

AMHD

中国科学院和云南省
动物模型与人类疾病机理重点实验室

2010 年度报告

ANNUAL REPORT



中国科学院昆明动物研究所
KUNMING INSTITUTE OF ZOOLOGY
CHINESE ACADEMY OF SCIENCES

目 录

| | | |
|------|--------------------|----|
| 第一部分 | 实验室年度进展提要 | 1 |
| 第二部分 | 实验室基本概况 | 3 |
| 第三部分 | 实验室总体运行情况 | 5 |
| 第四部分 | 实验室研究体系年度进展—已有学科组 | 7 |
| | 徐林学科组 | 7 |
| | 郑永唐学科组 | 10 |
| | 张云学科组 | 16 |
| | 赖仞学科组 | 19 |
| | 曹毅学科组 | 22 |
| | 张华堂学科组 | 24 |
| | 姚永刚学科组 | 27 |
| | 马原野学科组 | 30 |
| | 胡新天学科组 | 32 |
| | 季维智学科组 | 34 |
| 第四部分 | 实验室各学科组详细情况—新增学科组 | 35 |
| | 梁斌学科组 | 35 |
| | 陈策实学科组 | 37 |
| | 赵旭东学科组 | 39 |
| | 周巨民学科组 | 41 |
| 第五部分 | 支撑体系的建设进展 | 43 |
| 第六部分 | 转化体系的建设进展 | 45 |
| 第七部分 | 动物模型研究和新药研发平台的建设进展 | 46 |

第一部分

实验室年度进展提要

根据路甬祥院长“加强、加快建设，力争早日成为国家重点实验室”的明确指示和学术委员会的建议，院重点实验室自成立后连续召开了多次学科组负责人全体会议，就如何进一步凝练科学目标、加强学科交叉融合、整合资源优势和研究特色、建立资源技术产业一体化的创新链条等重大问题，进行全面深入的讨论、分析和研究，以高度的共识，确定了以三位一体的研究体系、支撑体系和转化体系为总体构架，以具有特色和优势的“天然活性多肽与蛋白质研究关键技术和资源库”、“人类疾病的灵长类动物模型”和“重大疾病机理研究与新药研发关键技术”为三大支柱进行集群规划、集团攻关的长期方向和实施方案。

目标的凝练汇聚了巨大的合力。一年来，实验室整体科研产出在 2009 年的基础上更进一步，取得了一批具有国际影响力的研究成果，特别是建立了非人灵长类转基因动物平台，成功获得我国首例、世界上第 2 例转基因猕猴。本年度实验室共获省部级奖励 10 项；发表论文 97 篇，其中 SCI 论文 74 篇，IF>5 的论文 15 篇；参编专著 3 部。同时，实验室全体成员积极争取科研经费，共承担国家、省部级、国际合作等项目 52 项，其中主持项目 31 项，实际分配总经费达 3756.55 万元。

本年度实验室在学科建设和人才引进方面取得了突出的进展，进一步集聚了多层次的专业技术人才和力量，渐已成为吸引、凝聚国内外优秀人才的重要基地。2010 年，通过中科院“百人计划”和“引进海外高层次人才”等方式，实验室先后从美国引进 4 位博士，其中 2 位为美国副教授，有力地扩展和充实了实验室的体量和结构，极大地提升了实验室的科研实力和集团竞争力。

在人才培养方面，硕士研究生毕业 7 人，博士研究生毕业 11 人，正在培养硕士研究生 53 人，博士研究生 65 人，接纳客座研究人员 43 人。同时，实验室积极参加国际干细胞学会年会、国际认知科学大会、肿瘤基础和转化医学国际研讨会、美国神经科学年会、全国免疫学学术大会等著名学术会议，定期邀请美国、加拿大、德国等国际权威和国内专家进行系列讲座和专题报告，积极有效地开展了高水平的学术交流和实质性的国际国内合作。

一年来，根据制定的总体构架，实验室在原有基础上，更加积极地推进支撑体系的整合，全面推出了转化体系的建设，特别是反复论证了“树鼩饲养繁殖基地”的建设方案并已正式启动，预计 2011 年 4 月完工，届时将实现树鼩普通群、封闭群和近交系饲养繁殖一体化综合基地的建设构想，为研究体系提供全面支撑。2010 年，实验室在成果转化方面实现了新的突破，申请专利 17 项，获授权专利 6 项，协议转让新药新技术成果 2800 万元。

实验室的成长和进步与研究所的优先布局和重点支持是分不开的。2010 年，研究所“先导专项”等形式为实验室提供了大额度的专项经费支持，并从人员编制、科研用房、仪器设备和支撑平台等方面制定了优厚的倾斜政策，为优先发展院重点实验室、大幅度提升产学研一体化的综合实力提供了切实的保障。

制度的创新是产学研创新的根本保障。2010 年实验室新增了“学科负责人工作委员会管理细则”和“论文专利成果奖励细则”，进一步健全了各项管理体制和运行机制，进一步明确了人员岗位和职责，促成了科学有序、民主活跃的日常管理，科研氛围浓厚，学术风气良好。

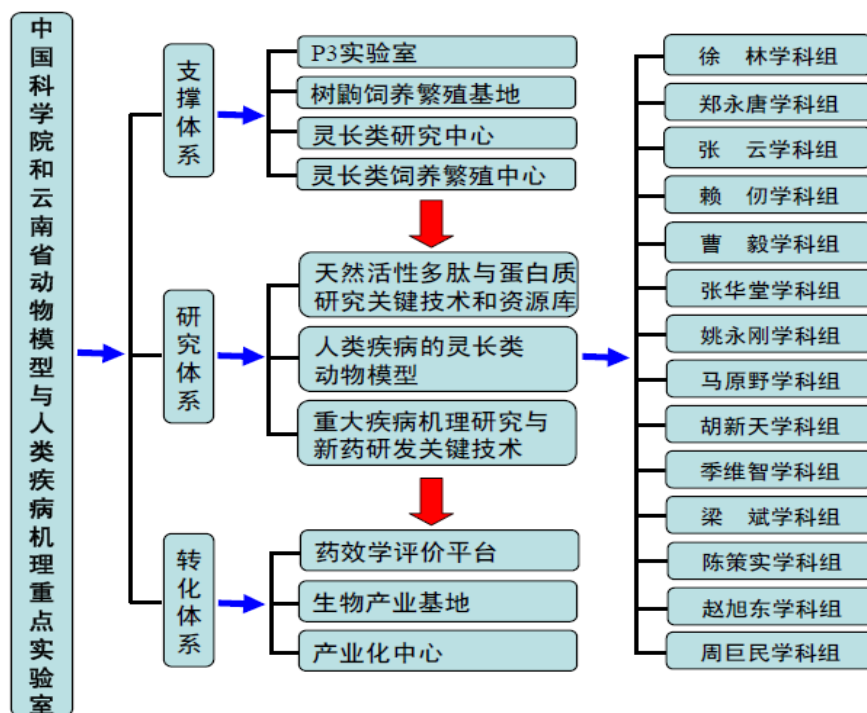
同时，根据国家和科学院 50 年发展路线图，实验室一年来继续积极参与国家、科学院和云南省科学发展规划，具体建议、主持和参与制定了国家重点基础研究发展计划（973 计划）建议、中国科学院基础研究重大战略需求建议、中国科学院“十二五”集群项目规划建议、云南省“十二五”重大科技项目建议等，为国家和地区的科学发展贡献了智慧和力量。

展望“十二五”开局的 2011 年，实验室将继续面向我国人口与健康领域的重大需求和科学领域的国际前沿，抓住难得的机遇，继续发挥资源优势和研究特色，促进学科交叉和集群创新，积极进行国内外合作，形成具有我国特色的以动物模型为基础的创新网络和研发体系，通过解析重大人类疾病机理、发现新药作用靶点和新型药物的创制，为我国生物医学基础研究和医药产业的发展作出更大的贡献，同时为实现早日迈进国家重点实验室行列的目标而奋斗！

第二部分

实验室基本概况

一、实验室组织结构



二、学术委员会

主任：孙汉董 院士

副主任：张云 研究员

委员：

| | |
|---------|---------|
| 孙汉董 院士 | 周俊 院士 |
| 裴钢 院士 | 曹雪涛 院士 |
| 陈霖 院士 | 张亚平 院士 |
| 牛立文 教授 | 田志刚 教授 |
| 丁玉强 研究员 | 刘吉开 研究员 |
| 陈新文 研究员 | 李玛琳 教授 |
| 张克勤 教授 | 黄云超 教授 |
| 张云 研究员 | 徐林 研究员 |
| 郑永唐 研究员 | 姚永刚 研究员 |

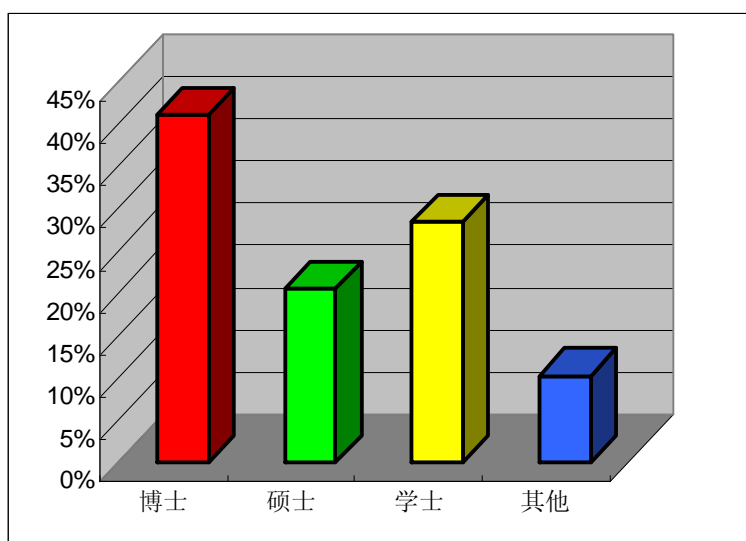
三、实验室领导

主任：徐林 研究员

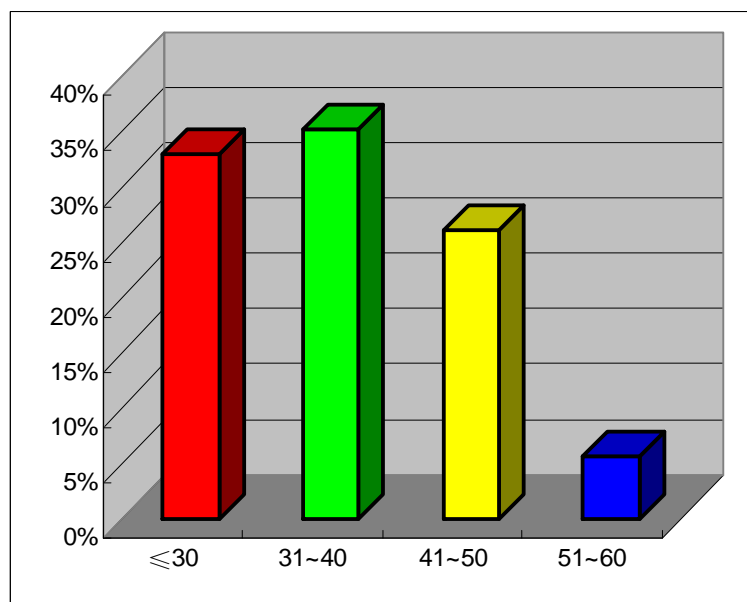
副主任：郑永唐 研究员

四、研究队伍

目前实验室共有固定人员 88 人。其中博士 36 人，硕士 18 人，学士 25 人。包括“国家杰出青年” 3 人，中科院“百人计划” 8 人，“海外高层次人才” 1 人。



实验室固定人员学历分布情况



实验室固定人员年龄分布情况

第三部分

实验室总体运行情况

一、承担科研任务

2010 年重点实验室共承担国家、省部级、国际合作等项目 52 项（主持 31 项，参加 21 项），实际分配总经费 3756.55 万元。其中新引进学科组申请项目 9 项，共争取经费 967 万元。

| 类别 | 国家级 | | | | | 省 部 级 | 国际 合作 | 其他 |
|---------|-----|-----|----------|------------|--------------|-------------|----------|-----|
| | 863 | 973 | 杰青 基金 | 科技重 大专项 | 国家自然 科学基金 | | | |
| 课题（项） | 1 | 4 | 1 | 4 | 14 | 23 | 3 | 2 |
| 课题比例（%） | | | 46.2 | | | 44.2 | 5.8 | 3.8 |
| 经费（万元） | 37 | 589 | 200 | 437.75 | 512.3 | 1891.5 | 54 | 35 |
| 经费比例（%） | | | 47.3 | | | 50.4 | 1.4 | 0.9 |

二、论文及专著发表情况

2010 年共发表论文 97 篇，其中 SCI 论文 74 篇，IF>5 的论文 15 篇；参编专著 3 部。

| 类别 | SCI 收录 | | | | 非 SCI 论文 | 专著 |
|-------------|--------|-------------|--------|----|----------|----|
| | 第一单位 | 共同第一作者或通讯作者 | IF>5.0 | 总数 | | |
| 数量 (篇/部) | 41 | 12 | 15 | 74 | 23 | 3 |

三、申请及获授权专利

2010 年实验室共申请专利 17 项，获得授权专利 6 项，其中 1 项为国际授权专利。

四、研究生培养情况

2010 年重点实验室共培养研究生毕业 18 人，其中博士 11 人，硕士 7 人；客座研究人员 43 人。

五、学术交流情况

2010 年，重点实验室 PI 及工作人员参加国内外学术会议 25 次，国内外学术互访 17 次，应邀作报告 22 次。

六、获奖励情况

2010年重点实验室共获得各种奖励10项，详情如下：

| 序号 | 成果名称 | 获奖类别 | 获奖人 | 学科组名称 |
|----|------------------------|-------|--------------------------|--------|
| 1 | 中科院王宽诚“西部学者突出贡献奖” | 中国科学院 | 赖仞 | 赖仞学科组 |
| 2 | 第十届“中国科学院杰出青年” | 中国科学院 | 赖仞 | 赖仞学科组 |
| 3 | 第三届“谈家桢生命科学创新奖” | 科技部 | 赖仞 | 赖仞学科组 |
| 4 | 朱李月华优秀博士生 | 中国科学院 | 刘存宝 | 赖仞学科组 |
| 5 | 朱李月华优秀博士生 | 中国科学院 | 武静 | 赖仞学科组 |
| 6 | 云南省科协第九届优秀科技论文特等奖 | 云南省 | 徐学清 杨海龙 马冬莹 武静 赖仞 | 赖仞学科组 |
| 4 | “云南省有突出贡献的优秀专业技术人员”二等奖 | 云南省 | 姚永刚 | 姚永刚学科组 |
| 8 | “地奥奖学金”二等奖 | 中国科学院 | 毕蕊 | 姚永刚学科组 |
| 9 | “地奥奖学金”二等奖 | 中国科学院 | 夏厚军 | 郑永唐学科组 |
| 10 | 云南省科协第九届优秀科技论文一等奖 | 云南省 | 王睿睿 杨柳萌 王云华 庞伟 郑永唐 | 郑永唐学科组 |

第四部分

实验室研究体系年度进展—已有学科组

徐林学科组

研究方向：动物模型与人类疾病机理 新药研发

学科组负责人：徐林

基地固定人员：杨跃雄 王丽萍 周启心 毛榕榕 田孟

临时工：谢桂芬 张培玉 赵晓英 林婵

一、科研项目

2010年获得各类科研项目5项, 实际分配经费351万元, 详细项目见下表:

| 序号 | 项目/课题名称 | 来源 | 年限 | 实际分配经费 (万元) | 作用 |
|----|----------------------------------|--------------------------|-----------|----------------|----|
| 1 | 树鼩的人类疾病模型建立 | 中科院知识创新工程 重要方向项目 | 2011-2013 | 100 | 主持 |
| 2 | 阿片成瘾及戒断的基础应用 研究 | 国家自然科学基金—云南 省联合资助重点项目 | 2011-2014 | 180 | 主持 |
| 3 | 中枢 5-HT 缺乏对小鼠阿片成 瘾的重要影响及其神经机制 | 国家自然科学基金面 上项目 | 2011-2013 | 36 | 主持 |
| 4 | 抗抑郁症新药筛选 | 委托项目 | 2010-2011 | 15 | 主持 |
| 5 | 树鼩基础生物学及重要生物 学特性研究 | 中科院基础前沿专项 | 2011-2013 | 20 | 参加 |

二、授权专利

1. 陈纪军, 徐林, 周俊, 吕俊, 毛蓉蓉, 田孟, 沈勇, 江志勇。一种抗抑郁药物。专利号: ZL 2007 1 0066088.7

三、论文专著

1. SCI 论文

第一单位 SCI 论文

- [1] Wen F, Xu L (2010) Effects of isolation after sexual experience on anxiety-like, depressive-like behaviors and affective states in male rats. Chinese Sci Bull 55: 4136-4142
- [2] Cheng YQ, Xu J, Chai P, Li HJ, Luo CR, Yang T, Li L, Shan BC, Xu XF, Xu L (2010) Brain

volume alteration and the correlations with the clinical characteristics in drug-naive first-episode MDD patients: a voxel-based morphometry study. *Neurosci Lett* 480: 30-4

- [3] Dong Z, Han H, Cao J, Xu L (2010) Opioid withdrawal for 4 days prevents synaptic depression induced by low dose of morphine or naloxone in rat hippocampal CA1 area in vivo. *Hippocampus* 20: 335-43
- [4] Zhou QX, Mao RR, Duan TT, Tan JW, Tian M, Cao J, Xu L (2010) Stress within the postseizure time window inhibits seizure recurrence. *Epilepsy Behav* 18: 201-6
- [5] Tian M, Mao RR, Wang LP, Zhou QX, Cao J, Xu L (2011) Interaction between behavioral despair and addictive behaviors in rats. *Physiol Behav* 102: 7-12

共同第一作者 SCI 论文

- [1] Lu G, Zhou QX, Kang S, Li QL, Zhao LC, Chen JD, Sun JF, Cao J, Wang YJ, Chen J, Chen XY, Zhong DF, Chi ZQ, Xu L, Liu JG (2010) Chronic morphine treatment impaired hippocampal long-term potentiation and spatial memory via accumulation of extracellular adenosine acting on adenosine A1 receptors. *J Neurosci* 30: 5058-70

其他 SCI 论文

- [1] Xu J, Cheng Y, Chai P, Lu Z, Li H, Luo C, Li X, Li L, Zhou Q, Chen B, Cao J, Xu X, Shan B, Xu L, Wen J (2010) White-matter volume reduction and the protective effect of immunosuppressive therapy in systemic lupus erythematosus patients with normal appearance by conventional magnetic resonance imaging. *J Rheumatol* 37: 974-86
- [2] Yang T, Cheng Y, Li H, Jiang H, Luo C, Shan B, Xu L, Xu X (2010) Abnormal regional homogeneity of drug-naive obsessive-compulsive patients. *Neuroreport* 21: 786-90
- [3] Zhao L, Zhu Y, Wang D, Chen M, Gao P, Xiao W, Rao G, Wang X, Jin H, Xu L, Sui N, Chen Q (2010) Morphine induces Beclin 1- and ATG5-dependent autophagy in human neuroblastoma SH-SY5Y cells and in the rat hippocampus. *Autophagy* 6: 386-94

四、人才培养

1. 毕业硕士生 (1人):

温菲, 女, 2007.9-2010.10, 硕士学位论文《海马环路中的组合突触可塑性与大鼠情绪研究》(导师: 徐林), 2010年10月20日通过答辩。

2. 在读博士生 (9人):

朱颀颀 (2007.9-), 井亮 (2008.9-), 段婷婷 (2008.9-), 谭继伟 (2009.9-), 周恒 (2010.9-), 贾云芳 (2010.9-), 熊贵静 (2010.9-), 杨媛 (2009.9-), 余大富 (2010.9-)

3. 在读硕士生 (6人):

柴安平 (2009.9-), 袁强 (2009.9-), 王静 (2009.9-), 唐珣 (2010.9-), 单丽丽 (2010.9-), 许新丽 (2010.9-)

4. 客座流动人员 (5人):

湘雅附二院: 刘婷 (2010.3-4), 刘三妹 (2010.3-4)

中科院北京心理研究所: 祁可可 (2010.9-)

复旦大学: 李洪浩 (2010.10-)

中国科学技术大学: 倪荣军 (2010-)

五、特邀报告

1. 徐林, 973 计划项目重大研究成果推荐会特邀报告 (北京, 2010.11)

六、学术会议

| 时间 | 会议名称 | 地点 | 参加人员 |
|---------------|--------------------------|--------|---------|
| 2010.07.24-26 | 中国科学院生物资源多样性与疾病动物模型学术研讨会 | 丽江 | 徐林 毛榕榕 |
| 2010.11.13-17 | 美国神经科学年会 | 美国圣地亚哥 | 毛榕榕 周启心 |

七、新任职

1. 徐林 《动物学研究》第八届编辑委员会委员 (2010.11-)

八、国际合作和人员访问

1. 2010 年 9 月, 美国普林斯顿大学教授钱卓来实验室访问。
2. 2010 年 10 月 20-21 日, 加拿大渥太华大学教授张遐到实验室访问。

郑永唐学科组

研究方向：抗HIV药物 艾滋病灵长类动物模型 艾滋病发病机制

学科组负责人：郑永唐

基地固定人员：杨柳萌 张高红 王睿睿 黄宁 罗荣华 韩建保

博士后人员：庞伟

临时工：徐萍仙 郭长芬

一、科研项目

2010年获得各类科研项目10项，实际分配经费304万元，详细项目见下表：

| 序号 | 项目/课题名称 | 来源 | 年限 | 实际分配经费 (万元) | 作用 |
|----|--|-----------------|-----------|----------------|----|
| 1 | 植物资源抗HIV药物的筛选及研发网络实验室 | 中科院知识创新工程重要方向项目 | 2010-2010 | 20 | 主持 |
| 2 | 第三代 HIV-1 膜融合抑制剂西夫韦肽的耐药性产生机制研究 | 国家自然科学基金(青年基金) | 2011-2013 | 20 | 主持 |
| 3 | 非人灵长类的人类疾病模型建立 | 中科院知识创新工程重要方向项目 | 2011-2013 | 100 | 主持 |
| 4 | 树鼩基础生物学及重要生物学特性研究 | 中科院基础前沿专项 | 2011-2013 | 20 | 主持 |
| 5 | 新型嘧啶嘧啶酮类衍生物的设计合成及其作为 HIV 整合酶抑制剂的活性评价 | 国家自然科学基金 | 2010-2012 | 10 | 参加 |
| 6 | Search of inhibitors that target HIV pre-mRNA splicing to overcome drug resistance | RFCID/HHSRF | 2010-2013 | 14 | 参加 |
| 7 | Modified maize ribosome-inactivating protein as a possible anti-HIV agent by the SIV-infected rhesus macaque model | RFCID/HHSRF | 2010-2013 | 30 | 参加 |
| 8 | 艾滋病、病毒性肝炎的新型疫苗和新药物研究 | 中科院知识创新工程重大项目 | 2010-2011 | 30 | 参加 |
| 9 | 云南省疫苗工程技术研究中心 | 云南省科技厅 | 2010-2012 | 20 | 参加 |
| 10 | 抗 HIV 药物药效评价及新机理研究关键技术平台研究 | 云南省科技厅 | 2010-2011 | 40 | 主持 |

二、申请专利

1. 邵鹏柱, 郑永唐, 黄锦波, 罗嘉懿, 王睿睿, 麦雅丝。修饰的玉米核糖体失活蛋白前体及其应用和蛋白纯化方法。申请号: 201010159724.2 (申请日: 2010年4月27日)

2. 刘靖平, 孙汉董, 张洪彬, 郑永唐, 肖伟烈, 普建新, 王睿睿, 杨柳萌。含氮类联苯化合物, 含其的药物组合物, 其制备方法及其在抗 HIV-1 中的应用。申请号: 201010512452.X (申请日: 2010 年 10 月 20 日)

三、授权专利

1. Liu JK, Zheng YT, Qin XD, Yang LM, Dong ZJ, Wang RR, Tan JW. Concentricolide from the Ascomycete *Daldinia concentrica*, its derivatives and their use. 专利号: US7,659,308 B2
2. 何严萍, 郑永唐, 李聪, 张虽栓, 龙晶, 欧灵澄。6-环己甲基取代 S-DABO 类化合物、其合成方法和用途。专利号: ZL200710066433.7

四、论文专著

1. SCI 论文

第一单位 SCI 论文

- [1] Li YY, Chen SW, Yang LM, Wang RR, Pang W, Zheng YT (2010) The anti-HIV actions of 7- and 0-substituted camptothecins. *Molecules* 15: 138-48 (Correction,15(1): 149-149)
- [2] Sun Y, Ouyang DY, Pang W, Tu YQ, Li YY, Shen XM, Tam SC, Yang HY, Zheng YT (2010) Expression of syncytin in leukemia and lymphoma cells. *Leuk Res* 34: 1195-202
- [3] Zhang XJ, Yang GY, Wang RR, Pu JX, Sun HD, Xiao WL, Zheng YT (2010) 7,8-Secolignans from *Schisandra wilsoniana* and Their Anti-HIV-1 Activities. *Chem Biodivers* 7: 2692-701
- [4] Xia HJ, Zhang GH, Ma JP, Dai ZX, Li SY, Han JB, Zheng YT (2010) Dendritic cell subsets dynamics and cytokine production in SIVmac239-infected Chinese rhesus macaques. *Retrovirology* 7: 102
- [5] Liu FL, Qiu YQ, Li H, Kuang YQ, Tang X, Cao G, Tang NL, Zheng YT (2010) An HIV-1 Resistance Polymorphism in TRIM5 α Gene among Chinese Intravenous Drug Users. *J Acquir Immune Defic Syndr* [Epub ahead of print]

共同第一作者或通讯作者 SCI 论文

- [1] Lin HW, Sun MX, Wang YH, Yang LM, Yang YR, Huang N, Xuan LJ, Xu YM, Bai DL, Zheng YT, Xiao K (2010) Anti-HIV activities of the compounds isolated from *Polygonum cuspidatum* and *Polygonum multiflorum*. *Planta Med* 76: 889-92
- [2] Ran JQ, Huang N, Xu H, Yang LM, Lv M, Zheng YT (2010) Anti HIV-1 agents 5: synthesis and anti-HIV-1 activity of some N-arylsulfonyl-3-acetylindoles in vitro. *Bioorg Med Chem Lett* 20: 3534-6
- [3] Zeng XW, Huang N, Xu H, Yang WB, Yang LM, Qu H, Zheng YT (2010) Anti human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) agents 4. Discovery of 5,5'-(p-phenylenebisazo)-8-hydroxyquinoline sulfonates as new HIV-1 inhibitors in vitro. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 58: 976-9
- [4] Feng T, Wang RR, Cai XH, Zheng YT, Luo XD (2010) Anti-human immunodeficiency virus-1 constituents of the bark of *Poncirus trifoliata*. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 58: 971-5
- [5] Law SK, Wang RR, Mak AN, Wong KB, Zheng YT, Shaw PC (2010) A switch-on mechanism to activate maize ribosome-inactivating protein for targeting HIV-infected cells. *Nucleic Acids Res* 38: 6803-12

其他 SCI 论文

- [1] Beall CM, Cavalleri GL, Deng L, Elston RC, Gao Y, Knight J, Li C, Li JC, Liang Y, McCormack M, Montgomery HE, Pan H, Robbins PA, Shianna KV, Tam SC, Tsering N, Veeramah KR, Wang W, Wangdai P, Weale ME, Xu Y, Xu Z, Yang L, Zaman MJ, Zeng C, Zhang L, Zhang X, Zhaxi P,

- Zheng YT (2010) Natural selection on EPAS1 (HIF2alpha) associated with low hemoglobin concentration in Tibetan highlanders. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107: 11459-64
- [2] Xiao WL, Wang RR, Zhao W, Tian RR, Shang SZ, Yang LM, Yang JH, Pu JX, Zheng YT, Sun HD (2010) Anti-HIV-1 activity of lignans from the fruits of *Schisandra rubriflora*. *Arch Pharm Res* 33: 697-701
- [3] Xiao WL, Yang LM, Zhang HB, Xue YB, Yang GY, Pu JX, Wang RR, Zheng YT, Sun HD (2010) Chemical constituents from the leaves and stems of *Schisandra lancifolia*. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 58: 852-5
- [4] Xiao WL, Yang SY, Yang LM, Yang GY, Wang RR, Zhang HB, Zhao W, Pu JX, Lu Y, Zheng YT, Sun HD (2010) Chemical constituents from the leaves and stems of *Schisandra rubriflora*. *J Nat Prod* 73: 221-5
- [5] Yang GY, Fan P, Wang RR, Cao JL, Xiao WL, Yang LM, Pu JX, Zheng YT, Sun HD (2010) Dibenzocyclooctadiene lignans from *Schisandra lancifolia* and their anti-human immunodeficiency virus-1 activities. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 58: 734-7
- [6] Yang GY, Li YK, Wang RR, Li XN, Xiao WL, Yang LM, Pu JX, Zheng YT, Sun HD (2010) Dibenzocyclooctadiene lignans from *Schisandra wilsoniana* and their anti-HIV-1 activities. *J Nat Prod* 73: 915-9
- [7] Yang GY, Li YK, Wang RR, Xiao WL, Yang LM, Pu JX, Zheng YT, Sun HD (2010) Dibenzocyclooctadiene lignans from the fruits of *Schisandra wilsoniana* and their anti-HIV-1 activities. *J Asian Nat Prod Res* 12: 470-6
- [8] Zhang L, Luo RH, Wang F, Dong ZJ, Yang LM, Zheng YT, Liu JK (2010) Daphnane diterpenoids isolated from *Trigonostemon thyrsoideum* as HIV-1 antivirals. *Phytochemistry* 71: 1879-83
- [9] Zhang L, Luo RH, Wang F, Jiang MY, Dong ZJ, Yang LM, Zheng YT, Liu JK (2010) Highly functionalized daphnane diterpenoids from *Trigonostemon thyrsoideum*. *Org Lett* 12: 152-5
- [10] Li SF, Di YT, Wang YH, Tan CJ, Fang X, Zhang Y, Zheng YT, Li L, He HP, Li SL, Hao XJ (2010) Anthraquinones and lignans from *Cassia occidentalis*. *Helv Chim Acta* 93: 1795-1802

2. 非 SCI 论文

- [1] Long J, Zhang DH, Zhang GH, Rao ZK, Wang YH, Tam SC, He YP*, ZhengYT*. The anti-HIV effects of three 2-alkylsulfanyl-6-benzyl-3, 4-dihydropyrimidin-4 (3H)-one (S-DABO) derivatives acted as non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor in vitro. *Acta Pharm Sin* 2010, 45(2): 228-234
- [2] 孙鹭, 庞伟, 欧阳东云, 郑永唐*. Syncytin 蛋白的原核表达及其多克隆抗体的制备和鉴定. *免疫学杂志*, 2010, 26(2): 124-127, 131
- [3] 刘武青, 李晓莉, 王睿睿, 李阳, 杨柳萌, 杨永平, 郑永唐*. 卵叶槲寄生化学成分体外抗 HIV 活性研究. *中国新药杂志*, 2010, 19(12): 1017-1021
- [4] 王媛媛, 王睿睿, 杨柳萌, 王云华, 郑永唐*. HIV-1 慢性感染 Jurkat 细胞系的建立及其特性研究. *中国艾滋病性病*, 2010, 16(3): 218-221
- [5] 白雪, 夏厚军, 戴正喜, 马建平, 李少游, 郑永唐*. HIV-1 C 亚型密码子优化 gp120 负载人 DC 疫苗的构建及体外功能. *免疫学杂志*, 2010, 26(9): 741-746
- [6] 李大雄, 龙晶, 林海娇, 李聪, 郑永唐*, 何严萍*. 6-(1H-吡啶-3-甲基)-5-乙基-3H-嘧啶-4-酮类化合物的合成及抗 HIV 活性研究. *云南大学学报(自然科学版)*, 2010, 32(5): 572-576
- [7] 刘武青, 李磊珂, 王睿睿, 杨柳萌, 彭涛, 郑永唐*. 中药复方凉茶提取物体外抗 HIV 活性研究. *中药材*, 2010, 33(9): 1433-1438
- [8] 张旋, 黄宁, 郑永唐*. 我国中药来源的抗 HIV 天然化合物研究进展. *药学报*, 2010, 45(2): 141-153
- [9] 夏厚军, 张高红, 郑永唐*. 树突状细胞在 AIDS 灵长类动物模型疾病进程中作用的研究. *动*

- 物学研究, 2010, 31(1): 57-65
- [10] 朱林, 张高红, 郑永唐*. 动物模型在 HIV-1 杀微生物剂有效性和安全性评价中的应用. 动物学研究, 2010, 31(1): 66-76
- [11] 周衍衡, 庞伟, 郑永唐*. 云南省 HIV-1 分子流行病学研究进展. 皮肤病与性病, 2010, 32(1): 20-23
- [12] 姚志红, 郑永唐*. 缅甸 HIV 分子流行病学及与我国 HIV 流行相关性. 国际病毒学杂志, 2010, 17(2): 43-49
- [13] 张兴杰, 王睿睿, 郑永唐*. 基于 Vif-APOBEC3G 相互作用的抗 HIV-1 药物研究. 国际药学研究杂志, 2010, 37(4): 257-262, 268
- [14] 刘丰亮, 曹光, 郑永唐*. HIV-1 宿主限制因子及其基因多态性. 生命的化学, 2010, 30(5): 760-764
- [15] 韩建保, 张高红, 郑永唐*. 大动物 ABSL-3 实验室的生物安全隐患与对策. 环境与健康杂志, 2010, 27(10): 918-919
- [16] 张虹雨, 范晓娜, 黄敏, 曹毅, 郑永唐. 猕猴结肠镜下活检组织病理学观察. 中国比较医学杂志, 2010, 20(6): 66-68, 84
- [17] 姚志红, 周衍衡, 郑永唐*, 中国 HIV-1 临床株分离培养及其生物学特性的研究进展. 皮肤病与性病, 2010, 32(4): 17-22

五、获奖

1. 2010 王睿睿 杨柳萌 王云华 庞伟 郑永唐 云南省科协第九届优秀科技论文一等奖
2. 2010 夏厚军 中国科学院“地奥奖学金”二等奖

六、人才培养

1. 出站博士后 (1人):

庞伟, 男, 2008.7-2010.9, 博士后出站报告“一种新型、快速检测 HIV-1 融合抑制剂方法的建立及其应用”(合作导师: 郑永唐), 2010年9月1日答辩通过出站。

2. 毕业博士生 (1人):

夏厚军, 男, 博士学位论文《树突状细胞亚群在 SIVmac239 感染中国恒河猴中的数量、表型和功能变化及其机制研究》(导师: 郑永唐), 2010年5月19日通过博士学位论文答辩。

3. 在读博士生 (8人):

戴正喜 (2005.9-), 刘丰亮 (2008.9-), 黄宁 (2009.9-), 朱林 (2009.9-), 张旋 (2009.9-), 张兴杰 (2009.12-), 姚志红 (2010.4-), 周衍衡 (2010.4-)

4. 在读硕士生 (9人):

马建平 (2008.9-), 曹光 (2008.9-), 刘亚娟 (2009.9-), 朱家武 (2009.9-), 张喜鹤 (2009.9-), 母丹 (2010.9-), 雷爱华 (2010.9-), 陈欢 (2010.9-), 郑宏毅 (2010.9-)

5. 客座流动人员 (9人):

昆明医学院第一附属医院: 曹斌 (2010.6-), 李晓林 (2010.6-), 罗发芬 (2010.9-), 吕雪怡 (2010.9-)

昆明医学院第二附属医院: 韦海荣(2009.9-2010.5), 刘博(2009.11-2010.4), 陈亮(2010.8-)

香港中文大学：伍耀明(2010.3-4)，古万港（2010.9-2010.11）

七、特邀报告

1. 郑永唐，抗 HIV 药物药效学评价。中国科学院动物模型与人类疾病机理重点实验室/植物化学与西部植物资源可持续利用国家重点实验室 2009 年新春联谊会（昆明，2010.1.8）
2. 郑永唐，抗 HIV 天然药物研究方法和思路。深圳大学医学院（深圳，2010.4.22）
3. 郑永唐，灵长类动物模型在 HIV/AIDS 疫苗研究中的作用。中国科学院创新及新型疫苗科技先导项目启动研讨会（上海，2010.6.29）
4. 郑永唐，中国北平顶猴 HIV-1 易感机制研究。中国科学院生物资源多样性与疾病动物模型学术研讨会（丽江，2010.7.24-26）
5. 郑永唐，多肽类 HIV 融合抑制剂西夫韦肽的体外药效学研究。西夫韦肽研讨会暨 II 期临床总结会（北京，2010.8.1）
6. 张高红，艾滋病动物模型的研究。国际中医药艾滋病防治大会（北京，2010.10.15-17）
7. 郑永唐，抗 HIV 药物临床前药效学评价。2010 年云南医学会感染病学分会学术年会暨感染性疾病诊治新进展学习班（昆明，2010.8.21-22）
8. 郑永唐，抗 HIV 天然化合物。民族医药发展论坛（昆明，2010.10.20-21）
9. 郑永唐，灵长类动物模型在 HIV 疫苗和杀微生物剂评价中的作用。第七届全国免疫学学术大会“免疫预防与疫苗”分会场（北京，2010.10.24-26）

八、学术会议

| 时间 | 会议名称 | 地点 | 参加人员 |
|---------------|-------------------------------------|----|----------------------|
| 2010.06.01-04 | 感染性疾病动物模型与标准化应用培训班 | 武汉 | 张高红 韩建保 |
| 2010.06.23-25 | 第 10 届中国专利高新技术产品博览会 | 济宁 | 郑永唐 杨柳萌 |
| 2010.07.24-26 | 中国科学院生物资源多样性与疾病动物模型学术研讨会 | 丽江 | 郑永唐 刘丰亮 |
| 2010.07.23-28 | 第八届全国微生物学青年学者学术研讨会 | 昆明 | 黄宁 张旋 张兴杰 |
| 2010.08.01 | 西夫韦肽研讨会暨 II 期临床总结会 | 北京 | 郑永唐 杨柳萌 |
| 2010.08.21-22 | 2010 年云南医学会感染病学分会学术年会暨感染性疾病诊治新进展学习班 | 昆明 | 郑永唐 |
| 2010.10.15-17 | 国际中医药艾滋病防治大会 | 北京 | 张高红 |
| 2010.10.20-21 | 民族医药发展论坛 | 昆明 | 郑永唐 张兴杰 |
| 2010.10.23-26 | 第 7 届全国免疫学学术大会 | 北京 | 郑永唐 朱林 孙鹭 刘丰亮 戴正喜 |

九、新任职

1. 郑永唐 《Cellular & Molecular Immunology》第二届编辑委员会编委(2010.1-)
2. 郑永唐 中国科学院昆明动物研究所第八届学术委员会委员(2010.1-)
3. 郑永唐 中国科学院昆明动物研究所第八届学位委员会委员(2010.1-)

4. 郑永唐 成都军区疾病预防控制中心博士后科研工作站博士后联系导师(2010.1-)
5. 郑永唐 深圳大学医学院特约教授(2010.1-)
6. 郑永唐 中国科学院昆明灵长类研究中心副主任(2010.7-)
7. 郑永唐 中国科学院昆明动物研究所生物安全三级实验室主任(2010.9-)
8. 郑永唐 中国免疫学会第六届理事会常务理事(2010.10-)
9. 郑永唐 云南省出生缺陷与遗传病研究重点实验室学术委员会委员(2010.11-)
10. 郑永唐 《动物学研究》第八届编辑委员会副主编(2010.11-)
11. 郑永唐 云南省植物学会第十一届理事会理事(2010.11-)
12. 郑永唐 云南省药理学会第二届理事会常务理事(2010.12-)

十、国际合作和人员访问

1. 2010年2月4日,中国科学院生物物理研究所“百人计划”获得者,中国科学院感染与免疫重点实验室张立国研究员访问了实验室并作了“pDC与HIV感染”学术报告。
2. 2010年2月7日,中国科学院上海药物研究所博士生导师、药理学第一研究室主任左建平研究员访问了实验室并作了“Natural Product-Based Antiviral Drug Discovery and Development”学术报告。
3. 2010年3月13-14日,郑永唐研究员和张高红博士访问了广东蓝岛生物技术有限公司暨华南灵长类研究开发中心,双方就动物模型合作研究及院地合作项目申请进行了讨论。
4. 2010年4月21-23日,郑永唐研究员访问了深圳大学医学院并做了“抗HIV天然药物研究的方法与思路”学术报告。
5. 2010年8月19-24日,江苏大学生命科学院张驰宇副教授访问了实验室。8月20日下午,张驰宇博士在实验室作了“HIV分子流行病学研究”的学术报告。
6. 2011年11月23日,四川大学生物治疗国家重点实验室的黄灿华教授访问了实验室并作了题为“系统生物学筛选药物靶标”的学术报告。

张云学科组

研究方向：活性多肽结构与功能、生物毒素资源的整理保存及新药研发

学科组负责人：张云

基地固定人员：李文辉 张勇 杨新旺 王惠芬

一、科研项目

2010年获得各类科研项目4项，实际分配经费370万元，详细项目见下表：

| 序号 | 项目/课题名称 | 来源 | 年限 | 实际分配经费 (万元) | 作用 |
|----|--|------------------|-----------|----------------|----|
| 1 | 动物多肽毒素作用新靶点的鉴定及信号通路研究 | 科技部973项目 | 2010-2014 | 233 | 主持 |
| 2 | 树鼩肝脑组织转录组、关键基因表达数据和脑组织精细解剖分析 | 中科院院知识创新工程重要方向项目 | 2011-2013 | 80 | 主持 |
| 3 | 树鼩基础生物学及重要生物学特性研究 | 中科院基础前沿专项 | 2011-2013 | 23 | 参加 |
| 4 | 云南臭蛙 (<i>Odorrana andersonii</i>) 抗菌肽的研究 | 国家自然科学基金面上项目 | 2011-2013 | 34 | 主持 |

二、申请专利

1. 张云, 张勇, 李文辉, 王严戒。一种抑制血小板活化的方法及该方法的应用。申请号: 201010183347.6 (申请日: 2010年5月26日)
2. 张云, 张勇, 李文辉, 余果宇, 江萍。蛋白酶激活受体激动剂的制备方法及其用途。申请号: 201010183337.2 (申请日: 2010年5月26日)
3. 李文辉, 张云, 李盛安, 赵峰。非天然全 D-型蛇毒 Cathelicidin 抗菌肽及其衍生物、制备方法及应用。申请号: 201010222328.X (申请日: 2010年7月9日)

三、授权专利

1. 张云, 刘树柏, 何英英, 李文辉。betagamma-1晶状体蛋白与三叶因子复合物和基因及制法及用途。专利号: ZL200810058028.5 (授权日: 2010年6月9日)
2. 李文辉, 张云, 赵晖。蛋白酶抑制剂及其衍生物的应用。专利号: ZL2007100663207 (2010年6月9日)

四、论文专著

1. SCI 论文

第一单位 SCI 论文:

- [1] Yu G, Zhang Y, Xiang Y, Jiang P, Chen Z, Lee W (2010) Cell migration-promoting and apoptosis-inhibiting activities of Bm-TFF2 require distinct structure basis. *Biochem Biophys Res Commun* 400: 724-8
- [2] Zhang Y, Yu G, Wang Y, Zhang J, Wei S, Lee W (2010) A novel annexin A2 protein with platelet aggregation-inhibiting activity from amphibian *Bombina maxima* skin. *Toxicon* 56: 458-65
- [3] Zhang Y, Yu G, Xiang Y, Wu J, Jiang P, Lee W (2010) Bm-TFF2, a toad trefoil factor, promotes cell migration, survival and wound healing. *Biochem Biophys Res Commun* 398: 559-64
- [4] Zhang Y, Zhao H, Yu GY, Liu XD, Shen JH, Lee WH (2010) Structure-function relationship of king cobra cathelicidin. *Peptides* 31: 1488-93
- [5] Zhang Y, Wu J, Yu G, Chen Z, Zhou X, Zhu S, Li R, Lu Q (2010) A novel natriuretic peptide from the cobra venom. *Toxicon* [Epub ahead of print]
- [6] Chen ZM, Wu JB, Zhang Y, Yu GY, Lee WH, Lu QM (2010) Jerdonuxin, a novel snake C-type lectin with platelet aggregation activity from *Trimeresurus jerdonii* venom. *Toxicon* [Epub ahead of print]

2. 非 SCI 论文

- [1] 杜廷义, 张勇, 张云*. 三叶因子: 从实验室研究到临床医学。 *动物学研究*, 2010, 31(1): 17-26
- [2] 杜廷义, 秦海春, 刘俊, 张云*. 三叶因子临床实验诊断学的研究进展。 *世界华人消化杂志*, 2010, 18(26): 2794-2799

五、人才培养

1. 毕业博士生 (3人):

- [1] 余果宇, 女, 2006.9-2010.6, 博士研究生, 博士学位论文《PAR4 和 TFF2 在胃肠癌中的表达差异与临床关系以及 TFF2 的重组表达》(导师: 张云), 2010 年 6 月通过答辩。
- [2] 黄允光, 男, 2007.9-2010.6, 博士研究生, 博士学位论文《三叶因子在结直肠癌组织中的表达与临床关系及三叶因子-2 在大肠杆菌中的重组表达和活性研究》(导师: 张云), 2010 年 6 月通过答辩。
- [3] 陈忠明, 男, 2004.9-2010.11, 博士研究生, 博士学位论文《两个蛇毒 C-型凝集素样蛋白 (snaclecs) 的结构与功能及 snaclecs 引起体内血小板减少机制的研究》(导师: 张云), 2010 年 11 月通过答辩。

2. 毕业本科生 (1 人):

- [1] 高瑛, 女, 2006.9-2010.6, 学士学位论文《三叶因子的表达研究》, (导师: 李文辉、张英霞), 2010 年 6 月 5 日通过答辩。

3. 在读博士生 (9人):

向阳 (2005.9-), 高茜 (2005.9-), 曾琳 (2004.9-), 刘子超 (2008.9-), 杜廷义 (2009.9-), 王严戒 (2007.9-), 李盛安 (2007.9-), 江萍 (2009.9-), 赵峰 (2008.9-)

4. 在读硕士生 (6人):

马旭通 (2008.9-), 杨洋 (2009.9-), 王光印 (2009.9-), 严超 (2010.9-), 郭小龙 (2010.9-), 王宣 (2010.9-)

5. 客座流动人员 (7 人):

昆明医学院第一附属医院: 吴尚君 (2010.3-), 何仁松 (2009.10-), 罗雯 (2010.4-), 姚璐 (2010.4-)
昆明医学院第二附属医院: 邹华 (2010.4-)

云南师范大学：邹阳（2009.10-）

海南大学：高瑛（2010.3-2010.6）

6. 李文辉博士顺利通过云南省中青年学术和技术带头人的出站考核答辩

六、特邀报告

1. 李文辉，爬行动物 Cathelicidin 抗菌肽作为抗感染药物的开发研究。第二届抗菌肽开发与应用技术研讨会暨抗菌肽联盟筹备会（昆明，2010.10.28-30）

七、学术会议

| 时间 | 会议名称 | 地点 | 参加人员 |
|---------------|---------------------------|----|------|
| 2010.07.24-26 | 中国科学院生物资源多样性与疾病动物模型学术研讨会 | 丽江 | 张云 |
| 2010.10.28-30 | 第二届抗菌肽开发与应用技术研讨会暨抗菌肽联盟筹备会 | 昆明 | 李文辉 |

八、国际合作和人员访问

1. 2010年7月27日，香港 PC Shaw 教授访问实验室，讨论合作项目。

赖仞学科组

研究方向：天然药物功能蛋白质组学

学科组负责人：赖仞

基地固定人员：李东升 李建云 李建许

一、科研项目

2010年获得各类科研项目10项,实际分配经费954.05万元,详细项目见下表:

| 序号 | 项目/课题名称 | 来源 | 年限 | 实际分配经费 (万元) | 作用 |
|----|--|------------------|-----------|----------------|----|
| 1 | 吸血节肢动物适应吸血生活的分子机制 | 国家自然科学基金杰出青年科学基金 | 2011-2014 | 200 | 主持 |
| 2 | 抗菌抗胰蛋白酶双功能肽构效关系及作为食品保鲜剂的应用研究 | 国家自然科学基金面上项目 | 2011-2013 | 30 | 主持 |
| 3 | 华西雨蛙皮肤神经毒结构与功能研究 | 国家自然科学基金(青年基金) | 2011-2013 | 20 | 主持 |
| 4 | 眼镜蛇科蛇毒 Cathelicidin 抗菌肽作为抗耐药病原菌感染候选药物的研究 | 科技重大专项 | 2009-2010 | 42 | 参加 |
| 5 | 猪肌纤维发育与肌肉脂肪沉积关键基因克隆与功能鉴定 | 科技重大专项 | 2009-2010 | 55.75 | 参加 |
| 6 | 糖尿病治疗药物 CW7213 研究 | 科技重大专项 | 2009-2010 | 40 | 参加 |
| 7 | 牛虻抗栓酶作为 I 类抗血栓药物的临床前研究 | 科技重大专项 | 2010-2012 | 300 | 主持 |
| 8 | 两栖动物抗菌功能基因的发掘及抗菌肽分子资源库的建立 | 863课题 | 2009-2011 | 37 | 主持 |
| 9 | 动物多肽毒素作用新靶点研究 | 973子课题 | 2009-2014 | 200 | 参加 |
| 10 | 微生物对无指盘臭蛙皮肤分泌物抗菌肽表达谱的影响 | 国家自然科学基金(青年基金) | 2011-2013 | 6.3 | 参加 |
| 11 | 树鼯基础生物学及重要生物学特性研究 | 中科院基础前沿专项 | 2011-2013 | 23 | 参加 |

二、申请专利

1. 赖仞, 刘存宝, 杨海龙, 李东升。大绿蛙抗氧化肽antioxidin-RL及其基因和应用。申请号: 201010122528.8 (申请日: 2010年3月12日)
2. 赖仞, 马冬莹。牛虻抗血栓酶 tablysin 及其基因和应用。申请号: 201010533724.4 (申请日: 2010年11月8日)

三、授权专利

1. 赖仞, 李建许, 韩曜平, 李东升, 梁建国, 徐学清, 杨海龙。无指盘臭蛙丝氨酸蛋白酶抑制剂及其应用。专利号: ZL 200610010930.0

四、论文专著

1. SCI 论文

第一单位 SCI 论文:

- [1] Liu C, Hong J, Yang H, Wu J, Ma D, Li D, Lin D, Lai R (2010) Frog skins keep redox homeostasis by antioxidant peptides with rapid radical scavenging ability. *Free Radic Biol Med* 48: 1173-81
- [2] Ma D, Gao L, An S, Song Y, Wu J, Xu X, Lai R (2010) A horsefly saliva antigen 5-like protein containing RTS motif is an angiogenesis inhibitor. *Toxicon* 55: 45-51
- [3] Wu J, Wang Y, Liu H, Yang H, Ma D, Li J, Li D, Lai R, Yu H (2010) Two immunoregulatory peptides with antioxidant activity from tick salivary glands. *J Biol Chem* 285: 16606-13
- [4] Ma D, Li Y, Dong J, An S, Wang Y, Liu C, Yang X, Yang H, Xu X, Lin D, Lai R (2010) Purification and characterization of two new allergens from the salivary glands of the horsefly, *Tabanus yao*. *Allergy* [Epub ahead of print]

共同第一作者或通讯作者 SCI 论文:

- [1] Chen M, Che Q, Wang X, Li J, Yang H, Li D, Zhang K, Lai R (2010) Cloning and characterization of the first amphibian bradykinin gene. *Biochimie* 92: 226-31
- [2] Lu Z, Wang Y, Zhai L, Che Q, Wang H, Du S, Wang D, Feng F, Liu J, Lai R, Yu H (2010) Novel cathelicidin-derived antimicrobial peptides from *Equus asinus*. *FEBS J* 277: 2329-39
- [3] Shen L, Zheng LP, Liu H, Liu R, Zhang KY, Lai R (2010) *Rhizobium kunmingense* sp. nov., isolated from rhizosphere soil of *Camptotheca acuminata* Decne. *J Gen Appl Microbiol* 56: 143-9
- [4] Liu X, Liu R, Wei L, Yang H, Zhang K, Liu J, Lai R (2010) Two novel antimicrobial peptides from skin secretions of the frog, *Rana nigrovittata*. *J Pept Sci* [Epub ahead of print]

2. 非 SCI 论文

- [1] Lu QM, Lai R, Zhang Y. Animal toxins and human disease: from single component to venomics, from biochemical characterization to disease mechanisms, from crude venom utilization to rational drug design *Dongwuxue Yanjiu* 2010, 31(1): 2-16. Review. Chinese.
- [2] Wang YP, Lai R. Insect antimicrobial peptides: structures, properties and gene regulation *Dongwuxue Yanjiu*. 2010, 31(1): 27-34. Review. Chinese.

3. 参编专著

- [1] Lai R. 2010, Combined peptidomics and genomics approach to the isolation of amphibian antimicrobial peptides. *Methods in molecular biology* pp615: 177-90.
- [2] Lai R, Liu CB. 2010, Bioactive Peptides and Proteins from Wasp Venoms. *Toxins and Hemostasis. (From Bench to Bedside)* pp83-96.

五、获奖

1. 2010 赖仞 中科院王宽诚“西部学者突出贡献奖”
2. 2010 赖仞 第十届“中国科学院杰出青年”
3. 2010 刘存宝 武静“朱李月华优秀博士生奖”

4. 2010 赖仞 第三届“谈家桢生命科学创新奖”
5. 2010 徐学清 杨海龙 马冬莹 武静 赖仞 云南省科协第九届优秀科技论文特等奖

六、人才培养

1. 毕业博士生（2人）:

- [1] 马冬莹，女，2006.8-2010.6，博士研究生，博士学位论文《姚虹唾液腺三类抗血栓活性蛋白的结构和功能研究》(导师：赖仞)，2010年5月29日答辩。
- [2] 王义鹏，男，2006.8-2010.6，博士研究生，博士学位论文《金环蛇抗菌肽cathelicidin-BF的纯化、基因克隆、结构与功能分析及抗菌机理研究》(导师：赖仞)，2010年5月29日答辩。

2. 毕业硕士生（1人）:

高丽，女，2008.8-2010.6，硕士研究生，硕士学位论文《姚虹唾液腺抗血栓活性物质tablysin2的原核表达及活性研究》(导师：赖仞)，2010年5月29日答辩。

3. 在读博士生（8人）:

杨海龙（2009.8-），刘欢（2009.8-），武静（2006.8-），刘存宝（2006.8-），安输（2006.8-）（与中国科技大学联合培养），王滢（2007.8-），刘涵（2008.8-），木丽仙（2010.8-）

4. 在读硕士生（6人）:

李元（2008.8-），董丽（2009.8-），杨雪宁（2009.8-），张治业（2009.8-），肖瑶（2010.8-），杨仕隆（2010.8-）

5. 客座流动人员（7人）:

南京农业大学：刘蕊（2009.8-），严秀文（2009.8-），卫林（2009.8-），闫宏丽（2009.8-），郝雪（2010.8-），高兰（2010.8-），何晓芹（2010.8-）

七、特邀报告

1. 赖仞，全国药用动物与鲜动物药研究及应用研讨会（昆明，2010.12.6-8）

八、学术会议

| 时间 | 会议名称 | 地点 | 参加人员 |
|--------------|--------------------------|----|--------|
| 2010.7.24-26 | 中国科学院生物资源多样性与疾病动物模型学术研讨会 | 丽江 | 赖仞 张远旭 |

九、新任职

1. 赖仞 《动物学研究》第八届编辑委员会委员（2010.11-）
2. 赖仞 《Journal of Venom Research》 副主编（2010.04-）

十、国际合作和人员访问

1. 2010年5月1-7日，国际著名媒介昆虫生物学家 Jose M.C. Ribeiro（美国 NIH 教授）访问了实验室并做了题为“The role of saliva in blood feeding by arthropods: From sialomes to the sialoverse”的学术报告。

曹毅学科组

研究方向：恶性肿瘤生物治疗 恶性肿瘤相关分子标记物

学科组负责人：曹毅

学科组固定人员：范晓娜 梁玉蓉 吴燕

临时工：袁美

一、科研项目

2010年获得各类科研项目5项，实际分配经费125万元，详细项目见下表：

| 序号 | 项目/课题名称 | 来源 | 年限 | 实际分配经费(万元) | 作用 |
|----|--------------------------------------|--------------|-----------|------------|----|
| 1 | 抗恶性肿瘤 CD176 多价小型化重组抗体的构建及生物学活性的研究 | 国家自然科学基金面上项目 | 2011-2013 | 30 | 主持 |
| 2 | 表观遗传变异在肺癌发生发展中的作用和机制 | 科技部973项目 | 2011-2014 | 50 | 参与 |
| 3 | 树鼩基础生物学及重要生物学特性研究 | 中科院基础前沿专项 | 2011-2013 | 30 | 参与 |
| 4 | Rho 信号通路调控蛋白 RacGAP1 在肺癌发生及转移中的功能与意义 | 云南省科技厅 | 2011-2013 | 5 | 主持 |
| 5 | 治疗性 erceptin/TrasGEX 体内反应性的比较评价 | 德国生物公司 | 2010-2011 | 10 | 主持 |

二、论文专著

1. SCI 论文

第一单位 SCI 论文：

- [1] Fan XN, Karsten U, Goletz S, Cao Y (2010) Reactivity of a humanized antibody (hPankoMab) towards a tumor-related MUC1 epitope (TA-MUC1) with various human carcinomas. *Pathol Res Pract* 206: 585-9
- [2] Lin WM, Karsten U, Goletz S, Cheng RC, Cao Y (2010a) Co-expression of CD173 (H2) and CD174 (Lewis Y) with CD44 suggests that fucosylated histo-blood group antigens are markers of breast cancer-initiating cells. *Virchows Arch* 456: 403-9
- [3] Lin WM, Karsten U, Goletz S, Cheng RC, Cao Y (2010b) Expression of CD176 (Thomsen-Friedenreich antigen) on lung, breast and liver cancer-initiating cells. *Int J Exp Pathol* [Epub ahead of print]

2. 非 SCI 论文

- [1] 张虹雨, 范晓娜, 黄敏, 郑永唐, 曹毅*. 猕猴结肠镜下活检组织病理学观察. *中国比较医学*

杂志, 2010, 20(6): 69-72

三、人才培养

1. 毕业硕士生 (2人):

- [1] 张敏, 女, 2007.6-2010.6, 硕士学位论文《大麻受体 CB1 及 CB2 在慢性吗啡成瘾大鼠中枢神经系统与免疫系统的分布和表达》(导师: 曹毅, 2010 年 6 月 4 日通过答辩。
- [2] 赵锐利, 女, 2007.6-2010.6, 硕士学位论文《唾液酸转移酶 I (ST6Gal I) 及甲胎蛋白 (AFP) 上肝癌特异糖链在肝细胞肝癌细胞系和肝病患者的血液中的表达》(导师: 曹毅), 2010 年 6 月 4 日通过答辩。

2. 毕业本科生 (1 人):

张葵东, 男, 2009.09-2010.06, 学士学位论文《细胞因子 TNF- α 和 IFN- γ 对细胞系中紧密连接分子 Symplekin 表达的影响》(导师: 曹毅), 2010 年 6 月 5 日通过答辩。

3. 在读博士生 (5人):

常宏 (2008.9-), 张虹雨 (2008.9-), 易灏 (2009.9-), 吴明松 (2009.9-), 刘敏霞 (2010.9-)

4. 在读硕士生 (8人):

赵锐利 (2007.9-), 张敏 (2007.9-), 张庆余 (2008.9-), 张敏 (2008.9-), 张晨 (2009.9-), 张葵东 (2010.9-), 张哲 (2010.9-), 张云东 (2010.9-)

5. 客座流动人员 (6 人):

昆明医学院: 杨婷婷 (2010.08-2010.11), 肖志源 (2010.08-2010.11), 涂涛 (2010.09-2011.09), 吕东津 (2009.01-2010.06), 许哲元 (2009.01-2010.06)

云南省中医学院: 狄朋桃 (2010.02-2010.12)

四、特邀报告

1. Yi Cao. Environmental factors and Lung Cancer in Gejiu Tin Mine and Xuanwei as well as Fuyuan County, Yunnan Province, China. Joint Workshop on Environmental Pollution and Cancer in China and the U.S. (Guangzhou, 2010.1.5-8).

五、学术会议

| 时间 | 会议名称 | 地点 | 参加人员 |
|---------------|--|----|-----------|
| 2010.01.05-08 | Joint Workshop on Environmental Pollution and Cancer in China and the U.S. | 广州 | 曹毅 |
| 2010.07.24-26 | 中国科学院生物资源多样性与疾病动物模型学术研讨会 | 丽江 | 曹毅 范晓娜 |
| 2010.09.17-19 | 中华医学会病理学会 2010 年年会 | 长沙 | 曹毅 |
| 2010.10.12-15 | 第一届肿瘤基础和转化医学国际研讨会 | 上海 | 曹毅 |

六、国际合作和人员访问

1. 曹毅, 2010 年 8 月访问德国癌症研究中心。

张华堂学科组

研究方向:

1. 树鼩免疫标识体系的建立及功能分子研究
2. 乙型病毒性肝炎树鼩模型的建立和感染机理研究
3. 粘膜免疫疫苗的创制和HIV/AIDS性传染的免疫预防方法研究
4. 新兴细胞药物治疗HIV/AIDS的研究模式和评价体系研究

学科组负责人: 张华堂

基地固定人员: 郭彦 李乙江 邓雯

博士后: 刘荻荻

临时工: 赵兴桂

一、 科研项目

2010年获得各类科研项目5项, 实际分配经费182.5万元, 详细项目见下表:

| 序号 | 项目/课题名称 | 来源 | 年限 | 实际分配经费(万元) | 作用 |
|----|------------------------------|---------------------------|-----------|------------|----|
| 1 | HIV-1辅助蛋白调节树突状细胞(DC)功能的机理研究 | 云南省应用基础研究面上项目 | 2010-2013 | 7.5 | 主持 |
| 2 | 树鼩免疫细胞标识系统的建立 | 中国科学院动物模型与人类疾病机理重点实验室任务项目 | 2010-2010 | 20 | 主持 |
| 3 | 树鼩基础生物学及重要生物学特性研究 | 中科院基础前沿专项 | 2011-2013 | 25 | 参加 |
| 4 | 女性生殖道粘膜疫苗递送系统新的体外评价模式和判定指标研究 | 国家自然科学基金面上项目 | 2011-2013 | 30 | 主持 |
| 5 | 乙型病毒性肝炎树鼩模型的建立 | 中科院院知识创新工程重要方向项目 | 2011-2013 | 100 | 主持 |

二、 申请专利

1. 张华堂, 徐雯雯, 韩妙君, 陈玲, 郭彦. 艾滋病病毒靶细胞 CD4+T 细胞抵抗和清除 HIV-1 的特异表达 miRNA 群. 申请号: 201010293220.X (申请日: 2010 年 09 月 27 日)
2. 张华堂, 徐雯雯, 韩妙君, 陈玲, 郭彦. 艾滋病病毒靶细胞 CD4+T 细胞抵抗和清除 HIV-1 的极端表达基因群. 申请号: 201010293196.X (申请日: 2010 年 09 月 27 日)
3. 张华堂, 徐雯雯, 韩妙君, 陈玲, 郭彦. 艾滋病病毒靶细胞 CD4+T 细胞抵抗和清除 HIV-1 的特异表达基因群. 申请号: 201010293243.0 (申请日: 2010 年 09 月 27 日)

- 张华堂, 徐雯雯, 韩妙君, 陈玲, 郭彦。艾滋病病毒靶细胞 CD4+T 细胞易感和支持 HIV-1 的极端表达基因群。申请号: 201010293305.8 (申请日: 2010 年 09 月 27 日)
- 张华堂, 徐雯雯, 韩妙君, 陈玲, 郭彦。艾滋病病毒靶细胞 CD4+T 细胞易感和支持 HIV-1 的特异表达 miRNA 群。申请号: 201010293265.7 (申请日: 2010 年 09 月 27 日)
- 张华堂, 徐雯雯, 韩妙君, 陈玲, 郭彦。艾滋病病毒靶细胞 CD4+T 细胞易感和支持 HIV-1 的特异表达基因群。申请号: 201010293289.2 (申请日: 2010 年 09 月 27 日)

三、论文专著

1. 非 SCI 论文

李乙江, 高跃东, 郭彦, 陆彩霞, 黄京飞, 夏雪山, 代解杰, 范泉水, 李作生, 张华堂*。树鼩 CD3ε 全长编码序列的克隆及分子特征分析。动物学研究, 2010, 31(5): 483-489

四、人才培养

1. 毕业硕士生 (1人):

孙丽, 女, 2007.9-2010.6, 硕士学位论文《APOBEC3G 多重转录本的发现和部分表达特征的研究》(导师: 张华堂), 2010 年 6 月 4 日通过答辩。

2. 在读博士生 (3人):

高华峰 (在职) (2007.9-), 韩妙君 (2009.9-), 徐雯雯 (2009.9-)

3. 在读硕士生 (5人):

郎丰超 (2008.9-), 王鑫轶 (2009.9-), 李明利 (2010.9-), 杜成志 (2010.9-), 宋杰 (2010.9-)

4. 客座流动人员 (3人):

昆明医学院: 周小虎 (2010.1-)

重庆西南大学: 田巍威 (2010.7-)

云南省疾病预防控制中心: 陈玲 (2009.7-)

五、特邀报告

- 张华堂, 女性日常生理卫生所必需的基本保障与 6 种 11 株天然共生菌的开发和应用。中国南通港口经济洽谈会暨海外英才百人百企行动 (江苏, 2010.9.16-20)
- 张华堂, 作用于靶细胞的新型抗艾滋药物的研究模式和评价体系。云南省植物学会 57 周年暨第十一届学术年会 (云南大理, 2010.11.24-27)

六、学术会议

| 时间 | 会议名称 | 地点 | 参加人员 |
|---------------|--------------------------|----|------------|
| 2010.03.27-28 | 上海第一届全国器官移植免疫学学术会议 | 上海 | 张华堂 |
| 2010.07.24-26 | 中国科学院生物资源多样性与疾病动物模型学术研讨会 | 丽江 | 张华堂 徐雯雯 |
| 2010.10.22-26 | 第七届全国免疫学学术大会 | 北京 | 张华堂 陈玲 徐雯雯 |
| 2010.11.24-27 | 云南省植物学会 57 周年暨第十一届学术年会 | 大理 | 张华堂 陈玲 郭彦 |

七、新任职

1. 张华堂 中国实验动物学会灵长类实验动物专业委员会第三届委员 (2010.9.21-)
2. 张华堂 《动物学研究》第八届编辑委员会委员 (2010.11.2-)

八、国际合作和人员访问

1. 2009年10月起,转博研究生韩妙君赴美国 Vanderbilt University Medical Center 联合培养至2011年9月(共2年)。
2. 2010年3月30日-4月2日,英国 MRC Human Immunology Unit University of Oxford 的李德敏博士与本实验室就树鼯 CD1d 分子的相关课题开展合作研究,并就相关研究做了专题学术报告。

姚永刚学科组

研究方向：线粒体功能异常与疾病 树鼯品系创制

学科组负责人：姚永刚

基地固定人员：庄馨瑛 余丹丹 李云龙 张阿梅

一、科研项目

2010年获得各类科研项目5项，实际分配合同经费247万元，详细项目见下表：

| 序号 | 项目/课题名称 | 来源 | 年限 | 实际分配经费 (万元) | 作用 |
|----|--------------------------------------|---------------------|-----------|----------------|----|
| 1 | 亚细胞代谢调控及其相关老年痴呆症等疾病机理 | 国家重点基础研究发展计划（973计划） | 2011-2012 | 106 | 参加 |
| 2 | 国人精神分裂症患者线粒体基因突变分析 | 国家自然科学基金（青年基金） | 2011-2013 | 20 | 主持 |
| 3 | 线粒体 MAVS 基因 3'UTR 在家鸡抗病毒感染过程中的作用机制研究 | 国家自然科学基金（青年基金） | 2011-2013 | 20 | 主持 |
| 4 | 树鼯品系资源的创制和推广 | 中科院知识创新工程重要方向项目 | 2011-2013 | 80 | 主持 |
| 5 | 树鼯基础生物学及重要生物学特性研究 | 中科院基础前沿专项 | 2011-2013 | 21 | 参加 |

二、申请专利

1. 姚永刚，毕蕊。Leber 遗传性视神经病变线粒体 DNA 原发突变 G3635A 的快速检测方法。申请号：201010039165.1（申请日：2010年1月14日）

三、论文专著

1. SCI 论文

第一单位 SCI 论文：

- [1] Bi R, Zhang AM, Yu D, Chen D, Yao YG (2010) Screening the three LHON primary mutations in the general Chinese population by using an optimized multiplex allele-specific PCR. Clin Chim Acta 411: 1671-4
- [2] Bi R, Zhang AM, Zhang W, Kong QP, Wu BL, Yang XH, Wang D, Zou Y, Zhang YP, Yao YG (2010b) The acquisition of an inheritable 50-bp deletion in the human mtDNA control region does not affect the mtDNA copy number in peripheral blood cells. Hum Mutat 31: 538-43
- [3] Chen SY, Liu YP, Yao YG (2010) Species authentication of commercial beef jerky based on PCR-RFLP analysis of the mitochondrial 12S rRNA gene. J Genet Genomics 37: 763-9
- [4] Yu D, Jia X, Zhang AM, Guo X, Zhang YP, Zhang Q, Yao YG (2010a) Molecular characterization

- of six Chinese families with m.3460G>A and Leber hereditary optic neuropathy. *Neurogenetics* 11: 349-56
- [5] Yu D, Jia X, Zhang AM, Li S, Zou Y, Zhang Q, Yao YG (2010b) Mitochondrial DNA sequence variation and haplogroup distribution in Chinese patients with LHON and m.14484T>C. *PLoS One* 5: e13426
- [6] Zhang AM, Jia X, Zhang Q, Yao YG (2010) No association between the SNPs (rs3749446 and rs1402000) in the PARL gene and LHON in Chinese patients with m.11778G>A. *Hum Genet* 128: 465-8
- [7] Zou Y, Jia X, Zhang AM, Wang WZ, Li S, Guo X, Kong QP, Zhang Q, Yao YG (2010a) The MT-ND1 and MT-ND5 genes are mutational hotspots for Chinese families with clinical features of LHON but lacking the three primary mutations. *Biochem Biophys Res Commun* 399: 179-85
- [8] Zou Y, Zeng Y, Zhang DF, Zou SH, Cheng YF, Yao YG (2010b) IDH1 and IDH2 mutations are frequent in Chinese patients with acute myeloid leukemia but rare in other types of hematological disorders. *Biochem Biophys Res Commun* 402: 378-83
- [9] Fan L, Yao YG (2010) MitoTool: A web server for the analysis and retrieval of human mitochondrial DNA sequence variations. *Mitochondrion* [Epub ahead of print]

共同第一作者或通讯作者 SCI 论文:

- [1] Wang Y, Zhu Q, Zhao XL, Yao YG, Liu YP (2010) Association of FATP1 gene polymorphisms with chicken carcass traits in Chinese meat-type quality chicken populations. *Mol Biol Rep* 37: 3683-90

其他 SCI 论文:

- [1] Kong QP, Sun C, Wang HW, Zhao M, Wang WZ, Zhong L, Hao XD, Pan H, Wang SY, Cheng YT, Zhu CL, Wu SF, Liu LN, Jin JQ, Yao YG, Zhang YP (2011) Large-Scale mtDNA Screening Reveals a Surprising Matrilineal Complexity in East Asia and Its Implications to the Peopling of the Region. *Mol Biol Evol* 28: 513-22
- [2] Peng MS, Quang HH, Dang KP, Trieu AV, Wang HW, Yao YG, Kong QP, Zhang YP (2010) Tracing the Austronesian footprint in Mainland Southeast Asia: a perspective from mitochondrial DNA. *Mol Biol Evol* 27: 2417-30
- [3] Kong QP, Bandelt HJ, Zhao M, Zhang YP, Yao YG (2010) Reply to van Oven: Suggestions and caveats for naming mtDNA haplogroup. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 107: E40-E41
- [4] Zhou B, Chen SY, Zhu Q, Yao YG, Liu YP (2010) Matrilineal components and genetic relationship of Silkies from China and Japan. *J Poult Sci*, 47: 22-7
- [5] Wang Q, Wang P, Li S, Xiao X, Jia X, Guo X, Kong QP, Yao YG, Zhang Q (2010) Mitochondrial DNA haplogroup distribution in Chaoshanese with and without myopia. *Mol Vis* 16: 303-9

四、获奖

2010 姚永刚 “云南省有突出贡献的优秀专业技术人员” 二等奖

2010 毕蕊 “地奥奖学金” 二等奖

五、人才培养

1. 毕业博士生 (2人):

- [1] 张阿梅, 女, 2007.7-2010.11, 博士学位论文《中国Leber氏遗传性视神经病人群mtDNA突变和遗传背景影响发病的研究》(导师: 姚永刚) 2010年11月19日通过答辩。
- [2] 邹阳, 男, 2007.9-2010.11, 博士学位论文《我国疑似LHON家系mtDNA全基因组突变分析和血液肿瘤病人中IDH基因突变及其功能研究》(导师: 姚永刚), 2010年11月19日通过答辩。

2. 毕业硕士生 (1人):

- [1] 樊隆, 男, 2008.9-2010.11, 硕士学位论文《线粒体 DNA 数据分析平台的开发与运用》(导师: 姚永刚), 2010年11月19日通过答辩。

3. 毕业本科生 (1人):

- [1] 张登峰, 男, 2010.3-2010.6, 学士学位论文《中国人群LRRK2基因多态性与麻风病的关联性研究》, (导师: 苏莉、陈仕毅), 2010年6月15日通过答辩。

4. 在读博士生 (5人):

张文 (2008.09-), 王东 (2009.09-), 冯月梅 (2009.09-), 刘小红 (2010.09-), 马亮 (2010.09-)

5. 在读硕士生 (5人):

肖梅生 (2008.09-), 毕蕊 (2009.09-), 许凌 (2009.09-), 范宇 (2010.09-), 张登峰 (2010.09-)

6. 客座研究生 (4人):

昆明医学院: 郭皓 (2009.06-), 黄显琼 (2010.09-)

云南农业大学: 邵新亮 (2010.01-)

辽宁师范大学: 冯家祺 (2010.07-)

六、特邀报告

1. 姚永刚, Mitochondrial DNA mutations in human population and disease. 东南大学 (江苏, 2010.04.12)
2. 姚永刚, 从进化医学角度解析母系遗传背景对国人精神分裂症发病的影响。中国神经科学学会精神病学基础与临床分会第七届学术会议 (成都, 2010.08.13-16)
3. 姚永刚, Deciphering the role of mtDNA mutations in the pathogenesis of Leber hereditary optic neuropathy. 早孕期一站式产前筛查技术培训班与出生缺陷预防研讨会 (昆明, 2010.11.19-23)

七、学术会议

| 时间 | 会议名称 | 地点 | 参加人员 |
|---------------|----------------------------|----|---------|
| 2010.07.24-26 | 中国科学院生物资源多样性与疾病动物模型学术研讨会 | 丽江 | 姚永刚 庄馨璞 |
| 2010.08.13-16 | 中国神经科学学会精神病学基础与临床分会第七届学术会议 | 成都 | 姚永刚 |

八、新任职

1. 姚永刚 《Journal of Genetics and Genomics》编辑 (2010-)
2. 姚永刚 《动物学研究》第八届编辑委员会副主编 (2010.11-)

九、交流合作和人员访问

1. 2010年6月28日, 美国范德比尔特大学助理教授龙继蓉博士访问实验室, 并作了题为“Genome Wide Association Study of Breast Cancer”的学术报告。

马原野学科组

研究方向：动物模型与人类疾病机理

学科组负责人：马原野

学科组固定人员：曾涛 杨建珍 吴晶 董锦润

临时工：周佳美 李世芳

一、科研项目

2010年获得各类科研项目1项，实际分配经费100万，详细项目见下表：

| 序号 | 项目/课题名称 | 来源 | 年限 | 实际分配经费 (万元) | 作用 |
|----|-----------|-----------------|-----------|----------------|----|
| 1 | 猕猴老年性痴呆模型 | 中科院知识创新工程重要方向项目 | 2011-2013 | 100 | 主持 |

二、论文专著

1. SCI 论文

第一单位 SCI 论文：

- [1] Chen Y, Mao Y, Zhou D, Hu X, Wang J, Ma Y (2010) Environmental enrichment and chronic restraint stress in ICR mice: effects on prepulse inhibition of startle and Y-maze spatial recognition memory. Behav Brain Res 212: 49-55
- [2] Fu Y, Wang XS, Wang YC, Zhang J, Liang Z, Zhou YF, Ma YY (2010) The effects of aging on the strength of surround suppression of receptive field of V1 cells in monkeys. Neuroscience 169: 874-81
- [3] Meng Z, Liu C, Hu X, Ma Y (2010) Irregular morphine administration affects the retention but not acquisition of conditioned place preference in rats. Brain Res 1311: 86-92
- [4] Sun H, Che Y, Liu X, Ma Y (2010) Detour behavior changes associated with prenatal morphine exposure in 11-day-old chicks. Int J Dev Neurosci 28: 239-43

共同第一作者 SCI 论文：

- [1] Zhao X, Sun H, Tang Z, Flanders J, Zhang S, Ma Y (2010) Characterization of the sleep architecture in two species of fruit bat. Behav Brain Res 208: 497-501

其他 SCI 论文：

- [1] Hannula H, Neuvonen T, Savolainen P, Hiltunen J, Ma YY, Antila H, Salonen O, Carlson S, Pertovaara A (2010) Increasing top-down suppression from prefrontal cortex facilitates tactile working memory. Neuroimage 49: 1091-8
- [2] Wang ZX, Zhang JX, Wu QL, Liu N, Hu XP, Chan RC, Xiao ZW (2010) Alterations in the processing of non-drug-related affective stimuli in abstinent heroin addicts. Neuroimage 49: 971-6

2. 参编专著

马原野，王建红，胡新天。2010，思维的力量。云南科技出版社

三、人才培养

1. 毕业博士生（2人）:

- [1] 张波，男，2004.8-2010.1，博士学位论文《一种用于测试猕猴空间学习记忆能力的新迷宫模型的建立；大鼠海马在恐惧条件化和消退中作用的研究》(导师：马原野)，2010年1月20日通过答辩。
- [2] 陈艳梅，女，2005.8-2010.11，博士学位论文《丰富环境或嗅觉缺失对小鼠高级认知功能的影响；一种对吗啡依赖的自由活动大鼠进行睡眠脑电记录并分析的方法》(导师：马原野)，2010年11月8日通过答辩。

2. 在读博士生（9人）:

任平（2004.9-），孟千力（2004.9-），冯小丽（2006.9-），刘畅（2007.9-），晏婷（2007.9-），瞿家桂（2006.9-），吴绪军（2008-），魏景宽（2008-），翟荣伟（2008-）

3. 在读硕士生（3人）:

倪剑光（2008-），刘赐融（2009-），戚仁莉（2009-）

4. 客座流动人员（1人）:

武汉物理研究所：牛海晨（2008.7-）

四、学术会议

| 时间 | 会议名称 | 地点 | 参加人员 |
|---------------|---|----|----------------------|
| 2010.08.17-21 | The seventh international conference of cognitive science | 北京 | 孙华英 蒋平 马原野 |
| 2010.10.10-13 | The 10th China--India-Japan-Korea Joint Workshop on Neurobiology and Neuroinformatics | 昆明 | 晏婷 瞿家桂 吴绪 魏景宽 翟荣伟 |
| 2010.10.19-23 | Second Joint Sino-German Sleep Research Symposium | 成都 | 马原野 冯小丽 |

五、国际合作和人员访问

- 2010年8月24-28日，芬兰科学院赫尔辛基脑研究所 Carlson 博士访问实验室并进行学术交流。
- 2010年11月17-27日到德国哥廷根大学访问并进行学术交流。

胡新天学科组

研究方向：动物模型与人类疾病机理

学科组负责人：胡新天

学科组固定人员：王建红 陈南晖 李波 张玉华 杨上川

一、科研项目

2010年获得各类科研项目2项，实际分配经费136万，详细项目见下表：

| 序号 | 项目/课题名称 | 来源 | 年限 | 实际分配经费 (万元) | 作用 |
|----|-----------------------|---------------|-----------|----------------|----|
| 1 | 猕猴帕金森病（PD）模型 | 中科院知识创新工程重要方向 | 2011-2013 | 100 | 主持 |
| 2 | 猕猴大脑不同信息编码方式之间转换机理的研究 | 国家自然科学基金面上项目 | 2011-2013 | 36 | 主持 |

二、申请专利

1. 杨美凤，胡新天。模拟老年痴呆病变的非人灵长类动物模型的建立方法。申请号：201010039183.X（申请日：2010年1月20日）
2. 秦冬冬，冯小丽，胡新天。社会地位诱发的抑郁症动物模型建立方法。申请号：201010039182.5（申请日：2010年1月20日）
3. 晏婷，胡新天。用低剂量 MPTP 建立雄性猕猴慢性帕金森氏病模型的方法。申请号：2010101019596（申请日：2010年1月28日）

三、论文专著

1、SCI 论文

第一单位 SCI 论文

- [1] Wu J, Wang W, Li L, Liu L, Wang G, Tan H., Jiang H., Wang J., Ma Y., Hu X, (2010). A new MRI approach for accurately implanting microelectrodes into deep brain structures of the rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *J Neurosci Methods* 193: 203-9
- [2] Meng Z, Liu C, Hu X, Ma Y (2010) Irregular morphine administration affects the retention but not acquisition of conditioned place preference in rats. *Brain Res* 1311: 86-92

其他 SCI 论文：

- [1] Chen Y, Mao Y, Zhou D, Hu X, Wang J, Ma Y (2010) Environmental enrichment and chronic restraint stress in ICR mice: effects on prepulse inhibition of startle and Y-maze spatial recognition memory. *Behav Brain Res* 212: 49-55

2. 参编专著

马原野，王建红，胡新天。2010，思维的力量。云南科技出版社

四、人才培养

1. 毕业博士生 (1人):

孟志强, 男, 2004.9-2010.1, 博士学位论文《吗啡成瘾与学习记忆的关系及其相关脑机制的研究》(导师: 胡新天), 2010年1月5日通过答辩。

2. 毕业硕士生 (1人):

姚滔, 男, 2007.8-2010.6, 硕士学位论文《图形中“洞”的出现与消失对眼动落点的影响》(导师: 胡新天), 2010年10月1日通过答辩。

3. 在读博士生 (7人):

姜慧慧 (2005.9-), 冯晓丽 (2006-), 胡英周 (2006-), 秦冬冬 (2006-), 杨美凤 (2007.9-), 李浩 (2008.9-), 魏景宽 (2008.9-)

4. 在读硕士生 (3人):

林海 (2009.9-), 邬剑 (2009.9-), 汪翠珠 (2009.9-)

5. 客座流动人员 (1人):

昆明医学院: 边慧 (2009.7-)

五、特邀报告

1. Xintian Hu. Visuospatial Properties of Caudal 7b in the Monkey. The seventh international conference of cognitive science (Beijing, 2010.8.18)
2. Xintian Hu. Using imaging techniques in the validation of non-human primates animal models. The seventh international conference of cognitive science (Beijing, 2010.8.20)
3. Xintian Hu. Non-human Primates Models of CNS Diseases. The 10th China- India- Japan- Korea Joint Workshop on Neurobiology and Neuroinformatics (Kunming, 2010.10.11)
4. Xintian Hu. Non-human Primates Models of CNS Diseases. Second Joint Sino-German Sleep Research Symposium (Chendu, 2010.10)

六、学术会议

| 时间 | 会议名称 | 地点 | 参加人员 |
|---------------|--|----|-------------------|
| 2010.08.17-21 | The seventh international conference of cognitive science | 北京 | 胡英周 陈祖跃 李浩 王建红 |
| 2010.10.10-13 | The 10th China-India-Japan-Korea Joint Workshop on Neurobiology and Neuroinformatics | 昆明 | 秦冬冬 李浩 胡英周 魏景宽 |
| 2010.10.19-23 | Second Joint Sino-German Sleep Research Symposium | 成都 | 王振波 胡新天 |

七、国际合作和人员访问

1. 2010年4月10-20日, 柏林自由大学神经生物研究所 Randolph Menzel 教授访问实验室并作了题为 Navigation in honeybees: the organization of large-scale spatial memory 的报告。

季维智学科组

研究方向：生殖与发育

学科组负责人：季维智

学科组固定人员：牛昱宇 司维 和协超 唐向辉 纪少璋 吕勇青 谢云华

临时工：保海仙

一、科研项目

2010年获得各类科研项目1项，实际分配经费20万，详细项目见下表：

| 序号 | 项目/课题名称 | 来源 | 年限 | 实际分配经费 (万元) | 作用 |
|----|-------------------|-----------------|-----------|----------------|----|
| 1 | 癌症重大科学问题及防治新策略的研究 | 中国科学院知识创新工程重大项目 | 2011-2013 | 20 | 参加 |

二、论文专著

1. SCI 论文

第一单位 SCI 论文：

- [1] Ji S, Jin L, Guo X, Ji W (2010) Culture of newborn monkey liver epithelial progenitor cells in chemical defined serum-free medium. *In Vitro Cell Dev Biol Anim* 46: 693-701
- [2] Niu Y, Yu Y, Bernat A, Yang S, He X, Guo X, Chen D, Chen Y, Ji S, Si W, Lv Y, Tan T, Wei Q, Wang H, Shi L, Guan J, Zhu X, Afanassieff M, Savatier P, Zhang K, Zhou Q, Ji W (2010) Transgenic rhesus monkeys produced by gene transfer into early-cleavage-stage embryos using a simian immunodeficiency virus-based vector. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107: 17663-7
- [3] Si W, Lu Y, He X, Ji S, Niu Y, Tan T, Ji W (2010) Directional freezing as an alternative method for cryopreserving rhesus macaque (*Macaca mulatta*) sperm. *Theriogenology* 74: 1431-8

三、人才培养

1. 在读博士生 (2人)：陈永昌 (2007.9-)，魏强 (2008.9-)

四、学术会议

| 时间 | 会议名称 | 地点 | 参加人员 |
|---------|-----------|----|------|
| 2010.07 | 国际干细胞学会年会 | 美国 | 郭祥玉 |

五、国际合作和人员访问

1. 2010年1月，法国 INSERM 脑科学与干细胞研究所 Dr. Pierre Savatier 访问实验室。
2. 2010年1月，德国柏林野生动物与笼养动物研究所 Dr.Thomas Hilderbrant 等3人访问实验室。

第四部分

实验室各学科组详细情况—新增学科组

梁斌学科组

一、课题组长介绍

梁斌 研究员、博士生导师。2004年6月获复旦大学理学博士学位。2004年12月至2006年10月在美国加州大学尔湾分校和纽约爱因斯丹医学院做博士后研究,2006年10月至2010年4月在美国华盛顿州立大学从事博士后研究,任研究助理教授。2010年4月通过“百人计划”引进到中科院昆明动物所工作。主要从事脂肪储存的调控机制和脂类的功能研究,探索肥胖症和其它代谢性疾病的发病机制。在 *Cell Metabolism*、*PLoS ONE* 等国际重要学术刊物上发表论文 20 余篇;其研究成果还受到了国际著名刊物的专门报道和评述。

二、研究目标和方向

1. 调控脂肪含量的新基因的发掘

肥胖症不仅在发达国家广泛流行,而且在中国等发展中国家正呈快速上升的趋势。肥胖往往和糖尿病、心血管疾病、中风、高血压、肿瘤等疾病相关。以秀丽线虫 (*C. elegans*) 为模式生物,发掘影响脂肪含量的基因,探索其调控脂肪含量的作用机制。寻找受 Insulin/IGF-1、Serotonin 和 TOR (Target of Rapamycin) 信号途径调控的靶基因,了解它们调控能量代谢和衰老的机制。

2. 脂类分子的功能和作用机制

生物体有上千种脂类分子,磷脂 (Phospholipids)、鞘脂 (Sphingolipids) 类等既是生物膜的结构分子更是重要的信号分子。研究这些脂类分子在生物生长、发育、生殖、抗逆、衰老和长寿、疾病的作用机制。

3. 影响脂肪含量的药物的作用机制

中国,特别是云南省具有广泛的生物资源。与国内其他研究人员合作,发掘具有减肥作用的资源,研究其影响脂肪含量的作用机制。一些治疗其它疾病的药物会导致患者体重的改变,研究和探索这些药物影响脂肪储存、能量代谢的机制。

4. 树鼩糖尿病模型

灵长类动物由于和人类关系密切而广受生物医学的欢迎。树鼩 (*Tupaia belangeri*) 是一种生长于热带和亚热带地区的低等灵长类,体型小,孕期短,从出生到成年仅需 4-5 个月,因而一直受到很多研究人员的关注。树鼩能否发展为一种新的人类疾病动物模型呢?我们实验室正在开展这方面的探索,试图创建代谢性疾病(如糖尿病)树鼩模型,研究疾病的发病机理,为新药的研发和筛选奠定基础。

三、代表性论著和成果

1. Liang B, Ferguson K, Kadyk L, Watts JL (2010) The role of nuclear receptor NHR-64 in fat storage regulation in *Caenorhabditis elegans*. PLoS One 5: e9869
2. Brooks KK, Liang B, Watts JL (2009) The influence of bacterial diet on fat storage in *C. elegans*. PLoS One 4: e7545
3. Liang B, Moussaif M, Kuan CJ, Gargus JJ, Sze JY (2006) Serotonin targets the DAF-16/FOXO signaling pathway to modulate stress responses. *Cell Metab* 4: 429-40 (同期配发评论文章, 见 *Cell Metabolism*, 2006, 4: 415-7)

四、研究团队

固定人员: 吴晓云 汤晓莉 常青

零时聘用人员: 谢苍桑

硕士研究生: 李娟

客座研究人员: 邹晓菊 (昆明学院)

五、意义和展望

发掘和探索影响脂肪含量的新基因, 目前, 我们已经筛选到几个明显改变秀丽线虫脂肪含量的基因, 正对这些基因调控脂肪含量机制开展研究。这些研究不仅会加深我们对脂肪储存机制、代谢性疾病发病机理的了解, 而且也将为代谢性疾病的治疗提供新靶点。

创建糖尿病树鼩模型, 为研究糖尿病发病机理、早期预防与诊断、糖尿病药物的筛选与评价提供新的动物模型。我们正在通过自发性筛选、食物诱导、化学物质 STZ 诱导等多种方法, 开展 2 型糖尿病树鼩模型的创建。

加强治疗代谢性疾病的药物的机制研究, 提高药物的有效性和安全性。同时, 发掘新的治疗肥胖、糖尿病药物, 研究其作用机制。

六、核心资助及重要获奖

1. 2010-2013 中科院百人计划专项经费 脂类代谢与疾病 (200 万元)
2. 2011-2013 中科院知识创新工程重要方向项目“树鼩的人类疾病模型建立”子项目“2 型糖尿病树鼩模型的创建” (100 万元)
3. 2011-2013 中科院基础前沿专项“树鼩基础生物学及重要生物学特性研究”(参加, 27 万元)

陈策实学科组

一、课题组长介绍

陈策实 研究员，博士生导师。1999 年在中科院上海生物工程研究中心获博士学位，之后在 Virginia 大学和 Emory 大学从事博士后研究。2004 年任 Winship 癌症研究中心讲师，2006 年任 Albany 医学院独立助理教授，2009 年 11 月晋升为副教授。2010 年入选中科院“引进海外高层次人才”。长期从事肿瘤分子生物学研究，首次在乳腺癌和前列腺癌发现了多个重要癌症相关基因，并对其遗传突变、作用与调节机制进行了深入系统研究。在 *Cancer Research*、*Oncogene*、*Cell Death and Differentiation* 等国际重要学术刊物上发表 SCI 论文 30 多篇。在蛋白质泛素化降解和转录因子领域有一定国际声誉，受邀作报告近 30 次，被 10 家机构邀请为基金评委，受邀为 24 个 SCI 期刊审稿。获得美国总研究经费约 150 万美元，已培养博士后和研究生 10 余名。

二、研究目标和方向

主要围绕乳腺癌发病机理进行深入的系统研究，对肿瘤遗传、蛋白质翻译后修饰、转录因子、细胞周期与凋亡、信号传导等方向感兴趣，在分子、细胞、模式动物和人等多个层次进行重要基因的功能及其机制研究，建立这些疾病的动物模型用于肿瘤预防与药物筛选。同时与肿瘤医院展开合作，为预防和治疗人类癌症提供诊断/预后的分子标志物以及治疗靶标。目前分为三个方向：

1. 蛋白质泛素化修饰途径与肿瘤靶向治疗

绝大部分细胞内蛋白都是通过泛素化修饰以后在蛋白酶体降解的。很多泛素连接酶和去泛素酶在乳腺癌中发生遗传畸变。我们实验室首先发现了几个与乳腺癌相关的泛素连接酶。其中一个新的 HECT 类型泛素连接酶在乳腺癌中频繁扩增和过量表达，抑制它的表达可以诱导一些肿瘤细胞凋亡以及增加化疗药物的疗效，它主要通过抑制 Caspase-8 促进癌细胞生存。通过大规模系统筛选肿瘤相关的泛素连接酶，我们还发现另外几个对细胞生存非常关键的新的 RING 类型泛素连接酶，现正在进一步研究其在肿瘤中的功能和机制。

2. KLF5 干细胞转录因子与乳腺癌

KLF5 在雌激素受体阴性的恶性细胞中高表达。KLF5 表达阳性预示着病人生存时间短。我们多年的研究显示 KLF5 能紧密控制 FGF-BP 癌基因表达，其降解主要受到 Fbw7 和 WWP1 的控制，在转录水平上 KLF5 受到孕激素诱导，KLF5 基因乳腺特异性敲除的小鼠乳腺发育延迟。我们将进一步研究 KLF5 在乳腺癌干细胞中的角色、下游调节基因、相互作用蛋白以及上游调节因子，希望能够找到早期诊断预后的标志物以及控制这条信号通路的药物。

3. 新的癌症动物模型

目前的癌症动物模型绝大部分是用小鼠和大鼠模型。癌症的灵长类动物模型还没有广泛建立和应用。由于灵长类动物与人高度类似，我们将探索建立灵长类树鼯肿瘤诱导模型。我们将采用化学和生物诱变剂建立可靠的灵长类肿瘤模型，并进一步开发和评价肿瘤预防和治疗的新方法。

三、代表性论著和成果

1. Liu R, Zhou ZM, Huang J, Chen C (2010) PMEPA1 promotes androgen receptor negative prostate

- cell proliferation through suppressing the Smad3/4-c-Myc-p21Cip1 signaling pathway, J Pathol (in press)
2. Zhao D, Zheng HQ, Zhou Z, Chen C (2010) The Fbw7 tumor suppressor targets KLF5 for ubiquitin-mediated degradation and suppresses breast cell proliferation. *Cancer Res* 70: 4728-38
 3. Liu R, Zheng HQ, Zhou Z, Dong JT, Chen C (2009) KLF5 promotes breast cell survival partially through fibroblast growth factor-binding protein 1-pERK-mediated dual specificity MKP-1 protein phosphorylation and stabilization. *J Biol Chem* 284: 16791-8
 4. Zheng HQ, Zhou Z, Huang J, Chaudhury L, Dong JT, Chen C (2009) Kruppel-like factor 5 promotes breast cell proliferation partially through upregulating the transcription of fibroblast growth factor binding protein 1. *Oncogene* 28: 3702-13
 5. Li Y, Zhou Z, Chen C (2008) WW domain-containing E3 ubiquitin protein ligase 1 targets p63 transcription factor for ubiquitin-mediated proteasomal degradation and regulates apoptosis. *Cell Death Differ* 15: 1941-51

四、研究团队

固定人员：孔清华 夏厚军 周忠梅 张海林

临时聘用人员：崔华

硕士研究生：秦君英

客座研究人员：陈文林（云南省肿瘤医院）

五、意义和展望

癌症是威胁健康和导致人类死亡的重大疾病。为了征服癌症，必须了解癌症产生和发展的机制，从而设计合理的个体化的预防、诊断以及靶向治疗方案。我们的研究兴趣在于揭示癌细胞产生和发展的遗传和分子机制，寻找和鉴定新的诊断标记和药物靶标，经动物模型验证后，进一步进行药物开发并应用到临床治疗中。

六、核心资助及重要获奖

1. 2010-2013 中国科学院“引进海外高层次人才”专项经费 “E3 泛素连接酶作为新的抗癌靶标”（200 万元）
2. 2011-2013 国家自然科学基金面上项目 “一个新的 E3 泛素连接酶 HECTD3 促进乳腺癌细胞生存的研究”（40 万元）
3. 2010-2013 云南省高端科技人才引进计划 “KLF5 转录因子途径在乳腺癌中角色与调节机理研究”（300 万元）
4. 2011-2013 中科院基础前沿专项 “树鼯基础生物学及重要生物学特性研究”（参加，25 万元）
5. 2009 美国阿尔巴尼医学院新教师奖（New Teacher Award from Sosa Academy of Medicine）
6. 2008 美国癌症协会研究学者奖（Research Scholar Award from American Cancer Society）
7. 2005 美国佐治亚州抗癌联盟癌症研究奖（Georgia Cancer Coalition Cancer Research Award）
8. 2004 美国泌尿学会研究学者奖（The American Foundation for Urologic Disease Research scholar）
9. 2002 美国癌症研究协会在训学者奖（Scholar-in-Training Award from American Association for Cancer Research）

赵旭东学科组

一、课题组长介绍

赵旭东 研究员、博士生导师。2003 年在上海第二医科大学（现上海交通大学医学院）获博士学位。2005-2010 年，哥伦比亚大学肿瘤遗传学研究所博士后和 Associate Research Scientist。2010 年中科院“百人计划”引进回国。长期从事干细胞、基因功能和肿瘤等相关研究，建立了多种基因剔除、条件性基因敲入等动物模型。在 *Nature Cell Biology*、*Developmental Cell*、*PNAS* 等国际刊物发表论文 11 篇。

二、研究目标和方向

1. 肿瘤动物模型研制

根据癌症基因组学研究进展，通过高表达 EGFR 突变基因、灭活 pTen 和 Ink4A/Arf 基因，建立与人类胶质母细胞瘤在疾病分子机理、组织学等方面类似的小鼠、树鼩及猴胶质母细胞瘤模型，供疾病发生分子机理及肿瘤干细胞生物学研究。

2. 组织干细胞与肿瘤干细胞的比较研究

从肿瘤动物模型和人胶质母细胞瘤中分离神经干细胞来源的肿瘤干细胞，与正常神经干细胞进行基因表达芯片、蛋白质组、miRNA 芯片及抗原性等比较，发现肿瘤干细胞特异的信号通路、分子标记及特异性抗原等，研究疾病发生机理，为疾病治疗提供新的靶点分子。

3. 肿瘤干细胞特异性药物筛选和研制

建立肿瘤干细胞特异性药物的细胞筛选平台，利用云南及西南地区丰富的动植物资源，筛选肿瘤干细胞特异毒性的活性分子；根据肿瘤干细胞特异的分子标记和抗原，筛选和设计相应的抗肿瘤干细胞药物。

三、代表性论著和成果

1. Carro MS*, Lim WK*, Alvarez MJ*, Bollo RJ, Zhao X, Snyder EY, Sulman EP, Anne SL, Doetsch F, Colman H, Lasorella A, Aldape K, Califano A, Iavarone A (2010) The transcriptional network for mesenchymal transformation of brain tumours. *Nature* 463: 318-25 (* these authors contribute equally)
2. D'Arca D, Zhao X, Xu W, Ramirez-Martinez NC, Iavarone A, Lasorella A (2010) Huwe1 ubiquitin ligase is essential to synchronize neuronal and glial differentiation in the developing cerebellum. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107: 5875-80
3. Liu X*, Zhao X*, Wang X*, Yao YX, Zhang LL, Shu RZ, Ren WH, Huang Y, Huang L, Gu MM, Kuang Y, Wang L, Lu SY, Chi J, Fen JS, Wang YF, Fei J, Dai W, Wang ZG (2010) Germinal Cell Aplasia in Kif18a Mutant Male Mice Due to Impaired Chromosome Congression and Dysregulated BubR1 and CENP-E. *Genes Cancer* 1: 26-39 (Cover article. * these author contribute equally)
4. Zhao X, D DA, Lim WK, Brahmachary M, Carro MS, Ludwig T, Cardo CC, Guillemot F, Aldape K, Califano A, Iavarone A, Lasorella A (2009) The N-Myc-DLL3 cascade is suppressed by the ubiquitin ligase Huwe1 to inhibit proliferation and promote neurogenesis in the developing brain. *Dev Cell* 17: 210-21 (Cover article. * these authors contribute equally)
5. Zhao X, Heng JI, Guardavaccaro D, Jiang R, Pagano M, Guillemot F, Iavarone A, Lasorella A

- (2008) The HECT-domain ubiquitin ligase Huwe1 controls neural differentiation and proliferation by destabilizing the N-Myc oncoprotein. *Nat Cell Biol* 10: 643-53
6. Gan Y, Zhao X, Hu J, Wang ZG, Zhao XT (2008) HCCS1 overexpression induces apoptosis via cathepsin D and intracellular calcium, and HCCS1 disruption in mice causes placental abnormality. *Cell Death Differ* 15: 1481-90
 7. Zhao X, Ren W, Yang W, Wang Y, Kong H, Wang L, Yan L, Xu G, Fei J, Fu J, Zhang C, Wang Z (2006) Wnt pathway is involved in pleomorphic adenomas induced by overexpression of PLAG1 in transgenic mice. *Int J Cancer* 118: 643-8
 8. Rothschild G, Zhao X, Iavarone A, Lasorella A (2006) E Proteins and Id2 converge on p57Kip2 to regulate cell cycle in neural cells. *Mol Cell Biol* 26: 4351-61
 9. Zhao X, Dang S, Liang B, Lei X, Chen Z, Wang L, Yan L, Sun H, Fu J, Fei J, Wang Z (2006) PCR-based approaches for identification of multi-copy transgene integration sites in mouse genome. *Chinese Sci Bull* 51: 2231-5

四、研究团队

实验室团队正在加紧建设中，现有职工 2 名。

五、意义和展望

肿瘤干细胞的发现在肿瘤研究中具有历史性意义，该发现正改变着整个肿瘤研究的面貌。尽管目前对肿瘤干细胞的特性有了较充分的研究和评判标准，但对肿瘤干细胞与正常组织干细胞差异的认识极为匮乏，缺乏肿瘤干细胞特异性的分子标记和特异抗原等，极大地阻碍了肿瘤干细胞特异性的治疗手段和药物研发。我们开展的正常干细胞和肿瘤干细胞的比较研究将有效解决这一难题，推进疾病分子机制研究，为肿瘤治疗提供新的药物靶点；肿瘤干细胞特异性药物筛选平台的建立将有力推动相关药物筛选和研发工作。

六、核心资助及重要获奖

2010-2013 中科院“百人计划”专项经费 肿瘤干细胞生物学（150 万元）

2011-2013 中科院基础前沿专项“树鼩基础生物学及重要生物学特性研究”（参加，25 万元）

周巨民学科组

一、课题组长介绍

周巨民，研究员、博士生导师。1995年在美国德克萨斯大学 M.D. Anderson 癌症医学中心获生物化学博士学位。1995-2000年，在加利福尼亚大学伯克利分校从事博士后研究。现任威斯达研究所 (Wistar Institute) 副教授，美国宾夕法尼亚大学医学院遗传学院兼职教授。2011年引进到中科院昆明动物所工作。主要从事基因表达、调控和表观遗传研究，是反绝缘子 (anti-insulator, PTS) 的发现者，在 *Cell*、*Molecular Cell*、*Genes and Development*、*PNAS*、*Development* 和 *MCB* 等期刊上发表多篇学术论文。

二、研究目标和方向

1. 研究反绝缘子 PTS 的隔代表观遗传机制

用 ChIP 方法研究 PTS 对染色质的作用，利用生化和遗传方法发现 PTS 的结合蛋白。并用分子和遗传方法研究 PTS 的作用机制。

2. 研究 CTCF 绝缘子在果蝇基因组中的作用及机制

CTCF 具有组织基因组、绝缘不同功能区的重要作用。我们准备研究 CTCF 敲除或敲低对果蝇基因表达和发育的影响以及对全基因组中组蛋白分布的影响。

3. 研究 CTCF 绝缘子在单纯疱疹病毒中的调控功能

建立树鼩单纯疱疹病毒潜伏期模型，研究 CTCF 绝缘子和染色质在病毒潜伏期的调控作用。

三、代表性论著和成果

1. Lin Q, Lin L, Zhou J (2010) Chromatin insulator and the promoter targeting sequence modulate the timing of long-range enhancer-promoter interactions in the *Drosophila* embryo. *Dev Biol* 339: 329-37
2. Smith ST, Wickramasinghe P, Olson A, Loukinov D, Lin L, Deng J, Xiong Y, Rux J, Sachidanandam R, Sun H, Lobanenko V, Zhou J (2009) Genome wide ChIP-chip analyses reveal important roles for CTCF in *Drosophila* genome organization. *Dev Biol* 328: 518-28
3. Chen Q, Lin L, Smith S, Huang J, Berger SL, Zhou J (2007) CTCF-dependent chromatin boundary element between the latency-associated transcript and ICP0 promoters in the herpes simplex virus type 1 genome. *J Virol* 81: 5192-201
4. Chen Q, Lin L, Smith S, Lin Q, Zhou J (2005) Multiple Promoter Targeting Sequences exist in Abdominal-B to regulate long-range gene activation. *Dev Biol* 286: 629-36
5. Lin Q, Chen Q, Lin L, Smith S, Zhou J (2007) Promoter targeting sequence mediates enhancer interference in the *Drosophila* embryo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104: 3237-42
6. Lin Q, Chen Q, Lin L, Zhou J (2004) The Promoter Targeting Sequence mediates epigenetically heritable transcription memory. *Genes Dev* 18: 2639-51
7. Zhou J, Berger SL (2004) Good fences make good neighbors: barrier elements and genomic regulation. *Mol Cell* 16: 500-2
8. Lin Q, Wu D, Zhou J (2003) The promoter targeting sequence facilitates and restricts a distant enhancer to a single promoter in the *Drosophila* embryo. *Development* 130: 519-26

9. Zhou J, Levine M (1999) A novel cis-regulatory element, the PTS, mediates an anti-insulator activity in the *Drosophila* embryo. *Cell* 99: 567-75
10. Zhou J, Ashe H, Burks C, Levine M (1999) Characterization of the transvection mediating region of the abdominal-B locus in *Drosophila*. *Development* 126: 3057-65
11. Zhou J, Zwicker J, Szymanski P, Levine M, Tjian R (1998) TAFII mutations disrupt Dorsal activation in the *Drosophila* embryo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95: 13483-8
12. Zhou J, Cai HN, Ohtsuki S, Levine M (1997) The regulation of enhancer-promoter interactions in the *Drosophila* embryo. *Cold Spring Harbor Symp. Quant Biol* LXII: 307
13. Zhou J, Barolo S, Szymanski P, Levine M (1996) The Fab-7 element of the bithorax complex attenuates enhancer-promoter interactions in the *Drosophila* embryo. *Genes Dev* 10: 3195-201
14. Zhou J, Olson EN (1994) Dimerization through the helix-loop-helix motif enhances phosphorylation of the transcription activation domains of myogenin. *Mol Cell Biol* 14: 6232-43
15. Li L, Zhou J, James G, Heller-Harrison R, Czech MP, Olson EN (1992) FGF inactivates myogenic helix-loop-helix proteins through phosphorylation of a conserved protein kinase C site in their DNA-binding domains. *Cell* 71: 1181-94

四、意义和展望

癌症，糖尿病和心血管疾病有相当的隔代表观遗传因素。但是，这种非孟德尔遗传的机制还不清楚。近来研究表明，发育早期起决定性作用的少数基因的染色质是在精子里被保护的，从而为这些基因染色质的隔代遗传提供了可能。反绝缘子 PTS 是调节早期发育至关重要的 Homeotic 基因群内的调控因子，所以 PTS 的隔代表观遗传功能给我们了解这个异常重要的过程提供了一个非常好的机会。深入研究 PTS 作用机制，包括探索 PTS 对染色质的作用以及寻找通过 PTS 起作用的蛋白的意义至关重要。

另一相关的研究课题为 CTCF 绝缘子。CTCF 与不同染色质的隔离，imprinting 的调节，X 染色体失活，基因激活和抑制相关。在癌症和许多其它疾病，包括 Wilm's tumor 和 myotonic dystrophy 中，CTCF 结合位点都存在变异。我们组在果蝇中进行全基因组上 CTCF 的结合及功能分析，其目的是懂得 CTCF 功能的基本机制，从而会最终解释 CTCF 在发育和疾病中的作用机理。重要的是，CTCF 绝缘子在繁多物种中广泛存在。近期发现单纯疱疹病毒中有多个 CTCF 绝缘子，其中有的可能会调节病毒潜伏期。所以研究 CTCF 绝缘子和染色质在调节单纯疱疹病毒中的作用也是我们的主要课题。

第五部分

支撑体系的建设进展

一、背景

实验室(所级重点实验室)自 2005 年组建以来,一直以昆明动物研究所实验动物中心为依托,以国家、科学院和发改委正式批准和支持建设的中国科学院昆明灵长类研究中心、中国科学院树鼩饲养繁殖基地、国家昆明高等级生物安全灵长类实验中心和昆明国家生物产业基地实验动物中心等六大中心为基础,思考和研讨重点实验室支撑体系的建设和发展。根据实验室的提议,本年度研究所同意并决定,协调六大中心,形成以重点实验室为主导的有机组合和一体化的支撑体系,在长期规划的指导下,以新的强劲势头发展和运行。

二、支撑体系的构成和现状

中国科学院昆明动物研究所实验动物中心:建于 1959 年,是我国最早开展灵长类动物驯养繁殖和研究的机构,为我国原子弹的辐射生物学研究做出过突出贡献。长期以来,陆续开展了猕猴、树鼩、叶猴、长臂猿和滇金丝猴等营养、繁殖、生长发育、遗传背景监测、疾病预防、疾病诊断和治疗的研究。同时,以灵长类为实验动物模型综合性开展相关基础研究,在神经生物学、生殖生物学、病毒免疫学、行为生态学和保护生物学等方面取得了世界公认的成绩。作为目前我国灵长类生物学研究实力最强的单位,现有建筑面积为 7024 m²的灵长类饲养繁殖动物房和 1500 m²的动物实验楼,同时已构建动物实验技术体系,形成支撑人类重大疾病机理基础研究、疾病动物模型研究与构建、药效学评价、药物临床前安全评价等工作的公共服务平台。该中心已于 2008 年 10 月通过国际 AAALAC 认证。

中国科学院昆明灵长类研究中心:于 2004 年正式成立,利用灵长类实验动物从事生物学研究。本中心按照国际标准建造灵长类动物实验室,拥有定位明确、设施齐全、功能完善的专业实验室,从事生理、生化、病理、微生物、免疫和动物手术等系统研究,已在艾滋病、帕金森、老年痴呆和糖尿病的灵长类动物模型、抑郁症的树鼩模型等研究中取得了重大进展。本年度重点部署了树鼩实验动物化研究,以期加强、加快树鼩品系及其模式化和相关疾病模型的创建。

国家昆明高等级生物安全灵长类实验中心:于 2005 年 9 月 12 日由国家发展与改革委员会立项批准建设,预期建筑面积 3400m²。将建成包括灵长类动物生物安全三级和二级实验室、普通实验室及基础研究繁殖猴房 3 栋。目前项目建设进展顺利,已完成基础研究繁殖猴房、灵长类动物生物安全二级实验室、普通实验室、办公区域及生物安全实验室核心区的主体结构建设,预计整体土建工程将于 2011 年底完工。项目建成后将是中国科学院和全国首批按照国家最新标准 GB-19489 2008《实验室生物安全通用要求》配套建设的高等级生物安全灵长类动物实验室之一。

昆明国家生物产业基地实验动物中心:研究所于 2005 年向云南省发改委建议,把灵长类实验动物和实验条件建设为生物产业发展的公共服务平台。现占地面积 1600 m²,可容纳 500 头灵长类动物实验,同时满足 12 个新药的筛选及药效学实验。

中国科学院树鼩饲养繁殖基地:70 年代昆明动物所就开始了树鼩的人工驯养、繁殖,成为国

际上最早系统从事树鼩生物学研究的科研机构之一。2003 年中国科学院拨出专款建立了昆明动物所树鼩饲养繁殖基地。2010 年重点实验室启动了树鼩饲养繁殖基地装修方案，建筑面积约 1200 m²，规划同时饲养 5000 只树鼩，将于 2011 年 4 月完成建设任务。届时将实现树鼩普通群、封闭群和近交系饲养繁殖一体化综合基地的建设构想，为研究体系提供全面支撑。

中国科学院昆明生物多样性大型仪器区域中心：根据《中国科学院“十一五”科研装备建设规划》部署，经中国科学院批准建设，是全院十个区域中心之一。该中心由昆明动物研究所、昆明植物研究所和西双版纳热带植物园联合组建，宗旨是整合大型仪器资源，实现区域大型仪器的合理布局、规范管理，以通用共享、高效使用的大型平台有效地支撑生物多样性基础研究及生物资源可持续利用研究。中心的目标是以国际一流的标准，建设具有区域特色的生物多样性大型仪器中心，使其成为国家创新体系的一个重要组成部分，为国家在战略生物资源的创新性研究和生物多样性资源的产业化提供关键的技术支撑。中心目前包含 4 大平台，即：特色基因蛋白质资源与功能发掘实验平台、天然药物筛选与疾病动物模型实验平台、生态过程与应用生态学研究实验平台和生物多样性整合信息分析平台，已有核磁共振仪、气质联用仪、离子体原子发射光谱仪、DNA 序列分析仪、基因芯片系统、共聚焦显微镜、流式细胞仪、高性能计算机等 48 台（套）大型仪器，并已实现联网共享。中心已建立了全新的运行机制，已形成了以优秀中青年人才为主体的专业化管理与技术队伍，为地区和全国提供高质量的服务。

三、年度进展

1. 自繁成活新生小猴 249 只，新添国家一级保护动物滇金丝猴 3 只，在进一步完善灵长类实验动物规范化、标准化饲养繁殖的工作中取得了突出的进展。

2. 建立了 SPF 级实验猴群 150 只，并对灵长类动物进行全面健康体检，其中进行 TB 检测 1805 只、B 病毒检测 1050 只，在完善 SPF 级动物培育和提提高灵长类实验动物品质方面取得了重要进展。

3. 重点加强了树鼩实验动物化建设，对树鼩饲养繁殖设施进行扩建和改善，扩大繁殖种群、组建树鼩近交繁殖基础群，进行标准化人工繁育，同时在树鼩营养、繁殖、生长发育、检疫和疾病防治等方面进一步系统研究，取得一系列进展。

4. 为国内外科学研究团队提供实验用猴和实验树鼩 533 只，提供血样和组织样品 351 份，用于糖尿病、丙型肝炎、脊椎退变、抑郁症、肿瘤等动物模型的建立和基础研究，并为中国科学院遗传与发育所、心理所、中国科技大学、第三军医大学、武汉大学、北京大学等数十家单位提供灵长类、树鼩饲养繁殖技术培训或咨询服务，为我国灵长类动物实验提供实验动物产品和技术服务，并且提供动物实验、应用研究平台。

第六部分

转化体系的建设进展

一、背景和概况

在融合和整合支撑体系的同时，为了促进科技成果的转移转化工作，加大科技成果的产业化力度，使科技成果更好的服务于国家及地方经济，2010年4月30日，“中国科学院昆明动物研究所生物产业化中心”正式成立，协调和推进重点实验室和研究所的产业化工作。产业化中心核心部分将在花红洞建设产业化基地，由重点实验室学科负责人（所长助理）赖仞研究员为主任，邀请北京迈康斯德医药技术有限公司杨启成博士为副主任，现有工作人员1名，其他人员近期到岗后，初具规模的产业化体系将正式运行。

二、年度进展

在研究所有关部门的配合下，实验室已实现以下转化结果：

1. 与中国科学院昆明植物研究所合作研发的抗抑郁症天然1类新药“奥生乐赛特”申请国际专利2项，国内专利2项，1项国内专利授权；完成所有临床前研究并提交国家药监局申请临床实验（受理号：CXZL1000035滇），目前已通过专家评审答辩会，正在等待正式批复。
2. 受石药集团委托，进行化合物SIP15357抗抑郁活性及成药性评价项目，已签订正式合作协议，该项目经费为15万元。

三、未来设想

昆明动物所设立“生物产业化中心”是推进研究所产业化工作的重要举措之一。结合科学院刚刚得到国务院批准的“创新2020”规划，重点实验室和研究所将加大科技成果的产业化力度，充分发挥研究所的学科优势，将生物医药、药效评价、药物安全评价和现代农业平台建设作为当前的产业化重点。在“十二五”和未来十年间，将通过以下措施推动产业化工作的跨越式发展：

1. 调整产业化学科布局：针对云南省医药产业和畜牧业发展的需求，在加强中国科学院/云南省动物模型与人类疾病机理重点实验室建设的同时，布局畜禽分子育种学科；

2. 以重大项目带动自主技术的创新：在研究所目前承担的“重大新药创制重大专项”，“农业部转基因重大专项”、863等重大科研项目的基础上，加强国家重大项目的组织；

3. 在人才队伍上，瞄准产业发展的关键技术引进国际化的学术技术带头人，并将建立一支专门的产业化技术与管理人才队伍；

4. 依托重点实验室和研究所的研究体系和“国家昆明高等级生物安全灵长类动物实验中心”，“昆明国家生物产业基地实验动物中心”，“生物多样性大型仪器区域中心”等一体化的支撑体系，搭建好实施产业化的技术平台；

预期目标：形成具有开展各种动物特别是灵长类动物药效学、药代动力学和GLP新药安全评价的能力；在上述技术服务的基础上，形成为国内外医药企业、科研单位提供项目管理和市场开发的能力。

第七部分

动物模型研究和新药研发平台的建设进展

以人类的近亲猕猴、北平顶猴和树鼩等建立和健全人类疾病的动物模型，既是实验室整体构架的核心支柱，也是实验室充分发挥资源优势和研究特色、建立和健全以动物模型为基础、以药物研发为导向的研发体系和创新网络的基础和保障。实验室在整合支撑体系、建设转化体系的同时，在科学院“十二五”集群项目和基础前沿专项的引导和支持下，重点加强了通用的公共技术平台的建设，为进一步充实和巩固支撑体系和转化体系、保证初具雏形的产学研一体化创新链条的长期持续发展，进行了统一布局和合力攻关。实验室将进一步通过解析重大人类疾病机理、发现新药作用靶点和新型药物的创制，为形成具有我国特色的生物医学基础研究和医药产业发展做出更大贡献。以下是一年来较有代表性的总结和进展。

一、树鼩实验动物化、模式化的基础数据研究进展

1. 徐林学科组

本年度已展开了树鼩行为学、内分泌、电生理指标的测定工作，目前已完成了饮食、饮水、体重、尿量、血糖、尿糖、皮质醇、睾丸酮和自发活动量等的测定，建立了社会竞争失败模型、学习记忆的被捕获条件反射模型和条件性位置偏爱模型。正在进行糖耐量、糖水偏爱、逃避行为、自我梳理行为、领域标记行为、脑电和海马突触可塑性等指标的测定。

2. 郑永唐学科组

中缅树鼩研究迄今缺乏清晰的病毒自然感染的资料。为调查中缅树鼩的病毒感染状况，郑永唐学科组采集野生俘获和人工繁殖的中缅树鼩血清样本 272 份，全部血清样本通过 ELISA 方法对乙型肝炎病毒(HBV)表面抗原，丙型肝炎病毒(HCV)总抗体，戊型肝炎病毒(HEV)、腺病毒(ADV)、单纯疱疹病毒 1 型(HSV-1)和 2 型(HSV-2)的 IgG 抗体进行了检测。结果表明，ELISA 检测 HBV 表面抗原有 3 份阳性样本，但通过乙型肝炎两对半定量检测进一步确认为阴性；抗 HCV 抗体和抗 HEV、ADV、HSV-1 IgG 抗体检测均为阴性；抗 HSV-2 IgG 检测有 1 份阳性样本。提示抗原或抗体血清学指标检测树鼩肝炎结果并不能反应个体携带病毒的状态，应该再进行病毒学指标确认。同时建议中缅树鼩繁殖群应进行 HSV-2 的筛选，以便杜绝和控制该病毒的感染。

3. 张云学科组

对采自昆明地区野生树鼩 54 只（被捕获后人工饲养 1-2 月）和子一代人工繁育树鼩 54 只的血液常用生化及血常规指标进行了测定，涵盖：肌酸激酶 CK (U/L)、天门冬氨酸氨基转移酶 AST (U/L)、丙氨酸氨基转移酶 ALT (U/L)、碱性磷酸酶 AKP(U/L)、 γ -谷氨酰胺转氨酶 γ -GT (U/L)、总胆红素 TBIL(μ mol/L)、总胆汁酸 TBA(μ mol/L)、白蛋白 ALB(g/L)、总胆固醇 CHOL (mmol/L)、高密度脂蛋白胆固醇 HDL-C (mmol/L)、低密度脂蛋白胆固醇 LDL-C (mmol/L)、葡萄糖 GLU (mmol/L)、果糖胺 FRUC (μ mol/L)、尿素氮 BUN (mmol/L)、肌酐 CREA (μ mol/L)、肌钙蛋白 ICTNI (ng/mL)、C 反应蛋白 CRP (mg/L)、白细胞计数 WBC ($10^9/L$)、红细胞计数 RBC ($10^{12}/L$)、血红蛋白 HGB (g/L)、血小板计数 PLT ($10^9/L$)、乳酸脱氢酶 LDH (U/L)、总蛋白 TP (g/L)、球蛋白 GLOB (g/L)、甘油三酯 TG (mmol/L)、糖化血红蛋白 A1C% HBA1C% (%)、空腹 C 肽 CP-K

(ng/mL)，比较了野生和人工繁育树鼩的部分生理指标，为人类疾病的动物模型创制提供基本参数。研究结果揭示：在两组动物中，肌酸激酶、肌钙蛋白 I、总胆汁酸、果糖胺、低密度脂蛋白、胆固醇等项目性别间差异无显著性，它们在人工繁育树鼩中的中位数（四分位数间距）依次为：1449(956) U/L、5.94(7.23) $\mu\text{g/L}$ 、15.6(19.7) $\mu\text{mol/L}$ 、393.5(80.8) $\mu\text{mol/L}$ 和 0.36(0.32) mmol/L；在野生树鼩中依次为：986(564) U/L、4.01(4.10) $\mu\text{g/L}$ 、20.0(20.6) $\mu\text{mol/L}$ 、379.0(104.0) $\mu\text{mol/L}$ 和 0.46(0.23) mmol/L。人工繁育树鼩生理指标表现出个体间的离散程度减低趋势，但个别反映肝脏功能及心肌情况的指标表现出平均值上升，个体离散程度扩大的现象。这些生理指标为人类疾病的树鼩模型创制打下了基础。

4. 姚永刚学科组

主要收集了树鼩的一些相关遗传学和分子标识数据。对昆明周边地区捕获的 80 只野生树鼩 (*Tupaia belangeri chinensis*) 进行了线粒体 DNA (mtDNA) 遗传多样性分析，发现野生树鼩群体拥有较高的群体遗传多样性。我们选取了两种主要单倍型的个体进行树鼩线粒体全基因组的测定，构建了系统发育树，发现在线粒体核苷酸水平或蛋白序列水平上，昆明树鼩 (*Tupaia belangeri chinensis*) 与国外的北树鼩 (northern tree shrews, *Tupaia belangeri*) 都存在着很大的分歧，且与灵长目动物亲缘关系要近于兔形目动物。结果提示，在将树鼩用于人类疾病动物模型研究中要注意这些遗传差别。昆明城郊的树鼩群体具有较高的遗传多样性，在开展近交系建立等工作时须考虑选取群体内部具有代表性的 mtDNA 世系。另外，我们正在建立树鼩的微卫星标识系统，最终有望确立 20 个微卫星位点，通过其在个体中的多态分布情况来评估群体的遗传多样性和作为个体遗传标识。同时，我们还对树鼩的若干人类疾病和生理应激相关同源基因进行了克隆和基因表达分析。这些基因包括与阿尔茨海默病的密切相关的淀粉样前体蛋白 (APP)，与免疫系统相关的白介素 3 (IL3) 和白介素 7 (IL7)，与造血系统相关的原癌基因 *Bmi1*，与先天性免疫相关的线粒体抗病毒基因 MAVS 和 NLRX1，与多种神经疾病密切相关的 5-羟色胺受体 2A (5HTR-2A)、5-羟色胺受体 2C (5HTR-2C)、 γ -氨基丁酸 A 型受体 (GABRA1, GABRA2 和 GABRA3)。通过对这些基因的分析，为研发人类疾病的树鼩动物模型提供基础数据。

5. 赖仞学科组

目前正在分离和鉴定树鼩体表和胃肠道共生微生物的种类。

6. 陈策实学科组

测量了树鼩在不同发育期间各种生殖激素（雌激素、孕激素、雄激素）的水平。

二、动物模型研究进展

1. 转基因猕猴

季维智研究员团队经过多年猕猴生殖生物学研究积累，建立了全套适合于非人灵长类动物的辅助生殖技术，包括实验动物管理和福利、超数排卵、体外受精和胚胎发育、微创手术、胚胎移植等。在此基础上，开展了包括转基因动物研究、体细胞核移植研究和胚胎干细胞在内的一系列工作，并在 2008 年成功获得了表达绿色荧光蛋白的转基因猕猴，该成果于 2010 年 10 月在 PNAS 上发表 (*Proc Natl Acad Sci USA* 2010)，获得广泛关注。*Nature* 系列周刊 *SciBX* 和 *Disease Models & Mechanisms* (DMM) 杂志均将此项工作作为研究热点进行了报道。目前世界上仅有美国 1 例转基因在猕猴中成功报道，我们的工作转基因效率上有所提高，同时转基因动物生长发育状况

良好。未来在动物性成熟后我们将检测生殖细胞中是否实现了可遗传的转基因，对于转基因研究工作将具有更大意义。

此项技术的成功使我们成为世界上少数可以开展人类重大疾病的非人灵长类转基因动物模型的研究机构。目前我们将工作重点集中在建立神经系统疾病，有望在不远的将来获得有效的猕猴帕金森转基因模型。

2. KLF5 敲出小鼠

新引进的陈策实课题组本年度已建立了乳腺组织特异的 KLF5 基因敲出小鼠，发现小鼠乳腺发育受阻，乳腺上皮细胞增生减少，凋亡增加，分化异常。这个模型的建立首次证明了 KLF5 转录因子在乳腺正常发育中的重要作用，为进一步研究 KLF5 基因在乳腺干细胞分化和乳腺癌中的角色以及乳癌药物奠定了基础。

3. 帕金森病猴(PD)猴模型

胡新天学科组在成功建立国际上公认最好的 MPTP 诱导慢性猕猴 PD 模型的基础上，利用 MRI 技术，在活体猕猴 PD 模型上直接观测到了中脑黑质多巴胺神经元的死亡，这一技术在猕猴上的应用在国内外尚属首次。这一无创观测技术的建立，对于该疾病的机理研究，早期诊断指标的建立和药效评价等有重要意义。

4. 抑郁症动物模型

徐林学科组建立了完善的抑郁症动物模型，包括可模拟抑郁症绝望情绪的习得性绝望模型，模拟抑郁症病人睡眠障碍的持续黑暗和睡眠剥夺模型，模拟抑郁症发病环境因素的慢性不可预知温和应激模型，模拟抑郁症某些患者单胺类功能低下的利血平单胺耗竭模型等系列抑郁症动物模型。利用基因操作技术、神经突触可塑性技术和脑影像学等先进技术和方法建立新的抑郁症模型。利用树鼯建立了社会竞争失败抑郁模型。

5. 艾滋病灵长类动物模型的建立和应用

艾滋病灵长类动物模型对于艾滋病发病机制研究、抗艾滋病药物和疫苗的评价具有十分重要的意义。迄今应用最为广泛的艾滋病灵长类动物模型是 SIVmac 或 SHIV 感染的印度恒河猴模型。已有研究表明中国恒河猴是较印度恒河猴更为适合的艾滋病模型灵长类动物，SIV 感染中国恒河猴的疾病进程较为缓慢，更为接近人艾滋病的发病进程。郑永唐学科组建立了 SIVmac239、SHIV89.6、SHIVwhu、SHIVSF162P3 感染中国猕猴艾滋病模型，开展了艾滋病发病机制研究、抗艾滋病药物和杀微生物剂的评价；正在开展 HIV-1 感染中国北平顶猴模型研究。

2010 年代表性成果：研究了 SIVmac239 感染中国恒河猴后树突状细胞亚群的数量、表型和功能变化及其机制。结果发现，与印度恒河猴感染时 pDC 被大量剔除，并始终处于低谷的情况不同，SIV 感染中国恒河猴时的 pDC 尽管在 2 周左右会明显降低，在感染后期则会逐渐恢复到正常范围，而 pDC 分泌 IFN- α 的能力在急性感染期会显著提高，而在慢性期恢复到正常范围，进入艾滋病期后则会急速降低。体外 pDC 分泌 IFN- α 的浓度与 CD4 T 细胞数量呈正相关，而与病毒载量呈负相关。另一 DC 亚群髓样树突状细胞 (mDC) 的数量在感染过程并没有显著的改变，不过 mDC 分泌 IL-12 的能力在急性感染期显著提高，并伴随着 IFN- α 的升高。在整个感染过程中，pDC 分泌 IFN- α 的浓度与 mDC 分泌 IL-12 的浓度呈显著正相关，这表明 IFN- α 很可能激发了 mDC 成熟并分泌 IL-12。IFN- α 在整个疾病进展中发挥了双重的作用，感染早期高水平的 IFN- α 会加速疾

病的进展,但在慢性感染期中度水平的 IFN- α 有利于延缓疾病的进展,该研究结果表明 IFN- α 在艾滋病发病进程中发挥了十分重要的作用,同时也可能作为艾滋病疾病进程的指标之一为临床治疗提供参考。在国际知名刊物《逆转录病毒学》(*Retrovirology* 2010, 7: 102)上发表该研究结果。

6. 乙型病毒性肝炎树鼩模型和免疫标识体系的建立

张华堂学科组本年度主要致力于树鼩原代肝细胞培养体系的标准化和流程化,在优化关键影响因素的基础上,实现了成功率为 100%的稳定的技术流程,同时在 11 个克隆中重新筛选出新的单细胞克隆,制备高产的国际通用实验毒株,在病毒和易感制备两方面为检验和检测临床毒株及其新的实验室克隆株的感染力铺平了道路。并克隆和表达了 T 细胞及亚群以及 B、NK、NKT 等细胞的特征性表面标志和功能分子,为制备单克隆抗体、建立树鼩免疫学研究基本手段奠定了基础,也为建立稳定、可重复的体内感染模型铺平了道路,将与中国科学院武汉病毒研究所陈新文研究员团队一道,研究中国流行株、克隆毒株和参比毒株在体内的感染效率和感染进程。

7. 丙型肝炎病毒感染树鼩模型的建立和应用

季维智学科组本年度在前期工作基础上,对 HCV 体外细胞培养系统进行了优化完善,在保证 HCV 病毒感染性的同时提高病毒载量(达到 10^7 以上),同时 HCV 病毒可在 Huh7.51 细胞中进行传代。同时对第三代 HCV 病毒进行了基因组测序,对原代 HCV 病毒及第三代 HCV 病毒进行电镜观察,发现很多成熟及未成熟的 HCV 病毒颗粒。在此基础上进行了细胞水平的感染实验,运用 HCV 培养病毒感染细胞,研究被感染细胞对干扰素、利巴韦林的药敏性。

至此,HCV 病毒感染树鼩实验平台已搭建完成,确定了有效的病毒感染方法,同时确定实验动物营养维持、日常监护、病理诊断检测和外科手术等方法,在此基础上开展了多批动物感染实验。感染后通过检测动物血液中的病毒颗粒,发现 30%以上被感染动物血液中存在 HCV 病毒颗粒,同时部分动物的病毒复制可以稳定维持数月。所有被感染动物的病理变化进行定期检测,通过肝脏病理变化的动态监测,结合病毒颗粒在体内的复制水平,动物体征变化和超声影像,我们将确定树鼩在被特定 HCV 感染后的病理变化特征和感染后的生长特征,以确定特异的 HCV 感染树鼩模型。

8. 同种和异种小鼠体内移植瘤模型和乳腺癌树鼩模型

新引进的陈策实课题组已经建成同种和异种小鼠体内移植瘤模型,用于抗癌药物体内药效学评价。由于树鼩会自发乳腺癌,已经在探索利用 DMBA 和孕激素来诱导树鼩乳腺癌的发生,课题正在进展之中。

9. 树鼩 2 型糖尿病模型的建立

新引进的梁斌学科组正在利用链脲佐菌素(STZ)、高脂高糖食物、STZ+高脂高糖食物诱导 2 型糖尿病树鼩。现已对造模所需的 STZ 浓度进行了初步探索,发现低剂量的 STZ (60 mg/kg) 难以成模,高剂量 STZ (120 mg/kg) 很快导致树鼩死亡,明确了 STD 树鼩可用剂量范围,为进一步的定量研究奠定了基础。

三、药效评价和技术平台

1. 天然药物活性多肽与蛋白质分子资源库

动物来源的天然药物是祖国医药学的重要组成部分,其具有生物活性强、疗效佳、显效快等特点。云南省具有丰富的药物动物资源和民族验方,如药用昆虫、两栖爬行类等,其功能成分主

要以多肽、蛋白质为主。基于中国科学院昆明动物研究所的研究特色和优势，以动物来源的蛋白质多肽药物研究为基础和支撑，赖仵学科组建立并完善了多肽、蛋白质药物分子资源库，常规保有量大于1毫克、纯度 $\geq 95\%$ 的多肽、蛋白分子1020种(*Mol Cell Proteomics* 2009, 8: 2071-9; *Mol Cell Proteomics* 2009, 8: 571-583; *Mol Cell Proteomics* 2008, 7: 582-90; *Mol Cell Proteomics* 2007, 6: 882-94)，拥有一批具有自主知识产权的蛋白质和多肽候选药物分子，同时开展大规模功能多肽蛋白质发掘和筛选、结构修饰与改造、规模化生产与高效纯化、药效评价等核心技术研发，为生物医药企业提供成熟的先进工艺技术，建立蛋白质多肽药物研发及工程化的完整体系。本资源库的建立提升我们在蛋白类药用资源的自主创新能力，为药物研发提供重要的物质基础和源头资源，将为我国现代医药产业化发展做出重要贡献。

2. 抗 HIV 药物药效学评价和关键技术平台

郑永唐学科组建立了国内最全从分子、细胞到艾滋病灵长类动物模型水平等较完整一套的符合国际规范的体内外筛选和研究抗 HIV 药物的关键技术和方法，包括(1)靶点和机制研究模型和方法7种，(2)细胞水平抗 HIV 活性研究模型和方法6大类，(3)艾滋病动物模型中化合物的抗病毒活性研究模型和方法2大类；参加了 SFDA “抗 HIV 药物非临床药效学研究技术指导原则”和“抗病毒药物病毒学研究的申报资料要求”的制定。承担了重大新药创制科技重大专项项目“抗 HIV 药物药效评价及新机理研究关键技术平台研究”。与国内24个省市自治区以及美国、俄罗斯和印度等4个国家的80多家研究单位、大学和企业开展了抗 HIV 药物的合作研究，筛选和研究了近6000种化合物的抗 HIV 活性，发现了一系列化合物具有显著的抗 HIV 活性。完成了9个抗 HIV 新药的临床前药效评价，其中1个抗艾滋病药物获新药证书，2个抗 HIV 新药获得 SFDA 的“药物临床研究批件”。目前正在进行6个抗 HIV 新药的临床前药效学评价研究。

2010 年代表性成果（特异性靶向 HIV 感染细胞的新型抗 HIV 药物研究）：HIV 存在潜藏机制可以长期潜伏在细胞中而逃逸宿主免疫系统的攻击，目前已上市的抗 HIV 药物均不能选择性地杀伤感染细胞而根除病毒。新的研究思路对开发新型抗 HIV 药物显得非常重要，研究具有选择性地杀伤 HIV 感染细胞而保护正常细胞不受伤害的抗艾滋病药物是极有前景的方向。

核糖体失活蛋白(RIPs)具有 RNA N-糖苷酶活性，可以阻遏延长因子 EF-1 或 EF-2 与核糖体的结合，抑制蛋白质的生物合成。因此 RIPs 具有很高的细胞毒性，常常被开发成为免疫毒素、抗病毒和或抗肿瘤药物。RIP 分为3类，I型、II型和III型。III型 RIP 以玉米 RIP 为代表，先合成无活性的含有一段25氨基酸的内部失活结构域的前体蛋白(PRO-RIP)，PRO-RIP 被切除该结构域后才成为有活性的 RIP(MOD)。香港中文大学邵鹏柱教授学科组与中国科学院昆明动物研究所动物模型与人类疾病机理重点实验室郑永唐研究员学科组合作对玉米 RIP 的内部失活结构域进行一系列的结构修饰和改造，获得了对 HIV-1 蛋白酶特异识别并激活的玉米 RIP 突变体。细胞水平实验的研究表明，突变体对未感染细胞毒性低，但突变体进入 HIV-1 感染细胞后则可被细胞内的 HIV-1 蛋白酶识别并切割去除失活结构域转变成成为活性蛋白，从而选择性地杀伤 HIV-1 感染细胞。研究结果还表明，通过在玉米 RIP 突变体 N 端融合表达 HIV-1 TAT 蛋白的转导肽增加了突变体进入细胞的效率，对 HIV-1 感染细胞的杀伤力更强。玉米 RIP 突变体也可以被 HIV-1 蛋白酶耐药株的蛋白酶识别并激活，因此突变体对 HIV-1 蛋白酶耐药株感染细胞也有很好的选择杀伤性。该研究成果为研发特异性靶向 HIV 感染细胞的新型抗 HIV 药物提供了新思路和新策略。研究成果在国际著名学术期刊《核酸研究》(*Nucl Acids Res*, 2010, 38: 6803)发表并申请了国家专利。该成果被“科学时报”遴选为“聚焦2010年中国生物产业”的十大事件之一。

3. 作用于靶细胞的新型抗艾滋药物研究模式和评价体系的建立

张华堂学科组根据 HIV-1 靶细胞 (CD4+T 细胞) 在体外特定条件下可以诱发抵抗感染并清除病毒的现象, 本年度在建立新型抗艾滋药物研究模式和评价体系中取得进展, 正在致力于将研究规模的实验体系转化为使用于高通量筛选研究的通用平台。此类新型“细胞药物”是目前国际前沿研究的焦点和目标, 将与直接针对 HIV-1 病毒本身的“抗病毒药物”相对应和配合, 形成可同时作用于靶细胞和病毒的“双子座”式的联合疗法。

4. 毒品成瘾脑区变化监测与药物干预评价

围绕对人类健康和社会和谐危害极大的毒品成瘾问题, 徐林学科组进行了深入的研究, 发现吗啡成瘾可降低腺苷转运体的转运效率, 使腺苷在脑内聚集, 导致突触可塑性的改变以及正常认知功能损伤。戒断后的应激经历可通过改变突触可塑性, 从而改变成瘾相关记忆。成瘾记忆还与抑郁症绝望情绪之间具有相互促进, 增加易感性的关系。吗啡还能通过 Beclin 1 和 ATG5 介导的细胞自噬作用产生神经毒性。这些机理可能都与成瘾性药物产生异常牢固用药记忆, 干扰正常认知, 最终危害人类健康。徐林学科组积极与医院合作, 利用磁共振技术进行抑郁症、强迫症和系统性红斑狼疮等临床疾病的患者脑结构变化的研究, 发现患者具有疾病特异的脑区改变, 某些改变可在药物干预后有所改善。这些发现为建立临床疾病的早期诊断、鉴别及判断疗效和预后提供客观依据。

5. 抑郁症评价关键技术的建立和应用

徐林学科组建立了从递质、受体到抑郁症动物模型各层面的体内外筛选和研究抗抑郁症药物的技术和方法; 利用基因操作技术建立了3个新的抑郁症动物模型; 建立了利用神经突触可塑性进行抗抑郁药效评价的关键技术和指标; 建立了使用脑影像学等先进技术方法进行抗抑郁药物筛选和药效评价的关键技术; 承担了重大新药创制科技重大专项项目“抗抑郁药药效学评价及其神经可塑性机理研究关键技术”; 与其他科研单位及企业展开抗抑郁药物的合作研究, 完成天然 I 类抗抑郁新药“奥生乐赛特”的临床前研究, 并通过国家药监局专家评审答辩会, 正在等待临床实验批文。正在进行一个抗抑郁活性化合物的临床前药效评价。

6. 减肥药物药效学评价和关键技术平台

新引进的梁斌学科组已采用模式生物秀丽线虫 (*C. elegans*) 全基因组 RNAi 文库以及影响秀丽线虫脂肪含量的一系列大量突变体, 建立了利用秀丽线虫进行减肥药物药效学评价和关键技术平台, 并利用该平台, 探索云南普洱茶减肥的机制研究, 初步发现普洱茶能抑制调控脂肪合成的关键转录因子 SREBP (Sterol Regulatory Element Binding Protein) 的表达及其细胞质/核转位和 SCD (Stearoyl-CoA Desaturase) 的表达, 进而下调脂肪的合成。

7. 非人灵长类动物实验病理技术公共平台

曹毅学科组根据实验病理学、病理诊断学及新药评价等方面的技术和经验, 充分利用云南丰富的灵长类动物资源, 已为德国生物公司的 3 个新药 (PankoMab, CetuGEX, TrasGEX) 进行评价, 已成功完成 2 个新药任务, 所提供的新药研究报告被美国 FDA (the Food and Drug Administration, USA) 认可, 2010 年 PankoMab 正式进入临床试验。以此为标志, 建成了具有国际水准和竞争力、有独特优势的非人灵长类动物实验病理技术公共平台, 将为生物医药研究和产业机构, 提供新药体内药效学、体内药物反应性评价。



AMHD



中國科學院昆明動物研究所
KUNMING INSTITUTE OF ZOOLOGY
CHINESE ACADEMY OF SCIENCES

地址：云南省昆明市教场东路 32 号 邮编：650223

电话：0871-5197869 传真：0871-5197869

网址：www.amhd.org.cn

