

# 生物医学研究院科研季刊

2017 年第 4 季度

复旦大学生物医学研究院编

2017 年 12 月 31 日

## 目 录

- 弘扬学术诚信 践行学术道德——研究院举办 2017 年研究生科学道德和学术规范讲座
- 徐建青教授应邀在第 18 届世界肺癌大会进行学术报告
- 中美同时报道我院双聘 PI 刘杰教授研制的肿瘤液体活检新靶标
- 研究院谭理副研究员揭示裸鼯鼠长寿抗癌新机制
- 研究院“CNS 一作论坛”圆满举行
- 刘延东副总理视察研究院
- 教育部林蕙青副部长考察研究院——医学表观遗传与分子代谢国际科技合作基地
- 复旦大学上海医学院 90 周年庆系列活动——研究院 2017 年学术年会顺利召开
- 研究院举行余发星等三位研究员学术报告会
- 研究院双聘 PI 赵世民和徐彦辉合作成功揭示氨基酸感知信号通路
- 研究院文波课题组解析核基质蛋白 HNRNPU 对染色质高级结构的调控作用
- 徐彦辉组解析人源 ATR-ATRIP 结构揭示 DNA 损伤应答机制

### 弘扬学术诚信 践行学术道德——研究院举办 2017 年研究生科学道德和学术规范讲座

科学道德和学风建设宣传教育工作是研究生教育事业健康发展、践行社会主义核心价值观的基础性工作，为了营造良好的学风和学术氛围，引导广大研究生遵守学术规范、坚守学术诚信、维护学术尊严、摒弃学术不端行为，生物医学研究院日前举行了研究生科学道德和学术规范的专题报告会。



本次专题报告会特邀医学学位办吴鸿翔老师为研究生作专题报告，全体2017级研究生新生参加了本次报告会。在报告中，吴老师详尽介绍了国家和复旦大学学术规范实施条例，反复强调学术诚信的重要性，同时列举了一些国内国外学术不端造成严重后果的反面典型案例，通过这些案例使参会同学更直观深刻地了解学术规范的重要性。吴老师在报告中还以日本知名企业家稻盛和夫为例，讲述了“稻盛哲学”，鼓励同学们在面对纷繁的头绪和各种各样的利益诱惑面前保持清醒的头脑，采取正确生活态度，视线始终不偏离自己的目标。最后，吴老师还与同学们进行了亲切的交流。

同学们听取此次报告以后表示深受触动，表示在将来的科研工作中会时刻牢记遵守学术规范、坚守学术诚信、维护学术尊严、坚决杜绝学术不端行为的发生。

### 徐建青教授应邀在第18届世界肺癌大会进行学术报告

2017年10月15日至18日，由国际肺癌研究学会（IASLC）主办的第18届世界肺癌大会（WCLC）于日本横滨举行，此次会议吸引了来自全球100多个国家，近7000名肺癌及其他胸部恶性肿瘤的专家学者，就最新的肺癌的病因学、流行病学、预防、诊断、治疗及与肺癌相关的研究展开了深入探讨。

研究院徐建青教授在会上报告了“基于PD-1+CD8<sup>+</sup> T和iNKT的免疫治疗在肺癌领域中的应用”。徐教授的报告表明通过体外刺激扩增PD-1+CD8<sup>+</sup> T与iNKT细胞并回输到患者体内，可显著提高经各线治疗失败的晚期肺癌患者的疾病缓解情况。徐教授介绍的临床治疗的病例资料引起与会专家的关注。

### 中美同时报道我院双聘PI刘杰教授研制的肿瘤液体活检新靶标

近日，美国芝加哥大学何川教授，我院双聘 PI 刘杰教授，与北京协和医院等国内多家单位合作发表于 Cell Res 的研究报道，利用何川教授发明的专利技术，特异性检测结直肠癌、胃癌等多种肿瘤血中的循环游离 DNA (cfDNA) 的一种新型修饰 (5-羟甲基胞嘧啶, 5hmC)，灵敏度与特异性均达到 90%左右。无独有偶，美国科学院院士 Stephen Quake 教授与斯坦福医学院、四川华西医院等使用相同技术原理合作发表于 Cell Res 的另一项研究，也阐述了这一检测的重大临床应用潜力。cfDNA 5hmC 检测是什么，为何引起了如此多的国际国内学者的共同关注？让我们从液体活检说起。

液体活检 (liquid biopsy)，即基于人体体液 (主要是血液) 中肿瘤的蛛丝马迹来检测全身肿瘤状态的新兴技术，与基于肿瘤组织的创伤活检方法相比，液体活检具有无创、简单、可重复性高等优点，更重要的是避免了因肿瘤异质性带来的组织活检用于基因型检测的不一致性，从而迅速成为精准医学时代的宠儿。如能通过一管血完成肿瘤临床诊疗的全程管理，毫无疑问将为肿瘤诊疗带来颠覆性的变革。

正因为此，液体活检技术被《麻省理工科技评论》(MIT Technology Review) 评为 2015 年度十大突破技术，并被美国临床肿瘤学会 (ASCO) 作为能够改变未来十年癌症治疗的重要进展写入 2015 年度进展报告。

cfDNA 是由肿瘤细胞死亡、凋亡或主动分泌进入血液循环系统的 DNA 片段，含有原发肿瘤的突变信息，在 cfDNA 上能检测出基因点突变、拷贝数变异、基因重组、外泌体中的 DNA，以及甲基化、羟甲基化表观遗传学改变，可被定性、定量和追踪，用于多种肿瘤的早期诊断和实时监控与评估病情。因此被作为新一代的肿瘤生物标志物。

5hmC (5-hydroxymethylcytosine, 5-羟甲基胞嘧啶) 是一种重要的 DNA 修饰方式，已经发现 5hmC 可作为重要的表观遗传学标志物，与肿瘤的发生发展密切相关。研究显示，正常组织与肿瘤组织中 5hmC 的表达水平有显著差异，且不同来源的肿瘤 (如肺、结肠、胃、肝、卵巢、胰腺) 会释放不同 5hmC 修饰的 cfDNA，提示其可能作为液体活检的候选靶标。

但由于 5hmC 不能使用传统的亚硫酸盐测序法 (Bisulfite Sequencing) 进行检测，加之血液中 cfDNA 含量极低，如何实现对微量 5hmC DNA 的精确检测，成为限制 5hmC 作为液体活检靶标的重要瓶颈。

何川教授开发的新型的 hmC 测序技术 5hmC-Seal [Nat Biotechnol 2011] 为 cfDNA 5hmC 用于液体活检解决了技术难题。5hmC-Seal 首先对测序接头和生物素标记 5hmC 进行连接，然后用链霉亲和素磁珠捕获含 5hmC 的 cfDNA，直接进行

PCR 扩增建库以减少洗脱纯化所致样本损失。经研究者在 cfDNA 中的优化，该技术可以对低至 1,000 个细胞（纳克级 DNA）的样本绘制全基因组 5hmC 图谱。

通过与我院双聘 PI 刘杰教授的合作，并联合国内北京协和医院等多家单位，此次研究共纳入了 90 例健康人、260 例癌症患者（包括 80 例结直肠癌、71 例胃癌、25 例肝癌、34 例胰腺癌、46 例甲状腺癌）和 71 例胃肠良性疾病。

研究者首次在我国常见肿瘤中展示了 cfDNA 5hmC 液体活检的巨大潜力。

在结直肠癌中，研究者筛选出 989 个结直肠癌差异性 5hmC 位点。进一步对筛选出的差异性 5hmC 建立回归模型，并对两批独立验证 cfDNA 样品绘制 ROC 特征曲线，结果提示，差异性 cfDNA 5hmC 用于结直肠癌诊断的灵敏度、特异度均可达 80-90%。其在术后、I、II、III 期患者中的假阴性率较低，IV 期有低概率的假阴性率（与转移灶对 cfDNA 5hmC 的影响有关），说明该差异性 5hmC 能够实现结直肠癌的早期诊断。

研究者同样在胃癌患者血浆中筛选出了差异性 5hmC，其在胃癌诊断中的灵敏度、特异度亦可达到 90% (图 3C、D、E)，并且能够实现结胃癌的早期诊断。

研究者还在 PDX 小鼠模型中证实了 cfDNA 5hmC 的来源。PDX 全称为源于患者原代肿瘤组织的肿瘤移植模型，是当前临床前药效评估和生物标志物鉴定的最佳模型。研究者利用 5hmC 技术捕获 PDX 小鼠血浆中的人源 cfDNA 序列，结果显示，胃癌、肠癌 PDX 小鼠模型血浆中的人源 cfDNA 序列比例明显高于对照小鼠，PDX 模型中的血浆 cfDNA 5hmC 与供体肿瘤 DNA 5hmC 来源一致，患者血浆 cfDNA 差异性 5hmC 水平与 PDX 模型 cfDNA 水平一致，充分表明了患者游离血浆中 5hmC 的肿瘤来源。

5hmC 作为一种稳定的新型修饰位点，能够在早期癌症患者 cfDNA 中进行检测，是作为液体活检无创诊断的一个重大突破。中美学者合作证实，差异性 5hmC 是一种灵敏度、特异度高的肿瘤无创诊断标志物，而且具有较高的组织特异性，是 DNA 修饰诊断的又一新硕果。

### 研究院谭理副研究员揭示裸鼯鼠长寿抗癌新机制

啮齿类动物中的长寿抗癌明星裸鼯鼠可以存活 30 余年并且癌症发生率极低（小鼠寿命只有 3~4 年，癌症发生率高）。裸鼯鼠长寿抗癌表型背后隐藏的分子机制受到了生物医学研究人员的高度关注。

2017 年 10 月 27 日，Cell 子刊《Stem Cell Reports》在线发表了复旦大学、美国罗彻斯特大学、哈佛大学以及宾西法尼亚大学的合作研究论文“Naked Mole Rat Cells Have a Stable Epigenome that Resists iPSC Reprogramming”。在这项研究工作中，研究人员首次报道了 Yamanaka 因子（OSKM）诱导裸鼯鼠体

细胞重编程的效率极低（与小鼠体细胞比较）。他们进一步通过组蛋白共价修饰质谱分析、染色质免疫沉淀分析（ChIP-qPCR）以及开放染色质区域特异性测序（ATAC-seq）等技术手段发现裸鼯鼠体细胞在组蛋白共价修饰与染色质开放程度等方面均与小鼠体细胞存在显著差异，其中一些与细胞命运决定及先天免疫相关的基因在裸鼯鼠体细胞中处于染色质紧闭状态。由于体细胞重编程是一个表观基因组重塑的过程，研究人员提出具有更加稳定的表观基因组是裸鼯鼠实现长寿抗癌的关键原因，进一步探索其中的分子机制很有可能为人类抗肿瘤与延年益寿提供全新的线索。

该研究论文的第一作者是我院谭理副研究员与美国罗彻斯特大学生物系的博士研究生 Zhonghe Ke，通讯作者是美国罗彻斯特大学生物系的 Andrei Seluanov 与 Vera Gorbunova 教授。这项研究工作获得了美国 NIH 与 Life Extension Foundation、中国国家自然科学基金（31200966）与上海市浦江人才计划（16PJ1401500）的资助。

### 研究院“CNS 一作论坛”圆满举行

11 月 2 日下午，由研究院主办、研究院团学联承办的“CNS 一作论坛”在枫林校区明道楼一楼报告厅圆满举行。本次“CNS 一作论坛”邀请了来自全国顶尖实验室的六名 CNS（Cell、Nature、Science）文章的第一作者，一同分享实验室最新的突破性进展，交流了在学术科研过程中的心路历程。



复旦大学生物医学研究院常务副院长杨芑原教授致辞

论坛伊始，复旦大学生物医学研究院常务副院长杨芑原教授致欢迎辞，表达了对几位优秀青年学者的高度认可与殷切期望。



复旦大学生物医学研究院团学联主席徐鹏介绍论坛基本情况



座无虚席的论坛现场

随后，复旦大学生物医学研究院团学联主席徐鹏介绍了本次论坛的整体情况。本次论坛筹备 14 天，在《知识分子》、BioArt、Epiview、复小研、复旦枫林媒体中心、复旦生物医学研究院、复旦 IBS 团学联等七个微信/微博平台上进行广泛宣传，来自全国 51 个研究机构的近 350 名师生报名参加，现场座无虚席。



复旦大学生物医学研究院叶丹研究员主持论坛

本次论坛分为学术报告和嘉宾访谈。学术报告环节由复旦大学生物医学研究院叶丹研究员主持。



同济大学的王晨飞博士

首先，同济大学张勇课题组的王晨飞博士做了题目为 Reprogramming of essential histone modifications during mammalian embryo development 的报告，介绍了表观遗传学修饰在胚胎早期发育过程中的变化情况的研究工作。他们和同济大学高绍荣研究组合作，分析了小鼠早期胚胎不同阶段的组蛋白修饰 H3K4me3 和 H3K27me3 的动态变化，试图深入理解表观遗传学修饰的变化对胚胎发育的影响。他们首次发现了早期胚胎会迅速建立 broad H3K4me3 peaks，帮助激活细胞特异性基因表达。该工作于 2016 年 9 月 15 日发表在 Nature 上。此外，王晨飞博士还向大家介绍最新的工作：父母源的组蛋白修饰 H3K9me3 在早期发育中的动态变化，发现了 H3K9me3 的迅速重建对于抑制逆转座子活性非常重要，目前相关工作正在投稿中。



北京大学的杨杨博士

第二位报告的嘉宾是来自北京大学邓宏魁课题组的杨杨博士，报告题目为 Derivation of stem cells with totipotent-like developmental potentials. 在报告中，杨杨博士向大家介绍了全新的诱导多能干细胞即 EPS 细胞的建立工作。他们通过化学小分子筛选，发现了 hLIF、CHIR 99021、DiM 和 MiH (LCDM) 等四种因子或化学小分子的组合能够在体外诱导建立具有胚内和胚外发育潜能

的小鼠和人干细胞系，开发了全能干细胞的培养体系，为干细胞疗法提供了新思路。相关工作于 2017 年 4 月 6 日发表在 *Cell* 上。



山东大学的张亮然教授

第三位嘉宾是来自山东大学的王顺心教授，报告的题目为“Meiotic recombination differences in human male and female”。王教授向大家介绍了人类生殖细胞减数分裂中，染色体重组的两性差异。他们发现卵母细胞比精母细胞的染色体交叉重组次数更多，但成熟率低，可能有助于提高遗传的多样性。相关工作于 2017 年 3 月 2 日发表在 *Cell* 上。



北京生命科学研究所的李鹏博士

第四位嘉宾是北京生命科学研究所邵峰课题组李鹏博士，报告题目为 Ubiquitination and degradation of GBPs by Shigella effector to suppress host defenses。在报告中，李鹏博士向大家展示了志贺氏痢疾杆菌入侵宿主细胞后，通过细菌释放的 IpaH9.8，泛素化修饰宿主的 GBPs 蛋白，并依赖蛋白酶体途径将其降解。这导致病原菌入侵宿主后，GBPs 无法有效包裹并清除入侵细菌。通过严谨细致的多方验证，说明了 IpaH9.8 因子在志贺氏菌入侵宿主过程中的重要作用及宿主的 GBPs 在天然免疫防御中的关键地位。相关工作于 2017 年 10 月 12 日发表在 *Nature* 上。



浙江大学的周亭亭博士

第五位报告嘉宾是来自浙江大学胡海岚课题组的周亭亭博士，报告是关于“社会竞争中输赢决定的神经环路机制”的工作。通过有趣的小鼠行为研究，周博士证明了胜利能够重塑相关的脑环路，强化胜利者的战斗力，同时能够改变其社会等级排位的理论，这个有趣的发现也再次告诉大家，通过有意识地利用大脑的可塑性，即使是先天弱势也有逆袭的可能。相关工作于 2017 年 7 月 14 日发表在 Science 上。



清华大学的郭润域博士

最后一位报告嘉宾是来自清华大学杨茂君课题组的郭润域博士，报告题目为“线粒体呼吸链的组织形式与超超级复合物”。郭博士向大家介绍了结构生物学常用的研究方法，分享了线粒体的组织形式，及线粒体膜呼吸链上的超超复合物的解析过程和研究成果。他图文并茂、形象生动地展示了这个对于生命体无比重要的细胞器的神奇结构，并提出了线粒体呼吸链上，各复合物之间协同工作的新模式。相关工作已发表了一篇 Nature 和两篇 Cell。



嘉宾访谈环节

报告结束后的访谈环节，IBS 团学联副主席兼学术部部长王司清和文体部干事卓琴主持嘉宾访谈，与六名嘉宾畅谈科研一起探讨了线上与现场征集的六个核心问题，嘉宾们向在场师生分享了自己做科研的心路历程和切身感悟。博士们的很多经历让人印象深刻，比如李鹏博士一直想研究 GBPs 如何识别并包裹入侵的细菌，但却迟迟难以推进。而研究过程中发现志贺氏痢疾杆菌竟然可以清除宿主的 GBPs，这为他们带了一篇 Nature 文章。郭润域博士是一开始选定了一个重要的问题：线粒体各复合物的结构，然后在研究的过程中产生了一系列重要发现，发表了很多重要文章。周亭亭博士建议大家尽量选择有用又有趣的课题，遇到挫折不压抑，keep moving 总会有发现。王顺心老师、杨杨博士也都是认定了一个关键问题，不畏艰辛做到底。最后，王顺心教授也提醒大家，要在研究生期间确定好自己是否适合做科研，规划好人生方向。现场轻松开放的交流让同学们受益颇多，气氛十分热烈。



IBS 党总支部书记储以微教授与嘉宾及工作人员合影

本次论坛共持续近六个小时，干货满满，听众受益匪浅。今后的科研道路虽然很难一帆风顺，但相信只要秉持信念，学会找方法解决困难，不断建立正反馈，就能让越胜越勇的“胜利者效应”伴随终身！

## 刘延东副总理视察研究院

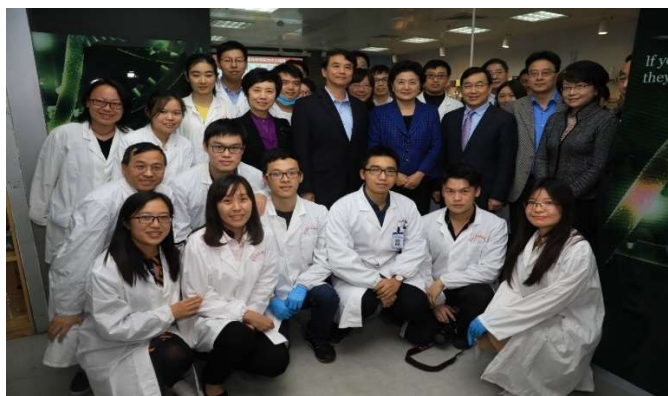
2017 年 11 月 13 日下午，国务院副总理刘延东视察了生物医学研究院的医学表观遗传与分子代谢国际科技合作基地，复旦大学党委书记焦杨，校长许宁生等校领导陪同。复旦大学特聘教授、美国哈佛大学医学院教授、美国艺术与科学院施扬院士与合作基地的石雨江和蓝斐教授陪同接待。



施教授汇报了 IBS 在学校领导的关心和支持下，在表观遗传与分子代谢研究上的前沿进展和突破性成果。他形象地比喻表观遗传学的主要方向之一是研究基因组上的开关，可以控制遗传信息什么时候打开，什么时候关闭。基因的开关与人类健康息息相关。当刘副总理问及我国的表观遗传学研究水平时，施扬教授自豪地说，实验室目前已经和哈佛大学的实验室水平相当，特别是去年关于乳腺癌基因开关的研究还入选了 2016 中国十大医学进展。蓝斐教授接着说，经过十多年的发展，我国的表观遗传学已达到世界领先水平。石雨江教授也向刘副总理汇报了与哈佛大学合作的初步意向与框架。刘副总理听后可对 IBS 的研究方向和取得的成果非常高兴，她表示，希望能攻克癌症，延长人类的健康寿命；第二是要加强与哈佛大学等国外知名大学的合作。



在随后的交谈过程中，刘副总理又与施扬教授等探讨通过科学研究，延长人类的健康寿命。刘副总理向现场的师生传达了十九大召开，党对科技创新和科教兴国的期望。她说，科技创新和教育是我们工作的重中之重。党的十九大提出了科教兴国、人才强国的战略方向。同学们一定要以十九大精神为指导，努力做好科研，为延长人类健康寿命做出贡献。焦书记与许校长都说这是最生动的现场解读十九大报告和学习。大家深受鼓舞，异口同声地表示：好的，我们一定努力！



#### 教育部林蕙青副部长考察研究院



2017年11月17日下午4时，教育部林蕙青副部长一行考察了研究院，校党委书记焦扬、常务副校长兼上海医学院院长桂永浩，以及生物医学研究院副院长陆豪杰陪同考察。复旦大学特聘教授、美国哈佛大学医学院教授、美国艺术与科学院院士施扬教授与合作基地的蓝斐教授陪同接待。蓝斐教授汇报了IBS在学校领导的关心和支持下，在表观遗传与分子代谢研究上的前沿进展和突破性成果。他形象地比喻表观遗传学的主要方向之一是研究基因组上的开关，可以控制遗传信息什么时候打开，什么时候关闭。基因的开关与人类健康息息相关。组蛋白的甲基化是一种重要的基因开关，它的紊乱在肿瘤等疾病的发生发展过程中是

一种重要机制。对表观遗传与分子代谢的研究将有助于我们理解疾病机制，进行医学转化。

### 复旦大学上海医学院 90 周年庆系列活动——研究院 2017 年学术年会顺利召开

2017 年 11 月 15-16 日，复旦大学上海医学院 90 周年庆系列活动之“生物医学研究院 2017 年学术年会”在复旦大学附属公共卫生临床中心隆重举行，来自 IBS 的 130 多名师生以及部分特邀嘉宾参与了本次年会，大家共同畅谈了 IBS 的最新学术成果，加强了不同课题组之间的交流与合作。



15 日上午，生物医学研究院副院长徐彦辉研究员主持开幕式，复旦大学附属公共卫生临床中心党委书记、中心感染科主任卢洪洲致开幕辞，随后生物医学研究院常务副院长杨芑原教授做了题为“生物医学研究院双一流建设”的专题报告，指出 IBS 在“双一流”建设的背景之下将会迎来新一轮的发展机遇，并希望全院师生在今后的工作中能够齐心协力、攻坚克难，努力推动基础研究向临床应用转化并继续做出有影响力的学术成果，生物医学研究院要力争引领新的研究方向，为复旦大学的“双一流”建设贡献力量。



开幕式过后，学术盛宴正式拉开。本次年会聚焦表观遗传学、蛋白组学、肿瘤生物学、免疫与治疗等多个生命科学前沿方向，来自 IBS 的 20 位 PI 以及 3 位学生或博士后分享了各自课题组最新研究成果，引起了与会专家学者与同学们的热烈讨论。15 日报告结束前，生物医学研究院院长葛均波院士做了题为“IBS 在复旦双一流建设中的机遇与挑战”的重要专题报告，分析了十九大后中国基础科学发展迎来的机遇，并从复旦“双一流”建设以及依托于“医学表观遗传与分子代谢国家重点实验室”的筹建等方面阐述了当前 IBS 面临一系列发展机遇，随后他还从高层次人才、大科学计划、科研成果转化方面分析了 IBS 目前面临的一些挑战与不足之处。最后，葛院长对本次学术年会的召开表示了衷心的祝愿，并希望全院师生在新的起点上努力做出更好的成果，继续保持好 IBS 现有的优势，力争在复旦“双一流”建设中实现新的、更大的突破！



本次年会还邀请到了复旦大学党委副书记袁正宏教授出席并发表了重要讲话，袁正宏书记对本次年会的召开表示的热烈的祝贺，并对与会的特邀专家以及 IBS 的师生表达了问候。袁书记充分肯定了本次 IBS 学术年会在复旦大学上海医学院建立 90 周年的背景之下举行的重要意义，最后对 IBS 的发展提出了殷切的希望，同时也祝愿 IBS 未来的发展更加美好！

中国科学院院士、解放军第 302 医院肝病生物治疗研究中心主任、全军传染病研究所所长王福生教授和北京生命科学研究所邵峰院士在本次学术年会上作了特邀报告，他们分享了有关慢性乙肝与艾滋病临床免疫治疗以及细胞焦亡的分子机制的最新研究成果，二位院士的报告引发了 IBS 师生们的热烈讨论。在 16 日上午的学术报告间歇还精心设计了一个特别仪式，复旦大学党委副书记袁正宏、中科院院士王福生、中科院院士邵峰、中科院院士生物医学研究院执行院长徐国良、生物医学研究院常务副院长杨芃原、IBS 分时 PI 熊跃教授、复旦大学附属

公共卫生临床中心副主任徐建青教授一起在精心准备的刻有“祝愿 IBS 更上一层楼”的蛋糕前合影，并对 IBS 的发展表达了良好的祝愿。



为充分展示 IBS 的最新研究成果，本次年会还设置了 Poster Session。本次年会共收到了 17 份 Poster，在全院师生的参与下还投票选出了三位获得“最佳海报奖”的优秀学生。在学术年会结束之前，生物医学研究院党委书记储以微教授宣读了获奖者名单，邵峰院士、熊跃教授与储以微教授为获奖者颁发了荣誉证书并合影留念。



为期一天半的学术年会，共进行了 25 场学术报告，学术报告的内容涵盖了众多生命科学的前沿热点话题，充分展示当前国内非常具有代表性的基础与临床研究成果。本次年会为 IBS 的师生提供了一次深入学习交流的机会，与会师生纷纷表示从这次年会中获益良多，并对来年的学术年会表示了期待！

### 研究院举行余发星等三位研究员学术报告会

11 月 27 日下午，生物医学研究院举行了余发星、叶丹、袁海心三位研究员的学术成果报告会，除我院师生外，来自校外的中科院上海生化与细胞研究所吴家睿研究员、胡荣贵研究员、高大明研究员，同济大学医学院王平教授，上海交

通大学李保界教授以及中科院上海健康科学研究所常兴研究员参加了本次报告会，报告会由生物医学研究院党委书记储以微教授主持。



余发星、叶丹、袁海心三位研究员分别讲述了自加入生物医学研究院以来所做的研究工作、学生培养以及科研项目运行情况，并且对未来计划进行的研究方向做了简短的介绍。在三位研究员汇报完学术成果之后，与会专家学者和我院师生们都进行了热烈的讨论与交流。



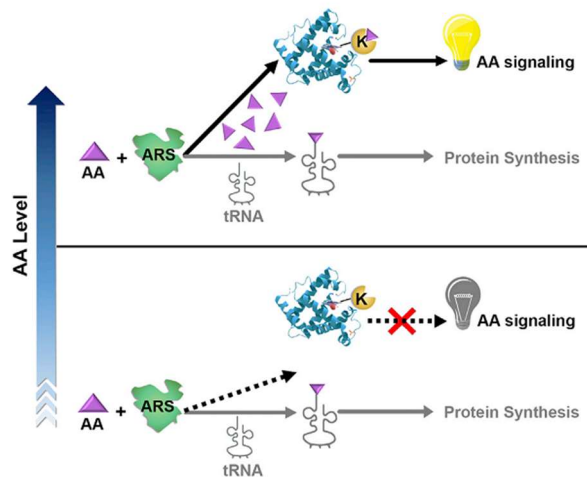
通过本次三位青年学者的学术报告会，与会专家一致认为余发星、叶丹、袁海心三位年轻的学者在各自的领域的做出了较好的、系统性的工作，并对三位研究员未来的发展提出许多极富建设性的意见，希望他们能够今后在各自的领域做出更多创新性的重要研究成果。最后，与会专家同余发星、叶丹、袁海心三位研究员一一握手鼓励并合影留念。

**研究院双聘PI 赵世民和徐彦辉合作成功揭示氨基酸感知信号通路**

营养代谢物质在细胞内如何被感知是至今未被阐明的生物医学领域重要科学问题。近年研究发现，细胞对葡萄糖衍生物果糖 1,6-二磷酸、谷氨酰胺和精氨酸等代谢物的感知分别调控 AMPK 和 mTORC1 等重要的细胞信号通路，彰显了代谢物感知的重要性。尽管如此，细胞如何系统感知某一类代谢物并传递其信号的研究依然所知甚少。

氨基酸是细胞内最重要的一类代谢物，除参与蛋白质合成外，众多氨基酸还参与不同的信号通路调控。比如，亮氨酸可以激活 mTORC1 信号通路，谷氨酰胺可以抑制细胞凋亡相关信号通路。尤其让人疑惑的是，参与蛋白质合成的亮氨酸 tRNA 合成酶和谷氨酰胺 tRNA 合成酶分别可以激活 mTORC1 信号通路和细胞凋亡相关信号通路，一些导致疾病的 tRNA 合成酶的突变，如甘氨酸 tRNA 合成酶等 tRNA 合成酶的突变并不影响其氨基酸的识别和激活，却导致如腓肠肌萎缩症等神经性疾病，无法用蛋白质合成紊乱来解释病因。氨基酸如何被感知，tRNA 合成酶是否参与了氨基酸的感知和信号传导，长期未能被破解。

我院赵世民、徐薇、徐彦辉团队通过近五年的研究发现，tRNA 合成酶除了识别氨基酸和激活 tRNA 在蛋白质合成中扮演功能外，还具有修饰蛋白质赖氨酸的功能。当细胞内某种氨基酸水平升高时，它会结合其对应的 tRNA 合成酶，生成的活性中间体氨酰-AMP，结合了氨基酸的 tRNA 合成酶的同时，促进它与特定的胞内蛋白质相互结合，并通过生成的活性中间物修饰其相互作用蛋白，把这个氨基酸修饰到底物的赖氨酸上。被氨基酸修饰的蛋白质性质发生改变，将氨基酸丰富程度的信息传递给细胞信号网络。他们进一步发现，修饰到底物蛋白质赖氨酸上的氨基酸至少可以被包括去乙酰化酶在内的去修饰酶移除。因此，氨基酸修饰是动态可逆的蛋白质翻译后修饰。被氨基酸修饰后的蛋白质发生功能改变，比如，亮氨酸可以通过亮氨酸 tRNA 合成酶(LARS)修饰 mTOR 复合体的蛋白 RagA，在亮氨酸浓度升高时激活 mTOR；而谷氨酰胺可以通过谷氨酰胺 tRNA 合成酶(QARS)修饰并失活调控细胞凋亡的蛋白 ASK1，在谷氨酰胺浓度升高时抑制细胞凋亡。



这些研究首次发现了 tRNA 合成酶和去乙酰化酶的全新功能，为解决困扰人们多年的氨基酸感知和信号传导的问题打开了新的窗口。基于这些发现，人们将有可能阐明不同氨基酸如何特异调控不同信号通路，不同 tRNA 合成酶突变如何导致不同人类疾病的机制并开发全新的干预策略。

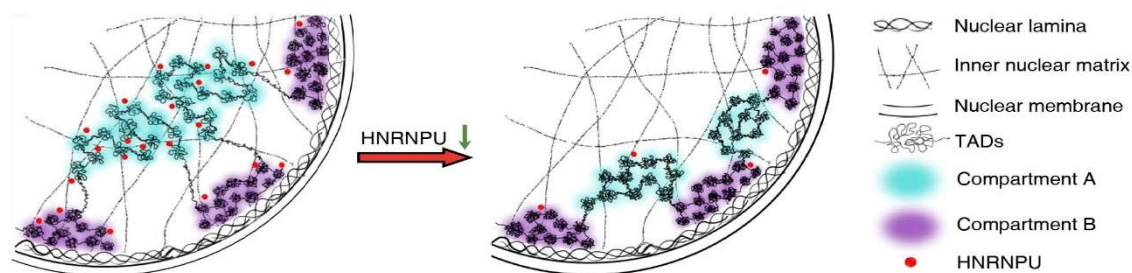
这项研究成果于 2017 年 11 月 30 日发表在国际营养代谢顶级期刊《细胞代谢》（Cell Metabolism）。复旦大学附属妇产科医院、生物医学研究院、遗传工程国家重点实验室和生命科学学院是文章的并列第一完成单位。何吓佛博士（复旦大学生命科学学院博士，2017 年国家“博新计划”入选者）是本论文第一作者，遗传工程国家重点实验室 PI，复旦大学附属妇产科医院赵世民教授领导了该研究，复旦大学生物医学研究院徐薇副研究员和徐彦辉教授在氨基酸修饰的发现、功能研究以及结构生物学研究中做出主要贡献，是论文的共同通信作者。本研究还得到中科院上海生化细胞所王恩多院士课题组和复旦大学生命科学学院唐惠儒教授课题组的协助。项目受到了国家自然科学基金、科技部重大研究计划、上海市基础研究经费的支持。

## 研究院文波课题组解析核基质蛋白 HNRNPU 对染色质高级结构的调控作用

真核生物细胞核内长度为 2-3 米的 DNA 如何折叠在直径仅为数微米的细胞核中，并有序地调控基因组的功能？尽管经历了多年的研究，但这目前依然是生命科学中尚未解决的重要科学问题之一。近年来基于高通量染色体构象捕捉技术（如 Hi-C 等）的研究显示：染色体可被折叠为隔间（Compartment）、拓扑关联域（Topologically Associating Domains, TAD）和染色质环（Chromatin Loop）等不同层级的高级结构。已有的研究显示 CTCF、Rad21 等结构蛋白对于 TAD 的边界形成具有重要的作用，但尚未发现对不同层级染色质高级结构具有全局性调控作用的生物大分子。

研究院双聘 PI 文波研究员课题组在核基质蛋白对染色质高级结构的全局性调控作用研究方面取得重要进展，相关研究成果于 12 月 22 日以《核基质蛋白 HNRNPU 在小鼠肝细胞中维持 3D 基因组全局结构》(The nuclear matrix protein HNRNPU maintains 3D genome architecture globally in mouse hepatocytes) 为题，在线发表于《基因组研究》(Genome Research)。

课题组研究人员用核型维持完整的小鼠肝脏细胞作为细胞模型，通过 Hi-C、DamID、ChIP-seq、RNA-seq 等高通量测序技术结合光学显微镜及电镜技术，系统研究了核基质蛋白 HNRNPU 对三维基因组结构 (3D genome) 的调控功能。研究发现当 HNRNPU 的表达降低以后，染色质和核纤层之间的相互作用，即核纤层关联域 (Lamina-associated domains, LADs) 发生了巨大的变化，致使 16.6% 的基因组由非 LADs 转变为 LADs 区域，电镜结果也表明染色质向核边缘重分布。同时发现有 7.5% 的基因组发生了 Compartment 的类型转变，Compartment 和 TAD 内部及其之间的长距离相互作用也发生了显著变化。此外，46% 的 TAD 边界强度及 58% 的染色质环强度也随之降低。进而，ChIP-seq 实验表明 HNRNPU 主要结合在活性染色质区域，而且 80% 的结合位置与 CTCF 或者 RAD21 相互重叠。该项研究系统解析了 HNRNPU 对染色质高级结构的全局调控功能，并暗示核基质对 3D 基因组的普遍性组织作用，为揭示高级结构染色质形成及维持的分子机制提供了新依据。



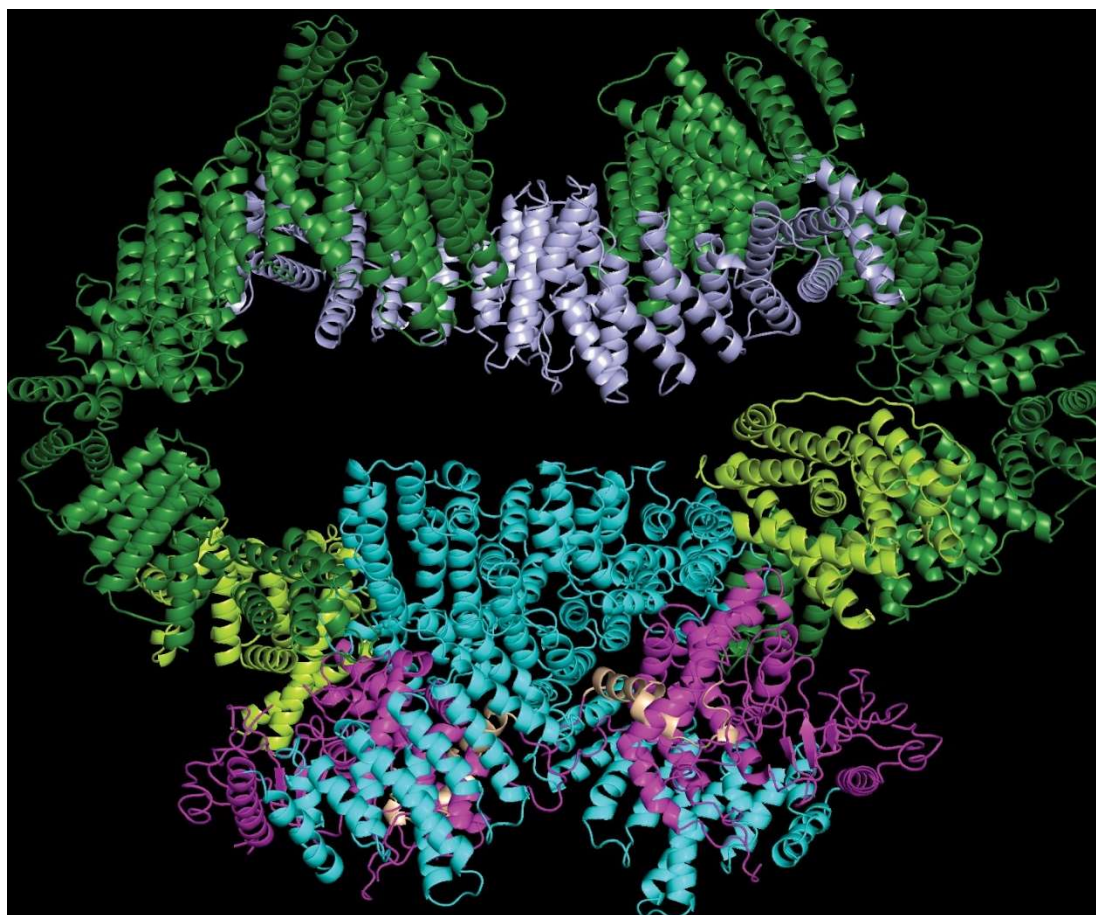
文波研究员为本文通讯作者，博士生范辉和吕品为共同第一作者，霍香如、王千凤等同学协助完成。本研究还得到复旦大学刘赟、汤其群、张锋，上海师范大学郑小琪、Emory University 吴浩等课题组的协助。项目受到了科技部重大科学研究计划 (2015CB943000)、国家自然科学基金 (31371296) 经费的支持。

### 徐彦辉组解析人源 ATR-ATRIP 结构揭示 DNA 损伤应答机制

研究院徐彦辉课题与清华大学王宏伟、王佳伟课题组合作，于 12 月 22 日在细胞研究《Cell Research》杂志，在线发表了题为“Cryo-EM structure of human ATR-ATRIP complex”的研究论文，报道了人源 DNA 损伤应答关键复合物 ATR-ATRIP 冷冻电镜结构。

DNA 损伤 (DNA damage) 是导致基因组不稳定, 细胞癌变或凋亡的重要来源。ATR (ataxia-telangiectasia mutated- and Rad3-related) 是 DNA 损伤检查点的关键激酶蛋白, 传递损伤信号至效应器的核心蛋白启动修复。因此 ATR 是抗癌药物设计的重要靶标。ATR 的功能研究已经有 20 余年, 但至今都没有人源 ATR 蛋白的高分辨结构, 也限制了人们对 ATR 发挥功能的理解。

研究人员成功解析了人源 DNA 损伤检查点核心激酶复合物 ATR-ATRIP 整体分辨率为 4.7 Å, 催化核心分辨率为 3.9 Å 的冷冻电镜结构 (下图), 并构建了催化核心的原子模型, 为 ATR-ATRIP 复合物的组装和发挥功能的分子机制提供了重要的结构信息。



ATR-ATRIP 复合物的整体结构

该研究成果阐释了 ATR-ATRIP 的组装方式与 ATR 的催化反应的分子机制, 发现复合物中 ATR 形成非对称的二体, 其柔性很可能与其功能调控密切相关。根据结构信息搭建的 ATR 与其异性小分子抑制剂 VX-970 的模型, 为酶活性抑制机理提供了理论依据, 为未来抗癌药物设计提供了结构基础。结构分析表明 ATR 呈现开放的催化中心, 不存在抑制结构元件阻挡底物进入催化中心, 既底物可以自由进出催化中心并发生磷酸化反应。该构象与人源 ATM (ataxia-telangiectasia

mutated) 的开放构象相似, 却与近期蔡刚教授报道的酵母源 Mec1 (ATR) 状态不同。

值得一提的是, ATR 与 mTOR, DNA-PKcs 同属 PIKK 蛋白激酶家族。徐彦辉课题组前期报了 mTORC1 复合物和 DNA-PK 全酶复合物的冷冻电镜结构, 上述工作较为系统的阐释了 PIKK 家族蛋白的共性和特性, 为该家族蛋白的结构与功能研究, 做出了一定的贡献。

该项工作是复旦大学与清华大学研究人员合作完成, 复旦大学博士生饶钦辉和刘梦杰为共同第一作者, 徐彦辉、王宏伟、王佳伟为共同通讯作者。徐彦辉为复旦大学附属肿瘤医院研究员, 复旦大学生物医学研究院 (Institutes of Biomedical Sciences) 双聘 PI。该项研究工作得到了科技部重点研发计划、国家自然科学基金、中科院先导专项等项目的支持。国家蛋白质设施 (上海)、中科院生物物理所和清华大学三家单位的电镜平台在样品制备和数据收集等方面给予了重要的支持。