



AMHD

Key Laboratory of Animal Models and Human Disease Mechanisms

中国科学院动物模型与人类疾病机理重点实验室

10周年汇编



目录

CONTENTS

01	序言	P1
02	历史沿革与人员变迁	P2
03	历任领导	P4
04	历届学术委员会	P5
05	研究方向与组织结构	P6
06	代表性成果	P7
07	重要研发平台	P14
08	项目与经费	P15
09	论文与专著	P17
10	申请与授权专利	P19
11	人才队伍建设与培养	P20
12	国家及省部级科技奖	P23
13	学术交流	P26
14	学科组介绍	P28
15	大事记	P128
16	附表	P133

序 言

岁月如梭，弦歌不辍。自2008年12月成立，中国科学院动物模型与人类疾病机理重点实验室（以下简称重点实验室）已走过了10个春秋。为庆祝重点实验室成立10周年，我们制作了该汇编。“以史为鉴，可以知兴衰”，这本汇编于过去，是对历史的尊重和纪念；于今天，是可以借鉴的宝贵资料；于明天，则是一种催人奋进的鞭策和鼓励。

在这本汇编里，我们对重点实验室10年的发展历程进行了认真的回顾和记录。该汇编汇集了10年来科学研究、人才培养、学术交流等方面的成就，记录了重点实验室成长的重要足迹，展现了重点实验室从成立到发展壮大的历程。

经过10年的努力奋斗，重点实验室已从最初的9个研究团队发展成今天的16个，同时成立了“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。拥有从基础实验、机理研究、模型建立到新药研发一系列科研平台，包括灵长类实验动物平台、疾病动物模型与药物研发实验平台、抗HIV药物药效学和机理研究关键技术平台、抗抑郁症药效学和作用机理研究关键技术平台、靶向肿瘤干细胞药物筛选平台、动物PET/CT和IVIS活体成像研究平台、多肽活性物质和药效学评价关键技术平台、离子通道天然活性成分筛选平台等。

核心竞争力是重点实验室的生存之本，唯有创新，方可使重点实验室立于竞争的高地。在创新的道路上，我们有过新发现，提出过新理论。但所有的成绩已成过去，未来的创新发展任重道远。近年来，全国的生物医药领域发展迅猛，竞争日趋激烈，重点实验室在西部地区面临资源不足，人才流失等挑战。新时代，我们将继承和发扬心系边疆、艰苦奋斗的传统，从成功和辉煌中汲取正能量，从挫折和困惑中总结教训，团结奋进，向更高的目标迈进！

值此重点实验室成立十周年之际，回顾历史，牢记使命；展望未来，再创辉煌，是为序。

陈策实

历史沿革与人员变迁

初创时期

- **2005 年** 基于昆明动物研究所的优势和特色，成立中国科学院昆明动物研究所动物模型和人类疾病机理重点实验室。
- **2006 年** 时任院长路甬祥在参观重点实验室时提出了科研要坚持面向国家战略需求和面向世界科学前沿的统统一的要求，并为实验室的发展做出了批示。围绕该目标，立足于云南的资源优势，实验室优化了资源配置，促进了各学科的交叉和融合。
- **2008 年** 12 月 19 日，中国科学院动物模型与人类疾病重点实验室正式成立。成立初期有 9 个创始团队，学科负责人分别为：徐林、郑永唐、张云、赖仞、马原野、胡新天、张华堂、曹毅、姚永刚。



发展时期

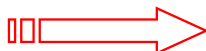
- **2009 年** 云南省动物模型与人类疾病机理重点实验室（筹）进入培育期。
- **2009 年** 生殖与发育生物学学科组加入重点实验室，学科负责人为季维智院士。
- **2010 年** 云南省动物模型与人类疾病机理重点实验室（筹）正式通过验收。
- **2010 年** 通过中科院“百人计划”和“海外高层次人才”，先后引进梁斌研究员和陈策实研究员，分别成立脂类代谢与疾病学科组和肿瘤生物学学科组。
- **2011 年** 通过中科院“百人计划”，先后引进赵旭东研究员和周巨民研究员，分别成立肿瘤干细胞生物学学科组和基因调控与表观遗传学科组。

- **2012 年** 因季维智院士退休，生殖与发育生物学学科组退出重点实验室。
- **2012 年** 灵长类认知学科组（学科负责人马原野）因故退出重点实验室。
- **2012 年** 通过中科院“百人计划”引进陈勇彬研究员，成立肿瘤信号与转导学科组。
- **2013 年** 张华堂研究员离开昆明动物所，免疫生物学学科组关闭。
- **2013 年** 通过中科院“百人计划”引进李家立研究员，成立表观遗传与神经退化性疾病学科组。
- **2013 年** 通过双聘方式，引进杨建教授和陈功教授，分别成立离子通道药物研发中心和灵长类大脑转化医学学科组。
- **2015 年** 通过中科院“百人计划”引进罗雄剑研究员，成立神经精神疾病学科组。
- **2015 年** 曹毅研究员离开昆明动物所，分子与实验病理学学科组关闭。
- **2016 年** 通过中科院“百人计划”，先后引进齐晓朋研究员和李明研究员，分别成立病原菌侵染与宿主免疫学科组和转化基因组。
- **2016 年** 云南省活性多肽研究与利用重点实验室（筹）成立。
- **2017 年** 因陈功教授合同到期，灵长类大脑转化医学学科组关闭。
- **2018 年** 云南省活性多肽研究与利用重点实验室（筹）正式通过验收。



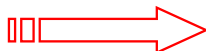
历任领导

2009.2-2012.12



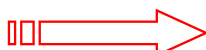
主任：徐林
副主任：郑永唐

2013.1-2014.12



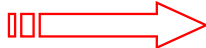
主任：徐林
副主任：郑永唐
陈策实

2015.1-2015.12



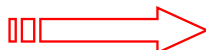
主任：姚永刚
副主任：陈策实

2016.1-2019.4



主任：陈策实
副主任：梁斌

2019.5-至今



主任：陈策实
副主任：罗雄剑

历届学术委员会

第一届学术委员会

主任: 孙汉董 院士
副主任: 张 云 研究员
委员: 孙汉董 院士 周 俊 院士 裴 钢 院士
曹雪涛 院士 陈 霖 院士 张亚平 院士
牛立文 教授 田志刚 教授 丁玉强 研究员
刘吉开 研究员 陈新文 研究员 李玛琳 教授
张克勤 教授 黄云超 教授 张 云 研究员
徐 林 研究员 郑永唐 研究员 姚永刚 研究员

第二届学术委员会

主任: 孙汉董 院士
副主任: 张 云 研究员 梁 斌 研究员
委员: 孙汉董 院士 裴 钢 院士 舒红兵 院士
张学敏 院士 张亚平 院士 陈 彪 教授
牛立文 教授 张克勤 教授 陈新文 研究员
张 云 研究员 徐 林 研究员 郑永唐 研究员
姚永刚 研究员 陈策实 研究员 梁 斌 研究员

第三届学术委员会

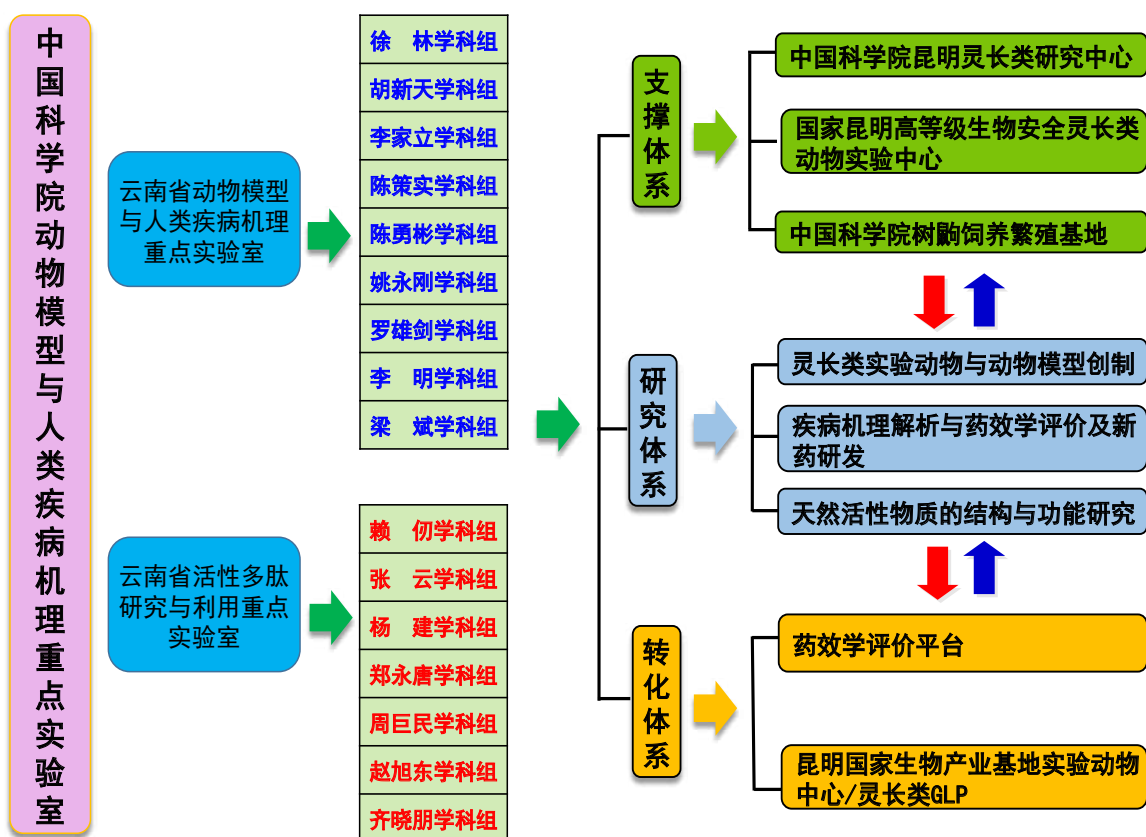
主任: 周 琪 院士
副主任: 陈勇彬 研究员
委员: 周 琪 院士 张亚平 院士 牛立文 教授
张克勤 教授 李党生 研究员 张陆勇 教授
王贵海 研究员 赖 仞 研究员 陈勇彬 研究员
陈策实 研究员

研究方向与组织结构

重点实验室立足我国西南与东南亚丰富的生物多样性资源，面对人口健康领域的重大问题，紧紧围绕研究所核心科研布局与“一三五”规划，从下面三个方向展开研究：

- ★ 灵长类实验动物与动物模型创制
- ★ 疾病机理解析与药效学评价及新药研发
- ★ 天然活性物质的结构与功能研究

目前重点实验室组织结构如下：



代表性成果

一、灵长类动物资源与动物模型

1. **灵长类动物资源与基础生物学研究**：目前拥有猕猴、食蟹猴、北平顶猴、短尾猴、熊猴、滇金丝猴等 7 种 2600 余只实验用灵长类动物种群，3 次通过 AAALAC 认证；解析了猕猴大脑发育和老化过程中长链非编码 RNAs 介导的表观遗传调控基础；首次在清醒动物猕猴上证明移植神经干细胞分化的神经元能在结构和功能上整合到宿主神经网络中。
2. **神经系统疾病模型**：用颅内直接注射甲醛的方法建立 AD 猕猴模型，并对其脑内 AD 样病理变化与认知损伤进行了研究；使用 MPTP（1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶）的代谢物 MPP⁺ 脑室注射的方式在食蟹猴成功建模，并研究了其脑内磷酸化 α -synuclein 聚集和路易小体样病理机制；首次建立了自发抑郁症猕猴模型，该模型具有与人类抑郁症患者相似的病理特征；合作建立世界首个基因编辑瑞特综合征非人类灵长类模型。
3. **感染系统和代谢疾病模型**：建立了 SIVmac239、SIVmac251、SHIVSF162P3、SHIVwhu 和 SHIV89.6 感染中国猕猴或北平顶猴的 AIDS 灵长类动物模型；国际首创 HIV-1 感染北平顶猴模型；建立了自发肥胖和 2 型糖尿病猕猴模型。

重要代表性论文：

- 1) Zhai R, Rizak J, Zheng N, He X, Li Z, Yin Y, Su T, He Y, He R, Ma Y, Yang M*, Wang Z*, Hu X*. Alzheimer's disease-like pathologies and cognitive impairments induced by formaldehyde in nonhuman primates. *Curr Alzheimer Res*, 2018, 15(14): 1304-1321.
- 2) Wang J, Xu S, Gao J, Zhang L, Zhang Z, Yang W, Zhou H, Liu P, Liang B*. SILAC-based quantitative proteomic analysis of the livers of spontaneous obese and diabetic rhesus monkeys. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2018, 315(2): E294-E306.
- 3) Liu S, Wang Z, Chen D, Zhang B, Tian R, Wu J, Zhang Y, Xu K, Yang L, Cheng C, Ma J, Lv L, Zheng Y, Hu X, Zhang Y*, Wang X, Li J*. Annotation and cluster analysis of spatiotemporal- and sex-related lncRNA expression in rhesus macaque brain. *Genome Res*, 2017, 27(9): 1608-1620.
- 4) Chen Y*, Yu J, Niu Y, Qin D, Liu H, Li G, Hu Y, Wang J, Lu Y, Kang Y, Jiang Y, Wu K, Li S, Wei J, He J, Wang J, Liu X, Luo Y, Si C, Bai R, Zhang K, Liu J, Huang S, Chen Z, Wang S, Chen X, Bao X, Zhang Q, Li F, Geng R, Liang A, Shen D, Jiang T, Hu X, Ma Y, Ji W*, Sun YE*. Modeling Rett syndrome using TALEN-edited MECP2 mutant cynomolgus monkeys. *Cell*, 2017, 169(5): 945-955.
- 5) Pang W, Zhang GH, Jiang J, Zheng HY, Zhang LT, Zhang XL, Song JH, Zhang MX, Zhu JW, Lei AH, Tian RR, Liu XM, Zhang LG, Gao GX, Su LS, Zheng YT*. HIV-1 can infect northern pig-tailed ma-

- caques (*Macaca leonina*) and form viral reservoirs in vivo. *Sci Bull*, 2017, 62 (2017): 1315-1324.
- 6) Wei JK, Wang WC, Zhai RW, Zhang YH, Yang SC, Joshua Rizak, Li L, Xu LQ, Liu L, Pan MK, Hu YZ, Abdelaziz Ghanemi, Wu J, Yang LC, Li H, Lv LB, Li JL, Yao YG, Xu L, Feng XL, YinY, Qin DD, Hu XT*, Wang ZB*. Neurons differentiated from transplanted stem cells respond functionally to acoustic stimuli in the awake monkey brain. *Cell Rep*, 2016, 16(4): 1016-1025.
 - 7) Su LY, Li H, Lv L, Feng YM, Li GD, Luo R, Zhou HJ, Lei XG, Ma L, Li JL, Xu L, Hu XT*, Yao YG*. Melatonin attenuates MPTP-induced neurotoxicity via preventing CDK5-mediated autophagy and SNCA/ α -synuclein aggregation. *Autophagy*, 2015, 11(10): 1745-1759.
 - 8) Yang M, Miao J, Rizak J, Zhai R, Wang Z, Huma T, Li T, Zheng N, Wu S, Zheng Y, Fan X, Yang J, Wang J, Yang S, Ma Y, Lü L, He R*, Hu X*. Alzheimer's disease and methanol toxicity (Part 2): lessons from four rhesus macaques (*Macaca mulatta*) chronically fed methanol. *J Alzheimers Dis*, 2014, 41(4): 1131-1147.
 - 9) Feng X, Wang L, Yang S, Qin D, Wang J, Li C, Lv L, Ma Y*, Hu X. Maternal separation produces lasting changes in cortisol and behavior in rhesus monkeys. *PNAS*, 2011, 108: 14312-14317.
 - 10) Xia HJ, Zhang GH, Ma JP, Dai ZX, Li SY, Han JB, Zheng YT*. Dendritic cell subsets dynamics and cytokine productions in SIVmac239 infected Chinese rhesus macaques. *Retrovirology*, 2010, 7: 102.

二、树鼩品系创制与模型建

1. **树鼩饲养繁殖体系建立与品系创制**: 建立了标准化、规模化的树鼩饲养繁殖体系, 建立个体识别和纯系评定的遗传标识体系; 人工饲养的封闭群树鼩已经达到子6代; 已建立近交繁殖群, 获得近交F5代树鼩。
2. **树鼩转基因技术**: 首次建立了树鼩精原干细胞体外培养体系, 并利用体外培养树鼩精原干细胞成功获得世界首只转基因树鼩。
3. **树鼩基础生物学研究**: 完成了中国树鼩基因组测定和解析, 并对其药物靶标进行了系统分析; 在树鼩基因组中发现了第4种新模式的TRIMCyp融合基因, 解密了树鼩为何可以缺失天然免疫重要基因RIG-I; 揭示了树鼩耐受辛辣食物的分子机制; 构建了一个信息含量丰富, 使用方便, 分析工具齐全树鼩基因组数据库。
4. **人类重大疾病树鼩模型的创建**: 建立了树鼩社会竞争失败抑郁模型、乳腺癌模型、2型糖尿病模型、非肥胖型脂肪肝模型、单纯疱疹病毒感染模型、疱疹病毒性脑炎模型、脑胶质瘤模型、胰腺癌模型等。

重要代表性论文:

- 1) Tu Q, Yang D, Zhang X, Jia X, An S, Yan L, Dai H, Ma Y, Tang C, Tong W, Hou Z, Lv L*, Tan J*, Zhao X*. A novel pancreatic cancer model originated from transformation of acinar cells in adult tree shrew, a primate-like animal. *Dis Model Mech*. 2019, 12(4).

- 2) Han Y, Li B, Yin TT, Xu C, Ombati R, Luo L, Xia Y, Xu L, Zheng J, Zhang Y, Yang F*, Wang GD*, Yang S*, Lai R*. Molecular mechanism of the tree shrew's insensitivity to spiciness. *PLoS Biol*, 2018, 16(7): e2004921.
- 3) Li CH, Yan LZ, Ban WZ, Tu Q, Wu Y, Wang L, Bi R, Ji S, Ma YH, Nie WH, Lv LB, Yao YG*, Zhao XD*, Zheng P*. Long-term propagation of tree shrew spermatogonial stem cells in culture and successful generation of transgenic offspring. *Cell Res*, 2017, 27(2): 241-252.
- 4) Xu L, Yu D, Fan Y, Peng L, Wu Y, Yao YG*. Loss of RIG-I leads to a functional replacement with MDA5 in the Chinese tree shrew. *PNAS*, 2016, 113(39): 10950-10955.
- 5) Ge GZ, Xia HJ, He BL, Zhang HL, Liu WJ, Shao M, Wang CY, Xiao J, Ge F, Li FB, Li Y, Chen C*. Generation and characterization of a breast carcinoma model by PyMT overexpression in mammary epithelial cells of tree shrew, an animal close to primates in evolution. *Int J Cancer*, 2016, 138(3): 642-651.
- 6) Zhang LQ, Zhang ZG, Li YH, Liao SS, Wu XY, Chang Q, Liang B*. Cholesterol induces lipoprotein lipase expression in a tree shrew (*Tupaia belangeri chinensis*) model of non-alcoholic fatty liver disease. *Sci Rep*, 2015, 5: 15970.
- 7) Li L, Li Z, Wang E, Yang R, Xiao Y, Han H, Lang F, Li X, Xia Y, Gao F, Li Q, Fraser NW, Zhou J*. HSV-1 infection of tree shrews differs from that of mice in the severity of acute infection and viral transcription in the peripheral nervous system. *J Virol*, 2015, 90(2): 790-804.
- 8) Mu D, Yang H, Zhu JW, Liu FL, Tian RR, Zheng HY, Han JB, Shi P*, Zheng YT*. Independent birth of a novel TRIMCyp in *Tupaia belangeri* with a divergent function from its paralog TRIM5. *Mol Biol Evol*, 2014, 31(11): 2985-2997.
- 9) Xia HJ, He BL, Wang CY, Zhang HL, Ge GZ, Zhang YX, Lv LB, Jiao JL, Chen C*. PTEN/PIK3CA genes are frequently mutated in spontaneous and MPA-accelerated DMBA induced mammary tumours of tree shrews. *Eur J Cancer*, 2014, 50(18): 3230-3242.
- 10) Fan Y, Huang ZY, Cao CC, Chen CS, Chen YX, Fan DD, He J, Hou HL, Hu L, Hu XT, Jiang XT, Lai R, Lang YS, Liang B, Liao SG, Mu D, Ma YY, Niu YY, Sun XQ, Xia JQ, Xiao J, Xiong ZQ, Xu L, Yang L, Zhang Y, Zhao W, Zhao XD, Zheng YT, Zhou JM, Zhu YB, Zhang GJ*, Wang J*, Yao YG*. Genome of the Chinese tree shrew. *Nat Commun*, 2013, 4: 1426.

三、天然活性物质结构与功能

1. **吸血动物天然活性成分发掘及功能解析**: 从牛虻唾液腺中识别了大量的抗血栓功能物质; 首次识别了蜚神经毒素, 作用于钠离子通道而发挥镇痛功能; 发现埃及伊蚊通过其毒液成分抑制宿主淋巴毒素受体而对抗宿主免疫应激, 并在宿主吸血部位造成局部免疫低下, 协助病原体传播。
2. **有毒节肢动物活性多肽研究**: 从蜈蚣毒液中识别了 30 多种神经毒素或神经毒类似物; 首次发现马陆分泌腺中的抗血栓活性多肽; 系统筛选了棒络新妇蜘蛛毒液活性成分; 发现蝎毒多肽

Bmp01 能够激活辣椒素受体 TRPV1 产生快速并且剧烈的痛觉反应。

3. **两栖动物活性多肽系统挖掘**：首次揭示两栖动物皮肤修复的物质基础和分子机制；发掘了世界上最多的抗菌肽；首次发现基因编码的分泌性抗氧化多肽；首次发现基因编码的两栖动物来源的具有镇痛药物研发前景的神经毒；发现了脊椎动物第一个新型孔道形成蛋白和三叶因子复合物 $\beta\gamma$ -CAT。
4. **以活性多肽为工具，开展疾病机理研究**：以动物活性多肽为研究工具，探索动脉粥样硬化、溃疡性结肠炎、银屑病、角膜炎、心脑血管等疾病机理。
5. **离子通道结构与功能解析**：解析环核苷酸门控离子通道蛋白的高分辨率三维结构；解析溶酶体相关疾病关键离子通道蛋白 TRPML1 的调控机制；解析溶酶体钙离子通道 TRPML3 在不同状态下的三维结构。

重要代表性论文：

- 1) Jin L, Guo X, Shen C, Hao X, Sun P, Li P, Xu T, Hu C, Rose O, Zhou H, Yang M, Qin CF, Guo J, Peng H, Zhu M, Cheng G*, Qi X*, Lai R*. Salivary factor LTRIN from *Aedes aegypti* facilitates the transmission of Zika virus by interfering with the lymphotoxin- β receptor. *Nat Immunol*, 2018, 19(4): 342-353.
- 2) Luo L, Li B, Wang S, Wu F, Wang X, Liang P, Ombati R, Chen J, Lu X, Cui J, Lu Q, Zhang L, Zhou M*, Tian C*, Yang S*, Lai R*. Centipedes subdue giant prey by blocking KCNQ channels. *PNAS*, 2018, 115(7): 1646-1651.
- 3) Li M, Zhou X, Wang S, Michailidis I, Gong Y, Su D, Li H, Li X*, Yang J*. Structure of a eukaryotic cyclic nucleotide-gated channel. *Nature*, 2017, 542(7639): 60-65.
- 4) Li M, Zhang WK, Benveniste NM, Zhou X, Su D, Li H, Wang S, Michailidis IE, Tong L, Li X, Yang J*. Structural basis of Ca^{2+} /Ph dual regulation of the endolysosomal Ca^{2+} channel TRPML1. *Nat Struct Mol Biol*, 2017, 24(12): 205-213.
- 5) Yang S, Yang F, Zhang B, Lee BH, Li B, Luo L, Zheng J*, Lai R*. A bimodal activation mechanism underlies scorpion toxin-induced pain. *Sci Adv*, 2017, 3(8): e1700810
- 6) Yang S, Yang F, Wei N, Hong J, Li B, Luo L, Rong M, Yarov-Yarovoy V, Zheng J*, Wang K*, Lai R*. A pain-inducing centipede toxin targets the heat activation machinery of nociceptor TRPV1. *Nat Commun*, 2015, 6: 8297.
- 7) Xu X, Lai R*. The chemistry and biological activities of peptides from amphibian skin secretions. *Chem Rev*, 2015, 115(4): 1760-1846.
- 8) Xiang Y, Yan C, Guo XL, Zou KF, Li SA, Gao Q, Wang X, Lee WH, Zhang Y*. Host-derived pore-forming toxin-like protein and trefoil factor complex protects the host against microbial infection. *PNAS*, 2014, 111(18): 6702-6707.
- 9) Yang S, Xiao Y, Kang D, Liu J, Li Y, Undheim EA, Klint JK, Rong M*, Lai R*, King GF*. Discovery

of a selective NaV1.7 inhibitor from centipede venom with analgesic efficacy exceeding morphine in rodent pain models. *PNAS*, 2013, 110(43): 17534-17539.

- 10) Ma D, Wang Y, Yang H, Wu J, An S, Gao L, Xu X, Lai R*. Anti-thrombosis repertoire of blood-feeding horsefly salivary glands. *Mol Cell Proteomics*, 2009, 8: 2071-2079.

四、疾病机理解析

1. **神经精神疾病致病基因及机理研究**: 对青壮年致盲的遗传性视神经病变 (LHON)、精神分裂症、抑郁症、老年痴呆症 (AD) 等发病风险与遗传易感进行了剖析; 首次描绘出精神分裂症可能的致病基因图谱; 发现记忆提取的新机制; 证实吗啡诱导的自噬导致线粒体功能异常, 褪黑素处理可以拯救。
2. **揭示乳腺癌发展的新机制和治疗新靶点**: 证实 KLF5 转录因子在三阴性乳腺癌中高表达并促进肿瘤的增殖, 是三阴性乳腺癌一个潜在治疗靶点; 发现多个泛素化修饰酶可以作为乳腺癌治疗靶点; 研发多个干预三阴性乳腺癌的药物。
3. **代谢性疾病和自身免疫疾病机理研究**: 发现转录因子 PHA-4 响应核仁应激, 转录激活脂肪合成基因的表达, 促进脂肪积累; 发现脂滴是甾体类代谢的新场所; 发现线粒体 DNA-LL37 复合物逃避自噬, 促进动脉粥样硬化发生。
4. **感染性疾病机理研究**: 揭示麻风的遗传易感基础, 发现云南麻风人群重要风险基因; 对单纯疱疹病毒感染机制进行了深入研究; 发现泛素连接酶 HECTD3 促进胞内菌感染并解析机理; 发现 IFN-I 在胞内和胞外病原菌感染诱导细胞死亡中的不同作用; 揭示云南省境内缅甸籍 IDUs 在 HIV-1 跨境传播中的作用; 发现 HLA 剪接异构体在 HIV-1 免疫逃逸中的作用及机制。

重要代表性论文:

- 1) Li F, Li Y, Liang H, Xu T, Kong Y, Huang M, Xiao J, Chen X, Xia H, Wu Y, Zhou Z, Guo X, Hu C, Yang C, Cheng X, Chen C*, Qi X*. HECTD3 mediates TRAF3 polyubiquitination and type I interferon induction during bacterial infection. *J Clin Invest*, 2018, 128(9): 4148-4162.
- 2) Yang CP, Li X, Wu Y, Shen Q, Zeng Y, Xiong Q, Wei M, Chen C, Liu J, Huo Y, Li K, Xue G, Yao YG, Zhang C, Li M, Chen Y*, Luo XJ*. Comprehensive integrative analyses identify GLT8D1 and CSNK2B as schizophrenia risk genes. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 838.
- 3) Wu J, Jiang X, Li Y, Zhu T, Zhang J, Zhang Z, Zhang L, Zhang Y, Wang Y, Zou X*, Liang B*. PHA-4/FoxA senses nucleolar stress to regulate lipid accumulation in *Caenorhabditis elegans*. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 1195.
- 4) Chang H, Hoshina N, Zhang C, Ma Y, Cao H, Wang Y, Wu DD, Bergen SE, Landén M, Hultman CM, Preisig M, Kutalik Z, Castelao E, Grigoriu-Serbanescu M, Forstner AJ, Strohmaier J, Hecker J, Schulze TG, Müller-Myhsok B, Reif A, Mitchell PB, Martin NG, Schofield PR, Cichon S, Nöthen

- MM, Swedish Bipolar Study Group, MoodDS Bipolar Consortium, Walter H, Erk S, Heinz A, Amin N, van Duijn CM, Meyer-Lindenberg A, Tost H, Xiao X, Yamamoto T, Rietschel M, Li M*. The protocadherin 17 gene affects cognition, personality, amygdala structure and function, synapse development and risk of major mood disorders. *Mol Psychiatry*, 2018, 23(2): 400-412.
- 5) Xiao X, Zhang C*, Grigoriu-Serbanescu M*, Wang L, Li L, Zhou D, Yuan TF, Wang C, Chang H, Wu Y, Li Y, Wu DD, Yao YG, Li M*. The cAMP responsive element-binding (CREB)-1 gene increases risk of major psychiatric disorders. *Mol Psychiatry*, 2018, 23(9): 1957-1967.
 - 6) Xu M, Zhang DF*, Luo R, Wu Y, Zhou H, Kong LL, Bi R, Yao YG*. A systematic integrated analysis of brain expression profiles reveals YAP1 and other prioritized hub genes as important upstream regulators in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 2018, 14(2): 215-229.
 - 7) Wang D, Fan Y, Malhi M, Bi R, Wu Y, Xu , Yu XF, Long H, Li YY, Zhang DF*, Yao YG*. Missense variants in HIF1A and LACC1 contribute to leprosy risk in Han Chinese. *Am J Hum Genet*, 2018, 102(5): 794-805.
 - 8) Yang D, Cheng D, Tu Q, Yang H, Sun B, Yan L, Dai H, Luo J, Mao B, Cao Y, Yu X*, Jiang H*, Zhao X*. HUWE1 controls the development of non-small cell lung cancer through down-regulation of p53. *Theranostics*, 2018, 8(13): 3517-3529.
 - 9) Li Y, Guo X, Hu C, Du Y, Guo C, Di Wang, Zhao W, Huang G, Li C, Lu Q, Lai R*, Xu T*, Qi X*. Type I IFN operates pyroptosis and necroptosis during multidrug-resistant *A. baumannii* infection. *Cell Death Differ*, 2018, 25(7): 1304-1318.
 - 10) Zhou H, Xiong GJ, Jing L, Song NN, Pu DL, Tang X, He XB, Xu FQ, Huang JF, Li LJ, Richter-Levin G, Mao RR, Zhou QX*, Ding YQ*, Xu L*. The interhemispheric CA1 circuit governs rapid generalization but not fear memory. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 2190.
 - 11) Su LY, Luo R, Liu Q, Su JR, Yang LX, Ding YQ, Xu L*, Yao YG*. Atg5- and Atg7-dependent autophagy in dopaminergic neurons regulates cellular and behavioral responses to morphine. *Autophagy*, 2017, 13(9): 1496-1511.
 - 12) Lang F, Li X, Zheng W, Li Z, Lu D, Chen G, Gong D, Yang L, Fu J, Shi P, Zhou J*. CTCF prevents genomic instability by promoting homologous recombination-directed DNA double-strand break repair. *PNAS*, 2017, 114(41): 10912-10917.
 - 13) Jiang D, Wei S, Chen F, Zhang Y, Li J*. TET3-mediated DNA oxidation promotes ATR-dependent DNA damage response. *EMBO Rep*, 2017, 18(5): 781-796.
 - 14) Zhang Z, Meng P, Han Y, Shen C, Li B, Hakim MA, Zhang X, Lu Q, Rong M, Lai R*. Mitochondrial DNA-LL-37 complex promotes atherosclerosis by escaping from autophagic recognition. *Immunity*, 2015, 43(6): 1137-1147.
 - 15) Qin JY, Zhou ZM, Chen WL, Wang CY, Zhang HL, Ge GZ, Shao M, You DY, Fan ZX, Xia HJ, Liu R, Chen CS*. BAP1 promotes breast cancer cell proliferation and metastasis by deubiquitinating KLF5. *Nat Commun*, 2015, 6: 8471.

- 16) Chang H[#], Xiao X[#], Li M*. The schizophrenia risk gene ZNF804A: clinical associations, biological mechanisms and neuronal functions. *Mol Psychiatry*, 2017, 22: 944-953.
- 17) Jiang D, Zhang Y, Hart R P, Chen J, Herrup K, Li J*. Alteration in 5hmC-mediated epigenetic regulation leads to Purkinje cell vulnerability in ATM-deficiency. *Brain*, 2015, 138 (Pt 12): 3520-3536.
- 18) Feng YM, Jia YF, Su LY, Wang D, Lv L, Xu L*, Yao YG*. Decreased mitochondrial DNA copy number in the hippocampus and peripheral blood during opiate addiction is mediated by autophagy and can be salvaged by melatonin. *Autophagy*, 2013, 9(9): 1395-1406.
- 19) Zhi X, Zhao D, Wang ZH, Zhou ZM, Wang CY, Chen WL, Liu R*, Chen CS*. E3 ubiquitin ligase RNF126 promotes cancer cell proliferation by targeting the tumor suppressor p21 for ubiquitin-mediated degradation. *Cancer Res*, 2013, 73(1): 385-394.
- 20) Yang C, Chen W, Chen Y*, Jiang J. Smoothed transduces Hedgehog signal by forming a complex with Evc/Evc2. *Cell Res*, 2012, 22(11): 1593-1604.

五、药效学评价和新药研发

1. **抗 HIV 药物药效学评价和研发**: 建立一套较高标准的规范化从分子、细胞到动物模型整体水平的抗 HIV 药物药效学和机理研究关键技术平台, 筛选和研究了数千种化合物或药物的抗 HIV 活性, 发现了一系列具有显著抗 HIV-1 活性的化合物, 完成了 5 个抗 HIV 新药的临床前药效学评价, 其中阿兹夫定 (Aztvudine) 于 2013 年 4 月获 CFDA 药物临床研究批件, 抗艾滋病化学 1.1 类新药塞拉维诺 (Thioravirone) 于 2019 年 5 月 5 日获得国家药品监督管理局颁发的临床试验通知书。
2. **精神类药物药效学评价和研发**: 从系列传统中药中筛选出抗抑郁症的小分子化合物奥生乐赛特, 完成了包括植物化学、药学研究、主要药效学研究和临床前安全评价研究。奥生乐赛特作为具有自主知识产权的天然药物第 1 类新药, 于 2011 年获得 CFDA 颁发的药物临床试验批件, 目前正在全国 9 个省市 10 家医院开展 II 期临床研究。治疗阿尔茨海默氏病的 1.1 类在研创新药“芬克罗酮项目”在 2017 年成功转让。
3. **抗菌肽药物药效学评价和研发**: 发现的两栖爬行动物来源的抗菌肽占全球该领域抗菌肽的 30% 左右。BF-30 抗菌肽 (金环蛇抗菌肽阴道泡腾片) 2018 年获得国家药品监督管理局正式批准 (批准号: CXHL1700235、化学药 1.1 类) 开展用于治疗细菌性阴道病的 I-III 期临床试验。

重要研发平台

一、灵长类动物模型研究

中国科学院昆明灵长类研究中心、国家昆明高等级生物安全灵长类动物实验中心、昆明国家生物产业基地实验动物中心 / 灵长类 GLP、猴子认知综合测试系统、多种学习记忆评价系统、灵长类全自动脑导航系统、动物遗传操作中心。

二、小动物模型研究

中国科学院树鼩饲养繁殖基地、生物安全二级病原体感染实验室、实验动物全面监测系统、小鼠行为学检测平台、小动物活体成像系统、代谢笼。

三、组织和细胞研究

切片、组化和免疫组化、单细胞电生理记录分析系统、显微操作设备。

四、分子研究

基于 CRISPR/Cas9 的单剪辑基因编辑、Waters 高效液相 (HPLC) 系统、GE AKTA pure 蛋白纯化系统、Biacore 表面等离子共振、天然蛋白多肽的分离纯化与鉴定、膜片钳技术、脂类分子的分析与鉴定技术平台 (气相、液相色谱 / 质谱)、AIDS 分子流行性分析平台。

五、药物研发

抗 HIV 药物临床前研究的分子 / 细胞 / 动物模型研发技术平台、肿瘤干细胞 / 衰老细胞的高通量药物筛选平台、抗肿瘤药物药效学评价平台、离子通道药物筛选。

项目与经费

2009-2018 年，重点实验室共承担国家、省部级等科研项目 439 项，主持 361 项，参与 78 项。国家级重大任务中，作为 973 首席主持 1 项，主持 973 课题 4 项，参与 973 课题 7 项；主持 863 课题 2 项；主持国家科技重大专项或重点专项课题 11 项，参与 24 项；获得国家自然科学基金 - 杰出青年基金 3 项，国家自然科学基金 - 优秀青年基金 4 项，国家自然科学基金重大研究计划 3 项，国家自然科学基金重点项目 3 项，其它各类国家自然科学基金 135 项；承担中科院先导专项 28 项；主持或参与中科院重要方向或重点部署项目 27 项；承担中科院各类人才项目 53 项；承担省级科研项目 90 项。各类任务、经费等情况见表 1，部分国家级任务详情见附表 1。

表 1. 实验室 2009-2018 年承担任务统计表

承担任务类别	承担任务数	新增经费总额 (万元)
国家重点基础研究计划 (973 计划)	11	3009.4
国家高技术研究发展计划 (863 计划)	2	444
国家科技重大专项	35	4759.5
国家自然科学基金 - 杰出青年基金	3	720
国家自然科学基金重大研究计划	3	251
国家自然科学基金重点项目	3	679
国家自然科学基金 - 优秀青年基金	4	460
国家自然科学基金 - 云南联合基金	24	3676.8
国家自然基金面上项目	60	3756.6
国家自然基金青年基金项目	45	1006.9
国家自然科学基金其他项目	6	216.7
国际合作项目	11	1234
中国科学院先导专项	28	4054.1
中科院重要方向 / 重点部署项目	27	4244
中国科学院各类人才项目	53	2838.8
中国科学院其他项目	13	1563
省级项目	89	6911.5
其他项目	22	1863.5
总计	439	41689

从2009年到2018年,10年期间新增经费41689万元,其中国家级项目经费20214万元,省部级项目经费19611万元,其他项目经费1864万元。每年新增经费在3200-5200万元之间波动(表2和图1)。10年间共到位经费41453万元,每年到位经费呈显著上升趋势(图2)。

表 2. 实验室 2009-2018 年新增经费与到位经费情况

年度	新增经费 (万元)	到位经费 (万元)
2009	3502.4	3140
2010	3874.8	3360
2011	3284.3	3214
2012	4676	4136
2013	3269.9	3617
2014	4295.9	4038
2015	5061.4	4818
2016	5238	4300
2017	4048.2	5361
2018	4438	5469

图 1. 实验室 2009-2018 年新增经费对比图

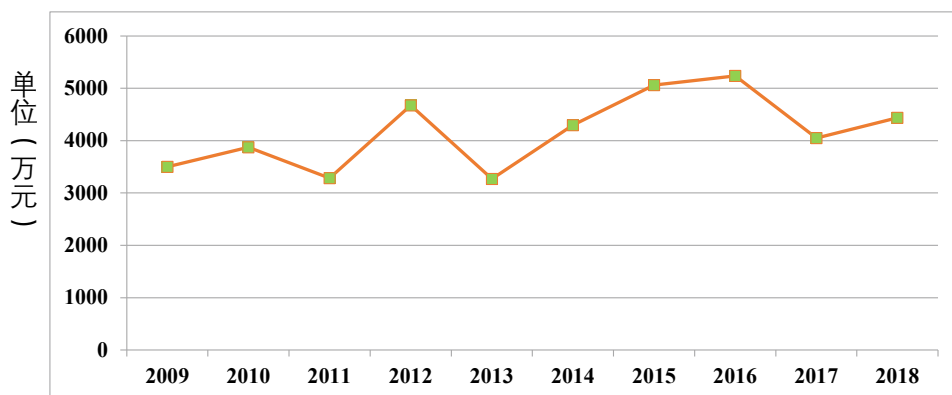
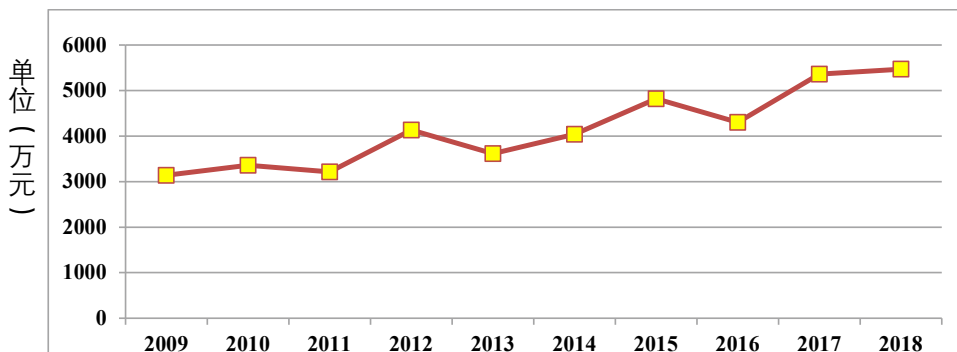


图 2. 实验室 2009-2018 年到位经费对比图



论文与专著

一、发表论文情况

重点实验室成立 10 年来，共发表论文 876 篇，其中 SCI 论文 730 篇。每年发表论文数量详见表 3，第一位 SCI 论文详情见附表 2。

表 3. 实验室 2009-2018 年发表论文情况

年度	论文总数	SCI 论文	第一位 SCI 论文	共同第一作者或通讯作者 SCI 论文	其它 SCI 论文	IF ≥ 9 论文	IF ≥ 5 论文
2009	54	35	14	8	13	4	6
2010	76	53	27	12	14	1	9
2011	80	63	31	11	21	2	11
2012	85	70	35	13	22	2	17
2013	85	75	42	14	19	4	21
2014	82	71	38	13	20	2	12
2015	101	89	51	25	13	8	30
2016	111	98	57	25	16	7	44
2017	90	80	47	26	7	15	35
2018	112	96	52	31	13	18	42

注：影响因子均为论文发表当年的 5 年平均影响因子。

2009-2018 年，重点实验室发表 SCI 论文总数以及高影响因子论文数量呈明显增长趋势（图 3、4、5）。

图 3. 实验室 2009-2018 年发表论文总数对比图

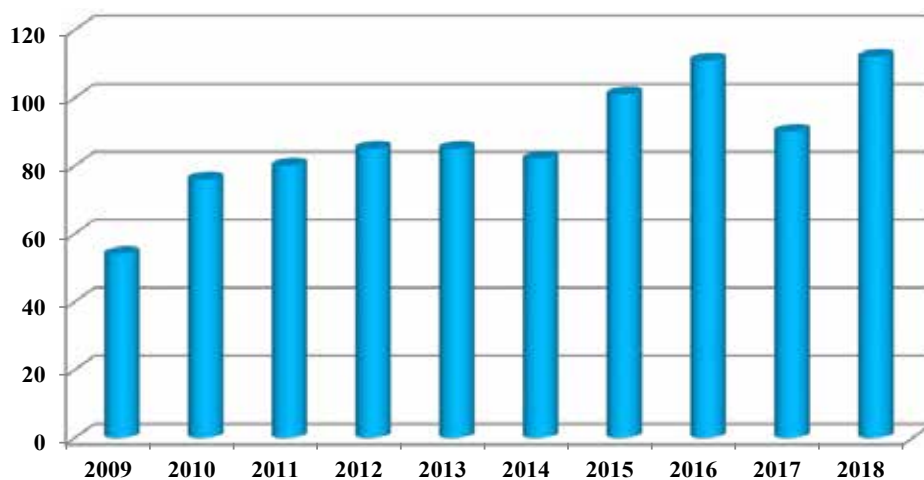


图 4. 实验室 2009-2018 年 IF ≥ 9 的论文数量对比图

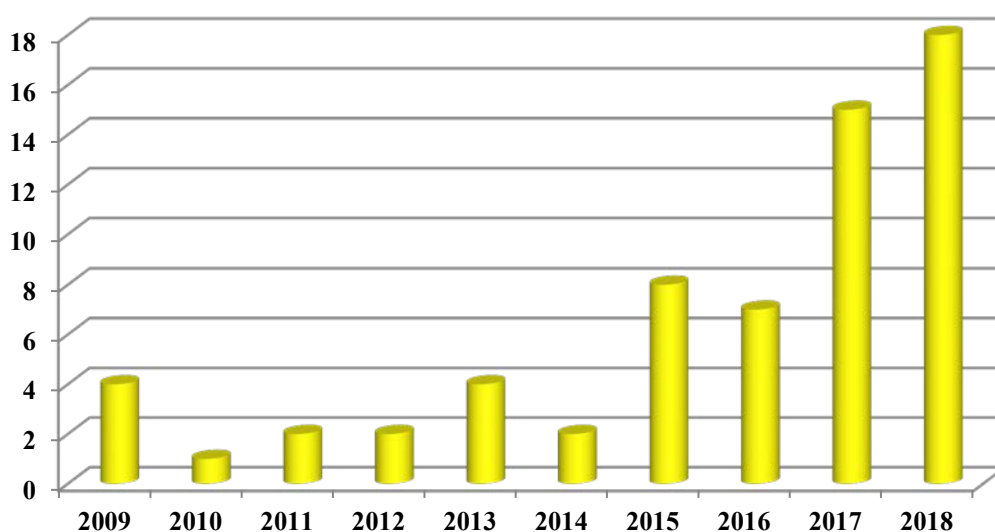
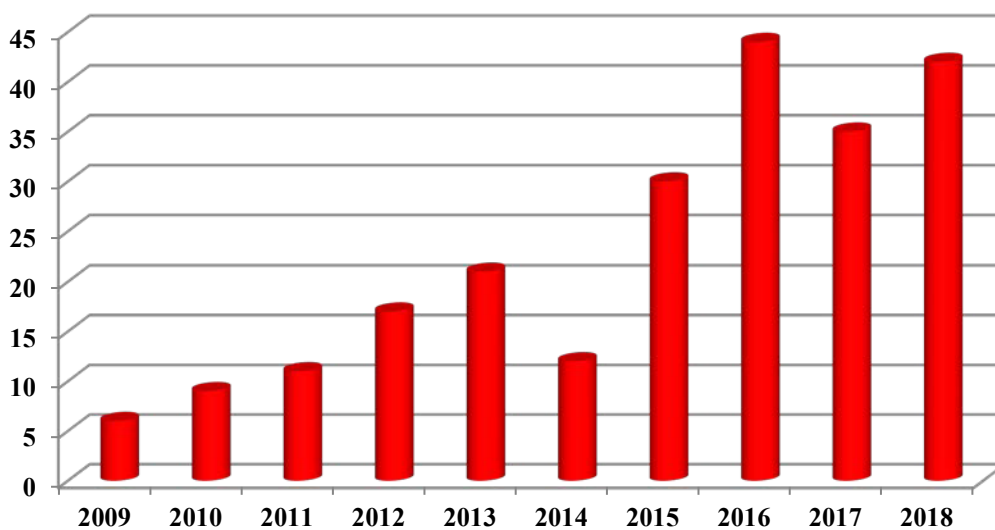


图 5. 实验室 2009-2018 年 IF ≥ 5 的论文数量对比图



二、主编 / 参编专著情况

重点实验室工作人员及研究生主编专著 4 本，分别为《思维的力量》、《常用药用动物的临床应用及药理学研究》、《树鼩基础生物学与疾病模型》和《中国动物多肽毒素》；参编专著 15 本，详情见附表 3。

申请与授权专利

2009-2018 年，重点实验室共申请专利 105 项；获得专利授权 66 项，其中授权发明专利 49 项（含 2 项国际发明专利），实用新型专利 17 项。每年申请与授权专利情况见表 4，所有授权专利信息见附表 4。

表 4. 实验室 2009-2018 年申请与授权专利情况表

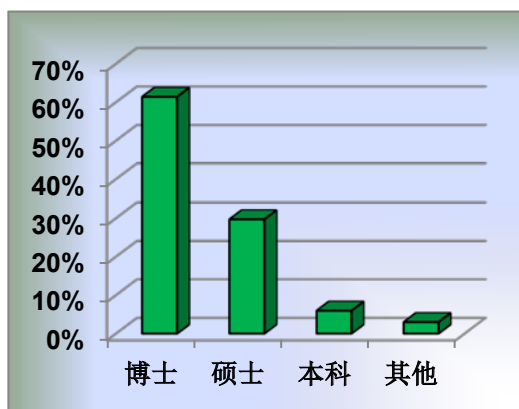
年度	申请专利	申请国际专利	授权专利	授权发明专利
2018	14	1	2	2
2017	5	0	10	6
2016	10	0	5	3
2015	4	0	2	2
2014	3	0	12	7
2013	17	0	13	9
2012	15	0	6	4
2011	13	0	4	4
2010	17	0	7	7
2009	7	0	5	5



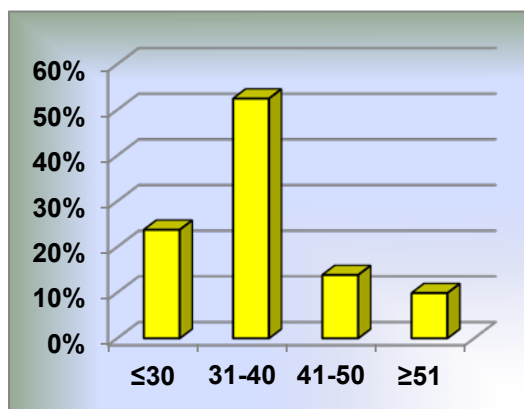
人才队伍建设与培养

一、人才队伍建设

重点实验室成立初期有9个学科组，固定人员66人，其中具有博士学位的25人，硕士学位的11人。经过10年的建设和发展，重点实验室现有16个学科组，拥有一支结构合理、勇于创新、以中青年为主的研究团队，平均年龄36.6岁；实验室现有固定人员101人，其中具有博士学位的62人，具有硕士学位的30人；40岁以下的具有博士和硕士学位的中青年科研骨干74人，占实验室固定人员的比例高达73.3%。高级职称42人，中级职称37人。拥有“国家杰出青年基金”获得者4人，“国家优秀青年基金”获得者4人，国家“百千万人才工程”入选者3人，“万人计划”百千万工程领军人才1人，“万人计划”科技创新领军人才3人，云南省科技领军人才2人，中科院“百人计划”13人，云南省“万人计划”云岭学者3人，“云南省高端科技人才”7人，“云南省创新团队”3个。



实验室固定人员学历状况



实验室固定人员年龄状况

重点实验室高度重视人才队伍建设，紧紧围绕实验室方向，引进与培养相结合，人才队伍建设取得明显成效。固定人员由最初的66人扩增至101人；队伍结构进一步优化，博士和40岁以下的中青年科研骨干比例稳步提高。实验室成立以来，3人获得“国家杰出青年基金”，4人获得“国家优秀青年基金”，3人入选“国家百千万人才工程”，1人入选“万人计划”百千万工程领军人才，2人入选“万人计划”科技创新领军人才，1人入选国家高层次人才特殊支持计划领军人才；3人入选科技部“中青年科技创新领军人才”；1人获得首届“全国创新争先奖”，1人获得“中国青年科技奖”，2人获得“谈家桢生命科学创新奖”；1人入选“中国科学院杰出青年”；2人入选云南省科技领军人才，4人入选云南省万人计划“云岭学者”，7人入选“云南省高端科技人才”，1人入选云南省万人计划“云岭产业技术领军人才”，2人入选云南省万人计划“青年拔尖人才”，详情见表5。

表 5. 实验室 2009-2018 年重要人才计划与获奖情况表

序号	人才计划 / 获奖类别	获得人 / 获得时间
1	国家杰出青年基金	姚永刚 /2009、赖仞 /2010、陈策实 /2013
2	国家优秀青年基金	陈勇彬 /2013、刘蓉 /2013、罗雄剑 /2017、李明 /2017
3	国家百千万人才工程	姚永刚 /2009、徐林 /2013、赖仞 /2014
4	“万人计划”百千万工程领军人才	徐林 /2016
5	“万人计划”科技创新领军人才	陈策实 /2017、赖仞 /2017
6	国家高层次人才特殊支持计划领军人才	赖仞 /2018
7	科技部“中青年科技创新领军人才”	陈勇彬 /2016、陈策实 /2016、赖仞 /2017
8	首届“全国创新争先奖”	赖仞 /2017
9	中国青年科技奖	赖仞 /2011
10	谈家桢生命科学创新奖	赖仞 /2010、郑永唐 /2012
11	中国科学院杰出青年	赖仞 /2010
12	云南省科技领军人才	赖仞 /2014、徐林 /2015
13	云南省高端科技人才	姚永刚 /2009、陈策实 /2010、周巨民 /2011、杨建 /2011、赵旭东 /2012、陈勇彬 /2013、梁斌 /2015
14	云南省万人计划“云岭学者”	徐林 /2014、张云 /2015、陈策实 /2018、姚永刚 /2018
15	云南省万人计划“云岭产业技术领军人才”	陈勇彬 /2018
16	云南省万人计划“青年拔尖人才”	刘蓉 /2018、杨翠萍 /2018

二、研究生及博士后培养

实验室拥有硕士、博士学位授予点和博士后工作站。研究生培养工作成绩显著。10 年间共培养研究生 291 人，其中博士 156 人，硕士 135 人；出站博士后 13 人。每年培养研究生及博士后出站人数见表 6，研究生培养及博士后出站详情见附表 5 和 6。

2009-2018 年，重点实验室有 2 篇论文入选中国科学院优秀博士论文。此外，研究生荣获中国科学院各类冠名奖学金，其中 6 名研究生获得中国科学院院长优秀奖，17 名研究生获得国家奖学金，10 名研究生获得中国科学院地奥奖学金，22 名研究生获得中国科学院朱李月华优秀博士生奖。

表 6. 2009-2018 年培养研究生及出站博士后情况表

年度	毕业研究生总数	毕业博士人数	毕业硕士人数	出站博士后人数
2018	30	14	17	4
2017	48	24	24	1
2016	33	16	17	3
2015	37	22	15	1
2014	37	18	19	0
2013	22	13	9	3
2012	21	13	8	0
2011	23	12	11	0
2010	18	11	7	1
2009	29	18	11	0

国家及省部级科技奖

一、总体概况

重点实验室重视科技成果的培育，科技成果丰硕。2009-2018 年，共获得国家级科技奖励 2 项，其中国家技术发明二等奖 1 项，为本单位独立完成；获得国家科学技术进步二等奖 1 项，本单位排名第 2。获得 8 项云南省科技奖励，其中云南省自然科学一等奖 1 项，本单位排名第 1；云南省自然科学二等奖 3 项，均为本单位独立完成；云南省自然科学三等奖 1 项，本单位独立完成；云南省科技进步一等奖 2 项，本单位分别排名第二和第三；云南省科技进步三等奖 1 项，本单位排名第三，获奖详情见表 7。

表 7. 实验室 2009-2018 年获得国家及省部级科技奖情况

序号	成果名称	奖励类别及等级	获奖人员	获奖单位	获奖时间
1	基于生物生存策略的有毒动物重要功能成分定向挖掘技术体系	国家技术发明二等奖	赖 仞、熊郁良、张 云、肖昌华、王婉瑜	中国科学院昆明动物研究所	2013
2	艾滋病诊断、治疗和预防产品的评价关键技术建立与推广应用	国家科学技术进步二等奖	王佑春、郑永唐、黄维金、杨柳萌、许四宏、王睿睿、聂建辉、刘 强、罗荣华、宋爱京	中国食品药品检定研究院；中国科学院昆明动物研究所	2017
3	吸血蛭与其宿主相互作用的分子机制研究	云南自然科学二等奖	赖 仞、杨海龙、梁建国、张克云、李建许、李东升	中国科学院昆明动物研究所	2009
4	Leber 遗传性视神经病遗传易感分析	云南自然科学二等奖	姚永刚、张阿梅、余丹丹、毕 蕊	中国科学院昆明动物研究所	2014
5	脊柱转移瘤的微创新技术研究及临床应用	云南省科技进步一等奖	杨祚璋、徐永清、袁 涛、陈勇彬、孙洪瀑、王家平、张建华、张 晶、张鸿青、徐 磊、杨义豪	成都军区昆明总医院；昆明医科大学第三附属医院；中国科学院昆明动物研究所；昆明医科大学第二附属医院；昆明市第一人民医院	2014
6	乳腺癌综合诊疗技术研究及临床应用	云南省科技进步一等奖	邹天宁、谭 晶、汤学良、陈德滇、陈策实、聂建云、刘德权、张 勇、周绍强、陈文林、唐一吟	昆明医科大学第三附属医院；中国科学院昆明动物研究所	2015
7	云南有毒动物新型肽类毒素发现与功能解析	云南自然科学二等奖	张 云、李文辉、向 阳、李盛安、张 勇	中国科学院昆明动物研究所	2017
8	四肢骨巨细胞瘤的生物学行为研究及个体化治疗	云南科技进步三等奖	张 晶、杨祚璋、张 林、杨翠萍、李东奇、李晓娟、袁 涛	昆明医科大学第三附属医院（云南省肿瘤医院）；昆明市儿童医院；中国科学院昆明动物研究所	2017

序号	成果名称	奖励类别及等级	获奖人员	获奖单位	获奖时间
9	有毒动物防御与捕食的分子策略	云南自然科学一等奖	赖 仞、杨仕隆、徐学清、杨海龙、张治业、安 翰、李东升	中国科学院昆明动物研究所；南方医科大学；昆明医科大学；昆明理工大学	2018
10	乳腺癌及代谢性疾病树鼯模型的创建与研究	云南自然科学三等奖	陈策实、梁 斌、夏厚军	中国科学院昆明动物研究所	2018

二、亮点成果简介

1. 基于生物生存策略的有毒动物重要功能成分定向挖掘技术体系

有毒动物中药功能成分已成为解析生命现象必备的“分子探针与解密器”，推动了生命科学领域中多个学科的蓬勃发展，成为新药作用靶点发现与确立的有力工具以及新药研发的优质先导分子。我国在有毒动物功能成分研究与利用方面，缺乏系统性的功能分子资源挖掘、储备、功能评价等技术体系。

重点实验室赖仞研究员团队在国家自然科学基金委重点项目（批准号：30830021）等课题的资助下，瞄准动物与其他生物物种及非生物环境相互作用的分子机制，以有毒药用动物（如牛虻、蟾蜍、毒蛇以及胡蜂）为研究对象，系统研究了15种动物的生存策略并探索了其实施生存策略的分子机制，识别了800多种有利其生存的生物活性多肽，如吸血动物利用免疫抑制、抗血

栓等多肽从宿主成功获得血液；有毒动物通过作用于多种离子通道或膜受体的神经毒素麻痹猎物的神经系统和呼吸系统而成功捕食；两栖动物利用抗菌肽、抗氧化肽等抵御微生物及紫外线对其皮肤的感染。系统揭示了动物与其他生物物种及非生物环境相互作用及实施其生存策略的分子机制。

该项目共发表SCI论文130篇，获得国家发明专利30项。基于这些工作的积累，获得了2013年的国家技术发明二等奖。结合生物资源多样性和中药现代化研究的国家重大需求，建立了有毒动物中药功能成分的微量、非破坏性定向挖掘技术体系和高通量、高敏感的功能评价技术体系。发掘了大量具有应用前景的活性多肽，产生多项可产业化的创新成果，充分实现了科研活动创新链和产业链的结合。



2. 艾滋病诊断、治疗和预防产品的评价关键技术建立与推广应用

该获奖项目由中国食品药品检定研究院王佑春研究员团队和重点实验室郑永唐研究员团队人员

历时 15 年共同完成。项目发现 HIV 亚型、抗体滴度、窗口期、感染期和耐药突变模式等是影响评价 HIV 试剂质量的关键因素，解决了评价 HIV 试剂用样品选择的关键科学问题。研制出我国全部 HIV 诊断试剂国家参考品，构建了与国际接轨的 HIV 诊断试剂综合评价体系，推动了我国 HIV 诊断试剂的研发，实现了试剂的多样性以及品种的更新换代，显著提升了 HIV 感染的早期检出能力，保障了血液安全，实现了 HIV 试剂的国产化；构建了国内最大规模的 HIV 病毒库，包括实验株、临床流行株、耐药株及假病毒，解决了 HIV 高度变异导致的疫苗和药物研发的关键技术瓶颈；建立了完整适宜 HIV 药物研发的分子水平和细胞水平的体外筛选、机制研究及临床前药效学评价关键技术平台体系，为国内外 130 多个机构的抗 HIV 新药研发提供了

技术支撑，其中完成临床前药效学评价的 5 个抗 HIV 新药获得临床试验批件；建立了符合国际规范的多种灵长类动物艾滋病模型，阐明了北平顶猴易感 HIV 的全新分子机制并首创 HIV-1 感染北平顶猴模型，构建了 HIV 药物和疫苗的动物体内效力评价体系；发现 HIV 位点突变与基因重排影响疫苗抗原性，建立了 8 种高通量疫苗病毒载体中和抗体检测方法及体内活体成像实时监测技术用于疫苗载体选择和免疫策略制定，建立了完善的涵盖多种艾滋病疫苗效力评价关键检测技术及与国际接轨、适合我国人群的三层次中和抗体评价策略，为疫苗研发提供了科学依据并推动了我国自主研发的 7 个创新艾滋疫苗获得临床试验研究批件和临床评价。

该项目获得 PCT 国际专利授权 1 项，国家发明专利授权 5 项，研制国家参考品 9 套，发表论文 191 篇，其中 SCI 收录论文 120 篇，出版专著 2 部。该项目成果已广泛应用到我国艾滋病诊断、治疗和预防产品的质量控制和质量评价中，产生了较好的社会效益和经济效益。



学术交流

重点实验室学术交流活动频繁，学术氛围活跃。2012-2018 年，连续举办 7 届全国性（国际性）“乳腺癌干细胞高峰论坛”；2012-2016 年，连续举办 4 届全国性的“灵长类动物模型学术论坛”。系列学术会议搭建了高水平的交流平台，产生了积极深远的影响。

部分乳腺癌干细胞高峰论坛会议照片



部分灵长类动物模型学术论坛会议照片



实验室工作人员及研究生积极参加国内外相关学术交流活动，如国际干细胞学会年会、国际认知科学大会、美国神经科学年会、肿瘤基础和转化医学国际研讨会、全国免疫学学术大会等著名学术会议，以拓展视野，提高科研能力和水平。2009-2018 年，实验室 PI、工作人员及研究生参加国内外学术会议 900 余人次，应邀作报告 400 余人次，其中有 21 人次受邀在国际重要学术会议上做报告。

此外，实验室还定期邀请美国、加拿大、德国等国际权威和国内专家进行系列讲座和专题报告，积极有效地开展了高水平的学术交流和实质性的国际国内合作。2009-2018 年，邀请专家交流互访 307 人次。

2017 年新增“彩云医药讲坛”，围绕重点实验室研究方向，邀请国内外知名专家（海外教授、千人计划专家、长江学者、杰青）主讲，为所内科研人员搭建学术交流的平台。截至 2018 年 12 月，共举办了 29 期。起到了很好的学术交流作用。

实验室非常关心研究生的锻炼与成长。每年举办一次研究生年会，同时邀请香港中文大学、苏州大学联合实验室的师生参加，促进重点实验室合作单位之间的学术交流。每两个月举办一次学术论坛，分别邀请实验室 PI、副研和研究生做学术报告，促进实验室内部交流合作，提高学术气氛，锻炼研究生交流能力。

部分研究生年会照片



学习记忆学科组

一、学科组简介

学科组成立于 1998 年，主要从事学习记忆和脑疾病的神经环路研究，涉及条件性基因操作、分子信号通路、突触可塑性、局部环路、长投射网络、脑成像、行为学，以及电生理、病毒示踪、光遗传等技术。

二、学科组负责人



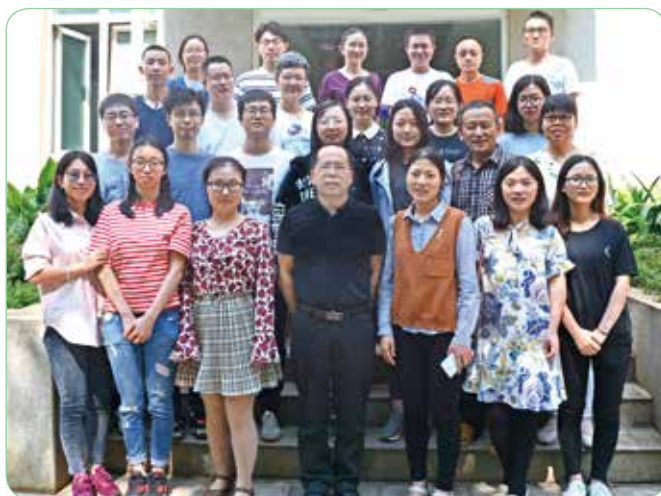
徐林，学科组负责人，研究员，博士生导师，中国科学院百人计划（1999）、杰青（1999）、万人计划（2016）、云南省科技领军人才（2016）。1985 年毕业于四川南充师范大学生物学获学士学位。1990 年获中国科学院昆明动物研究所硕士学位。1994-1995 年英国伦敦大学药学院药理系访问学者。1995-1998 年爱尔兰都柏林大学三一学院药理治疗系获理学博士。1998 年回国建立中国科学院昆明动物研究所学习记忆实验室。主要从事学习记忆的神经环路研究，并应用于抑郁症、孤独症、毒品成瘾、老年痴呆症等脑重大疾病研究。在 *Nature*、*Cell*、*Neuron*、*PNAS*、*J Neurosci*、*Biol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

三、研究团队

学科组现有工作人员 7 人，其中研究员 1 人，副研究员 2 人，研究实习员 3 人，实验师 1 人。博士研究生 10 人，硕士研究生 6 人。

四、平台资源

已经建立的动物模型包括树鼩抑郁症模型、毒品成瘾评价模型、嗅觉相关工作记忆评价模型、AD 动物模型、多种学习记忆评价模型、应激模型等。



五、代表性研究成果

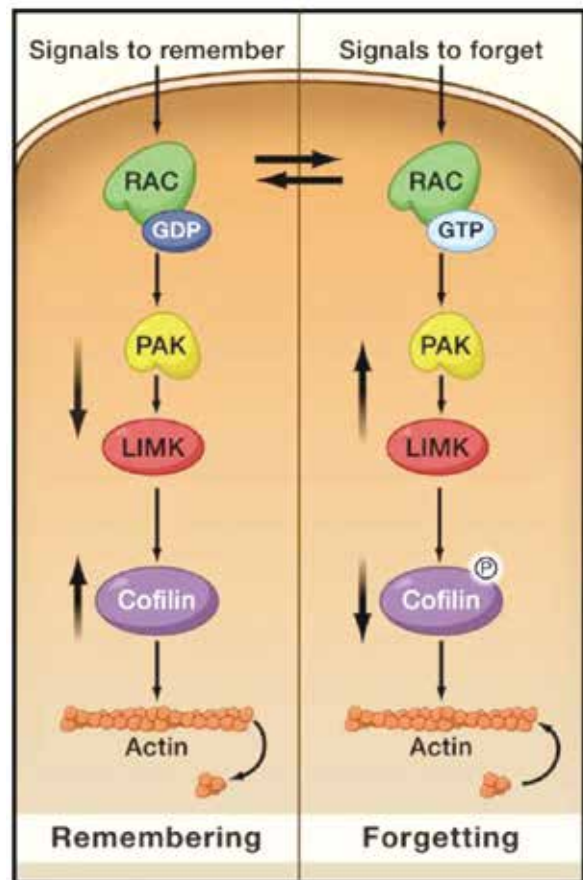
1. 发现记忆提取的新机制

记忆有着编码、储存和提取三个过程。神经科学领域的未来终极目标之一是揭示记忆储存和提取的神经机制。目前，记忆编码和储存的神经机制已经取得了系列丰硕研究成果，但是记忆提取的神经机制却知之甚少。

过去研究报道发现记忆形成后需要 2-4 周才能形成记忆的泛化提取能力。由于与记忆的储存时程相似，众多理论假说认为记忆的泛化提取能力是缓慢形成的。本课题组与多家单位合作研究，发现记忆的泛化提取可在 24 小时内或甚至更快形成，我们把这种新发现命名为记忆提取的“快速泛化”（Rapid generalization），并发现了快速泛化的神经环路机制。这一发现对了解记忆异常相关的神经系统疾病的机理提供了理论依据。老年痴呆症或阿尔茨海默病（AD）是目前全球社会关注的焦点之一，迄今为止仍然缺乏有效的预防和治疗措施。临床研究显示 AD 早期患者“记忆的精准提取”还未受到影响时，记忆的泛化提取能力已经严重受损。相反，战争和地震等不可抗拒的灾害可导致创伤后应激综合征（Posttraumatic stress disorder, PTSD），其临床特征之一是当患者面临灾难经历相似的环境条件时，其脑内会不受控制“回放”经历的恐惧场景并伴随情绪改变，这是记忆提取的过度泛化的一个典型实例。此外，早期应激生活事件可能导致绝望、自责、自罪等“负性记忆”形成，与抑郁症的发生存在密切关系。依据周恒博士等的快速泛化理论假说可推测，“负性记忆”可能从过去转移到现实生活中，导致“自动负性思

维”。这种记忆提取的过度泛化现象也许是抑郁症患者的认知模式特点。在日常生活中人们都知道“第一印象”这种记忆的重要性，它会不知不觉地影响人们随后的认知模式，也是一种记忆提取的泛化现象。

记忆提取的快速泛化机制的发现和理论假说的提出，为相关领域的研究提供了全新思路，可能开辟了一个全新的研究方向，实现对记忆提取的神经机制的理解。期待该研究方向的未来发展，为理解人类记忆的提取机制、为理解相关脑疾病做出贡献（*Nat Commun*, 2017, 8: 2190）。



遗忘的分子开关

Rac 分子与 GDP 和 GTP 结合，分别可导致记忆的巩固和遗忘

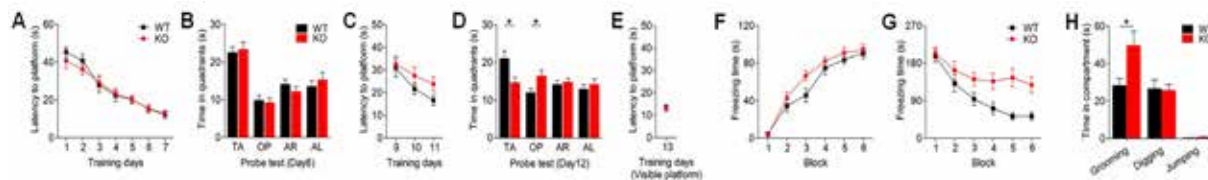
2. Rac 信号通路在大鼠恐惧记忆和遗忘中的机制研究

选择性敲除兴奋性神经元中的 Rac1 损伤小鼠短时程和长时程恐惧记忆，但是，选择性敲除 PV+ 抑制性神经元中的 Rac1 则没有影响。基底外侧杏仁核 (BLA) 是恐惧记忆获得和存储的关键脑区，本课题组在条件恐惧训练前敲除 BLA 中的 Rac1 损伤恐惧记忆。在条件恐惧训练前，在 BLA 注射 Rac1 失活突变体病毒或者 Rac1 抑制剂 NSC23766 均损伤小鼠短时程和长时程恐惧记忆。而在条件恐惧训练后立即抑制 BLA 中 Rac1 的活性同样损伤小鼠短时程和长时程恐惧记忆。以上结果说明，BLA 脑区中 Rac1 激活在短时程和长时程条件恐惧记忆的形成中发挥着重要作用 (*Mol Neurobiol*, 2016)。

Rac1 在海马 LTP 中的作用：诱导前加入 Rac1 抑制剂 NSC23766 抑制 LTP 诱导，LTP 诱导后 30 分钟加入 Rac1 抑制剂 NSC23766，LTP 没有受到影响，提示内源性 Rac1 参与 LTP 的形成但不是维持。LTP 诱导后 30 分钟加入 Rac1 激动剂 CN04(424 nmol)，发现 LTP 在加药 1 小时后明显减弱，然而，Rac1 激活并对基础 EPSC 没有影响，提示维持期激活 Rac1 对 LTP 维持的

有抑制作用。本课题组发现学习前给予小鼠一定的白光刺激可以明显改善夜晚恐惧记忆的巩固。这种光刺激增强了海马 PAK1 激酶的活性和 CA1 的长时程增强。在 PAK1 敲除以及相关显性位点敲除的转基因小鼠上，这种光效应可以被消除，相反，在小鼠的海马 PAK1 的持续活化表达可以维持这种效应。我们的结果表明光作为 PAK1 活动的开关可以调节 CA1 的长时程增强以及记忆的巩固而不影响学习和短时程记忆 (*Sci Rep*, 2015)。

我们首次发现并报道了中国汉族人群中自闭症与遗传变异和基因 P-Rex1 的拷贝数缺失有显著相关性，通过基因操作敲除或者敲低小鼠海马 CA1 脑区的 P-Rex1 表达，小鼠表现出自闭症样社交行为障碍，且该行为异常特异性地与该脑区中突触传递效能长时程抑制的受损相关，并且该受损是由 PP1 α -P-Rex1-Rac1 依赖的 AMPA 受体内存相关分子通路介导的，当恢复受损的长时程抑制的同时也显著的缓解了 P-Rex1 转基因小鼠的自闭症样社交行为异常 (*PNAS*, 2015, 112: E6964-72)。



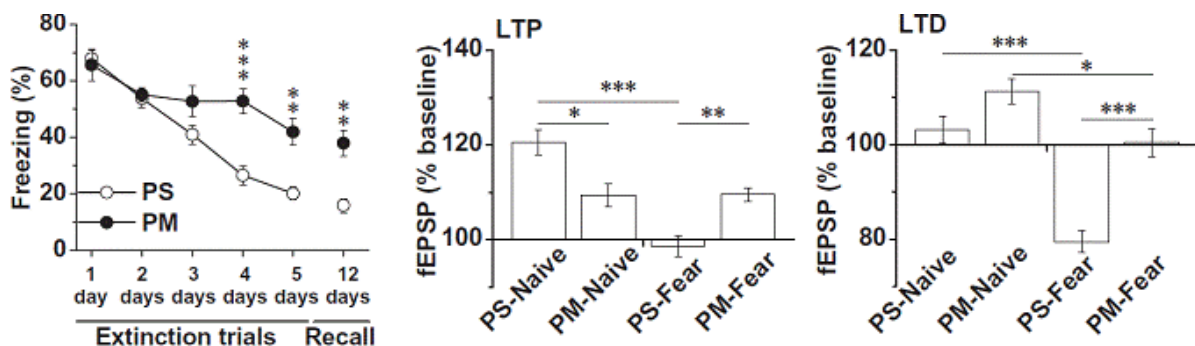
Prex1 敲除小鼠在水迷宫和恐惧消退实验中表现出反转学习能力受损

A: 野生型和敲除小鼠定位隐藏平台的潜伏期随训练天数明显缩短; B: 在平台撤除测试中, 野生型和敲除小鼠成绩相同; C: Prex1 敲除小鼠在换平台学习能力受损; D: Prex1 敲除小鼠换平台测试在新的平台象限停留时间明显减少; E: 野生型和敲除小鼠定位可视平台的潜伏期无差别; F: 野生型和敲除小鼠在恐惧学习中表现出相同的学习能力; G: Prex1 敲除小鼠在恐惧记忆消退的能力受损; H: Prex1 敲除小鼠表现出更多的刻板样行为。

3. 揭示恐惧记忆消退的海马突触可塑性机制

我们利用背景恐惧记忆行为学模型和活体麻醉电生理技术发现, 出生前吗啡暴露的成年大鼠在 0.8 mA 电击强度下表现出背景恐惧记忆获取受损但可以维持更长时间; 而在 1.2 mA 电击强度下其损伤的背景恐惧记忆获取被逆转, 而背景恐惧记忆消退被严重损伤。同时吗啡暴露大鼠的旷场自发活动不变而焦虑样行为降低。

电生理水平上, 吗啡暴露的大鼠高频诱导的海马 LTP 被抑制。急性足部电击应激不能完全阻断吗啡暴露大鼠的海马 LTP, 也不能异化低频诱导的海马 LTD。这些结果提示出胚胎期吗啡暴露可以造成持久的损伤, 使个体易恐惧记忆相关的精神疾病, 海马 LTD 缺失可能是其神经机制 (*Addict Biol*, 2015)。

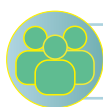


出生前吗啡暴露通过损伤海马突触可塑性损伤大鼠恐惧记忆的消退

六、代表性论文 (* 代表通讯作者)

- 1) Zhang T, Huang Q, Jiao C, Liu H, Nie B, Liang S, Li P, Sun X, Feng T, Xu L*, Shan B*. Modular architecture of metabolic brain network and its effects on the spread of perturbation impact. *Neuroimage*, 2018, 186, 146-154.
- 2) Guo Y, Tang X, Zhang J, Jin, S, Li J, Ding L, Zhang, K, Yang C, Zhou H, He X, Xu F, Bi GQ, Xu L*, Lau PM*. Corticosterone signaling and a lateral habenula-ventral tegmental area circuit modulate compulsive self-injurious behavior in a rat model. *J Neurosci*, 2018, 38(23): 5251-5266.
- 3) Zhou H, Xiong GJ, Jing L, Song NN, Pu DL, Tang X, He XB, Xu FQ, Huang JF, Li LJ, Richter-Levin G, Mao RR, Zhou QX*, Ding YQ*, Xu L*. The interhemispheric CA1 circuit governs rapid generalisation but not fear memory. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 2190.
- 4) Wang WS, Ju YY, Zhou QX, Tang JX, Li M, Zhang L, Kang S, Chen ZG, Wang YJ, Ji H, Ding YQ, Xu L*, Liu JG.* The small GTPase Rac1 contributes to extinction of aversive memories of drug withdrawal by facilitating GABA(A) receptor endocytosis in the vmPFC. *J Neurosci*, 2017, 37(30): 7096-7110.
- 5) Li J, Chai A, Wang L, Ma Y, Wu Z, Yu H, Mei L, Lu L, Zhang C, Yue W, Xu L*, Rao Y, Zhang D*.

- Synaptic P-Rex1 signaling regulates hippocampal long-term depression and autism-like social behavior. *PNAS*, 2015, 112: E6964-6972.
- 6) Jing L, Duan TT, Tian M, Yuan Q, Tan JW, Zhu YY, Ding ZY, Cao J, Yang YX, Zhang X, Mao RR, Richter-levin G*, Zhou QX*, Xu L*. Despair-associated memory requires a slow-onset CA1 long-term potentiation with unique underlying mechanisms. *Sci Rep*, 2015, 5: 15000.
 - 7) Shan LL, Guo H, Song NN, Jia ZP, Hu XT, Huang JF, Ding YQ, Richter-Levine G, Zhou QX*, Xu L*. Light exposure before learning improves memory consolidation at night. *Sci Rep*, 2015, 5: 15578.
 - 8) Tan JW, Duan TT, Zhou QX, Ding ZY, Jing L, Cao J, Wang LP, Mao RR*, Xu L*. Impaired contextual fear extinction and hippocampal synaptic plasticity in adult rats induced by prenatal morphine exposure. *Addict Biol*, 2015, 20(4): 652-662.
 - 9) Xiong GJ, Yang Y, Cao J, Mao RR*, Xu L*. Fluoxetine treatment reverses the intergenerational impact of maternal separation on fear and anxiety behaviors. *Neuropharmacology*, 2015, 92: 1-7.
 - 10) Jia YF, Li YC, Tang YP, Cao J, Wang LP, Yang YX, Xu L*, Mao RR*. Interference of TRPV1 function altered the susceptibility of PTZ-induced seizures. *Front Cell Neurosci*, 2015, 9: 20.
 - 11) Feng YM, Jia YF, Su LY, Wang D, Lv L, Xu L*, Yao YG*. Decreased mitochondrial DNA copy number in the hippocampus and peripheral blood during opiate addiction is mediated by autophagy and can be salvaged by melatonin. *Autophagy*, 2013, 9(9): 1395-1406.
 - 12) Duan TT, Tan JW, Yuan Q, Cao J, Zhou QX*, Xu L*. Acute ketamine induces hippocampal synaptic depression and spatial memory impairment through dopamine D1/D5 receptors. *Psychopharmacology*, 2013, 228(3): 451-461.
 - 13) Han J, Kesner P, Metna-Laurent M, Duan TT, Xu L, Georges F, Koehl M, Abrous DN, Mendizabal-Zubiaga J, Grandes P, Liu QS, Bai G, Wang W, Xiong LZ, Ren W, Marsicano G*, Zhang X. Acute cannabinoids impair working memory through astroglial CB1 receptor modulation of hippocampal LTD. *Cell*, 2012, 148(5): 1039-1050.
 - 14) Lu G, Zhou QX, Kang S, Li QL, Zhao LC, Chen JD, Sun JF, Cao J, Wang YJ, Chen J, Chen XY, Zhong DF, Chi ZQ, Xu L*, Liu JG*. Chronic morphine treatment impaired hippocampal long-term potentiation and spatial memory via accumulation of extracellular adenosine acting on adenosine A1 receptors. *J Neurosci*, 2010, 30(14): 5058-5070.



非人灵长类运动、感觉及其整合学科组

一、学科组简介

学科组成立于 2005 年，主要用猕猴为实验对象，除了探讨灵长类脑与认知功能的关系外，主要从事脑相关疾病方面的研究。重点关注老年痴呆症、帕金森病，抑郁症和自闭症猕猴模型的建立。在此基础上，开展相关机理和诊疗的研究。

二、学科组负责人



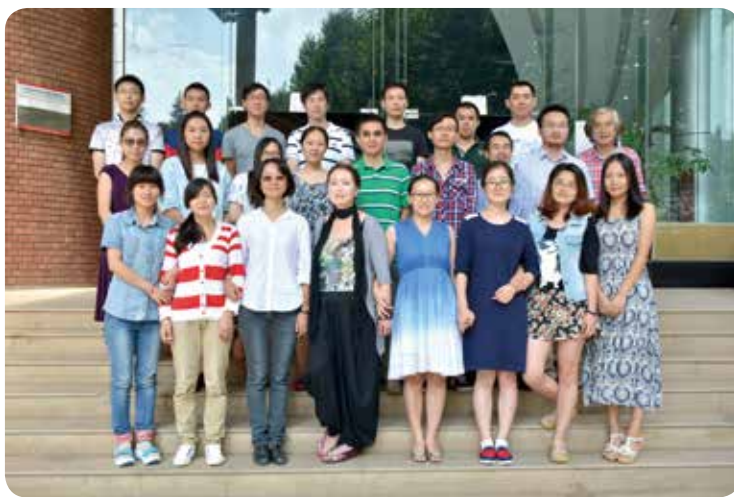
胡新天，中国科学院昆明动物研究所研究员，博士生导师。1988 年毕业于中国科学技术大学生物系，2000 年从美国普林斯顿大学获神经生物学博士学位，2000-2005 年在美国贝勒医学院神经生物学系从事博士后研究。2007 年获得中国科学院百人计划支持，回国进入中国科学院昆明动物研究所工作，并成立神经系统编码实验室。2015 年，被聘为中国科学院脑卓越中心核心骨干。学科组主要着眼于神经疾病非人灵长类模型的建立、干细胞定向诱导分化、学习记忆及脑疾病（如老年痴呆症、帕金森病）相关神经回路的描绘等研究；主要采用行为学、电生理、光遗传、定向诱导分化、转染、免疫组化、高效液相色谱等技术。先后在 *Science*、*PNAS*、*J Alzheimers Dis* 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。

三、研究团队

学科组现有工作人员 9 人，其中研究员 1 人，助理研究员 3 人，实验师 3 人，博士后 1 人；博士研究生 5 人，硕士研究生 3 人。

四、平台资源

学科组拥自主开发的猴子认知综合测试系统，组织切片、免疫组化染色平台，高压液相神经递质分析平台，以及单位放电记录系统等。

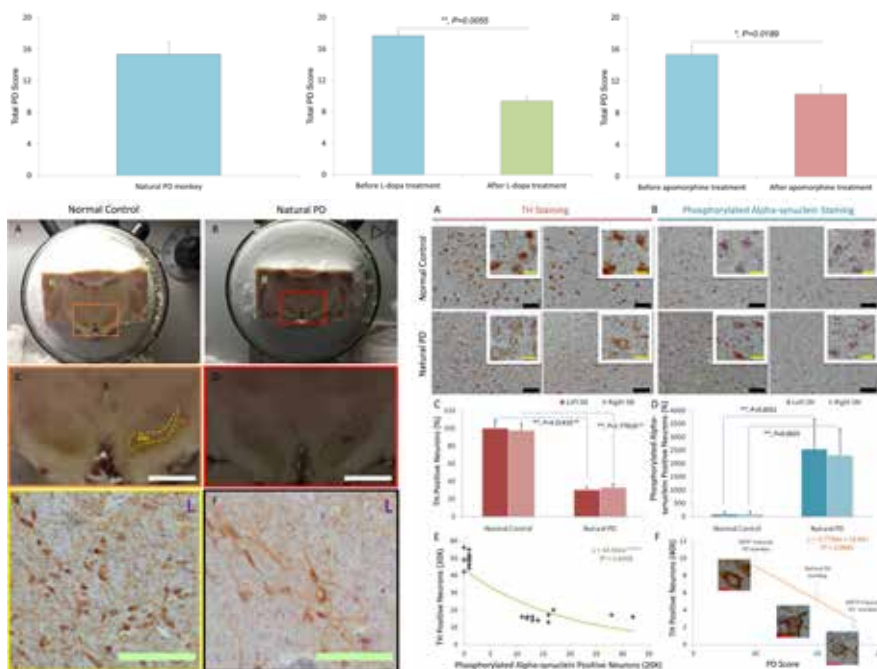


五、代表性研究成果

1. 自然发生的帕金森病食蟹猴研究进展

长期以来，我们并不清楚除了人类，动物能否自发罹患帕金森病。由于非人灵长类动物和人类在遗传、行为、生理和脑等方面的相似性，寻找自然发生的帕金森病猴有助于回答该科学问题。基于此，本课题组李浩博士等开展了筛选自然发病的帕金森病猴的研究。通过行为录像与任务筛选及药理学检测，在 49 只猕猴与食蟹猴群体中幸运地找到一只自然发生的帕金森病食蟹猴（雄性，10 岁）。它有典型的帕金森病症状，并对左旋多巴和阿扑吗啡的治疗敏感。

病理检测表明其黑质的解剖结构边界模糊，多巴胺神经元形态异常且数量减少，统计发现其黑质多巴胺神经元数量丢失约 80%，且出现大量磷酸化的 α -突触核蛋白聚集。其脑脊液中多巴胺的浓度也显著下降，并检测出 PD 风险基因 LRRK2 和 ATP13A2 出现罕见且保守的错义突变。这些明确的证据首次表明猴子会自发罹患帕金森病，为比较该病在种间的进化与发生、探索其遗传易感性与环境危险因素的因果关系以及寻找有效治疗策略提供了新视角。



自然发生的帕金森病食蟹猴行为症状（上）与黑质解剖变化（左下）与病理改变统计（右下）的关键数据

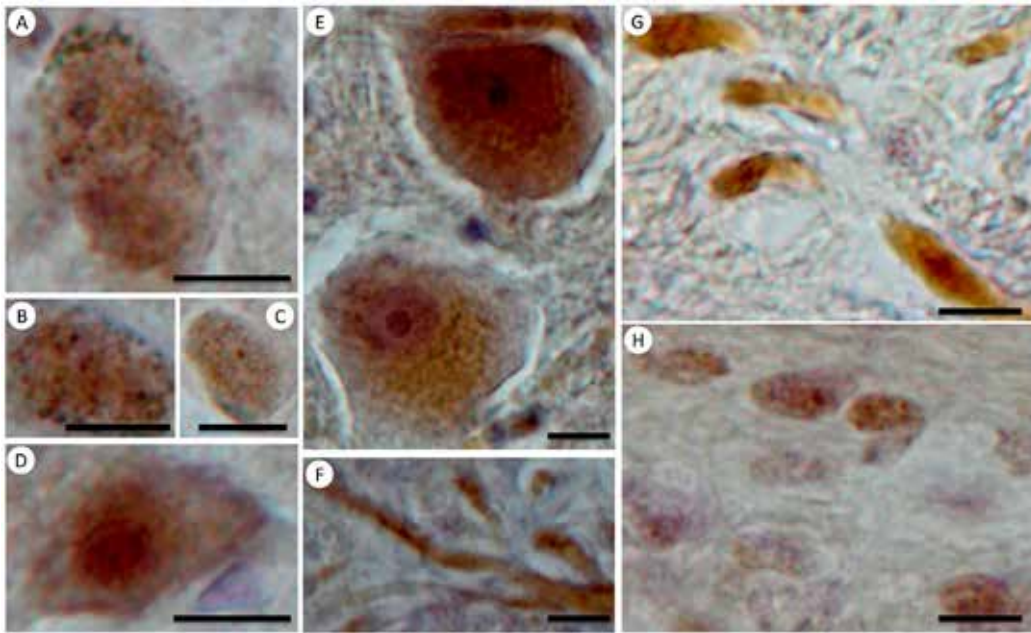
2. MPTP 诱导的老年 PD 猕猴脑内磷酸化 α -synuclein 聚集和路易小体样病理研究

在 PD 发病机制的研究中，129 位丝氨酸磷酸化的 α -突触核蛋白（P-Ser 129 α -syn）被认为参与了路易小体的形成过程。然而，没有资料

表明 PD 病程发展中 P-Ser 129 α -syn 聚集与多巴胺神经元丢失之间的关系、路易小体的病理变化以及 P-Ser 129 α -syn 聚集的分布模式等关键病

理信息。此外，在非人灵长类动物模型上很难诱导出 PD 病人常见的异常磷酸化的 α -synuclein 聚集和路易小体病理变化，也增加了 PD 发病机制研究的难度。基于此，本实验室充分发挥在非人灵长类建模研究中的经验优势，创新性地采用建模 - 恢复 - 再建模的策略，利用 MPTP 在老龄猴子上长期诱导的方法建立具有稳定症状的 PD 模型，并检测其病理改变。结果表明，与正常年龄匹配的对照组相比，MPTP 建模的猴子黑质内出现了显著的酪氨酸羟化酶（TH）阳性神经元的减少和 P-Ser 129 α -syn 阳性聚集的增加；而且利用免疫荧光对 TH 和 P-Ser 129 α -syn 进行共染的结果发现 P-Ser129 α -syn 的聚集和黑质内的一些 TH 阳性神经元是共定位的，这提示我们 P-Ser 129 α -syn 的聚集和多巴胺神经元的丢失存在着负相关，而且它们在黑质内的相互作用可

能参与了猕猴 PD 症状的发展过程。此外，我们在 SN 以外的中脑的其他区域甚至新皮层也发现了 P-Ser 129 α -syn 阳性染色。尤其是在动眼神经核、颞叶皮层、前额叶皮层以及第三脑室周围的细胞内发现了 P-Ser 129 α -syn 阳性染色，而枕叶皮层 P-Ser 129 α -syn 的染色是阴性的。该研究首次在猕猴 PD 模型脑内首次发现的路易小体样病理变化、多巴胺神经元丢失与 P-Ser 129 α -syn 聚集之间的关系以及稳定的 PD 症状不仅提示我们这种建模 - 恢复 - 再建模的策略在老年猴子上建立的模型也许可以为 PD 病因的生物学调查手段，并为阻断或治疗策略的发展提供新的平台，而且也从 PD 病理变化模式上为该病深入的发病机理研究提供了重要线索（*Neuroscience*, 2018, 379: 302-315）。



MPTP 诱导的老年猕猴黑质与中脑其他核团和神经纤维内磷酸化 α -synuclein 的异常聚集

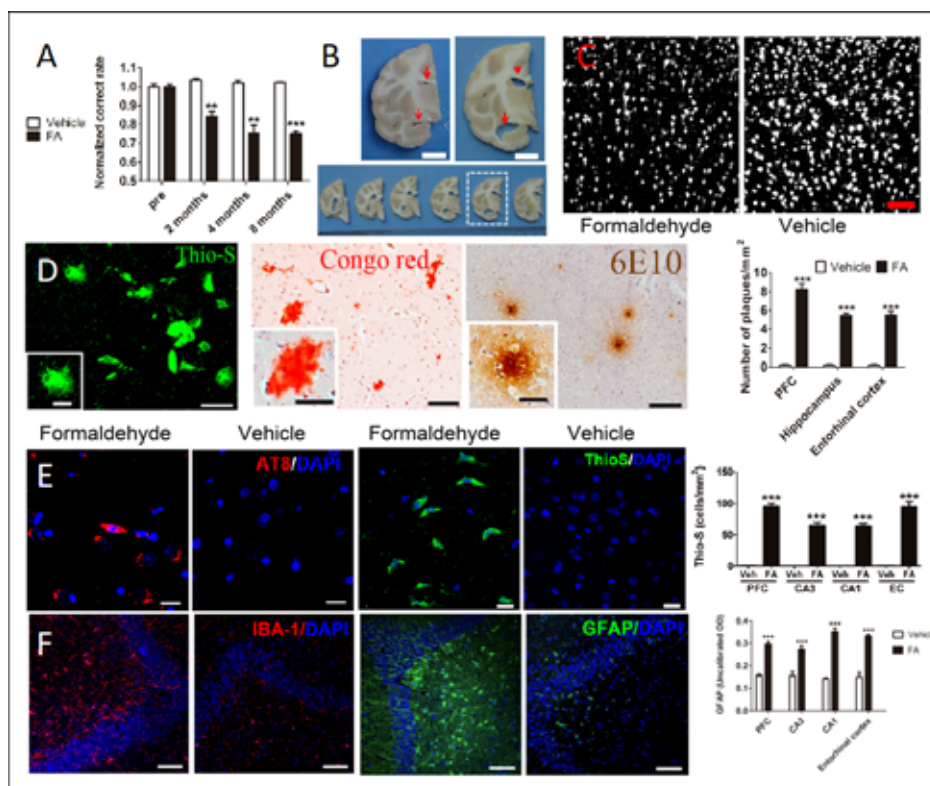
黑质路易小体样结构中，磷酸化 α -synuclein 阳性颗粒聚集的不同形式：单极分布（A）；弥散分布（B）；同心聚集（C）；中心聚集（D）；E-H 显示非黑质区域 P-Ser 129 α -syn 阳性染色聚集的分布，其中（E）为动眼神经核，（F）为动眼神经，（G）为皮质脊髓束，（H）为中脑导水管灰质区域。

3. 甲醛诱导猕猴脑内 AD 样病理变化即认知损伤的研究

阿尔茨海默症 (Alzheimer's disease, AD) 是一种渐进性发展的中枢神经系统退行性疾病, 目前已经成为仅次于心脏病、癌症、中风之后, 导致老年人死亡的第四大杀手, 对患者自身产生巨大的折磨, 对其家人乃至整个社会带来巨大的负担。虽然距德国医生 Alois Alzheimer 于 1907 年首次发现并描述 AD 已经过了一百多年, 但目前其病因与发病机理仍不清楚。

近年来, AD 的甲醛假说逐渐被提出。甲醛又名蚁醛, 是最简单的醛类小分子, 被广泛应用于工业生产等诸多领域, 以致我们在生活中随处有大剂量急性和小剂量慢性长期暴露

的风险。除了外源性接触, 甲醛作为内源代谢分子普遍存在于人体的各大系统, 特别是中枢神经系统、循环系统、消化及泌尿系统。机体内甲醛在正常生理状态下处于动态平衡, 当外界因素或机体内部代谢紊乱等因素导致原有的平衡被打破, 机体内甲醛含量升高时便会对机体带来伤害。研究发现: 参与检测的老年人尿液、脑组织和血液中甲醛的含量与痴呆的程度成正比, 甲醛可引起类似于 AD 病人中发现的高度磷酸化 Tau 蛋白。不仅如此, AD 病人不仅尿液中甲醛含量明显高于同龄对照组, 而且我们甲醛水平的升高也被发现于血液、脑脊液与海马组



甲醛诱导猕猴脑内 AD 样病理变化及认知损伤

侧脑室长期灌注甲醛导致猕猴工作记忆受损 (A), 脑内出现与人 AD 类似的老年斑 (D) 及 NFTs 聚集 (E)、神经胶质细胞大量激活 (F)、海马及前额叶神经元凋亡 (C)、侧脑室扩大 (B) 等病理性改变。

织中。体外研究表明, 很低浓度的甲醛便可以促进 A β 肽的聚集, 形成类似于 AD 老年斑中的 β 折叠结构。本实验室之前的研究结果也显示, 口服甲醇 (在体内代谢为甲醛) 的猕猴表现出 AD 样病理和记忆损伤。这些研究表明, 甲醛很有可能是 AD 的致病因素之一。

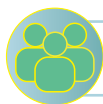
基于以上研究基础, 我们向年轻雄性猕猴侧脑室直接长期注射低浓度甲醛, 检测其脑内 A β 沉积、神经纤维缠结、神经元凋亡及神经胶质细胞激活增生等 AD 病理变化, 并使用可变空间延迟响应任务 (VSDRT) 检测其认知功能损伤。结果表明: 长期低浓度侧脑室甲醛注射可以引起年轻猕猴海马、额叶联合皮层、内嗅皮

层等 AD 相关脑区产生大量神经纤维缠结和老年斑, 造成神经元大量凋亡及神经胶质细胞激活增生等 AD 病人经典脑内病理变化; 行为学检测结果表明接受慢性低剂量甲醛侧脑室注射的猕猴工作记忆受损, 在给药两个月后甲醛组和对照组比较任务正确率出现显著差异, 并随着给药时间延长甲醛组认知功能损伤越来越严重。本研究在前期甲醇饲喂的工作基础上, 首次在猕猴上确定了长期低剂量甲醛侧脑室给药可以引起其脑内 AD 样病理变化并造成认知功能损伤, 有力地支持了“甲醛-AD”假说, 为下一步的机理研究奠定了实验基础 (*Current Alzheimer Research*, 2018, 15: 1-18) 。

六、代表性论文 (* 代表通讯作者, # 代表共同第一作者)

- 1) Feng XL[#], Wang LN[#], Yang SC, Qin DD, Wang JH, Li CL, Lv LB, Ma YY*, Hu XT*. Maternal separation produces lasting changes in cortisol and behavior in rhesus monkeys. *PNAS*, 2011, 108(34): 14312-7.
- 2) Huang BH, Lv LB*, Yin Y*, Hu X*, Li H*. Phosphorylated α -synuclein accumulations and Lewy body-like pathology distributed in Parkinson's disease-related brain areas of aged rhesus monkeys Treated with MPTP. *Neuroscience*, 2018, 379: 302-15.
- 3) Zhai R[#], Rizak J, Zheng N, He X, Li Z, Yin Y, Su T, He Y, He R, Ma Y, Yang M, Wang Z*, Hu X*. Alzheimer's disease-like pathologies and cognitive impairments induced by formaldehyde in nonhuman primates. *Curr Alzheimer Res*, 2018, 15(14): 1304-21.
- 4) Wang J[#], Feng X[#], Wu J, Xie S, Li L, Xu L, Zhang Y, Ren X, Hu Z, Lv L, Hu X*, Jiang T*. Alterations of gray matter volume and white matter integrity in maternal deprivation monkeys. *Neuroscience*, 2018, 384: 14-20.
- 5) Chen Y[#]*, Yu J[#], Niu Y[#], Qin D[#], Liu H[#], Li G, Hu Y, Wang J, Lu Y, Kang Y, Jiang Y, Wu K, Li S, Wei J, He J, Wang J, Liu X, Luo Y, Si C, Bai R, Zhang K, Liu J, Huang S, Chen Z, Wang S, Chen X, Bao X, Zhang Q, Li F, Geng R, Liang A, Shen D, Jiang T, Hu X, Ma Y, Ji W*, Sun YE*. Modeling Rett syndrome using TALEN-edited MECP2 mutant cynomolgus monkeys. *Cell*, 2017, 169(5): 945-55.
- 6) He X[#], Li Z[#], Rizak JD, Wu S, Wang Z, He R, Su M, Qin D*, Wang J*, Hu X*. Resveratrol attenuates formaldehyde induced hyperphosphorylation of tau protein and cytotoxicity in N2a cells. *Front Neurosci*, 2017, 10: 598.

- 7) Zhang S, Wang X, Wang X, Shen X, Sun J*, Hu X*, Chen P*. Sr^{2+} has low efficiency in regulating spontaneous release at the Calyx of held synapses. *Synapse*, 2017, 71(11): e21983.
- 8) Wei JK[#], Wang WC[#], Zhai RW[#], Zhang YH, Yang SC, Joshua Rizak, Li L, Xu LQ, Liu L, Pan MK, Hu YZ, Abdelaziz Ghanemi, Wu J, Yang LC, Li H, Lv LB, Li JL, Yao YG, Xu L, Feng XL, YinY, Qin DD, Hu XT*, Wang ZB*. Neurons differentiated from transplanted stem cells respond functionally to acoustic stimuli in the awake monkey brain. *Cell Rep*, 2016, 16(4): 1016-25.
- 9) Zhang ZY[#], Mao Y[#], Feng XL, Zheng N, LV LB, Ma YY, Qin DD*, Hu XT*. Early adversity contributes to chronic stress induced depression-like behavior in adolescent male rhesus monkeys. *Behav Brain Res*, 2016, 306: 154-9.
- 10) Li H[#], Lei X[#], Yan T[#], Li H, Huang B, Li L, Xu L, Liu L, Chen N, Lü L, Ma Y, Xu L, Li J, Wang Z*, Zhang B*, Hu X*. The temporary and accumulated effects of transcranial direct current stimulation for the treatment of advanced Parkinson's disease monkeys. *Sci Rep*, 2015, 5: 12178.
- 11) Yan T[#], Rizak JD[#], Wang J, Yang S, Ma Y*, Hu X*. Severe dopaminergic neuron loss in rhesus monkey brain impairs morphine-induced conditioned place preference. *Front Behav Neurosci*, 2015, 9(273): 1-20.
- 12) Qin D[#]*, Chu X, Feng X, Li Z, Yang S, Lü L, Yang Q, Pan L, Yin Y, Li J, Xu L, Chen L, Hu X*. The first observation of seasonal affective disorder symptoms in rhesus macaque. *Behav Brain Res*, 2015, 292: 463-9.
- 13) Yang M[#], Lu J[#], Miao J, Rizak J, Yang J, Zhai R, Zhou J, Qu J, Wang J, Yang S, Ma Y, Hu X*, He R*. Alzheimer's Disease and methanol toxicity (Pt.1): Chronic methanol feeding led to memory impairments, tau hyperphosphorylation in mice. *J Alzheimers Dis*, 2014, 41(4): 1117-29.
- 14) Yang M[#], Lu J[#], Miao J, Rizak J, Yang J, Zhai R, Zhou J, Qu J, Wang J, Yang S, Ma Y, Hu X*, He R*. Alzheimer's Disease and methanol toxicity (Pt.2): Lessons from four rhesus macaques (*macaca mulatta*) chronically fed methanol. *J Alzheimers Dis*, 2014, 41(4): 1131-47.
- 15) Rizak JD[#]*, Ma YY, Hu XT*. Is formaldehyde the missing link in AD pathology? The differential aggregation of amyloid-beta with APOE isoforms in vitro. *Curr Alzheimer Res*, 2014, 11(5): 461-8.



表观遗传与神经退行性疾病学科组

一、学科组简介

学科组成立于 2014 年，主要研究兴趣是探索和发现特异性表观遗传调控系统变化在神经退行性疾病病变过程中发生的作用及意义。鉴定和筛选具有纠正特异性表观遗传系统变化的功能的小分子化合物，从而为未来临床诊断和预防治疗提供理论和实验依据也是我们的主要研究兴趣。

二、学科组负责人



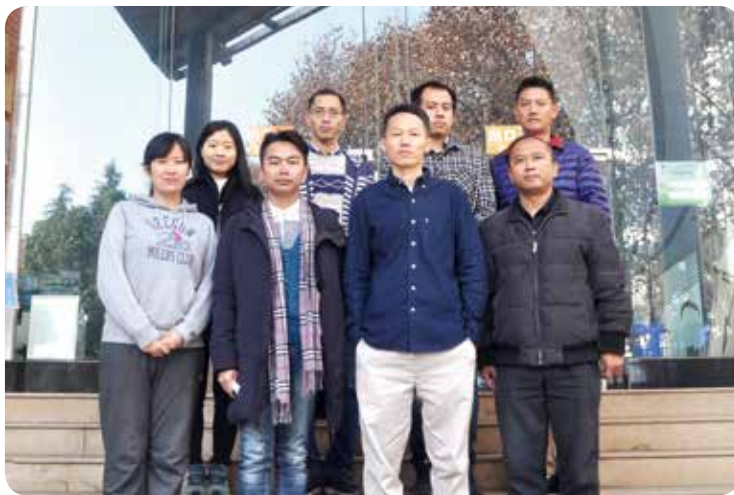
李家立，中国科学院昆明动物研究所研究员，博导。2003 年获得复旦大学神经生物学博士学位。2004 年至 2007 年在美国西奈山医学院接受博士后训练，2007 年至 2013 年在美国罗格斯大学任研究助理、助理教授。2014 年 1 月至今担任中国科学院昆明动物研究所表观遗传与神经退行性疾病课题组长。2015 年获得云南省“海外高层次人才”，2014 年获得中国科学院引进海外杰出人才（百人计划），2015 百人计划择优支持。长期从事组蛋白乙酰化和甲基化修饰，脑特异性非编码 RNAs（ncRNAs）以及 DNA 甲基化和去甲基化的特异性变化在特定类型的神经元功能及退行性病变过程的影响及分子机制等方面研究，在《Nature Medicine》、《Nature Neuroscience》、《Cell》、《Genome Research》、《Brain》、《EMBO Reports》、《Current Biology》和《Journal of Neuroscience》等一系列国际期刊上，分别发表相关研究论文和综述 40 余篇。主持和承担科技部 973 和重大研发计划、以及国家自然科学基金面上和重大研究计划等多项研究任务。

三、研究团队

学科组现有实验师 1 人；博士研究生 4 人，硕士研究生 3 人。

四、平台资源

学科组拥有灵长类全自动脑导航系统，猕猴手术室，组织切片、免疫组化染色平台，分子、细胞和电生理平台；能够开神经退行性疾病相关的表观遗传修饰检测。



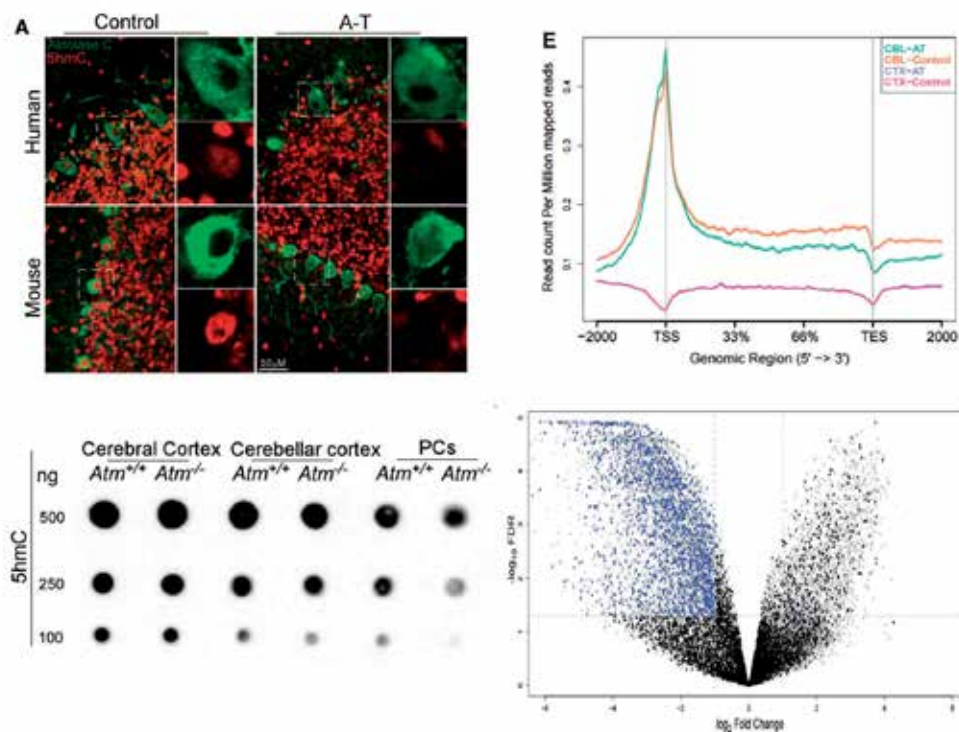
五、代表性研究成果

1、发现并证实 5- 羟甲基胞嘧啶的特异性丢失是导致 A-T 浦肯野氏神经元产生易损性的关键因素

“小儿共济失调毛细血管扩张综合症” (Ataxia-telangiectasia, A-T) 是发生在儿童的常染色体隐性遗传并涉及多系统病变的一种神经退行性疾病；其主要临床特征为小脑共济症状、面部皮肤和眼球结膜毛细血管扩张。因其由单基因 *Atm* 突变导致且具有大多数衰老相关的神经退行性疾病的神经元病变的主要特征，所以通常被认为是研究神经元退行性病变发生与发展机理的最佳模型。

A-T 病人小脑神经元退行性病变的一个长期悬而未决的重要问题是：ATM (DNA 损伤和修复反应中重要的核心蛋白激酶之一) 功能缺失后浦肯野氏神经元 (Purkinje cells, PCs) 易损

性和退行性病变产生的原因和机理是什么？我们课题组研究发现，在 A-T 患者和 AT 模型小鼠的 PC 细胞中发生了特异性的 5- 羟甲基化胞嘧啶 (5hmC) 丢失现象。研究进一步证实了，Ten eleven translocation (TET) 蛋白家族中的 TET1 是 ATM 激酶的特异底物，且 ATM 的功能缺失直接影响了 TET1 的酶活性进而造成了 5hmC 水平的下降。通过 hMeDIP-seq 比较了正常人和 AT 患者不同脑区的全基因组 5hmC 分布状况，发现了 A-T 小脑和 PC 神经元中特异的 5hmC 丢失发生在 DNA 重要调控原件和重复序列上；而转录芯片分析则进一步揭示 5hmC 改变造成了一些神经元发育和功能相关的重要基因失调，特别



ATM 蛋白激酶功能缺失导致 DNA 去甲基化产物 5hmC 发生选择性丢失

是 PC 功能相关的 *Pcp2*, *En1*, *Hsph1* 和 *Cbln1*。该研究阐明了特异性 5hmC 丢失与 ATM 缺失后 PC 神经元易损性的产生、以及 A-T 神经元退行性病变之间的重要关系和意义；同时也为探索和发现有效的药物和治疗方法去缓解、或

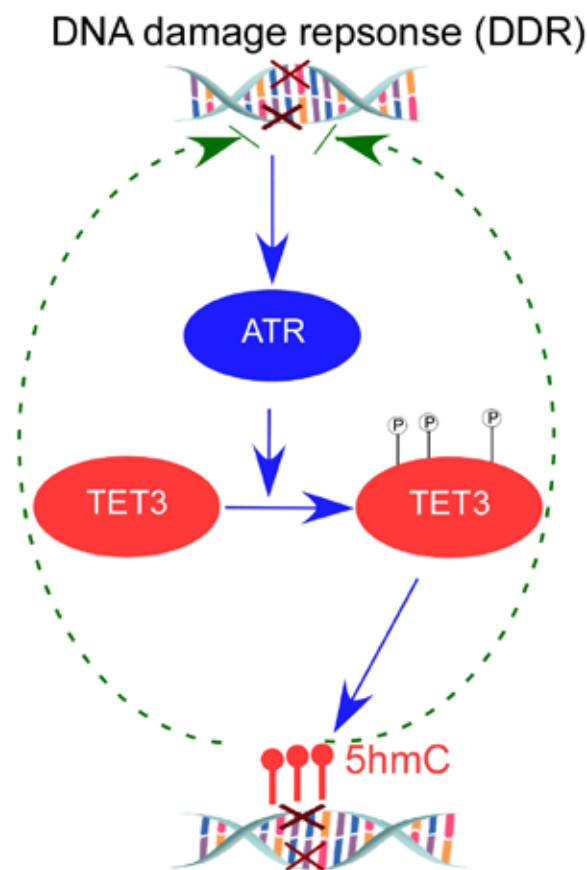
者阻断 A-T 神经退行性病变过程，从而为改善临床患者的神经系统症状和提高患者的生活质量提供了一个新的理论依据和实验支持（*Brain*, 2015, 138: 3520-36）。

2、揭示 DNA 去甲基化与 DNA 损伤修复之间的调控作用

准确而有效的 DNA 损伤与修复应答对于机体各种类型的细胞维持基因组完整性是十分重要的，DNA 损伤修复功能的障碍会引起严重疾病，包括多种癌症、免疫缺陷、代谢紊乱、血液系统疾病、衰老以及神经系统疾病等。DNA 甲基化和去甲基化是重要的表观遗传调控之一，其在基因转录、生长发育和疾病过程中的有着重要的作用；然而，DNA 去甲基化与 DNA 损伤应答的关系和相互作用的还不清楚。

ATM (Ataxia-telangiectasia mutated) 和 ATR (ATM and Rad51 related) 蛋白激酶是 DNA 损伤应答反应中重要的核心调控因子。我们课题组之前的研究发现了特异性 5hmC 丢失与神经退行性疾病小脑共济失调的小脑浦肯野氏神经元易损性的产生、退行性病变之间的重要关系，并揭示 TET1 参与了 ATM 激酶依赖的 DNA 损伤修复过程。在此基础上，本研究进一步发现了 UV 和 Camptothecin 诱导的 ATR 依赖的 DNA 损伤应答反应能直接引起 TET3 酶介导的 DNA 去甲基化中间产物 5hmC 的增加；在分子机理层面上，我们证实了在 ATR 依赖的 DNA 损伤应答反应过程中，ATR 通过磷酸化 TET3 增加其稳定性和 5hmC 生成活性，从而促进 DNA 损伤的修复；TET3 功能缺失延缓 DNA 损伤的修复，导致细胞凋亡水平加重。本研究首次揭示了 TET3

介导的去甲基化在 ATR 依赖的 DNA 损伤修复中的重要作用，为进一步认识和理解机体在维持基因组完整性的和 DNA 损伤修复的调控机制提供了新的见解（*EMBO Rep*, 2017, 18: 781-96）。

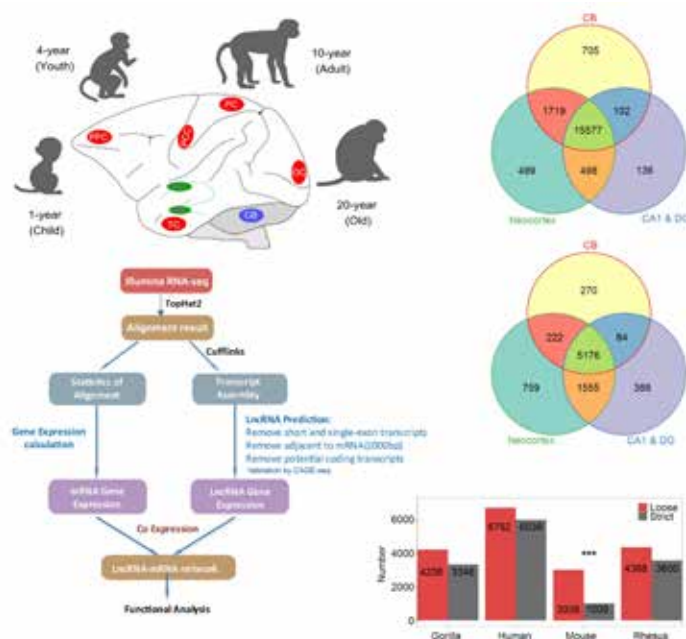


TET3 介导的 DNA 氧化促进了 ATR 依赖的 DNA 损伤应答

3、揭示灵长类动物大脑发育和老化过程中长链非编码 RNAs 介导的表观遗传调控基础

大脑发育和老化过程十分复杂，涉及遗传、年龄和环境等多个因素的调控和影响，其中由年龄和环境等主要因素导致的表观遗传调控的变化被认为是重要环节之一。基因组中大约 90% DNA 都具有转录活性，这当中仅有 1.5% 的基因具有编码蛋白质的功能，而大部分是不具有编码蛋白质功能的，其中就包括长链非编码 RNAs (lncRNAs)。近年来，越来越多的研究证据揭示 lncRNAs 介导的表观遗传调控在机体的许多生命过程和疾病的发生和发展过程中发挥重要的作用。研究表明 lncRNAs 介导的调控作用主要是通过作为架构分子与靶分子结合改变染色质构象、以及影响 mRNAs 稳定和翻译等方式实现的。尽管已有研究发现，lncRNAs 在哺乳动物脑内神经元中的呈现非常丰富的表达和变化，但是对其在神经元中的功能，特别是灵长类动物大脑发育和老化过程中表达变化和功能的认识仍然未知。

本课题组利用中国猕猴作为对象，通过 RNA-seq 和 CAGE-seq 深度测序及分析，同时结合原位杂交与原代神经元系统的功能验证等一系列实验方法和手段，成功地解析了在中国猕猴大脑发育和老化过程中的动态变化特征。研究发现，大脑特异性 lncRNAs 呈现出高度的区域、性别和年龄表达差异性；依据这些表达差异性，总共发现 18 个不同的 lncRNAs 和 14 个不同的 mRNAs 表达模块式。相对于 mRNAs 的表达变化特征，猕猴脑特异性 lncRNAs 的表达性状在发育和老化过程中呈现出更高的动态变化特征。在此基础上，利用 CAGE-seq 对 lncRNAs 和 mRNAs 启动子区域进行测序和分析，发现 lncRNAs 的启动子区域变化比 mRNAs 呈现出更明显的性别差异和时空变化性状。进一步研究还发现，lncRNAs 和 mRNAs 之间存在多重的正相关和负相关调控关系，其中在大脑皮层区域特



猕猴大脑发育和老化过程中脑特异性 lncRNAs 表达的动态变化特征和功能的解析

异性表达的 lncRNAs 和 mRNAs 之间负相关的调控关系对发育和老化过程中大脑皮层的结构和神经元功能变化具有重要的调控作用。上述研究结果为进一步认识和理解灵长类动物复杂的大脑结构和高级认知功能的表观调控基础提

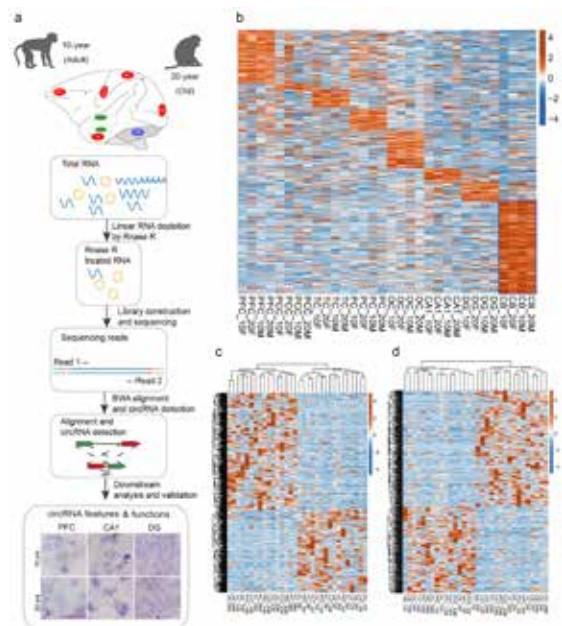
供了新的实验依据,也为进一步探索与脑发育、和衰老相关的神经系统疾病的发病机理和治疗新靶点提供了新的研究方向 (*Genome Res*, 2017, 27: 1608- 20) 。

4、环形非编码 RNA 在灵长类大脑老化过程中表达动态变化和作用

大脑的老化过程十分复杂,涉及遗传、年龄和环境等多个因素的调控和影响,其中由年龄和环境等主要因素导致的表观遗传调控的变化被认为是重要环节之一。基因组中大约 90% DNA 都具有转录活性,这当中仅有 1.5% 的基因具有编码蛋白质的功能,而大部分不具有编码蛋白质的功能,其中包括环状非编码 RNAs (circRNAs)。近年来,越来越多的研究证据揭示 circRNAs 介导的表观遗传调控在机体的许多生命过程和疾病的发生发展过程中发挥重要的作用, circRNAs 在哺乳动物脑内神经元中的呈现非常丰富的表达和变化,但是对其在神经元中的功能,特别是灵长类动物大脑发育和老化过程中表达变化和功能的认识仍然未知。

本课题组对不同年龄段猕猴的不同脑区进行 circRNAs 深度测序分析,结合原位杂交与原代神经元功能验证等手段,成功解析了 circRNAs 在猕猴脑老化过程中的动态变化特征。研究发现,大脑特异性 circRNAs 呈现出高度的区域、性别和年龄表达差异性。circRNAs 和 mRNAs 之间存在多重的正相关和负相关调控关

系,其中在大脑皮层区域特异表达的 circRNAs 和 mRNAs 之间负相关的调控对老化过程中大脑的结构和神经元功能变化具有重要的调控作用。为进一步认识和理解灵长类动物复杂的大脑结构和功能的表观调控提供了新证据,也为探索衰老相关的神经疾病的机理和治疗提供了参考 (*Cell Discov*, 2018, 4: 48) 。



非人灵长类动物大脑衰老过程中环形非编码 RNA 的动态变化特征

a: 猕猴大脑衰老过程中 circRNA 的检测; b-d: 猕猴大脑 circRNA 的表达呈现出脑区、性别和年龄特异性分布模式。

5、树鼯发育和老化过程中 DNA 去甲基化的表达动态变化和作用

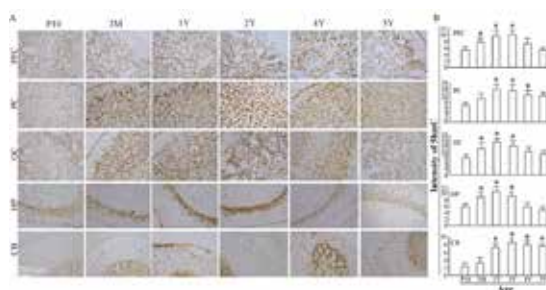
5hmC 广泛存在于不同种类的细胞内,特别是在干细胞和中枢神经细胞内的含量非常高。在哺乳动物的中枢神经细胞中, 5hmC 含量大约

占修饰胞嘧啶总量的 40%; 在哺乳动物的大脑额叶、小脑以及海马等不同区域都发现了 5hmC 水平随年龄而增加。这些都暗示了 TET 蛋白介

导的 5mC 氧化以及去甲基化在神经系统发育和功能维持, 以及衰老调控中具有重要意义。

树鼩 (*Tupaia belangeri*) 是进化上灵长类的姐妹群, 其神经系统、免疫系统等较小鼠等更接近于灵长类。观察到树鼩模型, 在脑的结构上, 相较于大鼠和小鼠, 大脑前额叶皮质发育较好, 与灵长类更为相似。这些特点说明树鼩较为适合作为一种研究脑功能和精神神经疾病的动物模型。对幼龄到老年树鼩 (出生 10 天、3 月龄、1 岁、2 岁、4 岁和 5 岁) 的五个脑区 (额叶皮层、顶叶皮层、颞叶皮层、海马和小脑皮层) 中 5-hmC 水平进行了检测, 以观察 5-hmC 水平在树鼩脑的发育和衰老过程中的动态变化, 树鼩出生后至成年的大脑发育过程中, 在不同脑区的细胞中 5-hmC 水平都呈现出逐渐增加; 而随着衰老, 在老年树鼩的额叶皮层和海马区域中, 5-hmC

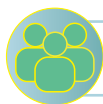
水平又发生一定程度的下降。同时, 我们还检测了 *Tet* 家族基因在多个年龄树鼩的不同脑区中转录水平的相对变化。结果表明三个 *Tet* 基因在不同脑区中随着年龄增加具有不同的表达特点。阐明了 5-hmC 和 *Tet* 家族基因的表达模式在树鼩的大脑发育和老化过程中的动态变化规律, 提示 5-hmC 是一种潜在的脑发育和衰老的生物学标志物。这些研究发现也为将来在树鼩模型上进行表观遗传因子在脑发育和衰老过程中的调控功能打下了基础。



树鼩发育和衰老过程中 5hmC 动态变化规律

六、代表性论文 (* 代表通讯作者, # 代表共同第一作者)

- 1) Xu KY, Chen D, Wang ZB, Ma J, Zhou J, Chen NH, Lv LB, Zheng YT, Hu XT, Zhang Y, Li JL*. Annotation and functional clustering of circRNA expression in rhesus macaque brain during aging. *Cell Discov*, 2018, 4: 48.
- 2) Liu SL#, Wang ZB#, Chen D#, Zhang BW#, Tian RR#, Wu J, Zhang Y, Xu KY, Yang LM, Cheng C, Ma J, Lv LB, Zheng YT, Hu XT, Zhang Y*, Wang XT*, Li JL*. Annotation and cluster analysis of spatiotemporal and sex-related lncRNA expression in rhesus macaque brain. *Genome Res*, 2017, 27(9): 1608-1620.
- 3) Jiang DW, Zhang Y, Hart RP, Chen JM, Herrup K, Li JL*. Alteration in 5-hydroxymethylcytosine-mediated epigenetic regulation leads to Purkinje cell vulnerability in ATM deficiency. *Brain*, 2015, 138(Pt 12): 3520-3536.
- 4) Wei S#, Hua H#, Chen Q, Zhang Y, Chen F, Li S, Li F*, Li JL*. Dynamic changes in DNA demethylation in the tree shrew (*Tupaia belangeri chinensis*) brain during postnatal development and aging. *Zool Res*, 2017, 38(2): 96-102.
- 5) Jiang DW, Wei S, Chen F, Zhang Y, Li JL*. TET3-mediated DNA oxidation promotes ATR-dependent DNA damage response. *EMBO Rep*, 2017, 18(5): 781-796.
- 6) Li JL*, Jiang DW. The role of epigenomics in the neurodegeneration of ataxia-telangiectasia. *Epigenomics*, 2015, 7(2): 137-141.



疾病机理遗传学与进化医学学科组

一、学科组简介

学科组成立于2007年，致力于人类疾病机理的遗传机制与进化医学研究，按照EAF (E = Evolutionary analysis; A = Association study; F = Functional assay) 三层次，深入开展神经系统相关疾病的遗传易感解析和机制研究，通过对阿尔茨海默症、精神分裂症、LHON等神经精神疾病的遗传易感性解析，试图阐明机体神经系统与免疫系统紊乱和病变导致的复杂临床表型的遗传基础与机理。力争将复杂纷繁的科研工作变得“Easier And Fun”。同时，开展实验动物树鼩的基础生物学和品系创制研究。

二、学科组负责人



姚永刚，中国科学院昆明动物研究所研究员，博导。1997年毕业于安徽师范大学生物系，2003年于中国科学院昆明动物研究所/中科院研究生院获博士学位，2003年2月-2004年9月在约翰霍普金斯大学医学院从事博士后研究工作，2004年10月-2008年1月在美国国家健康研究院心脏、肺、血液研究所从事博士后研究工作。2007年12月通过中国科学院“百人计划”引进回昆明动物研究所工作，担任疾病机理遗传学与进化医学团队负责人。2014年7月至今任昆明动物研究所所长。

目前在 *Am J Hum Genet*、*Autophagy*、*PNAS*、*Alzheimers Dement*、等SCI期刊发表论文和评述210余篇，被SCI引用5900多次，h指数=40。先后获得国家自然科学奖二等奖（第二获奖人）、新世纪百千万人才工程国家级人选、云南省有突出贡献优秀专业技术人才奖、朱李月华优秀教师奖等奖项与荣誉称号。2009年获得国家杰出青年基金和云南省高端科技人才计划资助，先后承担中科院、科技部、基金委等资助。担任“*Journal of Genetics and Genomics*” Editorial Board Member (2010-), “*Journal of Human Genetics*” Associate Editor (2011-), “*PLoS ONE*” Academic Editor (2012-), “*Infection, Genetics and Evolution*” Receiving Editor (2012-), “*Scientific Reports*” Editorial Board Member (2016-), “*Science Bulletin*” Associate Editor (2015-2017), “*Journal of Alzheimer's Disease*” Associate Editor (2018), “*Cellular and Molecular Neurobiology*” Editorial Board Member (2018-), “*Zoological Research*” Associate Editor (2010.12-2012.08) and Editor-in-chief (2012.09-)。

三、研究团队

学科组现有工作人员 9 人，其中研究员 1 人，副研究员 7 人，助理研究员 1 人，实验师 1 人；博士研究生 6 人，硕士研究生 10 人。

四、国家及省部级科技奖

- ★ 2006 年获得国家自然科学奖二等奖 1 项，本单位独立完成
- ★ 2005 年获得云南省自然科学一等奖 1 项，本单位独立完成
- ★ 2014 年获得云南省自然科学二等奖 1 项，本单位独立完成



五、平台资源

学科组拥有分子生物学、神经生物学、免疫学、小鼠行为学、基因组与生物信息学等相关技术与平台。

六、代表性研究成果

1. 神经系统疾病的遗传机制解析

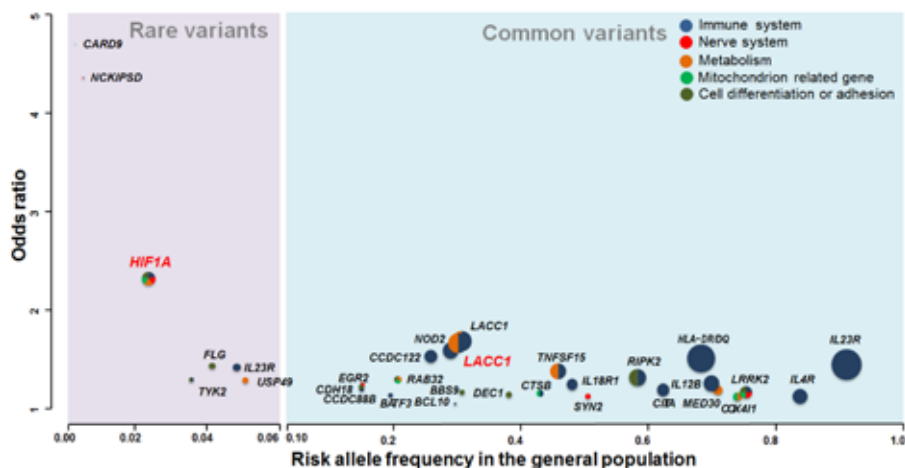
1.1 云南省地方病麻风的风险基因鉴定

麻风是一种古老的慢性传染病，由麻风分枝杆菌感染引起，主要影响患者的外周神经、皮肤及粘膜组织。人类的遗传背景和环境因素如营养、卫生条件等，影响麻风的遗传易感性。我国于 1981 年在国家水平达到基本消灭麻风的目标（<1 例 / 万人），但西南地区，尤其是云南省部分县乡，仍面临着较重的负担。自 2009 年我国学者率先报道麻风全基因组关联研究以来，国内外学者已鉴定出 30 多个影响麻风遗传易感性的风险基因或风险位点，这极大地增进了我们对于麻风的遗传和病理机制的认识。本课题组与昆明医科大学第一附属医院皮肤科主任医师李玉叶、玉溪市疾病预防控制中心、文山州

皮肤病防治所开展合作，在麻风遗传易感性方面开展了系列研究。由于在漫长的进化历程中，麻风分枝杆菌基因组丢失了大量与能量代谢相关基因。线粒体是细胞最重要的能量供给场所，参与细胞凋亡、先天免疫应答等重要生理过程。我们推测宿主线粒体及其相关基因变异可能影响麻风分枝杆菌的感染。系列分析发现：1）线粒体外膜蛋白 LRRK2（富亮氨酸重复序列激酶 2）位于功能结构域上的错义突变 p.M2397T 影响麻风的易感性，功能实验揭示 p.M2397T 对 NFAT（活化 T 细胞核因子）的激活效应明显，且能抑制由神经毒素 MPTP（1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶）诱导的自噬。该结果提示 LRRK2 p.M2397T 与麻风分枝杆菌能引起机体免疫和神经系统损伤具有某种关联（*Genes and Immunity*, 2015）。2）线粒体内膜蛋白 OPA1（视神经萎缩 1）是线粒体分裂和融合动态的主要调节因子，

我们发现 *OPA1* 变异 rs414237 与麻风显著相关，尤其是瘤型麻风；*OPA1* 在麻风皮损组织中的表达下调，且在瘤型麻风病人中下降更为明显。这些结果提示 *OPA1* 是麻风的易感基因（*Journal of Dermatological Science*, 2015）。3）针对线粒体内膜蛋白 *PARL*（早老素相关菱形样蛋白）和 *PINK1*（PTEN 诱导假定激酶 1）的遗传分析发现，*PARL* 基因变异（rs12631031 和 rs7653061）和 *PINK1* 基因变异（rs4707）与麻风以及多菌型麻风显著相关。蛋白-蛋白相互作用网络分析显示，*PARL* 和 *PINK1* 直接或者间接与报道的麻风易感基因 *PARK2*、*OPA1* 以及多个影响神经和免疫系统基因如 *HLA-A*、*HLA-DRA*、*HLA-DQB* 和 *IL10RA* 等相互作用，这为深入探索麻风神经损伤相关作用通路提供了潜在的候选基因（*Scientific Reports*, 2016）。同时，麻风的发生发展依赖于宿主的免疫状态。补体系统是连接机体先天免疫与后天免疫的桥梁，表现出丰富的免疫多样性与遗传多态性，能够影响机体对于传染病的易感。我们对补体系统相关基因变异与麻风易感开展了系统研究，发现补体组分 *FCN2*（*Human Genetics*, 2013）和调控因子 *CFH*

(*Genes and Immunity*, 2014) 的遗传变异影响补体组分的表达水平，从而影响了麻风发病风险。我们汇总了迄今为止最为全面的麻风易感基因集，经过系统分析发现麻风的遗传基础与自身免疫病类似，可能是一种自身免疫病。该研究在 *Journal of Dermatological Science* 期刊发表后，被遴选为当期的 “The Editor’s Choice”。另外，目前基于基因分型手段发现的麻风风险位点，仅能部分解释麻风的遗传易感性。更多的麻风相关遗传变异，有赖于高通量测序技术。本课题组首先通过全基因组外显子组测序技术和生物信息学手段，对云南文山地区有麻风家族史患者与长期暴露在麻风环境的普通人群进行分析，得到了潜在的致病遗传变异及其基因名录。在此基础上，采用高通量的靶向基因捕获测序技术，对上述具有潜在致病变异的基因在更大的病例对照群体上进行测序分析。结果发现，*HIF1A* 基因上的一个稀有突变 rs142179458 与 *LACC1* 基因一个常见错义变异 rs3764147 可显著增加麻风患病风险，可能是麻风的主效基因，该研究工作发表于遗传学权威期刊 *American Journal of Human Genetics* (2018)。



群体归因分数显示 HIF1A 和 LACC1 突变对麻风流行率影响极大

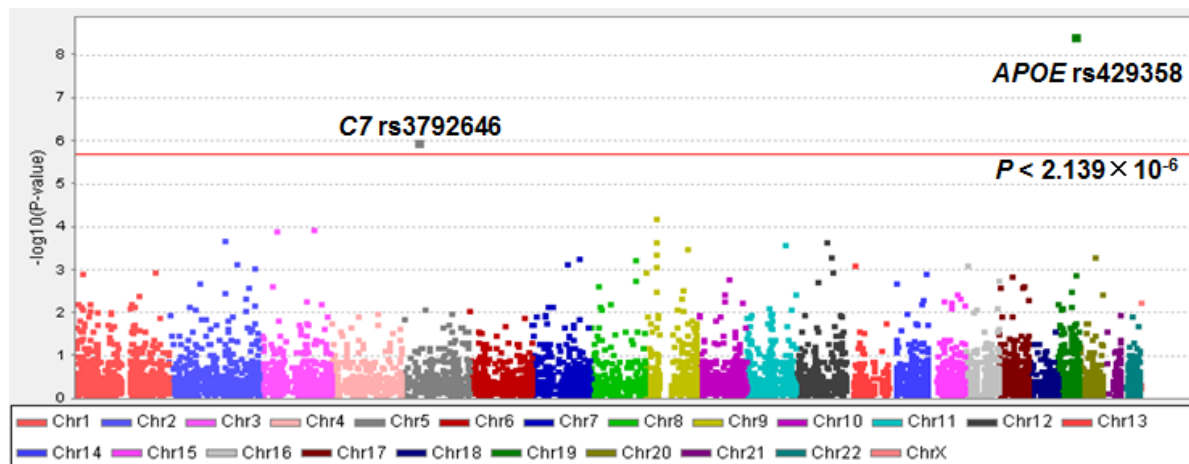
1.2 阿尔茨海默病的遗传与组学整合分析

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease [AD], 俗称老年痴呆症) 是发生在老年前期与老年期的一种神经退行性疾病, 主要表现为记忆丧失与认知障碍。AD 发病率随着年龄增长而显著增加, 同时受遗传、环境和生活方式等影响。大量全基因组关联分析在欧洲人群中发现了 20 余个主要的 AD 易感基因/易感变异位点, 这其中, 免疫基因占据了很大比例。在我国, 针对 AD 人群的大规模遗传分析目前尚处于起步阶段。

本课题组研究显示, 欧洲人群中识别的主要 AD 易感基因中, 只有 *PICALM* 和 *BINI* 基因在亚洲人群中与 AD 发病风险显著相关 (*Molecular Neurobiology*, 2014)。而对 AD 相关免疫基因的系统分析发现, 欧洲人群中报道的重要免疫易感基因对我国人群 AD 遗传易感贡献不大; 前人报道的与老年黄斑变性遗传易感极其相关的一个重要免疫基因, 即补体因子 H (complement factor H [*CFH*]), 则与我国 AD 人群的易感风险显著相关。进一步遗传影像分析发现, *CFH* 基因的 AD 风险等位基因携带者与内嗅皮层厚度相关, 在年轻时具有较厚的内嗅皮层; 在衰老

进程以及 AD 发病过程中, 风险等位基因携带者相比于对照人群, 脑萎缩率显著增加, 脑脊液中淀粉样蛋白表达水平显著升高, 认知水平显著降低。针对 *CFH* 基因及其基因组临近区域的分子进化分析提示, 该 AD 风险等位基因可能由于增加机体抗感染的能力, 在人群中受到了正选择, 进而在人群中得到保留。这种权衡效应 (trade-off effect) 使得人类在获得增加的抗感染能力的同时, 付出易感阿尔兹海默病和老年黄斑变性等老年疾病的代价。

该研究提供了从进化医学角度解析人类复杂疾病的一个例证, 阐明了为什么易感疾病的遗传基础 (*Neuropsychopharmacology*, 2016)。我们关于线粒体基因的系统研究发现, 多个影响线粒体基因表达的线粒体基因变异, 影响 AD 遗传风险 (*Neuropsychopharmacology*, 2019); 尤其是线粒体单倍型类群 B5 的古老变异界定位点 m.8584G>A 可导致线粒体功能显著降低, 从而影响汉族群体 AD 发病风险, 也为古老变异疾病易感性理论提供了一个新的实验佐证 (*Neurobiology of Aging*, 2015)。



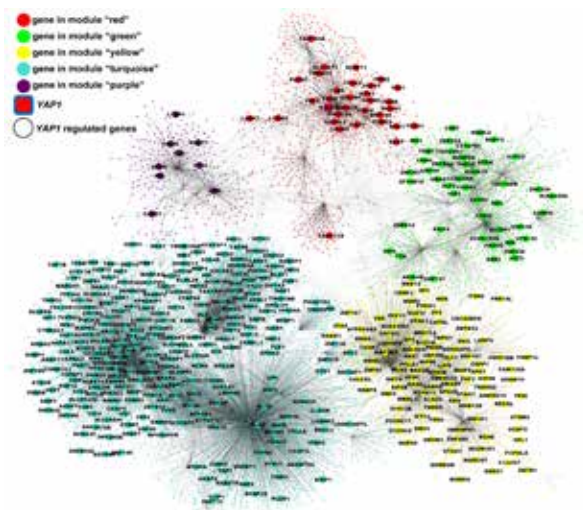
全外显子组测序筛选出中国人群新的风险基因

除基于候选基因策略开展遗传分析外，我们还开展了全基因组和全转录组层面的系统筛选。我们首先对极端早发或有家族史的 AD 病例进行了全外显子组测序，发现补体因子 *C7* 基因的一个频率稀有的错义突变 rs3792646 能显著提高 AD 发病风险；该遗传风险得到来自我国东部及西南等地的独立散发样本的有效验证。通过遗传影像学分析发现，rs3792646 风险变异携带者相对于非风险变异携带者在年轻时期即表现出海马体积减小，工作记忆能力减弱。AD 患者群体的生存曲线分析发现，风险等位基因携带者的发病年龄将提前约 5 年。这些结果提示，有 AD 遗传风险的个体，在发病前数十年已开始有轻微的脑功能性改变，早期预防与干预对于高遗传风险个体尤为必要。研究团队还与盛能印研究员合作进一步探究了该变异位点潜在的致病效应。功能实验发现，过表达该变异体，可影响淀粉样蛋白 A β 的加工处理，干扰免疫反应过程，破坏神经元突触传递功能等，进而促进 AD 的发生和发展（*National Science Review*, 2019）。转录组层面，我们收集了目前为止最大的 AD 相关脑区表达数据集并进行整合分析，获得了稳健的 AD 差异表达基因集，构建了精细的 AD 调控网络。

1.3 精神分裂症的进化遗传分析

精神分裂症通常于青壮年发病，表现出妄想、幻觉、偏执、思维和语言混乱以及社交障碍等症状。该病在全球人群中的终身患病率约为 1%，疾病遗传力高达 80%。精神分裂症严重影响患者生育能力，在人类的长期进化历程中，为何精神分裂症能以如此高的患病率存留下来，至今仍是未解之谜。有人推测精神分裂症遗传易感受累人群在其他方面具备自然选择优势，

利用涵盖多个 AD 相关组学数据的趋同功能基因组（*convergent functional genomics*, CFG）分析，筛选得到在 AD 调控网络中的核心基因，以及在疾病发生早期起关键调控节点作用的上游调控因子，如发现 Hippo 信号通路重要的转录共激活因子 *YAP1*。进一步功能实验表明，上游调控因子 *YAP1* 表达水平的变化，能够扰乱整个表达调控网络，从而促进 AD 的发生发展（*Alzheimer's & Dementia*, 2018）。我们还搭建了 AD 研究综合数据库 AlzData (www.alzdata.org)，将外显子组与转录组整合分析的结果全部展示，便于查询，以促进 AD 领域的数据共享与利用。



AD 脑组织共表达网络图

因进化权衡（*trade-off*）效应使得精神分裂症易感因子可以流传下来，但至今并无确切证据支持这种推测。我们从进化医学视角出发，针对湖南汉族精神分裂症患者和无关对照个体开展了线粒体遗传背景的关联分析，发现线粒体遗传背景（单倍型类群）B5a 与精神分裂症显著关联。基于患者和对照人群 B5a 分别进行年龄估算显示，患者群体中 B5a 的年龄（ 18317 ± 3271 年）比对照群体中 B5a 的年龄（ 21403 ± 5295 年）。

这一年龄方面的差异刚好与末次冰期事件时间比较吻合：患者群体中 B5a 的年龄处于末次盛冰期晚期，彼时北半球正经历冰川融化与海平面不断上升等气候环境的巨大变迁，经历过这次变迁的 B5a 群体适应了新环境，但获得了精神分裂症遗传易感风险（*Journal of Genetics and Genomics*, 2014）。采用同样的策略，姚永刚团队与香港中文大学邓亮生团队合作，针对在学习记忆和成瘾过程中发挥重要作用的 *CREB1* 信号通路基因的遗传变异分析后发现，该通路中 *NRG1* 和 *CREB1* 基因在近期的人类进化过程中（25 万 -30 万年前）经受适应性进化。该选择效应在千人基因组数据库包括的 14 个地区人群中都能够检测到，提示这一选择压力出现于现代人群分化之前。进一步对湖南地区精神分裂症患者和对照人群的 *CREB1* 信号通路基因遗传

变异分析后发现，有一种 *CREB1* 基因单倍型显著与精神分裂症相关。这些结果提示 *CREB1* 信号通路，特别是核心基因 *CREB1*，在人类进化过程中经历了适应性进化，由于这种快速进化，产生了一些与精神分裂症患病风险关联的易感变异（*Journal of Psychiatric Research*, 2014）。

另外，基于组学数据整合分析，我们和重点实验室罗雄剑课题组合作，收集了众多与精神分裂症相关的数据，包括遗传研究数据、基因表达数据、网络数据、大脑 eQTL 数据以及 SNP 功能注释数据等，开发构建了精神分裂症的遗传数据库 SZDB（*Schizophrenia Bulletin*, 2017）。通过对这些不同层面的数据进行整合和分析，鉴定出一个新的精神分裂症风险基因 *BTN3A2*（*EBioMedicine*, 2019）。

1.4 Leber 遗传性视神经病变的母系遗传基础

Leber 遗传性视神经病（LHON）是常见的青壮年致盲疾病之一，高发于 20-30 岁的青年男性。该病致盲率高，现尚无有效的治疗方法。LHON 病因目前较为清楚，主要由线粒体 DNA（mtDNA）的 3 个原发突变引起，但并非所有原发突变携带者都会发病，表现为临床上的不完全外显。同时，临床上还存在大量的症状与 LHON 极其相似，但没有携带原发突变的疑似 LHON 患者。这些复杂的临床病症提示我们 LHON 的发病受到多种因素的影响，特别是 mtDNA 遗传背景或突变 / 变异对该病具有重要的影响作用。本课题组和中山眼科中心张清炯教授学科组针对 LHON 和疑似 LHON 患者，通过长期的合作研究，对该病的遗传易感取得了一系列发现。发现 mtDNA 单倍型类群 M7b1'2

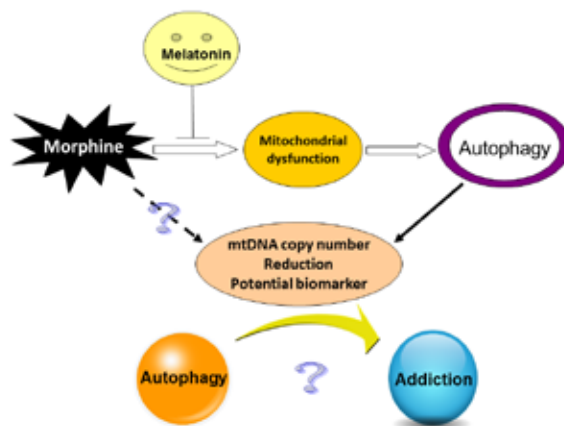
可以显著增加突变 m.11778G>A 的临床外显（*American Journal of Human Genetics*, 2008）。针对 479 个 LHON 患者和 843 个疑似 LHON 患者开展的 mtDNA 遗传背景分析进一步证实单倍型类群 M7b1'2 是 LHON 发病的风险因素；同时，mtDNA 遗传背景不影响疑似 LHON 的发病（*PLoS ONE*, 2011）。位于线粒体苯丙氨酸 tRNA 编码基因（MT-TF）上的变异位点 m.593T>C 可以改变该基因的二级结构，协同原发突变 m.11778G>A，增加 LHON 的临床外显（*PLoS ONE*, 2011）。这些研究结果对我们了解经典线粒体疾病 LHON 遗传易感提供了新的依据和思路，也为后续其它线粒体疾病的研究提供了参考信息。

2. 自噬参与神经系统疾病的分子机制与潜在药物靶点研究

2.1 自噬是研究毒品成瘾机制的新视角

自噬 (Autophagy) 是由溶酶体介导的细胞降解自身细胞器和错误折叠的可溶性蛋白的过程。毒品成瘾是一种异常的记忆形式，突触可塑性和神经网络的适应性改变是学习记忆和毒品成瘾的共同基础。我们从细胞、啮齿类动物模型和海洛因成瘾病人三个层次开展了一系列的研究。发现海洛因成瘾者的血液、吗啡成瘾大鼠的海马组织和血液，以及吗啡处理的神经细胞株都存在线粒体 DNA (mtDNA) 拷贝数和血浆褪黑素显著降低的现象；进一步研究表明，吗啡可诱导线粒体功能异常，进而导致自噬激活，从而过度清除 mtDNA。采用线粒体抗氧化剂褪黑素处理，可以拯救吗啡诱导的线粒体功能异常，进而拮抗吗啡诱导的神经元自噬及其形态结构改变，恢复细胞中的 mtDNA 拷贝数。在建立吗啡成瘾的小鼠模型过程中，预先给予低剂量的褪黑素处理，可以阻断吗啡诱导的小鼠运动行为敏感化和痛觉耐受，这一过程与褪黑素拮抗吗啡诱导的海马组织中的自噬发生直接相关，表现为自噬减少，mtDNA 拷贝数恢复到接近对照个体水平。对海洛因成瘾者脱毒后为期 6 个月的跟踪观察发现，病人血浆中的褪黑素水平相对于开始脱毒时有所升高。吗啡处理可导致细胞内 mtDNA 拷贝数降低和损伤度升高、氧化自由基 (Reactive Oxygen Species, ROS) 升高、线粒体质量增加以及氧消耗功能下降等线粒体功能异常现象，进而诱发自噬 (Autophagy, 2013)。这些数据提示，自噬是研究毒品成瘾机制的新视角，mtDNA 拷贝数降低和血浆褪黑素减少有望作为成瘾过程中的生物学标记，而

褪黑素干预则有望用于成瘾的干预。

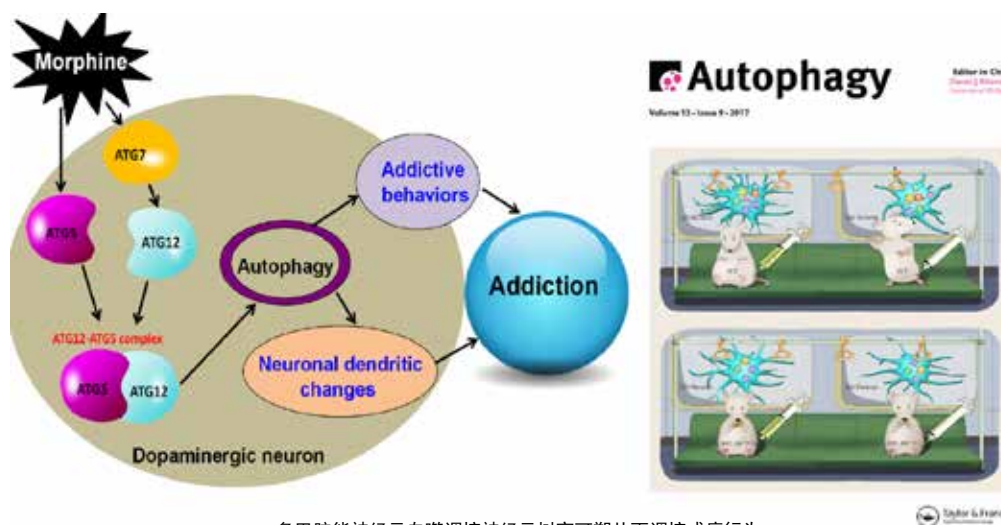


吗啡、毒品成瘾、mtDNA 拷贝数减少与自噬

为阐述吗啡诱导自噬，参与成瘾和镇痛的分子机制，本课题组与徐林研究员、丁玉强教授合作从分子、细胞和小鼠动物模型等多个层次开展了系统的研究。首先基于小鼠吗啡成瘾模型，确认吗啡诱导的自噬可促进成瘾，而非成瘾的副产物。随后，在小鼠原代神经元上集中研究吗啡诱导自噬的分子机制，发现吗啡会导致 ATG5 和 ATG7 蛋白表达显著上调，从而促进多巴胺能神经元中 ATG12-ATG5 复合物形成和 Atg5 与 Atg7 依赖的自噬活性增强。进一步研究发现，Atg5 与 Atg7 依赖的自噬通过调控多巴胺能神经元的树突棘密度、树突复杂度和树突总长度，进而调控成瘾行为。在多巴胺能神经元中特异性敲除 Atg5 或 Atg7 基因，能显著拯救吗啡诱导自噬所介导的树突可塑性改变，最终阻断吗啡诱导的成瘾行为，包括吗啡奖赏效应、行为敏感化、疼痛耐受和戒断症状。该研究结果深入阐述了吗啡诱导自噬产生的分子机制，有望为成瘾的治疗和临床镇痛提供新的思路与

科学依据。该研究首次阐明了多巴胺能神经元特异性的自噬参与吗啡成瘾的分子机制，研究

结果作为封面文章发表在自噬研究领域权威期刊 *Autophagy* (2017)。



2.2 褪黑素可阻断 MPTP 诱导的自噬，缓解帕金森疾病症状

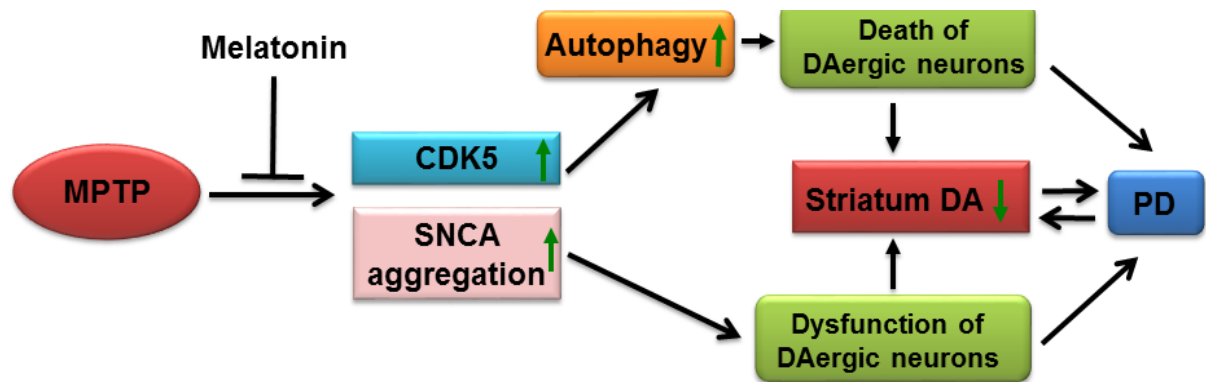
帕金森疾病 (Parkinson's disease, PD) 是一种常见的神经退行性疾病，患者主要表现出运动障碍，包括运动迟缓，肌强直，姿势异常与静止性震颤等。其病理特征表现为黑质致密区多巴胺神经元丢失和路易小体的形成。目前，全球有六百万人正遭受帕金森病的折磨，随着我国人口老龄化的加剧，PD 带来的社会负担日渐沉重。MPTP 是一种选择性破坏多巴胺神经元的神经毒素，其作用机制为抑制线粒体复合物 I 的活性，导致线粒体功能紊乱，表现为细胞 ROS 的升高、线粒体膜电位崩溃、ATP 消耗，最终导致多巴胺神经元损伤和死亡。目前，MPTP 被广泛应用于构建各种 PD 动物模型。然而，MPTP 导致多巴胺神经元损伤的具体分子机制和信号途径还有待阐明。

大量研究表明，线粒体自噬在 PD 的发生发展中发挥重要的作用，但自噬在 PD 疾病中的具体作用机制还不清楚。为了阐明自噬在 PD 过程

中承担的作用，寻找潜在的早期干预措施，我们和胡新天课题组合作，从分子、细胞、啮齿类动物模型和猕猴动物模型等多个层次开展了系统的研究。研究结果显示，MPTP 诱导的猕猴 PD 模型中，黑质区出现 α -核突触蛋白的聚集 (路易小体) 和多巴胺能神经元的大量丢失，CDK5 活性与表达增高，并出现大量的自噬。在大鼠胶质瘤细胞系 C6 上进行的实验进一步证明 MPTP 诱导的自噬由 CDK5 介导。预先用褪黑素处理能够拯救 MPTP 诱导的自噬和原代培养的神经元的树突长度和复杂度的降低，可以降低 MPTP 诱导的 CDK5 异常高表达。在小鼠中预先注射褪黑素或者脑室注射 *Cdk5* 基因的 siRNA 进行干扰后，能有效降低 CDK5 的表达并可阻断 MPTP 诱导的自噬、中脑黑质区的 α -核突触蛋白的聚集和多巴胺能神经元的大量丢失，从而减轻 MPTP 的毒性作用，并最终阻断 MPTP 诱导的 PD 小鼠运动障碍。这些结果提示，褪黑素

可阻断 MPTP 诱导的神经毒性和帕金森病症状，该作用机制很可能通过 CDK5 介导的自噬完成，

该研究成果有望用于 PD 早期干预 (Autophagy, 2015)。

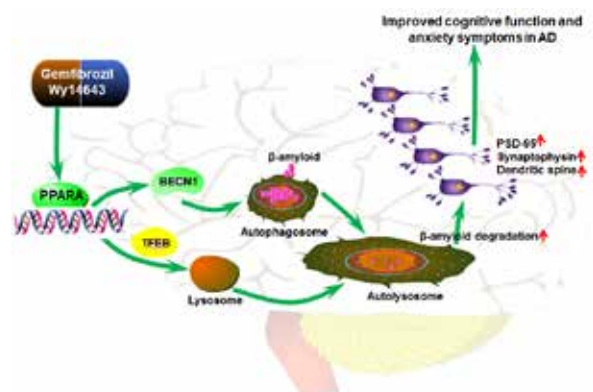


褪黑素可阻断 CDK5 基因介导的自噬和 α -核壳蛋白聚集，进而阻止 MPTP 诱导的神经毒性和帕金森病 (PD) 症状

2.3 抗高血脂药物吉非罗齐激活自噬通路，促进阿尔茨海默病核心分子 β -淀粉样蛋白的清除

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 的发病机理非常复杂。研究显示， β -淀粉样蛋白 (β -amyloid, A β) 的过度产生与清除不足是诱发 AD 发病的关键因素。因此，促进大脑中 A β 的清除或是预防和治疗 AD 的重要策略。自噬是溶酶体介导的一种普遍存在的机体内细胞降解自身细胞器以及功能异常蛋白的过程。大量研究表明，自噬功能障碍在 AD 的发病机制中起着重要作用，因此诱导自噬的发生有望成为治疗 AD 的新视角。PPARA 是 PPAR 家族的一个成员，在细胞分化、发育以及新陈代谢中起关键性的作用。有研究发现，PPARA 基因的遗传变异与 AD 风险相关。我们从分子、细胞和小鼠动物模型等多个层次开展了系统的研究。在细胞层面，我们发现吉非罗齐 (FDA 批准用于治疗高血脂的药物) 和匹立尼酸作为 PPARA 的激动剂，可激活自噬从而对 A β 进行清除。在 AD 小鼠模型层面，吉非罗齐和匹立尼酸能够有效诱导星型胶质细胞和小胶质细胞活化，聚集

在 A β 斑块周围，进一步显著增强星型胶质细胞和小胶质细胞对 A β 的吞噬和降解功能，从而改善 A β 病理生理学特征，并且该效应与自噬的发生紧密联系在一起。最终，吉非罗齐和匹立尼酸可显著改善 AD 小鼠受损的神经元结构与功能，并显著提升 AD 模型小鼠的学习与记忆能力。该研究不仅进一步支持活化星型胶质细胞和小胶质细胞对 A β 清除的重要性，并且找到了新的靶标 PPARA，为 FDA 批准的治疗高血脂症的药物吉非罗齐进行 AD 治疗临床试验提供了实验依据 (Autophagy, 2019)。



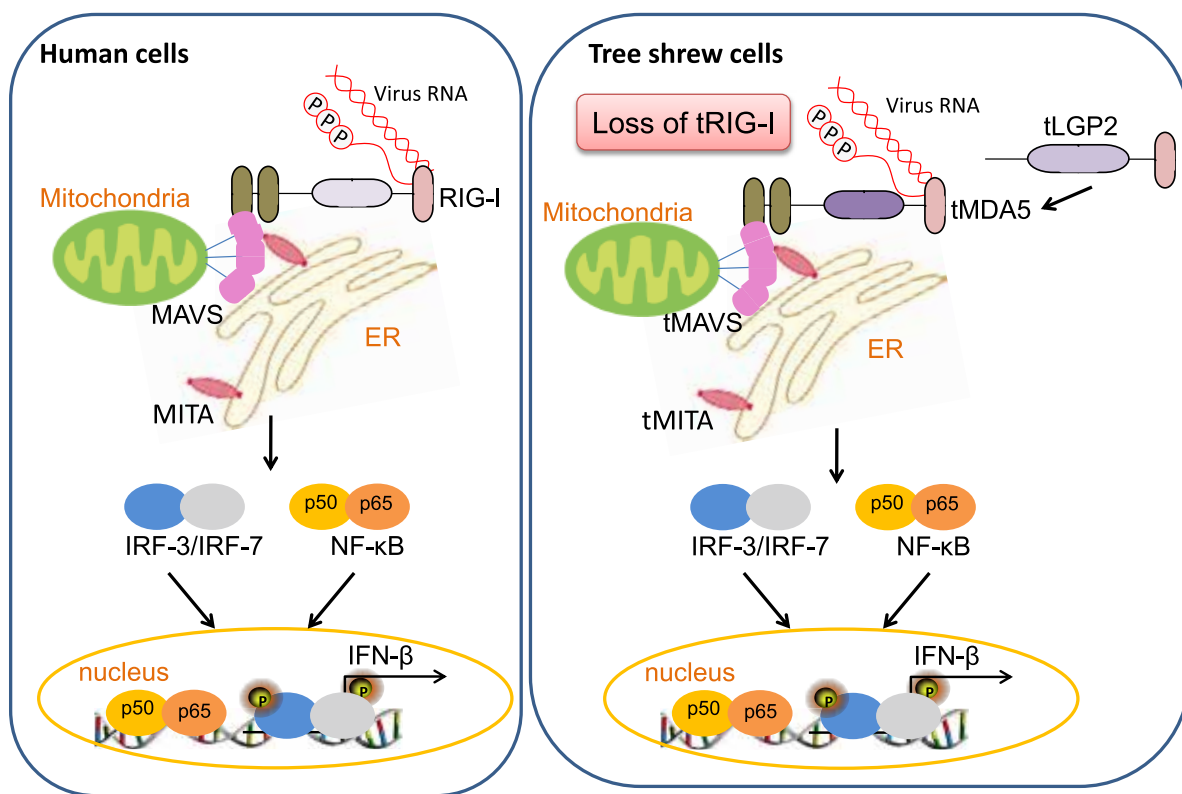
吉非罗齐和匹立尼酸激活 PPARA 介导的自噬从而改善 AD 相关的病理症状

3. 新型实验动物的基础生物学与模型构建

3.1 树鼩抗病毒天然免疫信号通路基因挖掘与鉴定

树鼩是灵长类动物的近亲，日渐受到重视。我们完成了树鼩基因组解析，明确了其遗传特性和用于人类疾病动物模型，尤其是病毒感染模型创建的遗传基础（*Nat Commun*, 2013）。我们发现树鼩免疫系统基因存在特异性，如 *RIG-I* 基因缺失。在多种病毒刺激下，树鼩细胞能被诱导产生 I 型干扰素，表明存在 *RIG-I* 功能替代物。利用 *RIG-I* 特异性识别的病毒来刺激树鼩细胞，通过基因过表达与敲除、荧光素酶报告系统、RNA 免疫共沉淀等多种手段，证实树鼩 MDA5 (tMDA5) 能够部分替代 *RIG-I* 功能，识别 *RIG-I* 特异性识别的病毒，结合与 *RIG-I* 相

互作用的蛋白 MITA/STING，诱导干扰素 β 的产生。从进化角度分析发现，*tMDA5* 受到强烈的正选择作用，且发生选择的氨基酸位点位于该蛋白的重要结构域，这些位点在多个脊椎动物中高度保守。进一步突变功能分析证实，这些位点赋予 tMDA5 更强大的抗病毒功能。我们在人 MDA5 蛋白中引入树鼩中受到选择的氨基酸位点，发现这种 MDA5 突变体也获得更强的抗病毒能力。该研究从树鼩基因组 *RIG-I* 基因缺失这一现象出发，结合系统的功能实验，很好地展现了哺乳动物抗病毒天然免疫的适应性和功能多样性（*Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016）。



人和树鼩 RLR 信号通路示意图

我们进一步识别与鉴定了树鼩 Toll 样受体 (TLR) 家族基因 (*Dev Comp Immunol*, 2016)、2'-5' 寡聚腺苷酸合成酶 (2'-5'-Oligoadenylate synthetase, OAS) 家族基因 (*Cytokine*, 2018) 和鸟苷酸结合蛋白 (guanylate-binding protein, GBP) 家族基因 (*Dev Comp Immunol*, 2019), 这些结果对理解树鼩 TLRs、OASs 和 GBPs 的免疫分子机制及病毒感染模型建立提供了基础数据。

3.2 利用三代测序技术, 极大提高了树鼩参考基因组的质量, 全景揭示树鼩病毒感染转录组变化

我们前期利用二代测序技术完成树鼩基因组分析 (*Nat Commun*, 2013)。由于该技术在基因组组装方面的缺陷, 导致树鼩参考基因组质量不高, 这阻碍了我们的后续工作。利用三代测序技术, 我们获取了 148.58Gb (~55x) 树鼩基因组数据, 从头组装得到 2.67Gb 大小的基因组, 组装质量比先前的基因组提高了 146 倍。进一步利用 Hi-C 将 contigs 聚类与定序, 得到染色体组装水平的树鼩参考基因组。新版参考基因组共预测得到 23,568 个基因。数据已放在我们搭建的树鼩数据库中 (www.treeshrewdb.org), 授权查询。

利用新版树鼩基因组与 RNA-seq 技术, 我们分析了多种病毒感染树鼩及其细胞的差异表达谱。具体包括: 1) 树鼩原代肝细胞感染 HCV 后不同时间段表达谱改变, 发现 470 个差异表达

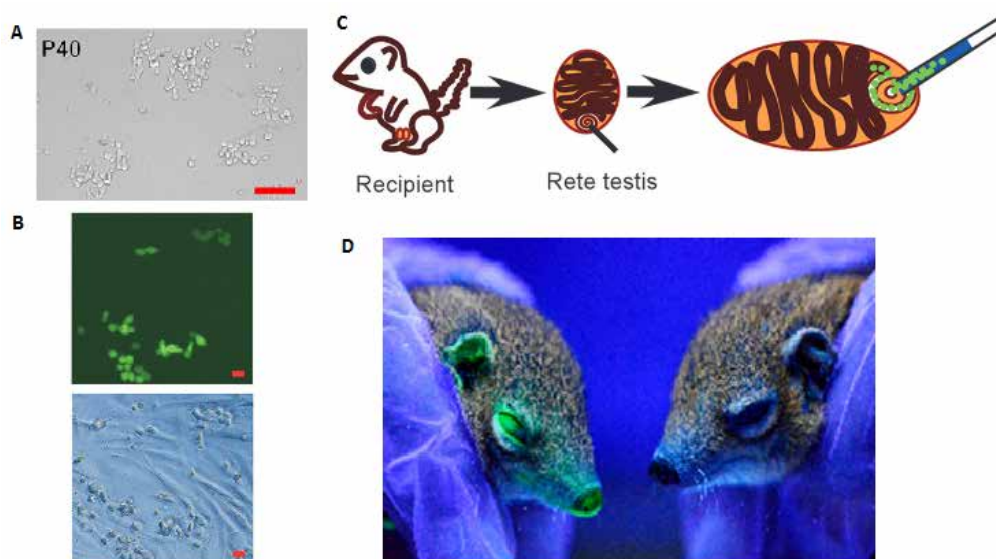
我们利用 SV40LT 质粒转导树鼩原代肾细胞, 并进行连续传代培养, 构建了树鼩肾细胞系 TSR6。TSR6 可以进行常规的转染实验和利用 CRISPR/Cas9 技术进行基因编辑。TSR6 可以感染多种病毒, 包括 NDV 和 HSV-1, 并且在病毒感染后具有良好的天然免疫反应, 这为以后的树鼩研究提供了合适的细胞资源 (*Appl Microbiol Biotechnol*, 2019)。

mRNA, 34 个差异表达 lncRNA, 其中有 19 个差异表达 mRNA 各时间段共有; 2) 树鼩原代肾细胞分别感染四种病毒 (HSV-1、NDV、SeV、EMCV) 后不同时间段表达谱改变, 发现 683 个差异表达 mRNA, 52 个差异表达 lncRNA 等; 3) 树鼩感染 4 株流感病毒株后不同时间段表达谱改变 (与中国农科院兰州兽医研究所朱启运合作), 发现 194 个差异表达 mRNA 在 4 株病毒感染后都发生变化, 这些基因富集在病毒感染和调控炎症反应等通路。同时预测发现了大量的 miRNA 海绵体 lncRNA 以及 circRNA。目前正对差异表达 mRNA 和 ncRNA 进行功能富集, 筛选出影响病毒感染和复制相关 mRNA 和 ncRNA, 开展调控机制研究。这些表达谱数据已存入树鼩数据库, 授权查询。

3.3 合作构建转基因树鼩, 为动物模型构建提供技术保障

通过与昆明动物所郑萍课题组、重点实验室赵旭东课题组合作, 我们首次建立了树鼩精原干细胞体外培养体系, 并利用体外培养的树

鼩精原干细胞成功获得世界首只转基因树鼩, 实现了树鼩基因修饰技术的重大突破 (*Cell Research*, 2017)。



成功获得转基因树鼯

A: 培养 40 代的树鼯精原干细胞系; B: 稳定表达绿色荧光蛋白 (GFP) 的树鼯精原干细胞; C: 基因修饰精原干细胞移植到受体睾丸中; D: 左边为表达 GFP 的转基因树鼯。

七、代表性论文 (* 代表通讯作者, # 代表共同第一作者)

- 1) Luo R[#], Su L-Y[#], Li G, Yang J, Liu Q, Yang L-X, Zhang D-F, Zhou H, Xu M, Fan Y, Li J, Yao Y-G*. Activation of PPARA-mediated autophagy reduces Alzheimer's disease-like pathology and cognitive decline in a murine model. *Autophagy*, 2019. doi: 10.1080/15548627.2019.1596488.
- 2) Zhang D-F[#], Fan Y[#], Xu M[#], Wang G, Wang D, Li J, Kong L-L, Zhou H, Luo R, Bi R, Wu Y, Li G-D, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, Li M, Luo X-J, Jiang H-Y, Tan L, Zhong C, Fang Y, Zhang C, Sheng N, Jiang T, Yao Y-G*. Complement C7 is a novel risk gene for Alzheimer's disease in Han Chinese. *Natl Sci Rev*, 2019, 6(2): 257-274.
- 3) Xu M[#], Zhang D-F[#], Luo R, Wu Y, Zhou H, Kong L-L, Bi R, Yao Y-G*. A systematic integrated analysis of brain expression profiles reveals YAP1 and other prioritized hub genes as important upstream regulators in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 2018, 14(2): 215-229.
- 4) Wang D[#], Fan Y[#], Malhi M[#], Bi R[#], Wu Y, Xu M, Yu X-F, Long H, Li Y-Y, Zhang D-F*, Yao Y-G*. Missense Variants in HIF1A and LACC1 Contribute to Leprosy Risk in Han Chinese. *Am J Hum Genet*, 2018, 102(5): 794-805.
- 5) Su L-Y, Luo R, Liu Q, Su J-R, Yang L-X, Ding Y-Q, Xu L*, Yao Y-G*. Atg5-and Atg7-dependent autophagy in dopaminergic neurons regulates cellular and behavioral responses to morphine. *Autophagy*, 2017, 13(9): 1496-1511.
- 6) Yao Y-G*. 2017. Creating animal models, why not use the Chinese tree shrew (*Tupaia belangeri chin-*

- ensis*)? *Zool Res*, 38(3): 118-126.
- 7) Li C-H, Yan L-Z, Ban W-Z, Tu Q, Wu Y, Wang L, Bi R, Ji S, Ma Y-H, Nie W-H, Lv L-B, Yao Y-G*, Zhao X-D*, Zheng P*. Long-term propagation of tree shrew spermatogonial stem cells in culture and successful generation of transgenic offspring. *Cell Res*, 2017, 27(2): 241-252.
 - 8) Zhang D-F, Li J, Wu H, Cui Y, Bi R, Zhou H-J, Wang H-Z, Zhang C, Wang D, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI), Kong Q-P, Li T, Fang Y, Jiang T*, Yao Y-G*. CFH variants affect structural and functional brain changes and genetic risk of Alzheimer's disease. *Neuropsychopharmacology*, 2016, 41(4): 1034-1045.
 - 9) Xu L[#], Yu D[#], Fan Y, Peng L, Wu Y, Yao Y-G*. Loss of RIG-I leads to a functional replacement with MDA5 in the Chinese tree shrew. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(39): 10950-10955.
 - 10) Su LY[#], Li H[#], Lv L[#], Feng YM, Li GD, Luo R, Zhou HJ, Lei XG, Ma L, Li JL, Xu L, Hu XT*, Yao Y-G*. Melatonin attenuates MPTP-induced neurotoxicity via preventing CDK5-mediated autophagy and SNCA/ α -synuclein aggregation. *Autophagy*, 2015, 11(10): 1745-1759.
 - 11) Feng Y-M[#], Jia Y-F[#], Su L-Y[#], Wang D, Lv L, Xu L*, Yao Y-G*. Decreased mitochondrial DNA copy number in the hippocampus and peripheral blood during opiate addiction is mediated by autophagy and can be salvaged by melatonin. *Autophagy*, 2013, 9(9): 1395-1406.
 - 12) Fan Y[#], Huang Z-Y[#], Cao C-C, Chen C-S, Chen Y-X, Fan D-D, He J, Hou H-L, Hu L, Hu X-T, Jiang X-T, Lai R, Lang Y-S, Liang B, Liao S-G, Mu D, Ma Y-Y, Niu Y-Y, Sun X-Q, Xia J-Q, Jin Xiao, Xiong Z-Q, Xu L, Yang L, Zhang Y, Zhao W, Zhao X-D, Zheng Y-T, Zhou J-M, Zhu Y-B, Zhang G-J*, Wang J*, Yao Y-G*. Genome of the Chinese tree shrew. *Nat Commun*, 2013, 4: 1426.
 - 13) Fan L, Yao Y-G*. MitoTool: A web server for the analysis and retrieval of human mitochondrial DNA sequence variations. *Mitochondrion*, 2011, 11(2): 351-356.
 - 14) Yao Y-G, Salas A, Logan I, Bandelt H-J*. mtDNA data-mining in GenBank needs surveying. *Am J Hum Genet*. 2009, 85(6): 929-933.
 - 15) Ji Y, Zhang A-M, Jia X, Zhang Y-P, Xiao X, Li S, Guo X, Bandelt H-J, Zhang Q, Yao Y-G*. Mitochondrial DNA haplogroups M7b1'2 and M8a affect clinical expression of Leber hereditary optic neuropathy in Chinese families with the m.11778G>A mutation. *Am J Hum Genet*, 2008, 83(6): 760-768.



精神疾病遗传及表观遗传学科组

一、学科组简介

学科组成立于 2014 年，主要开展精神疾病的遗传机制和致病机理研究，目前主要围绕精神分裂症进行相关研究。结合人类遗传学、生物信息学以及神经生物学，从分子、细胞、模式动物和人等多个层次进行重要精神分裂症易感基因的功能及其机制研究，主要目标是阐明精神分裂症遗传机制和致病机理，最终为预防和治疗精神分裂症提供诊断及预后的分子标志物以及治疗靶标。

二、学科组负责人



罗雄剑，中国科学院昆明动物研究所研究员，博士生导师。2005 年毕业于武汉大学生命科学学院获学士学位，2010 年于中国科学院昆明动物研究所获得理学博士学位，同年 9 月赴美国罗切斯特大学医学中心从事博士后研究工作，2014 年 9 月通过中国科学院“百人计划”引进回中国科学院昆明动物研究所工作，现为精神疾病遗传及表观遗传学科组负责人。2015 年入选中组部青年千人计划项目，2017 年获得国家自然科学基金委优秀青年科学基金。目前担任 *Journal of Psychiatry and Mental disorders*、*Austin Psychiatry*、*Journal of Schizophrenia Research* 编辑。担任 *Mol Psychiatry*、*Am J Psychiatry*、*Schizophr Bulletin*、*Biol Psychiatry*、*Br J Psychiatry*、*Schizophr Res* 等杂志审稿人。

长期从事于精神疾病的遗传机制和致病机理研究，首次发现和鉴别了一批新的精神疾病易感基因如 *CAMKK2*、*ZNF323*、*MKL1*、*SLC25A37*、*GLT8D1*、*CSNK2B* 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。与合作者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/>)。此外，还揭示了 *Gata3* 和 *Lmo4* 基因在听神经系统发育中的重要作用。这些研究有助于人们了解精神疾病和听力障碍的遗传机制和潜在致病机理，为预防和治疗这些疾病提供重要的遗传学数据和潜在的靶点信息，既有重要的科学意义，也具有重要的医学应用前景。目前已经在国际期刊上发表了 40 余篇 SCI 论文，包括以通讯（或者第一）作者发表于 *Molecular Psychiatry*、*The American Journal of Psychiatry*、*Nature Communications*、*Schizophrenia Bulletin*、*Human Molecular Genetics*、*Neuropsychopharmacology*、*The Journal of Neuroscience*、*British Journal of Psychiatry*、*Translational Psychiatry*、*Journal of Psychiatric Research* 等杂志论文。研究成果三度被 Faculty of 1000 推荐。此外，前期研究成果还被 *Hum Mol Genet* 选为封面文章。

三、研究团队

学科组现有工作人员 4 人，其中研究员 1 人，副研究员 1 人，助理研究员 1 人，实验师 1 人。博士研究生 5 人，硕士研究生 3 人。



四、代表性研究成果

1、*ZNF323* 基因与精神分裂症关系的遗传学研究

人们已经对精神分裂症遗传机制进行了大量研究，特别是近年来兴起的基因组范围内的关联研究（GWAS）已经鉴别到大量与精神分裂症显著相关的遗传变异，然而这些遗传变异如何影响精神分裂症发生并不清楚。

考虑到目前鉴别到的绝大多数与精神分裂症显著相关的遗传变异都位于非编码区，暗示这些遗传易感位点很可能通过调控基因表达水平进而影响精神分裂症易感。基于这个假说，我们首次用贝叶斯分析方法系统性的整合分析了来自于精神分裂症 GWAS 遗传相关数据和大脑表达数量性状基因座数据，发现 *ZNF323* 基因与精神分裂症强烈相关。通过与国际国内同行深度合作，进一步深入研究了 *ZNF323* 与精神分裂症的关系。大规模的遗传相关研究

表明与 *ZNF323* 表达相关的单核苷酸多态位点（SNP rs1150711）与精神分裂症显著相关。进一步研究发现与 *ZNF323* 低表达相关的等位基因（rs1150711-T）在精神分裂症患者中显著富集（Enrichment）。与遗传研究结果一致，基因表达分析揭示 *ZNF323* 在精神分裂症患者大脑中表达显著降低。

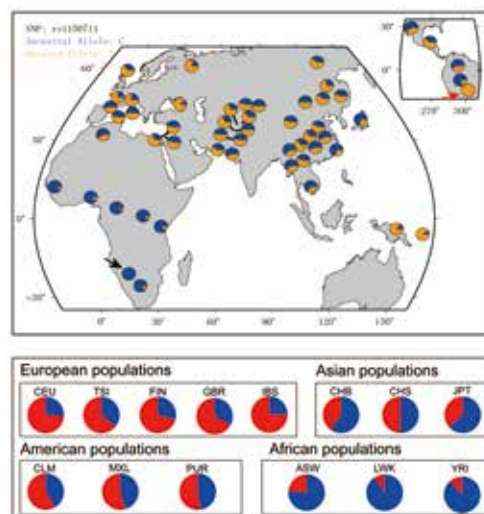
以前的研究表明许多精神分裂症易感基因（位点）在人群中受到正选择，因此课题组进一步对 rs1150711 和 *ZNF323* 做了分子进化分析。发现 rs1150711 位点增加精神分裂症风险的等位基因在人群中受到正选择。多效性分析揭示 rs1150711 与肺功能相关。有趣的是 rs1150711 增加精神分裂症风险的等位基因（T）对肺功能有保护作用。这些结果表明 SNP rs1150711 很可

能通过影响 *ZNF323* 表达进而影响精神分裂症易感和肺功能。

这个研究首次揭示 *ZNF323* 是个新的精神分裂症易感基因，其表达水平降低可能增加罹患精神分裂风险。同时这个研究首次找到一个很好的例子来解释为什么与精神分裂症相关的遗传变异在人类基因库中稳定的存在：精神分裂症易感遗传位点可能在人类进化中扮演双刃剑角色，即这些遗传变异虽然增加了人们对精神分裂症的易感，但同时它们也给携带者带来了潜在的补偿优势。

2、建立精神分裂症遗传研究数据库

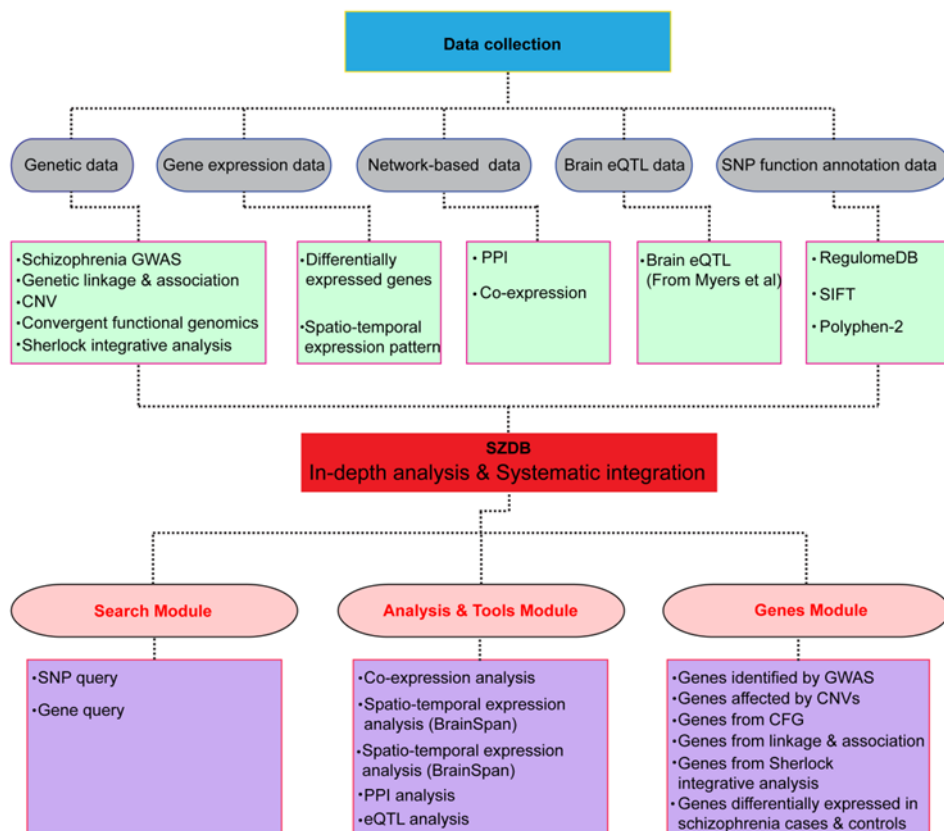
精神分裂症是一种严重的精神紊乱性疾病，主要影响患者的思维、情感和行为。精神分裂症影响了世界大约 0.5%-1% 的人口，造成严重的经济损失。然而，迄今为止精神分裂症的致病机理仍不清楚。家系、双胞胎、收养研究表明遗传因素在精神分裂症发生中起着核心作用，其遗传力高达为 0.8。为了阐明精神分裂症的遗传性，大量的连锁和关联研究以及荟萃分析被开展，并鉴别发现了大量与精神分裂症相关的风险变异位点、基因及染色体区域。尽管发现了许多与精神分裂症相关的风险候选基因，但由于样本量相对较小及遗传标记覆盖较低，这就限制了鉴别可靠的遗传变异和基因。近几年兴起的基因组范围内的关联研究（GWAS）为探索精神分裂症遗传机制提供了新的方法，大量与精神分裂症相关的遗传变异被鉴别发现。然而，如何高效地从大量的研究结果中提取出具有重要意义的生物学信息仍然是一大挑战。因此，整合来自基因组范围内的关联研究（GWAS）、拷贝数变异（CNVs）、关联与连锁研究、基因



SNP rs1150711 在世界人群中的频率分布

表达、蛋白互作（PPI）、共表达、eQTL 等不同层面的研究数据来进行精神分裂症的分子诊断及机制研究已成为迫切的需求。

为了更好的了解精神分裂症的遗传结构，促进精神分裂症分子风险机理遗传研究结果的转化，我们与重点实验室姚永刚课题组合作，研究建立了一个综合性的精神分裂症遗传研究数据库，命名为 SZDB。精神分裂症遗传学数据、基因表达数据、基于网络数据、大脑 eQTL 数据以及单核苷酸多态性（SNP）注释信息等系统性的整合存放在 SZDB 数据库中。来自不同层面的关于精神分裂症研究的多重类型的研究数据都被系统性地整合添加存储在 SZDB 数据库中，可为进一步的功能研究提供高可信度的候选变异和基因。SZDB 不仅是个数据收缩、浏览使用方便的数据库，而且还提供深入的数据整合和分析功能，例如：SNP 功能注释、人脑中基因时空表达模式图、eQTL、蛋白互作、共表达分析。



SZDB 数据库概况

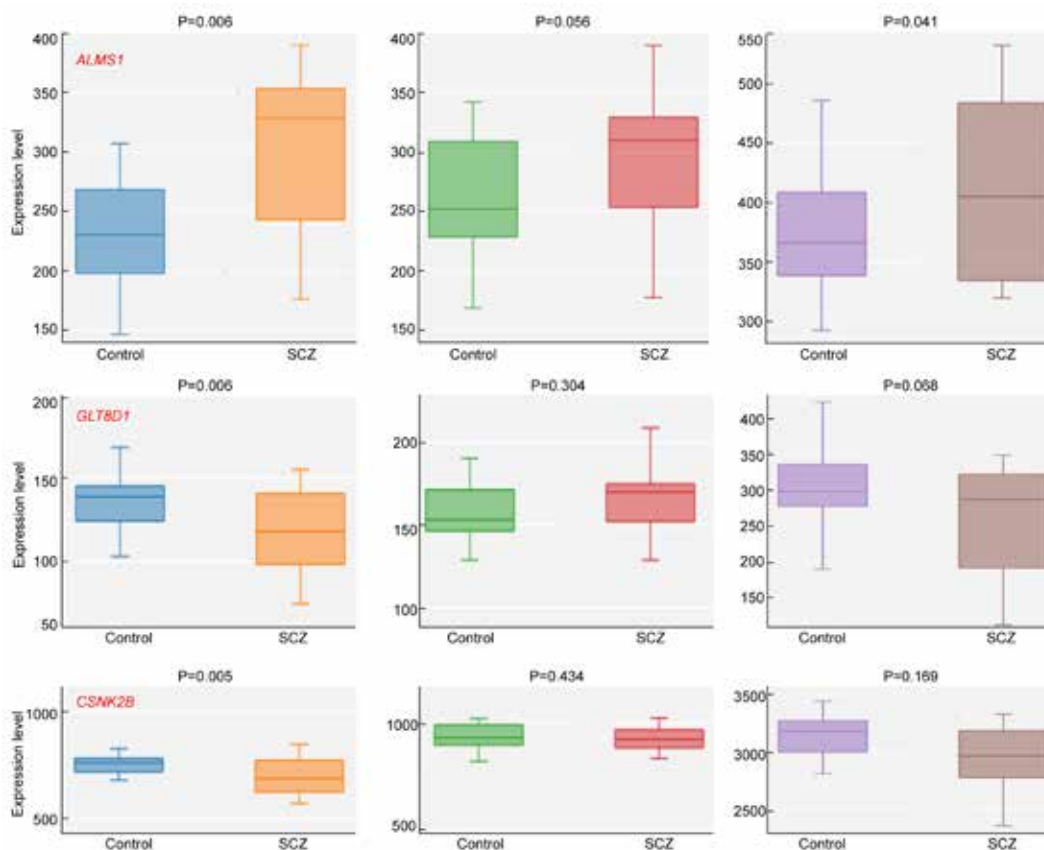
3、首次揭示 *GLT8D1*、*CSNK2B* 和 *AMLS1* 在精神分裂症中的重要作用

精神分裂症是一种严重影响患者思维、情感和行为的常见精神疾病，目前影响了全球约1%的人口。由于病因复杂，反复发作以及大多在青壮年发病，精神分裂症严重影响患者生活，同时也给患者家属和社会带来了沉重的负担。精神分裂症的遗传力高达0.8左右，表明遗传因素起到了关键作用。目前GWAS鉴别到的绝大多数与精神分裂症显著相关的遗传变异都位于非编码区，暗示这些遗传易感位点很可能通过调控基因表达水平进而影响精神分裂症易感。基于这个假说，我们与重点实验室陈勇彬课题组合作，用Sherlock算法系统整合了来自于精神分裂症GWAS遗传相关数据和大脑表达数量

性状基因座（eQTL）数据，发现遗传变异可能通过调控 *GLT8D1*、*CSNK2B* 和 *AMLS1* 基因的表达介导精神分裂症易感。独立的大脑eQTL数据及整合方法（SMR）进一步证实 *GLT8D1*、*CSNK2B* 和 *AMLS1* 基因为精神分裂症易感基因。随后蛋白相互作用网络及共表达分析均支持这3个基因可能参与精神分裂症发生。与遗传研究结果一致，基因表达分析揭示 *GLT8D1*、*CSNK2B* 和 *AMLS1* 基因在精神分裂症患者大脑中表达显著紊乱。进一步的实验研究表明 *GLT8D1* 和 *CSNK2B* 参与调控胚胎神经干细胞的增殖和分化能力，以及神经元的形态和突触传递等生理功能，提示精神分裂症易感遗传变异可能通过影

响 *GLT8D1* 和 *CSNK2B* 基因表达，进而影响神经发育，最终导致精神分裂症发生。而 *GLT8D1* 和 *CSNK2B* 在神经干细胞中的功能结果，提示

其在神经系统肿瘤（肿瘤干细胞）中也有潜在调控能力。该研究为进一步阐明精神分裂症的致病机理提供了重要信息。



精神分裂症患者和正常对照中 *GLT8D1*、*CSNK2B* 和 *AMLS1* 基因表达异常

4、首次揭示精神分裂症可能的致病基因图谱

目前人们已经对精神分裂症展开了广泛的研究，包括遗传连锁研究，相关分析，全基因组范围内的关联分析，差异基因表达分析及外显子组测序等。虽然这些不同层面的研究已经鉴别到大量的精神分裂症风险基因，然而目前没有研究对这些来自不同层面的数据进行系统的整合分析。通过利用整合组学整合这些不同层面的数据，课题组首次描绘出精神分裂症可能的致病基因图谱。

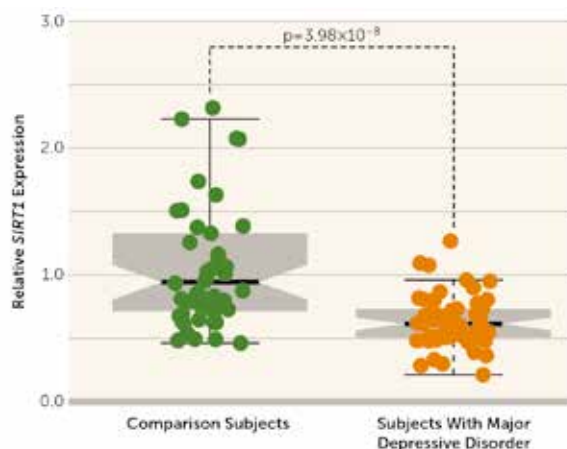


精神分裂症可能的致病基因图谱

5、*SIRT1* 基因在抑郁症发生中的机制研究

抑郁症是由遗传和环境因素共同导致的一种重性精神疾病，主要以持久自发性情绪低落为主的一系列抑郁症状。表现为社交能力障碍、不合群、离群、情绪低落、躯体不适、食欲不振等特点。重型抑郁症患者会出现悲观厌世、绝望、幻觉妄想、功能减退、并伴有严重的自杀企图，甚至自杀行为。抑郁症对人类健康构成严重威胁并给全球带来了巨大的经济负担，目前影响了全球约 12% 的人口。抑郁症遗传力约为 0.32 左右，表明遗传因素在抑郁症的发生中有重要作用。虽然具有较高的遗传力，然而目前基因组范围内的关联研究（GWAS）仅鉴别到少数几个基因与抑郁症显著相关。最近在汉族群体中展开的大规模的基因组范围内的关联研究表明位于 *SIRT1* 基因附近的遗传变异与抑郁症显著相关，暗示 *SIRT1* 可能在抑郁症发病中具有重要作用。然而 *SIRT1* 基因如何参与抑郁的发生发展目前并不清楚。本课题组通过研究 *SIRT1* 基因在抑郁症患者和正常人中的表达模式，发现

SIRT1 基因在抑郁症患者中表达显著下调。进一步基于独立样本的分析表明 *SIRT1* 基因的表达在缓解期抑郁病人中也显著降低。有趣的是最近基于动物模型的研究也表明 *SIRT1* 的下调导致小鼠产生抑郁症状，而激活 *SIRT1* 则显著改善小鼠抑郁症状。该研究揭示 *SIRT1* 基因的表达紊乱可能在抑郁症的发生发展中具有重要作用，暗示 *SIRT1* 基因有可能成为一个治疗抑郁症的潜在靶点。



SIRT1 基因在抑郁症患者中表达显著降低

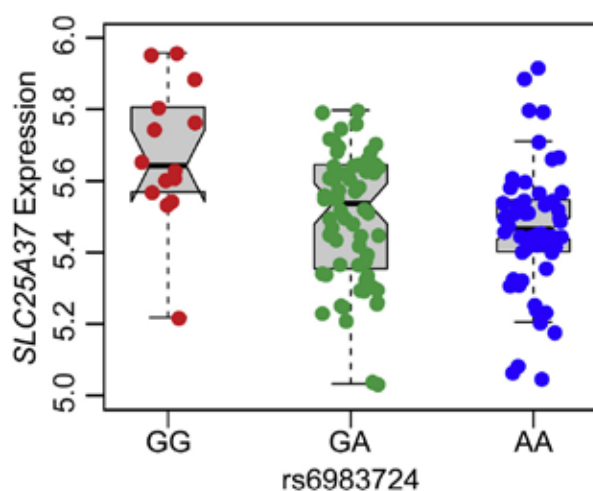
6、鉴别 *SLC25A37* 基因为抑郁症风险基因

抑郁症是一种普遍的精神失常疾病，以持久自发性情绪低落为主要症状。表现为社交能力障碍、不合群、离群、情绪低落、躯体不适、食欲不振等特点。重型抑郁症患者会出现悲观厌世、绝望、幻觉妄想、功能减退、并伴有严重的自杀企图，甚至自杀行为。抑郁症对人类健康构成严重威胁并给全球带来了巨大的经济负担，目前影响了全球约 12% 的人口。抑郁症遗传力约为 0.32 左右，表明遗传因素在抑郁症的发生中有重要作用。本研究通过结合来

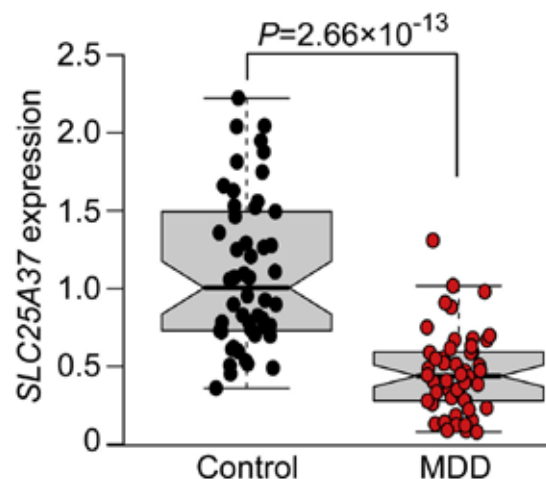
自于抑郁症工作组的 GWAS 数据进行荟萃分析（14543 患者，14856 对照），鉴别得到 7 个与抑郁症相关的单核苷酸多态性（SNP）位点（ $P < 5.0 \times 10^{-7}$ ），其中 4 个 SNPs 位于 *SCL25A37* 基因下游。通过系统的整合大脑 eQTL 数据以及 GWAS 荟萃分析鉴别出 *SCL25A37* 为新的抑郁症风险基因（ $P = 2.22 \times 10^{-6}$ ）且发现位于 *SCL25A37* 基因下游 ~28kb 的 SNP 位点（rs6983724）与 *SCL25A37* 基因表达显著相关，预示该位点与抑郁症相关。我们通过独立的表达数据集实验验

证了 rs6983724 和 *SCL25A37* 基因的表达显著相关。此外, 研究还发现 *SCL25A37* 基因在抑郁症病人海马体和血液中表达显著下调。这些结果都暗示 *SCL25A37* 基因为抑郁症易感基因, 其表达会影响着抑郁症的患病风险。而在三个独立

的抑郁症患者样本中 *SCL25A37* 基因表达一致降低, 暗示 *SCL25A37* 基因或可作为诊断抑郁症潜在的生物标记, 同时也暗示了 *SCL25A37* 基因可能成为治疗抑郁症的一个潜在的靶点。



在人大脑中 SNP rs6983724 与 *SCL25A37* 基因表达显著相关

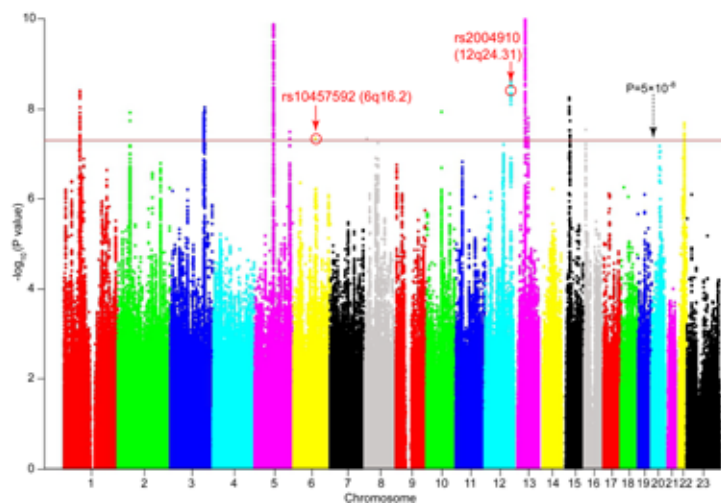


SCL25A37 基因在抑郁症患者的外周血液中表达显著降低

7、发现了三个新的抑郁症风险基因座 (6q16.2、12q24.31、16p13.3)

抑郁症是一种复杂的具有较高患病率的精神疾病, 尽管抑郁症给社会带来了较大的经济负担, 但目前抑郁症的发病机理仍不清楚。累计的证据表明遗传因素在抑郁症的发生中起作用, 然而迄今为止也只有少数的抑郁症风险位

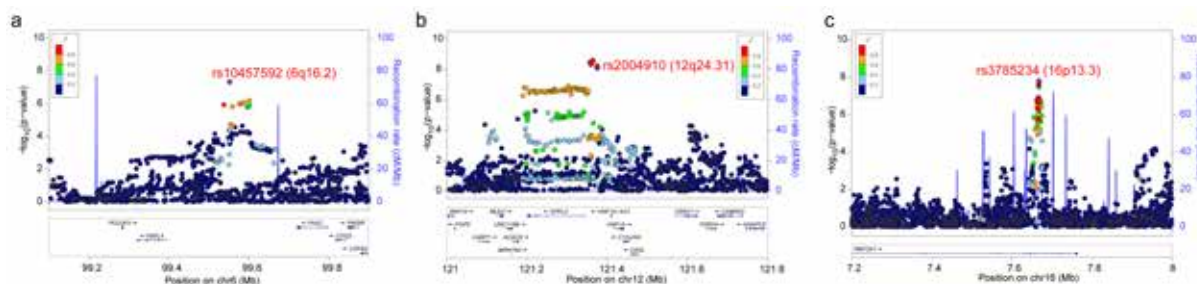
点被鉴别。我们的研究通过整合分析三个 MDD 的 GWAS 研究数据 (23andME、CONVERGE、PGC), 发现来自之前尚未报道过的两个基因座的遗传变异 (rs10457592 on 6q16.2 and rs2004910 on 12q24.31) 与抑郁症的发生相关,



整合 MDD GWAS 分析鉴别到 3 个抑郁症易感基因座

这一结果在独立样本中得到重复。将 GWAS 样本同独立重复样本结合分析，我们发现一个新的风险基因座（rs3785234 on 16p13.3）。在人脑组织中鉴别到的风险基因座中的遗传变异与基因的表达有关，mRNA 表达分析表明在抑郁症患者大脑中 *FBXL4* 和 *RSRC1* 基因显著上

调，暗示遗传变异可能通过调节这两基因的表达而导致抑郁症的发生。我们的研究鉴别到了三个新的抑郁症风险基因座 6q16.2、12q24.31、16p13.3，并发现 *FBXL4* 和 *RSRC1* 基因可能在抑郁症的发生中扮演角色。

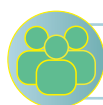


三个新的抑郁症易感基因座区域关联图

五、代表性论文（* 代表通讯作者，# 代表共同第一作者）

- 1) Zhong J[#], Li S[#], Zeng W, Li X, Gu C, Liu J, Luo XJ*. Integration of GWAS and brain eQTL identifies FLOT1 as a risk gene for major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*, 2019. doi: 10.1038/s41386-019-0345-4.
- 2) Huo Y[#], Li S[#], Liu J, Li X, Luo XJ*. Functional genomics reveal gene regulatory mechanisms underlying schizophrenia. *Nat Commun*, 2019, 10: 670.
- 3) Liu J, Li M, Luo XJ*, Su B*. Systems-level analysis of risk genes reveals the modular nature of schizophrenia. *Schizophr Res*, 2018, 201: 261-269.
- 4) Li X, Luo Z, Gu C, Hall LS, McIntosh AM, Zeng Y, Porteous DJ, Hayward C, Li M, Yao YG, Zhang C*, Luo XJ*. 23andMe Research Team7. Common variants on 6q16.2, 12q24.31 and 16p13.3 are associated with major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*, 2018, 43(10): 2146-2153.
- 5) Yang CP[#], Li X[#], Wu Y, Shen Q[#], Zeng Y, Xiong Q, Wei M, Chen C, Liu J, Huo Y, Li K, Xue G, Yao YG, Zhang C, Li M, Chen Y*, Luo XJ*. Comprehensive integrative analyses identify GLT8D1 and CSNK2B as schizophrenia risk genes. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 838.
- 6) Ma C, Gu C, Huo Y, Li X, Luo XJ*. The integrated landscape of causal genes and pathways in schizophrenia. *Transl Psychiatry*, 2018, 8(1): 67.
- 7) Wu Y, Yao YG*, Luo XJ*. SZDB: A database for schizophrenia genetic research. *Schizophr Bull*, 2017, 43(2): 459-471.
- 8) Luo XJ[#], Zhang C[#]. Down-regulation of SIRT1 in major depressive disorder. *Am J Psychiatry*, 2016,

- 173: 1046-1046.
- 9) Huo YX, Huang L, Zhang DF, Yao YG, Fang YG, Zhang C*, Luo XJ*. Identification of SLC25A37 as a major depressive disorder risk gene. *J Psychiatr Res*, 2016, 83: 168-175.
 - 10) Li M, Huang L, Li KQ, Huo YX, Chen CH, Wang JK, Liu JW, Luo ZW, Chen CS, Dong Q, Yao YG, Su B, Luo XJ*. Adaptive evolution of interleukin-3 (IL3), a gene associated with brain volume variation in general human populations. *Hum Genet*, 2016, 135(4): 377-392.
 - 11) Li M[#]*, Wu DD[#], Yao YG, Huo YX, Liu JW, Su B, Chasman I Daniel, Chu Y Audrey, Huang T, Qi L, Zheng Y, CHARGE Nutrition Working Group, Consortium DG, Luo XJ[#]*. Recent positive selection drives the expansion of a schizophrenia risk nonsynonymous variant at SLC39A8 in Europeans. *Schizophr Bull*, 2016, 42(1): 178-190.
 - 12) Luo XJ[#]*, Mattheisen M[#], Li M, Huang L, Rietschel M, Børglum AD, Als TD, van den Oord EJ, Aberg KA, Mors O, Mortensen PB, Luo Z, Degenhardt F, Cichon S, Schulze TG, Nöthen MM, iPSYCH-GEMS SCZ working group, MooDS SCZ Consortium, Su B, Zhao Z, Gan L, Yao YG. Systematic integration of brain eQTL and GWAS identifies ZNF323 as a novel schizophrenia risk gene and suggests recent positive selection based on compensatory advantage on pulmonary function. *Schizophr Bull*, 2015, 41(6): 1294-1308.
 - 13) Luo XJ*, Huang L, Oord EJ, Aberg KA, Gan L, Zhao Z, Yao YG. Common variants in the MKL1 gene confer risk of schizophrenia. *Schizophr Bull*, 2015, 41(3): 715-727.
 - 14) Luo XJ[#]*, Li M[#], Huang L, Steinberg S, Mattheisen M, Liang G, Donohoe G, Shi Y, Chen C, Yue W, Alkelai A, Lerer B, Li Z, Yi Q, Rietschel M, Cichon S, Collier DA, Tosato S, Suvisaari J, Rujescu D, Golimbet V, Silagadze T, Durmishi N, Milovancevic MP, Stefansson H, Schulze TG, Nöthen MM, Chen C, Lyne R, Morris DW, Gill M, Corvin A, Zhang D, Dong Q, Moyzis RK, Stefansson K, Sigurdsson E, Hu F; MooDS SCZ Consortium, Su B, Gan L*. Convergent lines of evidence support CAMKK2 as a schizophrenia susceptibility gene. *Mol Psychiatry*, 2014, 19: 774-783.
 - 15) Li M[#], Luo XJ[#], Rietschel M, Lewis CM, Mattheisen M, Müller-Myhsok B, Jamain S, Leboyer M, Landén M, Thompson PM, Cichon S, Nöthen MM, Schulze TG, Sullivan PF, Bergen SE, Donohoe G, Morris DW, Hargreaves A, Gill M, Corvin A, Hultman C, Toga AW, Shi L, Lin Q, Shi H, Gan L, Meyer-Lindenberg A, Czamara D, Henry C, Etain B, Bis JC, Ikram MA, Fornage M, Dörmann S, Launer LJ, Seshadri S, Erkinjuntti T, Walter H, Heinz A, Bellivier F, Stein JL, Medland SE, Arias Vasquez A, Hibar DP, Franke B, Martin NG, Wright MJ; MooDS Bipolar Consortium; Swedish Bipolar Study Group; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative; ENIGMA Consortium; CHARGE Consortium, Su B*. Allelic differences between Europeans and Chinese for CREB1 SNPs and their implications in gene expression regulation, hippocampal structure and function, and bipolar disorder susceptibility. *Mol Psychiatry*, 2014, 19: 452-461.



转化基因组学科组

一、学科组简介

学科组成立于 2016 年，主要致力于探索情感障碍（双相情感障碍和抑郁症）的发病机制，研究领域和手段涉及遗传学、基因组学、转录组学、基因表达调控、突触发育和功能、躁狂和抑郁小鼠模型、小鼠行为学分析、心境稳定剂靶点探寻等。

二、学科组负责人



李明博士，研究员，国家优秀青年基金获得者，第十四批国家青年千人计划入选者。中国科学院昆明动物研究所转化基因组学科组负责人。长期从事医学遗传学、功能基因组学、及相关神经分子生物学研究，并一直致力于将精神疾病的遗传学发现转化为未来临床和产业上可应用的成果，为疾病预防及治疗提供重要理论和数据支持，以推动精神病学领域的精准和转化医学发展。近年来，系统研究了多种精神疾病的遗传风险基础，并从功能基因组学角度解析了多个基因组区域的精神疾病遗传易感基因在疾病中发挥的可能作用。目前的主要研究策略为探索精神疾病遗传风险因素如何调控易感基因表达及功能，进而影响细胞表型、大脑功能及精神疾病的发生。此外，为使研究结果与临床实践紧密结合，广泛开展了精神疾病相关药物对相关易感基因表达的调控及作用机理，从而为精神疾病药物的改进及新药开发提供基础数据。担任 *Scientific Reports*、*Molecular Neuropsychiatry*、*Functional & Integrative Genomics*、*Journal of Psychiatry and Brain Science* 编委。

三、研究团队

学科组现有工作人员 4 人，其中研究员 1 人，副研究员 1 人，助理研究员 1 人，研究实习员 1 人；博士研究生 2 人，硕士研究生 5 人。

四、平台资源

1. 技术平台：

1) 基于 CRISPR/Cas9 的单剪辑基因编辑技术



2) 大 / 小鼠原代神经元分离培养

2. 核心仪器:

1) 小鼠行为学检测平台 (O 迷宫、Y 迷宫、黑白箱、旷场、高架十字迷宫、强迫游泳系统、悬尾测试系统)

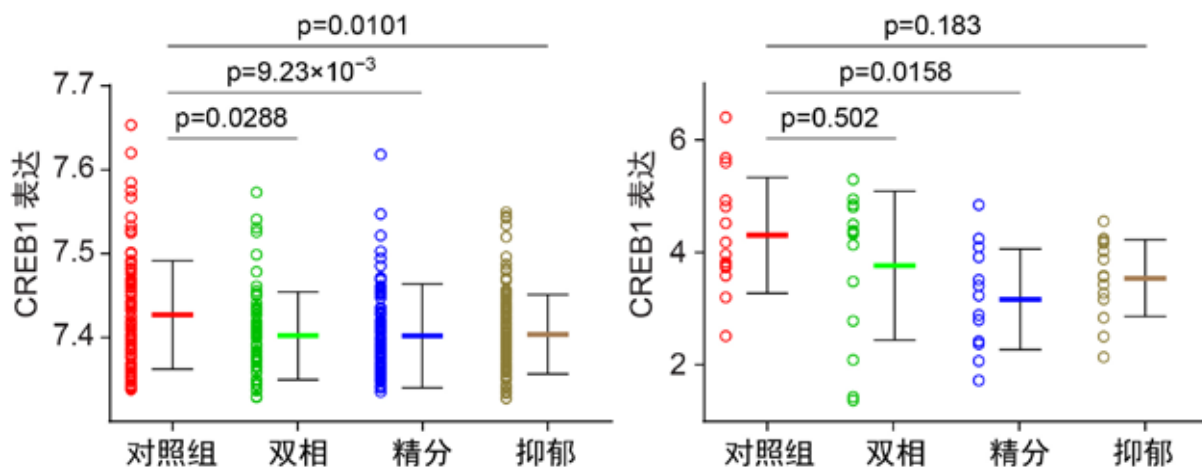
2) 小型超算计算机

五、代表性研究成果

1、精神疾病的分子遗传学研究

随着遗传学领域的迅速发展,人们发现多种重性精神疾病(如精神分裂症、双相情感障碍)共享许多风险基因。例如,我们在2014年曾报道 *CREB1* 基因内的两个遗传变异 rs2709340 和 rs6785 与双相情感障碍和海马功能异常显著相关。在后续研究中,我们进一步分析了 rs2709340 和 rs6785 在多个不同精神疾病样本中的相关性,发现这两个 SNP 与精神分裂症、双相情感障碍和抑郁症均显著相关,且其风险等

位在三种精神疾病样本中也一致。此外,我们也发现三种精神疾病患者脑组织中的 *CREB1* 基因表达水平均显著低于其在健康对照中的表达,且该表达下降不是由抗精神病药物的使用或酗酒吸烟等其他因素所致。蛋白交互作用预测进一步表明 *CREB1* 与一些其他精神疾病易感基因所编码的蛋白存在直接交互作用。综上, *CREB1* 可能是多种精神疾病的普遍风险基因。该研究成果发表在《Molecular Psychiatry》杂志。



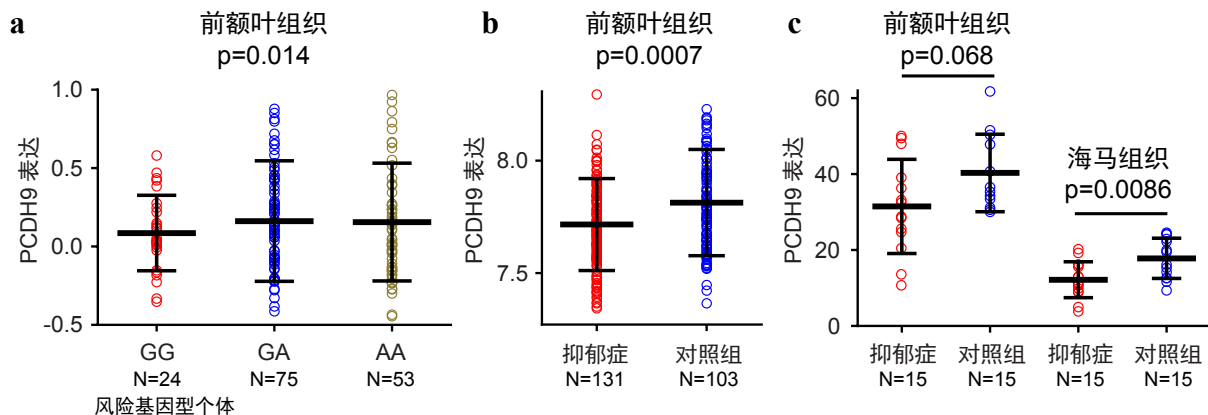
CREB1 基因在两个独立的样本中均被发现在精神疾病患者脑中表达量相对健康对照显著下降

截止到目前,遗传分析只发现了少数几个抑郁症易感基因。考虑到抑郁症约 30% 的遗传率,人们普遍认为在全基因组关联分析数据和基因表达数据中还有等待发掘的“宝藏”,并提出,对这些数据开展深入挖掘或可更好的帮助

我们理解抑郁症的发病机制,乃至开发新的治疗方法。因此,我们整合了多组抑郁症全基因组数据,并发现在 *PCDH9* 基因内存在一个新的抑郁症易感变异 rs9540720,该风险变异不仅与多项抑郁症的生物学内表型显著相关,且其

风险等位基因能够预测较低的 *PCDH9* 基因表达水平，这与临床观察到的 *PCDH9* 基因在抑郁症患者大脑和血液中表达显著下降的现象一致。这些证据提示 *PCDH9* 是一个新发现的抑

郁症易感基因，并充分证实了对现有公共数据库进行深度挖掘的必要性。该研究成果发表在《Neuropsychopharmacology》杂志。



a: rs9540720 的抑郁症风险等位基因 (G) 预测较低的 *PCDH9* 基因表达; b-c: *PCDH9* 基因 mRNA 表达在抑郁症患者大脑中相对健康对照显著下降

精神疾病（如精神分裂症、双相情感障碍、抑郁症等）是困扰人类健康的重大难题，且普遍具有较高的遗传力。如前所述，近年来遗传学分析的普遍应用已经使得一系列的精神疾病易感基因得到鉴定，其中，脑源性神经营养因子（*BDNF*, brain derived neurotrophic factor）因其已知的重要生物学功能受到了广泛关注。*BDNF* 是在脑内合成的一种蛋白质，它广泛分布于中枢神经系统内，对神经元的存活、分化、生长和发育起重要作用，并对于预防神经元的受损和死亡、改善神经元的病理状态、促进受损伤神经元再生及分化等至关重要。*BDNF* 基因内的一个非同义突变 Val66Met 可以影响该蛋白的分泌和

功能，且多次被报道与海马功能和认知能力等显著相关。针对该突变在精神疾病中作用的遗传分析也已被多次开展，然而结果却并不一致。基于此，我们对目前已发表过的 Val66Met 突变在两种精神疾病（双相情感障碍和抑郁症）中的遗传学分析结果进行了汇总、整理和重新分析，发现该突变在欧洲人群中与双相情感障碍显著相关，而在亚洲人群中则与双相情感障碍或抑郁症均不相关。这一结果极大地充实了人们对 *BDNF* 参与精神疾病的机制的认识，提示其在精神疾病遗传风险构架中的作用可能比想象的更为复杂，有待进一步阐释。相关结果发表于《Neuroscience and Biobehavioral Review》杂志。

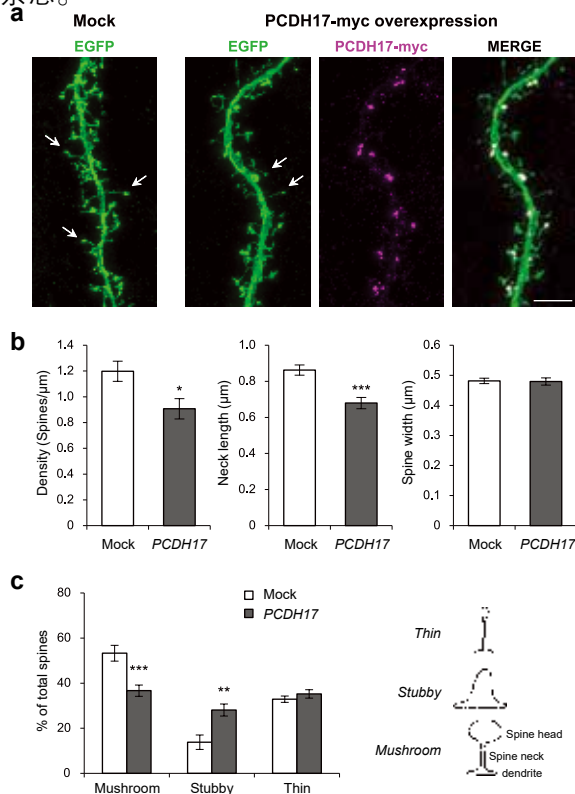
2、心境障碍发病机制和潜在治疗靶点的探索

心境障碍是一类遗传力较高的精神疾病，主要包括双相情感障碍和抑郁症。然而，此类疾病具有复杂且异质性高的表型及致病因素，因此心境障碍的神经生物学机制仍不特别明确，

甚至缺少明确的生物标记物。越来越多的基础和临床研究指出，参与情绪控制和认知功能的脑区（比如前额叶，海马和杏仁核等）在心境障碍病人中往往存在结构和功能的异常，而这

些脑区中神经元和突触的异常也被认为心境障碍发病的关键机制之一。基于此,我们联合国内及国外数十家科研单位共同开展了原钙粘蛋白 17 基因 (*PCDH17*) 参与心境障碍的分子遗传学和神经生物学研究。本研究首次证实 *PCDH17* 在大规模人群中与心境障碍的疾病发生风险显著相关,且可能影响了认知能力、情绪控制以及杏仁核脑区的结构和功能;同时,表达谱分析表明 *PCDH17* 基因中的心境障碍疾病风险等位会造成该基因表达的升高;值得注意的是,*PCDH17* 基因在心境障碍患者的脑匀浆、神经元及多能干细胞中的表达量相对健康人均显著上升,提示 *PCDH17* 的过高表达可能是心境障碍发生的易感因素;利用体外培养的神经元,我们进一步发现 *PCDH17* 基因的过度表达会造成突触中树突棘密度的显著下降和形态改变,呈现出临床上心境障碍患者脑中的性状。考虑到树突棘是调控神经元可塑性的重要动态结构,并在多项脑功能中都起到重要作用,该基因表达的异常很可能通过该机制促进甚至造成了心境障碍疾病的发生。这项研究不仅揭示

了心境障碍相关的重要遗传学与神经生物学机制,也是领域内有代表性的少数关于心境障碍疾病从遗传基础到分子机制研究的系统分析之一。该研究成果发表在《Molecular Psychiatry》杂志。



在神经元中过表达 *PCDH17* 造成树突棘密度的显著下降和形态的改变

3、精神分裂症关键基因 *ZNF804A* 的系统研究

近年来,全基因组关联分析研究 (Genome Wide Association Study, GWAS) 报道了数十个精神分裂症的易感基因,其中 *ZNF804A* 是欧洲人群中首个利用 GWAS 方法发现与该疾病显著相关的基因。我们从 2011 年起即针对 *ZNF804A* 开展了一系列研究,相关结果陆续发表在《American Journal of Psychiatry》、《Schizophrenia Research》、《World Journal of Biological Psychiatry》、《American Journal

of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics》和《PLOS ONE》等杂志。随着人们对 *ZNF804A* 基因的功能及其在精神分裂症中作用机制的认识逐渐深入,该基因受到了领域内越来越多学者的关注。基于此,我们对近年来针对 *ZNF804A* 基因的遗传学研究、转录组学研究、脑影像学、认知功能研究及神经分子生物学研究进行系统的整理和分析,并首次提出 *ZNF804A* 从遗传学水平到神经生物学水平影

响精神分裂症发生的分子机制假说。此外，我们在文中也深入探讨了 *ZNF804A* 在认知生物学方面对精神分裂症“中间表型”的影响，并强调了该基因在欧亚大陆人群间的遗传易感异质性

的问题。该综述性文章近期发表在《Molecular Psychiatry》杂志。为系统理解 *ZNF804A* 影响精神分裂症发生的分子机制做出了贡献。

六、代表性论文（* 代表通讯作者，# 代表共同第一作者）

- 1) Hu Z*, Xiao X, Zhang Z, Li M*. Genetic insights and neurobiological implications from NRXN1 in neuropsychiatric disorders. *Mol Psychiatry*, 2019. doi: 10.1038/s41380-019-0438 -9.
- 2) Xiao X, Zhang C*, Grigoriu-Serbanescu M*, Wang L, Li L, Zhou D, Yuan TF, Wang C, Chang H, Wu Y, Li Y, Wu D-D, Yao Y-G, Li M*. The cAMP responsive element-binding (CREB)-1 gene increases risk of major psychiatric disorders. *Mol Psychiatry*, 2018, 23: 1957-1967.
- 3) Chang H#, Xiao X#, Li M*. The schizophrenia risk gene ZNF804A: clinical associations, biological mechanisms and neuronal functions. *Mol Psychiatry*, 2017, 22: 944-953.
- 4) Chang H#, Hoshina N#, Zhang C#, Ma Y, Cao H, Wang Y, Wu DD, Bergen SE, Landén M, Hultman CM, Preisig M, Kutalik Z, Castelao E, Grigoriu-Serbanescu M, Forstner AJ, Strohmaier J, Hecker J, Schulze TG, Müller-Myhsok B, Reif A, Mitchell PB, Martin NG, Schofield PR, Cichon S, Nöthen MM, The Swedish Bipolar Study Group, MoodDS Bipolar Consortium, Walter H, Erk S, Heinz A, Amin N, van Duijn CM, Meyer-Lindenberg A, Tost H, Xiao X, Yamamoto T*, Rietschel M*, Li M*. The protocadherin 17 gene affects cognition, personality, amygdala structure and function, synapse development and risk of major mood disorders. *Mol Psychiatry*, 2018, 23: 400-412.
- 5) Li M*, Chang H, Xiao X. BDNF Val66Met polymorphism and bipolar disorder in European populations: A risk association in case-control, family-based and GWAS studies. *Neurosci Biobehav Rev*, 2016, 68:218-233.
- 6) Li H#, Chang H#, Song X#, Liu W, Li L, Wang L, Yang Y, Zhang L, Li W, Zhang Y, Zhou DS, Li X, Zhang C, Fang Y, Sun Y, Dai JP, Luo XJ, Yao YG, Xiao X*, Lv L*, Li M*. Integrative analyses of major histocompatibility complex loci in the genome-wide association studies of major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*, 2019. doi: 10.1038/s41386-019-0346-3.
- 7) Xiao X#, Zheng F#, Chang H, Ma Y, Yao YG, Luo XJ*, Li M*. The gene encoding protocadherin 9 (PCDH9), a novel risk factor for major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*, 2018, 43: 1128-1137.
- 8) Zhao L#, Chang H#, Zhou DS#, Cai J, Fan W, Tang W, Tang W, Li X, Liu W, Liu F, He Y, Bai Y, Sun Y, Dai J, Li L, Xiao X*, Zhang C*, Li M*. Replicated associations of FADS1, MAD1L1, and a rare variant at 10q26.13 with bipolar disorder in Chinese population. *Transl Psychiatry*, 2018, 8: 270.
- 9) Xiao X, Wang L, Wang C, Yuan TF, Zhou D, Zheng F, Li L, Grigoriu-Serbanescu M, Ikeda M, Iwata N, Takahashi A, Kamatani Y, Kubo M, Preisig M, Kutalik Z, Castelao E, Pistis G, Amin N, van Duijn CM, Forstner AJ, Strohmaier J, Hecker J, Schulze TG, Müller-Myhsok B, Reif A, Mitchell PB, Martin NG, Schofield PR, Cichon S, Nöthen MM, Chang H, Luo XJ, Fang Y, Yao YG, Zhang C, Rietschel M, Li M*, Advanced Collaborative Study of Mood Disorder (COSMO) Team, MoodDS Bipolar Consortium. Common variants at 2q11.2, 8q21.3, and 11q13.2 are associated with major mood disorders. *Transl Psychiatry*, 2017, 7: 1273.



肿瘤生物学学科组

一、学科组简介

学科组成立于2010年，主要开展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。

二、学科组负责人



陈策实，中国科学院昆明动物研究所研究员，博导。1994年获得南开大学生命科学院微生物物理学学士；1999年获得中科院上海生物工程研究中心和药物研究所博士学位。1999年至2005年在美国 Virginia 大学和 Emory 大学接受博士后训练，2006年至2011年在美国纽约州 Albany 医学院细胞生物学和癌症研究中心任助理教授、副教授。2011年9月至今担任中国科学院昆明动物研究所肿瘤生物学课题组长，2016年起担任中科院动物模型和人类疾病机理重点实验室主任。2010年获得云南省“引进高端科技人才”，2011年获得中国科学院引进海外杰出人才（百人计划），2013年获得中国自然科学基金委“杰出青年”，2018

年入选中组部万人计划科技创新领军人才和云南省云岭学者，获政府特殊津贴专家。

长期从事乳腺癌、泛素化、干细胞、动物模型等方面研究，已经在国际期刊上发表了70余篇SCI论文，包括通讯作者的 *J Clinical Investigation*、*Nature Communications*、*Cancer Research*、*Oncogene* 等论文。任 *International Journal of Biological Sciences* 执行主编，*Cancer Science* 副主编，*Cancer Letters*、*JBC*、*ABBS* 以及 *Zoological Res* 编委。中国抗癌协会乳腺癌专业委员会常委。

三、研究团队

学科组现有工作人员5人，其中研究员2人，副研究员1人，实验师2人，博士研究生8人，硕士研究生7人。

四、国家及省部级科技奖

★ 2015年获得云南省科学技术进步一等奖1项，本单位排名第2

★ 2018年获得云南省自然科学三等奖1项，本单位独立完成



五、平台资源

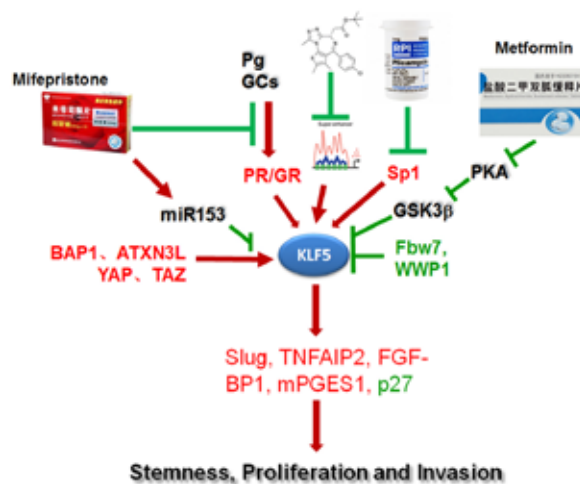
学科组拥有小动物活体成像系统，组织切片、免疫组化染色平台，抗乳腺癌药物药效学评价平台；能够开展蛋白质泛素化修饰检测。

六、代表性研究成果

1、KLF5 转录因子促进基底型乳腺癌增殖、迁移和干性及其机制和调控研究

转录因子 KLF5 是一个促进乳腺癌细胞增殖、生存，并在肿瘤干细胞的维持和自我更新中发挥重要作用的转录因子。我们的研究显示 KLF5 通过转录调控 Slug (*J Pathology*, 2018)、TNFAIP2 (*Oncogene*, 2016)、mPGES1 (*J Biol Chem*, 2013) 和 p27 (*Oncotarget*, 2015a) 的表达促进乳腺癌细胞的干性、增殖和迁移，这些都提示 KLF5 可以作为乳腺癌的治疗靶标。我们进一步的研究显示去泛素化酶 BAP1 (*Nat Commun*, 2015) 和 ATXN3L (*Oncotarget*, 2015b) 通过去泛素化 KLF5 促进该蛋白的稳定性和表达从而促进乳腺癌生长和转移。Hippo 信号通路关键转录共激活因子 YAP (*Am J Pathol*, 2012)、TAZ (*Carcinogenesis*, 2012) 可以阻止 WWP1 泛素连接酶介导的 KLF5 泛素化降解，miR217 可以抑制 KLF5 的表达 (*PLOS One*, 2017)，孕激素 (*Mol Endocrinology*, 2011) 和地塞米

松 (*Oncotarget*, 2017) 可以诱导 KLF5 表达。米非司酮 (*Theranostics*, 2016; *Eur J Med Chem*, 2018)、二甲双胍 (*Cell Discovery*, 2017)、光辉霉素 (*Sci Rep*, 2018) 和超级增强子抑制剂 (*Int J Biol Sci*, 2019) 能通过抑制 KLF5 表达，进而抑制三阴性乳腺癌细胞在体外以及动物体内的生长。



KLF5 在三阴性乳腺癌中的功能、机制和调控研究

2、E3 泛素连接酶作为乳腺癌治疗新靶点的研究

蛋白质泛素化修饰可以调节细胞周期，基因转录，DNA 损伤修复，迁移，以及凋亡等细胞过程。蛋白质泛素化需要三个酶相继催化完成，负责最后关键一步反应的酶叫做 E3 泛素连接酶。我们发现很多 E3，如 WWP1, Fbw7, RNF126, BCA2, HECTD3, CUL7 等在乳腺癌中

发生遗传和表达畸变。

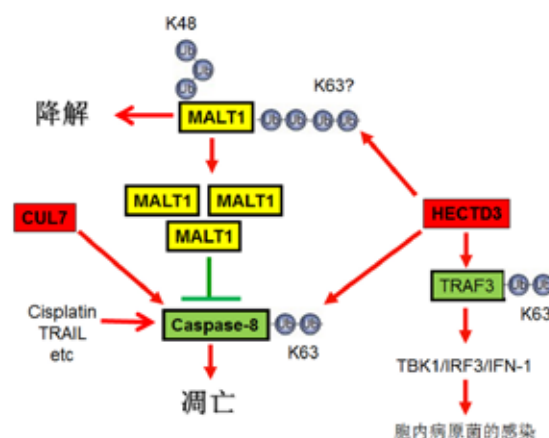
RNF126 和 BCA2 是 RING 类型泛素连接酶，通过对含 555 个泛素连接酶小 RNA 文库的筛选，鉴定出多个新的具有癌蛋白性质的 E3 泛素连接酶 RNF126 和 BCA2。研究者发现这两个同家族泛素连接酶通过使其底物 - 细胞周期蛋白激酶抑

制剂 p21 泛素化, 导致 p21 蛋白降解, 从而促进细胞周期从 G1 进入 S 期, 并促进乳腺癌细胞在体外和体内的生长 (*Cancer Res*, 2013; *Neoplasia*, 2013)。随后我们和美国 Junran Zhang 教授合作发现 RNF126 促进 DNA 损伤修复 (*Oncogene*, 2016; *Clin Cancer Res*, 2018)。RNF126 是一个潜在乳腺癌治疗靶点。

HECTD3 是近年来发现的一个新的 HECT 类型 E3 泛素连接酶。我们发现 HECTD3 能够增加乳腺癌细胞对化疗药物顺铂和 TRAIL 的耐受性, 其机制可能是部分通过泛素化 MALT1 从而增加 MALT1 的稳定性 (*Neoplasia*, 2013)。同时, HECTD3 通过 K63 多聚泛素化链泛素化修饰 Caspase-8, 阻止 Caspase-8 进行活化 (*Cell Death and Disease*, 2013)。有趣的是, 和 HECTD3 类似拥有 DOC 结构域的泛素连接酶 CUL7 也同样通过 K63 多聚泛素化链泛素化修饰 Caspase-8, 阻止 Caspase-8 进行活化导致癌细胞对 TRAIL 的耐受 (*Int J Cancer*, 2019)。

随后我们建立了 *Hectd3* 基因敲除小鼠模

型, 与重点实验室齐晓朋学科组展开合作, 揭示了 HECTD3 在宿主的先天免疫反应中发挥极其重要的作用。*Hectd3* 基因缺陷型小鼠显著增强了宿主对弗朗西斯菌、结核杆菌和李斯特菌等胞内复制病原菌的感染抗性, 主要是通过限定胞内菌的体内传播和扩散。其内在分子机制为 HECTD3 介导 TRAF3 K63 链多聚泛素化促进 TBK1/IRF3 通路活化以及 I 型干扰素的产生 (*J Clin Invest*, 2018)。



HECTD3 通过泛素化修饰 MALT1 和 Caspase-8 促进乳腺癌细胞耐药, CUL7 也泛素化修饰 Caspase-8 阻止其活化; 此外 HECTD3 还有促进胞内菌感染的功能。

3、树鼩乳腺癌动物模型构建和应用

树鼩是一种分布于南亚、东南亚及我国西南地区的小型哺乳类动物。由于其个体较小, 繁殖周期较短, 养殖成本低以及与灵长类动物近的亲缘关系, 作为一种新型实验动物用于生物医学研究, 目前树鼩已经广泛用于肝炎、脂肪肝、抑郁症、肿瘤等方面的研究并取得很多令人瞩目的进展。树鼩由于频繁自发乳腺癌, 因此在乳腺癌研究方面有着重要的应用潜力。

我们对树鼩自发乳腺癌进行深入研究, 发现树鼩乳腺癌中 *PTEN/PIK3CA* 频繁发生突变导致

pAKT 活化, 而 *TP53*, *GATA3* 没有基因突变。使用致癌剂 DMBA 和促癌剂人工合成孕激素 MPA 处理乳腺癌发生率在经过 7 个月左右的潜伏期后最高可以达到 50% (*Eur J Cancer*, 2014)。

为了建立潜伏期短, 效率更高、发病时间更加一致的树鼩乳腺癌模型, 我们和美国 Baylor 医学院李毅教授合作, 采用了在树鼩乳腺导管注射慢病毒表达 *PyMT* 癌基因诱导乳腺癌的方式建立树鼩的乳腺癌模型, 这种造模方法简便快捷, 潜伏期只有 1 个月左右, 效率接近 100%,

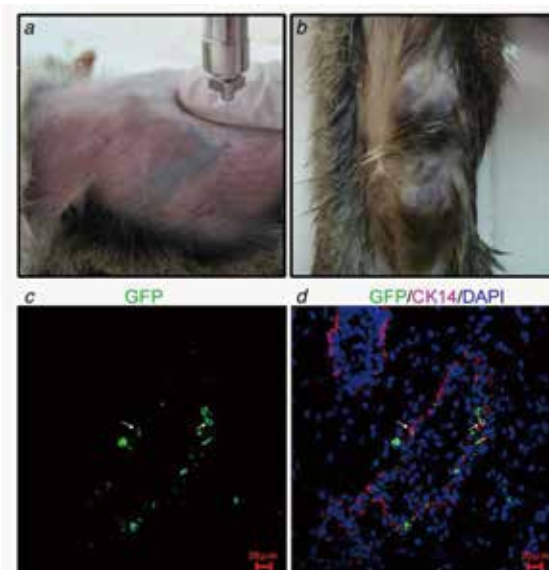
发病时间几乎同步，这种乳腺癌模型比 DMBA/MPA 造模方法明显进步。有趣的是，这个模型中病毒感染的几乎都是肌上皮细胞而不是腔上皮细胞，诱发产生的乳腺癌几乎都是乳头状癌，70%左右表现为雌激素受体和孕激素受体阳性。课题组进一步用这个模型对临床化疗药物表阿霉素和顺铂进行了测试，发现表阿霉素比顺铂具有更低毒性和更高抑制肿瘤生长的活性，说明这个模型适合评价抗乳腺癌的药物 (*Int J Cancer*, 2016)。由于这个模型具有较高的转化应用价值，研究成果已经申报并获得专利授权：一种乳头注射慢病毒建立树鼩乳腺癌模型的方法 专利号：ZL201310133542.1 授权日期 20150218。这个专利技术在广西医科大学获准进行实施。

此外，我们还对树鼩中 *KLF* 家族基因的遗传进化展开了研究，发现 *KLF* 家族多个成员高度保守，再次验证树鼩适合作为人类疾病动物

4、乳腺癌抗癌药物研发

针对抗癌药物靶点或细胞建立高通量筛选模型，对天然产物和小分子化合物库进行筛选，发现中药痛舒胶囊通过抑制 ER α 抑制乳腺癌增殖 (*PLOS One*, 2014a)，葫芦素 E 具有诱导三阴性乳腺癌 G2/M 期捕获以及细胞凋亡的功能 (*PLOS One*, 2014b) 升麻提取物 KHF16

模型 (*Oncotarget*, 2017)。



通过慢病毒乳头注射表达 PYMT 癌基因诱导树鼩乳腺癌的模型构建

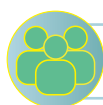
a. 注射慢病毒到树鼩乳腺导管并用台盼蓝示踪；b. 癌基因 PyMT 诱导树鼩产生的乳腺癌；c. 用 GFP 示踪检测病毒感染的靶细胞；d. 通过 GFP 和 CK14 (肌上皮标志物) 免疫荧光染色展示病毒感染的靶细胞主要是肌上皮细胞。

通过抑制 NF κ B 信号通路抑制三阴性乳腺癌 (*Theranostics*, 2016)，冬凌草甲素衍生物诱导死亡受体抑制乳腺癌 (*Cancer Lett*, 2016)，YD277 通过激活内质网应激抑制三阴性乳腺癌 (*Theranostics*, 2017)。

七、代表性论文 (* 代表通讯作者, # 代表共同第一作者)

- 1) Liu R*, Shi P, Zhou Z, Zhang H, Chen C*. Kruppel-like factor 5 is essential for mammary gland development and tumorigenesis. *J Pathology*, 2018, 246(4): 497-507.
- 2) Liang H*, Ge F#, Xu Y#, Xiao J#, Zhou Z, Liu R, Chen C*. miR-153 inhibits the migration and the tube formation of endothelial cells by blocking the paracrine of angiopoietin 1 in breast cancer cells. *Angiogenesis*, 2018, 21(4): 849-860.
- 3) Li F#, Li Y#, Liang H#, Xu T#, Kong Y, Huang M, Xiao J, Chen X, Xia H, Wu Y, Zhou Z, Guo X, Hu C,

- Yang C, Cheng X, Chen C*, Qi X*. HECTD3 mediates TRAF3 polyubiquitination and type I interferon induction during bacterial infection. *J Clin Invest*, 2018, 128(9): 4148-4162.
- 4) Liu R, Zhi X, Zhou Z, Zhang H, Yang R, Zou T, Chen C*. Mithramycin A suppresses basal triple-negative breast cancer cell survival partially via down-regulating Krüppel-like factor 5 transcription by Sp1. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 1138.
- 5) Liang H, Xiao J, Zhou Z, Wu J, Ge F, Li Z, Zhang H, Sun J, Li F, Liu R*, Chen C*. Hypoxia induces miR-153 through the IRE1 α -XBP1 pathway to fine tune the HIF1 α /VEGFA axis in breast cancer angiogenesis. *Oncogene*, 2018, 37(15): 1961-1975.
- 6) Wu J, Ding Y, Chen Zhi CH, Zhou ZM, Ding CY, Chen HY, Zhou J*, Chen C*. A new oridonin analog suppresses triple-negative breast cancer cells and tumor growth via the induction of death receptor 5. *Cancer Lett*, 2016, 380(2): 393-402.
- 7) Kong Y[#], Li F[#], Nian Y[#], Zhou Z, Yang R*, Qiu MH*, Chen C*. KHF16 is a leading structure from *Cimicifuga foetida* that suppresses breast cancer partially by inhibiting the NF- κ B signaling pathway. *Theranostics*, 2016, 6(6): 875-886.
- 8) Liu R*, Shi P, Nie Z, Liang HC, Zhou Z, Chen WL, Chen HJ, Dong C, Yang RX, Liu SL, Chen C*. Mifepristone suppresses basal triple-negative breast cancer stem cells by down-regulating KLF5 expression. *Theranostics*, 2016, 6(4): 533-544.
- 9) Jia L, Zhou Z, Liang H, Wu J, Shi P, Li F, Wang Z, Wang C, Chen W, Zhang H, Wang Y, Liu R, Feng J*, Chen C*. KLF5 promotes breast cancer proliferation, migration and invasion in part by upregulating the transcription of TNFAIP2. *Oncogene*, 2016, 35(16): 2040-2051.
- 10) Ge GZ[#], Xia HJ[#], He BL, Zhang HL, Liu WJ, Shao M, Wang CY, Xiao J, Ge F, Li FB, Li Y, Chen C*. Generation and characterization of a breast carcinoma model by PyMT overexpression in mammary epithelial cells of tree shrew, an animal close to primates in evolution. *Int J Cancer*, 2016, 138(3): 642-651.
- 11) Qin JY, Zhou ZM, Chen WL, Wang CY, Zhang HL, Ge GZ, Shao M, You DY, Fan ZX, Xia HJ, Liu R, Chen C*. BAP1 promotes breast cancer cell proliferation and metastasis by deubiquitinating KLF5. *Nat Commun*, 2015, 6: 8471.
- 12) Xia HJ[#], He BL[#], Wang CY, Zhang HL, Ge GZ, Zhang YX, Lv LB, Jiao JL, Chen C*. PTEN/PIK3CA genes are frequently mutated in spontaneous and MPA-accelerated DMBA induced mammary tumours of tree shrews. *Eur J Cancer*, 2014, 50(18): 3230-3242.
- 13) Li Y[#], Kong Y[#], Zhou ZM, Chen H, Wang ZH, Hsieh YC, Zhao D, Zhi X, Huang J, Zhang J, Li HM, Chen C*. The HECTD3 E3 ubiquitin ligase facilitates cancer cell survival by promoting K63-linked polyubiquitination of caspase-8. *Cell Death Dis*, 2013, 4: e935.
- 14) Zhi X, Zhao D, Wang Z, Zhou Z, Wang CY, Chen WL, Liu R*, Chen C*. E3 ubiquitin ligase RNF126 promotes cancer cell proliferation by targeting the tumor suppressor p21 for ubiquitin-mediated degradation. *Cancer Res*, 2013, 73(1): 385-394.
- 15) Zhou Z, Liu R, Chen C*. The WWP1 ubiquitin E3 ligase increases TRAIL resistance in breast cancer. *Int J Cancer*, 2012, 130(7): 1504-1510.



肿瘤信号转导学科组

一、学科组简介

学科组成立于 2012 年，依托进化生物学、发育生物学和肿瘤学的交叉学科研究平台，整合利用基因组、转录组和蛋白组等多组学数据，通过生物化学、分子细胞生物学、动物模型等实验手段，综合临床大样本数据，挖掘影响肿瘤发生发展的新分子并解析其调控机理；与此同时，利用云南省特色天然小分子化合物文库，针对肿瘤新生物标志物筛选抗肿瘤先导化合物。

二、学科组负责人



陈勇彬，中国科学院昆明动物研究所研究员，博导。2000 年获得武汉大学生命科学院理学学士；2005 年获得中国科学院上海生命科学研究院博士学位。2005 年至 2010 年在美国德州西南医学中心接受博士后训练，2010 年至 2012 年在美国德州西南医学中心任助理研究员。2012 年 5 月至今担任中国科学院昆明动物研究所肿瘤信号转导课题组长，2017 年起担任中科院动物模型和人类疾病机理重点实验室学术委员会副主任。2012 年入选中国科学院引进海外杰出人才（百人计划）、云南省“海外高层次人才”、中组部“青年千人计划”，2013 年获得国家自然科学基金委“优秀青年”，2014 年入选云南省“高端科技人才”，2015 年获得第七届云南省青年科技奖，云南省科学技术进步奖一等奖，2016 年入选科技部“中青年科技创新领军人才”，2018 年入选云南省云岭产业技术领军人才，2019 年入选中组部万人计划“科技创新领军人才”。

长期从事肿瘤发生机制、干细胞多能性维持、抗肿瘤及提高干细胞功能新药筛选，作为第一和通讯作者（包括共同）在 *Nature Genetics*、*Nature Communications*、*Genes & Dev*、*PLoS Biol*、*PNAS*、*Cell Research*、*Theranostics*、*Organic Letters* 等国际主流杂志发表论著 30 余篇。担任 *Cancer Res*、*JBC*、*Cell Death & Disease*、*Molecular Cancer* 等杂志审稿人，担任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，中国细胞生物学会、中国抗癌协会、中国病理生理学会和中国遗传学会常务青年委员，中国抗癌协会肿瘤标志专业委员会副主任委员，中国医师协会临床精准医疗专业委员会青年委员会委员等。

三、研究团队

学科组现有工作人员 5 人，其中研究员 2 人，助理研究员 1 人，秘书 1 人，实验师 1 人，博士研究生 4 人，硕士研究生 11 人。

四、国家及省部级科技奖

★ 2014 年获得云南省科学技术进步一等奖 1 项，本单位排名第 3

★ 2018 年获得云南省科学技术进步三等奖 1 项，本单位排名第 3



五、平台资源

学科组拥有实验动物全面监测系统、动物不同氧浓度饲养系统、紫外光模拟系统、哺乳动物细胞培养设备、各种类型的组织切片机、倒置荧光显微镜、核酸和蛋白电泳仪、凝胶成像系统、实时 PCR 仪、酶标仪、分光光度计、各种离心机、解剖镜等。

六、代表性研究成果

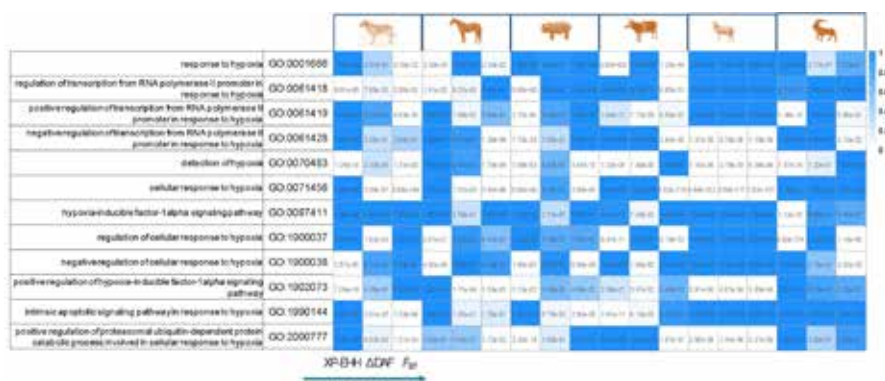
1、利用肿瘤、进化和发育生物学交叉学科的研究策略和优势，整合基因组学、转录组学、蛋白质组学等多组学数据，筛选非模式生物极端环境（如低氧）适应的关键新分子并研究其在低氧实体瘤中的功能与分子调控机理。

低氧环境在高原和人类疾病（如实体瘤）中常常出现，低氧信号通路在肿瘤发生、转移、侵袭、新生血管生成，以及肿瘤干/起始细胞功能维持，肿瘤放/化疗抵抗和肿瘤复发转移等各方面起着至关重要的作用。传统的模式动物如：果蝇、线虫、斑马鱼和大小鼠等，因为其遗传背景相对清楚，个体差异较小，遗传操作手段成熟，对基础医学研究领域的贡献巨大。除此之外，大自然中还存在众多不同环境（包括低氧、极寒、高温、深海等极端环境）下生存的形态各异、遗传背景相对复杂的非模式动物，它们是我们解析生命活动规律和人类疾病（包括肿瘤）发病机理的天然模板和宝藏。我们在动物

模型构建和肿瘤信号转导通路机制解析研究领域，已打下了扎实的基础并搭建了成熟的研究平台，利用整合生物信息学和趋同进化等分析方法，对比分析了高海拔（高原）和低海拔（平原）家养哺乳动物（狗、马、猪、牛、绵羊和山羊）、其他非模式哺乳动物如金丝猴的基因组和转录组数据，筛选在高原地壳运动迅速隆起的过程中不同种类的哺乳动物低氧适应的新分子。发现与低氧密切相关的 HIF1/2 信号通路中的关键分子，在高原 6 种家养哺乳动物中受到不同程度的进化选择，同时影响肿瘤发生发展的许多关键基因在高原哺乳动物中也受到了进化选择。云南的滇金丝猴目前仅存于我国滇藏

交界的约 4000 米左右的高海拔森林中，是除人类外世界海拔分布最高的灵长类动物。根据金丝猴在不同海拔均有分布的特点，与张亚平院士等合作，通过比较不同海拔金丝猴（滇金丝猴（*R. bieti*），怒江金丝猴（*R. strykeri*），川金

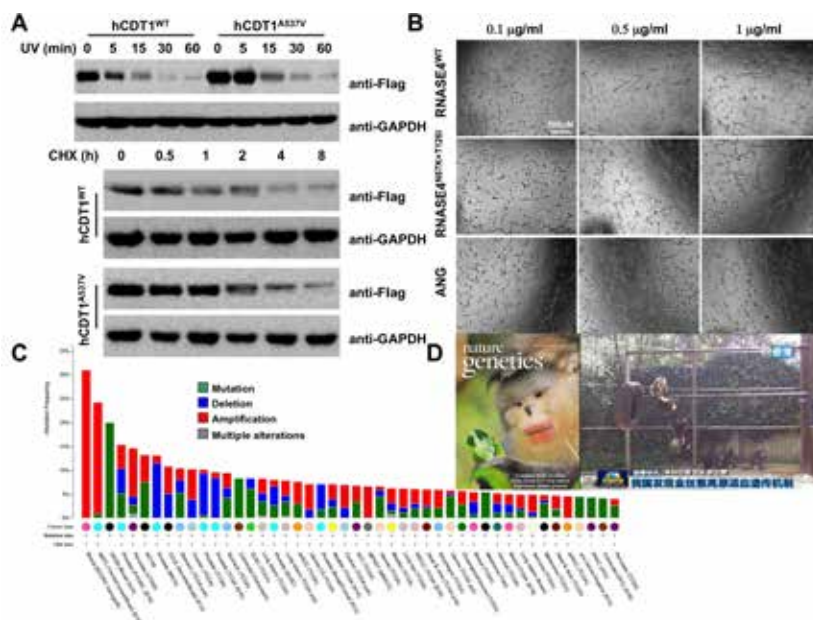
丝猴（*R. roxellana*）、黔金丝猴（*R. brelicchia*）和越南金丝猴（*R. avunculus*）基因组和转录组数据，在三个高海拔物种（滇、怒江和川金丝猴）中，发现高原金丝猴特有的基因蛋白编码区氨基酸突变（如 *CDT1* 和 *RNASE4* 等）。



HIF1/2 相关的信号通路及下游分子在高原低氧适应家养哺乳动物中受到不同程度的进化选择

深入研究发现，*CDT1* 和 *RNASE4* 等在多种低氧实体瘤肿瘤中发生了高频突变，部分工作发表在 *Nature Genetics*，并被中央电视台报道，论文也被 F1000Prime 推荐阅读。利用进化生物

学方法解析高原哺乳动物低氧适应的分子机理，同时能为低氧实体瘤的研究提供新的靶基因，表明交叉学科在未来肿瘤研究中具有极大的创新力及应用前景。



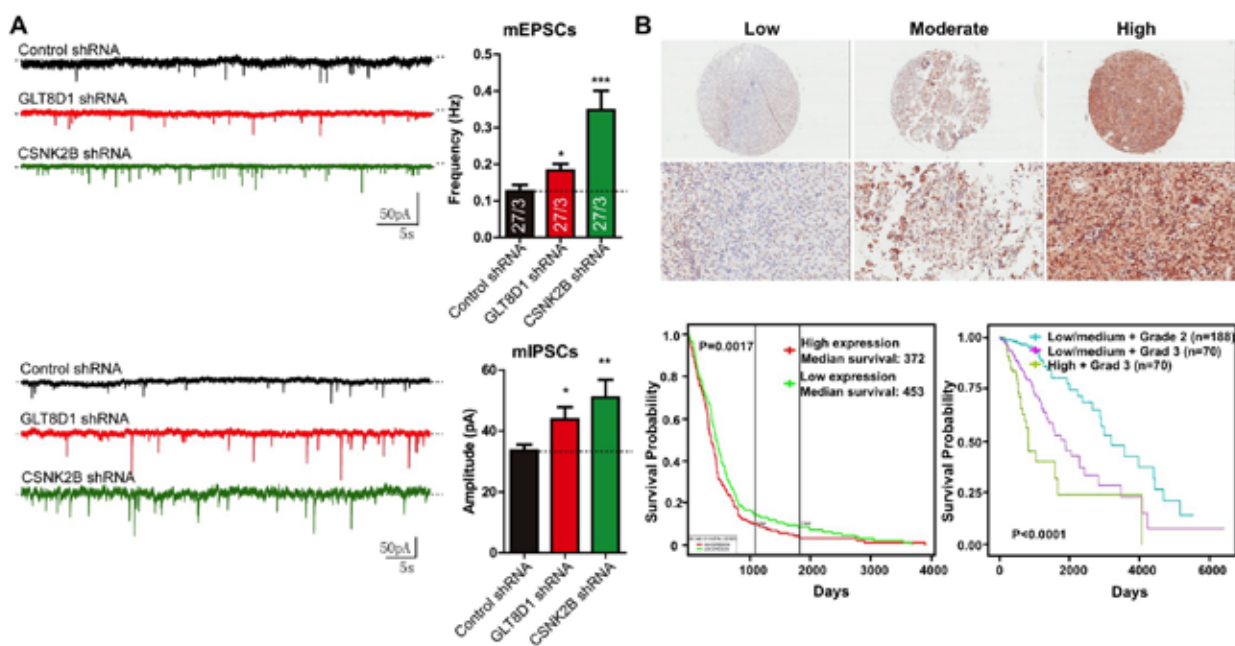
解析非模式动物高原低氧适应分子机制并研究其在低氧实体瘤中的功能

A: *CDT1* 突变蛋白可以抵抗 UV 诱导的蛋白降解和细胞凋亡；B: *RNASE4* 突变蛋白比野生型蛋白更能促进新生血管的形成；C: *CDT1* 和 *RNASE4* 在肿瘤中高频地发生了突变（cbiportal 软件分析结果）；D 该研究成果发表在 *Nature Genetics*，并被中央电视台报道，图片修饰于 *Nature Genetics* (2016)。

2、利用进化生物学对非模式哺乳动物（包括人类）大脑组织的基因组、转录组和蛋白质组等组学数据进行分析，筛选得到在中枢神经系统发育过程中差异表达的关键基因并解析了其在肿瘤中的功能。

全基因组关联分析（GWAS：Genome-wide association study）成为了一种被广泛使用筛选肿瘤关联性基因的重要手段，然而单一的GWAS关联性分析已不能满足现有的肿瘤研究趋势。许多复杂人类疾病（包括肿瘤）都是由多个基因突变、扩增、缺失，甚至是表达量的改变及互作蛋白功能改变所引起的。我们利用进化生物学整合多组学分析方法，筛选得到 *GLT8D1*，

ALMS1 和 *CSNK2B* 等影响神经干细胞和神经元功能的关键分子。深入研究发现 *GLT8D1* 在胶质母细胞瘤（GBM）中显著高表达，其表达水平与 GBM 恶性程度分级呈正相关，低表达患者存活时间更长。抑制 *GLT8D1* 的表达可以显著抑制 GBM 肿瘤细胞的增殖、迁移以及裸鼠移植瘤的形成能力。部分研究成果发表在 *Nature Communications* 上。



整合多组学方法挖掘影响神经系统疾病相关候选分子

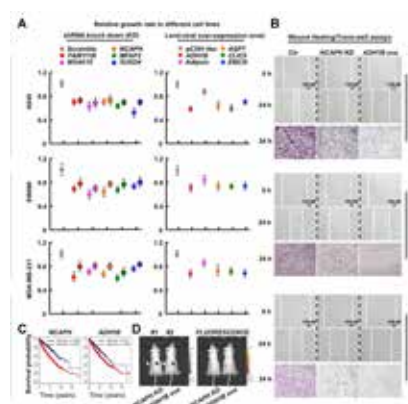
A: *GLT8D1* 和 *CSNK2B* 敲低可以显著抑制神经元生理功能；B: *GLT8D1* 在神经胶质母细胞瘤（GBM）中表达，且与恶性程度正相关，其低表达的 GBM 患者存活时间更长

3、利用进化生物学方法研发出一种新的不依赖均一化高维大数据分析算法筛选得到一系列潜在影响肿瘤发生发展的新基因。

常规筛选肿瘤组织差异表达基因的方法，多以大数据比对癌组织和癌旁组织（正常组织）的基因组、转录组及其他组学数据，以此来排

除由于肿瘤高度异质性所导致的个体差异，而目前常用的组学数据分析方法如 T-Test、edgeR 及 DESeq 等容易产生假阴性结果。针对以上问

题, 我们同时将不依赖均一化高维大数据分析算法 (Cross-Value Association Analysis, CVAA) 与常规方法应用于 TCGA 等肿瘤数据库中进行比较分析, 发现 CVAA 方法筛选效率更高, 且假阴性结果更少。除开已知的 *P53*、*PTEN*、*KRAS* 等肿瘤明星基因外, 利用 CVAA 方法筛选得到许多新的潜在影响肿瘤发生发展的基因, 例如: 酒精代谢途径的 *ADH1B* 和补体途径的 *Adipsin* 等。该项工作为筛选影响肿瘤发生发展的关键基因提供了新的研究方法, 研究成果发表在 *Theranostics* 上。



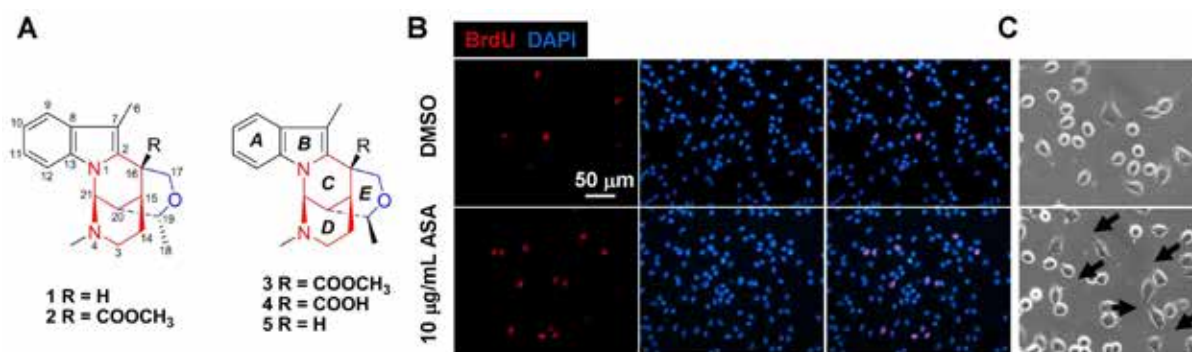
CVAA 方法筛选肿瘤相关新分子

A: 随机挑选 5 个上调和下调新分子进行细胞增殖实验; B: *NCAPH* 和 *ADH1B* 分别参与调控肺癌、结直肠癌和乳腺癌细胞的迁移能力; C-D: *NCAPH* 和 *ADH1B* 的高低表达与预后的关系及对裸鼠移植瘤形成能力的影响实验。

4、利用云南省天然化合物文库筛选抗肿瘤先导化合物

我们与昆明植物所等多家单位合作, 从灯台叶、灵芝以及昆虫体内挖掘出影响 Hh 和 Wnt 等信号通路活性, 进而调控肿瘤及干细胞功能的结构新颖的天然小分子单体化合物。这些单体化合物在抑制肿瘤细胞生长及促进肿瘤干细胞分化方面有着独特的效果, 为未来抗肿瘤药

物的设计提供了结构新颖的化合物模板, 研究成果分别发表在 *Organic Letters*、*Tetrahedron* 和 *Phytochemistry*, 而单体化合物的独特分子结构及其未来在临床上的应用价值也得到了同行的高度评价。



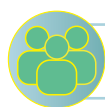
靶向先导化合物筛选与功能研究示意图

A: 从灯台叶中筛选得到的天然化合物结构图; B: 化合物促进神经干细胞自我更新; C: 化合物促进神经干细胞分化为神经元样细胞。

七、代表性论文(* 代表通讯作者, # 代表共同第一作者)

- 1) Yang CP[#], Li X[#], Wu Y, Shen Q[#], Zeng Y, Xiong Q, Wei M, Chen C, Liu J, Huo Y, Li K, Xue G, Yao YG, Zhang C, Li M, Chen Y*, Luo XJ*. Comprehensive integrative analyses identify GLT8D1 and CSNK2B as schizophrenia risk genes. *Nature Communications*, 2018, 9(1): 838.

- 2) Jiang LP, Fan SQ, Xiong QX, Zhou YC, Yang ZZ, Li GF, Huang YC, Wu MG, Shen QS, Liu K, Yang CP*, Chen YB*. GRK5 functions as an oncogenic factor in non-small-cell lung cancer. *Cell Death & Disease*, 2018, 9(3): 295.
- 3) Li QG[#], He YH[#], Wu H[#], Yang CP[#], Pu SY, Fan SQ, Jiang LP, Shen QS, Wang XX, Chen XQ, Yu Q, Li Y, Sun C, Wang X, Zhou J, Li HP, Chen YB*, Kong QP*. A Normalization-free and nonparametric method sharpens large-scale transcriptome analysis and reveals common gene alteration patterns in cancers. *Theranostics*, 2017, 7(11): 2888-2899.
- 4) Yin L[#], Jiang LP[#], Shen QS[#], Xiong QX[#], Zhuo X, Zhang LL, Yu HJ, Guo X, Luo Y, Dong J*, Kong QP*, Yang CP*, Chen YB*. NCAPH plays important roles in human colon cancer. *Cell Death Dis*, 2017, 8(3): e2680.
- 5) Yu L^{##}, Wang GD[#], Ruan J[#], Chen YB[#], Yang CP[#], Cao X[#], Wu H[#], Liu YH[#], Du ZL[#], Wang XP[#], Yang J[#], Cheng SC[#], Zhong L, Wang L, Wang X, Hu JY, Fang L, Bai B, Wang KL, Zhang JG, Yang YQ, Zhang CL, Long YC, Li HS, Yang JY, David MI, Oliver AR, Li Y, Wu SF, Wu CI*, Zhang YP*. Genomic analysis of snub-nosed monkeys (*Rhinopithecus*) identifies genes and processes related to high-altitude adaptation. *Nature Genetics*, 2016, 48(8): 947-951.
- 6) Yan YM, Wang XL, Luo Q, Jiang LP, Yang CP, Hou B, Zuo ZL*, Chen YB*, Cheng YX*. Metabolites from the mushroom *Ganoderma lingzhi* as stimulators of neural stem cell proliferation. *Phytochemistry*, 2015, 114: 155-62.
- 7) Yang XW, Yang CP, Jiang LP, Qin XJ, Liu YP, Shen QS, Chen YB*, Luo XD*. Indole alkaloids with new skeleton activating neural stem cells. *Organic Letters*, 2014, 16: 5808-11.
- 8) Tang JJ, Zhang L, Jiang LP, Di L, Yan YM, Tu ZC, Yang CP, Zuo ZL, Hou B, Xia HL, Chen, YB*, Cheng YX*. Dopamine derivatives from the insect *Polyrhachis dives* as inhibitors of ROCK1/2 and stimulators of neural stem cell proliferation. *Tetrahedron*, 2014, 70: 8852-7.
- 9) Chen YB*, Jiang J*. Decoding the phosphorylation code in Hedgehog signal transduction. *Cell Research*, 2013, 23: 186-200.
- 10) Yang CP, Chen WL, Chen YB*, Jiang J*. Smoothed transduces Hedgehog signal by forming a complex with Evc/Evc2. *Cell Research*, 2012, 22: 1593-604.



肿瘤干细胞生物学学科组

一、学科组简介

学科组成立于 2011 年，主要研究内容为：基于肿瘤干细胞 / 衰老细胞的高通量药物筛选平台建立，并利用平台进行抗肿瘤药物 / 抗衰老药物筛选；同时通过遗传工程等方法建立创新性动物模型，特别是灵长类肿瘤模型及其在新药测试、循环肿瘤细胞、肿瘤免疫治疗等优势领域的应用。

二、学科组负责人



赵旭东，中国科学院昆明动物研究所研究员，博导。1997 年获得中国科学院昆明动物研究所硕士学位；2003 年获得上海交大医学院博士学位。2005 年至 2008 年在美国哥伦比亚大学癌症遗传学研究所接受博士后训练，2008 年至 2011 年任美国哥伦比亚大学癌症遗传学研究所副教授，2011 年至 2018 年任中国科学院昆明动物研究所肿瘤干细胞生物学学科组组长，2014 年 9 月至 2018 年任中国科学院昆明灵长类研究中心主任。先后入选青年千人计划（2012），云南省高端科技人才引进计划（2013），国家特聘专家（2016），2018 年获政府特殊津贴。主要从事抗肿瘤干细胞和抗衰老化合物研发，新型动物模型（主要是灵长类肿瘤模型）建立，灵长类肿瘤模型在肿瘤研究和药物研发中的应用等工作。共主持各类国家和云南省科技项目十余项。已在 *Nature Cell Biology*、*Developmental Cell*、*PNAS*、*Cancer Research* 等国际刊物发表论文三十余篇，被引用超过 1000 次。申请专利 5 项，已获授权 2 项。

三、研究团队

学科组现有工作人员 3 人，其中助理研究员 2 人，实验师 1 人，博士后 2 人；博士研究生 2 人，硕士研究生 8 人。

四、平台资源

学科组拥有基于肿瘤干细胞 / 衰老细胞的高通量药物筛选平台，抗肿瘤药物药效学评价平台、肿瘤动物模型构建平台及转基因动物平台。

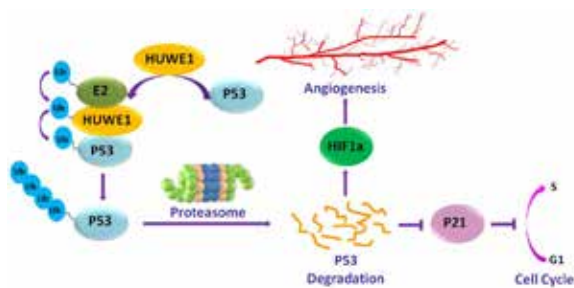


五、代表性研究成果

1、HUWE1 在卵巢癌及非小细胞肺癌发生发展中的作用研究

HUWE1 是一种 3' 末端含 HECT 结构域的 E3 泛素化连接酶，其已知底物包含大量的原癌基因和抑癌基因，并表现出显著的组织特异性。目前已证实 HUWE1 在皮肤癌、结肠癌等肿瘤的发生和发展中具有重要作用。肿瘤数据库显示 HUWE1 在卵巢癌和肺癌中显著上调，但具体作用机制尚不清楚。在卵巢癌中，我们发现 HUWE1 可通过泛素化降解组蛋白 H1.3 促进非编码 RNA H19 的表达，从而维持卵巢癌的发生和发展。在体外恶性转化的卵巢上皮细胞中敲除 HUWE1，细胞增殖和克隆形成能力降低，并且不能在 BALB/c Nude 小鼠皮下形成肿瘤；裸鼠移植瘤体内实验证实，敲除 HUWE1 后肿瘤细胞停止增殖并开始凋亡，导致肿瘤体积显著减小。机制研究表明，HUWE1 敲除后，非编码 RNA H19 表达降低，在细胞中敲降 H19 能够重现 HUWE1 敲除导致的表型；敲除 HUWE1 后再敲降组蛋白 H1.3，可恢复 H19 的表达，而过表达 H1.3 可以显著抑制 H19 的表达；进一步研究发现，HUWE1 可结合并泛素化降解组蛋白 H1.3。这些证据证明了 HUWE1-

H1.3-H19 信号轴在卵巢癌发生和发展中发挥重要作用 (*Cancer Res*, 2017)。此外，我们发现肺癌细胞 A549 中敲除 HUWE1 可导致细胞的恶性程度显著降低；在过表达 EGFRVIII 诱导肺癌过程中敲除 HUWE1 可以抑制肿瘤形成。在机制上，我们发现 HUWE1 敲除通过阻止 p53 泛素化降解，从两个方面抑制肺癌的发生：(I) 上调 P21，抑制 cyclinD1-CDK4 复合物活性，从而使肺癌细胞发生 G1 期阻滞，(II) 下调 HIF1 α 以及上调 SERPINE1 和 CD82，阻止血管生成；并且同时抑制 HUWE1 和 P53，可以部分恢复 HUWE1 敲除引起的细胞表型。这些证据证明了 HUWE1-P53 是肺癌治疗的潜在靶点 (*Theranostics*, 2018)。



HUWE1 通过下调 P53 调控非小细胞肺癌的发生

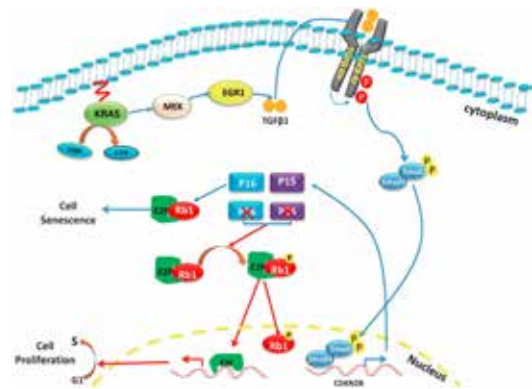
2、胰腺癌模型构建、机制研究及应用

胰腺癌是一种恶性程度高，早期诊断和后期治疗都非常困难的消化道恶性肿瘤，其发病率和死亡率近年来逐渐上升，5 年生存率 7% 左右，是预后最差的恶性肿瘤之一。目前对胰腺癌的发病机制了解甚少，也没有有效的诊断及治疗手段。动物模型是研究肿瘤发病机制、探索新的检测及治疗手段的重要工具，但是目前尚

无能够模拟人类胰腺癌的遗传特征动物模型。为了在最大程度上模拟人类胰腺癌的遗传变异，我们构建过表达人胰腺癌中变异率最高的癌基因 (*Kras*) 和敲降抑癌基因 (*Tp53*、*Cdkn2a/b*) 的慢病毒，原位注射到胰腺头部，成功在成体小鼠中诱导胰腺癌形成，同时我们还用类似的方法在与人类进化地位更接近的树鼩 (*Dis model*

& Mech, 2019) 及猕猴中诱导胰腺癌模型; 这些模型具有与人胰腺癌相似的病理及遗传特征, 能在最大程度上模拟人类胰腺癌的发生过程, 为研究胰腺癌的发病机制, 探索新的检测手段、治疗靶点、药物评价及筛选等提供强有力的工具。在成体小鼠胰腺癌模型中的机制研究表明, KRAS 通过 TGF- β 信号通路调控 CDKN2B 的表达, 进而调控 Rb1 的磷酸化来控制胰腺癌的发生, 首次证明了 CDKN2B 的失活在胰腺癌发生发展中的关键作用 (Oncogene, 2018)。

利用成体小鼠胰腺癌模型, 我们与本所天然药物功能蛋白质组学研究组合作, 发现从蛇毒液中分离得到的抗菌肽 LZ1, 在体外可通过诱导自噬依赖的细胞死亡显著抑制胰腺癌细胞的生长, 体内可以显著抑制胰腺癌的生长, 延



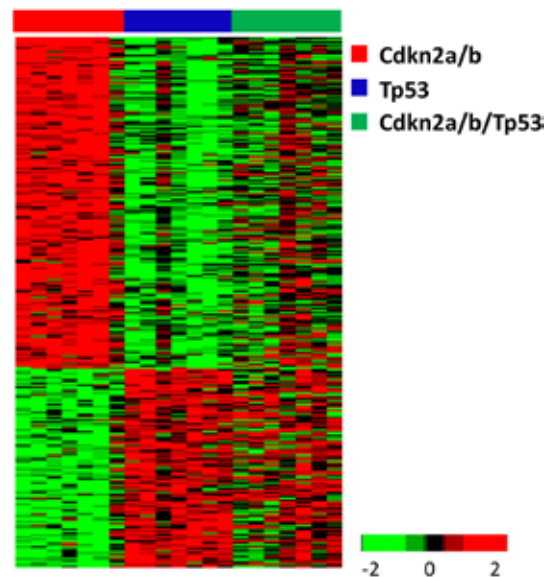
KRAS 通过 MEK 磷酸化 ERK1, 上调 EGR1 表达, 进一步调控 TGF β 1 的表达, TGF β 1 通过 Smads 调控 p15Ink4b 的表达, p15Ink4b 和 p16Ink4a 抑制 Rb1 磷酸化, 诱导细胞衰老阻止肿瘤形成; 当 CDKN2A 和 CDKN2B 失活后, Rb1 被磷酸化, 释放出 E2F, E2F 启动转录, 使细胞跨越衰老并开始增殖, 促进肿瘤形成。

长小鼠的寿命, 而且副作用非常小。进一步机制研究发现, LZ1 通过与细胞膜上的核仁素结合, 导致后者的降解, 并激活 AMPK 信号通路, 最终诱导细胞自噬性死亡 (Oncogene, 2019)。

3、胶质母细胞瘤动物模型构建及分型

胶质瘤是常见的颅内肿瘤, 其中恶性程度最高的是胶质母细胞瘤。患者的平均中值生存期仅为一年左右, 是目前人类肿瘤中死亡率极高的肿瘤之一。全基因组水平上的研究表明, 树鼩是与灵长类动物最接近的动物, 作为一种新型实验动物已被广泛用于生物医学研究, 有望在人类重大疾病研究领域部分替代非人灵长类动物; 与啮齿类动物相比, 树鼩与人类在进化地位、同源基因或基因功能、免疫系统及脑的结构等方面均与人类更接近, 这暗示树鼩可能是研究脑胶质瘤发病机理的更好模式动物。通过慢病毒表达突变的 HRasG12V, 并用 shRNA 沉默 *Tp53*, 我们成功在树鼩中诱发脑胶质瘤, 且发病率高, 周期短; 组织病理学及转录组分析表明树鼩脑胶质瘤模型属于间叶亚型, 具有

人类高级脑胶质瘤的所有特征, 基因表达特征比小鼠模型更接近人类, 树鼩脑胶质瘤模型可为脑胶质瘤的研究提供一个较好的平台 (Oncotarget, 2017)。



成年小鼠缺失 Cdkn2a 和 Tp53 肿瘤的基因表达谱与人胶质母细胞瘤相似

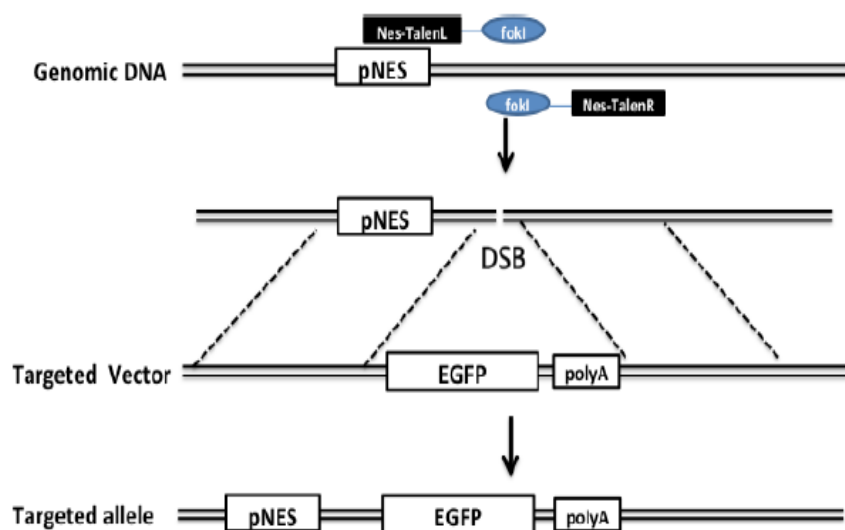
通过对TCGA数据库中胶质母细胞瘤的主要遗传突变分析,我们发现两个关键基因 *CDKN2A* 和 *TP53* 的遗传突变分别高达 60% 和 30% 且在样本中呈现相互排斥的现象,这两个基因的遗传突变涵盖了 80% 以上的 GBM 样本。同时这两类遗传突变病人的表达谱和生存状况也呈现出显著差异。基于此我们建立了以 *CDKN2A* 和 *TP53* 为特征基因的一种新型的

更为简单的分型方法。同时在小鼠上分别沉默 *Cdkn2a* 和 *Trp53* 并结合 HRAS 的表达成功诱导了小鼠胶质母细胞瘤,这为我们的分型方法提供了强有力的证据。有趣的是我们模拟人类遗传突变特点建立的对应的小鼠胶质母细胞瘤模型,其表达谱也呈现出与人相似的聚类特点 (*Oncogene*, 2018)。

4、肿瘤干细胞药物筛选平台及其应用

肿瘤干细胞在肿瘤的发生、发展、复发和转移中起着重要作用,理应是癌症研究和治疗的主要靶点细胞,但目前的抗肿瘤药物主要是用肿瘤细胞系筛选获得,导致没有针对肿瘤干细胞的药物上市,因此迫切需要建立一个优良的基于肿瘤干细胞的药物筛选平台。胶质母细胞瘤干细胞是研究最为成熟的实体瘤干细胞之一,具有能够长期体外培养,并且基因组和基因表达谱都极为稳定等优点,是筛选抗肿瘤干细胞的理想选择。因此我们分离并建立了数十株胶质母细胞瘤干细胞株,并从中遴选具

有代表性遗传变异 *EGFR*、*PTEN* 和 *P53* 突变的细胞株用于药物筛选,使得筛选出的药物对更多病例有效。为了准确、高效筛选细胞毒性和细胞分化诱导药物,我们将绿色荧光蛋白 EGFP 定点整合至胶质母细胞瘤干细胞分子标记 nestin 启动子下游,因此 EGFP 的表达变化可准确反应细胞存活以及分化状态。利用高内涵筛选方法,采集各样品中细胞数量、细胞形态、单个细胞荧光强度等参数,可区分 EGFP 表达变化是细胞毒性还是诱导分化导致的。相关成果已申请专利且已获授权,专利号: 201410381401.6。



基于肿瘤干细胞特异性高通量药物筛选平台 Nestin 打靶示意图

通过已建立的胶质瘤干细胞的高内涵筛选体系,与中科院上海药物所及中科院昆明植物所合作已筛选了6万多个化合物,发现了一批抗肿瘤干细胞的化合物,并对部分化合物的抗肿瘤分子机制进行了研究。其中化合物3 α -acetyltabersonine能抑制肿瘤干细胞增殖并诱导胶质瘤干细胞凋亡,3 α -acetyltabersonine通过阻止细胞损伤的修复,造成细胞DNA复制过程中形成的碎片无法修复,使得DNA损伤在细胞内累积并激活MAPK信号通路,最终因DNA损伤在细胞中的过量累积导致细胞凋亡(*Toxins*, 2017)。Isocostunolide不仅能有效抑制胶质瘤干细胞的增殖,还能显著的诱导胶质瘤干细胞的凋亡,其凋亡作用通路是通过分泌肿瘤坏死因子TNF和内质网应激响应的Caspase-12激活的凋亡信号级联反应,最终通过

激活的caspase-3诱导细胞凋亡;另外体外实验克隆形成也证实了该化合物具有良好的抗肿瘤效果(*Bioorg Med Chem Lett*, 2017)。

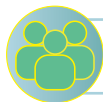
5、基因工程动物模型构建及其应用

通过与本所哺乳动物胚胎发育学科组、疾病机理遗传学与进化医学学科组合作,我们首次建立了树鼩精原干细胞体外培养体系,并利用体外培养树鼩精原干细胞成功获得世界首只转基因树鼩,实现了树鼩基因修饰技术的重大突破(*Cell Res*, 2017)。利用*QRICH2*基因敲除小鼠与四川大学华西第二医院合作研究,发现*QRICH2*基因敲除小鼠精子尾部鞭毛发育与能量代谢的两类蛋白均出现显著下调。研究发现*QRICH2*可以调节ODF2的表达,而已知ODF2是调节精子运动、稳定微管蛋白发育的关键蛋白(*Nat Commun*, 2019)。

六、代表性论文(*代表通讯作者, #代表共同第一作者)

- 1) Shen Y, Zhang F, Li F, Jiang X, Yang Y, Li X, Li W, Wang X, Cheng J, Liu M, Zhang X, Yuan G, Pei X, Cai K, Hu F, Sun J, Yan L, Tang L, Jiang C, Tu W, Xu J, Wu H, Kong W, Li S, Wang K, Sheng K, Zhao X*, Yue H*, Yang X*, Xu W*. Loss-of-function mutations in *QRICH2* cause male infertility with multiple morphological abnormalities of the sperm flagella. *Nat Commun*. 2019, 10(1): 433.
- 2) Xu C#, Wang Y#, Tu Q#, Zhang Z#, Chen M, Mwangi J, Li Y, Jin Y*, Zhao X*, Lai R*. Targeting surface nucleolin induces autophagy-dependent cell death in pancreatic cancer via AMPK activation. *Oncogene*. 2019, 38(11): 1832-1844.
- 3) Tu Q#, Yang D#, Zhang X, Jia X, An S, Yan L, Dai H, Ma Y, Tang C, Tong W, Hou Z, Lv L*, Tan J*, Zhao X*. A novel pancreatic cancer model originated from transformation of acinar cells in adult tree shrew, a primate-like animal. *Dis Model Mech*. 2019. doi: 10.1242/dmm.038703.
- 4) Yang D#, Cheng D#, Tu Q#, Yang H, Sun B, Yan L, Dai H, Mao B, Cao Y, Yu X*, Jiang H*, Zhao X#. HUWE1 controls the development of non-small cell lung cancer through down-regulation of p53. *Theranostics*. 2018, 8(13): 3517-3529.
- 5) Zhou X#, Li G#, An S#, Li WX, Yang H, Guo Y, Dai Z, Dai S, Zheng J, Huang J*, Iavarone A*, Zhao X*. A new method of identifying glioblastoma subtypes and creation of corresponding animal models.

- Oncogene*. 2018, 37 (35):4781-4791.
- 6) Tu Q[#], Hao J[#], Zhou X[#], Yan L, Dai H, Sun B, Yang D, An S, Lv L, Jiao B, Chen C, Lai R, Shi P*, Zhao X*. CDKN2B deletion is essential for pancreatic cancer development instead of unmeaningful co-deletion due to juxtaposition to CDKN2A. *Oncogene*. 2018; 37(1): 128-138.
 - 7) Jin Q, Yang D, Dai Z, Khan A, Wang B, Wei X, Sun Y, Zhao YL, Wang YF, Liu YP, Zhao XD*, Luo XD*. Antitumor aporphine alkaloids from *Thalictrum wangii*. *Fitoterapia*. 2018, 128: 204-212.
 - 8) Li C, Yan L, Ban W, Tu Q, Wu Y, Wang L, Bi R, Ji S, Ma Y, Nie W, Lv L, Yao Y*, Zhao X*, Zheng P*. Long-term propagation of tree shrew spermatogonial stem cells in culture and successful generation of transgenic offspring. *Cell Res*. 2017, 27(2): 241-252.
 - 9) Yang D[#], Sun B[#], Zhang X[#], Cheng D, Yu X, Yan L, li L, An S, Jiang H, Lasorella A, Iavarone A, Zhang S, Zou F*, Zhao X*. Huwe1 sustains normal ovarian epithelial cell transformation and tumor growth through the histone H1.3-H19 cascade. *Cancer Res*. 2017, 77(18): 4773-4784.
 - 10) Tong Y[#], Hao J[#], Tu Q[#], Yu H, Yan L, Li Y, Lv L, Wang F, Iavarone A, Zhao X*. A tree shrew glioblastoma model recapitulates features of human glioblastoma. *Oncotarget*. 2017, 8: 17897-19072.
 - 11) Li Y, Zhao Y, Zhou X, Ni W, Dai Z, Yang D, Hao J, Luo L, Liu Y, Luo X*, Zhao X*. Cytotoxic indole alkaloid 3a-acetonyltabersonine glioblastoma apoptosis via inhibition of DNA damage repair. *Toxins*. 2017, 9(5): 150-167.
 - 12) Wei X[#], Dai Z[#], Yang J[#], Khanc A, Yu H, ZhaoY, Wang Y, Liu Y, Yang Z, Huang W, Wang X*, Zhao X*, Luo X*. Unprecedented sugar bridged bisindoles selective inhibiting glioma stem cells. *Bioorg Med Chem*. 2018, 26(8): 1776-1783.
 - 13) Dai Z[#], Li S[#], Zhu P, Liu L, Wang B, Liu Y, Luo X*, Zhao X *. Isocostunolide inhibited glioma stem cell by suppression proliferation and inducing caspase dependent apoptosis. *Bioorg Med Chem Let*. 2017, 27(13): 2863-2867.
 - 14) Zhu P, Dai Z, Wang B, Wei X, Yu H, Yan Z, Zhao X, Liu Y*, Luo X*. The anticancer activities phenolic amides from the stem of *Lycium barbarum*. *Nat Prod Bioprospect*. 2017, 7(4): 323-327.



分子免疫药理学学科组

一、学科组简介

学科组成立于 1999 年。学科组围绕艾滋病防治这一国家重大战略需求,开展基础性、前瞻性和应用性的研究。主要研究方向为:抗 HIV 药物药效学评价和机制关键技术研究及新药研发;艾滋病灵长类动物模型建立及在发病机制研究、药物及疫苗评价中的应用;灵长类动物 MHC 遗传学研究;HIV 限制因子对 HIV 复制的作用及机制研究;HIV 跨境分子流行病学研究。

二、学科组负责人



郑永唐,博士、研究员,博士生导师,中国科学院昆明动物研究所二级研究员,中国科学院特聘研究员(核心骨干)。国务院政府特殊津贴获得者、云南省中青年学术和技术学科带头人、云南省有突出贡献的优秀专业技术人员、谈家桢生命科学创新奖获得者。1983年毕业于江西医学院获医学学士学位;1989年和1997年在中国科学院昆明动物研究所分别获得硕士学位和博士学位。曾在日本北海道大学、日本群馬大学、香港中文大学访问和工作。1989年至今历任中国科学院昆明动物研究所助理研究员、副研究员、研究员、博士生导师。现任中国科学院昆明动物研究所生物安全三级实验室主任、分子免疫药理学实验室主任。中国免疫学会常务理事、云南省免疫学会秘书长。*Zool Res* 副主编, *Cell Mol Immunol*、*Chin J Nat Med* 等 8 个学术期刊编委。

发表 SCI 收录论文 287 篇(第一作者或通讯作者 152 篇),引用 5400 多次;申请专利 64 项(国际专利授权 5 项),其中获专利授权 36 项(国际专利授权 3 项);主编和副主编专著各 1 部,参编专著 14 部;获国家和省部级科技奖 7 项,其中 2017 年获国家科学技术进步奖二等奖(排名第 2),2008 年获云南省科技进步奖一等奖(排名第 1),2003 年获云南省自然科学奖二等奖(排名第 1)。培养博士后 3 名、博士 31 名、硕士 41 名。完成临床前药效学评价的 8 个抗 HIV 新药获临床研究批件,其中与中国科学院上海药物研究所合作开发的抗艾滋病化学 1.1 类新药塞拉维诺(Thioraviroc)于 2019 年 5 月 5 日获得国家药品监督管理局颁发的临床试验通知书,同意开展 I、II、III 期临床试验。

三、研究团队

学科组现有工作人员 6 人,其中研究员 1 人,副研究员 3 人,助理研究员 1 人,实验师 1 人;博士后 1 人,博士研究生 6 人,硕士研究生 10 人。



四、国家及省部级科技奖

★ 2009 云南省科学技术进步奖一等奖：“抗 HIV 药物研发关键技术建立及其应用”(郑永唐、杨柳萌、王睿睿、张高红、王云华、欧阳东云、王媛媛)

★ 2009 云南省自然科学奖一等奖：“两栖动物活性多肽的结构与功能研究”(赖 仞、张 云、李建许、张亚平、郑永唐、徐学清、杨海龙、李文辉)

★ 2009 云南省科学技术进步奖三等奖：“云南省 HIV 毒种库建设及分子流行病学研究”(马艳玲、张勇、陆林、贾曼红、郑永唐、杨莉、施玉华)

★ 2017 国家科学技术进步奖二等奖：“艾滋病诊断、治疗和预防产品的评价关键技术建立与推广应用”(王佑春、郑永唐、黄维金、杨柳萌、许四宏、王睿睿、聂建辉、刘强、罗荣华、宋爱京)

五、平台资源

1) 抗 HIV 药物临床前研究的分子 / 细胞 / 动物模型研发技术平台，是国内抗 HIV 药物研究的主要基地之一；

2) SIV/SHIV/HIV 感染的猕猴 / 平顶猴动物模型技术平台，进行 AIDS 致病机制研究和抗 HIV 药物及疫苗体内效果评价；

3) AIDS 样品和信息收集，样品保存，序列扩增、亚型，重组和耐药性分析等完整的 AIDS 分子流行性分析平台。

六、代表性研究成果

1. 抗 HIV 药物药效学评价和机理关键技术平台及抗 HIV 药物研发

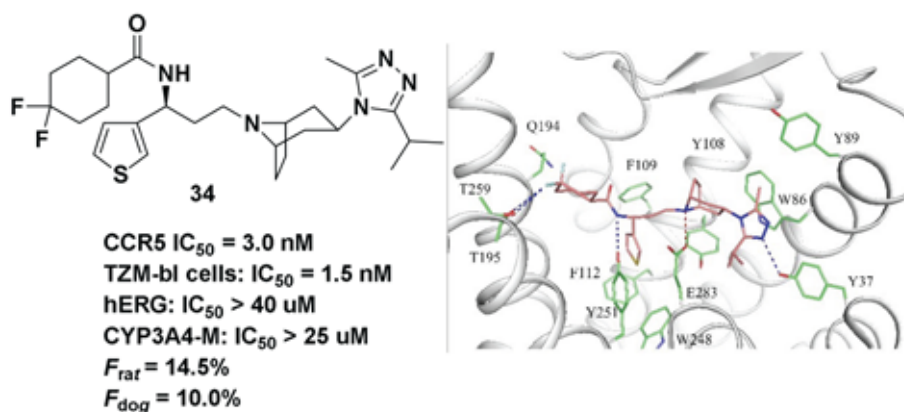
建立了国内唯一最全的包括分子、细胞、灵长类动物模型水平等完整一套符合国际规范的抗 HIV 药物体内药效学评价关键技术平台。

与国内 24 个省市自治区 130 多家单位和 9 家国外机构开展了抗 HIV 药物和疫苗合作研究。筛选研究了近 2 万种化合物或药物的抗 HIV 活性，

发现了一系列具有显著抗 HIV-1 活性的化合物。对有显著抗 HIV-1 活性的化合物进行了作用机制和构效关系研究。

完成了 24 个抗 HIV 新药的临床前药效学评价, 8 个抗 HIV 新药获得国家药品监督管理局的药物临床研究批件: 重组 TCS 突变体 (2005 年)、西夫韦肽 (2005 年)、阿兹夫定 (2013 年)、

HS-10234 片 (2015 年)、HEISCO-149 (2017 年)、恩曲他滨替诺福韦片 (2018)、复方 ACC007 片 (2018) 和塞拉维诺 (2019)。其中与中科院上海药物研究所合作研发的抗艾滋病 1.1 类新药塞拉维诺 2019 年 5 月获得国家药品监督管理局 I、II、III 期临床试验批件。推动了我国抗 HIV 药物研发, 产生了巨大的社会效益和间接经济效益。



抗艾滋病 1.1 类新药塞拉维诺

2. 艾滋病灵长类动物模型的创建和研究

建立了国内最全的 AIDS 灵长类动物模型实验技术平台。建立了 9 种艾滋病灵长类动物模型: SIVmac239 和 SIVmac251 静脉感染中国猕猴模型、SHIV89.6 和 SHIVwhu 静脉感染中国猕猴模型、SHIVSF162P3 粘膜感染中国猕猴模型、SIVmac239、HIV-1NL4.3、HIV-1R3A 和 stHIV-1sv 感染北平顶猴模型, 为发病机制研究、药物及疫苗的体内评价建立了坚实的技术支撑平台。运用建立的艾滋病灵长类动物模型开展了艾滋病免疫学机制研究, 评价了多个杀微生物剂、药物和疫苗的体内效果。

首次建立了 HIV-1 感染北平顶猴艾滋病动物模型。发现参考毒株 HIV-1NL4.3 在北平顶猴体内呈现较短时间的病毒血症和持续的抗体反应, CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞稳定性波动。在

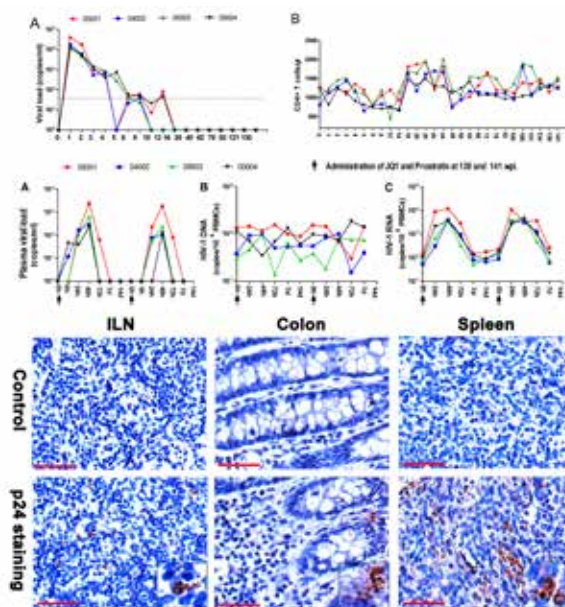
HIV-1 感染北平顶猴 6 年时间内, 血浆中一直呈现低水平的病毒载量, 但在 PBMC 中可检测到稳定的前病毒整合和持续的病毒 RNA 表达, 提示 HIV-1 在北平顶猴体内持续性低水平复制和形成潜伏感染, 是较合适的 HIV-1 潜伏感染和精英控制者模型。潜伏激活剂体外可激活北平顶猴 PBMCs 和静息性 CD4⁺ T 细胞中潜伏的 HIV-1, 胞内病毒 RNA 水平上调。体内注射潜伏激活剂可激活北平顶猴体内潜伏的 HIV-1, 血浆病毒载量、PBMC 胞内 RNA 以及组织中 p24 表达升高, 也可培养分离出 HIV-1。HIV-1R3A 和 stHIV-1sv 感染北平顶猴的病毒载量较 HIV-1NL4.3 分别提高了 10 倍和 100 倍左右, 但也呈现较低水平复制和持续性感染, CD4⁺ T 细胞无明显下降, 也无 AIDS 症状表现。检测 22 个 ISG 的早期表达发现: 体内 ISG 在感染急性期有

上调的趋势。其中 IFN α 2、IRF7、A3G、A3F、MX2 和 Tetherin 表达与病毒复制水平呈正相关。因此,天然免疫对病毒早期复制的抑制可能较重要。HIV-1R3A 感染中存在较多的 G-A 突变, stHIV-1sv 感染中 G-A 突变较少,表明北平顶猴 APOBEC3G 可能在一定程度上限制 HIV-1 的体内复制。

首次建立了老年艾滋病灵长类动物模型。SIVmac239 感染老年中国猕猴是研究老年 AIDS 发病机制的良好动物模型,感染后的老年猴血浆病毒载量快速上升,CD4⁺ T 细胞迅速减少,CD4/CD8 比值严重倒置,老年猴的宿主天然反应更快更强,与其快速提高的稳态增殖水平和严重的 CD4⁺ 初始 T 细胞耗竭相关,免疫衰老是中心因素。

首次建立了 SIV 感染北平顶猴艾滋病动物模型。发现与 SIV 感染中国猕猴艾滋病模型比较,

SIV 感染北平顶猴艾滋病动物模型保持更好的免疫稳态,发病进程更慢。北平顶猴在 SIV 感染期间维持良好的肠道完整性及低水平的微生物易位可能是其重要原因。



HIV-1 在北平顶猴体内呈低水平持续性复制和形成潜伏感染

3. 云南省边境地区的 HIV 跨境分子流行病学研究

发现云南省边境地区是 HIV 病毒重组发生的“大熔炉”和新流行株产生的“热点地区”,中缅边境两侧存在明显不同的 HIV-1 重组类型。发现中国籍 IDUs 人群中感染 HIV、HBV、HCV 或同时感染其中 2 种或 3 种病毒的感染者比例都要高于缅甸籍 IDUs 人群中的比例;发现缅北地区 IDUs 中 HIV-1 表现出极高的亚型间重组率和极罕见的重组特征,从 68 个重组型 (RF) 中鉴定出 64 个从未报道的 HIV-1 独特重组型 (URF)。

发现缅甸籍长途卡车司机 (LDTDs) 在中缅边境地区 HIV-1 的跨境传播中起了重要作用: 1) 缅甸籍 LDTDs 人群中流行有 HIV-1 B、C、CRF01_AE、CRF02_AG 等亚型以及大量新的

HIV-1 重组毒株 (RFs), 其中 CRF01_AE 和 RFs 为主要流行毒株。2) 发现 10.5% 的 LDTDs 被不同亚型 HIV-1 共感染, 其中绝大部分为 CRF01_AE 参与的共感染; 3) 在共感染个体中鉴定到 1 例由 C 亚型和 B/C 重组体导致的共感染和 1 例由 CRF01_AE 与 CRF01/B 重组体导致的共感染。分析显示 B/C 重组和 CRF01/B 重组毒株分别与共感染的 C 亚型和 CRF01_AE 毒株存在紧密的遗传关系; 4) 发现 77.8% 的 LDTDs 的 HIV-1 来自云南, 其它 HIV-1 来自缅甸。这些结果提示缅甸籍 LDTDs 在中缅边境地区 HIV-1 的跨境传播中起了重要作用。

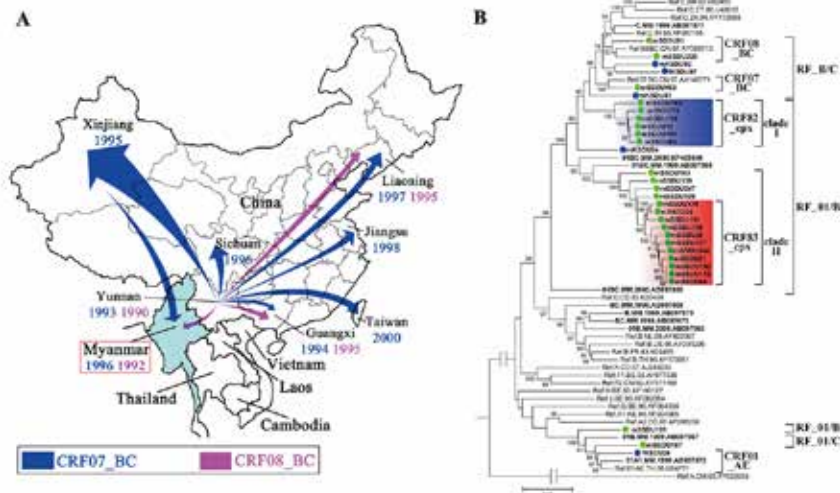
从跨境缅甸籍 LDTD 中发现一株 HIV-1

CRF01_AE/B/C 重组病毒株，与之前报道的东南亚所有重组株的重组位点均不相同，是迄今为止发现的东南亚最复杂 HIV-1 CRF01_AE/B/C 重组病毒株。该 HIV-1 CRF01_AE/B/C 重组病毒株具有 14 个重组位点，含有 4 个 CRF01-AE 亚型片段，6 个 B 亚型片段、5 个 C 亚型片段。发现 2 株新 HIV-1 流行重组型 CRF82_cpx 和 CRF83_cpx 和首次报告在中国之外的国家和地区流行 CRF07_BC 和 CRF08_BC。发现在缅北地区吸毒人群中，CRF82_cpx 和 CRF83_cpx 成为该地区主要 HIV-1 流行株。

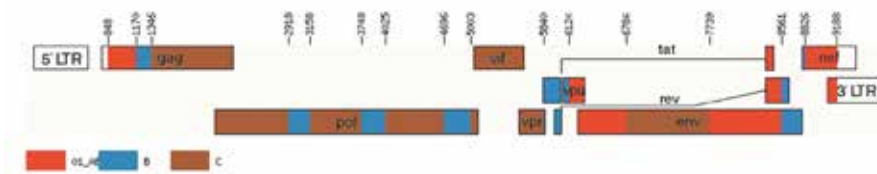
揭示云南省境内缅甸籍 IDUs 在 HIV-1 跨境传播中的作用。该人群的 HIV-1 感染比例为 19.0%，远高于中国和缅甸的 HIV-1 总体流行比例。该人群的 HIV-1 基因序列不仅能单独与缅甸

或中国的序列形成传播簇，而且能同时与两国的序列形成更为复杂的传播簇，说明该人群在中缅边境地区的 HIV-1 扩散传播中起重要作用。对该地区的 HIV-1 序列进行系统地理学分析，发现该地区的 HIV-1 序列最先流行于缅甸，并于上世纪 80 年代中期传播至云南，而且云南省境内的缅甸籍 IDUs 在此次跨境传播过程中似乎起着“奠基者”的作用。不仅如此，还发现中缅边境的 HIV-1 跨境传播已经由最初的单向传播演化成了双向互传，云南省境内的缅甸籍 IDUs 在 HIV-1 由云南省传至缅甸的过程中起着十分重要的作用。

关于边境地区传染病跨境传播的研究和政务信息 3 次（2015、2016、2018）获中央领导和省主要领导的批示！



缅甸北部 CRF07_BC and CRF08_BC 系统发育动态



重组嵌合病毒图示

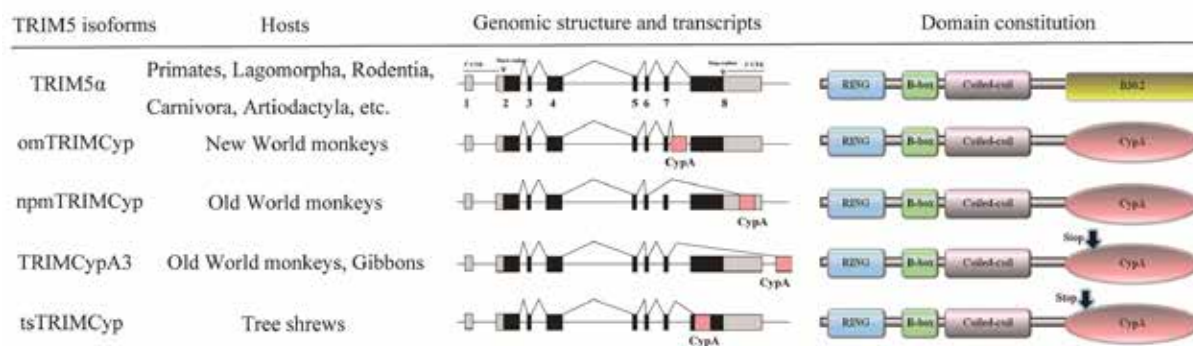
4. 宿主病毒限制因子 TRIM5/TRIMCyp 的功能和机制研究

首次发现旧大陆猴北平顶猴与新大陆猴鹰猴一样存在着 TRIM5 α /CypA 融合基因 (*npmTRIMCyp*), 但基因融合模式和表达剪切与鹰猴不同, 阐明了北平顶猴对 HIV-1 易感的重要分子机制。在细胞和分子水平上支持了北平顶猴是较理想的艾滋病模型动物。

在树鼩中发现了第 4 种新模式的 TRIMCyp 融合基因 (*tsTRIMCyp*) 并研究了其起源历程、进化机制、新功能产生机制。*tsTRIMCyp* 融合基因是独立于其它 3 种灵长类 *TRIMCyp* 进化而来的, 且该基因的形成集合了基因重复、逆转座和外显子重组 3 种重要的新基因产生模式, 是一种罕见的新基因形成方式, 是迄今为止发现哺乳类中的第 4 种 *TRIMCyp* 模式。*tsTRIMCyp* 不能限制 HIV-1、SIV 和 N-MLV 等病毒复制的

原因在于其 N 端的 RBCC 结构域序列存在突变。*tsTRIMCyp* 能负调控抗病毒天然免疫应答和下调 NF- κ B 和 IFN- β 表达, 提示 *tsTRIMCyp* 丧失了 HIV 病毒限制功能而产生了新的免疫调控功能。

发现熊猴体内同时存在 *amTRIMCyp* 和 *amTRIM5 α* 两个等位基因, 研究了熊猴 *amTRIMCyp* 和 *amTRIM5 α* 各自的抗病毒能力谱, 发现两者均能限制 HIV-1 的复制, 而只有 *amTRIM5 α* 能限制 N-MLV 的复制; 两者同时表达对 HIV-1 有协同限制作用, 可几乎完全抑制了 HIV-1 的复制, 但却丧失了限制 N-MLV 的能力。这一现象提示两者的共同表达对不同的病毒有着不同的协调作用。



哺乳动物 4 种 *TRIMCyp* 基因结构及剪切体

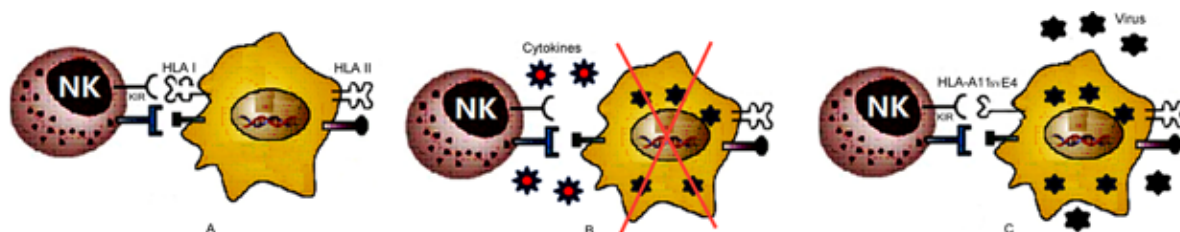
5. 免疫遗传学研究

在猕猴中首次发现和鉴定了一种缺失第 4 外显子的新 MHC IA 剪接异构体 (MHC IA-sv1)。MHC IA-sv1 缺少 α 3 结构域, 糖基化模式和蛋白降解速度明显异于全长型 MHC IA 分子。MHC IA-sv1 能与 MHC IA 形成全新的异源二聚体结构, 不结合 β 2 微球蛋白。此异源复合体能显著地抑制 MHC IA 蛋白泛素化, 从而促

进其蛋白稳定性。

首次发现 HLA 剪接异构体在 HIV-1 免疫逃逸中的作用及机制。发现 HLA-A11 存在新的剪接异构体 (HLA-A11svE4), 在功能上首次发现 HLA-A11svE4 可抑制 NK 细胞的活化和对靶细胞的杀伤。HIV-1 可以显著上调 HLA-A11svE4 的表达。提出一个全新的假说模型: HIV 虽然

下调全长的 HLA 分子的表达但是能上调 HLA-AsvE4 的表达，而 HLA-AsvE4 可以识别 NK 细胞表面的抑制性受体 KIR3DL2 而抑制 NK 细胞的活化从而保护 HIV-1 感染的靶细胞。



HLA-AsvE4 抑制 NK 细胞的活化

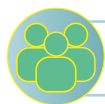
A: 正常情况下 HLA 分子识别 NK 细胞表面的抑制性受体而抑制 NK 细胞的活化; B: HIV 等病毒感染下调 HLA 分子, NK 细胞由于表面的抑制性受体不能识别配体而活化; C: 病毒感染虽然下调 HLA-A11 表达但是上调 HLA-A11svE4, 而 HLA-A11svE4 可以抑制 NK 细胞的活化, 从而保护 HIV 感染的细胞免受杀伤

首次分析北平顶猴 MHC 遗传背景数据, 并中 84 个为首次新发现的新等位基因。首次从中将其命名为 Malo, 并得到 IPD-MHC 数据库认可。共发现 119 个北平顶猴 MHC 等位基因, 其中 84 个为首次新发现的新等位基因。首次从中析了树鼩 MHC 基因特性。

七、代表性论文 (* 代表通讯作者, # 代表共同第一作者)

- 1) Kuang YQ, Tang X, Liu FL, Jiang XL, Zhang YP, Gao GX, **Zheng YT***. Genotyping of TRIM5 locus in Northern pig-tailed macaques (*Macaca leonina*), a primate species susceptible to human immunodeficiency virus type 1 infection. *Retrovirology*, 2009, 6(1): 58.
- 2) Law SK, Wang RR, Mak AN, Wong KB, **Zheng YT***, Shaw PC*. A switch-on mechanism to activate maize ribosome-inactivating protein for targeting HIV-infected cells. *Nucleic Acids Res.* 2010, 38(19): 6803-6812.
- 3) Xia HJ, Zhang GH, Ma JP, Dai ZX, Li SY, Han JB, **Zheng YT***. Dendritic cell subsets dynamics and cytokine productions in SIVmac239 infected Chinese rhesus macaques. *Retrovirology*, 2010, 7: 102.
- 4) Pang W, Zhang CY, Duo L, Zhou YH, Yao ZH, Liu FL, Li H, Tu YQ, **Zheng YT***. Extensive and complex HIV-1 recombination between B', C and CRF01_AE among IDUs in south-east Asia. *AIDS*, 2012, 26(9): 1121-1129.
- 5) Dai ZX, Zhang GH, Zhang XH, Xia HJ, Li SY, **Zheng YT***. The β 2-microglobulin-free heterodimerization of rhesus monkey MHC IA with its normally spliced variant reduces the ubiquitin-dependent degradation of MHC IA. *J Immunol*, 2012, 188(5): 2285-2296.
- 6) Hu G[#], Li X[#], Zhang X[#], Li Y, Ma L, Yang LM, Liu G, Li W, Huang J, Shen X, Hu L*, **Zheng YT***, Tang Y*. Discovery of inhibitors to block interactions of HIV-1 integrase with human LEDGF/p75 via structure-based virtual screening and bioassays. *J Med Chem*, 2012, 55(22): 10108-10117.
- 7) Mu D[#], Yang H[#], Zhu JW, Liu FL, Tian RR, Zheng HY, Han JB, Shi P*, **Zheng YT***. Independent

- birth of a novel TRIMCyp in *Tupaia belangeri* with a divergent function from its paralog TRIM5. *Mol Biol Evol*, 2014, 31(11): 2985-2997.
- 8) Zhang LT, Tian RR, Zheng HY, Pan GQ, Tuo XY, Xia HJ, Xia XS, Pang W*, **Zheng YT***. Translocation of microbes and changes of immunocytes in the gut of rapid- and slow-progressor Chinese rhesus macaques infected with SIVmac239. *Immunology*, 2016, 147(4): 443-452.
 - 9) Chen X, Ye M, Duo L, Pang W, Smith D, Zhang C*, **Zheng YT***. First description of two new HIV-1 recombinant forms CRF82_cpx and CRF83_cpx among drug users in Northern Myanmar. *Virulence*, 2017, 8(5): 497-503.
 - 10) Zhang XH, Lian XD, Dai ZX, Zheng HY, Chen X, **Zheng YT***. $\alpha 3$ -deletion isoform of HLA-A11 modulates cytotoxicity of natural killer cells: correlations with HIV-1 infection of cells. *J Immunol*, 2017, 199(6): 2030-2042.
 - 11) Pang W[#], Zhang GH[#], Jiang J, Zheng HY, Zhang LT, Zhang XL, Song JH, Zhang MX, Zhu JW, Lei AH, Tian RR, Liu XM, Zhang LG, Gao GX, Su LS, **Zheng YT***. HIV-1 can infect northern pig-tailed macaques (*Macaca leonina*) and form viral reservoirs *in vivo*. *Sci Bull*, 2017, 62(19): 1315-1324.
 - 12) Peng P, Chen H, Zhu Y, Wang Z, Li J, Luo RH, Wang J, Chen L, Yang LM, Jiang H, Xie X, Wu B*, **Zheng YT***, Liu H*. Structure-based design of 1-heteroaryl-1, 3-propanediamine derivatives as a novel series of CC-chemokine receptor 5 antagonists. *J Med Chem*, 2018, 61(21): 9621-9636.
 - 13) Pang W[#], Song JH[#], Lu Y, Zhang XL, Zheng HY, Jiang J, **Zheng YT***. Host restriction factors APO-BEC3G/3F and other interferon-related gene expressions affect early HIV-1 infection in Northern pig-tailed macaque (*Macaca leonina*). *Front Immunol*, 2018, 9: 1965.
 - 14) Zhang MX, Zheng HY, Jiang J, Song JH, Chen M, Xiao Y, Lian XD, Song TZ, Tian RR, Pang W, **Zheng YT***. Northern pig-tailed macaques (*Macaca leonina*) maintain superior CD4⁺ T cell homeostasis during SIVmac239 infection. *Eur J Immunol*, 2018, 48(2): 384-385.
 - 15) Tian RR, Zhang MX, Zhang LT, Zhang P, Ma JP, Liu M, Devenport M, Zheng P, Zhang XL, Lian XD, Ye M, Zheng HY, Pang W, Zhang GH, Zhang LG*, Liu Y*, **Zheng YT***. CD24 and Fc fusion protein protects SIVmac239-infected Chinese rhesus macaque against progression to AIDS. *Antiviral Res*, 2018, 157: 9-17.



表观遗传与转录调控学科组

一、学科组简介

学科组成立于 2011 年，主要研究方向包括：1) 染色质高级结构组织蛋白 CTCF 在维持基因组稳定性中的作用机制。2) 启动子靶向序列 Promoter Targeting Sequence (PTS) 的作用机制。3) 病毒感染与天然免疫的表观遗传和组学研究。4) 单纯疱疹病毒树鼯感染模型和感染机制。5) 利用果蝇模型研究人类长寿基因的作用机制。

二、学科组负责人



周巨民，学科组负责人，研究员，博士生导师，1986 年毕业于复旦大学生物系；1990-1995 年在 Univ. of Texas, MD Anderson Cancer Center 攻读并获得博士学位；1995-2000 年在美国加州大学 Univ. of California, Berkeley 分校做博士后研究；2000-2007 年在美国 Wistar 研究所任助理研究员；2008-2012 年任副研究员；2002-2012 年任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。主要从事染色质高级结构、基因组稳定性、病毒感染机制及动物模型的研究。已在 *Cell*、*Genes Dev*、*PNAS*、*Molecular Cell*、*MCB*、*Development*、*J Virology* 和 *Genome Res* 等杂志发表多篇具有广泛影响的学术论文，文章被引用超过 1700 次；并担任 *Molecular Cell*、*Developmental Cell*、*MCB*、*PNAS*、*Development* 等杂志审稿人。代表性工作反绝缘子被 *Current Biology*，*Faculty of 2000* 撰文评论，并被引入教科书 *Genes IX*、*X*、*XI*。

三、研究团队

学科组现有工作人员 4 人；博士研究生 4 人，硕士研究生 5 人。

四、平台资源

学科组有分子生物学、表观遗传学、分子病毒学和小鼠、树鼯等病毒感染模型和果蝇表观遗传和长寿研究平台。



五、代表性研究成果

1、单纯疱疹病毒树鼯感染模型研究

单纯疱疹病毒 (Herpes Simplex Virus, HSV) 是人类最常见的病原体, 世界人口中超过 80% 的人都感染过 HSV, 一旦感染则终身潜伏。HSV 可被重激活, 引起口唇疱疹、角膜炎和生殖器疱疹; 部分重激活的病毒会沿着神经突触进入中枢神经系统, 引起疱疹病毒性脑炎的发生, 导致不可逆的神经性损伤甚至死亡。目前, 啮齿类是研究疱疹病毒潜伏感染的主要动物模型, 但由于啮齿类与灵长类差距甚远, 并不能完整地模拟人类疱疹病毒潜伏感染的情况。因此, 需要建立一个更接近于人的灵长类动物模型。我们课题组将 HSV-1 经眼部接种感染树鼯, 建立了 HSV-1 潜伏感染树鼯模型, 并对其外周神经系统的三叉神经节 (Trigeminal Ganglia, TG) 的感染, 病毒潜伏及重激活进行研究。发

现 HSV-1 树鼯模型与传统的小鼠模型存在很大差异, HSV-1 对树鼯的感染特性与人类的疱疹病毒感染更相似, 该研究结果发表在 *J Virol* (2016, 90: 790-804) (spotlight article)。对 HSV-1 在树鼯中枢神经系统脑中的潜伏及重激活, 我们也进行了系统研究, 发现 HSV-1 感染的树鼯, 可出现类似于人的疱疹病毒性脑炎症状, 且脑中潜伏的 HSV-1 可原位重激活。该研究结果发表在 *J Neurovirol* (2016, 22: 293-306)。



利用树鼯模型研究单纯疱疹病毒感染机制

2. CTCF 参与同源重组修复帮助维持基因组稳定性

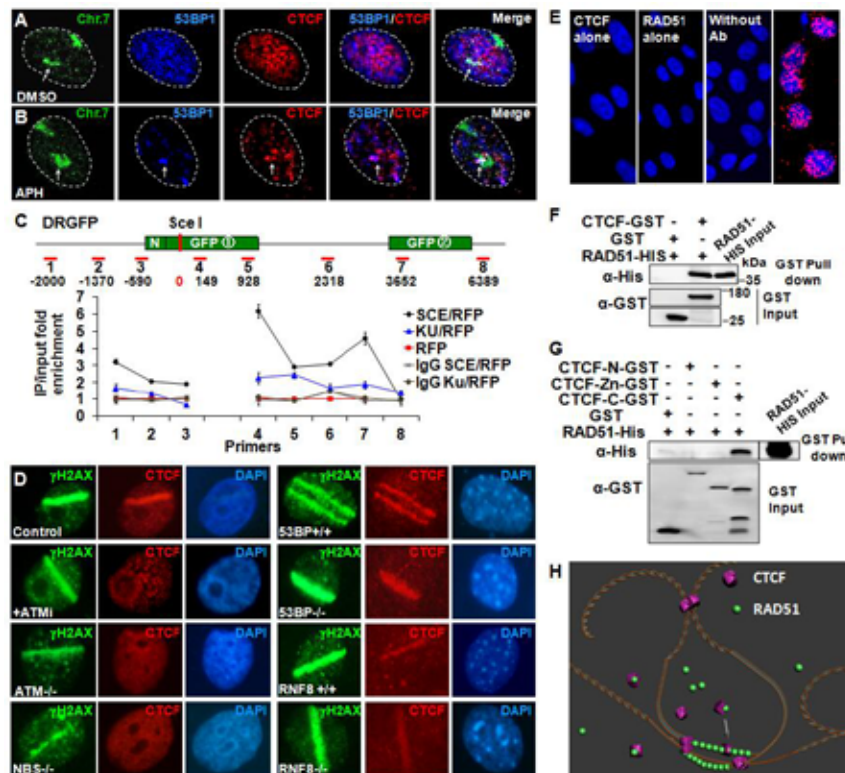
CTCF 是控制染色质高级结构和表观遗传的关键蛋白, 具有组织染色质高级结构、调控基因转录、作为绝缘子蛋白、参与遗传印记和参与选择性剪接等多种功能。CTCF 突变会引起人类小头畸形症和智力低下; 条件敲除 CTCF, 能够引发小鼠神经元缺失并阻断淋巴细胞的增殖和分化, 增加肿瘤发生的机会; CTCF 还可以帮助细胞抵抗凋亡和 UV 带来的伤害。针对这些现象, 现有研究多从 CTCF 的绝缘子功能和基因表达调控层面进行解释, 但我们认为这并不是 CTCF 在这些现象中最直接的功能。特别是我们注意到, 许多 CTCF 缺失相关研究都有一个共同的, 类似于影响基因组的稳定性的表型。这

提示我们, CTCF 可能在维持基因组稳定性中有更为直接的功能。

为了寻找一个对这些现象最简单的解释, 我们研究了 CTCF 在维持基因组稳定性和 DNA 损伤修复中可能发挥的作用。我们发现 CTCF 缺陷细胞存在更多的染色质断裂、染色质末端融合。CTCF 敲低的细胞经过 DNA 损伤诱导药物处理或 UV 照射后会产生更多的 γ H2A.X 和 53BP1 颗粒 (A, B), 同时导致 DDR 关键因子 ATM 活化。激光损伤和 ChIP 实验发现 CTCF 可以被招募到 DNA 损伤区域, 这一招募依赖于 ATM、NBS 和 CTCF DNA 结合域 (C, D)。我们进一步使用针对 HR 和 NHEJ 设计的两个

DSB 诱导修复系统证实 CTCF 的敲低会引起 HR 损伤修复效率降低。CTCF 与 HR 途径中关键因子 RAD51 有直接相互作用 (E, F, G), CTCF 敲低影响 RAD51 的招募。我们推测 CTCF 和 RAD51 一起促进同源序列的识别, 而增加 DNA 修复效率 (H)。这些证据表明 CTCF 确实参与

了维持基因组稳定性和 DNA 损伤修复过程。这一发现将引导我们对已发表的许多研究进行重新解释, 也为我们从染色质高级结构组织层面研究基因组稳定性维持打开了新的视角。相关研究成果发表在 *PNAS* (2017, 114: 10912-7)。



CTCF 通过帮助 RAD51 招募参与同源重组修复

A-B: CTCF 与 7 号染色体的脆性为点共定位; C: CTCF 受 DNA 损伤信号招募结合到断点附近; D: CTCF 的招募受 ATM, NBS 调控; E: CTCF 在体内与 RAD51 结合; F-G: CTCF 通过 C 端与 RAD51 结合; H: CTCF 参与同源重组修复模型。

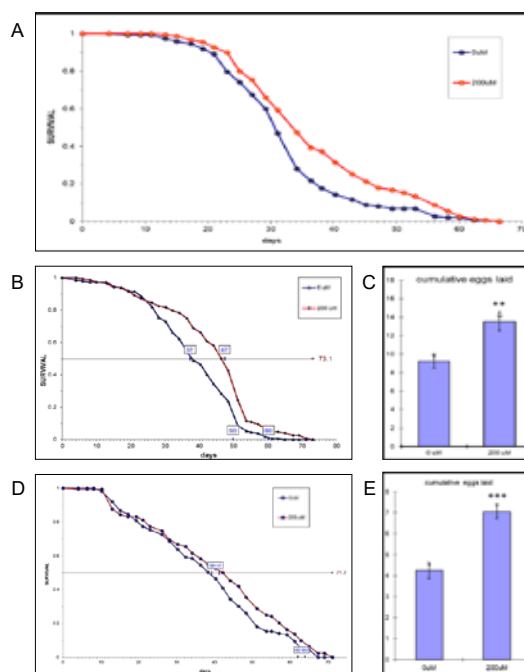
3. 利用果蝇研究人类长寿基因作用机制

让老年人远离疾病, 实现生理性衰老是目前衰老研究亟需解决的重要问题之一。研究表明有 7% 的基因 (约 1500 个左右) 与人类寿命有关, 目前却研究却仅发现了其中的 1% 不到。我们与昆明动物所孔庆鹏课题组合作, 对长寿的百岁老人特异表达的基因进行了分析并利用模式生物果蝇进行与寿命相关基因的发掘。我们发现 171

位长寿家系样本外周血白细胞中, 稳定差异过表达的某些基因如 *atg18a* (WIP1 在果蝇中的同源基因) 可以延长果蝇的寿命。该基因来自于自噬溶酶体系统, 主要参与细胞质货物周围的隔离膜伸长来调节自噬并在病毒感染应答中发挥重要作用。我们利用显微注射技术得到了 *atg18a* 过表达的诱导型转基因果蝇, 利用 GAL4-UAS 系统分别在不同的时间段 (胚胎期, 2 日龄, 30 日龄)

及全身、不同的器官或组织（肠道、脑、肌肉、fat body等）中诱导 *atg18a* 的过表达，然后发现从胚胎期开始过表达 *atg18a* 的幼虫死亡率很高，中年期（30天）开始诱导过表达对实验组寿命没有显著影响，而从成虫2日龄开始过表达则可极显著（ $p=0.00162$ ）延长实验组果蝇的寿命。而且，组织特异性诱导 *atg18a* 过表达数据显示，在成虫神经系统中2日龄开始过表达可以极显著（ $p=1.77514E-05$ ）延长实验组果蝇的寿命，另外在神经系统以及肠道诱导 *atg18a* 过表达均可以显著提高了实验组果蝇的产卵量即生殖能力，但在其他器官中从2日龄过表达却对果蝇寿命以及生殖能力没有显著影响。结合上述实验结果可以推测，在果蝇成虫成长以及衰老过程中，神经系统的损伤和衰老是更关键的短板，过表达 *atg18a* 后，神经系统的自噬增强，可以更好的消除损伤，保护神经系统并延迟衰老，可能的机制是在神经系统中增强自噬对神经系统具有保护作用。对于过表达肠道和神经系统中 *atg18a* 使生殖能力的显著提高，暂时还不知道其原因及机制。后续还有很多问题需要解决，来探究 *atg18a* 保护神经系统以及延长寿命的机

制，并在模式动物小鼠中进一步验证。该研究的部分结果发表在 *Genome Res*（2018, 28: 1601-10）。



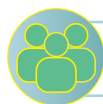
在果蝇中过表达 Atg18a 可以显著延长果蝇寿命

A: 诱导全身 *atg18a* 过表达显著延长果蝇寿命， $p=0.0016$ ；B: 诱导神经系统特异性 *atg18a* 过表达显著延长果蝇寿命， $p=1.77514E-05$ ；C: 诱导神经系统特异性 *atg18a* 过表达显著提高果蝇的产卵量， $p=0.0032$ ；D: 诱导肠道特异性 *atg18a* 过表达对果蝇寿命没有显著影响， $p=0.0723$ ；E: 诱导肠道特异性 *atg18a* 过表达极显著提高果蝇的产卵量， $p=2.05945E-05$ 。

六、代表性论文

- 1) Xiao F, Chen X, Yu Q, Ye Y, Liu Y, Yan D, Yang L, Chen G, Lin R, Yang L, Liao X, Zhang W, Zhang W, Wang X, Zhou J, Cai W, He Y, Kong Q. Transcriptome evidence reveals enhanced autophagy-lysosomal function in centenarians. *Genome Res*, 2018, 28(11): 1601-1610.
- 2) Lu D, Li Z, Li L, Yang L, Chen G, Yang D, Zhang Y, Singh V, Smith S, Xiao Y, Wang E, Ye Y, Zhang W, Zhou L, Rong Y, Zhou J. The Ubx Polycomb response element bypasses an unpaired Fab-8 insulator via cis transvection in *Drosophila*. *PLoS One*, 2018, 13(6): e0199353.
- 3) Hu B, Huo Y, Yang L, Chen G, Luo M, Yang J, Zhou J. ZIKV infection effects changes in gene splicing, isoform composition and lncRNA expression in human neural progenitor cells. *Viral J*, 2017, 14(1): 217.

- 4) Lang F, Li X, Zheng W, Li Z, Lu D, Chen G, Gong D, Yang L, Fu J, Shi P, Zhou J. CTCF prevents genomic instability by promoting homologous recombination-directed DNA double-strand break repair. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114(41): 10912-10917.
- 5) Lang F, Li X, Hu B, Vladmirova O, Chen G, Xiao Y, Singh V, Lu D, Li L, Han H, Wickramasinghe JM, Smith ST, Li Q, Lieberman P, Fraser NW, Zhou J. CTCF interacts with the lytic HSV-1 genome to promote viral transcription. *Sci Rep*, 2017, 7: 39861.
- 6) Hu B, Huo Y, Chen G, Yang L, Wu D, Zhou J. Functional prediction of differentially expressed lncRNAs in HSV-1 infected human foreskin fibroblasts. *Virol J*, 2016, 13: 137.
- 7) Hu B, Li X, Huo Y, Yu Y, Zhang Q, Chen G, Zhang Y, Fraser NW, Wu D, Zhou J. Cellular responses to HSV-1 infection are linked to specific types of alterations in the host transcriptome. *Sci Rep*, 2016, 6: 28075.
- 8) Li Z, Fang C, Su Y, Liu H, Lang F, Li X, Chen, G, Lu D and Zhou J. Visualizing the replicating HSV-1 virus using STED super-resolution microscopy. *Virol J*, 2016, 13:65.
- 9) Li L, Li Z, Wang E, Yang R, Xiao Y, Han H, Lang F, Li X, Xia Y, Gao F, Li Q, Fraser NW, Zhou J. HSV-1 infection of tree shrews differs from that of mice in the severity of acute infection and viral transcription in the peripheral nervous system. *J Virol*, 2016, 90(2): 790-804.
- 10) Li L, Li Z, Li X, Wang E, Lang F, Xia Y, Fraser NW, Gao F, Zhou J. Reactivation of HSV-1 following explant of tree shrew brain. *J Neurovirol*, 2016, (3): 293-306.



病原菌感染与宿主免疫学科组

一、学科组简介

学科组成立于2015年, 主要开展先天免疫细胞抵抗病原体感染的分子机制研究, 涉及细胞死亡、信号激活、细胞发育、细胞代谢、蛋白泛素化修饰、基因转录调控、感染动物模型、抗感染靶点鉴定等方向。

二、学科组负责人



齐晓朋, 中国科学院昆明动物研究所研究员, 博导。中国科学院“百人计划”引进人才。2006年, 浙江大学生命科学学院获得遗传学博士学位; 2007年开始, 先后在德州理工大学、印第安纳大学、科罗拉多州犹太医学健康中心和田纳西州圣犹大儿童研究医院进行博士后研究。2015年入选中国科学院“百人计划”, 2016年3月全职回昆明动物所, 组建病原菌感染与宿主免疫课题组。主要从事先天免疫细胞抵抗胞内、胞外复制病原菌感染的分子机制, 免疫调节对病原体致病性的调控作用和先天免疫细胞在正常和感染条件下发育、分化调控机制等方面开展研究, 以第一和通讯作者(含共同通讯)发表高质量SCI论文多篇, 包括发表在 *Immunity* (2013)、*Nature Immunology* (2018)、*J Clin Invest* (2018)、*J Exp Med* (2016)、*Cell Death Differ* (2018)、*Mol Biol Evol* (2018) 和 *Mucosal Immunology* (2016) 等杂志上。

三、研究团队

学科组现有工作人员3人, 其中研究员1人, 副研究员1人, 实验师1人; 博士研究生3人, 硕士研究生3人。

四、平台资源

学科组拥有生物安全二级病原体感染实验室, 多种原代先天免疫细胞分离和培养体系; 能够开展基因转录表达、蛋白质泛素化修饰检测和抗感染药物筛选等实验。

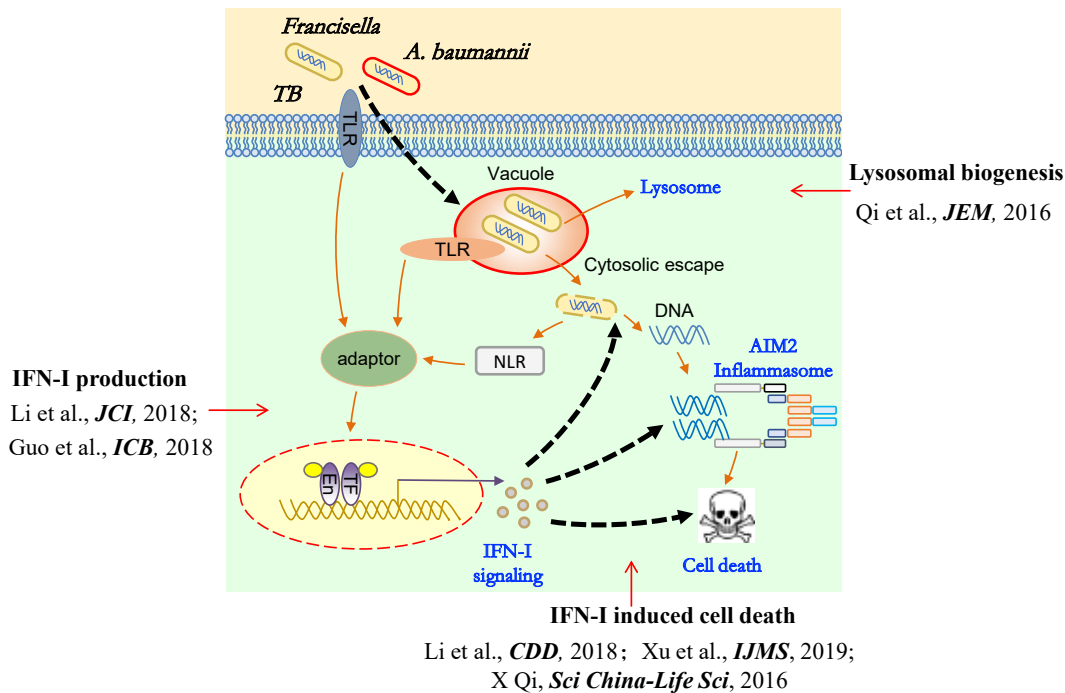


五、代表性研究成果

1、病原菌感染与宿主先天免疫反应

针对病原菌感染与宿主免疫抵抗机制研究，发现溶酶体再生关键决定因子 TFEB 和 I 型干扰素信号在细菌感染诱导细胞死亡和抵抗胞内菌感染中的作用机制；在此基础上与重点实验室

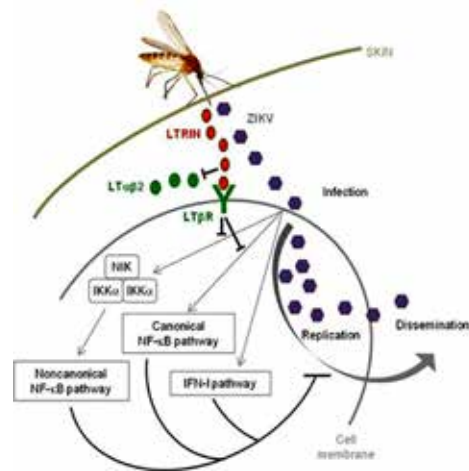
陈策实研究员团队合作发现 E3 连接酶 HECTD3 介导 I 型干扰素信号和负向调控宿主抵抗胞内菌感染的作用，该系列研究为抵抗胞内菌感染提供了潜在干预策略 (*J Clin Invest*, 2018; *Cell Death Differ*, 2018; *J Exp Med*, 2016; *Int J Mol Sci*, 2019; *Immunol Cell Biol*, 2018; *Sci China-Life Sci*, 2016) 。



胞内、胞外复制病原菌感染诱导先天免疫反应机制研究

2、免疫调节对病原体感染致病性调控

与重点实验室赖仞研究员团队合作，同时联合清华程功团队，发现具有免疫抑制作用的蚊子唾液腺蛋白分子 LTRIN 能通过阻断淋巴毒素受体信号及抑制感染早期先天免疫反应，促进蚊媒病原体寨卡病毒在宿主体内的感染传播 (*Nature Immunology*, 2018); 同昆明动物所张亚平院士团队合作发现受进化选择的宿主 ADGRE1 基因能通过激活 I 型干扰素信号在抵抗蚊媒传播疟原虫感染中发挥重要功能 (*Mol Biol Evol*, 2018)。

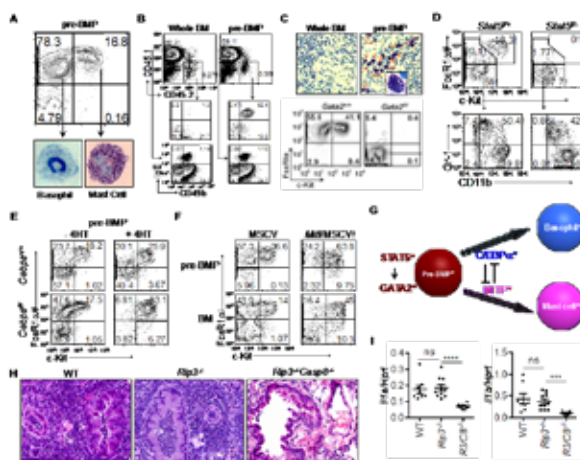


蚊子唾液腺蛋白 LTRIN 通过阻断淋巴毒素信号路径促进寨卡病毒感染

3、先天免疫细胞发育调控机制研究

分离了一类在过敏性哮喘和寄生虫感染免疫中发挥重要作用的前体细胞 pre-BMP，证实了该前体细胞可发育为碱性粒细胞和肥大细胞两类重要的过敏反应效应细胞，系统阐明了决定其分化发育的基因调控网络；并确定了白介素1类生长因子在过敏性哮喘发生中的产生和作用机制 (*Immunity*, 2013; *Mucosal Immunol*, 2016; *J Biol Chem*, 2011)。本工作首次阐明了参与过敏反应中两类重要效应细胞来源于同一个祖细胞，并通过命运决定因子互相拮抗方式调控细胞发育的作

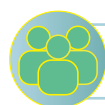
用模式。



先天免疫细胞在正常和慢性炎症条件下的发育、分化调控机制

六、代表性论文 (* 代表通讯作者, # 代表共同第一作者)

- 1) Xu T, Guo Y, Qi X#. Ubiquitination-mediated inflammasome activation during bacterial infection. *Int J Mol Sci*, 2019. doi: 10.3390/ijms20092110.
- 2) Guo X, Wang H, Li Y, Leng X, Huang W, Ma Y, Xu T, Qi X*. Transfection reagent *Lipofectamine triggers* type I interferon signaling activation in macrophages. *Immunol Cell Biol*, 2019, 97(1): 92-96.
- 3) Li F*, Li Y*, Liang H*, Xu T*, Kong Y, Huang M, Xiao J, Che X1, Xia H, Wu Y, Zhou Z, Guo X, Hu C, Yang C, Cheng X, Chen C#, Qi X#. HECTD3 mediates TRAF3 polyubiquitination and type I interferon induction during bacterial infection. *J Clin Invest*, 2018, 128(9): 4148-4162.
- 4) Jin L*, Guo X*, Shen C*, Hao X*, Sun P*, Li P, Xu T, Hu C, Rose O, Zhou H, Yang M, Qin CF, Guo J, Peng H, Zhu M, Cheng G#, Qi X#, Lai R#. Salivary factor LTRIN from *Aedes aegypti* facilitates Zika virus transmission by interfering with the lymphotoxin-receptor. *Nat Immunol*, 2018, 19: 342-353.
- 5) Li Y*, Guo X*, Hu C, Du Y, Guo C, Di Wang, Zhao W, Huang G, Li C, Lu Q, Lai R#, Xu T#, Qi X#. Type I IFN operates pyroptosis and necroptosis during multidrug-resistant *A. baumannii* infection. *Cell Death Differ*, 2018, 25: 1304-1318.
- 6) Liu YH*, Wang L*, Xu T*, Guo X, Li Y, Yin TT, Yang HC, Hu Y, Adeola AC, Sanke OJ, Otecko NO, Wang M, Ma Y, Charles OS, Sinding MS, Gopalakrishnan S, Alfredo Samaniego J, Hansen AJ, Fernandes C, Gaubert P, Budd J, Dawuda PM, Knispel Rueness E, Jiang L, Zhai W, Gilbert MTP, Peng MS, Qi X#, Wang GD#, Zhang YP#. Whole-genome sequencing of African dogs provides insights into adaptations against tropical parasites. *Mol Biol Evol*, 2018, 35(2): 287-298.
- 7) Qi X#. Formation of membrane pores by gasdermin-N causes pyroptosis. *Sci China Life Sci*, 2016, 59(10): 1071-1073.



脂类代谢与疾病学科组

一、学科组简介

学科组成立于 2010 年，主要从事脂肪储存调控机制和脂类功能研究，探索肥胖症、糖尿病等代谢性疾病的发病机制。

二、学科组负责人



梁斌，博士，研究员，博导，中科院昆明动物研究所“脂类代谢与疾病”学科组负责人。任中科院和云南省“动物模型与人类疾病机理重点实验室”副主任（2016 年起），中科院昆明动物研究所工会副主席（2016 年起），政协昆明市第十三届委员会常委（2017 年起）。2010 年入选中科院“百人计划”人才项目，2014 年入选“云南省高端科技人才”。任中国生物物理学会理事（2017 起），脂质代谢与生物能学分会理事、副秘书长，中国生物物理学会膜生物学会理事。任 *Zoological Research*、*Metabolism Open*、《生物化学与生物物理进展》等期刊编委。利用秀丽线虫为模式生物，通过遗传、生物化学、基因组学、脂质组学等技术和方法研究阐述脂肪储存的调控机制。同时，创建代谢性疾病（如糖尿病）树鼩模型，为新药的研发和筛选奠定基础。以通讯作者或第一作者在 *Cell Metabolism*、*Nature Communications*、*Journal of Lipid Research*、*BBA-Molecular and Cell Biology of Lipids*、*Am J Physiol Endocrinol Metab*、*Genetics* 等 SCI 期刊发表研究论文 20 多篇。

三、研究团队

学科组现有工作人员 6 人，其中研究员 1 人，助理研究员 3 人，实验师 1 人，研究实习员 1 人；博士研究生 2 人，硕士研究生 5 人。

四、国家及省部级科技奖

★ 2018 年获得云南省自然科学三等奖 1 项，本单位独立完成



五、平台资源

本实验室建立了肥胖、脂肪肝、糖尿病等代谢性疾病研究的技术平台，如代谢性疾病动物模型的创建、发病机理研究和药物筛选和评价，以及脂类分子的分析 and 鉴定技术平台（气相、液相色谱/质谱）。

六、代表性研究成果

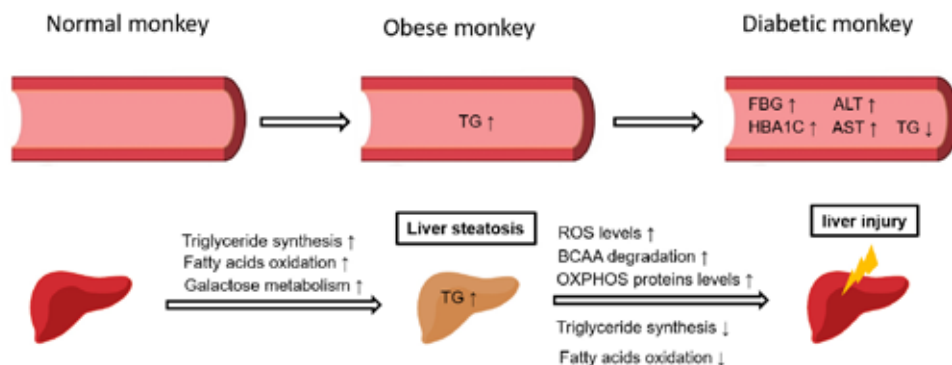
1. 非灵长类动物代谢性疾病模型

(1) 糖尿病猕猴研究新进展

糖尿病是一种严重危害人类健康的代谢性疾病，是目前全世界发病率和死亡率最高的 5 种疾病之一。近年来，随着人们生活水平的提高以及人口老龄化问题逐渐加重，糖尿病发病率逐年上升。据世界卫生组织报道，截至 2015 年，全球有 4.15 亿糖尿病患者，而中国是世界第一糖尿病大国。

大量流行病学数据显示，肥胖是 2 型糖尿病发病的独立危险因素，但肥胖如何导致糖尿病还有很多未知。通过食物诱导等非自然方式构建的啮齿类动物模型常常不能很好的模拟人类 2 型糖尿病。与此相反，非人灵长类动物如猕猴（*Macaca mulatta*）与人类的遗传背景和生理结构更为接近，其自发性糖尿病病程和病症与人类糖尿病更为相似，是研究人类 2 型糖尿病的极佳动物模型。

我们与中科院生物物理研究所刘平生研究员团队及中科院上海药物研究所周虎研究员团队合作，对昆明动物所饲养的 2000 多只猕猴进行了大规模筛选，得到一批自发性肥胖和自发性糖尿病猕猴。它们生理生化指标和人类肥胖和糖尿病非常接近。随后，对这些猕猴进行蛋白质组学研究，发现自发性肥胖猕猴肝脏出现脂肪肝，脂肪酸氧化途径和脂肪合成途径明显上调。自发性糖尿病猕猴早期出现肥胖和高血脂，而晚期体重和血脂指标下降，出现明显的肝脏损伤；肝脏蛋白质组学显示，氧化磷酸化途径和支链氨基酸降解途径明显上调，肝脏损伤可能是肝脏中过多的 ROS 通过诱导线粒体释放细胞色素 c，并激活胞质中 Caspase3 所致。该研究首次揭示在自然状况下，由肥胖转为糖尿病过程中，肝脏能量代谢出现从脂肪酸氧化到支链氨基酸降解的转变，为肥胖导致糖尿病的发病机制提供了新的思路（*Lipids in Health and Disease*, 2019）。



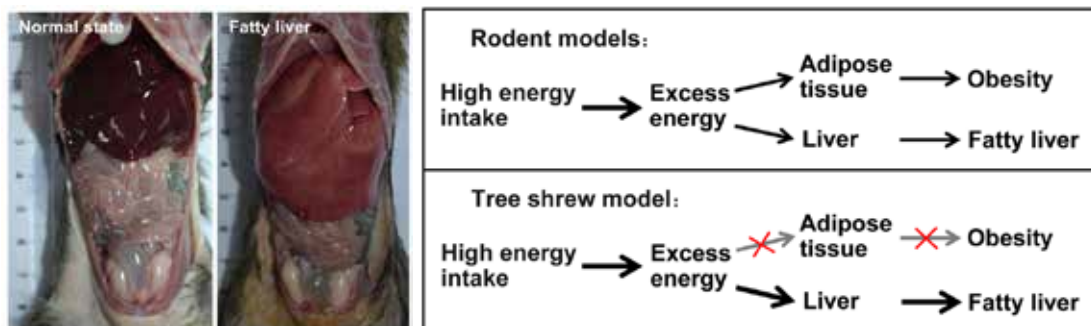
自发性糖尿病猕猴早期出现肥胖和高血脂；晚期血脂下降，ROS 通过诱导线粒体释放细胞色素 c，并激活胞质中 Caspase3 导致肝脏损伤

(2) 脂肪肝动物模型

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

和常用的实验动物大鼠和小鼠相比，树鼯（*Tupaia belangeri chinensis*）在进化上更加接近灵长类。前期研究发现树鼯的体重、血糖、性别和年龄和灵长类、人类很类似，提示树鼯可

以作为研究代谢性疾病的动物模型。我们用高脂高胆固醇食物诱导的方法成功建立了树鼯非酒精性脂肪肝动物模型，该模型的一个特点是不肥胖，提示我们树鼯可能是一种非肥胖型脂肪肝模型。接下来使用了4种不同的方法（如高糖、高脂、高胆固醇、高糖高脂组合）来处理树鼯。发现各组树鼯表现出不同程度的肝功能受损，同时伴随有高血脂症，但血糖并未呈现明显变化。所有树鼯都出现肝脏脂肪积累，意味着都成功诱导了脂肪肝。但和对照组树鼯相比，这些脂肪肝树鼯的体重并没有增加，而且在皮下和腹腔等处也没有脂肪组织的出现，说明它们没有出现肥胖，表明树鼯是一种非肥胖型非酒精性脂肪肝动物模型，但其发病机制有待未来继续研究（*Scientific Reports*, 2015）。



A：脂肪肝树鼯解剖图，其中 normal state 和 fatty liver 树鼯分别来自对照组和高脂高胆固醇组；

B：啮齿类模型与树鼯模型中能量流动去向比较模式图。

2. 秀丽线虫脂肪储存调控机制

(1) 铁调控脂肪代谢分子机制

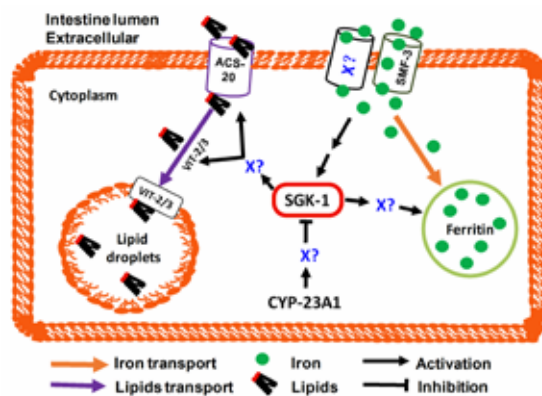
铁是几乎所有生物体必需的金属离子，对维持正常的生理机能非常重要，如参与血红蛋白的合成，细胞呼吸过程中的电子传递，以及某些酶的活性调节等。几十年来，大量的临床研究发现，机体铁过载和血清中铁蛋白（动态储存铁的蛋白质）含量与肥胖及肥胖相关疾病

（如糖尿病、脂肪肝）高度正相关性，而降低铁和铁蛋白含量可以缓解这些代谢性疾病症状。然而，铁过载导致的脂肪积累分子机制未知。

我们发现，和哺乳动物一样，铁过载导致秀丽线虫铁蛋白表达上升、脂肪含量增加；铁过载诱导血清及糖皮质激素诱导激酶（Serum and glucocorticoid inducible kinase, SGK-1）的 mRNA 和蛋白的表达；相反，降低铁含量抑

制 SGK-1 的表达, SGK-1 上调脂肪酸转运蛋白 (FATP) 的同源基因 (*acs-20*) 的表达, 增加肠道从食物中摄取更多脂类, 进而通过脂滴蛋白 VIT-2/3 将吸收的脂类转运到脂滴中储存起来, 导致秀丽线虫肥胖。同时还发现细胞色素 P450 家族的 CYP-23A1 起到了平衡脂肪代谢与铁代谢的作用, 敲除 *cyp-23A1* 导致线虫对铁过载更加敏感, 但该效应也依赖于 SGK-1。该研究表明, 血清及糖皮质激素诱导激酶 SGK-1 是一个新的协同调控铁代谢和脂代谢的核心基因, 由于 SGK-1 敲除的小鼠无其它明显表型, SGK-1

有望作为治疗铁过载导致的肥胖和肥胖相关代谢性疾病的潜在靶标 (Genetic, 2016)。



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

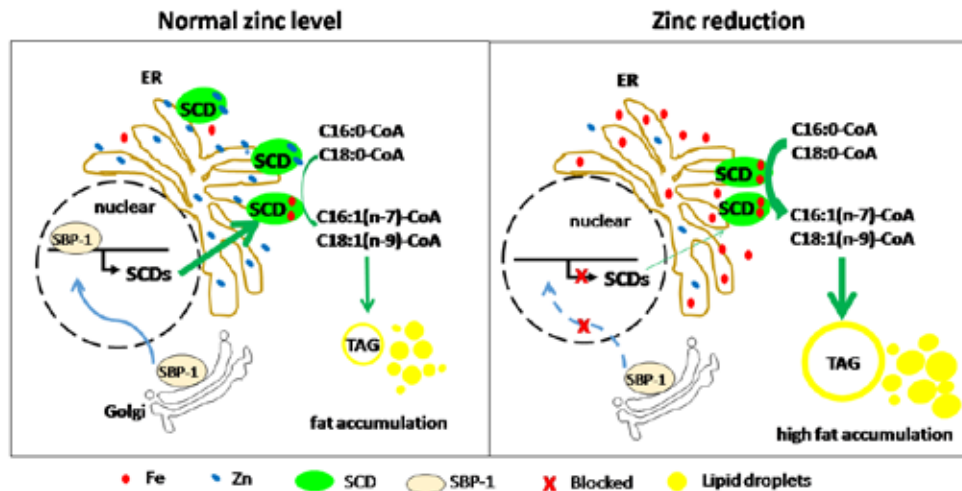
(2) 锌通过介导 SREBP-SCD 通路调节秀丽线虫脂代谢

固醇调节元件结合蛋白 (Sterol regulatory element binding proteins, SREBPs) 是调控脂肪酸合成、胆固醇合成的重要转录因子。在哺乳动物中, SREBPs 进化为两个基因, SREBF-1 和 SREBF-2。SREBF-1 转录为 SREBP-1a 和 SREBP-1c, SREBP-1c 主要调控脂肪酸合成。最近的研究表明 SREBP-1c 响应胞内磷脂酰胆碱水平 (phosphatidylcholine, PC) 调控 PC 的合成 (Walker et, Cell 2011); 而 SREBP-2 响应胞内胆固醇含量负向调控胆固醇合成 (Brown and Goldstein, Cell 1997)。SREBP-2 的靶蛋白 HMG-CoA reductase (HMGCR) 是目前市场上他汀类药物的靶点。

除了 PC 和胆固醇外, SREBP 是否也受其它因子调控呢? 为了解答这个问题, 我们联合昆明动物所施鹏实验室以及广东医科大学的李明意教授和廖辉来教授, 利用模式生物秀丽线虫, 全基因组筛选寻找调控 *sreb* (*sbp-1*) 突变体的抑制子。我们惊奇的发现, 秀丽线虫 SREBP

同源蛋白 SBP-1 负调控锌的水平, 同时也受锌调控。在正常情况下, 锌促进 SBP-1 从胞质转入细胞核, 转录激活其下游靶基因——硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 (Stearoyl-CoA Desaturase, SCD) 的表达; 同时, SREBP 负调控胞内锌的水平, 防止过高的锌会替代 SCD 的活性离子-铁, 抑制 SCD 活性。当胞内锌水平下降时, SREBP 从胞质转移到细胞核的过程受阻, SCD 的转录水平也下降; 然而, 低锌水平反过来会提高胞内铁水平, 过多的铁离子进入 SCD, 进而激活 SCD 活性, 上调脂肪的合成和积累。

该研究揭示了一条新的调控 SREBP-SCD 功能和脂代谢的环路, 即 SREBP 响应胞内锌水平, 并负调控锌代谢; 锌和铁互相拮抗, 调控 SREBP 靶基因 SCD 的功能和脂肪合成。该项目研究对我们了解脂代谢、锌和铁代谢相关疾病的发病机理和治疗提供了全新的视野 (Journal of Lipid Research, 2017)。



锌通过介导 SREBP-SCD 通路调节秀丽线虫脂代谢示意图

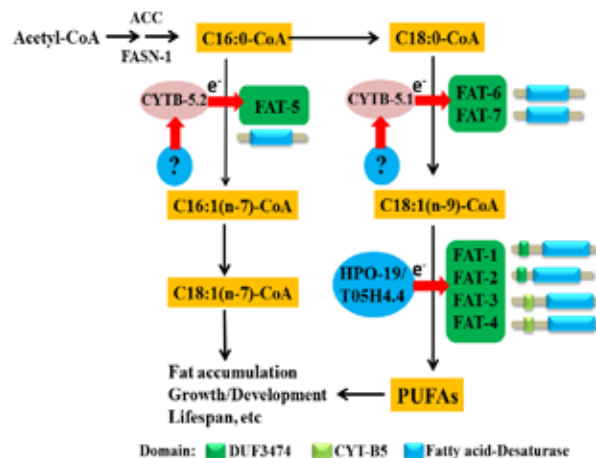
(3) 脂肪酸合成途径调控研究取得进展

不饱和脂肪酸，如油酸、花生四烯酸、DHA 和 EPA 等是重要的脂类分子，参与生物膜构成、信号传递、能量储存等。不饱和脂肪酸的合成由多个代谢酶，如去饱和酶、延长酶等参与。脂肪酸去饱和化反应中，电子经细胞色素 b5 还原酶传递给细胞色素 b5 (cytochrome b5)，后者把电子传递给去饱和酶，激活的去饱和酶在脂肪酸碳链特定位置引入不饱和键，合成不饱和脂肪酸。因此，识别不同脂肪酸碳链特定位置的不同去饱和酶是如何与相同或者完全不同的细胞色素 b5 还原酶和细胞色素 b5 组成电子传递复合物参与不饱和脂肪酸合成，知之甚少。

模式生物秀丽线虫有 7 个去饱和酶，分别是 FAT-1 至 FAT-7，参与合成如油酸、花生四烯酸、DHA 和 EPA 等所有不饱和脂肪酸。前期研究发现，FAT-1, 2, 3 和 4 蛋白都具有一个细胞色素 b5 的结构域和一个去饱和酶结构域，电子经过细胞色素 b5 还原酶 HPO-19/T05H4.4 交给这些去饱和酶，合成多聚不饱和脂肪酸 (BBA-

Molecular and Cell Biology of Lipids, 2016)。

FAT-5, 6 和 7 是硬脂酰辅酶 A 去饱和酶，也称之为 $\Delta 9$ 去饱和酶。它们参与不饱和脂肪酸合成的第一步，即在饱和脂肪酸棕榈酸 C16:0 和硬脂酸 C18:0 的第 9 位和 10 位碳原子间引入双键，分别将其转变为单不饱和脂肪酸棕榈油酸 C16:1(n-7) 和油酸 C18:1(n-9)。然而，FAT-5, 6 和 7 蛋白缺乏细胞色素 b5 结构域，提示可能存在独立的细胞色素 b5 蛋白。



CYTB-5.1 特异影响 FAT-6/7 的功能，参与 C18:0 转化为 C18:1(n-9);
CYTB-5.2 特异影响 FAT-5 的功能，参与 C16:0 转化为 C16:1(n-7)。

我们通过蛋白同源分析,在秀丽线虫基因组中找到了2个可能编码细胞色素b5的基因 *cytb-5.1* 和 *cytb-5.2*。CYTB-5.1 特异影响 FAT-6/7 的功能,参与 C18:0 转化为 C18:1(n-9);而 CYTB-5.2 特异影响 FAT-5 的功能,参与 C16:0 转化为 C16:1(n-7)。蛋白共定位和免疫共沉淀实

验也证实, CYTB-5.1 和 CYTB-5.2 能够分别和 FAT-6/7 和 FAT-5 相互作用。此外, CYTB-5.1 和 CYTB-5.2 的功能受阻,影响秀丽线虫的脂肪累积、后代数目和寿命 (*BBA-Molecular and Cell Biology of Lipids*, 2017)。

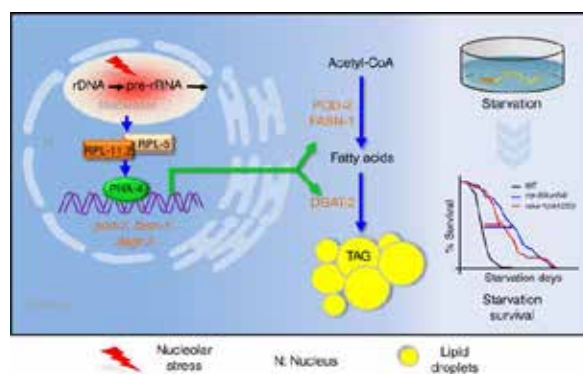
(4) 核仁应激导致脂肪积累及其机理

脂滴 (lipid droplets) 是重要的细胞器,对维持细胞正常的能量代谢和生理功能至关重要。脂滴与其它细胞器相互作用,响应细胞内外环境变化,动态调节细胞的脂类代谢和能量平衡。当细胞器功能改变时,不仅引起细胞器应激反应,而且导致能量代谢变化。如内质网非折叠蛋白反应 (UPRER) 和线粒体非折叠蛋白反应 (UPRmt), 和肥胖、糖尿病、脂肪肝等代谢性疾病相关。

在真核细胞中,细胞核核仁的主要功能是核糖体生物发生。当核糖体生物发生过程受到干扰或者破坏,细胞进入核仁应激状态。已有研究表明核仁应激会引起抑癌基因 *p53* 的激活,从而抑制细胞周期甚至促进细胞凋亡来适应核仁应激。然而,核糖体的生物发生是细胞内非常耗能的生物过程,那么,核仁应激是否会影响脂代谢呢?

我们利用秀丽线虫全基因组遗传筛选优势,寻找新的影响脂滴大小和脂肪储存的基因或者信号通路,发现 *rrp-8* 基因突变后出现脂滴显著增大、脂肪过多积累。RRP-8 主要参与 rRNA 的

前处理加工,其突变后导致核糖体合成受到明显的抑制。进一步研究发现,和 *rrp-8* 基因突变体表型类似,无论是利用抗霉素 D (Actinomycin D) 抑制 rDNA 转录,还是 *pro-2/pro-3* 等参与 rRNA 加工处理的突变体线虫,都出现脂滴增大和脂肪过多积累,表明核仁应激改变能量代谢,导致脂肪积累。随后发现,核仁应激引起的脂肪积累不依赖于已知的转录因子 P53 蛋白,而是作用于另外一个转录因子叉头蛋白 FoxA/PHA-4。核仁应激通过核糖体蛋白 RPL11/RPL5,上调位于细胞核中的 PHA-4 表达,转录激活脂肪合成基因的表达,促进脂肪合成和积累。有趣的是,核仁应激引起的脂肪积累有利于秀丽线虫抵抗饥饿 (*Nature Communications*, 2018)。

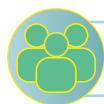


核仁应激导致脂肪积累分子机制

七、代表性论文 (* 代表通讯作者, # 代表共同第一作者)

- 1) Wang JL[#], Zhang LQ[#], Xiao RY, Li YH, Liao SS, Zhang ZG, Yang WH, Liang B*. Plasma lipidomic signatures of spontaneous obese rhesus monkeys. *Lipids Health Dis*, 2019, 18(1): 8-8.

- 2) Yu JH[#], Zhang LQ[#], Li YH, Zhu XT, Xu SM, Zhou XM, Wang HZ, Zhang HC, Liang B*, Liu PS*. The adrenal lipid droplet is a new site for steroid hormone metabolism. *Proteomics*, 2018, 18(23): 1800136.
- 3) Wang JL[#], Xu SM[#], Gao J[#], Zhang LQ, Zhang ZG, Yang WH, Li YH, Liao SS, Zhou H[#], Liu PS*, Liang BS*. SILAC-based quantitative proteomic analysis of the livers of spontaneous obese and diabetic rhesus monkeys. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2018, 315(2): E294-E306.
- 4) Wu JY[#], Jiang X[#], Li YM, Zhu TT, Zhang JJ, Zhang ZG, Zhang LQ, Zhang YR, Wang YL, Zou XJ*, Liang B*. PHA-4/FoxA senses nucleolar stress to regulate lipid accumulation in *Caenorhabditis elegans*. *Nat Commun*, 2018, 9: 1195.
- 5) He BS[#], Zhang JJ[#], Wang YL, Li YM, Zou XJ*, Liang B*. Identification of cytochrome b5 CYTB-5.1 and CYTB-5.2 in *C. elegans*; evidence for differential regulation of SCD. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2018, 1863: 235-246.
- 6) Zhang JJ, Hao JJ, Zhang YR, Wang YL, Li MY, Miao HL, Zou XJ*, Liang B*. Zinc mediates the SREBP-SCD axis to regulate lipid metabolism in *Caenorhabditis elegans*. *J Lipid Res*, 2017, 58(9): 1845-1854.
- 7) Wang YL[#], Xie CS[#], Diao ZQ, Liang B*. Calcineurin antagonizes AMPK to regulate lipolysis in *Caenorhabditis elegans*. *Molecules*, 2017, 22: 1062.
- 8) Xiao RY, Hao J, Ding YH, Che YY, Zou XJ*, Liang B*. Transcriptome profile reveals that Pu-Erh tea represses the expression of vitellogenin family to reduce fat accumulation in *Caenorhabditis elegans*. *Molecules*, 2016, 21(10): 1379.
- 9) Wang HZ[#], Jiang X[#], Wu JY, Zhang LQ, Huang JF, Zhang Y, Zou X, Liang B*. Iron overload coordinately promotes ferritin expression and fat accumulation in *Caenorhabditis elegans*. *Genetics*, 2016, 203(1): 241-253.
- 10) Zhang YR[#], Wang HZ[#], Zhang JJ[#], Hu Y[#], Zhang LQ, Wu X, Su X, Li TT, Zou XJ*, Liang B*. Cytochrome b5 reductase HPO-19 is required for biosynthesis of polyunsaturated fatty acids in *Caenorhabditis elegans*. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1861(4): 310-319.
- 11) Zhang LQ[#], Zhang ZG[#], Li YH[#], Liao SS, Wu XY, Chang Q, Liang B*. Cholesterol induces lipoprotein lipase expression in a tree shrew (*Tupaia belangeri chinensis*) model of non-alcoholic fatty liver disease. *Sci Rep*, 2015, 5: 15970.
- 12) Ding YH[#], Zou XJ*, Jiang X, Wu JY, Zhang YR, Chen D, Liang B*. Pu-Erh tea down-regulates sterol regulatory element-binding protein and stearyl-CoA desaturase to reduce fat storage in *Caenorhabditis elegans*. *PLoS One*, 2015, 10(2): e0113815.
- 13) Shi X[#], Li J[#], Zou XJ, Greggain J, Rødkær SV, Færgeman NJ, Liang B*, Watts JL*. Regulation of lipid droplet size and phospholipid composition by stearyl-CoA desaturase. *J Lipid Res*, 2013, 54(9): 2504-2514.
- 14) Zhang YR, Zou XJ, Ding YH, Wang HZ, Wu XY, Liang B*. Comparative genomics and functional study of lipid metabolic genes in *Caenorhabditis elegans*. *BMC Genomics*, 2013, 14: 164.



生物毒素与人类疾病学科组

一、学科组简介

学科组成立于 1999 年，立足于云南丰富的有毒动物资源以及动物蛋白肽类活性物质的分子与功能多样性，主要开展以动物活性蛋白肽类为分子探针，作用靶点和分子作用机制为基础和线索，揭示人生理病理机制的系统且具有显著特色的研究。目前学科组的主要研究方向有以下三方面：1) 有毒动物资源挖掘与利用；2) 动物来源的活性蛋白多肽分子的组成、功能及作用机制；3) 相关临床疾病的分子机制解析及药物候选分子的筛选。

二、学科组负责人



张云，中国科学院昆明动物研究所研究员，博导。1984 年获得华东理工大学生物化学理学学士学位；1987 年至 1992 年攻读中国科学院和法国巴斯德研究所合培博士，并于 1992 年获得动物学理学博士学位。1993 年至 1995 年在法国巴斯德研究所进行博士后研究，1995 年至 1997 年在中国科学院昆明动物研究所任副研究员，毒素研究室副主任。1997 至 1998 年在美国新墨西哥大学医学院做访问学者。1998 年 2 月起在中国科学院昆明动物研究所任研究员。1999 年 1 月至今担任中国科学院昆明动物研究所生物毒素与人类疾病学科组长，博士生导师。2014 年起担任中国科学院昆明动物研究所学术委员会主任。国际生物毒素学会亚太地区理事，中国毒理学会生物毒素专业委员会主任，中国生物化学与分子生物学学会天然毒素专业委员会副主任。云南省生物化学与分子生物学学会理事长。2016 年入选云南省云岭学者，获政府特殊津贴专家。

长期从事以动物活性蛋白多肽为分子探针，作用靶点和作用机制为基础和线索，揭示人生理病理机制等方面的研究，已经在国际期刊上发表了 100 余篇 SCI 论文，包括以第一或通讯作者发表的 *PNAS*、*J Biol Chem*、*J Med Chem*、*J Infec Dis*、*Cell Mol Life Sci*、*J Proteom Res* 等论文。任 *Zoological Res* 副主编，国际生物毒素学会会刊 *Toxicon* 唯一中国籍编委，国家食品药品监督管理局新药审评专家。

三、研究团队

学科组现有工作人员 3 人，其中研究员 1 人，副研究员 1 人，助理研究员 1 人；博士研究生 7 人，硕士研究生 9 人。



四、国家及省部级科技奖

- ★ 2013 年获得国家技术发明二等奖 1 项，本单位独立完成
- ★ 2017 年获得云南省自然科学二等奖 1 项，本单位独立完成

五、平台资源

学科组拥有单细胞电生理记录分析系统、Waters 高效液相 (HPLC) 系统、GE AKTA pure 蛋白纯化系统、Biacore 表面等离子共振、显微操作等仪器设备；能够开展天然蛋白多肽的分离纯化与鉴定、体外生物大分子的相互作用、细胞显微注射及离子通道药物筛选研究等。

六、代表性研究成果

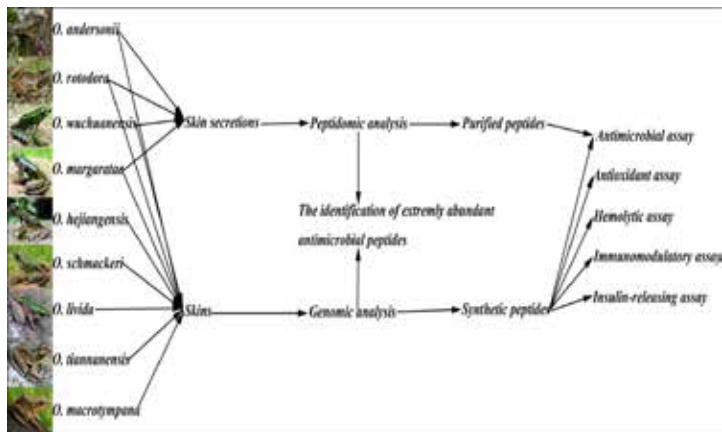
1、探索动物毒素大分子的多样性

肽类因其独特的作用机制使其成为有前景的候选分子用以解决威胁生命的致病菌对传统抗生素的耐药问题。本研究中，我们完成了眼镜蛇毒素组学、蜈蚣功能毒素组学、大蹼铃蟾皮肤多肽组学和臭蛙皮肤多肽组学等相关工作。在此基础上，我们还建立了中国和东南亚地区最具代表性和最为丰富的天然多肽资源库。首先，我们通过多肽组学和基因组学结合的方法对来源于 9 种中国臭蛙皮肤上的抗菌肽进行了表征，共获得了 728 种抗菌肽前体。这 728 种抗菌肽大约占到了目前自然界中发现的总抗菌

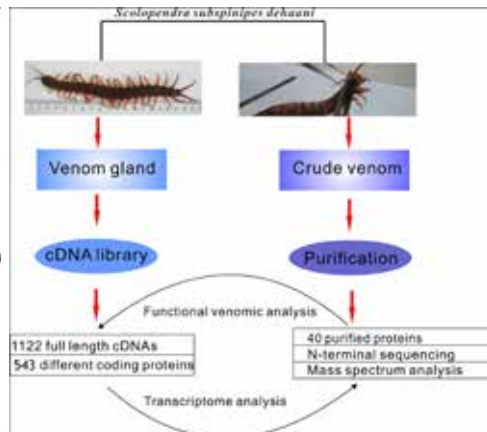
肽的 30%，被分为 97 个不同的家族，其中包括 71 个新家族。我们的发现也证实了两栖类皮肤上抗菌肽分布的多样性，并且为开发新型的肽类抗生素提供了大量的模板 (*J Proteome Res*, 2012)，该文章还被入选“美国化学学会每周重要进展”，并被许多包括 *Cell*、*Science Daily*、*Physics* 等在内的新闻媒体广泛报道。

其次，我们采用转录组学、蛋白质组学分析联合生物学功能实验的方法，对哈氏蜈蚣 (*S. subspinipes dehaani*) 的毒液进行了系统性研究，共克隆得到 1122 条全长 cDNA 序列，这些序列编码了 543 种不同蛋白和多肽。我们的这项工作提供了最大数量的具有医药发展前景的蛋白

或肽类候选分子,并最终揭示了哈氏蜈蚣毒液 的天然本质 (*J Proteome Res*, 2012) 。



多肽组学和基因组学结合的方法对 9 种中国臭蛙皮肤上的抗菌肽进行表征分析



采用转录组、蛋白质组分析结合功能实验的方法,对哈氏蜈蚣的毒液进行了系统性研究

2、脊椎动物孔道形成蛋白与三叶因子复合物的功能研究及机制解析

我们对大蹼铃蟾 (*B.maxima*) 皮肤和血液转录组进行了全面分析,从中获得了丰富的基因转录本数据特别是与免疫相关基因的数据。基于通路预测,我们发现在大蹼铃蟾中,Toll 样受体 (TLRs) 能够识别脂蛋白、肽聚糖、脂多糖或者细菌。而且,我们的结果还表明 NLR-炎症小体-Caspase-1 这条通路在大蹼铃蟾上也是存在的,而在其它的蛙 (包括非洲爪蟾) 中还不清楚 (*DNA Res*, 2014) 。

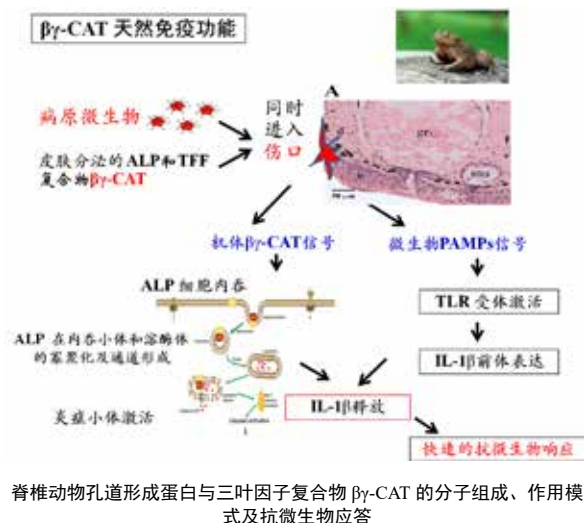
此外,我们在大蹼铃蟾皮肤分泌物中鉴定出一种 72 kDa 的蛋白复合物,该复合物由一个细菌孔道形成毒素 (PFT) 样蛋白 (α 亚基) 和两个三叶因子 (β 亚基) 以 $\alpha\beta_2$ 的形式非共价结合。这个蛋白后被命名为 $\beta\gamma$ -CAT 以反映其结构域组成。我们近期的进展阐明了在大蹼铃蟾和小鼠腹腔感染动物模型上, $\beta\gamma$ -CAT 能显著加速细菌的清除,从而降低了动物死亡率。在体内和体外条件下均可检测到 $\beta\gamma$ -CAT 引起的 NLRP3 炎症小体的激活及 IL-1 β 的快速成熟和释放,后续的研究证实这些现象均是由 $\beta\gamma$ -CAT 在内吞

溶酶体上寡聚化、形成孔道进而引起内吞溶酶体不稳定性增加导致的。我们的发现为研究脊椎动物中其它具有相似抗菌策略、高效分子和作用机制的可能分子的出现提供了线索 (*PNAS*, 2014) 。

在此基础上,我们进一步研究发现: $\beta\gamma$ -CAT 内吞入胞后具有调控细胞内囊泡酸化环境的功能。在宿主免疫防御中,以细胞内病原体单核增生李斯特菌 (*Listeria monocytogenes*) 为模型的研究表明该蛋白复合物可以限制李斯特菌从胞内囊泡的逃逸,并同时激发细胞外排驱逐胞内感染的病原体,有效抵御致死性的李斯特菌感染 (*J Infec Dis*, 2017) 。

基于 $\beta\gamma$ -CAT 作用于靶细胞后被内吞入胞,并在细胞内吞/溶酶体上形成孔道进而调控内吞溶酶体功能的这一特性。我们进一步探索了 $\beta\gamma$ -CAT 在防御微生物感染之外的功能,研究发现: $\beta\gamma$ -CAT 具有激发组织修复的功能。与目前临床上广泛使用的表皮生长因子 (EGF) 相比,该复合物不仅可以通过加快皮肤组织损伤的再上皮

化来促进伤口愈合,还具有减轻创伤水肿,促进无疤痕愈合,同时抵御耐药菌感染的特征(FASEB J, 2019)。

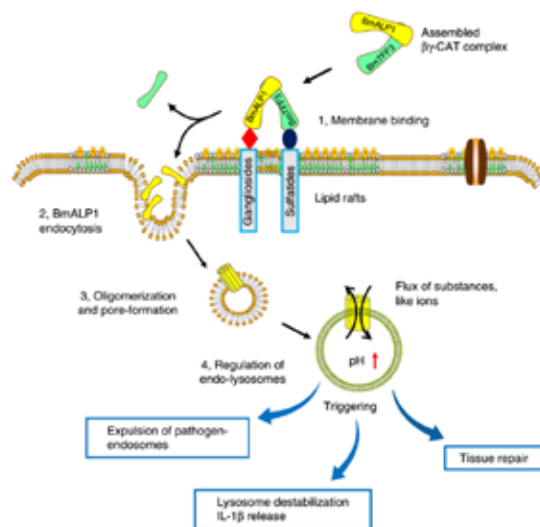


脊椎动物孔道形成蛋白与三叶因子复合物βγ-CAT以一种全新的分子存在形式,独有的作用方式,发挥着极为重要的生理功能。那它的作用靶点及机制是什么呢?我们新近的研究发现:细胞膜上的酸性糖鞘脂(神经节苷脂和硫糖脂)可与βγ-CAT直接相互作用并介导其内吞入胞过

3、蛙皮肤肽解析人生理病理

有趣的是,我们在大蹼铃蟾皮肤分泌物中也鉴定到了游离单链三叶因子(BmTFF2)的存在,功能研究发现BmTFF2可以通过结合并激活蛋白酶激活受体1(PAR1)而引起人血小板激活和聚集。BmTFF2引起的血小板聚集是不依赖于受体的剪切和连接配体的暴露,BmTFF2的血小板聚集活性比PAR激动肽强得多。这些结果促使我们假设:哺乳动物的TFF2也是通过PARs发挥作用。进一步的结果表明人TFF2可以通过PAR4促进细胞迁移。TFF作为黏膜损伤修复的起始者并很大程度上参与了肿瘤的发生

程,进一步研究表明βγ-CAT的aerolysin结构域与神经节苷脂相互作用,而其TFF结构域与硫糖脂相互作用,提出了脊椎动物孔道形成蛋白与细胞膜作用的“双结合”模式。这是关于脊椎动物孔道形成蛋白作用机制的首次详细探索,为研究其它脊椎动物来源的这类蛋白的功能及分子作用机制提供了模板和依据(Commun Biol, 2019)。

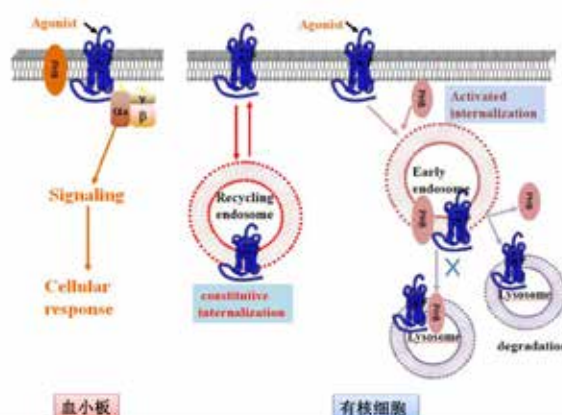


脊椎动物孔道形成蛋白与三叶因子复合物βγ-CAT的作用靶点(神经节苷脂及硫糖脂)、作用模式及产生的应答

发展。可能的TFF受体并没有被明确的鉴定出来,这一直是一个巨大的挑战。我们的发现首次阐述了TFF可以与PAR直接相互作用,这将会帮助我们研究在生理和病理状态下TFF和PAR的功能和分子机制(Cell Mol Life Sci, 2011)。

后续研究中,我们在人的血小板表面检测到了抑素蛋白1(PHB1)和抑素蛋白2(PHB2)的表达。并且在BmTFF2的亲层析、免疫共沉淀和激光共聚焦实验中发现了PHB1和PHB2与PAR1相关。许多证据证实了PHB对于PAR1介导的血小板激活是必需的。我们的研究首次发现PHB是PAR1介导的血小板聚集一个未知

的调节蛋白,以血小板上 PHB 为靶点将有望成为抗血小板治疗中的有效的治疗手段 (*J Thromb Haemosta*, 2012)。此外,我们还发现 PHB1 参与了 PAR1 的激动型内化转运、Erk1/2 磷酸化和 PAR1 的降解。然而,这些调节功能在肿瘤细胞中是异常的。在肿瘤细胞中,PHB1 不能调节 PAR1 的激动型内化转运和 Erk1/2 磷酸化,肿瘤细胞中 PHB1 的高表达抑制了 PAR1 的降解。这些发现为研究 PHB 在肿瘤转移中的角色提供了新的机遇 (*BBA Mol Cell Res*, 2014)。

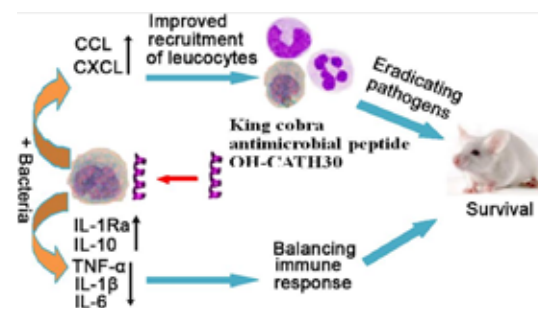


在无核细胞(血小板)及有核细胞中,PHB对PAR的不同调控方式

4、有毒动物来源的活性肽作为潜在的临床药物候选分子

抗生素滥用导致全球出现了众多的耐药菌。因此,很有必要开发新型有效的治疗药物来对抗这些耐药菌引起的感染。我们在眼镜蛇毒中发现了 cathelicidin 型抗菌肽(授权专利: ZL200810058260.9)。由眼镜王蛇蛇毒中分离得到的 cathelicidin 型抗菌肽—OH-CATH30 具有强大的、广谱的、不依赖盐的抗菌活性,并且无明显溶血活性 (*Antimicrob Agents Chemother*, 2012)。在动物模型中,OH-CATH30 因其直接抗菌活性和选择性免疫调节性质使其能够保护小鼠抵御致死性败血症 (*J Med Chem*, 2013)。我们随后研究了 OH-CATH30 对耐药性绿脓杆菌引起的角膜炎的治疗潜能,我们发现当把绿脓杆菌置于 0.5x 的 OH-CATH30 最小

抑菌浓度下培养 25 个亚克隆后,绿脓杆菌并未对 OH-CATH30 产生耐药性。此外,单独应用 OH-CATH30 或联合左氧氟沙星进行治疗,可以显著改善家兔绿脓杆菌引起角膜炎的临床症状 (*Antimicrob Agents Chemother*, 2014)。这些结果表明 OH-CATH30 对于治疗耐药菌引起的感染性疾病是一个非常优秀的候选药物。



眼镜王蛇蛇毒抗菌肽 OH-CATH30 因其具有直接的抗菌活性和选择性的免疫调节特性,使其对于治疗临床耐药菌引起的致死性败血症是有效的

七、代表性论文 (* 代表通讯作者, # 代表共同第一作者)

- 1) Zhang Y, Yu G, Wang Y, Xiang Y, Gao Q, Jiang P, Zhang J, Lee W, Zhang Y*. Activation of protease-activated receptor 1 by a frog trefoil factor and PAR4 by human trefoil factor 2. *Cell Mol Life Sci*, 2011, 68(22): 3771-3780.
- 2) Gao Q, Xiang Y, Chen ZM, Ma XT, Zhang Y*. $\beta\gamma$ -CAT, a non-lens betagamma-crystallin and trefoil factor complex, induces calcium-dependent platelet apoptosis. *Thromb Haemost*, 2011, 105(5): 846-

- 854.
- 3) Jiang Y[#], Li Y[#], Lee WH[#], Xu X, Zhang Y, Zhao R, Zhang Y*, Wang W*. Venoms of two Elapid snakes (*Bungarus multicinctus* and *Naja atra*) and their evolution patterns. **BMC Genomics**, 2011, 12: 1.
- 4) Yang XW, Lee WH*, Zhang Y*. Extremely abundant antimicrobial peptides existed in the skins of nine kinds of Chinese odorous frogs. **J Proteome Res**, 2012, 11(1): 306-319.
- 5) Zhang Y, Wang YJ, Xiang Y, Lee WH, Zhang Y*. Prohibitins are involved in protease-activated receptor 1-mediated platelet aggregation. **J Thromb Haemosta**, 2012, 10(3): 411-418.
- 6) Li SA, Lee WH*, Zhang Y*. Efficacy of OH-CATH30 and its analogs against drug-resistant bacteria in vitro and in mouse models. **Antimicrob Agents Chemother**, 2012, 56(6): 3309-3317.
- 7) Liu ZC[#], Zhang R[#], Zhao F[#], Chen ZM, Liu HW, Wang YJ, Jiang P, Zhang Y, Wu Y, Ding JP*, Lee WH*, Zhang Y*. Venomics and transcriptomic analysis of centipede *Scolopendra subspinipes dehaani*. **J Proteome Res**, 2012, 11(12): 6197-6212.
- 8) Li SA, Xiang Y, Wang YJ, Liu J, Lee WH, Zhang Y*. Naturally occurring antimicrobial peptide OH-CATH30 protects against sepsis by regulating host innate immune responses. **J Med Chem**, 2013, 56(22): 9136-9145.
- 9) Zhao F, Yan C, Wang X, Yang Y, Wang GY, Lee WH, Xiang Y*, Zhang Y*. Comprehensive transcriptome profiling and functional analysis of the frog (*Bombina maxima*) immune system. **DNA Res**, 2014, 21(1): 1-13.
- 10) Li SA[#], Liu J[#], Xiang Y, Wang YJ, Lee WH*, Zhang Y*. The antimicrobial peptide OH-CATH30 as a potential therapy for antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa* keratitis. **Antimicrob Agents Chemother**, 2014, 58(6): 3144-3150.
- 11) Xiang Y[#], Yan C[#], Guo XL, Zou KF, Li SA, Gao Q, Wang X, Lee WH, Zhang Y*. Host-derived pore-forming toxin-like protein and trefoil factor complex protects the host against microbial infection. **PNAS**, 2014, 111(18): 6702-6707.
- 12) Wang YJ[#], Guo XL[#], Li SA, Zhao YQ, Liu ZC, Lee W, Xiang Y*, Zhang Y*. Prohibitin is involved in the activated internalization and degradation of protease-activated receptor 1. **BBA-Mol Cell Res**, 2014, 1843(7): 1393-1401.
- 13) Li SA[#], Liu L[#], Guo XL, Zhang YY, Xiang Y, Wang QQ, Lee WH, Zhang Y*. Host pore-forming protein complex neutralizes the acidification of endocytic organelles to counteract intracellular pathogens. **J Infect Dis**, 2017, 215(11): 1753-1763.
- 14) Gao ZH, Deng CJ, Xie YY, Guo XL, Wang QQ, Liu LZ, Lee WH, Li SA*, Zhang Y*. Pore-forming toxin-like protein complex expressed by frog promotes tissue repair. **FASEB J**, 2019, 33(1): 782-795.
- 15) Guo XL[#], Liu LZ[#], Wang QQ[#], Liang JY, Lee WH, Xiang Y, Li SA*, Zhang Y*. Endogenous pore-forming protein complex targets acidic glycosphingolipids in lipid rafts to initiate endolysosome regulation. **Commun Biol**, 2019, 2: 59.



天然药物功能蛋白质组学学科组

一、学科组简介

学科组成立于 2004 年，主要开展天然药物与多肽组学研究，涉及天然药物来源的活性多肽 / 蛋白结构、功能、作用机制基础、应用研究及人类疾病机理研究和新药研发。

二、学科组负责人



赖仞，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，云南省发改委天然活性多肽工程实验室主任，云南省活性多肽研究与利用重点实验室主任，*J Venom Res* 副主编。主要从事天然药物来源的活性多肽与活性蛋白组学、功能、作用机制研究，基于天然活性多肽的分子改造和药物研发。先后在 *Immunity*、*Chem Rev*、*Nat Immunol*、*Mol Cell Proteomics*、*Nat Commu*、*Plos Biology*、*PNAS* 等刊物发表论文 180 余篇，申请发明专利 90 多项。2004 年入选中国科学院“百人计划”、2011 年获得中国青年科技奖、2010 年获谈家桢生命科学奖、王宽诚西部突出贡献奖、2010 年中科院 10 大杰出青年称号、2017 年获得全国创新争先奖状。

三、研究团队

学科组现有工作人员 13 人，其中研究员 2 人，副研究员 3 人，高级实验师 1 人，助理研究员 6 人，研究实习员 1 人；博士研究生 6 人，硕士研究生 10 人。



四、国家及省部级科技奖

★ 2013 年获国家技术发明奖二等奖 1 项，本单位独立完成。

★ 2018 年获云南省自然科学奖一等奖 1 项，本单位独立完成。

★ 2009 年获云南省自然科学奖二等奖 1 项，本单位独立完成。

★ 2008 年获云南省自然科学奖一等奖 1 项，本单位独立完成。

五、平台资源

学科组拥有活性多肽纯化、结构测定平台；离子通道研究平台；血栓、疼痛、自身免疫药、感

染等疾病药效学评价平台。能够开展活性多肽挖掘、离子通道结构功能、血栓等疾病机理研究和新药研发。

六、代表性研究成果

1. 吸血动物生存适应的分子策略

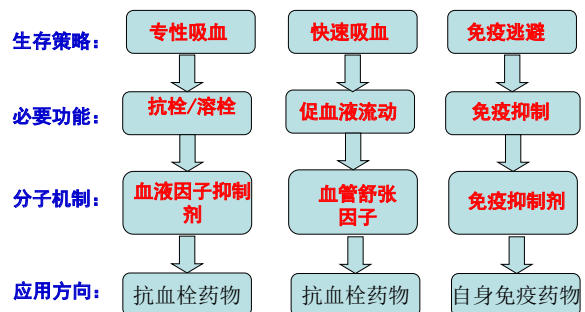
寄生动物往往是非致死性猎食者、兼具鲜明的捕食与抑制宿主免疫特性，是研究种间关系的重要模型，但是其与宿主互作等生理适应性机制还大量未知。多数寄生动物与宿主互作的界面是其唾液腺，团队通过对吸血节肢动物唾液腺毒液成分的系统研究、揭示其毒液成分主要通过抑制宿主免疫和凝血系统而实施逃避宿主免疫应激、重复吸血等生态适应策略。如埃及伊蚊通过其毒液成分抑制宿主淋巴毒素受体而对抗宿主免疫应激，并在宿主吸血部位造成局部免疫低下，协助病原体传播 (*Nat Immunol* 2018)。

牛虻通过其唾液腺分子群 (*Mol Cell Proteomics*

2008; *MCP* 2009; *Hypertension* 2013) 抑制宿主凝血系统、阻止伤口凝血等策略而快速吸食宿主血液，这类凝血因子抑制剂与其宿主对应物高度类似，为适应性协同演化分子机制的揭示提供了新例证。

牛虻生存策略

- 专性吸血
- 快速吸血
- 免疫逃避

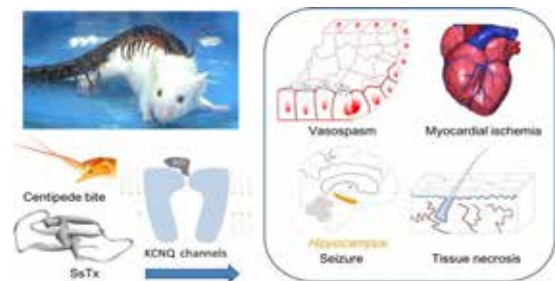


牛虻适应吸血生活的策略

2. 有毒节肢动物活性物质多样性和高效捕食和防御的分子策略

蜈蚣、蝎子等有毒节肢动物体型小，但捕食能力强，属致命性捕食者，但赋予其强大捕食能力的生理机制尚不清楚。这类有毒动物通过其毒液成分快速干预猎物神经、呼吸、运动和循环等基本生命系统使猎物失去抵抗能力（失能）而实施高效捕食，起到四两拨千斤的效果。它们主要通过以下策略使猎物失能：1）干预猎物的伤害感知系统，如它们通过毒素抑制猎物痛觉感受器（如钠通道）、麻醉猎物而实施捕食 (*MCP* 2012; *PNAS* 2013)，或通过毒素高效激活猎物痛觉感受器 TRPV1 使猎物产生剧烈疼痛、失去抵抗能力 (*Nat Commun* 2015; *Sci Adv*

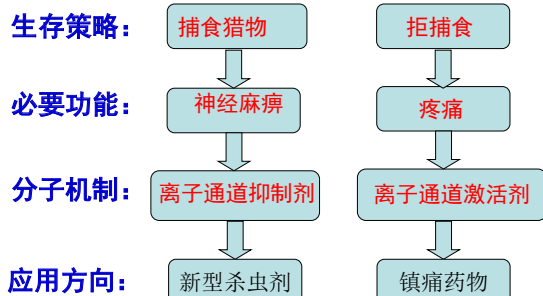
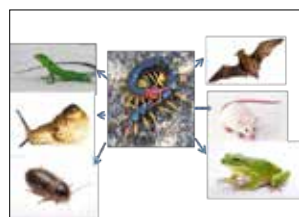
2017)。2）干预猎物基本生命系统，如通过毒素抑制猎物 KCNQ 钾通道而导致猎物呼吸、运动麻痹并使猎物失能 (*PNAS* 2018)。该工作通过整合生物学研究手段探索有毒节肢动物高效捕食的分子策略，揭示它们生态适应的生理学机制。



蜈蚣毒素 SsTx 通过阻断 KCNQ 导致多器官毒性

蜈蚣生存策略

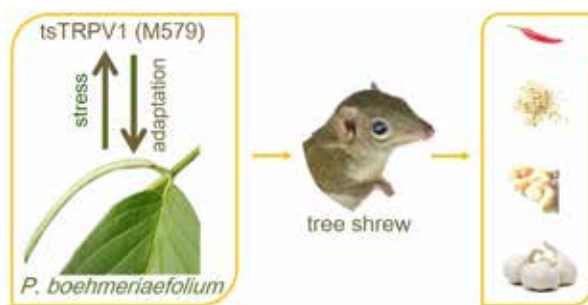
- 捕食多种猎物；
- 防御捕食者；



蜈蚣适应捕食和防御的策略

3、树鼩食性适应分子机制和两栖动物防御性生理生态学机制

某些猎食者对生物毒素产生了抗性而可以捕食产毒猎物或有的猎物利用毒素阻止猎食者，但相应生理机制基本未知。团队发现树鼩的辣椒素受体发生了单点突变而对辣椒素这一生物毒素产生抗性、并可摄食其生境中的胡椒属植物芦子藤，且也能摄食辣椒，这是已知唯一可主动摄食辣椒的哺乳动物。树鼩与辣椒起源地完全隔离，但其生境中胡椒属植物很可能为其适应辣椒素提供了选择压力。该工作为动植物互作机制及生物地理学研究提供了新范式（*PLoS Biol* 2018）。



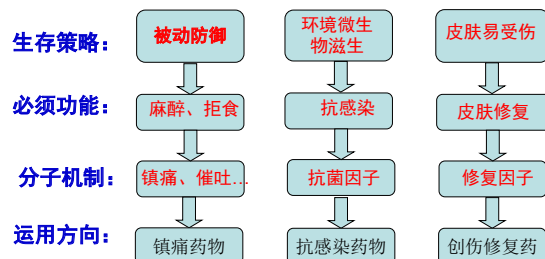
树鼩 TRPV1 579 位点突变使树鼩能够耐受辛辣食物

两栖动物易受捕食者、病原菌和非生物性伤害，赖仞团队发现它们可通过毒液阻止外界伤害、

实施防御。从两栖动物毒液识别近 500 种抗菌肽（占已知两栖动物抗菌肽总数约 50%）以阻止病原菌感染（*Mol Cell Proteomics* 2007）；还发现它们利用神经毒以阻止捕食者（*JBC* 2009）；发现具快速清除氧化自由基能力的抗氧化多肽并命名为第三套抗氧化系统（*MCP* 2009; *Free Radic Biol Med* 2010）；揭示两栖动物利用伤口修复肽促进伤口快速愈合与再生（*FASEB* 2014），被 *Chemical Reviews* 特邀撰写两栖动物生态适应生理学基础和机制的长篇综述、被评为该领域百科全书（*Chem Rev* 2015）。

两栖动物防御策略

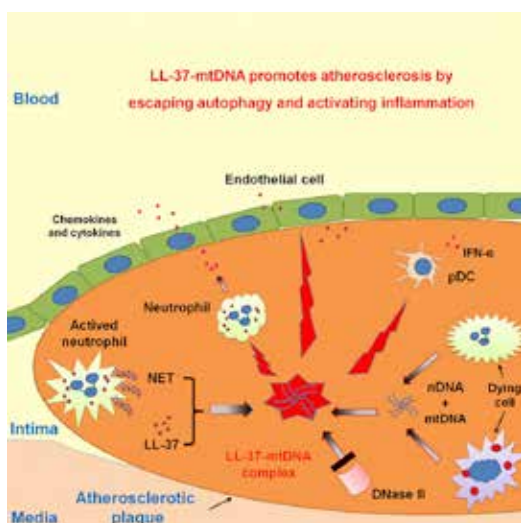
- 被动防御，众多生物的捕食对象；
- 皮肤裸露，无保护；
- 皮肤脆弱，易受伤（感染、辐射、外伤...）；
- 生活环境中微生物滋生



两栖动物防御策略分子机制

4、以活性多肽为工具，开展疾病机理和新药研发

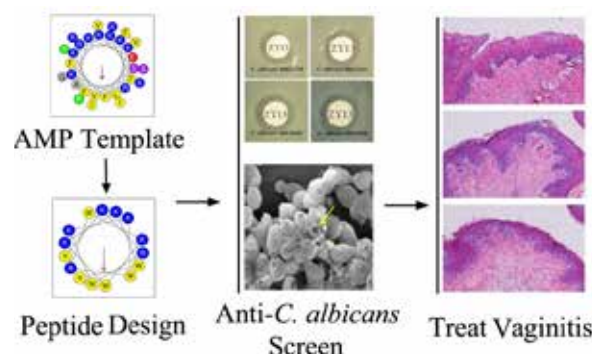
动物生态适应主要体现在身体构造、行为和生理适应三个层面。动物毒液成分通过干预“敌人”生理活动而实施捕食和防御等生理生态学策略；毒液成分的作用靶标往往就是药物靶标，同时指导新药研发。以动物毒素为研究工具探索动脉粥样硬化，溃疡性结肠炎，银屑病等疾病机理（*Immunity* 2015; *EBioMedicine* 2016; *Science Bulletin* 2018; *JMC* 2016; *JMC* 2013）。



LL-37-mtDNA 逃避自噬并引发炎症反应导致动脉粥样硬化

还利用动物毒素分子研发工具药物，其中 2

个工具药物 (RHT-3832-PI, STS-700) 已实现全球销售。团队与企业合作，将蛇毒来源的抗菌肽开发成广谱抗菌药物，并获 1.1 类新药 I-III 期临床批文 (CXHL1700235)。

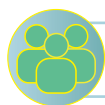


以天然来源的抗菌肽为模板设计新型抗耐药菌药物

七、代表性论文 (* 代表通讯作者, # 代表共同第一作者)

- 1) Luo L[#], Li B[#], Wang S[#], Wu F, Wang X, Liang P, Ombati R, Chen J, Lu X, Cui J, Lu Q, Zhang L, Zhou M*, Tian C*, Yang S*, Lai Ren*. Centipedes subdue giant prey by blocking KCNQ channels. *PNAS*, 2018, 115(7): 1646-1651.
- 2) Jin L[#], Guo X[#], Shen C[#], Hao X[#], Sun P, Li P, Xu T, Hu C, Rose O, Zhou H, Yang M, Qin CF, Guo J, Peng H, Zhu M, Cheng G*, Qi X*, Lai Ren*. Salivary factor LTRIN from *Aedes aegypti* facilitates the transmission of Zika virus by interfering with the lymphotoxin- β receptor. *Nat Immunol*, 2018, 19(4): 342-353.
- 3) Han Y[#], Li B[#], Yin TT[#], Xu C, Ombati R, Luo L, Xia Y, Xu L, Zheng J, Zhang Y, Yang F, Wang GD*, Yang S*, Lai Ren*. Molecular mechanism of the tree shrew's insensitivity to spiciness. *PLoS Biol*, 2018, 16(7): e2004921.
- 4) Yang S[#], Yang F[#], Zhang B[#], Lee BH, Li B, Luo L, Zheng J*, Ren Lai*. A bimodal activation mechanism underlies scorpion toxin-induced pain. *Sci Adv*, 2017, 3: e1700810.
- 5) Jin L[#], Bai X[#], Luan N, Yao H, Zhang Z, Liu W, Chen Y, Yan X, Rong M, Lai Ren*, Lu Q*. A designed tryptophan-and lysine/arginine-rich antimicrobial peptide with therapeutic potential for clinical antibiotic-resistant *Candida albicans* vaginitis. *J Med Chem*, 2016, 59(5): 1791-1799.
- 6) He X[#], Shen C[#], Lu Q[#], Li J, Wei Y, He L, Bai R, Zheng J, Luan N, Zhang Z, Rong M*, Lai Ren*. Prokineticin 2 plays a pivotal role in psoriasis. *EBioMedicine*, 2016, 13: 248-261.
- 7) Yang S[#], Yang F[#], Wei N[#], Hong J, Li B, Luo L, Rong M, Yarov-Yarovoy V, Zheng J*, Wang K*, Lai

- Ren*. A pain-inducing centipede toxin targets the heat activation machinery of nociceptor TRPV1. *Nat Commun*, 2015, 6: 8297.
- 8) Xu X, Lai Ren*. The chemistry and biological activities of peptides from amphibian skin secretions. *Chem Rev*, 2015, 115(4):1760-1846.
- 9) Zhang Z[#], Meng P[#], Han Y, Shen C, Li B, Hakim MA, Zhang X, Lu Q, Rong M, Lai R*. Mitochondrial DNA-LL-37 complex promotes atherosclerosis by escaping from autophagic recognition. *Immunity*, 2015, 43(6): 1137-1147.
- 10) Mu L[#], Tang J[#], Liu H[#], Shen C, Rong M, Zhang Z, Lai Ren*. A potential wound-healing-promoting peptide from salamander skin. *FASEB J*, 2014, 28(9): 3919-3929.
- 11) Yang S[#], Xiao Y[#], Kang D[#], Liu J, Li Y, Undheim EA, Klint JK, Rong M*, Lai Ren*, King GF*. Discovery of a selective NaV1.7 inhibitor from centipede venom with analgesic efficacy exceeding morphine in rodent pain models. *PNAS*. 2013, 110(43): 17534-17539.
- 12) An S[#], Chen L[#], Long C[#], Liu X, Xu X, Lu X, Rong M, Liu Z, Lai Ren*. Dermatophagoides farinae allergens diversity identification by proteomics. *Mol Cell Proteomics*, 2013, 12(7): 1818-1828.
- 13) Yang S[#], Liu Z[#], Xiao Y[#], Li Y, Rong M, Liang S, Zhang Z, Yu H, King GF*, Lai Ren*. Chemical punch packed in venoms makes centipedes excellent predators. *Mol Cell Proteomics*, 2012, 11(9): 640-650.
- 14) Ma D[#], Wang Y[#], Yang H[#], Wu J, An S, Gao L, Xu X, Lai Ren*. Anti-thrombosis repertoire of blood-feeding horsefly salivary glands. *Mol Cell Proteomics*, 2009, 8: 2071-2079.
- 15) Yang H[#], Wang X[#], Liu X[#], Wu J, Liu C, Gong W, Zhao Z, Hong J, Lin D, Wang Y, Lai Ren*. Antioxidant peptidomics reveals novel skin antioxidant system. *Mol Cell Proteomics*, 2009, 8: 571-583.



离子通道药物研发中心

一、中心简介

神经生物学、生物物理及结构生物学领域，主要从事离子通道的结构、功能、调节、疾病机理、活性分子筛选及药物研发等方面的研究，重点聚焦在与人类重大疾病（包括心脏病、高血压、糖尿病、疼痛、癫痫、老年痴呆、癌症等）相关的离子通道。研究目标包括：1）揭示离子通道作为分子机器的工作机理；2）阐明离子通道疾病的发生、发展规律与机理；3）筛选以离子通道为靶点的活性天然分子，发掘具有药物应用前景的先导分子。

二、中心负责人



杨建，中国科学院昆明动物研究所研究员，博导。自1978年起至今，先后在北京大学（学士）、中国科学院上海脑研究所（硕士）、美国西雅图华盛顿大学（博士）、斯坦福大学（博后）、加州大学旧金山分校（博后）等高等学府学习深造，1997年任美国哥伦比亚大学生物科学系助理教授，2002年任副教授，2009年任教授。2011.03-至今，中国科学院昆明动物研究所客座研究员。以第一作者或通讯作者在 *Nature*、*Nature Neuroscience*、*Neuron*、*PNAS*、*Nat Struc Mol Biol* 等国际著名学术期刊上发表多篇论文。首次发现 PIP2 对 VGCCs 的调控，解析首个 VGCCs β 亚基晶体结构；首次发现年龄及活性依赖的 VGCCs 水解全新调控形式；首次揭示 PKD/TRPP 复合体通道形成及组装机制；首次解析真核生物全长 CNG 通道高分辨率结构及全长 TRPML3 通道在开放、关闭及低 pH 抑制下的结构；首次发现冰片的分子靶点及作用机制。自2011年昆明动物研究所组建实验室以来，依托云南省丰富物种资源及科研财政支持，建成离子通道细胞模型、活性分子筛选及毒理检测技术平台，初步建立膜蛋白研究技术平台，构建多种人类疾病相关动物模型。

曾担任美国国立卫生研究院（NIH）的基金评委，*Biophysical Journal*、*Channels*、*Journal of Physiology*、*Zoological Research* 的编委。

三、研究团队

学科组现有工作人员4人，其中研究员2人，副研究员2人，助理研究员1人，博士研究生2人，硕士研究生1人。

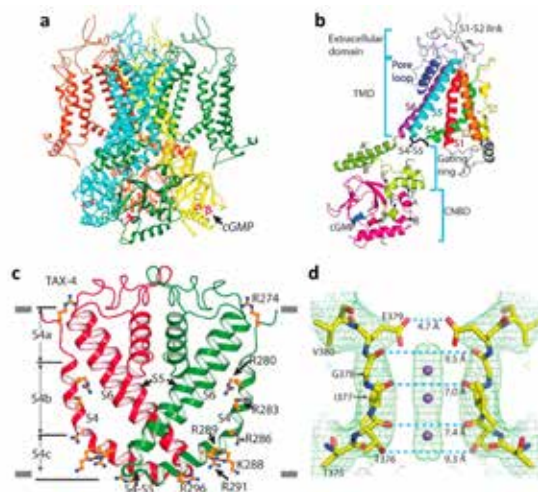


四、代表性研究成果

1、解析环核苷酸门控离子通道的高分辨率三维结构

生物体在将外界的光学信号和气味化学信号转变为生物电信号的过程中，CNG 通道起着关键的信号转换的作用。在感光器中，光子激活感光色素，降低细胞内环鸟苷单磷酸（cGMP）的浓度，关闭 CNG 通道，最终导致细胞膜超极化。在嗅觉感受神经元中，气味分子激活嗅觉受体，增加胞内环腺苷单磷酸（cAMP）浓度，打开 CNG 通道，导致细胞膜去极化。CNG 通道一旦功能失常就会导致视觉和嗅觉系统疾病。研究人员通过使用单颗粒冷冻电子显微镜（cryo-EM），首次获得了秀丽隐杆线虫 CNG 通道结合 cGMP 的开放状态的 3.5Å 分辨率的三维结构。这一结构揭示 CNG 通道有一个不寻常的类电压感受结构域（VSLD）。通道蛋白 C 端连接体（C-linker）连接 S6 跨膜区和环核苷酸结合结构域（CNBD），并且和 VSLD 及孔道结构域（pore domain）直接作用，形成所谓的“门控环”。此“门控环”是介导环核苷酸结合所引起的 CNG 通道开放的关键结构。CNG 通道的离子选择性过滤器是由谷氨酸的羧基侧链和三个羧基氧构成的环排列而成。这一研究工作是首次获得真核生物 CNG 通

道高分辨率全长结构，揭示了有别于其它通道的新的结构特征，比如独特的三级和四级结构和特殊的类电压感受结构域。这些标志性特征揭示了胞质中的功能结构域是如何与跨膜结构域相互作用的，为 CNG 通道缺失电压依赖性提供了依据，为了解环核苷酸门控机制提供了结构基础，为致病突变导致通道功能失常的原因提供了线索。这一研究不仅是 CNG 通道研究领域的重大突破，也是更广泛离子通道领域的重要进展。



a: CNG 通道四聚体结构，视角平行于细胞膜；b: CNG 通道单体结构；c: 非经典的 S4 跨膜区；d: 离子选择性过滤器结构的局部放大

2、解密溶酶体相关疾病关键蛋白 TRPML1 调控机制

溶酶体功能缺陷直接导致生物大分子不能正常降解而在溶酶体中贮积，其结果是溶酶体随之发生肿胀，细胞也变得臃肿失常，细胞功能受到严重影响，最终导致疾病，称为溶酶体贮积症。IV 型粘脂质贮积症（MLIV）为溶酶体贮积症的一种，其症状表现为智力发育迟缓、眼功能异常（如视网膜变性，角膜混浊）、铁

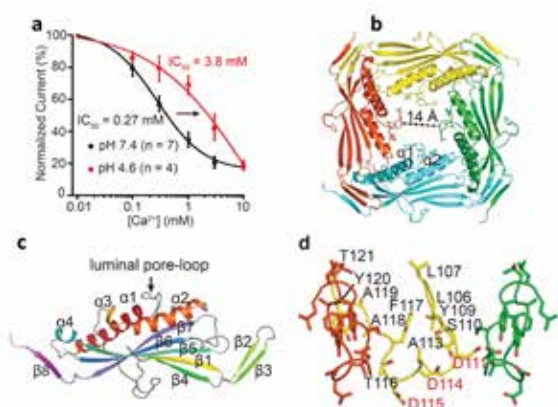
和胃酸缺乏。研究发现瞬时受体电位通道成员 TRPML1 是 MLIV 的遗传致病决定性因素，多达 20 余种 TRPML1 基因突变可导致 MLIV。TRPML1 主要定位在后期内涵体和溶酶体，该通道具有一些非常重要的特征：如受 pH 和 Ca^{2+} （溶酶体内 pH 值约为 4.5，含 0.5 mM Ca^{2+} ）调节，通透 Ca^{2+} 和 Fe^{2+} （溶酶体含高浓度的此类

二价离子)等。然而,这些特征的分子和生物物理机制是否对 TRPML1 在溶酶体中的生理功能起至关重要的作用,以及溶酶体贮积症相关基因突变所造成的 TRPML1 功能失调的分子机制目前尚不清楚。为了了解钙离子和酸性 pH 对 TRPML1 调控的机制,研究人员重点研究了该通道第 I、II 跨膜片段(TM1 和 TM2)之间的一个长连接片段 I-II linker,此结构域内的 3 种氨基酸点突变均会导致 MLIV。我们获得了 I-II linker 在三种不同 pH 值下的晶体结构,这三种 pH 对应于溶酶体、后期内涵体和细胞表面膜的 pH 值。结构显示 I-II linker 为旋转对称的四聚体,四聚体中央形成一个直径为 14 Å 的腔孔(luminal pore),通过由 16 个氨基酸残基组成的腔孔环连接。钙离子和质子作用于此腔孔,从而双重调控 TRPML1 通道活性,符合溶酶体内的低 pH 值和高浓度钙离子的理化特征。随后我们使用冷冻电镜对这一结构进行进一步验证,获得全长 TRPML1 的胞外域分辨率为 5.28 Å 的结构。

3、解析溶酶体钙离子通道 TRPML3 在不同状态下的三维结构

细胞吞途径对胞内信号传导及细胞生理反应具有重要作用。内涵体及溶酶体中存在的多种离子通道对胞吞途径具有调控作用,其中主要分布于溶酶体及内涵体中的 TRPML 离子通道对细胞膜转运、细胞自噬、胞吐作用及维持离子平衡具有至关重要的作用。研究发现瞬时受体电位通道成员 TRPML1 是 MLIV 的遗传致病决定性因素,多达 20 余种 TRPML1 基因突变可导致 MLIV。另外,小鼠中的两个自发性功能增强型 TRPML3 突变体(A419P 及 I362T)能够导致听觉丧失及毛色弱化的生理表型,这些研究表明 TRPML1 与 TRPML3 通道在细胞生理过

此胞外域绝大部分由 I-II linker 组成,是一个四聚体,且中心有一个很大的孔,这一结构与 I-II linker 的晶体结构高度吻合,表明 I-II linker 的片段晶体结构的正确性。此外,MLIV 致病突变会改变这一结构域的结构并且导致 TRPML1 通道蛋白的细胞内运输发生错误。这一研究首次为了解 TRPML1 这一重要蛋白的调控,组装,功能以及 MLIV 致病的分子机理提供了结构基础,具有重要的科学意义,也为 MLIV 的治疗



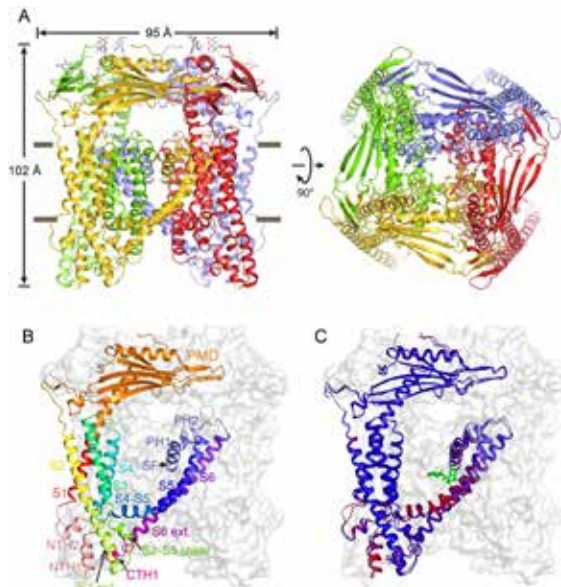
a: 钙离子和 pH 值对 TRPML1 通道的双重调节; b: 从膜上方所视的 TRPML1 通道 I-II linker 的四聚体结构; c: 从膜上方所视的 I-II linker 单体结构; d: 腔孔环结构的局部放大

程中发挥重要作用。在正常细胞生理条件下, TRPML3 通道能够受到多种因素调控: PI(3,5)P2 激活 TRPML3 通道, TRPML3 通道活性能够分别被酸性 pH、Na⁺ 及 PI(4,5)P2 抑制。此外多种合成小分子如 ML-SA1 能特异性激活 TRPML 通道,这些激动剂对 TRPML 通道生理功能研究具有重要性。

为了更深入了解 TRPML 通道功能及调控的分子机制,通过使用单颗粒冷冻电子显微镜(cryo-EM),研究人员成功解析了全长人源性 TRPML3 离子通道在关闭状态、激动剂结合导致的开放状态及低 pH 抑制状态下的高分辨率

(分别为 4.06、3.62 及 4.65 Å) 结构。三维结构显示激动剂 ML-SA1 结合于跨膜结构域 S5 与 S6 之间并诱导打开 S6 的门控组件。结构也显示了多个独特的结构特点：多囊蛋白-粘脂蛋白结构域 (polycystin-mucolipin domain, PMD) 构成细胞器内腔帽子 (luminal cap) 结构, S1 跨膜螺旋段延伸至该帽子结构, 与一个螺旋段连为一体, 构成“门控杆” (gating rod), 直接与腔孔环 (luminal pore loop) 连接, 而此腔孔环在酸性 pH 条件下发生剧烈的构象变化; 跨膜螺旋段 S2 延伸至胞内侧并与多个胞内侧结构区相互作用, 构成“门控把手” (gating knob)。结合电生理实验结果, 这些独特的结构特征提示了一种新的通道调控机制, 即腔内低 pH 及其它生理调控因子 (如 PIP2), 通过导致 S1 及 S2 的构象变化, 对 TRPML3 通道功能进行调节。这一工作揭示了 TRPML3 通道全新的结构特点及通道

激活与调控中发生的构象变化, 为进一步研究 TRPML3 通道调控机制提供了结构基础, 为了解致病突变导致通道功能异常的原因提供了线索。

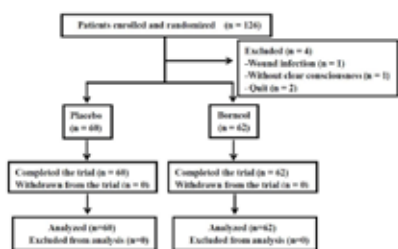


A: TRPML3 通道四聚体结构, 视角平行于细胞膜 (左) 或从膜上方所视 (右); B: 从膜上方所视的 TRPML3 单体结构; C: 关闭与开发状态下的 TRPML3 单体结构比较

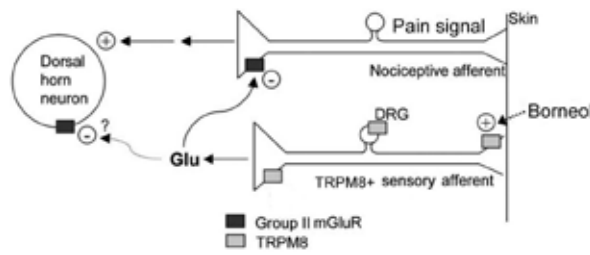
4. 传统中药冰片外用镇痛作用的临床和作用机制研究

我们和上海长征医院合作, 首次开展了符合国际标准的冰片临床研究 (参加临床实验总人数达 122 人)。通过随机分组的以安慰剂组为对照的双盲临床实验, 证明外用冰片对术后病人的伤口疼痛有良好的镇痛作用。随后通过对疼痛信号传导通路上不同分子靶点的筛选, 证明外周神经元上 TRPM8 离子通道是迄今为止发现的哺乳动物体内对冰片最为敏感的靶

点。通过进一步建立小鼠疼痛模型、敲除小鼠 TRPM8 基因和药理学阻断实验, 证明外用冰片的镇痛作用主要是由 TRPM8 通道介导。冰片激活 TRPM8 外周神经元后, 进而激活脊髓背角突触前代谢型谷氨酸受体, 最终导致疼痛神经信号传递的抑制。此外, 动物实验还表明, 和同为 TRPM8 激动剂的薄荷醇相比, 冰片镇痛作用更专一, 刺激性更小。这一研究通过严格的临



冰片外用镇痛作用临床研究流程



冰片镇痛作用机制模式

床研究证实冰片的临床疗效，通过现代研究技术方法揭示其作用原理，对推动冰片这一古老中药的现代化和走向世界具有重要意义。此研究也表明，基于对传统中医药的价值的尊重，把现代科学技术手段用于中医药研究，具有可行性和现实意义。

五、代表性论文（* 代表通讯作者，# 代表共同第一作者）

- 1) Dong F[#], Jiang H[#], Yang L, Gong Y, Zi C, Yang D, Ye C, Li H, Yang J*, Nian Y*, Zhou J, Hu J*. Valpotriates from the roots and rhizomes of *Valeriana jatamansi* Jones as novel N-type calcium channel antagonists. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 885.
- 2) Wan LS[#], Nian Y[#], Peng XR, Shao LD, Li XN, Yang J, Zhou M*, Qiu MH*. Pepluanols C-D, two diterpenoids with two skeletons from *Euphorbia peplus*. *Org Lett*, 2018, 20(10): 3074-3078.
- 3) Zhou X, Li M, Su D, Jia Q, L Hi, Li X[#], Yang J[#]. Cryo-EM structures of the human endolysosomal TRPML3 channel in three distinct states. *Nat Struct Mol Biol*, 2017, 24(12): 1146-1154.
- 4) Jiang HH*, Dong FW*, Zhou J, Hu JM[#], Yang J[#], Nian Y*. Cav2.2 and Cav3.1 calcium channel inhibitors from *Valeriana jatamansi* Jones. *RSC Adv*, 2017, 7: 45878-45884.
- 5) Zhang ZJ*, Nian Y*, Zhu QF, Li XN, Su J, Wu XD, Yang J[#], Zhao QS[#]. Lycoplanine A, a C16N Lycopodium alkaloid with a 6/9/5 tricyclic skeleton from *Lycopodium complanatum*. *Org Lett*, 2017, 19(17): 4668-4671.
- 6) Wang S*, Zhang D, Hu J, Jia Q, Xu W, Su D, Song H, Xu Z, Cui J, Zhou M, Yang J*, Xiao J*. A clinical and mechanistic study of topical borneol-induced analgesia. *EMBO Mol Med*, 2017, 9(6): 802-815.
- 7) Li M[#], Zhang WK[#], Benven NM, Zhou X, Su D, Li H, Wang S, Michailidis IE, Tong L, Li X, Yang J*. Structural basis of Ca²⁺/Ph dual regulation of the endolysosomal Ca²⁺ channel TRPML1. *Nat Struct Mol Biol*, 2017, 24(12): 205-213.
- 8) Li M[#], Zhou X[#], Wang S[#], Michailidis I, Gong Y, Su D, Li H, Li X*, Yang J*. Structure of a eukaryotic cyclic nucleotide-gated channel. *Nature*, 2017, 542(7639): 60-65.
- 9) Su D*, Nian Y*, Zhang F*, Hu J, Cui J, Zhou M, Yang J[#], Wang S[#]. Thiazolidine reacts with thioreactive biomolecules. *Free Radic Biol Med*, 2017, 104: 272-279.
- 10) Li L*, Li H*, Peng XR, Hou B, Yu MY, Dong JR, Li XN, Zhou L, Yang J[#], Qiu M[#]. (±)-Ganoapplanin, a pair of meroterpenoid dimers from *Ganoderma applanatum*. *Org Lett*, 2016, 18: 6078-6081.
- 11) Su D*, Zhao H*, Hu J*, Tang D, Cui J, Zhou M, Yang J[#], and Wang S[#]. TRPA1 and TRPV1 mediate the iodine antiseptics associated pain and allergy. *EMBO Reports*, 2016, 17: 1422-1430.
- 12) Wan LS*, Nian Y*, Ye CJ, Shao LD, Peng XR, Geng C, Zuo Z, Li XN, Yang J, Zhou M[#], and Qiu, M[#]. Three minor diterpenoids with three unprecedented carbon skeletons from *Euphorbia peplus*. *Org Lett*, 2016, 18: 2166-2169.
- 13) Zhou FJ, Nian Y, Yan Y, Gong Y, Luo Q, Zhang Y, Hou B, Zuo ZL, Wang SM, Jiang HH, Yang J[#], and Cheng YX[#]. Two new classes of T-type calcium channel inhibitors with new chemical scaffolds from *Ganoderma cochlear*. *Org Lett*, 2015, 17: 3082-3085.

大事记

- ★ 2009年2月28日，重点实验室挂牌仪式暨第一届学术委员会第一次会议在昆明动物所举行。
- ★ 2010年7月19日上午，云南省科技厅基础研究处毕红处长率验收专家组一行对“云南省动物模型与人类疾病机理重点实验室”进行了验收。
- ★ 2010年7月23日24日，重点实验室第一届学术委员会第二次会议在云南丽江举行。出席会议的学术委员有裴钢院士、张亚平院士、陈新文研究员、牛立文教授、田志刚教授、丁玉强教授、李玛琳教授、黄云超教授、徐林研究员、郑永唐研究员、姚永刚研究员和张云研究员。中国科学院生物局生物医学处王丽萍处长应邀出席该会议。重点实验室赖仞研究员、张华堂研究员、曹毅研究员、梁斌研究员和吕龙宝工程师列席会议。
- ★ 2011年4月15-16日，“中国科学院动物模型与人类疾病机理重点实验室暨植物化学与西部植物资源持续利用国家重点实验室学术交流会”在昆明举行，来自两个重点实验室的近30位研究员参加了本次会议。科技部、中国科学院和云南省科技厅部分领导也应邀出席了会议。
- ★ 2011年7月28日，重点实验室2011年年会在昆明动物所举行，来自重点实验室的150余位师生参加了本次会议。中国科学院动物研究所所长孟安明院士应邀参会，并为每一位获奖者颁奖。
- ★ 2011年11月28-30日，重点实验室第一届学术委员会第三次会议在昆明召开。出席会议的学术委员有孙汉董院士、裴钢院士、陈新文研究员、牛立文教授、丁玉强教授、徐林研究员、郑永唐研究员、姚永刚研究员和张云研究员。中国科学院生物局生物医学处王丽萍处长、昆明分院沈华副院长、云南省科技厅基础处毕红处长和科研条件与财务处阎朝德副处长应邀出席该会议。
- ★ 2011年12月24日，中国科学院院长、党组书记白春礼一行视察了重点实验室。徐林研究员和姚永刚研究员分别汇报了重点实验室在重大疾病灵长类动物模型创制与新药研究、树鼩实验动物品系创制方面的工作进展。
- ★ 2012年4月27日，重点实验室2012年年会在昆明动物所举行，来自重点实验室15个学科组的近200名师生参加了本次会议。此次年会共包括Poster现场评比、学术报告和颁奖典礼3个环节。
- ★ 2012年5月26日，科技部基础司杨小生副司长视察了重点实验室，听取了学科组长在灵长类实验动物和动物模型资源利用方面的成果进展；重点对实验室及实验室支撑体系建设情况进行了调研。
- ★ 2012年7月9日和7月21日，云南省科技厅分别组织专家对云南省动物模型与人类疾病机理

重点实验室进行现场和会议评估，评估结果为“优秀”。

- ★ 2012 年 11 月 30-12 月 2 日，由重点实验室主办的“第一届灵长类动物模型学术论坛”在昆明成功举行。来自全国 50 多个高等院校、科研院所及企业的 200 余名专家学者参加了本次论坛。
- ★ 2012 年 12 月 1 日，重点实验室第一届学术委员会第四次会议在昆明召开。出席会议的学术委员有孙汉董院士、裴钢院士、牛立文教授、徐林研究员、郑永唐研究员、姚永刚研究员和张云研究员。中国科学院生物局生物医学处王丽萍处长、中国科学院昆明动物研究所黄京飞副所长和施鹏研究员应邀出席了该会议。
- ★ 2013 年 7 月 5-6 日，重点实验室发展战略研讨会在昆明举行。重点实验室 PI 以及来自昆明动物所离子通道药物研发中心的 7 位客座教授参加了会议。
- ★ 2013 年 8 月 8 日，重点实验室 2013 年年会在昆明动物所举行，来自重点实验室 11 个学科组的近 200 名师生参加了本次会议。“中国科学院昆明动物研究所 - 香港中文大学生物资源与疾病分子机理联合实验室”部分师生参会应邀参会。
- ★ 2013 年 11 月 16 日，科技部基础司副司长彭以祺携来自各省、自治区、直辖市和新疆生产建设兵团科技厅（委、局）的代表一行 90 余人实地考察了重点实验室。实验室主任徐林研究员向各位代表分别介绍了实验室定位、研究方向、团队建设、科研任务及重大产出等方面的情况。
- ★ 2013 年 11 月 26 日，中国科学院阴和俊副院长调研重点实验室，并重点视察了实验室的四大支撑体系。
- ★ 2013 年 11 月 25-27 日，“疾病动物模型学术及战略研讨会暨第二届灵长类动物模型学术论坛”在昆明召开。本次会议由国家自然科学基金委员会医学科学部主办、重点实验室承办。来自国内外相关领域的专家、疾病动物模型项目负责人以及各大实验动物中心负责人出席会议并作了专题学术报告。基金委医学科学部孙瑞娟副主任以及相关科学处工作人员全程参加了会议。
- ★ 2013 年 12 月 27 日，重点实验室第二届学术委员会第一次会议在昆明动物所召开。出席会议的学术委员有孙汉董院士、舒红兵院士、张克勤教授、陈新文研究员、徐林研究员、郑永唐研究员、陈策实研究员、姚永刚研究员、张云研究员和梁斌研究员。重点实验室赖仞研究员、胡新天研究员、周巨民研究员、赵旭东研究员、陈勇彬研究员以及十几位副研究员列席会议。
- ★ 2014 年 7 月 14 日，重点实验室 2014 年研究生年会在昆明动物所举行，来自重点实验室 12 个学科组的 200 余名师生参加了本次年会；苏州大学的部分老师应邀参会。
- ★ 2014 年 10 月 11-12 日，“第三届中国乳腺癌干细胞高峰论坛”在云南省腾冲县举办。本届会议由重点实验室主办，南京医科大学第一附属医院，昆明医科大学第三附属医院（云南省肿瘤医院）协办。来自国内外 20 多个单位的近 130 位专家学者参会。
- ★ 由重点实验室牵头申报的“云南省天然活性多肽工程实验室”获得云南省发改委批准并挂牌（云发改高技[2014]1179 号）。该工程实验室是目前我国首个“天然活性多肽”工程实验室。”

- ★ 2014 年 12 月 4 日，重点实验室第二届学术委员会第二次会议在昆明召开。出席会议的学术委员有孙汉董院士、牛立文教授、徐林研究员、郑永唐研究员、陈策实研究员、姚永刚研究员、张云研究员和梁斌研究员。重点实验室赖仞研究员、胡新天研究员、周巨民研究员、赵旭东研究员、陈勇彬研究员和李家立研究员列席会议。
- ★ 2014 年 12 月 4 日 -7 日，“第三届灵长类动物模型学术论坛”在昆明举行。本次论坛由中国科学院昆明动物研究所、重点实验室、遗传资源与进化国家重点实验室和中国遗传学会动物遗传专业委员会联合举办，并得到了国家自然科学基金委医学部的资助。来自国内外 40 多个高等院校及企业的 150 余名专家学者参加了此次会议。国家自然科学基金委医学部常务副主任董尔丹应邀参会并作大会报告。
- ★ 2014 年 12 月 20-21 日，重点实验室暨中南大学医学遗传学国家重点实验室 2014 年联合学术年会在昆明动物研究所召开。来自两个重点实验室的近 30 位专家教授参加了本次会议。
- ★ 2015 年 3-7 月，参加了科学院前沿科学与教育局组织的 2010-2014 年院重点实验室评估，评估结果为良好。
- ★ 2015 年 3-5 月，参加了云南省科技厅组织的 2012-2014 年云南省重点实验室评估，包括会议评估和现场评估两部分，评估结果为优秀。
- ★ 2015 年 6 月 27 日，重点实验室第二届学术委员会第三次会议在昆明动物所召开。学术委员会主任孙汉董院士、副主任张云研究员和梁斌研究员，委员张亚平院士、牛立文教授、张克勤教授、姚永刚研究员、陈策实研究员出席会议，重点实验室全体 PI 和部分副研列席会议。
- ★ 2015 年 8 月 17 日，重点实验室 2015 年研究生年会在昆明动物所举行，来自重点实验室 15 个学科组的 200 余名师生参加了本次年会。苏州大学“疾病动物模型与新药研发联合实验室”的部分师生应邀参会。
- ★ 2015 年 10 月 16-19 日，第四届国际乳腺癌干细胞高峰论坛在江苏省太湖国际会议中心举办。本届会议由中国科学院昆明动物研究所、南京医科大学第一附属医院（江苏省人民医院）和苏州大学附属第二医院联合举办。重点实验室陈策实研究员、江苏省人民医院王水副院长、中国科技大学柳素玲教授担任大会执行主席，昆明动物所赖仞副所长出席开幕式。
- ★ 2015 年 11 月 11-14 日，重点实验室的郑永唐研究员和陈策实研究员及 11 名研究生应邀参加了“香港中文大学生物医学学院 2015 年研究生论坛”。
- ★ 2016 年 6 月 15-17 日，由重点实验室牵头承办的科技部 973 项目“灵长类神经回路精细结构成像的新方法和新工具”中期总结评审会议在昆明顺利举行。来自科技部、浙江大学等国内 6 家单位的近 50 名专家学者参加了本次会议。
- ★ 第一届“疾病机理与动物模型”暑期班于 2016 年 7 月 18-24 日在昆明动物所举行。此次暑期班由重点实验室和研究生部联合举办。为期一周的暑期班为学员们安排了专家讲座、实验室实践、大型仪器中心及灵长类研究中心参观、推免生面试、实习情况汇报等多项丰富多彩的活动。

- ★ 2016 年 8 月 18-21 日, “动物模型与人类疾病机理学术论坛”暨 2016 年研究生年会在玉溪师范学院举行。本次会议由中国科学院昆明动物研究所主办、玉溪师范学院承办。会议共分为专家报告、研究生报告、墙报现场评比和颁奖 4 个环节; 来自重点实验室、香港中文大学、中南大学、苏州大学和玉溪师范学院的近 150 名师生参加了会议。
- ★ 2016 年 11 月 2-4 日, 第四届灵长类动物模型学术论坛在云南昆明举办。本届会议由中国科学院昆明动物研究所主办, 重点实验室、中国科学院昆明灵长类研究中心和《Zoological Research》编辑部联合承办。本次论坛的名誉主席为中国科学院副院长张亚平院士, 主席为昆明动物所所长姚永刚研究员。来自国内外 20 多个高等院校、科研院所及企业的近 100 名专家学者和研究生参加了会议。
- ★ 2016 年 10 月 8-11 日, 第五届国际乳腺癌干细胞高峰论坛暨第四届滨海国际医学论坛在上海举办。本届会议由中国科学院昆明动物研究所和上海交通大学附属第六人民医院(南方医科大学附属奉贤医院)联合举办。詹启敏院士和洪明奇教授担任大会共同主席。重点实验室陈策实研究员和上海交通大学附属第六人民医院程英升院长担任大会执行主席。
- ★ 2016 年 11 月 9-13 日, 重点实验室的郑永唐研究员、梁斌和赵旭东研究员及 7 名研究生应邀参加了“两岸三地生命科学文化节暨香港中文大学 2016 生物医学学院研究生日”活动。
- ★ 2017 年 3 月 22 日, 重点实验室 2017 年度学术委员会在昆明动物所召开。学术委员会主任周琪院士、副主任陈勇彬研究员, 委员牛立文教授、李党生研究员、张陆勇教授、张克勤教授、赖仞研究员和陈策实研究员出席会议; 重点实验室 PI 和部分副研列席会议。云南省科技厅基础处张红云处长应邀参加会议。
- ★ 2017 年 7 月 24-8 月 6 日, 第二届“疾病机理与动物模型”暑期班在昆明动物所举行。来自南开大学、武汉大学、西北农林科技大学、苏州大学、南京农业大学、西南大学等全国 19 所高校的 48 名优秀大学生参加了本次暑期班。
- ★ 2017 年 8 月 16 日, 重点实验室 2017 年研究生年会在昆明动物所举行。会议共分为主任报告、特邀专家报告、研究生报告、墙报现场评比和颁奖 5 个环节。来自重点实验室和香港中文大学的 260 余名师生参加了该会议。
- ★ 2017 年 9 月 13-15 日, 973 项目“遗忘的功能和机制研究”课题验收会议暨第六届 Neurosignaling and Forgetting 研讨会在云南召开, 973 计划领域责任专家、特邀同行专家、973 项目专家组成员及科技部、科学院和云南省科技厅相关领导等共计 50 余人参会。
- ★ 2017 年 10 月 14-15 日, “第六届国际乳腺癌干细胞高峰论坛”在广东省湛江市召开, 本次会议由中国科学院昆明动物研究所和广东医科大学附属医院联合主办。重点实验室陈策实研究员和广东医科大学附属医院黄剑教授共同担任大会执行主席。来自国内外相关领域 230 多位专家学者参加了本次会议。
- ★ 2017 年 11 月 9-11 日, 应香港中文大学(CUHK)生物医学学院的邀请, 重点实验室的李家立研

究员和3位研究生参加了2017年度“香港中文大学生物医学学院研究生生日活动”。

- ★ 2017年11月22至26日，“第五届两岸三地生命科学文化节”在台湾清华大学召开。重点实验室的陈策实研究员及3位研究生应邀参加了此次文化节。
- ★ 2017年4月27日，重点实验室2018年度学术委员会在昆明动物所召开。出席学术委员会的人员有副主任陈勇彬研究员，学术委员王贵海研究员、李党生研究员、赖仞研究员和陈策实研究员；重点实验室梁斌研究员、赵旭东研究员、张云研究员、李家立研究员、周巨民研究员、齐晓朋研究员、庞伟副研究员、苏凌燕副研究员、吕秋敏副研究员和研究所科研处相关负责人员列席会议。
- ★ 2018年7月23-28日，由重点实验室和昆明动物所研究生部联合主办的“疾病机理与动物模型”2018年夏令营在昆明成功举行。来自复旦大学、厦门大学、武汉大学、浙江大学、吉林大学、兰州大学、四川大学等32所高校的60余名优秀大学生参加了本次夏令营。
- ★ 2018年8月，参加了云南省科技厅组织的2015-2017年云南省重点实验室评估，评估结果为优秀。
- ★ 2018年8月6-10日，第六届“两岸三地生命科学文化节”暨重点实验室2018年研究生年会在昆明顺利举行。本次会议由昆明动物研究所和KIZ-CUHK生物资源与疾病分子机理联合实验室共同主办、重点实验室承办。会议共分为专家报告、研究生报告、墙报现场评比、院士特邀报告、颁奖与闭幕式等环节。来自重点实验室、香港中文大学、台湾清华大学和北京大学的近300名师生参加了该会议。
- ★ 2018年10月19-21日，第七届国际乳腺癌干细胞高峰论坛在上海世博中心召开。本次会议由中国科学院昆明动物研究所和复旦大学附属肿瘤医院联合主办，邀请了来自美国、法国、加拿大等国家的14位海外专家和9位国内的顶级专家演讲，采用全英文模式。重点实验室主任陈策实研究员和复旦大学肿瘤医院柳素玲教授担任会议执行主席。会议吸引了来自中国、美国、法国、加拿大、澳门、台湾等地共计286名参会人员。
- ★ 2018年11月21日，云南省神经科学学会成立大会暨第一次会员代表大会在昆明召开。中国科学院院士裴钢，中国神经科学学会秘书长何成，云南省科学技术协会副主席向云，重点实验室徐林研究员，云大医院许秀峰主任及来自全省神经科学领域教学、临床和研究人员100余人参会。徐林研究员当选为第一届理事长。
- ★ 2018年12月14日，云南省科技厅基础研究处单祖碧调研员率验收专家组一行对“云南省活性多肽研究与利用重点实验室（筹备）”进行了验收。

附表 1：部分国家级科研项目列表

1) 承担 973 和 863 项目 / 课题列表

序号	项目 / 课题名称	类别	年限	新增经费	项目 / 课题负责人	作用
1	阿片类物质精神依赖的神经生物学机制	973 课题	2009-2013	128.36	徐 林	参与
2	神经网络功能发育中的可塑性机制	973 课题	2009-2013	222.04	徐 林	参与
3	动物多肽毒素作用新靶点的鉴定及信号通路研究	973 课题	2010-2014	476	张 云	主持
4	表观遗传变异在肺癌发生发展中的作用和机制	973 课题	2011-2014	50	曹 毅	参与
5	线粒体的能量代谢调控与核质相互作用	973 课题	2011-2015	375	姚永刚	主持
6	遗忘的功能和机制研究	973 项目	2013-2017	700	徐 林	主持
7	基于蛋白质赖氨酸修饰的肿瘤标志物鉴定与检测方法	973 课题	2013-2017	250	陈策实	主持
8	赖氨酸翻译后修饰及对蛋白质功能的调控作用	973 课题	2013-2017	80	陈勇彬	参与
9	重要新型膜离子通道门控和调节机制的结构基础	973 课题	2014-2018	120	杨 建	参与
10	灵长类模型神经回路的成像研究	973 课题	2015-2019	540	李家立	主持
11	氧化还原蛋白的病理学意义和抗氧化调变策略	973 课题	2015-2017	66	赖 仞	参与
12	两栖动物抗菌功能基因的发掘及抗菌肽分子资源库的建立	863 课题	2009-2011	300	赖 仞	主持
13	重大经济价值生物资源遗传信息数字化关键技术研究	863 课题	2012-2015	144	郑永唐	主持

2) 承担国家科技重大 / 重点专项列表

序号	项目名称	类别	年限	新增经费 (万元)	项目 / 课题负责人	作用
1	山羊抗菌性感染疾病基因的克隆与功能验证	国家农业部转基因生物新品种培育科技重大专项课题	2009-2010	286	赖 仞	主持
2	猪肌纤维发育与肌肉脂肪沉积关键基因克隆与功能鉴定	国家农业部转基因生物新品种培育科技重大专项课题	2009-2010	55.75	李建许	参与
3	眼镜蛇科蛇毒 Cathelicidin 抗菌肽作为抗耐药病原菌感染候选药物的研究	“重大新药创制”科技重大专项课题	2009-2010	42	赖 仞	参与

序号	项目名称	类别	年限	新增经费 (万元)	项目 / 课题负责人	作用
4	糖尿病治疗药物 CW7213 研究	“重大新药创制”科技重大专项课题	2009-2010	40	赖 仞	参与
5	抗抑郁药药效学评价及其神经可塑性机理研究关键技术	“重大新药创制”科技重大专项课题	2009-2010	232.26	徐 林	主持
6	评价抗 HCV 化学药物疗效和安全性的动物（树鼩）模型	“重大新药创制”科技重大专项课题	2009-2010	691.2	季维智	主持
7	抗 HIV 药物药效评价及新机理研究关键技术平台研究	“重大新药创制”科技重大专项课题	2009-2010	358	郑永唐	主持
8	眼镜蛇科蛇毒 Cathelicidin 抗菌肽作为抗耐药病原菌感染候选药物的研究	“重大新药创制”科技重大专项课题	2009-2010	80	张 云	主持
9	抗艾滋病中药新药艾可清 2 号的研究	“重大新药创制”科技重大专项课题	2009-2010	24.8	郑永唐	参与
10	HCV 动物模型的建立与感染机制的研究	“重大新药创制”科技重大专项课题	2009-2011	32	张远旭	参与
11	牛虻抗栓酶作为 I 类抗血栓药物的临床前研究	“重大新药创制”科技重大专项课题	2011-2013	212.3	赖 仞	主持
12	靶向 HIV-1 Vif 小分子抗艾滋病 1 类新药的研究	“重大新药创制”科技重大专项课题	2012-2015	30	郑永唐	参与
13	新型抗耐药非核苷类 HIV-1 逆转录酶抑制剂候选药物的研究	“重大新药创制”科技重大专项课题	2012-2015	45	郑永唐	参与
14	抗艾滋病化学 1 类新药“二苯胺酯”(SJP-L-5) 的候选药物研究	“重大新药创制”科技重大专项课题	2013-2015	25	王睿睿	参与
15	治疗艾滋病候选药物 CCR5 拮抗剂 DC521022 的研发	“重大新药创制”科技重大专项课题	2017-2020	158.96	罗荣华	参与
16	新型杀微生物剂的临床前和临床研究	“艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治”科技重大专项	2012-2015	90	郑永唐	参与
17	艾滋病预防干预的生物新靶点研究	“艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治”科技重大专项	2012-2015	70	郑永唐	参与
18	艾滋病免疫抑制疗法和根治策略研究	“艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治”科技重大专项课题	2012-2015	100	郑永唐	参与
19	优化诱导广谱中和抗体的基序疫苗	“艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治”科技重大专项课题	2012-2015	60	郑永唐	参与
20	中医药活化潜伏 HIV-1 促进病毒库清除的策略研究	“艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治”科技重大专项课题	2014-2016	130	张高红	参与

序号	项目名称	类别	年限	新增经费 (万元)	项目 / 课题负责人	作用
21	利用灵长类动物模型进行 HIV-1 功能性治愈的策略研究	“艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治”科技重大专项课题	2017-2020	99.45	郑永唐	主持
22	扩大树鼩、北平顶猴种群并建立感染模型	“艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治”科技重大专项课题	2017-2020	279.16	庞伟	主持
23	大动物模型评估	“艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治”科技重大专项课题	2018-2020	363.15	郑永唐	主持
24	双靶点 CAR-T 免疫细胞清除病毒潜伏库	“艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治”科技重大专项课题	2018-2020	125.55	田仁荣	参与
25	干细胞的在体示踪的多模态分子影像探针研究	科技部“干细胞与转化研究”重点专项课题	2016-2020	275	陈勇彬	参与
26	重要新发突发病原体宿主适应与损伤机制研究	科技部“生物安全关键技术研发”重点专项课题	2016-2019	62.94	周巨民	参与
27	针对 EBOV、MERS、ZIKV、DENV、CHIKV 的新型疫苗产品的研发及上述病毒的细胞、小动物与非人灵长类动物感染模型的建立	科技部“生物安全关键技术研发”重点专项课题	2017-2019	100	杨柳萌	参与
28	遗传和环境因素交互作用下神经环路的沉默与早期 AD 发病	科技部“重大慢性非传染性疾病防控研究”重点专项	2016-2020	25	李家立	参与
29	基于多模态分子影像的移植后细胞生物行为的在体研究	科技部“干细胞与转化研究”重点专项	2016-2020	175	罗雄剑	参与
30	病原效应分子与宿主蛋白相互作用网络	科技部“畜禽重大疫病防控与高效安全养殖综合技术研发”重点专项课题	2017-2020	80	齐晓朋	主持
31	病原菌感染与入侵的分子机制	科技部“畜禽重大疫病防控与高效安全养殖综合技术研发”重点专项课题	2017-2020	27	徐涛	参与
32	军工涉密项目	国家重点研发计划 — 生物安全专项课题	2017-2020	150	李文辉	主持
33	治疗艾滋病候选药物 CCR5 拮抗剂 DC521022 的研发	“重大新药创制”科技重大专项课题	2018-2020	54	罗荣华	参与
34	中国健康长寿大人群多队列的系统研究	国家重点研发计划“主动健康和老龄化科技应对”专项课题	2018-2022	80	赵旭东	参与
35	基于病毒介导基因编辑的孤独症非人灵长类模型建立及神经环路研究	“情感和记忆的神经环路基础”重大研究计划集成项目	2018-2019	100	胡新天	参与

3) 主持国家自然科学基金列表

序号	项目名称	类别	年限	新增经费	项目 / 课题负责人	作用
1	线粒体突变和人类疾病	NSFC- 杰出青年基金	2010-2013	200	姚永刚	主持
2	吸血节肢动物适应吸血生活的分子机制	NSFC- 杰出青年基金	2011-2014	200	赖 仞	主持
3	肿瘤生物学	NSFC- 杰出青年基金	2014-2017	320	陈策实	主持
4	“优秀青年基金”	NSFC- 优秀青年基金	2014-2016	100	陈勇彬	主持
5	肿瘤细胞生物学	NSFC- 优秀青年基金	2014-2016	100	刘 蓉	主持
6	精神疾病的功能基因组学	NSFC- 优秀青年基金	2018-2020	130	李 明	主持
7	精神分裂症遗传机制及致病机理	NSFC- 优秀青年基金	2018-2021	130	罗雄剑	主持
8	情绪相关的皮层下通路 -- 基于猕猴的研究	NSFC- 重大研究计划培育项目	2014-2016	100	胡新天	主持
9	猕猴模型探讨脑老化过程中DNA 甲基化和去甲基化的表观遗传调控作用	NSFC- 重大研究计划培育项目	2017-2019	70	李家立	主持
10	LET-767 参与胰岛素信号通路调控脂代谢的分子机理研究	NSFC- 重大研究计划培育项目	2019-2021	81	梁 斌	主持
11	阿尔茨海默病的遗传易感基础与分子机制	NSFC- 重点项目	2018-2022	322	姚永刚	主持
12	E3 泛素连接酶 RNF126 通过调节 DNA 损伤修复促进乳腺癌	NSFC- 重点项目	2019-2023	297	陈策实	主持
13	阿片成瘾及戒断的基础应用研究	NSFC- 云南联合基金	2011-2014	180	徐 林	主持
14	云南有毒两栖动物肽类活性物质结构与功能及作用机制	NSFC- 云南联合基金	2012-2015	200	张 云	主持
15	KLF5 转录因子介导 YAP 癌基因在乳腺癌中的功能、机制及其应用研究	NSFC- 云南联合基金	2012-2015	200	陈策实	主持
16	非酒精脂肪肝病树鼩模型的创建及发病机理的研究	NSFC- 云南联合基金	2013-2016	200	梁 斌	主持
17	蜈蚣毒素专一性 Kv1.3 抑制剂的药物化学及其对银屑病治疗的分子机制研究	NSFC- 云南联合基金	2014-2017	210	赖 仞	主持
18	树鼩抗病毒先天免疫通路基因的挖掘与功能鉴定	NSFC- 云南联合基金	2015-2018	222	姚永刚	主持

序号	项目名称	类别	年限	新增经费	项目 / 课题负责人	作用
19	基于一种缺血性小中风模型的丹酚酸 A 药理学机制研究	NSFC- 云南联合基金	2016-2019	232.23	徐 林	主持
20	树鼩创伤性脑损伤模型的建立与运用	NSFC- 云南联合基金	2016-2019	233	陈勇彬	主持
21	KLF5 转录因子作为基底型三阴性乳腺癌治疗靶点的研究	NSFC- 云南联合基金	2017-2020	197	陈策实	主持
22	新型孔道形成蛋白和三叶因子复合物天然免疫功能和机制	NSFC- 云南联合基金	2017-2020	240	张 云	主持
23	利用树鼩为模型研究人类单纯疱疹病毒感染机制	NSFC- 云南联合基金	2017-2020	240	周巨民	主持
24	灵长类胰腺癌模型的建立及其在循环肿瘤细胞研究中的应用	NSFC- 云南联合基金	2018-2021	204	赵旭东	主持
25	树鼩肝脏脂肪储存方式与非肥胖型脂肪肝发病机制研究	NSFC- 云南联合基金	2018-2021	204	梁 斌	主持
26	基于基因组和转录组研究 HIV-1 感染北平顶猴后病毒持续性低水平复制的分子免疫学机制	NSFC- 云南联合基金	2019-2022	220	郑永唐	主持
27	抗菌抗胰蛋白酶双功能肽构效关系及作为食品保鲜剂的应用研究	NSFC- 面上项目	2011-2013	30	李建许	主持
28	中枢 5-HT 缺乏对小鼠阿片成瘾的重要影响及其神经机制	NSFC- 面上项目	2011-2013	36	曹 军	主持
29	云 南 臭 蛙 (<i>Odorrana anderssonii</i>) 抗菌肽的研究	NSFC- 面上项目	2011-2013	34	李文辉	主持
30	抗恶性肿瘤 CD176 多价小型化重组抗体的构建及生物学活性的研究	NSFC- 面上项目	2011-2013	30	曹 毅	主持
31	猕猴大脑不同信息编码方式之间转换机理的研究	NSFC- 面上项目	2011-2013	36	胡新天	主持
32	女性生殖道粘膜疫苗递送系统新的体外评价模式和判定指标研究	NSFC- 面上项目	2011-2013	30	张华堂	主持
33	一个新的 E3 泛素连接酶 HECTD3 促进乳腺癌细胞生存的研究	NSFC- 面上项目	2011-2013	40	陈策实	主持
34	创制树鼩抑郁症模型	NSFC- 面上项目	2012-2015	67	杨跃雄	主持

序号	项目名称	类别	年限	新增经费	项目 / 课题负责人	作用
35	新型 HIV/HSIV 北平顶猴模型创建及其感染与免疫保护机制研究	NSFC- 面上项目	2012-2015	86	郑永唐	主持
36	wa3, 一个调控硬脂酰辅酶 A 去饱和酶的新基因的克隆和生物学功能研究	NSFC- 面上项目	2012-2015	60	梁 斌	主持
37	人类线粒体 DNA 古老变异潜在致病性的功能验证	NSFC- 面上项目	2012-2015	60	姚永刚	主持
38	Huwei1 在卵巢癌发生发展中的作用	NSFC- 面上项目	2012-2015	60	赵旭东	主持
39	线粒体相关基因遗传变异与麻风易感性关联分析	NSFC- 面上项目	2013-2016	100	姚永刚	主持
40	猕猴岛叶在阿片类药物奖赏记忆提取中的作用及其神经机制	NSFC- 面上项目	2013-2016	85	王建红	主持
41	Hedgehog(Hh) 信号转导通路功能研究	NSFC- 面上项目	2013-2016	80	陈勇彬	主持
42	应用基因工程小鼠研究转录因子 KLF5 在乳腺 (癌) 干细胞中的功能	NSFC- 面上项目	2013-2016	80	刘 蓉	主持
43	早期逆境负面效应的逆转 - 基于非人灵长类的研究	NSFC- 面上项目	2013-2016	78	胡新天	主持
44	抑素蛋白 (prohibitin)1 调控蛋白酶激活受体 (protease-activated receptor)1 内化转运及降解的功能和机制	NSFC- 面上项目	2013-2016	70	张 云	主持
45	共感染 / 超感染在中缅边境注射吸毒人群 HIV-1 高度重组中的作用和机制研究	NSFC- 面上项目	2013-2016	70	庞 伟	主持
46	慢性免疫活化在 SIVmac 感染猕猴艾滋病模型中的致病机制研究	NSFC- 面上项目	2013-2016	60	张高红	主持
47	新的肺癌相关基因 MCRC1 异常表达与肿瘤细胞增殖、浸润的关系及机理	NSFC- 面上项目	2013-2016	70	曹 毅	主持
48	早期逆境与后期抑郁行为 - 基于非人灵长类的研究	NSFC- 面上项目	2013-2013	16	冯晓丽	主持
49	海马突触可塑性与创伤记忆的提取	NSFC- 面上项目	2014-2017	83	周启心	主持
50	蛙皮肤修复肽促进伤口愈合的分子机制	NSFC- 面上项目	2014-2017	82	赖 仞	主持

序号	项目名称	类别	年限	新增经费	项目 / 课题负责人	作用
51	药用蜈蚣蛋白质肽类药效分子群的鉴别及其药理学作用机制	NSFC- 面上项目	2014-2017	70	李文辉	主持
52	HLA Ia3 缺失异构体在免疫调控中的作用及机制研究	NSFC- 面上项目	2014-2017	70	戴正喜	主持
53	建立阿尔茨海默病 (AD) 转基因猕猴模型	NSFC- 面上项目	2015-2018	150	胡新天	主持
54	艾滋病”功能性治愈”猕猴模型创建及其病毒潜伏机制研究	NSFC- 面上项目	2015-2018	145	郑永唐	主持
55	CTCF 在 I 型单纯疱疹病毒裂解感染中作用机制研究	NSFC- 面上项目	2015-2018	90	周巨民	主持
56	基于胶质母细胞瘤干细胞的高通量抗肿瘤药物筛选技术的建立和应用	NSFC- 面上项目	2015-2018	80	赵旭东	主持
57	特异性 5hmC 丢失对阿尔兹海默病神经元退行性病变的影响及意义	NSFC- 面上项目	2015-2018	80	李家立	主持
58	两栖动物新型孔道形成毒素类似蛋白 ALPs 的生物学功能研究	NSFC- 面上项目	2016-2019	79.2	张 云	主持
59	猕猴脑内细胞转化修复局部脑缺血的新颖治疗策略和机制研究	NSFC- 面上项目	2016-2019	76	王建红	主持
60	SIVmac239 感染中国猕猴艾滋病潜伏模型的创建及潜伏激活剂对体内病毒库的作用和机制研究	NSFC- 面上项目	2016-2019	68.63	庞 伟	主持
61	蜈蚣毒素来源的专一性 Nav1.7 抑制剂的结构功能及镇痛机制研究	NSFC- 面上项目	2016-2019	64.8	容明强	主持
62	基于目标基因靶向捕获和高通量测序解析麻风易感相关重要通路和关键基因	NSFC- 面上项目	2016-2019	66	王 东	主持
63	DACH1 通过 YB1 抑制 KLF5 基因转录和基底型三阴性乳腺癌	NSFC- 面上项目	2017-2019	57	周忠梅	主持
64	基于非人灵长类动物模型研究老年艾滋病免疫衰老机制剂治疗策略	NSFC- 面上项目	2017-2020	102	郑永唐	主持
65	硬脂酰辅酶 A 去饱和酶在脂代谢中的作用机理研究	NSFC- 面上项目	2017-2019	61	梁 斌	主持

序号	项目名称	类别	年限	新增经费	项目 / 课题负责人	作用
66	自噬参与毒品成瘾的分子机制研究	NSFC- 面上项目	2017-2019	62	姚永刚	主持
67	C10orf67 在低氧适应及非小细胞肺癌发生发展中的功能与机制研究	NSFC- 面上项目	2017-2020	55	杨翠萍	主持
68	HSV-1 诱导宿主 miR-433 的功能与机制研究	NSFC- 面上项目	2017-2020	57	周巨民	主持
69	多肽 LL-37 促进动脉粥样硬化的机理研究	NSFC- 面上项目	2018-2021	55	张治业	主持
70	阿尔兹海默病 (AD) 猕猴自发模型的筛选鉴定	NSFC- 面上项目	2018-2021	80	胡新天	主持
71	基于老年猕猴 AIDS 模型研究滤泡 CXCR5+CD8+T 细胞的免疫衰老机制及功能重建	NSFC- 面上项目	2018-2021	55	郑宏毅	主持
72	丝裂原活化蛋白激酶磷酸酶 -1 (MKP-1) 去泛素化酶促进乳腺癌化疗耐药的研究	NSFC- 面上项目	2018-2021	57	刘 蓉	主持
73	凝缩蛋白家族成员 NCAPH 影响结肠癌发生发展的功能与机制研究	NSFC- 面上项目	2018-2021	55	陈勇彬	主持
74	E3 泛素连接酶 HECTD3 促进乳腺癌转移及其机制研究	NSFC- 面上项目	2018-2021	55	孔燕杰	主持
75	蝎毒素 BmP01 与 TRPV1 相互作用受毒液 pH 微环境调节的分子机制	NSFC- 面上项目	2018-2021	60	杨仕隆	主持
76	蛋白精氨酸 N 端甲基化转移酶 5 (PRMT5) 促进乳腺癌细胞干性的功能和机制研究	NSFC- 面上项目	2018-2021	63	陈策实	主持
77	孔道形成蛋白调控细胞外囊泡分泌的功能和机制	NSFC- 面上项目	2019-2022	60	张 云	主持
78	遗传风险基因 PCDH17 参与心境障碍发病的机制研究	NSFC- 面上项目	2019-2022	56	常 宏	主持
79	SGC-X 通过激活 AP-1 促进三阴性乳腺癌干细胞的机制研究	NSFC- 面上项目	2019-2022	57	蒋德伟	主持
80	基于免疫调节发掘有毒动物来源天然多肽抗耐药胞内细菌感染	NSFC- 面上项目	2019-2022	57	李盛安	主持
81	第三代 HIV-1 膜融合抑制剂西夫韦肽的耐药性产生机制研究	NSFC- 青年基金项目	2011-2013	20	王睿睿	主持

序号	项目名称	类别	年限	新增经费	项目 / 课题负责人	作用
82	华西雨蛙皮肤神经毒结构与功能研究	NSFC- 青年基金项目	2011-2013	20	游德文	主持
83	国人精神分裂症患者线粒体基因突变分析	NSFC- 青年基金项目	2011-2013	20	陈仕毅	主持
84	线粒体 MAVS 基因 3'UTR 在家鸡抗病毒感染过程中的作用机制研究	NSFC- 青年基金项目	2011-2013	20	余丹丹	主持
85	中枢辣椒素受体 TRPV1 在癫痫发生中的作用机制	NSFC- 青年基金项目	2012-2014	23	毛榕榕	主持
86	神经元氯离子稳态在创伤后应激障碍 (PTSD) 易感性中的作用	NSFC- 青年基金项目	2012-2014	25	周启心	主持
87	基于 HIV-1 整合酶及其与宿主细胞蛋白 LEDGF/p75 相互作用的先导化合物发现	NSFC- 青年基金项目	2012-2015	25	杨柳萌	主持
88	树鼩作为阿尔茨海默病模型的可行性探讨	NSFC- 青年基金项目	2012-2012	14	李云龙	主持
89	全沟硬蜱钠通道抑制剂 IP-TX-I 的结构和功能研究	NSFC- 青年基金项目	2013-2015	25	容明强	主持
90	新型糖尿病动物模型 -2 型糖尿病树鼩模型创建初探	NSFC- 青年基金项目	2013-2015	24	吴晓云	主持
91	TRIM5 α 在巨噬细胞极化中的作用机制及极化对 HIV-1 复制的影响研究	NSFC- 青年基金项目	2013-2015	23	刘丰亮	主持
92	大蹼铃蟾三叶因子 (Bm-TFF2) 在对其自身皮肤创伤修复中的作用及其机制研究	NSFC- 青年基金项目	2013-2016	23	张 勇	主持
93	常染色体显性视神经萎缩患者 OPA1 基因突变分析及功能验证	NSFC- 青年基金项目	2013-2015	23	张阿梅	主持
94	乳腺癌树鼩模型的建立和评价	NSFC- 青年基金项目	2013-2015	23	夏厚军	主持
95	Symplekin 在细胞间黏附及肿瘤发生发展中的功能研究	NSFC- 青年基金项目	2013-2015	23	常 宏	主持
96	组蛋白甲基化酶复合物 COMPASS 催化的 H3K-4me2, H3K4me3 对果蝇发育调控的研究	NSFC- 青年基金项目	2013-2015	21	肖 裕	主持
97	树鼩败血症模型的创制	NSFC- 青年基金项目	2014-2016	30	李盛安	主持

序号	项目名称	类别	年限	新增经费	项目 / 课题负责人	作用
98	非晶状体晶状体蛋白与三叶因子复合物在大蹼铃蟾抗感染免疫中的作用研究	NSFC- 青年基金项目	2014-2016	24	向 阳	主持
99	抑素蛋白 1 (PHB1) 抑制剂的设计优化及其对血小板活化、血栓形成的影响	NSFC- 青年基金项目	2015-2017	30	王严戒	主持
100	固醇调节元件结合蛋白 (SREBPs) 抑制子 kun82 的筛选及其调控脂代谢的作用机理研究	NSFC- 青年基金项目	2015-2017	25	张玉茹	主持
101	E3 泛素连接酶 CUL7 修饰 Caspase-8 调节乳腺癌细胞生存的研究	NSFC- 青年基金项目	2015-2017	23	孔燕杰	主持
102	AD 易感基因 RPL13 的作用机制研究	NSFC- 青年基金项目	2016-2018	21	周合江	主持
103	PARL 基因突变与阿尔茨海默病遗传风险及其作用机制研究	NSFC- 青年基金项目	2017-2019	18	毕 蕊	主持
104	阿尔茨海默病风险基因 SERPINF1 的鉴定与作用机制研究	NSFC- 青年基金项目	2017-2019	19	张登峰	主持
105	基于全基因组重测序探索树鼩近交衰退现象的遗传机制	NSFC- 青年基金项目	2017-2019	21	范 宇	主持
106	染色质蛋白 CTCF 在维持基因组稳定性中的功能和机制研究	NSFC- 青年基金项目	2017-2020	20	郎丰超	主持
107	SIV 感染猕猴的早期抗病毒治疗对肠道微生物组影响研究	NSFC- 青年基金项目	2017-2019	21.6	田仁荣	主持
108	kun54, 一个新的调控脂肪储存基因的筛选及其作用机理的研究	NSFC- 青年基金项目的	2017-2019	22	王彦利	主持
109	LL-37-mtDNA 复合物有类风湿性关节炎发生的分子机制	NSFC- 青年基金项目	2017-2019	20	孟 平	主持
110	树鼩 GBP 家族基因影响 HCV 复制的机制研究	NSFC- 青年科学基金项目	2018-2020	25	许 凌	主持
111	利用猕猴模型研究外周和中枢嗅觉障碍与抑郁症的关系	NSFC- 青年科学基金项目	2018-2020	26	秦冬冬	主持
112	催产素逆转猕猴母婴分离负面效应的研究	NSFC- 青年科学基金项目	2018-2020	26	冯晓丽	主持

序号	项目名称	类别	年限	新增经费	项目 / 课题负责人	作用
113	染色体 1q21.1 区段候选基因在中国汉族人群中影响精神分裂症的遗传机理和作用机制研究	NSFC- 青年科学基金项目	2018-2020	25	黎玲屹	主持
114	精神分裂症易感遗传变异 rs12691307 远端调控 MAPK3 转录的分子机制研究	NSFC- 青年科学基金项目	2018-2020	25	肖 潇	主持
115	趋化因子 CXCL14 在宿主抵御人乳头瘤病毒 HPV 感染诱发癌症进程中的表达调控和作用机理	NSFC- 青年科学基金项目	2018-2020	25	徐 涛	主持
116	钙结合蛋白 S100A11 在非酒精性脂肪肝发生发展中的作用机理研究	NSFC- 青年科学基金项目	2018-2020	20	张林强	主持
117	I 型干扰素信号途径及其介导的细胞死亡在耐药性鲍曼不动杆菌感染中的作用机制研究	NSFC- 青年科学基金项目	2018-2020	20	李 杨	主持
118	棕点湍蛙皮肤分泌液中的血小板聚集抑制多肽的作用机制	NSFC- 青年科学基金项目	2019-2021	25	郝 雪	主持
119	单纯疱疹病毒角膜炎树鼩模型的建立及发病机理研究	NSFC- 青年科学基金项目	2019-2021	23	李丽红	主持
120	甲醛诱导猕猴脑内阿尔茨海默症病理样变化的时空特点研究	NSFC- 青年科学基金项目	2019-2021	25	王文超	主持
121	乙酰辅酶 A 合成酶 ACS-1 调控脂滴和内质网稳态的作用机制研究	NSFC- 青年科学基金项目	2019-2021	25	张静静	主持
122	PAQR4 影响非小细胞肺癌发生发展的功能与机制研究	NSFC- 青年科学基金项目	2019-2021	21	江丽萍	主持
123	滇天冬提取化合物抗肿瘤干细胞活性及分子机制研究	NSFC- 青年科学基金项目	2019-2021	22	杨 东	主持
124	炎症因子 TNF α 调控 TAZ 诱导乳腺癌干细胞的机制研究	NSFC- 青年科学基金项目	2019-2021	21	蒋德伟	主持
125	哺乳动物调节 TRPV1 的结构和门控特性以适应环境的研究	NSFC- 应急管理项目	2017-2017	15	杨仕隆	主持

附表 2: 发表第一单位 SCI 论文列表 (按年份排序, * 代表通讯作者)

- [1] Yao YG, Salas A, Logan I, Bandelt HJ*. mtDNA data mining in GenBank needs surveying. *Am J Hum Genet*, 2009, 85(6): 929-933.
- [2] Ma DY, Wang YP, Yang HL, Wu J, An S, Gao L, Xu XQ, Lai R*. Anti-thrombosis repertoire of blood-feeding horsefly salivary glands. *Mol Cell Proteomics*, 2009, 8(9): 2071-2079.
- [3] Yang HL, Wang X, Liu XH, Wu J, Liu CB, Gong WM, Zhao ZQ, Hong J, Lin DH, Wang YZ*, Lai R. Antioxidant peptidomics reveals novel skin antioxidant system. *Mol Cell Proteomics*, 2009, 8(3): 571-583.
- [4] You DW, Hong J, Rong MQ, Yu HN, Liang SP, Ma YF, Yang HL, Wu J, Lin DH*, Lai R*. The first gene-encoded amphibian neurotoxin. *J Biol Chem*, 2009, 284(33): 22079-22086.
- [5] Kuang YQ, Tang X, Liu FL, Jiang XL, Zhang YP, Gao GX, Zheng YT*. Genotyping of TRIM5 locus in northern pig-tailed macaques (*Macaca leonina*), a primate species susceptible to human immunodeficiency virus type 1 infection. *Retrovirology*, 2009, 6: 58.
- [6] Zhang P, Li DM*, Stewart-Jones G, Shao XL, Zhang YX, Chen QY, Li YJ, He YW, Xu XN*, Zhang HT*. A single amino acid defines cross-species reactivity of tree shrew (*Tupaia belangeri*) CD1d to human invariant natural killer T (iNKT) cells. *Immunology*, 2009, 128(4): 500-510.
- [7] Tu YQ, Wang MJ, Yao J, Zhu XM, Pan PL, Xing WG, Zhang GH, Yang RG, Zheng YT*, Jiang Y*. Human immunodeficiency virus-1 genotypic drug resistance among volunteer blood donors in Yunnan, China. *Transfusion*, 2009, 49(9): 1865-1873.
- [8] Xia HJ, Zhang GH, Wang RR, Zheng YT*. The influence of age and sex on the cell counts of peripheral blood leukocyte subpopulations in Chinese rhesus macaques. *Cell Mol Immunol*, 2009, 6(6): 433-440.
- [9] Xia HJ, Liu HL, Zhang GH, Zheng YT*. Phenotype and function of monocyte-derived dendritic cells from chinese rhesus macaques. *Cell Mol Immunol*, 2009, 6(3): 159-165.
- [10] Wang RR, Yang LM, Wang YH, Pang W, Tam SC, Tien P, Zheng YT*. Sifuvirtide, a potent HIV fusion inhibitor peptide. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 382(3): 540-544.
- [11] Zhang AM, Zou Y, Guo XM, Jia XY, Zhang QJ*, Yao YG*. Mitochondrial DNA mutation m.3635G>A may be associated with Leber hereditary optic neuropathy in Chinese. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 386(2): 392-395.
- [12] Liu H, Zhou Y, Liu R, Zhang KY, Lai R*. *Bacillus solisalsi* sp nov., a halotolerant, alkaliphilic bacterium isolated from soil around a salt lake. *Int J Syst Evol Microbiol*, 2009, 59: 1460-1464.
- [13] Mao RR, Tian M, Yang YX, Zhou QX, Xu L, Cao J*. Effects of pentylenetetrazol-induced brief convulsive seizures on spatial memory and fear memory. *Epilepsy Behav*, 2009, 15(4): 441-444.
- [14] Song YZ, Lu Y, Wang LJ, Yang HL, Zhang KY, Lai R*. Purification, characterization and cloning of two novel tigerinin-like peptides from skin secretions of *Fejervarya cancrivora*. *Peptides*, 2009, 30(7): 1228-1232.

- [15] Bi R, Zhang AM, Zhang W, Kong QP, Wu BL, Yang XH, Wang D, Zou Y, Zhang YP, Yao YG*. The acquisition of an inheritable 50-bp deletion in the human mtDNA control region does not affect the mtDNA copy number in peripheral blood cells. *Hum Mutat*, 2010, 31(5): 538-543.
- [16] Liu C, Hong J, Yang H, Wu J, Ma D, Li D, Lin D*, Lai R*. Frog skins keep redox homeostasis by antioxidant peptides with rapid radical scavenging ability. *Free Radic Biol Med*, 2010, 48(9): 1173-1181.
- [17] Wu J, Wang Y, Liu H, Yang H, Ma D, Li J, Li D, Lai R*, Yu H*. Two immunoregulatory peptides with antioxidant activity from tick salivary glands. *J Biol Chem*, 2010, 285(22): 16606-16613
- [18] Dong Z, Han H, Cao J*, Xu L*. Opioid withdrawal for 4 days prevents synaptic depression induced by low dose of morphine or naloxone in rat hippocampal CA1 area in vivo. *Hippocampus*, 2010, 20(2): 335-343.
- [19] Zhang AM, Jia X, Zhang Q, Yao YG*. No association between the SNPs (rs3749446 and rs1402000) in the PARL gene and LHON in Chinese patients with m.11778G>A. *Hum Genet*, 2010, 128(4): 465-468.
- [20] Xia HJ, Zhang GH, Ma JP, Dai ZX, Li SY, Han JB, Zheng YT*. Dendritic cell subsets dynamics and cytokine production in SIVmac239-infected Chinese rhesus macaques. *Retrovirology*, 2010, 7: 102.
- [21] Yu D, Jia X, Zhang AM, Guo X, Zhang YP, Zhang Q, Yao YG*. Molecular characterization of six Chinese families with m.3460G>A and Leber hereditary optic neuropathy. *Neurogenetics*, 2010, 11(3): 349-356.
- [22] Yu D*, Jia X, Zhang AM, Li S, Zou Y, Zhang Q*, Yao YG*. Mitochondrial DNA sequence variation and haplogroup distribution in Chinese patients with LHON and m.14484T>C. *PLoS One*, 2010, 5(10): e13426.
- [23] Ma Y, Liu C, Liu X, Wu J, Yang H, Wang Y, Li J, Yu H*, Lai R*. Peptidomics and genomics analysis of novel antimicrobial peptides from the frog, *Rana nigrovittata*. *Genomics*, 2010, 95(1): 66-71.
- [24] Zhou QX, Mao RR, Duan TT, Tan JW, Tian M, Cao J*, Xu L*. Stress within the postseizure time window inhibits seizure recurrence. *Epilepsy Behav*, 2010, 18(3): 201-206.
- [25] Yu G, Zhang Y, Xiang Y, Jiang P, Chen Z, Lee W, Zhang Y*. Cell migration-promoting and apoptosis-inhibiting activities of Bm-TFF2 require distinct structure basis. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 400(4): 724-728.
- [26] Zhang Y, Yu G, Xiang Y, Wu J, Jiang P, Lee W, Zhang Y*. Bm-TFF2, a toad trefoil factor, promotes cell migration, survival and wound healing. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 398(3): 559-564.
- [27] Zou Y, Jia X, Zhang AM, Wang WZ, Li S, Guo X, Kong QP, Zhang Q*, Yao YG*. The MT-ND1 and MT-ND5 genes are mutational hotspots for Chinese families with clinical features of LHON but lacking the three primary mutations. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 399 (2): 179-185.
- [28] Zou Y, Zeng Y, Zhang DF, Zou SH, Cheng YF*, Yao YG*. IDH1 and IDH2 mutations are frequent in Chinese patients with acute myeloid leukemia but rare in other types of hematological disorders. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 402(2): 378-383.

- [29] Sun H, Che Y, Liu X, Zhou D, Miao Y, Ma Y*. Effects of prenatal exposure to a 50-Hz magnetic field on one-trial passive avoidance learning in 1-day-old chicks. *Bioelectromagnetics*, 2010, 31(2): 150-155.
- [30] Bi R, Zhang AM, Yu D, Chen D, Yao YG*. Screening the three LHON primary mutations in the general Chinese population by using an optimized multiplex allele-specific PCR. *Clin Chim Acta*, 2010, 411(21-22): 1671-1674.
- [31] Zhang Y, Zhao H, Yu GY, Liu XD, Shen JH*, Lee WH*, Zhang Y*. Structure-function relationship of king cobra cathelicidin. *Peptides*, 2010, 31(8): 1488-1493.
- [32] Zhang Y*, Yu G, Wang Y, Zhang J, Wei S, Lee W. A novel annexin A2 protein with platelet aggregation-inhibiting activity from amphibian *Bombina maxima* skin. *Toxicon*, 2010, 56(3): 458-465.
- [33] Ma D, Gao L, An S, Song Y, Wu J, Xu X, Lai R*. A horsefly saliva antigen 5-like protein containing RTS motif is an angiogenesis inhibitor. *Toxicon*, 2010, 55(1): 45-51.
- [34] Lin WM, Karsten U, Goletz S, Cheng RC, Cao Y*. Co-expression of CD173 (H2) and CD174 (Lewis Y) with CD44 suggests that fucosylated histo-blood group antigens are markers of breast cancer-initiating cells. *Virchows Arch*, 2010, 456(4): 403-409.
- [35] Sun Y, Ouyang DY, Pang W, Tu YQ, Li YY, Shen XM, Tam SC, Yang HY, Zheng YT*. Expression of syncytin in leukemia and lymphoma cells. *Leuk Res*, 2010, 34(9): 1195-1202.
- [36] Cheng YQ, Xu J, Chai P, Li HJ, Luo CR, Yang T, Li L, Shan BC, Xu XF*, Xu L*. Brain volume alteration and the correlations with the clinical characteristics in drug-naïve first-episode MDD patients: a voxel-based morphometry study. *Neurosci Lett*, 2010, 480(1): 30-34.
- [37] Zhang XJ, Yang GY, Wang RR, Pu JX, Sun HD, Xiao WL*, Zheng YT. 7,8-Secolignans from *Schisandra wilsoniana* and their anti-HIV-1 activities. *Chem Biodivers*, 2010, 7(11): 2692-2701.
- [38] Li YY, Chen SW*, Yang LM, Wang RR, Pang W, Zheng YT*. The anti-HIV actions of 7- and 10-substituted camptothecins. *Molecules*, 2010, 15(1): 138-148. (Correction, 15(1): 149-149).
- [39] Fan XN, Karsten U, Goletz S*, Cao Y*. Reactivity of a humanized antibody (hPankoMab) towards a tumor-related MUC1 epitope (TA-MUC1) with various human carcinomas. *Pathol Res Pract*, 2010, 206(8): 585-589.
- [40] Wen F, Xu L*. Effects of isolation after sexual experience on anxiety-like, depressive-like behaviors and affective states in male rats. *Chinese Sci Bull*, 2010, 55(36): 4136-4142.
- [41] Chen SY, Liu YP, Yao YG*. Species authentication of commercial beef jerky based on PCR-RFLP analysis of the mitochondrial 12S rRNA gene. *J Genet Genomics*, 2010, 37 (11): 763-769.
- [42] Feng X, Wang L, Yang S, Qin D, Wang J, Li C, Lv L, Ma Y*, Hu X*. Maternal separation produces lasting changes in cortisol and behavior in rhesus monkeys. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108: 14312-14317.
- [43] Zhang Y, Yu G, Wang Y, Xiang Y, Gao Q, Jiang P, Zhang J, Lee W, Zhang Y*. Activation of protease-activated receptor (PAR) 1 by frog trefoil factor (TFF) 2 and PAR4 by human TFF2. *Cell Mol Life Sci*, 2011, 68(22): 3771-3780.

- [44] Wu J, Liu H, Yang H, Yu H, You D, Ma Y, Ye H, Lai R*. Proteomic analysis of skin defensive factors of tree frog *Hyla simplex*. *J Proteome Res*, 2011, 10(9): 4230-4240.
- [45] An S, Ma D, Wei JF, Yang X, Yang HW, Yang H, Xu X, He S*, Lai R*. A novel allergen Tab y 1 with inhibitory activity of platelet aggregation from salivary glands of horseflies. *Allergy*, 2011, 66(11): 1420-1427.
- [46] Zhang Y, Yu G, Jiang P, Xiang Y, Li W, Lee W, Zhang Y*. Decreased expression of protease-activated receptor 4 in human gastric cancer. *Int J Biochem Cell Biol*, 2011, 43(9): 1277-1283.
- [47] Wang YP, Zhang ZY, Chen LL, Guang HJ, Li Z, Yang HL, Li JX, You DW, Yu HN*, Lai R*. Cathelicidin-BF, a snake cathelicidin-derived antimicrobial peptide, could be an excellent therapeutic Agent for Acne Vulgaris. *Plos One*, 2011, 6(7): e22120.
- [48] Yang H, Wang Y, Xiao Y, Wang Y, Wu J, Liu C, Ye H, Li F, Yu H*, Lai R*. A Bi-Functional Anti-thrombosis protein containing both direct-acting fibrin(ogen)olytic and plasminogen-activating activities. *Plos One*, 2011, 6(3): e17519.
- [49] Zhang AM, Bandelt HJ, Jia XY, Zhang W, Li SQ, Yu DD, Wang D, Zhuang XY, Zhang QJ*, Yao YG*. Is mitochondrial tRNA(phe) variant m.593T > C a synergistically pathogenic mutation in chinese LHON families with m. 11778G > A? *Plos One*, 2011, 6(10): e26511.
- [50] Zhou YH, Liu FL, Yao ZH, Duo L, Li H, Sun Y, Zheng YT*. Comparison of HIV-, HBV-, HCV- and co-infection prevalence between chinese and Burmese intravenous drug users of the China-Myanmar border region. *Plos One*, 2011, 6(1): e16349.
- [51] Xia HJ, Ma JP, Zhang GH, Han JB, Wang JH, Zheng YT*. Effect of plasma viremia on apoptosis and immunophenotype of dendritic cells subsets in acute SIVmac239 infection of Chinese rhesus macaques. *PLos One*, 2011, 6(12): e29036.
- [52] Zhang AM, Jia X, Bi R, Salas A, Li S, Xiao X, Wang P, Guo X, Kong QP, Zhang Q*, Yao YG*. Mitochondrial DNA haplogroup background affects LHON, but not suspected LHON, in chinese patients. *PLoS One*, 2011, 6(11): e27750.
- [53] Liu FL*, Yao Y-G, Li H, Zheng YT. Human rights, ethics, and the protection of intravenous drug users are much improved in China. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2011, 57(2): e31-e32.
- [54] Liu FL, Qiu YQ, Li H, Kuang YQ, Tang X, Cao GA, Tang NLS*, Zheng YT*. An HIV-1 resistance polymorphism in TRIM5 alpha gene among Chinese intravenous drug users. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2011, 56(4): 306-311.
- [55] Fan L, Yao YG*. MitoTool: A web server for the analysis and retrieval of human mitochondrial DNA sequence variations. *Mitochondrion*, 2011, 11(2): 351-356.
- [56] Bi R, Li WL, Chen MQ, Zhu Z, Yao YG*. Rapid identification of mtDNA somatic mutations in gastric cancer tissues based on the mtDNA phylogeny. *Mutat Res*, 2011, 709-710: 15-20.
- [57] Gao Q, Xiang Y, Chen Z, Zeng L, Ma X, Zhang Y*. betagamma-CAT, a non-lens betagamma-crystallin and trefoil factor complex, induces calcium-dependent platelet apoptosis. *Thromb Haemost*, 2011, 105(5): 846-854.

- [58] Ma D, Xu X, An S, Liu H, Yang X, Andersen JF, Wang Y, Tokumasu F, Ribeiro JM, Francischetti IM, Lai R*. A novel family of RGD-containing disintegrins (Tablysin-15) from the salivary gland of the horsefly *Tabanus yao* targets α IIb β 3 or α V β 3 and inhibits platelet aggregation and angiogenesis. *Thromb Haemost*, 2011, 105(6): 1032-1045.
- [59] Gao Q, Xiang Y, Zeng L, Ma XT, Lee WH, Zhang Y*. Characterization of the β γ -crystallin domains of β γ -CAT, a non-lens β γ -crystallin and trefoil factor complex, from the skin of the toad *Bombina maxima*. *Biochimie*, 2011, 93(10): 1865-1872.
- [60] Tian M, Mao RR, Wang LP, Zhou QX, Cao J*, Xu L*. Interaction between behavioral despair and addictive behaviors in rats. *Physiol Behav*, 2011, 102(1): 7-12.
- [61] Chen Z, Wu J, Zhang Y, Yang X, Yu G, Zhu S, Lee W, Lu Q*, Zhang Y*. A novel platelet glycoprotein Ib-binding protein with human platelet aggregation-inhibiting activity from *Trimeresurus jerdonii* venom. *Toxicon*, 2011, 57(5): 672-679.
- [62] Lei W, Zhang Y*, Yu G, Jiang P, He Y, Lee W, Zhang Y*. Cloning and sequence analysis of an *Ophiophagus hannah* cDNA encoding a precursor of two natriuretic peptide domains. *Toxicon*, 2011, 57(5): 811-816.
- [63] Chen ZM, Wu JB, Zhang Y, Yu GY, Lee WH, Lu QM*, Zhang Y*. Jerdonuxin, a novel snake C-type lectin with platelet aggregation activity from *Trimeresurus jerdonii* venom. *Toxicon*, 2011, 57(1): 109-116.
- [64] Zhang Y, Wu J, Yu G, Chen Z, Zhou X, Zhu S, Li R, Lu Q*. A novel natriuretic peptide from the cobra venom. *Toxicon*, 2011, 57(1): 134-140.
- [65] Ding XJ, Liu MX, Ao L, Liang YR, Cao Y*. Frequent loss of heterozygosity on chromosome 12q in non-small-cell lung carcinomas. *Virchows Arch*, 2011, 458(5): 561-569.
- [66] Xiao MS, Zhang DF, Zeng Y, Cheng YF, Yao YG*. Polymorphisms in the promoter region of the CASP8 gene are not associated with non-Hodgkin's lymphoma in Chinese patients. *Ann Hematol*, 2011, 90(10): 1137-1144.
- [67] Pang W, Wang RR, Gao YD, Yang LM, Sun Y, Huang JF, Tien P, Zheng YT*. A novel enzyme-linked immunosorbent assay for screening HIV-1 fusion inhibitors targeting HIV-1 Gp41 core structure. *J Biomol Screen*, 2011, 162(2): 221-229.
- [68] Yi B, Zhang M, Schwartz-Albiez R, Cao Y*. Mechanisms of the apoptosis induced by CD176 antibody in human leukemic cells. *Int J Oncol*, 2011, 38(6): 1565-1573.
- [69] Lin WM, Karsten U, Goletz S, Cheng RC, Cao Y*. Expression of CD176 (Thomsen-Friedenreich antigen) on lung, breast and liver cancer-initiating cells. *Int J Exp Pathol*, 2011, 92(2): 97-105.
- [70] Zhang HY, Chang H, Fan XN, Zhang KD, Yu L, Cao Y*. Expression of adhesion molecules and mucins in human and rhesus macaque gastrointestinal epithelial cells. *Histol Histopathol*, 2011, 26(11): 1405-1413.
- [71] Wang RR, Gao YD, Ma CH, Zhang XJ, Huang CG, Huang JF*, Zheng YT*. Mangiferin, an anti-HIV-1 agent targeting protease and effective against resistant strains. *Molecules*, 2011, 16(5): 4264-4277.

- [72] Huang N, Wang Q, Yang LM, Xu H*, Zheng YT*. Anti HIV-1 agents 7. discovery of 1-hydroxy-4-chloro-9,10-anthraquinone derivatives as new HIV-1 inhibitors in vitro. *Letters in Drug Design & Discovery*, 2011, 8(7): 602-605.
- [73] Yang S, Liu Z, Xiao Y, Li Y, Rong M, Liang S, Zhang Z, Yu H, King GF, Lai R*. Chemical punch packed in venoms makes centipedes excellent predators. *Mol Cell Proteomics*, 2012, 11(9): 640-650.
- [74] Yang C, Chen W, Chen Y*, Jiang J*. Smoothed transduces Hedgehog signal by forming a complex with Evc/Evc2. *Cell Res*, 2012, 22(11): 1593-1604.
- [75] Zhi X, Chen C*. WWP1: a versatile ubiquitin E3 ligase in signaling and diseases. *Cell Mol Life Sci*, 2012, 69(9): 1425-1434.
- [76] Pang W, Zhang C, Duo L, Zhou YH, Yao ZH, Liu FL, Li H, Tu YQ, Zheng YT*. Extensive and complex HIV-1 recombination between B', C and CRF01_AE among IDUs in south-east Asia. *AIDS*, 2012, 26(9): 1121.
- [77] Zhang Y, Wang Y, Xiang Y, Lee W, Zhang Y*. Prohibitins are involved in protease-activated receptor 1-mediated platelet aggregation. *J Thromb Haemost*, 2012, 10(3): 411-418.
- [78] Dai ZX, Zhang GH, Zhang XH, Xia HJ, Li SY, Zheng YT*. The beta2-microglobulin-free heterodimerization of rhesus monkey MHC class I A with its normally spliced variant reduces the ubiquitin-dependent degradation of MHC class I A. *J Immunol*, 2012, 188(5): 2285-2296.
- [79] Zhi X, Zhao D, Zhou ZM, Liu R, Chen CS*. YAP promotes breast cell proliferation and survival partially through stabilizing the KLF5 transcription factor. *Am J Pathol*, 2012, 180(6): 2452-2461.
- [80] Yang X, Lee WH, Zhang Y*. Extremely abundant antimicrobial peptides existed in the skins of nine kinds of Chinese odorous frogs. *J Proteome Res*, 2012, 11(1): 306-319.
- [81] Liu ZC, Zhang R, Zhao F, Chen ZM, Liu HW, Wang YJ, Jiang P, Zhang Y, Wu Y, Ding JP*, Lee WH*, Zhang Y*. Venomic and transcriptomic analysis of centipede *Scolopendra subspinipes dehaani*. *J Proteome Res*, 2012, 11(12): 6197-212.
- [82] Zhao D, Zhi X, Zhou Z, Chen C*. TAZ antagonizes the WWP1-mediated KLF5 degradation and promotes breast cell proliferation and tumorigenesis. *Carcinogenesis*, 2012, 33(1): 59-67.
- [83] Zhou Z, Liu R, Chen C*. The WWP1 ubiquitin E3 ligase increases TRAIL resistance in breast cancer. *Int J Cancer*, 2012, 130(7): 1504-1510.
- [84] Li SA, Lee WH, Zhang Y*. Efficacy of OH-CATH30 and its analogs against drug-resistant bacteria in vitro and in mouse models. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56(6): 3309-3317.
- [85] Guo H, Zhuang XY, Zhang AM, Zhang W, Yuan Y, Guo L, Yu DD, Liu J, Yang DK, Yao YG*. Presence of mutation m.14484T > C in a Chinese family with maternally inherited essential hypertension but no expression of LHON. *BBA-Mol Basis Dis*, 2012, 1822(10): 1535-1543.
- [86] Zhou YH, Yao ZH, Liu FL, Li H, Jiang L, Zhu JW, Zheng YT*. High prevalence of HIV, HCV, HBV and co-infection and associated risk factors among injecting drug users in Yunnan Province, China. *PLoS ONE*, 2012, 7(8): e42937.

- [87] Wang D, Su LY, Zhang AM, Li YY, Li XA, Chen LL, Long H, Yao YG*. Mitochondrial DNA copy number, but not haplogroup, confers a genetic susceptibility to leprosy in Han Chinese from Southwest China. *PLoS ONE*, 2012, 7(6): e38848.
- [88] An S, Chen L, Wei JF, Yang X, Ma D, Xu X, He S*, Lu J*, Lai R*. Purification and characterization of two new allergens from the venom of *Vespa magnifica*. *PLoS ONE*, 2012, 7(2): e31920.
- [89] Guo Y, Xu WW, Song J, Deng W, Liu DQ*, Zhang HT*. Intracellular overexpression of HIV-1 Nef impairs differentiation and maturation of monocytic precursors towards dendritic cells. *PLoS ONE*, 2012, 7(7): e40179.
- [90] Wang D, Feng JQ, Li YY, Zhang DF, Li XA, Li QW, Yao YG*. Genetic variants of the MRC1 gene and the IFNG gene are associated with leprosy in Han Chinese from Southwest China. *Hum Genet*, 2012, 131(7): 1251-1260.
- [91] Zhang AM, Jia XY, Guo XM, Zhang QJ*, Yao YG*. Mitochondrial DNA mutation m.10680G > A is associated with Leber hereditary optic neuropathy in Chinese patients. *J Transl Med*, 2012, 10: 43.
- [92] Chen Z, Yang X, Liu Z, Zeng L, Lee W, Zhang Y*. Two novel families of antimicrobial peptides from skin secretions of the Chinese torrent frog, *Amolops jingdongensis*. *Biochimie*, 2012, 94(2): 328-334.
- [93] Wang Y, Yan H, Yang H, Wei L, Xiao Y, Ye H, Lai R*, Liu R*. Proteomics and transcriptome analysis coupled with pharmacological test reveals the diversity of anti-thrombosis proteins from the medicinal insect, *Eupolyphaga sinensis*. *Insect Biochem Mol Biol*, 2012, 42(8): 537-544.
- [94] Hao X, Yang H, Wei L, Yang S, Zhu W, Ma D, Yu H, Lai R*. Amphibian cathelicidin fills the evolutionary gap of cathelicidin in vertebrate. *Amino Acids*, 2012, 43(2): 677-685.
- [95] Chang H, Zhang C, Cao Y*. Expression and distribution of symplekin regulates the assembly and function of the epithelial tight junction. *Histochem Cell Biol*, 2012, 137(3): 319-327.
- [96] Zhang QY, Zhang M, Cao Y*. Exposure to morphine affects the expression of endocannabinoid receptors and immune functions. *J Neuroimmunol*, 2012, 247(1-2): 52-58.
- [97] Han M, Wang H, Zhang HT, Han Z*. The PDZ protein TIP-1 facilitates cell migration and pulmonary metastasis of human invasive breast cancer cells in athymic mice. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 422(1): 139-145.
- [98] Bi R, Zhang AM, Jia X, Zhang Q, Yao YG*. Complete mitochondrial DNA genome sequence variation of Chinese families with mutation m.3635G>A and Leber hereditary optic neuropathy. *Mol Vis*, 2012, 18: 3087-3094.
- [99] Zeng L, Sun QY, Jin Y, Zhang Y, Lee WH, Zhang Y*. Molecular cloning and characterization of a complement-depleting factor from king cobra, *Ophiophagus hannah*. *Toxicon*, 2012, 60(3): 290-301.
- [100] Lei W, Huang Y, Zhang Y, Yu G, Wan S, Lee W, Zhang Y*. The frog trefoil factor Bm-TFF2 activates human platelets via Gq and G12/13 signaling pathway. *Toxicon*, 2012, 59(1): 104-109.
- [101] Zhang X, Yang LM, Liu GM, Liu YJ, Zheng CB, Lv YJ, Li HZ, Zheng YT*. Potent anti-HIV activities and mechanisms of action of a pine cone extract from *Pinus yunnanensis*. *Molecules*, 2012,

- 17(6): 6916-6929.
- [102] Li SY, Xia HJ, Dai ZX, Zhang GH, Fan B, Li MH, Wang RR, Zheng YT*. Dynamics and functions of CD4(+)CD25 (high) regulatory T lymphocytes in Chinese rhesus macaques during the early stage of infection with SIVmac239. *Arch Virol*, 2012, 157(5): 961-967.
- [103] Xu L, Chen SY, Nie WH, Jiang XL, Yao YG* Evaluating the phylogenetic position of Chinese tree shrew (*Tupaia belangeri chinensis*) based on complete mitochondrial genome: implication for using tree shrew as an alternative experimental animal to primates in biomedical research. *J Genet Genomics*, 2012, 39(3): 131-137.
- [104] Xiang Y, Gao Q, Su W, Zeng L, Wang J, Hu Y, Nie W, Ma X, Zhang Y, Lee W, Zhang Y*. Establishment, characterization and immortalization of a fibroblast cell line from the Chinese red belly toad *Bombina maxima* skin. *Cytotechnology*, 2012, 64(1): 95-105.
- [105] Li Y, Zhang DF, Zhang SW, Zeng Y, Yao YG*. Screening for mutation R882 in the DNMT3A gene in Chinese patients with hematological disease. *Int J Hematol*, 2012, 96(2): 229-233.
- [106] Ma JP, Xia HJ, Zhang GH, Han JB, Zhang LG, Zheng YT*. Inhibitory effects of chloroquine on the activation of plasmacytoid dendritic cells in SIVmac239-infected Chinese rhesus macaques. *Cell Mol Immunol*, 2012, 9(5): 410-416.
- [107] Huang N, Yang LM, Li XL, Zheng CB, Wang RR, Yang YP, Zheng YT*. Anti-HIV activities of extracts from Pu-erh tea. *Chin J Nat Medicines*, 2012, 10(5): 347-352.
- [108] Yang S, Xiao Y, Kang D, Liu J, Li Y, Undheim EA, Klint JK, Rong M*, Lai R*, King GF*. Discovery of a selective NaV1.7 inhibitor from centipede venom with analgesic efficacy exceeding morphine in rodent pain models. *PNAS*, 2013, 110(43): 17534-17539.
- [109] Chen YB*, Jiang J*. Decoding the phosphorylation code in Hedgehog signal transduction. *Cell Res*, 2013, 23(2): 186-200.
- [110] Fan Y, Huang ZY, Cao CC, Chen CS, Chen YX, Fan DD, He J, Hou HL, Hu L, Hu XT, Jiang XT, Lai R, Lang YS, Liang B, Liao SG, Mu D, Ma YY, Niu YY, Sun XQ, Xia JQ, Xiao J, Xiong ZQ, Xu L, Yang L, Zhang Y, Zhao W, Zhao XD, Zheng YT, Zhou JM, Zhu YB, Zhang GJ*, Wang J*, Yao YG*. Genome of the Chinese tree shrew. *Nat Commun*, 2013, 4: 1426.
- [111] Zhi X, Zhao D, Wang ZH, Zhou ZM, Wang CY, Chen WL, Liu R*, Chen CS*. E3 ubiquitin ligase RNF126 promotes cancer cell proliferation by targeting the tumor suppressor p21 for ubiquitin-mediated degradation. *Cancer Res*, 2013, 73(1): 385-394.
- [112] Feng YM, Jia YF, Su LY, Wang D, Lv L, Xu L*, Yao YG*. Decreased mitochondrial DNA copy number in the hippocampus and peripheral blood during opiate addiction is mediated by autophagy and can be salvaged by melatonin. *Autophagy*, 2013, 9(9): 1395-1406.
- [113] An S, Chen L, Long C, Liu X, Xu X, Lu X, Rong M*, Liu Z*, Lai R*. Dermatophagoides farinae allergens diversity identification by proteomics. *Mol Cell Proteomics*, 2013, 12(7): 1818-1828.
- [114] Liu R, Zhang Z, Liu H, Hou P, Lang J, Wang S, Yan H, Li P, Huang Z, Wu H, Rong M, Huang J, Wang H, Lv L, Qiu M, Ding J*, Lai R*. Human β -defensin 2 is a novel opener of Ca^{2+} -activated potassium channels and induces vasodilation and hypotension in monkeys. *Hypertension*, 2013, 62(2):

- 415-425.
- [115] Liu H, Zhao B, Chen Y, You D, Liu R, Rong M, Ji W*, Zheng P, Lai R*. Multiple coagulation factor deficiency protein 2 contains the ability to support stem cell self-renewal. *FASEB J*, 2013, 27(8): 3298-3305.
 - [116] Wei L, Wu J, Liu H, Yang H, Rong M, Li D, Zhang P, Han J*, Lai R*. A mycobacteriophage-derived trehalose-6,6'-dimycolate-binding peptide containing both antimycobacterial and anti-inflammatory abilities. *FASEB J*, 2013, 27(8): 3067-3077.
 - [117] Wu MS, Tu T, Huang YC, Cao Y*. Suppression subtractive hybridization identified differentially expressed genes in lung adenocarcinoma: ERGIC3 as a novel lung cancer-related gene. *BMC Cancer*, 2013, 13: 44.
 - [118] Li Y, Kong YJ, Zhou ZM, Chen H, Wang ZH, Hsieh YC, Zhao D, Zhi X, Huang J, Zhang J, Li HM, Chen CS*. The HECTD3 E3 ubiquitin ligase facilitates cancer cell survival by promoting K63-linked polyubiquitination of caspase-8. *Cell Death Dis*, 2013, 4: e935.
 - [119] Li SA, Xiang Y, Wang YJ, Liu J, Lee WH, Zhang Y*. Naturally occurring antimicrobial peptide OH-CATH30 selectively regulates the innate immune response to protect against sepsis. *J Med Chem*, 2013, 56(22): 9136-9145.
 - [120] Li Y, Chen X, Wang ZH, Zhao D, Chen H, Chen WL, Zhou ZM, Zhang JR, Zhang J, Li HM, Chen CS*. The HECTD3 E3 ubiquitin ligase suppresses cisplatin-induced apoptosis via stabilizing MALT1. *Neoplasia*, 2013, 15(1): 39-48.
 - [121] Wang ZH, Nie Z, Chen WL, Zhou ZM, Kong QH, Seth AK, Liu R*, Chen CS*. RNF115/BCA2 E3 ubiquitin ligase promotes breast cancer cell proliferation through targeting p21Waf1/Cip1 for ubiquitin-mediated degradation. *Neoplasia*, 2013, 15(9): 1028-1035.
 - [122] Xia H, Wang C, Chen W, Zhang H, Chaudhury L, Zhou Z, Liu R, Chen C*. Kruppel-like factor 5 transcription factor promotes microsomal prostaglandin E2 synthase 1 gene transcription in breast cancer. *J Biol Chem*, 288(37): 26731-26740.
 - [123] Zhang YR, Zou XJ, Ding YH, Wang HZ, Wu XY, Liang B*. Comparative genomics and functional study of lipid metabolic genes in *Caenorhabditis elegans*. *BMC Genomics*, 2013, 14: 164.
 - [124] Zhang DF, Huang XQ, Wang D, Li YY, Yao YG*. Genetic variants of complement genes ficolin-2, mannose-binding lectin and complement factor H are associated with leprosy in Han Chinese from Southwest China. *Hum Genet*, 2013, 132(6): 629-640.
 - [125] Duan TT, Tan JW, Yuan Q, Cao J, Zhou QX*, Xu L*. Acute ketamine induces hippocampal synaptic depression and spatial memory impairment through dopamine D1/D5 receptors. *Psychopharmacology*, 2013, 228(3): 451-461.
 - [126] Li ML, Xu WW, Gao YD, Guo Y, Wang WJ, Wang C, Jiang SY, Willden A, Huang JF, Zhang HT*. Interferon-lambda3 (IFN- λ 3) and its cognate receptor subunits in tree shrews (*Tupaia belangeri*): genomic sequence retrieval, molecular identification and expression analysis. *PLoS One*, 2013, 8(3): e60048.
 - [127] Du TY, Luo HM, Qin HC, Wang F, Wang Q, Xiang Y, Zhang Y*. Circulating serum trefoil factor 3

- (TFF3) is dramatically increased in chronic kidney disease. *PLoS One*, 2013, 8(11): e80271.
- [128] An S, Shen C, Liu X, Chen L, Xu X, Rong M*, Liu Z*, Lai R*. Alpha-actinin is a new type of house dust mite allergen. *PLoS One*, 2013, 8(12): e81377.
- [129] Xiang Y, Wang X, Yan C, Gao Q, Li SA, Liu J, Zhou K, Guo X, Lee W, Zhang Y*. Adenosine-5'-triphosphate (ATP) protects mice against bacterial infection by activation of the NLRP3 inflammasome. *PLoS One*, 2013, 8(5): e63759.
- [130] Zhang Z, Mu L, Tang J, Duan Z, Wang F, Wei L, Rong M, Lai R*. A small peptide with therapeutic potential for inflammatory acne vulgaris. *PLoS One*, 2013, 8(8): e72923.
- [131] Zhang XJ, Lu LH, Wang RR, Wang YP, Luo RH, Cong Lai C, Yang LM, He YP*, Zheng YT*. DB-02, a C-6-cyclohexylmethyl substituted pyrimidinone HIV-1 reverse transcriptase inhibitor with nanomolar activity, displays an improved sensitivity against K103N or Y181C than S-DABOs. *PLoS One*, 2013, 8(11): e81489.
- [132] Wang J, Chai AP, Zhou QX, Lü LB, Wang LP, Yang YX*, Xu L*. Chronic clomipramine treatment reverses core symptom of depression in subordinate tree shrews. *Plos one*, 2013, 8(12): e80980.
- [133] Xiao MS, Chang L, Li WL, Du YS, Pan Y, Zhang DF, Wen Y, Luo J, Li XY*, Yao YG*. Genetic polymorphisms of the CASP8 gene promoter may not be associated with colorectal cancer in Han Chinese from southwest China. *PLoS One*, 2013, 8(7): e67577.
- [134] Fan L*, Yao YG*. An update to MitoTool: using a new scoring system for faster mtDNA haplogroup determination. *Mitochondrion*, 2013, 13(4): 360-363.
- [135] Xu WW, Han MJ, Chen D, Chen L, Guo Y, Willden A, Liu DQ, Zhang HT*. Genome-wide search for the genes accountable for the induced resistance to HIV-1 infection in activated CD4+ T cells: apparent transcriptional signatures, co-expression networks and possible cellular processes. *BMC Med Genomics*, 2013, 6: 15.
- [136] Yao YG*, Kajigaya S, Samsel L, McCoy JP Jr, Torelli G, Young NS. Apparent mtDNA sequence heterogeneity in single human blood CD34(+) cells is markedly affected by storage and transport. *Mutat Res*, 2013, 751-752: 36-41.
- [137] Zhuang XY, Yao YG*. 2013. Mitochondrial dysfunction and nuclear-mitochondrial shuttling of TERT are involved in cell proliferation arrest induced by G-quadruplex ligands. *FEBS Lett*, 2013, 587(11): 1656-1662.
- [138] Zhu YY, Jing L, Duan TT, Yuan Q, Cao J, Zhou QX*, Xu L*. Patterned high-frequency stimulation induces a form of long-term depression dependent on GABAA and mACh receptors in the hippocampus. *Neuroscience*, 2013, 250: 658-663.
- [139] Dai ZX, Zhang GH, Zhang XH, Zheng YT*. Identification and characterization of a novel splice variant of rhesus macaque MHC IA. *Mol Immunol*, 2013, 53(3): 206-213.
- [140] Yang XW, Wang Y, Lee WH, Zhang Y*. Antimicrobial peptides from the venom gland of the social wasp *Vespa tropica*. *Toxicon*, 2013, 74: 151-157.
- [141] Ma L, Zhang W, Tang J, Tan L, Yao YG*, Chen X. No association between genetic polymorphisms

- of the NDUFS7 gene and schizophrenia in Han Chinese. *Psychiatr Genet*, 2013, 23(1): 29-32.
- [142] Liu R, Dong JT*, Chen C*. Role of KLF5 in hormonal signaling and breast cancer development. *Vitam Horm*, 2013, 93 : 213-225.
- [143] Zhang XH, Dai ZX, Zhang GH, Han JB, Zheng YT*. Molecular characterization, balancing selection, and genomic organization of the tree shrew (*Tupaia belangeri*) MHC class I gene. *Gene*, 2013, 522(2): 147-155.
- [144] Zhang AM, Wang H, Sun P, Hu QX, He Y, Yao YG*. Mutation p.G83R in the transthyretin gene is associated with hereditary vitreous amyloidosis in Han Chinese families. *Mol Vis*, 2013, 19: 1631-1638.
- [145] Jiang P, Xiang Y, Wang YJ, Li SM, Wang Y, Hua HR, Yu GY, Zhang Y, Lee WH, Zhang Y*. Differential expression and subcellular localization of prohibitin 1 are related to tumorigenesis and progression of non-small cell lung cancer. *Int J Clin Exp Pathol*, 2013, 6(10): 2092-2101.
- [146] Huang N, Wu MY, Zheng CB, Zhu L, Zhao JH*, Zheng YT*. The depolymerized fucosylated chondroitin sulfate from sea cucumber potently inhibits HIV replication via interfering with virus entry. *Carbohydr Res*, 2013, 380: 64-69.
- [147] Jiang P, Yu GY, Zhang Y*, Xiang Y, Hua HR, Bian L, Wang CY, Lee WH, Zhang Y*. Down-regulation of protease-activated receptor 4 in lung adenocarcinoma is associated with a more aggressive phenotype. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14(6): 3793-3798.
- [148] Wu X*, Chang Q, Zhang Y, Zou X, Chen L, Zhang L, Lv LB, Liang B*. Relationships between body weight, fasting blood glucose, sex and age in tree shrews (*Tupaia belangeri chinensis*). *J Anim Physiol Anim Nutr*, 2013, 97(6): 1179-1188.
- [149] Huang YG, Li YF, Wang LQ, Zhang Y*. Trefoil factor 1 gene alternations and expression in colorectal carcinomas. *Tumori*, 2013, 99: 695-700.
- [150] Xiang Y, Yan C, Guo XL, Zou KF, Li SA, Gao Q, Wang X, Lee WH, Zhang Y*. Host-derived pore-forming toxin-like protein and trefoil factor complex protects the host against microbial infection. *PNAS*, 2014, 111(18): 6702-6707.
- [151] Mu D, Yang H, Zhu JW, Liu FL, Tian RR, Zheng HY, Han JB, Shi P*, Zheng YT*. Independent birth of a novel TRIMCyp in *Tupaia belangeri* with a divergent function from its paralog TRIM5. *Mol Biol Evol*, 2014, 31(11): 2985-2997.
- [152] Mu L, Tang J, Liu H, Shen C, Rong M, Zhang Z, Lai R*. A potential wound-healing-promoting peptide from salamander skin. *FASEB J*, 2014, 28(9): 3919-3929.
- [153] Xia HJ, He BL, Wang CY, Zhang HL, Ge GZ, Zhang YX, Lv LB, Jiao JL, Chen C*. PTEN/PIK3CA genes are frequently mutated in spontaneous and MPA-accelerated DMBA induced mammary tumours of tree shrews. *Eur J Cancer*, 2014, 50(18): 3230-3242.
- [154] Bi R, Zhao L, Zhang C, Lu W, Feng JQ, Wang Y, Ni J, Zhang J, Li GD, Hu QX, Wang D, Yao YG*, Li T*. No association of the *LRRK2* genetic variants with Alzheimer's disease in Han Chinese individuals. *Neurobiol Aging*, 2014, 35(2): 444.e5-444.e9.

- [155] Fan Y, Yu D, Yao YG*. Tree shrew database (TreeshrewDB): a knowledge base for Chinese tree shrew genome biology. *Sci Rep*, 2014, 4: 7145.
- [156] Zhang W, Xiao MS, Ji S, Tang J, Xu L, Li X, Li M, Wang HZ, Jiang HY, Zhang DF, Wang J, Zhang S, Xu XF, Yu L, Zheng P, Chen X, Yao YG*. Promoter variant rs2301228 on the neural cell adhesion molecule 1 gene conferring risk of schizophrenia in Han Chinese. *Schizophr Res*, 2014, 160(1-3): 88-96.
- [157] Zhao F, Yan C, Wang X, Yang Y, Wang GY, Lee WH, Xiang Y*, Zhang Y*. Comprehensive transcriptome profiling and functional analysis of the frog (*Bombina maxima*) immune system. *DNA Res*, 2014, 21(1): 1-13.
- [158] Wang YJ, Guo XL, Li SA, Zhao YQ, Liu ZC, Lee W, Xiang Y*, Zhang Y*. Prohibitin is involved in the activated internalization and degradation of protease-activated receptor 1. *BBA-Mol Cell Res*, 2014, 1834(7): 1393-1401.
- [159] Li SA, Liu J, Xiang Y, Wang YJ, Lee WH*, Zhang Y*. The antimicrobial peptide OH-CATH30 as a potential therapy for antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa* keratitis. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(6): 3144-3150.
- [160] Zhang Z, Gao L, Shen C, Rong M, Yan X, Lai R*. A potent anti-thrombosis peptide(vasotab TY) from horsefly salivary glands. *Int J Biochem Cell Biol*, 2014, 54: 83-88.
- [161] Liu H, Mu L, Tang J, Shen C, Gao C, Rong M, Zhang Z, Liu J, Wu X, Yu H*, Lai R*. A potential wound healing-promoting peptide from frog skin. *Int J Biochem Cell Biol*, 2014, 49: 32-41.
- [162] Ma L, Wu DD, Ma SL, Tan L, Chen X, Tang NL*, Yao YG*. Molecular evolution in the CREB1 signal pathway and a rare haplotype in *CREB1* with genetic predisposition to schizophrenia. *J Psychiatr Res*, 2014, 57: 84-89.
- [163] Jia YF, Song NN, Mao RR, Li JN, Zhang Q, Huang Y, Zhang L, Han HL, Ding YQ*, Xu *. Abnormal anxiety-and depression-like behaviors in mice lacking both central serotonergic neurons and pancreatic islet cells. *Front Behav Neurosci*, 2014, 8: 325.
- [164] Yang M, Lu J, Miao J, Rizak J, Yang J, Zhai R, Zhou J, Qu J, Wang J, Yang S, Ma Y, Hu XT*, He R*. Alzheimer's disease and methanol toxicity (part 1): chronic methanol feeding led to memory impairments and tau hyperphosphorylation in mice. *J Alzheimers Dis*, 2014, 41(4): 1117-1129.
- [165] Yang M, Miao J, Rizak J, Zhai R, Wang Z, Huma T, Li T, Zheng N, Wu S, Zheng Y, Fan X, Yang J, Wang J, Yang S, Ma Y, Lü L, He R*, Hu X*. Alzheimer's disease and methanol toxicity (Part 2): lessons from four rhesus macaques (*Macaca mulatta*) chronically fed methanol. *J Alzheimers Dis*, 2014, 41(4): 1131-1147.
- [166] Kong Y, Chen J, Zhou Z, Xia H, Qiu MH*, Chen C*. Cucurbitacin e induces cell cycle g2/m phase arrest and apoptosis in triple negative breast cancer. *PLoS One*, 2014, 9(7): e103760.
- [167] Lin H, Rizak JD, Ma YY, Yang SC, Chen L, Hu X*. Face recognition increases during saccade preparation. *PLoS One*, 2014, 9(3): e93112.
- [168] Tang J, Liu H, Gao C, Mu L, Yang S, Rong M, Zhang Z, Liu J, Ding Q*, Lai R*. A small peptide with potential ability to promote wound healing. *PLoS One*, 2014, 9(3): e92082.

- [169] Wang RR, Yang QH, Luo RH, Peng YM, Dai SX, Zhang XJ, Chen H, Cui XQ, Liu YJ, Huang JF, Chang JB*, Zheng YT*. Azvudine, a novel nucleoside reverse transcriptase inhibitor showed good drug combination features and better inhibition on drug-resistant strains than lamivudine in vitro. *PLoS One*, 2014, 9(8): e105617.
- [170] Du C, Li Z, Wang S, Zhou Z, Wang J, Dong J, Chen C*. Tongshu capsule down-regulates the expression of estrogen receptor α and suppresses human breast cancer cell proliferation. *PLoS One*, 2014, 9(8): e104261.
- [171] Yan T, Rizak JD, Yang S, Li H, Huang B, Ma Y*, Hu X*. Acute morphine treatments alleviate tremor in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-treated monkeys. *PLoS One*, 2014, 9(2): e88404.
- [172] Zhao F, Guo XL, Wang YJ, Liu J, Lee W, Zhang Y*. Drug target mining and analysis of the Chinese tree shrew for pharmacological testing. *PLoS One*, 2014, 9(8): e104191.
- [173] Yu D, Xu L, Liu XH, Fan Y, Lv LB, Yao YG*. Diverse interleukin-7 mRNA transcripts in Chinese tree shrew (*Tupaia belangeri chinensis*). *PLoS One*, 2014, 9(6): e99859.
- [174] Rizak JD*, Ma Y, Hu X*. Is formaldehyde the missing link in AD pathology? The differential aggregation of amyloid-beta with APOE isoforms in vitro. *Curr Alzheimer Res*, 2014, 11(5): 1-8.
- [175] Liu H, Duan Z, Tang J, Lv Q, Rong M, Lai R*. A short peptide from frog skin accelerates diabetic wound healing. *FEBS J*, 2014, 281(20): 4633-4643.
- [176] Qin D*, Rizak J, Feng X, Yang S, Yang L, Fan X, Lü L, Chen L, Hu X*. Cortisol responses to chronic stress in adult macaques: moderation by a polymorphism in the serotonin transporter gene. *Behav Brain Res*, 2014, 278: 280-285.
- [177] Xiong GJ, Yang Y, Wang LP, Xu L*, Mao RR*. Maternal separation exaggerates spontaneous recovery of extinguished contextual fear in adult female rats. *Behav Brain Res*, 2014, 269: 75-80.
- [178] Wu J, Wang W, Rizak JD, Wang Z, Wang J, Feng X, Dong J, Li L, Liu L, Xu L, Yang S*, Hu X. A new method for piercing the tentorium cerebelli for implanting fragile electrodes into the brain stem in the rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *J Neurophysio*, 2014, 111(5): 1027-1032.
- [179] Zhang DF, Wang D, Li YY*, Yao YG*. Mapping genetic variants in the *CFH* gene for association with leprosy in Han Chinese. *Genes Immun*, 2014, 15(7): 506-510.
- [180] Zhu Y, Duan Z, Mo G, Shen C, Lv L, Chen W, Lai R*. A novel 26RFa peptide containing both analgesic and anti-inflammatory functions from Chinese tree shrew. *Biochimie*, 2014, 102: 112-116.
- [181] Zhou YH, Liang YB, Pang W, Qing WH, Yao ZH, Chen X, Zhang CY*, Zheng YT*. Diverse forms of HIV-1 among Burmese long-distance truck drivers implicate their contribution to HIV-1 cross-border transmission. *BMC Infect Dis*, 2014, 14: 463.
- [182] Dai ZX, Zhang GH, Zhang XH, Zhu JW, Zheng YT*. A splice variant of HLA-A with a deletion of exon 3 expressed as nonmature cell-surface glycoprotein forms a heterodimeric structure with full-length HLA-A. *Hum Immunol*, 2014, 75(3): 234-238.
- [183] Zhang W, Tang J, Zhang AM, Peng MS, Xie HB, Tan L, Xu L, Zhang YP, Chen X*, Yao YG*. 2014. A matrilineal genetic legacy from the last glacial maximum confers susceptibility to schizophrenia in

- Han Chinese. *J Genet Genomics*, 2014, 41(7): 397-407.
- [184] Yu D, Xu L, Peng L, Chen SY, Liu YP, Yao YG*. Genetic variations of mitochondrial antiviral signaling gene (*MAVS*) in domestic chickens. *Gene*, 2014, 545(2): 226-232.
- [185] Li X, Zhang W*, Zhang C, Gong W, Tang J, Yi Z, Wang D, Lu W, Fang Y, Chen X, Yao YG*. No association between genetic variants of the *LRRK2* gene and schizophrenia in Han Chinese. *Neurosci Lett*, 2014, 566: 210-215.
- [186] Zhang X, Huang SZ, Gu WG, Yang LM, Chen H, Zheng CB, Zhao YX, Wan DC, Zheng YT*. Wiskostrolide M potently inhibits HIV replication by targeting reverse transcriptase and integrase nuclear translocation. *Chin J Nat Med*, 2014, 12(3): 186-193.
- [187] Jiang P, Yu GY, Zhang Y*, Xiang Y, Zhu Z, Feng WY, Lee WH, Zhang Y*. Promoter hypermethylation and downregulation of trefoil factor 2 in human gastric cancer. *Oncol Lett*, 2014, 7(5): 1525-1531.
- [188] Xu X, Lai R*. The chemistry and biological activities of peptides from amphibian skin secretions. *Chem Rev*, 2015, 115(4): 1760-1846.
- [189] Zhang Z, Meng P, Han Y, Shen C, Li B, Hakim MA, Zhang X, Lu Q, Rong M, Lai R*. Mitochondrial DNA-LL-37 complex promotes atherosclerosis by escaping from autophagic recognition. *Immunity*, 2015, 43(6): 1137-1147.
- [190] Qin JY, Zhou ZM, Chen WL, Wang CY, Zhang HL, Ge GZ, Shao M, You DY, Fan ZX, Xia HJ, Liu R, Chen CS*. BAP1 promotes breast cancer cell proliferation and metastasis by deubiquitinating KLF5. *Nat Commun*, 2015, 6: 8471.
- [191] Yang S, Yang F, Wei N, Hong J, Li B, Luo L, Rong M, Yarov-Yarovoy V, Zheng J*, Wang K*, Lai R*. A pain-inducing centipede toxin targets the heat activation machinery of nociceptor TRPV1. *Nat Commun*, 2015, 6: 8297.
- [192] Su LY, Li H, Lv L, Feng YM, Li GD, Luo R, Zhou HJ, Lei XG, Ma L, Li JL, Xu L, Hu XT*, Yao YG*. Melatonin attenuates MPTP-induced neurotoxicity via preventing CDK5-mediated autophagy and SNCA/ α -synuclein aggregation. *Autophagy*, 2015, 11(10): 1745-1759.
- [193] Jiang D, Zhang Y, Hart R P, Chen J, Herrup K, Li J*. Alteration in 5hmC-mediated epigenetic regulation leads to Purkinje cell vulnerability in ATM-deficiency. *Brain*, 2015, 138 (Pt 12): 3520-3536.
- [194] Luo XJ*, Huang L, Oord EJ, Aberg KA, Gan L, Zhao Z, Yao YG. Common variants in the *MKL1* gene confer risk of schizophrenia. *Schizophr Bull*, 2015, 41(3): 715-727.
- [195] Luo XJ*, Mattheisen M, Li M, Huang L, Rietschel M, Børghlum AD, Als TD, van den Oord EJ, Aberg KA, Mors O, Mortensen PB, Luo Z, Degenhardt F, Cichon S, Schulze TG, Nöthen MM, iPSYCH-GEMS SCZ working group, MoodS SCZ Consortium, Su B, Zhao Z, Gan L, Yao YG. Systematic integration of brain eQTL and GWAS identifies ZNF323 as a novel schizophrenia risk gene and suggests recent positive selection based on compensatory advantage on pulmonary function. *Schizophr Bull*, 2015, 41(6): 1294-1308.
- [196] Liu CR, Tian XG, Liu HL, Mo Y, Bai F, Zhao XD, Ma YY, Wang JH*. Rhesus monkey brain development during late infancy and the effect of phencyclidine: A longitudinal MRI and DTI study. *Neu-*

- roImage*, 2015, 107: 65-75.
- [197] Wang C, Nie Z, Zhou Z, Zhang H, Liu R, Wu J, Qin J, Ma Y, Chen L, Li S, Chen W, Li F, Shi P, Wu Y, Shen J, Chen CS*. The interplay between TEAD4 and KLF5 promotes breast cancer partially through inhibiting the transcription of p27(Kip1). *Oncotarget*, 2015, 6(19): 17685-17697.
- [198] Ge F, Chen W, Qin JY, Zhou ZM, Liu R, Liu LL, Tan J, Zou TN, Li HY, Ren GS*, Chen CS*. Ataxin-3 like (ATXN3L), a member of the Josephin family of deubiquitinating enzymes, promotes breast cancer proliferation by deubiquitinating Kruppel-like factor 5 (KLF5). *Oncotarget*, 2015, 6(25): 21369-21378.
- [199] Fang Y, Long C, Bai X, Liu W, Rong M, Lai R*, An S*. Two new types of allergens from the cockroach, *Periplaneta americana*. *Allergy*, 2015, 70(12): 1674-1678.
- [200] Jing L, Duan TT, Tian M, Yuan Q, Tan JW, Zhu YY, Ding ZY, Cao J, Yang YX, Zhang X, Mao RR, Richter-iev G*, Zhou QX*, Xu L*. Despair-associated memory requires a slow-onset CA1 long-term potentiation with unique underlying mechanisms. *Sci Rep*, 2015, 5: 15000.
- [201] Zhang LQ, Zhang ZG, Li YH, Liao SS, Wu XY, Chang Q, Liang B*. Cholesterol induces lipoprotein lipase expression in a tree shrew (*Tupaia belangeri chinensis*) model of non-alcoholic fatty liver disease. *Sci Rep*, 2015, 5: 15970.
- [202] Li X, Zhang W, Tang J, Tan L, Luo XJ, Chen X*, Yao YG*. Do nuclear-encoded core subunits of mitochondrial complex I confer genetic susceptibility to schizophrenia in Han Chinese populations? *Sci Rep*, 2015, 5:11076.
- [203] He J, Wei JK, Rizak J, Chen YM, Wang JH, Hu XT*, Ma YY*. An odor detection system based on automatically trained mice by relative go no-go olfactory operant conditioning. *Sci Rep*, 2015, 5:10019.
- [204] Qin D*, Rizak J*, Chu X, Li Z, Yang S, Lü L, Yang L, Yang Q, Yang B, Pan L, Yin Y, Chen L, Feng X, Hu X*. A spontaneous depressive pattern in adult female rhesus macaques. *Sci Rep*, 2015, 5: 11267.
- [205] Shan LL, Guo H, Song NN, Jia ZP, Hu XT, Huang JF, Ding YQ, Richter-Levine G, Zhou QX*, Xu L*. Light exposure before learning improves memory consolidation at night. *Sci Rep*, 2015, 5: 15578.
- [206] Li H, Lei X, Yan T, Li H, Huang B, Li L, Xu L, Liu L, Chen N, Lü L, Ma Y, Xu L, Li J, Wang Z*, Zhang B*, Hu X*. The temporary and accumulated effects of transcranial direct current stimulation for the treatment of advanced Parkinson's disease monkeys. *Sci Rep*, 2015, 5: 12178.
- [207] Tan JW, Duan TT, Zhou QX, Ding ZY, Jing L, Cao J, Wang LP, Mao RR*, Xu L*. Impaired contextual fear extinction and hippocampal synaptic plasticity in adult rats induced by prenatal morphine exposure. *Addict Biol*, 2015, 20(4): 652-662.
- [208] Bi R, Zhang W, Yu D, Li X, Wang HZ, Hu QX, Zhang C, Lu W, Ni J, Fang Y, Li T, Yao YG*. Mitochondrial DNA haplogroup B5 confers genetic susceptibility to Alzheimer's disease in Han Chinese. *Neurobiol Aging*, 2015, 36(3): 1604.e7-1604.e16.
- [209] Li J*, Jiang D. The role of epigenomics in the neurodegeneration of ataxia-telangiectasia. *Epigenomics*, 2015, 7(2): 137-141.

- [210] Xiong GJ, Yang Y, Cao J, Mao RR*, Xu L*. Fluoxetine treatment reverses the intergenerational impact of maternal separation on fear and anxiety behaviors. *Neuropharmacology*, 2015, 92: 1-7.
- [211] Li L, Li Z, Wang E, Yang R, Xiao Y, Han H, Lang F, Li X, Xia Y, Gao F, Li Q, Fraser NW, Zhou J*. HSV-1 infection of tree shrews differs from that of mice in the severity of acute infection and viral transcription in the peripheral nervous system. *J Virol*, 2015, 90(2): 790-804.
- [212] Li X, Zhang W, Lenca T, Darvasi A, Alkelai A, Lerer B, Jiang HY, Zhang DF, Yu L, Xu XF, Li M, Yao YG*. Common variants of IRF3 conferring risk of schizophrenia. *J Psychiatr Res*, 2015, 64: 64-73.
- [213] Jia YF, Li YC, Tang YP, Cao J, Wang LP, Yang YX, Xu L*, Mao RR*. Interference of TRPV1 function altered the susceptibility of PTZ-induced seizures. *Front Cell Neurosci*, 2015, 9: 20.
- [214] Rong M, Yang S, Wen B, Mo G, Kang D, Liu J, Lin Z, Jiang W, Li B, Du C, Yang S, Jiang H, Feng Q, Xu X, Wang J*, Lai R*. Peptidomics combined with cDNA library unravel the diversity of centipede venom. *J Proteomics*, 2015, 14: 28-37.
- [215] Yan T, Rizak JD, Wang J, Yang S, Ma Y, Hu X*. Severe dopaminergic neuron loss in rhesus monkey brain impairs morphine-induced conditioned place preference. *Front Behav Neurosci*, 2015, 9: 273.
- [216] Yu G, Jiang P, Xiang Y*, Zhang Y, Zhu Z, Zhang C, Lee S, Lee W, Zhang Y*. Increased expression of protease-activated receptor 4 and trefoil factor 2 in human colorectal cancer. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0122678.
- [217] Liu FL, Kuang YQ, Mu D, Zheng HY, Zhu JW, Zheng YT*. The effect of exon 7 deletion during the evolution of TRIMCyp fusion proteins on viral restriction, cytoplasmic body formation and multimerization. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0121666.
- [218] Ding Y, Zou X*, Jiang X, Wu J, Zhang Y, Chen D, Liang B*. Pu-erh tea down-regulates sterol regulatory element-binding protein and stearyl-CoA desaturase to reduce fat storage in *Caenorhabditis elegans*. *PLoS One*, 2015, 10(2): e0113815.
- [219] Yao YG*, Kajigaya S, Young NS. Mitochondrial DNA mutations in single human blood cells. *Mutat Res*, 2015, 779: 68-77.
- [220] Xu L, Yu D, Peng L, Fan Y, Chen J, Zheng YT, Wang C, Yao YG*. Characterization of a MAVS ortholog from the Chinese tree shrew (*Tupaia belangeri chinensis*). *Dev Comp Immunol*, 2015, 52(1): 58-68.
- [221] Qin D*, Rizak J, Feng X, Yang S, Yang L, Fan X, Lü L, Chen L, Hu X*. Cortisol responses to chronic stress in adult macaques: moderation by a polymorphism in the serotonin transporter gene. *Behav Brain Res*, 2015, 278: 280-285.
- [222] Qin D*, Chu X, Feng X, Li Z, Yang S, Lü L, Yang Q, Pan L, Yin Y, Li J, Xu L, Chen L, Hu X*. The first observation of seasonal affective disorder symptoms in rhesus macaque. *Behav Brain Res*, 2015, 292: 463-469.
- [223] Wang RR, Au KY, Zheng HY, Gao LM, Zhang X, Luo RH, Law SK, Mak AN, Wong KB, Zhang MX, Pang W, Zhang GH, Shaw PC*, Zheng YT*. The recombinant maize ribosome-inactivating protein transiently reduces viral load in SHIV89.6 infected Chinese rhesus macaques. *Toxins*, 2015,

- 7(1): 156-169.
- [224] Hakim MA, Jiang W, Luo L, Li B, Yang S*, Song Y*, Lai R*. Scorpion toxin, BmP01, induces pain by targeting TRPV1 channel. *Toxins*, 2015, 7(9): 3671-3687.
 - [225] Hakim MA*, Yang S*, Lai R*. Centipede venoms and their components: resources for potential therapeutic applications. *Toxins*, 2015, 7(11): 4832-4851.
 - [226] Wang D, Xu L, Lv L, Su LY, Zhang DF, Bi R, Yu D, Zhang W, Fan Y, Li XA, Li YY, Yao YG*. Association of the LRRK2 genetic polymorphisms with leprosy in Han Chinese from Southwest China. *Genes Immun*, 2015, 16(2): 112-119.
 - [227] Zhang GH, Wu RD, Zheng HY, Zhang XL, Zhang MX, Tian RR, Liu GM, Pang W*, Zheng YT*. Lipopoly saccharide increases immune activation and alters T cell homeostasis in SHIVB'WHU chronically infected Chinese rhesus macaque. *J Immunol Res*, 2015, 2015: 202738.
 - [228] Chai AP, Ma WP, Wang LP, Cao J, Xu L, Yang YX*, Mao RR*. Chronic constant light-induced hippocampal late-phase long-term potentiation impairment in vitro is attenuated by antagonist of D1/D5 receptors. *Brain Res*, 2015, 1622: 72-80.
 - [229] Li X, Zhang W, Zhang C, Yi Z, Zhang DF, Gong W, Tang J, Wang D, Lu W, Cheng X, Fang Y, Yao YG*. Common variants of the PINK1 and PARL genes do not confer genetic susceptibility to schizophrenia in Han Chinese. *Mol Genet Genomics*, 2015, 290(2): 585-592.
 - [230] Yao YG*, Chen YB, Liang B. The 3rd symposium on animal models of primates - the application of non-human primates to basic research and translational medicine. *J Genet Genomics*, 2015, 42(6): 339-341.
 - [231] Sun YM, Zong W, Zhou MR, Ma YY, Wang JH*. Pre-conditioned place preference treatment of chloral hydrate interrupts the rewarding effect of morphine. *Pharmacol Biochem Be*, 2015: 135, 60-63.
 - [232] Li H, Lei X, Huang B, Rizak JD, Yang L, Yang S, Wu J, Lü L, Wang J, Yan T, Li H, Wang Z, Hu Y, Le W, Deng X, Li J, Xu L, Zhang B*, Hu X*. A quantitative approach to developing Parkinsonian monkeys (*Macaca fascicularis*) with intracerebroventricular 1-methyl-4-phenylpyridinium injections. *J Neurosci Methods*, 2015, 251: 99-107.
 - [233] Ghanemi A*, Hu X*. Elements toward novel therapeutic targeting of the adrenergic system. *Neuropeptides*, 2015, 49: 25-35.
 - [234] Tian RR, Zhang MX, Zhang LT, Zhang XL, Zheng HY, Zhu L, Pang W, Zhang GH*, Zheng YT*. High immune activation and abnormal expression of cytokine contribute to death of SHIV89.6-infected Chinese rhesus macaque. *Arch Virol*, 160(8): 1953-1966.
 - [235] Hu QX, Fan Y, Xu L, Pang W, Wang S, Zheng YT, Lv LB, Yao YG*. Analysis of the complete mitochondrial genome and characterization of diverse NUMTs of *Macaca leonina*. *Gene*, 2015, 571(2): 279-285.
 - [236] Zhou YH, Chen X, Liang YB, Pang W, Qin WH, Zhang CY, Zheng YT*. Near full-length identification of a novel HIV-1 CRF01_AE/B/C recombinant in northern Myanmar. *AIDS Res Hum Retrov*, 2015, 31(8): 845-850.

- [237] Wang J, Jing L, Toledo-Salas JC, Xu L*. Rapid-onset antidepressant efficacy of glutamatergic system modulators: the neural plasticity hypothesis of depression. *Neurosci bull*, 31(1): 75-86.
- [238] Shi P, Feng J*, Chen CS*. Hippo pathway in mammary gland development and breast cancer. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2015, 47(1): 53-59.
- [239] Luo XJ*, Zhang C. Down-regulation of SIRT1 gene expression in major depressive disorder. *Am J Psychiatry*, 2016, 173(10): 1046.
- [240] Li M*, Chang H, Xiao X. BDNF Val66Met polymorphism and bipolar disorder in European populations: A risk association in case-control, family-based and GWAS studies. *Neurosci Biobehav Rev*, 2016, 68: 218-233.
- [241] Xu L, Yu D, Fan Y, Peng L, Wu Y, Yao YG*. Loss of RIG-I leads to a functional replacement with MDA5 in the Chinese tree shrew. *PNAS*, 2016, 113(39): 10950-10955.
- [242] Kong Y, Li F, Nian Y, Zhou Z, Yang RX*, Qiu MH*, Chen CS*. KHF16 is a leading structure from *Cimicifuga foetida* that suppresses breast cancer partially by inhibiting the NF- κ B signaling pathway. *Theranostics*, 2016, 6(6): 875-886.
- [243] Liu R*, Shi PG, Nie Z, Liang HC, Zhou ZM, Chen WL, Chen HJ, Dong C, Yang RX, Liu SL, Chen CS*. Mifepristone suppresses basal triple-negative breast cancer stem cells by down-regulating KLF5 expression. *Theranostics*, 2016, 6(4): 533-544.
- [244] Li M*, Wu DD, Yao YG, Huo YX, Liu JW, Su B, Chasman DI, Chu AY, Huang T, Qi L, Zheng Y, CHARGE Nutrition Working Group, DietGen Consortium, Luo XJ. Recent positive selection drives the expansion of a schizophrenia risk nonsynonymous variant at SLC39A8 in Europeans. *Schizophr Bull*, 2016, 42(1): 178-190.
- [245] Wei JK, Wang WC, Zhai RW, Zhang YH, Yang SC, Joshua Rizak, Li L, Xu LQ, Liu L, Pan MK, Hu YZ, Abdelaziz Ghanemi, Wu J, Yang LC, Li H, Lv LB, Li JL, Yao YG, Xu L, Feng XL, YinY, Qin DD, Hu XT*, Wang ZB*. Neurons differentiated from transplanted stem cells respond functionally to acoustic stimuli in the awake monkey brain. *Cell Rep*, 2016, 16(4): 1016-1025.
- [246] Zhang DF, Li J, Wu H, Cui Y, Bi R, Zhou HJ, Wang HZ, Zhang C, Wang D, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI), Kong Q-P, Li T, Fang Y, Jiang T*, Yao YG*. CFH variants affect structural and functional brain changes and genetic risk of Alzheimer's disease. *Neuropsychopharmacology*, 2016, 41(4): 1034-1045.
- [247] Su D, Zhao H, Hu J, Tang D, Cui J, Zhou M, Yang J*, Wang S*. TRPA1 and TRPV1 mediate the iodine antiseptics associated pain and allergy. *EMBO Rep*, 2016, 17(10): 1422-1430.
- [248] Jia L, Zhou Z, Liang H, Wu J, Shi P, Li F, Wang Z, Wang C, Chen W, Zhang H, Wang Y, Liu R, Feng J*, Chen C*. KLF5 promotes breast cancer proliferation, migration and invasion in part by upregulating the transcription of TNFAIP2. *Oncogene*, 2016, 35(16): 2040-2051.
- [249] He X, Shen C, Lu Q, Li J, Wei Y, He L, Bai R, Zheng J, Luan N, Zhang Z, Rong MQ*, Lai R*. Prokineticin 2 plays a pivotal role in psoriasis. *EBioMedicine*, 2016, 13: 248-261.
- [250] Ge GZ[#], Xia HJ[#], He BL, Zhang HL, Liu WJ, Shao M, Wang CY, Xiao J, Ge F, Li FB, Li Y, Chen C*. Generation and characterization of a breast carcinoma model by PyMT overexpression in mam-

- mary epithelial cells of tree shrew, an animal close to primates in evolution. *Int J Cancer*, 2016, 138(3): 642-651 .
- [251] Wang D, Zhang DF, Feng JQ, Li GD, Li XA, Yu XF, Long H, Li YY, Yao YG*. Common variants in the PARL and PINK1 genes increase the risk to leprosy in Han Chinese from South China. *Sci Rep*, 2016, 6: 37086.
- [252] Yang XW, Wang Y, Zhang Y, Lee WH*, Zhang Y*. Rich diversity and potency of skin antioxidant peptides revealed a novel molecular basis for high-altitude adaptation of amphibians. *Sci Rep*, 2016, 6: 19866.
- [253] Rong M, Liu J, Zhang M, Wang G, Zhao G, Wang G, Zhang Y, Hu K*, Lai R*. A sodium channel inhibitor ISTX-I with a novel structure provides a new hint at the evolutionary link between two toxin folds. *Sci Rep*, 2016, 6: 29691.
- [254] Feng XL*, Wu X, Morrill RJ, Li Z, Li C, Yang S, Li Z, Cui D, Lv L, Hu Z, Zhang B, Yin Y, Guo L, Qin DD*, Hu XT*. Social correlates of the dominance rank and long-term cortisol levels in adolescent and adult male rhesus macaques (*Macaca mulatta*). *Sci Rep*, 2016, 6: 25431.
- [255] Hu B, Li X, Huo Y, Yu Y, Zhang Q, Chen G, Zhang Y, Fraser NW, Wu DD*, Zhou JM*. Cellular responses to HSV-1 infection are linked to specific types of alterations in the host transcriptome. *Sci Rep*, 2016, 6: 28075.
- [256] Qin DD*, Joshua Rizak, Feng XL, Yang SC, Lu LB, Pan L, Yin Y, Hu XT*. Prolonged secretion of cortisol as a possible mechanism underlying stress and depressive behaviour. *Sci Rep*, 2016, 6: 30187.
- [257] Li M*, Huang L, Grigoriu SM*, Bergen SE, Landen M, Hultman CM, Forstner AJ, Strohmaier J, Hecker J, Schulze TG, Muller-Myhsok B, Reif A, Mitchell PB, Martin NG, Cichon S, Nothen MM, Alkelai A, Lerer B, Jamain S, Leboyer M, Bellivier F, Etain B, Kahn JP, Henry C, Rietschel M, MoodS C, Swedish Bipolar Study Group. Convergent lines of evidence support LRP8 as a susceptibility gene for psychosis. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(10): 6608-6619.
- [258] Zhang AM, Hu QX, Liu FL, Bi R, Yang BQ, Zhang W, Guo H, Logan I, Zheng YT*, Yao YG*. Mitochondrial DNA haplogroup a decreases the risk of drug addiction but conversely increases the risk of HIV-1 infection in Chinese addicts. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(6): 3873-3881.
- [259] Wang HZ, Bi R, Hu QX, Xiang Q, Zhang C, Zhang DF, Zhang W, Ma X, Guo W, Deng W, Zhao L, Ni P, Li M, Fang Y, Li T, Yao YG*. Validating GWAS-identified risk loci for Alzheimer's disease in Han Chinese populations. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(1): 379-390.
- [260] Wang HZ, Bi R, Zhang DF, Li GD, Ma XH, Fang Y, Li T, Zhang C, Yao YG*. Neprilysin confers genetic susceptibility to Alzheimer's disease in Han Chinese. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(7): 4883-4892.
- [261] Zhang DF, Fan Y, Wang D, Bi R, Zhang C, Fang Y, Yao YG*. PLD3 in Alzheimer's disease: a modest effect as revealed by updated association and expression analyses. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(6): 4034-4045.
- [262] Wu J, Ding Y, Chen Zhi CH, Zhou ZM, Ding CY, Chen HY, Zhou J*, Chen C *. A new oridonin analog suppresses triple-negative breast cancer cells and tumor growth via the induction of death receptor 5. *Cancer Lett*, 2016, 380(2): 393-402.

- [263] Bi R, Tang J, Zhang W, Li X, Chen SY, Yu D, Chen X, Yao YG*. Mitochondrial genome variations and functional characterization in Han Chinese families with schizophrenia. *Schizophr Res*, 2016, 171(1-3): 200-206.
- [264] Wang H, Jiang X, Wu J, Zhang L, Huang J, Zhang Y, Zhou X*, Liang B*. Iron overload coordinately promotes ferritin expression and fat accumulation in *Caenorhabditis elegans*. *Genetics*, 2016, 203(1): 241-253.
- [265] Huo YX, Huang L, Zhang DF, Yao YG, Fang YG, Zhang C*, Luo XJ*. Identification of SLC25A37 as a major depressive disorder risk gene. *J Psychiatr Res*, 2016, 83: 168-175.
- [266] Zhang Y, Wang H, Zhang J, Hu Y, Zhang L, Wu X, Su X, Li T, Zou X*, Liang B*. The cytochrome b5 reductase HPO-19 is required for biosynthesis of polyunsaturated fatty acids in *Caenorhabditis elegans*. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1861(4): 310-319.
- [267] Rakha A*, Peng MS, Bi R, Song JJ, Salahudin Z, Adan A, Israr M, Yao YG. EMPOP-quality mtDNA control region sequences from Kashmiri of Azad Jammu & Kashmir, Pakistan. *Forensic Sci Int Genet*, 2016, 25: 125-131.
- [268] Li LH, Li ZR, Wang EL, Yang R, Xiao Y, Han HB, Lang FC, Li X, Xia YJ, Gao F, Li QH, Fraser NW, Zhou JM*. HSV-1 infection of tree shrews differs from that of mice in the severity of acute infection and viral transcription in the peripheral nervous system. *J Virol*, 2016, 90(2): 790-804.
- [269] Li M, Huang L, Li KQ, Huo YX, Chen CH, Wang JK, Liu JW, Luo ZW, Chen CS, Dong Q, Yao YG, Su B, Luo XJ*. Adaptive evolution of interleukin-3 (IL3), a gene associated with brain volume variation in general human populations. *Hum Genet*, 2016, 135(4): 377-392.
- [270] Zhang LT, Tian RR, Zheng HY, Pan GQ, Tuo XY, Xia HJ, Xia XS, Pang W*, Zheng YT*. Translocation of microbes and changes of immunocytes in the gut of rapid-and slow-progressor Chinese rhesus macaques infected with SIVmac239. *Immunology*, 2016, 147(4): 443-452.
- [271] Li GD, Wang D, Zhang DF, Xiang Q, Feng JQ, Li XA, Li YY, Yao YG*. Fine mapping of the GWAS loci identifies SLC35D1 and IL23R as potential risk genes for leprosy. *J Dermatol Sci*, 2016, 84(3): 322-329.
- [272] Zhang DF*, Wang D, Li YY, Yao YG*. Integrative analyses of leprosy susceptibility genes indicate a common autoimmune profile. *J Dermatol Sci*, 2016, 82(1): 18-27.
- [273] Wu XJ, Zhao N, Li CY, Liu CR, Wei JK, Zong W, Bai F, Yang LX, Ryabinin AE, Ma YY*, Wang JH*. Morphine-induced conditioned place preference in rhesus monkeys: Resistance to inactivation of insula and extinction. *Neurobiol Learn Mem*, 2016, 131: 192-200.
- [274] Yu D, Wu Y, Xu L, Fan Y, Peng L, Xu M, Yao YG*. Identification and characterization of toll-like receptors (TLRs) in the Chinese tree shrew (*Tupaia belangeri chinensis*). *Dev Comp Immunol*, 2016, 60: 127-138.
- [275] Chang H, Zhang C*, Xiao X, Pu X, Liu Z, Wu L, Li M*. Further evidence of VRK2 rs2312147 1 associated with schizophrenia. *World J Biol Psychiatry*, 2016, 17(6): 457-466.
- [276] Zhang ZY, Mao Y, Feng XL, Zheng N, LV LB, Ma YY, Qin DD*, Hu XT*. Early adversity contributes to chronic stress induced depression-like behavior in adolescent male rhesus monkeys. *Behav*

- Brain Res*, 2016, 306: 154-159.
- [277] Chang H, Li L, Peng T, Li M*, Gao L*, Xiao X*. Replication analyses of four chromosomal deletions with schizophrenia via independent large-scale meta-analyses. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2016, 171(8): 1161-1169.
- [278] Zhang Y, Zong W, Zhang L, Ma YY, Wang JH*. Protein kinase M zeta and the maintenance of long-term memory. *Neurochem Int*, 2016, 99: 215-20.
- [279] Kang D, Li B, Luo L, Jiang W, Lu Q, Rong MQ*, Lai R*. Curcumin shows excellent therapeutic effect on psoriasis in mouse model. *Biochimie*, 2016, 123: 73-80.
- [280] Wang D, Li GD, Zhang DF, Xu L, Li XA, Yu XF, Li YY, Yao YG*. Genetic variants of the MAVS, MITA and MFN2 genes are not associated with leprosy in Han Chinese from Southwest China. *Infect Genet Evol*, 2016, 45: 105-110.
- [281] Chen X, Zhu L, Zhou YH, Liu FL, Li H, Yao ZH, Duo L, Pang W, Ye M, Zheng YT*. Factors associated with needle sharing among people who inject drugs in Yunnan, China: a combined network and regression analysis. *Infect Dis Poverty*, 2016, 5(1): 73.
- [282] Wu X, Xu H, Zhang Z, Chang Q, Liao S, Zhang L, Li Y, Wu D*, Liang B*. Transcriptome profiles using next-generation sequencing reveal liver changes in the early stage of diabetes in tree shrew (*Tupaia belangeri chinensis*). *J Diabetes Res*, 2016, 2016: 6238526.
- [283] Lian XD, Zhang XH, Dai ZX, Zheng YT*. Cloning, sequencing, and polymorphism analysis of novel MHC class I alleles in northern pig-tailed macaques (*Macaca leonina*). *Immunogenetics*, 2016, 68(4): 261-274.
- [284] Guo L, Yuan Y, Bi R*. Mitochondrial DNA mutation m.5512A > G in the acceptor-stem of mitochondrial tRNATrp causing maternally inherited essential hypertension. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 479(4): 800-807.
- [285] Hao X, Tang X, Luo L, Wang Y, Lai R, Lu Q*. A novel ranacyclin-like peptide with anti-platelet activity identified from skin secretions of the frog *Amolops loloensis*. *Gene*, 2016, 576(1Pt 1): 171-175.
- [286] Zhang L, Wu X, Liao S, Li Y, Zhang Z, Chang Q, Xiao R*, Liang B*. Tree shrew (*Tupaia belangeri chinensis*), a novel non-obese animal model of nonalcoholic fatty liver disease. *Biol Open*, 2016, 5(10): 1545-1552.
- [287] Hu B, Huo Y, Chen G, Yang L, Wu D, Zhou JM*. Functional prediction of differentially expressed lncRNAs in HSV-1 infected human foreskin fibroblasts. *Viral J*, 2016, 13: 137.
- [288] Liu FL, Zhu JW, Mu D, Zheng YT*. Lipopolysaccharide suppresses human immunodeficiency virus 1 reverse transcription in macrophages. *Arch Virol*, 2016, 161(11): 3019-3027.
- [289] Zhu JW, Liu FL, Mu D, Deng DY, Zheng YT*. Increased expression and dysregulated association of restriction factors and type I interferon in HIV, HCV mono-and co-infected patients. *J Med Virol*, 2016, 88(6): 987-995.
- [290] Chen X, Ye M, Zhou YH, Liu FL, Yao ZH, Duo L, Li H, Pang W, Zheng YT*. High seroprevalence of *Toxoplasma gondii* and HIV co-infection among drug users in Yunnan province, southwest China.

- Sci China Life Sci*, 2016, 59(8): 857-859.
- [291] Qi XP*. Formation of membrane pores by gasdermin-N causes pyroptosis. *Sci China Life Sci*. 2016, 59(10): 1071-1073.
- [292] Zhang GH, Han JB, Zhu L, Zhang XH, Luo RH, Chen X, Fu LC, Hu YJ, Zheng YT*. Aikeqing decreases viral loads in SHIV89.6-infected Chinese rhesus macaques. *Chin Med*, 2016, 11: 31.
- [293] Ma H, T XP, Yang SL, Lu QM*, Lai R*. Protease inhibitor in scorpion (*Mesobuthus eupeus*) venom prolongs the biological activities of the crude venom. *Chin J Nat Med*, 2016, 14(8): 607-614.
- [294] Zhang MX, Zheng HY, Jiang J, Pang W, Zhang GH, Zheng YT*. Viral seroprevalence of northern pig-tailed macaques (*Macaca leonina*) derived from Ho Chi Minh city, Vietnam. *Primates*, 2016, 57(3): 413-419.
- [295] Zhai R, Zheng N, Rizak J, Hu XT*. Evidence for conversion of methanol to formaldehyde in nonhuman primate brain. *Anal Cell Pathol*, 2016, 2016: 4598454.
- [296] Liu S, Wang Z, Chen D, Zhang B, Tian R, Wu J, Zhang Y, Xu K, Yang L, Cheng C, Ma J, Lv L, Zheng Y, Hu X, Zhang Y*, Wang X, Li J*. Annotation and cluster analysis of spatiotemporal-and sex-related lncRNA expression in rhesus macaque brain. *Genome Res*, 2017, 27(9): 1608-1620.
- [297] Chang H, Xiao X, Li M*. The schizophrenia risk gene ZNF804A: clinical associations, biological mechanisms and neuronal functions. *Mol Psychiatry*, 2017, 22(7): 944-953.
- [298] Zhou H, Xiong GJ, Jing L, Song NN, Pu DL, Tang X, He XB, Xu FQ, Huang JF, Li LJ, Richter-Levin G, Mao RR, Zhou QX*, Ding YQ*, Xu L*. The interhemispheric CA1 circuit governs rapid generalisation but not fear memory. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 2190.
- [299] Su LY, Luo R, Liu Q, Su JR, Yang LX, Ding YQ, Xu L*, Yao YG*. Atg5- and Atg7-dependent autophagy in dopaminergic neurons regulates cellular and behavioral responses to morphine. *Autophagy*, 2017, 13(9): 1496-1511.
- [300] Lang F, Li X, Zheng W, Li Z, Lu D, Chen G, Gong D, Yang L, Fu J, Shi P, Zhou J*. CTCF prevents genomic instability by promoting homologous recombination-directed DNA double-strand break repair. *PNAS*, 2017, 114(41): 10912-10917.
- [301] Wang S*, Zhang D, Hu J, Jia Q, Xu W, Su D, Song H, Xu Z, Cui J, Zhou M, Yang J*, Xiao J*. A clinical and mechanistic study of topical borneol-induced analgesia. *EMBO Mol Med*, 2017, 9(6): 802-815.
- [302] Yang S, Yang F, Zhang B, Lee BH, Li B, Luo L, Zheng J*, Lai R*. A bimodal activation mechanism underlies scorpion toxin-induced pain. *Sci Adv*, 2017, 3(8): e1700810.
- [303] Wu Y, Yao YG, Luo XJ*. SZDB: A database for schizophrenia genetic research. *Schizophr Bull*, 2017, 43(2): 459-471.
- [304] Jiang D, Wei S, Chen F, Zhang Y, Li J*. TET3-mediated DNA oxidation promotes ATR-dependent DNA damage response. *EMBO Rep*, 2017, 18(5): 781-796.
- [305] Su D, Nian Y, Zhang F, Hu J, Cui J, Zhou M, Yang J*, Wang S*. Thiazolidine reacts with thioreactive biomolecules. *Free Radic Biol Med*, 2017, 104: 272-279.

- [306] Zhang AM, Bi R, Hu QX, Fan Y, Zhang Q, Yao YG*. The OPA1 gene mutations are frequent in Han Chinese patients with suspected optic neuropathy. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(3): 1622-1630.
- [307] Xiang Q, Bi R*, Xu M, Zhang DF, Tan L, Zhang C, Fang Y, Yao YG*. Rare genetic variants of the transthyretin gene are associated with Alzheimer's disease in Han Chinese. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(7): 5192-5200.
- [308] Xiao X, Luo XJ, Chang H, Liu Z, Li M*. Evaluation of European schizophrenia GWAS loci in Asian populations via comprehensive meta-analyses. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(6):4071-4080.
- [309] Chang H, Li L, Peng T, Grigoriou-Serbanescu M, Bergen SE, Landén M, Hultman CM, Forstner AJ, Strohmaier J, Hecker J, Schulze TG, Müller-Myhsok B, Reif A, Mitchell PB, Martin NG, Cichon S, Nöthen MM, Jamain S, Leboyer M, Bellivier F, Etain B, Kahn JP, Henry C, Rietschel M, Swedish Bipolar Study Group, MoodDS Consortium, Xiao X*, Li M*. Identification of a bipolar disorder vulnerable gene CHDH at 3p21.1. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(7): 5166-5176.
- [310] Li SA, Liu L, Guo XL, Zhang YY, Xiang Y, Wang QQ, Lee WH, Zhang Y*. Host pore-forming protein complex neutralizes the acidification of endocytic organelles to counteract intracellular pathogens. *J Infect Dis*, 2017, 215(11): 1753-1763.
- [311] Xiao X, Wang L, Wang C, Yuan TF, Zhou D, Zheng F, Li L, Grigoriou-Serbanescu M, Ikeda M, Iwata N, Takahashi A, Kamatani Y, Kubo M, Preisig M, Kutalik Z, Castelao E, Pistis G, Amin N, van Duijn CM, Forstner AJ, Strohmaier J, Hecker J, Schulze TG, Müller-Myhsok B, Reif A, Mitchell PB, Martin NG, Schofield PR, Cichon S, Nöthen MM, Chang H, Luo XJ, Fang Y, Yao YG, Zhang C, Rietschel M, Li M*, Advanced Collaborative Study of Mood Disorder (COSMO) Team, MoodDS Bipolar Consortium. Common variants at 2q11.2, 8q21.3, and 11q13.2 are associated with major mood disorders. *Transl Psychiatry*, 2017, 7(12): 1273.
- [312] Shao M, Ge GZ, Liu WJ, Xiao J, Xia HJ, Fan Y, Zhao F, He BL, Chen C*. Characterization and phylogenetic analysis of Kruppel-like transcription factor (KLF) gene family in tree shrews (*Tupaia belangeri chinensis*). *Oncotarget*, 2017, 8(10): 16325-16339.
- [313] Zhang XH, Lian XD, Dai ZX, Zheng HY, Chen X, Zheng YT*. $\alpha 3$ -deletion isoform of HLA-A11 modulates cytotoxicity of NK cells: correlations with HIV-1 infection of cells. *J Immunol*, 2017, 199(6): 2030-2042.
- [314] Chen X, Ye M, Duo L, Pang W, Smith D, Zhang C*, Zheng YT*. First description of two new HIV-1 recombinant forms CRF82_cpx and CRF83_cpx among drug users in Northern Myanmar. *Virulence*, 2017, 8(5): 497-503.
- [315] Li GD, Bi R, Zhang DF, Xu M, Luo R, Wang D. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI), Fang Y, Li T, Zhang C, Yao YG*. Female-specific effect of the BDNF gene on Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 2017, 53: 192.
- [316] Dai P, Huang H, Zhang L, He J, Zhao X, Yang F, Zhao N, Yang J, Ge L, Lin Y, Yu H*, Wang J*. A pilot study on transient ischemic stroke induced with endothelin-1 in the rhesus monkeys. *Sci Rep*, 2017, 7: 45097.
- [317] Zheng HY, Zhang MX, Chen M, Jiang J, Song JH, Lian XD, Tian RR, Zhang XL, Zhang LT, Pang W, Zhang GH, Zheng YT*. Accelerated disease progression and robust innate host response in aged

- SIVmac239-infected Chinese rhesus macaques is associated with enhanced immunosenescence. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 37.
- [318] Lang F, Li X, Vladimirova O, Hu B, Chen G, Xiao Y, Singh V, Lu D, Li L, Han H, Wickramasinghe JM, Smith ST, Zheng C, Li Q, Lieberman PM, Fraser NW, Zhou J*. CTCF interacts with the lytic HSV-1 genome to promote viral transcription. *Sci Rep*, 2017, 7: 39861.
- [319] Zhang JJ, Hao JJ, Zhang YR, Wang YL, Li MY, Miao HL, Zou XJ*, Liang B*. Zinc mediates the SREBP-SCD axis to regulate lipid metabolism in *Caenorhabditis elegans*. *J Lipid Res*, 2017, 58(9): 1845-1854.
- [320] Chang H, Li L, Li M*, Xiao X*. Rare and common variants at 16p11.2 are associated with schizophrenia. *Schizophr Res*, 2017, 184: 105-108.
- [321] Pang W, Zhang GH, Jiang J, Zheng HY, Zhang LT, Zhang XL, Song JH, Zhang MX, Zhu JW, Lei AH, Tian RR, Liu XM, Zhang LG, Gao GX, Su LS, Zheng YT*. HIV-1 can infect northern pig-tailed macaques (*Macaca leonina*) and form viral reservoirs in vivo. *Science Bulletin*, 2017, 62 (2017): 1315-1324.
- [322] He X, Li Z, Rizak JD, Wu S, Wang Z, He R, Su M, Qin D*, Wang J*, Hu X*. Resveratrol attenuates formaldehyde induced hyperphosphorylation of tau protein and cytotoxicity in N2a cells. *Front Neurosci*, 2017, 10: 598.
- [323] Rakha A*, Fatima, Peng MS, Adan A, Bi R, Yasmin M, Yao YG. MtDNA sequence diversity of Hazara ethnic group from Pakistan. *Forensic Sci Int Genet*, 2017, 30: e1-e5.
- [324] Zhang MX, Zheng HY, Jiang J, Song JH, Chen M, Xiao Y, Lian XD, Song TZ, Tian RR, Pang W, Zheng YT*. Predict disease progression from T cell phenotypes in northern pig-tailed macaques (*Macaca leonina*) during SIVmac239 infection. *Immunology*, 2017, 152(4): 574-579.
- [325] Wang D, Li GD, Fan Y, Zhang DF, Bi R, Yu XF, Long H, Li YY, Yao YG*. The mtDNA replication-related genes TFAM and POLG are associated with leprosy in Han Chinese from Southwest China. *J Dermatol Sci*, 2017, 88(3): 349-356.
- [326] Li Y, Zhao Y, Zhou X, Ni W, Dai Z, Yang D, Hao J, Luo L, Liu Y, Luo X*, Zhao X*. Cytotoxic indole alkaloid 3 α -acetylaltabersonine induces glioblastoma apoptosis via inhibition of DNA damage repair. *Toxins*, 2017, 9(5): E150.
- [327] Meng P, Huang H, Wang G, Yang S, Lu Q, Liu J, Lai R*, Rong M*. A novel toxin from *Haplopelma lividum* selectively inhibits the Na(V)1.8 channel and possesses potent analgesic efficacy. *Toxins*, 2017, 9(1): E7.
- [328] Huma T*, Hu X, Ma Y, Willden A, Rizak J, Shahab M, Wang Z*. Kisspeptin-10 treatment generated specific GnRH expression in cells differentiated from rhesus monkey derived Lyon NSCs. *Neuroscience*, 2017, 349: 318-329.
- [329] Jiang HH, Dong FW, Zhou J, Hu JM, Yang J, Nian Y*. Cav2.2 and Cav3.1 calcium channel inhibitors from *Valeriana jatamansi* Jones. *RSC Adv*, 2017, 7: 45878-45884.
- [330] Xu C, He X, Liu W, Chen Y, Zhou C, Duan Z, Lu Q, Yan X*, Zhang Z*, Zheng R*. An inhibitor peptide of toll-like receptor 2 shows therapeutic potential for allergic conjunctivitis. *Int Immunol*

- pharmacol*, 2017, 46: 9-15.
- [331] Wang Y, Xie C, Diao Z, Liang B*. Calcineurin antagonizes AMPK to regulate lipolysis in *Caenorhabditis elegans*. **Molecules**, 2017, 22(7): E1062.
 - [332] Chen H, Zhang R, Luo RH, Yang LM, Wang RR, Hao XJ*, Zheng YT*. Anti-HIV activities and mechanism of 12-O-tricosanoylphorbol-20-acetate, a novel phorbol ester from *Ostodes katharinae*. **Molecules**, 2017, 22(9): E1498.
 - [333] Lian XD, Zhang XH, Dai ZX, Zheng YT*. Characterization of classical major histocompatibility complex (MHC) class II genes in northern pig-tailed macaques (*Macaca leonina*). **Infect Genet Evol**, 2017, 56: 26-35.
 - [334] Zhu JW, Liu FL, Mu D, Deng DY, Zheng YT*. Heroin use is associated with lower levels of restriction factors and type I interferon expression and facilitates HIV-1 replication. **Microbes Infect**, 2017, 19(4-5): 288-294.
 - [335] Dai Z, Li SR, Zhu PF, Liu L, Wang B, Liu YP, Luo XD*, Zhao XD*. Isocostunolide inhibited glioma stem cell by suppression proliferation and inducing caspase dependent apoptosis. **Bioorg Med Chem Lett**, 2017, 27(13): 2863-2867.
 - [336] Jiao CX, Zhou H, Yang CX, Ma C, Yang YX, Mao RR, Xu L*, Zhou QX*. Protective efficacy of a single salvianolic acid A treatment on photothrombosis-induced sustained spatial memory impairments. **Neuropsychiatr Dis Treat**, 2017, 13: 1181-1192.
 - [337] Hu B, Huo Y, Yang L, Chen G, Luo M, Yang J, Zhou J*. ZIKV infection effects changes in gene splicing, isoform composition and lncRNA expression in human neural progenitor cells. **Virol J**, 2017, 14(1): 217.
 - [338] Chen X, Ye M, Pang W, Smith DM, Zhang C, Zheng YT*. First appearance of HIV-1 CRF07_BC and CRF08_BC outside China. **AIDS Res Hum Retroviruses**, 2017, 33(1): 74-76.
 - [339] Shang W, Yang X, Ju X, Xie Y, Zhang Y*, Lee WH*. Characterization of an insulinotropic peptide from skin secretions of *Odorrana andersonii*. **J Pept Sci**, 2017, 23(9): 707-715.
 - [340] Li L, Chang H, Peng T, Li M*, Xiao X*. Evidence of AS3MTd2d3-associated variants within 10q24.32-33 in the genetic risk of major affective disorders. **Mol Neuropsychiatry**, 2017, 2(4): 213-218.
 - [341] Shi PG, Liu WJ, Tala, Wang HX, Li F, Zhang HL, Wu Y, Kong YJ, Zhou ZM, Wang CY, Chen WL, Liu R, Chen CS*. Metformin suppresses triple-negative breast cancer stem cells by targeting KLF5 for degradation. **Cell Discov**, 2017, 3: 17010.
 - [342] Zhang S, Wang X, Wang X, Shen X, Sun J, Hu X, Chen P. Sr^{2+} has low efficiency in regulating spontaneous release at the Calyx of Held synapses. **Synapse**, 2017, 71(11): e21983.
 - [343] Jin L, Guo X, Shen C, Hao X, Sun P, Li P, Xu T, Hu C, Rose O, Zhou H, Yang M, Qin CF, Guo J, Peng H, Zhu M, Cheng G, Qi X*, Lai R*. Salivary factor LTRIN from *Aedes aegypti* facilitates the transmission of Zika virus by interfering with the lymphotoxin- β receptor. **Nat Immunol**, 2018, 19(4): 342-353.

- [344] Li F, Li Y, Liang H, Xu T, Kong Y, Huang M, Xiao J, Chen X, Xia H, Wu Y, Zhou Z, Guo X, Hu C, Yang C, Cheng X, Chen C*, Qi X*. HECTD3 mediates TRAF3 polyubiquitination and type I interferon induction during bacterial infection. *J Clin Invest*, 2018, 128(9): 4148-4162.
- [345] Wu J, Jiang X, Li Y, Zhu T, Zhang J, Zhang Z, Zhang L, Zhang Y, Wang Y, Zou X*, Liang B*. PHA-4/FoxA senses nucleolar stress to regulate lipid accumulation in *Caenorhabditis elegans*. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 1195.
- [346] Yang CP, Li X, Wu Y, Shen Q, Zeng Y, Xiong Q, Wei M, Chen C, Liu J, Huo Y, Li K, Xue G, Yao YG, Zhang C, Li M, Chen Y*, Luo XJ*. Comprehensive integrative analyses identify GLT8D1 and CSNK2B as schizophrenia risk genes. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 838.
- [347] Chang H, Hoshina N, Zhang C, Ma Y, Cao H, Wang Y, Wu DD, Bergen SE, Landén M, Hultman CM, Preisig M, Katalik Z, Castela E, Grigoriu-Serbanescu M, Forstner AJ, Strohmaier J, Hecker J, Schulze TG, Müller-Myhsok B, Reif A, Mitchell PB, Martin NG, Schofield PR, Cichon S, Nöthen MM, Swedish Bipolar Study Group, MoodS Bipolar Consortium, Walter H, Erk S, Heinz A, Amin N, van Duijn CM, Meyer-Lindenberg A, Tost H, Xiao X, Yamamoto T, Rietschel M, Li M*. The protocadherin 17 gene affects cognition, personality, amygdala structure and function, synapse development and risk of major mood disorders. *Mol Psychiatry*, 2018, 23(2): 400-412.
- [348] Xiao X, Zhang C*, Grigoriu-Serbanescu M*, Wang L, Li L, Zhou D, Yuan TF, Wang C, Chang H, Wu Y, Li Y, Wu DD, Yao YG, Li M*. The cAMP responsive element-binding (CREB)-1 gene increases risk of major psychiatric disorders. *Mol Psychiatry*, 2018, 23(9): 1957-1967.
- [349] Xu M, Zhang DF*, Luo R, Wu Y, Zhou H, Kong LL, Bi R, Yao YG*. A systematic integrated analysis of brain expression profiles reveals YAP1 and other prioritized hub genes as important upstream regulators in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 2018, 14(2): 215-229.
- [350] Luo L, Li B, Wang S, Wu F, Wang X, Liang P, Ombati R, Chen J, Lu X, Cui J, Lu Q, Zhang L, Zhou M*, Tian C*, Yang S*, Lai R*. Centipedes subdue giant prey by blocking KCNQ channels. *PNAS*, 2018, 115(7): 1646-1651.
- [351] Wang D, Fan Y, Malhi M, Bi R, Wu Y, Xu , Yu XF, Long H, Li YY, Zhang DF*, Yao YG*. Missense variants in HIF1A and LACC1 contribute to leprosy risk in Han Chinese. *Am J Hum Genet*, 2018, 102(5): 794-805.
- [352] Han Y, Li B, Yin TT, Xu C, Ombati R, Luo L, Xia Y, Xu L, Zheng J, Zhang Y, Yang F*, Wang GD*, Yang S*, Lai R*. Molecular mechanism of the tree shrew's insensitivity to spiciness. *PLoS Biol*, 2018, 16(7): e2004921.
- [353] Yang D, Cheng D, Tu Q, Yang H, Sun B, Yan L, Dai H, Luo J, Mao B, Cao Y, Yu X*, Jiang H*, Zhao X*. HUWE1 controls the development of non-small cell lung cancer through down-regulation of p53. *Theranostics*, 2018, 8(13): 3517-3529.
- [354] Li Y, Guo X, Hu C, Du Y, Guo C, Di Wang, Zhao W, Huang G, Li C, Lu Q, Lai R*, Xu T*, Qi X*. Type I IFN operates pyroptosis and necroptosis during multidrug-resistant *A. baumannii* infection. *Cell Death Differ*, 2018, 25(7): 1304-1318.
- [355] Tu Q, Hao J, Zhou X, Yan L, Dai H, Sun B, Yang D, An S, Lv L, Jiao B, Chen C, Lai R, Shi P*, Zhao X*. CDKN2B deletion is essential for pancreatic cancer development instead of unmeaningful

- co-deletion due to juxtaposition to CDKN2A. *Oncogene*, 2018, 37(1): 128-138.
- [356] Liang H, Xiao J, Zhou Z, Wu J, Ge F, Li Z, Zhang H, Sun J, Li F, Liu R*, Chen C*. Hypoxia induces miR-153 through the IRE1 α -XBP1 pathway to fine tune the HIF1 α /VEGFA axis in breast cancer angiogenesis. *Oncogene*, 2018, 37(15): 1961-1975.
- [357] Zhou X, Li G, An S, Li WX, Yang H, Guo Y, Dai Z, Dai S, Zheng J, Huang J*, Iavarone A*, Zhao X*. A new method of identifying glioblastoma subtypes and creation of corresponding animal models. *Oncogene*, 2018, 37(35): 4781-4791.
- [358] Xiao X, Zheng F, Chang H, Ma Y, Yao YG, Luo XJ, Li M*. The gene encoding protocadherin 9 (PCDH9), a novel risk factor for major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*, 2018, 43(5): 1128-1137.
- [359] Li X, Luo Z, Gu C, Hall LS, McIntosh AM, Zeng Y, Porteous DJ, Hayward C, Li M, Yao YG, Zhang C*, Luo XJ*, 23andMe Research Team7. Common variants on 6q16.2, 12q24.31 and 16p13.3 are associated with major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*, 2018, 43(10): 2146-2153.
- [360] Bi R*, Zhang W, Zhang DF, Xu M, Fan Y, Hu QX, Jiang HY, Tan L, Li T, Fang Y, Zhang C, Yao YG*. Genetic association of the cytochrome c oxidase-related genes with Alzheimer's disease in Han Chinese. *Neuropsychopharmacology*, 2018, 43(11): 2264-2276.
- [361] Liu R*, Shi P, Zhou Z, Zhang H, Li W, Zhang H, Chen C*. Krüppel-like factor 5 is essential for mammary gland development and tumorigenesis. *J Pathol*, 2018, 246(4): 497-507.
- [362] Zhao F, Lan X, Li T, Xiang Y, Zhao F*, Zhang Y*, Lee W*. Proteotranscriptomic analysis and discovery of the profile and diversity of toxin-like proteins in centipede. *Mol Cell Proteomics*, 2018, 17(4): 709-720.
- [363] Jiang LP, Fan SQ, Xiong QX, Zhou YC, Yang ZZ, Li GF, Huang YC, Wu MG, Shen QS, Liu K, Yang CP*, Chen YB*. GRK5 functions as an oncogenic factor in non-small-cell lung cancer. *Cell Death Dis*, 2018, 9(3): 295.
- [364] Pang W, Song JH, Lu Y, Zhang XL, Zheng HY, Jiang J, Zheng YT*. Host restriction factors APO-BEC3G/3F and other interferon-related gene expressions affect early HIV-1 infection in northern pig-tailed macaque (*Macaca leonina*). *Front Immunol*, 2018, 9: 1965.
- [365] Chen X, Zhou YH, Ye M, Wang Y, Duo L, Pang W, Zhang C*, Zheng YT*. Burmese injecting drug users in Yunnan play a pivotal role in the cross-border transmission of HIV-1 in the China-Myanmar border region. *Virulence*, 2018, 9(1): 1195-1204.
- [366] Xu L, Peng L, Gu T, Yu D, Yao YG*. The 3'UTR of human MAVS mRNA contains multiple regulatory elements for the control of protein expression and subcellular localization. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech*, 2018, 1862(1): 47-57.
- [367] Ma C, Gu C, Huo Y, Li X, Luo XJ*. The integrated landscape of causal genes and pathways in schizophrenia. *Transl Psychiatry*, 2018, 8(1): 67.
- [368] Zhao L, Chang H, Zhou DS, Cai J, Fan W, Tang W, Tang W, Li X, Liu W, Liu F, He Y, Bai Y, Sun Y, Dai J, Li L, Xiao X*, Zhang C*, Li M*. Replicated associations of FADS1, MAD1L1, and a rare variant at 10q26.13 with bipolar disorder in Chinese population. *Transl Psychiatry*, 2018, 8(1): 270.

- [369] Wang D*, Zhang DF, Li GD, Bi R, Fan Y, Wu Y, Yu XF, Long H, Li YY, Yao YG*. A pleiotropic effect of the APOE gene: association of APOE polymorphisms with multibacillary leprosy in Han Chinese from Southwest China. *Br J Dermatol*, 2018, 178(4): 931-939.
- [370] Bi R, Kong LL, Xu M, Li GD, Zhang DF, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, Li T, Fang Y, Zhang C, Zhang B, Yao YG*. The Arc gene confers genetic susceptibility to Alzheimer's disease in Han Chinese. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(2): 1217-1226.
- [371] Liang H*, Ge F, Xu Y, Xiao J, Zhou Z, Liu R, Chen C*. miR-153 inhibits the migration and the tube formation of endothelial cells by blocking the paracrine of angiopoietin 1 in breast cancer cells. *Angiogenesis*, 2018, 21(4): 849-860.
- [372] He B, Zhang J, Wang Y, Li Y, Zou X*, Liang B*. Identification of cytochrome b5 CYTB-5.1 and CYTB-5.2 in *C. elegans*; evidence for differential regulation of SCD. *Biochim Biophys Acta*, 2018, 1863(3): 235-246.
- [373] Liu R, Zhi X, Zhou Z, Zhang H, Yang R, Zou T, Chen C*. Mithramycin A suppresses basal triple-negative breast cancer cell survival partially via down-regulating Krüppel-like factor 5 transcription by Sp1. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 1138.
- [374] Zhang XJ, Wang RR, Chen H, Luo RH, Yang LM, Liu JP, Sun HD, Zhang HB, Xiao WL*, Zheng YT*. SJP-L-5 inhibits HIV-1 polypurine tract primed plus-strand DNA elongation, indicating viral DNA synthesis initiation at multiple sites under drug pressure. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 2574.
- [375] Xu K, Chen D, Wang Z, Ma J, Zhou J, Chen N, Lv L, Zheng Y, Hu X1, Zhang Y*, Li J*. Annotation and functional clustering of circRNA expression in rhesus macaque brain during aging. *Cell Discov*, 2018, 4: 48.
- [376] Wang G, Long C, Liu W, Xu C, Zhang M, Li Q, Lu Q, Meng P, Li D, Rong M, Sun Z*, Luo X*, Lai R*. Novel sodium channel inhibitor from leeches. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 186.
- [377] Tian RR, Zhang MX, Zhang LT, Zhang P, Ma JP, Liu M, Devenport M, Zheng P, Zhang XL, Lian XD, Ye M, Zheng HY, Pang W, Zhang GH, Zhang LG*, Liu Y*, Zheng YT*. CD24 and Fc fusion protein protects SIVmac239-infected Chinese rhesus macaque against progression to AIDS. *Antiviral Res*, 2018, 157: 9-17.
- [378] Zhang MX, Zheng HY, Jiang J, Song JH, Chen M, Xiao Y, Lian XD, Song TZ, Tian RR, Pang W, Zheng YT*. Northern pig-tailed macaques (*Macaca leonina*) maintain superior CD4+ T cell homeostasis during SIVmac239 infection. *Eur J Immunol*, 2018, 48(2): 384-385.
- [379] Sun YM*, Chen RX, Li ZF, Spijker S, Zhai RW, Yang SC. The caudal part of the posterior insula of rats participates in the maintenance but not the acquisition of morphine conditioned place preference. *CNS Neurosci Ther*, 2018, 24(5): 420-428.
- [380] Fan Y, Luo R, Su LY, Xiang Q, Yu D, Xu L, Chen JQ, Bi R, Wu DD, Zheng P*, Yao YG*. Does the genetic feature of the Chinese tree shrew (*Tupaia belangeri chinensis*) support its potential as a viable model for Alzheimer's disease research? *J Alzheimers Dis*, 2018, 61(3): 1015-1028.
- [381] Zhai R, Rizak J, Zheng N, He X, Li Z, Yin Y, Su T, He Y, He R, Ma Y, Yang M*, Wang Z*, Hu X*. Alzheimer's disease-like pathologies and cognitive impairments induced by formaldehyde in nonhu-

- man primates. *Curr Alzheimer Res*, 2018, 15(14): 1304-1321.
- [382] Tang X, Chen M, Duan Z, Mwangi J, Li P, Lai R*. Isolation and characterization of poecistatin, an anti-thrombotic antistatin-type serine protease inhibitor from leech *Poecilobdella manillensis*. *Toxins*, 2018, 10(11): E429.
- [383] Huang B, Wu S, Wang Z, Ge L, Rizak JD, Wu J, Li J, Xu L, Lv L*, Yin Y*, Hu X*, Li H*. Phosphorylated α -synuclein accumulations and lewy body-like pathology distributed in Parkinson's disease-related brain areas of aged rhesus monkeys treated with MPTP. *Neuroscience*, 2018, 379: 302-315.
- [384] Lu D, Li Z, Li L, Yang L, Chen G, Yang D, Zhang Y, Singh V, Smith S, Xiao Y, Wang E, Ye Y, Zhang W, Zhou L, Rong Y, Zhou J*. The Ubx Polycomb response element bypasses an unpaired Fab-8 insulator via cis transvection in *Drosophila*. *PLoS One*, 2018, 13(6): e0199353.
- [385] Zhu JW, Mu D, Liu FL, Luo MT, Luo RH, Zheng YT*. Activation of NF- κ B induced by TRIMCyp showing a discrepancy between owl monkey and northern pig-tailed macaque. *Mol Immunol*, 2018, 101: 627-634.
- [386] Ombati R, Wang Y, Du C, Lu X, Li B, Nyachio A, Li Y*, Yang S*, Lai R*. A membrane disrupting toxin from wasp venom underlies the molecular mechanism of tissue damage. *Toxicon*, 2018, 148: 56-63.
- [387] Ombati R, Luo L, Yang S*, Lai R*. Centipede envenomation: clinical importance and the underlying molecular mechanisms. *Toxicon*, 2018, 154: 60-68.
- [388] Chen X, Duo L, Ye M, Zhang C*, Zheng YT*. Non-Chinese immigrants: challenge faced by Yunnan of China to achieve the 90-90-90 goals. *Viol Sin*, 2018, 33(3): 291-293.
- [389] Mu D, Zhu JW, Liu FL, Zheng HY, Zheng YT*. Association of TRIMCyp and TRIM5 α from assam macaques leads to a functional trade-off between HIV-1 and N-MLV inhibition. *Sci China Life Sci*, 2018, 61(8): 954-965.
- [390] Luo MT, Fan Y, Mu D, Yao YG, Zheng YT*. Molecular cloning and characterization of APOBEC3 family in tree shrew. *Gene*, 2018, 646: 143-152.
- [391] Lian XD, Zhang XH, Dai ZX, Zheng YT*. Identification of the major histocompatibility complex class-II DM and DO alleles in a cohort of northern pig-tailed macaques (*Macaca leonina*). *Immunogenetics*, 2018, 70(4): 271-277.
- [392] Song TZ, Zhang MX, Zhang HD, Xiao Y, Pang W, Zheng YT*. Comparison of HIV status between transgender women and men who have sex with men: A meta-analysis. *J Assoc Nurses AIDS Care*, 2018, 29(5): 681-697.
- [393] Wang L, Liu W, Li X, Xiao X, Li L, Liu F, He Y, Bai Y, Chang H, Zhou DS*, Li M*. Further evidence of an association between NCAN rs1064395 and bipolar disorder. *Mol Neuropsychiatry*, 2018, 4(1): 30-34.
- [394] Song TZ, Zhang MX, Xia YJ, Xiao Y, Pang W, Zheng YT*. Parasites may exit immunocompromised northern pig-tailed macaques (*Macaca leonina*) infected with SIVmac239. *Zool Res*, 2018, 39 (1): 42-51.

附表 3: 主编 / 参编专著列表

主编专著 (4 本)

- [1] 马原野, 王建红, 胡新天. 2010. 《思维的力量》. 昆明: 云南科技出版社.
- [2] 赖仞, 安输 (主编). 2015. 《常用药用动物的临床应用及药理学研究》. 北京: 科学出版社.
- [3] 郑永唐, 姚永刚, 徐林 (主编). 2014. 《树鼩基础生物学与疾病模型》. 昆明: 云南科技出版社.
- [4] 梁宋平, 张云 (主编). 2016. 《中国动物多肽毒素》. 北京: 科学出版社.

参编专著 (15 本)

- [1] 胡新天, 陈道奋. 2009. 《神经生物学基础》(韩济生主编, 第 41 章). 北京: 北京大学医学出版社.
- [2] 郑永唐, 王睿睿, 杨柳萌, 庞伟. 2009. 《抗 HIV 药物的体外筛选技术》(王佑春主编, 第 1 版, 第 7 章). 北京: 科学出版社.
- [3] 许四宏, 郑永唐, 王佑春. 2009. 《HIV-1 耐药性的产生及其检测技术》(王佑春主编, 第 1 版, 第 8 章). 北京: 科学出版社.
- [4] 张高红, 庞伟, 郑永唐. 2009. 《艾滋病免疫学研究进展》(曹雪涛主编, 第 1 版, 第 24 章). 北京: 人民卫生出版社.
- [5] 徐林, 蔡景霞. 2009. 《行为学方法》(韩济生主编, 第 8 章). 北京: 北京大学医学出版社.
- [6] Lai R. 2010. Combined peptidomics and genomics approach to the isolation of amphibian antimicrobial peptides. *Methods in molecular biology* pp615:177-90
- [7] Lai R, Liu CB. 2010. Bioactive Peptides and Proteins from Wasp Venoms. *Toxins and Hemostasis (From Bench to Bedside)* pp83-96.
- [8] 张高红, 朱林, 郑永唐. 2011. 《艾滋病免疫学研究进展》(曹雪涛主编, 第 26 章). 北京: 人民卫生出版社.
- [9] Lin WM, Karsten U, Goletz S, Cheng RC, Cao Y. 2011. *Cancer Stem Cells-The Cutting Edg* (Editor: Stanley Shostak, chapter 18). InTech Open Access Publisher.
- [10] Cao Y, Chang H, Zhang C. 2012. *Liver Disease and Peirtonitis* (Editors: Mao Kang Voun, Jiang Shi Sung, chapter 5). New York: Nova Science Publishers.
- [11] Liu R, Dong JT, Chen CS. 2013. *Vitamins and Hormones: Hormones and Breast Cancer* (Editor: Gerald Litwack, chapter 8). Academic Press of Elsevier.
- [12] 张高红, 郑永唐. 2014. 《免疫学前沿进展》(曹雪涛主编, 第 3 版, 第 27 章). 北京: 人民卫生出版社.

- [13] Bi R, Logan I, Yao YG. 2016. *Pharmacology of Mitochondria. Handbook of Experimental Pharmacology* (Editors: Harpreet Singh, Shey-Shing Sheu, chapter13). New York: Springer, Cham.
- [14] 张高红、庞伟、郑永唐. 2017. 免疫学前沿进展 (曹雪涛主编, 第4版, 第31章). 北京: 人民卫生出版社.
- [15] 王慧, 刘馨, 孙鹭, 苏晓三, 杜亚茜, 李科, 李会芳, 杨翠萍, 陈勇彬, 周泽平, 钱海利, 曹霞, 葛锋, 董超, 焦保卫. 2017. 《生长抑制和抑癌基因》(Lauren Pecorino 主编, 第6章). 北京: 人民卫生出版社.

附表 4: 授权专利列表

序号	专利号	发明名称	发明人	授权公告日	专利权人
1	ZL 2005 1 0010664.7	胡蜂抗菌肽及其制备方法和应用	赖 仞、徐学清	2009.04.08	中国科学院昆明动物研究所
2	ZL2007 1 0065605.9	S-DABO 类化合物、其合成方法和用途	何严萍、郑永唐、李 聪、龙 晶、饶之坤、张虽栓、欧灵澄	2009.07.29	云南大学; 中国科学院昆明动物研究所
3	ZL2006 1 0010928.3	无指盘臭蛙抗菌肽	赖 仞、李建许、徐学清、徐春花、李东升、吕 毅	2009.08.05	中国科学院昆明动物研究所
4	ZL 2007 1 0065665.0	一种环状小肽 BA	赖 仞、李建许、李东升	2009.08.05	中国科学院昆明动物研究所
5	ZL2008 1 0027194.4	多功能可调猴椅	谭 恒、王 毅、胡新天、马原野	2009.12.16	中国科学院生物物理研究所; 中国科学院昆明动物研究所
6	ZL 2006 1 0010930.0	无指盘臭蛙丝氨酸蛋白酶抑制剂及其应用	赖 仞、李建许、韩曜平、李东升、梁建国、徐学清、杨海龙	2010.01.20	中国科学院昆明动物研究所
7	ZL 2007 1 0066088.7	一种抗抑郁药物	陈纪军、徐 林、周 俊、吕 俊、毛蓉蓉、田 孟、沈 勇、江志勇	2010.02.03	中国科学院昆明植物研究所; 中国科学院昆明动物研究所; 昆明晶镖生物科技有限公司
8	ZL 2008 1 0058028.5	大蹼铃蟾非晶状体 $\beta\gamma$ - 晶状体蛋白与三叶因子蛋白复合物和基因及制法及用途	张 云、刘树柏、何英英、李文辉	2010.06.09	中国科学院昆明动物研究所
9	US7,659,308 B2	Concentricolide from the Ascomycete <i>Daldinia concentrica</i> , its Derivatives and Their use	Jikai Liu, Yongtang Zheng, Xiangdong Qin, Liuhong Yang, Zejun Dong, Rongrong Wang, Jianwen Tan	2010.02.09	Kunming Institute of Botany, The Chinese Academy of Sciences; Kunming Institute of Zoology, The Chinese Academy of Sciences

序号	专利号	发明名称	发明人	授权公告日	专利权人
10	ZL 2007 1 0066320.7	眼镜王蛇毒蛋白酶抑制剂及其衍生物的应用	李文辉、张 云、何英英、刘树柏	2010.06.09	中国科学院昆明动物研究所
11	ZL 2007 1 0066433.7	6- 环己甲基取代 S-DABO 类化合物、其合成方法和用途	何严萍、郑永唐、李 聪、张虽栓、龙 晶、欧灵澄	2010.11.17	云南大学；中国科学院昆明动物研究所
12	ZL 2007 1 0031057.8	一种电刺激噪声消除仪	胡新天、马原野	2010.11.24	中国科学院昆明动物研究所
13	ZL 2006 1 0170024.7	2,4- 二取代氨基 -6- 取代胍基 -[1,3,5] 三嗪类化合物、及其制备方法、药物组合物及用途	蒋华良、沈 旭、郑永唐、李 剑、柳 红、杜 丽、杨柳萌、王睿睿、王乙平、陈凯先	2011.04.20	中国科学院上海药物研究所、中国科学院昆明动物研究所
14	ZL 2008 1 0058260.9	爬行动物 Cathelicidin 抗菌肽及衍生物及其应用	李文辉、张 云、赵 晖、金 杨、申吉泓	2011.05.25	中国科学院昆明动物研究所
15	ZL 2009 1 0094264.7	滇蛙抗氧化肽及其基因	赖 仞、杨海龙、王 旭、刘秀红、武 静、刘存宝	2011.07.20	中国科学院昆明动物研究所
16	ZL 2008 1 0058075.X	姚虹唾液腺免疫调节肽及其基因和应用	赖 仞、武 静、徐学清、李东升、马冬莹	2011.08.24	中国科学院昆明动物研究所
17	ZL 2007 1 0066302.9	人源性抗菌肽及其衍生物用途	李文辉、张 云、赵 晖、申吉泓	2012.03.21	中国科学院昆明动物研究所
18	ZL 2010 1 0039183.X	模拟老年痴呆病变的非人灵长类动物模型的建立方法	杨美凤、胡新天、马原野	2012.04.25	中国科学院昆明动物研究所
19	ZL 2011 1 0053657.0	地鳖虫抗血栓酶 Eupolytin1 及其基因和应用	赖 仞、杨海龙、王义鹏、肖 瑶	2012.10.03	中国科学院昆明动物研究所
20	ZL 2000 1 0218391.3	三宝木内酯 A-D, 其药物组合物, 制备方法和应用	郝小江、郑永唐、何红平、黄 宁、谭承建、李春燕、邸迎彤、王睿睿	2012.09.05	中国科学院昆明植物研究所、中国科学院昆明动物研究所
21	ZL 2012 2 0159329.9	脑部电损毁电极	杨上川、胡新天、姜慧慧、马原野	2012.12.26	中国科学院昆明动物研究所
22	ZL 2012 2 0161472.1	微电极推进器	杨上川、胡新天、吴 晶、马原野	2012.12.26	中国科学院昆明动物研究所
23	ZL 2011 1 0001713.6	一种检测 Leber 遗传性视神经病线粒体 DNA 突变 G10680A 的特异性引物	姚永刚、张阿梅	2013.1.16	中国科学院昆明动物研究所

序号	专利号	发明名称	发明人	授权公告日	专利权人
24	ZL 2008 8 00238686	5- 甲基 -1,3 苯二酚或其衍生物用于制备治疗或预防抑郁症的药物或功能食品中的用途	陈纪军、徐 林、周 俊 吕 俊、毛蓉蓉、田 孟 周启心、张雪梅、沈 勇 江志勇、左爱学	2013.01.23	中国科学院昆明植物研究所；中国科学院昆明动物研究所
25	ZL 2010 1 0159724.2	修饰的玉米核糖体失活蛋白前体及其应用和蛋白纯化方法	邵鹏柱、郑永唐、黄锦波 罗嘉懿、王睿睿、麦雅丝	2013.03.27	香港中文大学；中国科学院昆明动物研究所
26	ZL 2011 1 0154641.9	D29 分枝杆菌噬菌体来源的 PK34 多肽及其应用	赖 仞、杨海龙、刘 涵 肖 瑶	2013.02.06	中国科学院昆明动物研究所
27	ZL 2010 1 0533724.4	牛虻抗血栓酶 tablysin 及其基因和应用	赖 仞、马冬莹	2013.03.20	中国科学院昆明动物研究所
28	ZL 2012 2 0753276.3	一种用于树鼩的一次性捕获笼具装置	徐 林、杨跃雄、王 静 张 晨	2013.06.19	中国科学院昆明动物研究所
29	ZL 2012 1 0174272.4	无指盘臭蛙促皮肤修复多肽 AH90 和 CW49 的应用	赖 仞、容明强、刘 涵	2013.07.29	中国科学院昆明动物研究所
30	ZL 2012 1 0535264.8	多肽 CA19 在制备山羊饲料添加剂中的应用	赖 仞、容明强	2013.08.14	中国科学院昆明动物研究所
31	ZL 2013 2 0174632.0	树鼩全脑切片模具	杨上川、胡新天、葛龙娇 黄柏慧	2013.09.18	中国科学院昆明动物研究所
32	ZL 2013 2 0175021.8	用于大动物立体定位仪的耳杆高度可调耳杆座	杨上川、胡新天、王正波 胡英周	2013.09.18	中国科学院昆明动物研究所
33	ZL 2013 2 0190992.X	双向微电极推进器及微电极	杨上川、胡新天、王正波 吴 晶	2013.09.18	中国科学院昆明动物研究所
34	ZL 2012 1 0110829.8	脑微量组织取样器	杨上川、胡新天、王正波 王文超、马原野	2013.10.16	中国科学院昆明动物研究所
35	ZL 2012 1 0534951.8	多肽 GC25 在制备治疗抗感染药物中的应用	赖 仞、容明强、李建云	2013.10.16	中国科学院昆明动物研究所
36	ZL 2013 2 0519429.2	全脑切片排刀	杨上川、张玉华、胡新天	2014.01.22	中国科学院昆明动物研究所
37	ZL 2012 1 0102811.3	深部硬脑膜穿孔装置	杨上川、吴 晶、胡英周 马原野、胡新天	2014.01.22	中国科学院昆明动物研究所
38	ZL 2013 2 0520310.7	用于磁共振的大动物头部固定装置	杨上川、张玉华、胡新天 王正波、胡英周	2014.03.26	中国科学院昆明动物研究所

序号	专利号	发明名称	发明人	授权公告日	专利权人
39	ZL 2013 2 0520404.4	检测非人灵长类动物惊吓反射的猴椅	杨上川、张玉华、翟荣伟 胡新天	2014.03.26	中国科学院昆明动物研究所
40	ZL 2013 2 0267846.2	一种树鼩社交行为监测箱	王 静、柴安平、徐 林 杨跃雄	2014.04.02	中国科学院昆明动物研究所
41	ZL 2013 2 0593357.6	数字化多通道电刺激伪迹消除记录装置	张玉华、杨上川、胡新天 吴 晶、胡英周	2014.04.02	中国科学院昆明动物研究所
42	ZL 2012 1 0509418.6	少棘蜈蚣多肽毒素 kap-pa-SLPTX-Ssm4a 及其基因和应用	赖 仞、容明强、杨仕隆 肖 瑶、康 迪	2014.04.23	中国科学院昆明动物研究所
43	ZL 2012 1 0004227.4	基于微卫星座位多态性的中国树鼩分子遗传标识方法	姚永刚、刘小红	2014.05.28	中国科学院昆明动物研究所
44	ZL 2013 1 0236550.9	一种用于检测 TTR 基因突变 G307C 的试剂盒	姚永刚、张阿梅	2014.08.13	中国科学院昆明动物研究所
45	ZL 2012 1 0453532.1	少棘蜈蚣多肽毒素 mu-SLPTX-Ssm6a 及其基因和应用	赖 仞、容明强、杨仕隆 肖 瑶、康 迪	2014.12.17	中国科学院昆明动物研究所
46	ZL 2012 1 0210017.0	一种治疗艾滋病的药物组合物及其制备方法、质量控制方法和用途	胡英杰、邱声祥、符林春 郑永唐	2014.05.21	广州中医药大学；中国科学院昆明动物研究所
47	ZL 2012 1 0453532.1	少棘蜈蚣多肽毒素 mu-SLPTX-Ssm6a 及其基因和应用	赖 仞、容明强、杨仕隆 肖 瑶、康 迪	2014.12.17	中国科学院昆明动物研究所
48	ZL 2013 1 0133542.1	一种乳头注射慢病毒建立树鼩乳腺癌模型的方法	陈策实、夏厚军、何保丽 角建林	2015.02.18	中国科学院昆明动物研究所
49	ZL 2013 1 0445188.6	姚虹抗血栓多肽 Vasotab TY 的应用	赖 仞、张治业、高 蓝	2015.04.22	中国科学院昆明动物研究所
50	ZL 2013 1 0079330.X	4,5- 二取代 -2- 吡咯烷酮化合物的新用途	杨小生、郑永唐、郝小江、 汪 冶	2016.01.27	贵州省中国科学院天然产物化学重点实验室；中国科学院昆明动物研究所
51	US 9328084	含氮类联苯化合物，含其的药物组合物，其制备方法及其在抗 HIV-1 中的应用	Jingping Liu; Handong Sun; Hongbin Zhang, Yongtang Zheng; Weilie Xiao; Jianxin Pu; Ruirui Wang; Liumeng Yang	2016.05.03	中国科学院昆明植物研究所；云南大学；中国科学院昆明动物研究所

序号	专利号	发明名称	发明人	授权公告日	专利权人
52	ZL 2016 2 0110108.0	触屏多功能非人灵长类动物认知功能测试笼	吴诗昊、杨上川、胡英周 张琳恒、谭恒、吴晶 张玉华、胡新天	2016.06.29	中国科学院昆明动物研究所
53	ZL 2016 2 0065028.8	用于非人灵长类动物认知功能触屏测试笼的给水装置	吴诗昊、杨上川、胡英周 张琳恒、谭恒、吴晶 张玉华、胡新天	2016.07.06	中国科学院昆明动物研究所
54	ZL 2014 1 0123744.2	一种动物社交及摄食行为动机检测系统	郭昊、徐林	2016.08.17	中国科学院昆明动物研究所
55	ZL 2014 1 0398331.5	网络化多计算机协同行为电生理实验系统	陈南晖	2017.02.01	中国科学院昆明动物研究所
56	ZL 2014 1 0483701.5	一种利用脑电特征和瞳孔动态变化特征快速筛查吸毒人员的方法	陈南晖	2017.02.01	中国科学院昆明动物研究所
57	ZL 2014 1 0483690.0	一种利用脑电特征快速筛查吸毒人员的方法	陈南晖	2017.02.01	中国科学院昆明动物研究所
58	ZL 2014 1 0673406.6	LL-37-mtDNA 复合物标志物及其应用	赖仞、张治业	2017.03.01	中国科学院昆明动物研究所
59	ZL 2014 1 0631742.4	少棘蜈蚣镇痛肽前体蛋白 Ssm-A 及其产物 Ssm-A1 和 Ssm-A2 的制备和应用	张云、李文辉、杨新旺 张悦	2017.03.08	中国科学院昆明动物研究所
60	ZL 2014 1 0381401.6	一种抗肿瘤药物筛选细胞模型及其应用	赵旭东、杨东、代智 王路	2017.06.13	中国科学院昆明动物研究所
61	ZL 2016 2 1496841.7	一种活体荧光信号的检测装置	吴诗昊、何欢、雷小光 张琳恒、谭恒、李浩 胡新天	2017.07.14	中国科学院昆明动物研究所
62	ZL 2016 2 1496843.6	一种活体荧光信号的记录装置	吴诗昊、雷小光、何欢 谭恒、李浩、张琳恒 胡新天	2017.07.14	中国科学院昆明动物研究所
63	ZL 2016 2 1496842.1	一种活体荧光信号的拍照装置	吴诗昊、何欢、李谭恒 雷小光、张琳恒、胡新天	2017.07.14	中国科学院昆明动物研究所
64	ZL 2017 2 0179713.8	猕猴触屏认知训练装置	吴诗昊、段云鹏、刘益华 张玉华、谭恒、胡英周 胡新天	2017.09.12	中国科学院昆明动物研究所
65	ZL 2016 1 0076431.5	触屏多功能非人灵长类动物认知功能测试方法	吴诗昊、杨上川、胡英周 张琳恒、谭恒、吴晶 张玉华、胡新天	2018.05.04	中国科学院昆明动物研究所

序号	专利号	发明名称	发明人	授权公告日	专利权人
66	ZL 2015 1 0531787.9	一种建立胰腺癌模型的方法	赵旭东、涂 秋	2018.10.26	中国科学院昆明动物研究所

附表 5: 毕业研究生列表

序 号	姓 名	学 位	导师姓名	毕业时间
1	吴 坤	硕士	徐 林	2009.06
2	刘武青	硕士	郑永唐	2009.06
3	汤 霞	硕士	郑永唐	2009.06
4	范 波	硕士	潘沈元、郑永唐	2009.06
5	李春艳	硕士	彭 芳、郑永唐	2009.06
6	易 濒	硕士	曹 毅	2009.06
7	张 顶	硕士	何有文、张华堂	2009.06
8	李春禄	硕士	马原野	2009.06
9	陈祖跃	硕士	胡新天	2009.06
10	白 雪	硕士	郑永唐	2009.07
11	杨柳萌	硕士	赵之伟、郑永唐	2009.12
12	高 丽	硕士	赖 仞	2010.05
13	张 敏	硕士	曹 毅	2010.06
14	赵锐利	硕士	曹 毅	2010.06
15	孙 丽	硕士	张华堂	2010.06
16	温 菲	硕士	徐 林	2010.10
17	姚 滔	硕士	胡新天	2010.10
18	樊 隆	硕士	姚永刚	2010.11
19	马建平	硕士	郑永唐	2011.06
20	曹 光	硕士	郑永唐	2011.06
21	肖梅生	硕士	姚永刚	2011.06
22	马旭通	硕士	张 云	2011.06
23	李 元	硕士	赖 仞	2011.06
24	郎丰超	硕士	张华堂	2011.06
25	张庆余	硕士	曹 毅	2011.06
26	张 敏	硕士	曹 毅	2011.06
27	常 宏	硕士	曹 毅	2011.06
28	倪剑光	硕士	胡新天	2011.06
29	汪翠珠	硕士	胡新天	2011.06

序 号	姓 名	学 位	导师姓名	毕业时间
30	龚 伟	硕士	姚永刚	2012.01
31	张云东	硕士	曹 毅	2012.01
32	李 娟	硕士	梁 斌	2012.10
33	袁 强	硕士	徐 林	2012.05
34	刘亚娟	硕士	郑永唐	2012.05
35	杨雪宁	硕士	赖 仞	2012.05
36	董 丽	硕士	赖 仞	2012.05
37	杨 洋	硕士	张 云	2012.11
38	陈 欢	硕士	郑永唐	2013.05
39	杜成志	硕士	陈策实	2013.05
40	雷爱华	硕士	郑永唐	2013.05
41	肖 瑶	硕士	赖 仞	2013.05
42	张 哲	硕士	曹 毅	2013.05
43	冯家祺	硕士	姚永刚	2013.06
44	储训训	硕士	胡新天	2013.11
45	王慧珍	硕士	姚永刚	2013.11
46	张玉华	硕士	胡新天	2013.11
47	丁泽阳	硕士	徐 林	2014.01
48	郭 昊	硕士	徐 林	2014.01
49	胡秋香	硕士	姚永刚	2014.03
50	张玉衍	硕士	张 云	2016.05
51	刘 杰	硕士	张 云	2014.05
52	于成龙	硕士	徐 林	2014.05
53	陆翠林	硕士	郑永唐	2014.05
54	周凯峰	硕士	张 云	2014.05
55	刘 杰	硕士	赖 仞	2014.05
56	张美玲	硕士	赖 仞	2014.05
57	康 迪	硕士	赖 仞	2014.05
58	童耀辉	硕士	赵旭东	2014.06
59	郭 颖	硕士	赵旭东	2014.06
60	廖莎莎	硕士	梁 斌	2014.07
61	王中冕	硕士	胡新天	2014.07
62	杨 睿	硕士	周巨民	2014.07
63	高海霞	硕士	周巨民	2014.07
64	李莹超	硕士	徐 林	2014.11



序 号	姓 名	学 位	导师姓名	毕业时间
65	丁毅弘	硕士	梁 斌	2014.12
66	陈 曦	硕士	陈策实	2014.12
67	汪凌燕	硕士	张 云	2015.01
68	吕 莉	硕士	姚永刚	2015.04
69	李 晓	硕士	姚永刚	2015.04
70	张 洋	硕士	王建红	2015.05
71	张 蕾	硕士	马原野	2015.05
72	张琳荀	硕士	郑永唐、夏雪山	2015.05
73	张 悦	硕士	张 云	2015.05
74	刁志清	硕士	梁 斌	2015.06
75	唐研平	硕士	徐 林	2015.06
76	叶臣君	硕士	杨 建	2015.07
77	赵 红	硕士	杨 建	2015.07
78	葛广哲	硕士	陈策实	2015.07
79	张秋平	硕士	周巨民	2015.07
80	李 磊	硕士	赵旭东	2015.11
81	张 伟	硕士	梁 斌	2015.12
82	刘婷婷	硕士	赵旭东	2016.03
83	彭 莉	硕士	姚永刚	2016.05
84	向 群	硕士	姚永刚	2016.05
85	李思源	硕士	陈策实、刘蓉	2016.05
86	邵 明	硕士	陈策实	2016.05
87	唐小芃	硕士	赖 仞	2016.05
88	罗梦婷	硕士	郑永唐	2016.05
89	姜 瑾	硕士	郑永唐	2016.05
90	王 萍	硕士	郑永唐	2016.05
91	苏德源	硕士	杨 建	2016.07
92	郭洪照	硕士	杨 建	2016.07
93	傅锦林	硕士	周巨民	2016.07
94	俞亚芬	硕士	周巨民	2016.07
95	陈 菲	硕士	李家立	2016.12
96	陈 敏	硕士	郑永唐	2017.05
97	杨 翔	硕士	郑永唐	2017.05
98	宋嘉豪	硕士	郑永唐	2017.05

序 号	姓 名	学 位	导师姓名	毕业时间
99	向思颖	硕士	郑永唐	2017.05
100	马燕林	硕士	郑永唐	2017.05
101	郭 湘	硕士	陈勇彬	2017.05
102	刘文婧	硕士	陈策实	2017.06
103	肖 吉	硕士	陈策实	2017.06
104	浦德林	硕士	曹 军	2017.07
105	杨光玺	硕士	陈策实、刘蓉	2017.07
106	刘 涛	硕士	胡新天	2017.07
105	陆先翠	硕士	赖 仞	2017.07
106	韩亚蓝	硕士	赖 仞	2017.07
107	魏 姝	硕士	李家立	2017.07
108	何宝申	硕士	梁 斌	2017.07
109	杨馥茵	硕士	王建红	2017.07
110	李国栋	硕士	姚永刚	2017.07
111	孔莉莉	硕士	姚永刚	2017.07
112	王齐权	硕士	张 云	2017.07
113	商伟杰	硕士	张 云	2017.07
114	杨卉慧	硕士	赵旭东	2017.07
115	何 欢	硕士	胡新天	2017.11
116	李雅梅	硕士	梁 斌	2017.11
117	居晓曼	硕士	张 云	2018.04
118	张春涛	硕士	郑永唐	2018.04
119	王 雨	硕士	郑永唐	2018.05
120	唐成润	硕士	郑永唐	2018.05
121	彭俊讲	硕士	陈策实、刘蓉	2018.06
122	杨传雨	硕士	陈策实	2018.06
123	孙 健	硕士	陈策实	2018.06
124	鲍 敏	硕士	陈策实、毛新良	2018.06
125	苏敬冉	硕士	姚永刚	2018.06
126	刘令珍	硕士	张 云	2018.06
127	赵明明	硕士	张 云	2018.06
128	张现宁	硕士	赵旭东	2018.06
129	龚道华	硕士	周巨民	2018.06
130	王 鑫	硕士	赖 仞	2018.07

序 号	姓 名	学 位	导师姓名	毕业时间
131	Rose	硕士	赖 仞	2018.07
132	王 珏	硕士	陈勇彬	2018.07
133	王俊龙	硕士	梁 斌	2018.07
134	田 孟	博士	徐 林	2009.06
135	韩会丽	博士	徐 林	2009.06
136	程宇琪	博士	徐 林	2009.06
137	曹 栋	博士	郝 伟、徐 林	2009.06
138	郝以辉	博士	刘哲宁、徐 林	2009.06
139	刘海洪	博士	刘哲宁、徐 林	2009.06
140	况轶群	博士	郑永唐	2009.06
141	张 勇	博士	张 云	2009.06
142	宋玉竹	博士	赖 仞	2009.06
143	马玉芳	博士	赖 仞	2009.06
144	游德文	博士	赖 仞	2009.06
145	赵 娜	博士	张华堂	2009.06
146	王秀松	博士	马原野	2009.06
147	孙华英	博士	马原野	2009.06
148	刘小粉	博士	马原野	2009.06
149	毛 羽	博士	马原野	2009.06
150	李少遊	博士	郑永唐	2009.07
151	孙 鹭	博士	郑永唐	2009.07
152	张 波	博士	马原野	2010.01
153	孟志强	博士	胡新天	2010.01
154	夏厚军	博士	郑永唐	2010.05
155	马冬莹	博士	赖 仞	2010.05
156	王义鹏	博士	赖 仞	2010.05
157	余果宇	博士	张 云	2010.06
158	黄尤光	博士	张 云	2010.06
159	陈忠明	博士	张 云	2010.11
160	张阿梅	博士	姚永刚	2010.11
161	邹 阳	博士	姚永刚	2010.11
162	陈艳梅	博士	马原野	2010.11
163	姜慧慧	博士	胡新天	2011.11
164	戴正喜	博士	郑永唐	2011.6

序 号	姓 名	学 位	导师姓名	毕业时间
165	刘丰亮	博士	郑永唐	2011.6
166	高 茜	博士	张 云	2011.6
167	曾 琳	博士	张 云	2011.6
168	向 阳	博士	张 云	2011.6
169	杨海龙	博士	赖 仞	2011.6
170	刘 欢	博士	赖 仞	2011.6
171	高华峰	博士	张华堂	2011.6
172	冯晓丽	博士	马原野	2011.6
173	孟千力	博士	马原野	2011.6
174	任 平	博士	马原野	2011.6
175	武 静	博士	赖 仞	2012.01
176	安 输	博士	赖 仞	2012.01
178	朱颢颢	博士	徐 林	2012.05
179	黄 宁	博士	郑永唐	2012.05
180	张 文	博士	姚永刚	2012.05
181	刘存宝	博士	赖 仞	2012.05
182	易 濒	博士	曹 毅	2012.05
183	张虹雨	博士	曹 毅	2012.05
184	张 旋	博士	郑永唐	2012.11
185	王严戒	博士	张 云	2012.11
186	李盛安	博士	张 云	2012.11
187	刘子超	博士	张 云	2012.11
188	王 东	博士	姚永刚	2012.11
189	段婷婷	博士	徐 林	2013.05
190	冯月梅	博士	姚永刚	2013.05
191	井 亮	博士	徐 林	2013.05
192	木丽仙	博士	赖 仞	2013.05
193	王 滢	博士	赖 仞	2013.05
194	吴明松	博士	曹 毅	2013.05
195	周衍衡	博士	郑永唐	2013.05
196	杜廷义	博士	张 云	2013.11
197	江 萍	博士	张 云	2013.11
198	刘 涵	博士	赖 仞	2013.11
199	刘敏霞	博士	曹 毅	2013.11

序 号	姓 名	学 位	导师姓名	毕业时间
200	许新丽	博士	徐 林	2013.11
201	张兴杰	博士	郑永唐	2013.11
202	熊贵静	博士	徐 林	2014.01
203	谭继伟	博士	徐 林	2014.01
204	贾云芳	博士	徐 林	2014.01
205	王 静	博士	徐 林	2014.01
206	周 恒	博士	徐 林	2014.01
207	马 亮	博士	姚永刚	2014.03
208	赵 锋	博士	张 云	2014.05
209	杨新旺	博士	张 云	2014.05
210	姚志红	博士	郑永唐	2014.05
211	晏 婷	博士	胡新天	2014.07
212	杨美凤	博士	胡新天	2014.07
213	林 海	博士	胡新天	2014.07
214	胡英周	博士	胡新天	2014.07
215	Joshua D. Rizak	博士	胡新天	2014.09
216	毕 蕊	博士	姚永刚	2014.11
217	许 凌	博士	姚永刚	2014.11
218	张治业	博士	赖 仞	2014.11
219	唐 璟	博士	赖 仞	2014.11
220	张喜鹤	博士	郑永唐	2015.05
221	田仁荣	博士	郑永唐	2015.05
222	朱 林	博士	郑永唐	2015.05
223	魏景宽	博士	胡新天	2015.05
224	戚仁莉	博士	胡新天	2015.05
225	郑 娜	硕士	胡新天	2015.05
226	杨 东	博士	赵旭东	2015.06
227	余大富	博士	徐 林	2015.06
228	郎丰超	博士	周巨民	2015.07
229	秦君英	博士	陈策实	2015.07
230	母 丹	博士	郑永唐	2015.11
231	范 宇	博士	姚永刚	2015.11
232	张登峰	博士	姚永刚	2015.11
233	王春艳	博士	陈策实	2015.11

序 号	姓 名	学 位	导师姓名	毕业时间
235	贾 琳	博士	陈策实	2015.11
236	杨仕隆	博士	赖 仞	2015.11
237	郝 雪	博士	赖 仞	2015.11
238	Hakim	博士	赖 仞	2015.11
239	李 浩	博士	胡新天	2015.11
240	李丽红	博士	周巨民	2015.12
241	王海臻	博士	梁 斌	2015.12
242	单丽丽	博士	徐 林	2015.12
243	柴安平	博士	徐 林	2016.03
244	孔燕杰	博士	陈策实	2016.05
245	朱家武	博士	郑永唐	2016.05
246	郑宏毅	博士	郑永唐	2016.05
247	甘 平	博士	徐 林	2016.05
248	张之一	博士	胡新天	2016.05
249	张静静	博士	梁 斌	2016.06
250	谢苍桑	博士	梁 斌	2016.06
251	蒋德伟	博士	李家立	2016.06
252	张 丹	博士	杨 建	2016.07
253	李卓然	博士	周巨民	2016.07
254	吴 静	博士	陈策实	2016.11
255	时培果	博士	陈策实	2016.11
256	翟荣伟	博士	胡新天	2016.11.
257	陈 鑫	博士	郑永唐	2016.11
258	张林强	博士	梁 斌	2016.12
259	张明旭	博士	郑永唐	2017.05
260	张治国	博士	梁 斌	2017.07
261	苏凌燕	博士	姚永刚	2017.07
262	江丽萍	博士	陈勇彬	2017.07
263	张树利	博士	胡新天	2017.07
264	何夏萍	博士	胡新天	2017.07
265	吴诗昊	博士	胡新天	2017.07
266	王文超	博士	胡新天	2017.07
267	胥 诚	博士	赖 仞	2017.07
268	段自磊	博士	赖 仞	2017.07
269	申传斌	博士	赖 仞	2017.07

序 号	姓 名	学 位	导师姓名	毕业时间
270	焦春香	博士	徐 林	2017.07
271	孙 彬	博士	赵旭东	2017.07
272	李 欣	博士	周巨民	2017.07
273	梁慧春	博士	陈策实	2017.11
274	陈 欢	博士	郑永唐	2017.11
275	姜 雪	博士	梁 斌	2017.11
276	涂 秋	博士	赵旭东	2017.11
277	周 霞	博士	赵旭东	2017.11
278	李 媛	博士	赵旭东	2017.11
279	MAHADEV	博士	姚永刚	2018.06
280	代 智	博士	赵旭东	2018.06
281	胡本霞	博士	周巨民	2018.06
282	黄柏慧	博士	胡新天	2018.06
283	罗 雷	博士	赖 仞	2018.07
284	李博文	博士	赖 仞	2018.07
285	吴杰宇	博士	梁 斌	2018.07
286	王俊龙	博士	梁 斌	2018.07
287	李富兵	博士	陈策实	2018.11
288	申秋硕	博士	陈勇彬	2018.12
289	罗荣灿	博士	姚永刚	2018.12
290	武 勇	博士	姚永刚	2018.12
291	高振华	博士	张 云	2018.12

附表 6：出站博士后列表

序号	姓名	导师姓名	出站时间
1	庞 伟	郑永唐	2010.09
2	郭 皓	姚永刚	2013.01
3	张玉茹	梁 斌	2013.06
4	张 晨	徐 林	2013.11
5	秦冬冬	胡新天	2015.12
6	何小芹	赖 仞	2016.01
7	Muhammad Shahzad	郑永唐	2016.05
8	郭 立	姚永刚	2016.12
8	谭 恒	胡新天	2017.09
9	孟 平	赖 仞	2018.08
10	李 扬	齐晓朋	2018.09
11	蒋丽珠	徐 林	2018.12
12	陈川惠子	陈策实	2018.12



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

地址：云南省昆明市教场东路32号

邮编：650223

电话：0871-65197869

传真：0871-65197869

网址：<http://kp.kiz.cas.cn>