
- [10] HECTD3 E3 ubiquitin ligase suppresses apoptosis through ubiquitinating MALT1 and Caspase-8 in breast cancer. Ce-Shi Chen. Sumo, ubiquitin, UBL proteins: implications for human diseases (上海, 2014.05.10-13)
- [11] 艾滋病免疫学与灵长类动物模型研究, 郑永唐, 第 16 届中国科协年会 - 感染、免疫和疫苗分会场 (昆明, 2014.05.24)
- [12] KLF5 转录因子作为三阴性乳腺癌治疗靶点的研究, 陈策实, 滨州医学院 (烟台, 2014.05.26)
- [13] 蛋白质泛素化修饰和乳腺癌, 陈策实, 烟台大学 (烟台, 2014.05.26)
- [14] 蛋白质泛素化修饰和乳腺癌, 陈策实, 天津医科大学 (天津, 2014.05.29)
- [15] Host-derived pore-forming toxin-like protein and trefoil factor complex protects the host against microbial infection, 张云, 第十届亚太地区国际动植物微生物毒素学术大会 (长沙, 2014.06.14-18)
- [16] Iron facilitates fat uptake via *sgk-1* and *acs-20* in *C. elegans*. Bin Liang. Aging, Metabolism, Pathogenesis, Stress, and Small RNAs in *C. elegans* (美国, 2014.07.10-16)
- [17] 宿主限制因子 TRIM5/TRIMCyp 及艾滋病灵长类动物模型研究, 郑永唐, 中国农业科学院哈尔滨兽医研究所 (哈尔滨, 2014.08.01)
- [18] Targeting KLF5 in triple negative breast cancer, 陈策实, FASEB: Biology and Pathobiology of Kruppel-like Factors, Aug 3-8, Snowmass, CO, USA (美国, 2014.08.03-08)
- [19] 艾滋病免疫学与灵长类动物模型研究, 郑永唐, 《中国免疫学杂志》第 15 届学术研讨会暨创刊 30 年、魏曦院士诞辰 110 周年纪念会 (遵义, 2014.08.09)
- [20] KLF5 transcription factor: a component of Hippo pathway. Ce-Shi Chen. Medical College of Georgia, RGU, Augusta, GA, USA (美国, 2014.08.11)
- [21] The role of KLF5 transcription factor in breast cancer. Ce-Shi Chen. Moffitt Cancer Center, Tampa, FL, USA (美国, 2014.08.13)
- [22] Vertebrate pore-forming toxin in innate immunity, 向阳, 中国生物化学与分子生物学会第十一次会员



- 代表大会暨 2014 年全国学术会议—青年科学家论坛（厦门，2014.08.21–23）
- [23] Frog skin toxin peptide to probe human pathophysiology, 郭小龙, 中国生物化学与分子生物学会第十一次会员代表大会暨 2014 年全国学术会议—博士生论坛（厦门，2014.08.21–23）
- [24] 宿主限制因子 TRIM5 α /TRIMCyp 及艾滋病灵长类动物模型研究, 郑永唐, 云南省免疫学会成立 20 周年学术研讨会暨云南省第二届生物技术临床转化专题研讨会（昆明，2014.08.23）
- [25] Targeting KLF5 in triple negative breast cancer, 陈策实, 第二届滨海国际医学论坛（肿瘤专题），上海奉贤区中心医院（上海，2014.08.30）
- [26] 米非司酮抑制 KLF5 表达治疗三阴性乳腺癌, 陈策实, 湖南师范大学医学院（长沙，2014.09.15）
- [27] 米非司酮抑制 KLF5 表达治疗三阴性乳腺癌, 陈策实, 湘雅医学院附二院（长沙，2014.09.16）
- [28] Selective loss of 5hmc links ATM-deficiency to Purkinje cell vulnerability, 李家立, 复旦大学脑科学研究院（上海，2014.09.17）
- [29] 如何写好自然科学基金标书? 陈策实, 湘雅医学院附三院（长沙，2014.09.17）
- [30] Iron facilitates fat uptake via *sgk-1* and *acs-20* in *C. elegans*, 梁斌, 2014 年 lipidall 脂代谢国际学术会议（北京，2014.09.17–19）
- [31] 乳腺癌靶向治疗和免疫治疗, 陈策实, 艾维康公司（北京，2014.09.20）
- [32] 蛋白质泛素化修饰和乳腺癌靶向治疗, 陈策实, 上海奉贤区中心医院（上海，2014.09.26）
- [33] 蛋白质泛素化和乳腺癌靶向治疗, 陈策实, 第三届乳腺癌干细胞高峰论坛暨赖氨酸翻译后修饰对蛋白质功能调控作用研讨会（腾冲，2014.10.12）
- [34] 乳腺癌靶向治疗, 陈策实, 湖南大学生物学院（长沙，2014.10.25）
- [35] 抗 HIV 药物临床前药效学评价及动物模型研究, 郑永唐, 艾滋病相关实验检测技术及质量控制研讨班（昆明，2014.10.27）
- [36] The role of KLF5 transcription factor in the Hippo signaling pathway. Ce-Shi Chen. The 4th workshop on the Hippo pathway（厦门，2014.11.01）
- [37] 抗菌肽对痤疮的治疗及其应用, 赖仞, 韩国化妆品学会（韩国，2014.11.14–16）
- [38] Developing KLF5 transcription factor inhibitors for cancer therapy, 陈策实, 转化医学国际论坛（南宁，2014.11.19–21）
- [39] Selective loss of 5hmc links ATM-deficiency to Purkinje cell vulnerability, 李家立, 第三届灵长类动物模型学术论坛（昆明，2014.12.04–07）
- [40] 树鼯基础生物学和疾病模型, 梁斌, 2014 年“第三届灵长类动物模型学术论坛”（昆明，2014.12.04–07）
- [41] 中国猕猴免疫衰老及老年艾滋病猴模型感染早期研究, 郑永唐, 第三届灵长类动物模型学术论坛（昆明，2014.12.04–07）
- [42] Animal models, human disease mechanisms and pharmaceuticals, 姚永刚, 第三届灵长类动物模型学术论坛（昆明，2014.12.04–07）
- [43] 抑郁症、早期逆境猕猴模型的建立及相关研究, 胡新天, 第三届灵长类动物模型学术论坛（昆明，2014.12.04–07）

参加学术会议一览表

序号	时 间	会议名称	地 点	参加人员
1	2014.01.17-01.19	云南省“六学会”2014年新春联谊会暨学术交流会	西双版纳	赵旭东、李家立、陈勇彬、杨翠萍
2	2014.02.04-02.21	“癌症表观遗传学”国际研讨会	美国	周巨民
3	2014.04.12	武汉协和临床研究前沿技术研讨会	武汉	陈策实
4	2014.05.10-05.13	Sumo, Ubiquitin, UBL Proteins: Implications for Human Diseases	上海	陈策实、秦君英、孔燕杰、
5	2014.05.16-05.18	BIT Cancer meeting	南京	刘 蓉、王春艳
6	2014.06.0.6	云南省第四届女性恶性肿瘤诊治规范及进展研讨班	昆明	陈策实
7	2014.06.14-06.18	第十届亚太地区国际动物植物微生物毒素学术大会	长沙	张 云、向 阳、李盛安、杨新旺、赵 锋、郭小龙、赖 仞、容明强
8	2014.06.24-06.26	“脑功能连接图谱计划”战略性先导科技专项中期交流会	上海	徐 林、毛榕榕、周启心、井 亮、周 恒
9	2014.06.26-06.28	中国神经科学学会精神病学基础与临床分会	南昌	徐 林、贾云芳、周启心、单丽丽、周 恒
10	2014.07.10-07.16	Aging, Metabolism, Pathogenesis, Stress, and Small RNAs in <i>C.elegans</i>	美国	梁 斌
11	2014.07.11-07.20	中国免疫学会第三届博士研究生暑期学校	北京	张明旭
12	2014.07.23-07.25	第三届全国免疫学博士生论坛	上海	母 丹
13	2014.08.03-08.08	FASEB: Biology and Pathobiology of Kruppel-like Factors	美国	陈策实
14	2014.08.08-08.10	中国免疫学杂志第15届学术研讨会	遵义	郑永唐、郑宏毅
15	2014.08.17-08.19	6 th International Symposium on Primate Research-Frontiers in Primate Biomedicine and Human Complex Diseases	昆明	梁 斌
16	2014.08.18-08.21	中国免疫学会第九届全国免疫学学术大会	济南	郑永唐、赵旭东、杨柳萌、张高红、田仁荣、母 丹、
17	2014.08.21-08.23	中国生物化学与分子生物学会第十一次会员代表大会暨2014年全国学术会议	厦门	张 云、向 阳、郭小龙
18	2014.08.30	第二届滨海国际医学论坛	上海	陈策实
19	2014.09.12-09.14	第二届全国秀丽线虫PI会议	杭州	梁 斌
20	2014.09.17-09.19	2014年lipidall脂代谢国际学术会议	北京	梁 斌、张林强
21	2014.09.27	第八届前列腺疾病论坛	上海	陈策实
22	2014.10.11-10.13	第四次国际暨第十三次全国膜生物学学术讨论会	大理	梁 斌、张玉茹、张治国、张林强、张 伟
23	2014.10.15-10.18	国家基金委中加健康研究合作计划联合项目研讨会	成都	徐 林、周启心



序号	时间	会议名称	地点	参加人员
24	2014.10.22-10.24	第三届全国病毒学研究生论坛	武汉	陈鑫、许凌、李欣
25	2014.10.25	肿瘤医学高端论坛	长沙	陈策实
26	2014.10.31-11.02	第四届 Hippo 会议	厦门	陈策实、王春艳、时培果、李富兵
27	2014.11.15-11.16	第二届国际疱疹病毒学会议	广州	周巨民
28	2014.11.15-11.19	国家自然科学基金重大研究计划“情感和记忆的神经环路基础”2014年度总结会暨国际研讨会，	长沙	徐林
29	2014.11.19-11.21	转化医学国际论坛	南宁	陈策实、葛广哲、孔燕杰
30	2014.11.22-11.23	2014年全国生物安全与防护装备学术研讨会	海口	张高红
31	2014.12.18-12.19	第七届广州国际干细胞与再生医学论坛暨第三届中国再生细胞生物学年会	广州	毕蕊、苏凌燕

合作交流与人员访问

- [1] 2014年1月20-21日，应贵州省分析测试研究院邀请，实验室徐林和郑永唐研究员访问了该院并进行了合作研究的讨论。
- [2] 2014年3月18-20日，应郑永唐研究员邀请，美国 Children's National Medical Center 刘阳教授和中国科学院生物物理研究所张立国研究员访问了实验室并且讨论了合作的国家重大研究专项课题进展。
- [3] 2014年3月20日，应陈策实研究员邀请，清华大学干细胞与再生医学研究中心、博士生导师沈沁教授访问昆明动物所并做了题目为“Regulation of neural stem cell development by intrinsic mechanisms and niche factors”的学术报告。
- [4] 2014年4月4日，应梁斌研究员邀请，美国奥本大学兽医学院基础兽医学系陶亚雄教授至昆明动物所，为全所师生作了题为“Melanocortin-4 receptor mutations and monogenic obesity: Towards personalized medicine”的学术报告。
- [5] 2014年4月16日，应赖仞研究员邀请，香港科技大学教授、中国科学院张明杰院士访问昆明动物研究所，作了题为“神经信号传递及精神疾病的结构生物学研究”的精彩报告。
- [6] 2014年4月18日，应陈策实研究员邀请，中科院生物物理所蛋白质与多肽药物重点实验室主任、北京市生物大分子药物转化工程中心主任阎锡蕴研究员访问昆明动物所，并做了题为“CD146：肿瘤血管新靶标及作用机制”的学术报告。
- [7] 2014年4月24日，应李家立研究员邀请，华中科技大学武汉光电国家实验室李浩洪教授至昆明动

- 物所，做了题为“中央杏仁核和情感记忆”的学术报告。
- [8] 2014年5月9日应陈策实研究员邀请，军事医学科学院药物毒物研究所所长、中国科学院张学敏院士访问昆明动物所，做了题为“基于临床信息的肿瘤分子网络研究”的精彩学术报告。
- [9] 2014年5月12日，应李家立研究员邀请，香港大学李嘉诚医学院李洪英博士到昆明动物所，做了题为“Secondary degeneration after partial optic nerve transection: mechanisms and the neuroprotective effects of lycium barbarum”的学术报告。
- [10] 2014年6月13日，应姚永刚研究员邀请，南京大学黄行许教授访问昆明动物所，并为研究所师生作了题为“Gene targeting with programmable nucleases in animal model generation and beyond”的精彩学术报告。
- [11] 2014年7月10日，应陈策实研究员邀请，美国 Georgia Regents University 药理与毒理系周继亮副教授到昆明动物所做了题为“Role of Hippo-YAP signaling in smooth muscle phenotypic modulation and development”的学术报告。
- [12] 2014年7月18日，应梁斌研究员邀请，中国科学技术大学生命科学学院白丽教授至昆明动物所，为课题组师生讲解了肝脏和脂肪组织慢性炎症的发生机制，及不同抗原提呈细胞对NKT细胞的活化及其机制。
- [13] 2014年7月20至8月22日，美国宾夕法尼亚大学医学院 Nigel Fraser 教授作为中国科学院特聘研究员访问了实验室。
- [14] 2014年8月8日，应徐林研究员邀请，人类精神疾病与动物模型研究领域国际著名学者、以色列海法大学神经生物学系 Gal Richter-Levin 教授到访实验室，做了题为“Developing an Animal Model of Post-traumatic stress Disorder”的学术报告。
- [15] 2014年8月30日-9月2日，应中国农业科学院哈尔滨兽医研究所兽医生物技术国家重点实验室郑永辉研究员邀请，郑永唐、李明华、母丹访问了中国农业科学院哈尔滨兽医研究所并参加了高等级生物安全实验室，郑永唐研究员作了“宿主限制因子 TRIM5/TRIMCyp 及艾滋病灵长类动物模型研究”学术报告。
- [16] 2014年9月22日，应陈策实研究员邀请，四川大学华西第二医院万华靖副研究员访问昆明动物所，为全所师生做了题为“上皮极性调控与肺发育”的学术报告。
- [17] 2014年9月22日，应梁斌研究员邀请，脂类代谢研究专家 University of California 教授 Kaveh Ashrafi 至昆明动物所，为全所师生作了题为“An ancient mechanism linking metabolism to neural functions”的学术报告。
- [18] 2014年10月13日，应陈勇彬研究员的邀请，中国科学院上海生命科学研究院生物化学与细胞生物学研究所研究员高大明、中南大学升华学者特聘教授陶永光、东南大学陈礼明教授到昆明动物研究所进行学术交流，并分别围绕肿瘤专题为全所师生作了精彩的学术报告。
- [19] 2014年10月15日，应姚永刚研究员、徐林研究员和李家立研究员的邀请，来自美国国立卫生研究院 (NIH) 神经突触功能研究室主任盛祖杭教授、中科院动物研究所的陈隼教授，以及来自美国罗格斯大学 (Rutgers University) 的蔡倩教授一行三人到昆明动物所进行学术交流，并分别做了精彩学术报告，报告题目分别为“Mitochondrial Trafficking and Anchoring: Impact on Synaptic



- Transmission and Neurodegeneration”、“Molecular Regulation of Mitochondrial Autophagy”、“Late Endocytic Transport: Impact on Autophagy-Lysosomal Function and Neurodegeneration”。
- [20] 2014年10月23日上,应陈策实研究员邀请,现任美国Wadsworth Center研究员,纽约州立大学(奥尔巴尼分校)公共卫生学院环境健康科学系分子毒理学助理教授顾军到昆明动物所进行学术交流,做了题为“Application of Novel P450 Reductase Knockout Mouse Models in Toxicology Studies”的学术报告。
- [21] 2014年10月31日,应梁斌研究员邀请,武汉大学中南医院医学科学研究中心主任刘松梅教授至昆明动物所,为全所师生作了题为“DNA和RNA甲基化及其检测”的学术报告。
- [22] 2014年11月12日,应姚永刚研究员邀请,中国科学院上海生命科学研究院生物化学与细胞生物学研究所王琛研究员和中国农业大学赵要风教授到该所进行学术交流,分别作了题为“Innate Immune Signaling of Host and Microbial Interaction”和“Evolution of immunoglobulin genes in jawed vertebrates”的精彩报告。
- [23] 2014年11月25日,应陈策实研究员邀请,中科院上海生命科学院/上海交通大学医学院健康科学研究所钱友存研究员到昆明动物所进行学术交流,做了题为“白介素-17家族细胞因子的功能与作用机制”的学术报告。
- [24] 2014年12月2日-27日,实验室研究生张悦同学至中国科技大学生命科学学院,开展天然活性肽溶液构象的合作研究。
- [25] 2014年12月4日,应赵旭东研究员邀请,美国哥伦比亚大学的Antonio Iavarone教授至昆明动物所做了题为“The Master Regulators and Drivers of Oncogenesis of Glioblastoma”的学术报告。
- [26] 2014年12月28-29日,实验室张云课题组与赖仞课题组共同接待了中国科技大学生命科学学院滕脉坤教授带队的一行六人,双方就建立“中科大——昆明动物所-天然多肽药物联合实验室”的框架建议进行了深入探讨。

毕业研究生一览表

序号	姓名	学位	导师姓名	毕业时间
1	马亮	博士	姚永刚	2014.03
2	赵锋	博士	张云	2014.05
3	杨新旺	博士	张云	2014.05
4	姚志红	博士	郑永唐	2014.05
5	晏婷	博士	胡新天	2014.07
6	杨美凤	博士	胡新天	2014.07
7	林海	博士	胡新天	2014.07
8	胡英周	博士	胡新天	2014.07
9	Joshua D. Rizak	博士	胡新天	2014.09

序号	姓名	学位	导师姓名	毕业时间
10	熊贵静	博士	徐 林	2014.10
11	谭继伟	博士	徐 林	2014.10
12	贾云芳	博士	徐 林	2014.10
13	王 静	博士	徐 林	2014.10
14	周 恒	博士	徐 林	2014.10
15	毕 蕊	博士	姚永刚	2014.11
16	许 凌	博士	姚永刚	2014.11
17	张治业	博士	赖 仞	2014.11
18	唐 璟	博士	赖 仞	2014.11
19	储训训	硕士	胡新天	2014.01
20	胡秋香	硕士	姚永刚	2014.03
21	于成龙	硕士	徐 林	2014.05
22	陆翠林	硕士	郑永唐	2014.05
23	周凯峰	硕士	张 云	2014.05
24	刘 杰	硕士	张 云	2014.05
25	刘 杰	硕士	赖 仞	2014.05
26	张美玲	硕士	赖 仞	2014.05
27	康 迪	硕士	赖 仞	2014.05
28	童耀辉	硕士	赵旭东	2014.06
29	郭 颖	硕士	赵旭东	2014.06
30	廖莎莎	硕士	梁 斌	2014.07
31	王中冕	硕士	胡新天	2014.07
32	杨 睿	硕士	周巨民	2014.07
33	高海霞	硕士	周巨民	2014.07
34	丁泽阳	硕士	徐 林	2014.10
35	郭 昊	硕士	徐 林	2014.10
36	李莹超	硕士	徐 林	2014.11
37	丁毅弘	硕士	梁 斌	2014.12
38	陈 曦	硕士	陈策实	2014.12



在读研究生及博士后一览表

序号	导师	硕士生	博士生	博士后
1	徐 林	唐研平、马 晨、李 勳、浦德林、王妮娅	余大富、柴安平、甘 平、单丽丽、焦春香、李津南、陈雪峰、杨春先	
2	郑永唐	罗梦婷、张晓亮、张琳荀、姜 瑾、连晓东、王 萍、叶 梅、陈 敏、杨 翔、宋嘉豪、向思颖、马燕林	朱 林、朱家武、张喜鹤、田仁荣、母 丹、陈 欢、郑宏毅、陈 鑫、张明旭	
3	陈策实	葛广哲、李思源、邵 明、杨光玺、王海霞	贾 琳、王春艳、吴 静、秦君英、时培果、孔燕杰、李富兵、梁慧春	
4	张 云	兰新强、王齐权、商伟杰、张玉衍、刘 龙、汪凌燕、张 悦	郭小龙、高振华	
5	赖 仞	龙承波、唐小芄、李博文、罗 雷、王云飞、陆先翠、韩亚兰	杨仕隆、郝 雪、胥 诚、段自磊、Hakim、申传斌	何小芹
6	姚永刚	徐 敏、李国栋、武 勇、向 群、彭 莉、吕 莉、李 晓	张登峰、范 宇、苏凌燕	郭 立
7	胡新天	郑 娜、廖志星、王文超、李智飞、张琳恒、李臻慧	李 浩、黄柏慧、朱小庆、魏景宽、张之一、吴诗昊、拉齐兹、翟荣伟、吴绪军、戚仁莉、何夏萍、白斯玛	
8	梁 斌	姜 雪、刁志清、吴杰宇、张 伟、何宝申	王海臻、谢苍桑、张静静、张治国、张林强	
9	赵旭东	刘婷婷、李仕容、李 磊、杨慧卉、王 娜、张丁鹏	杨 东、涂 秋、孙 彬、周 霞、代 智、李 媛	
10	周巨民	张秋平、胡本霞、傅锦林、俞亚芬、王二林	郎丰超、李丽红、李卓然、鲁丹枫、李 欣	
11	陈勇彬	申秋硕、苗英杰	江丽萍	
12	李家立	魏 姝、陈 菲	蒋德伟	陈千权
13	杨 建	叶臣君、苏德源、许志纯	李 欢	



中國科學院昆明動物研究所
KUNMING INSTITUTE OF ZOOLOGY .CAS

地址：云南省昆明市教场东路32号 邮编：650223

电话：0871-65197869 传真：0871-65197869

网址：<http://iip.kiz.ac.cn:8080>