



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

2018年度报告 ANNUAL REPORT

AMHD



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

目

录

CONTENTS

● 前言	1
● 主任致辞	2
● 实验室总体概况	3
● 实验室大事记	5
● 学科组介绍	7
● 主要研究进展	23
● 科研项目一览表	46
● 对外科技服务	49
● 个人或集体荣誉称号	49
● 新任职	50
● 发表论文列表	51
● 授权专利	60
● 申请专利	60
● 举办的学术会议一览表	61
● 彩云医药讲坛	62
● 特邀报告	62
● 参加学术会议一览表	67
● 合作交流与人员访问	72
● 毕业研究生一览表	74
● 博士后出站一览表	75
● 在读研究生及博士后一览表	76
● 信息专报及内参	77



前言

“动物模型与人类疾病机理重点实验室”（以下简称实验室）始建于2005年，经过3年多的建设发展，2008年12月被批准为中国科学院重点实验室。实验室首届主任和副主任分别由徐林研究员和郑永唐研究员担任，首届学术委员会主任和副主任分别由孙汉董院士和张云研究员担任。目前实验室同时汇聚了“云南省动物模型与人类疾病机理重点实验室”和“云南省活性多肽研究与利用重点实验室”两个省级重点实验室的核心力量，共有16个课题组。

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

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

主任致辞

岁月不居，时节如流！伴随着 2019 年钟声的敲响，我们又迎来了崭新的一年。2018 年，是改革开放 40 周年，是贯彻落实党的十九大精神的开局之年，也是实验室成立十周年。在这一年里，“中国科学院动物模型与人类疾病机理重点实验室（以下简称实验室）”全体人员在主管部门与依托单位的关心支持下，在学术委员会的指导下，砥砺奋进、开拓进取，在基础研究、科研项目申请、队伍建设与人才培养、开放交流等方面均取得了可喜成绩。

这一年，实验室创新能力与成果产出取得突出进展。围绕实验动物与动物模型创制、疾病机理解析与药理学评价、天然活性物质的结构与功能开展工作，共发表相关论文 112 篇，第一单位 SCI 论文 52 篇，IF>5 的论文 44 篇，IF>9 的论文 18 篇，其中包括以通讯作者发表在 *Nat Immunol* 上的论文 1 篇；获得云南省自然科学一、二、三等奖各 1 项，云南省科技进步三等奖 1 项；共申请专利 14 项，获得授权发明专利 2 项。成功申请科技部项目、中科院战略性先导专项、国家自然科学基金以及地方基金等项目 60 项，其中主持 53 项，参加 7 项，新增科研经费 4438 万元。赖仞研究员团队发现的金环蛇毒抗菌肽获得国家 1.1 类新药 I-III 期临床批文。

这一年，实验室队伍建设与人才培养成绩显著。1 人入选国家高层次人才特殊支持计划领军人才；1 人获得第七届中国侨界贡献奖二等奖；2 人入选云南省“万人计划”云岭学者；1 人入选云南省“云岭产业技术领军人才”；新入选云南省创新团队 2 个；2 人入选云南省“万人计划”青年拔尖人才；4 人入选云南省云岭英才计划“云岭青年人才”；新引进博士 6 人；共培养毕业研究生 30 人，其中博士 14 人，硕士 16 人；出站博士后 4 人；2 名研究生获得中国科学院院长优秀奖，1 名研究生获得中国科学院地奥奖学金，21 名研究生被评为中国科学院“三好学生”，5 名研究生被评为中国科学院“优秀学生干部”，10 名研究生获得瑞沃德基础医学明德奖学金。

这一年，实验室学术交流活动频繁，学术氛围活跃。继续举办品牌系列会议“国际乳腺癌干细胞高峰论坛”，首次采用全英文模式，产生了积极深远的影响；“彩云医药讲坛”共举办 17 期，起到了很好的学术交流作用；PI、工作人员及研究生参加国内外学术会议 197 人次，国内外学术互访 37 次，应邀作报告 89 人次，接收来自南京农业大学、昆明理工大学等 27 所高等科研院所的客座流动人员 61 人次。

这一年，实验室对外宣传进一步提升。探索了“疾病机理与动物模型”夏令营的新模式，吸引了全国各地的优秀本科生走进实验室，起到了很好的宣传作用；实验室微信公众平台持续推送重大科研进展，新增了实验室电子版季刊编辑和推送，扩大了对外宣传力度。

回顾成绩，催人奋进；展望未来，任重道远。新时代属于奋斗者，属于有恒者，属于每一个仰望星空、脚踏实地的前行者。站在新的十年起点上，让我们以坚如磐石的信心、只争朝夕的劲头、坚韧不拔的毅力，不忘初心、牢记使命，朝着我们共同的目标奋勇前进！

陈策实



❖ 实验室总体概况 ❖

一、学术委员会

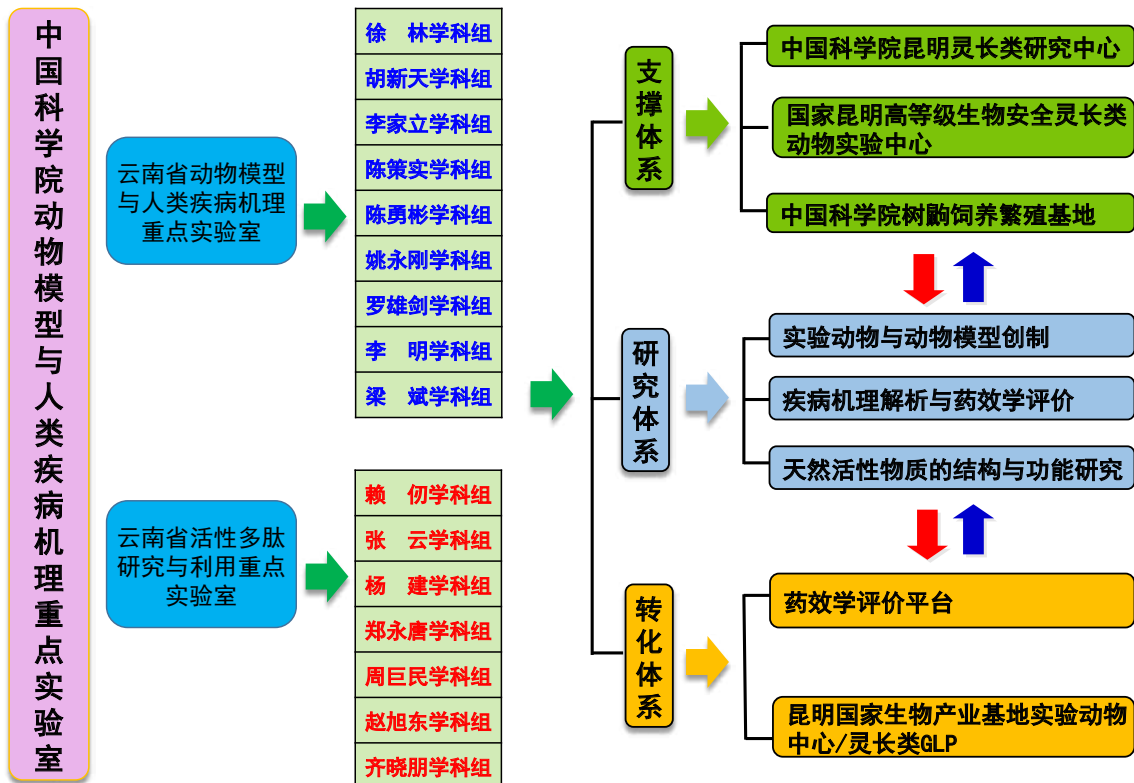
主任：周琪 院士

副主任：陈勇彬 研究员

委员：

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

二、实验室组织结构



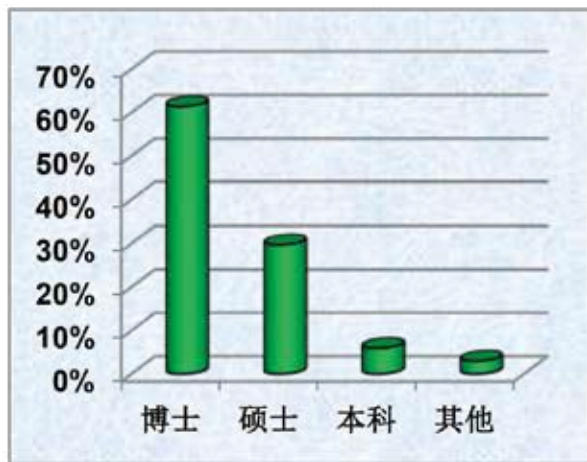
❖ 实验室总体概况 ❖

三、实验室现任领导

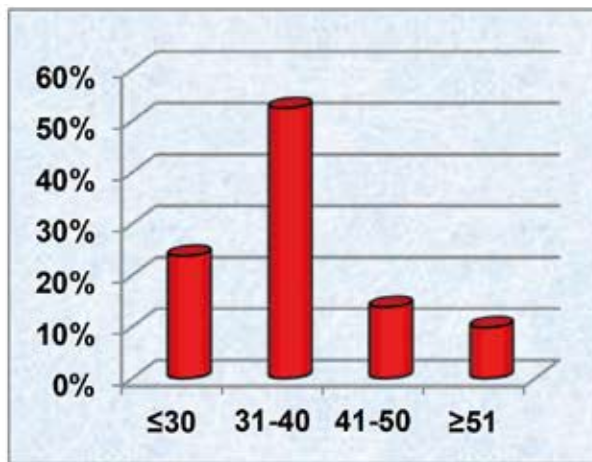
主任：陈策实 研究员
副主任：梁 斌 研究员

四、研究队伍

实验室现有固定人员 101 人，平均年龄 36.6 岁。固定人员中博士 62 人，硕士 30 人；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”科技创新领军人才 3 人，云南省科技领军人才 2 人，“青年千人计划” 4 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



❖ 实验室大事记 ❖



中科院/云南省动物模型与人类疾病机理重点实验室暨云南省活性多肽研究与利用重点实验室
2018年度学术委员会

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。参会人员包括学术委员会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，以及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。



中科院昆明动物所2018年“疾病机理与动物模型”夏令营



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。为期一周的夏令营为营员们安排了专家讲座、课题组实践、师生代表经验分享、昆明动物博物馆及云南民族博物馆参观、推免生面试、实习情况汇报等多项丰富多彩的活动。



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、颁奖与闭幕式等环节，会议还特邀田志刚院士做特邀学术报告。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，共享学术盛宴。

❖ 实验室大事记 ❖



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。



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。



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。验收程序包括实验室培育情况汇报、现场考察和专家质询三个环节。最后，验收专家组经讨论认为该重点实验室较好完成了培育计划任务书所规定的各项指标，一致同意通过验收。



学习记忆

徐林，学科组负责人，研究员，博士生导师，中国科学院百人计划（1999）、杰青（1999）、万人计划（2016）、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学访问学者。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。

Learning and Memory

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

Email: lxu@vip.163.com

研究团队 (Research Team)

工作人员 (Laboratory Staff)

周启心 博士 副研究员
Dr. Qixin Zhou, Associate Professor
杨跃雄 本科 副研究员
Yuexiang Yang, Associate Professor
王丽萍 大专 实验师
Liping Wang, Experimentalist
刘金阳 硕士 研究实习生
Jinyang Liu, research fellow
糜佳霖 硕士 研究实习生
Ms. Jialin Mi, research fellow
聂修鹏 硕士 研究实习生
Xiupeng Nie, research fellow

博士后 (Postdoctoral Fellow)

唐 珣 Xun Tang

研究生 (Graduate Students)

陈雪峰 Xuefeng Chen 谭娅红 Yahong Tan
杨春先 Chunxian Yang 张 娜 Na Zhang
李津南 Jinnan Li 郭文婷 Wenting Guo
李 勍 Meng Li 靳 凯 Kai Jin
马 晨 Chen Ma 刘 芳 Fang Liu
王妮娅 Niya Wang 王诗哲 Shizhe Wang
徐小珊 Xiaoshan Xu 全 静 Jing Quan
候雪飞 Xuefei Hou 高瑞辰 Ruichen Gao
刘 超 Chao Liu 王 静 Jing Wang
赵白真 Baizhen Zhao

学科组研究方向及 2018 年度主要研究进展

学科组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。主要进展有：1) 发现树鼯既有内侧前额叶，且进化出与灵长类相似的背侧前额叶；首次揭示大鼠双侧听皮层的相互投射关系。2) 比较研究了树鼯与啮齿类海马 Rac1 表达的节律变化，并揭示其与动物昼夜学习效能差异的神经生物学机制。3) 深入研究了血管损伤与 AD 的关系，研发新药 SL-ZF-01 对 AD 小鼠对声音的记忆提取有显著提升（治疗 AD 的潜在希望）。4) 在过去已发表的“背景快速泛化理论假说”基础上，建立了大、小鼠声音泛化模型，以期揭示声音泛化的神经环路和机理。5) 首次发现自残行为的起始脑区，为进一步研究自残行为的治疗靶点提供基础理论。

Research Fields and Progress in 2018

We are interested in the circuit mechanism of learning and memory, and applying this knowledge and study techniques for understanding the pathological mechanisms of mental disorders and Alzheimer's disease, in the levels of genotype, molecular signaling, synaptic plasticity, local circuit, projection network, brain imaging and behavior, which require the techniques such as multi-array single unit recording, whole cell recording, viral tracing, optogenetic and chemogenetic. Main progress: 1) We found that tree shrew not only had medial prefrontal cortex, but also developed the dorsal prefrontal cortex, which is relationship to primates species. And for the first time, we revealed bidirectional projection between left-right auditory cortex in rats. 2) Revealed the neurobiological mechanisms of the learning efficiency differences in day and night by comparing the rhythmic changing of hippocampal Rac1 expression in tree shrew and rodents. 3) We further studied the relationship between vascular injury and Alzheimer's disease, and found a new drug SL-ZF-01, which significantly improved the sound memory retrieval of APP/PS1 mice. 4) The sound generalization model of mice and rats was established to reveal the underlying neural circuits and mechanism of sound generalization on the basis of the "background rapid generalization theory hypothesis". 5) The initial brain region of self-injury behavior was discovered firstly, providing a basic theory for further research on therapeutic targets of self-injury behavior.

神经生物学

胡新天，学科组负责人，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。2014年任 *Journal of Alzheimer's Disease* 副主编 (associate editor)。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。申请多项发明专利。已培养博士后、博士研究生、硕士研究生 30 余名。



Neurobiology

Dr. Xintian Hu received his master's degree of neuroscience from Kunming Institute of Zoology (1991) and Ph.D. of psychology from Princeton University in the United States (2000). After receiving his PhD degree in 2000, he took a postdoctoral position at the Baylor College of Medicine. In 2005, he took current position at Kunming Institute of Zoology as a PI of the laboratory of sensorimotor integration with an award of the One Hundred Persons Project of the Chinese Academy of Sciences. In 2015, he was selected as a senior member of the center for excellence of brain and intellecture research CAS. Xintian Hu's research interests focus on the development of Non-human primates model of neurodegenerative diseases, depression and their mechanisms, early diagnosis as well as treatments. He has published over 70 SCI papers, including *Science*, *PNAS* and *Journal of Alzheimers Disease*.

Email: xthu@mail.kiz.ac.cn

学科组研究方向及 2018 年度主要研究进展

学科组主要从事脑相关疾病方面的研究；重点关注老年痴呆症、早期逆境猕猴模型的建立，学习记忆、老年痴呆及帕金森病相关神经回路的描绘，干细胞定向诱导分化等。2018 年度的主要工作进展如下：1) 筛选并鉴定了首例自发罹患帕金森病的食蟹猴，探索其表型与发病机制；2) 从老年猕猴中鉴定和筛选出 3 只具备认知下降、病理改变和神经元死亡特征的自发阿尔茨海默病 (AD) 猕猴，此结果证实猕猴能够自然发生阿尔茨海默病，并为以猕猴作为 AD 模型动物奠定基础；3) 通过在体基因编辑技术直接在成体猕猴相关脑区进行基因编辑，基因编辑后猕猴能够出现孤独症谱系障碍、帕金森氏综合征等相关疾病的核心症状，证实我们通过体基因编辑技术能够直接在成体猕猴上构建疾病模型。

Research Fields and Progress in 2018

We are interested in brain disease monkey model development, biomarker discovery and early treatment. Our major progresses in 2018 include:

1. Screened and identified a naturally occurred Parkinsonian cynomolgus monkey, and explored its pathogenesis mechanisms.
2. After screening thirty-six senile Rhesus monkeys, three spontaneous AD rhesus monkeys with cognitive deficits, pathological changes and neuron death were identified.
3. Inducted core symptoms of autism spectrum disorders (ASD) and Parkinson's disease (PD) by AAV based gene editing technique in adult rhesus monkey brain, which proved the AAV based gene editing technique can be used to develop monkey brain disease models.

研究团队 (Research Team)

工作人员 (Laboratory Staff)

胡英周 博士 助理研究员
Dr. Yingzhou Hu, Research Assistant
李浩 博士 助理研究员
Dr. Hao Li, Research Assistant
王文超 博士 助理研究员
Dr. Wenchao Wang, Research Assistant
吴晶 学士 高级实验师
Jing Wu, Senior Experimentalist
张玉华 硕士 实验师
Yuhua Zhang, Experimentalist
王艳 硕士 助理工程师
Yan Wang, Assistant Engineer
张晓蓉 硕士 助理工程师
Xiaorong Zhang, Assistant Engineer

博士后 (Postdoctor)

吴诗昊 Shihao Wu

研究生 (Graduate Students)

李臻慧 Zhenhui Li
张琳恒 Linheng Zhang
葛龙娇 Longjiao Ge
徐江磊 Jianglei Xu
黄戎耀 Rongyao Huang
冯洁 Jie Feng
马霞 Xia Ma
任晓峰 Xiaofeng Ren



表观遗传与神经退化性疾病

李家立，学科组负责人，研究员，博士生导师，中国科学院昆明动物研究所表观遗传与神经退化性疾病课题组负责人。实验室主要从事脑老化以及和衰老相关的神经退化性疾病发病机理的研究。近年来，在神经元老化和退化性病变的表观遗传学基础等有关方面的研究取得了一系列重要发现和研究成果，已在 *Nature Medicine*、*Nature Neuroscience*、*Brain*、*Genome Research*、*EMBO Reports*、*Current Biology*、*Journal of Neuroscience* 和 *Cell Discovery* 等期刊发表论文 30 余篇，获得百人计划及百人择优 A 类支持，云南省海外高层次人才（2015）。

Epigenetic Basis in Neurodegenerative Diseases

Prof. Jia-li Li, Principal Investigator, Key Lab of Animal Models and Human Disease Mechanisms, Kunming Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences. Major interest is to study the molecular epigenetic basis in various human neurodegenerative disease such as A-T and AD. By use of genetic, molecular, biochemical approaches, we will focus on exploring the mechanisms that control, initiate and execute neurodegeneration. He published more than 30 SCI papers in *Nature Medicine*, *Nature Neuroscience*, *Brain*, *Genome Research*, *EMBO Reports*, *Current Biology*, *Journal of Neuroscience* and *Cell Discovery*.

the mechanisms that control, initiate and execute neurodegeneration. He published more than 30 SCI papers in *Nature Medicine*, *Nature Neuroscience*, *Brain*, *Genome Research*, *EMBO Reports*, *Current Biology*, *Journal of Neuroscience* and *Cell Discovery*.

Email: lijiali@mail.kiz.ac.cn

研究团队 (Research Team)

陈南晖 博士 助理研究员
Dr. Nanhui Chen, Research Associate
张莹 硕士 实验师
Ying Zhang, Experimentalist

研究生 (Graduate Students)

刘斯灵 Silin Liu
陈欢直 Huanzhi Chen
张莹 Ying Zhang
徐开宇 Kaiyu Xu
姚丽 Li Yao
扈舒怡 Shuyi Hu
葛小帆 Xiaofan Ge

学科组研究方向及 2018 年度主要研究进展

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

2018 年度主要研究进展：揭示环形非编码 RNA 在灵长类大脑老化过程中呈现高度的区域、性别和年龄表达差异性，特别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 (*Cell Discovery*, 2018)。

Research Fields and Progress in 2018

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

The major progresses of Li's laboratory in 2018:

We revealed that circRNAs showed high regional, gender and age differences in the aging process of primate brain. In particular, the negative correlation between circRNAs and mRNAs specifically expressed in cerebral cortical regions plays an important regulatory role in the changes of brain structure and neuron function during aging (*Cell Discovery*, 2018).

疾病机理遗传学与进化医学

姚永刚，研究员，博士生导师，学科组负责人，中科院昆明动物研究所所长。学科组主要研究方向：阿尔茨海默病（AD）、精神分裂症和麻风等疾病遗传易感与发病机制研究；线粒体、自噬与毒品成瘾研究；新型实验动物树鼩模式化和基础生物学研究。目前已在 *Am J Hum Genet*、*Autophagy*、*Nat Commun*、*Alzheimers Dement* 和 *Proc Natl Acad Sci USA* 等 SCI 期刊发表论文和评述 210 余篇，被 SCI 引用 5557 次，h 指数 =39（至 2019 年 1 月 10 日）。担任 *J Hum Genet* 和 *Infect Genet Evol* Associate Editor、*PLoS ONE* Academic Editor、*J Genet Genomics*、*Cell Mol Neurobiol*、*Sci Rep* 和 *J Alzheimers Dis* Editorial Board Member、*Zool Res* Editor-in-chief。



Medical Genetics & Evolutionary Medicine

Dr. Yong-Gang Yao, Principal Investigator, Professor of Genetics and Director of Kunming Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences. Dr. Yao is working on the genetic basis and molecular mechanism of human diseases, in particular for Alzheimer's disease (AD), schizophrenia, and leprosy. His team also studies the role of mitochondria and autophagy in drug addiction, and biology of the Chinese tree shrew. Dr. Yao has published more than 210 peer-reviewed research articles and commentaries on SCI-indexed journals, including *Am J Hum Genet*, *Autophagy*, *Nat Commun*, *Alzheimers Dement* and *Proc Natl Acad Sci USA*. Many of his papers are highly cited, with a total citation time of 5557 and an h index of 39 (dated on Jan 10, 2019). Dr. Yao serves as association editor of *J Hum Genet* and *Infect Genet Evol*, academic editor of *PLoS ONE*, editorial board member of *J Genet Genomics*, *Cell Mol Neurobiol*, *J Alzheimers Dis* and *Sci Rep*, and editor-in-chief of *Zool Res*. He received many awards including the State Natural Science Award of China (second class).

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

学科组研究方向及 2018 年度主要研究进展

学科组致力于疾病机理的遗传机制与进化医学研究，深入开展神经和免疫系统相关疾病的遗传易感解析和机制探索；研究线粒体、自噬与疾病发病机制；同时，拓展和完善树鼩基础生物学的研究，开展树鼩品系创制和疾病动物模型建立等工作。

2018 年度的主要工作进展：

1. 利用二代测序技术，对云南麻风人群开展了系统的遗传分析，筛选到一个新的麻风易感基因 *HIF1A*，并确认了一个 *LACC1* 基因上的麻风易感重要风险位点。
2. 对我国极端早发及家族性 AD 患者进行了全外显子组测序，发现了一个强效的国人特异的稀有突变，突变携带者在年轻时即表现出脑结构与功能改变，且风险基因携带者的发病年龄提前约 5 年；功能实验显示该突变干扰淀粉样蛋白处理、免疫反应过程以及神经突触传递，进而影响 AD 的发生发展。
3. 发现线粒体呼吸链复合物 IV（细胞色素 c 氧化酶）的遗传变异通过调控相应基因的表达水平而影响 AD 病理变化，增加 AD 发病风险。

Research Fields and Progress in 2018

Our current research is focused on three major directions: i) Genetic basis and molecular pathogenesis of Alzheimer's disease (AD), schizophrenia, and leprosy; ii) Mitochondria, autophagy and drug addiction; iii) Biology of the Chinese tree shrew. We made the following progress in 2018:

1. We performed a systematic genetic analysis of individuals with and without leprosy from Yunnan Province, and identified *HIF1A* and *LACC1* as important risk genes for leprosy.
2. We performed whole exome sequencing of patients with early-onset and/or familial AD. A rare functional variant in the complement *C7* gene was enriched in AD. The risk allele contributes to the development of AD through its effect on amyloid-beta processing, immune activation, and synaptic transmission, which lead to structural and functional brain change.
3. We found that genetic variants in the cytochrome c oxidase-related genes regulate gene expression and confer susceptibility to AD in Han Chinese.

研究团队 (Research Team)

工作人员 (Laboratory Staff)

余丹丹 硕士 副研究员
Dandan Yu, Associate Professor
苏凌燕 博士 副研究员
Dr. Lingyan Su, Associate Professor
毕蕊 博士 副研究员
Dr. Rui Bi, Associate Professor
许凌 博士 副研究员
Dr. Ling Xu, Associate Professor
张登峰 博士 副研究员
Dr. Dengfeng Zhang, Associate Professor
范宇 博士 助理研究员
Dr. Yu Fan, Research Associate
武勇 博士 助理研究员
Dr. Yong Wu, Research Associate
罗荣灿 博士 助理研究员
Dr. Rongcan Luo, Research Associate
杨禄秀 本科 助理实验师
Luxiu Yang, Technician

研究生 (Graduate Students)

徐敏 Min Xu 曾春华 Chunhua Zeng
古天乐 TianLe Gu 闫忠江 Zhongjiang Yan
刘前进 Qianjin Liu 郑晓 Xiao Zheng
姚玉林 Yulin Yao 李慧龙 Huilong Li
李余 Yu Li
李桂瑜 Guiyu Li
阳静 Jing Yang
张金燕 Jinyan Zhang
郑全振 Quanzhen Zheng
苗莹 Ying Miao



神经精神疾病

罗雄剑, 博士, 研究员, 博士生导师, 神经精神疾病学科组负责人。中科院“百人计划”引进人才, 中组部第十一批“千人计划”青年人才(青年千人计划)入选者, 国家自然科学基金优秀青年基金获得者。主要从事神经精神疾病(主要集中在精神分裂症和抑郁症)的遗传机制和致病机理研究。利用整合组学方法, 对精神分裂症遗传机制进行了较为系统的研究并首次揭示新的精神分裂症易感基因 *CAMKK2*、*ZNF323*、*MKL1* 等。同时开展神经系统发育研究并发现 *Gata3* 和 *Lmo4* 在听神经系统发育中的重要作用。目前已在 *Nature Communications*、*Molecular Psychiatry* (2 篇)、*American Journal of Psychiatry*、*Schizophrenia Bulletin* (6 篇)、*Neuropsychopharmacology*、*Hum Mol Genet*、*The Journal of Neuroscience*、*British Journal of Psychiatry* 等国际知名期刊发表 SCI 论文 40 余篇。受邀担任 *Journal of Psychiatry and Mental disorders*、*Austin Psychiatry*、*Journal of Schizophrenia Research* 杂志编辑。

Neuropsychiatric Disorders

Dr. Xiong-Jian Luo, Principal Investigator, Professor of Genetics and Psychiatry, Kunming Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences. The Luo laboratory is dedicated to understand the genetic and pathophysiological mechanisms of neuropsychiatric disorders, focusing on schizophrenia (SZ) and major depressive disorder (MDD). As two of the most common mental diseases, SZ and MDD have a high mortality and significant long-term morbidity. Persons with SZ and MDD have a high risk for suicide, which is one of the leading causes of disability and death. Though SZ and MDD have a high prevalence and pose a severe risk to global health, currently there are no proven treatment options that can cure these diseases completely. Our work leverages the fields of genetics, genomics, bioinformatics, developmental biology, as well as basic neuroscience and neurobiology, to obtain a systems level understanding of SZ and MDD. We have pioneered the application of integrative omics in psychiatric genetics. Our ultimate goal is to pinpoint the causal variants and genes for SZ and MDD and to develop new therapeutics for these two devastating disorders.

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

研究团队 (Research Team)

工作人员 (Laboratory Staff)

刘杰伟 博士 助理研究员
Jiwei Liu, Research Associate
李 龙 硕士 研究实习员
Long Li, Research Assistant
霍永霞 硕士 研究实习员
Yongxia Huo, Research Assistant
黄 迪 硕士 助理实验师
Di Huang, Assistant Experimentalist

研究生 (Graduate Students)

李开琴 Kaiqin Li
马昌国 Changguo Ma
李世武 Shiwu Li
李晓艳 Xiaoyan Li
李一凡 Yifan Li
王俊阳 Junyang Wang
李 娇 Jiao Li
陈 蕊 Rui Chen

学科组研究方向及 2018 年度主要研究进展

学科组主要致力于精神疾病的遗传机制和致病机理研究。目前研究集中于精神分裂症和抑郁症的遗传机制及致病机理。2018 年度主要研究进展包括 (1) 整合组学研究揭示易感遗传变异可能通过调控 *GLT8D1*、*CSNK2B*、*AMLS1* 基因表达介导精神分裂症易感; 进一步功能实验揭示 *GLT8D1* 和 *CSNK2B* 调控神经干细胞增殖和分化; 电生理实验揭示 *GLT8D1* 和 *CSNK2B* 调控突触传递 (*Nat Commun*, 2018)。(2) 首次揭示精神分裂症可能的致病基因图谱, 并发现 6 个可能在精神分裂症中具有重要做的风险基因 (*CNTN4*, *GATAD2A*, *GPM6A*, *MMP16*, *PSMA4* 和 *TCF4*) (*Trnsal Psychiatry*, 2018)。(3) 通过大规模遗传研究, 首次发现了三个新的抑郁症风险基因座 (6q16.2, 12q24.31, 16p13.3), 暗示 *FBXL4*、*RSRC1* 基因在抑郁症发生中起作用 (*Neuropsychopharmacology*, 2018)。

Research Fields and Progress in 2018

The Luo laboratory is dedicated to understand the genetic and pathophysiological mechanisms of neuropsychiatric disorders, focusing on schizophrenia (SZ) and major depressive disorder (MDD). The progress in 2018 are as follows:

1. We identified *GLT8D1*, *CSNK2B*, *AMLS1* as schizophrenia risk genes through integrative analyses.
2. We depicted the landscape of plausible schizophrenia causal genes for the first time.
3. We identified three novel risk loci (6q16.2, 12q24.31, 16p13.3) for MDD and our study suggested that *FBXL4* and *RSRC1* may play a role in MDD.

转化基因组

李明，学科组负责人，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，并致力于将精神疾病的遗传学发现转化为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。通过对多种精神疾病遗传基础的系统研究，已从功能基因组学角度解析了多个基因组区域精神疾病易感基因的分子机制。目前主要研究遗传风险如何调控易感基因表达及功能，进而影响细胞表型、大脑功能乃至精神疾病的发生。同时，为了使研究结果与临床实践紧密结合，还研究精神疾病相关药物对易感基因的表达调控及作用机理，为精神疾病药物的改进及开发提供基础数据。担任 *Scientific Reports*、*Molecular Neuropsychiatry*、*Functional & Integrative Genomics*、*Journal of Psychiatry and Brain Science* 编委。



Translational Genomics

Ming Li Ph.D., Principal Investigator in charge of the Translational Genomics Group (TGG). Dr. Li has been funded by the Outstanding Youth Science Foundation and The 1000 Young Talents Program. His research mainly focuses on medical genetics, functional genomics and relevant molecular neurobiology of psychiatric disorders. He has been dedicated to translating research discoveries of genetics into clinical applications, so as to help effectively prevent and manage these mental illnesses. Dr. Li has led several functional genomics investigation projects, and has described the potential molecular mechanisms by which multiple genomic regions, that were found to confer susceptibility of particular psychiatric diseases, contributed to their onset and progression. Currently, the TGG are seeking to understand how genetic risk factors of psychiatric disorders affect expression and function of key susceptibility genes to alter cellular phenotypes, brain development and function, and thereby contribute to the pathogenesis of such illnesses. Meanwhile, Dr. Li is also interested in dissecting the molecular mechanisms underlying the effects of antipsychotics on genes associated with risk of the mental illnesses. These studies may help improve and develop therapeutic approaches for psychiatric disorders. Dr. Li now serves as the editorial board member for *Scientific Reports*, *Molecular Neuropsychiatry*, *Functional & Integrative Genomics*, and *Journal of Psychiatry and Brain Science*.

Email: limingkiz@mail.kiz.ac.cn

学科组研究方向及 2018 年度主要研究进展

双相情感障碍 (BPD) 是一类严重影响人类健康的重性精神疾病，遗传因素在其发病中起着重要作用，然而迄今为止针对该疾病的遗传学分析主要在欧洲人群中开展。为弥补人们对中国人 BPD 遗传基础认识的不足，我们在招募于中国大陆的 1,146 例 BPD 患者和 1,956 例对照中对可能的 BPD 风险位点进行了验证分析，并对 65 例汉族脑杏仁核组织进行了 mRNA 表达分析，以初步探索可能易感位点的功能后果。我们发现：1) BPD 风险遗传位点 rs174576 与 *FADS1* 基因的表达显著相关；2) *MAD1L1* 基因中两个独立的遗传位点与中国人 BPD 发病风险显著相关；3) 染色体 10q26.13 区域中的罕见变异 rs78089757 在亚洲人群中与 BPD 全基因组水平显著相关。这些研究填补了我国 BPD 遗传学研究的空白，亦为未来深入探索中国人 BPD 的生物学基础提供了资源保障。

Research Fields and Progress in 2018

Bipolar disorder (BPD) is a severe mental disorder causing significant public health problems. While studies in European subjects have proven the important roles of genetic risk factors in its pathogenesis, little is known about the genetic variations accounting for the risk of BPD in Han Chinese. We therefore recruited BPD patients and healthy individuals from mainland China and performed genome wide association analyses to examine the role of previously identified BPD relevant loci in its risk in Chinese populations. We also performed RNA-sequencing in human amygdala samples collected from Chinese donors to reveal the potential functional impact of the BPD risk loci. We observed that: 1) the BPD risk locus rs174576 identified in Europeans is also significantly associated with this disease in Han Chinese; 2) two independent loci within the *MAD1L1* gene are linked to the risk of BPD in Han Chinese; 3) the rare variation rs78089757 in the chromosome 10q26.13 region confers risk of BPD in our research subjects. Together, this study provides valuable information regarding the genetic foundation of BPD in Han Chinese.

研究团队 (Research Team)

工作人员 (Laboratory Staff)

常宏 博士 副研究员
Dr. Hong Chang, Associate Professor

肖潇 博士 助理研究员
Dr. Xiao Xiao, Assistant Professor

王路 硕士 研究实习员
Lu Wang, Research Assistant

研究生 (Graduate Students)

刘伟鹏 Weipeng Liu
李慧娟 Huijuan Li
杨智辉 Zhihui Yang
蔡欣 Xin Cai
赵丽娟 Lijuan Zhao
周丹阳 Danyang Zhou
孙晨婧 Chenjing Sun



肿瘤生物学

陈策实, 学科组负责人, 研究员, 博导, 中国科学院引进海外杰出人才, 云南省高端科技人才, 杰青(2013), 万人计划领军人才(2017), 云岭学者(2018), 享受国家政府特殊津贴。1994年毕业于南开大学获学士学位。1999年获中国科学院上海生物工程研究中心和药物研究所药理学博士学位。1999-2005年先后在美国 Virginia 大学和 Emory 大学从事博士后研究。2006起在 Albany 医学院细胞生物学和癌症研究中心任独立的助理教授、副教授。2010年全职回国工作。主要从事乳腺癌分子靶向治疗, 蛋白质泛素化修饰, 基因转录调控、癌症动物模型等转化医学研究, 先后在 *Nat Commun*, *J Clin Invest*, *Cancer Res* 等国际重要学术刊物发表了 80 多篇 SCI 论文, 被引用 3800 多次, H-index 35(Google Scholar)。被国际会议和研究所邀请作报告 300 多次, 同时被 10 多家机构邀请为评委(自然科学基金委医学部、科技部重点研发计划、国家奖励办二审专家), 受邀为近 30 个 SCI 期刊审稿, 担任 *JBC*、*Can Lett* 和 *Zoo Res* 编委, *Cancer Science* 副主编。

Cancer Biology

Ceshi Chen Ph.D., Principal Investigator, graduated from Nankai University in 1994, earned his Ph.D from Chinese Academy of Sciences (CAS) in 1999, accepted his postdoctoral training at University of Virginia and Emory University from 1999 to 2005, was appointed as Tenure Track Assistant/Associate Professor at Albany Medical College from 2006-2010, and was recruited to Kunming Institute of Zoology, CAS in 2010. His research is mainly focused on the breast cancer targeted therapy, protein ubiquitination, gene transcription, and cancer animal models. He published more than 80 SCI papers in *Nat Commun*, *J Clin Invest*, *Cancer Res*, and *Oncogene*. He has been invited to be reviewers for more than 10 funding agents and over 30 scientific journals. He is editorial board members for *JBC*, *Can Lett*, *Can Sci*, and *Zoo Res*.

Email: chenc@mail.kiz.ac.cn

研究团队 (Research Team)

工作人员 (Laboratory Staff)

刘蓉 博士 研究员
Dr. Rong Liu, Professor
蒋德伟 博士 副研究员
Dr. Dewei Jiang, Associate Professor
孔燕杰 博士 助理研究员
Dr. Yanjie Kong, Research Associate
周忠梅 大专 实验师
Zhongmei Zhou, Technician
杨传雨 硕士 实验师
Chuanyu Yang, Technician

研究生 (Graduate Students)

吴莹莹 Yingying Wu
王鑫晔 Xinye Wang
黄茂波 Maobo Huang
王海霞 Haixia Wang
杜光石 Guangshi Du
刘文婧 Wenjing Liu
邱婷 Ting Qiu
闻懿 Yi Wen
程卓 Zhuo Cheng
李秋晨 Qiuchen Li
戴学勤 Xueqin Dai
江秋韵 Qiuyun Jiang
曾丽 Li Zeng
任文龙 Wenlong Ren
骆瑶 Yao Luo

学科组研究方向及 2018 年度主要研究进展

学科组主要从事乳腺癌靶向治疗转化医学研究, 涉及干细胞、细胞周期、凋亡、迁移、蛋白质泛素化修饰, 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。2018 年度的主要工作进展包括: 1) 发现转录因子 KLF5 参与维持小鼠乳腺干细胞维持及乳腺发育; 2) 发现光辉霉素通过抑制 Sp1 抑制 KLF5 和三阴性乳腺癌; 3) 发现 miRNA153 通过靶向 HIF1A 和 ANGPT1 抑制乳腺癌血管新生; 4) 泛素连接酶 HECTD3 调控病原菌感染诱导 IFN- γ 产生机制。

Research Fields and Progress in 2018

We are interested in breast cancer targeted therapy, specifically in stem cell, cell cycle, apoptosis, protein ubiquitination, gene transcription, animal models, drug and biomarker discovery. Our major progresses in 2018 include:

- 1) Krüppel-like factor 5 is essential for mammary gland development and tumorigenesis.
- 2) Mithramycin A suppresses basal triple-negative breast cancer cell survival partially via down-regulating Krüppel-like factor 5 transcription by Sp1.
- 3) Hypoxia induces miR-153 through the IRE1 α -XBP1 pathway to fine tune the HIF-1 α /VEGFA axis in breast cancer angiogenesis.
- 4) miR-153 inhibits the migration and the tube formation of endothelial cells by blocking the paracrine of angiopoietin 1 in breast cancer cells.
- 5) HECTD3 mediates TRAF3 polyubiquitination and type I interferon induction during bacterial infection.

肿瘤信号转导

陈勇彬, 学科组负责人, 研究员, 博士生导师。主要研究方向: 肿瘤发生机制、干细胞多能性维持、抗肿瘤及提高干细胞功能新药筛选等。获中组部“青年千人计划”, 国家基金委优青, 科技部中青年科技创新领军人才, 云南省海外高层次人才, 云南省高端科技人才, 云南省科技进步(一等奖), 第七届云南省青年科技奖, 云岭产业技术领军人才等奖励和称号。在 *Nat Genet*, *Nat Commun*, *Cell Research*, *Genes & Dev*, *PNAS*, *PLoS Biol* 等国际主流杂志发表论著 30 余篇。已获得多个项目的经费资助: 中组部青年千人计划、国家基金委优青基金、国家自然科学基金面上项目、“973”计划项目(课题骨干 1 项)、云南省海外高层次人才项目、中科院先导项目等。担任国家自然科学基金委二审专家, 中组部“青年千人计划”二审专家, *Cancer Research*, *JBC*, *Cancer Letters*, *CDDis*, *PLoS One* 等杂志审稿人, 中国抗癌协会/细胞生物学会/病理生理学会/遗传学会常务青年委员, 云南省骨肉瘤专业委员会副主任委员, 云南省医师学会常务委员等。



Tumor Signaling Transduction

Prof. Yongbin Chen, Principal Investigator, Kunming Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences. The lab research is mainly focusing on identifying novel biomarkers for tumorigenesis and deciphering the underlying molecular mechanisms, using interdisciplinary methodology combining evolution, development and tumor biology. Research results have been published in high profile journals, such as *Nature Genetics*, *Nature Communications*, *Genes & Development*, *Developmental Cell*, *PLoS Biology*, *PNAS*, *Cell Research*, *Theranostics*, *Cell Death and Disease* and et al.

Email: ybchen@mail.kiz.ac.cn

学科组研究方向及 2018 年度主要研究进展

课题组整合利用进化生物学、发育生物学、基因组、转录组和蛋白组学等实验方法, 挖掘影响肿瘤发生发展的新分子并解析其调控机理, 结合云南省特色天然化合物文库, 针对特异靶点筛选抗肿瘤的先导化合物。

2018 年度的主要工作进展: 本课题组发现 Hedgehog (Hh) 信号通路关键分子 GRK5 在非小细胞肺癌中高表达, 抑制 GRK5 的表达可以显著抑制非小细胞肺癌肿瘤细胞的增殖、迁移和裸鼠移植瘤形成能力, 提示 GRK5 可以作为非小细胞肺癌治疗的药物靶点。和罗雄剑课题组合作, 用整合生物信息学方法发现通过调控 *GLT8D1*、*CSNK2B* 和 *ALMS1* 基因的表达介导精神分裂症易感, 并可参与调控胚胎神经干细胞的神经发生过程, 影响神经发育, 最终导致精神分裂症发生。以上研究内容为进一步深入解析精神分裂症的遗传机制提供了新思路, 同时支持了精神分裂症的神经发育假说, 为阐明精神分裂症的致病机理提供了重要的信息。

Research Fields and Progress in 2018

With integrative Biology, we try to excavate new molecules affecting the development of tumor and screen the anti-tumor pilot compound using the abundant natural compound library in Yunnan province.

We found GRK5 plays important role in cell proliferation and migration suggesting that GRK5 could be used as a drug target for the treatment of non-small cell lung cancer. By collaborating with Dr. Luo's group, we identify *GLT8D1* and *CSNK2B* are SCZ risk genes using an integrative genomic approach and that *GLT8D1* and *CSNK2B* knockdown affect neurogenesis. This study not only investigates how genetic variants contribute to SCZ risk through modulating gene expression, but also dissects the possible role of the identified genes in the pathophysiology of central nervous system.

研究团队 (Research Team)

工作人员 (Laboratory Staff)

杨翠萍 博士 研究员
Dr Cuiping Yang, Professor
刘维丽 秘书
Weili Liu, Secretary
江丽萍 助理研究员
Liping Jiang, Research Associate
赵兴桂 实验技术员
Xinggui Zhao, Technician

研究生 (Graduate Students)

刘 坤 Kun Liu
石玉林 Yulin Shi
聂 志 Zhi Nie
何姚梅 Yaomei He
徐培芳 Peifang Xu
吴梦鸽 Mengge Wu
蒋秀林 Xiulin Jiang
刘柏杨 Baiyang Liu
杜玲丽 Lingli Du
程文静 Wenjing Cheng
叶茸茸 Rongrong Ye
刘思呈 Sicheng Liu
吴奇胜 Qisheng Wu
海 丹 Dan Hai
韩燕飞 Yanfei Han
负 楚 Chu Yun



肿瘤干细胞生物学

赵旭东，学科组负责人，研究员，博士生导师，中国科学院昆明动物研究所所长兼类中心主任。实验室主要研究肿瘤干细胞特异性分子标记，研究其功能以及在癌症诊断和治疗中的应用；并建立基于肿瘤干细胞的高通量药物筛选平台，进行抗肿瘤药物的筛选；同时通过遗传工程等方法建立癌症动物模型，在动物模型和肿瘤干细胞平台研究基因在肿瘤发生发展中的作用。先后在 *Nat Cell Biol*、*Dev Cell*、*J Clin Invest*、*Nature*、*Cell Res*、*Cancer Res*、*Theranostics* 等杂志发表 SCI 论文近 30 篇。获得中组部千人计划和云南省高端技术人才等人才奖励。主持国家自然科学基金、中科院以及省科技厅等多个科研项目。

Tumor Stem Cell

Prof. Xudong Zhao, Principal Investigator and Director, Key Lab of Animal Models and Human Disease Mechanisms, Kunming Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences. Dr. Zhao's lab focuses on characterizing the molecular signature of tumor stem cell and developing

new potential diagnosis and therapeutic target for cancer research, establishing a high-throughput screening system which can be used to screen the anti-cancer drugs, generating new animal models of cancer. Dr. Zhao has published 30 papers in *Nat Cell Biol*, *Dev Cell*, *J Clin Invest*, *Nature*, *Cell Res*, *Cancer Res*, *Theranostics* etc. Dr. Zhao has been awarded the Central Organization Department "thousand people plan" and got the High-end technical talent reward in Yunnan province. Headed research projects of NSFC, CAS, and Yunnan Science Bureau.

Email: zhaoxudong@mail.kiz.ac.cn

研究团队 (Research Team)

工作人员 (Laboratory Staff)

严兰珍 硕士 高级实验师
Lanzhen Yan, Senior Experimentalist
杨东 博士 助理研究员
Dr. Dong Yang, Research Assistant
孙彬 博士 助理研究员
Dr. Bin Sun, Research Assistant
戴红娟 硕士 科秘书
Hongjuan Dai, Secretary

博士后 (Postdoctoral Fellow)

涂秋 Qiu Tu
周霞 Xia Zhou

研究生 (Graduate Students)

李仕容 Shirong Li
崔潇月 Xiaoyue Cui
祁士钢 Shigang Qi
包爱娟 Aijuan Bao
刘秀云 Xiuyun Liu
齐华新 Huaxin Qi
陈新茹 Xinru Chen
李国蒙 Guomeng Li
王恩娜 Enna Wang
刘昱辰 Yuchen Liu

学科组研究方向及 2018 年度主要研究进展

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

2018 年度主要工作进展：

1) 发现 HUWE1 通过下调 P53 来调控非小细胞肺癌的发生；2) 发现以 *CDKN2A* 和 *TP53* 为特征基因的一种更为简单的分型方法，同时我们模拟人类遗传突变特点建立了对应的小鼠胶质母细胞瘤模型，其表达谱也呈现出与人类类似的聚类特点；3) 成功构建了基于衰老细胞的高通量药物筛选平台，并筛选到了一批具有选择性杀伤衰老细胞能力的中药组分；4) 与本所天然药物功能蛋白质组学研究组合作，发现抗菌肽 LZ1 可通过结合细胞膜上的核仁素导致细胞自噬性死亡。

Research Fields and Progress in 2018

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

The main research process in 2018:

1. The HUWE1-P53 axis controls the development of Non-Small Cell Lung Cancer;
2. Establishment of a new subtyping method for GBM based on the genetic alterations of *CDKN2A* and *TP53* genes and generate the new animal models matching this stratification.
3. We screened several traditional Chinese medicine compounds with selective ability to kill senescent based on our high-throughput screening system.
4. Collaborate with Functional Proteomics of Natural Medicines groups, we found that LZ1 binding triggers degradation of surface-expressed nucleolin and induction of autophagy, which maybe a promising therapeutic agent against pancreatic cancer.

分子免疫药理学

郑永唐, 学科组负责人, 研究员, 博士生导师, 学科组围绕艾滋病及新发感染性传染病防治等国家重大战略需求, 开展基础性、前瞻性和应用性的研究。至今在 *PNAS*、*Mol Biol Evol*、*Nat Commun*、*AIDS*、*Nucleic Acids Res*、*J Immunol*、*Retrovirology* 等刊物发表 SCI 收录论文 283 篇, 被 SCI 引用 5148 次, h 指数 =36。主编和副主编专著各 1 部, 参编专著 14 部。申请和合作申请 53 个专利, 获国际专利授权 2 项, 国家专利授权 32 项。获国家及省部级奖 7 项, 其中国家科技进步二等奖 1 项 (排名第 2)、云南省科技进步奖一等奖和自然科学奖二等奖各 1 项 (排名第 1)。培养博士后 3 名, 博士 30 名, 硕士 37 名。

Molecular Immunopharmacology

Prof. Yong-Tang Zheng, Principal Investigator. Prevention and control of AIDS and emergency infectious diseases is the major national strategic needs. Our group is mainly focused on studies of AIDS and emergency infectious diseases. Seventeen book chapters and 283 SCI papers have been published in *PNAS*, *Mol Biol Evol*, *Nat Commun*, *AIDS*, *Nucleic Acids Res*, *J Immunol*, *Retrovirology*, ect. The SCI papers are cited with a total citation time of 5148 and an h index of 36. Application and joint applications for 53 patents, 34 patents authorized. One national awards and seven provincial and ministerial level award were gained, including The 2nd Class prize of The State Scientific and Technological Progress Award, The 1st Yunnan province Science and Technology Progress Award and The 2nd Natural Science Award. 30 students obtained PhD and 37 students obtained Master degree.

Email: zhengyt@mail.kiz.ac.cn.



学科组研究方向及 2018 年度主要研究进展

本学科组主要从事抗 HIV 药物、AIDS 灵长类动物模型、宿主病毒限制因子、湄公河地区 HIV 跨境传播的分子流行病学以及新发传染病的致病机理及防治等研究。2018 年度主要工作进展包括: 1) 首次建立 SIVmac239 感染北平顶猴 AIDS 动物模型, 发现北平顶猴比猕猴有更好的 CD4+ T 细胞稳态; 2) 建立 HIV-1NL4-R3A 和 stHIV-1sv 感染北平顶猴艾滋病动物模型, 发现病毒在北平顶猴体内亦呈低水平持续性复制; 3) 揭示猕猴 amTRIM5 α 和 amTRIMCyp 协同限制 HIV-1 复制的作用机制; 4) 发现 HIV-1 新靶点小分子药物候选物 SJP-L-5; 5) 揭示云南省境内缅甸籍 IDUs 在 HIV-1 跨境传播中的作用。6) 参与项目喜获 2017 年度国家科学技术进步二等奖。2018 年度共发表 20 篇 SCI 论文, 申请专利 3 项, 抗 HIV 新药赛拉诺韦 (Thioraviroc) 已申报临床试验批件。

Research Fields and Progress in 2018

We are interested in studies of new anti-HIV drugs, HIV/AIDS non-human primate animal models, pathogenesis of AIDS, molecular epidemiology of HIV-1 and prevention and control of emergency infectious diseases. Our major progresses in 2018 include: 1) we firstly established SIVmac239-infected northern pig-tailed monkeys (NPMs) AIDS models and found NPMs maintain superior CD4+ T cell homeostasis during SIVmac239 infection than ChRMs; 2) we established HIV-1NL4-R3A and stHIV-1sv -infected NPMs models; 3) we found that interaction of TRIMCyp and TRIM5 α from assam macaques leads to a functional trade-off between HIV-1 and N-MLV inhibition; 4) we found a novel anti-HIV compound SJP-L-5 that targeting cPPT flap; 5) we found that Burmese injecting drug users in Yunnan play a pivotal role in the cross-border transmission of HIV-1 in the China-Myanmar border region; 6) The 2nd Class prize of The State Scientific and Technological Progress Award was gained. In 2018, 20 SCI papers have been published, 3 patents were applied, and anti-HIV new drug Thioraviroc has been applied for clinical trial.

研究团队 (Research Team)

工作人员 (Laboratory Staff)

庞伟 博士 副研究员
Dr. Wei Pang, Associate Professor
杨柳萌 硕士 副研究员
Liumeng Yang, Associate Professor
肖裕 博士 副研究员
Dr. Yu Xiao, Associate Professor
田仁荣 博士 助理研究员
Dr. Renrong Tian, Research Associate
刘丰亮 博士 助理研究员
Dr. Fengliang Liu, Research Associate
罗荣华 硕士 实验师
Ronghua Luo, Experimentalist

博士后 (Postdoctoral Fellow)

郑宏毅 Hongyi Zheng

研究生 (Graduate Students)

连晓东 Xiaodong Lian
宋天章 Tianzhang Song
罗梦婷 Mengting Luo
黄旭升 Xusheng Huang
王雪卉 Xuehui Wang
姚债文 Zhaiwen Yao
范雪刚 Xuegang Fan
黄文武 Wenwu Huang
路莹 Ying Lu
林亚龙 Yalong Lin
陈秀秀 Xiuxiu Chen
何晓妍 Xiaoyan He
辛榕 Rong Xin
叶梅 Mei Ye



基因调控与表观遗传

周巨民，学科组负责人，研究员，博士生导师，2011年中科院“百人计划”引进人才。1995年于美国 MD Anderson Cancer Center 获得博士学位；1995-2000 年在美国加州大学 Berkeley 分校做博士后研究；2000-2007 年在美国 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。并为 *Molecular Cell*、*Developmental Cell*、*MCB*、*PNAS*、*Development* 等杂志审稿。

Epigenetics and Gene Regulation

Prof. Jumin Zhou, Principal Investigator, earned his Ph.D. from University of Texas MD. Anderson Cancer in 1995, accepted his postdoctoral training at University of California at Berkeley from 1995-2002 was appointed as Tenure Track Assistant/Associate Professor at University of Pennsylvania, The Wistar Institute from 2000-2012, and was recruited to Kunming Institute of Zoology, CAS in 2011. He is interested the role of CTCF in genome stability, the epigenetic basis in viral host interactions and animal models of viral infection. His research work appeared in *Cell*, *Molecular Cell*, *Genes Development*, *PNAS*, *Development*, *Developmental Biology*, *MCB*, *J Virology* and *Genome Research*.

Email: zhoujm@mail.kiz.ac.cn

研究团队 (Research Team)

工作人员 (Laboratory Staff)

李丽红 博士 助理研究员
Dr. Lihong Li, Research assistant
郎丰超 博士 助理研究员
Dr. Fengchao Lang, Research assistant
胡本霞 博士 助理研究员
Dr. Benxia Hu, Research assistant
陈桂俊 硕士 实验师、秘书
Guijun Chen, Technician, Secretary
杨丽萍 硕士 实验师、秘书
Liping Yang, Technician, Secretary
郑文海 硕士 实验师
Wenhai Zheng, Technician

研究生 (Graduate Students)

王二林 Erlin Wang
郑文海 Wenhai Zheng
叶云双 Yunshuang Ye
张维 Wei Zhang
蔡婉芷 Wanzhi Cai
杨明侠 Mingxia Yang
杨科 Ke Yang
薛茹冰 Rubing Xue

学科组研究方向及 2018 年度主要研究进展

课题组主要研究方向包括：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) 一种新的基因表达调控元件 - 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) 单纯疱疹病毒感染的动物模型和感染机制。5) 利用果蝇模型研究人类长寿基因的作用机制。

2018 年的主要研究进展包括：1) 发现果蝇多梳响应元件 Ubx PRE 介导的基因抑制通过 transvection 顺式绕过 Fab-8 绝缘子。2) 发现利用模式生物果蝇稳定差异表达的某些基因如 *atg18a* (WIPI1 在果蝇中的同源基因) 可以延长果蝇的寿命。

Research Fields and Progress in 2018

We are interested in: 1) How epigenetic regulator CTCF participates in DNA damage repair and maintains genomic stability. 2) How the promoter targeting sequence, PTS functions to mediate long range gene activation and overcoming insulators. 3) Epigenetic and transcriptomic analyses of viral infection and the regulation native immunity. 4) Animal model (tree shrew) of Herpes Simplex virus infection. 5) Study how human longevity genes extend life span in *Drosophila*.

Major research progresses in 2018 include: 1) The Ubx polycomb response element bypasses Fab-8 via *cis* transvection in *Drosophila*. Here, we studied the chromatin barrier activity of Fab-8 and found that it blocks the silencing effect of the Ubx PRE, but the block also depends on the zygosity of the transgene. This study highlights a role of homologous chromosome pairing in the regulation of gene expression in the *Drosophila* genome.

2) Centenarian specific genes extend *Drosophila* life span. Centenarians are excellent subjects to study the mechanisms of human longevity. In collaboration with the Kong laboratory, we studied centenarian specific gene and whether they play a causative role in aging. We found that several lysosomal autophagic genes that are over expressed in long lived individuals also extend *Drosophila* life span. This study suggested that the enhanced waste-cleaning activity via autophagy may be because, rather than effect of extended life span, and it may serve as a conserved mechanism to prolong the lifespan from *Drosophila* to humans.

病原菌感染与宿主免疫

齐晓朋, 学科组负责人, 研究员, 博士生导师, 中国科学院“百人计划”引进人才。2006年, 浙江大学生命科学学院获得遗传学博士学位; 2007年开始, 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。主要从事免疫细胞增殖、分化调控的分子机理, 病原体感染诱导的宿主免疫机制和慢性炎症发生内在机理研究。近五年来, 围绕病原体感染与宿主免疫领域以第一和通讯作者(含共同通讯)发表SCI论文9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。



Infectious Diseases and Immunology

Prof. Xiaopeng Qi, Principal Investigator, obtained his Ph.D from Zhejiang University in 2006, completed his postdoctoral training at Texas Tech University, Indiana University, National Jewish Health and St. Jude Children's Research Hospital from 2007 to 2016, and was recruited to Kunming Institute of Zoology, CAS in 2015. His research is mainly focused on the infectious diseases and innate immune response including production and function of Type-I interferon, inflammasome activation, autophagy and lysosomal biogenesis in response to pathogenic infection. He published more than 20 SCI papers in prestigious journals, such as *Nature*, *Immunity*, *Nature Immunology*, *J Clin Invest*, *Journal of Experimental Medicine*, *Cell death and differentiation*, *Molecular Biology and Evolution* and *Mucosal Immunology*.

Email: qixiaopeng@mail.kiz.ac.cn

学科组研究方向及 2018 年度主要研究进展

学科组主要从事 I 型干扰素在病原微生物感染和慢性炎症疾病模型中的产生和作用机制, 主要利用耐药性病原菌, 烈性胞内菌, 虫媒病毒感染以及过敏原和污染物暴露等引起的慢性肺部炎症疾病。研究包括 I 型干扰素产生, 信号传递, 炎症小体激活, 溶酶体自噬, 表观遗传调控, 免疫细胞发育、分化及迁移, 炎症发生机制等。2018 年度的主要工作进展包括: 1) 发现 HECTD3 在宿主的先天免疫反应中发挥极其重要作用, *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胞内复制病原菌的感染抗性, 主要通过限制了胞内菌的体内传播和扩散。内在机制结果显示 HECTD3 介导了 TRAF3 K63 链多聚泛素化促进了 I 型干扰素的产生。*Hectd3* 基因缺失的巨噬细胞在弗朗西斯菌感染条件下显著降低了 I 型干扰素信号途径诱导的基因表达, 特定 ligands 的激活结果表明 TRIF 和 STING 依赖的 I 型干扰素产生路径主要受到 HECTD3 蛋白的调控。2) 在蚊媒介导的寨卡病毒感染致病机制和宿主免疫抵抗机制研究方面发现蚊子的唾液腺蛋白 LTRIN 可以通过抑制宿主的早期免疫反应进而促进寨卡病毒的感染。

Research Fields and Progress in 2018

The molecular mechanisms of innate immune response during bacterial and viral infection and chronic inflammatory lung disease are the main focus of our research. Type I interferons are critical for host defense against pathogenic infection and the pathogenesis of allergic asthma and pulmonary inflammation. However, detailed mechanisms underlying the type I interferon production and intrinsic activity have remained elusive. Our major research progress and achievements include: (1) We found that mice deficient in E3 ligase gene *Hectd3* remarkably increased host defense against infection by intracellular bacteria *F. novicida*, *Mycobacterium*, and *Listeria* by limiting bacterial dissemination. In the absence of HECTD3, type I IFN response was impaired during bacterial infection. HECTD3 regulated type I IFN production by mediating K63-linked polyubiquitination of TRAF3 at residue K138. The catalytic domain of HECTD3 regulated TRAF3 K63 polyubiquitination, which enables TRAF3-TBK1 complex formation. (2) We developed animal model and examine the mechanisms underlying mosquito saliva protein promoting ZIKV infection, and examined the saliva protein LTRIN in facilitating ZIKV infectivity in vivo and in vitro through interfering LTbR signaling.

研究团队 (Research Team)

工作人员 (Laboratory Staff)

徐涛 博士 副研究员
Dr. Tao Xu, Associate Professor
冷小鹏 硕士 研究助理
Xiaopeng Leng, Research Assistant

研究生 (Graduate Students)

郭晓敏 Xiaomin Guo
王朝明 Chaoming Wang
郭宇 Yu Guo
董锭 Ding Dong



脂类代谢与疾病

梁斌，学科组负责人，研究员，博士生导师。2010年入选中科院“百人计划”，承担中科院知识创新工程项目、国家自然科学基金-云南省联合基金和面上项目等。主要从事脂肪储存调控机制和脂类功能研究，探索肥胖症、糖尿病等代谢性疾病的发病机制。利用秀丽线虫为模式生物，通过遗传、生物化学、基因组学、脂质组学等技术和方法研究阐述脂肪储存的调控机制。同时，创建代谢性疾病（如糖尿病）树鼯模型，为新药的研发和筛选奠定基础。在 *Cell Metabolism*、*Nature Communications*、*Journal of Lipid Research*、*BBA-Molecular and Cell Biology of Lipids*、*Am J Physiol Endocrinol Metab*、*Genetics* 等刊物上发表 SCI 论文 20 余篇。

Lipid Metabolism and Diseases

Dr. Bin Liang, Principal Investigator, Professor of Genetics and Director of Kunming Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences. Dr. Liang's lab focus on the mechanism of regulation of fat storage and the roles of lipids in pathogenesis of obesity, diabetes, and other metabolic diseases. By means of *genetics*, *biochemistry*, *genomics* and *lipidomics*, the regulation of fat storage was investigated on *C. elegans*. Meanwhile, metabolic diseases models including diabetes on tree shrew were also established, which will lay the foundation for developing new drugs. Up yet, he has published more than 20 peer-reviewed research articles on SCI-indexed journals, including *Cell Metabolism*, *Nature Communications*, *Journal of Lipid Research*, *BBA-Molecular and Cell Biology of Lipids*, *Am J Physiol Endocrinol Metab*, *Genetics*.

Email: liangb@mail.kiz.ac.cn

Website: http://sourcedb.kiz.cas.cn/zw/zjrc/201008/t20100831_2936831.html

研究团队 (Research Team)

工作人员 (Laboratory Staff)

王彦利 博士 助理研究员

Dr. Yanli Wang, Research Associate

张静静 博士 助理研究员

Dr. Jingjing Zhang, Research Associate

张林强 博士 助理研究员

Dr. Linqiang Zhang, Research Associate

常青 硕士 秘书

Qing Chang, Secretary

李成斌 硕士 研究实习员

Chengbin Li, Research Assistant

研究生 (Graduate Students)

谭潇琼 Xiaoqiong Tan

朱厅厅 Tingting Zhu

徐秀梅 Xiumei Xu

李春霞 Chunxia Li

李会琴 Huiqin Li

詹铭锋 Mingfeng Zhan

学科组研究方向及 2018 年度主要研究进展

学科组的研究主要围绕在脂滴生物学、脂代谢相关疾病的发病机理、代谢性疾病灵长类动物模型及减肥降脂药物的筛选和作用机理等方面，2018 年度主要取得以下两个方面的进展：

1. 核仁应激导致脂肪积累及其机理

以秀丽线虫为模型，发现破坏核糖体发生过程会导致核仁应激。核糖体蛋白 RPL11/RPL5 响应核仁应激，把信号传递给转录因子 PHA-4/FOXA，增强 PHA-4 与脂肪合成基因 *pod-2*（编码乙酰辅酶 A 羧化酶）、*fasn-1*（编码脂肪酰合成酶）和 *dgat-2*（编码二脂酰甘油酰基转移酶）的结合及转录表达，进而促进脂肪合成和积累。增加的脂肪积累有助于线虫抵抗饥饿。

2. 自发糖尿病猕猴代谢转变新进展

从 2000 多只猕猴中成功筛选出一批自发性肥胖和自发性糖尿病猕猴，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。

Research Fields and Progress in 2018

The research areas of our team are lipid droplets, lipid metabolism and drug screening for weight lose. In 2018, we made achievements in the following areas:

1) PHA-4/FoxA senses nucleolar stress to regulate lipid accumulation in *Caenorhabditis elegans*

Nucleolar stress is triggered by perturbation of pre-rRNA transcription and processing, activates PHA-4 expression, which is mediated by RPL-11./RPL-5 in *C. elegans*. PHA-4 subsequently binds to and transactivates the expression of the lipogenic genes *pod-2* encoding acetyl-CoA carboxylase, *fasn-1* encoding fatty acid synthase, and *dgat-2* encoding diacylglycerol O-acyltransferase 2. Upregulated POD-2, FASN-2, and DGAT-2 expression further promotes the biosynthesis of fatty acids and triacylglycerol (TAG), leading to excessive lipid accumulation. Furthermore, the increased lipid accumulation promotes worm survival under starvation.

2) Metabolic transition in spontaneous obese monkey

Based on screening among more than 2000 rhesus monkeys and the following proteomics, our study may reveal a distinct metabolic transition from fatty acids -oxidation in obese monkey to BCAA degradation in diabetic monkeys.

生物毒素与人类疾病

张云, 1963 年生, 华东理工大学本科毕业, 中国科学院和法国巴斯德研究所合培博士。现任研究所学科组负责人, 研究员, 博士生导师, 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毒理学专业委员会主任; 国际生物毒素学会会刊“*Toxicon*”编委, 国家核心期刊“*动物学研究*”副主编, 云南省“云岭学者”。长期立足于动物蛋白肽类生物活性分子与功能多样性, 开展以动物活性蛋白多肽为分子探针, 以其作用靶点和分子机制为基础和线索, 最终为解析人体生理病理机制提供科学依据。先后在 *PNAS*、*Cell Mol Life Sci*、*J Thromb Haemosta*、*J Proteom Res*、*J Biol Chem*、*Antimicrob Agents Chemother*、*J Med Chem*、*J Infect Dis* 等国际知名杂志发表多篇高水平研究论文, 目前已被引用 1100 余次。已培养博士、硕士研究生 60 余名。



Biotoxins and Human Diseases

Prof. Yun Zhang, born in 1963, obtained bachelor's degree in East China University of Science and Technology and PhD in Kunming Institute of Zoology and Pasteur Institute in France. Now he is the principle investigator, doctoral supervisor and the director of the academic committee of KIZ, CAS. The director of Asia-Pacific director of International Society of Biological toxins, director of the Professional Committee of Biotoxins of Chinese Society of Toxicology, editorial board member of International Society for Biological toxins journal “*Toxicon*”, the deputy editor of national core journals “*Zoological Research*”, “YunLing Scholar” of Yunnan province. The research of his lab is mainly focused on deciphering human physiological and pathological mechanisms by using animal-derived bio-active peptides and proteins as the molecular probes. He published a lot of high-quality papers in *PNAS*, *Cell Mol Life Sci*, *J Thromb Haemosta*, *J Proteom Res*, *J Biol Chem*, *Antimicrob Agents Chemother*, *J Med Chem*, *J Infect Dis*. Over 60 students got MSc or PhDs.

Email: zhangy@mail.kiz.ac.cn

学科组研究方向及 2018 年度主要研究进展

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

2018 年度的主要工作进展:

- 1) 以少棘蜈蚣为研究对象, 揭示了动物生理元件与毒素的一致性。
- 2) 发现宿主来源的孔道形成蛋白复合物 $\beta\gamma$ -CAT 可激发无疤痕组织损伤修复。
- 3) 对 $\beta\gamma$ -CAT 的作用靶点及作用机制进行了深入的研究, 最终确定细胞表面的酸性糖鞘脂可作为该复合物作用分子并介导了其入膜, 内吞入胞及寡聚化等过程。

Research Fields and Progress in 2018

We are interested in the following two aspects: Firstly, deciphering the human diseases mechanisms by using animal active proteins or peptides as the natural probes. Secondly, exploring the new type animal toxins and developing them into clinical drugs.

The main research process in 2018:

- 1) We have revealed that the consistency between animal physiological elements and toxins from the centipede (*Scolopendra subspinipes mutilans*).
- 2) $\beta\gamma$ -CAT, a host derived pore-forming protein complex, has been found play important roles in scar-free tissue repair.
- 3) The detailed study to the targets and molecular mechanisms of $\beta\gamma$ -CAT revealed that the acidic glycosphingolipids of cell surface were the action molecules of $\beta\gamma$ -CAT and mediated the membrane binding, endocytosis and oligomerization of $\beta\gamma$ -CAT.

研究团队 (Research Team)

工作人员 (Laboratory Staff)

李文辉 博士 副研究员
Dr. Wenhui Li, Associate Professor
郭小龙 博士 助理研究员
Dr. Xiaolong Guo, Assistant Professor
王惠芬 秘书
Huifen Wang, Secretary

研究生 (Graduate Students)

叶臣君 Chenjun Ye
刘 龙 Long Liu
兰新强 Xinqiang Lan
邓成捷 Chengjie Deng
王齐权 Qiquan Wang
刘令珍 Lingzhen Liu
史志宏 Zhihong Shi
李畅胜 Changsheng Li
郭 强 Qiang Guo
梁津旸 Jinyang Liang
段娅立 Yali Duan
潘 飞 Fei Pan
卞显玲 Xianling Bian
林 博 Bo Lin
赵 重 Zhong Zhao
陆慧娟 Huijuan Lu
张良玉 Liangyu Zhang
赵 琳 Lin Zhao



天然药物功能蛋白质组学



赖仞，学科组负责人，研究员，博士生导师，中国科学院昆明动物研究所副所长，国家杰出青年基金获得者，万人计划领军人才，云南省科技领军人才，云南省活性多肽研究与利用重点实验室主任，云南省天然活性多肽工程实验室主任，*J Venom Res* 副主编。主要从事天然药物来源的活性多肽与活性蛋白质组学、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*、*FASEB J*、*Allergy*、*Plos Biology*、*J Control Release*、*Free Radic Biol Med*、*PNAS* 等刊物发表论文 170 余篇，申请发明专利 90 多项。曾获国家技术发明二等奖、全国创新争先奖、云南省自然科学一等奖 2 项，已培养研究生 40 余名。

Functional Proteomics of Natural Medicines

Prof. Ren Lai, Principal Investigator, Assistant Director, Kunming Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences, Winner of National Outstanding Youth Fund, Ten Thousand Talent Program, Science and Technology Leader in Yunnan Province, Director of Key Laboratory of Bioactive Peptides of Yunnan, Director of Engineering Laboratory of Natural Bio-active Peptide of Yunnan and Deputy Editor of *J Venom Res*. His research is mainly focused on peptideomics and proteomics of natural medicines, functions and mechanisms of bioactive peptides and proteins, structural modification of native peptides/proteins and drug research and development. More than 170 papers have been published in *Immunity*, *Chem Rev*, *Nat Immunol*, *Mol Cell Proteomics*, *Nat Commu*, *FASEB J*, *Allergy*, *Plos Biology*, *J Control Release*, *Free Radic Biol Med* and *PNAS*. He has applied for more than 90 patents. He is winner of Second National Technology and Invention Award, Innovation Award and First Yunnan Province Natural Science Award. He has directed more than 40 graduate students.

Email: rlai@mail.kiz.ac.cn

研究团队 (Research Team)

工作人员 (Laboratory Staff)

吕秋敏 博士 副研究员
Dr. Qiumin Lv, Associate Professor
张治业 博士 副研究员
Dr. Zhiye Zhang, Associate Professor
杨仕隆 博士 副研究员
Dr. Shilong Yang, Associate Professor
靳林 博士 副研究员
Dr. Lin Jin, Associate Professor
李东升 高级工程师
Dongsheng Li, Senior Engineer
王淦 博士 助理研究员
Dr. Gan Wang, Assistant Professor
郝雪 博士 助理研究员
Dr. Xue Hao, Assistant Professor
段自磊 博士 助理研究员
Dr. Zilei Duan, Assistant Professor
申传斌 博士 助理研究员
Dr. Chuanbin Shen, Assistant Professor
罗雷 博士 助理研究员
Dr. Lei Luo, Assistant Professor
李博文 博士 助理研究员
Dr. Bowen Li, Assistant Professor
龙承波 硕士 研究实习生
Chengbo Long, Research assistant

研究生 (Graduate Students)

韩亚蓝 Yalan Han	陆先翠 Xiancui Lu
张旻 Ming Zhang	程若梅 Ruomei Chen
陈雪 Xue Chen	方鸣谦 Mingqian Fang
James Mwangi	罗安娜 Anna Luo
张兴龙 Xinglong Zhang	张浩 Hao Zhang
龙爱琳 Ailin Long	殷一珠 Yizhu Yin
唐小芄 Xiaopeng Tang	赵启钰 Qiju Zhao
王云飞 Yunfei Wang	Peter Peter Muiruri
Zhanerik Sgynykul	常佳佳 Jiajia Chang
许宏宏 Kuanhong Xu	刘明 Ming Liu
廖祉亦 Zhiyi Liao	邱欢 Huan Qiu
吴飞龙 Feilong Wu	王菁菁 Jinjin Wang

学科组研究方向及 2018 年度主要研究进展

学科组主要从事天然药物功能蛋白质与多肽组学研究，涉及天然药物来源的活性多肽/蛋白结构、功能、作用机制基础、应用研究及人类疾病机理研究。2018 年度的主要工作进展包括：1) 蜈蚣中毒机制与药物干预研究。发现蜈蚣毒液中钾离子通道 KCNQ 抑制剂毒素 SsTx 通过阻断 KCNQ 导致猎物大脑、肺及心脏功能障碍。为该疾病提供了治疗手段 (瑞替加滨) (*PNAS* 2018); 2) 虫媒病原传播机制与免疫抑制候选药物分子研究。发现埃及伊蚊唾液腺多肽 LTRIN 通过抑制淋巴毒素 β 受体信号通路协助寨卡病毒传播 (*Nat Immunol* 2018); 3) 树鼯耐受辛辣食物的分子机制。芦子藤中的辣椒素类似物 Cap2 分子作为树鼯 TRPV1 579 位点突变的环境压力，降低树鼯对辛辣食物的敏感性，使树鼯具有更为广泛的食谱从而获得更强的生存适应能力 (*Plos Biology* 2018); 4) “有毒动物捕食与防御的分子策略”获得 2018 年度云南省自然科学奖一等奖; 5) 利用金环蛇毒抗菌肽 BF-30 研发新型抗感染药物，获批批件号 CXHL1700235、化药 1.1 类) I-III 期临床试验。

Research Fields and Progress in 2018

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

Main progresses in 2108: 1) Research on the mechanism of centipede poisoning and drug intervention. The potassium channel KCNQ-inhibiting toxin SsTx in centipede venom caused brain, lung and heart dysfunction by blocking KCNQ. It provides a therapeutic tool for this kind of disease (*Retegabine*) (*PNAS* 2018); 2) Transmission mechanism of insect-borne pathogens and research of immunosuppressive candidate drugs. It was found that the salivary gland peptide LTRIN of *Aedes aegypti* assisted the transmission of ZIKA by inhibiting lymphotoxin-beta receptor signaling pathway (*Nat Immunol* 2018); 3) The molecular mechanism of tree shrew's tolerance to spicy food. The capsaicin analogue, as the environmental pressure of TRPV1 579 mutation in tree shrews, reduces the sensitivity of tree shrews to spicy food, and enables tree shrews to have a wider diet, thus gaining a stronger survival adaptability (*Plos Biology* 2018); 4) *Molecular Strategy of Predation and Defense of venomous Animals* won the first prize of Yunnan Natural Science Award in 2018; 5) A new anti-infective drug based on the antimicrobial peptide BF-30 from the venom of *Bungarus aureus* was approved by CFDA for Phase I-III clinical trial (CXHL1700235, Class 1.1).

离子通道结构功能疾病机理及药物研发

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



Ion Channel Structure, Function, Channelopathy and Drug Discovery

Prof. Jian Yang, Principal Investigator, Director of Ion Channel Research and Drug Development Center (ICDC), Professor in the Department of Biological Sciences at Columbia University. Main research interests are to (1) study the structure, function and regulation of voltage-gated calcium channels (VGCCs) and transient receptor potential (TRP) channels, using a combination of approaches including molecular biology, biochemistry, cell biology, patch-clamp, X-ray crystallography and confocal imaging; (2) Elucidate, at the molecular, cellular and animal levels, the pathogenic mechanisms of human diseases (including Alzheimer's disease, autism and polycystic kidney disease) that are caused by or associated with mutations and/or dysfunction of VGCCs and TRP channels; (3) Search for active natural compounds and develop drugs targeting these channels using various screening techniques (including fluorescence-based high throughput screens). Research papers have been published in journals such as *Physiol Rev*, *Nature*, *Nat Neurosci*, *Neuron* and *PNAS*.

学科组研究方向及 2018 年度主要研究进展

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

2018 年度的主要工作进展:

- 1) 发现中药蜘蛛香中新颖 N 型钙通道抑制剂
- 2) 发现欧洲民间草药南欧大戟中新颖钾通道 Kv1.3 抑制剂

Research Fields and Progress in 2018

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

Main research progresses in 2018:

- 1) Discovery of novel inhibitors of N-type voltage-gated calcium channels from *Valeriana jatamansi*.
- 2) Discovery of novel inhibitors of Kv1.3 voltage-gated potassium channels from *Euphorbia peplus*.

研究团队 (Research Team)

海外团队 (Overseas PI)

杨建 研究员

Prof. Jian Yang

周鸣 研究员

Prof. Ming Zhou

工作人员 (Laboratory Staff)

张风雷 硕士 高级工程师

Fenglei Zhang, Senior Engineer

年寅 博士 助理研究员

Dr. Yin Nian, Assistant Professor

王树 博士 研究员

Dr. Shu Wang, Professor

研究生 (Graduate Students)

胡金升 Jinsheng Hu

李文艳 Wenyan Li

杜叔宗 Shuzong Du

田维锋 Weifeng Tian



主要研究进展

一、实验动物及动物模型研究进展

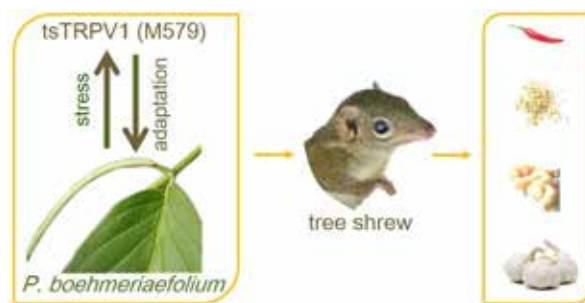
1. 树鼩耐受辛辣食物的分子机制

人们常说酸、甜、苦、辣、咸，五味杂陈。然而，“辣”并非只是味觉，而是一种痛觉。迄今为止，哺乳动物中只有人类可以通过后天学习和训练，从“辣”这种痛觉感受中获得愉悦。对于其他哺乳动物而言，“辣”则是一种强烈的疼痛信号，使它们可以远离那些带有“危险信号”的植物。令人惊奇的是，树鼩可以直接进食富含辣椒素的红辣椒，并且对含有辣椒素的食物不敏感。

通过全基因组扫描和全细胞膜片钳技术，实验室赖仞课题组发现树鼩的辣椒素受体 TRPV1 离子通道受到了强烈的正选择，其对辣椒素的敏感性只有小鼠 TRPV1 的十分之一。使用电生理、定点突变、结构模拟等研究手段，他们进一步确认，树鼩 TRPV1 对辣椒素的低敏感性是由于其 579 位点苏氨酸突变为甲硫氨酸导致的。这一突变使得辣椒素与树鼩 TRPV1 不能在该位点形成相互作用，严重影响了辣椒素的结合。

5 个种群 155 个野生树鼩个体的测序结果表明，579 位点的突变发生在种水平。而辣椒引入东南亚地区仅有 300 年历史，无法引起种水平的基因突变。然而，他们发现树鼩偏好食用一种广泛生长在东南亚地区的胡椒属植物——芦子藤，而芦子藤富含一种辣椒素类似物——Cap2，使这一植物具有“辣”的特性。该实验结果显示，树鼩 TRPV1 对 Cap2 的敏感性仅有小鼠的千分之一，而将树鼩 TRPV1 579 位点的甲硫氨酸突变成苏氨酸可以使树鼩 TRPV1 对 Cap2 的敏感性上升 1000 倍。综合行为学、进化学分析、电生理功能和结构模拟等方面的实验数据，揭示了芦子藤中的辣椒素类似物 Cap2 分子作为树鼩 TRPV1 579 位点突变的环境

压力，降低树鼩对辛辣食物的敏感性，使树鼩具有更广泛的食谱从而获得更强的生存适应能力 (*PLoS Biol*, 2018, 16: e2004921)。



树鼩 TRPV1 579 位点突变使树鼩能够耐受辛辣食物

2. 糖尿病猕猴研究新进展

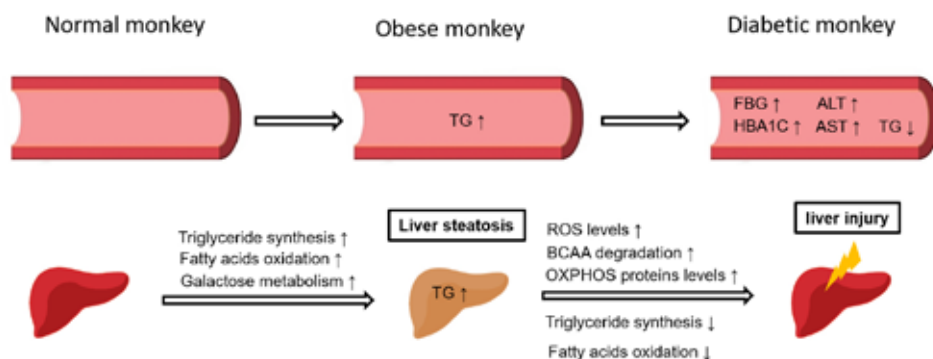
糖尿病 (Diabetes Mellitus, DM) 是一种严重危害人类健康的代谢性疾病，是目前全世界发病率和死亡率最高的 5 种疾病之一。近年来，随着人们生活水平的提高以及人口老龄化问题逐渐加重，糖尿病发病率逐年上升。据世界卫生组织 (WHO) 报道，截至 2015 年，全球有 4.15 亿糖尿病患者，而中国是世界第一糖尿病大国。

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。目前关于肥胖与 2 型糖尿病的研究，绝大部分是使用小鼠和大鼠等啮齿类动物，通过急性高热量食物诱导，或者化学药物损伤胰岛 β 细胞构建的。然而，这些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。

实验室梁斌课题组与中科院生物物理研究所

刘平生研究员团队合作，历经四年，对昆明动物所饲养的 2000 多只猕猴进行了大规模筛选，从中成功筛选出一批自发性肥胖和自发性糖尿病猕猴；进一步观察发现，这些猕猴的生理生化指标和人类肥胖和糖尿病非常接近。随后，他们与中科院上海药物研究所周虎研究员团队合作，对自发性肥胖和糖尿病猕猴肝脏进行蛋白质组学研究。肝脏蛋白质组学数据分析和功能实验表明，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。该表型和高热量诱导的小鼠模型差别很大，但和人类脂肪肝的表型十分类似。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 (*Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2018, 315: E294-306)。



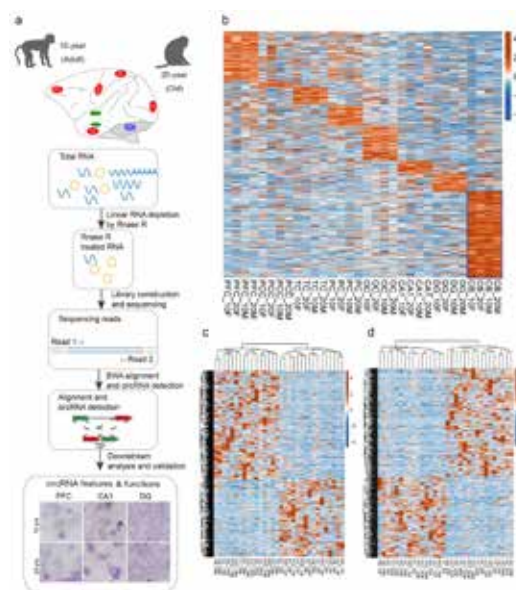
猕猴从肥胖到糖尿病过程的转变模型

3. 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和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。

实验室李家立课题组对不同年龄段猕猴的不



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。

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)。

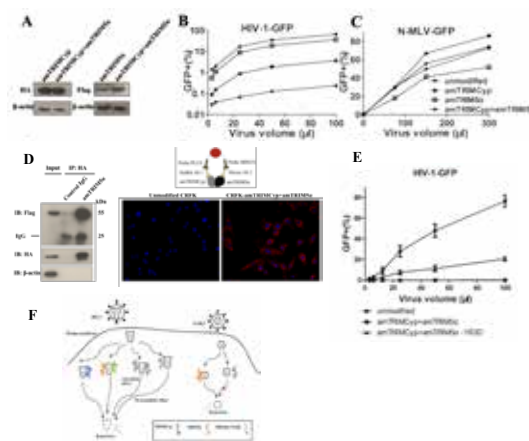
4. 揭示熊猴 amTRIM5 α 和 amTRIMCyp 协同限制 HIV-1 复制的作用机制

宿主病毒限制因子可直接作用于 HIV-1 等逆转录病毒, 破坏病毒正常的生活周期从而限制病毒复制的作用。目前发现的病毒限制因子主要有 APOBEC3、TRIM5 α 、TRIMCyp、ZAP、Tetherin、SAMHD1 及 Mx2 等。宿主病毒限制因子对逆转录病毒的作用具有物种特异性, 这也是构建合适动物模型的障碍, 其中 TRIM5 α /TRIMCyp 在限制 HIV-1 感染灵长类动物中至关重要。对病毒限制因子的研究有助于阐明 HIV-1 复制的分子免疫机制, 构建合适艾滋病动物模型, 发现艾滋病药物新靶点和治疗新策略。

TRIMCyp 是比较特殊的一种病毒限制因子, 它由 *CypA* 基因通过逆转录作用插入 *TRIM5* 基因座形成了 *TRIMCyp* 融合基因后经选择性剪接而产生。至今在哺乳动物中共发现了 4 种 *TRIMCyp* 基因融合模式, 实验室郑永唐课题组发现了其中的 2 种 *TRIMCyp* 基因融合模式。有趣的是, 在同属于旧大陆猴的熊猴 (*Macaca assamensis*) 体内还发现同时存在 *amTRIMCyp* 和 *amTRIM5 α* 两个等位基因。然而, 迄今为止未见 *TRIMCyp* 和 *TRIM5 α* 两个等位基因共同作用限制病毒复制能力和机制的研究

报道。

实验室郑永唐课题组研究了熊猴 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。与体外过表达实验一致的是, HIV-1 在同时携带 amTRIMCyp 和 amTRIM5 α 的熊猴个体 PBMC 中的复制水平显著地低于其仅携带 TRIM5 α 纯合子的熊猴个体 PBMC 中的复制。进一步研究发现, amTRIMCyp 和 amTRIM5 α 对 HIV-1 的协同限制作用发生在 HIV-1 复制的早期, 即脱壳或逆转录时期。该协同功能依赖于两者的相互结合, 抑制其空间结合水平将导致协同作用的下降。由于熊猴 amTRIMCyp 融合基因源自于 amTRIM5 α 基因, amTRIMCyp 产生带来的细胞抗病毒能力的变化提示在一定病毒压力下, 宿主产生了被选择出的抗病毒能力平衡变化。同时, 2 个等位基因的共同表达的协同抗病毒能力现象也为 HIV-1 动物模型和基因治疗提供了新策略 (*Sci China Life Sci*, 2018, 61: 954-65)。



熊猴 amTRIMCyp 和 amTRIM5 α 对逆转录病毒的限制能力

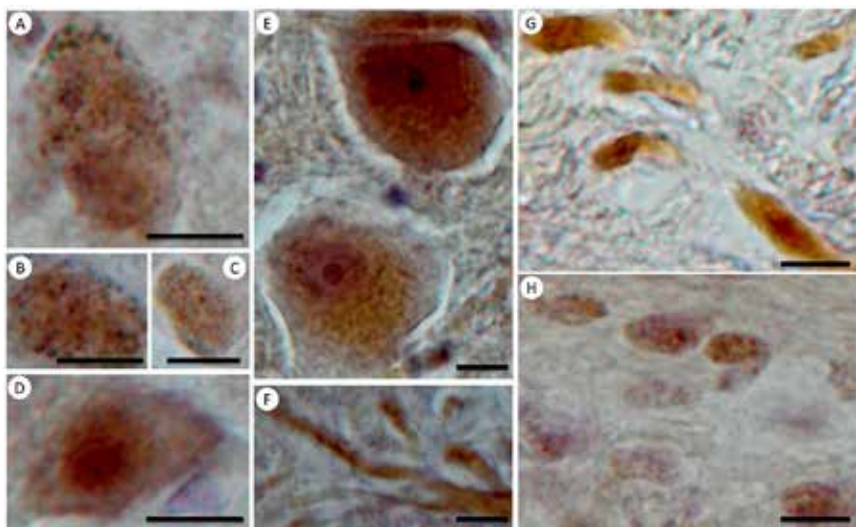
A-C: amTRIMCyp 和 amTRIM5 α 协同限制 HIV-1 而丧失限制 N-MLV 的能力; D: amTRIMCyp 和 amTRIM5 α 相互结合; E: 与 amTRIMCyp 结合能力弱的突变体不能提供强协同限制 HIV-1 作用; F: amTRIMCyp 和 amTRIM5 α 协同限制 HIV-1 作用模式图。

5. 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, 实验室胡新天课题组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, 他们在 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: 302-15)。



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: 动眼神经核 (E); 动眼神经 (F); 皮质脊髓束 (G); 中脑导水管灰质区域 (H)。比例尺: 10 μ m。

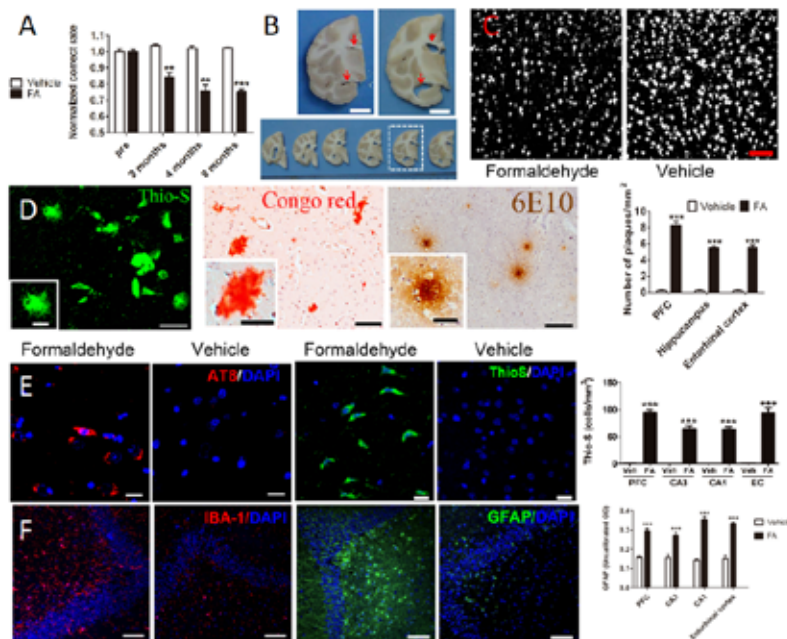
6. 甲醛诱导猕猴脑内 AD 样病理变化与认知损伤的研究

阿尔茨海默症 (Alzheimer's disease, AD) 的甲 醛假说近年来逐渐被提出。甲醛又名蚁醛, 是最



简单的醛类小分子，被广泛应用于工业产品生产等诸多领域，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，而且他们甲醛水平的升高也被发现于血液、脑脊液与海马组织中。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，实验室胡新天课题组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（*Curr Alzheimer Res*, 2018, 15: 1304-21）。



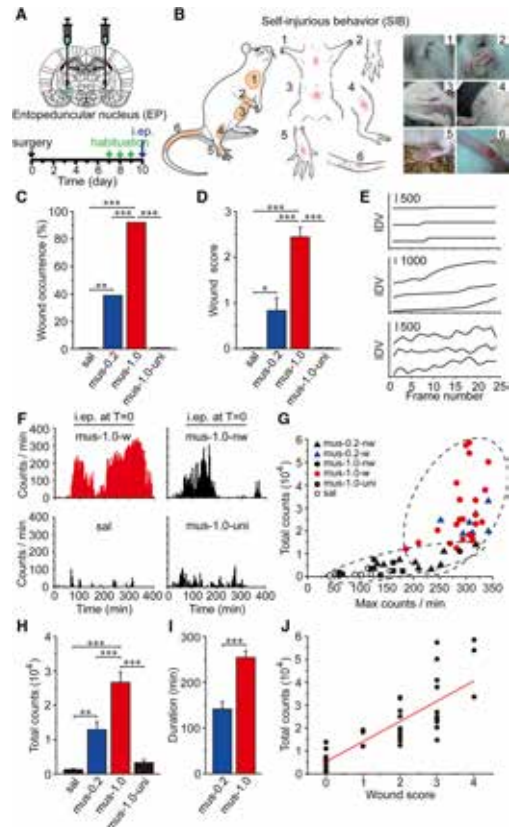
甲醛诱导猕猴脑内AD样病理变化及认知损伤

A: WGTA测试侧脑室甲醛给药对猕猴工作记忆的影响；B: 甲醛猴与对照猴相比侧脑室扩大，比例尺：1 cm；C: 前额叶背外侧区NeuN染色，比例尺：100 μ m；D: 从左到右分别为胞外A β 样老年斑ThS、刚果红和6E10染色及其统计结果，比例尺：从左到右大图为200 μ m、50 μ m、200 μ m，小图为50 μ m、20 μ m、50 μ m；E: 胞内NFTs样结构AT8和ThS荧光染色及其统计结果，比例尺：20 μ m；F: IBA-1和GFAP荧光染色及其统计结果，比例尺：100 μ m。

7. 皮质酮信号通路及外侧缰核 - 腹侧被盖神经环路调控大鼠强迫性自残行为

自伤行为 (Self-injurious behavior, SIB) 约占总人口的 4%，在青少年和神经精神障碍患者中发生率明显较高。应激与 SIB 的发生有关，但其机制尚不清楚。

实验室徐林课题组将麝香酚双侧注射至肌内核 (EP)，建立 SIB 大鼠模型。注射麝香酚后，雄性大鼠表现出剂量依赖性的刻板自咬行为，持续数小时，常造成各种严重创伤。SIB 与血清皮质酮水平升高有关，可通过增强皮质酮信号而加重，反之，通过抑制皮质酮信号而减轻。使用 c-fos 免疫染色的活动定位，结合单纯疱疹病毒为基础的 EP 顺行定位和假性狂犬病病毒为基础的咬肌逆行定位的连接性定位，揭示了 SIB 中许多脑区域的潜在参与。特别是外侧 habenula (LHb) 和腹侧被盖区 (VTA)，这两个与应激反应和奖赏处理相关的大脑区域，在 SIB 期间表现出显著的神经激活增加。此外，抑制 LHb 活性或调节 VTA 中的 GABAergic 传输可显著降低 SIB 的发生。这些结果证明了应激激素信号通路和 LHb-VTA 电路在调节由 EP 功能障碍引起的 SIB 中的重要性，并为 SIB 的治疗提供了潜在的靶点。自伤行为 (SIB) 约占总人口的 4%，在青少年和神经精神障碍患者中发生率明显较高 (*J Neurosci*, 2018, 38: 5251-66)。



阻断脚内核 (EP) 神经元活动诱导强迫性自残行为

A: 实验流程图; B: 自残大鼠的伤口分布示意图; C: 脚内核注射 muscimol 可以诱导自残行为; D: 对照组与各实验组的伤口打分统计; E: 动物三种不同运动模式的图像差分 (IDV) 曲线示例; F: 脚内核注射诱导自残后 4 只动物的重复性运动的定量统计; G: 对各组动物用脚内核诱导后 400 分钟内重复运动的总计数与每分钟重复性运动最大次数作图统计; H: mus-1.0 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ 组在诱导后 400 分钟内的重复性运动总计数显著高于 mus-0.2 组、单侧注射 mus-1.0 组以及生理盐水组; I: mus-1.0 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ 组在诱导后 400 分钟内的重复性运动持续时间显著长于 mus-0.2 组; J: 重复性运动总计数与自残伤口计分做相关性分析。

二、疾病机理解析与药效学评价

1. 神经系统疾病机理解析

1.1 补体基因 C7 与细胞色素 c 氧化酶基因是我国 AD 人群的重要遗传风险因子

阿尔茨海默症 (Alzheimer's disease, AD)，俗称老年痴呆，是发生在老年前期与老年期的一种常见的神经退行性脑病，主要表现为认知和记忆功能逐渐丧失。其发病率随着年龄增长而显著增加。随着老龄化进程的加剧，全世界的 AD 患者数量正在

急剧增长。我国是世界上最大的老年群体，有着世界最多的 AD 患者，导致了沉重的社会经济负担。

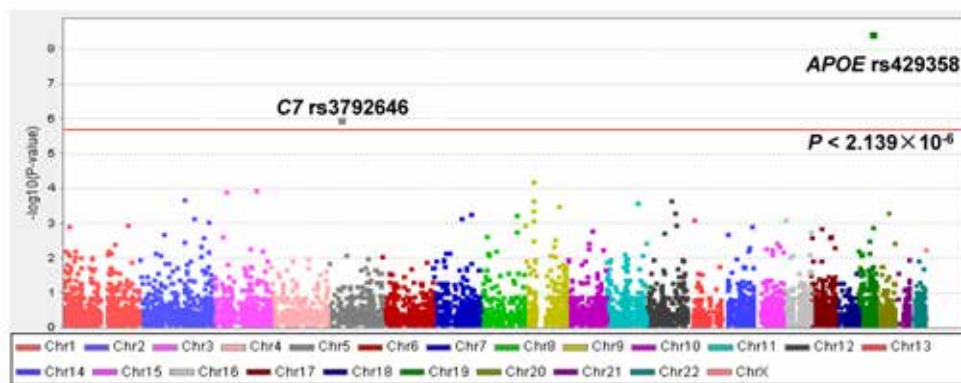
遗传因素是 AD 最重要的风险因子之一，流行病学数据显示 AD 的遗传力高达 79%。前人通过传统连锁分析发现 *APP*、*PSEN1* 和 *PSEN2* 是早发家族型 AD 的致病基因；然而，只有不到 5% 的患者是由于这些致病基因的突变导致；对绝大部分患者，尤其是晚发性散发病例而言，存在大量的遗传易感风险基因有待发现。近期的大规模全基因组关联分析，在欧洲人群中发现了大量与晚发性散发型



AD 遗传风险相关的常见遗传变异位点，对于 AD 的遗传机制的解析提供了很多新的思路。然而，目前还有两个关键问题没有解决：1) 已鉴定的 AD 遗传风险相关的常见遗传变异位点多位于功能未知的非编码区，从统计学相关到功能基因鉴定、机制解析还有很长的路要走；2) 已鉴定的遗传因子主要基于欧洲人群的研究，由于疾病的复杂性与人群遗传背景的异质性，欧洲以外人群的 AD 遗传因子还没有得到系统深入的研究。实验室姚永刚课题组与上海精神卫生中心、复旦大学附属中山医院、中南大学附属湘雅二医院、首都医科大学附属北京天坛医院、昆明医科大学第一附属医院等合作，针对我国 AD 群体的开展了系统的遗传分析工作。

研究团队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。通过与中

院自动化所蒋田仔研究员团队合作，基于健康大学生群体进行的遗传影像学关联数据分析发现，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 (*Natl Sci Rev*, 2018, doi: <https://doi.org/10.1093/nsr/nwy127>)。该研究中产生的全外显子组数据等，已公布于该团队前期搭建的阿尔茨海默病数据库 AlzData (www.alzdata.org; *Alzheimers Dement*, 2018, 14: 215-29)。

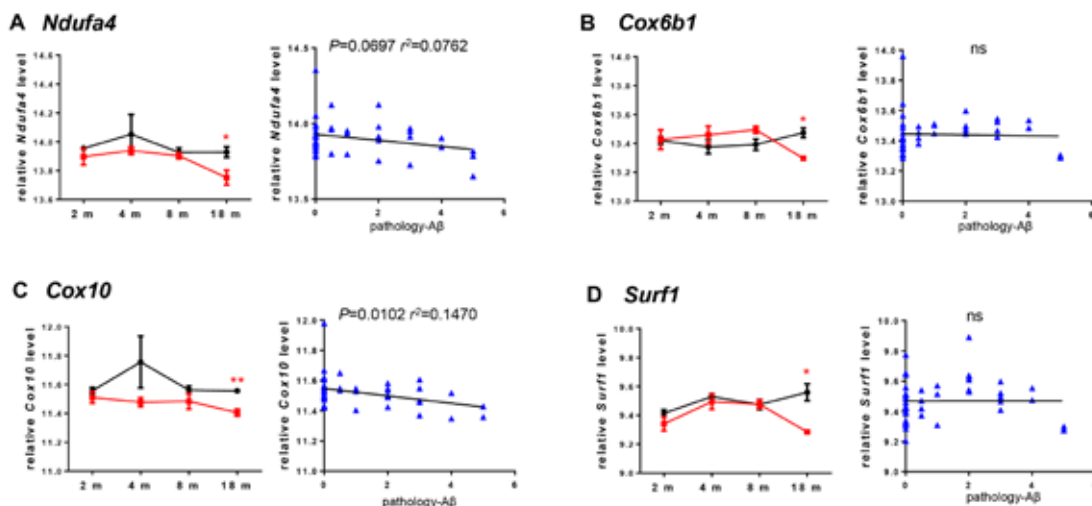


全外显子组测序发现补体因子 C7 是新的中国人群阿尔茨海默症风险基因

除了基于高通量手段对新基因进行筛选外，该研究团队还对重要通路进行了靶向分析。鉴于大量研究均发现线粒体呼吸链复合物 IV，即细胞色素 c 氧化酶 (cytochrome c oxidase, COX) 可能参与到 AD 的致病通路中，团队在我国汉族 AD 病例和正常对照样本中对 COX 的 11 个组成亚基以及 6 个装配因子基因中的 41 个遗传位点进行分析。结果发现 COX 亚基基因 *COX6B1* 和 *NDUFA4*，以及 COX 装配因子基因 *SURF1* 和 *COX10* 中的遗传变

异与 AD 发病风险显著相关。进一步分析显示这些基因中与 AD 相关的遗传位点也与相应基因表达水平显著相关；且这些与 AD 发病风险相关的 COX 基因，在 AD 小鼠皮层中表达均显著下调，其中，*Cox10* 和 *Ndufa4* 在小鼠皮层中的表达水平还与小鼠大脑中 A β 沉积水平显著负相关。这些结果提示 COX 相关基因中的遗传变异，有可能通过调控相应基因的表达水平而影响 AD 病理变化，进而与 AD 发病风险相关 (*Neuropsychopharmacology*,

2018, 43: 2264-76)。



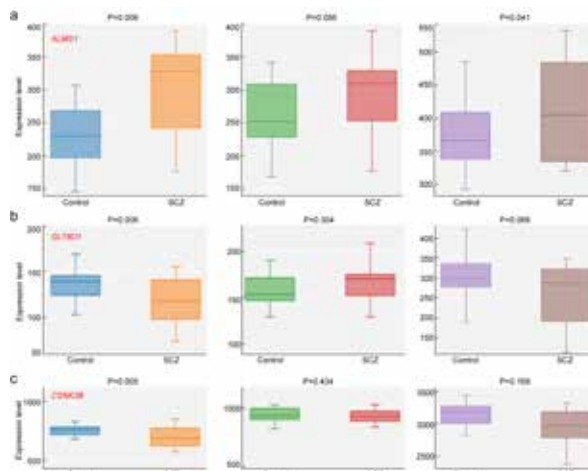
COX 相关基因在 AD 小鼠中的变化

Ndufa4 (A)、*Cox5b1* (B)、*Cox10* (C)、*Surf1* (D) 基因在 AD 小鼠模型中显著下调且与 Aβ 水平显著负相关。

1.2 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。

基于上述假说，实验室罗雄剑课题组和陈勇彬课题组用 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



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

a: *AMLS1* 基因 mRNA 在精神分裂症患者海马体和纹状体中表达显著上调; b-c: *GLT8D1*、*CSNK2B* 基因在精神分裂症患者海马体中表达显著减少。

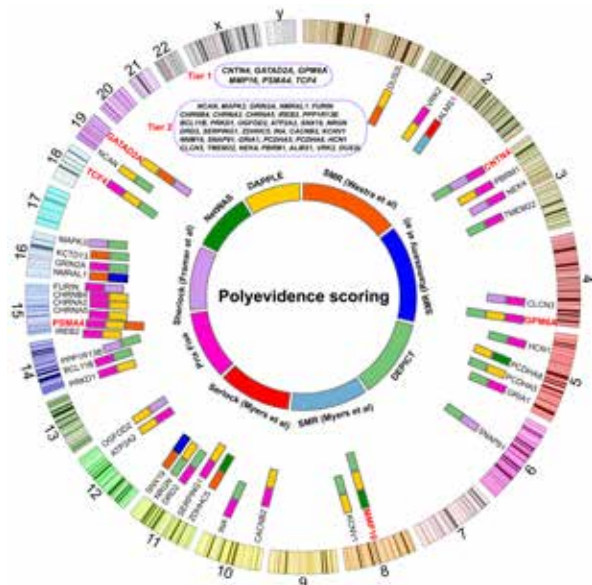
表明 *GLT8D1* 和 *CSNK2B* 参与调控胚胎神经干细胞的增殖和分化能力，以及神经元的形态和突触传递等生理功能，提示精神分裂症易感遗传变异可能通过影响 *GLT8D1* 和 *CSNK2B* 基因表达，进而影响神经发育，最终导致精神分裂症发生。以上研究内容为进一步深入解析精神分裂症的遗传机制提供了一个新的思路，同时这些研究结果支持精神分裂症的神经发育假说，为进一步阐明精神分裂症的致



病机理提供了重要的信息 (*Nat Commun*, 2018, 9: 838)。

1.3 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, 实验室罗雄剑课题组首次描绘出精神分裂症可能的致病基因图谱 (*Transl Psychiatry*, 2018, 8: 67)。

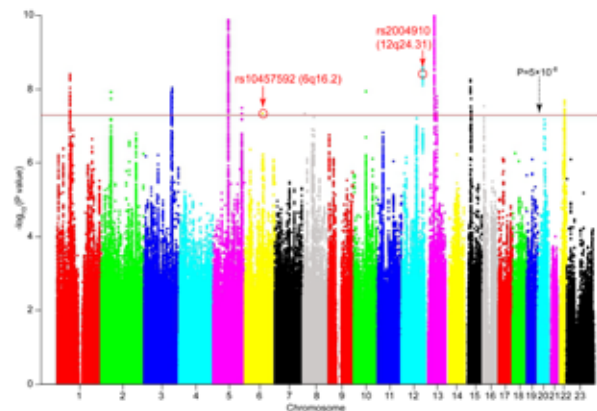


精神分裂症可能的致病基因图谱

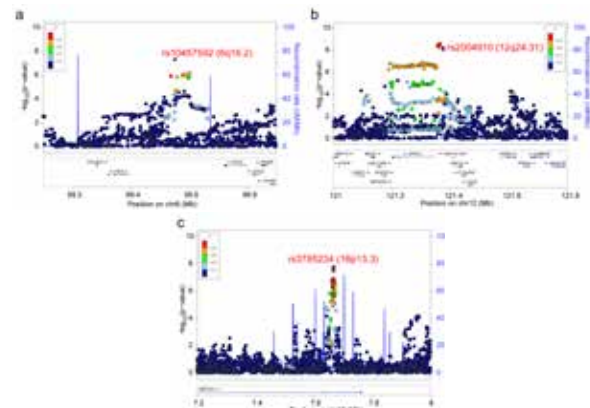
1.4 发现三个新的抑郁症风险基因座

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。实验室罗雄剑课题组通过整合分析三个 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, 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, 他们发现另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。该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 (*Neuropsychopharmacology*, 2018, 43: 2146-53)。



整合 MDD GWAS 分析鉴别到 3 个抑郁症易感基因座



三个新的抑郁症易感基因座区域关联图

- a: 6q16.2 上的 SNP (rs10457592) 位于 *FBXL4* 基因上游;
- b: 12q24.32 上新鉴别到的风险变异 (rs2004910) 位于 *SPPL3* 基因上游;
- c: 16q13.3 上新鉴别到的风险变异位于 *RBFOX1* 基因内含子区。

1.5 浅析欧美人群双相情感障碍易感基因在中国大陆人群发病中的可能作用

双相情感障碍是一类严重影响人类健康的重性精神疾病。该疾病的发病原因较为复杂，遗传与环境因素均起到一定作用。鉴于多项研究均表明了双相情感障碍的高遗传力，来自世界范围内的研究者已针对其遗传基础开展多项研究，例如欧洲的多个研究小组已通过遗传学分析揭示了多个在欧洲人群中与该疾病显著相关的基因与遗传位点。然而，对双相情感障碍在中国大陆人群中的遗传风险因素仍知之甚少。

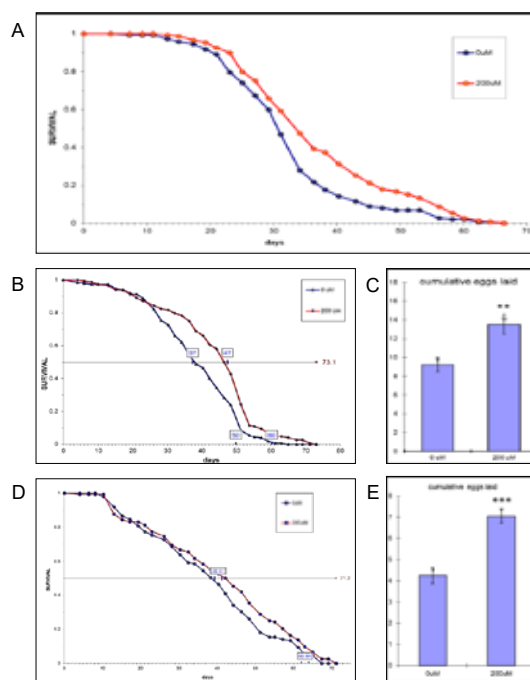
实验室李明课题组从中国大陆招募了 1,146 例双相情感障碍病例和 1,956 例对照进行遗传分析，同时对 65 例汉族脑杏仁核组织进行了 mRNA 表达分析。他们首先对 21 个在其它人群中与双相情感障碍发病显著相关的位点进行了初步验证，发现其中有 16 个显示出和前人研究相似的疾病关联性与等位基因效应。随后，他们利用脑杏仁核组织的 mRNA 表达结果初步探索了这些位点可能的功能后果，发现：1) 双相情感障碍风险遗传位点 rs174576 在已有 RNA-seq 数据集以及他们收集的 中国杏仁核样本中均与 *FADS1* 基因的表达显著相关；2) *MAD1L1* 中两个独立的遗传位点与中国人群双相情感障碍发病风险显著相关，这一结果也得到单倍型分析的支持；3) 10q26.13 区域中的罕见变异 rs78089757 在亚洲人群中与双相情感障碍全基因组水平显著相关。这一研究填补了我国双相情感障碍遗传学研究的空白，而通过与临床研究中心收集血液和脑组织样本，亦为未来深入探索中国人群双相情感障碍的生物学基础提供了资源保障 (*Transl Psychiatry*, 2018, 8: 270)。

1.6 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。

实验室周巨民课题组与孔庆鹏课题组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。他们发现 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。他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）



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, $p=2.05945E-05$; 使用 RU486 诱导, 对照组药物浓度是 0 μM ; 实验组是 200 μM 。寿命的统计均采用 log-rank test; 产卵量的统计采用 t-test; * $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$; 实验均重复至少两遍, 统计对象为 ♀。

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

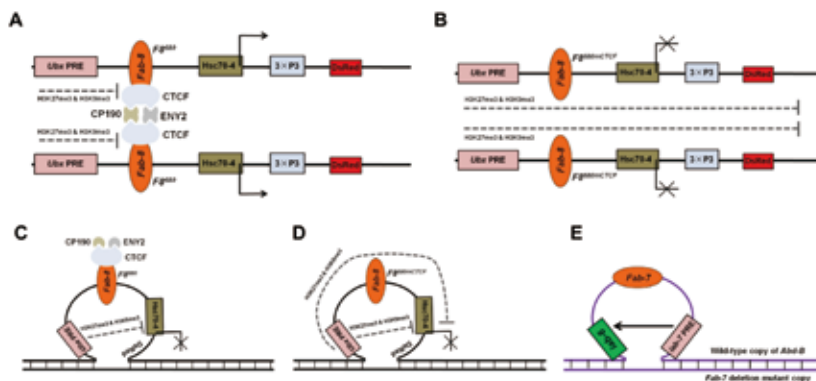
量即生殖能力，但在其他器官中从 2 日龄过表达却对果蝇寿命以及生殖能力没有显著影响。结合上述实验结果可以推测，在果蝇成虫成长以及衰老过程中，神经系统的损伤和衰老是更关键的短板，过表达 *atg18a* 后，神经系统的自噬增强，可以更好的消除损伤，保护神经系统并延迟衰老，可能的机制是在神经系统中增强自噬对神经系统具有保护作用 (*Genome Res*, 2018, 28: 1601-10)。

1.7 果蝇 Abd-B 位点中 DNA 调控元件及其结合蛋白的研究

真核生物的染色体由编码蛋白质的基因和不编码蛋白质的非编码 DNA 组成。另外，真核基因组也被高度组装成不同的功能单元，这些功能单元由基因及相应的调控元件组成。而非编码 DNA 可以作为调控元件增强子、启动子、绝缘子或转录因子结合位点，发挥调控蛋白编码基因表达的作用。同时，转录因子、顺式调控元件、染色质修饰及基因间的相互作用也决定了基因表达和调控的时空特异性。

实验室周巨民课题组研究了 Fab-8 绝缘子的染色质屏障活性和转基因合子状态如何影响 Fab-8 的染色质屏障活性。发现 Fab-8 绝缘子能以果蝇 CTCF 蛋白结合位点依赖的方式阻止 Ubx PRE 元

件对 *DsRed* 报告基因的沉默效应。但是，该阻止效应也依赖于转基因的合子状态，因为染色质屏障活性只在纯合子转基因果蝇中存在；当转基因处于杂合子状态时，转基因果蝇没有表现出明显的染色质屏障活性。为了分析所观察到的效应，研究人员在纯合子转基因卵中进行染色质免疫沉淀 ChIP-荧光定量 qPCR 实验，发现抑制性 H3K27me3 和 H3K9me3 修饰为 Fab-8 所限制；当 Fab-8 上两个 CTCF 蛋白结合位点发生突变时，H3K27me3 和 H3K9me3 修饰从转基因的 Fab-8 绝缘子处扩散到 *DsRed* 报告基因处。与此相对应的，果蝇 CTCF 结合位点发生突变也降低了 *DsRed* 基因所结合的活性 H3K4me3 修饰和 RNA 聚合酶 II 的量，进



果蝇卵中 Ubx PRE 顺式绕过间隔 Fab-8 绝缘子染色质屏障活性的可能作用模型

A: Fab-8 绝缘子、结合蛋白 CTCF 及辅因子间存在相互作用时抑制性组蛋白修饰的扩散过程被抑制；B: 在带有缺少两个 CTCF 结合位点的纯合子果蝇卵中 PREs 介导的抑制性染色质修饰导致形成失活的染色质结构域和临近基因发生抑制；C: 在带有完整 CTCF 结合位点的杂合子果蝇卵中另一条同源染色体上转基因不发生配对形成的拓扑结构有利于 Ubx PRE 顺式绕过 Fab-8 染色质绝缘子；D: 在带有 F8680mCTCF 转基因的杂合子果蝇卵中，多梳抑制导致报告基因活性发生下调；E: 由于同源配对介导的拓扑效应导致 *iab-7* PRE 顺式绕过完整的 Fab-7 染色质边界调节临近的 *iab-6* 调控结构域的染色质结构。

而导致 *DsRed* 表达下降。更重要的是，在杂合子果蝇卵中，Fab-8 绝缘子不能避免 H3K27me3 和 H3K9me3 修饰扩散到 *DsRed* 报告基因。该项工作证明在杂合子果蝇中，其 Ubx PRE 能顺式绕过间隔的未配对的 Fab-8 绝缘子。在 Abd-B 位点，一拷贝染色体上的绝缘子删除会导致同源染色体上绝缘子活性的丢失，而在其它位点，染色体删除会使基因组处于半合子状态，导致染色质屏障活性丢失。揭示了同源染色体配对在果蝇基因组的基因表达调控中发挥作用 (*PLoS One*, 2018, 13: e01999353)。

2. 肿瘤及代谢疾病机理研究

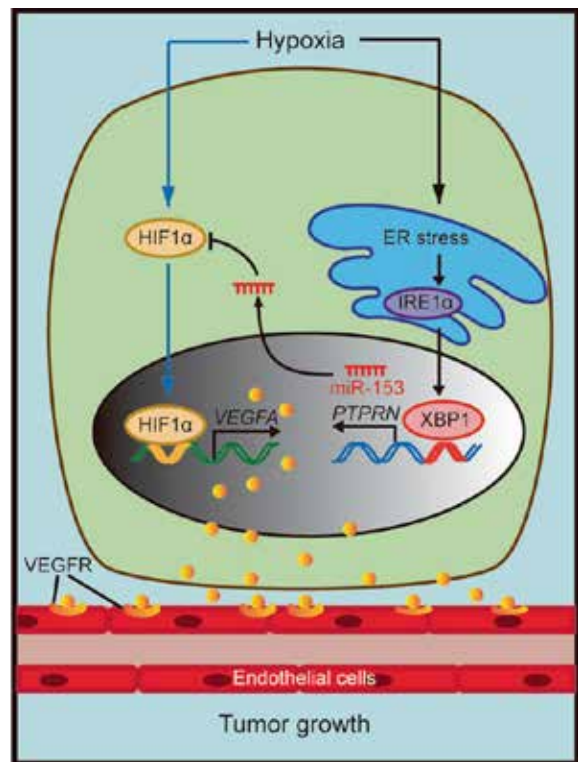
2.1 miRNA153 通过靶向 HIF1A 和 ANGPT1 抑制乳腺癌血管新生

实体瘤的生长依赖于血液为其提供充足的营养和氧气。因肿瘤细胞具有增殖快速且不受调控的特点，在实体瘤内部极易出现缺氧微环境。为应对缺氧压力，肿瘤细胞通过激活 HIF1 α /VEGFA 信号通路而促进肿瘤内血管新生，因此通过靶向该信号通路而将肿瘤的发展阻断在血管新生的早期，则能有效抑制实体瘤的生长、侵袭、以及转移。

MiR-153 是一个古老且进化保守的 miRNA 分子，在多种类型的肿瘤中扮演着肿瘤抑制因子的角色。实验室陈策实课题组前期研究发现米非司酮可以诱导 miR-153，从而抑制 KLF5 转录因子表达来抑制乳腺癌干细胞 (Liu R. et al., *Theranostics*, 2016)。但对于 miR-153 在肿瘤中表达调控机制，以及该 miRNA 分子在调控肿瘤细胞活性中的功能和机制尚未完全清楚。该课题组研究发现 miR-153 通过靶向作用于 HIF1A 癌基因 mRNA 的 3'UTR 而抑制缺氧对乳腺癌细胞中 HIF1 α /VEGFA 信号通路的激活，从而阻断肿瘤的血管新生，抑制裸鼠移植瘤的生长。他们还进一步探讨了 miR-153 的表达调控机制并发现，缺氧可通过触发细胞内的内质网应激 (ER stress) 反应而激活 IRE1 α /XBP1 信号通

路，被激活的转录因子 XBP1 通过作用于 miR-153 宿主基因 *PTPRN* 的启动子区域而诱导 *PTPRN* 和 miR-153 的共同表达。因此，在缺氧的病理生理条件下，肿瘤细胞一方面快速激活 HIF1 α /VEGFA 通路而促进肿瘤的血管新生，同时也可通过激活内质网应激上调 miR-153，从而实现对 HIF1 α /VEGFA 信号通路的负性微调，与其他负性调控因子一起以类似“刹车机制”避免肿瘤细胞内该信号通路的过度激活，维持正常和肿瘤组织的稳态。

与此同时，他们还发现 miR153 可以靶向抑制乳腺癌细胞的 ANGPT1 表达和旁分泌，从而抑制血管内皮细胞的迁移和管状形成。在证明了 miR-153 抑制乳腺癌干细胞的前期基础上，这些工作清楚表明 *miR-153* 的确是一个强的抑癌基因，可以通过抑制血管新生抑制乳腺癌，miR-153 也许将来可以用于乳腺癌的基因治疗 (*Oncogene*, 2018, 37: 1961-75; *Angiogenesis*, 2018, 21: 849-60)。



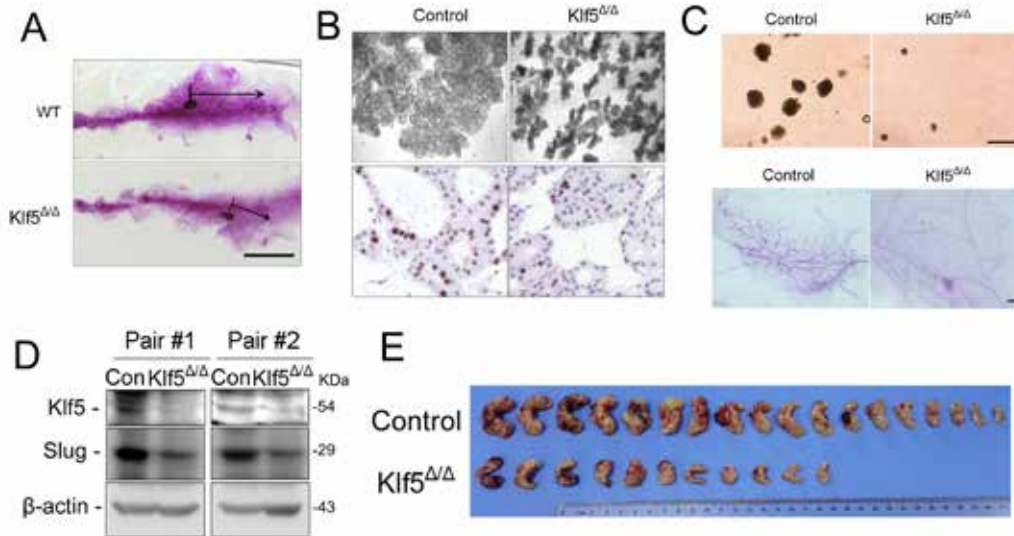
缺氧条件下 miR-153 表达调控及其靶向 HIF1 α /VEGFA 通路模式图

2.2 转录因子 KLF5 参与维持小鼠乳腺干细胞维持及乳腺发育

乳腺癌是女性中发病率最高的癌症，近年来的研究表明，转录因子 KLF5 在乳腺癌的发生发展过程中发挥重要作用，实验室陈策实课题组前期的研究表明，KLF5 在乳腺癌干细胞的自我更新和维持过程中发挥关键的促进作用；另外也有研究显示 KLF5 在胚胎干细胞的维持中发挥重要作用，但 KLF5 在正常干细胞以及乳腺发育过程中的作用还没有研究报道。

该课题组对 KLF5 在正常乳腺干细胞以及乳腺发育中的作用进行深入研究，首先发现乳腺 *Klf5* 敲除的小鼠乳腺发育受到明显的抑制，尤其在妊

娠以及哺乳阶段的发育显著延缓；其次，乳腺 *Klf5* 敲除的小鼠乳腺中干细胞的比例显著下降；机制探索发现乳腺 *Klf5* 敲除引起乳腺细胞中干细胞相关因子 *Slug* 的表达下调，进而导致干细胞的减少；最后，利用 *PyMT* 癌基因致癌模型，他们发现乳腺 *Klf5* 敲除能够显著降低癌基因诱导的乳腺癌的产生和生长。这项研究不仅发现转录因子 KLF5 在乳腺干细胞的维持和乳腺发育中发挥重要作用；而且发现 KLF5 在乳腺癌发生中的推动作用，进一步为发掘 KLF5 作为临床乳腺癌治疗靶标提供了新的支持证据 (*J Pathol*, 2018, 246: 497-507)。



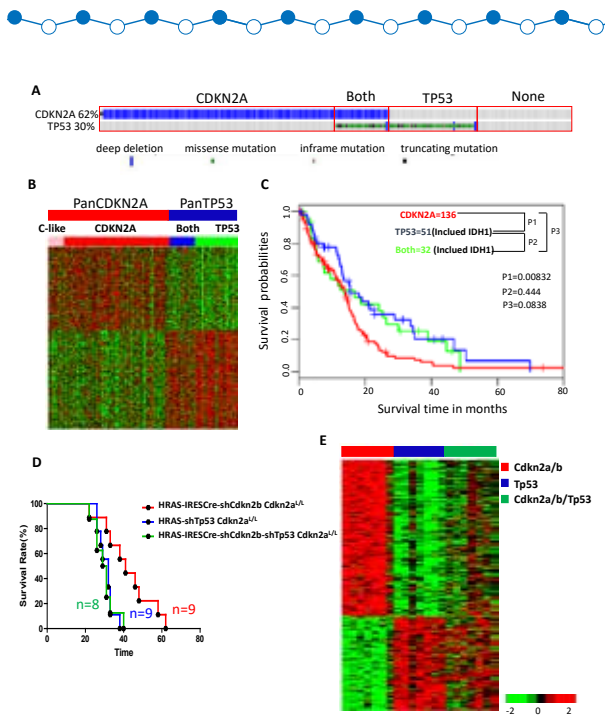
KLF5 通过调控 Slug 表达促进乳腺干细胞维持、乳腺发育和乳腺癌的形成

A: *Klf5* 敲除抑制小鼠乳腺发育；B: *Klf5* 敲除抑制怀孕小鼠的乳腺发育；C: *Klf5* 敲除抑制正常乳腺干细胞；D: *Klf5* 敲除减少了 Slug 蛋白在乳腺表达；E: *Klf5* 敲除抑制了 *PyMT* 诱导的乳腺癌。

2.3 发现一种新型的胶质母细胞瘤分型方法

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。通过对 TCGA 数据库中胶质瘤的主要遗传突变分析，实验室赵旭东课题组发现两个关键基因 *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的病人的表达谱和生存状况也呈现出显著差异。基于此，该课题组建立了以 *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 *Tp53* 并结合 *H-RAS* 的激活成功诱导得到了小鼠胶质母细胞瘤，这为该分型方法提供了强有力的证据。有趣的是他们模拟人类遗传突变特点建立的对应该小鼠胶质母细胞瘤模型，其表达谱也呈现出与人类类似的聚类特点 (*Oncogene*, 2018, 37: 4781-91)。



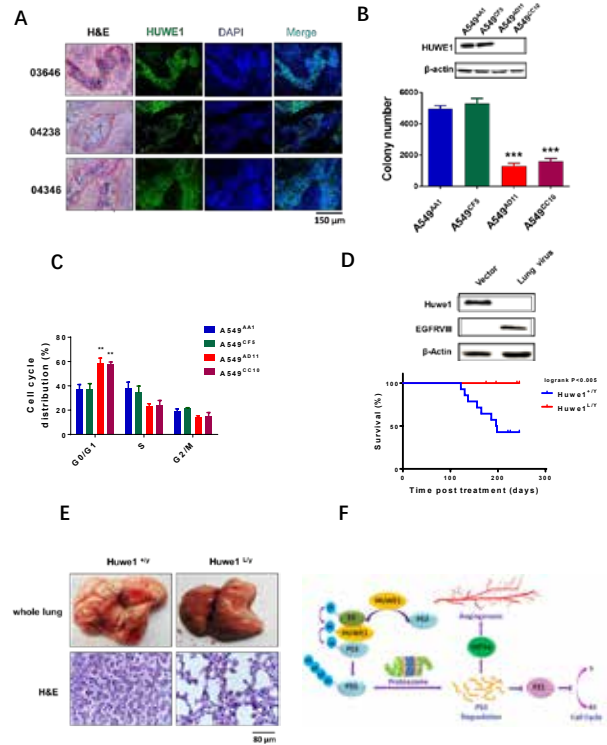
一种新型的胶质母细胞瘤分型方法

A: 人胶质母细胞瘤肿瘤中 *CDKN2A* 和 *TP53* 突变率分别到达 62% 和 30%; B: *CDKN2A* 和 *TP53* 突变的病人具有截然不同的基因表达谱; C: *CDKN2A*、*TP53* 突变及双突变病人的生存曲线; D: 成年小鼠中分别缺失 *Cdkn2a* 和 *Tp53* 可以诱导胶质母细胞瘤的发生; E: 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。

2.4 HUWE1 通过下调 P53 调控非小细胞肺癌的发生

在全球，肺癌导致了大约 27% 的癌症患者死亡，是所有肿瘤中致死率最高的癌症。大量数据表明 HUWE1 在非小细胞肺癌中表达显著上调，但具体作用机制尚不清楚。实验室赵旭东课题组利用 CRISPR-Cas9 技术敲除肺腺癌细胞系 A549 中的 *HUWE1*，发现该细胞的增殖、软琼脂克隆形成和皮下移植瘤形成能力显著降低。进一步研究发现在过表达癌基因 *EGFRV8* 诱导肺癌的过程中敲除 *HUWE1*，不再形成肿瘤。机制研究表明 HUWE1 失活后，其底物 P53 泛素化水平显著降低，导致 P21 上调抑制细胞增殖以及 HIF1A 下调抑制血管形成，进而抑制肺癌的发生和发展。而 MDM2 被认为是标记 P53 并促使其降解的主要 E3 连接酶；已有结果显示大量抑制 MDM2 活性激活 P53 的小分子化合物都具有明显的抗肿瘤活性。通过分析

TCGA 肺癌数据，他们发现 MDM2 在肺癌和癌旁组织中的表达差异远不及 HUWE1 显著，并且生存曲线显示 MDM2 的表达与病人预后没有直接关联。因此在肺癌中 HUWE1 可能比 MDM2 更适合作为治疗靶点 (*Theranostics*, 2018, 8: 3517-29)。



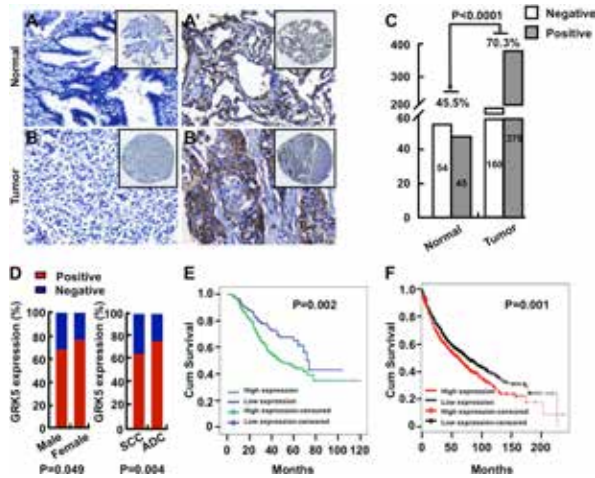
HUWE1 通过下调 P53 调控非小细胞肺癌的发生

A: 不同病人非小细胞肺癌冰冻组织切片 HUWE1 染色。T, 肿瘤; 03646, 04238 和 04346 代表不用病人样本的编号。03646 和 04346 为鳞状细胞癌, 04238 为腺癌; B: BrdU 染色检测细胞中 DNA 合成; C: HUWE1 野生型细胞和 HUWE1 敲除细胞的细胞周期分布; D: Kaplan-Meier 生存曲线显示 *Huwe1^{+Y}* 和 *Huwe1^{LY}* 两种小鼠的生存状况; E: *Huwe1^{+Y}* 和 *Huwe1^{LY}* 两种小鼠肺组织及 HE 染色; F: *HUWE1* 敲除后, P53 泛素化显著水平降低。

2.5 GRK5 在非小细胞肺癌中的功能与机制研究

实验室陈勇彬课题组长期从事 Hedgehog 信号通路的研究，他们的研究发现 Hedgehog (Hh) 信号通路关键分子 GRK5 在非小细胞肺癌中高表达，这与 GRK5 免疫组化分析的实验结果一致，且 GRK5 的表达水平与非小细胞肺癌临床病人的预后呈负相关。深入研究发现，抑制 GRK5 的表达可以显著抑制非小细胞肺癌肿瘤细胞的增殖、迁移

和裸鼠移植瘤形成能力，提示 GRK5 可以作为非小细胞肺癌治疗的药物靶点 (*Cell Death Dis*, 2018, 9: 295)。



GRK5 参与调控 Hh 信号通路及其在非小细胞肺癌中的功能与机制研究

A-B: GRK5 在肺正常组织 (A, A') 和肿瘤组织 (B, B') 中的表达情况; C: GRK5 在正常肺组织和非小细胞肺癌肿瘤组织中表达情况统计结果; D: 免疫组化结果显示抑制 GRK5 表达可以显著抑制肿瘤细胞裸鼠移植瘤形成能力; E: D 图的统计结果。

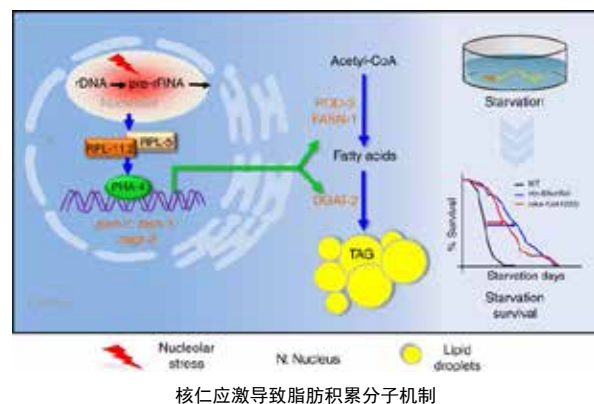
2.6 核仁应激导致脂肪积累及其机理

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和线粒体非折叠蛋白反应，这和肥胖、糖尿病、脂肪肝等代谢性疾病息息相关。

在真核细胞中，细胞核核仁的主要功能是核糖体生物发生，包括 rDNA 的转录，rRNA 合成、加工及核糖体亚单位的组装等过程。当核糖体生物发生过程受到干扰或者破坏，细胞进入一种状态，称之为核仁应激 (nucleolus stress)。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？

模式生物秀丽线虫被广泛用于生命科学研究的各个领域。利用秀丽线虫全基因组遗传筛选优势，实验室梁斌课题组寻找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 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。

该研究新发现了一种细胞器应激和脂代谢相关，即核仁应激激活转录因子 PHA-4/FoxA，上调脂肪合成，把能量转为脂肪储存 (*Nat Commun*, 2018, 9: 1195)。



核仁应激导致脂肪积累分子机制

3. 感染性疾病研究进展

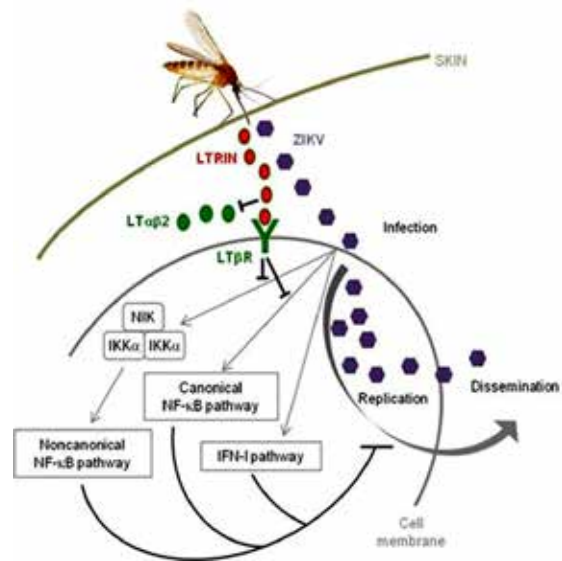
3.1 埃及伊蚊吸血策略及其免疫抑制毒素促进寨卡病毒传播机制

寨卡病毒 (ZIKV) 属黄热病毒属，于 1940 年代在非洲首次被发现，以埃及伊蚊为主要传播媒介，

对人类尤其是免疫低下的人群有较强的感染性。孕妇若感染寨卡病毒可导致新生儿小头症甚至死亡。2015年5月以来，寨卡病毒疫情在拉美地区大肆流行，并蔓延至60多个国家，WHO因此拉响了国际公共卫生紧急事件的警报。吸血节肢动物通过其唾液腺活性成分抑制宿主免疫和凝血反应，以从宿主成功获得血餐。蚊子作为分布极广泛的吸血节肢动物和第一大病原媒介动物，其传播多种病原的机制尚不明确。

实验室赖仞课题组与齐晓朋课题组联合清华大学、中国科学院生物物理研究所、云南省寄生虫病防治所和中国人民解放军军事医学科学院等科研单位，从埃及伊蚊唾液腺中分离纯化得到一分子量为15 kDa的免疫抑制毒素蛋白（命名为LTRIN）并对该蛋白的生物化学特征和生理学活性进行了探索。研究发现，埃及伊蚊在吸血过程中LTRIN的表达显著上调。LTRIN通过抑制淋巴毒素β受体（lymphotoxin-β receptor）信号通路，在宿主吸血部位造成免疫水平低下，从而协助寨卡病毒传播。

针对LTRIN的抗体可抑制埃及伊蚊介导的寨卡病毒感染。这项研究：1）探索了埃及伊蚊成功吸血的环境适应机制；2）识别了新型免疫抑制剂候选药物分子；3）研究了虫媒病原传播的机制；4）证明了淋巴毒素受体干预对控制寨卡病毒传播具有重要作用（*Nat Immunol*, 2018, 19: 342-53）。

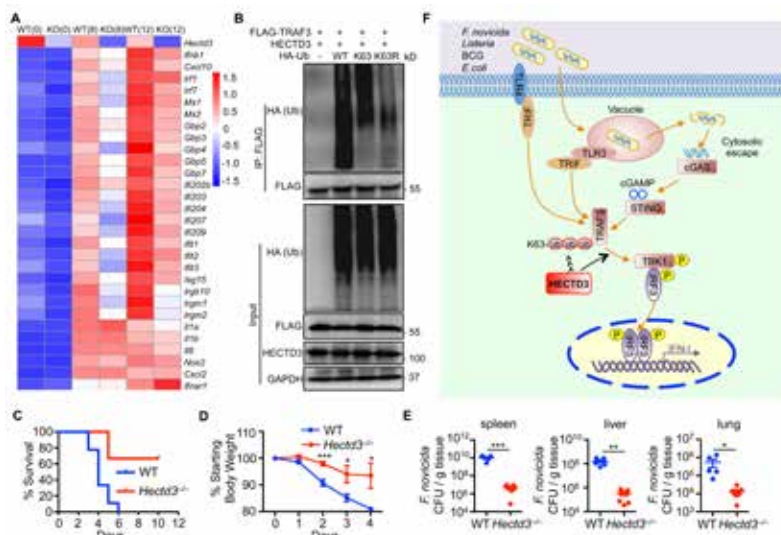


埃及伊蚊唾液腺蛋白 LTRIN 通过抑制淋巴毒素受体促进寨卡病毒传播

3.2 泛素连接酶 HECTD3 调控病原菌感染诱导 IFN-I 产生机制

I 型干扰素信号途径在宿主抵抗病原体感染、减弱机体损伤和防止自身免疫疾病发生中都发挥

重要功能，因此宿主体内 I 型干扰素的产生受到缜密的机制调控以确保维持适中的免疫反应。泛素化



HECTD3 介导 TRAF3 K63 链泛素化修饰促进病原菌感染诱导的 I 型干扰素产生

A: *Hectd3* 基因敲除抑制 *F. novicida* 对 BMDM 细胞 I 型干扰素及其信号通路下游靶基因的诱导表达；B: HECTD3 介导 TRAF3 K63 链泛素化修饰；C-E: *Hectd3* 基因缺陷型小鼠抵抗 *F. novicida* 感染；F: 科学假设示意图。



修饰在病毒感染诱导 IFN-I 产生和抗病毒感染中发挥重要作用并得到较多研究，但在病原菌感染中的调控机制研究相对较少，并且 IFN-I 在宿主抵抗不同病原菌感染中的作用机制也不明确。

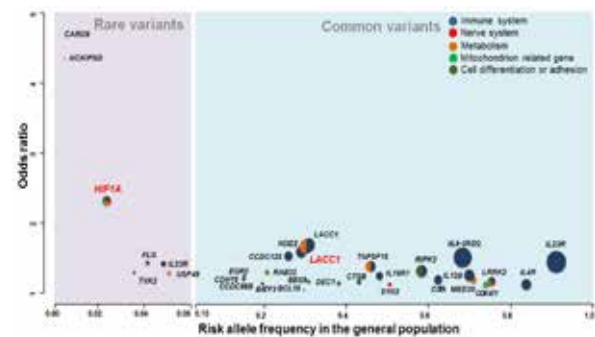
HECTD3 是属于 HECT 家族的一个 E3 泛素连接酶，目前对该蛋白的研究很少。前期的研究证实 HECTD3 在乳腺癌、前列腺癌高表达，促进肿瘤细胞对化疗药物的抗性，增加了肿瘤细胞的存活 (Li et al. *Cell Death Dis*, 2013; Li et al. *Neoplasia*, 2013)，并且建立了 *Hectd3* 基因敲除小鼠模型。实验室陈策实课题组与齐晓朋课题组展开合作，揭示了 HECTD3 在宿主的先天免疫反应中发挥极其重要的作用。*Hectd3* 基因缺陷型小鼠显著增强了宿主对弗朗西斯菌、结核杆菌和李斯特菌等胞内复制病原菌的感染抗性，主要是通过限定胞内菌的体内传播和扩散。其内在分子机制为 HECTD3 可以介导 TRAF3 K63 链多聚泛素化促进 I 型干扰素的产生。*Hectd3* 基因缺失的巨噬细胞在弗朗西斯感染条件下显著降低了 I 型干扰素信号途径诱导的基因表达，从而抑制弗朗西斯菌在体内的传播和扩散，*Hectd3* 基因缺陷型小鼠表现出明显的抗感染能力。这些研究结果提示 HECTD3 可能成为一个抗感染的新靶标 (*J Clin Invest*, 2018, 128: 4148-62)。

3.3 云南麻风人群遗传易感基因新发现

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。患者如得不到及时治疗，可导致肢体残疾、失明或者毁容等后果，并导致严重的社会歧视。近年来的研究发现，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。

实验室姚永刚课题组集中研究了云南地区麻风患者外显子组区域的潜在功能性变异，包括常见变异和稀有变异。他们采用多步富集的方式，来挖掘效应明显的风险基因。首先，通过高通量的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。在此基础之上，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。同时，将前人全基因组关联研究报道的麻风易感基因也纳入分析。最后，在云南玉溪地区的患者群体中进一步验证发现的易感基因及其风险位点。研究发现，*HIF1A* 基因上的一个稀有变异位点 rs142179458，导致该蛋白第 349 位的天冬酰胺变异为天冬氨酸，可显著增加麻风患病风险。另外，研究还验证得到前人全基因组关联研究报道的 *LACC1* 基因上的错义变异 rs3764147 在云南地区人群中与麻风易感关联。应用一种定量描述暴露危险因素对人群致病作用大小的统计指标 (人群归因分数)，评价了发现的麻风易感基因在人群中的危害程度，发现 *HIF1A* 和 *LACC1* 的错义突变是麻风遗传风险的主要因素。此外，利用前人发表的麻风皮损组织转录组数据，进一步确认 *HIF1A* 和 *LACC1* 基因表达改变与麻风的相关性，发现 *HIF1A* 和 *LACC1* 基因表达水平在麻风病患者皮损组织和麻风分枝杆菌刺激的细胞中显著上调，这表明 *HIF1A* 和 *LACC1* 基因在麻风病发病过程中起到积极作用 (*Am J Hum Genet*, 2018, 102: 794-805)。



HIF1A 和 *LACC1* 基因错义突变是引起麻风遗传易感的主要因素

3.4 郑永唐团队参与项目获得国家科学技术进步二等奖

由国家食品药品监督管理总局推荐，中国食品

药品检定研究院王佑春研究员团队和实验室郑永唐研究员团队共同完成的项目“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)获得2017年度国家科学技术进步奖二等奖,2018年1月份正式颁奖。

该获奖项目由两个团队的研究人员历时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。



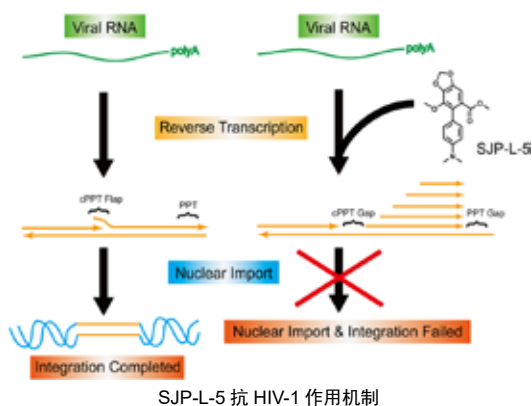
3.5 发现 HIV-1 新靶点小分子药物候选物

由于艾滋病疫苗尚未研发成功,抗HIV药物是目前防治艾滋病最有效手段。目前临床应用抗HIV药物的作用靶标是针对病毒的逆转录酶、蛋白酶、整合酶和病毒进入及融合抑制剂。由于耐药性的产生,不能清除体内病毒和治愈艾滋病,发现新结构、新靶点的抗HIV药物至关重要。天然产物因其结构多样、作用机制新颖等特点,一直是新药研发中的重要候选化合物库。

实验室郑永唐课题组与中国科学院昆明植物研究所孙汉董院士团队合作,系统地筛选研究了包括红花五味子、狭叶五味子、小花五味子等来源的天然小分子化合物,其中发现小花五味子来源的木质素化合物SM-10具有较好的抗HIV活性,通过构效关系研究发现合成中间产物SJP-L-5的活性远远优于SM-10。在“重大新药创制”科技重大专项等资助下,完成了SJP-L-5的临床前药效学研究,发现该化合物可阻断HIV病毒脱衣壳,但其精细机制尚不明确。

近期,该课题组与云南大学教育部自然资源药物化学重点实验室肖伟烈研究员团队合作,对SJP-L-5的抗HIV作用机制进行了深入地研究。

通过定量 PCR、ELISA、FRET 等手段，发现 SJP-L-5 不能抑制逆转录的早期过程（即 RNA 依赖的 DNA 聚合酶活性），但却能有效地抑制逆转录的晚期过程（DNA 依赖的 DNA 聚合酶活性）。采用高灵敏度 ssDNA 探针进行 Southern Blot 杂交实验，证实了 SJP-L-5 抑制了 PPT 为引物的正链病毒 DNA 的合成，破坏了病毒 cPPT flap 的结构，导致下游正链 DNA 出现 5 个片段化的复制产物。由于 cPPT flap 是病毒入核所必需的，它的缺失导致病毒逆转录过程中断，脱衣壳过程受阻，病毒 DNA 无法进入细胞核。基因型耐药和表型耐药实验均表明，Val108 和 Try181 是 SJP-L-5 与逆转录酶结合的重要位点，是导致该化合物新机制产生的结构基础。该研究首次证实 cPPT flap 是一个新的抗 HIV 病毒靶点，SJP-L-5 是作用于该新靶点的新型小分子药物候选物，本研究为研发新靶点的抗 HIV 药物提供了新的思路（*Sci Rep*, 2018, 8: 2574）。

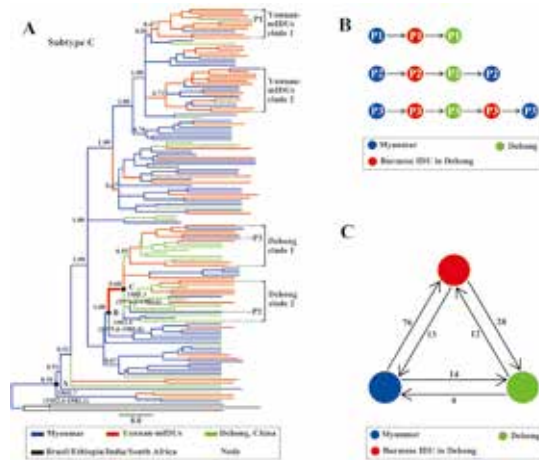


3.6 揭示云南省境内缅甸籍 IDUs 在 HIV-1 跨境传播中的作用

为了进一步阐明中缅边境地区 HIV-1 的传播形势，实验室郑永唐课题组与中国科学院上海巴斯德研究所的张驰宇研究员合作，对云南省境内的缅甸籍 IDUs 进行了横断面研究。血清学检测结果发现，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（<0.1% 和 0.6%）。传播簇分析结果显示，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 20 世纪 80 年代中期传播至云南省，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，课题组还发现中缅边境的 HIV-1 跨境传播已经由最初的单向传播演化成了双向互传，而且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（*Virulence*, 2018; 9: 1195-1204）。

更令人担忧的是，统计结果显示该人群 HIV-1 知晓率、治疗率和病毒抑制率均显著低于云南省的整体水平。也就是说，虽然云南省目前在 HIV-1 的防控上取得了令人瞩目的成绩，但该人群可能成为云南省的“潜在病毒库”，影响云南省在 2020 年实现联合国艾滋病规划署 3 个 90% 目标的实现。鉴于此，课题组以“Non-Chinese immigrants: Challenge faced by Yunnan of China to achieve the 90-90-90 goals”为题在 *Viral Sin* (2018, 33: 291-3) 发表 perspective，指出了外籍人员可能给云南省 HIV-1 防控带来的挑战，同时也提出了可能的解决办法，期望能为云南省艾滋病防控策略的制定提供一定的理论指导。



云南省境内的缅甸籍 IDUs 在 HIV-1 跨中缅边境传播中的作用

A: 基于中缅边境地区 HIV-1 CR01 亚型基因序列构建的最大可信分枝进化树；B: 云南省境内缅甸籍 IDUs 参与的跨境传播模式图；C: 基于最大可信分枝进化树的中缅边境地区 HIV-1 跨境传播频数统计。

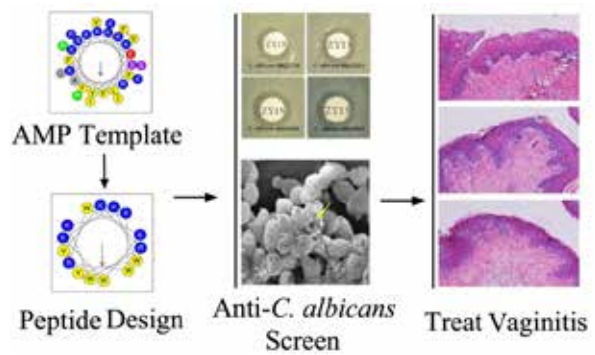
三、天然活性物质结构与功能研究

1. 金环蛇毒抗菌肽获得国家 1.1 类新药临床批文

阴道病是严重影响女性健康和生活、由多种病原微生物导致的感染性疾病。尤其是耐药性微生物导致的阴道病对病人导致严重困扰，急需新型抗感染药物。抗菌肽由于具有高效、快速且很难导致微生物耐药等特点而备受全球新药研发人员的关注。

实验室赖仞课题组长期致力于抗菌肽资源发掘及利用，他们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。该团队于 2008 年发现金环蛇毒来源的抗菌肽。BF-30 具有高效、广谱的抗菌活性，且对人体正常菌群如乳酸杆菌影响很小，是理想的抗感染候选药物。随后，中国科学院昆明动物研究所专利入股方式携手苏州光华集团共同成立苏州康尔生物医药有限公司专门研发金环蛇毒抗菌肽 BF-30。10 余年来，该团队及其合作者对 BF-30 进行了全面的药物临床前研

究，发表了近 20 篇研究论文，并按照国家新药申报的要求完成了所有临床前研究工作、申报临床注册批文。日前，国家药品监督管理局正式批准 BF-30 抗菌肽（金环蛇抗菌肽阴道泡腾片、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。



以天然来源的抗菌肽为模板设计新型耐耐药菌药物

2. 蜈蚣毒素 SsTx 通过阻断 KCNQ 导致多器官功能障碍

蜈蚣为肉食性产毒动物，广泛分布在除南极洲外各大洲陆地，其化石记录可以追溯到 4.2 亿年前。在长期的进化适应进程中，蜈蚣优化其毒液来进行捕食、防御等生命活动。蜈蚣可以捕食小型哺乳动

物、啮齿类动物、两栖爬行类动物等远大于自身体重的猎物。另外，被蜈蚣叮咬后的患者会出现疼痛、水肿、发炎、坏死和皮下出血，严重者有高血压、心肌缺血、呼吸衰竭、昏迷和痉挛等临床症状，甚



Centipede venom toxin SsTx acts on KCNO channels to produce toxic effects

蜈蚣毒素 SsTx 通过阻断 KCNQ 导致多器官毒性



至导致死亡。实验室赖仞课题组前期的工作解析了蜈蚣毒液的复杂成分；探究了蜈蚣毒液引发疼痛的原因，并且在毒液中发现具有药用潜力的活性多肽，但是蜈蚣“以小博大”征服巨大猎物的分子机制仍然是一个谜。

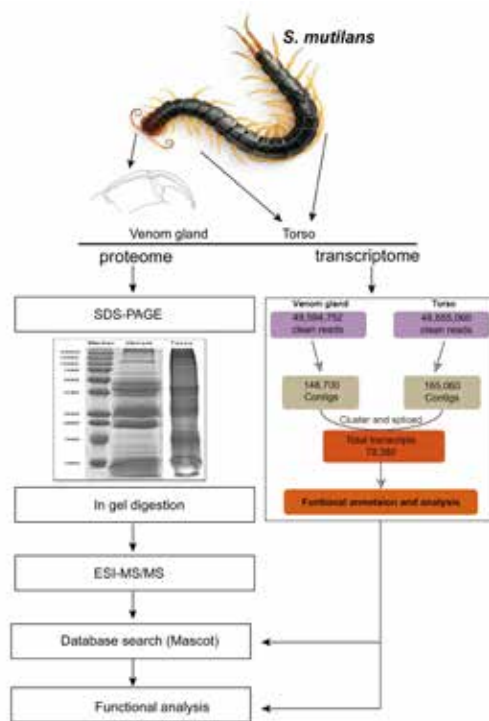
金头蜈蚣 (*Scolopendra subspinipes mutilans*) 可以在 30 秒钟内快速制服并捕食比自己体重大 30 倍以上的猎物。这一惊人的捕食效率是由于蜈蚣毒液中含有钾离子通道 KCNQ 抑制剂毒素 SsTx。SsTx 通过阻断 KCNQ 导致猎物大脑、肺及心脏功能障碍，从而高效捕食猎物。蜈蚣咬伤能够导致心肌衰竭甚至偶有死亡病例。该课题组基于蜈蚣捕食巨大猎物的分子策略，利用临床药物瑞替加滨 (Retigabine) 治疗蜈蚣中毒导致的心肌衰竭在疾病动物模型上取得良好效果，为该类游戏提供了治疗手段 (PNAS, 2018, 115: 1646-51)。

3. 揭示了动物生理元件与毒素的一致性

蜈蚣是古老的有毒动物之一，用其毒液作为捕食或防御武器。当前对于蜈蚣的研究重点在于试图解析它们复杂的毒液成分以及相应的药理和毒理活性，但几乎没有研究关注到这些毒素或它们的类似物作为动物自身的生理元件在动物体内的表达与分布。实验室张云课题组联合普洱学院赵锋，采用先进的现代生物化学与分子生物学研究技术和手段揭示了少棘蜈蚣 (*Scolopendra subspinipes mutilans*) 毒液中所含有的毒素蛋白多肽在动物体内各种组织中也存在广泛的分布和表达；从蜈蚣毒腺以外的身体部位鉴定出超过 10 倍的毒素和毒素类似物，其中包括毒液和躯干共表达的 100 多种蛋白多肽，含各种神经毒素。

他们的研究深入揭示了动物生理元件与捕食和防御毒素的一致性，即特定的蛋白多肽在动物体内合适的时间，位置及可控的作用下发挥重要的生理功能，而相同和类似的分子通过毒液分泌方式以瞬时，大量和不可控的作用方式注入其他生物体内

则发挥毒素的作用，用于捕食或防御。由于人们对这些与动物毒素相同和类似的生理元件的功能和分子作用机制知之甚少，毒素研究所获得的知识线索无疑将帮助揭示这些内源性物质的生理病理功能和机制。另一方面，蜈蚣是一味传统的重要动物药材，并持续列入《中国药典》。临床上，蜈蚣是整体入药，上述研究成果不仅科学地诠释了传统中药蜈蚣的药理药效学基础，从分子水平直接证明蜈蚣药用的有效性，也为基于蜈蚣药效成分的现代创新药物研发打下坚实基础 (Mol Cell Proteomics, 2018, 17: 709-20)。



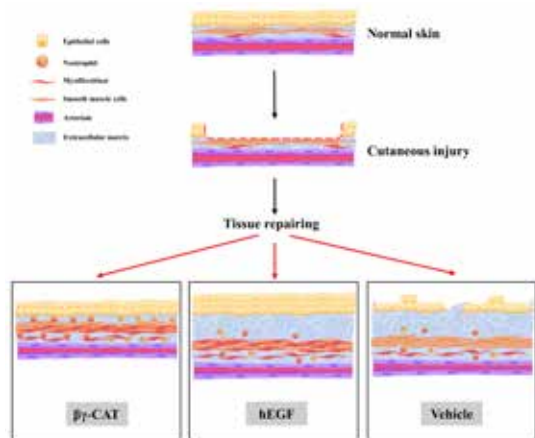
蜈蚣生理元件与毒素一致性的鉴定

4. 宿主来源的孔道形成蛋白复合物激发无疤痕组织损伤修复

组织损伤修复是动物生存期间面临的常见问题，但疤痕组织的形成是人体创伤修复中的一种常见副产物，可导致严重的临床功能障碍和容貌美观问题，如何促进组织再生修复同时避免和减少疤痕形成是人们努力探究的重要问题。两栖动物的皮肤担任呼吸和水盐平衡的重要生理功能，其创伤修复

必须是无疤痕的，以免损害相应的生理功能而造成致命的后果。与人们熟悉的传统膜蛋白（包括膜受体，离子通道和转运体等）不同，孔道形成蛋白（Pore-forming protein）是一类非经典膜蛋白，其特征以分泌型单体可溶性形式存在，特定条件下通过寡聚化后再插入细胞膜系统。目前对大量存在于动植物中的孔道形成蛋白的认识主要集中于它们的细胞毒作用，而对它们担负的生理病理功能和细胞作用途径知之甚少。

实验室张云课题组前期从云南两栖动物大蹼铃蟾（*Bombina maxima*）中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，并发现该内源性孔道形成蛋白复合物与靶细胞识别并结合后，能够被细胞内吞入胞，并最终在细胞的内吞/溶酶体膜上形成膜通道并调控了其功能。而 $\beta\gamma$ -CAT 在皮肤创伤修复中的作用还从未涉及。针对这个科学问题，该课题组近期的工作发现 $\beta\gamma$ -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， $\beta\gamma$ -CAT 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。他们的研究不仅发现了脊椎动物组织创伤修复的未知蛋白质效应分子复合物及新型细胞作用通路，为深入解析组织再生和修复及疤痕形成的分子病理机制提供了新思路和新线索，同时对于研发新的创伤治疗药物也具

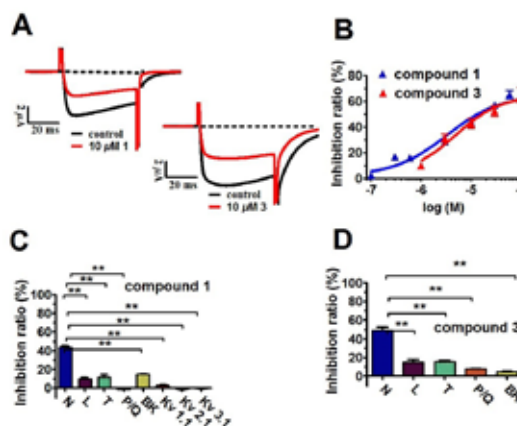


孔道形成蛋白复合物促进无疤痕组织修复

有实际应用的意义（*FASEB J*, 2018, doi: 10.1096/fj.201800087R）。

5. 中药蜘蛛香中新颖 N- 型钙通道抑制剂的发现

蜘蛛香（*Valeriana jatamansi Jones*）是我国的常用中药。市面上的“香果健消”片就是以其为主要来治疗腹部疼痛。然而到目前为止，其物质基础及作用机制尚不清楚。实验室杨建课题组在前期研究中首先发现蜘蛛香的甲醇提取物（0.01 mg/ml）对治疗疼痛的靶点 N- 型钙通道（Cav2.2）有显著的抑制作用。该课题组在活性检测的指导下，从其活性部位（乙酸乙酯萃取部分）中分离得到了两个活性分子 jatamanvaltrate T (1) 和 altrate hydrin B8 (3)。化合物 1 是新的环烯醚萜，而 3 则是蜘蛛香中的大量成分。化合物 1 和 3 对 Cav2.2 的 EC50 分别为 3.3 和 4.8 mM，且电流的最大抑制率仅在 60% 左右，说明而这对通道的作用属于变构调节而不是直接的抑制离子传送孔道。最后他们还在这两分子在不同的钙通道及钾通道上进行了选择性实验，发现二者对 Cav2.2 有较好的选择性。上述实验发现了蜘蛛香治疗疼痛潜在物质基础与作用机理，开拓了该中药新的研究方向（*Front Pharmacol*, 2018, 9: 885）。



Jatamanvaltrate T (1) 和 Altrate hydrin B8(3) 对 N- 型钙通道的抑制作用及其对不同通道的选择性

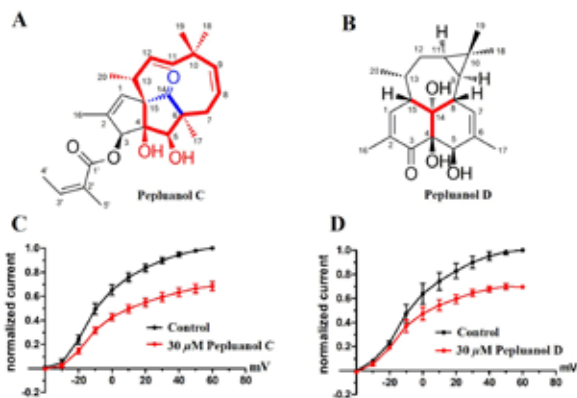
A: 活性分子 1 和 3 对 Cav2.2 峰值电流的抑制作用；B: 活性分子 1 和 3 抑制 Cav2.2 的剂量关系曲线；C-D: 活性分子的选择性。



6. 南欧大戟中新颖 Kv1.3 抑制剂的再发现

前期, 实验室杨建课题组从著名天然植物药南欧大戟 (*Euphorbia peplus*) 中发现了三个二萜新骨架类型分子 pepluacetal (1) and pepluanol A–B (2–3) 对治疗自身免疫性疾病靶点 Kv1.3 钾通道有显著的抑制作用, 其中化合物 3 的抑制作用最为突出, IC_{50} 为 $9.50 \mu\text{M}$ (*Org Lett.* 2016, 18, 2166–2169)。这部分研究在国际上首次从南欧大戟中发现了 Kv1.3 的新颖抑制剂, 开创了该植物药新的研究领域。该课题组在对其继续进行研究过程中又发现了两个新颖骨架类型的二萜分子 Pepluanols C 和 D。其中 Pepluanols C 具有特殊的 5/5/10 碳环骨架而 Pepluanols D 则形成了罕见的 6/6/7/3 碳环骨架。

活性研究同样表明这两个分子对 Kv1.3 通道的有明显的抑制作用 (*Org Lett*, 2018, 18: 3074–78)。



Pepluanols C 和 D 的化学结构及其对 Kv1.3 通道的抑制作用

A: Pepluanols C 的晶体结构; B: Pepluanols D 的晶体结构;
C–D: Pepluanols C 和 D 对 Kv1.3 通道的抑制作用。

四、平台资源

基于衰老细胞的高通量筛选平台

为了建立高通量抗衰老药物筛选技术平台, 实验室赵旭东课题组首先构建了可通过四环素诱导过表达衰老调控相关基因 *P53* 或 *P16* 的慢病毒载体, 该载体上带有嘌呤霉素筛选标记, 通过筛选可以得到纯的感染细胞。随后将该载体包装成慢病毒并感染人胚肺细胞 HEL1, 从而获得能够稳定、同步诱导细胞衰老的模型。通过该方法建立的细胞衰

老模型能进行大规模的培养和保种, 且衰老细胞能稳定存在, 满足高通量的条件, 能够对众多的天然产物进行抗衰老药物的高通量筛选。目前, 该课题组利用建立的高通量抗衰老药物筛选技术平台, 对从天然产物中提取的 9276 种化合物进行了筛选, 已筛选到一批具有选择性杀伤衰老细胞能力的中药组分。

科研项目一览表 (经费单位: 万元)

序号	项目 / 课题名称	项目 / 课题号	类别 / 来源	年限	新增经费	项目课题负责人	作用
1	大动物模型评估	2018ZX10301406-003	“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
2	双靶点 CAR-T 免疫细胞清除病毒潜伏库	2018ZX10301101-002-003	“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
3	治疗艾滋病候选药物 CCR5 拮抗剂 DC521022 的研发	2018ZX09711002-014-007	“重大新药创制”科技重大专项“十三五”计划课题	2018-2020	54	罗荣华	参与
4	中国健康长寿大人群多队列的系统研究	SQ2018Y-FC200162	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
5	万人计划领军人才	---	科技部	2018-2020	80	赖 仞	主持
6	万人计划领军人才	---	科技部	2018-2020	80	陈策实	主持
7	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	91732302	“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
8	第十四批青千	---	中组部	2018-2020	200	李 明	主持
9	E3 泛素连接酶 RNF126 通过调节 DNA 损伤修复促进乳腺癌	81830087	NSFC- 重点项目	2019-2023	297	陈策实	主持
10	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	U1802284	NSFC- 云南省联合基金	2019-2022	220	郑永唐	主持
11	肠道微环境对难以自限性肠壁纤维化的机制探讨 - 基于云南猕猴的实验研究	U170220025	NSFC- 云南省联合基金	2018-2022	72	赵旭东	参与
12	LET-767 参与胰岛素信号通路调控脂代谢的分子机理研究	91857113	NSFC- 重大研究计划培育项目	2019-2021	81	梁 斌	主持
13	孔道形成蛋白调控细胞外囊泡分泌的功能和机制	31872226	NSFC- 面上项目	2019-2022	60	张 云	主持
14	遗传风险基因 PCDH17 参与心境障碍发病的机制研究	81871067	NSFC- 面上项目	2019-2022	56	常 宏	主持
15	SGC-X 通过激活 AP-1 促进三阴性乳腺癌干细胞的机制研究	81872414	NSFC- 面上项目	2019-2022	57	蒋德伟	主持
16	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	81872839	NSFC- 面上项目	2019-2022	57	李盛安	主持
17	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	31801975	NSFC- 青年科学基金项目	2019-2021	25	郝 雪	主持



序号	项目 / 课题名称	项目 / 课题号	类别 / 来源	年限	新增经费	项目课题负责人	作用
18	单纯疱疹病毒性角膜炎树鼩模型的建立及发病机理研究	31802026	NSFC- 青年科学基金项目	2019-2021	23	李丽红	主持
19	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	31800901	NSFC- 青年科学基金项目	2019-2021	25	王文超	主持
20	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	31801001	NSFC- 青年科学基金项目	2019-2021	25	张静静	主持
21	PAQR4 影响非小细胞肺癌发生发展的功能与机制研究	81802802	NSFC- 青年科学基金项目	2019-2021	21	江丽萍	主持
22	滇天冬提取化合物抗肿瘤干细胞活性及分子机制研究	81802976	NSFC- 青年科学基金项目	2019-2021	22	杨东	主持
23	炎症因子 TNF α 调控 TAZ 诱导乳腺癌干细胞的机制研究	81802671	NSFC- 青年科学基金项目	2019-2021	21	蒋德伟	主持
24	白细胞介素 6 在云南汉族和哈尼族精神分裂症中的遗传机制及临床应用研究	81760253	NSFC- 地区科学基金项目	2018-2021	34	罗雄剑	参与
25	--	--	中科院国防涉密项目	2018-2020	600	胡新天	主持
26	缺血性脑卒中 I 类新药的临床前研究及天然活性多肽分子资源库的建立	ZSTH-034	中科院战略生物资源服务网络计划	2018-2021	360	赖 仞	主持
27	克隆工具猴和疾病猴模型	XDBS01060200	中科院战略性先导科技专项 (B 类) 子课题	2018-2021	124.3	胡新天	主持
28	重大精神疾病发病机制	XDBS1020100	中科院战略性先导科技专项 (B 类) 子课题	2018-2022	70	徐 林	主持
29	重大精神疾病的生物学诊断	XDBS1020200	中科院战略性先导科技专项 (B 类) 子课题	2018-2022	70	姚永刚	主持
30	利用人诱导多能干细胞重建乳腺的研究	XDA16010405	中科院“器官重建与制造”战略性先导科技专项 (A 类) 子课题	2018-2022	80	陈策实	主持
31	中亚毒蝎中肽类物质寄出和生物活性评价	CAM201802	中国科学院中亚药物研发中心科研项目	2018-2020	20	赖 仞	主持
32	自噬参与阿尔茨海默病的分子机制研究	---	中科院国际合作局 2018 对外重点项目	2018-2020	100	姚永刚	主持
33	2018 青年创新促进会	---	中科院人才培养项目	2018-2022	80	苏凌燕	主持
34	2018 青年创新促进会	---	中科院人才培养项目	2018-2022	80	肖 潇	主持
35	2017 年度西部之光青年学者 A 类	---	中科院人才专项	2018-2021	50	杨仕隆	主持
36	2017 年度西部之光青年学者 B 类	---	中科院人才专项	2018-2021	15	江丽萍	主持
37	2017 年度西部之光青年学者 B 类	---	中科院人才专项	2018-2021	15	王 淦	主持



序号	项目 / 课题名称	项目 / 课题号	类别 / 来源	年限	新增经费	项目课题负责人	作用
38	2017 年度西部之光青年学者 B 类	---	中科院人才专项	2018-2021	15	张静静	主持
39	2017 年度西部之光青年学者 B 类	---	中科院人才专项	2018-2021	15	肖潇	主持
40	第七届国际乳腺癌干细胞高峰论坛	---	中科院国内培训项目	2018-2018	15	孔燕杰	主持
41	中国科学院昆明动物研究所神经精神疾病遗传学研究省创新团队	---	云南省科技创新人才计划	2018-2021	80	罗雄剑	主持
42	中国科学院昆明动物研究所肿瘤干细胞研究省创新团队	---	云南省科技创新人才计划	2018-2021	70	刘蓉	主持
43	LncRNA 与精神分裂症相关的临床应用及分子机制研究	201701UH00684	云南省科技厅 - 昆明医科大学应用基础研究联合专项	2018-2021	40	罗雄剑	参与
44	哺乳动物调节 TRPV1 的结构和门控特性以适应环境的研究	2018FA003	云南省应用基础研究计划重点项目	2018-2021	50	杨仕隆	主持
45	IFN-I 和 IL-1 在污染颗粒物诱导肺部炎症发生中的机理和炎症发生抑制剂筛选	2018FA038	云南省应用基础研究计划重点项目	2018-2021	50	齐晓朋	主持
46	传统中药艾片的药理学作用机制研究	2018FA046	云南省应用基础研究计划重点项目	2018-2021	50	王树	主持
47	lncRNA 调控树鼯天然免疫反应及影响 HCV 复制的机制研究	2018FB046	云南省应用基础研究计划面上项目	2018-2021	10	余丹丹	主持
48	酸性糖鞘脂调节孔道形成蛋白与三叶因子复合物功能的分子机制	2018FB049	云南省应用基础研究计划面上项目	2018-2021	10	郭小龙	主持
49	精神分裂症易感基因组区域 16p11.2 内功能遗传变异的鉴定及分子机制探索	2018FB051	云南省应用基础研究计划面上项目	2018-2021	10	肖潇	主持
50	猕猴黑质神经干细胞移植存活、分化及投射研究	2018FB052	云南省应用基础研究计划面上项目	2018-2021	10	王正波	主持
51	利用猕猴模型研究嗅觉障碍与抑郁症的因果关系	2018FB053	云南省应用基础研究计划面上项目	2018-2021	10	秦冬冬	主持
52	树鼯近交衰退的分子机制研究	2018FB054	云南省应用基础研究计划面上项目	2018-2021	10	范宇	主持
53	海马抑制性神经环路调控 AD 小鼠遗忘的机制	2018FB055	云南省应用基础研究计划面上项目	2018-2021	10	毛榕榕	主持
54	S100A11 参与肝脏脂肪变性向炎症和纤维化发展的作用机理研究	2018FB117	云南省应用基础研究计划面上项目	2018-2021	10	张林强	主持



序号	项目 / 课题名称	项目 / 课题号	类别 / 来源	年限	新增经费	项目课题负责人	作用
55	蚊媒黄病毒感染诱导的宿主先天免疫机制研究	2018FB127	云南省应用基础研究计划面上项目	2018-2021	10	徐 涛	主持
56	I型干扰素信号途径在鲍曼不动杆菌感染中的功能研究及新型肽类潜在药物筛选	2018FB131	云南省应用基础研究计划面上项目	2018-2021	10	李 杨	主持
57	E3泛素连接酶HECTD3促进乳腺癌转移及其机制研究	2018FB134	云南省应用基础研究计划面上项目	2018-2021	10	孔燕杰	主持
58	硫化舒林酸诱导Snail蛋白降解进而抑制肠癌细胞转移的分子机制	2018FB136	云南省应用基础研究计划面上项目	2018-2021	10	常 宏	主持
59	CTCF蛋白及其互作因子维持基因组稳定性的机制研究	2018FB057	云南省应用基础研究计划面上项目	2018-2021	10	郑文海	主持
60	利用人类近亲猕猴开发LED健康照明和显示产品	---	长春希达信息技术有限公司	2018-2019	80	胡英周	主持

对外科技服务

1. 向华中科技大学提供委托测试服务，完成脑脊液 NE 水平测试研究。
2. 完成成都圣诺生物制药有限公司委托 ZKLJ02 多肽二硫键配对确证。
3. 完成昆明龙津药业股份有限公司委托生长抑素分子量、氨基酸序列和二硫键确证。
4. 完成昆明龙津药业股份有限公司委托比伐芦定生物活性测定。
5. 完成成都地奥制药集团有限公司委托血栓药物 THO 药效学评价。
6. 向江西青峰药业有限公司南提供委托服务，完成 QF-036 临床前药效学研究。
7. 向云南大学等单位提供委托科研服务。

个人或集体荣誉称号

序号	获奖人	获奖类别
1	赖 仞	国家高层次人才特殊支持计划领军人才
2	赵旭东	第七届中国侨界贡献奖二等奖
3	赖 仞 (第一)、杨仕隆 (第二)、张治业 (第五)、李东升 (第七)	云南省自然科学一等奖
4	张 云、李文辉、向 阳、李盛安、张 勇	云南省自然科学二等奖
5	陈策实、梁 斌、夏厚军	云南省自然科学三等奖
6	杨翠萍 (第四)	云南省科学技术进步三等奖

序号	获奖人	获奖类别
7	陈策实、姚永刚	云南省“万人计划”云岭学者
8	陈勇彬	云南省“云岭产业技术领军人才”
9	刘 蓉、杨翠萍	云南省万人计划青年拔尖人才
10	常 宏、徐 涛、肖 潇、张治业	云南省云岭英才计划“云岭青年人才”
11	杨翠萍	云南省中青年学术和技术带头人后备人才
12	杨翠萍	中国科学院青年创新促进会 2018 年学术年会“学科交叉与创新奖”
13	徐 敏、吴杰宇	2018 年度中国科学院院长优秀奖
14	王 鑫	2018 年度中国科学院地奥奖学金
15	罗荣灿、刘斯灵、吴杰宇、徐 敏、罗 雷、兰新强、郭晓敏、李博文、胡本霞、刘 龙	2018 年度瑞沃德基础医学明德奖学金
16	徐 敏、古天乐、武 勇、吴杰宇、刘斯灵、邓成捷、李秋晨、杜叔宗、任晓峰、兰新强、郭晓敏、罗梦婷、王云飞、李臻慧、刘 龙、李博文、韩亚蓝、陆先翠、李慧娟、王朝明、MAHADEV	2018 年度中国科学院“三好学生”
17	古天乐、段娅立、王 鑫、蒋秀林、刘令珍	2018 年度中国科学院“优秀学生干部”
18	吴杰宇、罗 雷、胡本霞	中国科学院大学优秀毕业生（2017-2018 学年）
19	胡本霞	北京市普通高等学校 2018 届优秀毕业生
20	杨仁丹	第五届中国秀丽线虫大会海报二等奖

新任职

1. **陈策实** 中国生物医药整合联盟常务理事 (2018-2023)
2. **郑永唐** 中国实验动物学会第一届免疫与细胞治疗专业委员会副主任 (2018-2023)
3. **郑永唐** 中国医药生物技术协会生物安全专业委员会第二届委员会常务委员 (2018-2021)
4. **陈勇彬** 中国抗癌协会第一届青年理事会理事 (2018-2022)
5. **陈勇彬** 中国成人教育协会医学继续教育专业委员会理事 (2018-2023)
6. **陈勇彬** 中国生物医药整合联盟理事 (2018-2023)
7. **姚永刚** 全国实验动物标准化技术委员会委员 (2018-2023)
8. **陈策实** Cancer Letters 编委 (2018-)
9. **姚永刚** Cellular and Molecular Neurobiology 编委 (2018.10 -)



10. 郑永唐 云南省免疫学会第五届理事会秘书长 (2018-)
11. 陈策实 云南省抗癌协会第六届理事会理事 (2018-2022)
12. 陈勇彬 云南省归国华侨联合会第一届理事会常务理事 (2018-2023)
13. 陈策实 云南省抗癌协会乳腺癌专业委员会第二届常务委员 (2018-2022)
14. 刘蓉 云南省抗癌协会乳腺癌专业委员会第二届委员 (2018-2022)
15. 蒋德伟 云南省抗癌协会乳腺癌专业委员会第二届委员 (2018-2022)
16. 赵旭东 云南省免疫学会第五届理事会理事长 (2018-)
17. 郑永唐 云南省第三届病原微生物实验室生物安全评审专家委员会委员 (2018-)
18. 郑永唐 云南省临床病毒学重点实验室学术委员会主任 (2018-2020)
19. 郑永唐 中国科学院生物安全大科学研究中心筹备工作组成员 (2018-2020)

发表论文列表 (* 为通讯作者, # 为共同第一作者)

1. 第一单位 SCI 论文

- 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) 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.
- 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) 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.
- 5) 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, Grigoriou-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.
- 6) Xiao X, Zhang C*, Grigoriou-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): 1-11.
- 7) 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.
 - 8) 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.
 - 9) 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.
 - 10) 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.
 - 11) 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.
 - 12) 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.
 - 13) 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.
 - 14) 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.
 - 15) 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.
 - 16) 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.
 - 17) 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.
 - 18) 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.
- 19) 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.
 - 20) 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.
 - 21) 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.
 - 22) Pang W, Song JH, Lu Y, Zhang XL, Zheng HY, Jiang J, Zheng YT*. Host restriction factors APOBEC-3G/3F and other interferon-related gene expressions affect early HIV-1 infection in northern pig-tailed macaque (*Macaca leonina*). *Front Immunol*, 2018, 9: 1965.
 - 23) 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.
 - 24) 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.
 - 25) 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.
 - 26) 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.
 - 27) 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.
 - 28) 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.
 - 29) 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 angiotensin 1 in breast cancer cells. *Angiogenesis*, 2018, 21(4): 849-860.
 - 30) 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.
- 31) 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.
 - 32) 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.
 - 33) 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.
 - 34) 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.
 - 35) 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.
 - 36) 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.
 - 37) 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.
 - 38) 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.
 - 39) 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.
 - 40) Tang X, Chen M, Duan Z, Mwangi J, Li P, Lai R*. Isolation and characterization of poecistasin, an anti-thrombotic antistasin-type serine protease inhibitor from leech *Poecilobdella manillensis*. *Toxins*, 2018, 10(11): E429.
 - 41) 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.
 - 42) 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.
- 43) 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.
- 44) 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.
- 45) Ombati R, Luo L, Yang S*, Lai R*. Centipede envenomation: clinical importance and the underlying molecular mechanisms. *Toxicon*, 2018, 154: 60-68.
- 46) 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. *Virol Sin*, 2018, 33(3): 291-293.
- 47) 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.
- 48) 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.
- 49) 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.
- 50) 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.
- 51) 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.
- 52) 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.

2. 共同第一作者或通讯作者 SCI 论文 (非第一单位)

- 1) Liu YH, Wang L, Xu T, Guo XM, Li Y, Yin TT, Yang HC, Hu Y, Adeola AC, Sanke OJ, Otecko NO, Wang M, Ma YP, Charles OS, Sinding MHS, Gopalakrishnan S, Samaniego JA, Hansen AJ, Fernandes C, Gaubert P, Budd J, Dawuda PM, Rueness EK, Jiang LB, Zhai WW, Gilbert MTP, Peng MS, Qi XP*, 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.



- 2) Xiao FH[#], Chen XQ[#], Yu Q[#], Ye Y[#], Liu YW, Yan D, Yang LQ, Chen G, Lin R, Yang L, Liao X, Zhang W, Zhang W, Tang NL, Wang XF, Zhou J^{*}, Cai WW^{*}, He YH^{*}, Kong QP^{*}. Transcriptome evidence reveals enhanced autophagy-lysosomal function in centenarians. *Genome Res*, 28(11): 1601-1610.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) Peng P[#], Chen H[#], Zhu Y[#], Wang ZL[#], 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.
- 6) Hu W[#], Huang XS[#], Wu JF, Yang L, Zheng YT^{*}, Shen YM, Li Z, Li X^{*}. Discovery of novel topoisomerase II inhibitors by medicinal chemistry approaches. *J Med Chem*, 2018, 61(20): 8947-8980.
- 7) 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.
- 8) Sun TY, Zhan B, Zhang WF, Qin D, Xia GX, Zhang HJ, Peng MY, Li SA, Zhang Y, Gao YY^{*}, Lee WH^{*}. Carboxymethyl chitosan nanoparticles loaded with bioactive peptide OH-CATH30 benefit non-scar wound healing. *Int J Nanomedicine*, 2018, 13: 5771-5786.
- 9) Lin Y, Liu R^{*}, Zhao P, Zheng Z, Huang J, Zhang Y, Gao Y, Chen H, Liu S, Zhou J^{*}, Chen C^{*}, Chen H^{*}. Discovery of novel mifepristone derivatives via suppressing KLF5 expression for the treatment of triple-negative breast cancer. *Eur J Med Chem*, 2018, 146: 354-367.
- 10) Yang Y[#], Wang L[#], Li L, Li W, Zhang Y, Chang H, Xiao X, Li M^{*}, Lv L^{*}. Genetic association and meta-analysis of a schizophrenia GWAS variant rs10489202 in East Asian populations. *Transl Psychiatry*, 2018, 8(1): 144.
- 11) Jia L, Shi Y, Wen Y, Li W, Feng J, Chen C^{*}. The roles of TNFAIP2 in cancers and infectious diseases. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(11): 5188-5195.
- 12) 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.
- 13) 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.
- 14) Chander S[#], Tang CR[#], Penta A, Wang P, Bhagwat, DP, Vanthuyne N, Albalat M, Patel P, Sankpal S, Zheng YT^{*}, Sankaranarayanan M^{*}. Hit optimization studies of 3-hydroxy-indolin-2-one analogs as potential anti-HIV-1 agents. *Bioorg Chem*, 2018, 79: 212-222.
- 15) Dong F[#], Jiang H[#], Yang L, Gong Y, Zi C, Yang D, Ye C, Li H, Yang J^{*}, Nian Y^{*}, Zhou J, Hu J^{*}. Vale-



- potriates from the roots and rhizomes of *Valeriana jatamansi* Jones as novel N-type calcium channel antagonists. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 885.
- 16) Wang B, Dai Z, Yang XW, Liu YP, Khan A, Yang ZF, Huang WY, Wang XH*, Zhao XD*, Luo XD*. Novel nor-monoterpenoid indole alkaloids inhibiting glioma stem cells from fruits of *Alstonia scholaris*. *Phytomedicine*, 2018, 48: 170-178.
 - 17) Zeng X, Li P, Chen B, Huang J, Lai R*, Liu J*, Rong M*. Selective closed-state Nav1.7 blocker JZTX-34 exhibits analgesic effects against pain. *Toxins (Basel)*, 2018, 10(2): E64.
 - 18) Yu J#, Zhang L#, Li Y, Zhu X, Xu S, Zhou X, Wang H, Zhang H, Liang B*, Liu P*. The adrenal lipid droplet is a new site for steroid hormone metabolism. *Proteomics*, 2018, 18(23): 1800136.
 - 19) Ni H, Xu M, Zhan GL, Fan Y, Zhou H, Jiang HY, Lu WH, Tan L, Zhang DF*, Yao, YG*, Zhang C*. The GWAS risk genes for depression may be actively involved in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 64: 1149-1161.
 - 20) Althagafi I*, Shaw R, Tang CR, Panwar R, Shally S, Sinha C, Kumar A, Zheng YT*, Pratap R*. Chemo-selective synthesis of isolated and fused fluorenones and their photophysical and antiviral properties. *Org Biomol Chem*, 2018, 16(40): 7477-7487.
 - 21) 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.
 - 22) Guan X#, Chaffey PK#, Chen H#, Feng W#, Wei X, Yang LM, Ruan Y, Wang X, Li Y, Barosh KB, Tran AH, Zhu J, Liang W, Zheng YT*, Wang X*, Tan Z*. O-galNAcylation of RANTES improves its properties as an HIV-1 entry inhibitor. *Biochemistry*, 2018, 57(1): 136-148.
 - 23) Wu G#, Wang H#, Zhou W#, Zeng B, Mo W, Zhu K, Liu R, Zhou J, Chen C*, Chen H*. Synthesis and structure-activity relationship studies of MI-2 analogues as MALT1 inhibitors. *Bioorg Med Chem*, 2018, 26(12): 3321-3344.
 - 24) Wei X, Dai Z, Yang J, Khanc A, Yu HF, ZhaoYL, Wang YF, Liu YP, Yang ZF, Huang WY, Wang XH*, Zhao XD*, Luo XD*. Unprecedented sugar bridged bisindoles selective inhibiting glioma stem cells. *Bioorg Med Chem*, 2018, 26(8): 1776-1783.
 - 25) Huang Q, Nie B, Ma C, Wang J, Zhang T, Duan S, Wu S, Liang S, Li P, Liu H, Sun H, Zhou J*, Xu L*, Shan B*. Stereotaxic ¹⁸F-FDG PET and MRI templates with three-dimensional digital atlas for statistical parametric mapping analysis of tree shrew brain. *J Neurosci Methods*, 2018, 293, 105-116.
 - 26) 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.
 - 27) Huang J#, Xiang SY#, Lv M, Yang LM, Zhang Y, Zheng YT*, Xu H*. 14-formyl-15-aryloxy/ methoxy-matrine and 14-aryloxymethylidenylmatrine derivatives as anti-HIV-1 agents. *Med Chem*, 2018, 14(3): 249-252.
 - 28) Wu J#, Li L#, Liu J, Wang Y, Wang Z, Wang Y, Liu W, Zhou Z, Chen C*, Liu R*, Yang R*. CC chemo-

kine receptor 7 promotes triple negative breast cancer growth and metastasis. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2018, 50 (9): 835-842.

- 29) Wu Q[#], Chen Z[#], Zhang G, Zhou W, Peng Y, Liu R, Chen C^{*}, Feng J^{*}. EZH2 induces the expression of miR-1301 as a negative feedback control mechanism in triple negative breast cancer. *Bioorg Med Chem*, 2018, 50(7): 693-700.
- 30) Xiang Y^{*}, Zhao MM, Sun SJ, Guo XL, Wang QQ, Li SA, Lee WH, Zhang Y^{*}. A high concentration of DMSO activates caspase-1 by increasing the cell membrane permeability of potassium. *Cytotechnology*, 2018, 70(1): 313-320.
- 31) Zhao F^{*}, Lan XQ, Du Y, Chen PY, Zhao J, Zhao F, Lee WH, Zhang Y^{*}. King cobra peptide OH-CATH30 as a potential candidate drug through clinic drug-resistant isolates. *Zool Res*, 2018, 39(2): 87-96.

3. 其他 SCI 论文

- 1) Zhu HY, Wang N, Yao L, Chen Q, Zhang R, Qian JC, Hou YW, Guo WW, Fan SJ, Liu SL, Zhao QY, Du F, Zuo X, Guo YJ, Xu Y, Li JL, Xue T, Zhong K, Song XY, Huang GM^{*}, Xiong W^{*}. Moderate UV exposure enhances learning and memory by promoting a novel glutamate biosynthetic pathway in the brain. *Cell*, 2018, 173(7): 1716-1727.
- 2) Yu H, Yan H, Wang LF, Li J, Tan LW, Deng W, Chen Q, Yang GG, Zhang FQ, Lu TL, Yang JL, Li KQ, Lv LX, Tan QR, Zhang HY, Xiao X, Li M, Ma X, Yang FD, Li LJ, Wang CY, Li T, Zhang D, Yue WH^{*}. Five novel loci associated with antipsychotic treatment response in patients with schizophrenia: a genome-wide association study. *Lancet Psychiatry*, 2018, 5(4): 327-338.
- 3) Zeng L, Ming C, Li Y, Su LY, Su YH, Otecko NO, Dalecky A, Donnellan S, Aplin K, Liu XH, Song Y, Zhang ZB, Esmailizadeh A, Sohrabi SS, Nanaei HA, Liu HQ, Wang MS, Atteynine SA, Rocamora G, Brescia F, Morand S, Irwin DM, Peng MS, Yao YG, Li H^{*}, Wu DD^{*}, Zhang YP^{*}. Out of southern East Asia of the brown rat revealed by large scale genome sequencing. *Mol Biol Evol*, 2018, 35(1): 149-158.
- 4) Xu J, Yu MX, Peng CQ, Carter P, Tian J, Ning XH, Zhou QH, Tu Q, Zhang G, Dao A, Jiang XY, Kapur P, Hsieh JT, Zhao XD, Liu PY, Zheng J^{*}. Dose dependencies and biocompatibility of renal clearable gold nanoparticles: from mice to non-human primates. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2018, 57(1): 266-271.
- 5) Yang X, Pan Y, Qiu Z, Du Z, Zhang Y, Fa P, Gorityala S, Ma S, Li S, Chen C, Wang H, Xu Y, Yan C, Ruth K, Ma Z^{*}, Zhang J^{*}. RNF126 as a biomarker of a poor prognosis in invasive breast cancer and CHEK1 inhibitor efficacy in breast cancer cells. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(7): 1629-1643.
- 6) Bao TH, Ke Y, Wang YF, Wang WW, Li YH, Wang Y, Kui X, Zhou QX, Zhou H, Zhang C, Zhou DM, Wang L^{*}, Xiao CJ^{*}. Taraxasterol suppresses the growth of human liver cancer by upregulating Hint1 expression. *J Mol Med (Berl)*, 2018, 96(7): 661-672.
- 7) Yu HJ, Li MM, Zhou DS, Lv D, Liao Q, Lou ZZ, Shen MX, Wang Z, Li M, Xiao X, Zhang YH, Wang C^{*}. Vesicular glutamate transporter 1 (VGLUT1)-mediated glutamate release and membrane GluA1



- activation is involved in the rapid antidepressant-like effects of scopolamine in mice. *Neuropharmacology*, 2018, 131: 209-222.
- 8) Liu YP, Zhao WH, Feng XY, Zhang ZJ, Zong K, Sun ZG, Zheng YT, Fu YH*. Novel tetrahydrofuran derivatives from *Trigonostemon howii* with their potential anti-HIV-1 activities. *Bioorg Chem*, 2018, 79: 111-114.
 - 9) Peng MS, Xu W, Song JJ, Chen X, Sulaiman X, Cai L, Liu HQ, Wu SF, Gao Y, Abdulloevich NT, Afanasevna ME, Ibrohimovich KB, Chen X, Yang WK, Wu M, Li GM, Yang XY, Rakha A, Yao YG, Upur H*, Zhang YP*. Mitochondrial genomes uncover the maternal history of the Pamir populations. *Eur J Hum Genet*, 2018, 26(1): 124-136.
 - 10) Liu S, Cheng Y, Xie Z, Lai A, Lu Z, Zhao Y, Xu X, Luo C, Yu H, Shan B, Xu L, Xu J*. A conscious resting state fMRI study in SLE patients without major neuropsychiatric manifestations. *Front Psychiatry*, 2018, 9: 677.
 - 11) Liu S, Cheng Y, Zhao Y, Yu H, Lai A, Lu Z, Xu X, Luo C, Shan B, Xu L, Xu J*. Clinical factors associated with brain volume reduction in systemic lupus erythematosus patients without major neuropsychiatric manifestations. *Front Psychiatry*, 2018, 9: 8.
 - 12) Qin D, Lee WH, Gao ZQ, Zhang WF, Peng MY, Sun TY*, Gao YY*. Protective effects of antioxidant-RL from *Odorana livida* against ultraviolet irradiated skin photoaging. *Peptides*, 2018, 101: 124-134.
 - 13) Liu ZC, Zhao F*, Tong XR, Liu KQ, Wang B, Yang LJ, Ning T, Wang YJ, Zhao F, Wang DK*, Wang DB*. Comparative transcriptomic analysis reveals the mechanism of leech environmental adaptation. *Gene*, 2018, 664: 70-77.

4. 非SCI论文

- 1) Yang XW, Dai Z, Wang B, Liu YP, Zhao XD, Luo XD. Antitumor triterpenoid saponin from the fruits of *avicennia marina*. *Nat Prod Bioprospect*, 2018, 8(5): 347-353.
- 2) Phupiewkham W, Lu Q, Payoungkiattikun W, Temsiripong T, Jangpromma N, Lai R, Klaynongsruang S. Development and characterization of an anti-acne gel containing siamese crocodile (*Crocodylus siamensis*) leukocyte extract. *J Microbiol Biotechnol*, 2018, 28(5): 707-717.
- 3) 魏文毅, 孙毅, 曹诚, 常智杰, 陈策实, 陈佳, 程金科, 冯仁田, 高大明, 胡荣贵, 贾立军, 姜天霞, 金建平, 李汇华, 李卫, 刘翠华, 刘萱, 马蕾娜, 缪时英, 饶枫, 商瑜, 宋质银, 万勇, 王恒彬, 王平, 王占新, 吴緬, 吴乔, 谢旗, 谢松波, 谢志平, 徐平, 许执恒, 杨波, 阳成伟, 应美丹, 张宏冰, 张令强, 赵永超, 周军, 朱军, 王琳芳, 张宏, 王琛, 邱小波. 类泛素蛋白及其中文命名. *科学通报*, 2018, 63(25): 2564-2569.
- 4) 鲍敏, 陈海军, 毛新良, 陈策实, 刘蓉. 米非司酮衍生物 FZU-00033 通过负调控 KLF5 表达抑制三阴性乳腺癌的生长. *医学研究生学报*, 2018, 31(6): 608-612.
- 5) 陈敏, 郑永唐. HIV 感染与细胞焦亡. *免疫学杂志*, 2018, 34(1): 23-28.
- 6) 向思颖, 陈敏, 陈欢, 罗荣华, 杨柳萌, 卿晨, 郑永唐. 氯喹联合用药体外抗 HIV-1 作用研究. *药*

- 学学报, 2018, 53(2): 227-235.
- 7) 张春涛, 罗荣华, 陈欢, 刘光明, 常俊标, 杨柳萌, 郑永唐. 阿兹夫定体外抗登革病毒的活性研究. 药学学报, 53(6): 944-949.
 - 8) 冯小丽, 李明华, 韩建保, 王洪波, 郑永唐. 两种过氧化氢蒸汽灭菌器在生物安全三级实验室中的应用比较. 中国生物医药技术, 2018, 13(2): 123-127.
 - 9) 王雨, 陈鑫, 叶梅, 熊思东, 郑永唐. 云南省开远市和德宏州 HIV-1/HCV 共感染吸毒人群 HIV-1 耐药性分析. 传染病信息, 2018, 31(4): 356-359.
 - 10) 张翰丹, 宋天章, 杨柳萌, 郑永唐. 艾滋病 HAART 治疗的不良反应及机制研究进展. 皮肤病与性病, 2018, 40(2): 186-189.
 - 11) 唐成润, 杨柳萌, 郑永唐. 基于逆转录酶结构和耐药突变的新型 NNRTIs 研究进展. 国际药学研究杂志, 2018, 45(2): 81-87.
 - 12) 李婷, 郑永唐, 田仁荣. 艾滋病功能性治愈策略研究进展, 2018, 46(4): 69-75.
 - 13) 郑宏毅, 郑永唐. 非人灵长类动物: 免疫学基础研究到临床应用的桥梁. 中国免疫学杂志, 2018, 34(8): 1121-1130.
 - 14) 唐秋菊, 庞伟, 郑昌博. 寨卡病毒感染与器官损伤. 国际免疫学杂志, 2018, 41(5): 559-564.
 - 15) 张翰丹, 宋天章, 杨柳萌, 郑永唐. 葡萄糖代谢异常导致 SIVmac239 感染北平顶猴急性期体重变化. 中国实验动物学报, 2018, 26(6): 693-699.
 - 16) 韩建保, 李明华, 冯小丽, 杨丽梅, 郑永唐. 高等级生物安全实验室标识系统设计设置方法探讨. 实验室研究与探索, 2018, 37(10): 301-304, 309.

授权专利

序号	专利号	发明名称	发明人	专利权人	授权公告日
1	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	中国科学院昆明动物研究所	2018-05-04
2	2015 1 0531787.9	一种建立胰腺癌模型的方法	赵旭东 涂 秋	中国科学院昆明动物研究所	2018-10-26

申请专利

1. 陈勇彬、杨翠萍、江丽萍、熊秋霞。人 GRK5 基因的用途。专利申请号：201810034552.2（申请日期：2018.01.15）
2. 杨翠萍、陈勇彬、熊秋霞、罗雄剑、申秋硕。人 GLT8D1 基因的新用途。专利申请号：



201810131431.X (申请日期: 2018.02.09)

3. Liu Y, Zheng P, Su L, Zheng YT, Zhang L. Methods of use of soluble CD24 for treating acquired immune deficiency syndrome (HIV/AIDS). U.S. patent application No. 62/638,772 (Date: March 5, 2018)
4. 何严萍、张洪彬、郑永唐、武玉萌、唐成润、芮若梅、王江远、杨柳萌。一种 2- 硫甲基吡啶嘧啶酮类化合物、其制备方法、药物组合物及应用。专利申请号: 201810183285.5 (申请日期: 2018.03.06)
5. 何严萍、张洪彬、郑永唐、张玉芳、唐成润、丁伟、杨柳萌、李一明。一种 DACOs 类 NNRTIs 氨基酸酯衍生物、其制备方法、药物组合物及应用。专利申请号: 201810183281.7 (申请日期: 2018.03.06)
6. 赖仞、龙承波、龙爱琳。一种干预 AD 用的美洲大蠊提取物及其提取方法和应用。专利申请号: 201810425066.3 (申请日期: 2018.05.07)
7. 赖仞、唐小芄、张治业、方鸣谦。一种抗凝多肽 FX18. 及其应用。专利申请号: 201810725934.X(申请日期: 2018.07.04)
8. 赖仞、张治业、唐小芄、方鸣谦。一种抗凝多肽 TH16 及其应用。专利申请号: 201810729932.8 (申请日期: 2018.07.05)
9. 赖仞、龙承波、唐小芄。抗转铁蛋白抗体及其用途。专利申请号: 201811183288.5 (申请日期: 2018.10.11)
10. 姚永刚、罗荣灿、李桂瑜、苏凌燕、阳静、张登峰。吉非罗齐及其衍生物用于治疗 / 或预防神经退行性疾病的用途。专利申请号: 201811241909.0 (申请日期: 2018.10.24)
11. 姚永刚、罗荣灿、李桂瑜、苏凌燕、阳静、张登峰。匹立尼酸及其衍生物用于治疗 / 或预防神经退行性疾病的用途。专利申请号: 201811241897.1 (申请日期: 2018.10.24)
12. 陈勇彬、杨翠萍、石玉林、吴梦鸽、江丽萍、申秋硕。AKR1C1 蛋白抑制剂的用途。专利申请号: 201811412945.9 (申请日期: 2018.11.26)
13. 陈勇彬、杨翠萍、石玉林、吴梦鸽、江丽萍、申秋硕。人 YTHDF1 基因的用途。专利申请号: 201811412949.7 (申请日期: 2018.11.26)
14. 姚永刚、刘前进、苏凌燕、焦利进。褪黑素和吗啡联合在制备镇痛药物中的应用。专利申请号: 201811481263.3 (申请日期: 2018.12.05)

举办的国际国内学术会议一览表

序号	会议名称	会议类别	会议日期	参加人数
1	重点实验室 2018 年度学术委员会	国内	2018.04.27	15
2	第六届“两岸三地生命科学文化节”暨院重点实验室 2018 年研究生年会	国际	2008.08.07-08.10	295
3	第七届国际乳腺癌干细胞高峰论坛	国际	2018.10.19-10.21	286
4	云南省神经科学学会成立大会暨第一次会员代表大会	国内	2018.11.21	106

彩云医药讲坛

序号	举办时间	邀请人	专家姓名	专家单位	报告题目
1	2018.01.22	陈勇彬	郑利民	中山大学	人体肿瘤组织免疫微环境的塑造与意义
2	2018.01.22	陈勇彬	庄诗美	中山大学	肿瘤相关非编码 RNA 的调控及临床意义
3	2018.01.27	赖 仞	王福佛	浙江大学	Solving Puzzles of Mammalian Metal Homeostasis
4	2018.04.02	李 明	许 琪	中国医学科学院基础医学研究所	抑制星形胶质细胞 Hsp90-GLT1 的抗癫痫机制研究
5	2018.04.04	胡新天	Christoph W. Turck	Max Planck Institute of Psychiatry	Psychiatric Disorders and the Antidepressant Treatment Response-Affected Pathways and Biosignatures
6	2018.04.13	李家立	陶元祥	美国罗格斯大学	Epigenetic mechanisms underlying neuropathic pain
7	2018.05.04	陈策实	Ryozo Nagai	University of Tokyo	KLF transcription family plays key roles in the pathogenesis of complex disease
8	2018.05.04	陈策实	Toru Suzuki	University of Leicester	The role of KLF6 in the cardiovascular
9	2018.05.11	齐晓朋	秦成峰	军事医学研究院	From Africa to America: the changing faces zika virus
10	2018.05.11	齐晓朋	程 功	清华大学医学院	Story of Arboviral Lifecycle: Acquisition Mechanism From Hosts to Mosquitos
11	2018.05.18	赖 仞	隋森芳	清华大学 / 西南交通大学	结构生物学的新前沿: 冷冻电子显微学
12	2018.05.21	赵旭东	王铸钢	上海交通大学	人类单基因遗传病表型及其机制的比较医学研究
13	2018.07.30	赵旭东	周光飏	中科院动物研究所	烟霾的致肺癌机理与精准防治
14	2018.08.08	郑永唐	田志刚	中国科学技术大学	NK 细胞与免疫治疗
15	2018.08.22	姚永刚	陈 畅	中国科学院生物物理研究所	Say No to Aging
16	2018.09.13	赖 仞	杜晓平	美国伊利诺伊大学	Integrin signaling and a new anti-platelet strategy
17	2018.10.16	姚永刚	谢 维	东南大学	突触粘附分子与突触发育调控

特邀报告

1. 陈策实, 泛素化修饰和乳腺癌, 2018 复旦大学肿瘤与肿瘤干细胞前沿论坛 (上海, 01.04)
2. 郑永唐, TRIM5a/TRIMCyp 限制逆转录病毒作用研究, 中华医学会 2018 年医学病毒学大会 (长春, 01.04)
3. 陈策实, 乳腺癌个体化靶向治疗研究进展, 宁夏医科大学总医院 (银川, 01.10)
4. 郑永唐, 灵长类免疫及获得性免疫缺陷综合征模型研究, 2018 医学免疫学前沿交叉领域战略



- 研讨会 (德宏芒市, 01.23-26)
5. Yong-Gang Yao. RPL13 reduction stabilizes p53 to enhance A β production and tau phosphorylation in Alzheimer's disease: a trade-off effect on tumorigenesis during aging? The first Sino-German symposium: Cell fate and tumorigenesis, from animal models to human diseases (重庆, 02.06-10)
 6. Jian Yang. Structures of the endolysosomal calcium channel TRPML3 in three distinct states reveal mechanisms of activation and regulation. Gordone Research Conference-Ligand Recognition & Molecular Gating (美国加州, 03.04-09)
 7. 郑永唐, 艾滋病跨境分子流行病学、药物和动物模型研究, 赣南医学院 2018 求新学术论坛 (赣州, 03.17)
 8. 陈策实, 树鼩乳腺癌模型研究, 第二届模式动物与重大疾病动物模型研究与应用研讨会 (上海, 03.31)
 9. Ce-Shi Chen. The roles of HECTD3 in breast cancer and bacterium infection. The 2nd Ubiquitin and Proteostasis in Cellular Control, Southern University of Science and Technology of China (深圳, 04.07)
 10. Ce-Shi Chen. The role of KLF5 in breast cancer. Case Western Reserve University, Cleveland, OH (美国, 04.12)
 11. 陈策实, YB-1 通过促进 KLF5 转录促进三阴乳腺癌, 2018 山城肿瘤学前沿论坛 (重庆, 04.20)
 12. 陈策实, 泛素化修饰与乳腺癌靶向治疗, 第八届中法乳腺癌高级学术论坛 (重庆, 04.21)
 13. 郑永唐, 天然化合物抗 HIV 活性及机制研究, 云南省中医药治疗艾滋病论坛 (昆明, 04.25)
 14. 姚永刚, 阿尔茨海默病的遗传基础与分子机制, 中华医学会第十七次全国医学遗传学学术年会 (昆明, 04.27-28)
 15. 徐林, The Neurobiology of PTSD - a challenge to be met, 英国 Wilton Park 高级政策研讨会 (英国, 04.29-05.02)
 16. Jian Yang. Structures of the endolysosomal calcium channel TRPML3 in three distinct states reveal mechanisms of activation and regulation. Third European Calcium Channel Conference (奥地利, 05.09-12)
 17. 陈勇彬, Hypoxia Adapted Gene RBP Plays Important Roles in NSCLC, 首届中美国际肺癌学术会议 (南京, 05.17-19)
 18. 陈策实, 衰老和乳腺癌, 2018 年中国老年学和老年医学会老年肿瘤分会年会暨第十二届中国老年肿瘤学大会 (北京, 05.19)
 19. Shu Wang. A clinical and mechanistic study of topical bingpian-induced analgesia, 2018 International Conference on the Pharmacology of Traditional Medicine of the Belt and Road Initiatives (北京, 05.20-21)
 20. 郑永唐, 抗 HIV 药物药效学评价关键技术平台与新药研发, 2018(首届)西部药学大会 (西安, 05.25)



21. 陈策实, 乳腺癌靶向药物研究进展, 武当国际医学论坛 (十堰, 06.01)
22. 陈策实, 乳腺癌动物模型, 华中科技大学生科院 (武汉, 06.04)
23. 陈策实, KLF5 转录因子在基底型乳腺癌的角色研究, 南华大学医学院 (衡阳, 06.05)
24. 陈策实, KLF5 在乳腺癌的功能、机制与调控研究, 华西基础医学院和法学院 (成都, 06.08)
25. 陈策实, 乳腺癌基础 - 转化的现状与发展趋势, 成都国际乳腺肿瘤多学科峰会 (第一届) (成都, 06.09)
26. 陈策实, 乳腺癌基础 - 转化的现状与发展趋势, 全国乳腺病理年会 (成都, 06.09)
27. 陈策实, KLF5 转录因子在基底型乳腺癌的角色研究, 四川大学生科院 (成都, 06.12)
28. Jian Yang. Antiarrhythmic natural compounds and structural basis of modulation of an endolysosomal calcium channel. Second Ion Channel Modulation Symposium (英国剑桥, 06.20-22)
29. 姚永刚, Missense Variants in HIF1A and LACC1 Contribute to Leprosy Risk in Han Chinese, 中华医学会第二十四次全国皮肤性病学术年会 (昆明, 06.21-24)
30. 陈策实, 乳腺癌个体化靶向治疗转化研究进展, 浙江省抗癌协会乳腺癌专业委员会学术年会 (杭州, 06.23)
31. 陈策实, 乳腺癌基础转化研究进展, 第三届云岭乳腺癌高峰论坛 (昆明, 06.30)
32. Yong-Gang Yao. Complement C7 is a novel risk gene for Alzheimer's disease in Han Chinese. Symposium for Chinese Neuroscientists Worldwide 2018 (SCNW 2018) (青岛, 07.06-09)
33. 郑永唐, 抗 HIV 药物药效学评价关键技术与新药研发, 赣南医学院 (赣州, 07.09)
34. 陈策实, HECTD3 调节感染诱导的 I 型干扰素产生, 2018 年中国免疫学会临床免疫分会年会 (杭州, 07.14)
35. 陈策实, miR-153 inhibits breast cancer stemness and angiogenesis, 湖南省抗癌协会肿瘤标志物委员会 2018 学术会议 (长沙, 07.15)
36. Jian Yang. Structural basis of function and regulation of the endolysosomal calcium channel TRPML3. Chinese Calcium Signaling Conference (沈阳, 07.18-22)
37. 陈策实, 树鼩疾病动物模型研究, 中山大学眼科中心 (广州, 07.27)
38. 陈策实, 乳腺癌靶向治疗研究进展, 第十届中国乳腺癌诊疗新进展全国继续教育学习班 (广州, 07.28)
39. 陈策实, 植物天然产物抗乳腺癌研究, 柯尔克孜医药发展研讨会 (新疆阿图什, 07.30)
40. 陈策实, The role of KLF5 in basal type breast cancer stem cells, 2018 第一届全国肿瘤细胞生物学年会 (银川, 08.13)
41. 陈策实, KLF5 转录因子在乳腺癌的功能、机制和调控, 2018 长三角重大慢性非感染性疾病前沿高峰论坛暨第三届华东病理生理学论坛 (合肥, 08.16)
42. 陈策实, 2018 年乳腺癌基础研究重要进展, 第三届亚洲乳腺癌会议 (天津, 08.18)



43. 陈勇彬, 肿瘤分子是与生俱来的吗, 中国肿瘤学大会 (沈阳, 08.18)
44. 郑永唐, 艾滋病边境地区分子流行病学及艾滋病灵长类动物模型研究, HIV 相关检测技术新进展学习班 (昆明, 08.24)
45. 陈策实, HECTD3 泛素连接酶促进乳腺癌转移, 第四届潇湘肿瘤高峰论坛 (长沙, 08.25)
46. 陈勇彬, 整合信息生物学挖掘胶质瘤相关新基因, 第四届潇湘肿瘤学高峰论坛 (长沙, 08.25)
47. 陈策实, KLF5 转录因子促进乳腺癌干细胞, 2018 山东省细胞生物学会年会 (青岛, 08.31)
48. 杨建, 离子通道与人类健康, 2018 上海国际骨科高峰论坛 (上海, 09.07-12)
49. 陈策实, miR-153 inhibits breast cancer stemness and angiogenesis, 2018 年中国抗癌协会肿瘤标志物学术大会, 非编码 RNA 与肿瘤前沿论坛 (郑州, 09.14)
50. 陈策实, 乳腺癌靶向治疗研究进展, 第十届全国乳腺癌重庆论坛 (重庆, 09.15)
51. Ce-Shi Chen. The role of KLF5 in breast cancer. Wenzhou Medical University (温州, 09.18)
52. 郑永唐, TRIMCyp 限制逆转录病毒作用及艾滋病灵长类动物模型研究, 2018 生物医学高峰论坛 (南昌, 09.20)
53. 姚永刚, Genetic basis and molecular mechanism of Alzheimer's disease, 南京大学脑科学研究院成立暨相关脑科学交叉学术研讨会 (南京, 09.25-26)
54. Yong-Gang Yao. Genetic Basis of Alzheimer's Disease. 2018 international conference on brain network and disease (武汉, 09.27-30)
55. 郑永唐, 天然化合物抗 HIV 活性及机制研究, 第五届全国艾滋病学术大会 (昆明, 09.29)
56. 陈勇彬, 肿瘤分子与生俱来吗, 中国医师协会临床精准医疗专业委员会 2018 年会暨第三届精准医学高峰论坛 (济南, 10.11)
57. Yong-Gang Yao. An evolutionary elucidation of the genetic basis of Alzheimer's disease. The International Conference on the Prevention of Neurodegenerative Diseases: From Basic to Clinic (ICPND) & The 2018 Annual Symposium of COST Neurotoxicology Committee (深圳, 10.12-15)
58. 陈策实, 乳腺癌靶向治疗研究进展, 山东大学第二附属医院 (济南, 10.12)
59. Xiao-Peng Qi. Mosquito as Accomplice of ZIKV for Transmission to Host. The 2nd International Conference for Vector-borne Diseases (深圳, 10.14-17)
60. 陈策实, KLF5 promotes breast stemness and malignance, 上海交通大学仁济医院 (上海, 10.18)
61. 陈策实, KLF5 promotes breast stemness and malignance, 复旦大学基础医学院 (上海, 10.19)
62. 陈策实, 中国乳腺癌重要基础转化研究, 第十五届全国乳腺癌会议 (上海, 10.20)
63. Ce-Shi Chen. KLF5 promotes breast stemness and malignance. The 7th international breast cancer stem cell symposium (上海, 10.21)
64. 陈策实, 蛋白质泛素化修饰和乳腺癌靶向治疗, 2018 蛋白质修饰与疾病研讨会 (上海, 10.26)

65. 郑永唐, 抗 HIV 药物药效学评价与 CCR5 受体抑制剂的研发, 中国病理生理学会第十四届受体与信号转导专业委员会年会暨 2018 江南受体与健康国际研讨会 (无锡, 10.26)
66. Ce-Shi Chen. The role of KLF5 in breast development and carcinogenesis. The 6th international conference on biology and pathobiology of KLF/Sp transcription factors (Kyoto Japan, 10.29)
67. Ce-Shi Chen. TNF α induces breast cancer stem cells through upregulating TAZ. The 9th Xiamen Winter Symposium, The Hippo Signaling Pathway in Development and Disease (厦门, 11.03)
68. Yong-Bin Chen. The beauty of interdisciplinary study between evolutionary biology and tumor biology. icBEST/isDDRHD-2018 (深圳, 11.03)
69. 周巨民, HSV-1 inhibits host cell apoptosis via viral ICP0 and miR182/TP53BP1 pathway, 第六届全国疱疹病毒学术研讨会 (上海, 11.06-18)
70. 陈策实, 乳腺癌靶向治疗研究进展, 第二届粤港澳大湾区精准医学高峰论坛 (深圳, 11.10)
71. 蒋德伟, YB-1 通过上调 KLF5 促进三阴性乳腺癌细胞增殖, 第一届全国肿瘤细胞生物学年会 (银川, 11.15)
72. 陈勇彬, 低氧适应新基因 RBP1 在 NSCLC 中的功能与机制研究, 中国病理生理学会第十六届肿瘤专业委员会、第十七届免疫专业委员会联合学术会议 (宁波, 11.16)
73. 姚永刚, 阿尔茨海默病的遗传基础与分子机制, 2018 年中国生物化学与分子生物学学会医学分全体理事会 (海口, 11.16-19)
74. 陈策实, 泛素化修饰和乳腺癌靶向治疗, 首届楚天国际医学高峰论坛 (武汉, 11.17)
75. 陈策实, KLF5 促进乳腺干性和乳腺癌, 武汉协和医院 (武汉, 11.19)
76. Jian Yang. Structural basis of function and regulation of the endolysosomal calcium channel TRPML3. The 49th NIPS International Symposium "Ion Channels" (日本, 11.22-25)
77. 陈策实, 乳腺癌靶向治疗研究, 苏州大学药学院 (苏州, 11.22)
78. 郑永唐, 灵长类动物免疫学及艾滋病动物模型研究, 中国食品药品检定研究院 (北京, 11.22)
79. 陈策实, KLF5 促进乳腺干性和肿瘤, 广州医科大学番禺校区 (广州, 11.23)
80. 陈策实, 抗乳腺癌药物研究, 2018 医学科学前沿暨第五届个体化治疗与抗肿瘤药物研究新趋向研讨会 (广州, 11.24)
81. Jian Yang. Structural basis of function and regulation of endolysosomal TRPML channels. 2018 Australia Physiological Society Meeting, Sidney (澳大利亚, 11.25-28)
82. 姚永刚, 树鼩实验动物化、遗传特性与转基因, 中国遗传学会第十次会员代表大会暨学术讨论会 (南京, 11.26-29)
83. 李家立, 神经退行性疾病的表观调控基础, 第十五届全国药物依赖性学术会议暨国际精神疾病研讨会 (昆明, 11.29-12.01)
84. 姚永刚, Autophagy and drug addiction, 第十五届全国药物依赖性学术会议暨国际精神疾病研讨会 (昆明, 11.29-12.01)



85. 陈策实, 乳腺癌动物模型创建和应用, 中国近代物理研究所 (兰州, 11.30)
86. 陈策实, 乳腺癌靶向药物研究进展, 第六届华东抗肿瘤药物研究新进展与肿瘤精准治疗论坛 (杭州, 12.01)
87. 陈策实, HECTD3 促进乳腺癌转移的机制, 第七届广州国际肿瘤学会议暨 2018 医学创新高峰论坛, 乳腺癌专场 (广州, 12.08)
88. 陈策实, KLF5 促进乳腺干性和肿瘤, 天津医科大学基础医学卓越人才计划 2018 年终总结报告会 (天津, 12.13)
89. 陈策实, HECTD3 促进乳腺癌转移的机制, 第三届冰城肿瘤基础与转化医学高端论坛 (哈尔滨, 12.21)

参加学术会议一览表

序号	时间	会议名称	地点	参加人员
1	01.04	2018 复旦大学肿瘤与肿瘤干细胞前沿论坛	上海	陈策实
2	01.23-01.26	2018 医学免疫学前沿交叉领域战略研讨会	德宏芒市	郑永唐、王 霜、杨柳萌
3	03.30-03.31	2018 (第二届) 模式动物与重大疾病动物模型研究与应用研讨会	上海	陈策实
4	04.01-04.03	第二届生物物理学会脂质代谢与生物能学分会年会	上海	梁 斌、张静静、张林强、常 青
5	04.07	The 2 nd Ubiquitin and Proteostasis in Cellular Control	深圳	陈策实、齐晓朋
6	04.14	第三届离子通道青年学者学术论坛	石家庄	杨仕隆
7	04.14-04.16	衰老及衰老相关的退行性病变国际研讨会	合肥	张登峰、毕 蕊
8	04.14-04.17	AACR 年会	Chicago	陈策实、周忠梅
9	04.19-04.21	山城肿瘤学前沿论坛	重庆	陈策实
10	04.21	第八届中法乳腺癌高级学术论坛	重庆	陈策实
11	04.21-04.22	杭州基础免疫学会	杭州	齐晓朋
12	04.26-04.28	中华医学会第十七次全国医学遗传学学术年会	昆明	武 勇、范 宇、毕 蕊、徐 敏 张登峰、姚玉林、李 余、罗荣灿 李桂瑜、李慧龙、曾春华
13	04.26-04.28	第七届感染免疫峰会	北京	郑永唐、田仁荣、杨柳萌、宋天章 郑宏毅
14	04.27-04.28	艾滋病功能性治愈香山会议	北京	郑永唐

序号	时间	会议名称	地点	参加人员
15	04.28	第一届全国整合肿瘤学年会暨 2018 中国整合医学由大会肿瘤学论坛	西安	陈策实
16	04.29	CSCO 东北三省肿瘤新进展论坛	沈阳	陈策实
17	05.05-05.07	中国医疗保健国际交流促进会全国高层学术论坛	南京	范宇、毕蕊、徐敏、姚永刚
18	05.06-05.10	2018 International Conference on the Pharmacology of Traditional Medicine of the Belt and Road Initiatives	北京	王树
19	05.17	首届中美国际肺癌学术会议	南京	陈勇彬
20	05.17-05.19	第十二届中日国际病毒学学术研讨会	武汉	庞伟、罗梦婷、黄旭升、路莹、叶梅
21	05.19	2018 年中国老年学和老年医学会老年肿瘤分会年会暨第十二届中国老年肿瘤学大会	北京	陈策实
22	05.20	中国生物医药整合联盟成立大会暨生物医药院士高峰论坛	南宁	陈勇彬
23	05.23-05.26	2018(首届)西部药学大会	西安	郑永唐
24	06.01	武当国际医学论坛	十堰	陈策实
25	06.09	全国乳腺病理年会	成都	陈策实
26	06.09	DNA Metabolism, Genomic Stability & Human Disease	上海	郑文海
27	06.09-06.10	成都国际乳腺肿瘤多学科峰会	成都	陈策实
28	06.17-06.22	FASEB Ubiquitin and Cellular Regulation	美国	齐晓朋
29	06.23	浙江省抗癌协会乳腺癌专业委员会学术年会	杭州	陈策实
30	06.24	江苏省第十次肿瘤化疗与生物治疗学术会议	常州	陈策实
31	06.28	中国神经科学学会精神病学基础与临床分会	贵州	李津南、马晨、王妮娅、聂修鹏、李文兴、谭娅红
32	06.30	第三届云岭乳腺癌高峰论坛	昆明	陈策实
33	06.30-07.01	第八届癌症系统生物学国际研讨会	长春	闻懿
34	07.06-07.09	第十届海内外华人神经科学家研讨会	青岛	姚永刚
35	07.08-07.13	第八届亚太地区秀丽线虫大会	韩国首尔	梁斌



序号	时间	会议名称	地点	参加人员
36	07.13-07.15	2018 年中国免疫学会临床免疫分会年会	杭州	陈策实
37	07.15	湖南省抗癌协会肿瘤标志物委员会 2018 学术会议	长沙	陈策实
38	07.18	国际钙信号会议	沈阳	赖 仞、杨仕隆、王 树
39	07.28	第十届中国乳腺癌诊疗新进展全国继续教育学习班	广州	陈策实
40	07.28-07.31	第 12 届天然产物会议	昆明	年 寅
41	07.30	柯尔克孜医药发展研讨会	阿图什	陈策实、周忠梅
42	08.01-08.03	中华医学会 2018 年医学病毒学大会	长春	郑永唐、杨柳萌
43	08.11-08.14	第一届全国肿瘤细胞生物学年会	银川	陈策实、蒋德伟、孔燕杰
44	08.16	2018 长三角重大慢性非感染性疾病前沿高峰论坛暨第三届华东病理生理学论坛	合肥	陈策实
45	08.17-08.18	第三届亚洲乳腺癌会议	天津	陈策实
46	08.17-08.20	8th International Symposium on Primate Research	昆明	姚永刚、李家立、徐开宇、张 莹、李富兵
47	08.18	2018 中国肿瘤学大会	沈阳	陈勇彬、杨翠萍、陈策实
48	08.20-08.24	第五届中国秀丽线虫大会	昆明	梁 斌、张静静、常 青、王彦利、胡 英、吴杰宇、许 洁、杨仁丹、徐秀梅
49	08.24	中华医学会外科学分会第一届乳腺外科学组学术会议	长春	陈策实
50	08.24-08.26	第四届潇湘肿瘤学高峰论坛	长沙	陈策实、陈勇彬、杨翠萍
51	08.24-08.27	第十六次中国暨国际生物物理大会	成都	梁 斌
52	08.30-08.31	2018 年山东细胞生物学学会第七届会员代表大会	青岛	陈策实
53	09.01	第十一届中欧肿瘤论坛	合肥	陈策实
54	09.06	国际神经精神科学学术峰会	泰安	罗雄剑
55	09.07	济民可信金远立幸乳腺癌 MDT 病例研讨会	玉溪	陈策实
56	09.10-09.12	第二届国际基因工程模式动物与生物医学研究创新论坛	大连	梁 斌

序号	时间	会议名称	地点	参加人员
57	09.13-09.14	2018 年中国肿瘤标志物学术大会暨第十二届肿瘤标志物青年科学家论坛	郑州	陈勇彬、陈策实
58	09.15	第十届全国乳腺癌重庆论坛	重庆	陈策实
59	09.15-09.18	低氧与健康科学大会	西藏林芝	梁 斌、蔡婉芷
60	09.17-09.18	免疫学科申请代码调整研讨会	锦州	郑永唐
61	09.19-09.22	The International Symposium for Pain Circuitry and Medicine	杭州	王 树
62	09.26-09.29	第五届全国艾滋病学术大会	昆明	郑永唐、田仁荣、郑宏毅、宋天章 叶 梅、黄旭升、罗梦婷、路 莹
63	10.11	中国医师协会临床精准医疗专业委员会 2018 年会暨第三届精准医学高峰论坛	济南	陈勇彬
64	10.11-10.12	2018 年全国肿瘤代谢专业委员会年会	上海	梁 斌
65	10.14	沈洲论坛	盘锦	陈策实
66	10.14-10.16	第四届全国发育生物学大会	昆明	毕 蕊、刘前进、李 余、焦利进 梁 斌
67	10.19	第七届国际乳腺癌干细胞高峰论坛	上海	陈勇彬
68	10.19	首届国际衰老生物学大会	长沙	张 维
69	10.19-10.22	中国毒理学会第七次全国会员代表大会暨中国毒理学会第六次中青年学者科技论坛	重庆	张 云
70	10.20	第十五届全国乳腺癌会议	上海	陈策实
71	10.24-10.26	2018 江南受体与健康国际研讨会	无锡	郑永唐
72	10.24-10.28	中国生物化学与分子生物学会 2018 年全国学术会议	重庆	张 云
73	10.26	2018(第三届) 蛋白质修饰与疾病研讨会	上海	陈策实
74	10.26	2018 年度创新人才推进计划评议咨询会	北京	陈勇彬
75	10.27-11.01	The 6th International Conference on Biology and Pathobiology of KLF/Sp Transcription Factors	日本京都	陈策实、刘 蓉
76	11.01	icBEST/isDDRHD-2018	深圳	陈勇彬
77	11.02-11.06	The 9th Xiamen Winter Symposium: The Hippo Signaling Pathway in Development and Disease	厦门	陈策实、邱 婷、杜光石、齐晓朋



序号	时间	会议名称	地点	参加人员
78	11.05	中国科学院青年创新促进会 2018 年学术年会暨“青促会讲堂”	昆明	杨翠萍
79	11.06	第六届全国疱疹病毒学术研讨会	上海	周巨民、王二林、杨明侠
80	11.07-11.10	第 13 届全国免疫学学术大会	上海	郑永唐、刘丰亮、杨柳萌、罗梦婷、靳林、赵旭东、孙彬、刘秀云、齐晓朋
81	11.09-11.12	第四届 LipidALL 国际脂代谢会议	北京	程卓
82	11.10	第二届粤港澳大湾区精准医学高峰论坛	深圳	陈策实
83	11.15-11.18	中国病理生理学会第十六届肿瘤专业委员会和第十七届免疫专业委员会联合学术会议	宁波	刘蓉、吴莹莹、陈勇彬
84	11.16-11.18	第十一届亚洲及泛太平洋结缔组织学术专题研讨会	杭州	邱婷
85	11.17	首届楚天国际医学高峰论坛	武汉	陈策实、李薇、甘文强
86	11.18	同济肿瘤知音论坛	武汉	陈策实
87	11.24	第五届个体化治疗与抗肿瘤药物研究新趋向研讨会	广州	陈策实
88	11.26	中国遗传学会第十届全国会员代表大会暨学术讨论会	南京	罗雄剑、姚永刚
89	11.29-12.01	第十五届全国药物依赖性学术会议暨国际精神疾病研讨会	昆明	李家立、苏凌燕、焦利进、刘前进
90	12.01	第六届华东抗肿瘤药物研究新进展与肿瘤精准治疗论坛	杭州	陈策实
91	12.07-12.10	第二届“中国学者应对艾滋病难题大挑战”研讨会	上海	郑永唐、杨柳萌、田仁荣、罗荣华、宋天章、郑宏毅、黄旭升、路莹
92	12.08	第七届广州国际肿瘤学会议	广州	陈策实
93	12.09	2018 南方肿瘤高端论坛	广州	陈策实、李富兵、戴学勤、李秋晨
94	12.21-12.22	冰城肿瘤基础与转化医学高端论坛	哈尔滨	陈策实
95	12.24	中国神经科学学会神经科学技术分会 2018 年学术年会	深圳	徐小珊、聂修鹏
96	12.26-12.27	感染性疾病临床免疫和生物治疗专家研讨会	北京	郑永唐
97	12.28	第十一届乳腺癌泉城论坛	济南	陈策实

合作交流与人员访问

1. 1月2日, 应陈策实研究员邀请, 医科院药物所胡卓伟教授和厦门大学药学院刘文教授访问昆明动物所, 分别作了题为“Protein quality control and age-related disease: opportunity for new drug discovery and development”和“Functions and mechanisms of epigenetic regulators in breast carcinogenesis and their drug targeting potential”的学术报告。
2. 1月13-18日, 应梁斌研究员邀请, 大连医科大学吴英杰教授和Eli Lilly中国糖尿病研发中心Zheng Huang教授到昆明动物所进行学术交流, 并分别做了题为“基因工程模式动物疾病模型——从基础医学到临床研究的桥梁”和“Drug Discovery Learnings: The discovery story of Singulair, and the Liver targeted SCD1 Inhibitor”的学术报告。
3. 1月15日, 应陈策实研究员邀请, 中国农业大学于政权教授到昆明动物所进行学术交流, 并作了题为“miR-31在乳腺干细胞和乳腺癌中的功能和机制研究”的报告。
4. 1月29日, 应李家立研究员邀请, 香港科技大学周熙文博士到昆明动物研究所进行学术交流, 做了题为“The role of ATM kinase in responding to cellular ATP demand through modulating mitochondrial bioenergetics”的学术报告。
5. 1月31日, 应陈策实研究员邀请, 南方医科大学赵小阳教授到昆明动物所进行学术交流, 作了题为“基于干细胞技术的生殖医学研究”的学术报告。
6. 3月26日, 应陈策实研究员邀请, 首都医科大学李兵辉教授到昆明动物所进行学术交流, 作了题为“代谢重编程的化学本质”的学术报告。
7. 4月20日, 应郑永唐研究员邀请, 郑州大学康巧珍教授访问昆明动物研究所, 并作了“Cytoskeletal Protein 4.1 family members”学术报告。
8. 5月4日, 应陈策实研究员邀请, 日本 Hiroshi Nishino 教授访问昆明动物所, 作了题为“Basic Research of Oncolytic Virus Therapy for Head and Neck Cancers”的学术报告。
9. 5月30日, 应陈策实研究员邀请, 美国 Penn State 大学杨金铭教授访问昆明动物所, 作了题为“Autophagic Survival as a Novel Therapeutic Target for Anticancer Strategy: The wonder of eEF-2 kinase”的学术报告。
10. 5月31日, 应郑永唐研究员邀请, 上海交通大学免疫学研究所黄功华研究员访问昆明动物所, 并作了题为“The activation of MAPK regulates the pathogenesis of psoriasis”的学术报告。
11. 6月5日, 应齐晓朋研究员邀请, 美国南加州大学陈健夫教授来昆明动物所进行学术交流, 并做了题为“Mechanistic insights into microcephaly and C9FTD/ALS neurodegenerative disorder”的学术报告。
12. 6月15日, 应郑永唐研究员邀请, 美国 Tulane 大学灵长类研究中心凌斌华教授访问昆明动物所, 并作了题为“Rhesus Macaque Models for HIV Cure Research”学术报告。
13. 6月15-16日, 应梁斌研究员的邀请, 美国贝勒医学院孙正教授来昆明动物研究所进行学术交流, 并做了题为“Nuclear Receptor Corepressor (NCORs) and Histone Deacetylase 3 in Metabolism and Neurocognition”的学术报告。
14. 6月19日, 应陈勇彬研究员邀请, 苏州大学医学部主任秦樾教授到昆明动物研究所进行学术交流, 作了题为“STAT3在干细胞和免疫细胞之间徘徊”的学术报告。
15. 6月22-23日, 美国堪萨斯大学医学中心丁文兴教授应梁斌研究员的邀请, 来昆明动物研究所



进行学术交流，并做了题为“Autophagy and Nrf2 in Liver Injury and Tumorigenesis: Two Sides of the Same Coin?”的学术报告。

16. 7月5日，应陈勇彬研究员邀请，美国德克萨斯大学西南医学中心蒋进教授访问昆明动物所，并做了题为“Cell signaling in development and regeneration”的学术报告。
17. 8月1日，应齐晓朋研究员邀请，香港城市大学邓新教授来昆明动物所进行学术交流，并做了题为“假单胞菌致病性的分子调控机理”的学术报告。
18. 8月5日，应陈勇彬研究员邀请，清华大学常智杰教授和北京师范大学王友军教授到昆明动物研究所进行学术交流，先后做了题为“A family of novel genes in the regulation of cell proliferation”和“贯穿生物生死的钙信号 - 其发现及检测简史”的学术报告。
19. 8月6日，应姚永刚研究员邀请，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副主任，香港中文大学邓亮生教授来昆明动物所进行学术交流，并做了题为“Gene-gene interaction in human trait: evidence from bioinformatics to functional studies”的学术报告。
20. 8月20日，应陈勇彬研究员邀请，武汉大学刘勇教授、中科院生物物理所苗龙研究员和苏州生物医学工程技术研究所高山教授来昆明动物研究所进行学术交流，分别作了题为“The ER Stress Response Signaling in Metabolic Inflammation”、“Na-K+ ATPase regulate sperm activation in *C. elegans*”和“靶向肿瘤驱动突变”的学术报告。
21. 8月22日，应陈勇彬研究员邀请，重庆医科大学附二院廖勇教授和中国药科大学徐晓军副教授到昆明动物研究所进行学术交流，先后做了题为“细胞代谢与‘(肝)炎 - 癌’恶性转化”和“Drug discovery from natural products to treat metabolic diseases”的学术报告。
22. 8月31日，应赵旭东研究员邀请，澳大利亚再生医学研究所 Julian Heng 博士来昆明动物所进行学术交流，并做了题为“Applying Functional Genomics to define the molecular genetic basis for brain development and disease”的学术报告。
23. 9月4日，应陈策实研究员邀请，美国 Cedars-Sinai Medical Center 崔晓江教授访问昆明动物所，作了题为“iPSC-based modeling of human mammary cell differentiation”的学术报告。
24. 9月5日，应齐晓朋研究员邀请，中科院上海生命科学研究院钱友存研究员来昆明动物所进行学术交流，并做了题为“炎症性疾病的病理机制”的学术报告。
25. 9月11日，应陈策实研究员邀请，天津医科大学基础医学院石磊教授到昆明动物所进行学术交流，作了题为“肿瘤基因组不稳定性的表观遗传机理”的学术报告。
26. 9月21日，应梁斌研究员的邀请，纽约大学李馨教授和大连医科大学吴英杰教授来昆明动物所进行学术交流，分别作了题为“A new function of an old metabolite: succinate connects hyperglycemia and periodontitis”和“IGF1 level and Nonalcoholic Fatty Liver Disease in growth hormone receptor knockout mice”学术报告。
27. 9月27日，应赵旭东研究员邀请，约翰霍普金斯大学的 G. William Wong 副研究员来昆明动物所进行学术交流，并做了题为“Fat Hormones in Metabolic Control”的学术报告。
28. 9月30日，应郑永唐研究员邀请，美国乔治梅森大学吴云涛教授、美国 Cymogen 公司主席职宁博士、中科院上海巴斯德研究所王建华研究员和张弛宇研究员、暨南大学欧阳东云教授、河南大学医学院况轶群教授、昆明医科大学第一附属医院李玉叶教授、昆明医科大学药学院张旋副教授、云南中医药大学王睿睿教授、云南省第一人民医院孙鹭主任等访问昆明动物所，并分

- 别作了学术报告。
29. 10月30日, 应姚永刚研究员与昆明灵长类研究中心邀请, 东南大学医学院姚红红教授来昆明动物所进行学术交流, 并做了题为“Circular RNA and Neuroinflammation; Implications for stroke therapy”的学术报告。
 30. 11月17日, 应周巨民研究员邀请, University of Pennsylvania Medical School 的 Nigel W. Fraser 教授到昆明动物研究所进行学术交流, 做了题为“How to write a scientific manuscript (for beginners)”的学术报告。
 31. 11月21日, 应陈策实研究员邀请, 复旦大学肿瘤医院柳素玲教授和华东师范大学李晓涛教授到昆明动物所进行学术交流, 分别作了题为“The role and regulation of TEM8 in promoting breast cancer progression”和“The REGy proteasome pathway in cancer development”的学术报告。
 32. 11月22-24日, 应姚永刚研究员邀请, 福州大学生命科学研究所杨宇丰教授、南方医科大学杨新平教授来昆明动物研究所进行学术交流, 杨宇丰教授做了题为“帕金森病的发病机制研究 - 从单基因功能到网络分析”的学术报告。
 33. 11月26日, 应陈勇彬研究员邀请, 中南大学陶永光教授和中山大学孙逸仙纪念医院胡海教授到昆明动物研究所进行学术交流, 分别做了题为“新型非凋亡模式 Ferroptosis 与表观遗传调控”和“靶向核糖代谢治疗肿瘤的新思路”的学术报告。
 34. 11月28日, 应梁斌研究员的邀请, 麦特绘谱生物科技(上海)有限公司的林景超博士来昆明动物所进行学术交流, 并作了题为“基于代谢组学的转化医学研究”的学术报告。
 35. 12月5日, 应陈勇彬研究员邀请, 中科大附属一院肿瘤表观遗传实验室朱景德教授到昆明动物研究所进行学术交流, 并做了题为“DNA methylation diagnostics and Universal oncolytic adenoviral therapeutics”的学术报告。
 36. 12月8日, 应李明研究员和罗雄剑研究员邀请, 新乡医学院河南省生物精神病学重点实验室人员由李文强副教授等人带队来昆明动物所进行学术交流, 并做了题为“新乡医学院精神疾病生物样本库介绍”等学术报告。
 37. 12月27日, 应陈勇彬研究员邀请, 中国科学技术大学吴缅教授到昆明动物研究所进行学术交流, 并做了题为“长非编码 RNA 调控肿瘤发生”的学术报告。

毕业研究生一览表

序号	姓名	学位	导师姓名	毕业时间
1	李雅梅	博士	梁斌	2018.01
2	MAHADEV	博士	姚永刚	2018.06
3	代智	博士	赵旭东	2018.06
4	胡本霞	博士	周巨民	2018.06
5	黄柏慧	博士	胡新天	2018.06
6	罗雷	博士	赖仞	2018.07
7	李博文	博士	赖仞	2018.07



序号	姓名	学位	导师姓名	毕业时间
8	吴杰宇	博士	梁斌	2018.07
9	王俊龙	博士	梁斌	2018.07
10	李富兵	博士	陈策实	2018.11
11	申秋硕	博士	陈勇彬	2018.12
12	罗荣灿	博士	姚永刚	2018.12
13	武勇	博士	姚永刚	2018.12
14	高振华	博士	张云	2018.12
15	居晓曼	硕士	张云	2018.04
16	张春涛	硕士	郑永唐	2018.04
17	王雨	硕士	郑永唐	2018.05
18	唐成润	硕士	郑永唐	2018.05
19	彭俊讲	硕士	陈策实、刘蓉	2018.06
20	杨传雨	硕士	陈策实	2018.06
21	孙健	硕士	陈策实	2018.06
22	鲍敏	硕士	陈策实、毛新良	2018.06
23	苏敬冉	硕士	姚永刚	2018.06
24	刘令珍	硕士	张云	2018.06
25	赵明明	硕士	张云	2018.06
26	张现宁	硕士	赵旭东	2018.06
27	龚道华	硕士	周巨民	2018.06
28	王鑫	硕士	赖仞	2018.07
29	Rose	硕士	赖仞	2018.07
30	王珏	硕士	陈勇彬	2018.07

博士后出站一览表

序号	姓名	导师姓名	出站时间
1	孟平	赖仞	2018.08
2	李扬	齐晓朋	2018.09
3	蒋丽珠	徐林	2018.12
4	陈川惠子	陈策实	2018.12



在读研究生及博士后一览表

序号	导师	硕士生	博士生	博士后
1	陈策实 刘蓉	闻懿、程卓、任文龙、李秋晨 戴学勤、江秋韵、曾丽、骆瑶	吴莹莹、黄茂波、王鑫晔、王海霞 刘文婧、杜光石、孙健、邱婷	
2	陈勇彬 杨翠萍	何姚梅、蒋秀林、杜玲丽、刘柏杨 海丹、韩燕飞、负楚	刘坤、石玉林、聂志	
3	胡新天	马霞、任晓峰、冯洁	葛龙娇、李臻慧、张琳恒、黄戎耀 徐江磊	吴诗昊
4	赖仞	张兴龙、张浩、龙爱琳、殷一珠 常佳佳、许宽宏、赵启钰、罗安娜 程若梅、廖祉亦、邱欢、吴飞龙 王菁菁、James Mwangi、Zhanserik Sgynykul、Peter Muiruri	韩亚蓝、陆先翠、张旻、陈雪 刘明、唐小芄、王云飞、方鸣谦	
5	李明	杨智辉、蔡欣、赵丽娟、周丹阳 孙晨婧	刘伟鹏、李慧娟	
6	李家立	姚丽、扈舒怡、葛小帆	刘斯灵、陈欢直、张莹、徐开宇	
7	梁斌	许洁、徐秀梅、李春霞、李会琴 詹铭锋	朱厅厅、谭潇琼	
8	罗雄剑	李一凡、王俊阳、李娇、陈蕊	李开琴、马昌国、李世武、李晓艳	
9	齐晓朋	王朝明、郭宇、董锭	郭晓敏	
10	徐林	黄开琦、张娜、王伟、王静 王诗哲、全静、高瑞辰	陈雪峰、杨春先、李津南、李勐 马晨、靳凯、王妮娅、刘芳 徐小珊、郭文婷、侯雪飞、谭娅红 刘超、赵白真	
11	杨建	胡金升、李文艳、杜叔宗	田维峰	
12	姚永刚	李余、李桂瑜、阳静、张金燕 郑全振、苗莹、曾春华、闫忠江 郑晓、李慧龙	古天乐、徐敏、刘前进、姚玉林 焦利进、叶茂森	
13	张云 李文辉	李畅胜、郭强、史志宏、林博 卞显玲、潘飞、梁津昀、段娅立 赵琳、赵重、陆慧娟、张良玉	叶臣君、刘龙、兰新强、王齐权 邓成捷、刘令珍	
14	赵旭东	崔潇月、祁士钢、刘秀云、陈新茹 齐华新、刘昱辰、王恩娜、李国蒙	李仕容、包爱娟	A.M. Hegazy



序号	导师	硕士生	博士生	博士后
15	郑永唐 庞伟	路莹、林亚龙、陈秀秀、张瀚丹 郑玉贵、李婷、何晓妍、范雪刚 唐秋菊、汪芳、姚倩文、苏珊 杨伊涵、胡琰、陈帆、高文聪 刘本波、赵明亮、黄文武、辛榕 张帅、何文强	连晓东、宋天章、叶梅、罗梦婷 王雪卉、黄旭升	郑宏毅 李卓然
16	周巨民	张维、蔡婉芷、杨明侠、杨科 薛茹冰	叶云双、鲁丹枫、王二林	

信息专报及内参

1. 郑永唐、陈鑫撰写的“在华外籍人员对我国艾滋病防控影响的分析和建议”2018年10月被中办和国办采用。
2. 新华社根据云南省境内缅甸籍 IDUs 在 HIV-1 跨境传播中作用研究结果撰写的内参“研究表明中缅边境艾滋病防控面临新难度”获得国家领导人和云南省主要领导人的批示。

2018 ANNUAL REPORT



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>