

生物医学研究院科研季刊

2013 年第 3 季度

复旦大学生物医学研究院编

2013 年 10 月 28 日

目 录

一、高水平文章介绍

- 研究院管坤良、熊跃、雷群英课题组 8 月份在《MOLECULAR CELL》发表论文，证实 ATP-柠檬酸裂解酶乙酰化能够促进脂类生物合成及肿瘤生长
- 研究院谢幼华课题组 8 月份在《HEPATOLOGY》发表论文，证实 PROX1 和 HDAC1 的联合使用是肝癌病人术后生存率和早期复发的有效预测指标
- 研究院双聘 PI 李富友课题组 8 月份在《JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY》发表论文，在小动物活体层次已实现纳米探针对甲基汞离子的检测和成像
- 研究院双聘院士贺福初 7 月份在《GUT》发表论文，解析了结肠癌肝转移的新机制并证明结肠癌的肝内转移可被特异性抗体抑制

二、科研项目和科技成果奖励

- 研究院 2013 年获国家自然科学基金资助 31 项
- 研究院 2 位 PI 成为科技部 973 项目课题负责人

研究院管坤良、熊跃、雷群英课题组 8 月份在《MOLECULAR CELL》发表论文，证实 ATP-柠檬酸裂解酶乙酰化能够促进脂类生物合成及肿瘤生长

管坤良、熊跃、雷群英课题组研究人员在新研究中证实，ATP-柠檬酸裂解酶（ATP-Citrate Lyase, ACLY）乙酰化促进了脂类生物合成及肿瘤生长。这一研究发现在线发表在 8 月份的《Molecular Cell》杂志上，文章标题为“Acetylation Stabilizes ATP-Citrate Lyase to Promote Lipid Biosynthesis and Tumor Growth”。

在这篇文章中，研究人员证实当在高糖下受到 PCAF 乙酰转移酶的刺激时，ACLY 的赖氨酸残基 540、546 和 554 (3K) 位点会发生乙酰化，其通过阻断 ACLY 泛素化和降解提高了其稳定性。与之相反，去乙酰化酶 SIRT2 则可使得 ACLY 脱乙酰化，从而导致其失去稳定。置换 540、546 和 554 (3K) 位点可破坏 ACLY 的泛素化，促进脂类从头合成、细胞增殖及肿瘤生长。重要的是，研究人员在人类肺癌中证实 ACLY 3K 乙酰化水平增高。

研究结果表明，ACLY 乙酰化和泛素化之间存在相互串扰，它们通过竞争相同的赖氨酸残基调控了响应葡萄糖的脂肪酸合成和细胞生长。

研究院谢幼华课题组 8 月份在《HEPATOLOGY》发表论文，证实 PROX1 和 HDAC1 的联合使用是肝癌病人术后生存率和早期复发的有效预测指标

肝癌侵袭和转移的机制尚不清楚。研究院谢幼华课题组和中山医院叶青海课题组的研究发现肝癌细胞中 Prox1 蛋白高表达的肝癌患者预后较差。在 Prox1 表达水平较低、侵袭能力较弱的 BEL-7402 细胞内过表达 Prox1 可明显增强 BEL-7402 细胞的侵袭能力以及在小鼠体内的转移能力；反之，在 Prox1 表达水平较高、侵袭能力较强的 MHCC-97H 细胞内下调 Prox1 的表达水平可显著降低 MHCC-97H 细胞的侵袭能力以及在小鼠体内的转移能力。研究发现 Prox1 促进肝癌细胞的转移可能是通过上调 HIF-1a 的表达以及通过提高 HIF-1a 蛋白的稳定性而实现的。HIF-1a 表达水平的提高造成上皮-间质转化的发生，从而有利于肝癌细胞的侵袭和转移。该项结果在 8 月份以“PROX1 promotes hepatocellular carcinoma metastasis by way of up-regulating hypoxia-inducible factor 1 expression and protein stability”为题发表在《HEPATOLOGY》上。

研究院双聘 PI 李富友课题组 8 月份在《JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY》发表论文，在小动物活体层次已实现纳米探针对甲基汞离子的检测和成像

脂溶性的甲基汞离子 (MeHg⁺) 可以通过食物链在动物的组织和脏器中累积，从而引起严重的器官损伤和神经系统的疾病，因此对生物体中的甲基汞的检测和成像受到了越来越多的关注。李富友课题组研究人员设计了一个对甲基汞离子响应的上转换磷光共振能量转移 (LRET) 的纳米探针，实现了其在小动物活体层次对甲基汞离子的检测和成像。这一研究发现在 8 月份以“A Cyanine-Modified Nanosystem for in Vivo Upconversion Luminescence Bioimaging of Methylmercury”为题发表在《JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY》杂志上。

在这篇文章中，研究人员将对甲基汞灵敏响应的疏水性七甲川花菁染料 (hCy7) 通过疏水相互作用修饰到上转换稀土纳米粒子 (UCNPs) 表面，然后包裹两亲性高分子 (P-PEG)，构筑一个三层结构的复合纳米探针 (hCy7-UCNPs)。在甲基汞的作用下，hCy-UCNPs 的上转换红光信号 (UCL660 nm) 明显增强，而上转换近红外 (UCL800 nm) 明显的减弱。利用 UCL660 nm/UCL800 nm 的比度值为检测信号，可以将其对甲基汞的检测限达到 0.18 ppb，远低于美国环境总署规定的最高血汞浓度 (5.8 ppb)。重要的是，利用上转换近红外光作为信号，成功的将其应用于对小动物肝组织中甲基汞离子的活体成像。

研究院双聘院士贺福初 7 月份在《GUT》发表论文，解析了结肠癌肝转移的新机制并证明结肠癌的肝内转移可被特异性抗体抑制

一直以来，恶性肿瘤的侵袭和转移是影响病患预后和导致死亡的重要因素。在结肠癌发生转移的病例中，40~70% 的结肠癌死亡患者与肝转移有关。而在恶性肿瘤的预防和治疗上“早诊断、早治疗”一直是现代医学的最高追求。因此，研究结肠癌肝转移机制，寻找肿瘤转移的早期标志物是提高结肠癌患者存活率的重要手段之一。

贺福初院士课题组前期从肝脏中发现了一种新的跨膜糖蛋白 LSEctin，并证实该蛋白是

一种肝脏特异表达的免疫细胞负调控分子；在此基础上，经过 5 年的潜心研究，发现 LSECtin 是一种新的结肠癌细胞粘附分子；将结肠癌细胞株或结肠癌患者来源的结肠癌细胞接种于 LSECtin 基因敲除裸鼠，其向肝脏转移率显著降低；受此启示，他们继而证明 LSECtin 抗体能明显降低结肠癌细胞株往肝脏的迁移。其进一步的机制研究表明 LSECtin 蛋白可以诱导结肠癌细胞株 c-Met（肝细胞生长因子受体）高表达，从而促进结肠癌细胞向肝脏的迁移。研究人员还对结肠癌患者临床标本进行了检测和分析，发现结肠癌肝转移患者血清中的可溶性 LSECtin (sLSECtin) 表达水平明显高于正常人和未发生肝转移的结肠癌患者，提示它可能作为结肠癌肝转移的生物标志物。该项结果在 7 月份以“Novel roles of liver sinusoidal endothelial cell lectin in colon carcinoma cell adhesion, migration and in-vivo metastasis to the liver”为题发表在《GUT》上。

研究院 2013 年获国家自然科学基金资助 31 项

在 2013 年的国家自然科学基金申请中，研究院共有 31 个课题获资助，其中 16 个课题从研究院申报，另有 15 个课题从其他相关院系、附属医院申报(研究院全聘 PI 及其他研究人员共申报 6 项，研究院双聘 PI 共申报 9 项)。这 31 个课题包括 5 项重点项目、18 项面上项目和 8 项青年基金项目，资助金额共计 3125 万。详情见表一。

表一、生物医学研究院 2013 年获国家自然科学基金资助项目汇总表

项目编号	负责人	项目名称	项目类型	资助金额	申报口径
31330022	Alastair Murchie	核糖开关调控抗生素抗药性基因的研究	重点项目	304	生物医学研究院
21335002	陆豪杰	高特异高通量糖蛋白质类肿瘤标志物检测与识别新方法	重点项目	300	附属肿瘤医院
31330023	赵世民	参与表观遗传调控的代谢小分子群的鉴定及作用机理研究	重点项目	301	生命科学学院
31330038	金力*	人群高原习服相关复杂性状的基因组变异解析	重点项目	322	生命科学学院
81330080	朱依淳*	活性气体分子 H ₂ S 在心肌重构过程中的抗炎、免疫调节及机制研究	重点项目	290	药学院
31371296	文波	小鼠胚胎干细胞定向分化中异染色质域与核纤层的相互作用	面上项目	90	生物医学研究院
31371303	蓝斐	组蛋白 H3 赖氨酸 14 位甲基化的鉴定以及功能学研究	面上项目	90	生物医学研究院
31370107	陈东戎	裂殖酵母多胺代谢途径中新型核糖开关的研究	面上项目	82	生物医学研究院

项目编号	负责人	项目名称	项目类型	资助金额	申报口径
81372647	董琼珠	骨桥蛋白选择性剪接在肝癌侵袭转移中的作用及其机制	面上项目	80	生物医学研究院
81370258	龚惠	氧化低密度脂蛋白调控凝集素样氧化低密度脂蛋白受体-1介导早期心肌重构的机制研究	面上项目	75	生物医学研究院
81370728	刘贇	妊娠糖尿病对子代基因组甲基化水平的影响	面上项目	70	生物医学研究院
81372198	叶丹	异柠檬酸脱氢酶 IDH1 突变影响细胞与组织中 DNA 损伤修复相关分子机制	面上项目	62	生物医学研究院
31371274	邢清和	ADAR1 突变诱发遗传性对称性色素异常症的分子机制研究	面上项目	80	附属儿科医院
81370198	黄国英*	纤毛功能障碍对内脏异位合并先天性心脏病预后的影响及相关致病基因研究	面上项目	70	附属儿科医院
21375026	张莹	基于还原胺化反应的氨基修饰复合纳米材料高选择性糖蛋白质固相富集质谱鉴定新方法研究	面上项目	80	附属肿瘤医院
81372258	胡维国	补体膜调控蛋白参与肿瘤抗体治疗耐药的分子机制	面上项目	75	附属肿瘤医院
81372847	李大强	染色体重塑蛋白 MORC2 在乳腺癌进展及抗雌激素治疗敏感性中的作用及其分子机制研究	面上项目	86	附属肿瘤医院
81372848	邵志敏*	基于外显子组测序技术的乳腺癌新辅助化疗前后 TEKT 家族基因变异检测及其功能论证	面上项目	81	附属肿瘤医院
21375022	刘宝红*	基于微流控液滴的高通量蛋白质标志物分析鉴定新方法研究	面上项目	80	化学系
21375024	李富友*	基于能量转移的纳米探针用于活体上转换发光成像检测	面上项目	80	化学系
21377026	隋国栋*	基于微流控芯片技术的饮用水快速隐孢子虫和贾第鞭毛虫检测	面上项目	80	环境科学与工程系
81371269	马端*	神经型戈谢氏病发病机制及诱导性干细胞治疗策略探讨	面上项目	80	基础医学院
31370927	朱乃硕*	一种抗原特异性免疫增效分子 SBP 的免疫效应机理研究	面上项目	80	生命科学学院
21302020	林华	不对称催化串联反应：手性含氮氧杂环化合物的合成研究	青年科学基金项目	25	生物医学研究院
21305018	魏黎明	一种新型凝集素液相芯片系统的建立及其在肝癌血清肽组学糖谱中的应用	青年科学基金项目	25	生物医学研究院
31300680	张扬	基于生物质谱技术高通量鉴定蛋白糖基化修饰的新方法	青年科学基金项目	25	生物医学研究院

项目编号	负责人	项目名称	项目类型	资助金额	申报口径
31301050	姜燕	H3K9me2/me3 去甲基化酶 JMJD1A 调控肝星状细胞活化的分子机制初探	青年科学基金项目	23	生物医学研究院
81301717	徐薇	IDH 突变促进肿瘤干细胞形成及间充质细胞转化的分子机理	青年科学基金项目	23	生物医学研究院
31300662	蒋恒义	裂殖酵母线粒体转录因子 Mtf1 RNA 甲基转移酶活性的探索	青年科学基金项目	22	生物医学研究院
31301051	汪振天	PRDM10 甲基化组蛋白 H3R2 参与乳腺癌细胞的增殖调控	青年科学基金项目	22	生物医学研究院
81302301	徐晓恩	基于蛋白质组技术寻找 TIMM17A 相互作用蛋白与乳腺癌的关系	青年科学基金项目	22	生物医学研究院

注：*号标注人员为研究院双聘 PI

申报口径分布情况详见表二。

表二、生物医学研究院 2013 年获国家自然科学基金资助项目申报口径分布表

申报口径	青年基金	面上基金	重点项目	合计
生物医学研究院	8	7	1	16
附属儿科医院		2		2
附属肿瘤医院		4	1	5
化学系		2		2
环境科学与工程系		1		1
基础医学院		1		1
生命科学学院		1	2	3
药学院			1	1
合计	8	18	5	31

研究院 2 个课题获科技部 973 计划资助

在 8 月份公布的 973 立项清单中，研究院全聘 PI 张晓燕、温文玉各获一项 973 课题（详见表三）。复旦大学今年共有 1 个项目和 6 个课题获立项。

表三、生物医学研究院 2013 年获得 973 课题负责人列表

课题编号	课题名称	负责人
2014CB910201	神经元产生关键蛋白复合体的结构与功能研究	温文玉
2014CB542502	SHIV 感染体液应答特征机制与干预研究	张晓燕