生物医学研究院科研季刊

2016 年第 1 季度

复旦大学生物医学研究院编　　2016 年 3 月 31 日

目　录

- 研究院王磊课题组揭开人类卵子成熟障碍之谜
- 研究院 MCB 实验室在《Oncogene》杂志在线发表最新研究成果
- 对“猴年”的期待——研究院举行全院 2015 年度总结大会
- 研究院 2016 申报国自然情况列表

研究院王磊课题组揭开人类卵子成熟障碍之谜

2016 年 1 月 21 日国际顶级医学杂志《新英格兰医学杂志》（The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE）以原创论文（Original Article）的形式发表了我院王磊课题组的科研论文“TUBB8 基因突变致人类卵子减数分裂阻滞”（Mutations in TUBB8 and Human Oocyte Meiotic Arrest）。NEJM 杂志同期配发由国际知名生殖专家 Jurrien Dean 教授撰写的评论。上海交通大学附属第九人民医院生殖中心、复旦大学附属妇产科医院集爱遗传与不育诊疗中心、西北妇女儿童医院生殖中心、美国纽约大学医学中心、芝加哥大学等多家单位参与了该项合作研究。

人类卵子通过一系列结构及分子变化后发育为成熟卵子。成熟卵子与精子结合启动后续胚胎发育,并逐步产生出各种器官及组织。因此,人类卵子成熟是人类生殖及生命诞生的基础。自 1978 年第一例试管婴儿诞生以来，全世界每年上百万人次借助辅助生殖技术得以解决不孕不育的问题。上世纪 90 年代起，国际上陆续报道了一系列病例：一些不孕女性接受多次辅助生殖治疗，但均以失败告终。她们共同的特点是卵子成熟障碍：始终无法获得成熟的卵子。这个临床表型背后的遗传学因素及机制，一直未知。

该研究首次发现了部分卵子成熟障碍患者的孟德尔遗传特点，综合运用遗传学及功能基因组学方法，利用遗传病例、细胞、酵母、鼠及人卵，在国际上第一次发现人类基因 TUBB8 的突变导致卵子减数分裂阻滞。部分突变来自于患者父亲，部分突变为新发突变。这些突变会造成蛋白质体外折叠异常，干扰细胞微管网络的形成、影响酵母微管的动力学、破坏鼠及人卵子纺锤体的组装，从而引起卵子成熟失败。该研究系统解析了相关突变的致病机制并建立了突变与疾病的因

果关系，在女性不孕，卵子减数分裂，微管功能机制等方面都具有十分重要的意义。该基因的突变在高达 30-40%的病例中被检测到，从而为这类病人的精确分子诊断、遗传咨询及最终的分子治疗提供了理论依据。

我院博士研究生冯睿芝、我院博士后桑庆（现为生科院青年副研究员）、上海第九人民医院生殖中心主任匡延平教授，闫铮医生，张韶珍医生及集爱遗传与不育诊疗中心主任孙晓溪教授为本研究的共同第一作者，西北妇女儿童医院生殖中心主任师娟子教授为共同作者之一。该研究得到了科技部 973 计划及国家自然科学基金委员会的项目资助。

研究院 MCB 实验室在《Oncogene》杂志在线发表最新研究成果

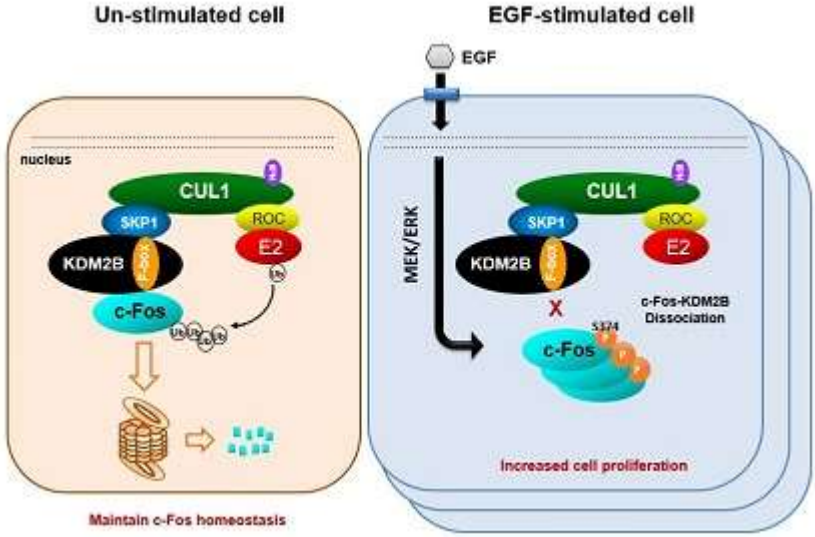
2016 年 1 月 4 日，研究院分子与细胞生物学实验室（复旦 MCB）在 Oncogene 杂志上发表了科研论文，题为“KDM2B/FBXL10 targets c-Fos for ubiquitylation and degradation in response to mitogenic stimulation”，该论文第一作者为韩笑然，通讯作者为熊跃教授。该研究首次阐明了组蛋白去甲基化酶 KDM2B 作为泛素连接酶的新功能，并揭示了其在促细胞分裂因子诱导下对 c-Fos 蛋白的分子调控机制。

组蛋白去甲基化酶 KDM2B（又称作 FBXL10），在干细胞自我更新、体细胞重编辑、细胞衰老和肿瘤发生中起到重要调控作用。KDM2B 蛋白含有多个功能域，其中，JmjC 功能域具有催化 H3K36 去甲基化的活性，而 CxxC 锌指结构域能够识别 CpG 岛并招募 PRC1 转录抑制复合体。在本研究工作中，作者发现 KDM2B 可以通过其 F-box 功能域与 CUL1-RING 等蛋白相互结合，构成 SCFKDM2B 泛素连接酶复合体。该复合体可通过 KDM2B 招募原癌蛋白 c-Fos 并进行多泛素化修饰，促进后者的降解，从而对细胞内 c-Fos 的蛋白水平发挥重要的调控作用。

c-Fos 是 AP-1 转录因子复合体的重要组成之一，参与了细胞增值、分化、转化、凋亡以及发育和免疫应激等多种生理功能的调控。c-Fos 通常维持在极低的蛋白水平，但在细胞因子刺激下可以迅速地积累，这归因于其转录的激活和蛋白稳定性的增加。c-Fos 转录调控机制的研究已经较为透彻，但其泛素化调控蛋白降解机制的研究还有很多空缺。作者进一步揭示，表皮生长因子 EGF 可诱导 c-Fos 蛋白的 374 位丝氨酸发生磷酸化修饰，该修饰阻断了 c-Fos 与 KDM2B 的结合，从而避免了其被 SCFKDM2B 复合体降解，增强了 c-Fos 蛋白的稳定性，从而促进了细胞的快速生长。而在正常生理状态下，KDM2B 通过负调节 c-Fos 的蛋白量抑制了细胞的异常增值和生长。

最后，作者分析了多个肿瘤来源的突变型 KDM2B，发现这些突变都会导致其 C 端 c-Fos 识别区域的缺失，从而丧失了负调控 c-Fos 蛋白以及抑制细胞异常

生长的能力，促进了肿瘤细胞的快速增值。这一报道也是首次将 KDM2B 的生理功能与其在多种肿瘤中的高突变频率相联系。



对“猴年”的期待—我院举行全院 2015 年度总结大会

2016 年 1 月 7 日下午三点，研究院在明道楼一楼报告厅举行了 2015 年全院年终总结大会。研究院常务副院长杨芃原、研究院直属党总支书记储以微及研究院 PI、科研教师和研究生参加了本年度总结大会。总结会由研究院党总支书记储以微主持。

研究院党总支书记储以微汇报了研究院 2015 年党建活动的开展情况和自身的述职述廉工作。我院在 2015 年，结合研究院的实际，践行“三严三实”要求，创造性地开展了一系列党建活动。这些活动形式多样，有鲜明的 IBS 特色，走近陈云纪念馆、听法学院教授的专题党课……这些活动达成了既定目标，激起了大家许多的民族情感。

研究院常务副院长杨芃原通过回顾 2015 研究院的大事和陈述研究院期待的 2016，既对研究院 2015 年的工作进行了梳理和展示，更对 2016 年研究院的工作进行了部署和安排。2015 年对研究院来说，是发展过程中值得铭记的一年。研究院举办了院庆十周年庆典，在 2015 年还创造了许多 IBS“元素”，如徐彦辉《Nature》的再次发表，IBS 与临床医院的深度科研合作……杨芃原常务副院长特别亮出了“IBS”之梦-成为国家队的梦想和研究院可以做的一些事。他的汇报还对研究院一些 PI 和科研教师取得的各项冠名、发表的文章和申请到的科研经费进行了说明。

PI 发表论文的颁奖环节以及教职工校极和院级先进个人表彰仪式作为点睛之笔已成为研究院每年年终大会的“常设”项目，这样的表彰会成为对研究院全体教职员工的鞭策和鼓励，激发大家的工作热情和研究积极性。

2015 年年终总结大会在全体师生的热烈掌声中胜利落幕，会议所展示的 IBS

梦想将成为全院师生的奋斗目标。

■ 研究院 2016 申报国家自然科学基金情况列表

生物医学研究院 2016 年国家自然科学申报情况统计								
院系	面上	青年	重点	优青	海外港澳	重点国合	群体	总计
从我院申报	10	8		1				19
从附属医院申报	9			3				12