

生物医学研究院科研季刊

2018 年第 1 季度

复旦大学生物医学研究院编

2018 年 3 月 31 日

目 录

- 研究院分时 PI 施扬院士荣获 2017 年国际科技合作奖
- 研究院 MCB 实验室揭示糖异生通路对肝癌发生的重要影响
- 研究院 PI 柳素玲团队发现抑制转移并减少耐药的乳腺癌新疗法
- 研究院徐建青教授团队揭示寨卡病毒感染神经细胞的新机制
- 研究院 MCB 实验室揭示代谢对肿瘤化疗敏感性调控的新机制
- 研究院顾宏周课题组诠释基于 DNA 纳米技术的新型递药系统
- 研究院 PI 叶丹教授团队揭示 SIRT5 调控细胞氧化应激能力新机制
- 研究院徐建青教授团队研究揭示 CD8+T 细胞功能耗竭与禽流感 H7N9 感染重症化有关
- 研究院刁建波、施扬、石雨江团队联合芝加哥大学何川教授揭示 RNA m6A 调控新机制
- 研究院徐彦辉课题组报道 mTORC2 复合物结构

研究院分时 PI 施扬院士荣获 2017 年国际科技合作奖

1 月 8 日上午，2017 年度国家科学技术奖励大会在人民大会堂隆重举行，我院特聘教授、美国艺术与科学院院士、哈佛大学医学院终身教授施扬荣获国家国际科学技术合作奖，实现了复旦大学在该类奖项上零的突破。

十余年来，施扬以其顶尖的科研能力以及相关领域学术领袖的国际影响力，在表观遗传学领域建设、科研合作及人才培养等多个方面贡献了自己的力量。

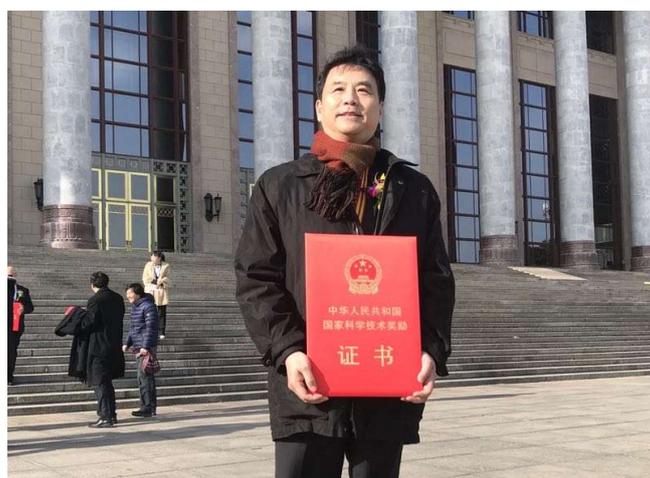
2004 年，施扬的哈佛实验室发现了首例组蛋白去甲基化酶 LSD1，结束了多年来“组蛋白上的甲基化修饰是否可以被酶催化去除”的争议，开启了组蛋白甲基化调控领域，被《细胞》(Cell) 杂志评为过去 40 年的 25 个里程碑式的发现之一。而施扬也因此成为了表观遗传学领域的重要奠基人之一。

借助自身的国际学术影响力，他为复旦表观遗传学中心的人才引进提供了难得的助力，并随同引进的人才一起，做出了诸多研究成果。自创建起，中心陆续引进了 1 位杰青、5 位青年千人和 2 位上海市千人，并培养了多位杰青、长江特聘教授、优青、973、重大专项首席、上海市优秀学术带头人及“谈家桢生命科

学创新奖”获得者。在中心确立的党政联合会下的院长负责制，和以首席科学家为主的治院方针下，这些人才于接轨国际的氛围中产生了大量原创性成果，一点一滴，让“空白地”变得丰饶。

围绕表观遗传问题，2010 年至今，中心发表影响因子大于 10 的高质量期刊论文共达 22 篇，其中 2 篇发表于《自然》(Nature)，3 篇发表于《细胞》(Cell)，5 篇发表于《分子细胞》(Molecular Cell)。

施扬教授早年本科毕业于上海第一医学院（现为复旦大学上海医学院），多年来一直心系母校生命科学领域的发展。2007 年受邀于贺福初院士，双聘回国创建复旦大学生物医学研究院表观遗传学中心，参与引进多位高端人才，该中心 2014 年获批上海市教委重点实验室，2016 年获批科技部示范性国际合作基地。施扬教授受聘复旦大学十余年来，一直致力于推动生物医学研究院开展前沿表观遗传研究，积极引进和培养了一大批活跃在国内科研一线的优秀科学家，产生了很多高水平的研究成果。施扬教授还兼任北京大学、清华大学以及中科院多院所的国际评估以及引才委员会委员，为多类院校的人才梯队建设做出重要贡献。此外，施扬教授还积极推动国内表观遗传研究的发展，从 2011 年起创建并主办了每年一度的“Epigenetics Retreat”，成为国内本领域最高水平会议，为国内的表观遗传学研究的繁荣发展势头奠定了良好的基础，2016 年施扬教授还与中科院生物物理研究所朱冰研究员联合组织了 2016 年亚洲冷泉港染色质生物学大会，促进国内同行以及与国际同行的交流与合作，切实提升了中国表观遗传学科的国际影响力。



据悉，中华人民共和国国际科学技术合作奖设立于 1994 年，是国务院设立的国家级科技奖励，1995 年正式授奖。《国家科学技术奖励条例》规定，中华人民共和国国际科学技术合作奖授予对中国科学技术事业做出重要贡献的外国人或者外国组织。国际科学技术合作奖每年授奖数额不超过 10 个。1995 年至 2016 年，共有 19 个国家的 106 位外籍专家和 2 个国际组织（国际水稻研究所、国际

玉米小麦改良中心)、1个外国组织(美国德州大学 MD 安德森癌症中心)被授予“中华人民共和国国际科学技术合作奖”。值得一提的是,杨振宁、李政道、丁肇中、陈省身、丘成桐、蒲慕明等多位杰出的华人科学家也曾获得过该奖。

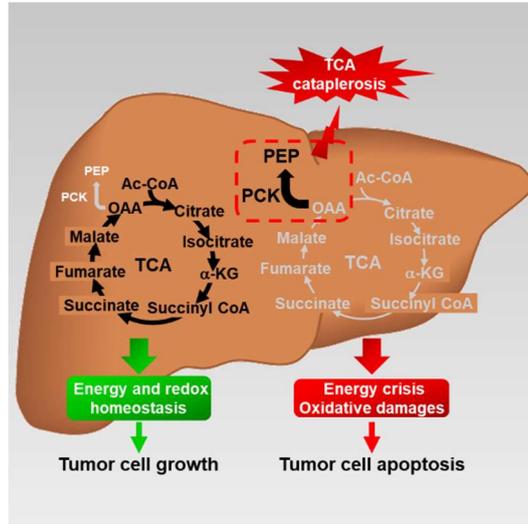
研究院 MCB 实验室揭示糖异生通路对肝癌发生的重要影响

细胞代谢的改变是肿瘤的重要标志之一,其中最显著的代谢变化为有氧糖酵解的上调,也就是我们所熟悉的瓦伯格效应。然而,作为糖酵解的逆反应途径,糖异生对于肿瘤的调控却知之甚少。2018年1月16日,我院 MCB 实验室在 *Oncogene* 杂志在线发表科研论文,题目为“Metabolic reprogramming by PCK1 promotes TCA cataplerosis, oxidative stress and apoptosis in liver cancer cells and suppresses hepatocellular carcinoma”,该论文报道了磷酸烯醇式丙酮酸羧化酶 PCK1 通过调控能量代谢以及氧化应激对肝癌发生发展的重要作用。

肝脏是人体中最主要的糖异生器官,因此,在肝癌发生发展过程中糖异生途径的调控功能是该论文想要探索的主要问题。磷酸烯醇式丙酮酸羧化酶(PCK)是糖异生途径的第一个限速酶,包括位于胞浆中的 PCK1 以及位于线粒体中的 PCK2。PCK 催化草酰乙酸(OAA)生成磷酸烯醇式丙酮酸(PEP)的代谢反应除了是糖异生途径中重要的限速步骤,也是 TCA 耗竭(cataplerosis)的重要途径之一。

该研究工作发现,与正常组织相比,PCK1 和 PCK2 的表达在人肝癌组织中显著下调。此外,在低糖培养的条件下,PCK1 的表达显著促进了肝癌细胞的凋亡。研究进一步揭示了 PCK1 导致肝癌细胞凋亡的机制为 TCA 循环耗竭引起的能量危机以及氧化应激反应;而向细胞补充 TCA 循环中间代谢物或加入活性氧自由基的抑制剂可以显著抑制 PCK1 诱导的肝癌细胞凋亡。最后,利用 YAS-5SA 诱导原发性肝癌的小鼠模型,研究人员证明 PCK1 在肝脏中的表达可以在体内显著抑制原发性肝癌的发生。

该研究工作阐明了 PCK1 抑制肝癌发生发展的功能和代谢机制,为肝癌治疗提供了新的潜在手段。另外值得注意的是,曾有研究报道 PCK1 在结肠癌中的表达显著上调并能够促进结肠癌的发生发展(Montal et al., *Mol Cell* 2015),并且线粒体中的 PCK2 在非小细胞肺癌中的表达也显著上升并能够促进肿瘤的生长(Vincent et al., *Mol Cell* 2015)。综合这些研究结果,糖异生代谢酶 PCK 在不同组织来源的肿瘤发生中功能迥异,而其原因还有待进一步的探索。



论文第一作者为复旦大学博士生刘梦夕，复旦大学生物医学研究院熊跃、袁海心和复旦大学附属中山医院史颖弘教授为共同通讯作者，该工作还得到浙江大学赵斌课题组的帮助。项目受到了国家科技重大专项和自然科学基金的支持。

研究院 PI 柳素玲团队

发现抑制转移并减少耐药的乳腺癌新疗法

膜联蛋白为一类与酸性膜磷脂反应的钙结合蛋白家族，其氨基端区不同、羧基端区高度同源，参与膜转运、膜表面依赖钙调蛋白的活动等。膜联蛋白 A3 (ANXA3) 为膜联蛋白家族非常重要成员，既往研究证实 ANXA3 参与细胞增殖、分化与凋亡、细胞信号转导和胞吞胞吐等一系列重要生理过程，其异常表达可能与多种癌症的侵袭、进展或转移密切相关，其高表达可能促进乳腺癌、肺腺癌、胆囊癌等的侵袭或转移，其低表达可能促进乳头状甲状腺癌、前列腺癌等的转移；此外，ANXA3 可能通过促进结肠癌血管生成促使肿瘤细胞的转移。抑制或促进 ANXA3 表达可能为癌症治疗提供新的方向。

2018 年 1 月 26 日，英国《自然》旗下《细胞死亡与疾病》在线发表中国科学技术大学生命科学学院、复旦大学肿瘤研究所、复旦大学生物医学研究院、细胞信号网络协同创新中心、复旦大学附属肿瘤医院、安徽医科大学第一附属医院、安徽省立医院、安徽医科大学附属省立医院、中国科学技术大学附属第一医院、安徽省脑功能与脑疾病重点实验室的柳素玲团队研究报告，发现下调 ANXA3 可以抑制肿瘤转移并减少乳腺癌耐药。

该研究发现，乳腺癌组织的 ANXA3 表达水平显著上调。减少 ANXA3 表达能够抑制癌细胞侵犯和破坏周围正常组织，却促进癌细胞分裂增殖，无论体外还是体内。此外，减少 ANXA3 表达能够上调 $I\kappa B\alpha$ 而抑制 $NF\kappa B$ 通路，引起间质

-上皮转化和乳腺癌干细胞异质性改变。此外，该研究证实减少 ANXA3 表达能够增加乳腺癌细胞对化疗药物多柔比星的摄取和敏感性。减少 ANXA3 表达联合多柔比星可以同时抑制肿瘤生长和体内转移。

因此，该研究描述了 ANXA3 对调控乳腺癌干细胞和乳腺癌生长转移的作用及其机制，表明减少 ANXA3 表达联合化疗可能成为治疗乳腺癌的新方法。

研究院徐建青教授团队揭示寨卡病毒感染神经细胞的新机制

2015 年底寨卡病毒在南美洲爆发，寨卡病毒感染导致的新生儿小头畸形和其他严重神经系统疾病引起了全世界的高度关注，但是寨卡病毒如何感染侵入神经细胞分子机制一直是未解之谜。

徐建青教授团队的研究揭示了寨卡病毒感染神经细胞的新机制，发现细胞膜表面分子 AXL（TAM 受体酪氨酸激酶家族成员，黄病毒潜在受体）是寨卡病毒感染星形胶质细胞的重要帮凶，但不是寨卡病毒进入星形胶质细胞的主要受体。他们利用 CRISPR/Cas9 基因编辑技术分别敲除 Ax1 基因及其胞内区，可显著抑制寨卡病毒感染原代星形胶质细胞（图 1），后者还可导致病毒感染的细胞凋亡。进一步研究证明 AXL 分子不是寨卡病毒受体（图 2），AXL 和 I 型干扰素受体分子（IFNAR1）双敲除细胞中，寨卡病毒复制水平显著上调。他们的研究结果揭示了寨卡病毒感染神经细胞的新机制，证实 AXL 分子主要通过 STAT1/STAT2 通路调控 SOCS1 分子表达，进而抑制 I 型干扰素信号应答，最终促进寨卡病毒在宿主细胞中复制（图 3）。

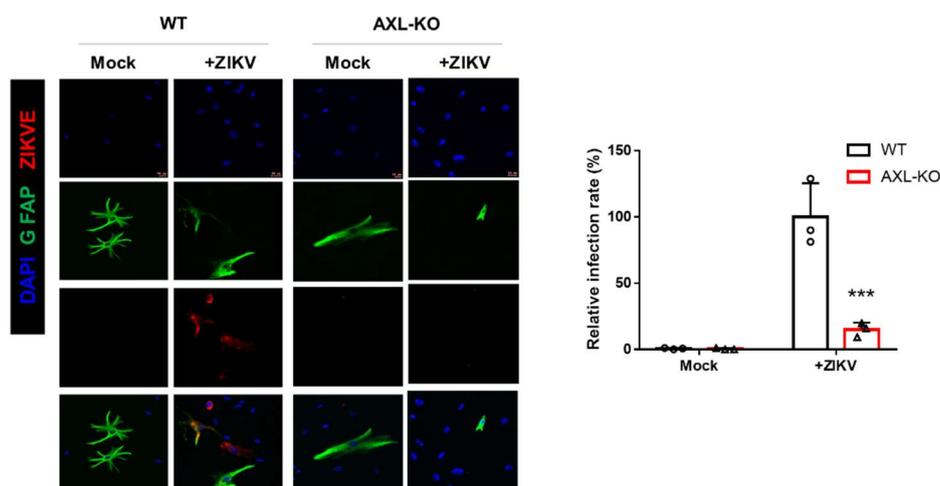


图 1： AXL 蛋白敲除抑制寨卡病毒在原代星形胶质细胞中复制

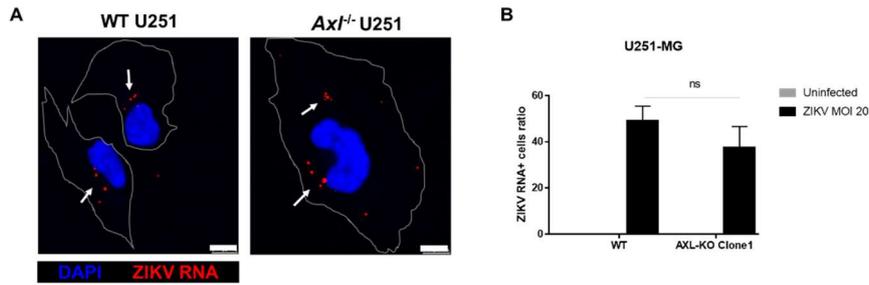


图 2：原位杂交检测寨卡病毒 RNA。寨卡病毒进入细胞不依赖于 AXL 分子

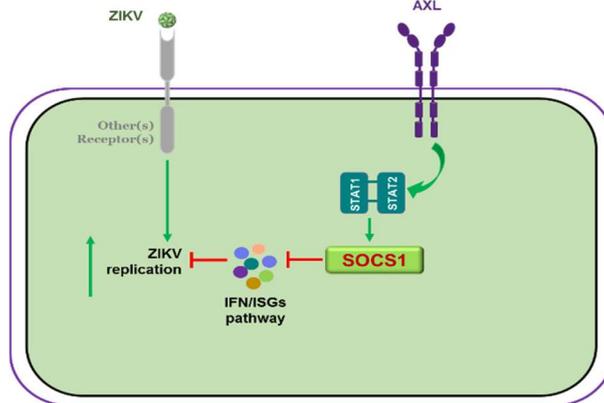


图 3 AXL 分子作用机制模式图

（该文的通讯作者为复旦大学生物医学研究院徐建青研究员、张晓燕研究员，上海科技大学刘佳副教授。复旦大学博士研究生陈健和上海科技大学博士后杨异凤为并列第一作者）

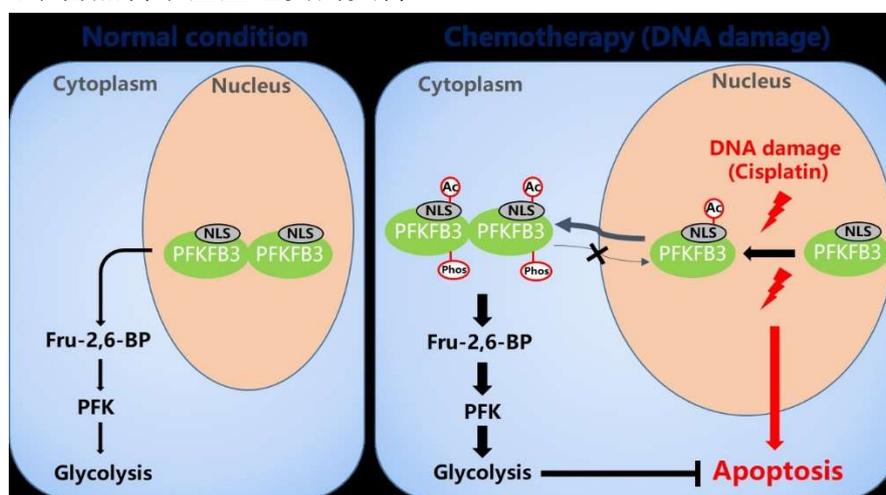
研究院 MCB 实验室揭示代谢对肿瘤化疗敏感性调控的新机制

代谢改变是癌症的一个重要特征，肿瘤细胞通过上调糖酵解途径产生更多重要的中间代谢物，用于合成肿瘤细胞快速增殖所需的多种生物大分子。此外，研究发现糖酵解通路的激活也能保护肿瘤细胞逃避 DNA 损伤信号引发的细胞死亡，然而具体机制仍未阐明。2018 年 2 月 6 日，我院 MCB 实验室在 Nature Communications 杂志在线发表科研论文，题为“Acetylation accumulates PFKFB3 in cytoplasm to promote glycolysis and protects cells from cisplatin-induced apoptosis”。该论文报道了代谢酶 PFKFB3 的乙酰化修饰对糖酵解和肿瘤化疗敏感性的重要调控作用。

6-磷酸果糖激酶-2/2, 6-二磷酸果糖磷酸酶 3 (PFKFB3) 催化代谢小分子果糖-2, 6-二磷酸 (F2, 6BP) 的合成和水解，后者是糖酵解通路的强效激活剂。在 PFKFB 蛋白家族的 4 个成员中，PFKFB3 是唯一一种定位在细胞核内的蛋白，然而其原因并不清楚。该研究发现引发 DNA 损伤的化疗药物顺铂能促进糖酵解水平，而该过程可被 PFKFB3 基因敲除所抑制。对具体机制的研究表明 PFKFB3 蛋白第

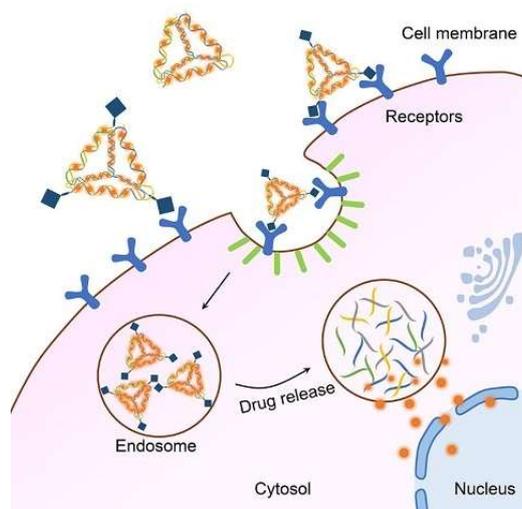
472 位赖氨酸残基 (K472) 可被乙酰化修饰, 该修饰使 PFKFB3 的核定位信号失活, 促使 PFKFB3 在细胞浆中的滞留。而定位于细胞浆中的 PFKFB3 更易于被激酶 AMPK 磷酸化, 导致 PFKFB3 的激活并且促进糖酵解, 从而保护细胞免于凋亡。此外, 多种引发 DNA 损伤的条件如顺铂处理可显著提高 PFKFB3 的 K472 位点乙酰化水平, 表明 DNA 损伤是诱导该过程的关键生理信号。在这些研究的基础上, 联合使用小分子化合物抑制 PFKFB3 可以显著增强顺铂对裸鼠移植瘤生长的抑制作用。

本研究不仅揭示了代谢调节酶 PFKFB3 的活性受乙酰化修饰调控的新机制, 也提示通过靶向抑制 PFKFB3 而提高顺铂等化疗药物的敏感性有可能成为临床上一个新的治疗策略。论文的通讯作者为复旦大学生物医学研究院和附属上海市第五人民医院的双聘 PI 袁海心青年研究员, 第一作者是复旦大学博士研究生李甫隆, 此外刘锦频和包若萱等同学亦参与了部分工作。该研究受到了国家科技重大专项和国家自然科学基金经费的支持。



研究院顾宏周课题组诠释基于 DNA 纳米技术的新型递药系统

良好的递药系统能够保护药物分子免于降解、减轻药物分子毒副作用、合理穿透体内屏障、精准且可控地释药。新兴的 DNA 纳米技术兼具这些优势。2 月 21 日, 国际顶尖期刊《化学评述》(Chemical Review) 杂志在线发表复旦大学生物医学研究院研究员顾宏周课题组的综述文章《基于 DNA 纳米技术的递药系统》(“DNA Nanotechnology-Enabled Drug Delivery Systems”)。该文全面、深入地评述了 DNA 纳米载体的各式构建、递药方面的机制机理及其转化应用。



基于 DNA 纳米技术的递药策略示意图

表面修饰配体的 DNA 纳米载药系统被目标细胞的膜表面受体特异性识别后，经内吞作用进入细胞，后被分解，将药物释放于细胞质或特定细胞器。

遵循经典的 Watson-Crick 碱基互补配对原则，DNA 分子可自下而上 (bottom-up) 自组装形成从一维到三维、形状多样、尺寸可控的纳米结构。DNA 纳米结构具有易化学修饰、易降解、生物相容性好、载药量高等特点，是理想的递药载体。通过预设的表面修饰，DNA 纳米递药系统可按需穿过生理屏障、特异识别靶点。其以内吞的方式进入细胞，在溶酶体内被降解释放药物；或从溶酶体中逃逸，在细胞质或（亚）细胞器（如细胞核）内精准释放药物。

目前，DNA 纳米载体已经成功实现了包括化疗药物（如多比柔星）和生物药物（如胞嘧啶-鸟嘌呤二核苷酸 CpG、siRNA、miRNA、CRISPR-Cas9 系统、核酸适配体、脱氧核酸酶、抗体、酶等）在内的细胞递送。文中提出，在将 DNA 纳米递药系统应用于临床治疗之前，科学家与临床医生还需从药代动力学、材料合成成本、生物安全性等方面进行更深入的探索。

相信随着交互研究的不断开展，基于 DNA 纳米结构的递药技术必定会拓宽医疗健康领域的治疗策略面，提供出新的更为有效的干预途径。

文章通讯作者为复旦大学生物医学研究院、复旦大学附属肿瘤医院研究员顾宏周和中国科学院上海应用物理研究所研究员樊春海。复旦大学生物医学研究院博士后胡沁沁、复旦大学附属中山医院上海市心血管病研究所研究员李华为文章的共同第一作者。此外，中国科学院上海应用物理研究所王丽华教授亦参与了部分工作。论文受到了“青年千人”计划、国家重点研究发展计划、国家自然科学基金、中国科学院前沿科学重点研究计划和中国博士后科学基金的支持。

文章链接：<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.chemrev.7b00663>

研究院 PI 叶丹教授团队揭示 SIRT5 调控细胞氧化应激能力新机制

2018年2月27日，生物医学研究院叶丹团队在《EMBO Reports》上发表研究性文章，揭示了 SIRT5 调控细胞氧化应激能力新机制。SIRT5 是 Sirtuins 中的一员，与家族其他成员不同，它具有极低的去乙酰化酶活性，主要调控三种新的赖氨酸修饰——琥珀酰化、丙二酰化和戊二酰化。以往研究报道，SIRT5 蛋白广泛分布于细胞核、细胞质和线粒体。利用质谱分析技术，人们已鉴定了上千个 SIRT5 的潜在底物，而 SIRT5 对其底物蛋白的调节机制及其生物学功能却知之甚少。2016 年，叶丹、余红秀教授团队曾报道 SIRT5 在细胞抵抗氧化过程中发挥重要作用。首次发现 SIRT5 通过去琥珀酰化和去戊二酰化修饰，分别激活 NADPH 产生相关代谢酶 IDH2 和 G6PD 的活性，进而调控细胞氧化应激能力，相关成果发表在 EMBO Reports。

在论文中，叶丹教授团队报道 SIRT5 蛋白除了定位于细胞核、细胞质和线粒体，还通过其 N 端过氧化物酶体定位信号 PTS2 定位于过氧化物酶体。在 SIRT5 敲低细胞系中，细胞核、线粒体、过氧化物酶体亚细胞水平的过氧化氢 (H_2O_2) 产生显著上升，这与 SIRT5 敲低导致过氧化物酶体中 H_2O_2 产生关键代谢酶 ACOX1 的琥珀酰化增加，促进具高活性的 ACOX1 二聚体形成相关。换言之，SIRT5 通过去琥珀酰化修饰抑制 H_2O_2 产生相关代谢酶 ACOX1 活性，降低胞内 H_2O_2 生成，为解析 SIRT5 如何在细胞抗氧化过程中发挥作用提供了新机制。

2011 年全球最新统计，肝癌发病率在常见癌症中排行第 5，而死亡率则排第 2 位。近年来在世界范围内肝癌发病率呈现上升趋势，其中 55% 的病例在中国。众所周知，肝脏是机体物质合成代谢最主要场所，氧化损伤是肝癌发生发展的主要诱因之一。叶教授团队发现，与 Sirtuins 家族其他成员相比，SIRT5 表达在肝癌组织中下调尤为显著。通过与复旦大学附属中山和华山医院临床团队合作，他们发现 SIRT5 蛋白在肝癌中显著下调，伴随着组织中内源 ACOX1 蛋白琥珀酰化水平上升和酶活性上调、DNA 氧化损伤加剧。

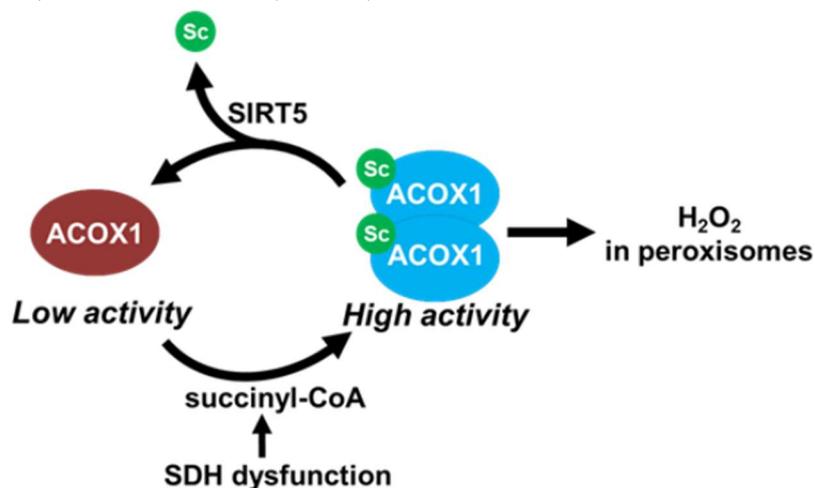


图 1 SIRT5 通过去琥珀酰化调控 ACOX1 机制模式图

Xiu-Fei Chen, Meng-Xin Tian, Ren-Qiang Sun, Meng-Li Zhang, Li-Sha Zhou, Lei Jin, Lei-Lei Chen, Wen-Jie Zhou, Kun-Long Duan, Yu-Jia Chen, Chao Gao, Zhou-Li Chen, Fang Wang, Jin-Ye Zhang, Yi-Ping Sun, Hong-Xiu Yu, Yu-Zheng Zhao, Yi Yang, Wei-Ren Liu, Ying-Hong Shi, Yue Xiong, Kun-Liang Guan, Dan Ye*. SIRT5 inhibits peroxisomal ACOX1 to prevent oxidative damage and is downregulated in liver cancer. *EMBO Reports*. 2018. DOI: 10.15252/embr.201745124 [Epub ahead of print].
通讯作者为复旦大学叶丹教授。复旦大学博士研究生陈修斐为第一作者。

研究院徐建青教授团队研究揭示

CD8+T 细胞功能耗竭与禽流感 H7N9 感染重症化有关

2018 年 2 月 26 日, 复旦大学生物医学研究院/上海市公共卫生临床中心特聘教授徐建青团队在《自然·通讯》(Nature Communications) 杂志上发表题为“Clonally diverse CD38+HLA-DR+CD8+ T cells persist during fatal H7N9 disease”的论文。该文揭示了急性重症流感如 H7N9 可以导致 CD8+T 细胞功能耗竭, 从而影响 H7N9 感染康复。

每年流感流行都严重威胁人类健康, 尤其是婴幼儿、老年人、孕妇和肥胖者等高危人群, 容易出现危及生命的并发症甚至死亡。2013 年新发现的禽源重组流感病毒 H7N9 致病率高, 病情严重, 致死率高 (>40%), 因而引起全球的高度关注。徐建青教授团队前期的研究发现死亡病例不能产生有效的分泌 γ 干扰素的 T 细胞 (Nature communication, 2015), 但是其中的机制尚未明确。

该研究进一步发现, H7N9 感染死亡组高度激活的 CD8+T 细胞在外周血中持续存在且维持较高的比例, 而康复组则在感染早期达到高峰后比例逐渐下降 (图 1), 在季节性流感 (甲型流感 H1N1, H3N2 和乙型流感) 中有同样的规律, 首次证明高度激活的 CD8+T 细胞在感染者体内异常持续与禽流感病毒感染出现严重病情/死亡有关。进一步研究揭示, 康复组体内高度激活的 CD8+T 细胞依然具有抗病毒功能, 而死亡组患者体内该细胞亚群则功能耗竭, 可能与该亚群高表达 PD-1 分子、而使功能受到抑制有关。

为深入解析两组间 CD8+T 细胞动态变化差异, 研究人员采用了单个 CD8+T 细胞受体测定技术, 对康复组感染者不同时间点抗病毒 CD8+T 细胞进行细致观察, 发现: CD8+T 细胞受体多样性在 H7N9 感染过程中无显著变化, 也与健康对照组记忆期抗病毒 CD8+T 细胞受体多样性无显著差异 (图 1), 表明携带不同 T 细胞受体的 CD8+T 细胞在康复组感染者体内均获得充分扩增。反之, 死亡组的 CD8+T 细胞在感染早期扩增不充分, 扩增时相显著滞后于康复组, 因而不能在早期获得足够的、能识别 H7N9 病毒不同位点的 CD8+T 细胞、不能及时有效控制病毒。众

所周知，病毒持续复制是驱动 PD-1 高表达、CD8+T 细胞功能耗竭的内在因素。总而言之，研究团队认为在流感感染早期，流感特异性 CD8+T 细胞的早期有效扩增是机体抗病毒、避免发生重症化所必须的。

该研究进一步揭示了 H7N9 感染导致重症化的机制，同时，该研究提示，利用疫苗技术以活化抗流感病毒 T 细胞是预防禽流感感染重症化的有效途径。

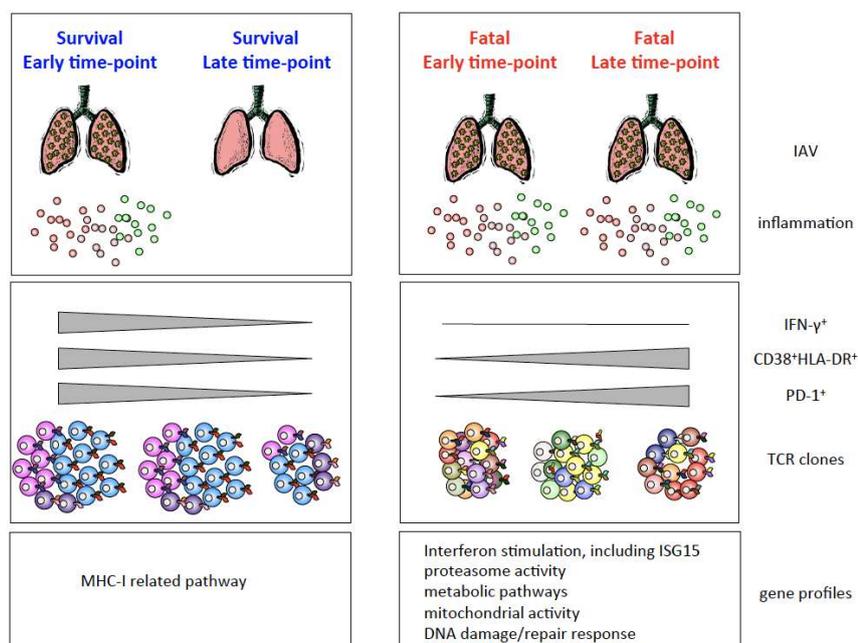


图1 康复组与死亡组 CD8+T 细胞应答的变化特征

（该文的通讯作者为复旦大学徐建青研究员、澳大利亚墨尔本大学 Katherine Kedzierska 教授，墨尔本大学王忠芳和复旦大学附属公共卫生临床中心朱凌燕为并列第一作者）

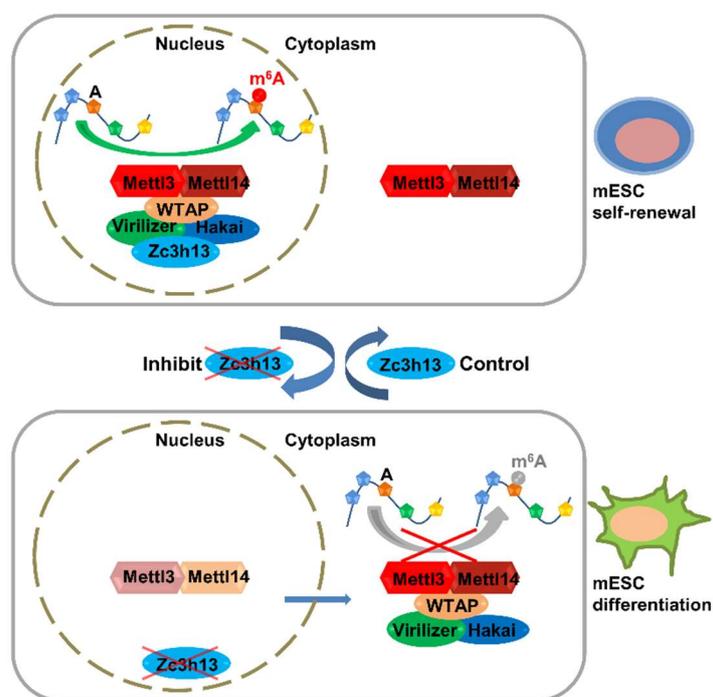
研究院刁建波、施扬、石雨江团队联合芝加哥大学何川教授揭示 RNA m6A 调控新机制

2018 年 3 月 15 日，我校生物医学研究院刁建波、施扬、石雨江团队和芝加哥大学何川课题组合作在《分子细胞》杂志 (Molecular Cell) 在线发表了题为《Zc3h13 调控核 RNA m6A 甲基化修饰及小鼠胚胎干细胞自我更新》(Zc3h13 regulates nuclear RNA m6A methylation and mouse embryonic stem cell self-renewal) 的研究论文，揭示了 Zc3h13 对 RNA m6A 的选择性调控机制。

基因表达调控是生命活动的核心事件之一。RNA 化学修饰是基因表达调控的重要手段。RNA m6A 修饰广泛存在于病毒、细菌、单细胞生物和酵母等多个物种中，是真核生物 mRNA 上发生最为广泛的内部化学修饰。RNA m6A 修饰参与调节 mRNA 稳定性、剪接加工、转运以及翻译等一系列 mRNA 加工代谢过程，对 mRNA 的

命运决定发挥重要作用。越来越多的科学证据显示，mRNA m⁶A 修饰在细胞分化、生物个体发育及癌症疾病发生等一系列生命过程中具有重要作用，成为近年来表观转录组学的研究热点之一。

哺乳动物细胞中约 25% 的 mRNA 有 m⁶A 修饰，围绕该修饰的甲基转移酶复合物、去甲基转移酶和识别蛋白的研究较多，但是参与该修饰的调控蛋白以及该修饰的位点特异性调控机制依然不完全清楚。在该论文中，研究者报道了 Zc3h13 是一个调控 RNA m⁶A 修饰的新成员。研究发现，在小鼠胚胎干细胞中抑制 Zc3h13 表达导致 mRNA m⁶A 水平显著降低，且这些下降的 m⁶A 主要发生在 mRNA 的 3' 端非编码区域。此前，有报道显示 Zc3h13 存在于一个进化上保守的复合物 Zc3h13-WTAP-Virilizer-Hakai 之中。研究者在探讨 Zc3h13 对 m⁶A 调控的分子机制研究中发现 Zc3h13 对 m⁶A 的调节是通过控制复合物成员 WTAP/Virilizer/Hakai 的细胞定位而发生作用的。抑制 Zc3h13 表达导致复合物成员 WTAP、Virilizer 及 Hakai 蛋白发生由细胞核向细胞质的转移，同时伴随甲基转移酶 Mett13 和 Mett14 蛋白核内组分的减少，从而抑制 m⁶A 的形成。有意思的是，在细胞中敲低 WTAP、Virilizer 和 Hakai，Zc3h13 的核内定位并不受影响，这提示了 Zc3h13 在该复合物的细胞定位中具有独特的作用；同时，也为揭示 m⁶A 修饰的特异调控机制提供了线索。此外，研究者还发现敲低 Zc3h13 会损害小鼠胚胎干细胞的自我更新潜能并促进细胞的分化，为 m⁶A 途径调节小鼠胚胎干细胞的多潜能性提供了进一步的证据和线索。



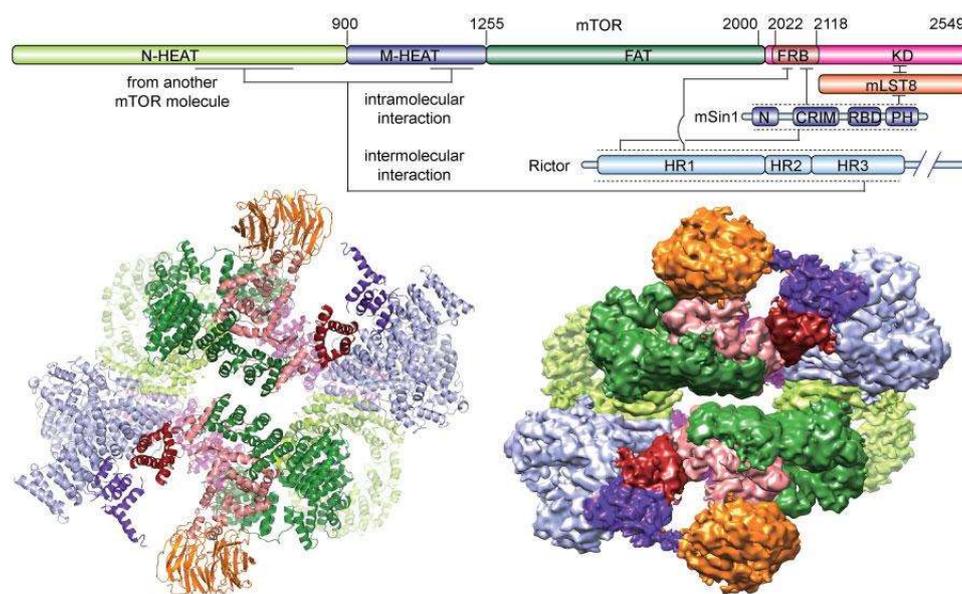
Zc3h13 特异性调控 RNA m⁶A 的工作模型图

复旦大学刁建波副研究员、施扬教授、石雨江教授和芝加哥大学何川教授为论文的共同通讯作者。复旦大学生物医学研究院博士研究生温菁、吕瑞途和博士后马红辉为论文的共同第一作者。

研究院徐彦辉课题组报道 mTORC2 复合物结构

2018 年 3 月 22 日, 我院徐彦辉课题组在《细胞研究》杂志 (Cell Research) 在线发表了题为《Cryo-EM structure of human mTOR complex 2》的研究论文, 揭示 mTORC2 复合物的结构及复合物组装机制。

mTOR 属于 PI3K 蛋白激酶家族, mTOR 存在于两个重要的蛋白质复合物中, 既 mTORC1 和 mTORC2。mTORC1 由 mTOR, Raptor, mLST8 组成, 其激酶活性可被 Rapamycin 抑制, 是调控细胞生长的核心复合物, 其异常经常伴随肿瘤发生、衰老以及糖尿病等诸多疾病, 是重要的药物靶点。mTORC2 由 mTOR, mLST8, Rictor, mSin1 组成, 对 Rapamycin 不敏感, 参与胰岛素-PI3K 信号通路的响应并调控细胞增殖。mTORC2 信号通路的变异参与肿瘤发生, 也被认为是重要的抗肿瘤药物靶点。



徐彦辉课题组解析了 mTORC2 复合物的冷冻电镜结构 (4.9 埃分辨率) 并建立了结构模型 (Cell Research, 2018)。通过结构与生化分析, 发现 mTORC2 复合物呈现中空棱形的二次对称结构, Rictor 和 mSin1 共同作用, 紧密结合到 mTOR 形成的核心二聚体, 并阻碍 FKBP-Rapamycin 结合到 mTOR, 揭示了 mTORC2 对 Rapamycin 不敏感的机理。Rictor 在 mTORC2 中结合 mTOR 的位点与 Raptor 在 mTORC1 中结合 mTOR 的位点有广泛的重合, 由此说明两种复合物的存在是不相容的。上述研究为 mTORC2 的结构和功能分析奠定了结构基础。

陈曦子、刘梦杰同学为本文共同第一作者。徐彦辉、杨慧蓉为本文共同通讯作者，论文原文链接：<https://www.nature.com/articles/s41422-018-0029-3>. pdf