

生物医学研究院科研季刊

2015 年第 1 季度

复旦大学生物医学研究院编

2014 年 03 月 31 日

目 录

一、高水平文章介绍

- 研究院徐彦辉课题组 3 月份在《MOLECULAR CELL》发表论文
- 研究院熊跃、管坤良和叶丹课题组连续在《MOLECULAR CELL》、《EMBO JOURNAL》上发表论文

二、科研项目申报和科技成果奖励

- 两项国家重大科学研究计划启动会相继顺利召开
- 研究院雷群英、陆豪杰入选科技部 2014 年创新人才推进计划
- 研究院张莹入选 2015 年度上海市青年科技启明星计划(A 类)
- 2015 年国家科学自然科学基金申请顺利结束

三、研究院 2015 年第一季度学术报告一览

研究院徐彦辉课题组 3 月份在《MOLECULAR CELL》发表论文

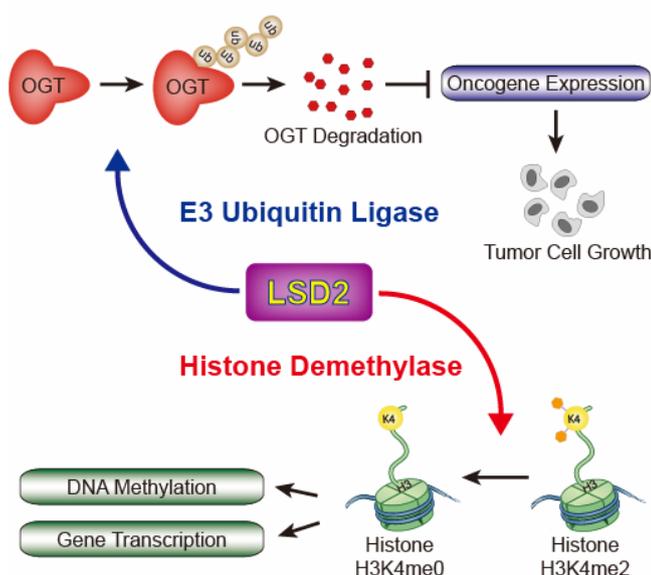
组蛋白甲基化修饰是一种非常重要的表观遗传修饰,参与调节异染色质形成、X 染色体失活、基因印记及 DNA 的损伤修复等多种生命过程。关于组蛋白去甲基化酶的研究是过去十年来生物学领域的研究热点。LSD1 是第一个被鉴定的组蛋白去甲基化酶。LSD2 是其唯一同源物,能够去除 H3K4me1/me2,在胚胎发育过程起重要作用。

3 月 12 日,研究院徐彦辉课题组在《MOLECULAR CELL》杂志在线发表了科研论文:“Histone Demethylase LSD2 Acts as an E3 Ubiquitin Ligase and Inhibits Cancer Cell Growth through Promoting Proteasomal Degradation of OGT”。发现 LSD2 出人意料地具有 E3 泛素连接酶活性,其底物为 N-乙酰氨基葡萄糖转移酶(OGT),LSD2 泛素化 OGT 并促进其发生蛋白酶体依赖的降解,从而抑制 OGT 引起的肿瘤细胞生长。LSD2 抑制肿瘤细胞生长是依赖于其 E3 泛素连接酶活性,而不依赖于其组蛋白去甲基化酶活性。LSD2 分别通过组蛋白去甲基化酶和 E3 连接酶活性调控了不同组的靶基因。研究发现了 LSD2 具备两种独立的酶活性,揭示出了 LSD2 依赖于其 E3 连接酶活性的抗肿瘤细胞生长功能,建立了组蛋白去甲基化酶和泛素降解途径的关联。徐彦辉课题组曾于 2013 年在《Molecular Cell》

和《Cell Research》杂志发表 LSD2 的结构和功能研究阐明其底物识别和酶活性调节机制，这是该课题组对 LSD2 蛋白功能研究的又一突破性成果。

该项研究得到了国家自然科学基金面上项目（31270779）资助。

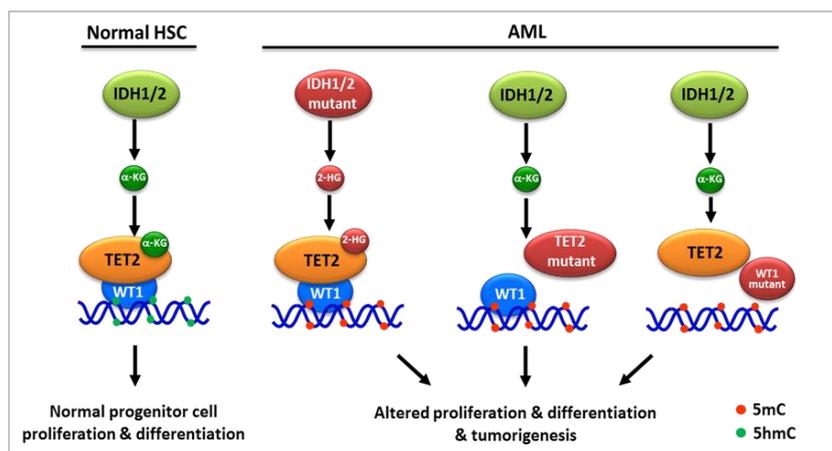
Histone Demethylase LSD2 Functions as E3 Ubiquitin Ligase



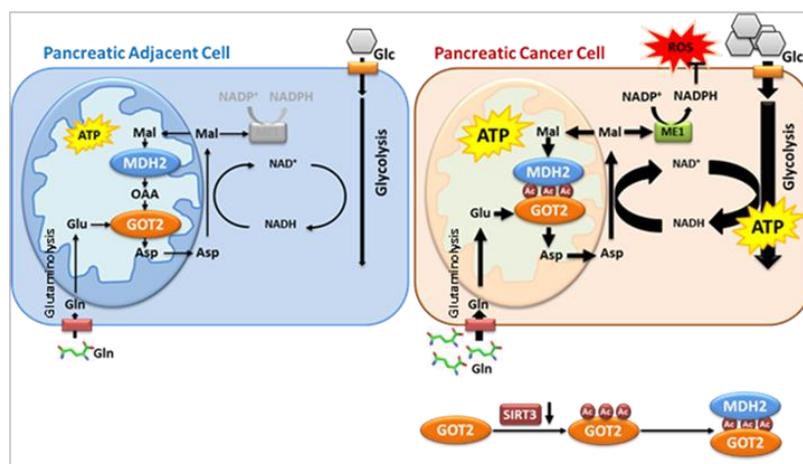
研究院熊跃、管坤良和叶丹课题组连续在《MOLECULAR CELL》、《EMBO JOURNAL》上发表论文

2月，《MOLECULAR CELL》刊载了研究院熊跃、管坤良和叶丹课题组的科研论文，题为“WT1 recruits TET2 to regulate its target gene expression and suppress leukemia cell proliferation”，该研究首次提出了“该研究序列特异性 TET2 招募因子”的全新概念，并从分子水平上解析了“在 AML 中 TET2 与 WT1 基因突变互斥”这一遗传学现象。被选为《MOLECULAR CELL》的编辑推荐文章，来自西班牙庞培法布拉大学的 Thomas Graf 教授在为《MOLECULAR CELL》撰写的评论 (Preview) 中指出，“WT1-IDH - TET2 通路可能具有广泛的抑癌作用”、“在肿瘤和干细胞生物学领域，有越来越多的研究将会关注 WT1 - IDH - TET2 这条极具吸引力的新通路”。该工作一经发表，即被《CANCER DISCOVERY》的编辑选为亮点文章 (highlight)，在，在 highlight (cover: Epigeneticso 一栏被专文评述 (doi:10.1158/2159 - 8290. CD - RW2015 - 013)。

TET2 基因在急性髓性白血病 (AML) 中发生高频突变 (突变率约为 ~20%)，且这些突变影响了 TET2 蛋白的活性，最终引起疾病发生。2015 年 2 月，复旦大学生物医学研究院分子与细胞生物学科科研团队 (Fudan MCB) 在国际上率先报道了 TET2 与转录因子 WT1 之间存在直接的蛋白 - 蛋白相互作用；WT1 可作为 TET2 的招募因子，将 TET2 募集到基因组上特定的 DNA 序列，即 WT1 靶基因启动子区域，行使其去甲基化酶功能，激活 WT1 靶基因转录。



3月，熊跃、管坤良和叶丹课题组又在《EMBO JOURNAL》杂志上发表了科研论文，题为：“SIRT3-dependent GOT2 acetylation enhances the malate-aspartate NADH shuttle activity to promote pancreatic tumor growth”，该研究首次报道了蛋白乙酰化修饰通过影响 GOT2 与 MDH2 蛋白结合状态，调控线粒体苹果酸 - 天冬氨酸穿梭系统效率的全新分子机制（图 2），为靶向苹果酸 - 天冬氨酸穿梭系统，干预肿瘤细胞能量代谢的新型抗癌药物研发提供了药物作用靶点。



谷草转氨酶 GOT2 是苹果酸 - 天冬氨酸穿梭系统位于线粒体中的关键组分，在细胞能量代谢过程中发挥着重要作用。2015 年 3 月，复旦大学生物医学研究院分子与细胞生物学科团队（Fudan MCB）在国际上率先报道，在细胞内 >40% 的 GOT2 蛋白其 K159, K185, K404 三个位点被乙酰化修饰，SIRT3 介导的 GOT2 3K（K159, K185, K404）位点去乙酰化，虽不影响 GOT2 酶活性，却可以削弱 GOT2 与 MDH2 之间蛋白相互结合；反之，GOT2 3K 位点被乙酰化，不影响 GOT2 酶活性，却可增强 GOT2 与 MDH2 之间蛋白相互结合，促进细胞内能量物质 ATP 生成，并以 NADPH 的形式为细胞提供还原力，促进胰腺癌细胞增殖和肿瘤生成。该研究还发现与正常癌旁组织相比，SIRT3 在胰腺癌肿瘤组织中表达普遍下调。相应地，GOT2 K159 乙酰化水平在胰腺癌肿瘤组织中普遍上升，提示 SIRT3 在胰腺癌发生过程中很可能作为一个抑癌因子，通过影响 GOT2 乙酰化水平调控线粒体苹果酸 - 天冬氨酸穿梭系统效率，从而影响细胞能量代谢。

两项国家重大科学研究计划启动会相继顺利召开

3月26日，国家重大科学研究计划“长非编码 RNA 在精子发生中的功能及机制”项目启动会在枫林校区召开，研究院 PI 文波为该项目首席科学家。

复旦大学副校长金力院士、科技部基础研究管理中心江海燕博士、上海市科委董淑艳博士、复旦大学上海医学院包志宏副院长、复旦大学医学规划与科研管理办公室莫晓芬副主任以及复旦大学校科技处杨鹏主任等领导；专家组王琳芳院士、沙家豪教授、孙青原教授、景乃禾研究员、王红艳教授、孙斐教授；项目首席科学家文波研究员及项目组成员、学术骨干等四十余人参加了会议。

项目首席科学家文波研究员及课题负责人余佳研究员、曾旭辉教授分别做了“精子发生中 LncRNA 及互作复合体的功能及调控机制”、“精子发生中 LncRNA 及互作复合体表达的动态网络”、“LncRNA 及互作复合体在男性不育中的作用”三个课题的相关报告，项目学术骨干就课题的具体研究内容、进展及今后两年的研究计划作了详细介绍，专家组就项目研究重点及课题协作等方面提出了建设性的意见。本次项目启动会为项目各课题提供了互相学习和交流的平台，有利于项目的顺利开展，并将促进课题组间的深层次合作。



3月28日，国家重大科学研究计划项目“代谢应激和肿瘤发生发展中蛋白质修饰动态调控及生理病理效应”启动会在复旦大学枫林校区召开，研究院 PI 雷群英为该项目首席科学家。

会议由项目首席科学家雷群英教授主持，科技部基础研究管理中心朱庆平副处长，上海市科委基础处副处长陈馨，复旦大学医学规划与科研办公室莫晓芬副主任，复旦大学生物医学研究院常务副院长杨芄原教授等领导出席会议并致辞。

973 项目专家王恩多院士、朱卫国教授、陈晔光教授、秦樾教授、黄灿华教授、程金科教授、陆豪杰教授等专家应邀出席了会议。

会议期间，项目首席科学家雷群英教授及各课题负责人李晓涛教授（华东师范大学）、陈国强教授（上海交通大学）向专家组汇报了“代谢应激和肿瘤发生发展中蛋白质修饰动态调控及生理病理效应”项目的基本概况和实施方案及各课题的研究背景与意义、研究内容与关键科学问题、总体研究目标与中期目标、前期工作基础与工作平台。

与会专家就项目紧密联系的 3 个课题的具体实施方案进行了讨论，提了中肯和宝贵的建议，进一步明确了项目研究方向和预期目标，落实了各课题参加单位的具体任务，为项目顺利完成奠定了良好的基础。



研究院雷群英、陆豪杰入选科技部 2014 年创新人才推进计划

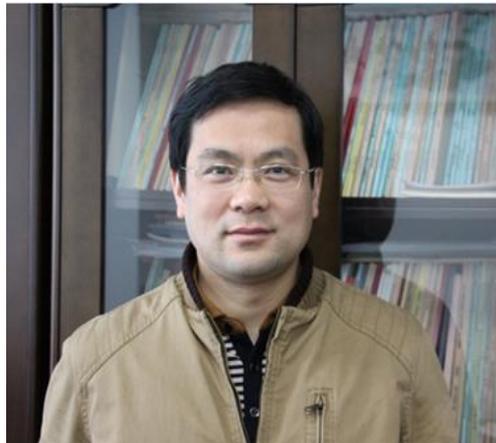
1 月，科技部公布 2014 年创新人才推进计划入选名单，研究院雷群英、陆豪杰两位 PI 入选。与去年相比，高校入选中青年科技创新领军人才数量增长 41.73%，入选重点领域创新团队数量持平。

据悉，创新人才推进计划是《国家高层次人才特殊支持计划》（又称“万人计划”）的重要组成部分，2011 年开始组织实施。旨在通过创新体制机制、优化政策环境、强化保障措施，引领和带动各类科技人才的发展，为提高自主创新能力、建设创新型国家提供有力的人才支撑。

雷群英教授 2012 年获国家杰出青年基金支持，迄今在国外知名杂志如 Cancer Cell, Molecular Cell 等发表 SCI 论文 30 余篇, 主要研究方向为肿瘤代谢。



雷群英



陆豪杰

陆豪杰教授，国家杰出青年基金获得者，上海市高校特聘教授（东方学者），上海市优秀学科带头人。主要研究方向为基于生物质谱的疾病蛋白质组学研究，迄今以第一作者或者通讯作者发表 80 余篇 SCI 论文，包括 Angew Chem Int Edit, Mol Cell Proteomics, J Proteome Res, Anal Chem, Chem Commun 等在内。

研究院张莹入选 2015 年度上海市青年科技启明星计划(A 类)

近日，上海市科委公布了“2015 年度上海市青年科技 A 类启明星”计划入选名单，我院张莹博士入选。

据了解，上海市青年科技启明星计划是为加强科技人才队伍建设，促进青年科技人才成长，实现上海科技发展和人才建设目标，由上海市科学技术委员会设立的科技人才计划。青年科技启明星计划主要是以项目扶持的方式，选拔和培养未满三十五周岁的上海市优秀青年科技人员，为青年科技人员起步，领衔开展科学技术研究、应用开发、成果转化等工作提供经费资助。通过科研实践和其他实践活动，促进优秀青年科技人员脱颖而出，成为学科、技术带头人。根据专家评审结果，本年度全市共批准 50 人入选“2015 年度上海市青年科技启明星计划(A 类)”，复旦全校（包含附属医院）共计入选 10 人。

张莹博士在 ACS nano, Adv Func Mater, Anal Chem, Chem Commun, 等杂志发表研究论文 20 余篇，申请中国发明专利 5 项，已授权 1 项。主持国家自然科

学基金，国家重大科学仪器开发专项应用课题和上海市卫生局青年基金等，多次获得国际会议青年科学家奖及邀请报告(AOHUPO(新加坡)2006，HUPO(韩国)2007，HKPS(香港)2007)。

2015 年国家科学自然科学基金顺利结束

研究院 2015 年国家自然科学基金申报工作顺利结束。

3 月，研究院共提交国家自然科学基金申请书 23 份，其中重点项目 1 份，优秀青年基金 4 份，海外及港澳学者合作研究基金 1 份，面上项目 11 份，青年基金 6 份。

此次国自然形式审查较往年有了较大的变化，是改革后实行的第一年，全部的申请书要求在网站上填写提交。在学校医学规划与科研办公室的指导和帮助下，于 3 月 8 日研究院顺利完成了所有国自然的形式审查以及材料报送工作。

研究院 2015 年第一季度学术报告一览

时间	报告人	题目
2015 年 1 月 16 日	季维智	非人灵长类靶向基因修饰和人类疾病模型
2015 年 1 月 26 日	陈 鹏	活细胞上的蛋白质化学
2015 年 2 月 4 日	宋尔卫	巨噬细胞生化因子 CCL18 调控乳腺癌细胞可塑性的研究
2015 年 3 月 27 日	陈晔光	Lgr5+ stem cells are critical for colitis prevention