



# AMHD

中国科学院动物模型与人类疾病机理重点实验室  
Key Laboratory of Animal Models and Human Disease Mechanisms

## 2022年度报告 ANNUAL REPORT



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



前言	1
主任致辞	2

## 第一章 重点实验室总体介绍

● 重点实验室概况	3
● 大事记	5
● 学科组介绍	7

## 第二章 研究水平与贡献

● 主要研究进展	21
● 科研项目一览表	54
● 发表论文列表	56
● 参编专著	64
● 授权专利	64
● 申请专利	65

## 第三章 队伍建设与人才培养

● 个人或集体奖励	67
● 新任职	67
● 博士后出站一览表	67
● 毕业研究生一览表	68
● 在读研究生及博士后一览表	69

## 第四章 开放合作与学术交流

● 对外科技服务	70
● 开放课题一览表	70
● 彩云医药讲坛	70
● 举办的国际国内学术会议一览表	71
● 特邀报告	71
● 参加学术会议一览表	72
● 学术交流与人员访问	74



# 前言

## Foreword

“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”两个省级重点实验室的核心力量，共有14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

岁序更替，华章日新！2022年是中国共产党第二十次全国代表大会胜利召开，全党全国各族人民迈上全面建设社会主义现代化国家新征程、向第二个百年奋斗目标进军的关键一年。在这一年里，重点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，勠力同心、开拓进取，科研工作取得了新成效，其他各项工作均稳步推进。在此，我谨代表重点实验室，向长期以来关心、帮助和支持实验室的各级领导、各位同仁和社会各界朋友致以崇高的敬意和衷心的感谢！

这一年，我们坚持守正创新，高质量发展取得新成效。全年新增科研项目48项，其中主持“科技创新2030重大项目”1项，参与3项；主持“科技创新2030青年项目”1项，主持国家重点研发计划课题2项，参与1项；主持国家杰出青年基金和优秀青年基金各1项，主持其它各类国家自然科学基金13项，承担国家级科研任务能力显著增强。全年共发表相关论文114篇，IF>9的论文47篇；IF>20的论文8篇，其中*Nat Nanotechnol* 1篇（共同通讯）、*Cell Res* 1篇（第一作者）、*Cell* 1篇（参与），发表高水平论文质量显著提升；参编专著1部；共申请专利16项，获得授权专利13项，其中2项为国际专利授权。

这一年，我们践行初心使命，人才培养取得突破性进展。1人获得国家杰出青年基金资助，打破了近几年杰青培养为0的僵局；1人获得国家优秀青年基金资助；新晋特聘青年研究员1人；共培养毕业生41人，其中博士20人，硕士21人；出站博士后2人；1人获得中华医学科技奖二等奖（排名第2）；1人入选云南省科协院士后备人才；3名研究生获得院长奖学金，3名研究生获得国家奖学金，17名研究生获得中国科学院大学其它各类冠名奖学金及荣誉称号。

这一年，我们克服疫情影响，迎难而上，学术活动有序推进。在线举办品牌系列会议“乳腺癌干细胞高峰论坛”，吸引更多相关领域专家学者参会，持续产生重要影响力；联合研究生处及国重共同举办夏令营，吸引更多优秀大学生加入实验室。成功举办4期彩云医药讲坛，为科技工作者搭建了高水平的学习交流平台。PI、工作人员及研究生参加国内外线上及线下学术会议46余人次，国内外学术互访37次，应邀作报告33人次，接收来自昆明医科大学等15所高等学校和科研院所的客座人员46人次。

这一年，我们积极推动基础研究成果向应用转化。从森林山蛭毒液中发掘的活性多肽获得抗缺血性脑卒中1.1类新药临床批文；开发了具有减缓近视发生功能的新型灯具并顺利地在全国118所学校（单位）进行推广试点工作。

旧岁已展千重锦，新年再进百尺竿。2023年，是全面贯彻落实党的二十大精神的关键之年，是实施“十四五”规划承上启下的关键一年。展望2023，我们将进一步强化使命担当，踔厉奋发、勇毅前行，以梦想之名谱写新的华章！





# 第一章 重点实验室总体介绍

## 重点实验室概况

### 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      张克勤 院士

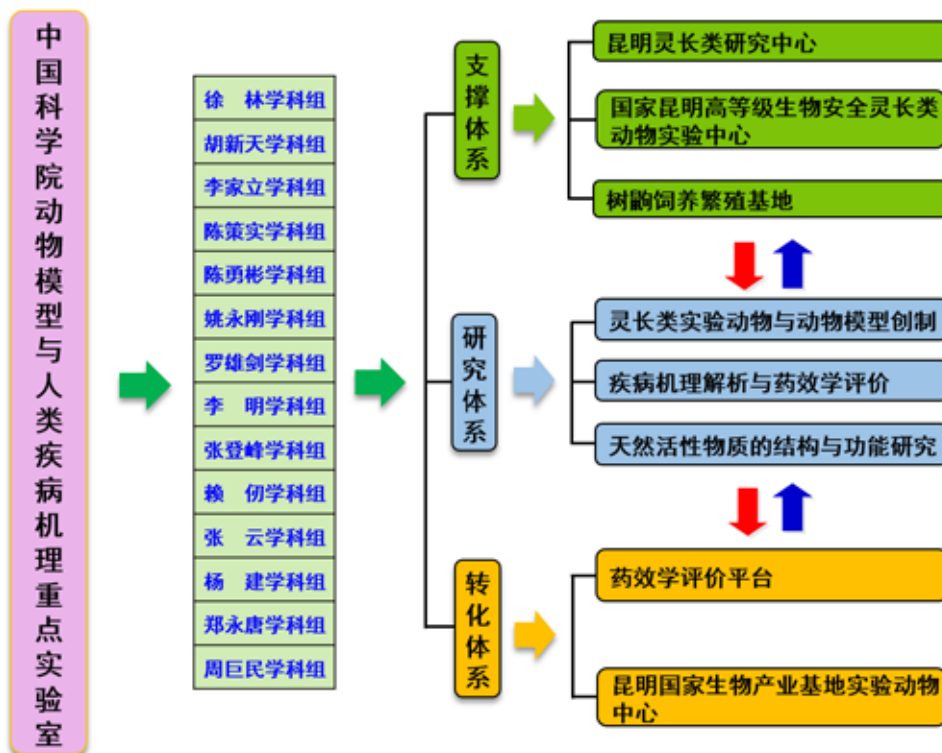
牛立文 教授    张陆勇 教授

李党生 研究员    陈策实 研究员

王贵海 研究员    赖 仞 研究员

陈勇彬 研究员

### 二、重点实验室组织结构



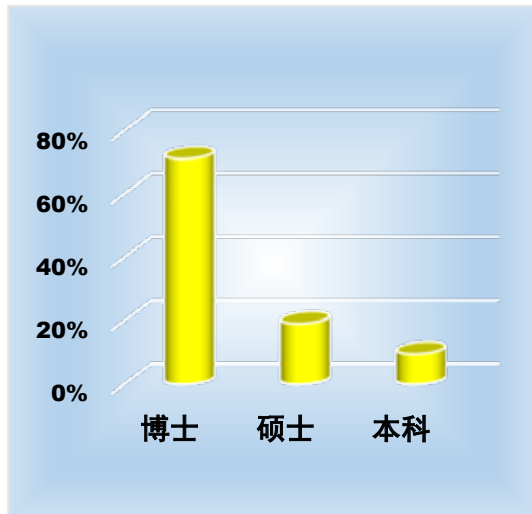
## 重点实验室概况

### 三、重点实验室现任领导

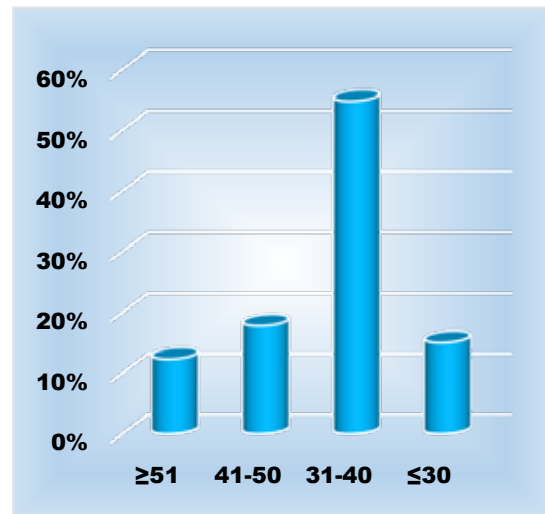
主任：李明 研究员

### 四、研究队伍

实验室现有固定人员 73 人，平均年龄 38.5 岁，40 岁以下的青年研究人员及技术骨干占比为 69.9%。固定人员中博士 52 人，硕士 14 人，博士占比 71.2%；正高级职称 12 人，副高级职称 31 人，中级职称 23 人。拥有“国家杰出青年基金”获得者 5 人，“国家优秀青年基金”获得者 5 人，百千万人才工程国家级人选 3 人，“万人计划”科技创新领军人才 4 人，科技部“中青年科技创新领军人才”3 人，云南省科技领军人才 2 人，“云南省创新团队”3 个。目前在站博士后 4 人；在读研究生 151 人，其中博士研究生 68 人，硕士研究生 83 人。



重点实验室固定人员学历状况



重点实验室固定人员年龄状况

## 大事记

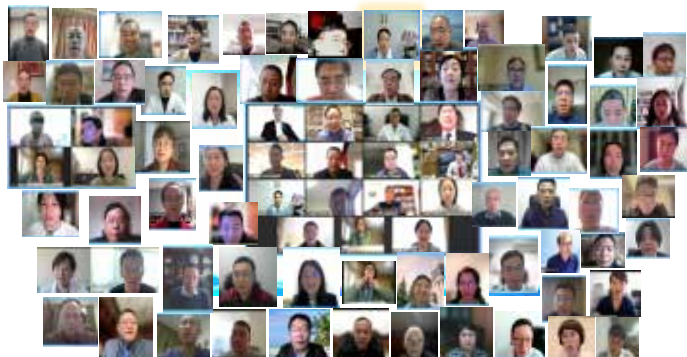


中国科学院昆明动物研究所 2022 年优秀大学生夏令营于 7 月 25~29 日在研究所如期举行，来自全国各大高校的 70 余名优秀大学生参加了此次活动。夏令营期间安排了专家报告、师生座谈、参观灵长类研究中心和模式动物表型与遗传研究国家重大科技基础设施、推免生面试等活动。本期夏令营由研究生处、遗传资源与进化国家重点实验室、动物模型与人类疾病机理重点实验室联合举办。



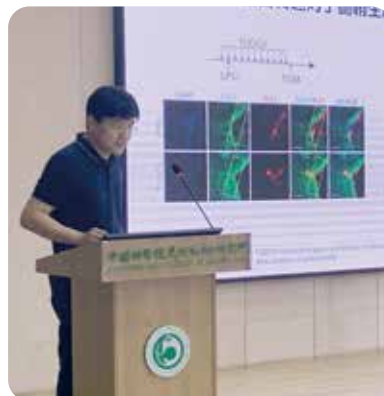
8 月 2~3 日，重点实验室 2022 学术年会在昆明动物所成功举行。会议包括特邀专家报告、研究生报告、墙报现场评比、颁奖等环节。来自中国科学院上海营养与健康研究所、中国科学院昆明植物研究所、北京大学、南华大学、苏州大学、中南大学、云南大学的特邀专家及重点实验室师生 200 余名参加了该会议，一起分享科研成果，共享学术盛宴。

### 第十一届乳腺癌干细胞高峰论坛



12 月 9~11 日，“第十一届中国乳腺癌干细胞高峰论坛”在线上成功举办。本届大会由中国科学院昆明动物研究所、昆明医科大学、重庆市抗癌协会乳腺癌专委会、重庆市医药生物技术协会及中国细胞生物学会肿瘤细胞生物学分会主办，陆军军医大学第一附属医院承办。大会共邀请了包括 2 位院士在内的 86 名从事乳腺癌转化医学研究领域的专家学者，一起分享与探讨乳腺癌发生、发展和治疗等研究领域的最新发现和成果。会议共吸引了 5000 余人线上参会。

## 大事记



2022年，通过线上与线下相结合的方式，重点实验室共邀请来自北京大学、复旦大学、厦门大学、中国科学技术大学、浙江大学等29家科研院校的37位专家学者进行学术交流和参观访问。通过丰富的学术活动，追踪领域前沿热点，积极与国内外一流科研机构开展合作研究。



2022年，重点实验室共举办4期彩云医药讲坛，来自加拿大多伦多大学的倪合宇教授、中国科学院深圳理工大学的叶克强教授、上海交通大学医学院附属精神卫生中心的袁逸飞教授和中国医学科学院基础医学研究所的许琪研究员分别作了精彩报告。系列讲坛的举办，搭建了高水平的交流平台，有利于拓宽学术视野，提高科研水平和创新能力。



2022年，重点实验室共举办3期学术论坛，共有来自重点实验室内部的9名研究生和3位副研作报告。学术论坛的目的在于促进实验室内部交流，营造求真务实的学术氛围；为研究生搭建展示和锻炼自我的平台，从而激发创新思想，提升科研能力。





## 学习记忆

**徐林**, 学科组负责人, 二级研究员, 博士生导师。中国科学院百人计划、杰青、万人计划、云南省科技领军人才。主要从事学习记忆的神经环路机制研究, 并应用于抑郁症、孤独症谱系障碍、物质使用障碍、阿尔兹海默氏病等疾病机制研究。在 *Nature*、*Cell*、*Neuron*、*PNAS*、*J Neurosci*、*Biol Psychiat*、*Mol Psychiat* 等国际学术刊物发表 150 余篇 SCI 论文, 被引用 7700 多次, 被爱斯维尔连续多年列入论文高被引用中国学者。国际杂志 *Brain Res Bull* 和 *Neurosci Bull* 编辑。参加和负责两项 SDA 一类新药筛选、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 50 多名。

## Learning and Memory

**Lin Xu Ph.D.**, Principal Investigator, Professor of Neuroscience, PhD supervisor. He received the rewards of CAS Hundred-Talents, NSFC Outstanding Youth Foundation, National Ten Thousand Talent Program, Science and Technological Talents of Yunnan Province. His research focuses on neural circuit mechanism of learning and memory that has applied for understanding pathological mechanisms of major depressive disorder, autism spectrum disorder, substance use disorder, and Alzheimer's disease etc. He published about 150 SCI papers in *Nature*, *Cell*, *Neuron*, *PNAS*, *J Neurosci*, *Biol Psychiat* and *Mol Psychiat*, and has been cited more than 7,700 times. He has been listed as one of the top cited Chinese scholars for many consecutive years. He is an editor of *Brain Res Bull* and *Neurosci Bull*. He participated in the development of two drugs with novel mechanisms of action, both of which are currently under clinical trial phase II. He has directed more than 50 postgraduate students.

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

杨跃雄 本科 副研究员

Yuexiong Yang, Associate Professor

唐 珣 博士 助理研究员

Dr. Xun Tang, Research Associate

李津南 博士 助理研究员

Dr. Jinnan Li, Research Associate

李美锦 本科 实验师

Meijing Li, Experimentalist

赵亚伯 硕士 研究实习员

Yabo Zhao, Research Assistant

#### 研究生 (Graduate Students)

刘 超 Chao Liu

赵白真 Baizhen Zhao

谭娅红 Yahong Tan

郭文婷 Wenting Guo

靳 凯 Kai Jin

刘 芳 Fang Liu

王诗哲 Shizhe Wang

林斯慧 Sihui Lin

李启轩 Qixuan Li

马 明 Ming Ma

钱文梁 Wenliang Qian

齐一卓 Yizhuo Qi

高树柳 Shuliu Gao

王 乐 Le Wang

### 学科组研究方向及 2022 年度主要研究进展

我们对学习记忆及其相关脑疾病感兴趣。

#### 2022 年主要进展:

1) 发现光照可以调节昼行性动物树鼩及夜行性动物大鼠的海马 Rac1 表达, 大鼠在黑暗条件能促进大鼠恐惧记忆的提取。褪黑素能损伤大鼠在黑暗条件下的记忆水平, 而抑制 Rac1 的活性则能抑制上述褪黑素带来的记忆损伤 (*Front Mol Neurosci* 2022)。

2) 发现大鼠背景恐惧记忆的形成依赖压后皮层 (RSC) 的非颗粒亚区 (RSCd), 同时, RSCd 亚区的状态还会影响海马 - 杏仁核神经环路的活动, 为进一步了解 PTSD 的神经机制奠定了基础 (*Front Neurosci* 2022)。

3) 发现树鼩大脑中与伏隔核 (NAc) 脑区相关的执行控制脑网络介导了树鼩的逆转学习, NAc 和前额叶 (PFC) 的脑网络可以作为不同系统的功能接口, 灵活有效地处理突发事件和正常情况 (*Zool Res* 2022)。

### Research Progress in 2022

We are interested in the underlying mechanism of learning and memory and related brain disorders such as autism spectrum disorder, Alzheimer's disease, etc.

#### Main Progress in 2022 :

1) Light regulates the expression of Rac1 in hippocampus of diurnal tree shrews and nocturnal rats. Dark condition promotes the contextual fear memory retrieval of rats, which impaired by melatonin. While this melatonin induced memory loss can be inhibited through Rac1 deactivation (*Front Mol Neurosci* 2022).

2) Retrosplenial cortex (RSC) affects the formation of contextual fear memory in rats depending on the dysgranular subregion (RSCd). Meanwhile, the state of RSCd also affects the activity of hippocampal-amygdala neural circuit. This study lays a foundation for further understanding of the neural mechanism of PTSD (*Front Neurosci* 2022).

3) The brain network of executive control links to the nucleus accumbens (NAc) brain region in tree shrews mediated reverse learning. Notably, the NAc and PFC networks may act as functional interfaces in different systems to deal with contingencies and normal situations flexibly and effectively (*Zool Res* 2022).

## 神经生物学

**胡新天**，学科组负责人，研究员，博士生导师，中国科学院脑卓越中心骨干。1988年毕业于中国科学技术大学生物系，2000年从美国普林斯顿大学获神经生物学博士学位，2000-2005年在美国贝勒医学院神经生物学系从事博士后研究。2007年获得中国科学院百人计划支持，回国进入中国科学院昆明动物研究所工作，并成立神经系统编码实验室。学科组主要从事脑相关疾病方面的研究，重点关注老年痴呆症、帕金森氏病猴模型的建立，早期诊断发现和机理研究等。主要采用行为学、电生理、光遗传、定向诱导分化、转染、免疫组化、高效液相色谱等技术。先后在 *Science*、*PNAS*、*J Alzheimers Dis* 等杂志发表SCI论文70多篇。获得战略性先导科技专项及多项国家自然科学基金（包括疾病重大专项等）的支持。申请多项发明专利。已培养博士后、博士研究生、硕士研究生30余名。



## Neurobiology

**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. In 2015, he was selected as a member of the center for excellence of brain and intellecture research CAS. Dr. Xintian Hu's research interests focus on the development of Non-human primates model of neurodegenerative diseases and their early diagnosis as well as treatments. He has published over 70 SCI papers, including *Science*, *PNAS* and *NSR*.

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

## 学科组研究方向及2022年度主要研究进展

学科组主要从事脑疾病方面的研究；重点关注老年痴呆症、帕金森氏病猴模型的建立，早期诊断发现和机理研究等。

**2022年度主要工作进展如下：**1) 发现照明光源色温对猕猴眼轴发育的影响 (*Zool Res*, 2022) 并开展了具有减缓近视发生功能新型灯具的推广；2) 发现EGF/bFGF促进恒河猴胚胎干细胞在大鼠纹状体内的生长与分化 (*Biochem Biophys Res Commun*, 2022)；3) 揭示正常猕猴随年龄增长造成的特定脑区铁沉积特性改变 (*NMR Biomed*, 2022)。

## Research Fields and Progress in 2022

We are interested in brain disease monkey model development, biomarker discovery and early treatment. Our major progresses in 2022 include:

1) Discovery of the effect of CCT of illumination light source on the ocular axial development of macaque (*Zool Res*, 2022) and the promotion of new lamps with a function to slow the onset of myopia was carried out.

2) Discovery of EGF/bFGF promoted the growth and differentiation of rhesus monkey ESCs transplanted into the rat striatum (*Biochem Biophys Res Commun*, 2022).

3) Discovery of the altered properties of iron deposition in specific brain regions with age in normal macaques (*NMR Biomed*, 2022).

## 研究团队 (Research Team)

### 工作人员 (Laboratory Staff)

李浩 博士 副研究员  
Dr. Hao Li, Associate professor  
胡英周 博士 助理研究员  
Dr. Yingzhou Hu, Assistant professor  
王文超 博士 助理研究员  
Dr. Wenchao Wang, Assistant professor  
吴晶 学士 高级实验师  
Jing Wu, Senior Experimentalist  
张玉华 硕士 实验师  
Yuhua Zhang, Experimentalist  
朱珠 硕士 助理实验师  
Zhu Zhu, Assistant Experimentalist  
朱芳明 硕士 助理实验师  
Fangming Zhu, Assistant Experimentalist

### 研究生 (Graduate Students)

吕龙宝 Longbao Lv      徐江磊 Jianglei Xu  
黄戎耀 Rongyao Huang    任晓峰 Xiaofeng Ren  
王铭扬 Mingyang Wang    周璐瑶 Luyao Zhou  
曹浩男 Haonan Cao      范颖尹 Yingyin Fan  
杨纪僮 Jitong Yang      李昕泽 Xinzhe Li  
余妍君 Yanjun Yu



### 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。课题组主要从事脑老化、以及和衰老相关的神经退行性疾病发病机理的研究。近年来, 在神经元老化和退行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*、*Nature Communications*、*Genome Research*、*Cell Reports*、*EMBO Reports*、*FASEB Journal*、*Current Biology* 和 *Journal of Neuroscience* 等期刊发表论文 30 余篇, 云南省海外高层次人才 (2015)。

### Epigenetic Basis in Neurodegenerative Diseases

**Prof. 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. He published more than 30 SCI papers in *Nature Medicine*, *Nature Neuroscience*, *Brain*, *Nature Communications*, *Genome Research*, *Cell Reports*, *EMBO Reports*, *FASEB Journal*, *Current Biology* and *Journal of Neuroscience*.

Email: lijiali@mail.kiz.ac.cn

#### 研究团队 (Research Team)

张莹 硕士 实验师  
Ying Zhang, Experimentalist  
zhangying@mail.kiz.ac.cn

#### 研究生 (Graduate Students)

张莹 Ying Zhang

### 学科组研究方向及 2022 年度主要研究进展

学科组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行性疾病的表观遗传学基础的变化特征和意义。重点关注脑老化和阿尔茨海默病病变过程中组蛋白去乙酰化和甲基化修饰、长链非编码 RNAs 和环形 RNAs 以及 DNA 甲基化 / 去甲基化等在脑老化和 AD 神经元退行性病变过程的变化特征、发生变化的原因和意义。

**2022 年度主要研究进展:** 1) 揭示阿尔茨海默病精神症状发生的神经环路基础 (*Cell Reports*) ; 2) 利用小鼠疾病模型等系统解析 ADAM 10 和  $\gamma$ -分泌酶依赖的 PTPRT (受体酪氨酸蛋白磷酸酶 T) 信号转导调控失调在阿尔茨海默病病变发生发展中作用和机理 (*FASEB Journal*)。

### Research Fields and Progress in 2022

Our research interests lie in deciphering variation and 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 progresses of Li's laboratory in 2022: 1) Hyper-excitability of corticothalamic PT neurons in mPFC promotes irritability in the mouse model of Alzheimer's disease (*Cell Reports*). 2) ADAM10- and  $\gamma$ -secretase-dependent cleavage of the transmembrane protein PTPRT attenuates neurodegeneration in the mouse model of Alzheimer's disease (*FASEB Journal*).

## 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。学科组主要研究方向: 阿尔茨海默病 (AD) 等神经免疫疾病的遗传与发病机制研究; 线粒体与自噬; 实验动物树鼩品系创制与动物模型。目前已在 *Am J Hum Genet*、*Autophagy*、*Nat Commun*、*Alzheimers Dement* 和 *Proc Natl Acad Sci USA* 等 SCI 期刊发表论文和评述 280 余篇, 被 SCI 引用 9260 余次, h 指数 =50 (截止 2023 年 1 月 15 日)。担任 *Zool Res* Editor-in-chief, *J Hum Genet* 和 *Infect Genet Evol* Associate Editor, *PLoS ONE* Academic Editor, *J Genet Genomics*、*Cell Mol Neurobiol* 和 *Sci Rep* Editorial Board Member。

## Medical Genetics & Evolutionary Medicine

**Dr. Yong-Gang Yao**, Principal Investigator, Professor of Genetics and Director General 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). His team also studies the roles of mitochondria and autophagy in human diseases, and biology of the Chinese tree shrew and animal models. Dr. Yao has published more than 280 peer-reviewed research articles and commentaries on SCI-indexed journals, including *Am J Hum Genet*, *Autophagy*, *Nat Commun*, *Alzheimers Dement* and *Proc Natl Acad Sci USA*. Many of his papers are highly cited, with a total citation time of 9260 and an h index of 50 (dated on 15th Jan, 2023). Dr. Yao serves as the editor-in-chief of *Zool Res*, associate editors of *J Hum Genet* and *Infect Genet Evol*, academic editor of *PLoS ONE*, editorial board members of *J Genet Genomics*, *Cell Mol Neurobiol* and *Sci Rep*. He received many awards including the State Natural Science Award of China (second class).

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



## 学科组研究方向及 2022 年度主要研究进展

学科组致力于研究神经和免疫系统相关疾病的遗传易感基础与分子机制, 探索建立树鼩动物模型等。

**2022 年度的主要工作进展:** 1) 建立了 mtDNA 的 CRISPR/Cas9 编辑体系, 并通过无 PCR 扩增的三代测序技术, 直接验证到 CRISPR/Cas9 体系编辑后的 mtDNA 分子。2) 发现在 MPTP 诱导的帕金森病样小鼠模型中, S-亚硝基化谷胱甘肽还原酶 (GSNOR) 缺失促进 CDK5 蛋白 S-亚硝化, 进而减弱 MPTP 诱导的神经毒性和自噬。3) 合作发现灵芝源新骨架化合物 ( $\pm$ )-Spiroganoaplanin A 和吡啶生物碱是 AD 药物先导分子。4) 合作发现特异性抑制 NLRP3 炎症体缓解新冠肺炎免疫过度激活与感染小鼠肺部病理改变, 揭示新冠病毒感染促进神经病变的分子机制。5) 合作研究设计了一种高效的 RBD- 和 HA1- 三聚体组成的联合蛋白疫苗, 该疫苗可同时预防新冠与流感。6) 发现 SD 大鼠可天然感染新冠病毒。

## Research Fields and Progress in 2022

We currently focus on three major directions: i) Genetic basis and molecular mechanism of Alzheimer's disease; ii) Mitochondria and autophagy; iii) Biology of the Chinese tree shrew and animal models.

We made the following progress in 2022: 1) We designed a mitochondria-targeted Cas9 system for successful mtDNA editing, and confirmed the edited mtDNA by using PCR-free third-generation sequencing technology. 2) We found that GSNOR deficiency attenuates MPTP-induced neurotoxicity and autophagy by facilitating CDK5 S-nitrosation in a mouse model of Parkinson's disease. 3) We found ( $\pm$ )-Spiroganoaplanin A, a complex polycyclic meroterpenoid dimer from *Ganoderma applanatum* has a potential against Alzheimer's disease. 4) We found that specific inhibition of the NLRP3 inflammasome suppresses immune overactivation and alleviates COVID-19 like pathology in mice. SARS-CoV-2 Spike protein S2 subunit modulates  $\gamma$ -secretase and enhances amyloid- $\beta$  production in COVID-19 neuropathy. 5) We designed a combination vaccine against SARS-CoV-2 and H1N1 influenza based on receptor binding domain trimerized by six-helix bundle fusion core. 6) We found evidence of the infectivity of SARS-CoV-2 infection, subsequent pathogenicity, and protection against reinfection in SD rats.

## 研究团队 (Research Team)

### 工作人员 (Laboratory Staff)

余丹丹 硕士 副研究员  
Dandan Yu, Associate Professor  
毕蕊 博士 副研究员  
Dr. Rui Bi, Associate Professor  
许凌 博士 副研究员  
Dr. Ling Xu, Associate Professor  
罗荣灿 博士 副研究员  
Dr. Rongcan Luo, Associate Professor  
徐敏 博士 副研究员  
Dr. Min Xu, Associate Professor  
刘前进 博士 副研究员  
Dr. Qianjin Liu, Associate Professor  
李鸿丽 博士 特别研究助理  
Dr. Hongli Li, Research Associate  
余劲松 博士 特别研究助理  
Dr. Jingsong Yu, Research Associate  
杨禄秀 本科 实验师  
Luxiu Yang, Technician

### 研究生 (Graduate Students)

李余 Yu Li	苗莹 Ying Miao
李晓 Xiao Li	闫忠江 Zhongjiang Yan
冉晓倩 Xiaolian Ran	郭亚蓉 Yarong Guo
朱晓嘉 Xiaojia Zhu	向柏林 Bolin Xiang
马志宇 Zhiyu Ma	康伟博 Weibo Kang
孙若梅 Ruomei Sun	李霖 Lin Li



### 精神疾病遗传及功能基因组学

**罗雄剑**，博士，研究员，博士生导师，神经精神遗传及功能基因组学学科组负责人。国家海外高层次人才引进计划入选者，国家自然科学基金优秀青年基金获得者。长期从事于精神疾病的遗传机制和致病机理研究，利用多组学整合研究方法首次发现和鉴别了一批新的精神疾病易感基因如 *CAMKK2*、*ZNF323*、*MKLI*、*GLT8D1* 等，并探讨了这些基因在神经系统发育中的作用和在精神疾病发生中的可能机理。此外，合作开发了目前最为全面的精神分裂症遗传研究数据库 SZDB (<http://www.szdb.org/>)。同时，利用功能基因组学手段阐明精神分裂症和抑郁症易感遗传变异的基因调控机制。目前共发表 SCI 论文 76 篇。其中，以通讯（含共同）作者身份发表论文 46 篇，包括 *Molecular Psychiatry* (5 篇)、*Nature Communications* (2 篇)、*Biological Psychiatry*、*Advanced Science*、*The American Journal of Psychiatry*、*Brain*(3 篇)、*BMC Medicine* 和 *Schizophrenia Bulletin* (7 篇) 等。目前任英国医学研究理事会 (MRC) 抑郁症项目评审专家，担任 *BMC Psychiatry* 的 Associate Editor。

### Genetic and Functional Genomics of Psychiatric Disorders

**Xiong-Jian Luo**, PhD, Principal Investigator, Professor of Genetics and Psychiatry, Kunming Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences. The Luo laboratory is dedicated to understand the genetic and pathophysiological mechanisms of neuropsychiatric disorders, focusing on schizophrenia (SZ) and major depressive disorder (MDD). Our work leverages the fields of genetics, genomics, bioinformatics, developmental biology, as well as basic neuroscience and neurobiology, to obtain a systems level understanding of SZ and MDD. We have pioneered the application of integrative omics in psychiatric genetics. We identified several pivotal schizophrenia risk genes (including *CAMKK2*, *ZNF323*, *MKLI*, *GLT8D1*) using integrative omics. In addition, we developed the most comprehensive database for schizophrenia research (SZDB) by collaborating with Yao's lab. Our ultimate goal is to pinpoint the causal variants and genes for SZ and MDD and to develop new therapeutics for these two devastating disorders. Our work have been recommended and highlighted by F1000 for three times. Dr. Luo was appointed as associated editor of *BMC Psychiatry* in 2020.

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

#### 研究团队 (Research Team)

##### 工作人员 (Laboratory Staff)

李世武 博士 副研究员  
Shiwu Li, Associate Professor  
刘杰伟 博士 助理研究员  
Jiewei Liu, Research Associate

##### 研究生 (Graduate Students)

李一凡 Yifan Li  
王俊阳 Junyang Wang  
陈蕊 Rui Chen  
杨金凤 Jinfeng Yang  
刘艺星 Yixing Liu  
党兴伦 Xinglun Dang  
李丹阳 Danyang Li

### 学科组研究方向及 2022 年度主要研究进展

学科组主要致力于精神疾病的遗传机制和致病机理研究。2022 年度主要研究进展包括 (1) 揭示系列精神疾病风险变异的调控机制 (*Advanced Science*, 2022; *Brain*, 2022a, b)。 (2) 完成双相情感障碍和帕金森的功能基因组学研究 (*Genome Medicine*, 2022; *BMC Medicine*, 2022)。 (3) 孟德尔随机化分析识别到精神分裂症和帕金森病的风险基因 (*Molecular Neurobiology*, 2022; *Movement Disorders*, 2022)。

### Research Fields and Progress in 2022

The Luo laboratory is dedicated to understand the genetic and pathophysiological mechanisms of neuropsychiatric disorders. The progress in 2022 are as follows:

- 1) To reveal the regulatory mechanism of risk variation in a series of mental disorders (*Advanced Science*, 2022; *Brain*, 2022a, b).
- 2) Completed functional genomics studies on bipolar disorder and Parkinson's disease (*Genome Medicine*, 2022; *BMC Medicine*, 2022).
- 3) Mendelian randomized analysis identified risk genes for schizophrenia and Parkinson's disease (*Molecular Neurobiology*, 2022; *Movement Disorders*, 2022).

## 转化基因组

李明，博士生导师，研究员，生物精神病学学科组长。获批国家海外高层次人才青年项目、NSFC 优秀青年基金和杰出青年基金资助。中国神经科学学会精神病学基础与临床分会委员、云南省神经科学学会常委和青委会主委、云南省精神心理疾病临床医学研究中心学术委员会专家、*BMC Medicine* 编委、*Journal of Psychiatric Research* 编委、*Zoological Research* 青年编委。从事重性精神疾病及相关人类复杂性状的遗传学研究，寻找影响上述疾病及表型的基因组变异，并探索其在有关细胞功能、神经发育及行为表现等生理学过程中发挥作用的可能机制；领衔开展了中国人群中双相情感障碍的系统遗传学分析，为理解我国人群中该疾病的遗传基础提供了重要视角。



## Translational Genomics Group

**Dr. Ming Li**, the Principal Investigator leading the Biological Psychiatry Group. He received NSFC Outstanding Youth Foundation. Dr. Li now serves as the board member of Chinese Society of Neuroscience and Psychiatry (CSNP) as well as Yunnan Society of Neuroscience, and the editorial board member for *BMC Medicine*, *Journal of Psychiatric Research* and *Zoological Research*. His research focused on genetic analyses of psychiatric disorders and relevant human traits, aiming to find the associated genetic variations and important risk genes, as well as their potential roles in cellular functions, brain development and behaviors, and proposed a pathological hypothesis from risk genes, dendritic spine pathology, behavioral abnormalities to disorder. He has initiated a large collaboration among the scientists in China, identifying the genetic basis of bipolar disorder in Chinese population through genome-wide association study, which has provided valuable and important insights into the genetic architecture.

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

## 学科组研究方向及 2022 年度主要研究进展

在过去的一年中，李明课题组系统开展了自遗传学分析到分子机制探索的系列研究，在揭示双相情感障碍的遗传基础及其与智力等表型的遗传关联方面取得了多项突破：1) 通过大规模遗传学分析，寻找到多条影响智力和双相情感障碍的生物学通路，并发现导致患者中智力升高的信号通路亦影响睡眠等表型，而导致患者中智力下降的信号通路亦影响情绪等表型，解析了双相情感障碍患者中智力变化的遗传机制，提示后续针对双相情感障碍的遗传学研究需同时考虑智力的影响；2) 系统总结双相情感障碍遗传风险基因参与疾病的神经生物学机制和对生物学表型的影响，并从上述风险基因中归纳出优先的潜在药物靶点。

## Research Fields and Progress in 2022

In the past year, Ming Li and his team have systemically performed genetic studies, and have obtained essential insights into the genetic basis of bipolar disorder and its genetic overlap with other phenotypes such as intelligence. 1) We have identified multiple biological processes influencing both risk of bipolar disorder and intelligence, among which the processes linked to higher intelligence also influenced sleep related phenotypes, and the processes linked to lower intelligence influenced emotional phenotypes. This study characterized the genetic mechanisms linking bipolar disorder and intelligence, which provided novel insights for future genetic studies. 2) We systematically summarized the bipolar disorder genetic risk genes, as well as their underlying neurobiological mechanisms and impacts on the biological phenotypes, we also prioritized high-confidence potential drug targets for further therapeutic development.

## 研究团队 (Research Team)

### 工作人员 (Laboratory Staff)

常宏 博士 研究员  
Dr. Hong Chang, Professor  
肖潇 博士 副研究员  
Dr. Xiao Xiao, Associate Professor  
王路 硕士 实验师  
Lu Wang, Experimentalist

### 研究生 (Graduate Students)

蔡欣 Xin Cai  
杨智辉 Zhihui Yang  
周丹阳 Danyang Zhou  
张楚祎 Chuyi Zhang  
尹美钰 Meiyu Yin  
张悦 Yue Zhang  
丁忠莉 Zhongli Ding  
霍晋华 Jinhua Huo  
张雅旗 Yaqi Zhang  
张雪蕊 Xuerui Zhang  
杨溢 Yi Yang



## 复杂疾病表观遗传机制与模型

张登峰, 研究员, 博士生导师, 学科组负责人, 云南省万人计划青年拔尖人才、中国科学院青促会会员、国家优秀青年基金获得者。主要从事神经免疫疾病, 尤其是阿尔茨海默病的遗传机制与发病机理研究; 相关研究成果在 *National Science Review*, *Alzheimer's and Dementia*, *PNAS*, *American Journal of Human Genetics*, *Cell Discovery*, *Neuropsychopharmacology*, *Neurobiology of Aging* 等综合性或专业期刊发表研究论文 50 余篇, 被引用 900 余次, H-index 18。曾获云南省科学技术进步奖三等奖等奖励; 现任中国医促会认知障碍分会委员, *Journal of Alzheimer's Disease*、*Current Alzheimer Research* 编委, *The Innovation* 青年编委。

### Laboratory of Epigenetic Mechanisms and Models of Complex Diseases

**Dr. Deng-Feng Zhang**, Principal Investigator, Professor of Medical Genetics of Kunming Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences. The research interest has been focusing on the genetic basis and molecular mechanisms of immunological and neurological disorders, especially Alzheimer's disease. He has published more than 50 papers in journals including *National Science Review*, *Alzheimer's Dementia*, *PNAS*, *American Journal of Human Genetics*, *Cell Discovery*, *Neuropsychopharmacology*, and *Neurobiology of Aging*. Using next generation sequencing and integrative omics approaches, he identified some notable risk genes for Alzheimer's disease, such as *C7*, *CFH*, *EGF* and *YAP1*. Many of his papers are highly cited, with a total citation time of 955 and an *h* index of 18. His long-term goal is trying to improve the understanding and treatment of neurodegeneration. He serves as Editor or Guest Editor for *Journal of Alzheimer's Disease*, *Current Alzheimer Research*, and *The Innovation*.

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

#### 研究团队 (Research Team)

##### 工作人员 (Laboratory Staff)

叶茂森 博士 助理研究员

Dr. Maosen Ye, Assistant Professor

徐开宇 博士 助理研究员

Dr. Kaiyu Xu, Assistant Professor

熊婉迪 博士 助理研究员

Dr. Wandi Xiong, Assistant Professor

李倩 本科 实验师

Qian Li, Technician

##### 研究生 (Graduate Students)

李杰希 Jaycee Li

#### 学科组研究方向及 2022 年度主要研究进展

学科组于 2022 年 5 月成立, 主要通过 1) 基于人群的遗传学、基因组学与功能基因组学分析, 2) 基于细胞模型的分子、生化实验手段, 3) 基于动物模型的认知行为学与神经生物学技术, 解析阿尔茨海默病发生发展的遗传基础与分子机制, 尤其是其发病过程中, 基因与基因、基因与环境相互作用的表观遗传机制。团队将基于对阿尔茨海默病发生发展的生物学基础的理解, 实现对其复杂发病过程的统计模型模拟和动物模型构建; 最终促进阿尔茨海默病的认识、预测、预防、诊断和治疗。2022 年度, 主要推动团队平台建设; 并和合作团队一起, 在阿尔茨海默病的遗传和分子机制方面取得工作进展: 1) 识别了散发性阿尔茨海默病的免疫相关风险基因 *EGF* (*Neurobiology of Aging* 2022)、*CCL5* 与 *CXCL16* (*Alzheimer's Research & Therapy* 2023); 2) 合作发现 SARS-CoV-2 病毒刺突蛋白亚基可直接结合  $\gamma$  分泌酶, 促进阿尔茨海默病核心病理分子 A $\beta$  的产生 (*Cell Discovery* 2022)。

#### Research Fields and Progress in 2022

The research interest has been focusing on the genetic basis and molecular mechanisms of immunological and neurological disorders, especially Alzheimer's disease. We made the following progresses in 2022:

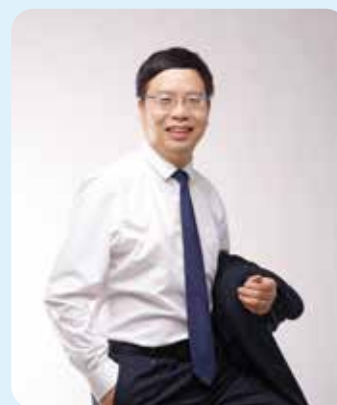
1) *EGF* variants contribute to increased risk of Alzheimer's disease in Chinese (*Neurobiology of Aging* 2022).

2) Peripheral blood mRNA expression of *CXCL16* might be a biomarker for the development of Alzheimer's disease, whereas *CCL5* dysregulation causally contribute to the development of Alzheimer's disease (*Alzheimer's Research & Therapy* 2023).

3) SARS-CoV-2 Spike protein S2 subunit modulates  $\gamma$ -secretase and enhances amyloid- $\beta$  production (*Cell Discovery* 2022).

## 肿瘤生物学

**陈策实**, 学科组负责人, 研究员, 博导, 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)、万人计划领军人才 (2017)、云岭学者 (2018), 享受国家政府特殊津贴。1994 年毕业于南开大学获学士学位。1999 年获中国科学院上海生物医学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、基因转录调控和癌症动物模型等转化医学研究, 在 *Nat Commun*、*J Clin Invest*、*Cancer Res*、*Adv Sci* 等国际重要学术刊物发表了 140 多篇 SCI 论文, 被引用 7800 多次, H-index 48(Google Scholar)。被国际会议和研究所邀请作报告 670 多次, 同时被 10 多家机构邀请为评委 (自然科学基金委医学部、科技部重点研发计划、国家奖励办二审专家), 受邀为近 30 个 SCI 期刊审稿, 担任 *JBC*、*Cancer Lett*、*CBM*、*Cells* 和 *Zool Res* 编委, *Cancer Sci* 副主编, *Int J Biol Sci* 执行主编。



## 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 140 SCI papers in *Nat Commun*, *J Clin Invest*, *Cancer Res*, *Adv Sci*, etc. He has been invited to be reviewers for more than 10 funding agents and over 30 scientific journals. He is editorial board member for *JBC*, *Cancer Lett*, *Can Sci*, *IJBS*, *CBM*, *Cells* and *Zool Res*.

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

## 学科组研究方向及 2022 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。2022 年度主要工作进展包括: 1) 揭示泛素连接酶 RNF126 泛素化 MRE11 促进 DNA 损伤修复促进三阴性乳腺癌细胞抵抗反射治疗; 2) 发现泛素连接酶 HECTD3 通过泛素化 IKK $\alpha$  促进炎性相关的肿瘤转移; 3) 去泛素化酶 STAMBPL1 通过稳定 MKP-1 促进乳腺癌耐药新机制; 4) 发现 YB-1 正向调控 KLF5 促进 BLBC 进展的机制; 5) 发现 KLF5-lncRNA KPRT4 正反馈调控环路促进基底型乳腺癌细胞增殖; 6) 利用表达 PIK3CA-H1047R 的慢病毒生成树鼩乳腺癌模型; 7) 发现人类成纤维细胞促进了 iPSCs 来源的乳腺样类器官的生成。

## Research Fields and Progress in 2022

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 2022 include: 1) RNF126-mediated MRE11 ubiquitination activates the DNA damage response and confers resistance of triple-negative breast cancer to radiotherapy; 2) HECTD3 promotes tumor metastasis by ubiquitinating IKK $\alpha$  to upregulate expression of adhesion molecules in vascular endothelial cells; 3) YB-1 is a positive regulator of KLF5 transcription factor in basal-like breast cancer; 4) STAMBPL1 promotes breast cancer cell resistance to cisplatin partially by stabilizing MKP-1 expression; 5) A feedforward circuit between KLF5 and lncRNA KPRT4 contributes to basal-like breast cancer; 6) Generation of a tree shrew breast cancer model using lentivirus expressing PIK3CA-H1047R; 7) Human fibroblasts facilitate the generation of iPSCs-derived mammary-like organoids.

## 研究团队 (Research Team)

### 工作人员 (Laboratory Staff)

蒋德伟 博士 研究员  
Dr. Dewei Jiang, Professor  
梁慧春 博士 特别研究助理  
Dr. Huichun Liang, Research Associate  
杨传雨 硕士 实验师  
Ms. Chuanyu Yang, Technician

### 博士后 (Postdoctoral Fellow)

崔秋霞 Qiuxia Cui  
汤永嘉 Yongjia Tang

### 研究生 (Graduate Students)

程卓 Zhuo Cheng  
任文龙 Wenlong Ren  
方欢 Huan Fang  
王露珍 Luzhen Wang  
郑敏 Min Zheng  
张红艳 Hongyan Zhang  
甘文强 Wenqiang Gan  
陈雯敏 Wenmin Chen  
周陈钢 Chengang Zhou  
汪田甜 Tiantian Wang





## 肿瘤信号转导

**陈勇彬**，学科组负责人，研究员，博导。主要研究方向：肿瘤发生分子机制、干细胞多能性维持、抗肿瘤及提高干细胞功能新药筛选等。先后获得“百人计划”，青年千人计划，万人计划“科技创新领军人才”，国家自然科学基金委优青，科技部中青年科技创新领军人才，云南省海外高层次人才，云南省高端科技人才，云岭产业技术领军人才，云南省科技进步奖特等奖、一等奖、二等奖，第七届云南省青年科技奖等人才称号和奖励。在 *Nat Genet*、*Natl Sci Rev*、*Nat Commun*、*Cell Res*、*Genes & Dev*、*PNAS*、*Mol Cancer*、*PLoS Biol* 等国际主流杂志发表论著 50 余篇。已获得多个项目的经费资助：中组部青年千人计划、国家基金委优青基金、国家自然科学基金-云南联合基金、重点项目及面上项目、“973”计划项目（课题骨干 1 项）、国家重点研发项目、中科院先导项目、中科院仪器研制项目、云南省高端人才项目、云南省重大科技专项计划生物医药专项等。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，*STTT*、*Advanced Science*、*Cancer Research*、*Aging*、*Cancer Letters*、*CDDis* 等杂志审稿人，中国抗癌协会 / 细胞生物学会 / 病理生理学学会 / 遗传学会常务青年委员，国家卫生健康委员会癌变原理重点实验室学术委员会委员等。

## Tumor Signaling Transduction

**Prof. Yong-Bin Chen**, Principal Investigator, Kunming Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences. The lab research is mainly focusing on identifying novel biomarkers for tumorigenesis and deciphering the underlying molecular mechanisms by using interdisciplinary methodology combining evolution, development and tumor biology. Research results have been published in high profile journals, such as *Nat Genet*, *Natl Sci Rev*, *Nat Commun*, *Cell Res*, *Genes & Dev*, *PNAS*, *Mol Cancer* and *PLoS Biol* et al.

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

## 学科组研究方向及 2022 年度主要研究进展

学科组整合利用进化生物学、发育生物学和肿瘤学交叉学科优势，通过基因组、转录组和蛋白组学等多组学分析联合生化，细胞及动物模型等实验方法，挖掘影响肿瘤发生发展的新分子并解析其调控机理，结合云南省特色天然化合物文库，针对特异靶点筛选抗肿瘤的先导化合物。2022 年度的主要工作进展包括：1) 发现糖基转移酶 GLT8D1 调控胶质瘤干细胞功能和肿瘤进展的新分子机制；2) 发现 Gemin6 在非小细胞肺癌中的调控机理；3) 发现抑癌基因 *MrgprF* 在皮肤黑色素瘤中的调控机制。

## Research Fields and Progress in 2022

By applying multiple omics datasets, we have been trying to identify new biomarkers regulating tumorigenesis, and screening the anti-tumor leading compounds. Major progresses in 2022: 1) we uncovered the Hypoxia-induced GLT8D1 promotes glioma stem cell maintenance by inhibiting CD133 degradation through N-linked glycosylation; 2) we identified that Gemin6 promotes c-Myc stabilization and non-small cell lung cancer progression via accelerating AURKB mRNA maturation; 3) we found that *MrgprF* acts as a tumor suppressor in cutaneous melanoma by restraining PI3K/Akt signaling. These findings were published in *Cell Death and Differentiation*, *Clinical and Translational Medicine* and *Signal Transduction, Targeted Therapy*, respectively.

## 研究团队 (Research Team)

### 工作人员 (Laboratory Staff)

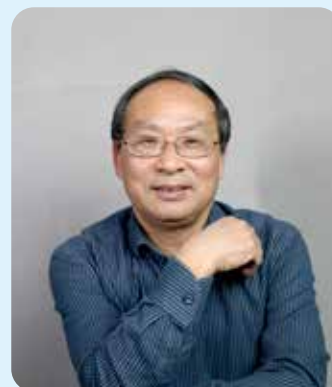
刘维丽 秘书  
Weili Liu, Secretary  
赵兴桂 实验技术员  
Xinggui Zhao, Technician

### 研究生 (Graduate Students)

蒋秀林 Xiulin Jiang  
刘柏杨 Baiyang Liu  
翟豪卿 Haoqing Zhai  
刘培臻 Peishen Liu  
张 纯 Chun Zhang  
李 瑶 Yao Li  
穆登彩 Dengcai Mu  
杜 佳 Jia Du  
龚佳荣 Jiarong Gong

## 分子免疫药理学

郑永唐, 学科组负责人, 二级研究员, 博士生导师, 学科组围绕艾滋病及新发突发传染病防治等国家重大战略需求, 开展基础性、前瞻性和应用性的研究。至今以第一作者或通讯作者(含共同)在 *Science*、*Nat Commun*、*Nat Nanotechnol*、*Cell Res*、*Nat Sci Rev*、*Sig Transduct Target Ther*、*Adv Sci*、*Cell Mol Immunol*、*Nucleic Acids Res*、*J Immunol*、*J Virol* 等学术期刊发表 SCI 论文 219 篇, 被 SCI 引用 9487 次, H 指数 48。主编和副主编专著各 1 部, 参编专著 17 部。获国际专利授权 7 项, 中国专利授权 47 项。抗 HIV 一类新药赛拉韦获国家药品监督管理局临床试验批件。获国家及省部级奖 7 项, 其中国家科技进步二等奖 1 项、云南省科技进步一等奖和自然科学奖二等奖各 1 项。培养博士后 4 名, 博士 36 名, 硕士 64 名。



## Molecular Immunopharmacology

**Prof. Yong-Tang Zheng**, Principal Investigator. Prevention and control of HIV/AIDS and emergency infectious diseases is the major national strategic needs. Our group is mainly focused on basic, prospective and applied research for HIV/AIDS and emergency infectious diseases. Dr. Zheng has published 17 book chapters and 219 peer-reviewed papers on SCI-indexed journal as first or corresponding author, including *Science*, *Nat Nanotechnol*, *Nat Commun*, *Cell Res*, *Nat Sci Rev*, *Sig Transduct Target Ther*, *Adv Sci*, *Cell Mol Immunol*, *Nucleic Acids Res*, *J Virol*, *J Immunol*. 54 invention patents have been authorized, including 7 PCT patents. The SCI papers are cited with a total citation time of 9487 and an H index of 48. The clinical trials for new anti-HIV drug Thioraviroc has been approved by National Medical Products Administration (NMPA); One national awards and seven provincial and ministerial level award were gained, including The 2<sup>nd</sup> Class prize of The State Scientific and Technological Progress Award, The 1st Yunnan province Science and Technology Progress Award and The 2nd Natural Science Award. 36 students obtained Ph.D and 64 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  
Liumeng Yang, Associate Professor  
刘丰亮 博士 副研究员  
Dr. Fengliang Liu, Associate Professor  
田仁荣 博士 副研究员  
Dr. Renrong Tian, Associate Professor  
罗荣华 硕士 高级实验师  
Mr. Ronghua Luo, Senior Experimentalist  
郑宏毅 博士 副研究员  
Dr. Hongyi Zheng, Associate Professor  
宋天章 博士 副研究员  
Dr. Tianzhang Song, Associate Associate  
张婷 博士 副研究员  
Dr. Ting Zhang, Associate Associate

#### 研究生 (Graduate Students)

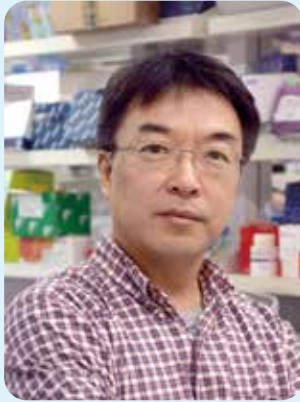
路莹 Ying Lu	何晓妍 Xiaoyan He
胡琰 Yan Hu	李艺辉 Yihui Li
何文强 Wenqiang He	马梦迪 Mengdi Ma
龙昕雁 Xinyan Long	王紫凌 Ziling Wang
马昕 Xin Ma	卓霖 Lin Zuo
李西娅 Xiya Li	沈帆 Fan Shen
郝振平 Zhenping Hao	张嫚嫚 Mandi Zhang
汤蓓蓓 Beibei Tang	李锐 Rui Li

### 学科组研究方向及 2022 年度主要研究进展

本学科组主要从事抗病毒药物、病毒感染灵长类动物模型、宿主病毒限制因子、湄公河地区 HIV 跨境传播的分子流行病学等研究。2022 年度的主要工作进展: 1) 发现 STAT3 调控滤泡 CD8+ T 细胞免疫衰老是老年艾滋病的重要发病机制; 2) 发现 BMS-986158 是一种高效低毒 HIV 潜伏激活剂; 3) 发现 ZNF683 和 IFN- $\alpha$ / $\gamma$  是抑制 HIV/SIV 在北平顶猴体内复制及延缓发病的重要因素; 4) 发现抗 HIV-1 新型 CCR5 拮抗剂先导化合物; 5) 研发作用于全新靶点的高效广谱新冠病毒候选疫苗 HR121; 6) 研发新型广谱抗新冠病毒纳米材料 CIPS; 7) 发现多种抗新冠病毒潜在药物和先导化合物。2022 年度共发表 23 篇 SCI 论文, 获国际授权发明专利 2 项, 获中国发明专利授权 5 项, 申请中国专利 5 项。

### Research Fields and Progress in 2022

We are interested in studies of new antiviral drugs, Viruses infected non-human primate animal models and pathogenesis, host virus-restricting factor, molecular epidemiology of HIV-I. The major progresses in 2022 include: 1) Aging induces severe SIV infection accompanied by an increase in follicular CD8+ T cells with overactive STAT3 signaling; 2) BMS-986158 reverses latent HIV-1 infection *in vitro* and *ex vivo* by increasing CDK9 phosphorylation and recruitment; 3) ZNF683 and higher expression of IFN- $\alpha$  may be one of the reasons why HIV-1 cannot replicate at a high level or develop into AIDS in northern pig-tailed macaques (*Macaca leonina*); 4) A serial novel CCR5 inhibitors for the treatment of HIV-1 infection was found; 5) A variant-proof SARS-CoV-2 vaccine targeting HR1 domain in S2 subunit of spike protein was developed; 6) We found a nanomaterial targeting the spike protein captures SARS-CoV-2 variants and promotes viral elimination; 7) Several anti-SARS-CoV-2 compounds were found. In 2022, 23 SCI papers have been published, 2 PCT patents, 5 China patents were authorized and 4 China patents were applied.



## 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年在University of Texas, 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；2000-2012年在美国 Wistar 研究所任助理教授，副教授，宾夕法尼亚大学医学院任兼职教授。2011年至今任中国科学院昆明动物所研究员。主要从事表观遗传、基因组稳定性和衰老机制的研究。已在 *Cell*、*Genes Dev*、*PNAS*、*Mol Cell*、*Development*、*J Virology* 和 *Genome Res* 等杂志发表多篇具有影响力的学术论文，文章被引用 2600 次。代表性工作新型调控元件反绝缘子被 *Current Biology*, Faculty of 2000 撰文评论，并被引入教科书 *Genes IX, X, XI*。近来研究染色体结构蛋白 CTCF 在维持基因组稳定性中的作用，单纯疱疹病毒感染机制和动物衰老的表观遗传机制。目前主持科技部重点研发项目“中国长寿家系人群健康老龄分子机制研究”。

## Epigenetics and Gene Regulation

**Prof. Jumin Zhou**, a Principal Investigator, earned his Ph.D. from University of Texas MD. Anderson Cancer in 1995, received his postdoctoral training at University of California, Berkeley between 1995-2000. He was appointed as Tenure Track Assistant/Associate Professor at the Wistar Institute from 2000-2012, and adjunct faculty at the Genetics Department, University of Pennsylvania Medical School and member of the MCB graduate program. He was recruited to Kunming Institute of Zoology, CAS in 2011 and became a full time faculty in 2012. He is interested in the mechanism of transcription regulation, the epigenetic basis in viral host interactions and animal models of viral infection and aging. His research work appeared in *Cell*, *Mol Cell*, *Genes Development*, *PNAS* and *J Virology*.

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

## 学科组研究方向及 2022 年度主要研究进展

**课题组主要研究方向包括：**1) 基因表达调控元件 - 启动子靶向序列 Promoter Targeting Sequence (PTS) 的作用机制；2) 病毒感染与天然免疫的表观遗传机制；3) 单纯疱疹病毒感染机制和动物模型；4) 研究人类长寿基因的作用机制。

**2022 年的主要研究进展包括：**HSV-1 感染的消暑脑炎模型的研究；2) NAGLU 在果蝇中延长寿命和应激能力的研究。

## Research Fields and Progress in 2022

**We are interested in:** 1) How the promoter targeting sequence, PTS functions to mediate long-range gene activation and overcoming insulators. 2) Epigenetic mechanism in viral infection and native immunity. 3) Animal model (tree shrew) of Herpes Simplex virus infection. 4) Study the human longevity-related genes in *Drosophila*.

Research progress in 2022 includes: 1) Persistent inflammation and neuronal loss in the mouse brain induced by a modified form of attenuated Herpes Simplex Virus Type I. This study created a nonlethal model of Herpes Simplex Encephalitis (HSE) by intracerebral injection of an ICP34.5 deleted HSV-1 virus with an insertion of RFP in the LAT region. The modified virus initiated a moderate lytic infection, triggered persistent host immune response characterized by microglia activation and significant neuronal loss around injection sites, and exhibited behavioral consequence. These mice display increased expression of encephalitis, amyloidosis, neurodegenerative diseases, and AD related genes. This model will benefit the study of HSE and the link between HSV-1 infection and neurodegenerative disease including AD. 2) *dNAGLU* Extends Life Span and Promotes Fitness and Stress Resistance in *Drosophila*. This study demonstrated that the *Drosophila* dNAGLU, homologue of human NAGLU, a lysosomal enzyme overexpressed in centenarians, promoted life span extension and increased fitness and stress resistance in flies. When over expressed, *NAGLU* surprisingly enhanced lysosomal biogenesis, and reduced A $\beta$ 2 deposition in both A $\beta$ 2 expressing AD flies and human U251-APP cells, suggesting that NAGLU has broader functions beyond its catalytic activity. Thus, NAGLU could be a potential intervention target to promote health span and alleviate AD symptoms in humans.

## 研究团队 (Research Team)

### 工作人员 (Laboratory Staff)

叶云双 博士 特别研究助理  
Dr. Yunshuang Ye, Research Associate

陈桂俊 硕士 实验师、秘书  
Guijun Chen, Technician, Secretary

杨丽萍 硕士 实验师、秘书  
Liping Yang, Technician, Secretary

### 研究生 (Graduate Students)

陈康宁 Kangning Chen

张 维 Wei Zhang

祈寒松 Hansong Qi

杨 科 Ke Yang

陈永芳 Yongfang Chen

伊梦秋 Mengqiu Yi

李咏璇 Yongxuan Li

高浩然 Haoran Gao

## 生物毒素与人类疾病

张云, 1963年生, 华东理工大学大学本科毕业, 中国科学院和法国巴斯德研究所合培博士。现任研究所学科组负责人, 博士生导师。国际生物毒素学会亚太地区理事, 中国毒理学会生物毒素毒理学专业委员会主任, 云南省生物化学与分子生物学会理事长; 国际生物毒素学会会刊 *Toxicon* 编委, *Zoological Research* 副主编, 云南省“云岭学者”。长期立足于动物蛋白肽类生物活性分子与功能多样性, 开展以动物活性蛋白多肽为分子探针, 以其作用靶点和分子机制为基础和线索, 最终为解析人体生理病理机制提供科学依据的机制研究。先后在 *PNAS*、*Cell Mol Life Sci*、*J Thromb Haemosta*、*J Proteom Res*、*J Biol Chem*、*Antimicrob Agents Chemother*、*J Med Chem*、*J Infec Dis* 等国际知名杂志发表多篇高水平研究论文, 目前已被引用 1200 余次。已培养博士、硕士研究生 70 余名。



## Biotoxins and Human Diseases

**Yun Zhang Ph.D.**, 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 principle investigator, doctoral supervisor of KIZ, CAS. The director of Asia-Pacific director of International Society of Biological toxins, director of the Professional Committee of biotoxins of Chinese Society of Toxicology, editorial board member of International Society for Biological toxins journal *Toxicon*, the deputy editor of the journal *Zoological Research*, "Yun Ling Scholar" of Yunnan province. The research of his lab is mainly focused on deciphering human physiological and pathological mechanisms by using animal-derived bio-active peptides and proteins as the molecular probes. 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*, *J Infec Dis*. Over 70 students got MSc or PhDs.

**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

王惠芬 秘书

Huifen Wang, Secretary

#### 研究生 (Graduate Students)

刘令珍 Lingzhen Liu

史志宏 Zhihong Shi

卞显玲 Xianling Bian

郑天宇 Tianyu Zheng

戚庆雨 Qingyu Qi

司子如 Ziru Si

王肖依 Xiaoyi Wang

吕彬 Bin Lv

何梦奇 Mengqi He

#### 客座人员 (Guest Students)

刘胜 Sheng Liu

邹东桓 Donghuan Zou

朱创 Chuang Zhu

向近杰 Jinjie Xiang

## 学科组研究方向及 2022 年度主要研究进展

学科组主要从事两方面的研究: 一是以动物活性蛋白多肽为分子探针, 通过对其功能及机制研究解析人类疾病机理; 二是挖掘动物毒素为主的天然产物并致力于药物开发。

### 2022 年度的主要工作进展:

- 1) 研究发现了分泌型细胞内吞体通道 (SELC) 蛋白  $\beta\gamma$ -CAT 能够辅助水分子以及营养物质如脂肪酸的摄取。
- 2) 研究并鉴定了大蹼铃蟾皮肤来源的细胞外囊泡 (EVs) 并对其功能进行探索, 目前研究提示 EVs 在两栖动物皮肤中发挥着重要的生理功能。
- 3) 开发被银环蛇毒咬伤后的特异性检测试剂盒并对其优化, 进而用于临床鉴定。
- 4) 针对眼镜王蛇抗菌肽 OH30 的大规模表达条件的优化并推行合作应用。

## Research Fields and Progress in 2022

We are interested in the following two aspects: Firstly, deciphering human diseases mechanisms by studying functions and mechanisms of animal derived active proteins or peptides. Secondly, exploring new type animal toxins and developing into clinical drugs.

### The main research process in 2022:

- 1)  $\beta\gamma$ -CAT achieved intracellular vesicle transport and transcellular transport of water by promoting micropinocytosis (import) and exosome release (export), and it also mediates the cellular uptake of albumin and fatty acids for tissue nutrient.
- 2) Researches orotein composition of extracellular vesicles from skin secretions of the amphibian *Bombina maxima*.
- 3) Researches on developing the test kit of being bitten by the snakes *Bungarus multicinctus* and optimizing conditions for clinical applications.
- 4) The antimicrobial peptides, OH30 original from the venom of *Ophiophagus Hannah*, is largely expressed with optimizing its condition for applications.



## 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，万人计划领军人才，云南省科技领军人才，中国科学院天然活性多肽工程实验室主任，天然活性多肽国家联合地方工程中心主任，*J Venom Res* 副主编，*Zool Res*、*Toxins* 编委。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*、*Nat Immunol*、*Cir Res*、*Nat Commun*、*Sci Adv*、*Plos Biology*、*Blood*、*Cell Res*、*PNAS* 等刊物发表论文 230 余篇，申请发明专利 110 多项。曾获国家技术发明二等奖、全国创新争先奖状、云南省自然科学一等奖 2 项，已培养研究生 70 余人。

## Functional Proteomics of Natural Medicines

**Prof. Ren Lai**, Principal Investigator, Associate Director, Kunming Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences, Winner of National Outstanding Youth Foundation, Ten Thousand Talent Program, Science and Technology Leader in Yunnan Province, Director of CAS Engineering Laboratory for Natural Active, 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 peptidomics 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 230 papers have been published in *Immunity*, *Chem Rev*, *Nat Immunol*, *Cir Res*, *Nat Commun*, *FASEB J*, *Sci Adv*, *Plos Biology*, *Blood*, *Cell Res*, and *PNAS*. He has applied for more than 110 patents. He is winner of Second National Technology and Invention Award, Innovation Award, First Yunnan Province Natural Science Award. He has directed more than 70 graduate students.

Email: rlai@mail.kiz.ac.cn

## 学科组研究方向及 2022 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，涉及活性多肽/蛋白结构、功能、作用机制及人类疾病机理研究。2022 年度的主要工作进展包括：1) 提出有毒动物毒素“武器库”的管理理论 (*Curr Biol* 2022)；2) 阐明 TRPM8 离子通道演化过程中冷敏性的获得机制 (*PNAS* 2022a)；3) 发现黑齿鼯 (*Cell Mol Life Sci* 2022a)、蝙蝠颌下唾液腺 (*PNAS* 2022b)、全沟硬蜱的新功能毒素 (*PNAS* 2022c)；4) 发现抗菌肽 LL-37 在新冠 (*Cell Mol Life Sci* 2022b) 和 AD 发病中的机制 (*Mol Psychiatry* 2022)；5) 揭示转铁蛋白在高原环境血栓发生中的作用机制 (*Blood* 2022)；6) 发现抗脑卒中 (*Cell Mol Life Sci* 2022c) 和骨肉瘤等 (*Acta Pharmaceutica Sinica B* 2022) 候选药物；7) 抗缺血性脑卒中 1.1 类新药获得临床试验通知书。这些工作在动物活性物质分子结构功能等方面取得重大突破，积极促进了疾病机理研究和新药研发工作。

## Research Fields and Progress in 2022

We are interested in basic and translational research in the fields of peptidomics, proteomics of natural medicines and mechanism of human diseases.

The main work progress in : 1) Put forward the theory of management of animal toxin “arsenal” (*Curr Biol* 2022); 2) Clarified the mechanism of cold sensitivity in the evolution of TRPM8 ion channel (*PNAS* 2022a); 3) The new toxins from black tooth shrew (*Cell Mol Life Sci* 2022a), bat salivary gland (*PNAS* 2022b) and ticks (*PNAS* 2022c) were found; 4) The mechanisms of antibacterial peptide LL-37 in the pathogenesis of COVID-19 (*Cell Mol Life Sci* 2022b) and AD (*Mol Psychiatry* 2022) were revealed; 5) Revealed the mechanism of transferrin in thrombosis at high altitude (*Blood* 2022); 6) Found candidate drugs for stroke (*Cell Mol Life Sci* 2022c) and osteosarcoma (*Acta Pharmaceutica Sinica B* 2022); 7) The clinical trial of class 1.1 new drugs for ischemic stroke was authorized. These works have made significant breakthroughs in the structure and function of animal active substances, and promoted the research of disease mechanisms and development of new drugs.

## 研究团队 (Research Team)

### 工作人员 (Laboratory Staff)

吕秋敏 博士 副研究员  
罗雷 博士 副研究员  
唐小芄 博士 副研究员  
李东升 高级工程师  
王淦 博士 副研究员  
韩亚蓝 博士 副研究员  
段自磊 博士 副研究员  
方鸣谦 博士 副研究员  
房亚群 博士 助理研究员  
龙承波 硕士 助理研究员  
李娟 博士 助理研究员  
陈雪 博士 助理研究员  
张浩 博士 助理研究员  
程若梅 博士 助理研究员  
高敏 硕士 研究实习生  
郭敏 科研秘书  
李美荃 博士后

### 研究生 (Graduate Students)

罗安娜 茶丽娜 廖祉亦  
胡敬梅 杨敏 李孜雨  
王朝明 陈洋 王业茂  
李宇 姜朕元 陈希冉  
陈梦宇 谢盼 蔡华俊  
黄晓山 杨烁 邓欣仪  
祝腾宇 周生文 陈一钊  
陈璐瑶 王成三 黄攀  
James Mwangi Peter Muiruri  
Rebecca Caroline Khalid Mehwish  
Dawit Adisu

## 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)、瞬时感受器电位 (TRP) 通道和环核苷酸门控 (CNG) 通道的综合研究, 采用包括生物化学、细胞生物学、膜片钳、X-射线晶体学、冷冻电镜、光学影像等多种手段对这三大类离子通道的结构、功能和调控进行系统的研究, 在分子、细胞及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 (如包括自闭症、多囊肾、失明等) 的发病机理, 应用多种技术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), transient receptor potential (TRP) channels and cyclic nucleotide-gated (CNG) channels, using a combination of approaches including biochemistry, cell biology, patch-clamp, X-ray crystallography, cryo-EM and confocal imaging; 2) Elucidate, at the molecular, cellular and animal levels, the pathogenic mechanisms of human diseases (including autism, polycystic kidney disease, and blindness etc.) that are caused by or associated with mutations and/or dysfunction of these channels; 3) Search for active natural compounds and develop drugs targeting these channels using various screening techniques. Research papers have been published in journals such as *Physiol Rev*, *Nature*, *Nat Neurosci*, *Neuron* and *PNAS*.

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

### 研究团队 (Research Team)

#### 海外团队 (Overseas PI)

杨建 博士 研究员  
Dr. Jian Yang, Professor

#### 工作人员 (Laboratory Staff)

张风雷 硕士 高级工程师  
Fenglei Zhang, Senior Engineer

#### 研究生 (Graduate Students)

苏德源 Deyuan Su  
杜叔宗 Shuzong Du

## 学科组研究方向及 2022 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, 自闭症、多囊肾、失明) 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。

### 2022 年度的主要工作进展:

研究发现黄维黄杨星 D 主要通过抑制外周 Cav3.2 通道, 降低外周神经兴奋性, 从而发挥外周镇痛的分子机制。

## Research Areas and Progress in 2022

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 2022:

Cycloviobuxine D, a cardiovascular drug from traditional Chinese medicine, alleviates inflammatory and neuropathic hyperalgesia/pain mainly via inhibition of voltage-gated Cav3.2 channels.

## 第二章 研究水平与贡献

### 主要研究进展

#### 一、实验动物及动物模型研究

##### 1. 揭示正常猕猴随年龄增长造成的特定脑区铁沉积特性改变

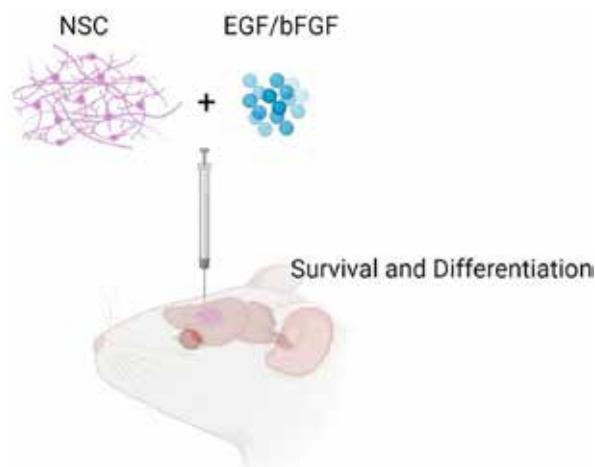
定量磁化率成像研究技术 (Quantitative susceptibility mapping, QSM) 主要用于研究人类大脑特定脑区的铁沉积水平, 正常人类大脑随着年龄增长, 脑内特定脑区的铁沉积水平会发生明显改变。重点实验室胡新天课题组使用 QSM 技术研究了 23 只 2-29 岁健康猕猴的尾核、壳核、黑质、苍白球、丘脑、红核、齿状核等七个脑区铁沉积随年龄变化

的趋势, 结果发现尾核、壳核、黑质、苍白球及齿状核五个脑区磁敏感性与年龄增长成明显正相关。该研究对于揭示生理状况下, 非人灵长类实验动物猕猴随年龄增长造成的特定脑区铁沉积特性具有重要意义, 同时对于研究非人灵长类动物神经系统疾病模型建模过程中特定脑区的磁敏感性变化具有重要参考价值 (*NMR Biomed*, 2022, 35: e4750)。

##### 2. 发现 EGF/bFGF 促进恒河猴胚胎干细胞在大鼠纹状体内的生长与分化

干细胞替代疗法被认为是治疗中枢神经系统疾病潜在的有效治疗方法。据报道, 表皮生长因子 (EGF) 和碱性成纤维细胞生长因子 (bFGF) 在体外能够促进神经干细胞 (NSCs) 的增殖和分化, 但体内是否具有相同的作用尚不清楚。重点实验室胡新天课题组将源自恒河猴胚胎干细胞 (ESC) 的 NSCs 重悬于含有或不含 EGF/bFGF 的培养基中, 之后异种移植到大鼠纹状体中。结果表明, 首先, 在接受移植的大鼠中未观察到行为异常或畸胎瘤形成, 说明 EGF/bFGF 处理的神经干细胞在脑内异种移植没有明显的成瘤性。其次, 移植后 2 个月, GFP 标记的细胞在 EGF/bFGF 处理组中表现出比对照组更高的存活率和更广的迁移范围。此外, EGF/bFGF 处理组 Tuj1<sup>+</sup> 神经元和 Map2<sup>+</sup> 神经元的百分比显著高于对照组, 而 EGF/bFGF 处理组星形胶质细胞和少突胶质细胞的百分比显著低于对照组。这些发

现一致表明 EGF/bFGF 可以促进神经纤维生成以及移植的 NSCs 在受体动物脑中的存活和神经元分化, 表明 EGF/bFGF 具有促进干细胞治疗的潜在效果 (*Biochem Biophys Res Commun*, 2022, 620: 76-82)。



EGF/bFGF 促进恒河猴胚胎干细胞在大鼠纹状体内的生长与分化示意图

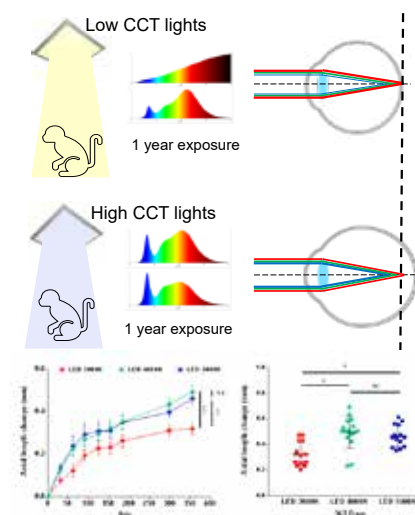
##### 3. 发现照明光源色温影响猕猴眼轴发育

近视在我国儿童青少年群体中的形势十分严峻, 习近平总书记在 2018 年作出重要指示: 全社

会都要行动起来, 共同呵护好孩子的眼睛, 让他们拥有一个光明的未来。因此研究光照如何影响眼

轴发育，不仅可以增加我们对近视致病因素和视觉发育的理解，更具有重大的社会效益和经济效益。

重点实验室胡新天课题组使用 32 只幼猴作为研究对象，采用不同 CCT 的四种典型光源来研究 CCT 与眼轴增长之间的关系。在经过 365 天的观察后，低 CCT 光照下的猕猴的眼轴增长显著小于高 CCT 光照下的猕猴的眼轴增长，并且在整个观察期间，这种效应是持续和稳定的。该成果是国内外第一次系统的关于常规照明光源色温与眼轴发育关系的报道。由于眼轴过度增长是青少年近视的主要原因，这些结果有可能为预防青少年近视提供新的手段和方法 (*Zool Res*, 2022, 43: 229-33)。

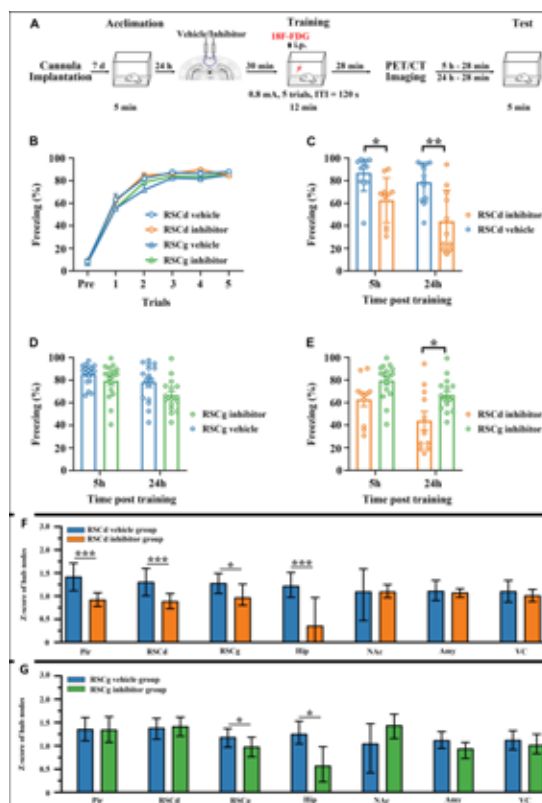


低色温照明可以显著减慢青少年猕猴眼轴的增长，从而可以起到减少近视发生的作用

#### 4. 发现大鼠背景恐惧记忆的形成依赖压后皮层 (RSC) 的非颗粒亚区

背景恐惧箱 (contextual fear conditioning, CFC) 作为模式动物的行为学范式，被普遍用于创伤后应激障碍 (posttraumatic stress disorder, PTSD) 的研究中。找到大鼠背景恐惧记忆过程中涉及到的关键脑区及其神经环路是理解恐惧记忆潜在机制的基础。除了公认的海马 - 杏仁核神经环路外，压后皮层 (RSC) 也受到越来越多的关注，前人研究发现 RSC 在动物的眨眼条件或逆转学习以及厌恶性学习中发挥重要作用。最近的研究表明 RSC 还参与了背景恐惧记忆的消退过程。PTSD 患者的大脑的扫描结果也表明，在回忆恐惧的记忆或是自传性记忆时，RSC 脑区的活动增强。可见，RSC 对于背景恐惧记忆也有重要作用，然而对于其两大主要亚区非颗粒层 (RSCd) 和颗粒层 (RSCg) 的具体作用却知之甚少。

重点实验室徐林课题组与中科院高能物理所合作，试图确定 RSC 的两个亚区在大鼠背景恐惧记忆编码过程中的作用和潜在的脑网络机制。通过药理行为学手段，大鼠 RSC 脑区注射抑制剂抑制 RSCd 和 RSCg 亚区的活动，随后对大鼠进行 CFC 行为学。对每只动物进行 [18F]- 氟代脱氧葡萄糖正电子发射断层扫描 / 计算机断层扫描 (<sup>18</sup>F-FDG PET/CT)。随后进行 5 小时和 24 小时记忆提取。



大鼠背景恐惧记忆的形成依赖压后皮层 (RSC) 的非颗粒亚区

A: 实验设计流程图; B: 大鼠背景恐惧记忆的学习曲线; C-E: 大鼠背景恐惧箱训练后 5 小时和 24 小时记忆提取结果表明，抑制 RSCd 亚区后大鼠恐惧记忆受损，而抑制 RSCg 亚区则不影响大鼠的恐惧记忆水平; F-G: RSCd 亚区被抑制的大鼠，其海马脑区的节点度和效率及其与杏仁核、梨状皮层 (Pir) 和视皮层 (VC) 脑区的连通性降低，而 RSCg 受抑制的大鼠则没有降低。



利用图论工具识别恐惧记忆形成阶段所涉及的脑代谢网络,并分析了分别干扰 RSCd 和 RSCg 亚区相关的节点(脑区)属性的变化。在 RSCd 活动被抑制的动物中出现记忆障碍,而在抑制 RSCg 的动物中则没有。RSC、海马(Hip)、杏仁核(Amy)、梨状皮层(Pir)和视觉皮层(VC)是编码大鼠背景恐惧记忆全脑网络的枢纽节点。RSCd 被抑制的大鼠,

其海马的节点度和效率及其与杏仁核、Pir 和 VC 的连通性降低,而 RSCg 受抑制的大鼠则没有降低。研究表明,RSC 主要依靠其 RSCd 亚区在背景恐惧记忆形成中发挥作用,同时,RSCd 亚区的状态还会影响海马-杏仁核神经环路的活动。该研究为进一步了解 PTSD 的神经机制奠定了基础(*Front Neurosci* 2022, 16: 886858)。

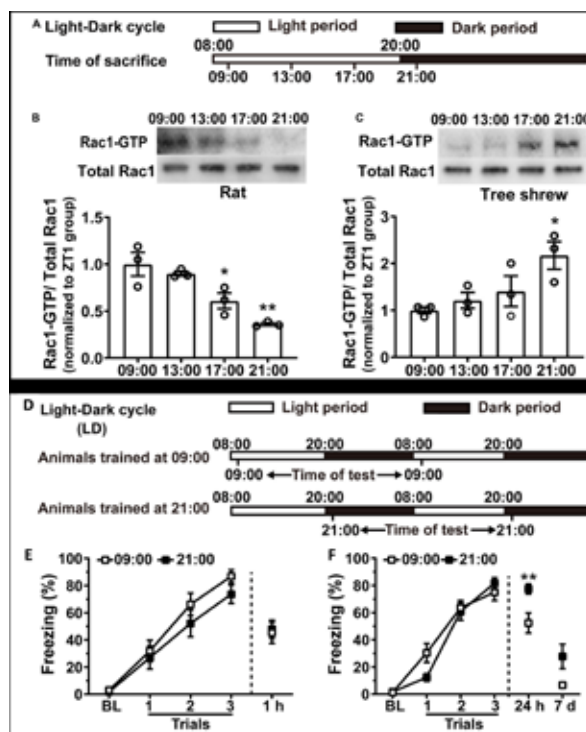
## 5. 发现光照对大鼠海马 Rac1 调节恐惧记忆的影响

节律对学习和记忆的调控在不同物种之间都普遍存在,因此,学习过程发生的时间段对于记忆的形成与巩固尤为重要。然而,夜行性动物在夜间进行学习或是昼行性动物在白天学习是否会取得更好的效果,迄今为止并没有明确的答案。此外,不同时间段的学习对于遗忘的影响也少有研究。

前人研究发现,具有 GTP 酶活性的小 G 蛋白 Rac1 在神经元的突触形成及突触可塑性方面有重要作用,同时它还能够调节果蝇的主动遗忘过程。重点实验室徐林课题组前期研究也发现,与果蝇类似,大鼠海马脑区 Rac1 的激活也能够调控大鼠背景恐惧记忆的遗忘;抑制大鼠海马 Rac1 的活化则能降低恐惧记忆的遗忘水平。

为了进一步探究不同时间段的学习对遗忘的影响,该学科组系统地研究了 Rac1 在不同时间段学习过程中的活性以及逆转光照对于 Rac1 调节记忆的影响。该研究首次展现了昼行性动物树鼩与夜行性动物大鼠的海马脑区 Rac1 活性在一天中不同时间段的变化情况,即大鼠海马脑区 Rac1 的活性从白天到夜晚逐渐降低而树鼩海马脑区 Rac1 的活性则正好相反,呈现出从白天到夜晚逐渐升高的趋势,这与它们的昼夜习性有关。深入研究发现,正常光照条件下,夜行性大鼠在 Rac1 活性较低的夜间进行恐惧记忆的学习与提取能够表现出更高的记忆水平,形成的记忆也更不容易被遗忘。而急性逆转光照条件(连续 10 天 24 小时持续光照随后 24 小时持续黑暗)则会影响动物海马脑区 Rac1 的活性,大鼠 Rac1 在夜晚的活性明显高于白天而

树鼩的 Rac1 活性则是白天高于夜晚。相对应的,在逆转光照后,大鼠在 Rac1 活性较高的夜间进行恐惧记忆的学习与提取,其记忆水平明显降低;而白天大鼠海马脑区 Rac1 的活性较低,记忆水平



光照对大鼠海马 Rac1 调节恐惧记忆的影响

A: 实验设计流程图,动物的光照时间为早上8点到晚上8点,分别在一天中的9点、13点、17点及21点取材,检测 Rac1 蛋白的表达情况;B-C: 不同时间点,大鼠和树鼩海马脑区 Rac1 活性随时间的变化趋势;D: 实验设计流程图,9点实验组为大鼠在有光照的早上9点进行背景恐惧记忆的学习并在1小时或24小时后进行记忆的提取;21点实验组为大鼠在黑暗条件下的晚上9点进行背景恐惧记忆的学习并在1小时或24小时后进行记忆的提取;E: 有无光照并不影响大鼠背景恐惧记忆的学习曲线以及短时记忆水平;F: 黑暗条件能促进大鼠长时记忆的提取水平。

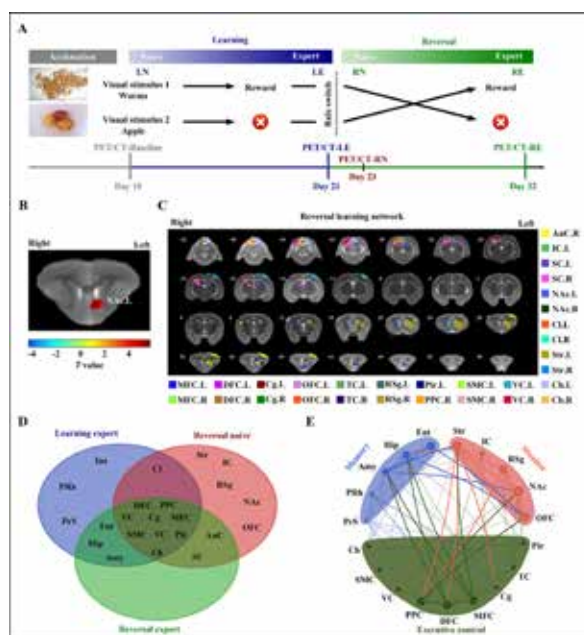
则明显升高。此外，给予外源性褪黑素能够增加大鼠海马 Rac1 的活性并且损伤大鼠在夜间的记忆水平；而若在大鼠 Rac1 活性较高的白天给予 Rac1 抑制剂 NSC-23766 则能挽救褪黑素对夜间记忆的

损伤。该研究系统阐述了光照对大鼠海马 Rac1 调节恐惧记忆的作用，为深入了解昼夜节律及光照对学习记忆的影响奠定基础 (*Front Mol Neurosci*, 2022, 15: 871679)。

## 6. 发现树鼯大脑中与伏隔核脑区相关的执行控制脑网络介导了树鼯的逆转学习

认知灵活性对动物的生存至关重要，但在患有神经精神疾病的个体中，认知灵活性常常是受损的。尽管许多大脑结构和功能网络参与了认知灵活性，但从全脑角度来看，对于特定功能的脑网络合作，其神经机制仍不清楚。重点实验室徐林课题组与中科院高能物理所合作，对 19 只雄性树鼯进行了四种不同的视觉识别任务，根据执行任务的结果，即学习专家组 (Learning expert, LE, 在视觉识别任务中正确率高)、反转天真组 (Reversal naïve, RN, 对反转学习中学的不好) 和反转专家组 (Reversal expert, RE, 在反转学习中学的好)，同时结合 [<sup>18</sup>F]-氟脱氧葡萄糖正电子发射断层扫描 (<sup>18</sup>F-FDG-PET) 分别在任务开始前 (基线) 以及不同分组的树鼯进行全脑扫描。利用基于体素的分析来识别 RN、LE 和 RE 对应的特定集群，并随后构建相应的脑代谢网络，以此来探究树鼯在进行认知灵活性任务时大脑的潜在动态联接。组间比较显示，RN 组树鼯的左侧伏隔核脑区 (NAc) 被激活，且由左侧 NAc 衍生的网络包含前额叶皮层 (PFC) 区域在行为监测和执行控制过程中作为关键节点。LE 组和 RE 组的脑代谢网络信息包含记忆系统的关键组成部分，包括杏仁核脑区和海马脑区，以及与 RN 组参与执行控制的脑网络重叠的 PFC 脑区。

反转学习 (RL) 和正常学习的过程是由与行为监控、执行控制和记忆系统相关的多个功能网络相互作用介导的。值得注意的是，NAc 和 PFC 网络可以作为不同系统的功能接口，灵活有效地处理突发事件和正常情况 (*Zool Res*, 2022, 43: 528-31)。



树鼯大脑中与伏隔核脑区相关的执行控制脑网络介导了树鼯的逆转学习

A: 实验设计流程图; B: RN 和 LE 阶段之间的体素比较, RN 期左侧 NAc 可见明显的高代谢区; C: 树鼯大脑 RL 网络的脑区定位; D: Venn 图显示 LE、RN 和 RE 阶段树鼯脑代谢网络重叠的脑区; E: 执行动态视觉识别任务的功能系统示意图。

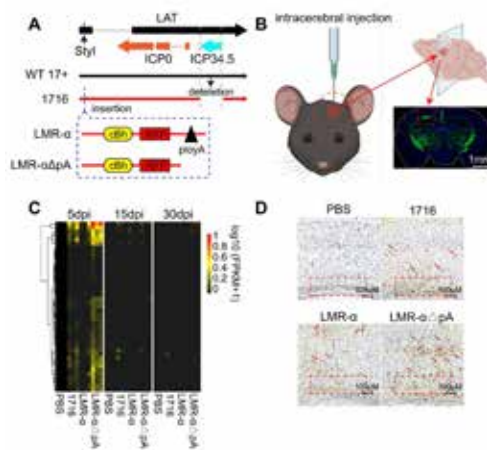
## 7. 单纯疱疹病毒脑炎模型

单纯疱疹病毒 -1 (HSV-1) 是一种在人群中广泛传播的嗜神经病毒，其感染中枢神经系统可引发高度危险的病毒性脑炎 (HSE)。大多数患者在发病时表现出发热、癫痫发作，以及局灶性神经功能缺损，即使治愈后也会出现长期的神经系统后遗症，如记

忆和认知功能受损。目前，我们对病毒感染导致脑损伤的具体机制尚不清楚。HSV-1 感染小鼠中枢神经系统 (CNS) 时通常引发进展迅速且弥散性的脑炎，致死率极高，使得研究困难。重点实验室周巨民课题组通过在小鼠颅内注射一种缺失病毒神经毒性因子 (ICP34.5) 和在潜伏期相关转录本区域插

入强启动子的重组型 HSV-1 毒株，建立了一种慢性小鼠脑炎模型，导致了以小胶质细胞持续活化为特征的宿主免疫和炎症反应。这种持续的神经炎症激活了神经元损伤、淀粉样变性、阿尔茨海默病等信号通路，最终导致了神经元丢失和小鼠的自主运动障碍。

该研究揭示了 HSV-1 感染在 CNS 中详细的致病过程和持续性炎症反应，其重要意义在于为嗜神经病毒感染与神经退行性病变，以及神经炎症与神经疾病关联研究提供了一种切实可行的动物模型，弥补了目前用野生型 HSV-1 毒株感染小鼠模型研究神经退行性疾病的不足，且该研究是领域内已知唯一的单纯疱疹病毒感染性慢性脑炎模型 (*Virology Sin*, 2022, doi: 10.1016/j.virs.2022.11.008)。



重组型 HSV-1 LMR- $\alpha\Delta pA$  毒株在小鼠大脑皮层中建立温和的裂解复制

A: 重组型病毒的构建示意图; B: HSV-1 感染性小鼠脑炎模型的建立; C: 病毒基因的转录分析显示 LMR- $\alpha\Delta pA$  毒株具有体内裂解复制能力; D: 小鼠皮层内的病毒蛋白免疫染色显示 LMR- $\alpha\Delta pA$  毒株具有更强的增殖能力。

## 二、疾病机理解析与药效学评价

### 1. 神经系统疾病机理解析

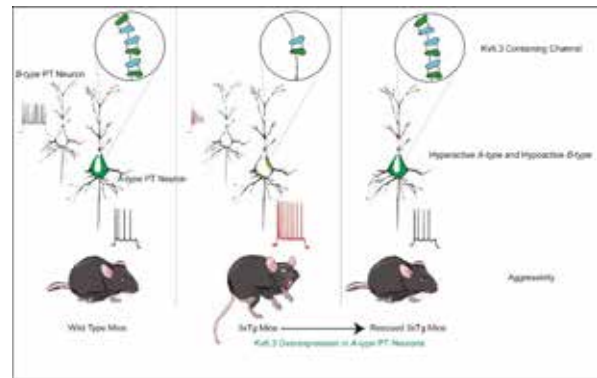
#### 1.1 揭示阿尔茨海默病精神症状发生的神经环路基础

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种病因与发病机理十分复杂，影响老年人群健康的最主要神经退行性疾病之一，以认知功能进行性减退为最显著的临床表征，其主要的神经病理变化表现为脑内淀粉样斑块的沉积和神经纤维缠结。临床上，除认知功能障碍外，AD 患者还时常伴有抑郁焦虑、攻击行为增加、节律异常、幻听幻视等神经精神症状，这些症状不仅严重影响了患者和看护人员的生活质量，还可能加速患者的认知功能减退。然而，目前这类症状发生与发展的神经环路机制尚不清楚。内侧前额叶皮层 (medial prefrontal cortex, mPFC) 在 AD 病变进展中发挥着重要的作用。研究发现，投射到丘脑、上丘以及脑干等端脑外区域的锥体束 (pyramidal tract, PT) 神经元，对摄食、攻击、睡眠、情绪等非认知功能具有重要的调控作用。因此，AD 病变中 mPFC 区域内 PT 神经元很可能介导了患者的神经精神症状的发生。此外，PT 神经元根据投射和表达特征可以被划分

为 PTA-type 和 PTB-type 两类。目前尚不清楚这两类神经元在 AD 病变中是否存在不同的病理学变化，对神经精神症状的发生是否发挥不同的作用。

针对上述科学问题，重点实验室李家立课题组研究人员以 AD 小鼠模型为研究对象，利用电生理等技术，成功解析了两类 PT 神经元在疾病中的特异性电生理异常以及其与攻击行为之间的关系。研究人员利用逆向示踪病毒标记出 PFC 的两类 PT 神经元，从而分别对其进行全细胞记录，发现 AD 小鼠模型两类神经元的内在兴奋性异常呈现高度差异性。在模型小鼠中，以投射至丘脑为首的 A-type PT 神经元表现出了内在兴奋性的增强和动作电位发放的增加；而以投射至脑干为主的 B-type PT 神经元却表现出了动作电位容纳能力的降低和动作电位发放的减少。其中，A-type PT 神经元的兴奋性增加导致了模型小鼠攻击行为的增加，通过化学遗传手段调控该类神经元的兴奋性可以双向调控小鼠的攻击行为。

此外，研究人员还通过对比两类神经元转录组学的差异，将 A-type PT 神经元电生理异常的机制定位于电压门控钾离子通道 Kv6.3，通过免疫荧光、蛋白免疫印迹、单细胞 qPCR 等手段，确定了此类神经元 Kv6.3 表达的降低，并通过 Kv6.3 的过表达，逆转了模型小鼠 A-type PT 神经元的电生理异常以及攻击行为的增加。这一研究对 AD 神经精神症状的发生机制提供了新的见解，同时也对 PFC 神经元的分类提供了新的依据 (*Cell Rep*, 2022, 41: 111577)。

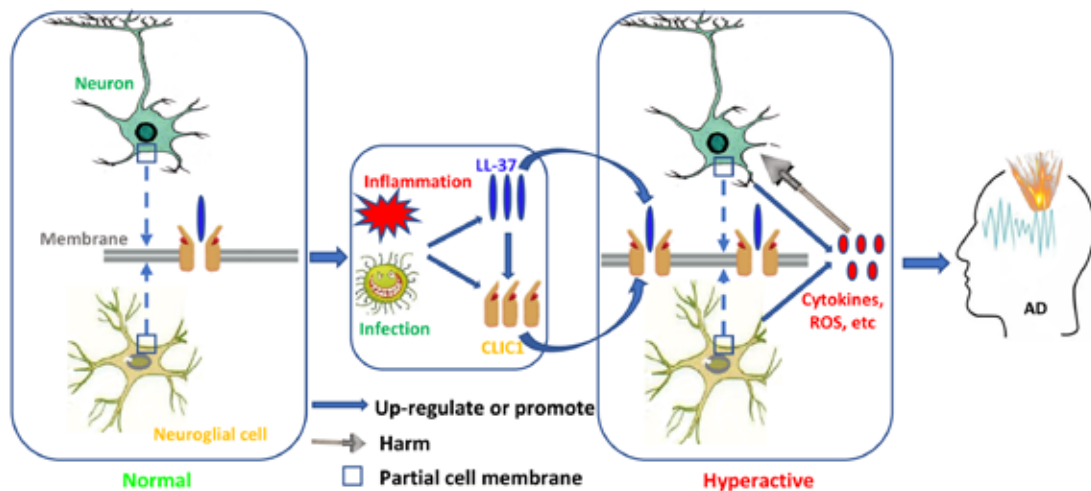


阿尔茨海默病易激惹症状发生的神经环路机制

## 1.2 利用活性多肽探索 AD 病理新机制

重点实验室赖仞课题组牵头发现抗菌肽 LL-37 的表达在 AD 病人中大脑显著增加，进一步研究发现 LL-37 可以诱导氯离子通道 CLIC1 上调和膜转移、并激活 CLIC1 从而诱导氧化自由基产生、神经胶质细胞过度兴奋、神经性发炎等。小鼠和猕猴动物实验显示，LL-37 可以导致 A $\beta$  表达量升高、神经原纤维缠结、神经元死亡，尤其可以导致脑萎缩和侧脑室脑腔体积扩大、神经突触可塑性和认知记忆能力损伤等 AD 相关病理症状。CLIC1 基因敲除小鼠或者干预 CLIC1-LL-37 互作显著抑制了这些病理症状的发生。有趣的是，他们还比较了不同动物物种来源的 LL-37 类似物对 CLIC1 的激活能

力，结果发现只有人类和白颊长臂猿来源的 LL-37 才能激活 CLIC1，而小鼠和其他灵长类动物来源的 LL-37 没有能力激活 CLIC1。基于该结果和以前其他的一些研究及假设，他们谨慎地推论 AD 也许只在人类和极少数灵长类动物种类上发生。考虑到 AD 发生与感染的关联性，LL-37 作为一种抗菌肽在感染情况下高表达，LL-37 可能是 AD 发生的一种重要驱动因子。此外，该研究也第一次发现了 CLIC1 的内源性激动剂 LL-37。干预 LL-37、CLIC1 或者 CLIC1-LL-37 互作提供了可能的 AD 治疗或者药物研发策略 (*Mol Psychiatry*, 2022, 27: 4790-9)。



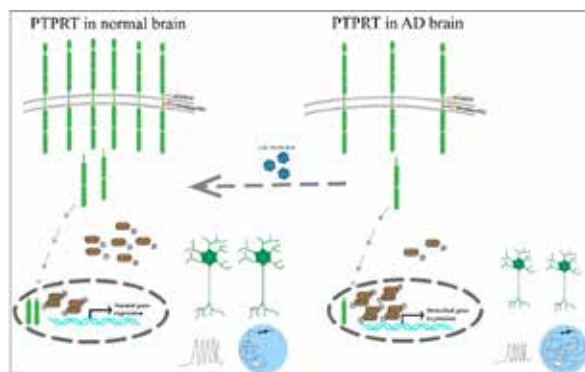
LL-37 激活 CLIC1 通道诱导神经毒性促进阿尔茨海默症疾病进程

### 1.3 解析 ADAM 10 和 $\gamma$ -分泌酶依赖的 PTPRT 信号转导调控失调在 AD 病变发生发展中作用和机理

淀粉样蛋白- $\beta$  ( $\beta$ -amyloid, A $\beta$ ) 的细胞外沉积是早发性和晚发性 AD 的主要病理学标志, 根据淀粉样蛋白假说, 它被认为是突触功能障碍、退化和神经元细胞死亡的主要因素之一。A $\beta$  是一种大型 I 型膜蛋白的片段, 称为淀粉样蛋白前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP)。从机制上讲, A $\beta$  生成过程需要两种酶:  $\beta$  位点 APP 裂解酶 ( $\beta$ -site amyloid precursor protein cleaving enzyme, BACE) 和  $\gamma$ -分泌酶。BACE 在 A $\beta$  序列的 N 末端结构域处理 APP, 而  $\gamma$ -分泌酶 (一种主要包括蛋白水解活性成分 PSEN1/2 的多蛋白酶复合物) 通过内肽酶/羧肽酶裂解作用于 APP 的跨膜结构域。类似于 APP, PTPRT 也是一种脑特异性 I 型跨膜蛋白, 在神经发育和突触形成中起重要的调控作用。然而, 异常的 PTPRT 信号是否与 AD 病变发生发展相关联, 仍不清楚。之前的研究发现, PTPRT 是哺乳动物大脑中 STAT3 信号的重要调控系统。

重点实验室李家立课题组研究人员发现 PTPRT 是去整合素和金属蛋白酶结构域酶蛋白 10 (A Disintegrin and Metalloproteinase 10, ADAM10) 和  $\gamma$ -分泌酶的新型底物, Ptprt mRNA 表达水平在 AD 病人和小鼠模型的大脑组织中出现显著地减低。进一步研究发现, 由 ADAM10 和  $\gamma$ -分泌酶依

赖的剪切而释放的 PTPRT 细胞内结构域 (PICD) 片段, 能够通过保守的核定位信号转移到神经元的核内。抑制 PICD 的核转位可以导致磷酸化信号转导和转录激活因子 3 (pSTAT3) 的细胞核内聚集, 后者是 PTPRT 的底物, 最终导致神经元死亡。细胞转录组测序分析表明 PICD 的过度表达会导致与突触形成、细胞粘附和蛋白质去磷酸化功能相关的基因表达发生变化。此外, PICD 的过表达不仅可以降低 APP/PS1 小鼠海马中磷酸化 STAT3Y705 和 A $\beta$  的产生水平, 而且还可以部分改善 AD 小鼠模型的突触功能和行为缺陷。这些发现表明, ADAM 10 和  $\gamma$ -分泌酶依赖的 PTPRT 剪切活动, 及其产生下游信号转导作用可能参与了 AD 神经退行性过程 (FASEB J, 2023, 37: e22734)。



ADAM 10 和  $\gamma$ -分泌酶依赖的 PTPRT 信号转导调控失调在 AD 病变发生发展中作用和机理

### 1.4 发现 S-亚硝基化谷胱甘肽还原酶调控 MPTP 诱导小鼠帕金森病样病理的分子机制

帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 是一种常见的神经系统退行性疾病, 主要病理特征是黑质致密部多巴胺能神经元程序性丢失和残存神经元胞质中路易小体的聚集。PD 临床表现有静止性震颤、肌肉僵硬、运动迟缓和姿势平衡障碍等运动症状, 同时也表现出认知功能异常、抑郁、睡眠紊乱和胃肠道异常等非运动症状。PD 发病机制复杂, 近年来, 虽然 PD 的研究取得系列进展, 但具体分子机制仍不完全清楚, 这导致目前仍没有治愈 PD 的药物被

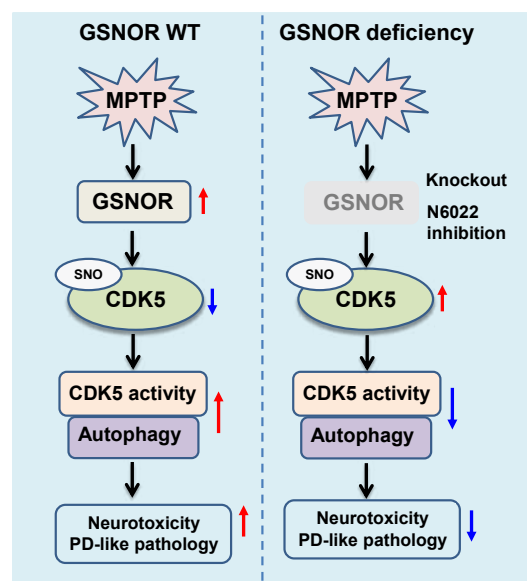
成功研发。因此, 深入探究 PD 的病理机制, 对研发 PD 的预防和治疗药物, 具有十分重要的作用。

S-亚硝基谷胱甘肽还原酶 (S-nitrosogluthathione reductase, GSNOR) 由 ADH5 基因编码, 是乙醇脱氢酶 (ADH) 家族中的成员。前人研究发现, 生物体内的 GSNOR 能调控多种蛋白的 S-亚硝基化, 参与多种生理和病理过程。细胞周期蛋白依赖激酶 5 (cyclin dependent kinase 5, CDK5) 是周期蛋白依赖激酶家族中的成员。重点实验室姚永刚课题组与

合作者前期发现, 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶 (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, MPTP) 能诱导 CDK5 介导的自噬发生, 参与 PD 的发病 (*Autophagy*, 2015)。但是, MPTP 如何调控 CDK5 介导的自噬, 进而参与 PD 的发生, 并不清楚。

针对这一问题, 该团队成员与合作者从分子、细胞和小鼠动物模型等多层面开展了较为系统的研究。他们发现, 在 MPTP 诱导的小鼠 PD 模型中, GSNOR 蛋白表达上调, 并伴随着 CDK5 介导的自噬激活。在小鼠和细胞模型中, 敲除 GSNOR 可抑制 MPTP 诱导的 CDK5 介导的自噬激活。同时, 与野生型小鼠相比, GSNOR 敲除明显改善了 MPTP 诱导的 PD-样症状诸如运动障碍、多巴胺神经元的死亡。进一步的研究发现, GSNOR 敲除后, CDK5 的 S-亚硝基化修饰增加, 这抑制了 CDK5 激酶活性, 进而抑制 CDK5 介导的自噬, 最终表现为改善了 MPTP 诱导的 PD-样症状。他们进一步探讨了采用 GSNOR 抑制剂 N6022, 针对 GSNOR 靶点来进行 PD 预防和治疗的可能性, 发现 N6022 预处理小鼠, 可有效改善 MPTP 诱导

的神经毒性。这提示 GSNOR 可作为 PD 早期预防的干预靶点。该研究利用 GSNOR 敲除小鼠, 在 MPTP 诱导的帕金森病模型中, 阐明了 GSNOR 通过调控 CDK5 的 S-亚硝基化修饰, 影响 CDK5 的激酶活性及其介导的自噬, 进而参与 PD 的分子机制 (*Free Radic Biol Med*, 2022, 189: 111-21)。



GSNOR 通过促进 CDK5 的 S-亚硝基化, 进而改善 MPTP 诱导的神经毒性

### 1.5 揭示系列精神疾病风险变异的调控机制

精神分裂症 (Schizophrenia) 是一种病因未明的具有高致残率和致死率的重性精神疾病。高度遗传力 (~80%) 表明遗传风险因素在该病的发生中具有主要作用。单核苷酸多态性 (SNPs) 捕获了约 23% 的精神分裂症遗传力, 表明常见遗传变异在精神分裂症中的重要作用。全基因组关联研究 (GWASs) 表明 3p21.1 区域的遗传变异与精神分裂症风险具有极强的关联性。然而, 3p21.1 风险基因座内的致病性遗传变异及其潜在的分子调控机制和致病机理目前尚不清楚。重点实验室罗雄剑课题组前期利用功能基因组学方法在 3p21.1 区域鉴别到一个打断与 CTCF 结合的功能调控变异 rs2535629 (*Nat Commun*, 2019)。

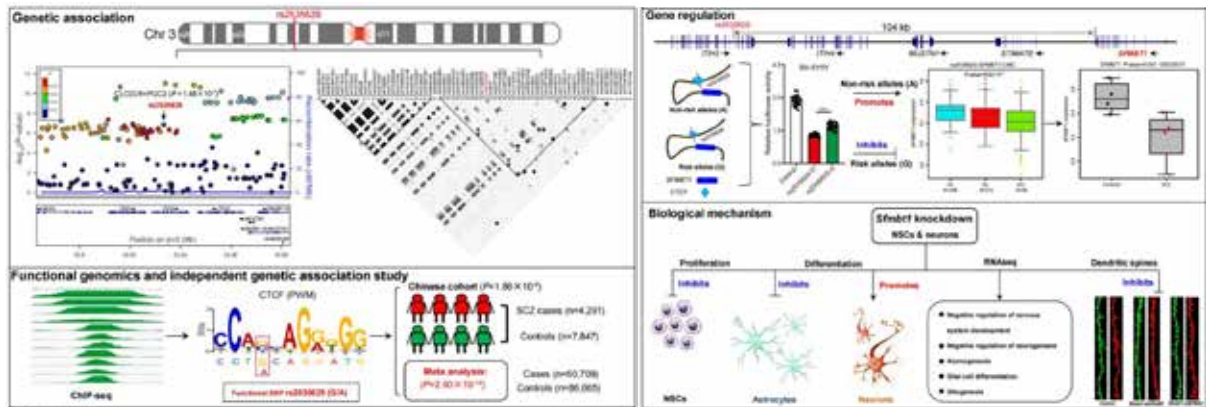
为了进一步阐明 rs2535629 在精神分裂症中的

作用和机制, 该课题组对 rs2535629 的调控机制进行了系统的研究。系列功能实验表明 rs2535629 是一个具有调控功能的遗传变异。表达数量性状基因座分析表明 rs2535629 与人类大脑中 3 个远端基因 (*GLT8D1*、*SFMBT1* 和 *NEK4*) 的表达相关。进一步基因表达分析表明与对照组相比, *SFMBT1* 在精神分裂症患者的神经元中表达显著下调。染色质长程相互作用数据表明 rs2535629 与 *SFMBT1* 的启动子区域有相互作用, 提示 rs2535629 可能通过长程调控 *SFMBT1* 表达介导精神分裂症风险。

累积的证据表明精神分裂症可能是由于神经发育异常导致的。因此, 研究人员进一步研究了 *Sfmbt1* 在神经系统发育中的作用, 发现 *Sfmbt1* 调控神经干细胞的增殖和分化。同时转录组数据表

明 *Sfmbt1* 调控与神经功能和神经系统疾病相关的通路。树突棘密度分析也表明 *Sfmbt1* 调控树突棘的形态发生和密度。这些证据支持 *Sfmbt1* 可能通过影响神经发育介导精神分裂症易感。最后，他们在中国人群中独立证实 rs2535629 在中国人群中

与精神分裂症显著相关。这项研究在分子水平上阐明了精神分裂症风险变异 rs2535629 对 *SFMBT1* 的调控机制，并提供了风险变异与精神分裂症病因之间的机制联系 (*Adv Sci*, 2022, 9: e2104786)。

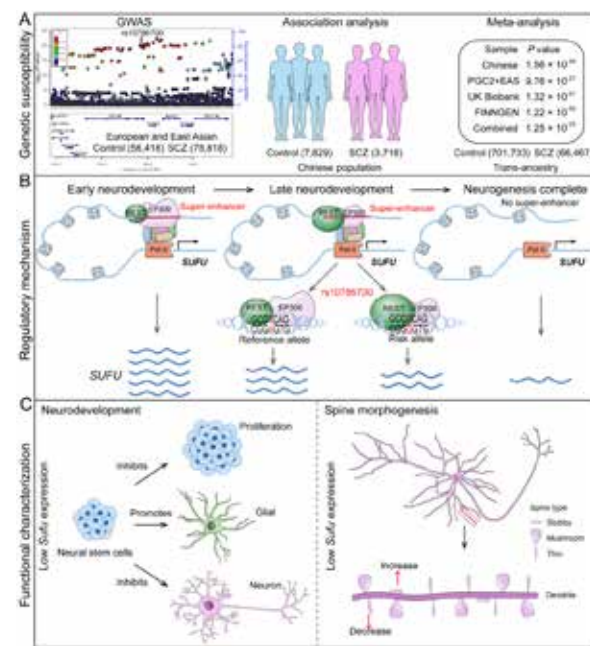


rs2535629 通过改变 CTCF 结合调控 *SFMBT1* 的表达，进而影响神经发育和精神分裂症风险

此外，针对前期在精神分裂症风险基因座 10q24.32 区域鉴别到的另一个功能性单核苷酸多态位点 rs10786700，研究人员深入开展了系列研究。首先在遗传研究层面证实 rs10786700 在中国人群中与精神分裂症显著相关。随后的报告基因等实验表明 rs10786700 位于增强子区域且具有转录调控效应。进一步的系列实验表明 rs10786700 通过打断 EP300 和 REST 的结合以调节 *SUFU* 基因表达。最后，功能实验揭示 *Sufu* 低表达可抑制小鼠神经干细胞增殖和神经发生，改变大鼠原代神经元树突棘密度和比例。上述发现提示该功能风险遗传变异 rs10786700 是精神分裂症的重要风险遗传变异，且该功能风险变异通过动态调控 *SUFU* 表达以影响神经发育和树突棘形态发生，进而影响疾病风险。

精神分裂症发生的病因机制 (*Brain*, 2022. doi: 10.1093/brain/awac352)。

该研究在大规模遗传研究基础上综合利用功能基因组学、表观基因组学、报告基因实验、基因组编辑、中国人群中的独立遗传验证以及神经发育和突触可塑性研究等，系统揭示了精神分裂症风险功能变异 rs10786700 的调节机制及其参与精神



功能性风险遗传变异 rs10786700 在精神分裂症中的作用和机制

A. rs10786700 是一个精神分裂症的真实风险变异；B. rs10786700 的分子调控机制；C: *SUFU* 在精神分裂症发病中的潜在作用。

## 1.6 双相情感障碍的功能基因组学研究

双相情感障碍 (Bipolar disorder, BPD) 是一种

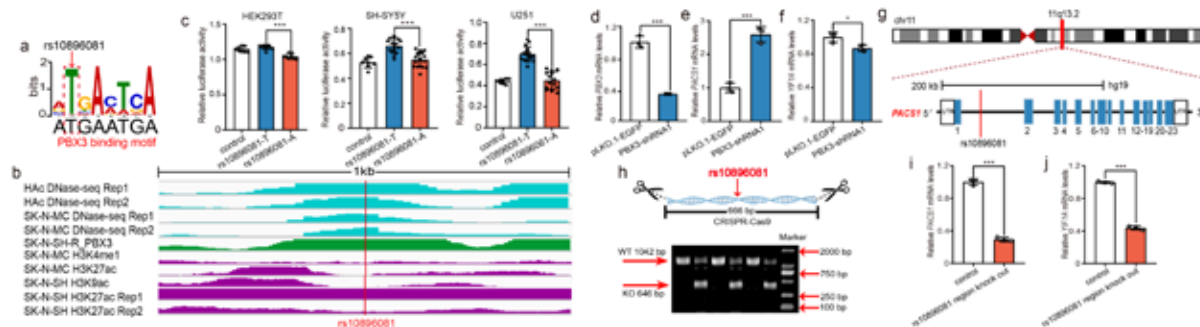
常见的重性精神障碍。流行病学发现，BPD 具有较高的发病率和死亡率，且患者的自杀率比正常

人高 20-30 倍，是全球内致残的主要原因之一。大量研究表明，BPD 的发生与遗传和环境因素有关。BPD 的遗传力为 80% 左右，表明遗传因素在 BPD 的发生中起主要作用。在过去的十年中，全基因组关联研究 (GWAS) 已经报道了许多 BPD 风险基因座 (loci)。然而，这些风险基因座内的遗传变异如何影响 BPD 的易感机制目前仍不清楚。

利用功能基因组学研究方法，重点实验室罗雄剑与李明课题组紧密合作，较为系统地研究了 BPD 风险遗传变异的调控机制。通过整合来自人类脑组织 (或神经细胞系) 的染色质免疫沉淀测序数据和位置权重矩阵数据，鉴别到 16 个影响转录因子结合的 BPD 风险遗传变异。通过双荧光素酶报告基因、等位基因特异性表达分析、转录因子敲低、CRISPR/CAS9 介导的基因编辑等功能实验，系统研究了这些功能遗传变异的调控机制。进一步表达数量性状基因座分析揭示了受这些功

能性遗传变异调控的潜在靶基因。最后，通过研究 *PACSI* (已鉴定的功能性 SNPs rs10896081 和 rs3862386 调控的潜在靶基因) 对树突棘的调控，发现在小鼠原代皮层神经元中过表达 *PACSI* 会影响树突棘的密度，提示该基因在 BPD 中潜在的生物学机制。这些结果提示这些遗传变异可能通过影响转录因子结合，进而调控双相情感障碍易感基因的表达，最终导致双相情感障碍的发生。

该工作系统性地从 GWAS 鉴别到的 BPD 风险遗传变异中识别出具有功能后果或者潜在致病的功能性遗传变异，并对这些功能性遗传变异的调控机制进行了解析。此外，这项研究将功能性遗传变异与其潜在靶基因联系起来，对这些功能性遗传变异和候选基因的进一步功能鉴定和机制研究将有助于阐明 BPD 的遗传机制和致病机理，从而为 BPD 的治疗提供新的潜在靶点 (*Genome Med.*, 2022, 14: 53)。



双相情感障碍风险功能遗传变异 rs10896081 可能通过影响与 PBX3 转录因子结合调控 *PACSI* 基因表达

A: SNP rs10896081 影响 PBX3 的结合; b: ChIP-Seq 数据显示 rs10896081 附近的 DNase-Seq 信号 (浅蓝色)、转录因子 ChIP-Seq 信号 (绿色) 和组蛋白修饰信号 (紫色); C: 报告基因实验显示，在检测的三个细胞系中，rs10896081 的 T 等位基因产生的荧光素酶活性显著高于 A 等位基因; d-f: 敲低 PBX3 使用 PACS1 的表达上调，YIF1A 的表达下调，这表明 PACS1 和 YIF1A 受 PBX3 调控; g: SNP rs10896081 位于 PACS1 最长转录本的第一个内含子中; h-j: 包含 rs10896081 在内的基因组区域的缺失导致 PACS1 和 YIF1A 的表达失调。

## 2. 感染性疾病机理解析与药物研究

### 2.1 艾滋病机理解析与药物研究

#### 2.1.1 STAT3 调控滤泡 CD8<sup>+</sup> T 细胞免疫衰老是老年艾滋病的重要发病机制

淋巴滤泡是 B 细胞成熟和产生高亲和力抗体的解剖学位点，因含有大量的滤泡辅助 T 细胞 (TFH) 和具有免疫豁免特性，而成为 HIV/SIV 潜伏

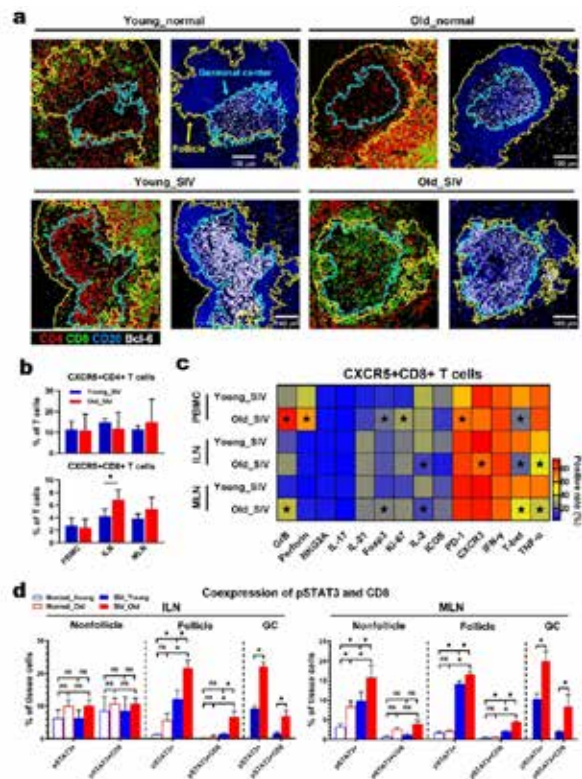
和复制的主要位点。重点实验室郑永唐课题组通过研究 SIV<sub>mac239</sub> 慢性感染老年中国猕猴动物模型，利用组织原位定量分析技术对淋巴结组织进行了



精确的功能分析。研究发现在 SIV 感染 2 年半后，老年猕猴淋巴滤泡中的病毒远高于青年猕猴，并且出现更为明显的滤泡 CD8<sup>+</sup> T 细胞浸润现象，比例能够达到后者 50 倍。然而无论是正常青年还是老年健康猕猴的淋巴滤泡中 CD8<sup>+</sup> T 细胞都极为罕见，这是因为生理条件下免疫杀伤细胞很少表达 B 细胞滤泡归巢趋化因子受体 CXCR5。SIV 慢性感染促进了 CD8<sup>+</sup> T 细胞高表达 CXCR5 而归巢至淋巴滤泡发挥抗病毒作用。从青年猕猴的结果来看，归巢滤泡的 CXCR5+CD8<sup>+</sup> T 细胞确实能够抑制病毒复制。然而这一机制却不适用于老年猕猴，大量浸润的滤泡 CD8<sup>+</sup> T 细胞并不能改善老年猕猴的病毒感染，反而具有破坏滤泡免疫微环境的潜力。

通过对这些 CXCR5+CD8<sup>+</sup> T 细胞进行功能分析，研究团队进一步发现老年猕猴的滤泡 CD8<sup>+</sup> T 细胞高表达颗粒酶 B 和免疫抑制转录因子 Foxp3，低表达功能分子 IL-2、TNF- $\alpha$  和 T-bet，表现为抗病毒功能减弱和杀伤功能异常。组织原位研究表明不同于 SIV 慢性感染青年猕猴，SIV 慢性感染老年猕猴的滤泡 CD8<sup>+</sup> T 细胞异常高表达颗粒酶 B，但是并没有发挥应有的抗病毒作用，反而损伤滤泡的正常功能。信号通路筛选研究发现，这些滤泡 CD8<sup>+</sup> T 细胞的功能异常源自于 STAT3 的高度活化，而 SIV 慢性老年猕猴淋巴结高表达 IFN- $\alpha$  和 IL-6 的微环境则是促进滤泡 CD8<sup>+</sup> T 细胞 STAT3 异常活化的罪魁祸首。该研究表明在免疫衰老和 HIV/SIV 慢性感染的双重调控下，本应发挥抗病毒能力的 CXCR5+CD8<sup>+</sup> 滤泡 T 细胞却发生功能转变，

反而不利于病毒清除。这提示对老年 HIV/AIDS 患者采用自体 T 细胞进行免疫治疗时，需要更加注意细胞的功能变化，避免恶性转变 (*Cell Mol Immunol*, 2022, 19: 1042-53)。



SIV 慢性感染老年中国猕猴的滤泡 CD8<sup>+</sup> T 细胞大量浸润并伴随颗粒酶 B 高表达和 STAT3 高度活化

a: 四色免疫荧光展示淋巴结滤泡和生发中心内 CD4 和 CD8 细胞的分布特征，SIV 慢性感染老年猕猴呈现大量 CD8 细胞浸润；b: 流式细胞术检测显示 SIV 感染老年猕猴淋巴结组织有更高的 CXCR5+CD8<sup>+</sup> T 细胞比例；c: 流式细胞术检测显示 SIV 感染老年猕猴的 CXCR5+CD8<sup>+</sup> T 细胞高表达颗粒酶 B；d: IHC-FACS 组织原位分析技术显示 SIV 感染老年猕猴的滤泡和生发中心有更高比例的 pSTAT3+CD8<sup>+</sup> 细胞。

### 2.1.2 发现 ZNF683 和 IFN- $\alpha/\gamma$ 是抑制 HIV/SIV 在北平顶猴体内复制及延缓发病的重要因素

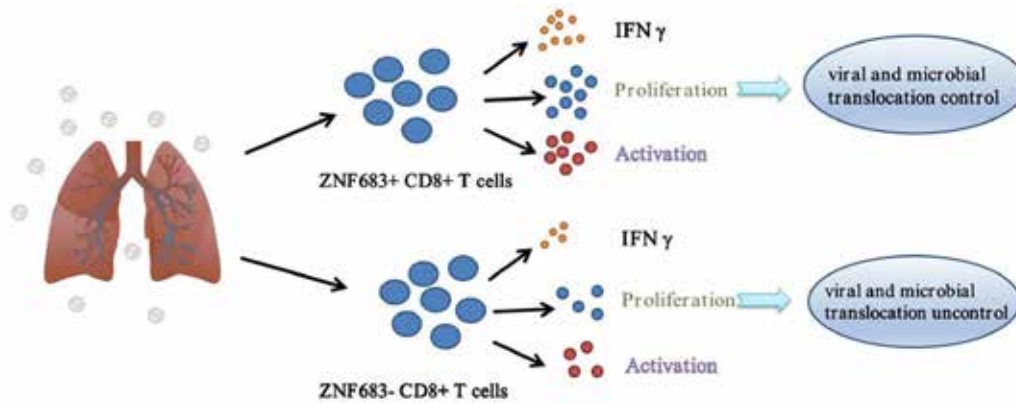
粘膜免疫系统是 HIV 感染的主要部位，而肺部是粘膜免疫系统的重要组成部分和 HIV 复制的效应位点。在艾滋病发病进展过程中，肺部微生物侵袭频繁发生，加重机体的炎症反应。宿主抗病毒因子能够有效地抵抗病毒感染，从而减轻炎症反应，减缓疾病进程。

为了研究疾病进展速度与肺部免疫微环境之

间的关系，重点实验室郑永唐课题组对两组实验动物进行了肺部 16SrDNA 和转录组测序，以揭示 RP 和 SP 之间疾病进展差异的分子机制。研究发现，RP 组的微生物组成与 SP 组不同，RP 组存在 *Family XI*、*Enterococcus* 及 *Ezakiella* 等标志性菌群以及丰度更多的乳酸杆菌，提示 RP 组可能出现肺部微生物感染。通过肺组织转录组分析，明确

了 RP 组炎症反应相关的分子明显上调，这是微生物侵袭导致的结果。同时还发现转录因子 ZNF683 在 SP 组的表达显著高于 RP 组。在随后功能验证实验中，发现 ZNF683 增加了 CD8+ T 细胞的增殖和 IFN- $\gamma$  的分泌能力，从而减少了 SIV 或 HIV

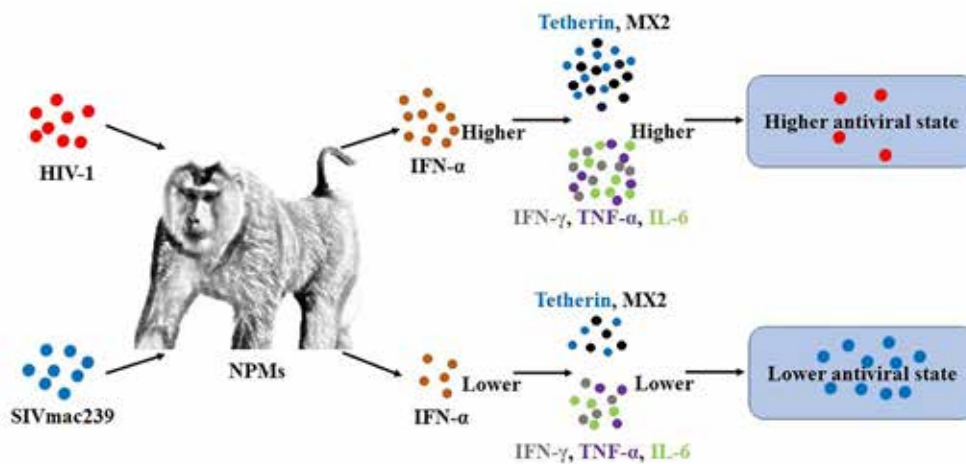
的复制，进一步抑制了微生物侵袭。这些结果表明，ZNF683 可能是 CD8+ T 细胞功能的标志物并与 SIV<sub>mac239</sub> 感染北平顶猴的艾滋病发病进展有关。该研究有助于阐明 HIV-1 感染者疾病进展机制 (*Viruses*, 2022, 14: 719)。



转录因子 ZNF683 在 HIV-1 感染中的抑制作用

IFN- $\alpha$  在 HIV-1 急性感染阶段具有抑制病毒复制的作用，但其在慢性感染中的作用尚不明确。为了研究 IFN- $\alpha$  在 HIV-1 慢性感染阶段的作用，该学科团队比较研究了 HIV-1 和 SIV<sub>mac239</sub> 感染北平顶猴艾滋病动物模型的 IFN 产生与病毒复制及发病进展的相关性，发现 SIV<sub>mac239</sub> 感染北平顶猴慢性期淋巴组织中病毒 DNA 和 RNA 水平显著高于 HIV-1 感染的北平顶猴。此外，HIV-1 感染北平顶猴的组织中 IFN- $\alpha$  表达也高于 SIV<sub>mac239</sub> 感染北平顶猴。通过 RT-qPCR 和 IF 检测了由 IFN- $\alpha$  诱导的宿主病毒

限制因子 Tetherin 和 MX2 以及炎性因子 IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$  和 IL-6，发现它们在 HIV-1 感染北平顶猴的组织中表达水平也高于 SIV<sub>mac239</sub> 感染北平顶猴。体外实验也证明了 HIV-1 病毒在北平顶猴 PBMC 中复制较低，IFN- $\alpha$  表达较高，且处于更高的抗病毒状态。该研究表明，HIV-1 能够比 SIV<sub>mac239</sub> 在北平顶猴中诱导更高的 IFN- $\alpha$  表达，并导致更高的抗病毒状态，这可能是 HIV-1 在北平顶猴体内持续性低水平复制或缓慢发病的原因之一 (*Microbes Infect*, 2022, 24: 104970)。



HIV-1 比 SIV<sub>mac239</sub> 在北平顶猴体内能够诱导更高的抗病毒状态

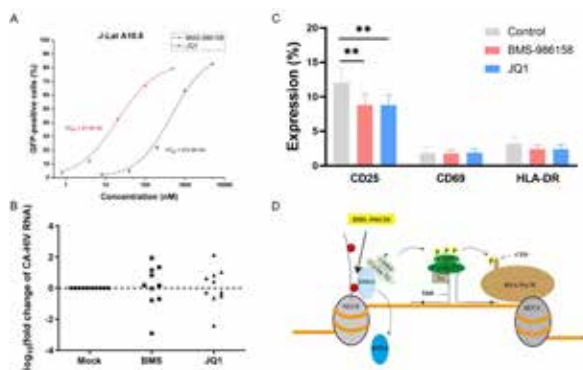
### 2.1.3 发现 BMS-986158 是一种高效低毒 HIV 潜伏激活剂

由于至今没有艾滋病疫苗，联合抗逆转录病毒疗法 (cART) 是目前临床上最行之有效的防治 HIV/AIDS 手段。cART 能有效地抑制 HIV 感染者体内病毒复制，将病人的病毒载量抑制到检测线以下，但其仍然不能彻底地清除体内病毒和无法治愈 HIV/AIDS 患者。HIV 潜伏库的存在是阻碍艾滋病治愈的根本原因。潜伏病毒库在 HIV 感染宿主后几天之内就会形成。HIV 基因组逆转录后可整合于宿主基因组中，整合的病毒基因组激活后将完成基因转录、蛋白表达、装配和出芽，从而产生新病毒颗粒进行新一轮的感染。藏匿宿主细胞的 HIV 不会表达自身蛋白，无法被免疫系统识别从而能长期存在，一旦 HIV 感染者中断 cART 治疗，这些藏匿的病毒就会迅速反弹。

“激活并杀灭”是针对潜伏病毒库清除或减小的治疗策略之一。该策略分为两步：第一步是在维持 cART 的同时，将潜伏于细胞内 HIV 重新激活起来，让其重新开始复制，即“激活”步骤；第二步是配合免疫系统将表达病毒抗原的细胞清除或是让潜伏的细胞被病毒复制导致的细胞病变效应所裂解，即“杀灭”步骤，达到彻底清除或者减少潜伏病毒库的目的。潜伏激活剂是一类能将潜伏的 HIV 病毒重新激活起来的化合物，它们通过打破限制 HIV 复制的“枷锁”，促进病毒的复制过程。“激活并杀灭”治疗策略目前仍处于临床试验阶段，尚无 HIV 潜伏激活剂上市。

重点实验室郑永唐课题组发现溴结构域和额外末端结构域抑制剂 BMS-986158 是一个有显著潜伏激活活性的小分子化合物。结果表明，在潜伏细胞模型 J-LatA10.6 细胞中，BMS-986158 能显著激活该细胞中潜伏 HIV 的表达 ( $EC_{50}=31.83$  nM)，其活性显著强于对照化合物 JQ1 ( $EC_{50}=572.68$  nM)。BMS-986158 对长期接受 cART 治疗 AIDS 患者体

内分离的 PBMC 中潜伏 HIV 也有明显的激活效果。通过对 CD4+ T 细胞表面的免疫活化标志物 (CD25、CD69 和 HLA-DR) 检测，发现 BMS-986158 不会引起这三种标志物的上调，表明其不会引起 T 细胞的免疫活化和 T 细胞耗竭。通过对 BMS-986158 发挥潜伏激活作用的机制进行研究，发现 BMS-986158 能显著抑制 BRD4 的活性，并能减少 BRD4 在 HIV-1 LTR 上的招募，这促进了与 BRD4 竞争结合 CDK9/Cyclin 的 Tat 蛋白的功能；同时，BMS-986158 能够显著地促进 CDK9 的磷酸化，以及促进 CDK9 和 CTD 磷酸化的 RNAP II 在 HIV-1 LTR 上的招募，增强了 RNAP II 在 HIV LTR 上的转录活性。结果提示 BMS-986158 潜伏激活 HIV 的可能机制是通过抑制 BRD4 的活性来促进 Tat 对 CDK9/Cyclin 的招募，同时促进 CDK9 和 RNAP II 的磷酸化以及二者在 LTR 上的招募来驱动 HIV 的转录延伸，以此发挥潜伏激活效果。该研究表明 BMS-986158 是一种潜在应用前景的高效低毒 HIV 潜伏激活剂，为“激活并杀灭”治疗艾滋病策略药物研发提供了科学依据 (*Pharmaceuticals*, 2022, 15: 338)。



BMS-986158 的潜伏激活活性及其作用机制

A: BMS-986158 对 J-Lat 细胞的激活效果; B: BMS-986158 对长期接受 HAART 治疗的病人 PBMC 的激活效果; C: BMS-986158 对免疫活化的影响; D: BMS-986158 作用机制示意图。

### 2.1.4 发现抗 HIV-1 新型 CCR5 拮抗剂先导化合物

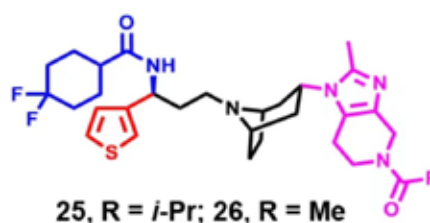
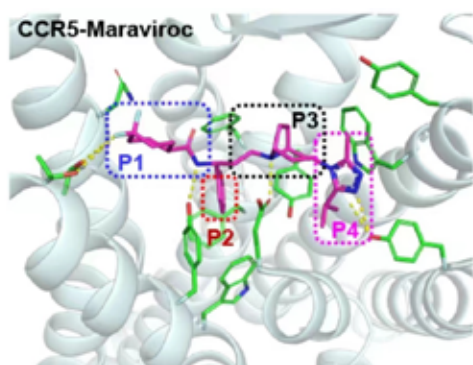
C-C 趋化因子受体 5 (CCR5) 是 R5 嗜性

HIV-1 感染宿主的辅助受体，与 CD4 协同作用活

化 HIV-1 表面糖蛋白 gp41 促进病毒膜和细胞膜融合，释放病毒遗传物质进入胞质，完成 HIV-1 入侵宿主细胞的过程。因此，开发小分子拮抗剂阻断 CCR5 与 gp41 结合，可有效地阻断 HIV-1 侵入宿主细胞，从而达到广谱高效的抗病毒效果。辉瑞 (Pfizer) 公司研发的马拉维诺 (Maraviroc) 是目前唯一上市的小分子 CCR5 拮抗剂，但马拉维诺存在种属差异大、口服生物利用度低和具有药物-药物相互作用等临床缺陷。因此开发广谱、安全、高效、新型的 CCR5 拮抗剂用于艾滋病的治疗具有重要意义。

重点实验室郑永唐课题组与中国科学院上海药物研究所柳红研究员团队合作，通过分析 CCR5 拮抗剂马拉维诺和 CCR5 的结合模式，进行合理药物设计，发现了一类结构新颖的 CCR5 拮抗剂。其中化合物 25 和 26 具有高效的 CCR5 拮抗活性， $IC_{50}$  分别为 8.34 和 15.90 nM，与马拉维诺相当 ( $IC_{50}$  为 8.00 nM)。化合物 25 和 26 对多种 HIV-1 毒株均具有高效的抑制活性， $EC_{50}$  达到纳摩尔级，包括实

实验室适应株 (HIV-1<sub>Ba-L</sub>、HIV-1<sub>YU-2</sub> 和 HIV-1<sub>SF162</sub>)、临床分离株 (HIV-1<sub>KM018</sub>、HIV-1<sub>KIZ001</sub> 和 HIV-1<sub>KIZ006</sub>) 以及整合酶抑制剂耐药株 (HIV-1<sub>YU-2</sub>(G140S/Q148H))，且具有较低的细胞毒性。化合物 26 与其它作用靶点的抗 HIV-1 药物 (核苷类 / 非核苷类逆转录酶抑制剂、整合酶链转移抑制剂和融合抑制剂) 联用呈现出显著的协同抗病毒效应。相较于马拉维诺，化合物 25 和 26 在大鼠体内表现出更优的口服药代动力学性质，具有更高的口服暴露量 (同等剂量下 AUC 为马拉维诺 20 倍) 和更高的口服生物利用度。同时，化合物 25 和 26 (10 或 25  $\mu$ M) 对主要的 CYP450 酶亚型 (1A2、2C9、2C19、2D6 和 3A4) 无抑制活性 (马拉维诺对 CYP3A4 的抑制活性  $IC_{50}$  为 3.1  $\mu$ M)，表明化合物 25 和 26 具有更优的安全性，与其它药物联用 (cART 疗法) 治疗 HIV-1 感染时存在药物-药物相互作用的风险较低。该部分工作为开发新型 CCR5 拮抗剂用于 HIV-1 感染治疗提供了安全、高效、广谱的先导化合物 (*J Med Chem*, 2022, 65: 16526-40)。



25,  $IC_{50}$  (CCR5) = 8.34 nM,  $F_{rat}$  = 15.7%  
26,  $IC_{50}$  (CCR5) = 15.9 nM,  $F_{rat}$  = 11.9%

HIV-1 strains	Ba-L	YU-2	SF162	KIZ001	KIZ006
25 ( $EC_{50}$ /nM)	16.93	8.73	15.99	7.82	12.61
26 ( $EC_{50}$ /nM)	9.96	2.89	7.64	5.26	19.01

CCR5 拮抗剂马拉维诺和 CCR5 的结合模式

## 2.2 新冠肺炎药物筛选与疫苗研发

新型冠状病毒肺炎 (Corona Virus Disease 2019, COVID-19, 简称新冠肺炎) 是由新型冠状病毒 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2,

SARS-CoV-2) 感染引起的急性呼吸道传染病。患者初始症状多为发热、乏力和干咳，并逐渐出现呼吸困难等严重表现。SARS-CoV-2 感染已导致全球大

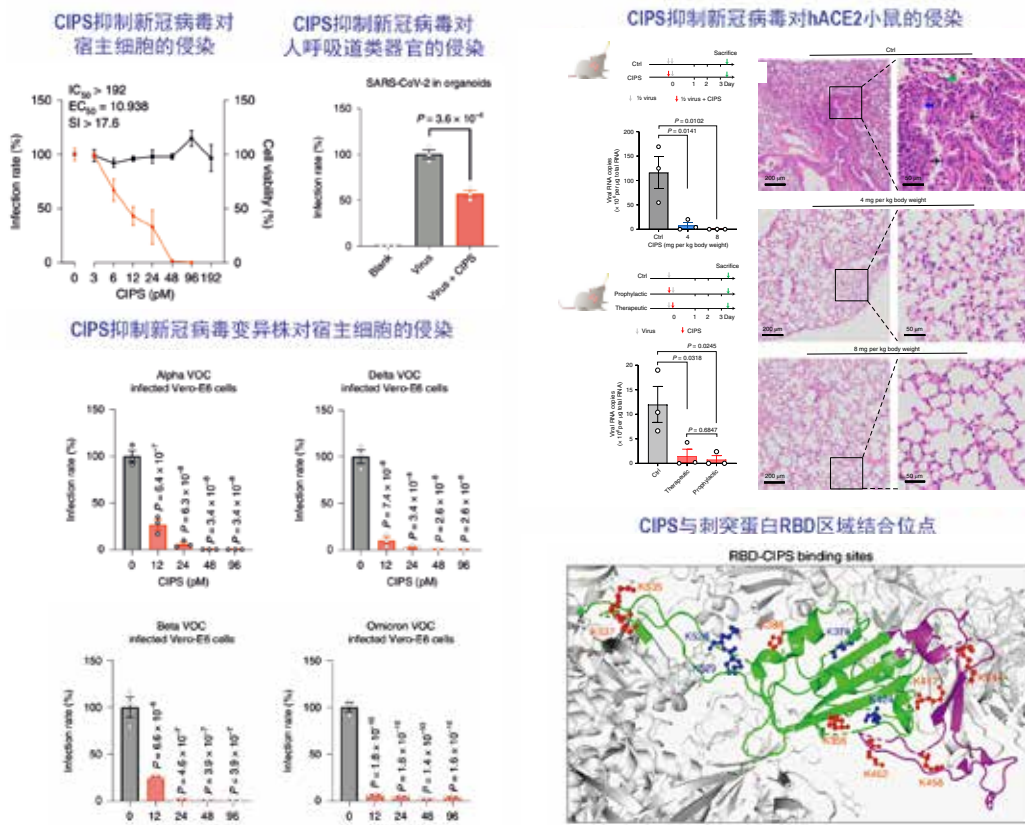
流行，严重影响人民健康及全球社会和经济。对新冠肺炎进行系统深入的研究，是面向人口健康

领域的重大迫切问题。

### 2.2.1 新型广谱抗新冠病毒纳米材料研发

基于新冠病毒的宿主侵染机制，中国科学院深圳先进技术研究院联合国家纳米科学中心、中国科学院高能物理研究所和重点实验室郑永唐课题组通过合作，研发了一种可选择性高效结合新冠病毒刺突蛋白的铜钢磷硫二维纳米材料 (CIPS)。CIPS 能选择性地高效结合包括德尔塔和奥密克戎在内的多种新冠变异病毒的刺突蛋白 (S 蛋白)，进而阻断新冠病毒侵染宿主细胞。该研究解释了 CIPS 结合新

冠病毒 S 蛋白的氨基酸位点并阐明了其抗病毒机制，并在细胞、类器官和小鼠动物模型上证实了其抗新冠病毒效果，即 CIPS 能高效抑制新冠病毒的宿主侵染，并有效缓解新冠病毒感染引起的小鼠肺部炎症，促进病毒的宿主清除。该研究基于“纳米蛋白冠”的原理和性质，设计高效捕获新冠病毒刺突蛋白的新型纳米材料，研究为开发广谱抗新冠病毒药物提供了新的思路和策略 (*Nat Nanotechnol*, 2022, 17: 993-1003)。



CIPS 能够有效抑制新冠病毒及其变异株对宿主细胞、人呼吸道类器官及小鼠肺部的侵染，缓解新冠病毒诱导的肺部炎症；CIPS 通过占据的刺突蛋白 RBD 区域与宿主 ACE2 受体结合的氨基酸位点，实现抗病毒功能

### 2.2.2 作用于全新靶点的高效广谱新冠病毒候选疫苗研发

重点实验室郑永唐课题组联合福建师范大学欧阳松应教授团队和复旦大学姜世勃教授团队，原创性地研发了一种全新靶向新冠病毒 S2 亚单

位膜融合中间态 HR1 结构域的新型重组蛋白疫苗 -HR121。该疫苗由 S2 亚单位的膜融合序列 HR1-HR2-HR1 串联组成，可在大肠杆菌中以可溶

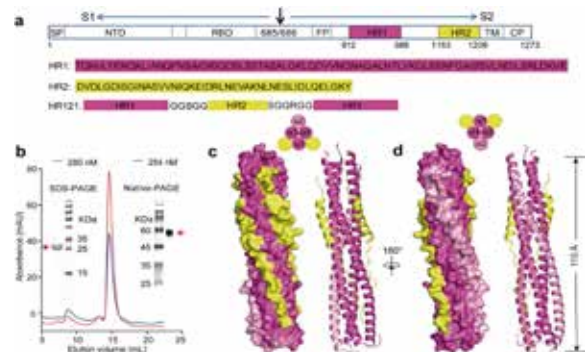
形式大量表达，并可通过 Superdex 200 一步纯化，蛋白得率为每升菌液 10-20mg。HR121 蛋白分子量为 22 kDa，还原性电泳和晶体结构证实 HR121 为二聚体，2 个 HR121 分子形成 4 个 HR1 和 2 个 HR2 组成的 6 螺旋结构。

HR121 二聚化后，形成 4 个平行的 HR1 和 2 个反平行的 HR2 组成的 6 螺旋结构。其表面未结合 HR2 的 HR1 分子形成 2 个凹槽可作为抗原表位，模拟其在膜融合中间态的构象。因此，可诱导产生针对 HR1 的高效广谱中和抗体，抑制其自身蛋白 HR121 或病毒膜融合中间态中 HR1 三聚体和 HR2 结合，从而阻断膜融合过程和病毒进入细胞。研究发现，HR121 疫苗免疫新西兰大白兔后，可在体内诱生针对新冠病毒原始毒株及其 23 个主要突变毒株的高效广谱中和抗体，可中和包括目前广泛流行的新冠病毒奥米克戎亚谱系 BA.1、BA.2、BA.3、BA.4 和 BA.5 的感染等进入细胞。用 HR121 疫苗免疫 ACE2 人源化小鼠后，诱导产生了滴度为  $10^6$  的结合抗体和  $10^3$  的中和抗体；新冠病毒攻毒免疫 ACE2 人源化小鼠后，通过新冠病毒的亚基因组 RNA (sgRNA，代表有复制活性的病毒颗粒) 检测，发现 HR121 免疫小鼠中没有复制活性的病毒存在，而且相关的肺组织炎症因子活化降低，肺组织无病理改变。对照小鼠则呈现为新冠病毒感染的高水平病毒复制和典型间质性肺炎病变特征。HR121 疫苗免疫金黄地鼠后，无论在免疫后 14 天或 3 个月攻毒，结合抗体滴度和中和抗体滴度均分别保持在  $10^4$  和  $10^2$  左右；新冠病毒攻毒后，在 HR121 免疫的地鼠肺部中检测不到有复制活性的病毒，肺组织也无病理变化。新冠病毒攻毒 HR121 免疫猕猴后，在鼻拭子和咽拭子中连续 7 天检测不到有复制活性的病毒。攻毒 7 天后安乐死解剖猕猴，在肺组织中也未检测出活病毒，肺组织病理变化轻微。攻毒对照组猕猴则表现为肺部高病毒载量和典型肺部病变特征，肺组织病理主要表现为淋巴细胞聚集，增厚的气管壁，肺泡破坏和肺泡内出血。

为检测 HR121 疫苗对奥密克戎突变株的保护性，研究人员将 HR121 分别与弗氏佐剂和铝佐剂混合，免疫金黄地鼠后，发现含有不同佐剂的 HR121 疫苗均可诱生较高滴度的结合抗体和中和抗体，分别达到  $10^5$  和  $10^2$ 。新冠病毒 Omicron BA.2 攻毒 HR121 免疫地鼠，发现这 2 种佐剂的疫苗诱生的免疫反应均可降低地鼠肺部的病毒载量 4 个 Log 值左右，其肺组织也无病理改变。

HR121 疫苗是目前唯一报道作用于 S2 亚单位具有病毒膜融合中间态构象的新冠疫苗接种候选，由于 HR1 和 HR2 在所有冠状病毒中保守性较高，因此该疫苗具高效性和广谱性，预期对未来可能出现的新兴病毒突变株也同样有效。

由于该疫苗作用于全新靶点，可进一步将 HR121 氨基酸序列表达在病毒载体和 RNA 疫苗载体中，推广到目前临床广泛应用的病毒载体和 RNA 疫苗平台。亦可将该疫苗与目前临床使用的疫苗联用或加强使用，达到广谱抗病毒的效果。在 HR121 疫苗免疫的动物中，均未观察到抗体依赖的病毒感染增强效应 (ADE)，而且 HR121 疫苗作用靶点为 S2 亚单位的 HR1 结构域，可避免目前一些 RBD 相关疫苗诱发的血小板减少和血栓等副作用。总之，新冠病毒疫苗 HR121 作用于新型靶点，具有广谱性、高效性和安全性，有极大的开发应用前景 (*Cell Res*, 2022, 32: 1068-85)。该疫苗已获得中国发明专利 (ZL202111167024.2)，拥有完全自主知识产权。



基于新冠病毒 S2 亚单位 HR1/HR2 序列的 HR121 疫苗的设计

a: HR1 和 HR2 氨基酸序列和 HR121 疫苗氨基酸序列组成;  
b: 蛋白电泳图; c-d: HR121 蛋白结晶的正面和反面图。

### 2.2.3 偶联 TLR7 小分子激动剂的新型新冠自佐剂多肽疫苗 CoVac501 研发

不同于 mRNA 疫苗、重组蛋白疫苗和灭活疫苗等，多肽疫苗具有独特的优势：可实现计算机快速设计和及时响应病毒突变；可全化学合成，成本低廉，避免了细胞培养生产的质控难度；稳定性高、安全性良好；实现中和抗体表位的有效富集和放大。

重点实验室郑永唐课题组、中科院上海药物所宫丽崑课题组、任进课题组、黄蔚课题组、甘勇课题组联合深圳大学靳广毅课题组通过合作研究，综合了 SARS-CoV-2 的 S 蛋白 RBD 区域的结构和序列特征，通过预测 RBD 的 MHCII 类和 I 类分子表位、B 细胞表位、ACE2-RBD 关键作用位点和理化性质等，从中优选到 2 条潜在免疫显性多肽序列 LY54 和 P67。其中，LY54 位于新冠中和抗体表位 Class 1 和 2 区域，P67 位于 Class 3 区域。

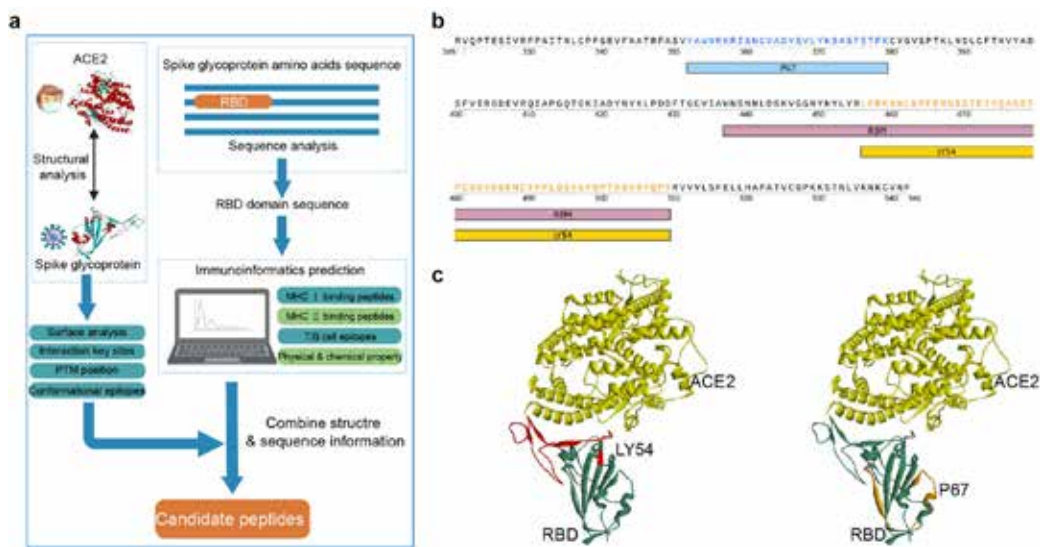
研究团队为提高多肽分子的免疫原性，在候选多肽分子中偶联 TLR7 激动剂，以形成自佐剂多肽。研究团队将前期已开发的 TLR7 激动剂 SZU-101 定点偶联于固相合成的多肽上，实现自佐剂多肽 LY54-101 和 P67-101 的全化学合成。自佐剂多肽可特异性激活摄入了多肽的抗原递呈细胞，实

现免疫细胞的特异性活化。在热稳定性试验中，LY54-101 和 P67-101 可耐受 40°C 长达 1 个月，显示了自佐剂多肽优越的稳定性。

为改善自佐剂多肽的体内分布，研究团队筛选获得了基于角鲨烯的水包油型纳米乳剂 F2，通过活体成像技术发现，F2 在局部滞留、淋巴引流和热稳定性方面显著优于临床前和临床常用的疫苗纳米乳剂 Titermax 和 AS03。

随后，研究团队在食蟹猴体内对抗原的组合形式、制剂类型、偶联与否进行了筛选，确定 LY54-101 和 P67-101 以 2:1 比例的 F2 纳米乳剂为最终的疫苗形式 -CoVac501。CoVac501 诱导了高水平的 RBD 结合抗体和中和抗体，猴血清中和活性和新冠康复患者血清相当。CoVac501 促进了 Th1 偏向的 CD4+ T 细胞反应、特异性 CD8+ T 细胞反应和 T/B 细胞免疫记忆。在高病毒载量 ( $1 \times 10^7$  TCID<sub>50</sub>) 的攻毒试验中，接种 CoVac501 的食蟹猴的上下呼吸道均得到近完全的保护。

研究者考察了 CoVac501 对 SARS-CoV-2 多种变异的保护效果。CoVac501 可耐受包括 Alpha 株突变位点 N501Y 及 Delta 株突变位点 L452R、



免疫显性多肽的筛选和表征

a: 流程图展示了 RBD 免疫显性肽的预测和筛选过程；B: 候选肽 LY54 和 P67 的氨基酸序列；C: 候选肽 LY54 和 P67 在 RBD 中的空间定位。

T478K 和 E484Q 等在内的 10 种 RBD 单点突变和数种组合突变。在假病毒水平, 接种 CoVac501 的食蟹猴抗血清阻断 Alpha 和 Delta 株的中和活性未受到明显影响。值得注意的是, 研究人员通过加强免疫两针剂 Beta 株特异性的多肽, 实现了对 Beta 株中和活性的显著提高, 提示了多肽疫苗作为加强免疫或序贯免疫以应对新型突变株的潜力。

综上所述, 本研究开发了一种新型新冠疫苗 CoVac501 和技术平台。CoVac501 是一种全化学合成的、偶联 TLR7 激动剂的自佐剂多肽疫苗。CoVac501 疫苗接种可诱导针对 SARS-CoV-2 原始

毒株和变异株的高水平、高保护性和持久的中和性体液免疫反应, Th1 偏向的 T 细胞免疫反应和免疫记忆。CoVac501 疫苗接种保护食蟹猴应对超高剂量的 SARS-CoV-2 的攻毒。CoVac501 具有优化的纳米乳制剂和出色的热稳定性, 可耐受 40°C 长达 1 个月的稳定性。以 CoVac501 疫苗为代表的新型自佐剂多肽疫苗具备进一步的临床开发和应用的巨大潜力。对于应对各种变异毒株的快速反应和偏远地区的防疫措施提供了一个实际可行的备选方案 (*Cell Discov*, 2022, 8: 9)。

#### 2.2.4 基于天然产物研究提出并利用新型 POSS 策略发现潜在抗新冠病毒分子

在天然产物化学研究中, 通常由于无法获得足量的新颖天然产物 (Novel Natural Products, NNPs) 而阻碍了深入的药化及药理学等研究的开展; 天然产物 (NPs) 复杂的空间结构也导致其在全合成研究中存在极大挑战。因此, 化学家们开发了系列的合成策略, 将 NPs 的结构片段信息纳入合成研究中, 试图以高效的方式发现潜在的活性分子。由于新颖天然骨架 (Novel Natural Scaffold) 携带着更为丰富的结构信息, 有必要进一步探索其潜在的应用价值。中国科学院昆明植物研究所普诺·白玛丹增研究员学科组、重点实验室郑永唐学科组和中国科学院上海有机所薛小松研究员学科组合作, 基于天然产物研究提出并利用新型 POSS 策略发现潜在抗新冠病毒分子。

中国科学院昆明植物研究所等提出了挖掘新颖天然骨架潜在应用价值的“Pharmacophore-Oriented Semisynthesis (POSS)”策略。该策略的研究思路在于将天然骨架 A 的药效团与新颖骨架 B 相结合, 进一步通过结构修饰与药理学研究得到系列活性衍生物。根据该研究思路, 开展了针对冬凌草甲素 (oridonin, 发现自冬凌草) 与新颖二萜 maoelactone A (发现自毛萼香茶菜) 的原理证明实验, 即将 oridonin 的药效团与 maoelactone A 的新

颖骨架相结合从而得到新颖抗新冠病毒活性分子家族。首次发现了具新颖 5/5/6/6/5 环系的对映 - 贝壳杉烷型化合物 maoelactone A, 并完成了 10 步仿生半合成研究。

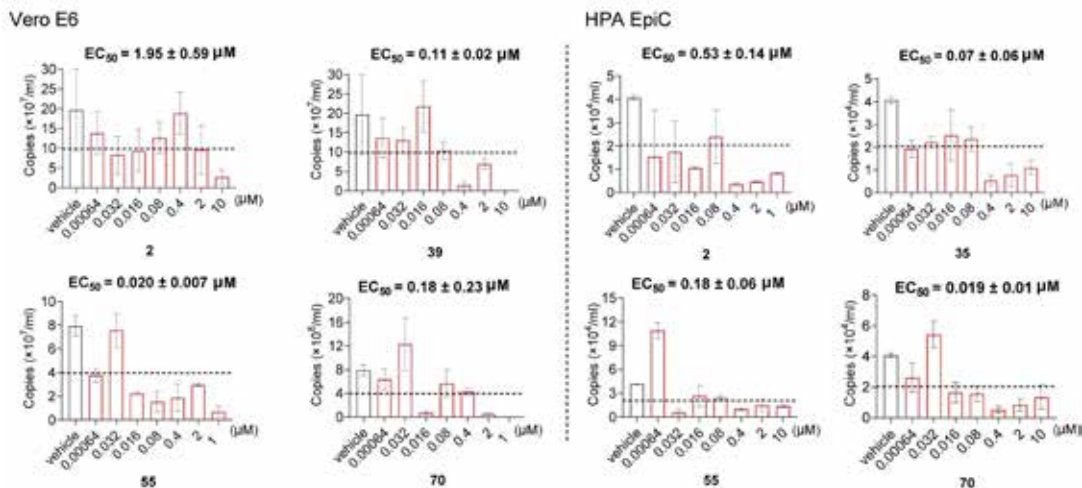
在化学合成中, 首先利用 C-15 羟基的酸催化保护 / 脱保护方法成功实现了合成过程中最具挑战性的 C-2 位羟化, 其次发现了新颖的沃尔夫重排串联内酯化 (Wolff rearrangement/lactonization cascade, WRLC) 反应用于一步构建目标分子的 5/5/6/6/5 环系。理论计算表明了 WRLC 反应经历了沃尔夫重排的协同过程和水辅助的内酯化过程。将该反应应用于 POSS 策略中, 在高含量天然产物 oridonin 中成功实现了目标药效团与 5/5/6/6/5 环系的组装, 并通过结构修饰获得系列化合物。

重点实验室郑永唐课题组对该系列化合物进行了抗新冠病毒活性筛选。发现了该类化合物能够选择性地抑制 SARS-CoV-2 3CLPro 酶活, 并可能通过共价结合 Cys145 发挥抑制活力。所发现的活性化合物中, 化合物 70 在新冠病毒感染的 Vero E6 细胞上显示出极好的抑制活力与较高的选择性指数, 其  $EC_{50}$  值为 19 nM, 治疗指数值大于 1000, 均优于阳性对照药瑞德西韦 (remdesivir), 显示出了潜在的应用前景。



该研究工作是天然产物化学研究领域“发现分子—创造分子—利用分子”的一个成功案例

(*Angew Chem Int Edit*, 2022, 61: e202201684)。



部分化合物在 Vero E6 与 HPA EpiC 细胞株中抑制新冠病毒复制的活力

### 3. 肿瘤致病机理解析与防治策略研究

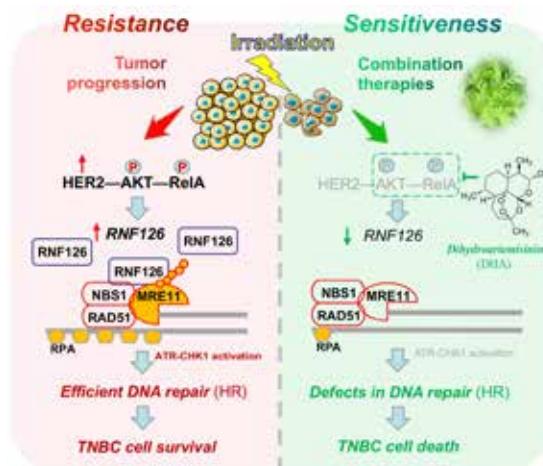
#### 3.1 乳腺癌致病机理解析与防治策略研究

##### 3.1.1 泛素连接酶 RNF126 泛素化 MRE11 促进 DNA 损伤修复

乳腺癌已成为全球癌症发病的主要原因，女性乳腺癌的发病率和死亡率在绝大多数国家均居于榜首。三阴性乳腺癌 (TNBC) 因具有更高的增殖、复发和转移率、并缺乏有效的靶向药物等原因是所有乳腺癌类型中预后最差的一种，其发病率占乳腺癌发病率的 15-20%。放射治疗 (IR) 是三阴性乳腺癌的主要治疗策略之一，它已被广泛用于改善乳腺癌患者的局部区域控制，可以有效延长乳腺癌高危患者的生存。然而，高能量的辐射同时不可避免地会对患者的正常组织造成损害。因此，近年来，通过提高放射敏感性、降低毒性和增加便利性，以尽可能低的成本实现最佳放疗效果的治疗策略越来越受到关注。

重点实验室陈策实课题组研究发现 RNF126 介导的 MRE11 泛素化是 DNA 损伤修复反应中的关键调节因子之一。在机制方面，RNF126 与 MRN 复合物存在相互作用，并对 MRE11 的 K339 和 K480 位点泛素化，以增加 MRE11 的 DNA 外切酶活性。该作用随后促进 RPA 在单链 DNA 上的结合

和 ATR 的磷酸化。随后 DNA 损伤修复以倾向同源重组修复的方式促进持续的 DNA 损伤修复。因此，RNF126 的敲除减弱 MRE11 的 DNA 外切酶活性，增加了三阴性乳腺癌细胞和小鼠的放射敏感性。此外，作者发现 IR 可以通过 HER2-AKT-NF-κB 通路诱导 RNF126 表达。进一步使用双氢青蒿素抑制 IR 诱导的 RNF126 表达可以显著提高小鼠



靶向 RNF126 促进增加三阴性乳腺癌化疗敏感性的机制

脑部三阴性乳腺癌细胞对放疗的敏感性。

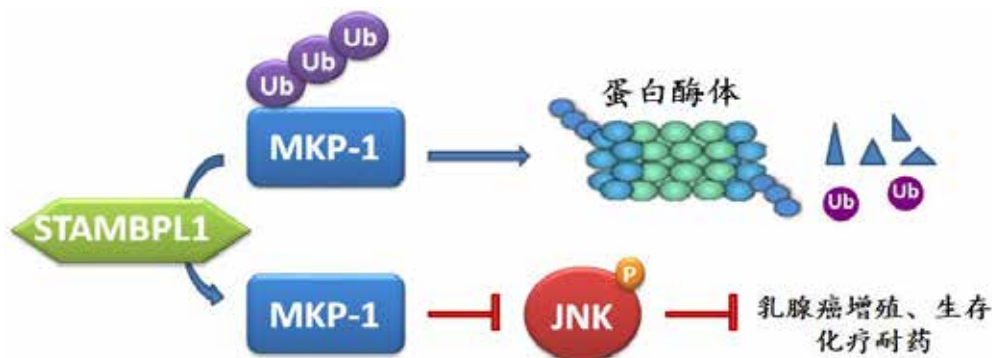
综上，该研究首次报道了 RNF126 通过非降解型泛素化 MRE11 激活 ATR-CHK1 通路的新机制。揭示了 DNA 发生双链断裂时 IR-HER2/AKT/NF- $\kappa$ B-RNF126-MRE11-ATR/CHK1 通路被激活，并通过该通路调控 DNA 损伤修复方式向同源重组修复方式偏向。双氢青蒿素作为一种有效的抗癌药物，

可以抑制 RNF126 的表达进而增强脑部 TNBC 肿瘤对放射治疗的敏感性，在临床应用中具有很高的潜力。该研究找到了 RNF126 调控 DNA 损伤修复反应的新机制，也为三阴性乳腺癌放射治疗提供了新的潜在治疗靶点和策略 (*Adv Sci*, 2022. doi: 10.1002/advs.202203884)。

### 3.1.2 发现去泛素化酶 STAMBPL1 稳定 MKP-1 促进乳腺癌耐药新机制

丝裂酶原活化蛋白磷酸酶 MKP-1 在乳腺癌中存在高表达现象，并主要通过调控丝裂原活化蛋白激酶在乳腺癌进展中发挥重要作用，但其维持高表达的机制并不清楚。重点实验室陈策实课题组通过临床样本及数据库分析，结果提示乳腺癌患者样本中 STAMBPL1 和 MKP-1 表达水平显著正相关。机制研究发现，STAMBPL1 并不显著影响 MKP-1 的转录表达，而是通过与 MKP-1 蛋白相互作用，下调 MKP-1 泛素化水平，抑制 MKP-1 泛素化降

解从而稳定其蛋白表达。进一步的机制探索显示，STAMBPL1/MKP-1 过表达会抑制 c-Jun 氨基末端激酶 (JNK) 磷酸化和活性，从而抑制化疗药物顺铂引起的细胞凋亡和生存。总的来说，该研究表明 STAMBPL1 通过去泛素化调控 MKP-1 稳定其蛋白表达，进而抑制 JNK 凋亡信号通路活化，导致对化疗药物耐药；STAMBPL1-MKP-1-JNK 信号通路为乳腺癌耐药的治疗提供了潜在的临床诊治靶点 (*Oncogene*, 2022, 41: 2265-74)。



STAMBPL1 促进乳腺癌耐药的新机制

### 3.1.3 发现 YB-1 正向调控 KLF5 促进 BLBC 进展的机制

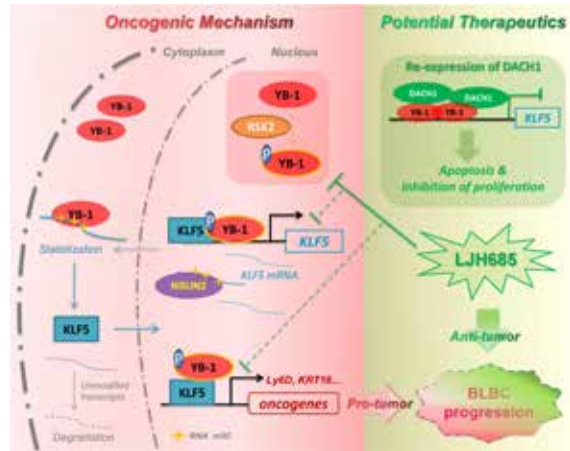
基底型乳腺癌是一类恶性程度高、侵袭性强、易复发转移且预后较差的乳腺癌亚型，约占全部乳腺癌病人的 15-20%。该亚型对传统治疗手段响应差并且缺乏相应的靶向治疗策略。转录因子 KLF5 是重点实验室陈策实课题组长期关注的重要基底样乳腺癌 (BLBC) 驱动因子之一，然而维持其在 BLBC 中特异性高表达的上游调控因素尚不清楚。YB-1 是一种众所周知的致癌基因，在各种

癌症中高度表达，包括基底样乳腺癌 (BLBC)。除了作为转录因子的作用外，YB-1 最近被证实作为 RNA 5-甲基胞嘧啶 (m5C) 的结合蛋白参与了表观遗传调控，然而其具体靶点和促癌功能尚不完全明确。

临床数据库分析结果提示，在乳腺癌患者样本中 YB-1 和 KLF5 表达水平显著正相关，而抑癌因子 DACH1 与 YB-1/KLF5 表达显著负相关。机

制上 YB-1 不仅能激活 KLF5 转录, 也可以通过识别并结合 m5C 修饰的 KLF5 mRNA 来增强其稳定性。同时, DACH1 则与 YB-1 相互作用抑制 YB-1 对 KLF5 转录调控和促乳腺癌细胞增殖作用。另外, 研究发现核糖体 S6 激酶 2(RSK2) 能磷酸化 YB-1 的 Ser102 位点 (pS102), 这对与 YB-1 结合 KLF5 启动子和 YB-1/KLF5 的相互作用较为关键。研究证实目前选择性最好的 RSK 抑制剂 LJH685 能够明显抑制 BLBC 细胞系和临床患者来源细胞系中 YB-1 pS102-KLF5 表达; 重要的是, 该研究报道了 LJH685 的首次动物体内实验, 验证了其对乳腺癌细胞移植瘤生长具有显著抑制作用。总的来说, 数据表明 YB-1 在多个水平上正向调节 KLF5 以促进 BLBC 进展; 新报道的 RSK2-YB-1-KLF5-KRT16 /

Ly6D 轴为 BLBC 提供了具有潜力的临床诊断标志物和治疗靶点 (*Cell Death Differ*, 2022, 29: 1283-95)。



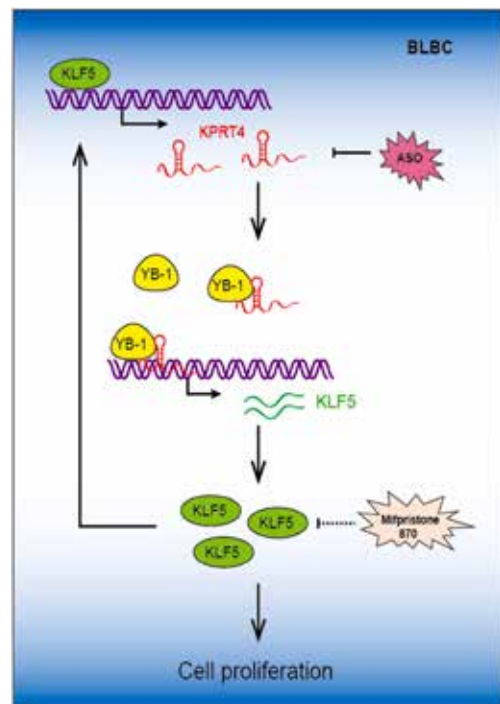
YB-1-KLF5 共同促进 BLBC 进展的机制图及本研究提出的潜在治疗策略

### 3.1.4 发现 KLF5-lncRNA KPRT4 正反馈调控环路促进基底型乳腺癌细胞增殖

大量研究表明, 长非编码 RNA(long noncoding RNA, lncRNA) 广泛参与生物个体的发育、代谢、免疫、细胞增殖与凋亡等过程, lncRNA 表达失调与人类各种疾病密切相关, 特别是在肿瘤发生发展过程中, lncRNA 扮演着重要的角色。另外, 我们已经知道, 在基底型乳腺癌细胞中, 转录因子 KLF5 是一个关键的促癌蛋白, KLF5 通过调控多个靶基因的表达进而影响细胞存活、增殖、干性、迁移及耐药。探索 KLF5 与 lncRNA 之间的调控关系有助于我们进一步解析基底型乳腺癌发生发展的分子机制。

重点实验室陈策实课题组首先在基底型乳腺癌细胞中敲低 KLF5, 然后通过 RNA-seq 分析, 发现一条新的 lncRNA KPRT4 受到 KLF5 转录调控。接下来, 通过体内以及体外实验首次揭示了 KPRT4 在基底型乳腺癌细胞中的促癌功能。机制方面, KLF5 作为转录因子结合在 KPRT4 启动子的 BS1 和 BS2 区, 诱导 KPRT4 在基底型乳腺癌细胞中高表达。有趣的是, KPRT4 反过来也会促进 KLF5 表达; KPRT4 通过其 5' 端与转录因子 YB-1 互作、3' 端在 KLF5 基因启动子处形成 RNA-DNA-DNA

三联体, 招募 YB-1 到 KLF5 基因启动子, 最后促进 KLF5 表达。KLF5 与 KPRT4 之间形成的正反馈转录调控环路进一步增强 KLF5 表达, 加速了细胞增殖。此外, KLF5 抑制剂 870 以及米非司酮对 KPRT4 的表达同样有着明显的抑制效果, 而使用



KLF5 诱导的长链非编码 RNA KPRT4 促进基底型乳腺癌的生长

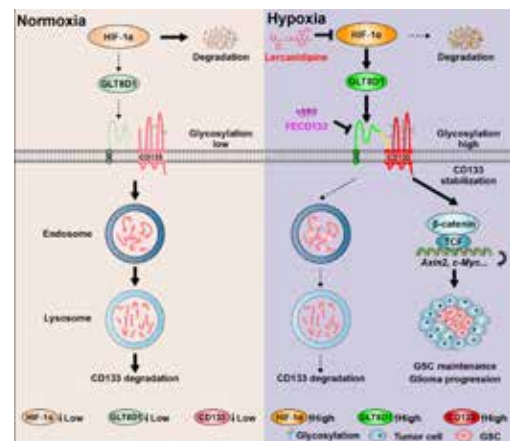
靶向 KPRT4 的 ASO(antisense oligonucleotide) 治疗方案能够有效抑制小鼠体内肿瘤生长。最后, 通过数据库分析以及临床样本检测, 发现 YB-1、KLF5 和 KPRT4 在乳腺癌病人中的表达量呈正相关关系。

总的来说, KLF5 与 KPRT4 的正反馈环路加速了基底型乳腺癌细胞增殖及肿瘤生长, KPRT4 是一个潜在的基底型乳腺癌治疗新靶点 (*Cancer Lett*, 2022, 534: 215618)。

### 3.2 发现糖基转移酶 GLT8D1 调控胶质瘤干细胞功能和肿瘤进展的新分子机制

低氧可诱导产生过量的活性氧 ROS(reactive oxygen species), 并通过多种途径促进或抑制肿瘤的发生和发展。重点实验室陈勇彬课题组前期研究发现糖基转移酶 GLT8D1 受低氧转录因子 HIF-1 $\alpha$  诱导, 在胚胎早期高表达并影响中枢神经系统发育 (*Nat Commun*, 2018)。进一步的研究发现 GLT8D1 在胶质瘤干细胞的细胞膜表面特异性高表达, 并且可以与胶质瘤干细胞标志物 CD133 膜蛋白直接结合, 通过糖基化修饰 CD133 抑制其通过溶酶体途径降解, 进而稳定 CD133 蛋白的表达, 维持胶质瘤干细胞活性。通过药物筛选, 发现 FDA 批准的抗高血压的临床老药乐卡地平 (lercanidipine), 可以通过抑制糖基转移酶 GLT8D1 在肿瘤干细胞中的表达进而抑制肿瘤的恶性进; 针对 GLT8D1 和 CD133 蛋白互作位点设计表达

的分子小肽 FECDD133, 发现其可以通过阻断两者的结合, 下调 CD133 蛋白的稳定性, 进而抑制胶质瘤干细胞活性 (*Cell Death Differ*, 2022, 29: 1834-49)。

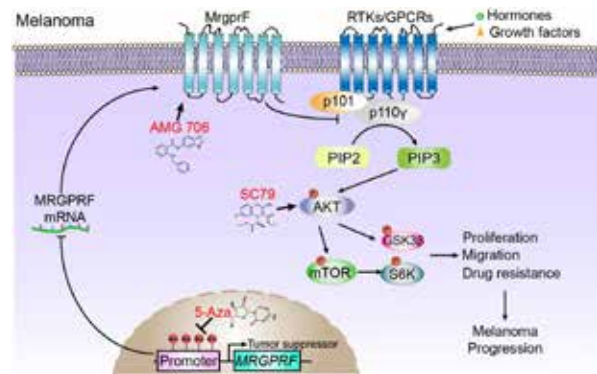


低氧诱导的糖基转移酶 GLT8D1 通过糖基化修饰 CD133 从而稳定其表达, 促进胶质瘤干细胞维持和恶性进展

### 3.3 发现抑癌基因 *MrgprF* 在皮肤黑色素瘤中的调控机制

定位在细胞膜上的蛋白, 往往是抗肿瘤新药研发最好的选择。重点实验室陈勇彬课题组研究发现, 由于启动子区域的高度甲基化, 与 MAS 相关的 GPR 家族成员 *MrgprF* 在皮肤黑色素瘤 (CM) 的肿瘤组织和细胞系中的表达水平显著降低, 并证实 *MrgprF* 表达水平较低的 CM 患者临床预后更差。进一步研究发现, *MrgprF* 过表达可以有效抑制肿瘤细胞的增殖、迁移、裸鼠移植瘤体内生长和转移等能力。相反, 敲除 *MrgprF* 可促进肿瘤细胞的增殖, 以及 HaCaT(正常人角质形成细胞) 细胞的恶性转化, 提示 *MrgprF* 在 CM 中发挥抑癌基因的功能。分子机制研究发现, *MrgprF* 可通过蛋白互作方式阻断 p101 和 p110 形成 PI3K 蛋白复合物, 抑制 PIP3 的形成进而下调 PI3K/Akt 信号通路的活性,

而 Akt 特异性的激动剂 SC79 可以逆转 *MrgprF* 的抑制功能, 提示 *MrgprF* 未来可以被作为皮肤黑色素瘤治疗的新靶点。除此之外, 研究人员还利用小分子药物文库进行靶向药物的筛选, 发现临床上常



*MrgprF* 抑制黑色素瘤工作模型

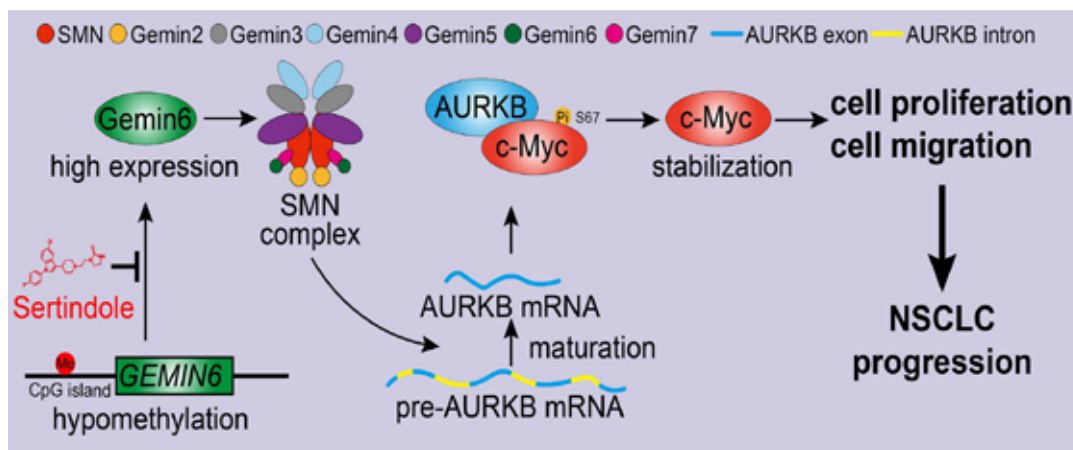
规用来抑制血管内皮生长因子受体蛋白 (VEGFRs) 活性的药物 AMG 706, 可以通过上调 MrgprF 的表达, 进而抑制皮肤黑色素瘤细胞的生长和转移, 为

未来皮肤黑色素瘤的临床治疗提供了新的候选药物 (*Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7: 147)。

### 3.4 发现 Gemin6 在非小细胞肺癌中的调控机理

以往的研究表明, 癌基因 *c-Myc* 在多种类型的人类癌症中表达升高, 因此深入解析 *c-Myc* 如何促进肿瘤恶性进展的分子机制, 对于研发新的肿瘤治疗策略至关重要。重点实验室陈勇彬课题组研究发现, 参与调控核糖核蛋白复合物形成的 SMN complex 的组分之一 Gemin6, 在非小细胞肺癌 (NSCLC) 的肿瘤组织和细胞系中高表达, 且 Gemin6 高表达的 NSCLC 患者临床表现更差。经研究发现, *GEMIN6* 启动子区域的低甲基化水平导致其在 NSCLC 中高表达, 而敲低 Gemin6 表达可以显著抑制肿瘤细胞的增殖、迁移能力和异种

移植瘤的形成。研究人员利用 FDA 批准的药物文库筛选靶向 Gemin6 的抗肿瘤药物, 通过体外实验和动物模型验证发现舍吡啶 (Sertindole) 可以特异性下调 Gemin6 表达并抑制肿瘤生长。分子机制研究发现, Gemin6 促进了 AURKB mRNA 的剪切成熟过程和蛋白质表达, 进而上调了 *c-Myc* 的磷酸化修饰和蛋白稳定性, 由此通过 *c-Myc* 相关通路促进了 NSCLC 的恶性进展。该研究结果揭示了 Gemin6 在 NSCLC 中的致癌作用, 并挖掘了未来舍吡啶在 NSCLC 治疗中的临床转化应用前景 (*Clin Transl Med*, 2022, 12: e811)。



Gemin6 在非小细胞肺癌中的工作模型

### 3.5 发现泛素连接酶 HECTD3 促进炎症相关的肿瘤转移

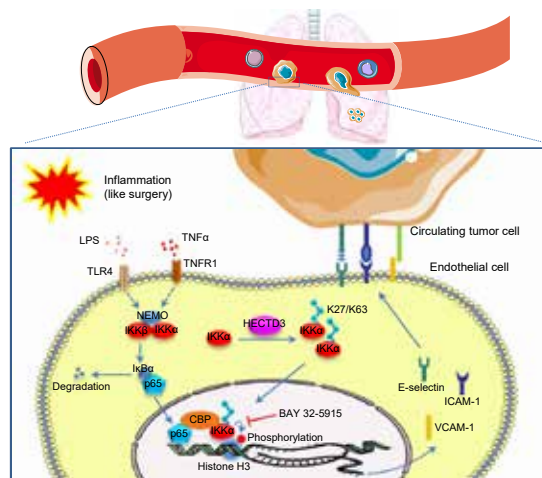
肿瘤转移是癌症患者生命的最大威胁。肿瘤细胞从原位播散到远端器官涉及多个生物学过程。目前, 针对肿瘤转移尚无十分有效的预防和治疗方法。血管内皮细胞是被覆于血管内壁的单层细胞, 在肿瘤血行转移过程中扮演重要角色。当受到 LPS 和 TNF $\alpha$  等炎症因子刺激时, 血管内皮细胞上调表达多个粘附分子, 能与肿瘤细胞上相应的配体结合, 发生粘附, 从而将血流中的循环肿瘤细胞 (CTC) 捕

获, 促进肿瘤细胞在远端器官定植从而发生转移。手术切除是大多数原发性实体瘤的常见治疗手段, 然而, 手术却也存在增加肿瘤转移的风险: 1) 手术创伤造成开放性伤口增加肿瘤细胞在血流中的扩散; 2) 手术创伤引发的系统性炎症增加血管内皮细胞对 CTC 的黏附, 增加肿瘤细胞在远端器官定植。

重点实验室陈策实课题组发现, 小鼠原位瘤

切除手术导致血清中炎症因子 (LPS 和  $\text{TNF}\alpha$ ) 上升, 在多种小鼠肿瘤转移模型中, 血管内皮细胞缺失 HECTD3 泛素连接酶可显著降低乳腺癌和黑色素瘤肿瘤转移发生的概率。在小鼠原代内皮细胞和人原代脐静脉内皮细胞中敲除或者敲低 HECTD3 能显著下调炎症因子对粘附分子 VCAM-1、ICAM-1 和 E-selectin 的诱导表达, 并抑制内皮细胞对肿瘤细胞的粘附作用。机制研究表明, HECTD3 通过促进  $\text{IKK}\alpha$  K296 位点上 K27- 和 K63- 链的多聚泛素化修饰, 提高  $\text{IKK}\alpha$  的蛋白稳定性和激酶活性, 增加其下游靶蛋白 Histone H3 的磷酸化, 促进  $\text{NF-}\kappa\text{B}$  信号通路下游靶基因 (包括粘附分子和炎症因子) 转录。使用  $\text{IKK}\alpha$  激酶抑制剂可显著抑制 LPS 诱导的肿瘤肺转移。这些发现揭示了 HECTD3- $\text{IKK}\alpha$  轴在肿瘤血行转移中的促进作用, HECTD3 是首个被鉴定到的介导  $\text{IKK}\alpha$  泛素化的 E3 泛素连接酶, 而且这种泛素化修饰对底物蛋白的影响和传统的促进底物蛋白降解功能完

全相反。本研究跳开肿瘤本身, 从肿瘤细胞转移至远端靶器官的角度入手, 首次揭示 HECTD3 在血管内皮细胞中促肿瘤转移中的分子机制, 确定其作为癌症转移靶点的生物学功能。这提示, 筛选针对 HECTD3 的特异性小分子抑制剂, 可能成为一种不针对肿瘤细胞本身的防治肿瘤转移的新策略 (*Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7: 264)。



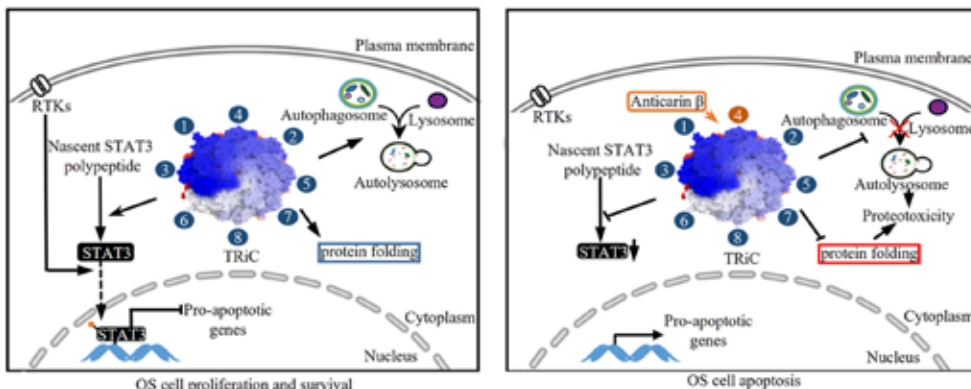
靶向 HECTD3- $\text{IKK}\alpha$  信号轴抑制炎症相关的肿瘤转移

### 3.6 植物毒素成分抑制肿瘤生长研究进展

骨肉瘤是一种常见于青少年或儿童的肿瘤, 它具有恶性程度高、侵袭性强、疾病进展快等特点, 骨肉瘤的病理机制探索和临床治疗是全球面临的一大难题。临床样本和公共临床数据库分析结果表明, 伴侣蛋白 TRiC 的表达量与骨肉瘤的转移和总生存率具有高相关性, TRiC 表达量相对较低的患者, 其预后生存率更高, 复发情况更少。这些数据说明骨肉瘤的进展和预后与 TRiC 高度相关。TRiC 主要存在于真核生物的胞质中, 辅助胞内 ~10% 的蛋白质折叠, 是一个由 8 个亚基组成的大型双环复合物, 对细胞内蛋白质的合成、折叠、转运、清除具有重要作用, 而肿瘤细胞会“劫持”伴侣蛋白 TRiC 以维持其高蛋白合成速率下的蛋白稳态。寻找靶向抑制 / 干扰 TRiC 的化合物意义重大, 但由于 TRiC 结构巨大却又充满挑战。

重点实验室赖仞课题组、奥斯陆大学金杨研究员课题组和华中科技大学盛夏研究员课题组合作

通过虚拟筛选和体外实验验证, 发现来自剧毒植物箭毒木 (*Antiaris toxicaria* Lesch) 的天然化合物香豆素  $\beta$  (anticarin- $\beta$ ), 能够直接与伴侣蛋白 TRiC 的关键亚基 CCT4 相互作用, 抑制 TRiC 活性, 并随后抑制 STAT3 的功能。由于 TRiC 被化合物干扰, 自噬小体和溶酶体的融合被香豆素  $\beta$  阻断, 导致 OS 细胞自噬异常, 破坏细胞蛋白稳态进而诱导凋亡。骨肉瘤临床前动物模型揭示了香豆素  $\beta$  在体内同样对骨肉瘤, 特别是肺转移型骨肉瘤, 具有良好的抑制效果, 并且没有明显的系统毒性。这些数据支撑了香豆素  $\beta$  作为 CCT4/TRiC 抑制剂治疗骨肉瘤的潜力。同时, 由于 TRiC 在维持蛋白质稳态中的重要作用, 特异性靶向 TRiC 的天然化合物香豆素  $\beta$  的发现, 为 TRiC 的进一步研究提供了一种有力的分子工具, 对理解 TRiC 在肿瘤等疾病中的作用具有重要意义 (*Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2022, 12: 2268-79)。



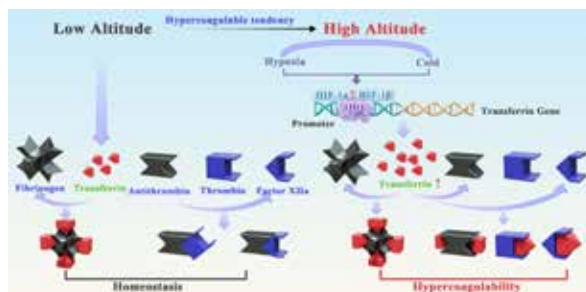
香豆素 β 通过抑制 CCT4/TRiC 治疗骨肉瘤

#### 4. 揭示高原血栓病理机制

高海拔暴露是血栓疾病发病的重要危险因素。在高海拔暴露的情况下，静脉和动脉血栓事件发生率显著提高，包括心肌梗死、脑卒中、肺栓塞、脑静脉血栓形成和门静脉血栓形成等。大量的研究表明生活在海拔 2000 米的人群的血栓倾向是低海拔人群的 2 倍以上，而生活在大于 3000 米的高海拔人群的血栓疾病发病风险则是低海拔人群的 30 倍。虽然对高原血栓病理机制的研究已经有部分报道和假说，但是，这些研究和假说还停留在比较浅的阶段且关键中间因子仍未可知。所以，对高原血栓发病机理进行深入研究并开发全新的抗血栓策略已成为了迫切需要解决的问题。

重点实验室赖仞课题组与多伦多大学 Heyu Ni 教授团队合作，发现在高海拔地区长期居住的人群和高海拔短期旅行的实验小鼠血浆中关键凝血调控因子转铁蛋白的浓度以及凝血酶和凝血因子 XIIa 的活性显著升高。进一步动物和细胞实验证实低氧和低温这两个关键的高原有害因素增强了低氧诱导因子 HIF-1 $\alpha$  的表达，进而促进转铁蛋白的表达，

进一步增强凝血酶和凝血因子 XIIa 活性从而诱导血浆高凝倾向。研究指出，高海拔转铁蛋白上调可增加铁离子转运并促进骨髓红细胞的成熟从而增加供氧；其次，转铁蛋白的上调诱导高凝倾向、减缓血液循环从而减少热量损失和氧气消耗，这可能是生物应对低氧和低温这两个极端环境的重要生理补偿策略。重要的是，转铁蛋白干预，包括转铁蛋白抗体治疗、转铁蛋白敲降和设计的抑制转铁蛋白-凝血因子相互作用的多肽能有效抑制高海拔小鼠模型的血栓事件的发生并提高小鼠的生存率。该研究为抗高原血栓新药研发提供了干预策略和全新思路 (*Blood*, 2022, 140: 2063-75)。



转铁蛋白调控凝血酶和凝血因子 XIIa 促进高原高凝倾向

#### 5. 证实 CRISPR/Cas9 体系可以编辑线粒体 DNA

线粒体是细胞的能量代谢枢纽和信号转导交汇站，其功能异常往往会影响到高耗能的组织器官（如神经和肌肉组织），也与其他细胞功能如抗病毒效应等密切相关。线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 是线粒体中独立于核基因组的一套遗传物

质。mtDNA 突变被发现与包括神经退行性疾病、耳聋、肌肉萎缩等多种疾病相关，目前这类线粒体突变导致的疾病在治疗方面充满挑战。

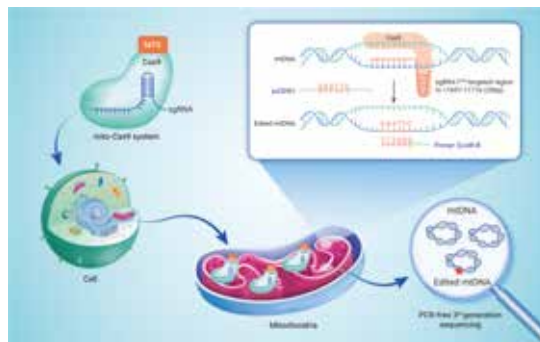
随着基因编辑技术的发展，通过 CRISPR/Cas9、单碱基编辑等技术，可实现核基因的高效编

辑。多个研究团队研发了线粒体靶向定位的 DNA 酶，可以改变胞内 mtDNA 突变异质性的比例。近期研发的 mtDNA 单碱基编辑体系，也在细胞层次，以及动物和植物体内实现了 mtDNA 突变的单碱基编辑。由于单碱基编辑体系会改变同一编辑窗口中的其他碱基，导致编辑的精准性不足；同时，现有的 mtDNA 编辑技术，仅局限于修饰一定类型的基因突变，针对颠换、插入和缺失等类型的 mtDNA 基因变异，目前尚无解决方案。这些问题，限制了相关基因编辑技术在线粒体疾病动物模型建模和基因治疗等方面的应用。CRISPR/Cas9 技术有望克服这些局限性。线粒体靶向的 CRISPR/Cas9 体系在近期研究中被报道可实现 mtDNA 的编辑，但这些研究都是基于基因扩增 (PCR) 的方式，来间接验证 mtDNA 分子是否被编辑。这一方法不能排除鉴定得到的被编辑的 mtDNA 分子来源于假阳性扩增，这也是为何关于 CRISPR/Cas9 技术能否编辑 mtDNA 仍然备受争议。

重点实验室姚永刚课题组通过在 Cas9 蛋白上游融合线粒体引导肽，下游配置线粒体基因的 3'-端非编码 (3'-UTR) 序列，优化建立了靶向线粒体的 CRISPR/Cas9 体系 mito-Cas9。该体系转染细胞后，可以实现 Cas9 蛋白和相应的引导 RNA (sgRNA) 靶向线粒体的转运。研究人员在该体系中引入了包含 6 个碱基“GAATTC”插入的单链 DNA (ssODN) 同源重组模板，通过 PacBio 和 Nanopore 两种三代测序技术，对经 mito-Cas9 体系编辑的细胞提取的 mtDNA 分子进行直接建库和测序，在获得的 mtDNA 分子全长序列中，发现部分 mtDNA 基因

组中含有精准插入的“GAATTC”。由于在他们采用的三代测序过程中，没有 PCR 扩增环节，因此，这一结果为 mtDNA 可以被 CRISPR/Cas9 体系编辑，提供了最直接的实验证据。进一步研究发现，介导同源重组修复的关键蛋白 RAD51 可显著提升 mito-Cas9 体系的基因编辑效率。采用以上 mtDNA 编辑体系，他们在 HEK293T 细胞中成功引入了 mtDNA 的致病变异 m.3902\_3908inv，这提示 mito-Cas9 体系在建立线粒体疾病细胞模型中具有一定的应用价值。

线粒体 DNA 的高效基因编辑是领域内关注的热点和难题。该研究解决了一直以来围绕“CRISPR/Cas9 体系是否可以编辑 mtDNA”这一问题的争议。虽然目前 mito-Cas9 体系对 mtDNA 的编辑效率还很低，离临床基因治疗预期差距甚远，但基于 CRISPR/Cas9 对比其他基因编辑技术的一些优势，如可编辑更多种类的突变类型、编辑精准性高等，值得后续进行深入的探索和优化，以提升 mito-Cas9 体系对 mtDNA 的编辑效率，为未来线粒体相关疾病建模和基因治疗提供工具 (*Innovation*, 2022, 3: 100329)。



利用 mito-Cas9 基因编辑体系实现 mtDNA 编辑

## 6. dNAGLU 在健康衰老中的作用研究

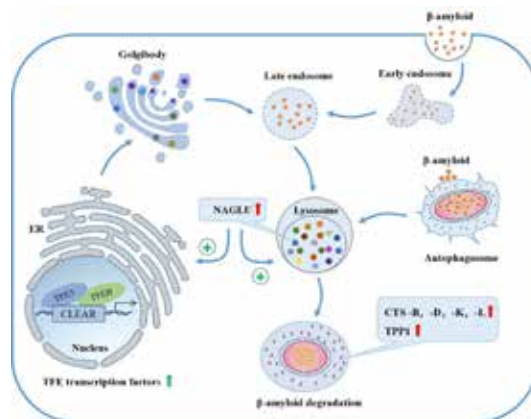
衰老是一个复杂而多样的过程，了解衰老的有效方法之一是评估哪些干预措施可以改变寿命，不同的遗传、药理、饮食干预等措施能够延长模型生物，例如线虫、果蝇和啮齿类动物的寿命。百岁老人是研究人类寿命和健康衰老机制的优秀实验对象。为了验证新的可以促进长寿和健康衰老的调控

因子，重点实验室周巨民课题组以果蝇为模式动物，研究了 *CG13397* 和人 *NAGLU* 在果蝇中的同源基因，其中 *NAGLU* 在百岁老人中显著上调。研究发现当在果蝇全身、脂肪体和神经系统中过表达 *CG13397(dNAGLU)* 时，显著延长了果蝇寿命。当在过表达人  $A\beta 42$  的 AD 果蝇模型全身水平上过



表达 *dNAGLU* 时, 显著延长了 AD 果蝇的寿命。并且 *dNAGLU* 过表达改善了 AD 果蝇的饥饿抗性、干燥抗性和攀爬能力, 同时在 AD 果蝇的大脑中 A $\beta$ 42 的沉积显著减少, 肠道溶酶体活性显著增强。当在人 U251-APP 细胞中过表达 *NAGLU* 时, 细胞溶酶体活性增强, 而且溶酶体通路上一些重要基因的表达显著上调。此外, 细胞上清液中 A $\beta$ 42 的浓度显著降低, 由 APP 过表达引起的细胞生长抑制也得到了改善, 这表明 *NAGLU* 可能会通过增强溶酶体活性促进 A $\beta$ 42 的降解。这些结果表明, 上调的 *NAGLU* 表达可能是人类健康长寿的一个积极因素, 这对研究健康衰老的发生机理, 新型抗衰老药

物的研发等都具有重要的意义 (*Int J Mol Sci*, 2022, 23: 14433)。



NAGLU 通过增强溶酶体通路促进 A $\beta$ 42 降解的可能作用机制

### 三、天然活性物质结构与功能研究

#### 1. 揭示鼯鼯毒素助力获得最大的觅食收益

有毒动物占了整个动物界的 15% 以上, 但是对有毒动物的研究多数集中在两栖、爬行动物和无脊椎动物, 对有毒哺乳动物的研究还很少。重点实验室赖仞课题组长期从事动物毒素分子多样性发掘及其生态系统功能研究和利用, 对蜈蚣、蝎子、马蜂、蜘蛛等有毒节肢动物以及蛇类、蛙类等有毒脊椎动物的毒素分子多样性及利用进行了系统的研究。化石证据表明, 许多已灭绝的哺乳动物拥有毒液输送系统。现存的有毒哺乳动物包括鼯鼯、鸭嘴兽、懒猴和蝙蝠等, 它们通过有凹槽的牙齿将有毒的唾液输送给猎物。动物毒素帮助捕食者获得最大的觅食收益, 减少捕食时间并囤积食物。鼯鼯是一种高度活跃的食虫动物, 有大量的能量需求, 几乎需要不停的进食, 其日进食量是其体

重的 3 倍。对于小型猎物, 他们往往立刻食用, 而对于大型猎物, 他们会囤积供以后食用。鼯鼯利用毒液麻痹和制服猎物, 因此可以作为一个很好的模型来研究毒液利用和最佳觅食收益之间的关系。

亚洲短尾鼯鼯 (*Blarinella quadraicauda*) 分布在中国西南部和越南北部, 其成年体重 4-8 克。其下颚有两个用于输送毒液的牙齿。赖仞课题组和蒋学龙课题组从亚洲短尾鼯鼯的颌下毒腺中分离出来一种毒素 (BQTX)。BQTX 特异性分布在唾液腺中 (占唾液腺总蛋白的 ~1%)。BQTX 在结构和功能上与蛇、黄蜂和海蜗牛的毒素相似, 表明哺乳动物和非哺乳动物的毒液在进化上关联性。BQTX 通过增强凝血酶和第十二因子活性并抑制纤溶酶活性, 诱导急性高血压和凝血。它还通过抑制弹性蛋



黑齿鼯鼯、下颌门牙毒液槽和被黑齿鼯鼯咬伤病人的脚

A: 黑齿鼯鼯, 在中国云南省哀牢山获得; B: 黑齿鼯鼯的下颌; 红色箭头表示下门牙的毒液槽; C: 男性左脚脚背被黑齿鼯鼯咬伤。

白酶表现出强烈的镇痛作用。值得注意的是，该毒素在体内保持 16 小时半衰期的高血浆稳定性，这可能会延长中毒时间，以麻痹猎物并囤积供日

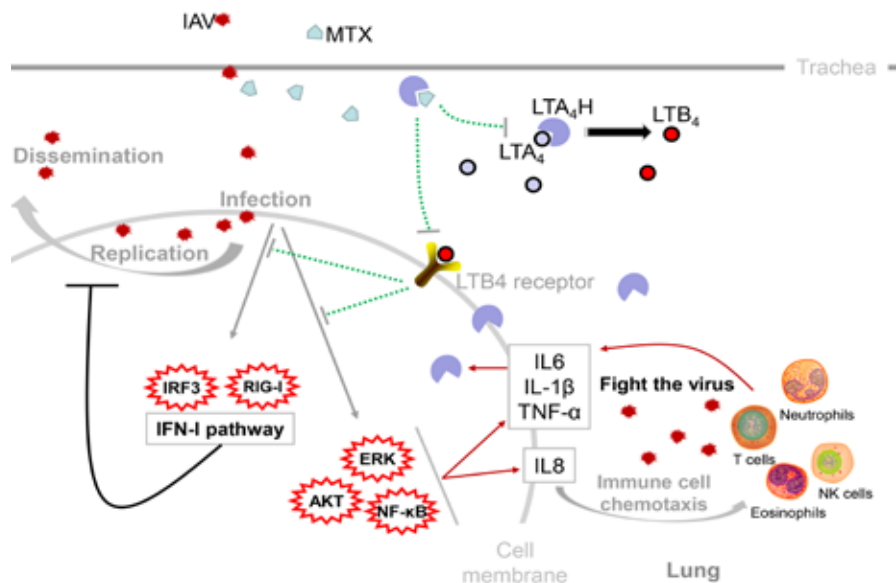
后食用，提示亚洲短尾魮通过利用毒液以达到最佳觅食收益，也为凝血系统的酶活性调控提供新思路 (*Cell Mol Life Sci*, 2022, 79: 35)。

## 2. 发现蝙蝠唾液腺免疫抑制毒素促进病毒传播

蝙蝠被认为是许多微生物的潜在宿主，尤其是口腔被认为是微生物的储藏库，其中部分微生物可以感染其他动物和人类而导致人畜共患病。越来越多的研究认为病毒在蝙蝠体内滞留的原因是由于蝙蝠的免疫耐受机制，而口腔作为病毒进入和溢出的通道，提示蝙蝠口腔可能是一个免疫耐受的场所。使蝙蝠免疫耐受的口腔宿主因子可能促进微生物的驻留和传播。

重点实验室赖仞课题组联合陆军军医大学邓国宏教授团队，从蝙蝠唾液腺中发现一个具有免疫抑制功能的多肽毒素 MTX。MTX 具有抑制白三烯 A4 水解酶、胰蛋白酶、纤溶酶和弹性蛋白酶功能，而有抑炎和促炎作用的双功能金属酶——白三烯 A4 水解酶，对机体的免疫调节尤其重要。在活性检测实验中发现，MTX 仅抑制白三烯 A4 水解酶的促炎产物白三烯 B4 的生成，而对促炎介质趋化三肽 Pro-Gly-Pro 的降解没有影响，显示其独特的

炎症抑制特征。显示出 MTX 是蝙蝠局部形成免疫耐受与免疫防御平衡的微环境、使得病毒得以长期驻留的重要因素之一。此外，施用了 MTX 的细胞和小鼠被证明更容易受到甲型流感病毒的感染，这种易感染的结果与感染初期的炎症因子、抗病毒因子、趋化因子以及免疫细胞趋化数量的降低有关，由于感染的加剧最终导致更严重的细胞和组织损伤。进一步显示出 MTX 免疫抑制机理的促病毒感染作用，为病毒的水平传播提供可能。该研究探索了蝙蝠口腔免疫耐受微环境塑造的机制及促进微生物在此环境驻留和传播的生态生理学因素。专一性抑制白三烯 A4 水解酶的环氧化物水解酶活性而不影响其氨肽酶活性的蝙蝠天然宿主免疫抑制蛋白 MTX 的首次发现为未来安全高效的抗免疫风暴药物的研发提供了良好的候选药物模板 (*PNAS*, 2022, 119: e2110647119)。



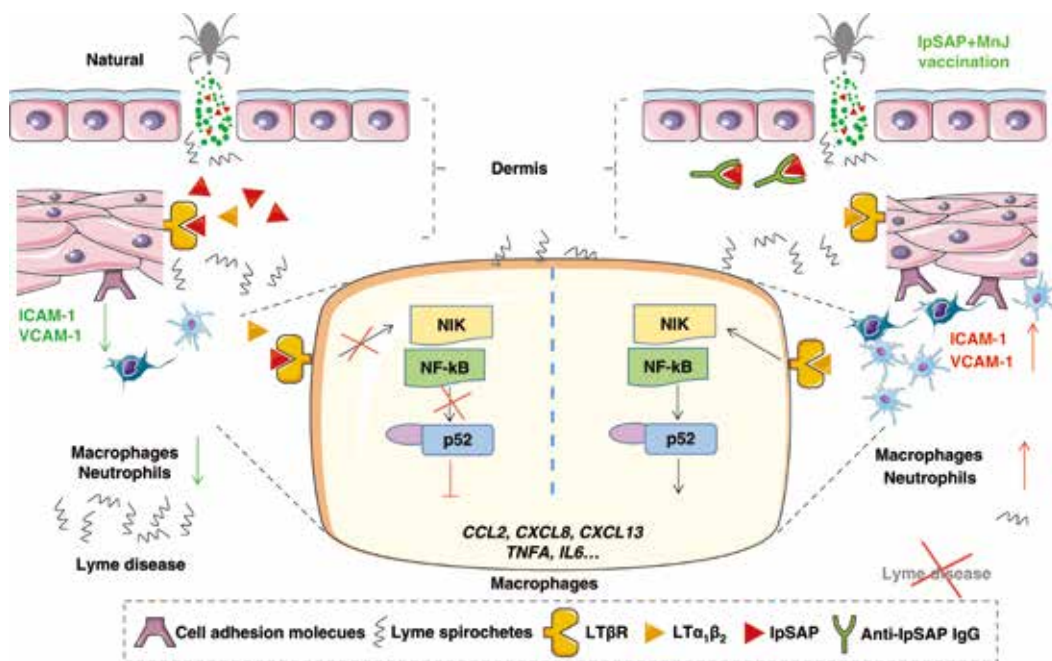
蝙蝠唾液腺免疫抑制毒素 MTX 促进病毒传播的机制

### 3. 揭示硬蜱唾液腺毒素促进莱姆病传播机制

蜱虫是专门吸血的节肢动物，由于其在发育周期中需多次更换宿主吸血，因此也是传播人类和动物病原体除蚊子以外的最广泛的节肢动物媒介。已知有 28 种以上的蜱虫物种引起多种人类疾病。莱姆病是北半球最主要的虫媒传染病，美国每年有近 48 万、西欧有近 23 万的莱姆病例，主要通过蜱虫传播，其病原体为伯氏疏螺旋体 (*Borrelia burgdorferi*)。莱姆病多见于林业工人和户外工作者，我国东北的林区较为常见。人经蜱虫叮咬感染莱姆病螺旋体后，一般在体内潜伏期为 7 天左右，发病后初期的典型症状为皮肤游走性红斑，中期常伴有严重的全身乏力、头痛、关节炎和心肌炎等症状。莱姆病的病例均呈逐年增多的趋势，但目前还没有疫苗获批上市。

重点实验室赖仞课题组通过与北京微生物与流行病学研究所曹务春团队、美国南密西西比大

学 Shahid Karim 团队合作，发现全沟硬蜱 (*Ixodes persulcatus*) 唾液中存在靶向 LT $\beta$ R 受体的 15 kDa 的毒素 IpSAP。IpSAP 通过抑制 LT $\beta$ R 受体和下游信号转导，在小鼠莱姆病螺旋体感染部位形成早期局部免疫抑制，促进伽氏疏螺旋体 (*B. garinii*) 的传播。进一步研究发现 IpSAP 重组蛋白与 MnJ 佐剂联用免疫小鼠可有效降低全沟硬蜱叮咬传播莱姆病螺旋体的效率，同时对肩突硬蜱 (*I. scapularis*) 和卵形硬蜱 (*I. ovatus*) 的唾液腺提取物模拟的莱姆病螺旋体传播具有显著保护作用。本研究加深了人们对蜱传莱姆病分子机制的认识，阐明了淋巴毒素受体 (LT $\beta$ R) 是宿主抵抗莱姆病螺旋体感染的关键分子，而且拓展了从蜱唾液免疫抑制毒素的角度开发阻断媒介传播途径的广谱莱姆病疫苗的思路 (*PNAS*, 2022, 119: e2208274119)。



硬蜱唾液腺毒素 IpSAP 促进莱姆病传播机制

### 4. 发现有毒动物如何妥善管理毒素“武器库”

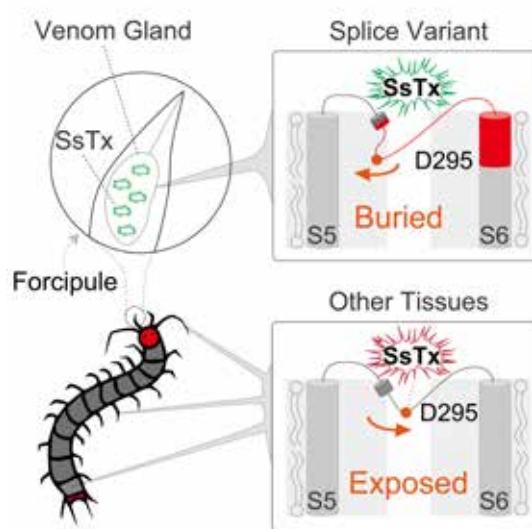
有毒动物必须妥善管理其毒液中的具有极高生物活性的毒素，以防止自我中毒。在分子层面上，有两种阻断自我中毒策略：第一种策略是利用“海

绵”分子预先结合毒素，从而使其不能与自身受体互作。这种策略以降低毒素分子对潜在“敌人”的毒性和中毒效率为代价。第二种策略则是对自身受

体进行修饰,使得毒素无法与自身受体结合。但毒素靶向的受体往往执行重要的生理功能,修饰自身受体很可能导致自身生理功能的严重受损。可见,毒素这把双刃剑一方面为有毒动物的生存提供了威力巨大的武器装备,但又对产毒动物安全管理这些“化学武器”提出了极高要求。那么产毒动物能否可以安全管理好自身毒液武器库,以杜绝这些毒素分子影响自身生理功能呢?

重点实验室的赖仞课题组联合东北林业大学杨仕隆课题组,发现在蜈蚣毒腺组织特异性的可变剪切可以使自身受体的突变只发生在毒腺中,而其他不接触毒素的器官则不需要突变,该策略极大降低了完成毒素自我耐受所需承担的功能代价。在该工作中,研究人员以广泛分布于中国的少棘蜈蚣作为研究对象,探索毒素自我耐受机理。值得注意的是,SsTx是蜈蚣用于捕食的关键毒素多肽,它靶向猎物的钾离子通道KCNQ家族使猎物快速中毒。因此,蜈蚣自身KCNQ通道完成对SsTx的耐受至关重要。研究人员发现KCNQ1在蜈蚣毒腺中高表达,但这些KCNQ1的信使RNA(mRNA)序列与蜈蚣其他组织中的mRNA存在差异。这是由于蜈蚣毒腺中KCNQ1基因采用了一种特有的剪切模式。在毒腺组织中,KCNQ1钾离子通道的孔区和跨膜区S6的部分序列由KCNQ1基因的外显子6编码,

而在其他组织中,该区域则是由KCNQ1基因的外显子7编码。这种组织特异性的剪切模式形成了毒腺特有的KCNQ1钾离子通道,其蛋白序列与正常KCNQ1存在11个氨基酸差异;在功能上,其对自身毒素高度耐受,从而在这一毒液分泌和储存的重要器官中建立了一个自我毒素耐受的安全特区。该机制有效规避了在全身受体蛋白中引入突变所带来的生理功能风险,有针对性地在毒腺组织特异性地进行受体结构功能调整以实现对自身毒素的耐受,这可能是毒素在进化中进行结构功能优化的重要保障机制(*Curr Biol*, 2022, 32: 3556-63.e3)。



蜈蚣毒性毒素受体通过突变耐受自我毒素

## 5. 两栖动物孔道形成蛋白 $\beta\gamma$ -CAT 功能研究

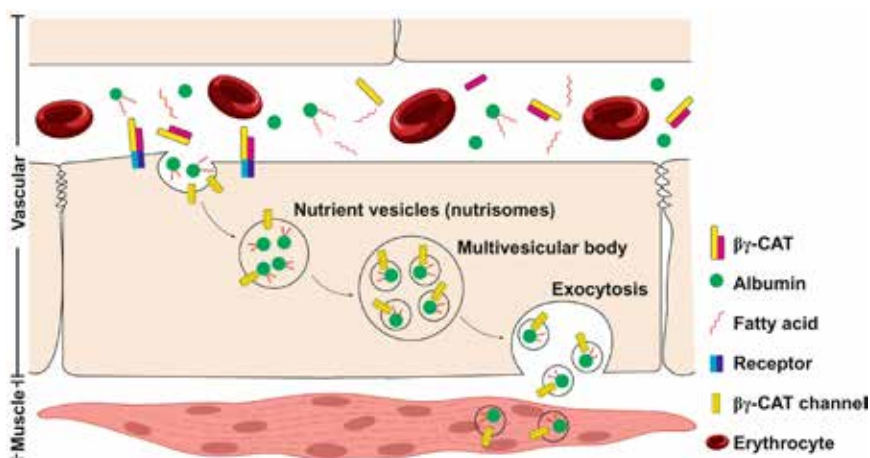
自然界中的动物由于生存环境的季节性变化而经历不同程度的营养缺乏过程。在饥饿状态和向组织实质细胞输送脂质产物时,从脂肪组织释放到血液中的脂肪酸可以与白蛋白结合,经由内皮细胞的跨细胞运输被组织实质细胞吸收,从而实现能量供应。然而,白蛋白和/或白蛋白结合的脂肪酸的细胞摄取和外排的方式和机制是目前有待解决的重要科学问题。

细胞膜系统是维持细胞与外界物质交流、环境适应的屏障,因此在进化过程中也产生了作用于细胞膜系统的孔道形成蛋白。但是,长期以来孔道形

成蛋白被认为是细胞死亡的诱导剂,主要作为微生物感染的毒力因子或宿主的免疫效应分子。重点实验室张云课题组在长期对两栖类动物大蹼铃蟾(*Bombina maxima*)的研究中发现了孔道形成蛋白  $\beta\gamma$ -CAT(*PNAS*, 2014; *J Immuno*, 2021),并揭示该蛋白机器受氧分压的精准调控组装(*J Biol Chem*, 2020)。在大量实验证据上,该课题组总结提出了以  $\beta\gamma$ -CAT 及其调控网络为代表的驱动细胞囊泡化输送的新型孔道形成蛋白系统,及该创新性系统作用于营养吸收和代谢调控的新范式(*Zool Res*, 2021)。

目前进一步揭示该创新性的驱动细胞囊泡化输送的孔道形成蛋白系统在两栖类动物大蹼铃蟾血液里呈常态化表达, 约占血液蛋白成份含量的千分之一, 是动物禁食的及时响应因子, 此类蛋白具有驱动大分子脂类营养物质跨内皮细胞输送, 为肌细胞提供营养的重要功能由于  $\beta\gamma$ -CAT 孔道形成蛋

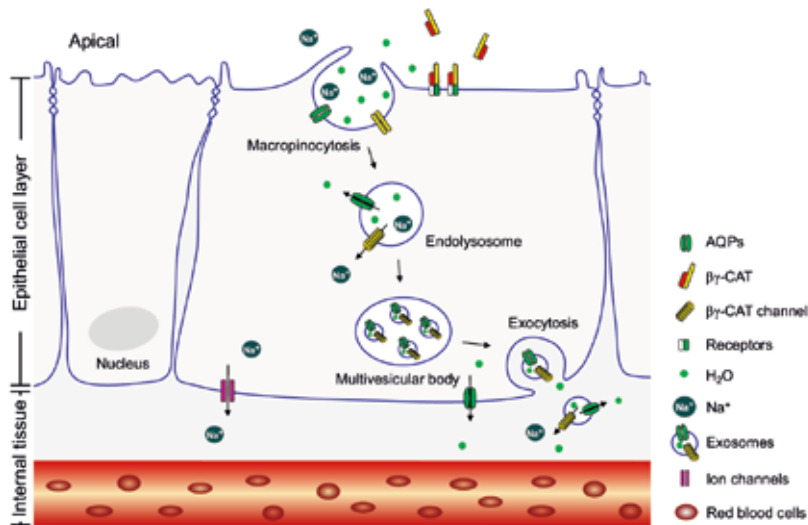
白系统介导了基础的细胞物质摄取和输送功能及其调控的细胞膜活性分子基础, 可以理性预测: 类似功能与机制的孔道形成蛋白系统在鱼类, 两栖爬行动物, 鸟类和哺乳动物中具有相应的保守性和普适性 (*FASEB J*, 2022, 36: e22533)。



两栖动物孔道形成蛋白  $\beta\gamma$ -CAT 系统驱动大分子脂类营养物质跨内皮转运

此外, 他们还研究了  $\beta\gamma$ -CAT 在蟾蜍维持水平衡中的作用。电刺激暂时性腾空蟾蜍皮肤分泌物增加了高渗胁迫下动物的死亡率,  $\beta\gamma$ -CAT 在蟾蜍的渗透调节器官中呈组成型表达, 在渗透条件变化的情况下呈诱导型表达。该蛋白在体内和体外诱导并参与细胞的巨胞饮进程, 在胞外高渗条件下,  $\beta\gamma$ -CAT 刺激巨胞饮作用以促进水的输入, 并增强外泌体的释放, 同时调节水通道蛋白的分布。该研究

揭示了除了膜整合的水通道蛋白外, 一种分泌型孔道形成蛋白可以通过诱导巨胞饮作用和促进外泌体的释放来促进蟾蜍在渗透胁迫下维持水分。该工作阐明了一种分泌型孔道形成蛋白在水转运和水平衡中的作用, 可以解释孔道形成蛋白复合物在促进水、 $\text{Na}^+$  和水通道蛋白的内化、运输和释放中发挥作用, 共同维持蟾蜍细胞的体积调节和水的平衡 (*Commun Biol*, 2022, 5: 730)。



孔道形成蛋白  $\beta\gamma$ -CAT 参与水转运和水平衡

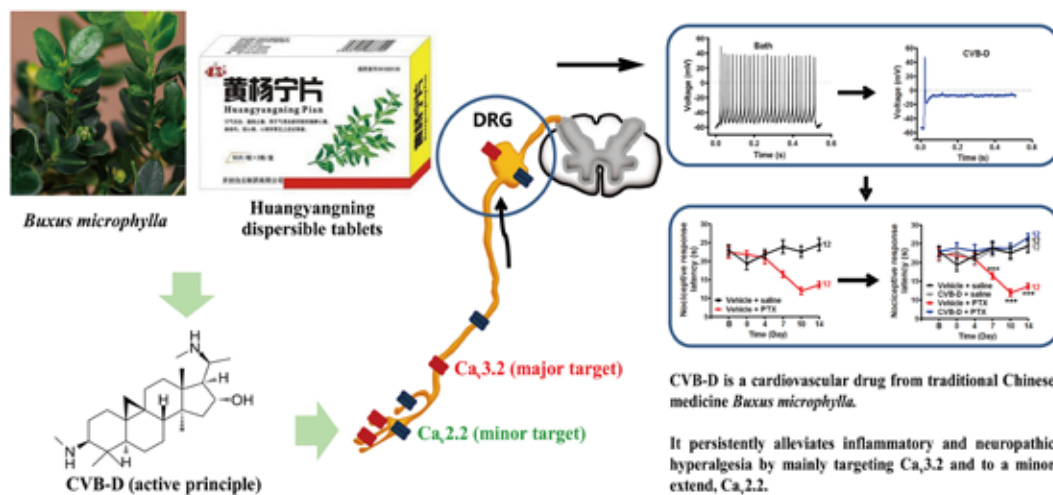
## 6. 发现黄维黄杨星 D 发挥外周镇痛的分子机制

疼痛是人们寻求医疗护理的最常见原因之一，是全球主要的健康和社会经济负担。电压激活钙离子通道两种亚型在痛觉炎症信号传输中起主要作用，即电压激活的  $Ca_v3.2$  通道和高压激活的  $Ca_v2.2$  通道。 $Ca_v3.2$  通道主要贡献在于伤害感受神经元的信号传导，而  $Ca_v2.2$  通道的主要作用位于背角处的突触传递。它们的表达与通道门控调控对疼痛病理学发生发展至关重要，因此它们被作为潜在的重要镇痛药物研发与治疗靶点。

小叶黄杨是数百年来广泛用于心血管疾病管理的传统中药。得益于其传统用途，小叶黄杨的主要活性成分环维黄杨星 D (CVB-D)，被开发为黄杨宁分散片，该药于 2009 年获得国家食品药品监督管理总局 (CFDA) 批准，用于治疗冠心病、心绞痛、心律失常甚至心力衰竭患者。CVB-D 作为著名的中医药分子，引起了众多科学家的关注，据报道其对肿瘤、缺血性脑卒中、登革热等人类疾病具有更广泛的有益潜力。

重点实验室杨建课题组研究揭示了 CVB-D 的局部 (足底内) 或系统给药 (腹腔内) 显著减轻了

炎症和神经性疼痛小鼠的伤害性反应。值得注意的是，尽管 CVB-D 具有多种生物活性，但其潜在的分子靶点仍然很模糊。相比之下，在本研究中，他们发现 CVB-D 是一种有效的抑制剂， $IC_{50}$  值在低微摩尔范围内，对镇痛药物开发的两个重要靶标， $Ca_v2.2$  (N-型) 和  $Ca_v3.2$  (T-型) 通道。值得注意的是，CVB-D 对分布在初级传入神经元中的关键伤害性离子通道 / 受体的作用可以忽略不计，包括  $Na_v1.7$ 、 $Na_v1.8$ 、TRPV1、TPRA1、TRPM8、ASIC3、 $P_2X_2$  和  $P_2X_4$ 。结合生理和动物实验，他们发现 CVB-D 主要针对  $Ca_v3.2$ ，可以降低 DRG 神经元的兴奋性，缓解机械性异常性疼痛和热痛觉过敏。值得注意的是，CVB-D 表明对紫杉醇 (PTX) 诱导的周围神经病变具有有效的镇痛作用。因此，连同其有希望的抗肿瘤潜力，目前的研究结果为 CVB-D 在疼痛管理中的进一步发展提供了第一个和实质性的证据，特别是对于接受 PTX 治疗的患者，以提高治疗效果，并防止发展顽固性痛觉过敏 (*Front Pharmacol*, 2022, 13: 1081697)。



黄维黄杨星 D 发挥外周镇痛的分子机制

## 四、平台资源

### 1. 从森林山蛭毒液中发掘的活性多肽获得抗缺血性脑卒中 1.1 类新药临床批文



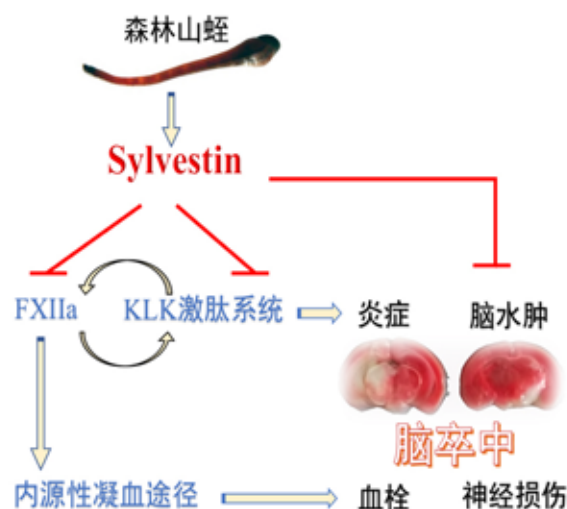
重点实验室赖仞课题组从森林山蛭毒液中发掘的活性多肽获得国家药品监督管理局颁发的抗缺血性脑卒中 1.1 类新药临床试验通知书(受理号: CXHL2200443; 通知书编号: 2022LP01489), 这是全球首个同时靶向凝血因子 XIIa(FXIIa) 和激肽释放酶(KLK) 获批临床的抑制剂。该批文也是他们基于动物毒素获批的第二个多肽 1.1 类新药临床批文。

卒中是一种因脑供血障碍而引起脑器质性损伤的疾病, 严重影响和危害人类生命健康及生活质量的疾病, 是全球导致寿命损失的第一位疾病。我国总体卒中终生发病风险为 39.9%, 居全球首位。随着人口老龄化进程, 我国的卒中死亡率、致残率均迅速增长, 进一步加重社会负担。缺血性脑卒中病理机制复杂, 研究进展缓慢。现有药物效果不明显, 且有高出血倾向, 急需有效、安全治疗卒中的药物。

该团队从森林山蛭毒液中发掘了可同时靶向 FXIIa 和 KLK 的双功能抑制剂 sylvestin 并获专利授权(ZL 201610979895.7)。FXIIa 引发内源性凝血途径激活而导致血栓。FXIIa 也激活接触-激肽系统而导致神经性炎症和死亡。因此, 抑制血栓形成及发炎成为卒中新药研发的重要方向。sylvestin

可同时抑制血栓形成和炎症反应(*Cell Mol Life Sci*, 2022)。与其他药物相比, sylvestin 出血倾向非常低。

基于该候选药物(ZKLJ02), 昆明龙津药业股份有限公司和中国科学院昆明动物研究所共同成立云南中科龙津生物科技有限公司, 推进该药物的研发。动物实验显示 ZKLJ02 通过抑制 FXIIa 和 KLK, 抑制微血栓形成, 减低脑梗死百分比, 改善神经行为学缺损症状, 促进神经功能修复、显著降低死亡率, 对缺血性脑卒中显示良好治疗作用。



森林山蛭蛋白酶抑制剂 sylvestin 靶向 FXIIa 和激肽释放酶治疗缺血性脑卒中

## 2. 具有减缓近视发生功能新型灯具的开发与推广

重点实验室胡新天学科组还开发出具有减缓近视发生功能新型灯具, 并顺利地在全国 118 所学校(单位)进行推广试点工作。在使用了减缓近视发生功能新型灯具的 118 所学校(单位)中, 学科组选取了安徽省合肥市、云南省景东县、云南省昭通市等 4 个城市中的志成中学、果珠中学、尖山中学、鱼洞小学、沟口小学、陇家湾小学等共计 8 所学校中的 4053 人次(云南 2167 人次、合

肥 1886 人次)进行了为期 6-12 个月的跟踪调查。跟踪调查分若干次进行。客观的屈光测量结果是, 在减缓眼轴增长、减少近视发生方面具有明显效果, 可使学生近视增加百分比减少 3%。主观问卷调查结果是, 学生们对新光源的使用感受非常好, 舒适度高、不易疲劳、亮度和均匀度高, 大大优于旧光源。使用者非常喜欢减缓近视发生灯具。学生使用减缓近视发生灯具的效果也达到预期目标。

## 科研项目一览表 (经费单位: 万元)

序号	项目 / 课题名称	类别 / 来源	年限	新增经费	项目 / 课题负责人	作用
1	长期记忆的泛化、遗忘和消除的关系及神经机制研究	科技创新 2030 重大项目	2022-2027	400	徐 林	主持
2	构建基因编辑猕猴模型的技术体系	科技创新 2030 重大项目	2022-2026	522.59	姚永刚	参与
3	猕猴全脑单细胞分辨立体定位三维图谱	科技创新 2030 重大项目	2022-2027	300	吴 晶	参与
4	哺乳类动物全脑介观立体定位三维图谱	科技创新 2030 重大项目	2022-2027	150	杨跃雄	参与
5	感染诱发阿尔茨海默病的遗传与表现遗传机制	科技创新 2030 青年项目	2022-2027	500	张登峰	主持
6	畜禽绿色抗炎抗病增效产品制造 - 抗菌蛋白 / 肽高效表达与生产	国家重点研发计划课题	2022-2026	280	段自磊	主持
7	新型冠状病毒化合物的体内外药效学评价和临床前研究	国家重点研发计划课题	2023-2025	140	郑永唐	主持
8	高黎贡山地区媒介生物安全风险评估与预测	国家重点研发计划课题	2022-2025	30	李 娟	参与
9	双相障碍的病因学	NSFC- 国家杰出青年基金	2023-2027	400	李 明	主持
10	精神疾病跨诊断表型的遗传机理	NSFC- 国家优秀青年基金	2023-2025	200	肖 潇	主持
11	GLT8D1 抑制铁死亡促进肿瘤免疫逃逸的功能与机制研究	NSFC- 重点项目	2023-2027	261	陈勇彬	主持
12	阿尔茨海默病遗传风险基因座内多变异 - 多基因协同作用的分子机制	NSFC- 重点项目	2023-2027	272	姚永刚	主持
13	利用树鼯为模型研究人类单纯疱疹病毒感染机制	NSFC- 云南省联合基金重点项目	2023-2027	239	周巨民	主持
14	海马齿状回多形层参与嗅觉工作记忆的局部微环路机制	NSFC- 面上项目	2023-2026	54	徐 林	主持
15	SETD1A c.4582-2delAG>- 变异影响神经发育参与精神分裂症发生的机制探索	NSFC- 面上项目	2023-2026	52	常 宏	主持
16	HECTD3 通过泛素化修饰 STAT1 促进巨噬细胞分化抵抗乳腺癌的研究	NSFC- 面上项目	2023-2025	20.8	杨传雨	参与
17	NeuroD1/Dlx2 调控猕猴星形胶质细胞转分化对脑出血损伤的修复作用	NSFC- 青年科学基金项目	2022-2024	30	吴 晶	主持
18	蝙蝠通过其唾液腺毒素诱导的免疫耐受机制研究	NSFC- 青年科学基金项目	2023-2025	30	方鸣谦	主持
19	LncRNA CDKN2B-AS1 以 CUG 起始翻译的小肽 66CTG 促进三阴性乳腺癌细胞增殖研究	NSFC- 青年科学基金项目	2023-2025	30	梁慧春	主持
20	早期体内抗原 1(EEA1) 基因变异参与阿尔茨海默病的分子机制	NSFC- 青年科学基金项目	2023-2025	30	徐 敏	主持





序号	项目 / 课题名称	类别 / 来源	年限	新增经费	项目 / 课题负责人	作用
21	S-亚硝基谷胱甘肽还原酶负向调节NLRP3炎症小体激活的分子机制研究	NSFC-青年科学基金项目	2023-2025	30	刘前进	主持
22	oxLDL/CD36通路在SIV感染猕猴急性期脑区损伤差异中的作用及机制研究	NSFC-青年科学基金项目	2023-2025	30	宋天章	主持
23	RNA m5C修饰识别蛋白YBX1调控HIV-1病毒早期复制的分子机制研究	NSFC-青年科学基金项目	2023-2025	30	张婷	主持
24	LncRNAUCA1通过上调CyclinD1促进基底型乳腺癌进展的机制研究	NSFC-地区科学基金项目	2023-2025	32	梁慧春	参与
25	特别研究助理	中科院特别研究助理资助项目	2022-2024	100	李世武	主持
26	BNT3A2转基因小鼠新冠病毒感染模型与感染机制研究	中科院西部青年学者专项	2023-2025	50	许凌	主持
27	技术支撑人才	中科院关键技术人才	2022-2024	30	吴晶	主持
28	青年创新促进会	中科院基地和人才专项	2023-2026	80	徐敏	主持
29	青年创新促进会	中科院基地和人才专项	2023-2026	80	刘前进	主持
30	靶向蛋白酶激活受体的抗动脉粥样硬化1类化学新药FX18冻干粉针剂临床前研究	云南省重大科技专项计划生物医药专项	2022-2024	300	唐小芄	主持
31	治疗胶质瘤靶向药物乐卡地平临床前研究	云南省重大科技专项计划生物医药专项	2022-2024	300	陈勇彬	主持
32	新型皮肤屏障修复和抗衰老多肽研究开发	云南实验室建设专项	2022-2024	300	赖仞	参与
33	以自噬-溶酶体系统为靶点的阿尔茨海默病药物研发	云南省兴滇英才支持计划-青年人才专项	2023-2027	95	罗荣灿	主持
34	青年人才	云南省兴滇英才支持计划	2023-2027	56	李鸿丽	主持
35	高端外国专家	云南省兴滇英才支持计划	2022-2024	60	周巨民	主持
36	Angiopoietin-1对乳腺癌血管新生的调控研究	云南省青年科学基金项目	2022-2024	10	梁慧春	主持
37	SIV感染中国猕猴活动性结核期组织病毒库及免疫活化特征研究	云南省青年科学基金项目	2022-2025	10	宋天章	主持
38	基于金黄地鼠模型研究新冠肺炎发病和免疫保护中的T细胞调控机制	云南省应用基础研究计划重点项目	2022-2025	50	郑宏毅	主持
39	Synaptotagmin 14(SYT14)通过影响小脑浦肯野神经元功能参与情感障碍的机制研究	云南省应用基础研究计划面上项目	2022-2025	10	肖潇	主持
40	从人类高级认知功能角度探索双相情感障碍的发病机理和进化起源	云南省应用基础研究计划面上项目	2022-2025	10	王路	主持
41	甲醛长期侧脑室注射诱导猕猴AD模型的病理分级研究	云南省应用基础研究计划面上项目	2022-2025	10	王文超	主持

序号	项目 / 课题名称	类别 / 来源	年限	新增经费	项目 / 课题负责人	作用
42	HECTD3 在乳腺肿瘤微环境中的功能和机制研究	云南省应用基础研究计划面上项目	2022-2025	10	梁慧春	主持
43	小片段 CRE 启动子靶向序列 (PTS) 作用机制的研究	云南省应用基础研究计划面上项目	2022-2025	10	叶云双	主持
44	猕猴脑内注射帕金森病患者迷走神经匀浆导致帕金森病发生的可能性初探	云南省应用基础研究计划面上项目	2022-2025	10	李浩	主持
45	院士后备人才	云南省科协	2022-2024	6	徐林	主持
46	春城高层次创新创业团队	昆明市科技局	2022-2027	1500	赖仞	主持
47	新型低出血风险抗血栓多肽 I 类新药研发	重庆市教育委员会渝高校与中科院所属院所合作项目	2022-2024	437.5	赖仞	参与
48	$\alpha, \beta$ - 不饱和酰胺类化合物改善脑血流治疗 AD 的活性及作用机制研究	临港实验室“求索杰出青年计划”开放课题	2022-2024	150	李津南	主持

## 发表论文列表 (\* 为通讯作者, # 为共同第一作者)

### 1. 第一单位 SCI 论文

- Pang W, Lu Y, Zhao YB, Shen F, Fan CF, Wang Q, He WQ, He XY, Li ZK, Chen TT, Yang CX, Li YZ, Xiao SX, Zhao ZJ, Huang XS, Luo RH, Yang LM, Zhang M, Dong XQ, Li MH, Feng XL, Zhou QC, Qu W, Jiang S\*, Ouyang S\*, Zheng YT\*. A variant-proof SARS-CoV-2 vaccine targeting HR1 domain in S2 subunit of spike protein. *Cell Res*, 2022, 32(12): 1068-1085.
- Li F, Liang H, You H, Xiao J, Xia H, Chen X, Huang M, Cheng Z, Yang C, Liu W, Zhang H, Zeng L, Wu Y, Ge F, Li Z, Zhou W, Wen Y, Zhou Z, Liu R, Jiang D, Xie N, Liang B, Liu Z\*, Kong Y\*, Chen C\*. Targeting HECTD3-IKK $\alpha$  axis inhibits inflammation-related metastasis. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 264.
- Li M, Tang X\*, Liao Z, Shen C, Cheng R, Fang M, Wang G, Li Y, Tang S, Xie L, Zhang Z, Kamau PM, Mwangi J, Lu Q, Li Y, Wang Y, MacKeigan DT, Cerenzia EGG, Ni H\*, Lai R\*. Hypoxia and low temperature upregulate transferrin to induce hypercoagulability at high altitude. *Blood*, 2022, 140(19): 2063-2075.
- Ma G, Zhang DF, Zou QC, Xie X, Xu L, Feng XL, Li X, Han JB, Yu D, Deng ZH, Qu W, Long J, Li MH\*, Yao YG\*, Zeng J\*. SARS-CoV-2 Spike protein S2 subunit modulates  $\gamma$ -secretase and enhances amyloid- $\beta$  production in COVID-19 neuropathy. *Cell Discov*, 2022, 8(1): 99.
- Li Y, Ma C, Li S, Wang J, Li W, Yang Y, Li X, Liu J, Yang J, Liu Y, Li K, Li J, Huang D, Chen R, Lv L, Xiao X, Li M, Luo XJ\*. Regulatory variant rs2535629 in ITIH3 intron confers schizophrenia risk by regulating CTCF binding and SFMBT1 expression. *Adv Sci*, 2022, 9(6): e2104786.
- Zheng HY, Wang XH, He XY, Chen M, Zhang MX, Lian XD, Song JH, Hu Y, Pang W, Wang Y, Hu ZF, Lv LB, Zheng YT\*. Aging induces severe SIV infection accompanied by an increase in follicular CD8+ T cells with overactive STAT3 signaling. *Cell Mol Immunol*, 2022, 19(9): 1042-1053.
- Li S, Li J, Liu J, Wang J, Li X, Huo Y, Li Y, Liu Y, Li M, Xiao X, Luo XJ\*. Regulatory variants at



- 2q33.1 confer schizophrenia risk by modulating distal gene TYW5 expression. *Brain*, 2022, 145(2): 770-786.
- 8) Wang J, Li S, Li X, Liu J, Yang J, Li Y, Li W, Yang Y, Li J, Chen R, Li K, Huang D, Liu Y, Lv L, Li M, Xiao X, Luo XJ\*. Functional variant rs2270363 on 16p13.3 confers schizophrenia risk by regulating NMRAL1. *Brain*, 2022, 145(7): 2569-2585.
  - 9) Chen R, Yang Z, Liu J, Cai X, Huo Y, Zhang Z, Li M\*, Chang H\*, Luo XJ\*. Functional genomic analysis delineates regulatory mechanisms of GWAS-identified bipolar disorder risk variants. *Genome Med*, 2022, 14(1): 53.
  - 10) Zhang CY, Xiao X, Zhang Z, Hu Z\*, Li M\*. An alternative splicing hypothesis for neuropathology of schizophrenia: evidence from studies on historical candidate genes and multi-omics data. *Mol Psychiatry*, 2022, 27(1): 95-112.
  - 11) Xiao X, Zhang CY, Zhang Z, Hu Z\*, Li M\*, Li T\*. Revisiting tandem repeats in psychiatric disorders from perspectives of genetics, physiology, and brain evolution. *Mol Psychiatry*, 2022, 27(1): 466-475.
  - 12) Li M\*, Li T\*, Xiao X, Chen J, Hu Z\*, Fang Y\*. Phenotypes, mechanisms and therapeutics: insights from bipolar disorder GWAS findings. *Mol Psychiatry*, 2022, 27(7): 2927-2939.
  - 13) Chen X, Deng S, Wang W, Castiglione S, Duan Z, Luo L, Cianci F, Zhang X, Xu J, Li H, Zhao J, Kamau PM, Zhang Z, Mwangi J, Li J, Shu Y\*, Hu X\*, Mazzanti M\*, Lai R\*. Human antimicrobial peptide LL-37 contributes to Alzheimer's disease progression. *Mol Psychiatry*, 2022, 27(11): 4790-4799.
  - 14) Jin L, Jiang BG, Yin Y, Guo J, Jiang JF, Qi X, Crispell G, Karim S\*, Cao WC\*, Lai R\*. Interference with LT $\beta$ R signaling by tick saliva facilitates transmission of Lyme disease spirochetes. *PNAS*, 2022, 119(47): e2208274119.
  - 15) Fang M, Tang X, Zhang J, Liao Z, Wang G, Cheng R, Zhang Z, Zhao H, Wang J, Tan Z, Kamau PM, Lu Q, Liu Q, Deng G\*, Lai R\*. An inhibitor of leukotriene-A<sub>4</sub> hydrolase from bat salivary glands facilitates virus infection. *PNAS*, 2022, 119(10): e2110647119.
  - 16) Wang G, Zhang M, Meng P, Long C, Luo X, Yang X, Wang Y, Zhang Z, Mwangi J, Kamau PM, Dai Z, Ke Z, Zhang Y, Chen W, Zhao X, Ge F, Lv Q, Rong M, Li D, Jin Y\*, Sheng X\*, Lai R\*. Anticarin- $\beta$  shows a promising anti-osteosarcoma effect by specifically inhibiting CCT4 to impair proteostasis. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(5): 2268-2279.
  - 17) Jiang D, Qiu T, Peng J, Li S, Tala, Ren W, Yang C, Wen Y, Chen CH, Sun J, Wu Y, Liu R, Zhou J, Wu K, Liu W, Mao X\*, Zhou Z\*, Chen C\*. YB-1 is a positive regulator of KLF5 transcription factor in basal-like breast cancer. *Cell Death Differ*, 2022, 29(6): 1283-1295.
  - 18) Liu K, Jiang L, Shi Y, Liu B, He Y, Shen Q, Jiang X, Nie Z, Pu J, Yang C, Chen Y\*. Hypoxia-induced GLT8D1 promotes glioma stem cell maintenance by inhibiting CD133 degradation through N-linked glycosylation. *Cell Death Differ*, 2022, 29(9): 1834-1849.
  - 19) Wang Y, Yin C, Zhang H, Kamau PM, Dong W, Luo A, Chai L, Yang S\*, Lai R\*. Venom resistance mechanisms in centipede show tissue specificity. *Curr Biol*, 2022, 32(16): 3556-3563.e3.
  - 20) Shahzad M, Chen H, Akhtar T, Rafi A, Zafar MS, Zheng YT\*. Human immunodeficiency virus: The potential of medicinal plants as antiretroviral therapy. *J Med Virol*, 2022, 94(6): 2669-2674.
  - 21) Chen R, Liu J, Li S, Li X, Huo Y, Yao YG, Xiao X, Li M, Luo XJ\*. Functional genomics elucidates regulatory mechanisms of Parkinson's disease-associated variants. *BMC Med*, 2022, 20(1): 68.
  - 22) Zeng J\*, Xie X, Feng XL, Xu L, Han JB, Yu D, Zou QC, Liu Q, Li X, Ma G, Li MH\*, Yao YG\*. Specific inhibition of the NLRP3 inflammasome suppresses immune overactivation and alleviates COVID-19 like pathology in mice. *EbioMedicine*, 2022, 75: 103803.
  - 23) Liao Z, Tang X, Chen W, Jiang X, Chen Z, He K, Li Q, Duan Z, He X, Kamau PM, Lv L, Zhang Z,

- Rong M, Lv Q, Lai R\*. Shrew's venom quickly causes circulation disorder, analgesia and hypokinesia. *Cell Mol Life Sci*, 2022, 79(1): 35.
- 24) Zhang Z, Shen C, Fang M, Han Y, Long C, Liu W, Yang M, Liu M, Zhang D, Cao Q, Chen X, Fang Y, Lu Q, Hou Z, Li Y, Liu Z, Lei X, Ni H\*, Lai R\*. Novel contact-kinin inhibitor sylvestin targets thromboinflammation and ameliorates ischemic stroke. *Cell Mol Life Sci*, 2022, 79(5): 240.
- 25) Dang X, Zhang Z\*, Luo XJ\*. Mendelian randomization study using dopaminergic neuron-specific eQTL nominates potential causal genes for Parkinson's Disease. *Mov Disord*, 2022, 37(12): 2451-2456.
- 26) Du G, Sun J, Li Z, Zhang Q, Liu W, Yang C, Zhao P, Wang X, Yin Q, Luo Y, Song J, Wen Y, Wang H, Chen CH, Hu G, Zhou Z, Mao X, Liu W, Liu Z\*, Jiang D\*, Chen C\*. A feedforward circuit between KLF5 and lncRNA KPRT4 contributes to basal-like breast cancer. *Cancer Lett*, 2022, 534: 215618.
- 27) Liu R\*, Yang G, Bao M, Zhou Z, Mao X, Liu W, Jiang X, Zhu D, Ren X, Huang J\*, Chen C\*. STAMB-PL1 promotes breast cancer cell resistance to cisplatin partially by stabilizing MKP-1 expression. *Oncogene*, 2022, 41(16): 2265-2274.
- 28) Dai X, Wang X, Yafng C, Huang M, Zhou Z, Qu Y, Cui X, Liu R\*, Chen C\*. Human fibroblasts facilitate the generation of iPSCs-derived mammary-like organoids. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13(1): 377.
- 29) Jiao L, Su LY, Liu Q, Luo R, Qiao X, Xie T, Yang LX, Chen C, Yao YG\*. GSNOR deficiency attenuates MPTP-induced neurotoxicity and autophagy by facilitating CDK5 S-nitrosation in a mouse model of Parkinson's disease. *Free Radic Biol Med*, 2022, 189: 111-121.
- 30) Li S, Ma C, Li Y, Chen R, Liu Y, Wan LP, Xiong Q, Wang C, Huo Y, Dang X, Yang Y, Lv L, Chen X, Sheng N\*, Li W\*, Luo XJ\*. The schizophrenia-associated missense variant rs13107325 regulates dendritic spine density. *Transl Psychiatry*, 2022, 12(1): 361.
- 31) Chen W, Zhang L, Liu S\*, Chen C\*. Advances in biomarkers and endogenous regulation of breast cancer stem cells. *Cells*, 2022, 11(19): 2941.
- 32) Su LY, Li Y, Liu Q, Jiao L, Shen J, Yang LX, Yuan TF\*, Yao YG\*. Decreased peripheral mtDNA in methamphetamine use disorder. *Sci China Life Sci*, 2022, 65(3): 648-650.
- 33) Zhao Z, Shi ZH, Ye CJ, Zhang Y\*. A pore-forming protein drives macropinocytosis to facilitate toad water maintaining. *Commun Biol*, 2022, 5(1): 730.
- 34) Ye M, Chen X, Duo L, Ma J, Cao L, Zhang C\*, Zheng YT\*. Identification of two novel HIV-1 circulating recombinant forms of CRF111\_01C and CRF116\_0108 in southwestern Yunnan, China. *Virulence*, 2022, 13(1): 19-29.
- 35) Xue R, Yang K, Xiao F, Yang L, Chen G, Li Y, Ye Y, Chen K, Smith ST, Li G, Kong Q, Zhou J\*. *dNA-GLU* extends life span and promotes fitness and stress resistance in *Drosophila*. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(22): 14433.
- 36) Kamau PM, Li H, Yao Z, Han Y, Luo A, Zhang H, Boonyarat C, Yenjai C, Mwangi J, Zeng L, Yang S, Lai R\*, Luo L\*. Potent Ca<sub>v</sub>3.2 channel inhibitors exert analgesic effects in acute and chronic pain models. *Biomed Pharmacother*, 2022, 153: 113310.
- 37) Su DY, Gong Y, Li SY, Yang J, Nian Y. Cyclovirobuxine D, a cardiovascular drug from traditional Chinese medicine, alleviates inflammatory and neuropathic pain mainly via inhibition of voltage-gated Ca<sub>v</sub>3.2 channels. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1081697.
- 38) Luo L, Kamau PM, Lai R\*. Bioactive peptides and proteins from wasp venoms. *Biomolecules*, 2022, 12(4): 527.
- 39) Jiang L, Liu C, Zhao B, Ma C, Yin Y, Zhou Q, Xu L\*, Mao R\*. Time of day-dependent alteration of hippocampal rac1 activation regulates contextual fear memory in rats. *Front Mol Neurosci*, 2022, 15: 871679.



- 40) Jiang X, Tang L, Yuan Y, Wang J, Zhang D, Qian K, Cho WC, Duan L\*. NcRNA-mediated high expression of HMMR as a prognostic biomarker correlated with cell proliferation and cell migration in lung adenocarcinoma. *Front Oncol*, 2022, 12: 846536.
- 41) Jiang X, Chen X, Guo J, Zhou F, Pu J, Mutti L\*, Niu X\*. Identification and validation of lncRNA-AC087588.2 in lung adenocarcinoma: a novel prognostic and diagnostic indicator. *Front Mol Biosci*, 2022, 9: 923584.
- 42) Shi ZH, Zhao Z, Liu LZ, Bian XL, Zhang Y\*. Pore-forming protein  $\beta\gamma$ -CAT promptly responses to fasting with capacity to deliver macromolecular nutrients. *FASEB J*, 2022, 36(10): e22533.
- 43) Zhou GF, Xie CQ, Xue JX, Wang JB, Yang YZ, Zheng CB, Luo RH, Yang RH, Chen W, Yang LM, Wang YP, Zhang HB\*, He YP\*, Zheng YT\*. Identification of 6 $\omega$ -cyclohexyl-2-(phenylamino carbonyl-methylthio)pyrimidin-4(3H)-ones targeting the ZIKV NS5 RNA dependent RNA polymerase. *Front Chem*, 2022, 10: 1010547.
- 44) Lu Y, Zhang MX, Pang W, Song TZ, Zheng HY, Tian RR, Zheng YT\*. Transcription factor ZNF683 inhibits SIV/HIV replication through regulating IFN $\gamma$  secretion of CD8+ T cells. *Viruses*, 2022, 14(4): 719.
- 45) Zhu T, Zhang L, Li C, Tan X, Liu J, Huiqin Li, Fan Q, Zhang Z, Zhan M, Fu L, Luo J, Geng J\*, Wu Y\*, Zou X\*, Liang B\*. The S100 calcium binding protein A11 promotes liver fibrogenesis by targeting TGF- $\beta$  signaling. *J Genet Genomics*, 2022, 49(4): 338-349.
- 46) Huang XS, Tian RR, Ma MD, Luo RH, Yang LM, Peng GH, Zhang M, Dong XQ, Zheng YT\*. Bromodomain and extra-terminal inhibitor BMS-986158 reverses latent HIV-1 infection *in vitro* and *ex vivo* by increasing CDK9 phosphorylation and recruitment. *Pharmaceuticals(Basel)*, 2022, 15(3): 338.
- 47) He WQ, He XY, Lu Y, Zhang S, Zhang MX, Zheng YT\*, Pang W\*. HIV-1 but not SIV<sub>mac239</sub> induces higher interferon- $\alpha$  antiviral state in chronic infected northern pig-tailed macaques (*Macaca leonina*). *Microbes Infect*, 2022, 24(5): 104970.
- 48) Han Y, Kamau PM, Lai R, Luo L. Bioactive peptides and proteins from centipede venoms. *Molecules*, 2022, 27(14): 4423.
- 49) Hu YZ, Yang H, Li H, Lv LB, Wu J, Zhu Z, Zhang YH, Yan FF, Fan SH, Wang SX\*, Zhao JP\*, Qi Q\*, Huang CB\*, Hu XT\*. Low color temperature artificial lighting can slow myopia development: Long-term study using juvenile monkeys. *Zool Res*, 2022, 43(2): 229-233.
- 50) Wei XS, Liu LZ, Bian XL, Zeng L, Lee WH, Lin L\*, Zhang Y\*, Wang QQ\*. Protein composition of extracellular vesicles from skin secretions of the amphibian *Bombina maxima*. *Zool Res*, 2022, 43(4): 687-690.
- 51) Song TZ, Zheng YT\*. Monkeypox, wild animals, and potential big problem. *Zool Res*, 2022, 43(4): 612-614.
- 52) Yu D, Long Y, Xu L, Han JB, Xi J, Xu J, Yang LX, Feng XL, Zou QC, Qu W, Lin J, Li MH, Yao YG\*. Infectivity of SARS-CoV-2 and protection against reinfection in rats. *Zool Res*, 2022, 43(6): 945-948.
- 53) Tan X, Zhu T, Zhang L, Fu L, Hu Y, Li H, Li C, Zhang J, Liang B\*, Liu J\*. *miR-669a-5p* promotes adipogenic differentiation and induces browning in preadipocytes. *Adipocyte*, 2022, 11(1): 120-132.
- 54) Wu J, Peng S, Zhang Y, Pan B, Chen H, Hu X\*, Gong NJ\*. Developmental trajectory of magnetic susceptibility in the healthy rhesus macaque brain. *NMR Biomed*, 2022, 35(9): e4750.
- 55) Li H, Gan X, Pan L, Zhang Y, Hu X\*, Wang Z\*. EGF/bFGF promotes survival, migration and differentiation into neurons of GFP-labeled rhesus monkey neural stem cells xenografted into the rat brain. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, 620: 76-82.
- 56) Wang N, Tan Y, Zhou Q\*, Mao R\*, Yang Y\*. The impairment of the hippocampal neuro-vascular unit precedes changes in spatial cognition in naturally aged rats. *Neurosci Lett*, 2022, 776: 136580.

## 2. 共同第一作者或通讯作者 SCI 论文 (非第一单位)

- 1) Zhang G<sup>#</sup>, Cong Y<sup>#</sup>, Liu FL<sup>#</sup>, Sun J<sup>#</sup>, Zhang J, Gao G, Zhou L, Yang W, Song Q, Wang F, Liu K, Qu J, Wang J, He M, Feng S, Baimanov D, Xu W, Luo RH, Long XY, Liao S, Fan Y, Li YF, Li B, Shao X, Wang G, Fang L, Wang H, Yu XF, Chang YZ, Zhao Y, Li L, Yu P, Zheng YT<sup>\*</sup>, Boraschi D, Li H<sup>\*</sup>, Chen C<sup>\*</sup>, Wang L<sup>\*</sup>, Li Y<sup>\*</sup>. A nanomaterial targeting the spike protein captures SARS-CoV-2 variants and promotes viral elimination. *Nat Nanotechnol*, 2022, 17(9): 993-1003.
- 2) Shen QS<sup>#</sup>, Han YF<sup>#</sup>, Wu K<sup>#</sup>, He YM, Jiang XL, Liu PS, Xia CF, Xiong QX, Liu R, Chen QM, Zhang Y, Zhao S<sup>\*</sup>, Yang CP<sup>\*</sup>, Chen YB<sup>\*</sup>. MrgprF acts as a tumor suppressor in cutaneous melanoma by restraining PI3K/Akt signaling. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 147.
- 3) Long Y<sup>#</sup>, Sun J<sup>#</sup>, Song TZ<sup>#</sup>, Liu T<sup>#</sup>, Tang F<sup>#</sup>, Zhang X<sup>#</sup>, Ding L<sup>#</sup>, Miao Y, Zhu W, Pan X, An Q, Qin M, Tong X, Peng X, Yu P, Zhu P, Xu J, Zhang X, Zhang Y, Liu D, Chen B, Chen H, Zhang L, Xiao G, Zuo J, Tang W, Zhou J, Li H, Xu Z, Zheng HY, Long XY, Qin Q<sup>\*</sup>, Gan Y<sup>\*</sup>, Ren J<sup>\*</sup>, Huang W<sup>\*</sup>, Zheng YT<sup>\*</sup>, Jin G<sup>\*</sup>, Gong L<sup>\*</sup>. CoVac501, a self-adjuvanting peptide vaccine conjugated with TLR7 agonists, against SARS-CoV-2 induces protective immunity. *Cell Discov*, 2022, 8(1): 9.
- 4) Zhou YF<sup>#</sup>, Yan BC<sup>#</sup>, Yang Q<sup>#</sup>, Long XY<sup>#</sup>, Zhang DQ, Luo RH, Wang HY, Sun HD, Xue XS<sup>\*</sup>, Zheng YT<sup>\*</sup>, Puno PT<sup>\*</sup>. Harnessing natural products by a pharmacophore-oriented semisynthesis approach for the discovery of potential anti-SARS-COV-2 agents. *Angew Chem Int Edit*, 2022, 61(28): e202201684.
- 5) An Y<sup>#</sup>, Li S<sup>#</sup>, Jin X<sup>#</sup>, Han JB<sup>#</sup>, Xu K<sup>#</sup>, Xu S<sup>#</sup>, Han Y, Liu C, Zheng T, Liu M, Yang M, Song TZ, Huang B, Zhao L, Wang W, Ruhan A, Cheng Y, Wu C, Huang E, Yang S, Wong G, Bi Y, Ke C, Tan W<sup>\*</sup>, Yan J<sup>\*</sup>, Zheng YT<sup>\*</sup>, Dai L<sup>\*</sup>, Gao GF<sup>\*</sup>. A tandem-repeat dimeric RBD protein-based COVID-19 vaccine ZF2001 protects mice and nonhuman primates. *Emerg Microbes Infect*, 2022, 11(1): 1058-1071.
- 6) Lu X<sup>#</sup>, Yao Z<sup>#</sup>, Wang Y<sup>#</sup>, Yin C, Li J, Chai L, Dong W, Yuan L, Lai R<sup>\*</sup>, Yang S<sup>\*</sup>. The acquisition of cold sensitivity during TRPM8 ion channel evolution. *PNAS*, 2022, 119(21): e2201349119.
- 7) Fu TT<sup>#</sup>, Sun YB<sup>#</sup>, Gao W<sup>#</sup>, Long CB, Yang CH, Yang XW, Zhang Y, Lan XQ, Huang S, Jin JQ, Murphy RW, Zhang Y<sup>\*</sup>, Lai R<sup>\*</sup>, Hillis DM<sup>\*</sup>, Zhang YP<sup>\*</sup>, Che J<sup>\*</sup>. The highest-elevation frog provides insights into mechanisms and evolution of defenses against high UV radiation. *PNAS*, 2022, 119(46): e2212406119.
- 8) Long Y<sup>#</sup>, Chong T<sup>#</sup>, Lyu X<sup>#</sup>, Chen L<sup>#</sup>, Luo X<sup>#</sup>, Faleti OD, Deng S, Wang F, He M, Qian Z, Zhao H, Zhou W, Guo X<sup>\*</sup>, Chen C<sup>\*</sup>, Li X<sup>\*</sup>. FOXD1 dependent RalAANXA2Src complex promotes CTC formation in breast cancer. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 301.
- 9) Shang MY<sup>#</sup>, Wu Y<sup>#</sup>, Zhang CY, Qi HX, Zhang Q, Huo JH, Wang L, Wang C<sup>\*</sup>, Li M<sup>\*</sup>. Bidirectional genetic overlap between bipolar disorder and intelligence. *BMC Med*, 2022, 20: 464.
- 10) Zhang Z<sup>#</sup>, Zhang Y<sup>#</sup>, Yu W<sup>#</sup>, Huo J, Zheng E, Zhang W, Li J<sup>\*</sup>. Hyper-excitability of corticothalamic PT neurons in mPFC promotes irritability in the mouse model of Alzheimer's disease. *Cell Rep*, 2022, 41(5): 111577.
- 11) Li X<sup>#</sup>, Zhao L<sup>#</sup>, Chen C<sup>\*</sup>, Nie J<sup>\*</sup>, Jiao B<sup>\*</sup>. Can EGFR be a therapeutic target in breast cancer? *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2022, 1877(5): 188789.
- 12) Shi R<sup>#</sup>, Zeng J<sup>#</sup>, Xu L<sup>#</sup>, Wang F, Duan X, Wang Y, Wu Z, Yu D, Huang Q<sup>\*</sup>, Yao YG<sup>\*</sup>, Yan J<sup>\*</sup>. A combination vaccine against SARS-CoV-2 and H1N1 influenza based on receptor binding domain trimerized by six-helix bundle fusion core. *EbioMedicine*, 2022, 85: 104297.
- 13) Duan Z<sup>#</sup>, Zhang J<sup>#</sup>, Chen X<sup>#</sup>, Liu M<sup>#</sup>, Zhao H, Jin L, Zhang Z, Luan N, Meng P, Wang J, Tan Z, Li Y<sup>\*</sup>, Deng G<sup>\*</sup>, Lai R<sup>\*</sup>. Role of LL-37 in thrombotic complications in patients with COVID-19. *Cell Mol Life Sci*, 2022, 79(6): 309.
- 14) Kong Y<sup>#</sup>, Ren W<sup>#</sup>, Fang H<sup>#</sup>, Shah NA<sup>#</sup>, Shi Y, You D, Zhou C, Jiang D, Yang C, Liang H, Liu W, Wang L,



- Gan W, Wan X, Li F\*, Li Z\*, Chen C\*, Xie N\*. Histone deacetylase inhibitors (HDACi) promote KLF5 ubiquitination and degradation in basal-like breast cancer, *Int J Biol Sci*, 2022, 18(5): 2104-2115.
- 15) Lin J<sup>#</sup>, Liu BY<sup>#</sup>, Zhang Y<sup>#</sup>, Lv L, Cheng DT, Zhang WH, Shi YL, Jiang XL, Tang L, Yuan YX, Zhai HQ, Shen QS, Xiong QX, Jin ZX, Chen YB\*, Yang CP\*. Gemin6 promotes c-Myc stabilisation and non-small cell lung cancer progression via accelerating AURKB mRNA maturation. *Clin Transl Med*, 2022, 12(4): e811.
  - 16) Sun P<sup>#</sup>, Wang L<sup>#</sup>, Yang Y, Zhang CY, Yang L, Fang Y\*, Li M\*. Common variants associated with AKAP11 expression confer risk of bipolar disorder. *Asian J Psychiatr*, 2022, 77: 103271.
  - 17) Li Y<sup>#</sup>, Cao L<sup>#</sup>, Ye M<sup>#</sup>, Xu R, Chen X, Ma Y, Tian RR, Liu FL, Zhang P, Kuang YQ, Zheng YT\*, Zhang C\*. Plasma virome reveals blooms and transmission of anellovirus in intravenous drug users with HIV-1, HCV and/or HBV infections. *Microbiol Spectr*, 2022, 10(4): e0144722.
  - 18) Xie X, Zheng YG, Chen H, Li J, Luo RH, Chen L, Zheng CB, Zhang S, Peng P, Ma D, Yang LM, Zheng YT, Liu H, Wang J. Structure-based design of tropane derivatives as a novel series of CCR5 antagonists with broad-spectrum anti-HIV-1 activities and improved oral bioavailability. *J Med Chem*, 2022, 65(24):16526-16540.
  - 19) Yin Q<sup>#</sup>, Zheng M<sup>#</sup>, Luo Q, Jiang D, Zhang H\*, Chen C\*. YB-1 as an oncoprotein: functions, regulation, post-translational modifications, and targeted therapy. *Cells*, 2022,11(7): 1217.
  - 20) Yuan B<sup>#</sup>, Lu X<sup>#</sup>, Yang M<sup>#</sup>, He Q, Cha Z, Fang Y, Yang Y, Xu L, Yan J, Lai R, Wang A\*, Yu X\*, Duan Z\*. A designed antimicrobial peptide with potential ability against methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *Front Microbiol*, 2022, 13:1029366.
  - 21) Luo A<sup>#</sup>, Wang A<sup>#</sup>, Kamau PM, Lai R\*, Luo L\*. Centipede venom: a potential source of ion channel modulators. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(13): 7105.
  - 22) Wang YT<sup>#</sup>, Long XY<sup>#</sup>, Ding X<sup>#</sup>, Fan SR, Cai JY, Yang BJ, Zhang XF, Luo RH, Yang L, Ruan T, Ren J, Jing CX, Zheng YT\*, Hao XJ\*, Chen DZ\*. Novel nucleocapsid protein-targeting phenanthridine inhibitors of SARS-CoV-2. *Eur J Med Chem*, 2022, 227: 113966.
  - 23) Qian W<sup>#</sup>, Zhou GF<sup>#</sup>, Ge X, Xue JX, Zheng CB, Yang LM, Gu XR, Li C, Xiong SD\*, Zheng YT\*, Zhou GC\*. Discovery of dehydroandrographolide derivatives with C19 hindered ether as potent anti-ZIKV agents with inhibitory activities to MTase of ZIKV NS5. *Eur J Med Chem*, 2022, 243: 114710.
  - 24) Zhang Q<sup>#</sup>, Huo JH<sup>#</sup>, Guo L, Wang L, Wang C\*, Li M\*. Common and rare variants within SP4 exert distinct molecular mechanisms contributing to the risk of schizophrenia. *Psychiatry Res*, 2022, 318: 114948.
  - 25) Yang D<sup>#</sup>, Dai Z<sup>#</sup>, Zhu P<sup>#</sup>, Wang G<sup>#</sup>, Sun B<sup>#</sup>, Li S, Hao J, Wang Y, Liu Y, Yu S, Lai R\*, Luo XD\*, Zhao X\*. High throughput-screening of native herbal compounds identifies taccaoside A as a cytotoxic compound that mediates RAS signaling in cancer stem cells. *Phytomedicine*, 2022, 108: 154492.
  - 26) Feng XL<sup>#</sup>, Yu D<sup>#</sup>, Zhang M<sup>#</sup>, Li X<sup>#</sup>, Zou QC, Ma W, Han JB, Xu L, Yang C, Qu W, Deng ZH, Long J, Long Y, Li M, Yao YG, Dong XQ\*, Zeng J\*, Li MH\*. Characteristics of replication and pathogenicity of SARS-CoV-2 Alpha and Delta isolates. *Virol Sin*, 2022, 37(6): 804-812.
  - 27) Kang D<sup>#</sup>, Yang JX<sup>#</sup>, Kong L, Luo RH, Huang XS, Zhang T, Ma MD, Feng D, Wang Z, Fang H, Zhan P\*, Zheng YT\*, Liu X\*. Structure-based discovery and characterization of a preclinical drug candidate for the treatment of HIV-1 infection. *Viruses*, 2022, 14(11): 2390.
  - 28) Luo H<sup>#</sup>, Wang G<sup>#</sup>, Chen N<sup>#</sup>, Fang Z, Xiao Y, Zhang M, Gerelt K, Qian Y, Lai R\*, Zhou Y\*. A super-efficient ochratoxin A hydrolase with promising potential for industrial applications. *Appl Environ Microbiol*, 2022, 88(2): e0196421.
  - 29) Xie TZ, Luo L, Zhao YL, Li H, Xiang ML, Qin XJ, He YJ, Zhu YY, Dai Z, Wang ZJ, Wei X, Liu YP, Zhao LX, Lai R\*, Luo XD\*. Steroidal alkaloids with a potent analgesic effect based on N-type calcium

- channel inhibition. *Org Lett*, 2022, 24(2): 467-471.
- 30) Rui RM<sup>#</sup>, Tang CR<sup>#</sup>, Zhang CT<sup>#</sup>, Pan WK, Gan K, Luo RH, Wei ZQ, Jing FS, Huang SM, Yang LM, Li YM, Wang YP, Xiao WL, Zhang HB<sup>\*</sup>, Zheng YT<sup>\*</sup>, He YP<sup>\*</sup>. C6-structural optimizations of 2-aryl-1H-pyrazole-S-DABOs: From anti-HIV to anti-DENV activity. *Bioorg Chem*, 2022, 119: 105494.
  - 31) Qian W<sup>#</sup>, Xue JX<sup>#</sup>, Xu J, Li F, Zhou GF, Wang F, Luo RH, Liu J, Zheng YT<sup>\*</sup>, Zhou GC<sup>\*</sup>. Design, synthesis and discovery of the fused tricyclic derivatives of indoline and imidazolidinone against DENV replication and infection. *Bioorg Chem*, 2022, 120: 105639.
  - 32) Peng XR<sup>#</sup>, Luo RC<sup>#</sup>, Su HG, Zhou L, Ran XQ, Guo Y-R, Yao YG<sup>\*</sup>, Qiu MH<sup>\*</sup>. (±)-Spiroganoapplanin A, a complex polycyclic meroterpenoid dimer from *Ganoderma applanatum* displaying potential against Alzheimer's disease. *Org Chem Front*, 2022, 9(11): 3093.
  - 33) Ma Q<sup>#</sup>, Ma W<sup>#</sup>, Song TZ<sup>#</sup>, Wu Z<sup>#</sup>, Liu Z, Hu Z, Han JB, Xu L, Zeng B, Wang B, Sun Y, Yu DD, Wu Q, Yao YG<sup>\*</sup>, Zheng YT<sup>\*</sup>, Wang X<sup>\*</sup>. Single-nucleus transcriptomic profiling of multiple organs in a rhesus macaque model of SARS-CoV-2 infection. *Zool Res*, 2022, 43(6): 1041-1062.
  - 34) Pan TT<sup>#</sup>, Liu C<sup>#</sup>, Li DM<sup>#</sup>, Nie BB, Zhang TH, Zhang W, Zhao SL, Zhou QX, Liu H<sup>\*</sup>, Zhu GH<sup>\*</sup>, Xu L<sup>\*</sup>, Shan BC<sup>\*</sup>. Nucleus accumbens-linked executive control networks mediating reversal learning in tree shrew brain. *Zool Res*, 2022, 43(4): 528-531.
  - 35) Wu ML<sup>#</sup>, Liu FL<sup>#</sup>, Sun J<sup>#</sup>, Li X, Qin JR, Yan Q, Jin X, Chen XW, Zheng YT<sup>\*</sup>, Zhao J<sup>\*</sup>, Wang JH<sup>\*</sup>. Combinational benefit of antihistamines and remdesivir for both reducing SARS-CoV-2 replication and alleviating inflammation-induced lung injury in mice. *Zool Res*, 2022, 43(3): 457-468.
  - 36) Chen C, Liu JW, Guo LL, Xiong F, Ran XQ, Guo Y-R, Yao YG, Hao XJ<sup>\*</sup>, Luo RC<sup>\*</sup>, Zhang Y<sup>\*</sup>. Monoterpenoid indole alkaloid dimers from *Kopsia arborea* inhibit cyclin-dependent kinase 5 and tau phosphorylation. *Phytochemistry*, 2022, 203: 113392.
  - 37) Zheng X, Xu L, Ye M, Gu T, Yao YL, Lv LB, Yu D<sup>\*</sup>, Yao YG<sup>\*</sup>. Characterizing the role of *Tupaia* DNA damage inducible transcript 3 (DDIT3) gene in viral infections. *Dev Comp Immunol*, 2022, 127: 104307.
  - 38) Hou XF<sup>#</sup>, Zhao YB<sup>#</sup>, Yang YX, Ma C, Li M, Li X, Ma GR, Zhu LS, Xu L<sup>\*</sup>, Zhou QX. High morphine use disorder susceptibility is predicted by impaired learning ability in mice. *Brain Sci* 2022, 12(12): 1650.
  - 39) Chen JQ, Zhang Q, Yu D, Bi R, Ma Y, Li Y, Lv LB<sup>\*</sup>, Yao YG<sup>\*</sup>. Optimization of milk substitutes for the artificial rearing of Chinese tree shrews (*Tupaia belangeri chinensis*). 2022. *Animals*, 12(13): 1655.
  - 40) Pan TT<sup>#</sup>, Liu C<sup>#</sup>, Li DM<sup>#</sup>, Zhang TH, Zhang W, Zhao SL, Zhou QX, Nie BB<sup>\*</sup>, Zhu GH<sup>\*</sup>, Xu L<sup>\*</sup>, Liu H<sup>\*</sup>. Retrosplenial cortex effects contextual fear formation relying on dysgranular constituent in rats. *Front Neurosci*, 2022, 16: 886858.

### 3. 其他 SCI 论文

- 1) Hu J, Shi Y, Zhang J, Huang X, Wang Q, Zhao H, Shen J, Chen Z, Song W, Zheng P, Zhan S, Sun Y, Cai P, An K, Ouyang C, Zhao B, Zhou Q, Xu L, Xiong W, Zhang Z, Meng J, Chen J, Ma Y, Zhao H, Zhang M, Qu K, Hu J, Luo M, Xu F, Chen X, Xiong Y, Bao J<sup>\*</sup>, Xue T<sup>\*</sup>. Melanopsin retinal ganglion cells mediate light-promoted brain development. *Cell*, 2022, 185(17): 3124-3137.e3115.
- 2) Dai SS<sup>#</sup>, Sulaiman X<sup>#</sup>, Isakova J<sup>#</sup>, Xu WF<sup>#</sup>, Abdulloevich NT, Afanasevna ME, Ibrohimovich KB, Chen X, Yang WK, Wang MS, Shen QK, Yang XY, Yao YG, Aldashev AA, Saidov A, Chen W, Cheng LF<sup>\*</sup>, Peng MS<sup>\*</sup>, Zhang YP<sup>\*</sup>. The genetic echo of the Tarim mummies in modern Central Asians. *Mol Biol Evol*, 2022, 39(9): msac179.
- 3) Li Y, He X, Lu X, Gong Z, Li Q, Zhang L, Yang R, Wu C, Huang J, Ding J, He Y, Liu W, Chen C, Cao B, Zhou D, Shi Y, Chen J, Wang C, Zhang S, Zhang J, Ye J, You H<sup>\*</sup>. METTL3 acetylation impedes cancer





- metastasis via fine-tuning its nuclear and cytosolic functions. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 6350.
- 4) Xiao FH, Yu Q, Deng ZL, Yang K, Ye Y, Ge MX, Yan D, Wang HT, Chen XQ, Yang LQ, Yang BY, Lin R, Zhang W, Yang XL, Dong L, He Y, Zhou J, Cai WW\*, Li J\*, Kong QP\*. ETS1 acts as a regulator of human longevity via decreasing ribosomal activity. *Sci Adv*, 2022, 8(17): eabf2017.
  - 5) Wu Y, Wang Z, Han L, Guo Z, Yan B, Guo L, Zhao H, Wei M, Hou N, Ye J, Wang Z, Shi C, Liu S, Chen C, Chen S, Wang T, Yi J, Zhou J, Yao L, Zhou W\*, Ling R\*, Zhang J\*. PRMT5 regulates RNA m6A demethylation for doxorubicin sensitivity in breast cancer. *Mol Ther*, 2022, 30(7): 2603-2617.
  - 6) Cheng Y\*, Wang T, Zhang T, Yi S, Zhao S, Li N, Yang Y, Zhang F, Xu L, Shan B, Xu X, Xu J\*. Increased blood-brain barrier permeability of the thalamus correlated with symptom severity and brain volume alterations in patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*, 2022, 7(10): 1025-1034.
  - 7) Zhang GF, Cao GL, Luo RH, Song QL, Zeng YQ, Liu K, Qu J, Lin X, Liu FL, Wang GC, Li HC, Li L, Zheng YT, Boraschi D, Wu LD, Chang YZ\*, Li Y\*. Microplastics interact with SARS-CoV-2 and facilitate host cell infection. *Environ Sci-Nano*, 2022, 9(8): 2653-2664.
  - 8) Nie X, Chen Q, Wang C, Huang W, Lai R, Lu Q, He Q\*, Yu X\*. Venom variation of neonate and adult Chinese cobras in captivity concerning their foraging strategies. *Toxins (Basel)*, 2022, 14(9): 598.
  - 9) Pasha MA, Mondal S, Panigrahi N, Shetye G, Ma R, Franzblau SG, Zheng YT, Murugesan S\*. One-pot synthesis of novel hydrazono-1,3-thiazolidin-4-one derivatives as anti-HIV and anti-tubercular agents: Synthesis, biological evaluation, molecular modeling and admet studies. *Curr HIV Res*, 2022, 20(3): 255-271.

#### 4. 非SCI 论文

- 1) Bi R\*, Li Y, Xu M, Zheng Q, Zhang DF, Li X, Ma G, Xiang B, Zhu X, Zhao H, Huang X, Zheng P, Yao YG\*. Direct evidence of CRISPR-Cas9-mediated mitochondrial genome editing. *Innovation (Camb)*, 2022, 3(6): 100329.
- 2) Li CM, Bi HF, Fu ZW, Li A, Wan N, Hu J, Yang F, Zhou TC, Liang YP, Su W, Shi T, Yang M, Wang R, Qin WT, Zheng HY, Zhou ZM, Zheng YT, Wei J\*, Zeng G\*, Zhang ZJ\*, Precise-CoVaccine study group. Retrospective study of immunogenicity and safety of the CoronaVac inactivated SARS-CoV-2 vaccine in people with underlying medical conditions. *Commun Med (Lond)*, 2022, 2(1): 151.
- 3) 赵明亮, 刘本波, 丁雪, 孟鹏飞, 徐立然, 田仁荣, 郑永唐\*. 健脾益气方治疗猴免疫缺陷病毒感染猕猴的实验研究. *云南中医中药杂志*, 2022, 43(3): 71-77.
- 4) 刘本波, 赵明亮, 张明旭, 肖裕, 郑永唐\*, 田仁荣\*. 分泌 IL-10 的 B 细胞在 HIV-1/SIV 疾病进程中的动态变化及作用. *细胞与分子免疫学杂志*, 2022, 38(5): 391-399.
- 5) 陈帆, 周光凤, 熊思东\*, 郑永唐\*. 蛋白泛素化修饰在 HIV-1 复制中的作用研究进展. *生命科学*, 2022, 34(1): 16-22.
- 6) 方浩, 杨金轩, 罗荣华, 郑永唐\*. CCR5 单核苷酸多态性影响 HIV 感染及艾滋病疾病进程的研究进展. *病毒学报*, 2022, 38(4): 991-1000.
- 7) 杨金轩, 方浩, 陈欢, 郑永唐\*. 植物来源抗 HIV 天然化合物研究最新进展. *天然产物研究与开发*, 2022, 34: 1250-1260; 1222.
- 8) 薛建霞, 周光凤, 何严萍\*, 郑永唐\*. 基于 NS5 蛋白为靶点的登革病毒抑制剂研究进展. *中国药物化学杂志*, 2022, 32(9): 685-734.

- 9) 张婷, 王紫凌, 郑永唐\*. RNA m5C 修饰调控病毒复制的研究进展. *科学通报*, 2022, 67(31): 3654-3666.

## 参编专著

徐林. 2022, 行为学方法 (第一篇, 第八章). 《神经科学》(韩济生主编). 北京: 北京大学医学出版社.

## 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	PCT/CN2019/076842	DACOs type NNRTIs amino acid ester derivative, preparation method thereof, pharmaceutical composition, and application thereof	He YP, Zhang HB, Zheng YT, Zhang YF, Tang CR, Ding W, Yang LM, Li YM	云南大学; 中国科学院昆明动物研究所	2022.08.23
2	PCT/CN2019/076841	Pyrimidinone-containing compound, preparation method thereof, pharmaceutical composition and application thereof	He YP, Zhang HB, Zheng YT, Wu YM, Tang CR, Rui RM, Yang LM, Wang JY	云南大学; 中国科学院昆明动物研究所	2022.09.20
3	ZL 2020 1 1432002.X	牛筋果三内酯 A、治疗抗阿尔兹海默症的 药物及制备方法 和应用	郝小江、姚永刚、邸迎彤、罗荣灿、唐小涵	中国科学院昆明植物研究所; 中国科学院昆明动物研究所	2022.02.22
4	ZL2020 1 1025421.1	一种具有抗病毒活性的大叶桉桐及其制备方法和用途	刘海洋、郑永唐、刘 晖、姚倩文、秦徐杰、罗荣华、倪 伟、杨柳萌	中国科学院昆明植物研究所; 中国科学院昆明动物研究所	2022.05.24
5	ZL 2020 1 1256734.8	一种多肽、制备方法及应用	季旻珺、赖 仞、倪杨玥、徐志鹏、栾 宁	南京医科大学; 中国科学院昆明动物研究所	2022.03.15
6	ZL 2020 1 0805686.7	十八烷基化修饰的多肽在制备抑制血小板聚集的药物中的应用	赖 仞、申传斌、吕秋敏、刘 明、李东升	中国科学院昆明动物研究所	2022.06.24
7	ZL 2020 1 0405627.0	3, 4 断裂的环阿尔廷型三萜类化合物在制备自噬抑制剂及抗肿瘤药物中的应用	陈策实、普诺·白玛丹增、孙汉董、黄茂波、周元飞	中国科学院昆明动物研究所; 中国科学院昆明植物研究所	2022.07.01
8	ZL 2018 1 0183285.5	一种 2- 硫甲基吡唑嘧啶酮类化合物、其制备方法、药物组合物及应用	何严萍、张洪彬、郑永唐、武玉萌、唐成润、芮若梅、王江远、杨柳萌	云南大学; 中国科学院昆明动物研究所	2022.07.12
9	ZL 2018 1 0183281.7	一种 DACOs 类 NNRTIs 氨基酸酯衍生物、其制备方法、药物组合物及应用	何严萍、张洪彬、郑永唐、张玉芳、唐成润、丁 伟、杨柳萌、李一明	云南大学; 中国科学院昆明动物研究所	2022.07.15



序号	专利号	发明名称	发明人	专利权人	授权公告日
10	ZL 2020 1 0101534.9	源于华西雨蛙的免疫调节肽及其基因在皮肤光损伤防护上的应用	刘 涵、赖 仞、梁韶晖、郭小溥	温州医科大学；中国科学院昆明动物研究所	2022.08.09
11	ZL 2021 1 1167024.2	一类来源于新型冠状病毒S2蛋白HR区域的重组融合蛋白及其应用	庞 伟、路 莹、郑永唐、何文强、何晓妍、罗荣华、沈 帆	中国科学院昆明动物研究所	2022.08.16
12	ZL 2021 1 0141751.5	一种利用胶体金免疫层析法鉴定银环蛇毒的检测卡、制备方法及其应用	李文辉、张 云、陆慧娟、林 博	中国科学院昆明动物研究所	2022.08.23
13	ZL 2021 1 1202564.X	BET 抑制剂 BMS- 986158 在制备抗艾滋病的药物中的应用	黄旭升、郑永唐、田仁荣、罗荣华、杨柳萌、马梦迪	中国科学院昆明动物研究所	2022.09.23

## 申请专利

- 1) 柳红、徐林、周宇、谭娅红、王一冰、李津南、黄河、周启心、程异浪、蒋华良。一类  $\alpha, \beta$ - 不饱和酰胺类化合物及其制备方法、药物组合物和用途。专利申请号: 202210800410.9 (申请日期: 2022.01.07)
- 2) 赖仞、康巧珍、宋世豪、唐小芄。一种抗凝血多肽KT12及其应用。专利申请号: 202210164436.9 (申请日期: 2022.02.23)
- 3) 杨翠萍、陈勇彬、申秋硕、熊秋霞。人 MRGPRF 基因在肿瘤临床诊疗中的应用。专利申请号: 202210200086.7 (申请日期: 2022.03.03)
- 4) 彭惺蓉、罗荣灿、邱明华、姚永刚、苏海国、冉晓倩、胡贵林、郭亚蓉、李忠荣、周琳。(±)-sproganoaplanin A 及其药物组合物与应用。专利申请号: 202210317429.8 (申请日期: 2022.03.29)
- 5) 普诺·白玛丹增、郑永唐、孙汉董、周元飞、颜秉超、龙昕雁、杨谦、罗荣华。毛萆内酯素 B 衍生物及其药物组合物与抗新冠肺炎的应用。专利申请号: 202210371065.1 (申请日期: 2022.04.08)
- 6) 何严萍、张洪彬、郑永唐、谢聪强、周光凤、薛建霞、杨柳萌、张佳琦、郑昌博。一种人参皂苷 Rb1 衍生物及其应用。专利申请号: 202210449816.7 (申请日期: 2022.04.27)
- 7) 何严萍、张洪彬、郑永唐、丁家豪、李春艳、杨柳萌、马宁宇。N'-(2-(苯并[1,3]二氧戊烷-5-基)酰基)芳酰胺类化合物及其合成和用途。专利申请号: 202210596849.4 (申请日期: 2022.05.30)

- 8) 赖仞、罗雷。飞龙掌血素和 / 或甘草香豆素在制备提高对疼痛抵抗力的药物中的应用。专利申请号: 202210670228.6 ( 申请日期: 2022.06.14)
- 9) 胡英周、胡新天。可抑制眼轴过度增长的高光效光源及其实现方法和灯具。专利申请号: 202210879836.8 ( 申请日期: 2022.7.25)
- 10) 何严萍、张洪彬、郑永唐、金凡顺、薛建霞、王靖博、周光凤、杨柳萌、赵子矜、郑昌博、李春艳。3- 硫甲基 -(5'- 芳基 -1H- 吡唑)- 吡啶类化合物及其制备方法和用途。专利申请号: 202210884447.4 ( 申请日期: 2022.07.25)
- 11) 彭惺蓉、罗荣灿、邱明华、姚永刚、冉晓倩、胡贵林、郭亚蓉、李忠荣、周琳。Ganoapplin A 和 ganoapplin B 及其药物组合物和应用。专利申请号: 202210994135.9 ( 申请日期: 2022.08.18)
- 12) 何严萍、张洪彬、郑永唐、李一明、马梦迪、鲁南、杨玉卓、杨柳萌、谢聪强。S-DACOs 类非核苷类逆转录酶抑制剂衍生物及其用途。专利申请号: 202211100347.4 ( 申请日期: 2022.09.09)
- 13) 赖仞、唐小芄、陈一钺、宋世豪、吕秋敏、黄晓山、王业芄。一种多肽 SR14 及其应用。专利申请号: 202211532601.8 ( 申请日期: 2022.12.01)
- 14) 晏英、罗荣灿、冉晓倩、姚永刚、郝小江、汤磊、王丹、彭明友、张雄。一种柠檬苦素类化合物 Munronin V 及其制备方法、衍生物和药物组合物及应用。专利申请号: 202211535032.2 ( 申请日期: 2022.12.02)
- 15) 赖仞、方鸣谦、邓欣仪、吕秋敏、李东升。脂多糖结合蛋白作为检测标志物或药物靶点在制备诊断或治疗抑郁症状疾病的药物中的应用。专利申请号: 202211638820.4 ( 申请日期: 2022.12.20)
- 16) 赖仞、方鸣谦、李宇、黄攀、吕秋敏。一种具有双重调节 DBH 和 DDC 酶活性功能的多肽 NR6 及其应用。专利申请号: 202211645664.4 ( 申请日期: 2022.12.20)



## 第三章 队伍建设与人才培养

### 个人或集体奖励

序号	获奖人	获奖类别
1	赖 仞 (排名第2)	中华医学科技奖二等奖: 虫媒病毒感染与机制研究
2	徐 林	云南省科协院士后备人才
3	龙承波、李一凡、邱 婷	2022 年度中国科学院院长奖学金
4	陈 蕊、蒋秀林、党兴伦	2022 年度中国科学院大学国家奖学金
5	程 卓	2022 年度地奥奖学金
6	龙承波、李一凡、邱 婷、蒋秀林、王俊阳、刘令珍	2022 年度朱李月华奖学金
7	龙承波、邱 婷、蒋秀林	2021-2022 学年中国科学院大学“三好学生标兵”
8	程 卓、蒋秀林、张 纯、李 瑶、李 晓、冉晓倩、马志宇	2021-2022 学年中国科学院大学“三好学生”

### 新任职

1. 李 明 BMC Medicine 期刊副主编 (2022-2025)
2. 陈策实 Gene&Diseases 期刊编委 (2023-)
3. 赖 仞 中国毒理学会生物毒素毒理学专业委员会主任 (2022.8-2026.7)
4. 郑永唐 中国医药生物技术协会生物安全专业委员会第三届委员会常务委员 (2022.8- 2026.7)
5. 赖 仞 云南省生化学会会长 (2022.9-2026.8)
6. 李 明 云南省神经科学学会常委、青委会主委 (2022-2025)
7. 李 明 云南省精神心理疾病临床医学研究中心学术委员会委员 (2022-2025)
8. 郑永唐 云南省人口和计划生育科学技术研究所第四届医学伦理学委员会涉及人的生物医学研究伦理审查小组委员会副主任委员 (2022.4-2027.4)

### 博士后出站一览表

序号	姓名	导师姓名	出站时间
1	李美荃	赖 仞	2022.09
2	崔秋霞	陈策实	2022.12

## 毕业研究生一览表

序号	姓名	学位	导师姓名	毕业时间
1	何姚梅	博士	陈勇彬	2022.01
2	邱 婷	博士	陈策实	2022.05
3	孙 健	博士	陈策实	2022.05
4	刘文婧	博士	陈策实	2022.05
5	杜光石	博士	陈策实	2022.05
6	黄旭升	博士	郑永唐	2022.05
7	刘 明	博士	赖 仞	2022.06
8	程若梅	博士	赖 仞	2022.06
9	龙承波	博士	赖 仞	2022.06
10	张 浩	博士	赖 仞	2022.06
11	徐开宇	博士	李家立	2022.06
12	聂 志	博士	陈勇彬	2022.06
13	李一凡	博士	罗雄剑	2022.06
14	刘 超	博士	徐 林	2022.06
15	叶茂森	博士	姚永刚	2022.06
16	焦利进	博士	姚永刚	2022.09
17	刘令珍	博士	张 云	2022.12
18	史志宏	博士	张 云	2022.12
19	杜叔宗	博士	杨 建	2022.12
20	徐小珊	博士	徐 林	2022.12
21	李 韦	硕士	郑永唐	2022.05
22	马 昕	硕士	郑永唐	2022.05
23	杨金轩	硕士	郑永唐	2022.05
24	薛建霞	硕士	郑永唐	2022.05
25	周光凤	硕士	熊思东、郑永唐	2022.05
26	赵祖江	硕士	庞 伟	2022.05
27	李 薇	硕士	陈策实	2022.05
28	宋锦欢	硕士	陈策实	2022.05
29	殷齐彦	硕士	陈策实	2022.05
30	刘培燊	硕士	陈勇彬	2022.06
31	刘艺星	硕士	罗雄剑	2022.06
32	杨金凤	硕士	罗雄剑	2022.06
33	李 笑	硕士	姚永刚	2022.06
34	高瑞辰	硕士	徐 林、镇学初	2022.06



序号	姓名	学位	导师姓名	毕业时间
35	李宁宁	硕士	徐林、镇学初	2022.06
36	刘洋	硕士	赖仞	2022.06
37	张登登	硕士	赖仞	2022.06
38	宋世豪	硕士	赖仞	2022.06
39	李浩	硕士	赖仞	2022.06
40	邹世清	硕士	周巨民	2022.11
41	孙宜楠	硕士	周巨民	2022.11

## 在读研究生及博士后一览表

序号	学科组负责人	硕士生	博士生	博士后
1	陈策实 蒋德伟	陈雯敏、周陈钢、汪田甜、吴婷月、朱玉、吴福泉、罗倩梅	程卓、任文龙、方欢、张红艳、郑敏、甘文强	汤永嘉
2	陈勇彬	刘培燊、李瑶、张纯、杜佳、龚佳荣	聂志、刘柏杨、蒋秀林、翟豪卿、穆登彩	
3	胡新天	曹浩男、杨纪僮、范颖尹、李昕泽、余妍君	吕龙宝、黄戎耀、徐江磊、任晓峰、王铭杨、周璐瑶	
4	赖仞	李宇、杨烁、黄小山、邓欣仪、姜朕元、陈梦宇、黄攀、王成三、陈璐瑶、陈一钊、谢盼、李孜雨、陈洋、陈希冉、Rebecca Caroline、Demek Asmamaw Yeshanew、Brenda Bosibori Michira、Victor Otieno Oketch	廖祉亦、祝腾宇、王朝明、罗安纳、杨敏、蔡华俊、胡敬梅、周生文、Peter Muiruri、Khalid Mehwish、Dawit Adisu Tadese、Kirugo James Mwangi、	
5	李明	霍晋华、张悦、丁忠莉、张雅旗、杨溢、张雪蕊	蔡欣、杨智辉、周丹阳、张楚祎、尹美钰	
6	李家立		张莹	
7	罗雄剑	党兴伦、李丹阳	王俊阳、陈蕊	
8	徐林	王乐、齐一卓、高树柳、李启轩、马明	刘芳、谭娅红、郭文婷、赵白真、王诗哲、靳凯、林思慧、钱文梁、Muhammad Shoaib Tahir	
9	杨建		苏德源	
10	姚永刚	向柏林、朱晓嘉、马志宇、康伟博、孙若梅、李霖	李余、李晓、闫忠江、苗莹、余丹丹、冉晓倩、郭亚蓉	
11	张云	郑天宇、司子如、戚庆雨、王肖依、吕彬	卞显玲	
12	张登峰	李杰希		
13	周巨民	李咏旋、高浩然、陈永芳、易孟秋	杨科、祈寒松、陈康宁、张维	
14	郑永唐	卓霖、李西娅、郝振平、刘倩、庞攀攀、张曼岷、袁婧、杨铁花、汤蓓蓓、蔡雨俊、杨玉玲、李清、陈智豪、张红业、张露曦、沈帆、黎校岐、于淑恒、李锐	路莹、何晓妍、李艺辉、胡琰、何文强、马梦迪、龙昕雁、王紫凌、马昕	陈龙 段如菲

## 第四章 开放合作与学术交流

### 对外科技服务

1. 赖仞课题组完成深圳维琪科技有限公司委托的化合物活性评价研究。
2. 徐林课题组完成昆明医科大学第一附属医院委托的 MRL/lpr 狼疮小鼠及其对照鼠的评价研究。

### 开放课题一览表

序号	课题名称	课题编号	申请人	申请人所在单位	资助金额 (万元)
1	云南地区抑郁症患者药物基因组学研究	AMHD-2022-1	杨建中	昆明医科大学第二附属医院	15.5
2	靶向 CDK9 的 PROTAC 分子 L055 抑制 ER 阳性乳腺癌的功能和机制研究	AMHD-2022-2	吴 皎	昆明医科大学第三附属医院	6.4
3	人类特有 lncRNA GSCAR 影响 GBM 发生发展的功能与机制研究	AMHD-2022-3	杨翠萍	上海交通大学附属国际和平妇幼保健院	20.8
4	吉非罗齐抗阿尔茨海默病的分子机制研究	AMHD-2022-4	郭 琨	昆明医科大学	18.1
5	精神分裂症患者外周血白细胞的全转录组网络分析	AMHD-2022-5	程 郢	云南大学	14
6	中国人群精神分裂症患者和正常对照的 GWAS 研究	AMHD-2022-6	程宇琪	昆明医科大学第一附属医院	14
7	新型酰化修饰调控 ZIKV 诱导的血管平滑肌细胞损伤机制的研究	HXDT-2022-1	郑昌博	昆明医科大学	10
8	老年 HIV/AIDS 患者抗病毒治疗后的 T 细胞免疫表型及调控机制研究	HXDT-2022-3	李 侠	云南省传染病医院	10
9	大鼠耳蝠凝血因子十一抑制剂 MIT 的免疫抑制功能研究	HXDT-2022-2	何 燕	昆明市延安医院	9.1

### 彩云医药讲坛

序号	举办时间	邀请人	专家姓名	专家单位	报告题目
1	2022.09.09	姚永刚	叶克强	中国科学院深圳理工大学	C/EBPb/AEP Signaling Drives Alzheimer' Disease Pathogenesis and Life Span
2	2022.11.15	李 明	袁逸飞	上海交通大学医学院附属精神卫生中心	酒精成瘾的分子机制初探
3	2022.11.21	赖 仞	倪合宇	多伦多大学	Platelets and human diseases: implications in cardiovascular diseases and COVID-19
4	2022.12.02	许 琪	罗雄剑	中国医学科学院基础医学研究所	LHPP 介导的溶酶体酸化在抑郁症中的作用机制





## 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	第十一届中国乳腺癌干细胞高峰论坛	国内(线上)	12.09-11	5000
2	第四届云南省神经科学学会学术年会	国内	11.17-19	180
3	云南省动物模型与人类疾病机理重点实验室 2022 年学术委员会	国内	11.30	19
4	重点实验室 2022 年学术年会	国内	08.02-03	205

## 特邀报告

- 1) 陈策实, CDK4/6 抑制剂治疗 HR+ 晚期乳腺癌, 恒瑞医药 (昆明, 02.25)
- 2) 陈策实, 抗癌药物研究, 云南省药物研究所 (昆明, 03.22)
- 3) 陈策实, 炎症促进乳腺癌转移新机制, 第十三届北方乳腺癌 HOT 论坛 (线上, 04.23)
- 4) 徐林, 探索长期记忆的泛化、遗忘和消除之间的相互关系, 复旦大学 117 周年校庆学术报告会 (上海, 05.25)
- 5) 陈策实, KLF5 转录因子促进基底型乳腺癌研究, 首都医学创新论坛 (线上, 05.25)
- 6) 陈策实, 中国乳腺癌基础研究进展, 第二届江城乳腺癌高峰论坛 (武汉, 06.12)
- 7) 陈策实, 泛素连接酶 RNF126 促进 DNA 损伤修复研究, 空军军医大学基础医学院强基论坛, (西安, 06.29)
- 8) 陈勇彬, 低氧实体瘤研究新策略, 2022 年昆明医科大学学术学位硕士研究生选修课 (昆明, 07.18)
- 9) 罗雄剑, 精神分裂症风险遗传变异的调控机制, 第八届湘雅精神医学国际论坛 (长沙, 07.21-23)
- 10) 罗雄剑, Genetic regulatory and biological implications of the 10q24.32 schizophrenia risk locus, 第八届全国计算生物学与生物信息学学术会议暨生物医学大数据与人工智能大会 (广州, 07.23-25)
- 11) 陈策实, 临床医生如何做好科研, 云南省预防医学会肿瘤预防与控制专业委员会成立大会, (昆明, 07.31)
- 12) 陈策实, TNFAIP2 促进乳腺癌耐药的研究, 中国细胞生物学会肿瘤细胞生物学会分会年会, (长春, 08.07)
- 13) 罗雄剑, 焦虑障碍的基因学研究, 2022 中国情感障碍大会 (太原, 08.18)
- 14) 陈勇彬, GEMIN6 在非小细胞肺癌中的功能与机制研究, 2022 年呼吸系统疾病规范化诊治新进展学习班暨云南女医师协会呼吸分会介入培训班 (昆明, 08.19)
- 15) 郑永唐, 新冠病毒感染动物模型的创建及药物活性评价研究, 第二届南医药学高峰论坛 (广州, 08.21)
- 16) 陈策实, 乳腺癌精准靶向治疗研究, 云南大学 (昆明, 09.13)
- 17) 罗雄剑, 精神疾病功能基因组学, 2022 年第八届东方心身医学论坛暨第十届国际心身医学前沿论坛 (南京, 09.23-25)
- 18) 姚永刚, 新冠研究二三事, 第四届国际银屑病西湖大会暨浙大二院广济学术周 (线上, 9.24)
- 19) 徐敏, Co-existence of multiple functional variants and causal genes underlie genetic risk locus 11p11.2 of Alzheimer's disease, 第八届中国精神遗传学峰会 (线上, 10.15)
- 20) 郑永唐, 新冠病毒感染动物模型及在药物活性评价中的应用研究, 2022 年“动物模型与生物安全”理论与技术研讨会 (北京, 10.17)

- 21) 郑永唐, 新冠肺炎动物模型及在药物活性评价中的应用研究, 广东医科大学 (湛江, 10.21)
- 22) 陈策实, 从评委角度谈国家自然科学基金申请, 山东第一医科大学 (线上, 11.03)
- 23) 姚永刚, SARS-CoV-2 infection accelerates COVID-19 neuropathy, 2022 世界青年科学家峰会 -“第二届脑健康与功能康复国际论坛”暨“第三届瓯江阿尔茨海默病国际论坛”(温州, 11.12)
- 24) 陈策实, 青蒿素靶向 RNF126 促进乳腺癌放疗敏感性, 生物医学研究前沿论坛 (线上, 11.19)
- 25) 刘前进, 氧化应激和炎症在脑疾病中的机制解析, 中国医促会认知障碍病学分会第二届第一次高层学术论坛 (线上, 11.20)
- 26) 徐敏, Co-existence of multiple functional variants and causal genes underlie genetic risk locus 11p11.2 of Alzheimer's disease, 中国医促会认知障碍病学分会第二届第一次高层学术论坛 (线上, 11.20)
- 27) 郑永唐, 新冠病毒感染动物模型及在药物活性评价中的应用研究, 广东省高等级病原微生物实验室生物安全培训 (广州, 11.25)
- 28) 陈策实, 蛋白质泛素化修饰和乳腺癌, 第 11 届乳腺癌干细胞高峰论坛 (线上, 12.11)
- 29) 姚永刚, 新冠病毒感染促进神经病变的分子机制, 第三届南京“脑-智”国际研讨会暨江苏省神经科学学会年会 (线上, 12.17)
- 30) 陈策实, 促进乳腺癌细胞空泡化死亡的化合物研究, 肿瘤基础与转化研究前沿交叉研讨会, (广州, 12.24)
- 31) 郑永唐. 基于动物模型的新冠肺炎药物和疫苗效果评价. 第二届全国呼吸道病毒性传染病学术研讨会 (北京, 12.25)
- 32) 陈策实, ITGB4 激活 Rac1 促进乳腺癌耐药机制, 第六届深圳市精准医学高峰论坛 (深圳, 12.26)
- 33) 姚永刚, Establishing inbred strains and animal models of the Chinese tree shrews, 第二届国际脑科学前沿与产业大会 (深圳, 12.28)

## 参加学术会议一览表 (不完全统计)

序号	时间	会议名称	地点	参加人员
1	04.16-04.18	中国肿瘤学大会	线上	陈策实
2	04.23	第十三届北方乳腺癌 HOT 论坛	线上	陈策实
3	05.25	首都医学创新论坛	线上	陈策实
4	06.10	第 13 届中国乳腺病南京论坛	线上	陈策实
5	06.12	第二届江城乳腺癌高峰论坛	武汉	陈策实
6	06.18	2022 国际乳腺癌高峰论坛	线上	陈策实
7	06.18	西安交大一附院国家医学中心创新学术月 - 肿瘤及分子生物学论坛	线上	陈策实
8	06.18	岭南乳腺癌高峰论坛	线上	陈策实
9	06.29	空军军医大学基础医学院强基论坛	西安	陈策实
10	07.08	南北汇第四届中华乳腺肿瘤论坛	线上	陈策实
11	07.09	首届新湘雅炎症肿瘤“基础-临床”高峰论坛	长沙	陈策实
12	07.17	第二届北部湾生物医药与健康论坛	湛江	陈策实



序号	时间	会议名称	地点	参加人员
13	07.29	杭州国际乳腺癌高峰论坛	线上	陈策实
14	08.05-08.07	集智同行 VIII - 西安会议	西安	姚永刚
15	08.06	第九届同济胸部肿瘤论坛	武汉	陈策实
16	08.07	中国细胞生物学会肿瘤细胞生物学会分会年会	长春	陈策实
17	08.11-08.12	天津国际乳腺癌大会	线上	陈策实
18	08.13	第三届贵州乳腺癌黔灵论坛	贵阳	陈策实
19	08.19	2022 年呼吸系统疾病规范化诊治新进展学习班暨云南女医师协会呼吸分会介入培训班	昆明	陈勇彬
20	08.20	第二届“南方医科大学药学联盟高峰论坛	广州	郑永唐
21	08.27	第二届湘雅乳腺癌临床及基础研究前沿论坛	吉首	陈策实
22	08.28	第十届上海浦东乳腺癌高峰论坛	线上	陈策实
23	09.04	第九届青岛乳腺疾病高峰论坛	线上	陈策实
24	09.15-09.18	肿瘤免疫治疗发展研讨会	上海	陈勇彬
25	09.17	肿瘤微环境基础研究及转化应用高端论坛	线上	陈策实
26	09.23-09.25	第五届全国神经动力学学术会议	杭州	朱晓嘉
27	10.28-10.30	Journal of Genetics and Genomics 2022 年度编委会会议	成都	姚永刚
28	10.29	第 17 届上海国际乳腺癌论坛	线上	陈策实
29	11.19	中国老年保健协会乳腺癌专委会	线上	陈策实
30	11.20	中国抗癌协会乳腺癌专委会年会	杭州	陈策实
31	11.27-11.29	中国神经科学学会第十五届全国学术会议	线上	徐林、李津南、唐珣、谭娅红、林思慧
32	11.30	第三届“一带一路”传统医药联盟会议	西双版纳	郑永唐
33	11.30-12.03	2022 中国·腾冲科学家论坛	腾冲	姚永刚
34	12.17-12.18	南京“脑智”国际研讨会暨江苏省神经科学年会 2022	线上	刘前进、余劲松、罗荣灿、冉晓倩、李余、郭亚蓉、闫忠江
35	12.24	肿瘤基础与转化研究前沿交叉研讨会	广州	陈策实
36	12.26	第六届深圳市精准医学高峰论坛	深圳	陈策实

## 学术交流与人员访问

- 1) 1月12日, 应罗雄剑研究员和李明研究员邀请, 中国科技大学张智教授做了题为“感知觉与情绪相互作用的神经机制”的线上学术报告。
- 2) 1月19日, 应罗雄剑研究员和李明研究员邀请, 复旦大学丁玉强教授做了题为“精神疾病风险基因的生物学功能研究”的线上学术报告。
- 3) 1月21日, 应罗雄剑研究员和李明研究员邀请, 重庆医科大学附属第一医院谢鹏教授做了题为“抑郁症与肠道微生态”的线上学术报告。
- 4) 2月16日, 应陈勇彬研究员邀请, 北京大学张宁教授访问昆明动物所, 做了题为“肝癌异质性初探”的学术报告。
- 5) 2月22日, 应罗雄剑研究员和李明研究员邀请, 厦门大学张杰教授做了题为“The neuronal functions of Menin and its implications in brain diseases”的线上学术报告。
- 6) 2月23日, 应罗雄剑研究员和李明研究员邀请, 东南大学医学院赵春杰教授做了题为“端脑发育调控及相关疾病的发病机理研究”的线上学术报告。
- 7) 2月24日, 应罗雄剑研究员和李明研究员邀请, 中国科学技术大学刘强教授做了题为“脑衰老与阿尔茨海默病的表观遗传调控”的线上学术报告。
- 8) 2月27日, 应李明研究员邀请, 北京大学第六医院张岱教授与所内神经科学研究人员进行了学术交流, 并对研究生课题研究进行指导。
- 9) 2月28日, 应罗雄剑研究员和李明研究员邀请, 厦门大学张云武教授做了题为“自噬相关蛋白TMEM59在神经系统疾病中的参与”的线上学术报告。
- 10) 3月21日, 应罗雄剑研究员和李明研究员邀请, 首都医科大学张晨教授做了题为“ABHD6 enhances AMPA receptor endocytosis at rest and during plasticity”的线上学术报告。
- 11) 4月6日, 应罗雄剑研究员和李明研究员邀请, 上海交通大学师咏勇教授做了题为“基因组探索——从阅读到书写”的线上学术报告。
- 12) 4月14日, 应罗雄剑研究员和李明研究员邀请, 军事医学研究院袁增强教授做了题为“靶向小胶质细胞代谢治疗老年痴呆症”的线上学术报告。
- 13) 4月28日, 应罗雄剑研究员和李明研究员邀请, 昆明医科大学第二附属医院杨建中教授访问昆明动物所, 做了题为“临床医生眼里的科研——精神疾病诊断中的困惑”的学术报告。
- 14) 5月16日, 应陈策实研究员邀请, 华中科技大学同济医学院孙书国教授和南方科技大学深圳市第一人民医院邹畅教授访问昆明动物所并进行学术交流。
- 15) 5月18日, 应陈勇彬研究员邀请, 中南大学陶永光教授和南方科技大学邹畅教授访问昆明动物所, 分别做了题为“G蛋白偶联受体与STING通路”和“EGFR非依赖途径与肺腺癌TKI耐药”的学术报告。
- 16) 8月5日, 应陈策实研究员邀请, 中南大学熊炜教授参加重点实验室2022学术年会, 并作了题为“EBV通过非编码RNA上调PD-L1促进鼻咽癌免疫逃逸”的学术报告。
- 17) 8月7日, 应陈勇彬研究员邀请, 中国药科大学徐晓军研究员和厦门大学周大旺教授访问昆明动物所,



- 分别做了题为“Lycorine 靶向 SCAP 调控脂质代谢通路”和“糖原累积与相分离驱动肝癌起始”的学术报告。
- 18) 8月19日,应李明研究员邀请,南京医科大学刘妍教授访问昆明动物所,进行类器官研究技术指导,为深入理解双相障碍的发病机制提供实验证据和理论依据,并为有针对性的预防和干预提供思路。
  - 19) 8月22日,应姚永刚研究员邀请,哈尔滨医科大学周钦教授访问昆明动物所并进行学术交流。
  - 20) 9月2日,应李明研究员邀请,中山大学王金凯和张锐教授访问昆明动物所,分别做了“m6A RNA 修饰介导的组蛋白修饰重塑在神经元稳态可塑性中的作用”和“Epitranscriptomic subtyping, visualization, and denoising by global motif visualization”的学术报告。
  - 21) 9月20日,应李明研究员邀请,厦门大学医学院王鑫教授做了“蛋白转运/降解异常与神经退行性疾病”的线上学术报告。
  - 22) 9月23日,应李明研究员邀请,厦门大学张亮教授访问昆明动物所,做了“髓鞘生成的分子机理研究”线上学术报告。
  - 23) 9月25日,应李明研究员邀请,暨南大学粤港澳中枢神经再生研究院张力副研究员做了“杏仁核神经内分泌细胞集群调控本能社交行为的神经机制”线上学术报告。
  - 24) 10月11日,应李明研究员邀请,华东师范大学殷东敏教授做了“精神分裂症的神经机制和治疗靶标”线上学术报告。
  - 25) 10月13日,应姚永刚研究员邀请,中国科学技术大学熊伟教授与实验室成员进行线上学术交流。
  - 26) 10月17日,应李明研究员邀请,浙江大学脑科学与脑医学学院崔一卉教授做了“外侧下丘脑-外侧缰核环路:抑郁症防治的神经调控新靶标”线上学术报告。
  - 27) 10月25日和12月5日,应姚永刚研究员邀请,中国科学院北京微生物研究所王奇慧研究员与实验室成员进行线上学术交流。
  - 28) 10月28日,应李明研究员邀请,南京医科大学周其冈教授做了“试论抑郁症“单胺假说”的靶点缺陷与改进策略”线上学术报告。
  - 29) 10月24日,应姚永刚研究员邀请,华中农业大学曹罡教授与实验室成员进行线上学术交流。
  - 30) 11月24日,应陈勇彬研究员邀请,中南大学陶永光教授访问昆明动物所,做了题为“DNA 复制与铁死亡和乳酸代谢”的学术报告。
  - 31) 11月29日,应姚永刚研究员邀请,上海科学技术大学黄行许教授与实验室成员及郑萍研究员团队进行线上学术交流。
  - 32) 12月29日,应姚永刚研究员邀请,中国科学院大连化物所秦建华研究员与实验室成员进行线上学术交流。
  - 33) 12月9日,应李明研究员邀请,浙江大学杨巍教授做了“TRPM2 通道与神经系统疾病”线上学术报告。



## 中国科学院昆明动物研究所

地址：云南省昆明市盘龙区龙欣路17号

邮编：650201

电话：0871-65197869

传真：0871-65197869

网址：<http://kp.kiz.cas.cn>

