

总目录

会议须知.....	1
会议组织.....	2
会议日程.....	3
摘要目录.....	7
报告摘要.....	9
2014 年疾病动物模型指南.....	46
参会人员名单.....	47

会议须知

1. 本次学术及战略研讨会将根据专家的学术报告及自由发言内容，分析疾病动物模型领域的国际研究现状、前沿热点、及发展趋势，结合我国在本领域的研究现状和优势，凝练和提出我国在该研究方向上急需关注和解决的重要基础科学问题，探讨如何开展交叉研究，研讨今后 3-5 年的资助方向，并对疾病动物模型指南进行修订。
2. 本次会议提倡学术民主，鼓励不同学术观点的碰撞和交流，希望与会者在自由、宽松、和谐的研讨氛围中畅所欲言、各抒己见。
3. 请与会者尽量全程出席会议，并积极参加研讨。
4. 发言时突出重点、言简意赅，重在研讨，避免过多过细地介绍个人研究工作。讨论发言不超过 5 分钟，可多次发言；首次发言前请先介绍自己的姓名和单位。
5. 请备有发言用 ppt 文件的专家提前将文件拷贝到会务组的计算机上，以提高论坛效率。
6. 进入会场前请关闭手机，或设置为静音状态，以免影响会场秩序。
7. 会议嘉宾请佩戴代表证进入会场、参加会议以及各项活动。
8. 报到地点：昆明怡景园度假酒店--怡景楼；报到现场备有电脑，请报告者提前将 PPT 拷至会务组电脑上。
9. 住宿由会务组统一安排；各位代表离会时，请直接把房间钥匙退给**怡景楼总台**。
10. 用餐地点均在怡景酒楼餐厅，早餐凭酒店当日餐券用餐；中餐和晚餐凭当日会议餐券就餐。自助中餐时间为 12:00-13:30，自助晚餐时间为 17:30-19:30，报到当日的自助晚餐可延长至 20:30，20:30 以后自行解决。

会议组织

一、会议举办单位

主办单位：国家自然科学基金委员会医学科学部

协办单位：中国科学院昆明动物研究所

二、会议组织机构

会议主席：郭德银、姚永刚、杨永广

学术秘书：薛丽香、陈勇彬、柳素玲

三、会务组信息

1. 会务总协调：陈策实（13577087541）

2. 会务组成员：

注册住宿：王霜（13708403459）；葛龙娇（15912557653）；陈倩（15208717919）

用餐安排：孔燕杰（13769180810）

会场布置：梁斌（15925155592）；李昀海（13099979791）

接机送机：曹军（13987183120）；唐霞（15288441332）

会议日程

会议地点：会议中心一楼贵宾厅

时间		内容	备注
11月25日	8:00-24:00	报到注册	怡景楼
	17:30-20:30	晚餐	怡景酒楼自助餐厅
11月26日	7:00-8:00	早餐	
	8:00-9:00	开幕式、集体合影	
	9:00-12:00	学术报告	
	12:00	午餐	怡景酒楼自助餐厅
	14:00-18:00	学术报告	
	18:00	晚餐	怡景酒楼一楼大厅
11月27日	7:00-8:00	早餐	怡景酒楼自助餐厅
	8:00-12:00	学术报告	
	12:00	午餐	怡景酒楼自助餐厅
	14:00-16:20	学术报告	
	16:20-18:00	讨论和闭幕式	
	18:00	晚餐	怡景酒楼自助餐厅
7:00-8:00	早餐		
11月28日	8:00-9:00	退房	怡景楼前台
	9:00-12:00	统一乘车参观 昆明动物所灵长类研究中心	怡缘楼门口乘车
	12:00	午餐	三碗水湖生态园

11月26日

一、开幕式主持人：姚永刚 研究员		
时间	内容	
08:00-08:10	国家自然科学基金委员会医学科学部孙瑞娟副主任讲话	
08:10-08:15	中国科学院昆明动物研究所姚永刚副所长致辞	
08:15-08:40	2011-2013年 NSFC “疾病动物模型”项目回顾：薛丽香博士	
08:40-09:00	集体合影	
二、学术报告		
主持人：郭德银 教授		
时间	报告题目	报告人
09:00-09:30	我国灵长类实验动物和疾病动物模型研究现状与未来--以中科院昆明动物研究所灵长类研究发展为例	姚永刚 研究员
09:30-10:00	A humanized mouse model for translational research and cancer therapy	杨永广 教授
10:00-10:20	茶歇	
10:20-10:40	北京大学系统生物医学研究所动物模型平台研究进展	尹玉新 教授
10:40-11:00	乳腺癌动物模型的现状和发展方向	陈策实 研究员
11:00-11:20	不同亚型乳腺癌移植瘤的建立	柳素玲 教授
11:20-11:40	基因编辑技术构建斑马鱼白血病模型及其应用	张文清 教授
11:40-12:00	细胞重编程与胚胎发育	李劲松 研究员
主持人：杨永广 教授		
14:00-14:30	抗抑郁症药物快速起效的神经可塑性机理	徐 林 研究员
14:30-14:50	神经元再生与脑损伤修复	陈 功 教授
14:50-15:10	构建自发性脑卒中基因突变小鼠	鲁友明 教授
15:10-15:30	帕金森病动物模型研究现状和发展策略	乐卫东 教授
15:30-15:50	猕猴新型帕金森氏病、老年痴呆模型的建立	胡新天 研究员

15:50-16:10	Progressive loss of striatal dopamine terminals in MPTP-induced acute parkinsonism in non-human primates using vesicular monoamine transporter type 2 PET imaging ([18F]AV-133)	陈 彪 教 授
16:10-16:30	茶歇	
主持人：杨永广 教授		
16:30-17:00	基因工程大鼠模型研究进展	李红良 教 授
17:00-17:20	大小鼠自发性疾病模型动物的培育	苏定冯 教 授
17:20-17:40	BK 离子通道激动剂在灵长类和啮齿类实验动物中的降血压功能差异性研究	赖 仞 研究员
17:40-18:00	基于前列腺素 E2 系统的模式动物品系的建立	管又飞 教 授

11 月 27 日

主持人：郭德银 教授		
时间	报告题目	报告人
08:00-08:30	HCV 感染动物模型研究	陈新文 研究员
08:30-08:50	HIV-1 感染北平顶猴模型的研究	郑永唐 研究员
08:50-09:10	主要医学病毒复制和疾病动物模型：现状与展望	郭德银 教 授
09:10-09:30	结核杆菌与艾滋病毒合并感染动物模型	霍文哲 教 授
09:30-09:50	系统性红斑狼疮的动物模型研究	熊思东 教 授
09:50-10:10	茶歇	
主持人：杨永广 教授		
10:10-10:40	利用人工核酸酶技术快速构建基因工程大鼠和小鼠模型	刘明耀 教 授
10:40-11:00	脂类代谢疾病的果蝇模型研究	黄 勋 研究员
11:00-11:20	Eating for good health: <i>C. elegans</i> as a model to dissect lysosome-mediated cellular degradation and lysosome-related diseases	杨崇林 研究员
11:20-11:40	新大陆猴 MHC I 类分子组成多态性和进化研究	曾 林 研究员
11:40-12:00	小型猪经脉不通病理模型的建立	张维波 研究员

主持人：姚永刚 研究员		
14:00-14:30	Mini-pig models for human ADPKD	李 宁 院 士
14:30-15:00	遗传工程小鼠模型与人类疾病的比较医学研究	王铸钢 教 授
15:00-15:20	利用条件基因打靶技术研制人类疾病新型小鼠模型	杨 晓 研究员
15:20-15:40	Several promising human disease non-human primate models	秦 川 研究员
15:40-16:00	Tree shrew as a model system for studying principles of cortical circuitfunction relevant to primates	David Fitzpatrick
16:00-16:20	茶 歇	
三、讨论和闭幕式主持人：姚永刚 研究员		
16:20-17:20	集中讨论	
17:20-17:40	大会主席总结	
17:40-18:00	国家自然科学基金委员会领导讲话	

摘要目录

(按报告顺序排序)

- 1、我国灵长类实验动物和疾病动物模型研究现状与未来--以中科院昆明动物研究所灵长类研究发展为例
姚永刚 中国科学院昆明动物研究所.....(9)
- 2、A humanized mouse model for translational research and cancer therapy
杨永广 吉林大学.....(11)
- 3、北京大学系统生物医学研究所动物模型平台研究进展
尹玉新 北京大学..... (12)
- 4、乳腺癌动物模型的现状和发展方向
陈策实 中国科学院昆明动物研究所.....(13)
- 5、不同亚型乳腺癌移植瘤模型的建立
柳素玲 中国科学技术大学.....(14)
- 6、基因编辑技术构建斑马鱼白血病模型及其应用
张文清 南方医科大学.....(16)
- 7、细胞重编程与胚胎发育
李劲松 中科院上海生化细胞所.....(17)
- 8、Rac1 activity in the hippocampus regulates the forgetting of contextual fear memory
徐林 中国科学院昆明动物研究所.....(18)
- 9、In vivo regenerating functional neurons for brain repair
陈功 宾夕法尼亚州立大学.....(19)
- 10、构建自发性脑卒中基因突变小鼠
鲁友明 华中科技大学同济医学院.....(20)
- 11、Animal models of Parkinson's disease: A comparison with human disease
乐卫东 中科院上海生命科学院健康科学研究所.....(21)
- 12、新型灵长类动物神经退行性疾病模型的建立
胡新天 中国科学院昆明动物研究所.....(22)
- 13、Progressive loss of striatal dopamine terminals in MPTP-induced acute parkinsonism in non-human primates using vesicular monoamine transporter type 2 PET imaging ([18F]AV-133)
陈彪 首都医科大学.....(23)
- 14、基因工程大鼠的研究现状与进展
李红良 武汉大学人民医院心血管病研究所.....(24)
- 15、大小鼠自发性疾病模型动物的培育
苏定冯 第二军医大学药学院药理学教研室.....(26)
- 16、一内源性 BK 离子通道药物在啮齿类和灵长类实验动物上对血压调节的不同表现

赖仞 中国科学院昆明动物研究所.....	(27)
17、基于前列腺素 E2 系统的模式动物品系的建立 管又飞 深圳大学.....	(28)
18、Animal models for the study of hepatitis C virus infection and related liver disease 陈新文 中国科学院武汉病毒所.....	(29)
19、HIV-1 感染北平顶猴(<i>Macaca Leonina</i>)模型的建立及研究 郑永唐 中国科学院昆明动物研究所.....	(30)
20、主要医学病毒复制与疾病动物模型：现状与展望 郭德银 武汉大学.....	(31)
21、结核杆菌与艾滋病毒合并感染动物模型 霍文哲 武汉大学.....	(32)
22、系统性红斑狼疮的动物模型研究 熊思东 苏州大学.....	(33)
23、利用人工核酸酶技术快速构建基因工程大鼠和小鼠模型 刘明耀 华东师范大学.....	(34)
24、脂类代谢疾病的果蝇模型研究 黄勋 中国科学院遗传与发育生物学研究所.....	(35)
25、Eating for good health: <i>C. elegans</i> as a model to dissect lysosome-mediated cellular degradation and lysosome-related diseases 杨崇林 中国科学院遗传与发育生物学研究所.....	(36)
26、新大陆猴 MHC I 类分子组成多态性和进化研究 曾林 军事医学科学院实验动物中心.....	(37)
27、小型猪经脉不通病理模型的建立 张维波 中国中医科学院针灸研究所.....	(38)
28、小型猪常染色体多囊肾模型的构建 李宁 中国农业大学.....	(39)
29、遗传工程小鼠模型与人类疾病的比较医学研究 王铸钢 上海南方模式生物研究中心.....	(41)
30、利用条件基因打靶技术研制人类疾病新型小鼠模型 杨晓 军事医学科学院.....	(42)
31、Several promising human disease non-human primate models 秦川 中国医学科学院医学实验动物研究所.....	(43)
32、Tree shrew as a model system for studying principles of cortical circuitfunction relevant to primates David Fitzpatrick 马普学会（佛罗里达）神经科学研究所.....	(44)
33、一种可诱导的人类癌症转基因猪模型 胡文萍 中国农业大学.....	(45)

我国灵长类实验动物和疾病动物模型研究现状与未来

-----以中科院昆明动物研究所灵长类研究发展为例

姚永刚^{1,2*}, 郑永唐^{1,2}, 胡新天^{1,2}, 马原野^{1,2}, 吕龙宝², 赖仞^{1,2}, 徐林^{1,2}

1. 中国科学院和云南省动物模型与人类疾病机理重点实验室, 中国科学院昆明动物研究所, 云南, 昆明, 650223; 2. 中国科学院灵长类研究中心, 中国科学院昆明动物研究所, 云南, 昆明, 650118

摘要: 非人灵长类动物是人类的近亲, 在基因组序列水平上与人类高度同源。灵长类动物大脑形态结构也与人脑非常相似, 表达的基因数目接近, 其中包括一些人类与灵长类动物特有基因。因此, 灵长类动物一直是脑与认知科学研究不可替代的模式动物。目前, 灵长类动物多被用于神经系统疾病、传染性疾病、代谢性疾病、心脑血管疾病、眼病和生殖系统疾病等疾病模型的创建以及药物和疫苗的研发。利用灵长类动物创建的人类神经性疾病和感染性疾病模型, 能比其它模式动物能更好地复制病症表象与机理以及发病病程, 其研究成果更容易转化为临床应用, 可以大大降低新药研发过程中的风险。正因为灵长类动物在人类生命研究与医药研究上的重要性, 国际上欧美、日本等发达国家都极其重视灵长类动物的基础研究和应用, 并建有相应的灵长类研究中心。美国本土虽然没有野生非人灵长类动物分布, 但拥有许多大大小小的灵长类饲养研究机构, 其中包括多个联邦政府资助的国家级灵长类研究中心。美国每年用于实验的非人灵长类动物数量超过 7 万头。美国政府认为: “灵长类动物资源的短缺, 可能严重阻碍其科学的发展, 如果不能有效的提供这一生死攸关的国家战略研究资源, 就有可能严重地危害到国家对保护其公民免受生物恐怖、艾滋病和其他严重危害人类健康疾病的能力”。

我国是世界上野生灵长类动物分布较为丰富的国家, 拥有灵长类动物 24 种, 约占全球灵长类物种的 6%。云南省是我国灵长类动物资源最丰富的省份, 有 15 种非人灵长类动物分布, 同时也是开展灵长类动物研究最早和最多的省份。近年来, 随着人口健康领域研究以及转化医学研究快速发展的需要, 我国的灵长类动物饲养繁殖得到迅速发展, 仅云南、广东、广西、四川和江苏等地猴养殖场就达 20 多个, 人工养殖存栏数达到 29 万多头(其中大多数是食蟹猴), 每年新生猴约 5—6 万头。2008 年我国出口美国的灵长类动物占美国进口份额的 65%, 成为全球第一大灵长类动物资源生产与供应国。近年来受到动物保护组织的干扰和金融危机的影响, 出口量呈现下降态势。与发达国家相比, 我国灵长类动物饲养繁殖虽多, 但总体研究力量薄弱, 在灵长类研究的国家布局、基础生物学研究、疾病模型创建、药物研发方面存在较大差距。

中国科学院昆明动物研究所(简称昆明动物所)作为国内最早从事灵长类动物研究的单位之一, 其发展历程在一定程度上代表了我国灵长类实验动物和疾病动物模型研究兴衰的历史与现状。目前, 昆明动物所已建立了中科院昆明灵长类研究中心、中科院灵长类饲养繁殖中心、国家昆明高等生物安全灵长类动物实验中心(北区)和昆明国家生物产业基地实验动物中心等 4 个灵长类动物研究的支撑单元, 并在若干疾病灵长类动物模型的创建方面取得了良好的进展, 形成了一定的国际影响。通过剖析昆明动物所灵长类研究发展历史与现状, 我们期

待能够对我国灵长类研究现状和未来发展提出更多的思考,并提出积极应对新时期迅猛发展与国际竞争的对策。

*通讯作者, E-mail: yaoyg@mail.kiz.ac.cn



【作者简介】姚永刚,男,博士,中科院昆明动物研究所研究员,副所长(主持工作)。1997年于安徽师范大学获得学士学位,2003年于中国科学院研究生院/中科院昆明动物研究所获得博士学位。2003-2007年于约翰·霍普金斯大学医学院和美国国家健康研究院心脏、肺、血液研究所从事博士后研究工作,2007年12月至今在中科院昆明动物研究所担任疾病机理遗传学与进化医学研究组负责人。2008年入选中国科学院“百人计划”,2009年获得国家基金委杰出青年基金及云南省高端科技人才引进计划资助,并入选“新世纪百万人才工程”国家级人选。荣获2006年国家自然科学奖二等奖(第二获奖人)

等多项奖励,2010年获云南省有突出贡献优秀专业技术人员奖二等奖(一等奖空缺)。目前致力于神经系统疾病的遗传机制与进化医学解析,如老年痴呆症、精神分裂症、麻风和 Leber 氏遗传性视神经病变的诱发因子与发病机制研究,同时开展实验动物树鼯基础生物学与品系创制研究。已在 Am J Hum Genet, Blood, Hum Mol Genet, PLoS Med 和 Hum Mutat 等 SCI 刊物发表论文和评论 120 余篇;相关论文被 SCI 引用 2850 多次, h 指数=29。现担任《Journal of Genetics and Genomics》Editorial Board Member,《Journal of Human Genetics》Associate Editor,《PLoS ONE》Academic Editor,《Infection, Genetics and Evolution》Receiving Editor 和《动物学研究》主编。

For more information about Yao's Lab: <http://www.mitotool.org/lab/index.html>

For more information about Dr. Yao: <http://www.kiz.ac.cn/rcjy/jcqn/>

A humanized mouse model for translational research and cancer therapy

杨永广*

吉林大学白求恩第一医院, 吉林, 长春, 130061

Abstract: Adoptive transfer of cytotoxic T cells (CTLs) that recognize and kill cancer cells is a promising cancer immunotherapy, and has been shown to achieve objective tumor regression in patients, such as patients with metastatic melanoma. However, this therapy is limited by the difficulty of obtaining sufficient numbers of tumor-reactive CTLs from cancer patients. Moreover, the lack of a clinically-relevant *in vivo* model remains a key bottleneck for the development of effective treatment protocols. Here we addressed these issues using innovative humanized mouse (hu-mouse) models. We have previously shown that transplantation of human thymus tissue and CD34⁺ hematopoietic stem/progenitor cells in immunodeficient mice leads to the development of human lymphohematopoietic cells including T, B and dendritic cells, and the formation of secondary lymphoid organs consisting of human lymphohematopoietic cells. Recently, we developed a protocol for making human melanoma antigen MART1-specific TCR-transgenic (Tg) hu-mice, and demonstrated the feasibility of large scale production of MART1-specific human T cells in this model. Adoptive transfer of hu-mouse-derived MART1-specific human CD8 T cells induced potent antitumor responses in melanoma-bearing recipients. Furthermore, we successfully generated hu-mice with a functional human lymphohematopoietic system and autologous leukemia, providing an ideal clinically-relevant *in vivo* model for testing leukemia therapies. These findings highlight the potential of hu-mice as a preclinical model for translational cancer research.

*通讯作者, E-mail: yongg@jlu.edu.cn



【作者简介】杨永广, 1991年在白求恩医科大学获辐射免疫学博士学位, 随后在日本三菱化学生命科学研究所 (1992-1994) 和美国哈佛大学附属麻省总医院移植生物学研究中心 (1994-1997) 做博士后研究。先后任哈佛大学医学院讲师、助理教授、副教授, 美国哥伦比亚大学医学中心正教授、哥伦比亚大学转化免疫学中心高级研究员、实验室主任。现任吉林大学免疫研究所所长, 吉林大学白求恩第一医院转化医学研究院副院长。杨永广教授主要从事移植免疫学研究, 在移植免疫耐受, 骨髓移植, 干细胞移植, 和免疫系统人源化小鼠的构建及其基础与应用研究域取得显著成绩。担任数种国际学术杂志编委 (Editorial Board), 包括国际移植学会杂志 (Transplantation)、国际异种移植学会杂志 (Xenotransplantation) 及中国免疫学会英文杂志 (Cellular and Molecular Immunology) 等, 并任多家著名杂志审稿人。发表 SCI 收录论文 90 余篇。2003 年获国家杰出青年科学基金 B 类。

北京大学系统生物医学研究所动物模型平台研究进展

尹玉新*

北京大学系统生物医学研究所, 北京大学医学部, 北京, 100191

摘要: 人类疾病动物化模型是目前科学研究领域的重要研究方法和手段, 愈来愈受到各领域研究者的广泛关注。这一方法为研究相关疾病, 特别是某些罕见、致死率高疾病的发生、发展机制提供了便捷、有效、可信的研究方法。同时在找寻相关防治措施, 指导疾病诊断和治疗的过程中发挥了重要作用。目前经典的转基因、基因敲除、条件性敲入/敲除小鼠模型是最为常用的人类疾病动物模型。利用小鼠胚胎干细胞培养和基因打靶技术是以往实现上述各种基因敲除/敲入模型必不可少的方法。但因其所需步骤较多, 耗时较长以及必要花费较多的弊端一直以来限制了这一动物化模型的推进进程。近来快速发展的 TALEN 和 CRISPR-Cas9 介导的基因组编辑工具为快速实现基因敲除, 甚至完成条件性敲入和敲除模型提供了全新的强有力的方法, 同时以其所具有的操作简单, 花费少并大为缩短所需构建时间的特点极大的促进了动物化模型的发展进程, 并使得研究以往无法实现的物种的动物化模型成为了可能。北京大学系统生物医学研究所下设相关疾病动物模型平台, 通过传统的转基因方法, 以及 ES 细胞打靶技术构建了多个小鼠转基因或条件性基因敲除模型, 同时近来通过 CRISPR-Cas9 方法成功构建了 PTEN 敲除小鼠模型, 进一步完善并提高了此平台在制作动物模型方面的能力, 并为所内相关疾病机制研究提供了强力支持。这些模型配合相关功能研究加深了对特定基因在诸如免疫系统、神经系统和心血管系统疾病发展过程中的认识, 极大的拓展了相关研究的研究能力与研究视野。

*通讯作者, E-mail: yinyuxin@hsc.pku.edu.cn



【作者简介】 尹玉新, 北京大学讲席教授、北京大学基础医学院院长、北京大学系统生物医学研究所所长。1997 年获美国北卡罗莱纳大学分子生物学和遗传学博士学位, 随后在普林斯顿大学做博士后, 1999 年起在美国哥伦比亚大学任教, 2008 年加入北京大学医学部任淑范讲座教授。尹玉新教授长期从事肿瘤发生机理的研究, 主要关注抑癌基因 p53 和 PTEN 在细胞周期调控、细胞凋亡和基因组稳定性中发挥的作用。1992 年他首次报道 p53 能够控制人类基因组的稳定性, 并证明这一功能是通过其对细胞周期的调控达成的。1998 年他发现了 p53 指导细胞对环境压力反应的机理。2003 年他的研究团队首次揭示出 p53 下游组织特异性靶基因 PAC1, 从而在 p53 和 MAP 激酶通路之间建立联系。他们还发现 RAD9 是一个转录因子并且能调控 p21 以及与细胞周期检验点和胚胎发生相关的其它基因。2007 年尹玉新课题组发现 PTEN 是维持染色体功能和结构的柱石, 失去 PTEN 会导致染色体分裂异常和紊乱, 从而导致肿瘤发生。他们还首创了条件性 PTEN knock-in 小鼠模型, 用来深入研究 PTEN 的抗癌机理。尹玉新教授 2008 年回国后着重探索 PTEN 在调控有丝分裂中的新功能, 最新研究揭示 CREB 为 PTEN 蛋白磷酸酶的一个新的蛋白靶标。2009 年获得科技部“973”和国家重大科学研究计划项目并被聘为首席科学家, 同年他还获批国家自然科学基金重点项目和北京市自然科学基金重大项目。2010 年他主持成立了北京大学系统生物医学研究所。2011 年入选中组部千人计划专家。

乳腺癌动物模型的现状和发展方向

夏厚军, 陈策实*

中国科学院和云南省动物模型与人类疾病机理重点实验室, 中国科学院昆明动物研究所,
云南, 昆明, 650223

摘要: 动物模型在研究癌症发生发展机制以及评价预防和治疗方法等各个方面都是必不可少的核心手段。从人乳腺癌临床特征来看, 乳腺癌分为多种亚型, 制备雌激素受体阳性的, 浸润性导管癌、器官特异的转移模型等动物模型是目前非常具挑战性的工作。目前乳腺癌动物模型包括自发、诱发、移植和转基因模型。在移植瘤模型方面, 在免疫缺陷小鼠建立病人来源的原代移植瘤 (PDX) 模型是近年来一个重要发展趋势。转基因动物模型越来越多采用组织特异的可诱导的基因操作技术。在动物品系方面, 目前绝大部分乳腺癌动物模型采用小鼠和大鼠模型, 少数用狗、猪、猴等动物。由于树鼩和人高度类似, 我们分析了大量树鼩自发乳腺癌的病理和遗传特征, 发现 pTEN/PIK3CA 途径在乳腺癌发生中扮演重要的角色。我们进一步探索了采用化学致癌剂 DMBA 和孕激素联合诱导建立树鼩乳腺癌模型, 以及采用慢病毒表达癌基因 PyMT 的方法建立高效的树鼩乳腺癌模型, 对这些模型可能在抗癌药物的评价方面有一定的应用前景, 未来的发展方向必定是建立能够再现人乳腺癌遗传和病理等生物学特征的, 成本低、可信度高的动物模型。

关键词: 乳腺癌; 自发肿瘤; PDX; 树鼩

*通讯作者, E-mail: chenc@mail.kiz.ac.cn



【作者简介】 陈策实, 中科院昆明动物所研究员, 博士生导师。从事肿瘤分子细胞生物学研究长达 14 年, 在乳腺癌和前列腺癌发现了多个新的重要癌症相关基因, 鉴定出一批新的候选靶标用于肿瘤临床诊治和预后以及新的抗癌药物筛选。近年来研究集中在乳腺癌靶向治疗和动物模型。在 Cell Death Differ, Cancer Res, Oncogene, J Pathology, Nat Genetics 等国际重要学术刊物发表了 45 篇 SCI 论文(总影响因子 273, 通讯/第一作者 36 篇), 论文被 SCI 他引 800 多次。申请人的 H 指数为 20。申请人在美国担任 PI 期间获得多项研究资助。被国际会议和研究所邀请作报告 60 余次, 同时被 10 多家机构邀请为基金评委 (包括自然科学基金委医学部二审专家), 受邀为 20 多个 SCI 期刊审稿。培养博士后、博士研究生 10 多人。荣获中国科学院地奥奖学金一等奖 (1999)、美国癌症研究协会 Scholar-in-Training 奖 (2002)、美国泌尿协会博士后奖学金(2004)、佐治亚癌症联盟研究学者奖(2005)、美国癌症协会研究学者奖(2008)、Albany Medical College 新教师奖(2009)、云南省高端科技人才(2010)、中国科学院引进海外杰出人才 (2011) 以及国家杰出青年基金 (2013) 等多项奖励。

不同亚型乳腺癌移植瘤模型的建立

杜锐凯¹, 何学艳¹, 朱桂璐², 张安莉³, 吴正升², 柳素玲^{1*}

1. 生命科学学院, 中国科学技术大学, 安徽合肥 230027; 2. 基础研究院, 安徽医科大学, 安徽, 合肥, 230032; 3. 病理科, 安徽省立医院, 安徽, 合肥, 230036

摘要: 研究表明, 包括乳腺癌在内的癌组织内存在一小部分致癌能力强, 分化程度极低的细胞, 称为“癌症干细胞 (cancer stem cells, CSCs)”。此类细胞被证实出具有极强的抗药性以及转移性, 而这两种特征是现有癌症难以攻克的顽疾。至今我们对于乳腺癌干细胞的机理尚不清楚, 以此针对调控癌症干细胞的分子机制的研究是治疗癌症必不可少的前提。

由于肿瘤的异质性, 为了更好的将基础研究转化到临床, 尤其是癌症靶向药物的研发, 我们不能单一的使用细胞株进行基础研究, 而要使用跟临床比较接近的异种移植瘤模型, 即: 利用人源原发瘤植入免疫缺陷动物体内, 从而带来最准确临床评估数据。

虽然大多数人体肿瘤已建立了裸鼠或 SCID (NOD-或 Beige-) 小鼠移植瘤模型, 但是, 由于小鼠体内 NK 细胞的存在, 仍有一些肿瘤 (包括乳腺肿瘤) 移植成功率非常低, 甚至无法形成移植瘤。在美国时, 我们实验室利用深度免疫缺陷 NSG 小鼠 (IL-2Rg 敲除的 NOD-SCID) 建立了二十多个不同亚型的乳腺移植瘤模型, 成功率达到 30% 以上。因此在海外科研机构中, NSG 小鼠逐渐替代 NOD-SCID, 成为建立异种转移模型的最佳动物受体。但是国内没有这种小鼠也无法从美国 Jackson 实验室引进。虽然通过每天给 NOD-SCID 小鼠注射 NK1.1 抗体可以适当“清除”NK 细胞, 但花费非常高。

为了解决当前的这种建立乳腺移植瘤的瓶颈问题, 我实验室将利用我们已有的移植瘤建立的基础和经验, 通过以下几方面的来改善在 SCID (NOD-SCID 或 Beige-SCID) 小鼠建立不同亚型乳腺移植瘤:

1. 利用不同来源的人乳腺成纤维细胞来改造小鼠乳腺脂肪垫里的微环境以模拟人体乳腺肿瘤微环境。
2. 将临床病人肿瘤组织块进行不同的处理后植入人源化的小鼠乳腺脂肪垫: 细胞悬液注射法, 组织块悬液注射法和组织块种植法。

同时, 我们也准备尝试着建立 IL-2Rg 敲除的 NSG 小鼠, 从而为国内其他对 NSG 小鼠有需求的科研者提供便利。

不同亚型乳腺移植瘤模型的建立将极大促进针对于肿瘤干细胞的研究进而推进靶向治疗的研发以彻底治疗癌症, 与此同时更能推进“个体化治疗”的步伐, 最大程度上降低传统治疗模式带来的种种弊端, 使中国站在了癌症研究领域的最前沿。

关键词: 乳腺癌; 移植瘤; NSG 小鼠; 肿瘤干细胞

*通讯作者, E-mail: suling@ustc.edu.cn



【作者简介】柳素玲，女，1974年10月出生。1997年在中国科学技术大学获得学士学位，2003年在美国俄亥俄州立大学获得博士学位。2003年至2012年分别任美国密歇根大学癌症研究中心的博士后、高级研究员和助理教授。2012年至今任中国科学技术大学生命科学学院教授、博士生导师。柳素玲教授主要研究分离和鉴定乳腺干细胞及其调控分子机制。其研究成果对于乳腺癌的新型治疗提供了强有力的理论依据。博士期间对于乳腺癌基础研究促使她对于乳腺肿瘤干细胞的靶向治疗产生了浓厚的兴趣。2003年从俄亥俄州立大学获得博士学位后，柳素玲教授一直致力于创造和优化乳腺癌干细胞的体内外实验技术，研究了多种信号传导通路、肿瘤微环境以及小分子RNA对乳腺癌干细胞的自我更新和分化的调控。柳素玲教授在PNAS, Cell Stem Cell, JCI, PLoSGenetics, Cancer Res等国际著名杂志发表了40篇SCI论文(12篇为第一或通讯作者)，他引2400余次。柳素玲教授在乳腺干细胞方面的研究工作得到了同行的认可，获得的主要奖项有：美国苏珊·库门的博士后研究奖(2005-2008)，美国默克公司提供的癌症研究学术年会颁发的学者培育奖(2006)，美国苏珊·库门提供的癌症研究学术年会颁发的学者培育奖(2010)；获得5项国际/美国专利；担任ISRN Cell Biology等杂志编委；作为独立PI获得美国国防部，苏珊·库门，AstraZeneca公司，中国科学院先导项目和中国国家自然科学基金委的科研资助。2012年，中共中组部的“青年千人”计划，2014年获得中国自然科学基金委“优秀青年”基金。

基因编辑技术构建斑马鱼白血病模型及其应用

王鸥, 刘伟, 黄志斌, 赵灵凤, 张译月*, 张文清*

广东省教育厅基于人类疾病斑马鱼模型新药筛选重点实验室,
南方医科大学基础医学院, 广州, 广东, 510515

摘要: 白血病是一类造血干细胞异常的克隆性恶性疾病, 15岁以下患有癌症的儿童有1/3是白血病。更重要的是, 90%以上白血病的致病原因和发病机理都是不明确的。白血病基因治疗的关键是确定不同类型白血病的不同致病基因。造血关键性步骤是通过各种转录因子如PU.1、CEBP α 和RUNX1等之间的相互作用实现的。斑马鱼具有体积小、生殖能力强、生殖周期短、体外受精、胚胎透明且生长迅速等独特的优势, 特别适用于正向遗传学突变体的筛选; 同时, 斑马鱼的血液系统早期发育与人类极为相似, 造血缺陷突变体可存活数天。因此, 我们选择斑马鱼作为脊椎动物髓系造血研究模型, 通过ENU化学诱变大规模(3000个基因组)正向遗传学筛选和TILLING、TALEN或Cas9反向遗传学特异性敲除/敲入斑马鱼白血病致病基因筛选获得30余种造血缺陷突变体并建立5个不同类型的白血病斑马鱼模型, 以期阐明造血新的分子机制、寻找白血病临床早期诊断、预后和治疗效果评判的分子标记物以及开展基于斑马鱼白血病模型的活体高通量药物筛选和基因治疗研究。

关键词: 斑马鱼; 白血病模型; 正向遗传学筛选; 反向遗传学筛选; 活体动物高通量药物筛选

*通讯作者, E-mail: yiyue@smu.edu.cn; zzwqq@smu.edu.cn



【作者简介】 张文清, 男, 1965年出生, 1986年获第一军医大学学士学位, 1996年获第四军医大学微生物学博士, 2001-2004年英国帝国大学医学院LUDWIG癌症研究所博士后, 2006-2007年新加坡IMCB研究员。现任南方医科大学基础医学院副院长、教授、博导, 广东省人类疾病斑马鱼模型与新药筛选重点实验室主任。主要从事造血发育和白血病斑马鱼模型与药物筛选研究, 近3年获得国家自然科学基金面上、重点和973

分题等6项基金资助, 以第一作者或通讯作者发表论文Blood 2篇、Leukemia 1篇、Development 2篇、JBC 1篇、PLoS One 1篇、JGG1篇。相关疾病动物模型专利申请4项。

细胞重编程与胚胎发育

李劲松*

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，上海，200031

摘要：重编程与胚胎发育具有密切的关系，重编程的异常会导致胚胎发育的失败，研究重编程与胚胎发育的关系对揭示重编程机制、发展和完善重编程方法、以及促进重编程方法在再生医学中的应用具有重要的意义。我们针对重编程与胚胎发育的关系，开展三个方面的研究：一是探讨核移植诱导细胞发生重编程的相关机制；二是优化核移植诱导细胞重编程的体系，包括提高重编程的效率、降低核移植操作的复杂程度、提高核移植胚胎发育的效率；三是研究核移植与 iPS 技术诱导体细胞重编程的共性规律，通过比较异同、相互优化，促进体细胞重编程方法的发展和完善。

在核移植诱导细胞重编程机制研究中，揭示了母源因子 Tet3 蛋白参与受精后雄原核和核移植后假原核的主动去甲基化过程；确证克隆囊胚的滋养外胚层存在重编程异常细胞，并揭示这类细胞是克隆胚胎发育失败的关键原因，修复这一缺陷可以使克隆动物出生率提高了 6 倍。在优化核移植诱导细胞重编程的体系研究中，我们建立了小鼠孤雄单倍体胚胎干细胞系，并证明该细胞能够代替精子使卵母细胞“受精”；证明脂肪来源的多潜能细胞具有比分化细胞更强的重编程能力；最近，我们又建立了来着非人灵长类食蟹猴的孤雌单倍体胚胎干细胞，并证明这些细胞能够用于大规模的遗传筛选研究。在核移植与 iPS 技术共性规律研究中，发现核移植胚胎干细胞具有比 iPS 细胞更好的体内发育能力；通过筛选发现核移植过程中的因子 Zscan4 促进 iPS 细胞的形成，并能在 iPS 细胞形成早期快速促进端粒的延迟，从而保护的细胞的遗传物质，导致高质量 iPS 细胞的获得。

这些研究成果为重编程技术的发展以及其在再生医学领域的应用提供了重要的理论依据。

关键词：细胞重编程；核移植；iPSC 技术；胚胎；发育

*通讯作者， E-mail: jsli@sibcb.ac.cn



【作者简介】李劲松，男，1971 年 10 月出生。2002 年在中科院动物研究所获博士学位。2002 年至 2007 年在洛克菲勒大学从事博士后研究。2007 年 8 月起任中科院上海生科院生化与细胞所研究员。近 5 年共发表研究论文 16 篇，撰写应邀综述 3 篇。论文被他引 339 次，单篇他引最高 64 次。研究成果申请专利一项（第一完成人）。研究成果 2011 年和 2012 年两次入选科技部评选的“中国科学十大进展”。2005 年获国家自然科学基金二等奖一项。2007 年入选“中科院百人计划”，2009 年入选“上海市浦江人才计划”。2012 年获国家杰出青年基金支持。2012 年获得了中科院优秀博士生导师奖、保罗生物科技优秀教师奖、A-IMBN Research Young Investigators Award。2013 年获得中国细胞生物学会普洛麦格创新奖。2013 年获首届上海市“青年科学杰出贡献奖”。

Rac1 activity in the hippocampus regulates the forgetting of contextual fear memory

Li-Zhu Jiang¹, Rong-Rong Mao², Qi-Xin Zhou², Yue-Xiong Yang², Jun Cao², Yu-Qiang Ding³, Yuan Yang⁴, Xia Zhang⁵, Ling-Jiang Li^{1*}, Lin Xu^{2*}

1. Mental Health Institute, The 2nd Xiangya Hospital, and Key Lab of Psychiatry and Mental Health of Hunan Province, Central South University, Changsha 410011; 2. Key Lab of Animal Models and Human Disease Mechanisms, Kunming Institute of Zoology, the Chinese Academy of Sciences, Kunming 650223; 3. Tongji University School of Medicine, Shanghai 200092; 4. Department of physiology, Kunming Medical University, Kunming 650031, China; 5. Institute of Mental Health Research and Departments of Psychiatry and Cellular & Molecular Medicine, University of Ottawa, 1145 Carling Ave, Ottawa, Ontario, K1Z 7K4, Canada

Abstract: Posttraumatic stress disorder (PTSD) is marked by hypermnnesia of the trauma. Inhibition of the Rac GTPase has been recently suggested to impair the forgetting of initially acquired memory in *Drosophila*. Thus, we examined whether inhibition of Rac1 activity in the rat hippocampus could contribute to the hypermnnesia of contextual fear. We found that spaced, but not massed training, of contextual fear conditioning caused inhibition of Rac1 activity and heightened contextual fear. Intrahippocampal injection of the Rac1 inhibitor NSC23766 in massed training or activator CN04-A in spaced training caused not only inhibition or activation of Rac1 activity in the hippocampus but also heightened or weakened contextual fear memory, respectively. Massed but not spaced extinction training immediately after retrieval caused robust Rac1 activity and more extinction of the contextual fear. Furthermore, the robust Rac1 activity by massed extinction training were also inhibited by intrahippocampal injection of NSC23766 and resulted in less extinction, while strong extinction training activated Rac1 in both massed and spaced groups and induced more extinction. Thus, we suggest that inhibition of Rac1 activity in the hippocampus regulates/impairs the forgetting of contextual fear memory and low Rac1 activity may lead to hypermnnesia of the pathological fear in PTSD.

Key words: Hippocampus; Posttraumatic stress disorder (PTSD); Forgetting; Fearconditioning; Extinction

*通讯作者, E-mail: llj2920@163.com; lxu@vip.163.com



【作者简介】徐林, 男, 1963年2月出生。1998年在爱尔兰都柏林大学三一学院药理学系获得博士学位。1999年获国家杰出青年基金和中国科学院百人计划资助。现任中国科学院动物模型与人类疾病机理重点实验室主任、云南省动物模型与人类疾病机理重点实验室主任、中国科学院昆明动物所学术委员会主任。主要学术任职: 中国神经科学学会常务理事兼精神病学基础与临床专业委员会副主任委员、国际 *Behavioral Brain Research* 杂志编委、*Neural Plasticity* 杂志副主编等。

研究方向: 学习记忆的可塑性机制。在国外专业学术期刊发表论文 70 余篇, 这些论文被引用 2000 余次。

In vivo regenerating functional neurons for brain repair

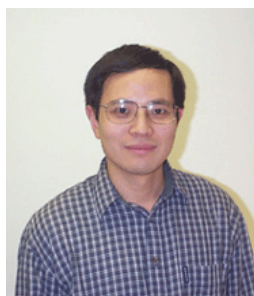
Zi-Yuan Guo, Lei Zhang, Zheng Wu, Yu-Chen Chen, Fan Wang, Gong Chen*

Department of Biology, The Huck Institutes of Life Sciences, The Pennsylvania State University, University Park, PA 16802

Abstract: Brain injury results in loss of neurons and activation of glial cells, a phenomenon called reactive gliosis. Gliosis is also widely associated with spinal cord injury, stroke, glioma, and neurodegenerative disorders such as Alzheimer's disease (AD). Currently, there is no effective way to reverse gliosis after brain injury or neurodegeneration. We injected retrovirus encoding a single neural transcription factor NeuroD1 into adult mouse cortex to convert reactive glial cells into functional neurons, which were immunopositive for neuronal markers DCX, Tuj1 and NeuN. Using astrocytic promoter GFAP or NG2 promoter to drive NeuroD1 expression, we demonstrated that both astrocytes and NG2 cells were converted into neurons *in vivo* and *in vitro*. Cortical slice recordings revealed both spontaneous and evoked synaptic responses in NeuroD1-converted neurons, suggesting the integration of converted neurons into local neural circuits. Using a transgenic mouse model for AD (5xFAD mice), we demonstrated that NeuroD1 converted reactive glial cells into functional neurons in 7-14 months old AD mice. Moreover, NeuroD1 also converted cultured human astrocytes into functional neurons. Our studies demonstrate the proof-of-concept that converting reactive glial cells into functional neurons in injured or diseased brain may provide a potential new therapy for brain repair.

Keywords: Brain injury; Alzheimer's disease; astrocyte; neuron; reprogram; brain repair

*通讯作者, E-mail: gongchen@psu.edu



【作者简介】陈功, 博士, 1987年毕业于复旦大学生物系, 1993年获中科院上海生理所博士学位。1994年赴美国耶鲁大学和斯坦福大学博士后深造。2002年至今在宾夕法尼亚州立大学任助理教授, 副教授, 和正教授, 并且被授予魏勒曼冠名主任教授。长期从事 GABA 突触在神经发育和脑疾病的机制研究。近年来开展人类干细胞治疗脑疾病的新方向, 并在脑损伤修复方面取得重大突破。多篇文章发表在 Nature, Cell, PNAS, Nature Protocols, 等国际著名杂志。研究获美国多项 NIH 支助, 并获中国自然科学基金海外合作项目支持。

构建自发性脑卒中基因突变小鼠

鲁友明*

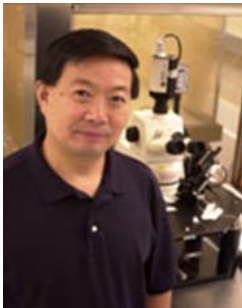
华中科技大学同济医学院，神经系统重大疾病教育部重点实验室，湖北武汉，430030

摘要：脑卒中是我国第一大致死病因。然而，目前世界范围内仍然缺乏脑卒中治疗手段和药物。所有在动物实验中有效拮抗脑卒中损伤的药物均未通过临床实验。主要原因是没有与临床疾病相关的脑卒中动物模型。目前，世界范围内使用的脑卒中模型均使用健康正常动物机械性阻塞破损脑中动脉模拟缺血和出血性脑卒中。这些动物模型与临床脑卒中发生的病因相去甚远。因此，在目前已有动物模型中证明有效的药物，在临床上却缺乏治疗效果。

我们知道，诱发脑卒中的致病因素包括高血压、糖尿病和脑血管瘤等。基于这些致病因素，我们应用靶基因技术敲除胰岛 β 细胞 EPAC2 基因，构建糖尿病基因突变小鼠，并结合条件式敲除脑血管内皮细胞生长相关基因 EPAC1。我们发现 57% 双基因 EPAC1/EPAC2 突变小鼠在 6 月龄产生自发性缺血性脑卒中。采用 MRI 成像分析和脑血流检测手段，我们认为这一突变小鼠是研究脑卒中发生与发展机理和药物筛选的最可靠动物模型。

关键词：脑卒中；医学神经生物学；表观遗传

*通讯作者，E-mail: lym@hust.edu.cn



【作者简介】鲁友明，男，1962 年 12 月出生，1999 年毕业于加拿大多伦多大学，获神经科学专业博士学位，2000 年在美国哥伦比亚大学(纽约)进行博士后研究，2008 年获美国路易斯安那州立大学医学院 Bollinger 特聘终身教授。2010 年受聘中华人民共和国国家特聘专家、中组部“千人计划”特聘教授，2011 年至今任华中科技大学同济医学院病理生理系及神经系统重大疾病教育部重点实验室教授，博士生导师。长期致力于研究谷氨酸受体、离子通道在突触的生理功能和病理过程如缺血缺氧性脑病、神经退行性疾病中的作用和机制。在国际上首次发现酪氨酸蛋白激酶 Src 通过调节谷氨酸 NMDA 受体参与 LTP 的形成，系列研究成果发表于 Science、Cell、Neuron、Nature Neuroscience 等影响因子 15 分以上的论文 12 篇。

Animal models of Parkinson's disease: A comparison with human disease

Wei-Dong Le^{1,2*}

1. Institute of Health Sciences, Shanghai Institutes for Biological Sciences, Chinese Academy of Sciences;

2. Institute of Neurology, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai Ruijin Er Road,
200025, China

Abstract: Parkinson's disease (PD) is a progressive, neurodegenerative disorder of unknown etiology although a complex interaction between environmental and genetic factors has been implicated as a pathogenic mechanism of selected neuronal loss. A better understanding of the etiology, pathogenesis, and molecular mechanisms underlying the disease process may be gained from research on animal models. In the past 25 years, we and our collaborators have generated several animal models of PD, which include neurotoxic and genetic models that lesion nigro-striatal pathways by 6-hydroxydopamine (6-OHDA), 1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP), rotenone, ubiquitin proteasome system inhibitors, inflammatory modulators, and genetic manipulation of α -synuclein, LRRK2, DJ-1, PINK1, Parkin, Nurr1, Pitx3 and VMAT2. We have extensive experiences in application of these models to study PD. We feel that the neurotoxic and genetic animal models have their own unique advantages and limitations. Although the studies of the various PD animal models provide insights into pathogenesis and treatment of PD, they do not exactly reproduce the human disease. For example, almost all animal models of PD do not display clinical and pathological progression of the disease; most animal models do not have non-motor features of PD; and most neuroprotective drugs that show robust improvement effects in the current animal models have failed to validate in clinical trials. Future models should employ small and short living span primates, and apply a combination of neurotoxin and genetic disturbance in an attempt to mimic the genetic-environmental pathogenesis in human, presumed to cause progressive neurodegeneration associated with PD.

Key words: Parkinson's disease; Animal models; Neurotoxins; Transgenic; Motor symptoms; Non-motor symptoms; Therapeutics; Neuroprotection

*通讯作者, E-mail: wdle@sibs.ac.cn



【作者简介】乐卫东, 教授, 中组部第七批创新千人计划特聘专家。中科院上海生命科学研究院百人计划研究员, 兼任上海交通大学医学院神经病学研究所所长、教授。回国前任美国贝勒医学院神经病学教授, 帕金森病研究中心主任。迄今, 已在 SCI 杂志上发表了 185 篇论文, 总影响因子 780 多分, 引用次数超过 5000 多次。一系列成果分别发表在 Nature Genet、PNAS、Prog Neurobiol、Brain、JAMA、J. Neurosci 和 Autophagy。主编和参编专著 7 部。获得专利四项。在美国获得 23 项国际研究基金, 包括 3 项 NIH 的 RO-1 研究基金。

新型灵长类动物神经退行性疾病模型的建立

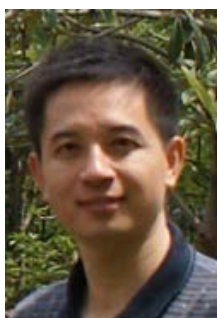
李浩, 雷晓光, 翟荣伟, 胡新天*

中国科学院和云南省动物模型与人类疾病机理重点实验室, 中国科学院昆明动物研究所,
云南, 昆明, 650223

摘要: 由于非人灵长类动物在进化、脑结构与功能等方面与人类高度近似, 因此被作为人类的“替身”和“活的精密仪器”, 是人类许多疾病唯一或最合适的实验动物模型。在神经退行性疾病中, 老年痴呆(AD)和帕金森氏病(PD)位列第一和第二。目前, 在 AD 和 PD 的预防和治疗方面的探索已取得一些阶段性的成果。然而, 由于相关基础研究尚无关键性突破, 临床治疗始终缺乏有效手段。即便是对了解最清楚的帕金森氏病的治疗也存在着副作用大, 对病情的发展只起到延缓而不是根治的问题。因此, 建立稳定有效的 AD 和 PD 的人灵长类动物模型, 对解答特定人群对这些疾病的易感性, 新型药物开发和新型治疗技术的发展有重要意义。在本次报告中, 我们将集中介绍本实验室近几年在这方面的进展, 并对下一步研究进行展望。

关键词: 非人灵长类; 动物模型; 帕金森氏病; 老年痴呆

*通讯作者, E-mail: xthu@mail.kiz.ac.cn



【作者简介】胡新天, 研究员, 博士生导师, 中国科学院百人计划获得者。1988-1991年中国科学院昆明动物所硕士。1994-2000年美国普林斯顿大学神经生物学博士, 2000-2005年贝勒医学院博士后。2005年回国建立中国科学院昆明动物所非人灵长类运动, 感觉及其整合实验室。任学科组长 (PI)。研究方向: 中枢系统重大疾病的非人灵长类模型的建立和机理研究。在 *Science*, *PNAS* 等杂志上发表 SCI 论文 20 余篇。

Progressive Loss of Striatal Dopamine Terminals in MPTP-induced Acute Parkinsonism in Non-human Primates Using Vesicular Monoamine Transporter Type 2 PET Imaging ([18F]AV-133)

Ya-Jing Liu^{1,2}, Feng Yue^{1,2,6}, Rong-Ping Tang³, Guo-Xian Tao³, Xiao-Mei Pan³, Lin Zhu⁴, Hank F. Kung⁵, Piu Chan^{1,2,6*}

1. Department of Neurobiology, Xuanwu Hospital of Capital Medical University, Beijing 100053, China; 2. Key Laboratory of Neurodegenerative Diseases for Ministry of Education, Xuanwu Hospital of Capital Medical University, Beijing 100053, China; 3. Wincon Theracells Biotechnologies Inc., Nanning, Guangxi 530003, China; 4. Key Laboratory of Radiopharmaceuticals, Beijing Normal University, Ministry of Education, Beijing 100875, China; 5. Department of Radiology, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA 19104, USA; 6. Beijing Key Laboratory on Parkinson's Disease, Beijing, 100053, China

Abstract: The 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyridine (MPTP)-induced parkinsonism model, particularly in non-human primate (NHP), remains the gold standard for the study of pathogenesis and assessment of novel therapies for Parkinson's disease (PD). However, whether the loss of dopamine neurons in this model is progressive remains controversial. This is mostly due to lacking of in vivo objective assessment of change in the integrity of dopamine neurons in live animals. In the present study, parkinsonism NHP model was induced by intravenous administration of MPTP (0.2 mg/kg) for up to 15 days and stable parkinsonism was developed for at least 90 days until the symptoms were stable. Noninvasive PET neuroimaging of vesicular monoamine transporter 2 (VMAT2) with 9-[18F]fluoropropyl-(+)- dihydrotetrabenazine ([18F]AV-133) was applied in NHPs before, and 15 and 90 days after acute MPTP treatment. The PET imaging results indicated that a progressive loss of striatal uptake of [18F]AV-133 was evident. The dopaminergic denervation severity (DS) showed significant linear correlation with clinical rating scores and subscores of bradykinesia. These findings demonstrated that [18F]AV-133 PET imaging could be a useful tool to noninvasively evaluate the evolution of monoaminergic terminals loss in MPTP-induced parkinsonism NHP model.

Key words: Parkinson's disease, Non-human primate, [18F]AV-133, VMAT2, PET

*通讯作者, E-mail: pbchan90@gmail.com



【作者简介】陈彪, 首都医科大学教授、博士生导师、宣武医院神经内科副主任、老年医学科主任; 中华医学会神经病学分会帕金森病学组副组长、中国医师协会老年医学分会干事长。主要从事老年神经变性病和神经遗传病的临床和基础研究工作。同时兼任国家人类基因组北方研究中心副主任、北京市帕金森病研究重点实验室主任、教育部神经变性病重点实验室副主任和北京脑重大疾病研究院帕金森病研究所所长。承担过多项“863”、“973”、“攻关和支撑项目”、“新药创制计划”、国家自然科学基金和北京市自然科学基金重点项目等。在国内外杂志上发表论文 300 余篇, 其中 SCI 论文 100 余篇。

基因工程大鼠的研究现状与进展

李红良*

武汉大学模式动物协同创新中心，武汉，430060

摘要：实验动物和人类疾病动物模型是生命科学研究、重大疾病机制、药物创制、重大传染病防治、创新研究、成果转化等必须的支撑条件，也是人口与健康 and 公共安全重点领域，生物前沿技术等发展重点的支撑条件。大鼠是最重要的实验动物之一，大鼠在呼吸系统、循环系统、神经系统，解剖结构等方面和小鼠相比与人类更接近，与小鼠相比，大鼠是高血压、脑卒中、心脏病、动脉粥样硬化、帕金森、痴呆症病、骨质疏松、神经系统肿瘤、酒精和药物成瘾等疾病更好的模型。在认知科学、分子影像学、器官移植、中医药学等方面也有更广泛的用途。所以大鼠资源，尤其是大鼠人类疾病动物模型资源研制，是人类疾病机制创新研究的重要基础条件。大鼠基因工程技术是 2010 年的世界十大科技进展之一。欧美等国正在运作大规模大鼠模型资源研究，企图抢占大鼠模型的知识产权和控制由此带动的医药创新成果。美日等发达国家的大鼠资源主要保存在 NCRR、密苏里大学比较医学系、日本熊本大学等、另外美国和英国一些私营公司，如 Charles River 等培育了一些自己的大鼠品系。由于各国都在起步阶段，我国和发达国家差距不大，是我们可以同发达国家竞争的主要领域之一，并将极大地带动我国基因功能、认知、干细胞、生物系统整合、系统生物学等多个学科的发展。对我国心脑血管病、退行性神经病变、精神病、药物成瘾、分子影像学、器官移植等重大疾病研究和药物研发、中医药学研究等人口健康和生物技术发展具有重要推动作用。但是我国目前大鼠资源非常有限，基因工程大鼠的研发工作刚刚开始。在国家的大力支持下，以武汉大学和中国医学科学院为主要骨干力量的我国生命科学研究队伍已经在基因工程大鼠的研制方面取得了一些初步的成就，建立了系统的大鼠基因工程模型技术体系，研发出了超过 100 种基因工程大鼠模型，为下一步同美欧等发达国家在大鼠资源的竞争奠定了坚实的基础。目前在我国保存基因工程大鼠资源最多的武汉大学保有大鼠品系 95 个；中国医学科学院医学保有大鼠品系约 30 个；其他医学院校和研究所，如南京大学模式动物研究所，北京大学，中科院生物物理研究所，北京生命科学院、上海交通大学等各有少量大鼠品系，在此领域初步形成了与其他发达国家的竞争性局面，并在国际上有了一定的影响力。但由于对大鼠基因组的认识以及基因操作程序缺乏程序性和规范性的理论指导，严重阻碍了建立大规模疾病相关基因操作模型的进度。同时模型本身的质量及应用缺乏相关标准化的程序指导，也阻碍了所得到的动物模型在实际科研和临床上的应用，从而尚未实现大规模应用基因工程大鼠的研究模式。因此，进一步加强基因工程大鼠疾病动物模型的研发与应用，实现从基因组学、蛋白组学、代谢组学、遗传学、循证医学等研究成果到重大疾病研究和创新药物开发的衔接，提高对我国的生命科学和人口健康研究的支撑能力是必须而紧迫的。通过遗传操作，建立一大批有自主知识产权、对疾病发生机理研究和医药研发起关键支撑作用、具有重要应用和经济价值的人类重大疾病基因工程大鼠动物模型，并对模型建造方法和模型质量及应用方法进行科学而客观的评价与整合，形成从源头到应用的一系列的研发体系，从而保持此科研领域的国际制高点以及一系列后续药物和治疗手段的开发相关的知识产权，必将对推动我

国生命科学和生物技术的发展,提高我国在国际尖端科研领域的核心竞争力以及人民健康水平产生深远的战略意义和极大的社会价值。

*通讯作者, E-mail: lihl@whu.edu.cn



【作者简介】李红良,男,1974年9月出生,理学博士,2006年在中国协和医科大学获得博士学位。2006-2007 哈佛大学医学院做博士后;2007-2009 多伦多大学做博士后。现任武汉大学人民医院心血管内科教授,博士生导师;武汉大学心血管病研究所副所长/湖北省心血管病重点实验室副主任,武汉大学模式动物协同创新中心主任。回国后创建了湖北省模式动物研究中心及武汉大学模式动物协同创新中心,建立了系统而完善的转基因技术和基因敲除技术平台,在国内首先开展基因敲除大鼠模型的研发工作。自主研发或合作研发基因工程小鼠 600 多个品系,自主研发基因敲除大鼠近 100 个品系。主要研究方向为心脑血管疾病的发生机制和防治以及基因敲除与转基因动物模型的构建。已发表国际杂志论文 62 篇,包括以第一作者或通讯作者发表于影因子 5 分以上的国际著名杂志超过 30 篇,其中包括发表在 PNAS、Circulation、Hepatology、Nature Communications、Diabetes、Circulation Research、Cell research、Cardiovascular Res、Hypertension。发表论文在 SCI 源杂志总引用次数 800 多次;作为项目首席科学家主持科技部国家支撑计划。作为课题负责人主持三项国家支撑计划,并作为项目负责人获得国家自然科学基金重点项目及面上项目、湖北省杰出青年基金、湖北省科技厅重大平台建设项目、武汉市学科带头人计划项目等,同时作为骨干参与了国家 973 重大基础研究计划以及国家新药创制等计划。2009 年获得湖北省青年科技奖。2011 年当选为第一届国家实验动物专家委员会委员,2012 年当选湖北省实验动物专家委员会主任委员,湖北省实验动物学会副秘书长;2011 年入选武汉“3551 人才计划”,湖北省“百人计划”,为“湖北省重大人才工程高端人才引领培养计划”重点培养对象。

大小鼠自发性疾病模型动物的培育

苏定冯*

第二军医大学药理学教研室

摘要: 所谓复杂疾病是指受多基因控制的具有一定程度的遗传倾向的疾病, 包括高血压、糖尿病、脑卒中等等。在病理生理学和药理学研究中, 模仿某种疾病或症候群制造动物模型是非常重要的环节。动物模型分两大类: 一是人工诱导的, 二是自发的。以高血压为例, 人工诱导包括用: (1)化学的方法: 药物, 如盐皮质激素加盐造成 DOCA 盐型高血压; (2)物理的方法: 手术, 使肾动脉狭窄; (3)生物学的方法: 如转入肾素基因, 使其高表达。所有这些方法, 模拟继发性高血压。自发的模型, 还是以高血压为例, 有自发性高血压大鼠(SHR)等数个品系。这些动物无需处理, 成年后全部发生高血压。适合研究人类的原发性高血压。

国际上现有的自发性疾病模型局限于指标容易测定的病种, 如高血压、糖尿病, 肥胖, 白内障等等。自 2000 年以来, 我们进行了数种自发性疾病模型动物的培育。通常大鼠和小鼠每年繁殖 2-3 代, 以 20 代计需要 8-10 年。目前, 我们已经成功的有 2 种: 晕敏感小鼠和动脉压力感受性反射功能缺陷大鼠; 正在培育中的有单纯性脑出血的 SHR-SP。SHR-SP 是具有脑卒中倾向的自发性高血压大鼠, 该鼠有 27% 是脑出血, 73% 是脑梗死。我们利用经典遗传学的方法把两者分开。脑出血已经由 27% 提高到 62%。这些模型动物均是世界上独一无二的。此外, 需要指出的是我们还尝试过另外一些动物模型的培育, 没有成功, 已经放弃。

*通讯作者, E-mail: dfsu2008@gmail.com



【作者简介】 苏定冯, 1953 年出生, 祖籍浙江三门。1979 年第二军医大学毕业后留校工作。1981 年考取出国研究生。1982 年 7 月去法国攻读博士学位。1986 年取得博士学位后在法国里昂一大任教(客座高级讲师)一年。回国后于 1989 年 2 月被破格晋升为正教授, 1992 年到 2010 年担任第二军医大学药理学教研室主任。主要从事心血管药理学的工作。重点研究高血压、脑卒中、血压波动性、动脉压力感受性反射等。任 973 项目首席科学家、国家重点学科(药理学)学科带头人、教育部创新团队负责人、第二军医大学医学科学委员会伦理委员会主任委员。目前发表 SCI 收录文章 160 篇, 其中影响因子 5.0 以上 20 篇, 10

以上 6 篇, 总共被 SCI 引用 1715 次。主编(含副主编)专著 20 本。申请到国家自然科学基金面上项目 7 项, 重点项目 3 项, 国家 973 项目 1 项, 863 课题 1 项。获国家自然科学基金二等奖、上海市科技进步一等奖、上海市自然科学二等奖、军队科技进步二等奖各一项, 均为第一完成人。申请国家发明专利 20 项(其中授权 11 项), 获新药证书三件。被聘为卫生部第六到八版的统编教材《药理学》的副主编。2003-2012 年任《中国药理学报》副主编, 2011 年起任 CNSNT(IF=4.458)主编。荣立二等功两次。2010 年被选为法国药理学科学院外籍院士, 同年评为全国优秀科技工作者和军队杰出专业技术人才奖。培养硕士研究生和博士研究生共计 98 名, 其中一名学生的论文被评为全国优秀博士论文, 一名获提名奖, 另三名学生的博士论文被评为全军优秀博士论文。

一内源性 BK 离子通道药物在啮齿类和灵长类实验动物上对血压调节的不同表现

赖仞^{*}, 刘蕊

中国科学院和云南省动物模型与人类疾病机理重点实验室,
中国科学院昆明动物研究所教场东路 32 号, 云南, 昆明, 650223

摘要: BK 钾离子通道(Large, Ca-activated K channels)由 α 和 β 亚基组成, α 亚基 (BK α) 形成孔区, β 亚基 (BK β) 为辅助亚单位, 有 4 个 β 亚基 (β 1-4)。他们主要调节平滑肌。尤其是 BK β 1 对调节血管平滑肌张力和醛固酮分泌具有重要作用。基因敲除 BK β 1 导致肌张力增加和高血压。BK β 1 功能缺陷导致的高血压被称为 BK 高血压。BK β 1 激动剂或开放剂可用于治疗这种类型的高血压。尽管已经发现了几种外源性化合物可以开放 BK β 1 离子通道, 但内源性 BK β 1 离子通道激动剂或开放剂还没有被发现。最近, 我们发现了一内源性 BK β 1 离子通道开放剂 (HBD2), 它可以显著降低灵长类动物血压, 且降压持续时间较长, 而对大鼠降压效果和持续时间都不明显。该研究建议, 这类高血压药物的筛选需要直接使用灵长类动物模型, 而不能使用啮齿类动物模型。

关键词: BK 离子通道; 啮齿类; 灵长类; 高血压

*通讯作者, E-mail: rlai@mail.kiz.ac.cn



【作者简介】赖仞, 1972 年 9 月出生, 国家杰出青年基金获得者, 中国科学院 2010 年十大杰出青年; 2010 年谈家桢生命科学奖获得者; 2011 年中国青年科技奖获得者; 2004 年中国科学院“百人计划”引进人才。主要从传统药用动物识别功能分子, 揭示发挥药效的物质基础, 建立天然药物活性蛋白/多肽分子资源库, 研发创新药物。以第一或通讯作者身份共发表 SCI 论文 123 篇; 申请发明专利 66 项, 40 项获得授权; 以排名第一身份获国家科技发明奖、省自然科学一等和二等奖各一项。

主要贡献: 1) 发现世界上最多的抗菌肽(500 余种, 占全球总量的 25% 以上); 2) 首次发现由多肽组成的新型抗氧化系统, 被称为“第三套抗氧化系统”; 3) 首次在中国对尘螨过敏原进行了系统的研究, 大大扩充了尘螨过敏原的多样性(最初全世界总共发现了 17 种过敏原, 通过我们的工作, 共发现了 28 种过敏原); 4) 发现分子量最小的凝集素, 是优秀的药物靶向输送分子; 5) 首次从两栖类动物发现基因编码的神经毒; 6) 首次对抗血栓传统中药-牛虻的抗血栓活性物质和作用机理进行系统研究, 发现 30 种以上的抗血栓功能成分; 7) 首次对蜈蚣毒素进行系统研究, 并获得 Nature, Nature medicine 等学术刊物的专门评述。

基于前列腺素 E2 系统的模式动物品系的建立

张晓燕^{1,2}, 刘佳^{1,2}, 徐虎², 乔雪², 管又飞^{1,2*}

1. 深圳大学糖尿病研究所, 2. 深圳大学肾脏病研究所, 深圳大学医学部, 深圳, 518060

摘要: 前列腺素是一组花生四烯酸 (Arachidonic Acid, AA) 的环氧酶代谢产物, 主要由前列腺素 E2 (PGE2)、PGI2、PGF2alpha、PGD2 和 TXA2 五种前列腺素组成。其中 PGE2 是体内含量最高、分布最广、作用最广泛的前列腺素。PGE2 通过其四种膜结合 G 蛋白偶联受体, 即 EP1、EP2、EP3 和 EP4, 发挥其生理学功能, 参与体温、血压、疼痛、生殖、炎症等重要生理学过程的调节。对 PGE2 受体基因修饰 (转基因和基因敲除) 的研究发现了很多 PGE2 先前未知的功能及与某些重大疾病发病的关系。如 EP1 受体基因敲除发现其在疼痛中的作用, EP2 受体基因敲除研究发现其与卵子发生、受精和着床, 以及自身免疫性疾病发生密切相关, EP3 受体基因缺陷引起发热机制的缺失和肥胖的发生, EP4 受体基因敲除则导致动脉导管闭锁不全。另外, 也发现四种 EP 受体都与血压调节和高血压发生有关。综上所述, 基于 PGE2 系统的基因敲除小鼠的研究不仅有助于阐明 PGE2 的生理学功能, 也为疼痛、发热、炎症、肥胖、女性生殖疾病、自身免疫病和高血压研究提供一种良好的模式动物模型。

*通讯作者, E-mail: youfeiguan@szu.edu.cn

Animal models for the study of hepatitis C virus infection and related liver disease

Xin-Wen Chen*

Wuhan Institute of Virology, Chinese Academy of Sciences, 44 Xiao Hong Shan, Wuhan, 430071, P.R.China

Abstract: The majority of HCV infection develops chronic infection, which causes steatosis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma. However, understanding HCV chronicity and pathogenesis is hampered by its narrow host range. Chimpanzees are by far the best available animal model of HCV infection, but they are not a good host to study chronic hepatitis and associated HCC. Several sophisticated approaches, represented by uPA-SCID and Fah^{-/-}Rag2^{-/-}IL2rg^{-/-}-model, to engraft primary human liver cells or liver progenitor cells to immunodeficient mice have revealed how HCV infects and replicates in vivo. These models, however, are limited by lack of adaptive immune system and liver pathology, among other technical hurdles associated with the transplants. Two additional humanized mouse models have developed. AFC8-huHSC/hep model engrafts both human hematopoietic stem cells and hepatocyte progenitor cells to partially reconstitute human innate system, where HCV genome in liver, virus specific T cell response in periphery and hepatic fibrosis can be detected. Rosa26-Fluc model ectopically expresses human receptor CD81 and Occludin (OCLN) carried by an adenovirus vector, thus enables HCV entry and transient replication in mouse liver cells in an immune competent background. Recently, we generated transgenic mice harboring both human CD81 and occludin genes (C/O Tg) are permissive to HCV infection at a chronicity rate comparable to humans. HCV natural infection with complete viral replication cycle and hepatopathologic manifestations is recapitulated in an immune competent host.

Key words: hepatitis C virus, mouse model, chronic infection, pathogenesis

*通讯作者, E-mail: chenxw@wh.iov.cn



【作者简介】陈新文, 男, 中国科学院武汉病毒研究所所长、研究员、博士生导师。2001年9月获得荷兰 Wageningen 大学博士学位, 随后到美国加州大学 Berkeley 分校进行合作研究。为国家杰出青年科学基金、新世纪百万人才工程、中科院“百人计划”获得者。所在实验室主要针对严重危害我国人民健康的乙型肝炎病毒(HBV)和丙型肝炎病毒(HCV)开展病毒—宿主细胞相互作用等方面的研究, 以揭示病毒致病的分子机理。目前作为首席科学家主持国家重大科学研究计划项目 1 项, 并同时主持有国家自然科学基金重点项目、“973”、院创新工程方向性项目和省市等多项在研课题。发表论文 120 余篇, 其中 SCI 源期刊论文 70 余篇, 参加编写专著两部, 公开/授权专利 4 件。2005 年荣获国家技术发明二等奖, 2011 年荣获湖北省自然科学一等奖。

HIV-1 感染北平顶猴(*Macaca Leonina*)模型的建立及研究

庞伟¹, 张高红¹, 郑弘毅¹, 吴润东¹, 雷爱华¹, 郑永唐^{1,2*}

1. 中国科学院和云南省动物模型与人类疾病机理重点实验室, 中国科学院昆明动物研究所, 云南昆明, 650223; 2. 中国科学院昆明灵长类研究中心, 中国科学院昆明动物研究所, 云南, 昆明, 650223

摘要: 目前国际上对 AIDS 疾病研究绝大多数使用的是 SIV 或 SHIV 病毒感染的猕猴模型, 在应用过程中, 这 2 种病毒与 HIV-1 基因同源性差异较大, 不能真实模拟 HIV-1 感染人类的疾病进程, 药物和疫苗评价与临床效果的一致性也较差。因此, 构建能直接感染 HIV-1 的动物模型显得尤为重要。在前期研究中, 我们在分子水平上首次阐明了北平顶猴 (*Macaca Leonina*) 对 HIV-1 易感机制。在本研究中, 我们用 HIV-1_{NL4.3} 病毒株感染了 4 只北平顶猴, 检测了其体内病毒复制和部分主要免疫学指标的变化情况。结果发现: 血浆病毒载量在感染后第 1 周达到高峰, 至第 8 周低于 40 拷贝/mL。但是, 直到目前感染后的 100 周, 在 4 只北平顶猴的外周血单核细胞(PBMC)中能够一直检测到整合前病毒的存在; 通过巢式 PCR 扩增 HIV gag 基因和 env 基因, 也发现病毒基因仍整合在猴 PBMC 中。通过 PHA 和 IL-2 体外刺激, 可从 PBMC 中再次分离到 HIV 病毒, 说明 HIV 病毒潜伏在北平顶猴体内。在感染 4 周后, 北平顶猴体内就出现特异性 HIV 抗体, 高滴度的抗体一直维持至目前感染后的 100 周。提示 HIV 病毒在北平顶猴体内一直维持低水平复制。另外, CD4+T/CD8+T/B 细胞亚群的数量在感染后没有明显的变化, 但其活化水平在感染 20 周内却呈上升的趋势, 这可能与 HIV-1_{NL4.3} 毒力较弱, 在北平顶猴体内低水平复制相关。以上结果表明, HIV-1_{NL4.3} 病毒株在北平顶猴体内低水平复制, 形成了潜伏感染。

关键词: HIV-1; 北平顶猴; 抗体; 潜伏; 抗体; T 细胞

*通讯作者, E-mail: zhengyt@mail.kiz.ac.cn



【作者简介】 郑永唐, 研究员, 博士生导师, 1962年生。1983年毕业于江西医学院并获医学学士学位, 1989年在中国科学院昆明动物研究所获细胞免疫学硕士学位, 1997年在中国科学院昆明动物研究所获免疫生物学博士学位。1991年起历任中国科学院昆明动物研究所助理研究员、副研究员、研究员、博士生导师。现为中国科学院昆明动物研究所动物模型与人类疾病机理重点实验室副主任。至今在PNAS、AIDS、Nucleic Acids Res、J Immunol、Retrovirology等学术期刊发表SCI收录论文190多篇。研究方向主要为: 1) 抗HIV药物药效学评价和抗HIV新药研发; 2) 建立AIDS灵长类动物模型, 开展艾滋病发病机制、药物及疫苗的评价研究; 3) 病毒限制因子的作用机制; 4) HIV分子流行病学及跨境传播。

主要医学病毒复制与疾病动物模型：现状与展望

郭德银^{1*}，刘丹¹，庄柯²，霍文哲²

1. 武汉大学基础医学院，湖北，武汉，430071；2. 武汉大学动物实验中心，湖北，武汉，430071

摘要：病毒性疾病一直严重威胁着人类的生命与健康，诸如艾滋病（AIDS）和病毒性肝炎（viral hepatitis）目前尚缺乏有效防治措施；几年来新发（emerging）病毒性疾病又不断出现，比如高致病性禽流感 H5N1 和 H7N9，冠状病毒引起的严重急性呼吸道综合征（SARS）和中东呼吸道综合征（MERS）以及新型布尼亚病毒引起的发热伴随血小板减少综合征（SFTS）。建立良好的病毒复制与疾病动物模型是研究病毒致病机制和研发抗病毒药物和疫苗的重要基础，但是人类免疫缺陷病毒（艾滋病毒）（HIV）、乙型肝炎病毒（HBV）和丙型肝炎病毒（HCV）等人类重要病毒的感染具有明显的种属特异性，宿主范围非常狭窄，一直缺乏简单、易得、相关性强的动物疾病模型。本文将介绍 HIV、HBV 和 HCV 等三种主要医学病毒复制和疾病动物模型研究的现状，包括非人灵长类动物模型、小动物模型、嵌合鼠模型和人源化小鼠模型，讨论这些动物模型的优缺点和将来发展趋势。

关键词：肝炎病毒；艾滋病毒；非人灵长类动物模型；嵌合鼠模型；人源化小鼠模型

*通讯作者，E-mail: dguo@whu.edu.cn



【作者简介】郭德银，男，1965 年 4 月出生。1988 年在中科院微生物研究所完成硕士论文，1995 在德国布伦瑞克理工大学获得博士学位，1996 开始在芬兰赫尔辛基大学做博士后研究，2001 年任赫尔辛基大学生物系 docent，2002 年任武汉大学病毒学特聘教授，曾任武汉大学生科院副院长，现任武汉大学基础医学院院长、武汉大学现代病毒学研究中心主任、病毒学国家重点实验室副主任。研究方向为 SARS 冠状病毒复制与致病的分子机制以及艾滋病的基因治疗，发表 SCI 论文 60 余篇，通讯作者论文包括 PNAS、PLoS Pathogens、J. Virol、J. Immunol、JBC 等。近年来获得国家“973”重大科学研究计划项目（首席科学家）、国家杰出青年科学基金、国家基金委重点基金、国家重大传染病专项等课题的资助。

结核杆菌与艾滋病毒合并感染动物模型

郭铭^{1,2}, 郭德银², 霍文哲^{1,2*}

1. 武汉大学动物实验中心/动物生物安全三级实验室;
2. 病毒学国家重点实验室, 武汉大学医学院, 湖北, 武汉, 430071

摘要: 结核病 (TB) 是一种严重危害人类健康的传染病, 目前全球约有 20 亿人被结核杆菌 (M.tb) 感染。其中艾滋病毒 (HIV) 流行是全球结核感染主要的原因之一。HIV 感染是促进结核感染并导致活动性结核的一个重要因素。TB 是艾滋患者最常见的死亡原因, HIV 患者约 1/3 死于结核感染。对于 M.tb/HIV 合并感染, 无论在临床诊断方法和治疗策略方面, 还是在两种病原体如何相互作用损害机体免疫机制的基础研究领域, 仍有诸多不明之处。而共感染研究所面临的重要挑战之一是建立合适的动物模型。虽然小动物如小鼠能被 M.tb 感染, 但它们不是 HIV 的宿主。理论上, 利用人源化小鼠建立 M.tb 和 HIV 共感染的模型是可行的, 但尚未见相关文献报道。与小鼠相比, 非人灵长类动物如猕猴 (恒河猴、食蟹猴) 可感染猴免疫缺陷病毒 (SIV), 并发展为艾滋病。猕猴也能被 M.tb 感染, 其临床症状与病理变化与人类结核病十分相似。此外, 猕猴也能够像人类一样出现结核潜伏感染。因此, 猕猴是目前最适合于建立 M.tb/HIV 合并感染的动物模型。通过改变两种病原体感染猕猴的先后顺序、攻击方式以及攻击剂量, 可模拟不同的人类共感染疾病模型。由于 HIV 和 M.tb 均为高致病性病原微生物, 建立共感染的动物模型需有生物安全三级实验室和训练有素的科研工作人员。目前, 我国有关共感染动物实验的研究工作还十分有限。建立结核和艾滋共感染动物模型和加强对现有生物安全三级实验室的支持, 对研发和评估新的抗结核和艾滋药物/疫苗至关重要。

关键词: 艾滋病毒; 结核杆菌; 共感染; 动物模型

*通讯作者, E-mail: wenzheho@whu.edu.cn



【作者简介】 霍文哲, 现任武汉大学动物实验中心/动物生物安全三级实验室主任/教授、病毒学国家重点实验室教授、博士生导师。1983 年医学硕士毕业于武汉大学医学院儿科系, 1986-1989 年美国宾夕法尼亚大学医学院儿科系临床研究员, 1990-1993 年 Wistar 研究所博士后, 2006 年获宾夕法尼亚大学公共卫生系硕士学位。1994 年至今历任宾夕法尼亚大学医学院儿科系助理教授、副教授、正教授, 美国费城儿童医院传染和免疫科病毒室主任, 美国天普大学医学院病理系及细胞生物系终身正教授。现主要学术任职: 美国神经免疫药理学会常任理事; 湖北省实验动物学会

第六届理事会副理事长; 湖北省实验动物专家委员会主任委员; *Virology: Research and Treatment* 主编、*Frontiers in Microbial Immunology* 副主编、*J. Virology & Antiviral Research*、*J. Virology and Mycology*、*J. Neuroimmune Pharmacology*、*J. NeuroVirology*、*PLoS One* 编委、《中华儿科杂志》国际版编委。研究方向: 天然免疫和病毒感染。1986 年以来, 已发表 SCI 收录论文 140 多篇 (其中以第一作者和通讯作者发表的论文 110 多篇, 共被引用 4000 多次; 参编美国教科书及专著 8 部, 获得美国专利局专利 1 项。近年来获得“国家自然科学基金面上项目”、“国家艾滋病、病毒性肝炎等重大传染病防治科技重大专项”以及 973 等科研基金资助。

系统性红斑狼疮的动物模型研究

徐薇¹, 岳艳¹, 熊思东^{1,2*}

1. 苏州大学生物医学研究院, 江苏, 苏州, 215123; 2. 复旦大学免疫生物学研究所, 上海, 200032

摘要: 系统性红斑狼疮 (SLE) 是一类严重危害人类健康的自身免疫性疾病, 其发病机制及防治策略研究有赖于合适的动物模型。但现有的 SLE 动物模型主要为特定遗传缺陷背景的发源性 SLE 模型, 一定程度上限制了其在 SLE 发病机制和药物等临床防治措施研究中的应用。本研究中, 我们以自身来源的 DNA 为特定抗原, 免疫“常规”遗传背景小鼠, 发现其可以剂量依赖关系诱导抗 dsDNA 抗体产生, 并出现表位扩展现象; 发现在肾脏组织中存在抗原-抗体复合物的沉积, 并活化补体系统, 导致肾脏组织的损伤而出现蛋白尿; 本研究阐述了诱导“常规”遗传背景小鼠的自身 DNA 来源细胞的性质及该 DNA 的化学特征; 阐明了该自身 DNA 诱导 SLE 的分子与细胞机制; 以 SAP 为例, 研究了该动物模型在防治 SLE 药物筛选中的作用及其意义。本研究中, 我们建立了基于“常规”遗传背景的 SLE 小鼠模型, 该模型重要特点为: 可诱导性、自身抗原已知、常规遗传背景、症状及表型与人类 SLE 相似。该动物模型为 SLE 等自身免疫性疾病的发病机制、药物筛选及评价、新型防治策略的研究奠定了基础。

关键词: 系统性红斑狼疮; 动物模型; 自身免疫; 自身 DNA

*通讯作者, E-mail: immfd@126.com



【作者简介】熊思东, 博士。苏州大学特聘教授。现任苏州大学生物医学研究院院长、苏州大学副校长, 复旦大学免疫生物学研究所所长。1987年在山西医学院获微生物学与免疫学专业硕士学位, 1992年在上海医科大学获微生物学专业博士学位, 1994年在法国 INSERM 分子生物学专业做博士后研究, 1995年至1998年在美国 UCSD 做访问学者。曾任上海医科大学卫生部分子病毒学重点实验室副主任, 复旦大学上海医学院免疫学系系主任, 复旦大学研究生院副院长, 复旦学院院长。

主要学术兴趣是感染性疾病与自身免疫的细胞与分子基础研究。承担国家 973、863、国家自然科学基金面上、重点和重大项目、上海市科委重大及重点项目, 发表学术论文 300 余篇, 申请国家发明专利 26 项。曾获上海市科技进步一等奖、国家教育部科技进步一等奖、国家科技进步三等奖、国家自然科学基金三等奖、中国青年科技奖、上海市银蛇奖一等奖、香港求是杰出青年学者奖、霍英东教育基金高校青年教师奖二等奖。是国家首批跨世纪优秀人才计划、上海市科技启明星计划、上海市优秀学科带头人计划、上海市领军人才计划入选者, 国家杰出青年基金获得者, 是江苏省双创人才, 苏州市紧缺人才。

利用人工核酸酶技术快速构建基因工程大鼠和小鼠模型

李大力*, 邱中伟, 邵艳娇, 陈宇庭, 王立人, 刘明耀*

上海市调控生物学重点实验室, 华东师范大学生命科学学院, 上海, 200241

摘要: 基因敲除动物模型一直以来是在活体动物上开展基因功能研究、寻找合适药物作用靶标的重要工具。传统的基因敲除方法需要通过复杂的打靶载体构建、ES 细胞筛选、嵌合体小鼠选育等一系列步骤, 耗时较长具有一定局限性。而大鼠相对于小鼠具有更接近于人类的各项生理指标, 特别在药理学、行为学和代谢方面有着显著的优势。然而由于基因敲除大鼠构建技术的局限, 疾病模型研究远远落后于小鼠。利用近年发现的转录效应因子核酸酶 (TALEN) 技术, 通过直接在受精卵中注射针对特定基因组序列的 TALEN 分子, 构建了分布于小鼠不同染色体上的 10 多个基因敲除小鼠模型, 提出了从靶点设计入手提高突变效率的改进方法。同时也成功的构建了瘦素受体 (Leptin Receptor) 敲除的肥胖大鼠模型。然而 TALEN 技术在载体构建方面相对繁琐, 而且不容易针对多个基因在动物中一次性进行敲除。我们利用最新的 CRISPR-Cas 技术方法成功的建立了基因敲除小鼠和大鼠动物模型, 实现了在哺乳动物中一次敲除多个基因和基因组大片段删除。在此基础上, 利用 CRISPR-Cas 技术, 通过受精卵注射实现了报告基因定点插入的基因敲入小鼠的构建。这一应用将促使该技术全面超越经典的基因敲除技术, 必将有广阔的应用前景。

关键词: 基因敲除; TALEN; CRISPR-Cas; 动物模型

*通讯作者, E-mail: dlli@bio.ecnu.edu.cn; Myliu@bio.ecnu.edu.cn



【作者简介】 刘明耀, 男, 1962 年 10 月出生。刘明耀教授 1992 年获美国马里兰大学细胞生物学博士学位, 1993 年到 1998 年间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 年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, 2003 年晋升为终身副教授, 2007 年晋升为终身教授, 2008 年入选国家首批“千人计划”华东师范大学特聘教授。刘明耀教授应邀担任 Cancer Research 等多种 SCI 杂志的评审, 已在 Science、Nature, Cell 和 Nature Biotechnology 等世界顶级学术刊

物上发表论文 120 余篇, 他引 5000 多次。2007 年初, 刘明耀教授受聘回国, 筹建华师大生命医学研究所并任所长, 同时建立细胞信号传导与新药研发实验室。2012 年, 担任生命科学学院院长。2013 年建立上海市调控生物学重点实验室任实验室主任。近年来作为首席科学家获得科技部“国家重大研究计划 (973)”、“国家自然科学基金重点课题”等科研基金的资助。

脂类代谢疾病的果蝇模型研究

黄勋*

中国科学院遗传与发育生物学研究所，北京，100101

摘要：通过建立人类脂肪代谢性疾病的果蝇模型，阐明相关疾病的发病、致病机理，为人类疾病诊治提供理论依据。脂肪异位累积会对机体产生脂毒性，从而危及机体健康。然而目前人们对于脂滴异位累积的产生原因仍不清楚。过氧化物酶体生成综合症（PBD）是一类在人中影响过氧化物酶体生成和极长链脂肪酸（VLCFAs）代谢的疾病。为了研究 PBD 致病机理，为治疗提供理论依据，我们利用模式生物果蝇建立了 PBD 疾病模型。我们发现果蝇的 *pex* 基因突变能很好的模拟人类 PBD 疾病的特征，包括向过氧化物酶体内部转运蛋白功能的削弱，VLCFAs 在体内的大量聚积以及发育迟缓等。在果蝇中，*pex* 基因突变会造成精细胞发育缺陷，突变体精子发育基本上滞留在初级精母细胞 G2 生长阶段，最终导致果蝇雄性不育。同时我们还发现，在食物中添加 VLCFAs 会加重 *pex* 果蝇精子发育障碍的表型，而通过遗传学方法减少 VLCFAs 的合成能够部分抑制这种表型。我们的实验表明，在 *pex* 突变体中 VLCFAs 的大量积累会导致果蝇精母细胞生长和细胞分裂缺陷。Berardinelli-Seip 先天性脂质营养不良症是先天性脂质营养不良症中最为严重的一种，由 *BSCL2/Seipin* 基因突变导致。我们在果蝇中运用基因同源重组技术得到果蝇同源基因 *dSeipin* 突变体，建立了 *BSCL2* 疾病动物模型。研究发现，*dSeipin* 突变果蝇的脂肪组织中的脂肪含量大大减少，而同时也观察到唾液腺等非脂肪组织中出现了明显的脂滴累积。进一步研究表明，*dSeipin* 与脂肪生成相关通路的基因相互作用，共同调控脂滴累积的多少。

关键词：果蝇；脂肪代谢；极长链脂肪酸；脂营养不良症

*通讯作者，E-mail: xhuang@genetics.ac.cn



【作者简介】黄勋，男，1973 年 4 月出生。中国科学院遗传与发育生物学研究所研究员，分子发育生物学国家重点实验室副主任。1994 年厦门大学毕业，1997 年在中国科学院微生物研究所获硕士学位，1997-2003 年在美国加州大学 Santa Cruz 分校，获博士学位，2003-2006 年在美国斯坦福大学作博士后研究，2006 年 10 月到中国科学院遗传与发育生物学研究所工作。2007 年入选中科院“百人计划”，2012 年中国科学院百人计划终期评估获“优秀”。近年来获得“国家杰出青年基金”、“国家自然科学基金重点课题”、国家重大科学研究计划等科研基金的资助。研究

方向：脂类代谢调控与发育。在国外专业学术期刊发表通讯作者论文 10 多篇。

Eating for good health: *C. elegans* as a model to dissect lysosome-mediated cellular degradation and lysosome-related diseases

Chong-Lin Yang*

State Key Laboratory of Molecular Developmental Biology, Institute of Genetics and Developmental Biology,
Chinese Academy of Sciences

Abstract: Lysosomes are acidic single-membrane organelles that serve as the major degradative sites for destructing cargoes resulting from endocytosis, phagocytosis and autophagy. Lysosomes can also secrete contents via exocytosis by fusing with the plasma membrane. In addition, recent studies have revealed that the lysosome is an important intracellular signaling center that coordinates a variety of cellular processes including metabolism, signaling, and cell death. Defects in lysosome-mediated cellular degradation are involved in many human disorders such as autoimmune diseases, lysosome storage diseases (LSD) and neurodegenerative diseases. In spite of the essential role of lysosomes in cellular homeostasis, it is not well understood how lysosome function and dynamics are regulated. Taking advantage of the powerful genetic tools in *C. elegans*, we aim to identify essential regulators that are important for lysosome dynamics and lysosome-mediated cellular clearance. So far we have obtained many mutants exhibiting lysosomal defects by performing different genetic screens. Some of the affected genes in these mutants have been cloned and their functioning mechanisms are being investigated. We hope that our genetic and cell biological studies on lysosome and lysosome-mediated cellular degradation in *C. elegans* will contribute in a major way to the understanding of lysosome homeostasis and functions, as well as lysosome-related human diseases.

*通讯作者, E-mail: clyang@genetics.ac.cn



【作者简介】杨崇林, 博士, 中国科学院遗传与发育生物学研究所研究员。1998年于北京大学获博士学位。1998-1999年为意大利International school for advanced studies分子神经生物学实验室访问学者。1999-2005年先后在University of Maryland School of Medicine和University of Colorado从事博士后研究。2006年入选中国科学院“百人计划”, 终期获评优秀。2010年获国家杰出青年基金资助。主要研究方向为溶酶体介导的凋亡细胞清除机制及溶酶体发生机制。

新大陆猴 MHC I 类分子组成多态性和进化研究

孙兆增, 李爱学, 刘一, 曹玉华, 严翔, 刘冰, 隋丽华, 曾林*

军事医学科学院实验动物中心, 北京, 100071

摘要: 科学家在相当长的一段时间内都认为新大陆猴的 MHC I 类分子的组成多态性低, 并且进化模式与旧大陆猴有较大的不同。本研究以绒猴和棕头蜘蛛猴两种新大陆猴为研究对象, 分析了二者 MHC I 类分子组成和进化模式。本研究共鉴定出 18 个 MHC-B 和 26 个 MHC-G 基因, 其中 *Caja-G*、*Atfu-G* 和 *Atfu-B* 位点具有表达量高和多态性强的特点, 而 *Caja-B* 的表达量和多态性虽然较低, 但体外的表达模式与 *Caja-G* 完全相同, 说明 *Caja-B* 同样为经典的 MHC I 类分子基因。上述研究提示绒猴和棕头蜘蛛猴的经典 MHC I 类分子基因都由 MHC-B 和 MHC-G 两个位点组成, 特别是棕头蜘蛛猴的 *Atfu-G* 和 *Atfu-B* 位点的结构和表达特征与旧大陆猴非常类似。研究还发现在 *Atfu-B* 基因和 *Caja-G* 基因之间存在一定的基因片段交换现象, 二者的 $\alpha 3$ 结构域存在较多相同的氨基酸基序, 说明协同进化在新大陆猴 MHC I 类分子的进化过程中发挥了重要的作用。基因进化树的分析结果表明, 新大陆猴的 MHC-B 和 MHC-G 等位基因与旧大陆猴的相应位点具有同源性, 并且在新大陆猴和旧大陆猴都存在 MHC-E 和 MHC-F 位点, 说明 MHC I 类分子在新大陆猴和旧大陆猴的进化是稳定和延续的。

*通讯作者, E-mail: zenglin1965@126.com



【作者简介】曾林, 男, 1965 年 12 月出生。2003-2006 年吉林大学获得博士学位。2006 年至今分别任军事医学科学院实验动物中心副研究员、研究员和博士生导师, 中心主任。现任的主要学术任职: 中国实验动物学会副理事长、全军实验动物学专业委员会主任委员、中国实验灵长类协会副会长、全军病原体实验室生物安全专家委员会委员、国家实验动物专家委员会委员、《中国实验动物学报》编委等。研究方向: 疾病动物模型的创制和病理学研究。2006 年以来, 在国内外专业学术期刊发表论文 50 余篇。近年来获得过“国家自然科学基金重点课题”、“国家科技部重大传染病防治专项”、“军队重大新药创制项目”、“国家科技支撑计划”等科研基金的资助。

小型猪经脉不通病理模型的建立

张维波^{1*}, 田宇瑛¹, 徐一慧^{1,2}, 张宇沁^{1,3}, 贾术永¹, 周文婷¹, 王广军¹, 黄涛¹

1. 中国中医科学院针灸研究所; 2. 昆山市第一人民医院老年科; 3. 世界中医药联合会

摘要: 中医动物病理模型是一个富有挑战性的研究领域, 同时也是运用转化医学思想指导中医临床治疗的重要途径。中医的病理学主要体现在经络和脏腑两个方面, 两者又有着密切的联系。以往的中医病理模型研究主要集中在脏腑方面, 如建立动物的脾虚证和肾虚证模型, 从经络角度进行病理性研究的较少。我们在以往经络研究的基础上, 通过生物力学测量找到了循经低流阻通道, 在通道内注射阻碍组织液运动的凝胶物质, 通过测量组织液压波的传导实验, 证明模型建立的有效性和剂量要求。第二阶段的研究对经脉“不通则痛”的中医思想进行了验证。在实验用小型猪的通向尾部的督脉和耳部的两条经脉的低流阻点上注射 0.5-1mL 水凝胶, 堵塞经络通道中的组织液运动和物质传输, 用热辐射仪测量动物在麻醉状态下的甩耳阈和甩尾阈, 结果表明凝胶堵塞实验 2 天及 4 天后, 甩耳阈和甩尾阈的相对平均值显著降低, 其下降幅度随时间增加, 而在同样部位注射等量生理盐水和在非通道部位注射等量凝胶的两个对照组无此变化, 该实验支持了中医理论经络“不通则痛”的观点。分析认为, 堵塞经络通道可导致代谢物中的致痛物质在组织中逐渐堆积, 刺激神经末梢, 故在堵塞一段时间后痛阈下降, 并随着时间的延长而增长。第三阶段的实验对经脉脏腑相关规律进行了研究。在小型猪双侧足阳明胃经的 6 个低流阻点上注射 0.5-1mL 水凝胶, 对照组在相同部位注射等量的生理盐水, 继续饲养 7 到 8 周, 然后解剖观察胃肠状态, 结果发现, 8 只注射凝胶堵塞经络通道的小型猪均出现胃肠胀气的现象, 与中医理论中胃经病候的“腹胀”描述相类似, 而 7 只注射生理盐水的小型猪无此表现, 实验初步证明足阳明胃经不通引起胃肠功能活动的紊乱, 导致胀气的症状。实验未发现溃疡等明显的器质性病变, 提示经脉对脏腑的初期影响可能主要是功能性的, 而非器质性的。以上工作从实验角度初步证明了经络在疾病形成中所扮演的重要角色, 为现代病因学提供了新思路。

关键词: 经络; 小型猪; 病理模型; 痛阈; 胃肠胀气

*通讯作者, E-mail: prof@jingluo.com.cn



【作者简介】张维波, 男, 1961 年 9 月出生。1979-1983 年在中国海洋大学获得学士, 1983-87 年在中国科学院生物物理所获得硕士, 1995-98 年在北京工业大学获得博士。1988 年至今就职于中国中医科学院针灸研究所, 1999 年破格晋升研究员。现任针灸所医学工程室主任, 博士生导师, 学科带头人, 中国针灸学会砭石与刮痧专业委员会副主任委员兼秘书长, 国际 SCI 刊物 eCAM 编委。主持国家自然科学基金和科技部课题 7 项, 发表论文 100 余篇, 其中 SCI、EI 文章 20 篇, 出版专著 5 部, 获国家专利 10 项, 在国内外 10 次获奖, 其中“循经低流阻通道的发现”一文获国际针灸经络大会 2008 年舍岩奖和 2010 年最佳科学引文奖。

小型猪常染色体多囊肾模型的构建

贺津^{1,2}, 李宁^{1,3*}

1. 中国农业大学生物学院农业生物技术国家重点实验室, 北京, 100193; 2. 中国农业大学动物科技学院, 北京, 100193; 3. 云南农业大学动物科技学院, 云南, 昆明, 650201

摘要: 常染色体显性多囊肾病(ADPKD)是一种最为常见的遗传病, 在人群中的发病率为1/400~1/1000。ADPKD以双侧肾脏出现充满液体的囊泡为主要特征, 并伴随多种肾外症状, 随着疾病的发展, 肾实质逐渐被囊泡和纤维化组织替代并最终导致肾脏功能丧失。目前人们已经发现ADPKD是由于*PKD1*和*PKD2*突变引起的, 前者占据了所有ADPKD病例的85%, 后者导致了15%的病例。大量小鼠模型的建立证明了*PKD1*与*PKD2*能参与细胞的增殖、凋亡、分化、极性及分泌过程, 但是由于小鼠模型与人类存在较大的差异, 目前仍然没有针对ADPKD的很好的治疗方法出现。猪作为一种与人类在生理学及解剖学上高度相似的生物, 在生物医学研究中具有重要的价值。因此我们希望通过构建猪ADPKD疾病模型, 给多囊肾病的治疗带来一些新的理论和方法。

我们首先根据ADPKD单倍剂量不足假说利用锌指核酸酶(ZFN)高效地构建了*PKD1*单敲除小型猪模型。我们先将ZFN转入猪成纤维细胞中, 然后筛选敲除克隆点, 通过测序检测发现有12.5%的成纤维细胞是*PKD1*单敲除类型, 4.2%的细胞是双敲除类型, 这个敲除效率远远超过以往报道的ZFN敲除猪成纤维细胞的效率。随后这些阳性敲除克隆点被用来进行核移植, 最终得到了阳性敲除克隆猪。对这些敲除猪进行基因型鉴定发现他们有两种基因型分别是*PKD1*^{TGCT ins/+}和*PKD1*^{T ins/+}, 之后利用qRT-PCR和Western blot我们证明*PKD1*的表达量在这些敲除猪中下降大约一半。组织学检测没有在新生猪肾脏中发现明显的囊泡, 但是在5月龄猪肾脏中出现了明显的囊泡, 随后11月龄时这些囊泡逐渐变大变多。免疫组化分析结果表明囊泡大都来自于近曲小管及集合管, 并且囊泡周围呈现显著的纤维化现象, 另外囊泡上皮细胞的增殖也明显大于野生型个体。增强型CT扫描证明这些囊泡出现在每一头敲除猪的肾脏中, 并随年龄的增大而增大、增多, 并且肝脏也有囊泡存在。但是根据CT结果的三维重构分析发现这些敲除猪肾脏体积并没有显著增大, 表明这些敲除猪还处于ADPKD的早期阶段。对敲除猪的血液和尿液检测发现敲除猪血液肌酐和尿蛋白含量明显高于野生型个体, 说明可能出现了肾功能降低。这些结果表明我们构建的*PKD1*单敲除小型猪模型模拟了单倍剂量不足假说, 并且出现了早期典型的ADPKD症状, 是一个很好的研究ADPKD发病机理及发现新的治疗手段的大动物模型。

我们还利用转基因的方法构建了*PKD2*过表达及肾特异性*cMyc*过表达小型猪模型, 通过分子水平检测*PKD2*及*cMyc*在肾脏中表达量均高于野生型个体。但是形态学及组织学分析并没有发现肾脏出现明显病理变化, 血肌酐含量也没有显著升高。与其他小鼠转基因模型大约在一年左右出现症状比较, 这些小型猪转基因模型也可能需要一段较长的时间才能表现出症状, 因此我们会持续检测这些小型猪血肌酐及尿蛋白含量。

综上, 我们构建了一系列小型猪模型用以模拟人类ADPKD疾病, 希望通过对小型猪模型的

研究最终找到ADPKD发病的遗传及分子机理，为疾病的治疗及药物筛选提供一个良好的工具。

*通讯作者，E-mail: ninglcau@cau.edu.cn



【作者简介】 李宁，中国农业大学农业生物技术国家重点实验室主任，教授，中国工程院院士。1962年出生于江西南昌，1982年毕业于江西农业大学。教授，博士生导师。主要从事动物分子遗传学研究，包括动物克隆与转基因动物生物反应器和畜禽功能基因组方面的应用与基础研究。目前承担国家“863”、“973”、转基因动物重大专项以及国际合作等各类科研项目多项。李宁教授是国家杰出青年基金获得者、教育部长江学者奖励计划特聘教授、国家自然科学基金委创新研究群体学术带头人、科技部“973”项目首席科学家。国家“863”计划现代农业领域专家组组长、国家重大基础研究计划生殖与发育领域专家组召集人、

国家“转基因生物新品种培育重大专项”副总工程师、欧盟第5框架计划PigBioDiv2项目负责人；获得国家发明二等奖2项和国家科技进步二等奖4项、省部级一等奖5项和省部级二等奖5项、长江学者奖励计划成就奖一等奖；获全国先进工作者、全国五一劳动奖章、“863”计划先进个人、首都农业科技先进工作者等荣誉称号；发表学术论文300多篇，其中SCI论文200余篇；主编面向21世纪课程教材《动物遗传学》《高级动物基因工程》、《家养动物驯化与品种培养》和英文专著《Genomics and Biotechnology in Livestock Breeding》。

遗传工程小鼠模型与人类疾病的比较医学研究

王铸钢*

上海交通大学医学院附属瑞金医院医学基因组学国家重点实验室；上海南方模式生物研究中心

摘要：在常用模式生物中，小鼠因其基因组结构、个体发生和发育过程、组织细胞结构和功能特征等与人类相近，被生物学家普遍认为是将人类基因组序列信息如实转化成功能信息的“转化器”；是能够模拟人类疾病病理生理特征，研究人类疾病的“显微镜”；更是催生新药或新疗法的“孵化器”而被广泛应用于生命科学各相关学科领域。随着遗传工程小鼠模型研发技术的迅猛发展，对小鼠基因组特定位点的遗传性突变或修饰效率已大为提高。但面对日积月累的各类遗传工程小鼠模型，如何准确、客观、全面地解析小鼠表型变化，尤其是利用各类模型资源解析人类疾病发病机制、开展比较医学研究、识别药物作用靶点继而开展相关新药研发、探索人类疾病治疗相关的胚胎干细胞及基因治疗新技术、研究开发更加适用于临床医学研究的其他模式生物依然是本领域面临的艰巨挑战。报告内容将结合若干功能未知基因突变小鼠模型的表型分析，人类多发性骨性连接综合症及不明原因男性不育症的比较医学研究结果，对疾病模型研究领域面临的挑战和未来发展方向展开初步讨论。

*通讯作者，E-mail: zhugangw@shsmu.edu.cn



【作者简介】王铸钢，男，1960年11月出生。1986-1991年获得上海第二医科大学内分泌及代谢病专业临床医学博士学位。现担任上海交通大学医学院附属瑞金医院医学基因组学国家重点实验室副主任，上海瑞金医院实验医学研究中心主任，上海南方模式生物研究中心主任，上海高校模式生物E-研究院首席研究员。主要从事小鼠转基因和基因剔除技术研发，利用遗传工程小鼠模型开展人类基因功能或疾病发病机制的研究。率先在国内建成规模化、专业化小鼠转基因和基因剔除技术平台并使其走上产业化发展道路，累计研发600余种各类遗传工程小鼠模型，为我国生命科学研究及生物医药产业发展做出了重要贡献。先后承担国家杰出青年基金、国家自然科学基金、“973”计划子课题、“863”计划、“十一五”国家科技支撑计划重点项目、中科院知识创新工程项目、上海市科委优秀学科带头人项目及上海市教委的上海高校E-研究院建设项目等，发表科研论文百余篇，包括Science、Nature Genetics、New Engl J Med、Blood、AJHG、PNAS等，获得专利十余项。被聘为教育部“长江学者奖励计划”特聘教授并入选国家人事部“百千万人才工程”、中科院“百人计划”、国家杰出青年基金，享受国务院特殊津贴。

利用条件基因打靶技术研制人类疾病新型小鼠模型

杨晓*

军事医学科学院生物工程研究所，北京，100071

摘要：组织稳态失衡是许多疾病发生的重要原因。基因打靶技术的发明和应用革命性地改变了现代生物医学研究的面貌，也使得在动物整体水平上研究组织稳态维持机制成为可能。尤其是自 1994 年首例组织特异性基因敲除小鼠诞生以来，基于 Cre-LoxP 系统的条件基因敲除技术可以模拟人类疾病相关的体细胞突变，并对突变进行时空上的调控，为研制人类疾病小鼠模型、揭示疾病发生机制提供了强大的技术手段。

我们课题组自 1999 年开始在国内建立基于 Cre-LoxP 系统的小鼠条件基因敲除技术体系，率先研制了 15 种组织细胞特异性表达 Cre 重组酶的转基因小鼠，系统地研究了 TGF- β /Smad 及其相关的信号通路在组织稳态维持中的生理功能及其机制，揭示了 TGF- β /Smad 信号通路失调导致颅内出血、心肌肥厚、食管癌、骨质疏松等多种重大疾病的分子机制，为相关疾病的发生机制和治疗策略研究提供了新的理论基础和实验模型。

最近，我们研制了胃上皮细胞特异性 PTEN 基因敲除导致胃癌的小鼠模型。PTEN 基因敲除小鼠在出生后 2 月罹患胃癌。分子机制研究发现，PTEN 基因敲除导致的 Akt 激活抑制 p53 并导致 miR-365 表达下降、进而上调 cyclin D1 和 cdc25A，最终促进胃上皮细胞增殖。Akt1 敲除可以恢复 miR-365 的表达并挽救 PTEN 突变小鼠胃癌发生的表型。更重要的是，局部注射 miR-365 可以有效抑制 PTEN 突变导致的增生。有意思的是，PTEN-Akt-p53-miR-365-cyclin D1/cdc25A 表达失调与低分化、高侵袭性人类晚期胃癌相关。该研究建立了人类胃癌的新型小鼠模型，证实 PTEN 缺失可以起始胃癌发生，揭示了 PTEN 缺失导致胃癌的分子机制并为胃癌治疗提供了潜在的新靶标。

*通讯作者，E-mail: yangx@bmi.ac.cn



【作者简介】杨晓，军事医学科学院生物工程研究所研究员，博士生导师。从事分子和发育遗传学研究 26 年，以组织特异性条件基因敲除小鼠为模式生物，系统地研究了 TGF- β /Smad 信号通路维持组织稳态的生理功能和分子机制，揭示了 TGF- β /Smad 信号通路失调导致组织稳态失衡与疾病发生间的因果联系，为理解多种人类疾病的病理机制提供了新的理论基础和实验模型。其课题组在世界上首先研制了颅内出血、心肌肥厚、肝细胞癌和食管癌等二十多种人类疾病的新型遗传修饰小鼠模型，推动了我国基础医学相关研究领域的进展。99 篇研究论文和综述发表在 *Developmental Cell*、*Cell Stem Cell*、*PNAS*、*EMBO J*、等 SCI 杂志上 (IF=632)。

截止到 2013 年 2 月，SCI 论文他引 3216 次 (h 指数 25)。主编了国内第一部基因打靶技术的专著。以第一完成人获得国家自然科学二等奖 1 项 (2012 年)、北京市科技进步一等奖 1 项 (2008 年)。2000 年获得国家杰出青年科学基金资助。曾经荣获“中国青年科技奖”、“中国青年女科学家奖”、“求是杰出青年奖”、日本“JALAS 国际奖”。2006 年入选新世纪百千万人才工程国家级人选。2013 年被遴选为“万人计划”首批科技创新领军人才。

Several Promising Human Disease Non-human Primate Models

Chuan Qin*

Institute of Laboratory Animal Science, Chinese Academy of Medical Sciences (CAMS) & Peking Union Medical College (PUMC), Key Laboratory of Comparative medicine of the Ministry of health, Beijing, 100021

Abstract: The use of rodents has contributed immensely to biomedical science. However, the genetic and physiological differences between primates and rodents—including their neurophysiological functions, metabolic pathways, and drug sensitivities—hamper the extrapolation of results from rodent disease models to direct clinical applications in humans. Thus, the development of non-human primate models that mimic various human systems would accelerate the advance of biomedical research. Some areas of human biology such as early embryonic development, aging, and maternal–fetal interactions would be best studied in a nonhuman primate model. This paper will discuss several promising non-human primate models which would be a powerful human disease model for biomedical research.

Key words: non-human primate; animal model; human disease

*通讯作者, E-mail: qinchuan@pumc.edu.cn



【作者简介】秦川,女,1959年10月出生,1983年毕业于哈尔滨医科大学,2004年获河北医科大学医学博士学位。现任中国医学科学院北京协和医学院医学实验动物研究所所长、研究员/教授、博士研究生导师,国家重大传染病专项实验动物技术平台首席科学家,卫生部突出贡献中青年专家,享受国务院特贴专家,三八红旗手。主要学术兼职:中国实验动物学会理事长,全国实验动物标准化技术委员会主任委员,《中国实验动物学报》《中国比较医学杂志》总编。主要研究方向:神经退行性疾病比较医学研究和重大传染病动物模型研究。近十年来发表科研论文200余篇,获得省部级以上成果奖6项。

Tree shrew as a model system for studying principles of cortical circuit function relevant to primates

David Fitzpatrick*

Max Planck Florida Institute for Neuroscience, Jupiter, Florida USA, 33458

Abstract: It is often assumed that studies of neural circuits in the cerebral cortex of the mouse elucidate fundamental principles of cortical organization that apply to other species including primates. However, it is increasingly clear that significant differences in circuit organization limit the applicability of the mouse as a model system for studying principles of cortical circuit function relevant to primates. Since our understanding of cortical circuits is most advanced in visual cortex, a comparison of visual cortex in mouse and primate illustrates this point. First, it is well known that the visual cortex of the mouse lacks the orderly columnar maps of stimulus properties such as selectivity for the orientation of edges and direction of motion that are prominent in primate visual cortex. Second, these properties originate at the level of intracortical circuits in primates, but they appear to be derived pre-cortically in the mouse. Beyond these fundamental differences in functional architecture, the level and laminar expression profile of a number of genes differs in mouse and primate neocortex. In particular, many genes with prominent expression in the superficial layers of primate cortex are absent or poorly expressed in the superficial layers of mouse neocortex. Our analysis of the neocortex of the tree shrew, *Tupaia belangeri* indicates that it provides a more robust model for exploring principles of cortical circuit function relevant to primates. The functional organization of visual cortex in the tree shrew exhibits a number of similarities to that of primate including well-developed columnar maps of stimulus properties that originate in intracortical circuits. In addition, compared to the mouse, the tree shrew has a more well-developed prefrontal cortex with subdivisions that resemble those of primates. Moreover, the expression patterns of a number of genes in tree shrew neocortex resemble that seen in primate. Of particular relevance for models of psychiatric disorders, the autism-linked Neuroligin 4 gene in the tree shrew shows strong homology with the human gene and high levels of mRNA expression, unlike what is found in the mouse. These factors make the tree shrew an ideal system for exploring cortical circuits in health and disease. Development of the technology to produce transgenic tree shrews would enable the types of manipulations that are necessary to fully capitalize on this unique model system.

*通讯作者, David.Fitzpatrick@mpfi.org

【作者简介】 David Fitzpatrick PhD is Scientific Director and Chief Executive Officer of the Max Planck Florida Institute for Neuroscience, the only institute of the Max Planck Society that is located outside of Europe. Prior to assuming this position, he was the James B. Duke Professor of Neurobiology at the Duke University School of Medicine and founding Director of the Duke Institute for Brain Sciences. Dr. Fitzpatrick received his B.S. in Biology from Penn State University and his Ph.D. from Duke University. Research in the Fitzpatrick lab employs state of the art in vivo imaging techniques to probe the functional architecture and development of neural circuits in visual cortex.

一种可诱导的人类癌症转基因猪模型

胡文萍^{1,2*}, 劳里·伦德¹, 费尔南多·罗德古斯⁵, 梁英⁴, 迪亚戈·克拉雷斯⁵, 菲比安娜·萨克阿斯⁵, 库尔迪普·辛格¹, 克里斯多夫·康特³, 劳伦斯·修克¹

1. 伊利诺伊大学, 厄巴纳, 伊利诺伊州, 美国; 2. 中国农业大学生物技术国家重点实验室, 北京, 中国; 3. 杜克大学医学中心药理学与癌症生物学系, 达拉谟, 北卡罗来纳州, 美国; 4. 肯塔基大学内科学系, 列克星敦市, 肯塔基州, 美国; 5. 佩洛塔斯联邦大学生物技术学院技术发展中心, 佩洛塔斯, 南里奥格兰德州, 巴西

摘要: 目前小鼠癌症模型是最为常用的癌症研究模型, 但是这种模型有很多的限制之处, 而猪在基因组、生理学、形态大小、生命周期等方面和人类有很多的相似之处, 因而我们试图构建一个人类癌症猪模型。目前为止, 我们已经克隆到突变的致癌基因KRASG12D和突变的抑癌基因p53R167H, 这两种基因是人类癌症中常见的突变基因。我们将两种突变基因克隆到LoxP-polyA (STOP)-LoxP序列 (LSL) 和CAG启动子下游, 构建突变癌症基因表达载体, 并且得到了含有这个载体转基因克隆猪。当Cre重组酶在目标组织中存在时会切掉LSL序列, 两个癌症基因便可以在目的组织中启动表达。我们用转基因克隆猪组织制备了4个转基因成纤维细胞系, 用表达Cre重组酶和GFP绿色荧光蛋白的腺病毒 (Ad-Cre-GFP) 以及只表达GFP绿色荧光蛋白的对照腺病毒 (Ad-GFP) 进行感染。RT-PCR结果显示四种感染了Ad-Cre-GFP腺病毒的细胞系表达了KRASG12D与p53R167H mRNA, 并且细胞表型在感染后的第三天发生了明显的类似肿瘤细胞的改变, 细胞迁移率增大, 细胞增殖加快, 并且这些细胞系能够在软琼脂中生长。但是感染对照Ad-GFP腺病毒的细胞系却没有这些改变。CFSE检测结果显示, 在73hr的实验时间内, Ad-Cre-GFP处理组细胞分裂速度是对照组的2倍 ($p \leq 0.01$)。并且, 这些Ad-Cre-GFP处理的细胞系可在软琼脂中生长, 形成超过100个克隆, 但是对照组却无法生长克隆 ($p \leq 0.01$)。于是我们将这两种细胞系注射到免疫缺陷的小鼠体内以检测其致瘤性。在小鼠中 (13/14) Cre处理的细胞系可以生长成肿瘤, 但是对照细胞系不行。组织病理学结果显示这些肿瘤为恶性毒瘤, 并且部分肿瘤细胞已经侵入肾脏组织。以上这些结果证明这些转基因猪细胞可以被诱导为肿瘤细胞, 并且这些肿瘤细胞可能导致机体产生致瘤性的表型。这种转基因猪可以作为研究癌症病因学以及进行抗癌症治疗的模型。

关键词: 转基因猪模型; 人类癌症

*通讯作者, E-mail: pinkyhoho@gmail.com



【作者简介】 胡文萍, 女, 1985年2月出生。2006年获得南昌大学双学士学位, 之后任教于南昌大学。2008至今在中国农业大学攻读博士学位, 导师李宁教授, 2012年2月-2013年8月在美国伊利诺伊大学厄巴纳香槟分校 (UIUC) 进行为期18个月的联合培养博士研究生学习, 导师Lawrence B. Schook。主要研究方向: 抗口蹄疫的shRNA转基因克隆猪的研究; 可诱导的人类癌症转基因猪模型; 重组人乳铁蛋白对婴儿健康的影响研究。已发表SCI论文1篇, 联合编写著作2本。

2014 年疾病动物模型指南

在动物整体水平建立真实模拟人类疾病的模型，对理解疾病发生、发展至关重要，也是在体功能分析、疾病发病机制探讨、药物新靶点发现及临床前药效学评价等生物医学研究的必要条件，具有十分重要的科学意义和临床意义。疾病动物模型分为自发性疾病动物模型和诱发性（或实验性）动物模型，后者又包含了基因修饰模型、手术模型和物理、化学诱导模型等，其中基因修饰模型主要分为转基因模型、基因剔除/敲入模型、诱变模型、克隆动物模型等。医学科学部鼓励开展新的疾病动物模型的创建和分析，在面上项目中设立“疾病动物模型”专项（青年科学基金以及地区科学基金中不设立“疾病动物模型”），以平均 150 万/4 年的资助强度鼓励支持开展如下研究：①自发性疾病动物模型的发现与鉴定；②各种新的诱发性模型的建立、鉴定及标准化；③动物模型和环境的相互作用分析；④模型研究数据和临床结果的系统比较研究；⑤不同物种模型之间的比较医学研究等；⑥疾病动物模型库以及数据库的建立；⑦原有模型建立方法的优化与改进；⑧相关模型在新的治疗手段和新药筛选中的应用。创建新的疾病动物模型是实验医学研究的一项基础性工作，希望通过长期的稳定支持，推动我国在疾病动物模型建立方面的研究，为医学科学研究基础平台建设打下基础。此类项目要求申请人面对人类尤其是我国重大、常见、多发疾病谱，围绕建立新的疾病动物模型（包含中医症候的动物模型）开展研究，而不是直接利用已有疾病动物模型进行相关疾病的机制性研究（此类情况应该申请对应的面上项目，否则不予资助）。不资助不具备建立动物模型工作条件的申请人利用此经费直接从公司购买或委托相关机构制备。

申请人根据自己的研究内容在相关的一级申请代码下选择相应的二级申请代码，在申请书附注说明栏中注明为“疾病动物模型建立”，否则将不予按照“疾病动物模型”类项目受理。疾病动物模型申请书中应明确阐述该模型动物与人在疾病易感性和临床表现等方面的异同点。为避免动物模型的重复建设，申请书中应对该疾病的现有动物模型的研究情况加以客观的综合分析。在项目实施中，要遵循我国关于实验动物福利和实验动物伦理的相关规定。

参会人员名单

(按姓氏拼音顺序排列)

编号	姓名	工作单位	E-mail
1.	陈彪	首都医科大学	pbehan@bjsap.org
2.	陈策实	中国科学院昆明动物研究所	chenc@mail.kiz.ac.cn
3.	陈功	宾夕法尼亚州立大学	gongchenpsu@yahoo.com
4.	陈新文	中国科学院武汉病毒研究所	chenxw@wh.iov.cn
5.	David Fitzpatrick	马普学会(佛罗里达)神经科学研究所	David.Fitzpatrick@mpfi.org
6.	管又飞	深圳大学	youfeiguan@szu.edu.cn
7.	郭德银	武汉大学	dguo@whu.edu.cn
8.	黄勋	中国科学院遗传与发育生物学研究所	xhuang@genetics.ac.cn
9.	霍文哲	武汉大学	wenzheho@whu.edu.cn
10.	胡新天	中国科学院昆明动物研究所	xthu@mail.kiz.ac.cn
11.	蒋为	美国凯斯西储大学	wei.jiang@case.edu
12.	李红良	武汉大学人民医院心血管病研究所	lihl@whu.edu.cn
13.	李劲松	中科院上海生化细胞所	jsli@sibcb.ac.cn
14.	刘明耀	华东师范大学	myliu@bio.ecnu.edu.cn
15.	李宁	中国农业大学	ninglcau@cau.edu.cn
16.	赖仞	中国科学院昆明动物研究所	rlai@mail.kiz.ac.cn
17.	柳素玲	中国科学技术大学	suling@ustc.edu.cn
18.	乐卫东	中科院上海生命科学院健康科学研究所	wdle@sibs.ac.cn
19.	鲁友明	华中科技大学同济医学院	lym@mail.hust.edu.cn
20.	秦川	中国医学科学院医学实验动物研究所	chuanqin@vip.sina.com
21.	苏定冯	第二军医大学	dfsu2008@gmail.com
22.	王铸钢	上海南方模式生物研究中心	zhugangw@shsmu.edu.cn
23.	徐林	中国科学院昆明动物研究所	lxu@vip.163.com

编号	姓名	工作单位	E-mail
24.	熊思东	苏州大学	immfd@126.com
25.	杨崇林	中国科学院遗传与发育生物学研究所	zhanghong@nibs.ac.cn
26.	杨 晓	军事医学科学院	yangx@bmi.ac.cn
27.	杨永广	吉林大学	yongg.yang@gmail.com
28.	姚永刚	中国科学院昆明动物研究所	ygyaozh@gmail.com
29.	尹玉新	北京大学	yinyuxin@bjmu.edu.cn
30.	曾 林	军事医学科学院实验动物中心	zenglin1965@126.com
31.	张荣平	昆明医科大学	zhrpkm@163.com
32.	张维波	中国中医科学院针灸研究所	prof@jingluo.com.cn
33.	张文清	南方医科大学	zwq.smu@gmail.com
34.	郑永唐	中国科学院昆明动物研究所	zhengyt@mail.kiz.ac.cn
35.	孙瑞娟	国家自然科学基金委员会医学科学部	sunrj@nsfc.gov.cn
36.	张凤珠	国家自然科学基金委员会医学科学部	zhangfz@nsfc.gov.cn
37.	闫章才	国家自然科学基金委员会医学科学部	yanzc@nsfc.gov.cn
38.	江虎军	国家自然科学基金委员会医学科学部	jianghj@nsfc.gov.cn
39.	吕群燕	国家自然科学基金委员会医学科学部	luqy@nsfc.gov.cn
40.	薛丽香	国家自然科学基金委员会医学科学部	xuelx@nsfc.gov.cn