

生物医学研究院科研季刊

2015 年第 4 季度

复旦大学生物医学研究院编

2015 年 12 月 30 日

目 录

- 我校与韦恩州立大学跨洲际科研合作迈入实质性阶段
- 我院与闵行区中心医院的科研结对活动圆满举行
- 开辟与医院合作的另一片天——我院与附属口腔医院举行科研合作启动会
- 聚焦双一流建设，众创国重实验田——生物医学研究院举行 2015 年 PI 研讨会
- 我院 PI 徐彦辉和双聘 PI 钦伦秀同获第八届谈家桢生命科学奖
- 我院徐彦辉 PI 荣获 2015 年第九届“药明康德生命化学研究奖”
- 生物医学研究院 2015 年博士生学术论坛成功举办
- 我院徐彦辉课题组揭示 TET 蛋白底物偏好性机制 成果在线发表于《自然》
- 我院 PI 余发星在《Cell》上发表 Review 文章
- 研究院 MCB 实验室在《Cell Report》杂志在线发表最新研究成果
- 美国罗彻斯特大学生物系 Vera Gorbunova 教授来我院做报告
- 2015 年第四季度学术报告一览

我校与韦恩州立大学跨洲际科研合作迈入实质性阶段

2015年10月9日，美国韦恩大学常务副校长 Margaret Winters 教授和韦恩大学负责学校国际事务的副校长助理 Ahmad 教授一行专程来到上海，把韦恩州立大学签署的《复旦大学与韦恩州立大学合作协议》交予我校。复旦大学上海医学院副院长包志宏、生物医学研究院常务副院长杨芑原和生物医学研究院直属党总支书记储以微出席了两校合作协议的交接仪式。



双方将在互惠互利的基础上设立复旦大学-韦恩州立大学干细胞转化研究联合实验室，以促进学术交流和与干细胞技术的转化研究。联合实验室的目标是成为干细胞研究领域和关联的应用技术发展的领军者，实验室将依赖两所大学互补的优势，聚焦一系列的全球科学挑战。

本次合作协议交接仪式的举行，标志着两校跨洲际科研合作迈入实质性阶段。接下来，两校将共同致力于联合实验室的建立和运转工作，并就一系列的科研合作进行互动。协议交接仪式结束之后，出席的人员还一起参观了位于明道楼九楼的联合实验室的场地，共同讨论了实验室的装修计划和布局问题。



开启“科研”与“临床”的和谐对话——我院与闵行区中心医院的科研结对活动圆满举行

2015年11月18日，我院14位PI和老师由常务副院长杨芑原、副院长陆豪杰和副院长陈震及于文强PI和汪萱怡PI的带队下，前往闵行区中心医院与该院自一线的临床科室主任进行科研合作探讨。闵行区中心医院的夏景林院长和科教科冯莉科长也参加了科研结对活动。



我院的与会PI和老师一一介绍了他们的研究领域中可以和医院相契合的研究内容，他们还结合多年科研工作的体会，提出了许多临床研究设想。闵行区中心医院的胸外科，肾内科，老年科，妇科，心内科，检验科，麻醉科等科室主任根据他们所遇到的临床问题，向我院PI和老师进行了方法论层面的咨询。这样的讨论被闵行区中心医院的夏景林院长称为头脑风暴，他认为应该还应该把科研合作落到实处，打破科研和临床和合作壁垒。

我院的PI和老师结合各自的研究经验为临床医生们不仅提供了技术路线的建议，还提供了研究切入点和研究思路纠正方案，与会的医生在听后都表示收获颇多，高度赞扬了科研结对活动的成效。在科研结对活动的最后，大家还就闵行区中心医院的病人随访可能性强的特征进行了讨论，我院汪萱怡提议可以闵行中心医院为基地建立老年医学大数据库，还有其它医生提出了建设社区医院的理念，得到了与会老师的共鸣。

本次科研活动是作为打通科研与临床的互动通道的“试水”，我院以后将尝试更多地举行PI进医院的科研结对活动。

开辟与医院合作的另一片天—我院与附属口腔医院举行科研合作启动会

2015年12月22日，我院与附属口腔医院科研合作启动会在明道楼二楼举行。我院常务副院长杨芑原、党总支书记储以微、副院长陈震及于文强PI、蓝斐PI和文波PI参加了科研合作启动会。口腔医院院长刘月华、副院长程竑、科教处处长陈骊以及来自临床一线的临床医生也参加了启动会。



附属口腔医院是成立于1946年的三级甲等专科医院，医院在口腔专科门诊领域有着很高的知名度。口腔医院选择在发展的关键时期与我院进行科研合作体现了医院领导集体对医院科研水平提升的追求和决心。

在科研启动会上，口腔医院的临床医生一一进行了科研汇报，我院与会的几位PI结合自己的基础研究经验，提出了许多颇具前瞻性的研究建议和具体和研究路线图的指导，这样的交流形式得到了口腔医院医生的一致认可。

由于口腔医院的研究领域与我院的研究领域有些跨度，我院将采取与其它医院不同的合作模式与之进行科研结对和合作，在近期，我院将与口腔医院致力于寻找共同的科研契合点，以迈出与口腔医院合作的步伐并尽快开展富有成效的合作。

聚焦双一流建设，众创国重实验田 ——生物医学研究院举行 2015 年 PI 研讨会

2015 年 12 月 25 日，生物医学研究院在治道楼二楼和汉堂举行 2015 年 PI 研讨会，会议主题定为“聚焦双一流，合力建国重”。2015 年是我院第二次举行 PI 级层面的发展研讨会，出席本次研讨会的上海医学院副院长包志宏、生物医学研究院常务副院长杨芑原、生物医学研究院党总支书记储以微、中国科学院院士葛均波、复旦大学肿瘤研究所所长邵志敏、华山医院普外科主任钦伦秀、儿科医院副院长周文浩、生物医学研究院副院长陆豪杰、生物医学研究院副院长徐彦辉、生物医学研究院副院长陈震、生物医学研究院杰出 PI Alastair Murchie 及生物医学研究院 PI 和生物医学研究院的科研教师，就双一流建设和国家重点实验室的创建进行“智慧”的积聚，进行“众创”的实验，开辟内生动力的新渠道。

国家战略、交叉学科前沿、临床决策系统、国重的组织形式、增加实力、实际任务图、世界一流大学的特征、知识库、虚实结合、凝练错位发展方向、充分利用医院的资源是这次研讨会的关键词。

研讨会首先为嘉宾发言阶段，嘉宾们高屋建瓴的关于学校对双一流建设的想法和临床研究的未来及挑战激发了 PI 的对研究和想法的活力。在云端发言阶段，发言的 PI 改变以往谈工作研究的发言形式，而是侧重于谈想法，谈“助力”，谈建议，务实是对本次研讨会最贴切的形容词。



创新学科组织模式、研究氛围、外围调节、仪器管理、整合优势力量、基础构架，整体推进、科研和转化的“无缝对接”也是本次研讨会讨论的重点内容，与会的 PI 在提出务实建议和认领国重任务书方面有许多创新的想法和举措。

在神仙讨论会的最后，上海医学院副院长包志宏对会议所达到的预期目的进行了充分肯定，他指出，转化医学的理念已经渗透到我院每位 PI 的骨子里，他还重申了我院的功能定位，支撑和服务，对我院的双一流建设寄予了期望，他指

出了我院的发展方向：凝练、交叉和整合，避免碎片化，站在战略制高点，为国家服务，号召研究院进行协同和聚力发展，突破瓶颈，实现跨越式发展。

发言的PI均表达了聚力创建国家重点实验室的决心，这是本次研讨会希望看到的，也给生物医学研究院未来的目标提供了“人心”这个对做成大事来说最重要的力量之源。



我院 PI 徐彦辉和双聘 PI 钦伦秀同获第八届谈家桢生命科学奖

“谈家桢生命科学奖”是为纪念国际知名遗传学家、我国现代遗传学奠基人之一谈家桢先生而设立，是我国生命科学领域的最高奖项，被誉为我国生命科学“诺贝尔奖”。

第八届“谈家桢生命科学奖”于2015年11月16日在云南大学颁奖，12位科学家荣获该奖项，我院全聘PI徐彦辉和双聘PI钦伦秀同获该奖。

徐彦辉研究员在回国短短的7年间，先后发表两篇Nature和一篇Cell，他综合利用结构生物学、生物物理和生物化学等手段，深入理解生物大分子发挥功能的分子机制和结构基础，尤其是针对和人类疾病密切相关的重要蛋白质及蛋白质复合物进行染色质组装和修饰的调控机制及肿瘤发生信号转导通路研究，他还入选国家杰出青年科学基金、中组部青年拔尖人才、教育部新世纪人才、上海市优秀学术带头人、上海市曙光学者和浦江人才等人才计划，并曾获上海市青年科技英才奖、明治生命科学奖和中国生物物理学会“贝时璋青年科学家奖”等奖项。

钦伦秀教授一直致力于肝癌复发转移的基础研究，每年完成大量肝脏外科手术，胜任包括肝门区肝癌切除、半肝及三叶切除、复发再切除、及肝脏与其它脏器联合切除等难度较大的手术，除此之外，他还积极参加医学本科生、国家级医学继续教育项目（肝癌临床、消化病）的教学及组织实施工作。钦伦秀教授是教育部长江学者特聘教授，973首席科学家、国家杰出青年基金获得者，教育部肝癌转移机理与防治创新团队带头人，上海市优秀学科带头人及上海市医学领军人才，还曾获得第十三届上海市“科技精英”称号和明治乳业生命科学奖优秀奖。

我院徐彦辉 PI 荣获 2015 年第九届“药明康德生命化学研究奖”

国内生命科学研究领域的国家级奖项，第九届“药明康德生命化学研究奖”12月13日在北京公布评选结果，来自国内高校、科研院所以及医院临床一线的18位优秀科研工作者和医院专家获奖。

为促进我国化学、生命科学、医学、药学及相关领域的科技进步和产业发展，2007年初，经中华人民共和国科技部国家科学技术奖励办公室批准，全球领先的医药、生物制药以及医疗器械研发服务企业——药明康德新药开发有限公司设立了“药明康德生命化学研究奖”，旨在激励和嘉奖在生命化学领域内做出杰出贡献的优秀青年科技人才，该奖项代表了中国生命化学领域的极高荣誉，至今已成功举办七届，共计有113位科学家荣获此项殊荣，对于推动国内相关领域的科研创新和产业发展发挥了重要作用，获得了业界的广泛认可。获该奖的11位历届获奖者曾入选两院院士。

我院徐彦辉 PI 因其最近几年不菲的研究成果入选本届药明康德生命化学研究奖。

生物医学研究院 2015 年博士生学术论坛成功举办

12月2日，生物医学研究院2015年博士生学术论坛在明道楼二楼多功能厅举行。研究院常务副院长杨芑原教授、党总支书记储以微教授、副院长陆豪杰教授、蓝斐教授、浙江大学生命科学研究院冯新华教授、同济大学化学系田志新教授以及来自校内外近百位同学参加了此次论坛。



论坛由陆豪杰教授主持。在简短的开场后，杨芑原教授和冯新华教授分别进行了精彩的致辞，二位教授不约而同地分析了中国博士生教育的重要性及目前存在的一些问题，指出开展此类学术论坛的重要意义。

随后，论坛主体环节——博士生学术报告及交流正式开始。研究院徐彦辉研究员课题组王玲博士、陆豪杰教授课题组陶涛博士、杨芑原教授课题组黄江铭博士、表观遗传学实验室徐文琦博士、MCB实验室周丽莎博士以及来自中科院生化所徐国良研究员课题组的薛剑煌博士、浙江大学冯新华教授课题组的陈芬芳博士、同济大学田志新教授课题组的肖开捷博士、四川大学肖志雄教授课题组的胡琳珊博士等9名优秀博士生分别跟大家汇报交流了自己的研究成果。根据与会老师的



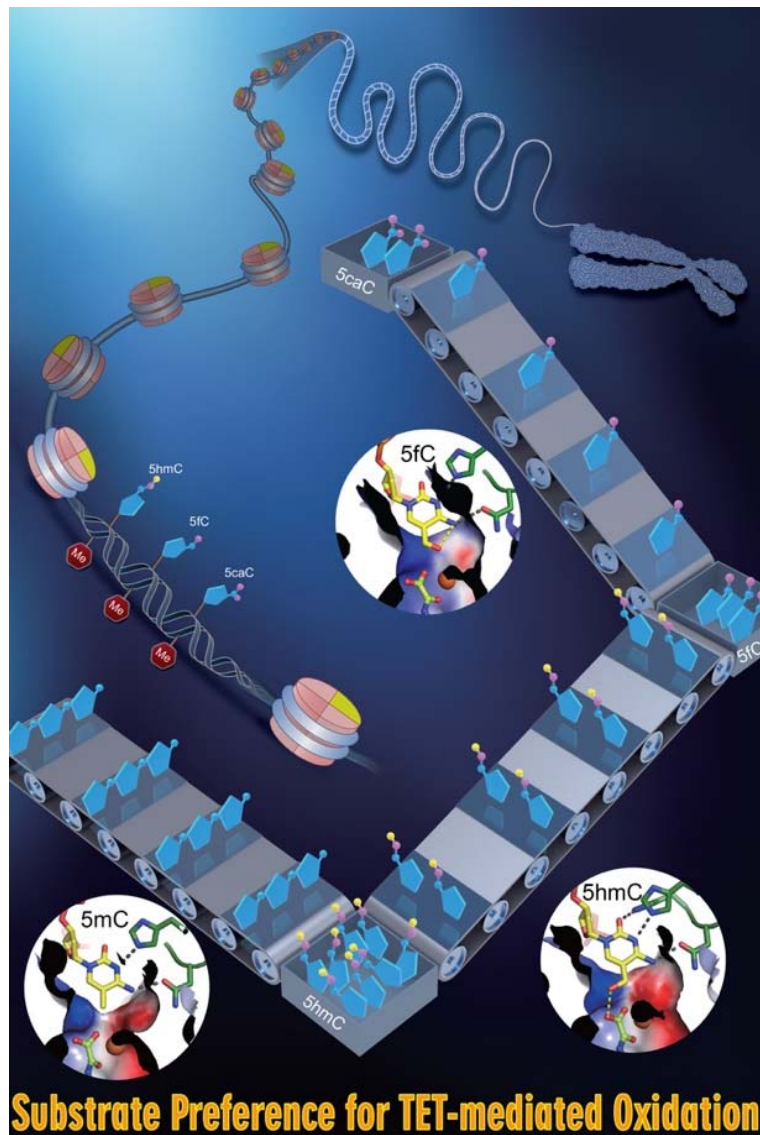
打分结果，薛剑煌博士、陈芬芳博士和王玲博士荣获本次论坛一等奖，其余六位博士获得二等奖。

最后，储以微教授上台致闭幕词。储老师对此次论坛给予了充分的肯定，并对博士生提出新的要求：眼界要宽、思路要活、行动要快、做事要实。此次博士生论坛吸引国内多家兄弟院所的参加，交流领域涉及蛋白质组学、表观遗传学、肿瘤代谢、信号通路及生物信息分析等，内容丰富而精彩。

我院徐彦辉课题组揭示 TET 蛋白底物偏好性机制，成果在线发表于《自然》

10月29日，国际顶级学术期刊《自然》(Nature)在线发表了复旦大学生物医学研究院徐彦辉教授课题组的论文。该成果揭示了 TET 蛋白底物偏好性机制，对研究多种疾病的发病机制，尤其对血液肿瘤（如髓系白血病）治疗性药物开发有重大意义。

这篇题为“Structural insight into substrate preference for TET-mediated oxidation”（晶体结构揭示 TET 蛋白介导的氧化反应底物偏好性机制）的研究论文，首次报道了 TET 蛋白对三种 DNA 甲基化衍生物不同催化活性的分子机制，为基因组中 5-羟甲基胞嘧啶相对稳定存在提供了分子水平的解释。该论文是徐彦辉课题组在 DNA 甲基化领域作出的又一突破性成果。组长徐彦辉为复旦大学生物医学研究院研究员，复旦大学附属肿瘤医院兼职教授。课题组曾于 2013 年在《细胞》杂志报道 TET 蛋白的三维结构，于 2015 年初在《自然》杂志报道 DNA 甲基化建立的机制研究



据悉,人体基因组 DNA 是生命遗传信息的基本载体,生命延续和繁衍需要 DNA 上的一种“甲基化修饰”。“甲基化修饰”具有调控人体内特定基因的表达和决定细胞命运的作用,可使细胞发生程序化的改变。哺乳动物基因组的胞嘧啶上会产生甲基化修饰,称为 5-甲基胞嘧啶(5mC, 即第 5 种碱基)。而 TET 蛋白是哺乳动物细胞中的一种氧化酶,可以执行 DNA 去甲基化功能。近期研究发现,TET 蛋白在去甲基化过程中,将 5mC 氧化为 5hmC (5-羟甲基胞嘧啶,第 6 种碱基)后,可继续催化 5-hmC 转化为 5-fC (5-醛基胞嘧啶,第 7 种碱基)和 5-caC (5-羧基胞嘧啶,第 8 种碱基)。其中,5hmC 在细胞内相对稳定存在,且其含量远远高于 5fC 和 5caC。但这一现象一直没有合理的生物学解释。徐彦辉课题组综合利用结构生物学,生物化学和计算生物学等研究方法,揭开了这一谜底。

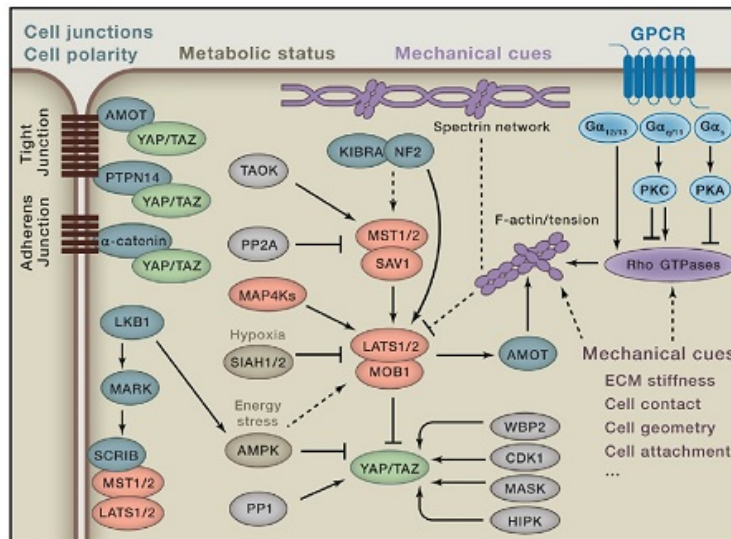
徐彦辉课题组的生化实验表明,TET 蛋白对 5mC 具备很高活性(产生 5hmC),而对 5hmC(产生 5fC)和 5fC(产生 5caC)的活性很低。TET 蛋白就如同连续的三个扶梯,在转化不同碱基的情况下,其转化速度明显不同,导致产生较多的 5hmC 和少量的 5fC 及 5caC (如图所示)。结构研究发现,5mC 在 TET 蛋白催化口袋中的取向使得它很容易被催化活性中心俘获并被氧化为 5hmC。5hmC 和 5fC 由于已经有氧的存在,其在催化口袋中被限制住,不容易发生进一步的氧化反应,导致 TET 蛋白对这两种碱基活性降低。在这样的催化能力差异下,TET 会很顺利将 5mC 产生 5hmC,一旦 5hmC 产生,TET 将不容易使其进一步氧化为 5fC 和 5caC,导致细胞内 5hmC 相对稳定,并且其含量远远高于 5fC 和 5caC。在特定的基因中区域,TET 蛋白可能被特定的调控因子激活,会跨越能垒阻碍产生高活性的 TET,连续氧化为 5fC 和 5caC。这使得 5mC 在 TET 蛋白催化下更容易被氧化为 5hmC。这一发现解决了困扰表观遗传学领域的一个难题,也为揭示其他蛋白质逐步催化反应的分子机制提供了新思路和新方法。

该项工作由复旦大学徐彦辉课题组与中国科学院药物所罗成课题组合作完成,徐彦辉课题组的胡璐璐博士和程净东博士,以及罗成课题组的卢俊彦博士是该项工作的主要完成人。该项研究的结构数据在上海光源 BL-17U,国家蛋白质科学中心 BL-19U 等线站上采集。该研究得到科技部、国家自然科学基金的资助。

我院 PI 余发星在《Cell》上发表 Review 文章

2015年11月5日，CELL杂志在线发表了题为“Hippo Pathway in Organ Size Control, Tissue Homeostasis, and Cancer”的Leading Edge长篇综述文章。该论文由生物医学研究院、儿科医院余发星研究员、浙江大学的赵斌教授和加州大学圣地亚哥分校的管坤良教授三人合作完成，第一作者是余发星研究员，通讯作者是余发星和管坤良。

Hippo 通路是近年来新发现的一条细胞信号转导途径，该通路在维持组织稳态、调控器官大小以及多种肿瘤的发生发展过程中起到重要作用，是目前的一个研究热点和学术前沿。应 CELL 编辑的邀请，三位作者撰写了该综述文章，对 Hippo 通路这一领域的历史积累和研究现状进行了总结，并探讨了该领域未来的方向。这篇文章系统地总结了 Hippo 通路在果蝇和哺乳动物中的组成成分及分子调节机制、在哺乳动物生长发育过程中的生理功能以及在多种肿瘤等疾病中的病理意义，并对该通路的靶向疗法及分子药物进行了分析。最后作者还提出了 Hippo 通路研究中存在的几个重要但尚未解决的问题。



研究院 MCB 实验室在《Cell Report》杂志在线发表最新研究成果

2015 年 12 月 11 日，复旦大学生物医学研究院分子与细胞生物学实验室(复旦 MCB) 在 Cell Report 杂志上发表了科研论文，题为“Oncometabolite D-2-Hydroxyglutarate Inhibits ALKBH DNA Repair Enzymes and Sensitizes IDH Mutant Cells to Alkylating Agents”，该论文第一作者为王璞(博后)，在熊跃、管坤良和叶丹教授的共同指导下完成了该项研究。论研究发现了肿瘤来源的 IDH 突变所生成的代谢小分子 D-2-羟基戊二酸 (D-2-HG) 可以抑制 DNA 修复酶 ALKBH 家族，导致有 IDH 突变的肿瘤细胞对烷基化试剂引起的 DNA 损伤更加敏感。

联合使用烷基化试剂甲基苄肼 (Procarbazine)、环己亚硝脒 (Lomustine, 别名 CCNU) 和微管药物长春新碱 (Vincristine) 是一种经典的化疗方法 (简称 PCV)，用于脑胶质瘤的临床治疗。近期的临床数据表明，PCV 疗法对异柠檬酸脱氢酶 (IDH) 突变的脑胶质瘤病人效果明显，但机制不明。IDH 点突变会产生一个新的酶活，生成一种细胞内原来基本没有的代谢小分子，D-2-HG。MCB 课题组以往的研究成果表明，D-2-HG 和细胞内一类重要的代谢中间产物 α -KG 在结构上相似，可以竞争性地占据很多酶活性中心的 α -KG 结合位点，但不能像 α -KG 一样作为酶的辅因子，从而抑制了这些酶的催化活性。在本论文发表前，被广泛接受的受 D-2-HG 抑制的酶包括参与表观遗传的 Tet 家族 DNA 去甲基化酶以及 JmJc 家族组蛋白去甲基化酶。研究证明突变的 IDH 通过产生和积累 D-2-HG，抑制 DNA 和组蛋白去甲基化，导致表观遗传的非稳定性，从而引发肿瘤。

导致表观遗传的非稳定性是否为 IDH 突变引发肿瘤的唯一机制是该课题的主要方向。人体细胞表达 60 多个不同的 α -KG 依赖的酶，而 D-2-HG 在 IDH 突变的细胞内浓度非常高 (约 5-25mM)，理论上讲足以抑制相当一部分依赖 α -KG 的酶的活性。该研究发现，D-2-HG 可以抑制依赖 α -KG 的 ALKBH 家族 DNA 修复酶。在表达 IDH 突变蛋白的细胞中，DNA 烷基化损伤修复速度的降低和 DNA 损伤的积累，导致细胞更容易被烷基化试剂杀死。这种对烷基化试剂的过度敏感性依赖于 IDH 突变酶的活性及其催化生成的 D-2-HG。该研究表明，DNA 修复系统的损伤也有可能是 IDH 突变促进肿瘤发生的机制之一，同时还提示，对于治疗 IDH 突变的肿瘤，传统的烷基化试剂化疗药物的潜力仍有待挖掘。

美国罗彻斯特大学生物系 Vera Gorbunova 教授来我院做报告

2015 年 10 月 23 日下午，美国罗彻斯特大学生物系 Vera Gorbunova 教授访问复旦大学生物医学院并为广大师生带来了一场精彩的学术报告。

Gorbunova 教授专注于研究衰老与肿瘤发生的机理，是裸鼹鼠（啮齿类动物里的长寿冠军与抗癌明星）研究领域的领导者，在 Science、Nature、PNAS 等重要学术期刊发表了 60 余篇学术论文，目前承担了多项美国 NIH 的 P01 与 R01 研究课题。2013 年她领导的团队首次发现了高分子量透明质酸介导裸鼹鼠抗癌的奥秘，研究成果发表在 Nature 杂志上并受到 New York Times 等美国主流媒体的广泛关注，裸鼹鼠也因此被 Science 杂志评为年度动物。



学术报告在枫林校区东 1 号楼二楼多功能报告厅举行，报告题目为“Mechanisms of longevity in the naked mole rat and other long-lived mammals”（裸鼹鼠及其它哺乳类动物的长寿机制）。Gorbunova 教授介绍了比较生物学在衰老与肿瘤发生研究领域的应用以及她领导团队的最新研究进展——裸鼹鼠等长寿物种抗癌与长寿的分子机制。施扬教授、石雨江教授、谭理副研究员及相关院系的师生参加了这次报告会并与 Gorbunova 教授进行了深入地交流与探讨。

2015 年第四季度学术报告一览

时 间	报告人	题 目
10 月 23 日	Vera Gorbunova	Mechanisms of longevity in the naked mole rat and other long-lived mammals
11 月 11 日	涂云新	国家治理体系现代化建构中香港基本法实施的若干重大问题
12 月 07 日	俞 洋	The piRNA pathway in Drosophila germline: a small RNA-guided “innate immune” system
12 月 29 日	沈庆涛	Cryo-EM Studies of Interplays between Proteins and Membrane Lipids