



# AMHD

Key Laboratory of Animal Models and Human Disease Mechanisms

中国科学院动物模型与人类疾病机理重点实验室

## 2016年度报告

### ANNUAL REPORT



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

# C 目 录

## CONTENTS

前言	1
主任致辞	2
实验室总体概况	3
实验室大事记	5
学科组介绍	7
主要研究进展	24
科研项目一览表	47
对外科技服务	50
个人或集体荣誉称号	50
新任职	51
发表论文列表	51
出版 / 参编专著	59
申请专利	59
授权专利	60
举办的国际国内学术会议一览表	61
特邀报告	61
参加学术会议一览表	63
合作交流与人员访问	67
毕业研究生一览表	70
博士后出站一览表	70
在读研究生及博士后一览表	71



# 前言

“动物模型与人类疾病机理重点实验室”（以下简称实验室）始建于2005年，经过3年多的建设发展，2008年12月被批准为中国科学院重点实验室。目前实验室同时汇聚了“云南省动物模型与人类疾病机理重点实验室”和“云南省活性多肽研究与利用重点实验室（筹）”两个省级重点实验室的核心力量，共有17个课题组。实验室首届主任和副主任分别由徐林研究员和郑永唐研究员担任，首届学术委员会主任和副主任分别由孙汉董院士和张云研究员担任。

自成立之初，实验室就立足于我国西南和东南亚丰富的生物多样性资源优势，面向国家战略需求和世界科技前沿，紧紧围绕研究所核心科研布局与“135”发展规划，针对神经系统疾病、感染性疾病、肿瘤和代谢性疾病等人类重大疾病，创建疾病动物模型，特别是灵长类动物和树鼩疾病模型，解析疾病机理，发现和鉴定疾病生物标志物及新的治疗靶点，利用特色动物活性分子，研发疾病治疗先导药物与干预措施，为推进我国人口健康和生物医药产业发展做出应有的贡献。

实验室自成立以来，多次得到科技部、国家基金委、中国科学院和云南省等领导的亲切关怀和指导。全国人大常委会副委员长、中国科学院时任院长路甬祥非常关心实验室的发展，曾亲自批示：“该实验室方向重要，又有地域资源和人才优势，应加强加快建设，争取早日成为国家重点实验室”。

# 主任致辞

律回春晖渐，万象始更新。我们告别了奋发有为的 2016 年，迎来充满希望的 2017 年。这一年，“中国科学院动物模型与人类疾病机理重点实验室（以下简称实验室）”全体人员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，齐心协力、开拓进取，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可喜成绩。

这一年，实验室创新能力与成果产出进一步提升。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，共发表相关论文 108 篇，第一单位 SCI 论文 55 篇，IF>5 的论文 41 篇，IF>9 的论文 6 篇；共申请专利 10 项，获得授权专利 4 项，其中 1 项为国际授权专利；主编出版专著 1 本。成功申请科技部重点专项、中科院战略性先导专项、国家自然科学基金以及地方基金等项目 58 项，其中主持 51 项，参加 7 项，新增科研经费 5238.04 万元。

这一年，实验室队伍建设取得新进展。成功引进中科院“百人计划”2 人，进一步壮大和优化了队伍结构；共培养毕业研究生 33 人，其中博士 16 人，硕士 17 人；出站博士后 2 人；1 人入选“万人计划”百千万工程领军人才；2 人入选科技部中青年科技创新领军人才；1 人入选 2016 年度中国科学院青年创新促进会会员；2 名研究生获得国家奖学金；1 名研究生获得中国科学院院长优秀奖；3 名研究生获得中国科学院地奥奖学金。

这一年，实验室学术交流稳步推进。继续举办品牌系列会议“国际乳腺癌干细胞高峰论坛”和“灵长类动物模型学术论坛”；PI、工作人员及研究生参加国内外学术会议 153 人次，国内外学术互访 37 次，应邀作报告 46 人次，接收来自云南大学等 20 所高等科研院所的客座人员 48 人次。

这一年，实验室科普宣传工作取得突破进展。首次举办“疾病机理与动物模型”暑期班，让全国各地的本科生走进实验室了解实验室，从而走近科研热爱科研，起到了很好的宣传作用。

这一年，实验室科研平台建设与技术研发成效显著。“云南省活性多肽研究与利用重点实验室（筹）”获得科技厅批准；成功建立树鼩转基因技术和猕猴活体微量取样技术；成功构建精神分裂症遗传研究数据库；成功搭建猕猴双光子显微镜实验平台和高原低氧、紫外模拟工作站。

机遇蕴含精彩，创新成就伟业。新的一年开启新的希望，新的征程承载新的梦想。2017 年，正是我们扬帆远航、谱写华章的关键一年！让我们齐心协力，抓住机遇、团结拼搏、锐意进取，增强责任感、使命感、紧迫感，用辛勤的耕耘，与时俱进，去收获希望，收获明天！

陈策实



# 实验室总体概况

## 一、学术委员会

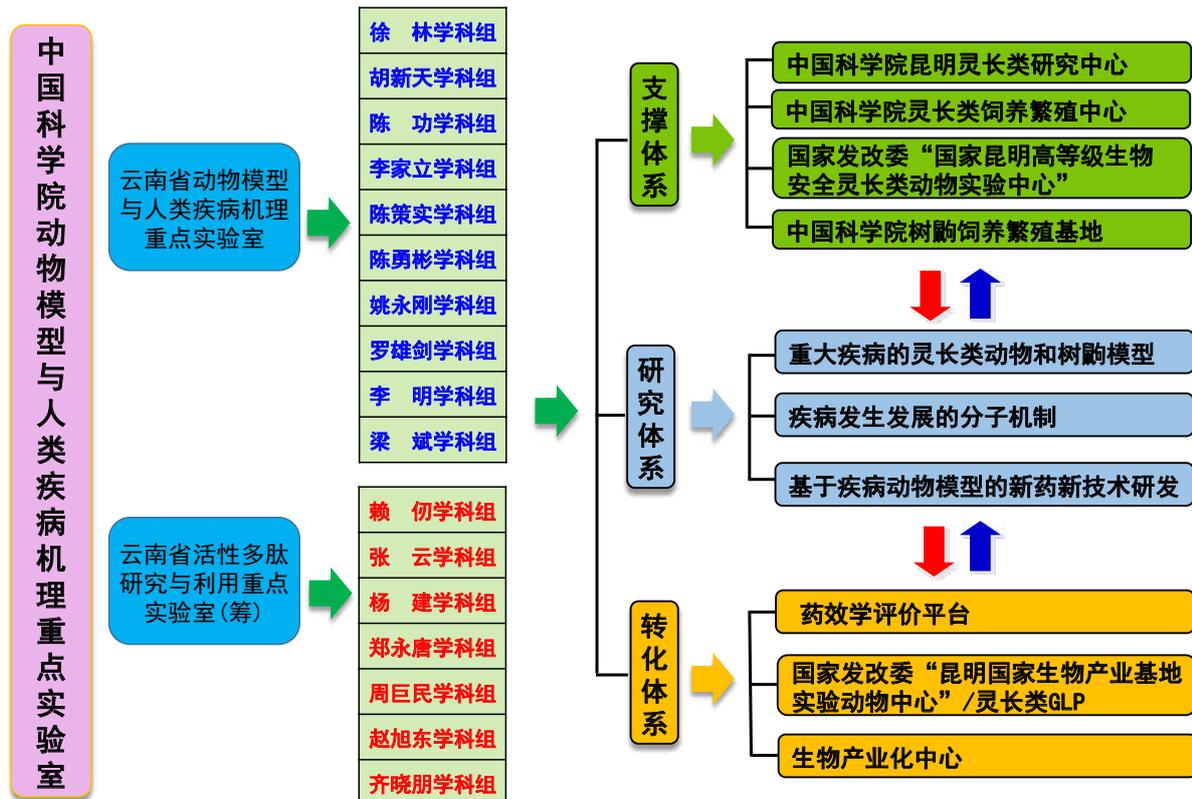
主任：周琪 院士

副主任：陈勇彬 研究员

委员：

周琪 院士	张亚平 院士
牛立文 教授	张克勤 教授
李党生 研究员	张陆勇 教授
王贵海 研究员	陈策实 研究员
陈勇彬 研究员	赖 仞 研究员

## 二、实验室组织结构



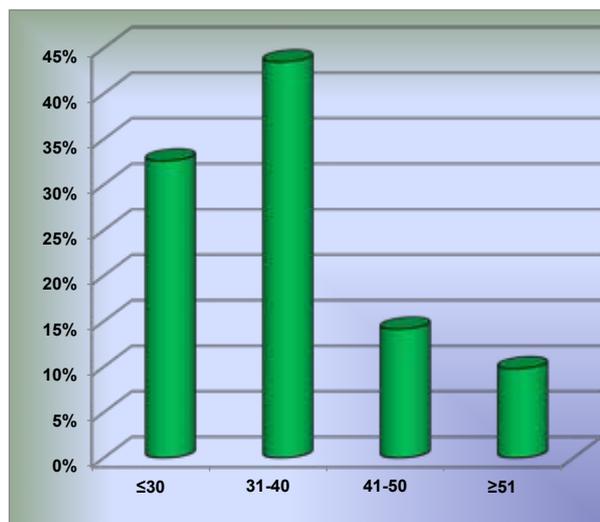
## 实验室总体概况

### 三、实验室现任领导

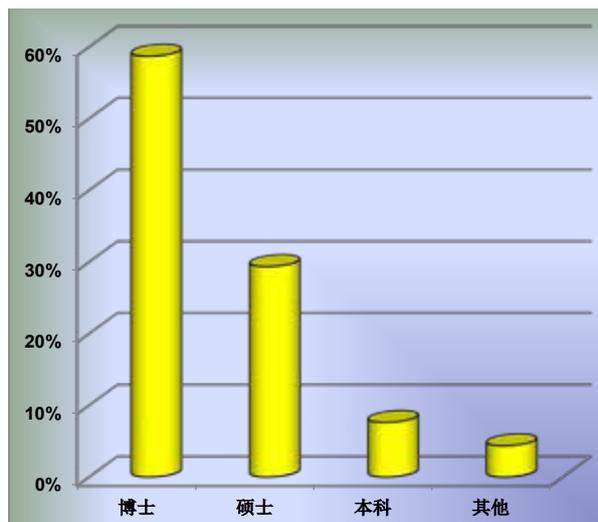
主任：陈策实 研究员  
副主任：梁 斌 研究员

### 四、研究队伍

实验室现有固定人员 92 人，其中博士 54 人，硕士 27 人；高级职称 33 人，中级职称 34 人。拥有“国家杰出青年”4 人，云南省科技领军人才 2 人，云岭学者 2 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”7 人，“国家优秀青年”2 人，“云南省中青年学术与技术学科带头人”6 人，“云南省创新团队”1 个。



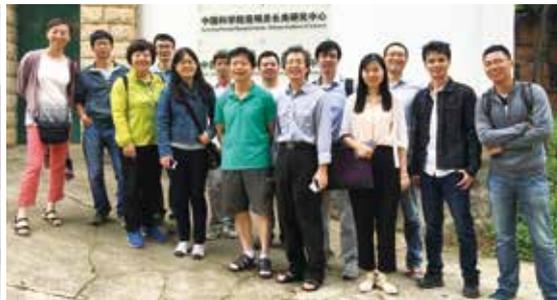
实验室固定人员年龄状况



实验室固定人员学历状况



## 实验室大事记



2016年6月15-17日，由重点实验室牵头承办的科技部973项目“灵长类神经回路精细结构成像的新方法和新工具”中期总结评审会议在昆明顺利举行。来自科技部、浙江大学等国内6家单位的近50名专家学者参加了本次会议。部分与会专家还参观了中国科学院昆明灵长类研究中心。



第一届“疾病机理与动物模型”暑期班于2016年7月18-24日在昆明动物所举行。此次暑期班由重点实验室和研究生部联合举办。为期一周的暑期班为学员们安排了专家讲座、实验室实践、大型仪器中心及灵长类研究中心参观、推免生面试、实习情况汇报等多项丰富多彩的活动。让全国各地的本科生走进实验室，从而走近科研热爱科研，起到了很好的宣传作用。



2016年8月18-21日，“动物模型与人类疾病机理学术论坛”暨2016年研究生年会在玉溪师范学院举行。本次会议由中国科学院昆明动物研究所主办、玉溪师范学院承办。会议共分为专家报告、研究生报告、墙报现场评比和颁奖4个环节；来自重点实验室、香港中文大学、中南大学、苏州大学和玉溪师范学院的近150名师生参加了会议。

## 实验室大事记



2016年11月2-4日，第四届灵长类动物模型学术论坛在云南昆明举办。本届会议由中国科学院昆明动物研究所主办，中国科学院/云南省动物模型与人类疾病机理重点实验室、中国科学院昆明灵长类研究中心和《Zoological Research》编辑部联合承办。来自国内外20多个高等院校、科研院所及企业的近100名专家学者和研究生参加了会议。本次论坛的名誉主席为中国科学院副院长张亚平院士，会议主席为昆明动物所所长姚永刚研究员。



2016年10月8-11日，第五届国际乳腺癌干细胞高峰论坛暨第四届滨海国际医学论坛在上海举办。本届会议由中国科学院昆明动物研究所和上海交通大学附属第六人民医院（南方医科大学附属奉贤医院）联合举办。詹启敏院士和洪明奇教授担任大会共同主席。重点实验室陈策实研究员和上海交通大学附属第六人民医院程英升院长担任大会执行主席。



2016年11月9-13日，重点实验室的郑永唐研究员、梁斌和赵旭东研究员及7名研究生（杨东、高振华、梁慧春、杨馥茵、罗雷、张林强、罗荣灿）应邀参加了“两岸三地生命科学文化节暨香港中文大学2016生物医学学院研究生日”活动。



## 学习记忆

徐林, 学科组负责人, 研究员, 博士生导师, 中国科学院百人计划(1999)、杰青(1999)、万人计划(2016)。1985年毕业于四川南充师范学院(现西华师范大学)获学士学位。1990年获中国科学院昆明动物研究所硕士学位。1994-1995年英国伦敦大学药学院药理学系访问学者。1995-1998年爱尔兰都柏林大学三一学院药理学系获理学博士。1998年回国建立中国科学院昆明动物研究所学习记忆实验室。主要从事学习记忆的神经环路研究, 并应用于抑郁症、孤独症、毒品成瘾、老年痴呆症等脑重大疾病研究。在 *Nature*、*Cell*、*Neuron*、*PNAS*、*J Neurosci*、*Biol Psychiat* 等国际学术刊物发表 140 余篇 SCI 论文, 被引用 4200 多次, 它引 H 指数为 34, 2016 年被爱斯维尔列入论文高被引用的中国学者(细胞生化领域)。国际杂志 *Neural Plast* 和 *Behav Brain Res* 编辑。参加和负责两项 CFDA 一类新药的筛选、药理药效学研究, 均在 II 期临床试验中。已培养或联合培养硕士、博士、博士后数十名。

## Learning and Memory

**Lin Xu Ph.D.**, Professor & Principal Investigator, graduated from Nanchong Normal University in 1985, earned his MSc from Kunming Institute of Zoology (KIZ), Chinese Academy of Sciences in 1990, and Ph.D. from Department of Pharmacology and Therapeutics, Trinity College of Dublin, Ireland, and returned to KIZ in 1998. His major interest is to study the circuit mechanism of learning and memory, which is applied for understanding pathological mechanisms of major depressive disorder, autism spectrum disorder, drug addiction, and Alzheimer's disease etc. He published about 140 SCI papers in *Nature*, *Cell*, *Neuron*, *PNAS*, *J Neurosci*, *Biol Psychiat*, which are cited more than 4200 times, and H-index excluding self-citations is 34, as one of the top cited Chinese authors listed by Elsevier in 2016. He is an editor of *Neural Plast* and *Behav Brain Res*. He developed two novel drugs, both of which are currently under clinical trial phase II.

**Email:** lxu@vip.163.com

### 研究团队 (Research Team)

#### 工作人员 (Laboratory Staff)

周启心 博士 副研究员  
Dr. Qixin Zhou, Associate Professor  
毛榕榕 博士 副研究员  
Dr. Rongrong Mao, Associate Professor  
杨跃雄 本科 副研究员  
Yuexiong Yang, Associate Professor  
王丽萍 大专 实验室管家  
Liping Wang, Lab Manager  
井亮 博士 助理研究员  
Dr. Liang Jing, Research Associate  
刘金阳 硕士 研究实习员  
Jinyang Liu, Research Assistant  
糜佳霖 硕士 研究实习员  
Jialin Mi, Research Assistant  
聂修鹏 硕士 研究实习员  
Xiupeng Nie, Research Assistant

#### 博士后 (Postdoctoral Fellow)

蒋丽珠 Lizhu Jiang

#### 研究生 (Graduate Students)

焦春香 Chunxiang Jiao  
陈雪峰 Xuefeng Chen  
杨春先 Chunxian Yang  
谭娅红 Yahong Tan  
赵白真 Baizhen Zhao  
马晨 Chen Ma 浦德林 Delin Pu  
王妮妮 Niya Wang 刘超 Chao Liu  
徐小珊 Xiaoshan Xu 李勣 Meng Li  
候雪飞 Xuefei Hou 李津南 Jinnan Li

## 学科组研究方向及 2016 年度主要研究进展

学科组主要从事学习记忆的神经环路研究, 涉及条件性基因操作、分子信号通路、突触可塑性、局部环路、长投射网络、脑成像、行为学, 以及相应的技术如电生理、病毒示踪、光遗传等。

2016 年度的主要工作进展包括: 1) 发现记忆泛化的神经环路机制; 2) 发现丹参单酚酸 A 能促进缺血性神经损伤后的记忆功能恢复; 3) 发现孤独症易感基因 *P-REX1* 和 *PTEN* 导致反转学习缺陷和工作记忆缺陷的神经机制; 4) 发现应激通过抑制 Rac1 活性使得恐惧记忆持续不消退的机制。

## Research Fields and Progress in 2016

We are interested in the circuit mechanism of learning and memory, and applying this knowledge and study techniques for understanding the pathological mechanisms of mental disorders and Alzheimer's disease, in the levels of genotype, molecular signaling, synaptic plasticity, local circuit, projection network, brain imaging and behavior, which require the techniques such as multi-array single unit recording, whole cell recording, viral tracing, optogenetic and chemogenetic.

Our major progresses in 2016 include: 1) The circuit mechanism of memory generalization. 2) Extending the therapy time window of acute ischemic stroke and promoting functional recovery in rodents by Salvianolic acid A. 3) Deficit of reversal learning or working memory is resulted from knockout of *P-REX1* or *PTEN*, both of which are risky genes associated with autism spectrum disorder in children. 4) Inhibition of Rac1 activity in the hippocampus led to more persisting of contextual fear memory.

## 运动感觉及其整合

**胡新天**, 学科组负责人, 研究员, 博士生导师。1991 年获昆明动物研究所硕士学位, 2000 年获美国普林斯顿大学博士学位, 此后继续于美国贝勒医学院从事博士后研究。2005 年, 作为中科院百人计划的人才, 回国进入昆明动物研究所工作, 并建立了感觉与运动整合实验室。目前主要从事非人灵长类退行性疾病、抑郁症及其发病机制、早期诊断以及猕猴早期不良经历和早期干预方面的研究。至今已在 *Science* 和 *PNAS* 等国际学术期刊上发表了 70 多篇 SCI 论文。培养博士后、博士研究生、硕士研究生共 20 余名。

### Sensorimotor Integration

**Dr. Xintian Hu** received his master's degree of neuroscience from Kunming Institute of Zoology (1991) and Ph.D. of psychology from Princeton University in the United States (2000). After receiving his PhD degree in 2000, he took a postdoctoral position at the Baylor College of Medicine. In 2005, he took current position at Kunming Institute of Zoology as a PI of the laboratory of sensorimotor integration with an award of the One Hundred Persons Project of the Chinese Academy of Sciences. Xintian Hu's research interests focus on the development of non-human primates model of neurodegenerative diseases, depression and their mechanisms, early diagnosis as well as early adversity and early intervention. He has published over 70 SCI papers, including *Science* and *PNAS*.

**Email:** xthu@mail.kiz.ac.cn



## 学科组研究方向及 2016 年度主要研究进展

学科组主要从事以下方面的研究: 抑郁症的猕猴模型建立; 神经退行性疾病模型的建立及发病机制、有效的治疗; 早期逆境的猕猴模型建立、早期逆境导致的神经发育的变化及早期干预。成熟的技术主要包括: 电生理、脑内定量给药、行为分析、高效液相色谱、脑内微量活体采样、病毒示踪、压力激素测定等。

2016 年度进展主要包括: 1) 通过将神经干细胞移植到下丘被损毁的规则区域内, 成功证明这些移植神经干细胞在体内向成熟新生神经元分化, 更加重要的是, 还证明它们与宿主神经元之间形成广泛的成熟突触联接, 进一步的实验证实移植的神经干细胞能够在宿主神经网络中进行功能整合。2) 回答了为什么在经历同样的应激之后有的人罹患抑郁症而有的人仍保持正常: 早期逆境增加了罹患抑郁症的风险。

### Research Fields and Progress in 2016

We are interested in the establishment of depression, AD, PD and the mechanisms and interventions of these diseases; monkey model of human early adversity and the seek for the reverse of the negative impact brought by early adversity, which mainly involve the following technologies: electrophysiology recording; quantitative administration in the brain; behavior analysis; high performance liquid chromatography; micro sampling in living brain; viral tracing; stress hormone analysis.

Progress in 2016 includes: 1) Stem cells transplanted in the damaged area in the inferior colliculus (IC) were demonstrated to differentiated into mature neurons and formed synaptic input/output connections with the host neurons and thus functionally integrate into the host neural network. 2) Early adversity increased the risk of depression in the later life.

### 研究团队 (Research Team)

#### 工作人员 (Laboratory Staff)

王正波 博士后 助理研究员

Dr. Zhengbo Wang, Research Associate

冯晓丽 博士 助理研究员

Dr. Xiaoli Feng, Research Associate

秦冬冬 博士 助理研究员

Dr. Dongdong Qin, Research Associate

胡英周 博士 助理研究员

Dr. Yingzhou Hu, Research Associate

李浩 博士 助理研究员

Dr. Hao Li, Research Associate

吴晶 硕士 实验师

Jing Wu, Experimentalist

张玉华 硕士 实验师

Yuhua Zhang, Experimentalist

#### 博士后 (Postdoctor)

谭 恒 Dr. Heng Tan

#### 研究生 (Graduate Students)

吴诗昊 Shihao Wu

李臻慧 Zhenhui Li

何 欢 Huan He

何夏萍 Xiaping He

黄柏慧 Baihui Huang

王文超 Wenchao Wang

刘 涛 Tao Liu

张林恒 Linheng Zhang

徐江磊 Jianglei Xu

黄戎耀 Rongyao Huang



### 灵长类大脑转化医学

**陈功** 博士，研究员，博士生导师，学科组负责人。主要从事大脑损伤后的修复和神经退行性疾病治疗等方面的研究。他利用在体细胞转化技术，通过病毒载体编码 NeuroD1，或使用小分子化合物，成功将应激型胶质细胞转化为功能性神经元，为脑中风、老年痴呆症、帕金森氏症等脑损伤及神经退行性疾病的临床治疗提供了新思路。该研究为世界领先，引起广泛注意，可能为脑疾病的治疗带来一场革命。先后在 *Cell*、*Cell Stem Cell*、*Nature*、*Nat Commun*、*PNAS*、*Neuron*、*Nat Neurosci* 等世界顶尖杂志上共发表高水平学术论文 50 余篇。曾获得多项奖励，包括有国际影响的美国老年痴呆症协会的 Zenith Fellows Award。

### Reprogramming Primate Brain

**Dr. Gong Chen**, Principal Investigator, Professor and director of Reprogramming Primate Brain Laboratory. Dr. Chen is working on repair of brain injury and brain degenerative diseases. He has led a groundbreaking work to reprogram reactive glial cells directly into neurons in the mouse brain with injury or Alzheimer's disease. Recently he successfully reprograms human astroglial cells into functional neurons by using 9 small molecules. His research may provide an unprecedented new strategy for the treatment of stroke, Alzheimer's disease, Parkinson's disease and other brain injuries and brain degenerative diseases. He has more than 50 high level research papers published in *Cell*, *Cell Stem Cell*, *Nature*, *Nat Commun*, *PNAS*, *Neuron*, *Nat Neurosci*, ect. He has been awarded for 7 times, including the Zenith Fellows Award from the Alzheimer's Association.

**E-mail:** chengong@mail.kiz.ac.cn

#### 研究团队 (Research Team)

##### 工作人员 (Laboratory Staff)

王建红 博士 副研究员  
Dr. Jianhong Wang, Associate Professor  
陈南晖 博士 助理研究员  
Dr. Nanhui Chen, Research Associate  
葛龙娇 硕士 助理实验师  
Longjiao Ge, Assistant Experimentalist  
杨建珍 本科 实验师  
Jianzhen Yang, Experimentalist

##### 研究生 (Graduate Students)

杨馥菡 Fuhan Yang  
李大锋 Dafeng Li  
冯洁 Jie Feng

#### 学科组研究方向及 2016 年度主要研究进展

研究方向：通过构建猕猴脑损伤模型，重点研究在体编程进行脑修复。

2016 年度主要工作进展：

1. 通过免疫组化实验，发现 NeuroD1 对 ET-1 损伤的神经元具有保护作用，NeuroD1 处理的神经元胞体更为规则、树突较长，排列整齐，而对照组细胞却显示损伤之后的形态特征。证明 NeuroD1 对大脑受损的细胞构筑有较强的保护作用。
2. 采用对胶质细胞专一的 GFAP 启动子驱动病毒，发现细胞转化的初步证据，结果还需进一步实验验证。
3. 建立了猕猴局部脑中风模型。

#### Research Fields and Progress in 2016

We are interested in reprogramming in vivo to repair brain injury in macaque models. Our major progresses in 2016 include :

1. NeuroD1 protects the brain after ET-1 induced ischemia□neuron bodies become bigger, dendrites become longer.
2. Primary proof for in vivo reprogramming in monkey's brain.
3. Developed a stroke model in macaque by microinjecting ET-1 into the contralateral motor cortex (M1) to its preferred hand after mapping by intracortical microstimulation (ICMS).

## 表观遗传与神经退化性疾病

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。实验室主要从事脑老化、以及和衰老相关的神经退化性疾病发病机理的研究。近年来, 在神经元老化和退化性病变的表观遗传学基础等有关方面的研究取得了一系列重要发现和研究成果, 已在 *Nature Medicine*、*Nature Neuroscience*、*Brain*、*Current Biology* 和 *Journal of Neuroscience* 等期刊发表论文 30 余篇, 获得百人计划及百人择优 A 类支持。



## Epigenetic Basis in Neurodegenerative Diseases

**Dr. Jia-Li Li**, Principal Investigator, Key Lab of Animal Models and Human Disease Mechanisms, Kunming Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences. Major interest is to study the molecular epigenetic basis in various human neurodegenerative disease such as A-T and AD. By use of genetic, molecular, biochemical approaches, we will focus on exploring the mechanisms that control, initiate and execute neurodegeneration.

**Email:** lijiali@mail.kiz.ac.cn

## 学科组研究方向及 2016 年度主要研究进展

实验室主要研究方向和兴趣是探索和发现脑老化、以及和衰老相关的神经退化性疾病的表观遗传学基础。重点关注组蛋白去乙酰化酶、非编码 RNAs 以及 DNA 甲基化 / 去甲基化在脑老化和 AD 神经元退化性病变过程的变化特征、发生变化的原因和意义。另外, 鉴定和筛选具有纠正特异性表观遗传系统变化的功能的天然小分子化合物, 也是实验室的主要研究兴趣之一。

2016 年度主要研究进展:

1. 揭示 DNA 去甲基化与 DNA 损伤反应之间相互作用和机制;
2. 揭示猕猴脑发育和衰老过程中长链非编码 RNAs 的表达变化特征及其调控作用。

## Research Fields and Progress in 2016

Our research interests lie in deciphering mechanisms of brain aging and age-related neurodegenerative disorders. Using genetic, molecular, biochemical as well as systematic approaches we investigate mechanisms that control, initiate and execute normal brain aging and age-related neurodegenerative processes, with a main focus on studying epigenetic regulation. Studies in the laboratory are also interested in developing new drugs from natural products to target specific epigenetic regulatory system.

The major progress of Li's laboratory in 2016:

1. TET3-mediated DNA oxidation promotes ATR-dependent DNA damage response
2. Annotation, and functional analysis of spatiotemporal-and sex-related lncRNA expression in primate brain.

## 研究团队 (Research Team)

### 工作人员 (Laboratory Staff)

蒋德伟 助理研究员  
Dr. Dewei Jiang, Research Associate  
张莹 秘书  
Ying Zhang, Secretary

### 研究生 (Graduate Students)

刘斯灵 Siling Liu  
陈欢直 Huanzhi Chen  
魏 姝 Shu Wei  
马 建 Jian Ma  
徐开宇 Kaiyu Xu



## 疾病机理遗传学与进化医学

**姚永刚**，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。主要从事三个方向的研究：阿尔茨海默病（AD）、精神分裂症和麻风等疾病遗传易感与发病机制研究；线粒体、自噬与疾病研究；新型实验动物树鼩模式化和基础生物学研究。目前已在 *Am J Hum Genet*、*Autophagy*、*Nat Commun*、*Mol Psychiatry* 和 *PNAS* 等 SCI 期刊发表论文和评述 180 余篇，被 SCI 引用 4289 次，h 指数 =35（至 2017 年 1 月 5 日）。担任 *J Hum Genet* 和 *Sci Bull* Associate Editor、*PLoS ONE* Academic Editor、*J Genet Genomics* 和 *Sci Rep* Editorial Board Member、*Infect Genet Evol* Receiving Editor 和 *Zool Res* 主编。曾获国家自然科学基金二等奖（排名第二）等多项奖励。

## Medical Genetics & Evolutionary Medicine

**Dr. Yong-Gang Yao**, Principal Investigator, Professor of Genetics and Director of Kunming Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences. Dr. Yao is working on the genetic basis and molecular mechanism of human diseases, in particular for Alzheimer's disease (AD), schizophrenia, and leprosy; mitochondria, autophagy and diseases; and the biology of Chinese tree shrew. Dr. Yao has published more than 180 peer-reviewed research articles and commentaries on SCI-indexed journals, including *Am J Hum Genet*, *Autophagy*, *Nat Commun*, *Mol Psychiatry* and *PNAS*. Many of his papers are highly cited, with a total citation time of 4289 and an h index of 35 (dated on Jan 5, 2017). Dr. Yao serves as association editor of *J Hum Genet* and *Sci Bull*, academic editor of *PLoS ONE*, receiving editor of *Infect Genet Evol*, editorial board member of *J Genet Genomics* and *Sci Rep*, and editor-in-chief of *Zool Res*. He received many awards including the State Natural Science Award of China (second class).

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  
Dandan Yu, Research Associate  
王东 博士 助理研究员  
Dr. Dong Wang, Research Associate  
周合江 博士 助理研究员  
Dr. Hejiang Zhou, Research Associate  
毕蕊 博士 助理研究员  
Dr. Rui Bi, Research Associate  
许凌 博士 助理研究员  
Dr. Ling Xu, Research Associate  
张登峰 博士 助理研究员  
Dr. Dengfeng Zhang, Research Associate  
范宇 博士 助理研究员  
Dr. Yu Fan, Research Associate  
杨禄秀 本科 助理实验师  
Luxiu Yang, Assistant Experimentalist

#### 研究生 (Graduate Students)

苏凌燕 Lingyan Su  
武勇 Yong Wu  
罗荣灿 Rongcan Luo  
古天乐 Tianle Gu  
Mahadev Malhi  
李国栋 Guodong Li  
徐敏 Min Xu  
孔莉莉 Lili Kong  
苏敬冉 Jingran Su  
姚玉林 Yulin Yao  
刘前进 Qianjin Liu  
李余 Yu Li  
李桂瑜 Guiyu Li

### 学科组研究方向及 2016 年度主要研究进展

学科组致力于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探索；研究线粒体、自噬与疾病发病机制；同时，拓展和完善树鼩基础生物学的研究，开展树鼩品系创制和疾病动物模型建立等工作。

2016 年度的主要工作进展：

(1) 解密树鼩为何可以缺失天然免疫重要基因 *RIG-I*。从树鼩基因组 *RIG-I* 基因缺失这一现象出发，结合基因过表达与敲除、荧光素酶报告系统、RNA 免疫共沉淀等多种实验手段，很好地展现了哺乳动物抗病毒天然免疫的适应性和功能多样性。(2) 研究了 mtDNA 突变和变异在精神分裂症中的作用，发现 m.15395A>G 和 m.8536A>G 变异可能通过调控线粒体能量代谢通路而参与精神分裂症发病；同卵双生子精神分裂症核心家系（其中一个双生子患病）中的 mtDNA 的低频异质性与精神分裂症发病无关。(3) 发现线粒体内膜蛋白 *PARL* 和 *PINK1* 影响麻风的易感性，而线粒体先天免疫相关蛋白 *MAVS*、*MITA* 和 *MFN2* 变异不影响麻风易感；*SLC35D1* 和 *IL23R* 是麻风的易感基因；基于麻风易感基因多层面的整合分析显示，麻风的遗传基础与自身免疫病类似，可能是一种自身免疫病。(4) 发现 *Neprilysin* 和 *TTR* 等基因变异与我国汉族人群 AD 的遗传易感相关。

### Research Fields and Progress in 2016

We are interested in genetic basis and molecular mechanisms of human disorders. Our current research is focused on three major directions: i) Onset risk factors and pathogenesis of Alzheimer's disease (AD), schizophrenia (SCZ), and leprosy; ii) Mitochondria, autophagy and diseases; iii) Biology of the Chinese tree shrew. We made the following progress in 2016:

(1) We uncovered a previously unknown evolutionary signal in response to *RIG-I* loss in the tree shrew. The loss of *RIG-I* was accompanied by a functional substitute with MDA5 involving LGP2, which underwent positive selection. It provides insights into the adaptation and functional diversity of innate antiviral activity in vertebrates.

(2) We evaluated the association of mtDNA variations and heteroplasmy with SCZ. Variants m.15395A>G and m.8536A>G might play a role in SCZ by affecting mitochondrial function. There was no significant difference of mtDNA heterogeneity between monozygotic twin pairs discordant for SCZ.

(3) Mitochondrial genes *PARL* and *PINK1*, but not *MAVS*, *MITA* and *MFN2*, conferred genetic susceptibility to leprosy. Genetic variants of *IL23R* and *SLC35D1* were also associated with leprosy. Integrative analyses of leprosy susceptibility genes indicated a common autoimmune profile.

(4) *Neprilysin* and *Transthyretin* genetic variants were associated with risk to AD in Han Chinese.

## 神经精神疾病

罗雄剑, 博士, 研究员, 博士生导师, 神经精神疾病学科组负责人。中科院“百人计划”引进人才, 中组部第十一批“千人计划”青年人才(青年千人计划)入选者。主要从事神经精神疾病(主要集中在精神分裂症和抑郁)的遗传机制和致病机理研究。利用整合组学方法, 对精神分裂症遗传机制进行了较为系统的研究并首次揭示新的精神分裂症易感基因 *CAMKK2*, *ZNF323*, *MKL1* 等。同时开展神经系统发育研究并发现 *Gata3* 和 *Lmo4* 在听神经系统发育中的重要作用。目前已在 *Molecular Psychiatry* (2 篇)、*American Journal of Psychiatry*、*Schizophrenia Bulletin* (6 篇)、*Hum Mol Genet*、*The Journal of Neuroscience*、*British Journal of Psychiatry*、*Schizophrenia Research* 等国际知名期刊发表 SCI 论文 35 篇。受邀担任 *Journal of Psychiatry and Mental disorders*、*Austin Psychiatry*、*Journal of Schizophrenia Research* 杂志编辑。



## Neuropsychiatric Disorders

**Dr. Xiong-Jian Luo**, Principal Investigator, Professor of Genetics and Psychiatry, Kunming Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences. Dr. Luo is a member of the One-Hundred Talent Program, Chinese Academy of Sciences. He is also in the list of the eleventh Thousand Youth Talents Program of China. Dr. Luo is working on the genetic basis and molecular mechanism of neuropsychiatric diseases, in particular for Schizophrenia (SZ), Major depressive disorder (MDD), and Bipolar Disorder (BP). Through using integrative analyses, he systematically investigated the genetic mechanisms of schizophrenia and he first identified novel schizophrenia risk genes *CAMKK2*, *ZNF323* and *MKL1*. In addition, he also demonstrated the critical role of *Gata3* and *Lmo4* in the development of auditory system. He has published more than 30 peer-reviewed research articles on SCI-indexed journals, including *Molecular Psychiatry*, *American Journal of Psychiatry*, *Schizophrenia Bulletin*, *Hum Mol Genet*, *The Journal of Neuroscience*, *British Journal of Psychiatry*, *Schizophrenia Research*.

E-mail: luoxiongjian@mail.kiz.ac.cn

## 学科组研究方向及 2016 年度主要研究进展

学科组主要致力于精神分裂症的遗传机制和致病机理研究。

2016 年度研究进展包括: 1) 通过与姚永刚课题组合作, 建立了精神分裂症遗传研究数据库; 2) 发现在抑郁症患者中 *SIRT1* 基因表达下调; 3) 发现了 *SLC25A37* 为抑郁症的风险基因; 4) 发现与大脑体积变化相关的 *IL3* 基因的适应性进化。

## Research Fields and Progress in 2016

We are interested in genetic basis and molecular mechanisms of neuropsychiatric disorders. Our current research is focused on genetic mechanisms of Schizophrenia and Major Depressive Disorder (MDD). Our research progress in 2016 include: 1) Through collaborating with Dr. Yao lab, we developed SZDB database. 2) We found that *SIRT1* gene is significantly down-regulated in major depressive disorder. 3) Identification of *SLC25A37* as a major depressive disorder risk gene. 4) Adaptive evolution of interleukin-3 (*IL3*), a gene associated with brain volume variation.

## 研究团队 (Research Team)

### 工作人员 (Laboratory Staff)

马昌国 硕士 研究实习员  
Changguo Ma, Research Assistant  
李世武 硕士 研究实习员  
Shiwu Li, Research Assistant  
霍永霞 硕士 研究实习员  
Yongxia Huo, Research Assistant  
黄迪 硕士 助理实验师  
Di Huang, Assistant Experimentalist

### 研究生 (Graduate Students)

李开琴 Kaiqin Li  
李晓艳 Xiaoyan Li  
李一凡 Yifan Li  
王俊阳 Junyang Wang



## 转化基因组

李明，学科组负责人，研究员，博士生导师。2008年于武汉大学生命科学院获学士学位，2013年于中国科学院昆明动物研究所获得遗传学博士学位，同年8月赴约翰霍普金斯大学医学院 Lieber 脑发育研究所从事博士后研究工作，2016年6月由中科院百人计划全职引进回所工作。主要从事精神疾病的遗传进化机理、功能基因组学、脑影像学及分子机制研究，近年来已在 *Nature Medicine*、*American Journal of Psychiatry*、*Molecular Psychiatry*、*Neuroscience and Biobehavioral Reviews*、*National Science Review*、*Schizophrenia Bulletin*、*British Journal of Psychiatry*、*Translational Psychiatry* 和 *Schizophrenia Research* 等国内外著名期刊发表论文40余篇，同时担任《Scientific Reports》学术编辑，并受邀为20多个SCI期刊审稿。

## Translational Genomics

Ming Li Ph.D., Principal Investigator, graduated from Wuhan University in 2008, and earned his Ph.D. from Chinese Academy of Sciences (CAS) in 2013. After postdoctoral training at Lieber Institute for Brain Development, he was recruited to Kunming Institute of Zoology, CAS in 2016. His research mainly focuses on the genetic and evolutionary mechanisms of psychiatric disorders, functional genomics, brain imaging and molecular mechanisms of mental illnesses. He has published more than 40 papers in SCI journals such as *Nature Medicine*, *American Journal of Psychiatry*, *Molecular Psychiatry*, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *National Science Review*, *Schizophrenia Bulletin*, *British Journal of Psychiatry*, *Translational Psychiatry* and *Schizophrenia Research*. He also serves as an Academic Editor of *Scientific Reports*, and has been invited to be peer-reviewer for more than 20 scientific journals.

Email: limingkiz@mail.kiz.ac.cn

### 研究团队 (Research Team)

#### 工作人员 (Laboratory Staff)

常宏 博士 助理研究员

Dr. Hong Chang, Research Associate

肖潇 博士 助理研究员

Dr. Xiao Xiao, Research Associate

黎玲屹 硕士 助理实验师

Lingyi Li, Assistant Experimentalist

#### 研究生 (Graduate Students)

杨智辉 Zhihui Yang

### 学科组研究方向及2016年度主要研究进展

学科组主要研究方向为DNA遗传变异通过改变易感基因表达和功能从而影响大脑功能及精神疾病发生的机制；同时，我们还致力于将研究成果与临床实践紧密结合，计划研究精神疾病相关药物对易感基因的表达调控及作用机理，为精神疾病药物的改进及开发奠定理论基础，促进遗传学基础研究向临床应用的转化。

2016年度的主要工作进展为：1) 揭示BDNF基因参与双相情感障碍的遗传机理；2) 发现LRP8基因参与精神疾病的遗传和分子机制；3) 证实VRK2基因是一个广谱的精神分裂症易感基因；4) 针对罕见遗传变异的精神分裂症遗传学开展研究。

### Research Fields and Progress in 2016

We are interested in how DNA genetic variants affect brain function and onset of psychiatric disorders through altering the expression and function of susceptibility genes; in addition, we aim at translating our research into clinical uses by investigating how antipsychotics influence the expression of susceptibility genes and the underlying molecular mechanisms, which will also promote the improvement and discovery of antipsychotics drugs.

Our major progresses in 2016 include: 1) Uncovering the genetic mechanism of BDNF in bipolar disorder. 2) Revealing the genetic risk and molecular mechanisms of LRP8 in psychosis. 3) Proving that VRK2 is schizophrenia susceptibility gene. 4) Dissecting the roles of rare genetic variants such as copy number variations in schizophrenia.

## 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），科技部中青年科技创新领军人才（2016）。1994年毕业于南开大学获学士学位。1999年获中科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 *Nat Commun*、*Cell Death Differ*、*Cancer Res*、*Oncogene*、*J Pathology*、*Nat Genet* 等国际重要学术刊物发表了 50 多篇 SCI 论文，H 指数为 25。被国际会议和研究所邀请作报告 170 多次，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和科技部重点研发计划二审专家），受邀为近 30 个 SCI 期刊审稿，担任 *JBC* 编委和 *Cancer Science* 副主编。培养博士后、博士研究生 10 多人。



## Cancer Biology

**Ceshi Chen Ph.D.**, Principal Investigator, graduated from Nankai University in 1994, earned his Ph.D from Chinese Academy of Sciences (CAS) in 1999, accepted his postdoctoral training at University of Virginia and Emory University from 1999 to 2005, was appointed as Tenure Track Assistant/Associate Professor at Albany Medical College from 2006-2010, and was recruited to Kunming Institute of Zoology, CAS in 2010. His research is mainly focused on the breast cancer targeted therapy, protein ubiquitination, gene transcription, and cancer animal models. He published more than 50 SCI papers in *Nat Commun*, *Cell Death Differ*, *Cancer Res*, *Oncogene*, *J Pathology*, and *Nat Genetics*. His current H-index is 25. He has been invited to be reviewers for more than 10 funding agents and over 30 scientific journals.

**Email:** chenc@mail.kiz.ac.cn

## 学科组研究方向及 2016 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。

2016 年度的主要工作进展包括：1) 发现米非司酮抑制 KLF5 转录因子表达抑制三阴性乳腺癌干细胞；2) 发现地塞米松诱导 KLF5 导致乳腺癌化疗药物耐受；3) 发现升麻提取物 KHF16 抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路抑制三阴性乳腺癌；4) 发现冬凌草甲素衍生物诱导死亡受体促进三阴性乳腺癌细胞凋亡；5) 解析树鼩 KLF 基因家族的进化保守性。

## Research Fields and Progress in 2016

We are interested in breast cancer targeted therapy, specifically in stem cell, cell cycle, apoptosis, protein ubiquitination, gene transcription, animal models, drug and biomarker discovery.

Our major progresses in 2016 include: 1) Mifepristone suppresses basal triple-negative breast cancer stem cells by down-regulating KLF5 expression. 2) Dexamethasone induces docetaxel and cisplatin resistance partially through up-regulating Krüppel-like factor 5 in triple-negative breast cancer. 3) KHF16 is a leading structure from *Cimicifuga foetida* that suppresses breast cancer partially by inhibiting the NF- $\kappa$ B signaling pathway. 4) A new oridonin analogue suppresses triple-negative breast cancer cells and tumor growth via the induction of death receptor 5. 5) Characterization and phylogenetic analysis of Krüppel-like transcription factor (KLF) gene family in tree shrews (*Tupaia belangeri chinensis*).

## 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  
孔燕杰 博士 助理研究员  
Dr. Yanjie Kong, Research Associate  
周忠梅 大专 实验师  
Zhongmei Zhou, Experimentalist  
张海林 硕士 实验师  
Hailin Zhang, Experimentalist

### 博士后 (Postdoctoral Fellow)

陈川惠子 Huizi Chuan, Chen

### 研究生 (Graduate Students)

李富兵 Fubing Li  
梁慧春 Huichun Liang  
吴莹莹 Yingying Wu  
王鑫晔 Xinye Wang  
黄茂波 Maobo Huang  
王海霞 Haixia Wang  
杨光玺 Guangxi Yang  
彭俊讲 Junjiang Peng  
杨传雨 Chuanyu Yang  
邱婷 Ting Qiu  
闻懿 Yi Wen  
张柔 Rou Zhang



## 肿瘤信号转导

**陈勇彬**, 学科组负责人, 研究员, 博士生导师。主要研究方向: 肿瘤发生机制、干细胞多能性维持、抗肿瘤及提高干细胞功能新药筛选等。获中组部“青年千人计划”、国家基金委优青, 中青年科技创新领军人才, 云南省海外高层次与高端科技人才, 云南省科技进步(一等奖), 第七届云南省青年科技奖等奖励。文章发表在 *Nature Genetics*、*Gene Dev*、*PLoS Biol*、*PNAS*、*Cell Res*、*J Biol Chem*、*Org Lett* 等国际主流杂志发表论著 20 余篇。担任国家自然科学基金委二审专家, 中组部“青年千人计划”二审专家, *Cancer Res*、*J Biol Chem*、*Oncotarget*、*PLoS One*、*Tumor Biol* 等杂志审稿人, 中国细胞生物学会、中国遗传学会、中国病理生理学会常务青年委员, 云南省骨肉瘤专业委员会副主任委员, 云南省医师学会常务委员等。

## Tumor Signal Transduction

**Prof. Yong-Bin Chen**, Principal Investigator, Kunming Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences. The lab research is mainly focusing on characterizing molecular mechanisms of Hedgehog (Hh) and Hippo (Hpo) signaling pathways, establishing tumor models in the non-human primate animals including tree shrew and monkey, developing drug screening platforms for serial tumors. Research results have been published in high profile journals, such as *Nat Genet*, *Gene Dev*, *Dev Cell*, *PLoS Biol*, *PNAS* and *Cell Res* et al.

**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. Cuiping Yang, Associate Professor  
杨云 秘书  
Yun Yang, Secretary  
张文捷 实验技术员  
Wenjien Zhang, Technician  
蔡金维 实验技术员  
Jinwei Cai, Technician  
赵兴桂 实验技术员  
Xinggui Zhao, Technician

#### 研究生 (Graduate Students)

江丽萍 Liping Jiang  
申秋硕 Qiushuo Shen  
刘 坤 Kun Liu  
何姚梅 Yaomei He  
郭 湘 Xiang Guo  
陈 旭 Xu Chen  
王 珏 Jue Wang  
程文静 Wenjing Cheng  
徐蓓芳 Beifang Xu

### 2016 年度主要研究进展

我们利用基因组、转录组等进化生物信息学手段, 比较分析高原家养动物及非模式动物在青藏高原迅速崛起的过程中低氧环境的适应机制, 除了已知的 HIF1/2 信号通路, 还筛选得到一系列有可能与低氧适应相关的候选基因, 通过体外细胞存活、凋亡、肿瘤细胞的增殖、迁移及体内裸鼠荷瘤, Knock-In 小鼠等实验方法证明, 这些候选基因在肿瘤的发生发展过程中起着十分重要的功能。该研究证明, 利用进化化学方法解析高原哺乳动物低氧适应的分子机理, 同时能为人类疾病特别是实体瘤的研究、诊断或治疗提供新的靶点, 提示交叉学科在未来人类疾病研究中具有极大的创新力及应用前景。本课题组与张亚平院士合作, 对不同海拔金丝猴的基因组和转录组进行了比较分析, 筛选出与金丝猴高原适应的关键基因, 并进行了功能与机制的解析。

### Progress in 2016

We used large-scale comparative population genomic data to reveal the genetic mechanism and species specific features underlying high-altitude adaptation of Tibetan mammals including domestic mammals (horse, sheep, goat, cattle, pig and dog), pika, zokor, antelope, yak, et al. Interestingly, many genes involved in tumorigenesis were found to evolve under selection. We uncovered multiple novel positively selected genes from the selected gene pool, which are highly expressed in non-small cell lung cancer (NSCLC) tissue, and whose depletion inhibit whereas over-expression promote lung cancerous cell A549 proliferation, migration and xenograft tumor in vivo. We also identified unique amino acid mutations on different selected genes, and have found interesting hypoxia adapted (fitness) phenotypes by generating site specific Knock-In mice. Thus, adaptation of the domestic mammals to high-altitude not only provides insights into studying pattern of physiological evolution, but also searching for novel genes and potential therapeutic targets playing important roles in hypoxic tumors. Genomic scans in the *R. bieti* and *R. roxellana* populations identified signatures of selection between and within populations at genes involved in functions relevant to high-altitude adaptation. These results provide valuable insights into the adaptation to high altitude in the snub-nosed monkeys.

## 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所长兼类中心主任。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 *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。



## Tumor Stem Cell

**Dr. Xudong Zhao**, Principal Investigator and Director, Key Lab of Animal Models and Human Disease Mechanisms, Kunming Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences. Dr. Zhao's lab focuses on characterizing the molecular signature of tumor stem cell and developing new potential diagnosis and therapeutic target for cancer research, establishing a high-throughput screening system which can be used to screen the anti-cancer drugs, generating new animal models of cancer. Dr. Zhao has published 13 papers in *Nat Cell Biol*, *Dev Cell*, *J Clin Invest*, *Nature*, etc. Dr. Zhao has been awarded the Central Organization Department "thousand people plan" and got the High-end technical talent reward in Yunnan province. Headed research projects of NSFC, CAS, and Yunnan Science Bureau.

**Email:** zhaoxudong@mail.kiz.ac.cn

## 学科组研究方向及 2016 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。

2016 年度的主要工作进展：

1) 发现 Huwe1 基因通过泛素化组蛋白 H1.3 维持非编码 RNA H19 的表达来促进卵巢癌的发生；2) 证明原癌基因 KRAS 可诱导 CDKN2B 的表达从而抑制胰腺癌的发展；3) 成功构建了 Rb1 转基因猴模型；4) 与其他课题组合作获得世界首只转基因树鼩。

## Research Fields and Progress in 2016

The goal of Dr. Zhao's lab is to characterize the molecular signature of tumor stem cell (eg. Glioblastoma stem cell, GSC) and to further study their function, to establish a high-throughput screening system which can be used to screen the anti-cancer drugs, generating animal models of cancer which can be used to study the role of genes in tumor development by combining the research platform of GSC.

The main research process in 2016:

1) Huwe1 sustains the transformation of normal ovarian epithelial cells and ovarian tumor growth through the histone H1.3-H19 cascade; 2) CDKN2B expression induced by oncogenic KRAS is important to inhibit pancreatic cancer; 3) We generated new transgenic cynomolgus macaques model of RB1; 4) We have established the first transgenic tree shrews in the world collaborating with other groups.

## 研究团队 (Research Team)

### 工作人员 (Laboratory Staff)

严兰珍 硕士 实验师

Lanzhen Yan, Experimentalist

戴红娟 硕士 科研秘书

Hongjuan Dai, Secretary

周杰 硕士 研究实习员

Jie Zhou, Research Assistant

钟加菊 硕士 研究实习员

Jiaju Zhong, Research Assistant

### 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

李仕容 Shirong Li

杨慧卉 Huihui Yang

张现宁 Xianning Zhang

贾昕彤 Xintong Jia

田维锋 Weifeng Tian



## 分子免疫药理学

**郑永唐**, 学科组负责人, 研究员, 博士生导师, 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、宿主病毒限制因子和湄公河地区 HIV 跨境传播的分子流行病学等研究。至今在 *PNAS*、*Mol Biol Evol*、*Nat Commun*、*AIDS*、*Nucleic Acids Res*、*J Immunol*、*Retrovirology* 等国内外刊物发表论文 381 多篇, 其中 SCI 收录论文 242 篇。论文被 SCI 引用 3970 次, h 指数=32。参编专著 15 部。申请和合作申请 51 个专利, 28 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 28 名, 硕士 29 名。

## Molecular Immunopharmacology

**Prof. Yong-Tang Zheng**, Principal Investigator. AIDS prevention and control is the major national strategic needs. Our group is mainly focused on HIV/AIDS studies, including anti-HIV drugs screening, the study of HIV/AIDS non-human primate animal models, the mechanism of antiviral restriction factors, HIV molecular epidemiology in Mekong River region. 17 book chapters and more than 380 papers have been published, including 242 SCI papers in *PNAS*, *Mol Biol Evol*, *Nat Commun*, *AIDS*, *Nucleic Acids Res*, *J Immunol*, *Retrovirology*, etc. His papers are cited with a total citation time of 3970 and an h index of 32. Application and joint applications for 51 patents, 28 patents authorized. Six provincial and ministerial level award were gained, including The 1st Yunnan province Science and Technology Progress Award and The 2nd Natural Science Award. 28 students obtained PhD and 29 students obtained Master degree.

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

杨柳萌 硕士 副研究员

Liu-Meng Yang, Associate Professor

肖裕 博士 副研究员

Dr. Yu Xiao, Associate Professor

田仁荣 博士 助理研究员

Dr. Ren-Rong Tian, Research Associate

罗荣华 硕士 实验师

Rong-Hua Luo, Experimentalist

#### 博士后 (Postdoctoral Fellow)

郑宏毅 Hong-Yi Zheng

#### 研究生 (Graduate Students)

陈欢 Huan Chen

陈鑫 Xing Chen

张明旭 Mingxu Zhang

连晓东 Xiaodong Lian

宋天章 Tianzhang Song

罗梦婷 Mengting Luo

杨翔 Xiang Yang

陈敏 Min Chen

叶梅 Mei Ye

黄旭升 Xusheng Huang

王雪卉 Xuehui Wang

王雨 Yu Wang

### 2016 年度主要研究进展

#### 1. 北平顶猴 MHC-I 的鉴定和分析研究

首次通过 PCR-SBT 方法分析北平顶猴 MHC 遗传背景数据, 并将其命名为 *Malo*。从 12 只北平顶猴中测序并发现 39 个北平顶猴 MHC-I 等位基因: 包括 19 个 *MHC-A* 和 22 个 *MHC-B* 基因, 其中 30 个等位基因为新报道。经过多序列比对和多态性分析, 北平顶猴 MHC 的多态性位点和正向选择位点主要集中在与抗原递呈相关的 alpha 1 和 2 区。进一步分析北平顶猴, 猕猴和南平顶猴 MHC 的 B 和 F 抗原递呈口袋, 其氨基酸位点保守性和特异的氨基酸种类都很相似。结果暗示这 3 种猕猴 MHC 可递呈部分共同的抗原表位, 研究北平顶猴 MHC 限制的 T 细胞免疫反应可以借鉴猕猴和南平顶猴中的数据。

#### 2. 胃肠道微生物转位和免疫细胞改变在 SIVmac239 感染中国猕猴发病进程中的作用研究

本研究比较了 SIVmac239 感染中国猕猴模型中疾病快速进展者和缓慢进展者的各组织、器官中相关免疫指标差异。结果发现: 相比疾病快速进展者, 在疾病缓慢进展者中, 胃肠道黏膜固有层中的微生物转位要更严重, 而且 CD8+ T 和巨噬细胞浸润更为明显, 其各组织、器官中的免疫活化程度比疾病快速进展者更高。因此, 猕猴艾滋病疾病进程和组织、器官中的免疫活化程度密切相关。该研究对艾滋病的控制和治疗具有一定的参考和提示作用。

### Progress in 2016

1. We first cloned and characterized the classical MHC class I gene of northern pig-tailed macaques by PCR-SBT method. A total of 39 MHC class I alleles including 19 *MHC-A* and 22 *MHC-B* were identified. Out of these identified alleles, 30 were novel. In addition, we also detected the patterns of positive selection in northern pig-tailed macaques and revealed the existence of balance selection with 20 positive selection sites in the peptide binding region. The analysis of B and F peptide binding pockets in northern and southern pig-tailed macaques and rhesus macaques suggested that they were likely to share a few common peptides to present. Thus, this study provides important MHC immunogenetics information and adds values to northern pig-tailed macaques as a promising HIV/AIDS model.

2. HIV/SIV infection can result in gut mucosa damage and microbial translocation. In this study, we used SIV infected Chinese rhesus macaques to quantify the extent of microbial translocation and the function of immune cells in the entire gastrointestinal tract and to compare their differences between rapid and slow progressors. The results showed that in slow progressors, microbial products translocated considerably and deeply into the lamina propria of the gut; then the tissue macrophages mucosal CD8+ T cells and immune activation are slightly higher. It suggested that therapies aimed at suppressing the translocation of microbial products in the mucosa could help to delay the progression of HIV/SIV disease.

## 基因调控与表观遗传

周巨民, 学科组负责人, 研究员, 博士生导师。1995 在美国 MD Anderson Cancer Center 获得博士学位; 1995-2000 年在美国加州大学 Berkeley 分校做博士后研究; 2000-2007 年任美国 Wistar 研究所助理研究员, 之后至 2012 年任副研究员; 2002-2012 任宾夕法尼亚大学医学院遗传系和 MCB 兼职教授。2011 年至今任中国科学院昆明动物所研究员。研究方向: 染色质高级结构、基因组稳定性、病毒感染机制及动物模型。主要论文发表于 *Cell*、*Genes Dev*、*PNAS*、*MCB*、*Development*、*Genes Dev*、*PNAS*、*Development*、*Dev Biol*、*Sci Rep*、*J Virol*、*Virology* 等。

## Epigenetics and Gene Regulation

**Prof. Jumin Zhou**, Principal Investigator. We are interested in higher order chromatin organization and its role in genome stability and the regulation of large gene complexes. We are also interested in the epigenetic basis in viral host interactions and animal models of viral infection. Our work appears in *Cell*, *Mol Cell*, *Genes Dev*, *PNAS*, *Sci Rep*, *Development*, *Dev Biol*, *MCB*, *J Virol*, *Virology* and *J Neurovirol*.

**Email:** zhoujm@mail.kiz.ac.cn



## 2016 年度主要研究进展

建立了树鼩 HSV-1 感染模型, 发现其与传统的小鼠模型存在很大差异, HSV-1 对树鼩的感染特性与人类的疱疹病毒感染更相似; 发现 HSV-1 在树鼩中枢神经系统脑中可以潜伏及重激活, 因此树鼩也是较好的病毒性脑膜炎模型; 使用高分辨率显微技术研究了裂解期 HSV-1 病毒基因组的结构, 发现 HSV-1 的基因组在进入复制后变得松散, 而且复制中的病毒基因组形成一个区域与转录中的基因组分隔开; 研究了 HSV-1 感染人的原代成纤维表皮细胞后的宿主转录组的变化。结果表明, HSV-1 感染引起宿主转录组大量的变化, 包括基因表达水平的变化, 可变剪接, PolyA 和基因 *isoform* 的变化。重要的是, 宿主转录组的变化模式与由病毒引起的细胞通路的改变存在一定的关联, 这暗示可能存在重要的机制联系。同时也分析了 HSV-1 感染人的成纤维表皮细胞的 lncRNA 的表达模式。

## Progress in 2016

We have characterized the tree shrew model of HSV-1 infection and found that tree shrew differs significantly from the traditional mouse model, and exhibits characteristics that are more similar to human infection.

We have analyzed the HSV-1 infection in the CNS of both mouse and tree shrew and found that tree shrew CNS infection displays symptoms similar to human Herpes Simplex Encephalitis. We found that the latently infected HSV-1 could be reactivated from CNS tissue, suggesting that human HSE could be due to viral reactivation.

We investigated the HSV-1 viral genome configuration during lytic stage using super resolution microscopy and found that HSV-1 genome becomes relaxed as it enters replication and the replicating virus is partitioned into a compartment that are distinct from the viral genomes that are committed to transcription.

We found that HSV-1 infection triggers extensive changes in the host transcriptome, including gene expression level changes, but also in global patterns of alternative splicing, polyadenylation, and gene isoforms. Importantly, the type of changes in host transcriptome are linked to cellular pathways that are altered by the virus, suggesting important mechanistic links. To understand the role of lncRNA in HSV-1 infection, and predict potential lncRNA targets, we also analyzed the lncRNA expression patterns in HSV-1 infected human primary fibroblast cells and predicted lncRNA targets.

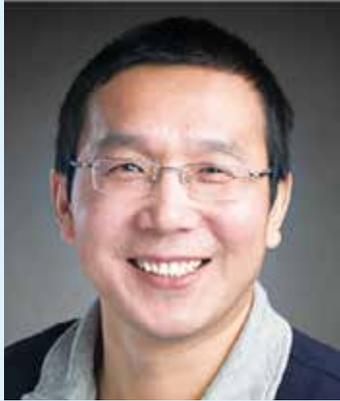
## 研究团队 (Research Team)

### 工作人员 (Laboratory Staff)

郎丰超 博士 助理研究员  
Dr. Fengchao Lang, Research Associate  
李丽红 博士 助理研究员  
Dr. Lihong Li, Research Associate  
陈桂俊 硕士 秘书、技术员  
Guijun Chen, Secretary, Technician  
杨丽萍 硕士 秘书、技术员  
Liping Yang, Secretary, Technician  
郑文海 硕士 技术员  
Wenhai Zheng, Technician

### 研究生 (Graduate Students)

鲁丹枫 Danfeng Lu  
李欣 Xin Li  
胡本霞 Benxia Hu  
王二林 Erlin Wang  
郑文海 Wenhai Zhang  
龚道华 Daohua Gong  
叶云双 Yunshuang Ye  
张维 Wei Zhang  
蔡婉芷 Wanzhi Cai  
张珂 Ke Zhang



## 病原菌侵染与宿主免疫

**齐晓朋**，学科组负责人，研究员，博士生导师，中国科学院“百人计划”引进人才。2006年，浙江大学生命科学学院获得遗传学博士学位；2007年开始，在美国进行博士后研究。博士后期间，先后在德州理工大学、印第安纳大学和科罗拉多州犹太医学健康中心从事造血干细胞及髓性前体细胞的发育调控机制以及肺部慢性炎症疾病研究，在田纳西州圣犹大儿童研究医院从事病原菌侵染和宿主先天免疫机制研究；2016年3月全职回国工作。主要从事病原微生物侵染与宿主先天免疫机制研究，包括I型干扰素产生，炎症小体激活，自噬和溶酶体再生等。已发表SCI论文20余篇，包括第一作者的 *Immunity*、*Journal of Experimental Medicine*、*Mucosal Immunology* 和合作作者的 *Nature* 等国际知名期刊。

## Bacterial Infection and Innate Immunity

**Xiaopeng Qi Ph.D.**, Principal Investigator, obtained his Ph.D from Zhejiang University in 2001, completed his postdoctoral training at Texas Tech University, Indiana University, National Jewish Health and St. Jude Children's Research Hospital from 2007 to 2016, and was recruited to Kunming Institute of Zoology, CAS in 2016. His research is mainly focused on the bacterial infection and innate immune response including production and function of Type-I interferon, inflammasome activation, autophagy and lysosomal biogenesis in response to pathogenic infection. He published more than 20 SCI papers in prestigious journals, such as *Nature*, *Immunity*, *Journal of Experimental Medicine* and *Mucosal Immunology*.

**Email:** qixiaopeng@mail.kiz.ac.cn

### 研究团队 (Research Team)

#### 工作人员 (Laboratory Staff)

徐涛 博士 副研究员

Dr. Tao Xu, Associate Professor

胡春苗 硕士 研究实习员

Chunmiao Hu, Research Assistant

#### 博士后 (Postdoctoral Fellow)

李 杨 Yang Li

#### 研究生 (Graduate Students)

郭晓敏 Xiaomin Guo

吕海丹 Haidan Lv

## 学科组研究方向及 2016 年度主要研究进展

学科组主要从事 I 型干扰素在病原微生物感染和慢性炎症疾病模型中的产生和作用机制，主要利用耐药性病原菌，烈性胞内菌，虫媒病毒感染以及过敏原和污染物暴露等引起的慢性肺部炎症疾病。研究包括 I 型干扰素产生，信号传递，炎症小体激活，溶酶体自噬，表观遗传调控，免疫细胞发育、分化及迁移，炎症发生机制等。

2016 年度的主要工作进展包括：1) 发现 I 型干扰素通过调控细胞死亡决定因子表达水平，参与了耐药性病原菌感染诱导的细胞死亡和炎症发生过程；2) 发现溶酶体再生路径在宿主抵抗弗朗西斯菌的感染中发挥正向调控作用；3) 建立虫媒病毒-登革热病毒和寨卡病毒感染动物模型，并研究 I 型干扰素在该模型中的产生和作用机制；4) 建立污染物颗粒诱导的肺部慢性炎症疾病模型并检测 I 型干扰素在其中的产生和作用。

## Research Fields and Progress in 2016

The molecular mechanisms of innate immune response during bacterial infection and chronic inflammatory lung disease are the main focus of our research. Type I interferons are critical for host defense against pathogenic infection and the pathogenesis of allergic asthma and pulmonary inflammation. However, detailed mechanisms underlying the type I interferon production and intrinsic activity have remained elusive.

Our major research progress and achievements include: (1) We found type I interferons play important roles in multidrug resistant bacterial infection induced cell death through mediating the expression of master regulators of cell death pathways. (2) We observed lysosomal biogenesis plays positive role in host defense against *Francisella* infection. (3) We developed animal model and examine the mechanisms underlying type I interferon production and function in host defense against DENV2 and ZIKA infection. (4) We use animal model to investigate the role of type I interferon in pathogenesis of chronic pulmonary inflammation caused by allergens, and Particulate Matters.

## 脂类代谢与疾病

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。主要从事脂肪储存调控机制和脂类功能研究，探索肥胖症、糖尿病等代谢性疾病的发病机制。利用秀丽线虫为模式生物，通过遗传、生物化学、基因组学、脂质组学等技术和方法研究阐述脂肪储存的调控机制。同时，创建代谢性疾病（如糖尿病）树鼩模型，为新药的研发和筛选奠定基础。在 *Cell Metabolism*、*Genetics*、*J Lipid Res*、*PLoS ONE*、*BMC Genomics* 等国际、国内学术刊物上发表论文 40 余篇。



### Lipid Metabolism and Diseases

**Dr. Bin Liang**, Principal Investigator. Dr. Liang's lab is focusing on the mechanism of regulation of fat storage and the roles of lipids in pathogenesis of obesity, diabetes, and other metabolic diseases. By means of *genetics*, *biochemistry*, *genomics* and *lipidomics*, the regulation of fat storage was investigated on *C. elegans*. Meanwhile, metabolic disease models including diabetes on tree shrew were also established, which will lay the foundation for developing new drugs. Up yet, he has published more than 40 peer-reviewed research articles and commentaries on SCI-indexed journals, including *Cell Metabolism*, *Genetics*, *J Lipid Res*, *PLoS ONE* and *BMC Genomics*.

**Email:** liangb@mail.kiz.ac.cn

**Website:** [http://sourcedb.kiz.cas.cn/zw/zjrc/201008/t20100831\\_2936831.html](http://sourcedb.kiz.cas.cn/zw/zjrc/201008/t20100831_2936831.html)

## 学科组研究方向及 2016 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猴子模型的建立和发病机制研究两个方向，本年度主要取得以下两个方面的进展：

### 1. 非肥胖型脂肪肝动物模型-树鼩

使用不同高热量食物处理数鼩后，树鼩表现出不同程度的肝功能受损、高血脂症，及脂肪肝症状。与对照组树鼩相比，脂肪肝树鼩的体重并没有增加，皮下和腹腔等处无脂肪组织 - 未出现肥胖，表明树鼩是一种非肥胖型非酒精性脂肪肝动物模型。

### 2. 铁通过 SGK-1 及 ACS-20 促进脂类吸收和脂肪存储的分子机制研究

与哺乳动物相似，秀丽隐杆线虫在铁过载环境下甘油三酯含量及脂滴的直径都明显增加。研究发现线虫中铁通过血清及糖皮质激素诱导激素 SGK-1 及脂肪酸转运蛋白 (FATP) 的同源基因 ACS-20 促进脂肪酸吸收。

## Research Fields and Progress in 2016

Our long-term goal is to understand the regulation of fat storage and distribution. In 2016, we made achievements in the following areas:

### 1. A novel non-obese animal model of non-alcoholic fatty liver disease

Variable compositions of high energy diets were used to treat tree shrews (*Tupaia belangeri chinensis*). Analysis revealed that the tree shrew displays hepatic steatosis and dyslipidemia, but remains non-obese and non-diabetic under high energy diets, which suggests that the tree shrew may be useful as a novel animal model for the research of human non-obese NAFLD.

### 2. Iron overload coordinately promotes ferritin expression and fat accumulation

We found that, consistence with human and other mammals, iron overload leads to high fat accumulation in *C. elegans*. Our further study showed that Iron stimulates SGK-1 expression and then up-regulates ACS-20 to increase lipid uptake.

### 研究团队 (Research Team)

#### 工作人员 (Laboratory Staff)

王彦利 博士 助理研究员

Dr. Yanli Wang, Research Associate

张静静 博士 助理研究员

Dr. Jingjing Zhang, Research Associate

常青 秘书

Qing Chang, Secretary

#### 研究生 (Graduate Students)

张治国 Zhiguo Zhang

张林强 Linqiang Zhang

姜雪 Xue Jiang

吴杰宇 Jieyu Wu

何宝申 Baoshen He

朱厅厅 Tingting Zhu

李雅梅 Yamei Li

王俊龙 Junlong Wang

肖晴欣 Qingxin Xiao

许洁 Jie Xu



## 动物毒素与人类疾病机理

张云, 学科组负责人, 研究员, 1963年生, 华东理工大学本科毕业, 中国科学院和法国巴斯德研究所合培博士, 法国巴斯德研究所博士后。中国科学院昆明动物所学术委员会主任, 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, 云南省“云岭学者”。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

**Prof. Yun Zhang**, Born in 1963, obtained bachelor's degree in East China University of Science and Technology and PhD in Kunming Institute of Zoology and Pasteur Institute in France. Now he is the principal investigator, doctoral supervisor and the director of the academic committee of KIZ, CAS. And he also is the director of 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; editorial board member of International Society for Biological toxins journal “*Toxicon*”, the national core journals “*Zoological Research*” deputy editor, “YunLing Scholar” of Yunnan province. The research in his lab is mainly focused on deciphering human physiological and pathological mechanisms by using animal-derived bio-active peptides and proteins as the molecular probe based on the diversity of animal-derived peptides and functions. He published a lot of high-quality papers in *PNAS*, *Cell Mol Life Sci*, *J Thromb Haemosta*, *J Proteom Res*, *J Biol Chem*, *Antimicrob Agents Chemother*, *J Med Chem*, *BBA*. Over 40 students got MSc or PhD.

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. Wenhui Lee, Associate Professor

向阳 博士 副研究员

Dr. Yangxiang, Associate Professor

李盛安 博士 副研究员

Dr. Shengan Li, Associate Professor

郭小龙 博士 助理研究员

Dr. Xiaolong Guo, Research Associate

王惠芬 秘书

Huifen Wang, Secretary

#### 研究生 (Graduate Students)

兰新强 Xinqiang Lan

王齐权 Qiquan Wang

商伟杰 Weijie Shang

刘 龙 Long Liu

赵明明 Mingming Zhao

邓成捷 Chengjie Deng

刘令珍 Lingzhen Liu

居晓曼 Xiaoman Ju

李畅胜 Changsheng Li

史志宏 Zhihong Shi

郭 强 QiangGuo

叶臣君 Chenjun Ye

高振华 Zhenhua Gao

### 学科组研究方向及 2016 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。

2016 年度的主要工作进展:

(1) 围绕“我们为什么研究动物毒素?”这一科学问题, 基于本实验室多年研究动物毒素积累的知识和经验, 我们对动物毒素生物学、动物毒素与人类疾病、中国毒素资源、动物毒素研究未来方向与挑战等方面全面系统地总结、归纳和阐述了动物毒素研究的科学意义、生物产业研发状况和战略生物资源价值;

(2) 以来自不同海拔地区的臭蛙为例, 系统性研究并阐明了两栖动物高海拔适应的分子机制;

(3) 对脊椎动物来源的孔道形成蛋白  $\beta\gamma$ -CAT 的生物学功能及可能作用受体进行了系统深入的研究, 初步揭示  $\beta\gamma$ -CAT 可借助于细胞表面的糖鞘脂进而抵御胞内菌感染。

### Research Fields and Progress in 2016

We are interested in the following two aspects: 1) deciphering the human diseases mechanisms by using animal toxin as the natural probes. 2) exploring the new type animal toxins and developing them into clinical drugs.

The main research progresses in 2016:

(1) Around the scientific question of “Why do we study animal toxins?” and based on the abundant knowledge and experience accumulated by animal toxins research of our lab, we concluded the future insights and challenge about animal toxin biology, animal toxins and human diseases, chinese toxin resource, etc. Moreover, we elucidated the significance of toxin studying;

(2) We elucidated a novel molecular basis for high-altitude adaptation of amphibians by studying the rich diversity and potency of *Odorrana andersonii* and *O. wuchuanensis* skin antioxidant peptides;

(3) The biological functions and potential receptor of  $\beta\gamma$ -CAT were deeply studied this year, we found that  $\beta\gamma$ -CAT can prevent intracellular pathogen invasion by interacting with glycosphingolipids of target cell surface.

## 天然药物功能蛋白质组学

赖 仞, 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副所长, 国家杰出青年基金获得者, 云南省科技领军人才, 云南省发改委天然活性多肽工程实验室主任, *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 *Immunity*、*Chem Rev*、*Mol Cell Proteomics*、*J Proteome Res*、*FASEB J*、*Allergy*、*Eur J Pharm Biopharm*、*J Control Release*、*Free Radic Biol Med*、*JBC*、*PNAS* 等刊物发表论文 140 余篇, 申请发明专利 70 多项。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 30 余名。



### Functional Proteomics of Natural Medicines

**Prof. Ren Lai**, Principal Investigator, Associate Director of Kunming Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences, Winner of National Outstanding Youth Fund, Science and Technology Leader in Yunnan Province, Director of Natural Bio-active Peptide Engineering Laboratory of Yunnan Provincial Development and Reform Commission and Deputy Editor of *J Venom Res*. His research is mainly focused on peptideomics and proteomics of natural medicines, functions and mechanisms of bioactive peptides and proteins, structural modification of native peptides/proteins and drug research and development. More than 140 papers have been published in *Immunity*, *Chem Rev*, *Mol Cell Proteomics*, *J Proteome Res*, *FASEB J*, *Allergy*, *Eur J Pharm Biopharm*, *J Control Release*, *Free Radic Biol Med*, *JBC* and *PNAS*. He has applied for more than 70 patents. He is winner of Second National Technology and Invention Award, First and Yunnan Province Natural Science Award. He has directed more than 30 graduate students.

Email: rlai@mail.kiz.ac.cn

### 学科组研究方向及 2016 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、应用研究及人类疾病机理研究。研究技术方法涉及蛋白质/多肽组学、药理学、电生理技术、疾病动物模型建模及应用等。2016 年度的主要工作进展包括: 1) 利用活性多肽为分子探针研究银屑病分子机制, 发现前动力蛋白 2 (PK2) 对银屑病的发生发展起关键作用。该研究为银屑病诊断、药物新靶点识别及治疗方案提供了可行性策略; 2) 在尖突硬蜱 (*Ixodes scapularis*) 中首次鉴定了一个新的作用于离子通道的神经毒素 ISTX-1。ISTX-1 结构域可能是 DDH 和 ICK 结构域进化的中间物。这些结果为捕食性和吸血性节肢动物神经毒素的趋同进化提供了线索; 3) 以动物来源的抗菌肽为模板, 采用以碱性氨基酸替换中性氨基酸, 在分子结构的亲水面插入一个疏水氨基酸的来提高活性、降低毒性的策略设计合成了抗临床耐药白色念珠菌的新型抗菌肽, 不仅为新型抗菌肽设计提供了策略, 也为真菌感染药物研发提供了优良的候选药物分子。

### Research Fields and Progress in 2016

We are interested in basic and translational research in the fields of peptideomics, proteomics of natural medicines and mechanism of human diseases. The techniques we routinely used are: Peptideomics/proteomics, patch-clamp whole-cell, animal models of human diseases, pharmacology and pharmacy.

**Main progresses in 2106:** 1) We used peptides as tools to study the mechanism psoriasis. We found that prokineticin 2 played a key role in the pathology of psoriasis. This study provides new strategy for diagnosis, target and treatment of psoriasis; 2) We firstly found a neurotoxin that acted on sodium channel in *Ixodes scapularis*. Its structure is between DDH and ICK motifs and STX-1 is a clue to the evolutionary link between the DDH and ICK motifs. These results provide a glimpse into the convergent evolution of neurotoxins from predatory and blood-sucking arthropods; 3) Novel peptides were designed based on snake venom antimicrobial peptide cathelicidin-BF. The designing strategies include substitutions of charged or hydrophobic amino acid residues for non-charged polar residues to promote antimicrobial activity and insertion of a hydrophobic residue in the hydrophilic side of the helix structure to reduce hemolysis. It might be useful for designing of AMPs and development of new antimicrobial agents.

### 研究团队 (Research Team)

#### 工作人员 (Laboratory Staff)

容明强 博士 副研究员  
Dr. Mingqiang Rong, Associate Professor  
吕秋敏 博士 副研究员  
Dr. Qiumin Lu, Associate Professor  
张治业 博士 副研究员  
Dr. Zhiye Zhang, Associate Professor  
杨仕隆 博士 副研究员  
Dr. Shilong Yang, Associate Professor  
李东升 高级工程师  
Dongsheng Li, Senior Engineer  
王淦 博士 助理研究员  
Dr. Gan Wang, Research Associate  
郝雪 博士 助理研究员  
Dr. Xue Hao, Research Associate  
李建云 秘书  
Jiayun Li, Secretary

#### 博士后 (Postdoctoral Fellow)

孟平 Ping Meng

#### 研究生 (Graduate Students)

韩亚蓝 Yalan Han	陆先翠 Xiancui Lu
张 旻 Ming Zhang	王 鑫 Xing Wang
陈 雪 Xue Cheng	刘 明 Ming Liu
罗 雷 Lei Luo	胥 诚 Cheng Xu
龙爱琳 Ailing Long	殷一珠 Yizhu Yin
张 浩 Hao Zhang	段自磊 Zilei Duan
王云飞 Yunfei Wang	李博文 Bowen Li
唐小芄 Xiongpeng Tang	申传斌 Chuanbing Shen
张兴龙 Xinglong Zhang	Rose Ombati



### 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 *Physiol Rev*、*Nature*、*Nat Neurosci*、*Neuron*、*PNAS* 等国际著名学术期刊上发表论文。

### Ion Channel Structure, Function, Channelopathy and Drug Discovery

**Prof. Jian Yang**, Principal Investigator, Director of Ion Channel Research and Drug Development Center (ICDC), Professor in the Department of Biological Sciences at Columbia University. Main research interests are to (1) study 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) Elucidate, 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) Search for active natural compounds and develop drugs targeting these channels using various screening techniques (including fluorescence-based high throughput screens). Research papers have been published in journals such as *Physiol Rev*, *Nature*, *Nat Neurosci*, *Neuron* and *PNAS*.

#### 研究团队 (Research Team)

##### 海外团队 (Overseas PI)

杨建 研究员  
Prof. Jan Yang  
崔建民 研究员  
Prof. Jianmin Cui  
周鸣 研究员

##### 工作人员 (Laboratory Staff)

张风雷 硕士 高级工程师  
Fenglei Zhang, Senior Engineer  
年寅 博士 副研究员  
Dr. Yin Nian, Associate Professor  
王树 博士 副研究员  
Dr. Shu Wang, Associate Professor  
恭焯 硕士 实验员  
Ye Gong, Research Assistant

##### 研究生 (Graduate Students)

许志纯 Zhichun Xu  
胡金升 Jinsheng Hu  
李欢 Huan Li  
李文艳 Wenyan Li  
杜书宗 Shuzong Du

#### 学科组研究方向及 2016 年度主要研究进展

本中心着重研究新型、具有重要功能、与重大疾病 (如高血压、心脏病、糖尿病、疼痛、癫痫、老年痴呆、癌症) 相关的膜离子通道和转运体的结构生物学、生物学功能和病理学, 同时发现和研发以离子通道 / 转运体为靶点、具有应用和药物开发前景的天然分子。

2016 年度的主要工作进展:

- (1) 碘杀菌剂所引起的疼痛和过敏反应分子机制研究
- (2) 南欧大戟活性分子的分离、结构鉴定和离子通道靶点的筛选
- (3) 灵芝活性分子的分离、结构鉴定和离子通道靶点的筛选

#### Research Fields and Progress in 2016

ICDC's main research focuses on ion channels and transporters that have important or novel physiological functions and are directly linked to human diseases. The research objectives include (1) conduct rigorous high-quality basic research on ion channel structure, function, regulation and disease mechanisms, and (2) search for natural products that target specific ion channels, with the short-term goal of finding active molecules that can be used as pharmacological tools for basic research and the long-term goal of developing novel therapeutic lead compounds for treating human diseases.

Main research progresses in 2016:

- (1) Discovered the first endogenous molecular target of iodine antiseptics and identified the mechanisms underlying iodine antiseptics-induced adverse reactions
- (2) Three minor diterpenoids were isolated and identified from *Euphorbia peplus*, and Kv1.3 was identified as the molecular target of these compounds.
- (3) (±)-Ganoapplanin, a pair of novel meroterpenoid enantiomers were isolated and identified from *Ganoderma applanatum*. These compounds exhibited different inhibitory activities on T-type voltage-gated calcium channels.

# 主要研究进展

## 一、实验动物及动物模型研究进展

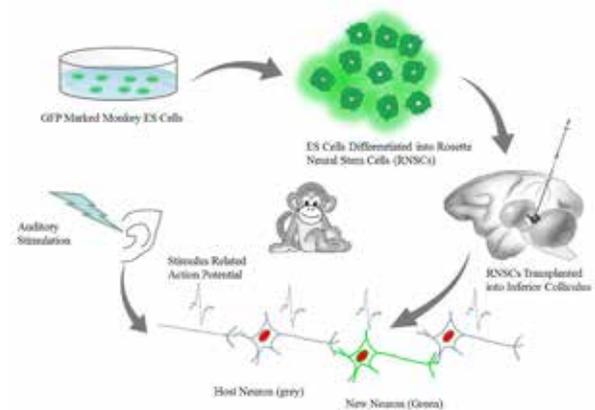
### 1. 猕猴移植神经干细胞功能性整合研究

长期以来，中枢神经系统的损伤后再生与修复一直是神经科学领域的难题与科学家们致力于研究的焦点。传统观点认为，哺乳动物中枢神经系统的神经元仅产生于胚胎期及出生后不久的一段时间，其后神经元将不再分裂增殖。成年哺乳动物中枢神经系统不能产生新的神经元，再建新的突触联系，导致中枢神经系统损伤后的功能难于恢复。然而，神经干细胞的发现打破了这一传统观念。具有多向分化潜能的干细胞拥有分化成神经元，替代死亡的神经元，恢复受损神经网络功能的潜能，并因此成为神经退行性疾病和脑损伤替代治疗研究的热点。

现有研究表明移植的神经干细胞能在宿主神经中枢系统中存活，迁移和分化成成熟神经元，且在一定程度上改善神经系统疾病症状。这种脑损伤后功能的修复与改善是移植的神经干细胞分化的神经细胞（神经元或者神经胶质细胞）间接帮助受损的神经系统的修复（如分泌神经营养因子），还是通过分化为成熟神经元在结构和功能上整合入宿主神经系统，替代受损神经元来实现的呢？这是神经干细胞治疗中枢神经系统疾病研究中急待解决的基础问题，该问题的解决将有助于决定神经干细胞临床应用的策略和前景。

实验室胡新天课题组建立了一种称为“cut & fill”创新性研究策略，并对这一重要问题进行了研究。他们先通过一套特制工具在猕猴下丘“挖”出一个规则的“洞”，然后将神经干细胞移植到“洞”内。利用免疫组织化研究的结果表明，这些移植神经干细胞在体内向成熟新生神经元分化的同时，

还与宿主神经元之间形成广泛的成熟突触联接。这些联接为新生神经元功能性整合到宿主神经网络中奠定了信息输入和输出结构基础；进一步利用神经活动相关的瞬时表达基因 *C-fos* 进行的功能研究发现：在给予猕猴声音刺激后，这些新生成的神经元群中的 *C-fos* 表达显著升高，表现出明显的与刺激相关的群体神经电活动；最后通过单细胞放电记录技术对单个新生神经的电活动模式进行了细节观察，发现：外界的声音传入刺激经过整合后，单个新生神经元表现出与宿主神经元很类似的神经电活动，提示其成功有效的功能整合。这些发现首次在清醒动物猕猴上证明移植神经干细胞分化的神经元能在结构和功能上整合到宿主神经网络中，提示神经干细胞分化形成的成熟新生神经元能够直接替代受损神经元，为细胞替代疗法治疗神经系统疾病提供了重要的理论依据（*Cell Rep*, 2016, 16: 1016-25）。



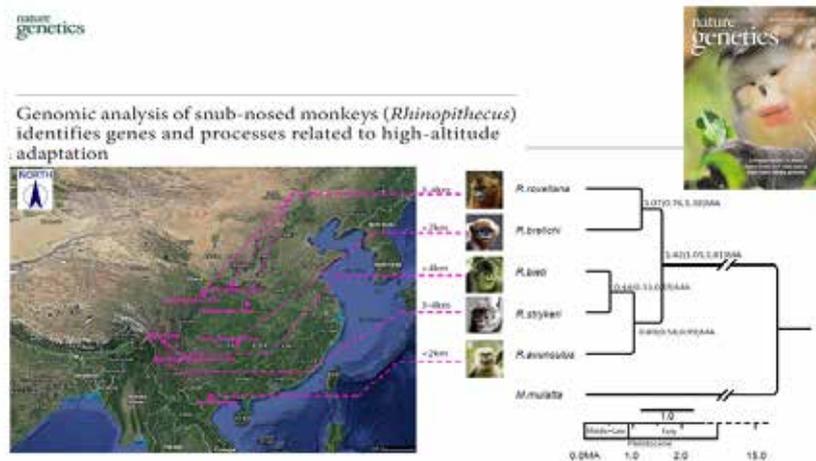
通过免疫组织化学、神经元活性指示剂 *c-fos* 和单细胞放电技术证实移植神经干细胞分化来源的新生神经元能够功能性整合到宿主神经回路



## 2. 解析金丝猴高原低氧适应的分子调控机理

金丝猴属 (*Rhinopithecus*) 属于灵长目, 猴科, 疣猴亚科, 包括 5 个近缘物种, 所有物种均被列为红色物种名录濒危物种。除了重要保护生物学价值, 金丝猴属物种还占据了从低海拔到高海拔的生境类型 (800-4500m)。黔金丝猴和越南北部的低地山区, 滇金丝猴、川金丝猴和怒江金丝猴生活在西藏和中国中部不同的高海拔区域。尤其是滇金丝猴, 目前仅存于我国滇藏交界的高寒森林中, 海拔高度都在 4000 米左右, 是除人类外世界海拔分布最高的灵长类动物。金丝猴属物种为研究动物对高海拔环境适应性进化遗传机制提供了很好的动物模型。实验室陈勇彬课题组与遗传资源与进化国家重点实验室

张亚平院士课题组合作, 通过比较基因组学分析, 在三个高海拔金丝猴物种中 (滇金丝猴, 怒江金丝猴和川金丝猴) 发现高原物种特定基因突变, 例如与 DNA 修复相关的 *CDT1* 的紫外辐照实验表明突变型相对于野生型具有更强的稳定性, 推测突变有助于金丝猴在高海拔环境中对紫外线诱导的细胞凋亡抵抗。而对与血管生成相关的 *RNASE4* 基因检测发现突变型在诱导 HUVEC 细胞生成管状结构方面具有更高活性, 推测突变可能增强 *RNASE4* 的血管生成能力, 这些实验结果部分解析了金丝猴高原适应的分子调控机理 (*Nat Genet*, 2016, 48: 947-51)。



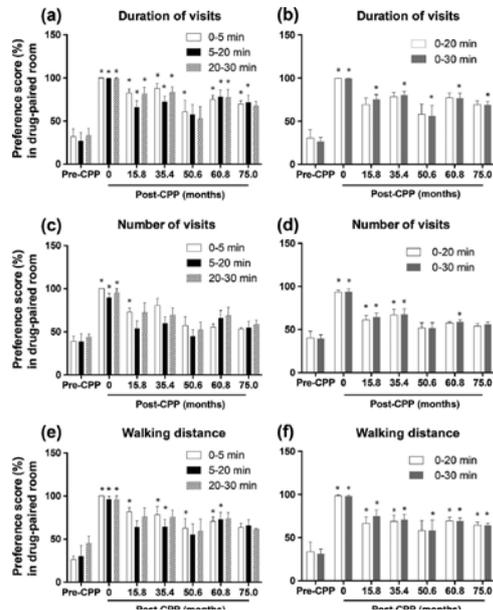
解析金丝猴高原低氧适应的分子调控机理

## 3. 猕猴吗啡诱导的条件化位置偏好研究

当药物成瘾者处于与药物相关的环境, 将表现出强烈的药物渴求行为。使用药理学或者行为学处理可能可以减弱这些反应, 有助于治疗药物成瘾。条件化位置偏好 (conditioned place preference, CPP) 常用于检测动物由环境诱导的药物渴求行为, 以及药物相关记忆。实验室陈功课题组之前的工作表明使用递增剂量的吗啡可以在猕猴上建立吗啡条件化位置偏好。在该研究中, 他们探讨可逆性失活脑岛是否影响猕猴吗啡 CPP 的表达, 以及吗

啡 CPP 的记忆消退。已有报道表明, 脑岛参与药物的成瘾过程。因而在该实验中, 他们给 7 只猕猴 (*Macaca mulatta*) 肌肉注射递增剂量的吗啡 (1.5, 3.0, 4.5mg/kg), 成功建立吗啡诱导的 CPP, 然后给猕猴脑岛双侧微量注射利多卡因溶液, 可逆性失活脑岛。结果表明, 相对于生理盐水注射组, 利多卡因失活脑岛并不影响猕猴吗啡 CPP 的表达。接着他们研究猕猴吗啡 CPP 相关记忆的消退过程。在 75 个月的时间中, 他们共进行了 6 次 CPP 检测。尽管 CPP 检测结果中偏好分数有下降趋势, 但是

在 CPP 建立之后 75 个月，吗啡诱导的 CPP 仍然显著表达。表明猕猴吗啡相关记忆持续消退非常缓慢，可以维持至少 6 年时间，该结果可为我们使用消退疗法治疗药物成瘾所借鉴（*Neurobiol Learn Mem*, 2016, 131: 192-200）。

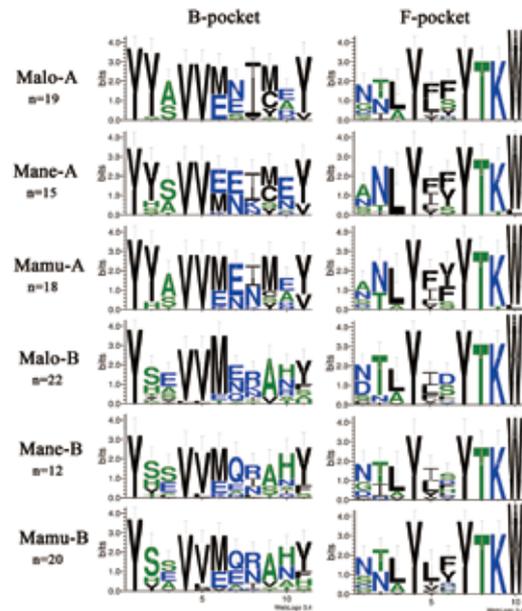


猕猴在吗啡相关环境中的停留时间 (a 和 b)，穿梭次数 (c 和 d)，行走距离 (e 和 f)，检测时间为 0-5, 5-20, 20-30 (a, c, e)，0-20 和 0-30 (b, d, f) 分钟。\*  $p < 0.05$  示 CPP 建立之后 (post-CPP) 0, 15.8, 35.4, 50.6, 60.8, 75.0 月，猕猴对吗啡相关环境的偏好分数和 CPP 建立之前 (pre-CPP) 相比，具显著性差异。

#### 4. 北平顶猴 MHC-I 的鉴定和分析研究

随着北平顶猴在动物模型中日益广泛的应用，其免疫系统相关的基础数据，尤其是主要组织相容性复合物 (MHC) 基因受到越来越多的关注。实验室郑永唐课题组首次通过 PCR-SBT 方法分析北平顶猴 MHC 遗传背景数据，并将其命名为 *Malo*。从 12 只北平顶猴中测序并发现 39 个北平顶猴 MHC class I 等位基因：包括 19 个 *MHC-A*，22 个 *MHC-B* 基因。所有序列已上传至 GenBank 和 IPD 数据库。经过多序列比对和多态性分析，北平顶猴 MHC 的多态性位点和正向选择位点主要集中在与抗原递呈相关的 alpha1 和 2 区。进一步分析北平顶猴、猕猴和南平顶猴 MHC 的 B 和 F 抗原递

呈口袋，其氨基酸位点保守性和特异的氨基酸种类都很相似。结果暗示这 3 种猕猴 MHC 可递呈部分共同的抗原表位，研究北平顶猴 MHC 限制的 T 细胞免疫反应可以借鉴猕猴和南平顶猴中的数据（*Immunogenetics*, 2016, 68: 261-74）。



北平顶猴 (*Malo*)，南平顶猴 (*Mane*)，猕猴 (*Mamu*) B 和 F 抗原递呈口袋氨基酸组成比较

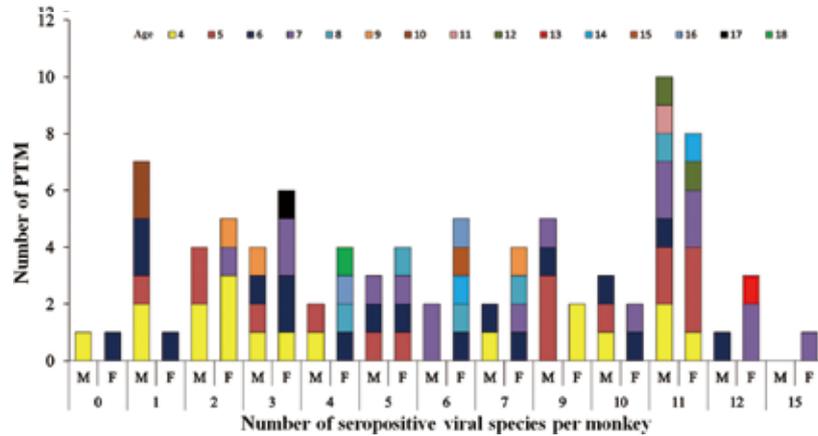
南平顶猴和猕猴 MHC 基因来自 IPD 数据库中已发现命名的所有等位基因。B 抗原递呈口袋由第 7, 9, 24, 25, 34, 45, 63, 66, 67, 70 和 99 位氨基酸组成。F 抗原递呈口袋由第 77, 80, 81, 84, 95, 116, 123, 143, 146 和 147 位氨基酸组成。纵坐标表示氨基酸位点的保守性，每个氨基酸缩写字母长度表示在该位点上出现的频率。

#### 5. 北平顶猴病毒血清流行状况调查

无论野生还是饲养的非人灵长类动物均携带或曾经感染多种病毒，对实验动物操作人员的生命健康是潜在的威胁，同时也是新发传染病的一个源头。为预防实验动物来源新发传染病的发生，保障实验动物操作人员的健康，实验室郑永唐课题组对越南胡志明市来源的北平顶猴进行了病毒血清流行状况调查。结果显示，在调查的 20 种病毒中至少有 16 种显示出血清学阳性，并且 90 只被调查的北平顶猴中只有 2 只显示为所有病毒血清学阴性。这一结果说明绝大部分北平顶猴携带或者曾经感

染多种病毒。为避免某些病毒向实验动物操作人员的跨物种传播，有必要通过筛选及隔离饲养等手段

建立无特定病原体 (specific pathogen free) 的北平顶猴种群 (*Primates*, 2016, 57: 413-9)。



北平顶猴病毒血清流行状况

## 6. 胃肠道微生物转位和免疫细胞改变在 SIVmac239 感染中国猕猴发病进程中的作用研究

HIV-1 感染人体后，除了直接导致血液和各组织、器官中  $CD^{4+}$  T 靶细胞的逐渐减少、衰竭外，还诱发胃肠黏膜的损伤，引发消化系统的微生物转位和慢性的免疫活化。目前大量研究证明机体的免疫活化水平与免疫功能损伤和艾滋病进程快慢密切相关。但在人体中，由于受伦理、取材的限制，对各组织、器官中的微生物转位、免疫活化和免疫细胞功能变化还知之甚少。目前最接近人类艾滋病动物模型是 SIV 感染猕猴模型。实验室郑永唐课题组在该模型中，比较了疾病快速进展者和缓慢进展者的各组织、器官中的相关免疫指标差异。结果发现：相比疾病快速进展者，在疾病缓慢进展者中，胃肠道黏膜固有层中的微生物转位要更严重一些，而且  $CD^{8+}$  T 细胞和巨噬细胞浸润更为明显，其各组织、器官中的免疫活化程度比疾病快速进展者更高。该研究表明艾滋病疾病进程和组织、器官中的免疫活化程度密切相关。本研究对艾滋病的控制和治疗具一定的参考和提示作用 (*Immunology*, 2016, 147: 443-52)。

L.-T. Zhang et al.

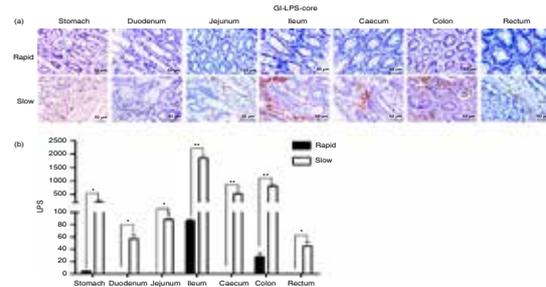


Figure 3. Detection of microbial translocation in the gastrointestinal (GI) tract of SIVmac239-infected Chinese rhesus macaques. (a) Representative images (400 ×) of the GI tract stained for lipopolysaccharide (LPS)-core antigens (light red) are shown. (b) Quantitative analysis of LPS (\* :  $P \leq 0.05$ , \*\* :  $0.05 < P \leq 0.01$ ).

SIV 感染的猕猴胃肠道各组织中的微生物转位 (LPS 染色) 程度

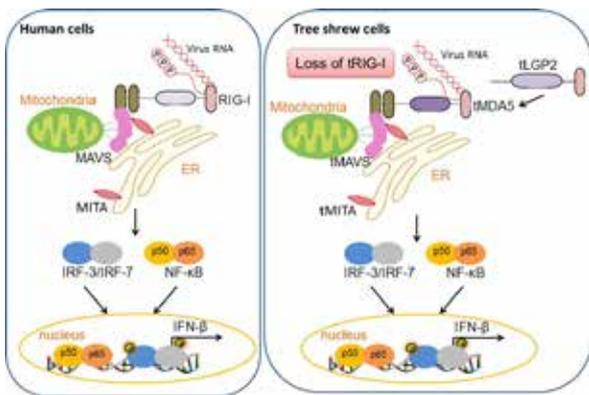
(a) 不同疾病进程的猕猴各组织中 LPS 染色; (b) LPS 定量

## 7. 解密树鼯为何可以缺失天然免疫重要基因 RIG-I

天然免疫是机体抵抗病毒入侵的第一道防线。细胞内抗病毒天然免疫过程的开启，有赖于模式识别受体 (pattern-recognition receptors, PRRs) 对于外源刺激的识别，产生大量的 I 型干扰素、细胞因子、补体和炎症因子等，广谱地清除病原微生物。目前公认的模式识别受体主要有 Toll 样受体、NOD 样受体、RIG-I 样受体和胞浆 DNA 受体。其

中，RIG-I 样受体 (RLRs) 包括 RIG-I (视黄酸诱导基因蛋白 1)、MDA5 (黑素瘤分化相关基因 5) 和 LGP2 三个家族成员。

树鼩作为重要的具有潜在应用价值的新型实验动物，日渐受到重视。前期实验室与深圳华大基因研究院合作，完成了树鼩基因组解析，全面分析了树鼩的遗传特性，解释了其用于人类疾病动物模型，尤其是病毒感染模型创建的遗传基础，发现其免疫系统基因存在特异性，如基因组中 *RIG-I* 基因缺失等 (*Nat Commun*, 2013, 4: 1426)。作为 RLRs 家族的一员，RIG-I 是细胞内识别病毒双链 RNA 的一个重要受体，对于抵抗 RNA 病毒的入侵至关重要。*RIG-I* 基因为何可以在树鼩基因组中缺失，这是否与树鼩能感染多种人类病毒的现象有关？*RIG-I* 基因缺失后，是否存在替代分子，补偿其功能，这是否是树鼩对于某些人类病毒感染率低、极少形成持续性感染的原因？这些问题的解答，对于我们认识哺乳动物天然免疫基因的功能进化、创建树鼩病毒感染模型，无疑具有重要的意义。



人类与树鼩 RLR 天然免疫抗病毒信号通路模式

实验室姚永刚课题组针对树鼩基因组中 *RIG-I* 基因缺失这一现象，开展了深入研究。他们发现，树鼩虽然缺失 *RIG-I*，但在多种病毒刺激下仍能够诱导树鼩细胞产生 I 型干扰素，由此表明树鼩细胞中存在 RIG-I 功能替代物。RIG-I 样受体家族的另一成员 MDA5，与 RIG-I 识别不同病毒种类及病毒结构，两者功能并不冗余。他们利用 RIG-I 特异性识别的病毒来刺激树鼩细胞，并利用基因过表达

与敲除、荧光素酶报告系统、RNA 免疫共沉淀等多种实验手段，证实了 MDA5 能够部分替代 RIG-I 功能，进而识别 RIG-I 特异性识别的病毒，结合与 RIG-I 相互作用的蛋白 MITS，诱导干扰素  $\beta$  的产生。进一步从进化的角度对 *MDA5* 深入分析后发现，树鼩 *MDA5* 受到强烈的正选择作用，且发生正选择的氨基酸位点位于 MDA5 蛋白的重要结构域。这些受到选择作用的位点在多个脊椎动物中高度保守。对这些正选择位点开展的突变功能分析证实，是这些选择位点赋予了树鼩 MDA5 更加强大的抗病毒功能，在漫长的进化过程中衍生出了强大的替代功能。有趣的是，他们在人类的 MDA5 蛋白中引入树鼩中受到选择的氨基酸位点，发现这种人造的人类 MDA5 突变体也获得更强的抗病毒能力。该研究从树鼩基因组 *RIG-I* 基因缺失这一现象出发，结合系统的功能实验，很好地展现了哺乳动物抗病毒天然免疫的适应性和功能多样性。研究结果发表在国际著名期刊 *PNAS* (2016, 113: 10950-5)。文章发表后被 F1000 予以评论，认为“这一发现为脊椎动物细胞自主免疫动态变化和快速适应提供了证据，也揭示了天然免疫基因之间的交互是如何影响了它们的共进化”。

## 8. 树鼩 KLF 基因家族特点及进化分析

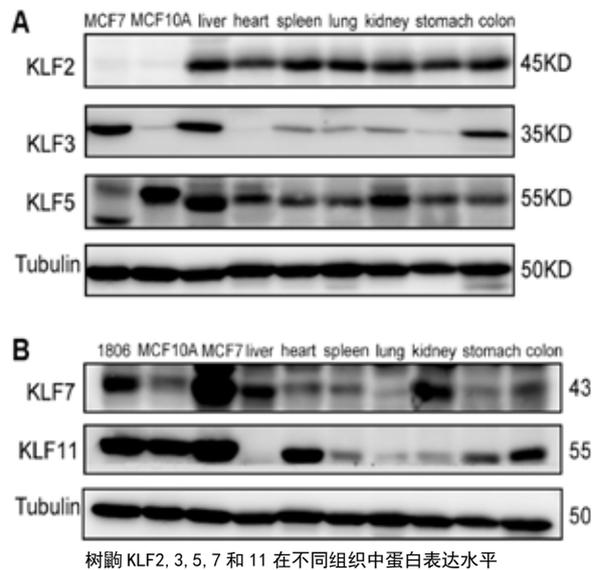
*KLF* 基因家族是一类含有三个高度保守的串联锌指结构的转录因子家族，*KLF* 因子调控基因的表达，在动物细胞的增殖，分化，衰老，死亡以及癌变中起着重要作用。前期研究发现 *KLF5* 在基底型乳腺癌干细胞维持中起着关键的作用。*KLF* 家族在许多物种中得到鉴定，包括人类，小鼠，猪，鸡，斑马鱼，线虫，而树鼩的 *KLF* 基因家族的系统发生及表达谱还没有研究报道。

实验室陈策实课题组将全部 17 种树鼩 *KLF* 家族因子鉴定出来，然后对基因家族全长以及锌指结构域进行系统分析。研究发现，通过氨基酸全长进化树分析，树鼩 17 种 *KLF* 因子在物种间保守。



树鼩高度保守的锌指结构与人有超过平均 97% 的同源性，略高于小鼠。锌指结构进化树分析发现树鼩 *KLF1, 2, 5, 17* 在进化地位上明显比小鼠更接近于人。对高度可变的 N 端功能基序的分析表明树鼩 *KLF3, 8, 12* 有保守的 CtBP 结合序列 PVDLS / T，树鼩 *KLF9, 10, 11* 包含保守的 Sin3A 结合序列 AA/VXXL。核定位 (NLS) 序列比对发现树鼩 *KLF1, 4, 8, 13* 在 N 端拥有高度保守的 NLS 序列。通过 RT-qPCR 和 WB 揭示了树鼩 *KLF* 因子在不同组织中不同的表达模式。最后对树鼩 *KLF5* 序列单独分析发现，*KLF5* 蛋白序列中存在重要的翻译后修饰位点，比如 S153 磷酸化位点，K369 乙酰化位点，K162 和 K209 类泛素化 (SUMO) 化位点都在树鼩保守存在。泛素连接酶 Fbw7 以及 WWP1 识别的 *KLF5* 蛋白 CPD 和 PY 序列也同样严格保守，且树鼩 *KLF5* 与人类 *KLF5* 都具有促进细胞增殖的功能。本研究首次对树鼩 *KLF* 基因家族进行鉴定及分析，发现树鼩 *KLF* 基因家族在进化上较保

守，比小鼠更接近于人。树鼩 *KLF* 蛋白结构与功能和人体中同源家族基因高度类似。研究结果为进一步以树鼩为疾病动物模型研究 *KLF* 家族因子与疾病的关系奠定了基础 (*Oncotarget*, 2016, doi: 10.18632/oncotarget.13883)。

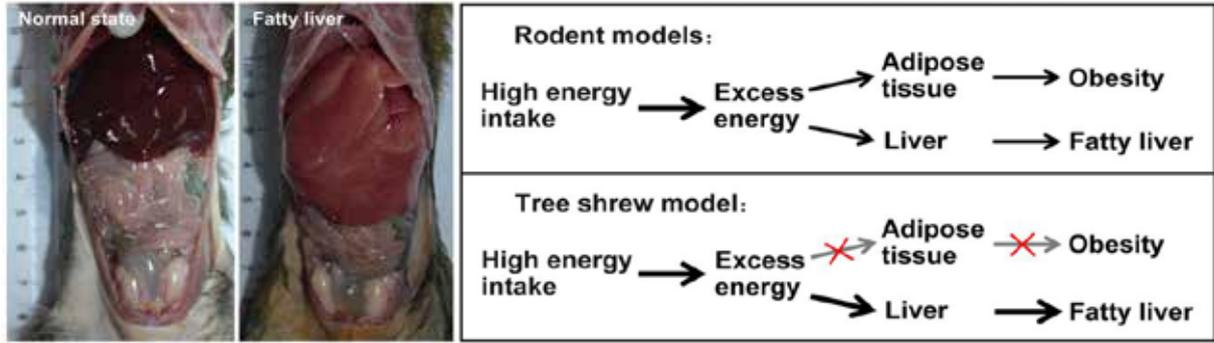


## 9. 非肥胖型脂肪肝树鼩模型

非酒精性脂肪肝病目前正在逐渐成为一个严重的公共健康问题，影响着大多数人的健康。随着社会经济的快速发展，生活方式发生改变，大多数人处于高热量食物摄入过多 (营养过剩) 和长时间久坐等状态，加剧了非酒精性脂肪肝的流行。临床上，非酒精性脂肪肝患者常常伴有肥胖、高血糖、高血脂、胰岛素抵抗甚至还有 2 型糖尿病等症状，对于这一类非酒精性脂肪肝已经有诸多的动物模型来研究其发病机理。然而，在亚太地区，大约有 15-40%，甚至更高的非酒精性脂肪肝患者并没有表现出肥胖和糖尿病症状，遗憾的是，目前没有合适的动物模型来研究此类非肥胖型非酒精性脂肪肝。

与常用的实验动物大鼠和小鼠相比，树鼩 (*Tupaia belangeri chinensis*) 在进化上更加接近灵长类。实验室梁斌课题组前期开展了树鼩的体重、

血糖、性别和年龄之间的研究，发现它们之间的关系和灵长类、人类很类似，提示树鼩可以作为研究代谢性疾病的动物模型。随后，他们用高脂高胆固醇食物诱导的方法成功建立了树鼩非酒精性脂肪肝动物模型，该模型的一个特点是不肥胖，提示树鼩可能是一种非肥胖型脂肪肝模型。接下来他们使用了 4 种不同的方法来处理树鼩，每种方法包含有不同高热量食物 (如高糖、高脂、高胆固醇、高糖高脂组合) 的组合。处理之后，各组树鼩表现出不同程度的肝功能受损，同时伴随有高血脂症，但血糖并未呈现明显变化。进一步通过组织切片检查其肝脏组织发现，所有树鼩都出现肝脏脂肪积累，意味着都成功诱导了脂肪肝。但令人惊奇的是，和对照组树鼩相比，这些脂肪肝树鼩的体重并没有增加，而且在皮下和腹腔等处也没有脂肪组织的出现，说明它们没有出现肥胖，表明树鼩是一种非肥胖型非酒精性脂肪肝动物模型，但其发病机制有待继续研究 (*Biol Open*, 2016, 5: 1545-52)。

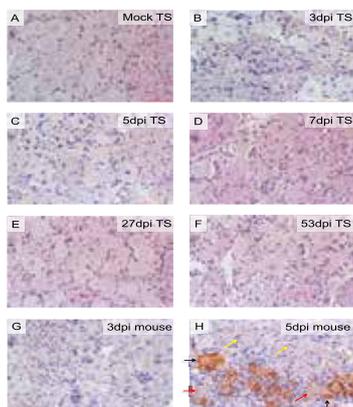


A. 脂肪肝树鼯解剖图，其中 normal state 和 fatty liver 树鼯分别来自 approach 3 中的 CON 组合 HFHC 组；B. 啮齿类模型与树鼯模型中能量流动去向比较模式图。

## 10. 疱疹病毒性角膜炎树鼯模型

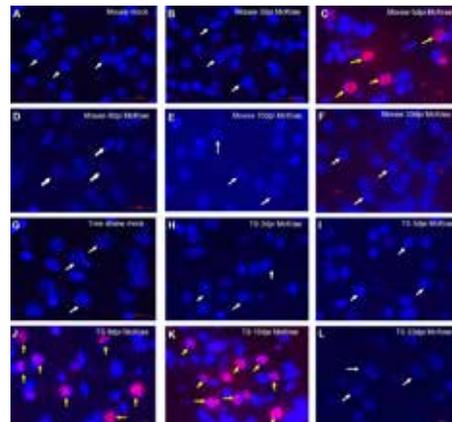
单纯疱疹病毒 (Herpes Simplex Virus, HSV) 是人类最常见的病原体，世界人口中超过 80% 的人都感染过 HSV，一旦感染则终身潜伏。HSV 可被重激活，引起口唇疱疹、角膜炎和生殖器疱疹；部分重激活的病毒会沿着神经突触进入中枢神经系统，引起疱疹病毒性脑炎的发生，导致不可逆的神经性损伤甚至死亡。目前，啮齿类是研究疱疹病毒潜伏感染的主要动物模型，但由于啮齿类与灵长类差距甚远，并不能完整地模拟人类疱疹病毒潜伏感染的情况。因此，迫切需要建立一个更接近于人类的灵长类动物模型。

实验室周巨民课题组将 HSV-1 经眼部接种感染树鼯，成功建立 HSV-1 潜伏感染树鼯模型，并对其外周神经系统的三叉神经节 (Trigeminal Ganglia, TG) 感染、病毒潜伏及重激活进行研究。发现 HSV-1 树鼯模型与传统的小鼠模型存在很大差异，HSV-1 对树鼯的感染特性与人类的疱疹病毒感染更相似，该研究结果发表在 *J Virol* (2016, 90: 790-804) (亮点文章)。对 HSV-1 在树鼯中枢神经系统脑中的潜伏及重激活也进行了系统研究，发现 HSV-1 感染的树鼯，可出现类似于人的疱疹病毒性脑炎症状，且脑中潜伏的 HSV-1 可原位重激活 (*J Neurovirol*, 2016, 22: 293-306)。



免疫组化检测树鼯和小鼠 TG 中的 HSV-1 抗原

A: mock 感染的树鼯 TG; B,C,D: HSV-1 感染后 3, 5, 7 天 (急性感染期) 的树鼯 TG; E, F: HSV-1 感染后 27, 53 天 (潜伏感染期) 的树鼯 TG, 均检测不到 HSV-1 抗原; G: HSV-1 感染后 3 天的小鼠 TG (未检测到 HSV-1 抗原信号); H: HSV-1 感染后 5 天的小鼠 TG 中可检测到大量的 HSV-1 阳性信号。



免疫荧光检测小鼠和树鼯脑中的 ICP4 蛋白

A-F: mock 感染后 3, 5, 8, 10, 33 天小鼠脑中的 HSV-1 ICP4 蛋白检测, 感染后 5 天脑中出現大量的 ICP4 阳性信号 (黄色箭头所示), 其它感染时间点的样本, 均未检测到阳性信号; G-L: HSV-1 感染的树鼯, ICP4 阳性信号最先出现于感染后 8 天的脑中, 10 天的样本中仍然可检测到很强的 ICP4 信号, 其它感染时间点均未检测到 ICP4 阳性信号。



## 二、疾病机理解析与药效学评价

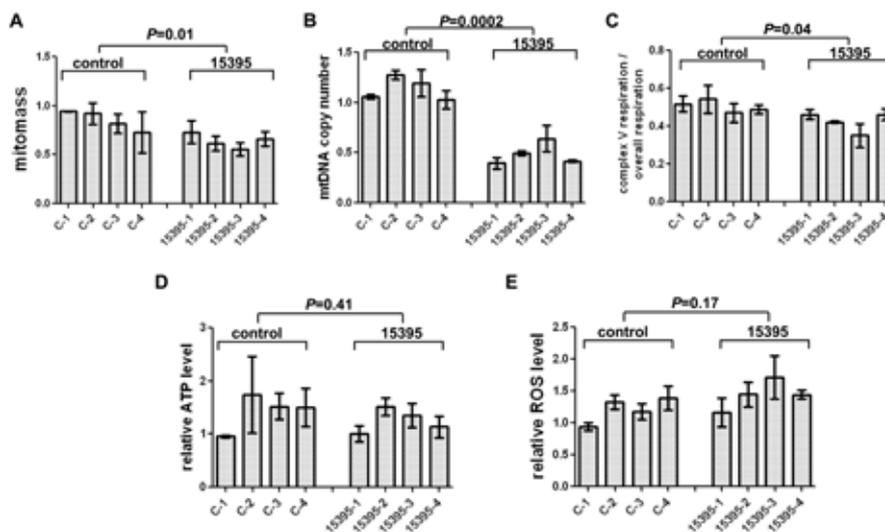
### 1. 神经系统疾病遗传易感与大脑体积变化的遗传基础

#### 1.1 mtDNA 变异与精神分裂症研究

精神分裂症是一类常见的复杂精神疾病，全球的终生患病率高达 1%，只有少部分病人经过治疗可痊愈。精神分裂症由遗传和环境因素共同影响而发病，其中遗传因素贡献很大。大脑是人体耗能最多（约消耗人体 20~25% 左右的能量），且对能量供应最为敏感的器官。线粒体作为细胞的能量工厂，主要由核基因编码蛋白组成，其自身所含的遗传物质线粒体 DNA (mtDNA)，编码 13 种线粒体呼吸链复合体组成蛋白。这些线粒体基因突变产生的线粒体功能异常，往往会导致包括脑疾病在内的一系列疾病的发生发展。

临床上常常观察到一些表现出母系遗传特征的精神分裂症家系，由于 mtDNA 是母系单一传递，提示 mtDNA 突变可能是这些家系的精神分裂症的

病因。近期，实验室姚永刚课题组通过与中南大学湘雅二医院陈晓岗团队合作，对 11 个展现出母系遗传特征的精神分裂症家系进行了研究，通过测定各家系中先证者的 mtDNA 全基因组序列，检测其中是否有疑似改变线粒体功能的致病变异，并开展相关线粒体功能实验验证。他们发现，mtDNA 变异 m.15395A>G (p.K217E, MT-CYB) 和 m.8536A>G (p.N4D, MT-ATP6) 具有潜在的致病性，携带 m.15395A>G 变异的家系成员的永生化细胞表现出显著下降的线粒体质量、mtDNA 拷贝数和氧消耗水平。他们通过线粒体基因同素异位表达实验，在细胞中瞬时和稳定过表达了含有 m.8536A>G 变异的 MT-ATP6 蛋白，发现在过表达突变型 MT-ATP6 蛋白的细胞中，氧自由基水平 (ROS) 显著上调，而线粒体质量、ATP 产生以及氧消耗速率都显著下调。这些结果表明，m.15395A>G 和 m.8536A>G 变异很可能通过调控线粒体能量代谢通路，进而参与精神分裂症发病 (*Schizophr Res*, 2016, 171: 200-6)。



mtDNA 突变 m.15395A>G 导致线粒体功能异常

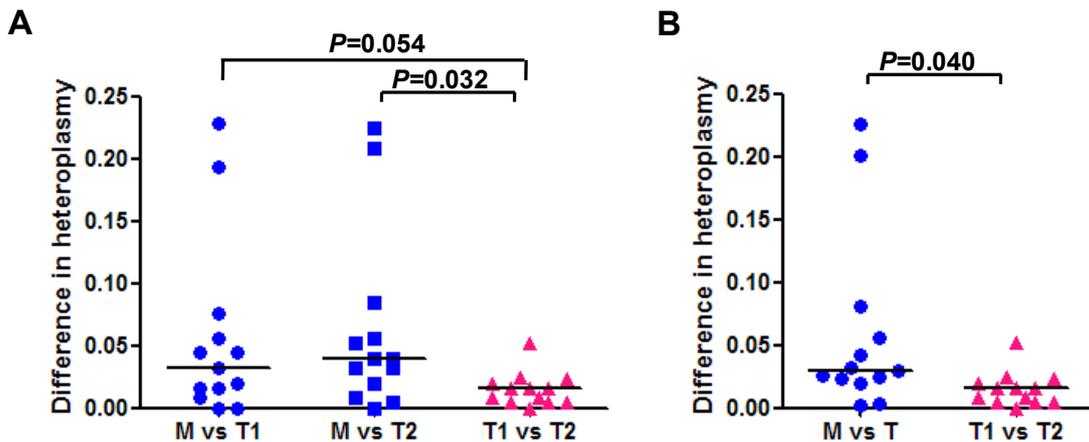
由于每个细胞中存在多个 mtDNA 分子，这些 mtDNA 分子的突变构成 mtDNA 异质性，这也是导致 mtDNA 突变疾病临床上不完全外显的一个原因。同卵双生的双胞胎来自同一个受精卵，若其中一个患精神分裂症，一个正常，就可作为一个很好

的模型来研究 mtDNA 异质性与疾病发生的关系。通过与中南大学湘雅二医院陈晓岗团队等的合作，实验室姚永刚课题组集中分析了 8 个同卵双生子核心家系，每个家系中父母和一个双生子后代正常，另一个双生子后代患精神分裂症。通过读取

mtDNA 基因组二代测序数据，他们发现同卵双生子之间 mtDNA 突变水平很接近，异质性的差异非常小，显著低于双生子与母亲之间的差异，这提示这些家系中观察到的 mtDNA 的低频异质性，可能与精神分裂症发病无关。有趣的是，大多数前人研究认为，线粒体和 mtDNA 在卵裂球分裂的时候，并不会平均分配到两个子细胞中，而他们的结果显示，同卵双生子之间 mtDNA 异质性程度高度一致，

提示线粒体和 mtDNA 在同卵双生子受精卵分裂的时候，很有可能相对平均地分配到两个子细胞中，双生子间 mtDNA 异质性的产生和维持有可能受他们相同的核遗传背景调控 ( *Mol Neurobiol*, 2016, doi: 10.1007/s12035-016-9996-x )。

上述研究结果揭示，mtDNA 稀有致病变异可能是精神分裂症发病的一种病因，而 mtDNA 的低频异质性很可能与精神分裂症不相关。

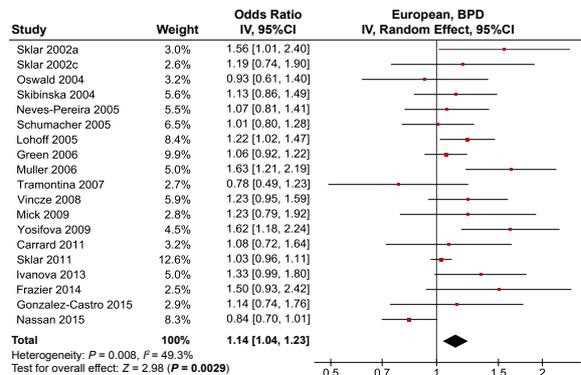


mtDNA 变异的异质性的在双生子间差异很小但与母亲差异显著

## 1.2 BDNF 基因参与双相情感障碍的遗传机理

BDNF，全称脑源性神经营养因子 ( brain derived neurotrophic factor )，是一个对神经细胞分化、增殖和神经回路活性都有显著影响的重要蛋白，目前已知从多角度参与神经系统发育。BDNF 基因外显子上的一个非同义突变 rs6265 ( 也叫 Val66Met ) 曾被报道与 BDNF 蛋白的表达，分泌和功能显著相关，且能够影像认知能力、情绪变化及脑功能等表型，同时，该突变也已在世界范围内的多个人群中被发现参与精神疾病尤其是情感障碍的发生。然而，由于之前单一研究的样本量较小，样本统计效能不足，并有假阳性或者假阴性结果的产生，导致不同课题组就这一突变的研究结果并不一致。实验室李明课题组通过对世界范围内多个超过 90,000 份的大样本进行重新分析，证实欧洲

人群中 rs6265 与双相情感障碍显著相关，而与抑郁症则不相关。在亚洲人群中，该突变与两种疾病均不相关。这项研究重新定义了 rs6265 参与情感障碍疾病发生的遗传学机制，即其可能只在欧洲人群中影响双相情感障碍的发生 ( *Neurosci Biobehav Rev*, 2016, 68: 218-33 )。



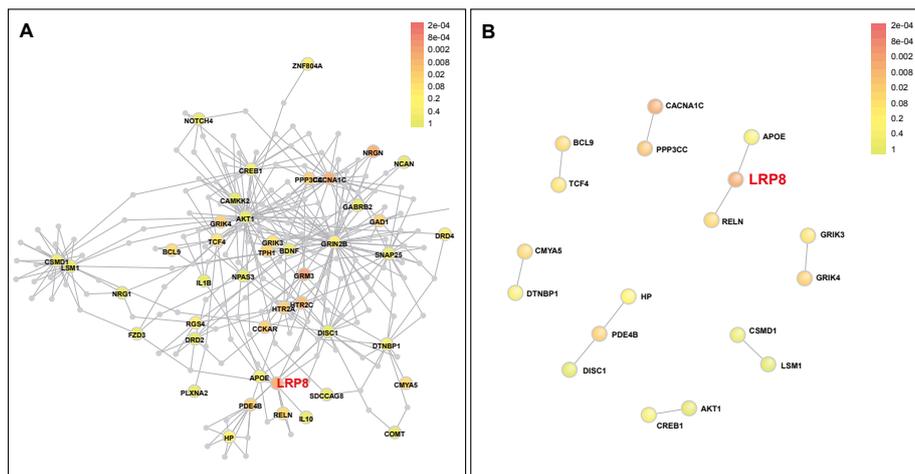
BDNF rs6265 在欧洲双相情感障碍人群的荟萃分析

荟萃分析结果: P 值 = 0.0029; 异质性检测结果: P 值 = 0.008, 提示不同研究之间存在较强的异质性。

### 1.3 证实 LRP8 是一个精神疾病易感基因

LRP8 蛋白是 Reelin 蛋白的细胞膜受体，参与 Reelin 信号通路的传导。Reelin 基因曾被多次报道显著影响精神疾病（主要包括精神分裂症和双相情感障碍）的发生，因此，LRP8 极有可能也参与精神疾病的易感机制。为探讨这一问题，实验室李明课题组在 48,187 个个体中分析了 LRP8 基因内单核苷酸多态位点与精神疾病的相关性，并发现一个非同义突变 rs5174 与精神疾病显著相关。该突变

同时也与 LRP8 基因的 mRNA 表达在多个脑区均显著相关，暗示它具有与基因表达相关的功能性后果。进一步的转录组分析发现，LRP8 在胎儿时期的大脑中丰度表达，而蛋白-蛋白交互作用分析亦证实 LRP8 与许多精神疾病易感基因均有显著交互作用。这些证据首次证实 LRP8 可能是一个真实的精神疾病易感基因，通过影响大脑发育影响疾病的发生 (*Mol Neurobiol*, 2016, 53: 6608-19)。



LRP8 跟其它精神疾病易感基因形成紧密的蛋白交互网络

### 1.4 建立精神分裂症遗传研究数据库

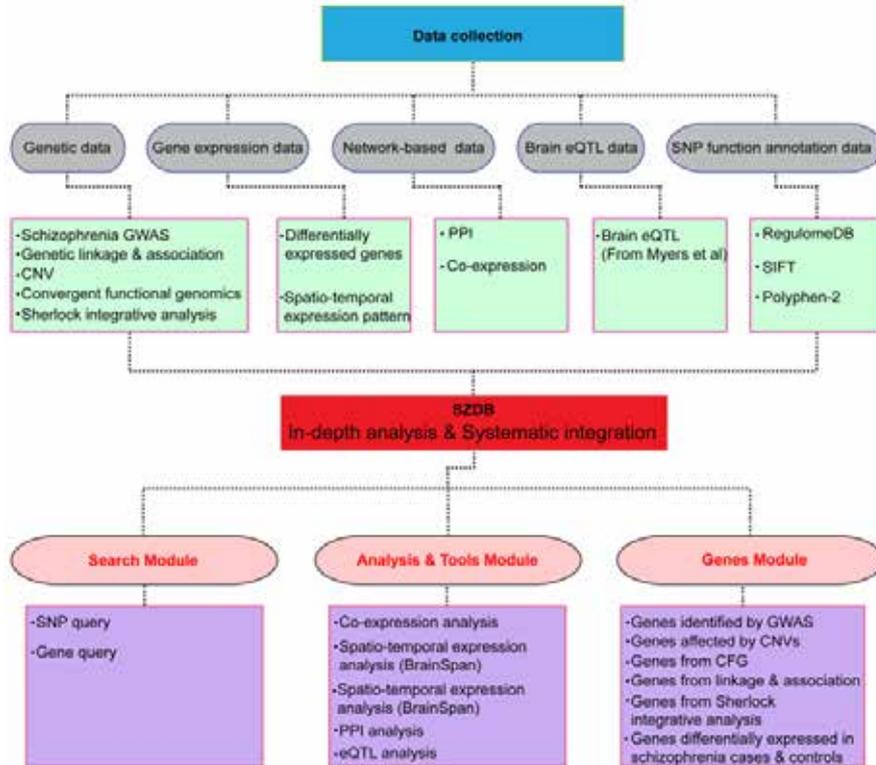
精神分裂症是一种严重的精神紊乱性疾病，主要影响患者的思维、情感和行为。精神分裂症影响了世界大约 0.5%-1% 的人口，造成严重的经济损失。然而，迄今为止精神分裂症的致病机理仍不清楚。家系、双胞胎、收养研究表明遗传因素在精神分裂症发生中起着核心作用，其遗传力高达为 0.8。为了阐明精神分裂症的遗传性，大量的连锁和关联研究以及荟萃分析被开展，并鉴别发现了大量与精神分裂症相关的风险变异位点、基因及染色体区域。尽管发现了许多与精神分裂症相关的风险候选基因，但由于样本量相对较小及遗传标记覆盖较低，这就限制了鉴别可靠的遗传变异和基因。近几年兴起的基因组范围内的关联研究 (GWAS) 为探索精神分裂症遗传机制提供了新的方法，大量

与精神分裂症相关的遗传变异被鉴别发现。然而，如何高效地从大量的研究结果中提取出具有重要意义的生物学信息仍然是一大挑战。因此，整合来自基因组范围内的关联研究 (GWAS)、拷贝数变异 (CNVs)、关联与连锁研究、基因表达、蛋白互作 (PPI)、共表达、eQTL 等不同层面的研究数据来进行精神分裂症的分子诊断及机制研究已成为迫切的需求。

为了更好的了解精神分裂症的遗传结构，促进精神分裂症分子风险机理遗传研究结果的转化，实验室罗雄剑课题组与姚永刚课题组合作，研究建立了一个综合性的精神分裂症遗传研究数据库，命名为 SZDB。精神分裂症遗传学数据、基因表达数据、基于网络数据、大脑 eQTL 数据以及单核苷酸

多态性 (SNP) 注释信息等系统性的整合存放在 SZDB 数据库中。来自不同层面的关于精神分裂症研究的多重类型的研究数据都被系统性地整合添加存储在 SZDB 数据库中, 可为进一步的功能研究提供高可信度的候选变异和基因。SZDB 不仅是

一个数据收缩、浏览使用方便的数据库, 而且还提供深入的数据整合和分析功能, 例如: SNP 功能注释、人脑中基因时空表达模式图、eQTL、蛋白互作、共表达分析 (*Schizophr Bull*, 2016, Doi: 10.1093/schbul/sbw102)。



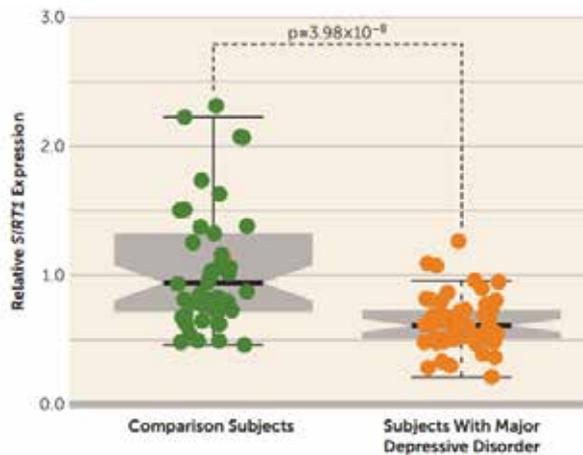
SZDB 数据库概况

## 1.5 SIRT1 基因在抑郁症发生中的机制研究

抑郁症是由遗传和环境因素共同导致的一种重性精神疾病, 主要以持久自发性情绪低落为主的一系列抑郁症状。表现为社交能力障碍、不合群、离群、情绪低落、躯体不适、食欲不振等特点。重型抑郁患者会出现悲观厌世、绝望、幻觉妄想、功能减退、并伴有严重的自杀企图, 甚至自杀行为。抑郁症对人类健康构成严重威胁并给全球带来了巨大的经济负担, 目前影响了全球约 12% 的人口。抑郁症遗传力约为 0.32 左右, 表明遗传因素在抑郁症的发生中有重要作用。虽然具有较高的遗传力, 然而目前基因组范围内的关联研究 (GWAS) 仅鉴别到少数几个基因与抑郁症显著相关。最近在汉族

群体中展开的大规模的基因组范围内的关联研究表明位于 *SIRT1* 基因附近的遗传变异与抑郁症显著相关, 暗示 *SIRT1* 可能在抑郁症发病中具有重要作用。然而 *SIRT1* 基因如何参与抑郁的发生发展目前并不清楚。实验室罗雄剑课题组通过研究 *SIRT1* 基因在抑郁症患者和正常人中的表达模式, 发现 *SIRT1* 基因在抑郁症患者中表达显著下调。进一步基于独立样本的分析表明 *SIRT1* 基因的表达在缓解期抑郁病人中也显著降低。有趣的是最近基于动物模型的研究也表明 *SIRT1* 的下调导致小鼠产生抑郁症状, 而激活 *SIRT1* 则显著改善小鼠抑郁症状。该研究揭示 *SIRT1* 基因的表达紊乱可能在抑郁症的发

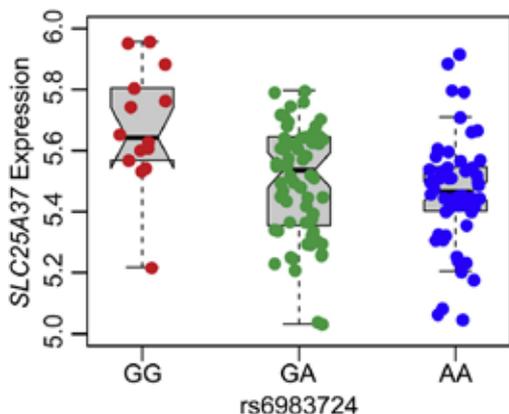
生发展中具有重要作用，暗示 SIRT1 基因有可能成为一个治疗抑郁症的潜在靶点 ( *Am J Psychiatry*, 2016, 173: 1046 ) 。



SIRT1 基因在抑郁症患者中表达显著降低

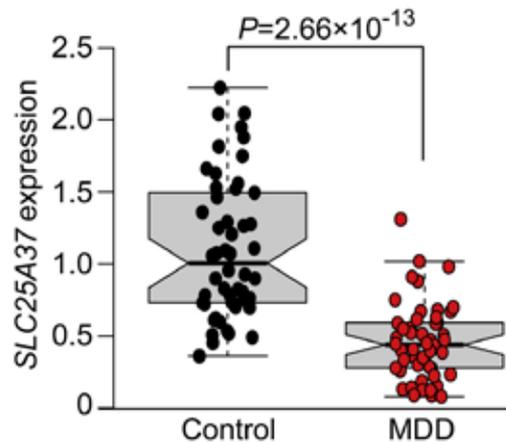
## 1.6 鉴别 SLC25A37 基因为抑郁症风险基因

实验室罗雄剑课题组通过结合来自于抑郁症工作组的 GWAS 数据进行荟萃分析 ( 14543 患者, 14856 对照 ) , 鉴别得到 7 个与抑郁症相关的单核苷酸多态性 ( SNP ) 位点 (  $P < 5.0 \times 10^{-7}$  ) , 其中 4 个 SNPs 位于 *SCL25A37* 基因下游。通过系统的整合大脑 eQTL 数据以及 GWAS 荟萃分析鉴别出 *SCL25A37* 为新的抑郁症风险基因 (  $P = 2.22 \times 10^{-6}$  ) 且发现位于 *SCL25A37* 基因下游 ~28kb 的 SNP 位



在人大脑中 SNP rs6983724 与 SLC25A37 基因表达显著相关

点 ( rs6983724 ) 与 *SCL25A37* 基因表达显著相关, 预示该位点与抑郁症相关。该课题组通过独立的表达数据集实验验证了 rs6983724 和 *SCL25A37* 基因的表达显著相关。此外, 研究还发现 *SCL25A37* 基因在抑郁症病人海马体和血液中表达显著下调。这些结果都暗示 *SCL25A37* 基因为抑郁症易感基因, 其表达会影响着抑郁症的患病风险。而在三个独立的抑郁症患者样本中 *SCL25A37* 基因表达一致降低, 暗示 *SCL25A37* 基因或可作为诊断抑郁症潜在的生物标记, 同时也暗示了 *SCL25A37* 基因可能成为治疗抑郁症的一个潜在的靶点 ( *J Psychiatr Res*, 2016, 83: 168-75 ) 。



SLC25A37 基因在抑郁症患者的外周血液中表达显著降低

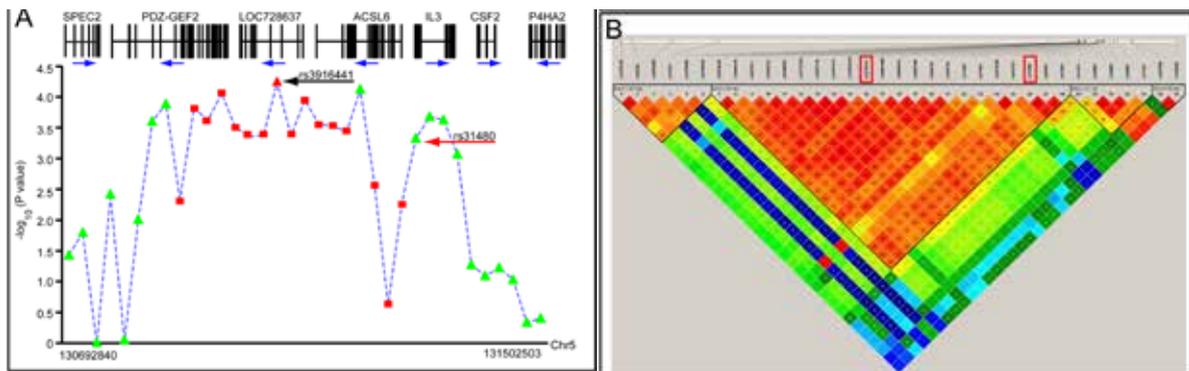
## 1.7 人类大脑体积变化的遗传基础研究

较大的脑体积是人类区别于其他灵长类的显著特征之一, 近年来的研究表明人脑体积大小的显著性的扩张受到基因的调控, 有记录显示许多小头畸形基因会沿着人类家系遗传而加速进化。除了体积比其他灵长类大之外, 人类的脑体积还具有较高的可变性, 然而, 人类脑体积变化的遗传基础却仍不清楚。考虑到人脑体积是同智力、工作记忆、处理速度等认知功能相关联的, 因此, 揭示人脑体积变化的遗传机理显得十分的重要。

实验室罗雄剑课题组之前的研究发现在汉族

人群中位于染色体 5q33 处的多个单核苷酸多态性 SNPs 与人脑体积变化显著相关，而在 5q33 区域附近存在多个基因包括 *ACSL6*、*IL3*、*CSF2* 等。通过对发现的 SNPs 进行连锁不平衡研究发现，在汉族人群中这些 SNPs 高度连锁，特别是 SNP rs31480 和 SNP rs3916441。被发现的与人脑体积变化显著相关的 SNPs 大部分位于 *IL3* 基因下游，rs31480 位于 *IL3* 基因启动子的核心区域。精细定位和功能分析揭示 *IL3* 基因可能是调节人脑体积变化相关的

基因。分子进化分析揭示 *IL3* 基因在灵长类和人类中可能经历了正向的选择，中立测试进一步揭示了在汉族人群和欧洲人群中 *IL3* 基因正向选择的特征，最终通过扩展单体型纯合性 (EHH) 及 REHH 分析揭示出 SNP rs31480 的 C 等位基因可能在汉族人群中经历了正向选择。本研究的结果揭示 *IL3* 基因是人脑体积变化重要的遗传调节子，暗示了 *IL3* 基因可能在人类进化史中有过适度的正向选择 (*Hum Genet*, 2016, 135: 377-92)。



汉族人群中位于 5q22-33 区域的遗传变异与脑体积变化显著相关

## 2. 乳腺癌致病机制与药效分析

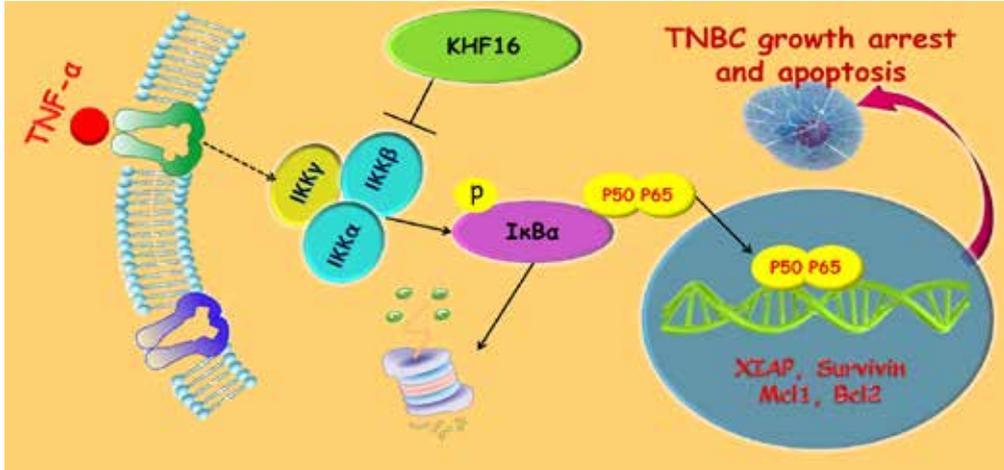
### 2.1 升麻提取物抑制三阴性乳腺癌的分子机制

毛茛科升麻属植物广泛分布于亚洲、欧洲及北美洲，并且在我国不同民族地区当做药用植物使用，将其地下根茎用于清热解毒，民间治疗咽喉肿痛，牙痛和妇科疾病等。升麻还可用于治疗更年期综合症和骨质疏松等综合症。升麻中提取的三萜类化合物具有抗肿瘤、艾滋病，疟疾，血脂等方面的生物活性。

实验室陈策实课题组通过与中科院昆明植物研究所邱明华研究员展开合作研究，从绿升麻根茎中提取大量新型三萜类单体化合物，但是没有研究过它们的抑癌活性。该课题组通过筛选大量化合物发现 KHF16 能够有效抑制三阴性乳腺癌 (TNBC) 细胞系的体外存活。进一步研究发现，KHF16 能够显著诱导 MDA-MB-468 和 SW527 的细胞增殖，

将癌细胞的细胞周期阻滞在 G2/M 期，同时诱导细胞凋亡。KHF16 能降低 XIAP、Mcl-1、Survivin 和 Cyclin B1/D1 等蛋白的表达水平。机制研究发现 KHF16 通过抑制 TNBC 细胞中 NF- $\kappa$ B 信号通路。KHF16 强烈阻断 IKK $\alpha$ / $\beta$  和 IKB $\alpha$  磷酸化，p65 入核以及 NF- $\kappa$ B 下游靶基因包括 XIAP，Mcl-1 和 Survivin 的表达。

本项研究首次报道了来源于绿升麻的活性化合物 KHF16 具有抑制多种肿瘤细胞的活性，尤其是能阻断 NF- $\kappa$ B 信号通路来诱导 TNBC 细胞的细胞周期阻滞和凋亡 (*Theranostics*, 2016, 6: 875-86)。



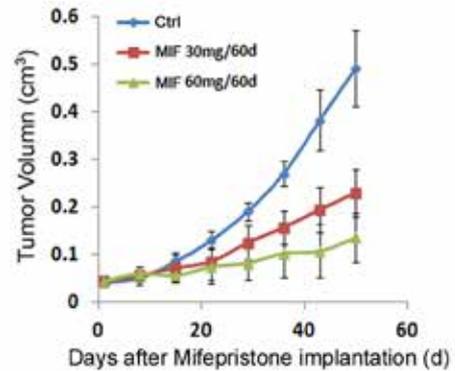
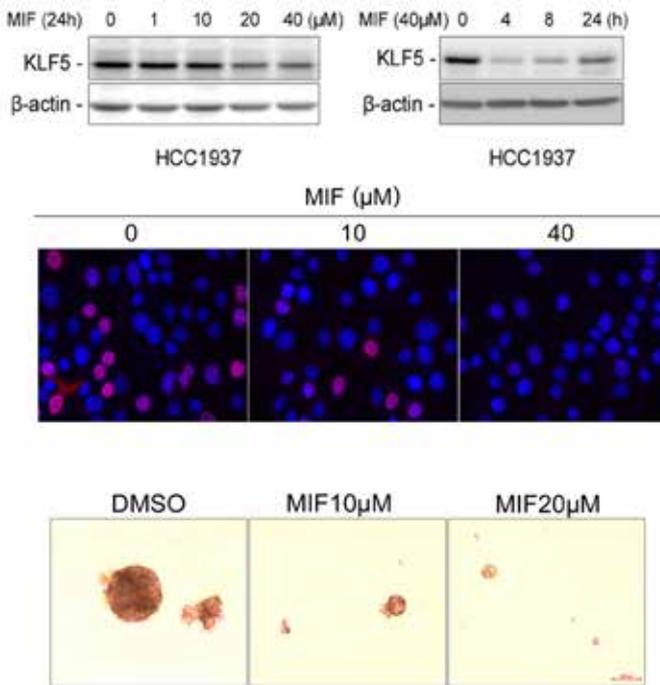
KHF16 阻断 NF- $\kappa$ B 信号通路诱导肿瘤细胞的周期阻滞和凋亡

## 2.2 避孕药米非司酮通过抑制 KLF5 表达抑制三阴性乳腺癌干细胞

乳腺癌是女性中发病率最高的癌症，根据检测 Ki-67、HER2、ER 及 PR 免疫组化结果，将乳腺癌分为 luminal A、luminal B、HER2(+) 及三阴性 4 种类型。其中，最为恶性的三阴性乳腺癌由于缺乏特异的治疗靶点和靶向治疗方法，也成为乳腺癌的研究难点和热点。近年来的研究表明，作为避孕药和妊娠早期流产药物在临床安全应用多年的米

非司酮，对多种人体肿瘤的形成和生长具有选择性抑制作用，并在包括 Luminal 型乳腺癌的激素依赖性肿瘤的临床治疗中显示出良好的应用前景。但米非司酮是否能作为三阴性乳腺癌的治疗药物还没有报道。

实验室陈策实课题组对米非司酮的抗三阴性乳腺癌效果和机制进行深入研究，发现米非司酮



米非司酮抑制 KLF5 表达抑制三阴性乳腺癌干细胞和肿瘤生长

能够较好地抑制三阴性乳腺癌细胞系以及人源性三阴性乳腺癌移植瘤在免疫缺陷小鼠体内的生长；进一步的研究表明，米非司酮通过诱导三阴性乳腺癌细胞中微小 RNA-153 的表达，进而抑制在乳腺癌中发挥促增殖、生存和细胞干性的转录因子 *KLF5* 的表达，从而抑制三阴性乳腺癌干细胞的维持和自我更新。这项研究不仅发现转录因子 *KLF5*

以及微小 RNA-153 在三阴性乳腺癌干细胞的维持和自我更新中发挥重要作用，表明 *KLF5* 以及微小 RNA-153 可能是三阴性乳腺癌诊治的有效靶标；而且提出米非司酮可能作为三阴性乳腺癌治疗的有效候选药物，为临床三阴性乳腺癌的治疗提供了新的策略 ( *Theranostics*, 2016, 6: 533-44 )。

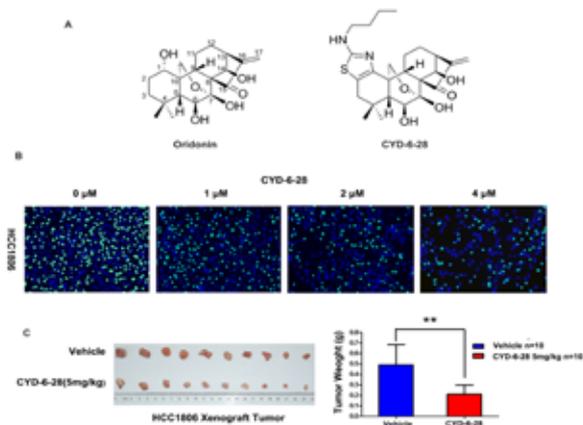
## 2.3 发现冬凌草甲素衍生物可有效治疗三阴性乳腺癌

冬凌草 ( *Rabdosia rubescens* ) 属唇形科香茶菜属碎米桠种的全草。从中提取的冬凌草甲素具有广泛的药理和生理作用，包括抗炎、抗菌和抗肿瘤作用。但因冬凌草甲素用药浓度高、水溶性差、生物利用度低等缺点，使其临床应用受到了极大的限制。因此，有必要研发合成新型冬凌草甲素衍生物应用于 TNBC 的临床治疗。

实验室陈策实课题组与美国德克萨斯大学医学部周嘉教授团队展开合作研究，以冬凌草甲素为先导化合物，设计合成多个新型衍生物。通过筛选大量衍生物发现 CYD-6-28 能够有效抑制 TNBC 细胞的体外存活，抑制作用比其先导化合物冬凌草甲素大大提高，而且水溶性增强，因此具有明显的优势。进一步研究发现，CYD-6-28 能够显著抑制 TNBC 的细胞增殖，将细胞周期阻滞在 G2/M 期。CYD-6-28 同时明显诱导细胞凋亡。分子机制方面，CYD-6-28 能显著诱导 *p21* 表达，激活

Caspase-3、-7、-8，PARP 的切割，并抑制 Cyclin D1、FLIPL、XIAP 等蛋白的表达水平。CYD-6-28 还能抑制 STAT3、AKT 的激活，诱导 ERK 的激活。进一步研究发现 CYD-6-28 诱导细胞凋亡的功能至少部分通过诱导死亡受体 *DR5* 的表达来实现。动物体内实验表明，CYD-6-28 能有效抑制免疫缺陷小鼠乳腺癌移植瘤的生长，无明显毒副作用，用药安全性较高。

本项研究首次报道了冬凌草甲素新型衍生物 CYD-6-28 通过调控一些细胞周期以及凋亡相关蛋白的表达，明显抑制人 TNBC 细胞的生长，诱导癌细胞凋亡。该衍生物结构新颖，抗肿瘤作用明显，目前未见国内外的相似文献报道。该研究对进一步开发利用冬凌草，推动我国的中医药现代化有着重要的科学意义 ( *Cancer Lett*, 2016, 380: 393-402 )。



体内实验显示冬凌草甲素衍生物 CYD-6-28 能有效抑制肿瘤细胞生长

## 3. 感染性疾病研究进展

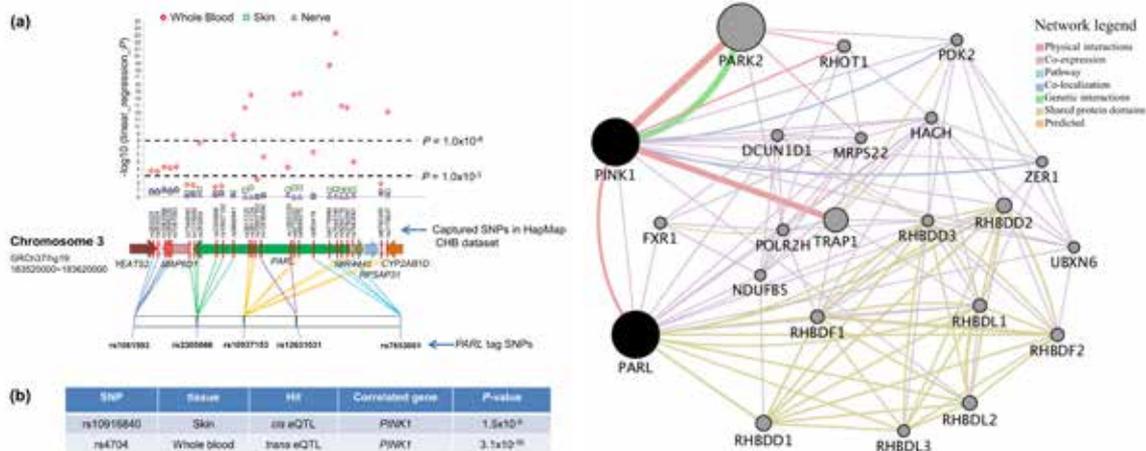
### 3.1. 麻风遗传易感研究

麻风是一种由麻风分枝杆菌感染引起的古老的传染病，迄今已有 4000 多年历史。人类是麻风分枝杆菌的天然宿主。该病原菌主要侵犯人类巨噬细胞、外周神经施旺氏细胞，能够引起宿主较强的免疫反应，并损伤神经组织，最终导致皮肤损伤、肢体麻木、失明和肢端无痛性残疾。麻风具有多样的临床表型，可作为研究神经系统和免疫系统的一种潜在的模式疾病。迄今，麻风虽然得到有效控制，

但具体的致病机理尚未完全阐明。近年的研究发现，宿主的遗传背景和环境因素极大地影响麻风的遗传易感性。

在漫长的进化历程中，麻风分枝杆菌基因组丢失了大量与能量代谢相关基因。这些基因功能丧失导致麻风分枝杆菌对宿主产生严重的生存依赖。线粒体是细胞最重要的能量供给场所，参与细胞凋亡、先天免疫应答等重要生理过程。同时，考虑到麻风分枝杆菌基因组中大量与能量代谢相关基因的丢失，推测宿主线粒体及其相关基因变异可能影响麻风分枝杆菌的感染。实验室姚永刚课题组通过对云南玉溪和文山地区麻风病人的集中分析发现：线粒体内膜蛋白 *PARL*（衰老素相关菱形样蛋白；rs12631031 和 rs7653061）和 *PINK1*（PTEN

诱导假定激酶 1；rs4707）的基因变异与麻风以及多菌型麻风显著相关。蛋白-蛋白相互作用网络分析显示，*PARL* 和 *PINK1* 直接或者间接与报道的麻风易感基因 *PARK2*、*OPA1* 以及多个影响神经和免疫系统基因如 *HLA-A*、*HLA-DRA*、*HLA-DQB* 和 *IL10RA* 等相互作用，这为深入探索麻风神经损伤相关作用通路提供了潜在的候选基因（*Sci Rep*, 2016, 6: 37086）。而线粒体先天免疫蛋白 MAVS（线粒体抗病毒信号蛋白）、MITA（干扰素基因刺激分子）和 *MFN2*（线粒体融合蛋白 2）基因的遗传变异与麻风易感性没有相关性，提示线粒体先天免疫基因是否参与麻风易感需要更多的研究来确证（*Infect Genet Evol*, 2016, 45: 105-10）。



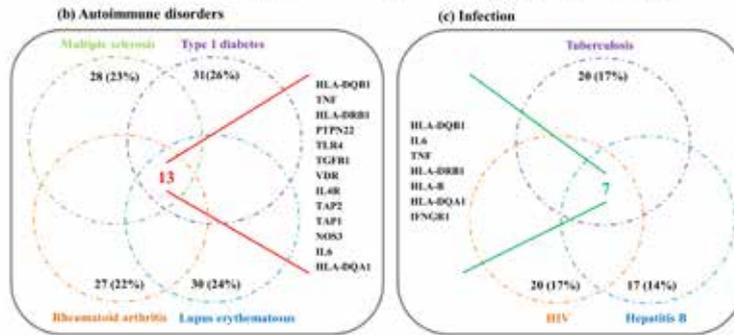
线粒体基因 *PARL* 和 *PINK1* 影响麻风易感

虽然麻风的遗传易感基因有很多报道，但目前仍然存在一些问题有待阐明：1）这些基因在麻风发病过程中是否有表达差异，是否为麻风特异的易感基因？2）它们之间有无相互作用？3）是否可以基于多层面证据获得汇总的麻风易感基因集？为回答这些问题，实验室姚永刚课题组对目前所有已报道的麻风相关基因进行了系统分析。通过数据库检索，获得 227 个报道的麻风相关基因，通过一个大规模的表达谱数据过滤，获得 123 个与麻风易感相关且同时在麻风患者皮损组织中表达有改变的基因，对这些基因进行疾病特异性分析和相互作用网

络分析发现，这些麻风相关基因构成一个蛋白-蛋白相互作用网络，并显著地富集在自身免疫疾病相关通路。研究结果从表达水平、蛋白相互作用网络、疾病特异性等各层面，系统地揭示了麻风的遗传基础，汇总了迄今为止最为全面的麻风易感基因集。结合麻风杆菌潜伏期长、麻风临床表型主要取决于宿主遗传背景和免疫状态这一现象，以及系统分析结果，推测麻风的遗传基础与自身免疫病类似，可能是一种自身免疫病。该研究发表后，被遴选为当期的“*The Editor's Choice*”（*J Dermatol Sci*, 2016, 82: 18-27）。

(a) Top hits of disease enrichment analysis for leprosy susceptibility genes

Disease	Shared gene Count (%)	Fold Enrichment	P-value	Bonferroni	FDR
Type 1 diabetes	31 (25.6)	6.0	7.90E-17	1.74E-13	1.89E-13
Multiple sclerosis	28 (23.1)	6.5	4.77E-16	6.97E-13	7.44E-13
Rheumatoid arthritis	27 (22.3)	6.9	5.90E-16	8.71E-13	9.33E-13
Systemic lupus erythematosus	23 (19.0)	8.5	2.00E-15	3.31E-12	3.52E-12
Lupus erythematosus	18 (14.9)	9.6	7.00E-13	1.10E-09	1.17E-09
Asthma	26 (21.5)	4.9	7.03E-12	1.10E-08	1.18E-08
Tuberculosis	20 (16.5)	12.8	5.10E-17	7.99E-14	8.51E-14
HIV	20 (16.5)	10.0	1.05E-14	1.65E-11	1.76E-11
Hepatitis B	17 (14.0)	15.0	1.41E-15	2.26E-12	2.41E-12
Psoriasis	19 (15.7)	10.7	1.40E-14	2.28E-11	2.43E-11



麻风富集了与自身免疫疾病相关的基因

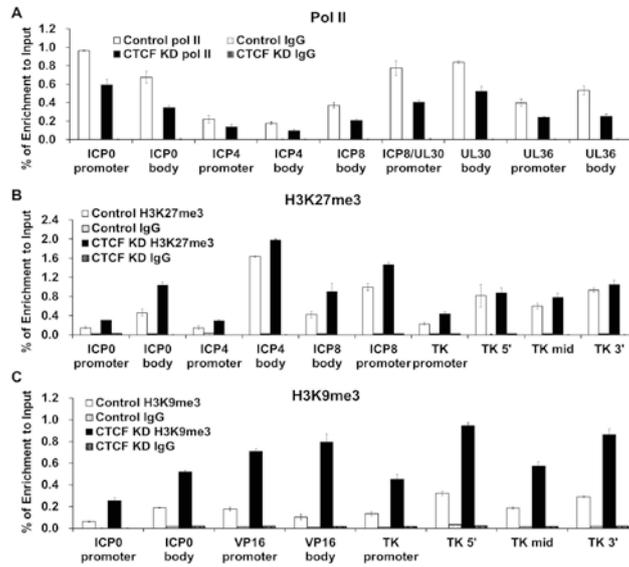
另外，该课题组研究人员在研究的样本中，成功地验证到前人全基因组关联分析（GWAS）报道的 rs3762318 位点与麻风的相关性，而 rs2275606 位点与麻风的相关性没有得到验证。rs3762318 位于 *C1orf141* 和 *IL23R* 基因之间，进一步的分析发现，rs3762318 显著影响到与 *C1orf141* 紧邻的 *SLC35D1* 在肾上腺中的表达，*SLC35D1* 在麻风皮损组织中表达显著下降。蛋白相互作用网络显示 *SLC35D1* 与报道的麻风相关基因具有遗传关联（*CCDC122*、*CCDC88B* 和 *MRC1*）和共表达（*MRC1*

和 *IL18R1*）模式。提示 *SLC35D1* 是麻风潜在易感基因。为进一步确认 rs3762318 所在区域基因 *SLC35D1*、*C1orf141*、*IL23R* 和 *IL12RB2* 与麻风的潜在相关性，研究人员对这些基因在家族性麻风与对照样本中进行了全外显子测序，发现 *SLC35D1* 和 *IL23R* 基因在病人中累积了更多的稀有错义突变，预测分析显示这些突变具有潜在致病性，提示 *SLC35D1* 和 *IL23R* 是麻风的易感基因。该研究发表后，也被遴选为当期的“The Editor’s Choice”（*J Dermatol Sci*, 2016, 84: 322-9）。

### 3.2 单纯疱疹病毒感染机制研究

DNA 锌指结合蛋白 CTCF 是细胞内关键的染色质高级结构调控蛋白，其功能涉及许多重要的核内过程，包括染色质绝缘、遗传印记、远距离调控染色质相互作用、V(D)J 重组、可变剪接、RNA pol II 停顿和增强子等功能。I 型单纯疱疹病毒（HSV-1）是一种双链 DNA 病毒，感染上皮细胞后进入裂解感染期，引起宿主细胞核结构显著改变。然而，关于 HSV-1 基因组转录复制过程中的组织、调控却知之甚少。实验室周巨民课题组研究发现 CTCF 能够被招募到 HSV-1 复制区。CTCF 的招募依赖于其锌指结构域。敲低 CTCF 导致病毒基

因转录水平下降，病毒基因拷贝数、病毒产率减少；同时，能形成复制中心的病毒变少，大多数复制区变得弥散、不能形成成熟的复制区。ChIP-seq 结果显示 CTCF 与病毒基因组有着广泛的相互作用。病毒基因组上 CTCF 的结合位点与 pol II ser2、pol II ser5 的结合位点有相关性。ChIP-qPCR 结果显示敲低 CTCF 影响 pol II ser2 在病毒基因组上的结合。这些结果提示 CTCF 在组织病毒复制区高级结构、调控病毒基因表达中起关键作用（*Sci Rep*, 2016, doi: 10.1038/srep39861）。



CTCF 通过帮助 RNA pol II 招募，同时阻止异染色质蔓延来促进 HSV-1 转录

A: ChIP-qPCR 结果显示对照组细胞和 CTCF 敲低组细胞基因组上 RNA pol II 的结合情况；B: ChIP-qPCR 结果显示对照组细胞和 CTCF 敲低组细胞基因组上 H3K27me3 的结合情况；C: ChIP-qPCR 结果显示对照组细胞和 CTCF 敲低组细胞基因组上 H3K9me3 的结合情况。

为了进一步挖掘 HSV-1 感染和宿主之间的相互作用，实验室周巨民课题组研究了 HSV-1 感染人的原代成纤维表皮细胞后的宿主转录组的变化。结果表明，HS-1 感染引起宿主转录组大量的变化，包括基因表达水平的变化，可变剪接，PolyA 和

基因的 isoform 的变化。重要的是，宿主转录组的变化模式与由病毒引起的细胞通路的改变存在一定的关联，这暗示可能存在重要的机制联系 (*Sci Rep*, 2016, 6: 28075)。

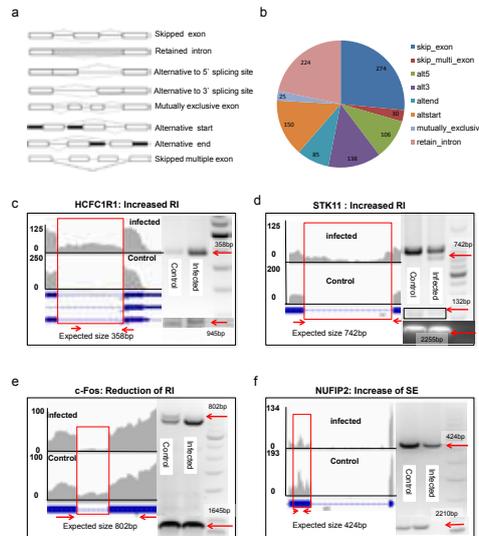


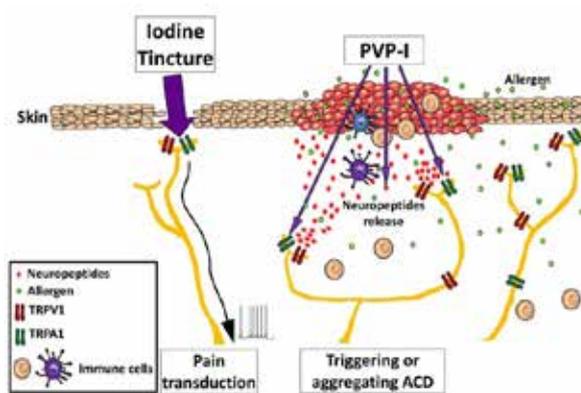
Figure 2. HSV-1 infection induced alternative splicing of the cellular transcriptome.

#### HSV-1 感染引起宿主转录组的可变剪接

- (a) : 可变剪接的 8 中模式； (b) : HSV-1 感染引起的不同的可变剪接变化；  
(c) : HSV-1 感染抑制了 HCFC1R1 的内含子保留； (d) : HSV-1 感染抑制了 STK11 的内含子保留

#### 4. 碘杀菌剂所引起的疼痛和过敏反应分子机制研究

碘类杀菌剂广泛应用于临床，主要外用于预防消毒和治疗感染。碘杀菌剂具有高效经济的特点，并且无耐药性。近年来随着耐药性日益成为威胁人类健康的重大公共卫生安全问题，碘类杀菌消毒剂再次受到关注。但限制碘类杀菌剂临床使用的主要问题是碘本身的毒副作用。市场上的卢戈氏碘液和碘酊有强烈刺激作用，会导致严重的疼痛，而更为新型的碘伏等碘类杀菌剂会导致皮炎等症状。实验室杨建课题组通过建立动物模型，表明碘消毒杀菌剂可以在老鼠上引起相类似的疼痛反应以及过敏性皮炎反应。通过进一步的研究，发现痛觉感受神经元上的 TRPA1 和 TRPV1 离子通道介导了碘的这些副作用反应。碘可以通过氧化 TRPA1 通道蛋白上的活性氨基酸位点直接激活 TRPA1 通道，对 TRPV1 的作用则可能是需要通过其他一些炎症因子的介导。基因敲除或者药理学抑制 TRPA1 和 TRPV1 可以消除碘的这些副作用。本研究推动了对碘类杀菌剂的药理毒理学的认识，同时为研发新型、更低毒副作用的碘杀菌剂提供了新的途径。相关工作发表在 (*EMBO Rep*, 2016, 17: 1422-30)。

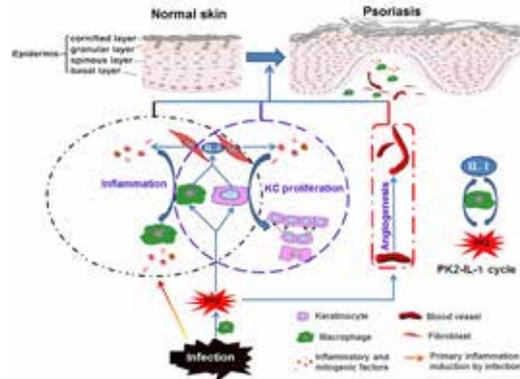


碘杀菌剂引起疼痛和过敏反应的分子信号通路

#### 5. 银屑病发病的分子机制研究

银屑病是一类自身免疫性疾病，目前还没有良好的治疗手段，病人承受了严重的生理和心理负

担，甚至有报道认为，部分银屑病人的生活质量还不如肿瘤病人。银屑病典型的组织病理学特征表现为角质细胞和血管增生、发炎等三个方面，其发病机制还不清楚，尤其是目前识别的任何一种病理因子还不能同时引起以上三个方面的组织病理学症状。实验室赖仞课题组研究发现前动力蛋白 2 (Prokineticin 2, PK2, 也是蛇毒和蛙皮肤毒素多肽 BV8 类似物) 对银屑病的发生发展起关键作用。PK2 激活白细胞介素 1 (IL-1) 是这一发炎途径的核心因素，而 IL-1 激活又反过来激活 PK2 分泌和角质细胞增生，从而导致持续发炎。此外，PK2 通过激活其受体而诱导血管增生。因此，PK2 可以诱导银屑病的三个组织病理学特征。疾病动物模型研究显示，PK2 基因表达敲降可以抑制银屑病症状，而 PK2 基因过表达可以恶化银屑病。该研究为银屑病诊断、药物新靶点识别及治疗方案提供了可行性策略 (*EBioMedicine*, 2016, 13: 248-61)。



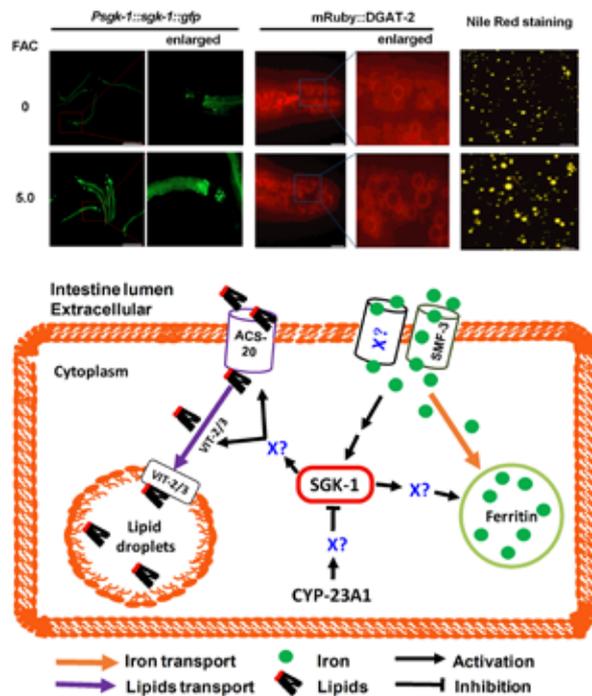
PK 诱导银屑病角质细胞和血管增生、发炎等症状的机制

#### 6. 铁调控秀丽线虫脂肪代谢分子机制的研究

铁是几乎所有生物体必需的金属离子，对维持正常的生理机能非常重要。几十年来，大量的临床研究发现，机体铁过载和血清中铁蛋白（动态储存铁的蛋白质）含量和肥胖及肥胖相关疾病（如糖尿病、脂肪肝）高度正相关性，而降低铁和铁蛋白含量可以缓解这些代谢性疾病症状。然而，铁过载导致的脂肪积累分子机制未知。

模式生物秀丽线虫 (*C. elegans*) 生活周期短, 易于开展大规模遗传筛选, 其铁代谢途径和脂类代谢非常保守途径。实验室梁斌课题组研究发现, 同哺乳动物一样, 铁过载导致秀丽线虫铁蛋白表达上升、脂肪含量增加; 铁过载诱导血清及糖皮质激素诱导激酶 (Serum and glucocorticoid inducible kinase, *sgk-1*) 的 mRNA 和蛋白的表达; 相反, 降低铁含量抑制 *SGK-1* 的表达。*SGK-1* 上调脂肪酸转运蛋白 (FATP) 的同源基因 (*ACS-20*) 的表达, 增加肠道从食物中摄取更多脂类, 进而通过脂

滴蛋白 VIT-2/3 将吸收的脂类转运到脂滴中储存起来, 导致秀丽线虫肥胖。他们同时还发现细胞色素 P450 家族的 CYP-23A1 起到了平衡脂肪代谢与铁代谢的作用, 敲除 *cyp-23A1* 导致线虫对铁过载更加敏感, 但该效应也依赖于 *SGK-1*。该研究表明, 血清及糖皮质激素诱导激酶 *SGK-1* 是一个新的协同调控铁代谢和脂代谢的核心基因, 由于 *SGK-1* 敲除的小鼠无其它明显表型, *SGK-1* 有望作为治疗铁过载导致的肥胖和肥胖相关代谢性疾病的潜在靶标 (*Genetics*, 2016, 203: 241-53)。



铁过载 (FAC) 诱导 *SGK-1* 表达, 进而上调 *ACS-20* 和 *VIT-2/3*, 增加脂类的吸收和转运, 导致秀丽线虫脂滴 (mRuby::DGAT-2) 增大、脂肪过多累积

### 三、天然活性物质结构与功能解析

#### 1. 动物来源的活性多肽资源挖掘与利用

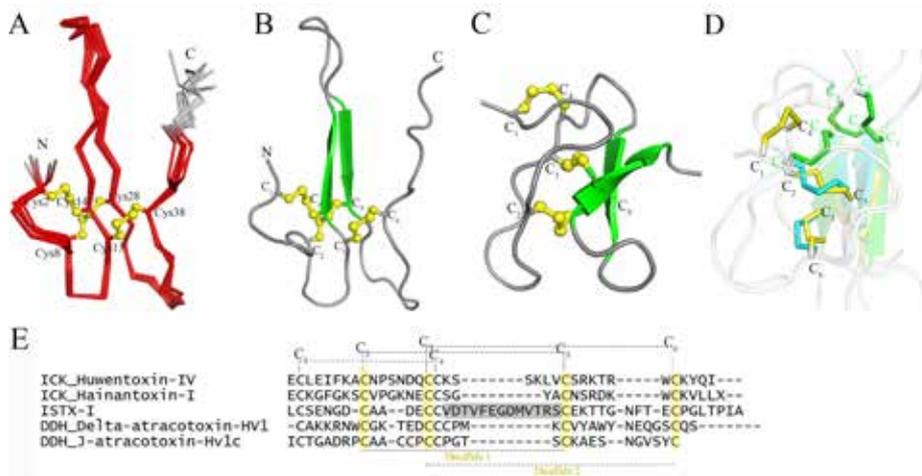
##### 1.1 蜱神经毒素结构与功能

蜱类是传播动物疾病最多的媒介生物, 传播的人类疾病位居第二 (如莱姆病), 其长期吸血不会导致免疫排斥及疼痛。实验室赖仞课题组首次识别了蜱神经毒素, 作用于 Na 离子通道而发挥镇痛功能。在蝎子和蜘蛛神经毒中发现两类结构域: 二

硫键定位发夹结构域 (disulfide-directed hairpin, DDH) 和抑制型半胱氨酸结构域 (inhibitor cystine knot motif, ICK)。作为蛛形纲的一种动物, 蜱虫在吸血过程中会分泌多种神经毒素。但是在蜱虫中还未找到可以抑制离子通道的神经毒。该研究在尖硬蜱 (*Ixodes scapularis*) 中鉴定了一个新的作用于离子通道的神经毒素 ISTX-I。ISTX-I 对钠

离子通道具有很强的抑制活性 ( $IC_{50}=1.6 \mu M$ )，且对其它亚型的钠离子通道无抑制作用。ISTX-I 采取了一种不同于 ICK 结构域的全选结构。分析 ISTX-I、DDH 和 ICK 结构域发现 ISTX-I 结构域可

能作为介于 DDH 和 ICK 之间，是 DH 和 ICK 结构域进化的中间物。这些结果为捕食性和吸血性节肢动物神经毒素的趋同进化提供了线索 (*Sci Rep*, 2016, 6: 29691)。



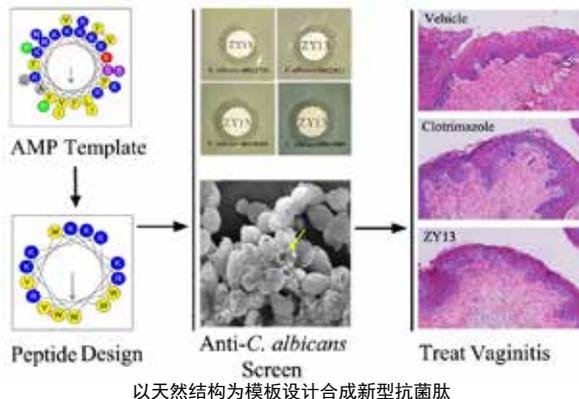
ISTX-I 的三维结构

黄色球-棒代表了二硫键 (C1-C4, C2-C5, and C3-C6)。 (A) ISTX-I 的主链结构，红色为主链结构，灰色为末端无序结构； (B) ISTX-I 的二级结构， $\beta$  折叠为绿色； (C) Huwentoxin-IV 的典型 ICK 结构域 (1MB6)； (D) ISTX-I (绿)、ICK 结构的 Huwentoxin-IV (黄) 和 DDH 结构的 delta-atracotoxin-HV1 (IVTX) (蓝) 结构模型重叠图； (E) ICK、ISTX-I 和 DDH 结构域序列。

## 1.2 以动物来源的抗菌肽为模板设计合成抗临床耐药菌的抗菌肽

真菌感染是重症感染的最大因素，目前没有有效处理手段和药物，而抗菌肽是最有希望的新一代抗生素。实验室赖仞课题组在以前工作基础上，改造成功了高效抗菌肽，对系统性真菌感染具有良好治疗作用，为目前最有效的抗真菌抗菌肽。为了减小毒性、增强抗菌活性，以动物来源的抗菌肽 cathelicidin-BF 为模板，采用以碱性氨基酸替换中性氨基酸来提高抗菌活性，在分子结构的亲水面插入一个疏水氨基酸以降低溶血活性的

策略，运用计算机模拟和功能筛选结合的方法，设计合成了抗临床耐药白色念球菌的新型抗菌肽 ZY13(VKRWKKWRWKWKWV-NH<sub>2</sub>)。体外实验发现 ZY13 的溶血等副作用很低，而对临床耐药的白色念球菌具有很好的杀灭作用。在小鼠阴道炎模型中 ZY13 也显示出较好的效果。本研究不仅为新型抗菌肽设计提供了策略，也为真菌感染药物研发提供了优良的候选药物分子 (*J Med Chem*, 2016, 59: 1791-9)。



以天然结构为模板设计合成新型抗菌肽

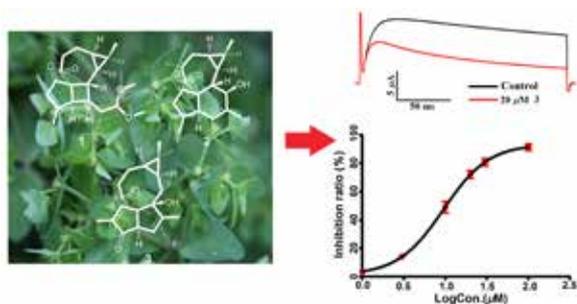
## 1.3 两栖类抗氧化肽与物种栖息环境相互适应的分子机制

动物与其栖息环境之间的相互适应机制研究不足，特别是基于物种自身产生的蛋白质和肽类分子与其生存环境的适应机制研究。实验室张云课题组利用采自云南保山高海拔 (2500 米) 日照充裕紫外线辐射强烈地域云南臭蛙 (*Odorrana andersonii*)

和贵州务川低海拔(800米)洞穴物种务川臭蛙(*Odorrana wuchuanensis*), 结合cDNA文库构建、多肽分离纯化、代表性分子的突变研究、生物学活性测定工作, 揭示了云南臭蛙比务川臭蛙在皮肤抗氧化肽系统中显示了更为多样的变化和更强的自由基清除活性, 暗示云南臭蛙为适应高海拔紫外线辐射演化产生了更为复杂和有利的皮肤抗氧化肽系统, 提供了两栖类与其生存环境相适应的新分子证据(*Sci Rep*, 2016, 6: 19866)。

## 2. 作用于离子通道的植物活性分子挖掘

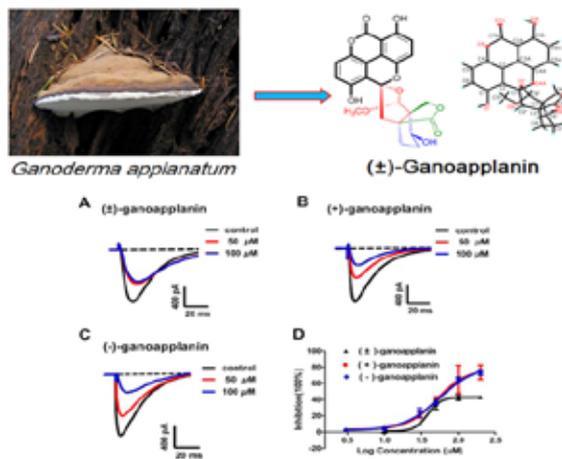
Kv1.3通道是治疗自体免疫类疾病包括哮喘和牛皮癣的重要药物靶点, 而大戟科植物传统上可以用来治疗哮喘和牛皮癣等疾病。实验室杨建课题组以治疗牛皮癣的著名植物药南欧大戟(*Euphorbia peplus*)为研究对象, 以Kv1.3为靶点, 分离筛选到了三个抑制作用突出且有一定选择性的二萜新骨架类型Kv1.3抑制剂。为开发以Kv1.3为靶点的治疗自体免疫疾病的新型药物提供了可能(*Org Lett*, 2016, 18: 2166-9)。



植物南欧大戟及其三个活性分子的结构(左), 活性分子对Kv1.3的抑制作用(右)

平盖灵芝具有补气安神, 止咳平喘的功效, 对神经衰弱、高脂血症、冠心病心绞痛、心律失常都有很好的效果。实验室杨建课题组从灵芝中发现了骨架类型新颖的杂萜类对映异构体( $\pm$ -Ganoapplanin), 这些活性分子特异性抑制Cav3.1通道的峰值电流, 并且这两类分子的结构与以往的钙通道抑制剂结构非常不同, 因此提供

了以此类分子为探针研究Cav3.1结构功能的新工具和新型钙通道类药物研发的先导分子(*Org Lett*, 2016, 18: 6078-81)。



灵芝活性分子对Cav3.1通道的抑制作用

## 四、平台技术

### 1. 猕猴双光子显微镜实验平台

实验室胡新天课题组与第三军医大学的谌小维课题组、中科院苏州生物医学工程技术研究所的贾宏博课题组合作, 共同建立了猕猴双光子显微镜实验平台。双光子显微镜是结合了激光共聚焦显微镜和双光子激发技术的一种新型荧光显微镜技术。该平台所配套的双光子显微镜具有如下特点: 1) 长波长的光比短波长的光受散射影响较小容易穿透标本; 2) 焦平面外的荧光分子不被激发使较多的激发光可以到达焦平面, 使激发光可以穿透更深的标本, 因此可用以更好的观察动物的大脑皮层; 3) 长波长的近红外光比短波长的光对细胞毒性小, 可用于活体组织的实验等。除此之外, 经过特殊设计的显微镜载物支架、猴椅、立体定位仪等, 使该平台可以很好地适用于猕猴等非人灵长类动物的实验。

该平台是国内第一台可用于大型非人灵长类动物的双光子显微镜。通过后续的建设, 将可用于清醒猕猴的双光子实验。

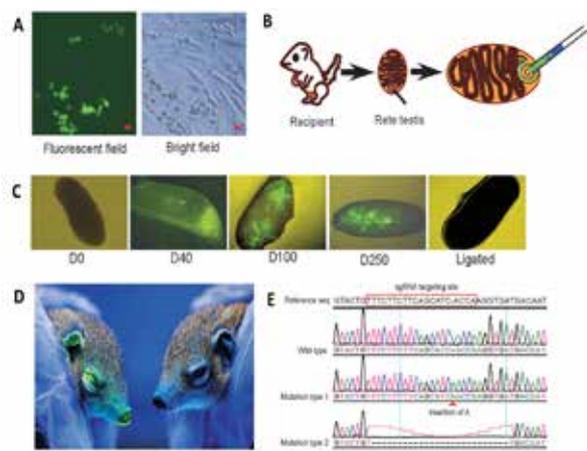
## 2. 高原低氧、紫外模拟工作站

为了筛选高原环境下的哺乳动物适应分子，并研究这些分子在人类疾病特别是肿瘤中的功能与机制，实验室陈勇彬课题组建立了高原环境低氧、强紫外照射模拟工作站。基于研究高原环境下的动物适应性状的进化机制，并构建强紫外条件下的分子调控网络，利用紫外模拟工作站的核心设备，该套系统能同时用于细胞和动物，一方面，可以在细胞水平，进行紫外损伤后通过转录组，表观遗传组，代谢组，全基因组学，蛋白质组学对比分析等手段，对强紫外诱导或应答的分子调控网络进行分析，筛选高原强紫外适应关键分子并研究分子调控机理；另一方面，对筛选得到的候选基因，通过遗传修饰动物模型，从动物表型和遗传型分别进行高原强紫外适应的具体的功能与机制解析。基于研究高原环境下的低氧环境，利用“动物不同氧浓度饲养系统”和“低氧细胞培养设备”，使实验动物、组织和细胞可在氧气浓度可控、可调的条件下，获取低氧调控的分子网络信息，并鉴定低氧适应的各种表型参数；通过不同氧浓度下培养的动物、组织和细胞的各种转录组，表观遗传组，代谢组，全基因组学，蛋白质组学等组学对比分析，筛选高原低氧适应关键分子并解析低氧适应的分子机制，及其在人类疾病特别是肿瘤发生发展中的重要功能和机制。该工作站的建立，不仅为解析高原环境低氧、强紫外适应的分子机制提供了扎实的技术平台，也为深入解析人类疾病的发病机理提供了新的科学思路。

## 3. 树鼯转基因技术

实验室赵旭东课题组、姚永刚课题组通过与遗传资源与进化国家重点实验室郑萍课题组合作，首次建立了树鼯精原干细胞体外培养体系，并利用体外培养的精原干细胞成功获得世界首只转基因树鼯，实现了树鼯基因修饰技术的重大突破。在转基因树鼯的建立中，他们首先进行树鼯精原干细胞的分离培养，将树鼯睾丸用酶消化成单细胞，再

用 FACS 从单细胞悬液中分离出 Thy1+ 细胞，以树鼯 Sertoli 细胞作为滋养层体外长期培养 Thy1+ 细胞（图 A）；然后利用慢病毒感染或者电转等方法对树鼯精原干细胞进行遗传操作后，选取 1 周岁龄的树鼯进行百消安（Busulfan）的腹腔注射，注射后 5 周左右即可用于 SSC 的移植；将遗传改变的树鼯 SSCs 注射到受体树鼯的曲细精管中，注射后不同时间点检测树鼯睾丸内 SSCs 及精子发生的情况（图 B, C）；最后待移植 SSCs 的树鼯产下子代后，筛选出预期的阳性树鼯（图 D, E）。



## 4. 猕猴活体微量取样技术

实验室胡新天课题组通过改装，建立了猕猴活体微量采样技术。该技术利用猕猴活体微量采样器，通过切刀的快速切割，可将猕猴的皮层完整得取样到取样槽中。是一种新型的微量脑组织活体采样技术。该取样技术的特点是：1) 创伤小，对同一只猕猴可重复多次采样；2) 制作成本低；3) 操作简单。利用该技术可对猕猴脑组织进行活体采样；还可以在不处死且尽量减少对猕猴伤害的基础上，监控猕猴神经系统建模过程中的病理改变进程及分子水平上蛋白表达的变化，用于非人灵长类建模过程疾病进程及机理研究。



## 科研项目一览表 (经费单位: 万元)

序号	项目 / 课题名称	项目 / 课题号	来源	年限	新增经费	项目 / 课题负责人	作用
1	干细胞的在体示踪的多模态分子影像探针研究	2016YFA0100901	科技部“干细胞与转化研究”重点专项	2016-2020	275	陈勇彬	参与
2	针对 EBOV、MERS、ZIKV、DENV、CHIKV 的新型疫苗产品的研发及上述病毒的细胞、小动物与非人灵长类动物感染模型的建立	2016YFC1201000	科技部“生物安全关键技术研发”重点专项	2017-2019	100	杨柳萌	参与
3	重要新发突发病原体宿主适应与损伤机制研究	2016YFC1200404	科技部“生物安全关键技术研发”重点专项	2016-2019	62.94	周巨民	参与
4	遗传和环境因素交互作用下神经环路的沉默与早期 AD 发病	2016YFC1305902	科技部“重大慢性非传染性疾病防控研究”重点专项	2016-2020	25	李家立	参与
5	基于多模态分子影像的移植后细胞生物行为的在体研究	2016YFA0100903	科技部“干细胞与转化研究”重点专项	2016-2020	175	罗雄剑	参与
6	KLF5 转录因子作为基底型三阴性乳腺癌治疗靶点的研究	U1602221	NSFC- 云南省联合基金重点项目	2017-2020	197	陈策实	主持
7	新型孔道形成蛋白和三叶因子复合物天然免疫功能和机制	U1602225	NSFC- 云南省联合基金重点项目	2017-2020	240	张云	主持
8	利用树鼯为模型研究人类单纯疱疹病毒感染机制	U1602226	NSFC- 云南省联合基金重点项目	2017-2020	240	周巨民	主持
9	基于 CD4+T 细胞分化、应答和凋亡调控的健脾益气方延缓 HIV/AIDS 疾病进程效应机制研究	U1604287	NSFC- 河南省联合基金重点项目	2017-2020	65	田仁荣	参与
10	仔猪肠道物理屏障对脂肪酸代谢的影响及抗菌肽调控机制研究	31630075	国家自然科学基金重点项目	2017-2021	60	吕秋敏	参与
11	DACH1 通过 YB1 抑制 KLF5 基因转录和基底型三阴性乳腺癌	81672639	国家自然科学基金面上项目	2017-2019	57	周忠梅	主持
12	基于非人灵长类动物模型研究老年艾滋病免疫衰老机制剂治疗策略	81671627	国家自然科学基金面上项目	2017-2020	102	郑永唐	主持
13	硬脂酰辅酶 A 去饱和酶在脂代谢中的作用机理研究	31671230	国家自然科学基金面上项目	2017-2019	61	梁斌	主持
14	猕猴模型探讨脑老化过程中 DNA 甲基化和去甲基化的表现遗传调控作用	91649119	国家自然科学基金重大研究计划培育项目	2017-2019	70	李家立	主持
15	自噬参与毒品成瘾的分子机制研究	31671050	国家自然科学基金面上项目	2017-2019	62	姚永刚	主持
16	C10orf67 在低氧适应及非小细胞肺癌发生发展中的功能与机制研究	81672764	国家自然科学基金面上项目	2017-2020	55	杨翠萍	主持
17	HSV-1 诱导宿主 miR-433 的功能与机制研究	81672040	国家自然科学基金面上项目	2017-2020	57	周巨民	主持

序号	项目 / 课题名称	项目 / 课题号	来源	年限	新增经费	项目 / 课题负责人	作用
18	PARL 基因突变与阿尔茨海默病遗传风险及其作用机制研究	81601124	国家自然科学基金青年基金	2017-2019	18	毕蕊	主持
19	阿尔茨海默病风险基因 SERPINF1 的鉴定与作用机制研究	31601039	国家自然科学基金青年基金	2017-2019	19	张登峰	主持
20	基于全基因组重测序探索树鼩近交衰退现象的遗传机制	31601010	国家自然科学基金青年基金	2017-2019	21	范宇	主持
21	染色质蛋白 CTCF 在维持基因组稳定性中的功能和机制研究	31601157	国家自然科学基金青年基金	2017-2020	20	郎丰超	主持
22	SIV 感染猕猴的早期抗病毒治疗对肠道微生物组影响研究	81601808	国家自然科学基金青年基金	2017-2019	21.6	田仁荣	主持
23	kun54, 一个新的调控脂肪储存基因的筛选及其作用机理的研究	31600963	国家自然科学基金青年基金	2017-2019	22	王彦利	主持
24	LL-37-mtDNA 复合物有道类风湿性关节炎发生的分子机制	31600721	国家自然科学基金青年基金	2017-2019	20	孟平	主持
25	哺乳动物调节 TRPV1 的结构和门控特性以适应环境的研究	31640071	国家自然科学基金委应急管理项目	2017-2017	15	杨仕隆	主持
26	万人计划	01502228	国家高层次人才支持计划	2016-2016	100	徐林	主持
27	HECTD3 泛素连接酶作为乳腺癌治疗新靶标的验证	XDA12010303	中国科学院战略性先导专项(A类)课题	2016-2017	100	陈策实	主持
28	学习与记忆相关脑区之间的神经网络活动规律	XDB02020005	中国科学院战略性先导专项(B类)课题	2016-2016	100	胡新天	主持
29	从非洲常见药用动物或有毒动物中识别具有药物潜力的生物活性分子	SAJC201606	中国科学院中非中心	2016-2020	400	赖仞	主持
30	基于全基因组外显子测序与表达谱整合分析鉴定阿尔茨海默病风险基因与生物标记物	QYZDJ-SSW-SMC005	中国科学院前沿科学重点研究项目	2016-2020	300	姚永刚	主持
31	动脉粥样硬化发病机理	QYZDJ-SSW-SMC012	中国科学院前沿科学重点研究项目	2016-2020	300	赖仞	主持
32	治疗缺血性脑卒中的 I 类新药候选药物 Sylvestin 研究	ZSTH-017	中国科学院战略生物资源服务网络计划	2016-2018	150	吕秋敏	主持
33	心脑血管疾病治疗候选先导化合物 vasotab TY 的作用研究	ZSTH-018	中国科学院战略生物资源服务网络计划	2016-2018	120	张治业	主持
34	以离子通道为靶点的心脑血管疾病天然活性分子的发现及抗心律失常先导分子 AA-1 和 AA-2 的类药性研究	ZSTH-019	中国科学院战略生物资源服务网络计划	2016-2018	70	杨建	主持
35	树鼩实验动物化研究	ZSYS-02	中国科学院战略生物资源科技服务网络计划	2016-2018	90	赵旭东	主持
36	军工涉密项目	CXJJ-16M239	中国科学院重大任务局项目	2016-2018	60	赖仞	主持
37	青年创新促进会会员	--	中科院人事局	2016-2022	40	杨翠萍	主持



序号	项目 / 课题名称	项目 / 课题号	来源	年限	新增经费	项目 / 课题负责人	作用
38	中科院百人计划	--	中科院人事局	2016-2021	260	齐晓朋	主持
39	中科院人事局特聘研究员	--	中科院人事局	2016-2021	25	杨建	主持
40	中科院西部之光人才培养计划	--	中科院人事局	2016-2021	15	许凌	主持
41	核仁素靶向的胰腺癌个性化先导化合物发现研究	XDA12020340	中国科学院药物创新研究院	2016-2017	100	赖仞	主持
42	专一性 Kv1.3 抑制剂作为银屑病个性化候选新药的发掘	XDA12020334	中国科学院药物创新研究院	2016-2017	100	杨仕隆	主持
43	用于 HIV 潜伏激活剂药物筛选的细胞和动物模型研发新技术	CA-SIMM0320163020	中国科学院药物创新研究院	2016-2018	50	郑永唐	主持
44	院重点实验室运行经费	---	中国科学院	2016-2016	120	陈策实	主持
45	吸毒人员瞳孔 - 脑电快速检测仪	2015TGYDZKKD29	公安部禁毒科研成果推广项目	2016-2017	25	陈南晖	主持
46	SPF 级实验鼠的规范化生产及技术服务公共平台	2016DA006	云南省科技厅科技创新平台建设计划 (公共科技服务平台建设)	2016-2017	250	赵旭东	主持
47	EVC/HECTD3 参与调控 Hedgehog、(Hh) 信号通路及肿瘤发生发展的机制研究	2016FA009	云南省应用基础研究计划重点项目	2016-2019	50	杨翠萍	主持
48	潜伏激活剂的联用对猕猴艾滋病模型体内病毒潜伏库的作用和机制研究	2016FA036	云南省应用基础研究计划重点项目	2016-2019	50	庞伟	主持
49	大胡蜂过敏原的分离纯化和结构功能研究	2016FA008	云南省应用基础研究计划重点项目	2016-2019	50	容明强	主持
50	森林山蛭钠离子通道拮抗剂与通道的互作机制及镇痛作用	2016FA006	云南省应用基础研究计划重点项目	2016-2019	50	吕秋敏	主持
51	染色质蛋白 CTCF 在 DNA 损伤修复中的功能研究	2016FB039	云南省应用基础研究计划面上项目	2016-2019	10	郎丰超	主持
52	HIV-1/SIV 感染中 Breg 动态变化、调节机制以及其对免疫损伤的影响研究	2016FB134	云南省应用基础研究计划面上项目	2016-2019	10	田仁荣	主持
53	miRNA 在 HIV 潜伏感染中的调控机制及其作为潜伏感染病毒库标志物研究	2016FB129	云南省应用基础研究计划面上项目	2016-2019	10	张高红	主持
54	丙型肝炎病毒诱导的选择性剪切在树鼩抗病毒先天性免疫应答中的功能及机制研究	2016FB028	云南省应用基础研究计划面上项目	2016-2019	10	许凌	主持
55	早老素结合蛋白 PARL 在阿尔茨海默病中的作用机制研究	2016FB128	云南省应用基础研究计划面上项目	2016-2019	10	毕蕊	主持
56	T- 型钙通道天然抑制剂的发现及其调控机理研究	2016FB138	云南省应用基础研究计划面上项目	2016-2019	10	年寅	主持

序号	项目 / 课题名称	项目 / 课题号	来源	年限	新增经费	项目 / 课题负责人	作用
57	ATP1B2 基因在胶质母细胞瘤干细胞中的作用和机制研究	2016FB147	云南省应用基础研究计划面上项目	2016-2019	10	戴红娟	主持
58	灯盏乙素对血液凝固、血小板、炎症、血管的影响	--	昆明龙津药业股份有限公司	2016-2021	132.5	吕秋敏	主持

## 对外科技服务

- ★ 向江苏恒瑞药业有限公司提供委托服务，完成抗乳腺癌新药的临床前药效学研究。
- ★ 向天津国际生物医药联合研究院提供委托服务，完成 TN-A005 抗 HIV 新药的临床前药效学研究。
- ★ 向昆药集团提供委托服务，建立树鼩疱疹病毒模型供药物评价。
- ★ 为南京凯地生物技术有限公司提供 CART 治疗实体瘤的临床前体内外实验及慢病毒包装等技术服务。
- ★ 向昆明医科大学、云南省人民医院、云南大学等单位提供委托科研服务。
- ★ 向云南巅青科技生物有限公司提供药物评价等相关服务。

## 个人或集体荣誉称号

序号	获奖人	获奖类别
1	徐林	“万人计划”百千万工程领军人才
2	陈勇彬、陈策实	中国科学技术部中青年科技创新领军人才
3	周启心	云南省中青年学术和技术带头人后备人才
4	陈策实	云南省科研标兵
5	杨翠萍	昆明市中青年学术和技术带头人后备人选
6	陈策实	中国科学院特聘骨干人才
7	郑永唐	中国科学院特聘研究员（核心骨干）
8	张治业	2016 年中国科学院优秀博士论文
9	韩亚蓝、罗雷	2016 年国家奖学金
10	孔燕杰	2016 年中国科学院院长优秀奖
11	李国栋、唐小芄、连晓东	2016 年中国科学院地奥奖学金
12	苏凌燕	2016 年中国科学院三好学生标兵
13	孔燕杰、姜雪、张林强	2016 年朱李月华优秀博士生奖
14	孔燕杰	中国病理生理学会第十五届肿瘤专业委员会青年优秀论文二等奖
15	张治业	2016 年中国免疫学会第六届青年学者奖



## 新任职

- ★ 陈策实 Cancer Science 副主编 (2016.7-)
- ★ 陈策实 JBC 编委 (2016.7-)
- ★ 姚永刚 Scientific Reports 编委 (2016.8- )
- ★ 郑永唐 《病毒学报》第六届编辑委员会编委 ( 2016.10-2021.10 )
- ★ 郑永唐 中国微生物学会微生物生物安全专业委员会第二届委员会委员 ( 2016.10-2021.09 )
- ★ 郑永唐 国家卫计委西部孕前优生重点实验室学术委员会委员 ( 2016.2-2021.2 )
- ★ 姚永刚 广东省农业害虫综合治理重点实验室第三届学术委员会委员 ( 2016.01-2019.12 )
- ★ 陈策实 山东省动物抗性重点实验室学术委员会委员 ( 2016- )
- ★ 郑永唐 河南省分子诊断与医学检验技术协同创新中心学术委员会委员 ( 2015.12-2018.12 )
- ★ 陈策实 云南省肿瘤免疫研究重点实验室学术委员会主任 ( 2016- )
- ★ 陈勇彬 云南省预防医学会肺癌专业委员会常务委员 ( 2016-2021 )
- ★ 郑永唐 云南省虫媒传染病防控研究重点实验室第一届学术委员会委员 ( 2016.6-2018.12 )

## 发表论列表 (\* 为通讯作者, # 为共同第一作者)

### 1. 第一单位 SCI 论文

- 1) Luo XJ\*, Zhang C. Down-regulation of SIRT1 gene expression in major depressive disorder. *Am J Psychiatry*, 2016, 173(10): 1046.
- 2) Xu L, Yu D, Fan Y, Peng L, Wu Y, Yao YG\*. Loss of RIG-I leads to a functional replacement with MDA5 in the Chinese tree shrew. *PNAS*, 2016, 113(39): 10950-10955.
- 3) Kong Y, Li F, Nian Y, Zhou Z, Yang RX\*, Qiu MH\*, Chen CS\*. KHF16 is a leading structure from *Cimicifuga foetida* that suppresses breast cancer partially by inhibiting the NF- $\kappa$ B signaling pathway. *Theranostics*, 2016, 6(6): 875-886.
- 4) Liu R\*, Shi PG, Nie Z, Liang HC, Zhou ZM, Chen WL, Chen HJ, Dong C, Yang RX, Liu SL, Chen CS\*. Mifepristone suppresses basal triple-negative breast cancer stem cells by down-regulating KLF5 expression. *Theranostics*, 2016, 6(4): 533-544.
- 5) Li M\*, Chang H, Xiao X. BDNF Val66Met polymorphism and bipolar disorder in European populations: A risk association in case-control, family-based and GWAS studies. *Neurosci Biobehav Rev*, 2016, 68: 218-233.
- 6) Wei JK, Wang WC, Zhai RW, Zhang YH, Yang SC, Joshua Rizak, Li L, Xu LQ, Liu L, Pan MK, Hu YZ, Abdelaziz Ghanemi, Wu J, Yang LC, Li H, Lv LB, Li JL, Yao YG, Xu L, Feng XL, Yin Y, Qin DD, Hu XT\*, Wang ZB\*. Neurons differentiated from transplanted stem cells respond functionally to acoustic stimuli in the awake monkey brain. *Cell Rep*, 2016, 16(4): 1016-1025.
- 7) Li M\*, Wu DD, Yao YG, Huo YX, Liu JW, Su B, Chasman DI, Chu AY, Huang T, Qi L, Zheng Y, CHARGE Nutrition Working Group, DietGen Consortium, Luo XJ. Recent positive selection drives

- the expansion of a schizophrenia risk nonsynonymous variant at SLC39A8 in Europeans. *Schizophr Bull*, 2016, 42(1): 178-190.
- 8) Su D, Zhao H, Hu J, Tang D, Cui J, Zhou M, Yang J\*, Wang S\*. TRPA1 and TRPV1 mediate the iodine antiseptics associated pain and allergy. *EMBO Rep*, 2016, 17(10): 1422-1430.
  - 9) Zhang DF, Li J, Wu H, Cui Y, Bi R, Zhou HJ, Wang HZ, Zhang C, Wang D, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI), Kong Q-P, Li T, Fang Y, Jiang T\*, Yao YG\*. CFH variants affect structural and functional brain changes and genetic risk of Alzheimer's disease. *Neuropsychopharmacology*, 2016, 41(4): 1034-1045.
  - 10) He X, Shen C, Lu Q, Li J, Wei Y, He L, Bai R, Zheng J, Luan N, Zhang Z, Rong MQ\*, Lai R\*. Prokineticin 2 plays a pivotal role in psoriasis. *EBioMedicine*, 2016, 13: 248-261.
  - 11) Wu J, Ding Y, Chen Zhi CH, Zhou ZM, Ding CY, Chen HY, Zhou J\*, Chen CS\*. A new oridonin analog suppresses triple-negative breast cancer cells and tumor growth via the induction of death receptor 5. *Cancer Lett*, 2016, 380(2): 393-402.
  - 12) Li M\*, Huang L, Grigoriou SM\*, Bergen SE, Landen M, Hultman CM, Forstner AJ, Strohmaier J, Hecker J, Schulze TG, Muller-Myhsok B, Reif A, Mitchell PB, Martin NG, Cichon S, Nothen MM, Alkelai A, Lerer B, Jamain S, Leboyer M, Bellivier F, Etain B, Kahn JP, Henry C, Rietschel M, MoodS C, Swedish Bipolar Study Group. Convergent lines of evidence support LRP8 as a susceptibility gene for psychosis. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(10): 6608-6619.
  - 13) Zhang AM, Hu QX, Liu FL, Bi R, Yang BQ, Zhang W, Guo H, Logan I, Zheng YT\*, Yao YG\*. Mitochondrial DNA haplogroup a decreases the risk of drug addiction but conversely increases the risk of HIV-1 infection in Chinese addicts. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(6): 3873-3881.
  - 14) Wang HZ, Bi R, Hu QX, Xiang Q, Zhang C, Zhang DF, Zhang W, Ma X, Guo W, Deng W, Zhao L, Ni P, Li M, Fang Y, Li T, Yao YG\*. Validating GWAS-identified risk loci for Alzheimer's disease in Han Chinese populations. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(1): 379-390.
  - 15) Wang HZ, Bi R, Zhang DF, Li GD, Ma XH, Fang Y, Li T, Zhang C, Yao YG\*. Neprilysin confers genetic susceptibility to Alzheimer's Disease in Han Chinese. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(7): 4883-4892.
  - 16) Zhang DF, Fan Y, Wang D, Bi R, Zhang C, Fang Y, Yao YG\*. PLD3 in Alzheimer's disease: a modest effect as revealed by updated association and expression analyses. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(6): 4034-4045.
  - 17) Wang D, Zhang DF, Feng JQ, Li GD, Li XA, Yu XF, Long H, Li YY, Yao YG\*. Common variants in the PARL and PINK1 genes increase the risk to leprosy in Han Chinese from South China. *Sci Rep*, 2016, 6: 37086.
  - 18) Yang XW, Wang Y, Zhang Y, Lee WH\*, Zhang Y\*. Rich diversity and potency of skin antioxidant peptides revealed a novel molecular basis for high-altitude adaptation of amphibians. *Sci Rep*, 2016, 6: 19866.
  - 19) Rong M, Liu J, Zhang M, Wang G, Zhao G, Wang G, Zhang Y, Hu K\*, Lai R\*. A sodium channel inhibitor ISTX-I with a novel structure provides a new hint at the evolutionary link between two toxin folds. *Sci Rep*, 2016, 6: 29691.



- 20) Feng XL\*, Wu X, Morrill RJ, Li Z, Li C, Yang S, Li Z, Cui D, Lv L, Hu Z, Zhang B, Yin Y, Guo L, Qin DD\*, Hu XT\*. Social correlates of the dominance rank and long-term cortisol levels in adolescent and adult male rhesus macaques (*Macaca mulatta*). *Sci Rep*, 2016, 6: 25431.
- 21) Hu B, Li X, Huo Y, Yu Y, Zhang Q, Chen G, Zhang Y, Fraser NW, Wu DD\*, Zhou JM\*. Cellular responses to HSV-1 infection are linked to specific types of alterations in the host transcriptome. *Sci Rep*, 2016, 6: 28075.
- 22) Qin DD\*, Joshua Rizak, Feng XL, Yang SC, Lu LB, Pan L, Yin Y, Hu XT\*. Prolonged secretion of cortisol as a possible mechanism underlying stress and depressive behaviour. *Sci Rep*, 2016, 6: 30187.
- 23) Li M, Huang L, Li KQ, Huo YX, Chen CH, Wang JK, Liu JW, Luo ZW, Chen CS, Dong Q, Yao YG, Su B, Luo XJ\*. Adaptive evolution of interleukin-3 (IL3), a gene associated with brain volume variation in general human populations. *Hum Genet*, 2016, 135(4): 377-392.
- 24) Rakha A\*, Peng MS, Bi R, Song JJ, Salahudin Z, Adan A, Israr M, Yao YG. EMPOP-quality mtDNA control region sequences from Kashmiri of Azad Jammu & Kashmir, Pakistan. *Forensic Sci Int Gennet*, 2016, 25: 125-131.
- 25) Zhang Y, Wang H, Zhang J, Hu Y, Zhang L, Wu X, Su X, Li T, Zou X\*, Liang B\*. The cytochrome b5 reductase HPO-19 is required for biosynthesis of polyunsaturated fatty acids in *Caenorhabditis elegans*. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1861(4): 310-319.
- 26) Wang H, Jiang X, Wu J, Zhang L, Huang J, Zhang Y, Zhou X\*, Liang B\*. Iron overload coordinately promotes ferritin expression and fat accumulation in *Caenorhabditis elegans*. *Genetics*, 2016, 203(1): 241-253.
- 27) Li LH, Li ZR, Wang EL, Yang R, Xiao Y, Han HB, Lang FC, Li X, Xia YJ, Gao F, Li QH, Fraser NW, Zhou JM\*. HSV-1 infection of tree shrews differs from that of mice in the severity of acute infection and viral transcription in the peripheral nervous system. *J Virol*, 2016, 90(2): 790-804.
- 28) Huo YX, Huang L, Zhang DF, Yao YG, Fang YG, Zhang C\*, Luo XJ\*. Identification of SLC25A37 as a major depressive disorder risk gene. *J Psychiatr Res*, 2016, 83: 168-175.
- 29) Bi R, Tang J, Zhang W, Li X, Chen SY, Yu D, Chen X, Yao YG\*. Mitochondrial genome variations and functional characterization in Han Chinese families with schizophrenia. *Schizophr Res*, 2016, 171(1-3): 200-206.
- 30) Chang H, Zhang C\*, Xiao X, Pu X, Liu Z, Wu L, Li M\*. Further evidence of VRK2 rs2312147 1 associated with schizophrenia. *World J Biol Psychiatry*, 2016, 17(6): 457-466.
- 31) Zhang LT, Tian RR, Zheng HY, Pan GQ, Tuo XY, Xia HJ, Xia XS, Pang W\*, Zheng YT\*. Translocation of microbes and changes of immunocytes in the gut of rapid- and slow-progressor Chinese rhesus macaques infected with SIVmac239. *Immunology*, 2016, 147(4): 443-452.
- 32) Li GD, Wang D, Zhang DF, Xiang Q, Feng JQ, Li XA, Li YY, Yao YG\*. Fine mapping of the GWAS loci identifies SLC35D1 and IL23R as potential risk genes for leprosy. *J Dermatol Sci*, 2016, 84(3): 322-329.
- 33) Zhang DF\*, Wang D, Li YY, Yao YG\*. Integrative analyses of leprosy susceptibility genes indicate a

- common autoimmune profile. *J Dermatol Sci*, 2016, 82(1): 18-27.
- 34) Chang H, Li L, Peng T, Li M\*, Gao L\*, Xiao X\*. Replication analyses of four chromosomal deletions with schizophrenia via independent large-scale meta-analyses. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2016, 171(8): 1161-1169.
- 35) Yu D, Wu Y, Xu L, Fan Y, Peng L, Xu M, Yao YG\*. Identification and characterization of toll-like receptors (TLRs) in the Chinese tree shrew (*Tupaia belangeri chinensis*). *Dev Comp Immunol*, 2016, 60: 127-138.
- 36) Wu XJ, Zhao N, Li CY, Liu CR, Wei JK, Zong W, Bai F, Yang LX, Ryabinin AE, Ma YY\*, Wang JH\*. Morphine-induced conditioned place preference in rhesus monkeys: Resistance to inactivation of insula and extinction. *Neurobiol Learn Mem*, 2016, 131: 192-200.
- 37) Zhang Y, Zong W, Zhang L, Ma YY, Wang JH\*. Protein kinase M zeta and the maintenance of long-term memory. *Neurochem Int*, 2016, 99: 215-20.
- 38) Zhang ZY, Mao Y, Feng XL, Zheng N, LV LB, Ma YY, Qin DD\*, Hu XT\*. Early adversity contributes to chronic stress induced depression-like behavior in adolescent male rhesus monkeys. *Behav Brain Res*, 2016, 306: 154-159.
- 39) Wang D, Li GD, Zhang DF, Xu L, Li XA, Yu XF, Li YY, Yao YG\*. Genetic variants of the MAVS, MITA and MFN2 genes are not associated with leprosy in Han Chinese from Southwest China. *Infect Genet Evol*, 2016, 45: 105-110.
- 40) Kang D, Li B, Luo L, Jiang W, Lu Q, Rong MQ\*, Lai R\*. Curcumin shows excellent therapeutic effect on psoriasis in mouse model. *Biochimie*, 2016, 123: 73-80.
- 41) Wu X, Xu H, Zhang Z, Chang Q, Liao S, Zhang L, Li Y, Wu D\*, Liang B\*. Transcriptome profiles using Next-Generation sequencing reveal liver changes in the early stage of diabetes in tree shrew (*Tupaia belangeri chinensis*). *J Diabetes Res*, 2016, 2016: 6238526.
- 42) Guo L, Yuan Y, Bi R\*. Mitochondrial DNA mutation m.5512A > G in the acceptor-stem of mitochondrial tRNATrp causing maternally inherited essential hypertension. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 479(4): 800-807.
- 43) Hu B, Huo Y, Chen G, Yang L, Wu D, Zhou JM\*. Functional prediction of differentially expressed lncRNAs in HSV-1 infected human foreskin fibroblasts. *Virology*, 2016, 13: 137.
- 44) Hao X, Tang X, Luo L, Wang Y, Lai R, Lu Q\*. A novel ranacyclin-like peptide with anti-platelet activity identified from skin secretions of the frog *Amolops loloensis*. *Gene*, 2016, 576(1Pt 1): 171-175.
- 45) Lian XD, Zhang XH, Dai ZX, Zheng YT\*. Cloning, sequencing, and polymorphism analysis of novel MHC class I alleles in northern pig-tailed macaques (*Macaca leonina*). *Immunogenetics*, 2016, 68(4): 261-274.
- 46) Chen X, Ye M, Zhou YH, Liu FL, Yao ZH, Duo L, Li H, Pang W, Zheng YT\*. High seroprevalence of *Toxoplasma gondii* and HIV co-infection among drug users in Yunnan province, southwest China. *Sci China Life Sci*, 2016, 59(8): 857-859.
- 47) Qi XP\*. Formation of membrane pores by gasdermin-N causes pyroptosis. *Sci China Life Sci*. 2016,



- 59(10): 1071-1073.
- 48) Liu FL, Zhu JW, Mu D, Zheng YT\*. Lipopolysaccharide suppresses human immunodeficiency virus 1 reverse transcription in macrophages. *Arch Virol*, 2016, 161(11): 3019-3027
  - 49) Zhang L, Wu X, Liao S, Li Y, Zhang Z, Chang Q, Xiao R\*, Liang B\*. Tree shrew (*Tupaia belangeri chinensis*), a novel non-obese animal model of nonalcoholic fatty liver disease. *Biol Open*, 2016, 5(10): 1545-1552.
  - 50) Chen X, Zhu L, Zhou YH, Liu FL, Li H, Yao ZH, Duo L, Pang W, Ye M, Zheng YT\*. Factors associated with needle sharing among people who inject drugs in Yunnan, China: a combined network and regression analysis. *Infect Dis Poverty*, 2016, 5(1): 73.
  - 51) Zhu JW, Liu FL, Mu D, Deng DY, Zheng YT\*. Increased expression and dysregulated association of restriction factors and type I interferon in HIV, HCV mono-and co-infected patients. *J Med Virol*, 2016, 88(6): 987-995.
  - 52) Zhang GH, Han JB, Zhu L, Zhang XH, Luo RH, Chen X, Fu LC, Hu YJ, Zheng YT\*. Aikeqing decreases viral loads in SHIV89.6-infected Chinese rhesus macaques. *Chin Med*, 2016, 11: 31.
  - 53) Ma H, Tang XP, Yang SL, Lu QM\*, Lai R\*. Protease inhibitor in scorpion (*Mesobuthus eupeus*) venom prolongs the biological activities of the crude venom. *Chin J Nat Med*, 2016, 14(8): 607-614.
  - 54) Zhang MX, Zheng HY, Jiang J, Pang W, Zhang GH, Zheng YT\*. Viral seroprevalence of northern pig-tailed macaques (*Macaca leonina*) derived from Ho Chi Minh city, Vietnam. *Primates*, 2016, 57(3): 413-419.
  - 55) Zhai R, Zheng N, Rizak J, Hu XT\*. Evidence for conversion of methanol to formaldehyde in nonhuman primate brain. *Anal Cell Pathol*, 2016, 2016: 4598454.

## 2. 共同第一作者或通讯作者 SCI 论文（非第一单位）

- 1) Yu L<sup>#</sup>, Wang GD<sup>#</sup>, Ruan J<sup>#</sup>, Chen YB<sup>#</sup>, Yang CP<sup>#</sup>, Cao X<sup>#</sup>, Wu H<sup>#</sup>, Liu YH<sup>#</sup>, Du ZL<sup>#</sup>, Wang XP<sup>#</sup>, Yang J<sup>#</sup>, Cheng SC<sup>#</sup>, Zhong L, Wang L, Wang X, Hu JY, Fang L, Bai B, Wang KL, Zhang JG, Yang YQ, Zhang CL, Long YC, Li HS, Yang JY, David MI, Oliver AR, Li Y, Wu SF, Wu CI\*, Zhang YP\*. Genomic analysis of snub-nosed monkeys (*Rhinopithecus*) identifies genes and processes related to high-altitude adaptation. *Nat Genet*, 2016, 48(8): 947-951.
- 2) Zhang C, Zhang DF, Wu ZG, Peng DH, Chen J, Ni JL, Tang WX, Xu L, Yao YG\*, Fang YR\*. Complement factor H and susceptibility to major depressive disorder in Han Chinese. *Br J Psychiatry*, 2016, 208(5): 446-452.
- 3) Li L<sup>#</sup>, Li H<sup>#</sup>, Peng XR, Hou B, Yu MY, Dong JR, Li XN, Zhou L, Yang J\*, Qiu M\*. (+/-)-Ganoaplanin, a pair of polycyclic meroterpenoid enantiomers from *Ganoderma applanatum*. *Org Lett*, 2016, 18(23): 6078-6081.
- 4) Wan LS<sup>#</sup>, Nian Y<sup>#</sup>, Ye CJ, Shao LD, Peng XR, Geng C, Zuo Z, Li XN, Yang J, Zhou M\*, Qiu M\*. Three minor diterpenoids with three unprecedented carbon skeletons from *Euphorbia peplus*. *Org Lett*, 2016, 18(9): 2166-2169.

- 5) Jin L, Bai X, Luan N, Yao H, Zhang ZY\*, Liu W, Chen Y, Yan X, Rong MQ\*, Lai R\*, Lu QM\*. A designed tryptophan-and lysine/arginine-rich antimicrobial peptide with therapeutic potential for clinical antibiotic-resistant *Candida albicans* vaginitis. *J Med Chem*, 2016, 59(5): 1791-1799.
- 6) Jiang LZ, Mao RR, Zhou, QX, Yang YX, Cao J, Ding YQ, Yang Y, Zhang X, Li LJ\*, XuL\*. Inhibition of Rac1 activity in the hippocampus impairs the forgetting of contextual fear memory. *Mol Neurobiol*, 2016, 53: 1247-1253.
- 7) Zhu X, Ai Z, Hu XT\*, Li TQ\*. Efficient generation of corticofugal projection neurons from human embryonic stem cells. *Sci Rep*, 2016, 6: 28572.
- 8) Song, NN, Jia YF, Zhang L, Zhang Q, Huang Y, Liu XZ, Hu L, Lan W, Chen L, Lesch KP, Chen XY, Xu L\*, Ding YQ\*. Reducing central serotonin in adulthood promotes hippocampal neurogenesis. *Sci Rep*, 2016, 6: 20338.
- 9) Jiang LZ, Mao RR, Tong JB, Li JN, Chai AP, Zhou QX, Yang YX, Wang LP, Li LJ\*, Xu L\*. Inhibition of Rac1 activity in the hippocampus impaired extinction of contextual fear. *Neuropharmacology*, 2016,109: 216-222.
- 10) Gan P, Ding ZY, Gan C, Mao RR, Zhou H, Xu L\*, Zhou QX\*. Corticosterone regulates fear memory via Rac1 activity in the hippocampus. *Psychoneuroendocrinology*, 2016, 71: 86-93.
- 11) Luan N, Shen W, Liu J, Wen B\*, Lin Z, Yang S, Lai R\*, Liu S\*, Rong M\*. A combinational strategy upon RNA sequencing and peptidomics unravels a set of novel toxin peptides in scorpion *Mesobuthus martensii*. *Toxins*, 2016, 8(10): 286.
- 12) Lai Y, Li B, Liu W, Wang G, Du C, Ombati R, Lai R\*, Long C\*, Li H\*. Purification and Characterization of a Novel Kazal-Type Trypsin Inhibitor from the Leech of *Hirudinaria manillensis*. *Toxins*, 2016, 8(8): 229.
- 13) Wang G, Rong MQ, Li Q, Liu YP, Long CB, Meng P, Yao HM, Lai R\*, Luo XD\*. Alkaloids from *Veratrum taliense* exert cardiovascular toxic effects via cardiac sodium channel subtype 1.5. *Toxins*, 2016, 8(1): 12.
- 14) Zhou H, Zhou QX\*, Xu L\*. Unilateral hippocampal inactivation or lesion selectively impairs remote contextual fear memory. *Psychopharmacology*, 2016, 233(19-20): 3639-3646.
- 15) Liu J, Li M\*, Su B\*. GWAS-identified schizophrenia risk SNPs at TSPAN18 are highly diverged between Europeans and East Asians. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2016, 171(8): 1032-1040.
- 16) Zhang HL<sup>#</sup>, Liu FL<sup>#</sup>, Jin YB, Deng Q, Liu BL, Zhuo M, Liu XH, Zheng YT\*, Ling F\*. The effects of TRIM5 $\alpha$  polymorphism on HIV-2ROD and SIVmac239 replication in PBMCs from Chinese rhesus macaques and Vietnamese-origin cynomolgus macaques. *Virology*, 2016, 487: 222-229.
- 17) Wan Z, Chen Q, Chen X, Duo L, Li P, Zheng YT\*, Zhang C\*. HCV diversity among Chinese and Burmese IDUs in Dehong, Yunnan, China. *PLoS One*, 2016, 11(9): e0163062.
- 18) Vedha Hari BN\*, Lu CL, Narayanan N, Wang RR, Zheng YT\*. Engineered polymeric nanoparticles of efavirenz: Dissolution enhancement through particle size reduction. *Chem Eng Sci*, 2016, 155: 366-375.



- 19) Li LH, Li ZR, Li X, Wang EL, Lang FC, Xia YJ, Fraser NW, Gao F\*, Zhou JM\*. Reactivation of HSV-1 following explant of tree shrew brain. *J Neurovirol*, 2016, 22(3): 293-306.
- 20) Yang L<sup>#</sup>, Wang P<sup>#</sup>, Wu JF, Yang LM, Wang RR, Pang W, Li YG, Shen YM, Zheng YT\*, Li X\*. Design, synthesis and anti-HIV-1 evaluation of hydrazide-based peptidomimetics as selective gelatinase inhibitors. *Bioorg Med Chem*, 2016, 24(9): 2125-2136.
- 21) Liu GN, Luo RH, Zhou Y, Zhang XJ, Li J, Yang LM, Zheng YT\*, Liu H\*. Synthesis and anti-HIV-1 activity evaluation for novel 3a, 6a-dihydro-1H-pyrrolo [3, 4-c] pyrazole-4, 6-dione derivatives. *Molecules*, 2016, 21(9): E1198.
- 22) Chander S, Wang P, Ashok P, Yang LM, Zheng YT\*, Murugesan S\*. Rational design, synthesis, anti-HIV-1 RT and antimicrobial activity of novel 3-(6-methoxy-3, 4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)-1-(piperazin-1-yl) propan-1-one derivatives. *Bioorg Chem*, 2016, 67: 75-83.
- 23) Nie Z, Wang CY, Zhou ZM, Chen CS, Liu R\*, Wang DH\*. Transforming growth factor-beta increases breast cancer stem cell population partially through upregulating PMEPA1 expression. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2016, 48(2): 194-201.
- 24) Huang H, Ya J, Wu Z, Wen C, Zheng S, Tian C, Ren H, Carlson S, Yu H, Chen F\*, Wang JH\*. Dose-dependent changes in auditory sensory gating in the prefrontal cortex of the cynomolgus monkey. *Med Sci Monit*, 2016, 24(22): 1752-1760.
- 25) Yao HM, Wang G, Liu YP, Rong MQ, Shen CB, Yan XW, Luo XD\*, Lai R\*. Phenolic acids isolated from the fungus *Schizophyllum commune* exert analgesic activity by inhibiting voltage-gated sodium channels. *Chin J Nat Med*, 2016, 14(9): 661-670.

### 3. 其他 SCI 论文

- 1) Wang MS, Zhang R, Su LY, Li Y, Peng MS, Liu HQ, Zeng L, Irwin DM, Du JL, Yao YG, Wu DD\*, Zhang YP\*. Positive selection rather than relaxation of functional constraint drives the evolution of vision during chicken domestication. *Cell Res*, 2016, 26(5): 556-573.
- 2) Liu C\*, Saffen D, Schulze TG, Burmeister M, Sham PC, Yao YG, Kuo PH, Chen C, An Y, Dai J, Yue W, Li MX, Xue H, Su B, Chen L, Shi Y, Qiao M, Liu T, Xia K, Chan RCK. Psychiatric genetics in China: achievements and challenges. *Mol Psychiatry*, 2016, 21(1): 4-9.
- 3) Shen QK, Sulaiman X, Yao YG, Peng MS\*, Zhang YP\*. Was ADH1B under selection in European populations? *Am J Hum Genet*, 2016, 99(5): 1217-1219.
- 4) Wang Y, Deng O, Feng Z, Du Z, Xiong X, Lai J, Yang X, Xu M, Wang H, Taylor D, Yan C, Chen CS, Difeo A, Ma Z\*, Zhang J\*. RNF126 promotes homologous recombination via regulation of E2F1-mediated BRCA1 expression. *Oncogene*, 2016, 35(11): 1363-1372.
- 5) Li M\*, Luo XJ, M Landen, Bergen SE, Hultman CM, Li X, Zhang W, Yao YG, Zhang C, Liu JW, Mattheisen M, Cichon S, Muhleisen TW, Degenhardt FA, Nothen MM, Schulze TG, Grigoriou-Serbanescu M, Li H, Fuller CK, Chen CH, Dong Q, Chen CS, Jamain S, Leboyer M, Bellivier F, Etain B, Kahn JP, Henry C, Preisig M, Katalik Z, Castelao E, Wright A, Mitchell PB, Fullerton JM, Schofield PR, Montgomery JW, Medland SE, Gordon SD, Martin NG, Moods Consortium, The

- Swedish Bipolar Study Group, Rietschel M, Liu CY, Kleinman JE, Hyde TM, Weinberger DR, Su B\*. Impact of a cis-associated gene expression SNP on chromosome 20q11.22 on bipolar disorder susceptibility, hippocampal structure and cognitive performance. *Brit J Psychiatry*, 2016, 208(2): 128-137.
- 6) Wang MS, Huo YX, Li Y, Otecko NO, Su LY, Xu HB, Wu SF, Peng MS, Liu HQ, Zeng L, Irwin DM, Yao YG, Wu DD\*, Zhang YP\*. Comparative population genomics reveals genetic basis underlying body size of domestic chickens. *J Mol Cell Biol*, 2016, 8(6): 542-552.
  - 7) Wu L, Wang G, Liu S, Wei J, Zhang S, Li M, Zhou G\*, Wang L\*. Synthesis and biological evaluation of matrine derivatives containing benzo- $\alpha$ -pyrone structure as potent anti-lung cancer agents. *Sci Rep*, 2016, 27(6): 35918.
  - 8) Xu X\*, Zhang B, Yang S, An S, Ribeiro JM, Andersen JF\*. Structure and function of FS50, a salivary protein from the flea *Xenopsylla cheopis* that blocks the sodium channel NaV1.5. *Sci Rep*, 2016, 6: 36574.
  - 9) Chen J, Shu H, Wang Z, Liu D, Shi YM, Xu L, Zhang ZJ\*. Protective effect of APOE epsilon 2 on intrinsic functional connectivity of the entorhinal cortex is associated with better episodic memory in elderly individuals with risk factors for Alzheimer's disease. *Oncotarget*, 2016, 7(37): 58789-58801.
  - 10) Tang X, Wu D, Gu LH, Nie BB, Qi XY, Wang YJ, Wu FF, Li XL, Bai F, Chen XC, Xu L, Ren QG\*, Zhang ZJ\*. Spatial learning and memory impairments are associated with increased neuronal activity in 5XFAD mouse as measured by manganese-enhanced magnetic resonance imaging. *Oncotarget*, 2016, 7(36): 57556-57570.
  - 11) Wang YJ, Ren QG\*, Gong WG, Wu D, Tang X, Li XL, Wu FF, Bai F, Xu L, Zhang ZJ\*. Escitalopram attenuates beta-amyloid-induced tau hyperphosphorylation in primary hippocampal neurons through the 5-HT1A receptor mediated Akt/GSK-3 $\beta$  pathway. *Oncotarget*, 2016, 7(12): 13328-13339.
  - 12) Chen J, Shu H, Wang Z, Zhan YF, Liu D, Liao WX, Xu L, Liu Y\*, Zhang ZJ\*. Convergent and divergent intranetwork and internetwork connectivity patterns in patients with remitted late-life depression and amnesic mild cognitive impairment. *Cortex*, 2016, 83: 194-211.
  - 13) Wei NN, Lv HN, Wu Y, Yang SL, Sun XY\*, Lai R, Jiang Y, Wang K\*. Selective activation of nociceptor TRPV1 channel and reversal of inflammatory pain in mice by a novel coumarin derivative muralatin L from *Murraya alata*. *J Biol Chem*, 2016, 291(2): 640-651.
  - 14) Bai Y, Wang WX, Xu J, Zhang FR, Yu HJ, Luo CR, Wang LZ, Chen XY, Shan BC, Xu L, Xu XF, Cheng YQ\*. Altered resting-state regional homogeneity after 13 weeks of paliperidone injection treatment in schizophrenia patients. *Psychiatry Res*, 2016, 258: 37-43.
  - 15) Jiang HC, Chen CS, Sun QM, Wu J, Qiu LJ, Gao CG, Liu WQ, Yang J, Jun N, Dong J\*. The role of semaphorin 4D in tumor development and angiogenesis in human breast cancer. *Oncotargets Ther*, 2016, 9: 5737-5750.
  - 16) Chander S, Ashok P, Zheng YT, Wang P, Raja KS, Taneja A, Murugesan S\*. Design, synthesis and in-vitro evaluation of novel tetrahydroquinoline carbamates as HIV-1 RT inhibitor and their antifungal activity. *Bioorg Chem*, 2016, 64: 66-73.

#### 4. 非SCI论文



- 1) Shao M, Xu TR, Chen CS\*. The big bang of genome editing technology: development and application of the CRISPR/CAS9 system in disease animal models. *Zool Res*, 2016, 37(11): 1-11.
- 2) Li JL\*, Zheng YT\*, Zhao XD, Hu XT. Meeting report: the 4th symposium on animal models of non-human primates in Kunming, Yunnan, China. *Zool Res*, 2016, 37(6): 363-367.
- 3) Zhang XL, Song JH, Pang W, Zheng YT\*. Molecular cloning and anti-HIV-1 activities of APOBEC3s from northern pig-tailed macaques (*Macaca leonina*). *Zool Res*, 2016, 37(4): 246-51.
- 4) Chander S, Ashok P, Singh RP, Jha PN, Zheng YT, Wang P, Murugesan S. Rational design, synthesis, anti-HIV-1 RT and anti-microbial activity of novel 2-(6,7-dimethoxy-3, 4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-N-phenylpropanamide derivatives. *Anti-Infective Agents*, 2016, 14: 63-73.
- 5) 王萍, 陈欢, 罗荣华, 卿晨, 张高红\*, 郑永唐\*. VSVG/HIV-1NL4-3 Luc 假病毒筛选抗 HIV-1 药物的条件优化及应用. 中国药理学通报, 2016, 32(3): 433-438.
- 6) 李春艳, 刘熙, 丁云, 李冬梅, 郑永唐, 刘光明\*. 云南松松塔提取物体外抗 HIV-1 活性初步研究. 时珍国医国药, 2016, 27(4): 774-776.
- 7) 崔雪青, 刘熙, 陈欢, 彭芳, 罗荣华, 杨柳萌, 刘光明, 王睿睿\*, 郑永唐\*. 思茅松松塔提取物体外抗 HIV-1 研究. 中草药, 2016, 47(11): 1914-1918.
- 8) 崔雪青, 刘熙, 陈欢, 彭芳, 罗荣华, 杨柳萌, 刘光明, 王睿睿\*, 郑永唐\*. 核桃壳提取物体外抗 HIV-1 活性研究. 中华中医药杂志, 2016, 31(7): 2754-2757.
- 9) 王萍, 张高, 向思颖, 杨柳萌, 唐成润, 马晓东\*, 郑永唐\*. 二甲苯酮类非核苷类逆转录酶抑制剂的体外抗 HIV-1 活性. 药学学报, 2016, 51(11): 1704-1710.
- 10) 连晓东, 郑永唐\*. 平顶猴 MHC 研究及其在 AIDS 动物模型中的作用. 国际免疫学杂志, 2016, 39(1): 47-52.
- 11) 罗梦婷, 郑永唐\*. 乙型肝炎病毒宿主限制因子研究进展. 国际病毒学杂志, 2016, 23(4): 281-284.
- 12) 叶梅, 陈鑫, 王雨, 庞伟, 郑永唐\*. HIV-1 阳性配偶 / 固定性伴的分子流行病学研究进展. 传染病信息, 2016, 29(6): 358-363.

## 出版 / 参编专著

1. 梁宋平, 张云 (主编). 2016. *中国动物多肽毒素*. 北京: 科学出版社.
2. 王福生、郑永唐、史继静. 2016. *感染免疫学研究进展及发展趋势*. 2014-2015 免疫学学科发展报告 (中国科学技术协会主编, 中国免疫学会编著). 北京: 中国科学技术出版社, pp274-293.

## 申请专利

1. 周巨民、李丽红、陈桂俊、杨卫、郎丰超、杨丽萍、李卓然、李欣、王二林. 一种单纯疱疹

- 病毒感染树鼩动物模型的构建、评估方法及其应用。专利申请号：201610023293.4（申请日期：2016.01.14）
2. 李丽红、周巨民、陈桂俊、杨卫、郎丰超、杨丽萍、王二林、李欣、李卓然。一种树鼩单纯疱疹病毒性角膜炎 HSK 模型的构建、评估方法及其应用。专利申请号：201610023595.1（申请日期：2016.01.14）
  3. 吴诗昊、杨上川、胡英周、张琳恒、谭恒、吴晶、张玉华、胡新天。触屏多功能非人灵长类动物认知功能测试笼。专利申请号：201610076775.6（申请日期：2016.02.03）
  4. 吴诗昊、杨上川、胡英周、张琳恒、谭恒、吴晶、张玉华、胡新天。触屏多功能非人灵长类动物认知功能测试方法。专利申请号：201610076431.5（申请日期：2016.02.03）
  5. 赖仞、龙承波、吕秋敏、容明强。森林山蛭镇痛肽 mh2620 及其基因和应用。专利申请号：2016102127684（申请日期：2016.04.07）
  6. 赖仞、龙承波、赖艳梅、李博文。菲牛蛭 Kazal 型胰蛋白酶抑制剂 Bdelin-HM 及其编码基因和应用。专利申请号：2016102267891（申请日期：2016.04.13.）
  7. 赖仞、何小芹。Prokineticin 2 作为银屑病生物标志物及其应用。专利申请号：201610804908.7（申请日期：2016.09.06）
  8. 陈策实、陈海军、刘蓉。米非司酮衍生物及其用途。专利申请号：201610821694.4（申请日期：2016.09.13）
  9. 赖仞、刘伟慧、龙承波、吕秋敏。森林山蛭抗血栓肽 sylvestin 及其基因和应用。专利申请号：201610979895.7（申请日期：2016.11.08）
  10. 徐林。一种阻断突触长时程增强（LTP）的短肽及其应用。专利申请号：201611006822.6（申请日期：2016.11.16）

## 授权专利

序号	专利号	发明名称	发明人	专利权人	授权公告日
1	US 9,328,084 B2	Nitrogen-containing biphenyl compounds, pharmaceutical compositions of same, preparation methods and anti-HIV-1 uses thereof	Jingping Liu, Handong Sun, Hongbing Zhan, Yongtang Zheng, Weilie Xiao, Jianxin Pu, Ruirui Wang, Liumeng Yang	中国科学院昆明植物研究所、云南大学、中国科学院昆明动物研究所	2016.05.03
2	ZL 2016 2 0065028.8	用于非人灵长类动物认知功能触屏测试笼的给水装置	吴诗昊、杨上川、胡英周、张琳恒、谭恒、吴晶、张玉华、胡新天	中国科学院昆明动物研究所	2016.07.06
3	ZL 2016 2 0110108.0	触屏多功能非人灵长类动物认知功能测试笼	吴诗昊、杨上川、胡英周、张琳恒、谭恒、吴晶、张玉华、胡新天	中国科学院昆明动物研究所	2016.07.06
4	ZL 2014 1 0123744.2	一种动物社交及摄食行为动机检测系统	郭昊、徐林	中国科学院昆明动物研究所	2016.08.17



## 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	第五届 "Neurosignaling and Forgetting" 研讨会	国内	2016.04.09-04.10	81
2	科技部 973 项目 - 灵长类神经回路精细结构成像的新方法和新工具中期总结评审会议	国内	2016.06.15-06.17	49
3	赖氨酸翻译后修饰及对蛋白质功能的调控作用研讨会	国内	2016.07.01-07.02	62
4	第五届国际乳腺癌干细胞高峰论坛	国际	2016.10.9-10.10	220
5	第四届灵长类动物模型学术论坛	国际	2016.11.02-11.04	98

## 特邀报告

1. 三阴性乳腺癌靶向治疗药物和动物模型研究进展, 陈策实, 第一届冰城基础和转化医学高端论坛 (哈尔滨, 2016.01.16)
2. 动物模型, 为什么不用树鼯呢? 姚永刚, NSFC 疾病动物模型学术交流研讨会 (广州, 2016.01.26-27)
3. 郑永唐. 北平顶猴基础生理指标及 HIV-1 感染特征的研究. NSFC 疾病动物模型学术交流研讨会 (广州, 2016.01.26-27)
4. 三阴性乳腺癌靶向治疗研究, 陈策实, 2016 乳腺癌临床昆明站 (昆明, 2016.02.20)
5. 乳腺癌动物模型和靶向治疗, 陈策实, 云南农业大学 (昆明, 2016.03.01)
6. 蛋白质泛素化修饰和癌症, 陈策实, 南京大学模式动物研究所 (南京, 2016.03.24)
7. Targeting KLF5 transcription factor in basal-like breast cancer. Ce-Shi Chen. University of Kentucky (Lexington, 2016.04.08)
8. 靶向 KLF5 转录因子治疗三阴性乳腺癌的研究, 陈策实, 第七届重庆中法国际乳腺癌高级学术论坛 (重庆, 2016.04.14)
9. 艾滋病免疫学、药物和动物模型的研究, 郑永唐, 新乡医学院 (新乡, 2016.04.18)
10. 靶向 KLF5 转录因子治疗三阴性乳腺癌的研究, 陈策实, 同济大学附属东方医院 (上海, 2016.05.13)
11. 肿瘤信号转导研究, 陈勇彬, 中国 (国际) 首届微山湖肿瘤学高端论坛 (济宁, 2016.05.13-15)
12. 肿瘤信号转导研究, 陈勇彬, 第一届中国生物化学与分子生物学会医学分会 "青年论坛" (深圳, 2016.05.13-15)
13. 避孕药米非司酮通过抑制 KLF5 表达抑制基底型乳腺癌干细胞, 陈策实, 中国 (国际) 首届微山湖肿瘤学高端论坛 (济宁, 2016.05.14)
14. KLF5 转录因子在乳腺癌的功能、机制和调控研究, 陈策实, 北京大学肿瘤医院 (北京, 2016.06.02)
15. 靶向 KLF5 转录因子治疗三阴性乳腺癌的研究, 陈策实, 中国医学科学院医药生物技术研究所

- 所 (北京, 2016.06.03)
16. 乳腺癌预防和治疗研究进展, 陈策实, 玉溪师范学院 (玉溪, 2016.06.07)
  17. An evolutionary medicine perspective of human diseases: can we harvest the fruit of precision medicine? 姚永刚, 青岛精准医学高峰论坛 (青岛, 2016.06.08)
  18. 动物模型在乳腺癌靶点验证和抗癌药物研发中的作用, 陈策实, 沈阳农业大学生物科学技术学院 (沈阳, 2016.06.17)
  19. 动物模型在乳腺癌靶点验证和抗癌药物研发中的作用, 陈策实, 长春国际肿瘤生物学与转化医学论坛 (吉林大学第一医院, 2016.06.19)
  20. 乳腺癌精准医疗, 陈策实, 生命科学 (贵阳) 国际峰会 (贵阳, 2016.07.10)
  21. 硬脂酰辅酶 A 去饱和酶调控脂代谢机理的研究, 梁斌, 中南大学湘雅二医院 (长沙, 2016.07.18)
  22. An age-dependent split: midchannel proteolysis of Cav1.2 calcium channels, 杨建, 清华大学 (北京, 2016.07.18)
  23. 老药新用: 米非司酮和二甲双胍抑制 KLF5 治疗三阴性乳腺癌, 陈策实, 中国病理生理学会第十六届免疫专业委员会、第十五届肿瘤专业委员会联合学术会议 (呼和浩特, 2016.08.04)
  24. TNF $\alpha$  通过非经典 NF- $\kappa$ B 信号通路诱导 TAZ 表达促进乳腺癌干细胞, 陈策实, 第六届中国细胞生物学学会 Hippo 年会 (大连, 2016.08.16)
  25. 肿瘤信号转导研究, 陈勇彬, 第六届细胞结构与功能的信号基础研讨会 (温州, 2016.08.21-25)
  26. 三阴性乳腺癌基础研究进展, 陈策实, 第四届上海浦东乳腺癌高峰论坛 (上海, 2016.08.27)
  27. 野生动物实验动物化与基础生物学研究, 姚永刚, 香山科学会议 568 次学术会议 (北京, 2016.08.30-31)
  28. 脑疾病的进化医学, 姚永刚, 安徽师范大学“生命与健康”高端论坛 (芜湖, 2016.09.18)
  29. 靶向 KLF5 转录因子抑制基底型乳腺癌, 陈策实, 四川大学 (成都, 2016.09.19)
  30. 乳腺癌转化医学研究, 陈策实, 肿瘤标志物临床应用进展学习班 (武汉, 2016.09.20)
  31. 新型实验动物树鼯基因组、功能基因及基础生物学研究, 郑永唐, 新疆农垦科学院畜牧兽医研究所 (石河子, 2016.09.21)
  32. 靶向 KLF5 转录因子抑制基底型乳腺癌干细胞, 陈策实, 2016 金陵转化医学国际研讨会 (南京, 2016.09.23)
  33. 靶向 KLF5 转录因子治疗三阴性乳腺癌, 陈策实, 上海交通大学 (上海, 2016.10.12)
  34. 新型孔道形成蛋白在天然免疫中的功能研究, 向阳, 中国生物化学与分子生物学会年会 (杭州, 2016.10.20-23)
  35. 肿瘤微环境对乳腺癌干细胞和血管新生的调控, 陈策实, 第五届华人科学家医学高峰论坛暨灵石首届国际肿瘤微环境基础与转化研究学术论坛 (上海, 2016.10.21)
  36. 中国乳腺癌重要基础转化研究年度回顾, 陈策实, 第十四届全国乳腺癌会议 (第十一届上海



- 国际乳腺癌论坛) (上海, 2016.10.22)
37. BAP1 promotes breast cancer cell proliferation and metastasis by deubiquitinating KLF5. Ce-Shi Chen. 8th SUMO, Ubiquitin, UBL Proteins: Implications for Human Diseases (Shanghai, 2016.10.23)
  38. 肿瘤信号转导研究, 陈勇彬, 2016年(第八届)南京肿瘤生物学诊断与治疗进展国际研讨会—肿瘤精准医学与多学科综合治疗(南京, 2016.10.28-30)
  39. 肿瘤微环境对乳腺癌干细胞和血管新生的调控, 陈策实, 山东细胞生物学会2016年年会(济南, 2016.10.29)
  40. 老药新用: 米非司酮和二甲双胍治疗三阴性乳腺癌的临床前研究, 陈策实, 广济学术周肿瘤论坛(杭州, 2016.11.19)
  41. High resolution cryo-EM structure of a eukaryotic CNG channel. Jian Yang. University of Washington (Seattle, 2016.11)
  42. 中国乳腺癌重要基础转化研究年度进展, 陈策实, 广东省人民医院(广州, 2016.12.01)
  43. 米非司酮和二甲双胍下调KLF5表达抑制基底型三阴性乳腺癌干细胞, 陈策实, 第五届广州国际肿瘤学会议(广州, 2016.12.03)
  44. 三阴性乳腺癌的基础研究进展, 陈策实, 2016金陵乳腺癌高峰论坛(南京, 2016.12.04)
  45. 中国乳腺癌重要基础转化研究年度进展, 陈策实, 第九届乳腺癌泉城论坛(济南, 2016.12.24)
  46. 肿瘤微环境对乳腺癌干细胞、血管新生和转移的调控, 陈策实, 山东潍坊学院(潍坊, 2016.12.25)

## 参加学术会议一览表

序号	时间	会议名称	地点	参加人员
1	2016.01.16	第一届冰城基础和转化医学高端论坛	哈尔滨	陈策实、吴莹莹
2	2016.01.19-01.23	第六届自然保健品国际会议	泰国孔敬	赖 仞
3	2016.01.22- 01.23	2016年云南省八学会“新春联谊会暨学术交流会”	安宁	张 云、郑永唐、向阳 郭小龙、展 波、刘 龙 张玉衍、商伟杰、王齐权 兰新强、叶臣君、王惠芬 李文辉、庞 伟、杨柳萌 罗荣华、田仁荣、肖 裕 郑宏毅
4	2016.01.26-01.27	NSFC 疾病动物模型学术交流研讨会议	广州	郑永唐、姚永刚、陈策实
5	2016.02.20	2016 乳腺癌临床昆明站	昆明	陈策实

序号	时间	会议名称	地点	参加人员
6	2016.02.23-02.24	中日科技政策与管理研讨会	昆明	姚永刚
7	2016.04.02-04.06	Experimental Biology Annual Meeting	美国圣地亚哥	陈策实、周忠梅
8	2016.04.03-04.07	第十三届国际人类遗传学大会	日本京都	毕蕊、张登峰、范宇
9	2016.04.14	第七届重庆中法国际乳腺癌高级学术论坛	重庆	陈策实
10	2016.04.14-04.17	第三届心血管与代谢疾病论坛	长沙	梁斌、张林强、张治国 肖茹月、聂修鹏
11	2016.04.15-04.17	第一届中国生物化学与分子生物学会医学分会“青年论坛”	深圳	陈勇彬
12	2016.04.28-04.30	第三届“中国精神遗传高峰论坛”	无锡	罗雄剑
13	2016.05.11-05.14	21 届国际发展神经科学会	法国尼斯	蒋丽珠
14	2016.05.13-05.15	中国（国际）首届微山湖肿瘤学高端论坛	济宁	陈勇彬、陈策实
15	2016.05.26-05.29	2016 神经环路示踪技术专题研讨会暨首届神经环路技术培训班	武汉	徐林、毕蕊、苏凌燕 罗荣灿
16	2016.05.27	中国医学科学院 & 北京协和医学院《医学免疫学》教学研讨会	北京	郑永唐
17	2016.06.12-06.16	第十二届国际学生论坛	北京	苏凌燕
18	2016.06.18-06.25	2016 年上海市研究生暑期学校	上海	安三奇
19	2016.06.19	长春国际肿瘤生物学与转化医学论坛	长春	陈策实
20	2016.06.25-06.29	第七届亚太秀丽线虫国际会议	北京	张静静、姜雪、何宝申 吴杰宇
21	2016.06.30-07.04	2016 年脂代谢与生物能国际学术研讨会	大连	梁斌
22	2016.06.30-07.02	中国神经科学学会精神病学基础与临床分会第 13 届学术会议	南京	周启心、蒋丽珠、甘平
23	2016.07.01-07.10	中国免疫学会第五届博士研究生暑期学校	北京	宋天章
24	2016.07.09-07.12	第五届中国·棒棰岛国际肿瘤前沿论坛	大连	陈勇彬
25	2016.07.10	生命科学（贵阳）国际峰会	贵阳	陈策实、杨光玺
26	2016.07.22-07.24	第十一届西南三省一市生物化学与分子生物学会学术研讨会	贵阳	李文辉、郭小龙、刘龙 张玉衍



序号	时间	会议名称	地点	参加人员
27	2016.08.02-08.04	第五届全国免疫学博士生论坛	合肥	郑宏毅
28	2016.08.03-08.05	中国病理生理学会第十六届免疫专业委员会、第十五届肿瘤专业委员会联合学术会议	呼和浩特	陈策实、李富兵、孔燕杰
29	2016.08.04-08.07	云南省八学会“生物技术及组学研究研讨会”	普洱	齐晓朋、陈鑫、李文辉 王齐权、兰新强
30	2016.08.21-08.25	第六届细胞结构与功能的信号基础研讨会	温州	陈勇彬
31	2016.08.27	第四届上海浦东乳腺癌高峰论坛	上海	陈策实
32	2016.09.16-09.18	2016年度中国细胞生物学学会免疫细胞生物学会分会	广州	齐晓朋
33	2016.09.16-09.19	Tumor Metastasis Meeting	成都	陈策实、李富兵
34	2016.09.18-09.20	第六届中国细胞生物学学会 Hippo 年会	大连	陈策实、刘文倩
35	2016.09.20	肿瘤标志物临床应用进展学习班	武汉	陈策实
36	2016.09.23	2016 金陵转化医学国际研讨会	南京	陈策实
37	2016.09.23-09.25	第三届全球华人遗传学大会	杭州	罗雄剑
38	2016.10.03-10.07	4 <sup>th</sup> International Calcium Channel Meeting	越南会安	杨建
39	2016.10.06-10.08	21 <sup>st</sup> World Congress on Advances in Oncology and 19 <sup>th</sup> International Symposium on Molecular Medicine	希腊雅典	陈勇彬、杨翠萍
40	2016.10.09-10.12	心脏与血管代谢学会	北京	梁斌
41	2016.10.14-10.18	2016 树突状细胞国际论坛	上海	齐晓朋
42	2016.10.19-10.21	中国免疫学会兽医免疫分会第十二次学术研讨会	昆明	余丹丹
43	2016.10.20-10.24	第五届国际肿瘤表观遗传学会议	北京	陈川惠子
44	2016.10.20-10.23	中国生物化学与分子生物学会年会	杭州	张云、向阳
45	2016.10.20	云南省免疫学会第一届肿瘤免疫与生物治疗分会成立大会	昆明	郑永唐、杨柳萌
46	2016.10.21	第五届华人科学家医学高峰论坛暨灵石首届国际肿瘤微环境基础与转化研究学术论坛	上海	陈策实
47	2016.10.21	第四届生物技术临床转化专题研讨会暨云南省免疫学 2016 年度学术年会	昆明	郑永唐、庞伟、杨柳萌 罗荣华、田仁荣、肖裕 郑宏毅

序号	时间	会议名称	地点	参加人员
48	2016.10.22	第十四届全国乳腺癌会议（第十一届上海国际乳腺癌论坛）	上海	陈策实
49	2016.10.23	8 <sup>th</sup> SUMO, Ubiquitin, UBL Proteins: Implications for Human Diseases	上海	陈策实、孔燕杰
50	2016.10.28-10.30	2016 年（第八届）南京肿瘤生物学诊断与治疗进展国际研讨会—肿瘤精准医学与多学科综合治疗	南京	陈勇彬
51	2016.10.29	山东细胞生物学会 2016 年年会	济南	陈策实
52	2016.10.31-11.02	国家自然科学基金委重大研究计划年度总结大会和国际研讨会	深圳	胡新天、谭 恒
53	2016.10.31-11.03	2016 年世界生命科学大会	北京	梁 斌
54	2016.11.04-11.07	中国免疫学会第 11 届全国免疫学学术大会	合肥	郑永唐、杨柳萌、宋天章 余丹丹、古天乐、姚玉林 张治业、孟 平
55	2016.11.05-07	第四届疱疹病毒与相关疾病及抗病毒策略国际研讨会	武汉	周巨民、胡本霞、李丽红 王二林、龚道华
56	2016.11.09-11.13	第四届“两岸三地生命科学文化节”暨香港中文大学生物医学学院研究生日	香港	郑永唐、罗荣灿、杨 东 高振华、梁慧春、杨馥茵 罗 雷、张林强
57	2016.11.11-11.13	第四届中国青年遗传学家论坛	无锡	罗雄剑
58	2016.11.11-11.17	第 46 届神经科学学会年会	美国圣迭戈	李家立、王丽萍
59	2016.11.19	广济学术周肿瘤论坛	杭州	陈策实
60	2016.11.29	第六届云南生物医药论坛	昆明	郑永唐、庞 伟、杨柳萌 罗荣华、田仁荣、肖 裕 郑宏毅、罗梦婷、朱家武
61	2016.12.02-12.03	第五届广州国际肿瘤学会议	广州	陈策实
62	2016.12.02-12.04	2016 年成都国际消化学术会议	成都	赵旭东
63	2016.12.03-12.04	2016 金陵乳腺癌高峰论坛	南京	陈策实
64	2016.12.04-12.07	世界毒素大会	法国巴黎	赖 仞
65	2016.12.17-12.19	苏州大学药学院第六届研究生学术论坛	苏州	陈 欢
66	2016.12.23-12.24	第九届乳腺癌泉城论坛	济南	陈策实



## 合作交流与人员访问

1. 2016年1月4日，应陈策实研究员和陈勇彬研究员邀请，中山大学肿瘤防治中心谢丹、康铁邦教授，中南大学湘雅医院肖志强教授以及南华大学左建宏博士等在昆明动物所进行学术交流，并分别做了题为“EZH2作为原发性肝细胞癌诊疗分子靶标的应用与基础研究”，“肿瘤靶标的鉴定、机制及其意义”，“鼻咽癌放疗抵抗及其机制研究”和“Bcl-2 Overexpression Induces a Partial Epithelial to Mesenchymal Transition and Promotes Squamous Carcinoma Cell Invasion and Metastasis”的学术报告。
2. 2016年1月22日，应陈策实研究员和陈勇彬研究员邀请，清华大学刘云才教授来昆明动物所进行学术交流，并以“蛋白泛素化与免疫调节”为主题，为所内科研人员做了一场精彩的学术报告。
3. 2016年3月17-18日，应赖仞研究员邀请，美国加州大学戴维斯分校终身教授郑劼教授来昆明动物研究所进行学术交流，并做了题为“Vanilloid activation of TRPV1 ion channel”的学术报告。
4. 2016年3月24-25日，应重点实验室生物毒素与人类疾病研究组张云研究员的邀请，海南大学罗罗兰教授来研究所教场东路园区开展工作交流并为师生进行了一场精彩的学术讲座，报告题目为“海洋药物芋螺毒素研究进展”。
5. 2016年4月1-2日，应赖仞研究员邀请，美国印第安纳州普渡大学 Zhao-Qing Luo 教授应邀到实验室进行学术交流，并为动物所师生做了题为“Building a home in a hostile environment: means by a bacterial pathogen”的学术报告。
6. 2016年4月3-13日，应赵旭东研究员邀请并获中科院国际人才计划 - 国际杰出学者项目资助，美国哥伦比亚大学 Antonio Iavarone 教授访问了昆明动物所，并作了题为“The Genetic Drivers of Oncogenesis and the Precision Medicine of Cancer”的学术报告。
7. 2016年4月6日，应姚永刚研究员邀请，中科院生物物理研究所脑与认知科学国家重点实验室王晓群研究员到实验室进行学术交流，并作了题为“Spotlight on new animal model: Neural stem and progenitor cells in cortical expansion and evolution”的精彩报告。
8. 2016年4月13-14日，应重点实验室徐林研究员邀请，加拿大渥太华大学张遐教授来实验室进行学术交流，于14日做了题为“Cannabinoid modulation of memory, sleep, consciousness, anxiety and depression”的报告。
9. 2016年4月17-19日，应新乡医学院副校长王辉教授邀请，郑永唐访问了新乡医学院并作了题为“艾滋病免疫学、药物和动物模型的研究”的学术报告
10. 2016年4月20-22日，应梁斌研究员邀请，上海交大医学院钟清研究员、哈佛大学孔星星博士、德州西南医学中心余立清副教授和刘铁民博士等来昆明动物所交流。
11. 2016年5月23日，应陈策实研究员和陈勇彬研究员邀请，中南大学基础医学院曹亚教授到研究所做了题为“EBV病毒感染在肿瘤的发生中的作用机制”的学术报告。
12. 2016年5月27日，应陈勇彬研究员和陈策实研究员邀请，南京医科大学附属南京医院（南京市第一医院）肿瘤科陈锦飞教授和四川大学黄灿华教授来昆明动物所进行学术交流，并且分别以“遗传和表遗传变异在胃肠道肿瘤发生、发展及预后判断中的作用”和“Redox modifications and redox signaling in carcinogenesis”为主题，为所内科研人员做了精彩的学术报告。
13. 2016年6月15日，应重点实验室郑永唐研究员邀请，云南地方病防治所病毒室张海林主任医

师主任访问研究所并作了题为“云南省虫媒病毒及自然疫源性疾病研究进展”和“云南省蝙蝠携带重要人兽共患病相关病毒病原的研究进展”的学术报告。

14. 2016年6月20日,应重点实验室郑永唐研究员邀请,中科院武汉病毒研究所李朝阳研究员访问研究所并作了题为“朊病毒蛋白和神经退行疾病--病理诱导因子或相关因素”的学术报告。
15. 2016年6月23-25日,应姚永刚研究员邀请,美国德克萨斯大学副教授 Qingchun Tong (中文名:童青春)访问研究所,进行学术交流,并作了题为“A novel neural pathway for feeding and self-grooming”的精彩报告。
16. 2016年6月24日,应重点实验室郑永唐研究员邀请,中国科学院上海巴斯德研究所江陆斌研究员访问研究所并作了题为“恶性疟原虫致病基因的表现遗传调控机制及其在抗药物和疟疾疫苗研发中的应用”的学术报告。
17. 2016年6月30日,应陈策实研究员和陈勇彬研究员邀请,美国匹兹堡大学医学院细胞生物学系 Hillman 癌症研究中心万勇教授到研究所做了题为“蛋白质翻译后修饰在基因组稳定性及肿瘤发生发展中的作用”的学术报告。
18. 2016年7月5日,应重点实验室郑永唐研究员邀请,中国医学科学院医学生物学研究所孙强明研究员访问研究所并作了题为“世纪挑战:登革热免疫病理及疫苗研究”的学术报告。
19. 2016年8月11日,应重点实验室郑永唐研究员邀请,解放军第三军医大学吴玉章教授和叶丽林教授访问研究所并作了题为“肿瘤免疫治疗进展”和“Anti-Viral T cells in B-cell Follicles”的学术报告。
20. 2016年8月16日上午,应重点实验室徐林研究员邀请,Macquarie University 大学的 Prof. Gilles J Guillemin 一行二人访问研究所,并做了报告,报告题目分别为“The kynurenine pathway of tryptophan metabolism and excitotoxicity in neuroinflammation and neurodegeneration.”和“The kynurenine pathway of tryptophan metabolism and excitotoxicity in psychiatric disorders”。
21. 2016年8月26日,应重点实验室郑永唐研究员邀请,美国密西根州立大学郑永辉教授访问研究所并作了题为“*Intracellular innate immunity to HIV-1 and other enveloped viruses*”的学术报告。
22. 2016年9月2日,应重点实验室郑永唐研究员邀请,中国科学院上海巴斯德研究所王建华研究员访问研究所并作了题为“*Host modulation on HIV-1 infection and latency*”的学术报告。
23. 2016年9月21-25日,应新疆农垦科学院畜牧兽医研究所周平所长邀请,郑永唐、施鹏、杨柳萌和王霜访问了新疆农垦科学院。郑永唐和施鹏分别作了“新型实验动物树鼩基因组、功能基因及基础生物学研究”和“基因组时代下的生物多样性资源挖掘与利用”的学术报告。
24. 2016年9月23日,应陈勇彬研究员和陈策实研究员邀请,中山大学生命科学学院潘景轩教授和 Hosanna 医学中心的 Raymond Yuen 来昆明动物所进行学术交流,并以“*Targeting methyltransferase PRMT5 eliminates leukemia stem cells in chronic myelogenous leukemia*”和“*The importance of medical nutrition and high dose vitamin C for cancer patients*”为题目,为所内科研人员做了一场精彩的学术报告。
25. 2016年9月30日,应齐晓朋研究员邀请,上海交通大学医学院/上海市免疫学研究所免疫调控与自身免疫病研究组组长/上海高校特聘教授(东方学者)黄功华教授来昆明动物所进行学术交流,并作了题为“*MAPK signaling pathway programs dendritic cells to instruct T cell development and function*”的学术报告。



26. 2016年10月10-13日,应赵旭东研究员邀请,澳大利亚迪肯大学段维教授访问了昆明动物所,并作了题为“Targeting cancer stem cells in vivo using aptamer technology”的学术报告。
27. 2016年10月12-14日,应胡新天研究员的邀请,中科院脑网络组蒋田仔研究员及其团队成员访问了昆明动物所,双方代表成员都作了学术报告。
28. 2016年10月24-26日,应姚永刚研究员邀请,与中国科学技术大学生命科学学院联合举办了神经科学前沿研讨会暨脑科学与智能技术卓越创新中心昆明交流会。来自中国科学技术大学的薛天教授、毕国强教授、刘强教授、钟凯教授、温泉教授、张智教授、熊伟教授和上海交通大学师咏勇教授以及昆明动物所相关PI进行了学术交流,各位参会人员分别做了学术报告。
29. 2016年10月30-11月1日,应赵旭东研究员邀请,美国哥伦比亚大学徐定邦教授访问了昆明动物所,并作了题为“基因表达测定方法进展、评析与创新:从哈佛 PrimerBank 到 CELL 一篇 RNA-seq 论文”的学术报告。
30. 2016年11月9-13日,应香港中文大学医学院生物医学院邀请陈伟仪教授邀请,郑永唐、赵旭东和梁斌研究员访问了香港中文大学,参加了第四届“两岸三地生命科学文化节”暨香港中文大学生物医学学院2016年研究生日,并与陈伟仪教授、徐晖教授、谭兆祥教授等讨论了联合实验室的合作事宜。
31. 2016年11月15日,应重点实验室郑永唐研究员邀请,中科院武汉病毒研究所杨荣阁研究员和昆明理工大学夏雪山教授访问研究所并分别作了题为“HIV 溯源与进化研究”和“Unique prevalence of the major infectious diseases in Yunnan and the diversity of their pathogens”的学术报告。
32. 2016年11月17日,应陈策实研究员和陈勇彬研究员邀请,中南大学生命科学院罗志勇教授和厦门大学药学院刘文教授来昆明动物所进行学术交流,并以“药用植物次生代谢调控与新发现”和“One protein, but so much to learn”为主题,为所内科研人员做了精彩的学术报告。
33. 2016年11月25-26日,应梁斌研究员的邀请,中国医学科学院药物研究所李平平研究员来昆明动物研究所进行学术交流,并为全所师生做了题为“炎症与胰岛素抵抗”的报告。
34. 2016年11月28日,应陈策实研究员邀请,同济大学生命科学学院曹志伟教授来昆明动物研究所进行学术交流,做了题为“从中医药到协同联合用药”的学术报告。
35. 2016年12月27日,应姚永刚研究员邀请,中科院上海巴斯德研究所钟劲研究员来实验室进行交流。
36. 2016年12月6日,应陈勇彬研究员和陈策实研究员邀请,军事医学科学院生物工程研究所叶棋浓研究员、南京大学模式动物研究所李朝军教授和上海交通大学医学院糜军教授来昆明动物所进行学术交流,并且分别作了题为“雌激素信号通路的调控及其意义”,“小鼠胚胎发育时期蛋白质异戊二烯化与心肌架构形成研究”,“肿瘤相关成纤维细胞代谢重编程及其临床意义”的学术报告。
37. 2016年12月8日,应陈勇彬研究员和陈策实研究员邀请,清华大学生命科学学院俞立教授访问了昆明动物所,并作了题为“Migrasome and Migracytosis”的学术报告。

## 毕业研究生一览表

序号	姓名	学位	导师姓名	毕业时间
1	柴安平	博士	徐 林	2016.03
2	孔燕杰	博士	陈策实	2016.05
3	朱家武	博士	郑永唐	2016.05
4	郑宏毅	博士	郑永唐	2016.05
5	甘 平	博士	徐 林	2016.05
6	张之一	博士	胡新天	2016.05
7	张静静	博士	梁 斌	2016.06
8	谢苍桑	博士	梁 斌	2016.06
9	蒋德伟	博士	李家立	2016.06
10	张 丹	博士	杨 建	2016.07
11	李卓然	博士	周巨民	2016.07
12	吴 静	博士	陈策实	2016.11
13	时培果	博士	陈策实	2016.11
14	翟荣伟	博士	胡新天	2016.11
15	陈 鑫	博士	郑永唐	2016.11
16	张林强	博士	梁 斌	2016.12
17	刘婷婷	硕士	赵旭东	2016.03
18	彭 莉	硕士	姚永刚	2016.05
19	向 群	硕士	姚永刚	2016.05
20	李思源	硕士	陈策实、刘 蓉	2016.05
21	邵 明	硕士	陈策实	2016.05
22	唐小芑	硕士	赖 仞	2016.05
23	张玉衍	硕士	张 云	2014.05
24	罗梦婷	硕士	郑永唐	2016.05
25	姜 瑾	硕士	郑永唐	2016.05
26	王 萍	硕士	郑永唐	2016.05
27	苏德源	硕士	杨 建	2016.07
28	郭洪照	硕士	杨 建	2016.07
29	叶臣君	硕士	杨 建	2015.07
30	赵 红	硕士	杨 建	2015.07
31	傅锦林	硕士	周巨民	2016.07
32	俞亚芬	硕士	周巨民	2016.07
33	陈 菲	硕士	李家立	2016.12

## 博士后出站一览表

序号	姓名	导师姓名	出站时间
1	Muhammad Shahzad	郑永唐	2016.05
2	何小芹	赖 仞	2016.10



## 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	陈 功	杨馥茵、冯 洁	葛龙娇	
2	陈策实	杨光玺、杨传雨、彭俊讲 邱 婷、闻 懿、鲍 敏	梁慧春、李富兵、黄茂波 王鑫晔、王海霞	陈川惠子 Naseer Ali Shah
3	陈勇彬	刘 坤、郭 湘、王 珏 程文静、徐蓓芳	江丽萍、申秋硕	
4	胡新天	黄戎耀、徐江磊、刘 涛 何 欢	黄柏慧、张琳恒、李臻慧 何夏萍、王文超、吴诗昊	谭 恒
5	赖 仞	韩亚蓝、陆先翠、张 旻 王 鑫、陈 雪、刘 明 龙爱琳、殷一珠、张兴龙 张 浩、Rose	申传斌、段自磊、罗 雷 李博文、王云飞、胥 诚 唐小芄	孟 平
6	李 明	杨智辉		
7	李家立	魏 姝、马 建、徐开宇	刘斯灵、陈欢直	
8	梁 斌	何宝申、朱厅厅、李雅梅 王俊龙、肖晴欣、许 洁	张治国、吴杰宇、姜 雪	
9	罗雄剑	李晓艳、李一凡、王俊阳	李开琴	
10	齐晓朋	吕海丹	郭晓敏	李 杨
11	徐 林	浦德林、赵白真、刘 超 谭娅红	焦春香、李津南、杨春先 陈雪峰、李 勤、马 晨 侯雪飞、王妮娅、徐小珊	蒋丽珠
12	杨 建	许志纯、胡金升、李文艳	李 欢	
13	姚永刚	刘前进、姚玉林、苏敬冉 李国栋、孔莉莉、李 余 李桂瑜	徐 敏、武 勇、罗荣灿 苏凌燕、Mahadev Malhi、 古天乐	
14	张 云	王齐权、刘 龙、赵明明 邓成 捷、刘令珍、李畅胜 史志宏、 郭 强、商伟杰 居晓曼、张慧杰	兰新强、叶臣君、高振华	
15	赵旭东	杨卉慧、张现宁、崔潇月	周 霞、代 智、涂 秋 孙 彬、李仕容、李 媛 田维锋	刘莉莉
16	郑永唐	陈 敏、杨 翔、宋嘉豪 黄旭升、王雪卉、王 雨 唐成润、向思颖、张春涛 马燕林	陈 欢、张明旭、连晓东 宋天章、叶 梅	郑宏毅 李卓然
17	周巨民	王二林、叶云双、蔡婉芷 张 维、龚道华	李 欣、鲁丹枫、胡本霞 郑文海	



中国科学院昆明动物研究所  
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>