

生物医学研究院科研季刊

2013 年第 4 季度

复旦大学生物医学研究院编

2013 年 12 月 26 日

目 录

一、高水平文章介绍

- 研究院徐彦辉课题组 12 月份在《CELL》发表论文，首次成功解析哺乳动物 TET 蛋白三维结构——或为找到抗血液肿瘤药物提供“导航”
- 研究院徐建青课题组 11、12 月份在《PNAS》连续发表论文

二、科研项目和科技成果奖励

- 研究院于文强教授担任首席科学家的 973 项目“染色质解码的基础及医学应用基础研究”在 10 月份结题验收
- 研究院邹云增、钦伦秀荣膺第十三届上海科技精英
- 研究院雷群英教授获第十届“中国青年女科学家奖”
- 研究院李富友教授获中组部“第十三届中国青年科技奖”
- 生物医学研究院徐彦辉研究员入选中组部首批“青年拔尖人才”

三、复旦大学生物医学影像研究中心揭牌

研究院徐彦辉课题组 12 月份在《CELL》发表论文，首次成功解析哺乳动物 TET 蛋白三维结构——或为找到抗血液肿瘤药物提供“导航”

徐彦辉研究员带领其课题组成员胡璐璐、李泽和程净东等，经 4 年多潜心研究，首次成功解析了哺乳动物骨髓造血关键蛋白 Tet2 的三维结构，该成果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，或为找到血液肿瘤药物提供“导航”。此成果 2013 年 12 月发表在《CELL》上。

TET 蛋白包括 3 个成员：Tet1、Tet2 和 Tet3，均属于 α -酮戊二酸和 Fe^{2+} 依赖的双加氧酶，研究表明 Tet2 突变常与髓系恶性病有关。在这篇文章中，研究人员报道了人类 Tet2 与甲基化 DNA 的结晶结构（分辨率 2.02 Å）。这有助于解析 Tet 介导的 5mC 氧化作用机理。从这一结构中，研究人员发现了两个锌指结构，将富含 Cys 和 DSBH 结构域连接在一起，形成一个紧凑的催化结构域。

其中富含 Cys 的结构域有助于 DSBH 核心上的 DNA，Tet2 能特异性识别 CpG 核苷酸，并表现出 5mC 底物偏好性。研究人员还发现 5mC 能通过甲基化基团插入到催化中心里，这一甲基化基团并不涉及 TET2 - DNA 之间的作用，因此催化中心中 TET2 能允许 5mC 衍生物进行进一步的氧化。

这些作用机制还涉及与人类癌症有关的 DNA 相互作用，锌螯合剂残基等。这些研究为理解的 TET-介导的 5mC 氧化机理提供了一个结构基础。

研究院徐建青课题组 11、12 月份在《PNAS》连续发表论文

徐建青课题组的仇超老师于 2013 年 11 月 19 日在《PNAS》上发表论文，部分地解释了 HIV 在静息 CD4+T 细胞中不能复制的现象：MCPIP1 抑制 HIV 在静息 CD4+T 细胞中复制，他们认为 CD4+ T 细胞是艾滋病病毒 (Human immunodeficiency virus, HIV) 感染的主要靶细胞。依据细胞的活化状态，可以分为静息或活化的 CD4+T 细胞。与活化 CD4+T 细胞相反，静息 CD4+ T 细胞并不支持 HIV 复制。研究人员发现 MCPIP1 在静息 CD4+T 细胞中表达丰度较高，在 CD4+T 细胞活化过程中会迅速经蛋白酶体途径降解；MCPIP1 可以通过核糖核酸酶等活性，在 HIV 复制周期的晚期阶段起作用，即降解由整合于宿主基因组上的原病毒转录生产出的新病毒 RNA。这一发现部分地解释了 HIV 在静息 CD4+T 细胞中不能复制的现象，同时为 HIV 潜伏库、艾滋病疾病进展等研究领域提供了新的着手点。

今年春季我国暴发的新型 H7N9 流感疫情给公众造成了恐慌。因之前未有该流感亚型感染人报道，H7N9 流感感染人的免疫学特征以及跟感染相关的宿主因素等重要问题尚不清楚。徐建青课题组 12 月份在《PNAS》发表最新研究成果：宿主体内 IFITM3 分子的基因多态性和 H7N9 感染病人炎症因子风暴以及疾病预后相关性。他们通过比较 IFITM3 不同基因型在 H7N9 感染病人中的分布发现，和 rs12252-T/T 或 T/C 相比，rs12252-C/C 基因型病人病情易快速进展到急性呼吸窘迫综合征阶段，同时伴随高病毒载量和细胞因子/炎症因子分泌（尤其是肺部炎症因子水平远远高于血浆），最终导致高感染死亡率。这是 H7N9 流感病毒感染中首次探讨宿主遗传背景和血液及感染发生部位细胞/炎症因子分泌水平在决定感染预后中的作用，对 H7N9 感染病人的及时有效的临床治疗有重要参考意义。

研究院于文强教授担任首席科学家的 973 项目“染色质解码的基础及医学应用基础研究”在 10 月份结题验收

2013 年 10 月 11 日，以研究院于文强教授担任首席科学家的 973 项目“染色质解码的基础及医学应用基础研究”在复旦大学枫林校区明道楼二楼多功能厅召开了结题验收会议，对 7 个课题进行了结题验收。此项目于 2009 年立项，项目承担单位包括复旦大学、上海交通大学、中南大学等多家高校，总经费近 3000 万元，整合了国内领先的表观遗传学研究团队，瞄准表观遗传学研究的国际前沿课题，以染色质密码的解析为突破口，结合我国重大疾病，开展攻关研究。通过对染色质密码的破译，揭示染色质密码的识别传递和效应网络，阐明染色质密码子基因精密调控中的作用，解决表观遗传学的一些热点和难点问题，建立染色质的解码新理论、新模型和新方法，从而有力推动我们表观遗传学的基础研究，使我们的染色质解码研究者国际上占有一席之地。该项目五年内发表论文 145 篇，包括 Cancer Cell,

Nature Biotechnology, Mol Cell, PNAS, Plant Journal 等国际知名杂志，总影响因子达 795.3，平均影响因子为 5.48。申请专利 13 项，包括 2 项美国专利。取得了若干突破性的研究结果，包括：建立了低成本的全基因组 DNA 甲基化的高效特异的检测方法；包含 PHD 结构域的组蛋白识别蛋白-UHRF1 的研究取得突破性进展；发现 PML-RARA 通过基因组水平抑制了 PU.1 调控的靶基因这种组成性的调控模式促进了 APL 的发生。

研究院邹云增、钦伦秀荣膺第十三届上海科技精英

第十三届上海市科技精英“十佳”于 10 月 21 日揭晓。我院双聘 PI 钦伦秀教授、邹云增教授，荣获“第十三届上海市科技精英”称号。

邹云增教授长期从事心血管病研究，在高血压心脏病和心力衰竭发病机理及干预研究方面取得重要成果，在国际上首次报道了 ATI 受体不依赖于配体而直接被压力负荷激活引起心肌肥厚的全新概念；建立了国内第一个、国际最新型高分辨率小动物超声系统。

钦伦秀教授从事肝癌外科与基础研究达 20 年，创新了两个肝癌转移复发预测新方法，发现了一组有临床前景的肝癌转移预测指标和干预靶点。

上海市科技精英评选被市委、市政府发布的《上海市中长期人才发展规划纲要（2010-2020 年）》作为实施高层次创新型科技人才开发计划之一。上海市科技精英奖设立于 1989 年，每两年评选一次，以“尊重知识、尊重人才，表彰奖励在推动科技进步和社会经济发展中作出突出贡献的本市中青年科技工作者”为宗旨，20 多年来已形成和完善科技领军人才、中青年高端科技人才的发现、扶持和举荐机制。

研究院雷群英教授获第十届“中国青年女科学家奖”

近年来，雷群英教授在与加州大学圣地亚哥分校的管坤良教授和北卡大学教堂山分校的熊跃教授合作研究肿瘤代谢分子机制的同时，还和多位来自临床一线的国内青年专家开展了深度合作，围绕着肿瘤细胞糖、脂代谢，尤其是糖酵解途径中重要的酶蛋白的乙酰化修饰与肿瘤发生发展的关系展开了系统而深入的研究，工作先后发表在《Molecular Cell》;《Cancer Cell》等高端杂志。这些工作受到国内外同行的高度关注。1、PKM2K305 的工作首次把乙酰化和分子伴侣介导的自噬联系在一起。并被选为 Featured Article, Molecular Cell 为此刊发了 preview。美国科学院院士 Lewis Cantley 在 Faculty of 1000 上作为“Must read (Rating 6)”推荐了这项研究成果。同时，Science Signaling 杂志的编辑也在 Editor's Choice 中高度评价这项工作。2、PKM2K433 的工作揭示了肿瘤关键酶 PKM2 蛋白质的活性调控新机制，以及 PKM2 乙酰化修饰对于肿瘤发生发展的影响，从而为开发靶向调控肿瘤的药物提供了新思路，此文章被选为封面文章，且一经发表即获得了著名期刊 Nature Reviews Cancer 的重视，主编 Nicola McCarthy 博士在最新期刊上作为 Research highlights 进行了介绍。此外美国癌症研究协会刊物 Cancer Discovery 也对此工作进行了详细描述。3、LDHAK5 乙酰化的工作一经发表便受到 Oncotarget 共同主编 Mikhail Blagosklonny 邀请撰写评论 (Oncotarget, 2013; 4(6))。由于这些系统性工作，也受到 Current Pharmaceutical

Target 邀请来撰写相关领域的综述 (2013 Jun 25. [Epub ahead of print])。

第十届中国青年女科学家奖学科评审组意见：

在代谢酶的乙酰化调控肿瘤代谢的分子机理进行了系统的研究，对肿瘤防治具有潜在的应用价值。——王志新

研究院李富友教授获中组部“第十三届中国青年科技奖”

研究院双聘 PI 李富友教授 12 月初获“第十三届中国青年科技奖”，复旦大学此次共有 2 位老师获此奖。

第十三届中国青年科技奖由中组部、人力资源社会保障部、中国科学技术协会共同举办，经推荐单位推荐和专家提名，中国青年科技奖领导工作委员会办公室资格审查，公示有效候选人信息，并经中国青年科技奖评审委员会评审，中国青年科技奖领导工作委员会审批，今年共有 99 名优秀青年科技工作者获奖。

生物医学研究院徐彦辉研究员入选中组部首批“青年拔尖人才”

10 月下旬，中组部人才工作局公示了首批“青年拔尖人才支持”计划入选名单，我院 PI 徐彦辉入选。

首批“青年拔尖人才支持计划”经学校推荐、同行通讯评审、会评答辩等环节，全国共遴选 201 人，其中哲学社科和文化艺术领域 40 人，自然科学领域 161 人。

据了解，“青年拔尖人才支持计划”是国家中长期人才发展规划设立的重大人才工程之一——“青年英才开发计划”的子计划。该计划从 2011 年开始实施，每年遴选 200 名左右在自然科学、哲学社会科学和文化艺术等重点学科领域，35 周岁以下、获得博士学位、在国内工作一年上的青年创新人才，形成我国各领域高层次领军人才的重要后备力量。国家将对入选“青年拔尖人才支持计划”的青年人才给予经费支持，其中自然科学领域为 120 至 240 万元，哲学社会科学、文化艺术领域为 30 至 60 万元，3 年为一个支持周期。

复旦大学生物医学影像研究中心揭牌

2013 年 11 月 7 日，复旦大学生物医学影像研究中心在复旦大学附属肿瘤医院揭牌。揭牌仪式由中心常务副主任复旦大学附属肿瘤医院核医学科主任章英剑主持。复旦大学上海医学院副院长、生物医学研究院直属支部书记包志宏宣读了学校对中心成立的批复并对中心的成立表示祝贺，同时指示中心一定要做好开放共享服务。肿瘤医院党委书记李端树和医院副院长、中心主任吴旻先后致辞。包志宏与李端树共同为复旦大学生物医学影像研究中心揭牌。生物医学研究院常务副院长杨芑原出席揭牌仪式。

复旦大学生物医学影像研究中心经肿瘤医院、生物医学研究院和化学系三年多的协作、筹备后，联合药学院、中山医院和华山医院相关科室共同申请成立。中心依托单位

为肿瘤医院，将联合校内外相关单位，在寻找疾病靶点和将其探针可视化，最后转化到临床研究，在分子影像指导下开展真正的个体化治疗。目前，中心拥有两套回旋加速器及其正电子放射性探针研制设备，有临床前的小动物 PET/CT、小动物 SPECT/CT 各一台，即将安装小动物高场强 MR，医院、学校和市政府已为临床和临床前分子影像相关设备投入总值接近 1 个亿。作为学校的一个重要研究平台，中心的小动物影像设备已为各课题组服务 1400 余次。