

# 生物医学研究院科研季刊

2017年第2季度

复旦大学生物医学研究院编

2017年6月30日

## 目 录

- Seminar: Protein Microarrays for Drug Mechanism Study and Biomarker Identification
- Department Talk 祝康 缪笔思（第十期）
- 上海交通大学陶生策教授来我院做学术报告
- 生物医学研究院徐建青课题组揭示流感感染抗体应答的新规律
- 生物医学研究院徐建青张晓燕课题组揭示 HIV 慢性感染炎症调控关键分子
- Department Talk 吕瑞途 刘梦夕（第十一期）
- MCB 实验室在《Cancer Research》杂志发表最新研究成果
- Department Talk 饶钦辉 李哲（第十二期）
- 麻省理工学院 Michael Hemann 博士来我院做学术报告
- 《表观遗传学》新书编撰启动仪式在复旦大学成功召开
- 生物医学研究院周玉峰课题组揭示甘露糖受体调节过敏性炎症反应的新机制
- 杨芩原余红秀团队揭示去琥珀酰化酶 SIRT5 调控免疫代谢在炎症中的功能和机制
- Department Talk 金蔚蔚 杜鑫雨（第十三期）
- Department Talk 詹永坤 王瑜（第十四期）

### Seminar: Protein Microarrays for Drug Mechanism Study and Biomarker Identification



Department Talk 祝康 缪笔思（第十期）



### 上海交通大学陶生策教授来我院做学术报告

清风送暖，大地回春。2017年4月6日上午，上海交通大学系统生物医学研究院陶生策教授应我院徐彦辉教授之邀，在明道楼二楼多功能厅作了一场题为“Protein Microarrays for Drug Mechanism Study and Biomarker Identification”的学术报告。此次报告主要介绍了蛋白质芯片的发展历史、制作工艺以及在药物作用机制研究和生物分子标记鉴定中发挥的作用优势。陶教授全场讲解酣畅淋漓、语重心长、又不乏风趣幽默、深入浅出，吸引了来自我院、脑科学研究院、基础医学院等院系的众多师生参加，大家思维活跃、讨论热烈、气氛融洽、受益匪浅。

陶生策教授首先从结核分枝杆菌全蛋白质芯片入手，该蛋白芯片一共包含4000余种蛋白，约占结核分枝杆菌基因组编码蛋白的95%以上。无论在检测范围、灵敏度还是可靠性上，相比现有的临床检测手段都具备全局性、高通量、多次重复的筛选特点，同时又简化了芯片制作及操作过程，大大地提高诊断和研究效率。

接下来陶生策教授又从肿瘤研究出发，他首先介绍了他的一款芯片通过对1401例患者血清的蛋白质组进行分析，寻找并鉴定出4个有重要意义的分子标记物可有效用于胃癌的预防、诊断、分型和预后。此外，他的团队在开展砷化物对肿瘤杀伤机制的研究中，通过蛋白芯片找到360多个砷化物的作用靶点和结合蛋白，相比国际上已发现的20多个有了重大突破，同时他们通过生物信息学手段进一步筛选，聚焦己糖激酶II (HK2)开展了一系列实验，最终揭示了HK2在砷化物治疗肿瘤过程中的重要功能和分子机制。陶生策教授最后分享的一个成果是应用凝集素芯片技术平台，通过评估凝集素RCA-1与细胞的结合能

力强弱来检测三阴性乳腺癌（TNBC）这一恶性程度较高的肿瘤的转移能力。这个发现在细胞系与肿瘤组织中均得到了验证，并且结合定量质谱，揭示了糖蛋白 POTEF 是引起 TNBC 不同转移能力的原因。

随后，众多师生与陶生策教授进行了热烈讨论，对蛋白质芯片的科技理念、研究价值和应用前景做了广泛的交流。思维碰撞产生出智慧的火花，不同学科交叉开阔了大家的视野，令在座的听众们受益良多。值得一提的是，在知识爆炸的今天，生物领域日新月异，技术革新带来的研究突破比比皆是。当下唯有顺应时代，深入交流，加强合作，充分合理地利用一切资源，大力推动自主创新，加快实现成果转化，不负我院当年成立的初衷，而矗立于世界强林成为真正的科技强国。

### **生物医学研究院徐建青课题组揭示流感感染抗体应答的新规律**

2013 年 H7N9 禽流感病毒出现以来，一直持续威胁人类健康。为了更科学设计疫苗，徐建青课题组在国际上首次同步利用涵盖流感两大组的三十多个流感 HA 膜蛋白，观察 H7N9 感染者不同时相的抗体应答，发现感染者早期快速升高的以广谱识别流感的抗体为主，H7 特异性抗体升高晚于广谱识别抗体；广谱识别流感的抗体以针对流感颈部位点为主，且与中和活性成正比，血凝抑制应答与中和活性相关性不显著。

此项研究首次揭示针对流感病毒颈部保守表位免疫应答可通过不同流感先后感染获得快速提升，且早于特异性抗体，这一现象为解释流感领域“抗原原罪（Original Antigen Sin）”（即之前流感感染可干扰后续流感的免疫应答）之谜提供科学依据，也为未来设计广谱抗流感疫苗提供科学依据。

该工作发表于国际权威杂志 *Journal of Infectious Disease* 上。

### **生物医学研究院徐建青张晓燕课题组揭示 HIV 慢性感染炎症调控关键分子**

HIV-1 慢性感染导致的持续免疫活化促进免疫失衡并加速疾病进展。微生物及其代谢产物的转位进入血液以及单核细胞的高水平的炎症应答被认为是持续免疫活化重要诱因。在 HIV 慢性感染的过程中，miRNAs 是否在调控单核细胞活化发挥了某种作用有待解明。

本研究发现 miR-126-5p 是 HIV 慢性感染过程中单核细胞活化的一个重要的调控因子，部分下调 CYLD（Cylindromatosis, CYLD）因而启动 JNK（Jun N-terminal kinase, JNK）通路。HIV-1 慢性感染者单核细胞中观察到 miR-126-5p

显著上调与 CYLD 显著下调并存的现象，而抑制 HIV-1 慢性感染者单核细胞中的 miR-126-5p 表达能够减轻 LPS 刺激应答反应。功能获得分析证实 miR-126-5p 可下调 CYLD，转而上调 JNK 蛋白磷酸化并增强 LPS 诱导的炎症应答。总之，在 HIV-1 慢性感染的过程中，miR-126-5p 可调控 LPS 刺激的单核细胞高炎反应。在单核细胞中抑制 miR-126-5p 却促进 CYLD 表达也许是一种遏制 HIV-1 慢性感染中单核细胞活化的可行性免疫干预策略。

该项工作发表在病毒领域公认的权威杂志 Journal of Virology 上。

### Department Talk 吕瑞途 刘梦夕（第十一期）

生物医学研究院 (IBS) 第11期 Department Talk

**生物医学研究院 (IBS)**  
**Department Talk**

吕瑞途 (来自表观遗传实验室)  
5mC Oxidated by Tet2 modulates histone modification and gene expression

刘梦夕 (来自MCB实验室)  
PEPCK promotes TCA cataplerosis, oxidative stress and apoptosis in liver cancer cells and suppresses hepatocellular carcinoma

时间: 2017年04月21日 (周五) 15:30~16:30  
地点: 明道楼二楼多功能厅  
提供小吃和饮料

主办: 复旦大学生物医学研究院

### MCB 实验室在《Cancer Research》杂志发表最新研究成果

2017年5月1日, 复旦大学生物医学研究院 MCB 实验室在 Cancer Research 杂志发表科研论文, 题为“Endothelin promotes colorectal tumorigenesis by activating YAP/TAZ”, 该论文报道了内皮素通过下游 Hippo-YAP/TAZ 信号通路对结肠癌发生发展的重要调控作用。该论文第一作者是王珍, 通讯作者是管坤良 (Kun-Liang Guan)、袁海心 (Hai-Xin Yuan) 和熊跃 (Yue Xiong) 教授。MCB 实验室主要研究代谢翻译后修饰及肿瘤细胞生物学的信号转导研究。

结肠癌是一种结肠组织的恶性肿瘤, 结肠癌经常与直肠癌并发因此并称为结直肠癌。结直肠癌是世界上第二类最常见的癌症, 导致死亡人数位列癌症种类前三。与正常组织相比, 结肠癌病例和细胞中都高表达了内皮素受体 ETAR, 内皮素与其 GPCR 家族的内皮素受体组成的信号通路可促进细胞生长、细胞存活和细胞迁移等过程, 进而诱导肿瘤的发生, 然而其细胞内的信号转导通路仍未完全阐明。

王珍等的研究工作发现内皮素信号是 Hippo 通路重要的上游信号,通过内皮素受体和偶联的 Gaq/11 蛋白可以激活 YAP/TAZ 转录共激活因子,并促进 CTGF 和 CYR61 等下游基因的转录表达。这一信号系统对结肠癌细胞的生长、迁移和结肠癌肿瘤的异体移植生长具有重要的促进作用。

该研究工作阐明了 Hippo-YAP/TAZ 信号通路在介导内皮素信号中的重要作用,以及内皮素受体激活与结肠癌发生的分子机制,为结肠癌的治疗提供了潜在的新的诊断和治疗靶点,也为 Hippo 信号通路分子抑制剂的研究奠定了应用基础。该项研究受到国家自然科学基金和 NIH 基金的资助。

### Department Talk 饶钦辉 李哲 (第十二期)



### 麻省理工学院 Michael Hemann 博士来我院做学术报告

2017年5月3日上午10点,麻省理工学院(MIT)生物系副教授及Koch研究所研究员 Michael Hemann 博士在明道楼二楼多功能厅为广大师生带来了一场精彩的学术报告,题为“Using mouse models to improve cancer therapy”。会议由余发星研究员主持,本院五十余位师生参加。

Hemann 博士多年来致力于运用小鼠模型,研究癌症发生发展的机制以及药物治疗过程中影响治疗效果的重要决定因素,曾多次在 cell、 cancer cell、 nature medicine 等顶级刊物上发表研究论文。

本次报告中, Hemann 博士首先介绍了其团队构建的 MYC/BCL2 驱使的人源化淋巴瘤小鼠模型,该模型能很好地模拟 B 细胞恶性肿瘤的各项组织病理和临床指标。其次,他们发现对肿瘤小鼠进行化疗后,胸腺内皮细胞通过释放 IL-6,为肿



瘤细胞提供保护性微环境。旁分泌 IL-6 信号对淋巴瘤的发生发展和产生药物抗性都起到重要作用，促进肿瘤复发。最后，Hemann 博士还介绍了顺铂和铂类似物等抗肿瘤药物对肿瘤的杀伤作用及机理的异同。不少在场师生听完报告后颇有感悟，并提出问题与 Hemann 博士进行了深入交流。

### 《表观遗传学》新书编撰启动仪式在复旦大学成功召开！

2017 年 5 月 14 日上午 9:30，表观遗传学领域中文专著《表观遗传学》新书编撰启动仪式暨编委会第一次会议在复旦大学治道楼和汉堂成功召开。出席此次编撰启动仪式的有复旦大学生物医学研究院执行院长徐国良院士，复旦大学生物医学研究院党总支书记储以微教授，复旦大学生物医学研究院于文强研究员、文波研究员、蓝斐研究员，以及来自中科院、上海交大，上海科大，同济大学等各兄弟单位的编委们。本书由复旦大学生物医学研究院主持编写，会议由于文强研究员主持。



提起表观遗传学专著，我们会想到什么呢？可能最著名的是 C. David Allis 等主编的 *Epigenetics* 英文专著，但对于表观遗传学的初学者而言，啃下这本上千页且包含各种专业名词的英文书籍，并非一件轻松的事情。当然，国内也有一些表观遗传学领域的书籍，包括中科院生物物理所朱冰教授等翻译并再版多次的 C. David Allis 的《表观遗传学》，以及表观遗传应用领域的部分专著。鉴于表观遗传学领域的迅猛发展，越来越多的重要成果相继涌现，而华人科学家在表观遗传学领域表现异常突出，在诸多方面做出了杰出的成就。因此，出版一本由杰出华人科学家编写的表观遗传学中文专著，全景式地介绍表观遗传学领域基础知识以及最新研究进展和技术方法就显得尤为重要！

《表观遗传学》中文专著由复旦大学生物医学研究院牵头，由于文强教授和徐国良教授担任主编，邀请国内外表观遗传学领域的杰出华人科学家 60 余人参

与此书的编写，哈佛大学教授、美国艺术与科学院院士施扬教授以及表观基因组学领军人物、加州大学圣地亚哥分校任兵教授应邀将为本书作序。



该书约包含 60 个章节，涵盖【表观遗传学基础部分】30 章，【表观遗传学应用部分】15 章，【表观遗传学方法学部分】15 章，每一个章节均邀请该研究方向的著名华人科学家参与撰写。编委会成员包括中国科学院院士 1 名，美国艺术与科学院院士 1 名，国家千人计划学者 1 人，长江学者 5 人，杰出青年基金获得者 9 人，973 项目首席科学家 13 人，HHMI 国际青年学者 3 人，涉及国内 38 家单位，国外 9 家单位，规模可谓宏大。

该书致力于打造国内第一本表观遗传学领域全景式的原创中文专著，希望成为表观遗传学初学者及相关研究人员的重要参考书籍。正如于文强教授提到的，该书希望实现“简单实用，权威可靠，锻造经典”三个目标。该书预计 2018 年初与读者见面，敬请期待！

### 生物医学研究院周玉峰课题组揭示甘露糖受体调节过敏性炎症反应的新机制

生物医学研究院周玉峰课题组和约翰霍普金斯大学医学院 Peisong Gao 教授合作揭示了甘露糖受体调节过敏性炎症反应的新机制——通过 miR-511-3p 调节巨噬细胞极化。相关研究成果以《甘露糖受体通过 miR-511-3p 调节巨噬细胞极化和过敏性炎症》(Mannose Receptor Modulates Macrophage Polarization and Allergic Inflammation through miR-511-3p)为题在线发表于《变态反应与临床免疫学杂志》(Journal of Allergy and Clinical Immunology, JACI) 杂志。周玉峰研究员为第一作者。甘露糖受体 (Mannose receptor, MR) 属于 C 型凝集素超家族成员，可通过胞外区识别和结合特定的糖类分子，在识别病原体、递呈抗原和保持内环境稳定中发挥作用。该研究发现甘露糖受体基因敲除可以影响巨噬细胞极化，表现为 M1 巨噬细胞极化增强，而 M2 巨噬细胞极化减弱，MR 基

因敲除鼠体内过敏反应增强。但甘露糖受体细胞内部分非常短，缺乏细胞内信号转导结构，一个缺乏信号转导功能的受体分子如何影响细胞极化，这非常难于解释。研究者对 MR 基因分析后发现，MR 基因第五内含子含有 microRNAs (miR-511-3p)，甘露糖受体与 miR-511-3p 协同表达，miR-511-3p 可抑制 M1 极化，MR 通过协同表达的 miR-511-3p 调节巨噬细胞极化而调节过敏性炎症。

研究发现 miR-511-3p 在体内外均有抗炎作用，可用于哮喘治疗。同时发现过敏性哮喘病人体内 miR-511-3p 明显降低，可用于哮喘诊断。该研究为哮喘，特别是难治性哮喘的诊断和治疗提供了新策略和方法。该项研究受到中国国家自然科学基金和美国 NIH 基金的资助。

### 杨芑原余红秀团队揭示去琥珀酰化酶 SIRT5 调控免疫代谢在炎症中的功能和机制

2017 年 6 月 13 日，国际著名学术杂志《Cell》子刊《Cell Reports》在线发表了该院杨芑原、余红秀研究组题为《SIRT5 desuccinylates and activates pyruvate kinase M2 to block macrophage IL-1 $\beta$  production and to prevent DSS-induced colitis in mice》的研究论文。该院博士生王芳为该论文的第一作者。

SIRT5 属组蛋白去乙酰化酶 HDACs 家族第三类，与本家族其余成员不同，它具有极低的去乙酰化酶活性，却可以调控三种新的赖氨酸修饰——琥珀酰化、丙二酰化和戊二酰化，对 SIRT5 的已有研究主要利用蛋白质组学技术鉴定其潜在底物，而对其生理和病理功能却知之甚少。本研究发现了 SIRT5 在调控巨噬细胞代谢和炎症反应中的新功能。

前人研究发现，LPS 处理巨噬细胞后，细胞内的糖酵解通路会被激活，产生大量的炎性因子 IL-1 $\beta$ ，其机制是糖酵解中间产物琥珀酸(Succinate)累积，琥珀酸稳定的 Hif-1 $\alpha$  加强了 IL-1 $\beta$  的转录，糖酵解通路限速酶 PKM2 在其中也有重要作用。在此基础上，杨芑原和余红秀团队进一步发现了 PKM2 的上游调控机制——PKM2 被 SIRT5 去琥珀酰化调控。在 SIRT5 缺失的细胞中，PKM2 的琥珀酰化水平增加，PKM2 由四聚体向二聚体转换，同时其丙酮酸激酶活性下降，二聚体化的 PKM2 进入细胞核，与 Hif-1 $\alpha$  协同作用显著增强了 IL-1 $\beta$  的转录，并增强了巨噬细胞的糖酵解作用。因为 IL-1 $\beta$  在炎症中发挥重要作用，他们以结肠炎为模型，研究了葡聚糖硫酸钠 (DSS) 诱导的小鼠结肠炎模型中 SIRT5 的功能，发现 Sirt5 敲除小鼠结肠炎明显加重。这些结果提示 SIRT5 可能通过调控巨噬细胞代谢在结肠炎甚至结肠炎癌恶性转化中有重要功能。



免疫代谢 (immunometabolism) 研究免疫细胞在增殖、分化、应答及转归等过程中代谢调控机制及功能, 是国际上前沿和快速增长的研究领域, 该领域的发展不仅能从理论上深化人们对免疫细胞生物学的理解, 同时也展示了在维持机体免疫稳态、肿瘤免疫治疗等方面的重要的应用前景。SIRT5 在调控巨噬细胞代谢和炎癌转化中的重要功能提示其在肿瘤免疫治疗上的潜在可能性。

### Department Talk 金蔚蔚 杜鑫雨 (第十三期)

生物医学研究院 (IBS) 第13期 Department Talk

## 生物医学研究院 (IBS) Department Talk

金蔚蔚 (来自潘东宁实验室)  
Pwwp2b协同组蛋白去乙酰化酶  
调节棕色脂肪功能

杜鑫雨 (来自顾宏周实验室)  
Selection of Aptazymes that  
Sense Thiamine Pyrophosphate

时间: 2017年6月2日 (周五) 15:30~16:30  
地点: 明道楼二楼多功能厅  
提供小吃和饮料

主办: 复旦大学上海医学院生物医学研究院

### Department Talk 詹永坤 王瑜 (第十四期)

生物医学研究院 (IBS) 第14期 Department Talk

## 生物医学研究院 (IBS) Department Talk

詹永坤 (孙宁实验室)  
人类多能干细胞肥厚型心肌病及  
PRKAG2心脏综合征疾病模型的建立与机制研究

王瑜 (余发星实验室)  
A Merlin ruling the Hippo village

时间: 2017年6月16日 (周五) 15:30~16:30  
地点: 明道楼二楼多功能厅  
提供小吃和饮料

主办: 复旦大学上海医学院生物医学研究院