



華東師範大學

生命醫學研究所

2010 年度報告



目 录

所长寄言	1
团队建设	3
各实验室汇报	8
技术平台建设	
上海市细胞信号网络研究技术平台	56
细胞保藏和分析中心	58
实验动物中心	60
生命科学进展系列讲座	62
第 164 期东方科技论坛	68
研究生培养	74
夏令营项目	76
学术成果	79
历年来所获项目资助情况	84
致谢	93

所长寄言——飞跃 3 周年

时光荏苒，华师大生命医学研究所即将迎来建所 3 周年。3 年来的 1000 多个日月，记录了研究所成长的每一个时刻，也见证了研究所收获的每一个成果和喜悦。如今，看着富有朝气、不分节假日无论寒冬酷暑都处于忙碌状态的研究所，我的心中尤其感到自豪和欣慰，同时也深觉肩上的责任更加重大。借此机会，让我们回顾与总结 3 年来全所师生披荆斩棘建设生命医学研究所的辛苦历程，与所有关心与支持生命医学研究所的同志们分享我们丰收的喜悦。

2010 年，是中国科技与经济突飞猛进的一年。在这一年里，上海市召开了举世瞩目的世界博览会并取得了巨大的成功，国家及上海市政府也大力鼓励与支持生物医药研究、生物技术高科技产业的发展，研究所在华师大各级校领导的带领下，也团结一致应对挑战寻求发展。

2010 年，对于生命医学研究所来说，是精彩而丰收的一年。在这一年里，研究所人才队伍建设进一步得到完善，科研上也取得了可喜的成绩。研究所目前已有教授 8 名，副教授 7 名，长江讲座教授 1 名，紫江讲座教授 5 名，讲师 3 名，技术员 20 多名。今年研究所引进美国耶鲁医学院终身教授吴殿清为紫江讲座教授，使研究所的科研团队和研究实力逐步加强。2010 年，研究所老师积极申报国家以及上海市的科研课题，并取得丰硕成果，新获得科研项目 18 项，其中有 7 项为国家自然科学基金立项资助项目。截止 2010 年，研究所科研骨干承担的国家及上海市科研项目经费已达 5000 万元人民币，这些成绩反映了研究所在进一步完善团队建设的同时，承担课题的科研能力也在不断提升。在国家及上海市项目的支持下，2010 年研究所共发表文章 56 篇，其中以华师大生命医学研究所为第一作者单位，在 *Immunity*、*JBC*、*Nucleic Acids Research*、*Cancer Research*、*Cell Research* 等杂志发表文章 34 篇，与其他单位合作发表文章 22 篇。

科研与教育是研究所至关重要的两项工作重点，研究所有机结合并紧密联结科研与教育这两大任务，在严谨的科研工作中因材施教将我们的学生培养成优秀的学术及技术人才。同时，研究所建立与国际接轨的研究生培养模式，每年会选拔一批优秀的研究生赴海外研修，并鼓励学生积极申请海外联合培养项目，进一步提升研究生的各项能力。研究生招生是研究所历来关注的一项工作，困扰研究所已久的研究生生源问题也在今年得到了改善。2010 年暑期，研究所响应学校

号召，积极参办首届华师大全国优秀大学生夏令营活动，吸引了二十多名来自全国知名大学的优秀本科生前来参观学习，从中挑选优秀学生推荐免试到生命医学研究所就读 2011 年研究生，为研究所注入了源源不断的生力军。

2010 年，研究所继续发挥优良传统，积极保持并不断开创与国内外科科研单位的合作与交流，一年间共邀请近 50 名国内外生命科学领域专家来访华师大并为研究带来一场场精彩的学术报告。2010 年 11 月，研究所作为承办单位，承办了主题为“G 蛋白偶联受体—从基础研究、药物开发到疾病治疗”的第 164 期上海市东方科技论坛，共邀请了国内生物医学尤其是细胞信号传导领域 50 多知名专家集聚一堂，共同研讨今后 G 蛋白偶联受体的基础研究和药物研发重点发展方向。这是生命医学研究所时隔一年半后，再一次承办东方科技论坛，也进一步拉近了研究所与国内优秀科研单位间的距离，促进了相互间的学术交流与科研合作。2011 年，研究所的研究方向仍集中在细胞信号传导与人类重大疾病相关的功能基因与蛋白质研究、表观遗传学与基因的表达调控研究、干细胞及其应用研究、中药单体及小分子化合物的新药研发四大方面，我们将继续结合这四大热门的研究方向，将生命医学研究所建设成为国内一流、世界知名的生物医学研究基地，为全社会的健康事业服务。

建立生命医学研究所的目的无非两个，其一是科研，其二是教学，无论就科研或者教学，研究所都获得了一些的进展和成果。“百尺竿头更进一步”这句老话将永远激励我们，在今后的发展道路中坚守科学研究的第一线，一步一个脚印继续走下去。我们也期待“三年一小步，五年一大步”，研究所在未来几年能与国内外的广大同行一起解开生命科学领域更多的奥秘，为国家、为科学事业作出更大贡献。

借此机会，顺祝各位领导和同事、同行新年美好！万事如意！

生命医学研究所 所长



2010 年 12 月

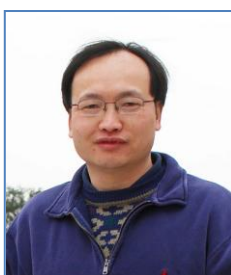
研究所团队建设:



刘明耀

华东师范大学生命医学研究所所长，教授，博士生导师

2008年入选国家中组部“千人计划”，并担任国家自然科学基金项目专家评审、2009年国家教育部千人计划评委。多年来从事生长发育和疾病过程中G蛋白偶联受体及其信号转导途径研究并取得卓越的成绩，其在受体信号识别、调控修饰、胞内信号传导、受体在发育中的作用以及靶向G蛋白偶联受体的中草药单体筛选与新药研发等方面的研究获得许多原创性成果，回国后建立“细胞信号转导网络研究技术”上海市科委研发公共服务平台，对上海市的细胞信号转导研究提供先进而高效的技术支撑，已在Science, Nature, Cell和PNAS等世界顶级学术刊物上发表论文100余篇，他引2000多次。



翁杰敏

生命医学研究所副所长，教授，博士生导师

曾任美国贝勒医学院副教授。多年来从事组蛋白化学修饰及其在基因表达中的作用和细胞核激素受体调控基因表达的分子机制研究，其领导的实验室1)成功分离纯化了共阻抑蛋白SMRT/N-COR复合体，并证明了以HDAC3去乙酰化酶为基础的分子机制；2)首次发现N-COR复合体在介导DNA甲基化中引发的转录阻抑，也首次报道了组蛋白乙酰化，甲基化，磷酸化在调控核激素受体TR转录活性中的作用；3)与Yi Zhang合作，研究了去甲基化酶JHDM2A和JHDM3A在调控基因表达方面的作用；4)发现ICBP90作为一个新的H3K9Me识别蛋白，它参与DNA甲基化以及组蛋白甲基化结合的调控。目前已在海外核心期刊，包括Cell, Nature, Science, PNAS, Molecular Cell, Genes & Development, EMBO J等著名杂志上发表论文70余篇，同时还兼任上海市生化学会常务理事、中国遗传学会表观遗传委员会理事。



钱旻

生科院生物医学系主任，生命医学研究所副所长，教授，博导

曾先后获得上海市优秀青年教师、上海市曙光学者、上海市育才奖、上海市“三八红旗手”以及华东师范大学师德标兵等奖项。近年来，以课题负责人身份主持了12个项目，其中包括国家自然科学基金项目、国家高等学校骨干教师项目、上海市科委重点项目以及上海市教委曙光基金项目等。同时还参与了多项项目的研究，如国家“863”项目和“九五”国家攻关项目等。在国内外学术期刊上发表论文70余篇，主译《免疫生物学》已由科学出版社出版，并参编《生物学前沿技术在医学研究中的应用》专著以及主编科普教材《生物国防》和副主编《助你慧眼识免疫》。申请中国发明专利11项，其中获得专利授权5项。研究方向：新型肿瘤导向治疗的研究；活性蛋白的模拟功能肽研究。



李晓涛

生命科学学院生化与分子生物学学科主任，教授，博士生导师

2001年获美国德克萨斯大学生物化学与分子生物学博士学位。2005-2007在美国贝勒医学院任讲师、助理教授。获得过美国NRSA, R01等NIH研究项目。发表SCI论文27篇，被引用600余次。在REGγ（一种蛋白酶体激活因子）介导的非泛素依赖的蛋白酶体（proteasome）降解通路的研究中首次发现并证实了REGγ蛋白复合体的第一个生物

学靶位点 (Cell, 2006), 并致力于深入研究 REG γ 介导的降解通路的生物学意义与分子机制。目前兼任华东师范大学学报编委, 自然科学基金委项目评委, 国家留学基金委评委。

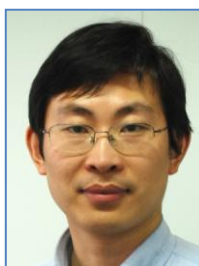


石铁流

生命医学研究所教授, 博士生导师

回国几年来, 承担和参与了 10 多项国家科技部 863、973 项目和国家自然科学基金项目。多年来从事生物信息学的研究工作, 主要是利用各种算法进行生命科学领域的数据整合和挖掘, 在此基础上进行蛋白质的相互作用, 基因调控网络的研究及疾病诊断分子标记的发现。其领导的实验室:

- 1) 在整合各种数据的基础上, 率先构建了拟南芥全基因组范围内的蛋白质相互作用的网络并对全基因组的蛋白质相互作用网络进行的全面的分析。
- 2) 在整合蛋白质相互作用, 基因表达谱和进化保守等信息的基础上, 对拟南芥的叶绿体和线粒体蛋白质组进行了系统的分析, 发现了多种新的组成蛋白。
- 3) 构建了肝癌、肺癌等多种疾病的基因数据库。
- 4) 考虑到生命系统的复杂性, 用于基因芯片差异表达基因挑选的纯统计学方法的缺陷, 提出和构建了更符合生物系统的统计学方法。
- 5) 提出了整合各种信息 (包括蛋白质相互作用, 基因调控, 基因表达谱等) 的疾病检测分子标记发现的新方法。目前已发表 30 多篇 SCI 的文章, 包括 Nature Biotech, Genome Biology 等。现在兼任上海市生物信息学会理事, 上海市植物生理学学会理事和上海市生化学会理事, 《中国科学》杂志 C 辑生命医学常务编委。



王平

生命医学研究所教授, 博士生导师

2008 年 7 月任职于华东师范大学, 从事细胞信号转导的研究。已在国际知名杂志《Immunity》、《J Clin Invest》、《PNAS》、《JBC》等杂志发表学术论文十余篇, 被引 400 余次。目前担任国际学术期刊 Biochemical Journal、Cellular & Molecular Biology Letters 及 Molecular and Cellular Biochemistry 的审稿人。目前主持两项国家自然科学基金以及一项上海市科委基金、并参与国家科技部 973 科研项目。主讲分子细胞生物学前沿、学科前沿研究进展、参与专业英语等研究生课程的教学工作; 目前指导的博士生和硕士生共有 16 名。



王传贵

生命医学研究所教授, 博士生导师

2001 年获得华中科技大学生物医学工程博士学位, 之后在香港理工大学应用化学系、美国 Moffitt 癌症研究所、美国南佛罗里达州大学医学院从事助研、博士后、讲师工作。王传贵主要从事肿瘤细胞凋亡、肿瘤耐药的分子机制研究, 近几年内发表在国际高影响力期刊论文 18 篇, 包括 Nature Cell Biology, EMBO, JBC 等一流期刊, 其研究论文他引 400 多次。2007 年 6 月回华东师范大学担任生命医学研究所生物医学专业教授、博士生导师。回国后主持和参加 10 多项国家和上海研究课题。



王媛

生命医学研究所教授, 博士生导师

美国波士顿大学分子与细胞学及生化学博士, 先后在美国麻省理工学院, 哈佛大学医学院及美国国立环境卫生研究院工作。主要致力于胚胎干细胞表观遗传学及胚胎血分化机制的研究。在王媛教授以往的研究中, 曾成功地高效诱导胚胎干细胞定向分化形成可移植性血干细胞; 首次确定了 Cdx/Hox 信号传导通路在胚胎血发生中的功能及分子作用机制及

Cdx4/Hox 信号传导通路在白血病形成中的作用。成果发表在十余篇 SCI 收入杂志中，参与拥有一项美国国内专利。曾获美国血液学研究协会年会 Travel 奖, Charles Turner Award for Research Excellence, 及 Fellow Award for Research Excellence (美国国立卫生研究院)。目前研究受由自然科学基金, 上海市浦江人才项目, 上海市教委创新项目及 973 重大研究计划的支持。



陈华青

生命医学研究所副教授, 硕士生导师

长期从事免疫学和生物技术方面的研究和开发工作, 在 Nature、JI 等国内外学术杂志上发表论文近二十篇。研究工作主要集中在 T 淋巴细胞活化中的信号传导; 新型免疫调控策略研究和免疫增强剂的研究和开发。目前的重点研究方向则在细胞信号转导和免疫调节、自身免疫病等方面, 如 G 蛋白偶联受体在免疫与炎症中的作用; 自身免疫性疾病的机理探索和药物筛选等。另负责上海市细胞信号网络研究技术平台的工作。



李纪文

生命医学研究所副教授, 硕士生导师

长期从事细胞核激素受体基因表达调控和组蛋白修饰的研究工作, 参与分离纯化共阻抑蛋白 SMRT/N-COR 复合体的工作, 并证明了以 HDAC3 组蛋白去乙酰化酶为基础的分子机制, 先后发表了十几篇文章。目前的研究工作主要集中在利用雄性激素受体作为一个转录模型, 研究 SUMO 抑制转录的分子机制, 以及雄性激素受体诱导的核小体解离的分子机制。目前研究工作由自然科学基金和 973 项目“染色质解码的基础与临床研究”子课题“组蛋白修饰在细胞核激素受体表达调控中的作用机制”支持。



马雪云

华师大闵行实验动物中心副主任, 高级工程师

预防兽医学博士, 长期从事实验动物的管理与研究工作, 主导动物中心的条件设施、仪器设备的配置、维护工作。目前工作重心主要集中在小动物的保种、育种和繁殖方面, 对研究所的科研课题给予实验动物设施和动物实验技术方面的支持。



陈益华

生命医学研究所副教授, 硕士生导师

主要从事用于治疗神经退行性疾病药物以及抗肿瘤药物的小分子活性化合物和基于天然产物的结构的设计、合成以及结构优化等研究工作, 发现了一类新型 Caspases 抑制剂, 在中风等疾病动物模型中表现出优异的生物活性, 近年来先后发表 SCI 论文十余篇、申请发明专利 3 项。目前的研究工作主要集中在咪啉类衍生物和新型 HDAC 抑制剂等作为抗肿瘤转移先导化合物的发现及构效关系以及用于治疗糖尿病的非甾体类 TGR5 拮抗剂的设计、合成等研究。



易正芳

生命医学研究所副教授, 硕士生导师

2007 年获得美国德州农工大学与华东师大联合培养博士学位。2010 年破格晋升为副教授、硕士生导师, 主要从事合成小分子化合物和中草药单体影响血管新生、肿瘤生长与转移的性质与机理研究, 研发肿瘤以及其他血管新生性重大疾病的新药, 另外还进行基因敲除小鼠血管新生的表型与分子机制研究。目

前已经筛选出 20 余种抑制肿瘤血管新生的中草药单体与合成小分子化合物，主持国家自然科学基金 2 项，参与国家 973 重大项目、国家自然科学基金重点项目、上海市浦江人才计划项目各 1 项，并参与上海市科委研发公共服务平台“细胞信号网络研究技术平台”建设，申请专利 10 余项，在《BLOOD》、《Cancer Research》《Carcinogenesis》《Int. J. Cancer》等知名 SCI 期刊上发表论文 20 余篇。



李大力
生命医学研究所副教授，硕士生导师

2007 年获得湖南师范大学遗传学博士学位。研究生期间作为联合培养博士生在美国德州农工大学健康科学中心的生物科学与技术研究所从事研究助理工作。毕业后受聘于华东师范大学生命科学学院生命医学研究所从事教学与科研工作。负责实验动物中心及转基因动物中心，并于 2010 年破格提升为副教授、硕士生导师。主要利用动物模型，研究 G 蛋白偶联受体在生殖发育及肿瘤发生发展中的功能和机理。在国际著名 SCI 期刊上发表论文 20 多篇，参编专著一部。主持学校创新基金一项，国家自然科学基金青年基金一项，参与《国家重大科学研究计划》一项，作为主要成员参与上海市科委研发公共服务平台“细胞信号网络研究技术平台”建设。



罗剑
生命医学研究所副教授，硕士生导师

2007 年获得美国德州农工大学和湖南师范大学联合培养博士学位，现任华东师范大学生命医学研究所负责骨发育与疾病课题组组长。主要从事骨骼发育和骨质疏松的分子调控机理，肿瘤骨转移的分子机制及肿瘤骨转移和骨质疏松的药物研发等研究，已承担国家自然科学基金 2 项，华东师大创新基金 1 项，参与国家 973 项目，国家自然科学基金重点项目和上海市科委项目 4 项。已在《Development》《J Biol Chem》《J Bone Miner Res》等国际 SCI 专业杂志上发表论文 22 篇及国内核心期刊发表论文 3 篇。



杜冰
生命医学研究所讲师

2006 年获得华东师范大学生化与分子生物学专业博士学位。目前主要从事 G 蛋白偶联受体调控固有免疫功能机制以及基于小分子多肽的肝癌靶向治疗研究。近年来在国际知名 SCI 期刊发表科研论文 10 余篇，申请国家发明专利 13 项，参编、参译免疫学相关著作 3 部。目前主持国家自然科学基金 1 项，上海市科委基础重点项目 1 项、上海市“晨光计划”项目 1 项以及华东师范大学科研创新基金项目 1 项。同时作为主要成员参与上海市科委“登山计划”项目、上海市科委生物医药专项以及上海市科委研发公共服务平台的建设。



逢秀凤
生命医学研究所讲师

系国内外联合培养博士。主要从事（1）天然及小分子化合物的抗肿瘤机理研究；（2）基于特异靶点的抗肿瘤药物发现。前期工作已发现雷公藤红素、棉酚和乳香酸等多种化合物通过靶向 VEGF, VEGFR2, Rho-GTPases, mTOR 等信号途径抑制肿瘤生长、肿瘤血管新生以及肿瘤转移。多项成果已发表于国外生物学和药学一流期刊上，包括 Cancer Research, Molecular Cancer Therapeutics, The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 等。目前主持上海市“晨光计划”和华东师范大学科研创新基金。

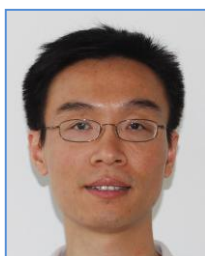
长江讲座教授



冯新华
Xin-hua Feng

美国 Baylor 医学院分子和细胞生物学系教授
浙江大学生命科学研究院院长

紫江讲座教授



松阳洲
Songyang Zhou

美国 Baylor 医学院生化和分子生物学系教授，中山大学生命科学学院院长



王 奋
Fen Wang

美国 Texas 农工大学分子与细胞生物学教授



张普民
Pumin Zhang

美国贝勒医学院分子生理和生物物理学系教授



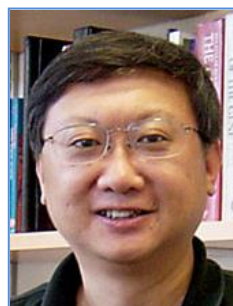
徐建明
Jianming Xu

美国贝勒医学院分子与细胞生物学系教授



徐华强
Eric Xu

美国 Van Andel 研究所结构科学实验室主任，杰出 PI；中科院上海药物所药靶结构与功能中心研究员



吴殿清
Dan Wu

美国耶鲁大学医学院药理学系教授

细胞信号传导与新药研发实验室

实验室人员组成:

教授: 刘明耀, 钱旻

副教授: 陈华青, 陈益华, 李大力, 罗剑, 易正芳

讲师: 杜冰, 逢秀凤

博士后: 贾艳

技术员: 刘碧胜, 侯理理, 刘梅珍, 刘兰德, 彭杨锐, 何元元, 周文波

2008 级博士生: 崔恒祥, 董艳敏, 袁曾津, 房元章

2008 级硕士生: 戚隽毅, 宋雅娟, 杨正峰, 贺利军, 潘新华, 姜丽, 吴媛媛, 赵去非, 董安亮, 张丽, 刘霞, 李贻娟, 谢娟 (联合培养), 郭文 (联合培养), 蔡小攀 (联合培养)

2009 级博士生: 李珍惜, 赖力, 钱玉, 刘俊晨, 陈静, 关心, 唐小龙, 高砾, 潘鸿捷, 郑春兵, 武文斌 (联合培养), 林在俊 (联合培养)

2009 级硕士生: 翟东, 张涛, 林磊, 吴友根, 荆吉, 赵晨, 李静婕, 喻文杰, 郁林羲, 郑聪, 史佳卉, 刘蓓, 何云东, 马钰, 杨飞飞, 吴婧, 王洁琼 (联合培养)

2010 级博士生: 邱中伟, 代付军, 王立人, 金蓉蓉, 刘仕杰, 陈素 (联合培养)

2010 级硕士生: 关玉婷, 林庆翔, 屈国君, 李珍, 黄鹂, 张勇, 李瑞梅, 李亮, 白杨, 李国亮, 赵娣, 王璐阳, 刘连喜, 邓华云



刘明耀/钱旻课题组 2010 年合影

研究方向及兴趣:

1. 利用基因敲除和转基因动物研究平台, 研究 G 蛋白偶联受体在生殖发育和重大疾病中的作用;
2. 针对肿瘤和糖尿病等重大疾病的小分子活性化合物的设计、合成及构效关系评价;

- (1) 咪啉类化合物作为抗肿瘤药物先导化合物的发现及优化。
- (2) 新型 HDAC 抑制剂作为抗肿瘤药物先导化合物的设计及构效关系评价。
- (3) 噻唑啉酮类化合物作为抗肿瘤先导化合物的结构优化。

3. 肿瘤血管新生与肿瘤转移及其相关机理研究；

- (1) 中草药单体和合成小分子化合物影响血管新生的性质与机理研究；
- (2) 中草药单体和合成小分子化合物抑制肿瘤生长和转移及其分子机制；
- (3) 肿瘤、心血管疾病等重大疾病的新药研发；

研究进展：

1、核仁蛋白 PAK1IP1 调控细胞周期的分子机制研究

PAK1IP1 是一个从酵母到人类的进化史上非常保守的蛋白，它包含 5 个 G 蛋白 β 亚基类似结构 WD40 的重复基序。我们课题组已报道该蛋白能与 PAK1 激酶直接相互作用，抑制其激酶活性，调节下游信号途径 (PNAS, 2001)。酵母中 PAK1IP1 同源蛋白是一个核仁蛋白，人类 PAK1IP1 基因在各个组织及细胞系中广泛表达，但是具体生物学功能还所知非常有限。

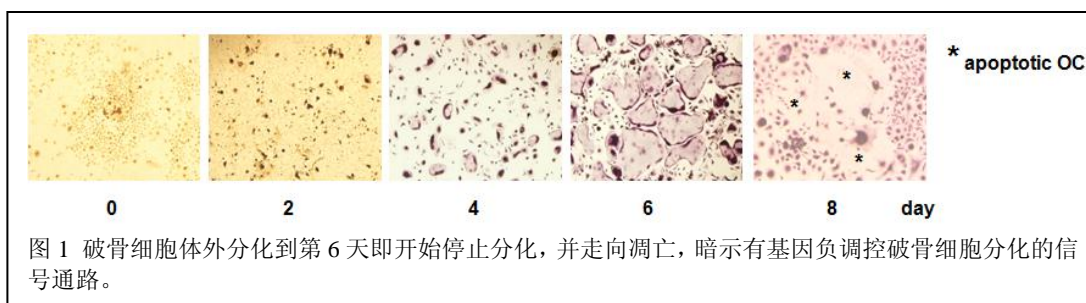
最近，我们证实 PAK1IP1 是一个在细胞核中弱表达、核仁强表达的核仁蛋白。该蛋白在细胞中表达水平的平衡对于维持细胞生长至关重要。通过缺失突变的方法鉴定了介导 PAK1IP1 入核行使功能的核定位信号 (NLS)，利用免疫沉淀和体内泛素化分析方法证明了 PAK1IP1 在细胞内与 MDM2 相互作用，并且抑制 MDM2 对 p53 的泛素化降解而使 p53 稳定活化。此外，我们也得到了另一个有趣的发现——PAK1IP1 细胞中的沉默同样诱导了 p53 的活化。近年来，许多的研究报道 p53—MDM2 反馈环能被核糖体压力调控，且 p53 在核糖体压力引发的情况下被激活，而同时我们也发现了 PAK1IP1 能够感应核糖体压力。基于此，我们通过蔗糖密度梯度离心的方法分离不同分子量的 rRNA 及核糖体蛋白，证实了细胞在沉默 PAK1IP1 后，其游离的核糖体蛋白 L5 和 L11 明显增多，并通过和 MDM2 的相互作用加强而抑制了 p53 在细胞中的降解，这些结果暗示了 PAK1IP1 沉默很可能诱发了核糖体压力，从而稳定了 p53 水平。这些工作不仅证实了 PAK1IP1 调节细胞增殖新的生物学功能，而且发现了 p53 信号通路新的调节因子，也为核糖体作为外界压力的细胞感应器这一理论提供了有力的证据。这一成果已在 *Nucleic Acids Research* (*Nucleic Acids Res*, 2010 Nov 21. [Epub ahead of print]) 上发表。

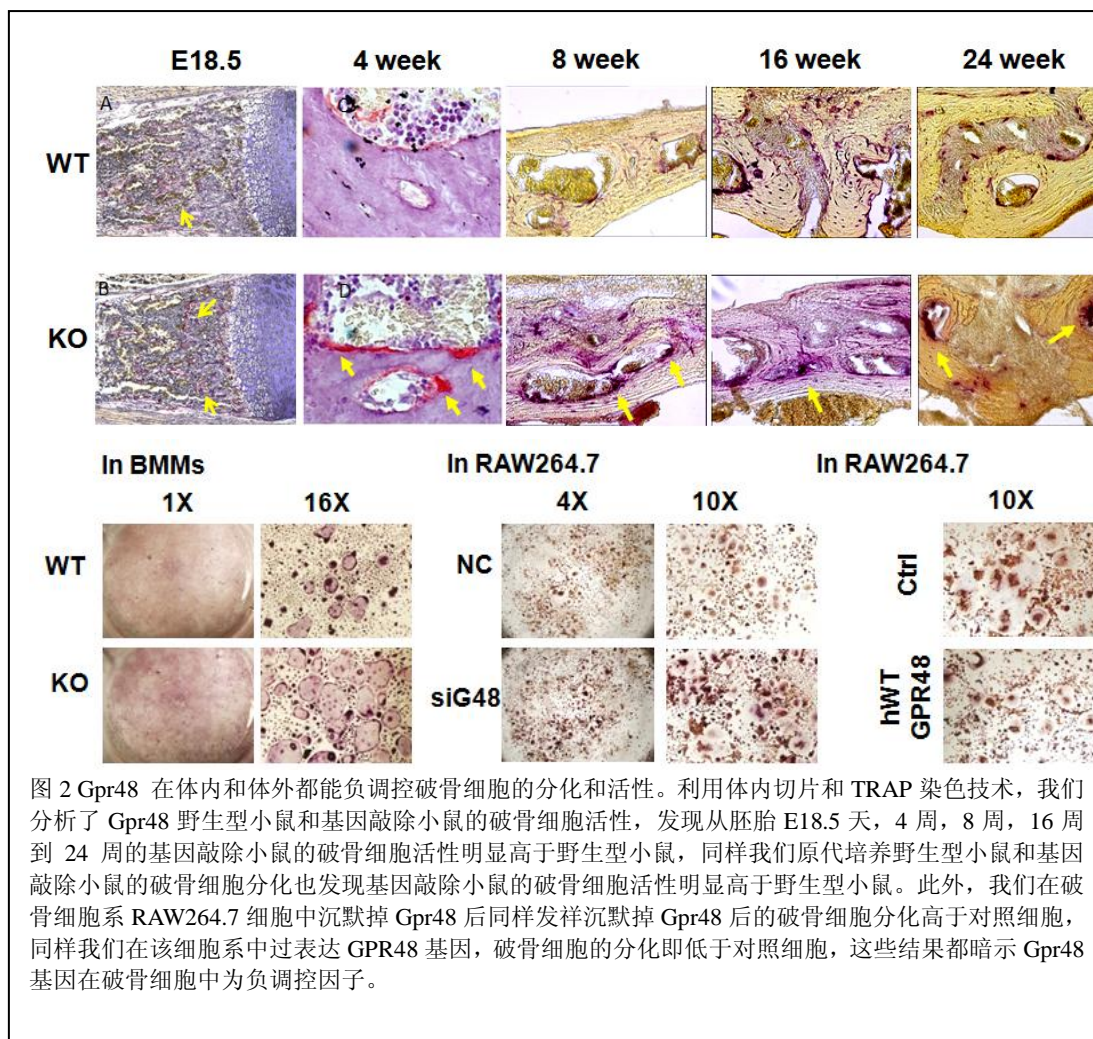
在上述的工作基础上，我们希望进一步探讨 PAK1IP1 调控核糖体生物发生的具体机制以及在动物体内的功能。通过 Northern 杂交和蔗糖密度梯度离心方法，我们发现 PAK1IP1 沉默后明显抑制了 28S rRNA 的加工，并且干扰了 60S 核糖体

亚基的正常组装。在 pulse-chase 的实验中我们也证实了沉默 PAK1IP1 确实减慢了 28S rRNA 的合成。同时我们也发现 PAK1IP1 能与另一个参与核糖体生物发生的核仁蛋白 Nucleostemin 相互作用。目前我们正在构建 Pak1ip1 基因敲除小鼠品系，希望结合动物模型，进一步探讨 PAK1IP1 生物学功能及具体作用机制。

2、Gpr48 在骨质重建中的负调控作用

骨质疏松是一种与年龄相关的健康问题，以骨量减少和骨微结构退化为特征，致使骨的脆性增加而易于发生骨折的一种多因素所致的慢性系统性骨病。随着人类社会的老龄化，骨质疏松症发病率不断增加，据统计，我国现有骨质疏松患者约为 9000 万，预计到 2050 年将超过 2 亿。该病女性多于男性，50 岁以后的妇女发病率高达 30%，尤其是绝经后妇女，男性也将近 1/5。骨质疏松症和骨折并发症发病率更高，男女比率约 1: 8，严重影响老年人，尤其是老年妇女的生活质量。而引发老年妇女骨质疏松的主要原因目前认为主要是由于破骨细胞过度活化而引起骨质大量丢失造成的。目前对于破骨细胞的研究主要集中在什么信号通路正向调控破骨细胞分化，但我们的分化研究表明（图 1.），破骨细胞在分化前期能够非常正常的从 BMMs 细胞分化成成熟的破骨细胞，但是一旦进入到分化第 6 天后，破骨细胞将不再进行分化，而是走向凋亡，这个现象暗示我们正向调控破骨细胞分化的信号通路很有可能在分化后期被抑制，从而使细胞走向了凋亡。我们利用基因敲除技术将 Gpr48 敲除以后，利用体内切片和 TRAP 染色技术，分析了 Gpr48 野生型小鼠和基因敲除小鼠的破骨细胞活性，发现从胚胎 E18.5 天，4 周，8 周，16 周到 24 周的基因敲除小鼠的破骨细胞活性明显高于野生型小鼠，同样我们原代培养野生型小鼠和基因敲除小鼠的破骨细胞分化也发现基因敲除小鼠的破骨细胞分化和活性明显高于野生型小鼠。此外，我们在破骨细胞系 RAW264.7 细胞中沉默掉 Gpr48 后同样发现沉默掉 Gpr48 后的破骨细胞分化高于对照细胞，同样我们在该细胞系中过表达 GPR48 基因，破骨细胞的分化即低于对照细胞，这些结果都暗示 Gpr48 基因在破骨细胞中为负调控因子。很有可能负调控已知的破骨细胞分化过程中的信号通路。Gpr48 在破骨细胞中为负调控作用，而我们前面的研究表明 Gpr48 在成骨细胞中为正调控作用，这提示 Gpr48 很有可能在骨质疏松中是一个较好的药靶，该项课题我们在进一步研究中。

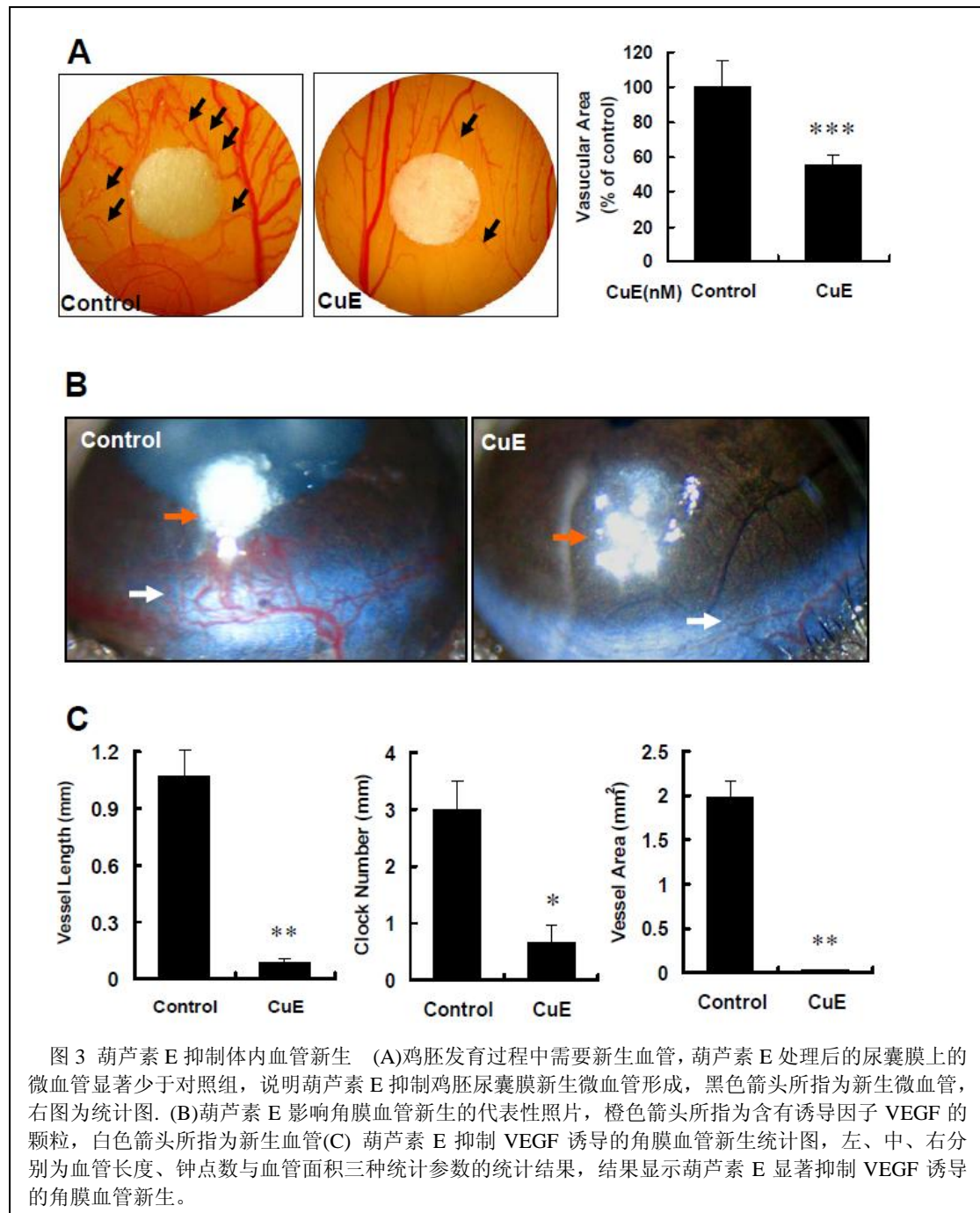


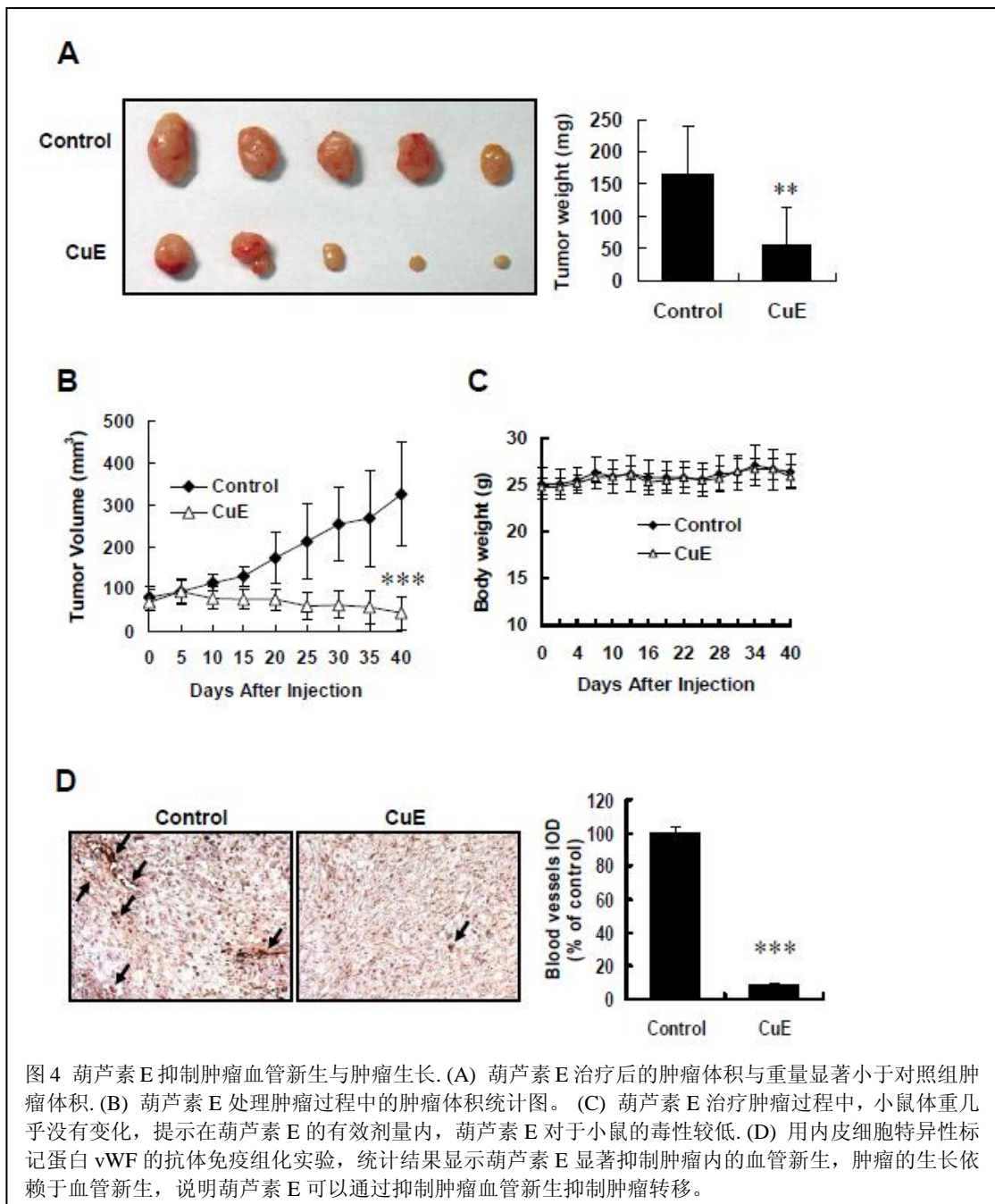


3、小分子化合物与基因抑制肿瘤血管新生与肿瘤转移的活性及其机理研究

肿瘤一直是全球重大疾病之一，致死率不断上升，肿瘤的生长与转移依赖于血管新生，抑制肿瘤血管新生已经成为新型的治疗策略，在去年建立起成熟的血管新生与生长模型的基础上，我们已经筛选并鉴定出一系列具有新结构的合成小分子以及一些中草药单体，通过系列实验发现它们抑制体内外血管新生并抑制肿瘤生长，并阐述其分子机制有关成果已经发表在 *carcinogenesis* 等杂志上，我们还与其他单位合作研究一些与血管新生相关的基因，有关成果已经发表大 *JBC*, *oncogene* 等杂志上。下面仅举一例：

例：中草药单体葫芦素 E (CuE) 通过 VEGFR2 介导的信号途径抑制血管新生与肿瘤生长。





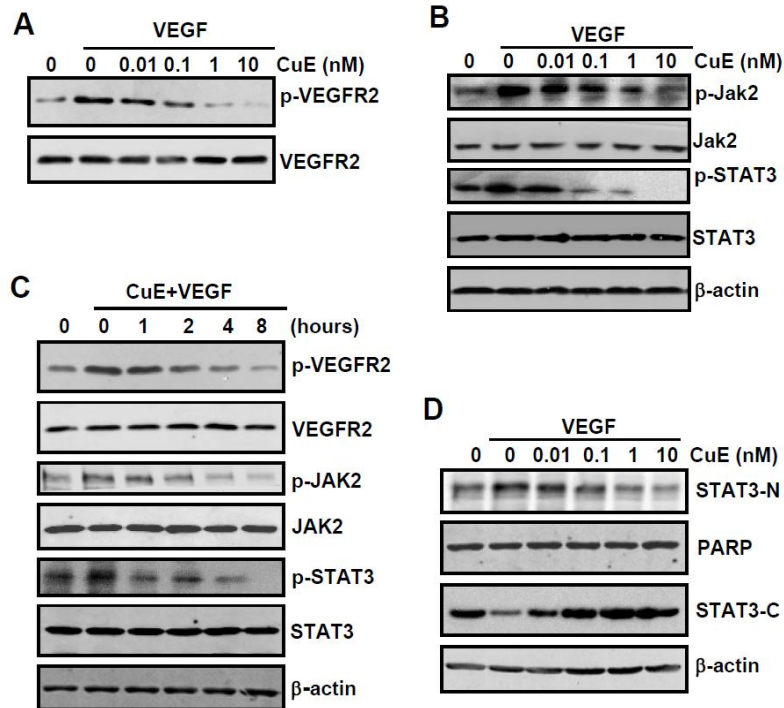


图5 葫芦素 E 抑制 VEGFR2-介导的 Jak2-STAT3 信号途径. (A) 葫芦素 E 以剂量依赖性抑制内皮细胞 VEGFR2 的表达. (B) CuE 以剂量依赖性抑制内皮细胞 Jak2 和 STAT3 的表达. (C) 葫芦素 E 以时间依赖性抑制内皮细胞 VEGFR2、Jak2 和 STAT3 的表达 (D) 葫芦素 E 调节 STAT3 的核转移。

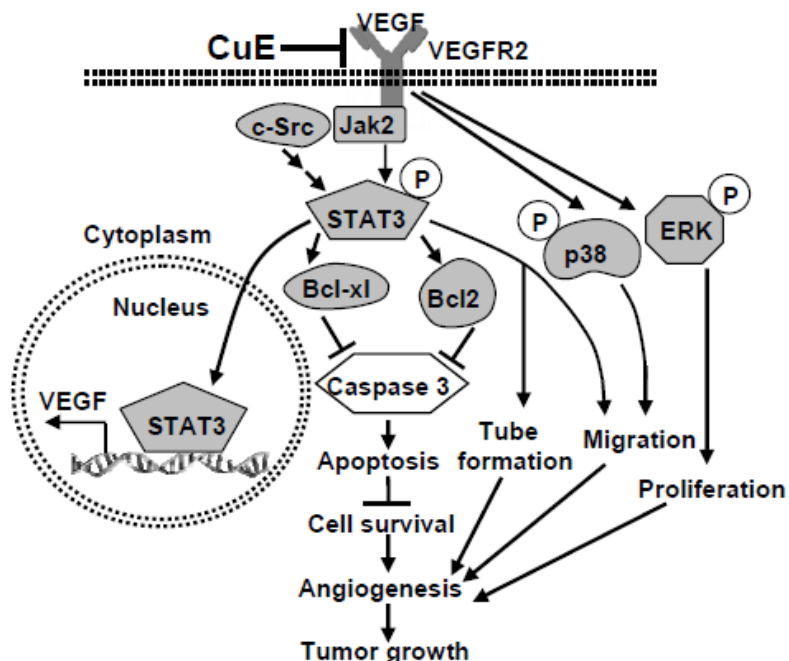


图6 葫芦素 E 抑制肿瘤血管新生与肿瘤生长的作用模式图. STAT3 是肿瘤发生过程中的标志物与关键分子之一, 其在血管内皮细胞中的信号途径主要包括阻止细胞凋亡与激活基因转录两个方面, 研究发现 CuE 抑制 VEGF 诱导的 STAT3 的表达, 诱导血管内皮细胞的凋亡; 另一方面, CuE 抑制 STAT3 入核, 进而抑制 STAT3 下游的血管新生相关基因 (如 VEGF) 的表达, 从而抑制血管新生; 另外, CuE 还通过抑制 VEGF 介导的 p38 与 ERK 活性抑制血管内皮细胞的增殖、迁移. 可见 CuE 可以通过多种途径抑制血管新生并抑制肿瘤生长。

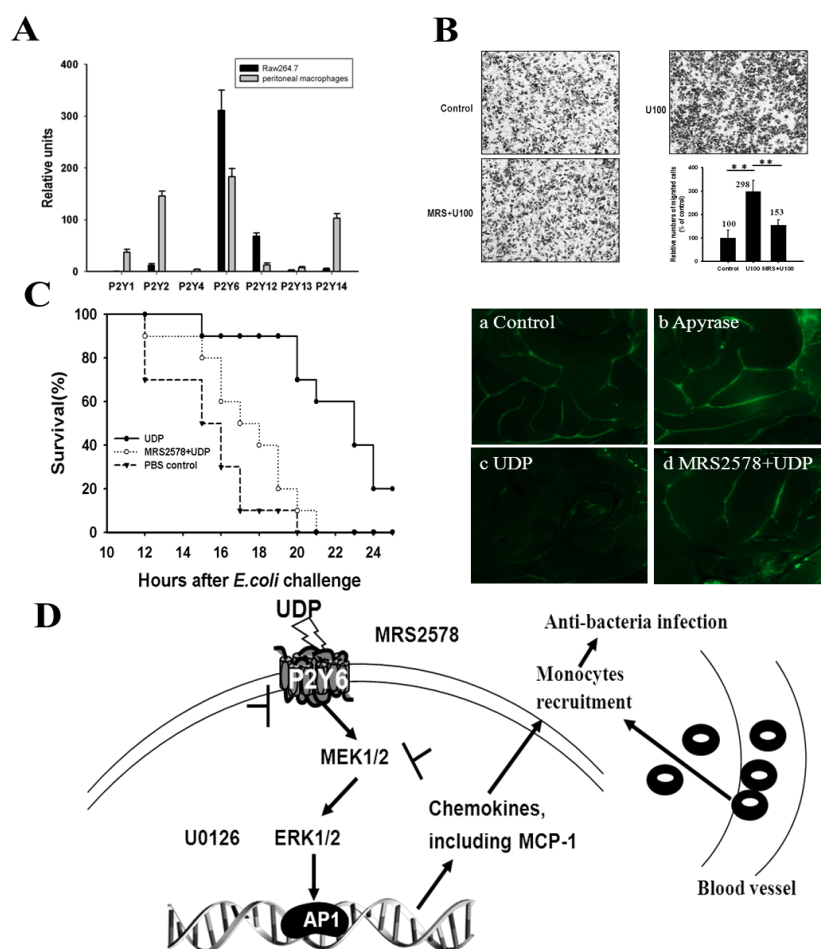
4、嘌呤能受体 P2Y6 对抗感染免疫功能的调控机制研究

嘌呤类受体是 1978 年由 Burnstock 等首先发现和定义的，并将其分为 P1 和 P2 两大类受体，P1 受体为腺苷受体，P2 受体为嘌呤和嘧啶类受体，属于比较复杂的受体家族，又可分为离子通道 P2X 受体家族和 G 蛋白偶联 P2Y 受体（G protein coupled-receptors, GPCRs）家族。药理学研究表明 P2Y 受体的配体是体内自身细胞分泌的胞外核苷酸（Extracellular nucleotides），包括 ATP、UTP、UDP、ADP 及其各种衍生物。胞外核苷酸是近年来被确认的重要细胞外信号分子，在炎症、损伤、细胞死亡、病原刺激等情形下，细胞可以通过自分泌、旁分泌或泄漏等形式将其释放至细胞外，作为信号分子调节各种生理反应。

P2Y6 受体是 P2Y 家族中的一员，自 1996 年基因被克隆以来，其在参与破骨细胞的增殖与存活、小胶质细胞的吞噬、心血管收缩、胰岛素分泌等功能机制方面取得了一定的进展。我们在前期研究中发现，P2Y6 在小鼠巨噬细胞株 RAW264.7、小鼠腹腔和骨髓来源的巨噬细胞中都呈现高表达（A），且 P2Y6 能显著性增强 LPS 诱导的 IL-1 α 、MCP-1、IL-6、TNF- α 、IFN- β 、GM/G-CSF 等细胞因子和趋化因子的分泌；收集 P2Y6 选择性激动剂 UDP 处理的巨噬细胞上清液进行细胞的趋化迁移实验，表明该上清液能显著诱导单核细胞/巨噬细胞的迁移作用（B）；在小鼠

抗细菌感染动物模型中我们发现，UDP 能够通过 P2Y6 受体的作用提高小鼠抵抗细菌感染的能力，相应提高小鼠的存活率，具有明显的免疫正调控作用（C）。这些结果都提示 P2Y6 在巨噬细胞介导的抗细菌感染过程中发挥重要功能，目前我们已经从 MCP-1 释放的角度初步阐明了 P2Y6 对小鼠抗感染免疫功能的调控机制（D）。在未来的研究中我们将从细胞迁

移、细胞吞噬以及细胞因子分泌等三个方面探讨在抗细菌感染过程中 P2Y6 对巨噬细胞所发挥的作用以及相应的信号通路，同时筛选出其中的关键功能蛋白，确认其与固有免疫信号通路之间对话（Cross-talk）的交叉点。



已结题项目:

1. 项目编号: 06DZ22923
项目名称: 建立细胞信号网络研究技术平台
课题负责人: 刘明耀
资助类别: 上海市科委平台建设
起止年限: 2006年12月至2009年12月
资助金额: 800万元
2. 项目编号: 074319104
项目名称: 肝癌药物的临床前研究
项目负责人: 钱旻
资助类别: 上海市科学技术委员会重点科技攻关专项
起止年限: 2007年11月至2010年10月
资助金额: 130万元
3. 项目编号: 06DZ05139
项目名称: 高效抗体筛选和免疫检测体系的建立及其在水产品药物残留量测定中的应用研究
项目负责人: 钱旻
资助类别: 上海市科学技术委员会“登山计划”专项计划
起止年限: 2006年11月至2009年10月
资助金额: 55万元
4. 项目编号: 074319104
项目名称: 基于特异性粘附肽的肝癌靶向治疗研究
项目负责人: 杜冰
资助类别: 上海市教育委员会晨光计划
起止年限: 2008年11月至2010年12月
资助金额: 6万元

在研项目:

5. 项目编号: 30930055
项目名称: G蛋白偶联受体及其信号传导在乳腺发育及乳腺癌中的作用
项目负责人: 刘明耀
资助类别: 国家自然科学基金重点项目
起止年限: 2010年1月至2013年12月
资助金额: 175万元
6. 项目编号: 30800627
项目名称: 青春发育关键基因 KiSS1 表达调控研究
项目负责人: 李大力
资助类别: 国家自然科学基金青年科学基金
起止年限: 2009年1月至2011年12月
资助金额: 20万元
7. 项目编号: 30800653

项目名称: Gpr48 在骨骼发育和骨质重建中的功能研究

项目负责人: 罗剑

资助类别: 国家自然科学基金青年科学基金

起止年限: 2009 年 1 月至 2011 年 12 月

资助金额: 18 万元

8. 项目编号: 30971523

项目名称: 葫芦素 E 通过 STAT3 信号途径抑制肿瘤血管新生的机理研究

项目负责人: 易正芳

资助类别: 国家自然科学基金面上项目

起止年限: 2010 年 1 月至 2012 年 12 月

资助金额: 30 万元

9. 项目编号: 09PJ1403900

项目名称: 中草药单体抑制血管新生与肿瘤的研究

项目负责人: 刘明耀

资助类别: 上海市科委浦江人才计划

起止年限: 2009 年 7 月至 2011 年 7 月

资助金额: 50 万元

10. 项目编号: 09JC1405200

项目名称: Gpr48 对固有免疫系统中 TLRs 相关抗感染免疫功能调控机制研究

项目负责人: 杜冰

资助类别: 上海市科委基础研究重点项目

起止年限: 2009 年 9 月至 2011 年 9 月

2010 年所获项目:

11. 项目编号: 81071437

项目名称: 新荷尔蒙受体 Gpr54 在骨质重建中的机理研究

项目负责人: 罗剑

资助类别: 国家自然科学基金面上项目

起止年月: 2011 年 1 月至 2013 年 12 月

资助金额: 34 万元

12. 项目编号: 78210017

项目名称:

项目负责人: 罗剑

资助类别: 华东师范大学科研创新基金青年基金

起止年月: 2010 年 1 月至 2011 年 12 月

资助金额: 15 万元

13. 项目编号: 78210048

项目名称: 噻唑啉酮类化合物构效关系及抗肿瘤作用研究

项目负责人: 陈益华

资助类别: 华东师范大学科研创新基金青年基金

起止年月: 2010 年 1 月至 2011 年 12 月

资助金额: 15 万元

14. 项目编号: 81071807
项目名称: 中药单体白花丹醌通过 VEGF/VEGFR2 介导的信号途径抑制肿瘤血管新生的机理研究
项目负责人: 易正芳
资助类别: 国家自然科学基金面上项目
起止年月: 2011 年 1 月至 2013 年 12 月
资助金额: 31 万元
15. 项目编号: 10CG25
项目名称: 1'-乙酰氧基胡椒酚乙酸酯靶向 Src 激酶抑制肿瘤血管新生
项目负责人: 逢秀凤
资助类别: 上海市教委“晨光计划”
起止年月: 2011 年 1 月至 2012 年 12 月
资助金额: 6 万
16. 项目编号: 78210021
项目名称: 棉酚抑制肿瘤血管生成和调控肿瘤能量代谢的机理研究
项目负责人: 逢秀凤
资助类别: 华东师范大学科研创新基金
起止年月: 2010 年 1 月至 2011 年 12 月
资助金额: 15 万
17. 项目编号: 31000398
项目名称: Gpr48 对固有免疫中病原体相关分子模式识别的调控机制
项目负责人: 杜冰
资助类别: 国家自然科学基金
起止年限: 2011 年 1 月至 2013 年 12 月
资助金额: 20 万元
18. 项目编号: 78210023
项目名称: Gpr48 调控固有免疫模式识别的分子机制研究
项目负责人: 杜冰
资助类别: 华师大科研创新基金
起止年限: 2009 年 12 月至 2011 年 12 月
资助金额: 15 万元
19. 项目编号: 78210019
课题名称: 组蛋白甲基转移酶 SMYD1 调控心血管发育的功能和机理研究
项目负责人: 李大力
资助类别: 华东师范大学科研创新基金青年基金
起止年限: 2010 年 1 月至 2011 年 12 月
资助金额: 15 万元
20. 项目编号: 2010045
项目名称: 葫芦素 E 抑制肿瘤血管新生的性质与机理研究
项目负责人: 董艳敏 (博士生)
资助类别: 华东师范大学 2008 年优秀博士研究生培养基金

起止年月：2009-2011

资助金额：1 万元

最新发表文章：

1. Yu W, Qiu Z, Gao N, Wang L, Cui H, Qian Y, Jiang L, Luo J, Yi Z, Lu H, Li D and Liu M. PAK1IP1, a ribosomal stress-induced nucleolar protein, regulates cell proliferation via the p53-MDM2 loop. *Nucleic Acids Res* 2010; (In press) (IF=7.479)
2. Pang X, Yi Z, Zhang J, Lu B, Sung B, Qu W, Aggarwal BB, Liu M. Celastrol suppresses angiogenesis-mediated tumor growth through inhibition of AKT/mammalian target of rapamycin pathway. *Cancer Res.* 2010; 70(5):1951-9. (IF=7.514)
3. Li C, Yang Z, Li Z, Ma Y, Zhang L, Zheng C, Qiu W, Wu X, Wang X, Li H, Tang J, Qian M, Li D, Wang P, Luo J, Liu M. Maslinic acid suppresses osteoclastogenesis and prevents ovariectomy-induced bone loss by regulating RANKL-mediated NF-kappaB and MAPK signaling pathways. *J Bone Miner Res.* 2010; [Epub ahead of print] (IF=6.443)
4. Li C, Yang Z, Zhai C, Qiu W, Li D, Yi Z, Wang L, Qian M, Luo J, Liu M. Maslinic Acid Inhibits Pancreatic Tumor Growth and Potentiates TNF α -induced Apoptosis through regulation of NF-kappaB signaling Pathway. *Mol Cancer.* 2010; 9(1):73. (IF=5.362)
5. Yang Z, Li C, Wang X, Zai C, Wang L, Yi Z, Liu B, Du B, Wu H, Guo X, Liu M, Li D, Luo J. Dauricine induces apoptosis, inhibits proliferation and invasion through inhibiting NF-kappaB signaling pathway in colon cancer cells. *J Cell Physiol.* 2010; 225(1):266-75. (IF=4.313)
6. Dong Y, Lu B, Zhang X, Zhang J, Lai L, Li D, Wu Y, Song Y, Luo J, Pang X, Yi Z, Liu M. Cucurbitacin E, a Tetracyclic Triterpenes Compound from Chinese Medicine, Inhibits Tumor Angiogenesis through VEGFR2 Mediated Jak2/STAT3 Signaling Pathway. *Carcinogenesis.* 2010; [Epub ahead of print]. (IF=4.795)
7. Wang L, Kuang L, Pan X, Liu J, Wang Q, Du B, Li D, Luo J, Liu M, Hou A, Qian M., Isoalvoxanthone inhibits colon cancer cell proliferation, migration and invasion through inactivating Rac1 and AP-1. *Int J Cancer.* 2010; 127(5): 1220-1229. (IF=4.734)
8. Wang J, Jia M, Zhu L, Yuan Z, Li P, Chang C, Luo J, Liu M, Shi T. Systematical detection of significant genes in microarray data by incorporating gene interaction relationship in biological systems. *PLoS One.* 2010; 5(10): e13721. (IF=4.5)
9. Pang X, Zhang L, Wu Y, Lin L, Li J, Qu W, Safe S, Liu M. Methyl 2-cyano-3,11-dioxo-18-olean-1,12-dien-30-oate (CDODA-Me), a derivative of glycyrrhetic acid, functions as a potent angiogenesis inhibitor. *J Pharmacol Exp Ther.* 2010; 335(1):172-9. (IF=4.309)
10. Han H, Du B, Pan X, Liu J, Zhao Q, Lian X, Qian M, Liu M. CADPE Inhibits PMA-Stimulated Gastric Carcinoma Cell Invasion and Matrix Metalloproteinase-9 Expression by FAK/MEK/ERK-Mediated AP-1 Activation. *Mol Cancer Res.* 2010; 8: 1477-1488. (IF=4.162)
11. Du B, Han H, Wang Z, Kuang L, Wang L, Yu, L Wu M, Zhou Z, Qian M. Targeted drug delivery to hepatocarcinoma in vivo by phage-displayed specific binding peptide. *Mol Cancer Res.* 2010; 8(2): 135-144. (IF=4.162)
12. He L, Wu Y, Lin L, Wang J, Wu Y, Chen Y, Yi Z, Liu M, Pang X. Hispidulin, a small flavonoid molecule, suppresses the angiogenesis and growth of human pancreatic cancer by

- targeting vascular endothelial growth factor receptor 2-mediated PI3K/Akt/mTOR signaling pathway. *Cancer Sci.* 2010; [Epub ahead of print] (IF=3.471)
13. 孟娇, 岳苗苗, 韩红辉, 周忠良, 钱旻, 杜冰. 肝癌特异性粘附肽 A54 体外靶向治疗研究. 现代免疫学, 2010; 30 (3) :217-221.
 14. 李金鞠, 任华, 王自强, 钱旻, 杜冰. RIG-I 蛋白 C 端 Helicase 结构域的原核表达、纯化及其多克隆抗体制备. 中国免疫学杂志, 2010; 26 (9)。
 15. 王娟, 叶湘漓, 姜丽, 万璇, 李大力. IGF-1 通过 SRF 结合位点调节 SMYD1 在肌肉细胞中的表达. 中国生物化学与分子生物学报, 2010; (待版)。
 16. 翟春燕, 刘明耀, 罗剑. 小鼠核因子 κ B 受体活化因子配基活性区的克隆、表达及生物活性分析. 生物物理学报, 2010; 26:790-798.
 17. 张立鹏, 李成海, 刘明耀, 罗剑. 构建抑制 NF- κ B 信号通路的药物筛选模型. 激光生物学报, 2010; 19:580-586.
 18. 汪秀, 罗剑. G 蛋白偶联受体信号通路与癌症的关系研究. 中国医学创新, 2010; 7:24-25.

2010 年发表论文 (合作)

19. Zhang Y, Jiang X, Qin X, Ye D, Yi Z, Liu M, Bai O, Liu W, Xie X, Wang Z, Fang J, Chen Y. RKTG inhibits angiogenesis by suppressing MAPK-mediated autocrine VEGF signaling and is downregulated in clear-cell renal cell carcinoma. *Oncogene* 2010; 29(39):5404-15. (IF=7.135)
20. Li X, Lu Y, Sun H, Wang J, Yang J, Zhang H, Fan N, Xu J, Jiang J, Liu R, Li D, Liu M, Ning G. G protein-coupled receptor 48 upregulates estrogen receptor alpha expression via cAMP/PKA signaling in the male reproductive tract. *Development*. 2010; 137(1):151-7. (IF=6.812)
21. Yi T, Tan K, Cho SG, Wang Y, Luo J, Zhang W, Li D, Liu M. Regulation of embryonic kidney branching morphogenesis and glomerular development by KISS1 receptor (GPR54) through NFAT2 and SP1 mediated bmp7 expression. *J Biol Chem*. 2010; 285(23):17811-20. (IF=5.58)
22. Xu Y, Zuo Y, Zhang H, Kang X, Yue F, Yi Z, Liu M, Yeh ET, Chen G, Cheng J. Induction of SENP1 in endothelial cells contributes to hypoxia-driven VEGF expression and angiogenesis. *J Biol Chem*. 2010; [Epub ahead of print] (IF=5.328)
23. Yu L, Feng M, Kim H, Phung Y, Kleiner DE, Gores GJ, Qian M, Wang XW, Ho M.. Mesothelin Expression in Human Cholangiocarcinoma. *Journal of cancer* 2010; 1: 141-149. (IF=4.475)
24. Li C, Qiu W, Yang Z, Luo J, Yang F, Liu M, Xie J, Tang J. Stereoselective synthesis of some methyl substituted steroid hormones and their in vitro cytotoxic activity against human gastric cancer cell line MGC-803. *Steroids*. 2010; 75(12):859-869. (IF=2.588)
25. 宋春梅, 张亮, 梁晟斌, 钱旻, 杜冰, 余亦华, 李建奇. 具有荧光探针的靶向肽/聚(醚-酰胺)制备及其肝癌细胞靶向性能研究. 高分子学报, 2010; July, 7: 892-896 (IF: 0.865)
26. 唐喆伟, 韩红辉, 杜冰, 王群, 钱旻, 李恺. 噬菌体抗体库中筛选抗 GST 单链抗体及其活性鉴定. 现代免疫学, 2010; 30(5): 375-378
27. 顾虹洁, 韩红辉, 杜冰, 钱旻, 王群, 李恺. 抗苏丹红 I 号单抗的制备及用于检测食品中苏丹红含量的酶联免疫方法建立. 现代免疫学, 2010; 30(3): 238-242.

2010 年申请国家发明专利:

1. 孟娇, 岳苗苗, 杜冰, 任华, 钱旻. 肝癌特异性靶向肽 A54 与阿霉素的偶联物及其偶联方法和应用. 中国发明专利, 申请号 201010023034.4
2. 宋春梅, 梁晟斌, 张亮, 常飞, 钱旻, 杜冰. 肝癌靶向肽-多柔比星及合成方法, 中国发明专利, 申请号 201010225488.X
3. 梁晟斌, 宋春梅, 钱旻, 杜冰, 张亮, 常飞, 一种用偶联剂制得的肝癌靶向肽-阿霉素及合成方法, 中国发明专利, 申请号 201010225500.7
4. 宋春梅, 薛海丽, 庄小璐, 钱旻, 杜冰, 等. 含有肝癌靶向肽的聚氧乙烯配体及其合成方法, 中国发明专利, 专利号: ZL200610025766.0

表观遗传学实验室

实验室人员组成:

教授: 翁杰敏

副教授: 李纪文

技术员: 刘雨薇、吴维城、谭燕飞

2007 级博士生: 李 静, 丛 蓉, 刘晓丽

2008 级博士生: 李菁菁, 李丕顺, 张 慧

2008 级硕士生: 吴 静

2009 级博士生: 吴孟, 张楫钦, 时光

2009 级硕士生: 方兰, 崔楠, 占德国, 王荔娜, 褚明月

2010 级博士生: 齐善康, 贾园荟, 高芹芹

2010 级硕士生: 赵茜, 张俊英, 程诗萌, 关文月, 高舒曼, 李茜



翁杰敏课题组 2010 年合影

研究方向及兴趣:

1. 表观遗传调控的分子机制研究

- (1) 组蛋白甲基化是如何建立和去除的。
- (2) 组蛋白化学修饰的信息是如何传递和解读的。
- (3) 组蛋白化学修饰在维持干细胞功能中如何起作用的。

2. 细胞激素受体调控基因表达的分子机制研究

细胞核激素受体在胚胎发育、个体生长和发育、代谢、内分泌调控和癌变等多方面起着重要作用。一般而言, 这些众多的生物学功能主要是通过其对靶基因表达调控而实现的。这方面主要的研究内容包括:

- (1) 核激素受体共激活蛋白(coactivator)的结构功能和作用机制。
- (2) 共阻抑蛋白(corepressor) SMRT/N-CoR 复合体的作用机制和生物学功能。

3. 人工诱导干细胞新方法 with 调控机制研究

全能胚胎干细胞在再生医学和疾病治疗上具有广阔的前景, 然而其应用却受到来源及伦理的制约。我们将研究直接用信使 RNA 转染细胞的方法诱导产生全能干细胞以及关键转录因子在此过程中的作用机制。

研究进展:

1. 组蛋白修饰—去甲基化酶的研究

在过去的一年里, 我们已阶段性完成了对两个组蛋白去甲基化酶(Aof1/LSD2 和 PHF8) 的研究。AOF1 是 Amine Oxidase 家族的一个成员, 该家族成员 LSD1

是最早发现的组蛋白去甲基化酶，LSD1 的发现打破了多年来组蛋白甲基化修饰的非可逆性的思想。我们的研究工作发现与 LSD1 一样，AOF1 也是一个组蛋白 H3K4 去甲基化酶，能特异地去除 K4 一甲基和二甲基，但对 K4 三甲基化没有作用。与 LSD1 不同的是，AOF1 并不与组蛋白去乙酰化酶形成复合物，但仍具有转录阻抑作用，我们还发现 AOF1 的 N-末端 ZF-CW 结构域不仅为 AOF1 组蛋白去甲基化酶活性所必需，而且也与其转录阻抑功能密切相关。这一工作不仅鉴定了一个新的组蛋白去甲基化酶，而且部分揭示了其作用机制，已发表于 *Cell Research* (*Cell Res.* 2010, 20 (3) :276-87)。

对于 Aof 1 来说，已报导的研究表明 Aof 1 敲除小鼠的主要表型是部分母性印迹基因 (maternal imprinting) 如 Mest, Grb10, Zac1 和 Impact 的缺陷。印迹基因是一类依据父本和母本来源不同而显示单位点表达 (父本或母本) 的等位基因。目前的研究表明造成这种等位基因差异表达的分子机制之一是父本和母本 DNA 差异性甲基化。基于 Aof1 的敲除小鼠的表型性状，我们研究了 Aof1 可能与 DNA 甲基化的关系，发现 Aof1 与 DNA De Novo 甲基化酶 Dnmt3a 和 Dnmt3b 有相互作用，但与维持性 DNA 甲基化酶 Dnmt1 没有相互作用。此外，我们通过蛋白质分离纯化发现 Aof1 与一个 polycomb 蛋白 Asx12 有相互作用，并用免疫共沉淀和细胞内共定位的方法证明了 Aof1 与 Asx12 的相互作用。上述实验结果说明 Aof1 很可能通过与 Asx12 的相互作用而定位至母本印迹基因上，并通过招募 Dnmt3a/3b 而实现印迹基因的 DNA 甲基化；而由于 Aof1 主要是在卵细胞中高表达，在精母细胞中表达较低，因此在父本基因组上的等位基因不会通过这一途径建立 DNA 甲基化。目前我们正在围绕这一假说进行不同的实验。

PHF8 基因编码一个包含有 PHD 结构域的 JMJC 家族蛋白。JMJC 结构域是另一类组蛋白去甲基化酶的催化中心，人类 PHF8 是一个定位于 X 染色体的基因，近年来遗传学分析表明 PHF8 基因突变导致智力低下并伴随腭裂 (cleft palate)。我们用体外和体内的方法证明了 PHF8 是一个组蛋白去甲基化酶，能特异去除 H3K9 一甲基和二甲基以及 H3K4 一甲基，二甲基和三甲基，尤为重要的是，我们发现在病人中鉴定到的一个 PHF8 点突变 (F279S) 丧失了组蛋白去甲基化酶活性，这表明 PHF8 组蛋白去甲基酶活性的丧失与疾病的发生密切相关。在分子机制方面，我们发现 PHF8 是核激素受体 RAR 的转录共激活因子，RNA 干扰降低在小鼠 P19 细胞中 PHF8 的水平可抑制 RA (维甲酸) 诱导的 P19 细胞向神经细胞的分化；过表达 PHF8 则可促进 P19 细胞向神经细胞的分化，而过表达去甲基化酶缺陷的突变体则没有作用。这一工作不仅确定了 PHF8 是一个组蛋白去甲基化酶，而且建立了其去甲基化酶活性与神经分化的相关性，这一成果已在 *Cell Research* (*Cell Res.* 2010, 20 (8) :908-18) 上发表。

在上述工作的基础上，我们希望进一步探讨 PHF8 调控组蛋白修饰和神经发育的分子机制。我们发现 PHF8 负向调控胚胎干细胞因子 Oct4，并且该调控能力与其去甲基化酶活性相关，我们正在与中科院生化细胞所陈德桂组合作，构建 PHF8 条件性敲除小鼠模型，以期进一步研究去甲基化酶 PHF8 的生理功能和作用机制。

同时，我们也研究了 ICBP90/UHRF1 特异识别 H3K9 甲基化组蛋白和 DNA 甲基化的进化起源。ICBP90/UHRF1 是目前哺乳动物细胞中所知的唯一一个既能特异结合甲基化 H3 和甲基化 CpG 的蛋白。我们的初步结果表明通过结合 K9 甲基化或甲基化 DNA，ICBP90 能有效定位到异质染色体上，并在异质染色体的形成与维持中起重要作用。

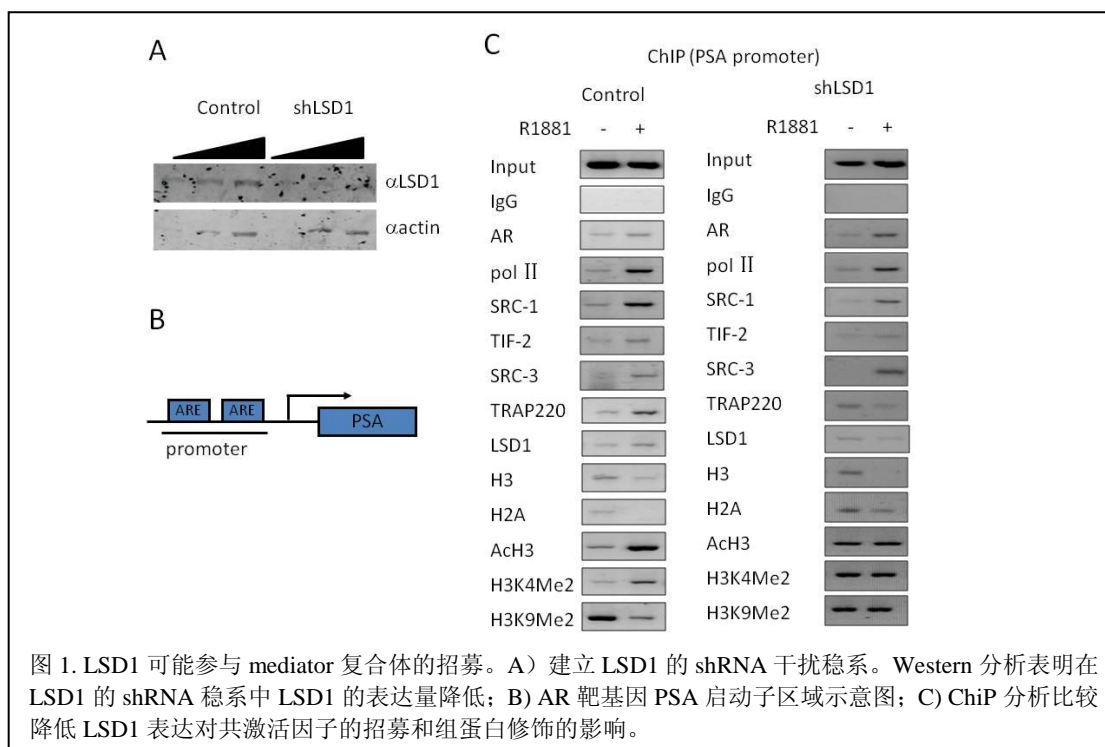
2. 组蛋白修饰—雄性激素受体基因表达调控中的作用与机制

雄性激素通过作用于雄性激素受体 (Androgen Receptor, AR) 在男性的生殖发育、更年期变化、衰老和前列腺癌的发生发展中起重要作用。作为细胞核激素受体的一个成员，AR 属于受激素调控的转录因子，近年来的研究表明 AR 通过招募不同转录调控蛋白，特别是组蛋白修饰与去修饰酶，来改变染色质的结构功能，从而实现其对靶基因的转录活性的调控。因此，研究 AR 转录调控蛋白对深入了解 AR 的作用机制和通过干预 AR 的活性治疗男性更年期疾病和前列腺癌有重大意义。我们实验室和其他实验室之前报道了组蛋白去甲基化酶 LSD1 和精氨酸甲基转移酶 CARM1 都是 AR 的转录共激活因子，但其具体的分子机制还不够清楚。我们近期的研究发现了 LSD1 调控 AR 靶基因的转录活性的一个新的机制；此外，我们发现 CARM1 介导的组蛋白精氨酸甲基化则能促进转录抑制因子 HDAC 复合体从染色质上的解离，该作用很可能间接地促进 AR 转录活性的提高。虽然这两个研究工作都还没有完成，但我们相信进一步的研究工作有望揭示 LSD1 和 CARM1 这两个转录共激活因子调控 AR 转录活性的新的分子机制。

1) LSD1 去甲基化酶调控 AR 转录活性的分子机制

有证据表明胺基氧化酶家族的组蛋白去甲基化酶 LSD1 参与雄性激素受体调控的转录激活过程，而且它们的异常表达与前列腺癌的发生发展相关，但其作用的分子机制还不太清楚。我们用慢病毒载体将去甲基化酶 LSD1 的 shRNA 质粒转入前列腺癌 LNCaP 细胞中，得到稳定降低 LSD1 表达的细胞系。通过用反转录聚合酶链反应实验和染色体免疫共沉淀实验，我们发现降低 LSD1 表达能抑制雄性激素调控的下游基因(例如 PSA 和 NKX3.1)的表达；与以前的报道相一致，我们发现降低 LSD1 的表达导致组蛋白 H3K9me2 修饰增高，表明 LSD1 直接或间接地参与了 H3K9me2 的去甲基化。此外，我们还发现降低 LSD1 的表达不影响染色体重塑的发生，而且对雄性激素受体与其靶基因上游的雄性激素受体应答元件的识别

和结合、雄性激素受体对 RNA 聚合酶 II、以及共激活因子 SRC 家族 (SRC-1, TIF2, SRC-3) 等的招募也没有很明显的影 响。但有意义的是, 我们发现降低 LSD1 的表达显著地抑制了雄性激素受体对介质蛋白 TRAP220 (Mediator 复合体成员) 在转录激活过程中的招募, 表明 LSD1 可能还通过控制对 Mediator 复合体的招募来影响雄性激素受体对转录的调控 (见图 1)。



2) 精氨酸甲基转移酶 CARM1 调控转录的分子机制

精氨酸甲基转移酶 PRMT4 (Protein Arginine Methyltransferase 4) 又称为 CARM1 (Coactivator-Associated Arginine Methyltransferase 1), 它催化组蛋白 H3 的 N 端 2、17 和 26 号位, C 端 128、129、131、134 号位以及 H2A 上的精氨酸甲基化。其中 Arg-17 和 Arg-26 是该酶的主要催化位点并影响基因的转录。CARM1 在细胞核受体 (NR) 介导的转录激活中起转录共激活因子 (coactivator) 的作用。在激素的刺激下, 首先 NR 与 p160 家族共激活因子直接结合, 同时通过 p160 招募 PRMT1、CBP/p300 和 CARM1 等染色质修饰酶类共激活因子, 这些共激活因子能够通过组蛋白修饰协调促进 AR 转录活性, 比如 PRMT1 对 H4R3 位点的甲基化修饰促进了 CBP/p300 对 H3K14 的乙酰化, 进而促进了 CARM1 对 H3R17 和 H3R26 的甲基化修饰, 但 H3R17 和 H3R26 的甲基化修饰如何促进 AR 转录活性则还没有相关报道。此外 CARM1 还能通过另一途径, 即结合转录重塑复合物 SWI/SNF (chromatin remodeling complexes), 增强其 ATP 酶的活性, 从而激活基因的转录。

基于 CARM1 介导的 H3R17 和 H3R26 甲基化如何促进基因转录的具体机制目前还尚不清楚,我们对这一问题进行了一系列的研究。根据组蛋白密码假说, H3R17 和 H3R26 甲基化修饰的转录功能很可能由能特异识别甲基化的 H3R17 和 H3R26 的蛋白质介导。为了分离鉴定这一类型的密码识别蛋白,我们分别合成了不含修饰的或包含 H3R17me, H3R26me, H3R17me+H3R26me 以及含乙酰化修饰的组蛋白 H3 N-端多肽(如图 2 和图 3 所示),这些多肽在 C-端都偶联一个生物素(Biotin),以便将多肽固定到 Streptavidin beads 上进行 HeLa 细胞核抽提液的亲和分离纯化(Pull-down)。我们实验发现,当 H3 多肽的 R17 和 R26 两个位点的精氨酸甲基化后,多肽结合蛋白的能力显著降低,经质谱分析,降低的蛋白有 MTA1、TIF1 α 、TIF1 γ 等转录共抑制因子,并通过放射自显影和 Western blot 得到验证。根据这一结果我们推测 CARM1 促进基因转录很可能是通过降低转录共抑制因子与组蛋白结合来实现的。

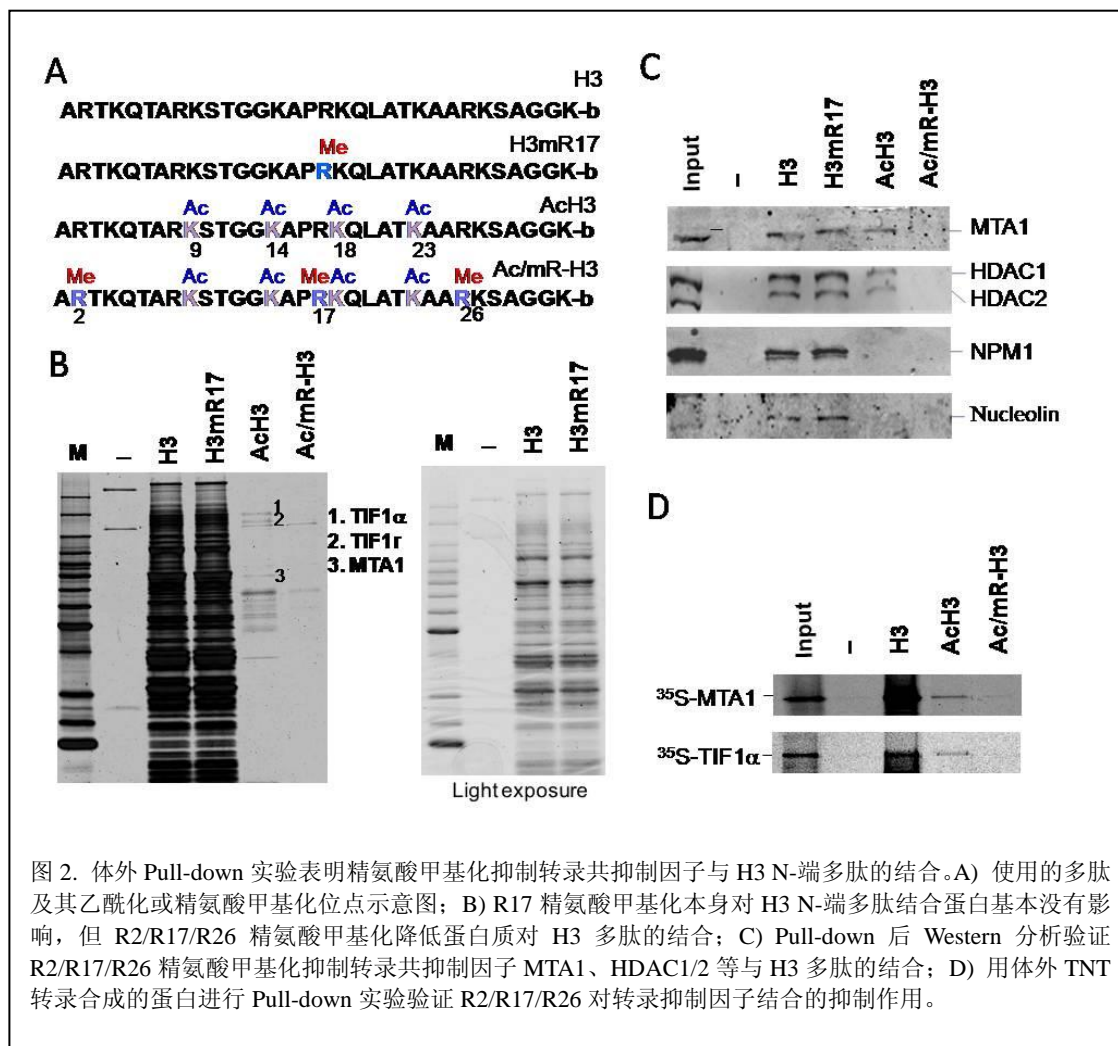


图 2. 体外 Pull-down 实验表明精氨酸甲基化抑制转录共抑制因子与 H3 N-端多肽的结合。A) 使用的多肽及其乙酰化或精氨酸甲基化位点示意图; B) R17 精氨酸甲基化本身对 H3 N-端多肽结合蛋白基本没有影响,但 R2/R17/R26 精氨酸甲基化降低蛋白质对 H3 多肽的结合; C) Pull-down 后 Western 分析验证 R2/R17/R26 精氨酸甲基化抑制转录共抑制因子 MTA1、HDAC1/2 等与 H3 多肽的结合; D) 用体外 TNT 转录合成的蛋白进行 Pull-down 实验验证 R2/R17/R26 对转录抑制因子结合的抑制作用。

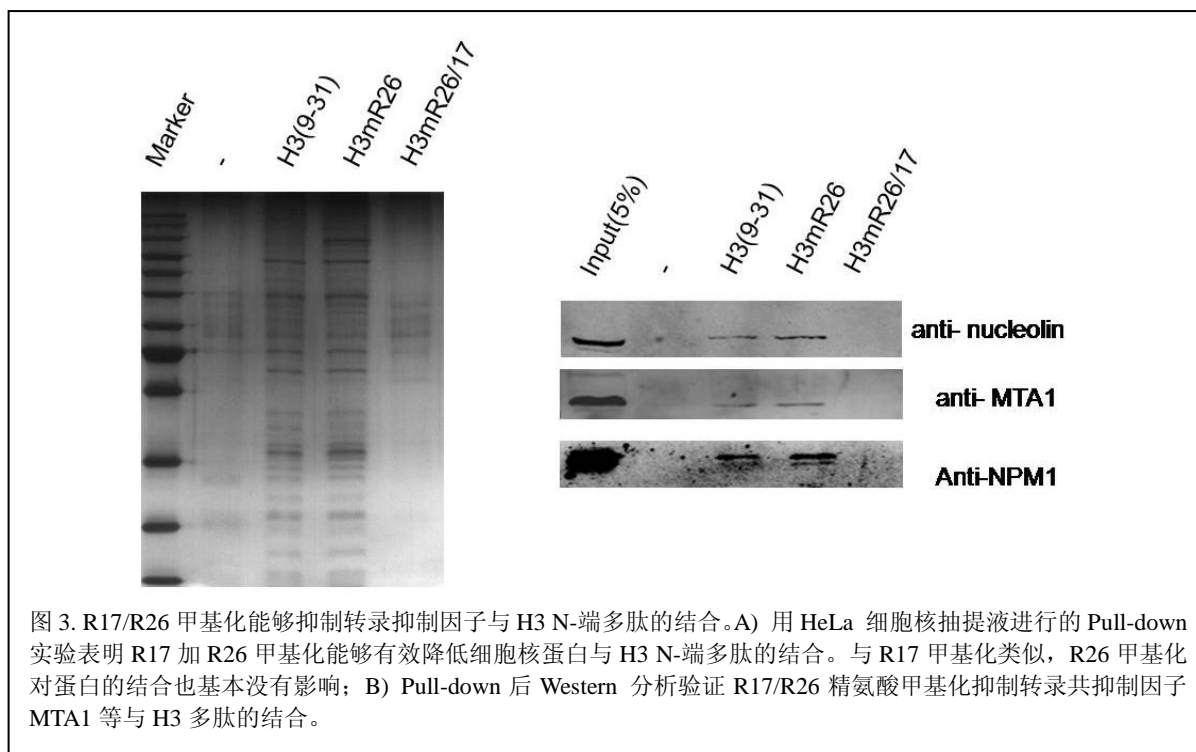


图 3. R17/R26 甲基化能够抑制转录抑制因子与 H3 N-端多肽的结合。A) 用 HeLa 细胞核抽提液进行的 Pull-down 实验表明 R17 加 R26 甲基化能够有效降低细胞核蛋白与 H3 N-端多肽的结合。与 R17 甲基化类似, R26 甲基化对蛋白的结合也基本没有影响; B) Pull-down 后 Western 分析验证 R17/R26 精氨酸甲基化抑制转录共抑制因子 MTA1 等与 H3 多肽的结合。

在人工诱导干细胞方面, 我们还刚刚起步, 正尝试利用四种诱导因子 oct4, sox2, c-myc 和 klf4 的信使 RNA 直接导入细胞诱导多能干细胞的方法, 取得了一些初步的结果。

在研项目:

- 项目编号: 2009CB918402
 课题名称: 蛋白质翻译后修饰和动态相互作用的机制与效应研究
 课题负责人: 李晓涛
 课题参与人: 翁杰敏 (子课题 200 万)
 资助部门: 科技部
 起止年限: 2009 年 1 月 1 日至 2013 年 12 月 31 日
 资助金额 (万元): 690 万元
- 项目编号: 2009CB825601
 课题名称: 组蛋白修饰的调节与功能
 课题负责人: 吕红 (复旦大学)
 课题参与人: 李纪文 (子课题 100 万)
 资助部门: 科技部
 起止年限: 2009 年 1 月 1 日至 2013 年 12 月 31 日
- 项目批准号: 30871381
 项目名称: ICBP90 特异识别组蛋白 H3K9 甲基化和 DNA 甲基化的分子机制研究
 项目负责人: 翁杰敏
 资助部门: 国家自然科学基金
 起止年限: 2009 年 1 月至 2011 年 12 月

资助金额（万元）：36 万元

4. 项目编号：2010CB944903
项目名称：胚胎干细胞中组蛋白修饰、DNA 甲基化和核小体定位的互动机制
项目负责人：翁杰敏
资助类别：科技部 973 项目
起止年限：2010 年 1 月 1 日至 2014 年 12 月 31 日
资助金额：620 万元
5. 项目编号：90919025
项目名称：胚胎干细胞组蛋白密码识别蛋白的分离鉴定和功能研究
项目负责人：翁杰敏
资助类别：国家自然科学基金重点项目
起止年限：2009 年 1 月至 2012 年 12 月
资助金额：200 万元
6. 项目编号：30971640
项目名称：SUMO 修饰抑制基因表达的分子机制研究
项目负责人：李纪文
资助类别：国家自然科学基金委面上项目
起止年限：2010 年 1 月至 2012 年 12 月
资助金额：30 万元
7. 项目编号：09PJ1404200
项目名称：胚胎干细胞组蛋白密码识别蛋白的鉴定与功能研究
项目负责人：翁杰敏
资助类别：上海市科委浦江人才计划
起止年限：2009 年 7 月至 2011 年 7 月
资助金额：25 万元
8. 项目编号：09DJ1400400
项目名称：男性更年期性腺轴功能减退及相关疾病发生机制和诊疗的研究
项目负责人：翁杰敏
资助类别：上海市科委科技项目
起止年限：2009 年 7 月至 2012 年 6 月
资助金额：25 万元

最新发表文章：

1. Karagianni P, Amazit L, Qin J, **Wong J**. ICBP90, a novel methyl K9 H3 binding protein linking protein ubiquitination with heterochromatin formation. *Mol Cell Biol.* 2008; 28(2):705-17
2. Ishii S, Kurasawa Y, **Wong J**, Yu-Lee LY. Histone deacetylase 3 localizes to the mitotic spindle and is required for kinetochore-microtubule attachment. *PNAS* 2008; 105(11):4179-84.
3. Liang J, Wan M, Zhang Y, Gu P, Xin H, Jung SY, Qin J, **Wong J**, Cooney AJ, Liu D, and Songyang Z. Nanog and Oct4 associate with unique transcriptional repression complexes in embryonic stem cells. *Nature Cell Biology.* 2008; 10(6):731-739.

4. Fu j, Jiang J, Li J, Wang S, Shi G, Feng Q, White E, Qin J and **Wong J**. The deleted in breast cancer 1 (DBC-1): A novel AR coactivator that promotes AR DNA binding activity. *J Biol Chem* 2009; 284(11):6832-6840.
5. Chan D, Wang Y, Wu M, **Wong J**, Qin J and Zhao Y. Unbiased proteomic screen for binding proteins to modified lysines on histone H3. *Proteomics* 2009; 9(9):2343-54.
6. Yang Z, Jiang J, Stewart MD, Li J, Zhang Y and **Wong J**. AOF1 is a histone H3K4 demethylase possessing demethylase-independent repression activity. *Cell Research* 2010; 20(3):276-87.
7. Qiu J, Shi G, Jia Y, Li J, Wu M, Li J, Dong S and **Wong J**. The X-linked mental retardation gene PHF8 is a histone demethylase involved in neuron differentiation. *Cell Research* 2010; 20(8):908-18.
8. Fu J, Qin L, He T, Qin J, Hong J, **Wong J**, Liao L, Xu J. The TWIST/Mi2/NuRD protein complex and its essential role in cancer metastasis. *Cell Research* 2010; 20(8):1-15.

蛋白质降解研究实验室

实验室人员组成:

教授: 李晓涛

讲师: 党永岩, 张变红

技术员: 刘海霞

2008 级博士生: 刘江, 王卓

2008 级硕士生: 周萍, 吴燕,
何静, 王广强, 曾珏

2009 级博士生: 吕映晴, 刘爽,
王莹, 赵登攀

2009 级硕士生: 计磊, 郭琳洁,
杨园园, 周星莉, 王岩

2010 级博士生: 李磊, 王露

2010 级硕士生: 左娣, 魏海滨, 周莉, 周青霞



李晓涛课题组 2010 年合影

研究方向及兴趣:

1. 蛋白酶体激活因子 REGgamma 介导蛋白质降解的机制: 将重点研究 REGgamma 介导的非泛素倚赖的蛋白质降解机制; 解析 REGgamma 蛋白酶体的细胞内复合体以及动态变化规律。
2. REGgamma 的生理功能: 目前研究已发现 REGgamma 蛋白酶体在正常细胞中参与细胞周期调控, 对生殖、发育以及神经系统等多方面起着重要的调节作用。实验室以小鼠为模式生物, 正展开 REGgamma 蛋白酶体生理功能的系列研究。
3. REGgamma 与肿瘤以及其他人类疾病的关系: REGgamma 在多种人类恶性肿瘤中都发现过表达。本实验室在小鼠模型中首次证明了 REGgamma 与肿瘤的相关性。我们将继续深入研究 REGgamma 在不同恶性肿瘤中的作用机制。本实验室同时还研究 REGgamma 与雄性生殖能力低下, 神经退行性疾病的关系。
4. 发现 REGgamma 对 p53 亚型的选择性作用: 已知 p53 亚型在特殊肿瘤发生发展过程中起关键性作用。目前已初步阐明相关分子机制。
5. REGγ 类泛素 (SUMO) 化等翻译后修饰的课题取得进展: 证明了 SUMO2, 3 对 REGγ 的类泛素化作用、发现了 REGγ 乙酰化、磷酸化等修饰对该蛋白酶体激活因子功能的影响。
6. 经酵母双杂交体系, 已发现一系列 REGgamma 结合蛋白, 有望开拓 REGgamma

研究的新领域。

7. REGgamma 转录调控: 通过 REGgamma-Luciferase reporter assay, 目前已发现 REGgamma 转录受到重要信号通路的调控; 与下游/靶蛋白之间形成复杂的网络调控体系。

8. REGgamma 基因敲出模式动物中, REGgamma 对中枢神经系统中重要神经元功能影响的机制研究已取得初步进展。

研究进展:

1. 发现蛋白酶体激活因子REG γ 调节p53蛋白泛素化与降解以及在肿瘤发生发展中的作用

REG γ (又称PA28 γ , Psme3, ki antigen) 介导蛋白酶体通路的另一个重要蛋白质降解途径。本子课题负责人李晓涛在前期工作中已证实该蛋白可以选择性降解完整的大分子底物如SRC-3, p21等; REG γ 显著加强p53与HDM2蛋白间的相互作用, 促进p53蛋白泛素化与降解(见图1), 减弱p53蛋白的四聚体化, 从而进一步促进REG γ 介导的p53蛋白的出核并减弱其在转录中的作用。通过敲除REG γ 基因使得细胞在受到细胞毒药物诱导后更容易发生凋亡, 也证实了REG γ 在调控p53蛋白上的作用。最后, 我们证实了REG γ 在体内对肿瘤发生的重要作用(见图2), 从而证明了REG γ 介导的p53蛋白降解的生理学意义。部分研究成果已于2009年在美国Keystone Symposium-Emerging Themes in Tumor Supressors参加大会发言。目前论文已被JCS接受。

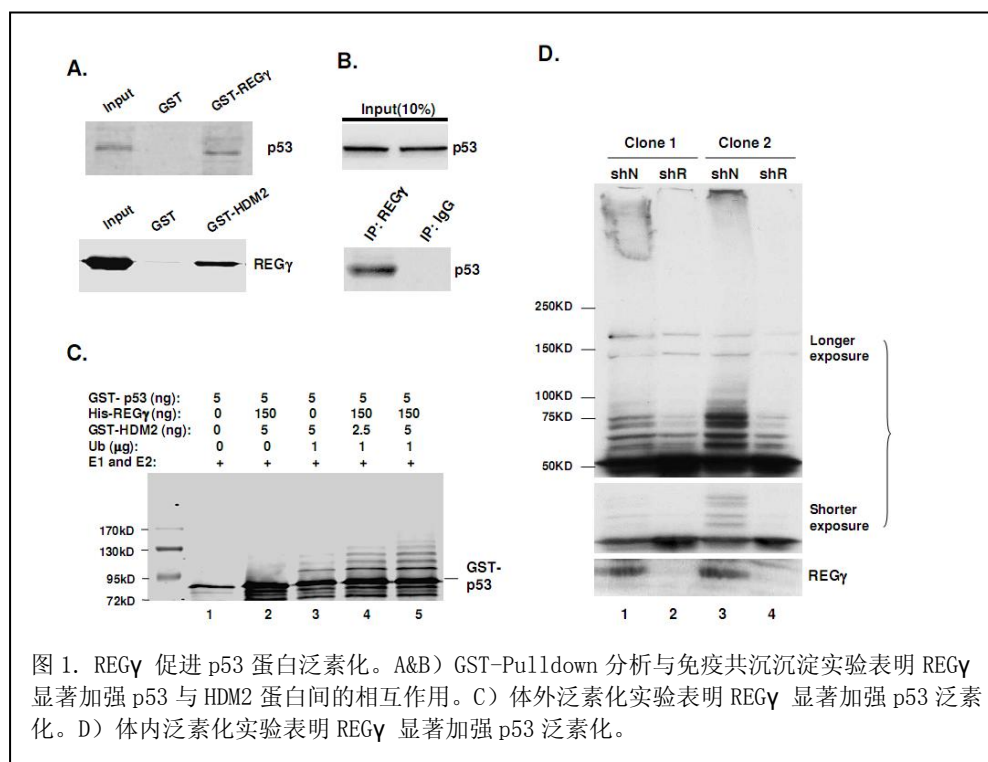
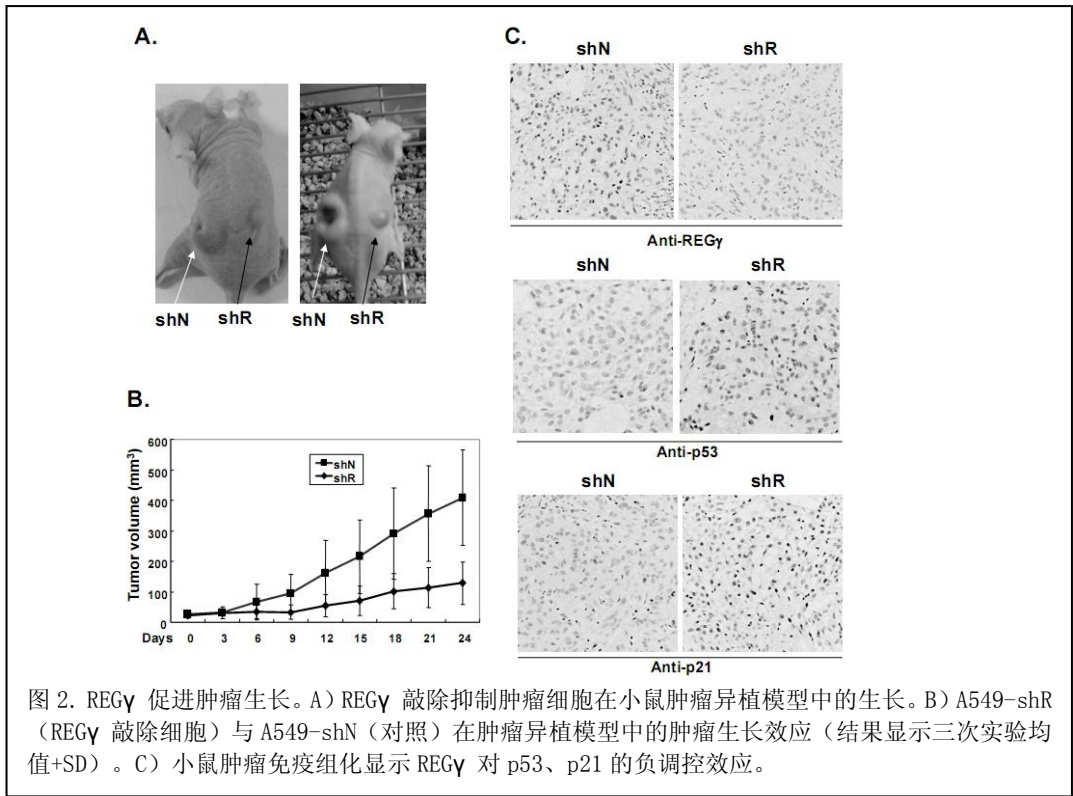
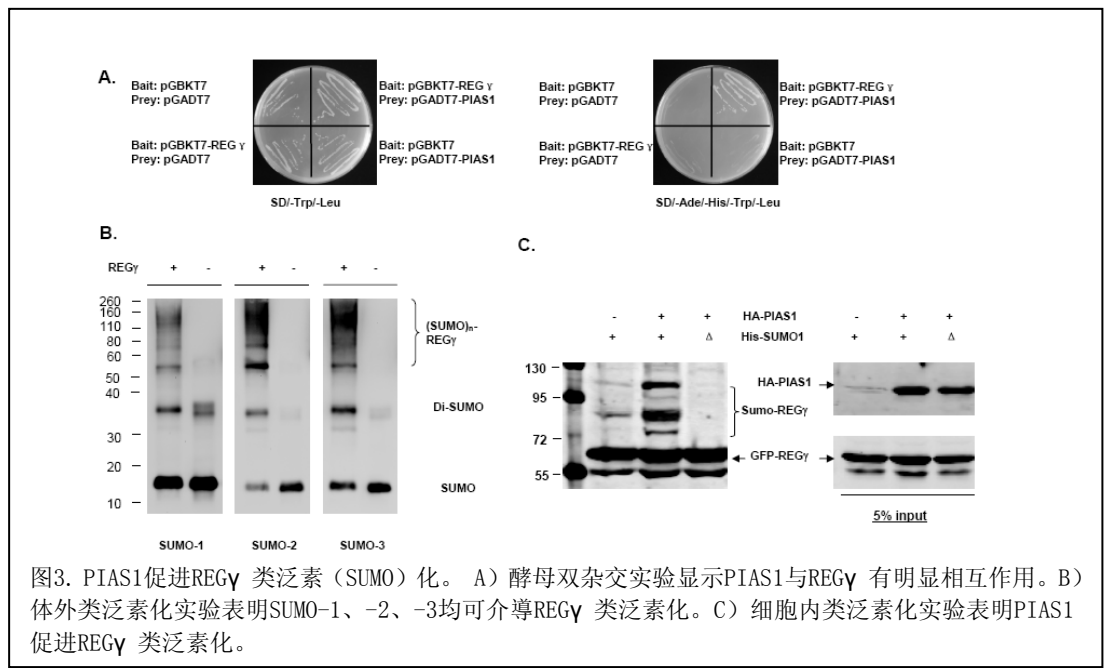


图1. REG γ 促进 p53 蛋白泛素化。A&B) GST-Pull-down 分析与免疫共沉淀实验表明 REG γ 显著加强 p53 与 HDM2 蛋白间的相互作用。C) 体外泛素化实验表明 REG γ 显著加强 p53 泛素化。D) 体内泛素化实验表明 REG γ 显著加强 p53 泛素化。



2. 发现蛋白酶体激活因子REG γ 的类泛素化修饰及新靶标

REG γ 类泛素 (SUMO) 化课题取得重要进展。结合生物信息学手段, 发现6个REG γ 可类泛素位点。经酵母双杂交发现一与REG γ 有明显相互作用的E3连接酶。细胞内及细胞外泛素化实验证明了SUMO2, 3的类泛素化作用 (见图3)。应用SENP敲出MEF细胞发现REG γ 类泛素化影响其蛋白质稳定性, 明显增加REG γ 的



细胞质分布。类泛素化修饰增加REG γ 降解p21功能。

泛素连接酶Smurf1参与调节许多重要蛋白质的稳定性,而其自身蛋白质降解的调控还很不清楚。在以Smurf1为诱饵的酵母双杂交筛选中我们鉴定到Smurf1新的结合分子——蛋白酶体激活因子REG γ 。通过体内、体外结合实验我们确证了Smurf1与REG γ 的相互作用;而且,过表达REG γ 降低内源Smurf1蛋白水平而REG γ 缺失时Smurf1表达升高。进一步我们发现REG γ 对Smurf1的负调控效应依赖REG γ 对蛋白酶体的激活作用而不依赖Smurf1介导的自身泛素化修饰。体外水解实验直接证明了REG γ 以泛素、ATP不依赖的方式促进Smurf1蛋白酶体降解。此外,REG γ 还特异性调节Smurf2的蛋白稳定性。因此,我们首次指出Smurf1具有泛素依赖和不依赖两条降解途径,建立了HECT类泛素连接酶与蛋白酶体之间的关联。

3. 发现 REG γ 敲除小鼠在神经系统的新表型

以 REG γ 敲除小鼠为研究对象,较全面地分析了其在自发活动量、运动和协调能力、空间记忆能力、焦虑样行为和精神分裂症样行为方面的表型(见图4),同时分析了 REG γ 敲除小鼠大脑不同部位的一些基因表达水平变化,为进一步探讨 REG γ 降解途径在中枢神经系统中的作用打下了坚实的基础。通过对 REG γ 敲除小鼠的繁育和外观形态学鉴定,行为学分析以及分子生物学分析,我们发现 REG γ 敲除小鼠大脑的形态学结构未发生明显改变。通过多种行为学测试,发现 REG γ 敲除小鼠自发活动量增加,刻板样运动的次数、时间等显著增加;在运动及协调能力上未发生改变;在空间记忆能力上未发生明显改变;在焦虑情绪方面未发生改变;在与精神分裂样症状相关的前脉冲抑制能力和做窝能力上 REG γ 敲除小鼠有明显下降。通过这一系列行为学测试,提示 REG γ 敲除小鼠具有类似精神分裂症的表型。分子机制可能与 REG γ 对 p53 调控或对 Smurf2 降解有关。

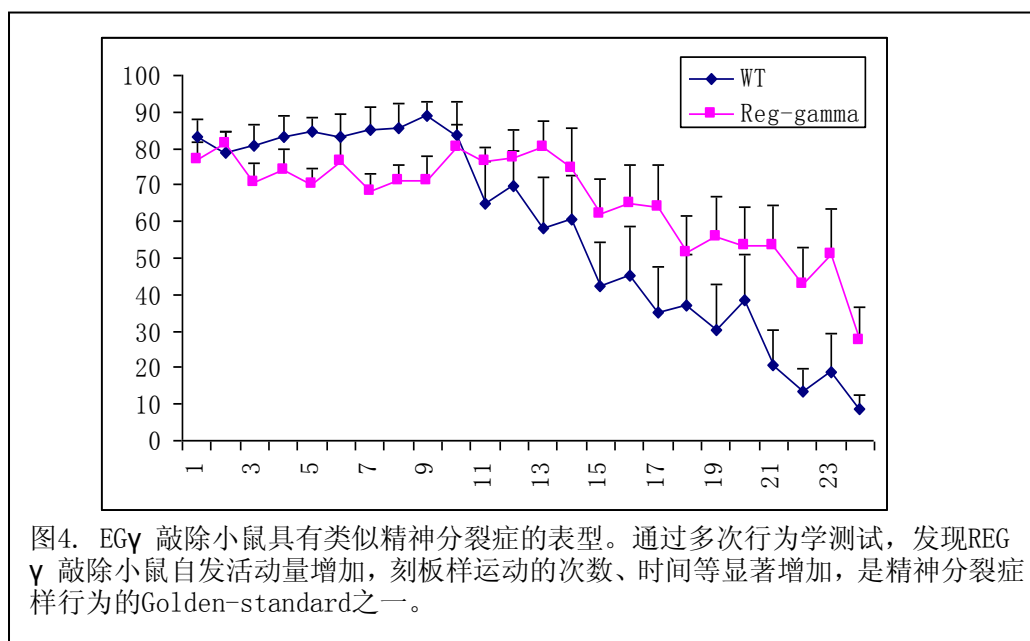


图4. EG γ 敲除小鼠具有类似精神分裂症的表型。通过多次行为学测试,发现REG γ 敲除小鼠自发活动量增加,刻板样运动的次数、时间等显著增加,是精神分裂症样行为的Golden-standard之一。

已结题项目:

1. 项目编号: 30870503
项目名称: REG γ 介导 p53 蛋白质修饰与调节机制及其病理生理意义
项目负责人: 李晓涛
资助类别: 上海市教育委员会
起止年限: 2009 年 1 月至 2010 年 12 月
2. 项目编号: 08PJ14047
课题名称: REG γ 介导的蛋白质降解机理及其病理生理意义
课题负责人: 李晓涛
资助部门: 上海市科委
起止年限: 2008 年 8 月至 2010 年 8 月

在研项目:

3. 项目编号: 2009CB918402
课题名称: 蛋白质翻译后修饰和动态相互作用的机制与效应研究
课题负责人: 李晓涛
资助部门: 科技部
起止年限: 2009 年 1 月 1 日至 2013 年 12 月 31 日
资助金额 (万元): 692 万元
4. 项目批准号: 30870503
项目名称: REG γ 介导 p53 蛋白质降解机理及其病理生理意义
项目负责人: 李晓涛
资助部门: 国家自然科学基金
起止年限: 2009 年 1 月至 2011 年 12 月
资助金额 (万元): 32 万元
5. 项目编号: 30811120435
项目名称: 蛋白媒体激活物 REG γ 在病毒性心肌炎发病机制中的作用
项目负责人: 李晓涛
资助类别: 国家自然科学基金委员会 (NSFC)、加拿大卫生研究院 (CIHR)
起止年限: 2009 年 1 月至 2011 年 12 月
资助金额 (万元): 45 万元

2010 年新获得项目:

6. 项目批准号: 81071657
项目名称: REG γ 动物肿瘤模型的建立与研究
项目负责人: 李晓涛
资助部门: 国家自然科学基金
起止年限: 2010 年 9 月至 2013 年 8 月
资助金额 (万元): 40 万元
7. 项目批准号: 10JC1404200
项目名称: REG γ 调控蛋白质修饰以及肿瘤发生发展中的机制研究

项目负责人：李晓涛
 资助部门：上海市科委
 起止年限：2010年9月至2012年8月
 资助金额（万元）：30万元

8. 项目批准号：2011CB504200
 项目名称：恶性肿瘤发生、发展的细胞表观遗传机制
 项目负责人：李晓涛
 资助部门：科技部
 起止年限：2011年1月至2015年12月
 资助金额（万元）：180万元

最新发表文章：（*通讯作者）

1. Mao I, Liu J, Li X *, Luo H. REGgamma, a proteasome activator and beyond? *Cell Mol Life Sci.* 2008; 65(24):3971-80.
2. Tian M, Xiaoyi W, Li X, Guosheng R. Proteasomes reactivator REGgamma enhances oncogenicity of MDA-MB-231 cell line via promoting cell proliferation and inhibiting apoptosis. *Cell Mol Biol* (Noisy-le-grand). 2009; 55 Suppl:OL1121-31.
3. Yu G, Zhao Y, He J, Lonard DM, Mao CA, Wang G, Li M, Li X *. Comparative analysis of REG{gamma} expression in mouse and human tissues. *J Mol Cell Biol.* 2010; 2 (4):192-8.
4. Gao G, Wong J, Zhang J, Mao I, Shrivah J, Wu Y, Xiao A, Li X, Luo H. Proteasome activator REGgamma enhances coxsackieviral infection by facilitating p53 degradation. *J Virol.* 2010; 84(21):11056-66.
5. Liu J, Yu G, Zhao Y, Zhao D, Wang Y, Wang L, Liu J, Li L, Zeng Y, Dang Y, Wang C, Gao G, Long W, Lonard D, Qiao S, Tsai M, Luo H, Li X. EG γ modulates p53 activity by regulating its cellular localization. *J. Cell Science* 2010; 123 (23):4076-84. (IF =6.247)
6. Wu Y, Wang L, Zhou P, Wang G, Zeng Y, Wang Y, Liu J, Zhang B, Liu S, Luo H, Li X* Regulation of REG γ cellular distribution and function by SUMO modification. *Cell Research* 2010; (In press) (IF = 8.151)
7. Shen J, Zhang S, Li Y, Zhang W, Chen J, Zhang M, Wang T, Jiang L, Zou X, Wong J, Li X, Cui Y, Wang C. P14ARF inhibits the functions of adenovirus E1A oncoprotein. *Biochemical Journal* 2010; DOI: 10.1042/BJ20101163. (In press) (IF = 5.52)

分子肿瘤学实验室

实验室人员组成:

教授: 王传贵

讲师: 张胜萍

技术员: 贺贝

2008 级硕士生: 方晶晶, 高晓静, 吕雅, 沈佳, 王婷, 徐晓红, 邹秀群

2009 级博士生: 董淑娴, 胡美纯

2009 级硕士生: 高璇, 江玲, 范广建, 单佩佩, 孙莲慧

2010 级博士生: 胡晨

2010 级硕士生: 马琳, 肖文贞, 郑怡, 胡伟伟, 周灿



王传贵课题组合影

研究方向及兴趣:

本实验室主要研究肿瘤发生、发展过程中重要蛋白质功能的分子基础研究,发现肿瘤特异性信号分子靶点,为新药筛选与研究奠定理论基础。近期内将深入探索重要功能蛋白质翻译后修饰(如乙酰化/去乙酰化、泛素化、甲基化/去甲基化、SUMO 化、磷酸化/去磷酸化等)鉴定和细胞定位,翻译后修饰的发生、调节机制及其生理、病理意义。主要研究内容有:

1. SirT1 参与的肿瘤细胞信号网络研究

在若干年前就已经知道人类组蛋白去乙酰化酶 SirT1 的同源基因 Sir2 能够延长酵母、线虫、果蝇的寿命,因此 SirT1 与人类寿命关系的研究倍受关注。最近的研究发现 SirT1 通过与 p53, FOXOs, NF- κ B, Ku70, PGC-1 α , p300 等蛋白结合,直接参与 DNA 损伤修复、抑制细胞凋亡、抵抗氧化逆境以及细胞生长调节。我们前期的研究表明:① SirT1 在转录水平受 E2F1 调节;② SirT1 与 E2F1 结合并将低 E2F1 乙酰化水平,抑制 E2F1 转录活性对细胞凋亡的诱导;③ SirT1 有助于提高肿瘤细胞对 Etoposide 的耐药性。因此, SirT1 正在成为一个新的抗肿瘤药物研究靶点。最近我们研究发现 SirT1 蛋白有明显的翻译后修饰。因此我们将系统研究 SirT1 蛋白翻译后修饰位点,分析 SirT1 蛋白翻译后修饰的发生机理及其与肿瘤发生、发展和耐药性的关系,明确 SirT1 在肿瘤发生中参与细胞信号转导调节。

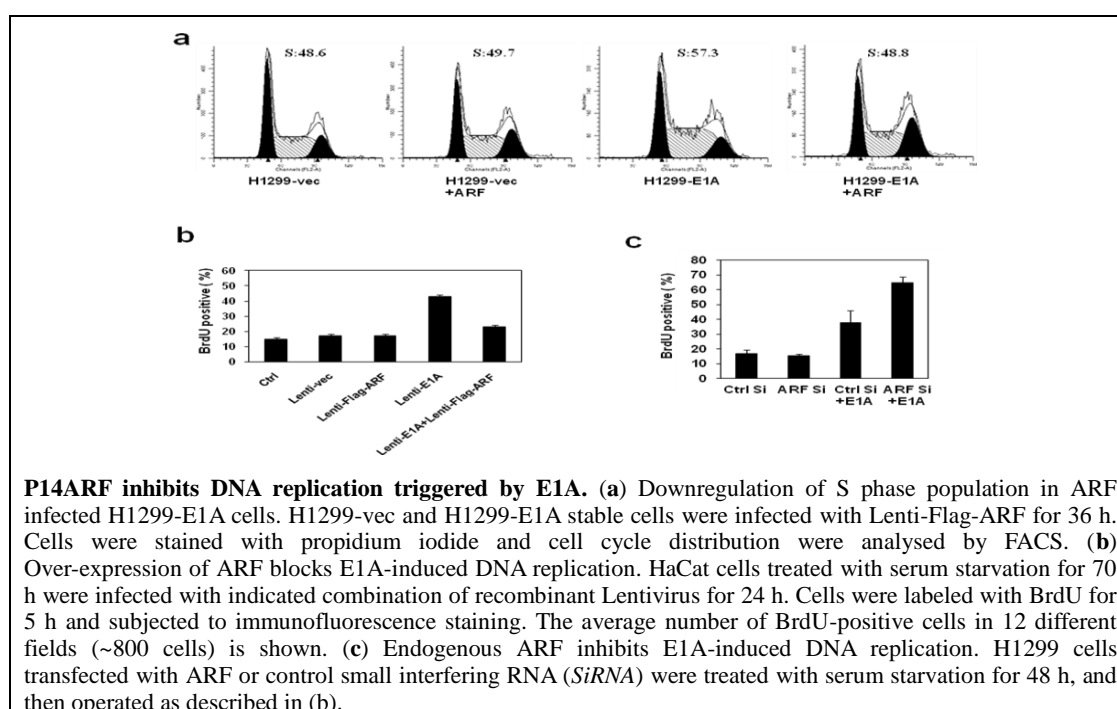
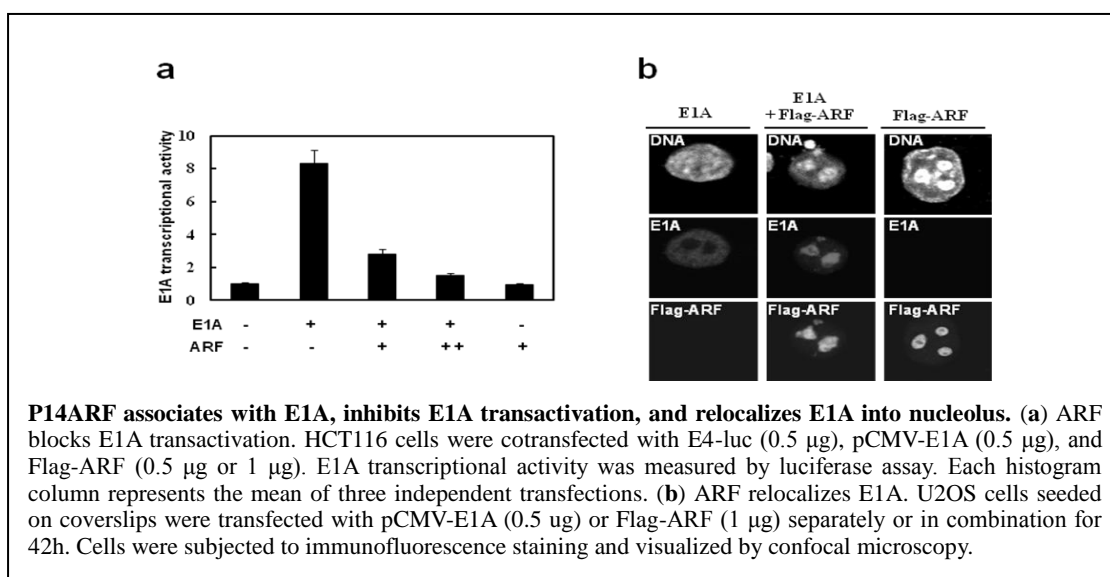
2. KAP1 在肿瘤细胞凋亡信号网络中的作用研究

KAP-1 是一种转录中介因子,在诸多转录调控复合体中起桥梁作用。KAP-1

通过参与形成具有组蛋白甲基化酶或组蛋白去乙酰化酶活性的复合体，在精细胞发育、胚胎早期发育等生理过程中发挥重要的调控作用。我们前期先后报道了 KAP1 对 p53 和 E2F1 诱导的肿瘤细胞凋亡有明显的抑制作用，首次提出 KAP1 对肿瘤细胞凋亡有抑制作用。我们近期的研究发现，KAP1 可能通过其它细胞信号通路参与了肿瘤耐药性。因此，我们将通过对 KAP1 结合蛋白的鉴定，进一步分析 KAP1 与肿瘤性的关系，建立并完善 KAP1 在肿瘤细胞凋亡信号网络中的作用。

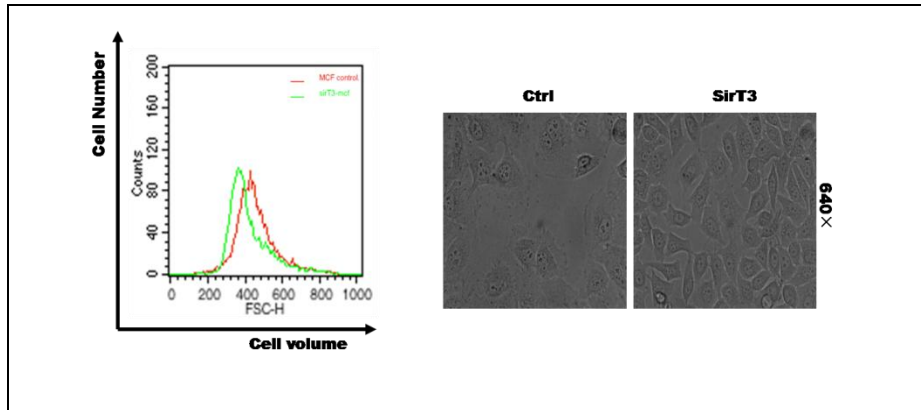
部分研究进展：

1. ARF影响腺病毒蛋白E1A的定位和降解

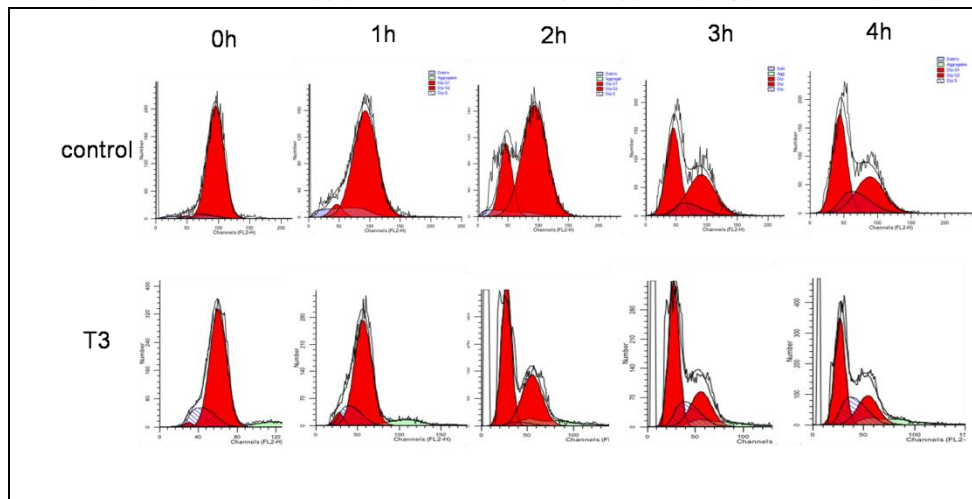


2. SirT3 功能研究发现

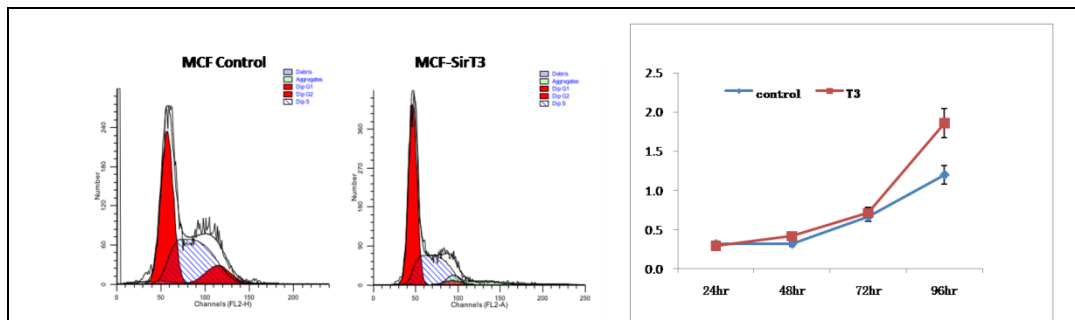
1) SirT3过量表达细胞大小改变（上图：FACS分析细胞大小；下图：MCF细胞过量表达sirt3，显微镜观察细胞变小）。



2) SirT3高表达MCF-7细胞株在nocodazol阻断、释放药物后，细胞分裂加快。



3) SirT3在乳腺癌细胞MCF-7过量表达，能降低细胞周期G2-M时相细胞（图左），并增加细胞生长速度（图右）



已结题项目:

1. 项目编号: 30772523
项目名称: SirT1 磷酸化修饰及其生物学功能研究
项目负责人: 王传贵
资助类别: 国家自然科学基金面上项目
起止年限: 2008 年 1 月至 2010 年 12 月
资助金额: 28 万元
2. 项目编号: 08PJ14042
项目名称: SirT1 生物活性调控及其与肿瘤关系研究
项目负责人: 王传贵
资助类别: 上海市科委浦江人才计划项目
起止年: 2008 年 9 月至 2010 年 10 月
资助金额: 30 万元
3. 项目编号: 07SG28
项目名称: SirT1 核质运转与肿瘤关系研究
项目负责人: 王传贵
资助类别: 上海市教育委员会曙光计划项目
起止年限: 2008 年 1 月至 2010 年 12 月
资助金额: 15 万元
4. 项目编号: 08ZZ23
项目名称: SirT1 蛋白修饰与肿瘤耐辐射和耐药性关系的研究
项目负责人: 王传贵
资助类别: 上海市教委科研创新重点项目
起止年限: 2008 年 1 月至 2010 年 12 月
资助金额: 15 万元
5. 项目编号: 2008B39
项目名称: SirT1 去乙酰化酶活性与肿瘤关系研究
项目负责人: 王传贵
资助类别: 上海市科委白玉兰科技人才基金
起止年限: 2008 年 3 月至 2008 年 12 月
6. 项目名称: KAP1 参与肿瘤细胞生长和凋亡调节机制研究
项目负责人: 王传贵
资助类别: 2008 教育部“新世纪优秀人才支持计划”
资助金额: 50 万元

在研项目:

7. 项目编号: 2009CB918402
课题名称: 蛋白质翻译后修饰和动态相互作用的机制与效应研究
项目负责人: 雷群英 (复旦大学)
课题参与人: 王传贵
资助类别: 科技部 973 项目

起止年限：2009 年 1 月至 2013 年 8 月

资助金额：子课题 170 万元

8. 项目名称：系统化研究 Sirtuin 家族蛋白生物功能
 项目负责人：王传贵
 资助类别：华东师范大学科研创新基金重点项目
 起止年限：2010 年 1 月至 2011 年 12 月
 资助金额：40 万元

2010 年新项目：

9. 项目编号：31071248
 项目名称：KAP1 翻译后修饰机制及其参与细胞周期调控功能研究
 项目负责人：王传贵
 资助类别：国家自然科学基金面上项目
 起止年限：2011 年 1 月至 2013 年 12 月
 资助金额：32 万元
10. 项目编号：44502310
 项目名称：半导体复合纳米材料光电分析方法的构建及其在乙酰胆碱酯酶活性检测中的应用研究
 与项目关系：参与人
 资助类别：上海市科委纳米专项
 起止年限：2010 年 1 月至 2012 年 6 月
 资助金额：40 万元
11. 项目编号：2009BAK43B31
 项目名称：2010 年世博期间主要输入性传染病及危害因子的快速筛检和应急处置体系建立的研究
 与项目关系：参与人
 资助类别：科技部发展计划项目
 起止年限：2009 年 7 月至 2010 年 12 月

最新发表文章：

1. Shen J, Zhang S, Li Y, Zhang W, Chen J, Zhang M, Wang T, Jiang L, Zou X, Wong J, Li X, Cui Y, Wang C. P14ARF inhibits the functions of adenovirus E1A oncoprotein. *Biochemical Journal* 2010; DOI: 10.1042/BJ20101163. (In press) (IF = 5.52)
2. Meng S, Gui Q, Xu Q, Lu K, Jiao X, Fan J, Ge B, Ke Y, Zhang S, Wu J, and Wang C. Association of Shp2 with phosphorylated IL-22R1 is required for Interleukin-22-induced MAP kinase activation. *J Mol Cell Biol.* 2010; 2: 223-230. (IF = 4.146)
3. Cui Y, Cheng X, Zhang C, Zhang Y, Li S, Wang C, Guadagno TM. Degradation of the human mitotic checkpoint kinase Mps1 is cell-cycle regulated by APC/cCdc20 and APC/cCdh1 ubiquitin ligases. *Journal of Biological Chemistry* 2010; 285: 32988-32998. (IF=5.52)

4. Liu J, Yu G, Zhao Y, Zhao D, Wang Y, Wang L, Liu J, Li L, Zeng Y, Dang Y, Wang C, Gao G, Long W, Lonard D, Qiao S, Tsai M, Luo H, Li X. EG γ modulates p53 activity by regulating its cellular localization. *J. Cell Science* 2010; 123 (23):4076-84. (IF=6.247)
5. An Y, Tang L, Jiang X, Chen H, Yang M, Jin L, Zhang S, Wang C, Zhang W. A Photoelectrochemical Immunosensor Based on Au-Doped TiO₂ Nanotube Arrays for the Detection of α -Synuclein. *Chemistry* 2010; [Epub ahead of print] (In press) (IF=3.379)
6. Zhang Z, Zhang W, Ji Y, Zhao Y, Wang C, Hu J. Gynostemosides A–E, megastigmane glycosides from *Gynostemma pentaphyllum*. *Phytochem* 2010; 71: 693-700. (IF=2.946)
7. Wu S, Su J, Sun L, Wang W, Zhao Y, Li H, Zhang S, Dai G, Wang C and Hu J. Triterpenoids and Steroids from the Fruits of *Melia toosendan* and Their Cytotoxic Effects on Two Human Cancer Cell Lines. *J. Nat. Prod.* 2010; 73: 1898–1906. (IF=2.843)
8. Zhang X, Teng Y, Fu Y, Xu L, Zhang S, He B, Wang C, Zhang W. Lectin-Based Biosensor Strategy for Electrochemical Assay of Glycan Expression on Living Cancer Cells. *Analytical Chemistry* 2010; 82: 9455-60. (IF=5.214)

生物信息学实验室

实验室人员组成:

教授: 石铁流

博士后: 王继刚

2008 级硕士生: 常畅, 王军伟, 熊元元,
 吴方淳, 朱瑞娟, 聂成龙

2009 级博士生: 赵琛

2009 级硕士生: 贾美文, 马歆玮, 刘惠,
 邱肖杰, 李江, 尹康平, 陈庚

2010 级博士生: 崔健, 李鹏, 吕琦

2010 级硕士生: 丁姗姗, 胡鹏展, 罗姣, 方钊, 涂海波, 薛瑞超, 程戎, 刘艳丽, 申中超



石铁流课题组 2010 年合影

研究进展:

过去的一年中,在大家的努力下,我们实验室的工作各方面都取得了较大的进展。又有好几名新的同学加入到了我们的团队,使我们的团队更加具有活力。我们的研究方向主要是利用生物信息学的手段发现疾病新基因,探索疾病的新机理,开发检测疾病的分子标志。与此同时,建立相关的生物信息学平台,研究药物的 off-target 及副作用机理。还建立的新一代测序技术数据分析的平台,并对人的转录组 RNA 测序数据进行了分析。此外,我们还继续加入到 973 项目“农作物的次生代谢产物调控机理”中。主要的进展如下:

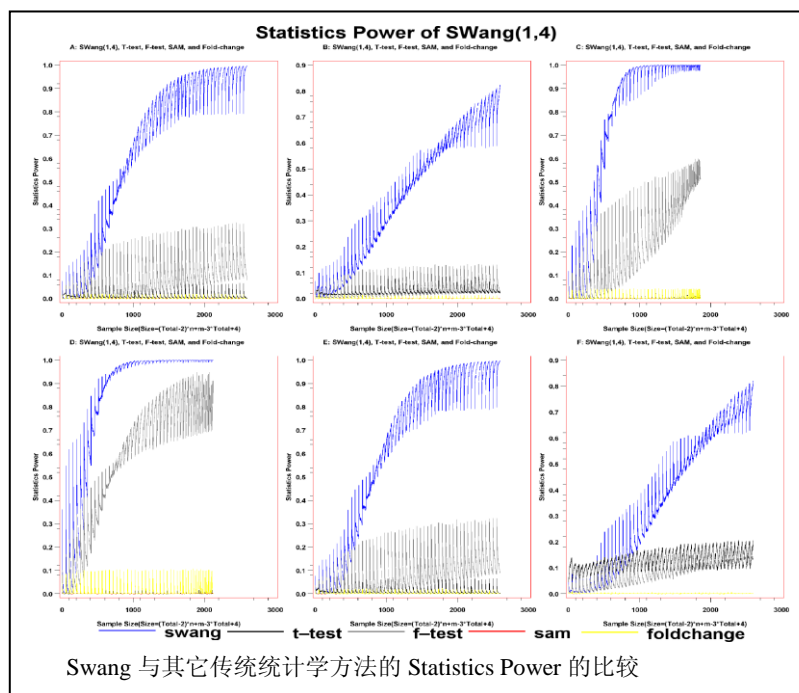
1. 加入到美国的 FDA 引领的 MAQC-II 的项目中,在疾病检测的分子标记的发现的方法学研究上取得了好的成绩,建立的相关的平台,为今后进一步的研究打下了好的基础。同时我们参与的 MAQC-II 项目的文章相继发表在 Nature Biotechnology(28(8):827-38, 2010)和 The Pharmacogenomics Journal(10(4):278-91; 247-57, 2010) 上。
2. 在疾病基因和机理的研究上,我们通过文献挖掘和数据整合收集和整理了肝癌、肺癌和乳腺癌相关的基因及实验数据。其中肝癌相关平台的文章已发表在 Cell Res. 杂志(20(6):732-734, 2010) 上,肺癌相关数据平台的文章已发表在 Nucleic Acid Res.杂志上(38(Database issue): D665-669, 2010)。研究肝癌和肺癌新基因及相关机理的文章正在整理中。
3. 与此同时,与刘明耀教授实验室紧密合作,通过对文献中相关血管新生研究的文章的阅读,从中收集和挖掘大量的实验信息和结果,建立了血管新生信号网

络平台：<http://www.biomed.ecnu.edu.cn/aspd/>。在整合大量的芯片实验数据和 FDA 批准的药物的相关信息的基础上，我们开发相关的药物靶点及副作用的研究平台 (www.megabionet.org/drugtarget)。另外，我们还开发了研究药物相互作用的计算方法，利用全基因表达谱研究药物相互作用的机理。

4. 针对我们参与的重大研究计划“干细胞向生殖细胞诱导分化的调控机理及应用性研究”的目标，我们通过文献挖掘收集了大量与原始生殖细胞发育分化相关的基因调控和蛋白质相互作用的结果和实验数据并构建了相关的数据库平台 (<http://www.megabionet.org/eopd>)，为项目组的其它实验室提供了重要的信息。

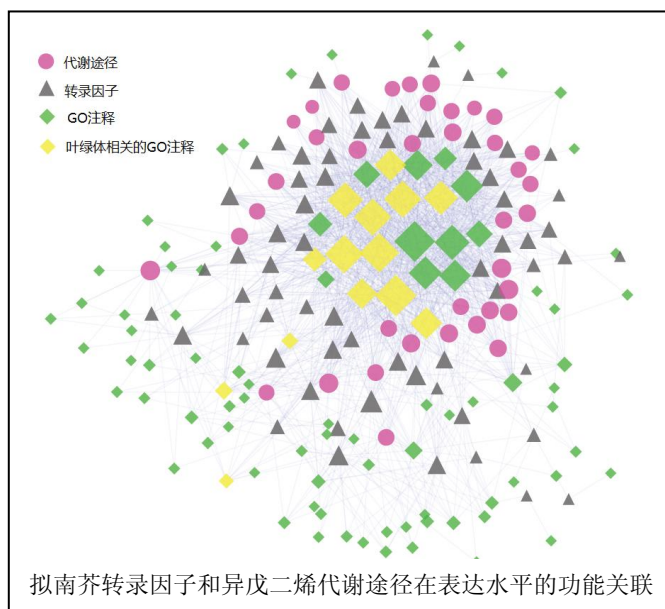
5. 新一代测序技术的发展给基因组学和转录组学的研究带来了新的革命，相应地产生了海量的数据，我们实验室也在 Deep Sequencing 数据的分析上建立了相关的平台，并对人的相关转录组学数据进行了分析，发现了很多现在人类参考基因组 (Human Reference Genom) 上缺失的新基因，相关的文章已投稿，正在审核中。

6. 为了从现有的芯片表达谱中挖掘出更有意义地信息，考虑到现有的各种挑差异表基因的方法都是纯的统计学方法，而没有考虑到生物系统的特异性。因此在考虑生物系统的复杂性及基因表达调控的协同关系的基础上，我们自己开发了新的挑选差异表基因的算法 (SWang) (PLoS ONE 5(10): e13721)，并正在申请相关的专利。通过这个算法我们可以挑选一些特异差异表达的基因，为更好地利用芯片数据研究生物体的各种调控机理和生理活动的机制打下了好的基础。

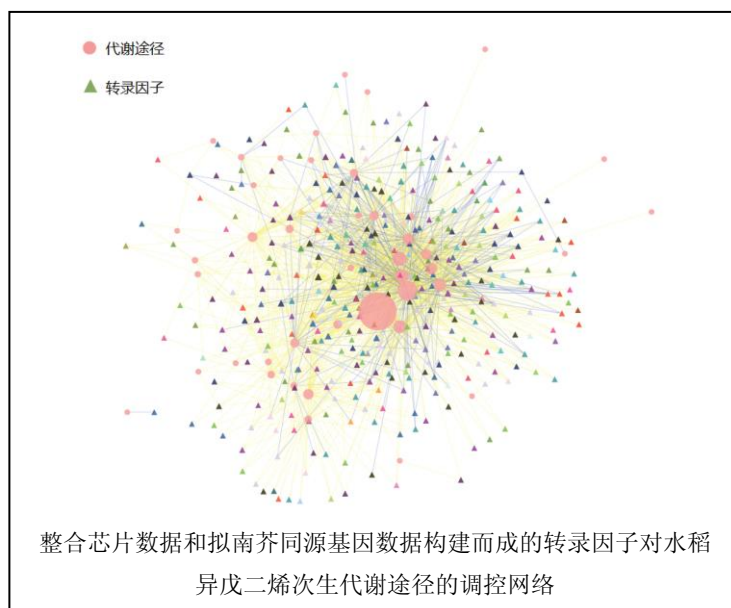


7. 在我们参与的 973 项目“作物特殊营养成分的代谢及其调控研究”中，利用生物信息学的手段构建了拟南芥次生代谢的调控网络。在整合拟南芥各种条件下高

通量的芯片数据，代谢途径，拟南芥全基因组的蛋白质相互作用数据，转录因子及结合位点等调控信息基础上，我们成功地构建了拟南芥次生代谢的网络，并分析了不同实验条件下代谢网络变化的动态特征及可能的调控机制，发现了一些次生代谢途径间的协调作用机制，确定了一些新的转录调控关系，正在由课题组的其他实验室进行相关的验证工作。



8. 利用生物信息学的手段构建了水稻次生代谢的调控网络。在整合水稻各种条件下高通量的芯片数据，代谢途径，转录因子及结合位点等调控信息基础上，我们成功地构建了水稻次生代谢的网络，并分析了不同实验条件下代谢网络变化的动态特征及可能的调控机制，发现了一些水稻次生代谢途径间的协调作用机制，确定了一些新的转录调控关系，正在由课题组的其他实验室进行相关的验证工作。



此外，我们还与研究所的其他实验室进行紧密合作，为大家提供数据分析。

在研项目：

1. 项目编号：2007CB108804
项目名称：作物特殊营养成分的代谢及其调控研究
项目负责人：黄继荣
课题参与人：石铁流
资助类别：科技部 973 项目
起止年限：2007 年 1 月至 2011 年 12 月
资助金额：子课题70万
2. 项目编号：2010CB945400
项目名称：干细胞向生殖细胞诱导分化的调控机理及应用性研究
项目负责人：黄继荣
课题参与人：王继刚
资助类别：科技部 973 项目
起止年限：2010 年 1 月至 2014 年 12 月
资助金额：子课题50万
3. 项目编号：30870575
项目名称：基于数据整合的小鼠脑中基因调控网络的构建及功能分析
项目负责人：石铁流
资助类别：国家自然科学基金
起止年限：2009 年 1 月至 2011 年 12 月
资助金额：30万元

2010 年新获得项目

4. 项目名称：基于信息整合的人类线粒体蛋白质组及蛋白质功能的系统研究
项目负责人：石铁流
资助类别：国家自然科学基金面上项目
起止年限：2011 年 1 月至 2011 年 12 月
资助金额：12.8 万元
5. 项目名称：基于信息整合方法系统分析拟南芥基因型与表现的关系
项目负责人：崔健
资助类别：国家自然科学基金青年科学基金
起止年限：2011 年 1 月至 2013 年 12 月
资助金额：18 万元

最新发表文章:

1. He B, Qiu X, Li P, Wang L, Lv Q and Shi T. HCCNet: an integrated network database of hepatocellular carcinoma. *Cell Research* 2010; 20: 732-734. (IF = 8.151)
2. Li P, Zang W, Li Y, Xu F, Wang J and Shi T. AtPID: the overall hierarchical functional protein interaction network interface and analytic platform for Arabidopsis. *Nucleic Acids Res.* 2010; [Epub ahead of print] (IF = 7.479)
3. Wang L, Xiong Y, Sun Y, Fang Z, Li L, Ji H and Shi T. HLungDB: an integrated database of human lung cancer research. *Nucleic Acids Res.* 2010; 38: D665-9. (IF = 7.479)
4. Xu F, Li G, Zhao C, Li Y, Li P, Cui J, Deng Y and Shi T. Global protein interactome exploration through mining genome-scale data in Arabidopsis thaliana. *BMC Genomics* 2010; Suppl 2:S2. (IF = 3.759)
5. Zhao C, Liu H, Li J, Deng Y and Shi T. Nucleosome structure incorporated histone acetylation site prediction in arabidopsis thaliana. *BMC Genomics* 2010; Suppl 2:S7. (IF = 3.759)
6. Wang J, Jia M, Zhu L, Yuan Z, Li P, Chang C, Luo J, Liu M, Shi T. Systematical detection of significant genes in microarray data by incorporating gene interaction relationship in biological systems. *PLoS One.* 2010; 5(10):e13721. (IF = 4.5)
7. Cui J, Liu J, Li Y, Shi T. Integrative identification of Arabidopsis mitochondrial proteome and its function exploitation through protein interaction network. *PLoS One*, accepted. (IF = 4.5)
8. Shi L, Campbell G, Jones WD, Campagne F, Wen Z, Shi T, Shi W, Wolfinger RD, etc. The MicroArray Quality Control (MAQC)-II study of common practices for the development and validation of microarray-based predictive models, *Nat Biotechnol* 2010; 28: 827-838. (IF = 29.495)
9. Luo J, Schumacher M, Scherer A, Sanoudou D, Megherbi D, Davison T, Shi T, Tong W, Shi L, Hong H, Zhao C, Elloumi F, Shi W, Thomas R, Lin S, Tillinghast G, Liu G, Zhou Y, Herman D, Li Y, Deng Y, Fang H, Bushel P, Woods M and Zhang J. (2010) A comparison of batch effect removal methods for enhancement of prediction performance using MAQC-II microarray gene expression data. *Pharmacogenomics J.* 2010; 10(4):278-91. (IF = 4.398)
10. Shi W, Bessarabova M, Dosymbekov D, Dezso Z, Nikolskaya T, Dudoladova M, Serebryiskaya T, Bugrim A, Guryanov A, Brennan RJ, Shah R, Dopazo J, Chen M, Deng Y, Shi T, Jurman G, Furlanello C, Thomas RS, Corton JC, Tong W, Shi L and Nikolsky Y. Functional analysis of multiple genomic signatures demonstrates that classification algorithms choose phenotype-related genes. *Pharmacogenomics J.* 2010; 10(4):310-23. (IF = 4.398)
11. Fan X, Lobenhofer E, Chen M, Shi W, Huang J, Luo J, Zhang J, Walker S, Chu T, Li L, Wolfinger R, Bao W, Paules R, Bushel P, Li J, Shi T, Nikolskaya T, Nikolsky Y, Hong H, Deng Y, Cheng Y, Fang H, Shi L, and W Tong Consistency of predictive signature genes and classifiers generated using different microarray platforms. *Pharmacogenomics J* 2010; 10(4), 247-257. (IF = 4.398)

分子细胞生物学实验室

实验室人员组成:

教授: 王平

技术员: 朱咸玲、潘涓涓、刘冬梅

2008 级博士生: 廖 鹏

2008 级硕士生: 肖 宁, 李 蓉

2009 级博士生: 王瑞, 李双喜, 陈云飞

2009 级硕士生: 沈明玥, 曹杨, 王妍,

姜丛

2010 级博士生: 孙锦霞, 李慧, 王伟超

2010 级硕士生: 于素, 张凯, 王英聪, 潘晶晶, 唐慧



王平课题组 2010 年合影

研究方向及兴趣:

1. 炎症信号传导

- (1) 中性粒细胞定向迁移的信号网络;
- (2) 炎症发生过程中内皮细胞的功能调控;
- (3) 炎性相关疾病;

2. 肿瘤信号传导

- (1) 肿瘤发生中重要蛋白的蛋白翻译后修饰调控;
- (2) 肿瘤转移的信号调控;

3. 干细胞与信号传导

- (1) 调控 iPS 效率的相关信号通路;
- (2) 胚胎干细胞维持全能性及自我更新的信号调控机制;

研究进展:

1. 炎症信号传导

中性粒细胞是体内数量最多的白细胞, 约占白细胞总数的 50-70%。中性粒细胞在天然免疫及急性炎症中起着十分重要的作用, 是机体抵御细菌入侵的第一道防线。当机体发生炎症时, 中性粒细胞受到化学趋化物的刺激, 发生极化并穿过血管到达炎症部位, 进而消灭感染的病原微生物。但是中性粒细胞是到达炎症部位的调控机制并不十分清楚。我们与美国耶鲁大学合作发现磷脂激酶 PIP5K1C 在这一过程中起着十分重要的作用: 缺失 PIP5K1C 的中性粒细胞穿过血管壁到

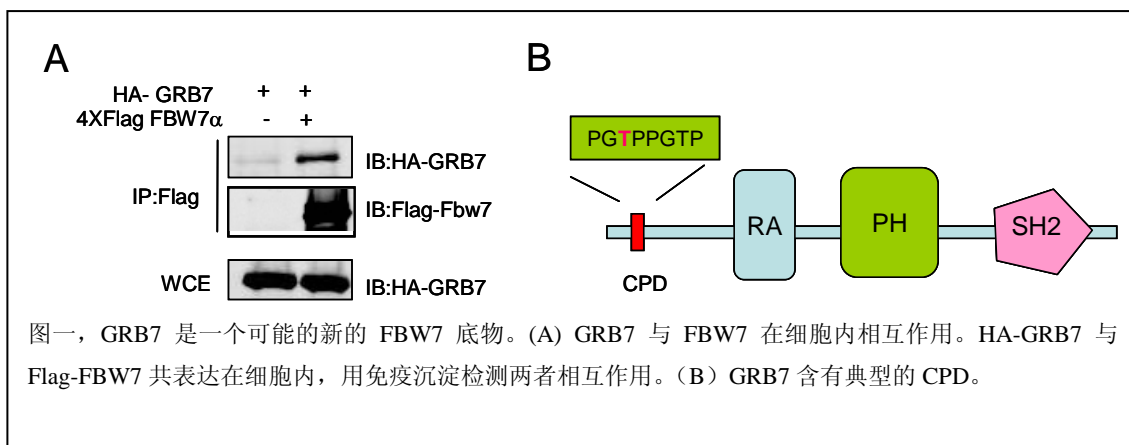
达炎症部位的能力明显下降。我们对这一现象的机制进行了深入研究，发现 PIP5K1C 能通过调控趋化因子对于小 G 蛋白 RhoA 及整合素的活化而调控细胞的粘附。另外，我们还发现整合素信号能够通过细胞内囊泡转运机制诱导 PIP5K1C90 在中性粒细胞内的极化，而这一过程对于中性粒细胞识别炎症发生部位及穿越血管并最终到达炎症部位是十分重要的。该项研究已发表 (*Immunity* 2010 33(3): 340-50)。

内皮细胞在炎症发生中起重要的作用。KLF 家族的转录因子在内皮细胞中有着重要功能，我们对在炎症发生中起关键作用的 KLF2 及 KLF4 的磷酸化及降解进行了系统研究，我们发现了一个调控 KLF2 蛋白稳定性的重要磷酸化位点。发现将该位点突变后，KLF2 的蛋白稳定性明显增加。

2. 肿瘤信号传导

主要研究蛋白翻译后修饰如泛素化、磷酸化等在肿瘤发生及转移中的信号调控。尽管 FBW7 作为肿瘤抑制因子的生物功能得到了广泛的研究，但其抑制肿瘤的具体分子机制仍然有待研究。KLF5 是一个与肿瘤发生密切相关的转录因子。我们发现 FBW7 是 KLF5 的一个新调节因子，FBW7 通过 KLF5 磷酸化依赖的途径与 KLF5 结合，促进 KLF5 蛋白的泛素化降解，在转录水平上抑制 KLF5 调控的下游抗凋亡基因的表达，细胞水平上抑制结肠癌细胞的增殖。进一步的分子机制研究结果表明，蛋白激酶 GSK3 β 作为 KLF5 的磷酸化激酶，在 FBW7 介导的 KLF5 的泛素化降解中发挥着重要的调节作用。该研究详细地阐述了一个新的 KLF5 降解调控机制，揭示了 FBW7 抑制肿瘤形成的新机制，这些新发现不仅对于理解肿瘤的发生具有重要意义，也为今后的肿瘤治疗提供了新的方法和线索。该项研究已发表 (*J Biol Chem.* 2010 285(24):18858-67)。

基于以上工作，我们进一步对 Fbw7 的功能进行了研究，通过生物信息技术及生化手段，我们获得了一系列新的 Fbw7 的可能的底物。目前，我们正在对 Fbw7 对这些蛋白的调控进行研究。



图一，GRB7 是一个可能的新的 FBW7 底物。(A) GRB7 与 FBW7 在细胞内相互作用。HA-GRB7 与 Flag-FBW7 共表达在细胞内，用免疫沉淀检测两者相互作用。(B) GRB7 含有典型的 CPD。

另外我们对于在肿瘤发生中起关键作用的蛋白 Akt 及 Myc 的功能进行了研究，我们发现了一类调控它们活性的新的蛋白磷酸酶。目前，正在对这种调控机制进行深入研究。

3. 干细胞与信号传导

我们的主要研究内容包括：(1) 调控 iPS 效率的相关信号通路；(2) 干细胞维持全能性及自我更新的信号调控机制。通过研究发现了在干细胞的全能性及自我更新中起重要作用的蛋白的新调控机制，目前正在进行功能研究。

在研项目：

- 项目编号：30800587
 课题负责人：王平
 资助部门：国家自然科学基金青年科学基金
 起止年限：2009 年 1 月至 2010 年 12 月
 资助金额（万元）：25 万元
- 项目编号：30971521
 课题负责人：王平
 资助部门：国家自然科学基金面上项目
 起止年限：2010 年 1 月至 2012 年 12 月
 资助金额（万元）：30 万元
- 项目批准号：09QA1401900
 项目名称：细胞迁移重要蛋白 PIPKI γ 90 去磷酸化机制及功能研究
 项目负责人：王平
 资助部门：上海市科委启明星计划
 起止年限：2009 年 7 月至 2011 年 6 月
 资助金额（万元）：15 万元
- 项目编号：10CB529700

课题名称：炎症过程中细胞黏附的信号转导机制
课题负责人：姜勇
课题参与人：王平（子课题 150 万）
资助部门：科技部
起止年限：2010 年 1 月 1 日至 2014 年 12 月 31 日
资助金额（万元）：432 万元

最新发表论文：

1. Xu W, Wang P, Petri B, Zhang Y, Tang W, Sun L, Kress H, Mann T, Shi Y, Kubes P & Wu D. Important Roles of PIP5K1C in Neutrophil Recruitment. *Immunity* 2010; 33(3): 340-50 (IF=20.589)
2. Liu N, Li H, Li S, Shen M, Xiao N, Chen Y, Wang Y, Wang W, Wang R, Wang Q, Sun J, Wang P. The Fbw7/hCDC4 tumor suppressor targets pro-proliferative factor KLF5 for ubiquitination and degradation through multiple phosphodegron motifs. *J Biol Chem.* 2010; 285(24):18858-67. (IF=5.58)
3. Li C, Yang Z, Li Z, Ma Y, Zhang L, Zheng C, Qiu W, Wu X, Wang X, Li H, Tang J, Qian M, Li D, Wang P, Luo J, Liu M. Maslinic acid suppresses osteoclastogenesis and prevents ovariectomy-induced bone loss by regulating RANKL-mediated NF-kappaB and MAPK signaling pathways. *J Bone Miner Res.* 2010; [Epub ahead of print] (IF=6.443)

干细胞生物学实验室

实验室人员组成:

教授: 王媛

技术员: 郝金玉

2008 级硕士生: 郑东燕, 朱小舟

2009 级博士生: 王乾, 张晓丽

2009 级硕士生: 张静静, 刘西强, 汤南南,
宋慧丽, 马丽娟

2010 级博士生: 晁瑞华, 高娜

2010 级硕士生: 李兵, 王鹏翔, 褚敏, 张
艳阳



王媛课题组 2010 年合影

研究方向及兴趣:

1. microRNA 在胚胎血发生中的功能及调控研究

- (1) 确定 microRNA 在胚胎血发生中的功能
- (2) 确定候选 microRNA 的调控靶基因以及所影响的信号传导通路
- (3) 探讨血发生中重要转录因子及信号传导通路对候选 microRNA 的调控关系
- (4) 鉴定 microRNA 对胚胎干细胞分化可移植血干细胞的影响

2. SWI/SNF 染色质复合物在 ESC 自我更新及分化中的作用

SWI/SNF 染色质复合物可通过改变染色质及核小体的结构而改变转录因子对靶基因表达的调控, 从而影响细胞的各种生物学功能。最近的研究表明, SWI/SNF 染色质复合物在小鼠 ESC 的自我更新中起重要的作用。目前, 我们以基因过度表达或 knockdown 等方法检测此复合物对人胚胎干细胞多能性的影响。

3. Cdx/Hox 信息传导通路在胚胎器官发育中的功能

以往的研究发现 Cdx 家族成员可以通过改变 Hox 的表达谱度调控与身体纵轴上头尾体节的形成及胚胎造血。已建立了 Cdx 家族成员的条件诱导及敲除的 ESC 株和转基因小鼠, 拟利用 ESC 培养分化体系及动物模型, 深入探讨 Cdx 家族在胚胎器官形成中的功能及作用机制:

4. 干细胞向生殖细胞诱导分化调控机理及应用性研究

- (1) 优化促进 PGC 形成的最佳体外条件; 建立适合 PGC 生长的微环境。
- (2) 利用转基因及基因敲除技术, 探讨关键基因在小鼠 PGC 特化过程中的功能

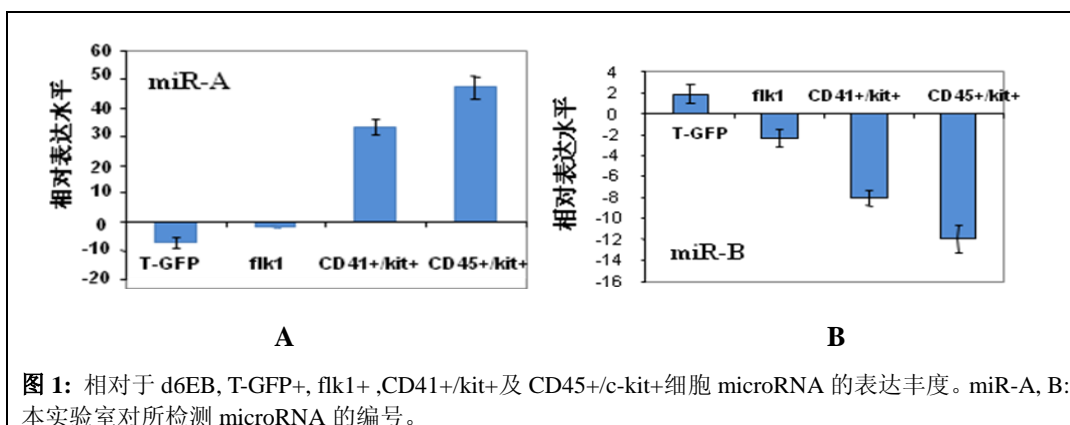
及体内转录调控模式。

(3) 在人胚胎干细胞中创建稳定表达标志 PGC 特化的报告基因体系, 以有效地监测 PGC 的形成, 并利用此体系, 优化从人胚胎干细胞诱导分化 PGC 的条件, 探讨关键转录因子及信号网络的调控机理。

研究进展:

1、microRNA 在胚胎血发生中的功能及调控研究

microRNA 是近年来发现的一类长度约为 23 个核苷酸的单链非编码 RNA, 主要由 RNA 多聚酶 II 转录, 经核糖核酸酶 III (Drosha 及 Dicer) 剪切形成。成熟 microRNA 通过碱基配对与靶基因 mRNA 的 3'-UTR 相结合, 造成靶基因 mRNA 的降解或蛋白翻译受抑制, 从而对靶基因的表达进行负向调控。microRNA 参与多种生物学过程, 对器官形成及组织分化都有重要作用。据文献报道, 至少有 30 余组 microRNA 在成人血细胞中有独特的表达, 其中多组与血干细胞的形成与分化有关。但迄今为止, microRNA 在胚胎血发生的作用尚未有报道。为了寻找在胚胎造血中起重要作用的 microRNA, 我们从分化的胚胎干细胞中分离出了不同分化状态的造血细胞群, 纯化总 RNA, 进行 microRNA 与 mRNA 表达的检测。结果揭示了多种 microRNA 在这些胚胎造血细胞中有特异表达, 在重要造血基因 Scl 缺失时表达下降, 其中几种在 Flk1+ 及 CD41+ 造血细胞中的表达受 Cdx4 及 Scl 的调控。本课题组将进一步研究揭示这些 microRNA 在胚胎血分化中的独特作用及调控机制。



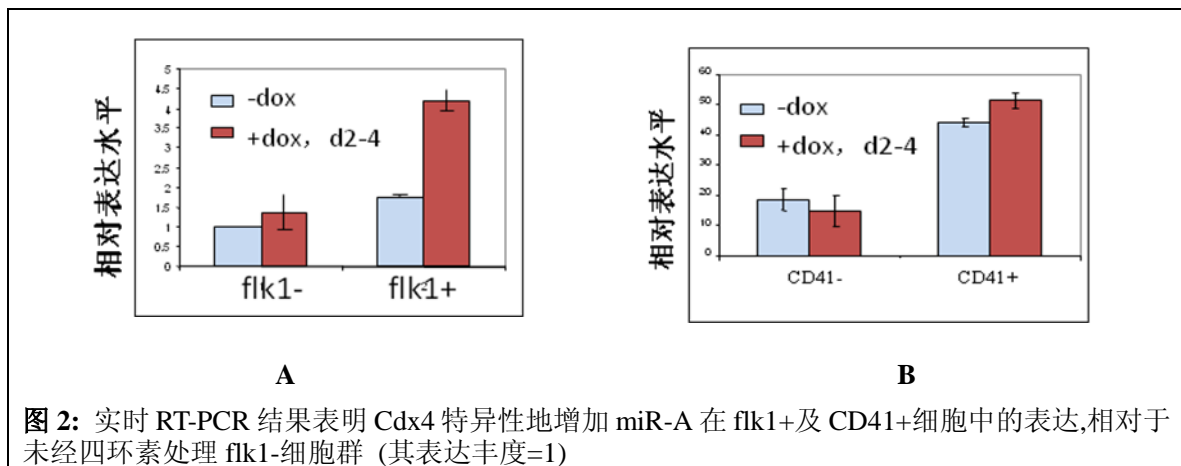


图2: 实时 RT-PCR 结果表明 Cdx4 特异性地增加 miR-A 在 flk1+ 及 CD41+ 细胞中的表达, 相对于未经四环素处理 flk1- 细胞群 (其表达丰度=1)

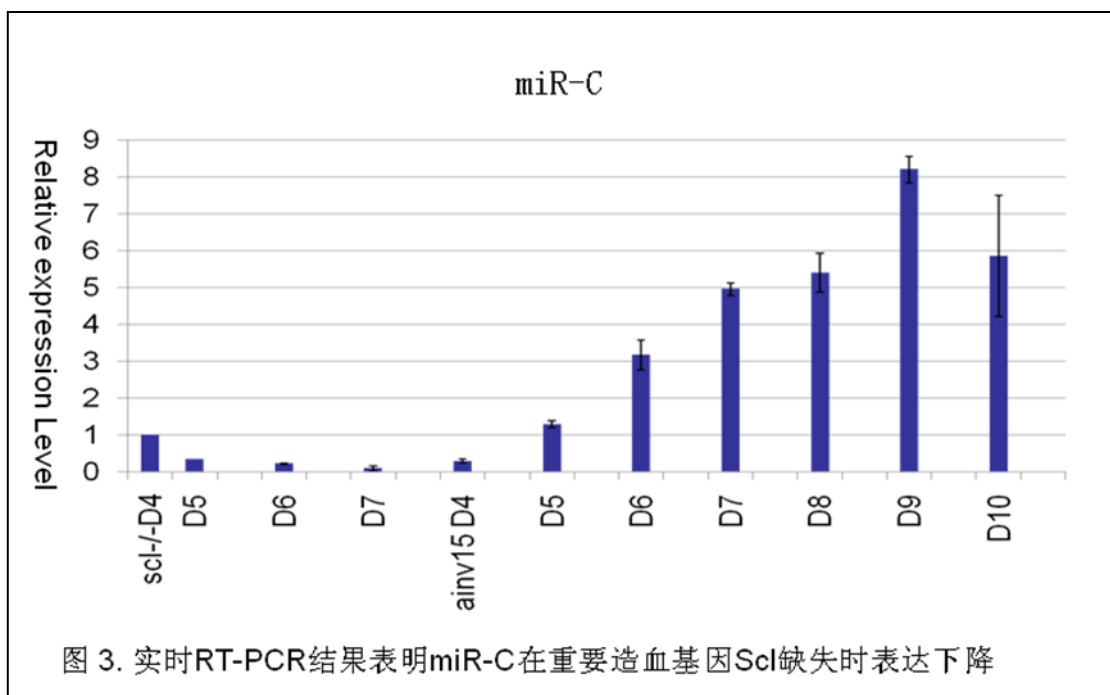
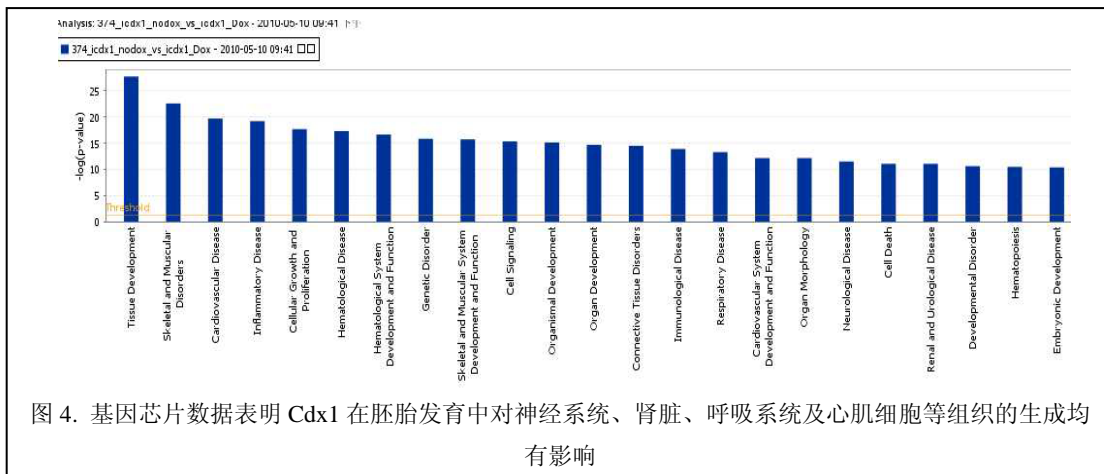


图3. 实时RT-PCR结果表明miR-C在重要造血基因Scl缺失时表达下降

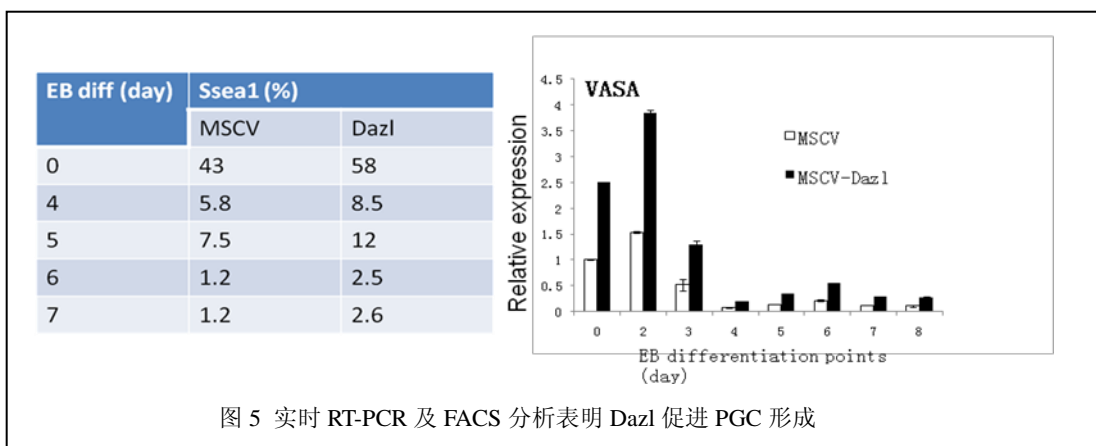
2、Cdx/Hox 信息传导通路在胚胎器官发育中的作用研究

以往的研究发现Cdx4可以通过改变Hox的表达谱度促进小鼠ESC的血发生, 然而, Cdx家族成员在人血干细胞诱导方面的效应尚不明确。我们的研究发现Cdx家族成员在人ESC血发生前中期高度表达, 且其异常表达与人类白血病的发生密切相关。另外, Cdx家族成员在胚胎发育中对神经系统及心肌细胞等组织的生成亦有影响。已建立了Cdx家族成员的条件诱导及敲除的ESC株, 及Cdx家族成员条件诱导表达小鼠模型, 利用ESC培养分化体系及动物模型, 深入探讨Cdx家族在胚胎器官形成中如何将上游信号传导给不同的Hox基因, 以及其组织特异性的相互作用蛋白等。



2. 干细胞向生殖细胞诱导分化调控机理及应用性研究

- (1) 优化促进PGC形成的最佳体外条件；建立适合PGC生长的微环境。
- (2) 利用转基因及基因敲除技术，建立多个特定基因过量表达或缺失的胚胎干细胞株，探讨关键基因在小鼠PGC特化过程中的功能及体内转录调控模式。
- (3) 在人胚胎干细胞中创建稳定表达标志 PGC 特化的报告基因体系，以有效地监测 PGC 的形成，并利用此体系，优化从人胚胎干细胞诱导分化 PGC 的条件，探讨关键转录因子及信号网络的调控机理。



4. SWI/SNF 染色质复合物在 ESC 自我更新及分化中的作用

SWI/SNF 染色质复合物可通过改变染色质及核小体的结构而改变转录因子对靶基因表达的调控，从而影响细胞的各种生物学功能。最近的研究表明，SWI/SNF 染色质复合物在小鼠 ESC 的自我更新中起重要的作用。目前，我们以基因过度表达或 knockdown 等方法检测此复合物对人胚胎干细胞多能性的影响。

在研项目：

1. 项目编号：2010CB945400
 项目名称：干细胞向生殖细胞诱导分化调控机理及应用性研究
 项目负责人：王媛

资助类别：科技部 973 项目
 起止年限：2010 年 1 月至 2014 年 12 月
 资助金额：545 万元

2. 项目编号：30971522
 项目名称：microRNA 在胚胎血发生中的功能及调控研究
 项目负责人：王媛
 资助类别：国家自然科学基金委面上项目
 起止年限：2010 年 1 月至 2012 年 12 月
 资助金额：30 万元
3. 项目编号：10PJ1403000
 项目名称：microRNA 在胚胎血发生中的功能及调控研究
 项目负责人：王媛
 资助类别：上海市教委科研创新项目
 起止年限：2010 年 1 月至 2012 年 12 月
 资助金额：15 万元

2010 年新获得项目：

4. 项目名称：系统性研究人类胚胎造血的转录及基因外调控网络
 项目负责人：王媛
 资助类别：上海市科委浦江人才项目
 起止年限：2010 年 7 月至 2012 年 6 月
 资助金额：25 万元

最新发表文章：

1. De Jong JL, Davidson AJ, **Wang Y**, Palis J, Opara P, Pugach E, Daley GQ, Zon LI. Interaction of retinoic acid and scl controls primitive blood development. *Blood* 2010; 116: 201-209. (IF=10.56)
2. Koo S, Huntly BJ, **Wang Y**, Chen J, Brumme K, Ball B, McKinney-Freeman SL, Yabuuchi A, Scholl C, Bansal D, Zon LI, Fröhling S, Daley GQ, Gilliland G, Mercher T. Cdx4 is dispensable for murine adult hematopoietic stem cells, but promotes MLL-AF9-mediated leukemogenesis. *Haematologica* 2010; 95: 1642-1665. (IF=6.416)

技术平台建设

华东师范大学生命医学研究所拥有约 2500 平方米的一流实验室，以此作为基础，已经建立了多个科研技术平台或中心，包括上海市细胞信号网络研究技术平台及其下的八个子平台，如血管新生研究技术平台，抗体技术平台。另外还有细胞保藏和分析中心；转基因技术中心；显微成像中心；流式细胞分析技术平台；病毒技术平台；干细胞研究技术平台等。

上海市细胞信号网络研究技术平台

一、平台简介

在上海市科委支持下，细胞信号网络研究技术平台依托华东师范大学生命医学研究所，于 2006 年底开始建设，2010 年初顺利通过验收，是上海市公共研发服务平台专业技术平台。平台主任：刘明耀教授；平台下设办公室，负责日常管理和协调。

本平台包括八大子平台：信号转导途径相关的人类 cDNA 克隆文库；特异性检测技术平台；小鼠基因敲除和转基因技术平台；细胞信号转导调节的转录因子鉴定和分析技术平台；蛋白质翻译后修饰的研究、分析和鉴定平台；关键信号转导基因/蛋白相互作用的研究技术平台；生物信息学技术平台；细胞信号转导与疾病发生机理的研究技术平台。拥有包含激光共聚焦显微镜的显微/动物成像中心、流式细胞分选分析中心、组织包埋切片和免疫组织化学系统、高速/超速离心纯化系统等。平台建立了细胞信号研究相关的系列技术和系统资源，研究了一些重要信号传导蛋白的生物学功能，揭示了血管新生、肿瘤转移、骨质疏松等多种疾病的可能发生机制,并对疾病特异性分子靶点进行了研究。

平台通过细胞信号网络公共数据库对外实行科学数据和资源条件共享，提供信号转导研究相关的细胞模型、动物模型、各类文库及其他资源。在此基础上直接对外提供技术服务、科研合作和专业技术培训。本平台用户范围涉及高校、研究所、企业，服务内容包括药理研究、抗原抗体制备、文库筛选、基础科研合作和各类学生科研课题等。着眼未来，我们将进一步拓展平台的服务资源和研究手段，另在资源整合、服务系统开发、宣传推广等方面进一步努力，为上海及全国的高校、科研院所、医院和生物医药企业提供更好的服务。

二、成果和服务资源

1. 成果总结

经过三年的努力，本平台基本达到了预期的建设目标：

(1) 完成了实验室建设和团队建设，在此基础上建立了细胞信号网络研究的八大技术子平台和关键资源。针对各具体的细胞信号网络，构建了系统的研究方法，

并成为了上海市研发公共服务平台的首批专业技术平台之一。

(2) 利用上述研究平台探索了细胞信号网络与血管新生、肿瘤迁移、骨质疏松等多种疾病的相互关系及其发生机理,并研究其特异性信号分子靶点,已筛选出十余种抑制肿瘤或骨质疏松的中草药单体或化合物。

(3) 建成了专业化的平台服务团队,形成科学有效的平台管理、运行和服务机制,以及专业化的人才培训体系。

2. 共享服务系统

(1) 建立了符合《上海研发公共服务平台技术规范》的网络服务平台 (www.signaling-networks.org, 或 life.ecnu.edu.cn/sites/pt/), 能提供网上合同洽谈, 并建立了网上咨询功能, 并有及时更新的平台概况、平台新闻、技术平台和服务项目、资源信息、学术活动、专业技术培训等, 提供了具体的细胞库、PCR array、microRNA、shRNA 和转录因子文库数据, 还有主要仪器设备等内容, 已开展对外服务。

(2) 项目形成的共享技术平台

- 1) 科学数据共享: 建立了细胞信号网络公共数据库, 提供共享服务。
- 2) 资源条件共享: 提供信号转导研究相关的细胞模型、动物模型、各类文库及其他资源的共享。
- 3) 专业技术服务: 在资源共享的基础上已形成直接面向用户需求的综合服务能力。
- 4) 人员技术培训: 已接受和培训从研究生到高级研究人员的各级各类相关技术人才。

细胞保藏和分析中心 (Cell Bank)

中心建立至今已有三年，储存细胞近百种，并在不断增长。主要包括有人类不同肿瘤、不同恶性程度的细胞（人结肠癌、肝癌、胃癌...）、鼠类肿瘤细胞和人类及鼠类的正常细胞等。有专门的技术人员按照一整套完整有效的细胞培养、保种和检验方式进行维护，可保证细胞的品质。作为一个具有成熟技术和经验的团队，中心可面向科研院所、高校、医药公司、医院等提供细胞支持，满足各类科研人员对于细胞产品和相关技术服务的需求。

组成人员：

副教授：罗剑，陈华青

技术员：杜渐，刘兰德

可提供的服务：

- (一) 提供冻存或复苏的细胞
- (二) 细胞的复苏和传代
- (三) 细胞扩增和冻存
- (四) 药物在细胞水平的分析测试。
- (五) 流式细胞技术分析
- (六) MTS 实验
- (七) 常用合成培养基的配制和过滤除菌
- (八) 小牛血清的处理
- (九) 其他服务

人和鼠肿瘤细胞系分类目录

种类	各细胞株名称和说明								
人结肠癌	HCT 116	HCT 8 较 HCT116 恶性程度低	Lovo 腺癌 从 转移灶获 得	SW480 腺癌 肿 瘤分期 Dukes' type B	SW620 腺癌 肿 瘤分期 Dukes' type C	CoLo205	HCT 15	Caco 2	HT 29
小鼠结肠癌	LLC1								
人肝癌	SMMC-7721	QGY-7701	QGY-7703	BEL 7402	HepG 2	SK-HEP-1 腺癌			
人胃癌	MGC-803	HGC-27	BGC-823 腺癌 未 分化	SGC-7901 从转 移灶获 得, 恶性	AGS 腺癌				

				程度高					
人乳腺癌	Bcap-37	MCF-7 腺癌 从转移灶获得	MDA-MB-231 从转移灶获得 恶性程度较高	MDA-MB-435	SK-BR-3 从转移灶获得	MCF7-Her2 18	BT54 9	HBL1 00	
小鼠乳腺癌	4T1 恶性程度较高	2508wnt	2855wnt						
小鼠皮肤黑色素瘤	B16								
人肺癌	H1299 非小细胞肺癌 从转移灶获得	A549	95-D	H1975	H460				
人前列腺癌	PC-3 从转移灶获得, 肿瘤分期 IV 级	Du145 从转移灶获得	LNCaP 从转移灶获得						
人胰腺癌	PANC-2 8	PANC-1 上皮癌	BxPC-3 腺癌	Aspc-1 腺癌 从转移灶获得	CFPAC-1	SW1990			
人宫颈癌	Hela								
人骨癌	Saos 2	U2OS							
人血液系统肿瘤细胞	HL-60	THP-1	U-937	Hut 78	K562	Raji	Jurkat		
人甲状腺癌	WRO	ARO							

实验动物中心

一、中心简介

实验动物中心成立于 2007 年，2010 年 6 月通过了国家实验动物质量检测中心的技术审查，取得了开展动物实验的条件设施资格，为全校生物医学和生命科学及其相关领域的教学科研提供合格的实验动物和动物实验设施。建筑面积 1500 平米，其中 SPF 级大小鼠饲养面积 703 平米，可容纳 4 万只小鼠；普通级兔饲养面积 30 平米，设置 120 个笼位；动物实验室 100 平米，质量检测实验室 20 平米，万级净化细胞培养室 80 平米。中心现有技术人员 8 名，其中高级职称 2 名，技术员 3 名，饲养管理员 3 名。可以开展动物实验的基本技术服务和动物胚胎工程及转基因服务。饲养大小鼠 8 个品种品系，2010 年接纳研究生和各种科研课题动物实验约 150 项以上。



实验动物中心

二、动物实验项目

1. 实验动物胚胎工程和转基因动物；
2. 动物肿瘤研究；
3. 药品药效和毒理学试验研究；
4. 实验观察记录、制备病理切片、实验后动物护理等；
5. 承接药品、化妆品、保健品、食品、生物制品等安全性评价的动物实验；
6. 引进、制备、保存各种疾病动物模型；
7. 动物实验基本技术支持（麻醉、给药、体液采集等）。

三、中心服务收费标准

动物实验基本服务

	院内课题	校内课题	校外科研课题	企业科研课题
动物代养(元/笼/天)	4.00	5.00	6.00	8.00
动物给药和样本采取（元/只/次）	1.0	2.0	3.0	5.0

显微注射基本服务

	院内课题	校内课题	校外科研课题	企业科研课题
ES 细胞注射（万元/品系）	2.0	3.0	3.5	5.0
DNA 注射（万元/品系）	1.5	2.0	3.0	4.0
胚胎移植（元/品系）	2500	3500	5000	8000

实验仪器服务

	院内课题	校内课题	校外科研课题	企业科研课题
小动物活体成像系统（元/次） 收取麻醉剂和底物成本费	200	200	400	600
X 光成像系统（元/次）	200	200	400	600
辐照仪	200	200	200	600

注：具体使用时每只小鼠加收 5.0 元

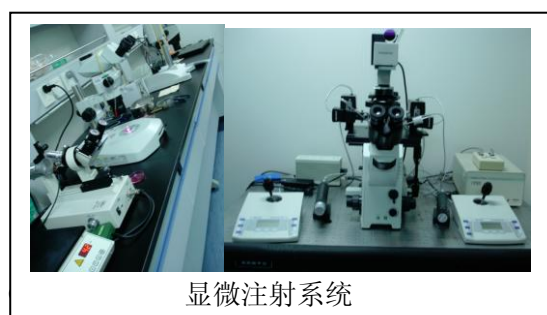
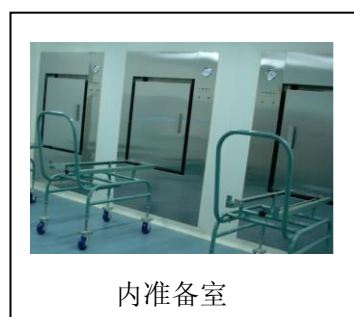
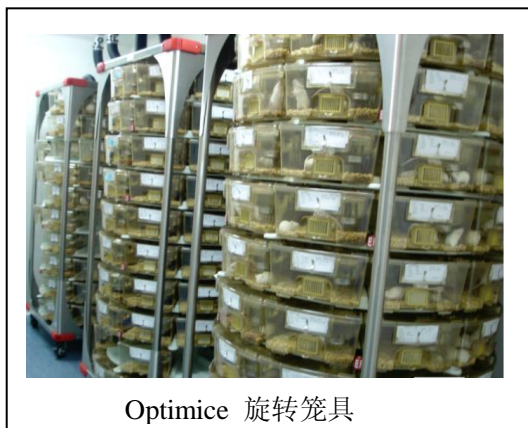
四、中心人员组成：

高级工程师：马雪云，李大力

技术员：刘梅珍，赵晨，李利

饲养管理员：王琳，李爱军，刘敏

五、主要设施设备：



2010 年生命科学进展系列讲座

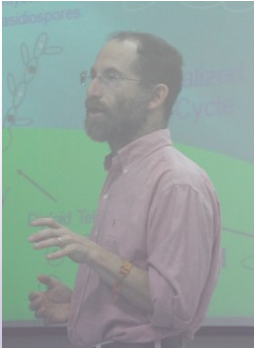
生命医学研究所 2010 年共组织生命科学进展系列讲座近 50 场，受邀前来讲学与交流的专家学者涵盖国内及世界各地生命科学研究各领域。通过生命科学进展系列讲座，不仅为华师大生科院及生命医学研究所全体师生提供基础生物学、生物医学领域的最新研究进展及知识，而且开拓了生命医学研究所师生的学术思想及科研视野，有效促进华师大与国际专家学者的交流合作。



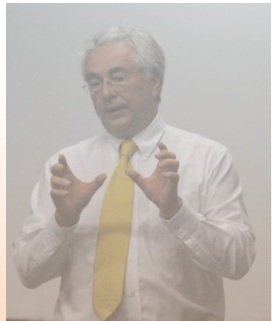
Dr. Patrick Charnay
法国国家医学健康研究所



Dr. Ceshi Chen
Albany Medical College




Dr. Michael Perlin
University of Louisville




Dr. Jacques Samarut
Ecole Normale Supérieure de Lyon




Dr. Bingliang Fang
The University of Texas




Dr. 程晓东
美国 Emory 大学医学院



Dr. Axel Imhof
University of Munich




Dr. Mark Bedford
The University of Texas



Dr. Baojie Li
上海交通大学



Dr. Su Bing
Yale University



Dr. Harlan D. Caldwell
National Institute of Allergy and Infectious Disease



Dr. 赵世民
复旦大学

2010 年生命科学进展系列讲座清单:

1. Title: Research Progress in the Histone Deacetylation and Gene Expression and its Regulation.
Time: 2010-1-6
Speaker: 王传贵, 华师大生命医学研究所教授
2. Title: Dissecting developmental program of embryonic hematopoiesis, using embryonic stem cells as an in vitro differentiation model.
Time: 2010-1-13
Speaker: 王媛, 华师大生命医学研究所教授
3. Title: Epidemiology for Bench Scientists.
Time: 2010-1-20
Speaker: 陈红雷, 美国 NIH 教授
4. Title: 享受科学, 享受生活.
Time: 2010-3-1
Speaker: 何士刚, 中科院生物物理研究所教授
5. Title: Functional identification and characterization of critical signaling pathways in cancer.
Time: 2010-3-10
Speaker: 闵军霞, Postdoctoral Fellow of Harvard Medical School.
6. Title: Being good is must; successful, however, is plus!
Time: 2010-3-24
Speaker: 牛文全, 瑞金医院助理教授。
7. Title: Ubiquitination and Phosphorylation Control in TNF α -induced NF- κ B activation.
Time: 2010-3-25
Speaker: Jianhua Yang, Professor, Baylor College of Medicine, Houston, Texas.
8. Title: Dissecting the mammalian target of rapamycin complex two in Akt regulation.
Time: 2010-3-29
Speaker: Su bing, Professor, Department of Immunobiology, Yale University.
9. Title: Breakthroughs bring metabolism into center stage.
Time: 2010-4-7
Speaker: 赵世民, 复旦大学生物医学研究院副研究员/高级 PI; 复旦大学生命科学院教授; 遗传工程国家重点实验室 PI.
10. Title: The glucose-responsive transcription factor ChREBP reprograms glucose metabolism in support of anabolic synthesis, cell proliferation and tumor growth.
Time: 2010-4-15
Speaker: Xuemei Tong, Postdoctoral Researcher, Department of Cancer Biology, Abramson Family Cancer Research Institute, University of Pennsylvania.
11. Title: 生物技术领域的专利撰写.
Time: 2010-4-19

- Speaker: 董红曼, 上海麦其知识产权代理事务所律师\专利代理人.
12. Title: Targeted Genome Editing in Eukaryotic Systems.
Time: 2010-4-20
Speaker: Trevor Collingwood, Manager of Technology Research at Sigma Life Sciences.
 13. Title: CNS/PNS: how to set the boundary.
Time: 2010-4-27
Speaker: Patrick CHARNAY, 法国国家医学健康研究所主任 (INSERM) 特级研究员.
 14. Title: The role and regulation of KLF5 in breast cancer.
Time: 2010-4-28
Speaker: Ceshi Chen, Associate Professor of Center for Cell Biology and Cancer Research, Albany Medical College.
 15. Title: FGF signaling in heart valve development.
Time: 2010-5-5
Speaker: Fen Wang, Professor, Department of Molecular and Cellular Medicine, College of Medicine, Texas A&M Health Science Center.
 16. Title: Developing Novel Multipathway Modulating Anticancer Agents.
Time: 2010-5-14
Speaker: Bingliang Fang, Associate Professor, Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery - Research, Division of Surgery, the University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, TX.
 17. Title: Modeling human cancer in mouse.
Time: 2010-5-18/19
Speaker: Fen Wang, Professor, Department of Molecular and Cellular Medicine, College of Medicine, Texas A&M Health Science Center.
 18. Title: A central role of the BMP signaling pathway in bone homeostasis & oncogenesis.
Time: 2010-5-21
Speaker: Li Baojie, Professor, Bio-X center, Shanghai Jiaotong University.
 19. Title: Histone Modifications and Chromatin Assembly.
Time: 2010-5-24
Speaker: Axel Imhof, Professor, Histone Modifications Group, Adolf-Butenandt Institut, University of Munich, Germany.
 20. Title: Coordinated chromatin control: structural and functional linkage of DNA and histone methylation.
Time: 2010-5-26
Speaker: 程晓东, 美国 Emory 大学医学院教授。
 21. Title: TDRD3 is an Effector Molecule for Arginine Methylated Histone Marks.
Time: 2010-5-27
Speaker: Mark Bedford, Associate Professor of the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Smithville, TX.

22. Title: How to write good research paper.
Time: 2010-5-27
Speaker: 李党生, Cell Research 杂志常务副主编、研究员.
23. Title: Heart Failure and Caspase targets.
Time: 2010-5-28
Speaker: Jiang Chang, Assistant Professor, Institute of Biosciences and Technology, Texas A&M Health Science Center.
24. Title: The differentiation plasticity of male germ cells.
Time: 2010-6-2
Speaker: Lixin Feng, Principal Investigator of Shanghai Stem cell Institute, Institute for Medical Sciences, Shanghai Jiao Tong University.
25. Title: Regulation of p53 by USP10.
Time: 2010-6-7
Speaker: 袁 健, 美国梅奥医学院博士后.
26. Title: The role of MDC1 in checkpoint activation.
Time: 2010-6-7
Speaker: 罗坤甜, 美国梅奥医学院博士后.
27. Title: The Roles of MicroRNAs in Liver Cancer Progression.
Time: 2010-6-23
Speaker: 何祥火, 上海市肿瘤研究所研究员.
28. Title: Regulation of Hematopoietic Stem Cell Self-renewal.
Time: 2010-6-30
Speaker: Zhang Yan, PI of Pasteur Institute of Shanghai Chinese Academy of Sciences.
29. Title: The Metabolic Regulatory Functions of SIRT3 Deacetylase.
Time: 2010-6-30
Speaker: Qiang Tong, Assistant Professor of Baylor College of Medicine.
30. Title: Signals that Bind: Tying Together some Loose Ends of Signaling Pathways in a Pathogenic Fungus.
Time: 2010-7-14
Speaker: Michael Perlin, Professor of Program on Disease Evolution, Department of Biology, University of Louisville.
31. Title: Regulation of VEGFR-2 signaling in vasculature: mechanism and human disease.
Time: 2010-9-2
Speaker: Wang Min, Associate Professor of Department of Pathology, Yale University.
32. Title: An essential and evolutionarily conserved role of protein arginine methyltransferase 1 for adult intestinal stem cells during postembryonic development.
Time: 2010-9-28
Speaker: Yun-Bo Shi, Section Chief of Program in Cellular Regulation and Metabolism, Eunice Kennedy Shriver NICHD, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland USA.

33. Title: Molecular biology of the epithelial mesenchymal transition (EMT) and cancer metastasis.
Time: 2010-10-18
Speaker: Jian-ming Xu, Professor, Department of Molecular and cell biology, Baylor College of Medicine.
34. Title: Basic concept and experimental research of nuclear receptor coregulators.
Time: 2010-10-19
Speaker: Jian-ming Xu, Professor, Department of Molecular and cell biology, Baylor College of Medicine.
35. Title: SRC-1, an evildoer in breast cancer metastasis.
Time: 2010-10-20
Speaker: Jian-ming Xu, Professor, Department of Molecular and cell biology, Baylor College of Medicine.
36. Title: Thyroid Hormone Receptor: a major actor from ontogenesis to oncogenesis.
Time: 2010-10-22
Speaker: Jacques Samarut, Professor and President of Ecole Normale Supérieure de Lyon.
37. Title: DNA replication.
Time: 2010-10-28
Speaker: Olivier Hyrien, Professor and President of Ecole Normale Supérieure.
38. Title: A live-attenuated chlamydial vaccine protects nonhuman primates against trachoma.
Time: 2010-11-3
Speaker: Harlan D. Caldwell, Professor and Chief of Laboratory of Intracellular Parasites, National Institute of Allergy and Infectious Disease.
39. Title: Autophagy and Tumor Suppression.
Time: 2010-11-4
Speaker: Leyuan Liu, Assistant Professor of Center for Cancer and Stem Cell Biology, Institute of Biosciences and Technology, Texas A&M Health Science Center.
40. Title: A physiological role for granzyme K in NK-cell mediated immunoregulation of activated T cells in Multiple Sclerosis.
Time: 2010-11-4
Speaker: 江文正, 华东师范大学生命科学学院副教授.
41. Title: Understanding the epigenome through specialized regulatory DNA elements.
Time: 2010-11-5
Speaker: 周巨民, 美国威斯达研究所 (Wistar Institute) 副教授.
42. Title: Commensal skin bacteria as the probiotic of the cutaneous immune response.
Time: 2010-11-18
Speaker: 赖玉平, 华东师范大学生命科学学院教授.
43. Title: Dendrimer-based Nanomedicines and Biomaterials
Time: 2010-11-24

Speaker: 程义云, 华东师范大学生命科学学院教授.

44. Title: Selenium derivatives toxicity: dioxygen-dependant radicals production and genotoxicity.

Time: 2010-12-1

Speaker: PEYROCHE Gerald, Deputy head of Department of Biology of ENS Cachan, France.

45. Title: How to publish in how profile journals.

Time: 2010-12-2

Speaker: Li Dangsheng, Editor for Cell Research.

46. Title: Production of animal models of human disease by random mutagenesis of targeted genes in female germline stem cells

Time: 2010-12-8

Speaker: 吴际, 上海交通大学生命学院教授。

47. Title: Bloom Syndrome complexes in maintenance of genomic stability and cancer.

Time: 2010-12-10

Speaker: Dongyi Xu, Visiting fellow of National Institute on Aging/National Institutes of Health.

48. Title: 蛋白磷酸化抗体芯片技术及在生命科学研究中的应用

Time: 2010-12-15

Speaker: 张庆华, 生物芯片上海国家工程研究中心副主任。

49. Title: Inhibition of cardiac allograft arteriosclerosis by NOS (iNOS or eNOS) specific expression in smooth muscle or endothelial cells.

Time: 2010-12-16

Speaker: Jing Lei, Postdoctoral of University of Texas Health Science Center in Houston.

50. Title: Progress in Somatic Hypermutation Studies.

Time: 2010-12-20

Speaker: Hong Ming Shen, Associate Professor of Department of Molecular Genetics and Cell Biology, the University of Chicago.

51. Title: Structural studies of YAP-TEAD complex in Hippo Pathway.

Time: 2010-12-22

Speaker: Yanhui Xu, Professor of Institutes of Biomedical Sciences, Fudan University.

52. Title: GSK-3, a master switch for cell fate determination.

Time: 2010-12-30

Speaker: Benyi Li, Associate Professor, Director of Basic Science Research, Department of Urology, Associate Director of Biomedical Training Program, University of Kansas Medical Center.

第 164 期东方科技论坛

东方科技论坛是上海市人民政府、中国科学院和中国工程院共同发起和主办、面向全国的进行综合性、前瞻性、战略性的科学技术研讨会，是我国科技界的高层次、跨学科、小规模，以探索科学前沿，促进知识创新为主要目标的常设性学术会议。会议以主题评述报告、专题发言和深入讨论为基本方式，探讨科学前沿与未来。

第 164 期主题：G 蛋白偶联受体--从基础研究、药物研发到疾病治疗

中心议题：1、GPCR 结构、功能的基础研究

2、靶向 GPCR 的药物研发

3、GPCR 与疾病关系等中心议题展开深入讨论

会议执行主席：刘明耀、徐华强、叶德全

会议承担单位：华东师范大学生命医学研究所

会议协办单位：中科院上海药物研究所、上海交通大学药学院



第 164 期东方科技论坛与会专家合影

会议纪要:

主题为“G 蛋白偶联受体 (GPCR) —从基础研究、药物研发到疾病治疗”的东方科技论坛第 164 期学术研讨会于 2010 年 11 月 9~10 日在上海沪杏科技图书馆举行, 本次会议由华东师范大学承办, 中国科学院上海药物研究所及上海交通大学联合协办。东方科技论坛办公室陈馨副主任主持了开幕式, 东方科技论坛理事會秘书长、上海市科委基础研究处处长胡睦及华东师范大学副校长朱自强在开幕式上致辞。来自美国德克萨斯大学、美国 Scripps 研究院, 以及北京大学、华东师范大学、中国科学院上海药物所、上海交通大学、上海交通大学医学院、上海瑞金医院、同济大学、浙江大学、华中科技大学、葛兰素史克中国研发中心、辉瑞制药公司全球研发部等单位的 50 多位专家学者参加会议。华师大生命医学研究所所长刘明耀教授、中科院上海药物所药靶结构与功能中心主任徐华强研究员和上海交大药学院院长叶德全教授担任会议联合执行主席主持了本次会议。



G 蛋白偶联受体(G-protein coupled receptor, 简称 GPCR)是目前已知数目最多的细胞表面受体家族, 为一类具有 7 个跨膜螺旋的跨膜蛋白受体, 已知的 GPCR 家族成员达到 800 多个。生物体的一切生命活动包括疾病发生发展都离不开信号传导, GPCR 是生物体接收外界信号最重要的感受器和起始点, 就犹如一张大网将所有的生物体都网起来, 外界信号如光、生物胺、肽类、糖蛋白、脂类、核苷酸、离子、蛋白酶等通过与 GPCR 这张大网结合后诱发细胞内部信号通路产生一系列效应, 介导细胞的分化、增殖, 从而调控人体的感知、发育、神经、生殖等基本生命活动, 并且在各类生理活动和疾病的发生过程中起重要作用, 所以 GPCR 是目前细胞生物学、分子生物学和医学领域的研究热点。

GPCR 的结构特征和在信号传导中的重要作用决定了其可以作为很好的药物靶标, 并已经被证明是临床广泛应用药物的重要靶点。近几十年来世界各国的科研单位及医药公司都倾注全力开发 GPCR 靶点的药物, 目前世界药物市场上约有 50% 的小分子药物是作用于 GPCR 受体及其信号传导通路, 广泛用于糖尿病、心脏病、肿瘤、感染、免疫性疾病、神经与精神疾病等疾病的治疗。据美国《华尔街日报》统计, 全球 20 种最畅销药物中有 12 种是以 GPCR 为作用靶标, 每年的销售总额高达 2000 亿美元, 其中有 9 种靶向 GPCR 治疗高血压、哮喘、精神分裂症、血栓症等常见疾病的药物 2009 年全球年销售额超过 30 亿美金。鉴于 GPCR 在疾病发生发展及药物研发中的重要作用, 国际上近年来有越来越多的科学家加入到 GPCR 的研究队伍中, 对 GPCR 的结构、数量、功能展开基础研究, 并不断创新研发靶向 GPCR 的治疗疾病新型药物, 目前已取得了很多显著的成果。

近年来我国生物医学界在 GPCR 相关领域虽然已基本形成几支研究队伍并

有一定的科研基础，但研究力量相对于发达国家仍较薄弱，尤其是 GPCR 研究所得到的地方及国家的项目支持和重视力度远远不够。中国至今为止没有自主知识产权的 GPCR 药物，因此中国生物医药产业的发展很大程度上都受制于国外发达国家。如何有效地联合国内 GPCR 的研究力量，推动中国生物医药产业与基础研究的结合与快速发展，研发中国创新的具有自主知识产权的 GPCR 药物是中国 GPCR 研究领域迫切需要解决的课题。

本次会议是一次高水平的 GPCR 学术研讨会，以华东师大、交大、同济及中科院药物所等几大上海高校和科研院所为主，联合国内细胞生物学、药物化学、结构生物学、生物信息、临床研究、药物开发等相关领域的知名专家学者，集聚了国内大部分 GPCR 研究专家、大型医药企业高级研发人员以及一些国际上知名的 GPCR 专家，围绕 GPCR 的基础研究、药物研发和疾病治疗等中心议题展开深入研讨。

中国科学院院士、同济大学校长裴刚教授为本次大会作主题评述报告，系统介绍了细胞信号传导和 GPCR、为什么要研究 GPCR 以及 GPCR 研究面临的挑战，重点强调了上海乃至国家加大投入 GPCR 研究的必要性和重要性。GPCR 是一个超蛋白家族，人类基因组中约 3~4% 的基因属 GPCR 家族，裴刚教授将 GPCR 各信号通路形象比喻成一个庞大的交通网络，需要遵守严谨的交通规则，由 GPCR 介导的信号网络一旦发生错误，将导致心血管疾病、肿瘤、糖尿病、神经与精神疾病等重大疾病的发生。裴刚教授强调，本次东方科技论坛将是中国 GPCR 研究历程中的一个重要里程碑，号召全国广大 GPCR 专家通过本次会议联合起来，形成一支 GPCR 高水平研究队伍，从 GPCR 的结构动力学基础研究、GPCR 在重大疾病发生发展中的作用机理研究、靶向 GPCR 的药物研发等不同角度展开合作研究，攻破人类重大生命科学问题，为临床诊断和治疗提供新的手段和理论依据。裴刚院士最后总结 GPCR 是“Good Projects for Chinese Research”。

华东师范大学生命医学研究所所长刘明耀教授、中科院上海药物所药靶结构与功能中心主任徐华强研究员、上海交大药学院院长叶德全教授、北京大学分子医学研究所所长肖瑞平教授、葛兰素史克中国研发中心副总裁鲁白博士、美国德克萨斯大学 MD Anderson 癌症研究中心董晨及林欣教授、中科院上海药物所副所长蒋华良教授、国家新药筛选中心谢欣研究员、上海瑞金医院李小英教授、浙江大学大学生科院周耐明教授、华中科技大学生科院刘剑峰教授等分别从 GPCR 的生理功能、晶体结构学研究、药物化学、药理学、计算生物学等方面做了专题报告。会上，与会专家通过 2 天的精彩报告和热烈讨论，充分了解了国内外 GPCR 的基础研究现状与水平，深入探讨了与今后 GPCR 的基础研究和药物研发重点密切相关的科学技术问题，认识到我国 GPCR 研究无论是在结构和功能的基础研究还是开发靶向 GPCR 的药物研发上都已具备一定的力量，但与发达国家存在明显的差距。

围绕 GPCR 的药物靶标、生理功能、配体筛选、结构解析等基础研究和药物研发的各方面，与会专家提出了很多真知灼见，形成了对上海及中国 GPCR 研究开发相关的几点共识：

1. 国际上创新性药物研究的竞争，首先集中体现在药物靶点的研究上，发现和验证药物靶点分子是目前发现创新性药物尤其是“First in Class”的主要方向。GPCR 与许多重要疾病密切相关，是研发创新性新药的重要药物靶标，目前仍有

一半以上的 GPCR 为配体未知的孤儿受体，其生物学功能仍不明确。发现这些受体的内源配体，鉴定它们在生理病理条件下的生物学功能对药物靶标的发现和新药开发具有深远的科学意义和广泛的应用前景。现在是中国向 GPCR 研究大规模进军的最好时机。

2. 上海的生物技术发展虽然具有良好的发展基础及地域优势，但从整体上看，目前上海生物医药产业缺乏强大的基础研究团队作为有力支撑。重点开发及支持 GPCR 基础研究，将对中国生物医药尤其是上海的生物医药产业发展具有巨大的推动作用。只有在上海市科委的号召与组织下，联系并团结上海乃至全国 GPCR 研究团队，有效集聚一流的 GPCR 专家并保持紧密联合，引进和培养 GPCR 研究学术骨干与新生力量，才能在世界 GPCR 研究和药物开发领域中形成强大的、独树一帜的力量。

3. 与会专家一致呼吁上海市科委对 GPCR 研究团队建设提供大力支持，建立上海乃至中国的 GPCR 研究平台。建议上海市科委在华东师大现有的上海市公共服务平台—细胞信号网络研究技术平台的基础上投入增设一个大型的 GPCR 公共共享服务平台，以上海作为集结点，整合全国范围内所有 GPCR 科研单位学术资源，定期召开 GPCR 全国学术会议，加强沟通与交流，充分进行相关试剂、细胞、动物模型和材料等资源的共享，在此基础上发展相互的科研合作，进一步增强国内 GPCR 基础研究的科研实力。

4. 会议讨论并确定今后 GPCR 的研究重点。与会专家一致共识 GPCR 的结构和未知 GPCR 的生物学功能仍是当今蛋白质科学领域最重要与最前沿的科学问题。今后 GPCR 的研究重点要从 GPCR 结构和生物学功能的基础研究、靶向 GPCR 的药物研发和疾病治疗这两个方面同时展开深入且系统的研究，以基础研究引领药物开发，充分倡导基础研究和临床应用的结合。中国现有医药产业最大的瓶颈是没有自主知识产权的以 GPCR 为靶点的新药，建议国内所有 GPCR 专家一方面要团结一致争取开发中国首创的具有自主知识产权的 GPCR 药物靶点创新型新药，另一方面也可继续开发与已知药物具有相同靶点的具有中国自主知识产权的新药。在国际药物市场中已有很多例子表明，新研发的与知名药物具有相同 GPCR 作用靶点的新药也有较好的市场占有率，所以中国 GPCR 研究仍可加大对已知 GPCR 作用靶点的新药研发，一旦获得自主知识产权的新药，同样可以在全球医药市场上占有一席之地。

5. 鉴于 GPCR 研究在生物医药领域的重要性，GPCR 基础研究、新靶点的发现、验证、专利申请直到药物开发是与上海市生物医药的发展目标完全一致的。全体与会专家呼吁上海市科委重点关注并支持 GPCR 最新前沿发展研究，强烈建议将 GPCR 的结构与功能生物学基础研究、基于 GPCR 靶点的药物开发研究作为上海市重大项目立项支持，这也将大力促进张江药谷的发展，加强上海生物医药产业的实力及国际影响力。

6. 最后，与会专家呼吁在上海 GPCR 团队建设和创新发展的基础上，把上海的效应辐射到全国，加强全国 GPCR 研究团队间的合作，争取获得国家重大项目的大力支持，并建议国家科技部将“GPCR 的基础研究到药物开发和疾病治疗”纳入重大科学问题立项研究，最终达到新药研发、治疗疾病、服务社会的最大目标。

主要与会专家名单:

序号	姓名	职称	现从事专业	单位
1	裴刚	院士	细胞信号转导研究	同济大学, 上海市四平路
2	鲁白	副总裁	医药研发	葛兰素史克中国研发中心,
3	Guohuang Fan	研究员	医药研发	葛兰素史克中国研发中心,
4	Xiaomin Chen	研究员	药物研发	辉瑞制药公司全球研发部
5	肖瑞平	教授	β 肾上腺素受体亚型 (β -AR) 信号传导	北京大学分子医学研究所
6	曹春梅	副研究员	心血管疾病相关基因在疾病模型中的调节及功能研究	北京大学分子医学研究所
7	李川昀	副研究员	信号转导	北京大学分子医学研究所
8	叶德全	教授	免疫药理学研究	上海交通大学药学院
9	周虎臣	教授	药物化学	上海交通大学药学院
10	王永祥	教授	药理学	上海交通大学药学院
11	孙海英	副高	细胞学	上海交通大学药学院
12	李小英	教授	内分泌肿瘤	上海瑞金医院
13	周耐明	教授	信号传导研究	浙江大学生命科学学院
14	蒋华良	研究员	计算生物学研究	中科院上海药物所
15	刘景根	研究员	神经药理学(阿片受体)研究	中科院上海药物所
16	镇学初	研究员	神经药理学(多巴胺受体)研究	中科院上海药物所
17	谢欣	研究员	GPCR 药理学研究	中科院上海药物所
18	徐华强	研究员	结构生物学研究	中科院上海药物所
19	张翱	研究员	药物化学研究	中科院上海药物所
20	柳红	研究员	药物化学研究	中科院上海药物所
21	沈竞康	研究员	药物化学研究	中科院上海药物所
22	董晨	教授	免疫学、癌症研究	美国 Texas 大学 MD Anderson 癌症中心
23	林欣	教授	细胞信号传导与 NF-kB 转录因子研究	美国 Texas 大学 MD Anderson 癌症中心分子和细胞肿瘤学系
24	Fred Koller	Chief Technology Officer	Biochemical Engineering	Cyntellect Company
25	Zhao Qiang	Research Associate	GPCR 结构学研究	The Scripps Research Institute
26	Beili Wu	Research Associate	GPCR 结构学研究	The Scripps Research Institute
27	刘明耀	教授	细胞信号传导与新药研发	华东师范大学生命医学研究所

28	翁杰敏	教授	表观遗传学研究	华东师范大学生命医学研究所
29	钱旻	教授	免疫学研究	华东师范大学生命医学研究所
30	王传贵	教授	肿瘤研究	华东师范大学生命医学研究所
31	王平	教授	细胞迁移的信号传导研究	华东师范大学生命医学研究所
32	石铁流	教授	细胞信号网络的生物信息学研究	华东师范大学生命医学研究所
33	刘剑峰	教授	细胞信号传导机制研究	华中科技大学分子生物物理教育部重点实验室
34	罗剑	副教授	骨发育与骨重建研究	华东师范大学生命医学研究所
35	朱亮	副教授	临床药理学研究	上海交通大学医学院
36	庄寒异	副研究员	嗅觉受体研究	交通大学医学院
37	邱瑜	副研究员	基础医学研究	交通大学医学院
38	张儒	副教授	细胞信号传导研究	同济大学生命科学与技术学院
39	殷明	教授	神经药理学研究	上海交通大学药学院
40	戴亚蕾	教授	免疫学研究	同济大学医学院

研究生培养

研究所现有研究生 180 余名，其中 2008 级在读博士生 9 人，在读硕士生 35 人；2009 级在读博士生 26 人，在读硕士生 48 人；2010 级在读博士生 19 人，在读硕士生 48 人。

2010 届毕业生（17 人）：

博士：李成海、余伟师、刘坚、刘宁；

毕业去向：李成海：葛兰素史克公司中国研发部

余伟师：美国 NIH 博士后

刘 坚：美国贝勒医学院博士后

硕士：翟春燕，汪秀，张京，卢彬彬，王娟，赵燕燕，张薇，李杨，何冰，王立山，王睿，王珊珊，杨泽；

海外联合培养：

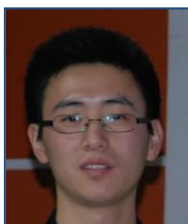


丛蓉 2007 级博士生

中法联合培养博士

中方导师：翁杰敏教授

法方导师：法国里昂科学高师 Philippe Bouvet 教授



刘俊晨 2009 级博士生

中美联合培养博士

中方导师：刘明耀教授/钱旻教授

美方导师：美国德克萨斯农工大学王奋教授

海外短期研修项目：



刘坚 2007 级博士生

导师：李晓涛教授

访问学校：美国贝勒医学院

访问导师：蔡明哲（Tsai, Ming-Jer）

海外研修起止时间：2009.1-2010.10



刘江 2008 级博士生

导师：李晓涛教授

访问学校：美国贝勒医学院

访问导师：Sophia Y. Tsai

海外研修起止时间：2010.1-2012.1



王莹 2009 级博士生

导师：李晓涛教授

访问学校：University of California—Irvine（加州大学-欧文分校）

访问导师：黄岚副

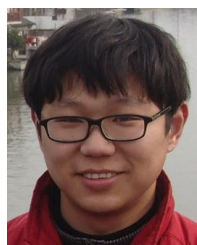
海外研修起止时间：2010.9-2012.9



何静 2008级硕士生
 导师：李晓涛教授
 访问学校：美国贝勒医学院
 访问导师：Dr. Chen Rui
 海外研修起止时间：2010.9-2011.3



朱瑞娟 2008级硕士生
 导师：石铁流教授
 访问学校：美国休斯顿大学
 访问导师：Dr. Xiaolian Gao
 海外研修起止时间：2010.3-2010.9



王立人 2010级博士生
 导师：刘明耀教授
 访问学校：美国 Van Andel Research Institute
 访问导师：Dr. Eric Xu
 海外研修起止时间：2011.1-2012.1

研究生所获校级项目及奖励：

李静 2007级博士生 导师：翁杰敏教授
 项目名称：华师大优秀博士研究生培养基金
 获得日期：2008年
 资助金额：1万元

董艳敏 2008级博士生 导师：刘明耀教授
 项目名称：华师大优秀博士研究生培养基金
 获得日期：2009年
 资助金额：1万元

刘江 2008级博士生 导师：李晓涛教授
 项目名称：华师大优秀博士研究生培养基金
 获得日期：2009年
 资助金额：1万元

时光 2009级博士生 导师：翁杰敏教授
 项目名称：华师大博士研究生学术新人奖
 资助起止期限：2010.9--2012.7
 资助金额：2万元

2010 年优秀大学生夏令营活动

华东师范大学生命医学研究所“2010 年优秀大学生”夏令营活动于 2010 年 7 月 26 日至 30 日在闵行校区举行，副校长陈群、研究生院常务副院长李志斌、生命科学学院常务副院长瞿伟菁、副院长王群、党委书记叶希韵、生命医学研究所所长刘明耀等教授出席了夏令营活动开营仪式。陈群副校长在开营仪式上做重要讲话，代表学校向来自于全国各地的 10 余所“211 工程”院校的 28 名优秀大学生表示诚挚的欢迎，欢迎各大高校的优秀大学生前来华师大参观与学习，并希望更多的优秀大学生能报考华东师范大学研究生。校研究生院常务副院长李志斌、生科院瞿伟菁院长、生命医学研究所刘明耀所长分别在开幕式上发言。

2010 年优秀大学生夏令营活动是生命医学研究所首届夏令营活动，也是华师大首次组织全国优秀大学生夏令营活动。本次夏令营为期 5 天，活动内容丰富多样，有授课类型的学术报告，有互动类型的青年论坛及交流会，并有参观生科院标本馆、参观上海世博会等趣味活动，研究所还组织研究生与学员深入探讨大三学生目前正遇到的面对直研、考研、出国或就业该如何选择的问题，积极鼓励适合做科研的学员选择加入生命医学研究所。此次夏令营活动内容多样，安排紧凑合理，使夏令营学员经过几天的参观与学习，不仅加深了对我校及生命医学研究所的了解，收获许多专业学术知识，同时增加对人生的感悟与思考。夏令营结束后，共有 14 名夏令营学员被录取为生科院 2011 级推荐免试硕士研究生。

2010 年夏令营学员名单：

序号	姓名	性别	学校、专业
1	刘俊杰	男	四川大学，生物技术基地班
2	罗丹	男	四川大学，生物科学专业
3	钱锴	男	东北师范大学，生物技术专业
4	王家宏	男	武汉理工大学，理学院数学系信息与技术科学专业
5	王在存	男	西北大学，生科院生命科学与技术基地班
6	王然	男	西北大学，生科院生命科学与技术基地班
7	麻砚涛	男	中南大学，生物科学与技术学院，生物科学专业
8	唐睿	男	华东师范大学，生科院生物技术专业
9	王欢	男	华中农业大学，生命科学技术学院，应用生物技术
10	余春雷	男	华中农业大学，生科院生物学理科基地班
11	左新宇	男	华中农业大学，生命科学技术学院，应用生物技术
12	张晓鸥	男	华中农业大学，生命科学技术学院，生物工程
13	周磊	男	西北农林科技大学，生科院生物工程
14	陈太淇	男	西北农林科技大学，生科院生物技术
15	王渭仓	男	西北农林科技大学，生科院生物技术
16	杜宇	男	东北林业大学

17	郭睿	女	哈尔滨师范大学, 生命科学与技术学院生物科学
18	檀硕	女	华东师范大学, 生科院生物技术专业
19	李进	女	华东师范大学, 生科院生物技术专业
20	张敏	女	华中师范大学, 物理学院, 物理基地班
21	钟红霞	女	华中师范大学, 物理学院物理基地班
22	邓琳莎	女	湖南师范大学, 生科院生物科学专业
23	陈明慧	女	华中农业大学, 生命科学技术学院, 生物学基地班
24	王玥	女	南京农业大学, 生科院生物技术专业
25	刘永瑞	女	西北农林科技大学, 生科院生物技术
26	张玲	女	西北农林科技大学, 生科院生物技术
27	孙敏	女	西北农林科技大学, 生科院生物技术
28	石许秀	女	东北林业大学, 野生动物资源学院, 动物医学



2010年优秀大学生夏令营学员与生命医学研究所老师合影



陈群副校长在开营仪式上致辞



2010 年学术成果

以第一作者单位发表论文:

1. Xu W, Wang P, Petri B, Zhang Y, Tang W, Sun L, Kress H, Mann T, Shi Y, Kubes P & Wu D. Important Roles of PIP5K1C in Neutrophil Recruitment. *Immunity* 2010; 33(3): 340-50 (IF=20.589)
2. Yang Z, Jiang J, Stewart MD, Li J, Zhang Y and Wong J. AOF1 is a histone H3K4 demethylase possessing demethylase-independent repression activity. *Cell Research* 2010; 20(3):276-87. (IF = 8.151)
3. Qiu J, Shi G, Jia Y, Li J, Wu M, Li J, Dong S and Wong J. The X-linked mental retardation gene PHF8 is a histone demethylase involved in neuron differentiation. *Cell Research* 2010; 20(8):908-18. (IF = 8.151)
4. Wu Y, Wang L, Zhou P, Wang G, Zeng Y, Wang Y, Liu J, Zhang B, Liu S, Luo H, Li X: Regulation of REG γ cellular distribution and function by SUMO modification. *Cell Research* 2010; In press. (IF = 8.151)
5. He B, Qiu X, Li P, Wang L, Lv Q and Shi T. HCCNet: an integrated network database of hepatocellular carcinoma. *Cell Research* 2010; 20: 732-734. (IF = 8.151)
6. Li P, Zang W, Li Y, Xu F, Wang J and Shi T. (2010) AtPID: the overall hierarchical functional protein interaction network interface and analytic platform for Arabidopsis. *Nucleic Acids Res.* 2010; [Epub ahead of print] (IF = 7.479)
7. Wang L, Xiong Y, Sun Y, Fang Z, Li L, Ji H and Shi T. HLungDB: an integrated database of human lung cancer research. *Nucleic Acids Res.* 2010; 38: D665-9. (IF =7.479)
8. Yu W, Qiu Z, Gao N, Wang L, Cui H, Qian Y, Jiang L, Luo J, Yi Z, Lu H, Li D and Liu M. PAK1P1, a ribosomal stress-induced nucleolar protein, regulates cell proliferation via the p53-MDM2 loop. *Nucleic Acids Res* 2010; (In press) (IF=7.479)
9. Pang X, Yi Z, Zhang J, Lu B, Sung B, Qu W, Aggarwal BB, Liu M. Celestrol suppresses angiogenesis-mediated tumor growth through inhibition of AKT/mammalian target of rapamycin pathway. *Cancer Res.* 2010; 70(5):1951-9. (IF=7.514)
10. Li C, Yang Z, Li Z, Ma Y, Zhang L, Zheng C, Qiu W, Wu X, Wang X, Li H, Tang J, Qian M, Li D, Wang P, Luo J, Liu M. Maslinic acid suppresses osteoclastogenesis and prevents ovariectomy-induced bone loss by regulating RANKL-mediated NF-kappaB and MAPK signaling pathways. *J Bone Miner Res.* 2010; [Epub ahead of print] (IF=6.443)
11. Liu J, Yu G, Zhao Y, Zhao D, Wang Y, Wang L, Liu J, Li L, Zeng Y, Dang Y, Wang C, Gao G, Long W, Lonard D, Qiao S, Tsai M, Luo H, Li X. EG γ modulates p53 activity by regulating its cellular localization. *J. Cell Science* 2010; 123 (23):4076-84. (IF =6.247)
12. Liu N, Li H, Li S, Shen M, Xiao N, Chen Y, Wang Y, Wang W, Wang R, Wang Q, Sun J, Wang P. The Fbw7/hCDC4 tumor suppressor targets pro-proliferative factor KLF5 for ubiquitination and degradation through multiple phosphodegron motifs. *J Biol Chem.* 2010; 285(24):18858-67. (IF=5.58)
13. Shen J, Zhang S, Li Y, Zhang W, Chen J, Zhang M, Wang T, Jiang L, Zou X, Wong J, Li X, Cui Y, Wang C. P14ARF inhibits the functions of adenovirus E1A oncoprotein. *Biochemical Journal* 2010; (In press) (IF = 5.52)

14. Li C, Yang Z, Zhai C, Qiu W, Li D, Yi Z, Wang L, Qian M, Luo J, Liu M. Maslinic Acid Inhibits Pancreatic Tumor Growth and Potentiates TNF α -induced Apoptosis through regulation of NF-kappaB signaling Pathway. *Mol Cancer*. 2010; 9(1):73. (IF=5.362)
15. Zhang X, Teng Y, Fu Y, Xu L, Zhang S, He B, Wang C, Zhang W. Lectin-Based Biosensor Strategy for Electrochemical Assay of Glycan Expression on Living Cancer Cells. *Analytical Chemistry* 2010; 82: 9455-60. (IF=5.214)
16. Yang Z, Li C, Wang X, Zai C, Wang L, Yi Z, Liu B, Du B, Wu H, Guo X, Liu M, Li D, Luo J. Dauricine induces apoptosis, inhibits proliferation and invasion through inhibiting NF-kappaB signaling pathway in colon cancer cells. *J Cell Physiol*. 2010; 225(1):266-75. (IF=4.313)
17. Dong Y, Lu B, Zhang X, Zhang J, Lai L, Li D, Wu Y, Song Y, Luo J, Pang X, Yi Z, Liu M. Cucurbitacin E, a Tetracyclic Triterpenes Compound from Chinese Medicine, Inhibits Tumor Angiogenesis through VEGFR2 Mediated Jak2/STAT3 Signaling Pathway. *Carcinogenesis*. 2010; [Epub ahead of print]. (IF=4.795)
18. Wang L, Kuang L, Pan X, Liu J, Wang Q, Du B, Li D, Luo J, Liu M, Hou A, Qian M,. Isoalvaxanthone inhibits colon cancer cell proliferation, migration and invasion through inactivating Rac1 and AP-1. *Int J Cancer*. 2010; 127(5): 1220-1229. (IF=4.734)
19. Wang J, Jia M, Zhu L, Yuan Z, Li P, Chang C, Luo J, Liu M, Shi T. Systematical detection of significant genes in microarray data by incorporating gene interaction relationship in biological systems. *PLoS One*. 2010; 5(10):e13721. (IF=4.5)
20. Cui J, Liu J, Li Y, Shi T. Integrative identification of Arabidopsis mitochondrial proteome and its function exploitation through protein interaction network. *PLoS One* 2010; Accepted. (IF=4.5)
21. Pang X, Zhang L, Wu Y, Lin L, Li J, Qu W, Safe S, Liu M. Methyl 2-cyano-3,11-dioxo-18-olean-1,12-dien-30-oate (CDODA-Me), a derivative of glycyrrhetic acid, functions as a potent angiogenesis inhibitor. *J Pharmacol Exp Ther*. 2010; 335(1):172-9. (IF=4.309)
22. Han H, Du B, Pan X, Liu J, Zhao Q, Lian X, Qian M, Liu M. CADPE Inhibits PMA-Stimulated Gastric Carcinoma Cell Invasion and Matrix Metalloproteinase-9 Expression by FAK/MEK/ERK-Mediated AP-1 Activation. *Mol Cancer Res*. 2010; 8: 1477-1488. (IF=4.162)
23. Du B, Han H, Wang Z, Kuang L, Wang L, Yu, L Wu M, Zhou Z, Qian M. Targeted drug delivery to hepatocarcinoma in vivo by phage-displayed specific binding peptide. *Mol Cancer Res*. 2010; 8(2): 135-144. (IF=4.162)
24. Yu G, Zhao Y, He J, Lonard DM, Mao CA, Wang G, Li M, Xiaotao Li. Comparative analysis of REG{gamma} expression in mouse and human tissues. *J Mol Cell Biol*. 2010; 2 (4):192-8. (IF = 4.146)
25. Meng S, Gui Q, Xu Q, Lu K, Jiao X, Fan J, Ge B, Ke Y, Zhang S, Wu J, and Wang C. Association of Shp2 with phosphorylated IL-22R1 is required for Interleukin-22-induced MAP kinase activation. *J Mol Cell Biol*. 2010; 2: 223-230. (IF = 4.146)
26. Xu F, Li G, Zhao C, Li Y, Li P, Cui J, Deng Y and Shi T. (2010) Global protein interactome exploration through mining genome-scale data in Arabidopsis thaliana. *BMC Genomics* 2010; Suppl 2:S2. (IF = 3.759)
27. Zhao C, Liu H, Li J, Deng Y and Shi T. (2010) Nucleosome structure incorporated histone acetylation site prediction in arabidopsis thaliana. *BMC Genomics* 2010; Suppl 2:S7. (IF=

- 3.759)
28. He L, Wu Y, Lin L, Wang J, Wu Y, Chen Y, Yi Z, Liu M, Pang X. Hispidulin, a small flavonoid molecule, suppresses the angiogenesis and growth of human pancreatic cancer by targeting vascular endothelial growth factor receptor 2-mediated PI3K/Akt/mTOR signaling pathway. *Cancer Sci.* 2010; [Epub ahead of print] (IF=3.471)
 29. 孟娇, 岳苗苗, 韩红辉, 周忠良, 钱旻, 杜冰。肝癌特异性粘附肽 A54 体外靶向治疗研究。现代免疫学, 2010; 30 (3) :217-221。
 30. 李金鞠, 任华, 王自强, 钱旻, 杜冰。RIG-I 蛋白 C 端 Helicase 结构域的原核表达、纯化及其多克隆抗体制备。中国免疫学杂志, 2010; 26 (9)。
 31. 王娟, 叶湘漓, 姜丽, 万璇, 李大力。IGF-1 通过 SRF 结合位点调节 SMYD1 在肌肉细胞中的表达。中国生物化学与分子生物学报, 2010; (待版)。
 32. 翟春燕, 刘明耀, 罗剑。小鼠核因子 κ B 受体活化因子配基活性区的克隆、表达及生物活性分析。生物物理学报, 2010; 26:790-798。
 33. 张立鹏, 李成海, 刘明耀, 罗剑。构建抑制 NF- κ B 信号通路的药物筛选模型。激光生物学报, 2010; 19:580-586。
 34. 汪秀, 罗剑。G 蛋白偶联受体信号通路与癌症的关系研究。中国医学创新, 2010; 7:24-25。

合作发表论文:

35. Shi L, Campbell G, Jones WD, Campagne F, Wen Z, Shi T, Shi W, Wolfinger RD, etc. The MicroArray Quality Control (MAQC)-II study of common practices for the development and validation of microarray-based predictive models, *Nat Biotechnol* 2010; 28: 827-838. (IF = 29.495)
36. De Jong JL, Davidson AJ, **Wang Y**, Palis J, Opara P, Pugach E, Daley GQ, Zon LI. Interaction of retinoic acid and scl controls primitive blood development. *Blood* 2010; 116: 201-209. (IF=10.56)
37. Fu J, Qin L, He T, Qin J, Hong J, Wong J, Liao L, Xu J. The TWIST/Mi2/NuRD protein complex and its essential role in cancer metastasis. *Cell Research* 2010; 20(8):1-15. (IF = 8.151)
38. Zhang Y, Jiang X, Qin X, Ye D, Yi Z, Liu M, Bai O, Liu W, Xie X, Wang Z, Fang J, Chen Y. RKTG inhibits angiogenesis by suppressing MAPK-mediated autocrine VEGF signaling and is downregulated in clear-cell renal cell carcinoma. *Oncogene* 2010; 29(39):5404-15. (IF=7.135)
39. Li X, Lu Y, Sun H, Wang J, Yang J, Zhang H, Fan N, Xu J, Jiang J, Liu R, Li D, Liu M, Ning G. G protein-coupled receptor 48 upregulates estrogen receptor alpha expression via cAMP/PKA signaling in the male reproductive tract. *Development.* 2010; 137(1):151-7. (IF=6.812)
40. Koo S, Huntly BJ, **Wang Y**, Chen J, Brumme K, Ball B, McKinney-Freeman SL, Yabuuchi A, Scholl C, Bansal D, Zon LI, Fröhling S, Daley GQ, Gilliland G, Mercher T. Cdx4 is dispensable for murine adult hematopoietic stem cells, but promotes MLL-AF9-mediated leukemogenesis. *Haematologica* 2010; 95: 1642-1665. (IF=6.416)

41. Yi T, Tan K, Cho SG, Wang Y, Luo J, Zhang W, Li D, Liu M. Regulation of embryonic kidney branching morphogenesis and glomerular development by KISS1 receptor (GPR54) through NFAT2 and SP1 mediated bmp7 expression. *J Biol Chem.* 2010; 285(23):17811-20. (IF=5.58)
42. Cui Y, Cheng X, Zhang C, Zhang Y, Li S, Wang C, Guadagno TM. Degradation of the human mitotic checkpoint kinase Mps1 is cell-cycle regulated by APC/cCdc20 and APC/cCdh1 ubiquitin ligases. *Journal of Biological Chemistry* 2010; 285: 32988-32998. (IF=5.52)
43. Xu Y, Zuo Y, Zhang H, Kang X, Yue F, Yi Z, Liu M, Yeh ET, Chen G, Cheng J. Induction of SENP1 in endothelial cells contributes to hypoxia-driven VEGF expression and angiogenesis. *J Biol Chem.* 2010; [Epub ahead of print] (IF=5.328)
44. Gao G, Wong J, Zhang J, Mao I, Shrivah J, Wu Y, Xiao A, Li X, Luo H. Proteasome activator REGgamma enhances coxsackieviral infection by facilitating p53 degradation. *J Virol.* 2010; 84(21):11056-66. (IF=5.308)
45. He R, Chen Y, Chen Y, Ougolkov AV, Zhang JS, Savoy DN, Billadeau DD, Kozikowski AP. Synthesis and Biological Evaluation of Triazol-4-ylphenyl-Bearing Histone Deacetylase Inhibitors as Anticancer Agents. *J. Med. Chem.* 2010; 53: 1347-1356. (IF=4.898)
46. Yu L, Feng M, Kim H, Phung Y, Kleiner DE, Gores GJ, Qian M, Wang XW, Ho M.. Mesothelin Expression in Human Cholangiocarcinoma. *Journal of cancer* 2010; 1: 141-149. (IF=4.475)
47. Luo J, Schumacher M, Scherer A, Sanoudou D, Megherbi D, Davison T, Shi T, Tong W, Shi L, Hong H, Zhao C, Elloumi F, Shi W, Thomas R, Lin S, Tillinghast G, Liu G, Zhou Y, Herman D, Li Y, Deng Y, Fang H, Bushel P, Woods M and Zhang J. (2010) A comparison of batch effect removal methods for enhancement of prediction performance using MAQC-II microarray gene expression data. *Pharmacogenomics J.* 2010; 10(4):278-91. (IF = 4.398)
48. Shi W, Bessarabova M, Dosymbekov D, Dezso Z, Nikolskaya T, Dudoladova M, Serebryiskaya T, Bugrim A, Guryanov A, Brennan RJ, Shah R, Dopazo J, Chen M, Deng Y, Shi T, Jurman G, Furlanello C, Thomas RS, Corton JC, Tong W, Shi L and Nikolsky Y. Functional analysis of multiple genomic signatures demonstrates that classification algorithms choose phenotype-related genes. *Pharmacogenomics J.* 2010; 10(4):310-23. (IF = 4.398)
49. Fan X, Lobenhofer E, Chen M, Shi W, Huang J, Luo J, Zhang J, Walker S, Chu T, Li L, Wolfinger R, Bao W, Paules R, Bushel P, Li J, Shi T, Nikolskaya T, Nikolsky Y, Hong H, Deng Y, Cheng Y, Fang H, Shi L, and W Tong Consistency of predictive signature genes and classifiers generated using different microarray platforms. *Pharmacogenomics J* 2010; 10(4), 247–257. (IF = 4.398)
50. An Y, Tang L, Jiang X, Chen H, Yang M, Jin L, Zhang S, Wang C, Zhang W. A Photoelectrochemical Immunosensor Based on Au-Doped TiO₂ Nanotube Arrays for the Detection of α -Synuclein. *Chemistry* 2010; [Epub ahead of print] (In press) (IF=3.379)
51. Zhang Z, Zhang W, Ji Y, Zhao Y, Wang C, Hu J. Gynostemosides A–E, megastigmane glycosides from *Gynostemma pentaphyllum*. *Phytochem* 2010; 71: 693-700. (IF=2.946)
52. Wu S, Su J, Sun L, Wang W, Zhao Y, Li H, Zhang S, Dai G, Wang C and Hu J. Triterpenoids and Steroids from the Fruits of *Melia toosendan* and Their Cytotoxic Effects on Two Human Cancer Cell Lines. *J. Nat. Prod.* 2010; 73: 1898–1906. (IF=2.843)
53. Li C, Qiu W, Yang Z, Luo J, Yang F, Liu M, Xie J, Tang J. Stereoselective synthesis of some methyl substituted steroid hormones and their in vitro cytotoxic activity against human gastric cancer cell line MGC-803. *Steroids.* 2010; 75(12):859-869. (IF=2.588)

54. 宋春梅, 张亮, 梁晟斌, 钱旻, 杜冰, 余亦华, 李建奇. 具有荧光探针的靶向肽/聚(醚-酰胺)制备及其肝癌细胞靶向性能研究. 高分子学报, 2010; July, 7:892-896 (IF: 0.865)
55. 唐喆伟, 韩红辉, 杜冰, 王群, 钱旻, 李恺. 噬菌体抗体库中筛选抗 GST 单链抗体及其活性鉴定. 现代免疫学, 2010; 30(5): 375-378.
56. 顾虹洁, 韩红辉, 杜冰, 钱旻, 王群, 李恺. 抗苏丹红 I 号单抗的制备及用于检测食品中苏丹红含量的酶联免疫方法建立. 现代免疫学, 2010; 30(3):238-242.

申请国家发明专利:

1. 孟娇, 岳苗苗, 杜冰, 任华, 钱旻. 肝癌特异性靶向肽 A54 与阿霉素的偶联物及其偶联方法和应用. 中国发明专利, 申请号 201010023034.4.
2. 宋春梅, 梁晟斌, 张亮, 常飞, 钱旻, 杜冰. 肝癌靶向肽-多柔比星及合成方法, 中国发明专利, 申请号 201010225488.X
3. 梁晟斌, 宋春梅, 钱旻, 杜冰, 张亮, 常飞, 一种用偶联剂制得的肝癌靶向肽-阿霉素及合成方法, 中国发明专利, 申请号 201010225500.7
4. 宋春梅, 薛海丽, 庄小璐, 钱旻, 杜冰, 等. 含有肝癌靶向肽的聚氧乙烯配体及其合成方法, 中国发明专利, 专利号: ZL200610025766.0

历年来所获项目资助情况：

1. 项目编号：06DZ22923
项目名称：建立细胞信号网络研究技术平台
课题负责人：刘明耀
资助类别：上海市科委平台建设
起止年限：2006年12月至2009年12月
资助金额：800万元
2. 项目编号：2009CB918402
项目名称：蛋白质翻译后修饰和动态相互作用的机制与效应研究
项目负责人：李晓涛
资助类别：科技部973项目
起止年限：2009年1月至2013年12月
资助金额：690万元
3. 项目编号：2010CB944903
项目名称：胚胎干细胞中组蛋白修饰、DNA甲基化和核小体定位的互动机制
项目负责人：翁杰敏
资助类别：科技部973项目
起止年限：2010年1月至2014年12月
资助金额：620万元
4. 项目编号：2010CB945400
项目名称：干细胞向生殖细胞诱导分化调控机理及应用性研究
项目负责人：王媛
资助类别：科技部973项目
起止年限：2010年1月至2014年12月
资助金额：545万元
5. 项目编号：2009CB918402
课题名称：蛋白质翻译后修饰和动态相互作用的机制与效应研究
项目负责人：雷群英（复旦大学）
课题参与人：王传贵
资助类别：科技部973项目
起止年限：2009年1月至2013年8月
资助金额：子课题170万元
6. 项目编号：2009CB825601
项目名称：组蛋白修饰的调节与功能
项目负责人：吕红（复旦大学）
课题参与人：李纪文
资助类别：科技部973项目
起止年限：2009年1月至2013年12月
资助金额：子课题100万
7. 项目编号：2010CB529700

- 项目名称: 炎症过程中细胞黏附的信号转导机制
项目负责人: 姜勇
课题参与人: 王平
资助类别: 科技部 973 项目
起止年限: 2010 年 1 月至 2014 年 12 月
资助金额: 子课题 160 万
8. 项目编号: 2007CB108804
项目名称: 作物特殊营养成分的代谢及其调控研究
项目负责人: 黄继荣
课题参与人: 石铁流
资助类别: 科技部 973 项目
起止年限: 2007 年 1 月至 2011 年 12 月
资助金额: 子课题 70 万
9. 项目编号: 2010CB945400
项目名称: 干细胞向生殖细胞诱导分化的调控机理及应用性研究
项目负责人: 黄继荣
课题参与人: 王继刚
资助类别: 科技部 973 项目
起止年限: 2010 年 1 月至 2014 年 12 月
资助金额: 子课题 50 万
10. 项目编号: 2010CB529700
项目名称: 炎症过程中细胞间相互作用的信号转导机制及其应用研究
课题参与人: 罗剑
资助类别: 国家科技部 973 项目
起止年限: 2010 年 1 月至 2014 年 12 月
资助金额: 子课题 30 万元
11. 项目编号: 30930055
项目名称: G 蛋白偶联受体及其信号传导在乳腺发育及乳腺癌中的作用
项目负责人: 刘明耀
资助类别: 国家自然科学基金重点项目
起止年限: 2010 年 1 月至 2013 年 12 月
资助金额: 175 万元
12. 项目编号: 90919025
项目名称: 胚胎干细胞组蛋白密码识别蛋白的分离鉴定和功能研究
项目负责人: 翁杰敏
资助类别: 国家自然科学基金重点项目
起止年限: 2009 年 1 月至 2012 年 12 月
资助金额: 200 万元
13. 项目编号: 30800627
项目名称: 青春发育关键基因 KiSS1 表达调控研究
项目负责人: 李大力
资助类别: 国家自然科学基金青年科学基金

- 起止年限：2009 年 1 月至 2011 年 12 月
资助金额：20 万元
14. 项目编号：30800653
项目名称：Gpr48 在骨骼发育和骨质重建中的功能研究
项目负责人：罗剑
资助类别：国家自然科学基金青年科学基金
起止年限：2009 年 1 月至 2011 年 12 月
资助金额：18 万元
15. 项目批准号：30871381
项目名称：ICBP90 特异识别组蛋白 H3K9 甲基化和 DNA 甲基化的分子机制研究
项目负责人：翁杰敏
资助类别：国家自然科学基金面上项目
起止年限：2009 年 1 月至 2011 年 12 月
资助金额：36 万元
16. 项目编号：30971640
项目名称：SUMO 修饰抑制基因表达的分子机制研究
项目负责人：李纪文
资助类别：国家自然科学基金面上项目
起止年限：2010 年 1 月至 2012 年 12 月
资助金额：30 万元
17. 项目编号：30971523
项目名称：葫芦素 E 通过 STAT3 信号途径抑制肿瘤血管新生的机理研究
项目负责人：易正芳
资助类别：国家自然科学基金面上项目
起止年限：2010 年 1 月至 2012 年 12 月
资助金额：30 万元
18. 项目批准号：30870503
项目名称：REG γ 介导 p53 蛋白质降解机理及其病理生理意义
项目负责人：李晓涛
资助类别：国家自然科学基金
起止年限：2009 年 1 月至 2012 年 12 月
资助金额：32 万元
19. 项目编号：30811120435
项目名称：蛋白媒体激活物 REG γ 在病毒性心肌炎发病机制中的作用
项目负责人：李晓涛
资助类别：国家自然科学基金委员会、加拿大卫生研究院合作项目
起止年限：2009 年 1 月至 2011 年 12 月
资助金额：45 万元
20. 项目编号：30772523
项目名称：SirT1 磷酸化修饰及其生物学功能研究
项目负责人：王传贵

- 资助类别：国家自然科学基金面上项目
起止年限：2008年1月至2010年12月
资助金额：28万元
21. 项目编号：30800587
项目负责人：王平
资助类别：国家自然科学基金青年科学基金
起止年限：2009年1月至2010年12月
资助金额：25万元
22. 项目编号：30971521
项目负责人：王平
资助类别：国家自然科学基金面上项目
起止年限：2010年1月至2012年12月
资助金额：30万元
23. 项目编号：30971522
项目名称：microRNA在胚胎血发生中的功能及调控研究
项目负责人：王媛
资助类别：国家自然科学基金委面上项目
起止年限：2010年1月至2012年12月
资助金额：30万元
24. 项目编号：30870575
项目名称：基于数据整合的小鼠脑中基因调控网络的构建及功能分析
项目负责人：石铁流
资助类别：国家自然科学基金
起止年限：2009年1月至2011年12月
资助金额：30万元
25. 项目编号：074319104
项目名称：肝癌药物的临床前研究
项目负责人：钱旻
资助类别：上海市科学技术委员会重点科技攻关专项
起止年限：2007年11月至2010年10月
资助金额：130万元
26. 项目编号：09PJ1403900
项目名称：中草药单体抑制血管新生与肿瘤的研究
项目负责人：刘明耀
资助类别：上海市科委浦江人才计划
起止年限：2009年7月至2011年7月
资助金额：50万元
27. 项目编号：09PJ1404200
项目名称：胚胎干细胞组蛋白密码识别蛋白的鉴定与功能研究
项目负责人：翁杰敏
资助类别：上海市科委浦江人才计划

- 起止年限：2009 年 7 月至 2011 年 7 月
资助金额：25 万元
28. 项目编号：08PJ14047
项目名称：REG γ 介导的蛋白质降解机理及其病理生理意义
项目负责人：李晓涛
资助类别：上海市科委浦江人才计划
起止年限：2008 年 8 月至 2010 年 8 月
资助金额：20 万元
29. 项目编号：08PJ14042
项目名称：SirT1 生物活性调控及其与肿瘤关系研究
项目负责人：王传贵
资助类别：上海市科委浦江人才计划
起止年：2008 年 9 月至 2010 年 10 月
资助金额：30 万元
30. 项目编号：06DZ05139
项目名称：高效抗体筛选和免疫检测体系的建立及其在水产品药物残留量测定中的应用研究
项目负责人：钱旻
资助类别：上海市科学技术委员会“登山计划”专项计划
起止年限：2006 年 11 月至 2009 年 10 月
资助金额：55 万元
31. 项目名称：KAP1 参与肿瘤细胞生长和凋亡调节机制研究
项目负责人：王传贵
资助类别：2008 教育部“新世纪优秀人才支持计划”
资助金额：50 万元
32. 项目名称：microRNA 在胚胎血发生中的功能及调控研究
项目负责人：王媛
资助类别：上海市教委科研创新项目
起止年限：2010 年 1 月至 2012 年 12 月
资助金额：15 万元
33. 项目批准号：09QA1401900
项目名称：细胞迁移重要蛋白 PIPKI γ 90 去磷酸化机制及功能研究
项目负责人：王平
资助类别：上海市科委启明星项目
起止年限：2009 年 7 月至 2011 年 6 月
资助金额：15 万元
34. 项目编号：08ZZ23
项目名称：SirT1 蛋白修饰与肿瘤耐辐射和耐药性关系的研究
项目负责人：王传贵
资助类别：上海市教委科研创新重点项目
起止年限：2008 年 1 月至 2010 年 12 月

- 资助金额: 15 万元
35. 项目编号: 07SG28
项目名称: SirT1 核质运转与肿瘤关系研究
项目负责人: 王传贵
资助类别: 上海市教育委员会曙光计划项目
起止年限: 2008 年 1 月至 2010 年 12 月
资助金额: 15 万元
36. 项目名称: 蛋白质修饰酶和靶蛋白的功能以及机制研究
项目负责人: 李晓涛
资助类别: 上海市科委
起止年限: 2010 年 1 月至 2010 年 12 月
资助金额: 24 万元
37. 项目名称: REGγ 介导 p53 蛋白质修饰与调节机制及其病理生理意义
项目负责人: 李晓涛
资助类别: 上海市教育委员会科研创新项目
起止年限: 2009 年 1 月至 2010 年 12 月
资助金额: 15 万元
38. 项目编号: 09JC1405200
项目名称: Gpr48 对固有免疫系统中 TLRs 相关抗感染免疫功能调控机制研究
项目负责人: 杜冰
资助类别: 上海市科委基础研究重点项目
起止年限: 2009 年 9 月至 2011 年 9 月
资助金额: 30 万元
39. 项目编号: 074319104
项目名称: 基于特异性粘附肽的肝癌靶向治疗研究
项目负责人: 杜冰
资助类别: 上海市教育委员会晨光计划
起止年限: 2008 年 11 月至 2010 年 12 月
资助金额: 6 万元
40. 项目编号: 81071437
项目名称: 新荷尔蒙受体 Gpr54 在骨质重建中的机理研究
项目负责人: 罗剑
资助类别: 国家自然科学基金面上项目
起止年月: 2011 年 1 月至 2013 年 12 月
资助金额: 34 万元
41. 项目编号: 08ZZ23
项目名称: SirT1 蛋白修饰与肿瘤耐辐射和耐药性关系的研究
项目负责人: 王传贵
资助类别: 上海市教委科研创新重点项目
起止年限: 2008 年 1 月至 2010 年 12 月
资助金额: 15 万元

42. 项目编号: 78210017
项目负责人: 罗剑
资助类别: 华东师范大学科研创新基金青年基金
起止年月: 2010 年 1 月至 2011 年 12 月
资助金额: 15 万元
43. 项目编号: 78210048
项目名称: 噻唑啉酮类化合物构效关系及抗肿瘤作用研究
项目负责人: 陈益华
资助类别: 华东师范大学科研创新基金青年基金
起止年月: 2010 年 1 月至 2011 年 12 月
资助金额: 15 万元
44. 项目编号: 81071807
项目名称: 中药单体白花丹醌通过 VEGF/VEGFR2 介导的信号途径抑制肿瘤血管新生的机理研究
项目负责人: 易正芳
资助类别: 国家自然科学基金面上项目
起止年月: 2011 年 1 月至 2013 年 12 月
资助金额: 31 万元
45. 项目编号: 10CG25
项目名称: 1'-乙酰氧基胡椒酚乙酸酯靶向 Src 激酶抑制肿瘤血管新生
项目负责人: 逢秀凤
资助类别: 上海市教委“晨光计划”
起止年月: 2011 年 1 月至 2012 年 12 月
资助金额: 6 万
46. 项目编号: 78210021
项目名称: 棉酚抑制肿瘤血管生成和调控肿瘤能量代谢的机理研究
项目负责人: 逢秀凤
资助类别: 华东师范大学科研创新基金
起止年月: 2010 年 1 月至 2011 年 12 月
资助金额: 15 万
47. 项目编号: 31000398
项目名称: Gpr48 对固有免疫中病原体相关分子模式识别的调控机制
项目负责人: 杜冰
资助类别: 国家自然科学基金
起止年限: 2011 年 1 月至 2013 年 12 月
资助金额: 20 万元
48. 项目编号: 78210023
项目名称: Gpr48 调控固有免疫模式识别的分子机制研究
项目负责人: 杜冰
资助类别: 华师大科研创新基金
起止年限: 2009 年 12 月至 2011 年 12 月

资助金额: 15 万元

49. 项目编号: 78210019
课题名称: 组蛋白甲基转移酶 SMYD1 调控心血管发育的功能和机理研究
项目负责人: 李大力
资助类别: 华东师范大学科研创新基金青年基金
起止年限: 2010 年 1 月至 2011 年 12 月
资助金额: 15 万元
50. 项目编号: 09DJ1400400
项目名称: 男性更年期性腺轴功能减退及相关疾病发生机制和诊疗的研究
项目负责人: 翁杰敏
资助类别: 上海市科委科技项目
起止年限: 2009 年 7 月至 2012 年 6 月
资助金额: 25 万元
51. 项目批准号: 81071657
项目名称: REG γ 动物肿瘤模型的建立与研究
项目负责人: 李晓涛
资助部门: 国家自然科学基金
起止年限: 2010 年 9 月至 2013 年 8 月
资助金额 (万元): 40 万元
52. 项目批准号: 10JC1404200
项目名称: REG γ 调控蛋白质修饰以及肿瘤发生发展中的机制研究
项目负责人: 李晓涛
资助部门: 上海市科委
起止年限: 2010 年 9 月至 2012 年 8 月
资助金额 (万元): 30 万元
53. 项目批准号: 2011CB504200
项目名称: 恶性肿瘤发生、发展的细胞表观遗传机制
项目负责人: 李晓涛
资助部门: 科技部
起止年限: 2011 年 1 月至 2015 年 12 月
资助金额 (万元): 180 万元
54. 项目编号: 31071248
项目名称: KAP1 翻译后修饰机制及其参与细胞周期调控功能研究
项目负责人: 王传贵
资助类别: 国家自然科学基金面上项目
起止年限: 2011 年 1 月至 2013 年 12 月
资助金额: 32 万元
55. 项目编号: 44502310
项目名称: 半导体复合纳米材料光电分析方法的构建及其在乙酰胆碱酯酶活性检测中的应用研究

与项目关系：王传贵 参与者
资助类别：上海市科委纳米专项
起止年限：2010年1月至2012年6月
资助金额：40万元

56. 项目编号：2009BAK43B31
项目名称：2010年世博期间主要输入性传染病及危害因子的快速筛检和应急处置体系建立的研究
与项目关系：王传贵 参与者
资助类别：科技部发展计划项目
起止年限：2009年7月至2010年12月
57. 项目名称：基于信息整合的人类线粒体蛋白质组及蛋白质功能的系统研究
项目负责人：石铁流
资助类别：国家自然科学基金面上项目
起止年限：2011年1月至2011年12月
资助金额：12.8万元
58. 项目名称：基于信息整合方法系统分析拟南芥基因型与表现的关系
项目负责人：崔健（在读博士生）
资助类别：国家自然科学基金青年科学基金
起止年限：2011年1月至2013年12月
资助金额：18万元
59. 项目名称：系统性研究人类胚胎造血的转录及基因外调控网络
项目负责人：王媛
资助类别：上海市科委浦江人才项目
起止年限：2010年7月至2012年6月
资助金额：25万元

致 谢

生命医学研究所衷心感谢国家和上海市各级领导、华师大校领导及广大专家学者们三年来一如既往的支持与帮助。研究所用三年的时间，一路披荆斩棘终于在科研、教育这项伟大的事业上迈出了激动人心的一小步。当我们在浅尝喜悦时，心中充满着无限的感激之情。生命医学研究所的一切成长与成就，不仅仅属于研究所的全体师生，更是属于一直以来给予我们支持和帮助的领导和同行专家。

在此，我们尤其感谢在今后的发展道路中持续给予研究所大力支持的华师大校领导以及生科院领导，我们将在各位领导和专家的帮助与带领下，继续在生命医学研究领域辛勤耕耘，迎接更加灿烂的明天。

华东师范大学生命医学研究所

2010年12月28日

