

· 成果简介 ·

生命科学部 2007 年度结题的优秀重点项目成果简介

生命科学部

(国家自然科学基金委员会生命科学部, 北京 100085)

[关键词] 生命科学, 重点项目, 成果简介

2007 年 12 月生命科学部在南昌组织召开了重点项目中期检查与结题验收会议, 共对 90 个中期检查的项目、65 个结题的项目进行了学术交流与检查验收。会议分 5 个小组进行, 共邀请了 77 位评审专家参会。

经过项目负责人汇报、交流, 专家组讨论、投票, 65 项结题的项目中 28 项被评为“A”、34 项被评为“B”、3 项被评为“C”。从交流、检查验收的情况来看, 重点项目进展和完成情况总体上是良好的, 多数项目都取得了重要进展, 达到了重点项目资助的要求与目的。生命科学部从这批结题项目中选择部分完成比较好的项目作简要介绍, 希望以此促进学术交流。

1 尿毒症加速 AS 的新机制: 糖化氧化终产物-受体活化学说

该项目由南方医科大学侯凡凡教授负责, 取得的突出进展和重要成果如下:

1.1 晚期糖化终产物 (AGE)/AGE 受体轴活化参与慢性肾脏病 (CKD) 的全身微炎症反应

证实 CKD 时循环滞留的 AGE 能上调单核细胞 AGE 受体表达并由此增加其在 AGE 刺激下促炎症因子的分泌, 形成炎症正反馈, 该机制参与 CKD“微炎症”状态的发生和发展 (Hou et al. 2004. *J Am Soc Nephrol.*)。该结果对 AAS 预示标志——“微炎症”的发病学提出了新观点, 即糖化、氧化修饰的自体蛋白也参与全身“微炎症”发生。

1.2 白蛋白氧化修饰的产物 (AOPP) 是促进 AAS 发生的新致炎因子

证实 AOPP 可通过 RAGE 介导的、NADPH 氧化酶依赖的信号途径活化血管内皮细胞, 诱导吞噬

细胞的促炎症反应 (Guo et al. 2008. *Antioxid Redox Signal.*); 并通过 Redox 依赖的炎症反应促进高脂血症模型粥样斑块形成并增加斑块的复杂性, 促进 CKD 和糖尿病模型肾组织炎症和纤维化, 加速肾脏病变进展 (Liu et al. 2006. *Arterioscler Thromb, Vasc Biol*, Li et al. 2007. *J Am Soc Nephro.*)。

1.3 干预糖化、氧化终产物——受体轴改善实验性慢性肾脏病炎症和纤维化

食物中蛋白质可因烹调高温处理发生糖化、氧化修饰, 摄入的 AGE 会加重 CKD 循环 AGE 滞留, 限制实验性 CKD 模型饮食 AGE 摄入, 能明显改善肾脏炎症和纤维化, 提示改变食物烹调方式可降低 AGE 所致血管病变的危险性 (Feng et al. 2007. *Kidney Int.*)。抑制糖化、氧化终产物——受体信号途径中的关键酶——NADPH 氧化酶能明显改善糖尿病模型中因 AOPP 引起的肾脏炎症 (Shi et al. 2008. *Endocrinology.*)。并发现胡黄连提取成分——L22 能阻断 AOPP 和 AGE 致炎症信号通路的上游途径, 减轻模型动物 AOPP 或 AGE 促发的 AAS 和肾脏炎症。

1.4 中国 CKD 人群心血管 (CVD) 发病率与危险因素与白种人存在明显差异

通过对 5 省、自治区 CKD 人群 CVD 流行病学抽样调查, 揭示我国 CKD 人群 CVD 患病率和危险因素, 及与国外不同的发病特点, 并对阻断 RAS 系统干预 CKD 的 AAS 进行了探索 (Hou et al. 2006. *N Engl J Med.*; Hou et al. 2007. *J Am Soc Nephro.*)。

本项目在国内外知名期刊发表高水平学术论文 10 余篇, IF 最高达 51.269 (*N England J Med*), 在肾脏病学 IF 最高的期刊 *J Am Soc Nephro* 发表论

本文于 2008 年 11 月 5 日收到。

文3篇。培养研究生18名。项目负责人侯凡凡教授获2006年何梁何利基金“科学与技术进步奖”。“慢性肾脏病防治的临床和基础研究”获2007年国家科技进步奖二等奖。

2 动脉粥样硬化炎症免疫发病中氧化还原调控的细胞保护信号转导机制

该项目由北京大学王宪教授负责。取得的突出进展和重要成果如下:

2.1 阐明高同型半胱氨酸(Hcy)是加速血管炎症和动脉粥样硬化的重要氧化应激源及作用机制

Hcy作用于人单核/巨噬细胞,可通过NADPH氧化酶介导产生大量ROS,上调Ref-1激活NF- κ B促进MCP-1的分泌,促使单核细胞向斑块的聚集,这可能是高Hcy血症加速动脉粥样硬化早期发病的重要机制(Dai J *et al.* 2006. *Free Radical Bio Med.*);高Hcy作用于炎症免疫细胞(肺泡II型上皮细胞)可通过过氧化应激增加ERK1/2 MAPK上调醛糖还原酶的表达(Jiang *et al.* 2005. *BBRC.*);临床研究发现,高Hcy可放大单核巨噬细胞对其他致病危险因素引起的炎症免疫反应,促进动脉粥样硬化的进展,如应用叶酸可通过降低血浆高Hcy水平,减轻病人单核巨噬细胞炎症免疫的高反应性,减轻动脉粥样硬化的发生发展(Wang *et al.* 2005. *Atherosclerosis.*)。

2.2 硫氧化蛋白-1(Trx-1)为重要的内源性氧化调节系统,在炎症免疫过程中发挥重要作用

Hcy作用于离体培养的人单核巨噬细胞,可通过NADPH氧化酶诱导抗氧化酶SOD-1和Trx-1表达增加,进而减少ROS产生,NF- κ B激活和下游MCP-1的分泌;此外,过表达Trx-1也可抑制ox-LDL引起的血管内皮细胞MCP-1基因表达,从而拮抗Hcy的致动脉粥样硬化作用;并通过蛋白组学研究发现,缺血预适应诱导肺泡II型上皮细胞的抗氧化效应是通过ATF6上调钙网蛋白,进而增加转录因子Nrf2活性,上调Trx-1表达实现的(Jia *et al.* 2007. *Am J Physiol Cell Physiol.*)。

2.3 降钙素基因相关肽(CGRP)可抑制致炎因子引起的炎症反应或介导缺氧预适应抗氧化损伤

致炎因子IL-1 β 可通过PKC γ -p38MAPK-NF κ B信号机制诱导肺泡II型上皮细胞分泌CGRP增加(Li *et al.* 2004. *FASEB J.*),而CGRP可通过CGRP1受体抑制因IL-1 β 刺激造成的肺泡II型上皮细胞MCP-1和IL-8分泌(Li *et al.* 2006. *Am J*

Physiol Cell Physiol.)。并且CGRP可通过PKC ϵ 增加HSP70表达,介导细胞的缺血/预适应以对抗细胞缺氧再灌注损伤(Wang *et al.* 2005. *J Biol Chem.*)。

此外,本项目在动脉粥样硬化炎症免疫发病相关的NF- κ B促炎机制(Chen *et al.* 2007. *Am J Physiol Cell Physiol.*)及Hcy参与胰岛素抵抗机制(Li *et al.* 2008. *Diabetes.*)等领域的研究中也取得重要成果。

本项目在心血管和生理学领域的国际知名期刊发表高水平学术论文10余篇,IF最高为7.172。培养研究生20名,其中曾晓坤获2004年度全国百名优秀博士生论文称号。项目组成员孔炜副教授获2007年教育部新世纪优秀人才称号。

3 髓质型胸腺细胞功能发育特点及诱导其发育的细胞与分机理

该项目由北京大学陈慰峰教授负责。取得的突出进展和重要成果如下:

大家知道,T淋巴细胞产生于胸腺。胸腺中,造血祖细胞经历CD4⁻CD8⁻双阴性及CD4⁺CD8⁺双阳性阶段,发育成为CD4⁺CD8⁻或CD4⁻CD8⁺单阳性(SP)细胞。新产生的TCR⁺SP细胞从皮质区迁入髓质区,并最终由此迁至外周。尽管TCR⁺SP细胞在髓质区的停留可以长达2周,但其在髓质区的发育一直缺乏系统研究。陈慰峰教授领导的课题组在过去十余年中,一直致力于髓质区髓质胸腺细胞发育的研究。在国家自然科学基金重点项目“髓质型胸腺细胞功能发育特点及诱导其发育的细胞与分子机理”(项目批准号:30330520,2004.01—2007.12)的资助下,该课题组通过体内和体外试验,使用正常及基因敲除小鼠,从细胞和分子水平,深入研究了TCR⁺CD4SP细胞的发育过程,取得了一系列重要进展,主要包括以下几个方面:

3.1 发现TCR⁺CD4SP首先出现在Fd17,表型均为SP1

追踪了从胚胎第17天至出生后六周小鼠胸腺内TCR⁺CD4SP细胞各亚群的产生动态和功能,发现TCR⁺CD4SP首先出现在Fd17,表型均为SP1;SP2细胞在出生后当天(D0)出现;SP3产生于D0—D4天;而SP4细胞则在D7天才能观察到。从功能来看,从SP1到SP4阶段细胞增殖能力及细胞因子分泌能力均逐渐增强;且随发育阶段的进行(D0—6周),同一表型的细胞功能进行性增加,显示功能发

育较表型发育持续更长。在 SP1→SP4 发育过程中,细胞功能的渐趋成熟主要表现为产生细胞因子的细胞数目增多。

3.2 发现处于不同发育阶段的细胞,按发育程序的不同阶段逐渐分化,此分化程序不能逆转

通过体内回输试验,将 CD45.1⁺ 供鼠胸腺 SP 细胞注射入 CD45.2⁺ 受鼠胸腺内,观察了各亚群 TCR⁺CD4SP 细胞在体内的发育动态。结果显示,处于不同发育阶段的细胞,按发育程序的不同阶段逐渐分化,此分化程序不能逆转。回输的 CD4SP 胸腺细胞越成熟,从胸腺迁出至外周的速率越快,说明输出倾向于成熟细胞。SP4 在胸腺内经历持续的功能成熟,随着 SP4 在胸腺停留的时间延长,细胞因子的产生频数和平均荧光强度均有所增加。尽管 SP1→SP4 的发育只须 2—3 天,但各阶段细胞在胸腺内可停留 3—7 天不等。

3.3 建立了 TCR⁺SP—TSC 共同培养的体系

分纯了 SP1 细胞,与不同基质细胞系及 IL-7 共同培养,结果显示,IL-7 能促进细胞向 SP2 和 SP3 发育,SP4 的有效分化需一特殊类型胸腺上皮细胞所提供的信号。

3.4 提示 Aire 除在阴性选择中发挥作用外,还影响胸腺细胞的功能成熟

分析了在 Relb 和 Aire 基因缺陷小鼠 TCR⁺CD4SP 发育程序,结果发现在两种基因缺陷小鼠均存在 SP3 向 SP4 发育阶段的阻滞,提示 Aire 除在阴性选择中发挥作用外,还影响胸腺细胞的功能成熟。

3.5 发现从 SP1/2 到 SP3 阶段许多与细胞增殖相关的通路显著下调

比较了 CD69⁺Qa-2⁻(SP1/2)、CD69⁻Qa-2⁻(SP3)及 CD69⁻Qa-2⁺(SP4)三群细胞的基因表达谱,发现从 SP1/2 到 SP3 阶段许多与细胞增殖相关的通路显著下调,从 SP3 到 SP4 阶段许多与细胞增殖相关的通路显著上调,CD4SP 细胞在进入髓质区到迁出胸腺之前经历了两个增殖峰;许多 TCR 信号通路上的分子从 SP1/2 到 SP3 阶段表达有显著的增加,在 SP3 到 SP4 阶段没有显著变化;调控 CD4 的转录因子 cKrox 随着发育上调,提示其不仅促进 CD4 细胞的定向分化,而且提高 CD4 表达强度,增强细胞活化第二信号。

3.6 发现胸腺基质单核巨噬细胞和树突状细胞均可表达 mPBP

克隆了新的小鼠趋化性细胞因子 mPBP 和趋化性细胞因子受体 CXCR1,并发现胸腺基质单核巨噬

细胞和树突状细胞均可表达 mPBP,其对胸腺各亚群细胞均有趋化作用,且其受体 CXCR2 在各亚群均有表达。另外,课题组还发现小鼠胸腺基质细胞表达 MIP-2,并证明 MIP-2 对 CD4SP 和 CD8 SP 胸腺细胞具有很强趋化作用。相关研究成果发表在 *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 46: 18 175—18 180、*Cytokine*, 2005, 31: 9—17、*J Immunol*, 2007。

4 植物配子体形成过程中减数分裂、细胞极性与细胞命运决定的分子机理

该项目由中国科学院遗传与发育生物学研究所杨维才研究员负责。取得的突出进展和重要成果如下:

项目组在国家自然科学基金的资助下,分离了大量影响拟南芥植物减数分裂、大孢子分化、雌配子体和胚胎早期发育的突变体,建立了细胞特异的分子标记,通过对 SWA 和 GRP23 等基因的克隆和功能分析,加深了我们对植物生殖过程的了解。

4.1 明确了细胞周期与植物雌配子体发育的关系

与体细胞有丝分裂不同,植物雌配子体是由一个减数分裂产生的大孢子经过三次核分裂,形成一个 8 核的共胞体,它再进行同时型细胞分裂,最终形成一个 7 个细胞的胚囊结构。细胞周期的进行和胚囊细胞的发育、分化之间是如何协调和控制的? 细胞生长与细胞分裂是如何协调的? 有哪些基因参与? 我们通过筛选胚囊分裂异常的突变体,来研究这些问题。鉴定了一组胚囊发育缓慢的突变体,命名为 *slow walker (swa)*。对 *swa1* 突变体的鉴定和 SWA1 基因的功能研究,发现 *swa1* 雌配子突变体中,细胞核分裂受到了抑制,胚囊不能按时发育成有功能的雌配子体,从而错过了恰当的受精期,导致败育。延迟授粉实验结果表明,突变体胚珠具有发育成有功能的胚囊的潜力。SWA1 基因在拟南芥根尖,侧根原基,胚囊,花粉,绒毡层等细胞分裂旺盛的组织中有很强的表达。当此基因的表达因为 RNAi 而被降低时,导致拟南芥幼苗的根长度变短。SWA1 编码一个含 WD40 结构域蛋白,定位在间期细胞的核仁中,参与核糖体 18S rRNA 前体的剪切。这些工作对了解配子细胞有丝分裂的遗传调控和胚囊细胞命运的分子机制提供了很好的理论基础,该工作发表在 2005 年的 *Plant Cell* 杂志上。

4.2 胚胎早期发育的转录调控机理

一个单细胞的受精卵是怎样发育成一个有功能的多细胞有机体的? 这是发育生物学需要回答的最

基本的问题之一。胚胎的发育是成千上万个基因有序表达的结果,生物体是如何调控这些基因的表达的呢?我们通过遗传手段,寻找调控基因表达的基因,分离到一个突变体 *atgrp23*。该突变植物中绝大多数突变体胚胎发育都停滞在单细胞的合子到十六细胞的原表皮层胚之间的早期发育阶段,还有19.3%的突变体胚胎表现为不正常的细胞分裂模式。*AtGRP23* 能在胚胎发育的早期阶段优势表达,编码一个N-末端的PPR结构域和一个C-末端的富含谷氨酰胺结构域蛋白。有趣的是,其C-端含有一个全新的富含谷氨酰胺结构域,我们命名为WQQ重复结构单元。*AtGRP23* 是一个核蛋白,与RNA聚合酶II亚单位III相互作用。另外我们还发现 *AtGRP23* 通过C-端结构域与一个转录调控因子SIFA相互作用。这些结果表明 *AtGRP23* 可能通过募集RNA聚合酶作为一个关键的转录调控因子在拟南芥的早期胚胎发生过程中发挥着重要的作用。该工作部分研究结果发表在2006年的 *Plant Cell* 杂志上。

5 精子发生与成熟的分子机理的研究

该项目由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的张永莲研究员负责。取得突出进展和重要成果如下:

5.1 整体动物基因打靶研究附睾新基因功能

除了6个基因正在进行条件敲除,1个基因 *RNase9* 常规敲除后的动物未发现异常外,有下列二方面的成功:

(1) 转基因鼠平台建立,并获得 *Bin1b* 50倍高表达转基因小鼠。利用一个附睾头部特异表达的启动子,已取得 *Bin1b* 基因在小鼠头部50倍过表达小鼠。这为将 *Bin1b* 发展为药靶成为可能。

(2) RNAi 干扰进行整体基因打靶平台的建立和应用。

通过直接合成的小RNA或DNA和病毒载体带入小RNA的形式,成功地利用外源基因转染细胞进行有效干扰片段的筛选。已在4个基因的研究上取得初步成功。以下2个基因已观察到异常表型:

(1) *Hong1* 基因:用RNA干扰手段对 *Hong1* 基因表达的抑制,使精子获能提前,从而影响生育。揭示了 *Hong1* 蛋白在正常大鼠中能暂时抑制精子获能,使其在适当的时间和地点进行正确的获能。提示 *Hong1* 的抗体有可能被发展为阴道外用避

孕药。

(2) *LCN6* 基因:大鼠 *LCN6* 基因表达和小鼠 *LCN6* 基因表达致使精子运动能力下降。

5.2 隐睾和11-睾酮处理引起的恒河猴不育模型

(1) 成功地建立了隐睾和和43℃水浴处理成年恒河猴和大鼠两种“热激”动物模型,首次发现热激可引发支持细胞发生去分化现象及导致生精细胞凋亡。

(2) 克隆了5个对热敏感精子发生相关的全新基因 *TRS4*, *Afaf*, *T6-441*, *tsNHE*, *505*。通过序列分析和BLAST搜索程序和序列比对,初步了解了这些基因的结构和特点;制备了这些基因的多克隆抗体,研究了基因定位和初步功能。*TRS4*, *Afaf* 都定位在成熟精子顶体上,具有潜在的避孕应用前景;*tsNHE* 特异定位在精子尾部,具有胞内pH值调控功能,并能影响胞内 Ca^{2+} 浓度,是一个重要的有希望的具有避孕应用前景的候选基因。

代表性论文6篇(略)

6 与细胞运动性相关的 *Nudel*\ *Lis1*\ *dynein* 通路的组分、功能及调节

该项目由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的朱学良研究员负责。课题组对动力蛋白(*dynein*)通路进行了系统性研究,取得的突出进展和重要成果如下:

6.1 胞质动力蛋白复合物是一种复杂的分子马达

能以微管为“公路”向微管负端运动,因此广泛地参与微管依赖性的细胞活动,负责运输“货物”或产生驱动力。它与其附属复合物 *dynactin* 和 *Nudel*、*Lis1* 等蛋白质共同组成了一个进化上保守的遗传通路。而且,它们都是哺乳动物细胞存活所必须的蛋白质。我们利用细胞内膜运输和有丝分裂等研究系统展示,*Nudel* 及其与 *Lis1* 和 *dynein* 的相互作用对 *dynein* 的功能是必须的:抑制 *Nudel* 表达或过表达不能发生上述相互作用的 *Nudel* 突变体可以造成多种内膜细胞器的弥散性分布和有丝分裂阻滞。而且,我们还发现染色体动粒(*kinetochore*)蛋白质 *mitosin* 在细胞分裂间期(*interphase*)可调节转录因子 *ATF4* 的活性,在有丝分裂期则可通过与 *Nudel* 的结合而增加 *dynein* 在动粒上的稳定性,从而可能调节 *dynein* 驱动染色体运动,促进有丝分裂的高效性,以及运走动粒蛋白,促进纺锤体检查点失活,从而调节有丝分裂的精确性这两种功能间的转换。研究结果已发表在 *J Cell Biol*、*J Biol Chem.*、*Mol*

Cell Biol、*Mol Biol Cell* 和 *Cell Res* 等杂志上。

6.2 Lis1 的缺乏可以阻碍中枢神经细胞的迁移,导致一种严重的神经系统疾病——无脑回症 (Lissencephaly)

他们还对 Nudel 在细胞迁移中的作用进行了深入研究,发现 Nudel 在细胞伪足形成中还具有独立于 dynein 的重要功能。我们发现血清等诱导细胞迁移的外界刺激可以通过激活蛋白激酶 Erk 使 Nudel 磷酸化。磷酸化的 Nudel 会富集到细胞的运动前缘。在那里 Nudel 一方面通过与细胞迁移中起开关作用的小 GTP 酶 (small GTPase) Cdc42 竞争结合后者的失活因子 Cdc42GAP,使激活的 Cdc42 能维持在活性状态,另一方面还能激活 dynein,促进微管系统的极化。这一工作不仅有助于了解细胞迁移中 Cdc42 活性的调节机理,对认识细胞内各种类型的骨架的组织结构与功能的协同控制也有意义。相关研究论文发表于 *Dev Cell*。

7 p58PITSLRE 激酶与 cyclin D3 相互作用生理意义的研究

该项目由复旦大学顾建新教授负责。取得的突出进展和重要成果如下:

大家知道,p58PITSLRE,丝/苏氨酸蛋白激酶,表达在 G2/M 期,能抑制细胞周期促进细胞凋亡,参与真核细胞转录调控。我们以此分子为研究基础,构建了一系列分子相互作用与调控网络,阐明了多条信号转导通路。尤其在肿瘤发生发展、细胞凋亡方面取得一系列进展。

7.1 我们首次发现 p58PITSLRE 能够与 cyclin D3 相互作用,影响细胞周期

进一步研究发现,p58PITSLRE/cyclin D3 复合物与雄激素受体(AR)形成三元复合物,并特异性地抑制 AR 的转录活性。为 p58PITSLRE/cyclin D3 复合物阐明了一条新的通路,并提示其可能参与 AR 依赖的男性生殖系统生理与病理功能。

p58PITSLRE 相关蛋白 $\beta 1,4$ -半乳糖基转移酶家族参与转录调控,并在肿瘤发生发展中发挥重要作用。 $\beta 1,4$ -GalT1 与肝癌细胞的迁移侵袭以及在裸鼠体内的成瘤能力有关,进一步研究表明 $\beta 1,4$ -GalT1 促肝癌的侵袭和生长作用依赖于半乳糖基化功能。 $\beta 1,4$ -半乳糖基转移酶 V ($\beta 1,4$ -GalT V) 负责合成胶质瘤特征的 N-连接型糖链末端 GlcNAc $\beta 1,6$ Man 的半乳糖基化修饰。 $\beta 1,4$ -GalT V 的表达与胶质瘤细胞和转化星型胶质细胞的侵袭和生存能力

有关。此外,抑制 $\beta 1,4$ -GalT V 的表达可增加胶质瘤细胞对三氧化二砷、紫杉醇等药物、5-FU 的敏感性。我们认为, $\beta 1,4$ -GalT V 可促进胶质瘤的发生发展并且可能可作为胶质瘤治疗的新靶向,并对其转录水平的调控进行深入研究。

7.2 我们初步的结果发现抑制 $\beta 1,4$ -半乳糖基转移酶 V 的表达

将减少胶质瘤中存在的干细胞的比例;通过 RNAi 干扰抑制胶质瘤干细胞内的 $\beta 1,4$ -半乳糖基转移酶 V 表达后将抑制胶质瘤干细胞的成瘤能力和干细胞球的形成。为了进一步对其进行研究,我们于今年申请国家自然科学基金重点项目“ $\beta 1,4$ -半乳糖基转移酶 V 调控胶质瘤干细胞生物学功能的研究”,将在已有的基础上,深入研究 $\beta 1,4$ -半乳糖基转移酶 V 在胶质瘤干细胞自我更新、分化和增殖中的作用和分子机制,寻找胶质瘤干细胞自我更新、增殖和分化中的分子机制,以寻找胶质瘤干细胞治疗的新靶点。

发表 25 篇 SCI 收录论文(略)

8 新型双功能融合蛋白分子的抗肿瘤作用及其机理

该项目由中国人民解放军第二军医大学郭亚军教授负责。取得的突出进展和重要成果如下:

大家知道,恶性肿瘤是当今世界严重危害人类健康的疾病。中国人民解放军第二军医大学郭亚军课题组在国家自然科学基金委重点项目(30630630)等资助下,针对近年来利用单克隆抗体对肿瘤进行免疫治疗等方面存在的特异性和肿瘤复发等问题,利用其构建的 SM5-1 人源化抗体和人 FL 膜外区组成了双功能融合蛋白 huSM-FL,将单克隆抗体治疗和体内主动免疫结合起来,在体内、外研究及临床前研究方面取得了重要进展,在转化临床研究方面取得了抗肿瘤作用明显增强、可预防肿瘤的复发原创性的重要成果。

单克隆抗体对肿瘤进行免疫治疗已有 20 余年历史,但是,临床治疗效果并未达到令人满意的程度。这主要是由于肿瘤患者本身低下的免疫反应状态以及肿瘤造成的免疫耐受。近年来的研究表明:针对肿瘤凋亡或细胞增殖的细胞表面分子(如 FAS,EGFR,HER2 等)的单克隆抗体可直接诱导肿瘤细胞的凋亡,但也存在特异性不强,对正常组织信号传导通路的干扰,产生副作用,且单纯给予抗体治疗并不能解决目前恶性肿瘤存在高复发率的问题。

p230 是特异表达于人肝癌、乳腺癌和黑色素瘤

组织细胞中的蛋白分子,可与郭亚军课题组所自主筛选克隆的单克隆抗体 SM5-1 结合。SM5-1 可通过与 p230 的作用介导人肝癌细胞凋亡,是一个新的肝癌靶向治疗单抗。目前研究得较多的肿瘤疫苗是以树突状细胞(Dendritic cells, DC)为基础的肿瘤疫苗,多将机体的 DC 提取出来,然后回输体内。但是,DC 疫苗存在费时、疗效不确定而难以在临床上应用。因此,如何在体内完成 DC 的扩增及活化并在肿瘤局部选择性集聚就成为了突出的问题。郭亚军课题组针对这一科学问题,选择了 Flt3 配体(Flt3 ligand, FL)。FL 是一种能够刺激早期造血的细胞因子,可促进树突状细胞(DC)、自然杀伤(NK)细胞的增殖、分化和成熟,从而具有重要的抗肿瘤作用。他们设想如果将 SM5-1 单抗与 FL 构建成为具有双向功能的融合蛋白分子,在体内不仅能实现单抗本身的特异性抗肿瘤作用和加强 NK 的杀伤能力治疗肝癌,而且还能在体内实现肿瘤抗原对已活化 DC 的抗原修饰,打破机体对肿瘤的免疫耐受,激发机体产生有效的抗肝癌特异性主动免疫反应,防止肿瘤的复发。

经过 4 年来的研究,郭亚军课题组采用基因工程的方法构建了人源化的双功能融合蛋白分子 huSM-F,体外实验表明 huSM-FL 同时具有 SM5-1 抗体和 FL 的双向功能,动物体内实验证实了与单纯应用 SM5-1 单抗或/和 FL 相比,huSM-FL 的抗肿瘤作用明显增强,更为重要的是,huSM-FL 激发机体产生了有效的抗肿瘤特异性主动免疫反应,可预防肿瘤的复发。在此基础上,他们提出了双功能抗体分子的抗肿瘤作用机理即此双功能分子在发挥 SM5-1 诱导肝癌细胞凋亡作用的同时发挥 FL 促进体内 DC、NK 细胞增殖、分化、成熟的作用,并将活化的 NK 和 DC 带到肿瘤局部,使它们与肿瘤细胞紧密接触。肿瘤细胞凋亡和 NK 杀伤肿瘤细胞释放出的肿瘤抗原物被聚集在肿瘤局部的 DC 所摄取加工,在体内制备成高效肿瘤疫苗,因而此双功能分子不仅能实现单抗本身杀伤肿瘤细胞的作用并且使 DC 有效地提呈肿瘤抗原,激发机体产生有效的抗肿瘤特异性主动免疫反应,提高了单抗的疗效并使机体对肿瘤产生“免疫力”,预防肿瘤的复发和转移。继而,他们还完成 huSM-FL 双功能融合蛋白的临床前研究、双功能抗体中试级工艺的放大,根据 SDA 报批新药的指导原则,为研制的抗体药物制订出合理的检定规程,建立关键步骤的检定方法,并对双功能抗体药物的毒性和药代动力学进行了研究,并为双功能分子制定了国家检测标准,为临床应用

打下了坚实基础。

该项目研究结果在 *Cancer Letters*, *BBRC*, *Cancer Immunol Immunother*, *J Biochem Mol Biol*, *J Biol Chem.*, *Cancer Gene Ther*, *Hepatology* 等杂志发表相关 SCI 论文 10 篇。申请四项发明专利,以第一完成人获得国家技术发明奖二等奖 1 项(2007 年)、国家自然科学基金二等奖 1 项(2007 年)。培养了 3 名博士生,2 名硕士生。该项研究是肿瘤疫苗和单抗治疗的优势组合,为临床提供一种抗肿瘤免疫治疗的新方法,可推广到研究提高其他抗肿瘤单抗治疗药物及抗肿瘤大分子药物的治疗效果,最终造福于肿瘤病人。

9 基于形态、行为和基因的榕小蜂物种身份识别及协同进化研究

该项目由中国科学院动物研究所黄大卫研究员负责。取得突出进展和重要成果如下:

9.1 在系统发育研究方面的进展

(1) 利用 COI 基因,应用贝叶斯方法对传粉榕小蜂的系统发育进行了研究,很好地解析了传粉榕小蜂的进化关系。论文发表在 *Molecular Phylogenetics and Evolution*。

(2) 从 7 个组的榕树上采集了 22 种妃延腹榕小蜂,利用 COI, ITS 基因序列构建了他们的系统发育树;在此基础上,研究了其寄主关系的进化规律和雌性体色进化规律。论文发表在 *Journal of Evolutionary Biology*。

9.2 基于基因序列对具有极端两性差异和多型现象的榕小蜂物种身份识别

利用线粒体基因片断(COI, Cytb)和核基因(EF-1 α , ITS2)片断,建立了基于系统发育树的物种身份识别方法。通过形态首先鉴定出垂叶榕上 12 种雌雌性榕小蜂和 24 种雄性类型。通过 DNA 鉴定,分别确定了他们的物种身份,进一步分析发现有 58% 的物种具有极端雌雄异形现象,40% 的物种有雄性多型现象。

9.3 基因进化研究

对榕小蜂多个物种的 LW-Opsin、P450 超家族的 Cyp4 和 Cyp6 家族、以及嗅觉受体基因 Or83b 进行了 PCR 产物直接测序或者克隆测序。这些基因都是世界上首次在榕小蜂中获得。获得了来自 5 种榕小蜂和 1 种金小蜂 11 个体的 LW-Opsin 共 11 条序列。通过内含子分布格局和系统发育分析确定它们属于膜翅目昆虫的 LW-Opsin 支系。发现生活在

榕果内的榕小蜂碱基替换频率是与榕果无关的金小蜂的 6 倍。到目前为止,共获得垂叶榕和对叶榕上 5 种榕小蜂 Cyp6 亚家族的 9 个基因,获得 Cyp4 亚家族的 12 个基因,获得 Or83b 的 4 个基因。

9.4 基于形态学的物种身份识别研究和比较行为学研究及基于产卵行为的物种身份识别研究

鉴定了约 80 种榕小蜂;完成了约 25 种榕小蜂的扫描电镜观察,收集了约 3500 张电镜照片。完成了 3 种 *Apocrypta* 产卵行为的比较研究。完成了一种延腹榕小蜂的产卵行为研究。收集了约 20 种榕小蜂的进果(传粉榕小蜂)、产卵、出蜂等行为照片约 5000 张。

10 飞蝗对低温胁迫的适应性机理研究

该项目由中国科学院动物研究所康乐研究员负责。取得突出进展和重要成果如下:

10.1 南北地理种群飞蝗耐寒性的遗传基础研究

通过南北两个亲本种群遗传学研究发现飞蝗的耐寒性特征在不同发育阶段不同:胚胎阶段 I 的个体在两个亲本种群的两个正反交后代之间没有显著性差异;胚胎阶段 II 在四个交配处理时间有明显差异,两者的 LT_{50} 偏向于海南种群,杂种 F1 和亲本回交也呈现同样趋势,提示耐寒性在该阶段的表征以核遗传为主,而且海南种群的基因型表现出显性特征;胚胎阶段 III 的耐寒性表现出母性遗传的特征。结合对比海南和辽宁两个种群三个胚胎阶段的耐热性结果发现耐热性和耐寒性已经在飞蝗的热带和温带种群间产生了地理变异。

10.2 南北地理种群飞蝗耐寒性的生理机制研究

(1) 发现在 7%—23% 的土壤湿度范围内,飞蝗卵过冷点与相对水含量之间存在着显著的相关性。卵的含水量和过冷点都随着发育历期的延长而提高,卵的低温死亡率随含水量增大而提高。

(2) 分析了赤藓糖和 7 种小分子糖及多元醇(甘油、果糖、葡萄糖、山梨醇、甘露醇、肌醇和海藻糖)发现除了甘露醇、肌醇和海藻糖外其他几种糖类和多元醇的含量,海南种群明显高于辽宁种群。对胚胎阶段 II 的低温(5℃)处理发现肌醇和甘露糖在辽宁种群明显升高,其中肌醇含量在处理 72 小时后升高 27 倍,海南种群呈现不同结果,除肌醇外其他成分都有先升高,再降低的变化趋势。

(3) 通过分析对南北两个种群分别采用 40℃ 和 0℃ 处理 12 小时后热激蛋白的表达变化特征,发现与 Hsp70 相比 Hsp90 的表达更与飞蝗两个种群温度耐性的表型相关。

10.3 群居和散居型飞蝗耐寒性的分子基础研究

(1) 克隆了飞蝗 6 种热激蛋白基因,分析了其进化关系和时空表达特征,推断群居型飞蝗持续高表达热激蛋白是其生殖力低和寿命短的主要原因之一。

(2) 群居型和散居型飞蝗的卵含水量没有显著差异,因此抗寒性的差异不能归因与水分原因。采用基因芯片检测两型蝗卵在低温下的差异基因表达谱,发现两型蝗卵基因表达存在明显差异,群居型蝗卵基因表达谱变化主要体现在与耐寒性增强无关的通路中,而在一些已经明确与耐寒性增强相关的通路中,则是散居型蝗卵的相关基因表达量变化明显高于群居型。

该项目已经正式发表 SCI 论文 7 篇。培养博士后 1 人,博士研究生 4 人,硕士研究生 2 人。

11 猪脂肪和肌细胞发育或分化阶段比较转录谱和差异表达基因的结构与功能研究

该项目由华中农业大学李奎教授负责。取得的突出进展和重要成果如下:

项目以我国地方优良猪种——通城猪和著名瘦肉型猪——长白猪为研究对象,选取三个重要时间点(妊娠 33 天、65 天和 90 天)的胚胎骨骼肌,利用 LongSAGE 技术比较分析其全基因组转录谱,从检测的 317 115 个表达标签中鉴定了 2648 个差异表达基因。系统聚类分析发现两品种在妊娠 65 天时基因表达差异最大,且通城猪妊娠 65 天的胚胎骨骼肌具有独特的表达谱特征。对差异表达基因进行表达模式和本体论分析,发现骨骼肌发育过程中差异表达基因呈现 8 种不同表达模式,每种表达模式都分别富集了不同类别的功能基因。无论在表达模式还是富集的功能类别上,两品种的表达基因都存在很大差异。细胞生物学合成、细胞增殖调控、有机酸代谢、大分子生物合成、调节细胞大小等相关基因多在通城猪骨骼肌发育过程中差异表达。此外,还发现通城猪骨骼肌的发育涉及到了更多类别功能的功能基因。改良 GLGI 方法,并从 67 个未知标签得到 113 条新 EST。

研究认为,通城猪和长白猪的基因表达表型差异显著,通城猪胚胎骨骼肌具有相对缓慢的生长速度和更复杂的分子机制,而增加细胞生长和成肌细胞生存的基因在长白猪中表达上调。并推测妊娠 65 天可能是导致两品种生长性状差异显著的重要时间点。

研究成果发表于 *Genome Biology* 杂志(最新影响因子 7.17)。在国际“Real Time PCR Research”

网站统计近年 100 篇最有影响力的论文中,本文以 268 分的成绩位列第三(<http://www.rn-pcr.com/showcitationlist.php?keyword=elucidation>)。

此外,克隆、定位 150 个新基因,初步确定了 50 个基因与生长、胴体和肉质等经济性状相关,其中近 10 个已被他人报道所确认。利用半定量和实时荧光定量 PCR 方法对 100 个基因进行时空表达分析,并对 CA3、HUMMLC2B、CS 家族和 TMEM66 等基因进行深入的功能及表达调控机制研究,提出了 CS1 和 CS2 具有不同表达调控模式的观点,成果发表于 *BMC molecular biology* 杂志上。率先在猪骨骼肌中对非编码 RNA 进行克隆和功能研究。发表 SCI 收录论文 55 篇。

12 蛋鸡与肉鸡骨骼肌生长发育差异的分子遗传学基础

该项目由中国医学科学院朱大海教授负责。取得的突出进展和重要成果如下:

项目以鸡为模式动物,采用候选基因法(Myostatin)和系统整合策略(基因芯片、ncRNA 文库、蛋白质组学等)克隆骨骼肌发育相关基因并进行功能研究。

通过对 Myostatin 的功能和信号传导研究,证明了 Myostatin 是骨骼肌生长的“抑素”控制骨骼肌的过度生长;建立了 Myostatin-gain-or-loss of function 研究系统;首次报道了 Erk1/2 MAPK 信号传导通路在 Myostatin 抑制肌细胞分化中的作用;揭示了 myostatin 和 IGF-1 能够协同调节成肌细胞的增殖与凋亡;发现了 Myostatin 蛋白通过调节靶基因 Mirf(Myostatin Induced Ring Finger)和 CARP(Cardiac Ankyrin Repeat Protein)的表达和功能实现对成肌细胞增殖的抑制作用。相关成果发表在 *J Biol Chem.* 上。

利用蛋白质组学方法寻找蛋鸡肉鸡骨骼肌组织中的差异表达蛋白。分离蛋鸡和肉鸡的肌原代成肌细胞,提取细胞总蛋白,进行 2-D 胶电泳,共发现 8 个差异点。切取差异点进行测序,测序结果分析获得 8 个差异蛋白。选择其中的一个在代谢中起关键作用的基因进行验证和功能研究,发现其在肉鸡骨骼肌组织中的表达水平和酶活性高于蛋鸡,进一步研究发现该基因对骨骼肌细胞的增殖起重要作用。由于蛋鸡和肉鸡骨骼肌生长性状的显著差异,因而是研究骨骼肌发育调控机理的理想模型。研究采用基因芯片的方法系统鉴定两个品系骨骼肌发育过程中差异表达的基因(出雏当天、2 周、4 周、6 周、8

周),发现 543 个差异表达基因,包括与肌肉生长、肥大和脂肪酸代谢等性状相关的基因。一些代谢相关的基因和蛋白降解相关的 E3ligase 在两个品系间的差异表达对于阐明二者骨骼肌生长速度差异提供了重要的候选基因。分析发现,一些差异表达基因在骨骼肌发育过程中的表达值与蛋鸡和/或肉鸡的生长曲线之间存在明显的相关性,提示这些基因对骨骼肌生长发育起重要调控作用。研究结果对阐明鸡的骨骼肌发育调控机理研究提供了重要的候选基因。发表 SCI 收录论文 8 篇。

13 对虾天然免疫的分子基础研究

该项目由国家海洋局第三海洋研究所徐洵研究员负责。取得的突出进展和重要成果如下:

13.1 对虾抗病毒的分子基础研究

(1) 克隆了 PmAV(对虾抗病毒蛋白)全长基因组序列,通过昆虫细胞转染试验发现,仅在含有内含子 1 的情况下,显示较强的启动子活性,这是首次成功的发现有活性的对虾基因启动子。

(2) 从对虾体内纯化获得具有凝集活性的蛋白,进一步应用 WSSV 膜蛋白从对虾 cDNA 噬菌体展示库中筛选获得 11 个含有 CTLD 结构域分子,通过对供试菌和 WSSV 的吞噬研究,首次在无脊椎动物中发现凝集素样分子与病毒及细胞间的直接作用。

(3) 克隆到两个对虾血蓝蛋白亚基序列,分析了它们在不同免疫刺激后的表达变化。

(4) 发现与细胞凋亡相关的 Caspase 参与了对虾的免疫过程,进一步的序列分析表明对虾 Caspase 的基因具有基因多样性,并存在抗病毒细胞凋亡特异的 caspase 基因序列,提示低等无脊椎动物通过基因多样性来抵御不良环境。

13.2 介导对虾病毒感染的分子(受体)研究

(1) 初步揭示 WSSV4 种主要膜蛋白和核衣壳的装配关系。利用病毒主要膜蛋白的抗体中和以及 RNAi 实验,证明 VP28 等可用于筛选宿主特异的识别受体。

(2) 利用日本对虾 Integrin 的胞外功能区筛选 WSSV 基因组的噬菌体展示库,发现病毒的膜蛋白 VP187 能与 Integrin 结合,通过 RNAi 阻断实验进一步证实 Integrin 介导了 WSSV 的感染。

13.3 对虾信号因子 G 蛋白在抗病毒免疫中的作用研究

通过抑制差减杂交发现了 G 蛋白家族的 *Rab* 基因,该基因能够与 Actin、Tropomyosin 以及

WSSV 膜蛋白 VP466 作用,结合 RNAi 实验结果推断 Rab GTPase 通过与 Actin 蛋白互作调控血细胞的吞噬活性。进一步研究发现 VP466 是具有双功能的病毒蛋白,既能通过与 Actin 互作增强宿主吞噬活性,提高宿主免疫力,又可以与 Tropomyosin 结合抑制吞噬利于感染。

综上所述,本研究初步阐明了对虾这一无脊椎动物天然免疫的分子特性:病毒感染后,首先通过受体 Integrin 和模式识别因子,经过以 G 蛋白为代表的信号转导因子作用,上调了多个免疫因子的转录和表达,增强了细胞的吞噬和凋亡等功能,从而提高了抗病毒能力。

本项目共发表 SCI 收录论文 23 篇,其中有 13 篇影响因子在 3.0 以上,项目主持人还应邀承担国际免疫学期刊 *Developmental & Comparative Immunology* (DCI) 编委,任期 2007.01—2009.12。

14 铃虫蜕皮级联反应功能基因表达研究

该项目由山东大学赵小凡教授负责。取得的突出进展和重要成果如下:

鳞翅目昆虫的蜕皮级联反应相对于人和脊椎动物具有一定的特异性。蜕皮相关的功能基因是害虫控制的绿色化学农药、基因重组生物杀虫剂、转基因抗虫作物、害虫遗传突变等害虫控制新途径的理想靶标。

本项目通过功能基因组学,蜕皮蛋白组学研究,找到了一系列昆虫蜕皮级联反应的功能基因和蛋白,为今后鉴定蜕皮变态的新靶标基因奠定了基础。通过蜕皮变态差异基因表达,鉴定了棉铃虫 HMG176、C 型凝集素、Caspase-1 组织蛋白酶 B 等基因的功能。阐明了蜕皮变态转录因子 HHR3 在蜕皮变态调节级联反应的功能。建立了棉铃虫 3 个细胞株。初步鉴定了核转移因子、Ran 蛋白等 10 多种相关蜕皮变态的功能基因。为今后深入研究蜕皮变态的机理奠定了基础。以这些表达基因作为靶标,初步建立了筛选杀虫剂的分子模型。

人才培养方面,在项目的支持下。已经培养了博士生 4 人,硕士生 6 人,现有在读博士生 7 人,硕士生 7 人。

国际合作方面,2004 参加了年在澳大利亚布里斯班第 XXII 届国际昆虫学大会并作口头报告;同年参加了在北京召开的第 15 届国际植保大会并作口头汇报。2007 年在济南山东大学主办昆虫生理生化分子生物学国际研讨会,会议主题是“昆虫生理生

化与分子生物学研究进展”。会议内容包括:昆虫基因组学和蛋白质组学、昆虫发育的功能基因及激素调控,昆虫免疫学、昆虫生殖生物学等生物学领域的前沿和热点的科学问题。会议规模 120 人,分别来自中国、美国、韩国、日本、和中国台湾等国家和地区。*Arch Insect Biochem Physiol* 杂志为本次会议出版专集。该会议极大地推动了中国昆虫生理生化分子生物学的发展。申请者还邀请了 L. Riddiford、J. Truman、QS Song 等教授来讲学,同时,还到日本、美国等进行短期学术研究。

本项研究是我国科学家在蜕皮变态重要领域鉴定新基因和阐明基因的功能的成功尝试,发表的论文都是本领域重要学术刊物,如 *J Proteome Res*, *BMC Dev Biol*, *Dev Comp*, *Immunology*, *Insect Molecular Biol*, *Archives of Insect Biochem Physic*, 共发表 SCI 论文 24 篇。

15 中国珍稀濒危雉类遗传亲缘度及其扩散模式研究

该项目由北京师范大学郑光美教授负责。项目组从 2003 年以来对我国 16 个省区开展珍稀濒危雉类的野外调查和样品采集工作,取得的突出进展和重要成果如下:

15.1 遗传亲缘度研究方面

在全国各地采集了珍稀雉类羽毛、血液与测试样品 1000 余份。基于 DNA 序列,检测了黄腹角雉,白颈长尾雉、褐马鸡、白冠长尾雉不同地理种群的遗传亲缘度,首次为海南孔雀雉的独立种地位提供了分子证据。分析了黄腹角雉的分布格局和遗传多样性,表明黄腹角雉遗传多样性较高,其和红腹角雉为一单系群,红胸角雉和灰腹角雉分别为单系群;从分子系统发育关系结合地理分布来看,角雉属的系统发育模式倾向于异域成种。所构建的马鸡属系统发育属显示,藏马鸡和白马鸡构成一个单系群,蓝马鸡和褐马鸡构成单系群,分化时间大约是在 120—160 万年前。筛选出对褐马鸡、黄腹角雉、白冠长尾雉和白颈长尾雉等的微卫星引物 40 对。

15.2 扩散研究方面

在江西九连山和官山自然保护区内发现了黄腹角雉新的分布区。监测了其在各森林斑块之间的扩散能力和寻觅巢址的行为,繁殖、孵育幼鸟和出生扩散,并对利用人工巢招引黄腹角雉的可行性进行了研究。在西藏对藏马鸡家族种群研究证实,种群的核域、夜宿地面积和群体大小具有显著相关性,核

域、夜宿地面积是制约种群数量的主要因子。有限的、呈斑块分布的夜宿地可能是导致藏马鸡扩散率低的主要原因。

该项目对我国特有珍稀濒危雉类的地理分布,种群生态以及分子系统学方面的工作,从宏观和微观不同方面研究雉类的生物学特征,在国内外同类研究中有较大的影响。特别是在角雉属不同种间的遗传关系,马鸡属的种间亲缘关系以及它们不同地理环境的扩散程度以及分布规律,在雉类保护以及人工驯化方面有着指导作用。本项目完成阶段性报告3份,项目总结报告1份,在国内外已发表学术论文27篇,其中SCI论文10篇,参与编写专著1部。

人才培养方面,已毕业博士研究生7名,硕士研究生10名,在读博士生3名,硕士生5名,项目组主要成员获得国家杰出青年基金,霍英东青年教师基金,入选教育部新世纪人才。

16 水稻优质性状的遗传基础研究

项目由华南农业大学张桂权教授负责。取得的突出进展和重要成果如下:

他们以项目组自育的水稻新品种“华粳粳74”为受体,选择来自世界各地的具有遗传多样性的26个水稻品种为供体,通过多代回交和分子标记辅助选择获得了1529个单片段代换系。

利用单片段代换系发展了片段更短的次级单片段代换系300多个。利用单片段代换系开展了水稻品质性状遗传基础的研究,如利用62份有明显粒形变异的单片段代换系初步鉴定出197个粒形QTL;从筛选到的27份米粒延伸率较大的单片段代换系中检测出12个米粒延伸性的QTL;采用染色体代换作图法从36个供体来源不同但相互存在重叠代换片段的SSSL组成的重叠群中将糊化温度基因(可能是ALK)定位于第6染色体短臂的RM402-RM549区段上。

对粒长基因 *gl-3*、粒宽基因 *Gw-8*、黑米基因 *Pb*、香味基因 *frg-8* 等品质基因进行了较精确定位,其中对黑米基因 *Pb* 和香味基因 *frg-8* 进行了精细定位,并构建了物理图谱。通过对同一基因座上不同供体来源基因(QTL)的遗传效应进行比较分析,对 *Wx* 基因、糊化温度基因、粒形基因(QTL)进行了复等位基因分析。开展了基因与环境互作研究,通过发展基因聚合系研究了基因上位性,为有效地利用优良基因奠定了基础。

通过构建单片段代换系文库,建立了快速有效

聚合基因的材料平台和技术平台。利用单片段代换系已育成黑米新品种“华小黑1号”和红米新品系“华小红1号”,其中“华小黑1号”已于2005年3月通过广东省品种审定委员会审定,通过聚合育种育成的高产优质新品系“华标1号”于2007年晚季参加了广东省的新品种区域试验。已有3个品种(系)申请植物新品种保护。

通过该项目的实施,利用单片段代换系较系统地开展了水稻品质性状遗传基础的研究,为建立以单片段代换系文库为平台的水稻设计育种的技术体系奠定了基础。同时,在 *Theor Appl Genet*, *Genome*, 科学通报等国内外重要学术刊物上已发表论文16篇,已送审稿件8篇,其中SCI收录源论文(稿)8篇。

17 果实碳水化合物库强调节的细胞与分子机制

项目由中国农业大学张大鹏教授负责。取得的突出进展和重要成果如下:

17.1 果实韧皮部卸出和后运输的细胞学路径研究

证明苹果和葡萄果实内从韧皮部筛管-伴胞(SE/CC)复合体卸出的细胞学路径是跨越质膜的质外体路径,发现葡萄果实韧皮部卸出的细胞学路径伴随发育进程的转折而变换;坚果类代表——核桃肉质果皮中韧皮部的同化物卸出采取质外体路径,而种皮中韧皮部卸出则采取共质体路径;对果实中SE/CC复合体卸出的细胞和分子机理进行了研究描述。这些结果是果实糖卸出和代谢调控机制的重要进展。

17.2 果实糖载体和代谢关键酶山梨醇脱氢酶的同源基因克隆和功能研究

克隆了苹果果实中的蔗糖载体 MdsUT1、山梨醇载体 MdsOT6 和山梨醇脱氢酶基因;利用泛素裂解-酵母双杂交系统、免疫共沉淀和双分子荧光实验,证明蔗糖载体 MdsUT1 和山梨醇载体 MdsOT6 均与定位于内质网中的细胞色素 B5 MdsCYB5 蛋白互相作用,在分子水平上确定了互作的多肽区域和氨基酸位点;证明 MdsUT1-MdsCYB5 和 MdsOT6-MdsCYB5 互作复合体可以感受糖饥饿信号。这是生物细胞糖信号转导的新发现。

17.3 植物激素脱落酸促进果实同化物积累的细胞与分子机制

从葡萄果实中分离出一个ABA激活的钙依赖蛋白激酶(CDPK),并克隆了其编码的基因ACPK1;证明ACPK1蛋白在体外可以通过磷酸化而激活质膜 H^+ -ATPase;ACPK1在拟南芥中的异

源表达增加了植株生长量,植株对 ABA 超敏,抗旱性增强。证明 CPK4 和 CPK11 是参与 ABA 信号转导的正调节子,并且分别作用于不同的信号路径。从苹果果实中分离出一个 ABA 激活的 CDPK,并克隆了其编码的基因 MdCPK1;证明 ABA 可以激活苹果和葡萄果实的酸性转化酶,并证明这种激活作用有蛋白磷酸化过程的参与。

17.4 鉴定了一个细胞内 ABA 受体——ABAR

分子克隆发现 ABAR 基因编码参与叶绿素合成和质体-核信号转导的镁螯合酶 H 亚基;在模式植物拟南芥中研究了 ABAR 与 ABA 信号识别的关

系;转基因操作、遗传学和生物化学证据表明,ABAR 是一种介导种子发育、幼苗生长和叶片气孔行为的 ABA 受体,ABAR 介导的 ABA 信号转导是一个独立于叶绿素合成和质体-核信号转导的不同的细胞信号过程。

17.5 发表论文与人才培养

在 *Nature*, *Plant Cell*, *Plant Physiology* 等 SCI 源刊上发表学术论文 15 篇,克隆出新基因(或鉴定基因新功能)7 个,培养博士后 1 人,博士 12 人,在读博士 18 人。

INTRODUCTION OF PROGRESS OF KEY PROJECTS RATED EXCELLENCE IN DEPARTMENT OF LIFE SCIENCES IN 2007

Department of Life Sciences, NSFC
(Department of Life Sciences, NSFC, Beijing 100085)

Key words life sciences, key projects, introduction

· 资料 · 信息 ·

国家自然科学基金委员会举办“管理创新”青年论坛

2008 年 11 月 17 日,国家自然科学基金委员会机关青联和团委组织召开了“管理创新”青年论坛。基金委主任陈宜瑜院士出席会议并作重要讲话,中央国家机关团工委书记兼中央国家机关青联主席吴海英同志等也出席会议并发表讲话。参加论坛的青年同志结合本职工作实际,畅所欲言,为科学基金事业的发展积极献计献策。

陈宜瑜主任在讲话中对青年同志提出了三点要求。首先,解放思想,畅所欲言。青年同志思想活跃,要围绕科学基金事业发展过程中遇到的问题,进一步解放思想,把这次论坛办成科学发展观学习实践活动的思想再发动。其次,以人为本,深入思考。科学基金的评审原则是“依靠专家,发扬民主,择优支持,公正合理”,在强调依靠专家的情况下,如何调动项目主任的工作积极性,要深入探讨。再次,要关注青年人才的培养问题。陈宜瑜主任勉励青年同志解放思想,脚踏实地,共同努力把科学基金工作做好。

来自科学部和职能局(室)的青年同志,围绕科学基金文化建设、同行评议系统建设、人才资助模

式、国际合作战略、国外管理经验、管理队伍建设以及管理工作方法等方面内容展开了热烈讨论。政策局吴善超同志分析了科学基金文化的内涵、文化建设的使命以及加强文化建设的建议;化学科学部高飞雪同志介绍了日本科学技术振兴机构的项目主任研究制度及其启示;纪检监察审计局张清同志交流了坚持以人为本,做好纪检监察工作、资助经费监管和维护科学道德工作的体会。

对于科学基金工作面临的挑战与对策,一些同志还提出了许多建设性的意见。政策局陈敬全同志提出借鉴国外经验,采用合同制以高薪引进高水平人才,实行“学术型项目主任+固定编制项目主任”的设想;国际合作局张永涛同志提出了设立海外办事处、资助外籍优秀研究人员来华进行合作研究等设想;生命科学部温明章同志结合植物学科的特点,探讨了 3+X 通讯评议方式的做法、优缺点及追加通讯评议专家的具体指导原则。

(方玉东 陈敬全 供稿)