

## 研究成果

首页 研究成果 论文成果

获奖成果

专利成果

### 方向三：已取得的研究成果概述

2018-10-09

1、def基因编码一个新的核仁蛋白Def，斑马鱼def-/-突变体显示小肝脏性状。通过研究 def-/-发现了肿瘤抑制因子 p53 的异构体  $\Delta 113p53$ ，为 p53 在肿瘤中的作用开辟了新的研究领域；进一步研究def-/-突变体，发现核仁中存在一个由Def-Calpain3为轴心的蛋白降解途径，该途径在核仁中降解包括 p53 在内的蛋白质底物，并由此精确调控器官的发育。该研究成果拓宽了人们对

## 论文成果

核仁生物学功能的理解，同时为细胞生物学和发育生物学开辟新了研究方向。发表了13篇相关论文（包括两篇*Genes & Development*，两篇*Cell Research*，一篇*PLoS Biology*，一篇*Nucleic Acid Research*）。

## 专著成果

2、以海洋极端环境下产生休眠胚胎生物为研究模型，探索人干细胞及肿瘤干细胞静息调控的分子机制。主要研究tRNA的质核转运调控干细胞静息的信号分子途经和组蛋白甲基化和磷酸化修饰对干细胞静息调控机理。在此基础上深入研究干细胞静息及其在组织再生过程中的调控机制。

3、p53信号途径不仅仅只是一个抑癌基因，并且在胚胎发育、器官再生、细胞分裂繁殖、细胞重编程等过程中的起重要作用。首次发现抑癌基因p53存在着异构体 $\Delta 113p53$ ；深入研究揭示 $\Delta 113p53$ 是采用p53的第四个内含子为启动子来表达的，并且是p53的目标基因；不但拮抗p53诱导的细胞凋亡，而且通过与p73互作来促进DNA双链断裂修复；在低活性氧胁迫下，也被激活，起着维持细胞内活性氧稳态，促进细胞分裂的作用；在细胞重编程中激活，不但促进重编程，而且保证重编程细胞的遗传稳定性。发表一系列研究论文，也被多个杂志邀请撰写p53研究领域综述。

4、以果蝇和小鼠作为实验动物模型，研究亚细胞结构（自噬小体，线粒体，内质网等）调控神经系统稳态的分子机制。研究了一系列与人类疾病密切相关的新基因的功能和调节机制。作为第一作者或通讯作者，相关研究分别发表在*Nature*, *Neuron*, *PLoS Biology*, *Molecular Cell*, *JBC*, *Development*和 *Human Molecular Genetics*上。

5、动物的中枢神经系统对机体能量水平的调节和维持至关重要。大量研究已揭示了动物中枢神经系统感知和调节机体代谢水平机理的高度保守性。利用黑腹果蝇进行的研究建立了量化的果蝇觅食及进食行为范式。利用这些行为指标及结果，发现了神经递质分子章鱼胺（octopamine）介导了饥饿引发的觅食活动。发现了三个特殊的氨基酸，分别是L-glutamate (L-Glu), L-alanine (L-Ala), and L-aspartate (L-Asp)，可以直接提升果蝇的摄食量，这种促进是独立于交配行为及体内营养状况的。开发了一系列高通量及量化的动物行为学模型，并利用这些行为学模型大规模的筛选和鉴定参与代谢调控的基因和神经环路。

6、血管重塑是心血管系统发育和疾病的主要生物学事件。在心血管发育和分子病理机制研究以及疾病模型建立和干细胞治疗研究方面取得了创新性成果：1. 新建和完善小鼠动脉重塑模型，揭示了抗炎蛋白SOCS1和AIP1在动脉硬化中针对血管内皮和平滑肌细胞的重要负调控机制，并解析了一系列血管重塑相关的血管信号通路。2. 建立蛋白翻译后SUMO化修饰系统敲除和敲入小鼠，解决了SUMO化相关疾病基础研究的瓶颈，揭示了SUMO化修饰在血液循环系统尤其是血管重塑中的重要生理病理地位和作用机制，发现了蛋白翻译后水平血管疾病研究的新方向。发表论文包括*Journal of the American College of Cardiology*, *Journal of Experimental Medicine*, *Nature Communications*, *Circulation Research*, *Science Signaling*等。

7、血红素是所有动植物必需的一种含铁卟啉化合物，它在氧气运输、电子传递、信号转导等细胞活动中发挥重要功能。人体血红素含量最高的部位是红细胞，每个红细胞中含有~11亿个血红素分子。以秀丽线虫和斑马鱼为模式体系研究动物细胞中血红素的合成调控及运输机制，及其对红细胞发育的影响，发现HRG-2、HRG-3、Snx3等多个与血红素稳态代谢密切相关的基因，主要成果发表于*Cell*、*Cell Metabolism*、*JBC*等学术期刊。

8、肺相关的重大疾病严重影响我国患者的健康和生活。例如，肺癌的发病率与死亡率位居所有癌症之首。通过深入研究肺的发育及肺干细胞在肺损伤修复及癌症发生、发展中的机制，将为人类重大肺部疾病的诊断治疗提供更多的理论依据。

在肺神经内分泌细胞在肺发育、肺损伤修复及在小细胞肺癌中的功能及作用机制研究方面取得了创新性成果，在*Nature*、*Cell Reports*、*Stem Cells*及*J Biol Chem*等杂志发表多篇研究论文。

9、细胞命运决定和转换是生物学中的核心问题之一，通过利用化学生物学等手段，调控和研究细胞命运转换，可以加深对细胞命运转换机理的理解，并为很多疾病的研究和治疗带来希望。利用化学生物学手段研究干细胞生物学和再生医学，建立了对

人多能干细胞进行更高效和精准的基因编程技术体系；通过重编程方法将皮肤细胞转分化为具有生理功能的胰岛细胞和肝脏细胞；通过筛选发现化学小分子促进皮肤细胞转分化为神经干细胞；证明单一转录因子和化学小分子组合可以成功地将人类体细胞重编程为诱导型多能性干细胞，并首次揭示细胞代谢调控在体细胞重编程中具有非常重要的作用。研究论文发表在包括 Nature、Cell Stem Cell、Nature Communications和Protein Cell等杂志，受到国际同行的广泛关注。

10、通过外显子测序，找到了导致早发性中风和血管病变的基因CECR1，导致Otulipenia疾病的基因OTULIN，导致白塞氏病的基因TNFAIP3，导致晚发性CAPS病的体细胞NLRP3 基因突变，导致自身免疫疾病和免疫缺陷的基因PLCG2等一系列早发性自身免疫疾病基因。多项研究成果都为首次报道的新致病基因，并深入研究致病机理和机制，多个案例成功治愈病人，奠定了多种自身免疫疾病的遗传学基础，为临床诊断，临床治疗提供了理论和成功先例，大大拓展了自身免疫疾病的研究领域。在Nature Genetics, New England Journal of Medicine等期刊上已发表论文27篇。

代表性论文：

1. Zhu SY, Rezvani M, Harbell J, Mattis A, Wolfe A, Benet L, Willenbring H, Ding S. Mouse liver repopulation with hepatocytes generated from human fibroblasts. *Nature*. 2014. 508: 93-97.
2. Song H, Hu J, Chen W, Elliott G, Andre P, Gao B, Yang Y. Planar cell polarity breaks bilateral symmetry by controlling ciliary positioning. *Nature*. 2010 466(7304):378-82.
3. Chen C, Samuel TK, Sinclair J, Dailey HA, and Hamza I. An intercellular heme chaperone delivers maternal heme to the embryo during development in *C. elegans*. *Cell* 2011; 145: 720-31
4. Zhu SY, Li WL, Zhou HY, Wei WG, Ambasadhan R, Lin TX, Kim J, Zhang K, Ding S. Reprogramming of human primary somatic cells by OCT4 and chemical compounds. *Cell Stem Cell*. 2010. 7: 651–55.
5. Qing Zhou\*, Dan Yang\*, Amanda K. Ombrello, Daniel L Kastner, Ivona Aksentijevich, et al. Early-Onset Stroke and Vasculopathy Associated with Mutations in ADA2. *New England Journal of Medicine*. 2014; 370(10):911-920. IF=72.406
6. Qing Zhou\*, Hongying Wang\*, Daniella M. Schwartz, Daniel L Kastner, Ivona Aksentijevich, et al. Loss-of-Function Mutations in TNFAIP3 Leading to A20 Haploinsufficiency Cause an Early Onset Autoinflammatory Disease. *Nature Genetics*. 2016, doi:10.1038/ng.3459
7. Tao, T., Shi, H., Guan, Y.H., Huang, D.L., Chen, Y., Lane, D.P.L.\*, Chen, J.\*, Peng, J.R.\* Def defines a conserved nucleolar pathway that leads p53 to proteasome-independent degradation. *Cell Research*. 2013, 23:620-634.
8. Gong L., Gong H.J., Pan Xiao, Chang C.Q., Ou Z., Ye Y.F., Yin L., Yang L.N., Tao T., Zhang Z.H., Liu C., Lane P.D., Peng J.R., Chen J\*. p53 isoform  $\Delta 113p53/\Delta 133p53$  promotes double-strand break repair to protect cell from death and senescence in response to DNA damage. *Cell Research*. 2015, 25:351-269.

9. Zhang, Y., Liu, X., Bai, J., Tian, X., Zhao, X., Liu, W., Duan, X., Shang, W., Fan, H.Y., and Tong, C\*. Mitoguardin Regulates Mitochondrial Fusion through MitoPLD and Is Required for Neuronal Homeostasis. *Mol Cell*. 2016, 61, 111-124.
10. Qin L, Huang Q, Zhang H, Liu R, Tellides G, Min W\*, Yu L\*. SOCS1 prevents graft arteriosclerosis by preserving endothelial cell function. *J Am Coll Cardiol*. 2014, 63(1):21-9.
11. Tian, X.J., Gala, U., Zhang, Y.P., Shang, W.N., Jaiswal, S., Ronza, A., Jaiswal, M., Yamamoto, S., Sandoval, H., Duraine, L., Sardiello, M., Sillitoe, R., Venkatachalam, K., Fan, H.Y., Bellen, H.J.\*, Tong, C\* A Voltage gated calcium channel regulates lysosomal fusion with endosomes and autophagosomes and is required for neuronal homeostasis. *PLOS Bio*. 2015, 13(3):e1002103.
12. Yihong Guan, Delai Huang, Feng Chen, Ce Gao, Ting Tao, Hui Shi, Shuyi Zhao, Zuyuan Liao, Li Jan Lo, Yingchun Wang, Jun Chen\*, Jinrong Peng\* Phosphorylation of Def Regulates Nucleolar p53 Turnover and Cell Cycle Progression through Def Recruitment of Calpain3. *PLoS Biology*, 2016, 14(9): e1002555.  
doi:10.1371/journal.pbio.1002555
13. Li Dai, Sen Ye, Hua-Wei Li, Dian-Fu Chen, Hong-Liang Wang, Sheng-Nan Jia, Cheng Lin, Jin-Shu Yang, Fan Yang, Hiromichi Nagasawa and Wei-Jun Yang\*. SETD4 regulates cell quiescence and catalyzes the trimethylation of H4K20 during diapause formation of *Artemia*. *Molecular and Cellular Biology*. 37 (7). pii, e00453-16 (2017).
14. Yang, Z., Yu, Y., Zhang, V., Tian, Y., Qi, W., and Wang, L.\* Octopamine mediates starvation-induced hyperactivity in adult *Drosophila*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2015, 112, 5219-5224
15. Liu L, Lu J, Li X, Wu A, Wu Q, Zhao M, Tang N, Song H\*. The LIS1/NDE1 Complex Is Essential for FGF Signaling by Regulating FGF Receptor Intracellular Trafficking. *Cell Rep*. 2018 Mar 20;22(12):3277-3291.
16. Zhu X, Ding S, Qiu C, Shi Y, Song L, Wang Y, Wang Y, Li J, Wang Y, Qin L, Chen J, Simons M, Min W, Yu L\*. SUMOylation negatively regulates angiogenesis by targeting endothelial NOTCH signaling. *Circ Res*. 2017; 121(6):636-649.
17. Qiu C, Wang Y, Zhao H, Qin L, Shi Y, Zhu X, Song L, Zhou X, Chen J, Zhou H, Zhang H, Tellides G, Min W, Yu L\*. The critical role of SENP1-mediated GATA2 deSUMOylation in promoting endothelial activation in graft arteriosclerosis. *Nat Commun*. 2017;8:15426.
18. Chen C, Santos D, Ishikawa Y, Seguin A, Li L, Fegan KH, Hildick-Smith GJ, Cooney JD, Chen W, King MJ, Schultz IJ, Dalton AJ, Kingsley P, Palis J, Hattangadi SM, Lodish HF, Ward D, Kaplan J, Maeda T, Ponka P, and Paw BH. Snx3 regulates recycling of the transferrin receptor and iron assimilation. *Cell Metabolism* 2013; 17:343-52.
19. Hu, M.J., Bai, Y., Zhang, C.X., Liu, F., Cui, Z.B., Chen, J.,\* Peng, J.R.\* Liver-Enriched Gene 1, a Glycosylated Secretory Protein, Binds to FGFR and Mediates an Anti-stress Pathway to Protect Liver Development in Zebrafish. *PLoS Genetics*. 2016, 12(2): e1005881.

20. Dian-Fu Chen, Cheng Lin, Hong-Liang Wang, Li Zhang, Li Dai, Sheng-Nan Jia, Rong Zhou, Ran Li, Jin-Shu Yang, Fan Yang, James S. Clegg, Hiromichi Nagasawa and Wei-Jun Yang\*. An La-related protein controls cell cycle arrest by nuclear retrograde transport of tRNAs during diapause formation in Artemia. BMC Biology. 2016, 14 (1), 16.

友情链接: [浙江大学](#) [清华大学](#) [北京大学](#) [中华人民共和国教育部](#) [中华人民共和国科学技术部](#) [国家自然科学基金委员会](#)