

生物医学研究院科研季刊

2020 年第 4 季度

复旦大学生物医学研究院编

2020 年 12 月 31 日

目 录

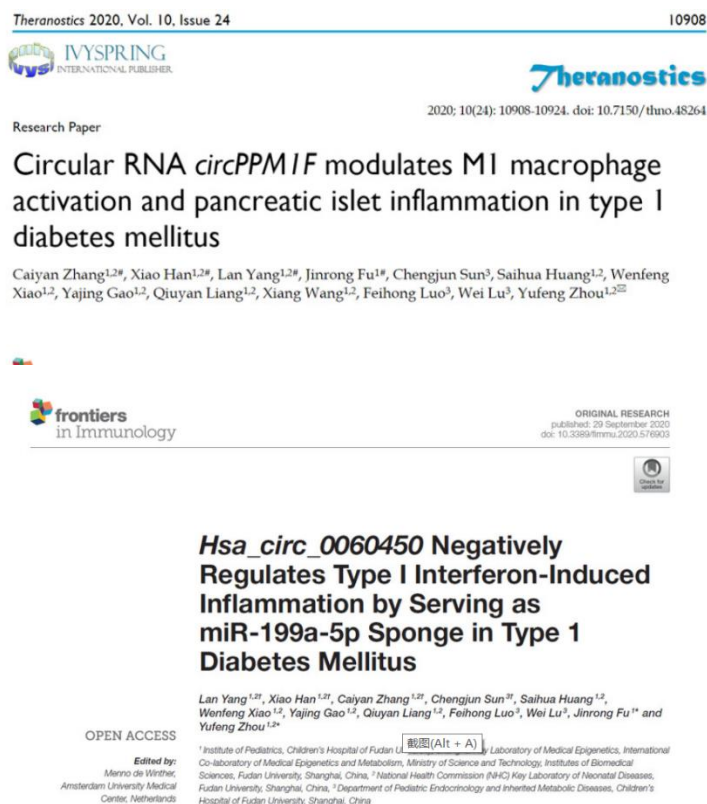
- 周玉峰团队首次揭示环状 RNA 在 I 型糖尿病中的作用和调控机制
- 许杰团队在《Oncogene》发表综述阐述免疫检查点蛋白靶向降解在抗肿瘤药物发现中的作用
- 何祥火团队在《Hepatology》报道 LINC00624 作为分子诱饵通过破坏转录阻遏复合体的形成促进肝癌进展新机制
- 周玉峰团队论文荣获 2 项“中国高影响力学术论文奖”
- 徐彦辉/陈飞合作团队《Science》报道新的转录调控复合物 INTAC 并揭示其结构和功能
- 施奇惠团队研发基于尿液的膀胱癌无创诊断新技术
- 商珞然课题组在生物医用微载体领域取得系列进展
- 蓝斐团队《Cell Reports》报道 METTL5 调控核糖体翻译并促进肿瘤生长

周玉峰团队首次揭示环状 RNA 在 I 型糖尿病中的作用和调控机制

I 型糖尿病（T1DM，也称为胰岛素依赖型糖尿病）是一种慢性自身免疫性疾病，其临床表现可以发生在生命的任何时期；患者胰岛素产生绝对不足，需终身依赖外来胰岛素治疗。根据 2019 年国际糖尿病联盟（International Diabetes Federation, IDF）发表的第九版世界糖尿病地图，T1DM 发病率呈逐渐增长的趋势，其中 10-14 岁患者是发病率最高的群体。2010-2013 年，我国首次开展了 T1DM 登记注册研究，与 20 年前 DIAMOND 调查结果相比，15 岁以下儿童年发病率从 0.51 上升到 1.93/10 万人年，增长约 3.8 倍。T1DM 严重影响了患者的生活质量，使患者面临着多器官功能受累的风险和沉重的治疗负担。

在 T1DM 的发病过程中，巨噬细胞是最早浸润胰岛的免疫细胞之一，提示巨噬细胞在 T1DM 发病过程中发挥着重要作用。环状 RNA（circular RNA, circRNA）是一类经反向剪接后、由 3' 末端和 5' 末端共价结合形成的环状非编码 RNA 分子。近年来，circRNA 已成为基因组中调控基因表达的研究新热点。然而目前 circRNA 对巨噬细胞活化的影响及在 T1DM 中的作用不清楚。近日，我院周玉峰团队分别在 Theranostics 杂志和 Frontiers in immunology 杂志发表了题为“Circular RNA circPPM1F modulates M1 macrophage activation and pancreatic islet

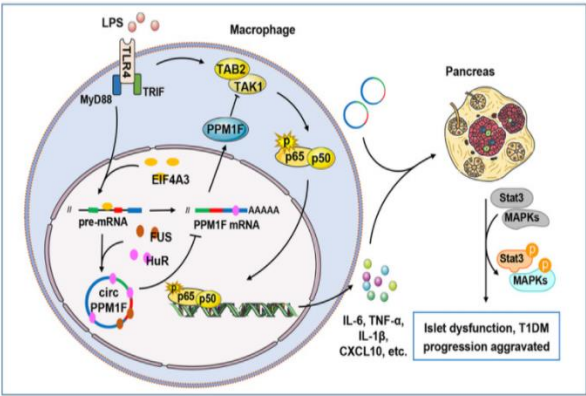
inflammation in type 1 diabetes mellitus”，和“Hsa_circ_0060450 negatively regulates type I interferon-induced inflammation by serving as miR-199a-5p sponge in type 1 diabetes mellitus” 的文章，首次揭示了 circRNA 在儿童 I 型糖尿病中的作用和调控机制。



在 Theranostics 论文中，研究人员发现：（1）对儿童 T1DM 患者和正常儿童外周血单个核细胞（PBMC）进行环状 RNA 芯片表达谱（共 88371 条 circRNA）分析后，共有 58 个环状 RNA 呈现出差异表达的趋势。其中来源于 PPM1F 基因外显子的环状 RNA circPPM1F 在 T1DM 患者中明显高表达，并且 circPPM1F 的表达水平与 T1DM 患者血清中炎症因子 IL-6，IL-1 β 和 TNF- α 的表达水平呈正相关。（2）通过分离人外周血 PBMC 中的 T、B 以及单核细胞，发现 circPPM1F 主要在单核细胞中表达。进一步的体外功能研究发现，在人的单核细胞 THP1 细胞系来源的巨噬细胞中，敲低 circPPM1F 能抑制 LPS-TLR4-NF- κ B 信号通路的激活；相反，过表达 circPPM1F 能促进 LPS-TLR4-NF- κ B 信号通路的激活，表明 circPPM1F 能促进 M1 型巨噬细胞活化。（3）机制研究表明：circPPM1F 主要定位于细胞核，通过与其母本基因 PPM1F 竞争性结合 HuR 蛋白，减少了 HuR 与 PPM1F 的结合，导致 PPM1F 这一蛋白磷酸酶的翻译能力下降，从而促进了 p65 的磷酸化及 NF- κ B 通路的活化。（4）进一步发现 T1DM 患者中 EIF4A3 表达下调，FUS 表达上调，并且 circPPM1F 的生成受到 EIF4A3 和 FUS 的协调调控。（5）巨噬细胞与胰岛细胞体外共培养结果表明，circPPM1F 介导的 M1 型巨噬细胞活化可通过促进胰岛 β 细胞 MAPK 通路激活从而促进其凋亡过程。（6）最后，利用链脲菌素（streptozocin, STZ）诱导的 T1DM 小鼠模型，作者发现体内过表达 circPPM1F 加重了糖尿病小鼠

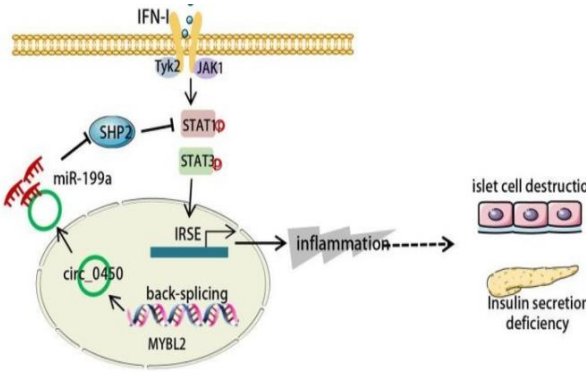
的临床表型和胰岛损伤；进一步研究表明 circPPM1F 能够促进 M1 型巨噬细胞在胰岛的浸润，激活胰腺组织 MAPK 和 Stat3 信号通路，使胰腺细胞发生凋亡、氧化应激损伤和炎症反应。

据悉，复旦大学附属儿科医院博士研究生张彩艳、助理研究员韩晓、复旦大学生物医学研究院博士研究生杨兰和儿科医院付劲蓉主治医师为文章的共同第一作者；复旦大学生物医学研究院/附属儿科医院周玉峰研究员为文章的通讯作者。复旦大学附属儿科医院内分泌遗传代谢科主治医师孙成君、副主任医师陆炜、主任医师罗飞宏也对本研究做出了重要贡献。



在另一篇研究中，作者分析了另外一条在 T1DM 病人 PBMCs 样本中高表达的 circRNA hsa_circ_0060450 的功能和作用机制。后续的研究表明：细胞质中的 hsa_circ_0060450 可作为一种海绵状吸附体吸附 miR-199a-5p，使胞浆中游离的 miR-199a-5p 减少。而 miR-199a-5p 可通过靶向抑制磷酸化酶 SHP-2 的表达从而促进炎症反应。因此，hsa_circ_0060450 可通过增加 SHP-2 表达而抑制 I 型干扰素对巨噬细胞的活化和胰岛细胞的炎症损伤。揭示 hsa_circ_0060450 有可能成为 T1DM 治疗的分子药物。

据悉，复旦大学生物医学研究院博士研究生杨兰、复旦大学附属儿科医院助理研究员韩晓、博士研究生张彩艳和内分泌遗传代谢科孙成君主治医师为文章的共同第一作者；复旦大学附属儿科医院付劲蓉主治医师和生物医学研究院/儿科医院周玉峰研究员为文章的通讯作者。复旦大学附属儿科医院内分泌遗传代谢科副主任医师陆炜、主任医师罗飞宏也对本研究做出了重要贡献。



综上，两篇研究分别揭示了发挥促炎作用的 circPPM1F 和发挥抑炎作用的 hsa_circ_0060450 通过细胞核和细胞质两种不同的作用机制影响胰腺组织中 M1 型巨噬细胞活化进而参与 T1DM 发生发展的机理。从多角度阐明了 circRNA 在 T1DM 中的功能和分子机制，为今后 T1DM 的基础研究和临床治疗提供了新的思路。

许杰团队在《Oncogene》发表综述阐述免疫检查点蛋白靶向降解在抗肿瘤药物发现中的作用

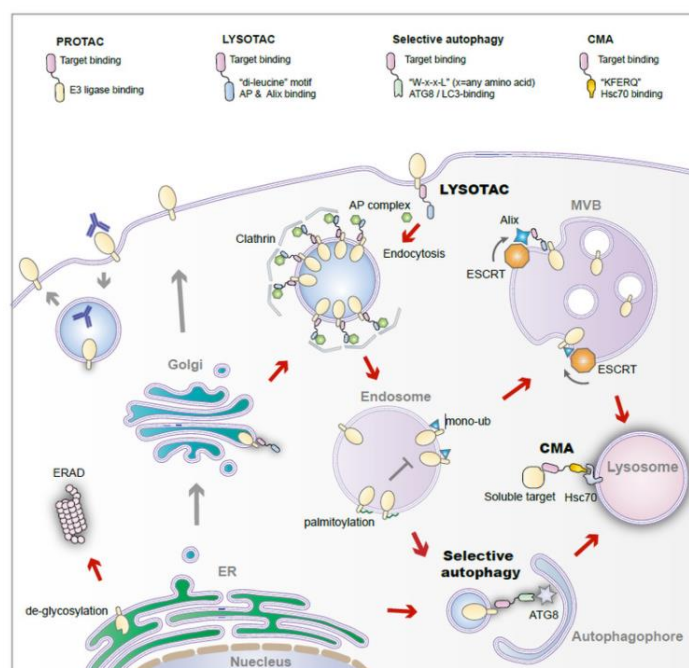
近年来 PD-1 抗体等免疫检查点阻断疗法在部分肿瘤中显示显著的疗效，然而低应答率、获得性耐药和免疫相关不良反应等问题的存在仍然限制着免疫检查点阻断疗法的临床效果。

近日，复旦大学生物医学研究院许杰课题组在 Oncogene 杂志发表题为“Targeted degradation of immune checkpoint proteins: emerging strategies for cancer immunotherapy”的综述论文，系统地阐述了通过靶向降解方法进行免疫检查点抑制剂药物先导化合物发现的新策略。



虽然现有的抗体药物具有体内半衰期长等优势，但可能结合正常细胞表面的靶蛋白从而引免疫相关副作用。由于抗体分子无法透过细胞膜，PD-1/PD-L1 等胞内区具有的促癌功能并不能通过抗体进行阻断。肿瘤细胞内储存的 PD-1 还可能补充被抗体中和的蛋白从而产生耐药。因此，亟待开发具有不同作用机制的新型免疫检查点抑制剂。

作为药物发现的一种创新方法，靶向降解（Targeted degradation）利用细胞的泛素-蛋白酶体系统、内体-溶酶体系统特异性地降解靶蛋白，从而实现靶点功能更全面与持续的干预。在这篇综述论文中，许杰与国内外合作者从多个方面阐述了免疫检查点蛋白靶向降解的策略，包括蛋白质水解靶向嵌合体（Proteolysis Targeting Chimera, PROTAC）、溶酶体靶向嵌合体（Lysosome-Targeting Chimaera, LYTAC/LYSOTAC）、选择性自噬（Selective Autophagy）、分子伴侣蛋白介导的自噬（CMA, chaperone-mediated autophagy）等，论文中的图 1 对上述靶向方式的作用机制进行了说明：



作者对已发现的 PD-LYSO 和 PD-PALM 等靶向降解分子及作用机制进行了讨论，也对今后的候选化合物筛选面临的问题和对策进行了阐述。

该论文的通讯作者是许杰研究员，共同作者包括加拿大 Sherbrooke 大学的 Jean-Philippe Brosseau 教授和四川大学生物治疗国家重点实验室的石虎兵教授。据悉，许杰课题组在该方向的研究近期获得了国家自然科学基金重点项目的资助，今后将开展多重靶向降解分子的发现等研究。上述研究得到了我院肿瘤免疫研究团队和表观遗传学重点实验室的支持。

何祥火团队在《Hepatology》报道 LINC00624 作为分子诱饵通过破坏转录阻遏复合体的形成促进肝癌进展新机制

目前，肝癌在全球范围内的致死率居高不下，染色体变异的积累导致肝癌患者即使处于同一临床阶段却有不同分子亚型，是肝癌患者治疗效果差和生存率低的主要原因。长链非编码 RNA (Long non-coding RNA, LncRNA) 参与调控肿瘤发生和发展的每个阶段。其中，反义链 LncRNA (Antisense LncRNA) 往往通过调控邻近的蛋白编码基因在转录水平发挥功能，具有重要的研究价值。

2020 年 9 月 1 日，我院何祥火团队在 Hepatology 杂志发表了题为 “Gain of LINC00624 Enhances Liver Cancer Progression by Disrupting the HDAC6-TRIM28-ZNF354C Corepressor Complex” 的研究成果。该项研究把目光锁定在染色体 Chr1q21 区域。Chr1q21 在多种肿瘤中均发生显著的拷贝数扩增且指示患者有较差的预后。Chr1q21 中存在多个驱动肿瘤进展的癌基因，但鉴定存在于 Chr1q21 中具有调控作用的 Antisense LncRNA 的研究仍然匮乏。

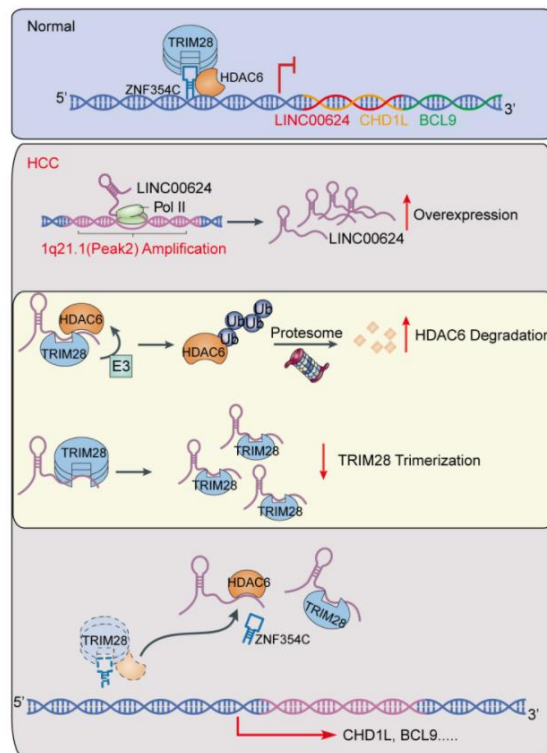
Gain of LINC00624 Enhances Liver Cancer Progression by Disrupting the HDAC6-TRIM28-ZNF354C Corepressor Complex

Zhe Li, Xinyuan Lu, Yanfang Liu, Jingjing Zhao, Shengzhe Ma, Haoxiang Yin, Shenglin Huang, Yingjun Zhao , Xianghuo He 

First published: 01 September 2020 | <https://doi.org/10.1002/hep.31530>

该研究筛选出一条具有癌基因功能的 Antisense LncRNA LINC00624，其位于著名癌基因 CHD1L 的反义链上（Chr1q21.1），在肝癌中发生显著的拷贝数扩增且 RNA 水平显著升高。研究指出：在肝癌中，高表达的 LINC00624 与 HDAC6 和 TRIM28 发生特异性结合，并改变 HDAC6 与 TRIM28 固有的结合模式，加速 HDAC6 的泛素化降解；同时，LINC00624 特异性的结合在 TRIM28 的 RBCC domain，抑制 TRIM28 三聚体的形成以及 TRIM28 和 ZNF354C 的结合。因此，过表达 LINC00624 可以破坏 HDAC6-TRIM28-ZNF354C 转录阻遏复合体的形成，解除该复合体在靶基因启动子区的结合，消除转录抑制作用，从而激活下游靶基因的转录，促进肝癌的进展。该研究为肝癌的治疗提供新的靶点，拓展了长链非编码 RNA 在肿瘤发展中的新机制。

论文第一作者为生物医学研究院及附属肿瘤医院李哲博士和海军军医大学附属东方肝胆医院陆新元博士。通讯作者为何祥火教授及赵莹珺副研究员。



周玉峰团队论文荣获2项“中国高影响力学术论文奖”

在刚刚结束的2020年中华医学会呼吸病学年会和中华医学会第二十五次全国儿科学大会上，我院周玉峰研究员团队的两篇研究论文获得2项“中国高影响力学术论文奖”。

2020年中华医学会呼吸病学年会(第二十一次全国呼吸病学学术会议)于2020年10月23-25日在广东省深圳市以线上线下相结合的形式召开。我院周玉峰研究员团队发表在The Journal of Allergy and Clinical Immunology杂志上的论文“Particulate matter of 2.5 μm or less in diameter disturbs the balance of TH17/regulatory T cells by targeting glutamate oxaloacetate transaminase 1 and hypoxia-inducible factor 1 α in an asthma model”获得2020中华医学会呼吸分会年会“高影响力呼吸学术论文奖”，该研究首次发现多环芳香烃类物质茚并芘是PM_{2.5}导致Th17/Treg失衡和加重哮喘的关键成分。

为推动呼吸学科发展，奖掖学科人才，扩大学科影响力。中华医学会呼吸病学会自2016年设立《终身呼吸成就奖》、《杰出呼吸学术贡献奖》、《高影响力呼吸学术论文奖》，奖励具有中国国籍的大陆学者，奖项每年评选和颁布一次。2020年度中华医学会呼吸病学会采取权威检索机构(医科院信息所)遴选方式, 遴选文章的时间段自2019年7月30日至2020年7月31日止, 材料符合《高影响力呼吸学术论文》表彰条件者提交中华医学会呼吸病学会常委会审核和认定。



2020 年中华医学会第二十五次全国儿科学大会于 10. 21-25 在杭州举行。大会颁发了第八届儿科终身成就医师、第八届儿科卓越贡献医师、第五届儿科优秀基层医师、第二届中国儿科高影响力科学论文奖。我院周玉峰研究员团队发表在 Science Advances 杂志上的论文“LncRNA PTPRE-AS1 modulates M2 macrophage activation and inflammatory diseases by epigenetic promotion of PTPRE”获得第二届中国儿科高影响力科学论文奖，该研究发现功能未知的长链非编码 RNA PTPRE-AS1 选择性地在 IL-4 激活的 M2 型巨噬细胞中高表达，可负性调控 M2 型巨噬细胞的活化。

徐彦辉/陈飞合作团队《Science》报道新的转录调控复合物 INTAC 并揭示其结构和功能

基因表达的精密调控，对生命体的形成、发育以及各种生物学功能的维持至关重要；基因表达的紊乱与各种疾病的发生息息相关。尽管过去围绕基因的转录调控机制已经有相对清晰的认识，然而围绕 RNA 聚合酶 II 的 C 端结构域(CTD)的动态调控特别是转录抑制机制仍然知之甚少。

2020 年 11 月 27 日，我院徐彦辉团队与陈飞团队合作在 Science 杂志发表了研究长文(Research Article)“Identification of Integrator-PP2A complex (INTAC), an RNA Polymerase II phosphatase”。该项研究发现了一个全新的转录调控复合物 INTAC（包含 16 个蛋白亚基，总分子量近 1.5 兆道尔顿），解析了 INTAC 的高分辨冷冻电镜结构，揭示了 INTAC 作为一个双功能酶同时具备 RNA 剪切和去磷酸化活性，可去除 Pol II 的多个 CTD 磷酸化位点发挥转录抑制功能。该项研究首次发现 PP2A 这一最重要的磷酸酶可直接调控转录，突破了以往的相关认知，拓展了磷酸酶与转录调控这两个重要研究领域的研究范畴。

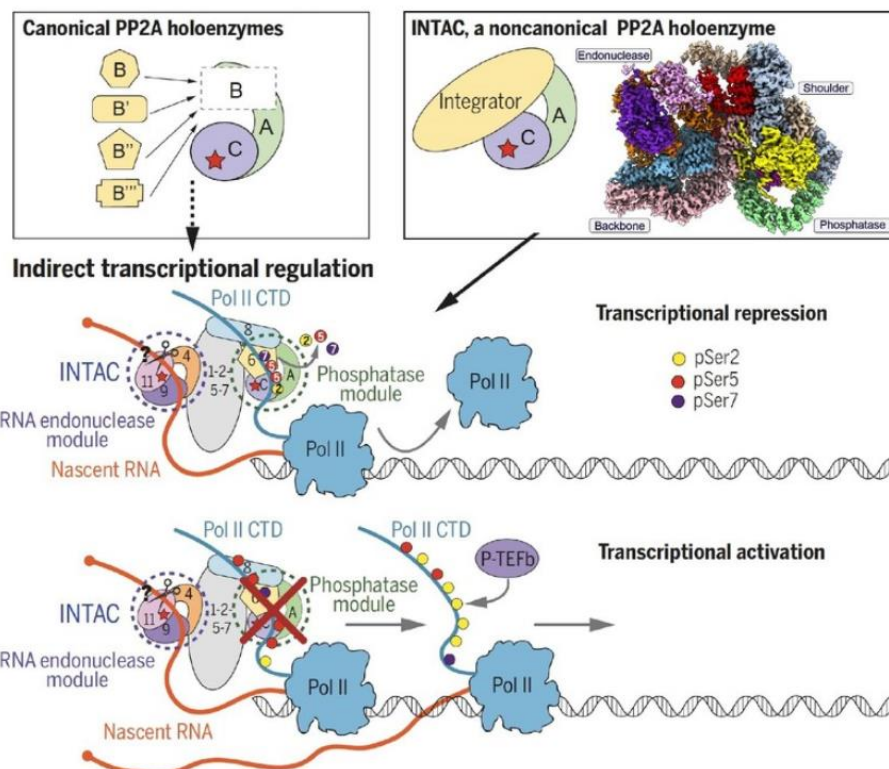
RESEARCH ARTICLE

TRANSCRIPTION

Identification of Integrator-PP2A complex (INTAC), an RNA polymerase II phosphatase

Hai Zheng^{1,2*}, Yilun Qi^{1*}, Shibin Hu^{1*}, Xuan Cao^{3*}, Congling Xu^{1*}, Zhinang Yin⁴, Xizi Chen¹, Yan Li¹, Weida Liu¹, Jie Li¹, Jiawei Wang⁵, Gang Wei³, Kaiwei Liang⁴, Fei Xavier Chen^{1†}, Yanhui Xu^{1,2,6†}

Integrator 复合物含有 14 个亚基（分子量 1.4 兆道尔顿），能够通过结合 Pol II 剪切多种 RNA 并调控转录。研究团队在开展 Integrator 结构研究过程中，发现 Integrator 和 PP2A 核心酶（PP2A-AC）有较强的相互作用。通过系统生化 and 结构研究，验证了二者形成稳定的功能复合物，并将其命名为 INTAC（Integrator-containing PP2A-AC），属于非经典的 PP2A 全酶复合物图。



图注：INTAC复合物的分子组成和工作模型。（左上）经典的蛋白磷酸酶2（PP2A全酶）的分子组成示意图，A、B和C分别代表PP2A全酶的结构亚基，调节亚基和催化亚基。PP2A全酶可间接调控转录。（右上）INTAC复合物的分子组成示意图和电镜密度图。复合物由四个模块组成，可直接调控转录。（底部）INTAC复合物结合RNA聚合酶Pol II并去除Pol II CTD的第2、5和7位丝氨酸的磷酸化，进而抑制转录过程。而磷酸酶活性的损失则增加了Pol II磷酸化的水平，从而导致INTAC目标基因失调的转录。

PP2A 是人体中最重要的蛋白质磷酸酶之一，在某些组织中其含量甚至达到总蛋白量的 1%。在细胞内调控多种生命过程并参与多种疾病的发生，但以往没有 PP2A 直接参与转录调控的报道。研究团队解析了 INTAC 的高分辨率结构（整体分辨率 3.5 Å），发现核酸酶（Endonuclease）和磷酸酶（Phosphatase）这两个催化模块分布在核心的骨架模块两侧。进一步的生化研究发现，INTAC 中的 PP2A-AC 去除 Pol II CTD 磷酸化并抑制转录活性。其中 Integrator 作为非经典的调控亚基，招募 Pol II，使 PP2A-AC 发挥去磷酸化活性。INTAC 的磷酸酶与核酸酶的活性分别调控转录的不同过程，即核酸酶活性主要调控基因的启动子近端终止，而去磷酸化酶活性则能够同时抑制暂停 Pol II 的释放和转录延伸。

总的来说，该项工作明确了 PP2A 直接调控基因转录，不仅拓展了转录调控和 PP2A 相关领域的研究边界，还对靶向 PP2A 的药物开发提出了重要的指导。特别需要指出的是，以往基于 PP2A 的靶向药物开发都只关注其参与信号转导调控的作用，后续的靶向药物开发就需要从该研究中获得启示考虑到其直接调控转录的功能。

值得一提的是，上述工作也是徐彦辉课题组继 2020 年初在 Science 上发表研究长文揭示人源 BAF 复合物的染色质重塑机制之后，在转录调控相关结构功能研究中取得的又一次重大成果。

博士后郑海、生物医学研究院 2017 级博士生戚轶伦、研究助理胡士斌博士、博士后徐从玲、中科院上海营养与健康研究院博士后曹璇为本文共同第一作者，徐彦辉和陈飞为共同通讯作者。

施奇惠团队研发基于尿液的膀胱癌无创诊断新技术

膀胱癌是泌尿系统最常见的恶性肿瘤，在男性中是发病率第七的恶性肿瘤（发病率为 11.41/10 万，死亡率为 3.75/10 万），且与年龄、吸烟密切相关。由于膀胱癌易复发，因此术后需接受严密的随访检查，因此其在欧美是人均经济负担最高的肿瘤。膀胱镜组织活检是膀胱癌诊断的金标准，但由于是侵入性的有创检测，患者接受程度较低。目前临床使用的基于尿液的无创检测技术如尿液脱落细胞学、NMP22 及染色体荧光原位杂交（FISH）其灵敏度和特异性等性能指标难以满足临床诊断的需要，尤其对低级别膀胱癌检测灵敏度较差，更无法实现膀胱癌的早期筛查。因此，开发新的膀胱癌无创诊断方法，及时、准确地诊断早期和复发的膀胱癌具有重要科学意义和临床价值。

近日，我院施奇惠团队在 *Analytical Chemistry* 杂志发表了题为“Single-cell sequencing-enabled hexokinase 2 assay for noninvasive bladder cancer diagnosis and screening by detecting rare malignant cells in urine”的论文，报道了一种新的尿液脱落肿瘤细胞标志物（己糖激酶 2）及相应的膀胱癌无创检测新技术。这一技术主要通过肿瘤细胞能量代谢异常的特征来准确的识别尿液中的高代谢活性的脱落肿瘤细胞。通过对 8 名膀胱癌患者尿液中 385 个细胞的单细胞测序，可证实这一标志物识别肿瘤细胞的可靠性高于 90%。



pubs.acs.org/ac

Single-Cell Sequencing-Enabled Hexokinase 2 Assay for Noninvasive Bladder Cancer Diagnosis and Screening by Detecting Rare Malignant Cells in Urine

Zhuo Wang, Jie Chen, Liu Yang, Mingzhe Cao, Yanlan Yu, Rulin Zhang, Heng Quan, Qi Jian Yingqi Hua, Wei Wei, Peihua Lu,* Jun Wu,* and Qihui Shi*



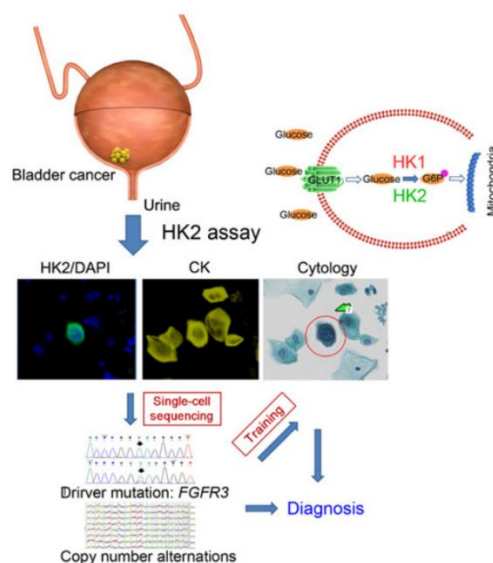
Cite This: <https://dx.doi.org/10.1021/acs.analchem.0c04282>



Read Online

单细胞测序是近年来新出现的判断肿瘤细胞恶性的可靠工具，可以通过目标细胞携带与原位一致的驱动基因突变或全基因组拷贝数变异特征，或多个目标细胞具有非常相似的全基因组拷贝数变异特征来确定目标细胞的恶性。由于体液中存在完整的、具有活性的肿瘤细胞是肿瘤存在的高级别的证据，因此这一技术具有诊断的价值。

在前瞻性的盲测试验中（n=384），AUC 为 0.924，灵敏度为 90%、特异性为 88%、阳性预测值为 83%、阴性预测值为 93%。对于低级别膀胱癌和早期膀胱癌（Ta 期），其检测灵敏度仍能达到 86%和 88%。这一技术由于传统尿液脱落细胞学的检测灵敏度（52%），尤其是低级别膀胱癌的检测灵敏度（23%），也优于获得 FDA 批准的 NMP22 BladderCheck 的检测灵敏度（38%）。因此，该技术可适用低级别膀胱癌的检测，且不受样本血尿的影响。这一技术在无症状健康人中的特异性可达 98.4%，且能够在临床特异性症状（如血尿）或影像学证据出现前检测到尿液中的疑似肿瘤细胞，进一步通过单细胞测序证实其为肿瘤细胞，并被随访所证实。因此，这一技术将有望用于膀胱癌的无创筛查。



我院王卓博士、上海交通大学系统生物医学研究院博士研究生陈婕、上海市第一人民医院杨柳博士和中山大学附属第七医院曹明哲医生为该论文的共同第一作者。施奇惠研究员、上海市第一人民医院伍均主任、无锡市人民医院陆培华主任为共同通讯作者。

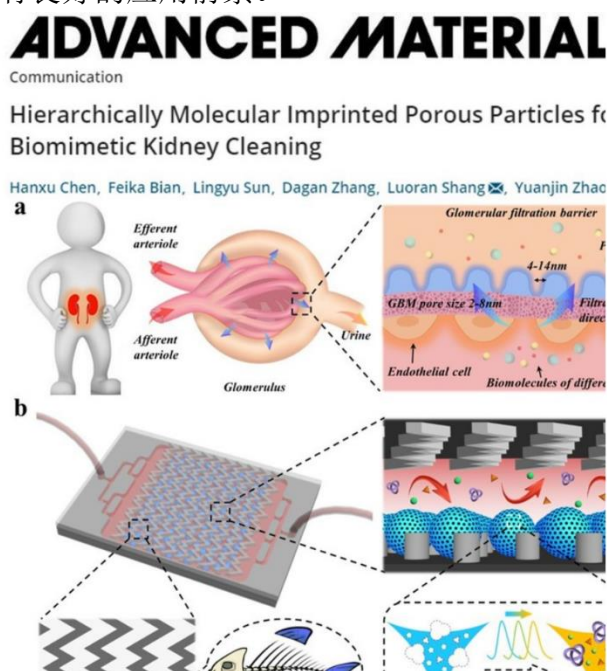
这一技术已在中国、美国与欧洲提交了专利申请，其转化的“膀胱肿瘤细胞代谢异常检测试剂盒”在今年举办的第二十二届中国国际工业博览会上获高校展区特等奖，第二十二届中国国际高新技术成果交易会上获优秀产品奖。

商珞然课题组在生物医用微载体领域取得系列进展

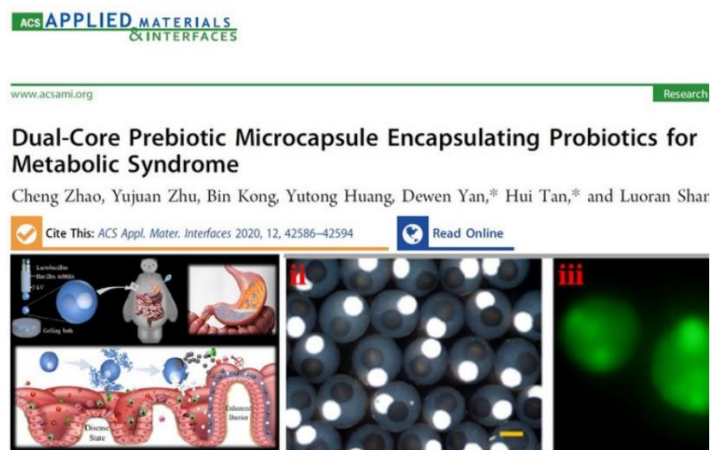
疾病的演变是一个多层次、跨尺度相互关联的复杂过程，仅仅针对单个标记物的检测结果往往不能全面有效地反映其发生、发展规律，导致临床诊断和治疗策略出现偏差。为了实现多个标志物的同时检测，需要对不同的检测反应进行区分。液相芯片技术可以很好地实现这一过程，通过将特定的探针分子固定在具有编码信息的微载体上，利用探针分子和目标分子发生的特异性结合实现检测与传

感，并通过载体自身携带的编码信号来实现对多个检测反应的有效区分。由于其具有高效率、高灵敏度、低样品消耗等特点，为疾病的诊断带来了新的希望。

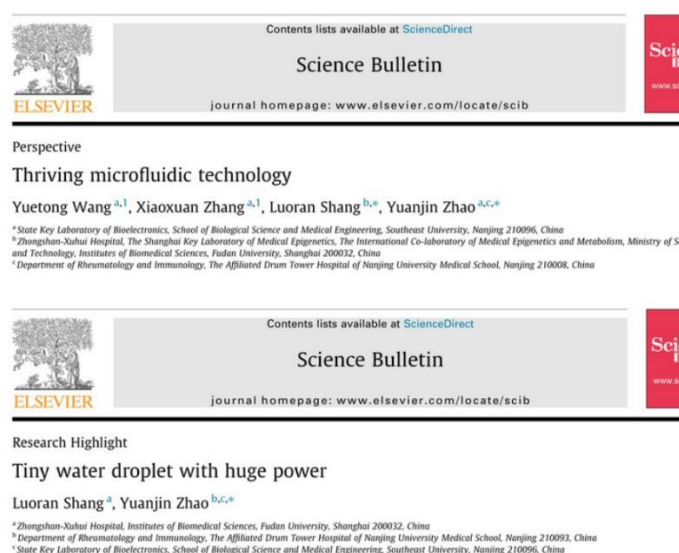
近日，我院商珞然课题组在材料学顶级期刊 *Advanced Materials* 发表了题为“Hierarchically molecular imprinted porous particles for biomimetic kidney cleaning”的研究性论文，该工作构建了能够同时特异性识别和响应多种生物分子的光学编码微载体，并将其集成在微流控芯片中，通过特殊的流道设计提高了芯片整体用于血液分子清除的效率。该仿生肾脏芯片兼具高效的吸附能力与实时检测能力，并具有良好的生物安全性和相容性，在血液净化和肾脏疾病指标检测等方面具有良好的应用前景。



除了疾病诊断，在治疗方面，微载体材料同样发挥着巨大作用。通过将药物活性成分包裹在载体基质中或附着在载体表面，可以实现对药物的有效传输、递送，还能够利用功能性材料的降解或响应性行为使药物成分在特定的时空环境下以可编程的方式进行释放。此外，药物微载体的特征性尺度促使其在局部发挥作用，减少对全身的影响。课题组近期还在 *ACS Appl. Mater. Interfaces* 期刊发表了题为“*Dual-core prebiotics microcapsule encapsulating probiotics for metabolic syndrome*”的研究性论文，利用微流控技术制备了益生元微胶囊，并将乳酸菌和枯草芽孢杆菌分别包裹在独立的腔室中。该微胶囊同时保持了两种益生菌的活性，使其协同作用且不互相干扰，在干预代谢性相关疾病方面具有很大潜力。



近年来，课题组在基于微流控技术的微载体的制备及其在疾病诊断和治疗方面的应用领域取得了系列进展，因此受邀在国内高水平综合性杂志 Science Bulletin 上分别撰写了题为“*Thriving Microfluidic Technology*”和“*Tiny water droplets with huge power*”的前沿评述，对微流控技术的生物医学应用做出了详细总结和前瞻性思考。



该系列研究为我院商珞然团队和南京大学赵远锦教授课题组合作完成，相关工作得到了科技部重大研发计划、国家自然科学基金等项目的资助。

蓝斐团队《Cell Reports》报道 METTL5 调控核糖体翻译并促进肿瘤生长

核糖体是生命体内提供蛋白合成的巨大机器，它由多种核糖体蛋白与核糖体 RNA 组成，是实现遗传物质表达的重要场所。蛋白翻译是一个高度精细的调控过程，在这个过程中多种 rRNA 修饰参与其中，无论是细菌、酵母还是多细胞生物，均有研究证明核糖体 RNA 修饰对生物体的翻译和生长有影响。随着近年来高分辨率核糖体结构的解析，人们发现了更多的多细胞生物特有的 rRNA 修饰位点，这

些修饰的调控酶以及对翻译的影响尚未可知，特异存在于多细胞生物中的功能和意义需要更多研究来阐释。

哺乳动物的核糖体 RNA 上存在两个 m⁶A 修饰位点，分别位于大亚基 28S A4220 位和小亚基 18S A1832 位。此前人们对 mRNA 上的 m⁶A 修饰研究较多，发现了催化 mRNA 上 m⁶A 修饰的调控酶与识别子，揭示了 m⁶A 修饰对于 mRNA 代谢活动中的重要性，并研究其在胚胎发育、肿瘤、生殖等多种生物学过程中的作用和意义。但是对核糖体 RNA 上的 m⁶A 修饰的调控，直到近两年才有文章报道。

2020 年 12 月 22 日，我院蓝斐团队在 Cell Reports 上报了题为 Ribosome 18S m⁶A Methyltransferase METTL5 Promotes Translation Initiation and Breast Cancer Cell Growth 的文章，研究了 18S rRNA m⁶A1832 的甲基转移酶 METTL5 的底物序列特异性，证明了 METTL5 能够调控核糖体翻译，促进乳腺癌肿瘤细胞生长，在线虫中调控压力应激、寿命以及内质网未折叠蛋白应激反应。

Cell Reports



Article

Ribosome 18S m⁶A Methyltransferase METTL5 Promotes Translation Initiation and Breast Cancer Cell Growth

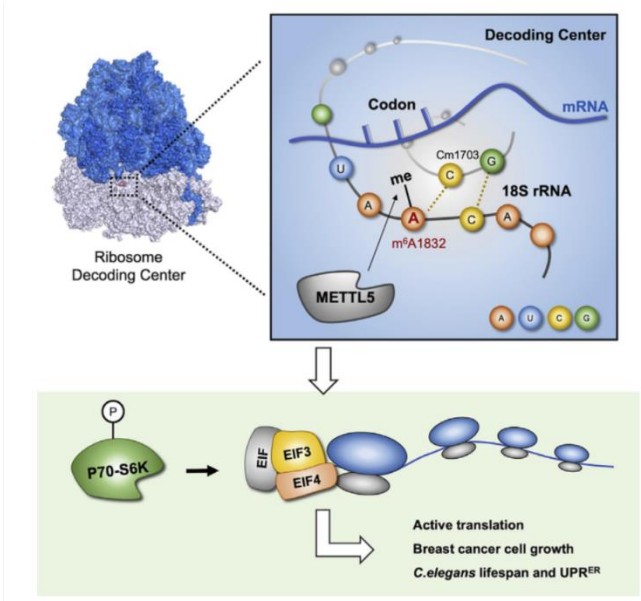
研究团队通过体外酶活实验，明确了 METTL5 对 18S rRNA A1832 位点具有特异性催化，而对已知的 METTL3/METTL14 复合物偏好的 RNA 底物没有催化活性。在 HEK293T 细胞内敲除 METTL5，质谱检测同样发现 18S rRNA 的 m⁶A 含量几乎消失，而在 mRNA (polyA⁺) 以及 28S rRNA 中，m⁶A 含量未见明显变化。

已知 18S A1832 位点位于核糖体的编译中心 (Decoding Center)，为了解释 m⁶A1832 修饰在哺乳动物中存在的特殊意义，研究人员寻找了哺乳动物以及酵母和细菌的高分辨率核糖体电镜结构（酵母和细菌二者相对应的 A 位点不发生 m⁶A 修饰，可作为较好的参照）。比对酵母和细菌的编译中心，含有 m⁶A 修饰的人 A1832 距离 mRNA 密码子骨架的 +2 位磷酸根更近，很可能是由于 N6 位的一个氢离子被甲基取代后，导致的 18S rRNA 内部配对强度改变而造成。而这一空间构像的差异，也很可能影响了核糖体的翻译活性。针对这一假想，研究者通过 polysome profiling、AHA-Click、双荧光素酶报告系统等实验，证明了在 METTL5 缺失的细胞整体翻译水平下降。生化试验进一步证实翻译起始因子与成熟核糖体结合减弱，与翻译起始相关的 p70-S6K 磷酸化水平降低，细胞内整体翻译效率降低。

前期研究证实核糖体翻译和细胞生长状态密切相关，尤其是肿瘤细胞需要大量蛋白合成满足生长增殖的需求，那么 METTL5 对于肿瘤生长是否有促进作用？在 TCGA 分析中，METTL5 在多种肿瘤中存在拷贝数增加现象，研究团队选取了乳

腺癌进行研究，在多组临床样本中，METTL5 表达量在肿瘤组织高于癌旁组织。通过特异性 RNAi 敲低多种乳腺癌细胞系中的 METTL5，可见 p70-S6K 磷酸化水平降低，同时细胞生长受抑制，在多种乳腺癌细胞系中敲低 METTL5 细胞凋亡明显增加。

为了在生物体水平上研究 METTL5 蛋白的功能，研究团队在线虫中敲除 *metl-5* (线虫中的同源基因)，发现 METL-5 同样特异性调控线虫体内 18S rRNA m⁶A1717 修饰。研究者诧异的发现 METL-5 缺失似乎并未给线虫造成什么负面影响，而是突变体线虫寿命延长、耐热性提高，并伴随内质网应激反应 (ER-UPR) 的提高。而这些表型与已知的线虫中核糖体功能受损表型较为一致，暗示 METL-5 在线虫中发挥保守的功能，调控了核糖体翻译功能。



关于 METTL5 作为 18S rRNA m⁶A 甲基转移酶的研究，2020 年已有多篇文章独立报道其酶活性，并在多种生物学系统中研究（比如 mESC 分化、小鼠胚胎发育、线虫耐受、果蝇行为等方面），相比于其他文章，本论文着重研究了 METTL5 的底物序列特异性和对于肿瘤细胞生长的影响。值得一提的是，其它同期文章中均未发现 METTL5 对于细胞生长的影响，但本研究却报道了肿瘤细胞生长表型，而它能否成为治疗肿瘤的靶点目前还在进一步研究中。而线虫研究的结果也很有意思，虽然生命本身离不开蛋白翻译，但一定程度上干扰翻译活性，很可能获得有益的性状。

复旦大学生物医学研究院荣博文和中科院遗传与发育生物学研究所张茜为共同第一作者。复旦大学蓝斐研究员、中科院遗传与发育生物学研究所田烨研究员和同济大学医学院马红辉研究员作为共同通讯作者。