

生物医学研究院科研季刊

2015年第2季度

复旦大学生物医学研究院编

2015年6月30日

目 录

- 研究院举行 110 周年校庆暨建院 10 周年学术庆典活动
- 研究院 MCB 实验室接连在《Journal of Clinical Investigation》、《Molecular Cell》杂志上发表最新研究成果
- 研究院徐彦辉课题组在《NATURE COMMUNICATIONS》杂志在线发表最新研究成果
- 研究院徐建青课题组在《NATURE COMMUNICATIONS》杂志在线发表最新研究成果
- 2015 年第二季度学术报告一览

研究院举行 110 周年校庆暨建院 10 周年学术庆典活动

5月22日至23日，生物医学研究院（IBS）在枫林校区举行为期两天的110周年校庆暨建院10周年学术庆典活动。校党委书记朱之文，校长许宁生，常务副校长陈晓漫，副校长、上海医学院院长桂永浩，校党委副书记、纪委书记袁正宏出席活动。



在 22 日上午举行的庆典大会上，朱之文向中国科学院院士、IBS 首任院长贺福初教授和中国科学院院士、IBS 第二任院长贺林教授颁发“特别奉献奖”，陈晓漫宣读了“特别奉献奖”颁奖词。桂永浩主持大会，袁正宏代表学校致贺词。



中国科学院院士魏于全、陈洪渊，中国工程院院士陈灏珠，学校有关职能部门、院系、附属医院、IBS、美国韦恩大学以及曾经在 IBS 工作过的职工代表 400 余名与会者欢聚一堂，共庆建校 110 周年暨 IBS 建院 10 周年。庆典大会在《生物医学研究院十周年庆专题片》中拉开序幕。韦恩大学医学院副院长 Bonita 博

士宣读了韦恩大学的贺信，并向 IBS 赠送纪念品。贺福初院士以“人类蛋白质组计划及中国的贡献”为题发表讲演，回顾了世界蛋白质研究计划的起源和历程以及 IBS 的筹建历程，并强调了我国在蛋白质研究计划中所处的重要地位。贺林院士以“回家”的心情，在致辞时回顾了 IBS 的难忘时光。



在两天活动期间，围绕“中国大学的交叉学科建设——生物医学、转化医学、精准医学”主题，魏于全院士、陈洪渊院士、Nature Communications 副编辑赵剑飞博士、Nature 高级编辑 Nick Campbell 博士分别发表讲演。同时，还举行了首届复旦韦恩精准医学转化医学研讨会：聚焦癌症。双方 9 位科学家结合各自研究领域，聚焦癌症分别作了精彩的学术报告。

研究院以创建“中国第一、世界一流的生物医学交叉学术研究机构”为奋斗目标，历经 10 年发展，已经在生物医学交叉学科领域形成“代谢与肿瘤的分子细胞生物学”、“医学表观遗传学”、“系统生物医学”三个优势方向，并正在努力拓展转化医学研究和精准医学研究，包括老年医学、肿瘤和心血管疾病、出生缺陷、靶点结构与活性小分子、组学和大数据、生物治疗与干预，形成了新的交叉学科生长点和下游技术。IBS 成立至今共发表 SCI 收录论文约 1100 篇，其中 CNS 刊物论文 20 篇，影响因子 10 分以上论文 94 篇。2014 年，IBS 通过国际评估并被专家称为“相关领域的研究水平已经接近美国顶级生物研究机构”。

十年磨一剑，精准创一流。在学校以及上海医学院的大力支持和关心下，IBS 将进一步提升应对国家战略需求的能力，聚焦转化医学与精准医学，在高端研究、学科交叉、服务大医口等主要方面继续努力，为推动学校跨越式发展、建设有中国特色世界一流大学作出应有的贡献。

研究院 MCB 实验室接连在《Journal of Clinical Investigation》、
《Molecular Cell》杂志上发表最新研究成果

2015 年 5 月 1 日，研究院分子与细胞生物学实验室（复旦 MCB）在《Journal of Clinical Investigation》杂志上发表了题为“Estrogen Activates TAZ via GPER in Invasive Ductal Breast Carcinoma”的科研论文，该论文第一作者为周鑫博士，共同通讯作者为管坤良教授、雷群英教授和熊跃教授。该研究首次证实，雌激素 Hippo 信号通路上游的一个重要的生理信号，进而调节生理功能。

雌激素是人体内非常重要的荷尔蒙，尤其是对于女性而言。它不仅在女性乳腺和生殖系统的发育和功能维持方面起到重要作用，而且对于骨骼生长和维持、心血管系统的功能、中枢神经系统的功能以及正常免疫应答亦不可或缺。雌激素失调会导致上述系统的疾病，如子宫内膜、乳腺和骨骼的病变，甚至导致肿瘤的发生。鉴于雌激素在人体多个系统的生理和病理过程中都扮演了重要角色，几十年来它一直都是科学研究的热点。

Hippo 信号通路在组织器官大小调控和肿瘤发生中都至关重要。MST1/2 和 Lats1/2 组成的蛋白激酶链以及它们的底物 YAP/TAZ 共同构成了 Hippo 信号通路的核心成员。然而，关于 Hippo 信号通路的上游调节信号以及该通路新成员的功能科学界对此却知之甚少。

该篇论文报道了雌激素通过激活其跨膜的 G 蛋白耦联受体 GPR30 可以降低 YAP/TAZ 的磷酸化、提高 TAZ 的蛋白量，从而促进 YAP/TAZ 进入细胞核调节 CTGF 等基因的转录以及细胞迁移。直接与 GPR30 耦联的 $G\alpha_q/11$ 蛋白以及下游的 PLC β -PKC 信号通路介导了雌激素诱导的 YAP/TAZ 活化。调节微丝稳态的 Rho GTP 酶和 ROCK 也参与了 GPR30 激活对 Hippo 信号通路的抑制。LATS1/2 的激酶活性受到 GPR30 激活的抑制，而 MST1/2 却不参与该过程。这些结果揭示了雌激素是 Hippo 信号通路上游的一个重要的生理信号。换言之，Hippo-YAP/TAZ 通路介导了雌激素通过其膜受体刺激的快速非基因组效应。

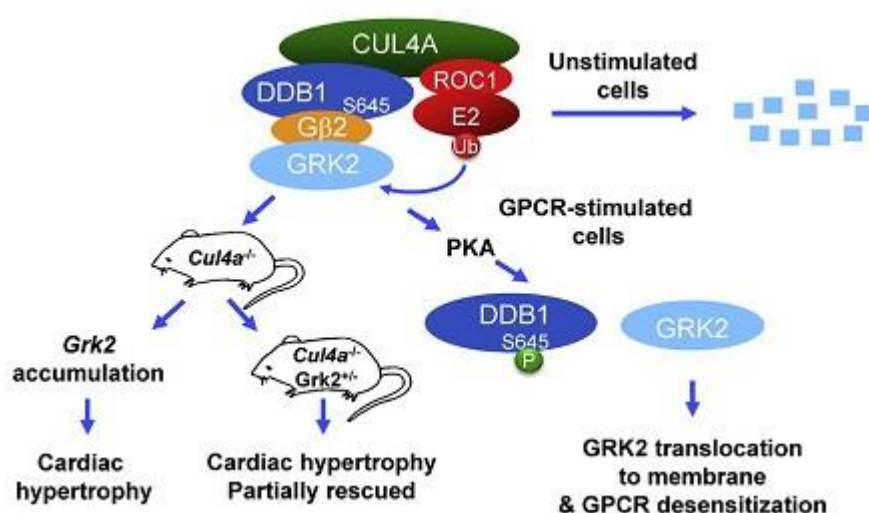
5 月 14 日，该实验室在《Molecular Cell》杂志上发表了题为“A Non-Canonical Function of $G\beta$ as a Subunit of E3 Ligase in Targeting GRK2 Ubiquitylation”的重要论文，该论文第一作者为查正宇博士，共同通讯作者为熊跃教授、雷群英教授和管坤良教授。研究首次证实，G 蛋白 β 亚基 ($G\beta$) 作为 E3 泛素连接酶的亚基，在调控 G 蛋白耦联受体激酶 2 (GRK2) 功能中发挥着重要作用。

G 蛋白耦联受体 (GPCR) 是一个庞大的跨膜蛋白家族，这些蛋白位于细胞表面，负责识别和结合特殊的信号分子（配体）。GPCR 的细胞外部分与配体结合之

后，会将信号传递到细胞内部，然后 G 蛋白将信号放大并通过一系列生化反应激活细胞应答。上述过程对于细胞的正常功能是至关重要的，发生一点小故障就可能引起严重的疾病。正因如此，GPCR 成为了现代药物开发中最重要的靶标，目前临床上超过三分之一的治疗药物都是靶向 GPCRs——包括过敏症和心脏药物，针对中枢神经系统和抗抑郁的药物。

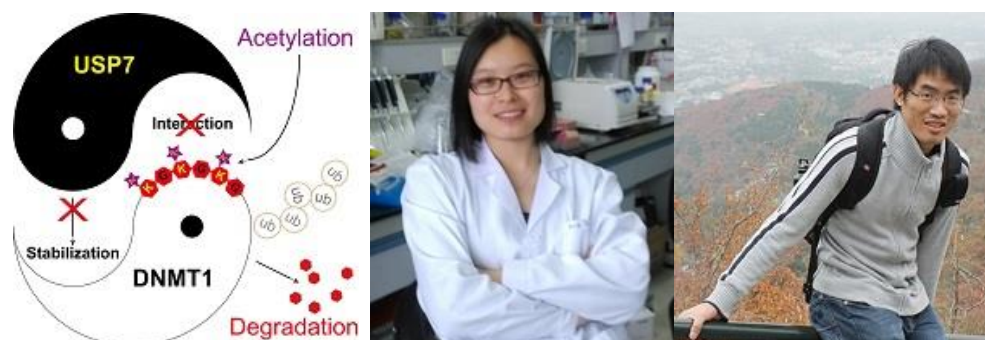
在 GPCRs 经典信号中，异三聚体 G 蛋白通过与上游偶联蛋白 GPCR 以及下游效应器蛋白质 (Effector) 的作用把细胞外信号传到细胞内，进而感知和响应外界环境变化。异三聚体 G 蛋白由三个亚基： $G\alpha$ 、 $G\beta$ 和 $G\gamma$ 组成。其中 $G\alpha$ 是鸟嘌呤核苷酸结合蛋白， $G\beta\gamma$ 为二聚体，初始状态时 $G\alpha$ 与 GDP 结合，并与 $G\beta\gamma$ 形成三聚体。当 GPCR 接受外界刺激时，异三聚体 G 蛋白被激活， $G\alpha$ 亚基释放 GDP 然后与 GTP 结合，同时 $G\alpha$ 亚基与 $G\beta\gamma$ 二聚体相分离分别作用于自己的下游效应器蛋白，进而细胞对外界刺激产生一系列变化。

这篇科研论文发现 $G\beta$ 与 DDB1 结合，形成 DDB1-CUL4A-ROC1 泛素连接酶，可调控底物蛋白 GRK2 的泛素化和稳定性。GPCR 信号通路的激活可导致 PKA 介导 DDB1-Ser645 位点磷酸化，使得 DDB1 与 $G\beta$ 分离，致使 GRK2 蛋白稳定性增加。敲除 *Cul4a* 基因可引起雄鼠心脏肥大，而敲除一个 *Grk2* 等位基因则可部分挽救这一表型。已知 GRK2 与高血压心肌肥大、慢性心脏衰竭等密切相关，该研究为心血管疾病相关临床药物研发提供了新的靶点。



研究院徐彦辉课题组在《NATURE COMMUNICATIONS》杂志在线发表最新研究成果

5月11日，研究院徐彦辉课题组在《NATURE COMMUNICATIONS》杂志在线发表了科研论文 Molecular Mechanism for USP7 Mediated DNMT1 Stabilization by Acetylation。论文第一作者为程净东博士生和杨慧蓉副研究员。这是徐彦辉课题组在 DNA 甲基化领域的取得的又一重要成果。



DNA 甲基化修饰是一种非常重要的表观遗传修饰，DNA 甲基转移酶 DNMT1 维持 DNA 甲基化水平，在多种肿瘤中有异常高表达。USP7 是去泛素化酶，避免其靶蛋白被泛素化降解。该论文通过结构生物学和生物化学、细胞生物学等手段研究了 DNMT1 蛋白稳定性受乙酰化修饰和去泛素化酶 USP7 调控的机制。作者解析了 DNMT1/USP7 复合物的结构，分析发现 DNMT1 通过一段 KG linker（赖氨酸-甘氨酸重复序列）结合到 USP7 的一个酸性口袋里，而这段 KG linker 中的关键赖氨酸（Lysines）被乙酰化修饰后，便破坏了其与 USP7 的结合，导致 DNMT1 蛋白泛素化降解。用去乙酰化酶抑制剂处理，导致 KG linker 乙酰化的 DNMT1 增多，而总的 DNMT1 量减少。这一“乙酰化 DNMT1 多而总的 DNMT1 少”的现象在 pancreatic carcinoma 细胞以及体外经过 iPS 诱导分化的神经细胞中都可以观察到。该项研究揭示了 USP7 通过乙酰化调控来稳定 DNMT1 的分子机制，这一研究也可以为基于 DNMT1/USP7 结合位点的疾病药物筛选提供结构模型。

该项研究得到了“973”计划（2011CB965300）以及国家自然科学基金（31425008, 31270779, 31100526）等资助。

研究院徐建青课题组在《NATURE COMMUNICATIONS》杂志在线发表最新研究成果

5月13日，《Nature Communications》在线发表研究院徐建青课题组题为 Recovery from severe H7N9 disease is associated with diverse response mechanisms dominated by CD8+ T cells 的研究工作。该项工作利用 13 色流式

分析技术，系统观察了 H7N9 感染后宿主的适应性免疫和固有免疫应答，深入剖析了感染者在疾病进展或康复过程中的不同免疫效应机制动态变化过程。

该研究发现，在 H7N9 重症感染者中，快速康复出院（2-3 周康复出院）的患者在感染早期（约 1-2 周）就出现高水平的 H7N9 特异性 CD8+ T 细胞应答；而康复较慢的患者（>30 天出院者）在较晚期（约 4 周）才出现较好的 CD8+ T 细胞应答，并伴随高水平的 CD4+ T 细胞、中和抗体以及 NK 细胞应答。最终因感染而死亡的患者，机体内仅有低水平的 H7N9 特异性免疫应答，T 细胞的活化水平则更低。该项研究表明，在新发甲型流感病毒引起的重症感染中，高水平的记忆性 CD8+ T 细胞应答与感染保护密切相关，为新型抗流感疫苗 T 细胞疫苗的研发提供理论支撑。



2015 年第二季度学术报告一览

时 间	报告人	题 目
4 月 9 日	余 巍	我的乙酰化修饰研究
4 月 16 日	卢 剑	CRC 职业发展与病人为中心的医疗
4 月 23 日	张 莹	Empower Your Research with Mass Spectrometry-based Proteomics
5 月 7 日	黄胜林	新型非编码 RNA 鉴定及其在肿瘤中的作用和意义
5 月 13 日	郭 伟	Isolation and Characterization of Cancer Stem Cells
5 月 14 日	余发星	Growth: Control vs Out-of-Control
5 月 14 日	徐 健	Epigenomics of Blood Stem Cell Development and Cancers
5 月 15 日	高 宁	the Revolution of Structural Biology by Cryo-EM
6 月 24 日	Peter Sicinski	Cyclin C is a haploinsufficient tumor suppressor