



華東師範大學

上海
東海
師市
範調
大控
學生
生物
命學
醫重
學點
研實
究驗
所室

上海市调控生物学重点实验室 生命医学研究所

2013 年度报告

Annual Report 2013

Shanghai Key Laboratory of Regulatory Biology
Institute of Biomedical Sciences
East China Normal University



中國·上海
2013年12月

2
0
1
3
年
度
報
告

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
2013 年度报告

Annual Report 2013

**Shanghai Key Laboratory of Regulatory Biology
Institute of Biomedical Sciences, East China Normal University**

目 录

| | |
|---------------------------------|-----|
| 实验室简介 | 1 |
| 团队建设 | 1 |
| 平台建设情况 | 13 |
| 上海市细胞信号网络研究技术平台 | 14 |
| 2013 年研究成果 | 20 |
| 2013 年发表论文 | 20 |
| 2013 年专利 | 24 |
| 2013 年新增项目 | 25 |
| 2013 年发表重要论文回顾 | 31 |
| 2013 年大事记 | 45 |
| 各课题组研究进展 | 52 |
| 细胞信号传导与新药研发实验室 (PI: 刘明耀) | 53 |
| 表观遗传学实验室 (PI: 翁杰敏) | 68 |
| 固有免疫及其调控实验室 (PI: 钱 旻) | 74 |
| 蛋白质降解研究实验室 (PI: 李晓涛) | 79 |
| 分子肿瘤学实验室 (PI: 王传贵) | 83 |
| 细胞信号调控实验室 (PI: 王 平) | 86 |
| 干细胞生物学实验室 (PI: 王 媛) | 90 |
| 皮肤免疫学实验室 (PI: 赖玉平) | 93 |
| 生物信息学实验室 (PI: 石铁流) | 99 |
| 纳米医学与生物材料实验室 (PI: 程义云) | 104 |
| 功能蛋白质组学实验室 (PI: 廖鲁剑) | 108 |
| 2013 年生命科学进展系列讲座 (校级学术报告) | 112 |
| 致 谢 | 117 |

实验室简介

2011 年 12 月, 在上海市科委和学校领导的大力支持下, 上海市调控生物学重点实验室立项筹建。经过不到两年时间的建设, 调控生物学重点实验室在科学研究、人才培养、平台建设等方面出色完成筹建之初的既定目标, 于 2013 年 5 月 15 日提前通过上海市科委组织的专家验收, 正式挂牌成立。实验室在运行机制上以国际惯用的课题组负责人 (PI) 负责制为基础, 目前实验室有 11 个课题组, 共 30 名固定研究人员, 20 多名专职技术人员, 基本形成以国家千人计划特聘教授领衔、以中青年科学家为骨干、专业结构及年龄层次分布合理、研究方向交叉结合的研究团队。在实验室主任及学术带头人的领导下, 实验室以外界刺激对细胞或机体的功能调控为主线, 以分子、细胞和整体动物层面的调控机制研究为主体, 整合优势研究力量, 在调控生物学领域开展原创性、探索性和系统性的研究, 同时针对肿瘤等重大疾病开展小分子药物和新型纳米给药系统的应用性研究。实验室目前的四大研究方向包括: ①基因表达调控的分子基础研究; ②蛋白质功能、修饰及降解的调控机制研究; ③干细胞分化与个体发育的调控机制研究; ④肿瘤及重大疾病的发生发展的调控机理及分子干预研究。

近年来, 实验室已组建了细胞信号调控网络、基因工程动物模型构建与分析、蛋白组学、蛋白质修饰以及生物信息等调控生物学研究的六大技术平台。实验室固定研究人员以已有的研究基础及技术平台为依托, 主持国家重大科学研究计划、国家自然科学基金重点项目和优秀青年基金项目、上海市科委重大项目等科研项目, 2012-2013 年内, 实验室新增科研项目 78 项, 新增项目合同金额共 4223.07 万元, 两年内实际到账科研经费共 3516.31 万元。实验室自筹建成立后也获得了一批标志性研究成果, 两年内共发表 SCI 论文 100 多篇, 其中影响因子 10 分以上论文 8 篇, 影响因子 5 分以上论文 40 多篇, 申请发明专利 20 多项, 获得授权专利 6 项, 体现了实验室基础研究和应用性研究并重的特色。仅 2013 年, 实验室就发表 *Nature*、*Cell* 子刊杂志论文 5 篇, 这些高水平的论文体现出实验室在多个研究方向做出世界一流科研成果的实力。2013 年 10 月, 实验室参加 2013 年上海市生物医药领域重点实验室评估, 经现场考察、初评、复评等环节, 实验室在本轮评估中被评为上海市优秀实验室, 不仅展现了实验室在科学研究、队伍建设、人才培养中获得的优秀成绩, 也充分体现了实验室良好的发展势头。

在未来的建设中, 实验室将继续保持良好的发展势头, 继续完善调控生物学相关基础平台建设, 同时加强国内国际合作交流, 期望成功建成一个具有国际高水平的生命医学研究中心, 最终冲击国家级重点实验室。



团队 建设





团队建设

科研骨干



刘明耀 **生命科学学院院长，生命医学研究所所长**
上海市调控生物学重点实验室主任
国家首批“千人计划”特聘专家

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，同年起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。刘明耀教授致力于 G 蛋白偶联受体（GPCR）在个体发育和肿瘤及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中国重大科学研究计划 1 项，主持国家自然科学基金重点项目 2 项。已在 *Science*、*Nature*、*Nature Biotechnology*、*PNAS*、*J Natl Cancer Inst* 等国际学术刊物上发表 SCI 论文 150 多篇，申请专利 30 多项，获得授权专利 6 项。



翁杰敏 **生命医学研究所副所长**
上海市调控生物学重点实验室副主任，教授/博导

1994 年获得美国 Vermont 大学微生物和分子遗传学博士学位，之后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。翁杰敏教授长期从事细胞核激素受体调控基因表达的分子机制以及表观遗传分子机制方面的研究，其领导的实验室研究细胞核激素受体共调控因子并获得许多突破性成果，已在国际核心期刊发表论文 80 余篇，包括 *Cell*、*Nature*、*Science* 等一流期刊，其研究论文他引达 2000 多次，并于 2001 年荣获美国内分泌学协会的优秀青年科学家奖。翁杰敏教授 2007 年 4 月回华东师范大学担任生命医学研究所副所长，生物化学与分子生物学专业教授、博士生导师，并建立了表观遗传学课题组。回国后主要从事组蛋白密码识别蛋白的鉴定及功能研究，DNA 甲基化调控机制研究，干细胞表观调控研究并继续进行细胞核激素受体调控基因表达的分子机制研究。五年来研究了数个组蛋白去甲基化酶，鉴定出一批修饰性的组蛋白密码识别蛋白，并对其中的一些蛋白进行了分子机制的研究，取得了一定的成果，已在 SCI 期刊上发表了十多篇文章，另有一些已投稿或正在准备投稿。科研经费方面已主持表观遗传

学领域 973 重大发展研究计划子课题 1 项并参与 1 项,主持国家自然科学基金重点项目及面上项目各 1 项,主持及参与上海市科委科技项目各 1 项。



钱 旻 生命科学学院副院长, 教授/博导

1991 年获华东师范大学理学博士, 2002 年晋升为教授、博士生导师。2006 年起担任生命医学系主任, 2007 年起兼任生命医学研究所副所长, 2012 年 11 月起担任生命科学学院副院长。同时任中国免疫学会理事, 上海市免疫学学会理事兼副秘书长, 美国免疫学会会员, 教育部高等学校教学指导委员会委员, 《现代免疫学》杂志编委, 《*Molecular Pharmaceutics*》、《*Acta Biochimica et Biophysica Sinica*》、《中国免疫学杂志》、《生物化学与生物物理进展》、《生命的化学》等杂志的审稿人。曾先后获得上海市优秀青年教师、上海市曙光学者、上海市育才奖、华东师范大学师德标兵等称号和奖项。主持了国家自然科学基金项目、国家高等学校骨干教师项目、上海市科委重点项目以及上海市教委曙光基金项目等 17 项, 参与了国家重大专项、“863”项目等十余项。培养博士研究生 12 名, 硕士研究生 38 名, 博士后 3 名。在 *J Immunol*、*Nucleic Acids Res*、*Mol Cancer*、*Int J Cancer*、*Mol Cancer Res* 等国内外学术刊物上发表论文 120 余篇, 主编《免疫学原理与技术》(国家“十一五”规划教材)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 5 项。

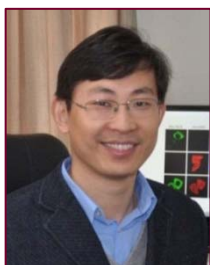


李晓涛 教授/博导

2001 年获美国德克萨斯大学生物化学与分子生物学博士学位。2005 年至 2007 年先后在美国贝勒医学院任讲师、助理教授。以独立 PI 获得过美国 NRSA、R01 等 NIH 研究项目。发表 SCI 论文 30 余篇, 被引用 1000 余次。现为华东师范大学生命科学学院特聘教授。2004 年来一直致力于 REG γ 蛋白酶体这一新型蛋白质降解通路的研究, 先后发现了 REG γ 在哺乳类细胞中的首个以及多个重要靶蛋白 (*Cell*, 2006; *Mol Cell*, 2007)。长远的研究目的是充分了解 REG γ 蛋白酶体的生理功能以及在各种疾病相关病理过程中的作用。近 5 年带领 20 人左右的团队对 REG γ 进行了系列研究, 系统研究了 REG γ 在模式动物的组织与细胞分布以及潜在功能特征(*Cell and Mol Life Sci.*, 2008; *JMCB*, 2010)。在细胞生物学和分子生物学层面展开了 REG γ 对细胞周期调控因子如 p53 的作用机制初探(*JCS*, 2010; *J Virology*, 2010)、REG γ 的蛋白质修饰与功能研究(*Cell Res*, 2011; *JBC*, 2013)以及 REG γ 与多种信号通路相关研究(*BMC Cancer*, 2012)。目前, 其课题组集中在重要器官功能/体系的研究并有了系列重要发现, 包括发现 REG γ 对神经系统、生殖系统、寿命/衰老、代谢、以及对免疫系统的影响(*PNAS*, 2013; *Cell Metabolism*, 2013; *Nature Communication*, 2013)。同时与国际国内同行展开了系列合作研究。这些工作进展使得 REG γ 蛋白酶体的研究即将成为一个令人瞩目的科学领域。

**王传贵 教授/博导**

2000 年获华中科学与技术大学生物医学工程学博士学位。先后在香港理工大学、美国 Moffitt 癌症研究所从事抗肿瘤药物和蛋白质修饰与功能研究。2005 至 2007 年任美国南佛罗里达州大学医学院 Instructor, 2007 年起任华东师范大学生命医学研究所特聘教授。2008 年入选教育部“新世纪优秀人才计划”。已在 *Cell Metabolism*, *Nature Cell Biology*, *The EMBO Journal*, *Analytical Chemistry*, *J Biol Chem* 等杂志发表论文 30 多篇, 论文被引用 1000 多次, 获得 2 项国家专利。回国后发表国外刊物研究论文 23 篇 (平均 IF 大于 5), 这些论文已被引用 200 多次, 并获得中国专利 1 项。实验室 1 名硕士研究生获得 2012 年上海市优秀毕业论文。

**王平 生命医学系主任, 教授/博导**

2002 年获中科院上海生化与细胞研究所理学博士, 2003 年至 2008 年先后在美国明尼苏达大学、康涅狄格大学健康中心及耶鲁大学药理学系做博士后研究。2008 年 7 月回国受聘于华东师范大学, 担任生命科学学院生命医学研究所教授、博士生导师。王平教授主要从事肿瘤、炎症等疾病过程中细胞信号传导的调控机制及相关疾病的研究。共发表论文 20 篇, 其中回国后以通讯作者在 *Immunity*, *Cancer Res*, *Cell Res*, *JBC*, *Biochemical J* 等杂志发表论文。其研究论文被 *Nature*, *Cell* 等引用达 500 余次。目前主持国家自然科学基金优秀青年基金 1 项, 面上项目 2 项, 教育部新世纪人才项目 1 项, 上海市教委曙光基金项目 1 项, 上海市科委科技启明星及跟踪计划等项目 1 项, 作为课题组长主持国家重大专项课题 1 项、参与 1 项“973”项目。

**王媛 教授/博导**

2002 年获美国波士顿大学分子与细胞生物学及生化学博士学位, 2002 年到 2008 年先后在美国麻省理工学院, 哈佛大学医学院及国立环境卫生研究院做博士后研究, 2009 年受聘为华东师范大学教授。王媛教授主要以胚胎干细胞及其分化体系为模型, 重点研究胚胎干细胞自我更新与人工诱导分化的分子调控机制, 在胚胎血发生及胚胎干细胞诱导造血干细胞的研究方面取得了创新性成果。在以往的研究中, 王媛教授课题组通过 *Cdx4/HoxB4* 的过表达成功高效地诱导胚胎干细胞向血细胞的定向分化, 并结合小鼠模型发现 *Cdx/Hox* 分子信息通路对血液系统在胚胎早期的发育有一定的影响, 为将来人胚胎干细胞定向诱导分化奠定了实验基础。王媛教授论文发表在 *PNAS*, *Nature* 等多种著名刊物上, 主持国家重大研究计划课题子课题 1 项, 参与 1 项, 主持自然科学基金面上项目 2 项, 上海市基础研究重点研究 1 项, 上海市浦江人才计划等基金多项。



石铁流 教授/博导

1992 年获得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)植物生理专业硕士学位, 1993 年赴美留学, 就读于 Louisville 大学, 攻读分子生物学博士学位。在读期间于 1999 年获得计算机硕士学位, 2000 年初通过答辩, 获得分子生物学专业的博士学位。2002 年 5 月回国, 加入到中科院上海生命科学研究院生物信息中心。2008 年底加入到华东师范大学, 为生命科学学院和上海市调控生物学重点实验室特聘教授。回国这些年来, 共发表了 SCI 收录的文章 40 多篇。先后特邀为 *Plant Cell*, *Plant Physiology*, *Bioinformatics*, *BMC* 系列期刊审稿。近些年来, 先后承担和参与了国家科技部 863、973 项目, 国家自然科学基金和上海市等项目 10 多个。目前参加了 2 个 973 项目, 承担 1 个国家自然科学基金项目。



赖玉平 研究员/博导

2006 年毕业于华东师范大学大学生命科学学院, 获得理学博士学位。2006.9~2010.1 在美国加州大学圣地亚哥分校(UCSD)医学院皮肤学系作博士后, 主要研究皮肤共生菌与宿主的相互关系。2010 年 1 月底, 受聘为华东师范大学“英才计划”研究员, 主要从事皮肤免疫学研究, 包括皮肤伤口感染、发炎和愈合的分子机制; 皮肤共生菌调节伤口感染发炎而使机体免疫应答达到动态平衡的调控机理; 糖尿病皮肤伤口难愈合导致皮肤溃烂以及银屑病皮肤表皮层增生的分子机制。近年来共发表论文 26 篇, 其中 SCI 论文 22 篇, 总影响因子超过 150, H-index 为 10。以通讯作者在 *Immunity*(IF=24.2)等杂志上发表论文 5 篇; 以第一作者在 *Nature Medicine* (IF=25.4)、*PNAS* (并列第一作者, IF=9.8)、*Trends in Immunology*(IF=9.5)、*Journal of Investigative Dermatology* (IF=6.3) 和 *Molecular Microbiology*(IF=4.8)等发表 SCI 论文为 8 篇。论文被 *Nature Reviews Immunology*, *Nature Reviews Microbiology* 等他人引用 612 次, 单篇被引用最高 178 次。回国工作的 3 年多内, 以通讯作者或合作作者在 *Immunity*(IF=24.2)等杂志发表 SCI 论文 8 篇; 参与编写著作 1 章; 获得教育部新世纪优秀人才支持计划项目 1 项; 国家自然科学基金优秀青年基金 1 项, 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、上海市教育委员会科研创新重点项目 1 项和强生亚太有限公司研发项目 1 项; 2011 年获得“上海市高校特聘教授(东方学者)”的荣誉称号, 2012 年入选国家万人计划“青年拔尖人才”。



程义云 研究员/博导

先后于中国科学技术大学获得学士和博士学位，随后到美国华盛顿大学从事博士后研究，2010年3月到华东师范大学生命科学学院工作，一直从事树形高分子的生物医学应用研究。已在 *Nature Materials*, *Chemical Reviews*, *J. Am. Chem. Soc.*, *Chemical Society Reviews*, *Biomaterials* 等高水平刊物发表第一、通讯作者 SCI 论文 60 多篇，影响因子总和超过 300，论文超过 10 篇（次）被选为热门论文、引用次数最多的论文、关键科学论文、封面文章等，他引 1200 多次。被国际著名出版公司 John Wiley & Sons 邀请作为主编编写英文著作 1 部 (*Dendrimer-based Drug Delivery Systems: from Theory to Practice*)，并被 *Material Views*, *ChemBioChem* 专题报告。近 3 年主持国家自然科学基金优秀青年基金，面上项目等项目 7 项。获教育部新世纪优秀人才支持计划，上海市曙光计划，以及上海市青年科技启明星计划资助，担任国际刊物 *Current Drug Discovery Technologies* 的地区编辑，多次受邀作为 *J. Am. Chem. Soc.*, *Nano Letters*, *Biomaterials* 等 80 多个国际刊物审稿人。获中国科学院院长奖，安徽省优博论文，中国科学院优博论文，全国百篇优博论文提名奖等。



江文正 教授/博导

2003 年毕业于解放军军需大学获博士学位，2003 年 9 月-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 月作为副教授引进到华东师范大学生命科学学院从事免疫学的教学和科研工作。2008 年 9 月-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 月评聘为教授。江文正教授的主要从事 NK 细胞在自身免疫性疾病中的作用及免疫调节机制的研究和 G-蛋白偶联受体 (GPCR) 对固有免疫细胞的调控及其机制的研究。已主持国家自然科学基金 2 项，中国博士后基金、上海市青年科技启明星计划项目、教育部新世纪优秀人才计划项目等课题各 1 项，先后参加包括国家 863 计划、国家自然科学基金、上海市科委重点项目等各项课题 10 余项。已在 *J Immunol*, *Antiviral Res* 等杂志发表 SCI、EI 等研究论文 80 余篇，申请国家发明专利 10 项，副主编或参编专著 5 部。上海市药学会生化药物专业委员会委员。上海市科协“科学种子计划”评审专家。获吉林省科技进步一等奖 1 项（第三完成人），华东师范大学第七届青年教师课堂教学大奖赛“特等奖”。2006 年入选上海市青年科技启明星计划，2012 年入选教育部新世纪优秀人才支持计划。



李纪文 高级工程师/硕导

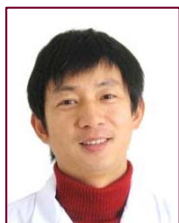
长期从事细胞核激素受体调控基因表达以及组蛋白修饰在这一过程中的作用机制，参与分离纯化共阻抑蛋白 SMRT/N-COR 复合体的工作，并证明了 SMRT/N-COR 复合体是通过 HDAC3 组蛋白去乙酰化酶来抑制

基因转录的,先后在国际核心期刊发表论文十几篇。目前的研究工作主要集中在利用雄性激素受体调控基因表达作为一个模型,研究 SUMO 修饰抑制转录的分子机制,以及雄性激素受体诱导的核小体解离的分子机制。目前研究工作由自然科学基金和 973 项目“染色质解码的基础与临床研究”子课题“组蛋白修饰在细胞核激素受体表达调控中的作用机制”支持。



杜宪兴 副教授/硕导

1992 年南开大学生物系本科毕业。1992~1996 年在中科院上海细胞生物研究所从事胚胎干细胞的生长与分化的硕士研究,1996~2003 年在 EMORY 大学医学院生物化学系从事蛋白翻译后修饰以及克隆与鉴定去甲基化酶的博士工作,2004~2011 年在其医学系消化疾病科进行基因表达调控、类泛素化以及转录因子及其辅助因子的博士后研究。2012 年加入华东师范大学生命科学学院生命医学研究所翁杰敏教授的实验室,现主要研究表观遗传和蛋白水平的调控,目前主持国家自然科学基金、上海市自然科学基金项目各 1 项。



李大力 上海市调控生物学重点实验室副主任, 副教授/硕导

2007 年获得美国德州农工大学和湖南师范大学联合培养博士学位,同年受聘于华东师范大学生命科学学院从事教学与科研工作,于 2009 年破格晋升为副教授。目前为华东师范大学转基因动物中心负责人。近年来在国际知名生物学期刊 *Nature Biotechnology*, *Nucleic Acids Research*, *Cancer Research*, *Development* 和 *Endocrinology* 等杂志上发表研究论文 30 余篇。主持国家自然科学基金 3 项,华东师范大学科研创新基金项目 1 项,同时作为学术骨干参与国家 973 项目 1 项,参与省部级课题多项。



罗 剑 副教授/硕导

美国 Texas A&M 大学健康科学中心和湖南师范大学联合培养博士。2009 年 12 月破格晋升为华东师范大学副教授。目前已在国际著名期刊 *J Natl Cancer Inst*, *Proc Natl Acad Sci*, *Development* 等杂志上发表论文 40 余篇。主持国家自然科学基金 3 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 1 项,上海市科委课题 5 项。申请国内外专利 11 项。参编国内外书籍 4 本,为 *Mol Oncol*, *Curr Mol Med*, *Tumor Biol*, *Eur J Nutr*, *BMC Cancer*, *J Agric Food Chem* 等国际 SCI 杂志特约审稿人,国家自然科学基金医学部函评评委。



逢秀凤 副研究员/硕导

2009 年获得美国德州农工大学和华东师范大学联合培养博士学位,同年受聘于华东师范大学生命科学学院从事教学与科研工作;2012 年破格晋升为副研究员。近年来在国际知名生物学和药学 SCI 期刊 (IF>5) *Cancer*

Research, Molecular Cancer Therapeutics, Current Molecular Medicine 上发表科研论文 20 余篇, 其中以第一作者或通讯作者发表论文 12 篇。目前担任 *Mol Cancer Ther, Curr Mol Med, Plos One, Apoptosis, Biofactors* 等国际 SCI 杂志审稿人。主持国家自然科学基金 1 项, 上海市“晨光计划”项目 1 项, 华东师范大学科研创新基金项目 1 项, 企业课题 1 项, 同时作为学术骨干参与国家 973 项目 1 项, 国家自然科学基金 1 项和上海市自然科学基金 1 项。



易正芳 副研究员/硕导

2007 年获得美国德州农工大学和华东师范大学联合培养博士学位, 同年受聘于华东师范大学生命科学学院从事教学与科研工作; 2010 年破格晋升为副教授、硕士生导师。近年来在 *Cancer Research, Angiogenesis, Br. J. Pharm. Carcinogenesis* 等国际知名 SCI 期刊发表科研论文 30 余篇, 平均影响因子大于 5。申请发明专利 17 项, 授权 2 项。目前主持国家自然科学基金面上项目 3 项, 国家重大科学研究计划项目子课题 1 项, 上海市教委科研创新重点项目 1 项; 作为学术骨干参与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, 2010 年起被邀请为国家自然科学基金委医学部函评专家。



陈益华 副教授/硕导

2006 年获中国科学院上海药物研究所药物化学博士学位, 2006~2009 年在美国伊利诺伊大学芝加哥校区药学院进行博士后研究。主要从事小分子活性化合物的设计、合成及结构优化等研究工作。其中所获的先导化合物 CH95 可作为 Caspases 非肽类抑制剂研究的工具化合物之一, 目前已商品化。2009 年作为副教授受聘于华东师范大学生命科学学院, 主要从事抗肿瘤和抗糖尿病药物的研发工作。近年来已发表 SCI 论文 15 篇、申请发明专利 8 项, 美国授权专利 1 项。主持国家自然科学基金 1 项, 华东师范大学科研创新基金 1 项, 作为学术骨干参与国家重大科学研究计划 1 项。



王 昕 副教授/硕导

香港中文大学药理学博士, 美国德克萨斯州大学医学院博士后, 2011 年作为副教授引进到华东师大生命医学所团队, 开展新药药物代谢和药动学研究。近年来在国内外核心刊物及各类学术会议上发表学术论文 30 余篇, SCI 收录 24 篇(第一作者 14 篇, 通讯作者 7 篇), 参编学术专著四部。在植物药理和毒理, 植物医学以及临床药动学领域, 取得了国际同行的认可, 目前是多个国际 SCI 学术期刊的特约审稿人, 包括 *Gene, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, Journal of Pharmacy and Pharmacology, European Journal of Histochemistry, Fitoterapia* 等。目前主持国家自然科学基金、上海市自然科学基金各一项, 参与上海市科委

基金多项。



陈华青 高级工程师/硕导

伦敦大学 King' s College London 博士，曾任上海实业科华生物技术有限公司研发部主任。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。从事免疫学和代谢方面研究。在国内外杂志上发表论文二十篇，编委或参编专著两部。为《现代免疫学》、《生命的化学》、*International Journal of Experimental Pathology* 等杂志的特约审稿人。目前主持国家自然科学基金 1 项，上海市自然科学基金 1 项，另参与 973 项目 1 项，上海市科委科研计划项目 2 项。



马雪云 高级工程师/硕导

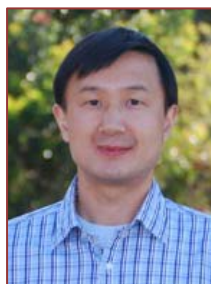
1995 年获得山东农业大学动物营养学硕士学位，同年被分配到山东省枣庄市畜牧局工作，2001 年调入山东省枣庄学院承担教学科研工作，2006 年获得山东农业大学预防兽医学博士学位。2010 年被华东师范大学聘任为高级工程师加入生命医学研究所团队，主持实验动物中心的工作，为研究所内各个科研分组提供实验动物及动物实验技术支持，同时负责小动物的保种、育种、繁殖、净化、转基因和基因敲除的技术服务工作。参与国家 973 项目 1 项，国家自然科学基金 1 项。



杜冰 副教授/硕导

2006 年获得华东师范大学生物化学与分子生物学专业博士学位，同年受聘于华东师范大学生命科学学院从事免疫学相关的教学与科研工作，2007 年到 2009 年期间在德州农工大学从事访问交流，2010 年晋升为副教授。近三年来在国际知名免疫学和药学 SCI 期刊上发表科研论文 20 余篇，其中以第一作者或通讯作者身份在 *Journal of Immunology*, *Cancer Letters*, *Plos One* 等期刊发表科研论文 9 篇，并担任国内外多种核心期刊及 SCI 杂志的审稿人。主持国家自然科学基金 2 项，上海市科委基础研究重点项目 1 项，上海市“晨光计划”项目 1 项，华东师范大学科研创新基金项目 2 项，作为学术骨干参与国家 973 项目 1 项。

2013 年人才引进:



廖鲁剑 教授/博导

2002 年 12 月获得美国 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 的职位任职于 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 月受聘于华东师范大学生命医学研究所担任生物医学教授、博士生导师, 并组建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 *JBC*, *J Proteome Res*, *PNAS* 和 *Nature Methods* 上。在 SCI 影响因子>5 的各类专业期刊上发表第一或共同第一作者研究论文共 10 篇, 应邀综述 1 篇。截止 2012 年, 过去 5 年发表文章被引用 471 次。在合作研究方面, 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。



章涵堃 副研究员/硕导

2009 年于中国科学院上海药物研究所毕业获得博士学位, 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.* 等杂志上发表科研论文 10 余篇, 其中以第一作者发表论文 6 篇, 并申请两项国际专利获得授权。目前为 *J. Med. Chem.* 杂志受邀审稿人。研究方向: 以 G 蛋白偶联受体为靶标, 发现、设计并合成一系列的小分子化合物用于治疗心血管疾病、癌症、糖尿病等相关疾病; 以传统中草药中的活性成分为先导化合物, 设计并合成新颖的衍生物用于治疗肿瘤和糖尿病等重大疾病。



李鹏 讲师

2013 年毕业于华东师范大学生物信息学博士, 参与 973、国家自然科学基金、中国人类蛋白质计划及美国 FDA 合作项目等多项研究工作, 发表多篇高水平研究论文。其核心研究成果模式生物拟南芥蛋白质在线综合分析平台-ATPID 得到全世界广大研究人员的充分认可, 获得 Faculty of 1000 - Biology 6 分的综合评价得分, 并被注释为前瞻性研究工作, 文章引用次数 90 次以上。目前参与中国军事医学科学院主持的中国人类蛋白质研究计划, 负责高性能蛋白质组学在线分析平台的设计和研发工作。研究方向: 人类蛋白质组学; 信息学云计算平台开发; 大分子生物网络分析及应用。

✚ 技术员及办公室人员:

| 序号 | 姓名 | 性别 | 毕业院校 | 学位 | 入职时间 |
|----|-----|----|----------|----|--------|
| 1 | 侯理理 | 女 | 复旦大学医学院 | 硕士 | 2007 年 |
| 2 | 刘碧胜 | 男 | 湖南师范大学 | 硕士 | 2007 年 |
| 3 | 贺 贝 | 女 | 湖南师范大学 | 硕士 | 2007 年 |
| 4 | 刘梅珍 | 女 | 中国农业大学 | 硕士 | 2007 年 |
| 5 | 周于娟 | 女 | 上海电视大学 | 本科 | 2007 年 |
| 6 | 赵志军 | 男 | 上海电视大学 | 大专 | 2007 年 |
| 7 | 刘兰德 | 女 | 深圳大学 | 硕士 | 2008 年 |
| 8 | 韩 姬 | 女 | 复旦大学 | 硕士 | 2008 年 |
| 9 | 彭杨锐 | 女 | 南昌大学 | 本科 | 2009 年 |
| 10 | 潘渭涓 | 女 | 扬州大学 | 硕士 | 2009 年 |
| 11 | 郝金玉 | 女 | 复旦大学医学院 | 硕士 | 2009 年 |
| 12 | 何元元 | 女 | 常德师范学院 | 本科 | 2010 年 |
| 13 | 刘冬梅 | 女 | 东北林业大学 | 本科 | 2010 年 |
| 14 | 刘 杰 | 男 | 上海师范大学 | 本科 | 2011 年 |
| 15 | 汪 亮 | 男 | 上海电视大学 | 大专 | 2011 年 |
| 16 | 赵 娟 | 女 | 南京师范大学 | 硕士 | 2012 年 |
| 17 | 李 宁 | 男 | 东北农业大学 | 硕士 | 2012 年 |
| 18 | 肖玉芳 | 女 | 兰州大学 | 硕士 | 2012 年 |
| 19 | 李咏梅 | 女 | 上海中医药大学 | 硕士 | 2012 年 |
| 20 | 杜志锋 | 男 | 山东枣庄学院 | 本科 | 2012 年 |
| 21 | 李玉宏 | 女 | 上海海洋大学 | 硕士 | 2013 年 |
| 22 | 黄焱明 | 男 | 东海学院 | 大专 | 2013 年 |
| 23 | 屠珏翔 | 男 | 华东师范大学 | 本科 | 2013 年 |
| 24 | 郑朝亚 | 女 | 荷兰瓦格宁根大学 | 硕士 | 2013 年 |

研究生培养:

| | | |
|------------------|---------------------------|---|
| 已毕业 研究生 名单 | 博士研究生 (52 人) | 李成海, 余伟师, 刘 坚, 刘 宁, 李 静, 丛 蓉, 刘晓丽, 董艳敏, 韩红辉, 房元章, 王 卓, 刘 江, 崔恒祥, 袁曾津, 王 瑞, 王 乾, 张晓丽, 李珍惜, 刘 爽, 王 莹, 赵登攀, 钱 玉, 陈 静, 关 心, 吴 孟, 时 光, 赵 琛, 廖 鹏, 李菁菁, 张楫钦, 李丕顺, 张 慧, 董淑娴, 李 鹏, 李冬青, Ali Amjad, 李 磊, 王 露, 贾园荟, 齐善康, 高芹芹, 高 跃, 潘鸿捷, 李 慧, 胡 晨, 赖 力, 郑春兵, 李双喜, 金蓉蓉, 刘仕杰, 孙锦霞, 晁瑞华 |
| | 硕士研究生 (129 人) | 翟春燕, 汪 秀, 张 京, 卢彬彬, 王 娟, 赵燕燕, 张 薇, 李 杨, 何 冰, 王立山, 徐 峰, 臧卫东, 王珊珊, 杨 泽, 王 睿, 童 智, 翁宇静, 周 萍, 吴 燕, 何 静, 王广强, 曾 珏, 戚隽毅, 宋雅娟, 贺利军, 潘新华, 姜 丽, 吴媛媛, 董安亮, 张 丽, 赵去非, 常 畅, 王军伟, 熊元元, 吴方淳, 朱瑞娟, 聂成龙, 方晶晶, 高晓静, 吕 雅, 沈 佳, 王 婷, 徐晓红, 邹秀群, 刘金玲, 肖 宁, 郑东燕, 朱小舟, 吴 静, 刘 霞, 李贻娟, 吴 限, 翟 东, 林 磊, 吴友根, 荆 吉, 喻文杰, 郁林羲, 郑 聪, 史佳卉, 刘 蓓, 马 钰, 吴 婧, 崔 楠, 占德国, 褚明月, 郭琳洁, 杨园园, 周星莉, 王 岩, 高 璇, 江 玲, 贾美文, 马歆玮, 何 永, 刘 惠, 邱肖杰, 李 江, 尹康平, 沈明玥, 曹 杨, 王 妍, 刘西强, 汤男男, 宋慧丽, 马丽娟, 张俊英, 李 茜, 赵 茜, 程诗萌, 魏海滨, 周 莉, 周青霞, 左 娣, 屈国君, 李瑞梅, 黄 鹂, 林庆翔, 李 珍, 白 杨, 李国亮, 张 勇, 于 素, 张 凯, 王英聪, 唐 慧, 丁姗姗, 胡鹏展, 方 钊, 涂海波, 薛瑞超, 刘艳丽, 申中超, 王璐阳, 赵 娣, 邓华云, 刘连喜, 雷 虎, 李之珩, 赵 晨, 马 琳, 肖文贞, 郑 怡, 胡伟伟, 周 灿, 李 兵, 王鹏翔, 褚 敏, 张艳阳 |
| 在读 研究生 名单 | 2009 级 博士研究生 (6 人) | 刘俊晨, 唐小龙, 吕映晴, 王 阳, 胡美纯, 陈云飞 |
| | 2010 级 博士研究生 (7 人) | 邱中伟, 代付军, 王立人, 崔 健, 吕 琦, 王伟超, 高 娜 |
| | 2011 级 博士研究生 (18 人) | 计 磊, 张静静, 赵云程, 方 兰, 王荔娜, 陈佩林, 何云东, 杨飞飞, 王洁琼, 张 隆, 陈 庚, 单佩佩, 范广建, 孙莲慧, 姜 丛, 蒋子威, 李金鞠, 王 辉 |
| | 2011 级 硕士研究生 (49 人) | 李 波, 唐 超, 王 欢, 王利波, 王渭仓, 谢易帆, 余春雷, 张 桥, 陈太琪, 陈兆华, 高文珂, 李 凯, 芦 鹏, 向 东, 童为光, 吴海刚, 赵 超, 陈吉伟, 陈 龙, 屈雄飞, 杨健民, 高文琪, 李 进, 李玉冰, 彭 瑾, 李文果, 檀 硕, 杨 琳, 姚良芳, 张 玲, 陈明慧, 仇小莹, 邓 琦, 郭 睿, 李文俊, 李 霞, 刘 方, 刘晋琴, 刘永瑞, 秦 敏, 孙 敏, 王蓓蓓, |

| | | |
|--|---------------------------|---|
| | | 王 雪, 翟一淼, 张 靖, 史彩萍, 周培颖, 王 玥, 张 甜 |
| | 2012 级博士 研究生 (20 人) | 张 涛, 李静婕, 关玉婷, 杨正峰, 潘晶晶, 张 桥, 魏 洁, 邵乃敏, 王 非, 李长伟, 全艳春, 许金金, 李 亮, 赵丽华, 吴楠楠, 施珏平, 仇小莹, 高舒曼, 关文月, 魏 伟 |
| | 2012 级硕士 研究生 (50 人) | 常 虹, 陈国良, 陈宇庭, 程大龙, 程晓牧, 丛晓楠, 丁同贵, 冯春蕾, 高 晓, 高晓广, 贾坤航, 景甜甜, 孔睿佼, 李 晴, 林宏宇, 刘崇懿, 刘科伟, 刘 宁, 刘媛琪, 吕 方, 马潇彬, 饶明锦, 邵艳姣, 师凯旋, 孙文社, 覃莉雯, 汤 玉, 王 欢, 王路凡, 王明嵩, 王瑞萍, 王彤彤, 王仡桐, 魏婷婷, 夏晓丽, 谢蔓璐, 徐亮亮, 闫 艳, 杨 洋, 翟万里, 张光旭, 张娇娇, 张现营, 张晓红, 张新艳, 曹瑞芳, 杜 宇, 杨 娟, 张冠廷, 张 立 |
| | 2013 级博士 研究生 (30 人) | 刘红梅, 王铭明, 王辛宇, 李红泉, 王青伟, 周 磊, 郭佳维, 贺 源, 胡克文, 谭炳合, 岳智颖, 郑燕森, 魏改改, 彭世鸿, 赵俸涌, 冯晋文, 吉翔骏, 汪 浩, 王 振, 邓 露, 金佳丽, 栾 毅, 王欣波, 李水平, 王 帅, 丁广进, 李佳伦, 刘晓光, 王志强, 于 方 |
| | 2013 级硕士 研究生 (73 人) | 陈 蕾, 黄洪军, 李 玉, 赵琳琳, 牛婷婷, 廖光红, 龚雪萍, 陈 伟, 王俊鹏, 孙 云, 马 庆, 任小林, 李晓龙, 刘 昊, 蒋蓓尔, 周文波, 李云齐, 张成飞, 魏颖蕾, 秦居亮, 张晓雨, 殷诚聪, 张 姜, 李贞龙, 马国力, 孙 哲, 黄锦平, 张 攀, 王振华, 马晓晶, 鲁纪龙, 何炳蔚, 周正杰, 王长平, 吕 佳, 杨一清, 赵永亮, 陈 昂, 张远金, 覃 璇, 鲁 健, 陈方锐, 卓林钢, 吴莉娟, 乐雪雯, 黄园勇, 韩蒙蒙, 翟云浩, 张会芳, 尤 佳, 陈若愚, 金雪玲, 李文鹏, 姜兴武, 于薇薇, 吕 静, 童 璐, 戴 洁, 张 坤, 王天镇, 宣 杨, 李 科, 冯程程, 侯 超, 汪婷婷, 朱盈盈, 张 坤, 李灵芸, 顾晓阳, 黄安玲, 邵 婷, 唐文舒, 王金花 |



平台 建设





平台建设情况

上海市细胞信号网络研究技术平台

一、平台简介

细胞信号网络研究技术平台依托上海市调控生物学重点实验室,为上海市科委公共研发服务平台专业技术平台,拥有约 5000 平方米的一流实验室及众多大型和精密仪器。平台主任:刘明耀教授;平台下设办公室,负责日常管理和协调。

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

在通过细胞信号网络公共数据库对外实行科学数据和资源条件共享的基础上,平台还对外提供信号转导研究相关的细胞模型、动物模型、各类文库及其他资源的服务,包括提供技术服务、科研合作和专业技术培训。用户范围涉及高校、研究所、企业,服务内容包括药理研究、抗原抗体制备、文库筛选、仪器共享、基础科研合作和各类学生科研课题等。

平台的众多大型和精密仪器一直有专人负责,使用效率很高。本年度仪器平台除满足重点实验室各课题组 200 多名研究生的各类实验需要之外,还为生科院以及校内校外众多科研单位完成了各项样品检测服务,充分发挥了仪器的使用效率,有效实现共享服务。仪器平台周于娟、刘杰老师分别荣获 2013 年度校实验室大型科学仪器管理工作先进个人及共享服务先进个人奖,上海市调控生物学重点实验室荣获实验室工作先进集体奖。这是我们平台连续第二年大获丰收。

二、服务资源

(1) 建立了符合《上海研发公共服务平台技术规范》的网络服务平台(<http://life.ecnu.edu.cn/sites/pt/>),能提供网上合同洽谈,并建立了网上咨询功能,有及时更新的平台概况、平台新闻、技术平台和服务项目、资源信息、学术活动等栏目,提供了具体的细胞库、PCR array、microRNA 和转录因子文库数据,还有主要仪器设备等内容。

(2) 主要共享技术平台和资源

- 1) 血管新生研究技术平台
- 2) 单抗和多抗技术平台

- 3) 细胞保藏和分析中心
- 4) 基因敲除和转基因技术中心
- 5) 显微成像中心
- 6) 流式细胞分析技术平台
- 7) 病毒技术平台
- 8) 干细胞研究技术平台
- 9) 生物信息学中心

附：基因敲除与转基因小鼠平台简介

在基因组学时代，生物研究迫切需要有效的手段来对基因的功能进行分析，因此通过基因工程化修饰而获得的实验动物模型成为破译人类基因组功能和治疗人类疾病的有力工具，也成为医学和生命科学研究的重要技术平台。由于小鼠从解剖学形态以及生理学稳态、生殖和疾病发生机制均与人类有着很高的相似性，具有遗传学可操作性。相比而言，由于内在遗传原因，大鼠在生理学，药理学，毒理学，营养学，行为学，免疫学以及肿瘤学领域等方面与人类更为接近，所以我们以小鼠、大鼠作为实验动物模型创建基因敲除与转基因平台。



1、基因敲除与转基因技术平台人员配置情况

负责人：李大力（副教授）

技术员：刘梅珍、李咏梅、肖玉芳、李玉宏

博士生：邱中伟、关玉婷、王立人

硕士生：邵艳姣、陈宇庭、李亮

2、TALEN 基因敲除技术简介

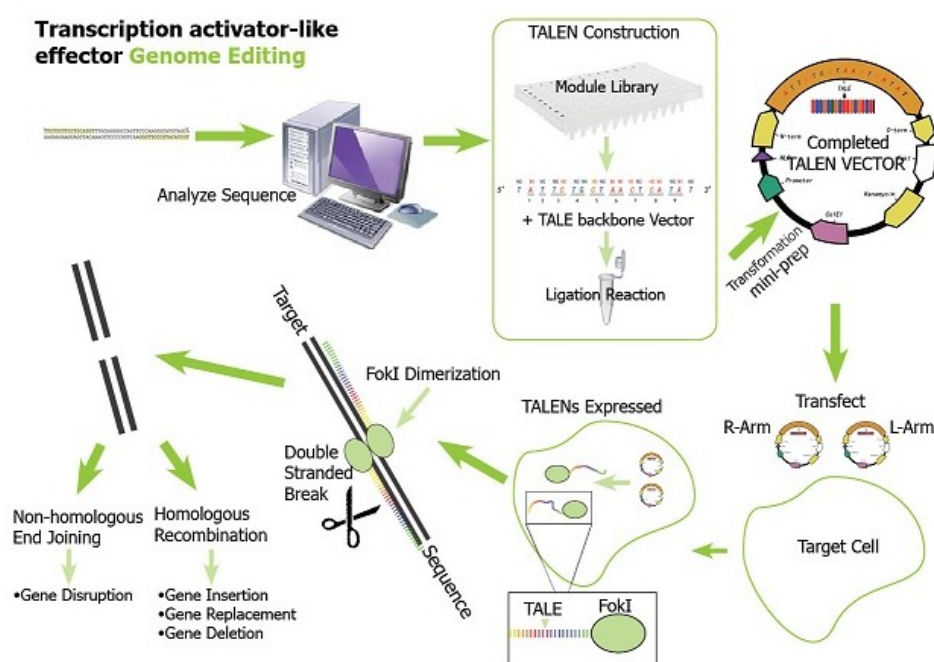
TALEN (transcription activator-like (TAL) effector nucleases) 靶向基因敲除技术是一种崭新的分子生物学工具。研究发现，植物细菌 *Xanthomonas sp.* 的 TAL 蛋白的核酸结合域的氨基酸序列与其靶位点的核酸序列有恒定的对应关系。利用 TAL 的序列模块，可组装识别任意 DNA 序列的模块化蛋白和重组核酸酶，在特定位点打断目的基因 DNA 序列，进而在该位点进行 DNA 操作，如 Knock-out、Knock-in 或点突变。该技术将靶向特定 DNA 序列的 TAL effectors 与 FokI 核酸酶组成融合蛋白；一对人工设计的，识别特定的 DNA 序列的 TALEN 与目标 DNA 序列（通常为相邻两段各 15-20bp，间隔 15-20bp）结合之后，它们的 FokI 核酸内切酶将形成二聚体，从而切割 DNA 双链，形成双链断裂 (double strand break, DSB)。该损伤主要通过易错性的非同源末端连接 (Non-homologous end joining, NHEJ) 以及高保真性的同源重组 (homologous recombination, HR) 进行修复。其中非同源末端连接通过造成目的基因的移码，可被用来对目的基因进行基因敲除。该技术克服了 ZFN 方法不

能识别任意目标基因序列，以及识别序列经常受上下游序列影响等问题，从而使基因敲除变得更加简单方便。目前已成功的应用到细胞、酵母、植物、斑马鱼、小鼠、大鼠等模式生物中，大大缩减项目的研究周期。

TALEN 的技术特点

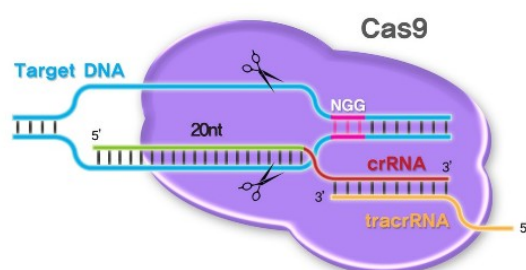
- (1) 无基因序列、细胞、物种限制，几乎可敲除任意基因。
- (2) 实验设计简单准确、实验周期短、成本低。
- (3) 毒性低、脱靶情况少；成功率几乎可达 100%。
- (4) TAL 的核酸识别单元与 A、G、C、T 有恒定的对应关系。
- (5) 可识别任意目标基因序列，且不受上下游序列影响，具有 ZFN 相等或更好的活性。

TALEN 技术路线



3、CRISPR/Cas 基因敲除技术简介

Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats (CRISPR) 是细菌和古细菌为应对病毒和质粒不断攻击而演化来的获得性免疫防御机制，其中 II 型 CRISPR/Cas 免疫系统依赖 Cas9 内切酶家族靶向和剪切外源 DNA。Clustered regularly interspaced short palindromic repeats (CRISPR) 系统分为 I, II, III 型三个家族，其中 II 型系统仅需要 Cas9 蛋白即可在反式编码小 RNA (trans-encoded small RNA, tracrRNA) 的协助下将 pre-crRNA 加工成与 tracrRNA 结合的成熟 crRNA，因而获得诸多科研工作者的关注和研究。人们通过人工构建模拟 crRNA: tracrRNA 复合体的单链嵌合体引导 RNA (guide RNA)，即可有效的介导 Cas9 蛋白对靶点的识别和切割，从而为在目标物种中利用 CRISPR 系统对目标 DNA 进行修饰提供了广阔的前景。



CRISPR/Cas 系统示意图

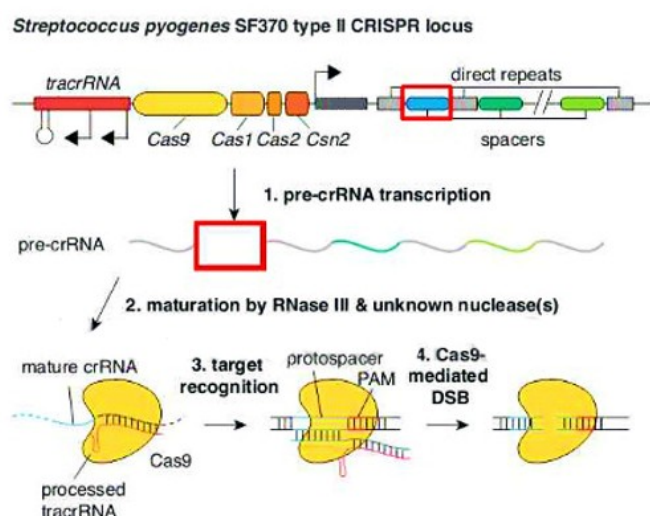
研究表明, CRISPR/Cas9 系统能够对小鼠和人类基因组特定基因位点进行精确编辑, 其中包括诱导多能干细胞 iPS 等, 不仅如此, CRISPR/Cas 系统还可以同时针对同一细胞(ES)中的多个位点实现多靶点同时酶切, 人们运用该技术成功获得斑马鱼等模式动物基因敲除模型, 使得多个基因敲除、敲入成为可能。

在目标基因组序列中确定适合被人工改造的 CRISPR-Cas 系统所靶向的靶序列; 构建能够识别并引导 CAS 蛋白至目标基因靶序列的引导 RNA 核酸序列; 将所述引导 RNA 核酸序列与 CAS 蛋白编码核酸序列导入胚胎细胞内; 所获得的胚胎细胞用于体外培养或直接植入母鼠, 表达引导 RNA 与 CAS 蛋白并切割目标基因组, 从而筛选目标基因突变的 Founder。

CRISPR/Cas 基因敲除技术特点

- (1) 靶向精确性更高。RNA 靶向序列和基因组序列必须完全匹配, 才能实现 Cas9 对 DNA 进行剪切。
- (2) 可实现对靶基因多个位点同时敲除。
- (3) 实验周期短, 最快仅需 2 个月, 节省大量时间和成本。
- (4) 无物种限制。

CRISPR/Cas 技术流程

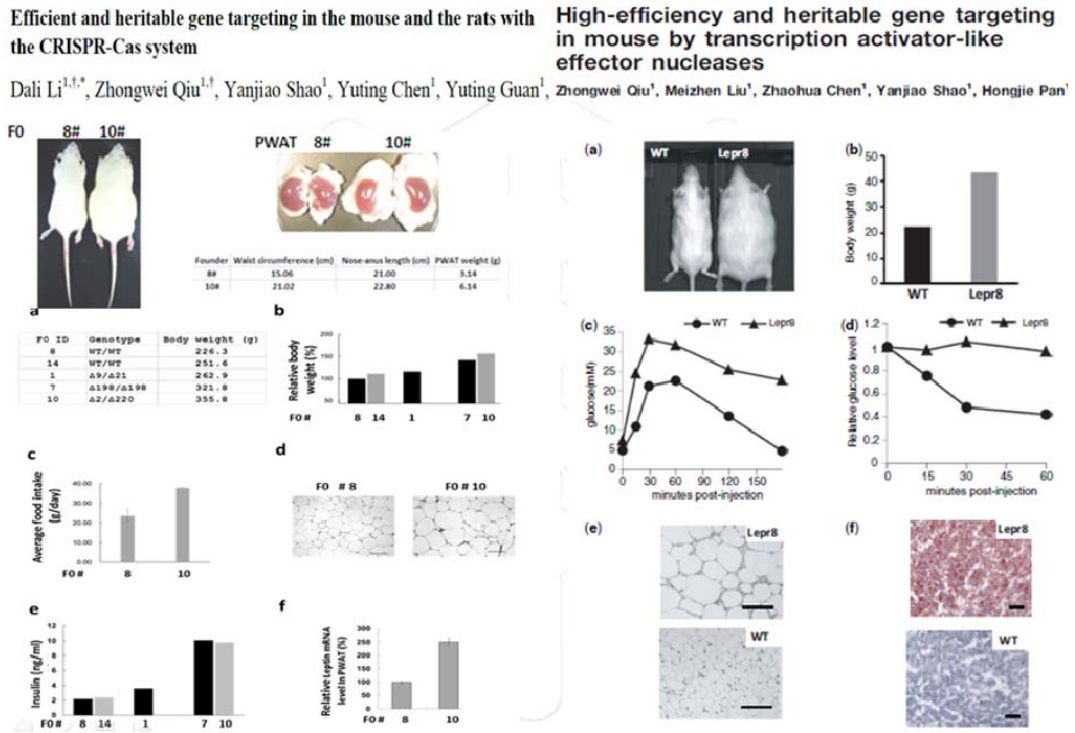


4、可进行的实验项目

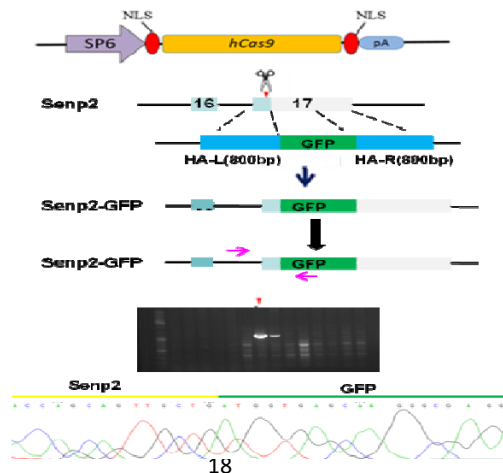
- (1) DNA 显微注射：通过 DNA 显微注射可以构建外源片段定点插入型转基因小鼠、大鼠。
- (2) ES 细胞显微注射：通过将胚胎干细胞注入囊胚的方法来构建杂合小鼠。
- (3) 模型小鼠生物净化：通过胚胎移植的方式把清洁级小鼠净化为 SPF 级别的小鼠。
- (4) mRNA 注射：利用 TALENs、CRISPR-cas 技术，注射修饰的 mRNA 获取敲除小鼠、大鼠。
- (5) 点突变：利用 TALENs、CRISPR-cas 技术，制作定点突变的小鼠或大鼠动物模型，模拟人类疾病发生。
- (6) 条件敲除大鼠、小鼠动物模型。
- (7) 基因敲入大、小鼠动物模型。

5、实验成果

A、基因敲除小鼠、大鼠

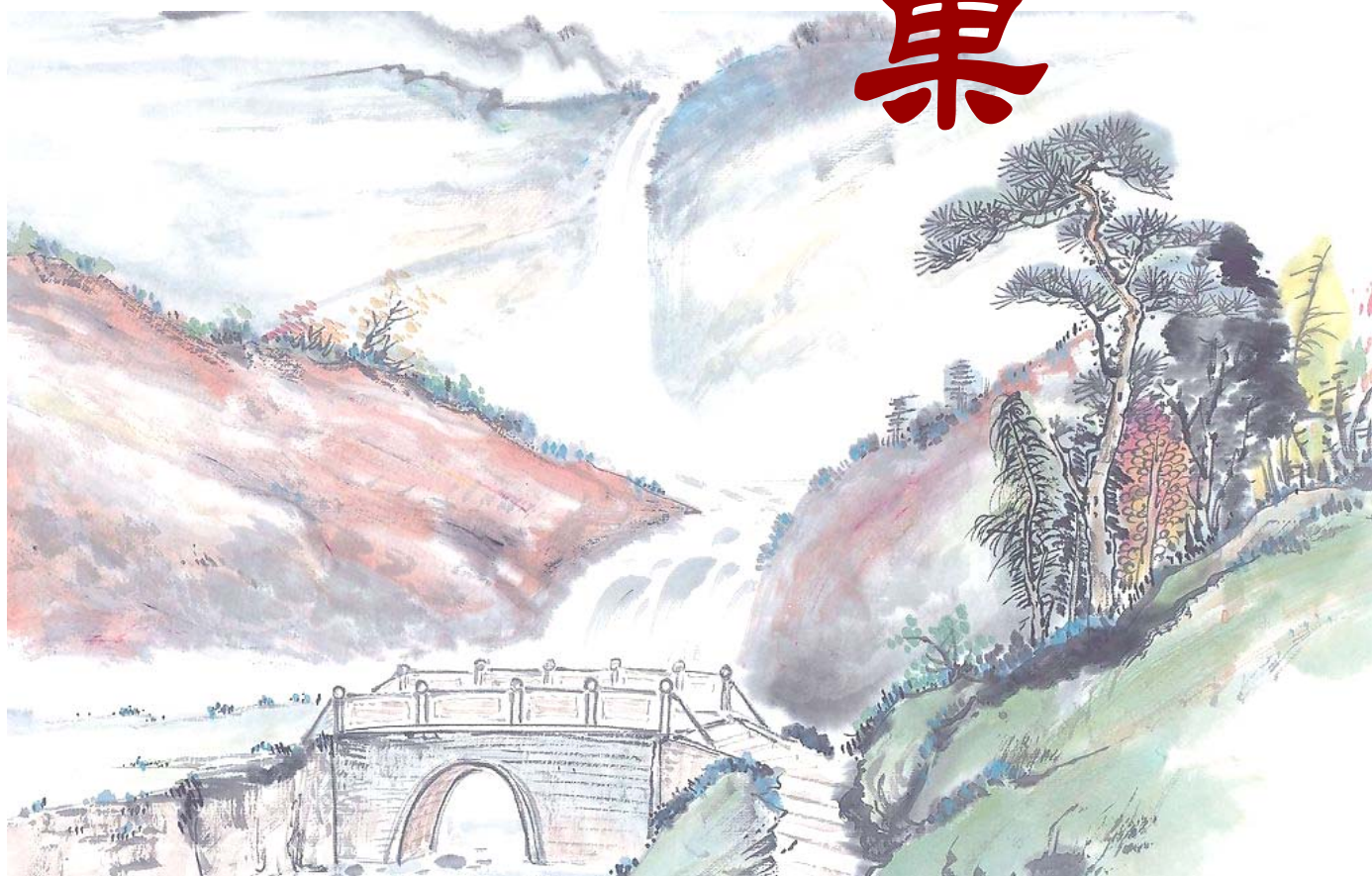


B、转基因小鼠、大鼠





科研成果





2013 年研究成果

2013 年发表论文

1. **Li D***, Qiu Z, Shao Y, Chen Y, Guan Y, Liu M, Li Y, Gao N, Wang L, Lu X, Zhao Y and **Liu M***. Heritable gene targeting in the mouse and rat using a CRISPR-Cas system. *Nature Biotechnology*. 2013;31:681-3.(IF=32.438)
2. Dong S, Jia C, Zhang S, Fan G, Li Y, Shan P, Sun L, Xiao W, Li L, Zheng Y, Liu J, Wei H, Hu C, Zhang W, Chin YE, Zhai Q, Li Q, Liu J, Jia F, Mo Q, Edwards DP, Huang S, Chan L, O'Malley BW, Li X, **Wang C***. The REG gamma Proteasome Regulates Hepatic Lipid Metabolism through Inhibition of Autophagy. *Cell Metabolism*. 2013;18:380-91.(IF=14.619)
3. Fang Y, Chen Y, Yu L, Zheng C, Qi Y, Li Z, Yang Z, Zhang Y, Shi T, Luo J, **Liu M***. Inhibition of Breast Cancer Metastases by a Novel Inhibitor of TGF beta Receptor 1. *Jnci-Journal of the National Cancer Institute*. 2013;105:47-58.(IF=14.336)
4. Wang X, Cai X, Hu J, Shao N, Wang F, Zhang Q, Xiao J, **Cheng Y***. Glutathione-Triggered "Off-On" Release of Anticancer Drugs from Dendrimer-Encapsulated Gold Nanoparticles. *Journal of the American Chemical Society*. 2013;135:9805-9810.(IF=10.677)
5. Wang R, Wang Y, Liu N, Ren C, Jiang C, Zhang K, Yu S, Chen Y, Tang H, Deng Q, Fu C, Wang Y, Li R, Liu M, Pan W, **Wang P***. FBW7 regulates endothelial functions by targeting KLF2 for ubiquitination and degradation. *Cell Research*. 2013;23:803-19.(IF=10.526)
6. Zhang Q, Qi S, Xu M, Yu L, Tao Y, Deng Z, Wu W, Li J, Chen Z, **Wong J***. Structure-function analysis reveals a novel mechanism for regulation of histone demethylase LSD2/AOF1/KDM1b. *Cell Research*. 2013;23:225-41.(IF=10.526)
7. Ali A, Wang Z, Fu J, Ji L, Liu J, Li L, Wang H, Chen J, Caulin C, Myers JN, Zhang P, Xiao J, Zhang B, **Li X***. Differential regulation of the REG gamma-proteasome pathway by p53/TGF-beta signalling and mutant p53 in cancer cells. *Nature Communications*. 2013;4.(IF=10.015)
8. Liu X, Gao Q, Li P, Zhao Q, Zhang J, Li J, Koseki H, **Wong J***. UHRF1 targets DNMT1 for DNA methylation through cooperative binding of hemi-methylated DNA and methylated H3K9. *Nature Communications*. 2013;4.(IF=10.015)
9. Wang M, Liu H, Li L, **Cheng Y***. Fluorinated Dendrimer Achieves Excellent Gene Transfection Efficiency at Extremely Low Nitrogen to Phosphorus Ratios. *Nature Communications*, 2013, NCOMMS-13-06700B, in press. (IF=10.015)
10. Li L, Zhao D, Wei H, Yao L, Dang Y, Amjad A, Xu J, Liu J, Guo L, Li D, Li Z, Zuo D, Zhang Y, Liu J, Huang S, Jia C, Wang L, Wang Y, Xie Y, Luo J, Zhang B, Luo H, Donehower LA, Moses RE, Xiao J, O'Malley BW, **Li X***. REG gamma deficiency promotes premature aging via the casein kinase 1 pathway. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2013;110:11005-10.(IF=9.737)
11. Tang X, Jin R, Qu G, Wang X, Li Z, Yuan Z, Zhao C, Siwko S, Shi T, Wang P, Xiao J, **Liu M***, **Luo J***. GPR116, an Adhesion G-Protein-Coupled Receptor, Promotes Breast Cancer Metastasis via the Gαq-p63RhoGEF-Rho GTPase Pathway. *Cancer Research*. 2013;73:6206-18.(IF=8.65)

12. Li R, Wei J, Jiang C, Liu D, Deng L, Zhang K, **Wang P***. Akt SUMOylation Regulates Cell Proliferation and Tumorigenesis. *Cancer Research*. 2013;73:5742-53.(IF=8.65)
13. Qiu Z, Liu M, Chen Z, Shao Y, Pan H, Wei G, Yu C, Zhang L, Li X, Wang P, Fan H, Du B, Liu B, **Liu M*** and **Li D***. High-efficiency and heritable gene targeting in mouse by transcription activator-like effector nucleases. *Nucleic Acids Research*. 2013;41.(IF=8.278)
14. Xue R, Fang Z, Zhang M, Yi Z, Wen C, **Shi T***. TCMID: traditional Chinese medicine integrative database for herb molecular mechanism analysis. *Nucleic Acids Research*. 2013;41:D1089-D95.(IF=8.278)
15. Cong R, Sadhan Das, Julien Douet, **Wong J***, Marcus Buschbeck, Fabien Mongelard and Philippe Bouvet. 2013. macroH2A1 represses rDNA transcription. *Nucleic Acids Res* [Epub ahead of print] (IF=8.278)
16. Liu J, Cheng X, Zhang Y, Li S, Cui H, Zhang L, Shi R, Zhao Z, He C, **Wang C**, Zhao H, Zhang C, Fisk HA, Guadagno T, Cui Y. Phosphorylation of Mps1 by BRAF(V600E) prevents Mps1 degradation and contributes to chromosome instability in melanoma. *Oncogene*. 2013 Feb 7;32(6):713-23.(IF=7.357)
17. Liao P, Wang W, Shen M, Pan W, Zhang K, Wang R, Chen T, Chen Y, Chen H, **Wang P***. A Positive feedback loop between EBP2 and c-Myc regulates rDNA transcription, cell proliferation, and tumorigenesis. *Cell Death & Disease*. 2013; accepted. (IF=6.044)
18. Wang Y, Dong J, Li D, Lai L, Siwko S, Li Y, **Liu M***. Lgr4 Regulates Mammary Gland Development and Stem Cell Activity Through the Pluripotency Transcription Factor Sox2. *Stem Cells*. 2013;31:1921-31.(IF=7.701)
19. Wu W, Zhu Y, Ma Z, Sun Y, Quan Q, Li P, Hu P, **Shi T**, Lo C, Chu I, Huang J. Proteomic Evidence for Genetic Epistasis: ClpR4 Mutation Switches Leaf Variegation to Virescence in Arabidopsis. *Plant J*. 2013; 76(6):943-956. (IF=6.582)
20. Li L, Gao N, Zhao Y, Li X, Lu Y, **Liu M***, **Li D***. Lgr4-mediated Wnt/beta-catenin signaling in peritubular myoid cells is essential for spermatogenesis. *Development*. 2013;140:1751-61.(IF=6.208)
21. Wang X, Shao N, Zhang Q, **Cheng Y***. Mitochondrial Targeting Dendrimer Allows Efficient and Safe Gene Delivery, *J. Mater. Chem. B*. 2013, in press. (Featured Article in 2014 Emerging Investigators Themed Issue) (IF=6.101)
22. Hu P, Shen Z, Tu H, Zhang L, **Shi T*** Integrating multiple resources to identify specific transcriptional cooperativity with a Bayesian approach. *Bioinformatics*, 2013 Nov 8. [Epub ahead of print] (IF=5.323)
23. Chen G, Wang C, Shi L, Qu X, Chen J, Yang J, Shi C, Chen L, Zhou P, Ning B, Tong W, **Shi T***. Incorporating the human gene annotations in different databases significantly improved transcriptomic and genetic analyses. *Rna-a Publication of the Rna Society*. 2013;19:479-89.(IF=5.088)
24. Zhang Q, Wang N, Zhao L, Xu T, **Cheng Y***. Polyamidoamine Dendronized Hollow Fiber Membranes in the Recovery of Heavy Metal Ions. *Acs Applied Materials & Interfaces*. 2013;5:1907-12. (IF=5.008)
25. **Du B**, Luo W, Li R, Tan B, Han H, Lu X, Li D, Qian M, Zhang D, Zhao Y, **Liu M***. Lgr4/Gpr48 Negatively Regulates TLR2/4-associated Pattern Recognition and Innate Immunity by Targeting CD14 Expression. *Journal of Biological Chemistry*. 2013;288:15131-41.(IF=4.651)
26. Liu J, Wang Y, Li L, Zhou L, Wei H, Zhou Q, Liu J, Wang W, Ji L, Shan P, Wang Y, Yang Y, Jung S, Zhang P, Wang C, Long W, Zhang B, **Li X***. Site-specific Acetylation of the

- Proteasome Activator REG gamma Directs Its Heptameric Structure and Functions. *Journal of Biological Chemistry*. 2013;288:16567-78.(IF=4.651)
27. Liu S, Qian Y, Li L, Wei G, Guan Y, Pan H, Guan X, Zhang L, Lu X, Zhao Y, **Liu M***, **Li D***. Lgr4 Gene Deficiency Increases Susceptibility and Severity of Dextran Sodium Sulfate-induced Inflammatory Bowel Disease in Mice. *Journal of Biological Chemistry*. 2013;288:8794-803.(IF=4.651)
28. Williams KA, Zhang M, Xiang S, Hu C, Wu JY Zhang S, Ryan M, Cox AD, Der CJ, Fang B, Koomen J, Haura E, Bepler G, Nicosia SV, Matthias P, **Wang C**, Bai W, Zhang X. Extracellular Signal-Regulated Kinase (ERK) Phosphorylates Histone Deacetylase 6 (HDAC6) at Serine 1035 to Stimulate Cell Migration. *J Biol Chem*. 2013 Oct 2. [Epub ahead of print].(IF=4.651)
29. Zhou P, Wang Z, Yuan X, Zhou C, Liu L, Wan X, Zhang F, Ding X, **Wang C**, Xiong S, Wang Z, Yuan J, Li Q, Zhang Y. Mixed Lineage Leukemia 5 (MLL5) Protein Regulates Cell Cycle Progression and E2F1-responsive Gene Expression via Association with Host Cell Factor-1 (HCF-1). *J Biol Chem*. 2013 Jun 14;288(24):17532-43.(IF=4.651)
30. Chen G, Wang C, Shi L, Tong W, Qu X, Chen J, Yang J, Shi C, Chen L, Zhou P, Lu B, **Shi T***. Comprehensively identifying and characterizing the missing gene sequences in human reference genome with integrated analytic approaches. *Human Genetics*. 2013;132:899-911.(IF=4.633)
31. Wang Q, Liu X, Tang N, Archambeault DR, Li J, Song H, Tang C, He B, Matzuk MM, **Wang Y***. GASZ promotes germ cell derivation from embryonic stem cells. *Stem Cell Research*. 2013;11:845-60.(IF=4.467)
32. Wang X, Zhang Y, Li T, Tian W, Zhang Q, **Cheng Y***. Generation 9 Polyamidoamine Dendrimer Encapsulated Platinum Nanoparticle Mimics Catalase Size, Shape, and Catalytic Activity. *Langmuir*. 2013;29:5262-70.(IF=4.187)
33. Fu Y, Lu D, Lin B, Sun Q, Liu K, Xu L, Zhang S, Hu C, **Wang C***, Xu Z, Zhang W. Fluorescence assay for glycan expression on living cancer cells based on competitive strategy coupled with dual-functionalized nanobiocomposites. *Analyst*. 2013 Oct 15;138(22):7016-22. (IF=3.969)
34. Fang Z, Lu B, Liu M, Zhang M, Yi Z, Wen C, **Shi T***. Evaluating the Pharmacological Mechanism of Chinese Medicine Si-Wu-Tang through Multi-Level Data Integration. *Plos One*. 2013;8.(IF=3.73)
35. Chen G, Chen J, Shi C, Shi L, Tong W, **Shi T***. Dissecting the Characteristics and Dynamics of Human Protein Complexes at Transcriptome Cascade Using RNA-Seq Data. *Plos One*. 2013;8.(IF=3.73)
36. Wang F, Shao N, **Cheng Y***. Paramagnetic NMR Investigation of Dendrimer-based Host-guest Interactions. *Plos One*. 2013;8.(IF=3.73)
37. Ding H, Gao Y, Hu C, Wang Y, **Wang C**, Yin JM, Sun Y, Zhang CQ. HIF-1 alpha Transgenic Bone Marrow Cells Can Promote Tissue Repair in Cases of Corticosteroid-Induced Osteonecrosis of the Femoral Head in Rabbits. *Plos One*. 2013;8.(IF=3.73)
38. Li D, Lei H, Li Z, Li H, Wang Y, **Lai Y***. A Novel Lipopeptide from Skin Commensal Activates TLR2/CD36-p38 MAPK Signaling to Increase Antibacterial Defense against Bacterial Infection. *Plos One*. 2013;8.(IF=3.73)
39. Hata TR, Afshar M, Miller J, Two AM, Kotol P, Jackson M, Alexandrescu DT, Kabigting F, Gerber M, **Lai Y***, Gallo RL. Etanercept decreases the innate immune wounding response in psoriasis. *Experimental Dermatology*. 2013;22:599-U11.(IF=3.578)

40. Cai X, Hu J, Xiao J, **Cheng Y***. Dendrimer and cancer: a patent review (2006-present). *Expert Opinion on Therapeutic Patents*. 2013;23:515-29.(IF=3.525)
41. Jia M, Liu Y, Shen Z, Zhao C, Zhang M, Yi Z, Wen C, Deng Y, **Shi T***. HDAM: a resource of human disease associated mutations from next generation sequencing studies. *Bmc Medical Genomics*. 2013;6.(IF=3.466)
42. Zhao C, Mao J, Ai J, Shenwu M, **Shi T**, Zhang D, Wang X, Wang Y, Deng Y. Integrated lipidomics and transcriptomic analysis of peripheral blood reveals significantly enriched pathways in type 2 diabetes mellitus. *Bmc Medical Genomics*. 2013;6.(IF=3.466)
43. Liu Y, Li Z, Zhang M, Deng Y, Yi Z, **Shi T***. Exploring the Pathogenetic Association between Schizophrenia and Type 2 Diabetes Mellitus Diseases based on Pathway Analysis. *BMC Medical Genomics*, 6(Suppl 1):S17, 2013(IF=3.466)
44. Zang Y, Xiong J, Zhai W, Cao L, Zhang S, Tang Y, Wang J, Su J, Yang G, Zhao Y, Fan H, Xia G, **Wang C***, Hu JF. Fomentarols A–D, sterols from the polypore macrofungus *Fomes fomentarius*. *Phytochemistry*. 2013 Aug;92:137-45.(IF=3.05)
45. Wu M, Wang L, Li Q, Li J, Qin J, **Wong J***. The MTA family proteins as novel histone H3 binding proteins (vol 3, 1, 2013). *Cell and Bioscience*. 2013;3.(IF=3)
46. Liu M, Jia M, Pan H, **Ren H***, Zhang S, Xu J. Instrument Response Standard in Time-Resolved Fluorescence Spectroscopy at Visible Wavelength: Quenched Fluorescein Sodium. *Applied Spectroscopy*. 2013. (13-07236R) (IF=2.4)
47. Sun M, Ding T, Tang Y, Liu M, **Wang X***. Cucurbitacin E exhibits inhibitory effects on CYP2C, 3A activities in rat and human liver in vitro. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2013;34:29-.(IF=2.354)
48. **Wang X***, Sun M, Tang Y, Ding T, **Liu M***. Effects of celastrol, derived from *Trypterygium wilfordii* Hook F, on metabolism of model CYP1A2, 2C11, 2E1 and 3A2 probe substrates in rat liver in vitro. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2013;34:143-4.(IF=2.354)
49. Sun M, Tang Y, Ding T, Liu M, **Wang X***. Inhibitory effects of celastrol on rat liver cytochrome P450 1A2, 2C11, 2D6, 2E1 and 3A2 activity. *Fitoterapia* 2014, 92, 1-8.(IF=2.231)
50. Chen G, **Shi T***. Next-generation sequencing technologies for personalized medicine: promising but challenging. *Science China-Life Sciences*. 2013;56:101-3.(IF=2.024)
51. Lu B, Zeng Z, **Shi T***. Comparative study of de novo assembly and genome-guided assembly strategies for transcriptome reconstruction based on RNA-Seq. *Science China-Life Sciences*. 2013;56:143-55.(IF=2.024)
52. **Zhang B**, Liu X, Chen W, Chen L. IFIT5 potentiates anti-viral response through enhancing innate immune signaling pathways. *Acta Biochimica Et Biophysica Sinica*. 2013;45:867-74.(IF=1.807)
53. Du J, Wu X, Long F, Wen J, Hao W, Chen R, Kong X, **Qian M***, **Jiang W***. Improvement in Efficacy of DNA Vaccine Encoding HIV-1 Vif by LIGHT Gene Adjuvant. *Viral Immunology*. 2013;26:68-74.(IF=1.75)
54. Fang Z, Zhang M, Yi Z, Wen C, **Qian M***, **Shi T***. Replacements of Rare Herbs and Simplifications of Traditional Chinese Medicine Formulae Based on Attribute Similarities and Pathway Enrichment Analysis. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2013.(IF=1.722)
55. Siwko S, Lai L, Weng J, **Liu M***. Lgr4 in Ocular Development and Glaucoma. *Journal of Ophthalmology*. 2013.(IF=1.368)
56. Tu HB, **Shi T***. Ligand Binding Site Similarity Identification Based on Chemical and

- Geometric Similarity. *Protein Journal*. 2013;32:373-85.(IF=1.126)
57. Zhang BH, Liu J, Zhou QX, Zuo D, **Wang Y***. Analysis of differentially expressed genes in ductal carcinoma with DNA microarray. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2013;17:758-66.(IF=1.091)
58. Li P, Gao S, Wang L, Yu F, Li J, Wang C, Li J, **Wong J***. ABH2 Couples Regulation of Ribosomal DNA Transcription with DNA Alkylation Repair. *Cell Reports*. 2013;4:817-29.
59. Hata TR, Afshar M, Miller J, Two AM, Kotol P, Jackson M, Alexandrescu DT, Kabigting F, Gerber M, **Lai Y**, Gallo RL. Etanercept decreases the innate immune wounding response in psoriasis. *Exp Dermatol*. 2013, 22(9): 599-601.
60. Li C, Li H, Jiang Z, Zhang T, Wang Y, Li Z, Wu Y, Ji S, Xiao S, Ryffel B, Radek K, Xia Z, **Lai Y***. Interleukin-33 Increases Antibacterial Defense by Activation of Inducible Nitric Oxide Synthase in Skin. *PLoS Pathogens*. Accepted.

2013 年专利

2013 年获得授权专利:

1. 刘明耀, 罗剑, 李成海, 杨正峰, 仇文卫, 汤杰. 抗肿瘤的 MA- TNF α 药物组合物及其应用。专利号 ZL200910195266.5, 授权日 2013 年 3 月 20 日。
2. 罗剑, 刘明耀, 李成海, 杨正峰, 仇文卫, 汤杰. 山楂酸及其衍生物在制备抑制破骨细胞分化和功能的治疗和或预防药物中的应用。专利号 ZL201010137554.8, 授权日 2013 年 4 月 10 日。
3. 杨帆, 刘明耀, 汤杰, 罗剑, 仇文卫, 徐军, 李珍惜. 用于制备抗骨质疏松的桦木酮酸衍生物及其制备和应用。专利号 ZL201110059600.1, 授权日 2013 年 3 月 12 日。
4. 王婷, 张胜萍, 陆晔, 田楨干, 王传贵, 杜正平. 一种霍乱毒素毒力基因检测试剂盒及其检测方法。专利号 ZL201010584749.7。

2013 年申请专利:

1. 马雪云, 刘梅珍. 利用卵细胞包浆注射精子方法的小鼠微生物净化方法。申请号 201310120695.2, 申请日 2013 年 4 月 9 日。
2. 易正芳, 裴正培, 丛晓楠, 吕方, 刘明耀. 一种明胶组合物及其制备方法和应用。申请号 201310170169.7, 申请日 2013 年 05 月 10 日。
3. 易正芳, 黄鹂, 代付军, 刘永瑞, 刘明耀. 银莲花素 A 在制备治疗新生血管性眼病药物中的应用。申请号 20131017296.9, 申请日 2013 年 05 月 10 日。
4. 易正芳, 吕方, 裴正培, 刘明耀. 一种日常创伤类止血产品。申请号 201310636919.5, 申请日 2013 年 12 月 10 日。
5. 刘明耀, 李大力. 一种基因定点突变的构建方法。申请号 201310320603.5。申请日 2013 年 07 月 26 日。
6. 陈益华, 刘明耀, 郑春兵. 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。申请号 201310429958.8, 申请日 2013 年 09 月 18 日。
7. 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 201310590483.0, 申请日 2013 年 11 月 20 日。
8. 罗剑, 李珍, 荆吉, 仇文卫, 刘明耀, 陈华青, 汤杰, 杨帆. 白桦脂酸衍生物在制备抑制 T 细胞分化的药物中的应用。申请号 201310320606.9, 申请日 2013 年 7 月 26 日。
9. 江文正, 龙凤英, 杜佳妮, 陈冉, 孔晓波, 史亚茹. 一种人活性颗粒酶 K 重组蛋白的制备方法。申请号 201310090856.8, 申请日 2013 年 03 月 21 日。

10. 江文正, 胡雪菲。一种人活性颗粒酶 A 重组蛋白的制备方法。申请号 201310407820.8, 申请日 2013 年 09 月 09 日。
11. 张银聪, 王辛宇, 程义云。聚酰胺-胺树形高分子包裹的铂纳米颗粒及其制备方法和应用。申请号 201310161583.1, 申请日 2013 年 05 月 03。
12. 程义云, 王铭明, 刘红梅。基于氟化物修饰的树形高分子基因转染载体及其制备方法和应用。申请号 201310202323.4, 申请日 20130527。
13. 程义云, 邵乃敏。一种基因转染载体及其制备方法与应用。申请号 201310213542.2, 申请日 20130531。

2013 年新增项目

国家级项目

1. 课题名称: UHRF 家族蛋白调控维持性及起始性 DNA 甲基化的分子机制及生物学意义研究
课题负责人: 翁杰敏
课题类别: 国家自然科学基金重大研究计划集成项目
起止年限: 2013 年 1 月至 2014 年 12 月
资助金额: 200 万元
2. 课题编号: 31222037
课题名称: 细胞迁移与信号传导
课题负责人: 王平
课题类别: 国家自然科学基金优秀青年科学基金项目
起止年限: 2013 年 1 月至 2015 年 12 月
资助金额: 100 万元
3. 课题编号: 31222021
课题名称: 皮肤免疫学
课题负责人: 赖玉平
课题类别: 国家自然科学基金优秀青年科学基金项目
起止年限: 2013 年 1 月至 2015 年 12 月
资助金额: 100 万元
4. 课题编号: 21274044
课题名称: 内部空腔功能化方法制备高效、低毒的树形高分子药物载体
课题负责人: 程义云
课题类别: 国家自然科学基金面上项目
起止年月: 2013 年 1 月至 2016 年 12 月
资助金额: 78 万元
5. 课题编号: 31271360
课题名称: 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
课题负责人: 翁杰敏
课题类别: 国家自然科学基金面上项目
起止年月: 2013 年 1 月至 2016 年 12 月
资助金额: 80 万元
6. 课题编号: 31271468
课题名称: 新激素受体 GPR54 在胸腺细胞发育分化中的功能及机理研究
课题负责人: 陈华青

- 课题类别：国家自然科学基金面上项目
起止年月：2013 年 1 月至 2016 年 12 月
资助金额：80 万元
7. 课题编号：31271589
课题名称：Cdx/Hox 通路在哺乳动物心脏发育中的作用及分子机理研究
课题负责人：王媛
课题类别：国家自然科学基金面上项目
起止年月：2013 年 1 月至 2016 年 12 月
资助金额：80 万元
8. 课题编号：81272287
课题名称：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
课题负责人：李纪文
课题类别：国家自然科学基金面上项目
起止年月：2013 年 1 月至 2016 年 12 月
资助金额：70 万元
9. 课题编号：81272369
课题名称：嘧啶能受体 P2Y6 调控乳腺癌细胞转移的功能和机制研究
课题负责人：杜冰
课题类别：国家自然科学基金面上项目
起止年月：2013 年 1 月至 2016 年 12 月
资助金额：65 万元
10. 课题编号：81272463
课题名称：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
课题负责人：易正芳
课题类别：国家自然科学基金面上项目
起止年月：2013 年 1 月至 2016 年 12 月
资助金额：65 万元
11. 课题编号：81272911
课题名称：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
课题负责人：罗剑
课题类别：国家自然科学基金面上项目
起止年月：2013 年 1 月至 2016 年 12 月
资助金额：78 万元
12. 课题编号：21207038
课题名称：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
课题负责人：张强
课题类别：国家自然科学基金青年科学基金项目
起止年限：2013 年 1 月至 2015 年 12 月
资助金额：26 万元
13. 课题编号：31201044
课题名称：蛋白酶体激活因子通过负调控 Sirtuin 参与细胞自噬和核糖体胁迫的新功能发现和机制研究
课题负责人：张胜萍
课题类别：国家自然科学基金青年科学基金项目

- 起止年月：2013 年 1 月至 2015 年 12 月
资助金额：23 万元
14. 课题编号：31200683
课题名称：皮肤共生细菌及抗菌肽 RegIII γ 对糖尿病小鼠皮肤伤口愈合速度的影响及机理研究
课题负责人：张美玲
课题类别：国家自然科学基金青年科学基金项目
起止年月：2013 年 1 月至 2015 年 12 月
资助金额：25 万元
15. 课题编号：31200878
课题名称：PSME3 在未分化甲状腺癌发生发展中的作用和分子机制
课题负责人：党永岩
课题类别：国家自然科学基金青年科学基金项目
起止年月：2013 年 1 月至 2015 年 12 月
资助金额：23 万元
16. 课题编号：81200355
课题名称：血小板膜受体蛋白 GPIb-IX 复合物结构和功能的进化机制研究
课题负责人：杨雯隽
课题类别：国家自然科学基金青年科学基金项目
起止年限：2013 年 1 月至 2015 年 12 月
资助金额：23 万元
17. 课题编号：81202327
课题名称：TLR2 调节 IL-33 抵抗细菌感染的功能和机制研究
课题负责人：吴叶林
课题类别：国家自然科学基金青年科学基金项目
起止年限：2013 年 1 月至 2015 年 12 月
资助金额：23 万元
18. 课题编号：81202407
课题名称：具有 TGF β 受体激酶抑制活性的咪啉类化合物结构优化及抗肿瘤转移功能研究
课题负责人：陈益华
课题类别：国家自然科学基金青年科学基金项目
起止年月：2013 年 1 月至 2015 年 12 月
资助金额：23 万元
19. 课题编号：81330049
课题名称：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
课题负责人：刘明耀
课题类别：国家自然科学基金重点项目
起止年月：2014 年 1 月至 2018 年 12 月
资助金额：290 万元
20. 项目编号：21322405
项目名称：超支化与树形高分子
课题负责人：程义云
项目类别：国家自然科学基金优秀青年基金
起止年限：2014 年 1 月至 2016 年 12 月
资助金额：100 万元

21. 课题编号: 81372146
课题名称: 真核生物mRNA poly(A)结合蛋白(PABP)功能及调控研究
课题负责人: 王传贵
课题类别: 国家自然科学基金面上项目
起止年月: 2014年1月至2017年12月
资助金额: 70 万元
22. 课题编号: 31371455
课题名称: 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
课题负责人: 李大力
课题类别: 国家自然科学基金面上项目
起止年月: 2014 年 1 月至 2017 年 12 月
资助金额: 85 万元
23. 课题编号: 81301908
课题名称: 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
课题负责人: 王昕
课题类别: 国家自然科学基金青年科学基金项目
起止年月: 2014 年 1 月至 2016 年 12 月
资助金额: 23 万元
24. 项目编号: 31371504
项目名称: 赖氨酸甲基化修饰对 SOX2 稳定性和胚胎干细胞功能的调控
项目负责人: 杜宪兴
资助类别: 国家自然科学基金面上项目
起止年限: 2014 年 1 月 1 日至 2014 年 12 月 31 日
资助金额: 15 万元
25. 课题编号: 2013ZX09507001
课题名称: 基于 GPCR 结构与功能的新药创制
课题负责人: 刘明耀
课题类别: 科技部重大专项
起止年月: 2013 年 1 月至 2015 年 12 月
资助金额: 120.9 万元
26. 项目编号: 2014CB964800
项目名称: 单倍体干细胞的建立、维持和应用
项目负责人: 王媛 (学术骨干)
资助类别: 国家科技部重大研究计划
起止年限: 2014 年 1 月至 2018 年 12 月
资助金额: 158.4 万元

教育部项目

27. 课题编号: NCET-12-0179
课题名称: 颗粒酶 K 在 NK 细胞介导的免疫调节中的作用及其分子机制研究
课题负责人: 江文正
课题类别: 教育部新世纪优秀人才支持计划
起止年限: 2013 年 1 月至 2015 年 12 月

- 资助金额：50 万元
28. 课题编号：20130076110013
课题名称：胞外 UDP 及其受体在抗病毒免疫中的功能和机制研究
课题负责人：钱旻
课题类别：教育部博士点基金（博导类）
起止年限：2014 年 1 月至 2016 年 12 月
资助金额：12 万元
29. 项目编号：20130076110022
课题名称：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
课题负责人：王平博士点基金（博导类）
资助部门：教育部
起止年限：2014 年 1 月 1 日至 2016 年 12 月 31 日
资助金额：12 万元

上海市项目

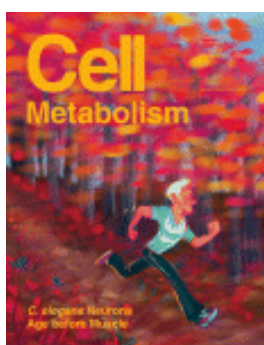
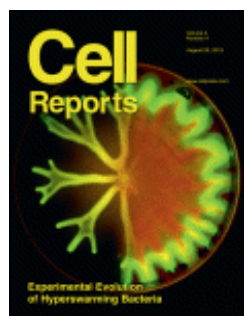
30. 项目编号：13JC1402301
项目名称：IL-33 调节 $\gamma\delta$ T 细胞分泌 IL-17 诱导 REG3A 诱发银屑病的分子机理
项目负责人：赖玉平
资助类别：上海市科委基础重点项目
起止年限：2013 年 9 月至 2016 年 8 月
资助金额：40 万
31. 项目编号：13JC1406402
项目名称：造血干细胞向红系及巨核细胞定向分化的技术体系的优化及机制调控研究
项目负责人：王媛
资助类别：上海市科委自然科学基金基础研究重点项目
起止年限：2013 年 9 月至 2016 年 8 月
资助金额：40 万元
32. 项目编号：基于树形高分子制备高效、低毒的新型基因转染载体
项目名称：13QA1401500
课题负责人：程义云
项目类别：上海市“启明星计划”项目
起止年限：2013 年 7 月至 2015 年 9 月
资助金额：20 万元
33. 项目编号：13QH1401300
课题名称：细胞迁移的分子调控机制及功能研究
课题负责人：王平
资助部门：上海市科委启明星跟踪项目
起止年限：2013 年 9 月 1 日至 2015 年 9 月 31 日
资助金额：15 万元
34. 课题编号：14ZZ051
课题名称：G 蛋白偶联受体 48 调控破骨细胞分化和功能的分子机理研究
课题负责人：罗剑
课题类别：上海市教委科研创新项目重点项目
起止年月：2014 年 1 月至 2016 年 12 月
资助金额：16 万元

35. 课题编号: 13ZR1412600
课题名称: 基于花生四烯酸代谢通路的葫芦素 E 防治乳腺癌的研究
课题负责人: 王昕
课题类别: 上海市科委科技项目
起止年月: 2013 年 7 月至 2016 年 6 月
资助金额: 10 万元
36. 项目编号: 13ZR1412300
项目名称: 蛋白质巴豆酰化修饰的功能与调控
项目负责人: 杜宪兴
资助类别: 上海市自然科学基金项目
起止年限: 2013 年 7 月 1 日至 2016 年 6 月 30 日
资助金额: 10 万元
37. 课题编号: 13zz034
课题名称: 小分子化合物 YH364 靶向 Arp2/3 抑制乳腺癌生长和转移的研究
课题负责人: 易正芳
课题类别: 上海市教委科研创新重点项目
起止年限: 2013 年 1 月至 2015 年 12 月
资助金额: 16 万
38. 课题名称: Characterization of the interferon stimulated gene 20 protein (ISG20)
课题负责人: 杜冰
课题类别: JORISS 中法合作科研项目
起止年限: 2014 年 1 月至 2015 年 12 月
资助金额: 1 万欧元

校级项目

39. 课题编号: 78260029
课题名称: KRAS 突变肿瘤的治疗
课题负责人: 逢秀凤
课题类别: 华东师范大学科研创新基金面上项目
起止年月: 2013 年 1 月至 2015 年 12 月
资助金额: 20 万元
40. 课题编号: 78220043
课题名称: 尿苷二磷酸(UDP)及其受体 P2Y6 对乳腺癌转移的调控及机制研究
课题负责人: 杜冰
课题类别: 华东师范大学科研创新基金面上项目
起止年限: 2013 年 1 月至 2013 年 12 月
课题类别: 华东师范大学科研创新基金青年项目
起止年限: 2012 年 1 月至 2013 年 12 月
资助金额: 15 万元

2013 年发表重要论文回顾



上海市调控生物学重点实验室肿瘤药物研发获得突破

发布日期: 2012-12-28

近日, 国际肿瘤学权威期刊《Journal of the National Cancer Institute》(《美国国立癌症研究所杂志》, IF=14.9) 在线发表了“转化生长因子 β 受体 I 抑制剂高效安全抑制乳腺癌转移”的研究, 该研究是由我校生命医学研究所/上海市调控生物学重点实验室“千人计划”刘明耀教授, 罗剑副教授和陈益华副教授课题组研发所得, 该课题组发现了新型抗肿瘤体内转移抑制剂, 并已提交国际和国家专利。

随着全球肿瘤发病率的显著提高, 我国已成为世界上肿瘤发病和死亡的大国。预计到 2030 年世界上将有 1320 万人死于癌症, 其中 1/4 发生在中国。针对我国这一严峻现状, 华东师大“千人计划”刘明耀教授课题组一直致力于肿瘤学基础和转化研究。本课题中, 他们利用计算机虚拟筛选和细胞功能筛选, 以及结合药物化学结构改造, 获得了一类新型转化生长因子 β 受体 I 抑制剂, 能特异的抑制转化生长因子 β 受体活性, 从而强烈抑制乳腺癌细胞的迁移。并且利用三种不同的动物模型, 发现该抑制剂几乎能完全抑制乳腺癌的体内转移, 并且对动物没有毒性。该项研究获得国际审稿专家的一致好评, 认为该项研究发现了一类新型转化生长因子 β 受体 I 抑制剂, 从多个角度证明其具有良好的抑制肿瘤转移效果, 尤其在多种肿瘤转移动物模型中得到令人印象深刻的结果。目前该课题还在继续推进, 课题组希望能在较短的时间内将该科研成果推向临床, 造福人类。

值得一提的是, 刘明耀教授课题组通过国际一流的研究和指导, 已为肿瘤学领域培养了一批优秀的年轻学者, 课题组的大部分博士生毕业后都进入到国际知名科研机构或世界 500 强企业。本课题的主要作者房元章同学已顺利获得博士学位, 并被美国多家知名大学邀请进行博士后研究, 目前已前往美国著名研究型大学贝勒医学院乳腺癌中心工作。

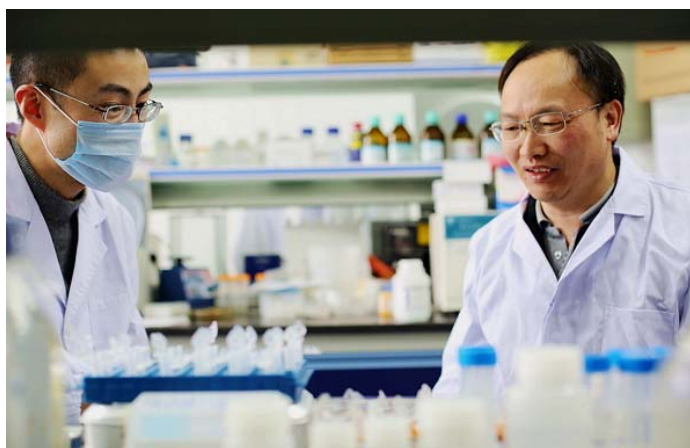
The screenshot shows the JNCI (Journal of the National Cancer Institute) website. The main article featured is "Inhibition of Breast Cancer Metastases by a Novel Inhibitor of TGF β Receptor 1" by Yuanzhang Fang, Yihua Chen, Linxi Yu, Cong Zheng, Ya Qi, Zhenxi Li, Zhengfeng Yang, Yong Zhang, Tieliu Shi, Jian Luo and Mingyao Liu. The article is published in JNCI J Natl Cancer Inst (2012), doi: 10.1093/jnci/djs485, first published online on November 24, 2012. The authors' affiliations include the Shanghai Key Laboratory of Regulatory Biology, Institute of Biomedical Sciences and School of Life Sciences at East China Normal University, and the Center for Cancer and Stem Cell Biology, Institute of Biosciences and Technology at Texas A&M University Health Sciences Center. The article is available for free full-text access (HTML and PDF) and includes supplementary data. The current issue is December 5, 2012, issue 104 (23).

翁杰敏课题组在 DNA 甲基化调控研究取得新进展 发现一种特殊的多功能蛋白：UHRF1 在表观遗传中的重要作用

发布时间：2013-03-15（图/文 来源 华东师范大学新闻办）

哺乳动物 DNA 甲基化需要一个多功能蛋白 UHRF1，对维持正确的表观遗传学具有总重要的意义。近日，我校生命科学学院生命医学研究所翁杰敏教授带领的团队发现了表观遗传学调控因子 UHRF1 在 DNA 甲基化中的作用机制，相关研究在线发表在 Nature 子刊《Nature Communications》上。研究人员发现了一种特殊的多功能蛋白：UHRF1 在表观遗传中的重要作用：能通过靶向 DNA 甲基转移酶 1，维持 DNA 甲基化水平，参与 H3K9 甲基化和 DNA 甲基化之间的通信。

文章的通讯作者是华东师范大学生命医学研究所翁杰敏教授，第一作者是翁杰敏教授实验室刘晓丽、高芹芹和李丕顺。这一研究组主要研究方向为细胞核激素受体调控基因表达的分子机制和表观遗传分子机制研究，细胞核激素受体共调控因子相关研究曾获得许多突破性成果，已在国际核心期刊发表论文近 70 篇。



翁杰敏（右）与访问学者在实验室



课题组李丕顺博士进行细胞培养（技术）操作

起重要作用。

在此基础上，这篇文章中研究人员又进行了深入实验，他们证明了 UHRF1 突变缺陷型（能结合半甲基化 CpG 或 H3K9me2/3，但不能同时与这两者结合）能与臂间异染色质（pericentric heterochromatin）相互作用，召集 Dnmt1，弥补小鼠 Uhrf1 缺陷细胞中部分 DNA

哺乳动物 DNA 甲基化表观遗传需要一种多功能蛋白：UHRF1，研究证明这种蛋白能通过一种独特的半甲基化 CpG 结合活性，将 DNMT1 召集到 DNA 复制叉周围。翁杰敏教授指出，UHRF1 是目前哺乳动物细胞中所知的唯一一个，既能特异结合甲基化 H3 和甲基化 CpG 的蛋白。其研究组围绕这种蛋白展开了相关研究，发现通过结合 K9 甲基化或甲基化 DNA，UHRF1 能有效定位到异质染色体上，并在异质染色体的形成与维持中

甲基化缺陷。



课题组研究人员在细胞房

此外，研究人员还发现，UHRF1 结合诱导的甲基化胞嘧啶翻转，对于其后的 DNMT1（DNA 甲基转移酶）的甲基化作用并不是必需的。由此研究人员指出，这项研究证明了 UHRF1 能通过与 H3K9me2/3 或半甲基化的 CpG 结合，靶向 DNMT1，用以维持 DNA 甲基化（DNA maintenance methylation），而且这项研究也表明 UHRF1 在 DNA 甲基化维持水平上，参与了 H3K9 甲基化和 DNA 甲基化之间的通信。

翁杰敏教授课题组还曾在两个组蛋白去甲基化酶（AOF1 和 PHF8）的研究工作上取得了突破性进展，AOF1 是 Amine Oxidase 家族的一个成员，该家族成员 LSD1 是最早发现的组蛋白去甲基化酶。LSD1 的发现打破了多年来组蛋白甲基化修饰的非可逆性的思想。

翁杰敏教授课题组发现与 LSD1 一样，AOF1 也是一个组蛋白 H3K4 去甲基化酶，能特异性的去除 K4 一甲基和二甲基，但对 K4 三甲基化没有作用(Fig.1 和 Fig.2)。与 LSD1 不同之处，AOF1 并不与组蛋白去乙酰化酶形成复合物，但仍具有转录阻抑作用。我们发现 AOF1 的 N-末端 ZF-CW 结构域不仅为 AOF1 组蛋白去甲基化酶活性所必需，而且也与其转录阻抑功能密切相关。这一工作不仅鉴定了一个新的组蛋白去甲基化酶，而且部分揭示了其作用机制。

JBC 一周论文的特别推介

发布时间：2013-4-24（图/文 来源 华东师范大学新闻办）

国际著名学术期刊《The Journal of Biological Chemistry》于 3 月 29 日（vol. 288no. 13）特别刊登了我校生科院生命医学研究所/上海调控生物学重点实验室三年级博士研究生刘仕杰的英文个人简介，在这篇长达 400 字的特别网页推介中，既包含学术学历介绍，关于研究对象和研究观点的陈述，还有他的日常生活照及兴趣爱好介绍。

Shijie Liu



Current position: Ph.D. Student, Institute of Biomedical Sciences and School of Life Sciences, East China Normal University, Shanghai, China

Education: Master's in Genetics, 2009, College of Life Science, Hunan Normal University, Changsha, China

Nonscientific interests: Sports, music, and travel

During the first three years of my master's degree research, I began learning how to perform scientific studies on gene functions involved in heart development. With experience in molecular biology and rodent model organisms, I joined Mingyao Liu's lab and started work with Dali Li on G protein-coupled receptor (GPCR) signaling in adult stem cells, tissue regeneration, and tumors using intestinal epithelium as a model. GPCRs represent a large family of transmembrane receptors that play broad roles in development and disease and are good drug targets. Thus, understanding the physiological functions of distinct GPCRs is very important not only for fundamental research but also for human health.

Inflammatory bowel disease (IBD), the collective term for Crohn disease and ulcerative colitis, is a common inflammatory disorder of the human gastrointestinal tract. The focus of this work was to determine the function and mechanisms of Lgr4 (leucine-rich repeat-containing G protein-coupled receptor 4) in IBD in mice. Our findings revealed that loss of *Lgr4* in mice resulted in increased susceptibility to dextran sulfate sodium-induced IBD. This study demonstrated that Lgr4 regulates intestinal homeostasis and regeneration through Wnt/ β -catenin signaling, further supporting Lgr4 as one of the receptors for R-spondins, the Wnt amplifiers.

Dextran Sodium Sulfate-induced Inflammatory Bowel Disease in Mice”在今年 3 月在 JBC“一周论文”栏目正式发表，该论文揭示了七次跨膜受体 Lgr4/Gpr48 在肠干细胞及肠上皮稳态维持中的功能，以及在实验性肠炎中对肠损伤修复的调节作用和分子机制。

“基因功能的揭示是科学研究的重要内容，如果不是我做，也会有其他人来完成，”当被问及成果发表的意义时，刘仕杰说，“一篇文章的发表是在生物技术、研究思路上的全面考验，对我来说，这是一个不错的开端。”

是什么到为什么：从基本技能到研究方向

以培养具有过硬的实验技能、严谨的科学思维和突出的科研英文论文读写能力等综合素质的科研人才是生命医学研所对于人才培养的一贯理念，而论文发表仅仅只是最低目标。和刘仕杰一样，研究所里的博士生都正在组织和参与若干个主攻课题。“开始建实验室的时候抓的很细，各种实验方法都要教，各个实验的设计都要非常具体，实验平台建成后，基本技能就以学生间的传教为主，比如让博士生带教硕士生，形成一个培养梯队。”李大力介绍说。而除了每周三的小组会和周六的大实验室例会，教师的指导是无时不在的，只要学生有问题，教师随时来到实验室与学生讨论。学生没有问题的时候教师也通过与学生的交流发现问题并给出解决方案。

杰的英文个人简介，在这篇长达 400 字的特别网页推介中，既包含学术学历介绍，关于研究对象和研究观点的陈述，还有他的日常生活照及兴趣爱好介绍。

JBC 的特别推介：肯定青年人的科研贡献

“对被选为‘一周论文’（paper of the week）的第一作者专辟网页介绍，这是 JBC 在 2008 年以来为鼓励和肯定年轻人科研贡献的举措，同时也是向学术界郑重推荐有潜力的青年科研人员。”生命医学研究所副教授李大力介绍说，“‘一周论文’来之不易，JBC 在每年近 6600 篇论文中仅遴选 50-100 篇，不到 2% 的概率，所以这次推荐对于学生来说，机会难得，同时也是对我们研究工作的肯定。”

刘明耀、李大力为通讯作者，博士生刘仕杰、钱玉为第一作者的最新研究成果“*Lgr4* Gene Deficiency Increases Susceptibility and Severity of



刘仕杰与师弟李亮制作实验切片

“这个项目研究进行了近两年时间，研究对象是 Gpr48 基因在小鼠肠功能方面的作用。在与老师讨论了实验设计方案后，主要由我来组织和设计具体的实验，与师弟师妹一同展开研究工作，”说到研究过程，刘仕杰显得沉稳自信，“在发现基因敲除小鼠肠干细胞的功能缺陷后，我们想到干细胞与肠炎应该有着密切的联系。为了证明这一想法，通过大量文献资料，找到了肠炎实验动物模型的构建方法，并通过 DSS 诱导的肠炎模型，发现 Lgr4/Gpr48 基因敲除小鼠对肠上皮损伤非常敏感，最终死于肠炎，从而总结功能缺陷规律。”该研究在小鼠体内证明了 Lgr4 主要通过 Wnt/beta-Catenin 信号通路在肠上皮中起到调节干细胞稳态维持和促进损伤修复的功能，为肠炎的治疗提供了新的潜在药物作用靶点。



小鼠解剖实验前

刘仕杰已经无法说出两年来，这个课题经过了多少次的讨论和实验汇报，“真的是做一步看一步，因为每一步的拓展都建立在前面研究的基础上。”

作为导师则对课题总体的思路设计更关注，比如研究同行会从什么角度出发，引导学生一步步从表面现象推导出暗含的、不易发觉的信号通路或者机制原理。

“基因功能的实验研究相对容易察觉，但是为什么有这样的功能就是研究的瓶颈和研究水平的体现。”

李晓涛教授课题组首次发现 REG γ 参与机体衰老的调控 面向衰老的小鼠基因研究

发布时间：2013-07-17（图/文 来源 华东师范大学新闻办）

“REG γ 基因敲除鼠在 1 岁时，出现了脊椎弯曲、失明、毛发变黄、骨质疏松、体重减轻等老化现象，”生命科学学院生命医药研究所博士后李磊向记者描述了 2008 年，实验室数只 REG γ 基因敲除鼠令人惊奇地出现了多个系统的早衰症状。在之后长达 5 年的时间里，李晓涛教授课题组成员李磊、赵登攀等对近 40 只 REG γ 基因敲除鼠进行统计学分析和解剖实验研究，试图找到现象背后的分子作用机制。



李晓涛课题组发现 REG γ 基因敲除鼠（下）在 1 岁时出现了脊椎弯曲

今年 5 月，课题组的最新科研成果“REG γ deficiency promotes premature aging via the casein kinase 1 pathway”在国际著名学术期刊《PNAS》上发表。该论文揭示了蛋白酶体激活因子 REG γ 缺失后通过 CK1 δ -Mdm2-p53 信号通路促进机体早衰的形成，首次证实了 REG γ -蛋白酶体系统在生物体衰老过程中的功能和作用机制。

早在 2006 年，李晓涛教授在美国时就在 REG γ -蛋白酶体系统的功能研究领域实现突破：2006 年，他首次发现 REG γ -蛋白酶体系统能降解完整的蛋白（Cell, Jan., 2006），2007 年进一步发现该系统的多种靶蛋白对细胞周期/肿瘤发生发展起着调控作用（Mol.Cell, June, 2007），直至今日又发现其参与机体衰老的调控（PNAS May, 2013）。而李晓涛教授将这次研究成果的取得视为“既是偶然，也是必然”。

3 对“飘洋过海”的 REG γ 基因敲除鼠

2007 年 11 月，美国贝勒医学院（Baylor College of Medicine）已升任助理教授的李晓涛决定回国，与他一同回国的还有 3 对 REG γ 基因敲除鼠。

这是李晓涛 2006 年在《Cell》发表的关于 REG γ 可以直接降解细胞内完整生物蛋白的颠覆性全新理论后，在验证阶段使用过的敲除鼠。“当时，基因敲除鼠的成本高，得来不易且培育时间长”，关键是李晓涛已明确感觉到，对 REG γ -蛋白酶系统的功能研究还远远没有深入和完善。

“新成果使用的实验小鼠，都是这 3 对基因敲除鼠繁衍的后代。”但那时，李晓涛并不确定这些 REG γ 基因敲除鼠会出现多个系统的早衰症状。

在两个相反结论前的大胆假设

出于成本的考虑，在实验结束后，仍长时



李晓涛教授（左）指导学生们通过 Western Blotting 的 X-Ray 光片结果，分析蛋白表达水平

间观察基因敲除后存活的小鼠，在研究中并不多见。而李晓涛教授之所以坚持这样做，得益于先后在国际核心期刊《Nature》上发表的两篇论文的启发，这两篇论文分别来自欧洲和美国两个实验室，他们对 P53 蛋白基因与衰老的诱导关系研究得出了恰恰相反的结论。

P53 蛋白基因是生物学领域大名鼎鼎的抑癌蛋白。李晓涛在前期研究中发现(JCS, 2010), REG γ 缺失后的小鼠，体内的 P53 蛋白基因水平明显增加。他大胆设想，如果能进一步发现衰老小鼠体内 P53 蛋白基因在细胞中的变化，不仅能验证前人互相矛盾的研究结论，还能揭示癌症与衰老之间的微妙关系。2008 年，他将这一假设告知了刚刚硕士一年级的李磊，并鼓励他和同学们将这个研究坚持做下去：“如果成功，这又将是一个重大的发现”。

衰老研究与漫长的实验“等待”

作为论文第一作者之一的李磊，这项研究陪伴他度过了硕博连读几乎 5 年的时光，“衰老研究有些特殊，等待小鼠‘衰老’就需要 12 个月至 20 个月的时间，才能做一次实验”。在整个 5 年中，课题组只有完成 3 次以上的实验，才有可能得出可靠结论，为此李磊和同学们付出了艰苦的努力。

除了等待，李磊和课题组其他同学需要做基因敲除鼠的繁殖和筛选，实验技术方法的预设、演练和完善等实验准备，除此以外，还要通过大量文献资料的查阅学习，分析现象背后的作用机制。对衰老小鼠进行毛发再生、伤口愈合能力等进行比照研究，又面临着新一轮的等待和挑战。“这是有相当难度的，做细胞培养很快，但是小鼠实验如果失败，可能一年多时间就白费了。”李晓涛评价说。



李磊与实验室成员进行液氮研磨小鼠组织实验

“虽然衰老是不可抗拒的过程，但每个人都希望找到一种方法，解决与衰老相关的疾病，比如阿尔茨海默症（Alzheimer）等，甚至各种癌症。发现其中的分子机制，对于疾病的预防将有重要贡献，这也是我们要坚持做下去的原因。”

翁杰敏课题组发现 ABH2 在维持 rDNA 基因完整性以及 rDNA 转录调控过程中起重要作用

发布时间：2013-09-02

国际著名学术期刊 Cell 子刊《Cell Reports》近日在线发表了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）翁杰敏教授课题组的最新研究成果——“ABH2 Couples Regulation of Ribosomal DNA Transcription with DNA Alkylation Repair”。该研究揭示了 ABH2 在维持 rDNA 基因完整性以及 rDNA 转录调控过程中的重要作用。

RNA 聚合酶 II 介导的转录偶联 DNA 损伤修复已有报道，而 RNA 聚合酶 I 介导核糖体 RNA 基因（rDNA）的转录约占整个哺乳动物细胞中转录的 70%，其转录导致的 DNA 烷基化损伤修复机制还不清楚。

DNA 烷基化是内源性或外源性的烷化剂的烷基基团直接或在酶的催化下转移到 DNA 上，从而产生的 DNA 的一种修饰。DNA 烷基化可破坏 DNA 复制和转录，触发细胞周期检查点和/或启动细胞凋亡，若不及时正确修复，就可能导致细胞毒性或诱变，从而导致相关疾病的发生，如癌症。DNA 烷基化损伤容易发生在 DNA 复制或转录活跃的区域，其修复主要由 DNA 糖基化酶、O6-鸟嘌呤转烷基酶（MGMT）或 α -酮戊二酸和 Fe²⁺ 依赖的双加氧酶 ABH/ALKBH 家族完成。

翁杰敏课题组的博士研究生李丕顺等通过分析 ABH 家族的亚细胞定位发现 ABH2 主要定位于核仁，对其互作蛋白的鉴定发现 ABH2 与核仁蛋白 NCL、NPM1 和 UBF 以及 DNA 修复蛋白 Ku70 有相互作用，这暗示 ABH2 可能参与 rDNA 转录调控且与 DNA 损伤修复关联。一系列的实验结果证明 ABH2 能促进 rDNA 转录，而且这种转录激活是酶活性所依赖的。ABH2 的表达下调导致 rDNA 区域 DNA 损伤信号的出现以及 DNA 损伤修复蛋白 PARP1 和 Ku70 的富集。过表达 ABH2 则能显著减弱由于烷化剂导致的 rDNA 转录水平下降。DNA 烷化剂是目前癌症化疗的主要药物。该研究发现，细胞在烷基化试剂处理后，ABH2 有迅速的响应，主要表现在其亚细胞定位从核仁转移到核质的明显变化。这暗示 ABH2 在癌症中的高表达可能与肿瘤治疗中的耐药性有关，如果在利用烷化剂进行化疗的同时，降低 ABH2 的表达或开发药物抑制 ABH2 的酶活性将有助于提高疗效。

该项研究工作得到了国家科技部、国家自然科学基金委的经费支持。

寻找更好的基因敲除术

Nature Biotechnology 发表刘明耀、李大力课题组构建基因敲除大小鼠动物模型新技术

发布时间：2013-09-02（图/文 来源 华东师范大学新闻办）

基因敲除是上世纪 80 年代发展起来的基于小鼠胚胎干细胞 DNA 同源重组原理的一项复杂的分子生物学技术，也称为“基因打靶”技术。20 多年来，利用这项技术构建了数千种基因突变小鼠模型，这些基因工程小鼠不仅为生物学的研究带来了飞跃，也在医学的发展和药物研发中发挥了至关重要的作用。正因如此，发明此项技术的三位美英科学家联名获得了 2007 年诺贝尔生理学 / 医学奖。然而，这项传统的基因敲除方法虽堪称经典，但因流程繁琐、耗时长、费用大，近年来备受科学界的关注和挑战，大家都在寻找一种更快速、更经济且适用性强的新方法。

今年 8 月 8 日，国际著名生物学期刊 Nature Biotechnology（2012 年影响因子为 32.44，是生物科技领域最权威的杂志）在线正式发表了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刘明耀教授和李大力副教授课题组的最新研究成果——“Heritable gene targeting in the mouse and rat using a CRISPR-Cas system”（Nat Biotechnol. 2013 31(8):681-3）。这是继今年 6 月 Nucleic Acids Research (2013, Vol. 41, No. 11 e120) 杂志发表该课题组基因敲除小鼠新技术研究成果后，国际著名生物期刊再次报道该课题组在基因敲除大鼠和小鼠技术上所获得的最新突破性成果。

连续对两种新技术的掌握和构建

刘明耀、李大力课题组在 2007 年成立成立以来就建了经典的基因敲除技术体系，但他们也感受到了传统技术方法的一些局限，致力于开发新的构建基因敲除动物技术。今年 6 月在 Nucleic Acids Research 发表了关于转录激活样效应因子核酸酶(TALEN)的技术论文，成为国内最早掌握该项技术的团队之一，也是世界上最早利用该技术构建基因敲除小鼠的两个团队之一。课题组在短短 6 个月时间内完成了十多个基因敲除小鼠品系的构建，而传统技术至少要花上 3 倍以上的时间。然而，TALEN 技术在靶点选择和敲除效率上仍有一定的技术缺陷，该团队也在努力研发比 TALEN 技术更具优势的基因敲除新方法。



李大力在动物实验中心鼠房

今年 1 月，美国两个实验室在 Science 杂志发表的基于 CRISPR-Cas 技术在细胞系基因编辑中的应用，这为课题组研究提供了新的方向。通过系列实验，课题组首先证明了通过 RNA 注射的方式将 CRISPR-Cas 系统导入小鼠受精卵比 DNA 注射能更有效地在胚胎中产生定点突变。在此基础上，课题组还发现了该方法没有小鼠遗传品系的限制，能够对大片的基因组 DNA 进行删除，也可以通过同时注射针对不同基因的 guide RNA 序列达到在同一只小鼠中产生多个基因突变的效果。通过该课题的研究，课题组成功的建立了基因敲除大鼠的技术体系，首次证明利用 CRISPR-Cas 技术能够快速、高效的构建多基因敲除大鼠动物模

型。证明了利用 CRISPR-Cas 技术构建的基因敲除大鼠模型与传统方法构建的同一基因（肥胖相关 G 蛋白偶联受体 Mc4R 基因）突变大鼠相比具有一致的表型。

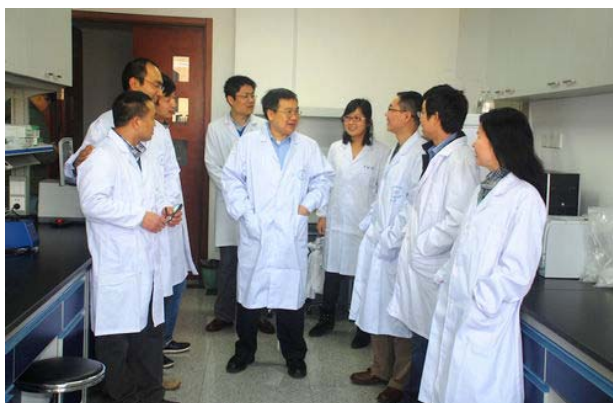
该方法构建的基因突变动物具有显著高于传统方法的生殖系转移能力，是一种可靠、高效、快速的构建敲除动物模型的新方法。从设计实验到论文发表，该团队只用了不到 7 个月的时间，大大缩短了传统技术需 1 年以上的构建周期。

和时间赛跑的研究

今年 1 月，美国两个实验室在 Science 上发布了 CRISPR-Cas 技术新方法后，根据以往的经验，此时国内外各大实验室都争分夺秒地在动物活体上用新方法构建基因敲除模型，抢先搭建技术平台并完成论文，而这时，寒假春节已然临近。

问及今年春节的实验安排，课题组成员大多放弃了假期。大年三十、正月初一，项目负责人李大力副教授还在实验动物中心进行显微注射实验，“放弃休假有很直接的原因，国外实验室没有春节假期。”

“科研人员可以轮岗，但实验不能中止”，即便这般与时间赛跑，基于 CRISPR-Cas 新技术的小鼠模型实验虽最终成功了，但完成时间依然晚于发布该技术的美国实验室。课题组只能再



刘明耀教授与课题组成员

次提升实验难度，将实验对象由小鼠转为大鼠研究，也正因为这次成功的转向，更全面证实了 CRISPR-Cas 新技术是继锌指核酸酶（ZFN）、ES 细胞打靶和 TALEN 等技术后可用于定点构建基因敲除大鼠动物的第四种方法。

而该课题组也是世界上唯一一个连续发表科研论文将 TALEN 和 CRISPR-Cas 技术成功应用到基因敲除大鼠和小鼠动物模型的构建的团队。“能够建立世界领先的基因敲除大鼠技术，我们特别要感谢学校对科研硬件条件的支持，可以说没有实验动物中心我们不可能完成这两项重要的成果。”李大力由衷地说道。

CRISPR-Cas 技术将有广阔的前景

“虽然我们的论文证明 CRISPR-Cas 技术在动物模型构建上的优势，但在研究过程中我们也发现了一些可以进一步优化的地方，希望我们能在 CRISPR-Cas 技术的改进和应用方面有更大的突破。”李大力说。

“基因敲除这是该技术应用的一个方面，而生物技术应用的终极目标应该落在对人类疾病的治疗上。”李大力对技术的应用前景颇为乐观。目前课题组利用了 CRISPR-Cas 技术产生高效基因突变的特性构建疾病动物模型，而实际上也可以通过其定点突变的原理提高基因修复的效率而应用到遗传疾病的治疗。“我们已经完成了一些重要的实验，接下来将进行动物实验确定其在遗传疾病修复中的可行性。”



李大力与博士研究生邱中伟在讨论实验

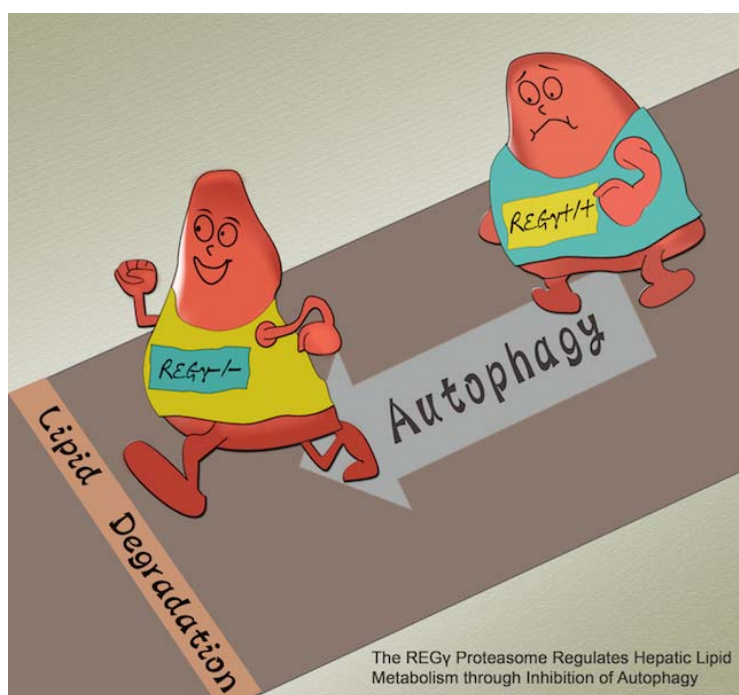
目前该团队已经利用该项技术为上海市计划生育研究所、上海市东方医院、上海交大和复旦大学等科研单位和医药公司提供多项动物模型构建的技术服务。

生命医学研究所王传贵、李晓涛课题组联合研究成果 Cell 子刊揭示代谢降解调控新机制

发布时间：2013-09-26（图/文 来源 华东师范大学新闻办）

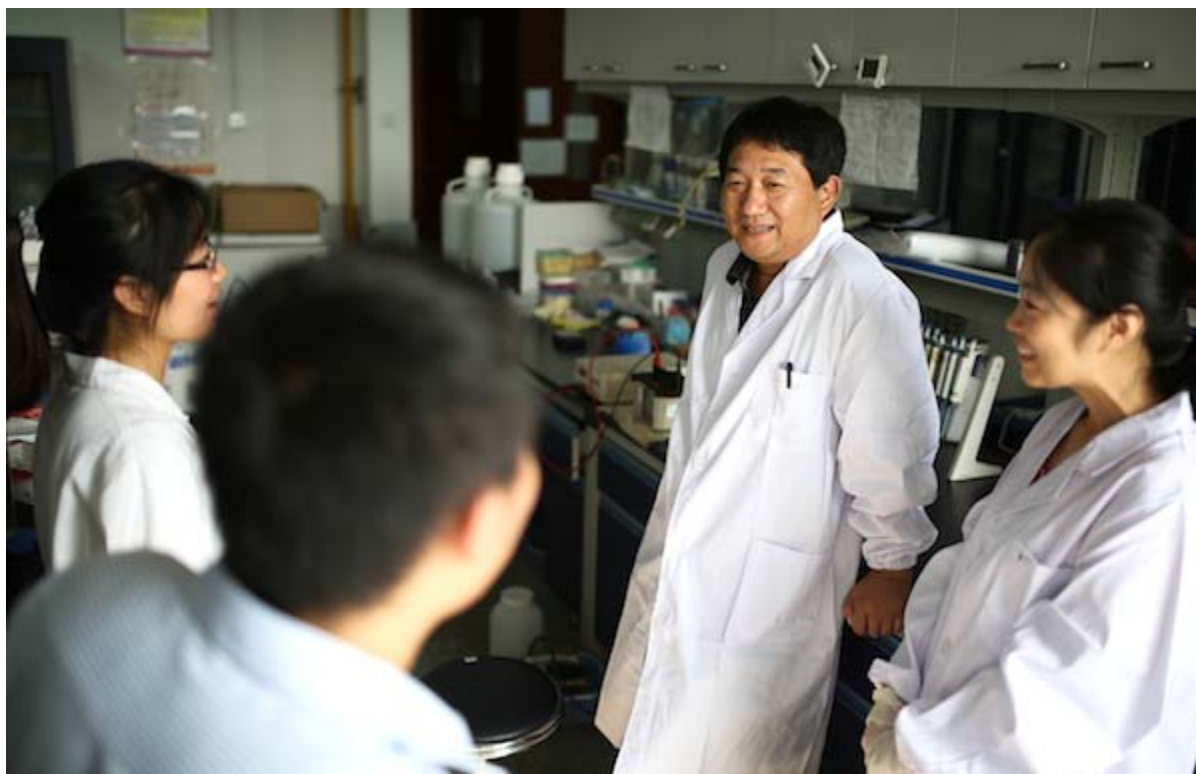
9月5日，经我校生命医学研究所两大实验室合作，以王传贵、李晓涛为通讯作者的论文“Proteasome Regulates Hepatic Lipid Metabolism through Inhibition of Autophagy”发表在Cell Metabolism (IF: 17.5) 杂志上。论文揭示了细胞如何协调不同降解系统，以维持机体脂肪代谢平衡。

细胞自噬 (autophagy) 是细胞生物学领域，继细胞凋亡后的热点研究方向之一。自噬是溶酶体依赖的降解蛋白、脂肪和细胞器的一种方式，对循环胞内物质、稳定细胞内环境及维持机体动态平衡有重要作用，广泛参与多种生理和病理过程。正常生理状态下，自噬一般维持在相对低的水平；在能量和营养代谢等压力下，细胞可激活自噬以维持生存。揭示自噬调控机制，对炎症、神经退行性疾病、脂代谢相关疾病、衰老和癌症等治疗都有研究价值。



REG γ 通过 SirT1 激活自噬形成对脂肪肝的抵抗

SirT1 基因是著名的“长寿基因”，被认为能够延长寿命和防止一些衰老相关疾病。因 SirT1 广泛参与调节糖脂代谢、氧化应激、细胞衰老、凋亡与自噬等，是近年来一个热门的药物设计靶标。REG γ 是一种蛋白酶体 (Proteasome) 激活因子，介导非泛素依赖 (Ub-independent) 的蛋白质降解。该论文主要揭示：REG γ 通过与 SirT1 相互作用可抑制自噬过度激活；能量状态可通过磷酸化修饰，调控 REG γ -SirT1 动态结合和分离，从而形成一种分子开关，在正常生理状态下限制自噬，而在能量限制条件下诱发自噬；REG γ 缺陷小鼠能通过 SirT1 激活自噬，并通过自噬避免高脂饮食 (HFD) 诱导的脂肪肝形成。该论文揭示蛋白酶体和自噬这两大降解系统在脂质稳态调控中发生了相互串扰。脂肪肝是指肝细胞内脂肪堆积过多的病变，脂肪性肝病正严重威胁国人的健康，已成为仅次于病毒性肝炎的第二大肝病；该论文为脂肪代谢紊乱相关疾病（如脂肪肝、糖尿病）治疗研究提供了药物设计靶标。



王传贵教授与课题组成员

王传贵教授前期在 *Nature* 子刊等杂志上发表了 SirT1 基因表达调控、SirT1 与肿瘤发生发展关系的多篇论文，如何调控 SirT1 的活性及其功能是王传贵实验室一直关注的一个研究方向。李晓涛教授前期在 *Cell* 及其子刊上发表论文，首次发现并证实了 REG γ 可以直接调控细胞内完整生物蛋白的降解。李晓涛教授重点研究方向包括：REG γ 与蛋白质降解原理及调控的基础理论研究，REG γ 与恶性肿瘤发生发展机制的研究，REG γ 的病理生理学，REG γ 相关的抗癌药物探索，脊椎动物中 REG γ 的生物学作用。最近，李晓涛教授实验室在 PNAS 上报了 REG γ 在调控机体早衰形成的论文。对于双方的合作，李晓涛认为，“这是一次水到渠成的联合攻关”。

该研究还联合了我校化学系、美国 Baylor 医学院、中国科学院和加拿大 Ottawa 大学的科研力量。王传贵教授的博士生董淑娴、李晓涛教授的博士生贾彩凤、以及生科院的张胜萍讲师为论文的共同第一作者。王传贵认为，“广泛的合作为课题的深入系统研究提供了保证，李晓涛教授实验室高脂小鼠实验的成功大大减少了我们探索的时间”。

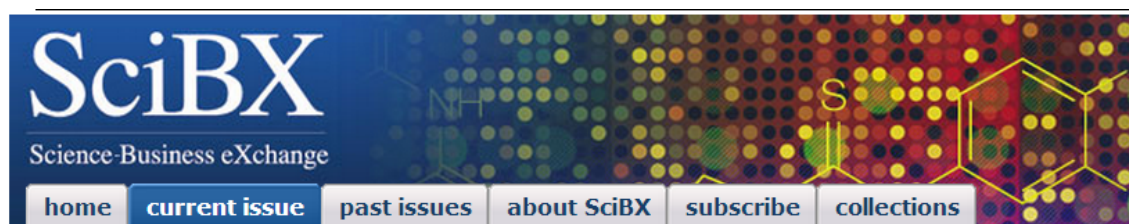
刘明耀、罗剑课题组有关 GPR116 在乳腺肿瘤中的研究被 Nature 出版社旗下 SciBX 评论

发布时间: 2013-09-26

近日, Nature 出版社旗下电子期刊 SciBX 将刘明耀、罗剑课题组有关 GPR116 在乳腺癌中的研究成果列为世界生物技术领域一周中最为重要的研究成果之一进行了特别报道

(SciBX 6(41); doi:10.1038/scibx.2013.1157), 指出该研究清晰地表明了 GPR116 在体外细胞水平以及体内乳腺癌转移模型中调控肿瘤的转移, 因此进一步研究针对靶向 GPR116 的拮抗剂或者抑制剂对肿瘤的防治充满潜力。SciBX: (Science-Business eXchange) 是由 Nature 出版社推出的、以分析生命科学领域最具商业潜力的学术文献为内容的电子期刊。

刘明耀、罗剑课题组有关 GPR116 调控乳腺癌转移的研究成果于 2013 年 9 月 5 日在国际著名肿瘤学杂志《Cancer Research》发表: GPR116, an Adhesion G-Protein-Coupled Receptor, Promotes Breast Cancer Metastasis via the $G\alpha_q$ -p63RhoGEF-Rho GTPase Pathway。G 蛋白偶联受体 (GPCR) 是最大的一类膜蛋白家族, 在各种生理病理过程中至关重要。据估计, 市场上有将近 50% 的药物靶标为 GPCR。然而目前在肿瘤治疗中还没有一个靶点为 GPCR 的药物。刘明耀教授课题组一直从事 GPCR 研究, 致力于新的 GPCR 肿瘤药物靶标开发。目前已承担包括国家 973 计划, 国家自然科学基金重点项目等多项国家重大课题, 在 GPCR 领域中取得多项国际领先的成果。



Access

To read this article in full you will need to log-in or choose from the options on the right.

Distillery: Therapeutics - Cancer



SciBX 6(41); doi:10.1038/scibx.2013.1157

Published online Oct. 24 2013

G protein-coupled receptor 116 (GPR116)

Cell culture and mouse studies suggest antagonizing GPR116 could be useful for treating metastatic breast cancer. Further details on the research, next steps and licensing status are discussed in the article.

Article tools

-  Send to a friend
-  Rights and permissions

2013 年大事记

1、提前验收 2013 年 5 月 15 日下午，上海市调控生物学重点实验室建设项目顺利通过验收。验收专家委员会由中科院药物所李佳研究员担任组长，专家成员有上海交通大学刘俊岭研究员、BIO-X 中心李保界教授、复旦大学生物医学研究院于文强研究员、第二军医大学于益芝教授。上海市科委计划处石燕副处长、我校科技处张文处长等领导出席验收



会。

验收会上，实验室主任刘明耀教授从队伍建设与人才培养、技术平台构建、科研进展与成果等方面汇报了实验室的整体建设情况。上海市调控生物学重点实验室于 2011 年 12 月获批立项筹建，仅用一年半的时间就超额完成各项考核指标，提前进行项目验收。在项目建设期间，实验室组成了 10 个基础课题组，围绕基因表达与调控、蛋白质功能修饰与调控、干细胞分化与个体发育、重大疾病发生发展的调控机理及分子干预四大研究方向展开卓有成效的研究并取得许多重要研究成果。在建设期间共发表 SCI 论文 49 篇，其中影响因子 10 分以上 3 篇，5 分以上 23 篇。已申请国家及国际发明专利 13 项，获得国家授权发明专利 6 项，充分体现了实验室的科研能力及学术地位。研究团队 2011 年底入选教育部长江学者创新团队，建设期间团队成员获得国家及上海市各类科研及人才项目 43 项，总合同经费达 3800 多万元。其中刘明耀教授作为首席科学家主持 2012 年国家重大科学研究计划（973）项目，王平、赖玉平教授分别获得 2012 年国家自然科学基金优青项目。

实验室翁杰敏、程义云教授随后分别作典型案例成果介绍。翁杰敏课题组在表观遗传学领域居世界前沿，在项目建设期间发表了 6 篇高水平论文，其中课题组关于表观遗传学调控因子 UHRF1 在 DNA 甲基化中的作用机制研究成果 2013 年发表在 Nature 子刊《Nature Communications》上。程义云主持的纳米医学和生物材料课题组将核磁共振技术应用于树形

高分子药物输送系统的设计及优化, 已取得多项原创性科研成果, 2012 年 9 月受《Chem. Review》(影响因子 40.2) 邀请重点评述了该课题组在树形高分子主-客体及药物输送方面的进展, 此外程义云课题组近期还在 JACS 等国际著名学术期刊上发表论文 8 篇。

验收专家组在认真听取项目建设总结报告及典型案例介绍后, 高度肯定了实验室的各项建设与科研成果, 尤其对实验室组建的具有国际竞争力的科研创新团队表示高度赞许。专家组还对重点实验室下一阶段的发展提出建议与指导: 上海市调控生物学重点实验室目前已经具有很好的基础与平台, 相关研究方向如肿瘤等重大疾病的发生发展机理研究已进入世界领先水平, 但如何保持目前的强劲发展势头, 在日益激烈的国内外生物医学研究竞争中占稳一席之地, 最终发展成为国家级重点实验室, 是实验室在中长期发展工作中需要关注的重要问题。尤其实验室已培养了许多优秀的科研人才, 如何留住并避免人才及优势科研资源流失, 需要及时关注与解决。验收专家组建议实验室与依托单位共同努力, 建立完善的人才激励与管理创新机制, 最终建成具有国际水平的调控生物学研究基地。

经过总结汇报、讨论提问、现场考察等环节, 专家组一致同意该项目通过验收。

2、教师考核评估

2013 年 10 月 27 日, 重点实验室召开教师五年聘期评估会, 对聘期满五年的教授及副教授进行聘期全面考核评估。为公平、客观、真实地评估各教授及副教授五年聘期内所取得的工作成果及科研教学等水平, 同时指导实验室未来更好发展, 考核评估会邀请了中科院上海生命科学研究院院长李林院士、上海交通大学医学院院长陈国强教授、复旦大学基础医学院院长汤其群教授、中科院上海生科院生化与细胞所副所长周金秋教授、浙江大学生命科学研究院院长冯新华教授、中科院上海药物研究所李李佳教授、上海交通大学基础医学院分子细胞生物学系主任程金科教授、广西医科大学副校长赵永祥教授、上海免疫研究所所长苏冰教授 9 名国内外生命

医学研究领域的知名专家组成评估专家组对教授进行评估, 并邀请了学校副校长朱自强及人事处、科技处等相关职能部门的负责人出席评估会。本次参加五年聘期考核评估的教师共 9 名, 经统计评估专家组的匿名打分结果及专家意见, 其中翁杰敏教授、李



晓涛教授、李大力副教授共三位老师的考核结果为特别优秀, 王传贵教授、王平教授、石铁流教授、罗剑副教授、易正芳副教授、杜冰副教授共六位老师的考核结果为优秀。考核评估



会上, 专家还诚恳建议实验室要树立成为国家重点实验室的长远目标, 在今后 5~10 年内引进和培养一批优秀的中青年杰出科学家, 建成拥有 20 个左右课题组的一流研究基地, 逐步具有冲击国家重点实验室的总体实力, 并成为在全国范围内具有一定标志性和代表性的研究团

队, 提升华东师范大学的人才队伍创新能力、学术地位和竞争实力。

3、上海市优秀实验室

2013 年 10-11 月，上海市调控生物学重点实验室参加 2013 年上海市生物医药领域重点实验室评估。12 月 25 日，上海市科技项目（评估）管理中心完成了对本市 39 家上海市重点实验室的评估工作并公布结果，经现场考察、初评、复评等环节，上海市调控生物学重点实验室被评为上海市优秀实验室。本次评估共评出 6 家“优秀”类实验室，29 家“良好”类实验室及 4 家“一般”类实验室。

2013 年上海市重点实验室评估结果

（排名不分先后）

| 序号 | 实验室名称 | 依托单位 |
|--------|-------------------|-------------------|
| 优秀类实验室 | | |
| 1 | 上海市内分泌肿瘤重点实验室 | 上海交通大学医学院附属瑞金医院 |
| 2 | 上海市糖尿病重点实验室 | 上海交通大学医学院附属第六人民医院 |
| 3 | 上海市疾病与健康基因组学重点实验室 | 上海人类基因组研究中心 |
| 4 | 上海市调控生物学重点实验室 | 华东师范大学 |
| 5 | 上海市器官移植重点实验室 | 复旦大学附属中山医院 |
| 6 | 上海市信号转导与疾病研究重点实验室 | 同济大学 |

2014 年

1 月 6 日，2013 年度上海市重点实验工作会议召开。作为此次评估期（2010-2013）优秀实验室代表，实验室副主任翁杰敏教授应邀发言，分享了作为一个新建的实验室，实验室短时间内在基础研究、开放共享、人才队伍建设与培养等各方面中取得的成绩及经验。调控生物学重点实验室于 2011 年 12 月获批立项筹建，2013 年 5 月提前通过上海市科委专家组验收，正式挂牌成立。队伍建设和人才培养是实验室发展的关键，实验室以人为本，重视并推进人才引进及培养工作，已形成一支以基因表达调控、蛋白质修饰降解、干细胞及疾病机理和干预等研究领域为主，涵盖生命科学其他学科的复合型创新团队。目前实验室有固定研究人员 30 人，其中高级职称人员占 83.3%，形成以国家千人领衔、以中青年科学家为骨干的专业结构合理研究领域互补的科研团队，入选 2011 年度教育部“长江学者和创新团队发展计划”创新团队。评估期内获得各类人才计划 10 项，设立开放课题 7 个，举办各类学术讲座 66 场，参加国际学术会议 20 人次。在此次 13 个月评估期内，实验室主持了 87 项科研项目，其中 973、国家重大科学研究计划、国家自然科学基金等国家级项目 62 项，教育部及上海市项目 25 项，科研项目合同经费达 9167 万元，评估期内到账总经费 3516.31 万元，人均科研经费达 117 万元/人。实验室结合学科发展趋势，围绕确定的四大研究方向开展基础研究，评估期内共发表 SCI 学术论文 62 篇，申请发明专利 14 项，已获得授权专利 4 项。仅 2013 年，实验室就发表 *Nature*、*Cell* 子刊杂志论文 5 篇，这些高水平的论文体现出实验室在多个研究方向做出世界一流科研成果的实力。

在未来建设中，实验室将针对评估专家组提出的问题和建议，认真总结经验，紧密围绕生物医药领域的发展需求，规划发展目标，继续保持良好的发展势头，提升实验室的基础研究水平与科技创新能力，期望成功建成一个具有国际高水平的生命医学研究中心。

4、论坛 2013 年 4 月 7 日，由生命科学学院和上海市调控生物学重点实验室共同承办的上海市细胞生物学学会第八次代表大会暨第九届 CST 细胞生物学青年论坛在我校隆重举行。此次盛会邀请上海市科协副秘书长谢文澜，上海市科协学术部副部长王春明出席，由生命科学学院院长、上海市调控生物学重点实验室主任刘明耀教授致欢迎辞。第七届理事会全体成员，以及来自中科院上海健康科学研究所、中科院上海生科院、交通大学、同济大学、华东师范大学、华东理工大学等 200 余名师生共同参加了此次 CST 细胞生物学青年论坛。在开幕式上，第七届副理事长兼秘书长易静教授从学术交流工作、教学科普活动、对外交流等角度对第七届理事会的工作做了详细的报告，同时也进行了财务报告、学会章程修改说明以及第八届理事会换届说明。与会人员根据第八届理事会候选人员推荐名单进行了无记名投票，顺利选举产生上海市细胞生物学会第八届理事会成员。

本次论坛主要由特邀报告、精选第一作者论坛、中学生报告、青年学者论坛、科技期刊咨询等几部分组成。理事会成员高度评价了此次 CST 细胞生物学青年论坛，汇报工作非常精彩，报告涉及的研究方向更加前沿新颖，研究技术越发完善精准，青年人员的学术工作进步显而易见。

此后，根据与会者的投票，大会从报告人及提问学生中评选出学术新人奖、优秀报告奖、技术创新奖、科研新苗奖及最佳提问奖。颁奖仪式结束之后，第八届理事会召开了第一次理事大会。



5、国家科技进步一等奖

刘明耀教授课题组与中国人民解放军第二军医大学第一附属医院、中山大学附属第三医院、复旦大学附属肿瘤医院、西安交通大学附属第一医院等单位开展“前列腺癌诊疗体系的创新及其关键技术的应用”科研项目合作，研究成果获 2012 年度国家科学技术进步奖一等奖。该项目中华东师范大学为第四完成单位，刘明耀教授为第四完成人，易正芳副教授为第九完成人。

刘明耀教授课题组一直致力于 G 蛋白偶联受体及其信号传导在肿瘤发生发展转移中的作用研究及靶向新药研发，从细胞、动物模型、分子机制等多个层面对前列腺癌的发病机理和临床诊治技术进行长期的系统研究，获得了许多原创性科研成果，主要成果有：

1) 发现并鉴定了一个前列腺特异性表达的 GPCR 亚家族（即 PSGR 和 PSGR2），发现 GPCR 亚家族受体在人的前列腺上皮增生和前列腺癌中的表达水平是人正常组织和良性前列腺中的 10 倍，并率先全面深入研究 PSGRs 对前列腺肿瘤细胞的调控作用和分子机制，证明 PSGR 和 PSGR2 均有可能成为前列腺癌早期诊断的生物标志物和治疗前列腺癌的分子靶点。

2) 研究前列腺癌发生发展的分子机制，构建了一系列细胞模型和实验动物模型并验证血管新生在前列腺癌中的作用，课题组利用多种手段成功抑制了前列腺癌的血管新生，在实验动物中达到有效抑制前列腺癌发生和发展的效果。另外，刘明耀教授课题组发现了调节前列腺上皮干细胞和肿瘤干细胞的功能基因，证明 Lgr4 基因在前列腺上皮稳态维持和肿瘤发生发展中的功能和机理。

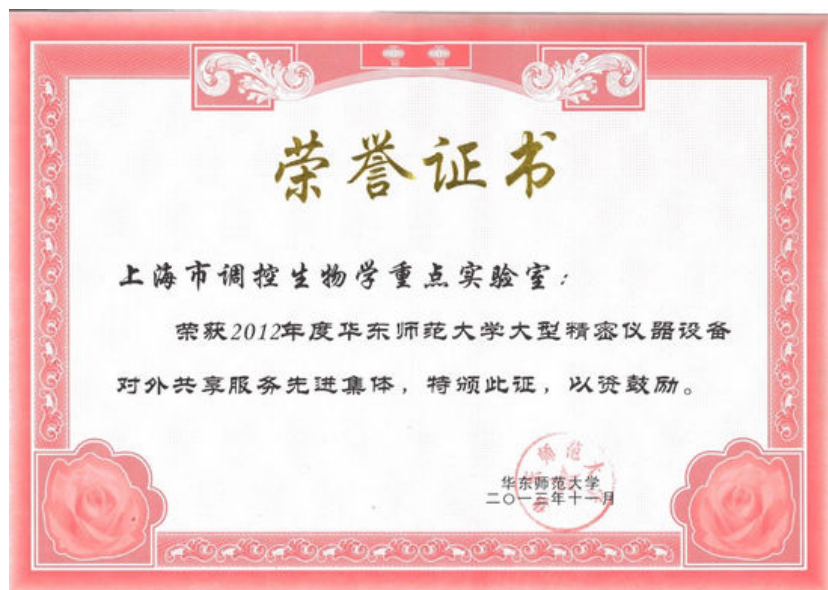
3) 在抗前列腺癌药物研发中，该课题组筛选并鉴定了几十种中药单体化合物如藤黄酸、11-羧基- β -乙酰乳香酸、靛玉红、漆树酸等，发现十余种单体可通过抗肿瘤血管新生活性而抑制前列腺癌生长，并阐明其作用机制。上述成果对于前列腺癌的临床诊断和靶向血管新生抗前列腺癌的新药研发具有重要意义。

刘明耀课题组在前列腺癌研究领域共发表 SCI 论文 19 篇，总影响因子为 136，总引用次数达 800 余次，已申请专利十余项，部分研究成果被中央电视台等重要媒体报道，引起广泛关注。

6、校内获奖

12 月 5 日下午，2012 年度对外共享服务先进表彰会议在中北校区理科大楼 A508 落下帷幕，本次会议由设备处处长由文辉主持，副处长彭伟出席会议。经过校设备处的严格评审，有 3 个重点实验室获得先进集体的称号，上海市调控生物学重点实验室位列其中，这也是我重点实验室连续两年获此殊荣，实验室的周于娟、刘杰老师分别获得管理类和技术类校先进个人。





颁奖会议中，设备处领导对本实验室在实验室工作及大型仪器管理中所取得的成绩给予充分肯定。上海市调控生物学重点实验室所属的细胞信号网络研究技术平台于 2006 年底开始建设，2010 年完成，是上海市公共研发服务平台专业技术平台，具有约 5000 平方米的一流实验室及众多大型和精密仪器。平台还建立了一支优秀的技术保障队伍，由专门的实验技术人员分管负责大型仪器的操作、对外服务及故障快速排查等工作。平台使用效率高、服务质量优，每年度不仅满足重点实验室各课题组 200 多名研究生的各类实验需要，还为校内校外众多科研单位提供各项样品检测服务，有效实现共享服务。

共享平台的建设为重点实验室乃至全校的相关科学研究提供了坚实的技术服务和条件支持，促进了研究技术和实验仪器设备的高效利用及各科研课题间的协作，很大程度提高了重点实验室承担大型科研项目的能力，并为上海市乃至全国的相关领域科学研究和开放发挥着良好的技术支撑作用。

7、夏令营 8 月 20 日至 24 日，华东师范大学上海市调控生物学重点实验室、生命科学学院 2013 年“优秀大学生夏令营”活动顺利举行。该活动由我校研究生院主办，上



海市调控生物学重点实验室和生命科学学院承办。此次活动吸引了来自美国及中国各大高校 250 余名同学的踊跃报名，经审核筛选共录取了来自包括美国堪萨斯大学、吉林大学、西北农林科技大学、中国海洋大学、中央民族大学、中国药科大学、山东大学、南京师范大学等 22 所知名高校的 43 名学生前来参加。

夏令营开营仪式于 21 日上午在闵行校区生科院报告厅隆重举行，上海市调控生物学重点实验室副主任翁杰敏教授主持开营仪式，生科院院长刘明耀，副院长钱旻，生物学系主任杜震宇等教授出席。学校研究生院招生办主任刘勇老师，向各位营员重点介绍了我校的师资力量、研究生培养制度，针对 2014 年研究生招生政策进行了解读和分析。刘明耀院长向各位营员介绍了生命科学学院及重点实验室的学科方向、人才培养等基本情况，并热忱欢迎各位营员加盟华师大生命科学学院。

为了激发营员科学研究的热情，进一步理解科学研究工作的重要意义，本次夏令营活动

特别邀请到了美国德州大学奥斯汀分校基因组研究--戴尔儿童医学中心主任 RICHARD H. FINNELL 教授，做了一场关于“如何成为一名杰出的科研工作者”的主题报告。Finnell 教授与营员



们分享了自己的科研工作经历，鼓励大家从事并坚持科学研究，报告会气氛十分热烈。为了让营员们更加深入地了解实验室的研究方向，加强与各位老师以及同学的交流，本次活动安排了实验室参观、学术讲座、青年论坛等环节。各学科及课题组老师介绍了各自的研究内容，让营员们对实验室有了更充分的认识；营员们积极讨论交流，充分地展现了年轻学子的活力。

本期夏令营不仅吸引到国外的学子报名参加，也邀请到在美国从事儿童医学研究的 Finnell 教授做主题报告，生科院的众多教授参与其中与学生亲切交流，让学员们体验了生科院及上海市调控生物学重点实验室整体的师资力量及科研实力，进一步扩大了我校在国内高校中的知名度与影响力，为吸引、选拔优秀本科生攻读硕士研究生奠定了基础。





各课题组研究进展

细胞信号传导与新药研发实验室 (PI: 刘明耀)

学术团队:

教授: 刘明耀

副教授: 陈华青, 陈益华, 李大力, 罗剑, 易正芳, 逢秀凤, 杜冰, 王昕, 马雪云, 章涵堃

技术员: 刘碧胜, 何元元, 肖玉芳, 侯理理, 彭杨锐, 贺贝, 刘兰德, 刘梅珍, 李咏梅, 刘杰, 杜志峰, 李玉宏

博士后: 卢伟强, 郑庆云, 李劲松, 孙朋, 徐乐勤*, 李珍惜* (*为联合培养博士后)

在读博士生: 杨正峰, 金蓉蓉, 唐小龙, 岳智颖, 高娜, 刘仕杰, 邱中伟, 王立人, 张隆, 李亮, 关玉婷, 魏改改, 郑燕森, 代付军, 何云东, 张涛, 李静婕, 胡美纯, 贺源, 彭世鸿, 杨飞飞, 王阳, 王洁琼, 郭佳维, 胡克文, 谭炳合, 郑春兵, 万维*, 蔡小攀*, 祝倾* (*为联合培养)

在读硕士生: 李文俊, 李凯, 林宏宇, 马国力, 孙哲, 黄锦平, 陈兆华, 李霞, 张新艳, 邵艳姣, 陈宇庭, 吴莉娟, 陈方锐, 卓林钢, 乐雪雯, 刘永瑞, 秦敏, 王雪, 吕方, 丛晓楠, 黄安玲, 王金霞, 邵婷, 唐文舒, 童为光, 吴海刚, 王平, 刘宁, 杨洋, 覃莉雯, 周文波, 李云齐, 蒋蓓尔, 刘昊, 王蓓蓓, 张靖, 饶明锦, 陈国良, 姜兴武, 吕静, 于薇薇, 张娜, 马潇彬, 闫艳, 谢蔓璐, 张成飞, 魏颖蕾, 孙敏, 汤玉, 丁同贵, 鲁健, 陈昂, 覃璇, 张远金, 刘方, 王彤彤, 杨一清, 赵永亮, 高文珂, 翟一淼, 许鹏, 朱萍亚, 许鹏, 李晓龙, 任小林, 尤盼盼*, 李溪* (*为联合培养)



刘明耀课题组 2013 年合影

研究方向:

G 蛋白偶联受体(GPCR)超家族由大约 800 个成员组成, 是蛋白家族中最大的一类, 占

人类编码蛋白基因的 4%左右。GPCR 通常被激素、神经递质、氨基酸、脂肪酸、趋化因子、钙离子、气味分子、味觉刺激分子甚至是光子激活,几乎参与了生命活动的各个过程,具有极其重要的生理功能,也是目前最成功的药物靶标。据统计,2006 年在市场上超过 20,000 种药物制剂中,45%以上的药物都是以 GPCR 及其信号通路为靶点。靶向 GPCR 的药物被广泛用于糖尿病、心脑血管疾病、癌症与神经等疾病的治疗。虽然现代药物中接近半数是以 GPCR 为靶点,但是在 GPCR 超家族中只是极小的一部分。因此本课题组希望综合利用现代分子生物学、细胞生物学及遗传学手段,阐明 GPCR 家族成员在生理病理中的功能,以发现肿瘤、骨质疏松和糖尿病等重大疾病的新药物靶点。针对已知或新发现的药物靶点进行小分子药物筛选、合成和改造,开展生物活性及作用机理研究,为疾病诊断和防治提供新的靶点和先导化合物,为新药创制奠定基础。本课题组从以下两个方面开展研究:

一、G 蛋白偶联受体及相关信号复合体的生物学功能及信号传导网络研究

利用基因敲除和转基因动物技术平台,构建黏附和 Lgr 等重要亚家族 GPCR 以及相关信号复合体成员的基因修饰小鼠,研究其在发育及肿瘤等生理病理过程中的生物学功能;利用细胞信号转导网络技术平台阐明 GPCR 和相关信号复合体在正常和疾病状态下所调节的细胞信号转导途径。利用相关信号途径失活或激活的动物模型,与本实验室构建的基因修饰小鼠杂交,在体内研究 GPCR 相关信号与 Wnt 等经典信号通路之间的调控与对话(crosstalk),阐明分子机制,争取发现肿瘤、骨质疏松和糖尿病等重大疾病治疗的药物靶点。

二、针对肿瘤、糖尿病和骨质疏松等重大疾病特定靶标的小分子化合物设计及生物活性及作用机理研究

以肿瘤、骨质疏松和糖尿病等重大疾病的药物研发为重点方向,针对疾病中特异分子靶点,利用细胞筛选模型发现具有生物活性的小分子化合物或中药活性单体成分;借助强大的细胞信号转导通路技术平台,运用药物化学、组合化学和计算机辅助设计等方法设计和合成新颖的小分子化合物,并对其进行针对所需生物学功能的结构活性关系的研究,在整体动物水平开展药效分析,提高此类小分子化合物的活性及特异性,减少它们的毒副作用;改善相应化合物的溶解性,提高它们的生物利用度;同时利用药代酶和转运体进行活性筛选,开展药代动力学研究包括吸收、分布、代谢、消除等;并对其进行动物水平的毒理学、药效和药理学等方面的综合评价,创造出具有自主知识产权的先导化合物直至新的药物。

已有研究基础及进展:

一、G 蛋白偶联受体功能和机理研究

1. GPCR 与生殖发育

LGR 亚家族是一类糖蛋白激素受体,在生殖发育调节、肿瘤发生发展和成体干细胞中有着非常重要的生理功能。虽然同亚家族中 Lgr5、6 被证明是多个组织中重要的成体干细胞标志,但是在基因功能方面,Lgr4 相对更加重要,在基因敲除动物中表型更加显著。本实验室是最早构建 Lgr4 基因敲除小鼠模型的课题组之一,报道了 Lgr4/Gpr48 基因敲除小鼠的多种表型:缺失该基因的小鼠视力低下并伴随青光眼白内障的产生,主要是由于睫状肌、视网膜神经细胞缺陷引起 (*Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2008; *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008); 突变小鼠胚胎在妊娠中期时表现为瞬时的贫血,同时在红细胞形成关键进程中表现异常 (*J Biol Chem*, 2008)。2010 年我们在 *Development* 杂志发表的论文表明 Lgr4 缺失导致小鼠雄性不育,

输出管、附睾发育缺陷是原因之一。然而课题组发现 *Lgr4* 基因在睾丸管周肌样细胞 (PMC) 中特异性表达, 并揭示其参与调节雄性生殖的新功能和机制。长期以来 PMC 被认为主要参与曲细精管的收缩以及精子的运输。由于研究手段的限制, 相比睾丸中的其他体细胞, PMC 在生精过程中的功能以及对生殖细胞分化的调节作用研究非常少。通过利用带有 *beta-gal* 报告基因的 *Lgr4/Gpr48* 基因敲除小鼠, 研究组发现 *Lgr4* 基因在小鼠睾丸中特异的在 PMC 中表达, 缺失该基因的雄性小鼠在出生后早期睾丸体积和重量显著下降。通过睾丸移植实验, 发现 *Lgr4* 基因缺失的小鼠睾丸体积和重量都小于对照组, 说明 *Lgr4* 基因在 PMC 中直接影响了睾丸的发育和生长。进一步的分析表明, *Lgr4* 基因缺失会导致生殖细胞阻滞在减数第一次分裂, 而不能正常分化的生殖细胞会发生凋亡。同时也 *Lgr4* 基因缺失的小鼠其精原干细胞的数目显著高于对照组。由于 *Lgr4* 是 PMC 特异表达的基因, 其缺失导致 PMC 功能性标志基因 (收缩和胞外机制分泌) 的下调, 同时也影响了支持细胞 (Sertoli cell) 的定位和功能。在分子机制方面, 该研究第一次证明了 *Wnt/β-catenin* 信号通路在 PMC 中是有活性的, *Lgr4* 主要通过激活 *R-spondin1/Wnt* 信号通路调节 PMC 的功能进而影响了精原干细胞的分化 (*Development* 2013)。

我们前期的报道发现 *Lgr4* 小鼠雌性不育, 但是其原因并不清楚。通过研究发现 *Lgr4* 在小鼠卵泡颗粒细胞中非常弱而在黄体形成后在黄体颗粒细胞中表达急剧升高。雌性 *Lgr4* 突变小鼠出现黄体功能不全的表型, 孕酮合成能力严重不足。孕酮合成的缺陷主要是由于 *EGFR-ERK* 信号通路在 *Lgr4* 突变小鼠中活性显著下降。通过在黄体颗粒细胞中特异敲除 *ERK1/2* 分子, 证明 *EGFR-ERK* 信号通路在黄体颗粒细胞中也起着至关重要的作用。而 *EGFR-ERK* 信号通路的缺陷主要是由于 *Hb-EGF* 活性的降低。通过原代颗粒细胞培养体系, 发现 *Lgr4* 主要通过 *Wnt* 信号通路调节 *MMP9* 的基因表达水平而间接调节了 *Hb-EGF* 从没有活性的前体形式转变为游离的活性形式而参与激活 *EGFR-ERK* 信号, 促进黄体颗粒细胞的成熟和维持其功能。该课题已经完成, 论文已投稿。

2. GPCR 与成体干细胞

成体干细胞是组织自我更新、稳态维持的重要细胞类群, 在损伤修复中也起着至关重要的作用。我们以肠、乳腺和前列腺上皮干细胞为研究对象, 发现了 *Lgr4* 基因在这些组织中通过调节干细胞增殖分化影响上皮的发育、组织损伤的修复功能。

肠上皮组织是动物体中更新最快的组织之一, 是理想的研究成体干细胞分化以及组织损伤修复的模型。同时, 由于多种原因导致的肠上皮的损伤也与肠炎有着密切的联系。肠干细胞如何受到外界刺激引起内在信号转导通路的变化最终表现为其自我更新或者终末分化, 这是一个非常复杂而又尚待解决的重要科学问题。我们通过 *DSS* 诱导肠上皮损伤构建实验性肠炎模型, 发现 *Lgr4/Gpr48* 基因敲除小鼠对肠上皮损伤非常敏感, 病症的发展非常严重, 最终死于肠炎。通过一系列的分析, 发现 *Lgr4/Gpr48* 基因敲除小鼠肠隐窝中干细胞以及对维持干细胞功能起重要作用的潘氏 (Paneth) 细胞的数目极显著的减少, 肠上皮的更新速度显著下降。在分子水平上发现, *Lgr4/Gpr48* 基因缺失小鼠的肠上皮细胞中 *Wnt* 信号通路受到抑制。利用动物模型或者小分子化合物在 *Lgr4/Gpr48* 缺失小鼠中激活 *Wnt/β-Catenin* 信号通路后可以激活潘氏细胞的分化, 同时也增强了小鼠对 *DSS* 诱导的肠炎的抵抗力。该研究在体内证明了 *Lgr4* 主要通过 *Wnt/β-Catenin* 信号通路在肠上皮中起到调节干细胞稳态维

持和促进损伤修复的功能，为肠炎的治疗提供了新的潜在药物作用靶点（*JBC*, Paper of the week, 2013）。

乳腺上皮随着生理周期或者哺乳会有增殖、增生和消退的过程。在这个过程中乳腺干细胞起着关键作用。在 *Lgr4* 基因敲除小鼠中，乳腺导管发育延迟，而且处于导管前端生长点的 terminal end buds (TEBs) 的数目以及乳腺导管分枝显著减少。乳腺发育的缺陷主要源自于 *Lgr4* 基因缺失小鼠的干细胞数目和自我更新能力严重下降。*Lgr4* 缺失小鼠乳腺肿 Wnt 信号通路活性降低，而在乳腺干细胞 3D 培养中加入过量的 Wnt3a 激活 Wnt 信号通路可以挽救 *Lgr4* 缺失带来的乳腺干细胞的功能缺陷。同时我们鉴定出在乳腺干细胞中起重要作用的转录因子 Sox2 在 *Lgr4* 基因敲除小鼠的干细胞中表达明显减弱。而 Sox2 的表达直接受到 *Lgr4*/Wnt/ β -catenin/Lef1 通路的调节。而在 *Lgr4* 缺失的乳腺干细胞中过表达 Sox2 可以重新回复乳腺干细胞自我更新的能力，证明了 *Lgr4* 调节乳腺发育和干细胞的新功能 (*Stem Cells*, 2013)。另外，我们也发现 *Lgr4* 在前列腺干细胞中通过调节 Wnt 信号通路以及 Hedgehog 和 Notch1 的表达影响干细胞分化以及前列腺的发育 (*Stem Cells*, 2013)。

实验室与瑞金医院合作，发现人群中如果携带了 *LGR4* 基因的一个激活突变位点，那么肥胖发病风险就增加 2 倍以上；如果在动物模型中敲除 *LGR4* 基因，那么基因敲除动物就会变瘦。通过进一步的机制研究发现，*LGR4* 基因缺失能够调节脂肪细胞的性质，把储存能量的白色脂肪细胞变成具有消耗能量性质的棕色脂肪细胞。因此，尽管基因敲除小鼠食物摄入量明显高于同窝正常小鼠，但是能量消耗和基础代谢率明显增加，体脂含量和体重明显减轻，各项代谢指标，包括血糖、血脂、血压等均明显好转，为肥胖治疗提供了新的潜在药物作用靶点 (*Nature Cell Biology*, 2013)。

目前实验室还有 *Lgr5* 和 *Lgr6* 基因敲除小鼠模型，这些基因在生殖发育和成体干细胞的功能正在深入的研究中。通过建立小肠隐窝/干细胞 3D 培养体系以及体外干细胞分化检测方法，开展 GPCR 以及信号通路调节肠干细胞自我更新和分化功能的研究。

3. GPCR 与肿瘤

蛋白偶联受体 (GPCR) 是最大的一类膜蛋白家族，它已被证明在各种生理病理过程中起着关键作用。并且目前市场上有将近 50% 的药物靶标为 GPCR，由于它的重要性而获得了 2012 年的诺贝尔化学奖。但是，目前在肿瘤治疗中还没有一个靶点为 GPCR 的药物。因此，刘明耀教授课题组致力于新的 GPCR 肿瘤药物靶标开发。GPCR 超家族中有一类粘附 GPCR 家族，这类 GPCR 家族均具有胞外粘附蛋白结构域，而具有胞外粘附蛋白结构域的其他蛋白已报道与肿瘤的转移密切相关，但是粘附 GPCR 是否参与肿瘤的转移过程，目前还知之甚少。因此，刘明耀教授课题组通过筛选，发现该家族中 GPR116 基因与乳腺癌的转移密切相关。进一步结合分子、细胞和动物模型实验表明 GPR116 通过 G_q-p63RhoGEF-Rho GTPase 信号通路调节细胞骨架 F-actin 的动态变化，进而影响乳腺癌细胞的转移。此外，该课题组还通过大量临床病例分析以及芯片数据库统计发现 GPR116 与人类乳腺癌的不良预后以及远端转移显著相关，提示 GPR116 可能作为潜在的乳腺癌诊断标志物以及预后标志物。该研究成果已发表在 2013 年国际肿瘤权威研究期刊 *Cancer Res* 上。

4. GPCR 与骨骼发育和相关疾病

在骨骼发育和骨质重塑中已有报道称 GPCR 受体 PTH/PTHrP 受体具有十分重要的生

理和病理功能。除此之外，还没有其他的重要 GPCR 在骨骼中的研究报道。我们通过 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。此研究被国外审稿专家评论为在骨骼发育过程中第二个被报道的 GPCR 基因。由于 Lgr4/Gpr48 基因敲除后的成年小鼠患有严重的骨质疏松，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。该课题正在进一步挖掘中。该项研究获得了国家自然科学基金和上海市教委的支持。此外，Kiss-1 已被证明为一个新的荷尔蒙，它能启动和调控青春期的发育。而骨骼的生长正是青春期发育最显著的特征之一。因此是否该荷尔蒙受体直接调控骨质 (bone mass)? 我们前期的工作基础已经发现 Kiss-1 的受体 Gpr54 在成骨细胞和破骨细胞中都有表达，暗示该荷尔蒙可以直接调控骨的生长发育。我们将 Kiss-1 和其受体 Gpr54 两种基因敲除小鼠，结合骨质计量学和分子生物学等手段研究 Kiss-1/Gpr54 在骨质疏松中的作用，相关工作已获得国家自然科学基金的资助。目前各项工作已在完成阶段。

5. 建立最新的核酸酶技术构建基因突变大鼠和小鼠模型

利用转录激活样效应因子核酸酶 (Transcription Activator-Like Effector Nuclease, TALEN) 实现对目标基因序列的特异性切割，是构建基因突变生物模型的最新方法。TALEN 由 TAL effectors 及其融合的 FokI 核酸酶组成。其中，TALE (TAL effectors) 是由 12 个或以上特异性识别 DNA 的串联“蛋白模块”及其两侧的 N-末端与 C-末端序列组成。TAL effectors 的 DNA 识别模块由 34 个氨基酸组成，每个 TAL effectors 的 DNA 识别模块与 DNA 结合的特异性是用第 12 位和第 13 位氨基酸残基决定的，被称作重复可变的 di-residues (RVDs) 位点。RVDs 与 A、G、C、T 四种碱基有着恒定的对应关系，即 NI 识别 A，NG 识别 T，HD 识别 C，NN 识别 G。因此，欲使 TAL effectors 识别并结合某一特定核酸序列，只须将 TAL effectors 的 DNA 识别模块按照目标 DNA 序列串联克隆即可。在实际操作中一般在目标基因中选择两处相邻 (间隔 15~20 个碱基) 的靶序列 (一般十几个碱基) 分别进行 TAL effectors 识别模块的构建。所构建的 TALEN 在细胞内识别并切割特定的目标基因序列，形成双链断裂 (double strand break, DSB)。该损伤通过易错性的非同源末端连接 (Non-homologous end joining, NHEJ) 进行修复后，将有 2/3 的概率造成目的基因的移码，从而实现目的基因的敲除。我们在小鼠中开展了该项技术的应用研究，成功构建了 Gpr55 等 10 个基因突变小鼠模型。在国内率先证明通过 TALEN 是快速构建基因敲除小鼠的有效方法 (*Nucleic Acids Research* 2013)。

今年 1 月份，美国两个实验室在 *Science* 杂志发表了基于 CRISPR-Cas 技术在细胞系中进行基因敲除的新方法，该技术与以往的技术不同，是利用靶点特异性的 RNA 将 Cas9 核酸酶带到基因组上的具体靶点，从而对特定基因位点进行切割导致突变。该课题组迅速将该技术运用到基因敲除小鼠和大鼠动物模型的构建之中。团队科研人员积极钻研 CRISPR-Cas 技术，利用寒假期间争分夺秒开展实验研究，甚至放弃了春节的假期，带领课题组研究生攻坚克难。通过一系列研究，首先证明了通过 RNA 注射的方式将 CRISPR-Cas 系统导入小鼠

受精卵比 DNA 注射能更有效的在胚胎中产生定点突变。在此基础上, 该课题组又发现了该方法没有小鼠遗传品系的限制, 能够对大片的基因组 DNA 进行删除, 也可以通过同时注射针对不同基因的 RNA 序列达到在同一只小鼠或大鼠中产生多个基因突变的效果。此外, 课题组还证明了利用 CRISPR-Cas 技术构建的基因敲除大鼠模型与传统方法构建的同一基因 (肥胖相关 G 蛋白偶联受体 Mc4R 基因) 突变大鼠相比具有一致的表型。该方法构建的基因突变动物具有显著高于传统方法的生殖系转移能力, 是一种可靠、高效、快速的构建敲除动物模型的新方法。该论文发表在生物技术核心期刊《*Nature Biotechnology*》杂志。从设计实验到论文发表, 该团队只用了不到 7 个月的时间, 充分证明了该技术方法效率之高。CRISPR-Cas 技术是继锌指核酸酶 (ZFN)、ES 细胞打靶和 TALEN 等技术后可用于定点构建基因敲除大、小鼠动物的第四种方法, 且有效率高、速度快、生殖系转移能力强及简单经济的特点, 在动物模型构建的应用前景将非常广阔。在此基础上, 课题组在大鼠和小鼠这两种模式动物中建立了基于 CRISPR-Cas 技术的基因敲入、点突变和条件基因敲除技术, 建立了基因敲除小鼠和大鼠品系 50 多个, 其中 GPCR 基因敲除小鼠品系 20 多个, 为今后的研究提供重要的研究对象。

二、小分子药物研发

1. 基于靶点性的新药筛选与研发

(1) 靶向肿瘤转化生长因子 (TGF- β) 信号通路的抗肿瘤新药研发

转化生长因子 β (Transforming growth factor beta, TGF- β) 相关信号传导通路能显著促进肿瘤细胞迁移、浸润和血管新生。同时, 在 TGF- β 信号转导通路的调控下, 肿瘤细胞表达出大量适于新环境生存的蛋白, 从而使肿瘤细胞粘附到新的靶器官上继续增殖和生长。临床数据表明 TGF- β 信号通路的激活与晚期肿瘤的发展密切相关。因此, TGF- β 信号通路被认为是十分有潜力的抗肿瘤药物靶点。目前已经有部分 TGF- β 抑制剂处于临床研究阶段。课题组利用计算机虚拟筛选和细胞功能筛选, 结合药物化学结构改造和实验动物模型等实验方法及手段, 发现了一类新型 TGF- β 信号通路抑制剂。通过研究表明该抑制剂能特异的抑制 TGF- β 信号通路从而显著抑制乳腺癌细胞的迁移, 并且利用三种不同的肿瘤转移动物模型, 发现该抑制剂能高度抑制乳腺癌在模型动物中进行体内转移, 同时对动物没有任何毒性。该研究发现从多个角度证实了该抑制剂是高效且安全的抗肿瘤转移抑制剂, 获得国际审稿专家的一致好评及高度认可 (*NATL CANCER I*, 2013)。目前, 课题组围绕已发现的先导化合物 YR-290, 从成药性方面进行改造, 已合成 200 多个衍生物, 希望能在较短的时间内将该科研成果推向临床。

(2) 新型组蛋白去乙酰化酶 (HDAC) 抑制剂用于抗肿瘤新药研发

组蛋白修饰 (包括乙酰化和去乙酰化) 和 DNA 甲基化等表观遗传学改变在许多疾病的发生、发展中都发挥着重要的调控作用。组蛋白去乙酰化酶 (HDAC) 是近年来发展的一类新型的抗肿瘤药物靶点, 其抑制剂在靶向抗肿瘤药物研发领域中占据着重要的位置。其中 SAHA 和 FK228 先后被美国 FDA 批准用于治疗皮肤 T-细胞淋巴瘤 (CTCL), 并有多适应症处于临床试验的不同阶段中。另外还有 20 余种 HDAC 抑制剂作为靶向抗肿瘤候选药物在临床研究阶段。课题组基于 FDA 批准的一个 HDAC 抑制剂 (Vorinostat, SAHA), 创造性地引入了能抑制肿瘤转移的结构模块, 设计、合成并最终优化成一类新型的 HDAC 抑制剂。

相关筛选结果表明,部分化合物在 HDAC1, 3 和 6 酶水平上的半数有效抑制浓度 (IC₅₀) 在 1-10 nM, 对 HDAC8 的 IC₅₀ 在 10-100 nM。生物活性评价提示此类抑制剂能有效抑制白血病细胞及耐药性白血病细胞的增殖,且结果明显优于目前常用的化疗药物阿霉素和维甲酸。在其它实体瘤如乳腺癌及前列腺癌的研究中,在肿瘤细胞筛选模型中,此类抑制剂在抑制细胞增殖和迁移上比 SAHA 强 10 倍以上,能明显提升肿瘤小鼠的生存率。目前此类抑制剂正在进行系统的 DMPK 评价,推进此类化合物的成药性研究。

(3) 靶向雄激素受体 AR 的药物筛选与研发

前列腺癌(prostatic carcinoma, PCa)占男性肿瘤的发病率第 1 位,致死率第 2 位,全球每年 90 多万新发病例,并导致 26 万多人死亡。在我国,前列腺癌发病率从 1993 年的 1.71 人/10 万男性人口增加到 2005 年的 7.9 人/10 万男性人口,而且以每年 10%的速度攀升。最新 FDA 批准的治疗去势抵抗性前列腺癌(castration resistant prostate cancer, CRPC)的药物包括阿比特龙(abiraterone)和 MDV3100 (Enzalutamide),前者是抑制雄激素的合成,后者是雄激素受体的拮抗剂。这两种药物都是针对雄激素受体信号通路,在去势抵抗性前列腺癌(CRPC)治疗方面有良好的疗效,但是经过内分泌治疗及靶向雄激素受体治疗后,病人依然会产生药物抵抗,其药物抵抗机制包括雄激素受体的突变和扩增。因此,研究开发针对前列腺癌药物抵抗的新型雄激素受体抑制剂对治疗前列腺癌具有重大意义。

通过筛选,课题组发现一种新型中草药单体 A 可通过抑制雄激素信号通路治疗雄激素依赖性(androgen-dependent)和非依赖性(androgen-independent)的前列腺肿瘤。进一步实验发现,与不表达雄激素受体(AR)的前列腺癌细胞相比,该化合物对 AR 阳性前列腺癌细胞株具更强的抑制作用。进一步体内和体外实验证明,该化合物高效抑制耐药性前列腺癌的生长和转移。机理研究发现,中药单体 A 通过抑制雄激素受体与热休克分子伴侣之间的结合,诱导其泛素化,从而被蛋白酶体降解,进而抑制雄激素受体活性和前列腺癌细胞生长和转移。根据以上结果,中草药单体 A 不仅可以治疗早期雄激素依赖性前列腺癌,也可以治疗晚期去势抵抗性前列腺癌和转移性前列腺癌,具有潜在的新药开发潜力。

(4) 靶向脂肪酸受体家族的抗糖尿病新药研发

最近几十年,II 型糖尿病的发病率迅速上升。据卫生部相关统计,我国目前大约有 2 千万糖尿病患者,并且每年新增患者达 120 万,是全球第二大发病区。国内外糖尿病高发这一严峻的形势要求我们寻找糖尿病药物作用的新靶点,并针对新靶点开发糖尿病相关药物。目前全世界上市药物中,有 50%以上的药物都靶作用于 GPCR 及其信号通路。在糖尿病治疗中除了已经成为药物靶点的 GLP-1 受体是 GPCR 外,多个可能与糖尿病发生发展相关的 GPCR 也逐渐受到了人们的关注,其中脂肪酸受体家族(GPR40-43、GPR119 和 GPR120)等相关研究揭示其具备糖尿病药物作用靶点的生物学特征。课题组为了进一步加速 GPCR 基础研究的转化,课题组在过去的一年中成功建立靶向脂肪酸受体家族的药物筛选体系,发现小分子化合物 WB410 能浓度依赖性的激活 GPR40,该系列化合物正在进行结构优化和改造。另外,课题组利用先进的基因编辑技术,成功建立脂肪酸受体家族的敲除大鼠模型,这为成功研发靶向这类家族的小分子配体奠定重要基础。

2. 基于功能表型的新药筛选与研发

(1) 靶向 KRAS 突变肿瘤的药物筛选和研发工作

癌基因 RAS 是人类肿瘤中突变概率最高的基因之一，RAS 突变肿瘤占人类恶性肿瘤总数的 33%。HRAS、KRAS、NRAS 这三种基因在不同的肿瘤类型中突变概率不尽相同，但 KRAS 的突变占有所有 RAS 突变的 86%，且其在四大致死性癌症：肺癌，结肠癌和胰腺癌中频发，对恶性肿瘤影响最大。因此发现阻断 KRAS 激活的有效药物或者有效策略对于肿瘤的治疗具有重要意义。目前抑制 KRAS 突变肿瘤的方法有以下几类：1. 直接靶向 RAS 蛋白，使 RAS-GTP 恢复到非活化的 GDP 结合状态，但因 GTP 和 RAS 高度亲和性而失败；2. 针对 RAS 翻译后修饰，抑制其膜定位。此类药物包括 CAAX 竞争性抑制剂、FPP 竞争性抑制剂、双底物抑制剂和金属锌离子螯合等，但是该类药物对 KRAS 突变肿瘤治疗效果不佳；3. 针对 Ras 下游信号通路的抑制剂，如 Raf 抑制剂和 MEK 抑制剂等。但由于通路复杂，因此针对单条信号通路或单一靶点抑制的同时，往往会导致其他通路的过度代偿激活，通过旁路效应降低抑制剂抗癌效果。迄今为止，暂无理想的、特异的 KRAS 抑制剂上市。

针对 KRAS 突变肿瘤治疗的现状和难点，课题组近年在该领域不断进行探索和突破，主要工作内容分为以下 3 部分：首先，靶向药物联合应用治疗 KRAS 突变肿瘤。由于药物单一作用产生有限药效和不可控毒性，药物的有效组合和协同配伍在临床上具有相当的优越性。目前本课题组发现抗心血管药物和细胞周期抑制剂能强烈协同，特异性地杀伤 KRAS 突变肿瘤，希望药物的配伍能最终走进临床。其次，抗 KRAS 突变肿瘤的新药研发。课题组利用 KRAS 同源细胞株 (isogenic cell line) 筛选新结构化合物库 (购于 Chembridge 公司)，发现 07B11 和 15F09 系列化合物特异性的杀伤 KRAS 突变肿瘤。目前本课题组与药物化学合作，不断优化上述两个系列化合物以提高药物的有效性和水溶性。目前，针对这两个系列已改造出 240 多个化合物，筛选发现 HG106 对 KRAS 突变肿瘤的杀伤浓度已低于 5 微摩尔。最后，从“老药新用”策略角度探索 KRAS 突变肿瘤的治疗。FDA 审批上市的小分子药物具有高安全性、有效性以及明确的药代信息。考虑到这些药物的优势，化学生物学家越来越认为重新研发这些成药 (drug re-purpose) 是疾病临床治疗的捷径。本课题利用 KRAS 平台，筛选 FDA 审批的成药库，发现有某些“老药”对 KRAS 突变肿瘤有选择抑制性，如氯羟喹啉、芬苯达唑等。

(2) 靶向肿瘤血管新生的药物筛选和研发工作

肿瘤血管新生对原发肿瘤的生长、浸润和转移起着关键作用，是肿瘤的显著标志。肿瘤细胞功能基因突变活跃。临床数据表明传统化疗药物容易引发肿瘤细胞发生耐药性；相对于肿瘤细胞癌基因异常活化和抑癌基因的异常失活，肿瘤基质细胞一直被认为功能基因组稳定。因此近年靶向肿瘤基质细胞的治疗以及药物研发成为热点，其中以血管内皮细胞为靶向的抗血管新生疗法已成为肿瘤治疗的新策略。目前临床上已有多种血管新生抑制剂通过美国 FDA 认证上市，其中包括血管内皮细胞生长因子 VEGF 的抗体以及靶向多种内皮细胞膜表面受体的多靶点酪氨酸激酶抑制剂。另外，30 多种药物处于临床前研究阶段。2009 年课题组成功建立完善的血管新生研究系统，包括细胞水平的多种功能研究模型以及在体血管新生研究模型，从表型发现到机制研究。过去的近 6 年里，课题组筛选和发现了多种中药单体化合物以及小分子化合物可有效干预肿瘤血管新生，进而抑制肿瘤的生长和转移，发表了近 50 篇学术论文，申请相关专利 10 余项。在此基础上，为了进一步加速靶向血管内皮细胞的新药研发和科研转化，课题组利用血管内皮细胞特异性模型，筛选 FDA 审批上市药物，发现某些抗菌虫的药物可以特异性抑制生长因子 VEGF 和 bFGF 诱导的血管内皮细胞功能，并

与临床一线抗癌药物联用,表现显著的协同治疗效果。通过机制的进一步研究,发现这些药物可以显著的干扰内皮细胞骨架蛋白的表达和活化。该研究成果为临床肿瘤的治疗提供新的思路。

(3) 以功能为基础的抗乳腺癌新药研发

根据 2012 年美国权威 CA (A Cancer Journal for Clinicians) 杂志的报道,在世界范围内,乳腺癌在女性患者中发病率在所有癌症中位居第一,致死率第二,仅次于肺癌。因此,发现新型的抗乳腺癌转移的药物迫在眉睫。根据有关报道,课题组设计并合成了一系列衍生物。经初步筛选,发现一种抗乳腺癌细胞迁移和侵袭的小分子化合物 WJ460,结果显示 WJ460 在体外体内均具有显著的抗乳腺癌活性。借助生物素分子探针,课题组通过内源性亲和沉淀法证实发现 WJ460 的直接靶点很可能是 Myoferlin,后续相关机理正在进行。另一方面,通过对另一系列衍生物的合成和筛选,课题组找到一种全新结构小分子化合物 ZY444。实验结果表明 ZY444 显著抑制小鼠体内原位乳腺癌生长及转移,其效果优于一线抗乳腺癌药物紫杉醇。通过 pull-down 实验和质谱分析,课题组发现丙酮酸羧化酶有可能是 ZY444 的直接作用靶点,后续试验正在进行。

3. 成功建立药代动力学系统

为更好地设计和开发新药,保证临床用药的安全性及有效性,加强药物代谢酶及代谢过程的基础研究至关重要。基于药代动力学的新药筛选系统,课题组具体开展了以下研究内容:

(1) 新药先导化合物的代谢稳定性研究

代谢稳定性一般被用来描述化合物代谢的速度和程度,是影响药代动力学性质的主要因素之一。在药物发现过程中的较早时期进行代谢稳定性的研究,将会降低后期临床前试验失败的发生率,节省开发经费,是化合物优化过程重要的组成部分。目前,课题组主要通过体外筛选模型将不同浓度化合物与肝微粒体或细胞共温孵,然后于多个时间点 (multiple-time-point) 取样,以液相色谱-质谱法 (LC-MS/MS) 检测原始药量和代谢后剩余药量,或检测代谢产物的生成量,根据计算半衰期和 Clint,将代谢稳定性划分为高、中、低三级。

(2) 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 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。因而研究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 家族中几种重要的亚型: CYP1A2 (占 P450 代谢药物的 4%), CYP2C9 (10%), CYP2D6 (30%), CYP2E1 (2%), CYP3A4 (50%)。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,具体的研究方法及相关结果已经发表了 SCI 论文 (Fitoterapia 2014, 92:1-8)。

(3) 新药先导化合物大鼠体内药代动力学评估

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。目前,课题组主要通过大鼠体内模型开展新的小分子化合物的 DMPK 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。

在研项目:

30. 课题编号: 2012CB910401
课题名称: 孤儿受体 GPCR 在发育和正常生理功能中的作用
课题负责人: 刘明耀 (为项目首席科学家, 总项目经费 3000 万元)
课题类别: 国家重大科学研究计划
起止年限: 2012 年 1 月至 2016 年 8 月
资助金额: 840 万元
31. 课题编号: 11DZ2260300
课题名称: 调控生物学
课题责任人: 刘明耀
课题性质: 上海市重点实验室新建项目
起止年限: 2011 年 12 月至 2013 年 9 月
32. 课题编号: 31271468
课题名称: 新激素受体 GPR54 在胸腺细胞发育分化中的功能及机理研究
课题负责人: 陈华青
课题类别: 国家自然科学基金面上项目
起止年月: 2013 年 1 月至 2016 年 12 月
资助金额: 80 万元
33. 课题编号: 81272463
课题名称: 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
课题负责人: 易正芳
课题类别: 国家自然科学基金面上项目
起止年月: 2013 年 1 月至 2016 年 12 月
资助金额: 65 万元
34. 课题编号: 81272911
课题名称: 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
课题负责人: 罗剑
课题类别: 国家自然科学基金面上项目
起止年月: 2013 年 1 月至 2016 年 12 月
资助金额: 78 万元
35. 课题编号: 81202407
课题名称: 具有 TGFbeta 受体激酶抑制活性的咪啉类化合物结构优化及抗肿瘤转移功能研究
课题负责人: 陈益华

- 课题类别：国家自然科学基金青年科学基金项目
起止年月：2013 年 1 月至 2015 年 12 月
资助金额：23 万元
36. 课题编号：12XD1406100
课题名称：孤儿 GPCR 受体生物学功能研究和靶向药物研发
课题负责人：刘明耀
课题类别：上海市科委优秀学术带头人
起止年限：2012 年 07 月至 2014 年 6 月
资助金额：20 万
37. 课题编号：12ZR1408700
课题名称：Kiss1 受体 GPR54 对胸腺内 T 细胞分化的调节作用及其对免疫功能的影响
课题负责人：陈华青
课题类别：上海市自然科学基金
起止年限：2012 年 07 月至 2015 年 6 月
资助金额：10 万
38. 课题编号：13zz034
课题名称：小分子化合物 YH364 靶向 Arp2/3 抑制乳腺癌生长和转移的研究
课题负责人：易正芳
课题类别：上海市教委科研创新重点项目
起止年限：2013 年 1 月至 2015 年 12 月
资助金额：16 万
39. 课题名称：G 蛋白偶联受体在生理病理中的功能及机制
团队带头人：刘明耀
课题类别：教育部长江学者创新团队
起止年限：2012 年 1 月至 2014 年 12 月
资助金额：300 万元
40. 课题编号：2010CB529700
课题名称：炎症过程中细胞间相互作用的信号转导机制及其应用研究
课题参与人：罗剑
课题类别：科技部 973 计划
起止年限：2010 年 1 月至 2014 年 12 月
资助金额：子课题 30 万元
41. 课题编号：30930055
课题名称：G 蛋白偶联受体及其信号传导在乳腺发育及乳腺癌中的作用
课题负责人：刘明耀
课题类别：国家自然科学基金重点项目
起止年限：2010 年 1 月至 2013 年 12 月
资助金额：175 万元
42. 课题编号：31171318
课题名称：核仁蛋白 PAK1IP1 调节核糖体生物合成的功能及机理研究
课题负责人：李大力
课题类别：国家自然科学基金面上项目
起止年限：2012 年 1 月至 2015 年 12 月
资助金额：56 万元

43. 课题编号: 81071437
课题名称: 新荷尔蒙受体 Gpr54 在骨质重建中的机理研究
课题负责人: 罗剑
课题类别: 国家自然科学基金面上项目
起止年月: 2011 年 1 月至 2013 年 12 月
资助金额: 34 万元
44. 课题编号: 81071807
课题名称: 中药单体白花丹醌通过 VEGF/VEGFR2 介导的信号途径抑制肿瘤血管新生的机理研究
课题负责人: 易正芳
课题类别: 国家自然科学基金面上项目
起止年月: 2011 年 1 月至 2013 年 12 月
资助金额: 31 万元
45. 课题编号: 30971523
课题名称: 葫芦素 E 通过 STAT3 信号途径抑制肿瘤血管新生的机理研究
课题负责人: 易正芳
课题类别: 国家自然科学基金面上项目
起止年限: 2010 年 1 月至 2012 年 12 月
资助金额: 30 万元
46. 课题编号: 81101683
课题名称: β -lapachone 依赖 NQO1 抑制肿瘤血管新生和肿瘤生长的活性及机制研究
课题负责人: 逢秀凤
课题类别: 国家自然科学基金青年科学基金
起止年限: 2012 年 1 月至 2015 年 12 月
资助金额: 22 万元
47. 课题编号: 81330049
课题名称: 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
课题负责人: 刘明耀
课题类别: 国家自然科学基金重点项目
起止年月: 2014 年 1 月至 2018 年 12 月
资助金额: 290 万元
48. 课题编号: 31371455
课题名称: 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
课题负责人: 李大力
课题类别: 国家自然科学基金面上项目
起止年月: 2014 年 1 月至 2017 年 12 月
资助金额: 85 万元
49. 课题编号: 81301908
课题名称: 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
课题负责人: 王昕
课题类别: 国家自然科学基金青年科学基金项目

- 起止年月：2014 年 1 月至 2016 年 12 月
资助金额：23 万元
50. 课题编号：78260029
课题名称：KRAS 突变肿瘤的治疗
课题负责人：逢秀凤
课题类别：华东师范大学科研创新基金面上项目
起止年月：2013 年 1 月至 2015 年 12 月
资助金额：20 万元
51. 课题编号：14ZZ051
课题名称：G 蛋白偶联受体 48 调控破骨细胞分化和功能的分子机理研究
课题负责人：罗剑
课题类别：上海市教委科研创新项目重点项目
起止年月：2014 年 1 月至 2016 年 12 月
资助金额：16 万元
52. 课题编号：13ZR1412600
课题名称：基于花生四烯酸代谢通路的葫芦素 E 防治乳腺癌的研究
课题负责人：王昕
课题类别：上海市科委科技项目
起止年月：2013 年 7 月至 2016 年 6 月
资助金额：10 万元
53. 课题编号：2013ZX09507001
课题名称：基于 GPCR 结构与功能的新药创制
课题负责人：刘明耀
课题类别：科技部重大专项
起止年月：2013 年 1 月至 2015 年 12 月
资助金额：120.9 万元
54. 课题编号：81330059
课题名称：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
学术骨干：罗剑（负责人：肖建如）
课题类别：国家自然科学基金重点项目
起止年月：2014 年 1 月至 2018 年 12 月
资助金额：290 万元

2013 年发表论文：

1. **Li D***, Qiu Z, Shao Y, Chen Y, Guan Y, Liu M, Li Y, Gao N, Wang L, Lu X, Zhao Y and **Liu M**. Heritable gene targeting in the mouse and rat using a CRISPR-Cas system. *Nature Biotechnology*. 2013;31:681-3.(IF=32.438)
2. Fang Y, Chen Y, Yu L, Zheng C, Qi Y, Li Z, Yang Z, Zhang Y, Shi T, Luo J, **Liu M**. Inhibition of Breast Cancer Metastases by a Novel Inhibitor of TGF beta Receptor 1. *Jnci-Journal of the National Cancer Institute*. 2013;105:47-58.(IF=14.336)
3. Tang X, Jin R, Qu G, **Wang X***, Li Z, Yuan Z, Zhao C, Siwko S, Shi T, Wang P, Xiao J, **Liu M**, **Luo J**. GPR116, an Adhesion G-Protein-Coupled Receptor, Promotes Breast Cancer Metastasis via the Gαq-p63RhoGEF-Rho GTPase Pathway. *Cancer Research*. 2013;73:6206-18.(IF=8.65)

4. Qiu Z, Liu M, Chen Z, Shao Y, Pan H, Wei G, Yu C, Zhang L, Li X, Wang P, Fan H, Du B, Liu B, **Liu M** and **Li D**. High-efficiency and heritable gene targeting in mouse by transcription activator-like effector nucleases. *Nucleic Acids Research*. 2013;41.(IF=8.278)
5. **Wang Y**, Dong J, **Li D***, Lai L, Siwko S, Li Y, **Liu M**. Lgr4 Regulates Mammary Gland Development and Stem Cell Activity Through the Pluripotency Transcription Factor Sox2. *Stem Cells*. 2013;31:1921-31.(IF=7.701) Li L, Gao N, Zhao Y, Li X, Lu Y, Liu M, Li D. Lgr4-mediated Wnt/beta-catenin signaling in peritubular myoid cells is essential for spermatogenesis. *Development*. 2013;140:1751-61.(IF=6.208)
6. **Du B**, Luo W, Li R, Tan B, Han H, Lu X, Li D, Qian M, Zhang D, Zhao Y, **Liu M**. Lgr4/Gpr48 Negatively Regulates TLR2/4-associated Pattern Recognition and Innate Immunity by Targeting CD14 Expression. *Journal of Biological Chemistry*. 2013;288:15131-41.(IF=4.651)
7. Liu S, Qian Y, Li L, Wei G, Guan Y, Pan H, Guan X, Zhang L, Lu X, Zhao Y, **Liu M**, **Li D**. Lgr4 Gene Deficiency Increases Susceptibility and Severity of Dextran Sodium Sulfate-induced Inflammatory Bowel Disease in Mice. *Journal of Biological Chemistry*. 2013;288:8794-803.(IF=4.651)
8. Sun M, Ding T, Tang Y, Liu M, **Wang X***. Cucurbitacin E exhibits inhibitory effects on CYP2C, 3A activities in rat and human liver in vitro. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2013;34:29-.(IF=2.354)
9. **Wang X***, Sun M, Tang Y, Ding T, **Liu M***. Effects of celastrol, derived from *Trypterygium wilfordii* Hook F, on metabolism of model CYP1A2, 2C11, 2E1 and 3A2 probe substrates in rat liver in vitro. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2013;34:143-4.(IF=2.354)
10. Sun M, Tang Y, Ding T, Liu M, **Wang X**. Inhibitory effects of celastrol on rat liver cytochrome P450 1A2, 2C11, 2D6, 2E1 and 3A2 activity. *Fitoterapia* 2014, 92, 1-8.
11. Siwko S, Lai L, Weng J, **Liu M***. Lgr4 in Ocular Development and Glaucoma. *Journal of Ophthalmology*. 2013. Article ID 987494, 9 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/987494>

2013 年获得授权专利:

1. 刘明耀, 罗剑, 李成海, 杨正峰, 仇文卫, 汤杰。抗肿瘤的 MA- TNF α 药物组合物及其应用。专利号 ZL200910195266.5, 授权日 2013.3.20。
2. 罗剑, 刘明耀, 李成海, 杨正峰, 邱文卫, 汤杰。山楂酸及其衍生物在制备抑制破骨细胞分化和功能的治疗和或预防药物中的应用。专利号 ZL201010137554.8, 授权日 2013.4.10。
3. 杨帆, 刘明耀, 汤杰, 罗剑, 仇文卫, 徐军, 李珍惜。用于制备抗骨质疏松的桦木酮酸衍生物及其制备和应用。专利号 ZL201110059600.1, 授权日 2013.3.12。

2013 年申请专利:

1. 马雪云, 刘梅珍。利用卵细胞包浆注射精子方法的小鼠微生物净化方法。申请号 201310120695.2, 申请日 2013 年 4 月 9 日。
2. 易正芳, 裴正培, 丛晓楠, 吕方, 刘明耀。一种明胶组合物及其制备方法和应用。申请号 201310170169.7, 申请日 2013 年 05 月 10 日。
3. 易正芳, 黄鹂, 代付军, 刘永瑞, 刘明耀。银莲花素 A 在制备治疗新生血管性眼病药物中的应用。申请号 20131017296.9, 申请日 2013 年 05 月 10 日。
4. 易正芳, 吕方, 裴正培, 刘明耀。一种日常创伤类止血产品。申请号 201310636919.5,

申请日 2013 年 12 月 10 日。

5. 刘明耀, 李大力。一种基因定点突变的构建方法。申请号 201310320603.5。申请日 2013 年 07 月 26 日。
6. 陈益华, 刘明耀, 郑春兵。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。申请号 201310429958.8, 申请日 2013 年 09 月 18 日。
7. 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 201310590483.0, 申请日 2013 年 11 月 20 日。
8. 罗剑, 李珍, 荆吉, 仇文卫, 刘明耀, 陈华青, 汤杰, 杨帆。白桦脂酸衍生物在制备抑制 T 细胞分化的药物中的应用。申请号 201310320606.9, 申请日 2013 年 7 月 26 日。

表观遗传学实验室 (PI: 翁杰敏)

学术团队:

教授: 翁杰敏

副教授: 李纪文, 杜宪兴

技术员: 屠珏翔

博士生: 陈佩林, 方兰, 王荔娜, 魏伟, 关文月, 高舒曼, 张桥, 李佳伦, 刘晓光, 于方, 王志强, 丁广进



翁杰敏课题组 2013 年合影

硕士生: 张玲, 李波, 高文琪, 檀硕, 余春雷, 彭瑾, 王瑞萍, 徐亮亮, 韩蒙蒙, 黄园勇, 翟云浩, 张会芳, 尤佳, 陈若愚, 金雪玲

研究方向:

一. 表观遗传调控的分子机制研究

1. 组蛋白甲基化是如何建立和去除的;
2. 组蛋白化学修饰的信息是如何传递和解读的;
3. DNA 甲基化的建立与维持的分子机制及与组蛋白修饰的互动(cross-talk);

二. 细胞核激素受体调控基因表达的分子机制研究

1. 雄性激素受体 AR 的转录调控研究;
2. 核激素受体共调节因子 (coregulators)的作用机制和生物学功能;

三. 胚胎干细胞的表观调控及人工诱导干细胞的新方法研究

1. 胚胎干细胞核心转录因子的甲基化修饰调控研究
2. 胚胎干细胞核心转录因子的下游表观调控因子的研究

已有研究基础及进展:

1. 组蛋白修饰酶体系之去甲基化酶的鉴定与研究

1) AOF1/LSD2 是一个 H3K4me1/2 去甲基化酶

LSD1 是第一个被发现的组蛋白去甲基化酶, 属于黄素腺嘌呤二核苷酸(flavin adenine dinucleotide, FAD)依赖的单氨氧化酶, 能够催化 H3K4me2 和 H3K4me1 的去甲基化反应。我们发现 LSD1 氨氧化酶家族中的成员 AOF1/LSD2 也具有 H3K4 二甲基和一甲基的去甲基化酶活性, 并通过结构与功能研究阐明其分子结构及调控机制。

2) 与 X-连锁智力障碍(XLMR)综合征相关的 PHF8 蛋白是一个组蛋白 H3K9me1/2 去甲基化酶

PHF8 是一个具有 PHD 结构域及 JmjC 结构域的 X-染色体编码蛋白, 其突变导致 X-连锁智力障碍(XLMR)综合征。我们发现 PHF8 具有组蛋白 H3K9 去甲基化酶活性, 其酶活区域定位于 JmjC 结构域; PHF8 的 PHD 结构域具有 H3K4me2/3 的特异结合能力, 表明 PHF8 可能通过结合 H3K4me2/3 甲基至染色质而介导 H3K9me2 的去甲基化修饰, 从而促进靶基因转录。与此相一致, 我们发现 PHF8 是维甲酸激素受体的一个共激活因子并在神经发育过程中起重要作用。

2. 组蛋白甲基化修饰之识别蛋白的鉴定与研究

1) 甲基化 H3K9me2/3 和 H3K4me2/3 特异识别蛋白的鉴定与研究

A) UHRF2 是一个 H3K9me2/3 特异结合蛋白

在甲基化 H3K9me2/3 特异识别蛋白的研究中, 我们延续了我们实验室在 Baylor College of Medicine 发现的 UHRF1/ICBP90 是一个 H3K9me2/3 特异识别蛋白的工作, 证明该家族的另一成员 UHRF2/NIRF 也具有 H3K9me2/3 的特异结合能力, 并确定 UHRF2 与 UHRF1 一样都需要其 Double Tudor 和 PHD 结构域的协同作用来有效结合 H3K9me2/3 的组蛋白。

B) PHF2 和 PHF8 为 H3K4me2/3 特异结合蛋白

在对 H3K4me2/3 的特异结合蛋白的研究中, 我们发现 PHF2 与 PHF8 一样也具有对 H3K4me2/3 的特异结合能力; 进一步的研究发现 PHF2 也是通过其 PHD 结构域来结合 H3K4me2/3, 主要定位于核仁, 但其功能与 PHF8 相反, 起着抑制而不是激活 rDNA 转录的功能。

C) Nardilysin 为一个 H3K4me2 特异结合蛋白

在对 H3K4me2/3 的特异结合蛋白的研究中, 我们还发现了一个特异结合 H3K4me2 而不结合 H3K4me1 和 H3K4me3 的蛋白 Nardilysin, 这是目前所报道的唯一一个特异识别 H3K4me2 的效应蛋白, 该蛋白能与阻抑蛋白复合体 NCoR 相互作用并介导转录抑制。

2) 组蛋白精氨酸甲基化特异识别蛋白的鉴定与研究

除了赖氨酸的甲基化之外, 组蛋白上的多个精氨酸位点(如 H3R2, H3R17, H3R26 和 H4R3 等)也能发生一甲基化或者对称或非对称的二甲基化修饰。大量的研究表明精氨酸的甲基化

修饰与转录调控相关,但其作用是否也通过或者部分通过精氨酸甲基化修饰特异结合效应蛋白来结合则鲜有研究。我们的生化研究发现与甲基化赖氨酸不同,甲基化精氨酸基本没有特异结合蛋白;相反,甲基化修饰能特异抑制一些组蛋白结合蛋白与组蛋白的结合,表明精氨酸甲基化修饰与赖氨酸甲基化修饰在分子作用机制上很可能存在很大差别。

3. 核糖体 rDNA 转录调控的研究

1) Nucleolin 调控 rDNA 转录的机制研究

在我们筛选 H3K4me2 特异结合蛋白的研究中,我们发现 Nucleolin 对 H3K4me2 也具有一定的特异结合能力,并以此为基础建立了与法国 Lyon 高师 Philippe Bouvet 教授的合作研究,较深入地研究了 Nucleolin 如何通过影响 rDNA 基因的表观遗传修饰来调控 rDNA 转录的分子机制;进一步的研究还发现 Nucleolin 对组蛋白异构体 macroH2A 在核仁的定位具有显著的调控作用。

2) PHF2 与 PHF8 调控 rDNA 转录的研究

核糖体 rDNA 的转录与细胞生长和增殖密切相关,其转录水平受多种机制的调控。在研究组蛋白去甲基化酶 PHF8 以及相关的 PHF2 的过程中,我们观察到 PHF8 与 PHF2 都富集于核仁中。与之前其它实验室的报道相一致,我们发现 PHF8 促进 rDNA 转录;进一步的研究发现 PHF2 抑制 rDNA 转录,并且该抑制作用并不依赖于其去甲基化酶活性区域 JmjC 结构域,而是通过与 PHF8 竞争结合 rDNA 基因来抑制 rDNA 转录。

3) ABH2 在 rDNA 损伤修复及转录调控中的作用

rDNA 转录在快速增殖的哺乳动物细胞中可占细胞总转录活性的 60-70%,近年来的研究表明高活性的转录活动可以导致 DNA 损伤突变,令人费解的是由 RNA 聚合酶 I 催化的 rDNA 转录并不存在与转录偶联的 DNA 损伤修复机制。我们发现 DNA 损伤修复酶 ABH2 在核仁中富集,并通过其 DNA 去烷基化活性来去除 rDNA 中的 DNA 损伤,促进 rDNA 基因的稳定性及转录活性。

4. DNA 甲基化建立与维持的分子机制研究

1) UHRF1 通过协同识别半甲基化 DNA 与甲基化 H3K9me2/3 招募 DNMT1 并调控 DNA 甲基化

DNA 甲基化修饰是表观遗传调控的一个重要机制。近年来的研究表明 UHRF1 是将 DNA 甲基化酶 DNMT1 招募至 DNA 复制叉,从而实现 DNA 甲基化谱式在 DNA 复制后的维持的一个关键蛋白。UHRF1 具有两个特异的生物学活性:一方面能通过其 SRA 结构域特异结合半甲基化 DNA,另一方面可以通过其 Tudor+ PHD 结构域特异识别 H3K9me2/3。我们发现 UHRF2 与 UHRF1 在生化特性上相似,但不能替代 UHRF1 在 DNA 甲基化维持中的作用。进一步的工作揭示了 UHRF1 通过协同识别半甲基化 DNA 与甲基化 H3K9me2/3 来招募 DNA 甲基化酶 DNMT1,从而实现 DNA 甲基化谱式的维持的分子机制。

2) UHRF1/UHRF2 通过降解 DNMT3A 负调控 DNA 甲基化

通过比较 RNA 干扰 UHRF1 与 UHRF2 对不同细胞 DNA 甲基化水平的影响, 我们发现 UHRF2 是一个 DNA 甲基化的负调控因子, 并揭示了 UHRF2 通过泛素化修饰 DNMT3A 诱导 DNMT3A 的降解来负调控 DNA 甲基化的分子机制。进一步的研究发现 UHRF1 虽然是维持性 DNA 甲基化所必需, 但与 UHRF2 一样也能通过泛素化修饰诱导 DNMT3A 的降解。我们还发现 UHRF1 在肿瘤细胞中的过表达导致 DNMT3A 的过度降解, 并发现 DNMT3A 的降解可能是导致肿瘤细胞中整体 DNA 甲基化水平降低的分子机制。这一工作已投稿, 目前在修回中。

5. 胚胎干细胞的表观调控及人工诱导干细胞的研究

1) 胚胎干细胞核心转录因子的甲基化修饰调控研究

近来的研究表明甲基化修饰不仅发生于组蛋白中, 也能发生于非组蛋白特别是转录因子中, 并且与其它修饰如乙酰化和磷酸化一样, 甲基化修饰可以调控非组蛋白的结构及功能。Oct4, Sox2, Klf4, C-Myc 及 Nanog 在胚胎干细胞的干性产生及维持中起着重要作用, 但这些因子是否发生甲基化修饰并受甲基化修饰调控还没有报道。我们的研究发现 Sox2 能被 Set7 甲基化, 并通过一系列实验确认 Set7 催化 Sox2 K119 位点的甲基化, 该位点的甲基化修饰诱导 Sox2 的泛素化修饰及蛋白酶体介导的降解; 我们还发现 K119 甲基化修饰介导 Sox2 泛素化修饰的分子机制是通过招募 Wwp2 E3 连接酶。此外, 我们发现 AKT1 催化的 Sox2 T118 的磷酸化与 Set7 催化的 K119 的甲基化存在相互拮抗的作用, 在 ES 细胞中 AKT1 的活性较强, 能有效保护 Sox2 的稳定性, 而在胚胎干细胞分化过程中 Set7 的表达增高, 促进 Sox2 的降解及细胞分化。这一工作已投稿 Cell Stem Cell, 目前在修回中。

2) 胚胎干细胞核心转录因子的下游表观调控因子的研究

虽然 Oct4, Sox2, Klf4, C-Myc 及 Nanog 等转录因子在胚胎干细胞的转录调控中的作用已有大量报道, 对其构成的转录调控网络也有很多报道, 但对这些转录因子的转录调控的分子机制, 特别是通过什么特异下游表观调控因子来起作用的研究则比较缺乏。我们较系统地通过体外 Pull-down 的方法分析比较了上述转录因子与表观调控因子包括组蛋白乙酰化酶, 甲基化酶及去甲基化酶的相互作用, 并在此基础上研究了 MLL 家族 H3K4 甲基化酶调控 Oct4 转录的分子机制。目前该工作已基本完成, 在论文写作中。

3) 用蛋白转导方法诱导产生人工诱导干细胞 (iPSC)

人工诱导多能或者全能干细胞是当今生命科学研究的一大热点领域, 在再生科学研究及应用中具有广阔前景。在医学应用中, 最理想的诱导 iPSC 产生的方法是不用任何外源 DNA 的小分子化合物或者用重组蛋白质通过蛋白转导的方法。我们尝试了用 TAT-转导肽介导重组 Oct4, Sox2, Klf4, C-Myc 及 Nanog 蛋白诱导多能干细胞的方法, 虽然我们没有获得稳定的 iPS 细胞株, 但发现 TAT-转导肽能介导上述重组融合蛋白的高效转染并诱导成纤维细胞重编程和内源 Oct4 的表达。

在研项目：

1. 课题名称：UHRF 家族蛋白调控维持性及起始性 DNA 甲基化的分子机制及生物学意义研究
课题负责人：翁杰敏
课题类别：国家自然科学基金重大研究计划集成项目
起止年限：2013 年 1 月至 2014 年 12 月
资助金额：200 万元
2. 课题编号：31271360
课题名称：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
课题负责人：翁杰敏
课题类别：国家自然科学基金面上项目
起止年月：2013 年 1 月至 2016 年 12 月
资助金额：80 万元
3. 课题编号：81272287
课题名称：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
课题负责人：李纪文
课题类别：国家自然科学基金面上项目
起止年月：2013 年 1 月至 2016 年 12 月
资助金额：70 万元
4. 项目编号：2010CB944903
项目名称：胚胎干细胞中组蛋白修饰、DNA 甲基化和核小体定位的互动机制
课题负责人：翁杰敏
资助类别：科技部 973 项目
起止年限：2010 年 1 月 1 日至 2014 年 12 月 31 日
资助金额：631 万元
5. 项目编号：2009CB918402
项目名称：蛋白质翻译后修饰和动态相互作用的机制与效应研究
课题负责人：李晓涛(华东师范大学)
课题参与人：翁杰敏(子课题 200 万)
资助部门：科技部
起止年限：2009 年 1 月 1 日至 2013 年 12 月 31 日
6. 项目编号：2009CB825601
项目名称：组蛋白修饰的调节与功能
课题负责人：吕红(复旦大学)
课题参与人：李纪文(子课题 93 万)
资助部门：科技部
起止年限：2009 年 1 月 1 日至 2013 年 12 月 31 日
7. 项目编号：31371504
项目名称：赖氨酸甲基化修饰对 SOX2 稳定性和胚胎干细胞功能的调控
项目负责人：杜宪兴
资助类别：国家自然科学基金面上项目
起止年限：2014 年 1 月 1 日至 2014 年 12 月 31 日
资助金额：15 万元

8. 项目编号: 13ZR1412300
项目名称: 蛋白质巴豆酰化修饰的功能与调控
项目负责人: 杜宪兴
资助类别: 上海市自然科学基金项目
起止年限: 2013 年 7 月 1 日至 2016 年 6 月 30 日
资助金额: 10 万元

2013 年发表论文:

1. Wu M, Wang L, Li Q, Karagianni P, Li J, Qin J and **Wong J***. 2013. The MTA family proteins as novel histone H3 binding proteins. *Cell & Biosciences*. 3(1) DOI: 10.1186/2045-3701-3-1.
2. Zhang Q, Qi S, Xu M, Yu L, Tao Y, Wu W, Chen Z* and **Wong J*** 2013. Structure-function analysis reveals a novel mechanism for regulation of histone demethylase LSD2/AOF1/KDM1b. *Cell Res* 23(2):225-41. * Co-corresponding author
3. Liu x, Gao Q, Li P, Zhang J, Li J, Koseki H, **Wong J***. 2013.UHRF1 targets DNMT1 for DNA methylation through cooperative binding of hemi-methylated DNA and methylated H3K9. *Nature Communications* DOI:10.1038/ncomms2562.
4. Pishun Li, Shuman Gao, Lina Wang, Fang Yu, Jialun Li, Chuangui Wang, Jiwen Li and **Wong J***. 2013. ABH2 Couples Regulation of rDNA Transcription with DNA alkylation Repair. *Cell Reports* 4(4):817-29.
5. Rong Cong, Sadhan Das, Julien Douet, **Wong J**, Marcus Buschbeck, Fabien Mongelard and Philippe Bouvet. 2013. macroH2A1 represses rDNA transcription. *Nucleic Acids Res* [Epub ahead of print]

固有免疫及其调控实验室 (PI: 钱 旻)

学术团队:

教授: 钱旻、江文正

副教授: 杜冰

讲师: 任华

客座教授:

何苗壮 美国国立卫生研究院 (NIH) 国家癌症研究所 (NCI) 研究员, 抗体研究中心主任

王林发 澳大利亚联邦科工组织动物健康研究所高级首席科学家, 澳大利亚技术科学与工程院院士

在读博士研究生: 王自强, 刘俊晨, 唐喆伟, 李金鞠, 施珏平, 赵俸涌

在读硕士研究生: 黄振蓉, 江巍, 龙凤英,

李瑞梅, 范鸣, 孔晓波, 腾云飞, 陈冉, 吴海丽, 张娜, 谭炳合, 程大龙, 张光旭, 马潇彬, 谢蔓璐, 史亚茹, 张成飞, 魏颖蕾, 殷诚聪, 秦居亮, 张晓雨, 李贞龙, 张姜, 邹军燕, 李晓宁



研究方向:

一、GPCR 在固有免疫中的调控及分子机制

GPCRs 作为重要的细胞外信号受体, 对细胞的生理和病理功能发挥了十分重要的调控作用。本实验室以巨噬细胞、NK 细胞以及树突状细胞为主要研究对象, 充分利用现有丰富的 GPCR 基因敲除动物模型, 着重探索 P2Y₆、P2X₇、P2Y₁₂、Gpr48/Lgr4 等 GPCR 在固有免疫应答过程中所发挥的重要调控作用, 以及 GPCR 相关信号通路与 TLR、NLR 以及 RLR 等模式识别受体信号通路之间的 cross-talk, 尝试从 GPCR 信号调控的角度探索固有免疫调控的分子机制。

二、炎症在肿瘤、神经退行性疾病和自身免疫性疾病中的作用及机制

肿瘤、神经退行性疾病以及自身免疫性疾病是严重危害人们身心健康的重大疾病, 而炎症反应在这些疾病的发生、发展过程中扮演了十分重要的角色。本实验室充分利用已有的肿瘤生长及转移、阿尔茨海默病、多发性硬化症等疾病的动物模型开展相关研究, 包括: 炎性细胞在抗肿瘤中的作用及其机制研究; 小胶质细胞在阿尔茨海默病发病机制中的调控作用; NK 细胞在多发性硬化症等自身免疫性疾病中的功能及作用机制。拟从炎症反应的角度探索这些重大疾病的发病机理, 发现参与调控的关键分子及信号通路, 为深入理解相关疾病发生、发展的分子机制奠定基础, 也为相关药物的筛选和开发提供理论依据。

三、抗感染免疫及其调控

固有免疫系统是机体抵抗外界病原体入侵的第一道防线, 对预防疾病的发生起到了重要的作用。本实验室利用已建立的小鼠体内、体外的病毒和细菌感染模型, 在巨噬细胞、NK 细胞、小胶质细胞等固有免疫细胞中探索 UDP、ATP、ADP 等胞外核酸分子、GPCR 及相关信号通路在抗感染免疫应答中所发挥的重要调控作用, 并以此为基础筛选具有重要免疫调

节作用的关键分子,同时建立并优化抗病毒基因工程疫苗及新型免疫佐剂的技术平台,为感染性疾病的预防和治疗策略的建立及优化奠定理论基础。

已有研究基础及进展

一、嘌呤能受体介导的危险信号通路对固有免疫功能的调控作用

近年来的研究表明,在细胞受到感染及损伤的过程中,会将胞内的核苷酸通过不同的机制释放到胞外,作为一种“危险”信号分子与细胞膜表面的嘌呤能受体结合,对机体起到预警和防御的作用。我们所关注的就是细胞在受到外界的刺激后:a.细胞会在什么时间分别释放哪些不同核苷酸;b.核苷酸是通过什么途径被释放到胞外,这些途径与 TLR 信号通路是如何联系的;c.胞外核苷酸与嘌呤能受体结合后能够发挥哪些免疫调控作用。通过几年来的研究我们发现:

(1)在细菌感染过程中,UDP 通过与细胞表面的 P2Y₆受体的特异性结合,激活细胞内的信号通路,通过诱导 MCP-1 的释放,招募单核细胞浸润到感染部位清除病原体,从而对机体起到保护作用(Journal of Immunology, 2011)。

(2)病毒感染过程中,病毒所引起的细胞损伤或凋亡会引起胞内 Pannexin 1 通道的开放,从而造成 UDP 向胞外的释放,而释放出来的 UDP 通过与 P2Y₆结合,诱导 I 型干扰素的进一步释放,对病毒的感染起到保护作用(Journal of immunology, revised)。

(3)我们还发现细菌感染激活的 TLR 信号通路可以通过细胞内钙流的变化引起细胞内 ATP 的释放,胞外 ATP 通过与 P2X7 等受体的结合激活巨噬细胞的细胞因子分泌和吞噬功能,对机体起到保护,我们的研究将 TLR 信号通路与危险信号释放以及 GPCR 信号通路有机结合,具有重要的理论意义(European Journal of Immunology, under review)。

二、Lgr4/Gpr48 在固有免疫中的调控及分子机制

Lgr 受体是一类胞外端富含亮氨酸序列的 GPCR 亚家族,其胞外端的特殊结构与 TLR 的胞外端有着极高的同源性,提示我们其与 TLR 相关信号通路的密切联系。近年来我们一直从事 Lgr4 的固有免疫调控功能和机制研究,研究发现:

(1)Lgr4 能够通过经典的 cAMP/PKA/CREB 信号通路对 TLR2/4 介导的固有免疫识别起到的负调控,从而对维持机体的免疫平衡和预防炎症等疾病的发生起到重要的作用,具有潜在的应用前景(Journal of Biological Chemistry, 2013)。

(2)同时我们还发现 Lgr4 的敲除能够明显影响巨噬细胞的极化过程,造成 M1/M2 型巨噬细胞的比例失调,破坏了机体原有的免疫平衡状态,从而对巨噬细胞介导的炎症和肿瘤发生过程起到重要的调控作用。

三、Gpr97 受体对树突状细胞的免疫调节作用及其对 EAE 小鼠发病影响的研究

Gpr97 是一种在骨髓、肥大细胞、树突状细胞表达的一种 GPCR,目前有关 Gpr97 生物学功能方面的研究较少。本研究利用 Gpr97 基因敲除小鼠从细胞、分子和动物水平研究了它对树突状细胞的免疫调节作用及其对 EAE 小鼠发病的影响,研究发现:

(1)Gpr97 基因敲除小鼠骨髓来源的树突状细胞(DC)能分泌更多的细胞因子如 IL-6、TGF- β 、IL-12 等,且其表面分子 CD40、CD86 的表达水平明显高于野生型小鼠骨髓来源的 DC。Gpr97 基因敲除的 DC 能诱导更多的 CD4⁺T 细胞向 Th1 和 Th17 细胞分化。

(2)利用 Gpr97 基因敲除小鼠和野生型小鼠制备 EAE 小鼠模型,从临床评分、脊髓组

织切片等指标检测结果表明, Gpr97 基因敲除可加重 EAE 小鼠的发病。

四、天然中草药单体的免疫调控功能和机制研究

我们同时对具有潜在免疫调节功能的传统中草药单体进行功能和机制研究, 发现: 临床采用的抗癌中药去甲斑蝥素对抗菌免疫功能具有显著的促进作用 (Plos one, 2012), 传统中药两面针提取物两面针碱对于 LPS 介导的炎症 (J Ethnopharmacol, 2012) 和乳腺癌细胞的转移 (Cancer Lett., 2011) 都具有明显的抑制作用, 具有潜在的应用前景。

在研项目:

1. 课题编号: 20130076110013
课题名称: 胞外 UDP 及其受体在抗病毒免疫中的功能和机制研究
课题负责人: 钱旻
课题类别: 教育部博士点基金 (博导类)
起止年限: 2014 年 1 月至 2016 年 12 月
资助金额: 12 万元
2. 课题名称: Characterization of the interferon stimulated gene 20 protein (ISG20)
课题负责人: 杜冰
课题类别: JORISS 中法合作科研项目
起止年限: 2014 年 1 月至 2015 年 12 月
资助金额: 1 万欧元
3. 课题编号: NCET-12-0179
课题名称: 颗粒酶 K 在 NK 细胞介导的免疫调节中的作用及其分子机制研究
课题负责人: 江文正
课题类别: 教育部新世纪优秀人才支持计划
起止年限: 2013 年 1 月至 2015 年 12 月
资助金额: 50 万元
4. 课题编号: 2013-5
课题名称: 枯草杆菌 RecQ 解旋酶结构与功能的研究
课题负责人: 任华
课题类别: 华东师范大学大型仪器设备开放基金项目
起止年限: 2013 年 5 月至 2014 年 4 月
资助金额: 2 万元
5. 课题编号: 81272369
课题名称: 嘧啶能受体 P2Y₆ 调控乳腺癌细胞转移的功能和机制研究
课题负责人: 杜冰
课题类别: 国家自然科学基金面上项目
起止年限: 2013 年 1 月-2016 年 12 月
资助金额: 65 万元
6. 课题编号: 78220043
课题名称: 尿苷二磷酸 (UDP) 及其受体 P2Y₆ 对乳腺癌转移的调控及机制研究
课题负责人: 杜冰
课题类别: 华东师范大学科研创新基金面上项目
起止年限: 2013 年 1 月至 2014 年 12 月
资助金额: 20 万元
7. 课题编号: 2012CB910401

- 课题名称: 孤儿 GPCR 在发育和正常生理功能中的作用 (子课题)
课题负责人: 钱旻
课题类别: 国家重大科学研究计划
起止年限: 2012 年 1 月-2016 年 8 月
资助金额: 50 万
8. 课题编号: 81172816
课题名称: 嘌呤类受体 P2Y₆ 在细菌感染与炎症反应中的调控机制研究
课题负责人: 钱旻
课题类别: 国家自然科学基金面上项目
起止年限: 2012 年 1 月-2015 年 12 月
资助金额: 60 万元
9. 课题编号: 44420360
课题名称: 固有免疫识别受体 RIG-I 的分子调控机制
课题负责人: 任华
课题类别: 教育部留学回国人员启动经费
起止年限: 2012 年 1 月-2015 年 12 月
资助金额: 3 万元
10. 课题编号: 11JC1414302
课题名称: 嘌呤类受体 P2Y₆ 在阿尔茨海默氏症中的调控作用及机制研究
课题负责人: 钱旻
课题类别: 上海市科学技术发展基金项目重点课题
起止年限: 2012 年 1 月-2014 年 12 月
资助金额: 20 万元
11. 课题编号: 81072459
课题名称: 多发性硬化症 NK 细胞对自身 T 淋巴细胞的细胞毒性作用及其分子机制
课题负责人: 江文正
课题类别: 国家自然科学基金面上项目
起止年限: 2011 年 1 月-2013 年 12 月
资助金额: 31 万元
12. 课题编号: 31000398
课题名称: Gpr48 对固有免疫中病原体相关分子模式识别的调控机制
课题负责人: 杜冰
课题类别: 国家自然科学基金项目青年基金
起止年限: 2011 年 1 月-2013 年 12 月
资助金额: 20 万元
13. 课题编号: 31000346
课题名称: 枯草杆菌 RecQ 解旋酶结构与功能的研究
课题负责人: 任华
课题类别: 国家自然科学基金项目青年基金
起止年限: 2011 年 1 月-2013 年 12 月
资助金额: 20 万元

2013 年发表论文:

1. Du J, Wu X, Long F, Wen J, Hao W, Chen R, Kong X, Qian M, **Jiang W***. Improvement in efficacy of DNA vaccine encoding HIV-1 Vif by LIGHT gene adjuvant. **Viral**

Immunol. 2013,26(1):68-74.

2. **Du, B.**, W. Luo, R. Li, B. Tan, H. Han, X. Lu, D. Li, M. Qian, D. Zhang, Y. Zhao, and M. Liu. Lgr4/Gpr48 negatively regulates TLR2/4 associated pattern recognition and innate immunity by targeting CD14 expression. *J Biol Chem.* 2013 May 24;288(21):15131-41
3. Mengwei Liu, Menghui Jia, Haifeng Pan, **Hua Ren**, Sanjun Zhang, Jianhua Xu. Instrument Response Standard in Time-Resolved Fluorescence Spectroscopy at Visible Wavelength: Quenched Fluorescein Sodium. *Applied Spectroscopy.* 2013. (13-07236R)

2013 年申请专利:

1. 江文正, 龙凤英, 杜佳妮, 陈冉, 孔晓波, 史亚茹. 一种人活性颗粒酶K重组蛋白的制备方法. 申请号: 201310090856.8 申请日: 2013.3.21
2. 江文正, 胡雪菲. 一种人活性颗粒酶A重组蛋白的制备方法. 申请号: 201310407820.8 申请日: 2013.9.9

2013 年论文获奖:

1. 《颗粒酶 K 对乳腺癌细胞增殖和迁移的影响及其机制的研究》获 2013 年度上海市药学会微生物与生化药物学术年会优秀论文“二等奖”(江文正为通讯作者)

2013 年学术交流:

1. 参加 2013 年度上海市药学会微生物与生化药物学术年会, 并做大会报告(江文正)。
2. 参加 2013 年度高校生命科学课程教学系列报告会, 并做分会报告(江文正)。
3. 陈冉, 孔晓波, 史亚茹, 江文正*。GPR97 基因敲除对 EAE 小鼠发病的影响及其机制的研究。2013 年度上海市药学会微生物与生化药物学术年会。99-105, 2013, 江苏常州。
4. 孔晓波, 陈冉, 史亚茹, 江文正*。颗粒酶 K 对乳腺癌细胞增殖和迁移的影响及其机制的研究。2013 年度上海市药学会微生物与生化药物学术年会。105-111, 2013, 江苏常州。
5. 胡雪菲, 江文正*。人活性颗粒酶 A 的表达、纯化及其活性鉴定。2013 年度上海市药学会微生物与生化药物学术年会。111-118, 13, 江苏常州。
6. 龙凤英, 陈冉, 孔晓波, 史亚茹, 江文正*。颗粒酶 K 促炎症作用及其机制研究。2013 年度上海市药学会微生物与生化药物学术年会。118-123, 2013, 江苏常州。

蛋白质降解研究实验室 (PI: 李晓涛)

学术团队:

教授: 李晓涛

副教授: 陈季武, 党永岩

讲师: 张变红

在读博士生: 计磊, 吕映晴, 许金金, 周磊, 王青伟, Batti Muhammad Zeeshan (留学生), Abdus Saboor Shah (留学生)

在读硕士生: 姚良芳, 谢易帆, 王渭仓, 李玉冰, 张园园, 伍琳, 孙文社, 翟万里, 师凯旋, 景甜甜, 高晓, 宣扬, 张坤, 陈慧, 戴洁, 王天镇, 李科, 童璐

已毕业博士研究生: 刘坚, 余国武, 王卓, 刘江, 赵登攀, 王莹, 刘爽, 李磊, 贾彩凤, Ali Amjad (留学生), 王露

已毕业硕士研究生: 赵燕燕, 吴燕, 何静, 王广强, 曾钰, 周萍, 王岩, 周星莉, 杨园园, 郭琳洁, 左娣, 周莉, 魏海滨, 周青霞, 左秋红



李晓涛课题组合影

研究方向:

1. REG γ 蛋白酶体的生理功能以及在疾病(包括肿瘤)相关病理过程中的作用。
2. REG γ 蛋白酶体的组装, 靶蛋白识别以及降解的分子机制。
3. REG γ 蛋白酶体功能的调节因子及其上游信号调控。
4. 突变型P53 Gain of function以及肿瘤微环境的新机制。

已有研究基础及进展:

1. 系统研究了 REG γ 在模式动物中的表达、分布特征以及与潜在功能的相关性。同时与人类组织细胞中 REG γ 表达、分布的特性进行了对比。为进一步探索 REG γ -蛋白酶体的生物学功能奠定了基础。
2. 通过高通量抗体-微矩阵筛选, Mass-Spec 分析、酵母双杂交等技术初步发现并印证了若干新的 REG γ 靶蛋白、以及相互作用蛋调节白。为深入开展 REG γ 相关的病理生理研究以及开拓 REG γ 研究新领域提供了良好的基础。
3. 完成了 REG γ 类泛素 (SUMO) 化修饰课题。证明了 SUMO2, 3 在 PIAS1 介导下对 REG γ 的类泛素化作用以及类泛素化修饰对该蛋白酶体激活因子功能的影响。为进一步深入研究 REG γ 翻译后修饰的相互作用打下了基础。
4. 发现 REG γ 通过 CK1-Mdm2-p53 通路调控小鼠衰老的研究。该项研究发现 REG γ 缺陷的小鼠出现过早衰老, 且这种衰老现象与 p53 的非正常调控有关。论文发表于 *Proc Natl Sci USA*。

5. 通过国际合作, 发现了 REG γ 在柯萨奇病毒 (CVB3) 性心肌炎发病过程中的作用。研究发现 REG γ 过表达能促进柯萨奇病毒在细胞内的复制。其作用机理与 p53 调控以及 SUMO 化修饰相关。
6. 完成了 REG γ 在肺癌、甲状腺癌、肝癌、以及结肠癌中表达的初探, 结合生物信息学研究了 REG γ 在这些肿瘤中与其他肿瘤信号通路的相关性。结合前期 REG γ 对 p53 调控的研究, 我们提出了 p53 对 REG γ 反馈调控的新机制, 进一步阐明突变型 p53 和 REG γ 在肿瘤发生发展中的作用。论文发表于 *Nature Communication*。
7. REG γ 通过降解去乙酰化酶 SirT1 和影响自噬调控肝脂代谢。发现了 REG γ 通过降解去乙酰化酶 SirT1 影响细胞自噬, 最终调节肝细胞脂肪代谢现象及分子机理。在分子, 细胞和动物等不同层面解析了蛋白质修饰酶的动态与功能。为未来脂质代谢疾病的治疗提供了新的理论依据和潜在药物靶点。论文发表于 *Cell Metabolism*。

今后研究重点:

1. REG γ 与肿瘤以及其他人类疾病的关系: REG γ 在多种人类恶性肿瘤中都发现过表达。本实验室在小鼠模型中首次证明了 REG γ 与肿瘤的相关性。我们将继续深入研究 REG γ 在不同恶性肿瘤中的作用机制。本实验室同时还研究 REG γ 与雄性生殖能力低下, 衰老、神经退行性疾病、以及代谢性疾病的关系。
2. REG γ 翻译后修饰的相互作用, 包括乙酰化、磷酸化等修饰对 REG γ -蛋白酶体激活因子功能的影响。
3. 肿瘤微环境与肿瘤发病机理, 包括突变型 p53 的获得性新功能对肿瘤发生发展的影响机制; REG γ 表达对肿瘤微环境的影响。

在研项目:

1. 项目编号: 2009CB918402
课题名称: 蛋白质翻译后修饰和动态相互作用的机制与效应研究
课题负责人: 李晓涛
资助部门: 科技部
起止年限: 2009 年 1 月 1 日至 2013 年 12 月 31 日
资助金额: 692 万元
2. 项目批准号: 81071657
项目名称: REG γ 动物肿瘤模型的建立与研究
项目负责人: 李晓涛
资助部门: 国家自然科学基金
起止年限: 2010 年 9 月至 2013 年 8 月
资助金额: 40 万元
3. 项目批准号: 2011CB504200
项目名称: 恶性肿瘤发生、发展的细胞表观遗传机制
项目负责人: 李晓涛
资助部门: 科技部
起止年限: 2011 年 1 月至 2015 年 12 月
资助金额: 180 万元
4. 项目批准号: 81261120555

- 项目名称: REG γ 与 p53 相互作用对病毒性心肌炎发病的影响
项目负责人: 李晓涛
资助部门: 国家自然科学基金委
起止年限: 2013 年 01 月至 2015 年 12 月
资助金额: 100 万元
5. 项目批准号: 31100946
项目名称: p53 对 REG γ 转录调控作用及其分子机制的研究
项目负责人: 张变红
资助部门: 国家自然科学基金委
起止年限: 2012 年 01 月至 2014 年 12 月
资助金额: 20 万元
6. 课题编号: 11ZR1410000
项目名称: REG γ 调控癌症发生发展新机制的研究
项目负责人: 张变红
资助部门: 上海市科委
起止年限: 2011 年 04 月至 2014 年 03 月
资助金额: 10 万元
7. 项目批准号: 20100076120007
项目名称: PA28 gamma 参与髓样甲状腺癌致病的实验研究
项目负责人: 党永岩
资助部门: 国家教育部博士点基金
起止年限: 2011 年 1 月至 2013 年 12 月
资助金额: 3.6 万元

最新发表论文:

1. Li L, Zhao D, Wei H, Yao L, Dang Y, Amjad A, Xu J, Liu J, Guo L, Li D, Li Z, Zuo D, Zhang Y, Liu J, Huang S, Jia C, Wang L, Wang Y, Xie Y, Luo J, Zhang B, Luo H, Donehower LA, Moses RE, Xiao J, O'Malley BW, Li X*. REG γ deficiency promotes premature aging via the casein kinase 1 pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 Jul 2;110(27):11005-10.
2. Liu J, Wang Y, Li L, Zhou L, Wei H, Zhou Q, Liu J, Wang W, Ji L, Shan P, Wang Y, Yang Y, Jung SY, Zhang P, Wang C, Long W, Zhang B, Li X*. Site-specific acetylation of the proteasome activator REG γ directs its heptameric structure and functions. *J Biol Chem*. 2013 Jun 7;288(23):16567-78
3. Dong S, Jia C, Zhang S, Fan G, Xiao W, Shan P, Sun L, Li L, Zheng Y, Liu J, Li Y, Wei H, Hu C, Zhang W, Li Q, Liu J, Jia F, Mo Q, Edwards DP, Huang S, Chan L, Li X* and Wang C* The REG γ Proteasome Regulates Hepatic Lipid Metabolism through Inhibition of Autophagy. *Cell Metabolism* 2013 Sep 3;18,380-391
4. Amjad ali, Zhuo Wang, Junjiang Fu, Lei, Ji, Jiang Liu, Lei, Li, Hui Wang, Jiwu Chen, Carlos Caulin, Jeffrey N. Myers, Pei Zhang, Jianru Xiao, Bianhong Zhang, Xiaotao Li*. Differential regulation of the REG γ -proteasome pathway by P53/TGF- β signalling and mutant p53 in cancer cells. *Nature Communications* 2013 Oct;4:2667
5. Jing He, Long Cui, Yu Zeng, Guangqiang Wang, Li X*. (2012). REG γ is associated with multiple oncogenic pathways in human cancers. *BMC Cancer*. Feb 23; 12(1):75.
6. Qiao S, Murakami K, Zhao Q, Wang B, Seo H, Yamashita H, Li X*, Iwamoto T, Ichihara M, Yoshino M. (2012). Mimosine-Induced Apoptosis in C6 Glioma Cells Requires the Release of Mitochondria-Derived Reactive Oxygen Species and p38, JNK Activation. *Neurochem Res*. Feb;37(2):417-27.
7. Shen J, Zhang S, Li Y, Zhang W, Chen J, Zhang M, Wang T, Jiang L, Zou X, Wong J, Li X*, Cui Y, Wang C. P14ARF inhibits the functions of adenovirus E1A oncoprotein.

- Biochemical Journal* 2011 Mar 1;434(2):275-85.
8. Wu Y, Wang L, Zhou P, Wang G, Zeng Y, Wang Y, Liu J, Zhang B, Liu S, Luo H, **Li X** * Regulation of REG cellular distribution and function by SUMO modification. *Cell Research* 2011 May;21(5):807-16
 9. Liu J, Yu G, Zhao Y, Zhao D, Wang Y, Wang L, Liu J, Li L, Zeng Y, Dang Y, Wang C, Gao G, Long W, Lonard D, Qiao S, Tsai M, Luo H, **Li X** *. REG modulates p53 activity by regulating its cellular localization. *J. Cell Science* 2010; 123 (23):4076-84.

分子肿瘤学实验室 (PI: 王传贵)

学术团队:

教授: 王传贵,

讲师: 张胜萍

在读博士生: 范广建、孙连慧、单佩佩、仇晓莹、王振

在读硕士生: 郭瑞、张晓红、张现营、魏婷婷、李晴、贾坤航、郑春蕾、李凌芸、朱莹莹、汪婷婷、张坤、顾晓阳



王传贵课题组 2013 年合影

研究方向:

基因组学和蛋白质组学等生物技术手段是现代生物医学研究的主要方法,但仅仅注重研究基因表达和蛋白质水平变化,并不能达到真正了解生物体的生理和病理过程,其原因在于几乎所有的蛋白质都受到翻译后修饰调控。已发现的蛋白质翻译后修饰涉及糖基化、磷酸化、乙酰化、(类)泛素化、甲基化等 300 多种;这些修饰本身及其控制机制的任何异常或失控都将导致细胞功能异常,与各种人类大多数疾病如癌症、代谢性疾病以及衰老等发生发展密切相关。尽管近年来在蛋白修饰的酶系统和生物学功能方面已取得了长足进展,但重大疾病发生发展过程中,哪些修饰在病变过程中起了主导作用,异常蛋白质修饰是如何发生的,这些修饰又是如何维持、传导并在生理和病变过程中起了关键作用?解析影响和调控蛋白质修饰过程和规律,是现代重大疾病治疗的必要研究内容之一,世界发达国家已经把功能蛋白的翻译后修饰研究列为生物医药研发的核心内容。本课题组主要围绕蛋白质翻译修饰调控开展了研究。

已有研究基础与进展:

在*Nature Cell Biology*、*Cell Metabolism*、*The EMBO Journal*、*JBC*等期刊发表SCI论文30多篇,专利2项,论文他引1000多次。近5年内,课题组承担国家和省部级科研项目10多项,发表SCI研究论文23篇(平均影响因子大于6),单篇影响因子最高17.5;并获得发明专利授

权1项。

2013年,课题组在脂肪代谢机制研究取得研究成果(Dong et al., Cell Metabolism 2013)。脂肪性肝是仅次于病毒性肝炎的第二大肝病。最近,我们在 Cell 杂志子刊报道了调控脂肪代谢的新机制。主要发现能量状态可通过磷酸化修饰动态调控 REG γ -SirT1 复合体,从而形成一种可控的分子开关,在生理状态下限制自噬,而在能量限制条件下激活自噬;并发现 REG γ 缺陷可通过激活 SirT1-自噬途径,避免高脂饮食诱导的脂肪肝形成。这些研究结果不仅揭示了一条控制自噬的通路,也为脂肪代谢紊乱相关疾病(如肥胖、糖尿病)的治疗研究提供了新方向。另外,围绕肿瘤细胞周期、凋亡和迁移,肿瘤分子标志物检测以及抗肿瘤活性天然产物等方面开展研究,2013年发表研究论文8篇。

今后研究重点:

本课题组今后的研究以肿瘤、脂肪代谢紊乱相关疾病的发病机制及分子干预为主。

在研项目:

1. 课题编号: 81372146
课题名称: 真核生物mRNA poly(A)结合蛋白(PABP)功能及调控研究
课题负责人: 王传贵
课题类别: 国家自然科学基金面上项目
起止年月: 2014年1月至2017年12月
资助金额: 70万元
2. 课题编号: 31201044
课题名称: 蛋白酶体激活因子通过负调控Sirtuin参与细胞自噬和核糖体胁迫的新功能发现和机制研究
课题负责人: 张胜萍
课题类别: 国家自然科学基金青年科学基金项目
起止年月: 2013年1月至2015年12月
资助金额: 23万元
3. 课题编号: 31171361
课题名称: 线粒体去乙酰化酶SirT3功能研究
课题负责人: 王传贵
课题类别: 国家自然科学基金面上
项目起止年限: 2012年1月至2015年12月
资助金额: 60万元
4. 课题编号: 31071248
课题名称: KAP1翻译后修饰机制及其参与细胞周期调控功能研究课题
负责人: 王传贵
课题类别: 国家自然科学基金面上项目
起止年限: 2011年1月至2013年12月
资助金额: 32万元

2013年发表论文

1. Dong S, Jia C, Zhang S, Fan G, Li Y, Shan P, Sun L, Xiao W, Li L, Zheng Y, Liu J, Wei H, Hu C, Zhang W, Chin YE, Zhai Q, Li Q, Liu J, Jia F, Mo Q, Edwards DP, Huang S, Chan

- L, O'Malley BW, Li X*, **Wang C***. The REG γ Proteasome Regulates Hepatic Lipid Metabolism through Inhibition of Autophagy. *Cell Metab.* 2013 Sep 3;18(3):380-91.
2. Fu Y, Lu D, Lin B, Sun Q, Liu K, Xu L, Zhang S, Hu C, **Wang C**, Xu Z, Zhang W. Fluorescence assay for glycan expression on living cancer cells based on competitive strategy coupled with dual-functionalized nanobiocomposites. *Analyst.* 2013 Oct 15;138(22):7016-22.
 3. Williams KA, Zhang M, Xiang S, Hu C, Wu JY, Zhang S, Ryan M, Cox AD, Der CJ, Fang B, Koomen J, Haura E, Bepler G, Nicosia SV, Matthias P, **Wang C**, Bai W, Zhang X. Extracellular Signal-Regulated Kinase (ERK) Phosphorylates Histone Deacetylase 6 (HDAC6) at Serine 1035 to Stimulate Cell Migration. *J Biol Chem.* 2013 Oct 2. [Epub ahead of print].
 4. Li P, Gao S, Wang L, Yu F, Li J, **Wang C**, Li J, Wong J. ABH2 Couples Regulation of rDNA Transcription with DNA alkylating Repair. *Cell Rep.* 2013 Aug 29;4(4):817-29.
 5. Zang Y, Xiong J, Zhai WZ, Cao L, Zhang SP, Tang Y, Wang J, Su JJ, Yang GX, Zhao Y, Fan H, Xia G, **Wang CG**, Hu JF. Fomentarols A–D, sterols from the polypore macrofungus *Fomes fomentarius*. *Phytochemistry.* 2013 Aug;92:137-45.
 6. Zhou P, Wang Z, Yuan X, Zhou C, Liu L, Wan X, Zhang F, Ding X, **Wang C**, Xiong S, Wang Z, Yuan J, Li Q, Zhang Y. Mixed Lineage Leukemia 5 (MLL5) Protein Regulates Cell Cycle Progression and E2F1-responsive Gene Expression via Association with Host Cell Factor-1 (HCF-1). *J Biol Chem.* 2013 Jun 14;288(24):17532-43.
 7. Liu J, Wang Y, Li L, Zhou L, Wei H, Zhou Q, Liu J, Wang W, Ji L, Shan P, Wang Y, Yang Y, Jung SY, Zhang P, **Wang C**, Long W, Zhang B, Li X. Site-specific Acetylation of the Proteasome Activator REG γ Directs Its Heptameric Structure and Functions. *J Biol Chem.* 2013 Jun 7;288(23):16567-78.
 8. Ding H, Gao YS, Hu C, Wang Y, **Wang CG**, Yin JM, Sun Y, Zhang CQ. HIF-1 α Transgenic Bone Marrow Cells Can Promote Tissue Repair in Cases of Corticosteroid-Induced Osteonecrosis of the Femoral Head in Rabbits. *PLoS One.* 2013 May 13;8(5):e63628.
 9. Liu J, Cheng X, Zhang Y, Li S, Cui H, Zhang L, Shi R, Zhao Z, He C, **Wang C**, Zhao H, Zhang C, Fisk HA, Guadagno TM, Cui Y. Phosphorylation of Mps1 by BRAF(V600E) prevents Mps1 degradation and contributes to chromosome instability in melanoma. *Oncogene.* 2013 Feb 7;32(6):713-23.
 10. 授权专利(2013): 201010584749.7. 王婷, 张胜萍, 陆晔, 田楨干, 王传贵, 杜正平. 一种霍乱毒素毒力基因检测试剂盒及其检测方法(授权单位: 华东师范大学)。

细胞信号调控实验室 (PI: 王 平)

学术团队:

研究骨干: 王平

客座教授: Dianqing Wu

美国耶鲁大学医学院药理学系教授

技术员: 潘涓涓, 刘冬梅

在读博士研究生: 姜丛、陈云飞、王伟超、潘晶晶、魏洁、栾毅、邓露、金佳丽、王欣波

在读硕士研究生: 陈明慧、陈太琪、邓琦、向东、张娇娇、程晓牧、王路凡、牛婷婷、陈蕾、黄洪军、李玉、赵琳琳、廖光红



研究方向: 细胞信号调控研究

- 一、肿瘤信号传导:** 研究兴趣: 肿瘤发生发展及转移中的重要调控蛋白的翻译后修饰如泛素化及类泛素化、磷酸化以及其它蛋白质翻译后修饰与肿瘤发生的关系, 以期获得新的药物靶点。
- 二、炎症信号传导。** 研究兴趣: 研究蛋白质翻译后修饰特别是泛素化修饰参与调控炎性细胞如中性粒细胞发生定向迁移的分子机制、血管内皮细胞在炎症发生中的作用及调控机制、炎症过程中白细胞与血管内皮细胞黏附的分子机制及与炎症相关重大疾病的关系。

已有研究基础及进展

一、 肿瘤信号传导

- 1、原癌基因 Akt 活性的调控。** Akt 是一个非常重要的信号分子, 调控许多生命活动过程。其活性的失调是肿瘤发生的重要原因之一。1) 我们发现类泛素 SUMO 化修饰对于原癌基因的活化非常重要 (Li et al. *Cancer Res* 2013), 从而揭示了一个全新的调控 Akt 活性的方式; 2) 发现了一个新的负调控 Akt 活性的磷酸酯酶。并已构建了该家族的基因小鼠, 目前正在展开深入研究。
- 2、抑癌基因 FBW7 功能及调控的研究。** FBW7 泛素连接酶能够降解许多癌基因, 而且, 在许多肿瘤中都有突变, 是一个非常重要的抑癌基因。1) 我们发现 FBW7 能够以磷酸化依赖的方式降解促细胞生长因子 KLF5, 缺失 FBW7 后, KLF5 的蛋白水平显著增高, 揭示了 FBW7 抑制肿瘤细胞增殖的一种全新的方式 (Liu et al. *J.Biol. Chem*2010); 2) 发现了 FBW7 的一种全新的调控方式。目前, 正在利用条件性敲除小鼠进行功能及机制研究。
- 3、原癌基因 c-Myc 活性的调控。** c-Myc 是一个重要的癌基因, 在肿瘤发生和转移中有重要

作用。c-Myc 在许多肿瘤中表达异常，其表达量受到蛋白降解和基因表达、mRNA 稳定性等调控。1) 发现了核仁蛋白 EBP2 能够与 c-Myc 相互作用，并将其带入细胞核中，调控 rRNA 转录和 c-Myc 蛋白稳定性，另外发现 EBP2 是 c-Myc 的一个下游基因。这样，EBP2 与 c-Myc 形成了一个反馈调控的机制，进而促进肿瘤细胞增殖 (Liao et al, *Cell Death & Dis*) 2) 发现了一个调控 c-Myc 磷酸化的磷酸酯酶；3) 发现了一个新的能稳定 c-Myc 蛋白的去泛素化酶；4) 发现了一种调控 c-Myc 基因表达的新方式。

二、炎症信号传导

- 1、PIP5K1C 调控中性粒细胞极性。中性粒细胞是天然免疫的最重要的免疫细胞，研究其细胞迁移对于理解细胞迁移的分子机制及炎症的发生都有重要意义。1) 我们发现整合素能够调控磷脂激酶 PIP5K1C90 在中性粒细胞内的极性分布，进而调控白细胞与内皮细胞的相互作用 (Xu et al, *Immunity*, 2010)。2) 我们发现 PIP5K1C 的蛋白稳定性受到 E3 泛素连接酶的调控，我们现在获得了基因敲除小鼠，目前正在分析功能。
- 2、蛋白质降解因子调控天然免疫的研究。我们发现蛋白质酶体激活因子 REG 在中性粒细胞细胞迁移、巨噬细胞吞噬细菌及杀菌过程中非常重要，并对其分子机制进行了系统研究。
- 3、泛素化与去泛素化修饰参与调控炎症的发生。1) 我们发现去泛素化酶 USP4 能够与 TRAF6 结合并抑制其活性，进而抑制炎症信号通路 NF- κ B (Xiao et al, *Biochem J.* 2012)。我们正在用基因敲除小鼠模型验证在活体内的调控。2) 发现泛素连接酶 FBW7 能够降解炎症反应过程中的重要转录因子 KLF2，进而调控内皮细胞的功能如渗透、白细胞黏附等活性 (Wang et al *Cell Res* 2013)。

三、小分子化合物抑制剂与细胞信号传导

蛋白质的泛素化与去泛素化后修饰在细胞信号传导中起着非常重要的作用。目前，我们建立了自主创新的去泛素化酶活性筛选体系，并针对在肿瘤、炎症等相关疾病中有重要作用的去泛素酶进行筛选，目前已获得若干具有抑制去泛素化酶活性的小分子化合物。

在研项目：

1、项目编号：31222037

课题名称：细胞迁移与信号转导

课题负责人：王平

资助部门：国家自然科学基金优秀青年科学基金项目

起止年限：2013 年 1 月 1 日至 2015 年 12 月 31 日

资助金额：100 万元

2、项目编号：2012CB910404

课题名称：GPCR 配体的高通量筛选及信号转导机理研究

课题负责人：王平

资助部门：科技部

起止年限：2012 年 1 月 1 日至 2016 年 12 月 31 日

资助金额：600 万元

- 3、项目编号：20130076110022
课题名称：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
课题负责人：王平
资助部门：教育部
起止年限：2014 年 1 月 1 日至 2016 年 12 月 31 日
资助金额：12 万元
- 4、项目编号：13QH1401300
课题名称：细胞迁移的分子调控机制及功能研究
课题负责人：王平
资助部门：上海市科委
起止年限：2013 年 9 月 1 日至 2015 年 9 月 31 日
资助金额：15 万元
- 5、项目编号：2010CB529700
课题名称：炎症过程中细胞黏附的信号转导机制
课题负责人：姜勇
课题参与人：王平（子课题 160 万）
资助部门：科技部 973 计划
起止年限：2010 年 1 月 1 日至 2014 年 12 月 31 日
资助金额：432 万元
- 6、项目编号：31171338
课题名称：PIP5K1C 参与中性粒细胞极性运动的信号传导机制研究
课题负责人：王平
资助部门：国家自然科学基金
起止年限：2012 年 1 月 1 日至 2015 年 12 月 31 日
资助金额：60 万元
- 7、项目编号：11SG27
课题名称：FBW7 调控转录因子 KLF2 的功能研究
课题负责人：王平
资助部门：上海市教育委员会曙光人才计划
起止年限：2011 年 1 月 1 日至 2013 年 12 月 31 日
资助金额：15 万元
- 8、项目编号：NCET-10-0387
课题名称：肿瘤抑制因子 SCF-FBW7 新功能的研究
课题负责人：王平
资助部门：教育部“新世纪优秀人才支持计划”
起止年限：2011 年 1 月 1 日至 2014 年 12 月 31 日
资助金额：50 万元

2013 年发表论文：

1. Liao P, Wang W, Shen M, Pan W, Zhang K, Wang R, Chen T, Chen Y, Chen H, **Wang P***. A Positive feedback loop between EBP2 and c-Myc regulates rDNA transcription, cell proliferation, and tumorigenesis. *Cell Death & Disease*, 2013 Accepted.
2. Wang R, Wang Y, Liu N, Ren C, Jiang C, Zhang K, Yu S, Chen Y, Tang H, Deng Q, Fu C, Wang Y, Li R, Liu M, Pan W, **Wang P***. FBW7 regulates endothelial functions by targeting KLF2 for ubiquitination and degradation. *Cell Research* 2013:1-17.
3. Li R, Wei J, Jiang C, Liu D, Deng L, Zhang K, and **Wang P***. Akt SUMOylation Regulates

- Cell Proliferation and Tumorigenesis. *Cancer Research*. 2013 73:5742-5753
4. Tang X, Jin R, Qu G, Wang X, Li Z, Yuan Z, Zhao C, Siwko S, Shi T, **Wang P**, Xiao J, Liu M, Luo J. GPR116, an Adhesion G-Protein-Coupled Receptor, Promotes Breast Cancer Metastasis via the Gαq-p63RhoGEF-Rho GTPase Pathway. *Cancer Res*. 2013 Oct 15;73(20):6206-18
 5. Qiu Z, Liu M, Chen Z, Shao Y, Pan H, Wei G, Yu C, Zhang L, Li X, **Wang P**, Fan HY, Du B, Liu B, Liu M, Li D. High-efficiency and heritable gene targeting in mouse by transcription activator-like effector nucleases. *Nucleic Acids Res*. 2013 Jun 1;41(11):e120. doi: 10.1093/nar/gkt258.

已投稿文章

- 1、 Su Yu, Yi Luan, and **Ping Wang***. FBW7 TARGETS KLF10 FOR UBIQUITIN-DEPENDENT DEGRADATION IN A GSK3 INDEPENDENT MANNER. (Corresponding author) (Submitted)
- 2、 Wantong Yao, Jianfu Wu, Guangyang Yu, Rui Wang, Kai Wang, Lihui Li, Ping Chen, He Cheng, Hyuk Lee, Jinha Yu, Hui Qi, Xianjun Yu, **Ping Wang**, Yiwei Chu, Meng Yang, Zi-chun Hua, Haoqiang Ying, Robert Hoffman, LakJeong, and LijunJia. Disruption of the neddylation pathway with Nedd8-activating enzyme inhibitor MLN4924 targets tumor angiogenesis. (revised)
- 3、 Lihui Li, Mingsong Wang, Guangyang Yu, Hui Li, Jieyi Shi, Chunjie Li1, Lak Shin Jeong6, HyukWoo Lee6, Jinha Yu6, Wantong Yao, Yanchun Wang, Fengqing Hu, Ju Mei, Qiang Gao, **Ping Wang4**, Yiwei Chu, Yi Sun, Robert Hoffman, Zhimin Shao, LijunJia, Neddylation overactivation serves as a promising target in lung cancer. (revised)

干细胞生物学实验室 (PI: 王 媛)

学术团队:

教授: 王媛

技术骨干: 郝金玉

在读博士研究生: 张静静, 赵云程, 王帅, 李水平

在读硕士研究生: 李文果, 王欢, 唐超, 李进, 王利波, 孔睿佼, 王明嵩, 王俊鹏, 陈伟, 龚雪萍, 马庆, 孙云



研究方向:

一、SWI/SNF 染色质复合物在 ESC 自我更新及分化中的作用

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

二、干细胞向生殖细胞诱导分化调控机理及应用性研究

这方面主要的研究内容包括:

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

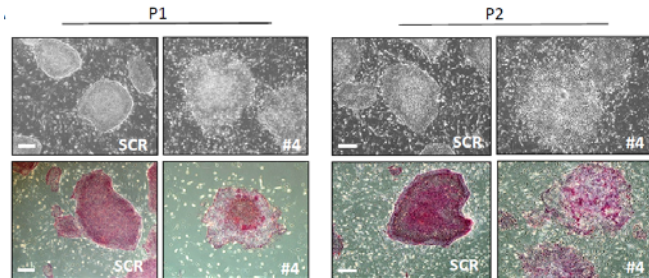
三、Cdx/Hox 信息通路在胚胎器官发育中的作用研究

以往的研究发现不同的 Cdx 家族成员在胚胎发育中的功能不同: Cdx4 可以通过改变 Hox 的表达谱度促进小鼠 ESC 的血发生, 而 Cdx1 则抑制心脏的发育, Cdx2 对滋养外胚层的形成起重要作用。目前, 导致这些不同作用的分子机制尚不清楚。已建立了 Cdx 家族成员的条件诱导及敲除的 ESC 株, 拟利用 ESC 培养分化体系及动物模型, 深入探讨 Cdx 家族在胚胎器官形成及人类胚胎造血中的功能及作用机制: a. 建立 Cdx 家族成员条件诱导表达小鼠模型, 探索其在胚胎及成体发育不同阶段中的作用; b. 利用 ESC 培养及分化体系为体外模型, 研究 Cdx 家族成员在不同组织类型中, 如何将上游信号传导给不同的 Hox 基因, 以及其组织特异性的相互作用蛋白等; c. 深入探讨 Cdx 家族成员及 Cdx/Hox 信息通路在人类胚胎造血中的功能及作用机制, 研究在人 ESC 特定分化阶段, 不同 Cdx/Hox 家族成员的过量表达或 knockdown 是否影响永久造血的形成。

研究进展:

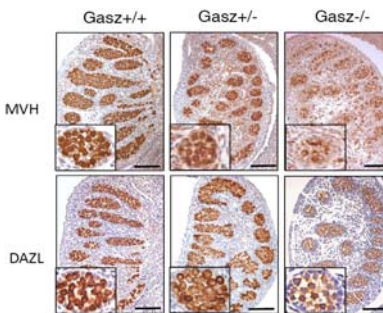
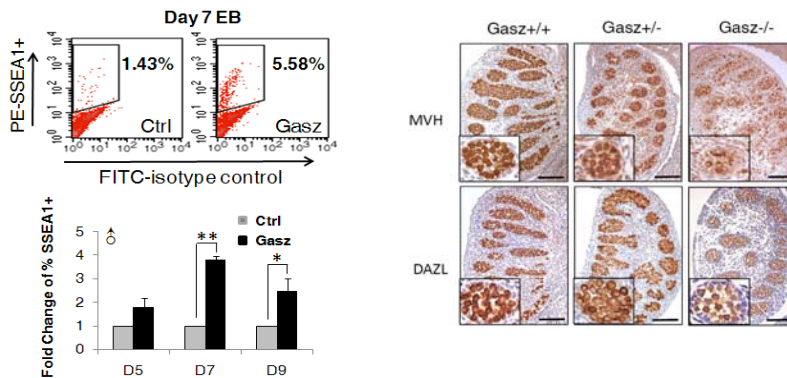
1. SWI/SNF 染色质复合物在 ESC 自我更新及分化中的作用

我们通过基因过度表达或 knockdown 等方法确定了 BRG1-SWI/SNF 染色体复合物在人类胚胎干细胞中的组成，对干细胞自我更新及分化中的作用及其分子机制进行了深入的探讨。目前，对 BRG1-SWI/SNF 染色体复合物的重要组成单位 BAF155 及 BAF170 等在人类胚胎干细胞的特异性功能及 BRG1 在胚胎发育中的作用研究正在开展中。



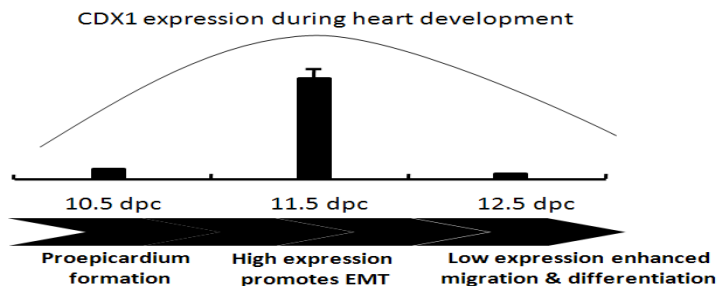
2. 干细胞向生殖细胞诱导分化调控机理及应用性研究

我们通过 candidate approach 确定了多个基因在胚胎干细胞向原始生殖细胞 (PGC) 分化中的作用。其中，GASZ 原是一个在成体精原干细胞及精母细胞中表达的基因。我们发现 GASZ 在胚胎时期的 PGC 中高表达，并通过小鼠及人胚胎干细胞形成 PGC 的体外特化体系，发现 GASZ 的过表达促进小鼠及人胚胎干细胞形成 PGC 的效率，而 GASZ 的表达下调则影响胚胎生殖细胞的生成，GASZ 通过与 DAZL 的相互作用稳定 DAZL 所调控的靶基因，这些结果在 GASZ 基因敲除小鼠中得到验证，文章发表在 Stem Cell Research 上。下图 1: GASZ 过表达促进胚胎干细胞形成 PGC；图 2: GASZ 的缺失下调 DAZL 及 MVH 的表达。



3. Cdx/Hox 信息通路在胚胎器官发育中的作用研究

心脏是哺乳动物最早形成并发挥功能的器官之一，在胚胎发育的 E9.5-E11.5，位于心管和肝脏附近的一团原心外膜细胞迁移至心管，经粘附和增殖形成心外膜细胞，从胚胎 E11.5 开始，心外膜细胞增殖并且迁移分化，对于心脏中血管平滑肌、心脏成纤维细胞和部分心肌细胞的分化都有作用，尤其是冠状血管的形成意义重大。我们发现 cdx1 基因在胚胎发育 E11.5 中的心脏高表达，并定位于心肌细胞及心外膜细胞，我们进一步通过 cdx1 过表达和基因沉默的方法，确定了 Cdx1 在心外膜发育及迁移中的重要作用（如图所示）。



在研项目

35. 课题编号: 31271589
课题名称: Cdx/Hox 在胚胎心脏发育中的功能及机制研究
课题负责人: 王媛
课题类别: 国家自然科学基金面上项目
起止年月: 2013 年 1 月至 2016 年 12 月
资助金额: 80 万元
36. 项目编号: 2010CB945400
项目名称: 干细胞向生殖细胞诱导分化调控机理及应用性研究
项目负责人: 王媛
资助类别: 国家科技部重大研究计划
起止年限: 2010 年 1 月至 2014 年 12 月
资助金额: 527 万元
37. 项目编号: 2014CB964800
项目名称: 单倍体干细胞的建立、维持和应用
项目负责人: 王媛 (学术骨干)
资助类别: 国家科技部重大研究计划
起止年限: 2014 年 1 月至 2018 年 12 月
资助金额: 158.4 万元
38. 项目编号: 13JC1406402
项目名称: 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
项目负责人: 王媛
资助类别: 上海市科委自然科学基金基础研究重点项目
起止年限: 2013 年 9 月至 2016 年 8 月
资助金额: 40 万元

已发表论文

1. de Jong JL, Davidson AJ, **Wang Y**, Palis J, Opara P, Pugach E, Daley GQ, Zon LI. (Interaction of retinoic acid and scl controls primitive blood development. *Blood*. 116 (2): 201-209
2. Koo S, Huntly BJ, **Wang Y**, Chen J, Brumme K, Ball B, McKinney-Freeman SL, Yabuuchi A, Scholl C, Bansal D, Zon LI, Fröhling S, Daley GQ, Gilliland G, Mercher T, (2010) *Cdx4* is dispensable for murine adult hematopoietic stem cells, but promotes MLL-AF9-mediated leukemogenesis. *Haematologica*, 95 (10): 1642-1650
3. Wu Z, Yang M, Liu H, Hongchao G, **Wang Y**, Cheng H, Chen L, (2012) Role of nuclear receptor co-activator 3 (Ncoa3) in pluripotency maintenance. *J. Biol Chem.* 287(45):38295-304
4. Wang Q, Liu XQ, Tang N, Archambeault D, Li J, Song H, Tang C, He B, Matzuk M, **Wang Y***, (2013) GASZ promotes germ cell derivation from embryonic stem cells. *Stem Cell Res.* 11(2):845-860

皮肤免疫学实验室 (PI: 赖玉平)

学术团队:

研究骨干: 赖玉平, 吴叶林

博士研究生: 蒋子威, 李长伟, 全艳春, 李红泉

硕士研究生: 张甜, 王玥, 刘科伟, 高晓广, 夏晓丽, 刘媛琪, 鲁纪龙, 王振华, 马晓晶



研究方向:

皮肤免疫学: 炎症应答对受损组织的正常修复至关重要。然而, 持续的、过度的炎症应答会引起组织损伤以及自身免疫性疾病的发生。另外, 保护伤口免受病原微生物的感染也是保证伤口正常愈合所必须的。因此, 本课题组以皮肤伤口为研究对象, 与美国、韩国等国家的科学家合作, 研究重点包括: 1)皮肤感染、损伤后炎症的发生机制; 2)皮肤共生菌及其代谢产物对伤口炎症应答的负调控机理; 3)REG3 调控糖尿病皮肤伤口过度炎症应答的分子机制; 4)Th17 和 Th1 细胞因子调节抗菌蛋白 REG3A 表达防止伤口感染的分子机理; 5)抗菌蛋白 REG3A 调节银屑病表皮层增生的分子机制。

研究方向和进展:

本实验室主要从事皮肤伤口感染、发炎和愈合; 皮肤共生菌调节伤口感染发炎; 糖尿病皮肤伤口难愈合导致皮肤溃烂以及银屑病皮肤表皮层增生等分子机制的研究。我们 2013 年的主要研究内容及进展如下:

● 皮肤共生菌脂肽诱导角质形成细胞抗菌肽表达抵抗病原微生物感染皮肤

我们从皮肤共生菌表皮葡萄球菌分离纯化得到脂肽 LP01, 并利用基因敲除小鼠和人皮肤角质形成细胞阐明脂肽 LP01 通过激活 TLR2-p38 MAPK 信号通路诱导抗菌肽 hBD2 和 hBD3 的表达来抵抗细菌感染的分子机制, 该研究结果发表在《PLOS ONE》杂志上 (如图 1)。

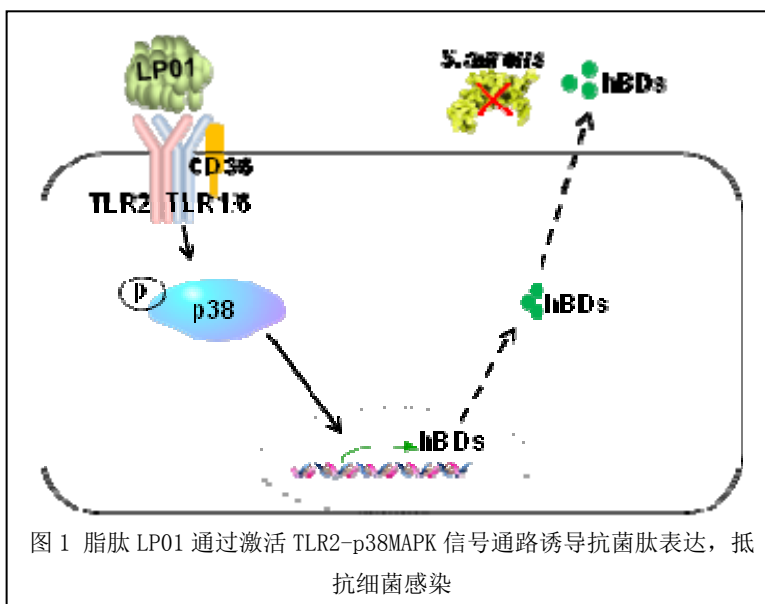
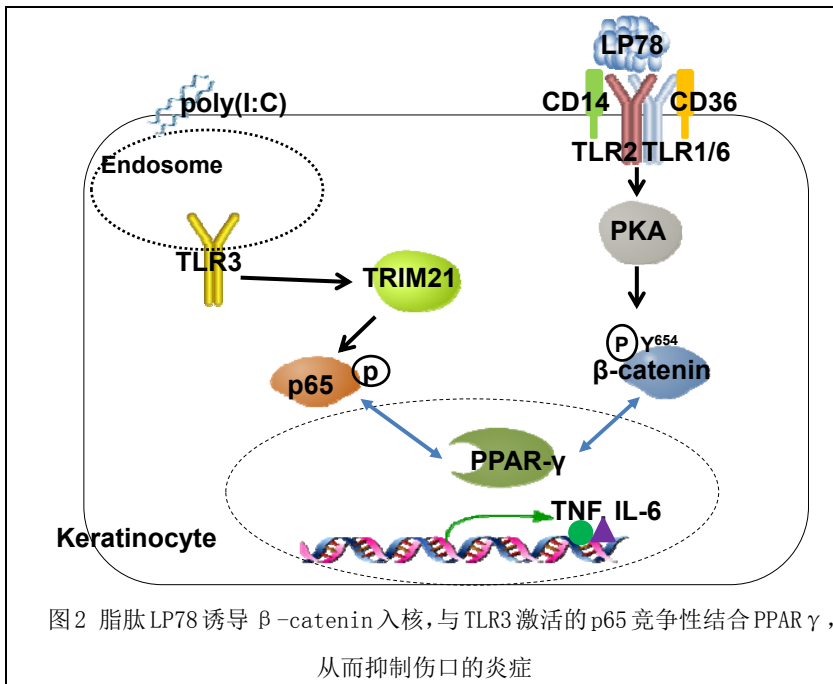


图 1 脂肽 LP01 通过激活 TLR2-p38MAPK 信号通路诱导抗菌肽表达, 抵抗细菌感染

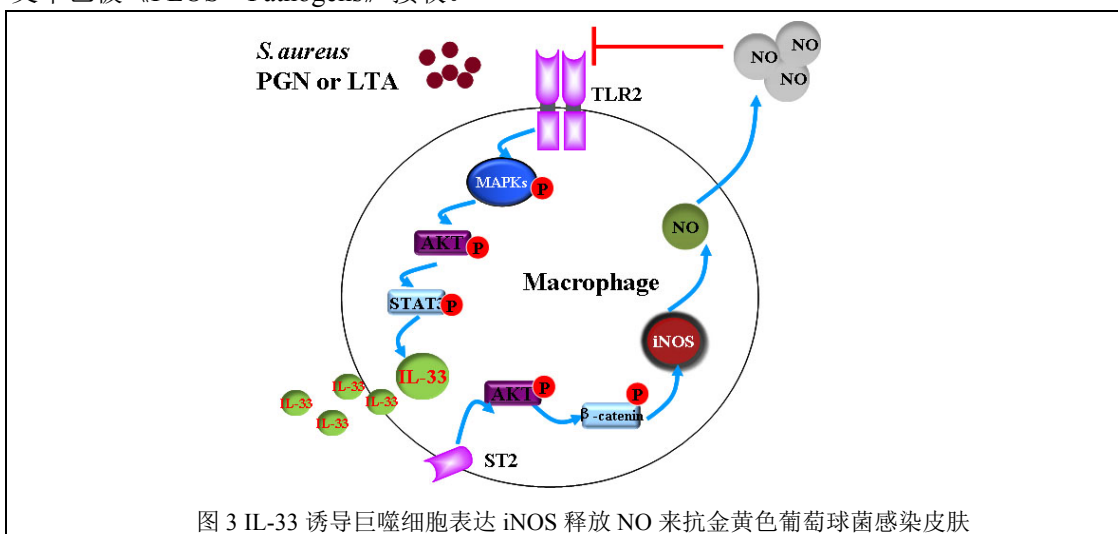
● 皮肤共生菌脂肽 LP78 调节皮肤伤口 TLR3-dependent 炎症应答

另外,我们还发现皮肤共生菌分泌的另外一种脂肽分子 LP78 能诱导 β -catenin 入核,与 TLR3 激活的 p65 竞争性结合 PPAR γ ,从而抑制伤口的炎症(图 2)。



● IL-33 激活 ST2-AKT- β -catenin 信号通路诱导 iNOS 使机体释放 NO 抑制金黄色葡萄球菌感染皮

金黄色葡萄球菌在感染皮肤后,金黄色葡萄球菌细胞壁组分 PGN 和 LTA 通过激活 TLR2-MAPKs-AKT-STAT3 诱导宿主巨噬细胞分泌 IL-33,而 IL-33 又反过来激活巨噬细胞的 ST2-AKT- β -catenin 信号通路产生 iNOS,释放 NO 来抑制金黄色葡萄球菌的生长(图 3)。该文章已被《PLOS Pathogens》接收。



● 抗菌蛋白 REG3A 调节 TLR3-dependent 炎症因子表达

我们不仅发现胰再生源蛋白 3A (Regenerating islet-derived protein 3a, REG3A) 能诱导角质形成细胞增殖、促进伤口愈合(Lai Y et al, Immunity,2012), 而且发现 REG3A 能在糖尿病皮肤伤口中调节 TLR3 依赖的过度炎症反应。REG3A/RegIII γ 在体内能降低糖尿病小鼠皮肤伤口炎症反应, 在体外能抑制 TLR3 配体 Poly(I:C)诱导的炎症反应, 暗示 REG3A 可能主要是调节糖尿病皮肤伤口中 TLR3-dependent 炎症反应, 下一步我们将进一步研究 REG3A 调节 TLR3-dependent 炎症因子表达的具体分子机制。

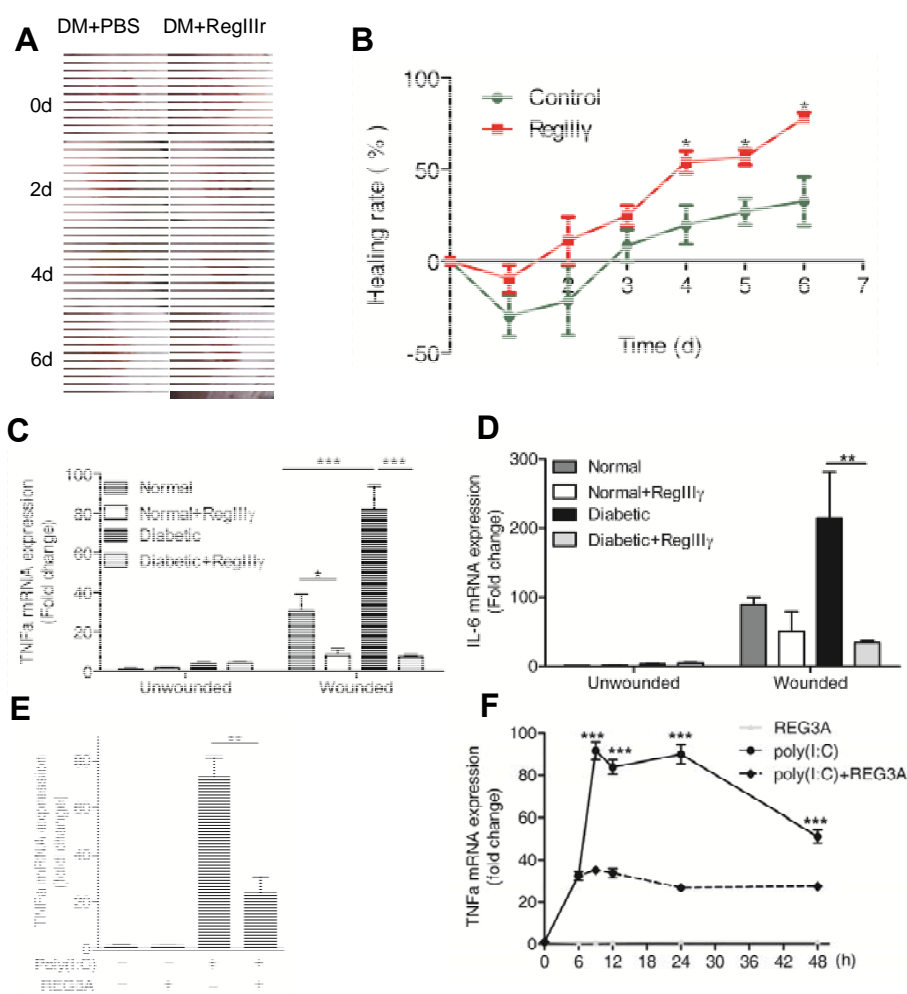


图 4 REG3A/RegIII γ 抑制糖尿病皮肤伤口中的 TNF α 表达

在研项目:

- 项目编号: 31222021
项目名称: 皮肤免疫学
项目负责人: 赖玉平
资助类别: 国家自然科学基金优秀青年科学基金项目
起止年限: 2013年1月至2015年12月
资助金额: 100万元

2. 项目编号: 31170867
项目名称: IL-17A调节REG3A促进伤口愈合的作用机理
项目负责人: 赖玉平
资助类别: 国家自然科学基金委
起止年限: 2012年1月至2015年12月
资助金额: 60万
3. 项目编号: 12ZZ039
项目名称: REG3A调节非感染伤口TLR3-依赖型炎症发生的作用机理
项目负责人: 赖玉平
资助类别: 上海市教育委员会科研创新重点项目
起止年限: 2012年1月至2013年12月
资助金额: 16万
4. 项目编号: 13JC1402301
项目名称: 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
项目负责人: 赖玉平
资助类别: 上海市科委基础重点项目
起止年限: 2013年9月至2016年8月
资助金额: 40万
5. 项目编号: SG0173
项目名称: S.epidermidis-related molecules which mediate inflammation and enhance AMP function
项目负责人: 赖玉平
资助类别: Johnson & Johnson Pte Ltd.
起止年限: 2010年1月至2014年12月
资助金额: 131万
6. 项目编号: NCET-11-0141
项目名称: REG3A调节角质形成细胞增殖促进伤口愈合的作用机理
项目负责人: 赖玉平
项目类别: 教育部“新世纪优秀人才支持计划”
起止年限: 2012年1月至2015年12月
资助金额: 50万元
7. 项目负责人: 赖玉平
项目类别: 中组部青年拔尖人才计划(万人计划)
起止年限: 2013年1月至2015年12月
资助金额: 200万元
8. 项目负责人: 赖玉平
项目类别: 上海市高校特聘教授(东方学者)
起止年限: 2012年1月至2014年12月
资助金额: 120万元
9. 课题编号: 81202327
课题名称: TLR2调节IL-33抵抗细菌感染功能和机制研究
课题负责人: 吴叶林
课题类别: 国家自然科学基金青年科学基金项目
起止年限: 2013年1月至2015年12月
资助金额: 23万元

10. 课题编号: 31100109
课题名称: 绿脓杆菌抑制抗菌肽HIP/PAP感染烧伤伤口的分子机制研究
课题负责人: 蒋德明
课题类别: 国家自然科学基金委
起止年限: 2012年1月至2014年12月
资助金额: 22万元
11. 课题编号: 31200683
课题名称: 皮肤共生细菌及抗菌肽RegIII γ 对糖尿病小鼠皮肤伤口愈合速度的影响及机理研究
课题负责人: 张美玲
课题类别: 国家自然科学基金委
起止年限: 2013年1月至2015年12月
资助金额: 25万元
12. 课题编号: 11ZR1409900
课题名称: 滥用抗生素对皮肤伤口免疫应答的影响
课题负责人: 张美玲
课题类别: 上海市科委
起止年限: 2011年1月至2014年12月
资助金额: 10万元
13. 课题编号: 78210099
课题名称: 滥用抗生素对宿主免疫应答的影响
课题负责人: 张美玲
课题类别: 华东师范大学科研创新基金
起止年限: 2011年1月至2013年12月
资助金额: 15万元
14. 课题编号: 78210158
课题名称: 白介素33 (IL-33) 在皮肤细菌感染中的功能及机制研究
课题负责人: 吴叶林
课题类别: 华东师范大学科研创新基金
起止年限: 2012年1月至2013年12月
资助金额: 15万元
15. 项目编号: NSFC 81072422
项目名称: 皮肤共生菌调节TLR信号通路诱导抗菌肽抵制微生物感染
项目负责人: 赖玉平
资助类别: 国家自然科学基金委
起止年限: 2011年1月至2013年12月
资助金额: 31万
16. 项目编号: 11QA1401900
项目名称: RegIII-gamma在伤口感染中的作用机理
项目负责人: 赖玉平
资助类别: 上海市青年科技启明星项目
起止年限: 2011年1月至2013年12月
资助金额: 15万

2013 年发表论文:

1. Li C, Li H, Jiang Z, Zhang T, Wang Y, Li Z, Wu Y, Ji S, Xiao S, Ryffel B, Radek K, Xia Z,

- Lai Y***. Interleukin-33 Increases Antibacterial Defense by Activation of Inducible Nitric Oxide Synthase in Skin. *PLoS Pathogens*. Accepted.
- Li D, Lei H, Li Z, Li H, Wang Y, **Lai Y***. A Novel Lipopeptide from Skin Commensal Activates TLR2/CD36-p38 MAPK Signaling to Increase Antibacterial Defense against Bacterial Infection. *PLoS One*, 8(3): e58288, 2013/3/5.
 - Hata TR, Afshar M, Miller J, Two AM, Kotol P, Jackson M, Alexandrescu DT, Kabigting F, Gerber M, **Lai Y**, Gallo RL. Etanercept decreases the innate immune wounding response in psoriasis. *Exp Dermatol*. 2013, 22(9): 599-601.

参与编写专著:

- Lai Y. Keratinocytes: gatekeeper in innate defense (Chapter 5). Keratinocytes: structure, molecular mechanisms and role in immunity. Elia Ranzato (eds). 2013, page 109-116. Nova Science Publishers, Inc. ISBN: 978-1-62618-798-6.

近期国际学术会议报告:

- 2013.7 2013 年全球华人生物科学家大会 “Interleukin-33 increases antibacterial defense by activation of inducible nitric oxide synthase in skin” (西安, 中国) Invited speaker
- 2013.8 清华大学免疫学中心 “The antimicrobial protein REG3A regulates keratinocyte proliferation and differentiation after skin injury” (北京, 中国) Invited speaker
- 2013.9 1st Sino-US Symposium on Peptide and Protein Science “ The antimicrobial protein REG3A in skin wounds.” (西安, 中国) Invited speaker
- 2013.11 Cold Spring Harbor Asia Bacterial infection and host defense(Suzhou, China)

近期国际学术机构任职:

- 2012- 至今 ISRN Infectious Diseases 编委
- 2009- 至今 Society for Investigative Dermatology 会员

生物信息学实验室 (PI: 石铁流)

研究团队:

教授: 石铁流

讲师: 李鹏

博士生: 吕琦, 崔健, 陈庚, 吉翔俊, 冯晋文, 汪浩

硕士生: 曹瑞芳, 张冠挺, 杜宇, 杨娟, 王欢, 张立, 史彩萍, 杨健民, 何陈平, 曲雄飞, 陈吉伟, 陈龙, 程戎, 张扬, 侯超, 裘乃麒, 冯程程, 杨琛



石铁流课题组合影

研究进展:

今年在实验室同学的努力下, 我们的研究工作取得了新的进展:

1) 对人类参考基因组的重新注释及转录组的扩充

系统注释人类基因组是我们现阶段的主要任务。利用人类的组织新一代测序技术产生的 RNA-Seq 数据, 我们进一步系统地探索了人类参考基因组中缺失的片段, 发现很多在 RNA-Seq 数据中表达的片段在人类参考基因组中缺失, 但却在灵长类或哺乳类物种中保守, 故我们对人类参考基因组进行了一定的补充, 并扩充了人类转录组。

同时, 我们在综合不同数据库中人类转录组注释的基础上, 对全基因组关联研究 (GWAS) 产生的与疾病关联的大量的 SNP 进行了系统研究, 发现很多原来利用 RefSeq 注释系统而定位于基因间隔区的 SNP 实际上存在于可转录区域, 这样为研究 SNP 与表型及疾病的关联提供了重要的信息。

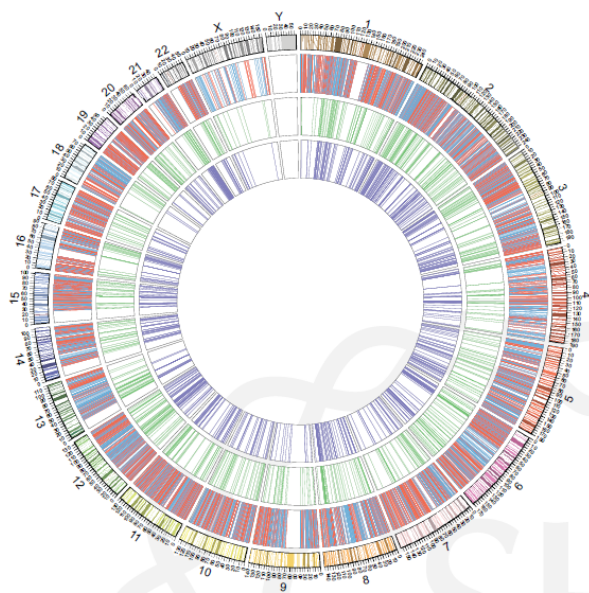


Fig 1. Trait/disease-associated SNPs mapping to transcribed regions. Among 3041 trait/disease-associated RefSeq intergenic region SNPs (blue lines), 879 are remapped within 676 AceView genes (green lines in the third circle), and 724 are relocated in 532 Ensembl genes (purple lines in the fourth circle)

2) 我们针对临床上观察到了精神分裂症与 2 型糖尿病的显著相关性, 开展了这两种疾病关

联的分子机理研究。在整合相关的基因, SNP 和基因表达谱等信息的基础上, 我们开发了关联分析的新方法, 从 Pathway 水平进一步阐述了精神分裂症与 2 型糖尿病的关联, 同时还发现了一些新的与这两种疾病相关的基因, 为进一步研究其关联机理提供了系统的信息。

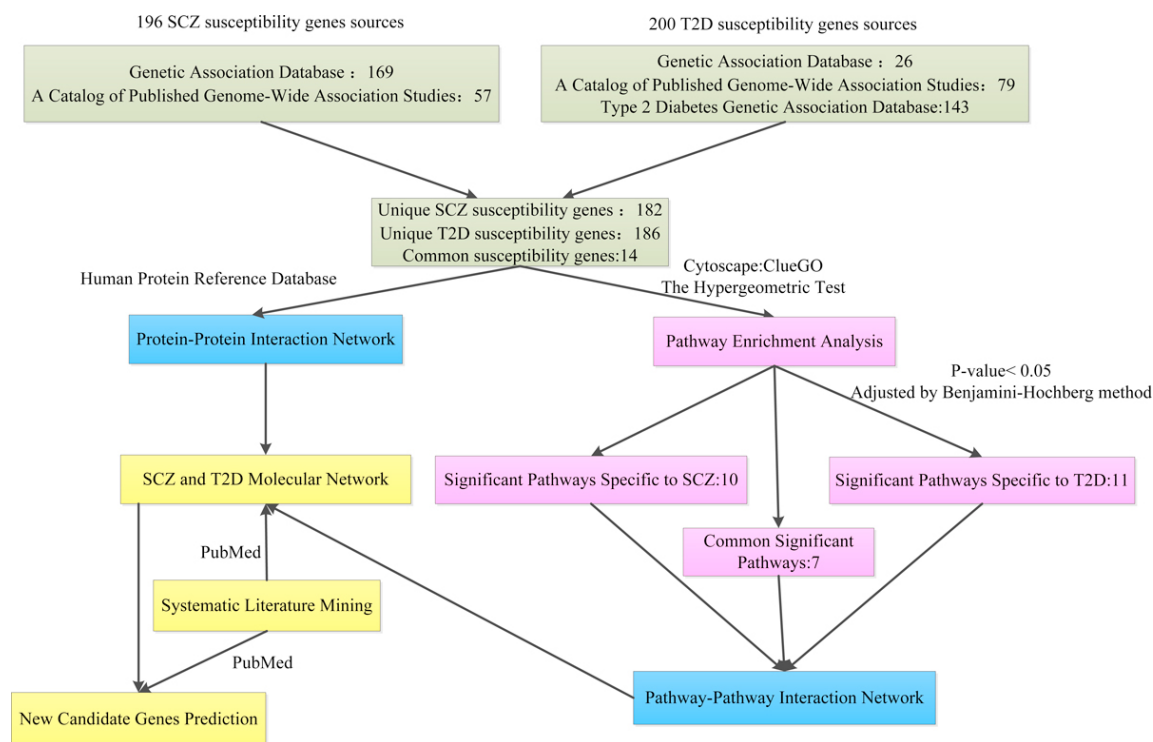


Fig 2. A detailed flow chart for the analysis process.

The green, pink, blue and yellow denote gene sources, pathway enrichment analysis, network construction and new candidate gene prediction, respectively.

3) 在建立研究中药作用机理的数据库基础上, 提出了中药替换及研究中药作用机理的新方法。

在我们构建的中药信息数据库 (TCMID, <http://www.megabionet.org/tcmid/>; 包含了 47,000 个中药处方, 8,159 味中药, 25,210 有效成分, Compounds, 6,828 药物, 3,791 疾病和 17,521 相关的靶点) 基础上。我们根据中药的各种特性等信息, 提出了寻求罕见和禁用中药的替代品的新方法。此外, 利用我们建立的中药数据库中包含的数据信息, 结合基因表达谱, 蛋白质相互作用等多层次信息, 我们提出了研究中药作用分子机理的新方法, 为系统研究中药的机理开辟了新的途径。

4) 建立了整合多层次数据研究转录因子相互作用的方法。

转录因子在基因的调控中起着重要的作用, 是生命科学的核心之一。在基因的表达调控中多个转录因子相互作用最终影响到基因的表达。我们利用 Bayesian 的方法整合蛋白质相互作用, 基因表达谱, 转录因子在靶基因启动子区域中的结合位点及距离和共出现的频率等信息, 提出来研究转录因子相互作用的新方法, 并利用到肝癌发生发展, 取得了好的成果。

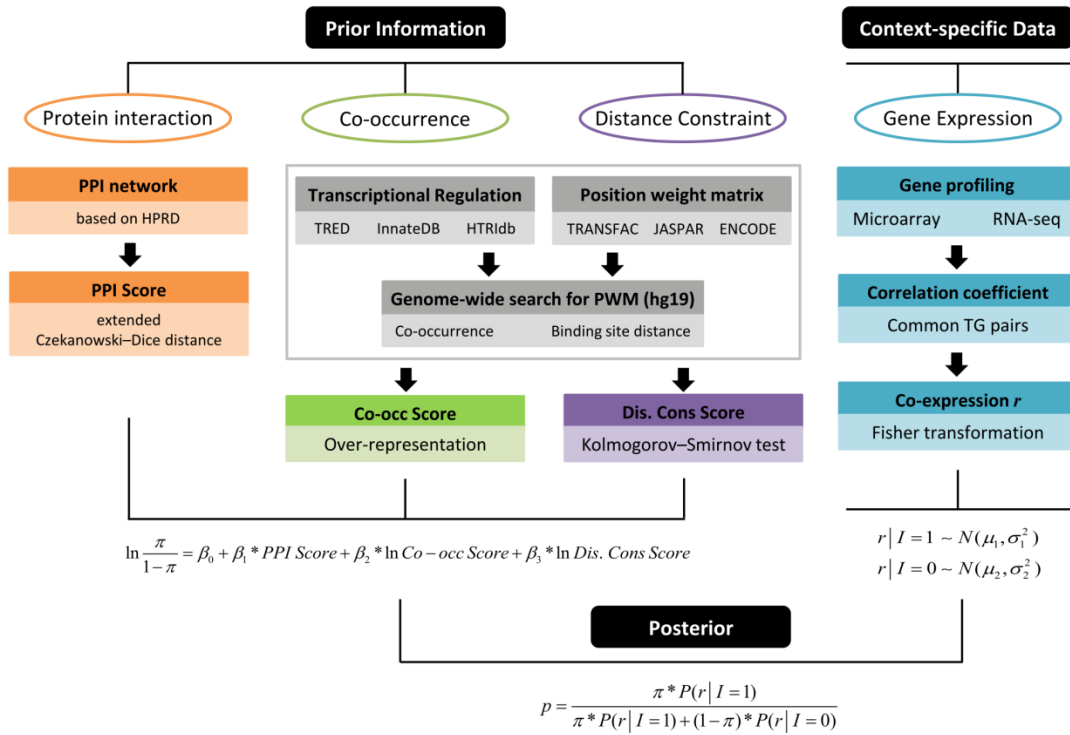


Fig. 3. Schematic of Bayesian approach for identification of transcriptional cooperativity.

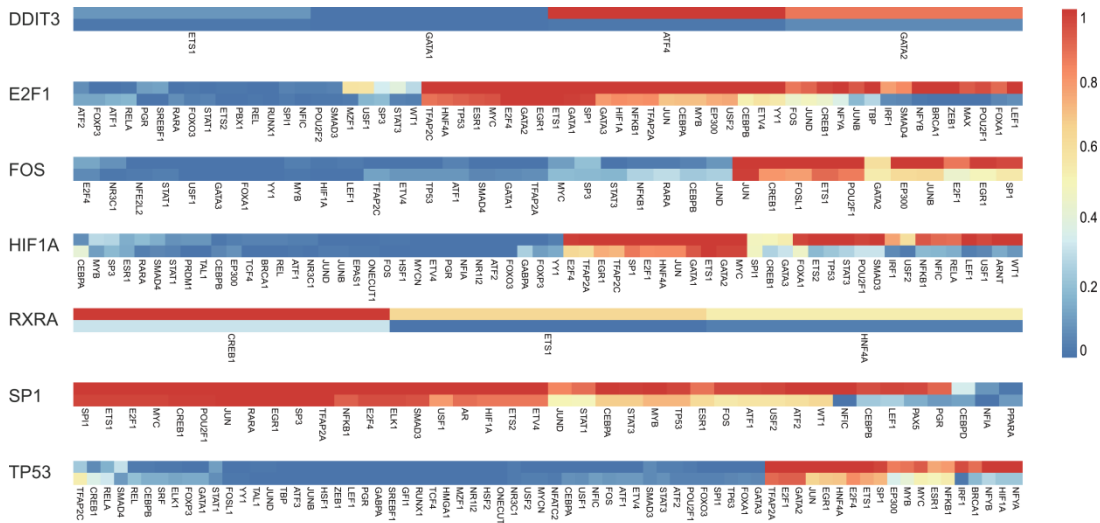


Fig. 4. Transcriptional cooperativity variability map for partners of seven HCC related TFs over two contexts

在研项目:

- 课题编号: 2010CB945400

课题名称: 干细胞向生殖细胞诱导分化的调控机理及应用性研究

课题负责人: 松阳洲

课题参与人: 王继刚

课题类别: 科技部 973 计划

起止年限: 2010 年 1 月至 2014 年 12 月

资助金额: 子课题 50 万

2. 课题编号: 31171264
课题名称: 拟南芥叶绿体蛋白翻译后修饰图谱的初步构建及功能网络分析
课题负责人: 石铁流
课题类别: 国家自然科学基金面上项目
起止年限: 2012 年 1 月至 2015 年 12 月
资助金额: 60 万元
3. 课题编号: 2013CB127005
课题名称: 作物特殊营养成分调控网络研究
课题负责人: 黄继荣 (中科院植物生理生态研究所)
课题参与人: 石铁流
课题类别: 科技部 973 计划
起止年限: 2013 年 1 月至 2016 年 12 月
资助金额: 110 万元
4. 课题编号: 31071162
课题名称: 基于信息整合的人类线粒体蛋白质组及蛋白质功能的系统研究
课题负责人: 石铁流
课题类别: 国家自然科学基金面上项目
起止年限: 2011 年 1 月至 2013 年 12 月
资助金额: 12.8 万元
5. 课题编号: 20120076110006
课题名称: 人类分泌蛋白组的扩充
课题负责人: 石铁流
课题类别: 教育部博士点基金博导类课题
起止年限: 2013 年 1 月至 2015 年 12 月
资助金额: 12 万元
6. 课题编号: 2013CB127000
课题名称: 农作物次生代谢途径调控网络的研究
课题参与人: 石铁流
课题类别: 科技部 973 项目
起止年限: 2013 年 1 月至 2017 年 12 月
资助金额: 120 万元

2013 年发表论文:

1. Hu PZ, Shen ZC, Tu HP, Zhang L, **Shi TL*** Integrating multiple resources to identify specific transcriptional cooperativity with a Bayesian approach. *Bioinformatics*, (Accepted)
2. Wu W, Zhu Y, Ma Z, Sun Y, Quan Q, Li P, Hu P, **Shi TL**, Lo C, Chu I, Huang J Proteomic Evidence for Genetic Epistasis: ClpR4 Mutation Switches Leaf Variegation to Virescence in Arabidopsis. *Plant J*, (Accepted)
3. Tang X, Jin R, Qu G, Wang X, Li Z, Yuan Z, Zhao C, Siwko S, **Shi TL**, Wang P, Xiao J, Liu M, Luo J. GPR116, an Adhesion G-Protein-Coupled Receptor, Promotes Breast Cancer Metastasis via the Gαq-p63RhoGEF-Rho GTPase Pathway. *Cancer Res.* (Accepted)
4. Chen G, Wang C, Shi LM, Tong WD, Qu XF, Chen JW, Yang JM, Shi CP, Chen L, Zhou PY, Lu BX, **Shi TL*** Comprehensively identifying and characterizing the missing gene sequences in human reference genome with integrated analytic approaches. *Human Genetics*,

- 132(8):899-911, 2013
5. Chen G, Wang C, Shi LM, Qu XF, Chen JW, Yang JM, Shi CP, Chen L, Zhou PY, Ning BT, Tong WD, **Shi TL*** Incorporating the human gene annotations in different databases significantly improved transcriptomic and genetic analyses. *RNA*, 19(4): 479-489, 2013
 6. Fang Z, Lu BX, Liu MY, Zhang MX, Yi ZH, Wen CP, **Shi TL*** Evaluating the Pharmacology Mechanism of Chinese Medicine Si-Wu-Tang through Multi-level Data Integration. *PLoS One*, 8(11): e72334, 2013
 7. Fang Y, Chen Y, Yu L, Zheng C, Qi Y, Li Z, Yang Z, Zhang Y, **Shi TL**, Luo J, Liu M. Inhibition of breast cancer metastases by a novel inhibitor of TGF β receptor 1. *J Natl Cancer Inst*. 105(1):47-58, 2013
 8. Tu H, **Shi TL*** Ligand binding site similarity identification based on chemical and geometric similarity. *Protein J*. 32(5):373-85, 2013
 9. Chen G, Chen J, Shi C, Shi L, Tong W, **Shi TL*** Dissecting the Characteristics and Dynamics of Human Protein Complexes at Transcriptome Cascade Using RNA-Seq Data. *PLoS ONE* 8(6): e66521, 2013
 10. Fang Z, Zhang MX, Yi ZH, Wen CP, Qian M, **Shi TL*** Replacements of Rare Herbs and Simplifications of Traditional Chinese Medicine Formulae Based on Attribute Similarities and Pathway Enrichment Analysis. *EVID-BASED COMPLALT*. Vol. 2013, Article ID 136732, doi:10.1155/2013/136732, 2013.
 11. Xue RC, Fang Z, Zhang MX, Yi ZH, **Shi TL*** TCMID: Traditional Chinese Medicine Integrative Database for Herb Molecular Mechanism Analysis. *Nucleic Acids Res*. 41(D1): D1089-D1095, 2013
 12. Chen G, **Shi TL*** Next-generation sequencing technologies for personalized medicine: Promising but challenging. *Sci China Life Sci.*, 56(2): 101-103, 2013
 13. Jia MW, Liu YL, Sheng ZC, Zhao C, Zhang MX, Yi ZH, Deng YP, **Shi TL*** HDAM: a resource of human disease associated mutations from next generation sequencing studies. *BMC Medical Genomics*, 6(Suppl 1):S16, 2013
 14. Liu YL, Li ZZ, Zhang MX, Deng YP, Yi ZH, **Shi TL*** Exploring the Pathogenetic Association between Schizophrenia and Type 2 Diabetes Mellitus Diseases based on Pathway Analysis. *BMC Medical Genomics*, 6(Suppl 1):S17, 2013
 15. Lu BX, Chen G, **Shi TL*** Comparative study of *de novo* assembly and genome-guided assembly strategies for transcriptome reconstruction based on RNA-Seq. *Sci China Life Sci.*, 56(2): 143-155, 2013
 16. Zhao C, Mao JH, Ai JM, Shenwu M, **Shi TL**, Wang XN and Deng YP Integrated lipidomics and transcriptomic analysis of peripheral blood reveals significantly enriched pathways in type 2 diabetes mellitus. *BMC Medical Genomics*, 6(Suppl 1):S12, 2013

纳米医学与生物材料实验室 (PI: 程义云)

学术团队:

研究员: 程义云

副研究员: 张强

博士研究生: 王辉, 邵乃敏, 王非, 王宇, 王铭明, 王辛宇, 刘红梅, 胡志琦

硕士研究生: 王仡桐, 常虹, 刘崇懿, 吕佳, 何炳蔚, 周正杰, 王长平



程义云课题组 2013 年合影

研究方向: 生物医用高分子材料

- 一、 高效、安全、智能的高分子基因药物载体制备
- 二、 肿瘤微环境刺激响应的高分子药物载体制备
- 三、 磁共振技术在高分子药物剂型优化、设计中的应用

2013 年课题组研究进展:

1. 高效、安全的基因转染材料的研发

本课题组首次提出一种氟化修饰的方法用于改善树形高分子等生物材料的基因转染效率, 同时降低阳离子高分子的材料毒性 (图 1)。这种修饰方法能否在极低的 N/P 比条件下在多种细胞中实现高效的基因转染, 而且在带来高效基因转染效率的同时能够利用材料上的氟原子进行磁共振成像, 示踪材料的体内分布。氟化修饰方法简单, 易操作, 而且适用于多种材料的改性, 具有非常好的商业化应用前景。这一成果在线发表于《*Nature Communications*》(2013, NCOMMS4053, in press), 并已申请了改成果的相关发明专利。另外在制备高效、安全的基因转染材料方面, 我们还提出了通过线粒体靶向提高基因转染效率的方法, 相关成果发表于材料领域的权威刊物 *Journal of Materials Chemistry B*。

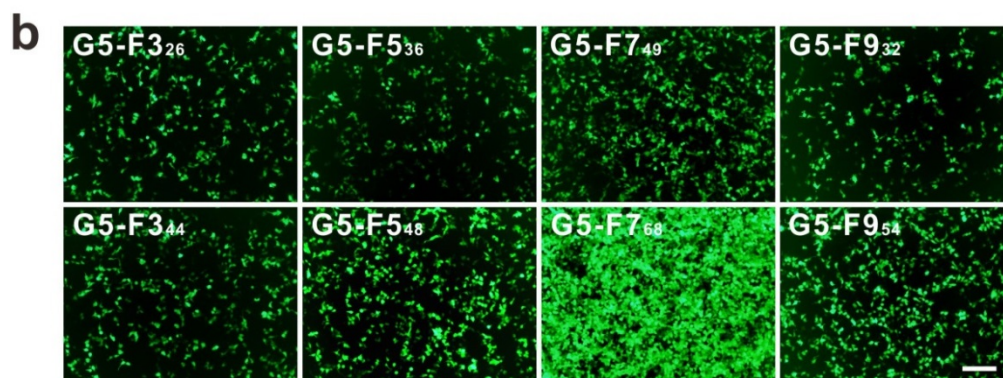
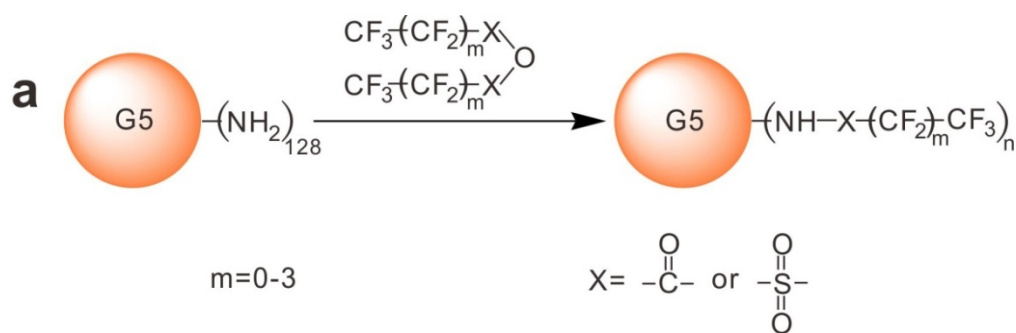


图1 七氟丁酸修饰的树形高分子具有高效的基因转染效率

2. 制备肿瘤微环境刺激响应释放的抗癌药物载体

树形高分子是一类具有纳米尺寸的人工合成大分子，已经被广泛应用于药物和基因载体，其中，基于树形高分子的抗艾滋病药物VivaGel®已进入III期临床。课题组在前期工作基础上合成了树形高分子包裹的金纳米颗粒，并通过金硫键将多种抗癌药物共价连接到树形高分子的内部空腔中。这种方式装载的抗癌药物在生理条件下非常稳定，能够实现谷胱甘肽的刺激响应释放，从而降低这些药物的毒副作用，并在富含谷胱甘肽的组织如肿瘤中特异性释放（图2）。选用树形高分子作为载体不仅提高了金纳米颗粒的稳定性，而且能调控所装载药物的细胞摄入等行为，并可以进一步在树形高分子表面实现多功能化修饰。该研究为制备刺激响应的树形高分子药物载体提供了一个新的思路。该成果在线发表于国际顶级刊物《JACS》（*J. Am. Chem. Soc.*, 2013, 135, 9805–9810）。

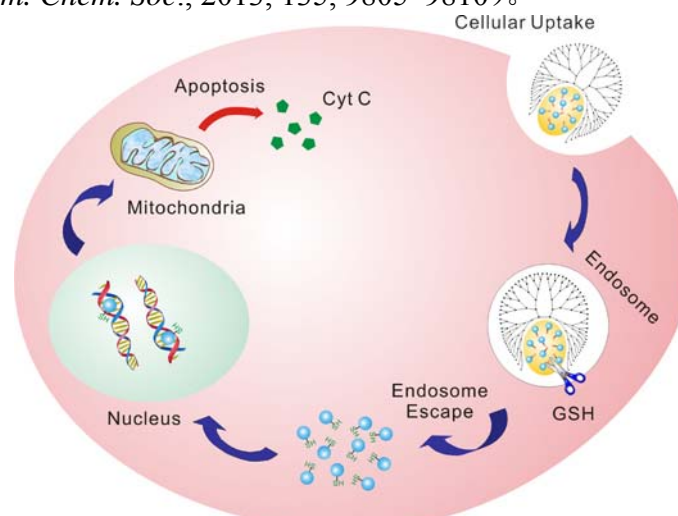


图2 负载抗癌药物的树形高分子纳米材料在肿瘤细胞中特异性释放抗癌药物导致癌细胞凋亡的机制

在研项目：

1. 项目编号：21322405
项目名称：超支化与树形高分子
课题负责人：程义云
项目类别：国家自然科学基金优秀青年基金
起止年限：2014 年 1 月至 2016 年 12 月
资助金额：100 万元
2. 项目编号：77202201
项目名称：树枝形分子的纳米药物与生物材料研究
课题负责人：程义云
项目类别：华东师范大学“英才计划”
起止年限：2010 年 3 月至 2015 年 2 月
资助金额：200 万元
3. 项目编号：基于树形高分子制备高效、低毒的新型基因转染载体
项目名称：13QA1401500
课题负责人：程义云
项目类别：2010 年上海市“启明星计划”项目
起止年限：2013 年 7 月至 2015 年 9 月
资助金额：20 万元
4. 项目编号：10SG27
项目名称：基于树枝形分子的抗癌药物合成及活性研究
课题负责人：程义云
项目类别：2010 年上海市“曙光计划”项目
起止年限：2011 年 2 月至 2012 年 12 月
资助金额：22.5 万元
5. 项目编号：21274044
项目名称：内部空腔功能化方法制备高效、低毒的树形高分子药物载体
课题负责人：程义云
项目类别：国家自然科学基金面上项目
起止年限：2013 年 1 月至 2016 年 12 月
资助金额：78 万
6. 项目名称：构建基于树枝形分子的新型纳米载体平台
课题负责人：程义云
项目类别：教育部新世纪优秀人才支持计划
起止年限：2012 年 1 月至 2014 年 12 月
资助金额：50 万
7. 项目编号：12ZZ044
项目名称：基于树枝形分子设计高效、低毒的抗癌药物载体
课题负责人：程义云
项目类别：上海市教委科研创新重点项目
起止年限：2012 年 1 月至 2013 年 12 月
资助金额：16 万
8. 课题编号：21207038
课题名称：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

课题负责人：张强

课题类别：国家自然科学基金青年科学基金项目

起止年限：2013 年 1 月至 2015 年 12 月

资助金额：26 万元

9. 课题编号：81200355

课题名称：血小板膜受体蛋白 GPIb-IX 复合物和功能的进化机制研究

课题负责人：杨雯隽

课题类别：国家自然科学基金青年科学基金项目

起止年限：2013 年 1 月至 2015 年 12 月

资助金额：23 万元

2013 年发表论文：

- 1) Wang MM, Liu HM, Li Lei, **Cheng YY***. Fluorinated Dendrimer Achieves Excellent Gene Transfection Efficiency at Extremely Low Nitrogen to Phosphorus Ratios, *Nature Communications*, 2013, NCOMMS-13-06700B, in press. (2012 年影响因子 10.0)
- 2) Wang XY, Cai XP, Hu JJ, Shao NM, Wang F, Zhang Q, Xiao J, **Cheng YY***. Glutathione-triggered "Off-on" Release of Anticancer Drugs from Dendrimer-encapsulated Gold Nanoparticles, *J. Am. Chem. Soc.*, 2013, 135(26), 9805-9810. (2012 年影响因子 10.7)
- 3) Wang XY, Shao NM, Zhang Q, **Cheng YY***. Mitochondrial Targeting Dendrimer Allows Efficient and Safe Gene Delivery, *J. Mater. Chem. B*, 2013, DOI:10.1039/C3TB21348J, in press. (**Featured Article in 2014 Emerging Investigators Themed Issue**)
- 4) Zhang Q, Wang N, Zhao LB, Xu TW, **Cheng YY***. Polyamidoamine Dendronized Hollow Fiber Membranes, *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2013, 5(6), 1907-1912.
- 5) Wang XY, Zhang YC, Li TF, Tian WD, **Zhang Q***, **Cheng YY***. Generation 9 Polyamidoamine Dendrimer Encapsulated Platinum Nanoparticle Mimics Catalase Size, Shape, and Catalytic Activity, *Langmuir*, 2013, 29(17), 5262-5270. (**Highlighted by Faculty of 1000**)
- 6) Wang Fei, Shao NM, **Cheng YY***. Paramagnetic NMR Investigation of Dendrimer-based Host-guest Interactions, *PLoS One*, 2013, 8(6), e64722.
- 7) Cai X, Hu JJ, Xiao J, Cheng YY*. Dendrimer and Cancer: A Patent Review (2006-Present). *Expert Opinion Therapeutic Patents*, 2013, 23(4):515-529.

功能蛋白质组学实验室 (PI: 廖鲁剑)

学术团队:

研究员: 廖鲁剑

博士后: 秦晓彦

技术员: 郑朝亚

硕士研究生: 李文鹏



研究方向:

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, 已经在许多方向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。基于液相色谱-高分辨质谱联用的蛋白质组学在这些研究方向起着举足轻重的作用。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, 探索神经退行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系统的信号转导和引起神经细胞退行性变的机理。

1. 蛋白质组学技术开发

基于液相色谱-高分辨质谱的蛋白质组学已经在过去十年有了长足的发展。在技术上, 蛋白质组学能在一次实验中常规鉴定出五-六千多个蛋白质。经过特殊的实验设计和样品处理, 蛋白质组学能对不同的生物样品中蛋白质差异表达进行分析, 也能大规模检测和定量蛋白质组的翻译后修饰。在蛋白质组学技术开发领域, 我们主要关注以下问题:

- (1) 大规模、深度覆盖地鉴定和定量磷酸化蛋白质组
- (2) 利用定量质谱研究蛋白质-蛋白质之间相互作用
- (3) 建立筛查在神经退行性疾病中起重要作用的蛋白酶底物的化学生物学方法

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

神经退行性疾病, 包括老年性痴呆(Alzheimer's), 帕金森氏病(Parkinson's), 肌萎缩性脊髓侧索硬化症(ALS)等, 已经在有家族史的病人中找到多种基因突变。其中很多基因编码的蛋白质在神经系统的信号传导中起到举足轻重的作用, 其中包括蛋白激酶, 泛素连接酶

和水解酶。我们将利用真核细胞或大小鼠原代培养的神经细胞表达这些基因，利用定量质谱技术寻找跟这些蛋白相互作用的蛋白复合体，并且搜寻这些激酶和泛素连接酶的底物。

- (1) 利用定量蛋白质组学方法 (SILAC) 寻找蛋白 PINK1 激酶的底物和下游信号分子，已经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 (SILAC) 结合亲和层析发现有功能意义的 Parkin 相互作用蛋白
- (3) 建立基于小分子抑制剂的化学生物学方法寻找活化状态下蛋白激酶 LRRK2 底物

代表性论文

1. Li K, Zhou T, **Liao L**, Yang Z, Wong C, Henn F, Malinow R, Yates JR, Hu H. β CaMKII in Lateral Habenula Mediates Core Symptoms of Depression. *Science*. 2013,341:1016-1020.
2. Jin HS, **Liao L**, Park Y, Liu YC. Neddylation pathway regulates T-cell function by targeting an adaptor protein Shc and a protein kinase Erk signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013,110(2):624-9.
3. Klaus JP, Eisenhauer P, Russo J, Mason AB, Do D, King B, Taatjes D, Cornillez-Ty C, Boyson JE, Thali M, Zheng C, **Liao L**, Yates JR 3rd, Zhang B, Ballif BA, Botten JW. The Intracellular Cargo Receptor ERGIC-53 Is Required for the Production of Infectious Arenavirus, Coronavirus, and Filovirus Particles. *Cell Host Microbe*. 2013, 14(5):522-34.
4. Sando R 3rd, Gounko N, Pieraut S, **Liao L**, Yates JR 3rd, and Maximov A. HDAC4 Governs Transcriptional Programs Essential for Synaptic Development and Function. *Cell*. 2012; 151(4):821-34.
5. Yang Q, **Liao L**, Deng X, Chen R, Gray NS, Yates JR 3rd, Lee JD. BMK1 is involved in the regulation of p53 through disrupting the PML-MDM2 interaction. *Oncogene*. 2012 Aug 6. doi: 10.1038/onc.2012.332
6. Banerjee S, **Liao L**, Russo R, Nakamura T, McKercher SR, Okamoto S, Haun F, Nikzad R, Zaidi R, Holland E, Eroshkin A, Yates JR 3rd, Lipton SA. Isobaric tagging-based quantification by mass spectrometry of differentially regulated proteins in synaptosomes of HIV/gp120 transgenic mice: Implications for HIV-associated neurodegeneration. *Exp Neurol*. 2012; 236(2):298-306
7. McClatchy DB, **Liao L**, Lee JH, Park SK, Yates JR 3rd. Dynamics of subcellular proteomes during brain development. *J Proteome Res*. 2012; 11(4):2467-79
8. **Liao L**, Sando RC, Farnum JB, Vanderklish PW, Maximov A, and Yates JR 3rd. ^{15}N labeled brain enable quantification of proteome and phosphoproteome in neurons. *J Proteome Res*. 2012; 11(2):1341-53
9. Hart JR, **Liao L**, Yates JR 3rd, Vogt PK. An essential role of signal transducer and activator of transcription 3 in phosphatidylinositol 3-kinase-induced oncogenic transformation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011; 108(32):13247-52
10. Hart JR*, **Liao L***, Ueno L, Yates JR 3rd, Vogt PK. Protein expression profiles of C3H 10T1/2 murine fibroblasts and of isogenic cells transformed by the H1047R mutant of phosphoinositide 3-kinase (PI3K). *Cell Cycle*. 2011; 10(6):971-6 (* Corresponding author)
11. McClatchy D*, **Liao L***, Park SK, Xu T, Lu B, and Yates JR. Differential proteomic analysis of mammalian tissues using SILAM. *Plos One*. 2011; 6(1): e16039 (* Co-first author)
12. Huang H*, Jeon M*, **Liao L** *, Yang C, Elly C, Yates JR, and Liu YC. K33-Linked Polyubiquitination of T Cell Receptor- ζ Regulates Proteolysis-Independent T Cell Signaling. *Immunity*. 2010; 33(1):60-70 (* Co-first author)

13. Ramya TNC, Weerapana E, **Liao L**, Zenga Y, Tatenoa H, Liao L, Hana S, Yates JR, Cravatta BF, and Paulson JC. In situ trans ligands of CD22 identified by glycan-protein photo-cross-linking enabled proteomics. *Mol Cell Proteomics*. 2010; 9(6):1339-51
14. **Liao L***, McClatchy DB*, Yates JR. Primer: shotgun proteomics in neuroscience. (Review) *Neuron*. 2009; 63(1):12-26 (* Co-first author)
15. Park SK*, **Liao L***, Kim JY, and Yates JR. A computational approach to correct arginine-to-proline conversion in quantitative proteomics. *Nature Methods*. 2009; 6(3):184-185 (* Co-first author)
16. **Liao L**, Park SK, Xu T, Vanderklish PW, and Yates JR. Quantitative proteomic analysis of primary neurons reveals diverse changes in synaptic protein content in *fmr1* knockout mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008; 105(40):15281-6
17. **Liao L***, McClatchy DB*, Park SK, Xu T, Lu B and Yates JR. Quantitative analysis of brain nuclear phosphoproteins identifies developmentally regulated phosphorylation events. *J Proteome Res*. 2008; 7(11):4743-55 (* Co-first author)
18. Denny, P. *, Hagen, F.K. *, Hardt, M. *, **Liao L**. *, Yan, W. *, et al. The proteomes of human parotid and submandibular/sublingual gland saliva collected as the ductal secretions. *J Proteome Res*. 2008, 7(5):1994-2006. (* Co-first author)
19. Neuman BW, Joseph JS, Saikatendu KS, Serrano P, Chatterjee A, Johnson MA, **Liao L**, Yates, J.R., et al., Stevens, R.C., and Kuhn, P. Proteomics analysis unravels the functional repertoire of coronavirus nonstructural protein 3. *J Virol*. 2008, 82(11):5279-94.
20. Xia Q*, **Liao L***, Cheng D, Duong D, Gearing M, Lah JJ, Levey AI, and Peng J. Identification of novel kinases and ubiquitin ligases associated with Lewy bodies by comparative proteomics. *Frontiers in Bioscience*. 2008; 13:3850-6 (* Co-first author)



学术交流



2013 年生命科学进展系列讲座（校级学术报告）

| 序号 | 日期 | 报告人 | 报告人单位 | 职称 | 题目 | 邀请人 |
|----|--------------------|-------------------|---|------------------|---|-----|
| 1 | 2013-1-9 14:00 | Haibin Zhou | 美国密歇根大学综合癌症 中心 | 研究员 | Structure-Based Design of Highly Potent and Efficacious Bcl-2 and Bcl-xL Inhibitors as New Anticancer Agents | 刘明耀 |
| 2 | 2013.1.15 14:30 | Xuejun Jiang | Cornell University Weill Medical College | 副教授 | Regulation of Mitochondria-Mediated Apoptosis | 翁杰敏 |
| 3 | 2013.1.18 13:30 | 万亚坤 | 东南大学生命科学研究院 | 副教授 | Systems Approaches Toward understanding Chromatin Silencing and Transcriptional Regulatory Networks | 翁杰敏 |
| 4 | 2013.2.5 14:00 | Xin Lin | Departments of Molecular and Cellular Oncology, and Immunology, University of Texas, M.D. Anderson Cancer Center, Houston | 教授 | C-type lectin receptors as pattern recognition receptors and their signal transduction pathways | 李晓涛 |
| 5 | 2013.2.28 14:00 | 叶海峰 | 瑞士苏黎世联邦理工大学 系统生物工程系 | 博士后 | Engineering of Synthetic Circuits for Biomedical Applications | 刘明耀 |
| 6 | 2013.2.28 16:00 | 卢华 | 美国杜兰（Tulane）大学医 学院生化与分子生物学系 | 教授 | How to write an academic essay in English? | 刘明耀 |
| 7 | 2013.3.1 10:30 | 文淑萍 | 德国杜塞尔多夫大学医学 院神经与感觉生理学系 | 助理教 授 | GnRH 受体细胞在小鼠中的 遗传标记和功能分析 | 刘明耀 |
| 8 | 2013.3.4 10:30 | Yi Sun | 美国密歇根大学 Department of Radiation Oncology | 终身教 授 | SAG/RBX2 E3 ubiquitin ligase in angiogenesis and tumorigenesis: Therapeutic Application | 翁杰敏 |
| 9 | 2013.3.6 15:00 | Joshua S. Yuan | Synthetic and Systems Biology Innovation Hub (SSBiH), Texas A&M University | 助理教 授 | Tackling the Technical Barriers for Advanced Biofuels: from Systems Biology to Synthetic Design | 王平 |
| 10 | 2013.3.21 14:00 | 熊志奇 | 中国科学院神经科学研究 所 | 研究 员、百 人计划 | Neuronal Development & CDKL5-related Disorders | 李晓涛 |
| 11 | 2013.3.28 14:00 | 李静 | 哈尔滨医科大学生物信息 科学与技术学院 | 博士生 | 疾病风险通路及通路区域研 究 | 石铁流 |

| | | | | | | |
|----|--------------------|-----------------------|---|--------------------------|---|-----|
| 12 | 2013.4.10 14:00 | HYRIE N Olivier | 法国国家科学研究中心 (CNRS) | 教授 | DNA 复制研究前沿进展 | 王平 |
| 13 | 2013.5.2 14:00 | Defu Zeng | Departments of Diabetes/Hematopoietic Cell Transplantation, The Beckman Research Institute, City of Hope National Medical Center | 副教授 | Reversal of Autoimmunity via Induction of Mixed Chimerism Under a Radiation-Free Anti-CD3/CD8 Conditioning Regimen | 刘明耀 |
| 14 | 2013.5.14 14:00 | Ian Orme | CSU | 特聘教 授 | The global TB epidemic: current status, and vaccine development | 翁杰敏 |
| 15 | 2013.6.5 14:00 | 周斌兵 | 上海交通大学医学院, 转化 医学中心, 附属上海儿童医 学中心转化研究所 | 教授、 国家和 上海千 人计划 | Cancer drug resistance and drug discovery: from checkpoints to tumor initiating cells | 王平 |
| 16 | 2013.6.13 14:00 | 胡红雨 | 中科院上海生化与细胞所 | 研究员 | Protein Misfolding and Quality Control Associated with Neurodegenerative Diseases | 王平 |
| 17 | 2013.6.14 14:00 | Yue Sun | 威斯康辛州立大学 | 研究员 | Targeted Phosphoinositide Signaling in Subcellular Trafficking, Cell Migration, with Implications for Cancer Progression and Metastasis | 王平 |
| 18 | 2013-6-24 10:30 | Malcol m Buckle | Laboratory (LBPA UMR 8113 CNRS) ENS Cachan. | 教授 | Cutting Edge Technologies for Studying Dynamics of Macromolecular Complex | 翁杰敏 |
| 19 | 2013-7-1 9:30 | 李义平 | 丹麦哥本哈根大学 Hvidovre 医院传染病与临 床研究中心、健康科学学院 国际健康、免疫学与微生物 学系高级研究员 | 研究员 | Novel hepatitis C virus infectious culture systems: implications for basic research and drug development | 刘明耀 |
| 20 | 2013-7-15 10:00 | 范国平 | 美国加州大学洛杉矶分校 医学院人类遗传学系 | 终身教 授 | From Oocytes to Neurons: Dissecting Epigenetic Mechanisms | 翁杰敏 |
| 21 | 2013-7-24 15:00 | Jianpin g Jin | Department of Biochemistry and Molecular Biology, Medical School, The University of Texas Health Science Center at Houston. | 助理教 授 | Exploring the Roles of the Ubiquitin Signaling Pathway in NF- κ B Activation and Cellular Differentiation | 李晓涛 |
| 22 | 2013-7-25 15:00 | 覃文新 | 上海市肿瘤研究所癌基因 及相关基因国家重点实验 室 | 研究员 | Discovery of Dickkopf-1 (DKK1) as a blood Protein Biomarker for the Diagnosis | 刘明耀 |

| | | | | | | |
|----|---------------------|-------------------|--|----------|--|-----|
| | | | | | of Hepatocellular Carcinoma and Translational Research | |
| 23 | 2013-9-5 13:30 | Chen Gu | Department of Neuroscience and Center for Molecular Neurobiology, the Ohio State University | 助理教授 | Ion Channel Regulation in Health and Disease | 翁杰敏 |
| 24 | 2013-9-9 14:00 | 李选文 | Institute of Translational Medicine and Therapeutics, University of Pennsylvania | 博士后 | Mass Spectrometry, Protein modifications and Personalized Medicine on NSAIDs | 罗剑 |
| 25 | 2013-9-12 10:00 | 靳嘉巍 | 英国曼切斯特大学医学院心血管研究中心 | 博士后 | The biological function of mitogen activated protein kinase (MAPK) signalling in heart diseases | 王平 |
| 26 | 2013-9-16 10:30 | 白益东 | 美国德克萨斯大学 San Antonio 健康科学中心 | 副教授 | Supercomplex, an Emerging Mechanism for Mitochondrial Respiration | 翁杰敏 |
| 27 | 2013-9-16 14:00 | Quan Cheng | Department of Chemistry, University of California, Riverside, CA | 教授 | Supported Lipid Membranes as Biosensing Interface for Label-free SPR Study of Protein Interactions | 李晓涛 |
| 28 | 2013-9-24 10:00 | 汪建 | 华大基因, 深圳华大基因研究院 | 董事长、名誉院长 | 基因科技造福人类 | 刘明耀 |
| 29 | 2013-9-26 13:30 | 许琛琦 | 中科院生物化学与细胞生物学研究所 | 研究员 | Regulation of T cell activation by acidic phospholipids | 赖玉平 |
| 30 | 2013-10-9 13:30 | 赖玉平 | 华东师范大学生命科学学院 | 教授 | The antimicrobial protein REG3A in skin wounds | 王平 |
| 31 | 2013-10-10 10:30 | 倪芑 | Indiana University | 博士 | Capsid-RNA interaction in a model RNA virus | 廖鲁剑 |
| 32 | 2013-10-14 13:30 | Dean G. Tang | The University of Texas M.D Anderson Cancer Center, Department of Molecular Carcinogenesis, Science Park, Smithville, TX | 教授 | Dissecting human prostate cancer cell heterogeneity | 刘明耀 |
| 33 | 2013-10-15 14:00 | Edward TH Yeh | Department of Cardiology, Division of Internal Medicine, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX. | 教授 | SUMO: From Mechanisms to Diseases | 刘明耀 |
| 34 | 2013-10-16 10:00 | Olivier MAUF FRET | 法国国家科学研究中心 (CNRS) | 主任 | Nucleic acid binding properties and chaperone activity of HIV-1 | 钱旻 |

| | | | | | | |
|----|---------------------|--|---|-------------------|---|-----|
| | | | | | nucleocapsid protein | |
| 35 | 2013-10-17 13:30 | 朱冰 | National Institute of Biological Sciences, Beijing | 研究员 | Mitotic inheritance of epigenetic information | 翁杰敏 |
| 36 | 2013-10-29 13:30 | Karine Gauthie r Vanack er | 法国 CNRS | 教授 | TRalpha protects against atherosclerosis: identification of a novel anti-inflammatory inflammasome-dependent property for TRalpha in mice | 翁杰敏 |
| 37 | 2013-10-29 14:30 | Jean-M arc Vanack er | 法国 CNRS | 高级研 究员 | Functions of the ERR orphan nuclear receptor in bone and cancer | 翁杰敏 |
| 38 | 2013-11-4 15:30 | 程仲毅 | 中国科学院上海药物研究 所 | 客座教 授 | An Integrated PTM Quantitative Proteomics Approach for Systems-biology of Protein Post-translational Modifications | 王平 |
| 39 | 2013-11-11 09:00 | 张延平 | 北卡罗来纳大学放射肿瘤 学系和 Lineberger 癌症中心 终身教授 | 终身教 授 | The RP-Mdm2-p53 pathway links nutrient stress to lipid metabolism, obesity, and cancer | 翁杰敏 |
| 40 | 2013-11-11 10:00 | Nan-Sh an Chang | 台湾国立成功大学 | 教授 | Tumor Suppressor WWOX in Cell-to-Cell Recognition and Physiological Regulation | 赖玉平 |
| 41 | 2013-11-13 13:30 | 康自珍 | 交通大学医学院上海免疫 学研究所 | 教授 | Pivotal roles of Interleukin-17 signaling in autoimmune encephalomyelitis | 陈华青 |
| 42 | 2013-11-14 10:30 | 赵英明 | Department for Cancer Research, the University of Chicago | 教授 | New PTM Pathways, New Histone Marks and Their Regulatory Enzymes | 翁杰敏 |
| 43 | 2013-11-14 13:30 | Dr. Peter K. Vogt | 美国 The Scripps Research Institute | 教授, 美国双 院院士 | PI3K Pathway in Cancer | 廖鲁剑 |
| 44 | 2013-11-14 15:00 | Jun Hong | 美国 Vanderbilt University Medical Center | 博士后 | Regulation of c-ABL/p73 Signaling by AXL Promotes Cisplatin Resistance in Esophageal Adenocarcinoma | 李晓涛 |
| 45 | 2013.11.27 13:30 | 高绍荣 | 同济大学生命科学与技术 学院 | 教授, 院长 | Reprogramming of somatic cells by somatic cell nuclear transfer and defined factors | 王媛 |
| 46 | 2013.12.2 13:30 | 雷群英 | 复旦大学 | 教授 | Acetylation Control of Metabolic Enzymes in | 王平 |

| | | | | | Cancer | |
|----|---------------------|-----------------------|--|-------------------|---|-----|
| 47 | 2013.12.13 13:30 | 沈南 | 上海交通大学医学院仁济 医院风湿病学研究所 | 所长, 教授 | microRNA 在自身免疫病免 疫病理损伤中的作用及临床 意义 | 李大力 |
| 48 | 2013.12.16 13:30 | 邓成 | 美国斯坦福大学医学院 | 博士后 研究员 | Evolution research on antifreeze protein and GPCR | 刘明耀 |
| 49 | 2013.12.17 13:30 | Steven S. Gross | Pharmacology, the Mass Spectrometry Core Facility, 美国康奈尔大学 | 教授, 主任 | Learning from untargeted metabolite profiling: a new tool in the armamentarium of biomedical researchers | 刘明耀 |
| 50 | 2013.12.17 15:00 | 陈德桂 | 中国科学院上海生命科学 研究院生物化学与细胞生 物学研究所 | 研究 员, 百 人计划 | 精子发生的表观遗传调控 | 王媛 |
| 51 | 2013.12.18 9:30 | 徐万祥 | 上海市计划生育科学研究 所生殖免疫课题组 | 组长, 研究 员, | 生物合成肽法、线性抗原表 位组学和转化医学 | 钱旻 |
| 52 | 2013.12.18 15:30 | 万瑛 | 第三军医大学生物医学分 析测试中心 | 主任, 教授 | miR-146a 调控免疫细胞稳 态的机制研究 | 翁杰敏 |
| 53 | 2013.12.19 9:30 | 刘保池 | 上海市(复旦大学附属)公 共卫生临床中心 | 主任, 教授 | 特殊感染脓毒症的诊治 | 王平 |

致 谢

衷心感谢国家、上海市以及学校对上海市调控生物学重点实验室的大力支持与帮助，实验室在 2013 年完成了验收、评估两件大事，被评为上海市优秀重点实验室，完成了最初设定的目标，尤其在科学研究上获得了重大丰收。实验室将以 2014 年为新起点，继续在生物医药领域辛勤耕耘，与全体成员共同努力创造上海市调控生物学重点实验室更加辉煌的未来。

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



2013 年 12 月 25 日



电话：021-54344030

传真：021-54344922

网址：www.biomed.ecnu.edu.cn

地址：上海市东川路500号生命科学学院

邮编：200241