

# 上海市调控生物学重点实验室 华东师范大学生命医学研究所

## 2016 年度报告

### Annual Report 2016 Shanghai Key Laboratory of Regulatory Biology Institute of Biomedical Sciences East China Normal University

#### 目录

年度总结 .....	2
规划布局 .....	4
队伍建设 .....	5
研究生招生与培养 .....	12
2016 年研究成果 .....	16
发表学术论文 .....	16
申请专利 .....	23
获得项目 .....	25
2016 年科研报道 .....	29
团队介绍及科研进展 .....	42
教授/研究员团队介绍 .....	42
副教授/副研究员团队介绍 .....	98
讲师/助理研究员团队介绍 .....	124
学术交流 .....	131
致 谢 .....	134

## 年度总结

2016年是“十三五”的开局起步年，全面推进“两个一流”建设的起始年，是上海市调控生物学重点实验室注重发展质量快速提升的一年。重点实验室认真部署科学研究、团队构建、人才培养、研究生教育、学术交流等方面工作，开拓进取，在科学研究、人才培养等方面取得良好的成绩。

人才引进战略举措开拓创新，成效显著。2016年重点实验室新引进PI 2人，研究员1人，副研究员6人，助理研究员3人，共设立15个独立课题组。2016年，实验室青年研究人员成绩突出，获得了多项人才计划和奖项。李大力、罗剑两位研究员入选教育部青年长江学者，程义云研究员入选上海市优秀学术带头人，李磊副研究员获得了上海市启明星计划的支持，王昕副研究员荣获中国药理学会青年药理学家奖。2016年以重点实验室为第一作者单位在《Nature medicine》等著名期刊发表SCI论文68篇，发表合作论文29篇，其中Nature子刊7篇，影响因子>10分的11篇；申请国家发明专利27项，获得授权专利12项，转让专利多项。2016年实验室在研国家或省部级等科研项目110项，到账经费2949.7万元，合同经费9935.6万元。在科学研究方面，重点实验室将进一步凝练1-2个优势重点研究方向和重点课题，组织攻关团队形成突破，力争形成标志性研究成果，并不断完善实验设施设备及技术平台，为上海及周边地区的科研院所和企事业单位提供技术支持与服务，通过科技创新为国家的经济建设和社会发展服务。

研究生队伍是开展科研工作的主力军，重点实验室通过科学研究承担起培养生命科学研究及技术人才的责任。截止2016年12月底，重点实验室共有在读研究生324名，其中硕士研究生201名，博士研究生123名。2016年重点实验室共培养了毕业研究生61名，其中硕士毕业生44名，博士毕业生17名。此外，重点实验室在重点发展基础研究的同时鼓励研究人员积极参与本科生、研究生教学，形成科研教学相融合的特色，为国家及上海市培养了一批批创新型生命科学人才。

2016年，实验室继续加强与国内外科研院所的学术交流，促进科研合作，同时积极探索与生物医药企事业单位的产学研合作，谋求科研成果的转化。实验室充分对外开放仪器和技术共享平台，承办2016年华东师范大学干细胞、代谢及生殖研究生学术论坛，积极承担社会责任，促进共同发展。共接待国内外专家来

访超过 50 人次，安排校级学术报告 30 多场。实验室以互访的学术交流为契机，希望不断与国内外科研院所探讨并开展科研合作，齐头并进。

展望未来，我们将继续坚守华东师范大学“求实”的精神，弘扬实验室“创造”的品质，锐意改革，奋发向上，与国内外同行紧密合作，通过开展生物医学前沿领域的高水平研究，提升华东师范大学生命科学领域的国际地位与知名度，打造成为国际一流、世界知名的调控生物学研究基地，促进生物医药与人类健康事业的发展。

## 规划布局

围绕四大研究方向，重点实验室已建立了 15 个相对独立的课题组，各课题组研究方向各有侧重，研究技术相互支撑，开展了相对独立而又紧密合作的调控生物学研究，致力于聚集并培养生命科学领域优秀人才，建立国内一流世界先进的研究技术平台及基地，解析各种生命现象的分子机理，不断获得原创性科研成果并逐步实现基础研究成果向临床应用转化，为国家发展、人类健康事业提供更多创新成果。

### 四大研究方向：

- 一、 基因表达调控的分子基础研究；
- 二、 蛋白质功能结构、修饰及降解的调控机制研究；
- 三、 干细胞分化与个体发育的调控机制研究；
- 四、 肿瘤及重大疾病发生发展调控机理及分子干预研究。

### 十五个课题组：

- 细胞信号传导与新药研发实验室 PI: 刘明耀
- 表观遗传学实验室 PI: 翁杰敏
- 固有免疫及其调控实验室 PI: 钱 旻
- 蛋白质降解研究实验室 PI: 李晓涛
- 干细胞生物学实验室 PI: 王 媛
- 皮肤免疫学实验室 PI: 赖玉平
- 生物信息学实验室 PI: 石铁流
- 纳米医学与生物材料实验室 PI: 程义云
- 功能蛋白质组学实验室 PI: 廖鲁剑
- 合成生物学与疾病治疗实验室 PI: 叶海峰
- 分子肿瘤学实验室 PI: 王传贵
- 细胞信号调控实验室 PI: 王 平
- 免疫生物学研究实验室 PI: 郑 彪
- 药物靶标化学生物学课题组 PI: 阳怀宇
- 肥胖与代谢性疾病课题组 PI: 马欣然

## 队伍建设

### 实验室主任



**刘明耀**

上海市调控生物学  
重点实验室主任  
生命科学学院院长  
教授，博导



**翁杰敏**

上海市调控生物学重  
点实验室副主任  
生命科学学院副院长  
教授，博导



**李大力**

上海市调控生物学  
重点实验室副主任  
生物化学与分子生  
物学学科副主任  
研究员，博导

### 教授/研究员团队（按姓氏拼音排序）



**陈益华**

细胞信号传导与  
新药研发课题组  
研究员，博导



**程义云**

纳米医学与生物材  
料课题组组长  
研究员，博导



**江文正**

生命医学系主任  
生物化学与分子  
生物学学科主任  
研究员，博导



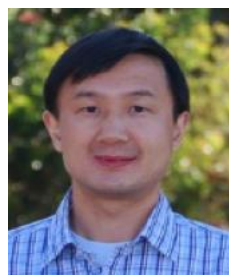
**赖玉平**

皮肤免疫学课题  
组组长  
研究员，博导



**李晓涛**

蛋白质降解研究  
课题组组长  
教授，博导



**廖鲁剑**

功能蛋白质组学  
课题组组长  
教授，博导



**罗剑**

细胞信号传导与  
新药研发课题组  
研究员，博导



**马欣然**

肥胖与代谢性疾病  
课题组组长  
研究员，博导



**钱旻**

生命科学学院副院长  
固有免疫及其调控课题  
组组长  
教授，博导



**石铁流**

生物医学工程学科主任  
生物信息学课题组组长  
教授，博导



**王媛**

干细胞生物学课题  
组组长  
教授，博导



**叶海峰**

合成生物学与疾病治疗  
课题组组长  
研究员，博导



**易正芳**

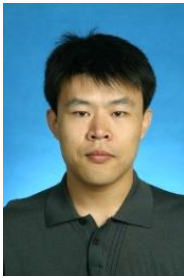
细胞信号传导与  
新药研发课题组  
研究员，博导



**阳怀宇**

药物靶标化学生物学  
课题组组长  
研究员，博导

**\*2016年新引进**



**董东**

细胞信号传导与  
新药研发课题组

研究员，博导

**\*2016年新引进**

**兼职教授（按姓氏拼音排序）**



**王传贵**

分子肿瘤学课题组组长

教授，博导



**王平**

细胞信号调控课题  
组组长

教授，博导



**郑彪**

免疫生物学研究课题  
组组长

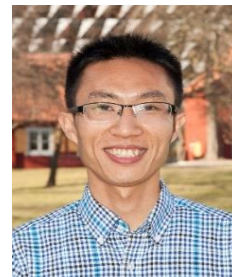
教授，博导

**副教授/副研究员/高级工程师（按姓氏拼音排序）**



**陈华青**

高级工程师，  
硕导

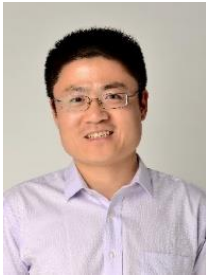


**陈庚**

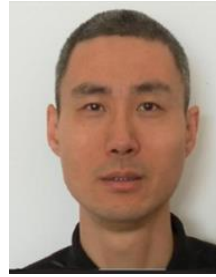
副研究员

**\*2016年新引进**





杜冰  
副教授，硕导



杜宪兴  
副研究员，硕导



李磊  
副研究员，硕导



李纪文  
高级工程师，硕导



金蕴韵  
副研究员  
**\*2016年新引进**



马雪云  
高级工程师，硕导



马育芳  
专职副研究员  
**\*2016年新引进**



逢秀凤  
副教授，硕导



王昕  
副教授，硕导



王美艳  
专职副研究员  
**\*2016年新引进**





**张变红**  
副教授，硕导



**张强**  
副研究员，硕导



**张焯钦**  
专职副研究员  
**\*2016年新引进**

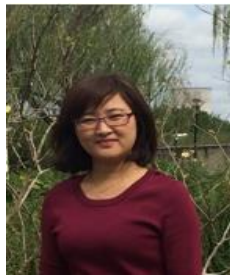


**张乾森**  
专职副研究员  
**\*2016年新引进**



**章涵堃**  
副研究员，硕导

讲师/助理研究员（按姓氏拼音排序）



晁瑞华

助理研究员

**\*2016年新引进**



胡婧婧

助理研究员



卢伟强

讲师



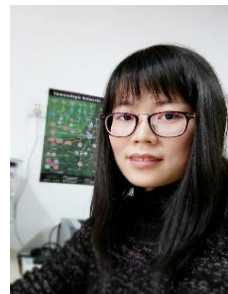
任华

讲师



吴叶林

助理研究员



沈文燕

专职助理研究员

**\*2016年新引进**



周艳卿

专职助理研究员

**\*2016年新引进**

**2016 年入选人才项目及获奖情况：**

1. 教育部青年长江学者：李大力，罗剑
2. 上海市优秀学术带头人：程义云
3. 上海市启明星计划：李磊
4. 2016 年度中国药理学会青年药理学家奖：王昕
5. 2015-2016 年度华东师范大学大型精密仪器设备共享服务先进集体：  
生命医学研究所（上海市调控生物学重点实验室）

## 研究生招生与培养（\*括号内为导师姓名）

### 2013 级博士研究生（29 人）：

李红泉（赖玉平），王青伟（李晓涛），郭佳维（刘明耀），贺 源（刘明耀），胡克文（刘明耀），岳智颖（刘明耀），郑燕森（刘明耀），彭世鸿（刘明耀），赵俸涌（钱 旻），冯晋文（石铁流），吉翔骏（石铁流），王 振（王传贵），邓 露（王 平），金佳丽（王 平），栾 毅（王 平），王欣波（王 平），王 帅（王 媛），丁广进（翁杰敏），李佳伦（翁杰敏），刘晓光（翁杰敏），王志强（翁杰敏），于 方（翁杰敏）

### 2014 级博士研究生（27 人）：

常 虹（程义云），刘崇懿（程义云），王仡桐（程义云），李贞龙（江文正），陈 慧（李晓涛），王天镇（李晓涛），余春雷（廖鲁剑），鲁 健（刘明耀），邵艳姣（刘明耀），张 娜（刘明耀），周文波（刘明耀），陈宇庭（刘明耀），吕 方（易正芳），殷诚聪（钱 旻），张晓雨（钱 旻），黄洪军（钱 旻），陈吉伟（石铁流），张 杨（石铁流），赵琳琳（王 平），陈 伟（王 媛），王俊鹏（王 媛），彭 瑾（翁杰敏），王振兴（翁杰敏），张会芳（翁杰敏），张 玲（翁杰敏），许 鹏（叶希韵）

### 2015 级博士研究生（30 人）：

吕 佳（程义云），王长平（程义云），周正杰（程义云），于薇薇（江文正），刘科伟（赖玉平），王 旺（赖玉平），高 晓（李晓涛），焦 婵（李晓涛），童 璐（李晓涛），万慧达（廖鲁剑），王婷婷（廖鲁剑），胡瀚丹（刘明耀），贾坤航（刘明耀），蒋蓓尔（刘明耀），李云齐（刘明耀），张成飞（刘明耀），邵 婷（刘明耀），秦居亮（钱 旻），占冬冬（石铁流），张 立（石铁流），韩蒙蒙（翁杰敏），彭 宇（翁杰敏），王瑞萍（翁杰敏），肖艳辉（翁杰敏），尹剑丽（叶海峰），任小林（叶海峰），冯春蕾（郑 彪），李灵芸（郑 彪），李 晴（郑 彪），黄园勇（钱 旻）

### 2016 级博士研究生（36 人）：

符智祥（钱 旻），潘佳佳（钱 旻），陶 雷（钱 旻），何 聪（江文正），张 姜（江文正），曾之扬（李大力），陈 曦（李大力），薛希文（罗 剑），王凡华（罗 剑），张世伟（罗 剑），陈 昂（刘明耀），姜兴武（刘明耀），吕 静（刘明耀），覃 璇（刘明耀），张晓辉（刘明耀），陈兆苏（翁杰敏），卢 璐（翁杰敏），王文偲（翁杰敏），牛婷婷（翁杰敏），宣 杨（李晓涛），张海洋（李晓涛），丁武斌（石铁流），贾瑾萌（石铁流），倪晓天（石铁流），胡 盼（易正芳），徐 艺（赖玉平），沈湾湾（程义云），晏 洋（程义云），何炳蔚（程义云），荣广玉（程义云），毛 琳（廖鲁剑），曾秋芳（廖鲁剑），邵佳伟（叶海峰），王义丹（叶海峰），薛 帅（叶海峰），杨林凤（叶海峰）

### 2014 级硕士研究生（71 人）：

施凌虹（王 媛），王永盛（王 媛），叶石成（王 媛），蒋小琴（翁杰敏），杨雪梨（翁杰敏），段小亚（翁杰敏），高申楠（翁杰敏），张丹凤（郑 彪），王 玲（郑 彪），李世强（郑 彪），刘 洋（郑 彪），张会会（郑 彪），林青霞（郑 彪），陈秀婷（廖鲁剑），李嘉玲（廖鲁剑），许 岩（王 平），谭 笑（王 平），褚宏尚（王 平），于 跃（王 平），陈 聪（王 平），潘李念（李晓涛），程珊珊（李晓涛），谢 维（李晓涛），常思宇（逢秀凤），姜文浩（逢秀凤），陈 煌（易正芳），兰丽平（易正芳），高 丹（陈益华），郭伟凯（陈益华），苏立强（陈益华），刘导志（王 昕），赵军芳（王 昕），周小静（王 昕），刘志韬（章涵堃），杨俊杰（章涵堃），张昕沛（章涵堃），陆文卿（李大力），马 列（李大力），王圣飞（李大力），苏 慧（刘明耀），王 丽（杜 冰），王树臻（杜 冰），伍亚蓝（罗 剑），辛铭媛（刘明耀），邢柔媚（陈华青），邢雅婧（易正芳），王志珍（易正芳），钟博文（石铁流），刘赫铭（石铁流），赵金东（石铁流），陈双冠（石铁流），蓝一恒（石铁流），陈嘉骏（石铁流），马怡民（石铁流），施 炎（石铁流），周婧瑶（石铁流），范玲玲（李大力），王为芳（易正芳），胡雪菲（江文正），刘 静（江文正），常蕾蕾（赖玉平），赵安娜（赖玉平），肖博文（赖玉平），朱苏承（叶海峰），廖舒勇（叶海峰），徐梦雨（叶希韵），陈莉莉（钱 旻），王绍莹（钱 旻），汪 兴（程义云），王赛赛（程义云），郑 璽（程义云）

### 2015 级硕士研究生（68 人）：

崔雪芹（陈华青），裴海翔（陈益华），周 珍（陈益华），桑华君（程义云），晏 洋（程义云），张振京（程义云），戴天娇（程义云），何红望（杜 冰），熊青青（杜 冰），张 洁（杜 冰），何 聪（江文正），马红豆（江文正），苏 琼（江文正），吴雅伟（赖玉平），徐 艺（赖玉平），张 振（赖玉平），郭娜娜（李大力），何瑜娜（李大力），李慧莹（李大力），尹树明（李大力），王晓双（李晓涛），吴 薇（李晓涛），谢少芳（李晓涛），薛燕燕（李晓涛），张玲玲（李晓涛），毛 琳（廖鲁剑），王 琪（廖鲁剑），何 亮（罗 剑），辛芳芳（罗 剑），陈 智（逢秀凤），申笑阳（逢秀凤），吕樟生（钱 旻），赵一晗（钱 旻），安仲新（石铁流），李 鑫（石铁流），刘焕龙（石铁流），刘文强（石铁流），明 月（石铁流），潘 霞（石铁流），唐朔文（王 昕），王佩利（王 昕），徐培培（王 昕），陈彩玉（王 媛），黄晓莉（王 媛），吕稼宁（王 媛），苏 军（王 媛），胡 畔（翁杰敏），胡雪丽（翁杰敏），黄 菲（翁杰敏），康 莉（翁杰敏），徐 翔（翁杰敏），董凯丽（叶海峰），杨雪平（叶海峰），于袁欢（叶海峰），余贵玲（叶海峰），吴美云（叶希韵），易春阳（叶希韵），范婷婷（易正芳），韩益明（易正芳），郝 运（易正芳），谢 佳（易正芳），胡龙龙（章涵堃），梁秋雯（章涵堃），贺 旭（郑 彪），李亚静（郑 彪），刘腾飞（郑 彪），石婷婷（郑 彪），史秀娟（郑 彪）

### 2016 级硕士研究生（62 人）：

柴博文（叶希韵），刁苗苗（廖鲁剑），段秋慧（李大力），房日裙（张变红），关晴晴（翁杰敏），胡露露（江文正），金旺锐（陈益华），黎梦羽（程义云），李雯（翁杰敏），梁辰美子（王昕），刘洪亚（赖玉平），刘倩倩（罗剑），柳懿桓（程义云），马新润（王昕），孟天源（李晓涛），缪鋆茹（王媛），倪欣惠（赖玉平），牛鑫（罗剑），欧阳小英（叶海峰），邱子梁（章涵堃），尚世旺（李晓涛），邵婷婷（李大力），盛涵樱（杜冰），孙益梅（翁杰敏），周擎（石铁流），袁东昇（石铁流），陶亦然（石铁流），吕晨恺（石铁流），梁云翔（石铁流），李芷涵（石铁流），郭东铭（石铁流），高源（石铁流），张云鹏（廖鲁剑），张松（程义云），张红梅（江文正），易成伟（叶海峰），谢玲（陈华青），吴嘉丽（叶海峰），魏笑（王媛），韦欢（江文正），王敏娜（易正芳），涂佳璐（李晓涛），孙琪（王媛），秦沁（罗剑），年宝宁（罗剑），陆佳微（李大力），刘文娟（逢秀凤），林仙花（逢秀凤），黄先玉（翁杰敏），黄婕（刘明耀），黄懂霞（陈益华），傅婷（叶希韵），冯娟娟（逢秀凤），赵宛冰（廖鲁剑），张雯（赖玉平），尹敬玉（翁杰敏），杨磊（李大力），夏艳阳（党永岩），王宁（杜冰），王靖宇（廖鲁剑），提超文（易正芳），谭鄂川（程义云）

### 2016 年度毕业的博士研究生（17 人）：

刘红梅（程义云），王铭明（程义云），王辛宇（程义云），周磊（李晓涛），张桥（翁杰敏），魏伟（翁杰敏），许金金（李晓涛），赵丽华（刘明耀），吴楠楠（刘明耀），姚良芳（赖玉平），施珏平（钱旻），高舒曼（翁杰敏），陈佩林（翁杰敏），全艳春（赖玉平），李亮（刘明耀），谭炳合（刘明耀），魏改改（刘明耀）

### 2016 年度毕业的硕士研究生（44 人）：

汪浩（石铁流），陈方锐（李大力），陈蕾（王平），陈若愚（翁杰敏），戴洁（李晓涛），龚雪萍（王媛），侯超（石铁流），黄安玲（易正芳），黄锦平（罗剑），李科（李晓涛），李晓龙（叶希韵），李玉（王平），廖光红（王平），刘昊（章涵堃），鲁纪龙（赖玉平），马国力（罗剑），马庆（王媛），马晓晶（赖玉平），牛姝媛（罗剑），牛婷婷（王平），孙云（王媛），孙哲（罗剑），唐文舒（易正芳），田欣（罗剑），汪婷婷（王传贵），王金花（易正芳），王振华（赖玉平），魏颖蕾（杜冰），吴莉娟（李大力），杨一清（陈华青），尤佳（翁杰敏），翟云浩（郑彪），张姜（江文正），张坤（李晓涛），张坤（郑彪），张远金（王昕），赵永亮（陈华青），卓林钢（李大力），金雪玲（翁杰敏），顾晓阳（王传贵），何炳蔚（程义云），冯程程（石铁流），李文鹏（廖鲁剑），杨琛（石铁流）



## 2016 年研究生奖励与荣誉:

奖项	获奖学生名单（导师）
国家奖学金（11 人）	周正杰（程义云）、郭伟凯（陈益华） 胡克文（刘明耀）、郭佳维（刘明耀） 陆文卿（李大力）、马 列（李大力） 金佳丽（王 平）、全艳春（赖玉平） 赵军芳（王 昕）、陈 煌（易正芳） 于袁欢（叶海峰）
校长奖学金（1 人）	周正杰（程义云）
少数民族奖学金（1 人）	王晓双（李晓涛）
宝钢奖学金（1 人）	王仡桐（程义云）
能达助学金（1 人）	鲁 健（刘明耀）
淑卿助学金（2 人）	褚宏尚（王 平）、段小亚（翁杰敏）
2016 年上海市优秀毕业研究生 （4 人）	何炳蔚（程义云）、王辛宇（程义云） 牛姝媛（罗 剑）、王金花（易正芳）
2016 年校优秀毕业研究生 （4 人）	王铭明（程义云）、张远金（王 昕） 龚雪萍（王 媛）、黄安玲（易正芳）
2016 年校优秀学生（12 人）	戴天娇（程义云）、吕 方（刘明耀） 张晓雨（钱 旻）、安仲新（石铁流） 施 炎（石铁流）、马怡民（石铁流） 叶石成（王 媛）、赵军芳（王 昕） 于袁欢（叶希韵）、徐梦雨（叶希韵） 邢雅婧（易正芳）、李亚静（郑 彪）
2016 年校优秀学生干部（5 人）	张玲玲（李晓涛）、褚宏尚（王 平） 谢 佳（易正芳）、潘李念（李晓涛） 焦 婵（李晓涛）
2016 年上海市研究生优秀成果 （学位论文）（1 人）	邱中伟（刘明耀）
第十三届全国研究生数学建模竞 赛一等奖	丁武斌（石铁流）、赵金东（石铁流）、刘文强（石 铁流）
第二届“药物代谢朝阳论坛”朝阳 学子奖	覃璇（刘明耀）、陈昂（刘明耀）

## 2016 年研究成果

### 发表学术论文

#### A) 第一作者单位发表论文

1. Luo J, Yang Z, Ma Y, Yue Z, Lin H, Qu G, Huang J, Dai W, Li C, Zheng C, Xu L, Chen H, Wang J, Li D, Siwko S, Penninger JM, Ning G, Xiao J, Liu M. LGR4 is a receptor for RANKL and negatively regulates osteoclast differentiation and bone resorption. *Nature medicine* 2016;22:539-46
2. Xu J, Zhou L, Ji L, Chen F, Fortmann K, Zhang K, Liu Q, Li K, Wang W, Wang H, Xie W, Wang Q, Liu J, Zheng B, Zhang P, Huang S, Shi T, Zhang B, Dang Y, Chen J, O'Malley BW, Moses RE, Wang P, Li L, Xiao J, Hoffmann A, Li X. The REGγ-proteasome forms a regulatory circuit with IκBε and NFκB in experimental colitis. *Nature communications* 2016 Feb 22;7:10761.
3. Zhao Q, Zhang J, Chen R, Wang L, Li B, Cheng H, Duan X, Zhu H, Wei W, Li J, Wu Q, Han JD, Yu W, Gao S, Li G, Wong J. Dissecting the precise role of H3K9 methylation in crosstalk with DNA maintenance methylation in mammals. *Nature communications* 2016;7:12464
4. Wu Y, Quan Y, Liu Y, Liu K, Li H, Jiang Z, Zhang T, Lei H, Radek KA, Li D, Wang Z, Lu J, Wang W, Ji S, Xia Z, Lai Y. Hyperglycaemia inhibits REG3A expression to exacerbate TLR3-mediated skin inflammation in diabetes. *Nature communications* 2016;7:13393
5. Wang J, Hu K, Guo J, Cheng F, Lv J, Jiang W, Lu W, Liu J, Pang X, Liu M. Suppression of KRas-mutant cancer through the combined inhibition of KRAS with PLK1 and ROCK. *Nature communications* 2016;7:11363
6. Jin J, Liu J, Chen C, Liu Z, Jiang C, Chu H, Pan W, Wang X, Zhang L, Li B, Jiang C, Ge X, Xie X, Wang P. The deubiquitinase USP21 maintains the stemness of mouse embryonic stem cells via stabilization of Nanog. *Nature communications* 2016;7:13594
7. He Y, Peng S, Wang J, Chen H, Cong X, Chen A, Hu M, Qin M, Wu H, Gao S, Wang L, Wang X, Yi Z, Liu M. Ailanthone targets p23 to overcome MDV3100 resistance in castration-resistant prostate cancer. *Nature communications*. doi: 10.1038/ncomms13122.
8. Chen Y, Ma J, Lu W, Tian M, Thauvin M, Yuan C, Volovitch M, Wang Q, Holst J, Liu M, Vríz S, Ye S, Wang L, Li D. Heritable expansion of the genetic code in mouse and zebrafish. *Cell Res*. 2016 Dec 9.
9. Zhou Z, Wang Y, Yan Y, Zhang Q, Cheng Y. Dendrimer-Templated Ultrasmall and Multifunctional Photothermal Agents for Efficient Tumor Ablation. *ACS nano* 2016;10:4863-72
10. Liu C, Shao N, Wang Y, Cheng Y. Clustering Small Dendrimers into Nanoaggregates for Efficient DNA and siRNA Delivery with Minimal Toxicity. *Advanced healthcare materials* 2016;5:584-92
11. Wang X, Lin Q, Lv F, Liu N, Xu Y, Liu M, Chen Y, Yi Z. LG-362B targets PML-RARα and blocks ATRA resistance of acute promyelocytic. *Leukemia* 2016;30:1465-

12. Guan Y, Ma Y, Li Q, Sun Z, Ma L, Wu L, Wang L, Zeng L, Shao Y, Chen Y, Ma N, Lu W, Hu K, Han H, Yu Y, Huang Y, Liu M, Li D. CRISPR/Cas9-mediated somatic correction of a novel coagulator factor IX gene mutation ameliorates hemophilia in mouse. *EMBO molecular medicine* 2016;8:477-88
13. Wang C, Wang X, Dong K, Luo J, Zhang Q, Cheng Y. Injectable and responsively degradable hydrogel for personalized photothermal therapy. *Biomaterials* 2016;104:129-37
14. Wang X, Zhang J, Wang Y, Wang C, Xiao J, Zhang Q, Cheng Y Multi-responsive photothermal-chemotherapy with drug-loaded melanin-like nanoparticles for synergetic tumor ablation. *Biomaterials* 2016;81:114-24
15. Wang Y, Yang J, Liu H, Wang X, Zhou Z, Huang Q, Song D, Cai X, Li L, Lin K, Xiao J, Liu P, Zhang Q, Cheng Y. Osteotropic peptide-mediated bone targeting for photothermal treatment of bone tumors. *Biomaterials* 2017;114:97-105
16. Hu J, Chen Y, Li Y, Zhou Z, Cheng Y. A thermo-degradable hydrogel with light-tunable degradation and drug release *Biomaterials* 2017;112:133-40
17. Sun J, Luan Y, Xiang D, Tan X, Chen H, Deng Q, Zhang J, Chen M, Huang H, Wang W, Niu T, Li W, Peng H, Li S, Li L, Tang W, Li X, Wu D, Wang P. The 11S Proteasome Subunit PSME3 Is a Positive Feedforward Regulator of NF-kappaB and Important for Host Defense against Bacterial Pathogens. *Cell reports* 2016;14:737-49
18. Zhang J, Wang Q, Wang M, Jiang M, Wang Y, Sun Y, Wang J, Xie T, Tang C, Tang N, Song H, Cui D, Chao R, Ding S, Ni B, Chen X, Wang Y. GASZ and mitofusin-mediated mitochondrial functions are crucial for spermatogenesis. *EMBO reports* 2016;17:220-34
19. Wang F, Hu K, Cheng Y. Structure-activity relationship of dendrimers engineered with twenty common amino acids in gene delivery. *Acta biomaterialia* 2016;29:94-102
20. Wang M, Cheng Y. Structure-activity relationships of fluorinated dendrimers in DNA and siRNA delivery. *Acta biomaterialia* 2016;46:204-10
21. Hu J, Hu K, Cheng Y Tailoring the dendrimer core for efficient gene delivery. *Acta biomaterialia* 2016;35:1-11
22. Xia X, Li Z, Liu K, Wu Y, Jiang D, Lai Y. Staphylococcal LTA-Induced miR-143 Inhibits Propionibacterium acnes-Mediated Inflammatory Response in Skin. *The Journal of investigative dermatology* 2016;136:621-30
23. Wang X, Wang C, Zhang Q, Cheng Y. Near infrared light-responsive and injectable supramolecular hydrogels for on-demand drug delivery. *Chemical communications* 2016;52:978-81
24. Lv Y, Meng B, Dong H, Jing T, Wu N, Yang Y, Huang L, Moses RE, O'Malley BW, Mei B, Li X. Upregulation of GSK3beta Contributes to Brain Disorders in Elderly REGgamma-knockout Mice. *Neuropsychopharmacology*: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology 2016;41:1340-9
25. Ma X, Pan X, Wei Y, Tan B, Yang L, Ren H, Qian M, Du B. Chemotherapy-induced uridine diphosphate release promotes breast cancer metastasis through P2Y6 activation. *Oncotarget* 2016;7:29036-50
26. Guo J, Lv J, Chang S, Chen Z, Lu W, Xu C, Liu M, Pang X. Inhibiting cytoplasmic accumulation of HuR synergizes genotoxic agents in urothelial carcinoma of the

- bladder.*Oncotarget* 2016 Jun 9 doi: 10.18632/oncotarget.9932 [Epub ahead of print]
27. Shi JP, Wang SY, Chen LL, Zhang XY, Zhao YH, Du B, Jiang WZ, Qian M, Ren H.P2Y6 contributes to ovalbumin-induced allergic asthma by enhancing mast cell function in mice.*Oncotarget* 2016
  28. Fang L, Zhang J, Zhang H, Yang X, Jin X, Zhang L, Skalnik DG, Jin Y, Zhang Y, Huang X, Li J, Wong J.H3K4 Methyltransferase Set1a Is A Key Oct4 Coactivator Essential for Generation of Oct4 Positive Inner Cell Mass.*Stem cells* 2016;34:565-80
  29. Yuan Y, Yu X, Zhang Q, Chang M, Li L, Yang T, Chen Y, Pan H, Zhang S, Li L, Xu J.Sensitive Detection of Polycyclic Aromatic Molecules: Surface Enhanced Raman Scattering via pi-pi Stacking. *Analytical chemistry* 2016;88:4328-35
  30. Xu L, Luo J, Jin R, Yue Z, Sun P, Yang Z, Yang X, Wan W, Zhang J, Li S, Liu M, Xiao J. Bortezomib Inhibits Giant Cell Tumor of Bone through Induction of Cell Apoptosis and Inhibition of Osteoclast Recruitment, Giant Cell Formation, and Bone Resorption. *Molecular cancer therapeutics* 2016;15:854-65
  31. Zhou W, Tang W, Sun Z, Li Y, Dong Y, Pei H, Peng Y, Wang J, Shao T, Jiang Z, Yi Z, Chen Y. Discovery and Optimization of N-Substituted 2-(4-pyridinyl)thiazole carboxamides against Tumor Growth through Regulating Angiogenesis Signaling Pathways.*Scientific reports* 2016;6:33434
  32. You P, Hu H, Chen Y, Zhao Y, Yang Y, Wang T, Xing R, Shao Y, Zhang W, Li D, Chen H, Liu M. Effects of Melanocortin 3 and 4 Receptor Deficiency on Energy Homeostasis in Rats.*Scientific reports* 2016;6:34938
  33. Wang X, Wang H, Wang Y, Yu X, Zhang S, Zhang Q, Cheng Y.A Facile Strategy to Prepare Dendrimer-stabilized Gold Nanorods with Sub-10-nm Size for Efficient Photothermal Cancer Therapy.*Scientific reports* 2016;6:22764
  34. Liu H, Chang H, Lv J, Jiang C, Li Z, Wang F, Wang H, Wang M, Liu C, Wang X, Shao N, He B, Shen W, Zhang Q, Cheng Y.Screening of efficient siRNA carriers in a library of surface-engineered dendrimers.*Scientific reports* 2016;6:25069
  35. Shi J, Zhang X, Wang S, Wang J, Du B, Wang Z, Liu M, Jiang W, Qian M, Ren H Gpr97 is dispensable for metabolic syndrome but is involved in macrophage inflammation in high-fat diet-induced obesity in mice.*Scientific reports* 2016;6:24649
  36. Chen A, Zhou X, Tang S, Liu M, Wang X.Evaluation of the inhibition potential of plumbagin against cytochrome P450 using LC-MS/MS and cocktail approach.*Scientific reports* 2016;6:28482
  37. Chen J, Guo J, Chen Z, Wang J, Liu M, Pang X.Linifanib (ABT-869) Potentiates the Efficacy of Chemotherapeutic Agents through the Suppression of Receptor Tyrosine Kinase-Mediated AKT/mTOR Signaling Pathways in Gastric Cancer.*Scientific reports* 2016;6:29382
  38. Zhang X, Qin J, Zou J, Lv Z, Tan B, Shi J, Zhao Y, Ren H, Liu M, Qian M, Du B.Extracellular ADP facilitates monocyte recruitment in bacterial infection via ERK signaling.*Cellular & molecular immunology* 2016
  39. Wang X, Tang Y, Lu J, Shao Y, Qin X, Li Y, Wang L, Li D, Liu M.Characterization of novel cytochrome P450 2E1 knockout rat model generated by CRISPR/Cas9.*Biochemical pharmacology* 2016;105:80-90
  40. Qin J, Zhang G, Zhang X, Tan B, Lv Z, Liu M, Ren H, Qian M, Du B.TLR-Activated

- Gap Junction Channels Protect Mice against Bacterial Infection through Extracellular UDP Release. *Journal of immunology* 2016;196:1790-8
41. Zhang Q, Zhou Z, Wang Y, Cheng Y. How can we use dendrimer-templated ultrasmall and multifunctional nanoparticles in photothermal cancer therapy? *Nanomedicine* 2016;11:3181-3
  42. Qin X, Liu M, Wang X. New insights into the androgen biotransformation in prostate cancer: A regulatory network among androgen, androgen receptors and UGTs. *Pharmacological research* 2016;106:114-22
  43. Wang F, Deng L, Hu J, Cheng Y. Being Two Is Better than Being One: A Facile Strategy to Fabricate Multicomponent Nanoparticles for Efficient Gene Delivery. *Bioconjugate chemistry* 2016;27:638-46
  44. Wang M, Cheng Y. Temperature-Responsive Gene Silencing by a Smart Polymer *Bioconjugate chemistry* 2016;27:495-9
  45. Zhao LH, Yin Y, Yang D, Liu B, Hou L, Wang X, Pal K, Jiang Y, Feng Y, Cai X, Dai A, Liu M, Wang MW, Melcher K, Xu HE. Differential Requirement of the Extracellular Domain in Activation of Class B G Protein-coupled Receptors. *The Journal of biological chemistry* 2016;291:15119-30
  46. Ding G, Chen P, Zhang H, Huang X, Zang Y, Li J, Li J, Wong J. Regulation of Ubiquitin-like with Plant Homeodomain and RING Finger Domain 1 (UHRF1) Protein Stability by Heat Shock Protein 90 Chaperone Machinery. *The Journal of biological chemistry* 2016;291:20125-35
  47. Wu Y, Wang X, Chang S, Lu W, Liu M, Pang X. beta-Lapachone Induces NAD(P)H:Quinone Oxidoreductase-1- and Oxidative Stress-Dependent Heat Shock Protein 90 Cleavage and Inhibits Tumor Growth and Angiogenesis. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 2016;357:466-75
  48. Ren X, Shi Y, Zhao D, Xu M, Li X, Dang Y, Ye X. Naringin protects ultraviolet B-induced skin damage by regulating p38 MAPK signal pathway. *Journal of dermatological science* 2016;82:106-14
  49. Zhao J, Zeng Z, Sun J, Zhang Y, Li D, Zhang X, Liu M, Wang X. A Novel Model of P-Glycoprotein Inhibitor Screening Using Human Small Intestinal Organoids. *Basic & clinical pharmacology & toxicology* 2016
  50. Zhang Y, Zeng Z, Zhao J, Li D, Liu M, Wang X. Measurement of Rhodamine 123 in Three-Dimensional Organoids: A Novel Model for P-Glycoprotein Inhibitor Screening. *Basic & clinical pharmacology & toxicology* 2016;119:349-52
  51. Ye X, Qian Y, Wang Q, Yuan W, Mo X, Li Y, Jiang Z, Xu W, Deng Y, Wan Y, Fan X, Wu X, Wang Y. SMYD1, an SRF-Interacting Partner, Is Involved in Angiogenesis. *PloS one* 2016;11:e0146468
  52. Huang Q, Wei H, Wu Z, Li L, Yao L, Sun Z, Li L, Lin Z, Xu W, Han S, Cao W, Xu Y, Song D, Yang X, Xiao J. Preferentially Expressed Antigen of Melanoma Prevents Lung Cancer Metastasis. *PloS one* 2016;11:e0149640
  53. Yang F, Peng S, Li Y, Su L, Peng Y, Wu J, Chen H, Liu M, Yi Z, Chen Y. A hybrid of thiazolidinone with the hydroxamate scaffold for developing novel histone deacetylase inhibitors with antitumor activities. *Organic & biomolecular chemistry* 2016;14:1727-35
  54. Wang H, Huang Q, Chang H, Xiao J, Cheng Y. Stimuli-responsive dendrimers in drug

- delivery. *Biomaterials science* 2016;4:375-90
55. Du Y, Shi T. Ligand cluster-based protein network and ePlatton, a multi-target ligand finder. *Journal of cheminformatics* 2016;8:23
  56. Pang X, Liu M. A combination therapy for KRAS-mutant lung cancer by targeting synthetic lethal partners of mutant KRAS. *Chinese journal of cancer* 2016;35:92
  57. Zhang X, Qin J, Zhao Y, Shi J, Lan R, Gan Y, Ren H, Zhu B, Qian M, Du B. Long-term ketogenic diet contributes to glycemic control but promotes lipid accumulation and hepatic steatosis in type 2 diabetic mice. *Nutrition research* 2016;36:349-58
  58. Lei H, Wang Y, Zhang T, Chang L, Wu Y, Lai Y. TLR3 activation induces S100A7 to regulate keratinocyte differentiation after skin injury. *Science China Life sciences* 2016
  59. Chen G, Chen J, Yang J, Chen L, Qu X, Shi C, Ning B, Shi L, Tong W, Zhao Y, Zhang M, Shi T. Significant variations in alternative splicing patterns and expression profiles between human-mouse orthologs in early embryos. *Science China Life sciences* 2016
  60. Chen Y, Lu W, Gao N, Long Y, Shao Y, Liu M, Chen H, Ye S, Ma X, Liu M, Li D. Generation of obese rat model by transcription activator-like effector nucleases targeting the leptin receptor gene. *Science China Life sciences* 2016
  61. Gong X, Chao R, Wang P, Huang X, Zhang J, Zhu X, Zhang Y, Yang X, Hou C, Ji X, Shi T, Wang Y. Interplay of transcription factors and microRNAs during embryonic hematopoiesis. *Science China Life sciences* 2016
  62. Guo J, Yu W, Su H, Pang X. Genomic landscape of gastric cancer: molecular classification and potential targets. *Science China Life sciences* 2016
  63. Chen Y, Lv J, Li K, Xu J, Li M, Zhang W, Pang X. Sporoderm-Broken Spores of *Ganoderma lucidum* Inhibit the Growth of Lung Cancer: Involvement of the Akt/mTOR Signaling Pathway. *Nutrition and cancer* 2016;68:1151-60
  64. Lv J, Wang J, Chang S, Liu M, Pang X. The greedy nature of mutant RAS: a boon for drug discovery targeting cancer metabolism? *Acta biochimica et biophysica Sinica* 2016;48:17-26
  65. Tian X, Xin M, Luo J, Liu M, Jiang Z. Identification of Genes Involved in Breast Cancer Metastasis by Integrating Protein-Protein Interaction Information with Expression. *Data Journal of computational biology : a journal of computational molecular cell biology* 2016
  66. Pang X, Liu M. Defeat mutant KRAS with synthetic lethality. *Small GTPases* 2016:1-8
  67. Jia Y, Li P, Fang L, Zhu H, Xu L, Cheng H, Zhang J, Li F, Feng Y, Li Y, Li J, Wang R, Du JX, Li J, Chen T, Ji H, Han J, Yu W, Wu Q, Wong J. Negative regulation of DNMT3A de novo DNA methylation by frequently overexpressed UHRF family proteins as a mechanism for widespread DNA hypomethylation in cancer. *Cell discovery* 2016;2:16007
  68. Dong D, Lei M, Hua P, Pan YH, Mu S, Zheng G, Pang E, Lin K, Zhang S. The genomes of two bat species with long constant frequency echolocation calls. *Molecular biology and evolution* 2016

## B) 合作发表论文

1. Fang J, Cheng J, Wang J, Zhang Q, Liu M, Gong R, Wang P, Zhang X, Feng Y, Lan W, Gong Z, Tang C, Wong J, Yang H, Cao C, Xu Y. Hemi-methylated DNA opens a closed conformation of UHRF1 to facilitate its histone recognition. *Nature communications*



- 2016;7:11197
2. Sun L, Fan G, Shan P, Qiu X, Dong S, Liao L, Yu C, Wang T, Gu X, Li Q, Song X, Cao L, Li X, Cui Y, Zhang S, Wang C.Regulation of energy homeostasis by the ubiquitin-independent REGgamma proteasome.*Nature communications* 2016;7:12497
  3. Bai P, Ye H, Xie M, Saxena P, Zulewski H, Charpin-El Hamri G, Djonov V, Fussenegger M.A synthetic biology-based device prevents liver injury in mice.*Journal of hepatology* 2016;65:84-94
  4. Xu DQ, Wang Z, Wang CY, Zhang DY, Wan HD, Zhao ZL, Gu J, Zhang YX, Li ZG, Man KY, Pan Y, Wang ZF, Ke ZJ, Liu ZX, Liao LJ, Chen Y.PAQR3 controls autophagy by integrating AMPK signaling to enhance ATG14L-associated PI3K activity.*The EMBO journal* 2016;35:496-514
  5. Ma H, Luo J, Sun Z, Xia L, Shi M, Liu M, Chang J, Wu C.3D printing of biomaterials with mussel-inspired nanostructures for tumor therapy and tissue regeneration.*Biomaterials* 2016;111:138-48
  6. Rodriguez M, Siwko S, Zeng L, Li J, Yi Z, Liu M.Prostate-specific.G-protein-coupled receptor collaborates with loss of PTEN to promote prostate cancer progression. *Oncogene* 2016;35:1153-62
  7. Wang W, Liao P, Shen M, Chen T, Chen Y, Li Y, Lin X, Ge X, Wang P.SCP1 regulates c-Myc stability and functions through dephosphorylating c-Myc Ser62. *Oncogene* 2016;35:491-500
  8. Li J, Zhai D, Lv F, Yu Q, Ma H, Yin J, Yi Z, Liu M, Chang J, Wu C.Preparation of copper-containing bioactive glass/eggshell membrane nanocomposites for improving angiogenesis, antibacterial activity and wound healing *Acta biomaterialia* 2016;36:254-66
  9. Chen Y, Liu X, Zhang Y, Wang H, Ying H, Liu M, Li D, Lui KO, Ding Q.A Self-restricted CRISPR System to Reduce Off-target Effects. *Molecular therapy* : the journal of the American Society of Gene Therapy 2016;24:1508-10
  10. Huang Q, Li L, Li L, Chen H, Dang Y, Zhang J, Shao N, Chang H, Zhou Z, Liu C, He B, Wei H, Xiao J.MDM2 knockdown mediated by a triazine-modified dendrimer in the treatment of non-small cell lung cancer.*Oncotarget* 2016;7:44013-22
  11. Liu XM, Zhang YP, Ji SY, Li BT, Tian X, Li D, Tong C, Fan HY Mitoguardin-1 and -2 promote maturation and the developmental potential of mouse oocytes by maintaining mitochondrial dynamics and functions.*Oncotarget* 2016;7:1155-67
  12. Qian J, Hu Y, Zhao L, Xia J, Li C, Shi L, Xu F.Protective Role of Adipose-Derived Stem Cells in Staphylococcus aureus-Induced Lung Injury is Mediated by RegIIIgamma Secretion.*Stem cells* 2016;34:1947-56
  13. Wu Z, Lu W, Wu D, Luo A, Bian H, Li J, Li W, Liu G, Huang J, Cheng F, Tang Y.In silico prediction of chemical mechanism of action via an improved network-based inference method. *British journal of pharmacology* 2016
  14. Xiao Q, Dong N, Yao X, Wu D, Lu Y, Mao F, Zhu J, Li J, Huang J, Chen A, Huang L, Wang X, Yang G, He G, Xu Y, Lu W .Bufexamac ameliorates LPS-induced acute lung injury in mice by targeting LTA4H.*Scientific reports* 2016;6:25298
  15. Zhang L, Shao Y, Li L, Tian F, Cen J, Chen X, Hu D, Zhou Y, Xie W, Zheng Y, Ji Y, Liu M, Li D, Hui L.Efficient liver repopulation of transplanted hepatocyte prevents cirrhosis

- in a rat model of hereditary tyrosinemia type I .*Scientific reports* 2016;6:31460
16. Zhang L, Wong J, Vanacker JM.The estrogen-related receptors (ERRs): potential targets against bone loss.*Cellular and molecular life sciences : CMLS* 2016;73:3781-7
  17. Huang Y, Chen B, Ye M, Liang P, Zhangfang Y, Huang J, Liu M, Songyang Z, Ma W.Ccndbp1 is a new positive regulator of skeletal myogenesis.*Journal of cell science* 2016;129:2767-77
  18. Li L, Huang Q, Wang C, Wang X, Xiao J, Zhang Q, Cheng Y.Bone and metal targeted polymeric nanoparticles (US20150125391 A1): a patent evaluation.*Expert opinion on therapeutic patents* 2016;26:987-91
  19. Cui HW, Peng S, Gu XZ, Chen H, He Y, Gao W, Lv F, Wang JH, Wang Y, Xie J, Liu MY, Yi Z, Qiu WW.Synthesis and biological evaluation of D-ring fused 1,2,3-thiadiazole dehydroepiandrosterone derivatives as antitumor agents.*European journal of medicinal chemistry* 2016;111:126-37
  20. Ko SG, Yin CS, Du B, Kim KH.Herbal Medicines for Inflammatory Diseases 2016.*Mediators of inflammation* 2016;2016:8270323
  21. Lang L, Dong N, Wu D, Yao X, Lu W, Zhang C, Ouyang P, Zhu J, Tang Y, Wang W, Li J, Huang J.2-Arylbenzo[b]furan derivatives as potent human lipoxygenase inhibitors.*Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry* 2016:1-8
  22. Li Z, Su H, Yu W, Li X, Cheng H, Liu M, Pang X, Zou X.Design, synthesis and anticancer activities of novel otobain derivatives.*Organic & biomolecular chemistry* 2016;14:277-87
  23. Mao SW, Chen H, Yu LF, Lv F, Xing YJ, Liu T, Xie J, Tang J, Yi Z, Yang F.Novel 3,4-seco bile acid diamides as selective anticancer proliferation and migration agents .*European journal of medicinal chemistry* 2016;122:574-83
  24. Wang YY, He Y, Yang LF, Peng SH, He XL, Wang JH, Lv F, Hao Y, Liu MY, Yi Z, Qiu WW. Synthesis of novel diterpenoid analogs with in-vivo antitumor activity. *European journal of medicinal chemistry* 2016;120:13-25
  25. Yao X, Wu D, Dong N, Ouyang P, Pu J, Hu Q, Wang J, Lu W, Huang J.Moracin C, A Phenolic Compound Isolated from Artocarpus heterophyllus, Suppresses Lipopolysaccharide-Activated Inflammatory Responses in Murine Raw264.7.*Macrophages International journal of molecular sciences* 2016;17
  26. Chen G, Shi T, Shi L.Characterizing and annotating the genome using RNA-seq data.*Science China Life sciences* 2016
  27. Chen G, Yang J, Chen J, Song Y, Cao R, Shi T, Shi L.Identifying and annotating human bifunctional RNAs reveals their versatile functions. *Science China Life sciences* 2016;59:981-92
  28. Pan H, Hu Q, Wang J, Liu Z, Wu D, Lu W, Huang J.Myricetin is a novel inhibitor of human inosine 5'-monophosphate dehydrogenase with anti-leukemia activity. *Biochemical and biophysical research communications* 2016;477:915-22
  29. Sun Z, Wu Z, Zhang F, Guo Q, Li L, Li K, Chen H, Zhao J, Song D, Huang Q, Li L, Xiao J.PRAME is critical for breast cancer growth and metastasis.*Gene* 2016;594:160-4

## 申请专利

### A) 2016 年获得授权专利

1. 陈益华、罗剑、张勇、郑春兵、童为光、刘明耀。芳香烷酰基四氢-beta-咔啉及其衍生物在治疗代谢性疾病中的应用, 专利号: ZL201210439033.7, 授权日: 2016.03.09。
2. 陈益华、刘明耀、郑春兵、周文波、覃莉雯、陈华青、罗剑。芳香杂环类小分子有机化合物及衍生物、制备方法及医药用途, 专利号: ZL201310429958.8. 授权日: 2016.04.06。
3. 陈益华、刘明耀、李静婕、杨飞飞、易正芳、彭世鸿。含有噻唑啉酮结构的异羟肟酸类小分子有机化合物及其衍生物、用途及制备方法, 专利号: ZL201410628974.4. 授权日: 2017.01.11。
4. 刘明耀、陈益华、房元章、郑聪、罗剑、易正芳。酰基四氢-beta-咔啉类化合物及其衍生物、用途及制备方法, 专利号: ZL201110326410.1。
5. 罗剑, 肖建如, 刘明耀, 蔡小攀。脊柱高转移人肺腺癌细胞株及其构建方法和应用, 申请号: ZL201310590483.0, 授权日: 2016.01.20。
6. 刘明耀, 陈益华, 罗剑, 周文波, 秦敏, 易正芳。芳香烷酰基四氢-beta-咔啉及其衍生物在治疗恶性肿瘤中的应用, 申请号: ZL201210439043.0, 授权日: 2016.2.24。
7. 易正芳, 吕方, 裴正培, 刘明耀。一种微生物谷氨酰胺酶及其制备的日常用止血产品。申请号: 201410035709.5。授权日: 2016.2.14。
8. 易正芳, 丛晓楠, 吕方, 裴正培, 金明飞, 刘明耀。用于临床手术创伤的快速止血产品及其制备方法和应用。申请号: 201410035723.5。授权日: 2016.2.14。
9. 易正芳, 吕方, 丛晓楠, 金明飞, 裴正培, 刘明耀。一种战争创伤快速止血产品及其制备方法。申请号: 201410035698.0。授权日: 2016.1.13。
10. 刘明耀, 陈益华, 罗剑, 周文波, 秦敏, 易正芳。芳香烷酰基四氢-beta-咔啉及其衍生物在治疗恶性肿瘤中的应用。专利号: 201210439043.0。授权日: 2016.02.24。
11. 邹新琢, 李忠洲, 刘明耀, 逢秀凤, 于薇薇, 苏慧, 李新军, 韩冰冰, 周斌。奥托肉豆蔻脂素化合物及制备方法和用途, 申请号: 201510148291.3, 申请日 2016.09.14。
12. 张强, 程义云。一种具有高指数晶面的凹面银纳米颗粒制备方法。专利号 ZL201410554040.0, 申请日 2014.10.17, 授权日 2016.6.29。

### B) 2016 年申请专利

1. 王昕, 赵军芳, 曾之扬, 张远金, 李大力, 刘明耀。人小肠 3D 类器官研究 P-糖蛋白模型的构建方法和应用。申请号: 2016103452832, 申请日: 2016.5.23。
2. 马雪云。一种大鼠体外受精营养液及其应用。申请号: 2016102686698, 申请日: 2016.4.27。
3. 马雪云。一种小鼠精子冻存液及其应用。申请号: 201610485308.9, 申请日: 2016.6.28。
4. 叶海峰等人。一种基因环路诱导表达调控系统、微胶囊及其应用。申请号: 201610072244, X 申请日: 2016.2.1。
5. 叶海峰等人。一种基因环路诱导表达调控方法。申请号: 201610071572.8, 申请日: 2016.2.1。
6. 叶海峰等人。一种远红光基因环路表达控制系统在治疗糖尿病中的应用。申请号: 2016101361561, 申请日: 2016.3.10。
7. 叶海峰等人。一种基因环路远程调控系统。申请号: 201610136489.4。申请日: 2016.3.10。
8. 叶海峰等人。一种远程调控的基因环路系统在治疗糖尿病中的应用。申请号: 201610136478.6, 申请日: 2016.3.10。

9. 叶海峰等人。一种基因环路远程调控系统进行转基因调控表达的方法。申请号：201610136465.9，申请日：2016.3.10。
10. 程义云，胡婧婧。一种可控释放的抗生素水凝胶及其制备方法和应用。申请号：201610915228.2，申请日：2016.10.20。
11. 程义云，胡婧婧。一种可用于人体的低温热降解水凝胶及其制备方法和应用。申请号：2016109151398，申请日：2016.10.20。
12. 程义云，常虹，吕佳，刘红梅。胍基取代的芳香化合物修饰的高分子材料、制备方法和应用。申请号：2015109337674，申请日：2015.12.15。
13. 程义云，沈湾湾，刘红梅。一种脂环化合物修饰的高分子材料及其制备方法与应用。申请号：201510565983.8 申请日：2015.9.8。
14. 程义云，吕佳，常虹，刘红梅。溴取代的芳香化合物修饰的高分子材料及制备方法与应用。申请号：201510603206.8，申请日：2015.9.21。
15. 易正芳，刘永瑞，贺源，杨飞飞，陈益华，刘明耀。小分子化合物 YF-452 及其在制备抗血管新生药物中的应用。专利号：CN201610011401.6，申请号：CN201610011401.6，申请日：2016.01.08。
16. 李大力，关玉婷，王立人，刘明耀。一种凝血因子基因突变的定点修复载体系统及方法。申请号：CN201610005683.9，申请日：2016.01.05。
17. 易正芳，刘永瑞，贺源，杨飞飞，陈益华，刘明耀。Small molecule compound YF-452 and application thereof in preparation of anti-angiogenesis drugs.申请号：CN:201610011401:A，申请日：2016.01.08。
18. 叶希韵，周艳卿，刘明耀。吴茱萸内酯和升麻素组合物在制备除皱抗皱产品中的应用。申请号：201611168915.9，申请日：2016.12.16。
19. 叶希韵，周艳卿，刘明耀。中药单体及其组合物在防晒美白抗衰老化妆品中的应用。申请号：201611169734.8，申请日：2016.12.16。
20. 陈益华，逢秀凤，王鹏，胡克文，刘明耀。含有苯并[b]噻吩结构的化合物及衍生物、制备方法和应用，申请号：201610806223.6。
21. 陈益华，易正芳，李云齐，贺源，李静婕，刘明耀。1,5-二芳香基-1,2,4-三氮唑类化合物及其制药用途，申请号：201610898072.1。
22. 李晓涛，李磊，张变红等。一种 REGγ-20S 蛋白酶体抑制剂的筛选系统及其应用。专利号 PHD-160673，申请日 2016.9.26。
23. 易正芳，陈益华，刘明耀。LG-362B 在治疗急性早幼粒细胞白血病中的应用。申请号：201610153773.2，申请日：2016.3.17。
24. 易正芳，黄安玲，兰丽平，邢雅婧。中药单体石蒜碱在制备治疗乳腺癌药物中的应用。申请号：201610156676.9，申请日：2016.3.18。
25. 易正芳，胡美纯，刘明耀。专利申请名称：一种中药复方组合物及其在抗前列腺癌中的应用。国际申请号：PCT/CN2016/101970。国际申请日：2016.10.13。PCT(Patent Cooperation Treaty)。
26. Zhengfang Yi, Shihong Peng, Yundong He, Wenbo Zhou, Yihua Chen, Mingyao Liu. CANCER TREATMENT METHOD USING AILANTHONE COMPOUNDS. 申请号 15346743 (美国专利)。申请日 2016.11.9。
27. Zhengfang Yi, Shihong Peng, Yundong He, Wenbo Zhou, Yihua Chen, Mingyao Liu. Ailanthone and its derivatives for treatment of malignant tumors including prostate cancer. 申请号：2947802 (加拿大专利)。申请日 2016.11.8。

## 获得项目

1. 课题编号：2016YFA0100300  
课题名称：胚胎干细胞分化及细胞重编程过程中组蛋白 H2A 去泛素化机制的研究  
课题负责人：王媛  
资助类别：国家科技部重大研究专项  
起止年限：2016 年 7 月至 2020 年 12 月  
资助金额：465 万
2. 课题编号：2016YFC0902100  
课题名称：基于组学特征谱的未知原发灶骨转移癌的分型研究  
课题骨干：李晓涛  
资助类别：国家重点研发计划  
起止年限：2016 年 1 月至 2018 年 12 月  
资助金额：320 万
3. 课题编号：2016YFC0906200  
课题名称：重大风湿免疫疾病个性化靶标发现及精准治疗  
课题负责人：赖玉平  
资助类别：国家重点研发计划精准医学（子课题）  
起止年限：2016 年 7 月至 2020 年 12 月  
资助金额：150 万
4. 课题编号：2016YFC0902102  
课题名称：基于组学特征谱的未知原发灶骨转移癌的分型研究  
课题负责人：罗剑  
资助类别：国家重点研发计划子课题  
起止年限：2016 年 1 月至 2018 年 12 月  
资助金额：100 万
5. 课题编号：2016YFC1200400  
课题名称：重要新发突发病原体宿主适应与损伤机制研究  
课题骨干：江文正  
资助类别：国家重点研发计划项目  
起止年限：2016 年 7 月至 2018 年 12 月  
资助金额：53.5 万
6. 课题编号：31671377  
课题名称：基于疾病间的临床共病网络分析疾病潜在的分子机制  
课题负责人：石铁流  
资助类别：国家重点研发计划子课题  
起止年限：2017 年 1 月至 2020 年 12 月  
资助金额：60 万
7. 课题编号：2016YFC0902100  
课题名称：基于组学特征谱的未知原发灶骨转移癌的分型研究  
课题负责人：陈庚  
资助类别：国家科技部精准医学专项  
起止年限：2016 年 1 月至 2018 年 12 月

- 资助金额： 25 万
8. 课题编号： 81530078  
课题名称：SOX2 与 AKT 正反馈调控所介导的染色质修饰重塑与肿瘤代谢重编程及其在肿瘤发生发展中的作用  
课题负责人：翁杰敏  
资助类别：国家自然科学基金重点项目  
起止年限：2016 年 1 月至 2020 年 12 月  
资助金额： 326.02 万
9. 课题编号： 91419303  
课题名称：PIASX $\beta$  介导的 SUMO 修饰抑制转录和组蛋白乙酰化修饰的机理研究  
课题负责人：翁杰敏  
资助类别：国家自然科学基金面上项目  
起止年限：2016 年 1 月至 2019 年 12 月  
资助金额： 83.2 万
10. 课题编号： 31522017  
课题名称：合成生物学  
课题负责人：叶海峰  
资助类别：国家自然科学基金优秀青年基金  
起止年限：2016 年 1 月至 2018 年 12 月  
资助金额： 150 万
11. 课题编号： 91629103  
课题名称：REG $\gamma$  蛋白酶体系统介导肠道炎症与恶性结肠肿瘤的机制研究  
课题负责人：李晓涛  
资助类别：国家自然科学基金委重大研究计划（培育项目）  
起止年限：2017 年 1 月至 2018 年 12 月  
资助金额： 100 万
12. 课题编号： 81672883  
课题名称：REG $\gamma$  在肝癌及肝癌骨转移发生发展中的调控作用与机制研究  
课题负责人：李磊  
资助类别：国家自然科学基金面上项目  
起止年限：2017 年 1 月至 2020 年 12 月  
资助金额： 63 万
13. 课题编号： 81672811  
课题名称：UDP/P2Y6 对巨噬细胞的免疫调控在肺癌发生、发展中的功能和机制研究  
课题负责人：钱旻  
资助类别：国家自然科学基金  
起止年限：2017 年 1 月至 2020 年 12 月  
资助金额： 58 万
14. 课题编号： 31670869  
课题名称：设计、构建白藜芦醇调控的基因开关系统及其在肿瘤治疗中的应用研究  
课题负责人：叶海峰  
资助类别：国家自然科学基金面上项目  
起止年限：2017 年 1 月至 2018 年 12 月  
资助金额： 25 万



15. 课题编号: 151036  
课题名称: 骨靶向多功能药物载体在骨肿瘤治疗中的应用  
课题负责人: 程义云  
资助类别: 霍英东教育基金青年教师基金  
起止年限: 2016 年 1 月至 2018 年 12 月  
资助金额: 18 万
16. 课题编号: 81671822  
课题名称: 骨靶向光热-化疗联合治疗癌症骨转移的研究  
课题负责人: 张强  
资助类别: 国家自然科学基金面上项目  
起止年限: 2017 年 1 月至 2018 年 12 月  
资助金额: 25 万
17. 课题编号: 81672758  
课题名称: p21 介导的细胞有丝分裂压力在 KRAS 突变肿瘤生长中的作用与分子机制研究  
课题负责人: 逢秀凤  
资助类别: 国家自然科学基金  
起止年限: 2017 年 1 月至 2020 年 12 月  
资助金额: 70 万
18. 课题编号: 81673304  
课题名称: USP15 选择性抑制剂的设计、合成与优化及其抗肿瘤活性研究  
课题负责人: 陈益华  
资助类别: 国家自然科学基金面上项目  
起止年限: 2017 年 1 月至 2010 年 12 月  
资助金额: 56 万
19. 课题编号: 81670470  
课题名称: 构建 PAH 基因新突变小鼠模型开展苯丙酮尿症基因治疗研究  
课题负责人: 李大力  
资助类别: 国家自然科学基金  
起止年限: 2017 年 1 月至 2020 年 12 月  
资助金额: 100 万
20. 课题编号: 31670925  
课题名称: TLR3 抑制 VDR 调节 IL-36 表达促进伤口愈合的功能机制  
课题负责人: 赖玉平  
资助类别: 国家自然科学基金面上项目  
起止年限: 2017 年 1 月至 2020 年 12 月  
资助金额: 70 万
21. 课题编号: 31671377  
课题名称: 基于疾病间的临床共病网络分析疾病潜在的分子机制  
课题负责人: 石铁流  
资助类别: 国家自然科学基金项目  
起止年限: 2017 年 1 月至 2020 年 12 月  
资助金额: 60 万
22. 课题编号: 91519322  
课题名称: 胚胎干细胞分化及细胞重编程过程中组蛋白 H2A 去泛素化机制的研究

- 课题负责人：王平  
资助类别：国家自然科学基金项目  
起止年限：2016 年 1 月至 2016 年 12 月  
资助金额：90 万
23. 课题编号：31570896  
课题名称：内源性危险信号 ADP 及其受体在病毒感染中的功能和机制研究  
课题负责人：杜冰  
资助类别：国家自然科学基金面上项目  
起止年限：2016 年 1 月至 2019 年 12 月  
资助金额：72 万
24. 课题名称：制备高效、安全的高分子载体用于基因和蛋白质递送  
课题负责人：程义云  
资助类别：上海市优秀学术带头人计划  
起止年限：2017 年 1 月至 2019 年 12 月  
资助金额：40 万
25. 课题编号：16QA1401500  
课题名称：REG $\gamma$  在肺癌恶性生物学行为中的调控作用及机制研究  
课题负责人：李磊  
资助类别：上海市青年科技启明星计划  
起止年限：2016 年 4 月至 2019 年 3 月  
资助金额：40 万
26. 课题编号：16JC1404200  
课题名称：线粒体代谢对生殖干细胞发育及不育不孕的影响及分子机制研究  
课题负责人：王媛  
资助类别：上海市科委“科技创新行动计划”  
起止年限：2016 年 7 月至 2019 年 6 月  
资助金额：60 万
27. 课题编号：16ZR1410000  
课题名称：REG $\gamma$  在雄性生殖调控中的功能及机制研究  
课题负责人：张变红  
资助类别：上海自然基金  
起止年限：2016 年 7 月至 2019 年 6 月  
资助金额：20 万
28. 课题编号：16ZR1410400  
课题名称：新型类二萜化合物靶向 Hedgehog 信号抑制胰腺癌生长  
课题负责人：逢秀凤  
资助类别：上海市自然基金  
起止年限：2016 年 7 月至 2019 年 6 月  
资助金额：20 万

## 2016 年科研报道

### 1、华东师大与二军大合作取得骨质疏松和骨肿瘤研究重大突破

发布日期：2016-04-13（图/文 来源 上海市调控生物学重点实验室 新闻动态）

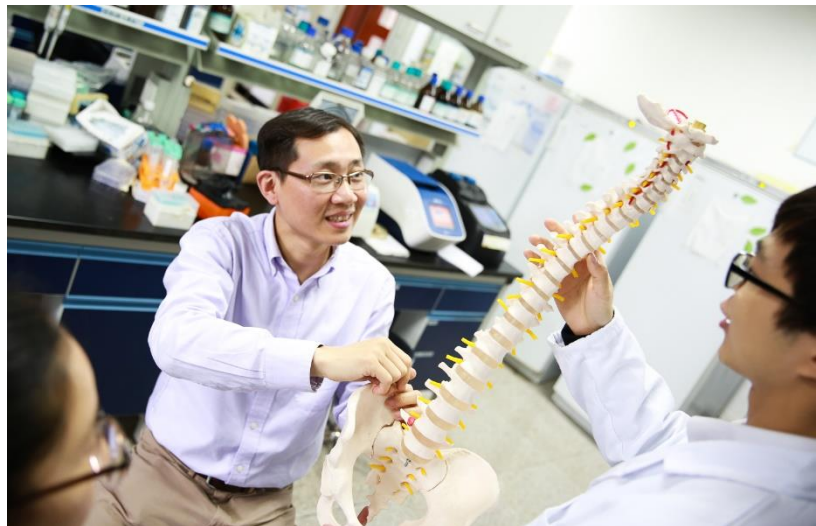
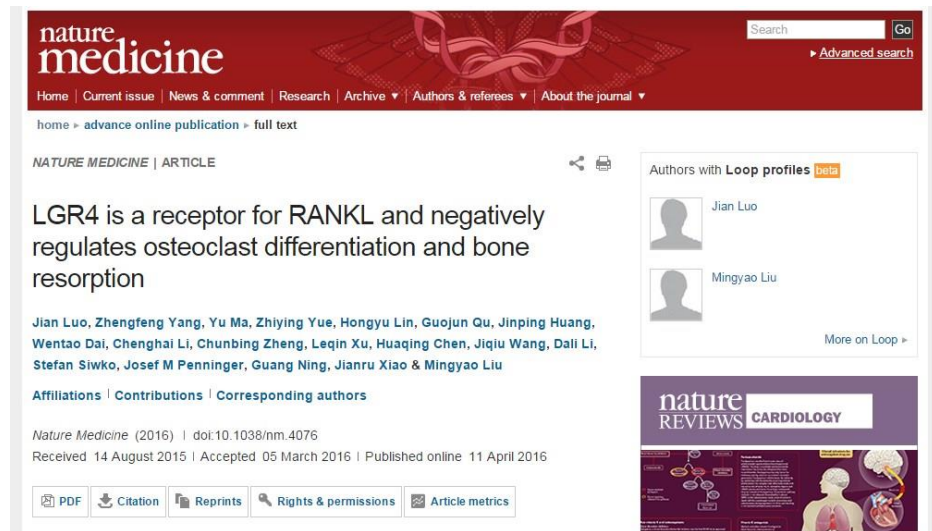
国际医学顶尖学术期刊《自然·医学》（Nature Medicine）12 日在线刊登了我校生命医学研究所刘明耀、罗剑课题组和第二军医大学附属上海长征医院肖建如课题组关于骨质疏松和骨肿瘤的研究成果。

华东师大罗剑教授和博士生杨正峰为本论文并列第一作者，刘明耀、罗剑教授和第二军医大学肖建如主任医师为本论文的

并列通讯作者。上海瑞金医院宁光院士课题组和奥地利科学家也参与了本项目的部分工作。

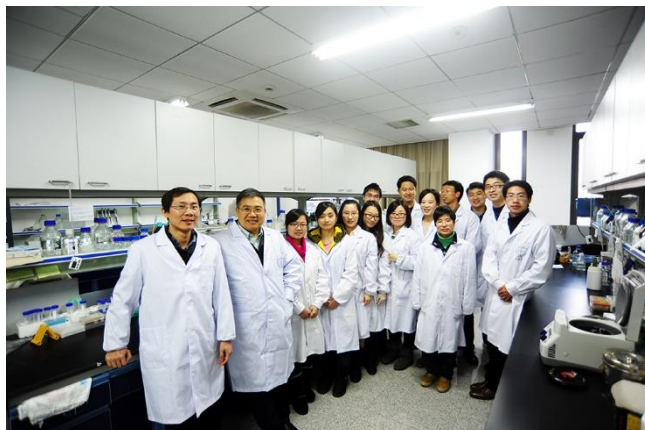
随着社会老龄化进程的加快，患有骨质疏松症和骨肿瘤的人群日益增多，但是临床上对这些疾病的认识和治疗还存在较大不足。针对这一现状，我校生命医学研究所刘明耀、罗剑课题组对骨科疾病包括骨肿瘤、骨质疏松等进行了深入系统的研究，已取得多项国际领先的科研成果。

2013 年，生命医学研究所与国内著名骨科特色医院第二军医大学附属上海长征医院强强联合成立了华东师范大学-上海长征医院骨肿瘤联合研究中心。通过过去 3 年多的建设，已经获得了包括 2 项国家自然科学基金重点项目，2 项上海市科委和卫计委重大项目等重大研究课



题，并在国际顶级学术期刊《Nature Medicine》《Nature Communication》《PNAS》《J Am Chem Soc》等发表论文 10 余篇，获得国家授权发明专利 2 项，已基本建成了国内一流、国际知名的骨肿瘤研究基地。

2013 年，生命医学研究所与国内著名骨科特色医院第二军医大学附属上海长征医院强强联合成立了华东师范大学-上海长征医院骨肿瘤联合研究中心



刘明耀、罗剑课题组和欧洲 Stefansson 课题组的前期工作已证明人类和小鼠的 LGR4 基因对于骨质疏松具有重要的调控作用，但其分子调控机理和 LGR4 是否能作为药物靶标尚不清楚。

本研究中，刘明耀、罗剑课题组与二军大肖建如课题组联合攻关，继续展开深入研究，发现 LGR4 是破骨细胞中最重要细胞分化因子 RANKL 的新受体，进而深入挖掘其分子机理，并基于此开发了以 LGR4 为靶标的蛋白抑制剂。实验表明，该蛋白抑制剂能显著抑制骨质疏松和骨肿瘤等骨科疾病，而相关药理学研究也证明了 RANKL/LGR4 信号通路在这些疾病中的关键作用。

研究论文在投稿过程中受到国际审稿专家的高度评价，Nature 出版社旗下电子期刊《BioCentury Innovations》等杂志表示对该项研究十分感兴趣，将在其期刊中作为重点推荐。此外，该成果已申请国家发明专利，一些生物制药公司也对该成果表示了浓厚的兴趣，后续研究和开发正在进行。

（原文链接：

[http://www.biomed.ecnu.edu.cn/CN/show.aspx?info\\_lb=41&info\\_id=899&flag=41](http://www.biomed.ecnu.edu.cn/CN/show.aspx?info_lb=41&info_id=899&flag=41)）

## 2、华东师范大学科研人员发现新型抗耐药性白血病候选药物

发布日期： 2016-04-20（图/文 来源 上海市调控生物学重点实验室 新闻动态）

2016年3月25日，国际白血病研究顶级期刊《Leukemia》（《白血病》，影响因子10.43）在线发表了华东师范大学生命科学学院/上海市调控生物学重点实验室刘明耀教授实验室易正芳教授和陈益华教授课题组的合作研究成果，论文题目为“LG-362B targets PML-RAR $\alpha$  and blocks ATRA resistance of acute promyelocytic leukemia”，该研究首次发现了一类可以靶向治疗耐药性急性早幼粒细胞白血病（APL）的新型先导化合物，有望研发成为此类白血病治疗的候选药物。

白血病严重威胁患者健康，其中急性髓系白血病（AML）是最为常见的一类，在老年人和儿童中都有很高的发生率。急性早幼粒细胞白血病（APL）约占成年AML患者人数的10%，相对于其他AML亚型，APL

的易发群体相对年轻。APL目前主要采用全反式维甲酸（ATRA）和三氧化二砷（Arsenic Trioxide, ATO，又名砒霜）两种药物治疗，虽然在临床上这两种药物在治疗初期可以取得较好疗效，但是其副作用和耐药性复发越来越引起人们的关注，特别是对全反式维甲酸（ATRA）耐药性急性早幼粒细胞白血病，目前没有特异性靶向药物。该课题组致力于研发更加安全有效的靶向新药，期望能够解决全反式维甲酸耐药性难题。

课题组经过多年深入研究，设计并合成了100多种全新结构的小分子化合物，经过表型筛选、鉴定与结构优化研究，得到一种先导化合物（LG-362B），经过系统的体内外功能和机理研究，结果发现：LG-362B不仅可以特异性减少不成熟早幼粒细胞的异常积累、诱导APL细胞的正常分化，还可以显著缓解白血病症状，并能显著延长白血病小鼠的存活期，更重要的是，LG-362B对于全反式维甲酸耐药的白血病小鼠同样具有优异的治疗效果，深入的机理研究发现，LG-362B可通过降解PML-RAR $\alpha$ 融合蛋白发挥相关作用。该研究有望弥补这一领域尚无靶向药物的不足。

The screenshot shows the Leukemia journal website interface. At the top, it displays the journal's name 'Leukemia' and its impact factor '10.431'. Below this, there is a search bar and navigation links like 'My account', 'Submit manuscript', 'Register', and 'Subscribe'. The main content area features the article title 'LG-362B targets PML-RAR $\alpha$  and blocks ATRA resistance of acute promyelocytic leukemia' by X Wang, Q Lin, F Lv, N Liu, Y Xu, M Liu, Y Chen and Z Yi. The article abstract is partially visible, discussing the mechanism of action of LG-362B. On the right side, there are 'ARTICLE TOOLS' and 'SEARCH PUBMED FOR' sections, along with a login form for personal subscribers.



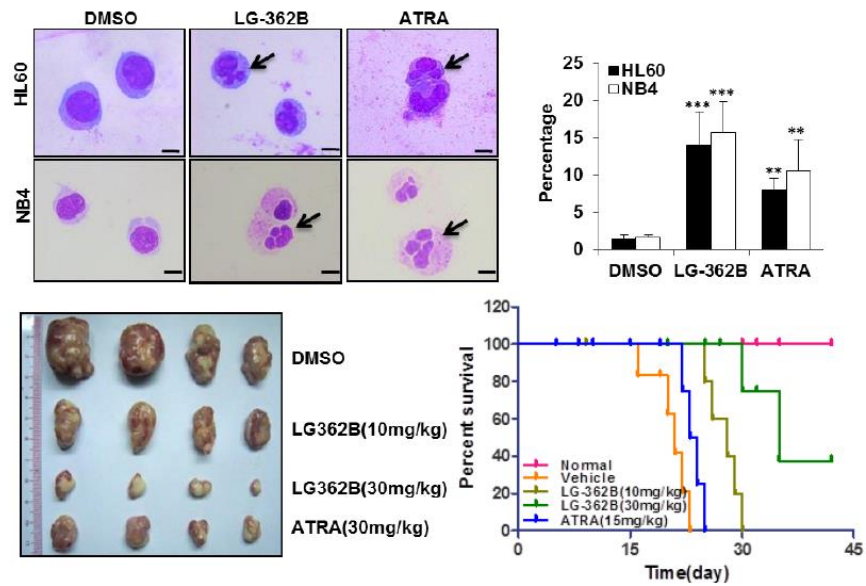
易正芳教授和陈益华教授为本文共同通讯作者，硕士生王雪和林庆翔为共同第一作者，两学生目前在美国攻读博士学位。该研究得到国家重大研究计划、国家新药重大专项、国家自然科学基金、上海市科委和上海市教委等项目资助,相关成果已经申请 3 项国家发明专利，其中 2 项已经获得授权，该类候选药物的临床前系统研究正在加速推进中。

刘明耀教授实验室一直重视难治性肿瘤的新药研发，该团队已经在包括《J Nat Cancer

Inst.》、《Cancer Research》、《J Med Chem》等国际知名学术期刊在内的 SCI 杂志上发表肿瘤相关论文 40 多篇，申请专利 20 多项，授权专利 10 余项，课实验室将有更多研究成果发表，为后续新药研发奠定基础。

(原文链接:

[http://www.biomed.ecnu.edu.cn/CN/show.aspx?info\\_lb=41&info\\_id=901&flag=41](http://www.biomed.ecnu.edu.cn/CN/show.aspx?info_lb=41&info_id=901&flag=41))



### 3、Nature 子刊：刘明耀教授课题组发现有效治疗 KRAS 突变肿瘤的新策略

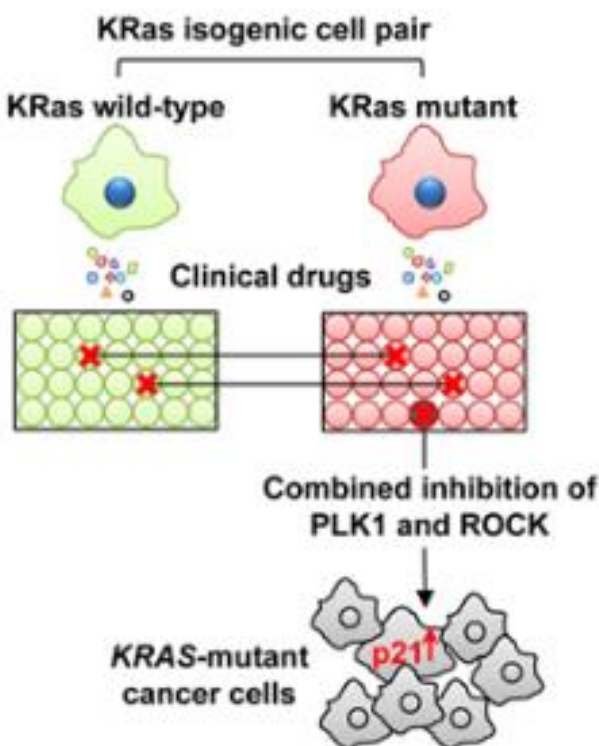
发布日期：2016-06-01（图/文 来源 上海市调控生物学重点实验室 新闻动态）

2016年5月19日，国际知名学术期刊 Nature 子刊《自然通讯》在线刊登了我校生命科学学院/上海市调控生物学重点实验室刘明耀教授、逢秀凤副研究员课题组的最新研究成果“*Suppression of KRas-mutant cancer through the combined inhibition of KRAS with PLK1 and ROCK*”，揭示了 KRAS 突变肿瘤的分子特性以及有效治疗 KRAS 突变肿瘤的临床新策略。

肿瘤发生和发展受癌基因驱动。在众多癌基因中，RAS 基因家族在人类肿瘤中突变概率最高，被视为癌基因领域中的“珠穆朗玛峰”。RAS 突变肿瘤占人类所有恶性肿瘤的三分之一，其中 KRAS 作为 RAS 基因家族中的主要亚型，促发人类多种致死性肿瘤，如肺癌、结肠癌和胰腺癌。然而，由于 KRAS 信号通路调控的复杂性以及 KRAS 突变肿瘤对临床药物的抵抗性，使得目前临床上仍无治疗 KRAS 突变肿瘤的有效药物和方法。

针对 KRAS 突变肿瘤的危害性和临床治疗迫切性，近年刘明耀教授、逢秀凤副研究员课题组建立了基于小分子化合物的“协同致死化学筛选”体系，开展规模性小分子化合物、临床药物及

药物组合筛选。课题组研究发现，联合临床 PLK1 激酶抑制剂和 ROCK 激酶抑制剂可特异性激活 KRAS 突变细胞中 p21 的抑癌功能，促发有丝分裂压力，从而有效并特异性地抑制 KRAS 突变细胞生长。本研究系统证实了 KRAS 突变肿瘤对有丝分裂压力的敏感性，首次揭示了 KRAS 基因与 CDKN1A 基因（编码 p21 蛋白）二者之间的依赖性关系，研究成果为 KRAS 突变肿瘤的治疗提供了新的靶向及有效的临床治疗策略。此外，利用“协同致死化学筛选”和抗肿瘤药物活性评价系统，课题组在自主创新药物研发方面也有突破，已发现苯并三氮唑类



小分子化合物以及苯并噻吩结构小分子化合物可有效抑制 KRAS 突变肿瘤的生长，相关成果已申报 2 项发明专利。

该研究得到华东师范大学科研创新基金（面上项目）、国家自然科学基金委（重点项目）和上海市科委项目的资助。博士研究生王洁琼和胡克文为本论文并列第一作者，刘明耀教授和逢秀



凤副研究员为共同通讯作者。目前，逢秀凤副研究员受国家留学基金委青年骨干教师出国研修项目资助在美国国立卫生研究院/国家肿瘤研究所（NIH/NCI）进行一年期访学，其曾在国际肿瘤学和药理学知名杂志上发表论文近 40 篇，主持国家自然科学基金、上海市自然科学基金以及华东师范大学科研创新基金等多项课题，并作为学术骨干参与国家重大科学研究计划、国家新药创制和国家自然科学基金重点项目。

刘明耀教授带领的“细胞信号转导和新药研发”课题组长期专注生物技术创新和新药创制，近年在基础科学研究和临床医学转化研究方面积累了丰硕成果，以我校为第一完成单位，在国际知名期刊 *Nature Biotechnology*, *Nature Medicine*, *Nature Communications*, *The Journal of the National Cancer Institute*, *Cancer Research*, *EMBO Mol Med* 和 *Leukemia* 等上发表论文 100 余篇，获授权专利 20 余项。

（原文链接：[http://www.biomed.ecnu.edu.cn/CN/show.aspx?info\\_lb=41&info\\_id=927&flag=41](http://www.biomed.ecnu.edu.cn/CN/show.aspx?info_lb=41&info_id=927&flag=41)）

#### 4、华东师大学者在肿瘤多模态诊疗领域取得新进展

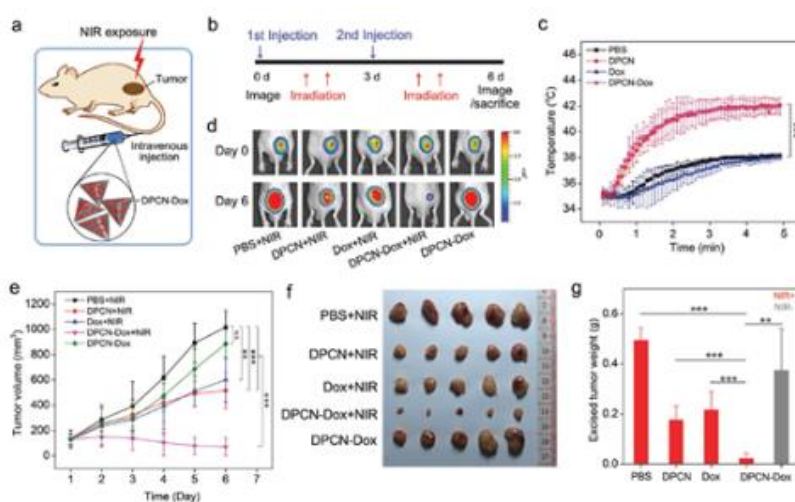
发布日期:2016-06-08 (图/文 来源 上海市调控生物学重点实验室 新闻动态)

近日,材料科学领域顶级学术期刊 *Advanced Functional Materials* (影响因子 11.805) 在线发表了华东师范大学生命科学学院/上海市调控生物学重点实验室张强副教授等人的最新研究成果,论文标题为“Dendritic Platinum-Copper Alloy Nanoparticles as Theranostic Agents for Multimodal Imaging and Combined Chemo-photothermal Therapy”。该工作制备了新型多功能诊疗一体化的纳米材料并用于多模态影像指导的光热疗联合化疗治疗癌症。

多功能诊疗一体化是目前癌症诊断和治疗领域最为活跃的研究方向之一。这种体系不仅可以同时实施多模态影像诊断,并且还可以实施影像指导的联合治疗,从而极大地提高了癌症治疗的精准性和有效性。华东师

范大学生命科学学院张强副教授等人采用简单、高效的化学合成方法制备出树形结构的铂铜

合金纳米材料作为新型的多功能诊疗一体化纳米材料。该纳米材料不仅拥有光热、光声和 PET 等多模态成像的功能,同时还拥有光热治疗、载药以及光控药物释放的功能。进一步研究表明装载化疗药物阿霉素的铂铜合金纳米材料在光声成像的制导下可以对小鼠肿瘤模型实施精确的光热治疗,同时化疗药物在光热和肿瘤酸性微环境刺激下可以从载体中释放出来,进而发挥协同治疗效应,其结果是光热疗联合化疗在低温(43 °C)和低化疗药物剂量下就可以有效地抑制肿瘤的生长。



图注: 多功能诊疗一体化的纳米材料并用于多模态影像指导的光热-化疗联合治疗肿瘤

该论文的第一作者是生命科学学院的博士研究生周正杰, 论文的通讯作者是程义云教授和张强副教授。该项工作得到了国家自然科学基金、上海市科委等基金的支持以及华东师范大学电镜中心的技术支持。

(原文链接: [http://www.biomed.ecnu.edu.cn/CN/show.aspx?info\\_lb=41&info\\_id=931&flag=41](http://www.biomed.ecnu.edu.cn/CN/show.aspx?info_lb=41&info_id=931&flag=41))

## 5、Nature 子刊：揭示糖尿病伤口难愈合的新机制

发布日期:2016-11-14 (图/文 来源 上海市调控生物学重点实验室 新闻动态)

2016年11月10日, 国际知名学术期刊 Nature 子刊《自然通讯》(Nature communications) 在线刊登了我校生命科学院, 上海市调控生物学重点实验室赖玉平课题组吴叶林助理研究员的研究成果“Hyperglycemia inhibits REG3A expression to exacerbate TLR3-mediated skin inflammation in diabetes”(糖尿病中高血糖抑制 REG3A 的表达恶化 Toll 样受体 3 诱导的皮肤发炎), 该研究成果揭示了糖尿病伤口难愈合的新机制, 为糖尿病伤口愈合的临床治疗提供新靶点和新方法。

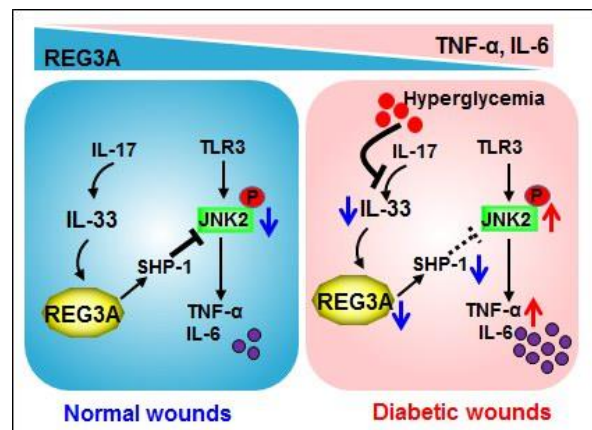


糖尿病伤口不愈合(糖尿病足)是糖尿病患者的主要并发症之一, 糖尿病伤口不愈合会导致糖尿病患者面临截肢的危险。2012年, 赖玉平研究员课题组在国际知名学术期刊《免疫学》(Immunity)上发表文章, 报导胰再生源蛋白 REG3A/RegIII $\gamma$  能够通过诱导角质形成细胞的增殖来促进皮肤伤口的愈合。四年后, 该课题组的进一步研究发现胰再生源蛋白 REG3A/RegIII $\gamma$  在糖尿病病人及糖尿病小鼠皮肤伤口中低表达, 导致糖尿病伤口的过度炎症反应, 最终导致糖尿病伤口难愈合。

该研究表明糖尿病伤口的过度炎症反应是依赖于 TLR3 信号通路, 胰再生源蛋白 REG3A/RegIII $\gamma$  可以通过诱导负调节子 SHP-1 的表达抑制糖尿病伤口中 TLR3 诱导的炎症反应。因此糖尿病皮肤伤口中, 高血糖抑制 REG3A/RegIII $\gamma$  的表达, 使其不能控制 TLR3 诱导的炎症反应, 从而使糖尿病伤口持续产生过度的炎症因子, 导致伤口不能愈合。该研究成果已申请 2 项发明专利。

该研究得到国家自然科学基金(优秀青年基金和面上项目)、国家重点研发计划、上海市科委(基础重点)等项目的资助。华东师范大学助理研究员吴叶林和全艳春同学为本论文的共同第一作者, 赖玉平研究员为通讯作者。近年来, 赖玉平研究员带领课题组, 在皮肤免疫学基础研究领域取得丰硕成果。主要研究成果发表在 Immunity, PLOS pathogens, Journal of Investigative Dermatology 等国际知名期刊中。

(原文链接: [http://www.biomed.ecnu.edu.cn/CN/show.aspx?info\\_lb=41&info\\_id=964&flag=41](http://www.biomed.ecnu.edu.cn/CN/show.aspx?info_lb=41&info_id=964&flag=41))



## 6、华东师大中法联合研究新成果：首次在脊椎动物中实现可稳定遗传的遗传密码扩充

发布日期:2016-12-12 ( (图/文 来源 上海市调控生物学重点实验室 新闻动态)

12月9日, Nature 出版集团旗下国际顶级期刊《Cell Research》在线发表了来自华东师范大学、巴黎第六大学、加州大学旧金山分校、法兰西公学院、悉尼大学医学院和巴黎高等师范学院等多家国内外单位合作的题为“Heritable expansion of the genetic code in mouse and zebrafish”最新研究成果。这项研究主要是利用转基因技术等手段在世界上首次构建了具备遗传密码子扩充能力的转基因小鼠和斑马鱼,证明在脊椎动物中扩充遗传密码子是稳定可行的,显著提高了



Journal home > Advance online publication > 9 December 2016 > Full text

Journal home

Advance online publication

About AOP

Current issue

Archive

Browse by Category

Focuses

Press releases

Letter to the Editor

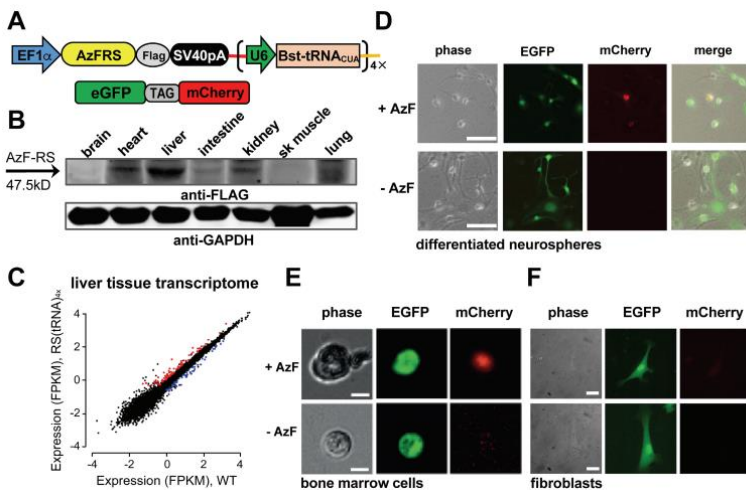
Cell Research advance online publication 9 December 2016; doi: 10.1038/cr.2016.145

Heritable expansion of the genetic code in mouse and zebrafish

Yuting Chen<sup>1</sup>, Ji Ma<sup>2</sup>, Wenqing Lu<sup>1</sup>, Meilin Tian<sup>2,3</sup>, Marion Thauvin<sup>4</sup>, Chonggang Yuan<sup>2</sup>, Michel Volovitch<sup>4,5,6</sup>, Qian Wang<sup>7</sup>, Jeff Holst<sup>7</sup>, Mingyao Liu<sup>1</sup>, Sophie Vriza<sup>4,5,6,8</sup>, Shixin Ye<sup>3,5,6,10</sup>, Lei Wang<sup>9</sup> and Dali Li<sup>1</sup>

遗传密码子扩充技术在高等动物中深度探索的可行性。该论文第一作者为我校生命科学学院博士研究生陈宇庭同学,通讯作者分别为我校生命医学研究所李大力博士、巴黎第六大学叶世欣博士和加州大学旧金山分校王磊博士,华东师范大学生命科学学院为第一作者单位。

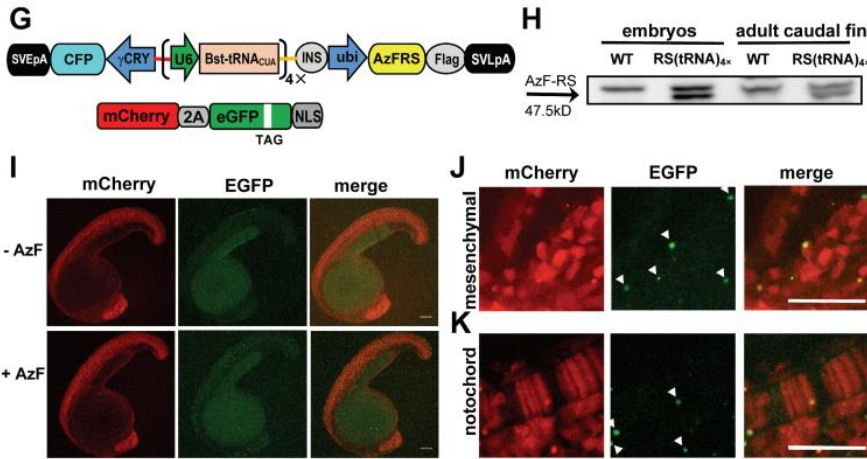
遗传密码又称为密码子,是信使 RNA 链上决定一个氨基酸的相邻 3 个连续核苷酸组成的序列。生物体中基因组所包含的遗传信息通过转换为密码子的有序排列,指导氨基酸合成为蛋白质。生物体内编码 20 种天然氨基酸的三联体密码子通常是 64 个,其中含 3 个终止密码(UAA,UAG,UGA)一般只作为终止信号,不编码氨基酸。



这一密码子系统在地球上的生物中基本都是通用的,那么这个系统是如何进化出来的?是否能人为的部分改变其中的一些密码子使其能编码非天然氨基酸(Uaa)呢?改变这些遗传密码对生物的生存是否有影响?这些都是遗传进化方面很值得思考的基本科学问题。另一方面,Uaa 可以人为修饰一些特殊官能



团，赋予蛋白质新的物理化学性质、生物学特性或药理学性质，便于生物学家更精准、灵活地在离体和体内探究蛋白质结构与功能的关系、翻译后修饰对蛋白质生理功能的影响，甚至精确调控蛋白质活性。基于科学问题与技术拓展两个层面的重要性，遗传密码扩增一直是一个研究热点。



为了使 Uaa 能够像天然氨基酸一样特异定点地整合到多肽链上，本论文作者王磊博士于 2001 年率先利用终止密码子 UAG 作为编码 Uaa 的密码子，在大肠杆菌中建立了扩充遗传

密码的方法。随后，该技术先后在微生物、植物以及低等动物中建立起来，但是进化上更为高级的动物是否能忍受遗传密码的扩充一直是悬而未解的重要问题。本研究首次报道了将遗传密码扩充技术体系拓展到小鼠和斑马鱼中，在原理上证明扩充脊椎动物遗传密码的可行性和遗传稳定性，说明遗传密码在复杂生物中具有较高的延展性，有望成为体内精细、可控的研究蛋白质功能的新手段。



李大力研究员与课题组学生在实验室（论文主要作者李宇庭（右一），陆文卿（中排右三））。

该研究获得了科技部、自然科学基金委、上海市相关基金以及法国 ANR-JCJC、美国 NIH 以及华东师大研究生出国（境）短期研修项目等支持。这一项由我校主导的科学研究是中法联合办学项目成果的一次很好的展示。近年来，李大力研究员带领课题组在基因编辑等遗传操作新技术的研发与应用上取得了一些重要进展。主要研究成果发表

在国际著名生物学期刊 Nature Biotechnology、Nature Protocols、Cell Research、Nucleic Acids Research 和 EMBO Molecular Medicine 等杂志上，深受业内好评。

（原文链接：

[http://www.biomed.ecnu.edu.cn/CN/show.aspx?info\\_lb=41&info\\_id=990&flag=41](http://www.biomed.ecnu.edu.cn/CN/show.aspx?info_lb=41&info_id=990&flag=41)）

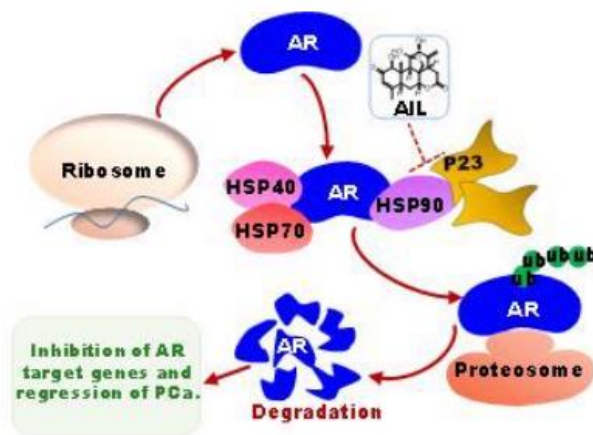
## 7、Nature 子刊重点推荐华东师大学者最新研究成果

——中药单体臭椿酮具有新一代前列腺癌药物开发前景

发布日期：2016-12-20（图/文 来源 华东师范大学新闻办）

国际知名学术期刊《自然·通讯》（Nature Communications）上周以重点推荐并配发新闻评论的方式，发表了题为“Ailanthone targets p23 to overcome MDV3100 resistance in castration-resistant prostate cancer”的抗肿瘤新药研发成果。该研究通过构建特异的筛选模型，对 200 多种我国传统中药单体化合物进行筛选，得到一种名叫臭椿酮（Ailanthone）的小分子化合物，该化合物来源于传统中药臭椿皮。

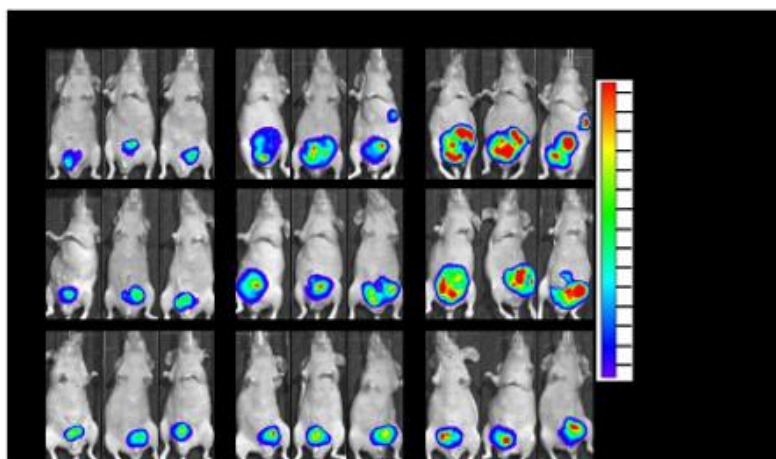
鉴于目前临床迫切需求、现有药物的不足以及臭椿酮在药效药代上的良好表现，华东师大刘明耀团队对将臭椿酮或其类似物开发成为新一代前列腺癌药物充满信心。该论文是华东师范大学生命科学学院刘明耀教授、易正芳教授和王昕副教授研究团队在肿瘤新药研发领域的又一重要研究成果。



臭椿酮抗前列腺癌的作用机制

研究发现臭椿酮对表达 AR 的前列腺癌细胞株具有更高的敏感性，还能抑制 AR 突变的前列腺癌细胞的增殖。动物实验显示臭椿酮不仅能抑制小鼠皮下肿瘤生长，在 CRPC 动物模型中，同

样高效地抑制了 MDV3100 治疗无效的 CRPC 生长及转移，延长其生存期，并缓解部分并发症。



臭椿酮抑制去势抵抗性前列腺肿瘤生长和转移

分子机制上，臭椿酮的抗肿瘤功效主要是通过直接结合 p23、抑制 AR 与 HSP90 之间的相互作用、导致 AR 蛋白质降解，进而抑制下游

基因表达来实现的。此外，药代动力学的研究表明臭椿酮具有良好的成药性，包括水剪性强、生物利用度高、无明显肝毒性以及对细胞色素 P450 酶无抑制等。所以，论文作者认为，臭椿酮有望开发成为比 MDV3100 更新一代的抗前列腺癌新药。

前列腺癌是男性高发恶性肿瘤，其发病率在全球所有恶性肿瘤中位居第二，致死率位居第六。在我国，随着生活水平和节奏的改变，近年来前列腺癌的发病率以每年约 10% 的速度增加。基础研究表明前列腺癌与雄激素受体（AR）密切相关，靶向 AR 信号通路的药物是临床上治疗前列腺癌的有效手段，但在一段时间的治疗后，多数病人肿瘤中的 AR 发生突变，表现出对传统激素疗法和去势疗法的抵抗，被称为去势抵抗性前列腺癌（Castration-resistant prostate cancer, CRPC）。

美国食品药品监督管理局（FDA）于 2010 和 2011 年分别批准了抑制雄激素产生的阿比特龙和雄激素受体抑制剂 MDV3100（Enzalutamide, 恩杂鲁胺）用于治疗 CRPC。但由于前列腺癌患者 AR 的扩增和多种基因突变已经导致了上述药物的明显耐受，因此，寻求更有效的 CRPC 疗法显得极为迫切。



另据论文共同通讯作者易正芳教授介绍，针对难治性前列腺癌的新药研发，不仅有助于提高患者的生存率、改善其生活质量、造福百姓，同时也具有巨大市场前景。臭椿酮抗肿瘤相关研究成果已经申请多项国内外发明专利，以臭椿酮为核心的结构改造、中药复方等多项课题也正在推进中。

另据该项成果的领衔科学家刘明耀教授介绍，前列腺癌药物全球药品市场价值在 2014 年就已高达 57 亿美元，预计 2019 年将增至 87 亿美元，MDV3100 在 2015 年的销售额达 19 亿美元（我国目前尚未上市）。该团队欢迎有兴趣的投资方参与臭椿酮的新药开发合作。

该论文由刘明耀教授、易正芳教授和王昕副教授为共同通讯作者，何云东博士为第一作者（目前为美国 Mayo Clinic 博士后），华东师范大学为第一作者单位。该研究得到了国家 973 项目、国家自然科学基金以及上海市教委和科委项目的资助。

近年来，刘明耀教授领衔的实验室在新药研发方面取得了多项原创性成果，在国际顶级学术期刊上发表科研论文 50 余篇，申请发明专利 50 余项，已获授权 20 余项。作为参与者，刘明耀教授、易正芳教授的前列腺癌相关研究获得 2012 年国家科技进步一等奖。

（原文链接：<http://news.ecnu.edu.cn/54/51/c1833a87121/page.htm>）



## 8、王昕副教授荣获中国药理学会青年药理学家奖

发布日期：2016-10-25（图/文 来源 上海市调控生物学重点实验室 新闻动态）

10月22-25日，“中国药理学会第十四次全国学术大会”在北京召开，我校生命科学院王昕副教授因在药物代谢研究领域所取得的优秀成绩荣获大会颁发的2016年度“中国药理学会青年药理学家奖”，这也是我校药理学工作者首次获此殊荣。

王昕副教授于2007年获香港中文大学药理学博士学位。2011年从美国得州大学医学院引进到我校生命科学院刘明耀教授“长江学者创新团队”，其主要研究方向为药物代谢调控以及创新药物安全评价，在药物代谢及其代谢酶学研究领域处于国际一流研究水平。

他作为课题负责人先后承担国家自然科学基金，上海市自然科学基金和上海市科委“科技创新行动计划”实验动物创新基金，在国际著名学术期刊 *Nature Communications*, *Biochemical Pharmacology*, *Pharmacological Research* 等发表SCI收录论文40余篇，其中第一或通讯作者

25篇，主编英文药理学学术专著1部，参编学术专著4部，申请国内发明专利4项。在国际上率先利用CRISPR/Cas9系统成功构建特定CYP代谢酶敲除大鼠模型，该大鼠模型可广泛应用于药物代谢、化学物毒性和致癌性相关的研究；在国际上创新性将小鼠和人小肠3D类器



官应用到P-糖蛋白抑制剂的体外高通量筛选。

目前，王昕还担任药理、植物医学、代谢及毒理等领域26个知名国际SCI学术期刊特约审稿人，并于2015年荣获国际药学知名期刊 *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 颁发的杰出贡献奖，2016年荣获国际植物医学知名期刊 *Phytomedicine* 颁发的杰出贡献奖。

（原文链接：[http://www.biomed.ecnu.edu.cn/CN/show.aspx?info\\_lb=41&info\\_id=946&flag=41](http://www.biomed.ecnu.edu.cn/CN/show.aspx?info_lb=41&info_id=946&flag=41)）

## 团队介绍及科研进展

### 教授 / 研究员 团队介绍 (一)



姓名：陈益华

职称：研究员

邮箱 [yhchen@bio.ecnu.edu.cn](mailto:yhchen@bio.ecnu.edu.cn)

电话：021-24206647

#### 个人简介：

陈益华，男，华东师范大学生命科学学院，上海市调控生物学重点实验室研究员，博士生导师。2001年在南昌大学获得理学学士学位，2006年在中国科学院上海药物研究所获得药理学博士学位，2006-2009年在University of Illinois at Chicago从事博士后研究，2009年底起在华东师范大学从事科研与教学工作，2015年底晋升为研究员。主要针对重大疾病（如肿瘤等）及重要蛋白所涉及的靶点进行药物合成化学及相应的化学生物学研究，已在 *J. Med. Chem.*, *Leukemia* 和 *J. Natl. Cancer Inst.* 等国际知名刊物发表第一作者 / 通讯作者 SCI 论文多篇，先后主持国家自然科学基金青年基金和面上项目，上海市科委重点和教育部项目；作为学术骨干参与国家重大科学研究计划和新药创制重大专项。申请发明专利20余项，授权9项。担任 *J. Med. Chem.*, *Eur. J. Med. Chem.*, *Curr. Med. Chem.*, *Bioorg. Med. Chem.* 等多个国际学术期刊的审稿人。

#### 研究方向：

1. 基于四氢 -beta- 咪啉核心结构骨架的多样性改造及抗肿瘤研究工作；
2. 新型 BCL6 抑制剂的设计与优化；
3. 基于优势结构骨架叠合策略的新型抗肿瘤先导化合物的构建。

## 研究工作（2016年科研进展）:

肿瘤转移是肿瘤致死的主要原因之一，多个信号通路上的关键蛋白在其中扮演着至关重要的调控作用，设计和发现新型靶向这些蛋白的候选化合物对于抗肿瘤药物研发具有非常重要的意义。

四氢-β-咔啉是一类含有吲哚并哌啶结构单元的化合物，是众多具有重要生理活性的吲哚生物碱的关键结构单元之一，我们前期的部分工作主要聚焦于这一优势结构单元针对肿瘤生长与转移涉

及的多个靶点进行结构多样性改造并在多个抗肿瘤生长和转移模型中进行的药效学的功能评价。课题组在前期工作（*J. Natl. Cancer Inst.*, 2013, 107, 47; *J. Med. Chem.*, 2014, 57, 600）等的基础上，将氨基酸和氨基醇等结构模块引入分子骨架中，获得了一类能有效抑制白血病细胞活性的化合物，对全反式维甲酸耐药的极性早幼粒白血病细胞同样具有抑制活性，并显著延长白血病小鼠的生存期，该成果发表在*Leukemia*（2016, 30, 1465-1474）杂志上。

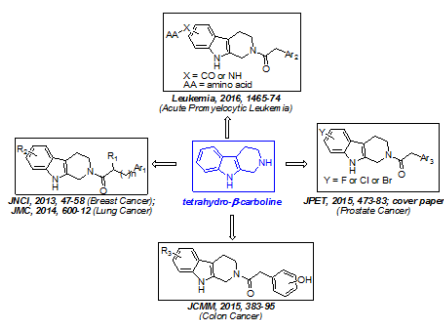


图1. 基于四氢-β-咔啉核心结构骨架的多样性改造与优化。

## 2016年在研课题:

1. 国家自然科学基金面上项目 "USP15 选择性抑制剂的设计、合成与优化及其抗肿瘤活性研究"，2017年1月至2020年12月 (81673304)，资助直接经费：56万，主持。
2. 上海市 " 科技创新行动计划 " 生物医药领域科技支撑项目（重点） " 泛素特异性蛋白酶特异性抑制剂的发现、结构优化及其抗肿瘤作用研究 "，2015年7月至2018年6月 (15431902200)，资助金额50万，主持。
3. 国家重大科学研究计划 " 重要G蛋白偶联受体的结构与功能研究及配体发现 "，2012年1月至2016年8月 (2012CB910404)，资助金额 80 万，骨干。

## 2016年申请专利及获得授权专利:

### 申请专利:

1. 陈益华，逢秀凤，王鹏，胡克文，刘明耀。含有苯并 [b] 噻吩结构的化合物及衍生物、制备方法和应用，申请号：201610806223.6。
2. 陈益华，易正芳，李云齐，贺源，李静婕，刘明耀。1,5-二芳香基-1,2,4-三氮唑类化合物及其制药用途，申请号：201610898072.1。

### 授权专利:

1. 陈益华、罗剑、张勇、郑春兵、童为光、刘明耀。芳香烷酰基四氢-β-咔啉及其衍生物在治疗代谢性疾病中的应用，专利号：ZL201210439033.7。
2. 陈益华、刘明耀、郑春兵、周文波、覃莉雯、陈华青、罗剑。芳香杂环类小分子有机化

合物及衍生物、制备方法及医药用途，专利号：ZL201310429958.8。

3. 陈益华、刘明耀、李静婕、杨飞飞、易正芳、彭世鸿。含有噻唑啉酮结构的异羟肟酸类小分子有机化合物及其衍生物、用途及制备方法，专利号：ZL201410628974.4。
4. 刘明耀、陈益华、房元章、郑聪、罗剑、易正芳。酰基四氢 -beta- 咪啉类化合物及其衍生物、用途及制备方法，专利号：ZL201110326410.1。

**2016年发表论文：**（\* 通讯作者）

1. Feifei Yang, Shihong Peng, Yunqi Li, Liqiang Su, Yangrui Peng, Jing Wu, Huang Chen, Mingyao Liu, Zhengfang Yi,\* and **Yihua Chen\***. A hybrid of thiazolidinone with the hydroxamate scaffold for developing novel histone deacetylase inhibitors with antitumor activities. *Org. Biomol. Chem.* 2016, 14, 1727-35.
2. Xue Wang, Qingxiang Lin, Fang Lv, Ning Liu, Ying Xu, Mingyao Liu\*, **Yihua Chen\***, Zhengfang Yi\*. LG-362B Targets 1 PML-RAR $\alpha$  and Blocks ATRA Resistance of Acute Promyelocytic Leukemia. *Leukemia.* 2016, 30, 1465-1474.
3. Wenbo Zhou, Wenshu Tang, Zhenliang Sun, Yunqi Li, Yanmin Dong, Haixiang Pei, Yangrui Peng, Jinhua Wang, Ting Shao, Zhenran Jiang, Zhengfang Yi, and **Yihua Chen\***. Discovery and Optimization of N-Substituted 2-(4-pyridinyl) thiazole carboxamides against Tumor Growth through Regulating Angiogenesis Signaling Pathways. *Sci. Rep.* 2016, 6, 33434.
4. Haixiang Pei, Yunqi Li, Mingyao Liu, **Yihua Chen\***, Targeting Twist Expression with small molecules. *MedChemComm.* 2016 (in press)

## 教授/研究员团队介绍(二)



姓名：程义云

职称：研究员

邮箱：[yycheng@mail.ustc.edu.cn](mailto:yycheng@mail.ustc.edu.cn)

电话：021-54341001

### 个人简介：

程义云，男，华东师范大学生命科学学院，上海市调控生物学重点实验室研究员，博士生导师。2004 年在中国科学技术大学获得高分子化学学士学位，2008 年在中国科学技术大学获得结构生物学博士学位，2009 年起在 Washington University in St. Louis 从事博士后研究，2010 年起在华东师范大学工作。致力于高分子生物材料研究，已在 *Nature Materials*, *Nature Communications*, *J. Am. Chem. Soc.*, *Angew. Chem. Int. Ed.* 等国际知名刊物发表第一作者/通讯作者 SCI 论文 90 多篇，4 篇论文入选 ESI 前 1% 高被引论文，4 篇论文被 Faculty of 1000 推荐，多项研究工作被国际同行专家 Highlight，被国际著名出版社 Wiley 邀请作为主编编写专题著作 “Dendrimer-based Drug Delivery Systems: from Theory to Practice”，并受邀在 *Chemical Reviews* 和 *Chemical Society Reviews* 杂志发表综述论文 3 篇，所发表论文被国内外其他课题组公开引用 3000 多次。获得国家自然科学基金优秀青年基金，新世纪优秀人才支持计划，上海市优秀学术带头人计划，上海市曙光学者，上海市启明星计划等人才项目。获得中国化学会青年化学奖等荣誉，目前已主持国家级省部级项目 10 余项，申请发明专利 14 项。担任国际刊物 *Current Drug Discovery Technologies* 的编辑，SCI 刊物 *Topics in Current Chemistry (Polymeric Gene Delivery Systems* 专辑) 的客座编辑，SCI 刊物 *Letters in Drug Design & Discovery* 的编委，先后担任 *Nature Chemistry*, *Nature Materials*, *J. Am. Chem. Soc.* 等 100 多种国际知名学术期刊的审稿人。

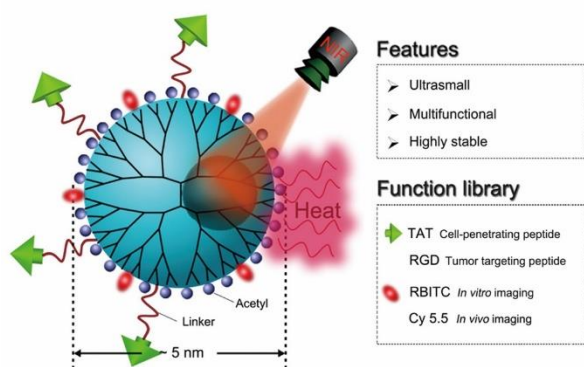
### 研究方向：

1. 高效、安全、智能的高分子基因载体制备；
2. 肿瘤治疗的新技术、新材料研发；
3. 肿瘤微环境刺激响应的高分子药物载体制备；
4. 多功能高分子水凝胶。

### 研究工作（2016 年科研进展）：

发展多功能的治疗纳米载体并用于骨肿瘤治疗。通过合理化的材料设计制备出兼具肿瘤靶向、多模态成像以及联合治疗的多功能治疗载体，并依据治疗需求，将光热治疗与化疗、基因治疗、自噬增敏等策略联合，在肿瘤治疗中取得协同的治疗效果，相关成果发表于国际知名刊





物《美国化学.纳米》(ACS Nano, 2016, 10, 4863-4872) 以及《先进功能材料》杂志上 (Adv. Funct. Mater. 2016, 26, 5971-5978)。进一步, 针对原位病灶的骨肿瘤模型发展出新的治疗方法, 利用靶向骨的策略, 成功地实施了靶向光热治疗骨肿瘤以及靶向光热-化疗联合治疗骨肿瘤, 有效地抑制了骨肿瘤的生长以及骨溶蚀的发生, 相关研究结果发表在《生物材料》杂志 (Biomaterials, 2017, 97-105)。

### 2016 年新增科研项目:

1. 霍英东教育基金青年教师基金“骨靶向多功能药物载体在骨肿瘤治疗中的应用”, 2016 年 1 月至 2018 年 12 月 (151036), 资助金额 18 万, 项目主持人。
2. 上海市优秀学术带头人计划“制备高效、安全的高分子载体用于基因和蛋白质递送”, 2017 年 1 月-2019 年 12 月, 资助金额 40 万, 项目主持人。
3. 国家重点研发计划“基于组学特征谱的未知原发灶骨转移癌的分型研究”, 2016 年-2019 年 (2016YFC0902100), 资助金额 25 万, 学术骨干。

### 2016 年申请专利及获得授权专利:

1. 发明人: 程义云, 吕佳, 常虹, 刘红梅。发明名称: 溴取代的芳香化合物修饰的高分子材料及制备方法与应用。申请号: CN201510603206.8。
2. 发明人: 程义云, 沈湾湾, 刘红梅。发明名称: 一种脂环化合物修饰的高分子材料及其制备方法与应用。申请号: CN201510565983.8。
3. 发明人: 程义云, 常虹, 吕佳, 刘红梅。发明名称: 胍基取代的芳香化合物修饰的高分子材料、制备方法和应用。申请号: CN201510933767.4。
4. 发明人: 程义云, 胡婧婧。发明名称: 一种可用于人体的低温热降解水凝胶及其制备方法和应用。申请号: CN201610915139.8。
5. 发明人: 程义云, 胡婧婧。发明名称: 一种可控释放的抗生素水凝胶及其制备方法和应用。申请号: CN201610915228.2。

### 2016 年发表论文: (\*通讯作者)

1. Z.J. Zhou, K.W. Hu, R. Ma, Y. Yan, B. Ni, Y.J. Zhang, L.P. Wen, Q. Zhang\*, **Y.Y. Cheng\***. Dendritic Platinum-Copper Alloy Nanoparticles as Theranostic Agents for Multimodal Imaging and Combined Chemophothermal Therapy. *Advanced Functional Materials*, 2016, 26, 5971-5978.
2. Z.J. Zhou, Y.T. Wang, Y. Yan, Q. Zhang\*, **Y.Y. Cheng\***. Dendrimer-Templated Ultrasmall and Multifunctional Photothermal Agents for Efficient Tumor Ablation. *ACS Nano*, 2016, 10, 4863-4872.

3. J.J. Hu, Y.H. Chen, Y.Q. Li, Z.J. Zhou, **Y.Y. Cheng\***. A thermo-degradable hydrogel with light-tunable degradation and drug release. *Biomaterials*, 2017, 112, 133-140. **(Highlighted by Faculty of 1000)**
4. Y.T. Wang, J. Yang, H.M. Liu, X.Y. Wang, Z.J. Zhou, Q. Huang, D.W. Song, X.P. Cai, L. Li, K.L. Lin, J.R. Xiao, P.F. Liu\*, Q. Zhang\*, **Y.Y. Cheng\***. Osteotropic peptide-mediated bone targeting for photothermal treatment of bone tumors. *Biomaterials*, 2017, 114, 97-105.
5. C.P. Wang, X.Y. Wang, K.Y. Dong, J. Luo, Q. Zhang\*, **Y.Y. Cheng\***. Injectable and responsively degradable hydrogel for personalized photothermal therapy. *Biomaterials*, 2016, 104, 129-137.
6. X.Y. Wang, J.S. Zhang, Y.T. Wang, C.P. Wang, J.R. Xiao\*, Q. Zhang\*, **Y.Y. Cheng\***. Multi-responsive photothermal-chemotherapy with drug-loaded melanin-like nanoparticles for synergetic tumor ablation. *Biomaterials*, 2016, 81, 114-124.
7. X.Y. Wang, C.P. Wang, Q. Zhang\*, **Y.Y. Cheng\***. Near infrared light-responsive and injectable supramolecular hydrogels for on-demand drug delivery. *Chemical Communications*, 2016, 52, 978-981.
8. M.M. Wang, **Y.Y. Cheng\***. Structure-activity relationships of fluorinated dendrimers in DNA and siRNA delivery. *Acta Biomaterialia*, 2016, 46, 204-210.
9. F. Wang, K. Hu, **Y.Y. Cheng\***. Structure-activity relationship of dendrimers engineered with twenty common amino acids in gene delivery. *Acta Biomaterialia*, 2016, 29, 94-102.
10. J.J. Hu, K. Hu, **Y.Y. Cheng\***. Tailoring the dendrimer core for efficient gene delivery. *Acta Biomaterialia*, 2016, 35, 1-11.
11. C.Y. Liu, N.M. Shao, Y.T. Wang, **Y.Y. Cheng\***. Clustering Small Dendrimers into Nanoaggregates for Efficient DNA and siRNA Delivery with Minimal Toxicity. *Advanced Healthcare Materials*, 2016, 5, 584-592. **(Highlighted by Faculty of 1000)**
12. Q. Zhang, Z.J. Zhou, Y.T. Wang, **Y.Y. Cheng\***. How can we use dendrimer-templated ultrasmall and multifunctional nanoparticles in photothermal cancer therapy? *Nanomedicine*, 2016, 11, 15.
13. H.M. Liu, H. Chang, J. Lv, C. Jiang, Z.X. Li, F. Wang, H. Wang, M.M. Wang, C.Y. Liu, X.Y. Wang, N.M. Shao, B.W. He, W.W. Shen, Q. Zhang, **Y.Y. Cheng\***. Screening of efficient siRNA carriers in a library of surface-engineered dendrimers. *Scientific Reports*, 2016, 6, 25069.
14. X.Y. Wang, H.L. Wang, Y.T. Wang, X.T. Yu, S.J. Zhang, Q. Zhang\*, **Y.Y. Cheng\***. A Facile Strategy to Prepare Dendrimer-stabilized Gold Nanorods with Sub-10-nm Size for Efficient Photothermal Cancer Therapy. *Scientific Reports*, 2016, 6, 22764.
15. H. Wang, J.J. Hu, X.P. Cai, J.R. Xiao\*, **Y.Y. Cheng\***. Self-assembled fluorodendrimers in the co-delivery of fluorinated drugs and therapeutic genes. *Polymer Chemistry*, 2016, 7, 2319-2322.
16. W.W. Shen, H. Wang, L.H. Ye, J. Lv, H. Chang, **Y.Y. Cheng\***. Screening of efficient polymers for siRNA delivery in a library of hydrophobically modified polyethyleneimines. *Journal of Materials Chemistry B*, 2016, 4, 6468-6474.
17. Y.T. Wang, M.M. Wang, H. Chen, H.M. Liu, Q. Zhang\*, **Y.Y. Cheng\***. Fluorinated dendrimer for TRAIL gene therapy in cancer treatment. *Journal of Materials Chemistry B*, 2016, 4, 1354-1360.
18. W.W. Shen, H.M. Liu, L.H. Ye, H. Wang\*, **Y.Y. Cheng\***. Enhanced siRNA delivery of a cyclododecylated dendrimer compared to its linear derivative. *Journal of Materials Chemistry B*, 2016, 4, 5654-5658.
19. M.M. Wang, **Y.Y. Cheng\***. Temperature-Responsive Gene Silencing by a Smart Polymer. *Bioconjugate Chemistry*, 2016, 27, 495-499.



- 20.F.Wang, L.F. Deng, J.J. Hu, **Y.Y. Cheng\***. Being Two Is Better than Being One: A Facile Strategy to Fabricate Multicomponent Nanoparticles for Efficient Gene Delivery. *Bioconjugate Chemistry*, 2016, 27, 638-646.
- 21.L. Li, Q. Huang, C.P. Wang, X.Y. Wang, J.R. Xiao\*, Q. Zhang\*, **Y.Y. Cheng\***. Bone and metal targeted polymeric nanoparticles (US20150125391 A1): a patent evaluation. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 2016, 26, 987-991.
- 22.H. Wang, Q. Huang, H. Chang, J.R. Xiao\*, **Y.Y. Cheng\***. Stimuli-responsive dendrimers in drug delivery. *Biomaterials Science*, 2016, 4, 375-390.

## 教授/研究员团队介绍(三)



姓名：江文正

职称：教授

邮箱：[wzjiang@bio.ecnu.edu.cn](mailto:wzjiang@bio.ecnu.edu.cn)

电话：021-54341057

### 个人简历：

江文正，男，华东师范大学生命科学学院教授，博士生导师。2003年6月获中国人民解放军军需大学博士学位。2003年9月至2005年9月在第二军医大学医学免疫学国家重点实验室从事博士后研究。2005年10月受聘为华东师范大学生命科学学院副教授。2008年9月至2010年9月在美国国立卫生研究院（NIH）从事博士后研究。2011年12月晋升为研究员，2016年12月转岗为教授。目前担任生命医学系系主任，生化与分子生物学学科主任。已主持国家自然科学基金等各项课题9项，在国内外杂志发表研究论文89篇，其中以第一作者或通讯作者发表论文46篇。申请国家发明专利10项，副主编或参编专著5部。获省科技进步一等奖1项（2005年），先后入选上海市青年科技启明星（2006年）和教育部新世纪优秀人才支持计划（2012年）。获华东师范大学第七届青年教师课堂教学大奖赛“特等奖”（2007年），主讲的大学精品视频公开课《免疫与人类健康》获教育部精品视频公开课称号（2016年）。担任第十一届上海药学会理事，第九、十、十一届上海药学会生化药物专业委员会委员。担任 *Vaccine, Immunology, Viral Immunol, Arch Virol, J Med Virol, J Viral Hepatitis, ABBS, Immunol Invest* 等10余本SCI杂志审稿人。

### 研究方向：

1. 免疫调节：GPCR对免疫细胞（DC、NK）的免疫调控及其机制
2. 自身免疫病：GPCR对自身免疫病（MS/EAE、IBD）发病的影响及其机制
3. 免疫治疗：肿瘤的免疫细胞治疗（CAR-T、CAR-NK）

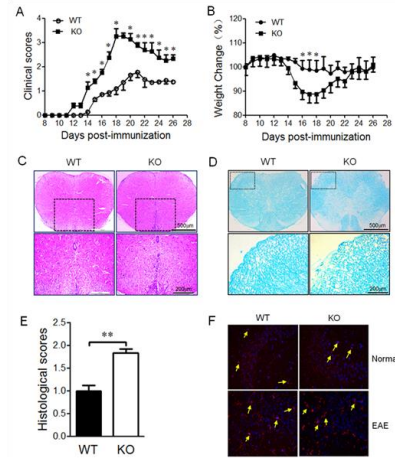
### 研究工作（2016年科研进展）：

1. **P1Y<sub>12</sub>对EAE发病的影响及其机制研究**：我们利用P2Y<sub>12</sub>基因敲除小鼠研究了P2Y<sub>12</sub>对EAE发病的影响，结果发现P2Y<sub>12</sub>基因敲除小鼠EAE症状显著高于野生型小鼠对正常的P2Y<sub>12</sub>基因敲除小鼠和野生型小鼠脾脏中免疫细胞进行检测后发现，P2Y<sub>12</sub>基因缺失可导致Th17细胞亚群数目增加。体外增殖和诱导分化实验结果揭示P2Y<sub>12</sub>基因不直接影响CD4<sup>+</sup>T细胞的增殖和分化。进一步检测结果发现P2Y<sub>12</sub>基因缺失可增加DC细胞IL-23的产生。将P2Y<sub>12</sub>基因缺失的DC细胞或其上清与CD4<sup>+</sup>T细胞共培养后可诱导更多的Th17

细胞的分化。这些结果证明了 P2Y<sub>12</sub> 基因缺失可通过增加 DC 细胞中 IL-23 的产生从而增强了 Th17 细胞的分化，最终加重了 EAE 的发生。该研究成果已在线发表在 *Brain Behav Immunity*

(<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2016.12.001>) 杂志上。

2. **GPR97 对炎症性肠病 (IBD) 的影响及其机制研究:** 我们利用 Gpr97 敲除小鼠和同源野生型小鼠，诱导小鼠 IBD 模型，研究 GPR97 与炎症性肠病的关系，结果显示，与野生型相比，Gpr97 基因敲除后小鼠 IBD 的发病更加严重；骨髓移植模型证明 Gpr97 不是通过非造血细胞影响炎症性肠病的发生；而且 Gpr97 基因敲除并不影响小鼠肠壁的通透性并未发生改变；利用 RNAi 将结肠癌细胞株 HCT116 中 Gpr97 基因敲低后，其炎症因子如 IL-6、TNF- $\alpha$  的表达水平明显增加。因此，Gpr97 基因可能是通过影响小鼠肠上皮细胞炎症因子的分泌进而影响 IBD 的发生。这些研究工作已经基本完成，目前正在数据整理及论文撰写阶段。



#### 2016 年在研课题:

1. 国际合作项目“The effects of casein hydrolysates and fractions thereof on inflammatory responses mediated by granzyme B”, 2015 年 1 月至 2016 年 2 月 (PO#8000200818), 资助金额 30 万元, 项目主持人
2. 上海市科委项目“树突状细胞中 GPR97 基因选择性敲除小鼠的构建及其作为 EAE 敏感模型小鼠的评价”, 2014 年 7 月至 2017 年 9 月 (14140904200), 资助金额 25 万元, 项目主持人
3. 国家科技支撑计划项目“普通级封闭群裸鼯鼠种群的建立及耐低氧机制的研究”, 2015 年 4 月至 2018 年 4 月 (2015BAI09B00), 资助金额 25 万元 (总经费 667 万元), 子课题负责人
4. 国家重点研发计划项目“重要新发突发病原体宿主适应与损伤机制研究”, 2016 年 7 月至 2018 年 12 月 (2016YFC1200400), 资助金额 53.5 万元 (总经费用 1134 万元), 骨干

#### 2016 年发表论文:

1. Zhang J, Li Z, Hu X, Su Q, He C, Liu J, Ren H, Qian M, Liu J, Cui S, **Jiang W\***. Knockout of P2Y<sub>12</sub> aggravates experimental autoimmune encephalomyelitis in mice via increasing of IL-23 production and Th17 cell differentiation by dendritic cells. *Brain Behav Immunity*, 2016 (<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2016.12.001>)
2. Shi J, Zhang X, Wang S, Wang J, Du B, Wang Z, Liu M, **Jiang W**, Qian M, Ren H. Gpr97 is dispensable for metabolic syndrome but is involved in macrophage inflammation in high-fat diet-induced obesity in mice. *Sci Rep*, 2016, 6: 24649.

3. Shi JP, Wang SY, Chen LL, Zhang XY, Zhao YH, Du B, **Jiang WZ**, Qian M, Ren H. P2Y6 contributes to ovalbumin-induced allergic asthma by enhancing mast cell function in mice. *Oncotarget*, 2016, 7(38): 60906-6091

## 教授/研究员团队介绍(四)



姓名：赖玉平

职称：研究员

邮箱：[yplai@bio.ecnu.edu.cn](mailto:yplai@bio.ecnu.edu.cn)

电话：021-54342908

### 个人简介：

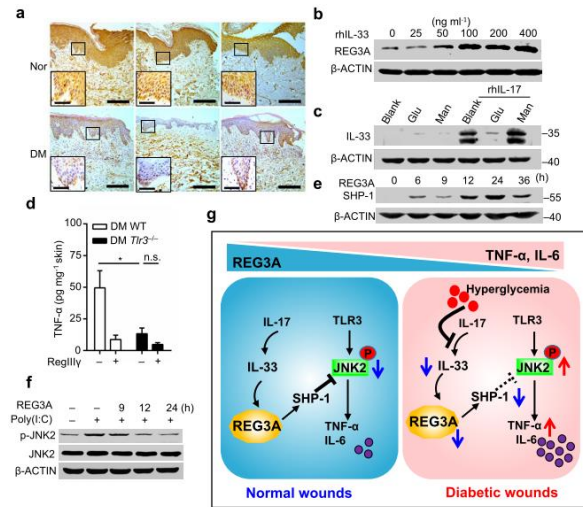
赖玉平，女，华东师范大学生命科学学院上海市调控生物学重点实验室研究员，博士生导师。2001年获得华东师范大学生物化学与分子生物学学士学位，2001年9月起为华东师范大学与美国国家健康研究所(NIH)过敏与感染性疾病研究所(NIADI)联合培养博士，并于2006年6月获得理学博士学位。2006-2010年在美国加州大学圣地亚哥分校医学院皮肤学系作博士后。2010年1月回华东师范大学工作，主要从事皮肤免疫学研究。近年来以通讯或第一作者等形式在 *Immunity*、*Nature Communications*、*Nature Medicine*、*PLoS Pathogens*、*PNAS*、*Trends in Immunology*、*Journal of Investigative Dermatology* 和 *Molecule Microbiology* 等发表SCI论文29篇，总引用达2400余次。其中4篇论文被选为热点文章或封面文章，2篇论文被Faculty of 1000推荐。另外，参与编写《Encyclopedia of Immunobiology》和《Keratinocytes: structure, molecular mechanisms and role in immunity》2本专著，申请专利6项，其中3项已授权。获得中组部“万人计划”青年拔尖人才、国家自然科学基金优秀青年、教育部新世纪优秀人才、上海市高校特聘教授（东方学者）、上海市曙光学者和青年科技启明星等荣誉称号。主持国家自然科学基金、霍英东教育基金、上海市科委基础研究重点项目、上海市教育委员会科研创新重点项目和强生亚太有限公司研发项目共12项。另外，作为子课题负责人参与了国家重点研发计划精准医学和全军后勤科研计划重大专项2项。

### 研究方向：

1. IL-1 家族细胞因子调节 REG3A 表达的分子机制；
2. Toll-like receptors 调节皮肤炎症应答的信号传导机制；
3. REG3A 和脂肽(lipopeptides)对伤口炎症的调控机制；
4. 金黄色葡萄球菌感染糖尿病皮肤伤口的功能机制。

**研究工作：**糖尿病伤口不愈合（糖尿病足）是糖尿病患者的主要并发症之一，而伤口不愈合会使糖尿病患者面临截肢的危险。我们之前的研究已经发现抗菌蛋白 REG3A/RegIIIγ 能够通过调节角质形成细胞的增殖和分化来促进皮肤伤口的愈合(Lai Y et al, *Immunity*, 2012)，因而我们假设糖尿病伤口的难愈合可能与皮肤中 REG3A/RegIIIγ 的低表达相关。通过收集糖尿病病人皮肤

伤口样品和建立糖尿病小鼠伤口模型，利用免疫组化的方法验证了我们的假设，即糖尿病皮肤伤口中 REG3A/RegIII $\gamma$  的表达比正常皮肤伤口中 REG3A/RegIII $\gamma$  的表达低。进一步研究发现 REG3A/RegIII $\gamma$  除了能够调节角质形成细胞的增殖和分化，还能诱导负调节子 SHP-1 抑制 TLR3-induced JNK2 的磷酸化，从而抑制皮肤伤口中 TLR3 介导的炎症反应。另外，我们发现皮肤伤口中 IL-17 能够诱导角质形成细胞分泌 IL-33，而 IL-33 又反过来作用于角质形成细胞使其分泌 REG3A/RegIII $\gamma$ ，而糖尿病的高血糖通过抑制 IL-17-induced IL-33 的表达，导致 REG3A/RegIII $\gamma$  的低表达，使其不能控制 TLR3 诱导的炎症反应，从而使糖尿病伤口持续产生过度的炎症因子，延缓了糖尿病伤口的愈合 (Wu Y et al, *Nat*



*Commun*, 2016)。我们的这些研究结果揭示 REG3A/RegIII $\gamma$  作为一种多功能蛋白，不仅能够抑制细菌生长，还能够诱导角质形成细胞增殖和抑制伤口中过度炎症因子的表达来促进伤口愈合，可能成为治疗糖尿病伤口难愈合的潜在药物。

#### 2016 年获得的课题：

1. 国家重点研发计划精准医学（子课题）“重大风湿免疫疾病个性化靶标发现及精准治疗”2016 年 7 月至 2020 年 12 月（2016YFC0906200），资助金额 150 万。
2. 国家自然科学基金面上项目“TLR3 抑制 VDR 调节 IL-36 表达促进伤口愈合的功能机制”2017 年 1 月至 2020 年 12 月（31670925）资助金额 70 万。

#### 2016 年主持的在研课题：

1. 国家重点研发计划精准医学（子课题）“重大风湿免疫疾病个性化靶标发现及精准治疗”2016 年 7 月至 2020 年 12 月（2016YFC0906200），资助金额 150 万。
2. 全军后勤科研计划重大专项（子课题）“烧（冻）伤暨相关肺损伤修复系统工程及损伤控制的研究与转化”2015 年 1 月至 2017 年 12 月（AWS14C001），资助金额 105 万。
3. 国家自然科学基金面上项目“糖尿病皮肤伤口中 REG3A 低表达的免疫调节机制”2015 年 1 月至 2018 年 12 月（31470878），资助金额 85 万。
4. 霍英东教育基金“IL-33 诱导抗菌蛋白 REG3A 防止皮肤伤口感染和发炎的作用机理”2014 年 3 月至 2017 年 2 月（141017），资助金额 2 万美金。
5. 上海市科委基础重点项目“IL-33 调节  $\gamma\delta$  T 细胞分泌 IL-17 诱导 REG3A 诱发银屑病的分子机理”2013 年 1 月至 2016 年 12 月（13JC1402301），资助金额 40 万。

#### 2016 年发表论文：

1. Wu Y, Quan Y, Liu Y, Liu K, Li H, Jiang Z, Zhang T, Lei H, Radek KA, Li D, Wang Z, Lu J, Wang W, Ji S, Xia Z, **Lai Y\***. Hyperglycaemia inhibits REG3A expression to exacerbate TLR3-mediated skin inflammation in diabetes. *Nat Commun.* 2016, 7:13393. doi: 10.1038/ncomms13393. (\* Corresponding author)
2. Lei H, Wang Y, Zhang T, Chang L, Wu Y, **Lai Y\***. TLR3 activation induces S100A7 to regulate keratinocyte differentiation after skin injury. *Sci China Life Sci.* 2016, Aug 17. [Epub ahead of print] (\* Corresponding author)
3. Xia X, Li Z, Liu L, Wu Y, Jiang D, **Lai Y\***. Staphylococcal LTA-induced miR-143 inhibits *Propionibacterium acnes*-mediated inflammatory response in skin. *J Invest Dermatol.* 2016, 136(3):621-630. (\* Corresponding author)
4. **Lai Y**, Dong C. Therapeutic antibodies that target inflammatory cytokines in autoimmune diseases. *Int Immunol.* 2016, 28(4): 181-188.

**2016 年参与编写的专著：**

5. Lai Y & Dong C. Interleukin-17 family. In: Michael J.H. Ratcliffe (Editor in Chief), *Encyclopedia of Immunobiology*, Vol. 2, pp.534-543. Oxford: Academic Press. 201



## 教授/研究员团队介绍(五)



姓名：刘明耀

职称：教授

邮箱：[myliu@bio.ecnu.edu.cn](mailto:myliu@bio.ecnu.edu.cn)

电话：021-54345014

### 个人简介：

刘明耀，男，1992年获美国马里兰大学细胞生物学博士学位；1993年到1998年先后在美国约翰-霍普金斯大学医学院神经科学系和加州理工学院生物学部做博士后研究；1999至2007年先后在美国德克萨斯农工大学生物科学与技术研究所任助理教授、副教授及终身教授；2007年受聘回国加入华东师范大学，组建生命医学研究所并任所长；2008年入选国家“千人计划”；2011年12月起担任上海市调控生物学重点实验室主任，同年担任教育部创新团队带头人、国家重大科学研究计划（973项目）首席科学家；2012年入选上海市优秀学科带头人，2012年起任华东师范大学生命科学学院院长，2014年获得上海市白玉兰纪念奖。刘明耀教授致力于G蛋白偶联受体（GPCR）在个体发育和重大疾病发生发展过程中的功能及信号转导机理研究，以及靶向GPCR的新药研发。回国后作为首席科学家主持国家重大科学研究计划1项，主持国家自然科学基金重点项目2项，主持国家重大新药创制课题1项，已在*Science*、*Cell*、*Nature*、*Nature Medicine*、*Nature Biotechnology*、*PNAS*等国际学术刊物上发表SCI论文200多篇，申请发明专利超过40多项，获得授权专利20多项，2012年获得国家科学技术进步一等奖，2014年获得上海市白玉兰纪念奖。

### 研究方向：细胞信号传导与新药研发

**研究工作：**研究领域主要涉及发育和疾病过程中G-蛋白偶联受体(GPCRs)及其信号转导途径在胚胎发育和疾病发生过程中的作用，研究的总体目标就是利用基因敲除和转基因动物技术平台研究构建疾病模型并研究GPCRs在生物体中的功能，利用细胞信号转导网络技术平台来阐明GPCRs在正常和疾病状态下的细胞和分子机制，最终开发特异靶向性膜受体和信号途径的疾病治疗药物。具体研究内容包括1)发育和代谢疾病；2)肿瘤发生，发展和转移的分子机理；3)血管新生和抗血管新生药物的分子机制及新药研发；4)炎症和肿瘤免疫中G蛋白偶联受体介导的NF-KB信号途径；5)干细胞分化调控和人类疾病转基因动物模型的建立。

### 2016年在研项目：

1. 教育部“创新团队发展计划”滚动支持“G蛋白偶联受体在生理病理中的功能及机制”，2016年至2018年(IRT\_15R19)，资助金额300万元，项目负责人。
2. 国家重大科学研究计划“孤儿受体GPCR在发育和正常生理功能中的作用”，2012年1月至2016年8月(2012CB910401)，资助金额840万元，项目负责人。（项目首席科学

家, 总项目经费 3000 万元)

3. 国家自然科学基金重点项目“LGR 受体家族调控前列腺肿瘤干细胞和前列腺癌发生、发展的分子机制”, 2014 年 1 月至 2018 年 12 月(81330049), 资助金额 290 万元, 项目负责人。

#### 2016 年发表论文:

1. Luo J, Yang Z, Ma Y, Yue Z, Lin H, Qu G, Huang J, Dai W, Li C, Zheng C, Xu L, Chen H, Wang J, Li D, Siwko S, Penninger JM, Ning G, Xiao J, **Liu M**. LGR4 is a receptor for RANKL and negatively regulates osteoclast differentiation and bone resorption. *Nature medicine* 2016;22:539-46
2. Wang X, Lin Q, Lv F, Liu N, Xu Y, **Liu M**, Chen Y, Yi Z. LG-362B targets PML-RARalpha and blocks ATRA resistance of acute promyelocytic *Leukemia* 2016;30:1465-74
3. Wang J, Hu K, Guo J, Cheng F, Lv J, Jiang W, Lu W, Liu J, Pang X, **Liu M**. Suppression of KRas-mutant cancer through the combined inhibition of KRAS with PLK1 and ROCK. *Nature communications* 2016;7:11363
4. He Y, Peng S, Wang J, Chen H, Cong X, Chen A, Hu M, Qin M, Wu H, Gao S, Wang L, Wang X, Yi Z, **Liu M**. Ailanthone targets p23 to overcome MDV3100 resistance in castration-resistant prostate cancer. *Nature communications*. doi: 10.1038/ncomms13122.
5. Guan Y, Ma Y, Li Q, Sun Z, Ma L, Wu L, Wang L, Zeng L, Shao Y, Chen Y, Ma N, Lu W, Hu K, Han H, Yu Y, Huang Y, **Liu M**, Li D. CRISPR/Cas9-mediated somatic correction of a novel coagulator factor IX gene mutation ameliorates hemophilia in mouse. *EMBO molecular medicine* 2016;8:477-88
6. Guo J, Lv J, Chang S, Chen Z, Lu W, Xu C, **Liu M**, Pang X. Inhibiting cytoplasmic accumulation of HuR synergizes genotoxic agents in urothelial carcinoma of the bladder. *Oncotarget* 2016 Jun 9 doi: 10.18632/oncotarget.9932 [Epub ahead of print]
7. Xu L, Luo J, Jin R, Yue Z, Sun P, Yang Z, Yang X, Wan W, Zhang J, Li S, **Liu M**, Xiao J. Bortezomib Inhibits Giant Cell Tumor of Bone through Induction of Cell Apoptosis and Inhibition of Osteoclast Recruitment, Giant Cell Formation, and Bone Resorption. *Molecular cancer therapeutics* 2016;15:854-65
8. You P, Hu H, Chen Y, Zhao Y, Yang Y, Wang T, Xing R, Shao Y, Zhang W, Li D, Chen H, **Liu M**. Effects of Melanocortin 3 and 4 Receptor Deficiency on Energy Homeostasis in Rats. *Scientific reports* 2016;6:34938
9. Chen A, Zhou X, Tang S, **Liu M**, Wang X. Evaluation of the inhibition potential of plumbagin against cytochrome P450 using LC-MS/MS and cocktail approach. *Scientific reports* 2016;6:28482
10. Chen J, Guo J, Chen Z, Wang J, **Liu M**, Pang X. Linifanib (ABT-869) Potentiates the Efficacy of Chemotherapeutic Agents through the Suppression of Receptor Tyrosine Kinase-Mediated AKT/mTOR Signaling Pathways in Gastric Cancer. *Scientific reports* 2016;6:29382
11. Zhang X, Qin J, Zou J, Lv Z, Tan B, Shi J, Zhao Y, Ren H, **Liu M**, Qian M, Du B. Extracellular ADP facilitates monocyte recruitment in bacterial infection via ERK signaling. *Cellular & molecular immunology* 2016
12. Wang X, Tang Y, Lu J, Shao Y, Qin X, Li Y, Wang L, Li D, **Liu M**. Characterization of novel cytochrome P450 2E1 knockout rat model generated by CRISPR/Cas9. *Biochemical pharmacology* 2016;105:80-90

13. Qin J, Zhang G, Zhang X, Tan B, Lv Z, **Liu M**, Ren H, Qian M, Du B. TLR-Activated Gap Junction Channels Protect Mice against Bacterial Infection through Extracellular UDP Release. *Journal of immunology* 2016;196:1790-8
14. Qin X, **Liu M**, Wang X. New insights into the androgen biotransformation in prostate cancer: A regulatory network among androgen, androgen receptors and UGTs. *Pharmacological research* 2016;106:114-22
15. Zhao LH, Yin Y, Yang D, Liu B, Hou L, Wang X, Pal K, Jiang Y, Feng Y, Cai X, Dai A, **Liu M**, Wang MW, Melcher K, Xu HE. Differential Requirement of the Extracellular Domain in Activation of Class B G Protein-coupled Receptors. *The Journal of biological chemistry* 2016;291:15119-30
16. Wu Y, Wang X, Chang S, Lu W, **Liu M**, Pang X. beta-Lapachone Induces NAD(P)H:Quinone Oxidoreductase-1- and Oxidative Stress-Dependent Heat Shock Protein 90 Cleavage and Inhibits Tumor Growth and Angiogenesis. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 2016;357:466-75
17. Zhao J, Zeng Z, Sun J, Zhang Y, Li D, Zhang X, **Liu M**, Wang X. A Novel Model of P-Glycoprotein Inhibitor Screening Using Human Small Intestinal Organoids. *Basic & clinical pharmacology & toxicology* 2016
18. Zhang Y, Zeng Z, Zhao J, Li D, **Liu M**, Wang X. Measurement of Rhodamine 123 in Three-Dimensional Organoids: A Novel Model for P-Glycoprotein Inhibitor Screening. *Basic & clinical pharmacology & toxicology* 2016;119:349-52
19. Yang F, Peng S, Li Y, Su L, Peng Y, Wu J, Chen H, **Liu M**, Yi Z, Chen Y. A hybrid of thiazolidinone with the hydroxamate scaffold for developing novel histone deacetylase inhibitors with antitumor activities. *Organic & biomolecular chemistry* 2016;14:1727-35
20. Pang X, Liu M. A combination therapy for KRAS-mutant lung cancer by targeting synthetic lethal partners of mutant KRAS. *Chinese journal of cancer* 2016;35:92
21. Chen Y, Lu W, Gao N, Long Y, Shao Y, Liu M, Chen H, Ye S, Ma X, **Liu M**, Li D. Generation of obese rat model by transcription activator-like effector nucleases targeting the leptin receptor gene. *Science China Life sciences* 2016
22. Lv J, Wang J, Chang S, **Liu M**, Pang X. The greedy nature of mutant RAS: a boon for drug discovery targeting cancer metabolism? *Acta biochimica et biophysica Sinica* 2016;48:17-26
23. Tian X, Xin M, Luo J, **Liu M**, Jiang Z. Identification of Genes Involved in Breast Cancer Metastasis by Integrating Protein-Protein Interaction Information with Expression. *Data Journal of computational biology : a journal of computational molecular cell biology* 2016
24. Pang X, **Liu M**. Defeat mutant KRAS with synthetic lethality. *Small GTPases* 2016:1-8

## 教授/研究员团队介绍(六)



姓名：李大力

职称：研究员

邮箱：[dlli@bio.ecnu.edu.cn](mailto:dlli@bio.ecnu.edu.cn)

电话：021-2420682

### 个人简介：

2007 年获湖南师范大学遗传学博士学位，博士期间在美国德州农工大学进行联合研究，毕业后受聘于华东师范大学生命科学学院从事教学与科研工作，2009 和 2014 年先后破格晋升为副教授、研究员。目前为华东师范大学转基因动物中心负责人，上海市调控生物学重点实验室副主任。近年来在国际知名生物学期刊 *Nature Biotechnology*, *Nucleic Acids Research* 和 *Cell Research* 等杂志上发表研究论文近 50 篇，在国际上率先建立了大鼠和小鼠基因编辑技术体系，并成功利用 CRISPR/Cas9 技术在动物模型中治愈遗传疾病。主持国家自然科学基金 4 项，上海市项目 1 项。

### 研究方向：

1. 基因编辑技术体系的优化与遗传疾病的基因治疗研究
2. 哺乳动物模型的遗传密码扩充技术
3. 成体干细胞自我更新与分化的机理及应用研究

### 研究工作：

#### 一、基因编辑技术体系的优化与遗传疾病的基因治疗研究

当前世界上有 7000 多种罕见病，而其中 80% 以上与基因突变相关，患病人数超过 300 万。目前 95% 以上的罕见病都没有针对性的药物，处于无药可治的地步。由于绝大多数为遗传病，患者 50% 为儿童，给家庭和社会造成沉重的负担。基因治疗从原理上有望治愈遗传疾病，为罕见病患者带来希望。近年也已有 2 项基因治疗药物获批上市，具有非常令人兴奋的前景。当前基因治疗研究的主要难点主要有以下几点：模拟人类遗传突变的动物模型构建较困难；病毒导入带来的随机插入可能存在潜在的致病风险；AAV 介导的外源基因表达策略存在表达不够持久等问题。

我们建立了大鼠和小鼠高效的基因编辑技术体系，快速构建了血友病、I 型酪氨酸血症、苯丙酮尿症、重症免疫缺陷等多种遗传疾病模型。利用这些具有代表性的遗传疾病模型，尝试多种基因修复的治疗方法。今年与海南医学院等单位合作，在一个 B 型血友病家系中发现了 FIX 的新型 Y371D 突变（小鼠中对应氨基酸位点为 381），通过 Cas9 技术构建了模拟人类突变的 F9Y381D 等 3 种具有不同凝血活性的 B 型血友病小鼠模型。随后，通过尾静脉注射将 Cas9/sgRNA 及对应的同源重组修复模板导入成年 F9Y381D 小鼠体内，成功地在 0.56-2.84% 的肝细胞中完全修复 F9 基因突变，显著缩短活化部分凝血活酶时间（aPTT），极大提高了断尾失血实验中 F9Y381D 血友病小鼠的存活率。在国际上率先证明了通过 Cas9 基

因编辑技术原位修复 F9 基因突变治疗 B 型血友病的可行性，也为基因编辑技术应用于单基因遗传病的治疗提供了有力的实验支持。本研究从致病基因的发现，到动物模型验证，再到基因治疗，为 Cas9 基因编辑技术在精准医学中的应用提供了一个经典范例。目前团队针对多种遗传疾病展开不同策略的基因编辑治疗研究。

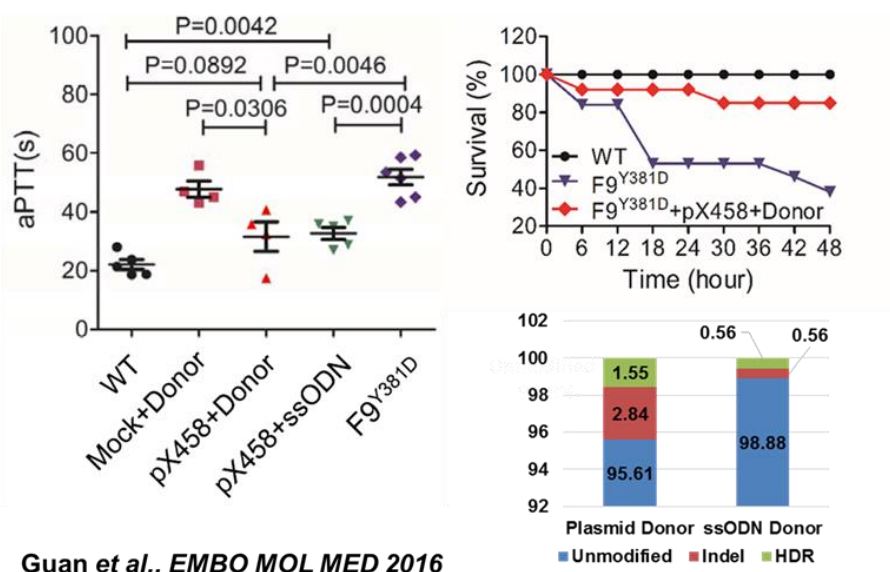
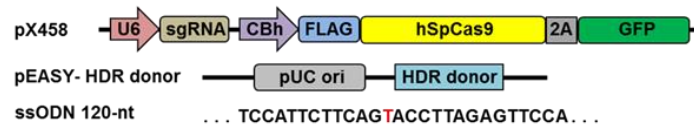
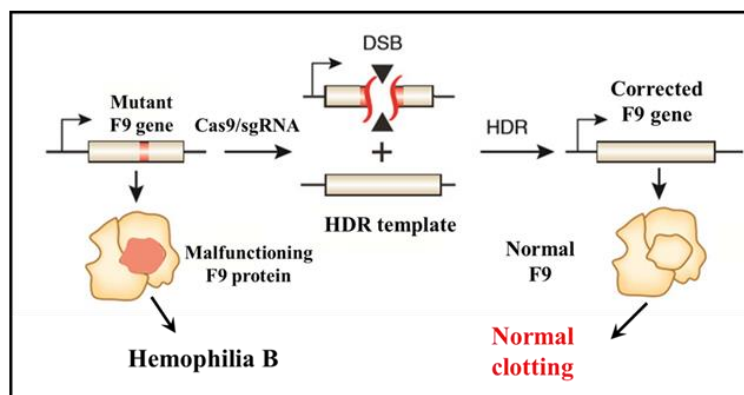
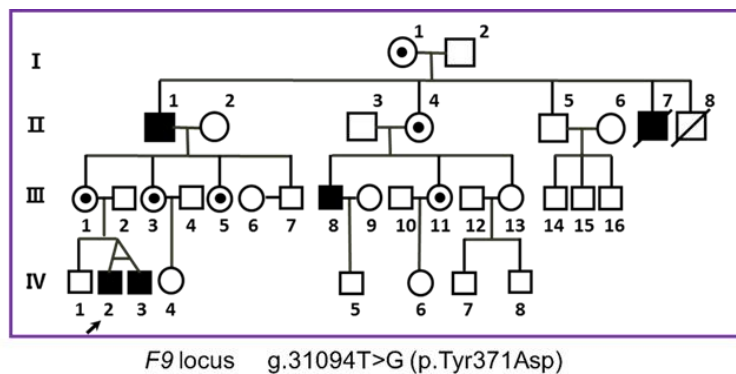
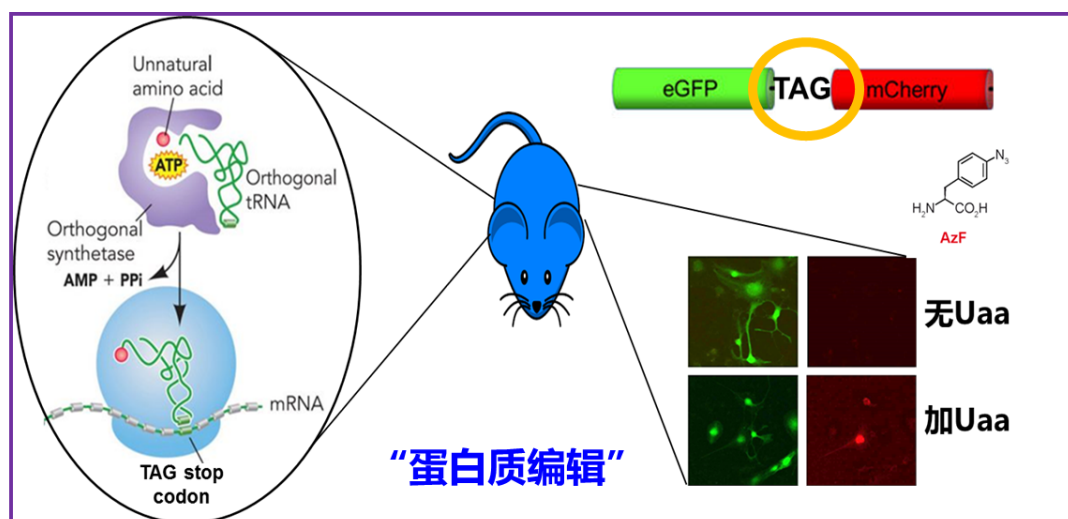


图 1. 利用基因编辑技术在小鼠体内修复 F9 突变治疗血友病

## 二、哺乳动物模型的遗传密码扩充技术

遗传密码又称为密码子，是信使 RNA 链上决定一个氨基酸的相邻 3 个连续核苷酸组成的序列。生物体中基因组所包含的遗传信息通过转换为密码子的有序排列，指导氨基酸合成为蛋白质。生物体内编码 20 种天然氨基酸的三联体密码子通常是 64 个，其中含 3 个终止密码 (UAA,UAG,UGA) 一般只作为终止信号，不编码氨基酸。这一密码子系统在地球上的生物中基本都是通用的，那么这个系统是如何进化出来的？是否能人为的部分改变其中的一些密码子使其能编码非天然氨基酸 (Uaa) 呢？改变这些遗传密码对生物的生存是否有影响？这些都是遗传进化方面很值得思考的基本科学问题。另一方面，Uaa 可以人为修饰一些特殊官能团，赋予蛋白质新的物理化学性质、生物学特性或药理学性质，便于生物学家更精准、灵活地在离体和体内探究蛋白质结构与功能的关系、翻译后修饰对蛋白质生理功能的影响，甚至精确调控蛋白质活性。基于科学问题与技术拓展两个层面的重要性，遗传密码扩增一直是一个研究热点。为了使 Uaa 能够像天然氨基酸一样特异定点地整合到多肽链上，合作者王磊博士于 2001 年率先利用终止密码子 UAG 作为编码 Uaa 的密码子，在大肠杆菌中建立了扩充遗传密码的方法。随后，该技术先后在微生物、植物以及低等动物中建立起来，但是进化上更为高级的动物是否能忍受遗传密码的扩充一直是悬而未解的重要问题。本研究首次报道了将遗传密码扩充技术体系拓展到小鼠和斑马鱼中，在原理上证明扩充脊椎动物遗传密码的可行性和遗传稳定性，说明遗传密码在复杂生物中具有较高的延展性，有望成为体内精细、可控的研究蛋白质功能的新手段。

## Genetic code expansion in mouse



Chen *et al.*, *Cell Research*. 2016

2016 年在研课题:

1. 构建 PAH 基因新突变小鼠模型开展苯丙酮尿症基因治疗研究 (No. 81670470 2017-2020),



资助金额 100 万，主持。

2. 国家自然科学基金“七次跨膜受体 Lgr4 及其配体家族在卵巢功能维持和雌性不育中的功能研究”，2014 年 1 月至 2017 年 12 月(31371455)，资助金额 85 万，主持。
3. 上海市课题“重症免疫缺陷型大鼠品系的构建以及基因编辑技术的优化研究”，2014 年 7 月至 2017 年 8 月(14140900300)，资助金额 30 万，主持。

#### 2016 年发表论文：（\*通讯作者）

1. Chen Y, Ma J, Lu W, Tian M, Thauvin M, Yuan C, Volovitch M, Wang Q, Holst J, Liu M, Vriza S, Ye S\*, Wang L\*, **Li D\***. Heritable expansion of the genetic code in mouse and zebrafish. *Cell Res*. 2016 Dec 9.
2. Wei Y, Chen Y, Qiu Y, Zhao H, Liu G, Zhang Y, Meng Q, Wu G, Chen Y, Cai X, Wang H, Ying H, Zhou B, Liu M, **Li D**, Ding Q. Prevention of Muscle Wasting by CRISPR/Cas9-mediated Disruption of Myostatin In Vivo. *Mol Ther*. 2016 Nov;24(11):1889-1891.
3. You P, Hu H, Chen Y, Zhao Y, Yang Y, Wang T, Xing R, Shao Y, Zhang W, **Li D\***, Chen H\*, Liu M\*. Effects of Melanocortin 3 and 4 Receptor Deficiency on Energy Homeostasis in Rats. *Sci Rep*. 2016 Oct 7;6:34938.
4. Chen Y, Liu X, Zhang Y, Wang H, Ying H, Liu M, **Li D**, Lui KO, Ding Q. A Self-restricted CRISPR System to Reduce Off-target Effects. *Mol Ther*. 2016 Sep;24(9):1508-10.
5. Zhang L, Shao Y, Li L, Tian F, Cen J, Chen X, Hu D, Zhou Y, Xie W, Zheng Y, Ji Y, Liu M, **Li D\***, Hui L\*. Efficient liver repopulation of transplanted hepatocyte prevents cirrhosis in a rat model of hereditary tyrosinemia type I. *Sci Rep*. 2016 Aug 11;6:31460
6. Chen Y, Lu W, Gao N, Long Y, Shao Y, Liu MZ, Chen H, Ye S, Ma X, Liu M\*, **Li D\***. Generation of obese rat model by transcription activator-like effector nucleases targeting the leptin receptor gene. *Sci China Life Sci*. 2016 May 25. ( IF , 1.69 )
7. Luo J, Yang Z, Ma Y, Yue Z, Lin H, Qu G, Huang J, Dai W, Li C, Zheng C, Xu L, Chen H, Wang J, **Li D**, Siwko S, Penninger JM, Ning G, Xiao J, Liu M. LGR4 is a receptor for RANKL and negatively regulates osteoclast differentiation and bone resorption. *Nat Med*. 2016 May;22(5):539-46
8. Zhang Y, Zeng Z, Zhao J, Li D, Liu M, Wang X. Measurement of Rhodamine 123 in Three-Dimensional Organoids: A Novel Model for P-Glycoprotein Inhibitor Screening. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2016 Apr 6.
9. Guan Y, Ma L, Li Q, Sun Z, Ma Li, Wu L, Wang L, Zeng L, Shao Y, Chen Y, Ma N, Lu W, Hu K, Han H, Yu Y, Huang Y, Liu M\*, **Li D\***. CRISPR/Cas9 mediated somatic correction of a novel coagulator factor IX gene mutation ameliorates hemophilia in mouse. *EMBO MOL MED*. 2016 May 2;8(5):477-88. ( IF , 9.55 )
10. Wang X\*, Tang Y, Lu J, Shao Y, Qin X, Li Y, Wang L, **Li D\***, Liu M\*. Characterization of novel cytochrome P450 2E1 knockout rat model generated by CRISPR/Cas9. *Biochem Pharmacol*. 2016 Apr 1;105:80-90. ( IF , 5.01 )
11. Liu XM, Zhang YP, Ji SY, Li BT, Tian X, Li D, Tong C, Fan HY. Mitoguardin-1 and -2 promote maturation and the developmental potential of mouse oocytes by maintaining mitochondrial dynamics and functions. *Oncotarget*. 2016 Jan 12;7(2):1155-67.

## 教授/研究员团队介绍(七)



姓名：李晓涛

职称：教授

邮箱：[xiaotaol@gmail.com](mailto:xiaotaol@gmail.com)

电话：021-54345018

### 个人简介：

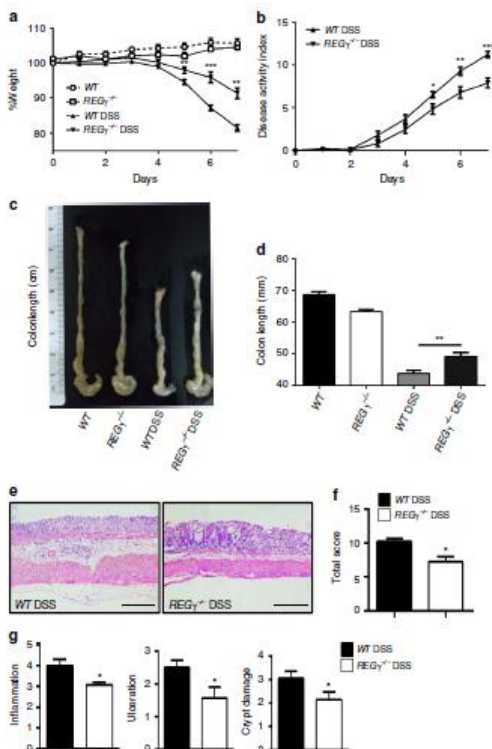
李晓涛，男，华东师范大学生命科学学院生命医学研究所上海市调控生物学重点实验室教授，博士生导师。2001年获得美国德克萨斯大学 M.D.Anderson 癌症中心博士学位，2001年到2005年在美国 Baylor 医学院做博士后研究，2005至2007年先后在美国 Baylor 医学院任讲师、助理教授；2007年受聘回国加入华东师范大学。回国后参与重大科学研究计划（973）3项，主持国家自然科学基金4项，国家自然科学基金国家重大研究计划（培育项目）1项，上海市自然科学基金3项。目前已在 *Cell*、*Molecular Cell*、*PNAS*、*Cell Metabolism*、*Nature Communications* 等重要国际学术刊物上发表论文40余篇。

**研究方向：**REG $\gamma$ 蛋白酶体的功能、调控、及其介导蛋白质降解的分子机制。

### 研究工作（2016年科研进展）：

我们在 REG $\gamma$ （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 REG $\gamma$  蛋白复合体的第一个生物学靶位点。该发现突破了 REG $\gamma$  仅具有降解短肽链模型底物的禁区，并提出了 REG $\gamma$  可以直接降解细胞内完整生物蛋白的新理论 (*Cell*, 2006)。我们的研究 (*Mol. Cell*, 2007) 进一步发现了 REG $\gamma$ -蛋白酶体的多种靶蛋白，而这些蛋白质对细胞周期/肿瘤发生发展的调控起着重要的作用。这些研究结果都进一步揭示了 REG $\gamma$  介导的降解通路的意义。近年来，我们研究了 REG $\gamma$  在模式动物的组织与细胞中的分布以及潜在功能 (*Cell and Mol Life SCI*, 2008; *JMCB*, 2010)，完成了 REG $\gamma$  对细胞周期调控分子如 p53 的作用机制 (*JCS*, 2010; *J Virology*, 2010)，同时展开了 REG $\gamma$  的



蛋白质修饰与功能研究 (*Cell Res*,2011; *JBC*,2013) 以及 REG $\gamma$  与多种信号通路的相关研究 (*BMC Cancer*, 2012; *Nature Communications*, 2013), 进一步, 我们又研究了 REG $\gamma$  在寿命/衰老 (*PNAS*, 2013)、代谢 (*Cell Metabolism*, 2013)、脑功能 (*Neuropsychopharmacology*, 2015) 方面的作用机制。另外, 我们首次利用体内皮肤肿瘤模型证明 REG $\gamma$  在 WNT/ $\beta$ -catenin 中的分子调控作用 (*Nature Communications*, 2015)。最近发现 REG $\gamma$  介导的对 I $\kappa$ B $\epsilon$  的调控作为一种分子机制促成了 NF $\kappa$ B 激活, 并促进了响应慢性损伤的肠道炎症及相关的肿瘤形成 (*Nature Communications*, 2016; *Cell Reports*, 2016), 同时发现 REG $\gamma$  在代谢中的调控作用 (*Nature Communications*, 2016)。

#### 2016 年在研课题:

1. 重大科学计划 (科技部), 项目名称: 代谢应激过程中蛋白质修饰的调控机制及其生理病理效应, 项目编号: 2015CB910403, 资助金额 500 万元, 2015 年 1 月至 2019 年 12 月, 项目负责人。
2. 国家自然科学基金委重大研究计划 (培育项目), 项目名称: REG $\gamma$  蛋白酶体系统介导肠道炎症与恶性结肠肿瘤的机制研究, 项目编号: 91629103, 资助金额 100 万元, 2017 年 1 月至 2018 年 12 月, 项目负责人。
3. 国家重点研发计划 (科技部), 项目名称: 基于组学特征谱的未知原发灶骨转移癌的分型研究, 项目编号: 2016YFC0902100, 资助金额 320 万元, 2016 年 1 月至 2018 年 12 月, 项目骨干。
4. 上海市科委重点项目, 项目名称: 11S-蛋白酶体缺陷导致自身免疫性关节炎的发病机制, 项目编号: 14430712100, 资助金额 50 万元, 2015 年 1 月至 2017 年 12 月, 项目负责人。
5. 国家自然科学基金委面上项目, 项目名称: REG $\gamma$  影响脂肪肝形成的模式动物研究, 项目编号: 81471066, 资助金额 65 万元, 2015 年 1 月至 2018 年 12 月, 项目负责人。

#### 2016 年申请专利及获得授权专利:

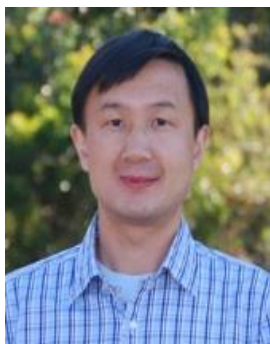
1. 发明人: 李晓涛, 李磊, 张变红等。发明名称: 一种 REG $\gamma$ -20S 蛋白酶体抑制剂的筛选系统及其应用。专利号 PHD-160673, 申请日 2016 年 9 月 26 日, 申请中。

#### 2016 年发表论文: (\*通讯作者)

1. Dong H, Xu J, Li W, Gan J, Lin W, Ke J, Jiang J, Du L, Chen Y, Zhong X, Zhang D, Yeung SJ, **Li X**, Zhang H. Reciprocal androgen receptor/interleukin-6 crosstalk drives oesophageal carcinoma progression and contributes to patient prognosis. *J Pathol*. 2016 Nov 1.
2. Sun L, Fan G, Shan P, Qiu X, Dong S, Liao L, Yu C, Wang T, Gu X, Li Q, Song X, Cao L, **Li X**, Cui Y, Zhang S, Wang C. Regulation of energy homeostasis by the ubiquitin-independent REG $\gamma$  proteasome. *Nat Commun*. 2016 Aug 11;7:12497.
3. Wan Z, Jiang D, Chen S, Jiao J, Ji L, Shah AS, Wei H, Yang X, **Li X**, Wang Y, Xiao J. T-box transcription factor brachyury promotes tumor cell invasion and metastasis in non-small cell lung cancer via upregulation of matrix metalloproteinase 12. *Oncol Rep*. 2016 Jul;36(1):306-14.
4. Xu J, Zhou L, Ji L, Chen F, Fortmann K, Zhang K, Liu Q, Li K, Wang W, Wang H, Xie W, Wang Q, Liu J, Zheng B, Zhang P, Huang S, Shi T, Zhang B, Dang Y, Chen J, O'Malley BW, Moses RE, Wang P, Li L, Xiao J\*, Hoffmann A\*, **Li X\***. The REG $\gamma$ -proteasome forms a regulatory circuit with I $\kappa$ B $\epsilon$  and NF $\kappa$ B in experimental colitis. *Nat Commun*. 2016 Feb 22;7:10761.
5. Klionsky DJ, Abdelmohsen K, Abe A, Abedin MJ, Abeliovich H, Acevedo Arozena A, Adachi

- H, Adams et al. **Li X**, Li Y, Lian J, Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (3rd edition). *Autophagy*. 2016;12(1):1-222.
6. Sun J, Luan Y, Xiang D, Tan X, Chen H, Deng Q, Zhang J, Chen M, Huang H, Wang W, Niu T, Li W, Peng H, Li S, Li L, Tang W, **Li X\***, Wu D\*, Wang P\*. The 11S Proteasome Subunit PSME3 Is a Positive Feedforward Regulator of NF- $\kappa$ B and Important for Host Defense against Bacterial Pathogens. *Cell Rep*. 2016 Feb 2;14(4):737-49.

## 教授/研究员团队介绍(八)



姓名：廖鲁剑

职称：教授

邮箱：ljiao@bio.ecnu.edu.cn

电话：021-24207044

### 个人简介：

廖鲁剑，男，华东师范大学生命科学学院及上海市调控生物学重点实验室研究组长，教授、博士生导师。2002 年获得美国 Bowling Green 州立大学生物科学/神经生物学博士学位，先后在美国 Emory 大学及 Scripps 研究所从事博士后研究，后以 Staff Scientist 任职于 Scripps 研究所 John Yates 实验室。2012 年 5 月回国任中科院上海生化与细胞生物所/国家蛋白质科学研究中心研究员，获得中科院上海生科院特殊人才计划支持。2013 年 8 月任华东师范大学生命科学学院教授、博士生导师，建立功能蛋白质组学实验室。主要致力于蛋白质组学的方法开发和神经退行性疾病的信号转导通路研究。从博士后阶段开始进入蛋白质组学领域，在定量蛋白质组学新方法探索和运用蛋白质组学方法研究神经退行性疾病做出了原创性的贡献，成果分别发表在 *Nature Methods*, *PNAS*, *JBC* 和 *J Proteome Res* 等期刊。目前以第一作者或通讯作者在上述期刊发表研究论文 10 余篇，在 *Neuron* 上发表应邀综述 1 篇。利用定量质谱描绘的蛋白质差异表达谱和以高精度质谱发现的重要蛋白修饰谱为基础，合作实验室进一步研究的成果发表在 *Immunity*, *Cell*, *PNAS*, *Exp Neurol*, *Science* 等杂志上。应邀为 *PNAS*, *Anal Chem*, *J Proteome Res*, *Sci Signaling* 等国际知名学术期刊审稿。

### 研究方向：

1. 蛋白质组学技术开发
2. 蛋白质磷酸化和其它修饰在神经退行性疾病发生中的作用
3. 细胞自噬在神经退行性疾病中的调控及作用

### 研究工作（2016 年科研进展）：

在后基因组时代，系统研究细胞或机体的蛋白质在时间，空间水平的定量变化，翻译后修饰和蛋白复合体的动态变化，已经为进一步理解生命过程的基本原理，深入了解重大疾病的发生发展机理开辟了新的途径。本实验室利用先进的质谱技术，结合分子生物学、细胞生物学和生物化学等多种研究手段，探索神经性疾病的多种致病蛋白质，包括蛋白激酶，泛素连接酶和水解酶等的生物学功能，尤其关注这些蛋白质在神经突触系统的信号转导（如下图）和引起神经细胞退行性变的机理。

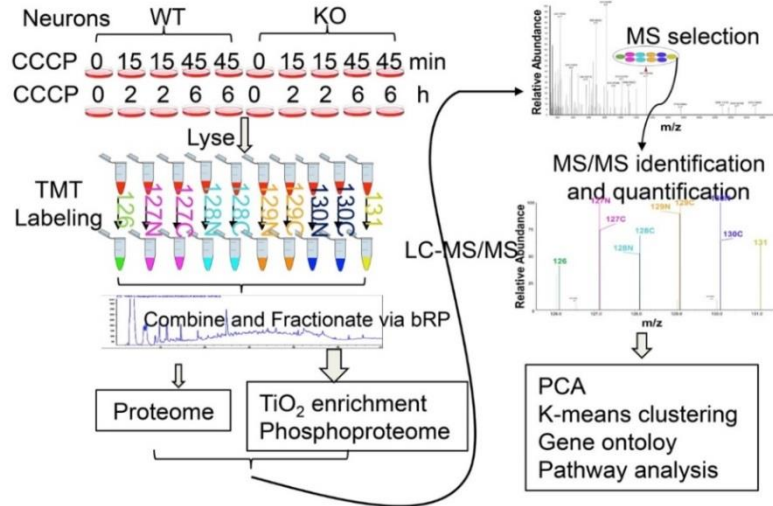
#### 一、蛋白质组学技术开发

- 1、大规模、深度覆盖地鉴定和定量磷酸化蛋白质组
- 2、建立靶向定量质谱的方法
- 3、建立代谢组与脂质组学方法研究神经退行性变过程中脂质代谢异常

## 二、蛋白质磷酸化和其它修饰在神经退行性疾病发生中的作用

帕金森病(Parkinson's)及帕金森综合征是一系列高发病的神经退行性疾病。虽然有家族史的病人(fPD)仅占有所有发病人群中的10%，但从这部分病人遗传学研究中发现的近二十种基因突变。

这些基因编码的蛋白质大多参与细胞内亚细胞器和蛋白质的质量控制过程，精确调控细胞稳态。这些蛋白质包括蛋白激酶，泛素连接酶和水解酶，参与细胞自噬的蛋白质等。我们在哺乳动物细胞或小鼠模型建立这些基因表达异常的模型，通过定



量质谱技术大规模研究PD遗传小鼠模型中脑组织或神经元的蛋白质差异表达，寻找其中激酶和泛素连接酶的潜在底物。

- 1、利用定量磷酸化蛋白质组学方法(SILAC)寻找蛋白PINK1激酶的底物和下游信号分子，已及这些底物在保护神经细胞免受氧化损伤的机制。
- 2、利用定量蛋白质组学方法研究自噬蛋白WDR45的基因突变小鼠导致大脑发育异常及神经退行性变的机理。

### 2016年发表论文:

- 1、 Xu DQ, Wang Z, Wang CY, Zhang DY, Wan HD, Zhao ZL, Gu J, Zhang YX, Li ZG, Man KY, Pan Y, Wang ZF, Ke ZJ, Liu ZX, **Liao LJ**, Chen Y. PAQR3 controls autophagy by integrating AMPK signaling to enhance ATG14L-associated PI3K activity. *EMBO J*. 2016 Mar 1;35(5):496-514. doi: 10.15252/embj.201592864.
- 2、 Park Y, Jin HS, Lopez J, Lee J, **Liao L**, Elly C, Liu YC. SHARPIN controls regulatory T cells by negatively modulating the T cell antigen receptor complex. *Nat Immunol*. 2016 Mar;17(3):286-96. doi: 10.1038/ni.3352.
- 3、 Sun L, Fan G, Shan P, Qiu X, Dong S, **Liao L**, Yu C, Wang T, Gu X, Li Q, Song X, Cao L, Li X, Cui Y, Zhang S, Wang C. Regulation of energy homeostasis by the ubiquitin-independent REGγ proteasome. *Nat Commun*. 2016 Aug 11;7:12497. doi: 10.1038/ncom



## 教授/研究员团队介绍(九)



姓名：罗剑

职称：研究员

邮箱：[jluo@bio.ecnu.edu.cn](mailto:jluo@bio.ecnu.edu.cn)

电话：021-24206947

### 个人简介：

罗剑，男，华东师范大学生命科学学院生命医学研究所上海市调控生物学重点实验室研究员，博士生导师。2007年获得美国 Texas A&M 大学和湖南师范大学联合培养博士学位。同年回华东师大任讲师，2009年破格晋升为副教授。2014年晋升为研究员。目前已发表论文 60 余篇，其中以第一作者或通讯作者发表论文 20 余篇，共累计影响因子 100 余分。目前已主持国家重点研发计划子课题 1 项，国家自然科学基金 4 项，作为学术骨干参与国家 973 计划 2 项，国家自然科学基金重点项目 2 项，主持上海市课题 2 项，参与省部级课题 6 项。申请国内外专利 10 余项。参编国内外书籍 4 本。担任 *Cancer Res*, *Mol Oncol*, *Tumor Biol*, *Curr Mol med*, *Eur J Nutr*, *BMC Cancer*, *J Agric Food Chem* 等国际知名学术期刊的评审。

### 研究方向：

1. 骨骼发育的分子调控机制
2. 骨肿瘤和骨质疏松等骨科疾病的分子机理研究
3. 骨肿瘤和关节炎的药物研发

### 研究工作：

目前市场上的药物 40% 的靶标为 G 蛋白偶联受体 (GPCR)，可见 GPCR 在药物开发和基础研究中所占的重要作用。我们实验室从 GPCR 入手，着重研究骨骼发育和骨质重建中的分子调控机制，骨肿瘤包括肿瘤骨转移的信号网络，并且针对骨质疏松和骨肿瘤进行药物研发。已有大量报道 GPCR 参与骨发育和骨代谢过程，比如 PTH1R，它是甲状旁腺激素 (PTH) 和 PTHrP (甲状旁腺激素相关多肽) 的受体。PTH1R 失活突变与 Blomstrand 氏骨软骨发育不良 (BOCD) 相关，BOCD 是一种隐形遗传疾病，属于短肢侏儒症的一种致命形式。最近还报道三种其他 PTH1R 突变引起人类 PEE 疾病 (乳牙萌出障碍)，主要影响骨骼发育。我们在骨代谢中通过 Lgr4/Gpr48 基因敲除小鼠的研究，证明了 Lgr4/Gpr48 能够调控骨骼的发育，其机理不是通过调控软骨细胞的发育造成，而是通过调控成骨细胞的分化造成。该项研究发表在《Development》上。由于 Lgr4/Gpr48 基因敲除后的成年小鼠患有严重的骨质疏松，并且与人类 Lgr4 突变的表型一致，因此我们又继续研究其在骨质重塑中特别是在破骨细胞 Gpr48 的功

能。我们的结果发现 Lgr4/Gpr48 在破骨细胞中非常强烈的抑制了破骨细胞的分化和功能，且能促进破骨细胞的凋亡。我们已经发现 Lgr4/Gpr48 能剧烈调控 RANKL/RANK 信号通路。该研究已经发表在《Nat Med》杂志。相关论文发表后，受到国际同行的广泛关注和积极评价，同期《Nat Med》发表了美国著名骨质疏松专家西奈山医学院 Mone Zaidi 教授的评论，认为我们的工作促进了对破骨细胞分子机理的理解并寻找到了新的药物靶标。美国哈佛大学著名骨发育生物学家 Yingzi Yang 教授也在《Sci China Life Sci》上发表评论，认为我们寻找到了一个新的让骨骼更强壮的基因，并且这个研究非常具有临床相关性，因为已有报道该基因突变会导致人类骨质疏松。

#### **2016 年在研课题：**

1. 主持国家重点研发计划子课题“基于组学特征谱的未知原发灶骨转移癌的分子分型研究”2016 至 2018 (2016YFC0902102)，110 万元
2. 主持国家自然科学基金面上项目“TGR5 调控骨质重建的分子机制研究”2015 至 2018 (81472048)，72 万元
3. 主持国家自然科学基金面上项目“G 蛋白偶联受体 116(GPR116)在乳腺癌发生、发展和转移中的功能研究”2013 至 2016 (81272911)，78 万元
4. 主持上海市科委科研项目“利用 CRISPR/CAS 技术建立新型骨肉瘤大鼠模型”2015 至 2017 (15140903600)，25 万元
5. 主持上海市教委科研创新项目重点项目“G 蛋白偶联受体 48 调控破骨细胞分化功能的分子机理研究”2014 至 2016 (14ZZ051)，16 万元
6. 参与国家自然科学基金重点项目“G 蛋白偶联受体调控乳腺癌细胞改造骨内微环境的分子机制研究”2014 至 2018 (81330059)，270 万元

#### **2016 年申请专利及获得授权专利：**

1. 专利名称：芳香烷酰基四氢-β-咪啉及其衍生物在治疗代谢性疾病中的应用，申请号：ZL201210439033.7，发明人：陈益华，罗剑，张勇，郑春兵，童为光，刘明耀，授权日：2016 年 03 月 09 日。
2. 专利名称：脊柱高转移人肺腺癌细胞株及其构建方法和应用，申请号：ZL201310590483.0，发明人：罗剑，肖建如，刘明耀，蔡小攀，授权日：2016 年 01 月 20 日。
3. 专利名称：芳香烷酰基四氢-β-咪啉及其衍生物在治疗恶性肿瘤中的应用，申请号：ZL201210439043.0，发明人：刘明耀，陈益华，罗剑，周文波，秦敏，易正芳，授权日：2016 年 2 月 24 日。
4. 专利名称：芳香杂环类小分子有机化合物及衍生物、制备方法及其医药用途，申请号：ZL201310429958.8，发明人：陈益华，刘明耀，郑春兵，周文波，覃莉雯，陈华青，罗剑，授权日：2016 年 04 月 06 日。

## 2016 年发表论文:

1. **Luo J**, Yang Z, Ma Y, Lin H, Qu G, Yue Z, Dai W, Li C, Zheng C, Xu L, Chen H, Wang J, Li D, Siwko S, Penninger JM, Ning G, Xiao J, Liu M. LGR4 is a receptor for RANKL and negatively regulates osteoclast differentiation and bone resorption. *Nat Med* 2016 May;22(5):539-546. (第一作者兼并列通讯作者)
2. (News and Views in *Nat. Med.* 2016 22:460-461; Research highlighted in *Sci China Life Sci* 2016 59:735-736 and *BioCentury Innovations* 2016 April 21)
3. Xu L, **Luo J**, Jin R, Yang Z, Wan W, Zhang J, Yang X, Li S, Liu M, Xiao J. Bortezomib Inhibits Giant Cell Tumor of Bone through Induction of Cell Apoptosis and Inhibition of Osteoclast Recruitment, Giant Cell Formation, and Bone Resorption. *Mol Cancer Ther.* 2016 May;15(5):854-65. (通讯作者)
4. Chen S, Bai Y, Li Z, Jia K, He B, Qiu WW, Du C, Siwko S, Liu M, Chen H, **Luo J**. A Betulinic Acid Derivative SH479 Inhibits Collagen-induced Arthritis by Modulating T Cell Differentiation and Cytokine Balance *Biochem Pharmacol.* 2016 (accepted, 通讯作者)
5. Li J, Jing J, Bai Y, Li Z, Xing R, Ma X, Qiu W, Du C, Siwko S, Liu M, Chen H, **Luo J**. SH479, a Betulinic Acid Derivative, Ameliorates Experimental Autoimmune Encephalomyelitis by Regulating the Th17/Treg Balance. *Mol Pharmacol.* 2016 (accepted, 通讯作者)
6. Ma H, **Luo J**, Sun Z, Xia L, Shi M, Liu M, Chang J, Wu C. 3D printing of biomaterials with mussel-inspired nanostructures for tumor therapy and tissue regeneration. *Biomaterials.* 2016 Oct 5;111:138-148. (并列第一作者)(News in *Mater Today* 2016 Nov. 18)
7. Wang C, Wang X, Dong K, **Luo J**, Zhang Q, Cheng Y. Injectable and responsively degradable hydrogel for personalized photothermal therapy. *Biomaterials.* 2016 Oct;104:129-37.

## 教授/研究员团队介绍(十)



姓名：马欣然

职称：研究员

邮箱：[xrma@bio.ecnu.edu.cn](mailto:xrma@bio.ecnu.edu.cn)

电话：021-24206534

### 个人简介

马欣然，华东师范大学生命科学学院，上海市调控生物学重点实验室研究员，博士生导师。2006年本科毕业于南京大学生命科学学院，2011年在中国科学院上海生命科学研究院获得博士学位，从事内分泌代谢相关疾病的基础和医学转化研究。之后赴美国国立卫生研究院(NIH)，糖尿病，消化病及肾病研究所(NIDDK)进行博士后研究，致力于糖脂代谢和能量平衡，以及激素与小分子在肥胖，糖尿病和衰老过程的作用机制和应用研究。2016年11月回国受聘华东师范大学“紫江优秀青年学者”，主要研究糖脂代谢调控的生理学机制和代谢性疾病的病理学基础。近年来以第一作者身份在 *Cell Metab*, *PNAS*, *J Hepatol*, *JCEM*, *MCB*, *Cell Death Dis* 等国际著名学术期刊发表论文十余篇，受到 *Nat Med*, *Cell Metab*, *Mol Cell* 等杂志以及 F1000, NIH 官方网站等引用和评论。担任 *PPAR Res*, *Front Endocrinol*, *JSAB*, *BAOJ Diabetes* 等杂志和特刊编辑。获得中国科学院地奥奖学金，健康科学研究所 GRAD 优秀研究报告奖，美国国立卫生研究院 Fellows Award for Research Excellence (FARE) 等奖项。

### 研究方向

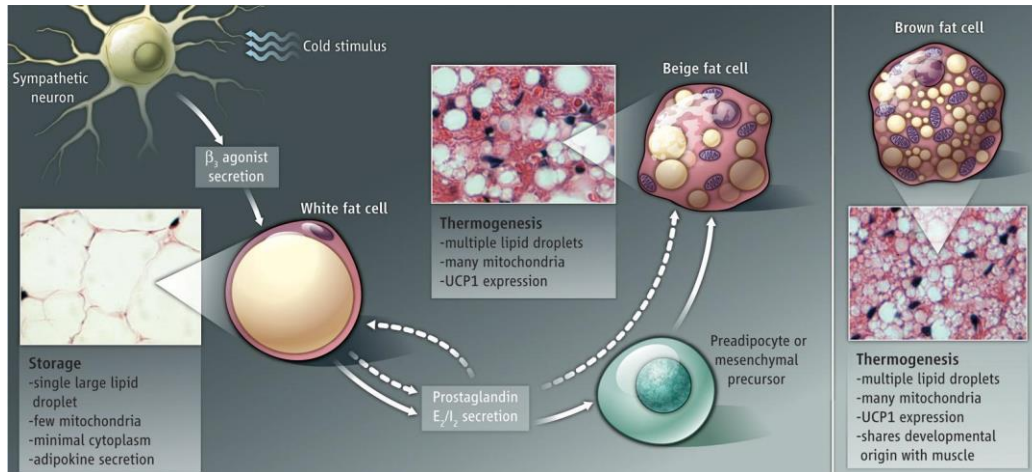
1. 棕色脂肪活化和白色脂肪米色化的调控网络及其在糖脂代谢中的作用；
2. 糖脂代谢的稳态调控影响代谢性疾病和肿瘤等重大疾病的病理生理学基础；
3. 应用新技术新手段改善能量平衡和糖脂代谢防治肥胖及代谢性疾病。

### 研究工作

肥胖，糖尿病和脂肪肝等代谢性疾病是由遗传和环境等多因素引起的慢性疾病。现代社会能量摄入与消耗的失衡加速了肥胖和代谢综合征在世界范围内增长，严重影响人类生活和健康。脂肪组织直接反映代谢状态，兼具有储存能量（白色脂肪）和消耗能量（棕色/米色脂肪）的功能，并通过分泌因子与其他代谢器官沟通产生系统性影响，是我们的研究重点。

近年来发现的米色脂肪存在于白色脂肪中，在寒冷环境或  $\beta$  肾上腺素刺激下可以受到诱导和激活，与棕色脂肪类似，高表达 UCP1 进行产热和能量消耗（图 1）。另外，棕色和米色脂肪可以通过分泌脂肪因子与其他组织器官交流，并作为重要的糖脂代谢消耗场所，起到代谢池的作用，有效维持机体糖脂代谢稳态，起到更广泛的生理作用。阐明棕色和米色脂肪代谢调控的信号通路网络，确定机体和细胞在不同生理状况和环境因素下维持代谢稳态的分子机制，成为

防治肥胖和代谢性疾病，以及肿瘤和衰老等重大疾病的重要理论基础。



1、我们将通过基因筛选，芯片及测序技术，比较研究细胞和机体在正常生理条件和代谢异常状态下分子调控的异同，并在分子水平上进一步深入研究影响代谢的信号通路网络和调控机制。利用酵母双杂交、GST pull down，免疫共沉淀和质谱等蛋白质研究手段鉴定与代谢调控相关的重要蛋白质复合体及其组份，并阐明其组分的生理功能。运用组织特异性基因敲除小鼠在动物个体基础上阐明中枢与外周组织特异性基因改变对于能量代谢调控的机理和对肥胖等代谢性疾病发生发展过程的影响和机制。

2、细胞内糖脂代谢的稳态调控是维持细胞或机体基本生命活动的基础。我们将筛选新的代谢感应分子，并在分子、细胞和基因敲除小鼠水平上研究 PGC1 $\alpha$ , HSF1, Foxa3, ZNF638 等实验室具有前期研究基础的重要能量代谢调节分子对特定细胞和组织中葡萄糖转运，糖合成与分解，以及脂肪合成、储存和分解等代谢途径的调节作用，阐明其维持糖脂代谢稳态的机制以及与肥胖，代谢性疾病，癌症以及衰老发生发展的关系。

3、我们将广泛开展合作与技术开发，寻找改善能量平衡和糖脂代谢的新手段。例如通过代谢组学和单细胞测序等技术研究代谢过程中代谢物与细胞的差异变化寻求可干预的靶点；使用小分子化合物库对构建的代谢关键基因 reporter 进行潜在药物的筛选和应用；通过临床病患样本检测具有致病相关性的突变和 SNP 并利用 CRISPR/Cas9 系统进行改造；采用非损伤性的技术手段进行基因转录调控或释放分泌型代谢调控分子进行疾病防治等。

## 2016 年发表论文

1. **Ma X\***, Xu L\*, Muller E. Forkhead box A3 Mediates Glucocorticoid Receptor Function in Adipose Tissue. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016; 113: 3377-3382.
2. Xu L\*, **Ma X\***, Bagattin A, Mueller E. The transcriptional coactivator PGC1 $\alpha$  protects against hyperthermic stress via cooperation with the heat shock factor HSF1. *Cell Death & Dis* 2016; 7:e2102.

## 教授/研究员团队介绍(十一)



姓名：钱旻

职称：教授

邮箱：[mqian@bio.ecnu.edu.cn](mailto:mqian@bio.ecnu.edu.cn)

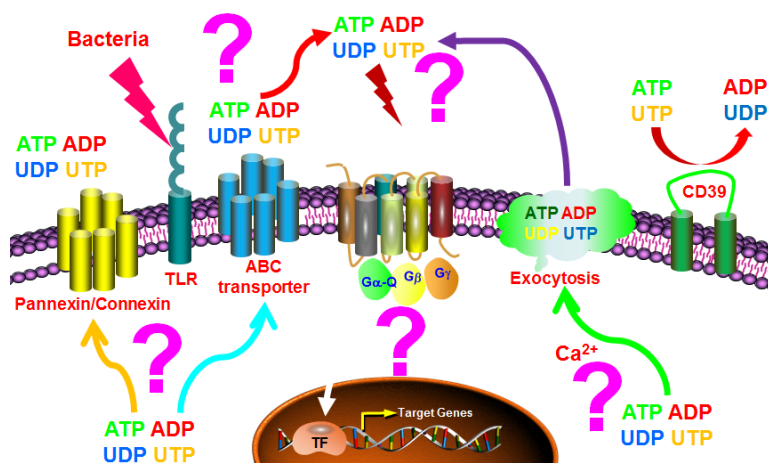
电话：021-54341039

### 个人简介：

分别于 1983 年、1986 年和 1991 年获华东师范大学学士、硕士、博士学位。1986-1988 年在苏州科技学院任讲师，1994 年在华东师范大学晋升为副教授，2002 年晋升为教授、博士生导师。2006 年任生命医学系主任，2007 年兼任生命医学研究所副所长，2012 年任生命科学学院副院长。同时任教育部高等学校教学指导委员会委员、中国免疫学会理事、上海市免疫学学会理事兼副秘书长、美国免疫学会会员、《现代免疫学》杂志编委、《高校生物学教学研究》杂志常务编委等。

**研究方向：**嘌呤受体家族在感染、炎症及肿瘤发生中的免疫调控功能和机制研究。

### 研究工作：



近年来一直从事 G 蛋白偶联受体在固有免疫应答尤其感染、炎症以及肿瘤免疫微环境中的调控功能和机制研究，成功建立了细菌及病毒感染、炎症以及肿瘤发生及转移等体内外疾病模型，并对嘌呤受体家族成员在细菌、病毒感染、炎症及肿瘤免疫中的重要作用进行了系统研究，进一步丰富了胞外核苷酸作为危险信号分子在固有免疫调控中的重要作用。近年来，作为课题负责人承担了国家自然科学基金项目、国家高等学校骨干教师项目、上海市科委和上海市教委重点项目等 18 项，参与了十余项国家重大专项、“863”项目等。培养博士研究生 14 名、硕士研究生 38 名、博士后 4 名。在国内外学术刊物上发表论文 120 余篇，主编国家“十一五”规划教材《免疫学原理与技术》和《免疫生物学》（主译），参与 2 部专著的编撰，申请中国发明专利 17 项，其中已获得授权专利 6 项。



### 2016 年在研课题:

1. 国家自然科学基金面上项目“UDP/P2Y6 对巨噬细胞的免疫调控在肺癌发生、发展中的功能和机制研究”2017 年 1 月至 2020 年 12 月 (81672811), 资助金额 58 万, 项目负责人。
2. 国家自然科学基金面上项目“Presenilin 介导的免疫调控及其在神经退行性疾病中的作用”, 2015 年 1 月至 2016 年 12 月 (31470040), 资助金额 30 万, 项目负责人。
3. 高等学校博士学科点专项科研基金“胞外 UDP 及其受体在抗病毒免疫中的功能和机制研究”, 2014 年 1 月至 2016 年 12 月 (20130076110013), 资助金额 12 万, 项目负责人。
4. 国家重大科学研究计划项目“重要 G 蛋白偶联受体的结构与功能研究及配体发现”, 2012 年 1 月至 2016 年 8 月 (2012CB910404), 资助金额 80 万, 骨干。

### 2016 年发表论文:

1. Qin, X. Zhang, Z. Wang, J. Li, Z. Zhang, H. Ren, **M. Qian**, and B. Du\*. 2016 Presenilin 2 deficiency facilitates A $\beta$ -induced neuroinflammation and injury by upregulating P2X7 expression. *Sci China Life Sci*. In press
2. Zhang, J. Qin, J. Zou, Z. Lv, B. Tan, J. Shi, Y. Zhao, H. Ren, M. Liu, **M. Qian**, and B. Du\*. 2016. Extracellular ADP facilitates monocyte recruitment in bacterial infection via ERK signaling. *Cell Mol Immunol*. 2016 Nov 21. doi: 10.1038/cmi.2016.56.
3. Qin, G. Zhang, X. Zhang, B. Tan, Z. Lv, M. Liu, H. Ren, **M. Qian**, and B. Du\*. 2016. TLR-Activated Gap Junction Channels Protect Mice against Bacterial Infection through Extracellular UDP Release. *J Immunol* 196: 1790-1798.
4. Ma, X. Pan, Y. Wei, B. Tan, L. Yang, H. Ren, **M. Qian**, and B. Du\*. 2016. Chemotherapy-induced uridine diphosphate release promotes breast cancer metastasis through P2Y6 activation. *Oncotarget* 7: 29036-29050.
5. Zhang, J. Qin, Y. Zhao, J. Shi, R. Lan, Y. Gan, H. Ren, B. Zhu, **M. Qian**, and B. Du\*. 2016. Long-term ketogenic diet contributes to glycemic control but promotes lipid accumulation and hepatic steatosis in type 2 diabetic mice. *Nutrition research* 36: 349-358.
6. Jueping Shi, Xiaoyu Zhang, Shaoying Wang, Jinjin Wang, Bing Du, Zhugang Wang, Mingyao Liu, Wenzheng Jiang, **Min Qian\*** & Hua Ren\*. Gpr97 is dispensable for metabolic syndrome but is involved in macrophage inflammation in high-fat diet-induced obesity in mice. *Scientific Report*, 2016, Apr 19, 6:24649.
7. Jueping Shi, Shaoying Wang, Lili Chen, Xiaoyu Zhang, Yihan Zhao, Bing Du, Wenzheng Jiang, **Min Qian**, Hua Ren\*. P2Y6 contributes to ovalbumin-induced allergic asthma by enhancing mast cell function in mice. *Oncotarget*, 2016, Aug 31.

### 2016 年学术交流:

1. 中国免疫学会第十一届全国免疫学学术大会, 安徽, 合肥, 2016 年 11 月 4 日-7 日
2. 2016 精准医疗国际学术及产业论坛, 上海, 2016 年 10 月 21 日-23 日

## 教授/研究员团队介绍(十二)



姓名：石铁流

职称：教授

邮箱：[tlshi@bio.ecnu.edu.cn](mailto:tlshi@bio.ecnu.edu.cn)

电话：021-54345020

### 个人简历：

石铁流 教授，博导。于 1992 年在中科院上海植物生理研究所(现中科院上海植物生理生态研究所)获得植物生理专业硕士学位。1999 年于美国 Louisville 大学获计算机硕士学位，2000 年于 Louisville 大学获得分子生物学博士学位。2002 年 6 月回国，加入到中科院上海生命科学研究院生物信息中心，担任课题组长。2008 年加入到华东师范大学生命医学研究所，为生命科学学院教授。

多年来从事生物信息学和计算系统生物学的研究。主持和参与了多项国家 863 项目、973 项目和重大研究计划项目，国家自然科学基金项目。作为通讯作者发表了 70 多篇 SCI 的研究论文，为多个国际期刊的审稿人。

目前担任上海植物生理学会理事和上海生物信息学学会理事。同时为《中国科学》(Science China) 生命医学版的常务编委。

### 研究方向：

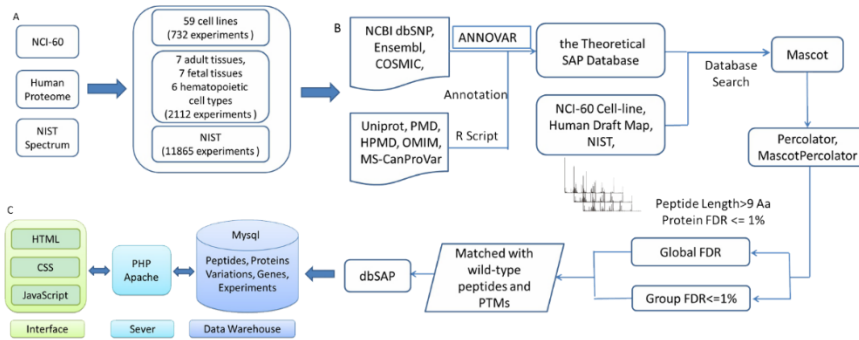
1. 高通量数据分析平台的建设及数据分析，包括测序数据和质谱数据；
2. 基于高通量数据及临床信息的疾病的机理，临床分型及生物分子标记的研究；
3. 药物基因组学的研究，药物作用机理及组合用药的机理研究，包括中药的机理研究；
4. 基因数据整合的基因调控网络和蛋白质相互作用网络的预测及分析；
5. 生物数据分析算法的开发及其应用。

### 研究成果：

1. 建立了单氨基酸多态性的数据库—dbSAP (single amino-acid polymorphism database)

基因组水平的变异，特别是大规模的单核苷酸多态性 (SNP) 的研究已开展的多年，取得了令人瞩目的成绩，人基因组上目前已积累了近 2 千万个 SNP 的变异位点，但这些鉴定到的 SNP 大多数是位于基因间隔区，内含子或基因调控区，只有很少一部分的位于基因编码区的 SNP 变化会导致对于蛋白质序列内部氨基酸的变化。而且因现有的蛋白质谱技术的限制，使得在蛋白质组学水平利用质谱数据鉴定单氨基酸的变化的效率非常低，一般一个样本的质谱

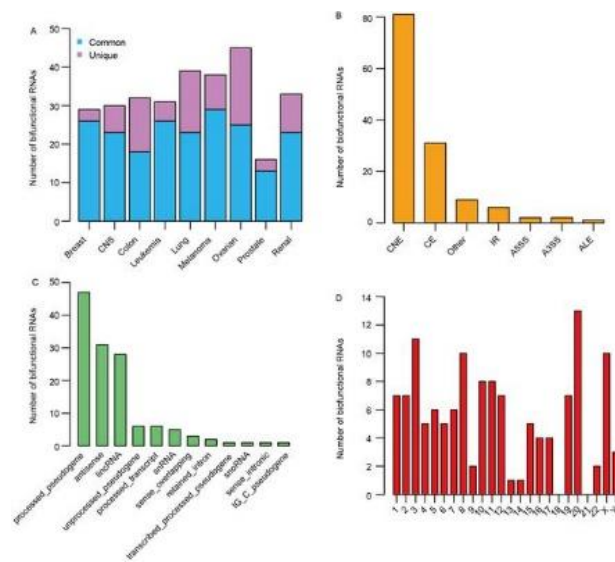
数据里只能鉴定到几个单氨基酸的变化位点。为了提高质谱数据中鉴定单氨基酸变异，我们通过整合 8 个不同数据库中的对应氨基酸变异的 SNP 数据库及突变数据库建立了理论的单氨基酸变异数据库。



这 8 个数据库包括 UniProt, Protein Mutation Database, HPMD, MSIP, MS-CanPro Var, dbSNP, Ensembl

和 COSMIC 等。通过系列的质控，我们从大规模的人类组织及细胞系的质谱数据（11865 个质谱实验）中一共鉴定到包含有 16854 个 SAP 的多肽，涉及到 439 537 谱图，建立了单氨基酸变异的公共数据库 dbSAP，用户可以从 <http://www.megabionet.org/dbSAP/index.html> 链接进行查询。我们的数据库显著地提高了质谱数据中单氨基酸多态性的鉴定。

## 2. 发现了人类基因组中有些非编码 RNA 具有编码性，鉴定了一批人类基因组中具有编码功能的非编码 RNA

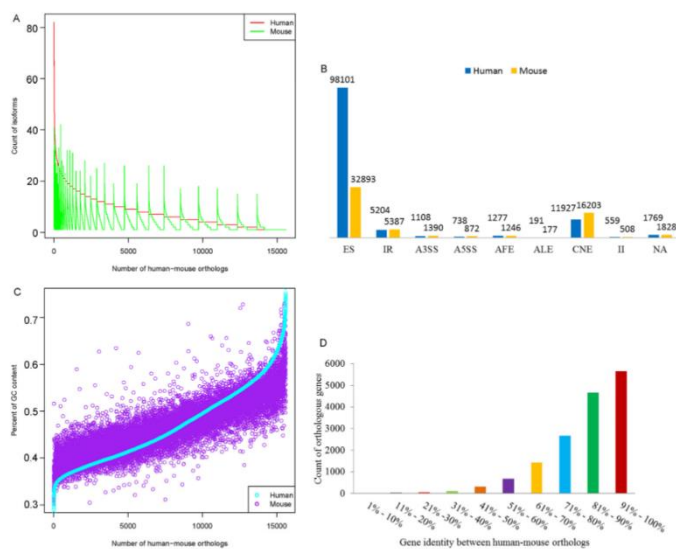


长期以来，人们对人类基因组中基因元件注释开展了大量的探索，除了注释出 20000 万多个编码蛋白质的基因外，还发现了大量的不同类型的非编码基因，这些非编码基因转录形成非编码 RNA，以 RNA 的形式在细胞中起着各种作用。我们研究表明一部分非编码 RNA 可以在一定的条件下通过移码的方式编码出蛋白质，从而通过产生的蛋白质来行使其功能。将 RNA-Seq 数据及质谱数据结合，我们一共鉴定到了

132 个可以编码蛋白质的非编码基因。研究结果以封面文章发表在 *Sci. China- Life Sci.* 期刊上。

## 3. 发现人和小鼠直系同源基因的表达在胚胎发育过程中存在着显著的差异

小鼠作为模式生物被大量地利用在生命医学研究中，人们普遍认为小鼠与人类的直系同源基因间存在着功能的一致性，其表达模式及表达水平也高度的相似。从而将小鼠中观察的小鼠基因表达模式及功能直接通过直系同源转移到人类的相对应的基因上，为解析人类基因的功能，探索疾病的机制提供的重要的信息。然而，我们通过对人和小鼠早期胚胎发育过程中的



几个相同时间点的转录组数据的分析结果表明：在可变剪切方面，人类和小鼠的中直系同源基因间存在着显著的差异。因人类基因产生更多的可变剪切，在早期胚胎发育过程中，人类的直系同源基因中出现了普遍的外显子遗漏（Exon Skipping）现象，而小鼠的直系同源基因中更多的是应用组成性的外显子。而同源的转录因子表达的差异对于胚胎发育的差异有着显著的影响，这也反映在胚胎发育过程中人类与小鼠

直系同源基因上大量的表达上的差异，提示了在利用小鼠的同源基因的表达模式来解析人类对应基因的功能时需要慎重。

#### 2016 年在研课题：

1. 国家自然科学基金项目“基于疾病间的临床共病网络分析疾病潜在的分子机制” 2017.1-2020.12（31671377），资助金额 60 万元，主持
2. 国家科技部精准医学专项“基于组学特征谱的未知原发灶骨转移癌分子分型研究” 2016 年 7 月至 2018 12 月 (2016YFC0902100)，资助金额 25 万元，参与，陈庚
3. 国家科技部国际合作项目“蛋白质组信息学关键技术及分析系统研究” 2014 年 5 月至 2017 年 8 月 (2014DFB30010)，资助金额 500 万元，骨干
4. 国家科技部国际合作项目“蛋白质组生物大数据及其标准系统” 2014 年 5 月至 2017 年 8 月 (2014DFB30030)，资助金额 152.96 万元，骨干
5. 国家科技部 863 项“组学大数据中心和知识库构建与服务技术” 2015 年 1 月至 2017 12 月 (2015AA020108)，资助金额 81.6 万元，骨干
6. 国家科技部 973 研究计划“作物特殊营养品质的评价、形成机理与分子改良” 2013 年 1 月至 2017 年 12 月 (2013CB127000)，资助金额 110 万元，骨干
7. 上海市科委科研创新项目项目（扬帆计划）“高精度质谱肽段定量算法开发” 2014 年 7 月至 2017 年 9 月 (14YF1404400)，资助金额 10 万元，主持：李鹏
8. 国家自然科学基金青年基金项“拟南芥综合生物信息学在线服务平台构建” 2015 年 1 月至 2017 年 12 月 (31401133)，资助金额 24 万元，主持：李鹏

#### 2016 年发表的文章：

1. Cao R, Shi Y, Chen S, Ma Y, Chen J, Yang J, Chen G and **Shi TL\*** dbSAP: single amino-acid polymorphism database for protein variation detection. *Nucleic Acids Research* 45 (D1): gkw1096 2017
2. Chen G, Chen J, Yang J, Chen L, Qu X, Shi C, Ning B, Shi L, Tong W, Zhao Y, Zhang M and

- Shi TL\***. Significant variations in alternative splicing patterns and expression profiles between human-mouse orthologs in early embryos. *Sci China Life Sci*. doi: 10.1007/s11427-015-0348-5, 2017
3. Lv Q, Lan Y, Shi Y, Wang H, Pan X, Li P and **Shi TL\*** AtPID: a genome-scale resource for genotype–phenotype associations in Arabidopsis. *Nucleic Acids Research* 45 (D1): gkw1029, 2017
  4. Lin J, **Shi TL\*** Error-prone DNA polymerase and oxidative stress increase the incidences of A to G mutations in tumors. *Oncotarget* 2016, Accepted
  5. Chen G, Yang J, Chen J, Song Y., Cao R., **Shi TL\*** and Shi L. Identifying and annotating human bifunctional RNAs reveals their versatile functions. *Sci China Life Sci*, 59, 981–992, 2016
  6. Du Y, **Shi TL\*** Ligand cluster-based protein network and ePlatton, a multi-target ligand finder. *J Cheminform*. 8:23, 2016.
  7. Huang L, Lv Q, Xie DL, **Shi TL\***, Weng CP Deciphering the Potential Pharmaceutical Mechanism of Chinese Traditional Medicine (Gui-Zhi-Shao-Yao-Zhi-Mu) on Rheumatoid Arthritis. *Scientific Reports*, 6:22602, 2016.

## 教授/研究员团队介绍(十三)



姓名：王 平

职称：教授

邮箱：[pwangecnu@163.com](mailto:pwangecnu@163.com)

电话：021-24206841

### 个人简历：

王平，男，华东师范大学生命科学学院生命医学研究所上海市调控生物学重点实验室教授，博士生导师。2002 年获得中科院上海生化与细胞研究所博士学位。2002 年底进入美国明尼苏达大学药理学系做博士后研究，2005 年底，进入美国康地涅克大学健康中心吴殿清教授实验室，并随同实验室于 2006 年 10 月进入美国耶鲁大学药理学系。2008 年 7 月回国，受聘于华东师范大学生命医学研究所，建立了分子细胞生物学实验室。目前已发表论文 30 余篇，其中以第一作者或通讯作者发表论文 18 篇，累计影响因子 180 余分。目前已主持国家自然科学基金 7 项，其中国家自然科学基金杰出青年基金 1 项、重点项目 2 项、优秀青年科学基金项目 1 项；作为课题组长主持国家 973 计划子课题 1 项；作为学术骨干参与国家 973 计划子课题 1 项；主持上海市课题 3 项；主持省部级课题 2 项。申请国内外专利 2 项。

### 研究方向：泛素化修饰与细胞信号转导

1. 肿瘤信号传导
2. 炎症信号传导
3. 干细胞信号传导

### 研究工作：

#### 一、 肿瘤信号传导

PHLPP2 作为一类重要的磷酸酯酶，可以对许多激酶进行去磷酸化的修饰，影响肿瘤细胞的增殖。但是，PHLPP2 是否存在非依赖于磷酸酯酶的功能并不清楚。我们的结果发现，PHLPP2 可以调控肿瘤抑制因子 FBW7 的表达量，影响肿瘤的发生。进一步的机制研究表明，PHLPP2 可以通过其 3'UTR 以 ceRNA (Competing Endogenous RNA) 的方式调控 FBW7 的表达。ceRNA 作为一类新发现的非编码 RNA，已经报道在疾病的发生和机体的发育中发挥着重要的作用。但是，目前关于 ceRNA 在体内的功能报道得相对比较少。我们进一步利用 TALEN 技术构建了 PHLPP2 "CDS" 和 "PolyA" 敲除的小鼠，利用 T-ALL 的小鼠模型，我们发现 PHLPP2 的 mRNA，而不是蛋白，可以在体内影响 FBW7 的表达量，进而影响 T-ALL 的发生。同时，TCGA 的数据分析发现 PHLPP2 和 FBW7 可以在白血病中相互调控。因此，我们发现了 PHLPP2 的非磷酸酯



酶依赖的功能，并且在体内进一步阐释了 ceRNA 的功能。此课题已经整理完毕，在投稿中。

## 二、炎症信号传导

免疫系统在机体抵抗外界细菌病原体侵蚀中起到极为重要的作用，免疫系统稳态的调节对于保持宿主机体的稳定至关重要。免疫系统紊乱会导致许多疾病，如败血症等。通过分析败血症病人样品，我们发现 11s 蛋白酶体 PSME3 在败血症病人血液白细胞中表达量显著高于正常人，通过 PSME3 敲除小鼠败血症模型，我们发现缺失 PSME3 小鼠对于败血症抵抗能力显著下降，通过细胞分子水平的研究，我们发现 PSME3 可以特异性的降解 NF- $\kappa$ B 信号通路负调控转录因子 KLF2，从而起到促炎作用。近年来，炎症信号在癌症中的作用日益收到科学家们的重视。炎症细胞与癌症细胞共处的肿瘤微环境对调节肿瘤生长、发展、迁移都有着极其重要的调控作用。巨噬细胞作为一类重要的免疫细胞，在肿瘤微环境中既起到抗肿瘤的作用，也起到了促进肿瘤发展发生的作用。通过巨噬细胞特异性基因缺失小鼠，我们发现了一些基因对于调节巨噬细胞极化、分型起到关键作用，从而影响到肿瘤微环境以及肿瘤的生长和迁移。我们利用小鼠成瘤模型等，进一步探究影响巨噬细胞极化分型的分子机制与功能，期待能揭示更多的炎症信号对于肿瘤发生调控的机制。

## 三、干细胞信号转导

胚胎干细胞 (embryonic stem cells, ES) 是一类具有自我更新能力和分化全能性，并能够在特定条件下形成生物体内任何组织的细胞。ES 细胞能在体外被诱导分化，并且在一定程度上重现个体生物发育过程中的分子调控模式，是体外研究胚胎发生发育、理解分化和发育机制、认识生命的理想模型。泛素-蛋白水解酶体途径 (Ubiquitin proteasome pathway, UPP) 是调控细胞内蛋白质降解的重要信号通路，对于维持细胞正常的生理功能具有十分重要的意义。但是，泛素化修饰在干细胞中的作用研究才刚刚拉开帷幕，许多重要的调控机制和功能亟待进一步研究。比如，尽管 c-Myc 和 Sox2 的去泛素化酶已有报道，但在干细胞中的作用却并不清楚。关键转录因子 Nanog 和 Oct4 是否受到去泛素化修饰以及去泛素化机制却亟待研究。另外，表观遗传调控对于干细胞的干性维持、分化以及重编程起着至关重要的作用。其泛素化修饰在 ES 细胞干性维持、分化以及细胞重编程过程中，是如何被调控的仍有待进一步研究。此外，在胚胎干细胞及肿瘤干细胞中泛素化修饰是如何信号调控的也需要进一步的研究。

### 2016 年在研课题：

1. 国家自然科学基金重大项目“胚胎干细胞分化及细胞重编程过程中组蛋白 H2A 去泛素化机制的研究”2016 年 1 月至 2016 年 12 月 (91519322)，资助金额 90 万元，主持
2. 国家自然科学基金重大项目“PHLPP2 作为 ceRNA 调控肿瘤发生的机制和功能研究”2015 年 1 月至 2017 年 12 月 (91440104)，资助金额 80 万元，主持
3. 教育部博士点基金“去泛素化酶 USP4 调控血管内皮细胞迁移和血管新生的功能及机制研究”2014 年 1 月至 2016 年 12 月 (20130076110022)，资助金额 12 万元，主持
4. 科技部“973”计划项目“GPCR 配体的高通量筛选及信号转导机理研究”2012 年 1 月至 2016

年 8 月(2012CB910404) , 资助金额 574 万元, 主持

**2016 年发表论文:**

1. J.Sun, Y.Luan, D.Xiang, X.Tan, H.Chen, Q.Deng, J.Zhang, M.Chen, H.Huang, W.Wang, T.Niu, W.Li, P.Hu, S.Li, L.Li, W.Tang, D.Wu and **P.Wang\***, The 11S proteasome subunit PSME3 is a positive feedforward regulator of NF- $\kappa$ B and important for host defense against bacterial pathogens, *Cell Reports*, 2016,14 (4): 737-749
2. J.Jin, J Liu, C.Chen, Z.Liu, C.Jiang, H.Chu, W.Pan, X.Wang, L.Zhang, B.Li, C.Jiang, X.Ge, X.Xie and **P.Wang\***. The deubiquitinase USP21 maintains the stemness of mouse embryonic stem cells via stabilization of Nanog, *Nature Communications*, 2016 (Online)

## 教授/研究员团队介绍(十四)



姓名：王媛

职称：教授

邮箱：[ywang@bio.ecnu.edu.cn](mailto:ywang@bio.ecnu.edu.cn)

电话：021-54345024

### 个人简介：

王媛，女，华东师范大学生命科学学院，上海市调控生物学重点实验室教授，博士生导师。1993年在山东大学医学院获得医学学士学位，2002年在波士顿大学获得分子生物学、细胞生物学及生化学博士学位，2002年起先后在哈佛大学医学院及美国环境卫生研究院从事博士后研究，2009年起在华东师范大学工作。曾获 Travel Awards（美国血液协会，国际干细胞学会），Fellows Award for Research Excellence（美国国立卫生研究院），Charles Ternier Award for Research Excellence（美国 Boston 大学）等奖项。致力于多能性干细胞分化及雄性生殖发育研究，已在 *PNAS*, *Nature*, *EMBO Reports* 及 *Stem Cell Reports* 等国际知名刊物发表 SCI 论文 20 多篇，主持国家自然科学基金面上 3 项，作为子课题负责人及学术骨干主持或参与科技部重大研究专项 3 项，上海市项目 4 项。担任 *Cell Research*, *Cell & Biosciences*, *Stem Cell Research*, *Molecular Brain* 等国际知名学术期刊的审稿。

### 研究方向：

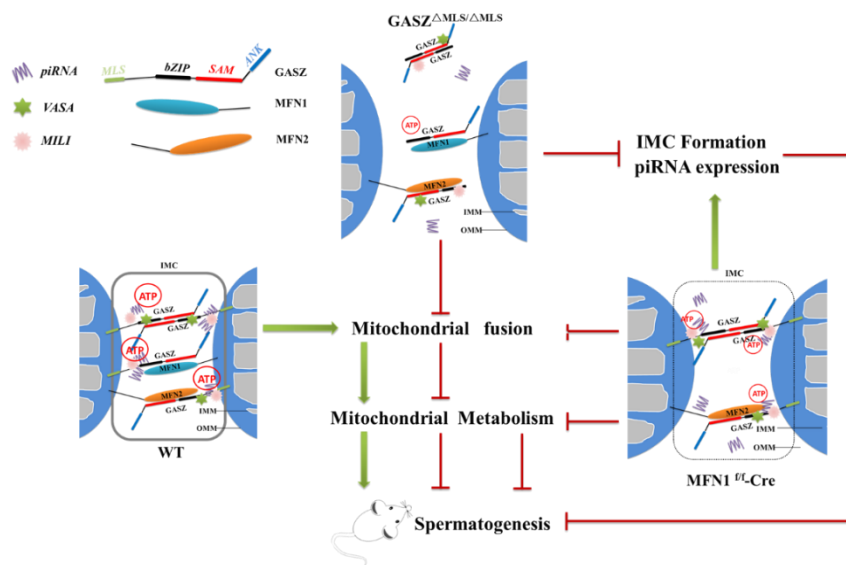
1. 雄性不育的致病机理；
2. 哺乳动物生殖系统发育的分子调控机制；
3. 多能性干细胞的自我更新及向雄性生殖细胞分化的分子调控机理。

### 研究工作（2016 年科研进展）：

生殖细胞是一类独特的具有多能性潜能的特殊细胞群，在哺乳动物，生殖细胞及其终末分化形成的精子和卵子均源于原始生殖细胞（PGC），因此阐明 PGC 及生殖细胞的发生分化过程及其机制，对研究生殖发育过程有着重要的意义，这不仅有助于理解个体的产生，也可以为生命的孕育及延续开辟一条新的途径。PGC 来自早期胚胎，数量少，不易获得。利用胚胎进行研究会引起伦理道德等诸多方面的问题。我们已建立了人类及小鼠胚胎干细胞向 PGC 及生殖干细胞体外分化的体系，并构建了多种基因过表达及 knockdown 的胚胎干细胞系，结合小鼠基因敲除模型，解析生殖发育的分子机制。

线粒体是一种具有双层膜结构的半自主细胞器，有自身的 DNA。作为真核细胞中的一种重要细胞器，线粒体是氧化磷酸化及三羧酸循环的主要场所，可执行多种生物学功能，而其功能

受到线粒体融合及分裂的调控。在原始生殖细胞、精原干细胞及精母细胞的核周围存在着一种富含核糖体蛋白的云雾状颗粒团（nuage），线粒体在这里呈聚集状态（clustered），因而这种云雾状颗粒团亦因此被称为 intermitochondria cement/IMC，与多种 RNA 相关的生物学过程有关。我们发现生殖细胞特异性蛋白 GASZ 的 C 端存在着线粒体定位信号，使之定位于线粒体的外膜，并可相互作用，促进线粒体的融合，而这种融合依赖于 GASZ 同线粒体融合的关键 GTPase Mfn1/2 之间的相互作用。当 Mfn1/2 缺失时，GASZ 促进线粒体融合的现象便消失了。而 GASZ 促进生殖细胞发育的能力与其线粒体定位亦密切相关，基于胚胎干细胞体外分化体系及 GASZ 敲除小鼠模型的实验表明，GASZ 线粒体定位信号缺失会导致其促生殖细胞形成功能的丧失，



nuage 的结构丧失，piRNA 形成减少，线粒体代谢异常，睾丸变小，雄性小鼠不育，Mfn1 在生殖细胞中的条件敲除亦导致类似的结果。这一系列的研究结果提示 GASZ 及 Mfn1/2 所介导的线粒体融合在生殖细胞的发育中可能起着关键性的作用。目前，部分结果已整理成论文，在 EMBO Reports 发表。

#### 2016 年在研课题：

1. 国家科技部重大研究专项，代谢、自噬和 DNA 损伤修复协同维持多能干细胞干性和染色体稳定性的机理，项目编号：2016YFA0100300,465 万，2016.7-2020.12，子课题负责人。
2. 国家科技部重大研究计划，单倍体干细胞的建立、维持和应用，项目编号：2014CB964800,142 万，2014.1-2018.12，学术骨干。
3. 国家自然科学基金，Cdx/Hox 在胚胎心脏发育中的功能及机制研究，项目编号：31271589,80 万，2013.1-2016.12，课题负责人。
4. 国家自然科学基金，线粒体融合在雄性生殖细胞发育中的作用及机制研究，项目编号：31471347,88 万，2015.1-2018-12，课题负责人。
5. 上海市科委自然科学基金基础研究重点项目，造血干细胞向红系及巨核细胞定向分化的技术体系的优化及机制调控研究，40 万，项目编号：13JC1406402，2013.9-2016.8，课题负责

人。

6. 上海市科委“科技创新行动计划”基础研究项目，线粒体代谢对生殖干细胞发育及不育不孕的影响及分子机制研究，项目编号：16JC1404200，60万，2016.7-2019.6，课题负责人。

**2016年发表论文：**（\*通讯作者）

1. Zhang J, Wang Q, Wang M, Jiang M, Wang YS, Sun Y, Xie TR, Wang J, Tang N, Song H, Chao R, Chen X & **Wang Y\***. (2016) GASZ and MFN-mediated mitochondrial functions are crucial for spermatogenesis, *EMBO Rep.* 17: 220-34
2. Wang J, Wang Q, Tang C, Chen W, Zhang J, Ting N, Yang W, Zhu W, Zhu J & **Wang Y\***. NRF1 Coordinates with DNA methylation to regulate spermatogenesis, under review
3. Gong X, Chao R, Wang P, Huang X, Zhang J, Zhu X, Zhang Y, Yang X, Hou C, Ji X, Shi T & **Wang Y\***. (2016) Interplay of transcription factors and microRNAs during embryonic hematopoiesis, *Sci China Life Science*, Epub of print

## 教授/研究员团队介绍(十五)



姓名：翁杰敏  
职称：教授  
邮箱：jmweng@bio.ecnu.edu.cn  
电话：021-54345013

### 个人简介

翁杰敏，男，华东师范大学生命科学学院生命医学研究所、上海市调控生物学重点实验室特聘教授，博士生导师。1984年毕业于武汉大学生科院微生物学系获理学学士学位，1987年毕业于中科院上海细胞所获硕士学位，1994年毕业于美国 Vermont 大学微生物和分子遗传学系获博士学位，1994-1997 在美国国立卫生研究院从事博士后研究。1997 年至 2007 年间先后担任美国贝勒医学院分子和细胞生物学系助理教授、副教授。2007 年起至今受聘于华东师范大学担任生命医学研究所副所长，并创建表观遗传学实验室。

翁杰敏教授在贝勒医学院期间从事细胞核激素受体及转录共调节因子调控基因表达的分子机制研究，获得许多突破性成果。回国后主要致力于组蛋白密码识别蛋白的鉴定及功能研究、表观遗传调控因子在 DNA 甲基化的建立与维持、基因表达调控、肿瘤与疾病、胚胎干细胞干性维持与分化中的作用机制及功能研究，并取得重要研究成果，已在国际核心期刊发表论文 90 多篇，包括 *Cell*, *Nature*, *Science* 等一流期刊，其研究论文他引达 7000 多次，并当选 2014 年度“上海市优秀学术带头人”。目前主持国家自然科学基金面上项目二项，集成项目一项，重点项目一项，参与科技部重大新药创制项目一项等。

### 研究方向

1. 表观遗传调控因子在调控 DNA 甲基化的建立与维持中的作用及分子机制研究。
2. 重要表观转录因子在介导染色质重塑修饰、肿瘤代谢重编程及其在肿瘤发生发展中的作用。
3. 新的蛋白质翻译后修饰及其这些修饰在细胞发育以及生理上的功能。

### 2016 年度研究工作进展：

#### (一) UHRF 家族蛋白调控 DNA 甲基化修饰的分子机制研究

1) 我们发现 UHRF1 和 UHRF2 对 DNMT3A 介导的起始性 DNA 甲基化起负调控作用。在对 UHRF2 的研究过程中，我们发现 UHRF2 不仅没有介导 DNA 的维持性甲基化，而且在不同细胞中负调控 DNA 甲基化水平。进一步的分子机制研究表明 UHRF2 通过其泛素 E3 连接酶活性诱导 DNMT3A 的降解，从而降低起始性 DNA 甲基化水平，负调控细胞整体 DNA 甲基化水平。



我们的研究还发现 UHRF1 也和 UHRF2 一样能通过其泛素 E3 连接酶活性诱导 DNMT3A 降解，表明 UHRF1/2 共同负调控 DNA 起始性甲基化。这一发现具有重大意义，表明 UHRF1/2 家族蛋白不仅介导 DNA 维持性甲基化，而且通过负调控 DNMT3A 来调控起始性 DNA 甲基化，从而有利于细胞内 DNA 甲基化水平的稳定平衡（homeostasis）。同时，由于 UHRF1/2 被发现在大多数肿瘤细胞中呈现过表达，因此，我们的结果为肿瘤细胞中整体 DNA 的低甲基化水平提供了一个可能的工作模型：肿瘤细胞中由于 UHRF1/2 的过表达引起 DNMT3A 的降解，导致细胞中整体 DNA 的低甲基化水平，这一工作已发表于 Cell Discovery。

2) 我们利用 Uhrf1 的 Knock-in 点突变小鼠模型研究了 Uhrf1 的 H3K9 甲基化结合活性在介导 DNA 维持性甲基化中的作用。我们发现 Uhrf1 的 YP187/188AA 突变型小鼠可以正常生长，但不同组织的 DNA 甲基化水平均有大约 10% 左右的下降。通过 RRBS 基因组水平 DNA 甲基化分析发现 DNA 甲基化下降并不局限于 DNA 重复序列等已知 H3K9 甲基化水平高的基因组区域，而是表现为整个基因组水平的下降。通过体外重组核小体实验我们发现 UHRF1 蛋白通过协同结合 H3K9 甲基化修饰的组蛋白及半甲基化的 DNA 结合核小体，但半甲基化 DNA 起主要招募作用。我们这一工作解析了组蛋白 H3K9 甲基化修饰在介导 DNA 甲基化修饰中的具体作用，已发表于 Nature Communications。

3) 我们在研究 DNA 甲基化的维持机制过程中发现 USP7 负调控 DNA 甲基化并且该负调控具有重要生物学意义，该工作已基本完成，文章正在准备中。

## **(二) 巴豆酰化修饰的酶体现及其转录调控功能的研究**

巴豆酰化作为一种与代谢密切相关的新型组蛋白修饰，其酶体系还不甚明了。我们通过一系列细胞和生化实验证明 CBP, P300 和 MOF 具有巴豆酰化酶活性，而其它已知的组蛋白乙酰化酶则没有。我们还成功构建了丧失了乙酰化酶活性但具有巴豆酰化酶活性的 CBP/P300 突变体，发现该突变体可以促进转录激活，表明巴豆酰化修饰具有促进转录激活的作用。此外，我们也研究了组蛋白去巴豆酰化酶，发现 I 型 HDAC 和 SIRT1 具有去巴豆酰化酶活性，而其它去乙酰化酶则没有。我们也证明降低胚胎干细胞巴豆酰化修饰能诱导干细胞分化，表明巴豆酰化在维持胚胎干细胞干性中的重要性。该工作已基本完成，目前在文章写作准备阶段。

## **(三) SUMO 修饰调控细胞转录及 Myc 活性研究**

我们发现 SUMO 修饰对转录调控的新机制。我们发现 CDK9 是一个重要的 SUMO 修饰蛋白，其在转录延伸中的重要作用受 SUMO 修饰的调控。Myc 对细胞转录具有一个整体激活的作用，其机制是通过抑制 CDK9 的 SUMO 修饰，促进细胞整体转录延伸的活性。这一工作目前也已基本完成，文章在写作中。

### **2016 年在研课题:**

1. 国家自然科学基金面上项目“甲基化酶 Setd1a 调控 Oct4 转录活性及其在干细胞特性维持和体细胞重编程中的作用和机制研究”，2013 年 1 月至 2016 年 12 月（31271360），资助金额 80 万元，项目负责人。

2. 国家自然科学基金重大研究计划集成项目“UHRF 家族蛋白在调控 DNA 甲基化的建立与维持中的作用及分子机制研究”，2015 年 1 月至 2016 年 12 月（91419303），资助金额 200 万元，项目负责人。
3. 上海市优秀学术带头人计划项目“UHRF 家族蛋白调控 DNA 甲基化的机制研究及针对 UHRF 蛋白的小分子化合物筛选”，2014 年 7 月至 2017 年 6 月（14XD1401700），资助金额 40 万元，项目负责人。
4. 科技部重大新药创制项目“UHRF1 候选化合物的结构功能机制研究以及靶点确认”，2014 年 7 月 1 日至 2017 年 6 月 30 日（2014ZX09507002-005-004），资助金额 127.91 万元，项目参与者。
5. 教育部 973 计划项目“代谢应激过程中蛋白质修饰的调控机制及其生理病理效应”，2015 年 1 月 1 日至 2019 年 8 月 31 日（2015CB910402），资助金额 140 万元，项目参与者。
6. 国家自然科学基金重点项目“SOX2 与 AKT 正反馈调控所介导的染色质修饰重塑与肿瘤代谢重编程及其在肿瘤发生发展中的作用”，2016 年 1 月至 2020 年 12 月（81530078），资助金额 326.02 万元，项目负责人。
7. 国家自然科学基金面上项目“PIASX $\beta$  介导的 SUMO 修饰抑制转录和组蛋白乙酰化修饰的机理研究”，2016 年 1 月至 2019 年 12 月（91419303），资助金额 83.2 万元，项目负责人。

#### 2016 年发表论文：

1. Lan Fang, Jun Zhang, Hui Zhang, Xiaoqin Yang, Xueling Jin, Ling Zhang, David G. Skalnik, Ying Jin, Yong Zhang, Xingxu Huang, Jiwen Li and **Jiemin Wong**. H3K4 Methyltransferase Set1a Is A Key Oct4 Coactivator Essential for Generation of Oct4 Positive Inner Cell Mass. *Stem Cells*. 2016 Mar. 34(3):565-80. doi:10.1002/stem.2250. ( IF , 5.902 )
2. Yuanhui Jia, Pishun Li, Lan Fang, Haijun Zhu, Liangliang Xu, Hao Cheng, Junying Zhang, Fei Li, Yan Feng, Yan Li, Jialun Li, Ruiping Wang, James X. Du, Jiwen Li, Taiping Chen, Hongbin Ji, Jackie Han, Wenqiang Yu, Qihan Wu, and **Jiemin Wong**. Negative Regulation of DNMT3A De Novo DNA Methylation by Frequently Overexpressed UHRF Family Proteins as a Mechanism for Widespread DNA Hypomethylation in Cancer. *Cell Discovery* 2016 Apr 12;2:16007.doi: 10.1038/celldisc.2016.7. ( N )
3. Fang J, Cheng J, Wang J, Zhang Q, Liu M, Gong R, Wang P, Zhang X, Feng Y, Lan W, Gong Z, Tang C, **Wong J**, Yang H, Cao C, Xu Y. Hemi-methylated DNA opens a closed conformation of UHRF1 to facilitate its histone recognition. *Nature Communications*. 2016 Apr 5;7:11197. doi: 10.1038/ncomms11197 ( IF , 11.329 )
4. Guangjin Ding, Peilin Chen, Hui Zhang, Xiaojie Huang, Yi Zang, Jiwen Li, Jia Li, and **Jiemin Wong**. Regulation of Ubiquitin-like with PHD and RING Finger Domain 1 (UHRF1) Protein

Stability by Heat Shock Protein 90 Chaperone Machinery. *JBC* 2016 Sep 16;291(38):20125-35. doi: 10.1074/jbc.M116.727214. (IF, 4.258)

5. Qian Zhao, Jiqin Zhang, Ruoyu Chen, Lina Wang, Bo Li, Hao Cheng, Xiaoya Duan, Haijun Zhu, Wei Wei, Jiwen Li, Qihan Wu, Jing-Dong J. Han, Wenqiang Yu, Shaorong Gao, Guohong Li and **Jiemin Wong**. Dissecting the Precise Role of H3K9 Methylation in Crosstalk with DNA Maintenance Methylation in Mammals. *Nature Communications* 2016 Aug 24;7:12464. doi: 10.1038/ncomms12464. (IF, 11.329)
6. Zhang L, **Wong J**, Vanacker JM. The estrogen-related receptors (ERRs): potential targets against bone loss. *Cell Mol Life Sci*. 2016 Oct;73(20):3781-7. doi: 10.1007/s00018-016-2328-5. (IF, 5.694)

#### 2016年参加国内外会议:

1. 2016.7.29-8.1 参加在中国成都举办的“Chinese Biological Investigators Society (CBIS) 11th Biennial Conference”并作特邀报告。
2. 2016.8.21-25 参加在中国温州举办的“第六届细胞结构与功能的信号基础研讨会”并作特邀报告。
3. 2016.10.21-23 参加在中国上海举办的“SUMO,Ubiquitin,UBL Proteins: Implications for Human Diseases (8th International Conference)”并作特邀报告。
4. 2016.11.11-13 参加在中国无锡举办的“2016 遗传学与表观遗传学前沿暨第四届中国青年遗传学家论坛”并作大会分会报告。
5. 2016.11.18-21 参加在中国宜昌举办的“长江中游四省遗传学会 2016 年学术年会”并作大会分会报告。

## 教授/研究员团队介绍(十六)



姓名：叶海峰

职称：研究员

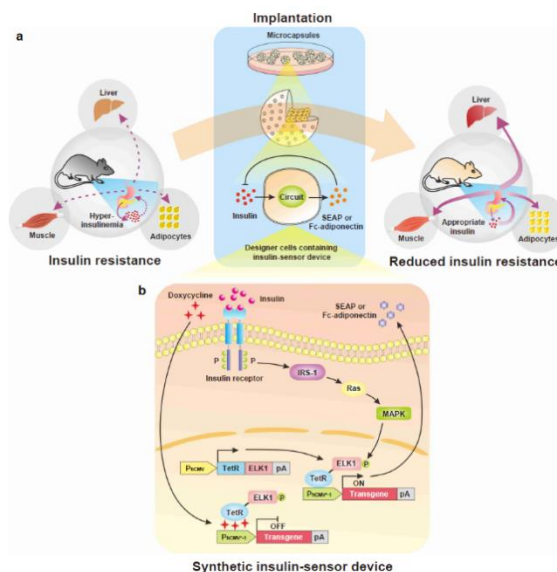
邮箱：[hfye@bio.ecnu.edu.cn](mailto:hfye@bio.ecnu.edu.cn)

电话：021-54341058

### 个人简介：

叶海峰，男，华东师范大学生命科学学院，上海市调控生物学重点实验室研究员，博士生导师。2004年于宁波大学获得理学学士学位，2007年于华东师范大学获得理学硕士学位。2007年8月赴瑞士留学，就读于瑞士苏黎世联邦理工大学（ETH Zurich），攻读生物技术工程博士学位。并于2012年7月获得瑞士苏黎世联邦理工大学，生物系统工程系博士学位。2012年到2013年继续留任原单位进行博士后研究。2013年被授予瑞士苏黎世联邦理工大学最高荣誉奖章：“ETH Silver Medal”。2014年3月回国受聘为华东师范大学“紫江优秀青年学者”，担任生命医学研究所生化与分子生物学专业研究员、博士生导师。主要从事哺乳动物细胞合成生物学与生物医学工程的研究。主要利用合成生物学理念，人工设计、合成智能基因网络调控系统并用于疾病的诊断与治疗。主要研究内容包括：合成生物学元件及模块的构建；设计合成生物分子信号感应处理元件和细胞自我控制元件；开发智能化诊疗生物器件；以人工合成的基因回路为基础的基因治疗和细胞治疗、开发可调控的智能药物载体系统等，从而为人类疾病的诊断与治疗提供新方法和新策略。相关研究成果发表在 *Science*, *Nature Biomedical Engineering*, *PNAS*, *J Hepatol*, *Molecular Therapy*, *Nucleic Acids Res*, *Curr Opin Chem Biol* 等杂志。其研究成果被多家著名学术杂志 *Cell*、*Nature Medicine*、*Nature Chemical Biology* 等做亮点报道。2014年入选国家中央组织部第十一批“千人计划”青年项目。2015年获得国家自然科学基金“优秀青年基金”资助。目前参与国家科技部重大专项子课题1项、主持国家自然科学基金面上项目2项、上海市科委基础研究重点项目1项、上海市科技启明星项目1项。申请发明专利6项。先后担任 *Nucleic Acids Res.*, *Journal of Biotechnology*, *Oncotarget* 等学术期刊审稿人。

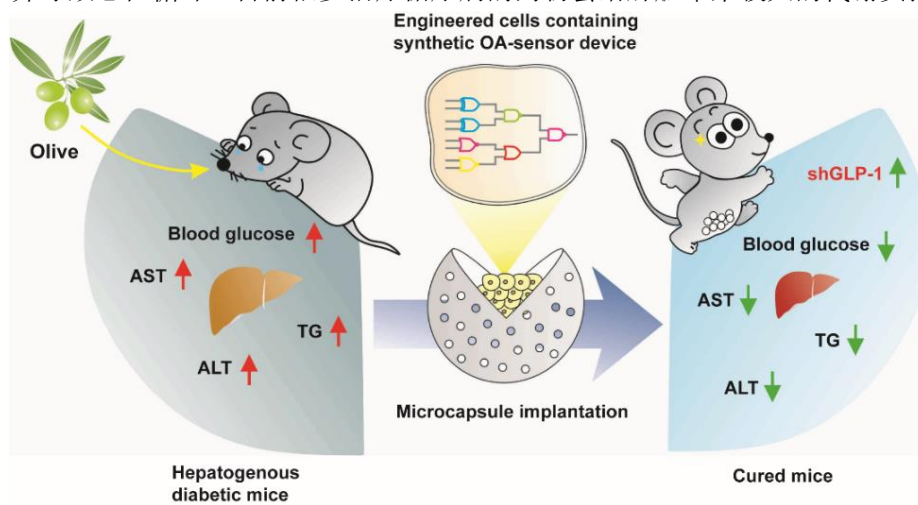
研究方向：合成生物学与生物医学工程



## 研究工作（2016 年科研进展）:

胰岛素抵抗是由于多种因素使胰岛素促进葡萄糖摄取和利用的效率下降，机体代偿性的分泌过多胰岛素产生高胰岛素血症，以维持血糖的稳定。胰岛素抵抗易导致代谢综合征和 II 型糖尿病。因此，我们有必要体内实时监测胰岛素动态，从而可以及时治疗胰岛素抵抗。为了达到胰岛素抵抗诊疗目的，我们利用合成生物学的策略，设计构建了一种智能胰岛素传感器（图 1）。我们的研究表明，该胰岛素传感器在体内和体外都能精准感应不同浓度的胰岛素量，其胰岛素调控的报告基因表达量与胰岛素量成正相关性。该胰岛素传感器体现了良好的可逆性，即随时可以被打开、被关闭或被再次打开。为了验证该胰岛素传感器在体内长期的诊疗效果，我们成功筛选到了一株含有胰岛素传感器的稳转细胞系 HEK<sub>IR-Adipo</sub>。为了验证其在体内疗效，HEK<sub>IR-Adipo</sub> 经微胶囊包裹后被移植到胰岛素抵抗的 db/db 和 DIO 小鼠体内，实验数据表明，该胰岛素传感器在体内可以长期监测胰岛素水平并协同表达脂联素，从而起到缓解胰岛素抵抗症状的治疗效果。该胰岛素感受器有利于治疗早期糖尿病。这种自给自足式的基因线路设计在监测某种代谢疾病标记物时能同时协调表达治疗药物，这样的治疗设计理念将有望引领未来个性化精准医疗新时代。

肝源性糖尿病是一种复合性疾病，II 型糖尿病和多种形式慢性肝病同时伴发，且相互影响，并导致恶性循环。目前很多治疗糖尿病的药物会给肝脏带来较大的代谢负担，因此对肝脏本身



可能有一定损伤。理想的治疗药物是对肝脏起到保护作用且同时能治疗糖尿病。因此，有必要开发一种能早期快速干预并治疗肝源性糖尿病的新方法和新策略。齐

墩果酸(OA)是一种来自橄榄里的天然三萜类化合物，在中国被广泛用于保肝护肝的保健药品。因此，利用合成生物学手段我们设计合成了 OA 调控的转基因表达控制系统。首先，我们在体外和体内都证明了该调控系统的优越性：可精准调控报告基因表达以及系统的可逆性等。其次，为了达到长期治疗肝源性糖尿病的目的，我们构建并筛选了一株稳转细胞系 HEK<sub>GPBAR1-shGLP-1</sub>，该细胞系可以被 OA 激活并表达能够治疗 II 型糖尿病的蛋白药物 shGLP-1。为了验证其体内治疗效果，HEK<sub>GPBAR1-shGLP-1</sub> 细胞系经微胶囊包裹后被移植到肝源性糖尿病小鼠体内，小鼠每天口服齐墩果酸片。实验结果表明：经过治疗的小鼠其糖尿病症状和肝脏指标都得到了很好的缓解，取得了良好的治疗效果。这种协同治疗式的基因线路设计，为以后多因素复杂的疾病治疗提供

了新思路和新策略。

#### 2016年在研课题:

1. 国家自然科学基金优秀青年基金“合成生物学”，2016年1月至2018年12月(31522017)，资助金额150万，项目主持人。
2. 国家自然科学基金面上项目“原儿茶酸基因网络调控系统的设计、构建及其用于肥胖治疗的研究”，2015年1月至2018年12月(31470834)，资助金额90万，项目主持人。
3. 国家自然科学基金面上项目“设计、构建白藜芦醇调控的基因开关系统及其在肿瘤治疗中的应用研究”，2017年1月至2018年12月(31670869)，资助金额25万，项目主持人。
4. 科技部国家重点研发计划干细胞及转化研究，2016年6月至2021年6月(2016YFA0100300)，资助金额185.71万，研究骨干。
5. 上海市科委基础研究重点项目“人工设计、合成原儿茶酸调控基因环路系统及其抗肥胖的研究”，2014年9月至2017年8月(14JC1401700)，资助金额50万，项目主持人。
6. 上海市青年科技启明星项目“人工设计、合成齐墩果酸基因环路系统及其治疗糖尿病的研究”，2015年4月至2018年3月(15QA1401500)，资助金额20万，项目主持人。
7. 青年千人计划，2016年7月-2019年6月。

#### 2016年申请专利:

1. 发明人: 叶海峰等。发明名称: 一种基因环路诱导表达调控系统、微胶囊及其应用。申请号 201610072244.X, 申请日 2016年2月1日。
2. 发明人: 叶海峰等。一种基因环路诱导表达调控方法, 申请号: 201610071572.8 申请日期: 2016年2月1日。
3. 发明人: 叶海峰等。一种远红光基因环路表达控制系统在治疗糖尿病中的应用, 申请号: 201610136156.1, 申请日期: 2016年3月10日。
4. 发明人: 叶海峰等。一种基因环路远程调控系统, 申请号: 201610136489.4, 申请日期: 2016年3月10日。
5. 发明人: 叶海峰等。一种远程调控的基因环路系统在治疗糖尿病中的应用, 申请号: 201610136478.6, 申请日期: 2016年3月10日。
6. 发明人: 叶海峰等。一种基因环路远程调控系统进行转基因调控表达的方法, 申请号: 201610136465.9, 申请日期: 2016年3月10日。

#### 2016年发表论文: (\*通讯作者)

1. Shuai Xue, Jianli Yin, Jiawei Shao, Yuanhuan Yu, Linfeng Yang, Yidan Wang, Mingqi Xie, Martin Fussenegger and **Haifeng Ye\***, A synthetic biology-inspired therapeutic strategy for targeting and treating hepatogenous diabetes. *Molecular Therapy*, In print.



2. **Haifeng Ye\*** †, Mingqi Xie†, Shuai Xue, Ghislaine Charpin-El Hamri, Jianli Yin, Henryk Zulewski and Martin Fussenegger\*, Self-adjusting synthetic gene circuit for correcting insulin resistance. *Nature Biomedical Engineering*, 1, 0005, 2016. (co-first and co-corresponding author)
3. Mingqi Xie, **Haifeng Ye**, Hui Wang, Ghislaine Charpin-El Hamri, Claude Lormeau<sup>1</sup>, Pratik Saxena, Jörg Stelling\* and Martin Fussenegger\*,  $\beta$ -cell-mimetic designer cells provide closed-loop glyceemic control. *Science*. 2016, 354(6317):1296-1301
4. Peng Bai, **Haifeng Ye**, Mingqi Xie, Pratik Saxena, Henryk Zulewski, Ghislaine Charpin-El Hamri, Valentin Djonov and Martin Fussenegger\*, A synthetic biology-based device prevents liver injury in mice. *Journal of Hepatology*. 2016, 65(1):84-9

## 教授/研究员团队介绍(十七)



姓名：阳怀宇

职称：教授

邮箱：hyyang@bio.ecnu.edu.cn

电话：021-24206524

### 个人简介：

阳怀宇，男，华东师范大学生命科学学院，上海市调控生物学重点实验室药物靶标化学生物学课题组组长，教授。2008年获得中科院上海药物所博士学位，之后留所工作，2014年获得国家自然科学基金“优青”项目的资助，2015年被聘为研究员。2016年11月，受聘为华东师范大学生命科学院教授、“紫江优秀青年学者”。主要研究方向为跨膜蛋白药物靶标化学生物学。综合应用计算化学和药物化学方法，结合分子生物学、细胞生物学、电生理和动物模型测试等生物学手段，发现新靶标和新的药物候选物。为 TREK1、TRAAK、TASK3、KCNQ2、TRPV2、RXFP4、PAR4 等潜在药物靶标发现了一批活性小分子。曾获“赛诺菲—中国科学院上海生命科学研究院”优秀青年人才奖、上海市科技系统五四青年奖章等奖项。已毕业的学生在药物投资、药物研发和药学研究等领域有较出色的表现。

### 研究方向：

1. 离子通道等膜蛋白类潜在药物靶标的成靶性研究；
2. 离子通道等膜蛋白类潜在药物靶标的药物候选物发现；
3. 膜蛋白的结构功能关系研究。

### 研究工作（2016年科研进展）：

TREK-1 通道作为双孔钾离子通道家族（K2P）的典型代表，近些年研究已发现其是重要的治疗抑郁和疼痛的重要的靶标。针对该通道这一年来我们主要做了以下的研究：

1. 对于通道的研究，人们最关注的问题之一是通道的调控因素如何实现对通道的关和开的调控。当前的研究已发现 TREK-1 通道的胞外侧残基 H126 是胞外 pH 调控该通道的位点，但是 pH 对 TREK-1 的具体调控机制仍然不清楚。为了解决该问题，我们利用分子动力学模拟观察和分析了 TREK-1 在其残基 H126 质子化和非质子化条件下的构象变化，结果发现在不同 PH 条件下，残基 H126 可以通过一个较稳定的氢键网络调控通道的选择孔道的构象来实现对通道活性的调控。
2. 近些年来多个 K2P 的晶体结构已被解析出来，与其他的钾离子通道相比，K2P 通道的一个

明显结构特征是胞外侧存在一个‘帽子’结构。TREK2, THIK-1 等 K2P 通道的研究表明化学小分子可以通过结合于胞外侧的‘帽子’结构来抑制通道的活性, 但是化学小分子与 K2P 的胞外侧的‘帽子’结构的结合模型仍是一个待解决的问题。为了解决该问题, 我们以 TREK-1, TREK2, TRAAK 的抑制剂小分子 TKDC 为探针, 通过计算, 突变以及电生理相结合的方法揭示了 TKDC 与 TREK1 的胞外侧的‘帽子’结构的结合模型, 并且利用分子动力学模拟阐述了 TKDC 通过调控‘帽子’结构来抑制 TREK-1 的过程。研究通道的最终目的是发现高效并特异结合该通道的活性小分子, 当前 TKDC 对 TREK-1 以及 TREK-2 不存在选择性。为了能获得能够特异结合 TREK-1 或 TREK-2 的抑制剂小分子, 我们利用获得的 TKDC 与 TREK1 的胞外侧的‘帽子’结构的结合模型为基础, 通过分析结合口袋处 TREK-1 与 TREK-2 的残基差异性来改造 TKDC 小分子, 最后得到了 11 个可能具有选择性的小分子。例外我们还利用该模型还虚拟筛选了老药库, 最终共买到 8 个老药分子。相关结果投稿于 *Nature communications* 杂志, 目前处于修回阶段。

3. K2P 通道的 M4 结构在已解析的晶体结构中存在两种状态: 向上的结构和向下的结构, 这说明 M4 所在的位置是 K2P 通道的一个调控区域。TREK-2 与氟西汀的复合体晶体结构表明, 氟西汀通过结合在 M4 的上方维持 M4 向下的结构来抑制通道的活性。我们利用 Fpocket 软件分析发现当 M4 处于向上状态时, M4 下方与 M2, M3 之间存在容纳小分子的口袋。针对该口袋, 我们利用虚拟筛选以及电生理实验获得了 3 个在微摩尔水平对 TREK1 有抑制作用的小分子, 其中小分子 TA007 对 TREK1 有较强抑制作用而对 TRAAK 的抑制作用较弱。200 ns 时长的分子动力学模拟发现 TA007 能够稳定结合在 M4 下方与 M2, M3 之间的口袋中, 并且 M4 一直维持向上的状态。当前这些结果表明 M4 向上结构对维持通道的激活构象并不重要。为了进一步论证发现的小分子结合与该区域, 我们依据 MD 获得的 TA007 与 TREK1 的稳定性模型设计了 11 个 TA007 的衍生物以 TREK1 上的相关残基突变。

4. 通过分析所用的 K2P 的晶体结构, 我们发现该通道的 M4 的胞外侧与 PH1 的胞外侧存在两种状态: 相互靠近和相互远离, 但是目前仍没有研究表明这两种状态在通道的门控过程起到何种作用。通过 Fpocket 软件分析发现当 M4 的胞外侧与 PH1 的胞外侧处于相互远离状态时, M4, PH1 以及 M1 之间能够容纳小分子。针对该区域, 通过虚拟筛选我们当前获得了 15 个小分子。

## 教授/研究员团队介绍(十八)



姓名：易正芳

职称：研究员

邮箱：zfyi@bio.ecnu.edu.cn

电话：021-54345016

### 个人简介：

易正芳，男，华东师范大学生命科学学院，上海市调控生物学重点实验室研究员，博士生导师。2004 年在湖南师范大学生命科学学院获得硕士学位，2007 年获得美国 Texas A&M University 与华东师范大学联合培养的博士学位，同年开始在华东师范大学工作，2010 年破格晋升为副教授，2016 年晋升为研究员。目前主要致力于抗肿瘤新药研发、血管新生相关疾病新药研发以及型医疗器械研发。

近年来在 *Nature Communications*, *Leukemia*, *Nucleic Acids Res.*, *J Med Chem.*, *Cancer Research*, *Nanoscale* 等 SCI 期刊上发表科研论文 50 余篇，平均 IF>5。申请发明专利 40 余项，已授权 15 项。主持国家自然科学基金面上项目 4 项，国家重大科学研究计划项目子课题 2 项，上海市教委科研创新重点项目 1 项；作为学术骨干参加国家自然科学基金重点项目、上海市浦江人才计划等多项基金。目前担任 *Breast Cancer Research and Treatment*, *American Journal of Medicine* 等国际 SCI 杂志审稿人，国家自然科学基金委医学部函评专家，教育部学位与研究生教育评估通讯专家，2012 年获国家科技进步一等奖（第九完成人）。

### 主要研究方向：

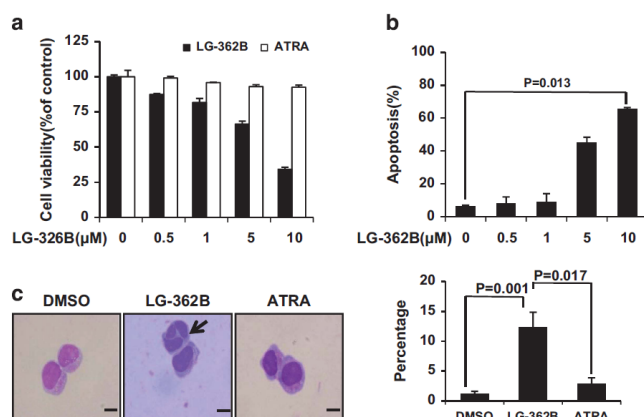
1. 抗肿瘤（如前列腺癌、乳腺癌、白血病、结肠癌、肝癌等）新药研发；
2. 新型医疗器械研发。

### 研究工作（2016 年科研进展）：

前列腺癌是中老年男性高发恶性肿瘤，其发病率在全球占有所有恶性肿瘤的第二位，致死率占第六位。FDA 于 2010 和 2011 年分别批准了抑制雄激素产生的阿比特龙和雄激素受体抑制剂 MDV3100 用于去势抵抗性前列腺癌（CRPC）的治疗，但其临床受益十分有限。寻求更有效的 CRPC 疗法也因此变得更为重要和迫切。课题组通过构建针对抑制“突变型 AR (AR-vs)”和“野生型 AR (AR-FL)”转录活性的荧光素酶报告基因筛选模型，以中草药小分子单体化合物库为药物筛选源，得到了能同时促进 AR-Vs 和 AR-FL 降解的天然小分子化合物臭椿酮（Ailanthone, AIL）。研究发现 AIL 高效抑制去势抵抗性前列腺癌细胞的增殖，有效抑制小鼠皮下去势抵抗性肿瘤的生长，并部分缓解了并发症的产生。机制上，研究者证明 AIL 的抗肿瘤功效主要是通过直接结合 p23，抑制 AR 与 HSP90 之间的相互作用，从而导致 AR 蛋白的泛素化降解，进而抑

制相关下游基因的表达来实现的。药代动力学的研究还表明 AIL 具有良好的成药性。该成果在线发表在 *Nature Communications* (doi:10.1038/ncomms13122)。并获该杂志重点推荐并配发新闻报道。

白血病严重威胁患者健康，其中急性髓系白血病（AML）是最为常见的一类，其中急性早幼粒细胞白血病（APL）约占成年 AML 患者人数的 10%。APL 目前主要采用全反式维甲酸（ATRA）和三氧化二砷（Arsenic Trioxide, ATO，又名砒霜）两种药物治疗，虽然在临床上这

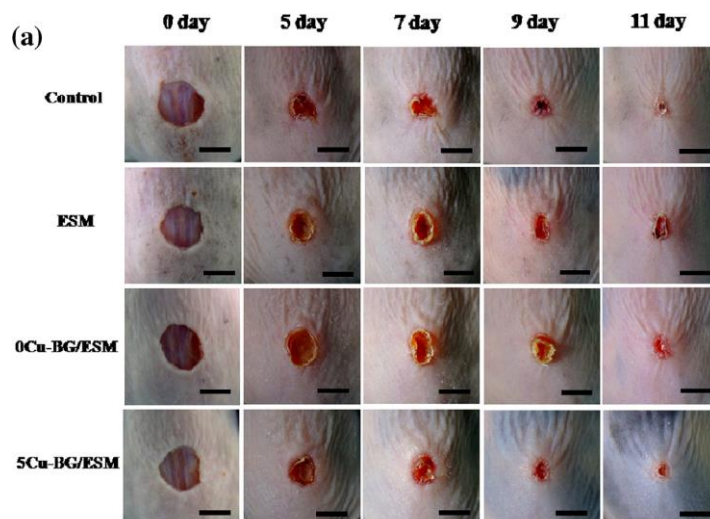


两种药物在治疗初期可以取得较好疗效，但是其副作用和耐药性复发越来越引起人们的关注。课题组致力于研发更加安全有效的靶向新药，期望能够解决全反式维甲酸耐药性难题。课题组经过多年深入研究，设计并合成了 100 多种全新结构的小分子化合物，经过表型筛选、鉴定与结构优化研究，得到一种先导化合物 (LG-362B)，经过系统的体内

外功能和机理研究，结果发现 LG-362B 不仅可以特异性减少不成熟早幼粒细胞的异常积累、诱导 APL 细胞的正常分化，还可以显著缓解白血病症状，并能显著延长白血病小鼠的存活期，更重要的是，LG-362B 对于全反式维甲酸耐药的白血病小鼠同样具有优异的治疗效果，深入的机理研究发现，LG-362B 可通过降解 PML-RARα 融合蛋白发挥相关作用。该研究有望弥补这一领域尚无靶向药物的不足，相关成果在线发表在国际血液病顶级期刊 *Leukemia* 上。

生物医用材料是国家重点支持的产业，生物医用材料由于其研发周期短、费用低，利用生物材料治疗疾病具有常规药物没有的优势，例如：糖尿病是全球三种重大疾病之一，我国是糖尿病大国，由于糖尿病患者伤口难以愈合，大约有 15% 的患者会发展成为糖尿病足，其中 6% 的人需要接受终身治疗，糖尿病足是糖尿病最常见的并发症，引发下肢截肢的风险高达 80% 以上，也是全世界花费最高的一种慢性疾病，且极易复发，目前尚无针对糖尿病足的特效药。因此，针对糖尿病足的医药研发具有重

要意义。静电纺丝技术为皮肤创伤修复提供了一个很好的选择。我们的合作单位利用静电纺丝技术合成一种生物膜，我们的生物医学研究发现该膜可以高度模拟人体的细胞质基质结构，为细胞的粘附、生长、迁移提供了 3D 支架，经过体内体外实验的验证，最终确定了一种复合生物活性陶瓷的



纳米纤维膜，研究发现它可以明显促进糖尿病小鼠伤口处的血管新生、胶原再生和表皮再生和伤口愈合，并促进糖尿病伤口愈合。机理研究发现该生物膜可以通过 EndMT 信号通路促进糖尿病小鼠伤口处的血管新生和胶原合成。该研究有望弥补这一领域尚药物治疗的不足。我们已经在生物材料领域已经在 *Adv. Funct. Mater* 和 *Acta Biomaterialia* 发表论文多篇，已经申请多项国内发明专利，具有自主知识产权，后续研发正在进行。

#### 2016 年在研课题：

1. 国家自然科学基金面上项目“新的小分子化合物 WJ460 通过靶向 Myoferlin 抑制乳腺癌转移和复发的分子机理研究”，2015 年 1 月至 2018 年 12 月(81472788)，资助金额 72 万，项目主持人。
2. 国家自然科学基金面上项目“新的小分子化合物 YH-8306 靶向 Arp2/3 抑制结肠癌生长和转移的分子机理研究”，2013 年 1 月至 2016 年 12 月(81272463)，资助金额 55 万，项目主持人。
3. 科技部 973 子课题“代谢应激和肿瘤发生发展中蛋白质修饰动态调控及生理病理效应”，2015 年 1 月至 2019 年 8 月（2015CB910400），资助金额 78 万，项目主持人。
4. 国家自然科学基金重点项目“LGR 受体家族调控前列腺肿瘤干细胞和前列腺癌发生、发展的分子机制”2014 年 1 月至 2018 年 12 月(81330049)，资助金额 290 万，项目学术骨干。

#### 2016 年申请专利：

1. 易正芳，陈益华，刘明耀。LG-362B 在治疗急性早幼粒细胞白血病中的应用。申请号：201610153773.2。申请日：2016 年 3 月 17 日。
2. 易正芳，黄安玲，兰丽平，邢雅婧。中药单体石蒜碱在制备治疗乳腺癌药物中的应用。申请号：201610156676.9。申请日：2016 年 3 月 18 日。
3. 易正芳，刘永瑞，贺源，杨飞飞，陈益华，刘明耀。小分子化合物 YF-452 及其在制备抗血管新生药物中的应用。申请号：201610011401.6。申请日：2016 年 1 月 8 日。
4. 易正芳，胡美纯，刘明耀。专利申请名称：一种中药复方组合物及其在抗前列腺癌中的应用。国际申请号：PCT/CN2016/101970。国际申请日：2016 年 10 月 13 日 PCT(Patent Cooperation Treaty)。
5. Zhengfang Yi, Shihong Peng, Yundong He, Wenbo Zhou, Yihua Chen, Mingyao Liu.
6. CANCER TREATMENT METHOD USING AILANTHONE COMPOUNDS。申请日2016.11.9。申请号15346743（美国专利）。
7. Zhengfang Yi, Shihong Peng, Yundong He, Wenbo Zhou, Yihua Chen, Mingyao Liu. Ailanthone and its derivatives for treatment of malignant tumors including prostate cancer. 申请日2016.11.8。申请号2947802（加拿大专利）。

#### 2016 年获得授权专利：

1. 易正芳，吕方，裴正培，刘明耀。一种微生物谷氨酰胺酶及其制备的日常用止血产品。申请号：201410035709.5。授权日：2016.2.14。
2. 易正芳，丛晓楠，吕方，裴正培，金明飞，刘明耀。用于临床手术创伤的快速止血产品及其制备方法和应用。申请号：201410035723.5。授权日：2016.2.14。
3. 易正芳，吕方，丛晓楠，金明飞，裴正培，刘明耀。一种战争创伤快速止血产品及其制备方法。申请号：201410035698.0。授权日：2016.1.13。
4. 刘明耀，陈益华，罗剑，周文波，秦敏，易正芳。芳香烷酰基四氢-β-咪啉及其衍生物在治疗恶性肿瘤中的应用。专利号：201210439043.0。



### 2016 年发表论文：（\*通讯作者）

1. Yundong He, Shihong Peng, Jinhua Wang, Huang Chen, Xiaonan Cong, Ang Chen, Meichun Hu, Min Qin, Haigang Wu, Shuman Gao, Liguang Wang, Xin Wang\*, **Zhengfang Yi\*** & Mingyao Liu\*. Ailanthone targets p23 to overcome MDV3100 resistance in castration-resistant prostate cancer. *Nature communications*. doi: 10.1038/ncomms13122. (SCI,IF =11.5,通讯作者).
2. Zhou W, Tang W, Sun Z, Li Y, Dong Y, Pei H, Peng Y, Wang J, Shao T, Jiang Z, **Yi Z\***, Chen Y. Discovery and Optimization of N-Substituted 2-(4-pyridinyl)thiazole carboxamides against Tumor Growth through Regulating Angiogenesis Signaling Pathways. *Sci Rep*. 2016 Sep 16;6:33434. doi: 10.1038/srep33434. (SCI,IF =5.5,通讯作者).
3. Novel 3,4-seco bile acid diamides as selective anticancer proliferation and migration agents. Mao SW, Chen H, Yu LF, Lv F, Xing YJ, Liu T, Xie J, Tang J, **Yi Z\***, Yang F. *Eur J Med Chem*. 2016 Oct 21;122:574-83.(SCI,IF =3.5,通讯作者).
4. Wang YY, He Y, Yang LF, Peng SH, He XL, Wang JH, Lv F, Hao Y, Liu MY, **Yi Z\***, Qiu WW\*. Synthesis of novel diterpenoid analogs with in-vivo antitumor activity. *Eur J Med Chem*. 2016 May 2;120:13-25. (SCI,IF =3.5,通讯作者).
5. Wang X, Lin Q, Lv F, Liu N, Xu Y, Liu M, Chen Y\*, **Yi Z\***. LG-362B targets PML-RAR $\alpha$  and blocks ATRA resistance of acute promyelocytic leukemia. *Leukemia*. 2016 Jul; 30 (7): 1465- 74.(SCI,IF =12.104 通讯作者).
6. Li J, Zhai D, Lv F, Yu Q, Ma H, Yin J, **Yi Z\***, Liu M, Chang J, Wu C\*. Preparation of copper- containing bioactive glass/eggshell membrane nanocomposites for improving angiogenesis, antibacterial activity and wound healing. *Acta Biomater*. 2016 May; 36:254-66. doi: 10.1016/j.actbio.2016.03.011. Epub 2016 Mar 7. (SCI,IF =6.025. 通讯作者).
7. Cui HW, Peng S, Gu XZ, Chen H, He Y, Gao W, Lv F, Wang JH, Wang Y, Xie J, Liu MY, **Yi Z\***, Qiu W W\*. Synthesis and biological evaluation of D-ring fused 1,2,3-thiadiazole dehydroepiandrosterone derivatives as antitumor agents. *Eur J Med Chem*. 2016 Mar 23;111:126-37. (SCI,IF =3.5 通讯作者).
8. Yang F, Peng S, Li Y, Su L, Peng Y, Wu J, Chen H, Liu M, **Yi Z\***, Chen Y\*. A hybrid of thiazolidinone with the hydroxamate scaffold for developing novel histone deacetylase inhibitors with antitumor activities. *Org Biomol Chem*. 2016 Jan 27;14(5):1727-35 (SCI,IF =3.0 通讯作者).
9. Hongshi Ma, Chuan Jiang, Dong Zhai, Yongxiang Luo, Yu Chen, Fang Lv, **Zhengfang Yi**, Yuan Deng, Jinwu Wang, Jiang Chang,\* Chengtie Wu\*. A biofunctional biomaterial with photothermal effect for tumor therapy and bone. *Adv. Funct. Mater*. 2016, 26, 1197–1208 (SCI,IF =11.8).

### 2016 年获奖

华东师大 2016 年度优秀工会干部

### 指导学生获奖

2016 年：硕士生陈煌获国家研究生奖学金

### 其他--业余爱好及成绩

1. 2016 年 8 月上海市政府夏至音乐节原创音乐专场演出（任爵士鼓手）；
2. 2016 年 6 月华东师大生命科学学院毕业晚会演出（任爵士鼓手）；
3. 2016 年 5 月 华东师大丽娃群芳秀生命科学学院团队音乐伴奏（团队一等奖，任爵士鼓手）。

## 副教授/副研究员团队介绍（一）



姓名：陈庚

职称：副研究员

邮箱：[gchen@bio.ecnu.edu.cn](mailto:gchen@bio.ecnu.edu.cn)

电话：021-33503176

### 个人简介：

陈庚，男，华东师范大学生命科学学院，上海市调控生物学重点实验室副研究员，研究方向为生物信息学。2009年在华中农业大学和武汉大学分别获得计算机科学与技术 and 生物科学双学士学位，2014年在华东师范大学获得生物医学博士学位，2014年至2016年在复旦大学和瑞典卡罗林斯卡医学院（Karolinska Institutet）从事博士后研究。2016年起在华东师范大学工作。致力于基于基因组、转录组、蛋白质组等多组学高通量测序数据研究相应的分子生物学功能和疾病的致病机理等。目前以第一作者/共同通讯在 *Genome Research*, *Nature Communications*, *Nucleic Acid Research*, *Scientific Reports*, *RNA*, *Human Genetics* 等国际期刊发表 SCI 论文 15 篇，且有两篇一作论文分别被 *Genome Research* 杂志和 *Science China Life Sciences* 杂志选为封面文章。受邀担任国际期刊 *International Journal of Biostatistics & Computational Biology* 的编委。先后担任 *Scientific Reports*, *BMC* 系列期刊, *Science China Life Sciences* 等国际学术期刊的审稿人。

### 研究方向：

1. 多组学生物大数据（包括基因组、转录组、蛋白质组、表观组等测序数据）分析平台的构建和完善，解析和整合各种组学数据，在全基因组范围内揭示基因的各种变异、表达谱、甲基化状态等；
2. 利用多组学大数据系统地解析特定癌症或肿瘤的致病机理并鉴定相应的生物标志物；
3. 长非编码 RNA 的鉴定及相应的功能注释研究；
4. 利用单细胞测序技术鉴定新的细胞亚型、解析癌症或肿瘤的异质性；

### 研究工作（2016 年科研进展）：

到目前为止，虽然在人类基因组上已经鉴定到了上千万个单核苷酸多态性位点或突变，但由于先前技术的局限性，只有很少一部分变异/突变在蛋白层面被检测到，这大大阻碍了变异/突变对蛋白质功能或结构影响的研究。我们从 UniProt, Protein Mutation Database, HPMD, MSIPI, MS-CanProVar, db-SNP, Ensembl and COSMIC 八个不同的公共数据库中收集和整合了人类基因组上已鉴定到的变异/突变，同时也从相关公共数据库中收集了海量的蛋白质谱数据。经过严谨

的质控和分析注释，我们共鉴定到了 16,854 条含有变异/突变的肽段，这些肽段分别来自于 11,662 个人类的蛋白。为了给广大相关领域的科研工作者提供这些重要的信息，我们构建了 dbSAP 数据库，以便相关的研究人员从中查取和获得基因、蛋白、肽段、疾病等之间相关信息 (*Nucleic Acids Research*, 2016)。

**2016 年在研课题：**

国家重点研发计划精准医学研究重点专项“基于组学特征谱的未知原发灶骨转移癌的分型研究”，2016 年 7 月至 2018 年 12 月 (2016YFC0902100)，资助经费 310 万元，参与

**2016 年发表论文：(\*通讯作者)**

Ruifang C,.....**Geng C\***, Tieliu S\*. dbSAP: single amino-acid polymorphism database for protein variation detection. *Nucleic Acids Research*. doi:10.1093/nar/gkw1096, 2016 (共同通讯)

## 副教授/副研究员团队介绍(二)



姓名：陈华青

职称：高级工程师

邮箱：hqchen@bio.ecnu.edu.cn

电话：54345124

### 个人简介：

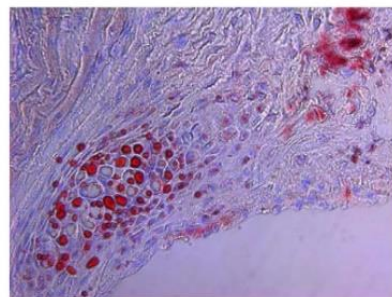
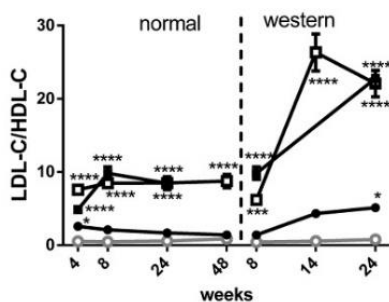
伦敦大学 King's College London 博士，华东师范大学生命科学学院，上海市调控生物学重点实验室高级工程师，硕导。1986年毕业于复旦生物学系，1989年获上海第二医科大学医学硕士学位，1997年获伦敦大学博士学位。1998年起就职于上海实业科华生物技术有限公司，任研发部主任。2007年加入华师大生科院生命医学研究所，负责上海市细胞信号网络研究技术平台工作。研究工作主要集中于免疫学、炎症与代谢以及相关疾病模型。在国内外杂志上发表了近三十篇论文，编委或参编专著两部。为《现代免疫学》，《动物学研究》，*J Med Chem*, *Diabetes Obes Metab* 和 *Sci Rep* 等杂志的特约审稿人。目前已主持国家自然科学基金和上海市自然科学基金各 1 项。另外也参与 973 项目，国家自然科学基金以及上海市科委项目。

### 研究方向：

1. GPCR 在代谢性疾病中的作用
2. 代谢性疾病发生发展与免疫/炎症的关系

### 研究工作：

我们对 GPCR 介导肥胖、糖尿病等代谢性疾病发生发展以及与炎症/免疫的关系等方面进行了研究并取得一定的成果。例如利用基因修饰动物模型开展 GPCR 在代谢中的表型、功能及调控机制的研究，系统分析了黑皮质素受体 MC3R, MC4R 敲除大鼠表型，研究这两个 GPCR 受体通过影响摄食等在大鼠的脂肪代谢和糖代谢中所起的重要作用。发现 MC3R 敲除大鼠虽然没



有象 MC4R 敲除那样引起严重的肥胖和糖尿病，但 MC3R/MC4R 双敲却明显比 MC4R 单敲产生更严重的糖脂代谢障碍，说明两者有叠加作用。相关的工作已经发表。

另外已有报道 Apoe 敲除大鼠不能像小鼠那样形成动脉斑块。我们建立了 APOE、LDLR 敲除大鼠并在正常和高胆固醇饲料喂养条件下诱导血脂异常和动脉粥样硬化发生发展，结果发现我们的大鼠能形成典型的血脂异常和动脉斑块，且以高胆固醇喂养能加速斑块的形成。在不同突变型大鼠中巨噬细胞都能促进炎症的进展，但具体的机制有所不同。该项工作已撰写论文准备发表。

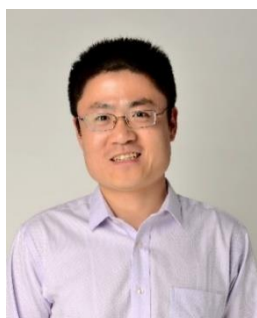
#### 在研项目：

1. 国家自然科学基金面上项目“新激素受体 GPR54 在胸腺细胞发育分化中的功能及机理研究”2013-2016（主持）31271468

#### 2016 年论文：

1. P You, H Hu, Y Chen, Y Zhao, Y Yang, T Wang, R Xing, Y Shao, W Zhang, D Li\*, **H Chen\***, M Liu\*. Effects of Melanocortin 3 and 4 Receptor Deficiency on Energy Homeostasis in Rats. *Sci. Rep.* 6, 34938; doi: 10.1038/srep34938 (2016). October 7.
2. S. Chen, Y. Bai, Z. Li, K. Jia, Y. Jin, B. He, W-W. Qiu, C. Du, S. Siwko, **H. Chen\***, M. Liu\*, J. Luo\*, A Betulinic Acid Derivative SH479 Inhibits Collagen-induced Arthritis by Modulating T Cell Differentiation and Cytokine Balance, *Biochemical Pharmacology* (2016), doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bcp.2016.12.006>
3. Y Chen; W Lu; N Gao; Y Long; Y Shao; M Liu; **H Chen**; S Ye; X Ma; M Liu\*, D Li\*, Generation of obese rat model by transcription activator-like effector nucleases targeting the leptin receptor gene, *Sci. China Life Sci.* (2016, May 25). doi:10.1007/s11427-016-5049-y
4. J Luo\*, Z Yang, Y Ma, Z Yue, H Lin, G Qu, J Huang, W Dai, C Li, C Zheng, L Xu, **H Chen**, J Wang, D Li, S Siwko, JM Penninger, G Ning, J Xiao\* & M Liu\*, LGR4 is a receptor for RANKL and negatively regulates osteoclast differentiation and bone resorption. *Nat Med.* 2016 May; 22(5):539-46. doi: 10.1038/nm.4076.

## 副教授/副研究员团队介绍(三)



姓名：杜冰

职称：副教授

邮箱：[bdu@bio.ecnu.edu.cn](mailto:bdu@bio.ecnu.edu.cn)

电话：021-24206964

### 个人简历：

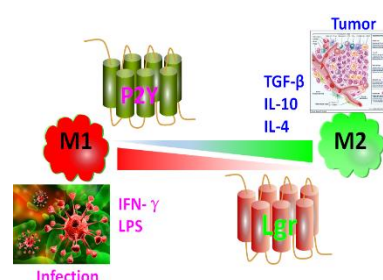
杜冰，男，华东师范大学生命科学学院生命医学研究所上海市调控生物学重点实验室副教授，硕士生导师。2006年获得华东师范大学博士学位。同年在华东师范大学任教，2010年晋升为副教授。目前已发表论文30余篇，其中以第一作者或通讯作者发表论文20余篇，累计影响因子超过60。目前已主持国家自然科学基金3项、JORISS中法合作项目1项、上海市科委基础重点项目2项、上海市教委晨光计划项目1项，作为学术骨干参与国家973计划、教育部博士点基金、上海市科委技术平台等多个项目。申请国内外专利12项。参编免疫学相关书籍3部。并连续两年受邀担任 *Mediators of Inflammation* 杂志“Herbal Medicines for Inflammatory Diseases”专刊特约编辑。

### 研究方向：

1. 肿瘤相关巨噬细胞对肿瘤发生、发展调控的分子机制研究
2. G蛋白偶联受体对病毒感染调控的分子机制研究

### 研究工作：

近年来一直从事G蛋白偶联受体在固有免疫应答尤其感染、炎症以及肿瘤免疫微环境中的调控功能和机制研究，成功建立了细菌及病毒感染 (*Journal of Immunology*, 2011、2014、2016)、炎症 (*Journal of Biological Chemistry*, 2013) 以及肿瘤发生及转移 (*Cancer Letters*, 2011; *Oncotarget*, 2016) 等体内外疾病模型。同时利用研究所在基因敲除动物构建上的技术优势，有针对性地对P2Y受体家族成员在细菌、病毒感染及炎症中的重要作用进行了系统研究，逐步发现了以P2Y<sub>6</sub>、P2Y<sub>12</sub>、P2Y<sub>13</sub>为代表的重要免疫调控分子，进一步丰富了胞外核苷酸作为危险信号分子在固有免疫调控中的重要作用。同时我们还紧跟国际免疫学研究的最新动向，对肿瘤免疫微环境中的固有免疫调控机制开展了系统研究，发现了以Lgr4为代表的对巨噬细胞尤其是肿瘤相关巨噬细胞极化具有重要调控作用的一系列GPCR，为抗肿瘤免疫功能调控的分子机制及相关药物的开发奠定了良好的基础。





#### 2016 年发表论文:

1. J. Qin, X. Zhang, Z. Wang, J. Li, Z. Zhang, H. Ren, M. Qian, and **B. Du\***. 2016 Presenilin 2 deficiency facilitates A $\beta$ -induced neuroinflammation and injury by upregulating P2X7 expression. *Sci China Life Sci*. In press
2. X. Zhang, J. Qin, J. Zou, Z. Lv, B. Tan, J. Shi, Y. Zhao, H. Ren, M. Liu, M. Qian, and **B. Du\***. 2016. Extracellular ADP facilitates monocyte recruitment in bacterial infection via ERK signaling. *Cell Mol Immunol*. 2016 Nov 21. doi: 10.1038/cmi.2016.56.
3. J. Qin, G. Zhang, X. Zhang, B. Tan, Z. Lv, M. Liu, H. Ren, M. Qian, and **B. Du\***. 2016. TLR-Activated Gap Junction Channels Protect Mice against Bacterial Infection through Extracellular UDP Release. *J Immunol* 196: 1790-1798.
4. X. Ma, X. Pan, Y. Wei, B. Tan, L. Yang, H. Ren, M. Qian, and **B. Du\***. 2016. Chemotherapy-induced uridine diphosphate release promotes breast cancer metastasis through P2Y6 activation. *Oncotarget* 7: 29036-29050.
5. X. Zhang, J. Qin, Y. Zhao, J. Shi, R. Lan, Y. Gan, H. Ren, B. Zhu, M. Qian, and **B. Du\***. 2016. Long-term ketogenic diet contributes to glycemic control but promotes lipid accumulation and hepatic steatosis in type 2 diabetic mice. *Nutrition research* 36: 349-358.
6. G. Shi, X. He, Y. Shang\*, L. Xiang, C. Yang, G. Han, and **B. Du\***. 2016. Synthesis of 3',4' - Diaryl - 4'H - spiro[indoline - 3,5' - [1',2',4']oxadiazol] - 2 - ones via DMAP - catalyzed Domino Reactions and Their Antibacterial Activity. *Chinese Journal of Chemistry* 34.
7. Ko, S. G., C. S. Yin, **B. Du**, and K. H. Kim. 2016. Herbal Medicines for Inflammatory Diseases 2016. *Mediators of inflammation* 2016: 8270323.

#### 2016 年在研课题:

1. 国家自然科学基金面上项目“内源性危险信号 ADP 及其受体在病毒感染中的功能和机制研究”2016 年 1 月至 2019 年 12 月 (31570896), 资助金额 72 万元
2. 国家自然科学基金面上项目“嘧啶能受体 P2Y6 调控乳腺癌细胞转移的功能和机制研究”2013 年 1 月至 2016 年 12 月 (81272369), 资助金额 65 万元
3. 上海市科委基础研究重点项目“新型免疫检查点 Lgr4 的抗肿瘤免疫功能和机制研究”2015 年 9 月至 2018 年 9 月 (15JC1401500), 资助金额 60 万元
4. 国家重大科学研究计划“GPCR 在重大疾病发生发展中的作用和机理”2012 年 1 月至 2016 年 8 月 (2012CB910404), 资助金额 80 万元

#### 2016 年学术交流:

1. Cold Spring Harbor Asia conference on Frontiers of Immunology in Health & Disease, October 3-6, 2016 in Awaji, Japan. Oral presentation. “Identification of Lgr4 as a key host factors involved in VSV infection through a focused CRISPR/Cas-based lentiviral library”
2. 中国免疫学会第十一届全国免疫学学术大会, 安徽, 合肥, 2016 年 11 月 4 日-7 日
3. International Congress of Immunology 2016, 21-26 August 2016 in Victoria, Australia
4. 8th International Adhesion GPCR Workshop, June 2-4, 2016 in Leipzig, Germany

## 副教授/副研究员团队介绍(四)



姓名：杜宪兴

职称：副教授

邮箱：[xxdu@bio.ecnu.edu.cn](mailto:xxdu@bio.ecnu.edu.cn)

电话：021-54345017

### 个人简介：

于 1992 年在南开大学获理学学士学位，1995 年在中国科学院上海细胞生物研究所获理学硕士学位，2003 年获美国 Emory 大学哲学博士学位，随后在 Emory 大学从事博士后研究工作，长期从事转录调控与翻译后调控的研究。2012 年加入华东师范大学生命医学研究所，在表观遗传学实验室协助翁杰敏教授展开工作，从事表观遗传的研究。

### 研究方向：

运用生化与分子生物学手段进行表观遗传学的研究

### 研究工作（2016 年科研进展）：

本人研究表观遗传对基因表达调控和细胞分化的影响以及蛋白质翻译后调控在表观遗传中的作用

### 2016 年在研课题：

1. 上海自然科学基金面上项目“蛋白质巴豆酰化修饰的功能与调控”，2013 年 7 月至 2016 年 6 月(13ZR1412300)，资助金额 10 万，项目主持人。

### 2016 年发表论文：

Yuanhui Jia, Pishun Li, Lan Fang, Haijun Zhu, Liangliang Xu, Hao Cheng, Junying Zhang, Fei Li, Yan Feng, Yan Li, Jialun Li, Ruiping Wang, **James X. Du**, Jiwen Li, Taiping Chen, Hongbin Ji, Jackie Han, Wenqiang Yu, Qihan Wu and Jiemin Wong. Negative Regulation of DNMT3A De Novo Methylation by Frequently Overexpressed UHRF family proteins as Mechanism for Widespread DNA Hypomethylation in Cancer, *Cell Discovery*, 2016, 2, 16007.

## 副教授/副研究员团队介绍(五)



姓名：金蕴韵

职称：副研究员

邮箱：yyjin@bio.ecnu.edu.cn

电话：021-54345124

### 个人简介：

金蕴韵，女，华东师范大学生命科学学院，上海市调控生物学重点实验室副研究员。2008年在哈尔滨工业大学获得生物工程学士学位，2013年在中科院上海生命科学研究院生物化学与细胞生物学研究所获得发育生物学博士学位，2014年在美国国立卫生研究院(NIH)国家人类基因组研究所(NHGR)从事博士后研究，2015年在哈佛大学牙医学从事博士后研究。在国际知名刊物 *eLife*, *Journal of Biological Chemistry* 发表第一作者 SCI 论文 2 篇。受邀在 *Sci China Life Sci* 杂志发表综述论文 1 篇。

### 研究方向：

1. 骨关节炎的分子病理学研究
2. 骨关节炎等骨科疾病的药物研发

研究工作（2016 年科研进展）：无

2016 年在研课题：无

2016 年申请专利及获得授权专利：无

2016 年发表论文：（\*通讯作者）

**Jin, Y\***, and Yang, Y. LGR4: A new receptor for a stronger bone. *Sci China Life Sci* 59, 1–2. doi: 10.1007/s11427-016-5068-8, 2016

## 副教授/副研究员团队介绍(六)



姓名：李磊

职称：副研究员

邮箱：[lli@bio.ecnu.edu.cn](mailto:lli@bio.ecnu.edu.cn)

电话：021-54345015

### 个人简介：

李磊，男，华东师范大学生命科学学院生命医学研究所上海市调控生物学重点实验室，副研究员。2013年获得华东师范大学博士学位，同年到上海长征医院做博士后研究。2015年回华东师范大学任副研究员。目前已主持国家自然科学基金青年项目1项，国家自然科学基金面上项目1项，作为学术骨干参与国家973计划2项，同时获得2016年“上海市青年科技启明星计划”资助。目前已在*PNAS*、*Nature Communications*、*Cell Metabolism*、*Oncotarget*、*JBC*等重要国际学术刊物上发表论文20余篇。

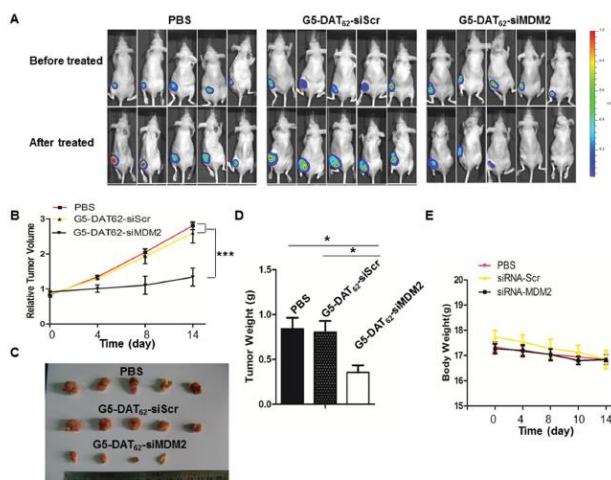
### 研究方向：

1. REG $\gamma$  基因敲除小鼠的疾病模型研究
2. REG $\gamma$  在肿瘤发生发展中的作用

### 研究工作（2016年科研进展）：

REG $\gamma$  又被称为 Ki、PA28 $\gamma$  或 PSME3，属于 REG 家族的一员。REG $\gamma$  能够通过 20S 蛋白酶体以非 ATP 和非泛素依赖的方式降解底物蛋白，随着越来越多底物分子的发现，REG $\gamma$  的功能研究引起很多科学家的关注。本课题组首次证实了 REG $\gamma$ -蛋白酶体系统在生物衰老过程中的功能和作用机制 (2013, *PNAS*)。在此基础上进一步探索 REG $\gamma$  在脑衰老相关的阿尔兹海默症 AD

(俗称老年痴呆症) 发生发展过程中的调控作用。在肿瘤发生发展的研究中，发现 REG $\gamma$  敲除小鼠的肿瘤大小和数量要少于正常小鼠的肿瘤大小和数量，并会诱导 p38 有丝分裂原激活蛋白激酶 (MAPK/p38) 的激活 (2015, *Nature Communications*)。另外，我们还对乳腺癌 (2016, *Gene*) 以及肺癌 (2016, *oncotarget*) 的发展和基因治



疗做了深入研究（图 1）。接下来课题组将主要研究 REG $\gamma$  在其他肿瘤如肺癌，肝癌中的作用机制。

#### 2016 年在研课题：

1. 国家自然科学基金青年项目，项目名称：REG $\gamma$  在骨质疏松中的调控作用及机制研究，项目编号：81401837，2015 年 1 月至 2017 年 12 月，资助金额 23 万元，项目负责人。
2. 国家重点研发计划（科技部），项目名称：基于组学特征谱的未知原发灶骨转移癌的分子分型研究，项目编号：2016YFC0902100，资助金额 320 万元，2016 年 1 月至 2018 年 12 月，项目骨干。
3. 国家自然科学基金面上项目，项目名称：REG $\gamma$  在肝癌及肝癌骨转移发生发展中的调控作用与机制研究，项目编号：81672883，资助金额 65 万元，2017 年 1 月至 2020 年 12 月，项目负责人。
4. 上海市科委启明星计划项目，项目名称：REG $\gamma$  在肺癌恶性生物学行为中的调控作用及机制研究，项目编号：16QA1401500，资助金额 40 万元，2016 年 4 月至 2019 年 3 月，项目负责人。

#### 2016 年申请专利及获得授权专利：

1. 发明人：李晓涛，李磊，张变红等。发明名称：一种 REG $\gamma$ -20S 蛋白酶体抑制剂的筛选系统及其应用。专利号 PHD-160673，申请日 2016 年 9 月 26 日，申请中。

#### 2016 年发表论文：（\*通讯作者，#第一作者）

1. Huang Q<sup>#</sup>, **Li L**<sup>#</sup>, Li L<sup>#</sup>, Chen H, Dang Y, Zhang J, Shao N, Chang H, Zhou Z, Liu C, He B, Wei H<sup>\*</sup>, Xiao J<sup>\*</sup>. MDM2 knockdown mediated by a triazine-modified dendrimer in the treatment of non-small cell lung cancer. *Oncotarget*. 2016 Jul 12;7(28):44013-44022.
2. Sun Z<sup>#</sup>, Wu Z<sup>#</sup>, Zhang F<sup>#</sup>, Guo Q, Li L, Li K, Chen H, Zhao J, Song D<sup>\*</sup>, Huang Q<sup>\*</sup>, **Li L**<sup>\*</sup>, Xiao J<sup>\*</sup>. PRAME is critical for breast cancer growth and metastasis. *Gene*. 2016 Dec 5;594(1):160-164.
3. Xu J, Zhou L, Ji L, Chen F, Fortmann K, Zhang K, Liu Q, Li K, Wang W, Wang H, Xie W, Wang Q, Liu J, Zheng B, Zhang P, Huang S, Shi T, Zhang B, Dang Y, Chen J, O'Malley BW, Moses RE, Wang P, **Li L**, Xiao J<sup>\*</sup>, Hoffmann A<sup>\*</sup>, Li X<sup>\*</sup>. The REG $\gamma$ -proteasome forms a regulatory circuit with I $\kappa$ B $\epsilon$  and NF $\kappa$ B in experimental colitis. *Nat Commun*. 2016 Feb 22;7:10761.
4. Sun J, Luan Y, Xiang D, Tan X, Chen H, Deng Q, Zhang J, Chen M, Huang H, Wang W, Niu T, Li W, Peng H, Li S, **Li L**, Tang W, Li X<sup>\*</sup>, Wu D<sup>\*</sup>, Wang P<sup>\*</sup>. The 11S Proteasome Subunit PSME3 Is a Positive Feedforward Regulator of NF- $\kappa$ B and Important for Host Defense against Bacterial Pathogens. *Cell Rep*. 2016 Feb 2;14(4):737-49.

## 副教授/副研究员团队介绍(七)



姓名：李纪文

职称：高级工程师

邮箱：jwli@bio.ecnu.edu.cn

电话：021-24207064

### 个人简介

1990年毕业于复旦大学生科院生物化学专业获理学学士学位，1995-1997年就读于美国马里兰州 Hood College 生物医学专业获硕士学位。1997-2007年在美国德州医学中心 Baylor College of Medicine 先后担任研究技术员、研究助理及高级研究助理，长期从事细胞核激素受体基因表达调控和组蛋白修饰的调控蛋白的研究工作，参与分离纯化转录共阻抑蛋白 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转录共阻抑蛋白 SMRT/N-COR 复合体参与转录抑制的分子机制。2007年回国受聘于华东师范大学生科院生命医学研究所任高级工程师，目前的研究工作主要集中在利用雄性激素受体作为工作模型，研究 SUMO 修饰抑制转录的分子机制，以及雄性激素受体参与调控基因表达以及与前列腺癌的关系，先后发表研究论文 30 多篇。目前主持国家自然科学基金面上项目 1 项，并参与国家自然科学基金重点项目 2 项，参与科技部重大新药创制项目一项。

### 研究方向

1. SUMO 修饰对基因转录的调控作用。
2. LSD1 调控 UHRF1 和 DNMT1 的稳定性的分子机制研究及其生物学意义。

### 研究工作进展：

1. 转录调控是细胞内基因表达调控与功能的基础。我们的研究发现 P-TEFb 复合物中的催化亚基 CDK9 的 SUMO 修饰抑制了细胞内整体的转录水平和 RNA 聚合酶 II 的 CTD 上 Ser2 的磷酸化水平，CDK9 是保证转录延伸有效进行的一个关键因子。在分子机制上 CDK9 的 SUMO 修饰阻碍了 CDK9 和 CyclinT1 之间的相互作用，从而影响了 P-TEFb 复合物的有效形成，进而影响转录的延伸。CDK9 在细胞中是被广泛 SUMO 修饰的，而 SUMO 修饰是一个动态的变化过程，RNA-Seq 结果的分析表明：SUMO 修饰抑制了细胞内整体的转录水平，特别是中度到高度表达的基因转录，并且，我们通过 SUMO 修饰缺陷的 CDK9 突变体证明了细胞内 SUMO 抑制转录主要是通过 CDK9 的 SUMO 修饰来实现的。这一工作已整理成文正在投稿中。
2. 我们的前期工作发现组蛋白去甲基化酶 LSD1 能调控肿瘤细胞中 UHRF1 和 DNMT1 的蛋白稳定性，它与 UHRF1 和 DNMT1 存在相互作用，并且这种相互作用是不依赖于 LSD1 的去甲基化酶活性的。LSD1 能够减少 UHRF1 的甲基化水平，而对于 UHRF1 甲基化位点突变体则



没有作用。LSD1 对于细胞内整体 DNA 的甲基化水平也有一定的影响，具体的分子机制正在进一步研究之中。

#### 在研项目：

1. 国家自然科学基金面上项目“LSD1 调控 AR 的稳定性的分子机制研究及在前列腺肿瘤中的作用”，2013 年 1 月至 2016 年 12 月（81272287），资助金额 70 万元，项目负责人。
2. 华东师范大学科研创新基金 JORISS 项目“ERR-SET7/9 interactions:molecular features and pathological consequences on cancer aggressiveness”，2015 年 1 月至 2016 年 12 月（40500-5154D2-15001/015），资助金额 10 万元，项目负责人。

#### 2016 年发表论文：

1. Lan Fang, Jun Zhang, Hui Zhang, Xiaoqin Yang, Xueling Jin, Ling Zhang, David G. Skalnik, Ying Jin, Yong Zhang, Xingxu Huang, **Jiwen Li** and Jiemin Wong. H3K4 Methyltransferase Set1a Is A Key Oct4 Coactivator Essential for Generation of Oct4 Positive Inner Cell Mass. *Stem Cells*. 2016 Mar. 34(3):565-80. doi:10.1002/stem.2250. ( IF , 5.902 )
2. Yuanhui Jia, Pishun Li, Lan Fang, Haijun Zhu, Liangliang Xu, Hao Cheng, Junying Zhang, Fei Li, Yan Feng, Yan Li, Jialun Li, Ruiping Wang, James X. Du, **Jiwen Li**, Taiping Chen, Hongbin Ji, Jackie Han, Wenqiang Yu, Qihan Wu, and Jiemin Wong. Negative Regulation of DNMT3A De Novo DNA Methylation by Frequently Overexpressed UHRF Family Proteins as a Mechanism for Widespread DNA Hypomethylation in Cancer. *Cell Discovery* 2016 Apr 12;2:16007.doi: 10.1038/celldisc.2016.7. ( N )
3. Guangjin Ding, Peilin Chen, Hui Zhang, Xiaojie Huang, Yi Zang, **Jiwen Li**, Jia Li, and Jiemin Wong . Regulation of Ubiquitin-like with PHD and RING Finger Domain 1 (UHRF1) Protein Stability by Heat Shock Protein 90 Chaperone Machinery. *JBC* 2016 Sep 16;291(38):20125-35. doi: 10.1074/jbc.M116.727214. ( IF , 4.258 )
4. Qian Zhao, Jiqin Zhang, Ruoyu Chen, Lina Wang, Bo Li, Hao Cheng, Xiaoya Duan, Haijun Zhu, Wei Wei, **Jiwen Li**, Qihan Wu, Jing-Dong J. Han, Wenqiang Yu, Shaorong Gao, Guohong Li and Jiemin Wong. Dissecting the Precise Role of H3K9 Methylation in Crosstalk with DNA Maintenance Methylation in Mammals. *Nature Communications* 2016 Aug 24;7:12464. doi: 10.1038/ncomms12464. (IF , 11.32 )

## 副教授/副研究员团队介绍(八)



姓名：马雪云

职称：高级工程师

邮箱：[yyma@bio.ecnu.edu.cn](mailto:yyma@bio.ecnu.edu.cn)

电话：021-54342964

### 个人简历：

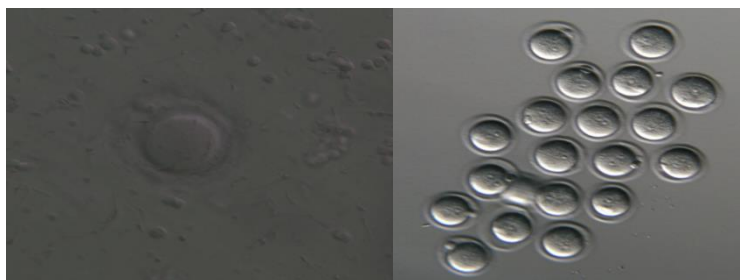
马雪云，女，华东师范大学生命科学学院生命医学研究所上海市调控生物学重点实验室高级工程师，硕士生导师。1995年获得山东农业大学动物营养学硕士学位，同年被分配到山东省枣庄市畜牧局工作，2001年6月调入枣庄学院工作，2006年获得山东农业大学预防兽医专业博士学位，同年回枣庄学院任生命科学院副院长，2010年进入华东师范大学生命科学学院生命医学研究所上海市调控生物学重点实验室，被聘为高级工程师。负责实验动物中心的管理工作。

### 研究方向：

1. 基因修饰动物的辅助生殖
2. 实验动物种质资源保存

### 研究工作：

由于基因修饰技术的发展，许多不同敲除和敲入基因大鼠、小鼠模型在世界各地的实验室中诞生，并且由于合作研究的需要，基因修饰大鼠、小鼠模型需要从世界各地的不同的实验室运输到另外的实验



室，利用体外受精-胚胎移植技术，在最短的时间内繁殖成群，进行动物实验，保证参与动物实验的大鼠、小鼠数量上具有统计学意义；在实验动物品系保存的过程中，需要将不同基因型的大鼠、小鼠的种质资源进行低温保存，达到长期保存种质资源，并进行低温运输、遗传育种、模型材料交流的目的。动物中心从种质资源保存入手，着重研究使用大鼠、小鼠的体外受精、胚胎保存、精子保存及复苏技术。不仅为重点实验室建设了种质资源库，还为海内外的高校和科研院所提供了IVF、胚胎、精子冻存技术服务。

### 2016年申请发明专利2项：

1. 一种小鼠精子冻存液及其应用： 申请号：201610485308.9
2. 一种大鼠体外受精营养液及其应用： 申请号：201610268669.8

## 副教授/副研究员团队介绍(九)



姓名：马育芳

职称：专职副研究员

邮箱：[yfma@bio.ecnu.edu.cn](mailto:yfma@bio.ecnu.edu.cn)

电话：15026894513

### 个人简介：

马育芳，女，华东师范大学生命科学学院，专职副研究员，研究方向为繁殖生物技术与转基因育种。2009年在中国农业大学获得农学博士学位，2009年至2016年在上海交通大学农业与生物学院任助理研究员，从事教学和科研工作。2016年起在华东师范大学工作。主要利用体细胞克隆技术和基因编辑技术对猪进行基因改造。目前以第一作者/共同通讯在国际期刊发表SCI论文8篇，获得过部级、省级和国家级多项奖励，获得专利2项。

### 研究方向：

1. 利用体细胞克隆技术和转基因技术进行猪重要基因的功能验证；
2. 构建 CRISPR/Cas9 基因编辑猪平台；

### 研究工作（2016年科研进展）：

到目前为止，完成了转 Last2 基因的脂肪特异表达和非特异表达转基因小鼠的构建，获得了 F0 转基因小鼠 5 只，F1 转基因小鼠 43 只，对该基因对脂肪代谢的影响进行了初步验证；构建了 CRISPR/Cas9 基因编辑猪平台，开展了人源化猪改造的初步工作。

## 副教授/副研究员团队介绍(十)



姓名：逢秀凤

职称：副研究员

邮箱：xfpang@bio.ecnu.edu.cn

电话：021-24206942

### 个人简介（包括教育、工作经历）：

华东师范大学，生命科学学院生物化学与分子生物学专业，副研究员。

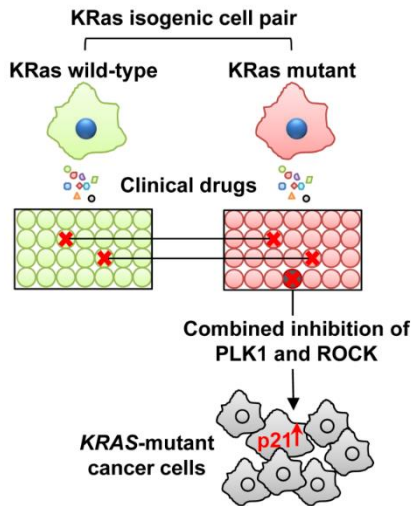
2009 年受聘于华东师范大学生命科学学院；2012 年通过学校优青选拔破格晋升为副研究员。本人长期从事恶性肿瘤的基础生物学和治疗学研究，在抗肿瘤细胞信号通路转导和抗肿瘤药物药理等方面积累了丰富的基础。受国家公派访问学者计划资助，本人分别在 2007-2009 年期间和 2015-2016 年期间在美国德州农工大学（Texas A&M University）健康医学中心和美国国立卫生院（The National Institute of Health）国家肿瘤研究所（The National Cancer Institute）所学习交流。近年来在国际知名生物学和药学 SCI 期刊 *Nat Commun*、*Cancer Res*、*J Med Chem*、*Mol Cancer Ther* 和 *Carcinogenesis* 上发表科研论文近 40 篇，其中以第一作者或通讯作者发表学术论文 19 篇。目前担任 *Mol Cancer Ther*、*Curr Mol Med*、*PLOS One*、*Apoptosis* 和 *BMC Cancer* 等国际 SCI 杂志审稿人；担任教育部和上海市研究生学位论文评审专家。主持国家自然科学基金（81101683，81672758），上海市科研计划项目（16ZR1410400），上海市“晨光计划”项目（10CG25），华东师范大学科研创新基金项目（78210021 和 78210029），同时作为学术骨干参与国家重大科学研究计划（2012CB910400）和国家自然科学基金重点项目（81330049）。

### 研究方向：

1. 肿瘤靶分子靶向治疗与抗肿瘤药物研发；
2. 临床药物耐药分子机理研究与药物联用；
3. 传统中药抗癌机制解析与现代化开发。

### 研究工作（2016 年科研进展）：

1. 肿瘤发生和发展受癌基因驱动。在众多癌基因中，*RAS* 基因家族在人类肿瘤中突变概率最高，被视为癌基因领域中的“珠穆朗玛峰”。*RAS* 突变肿瘤占人类所有恶性肿瘤的三分之一，其中 *KRAS* 作为 *RAS* 基因家族中的主要亚型，促发人类多种致死性肿瘤，如肺癌、结肠癌和胰腺癌。然而，由于 *KRAS* 信号通路调控的复杂性以及 *KRAS* 突变肿瘤对临床药物的抵抗性，使得目前临床上仍无治疗 *KRAS* 突变肿瘤的有效药物和方法。针对 *KRAS* 突变肿瘤的危害性和临床治疗迫切性，近年本课题组建立了基于小分子化合物的“协同致死化学筛选”体



2. 膀胱癌是泌尿系统最常见的恶性肿瘤，其发病率居我国泌尿生殖系肿瘤首位。临床上缺乏靶向药物，化疗仍是一线用药，然而近一半患者对单一化疗和联合化疗响应不佳。课题组研究发现，膀胱癌细胞中 RNA 结合蛋白 HuR 调节膀胱癌细胞对化疗药物的敏感性。HuR 在化疗药物的刺激下，从细胞核进入细胞质，并在胞质中聚集，参与化疗药物介导的 DNA 损伤。课题组依据药理学研究优势，建立了靶向 HuR 的药物筛选

体系，遵循“药物再利用”捷径，发现临床抗蛲虫感染的首选药物 pyrvinium pamoate 是新型的 HuR 调节剂，有效增强化疗药物对肿瘤细胞的杀伤作用。研究成果为阐明膀胱癌耐药分子机制和临床耐药干预提供科学依据和新视角并发表于 *Oncotarget* 杂志 (*Oncotarget*. 2016, Jun 9. doi: 10.18632/oncotarget.9932.)

### 2016 年新获得项目：

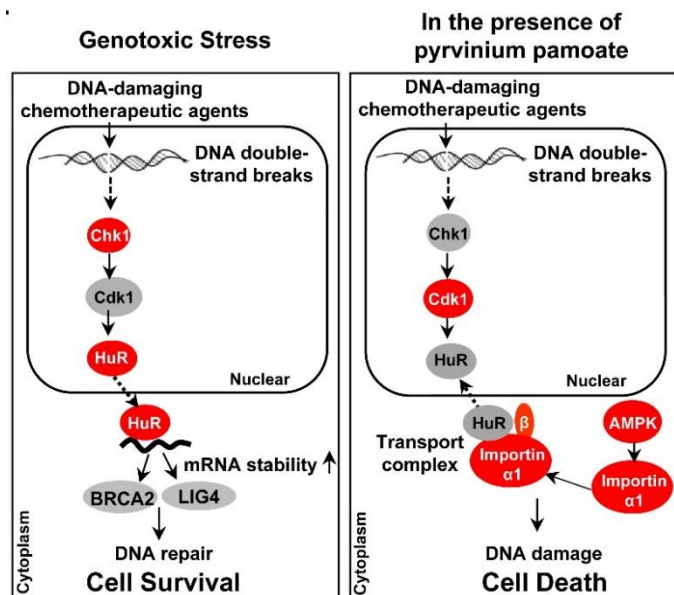
#### 1. 国家自然科学基金面上项目

名称：p21 介导的细胞有丝分裂压力在 KRAS 突变肿瘤生长中的作用与分子机制研究  
 编号：81672758  
 金额：70 万  
 日期：2017/01-2020/12

#### 2. 上海市科研计划项目

名称：新型类二萜化合物靶向 Hedgehog 信号抑制胰腺癌生长  
 编号：16ZR1410400  
 金额：20 万

系，开展规模性小分子化合物、临床药物及药物组合筛选。课题组最新研究发现，联合临床 PLK1 激酶抑制剂和 ROCK 激酶抑制剂可特异性激活 KRAS 突变细胞中 p21 的抑癌功能，促发有丝分裂压力，从而有效并特异性地抑制 KRAS 突变细胞生长。本研究系统证实了 KRAS 突变肿瘤对有丝分裂压力的敏感性，首次揭示了 KRAS 基因与 CDKN1A 基因（编码 p21 蛋白）二者之间的依赖性关系，研究成果发表于 *Nature Communication* 杂志 (*Nat Commun*. 2016, 19; 7:11363)。



日期: 2016/07-2019/06

**2016 年申请专利及获得授权专利:**

1. 邹新琢, 李忠洲, 刘明耀, **逢秀凤**, 于薇薇, 苏慧, 李新军, 韩冰冰, 周斌。奥托肉豆蔻脂素化合物及制备方法和用途。申请号或专利号: 201510148291.3。

**2016 年发表论文: (\*通讯作者)**

1. **Pang X\***, Liu M\*. A combination therapy for KRAS-mutant lung cancer by targeting synthetic lethal partners of mutant KRAS. *Chin J Cancer*. 2016, 35(1), 1-3.
2. **Pang X\***, Liu M\*. Defeat mutant KRAS with synthetic lethality. *Small GTPases*. 2016, 27:1-8.
3. Chen J, Guo J, Chen Z, Wang J, Liu M, **Pang X\***. Linifanib (ABT-869) potentiates the efficacy of chemotherapeutic agents through the suppression of receptor tyrosine kinases-mediated AKT/mTOR signaling pathways in gastric cancer. *Sci Rep*. 2016, 6, 29382.
4. Guo J, Lv J, Chang S, Chen Z, Lu W, Xu C, Liu M, **Pang X\***. Inhibiting cytoplasmic accumulation of HuR synergizes genotoxic agents in urothelial carcinoma of the bladder. *Oncotarget*. 2016, Jun 9. doi: 10.18632/oncotarget.9932.
5. Wang J, Hu K, Guo J, Cheng F, Lv J, Jiang W, Lu W, Liu J, **Pang X\***, Liu M\*. Suppression of KRas-mutant cancer through the combined inhibition of KRAS with PLK1 and ROCK. *Nat Commun*. 2016, 19; 7:11363.
6. Chen Y, Lv J, Li K, Xu J, Li M, Zhang W, **Pang X\***. Sporoderm-broken spores of *Ganoderma lucidum* inhibit the growth of lung cancer: Involvement of the Akt/mTOR signaling pathway. *Nutr Cancer*. 2016, 68(7):1151-60.
7. Guo J, Yu W, Su H, **Pang X\***. Genomic landscape of gastric cancer: molecular classification and potential targets. *Sci China Life Sci*. 2016, Doi: 10.1007/s11427-016-0034-1.
8. Wu Y, Wang X, Chang S, Lu W, Liu M, **Pang X\***.  $\beta$ -Lapachone Induces NAD(P)H:Quinone Oxidoreductase-1- and Oxidative Stress-Dependent Heat Shock Protein 90 Cleavage and Inhibits Tumor Growth and Angiogenesis. *J Pharmacol Exp Ther*. 2016, 357(3):466-75.
9. Li Z, Su H, Yu W, Li X, Cheng H, Liu M, **Pang X\***, Zou X\*. Design, synthesis and anticancer activities of novel otobain derivatives. *Org Biomol Chem*. 2016, 7; 14(1):277-87.
10. 10. Lv Jing, Wang J, Chang S, Liu M\*, **Pang X\***. The greedy nature of mutant RAS: a boon for drug discovery targeting cancer metabolism? *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. 2016, 48(1):17-26.



## 副教授/副研究员团队介绍(十一)



姓名：王 昕

职称：副教授

邮箱：xwang@bio.ecnu.edu.cn

电话：021-24206564

### 个人简历：

王昕，博士，华东师范大学生命科学学院生命医学研究所上海市调控生物学重点实验室副教授，研究生导师。2007 年获得香港中文大学药理学博士学位，2008 年至 2011 年先后在香港大学和美国得州大学医学院从事博士后研究，2011 年引进到华东师大教育部长江学者创新团队，2016 年荣获中国药理学会青年药理学家奖。主要研究方向为创新药物 DMPK 评估，近期工作专注于建立基因敲除及人源化大鼠代谢模型。作为课题负责人先后承担国家自然科学基金，上海市自然科学基金和上海市科委实验动物创新基金多项，在 SCI 收录学术期刊发表论文 40 余篇，其中第一或通讯作者 26 篇，主编英文药理学专著 1 部，参编专著 4 部，申请国内发明专利 4 项，还担任药理、植物医学、代谢及毒理等领域 27 个知名国际 SCI 学术期刊特约审稿人，并于 2015 年荣获国际药学知名期刊 *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 颁发的杰出贡献奖，2016 年荣获国际植物医学知名期刊 *Phytomedicine* 颁发的杰出贡献奖。

**研究方向：**创新药物的代谢和药动/毒理（ADMET）评估

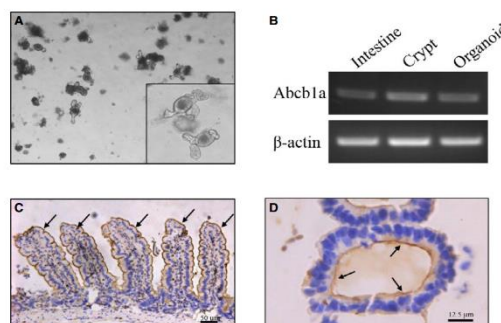
1. 药物代谢酶以及转运蛋白的调控研究
2. 建立基因敲除及人源化大鼠代谢模型，开展抗肿瘤药物代谢及其代谢相关的毒理学研究
3. 基于药物代谢的中药西药相互作用机理研究

### 研究工作：

本课题组已经成功建立 DMPK 研究平台，主要是利用动物模型和液相质谱检测技术，体内体外开展新药先导化合物及中药单体化合物包括其衍生物的药物代谢与药代动力学系统评价，同时利用药物代谢酶以及转运蛋白系统评价药物代谢途径、吸收以及相互作用机理。通过临床前药物代谢与药代动力学的系统研究，将对新药的安全性、有效性、合理剂量及其联合用药做出科学评价，为新药的筛选以及进一步临床研究打下坚实的基础。

1. 新药先导化合物对细胞色素 P450 代谢酶的作用机制研究

细胞色素 P450 是一种以血红素为辅基的超家族蛋白酶，参与药物在肝内降解的 I 相反应。细胞色素 P450

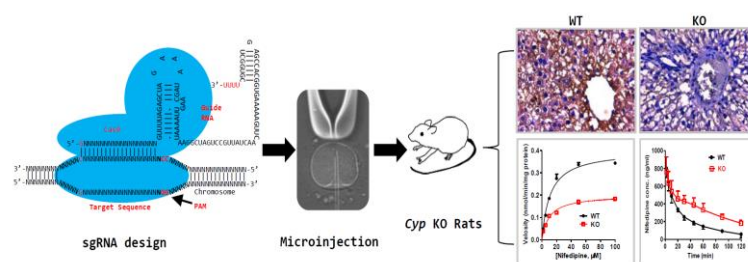


系统是机体内药物生物转化的主要酶系，参与药物代谢的许多关键步骤。据估计，超过 70% 的普通处方药需要通过细胞色素 P450 系统进行生物转化。许多药动学特征，如药物半衰期、肝脏首关效应、药物相互作用、清除率和生物利用度均和参与其代谢的细胞色素 P450 有关。药物经细胞色素 P450 系统代谢排除或代谢为具有生物活性的物质发挥药理作用，这是该酶系的有益方面。反之则为药物的不良反应。药物的不良反应，毒性作用及个体差异在很大程度上取决于参与该药物代谢的细胞色素 P450 亚型。因而开展新药先导化合物对细胞色素 P450 代谢酶的作用机制对于新药研发，药物安全有效的使用，合理用药，避免药物不良反应和个体化给药方案的实施都具有重要的理论价值和实际应用价值。涉及药物代谢的细胞色素 P450 主要为 CYP1、CYP2、CYP3 家族中 7 种重要的亚型：CYP1A2 (占 P450 代谢药物的 4%)，CYP2C9 (10%)，CYP2D6 (30%)，CYP2E1 (2%)，CYP3A4 (50%)。我们课题组已经建立以上主要 CYP 酶亚型的筛选系统，对先前的具有一定生物活性的小分子化合物及抗肿瘤活性的中药单体进行了评估，相关结果已经发表了 1 篇 SCI 论文 (*Scientific Reports*. 2016, 6, 28482)。

## 2. 新药先导化合物 ADMET 评估

药物产生药理效应，必须分布到靶部位，维持一定的浓度，并与作用部位产生受体药物相互作用，产生一定的效应。药理作用强度多与作用部位的药物浓度有关，与血药浓度的关系比剂量关系更密切。通过 PK-PD 研究可以探索药物的作用机制，机体内外部环境因素对药物体内过程的影响，评价新药或新制剂开发研究的前景，也有利于研究药物治疗的个体差异。优化药代动力学性质，是药物设计的重要内容之一。根据

代谢研究的结果，进行结构优化，实现药代性质的可预测性或可控性，减少个体差异和药物相互作用。目前，课题组主要通过大鼠和小鼠模型开展新的小分子化合物的 ADMET 评估。通过分析药动学参数，深入认识其吸收、分布、代谢和排泄过程与其药理作用和毒理作用的关系及意义，从而筛选得到成药性较高的先导化合物。在国际顶级学术期刊 *Nature Communications* 上对中药单体臭椿酮的代谢、毒理以及成药性做出系统评价，为臭椿酮进一步开发成为抗前列腺癌的新药提供了帮助。



代谢研究的结果，进行结构优化，实现药代性质的可预测性或可控性，减少个体差异和药物相互作用。目前，课题组主要通过大鼠和小鼠模型开展新的小分子化合物的 ADMET 评估。通过分析药动学参数，深入认识其吸收、分布、代谢和排泄过程与其药理作用和毒理作用的关系及意义，从而筛选得到成药性较高的先导化合物。在国际顶级学术期刊 *Nature Communications* 上对中药单体臭椿酮的代谢、毒理以及成药性做出系统评价，为臭椿酮进一步开发成为抗前列腺癌的新药提供了帮助。

3. 在国际上创新性将小鼠和人小肠 3D 类器官应用到 P-糖蛋白 (P-gp) 抑制剂的体外高通量筛选。

4. 在国际上率先利用 CRISPR/Cas9 系统成功构建特定 CYP2E1 和 CYP3A1/2 代谢酶敲除大鼠模型(*Biochemical Pharmacology* 2016, 105, 80-90)。该大鼠模型可广泛应用于药物和化学物代谢、毒性和致癌性相关的研究。

## 2016 年在研课题:

1. 国家自然科学基金青年基金，项目名称：葫芦素E靶向花生四烯酸P450酶代谢通路防治乳腺癌以及对P450酶作用机制的研究，项目编号：81301908，资助金额23万元，2014年1月至2016年12月，项目负责人。
2. 上海市科委实验动物创新基金，项目名称：Cyp基因敲除大鼠模型的构建与应用，项目编号：15140904700，资助金额 25万元，2015年7月至2017年9月，项目负责人。

#### 2016 年申请专利：

1. 王昕，赵军芳，曾之扬，张远金，李大力，刘明耀。人小肠 3D 类器官研究 P-糖蛋白模型的构建方法和应用。申请号 CN201610345283.2。

#### 2016 年发表论文：

1. He Y, Peng S, Wang J, Chen H, Cong X, Chen A, Hu M, Qin M, Wu H, Gao S, Wang L, **Wang X\***, Yi Z\*, Liu M\*. Ailanthone targets p23 to overcome MDV3100 resistance in castration-resistant prostate cancer. *Nature Communications* 2016, 7:13122.
2. **Wang X\***, Tang Y, Lu J, Shao Y, Qin X, Li Y, Wang L, Li D\*, Liu M\*. Characterization of novel cytochrome P450 2E1 knockout rat model generated by CRISPR/Cas9. *Biochemical Pharmacology* 2016, 105, 80-90.
3. Qin X, Liu M, **Wang X\***. New insights into the androgen biotransformation in prostate cancer: a regulatory network among androgen, androgen receptors and UGTs. *Pharmacological Research*. 2016; 106: 114-22.
4. Chen A, Zhou X, Tang S, Liu M, **Wang X\***. Evaluation of the inhibition potential of plumbagin against cytochrome P450 using LC-MS/MS and cocktail approach. *Scientific Reports*. 2016, 6, 28482.
5. Zhao J, Zeng Z, Sun J, Zhang Y, Li D, Zhang X, Liu M, **Wang X\***. A Novel Model of P-Glycoprotein Inhibitor Screening Using Human Small Intestinal Organoids. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 2016 Sep 22. doi: 10.1111/bcpt.12680. [Epub ahead of print]
6. Zhang Y, Zeng Z, Zhao J, Li D, Liu M, **Wang X\***. Measurement of Rhodamine 123 in Three-Dimensional Organoids: A Novel Model for P-Glycoprotein Inhibitor Screening. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 2016, 119, 349-352.

#### 2016 年指导学生获奖：

1. 博士生覃璇，陈昂分别荣获第二届药物代谢朝阳论坛---朝阳学子口头报告二，三等奖
2. 博士生鲁健获得中国药理学会第十四次全国学术大会优秀壁报奖
3. 硕士生赵军芳获得国家研究生奖学金
4. 硕士生周小静获华东师范大学研究生科研创新基金

## 副教授/副研究员团队介绍(十二)



姓名：张变红

职称：副教授

邮箱：bh Zhang@bio.ecnu.edu.cn

电话：021-24206774

### 个人简介：

张变红，女，华东师范大学生命科学学院，上海市调控生物学重点实验室副教授，硕士生导师。2002年在山西师范大学获得生物学教育学士学位，2009年在中国科学院上海生命科学研究院生化细胞所获得生物化学与分子生物学博士学位，2009年起在华东师范大学工作，期间从2013年12月至2014年12月受国家留学基金委资助在美国弗吉尼亚大学访学一年。

### 研究方向：

- 1、REG $\gamma$  蛋白质降解通路调控肿瘤、免疫相关疾病及雄性生殖的作用及机制研究。
- 2、REG $\gamma$  蛋白质降解通路的机制研究。

### 研究工作（2016年科研进展）：

研究工作主要在李晓涛教授团队展开。REG $\gamma$  蛋白质降解通路调控自身免疫相关疾病的研究得到了较好的前期基础，在此基础上今年申请并获得了国家自然科学基金面上项目的资助。在雄性生殖调控中的研究工作则得到了上海市自然科学基金项目的支持。另外，REG $\gamma$  究竟通过什么机制与其底物相互作用呢？我们也开展了相关工作，得到了一些初步结果。同时，构建 REG $\gamma$  抑制剂的有效筛选系统方面也初步开展了一些工作，得到了一些前期结果。

### 2016年在研课题：

上海市科委自然科学基金项目“REG $\gamma$  在雄性生殖调控中的功能及机制研究”，2016年7月至2019年6月（16ZR1410000），资助金额20万，项目主持人。

### 2016年发表论文：

- 1、 Xu J, Zhou L, Ji L, Chen F, Fortmann K, Zhang K, Liu Q, Li K, Wang W, Wang H, Xie W, Wang Q, Liu J, Zheng B, Zhang P, Huang S, Shi T, **Zhang B**, Dang Y, Chen J, O'Malley BW, Moses RE, Wang P, Li L, Xiao J, Hoffmann A, Li X. The REG $\gamma$ -proteasome forms a regulatory circuit with I $\kappa$ B $\epsilon$  and NF $\kappa$ B in experimental colitis. *Nat Commun*. 2016 Feb 22;7:10761.

## 副教授/副研究员团队介绍(十三)



姓名：张辑钦

职称：专任副研究员

邮箱：jqzhang@bio.ecnu.edu.cn

电话：021-24207054

### 个人简介：

张辑钦，男，华东师范大学生命科学学院，上海市调控生物学重点实验室研究员，专任副研究员。2007年于同济大学获得理学学士学位，2012年于华东师范大学获得生物化学与分子生物学博士学位，之后于上海市肿瘤研究所任职助理研究员，2016年9月于华东师范大学生命科学学院任职副研究员。先后从事表观遗传学、肿瘤信号转导及基因编辑与治疗方面的研究。以第一作者、通讯作者等在 *Nature Communications*、*Cell Research*、*Cancer Research*、*Cancer Letters*、*Febs Letters* 等国际期刊发表论文 12 篇。目前主持国家自然科学基金 1 项。

### 研究方向：

1. 基因编辑技术的方法学优化
2. 基因编辑技术在科学研究中的应用
3. 基因编辑技术在疾病治疗中的应用

### 研究工作（2016 年科研进展）：

UHRF1 是一种重要的表观遗传调控因子，它在 DNA 甲基化维持中发挥了重要的作用。在前期研究中，我们证实了它既可以特异性地结合半甲基化 DNA，也可以特异性地结合甲基化组蛋白 H3K9 (*Cell Res*, 2011, 21(12):1723-39; *Nat Commun*, 2013, 4:1563)。但是，这两种结合能力在 UHRF1 维持 DNA 甲基化中的作用并不清楚。该研究利用基因敲入技术构建了 UHRF1 结合甲基化组蛋白缺陷的小鼠并对 DNA 甲基化水平进行了检测。结果表明在 DNA 甲基化维持过程中，UHRF1 与半甲基化 DNA 的结合起主要作用，UHRF1 与甲基化组蛋白 H3K9 的结合起部分作用。这项工作揭示了哺乳动物体内 DNA 甲基化维持的调控方式。该成果在线发表于国际知名刊物《自然通讯》(*Nat Commun*, 2016, 7:12464)

### 2016 年在研课题：

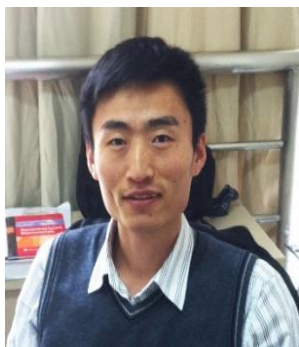
主持国家自然科学基金青年项目“新型表皮生长因子受体异构体 EGFRvA 对卵巢癌生长增殖和侵袭转移的作用及分子机制研究”，2014 年 1 月-2016 年 12 月，资助金额 23 万

### 2016 年发表论文：（#共同第一作者）

Zhao Q, **Zhang J#**, Chen R, Wang L, Li B, Cheng H, Duan X, Zhu H, Wei W, Li J, Wu Q, Han JD, Yu W, Gao S, Li G, Wong J. Dissecting the precise role of H3K9 methylation in crosstalk with DNA maintenance methylation in mammals, *Nat Commun*, 2016, 7:12464.



## 副教授/副研究员团队介绍(十四)



姓名：张强

职称：副研究员

邮箱：qzhang@bio.ecnu.edu.cn

电话：021-54342622

### 个人简历：

张强，男，华东师范大学生命科学学院和上海市调控生物学重点实验室副研究员。2005 年获得中国科学技术大学本科学位，2010 年获得中国科学技术大学博士学位；2008-2010 年美国圣路易斯华盛顿大学联合培养博士，2012-2013 年美国佐治亚理工学院博士后，2011 年聘为华东师范大学生命科学学院副研究员。近年来 *Nature Nanotechnology*, *Chemical Review*, *Journal of the American Chemical Society*, *Nano Letters*, *ACS nano*, *Biomaterials* 等国际知名学术期刊上发表科研论文近 50 篇。主持国家自然科学基金，上海市浦江人才计划，上海市晨光计划，教育部博士点新进教师基金项目共 5 项，参与国家自然科学基金和省部级重点项目 2 项。

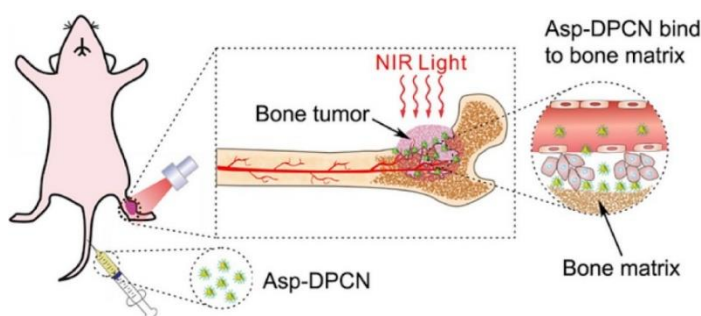
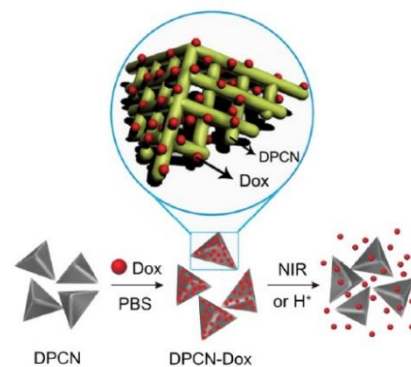
### 研究方向：

1. 诊疗一体化纳米材料的研发和在癌症治疗中的应用
2. 智能水凝胶系统在局部控制药物释放和联合治疗癌症的研究

### 研究工作：

1. **设计制备多功能纳米治疗载体。**发展制备多功能纳米治疗载体的新策略，利用树形高分子制备出诊疗一体化的纳米治疗载体；通过自组装制备出肝脏和肾脏可快速代谢的超小光热纳米材料；采取多种策略制备出包括金属纳米材料、高分子聚合物以及水凝胶等多种药物递送系统，通过合理化的修饰，赋予这些材料装载药物的功能以及响应多重刺激释放药物的能力，并将智能药物控制释放和光热治疗结合起来实现协同治疗癌症的目的。

2. **靶向光热治疗骨肿瘤的治疗。**首次将光热治疗用于骨肿瘤的治疗，证明光热可以有效抑制骨肿瘤生长；进一步通过修饰提高了纳米材料骨肿瘤



疗不仅可以长，同时还并发病的靶向分子提病灶的富集



效率，从而提高光热治疗骨肿瘤的效果。

**2016 在研项目：**

1. 国家自然科学基金面上项目“树形高分子修饰银纳米立方体作为分子捕获器用于表面增强拉曼散射检测应用的研究”2017-2018（主持）21207038
2. 上海市浦江人才计划“靶向性调控铂纳米材料光热治疗骨肿瘤的研究”2014-2016（主持）14PJD016

**2016年发表论文（§为共第一作者，\*通讯作者）：**

1. Dendrimer-templated ultrasmall and multifunctional photothermal agents for efficient tumor ablation. Z. Zhou, § Y. Wang, § Y. Yan, **Q. Zhang,\*** and Y. Cheng.\* *ACS Nano* **2016**, *10*, 4863-4872.
2. Dendritic platinum-copper alloy nanoparticles as theranostic agents for multimodal imaging and combined chemo-photothermal therapy. Z. Zhou, K. Hu, R. Ma, Y. Yan, B. Ni, Y. Zhang, L. Wen, **Q. Zhang,\*** and Y. Cheng.\* *Adv. Funct. Mater.* **2016**, *26*, 5971-5978.
3. Multi-responsive photothermal-chemotherapy with drug-loaded melanin-like nanoparticles for synergetic tumor ablation. X. Wang, § J. Zhang, § Y. Wang, C. Wang, J. Xiao, \* **Q. Zhang,\*** Y. Cheng.\* *Biomaterials* **2016**, *81*, 114-124.
4. Injectable and responsively degradable hydrogel for personalized photothermal therapy. C. Wang, X. Wang, K. Dong, J. Luo, **Q. Zhang,\*** Y. Cheng.\* *Biomaterials* **2016**, *104*, 129-137.
5. Osteotropic peptide-mediated bone targeting for photothermal treatment of bone tumors. Y. Wang, J. Yang, H. Liu, X. Wang, Z. Zhou, Q. Huang, D. Song, X. Cai, L. Li, K. Lin, J. Xiao, P. Liu, \* **Q. Zhang,\*** Y. Cheng.\* *Biomaterials* **2017**, *114*, 97-105.
6. Near infrared light-responsive and injectable supramolecular hydrogels for on-demand drug delivery. X. Wang, C. Wang, **Q. Zhang,\*** and Y. Cheng.\* *Chem. Comm.*, **2016**, *52*, 978-981.
7. How can we use dendrimer-templated ultrasmall and multifunctional nanoparticles in photothermal cancer therapy? **Q. Zhang,** Z.J. Zhou, and Y. Cheng.\* *Nanomedicine-Future Medicine* **2016**, *11*, 3281-3183.
8. A Facile strategy to prepare dendrimer-stabilized gold nanorods with sub-10-nm size for efficient photothermal cancer therapy. X. Wang, § H. Wang, § Y. Wang, X. Yu, S. Zhang, **Q. Zhang,\*** and Y. Cheng.\* *Sci. Rep.* **2016**, *6*, 22764.
9. Bone and metal targeted polymeric nanoparticles (US20150125391 A1): a patent evaluation. L. Li, § Q. Huang, § C. Wang, X. Wang, J. Xiao, \* **Q. Zhang,\*** and Y. Cheng.\* *Expert Opin. Ther. Pat.* **2016**, *26*, 987-991.
10. Fluorinated dendrimer for TRAIL gene therapy in cancer treatment. Y. Wang, M. Wang, H. Chen, H. Liu, **Q. Zhang,\*** and Y. Cheng.\* *J. Mater. Chem. B*, **2016**, *4*, 1354.

## 副教授/副研究员团队介绍(十五)



姓名：章涵堃

职称：副研究员

邮箱：[hkzhanag@bio.ecnu.edu.cn](mailto:hkzhanag@bio.ecnu.edu.cn)

电话：021-24206642

### 个人简历：

章涵堃，男，36岁。2002年本科毕业于中国药科大学化学制药专业，2009年于中国科学院上海药物研究所毕业获得药物化学博士学位。同年赴美国伊利诺伊大学芝加哥分校（University of Illinois at Chicago）开展博士后工作。2013年7月受聘于华东师范大学生命科学学院（副研究员）从事教学与科研工作。近年来在国际知名药物化学SCI期刊 *J. Med. Chem.*, *ChemMedChem*, *J. Nat. Prod.*上发表科研论文、综述10余篇。期间多次受到 *J. Med. Chem.* 杂志受邀成为其审稿人。申请两项国际专利并获得授权。本人在糖尿病、抑郁症以及肿瘤等相关领域有很强的药物研发专业背景和经验。目前主要致力于以GPCR为靶点针对肿瘤、糖尿病、炎症等疾病的新药研发工作。

### 研究方向：

1. 靶向G蛋白偶联受体（GPCR）及其信号通路的药物研发
2. 基于肿瘤免疫治疗开发新型小分子药物
3. 针对表观遗传学（Epigenetics）及其相关邻域的药物研发

### 研究工作：

#### 一、GPR40激动剂的研究。

糖尿病是一种严重危害人类健康的代谢性疾病，目前全球约有3.8亿成年人患有糖尿病，而其中超过四分之一来自中国。近年来，越来越多的研究证明广泛分布于胰岛beta细胞的G蛋白偶联受体40（GPR40）是一个潜在的治疗糖尿病的靶点。和传统糖尿病药物相比，GPR40激动剂仅在血糖过高时才刺激胰岛素分泌，因此可以最大限度的降低治疗性低血糖的发生，具有重要临床学意义。鉴于目前文献报道的GPR40激动剂普遍存在亲脂性过高、代谢不稳定的缺陷，我们在前期工作的基础上设计、合成一系列结构新颖的GPR40激动剂，结合各种体外、体内生物学评价及初步药代动力学实验，力争发现药代动力学性质良好的药物先导物。

#### 二、选择性2型大麻素受体（CB2）激动剂的研究

CB2受体主要分布于免疫组织和细胞，如脾脏边缘区、扁桃体、免疫细胞等发挥免疫调节作用，同时可以抑制多种细胞因子的释放。近年来越来越多的临床前和临床研究显示2型大麻素受体和癌症的发生发展有密切的联系。其主要作用机制是通过凋亡和自噬作用抑制肿瘤细胞增殖、阻滞细胞周期、诱导肿瘤细胞死亡，同时还可以通过抑制氧气和营养物质的供给来阻碍

肿瘤微环境的血管新生，从而抑制肿瘤细胞的迁移和增生。另外选择性作用于 2 型大麻素受体的激动剂没有中枢神经系统副作用，并有明确的镇痛活性，可以提高癌症病人的生存质量。通过总结文献报的 CB2 激动剂结构，我们运用药物化学、组合化学等方法，合理设计、合成结构新颖的 CB2 激动剂，在分子水平、细胞水平以及体内肿瘤抑制、转移等动物模型上对此类化合物进行药效药理学评价，并结合初步药代动力学、毒理学实验综合评价化合物成药性，以期获得高活性、低毒性、具有良好“类药性”的抗肿瘤药物先导物。

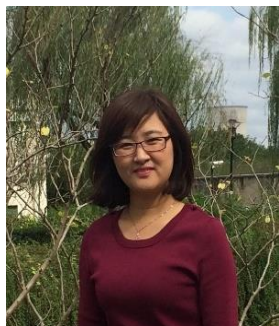
#### 2016 年在研课题：

上海市自然科学基金项目“GPR40 激动剂：一类潜在的抗糖尿病药物”2014 年 7 月至 2017 年 6 月(14ZR1411200)，资助金额 10 万元，主持

#### 2016 年发表论文：

1. **Zhang, H. K.**; Eaton, J. B.; Fedolak, A.; Gunosewoyo, H.; Onajole, O. P.; Brunner, D.; Lukas, R. J.; Yu, L. F.; Kozikowski, A. P. Synthesis and biological evaluation of novel hybrids of highly potent and selective  $\alpha 4\beta 2$ -Nicotinic acetylcholine receptor (nAChR) partial agonists. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *124*, 689-697.
2. **Zhang, H. K.**; Gunosewoyo, H.; Yan, F.; Tang, Jie.; Yu, L. F. Development of antidepressant drugs through targeting  $\alpha 4\beta 2$ -nicotinic acetylcholine receptors; In *Nicotinic Acetylcholine Receptor Technologies*. Li, M. D., Ed.; Springer New York: New York, NY, **2016**; *117*, pp 207-225. (**Book chapter**)

## 讲师/助理研究员团队介绍（一）



**姓名：**晁瑞华

**职称：**助理研究员

**邮箱：**rhchao@bio.ecnu.edu.cn

**电话：**021-33503134

### 个人简介：

晁瑞华，女，华东师范大学生命科学学院，上海市调控生物学重点实验室助理研究员。2008年在山东师范大学获得生命科学学士学位，2014年在华东师范大学获得生物医学博士学位，2015年起在上海药明康德新药开发有限公司做项目经理，2016年起在华东师范大学工作，致力于CAR-T免疫疗法的研究。

**研究方向：**肿瘤免疫治疗

### 研究工作（2016年科研进展）：

癌症一直是困扰人类的难题。虽然随着手术治疗、化疗、放疗等治疗方式的出现，癌症的生存率已经有了很大的改善，但是这些疗法对于解救癌症患者是远远不够的。随着生物技术的飞速发展，生物治疗已成为癌症治疗领域的第四大疗法。其中，在细胞治疗领域，CAR-T疗法表现优异，这已在CD19+的急性淋巴细胞白血病治疗上得到了证实。但是制约该疗法的因素有很多，细胞方面的因素受载体、培养体系、转染效率等影响。目前，我们已经完成了对PBMC培养体系、病毒包装体系的优化。对载体筛选及优化后，明显提高了PBMC的感染效率，能满足研发阶段的要求，并完成了细胞功能实验，但如果要使用于临床，载体及感染效率还有待进一步优化。

目前，CAR-T细胞治疗在血液病治疗中取得了可喜的疗效，但在治疗实体瘤方面，还有很多亟待解决的问题，例如：如何克服肿瘤免疫抑制微环境，如何解决脱靶毒性等。CAR-T在实体瘤治疗方面的探究将是我们下一阶段的工作重点。

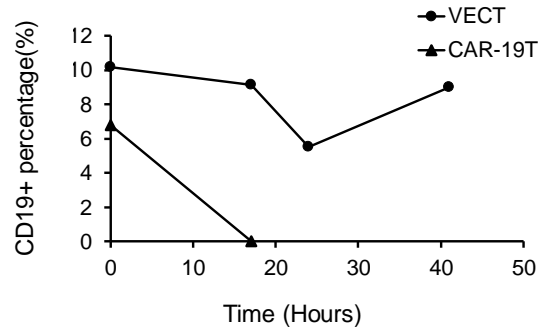


图 1. 效应细胞靶细胞共培养条件下，靶细胞比例随时间的变化图

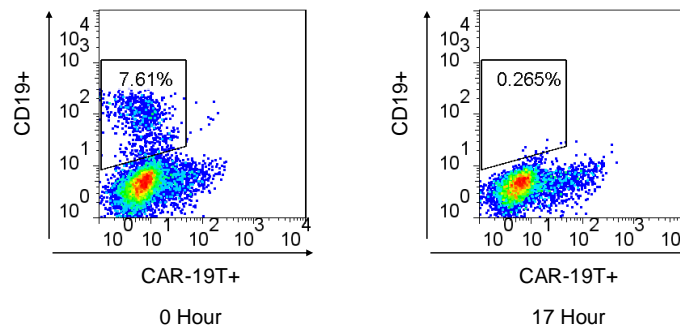


图 2. 靶细胞比例随时间的变化流式图

**2016 年发表论文:**

1. Gong X, **Chao R**, Wang P, Huang X, Zhang J, Zhu X, Zhang Y, Yang X, Hou C, Ji X, Shi T, Wang Y\*. Interplay of transcription factors and microRNAs during embryonic hematopoiesis, *Sci China Life Sci*, 2016,01-10(并列第一作者)

## 讲师/助理研究员团队介绍（二）



姓名：胡婧婧

职称：助理研究员

邮箱：[qghu@bio.ecnu.edu.cn](mailto:qghu@bio.ecnu.edu.cn)

电话：

### 个人简介：

胡婧婧，女，华东师范大学生命科学学院，上海市调控生物学重点实验室助理研究员。2007年于吉林大学获得高分子材料科学与工程学士学位，2012年于中国科学技术大学获得应用化学博士学位，同年在大连理工大学从事博士后研究，2015年1月受聘于华东师范大学。研究方向为树形高分子等生物材料，已在 *Chemical Reviews*、*Biomaterials* 等国际知名期刊发表论文 19 篇，其中第一作者 SCI 论文 8 篇，1 篇论文被 Faculty of 1000 推荐，参与专著“Dendrimer-based Drug Delivery Systems: from Theory to Practice”（2012年6月出版）的编写。获得国家自然科学基金青年基金 1 项，博士后基金面上项目 1 项及特别资助项目 1 项，申请发明专利 2 项。作为学术骨干参与国家自然科学基金重点项目 1 项。多次受邀担任 *Current Organic Chemistry* 评审。

### 研究方向：

1. 环境刺激响应性的智能水凝胶材料的研究；
2. 按需释放的抗菌水凝胶的研究；

### 研究工作：

1、细菌感染仍然是当今威胁着人类健康的一项重大难题，氨基糖苷类抗生素是治疗细菌感染的一类广谱抗生素药物，然而其在临床使用过程中存在着剂量难以控制的问题。由于氨基糖苷类抗生素分子结构中含有多个氨基，基于此将氨基糖苷类抗生素直接与氧化天然多糖分子交联，制备了基于氨基糖苷类抗生素的智能水凝胶，可根据细菌感染环境对抗生素药物进行按需释放，解决了该类抗生素在临床使用过程中剂量难以控制的问题，可通过调节药物的含量来制备出不同的剂型，获得不同释放周期的氨基糖苷类抗生素凝胶。相关研究结果正在出版中。

2、开发出具有紫外光、红外光、以及温度等多种刺激响应性的智能凝胶材料，其中设计出的温度响应性材料可在人体耐受温度下做出响应性降解，有望应用于温度敏感性的体内生物材料中的研究，相关结果发表于国际知名期刊《生物材料》杂志上 (*Biomaterials* 2017, 112, 133-140)。



### 2016 年在研课题:

国家自然科学基金青年基金项目“pH 逐级响应型多功能纳米药物载体的制备及其抗肿瘤活性评估”2015 年 1 月至 2017 年 12 月(21404020), 资助金额 25 万元, 主持。

### 2016 年申请专利:

1. 发明人: 程义云, 胡婧婧。发明名称: 一种可控释放的抗生素水凝胶及其制备方法和应用。申请号 CN201610915228.2。
2. 发明人: 程义云, 胡婧婧。发明名称: 一种可用于人体的低温热降解水凝胶及其制备方法和应用。申请号 CN201610915139.8。

### 2016 年已发表论文:

1. **J.J. Hu**, Y.H. Chen, Y.Q. Li, Z.J. Zhou, Y.Y. Cheng\*. A thermo-degradable hydrogel with light-tunable degradation and drug release. *Biomaterials*, 2017, 112, 133-140. (被 Faculty of 1000 推荐)
2. **J.J. Hu**, K. Hu, Y.Y. Cheng\*. Tailoring the dendrimer core for efficient gene delivery. *Acta Biomater.* 2016, 35, 1-11.
3. H. Wang, **J.J. Hu**, X.P. Cai, J.R. Xiao\*, Y.Y. Cheng\*. Self-assembled fluorodendrimers in the co-delivery of fluorinated drugs and therapeutic genes. *Polymer Chemistry*, 2016, 7, 2319-2322.
4. F.Wang, L.F. Deng, **J.J. Hu**, Y.Y. Cheng\*. Being Two Is Better than Being One: A Facile Strategy to Fabricate Multicomponent Nanoparticles for Efficient Gene Delivery. *Bioconjugate Chemistry*, 2016, 27, 638-646.

## 讲师/助理研究员团队介绍（三）



姓名：卢伟强

职称：助理研究员

邮箱：wqlu@bio.ecnu.edu.cn

电话：021-24207054

### 个人简历：

卢伟强，男，华东师范大学生命科学学院上海市调控生物学重点实验室，讲师。2008年获得华东理工大学获得学士学位，2013年获得华东理工大学博士学位。2013年8月，受聘于华东师范大学，助理研究员。主持国家自然科学基金委青年科学基金项目1项（2014），上海市自然科学基金1项（2014），中国博士后科学基金和特别资助各1项（2014，2015）。近年来在国际知名药学或生物学 SCI 期刊，如 *Br J Pharmacol*, *J Med Chem*, *Sci Rep*, *J Steroid Biochem Mol Biol* 等上发表 SCI 论文 30 余篇。参与申请国内外专利 11 项，授权 5 项，其中一项为国际 PCT 专利。

研究方向：GPCR 药理学

### 2016 年在研课题：

1. 国家自然科学基金青年项目“抗寄生虫药物酒石酸锶钾抗肿瘤血管新生作用及其机理研究”2015年1月至2017年12月(81402482)，资助金额 23 万元，主持
2. 上海市自然科学基金“小分子化合物 IBS-108 对 K-Ras 突变肿瘤的选择性抑制作用及其机制”2014年7月至2017年6月(14ZR1411100)，资助金额 10 万元，主持
3. 博士后基金“多靶点受体酪氨酸激酶抑制剂 Linifanib 对胃癌的抑制作用及其分子机理”2014年6月至2016年12月(2012CB910402)，资助金额 5 万元，骨干
4. 博士后基金“选择性杀伤 K-Ras 突变肿瘤的小分子化合物开发”2015年3月至2016年12月(2015T80415)，资助金额 15 万元，主持

### 2016 年发表论文：

1. Wu Z, **Lu W**, Wu D, Luo A, Bian H, Li J, Li W, Liu G, Huang J, Cheng F, Tang Y. In silico prediction of chemical mechanism of action via an improved network-based inference method. *Br J Pharmacol*. 2016 Sep 20. doi: 10.1111/bph.13629.
2. Wang J, Hu K, Guo J, Cheng F, Lv J, Jiang W, **Lu W**, Liu J, Pang X, Liu M. Suppression of KRas-mutant cancer through the combined inhibition of KRAS with PLK1 and ROCK. *Nat Commun*. 2016 May 19;7:11363. doi: 10.1038/ncomms11363.
3. Xiao Q, Dong N, Yao X, Wu D, Lu Y, Mao F, Zhu J, Li J, Huang J, Chen A, Huang L, Wang X, Yang G, He G, Xu Y, **Lu W**. Bufexamac ameliorates LPS-induced acute lung injury in mice by targeting LTA4H. *Sci Rep*. 2016 Apr 29;6:25298. doi: 10.1038/srep25298.

## 讲师/助理研究员团队介绍（四）



姓名：吴叶林

职称：助理研究员

邮箱：ylwu@bio.ecnu.edu.cn

电话：021-24206744

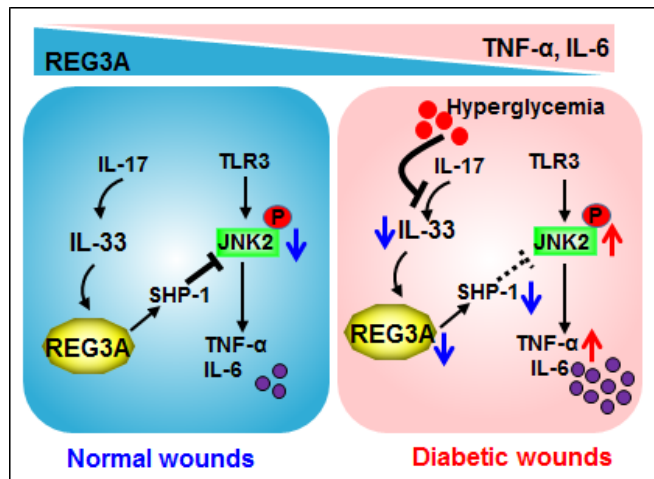
### 个人简介：

吴叶林，男，华东师范大学生命科学学院，上海市调控生物学重点实验室，助理研究员。

2011 年博士毕业于华东师范大学生命科学学院，博士期间（2008-2011 年）参与华东师范大学与美国贝勒医学院联合培养博士研究生计划，2011-2012 年在美国在美国贝勒医学院细胞与分子生物学系做博士后研究。2012 年 3 月加入到华东师范大学赖玉平研究员课题组从事研究工作，现在主要研究方向为皮肤免疫学，主要从事糖尿病伤口愈合方面的研究。研究成果发表在 *Nature Communications*, *Cancer Research* 等国际知名刊物上；目前，获得国家自然科学基金青年项目 1 项，华东师范大学创新基金 1 项，申请国家发明专利 2 项，并担任《中华乳腺病杂志》的青年编委。

### 研究工作（2016 年科研进展）：

糖尿病伤口不愈合（糖尿病足）是糖尿病患者的主要并发症之一，糖尿病伤口不愈合会导致糖尿病患者面临截肢的危险。本课题组前期研究表明胰再生源蛋白 REG3A/RegIII $\gamma$  能够通过诱导角质形成细胞的增殖来促进皮肤伤口的愈合（Immunity）。进一步研究发现胰再生源蛋白 REG3A/RegIII $\gamma$  在糖尿病病人及糖尿病小鼠皮肤伤口中低



表达，该蛋白的低表达导致糖尿病伤口的过度炎症反应，最终导致糖尿病伤口难愈合。

本研究表明糖尿病伤口的过度炎症反应是依赖于 TLR3 信号通路，胰再生源蛋白 REG3A/RegIII $\gamma$  可以通过诱导负调节子 SHP-1 的表达抑制糖尿病伤口中 TLR3 诱导的炎症反应。因此糖尿病皮肤伤口中，高血糖抑制 REG3A/RegIII $\gamma$  的表达，使其不能控制 TLR3 诱导的炎症反应，从而使糖尿病伤口持续产生过度的炎症因子，导致伤口不能愈合。该研究

发表在 *Nature communications* 刊物上，该成果已申请 2 项发明专利。

**2016 年发表论文：**（\*通讯作者）

1. **Yelin Wu**, Yanchun Quan, Yuanqi Liu, Keiwei Liu, Hongquan Li, Ziwei Jiang, Tian Zhang, Hu Lei, Katherine A. Radek, Dongqing Li, Zhenhua Wang, Jilong Lu, Wang Wang, Shizhao Ji, Zhaofan Xia, Yuping Lai. Hyperglycemia inhibits REG3A expression to exacerbate TLR3-mediated skin inflammation in diabetes. *Nature Communications* 7, Article number: 13393 (2016) doi:10.1038/ncomms13393.
2. Hu Lei, Yue Wang, Tian Zhang, Leilei Chang, **\*Yelin Wu**, **\*Yuping Lai**. TLR3 activation induces S100A7 to regulate keratinocyte differentiation after skin injury. *SCIENCE CHINA Life Sciences*. 2016 Jun. 12. Doi: 10.1007/s11427-016-0027-2. (**Corresponding author**)
3. **吴叶林(Ye-Lin Wu)**, 全艳春, 赖玉平. 角质形成细胞与T细胞的crosstalk诱发银屑病的研究现状及展望 生命科学Chinese Bulletin of Life Sciences. 2016. Feb. 28(2), 258

## 学术交流

### ◇生命科学进展系列学术报告

2016年共组织生命科学系列学术报告30多场，邀请国外知名科研院所副教授以上级别作报告20多人次，国内科研院所研究人员来访做学术报告10多人次，有效拓展师生科研视野，活跃科研氛围，促进与国内外科研院所的学术交流与合作。

序号	姓名	单位, 职称	题目	主持人	日期
1	Jacques Samarut	Faculty of Medicine, Université Claude Bernard, Lyon, 教授	Deciphering functions of thyroid hormone receptors by experimental genetics in the mouse	翁杰敏	2016/1/14
2	Jianping Jin	德克萨斯大学休斯敦健康科学中心, 医学院生物化学与分子生物学系, 教授	多功能蛋白 p97 在泛素化信号传导中的作用	刘明耀	2016/4/15
3	Yong Wan	匹兹堡大学肿瘤研究所, 医学院细胞生物学系, 教授	蛋白质后翻译修饰在基因组稳定性和肿瘤发生发展中的作用	刘明耀	2016/4/15
4	Jeff Holst	悉尼大学, 副教授	Regulation of nutrient uptake controls cancer cell growth and metabolism	李大力	2016/4/28
5	Cheng-Ming Chiang	西蒙斯综合癌症中心, 德克萨斯大学达拉斯西南医学中心药理学和生物化学系, 教授	BRD4 in Gene-Specific Targeting and Cancer Therapy	翁杰敏	2016/5/16
6	Andrea Cimorelli	lentiviral infection laboratory, International Center for Research in Infectiology, Lyon, France, professor	Identification and characterization of novel antiviral proteins against HIV-1 and other viruses	杜冰	2016/5/19
7	Yi Li	Lester and Sue Smith Breast Center, Baylor College of Medicine, Houston, Texas, USA, professor	Anti-Cancer Barriers and Molecular Drivers in Cancer Formation and Progression	刘明耀	2016/6/13
8	杨建华	美国贝勒医学院, 副教授	Identification of Molecular Targets in Neuroblastoma	李晓涛	2016/6/14
9	Nan-shan Chang	The Molecular Medicine Institute, National Cheng Kung University (NCKU) in Taiwan, professor	Tumor suppressor WWOX in immunity, cancer and bubbling cell death	赖玉平	2016/6/17
10	朱正江	中科院上海有机化学研究所研究员, 研究员	LC-MS based metabolomics for high-throughput screening of protein-metabolite interactions	王媛	2016/6/20

11	Yun-Bo Shi	美国 NICHD/NIH	Chromatin remodeling and histone modifications in thyroid hormone dependent adult intestinal stem cell development	翁杰敏	2016/8/12
12	Yibin Kang	Molecular Biology at Princeton University, professor	Tumor-stromal interactions in bone metastasis	罗剑	2016/10/10
13	Guan Zhibin	美国加利福尼亚大学	Design of Functional Biomaterials for Tissue Engineering and RNA Delivery	程义云	2016/10/13
14	Timothy Michael Skerry	Orthopaedic Biology, School of Medicine University of Sheffield UK. professor	Roles of Receptor Activity Modifying Proteins in physiology and disease	罗剑	2016/10/18
15	Jacques Samarut	molecular biology at the Faculty of Medicine, Université Claude Bernard, Lyon., Professor	The nuclear receptors	翁杰敏	2016/10/26
16	Jacques Samarut	molecular biology at the Faculty of Medicine, Université Claude Bernard, Lyon., Professor	Genetic dissection of the function of thyroid hormone receptors: from experimental approaches in the mouse to human pathologies	翁杰敏	2016/10/27
17	马欣然	华东师范大学生命医学研究所, 研究员	Turning Up the Heat for Obesity and Metabolic Diseases	翁杰敏	2016/11/2
18	阳怀宇	华东师范大学生命科学院, 教授	离子通道动态构象的小分子调控	翁杰敏	2016/11/2
19	Karine Gauthier	IGFL in Lyon in the group of Frédéric Flamant, 教授	Selective activation/inactivation of the thyroid hormone signaling pathway: the metabolic consequences	翁杰敏	2016/11/9
20	于明	盛毓绥细胞与免疫中心, 上海交通大学生命科学技术学院, 特别研究员	Transcriptional Elongation and Human Diseases	翁杰敏	2016/11/11
21	Zhiqiang Lin	Boston Children's Hospital, Harvard medical school , insructor	Hippo-YAP pathway regulation of heart development and its application in cardiac repair	李大力	2016/11/21
22	Axel Imhof	Department of Metabolism , University of California Irvine , Professor	Chromatin Proteomics- Decoding the epigenome	翁杰敏	2016/11/23
23	吴建美	阿拉巴马大学伯明翰分校/ 哈佛大学医学院 Dana-Farber 癌症研究所, 博士	Control of cancer and immune cell subsets: Crosstalk and Clinical Potential	刘明耀	2016/11/23
24	Michael Xi Zhu	University of Texas Health Science Center at Houston,	Metabotropic neurotransmission: message taken and reported through G	李晓涛	2016/11/23



		Professor	protein-regulated ion channels		
25	燕茹	澳门大学中华医药研究院, 副教授	Gut microbiota: an unexplored area for drug discovery and host drug disposition	王昕	2016/11/23
26	Ivan K. Chu	Department of Chemistry, University of Hong Kong, Associate Professor	Radical-Mediated Peptide Tyrosine Nitration: From Fundamental, Bioanalytical to Neurodegenerative Proteomics	石铁流	2016/11/24
27	饶枫	南方科技大学生物系, 副教授	Crosstalk between neddylation and ubiquitylation mediated by inositol polyphosphates: the missing link in signal-dependent CRL activation	翁杰敏	2016/11/28
28	田志新	同济大学化学科学与工程学院, 教授	Biological Mass Spectrometry, Proteomics & Glycomics	廖鲁剑	2016/12/6
29	陈庚	华东师范大学生命科学学院, 副研究员	利用单细胞测序技术解析 X 染色体失活在早期发育过程中与细胞全能性和分化的关系	石铁流	2016/12/14
30	Tetsuya Yomo	华东师范大学计算科学与软件工程学院、生命科学学院, 教授	Constructive approach to evolvability and sustainability	翁杰敏	2016/12/15
31	何向伟	浙江大学生命科学研究院, 教授	Study of Nucleosome-Mediated Epigenetic Stability in the Fission Yeast	翁杰敏	2016/12/15

# 致 谢

感谢国家与上海市各级领导、学校领导以及同行专家们一如既往给予上海市调控生物学重点实验室的支持与帮助，也感谢重点实验室全体师生员工的努力及付出，2016 年重点实验室成绩斐然。展望未来，重点实验室仍将不懈努力，坚守调控生物学研究前沿，继续在基础及应用研究领域探索前行，争取不断获得具有突破性的创新科研成果，为国家、为世界、为人类健康事业做出贡献。

上海市调控生物学重点实验室  
华东师范大学生命医学研究所  
2016 年 12 月