

生物医学研究院科研季刊

2020 年第 2 季度

复旦大学生物医学研究院编

2020 年 6 月 30 日

目 录

- 徐建青团队与合作者开发高效筛选 G 蛋白偶联受体拮抗剂和激动剂抗体的平台
- 徐建青/张晓燕团队 Science Signaling 封面论文揭示 IFN- κ 抑制 RNA 病毒复制的分子机制
- 柳素玲团队与合作者在《Nature Cell Biology》揭示 NLRP3 炎症小体活化和髓系细胞控制肿瘤化疗敏感性的关键机制
- 温文玉团队在《Nature Communications》揭示神经干细胞不对称分裂的相分离调控新机制
- 杨芃原、余红秀团队报道 SIRT5 通过调控胰岛素分泌和葡萄糖稳态抑制细菌感
- 王磊、桑庆团队发现人类卵子成熟障碍新致病基因并探索了干预策略
- 顾宏周团队与合作者在《Nature Communications》发现核糖开关可通过同时感应 SAM 和 tRNA 配体精确调控基因表达
- 王磊、桑庆团队与合作者首次明确合子分裂失败为新孟德尔遗传病，并发现其致病基因 BTG4 及机制
- 生物医学研究院/附属肿瘤医院何祥火团队系列研究成果聚焦恶性肿瘤的发生发展与治疗

徐建青团队与合作者开发高效筛选 G 蛋白偶联受体拮抗剂和激动剂抗体的平台

G 蛋白偶联受体 (G protein-coupled receptor, GPCR) 家族是最庞大的膜蛋白家族，也是很多疾病的重要靶点，大约三分之一 FDA 批准的药物都与 GPCR 相关。然而，GPCR 的结构特殊性以及低免疫原性等特点给其功能抗体的筛选带来了极大的挑战。目前，仅有两个靶向 GPCR 的抗体药物被批准上市，其中一个为抗体拮抗剂，另一个为结合抗体。杂交瘤和噬菌体表面展示是两种广泛应用的单克隆抗体筛选技术，这两类筛选方法都是基于抗原抗体的结合能力，筛选出与抗原亲和力高的抗体。然而，对于 GPCR 这类靶点，基于结合能力的筛选方法往往很难成功分离到有功能的抗体，分离到抗体激动剂更是极为困难。

2020 年 3 月 26 日，我院徐建青教授团队联合安进亚洲研发中心章美云博士团队在 Communications biology 杂志上发表了题为 Function-based high-throughput screening for antibody antagonists and agonists against G

protein-coupled receptors 的文章，开发了基于功能筛选 GPCR 抗体拮抗剂和激动剂的高效方法，并首次从抗体文库中筛选到了 GPCR 的单域抗体激动剂。



ARTICLE



<https://doi.org/10.1038/s42003-020-0867-7>

OPEN

Function-based high-throughput screening for antibody antagonists and agonists against G protein-coupled receptors

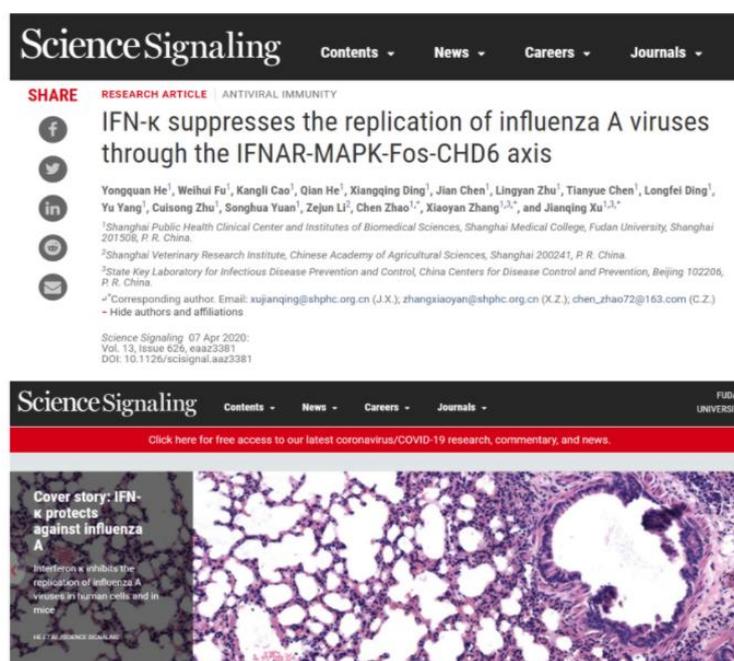
Huanhuan Ren^{1,2}, Jian Li¹, Ning Zhang¹, Liaoyuan A. Hu¹, Yingli Ma¹, Philip Tagari³, Jianqing Xu^{2,3} & Mei-Yun Zhang^{1,2}

在本研究中，研究团队通过糖脂磷脂酰肌醇锚定的形式，利用慢病毒转导细胞，将抗体展示在表达靶点的报告细胞表面，实现了抗体基因型和功能表现型在同一细胞内的统一，进而建立了一个基于功能直接筛选抗体拮抗剂或激动剂的高通量 GPCR 抗体筛选方法。以 Apelin 受体 APJ 为模型靶点，研究团队将单域抗体免疫文库构建到慢病毒载体中，通过病毒转导 β -arrestin 报告细胞，构建了细胞表面抗体展示文库；并基于 β -arrestin 报告系统对细胞抗体文库进行分选，通过富集阳性的功能细胞和单细胞克隆筛选，成功分离得到了一系列 APJ 的抗体拮抗剂和一个抗体激动剂，这些抗体分别识别五种不同的抗原区域。而在同一抗体文库中，研究团队前期利用噬菌体展示的方法仅筛选到了识别显性表位的抗体拮抗剂，并没有筛选到任何抗体激动剂。由此可见，与基于结合筛选方法相比，直接基于功能的筛选方法在分离靶点特异功能抗体方面更为有效。

受体激活后的 β -arrestin 蛋白招募在 GPCR 中普遍存在，并不受限于下游 G 蛋白 (G_s 、 G_i 、 $G_{12/13}$ 或 G_q) 的种类。因而，本研究建立的基于 β -arrestin 报告系统的筛选方法适用于大多数 GPCR 靶点，大大地提高了筛选 GPCR 抗体拮抗剂和激动剂的效率，有助于推进 GPCR 治疗性抗体药物的开发进程。此外，对于非 GPCR 的靶点，只要有适用于细胞分选的报告系统，此方法也同样适用。随着高通量测序技术的发展，基于功能的筛选方法结合深度测序技术，可以深度挖掘和收集功能抗体的基因，这将大大提高功能性抗体开发的通量。

徐建青/张晓燕团队 Science Signaling 封面论文揭示 IFN- κ 抑制 RNA 病毒复制的分子机制

高致病性呼吸道 RNA 病毒感染如流感与冠状病毒等疫情频发且危害严重，研制广谱抗呼吸道 RNA 病毒的药物具有重要的现实意义。I 型干扰素（IFNs）是机体抵御病毒入侵的第一道防线，它通过激活固有免疫应答而保护宿主细胞免于病毒感染。2020 年 4 月 7 日，复旦大学生物医学研究院/上海市公共卫生临床中心徐建青与张晓燕教授联合执导的研究团队在 Science 子刊 Science Signaling 杂志上发表题为“IFN- κ suppresses the replication of influenza A viruses through the IFNAR-MAPK-Fos-CHD6 axis”的研究文章，并获得当期特色文章的封面推介。



该研究通过不同致病性 Influenza A virus（甲型流感病毒，IAV）感染的小鼠模型，发现流感病毒 H9N2 轻症较 H7N9 重症感染能更早地诱导 I 类 IFN 成员 IFN- κ 。与 IFN- α 和 β 通过 STAT1 抑制流感不同，IFN- κ 通过 IFN 受体亚基 IFNAR1 和 IFNAR2，激活 MAPK 通路而上调 cFos-CHD6 通路而抑制流感病毒复制。该研究还发现 IFN- κ 预处理可保护小鼠预防流感病毒感染。上述研究结果提示，在疫情暴发时 IFN- κ 的免疫干预有望降低易感人群的罹患率，而且在病毒感染早期的干预可改善患者的临床转归。

该团队前期研究中发现，在人神经胶质瘤细胞中 IFN- κ 可抑制寨卡病毒（ZIKV）复制，而 ZIKV 可通过 AXL 介导的 STAT1/STAT2 通路调节 SOCS1 表达进而下调 I 型 IFN 信号转导基因的激活和 ISGs 表达促进自身感染。但是单一基因突变的 IFN- κ 依然显示抑制 ZIKV 复制效果，而突变型 IFN- κ 则显著降低了抑制流感病毒的作用。提示 IFN- κ 抗 ZIKV 存在不同的作用机制，也许意味着对于不同的 RNA 病毒 IFN- κ 可能利用了不同的效应机制。未来的研究如能进一步解析

IFN- κ 抑制 RNA 病毒共性机制,必将为开发广谱抗呼吸道 RNA 病毒药物提供有力的科技支撑。

本文第一作者为博士研究生何涌泉,通讯作者为徐建青、张晓燕、赵晨教授。

柳素玲团队与合作者在《Nature Cell Biology》揭示 NLRP3 炎症小体活化和髓系细胞控制肿瘤化疗敏感性的关键机制

化疗是目前治疗肿瘤最常用的手段之一,但是一些肿瘤患者对化疗药物并不敏感。除了受肿瘤细胞自身因素的影响外,越来越多的研究表明免疫微环境对肿瘤的化疗效果同样具有重要作用。过去的研究表明葱醌类化疗药物能够诱导肿瘤细胞发生免疫原性细胞死亡,释放大量免疫原性物质如 HMGB1 和 ATP,诱导 NLRP3 炎症小体活化和 IL-1 β 和 IL-18 等细胞因子产生,从而促进肿瘤微环境中免疫细胞浸润并提高化疗诱导的抗肿瘤免疫。尽管肿瘤微环境中 NLRP3 炎症小体活化对化疗效果的发挥至关重要,但是在肿瘤微环境中决定 NLRP3 炎症小体活化的因素还不清楚。

PTEN 蛋白是机体中重要的肿瘤抑制子,具有脂质磷酸酶和蛋白磷酸酶双重磷脂酶活性。已有的研究表明肿瘤细胞中 PTEN 蛋白通过其脂质磷酸酶活性逆转 PI3K-AKT-mTOR 信号活化,抑制细胞增殖和肿瘤生长。在肿瘤治疗过程中,肿瘤细胞中的 PTEN 蛋白缺失导致 PI3K-AKT 信号通路过度活化,引起肿瘤治疗抵抗。尽管肿瘤细胞中的 PTEN 蛋白在肿瘤发生发展和肿瘤治疗中的功能研究较为清楚,但是 PTEN 在免疫微环境中的作用和机制尚不清楚。

2020 年 5 月 4 日,我院柳素玲研究团队与中国科学技术大学周荣斌、江维研究组,中国科学技术大学附属第一医院潘跃银研究组合作在 Nature Cell Biology 上在线发表题为“*Myeloid PTEN promotes chemotherapy-induced NLRP3 inflammasome activation and antitumor immunity*”的研究论文,发现髓系细胞中 PTEN 蛋白通过促进 NLRP3 炎症小体活化提高化疗诱导的抗肿瘤免疫。



Myeloid PTEN promotes chemotherapy-induced NLRP3-inflammasome activation and antitumour immunity

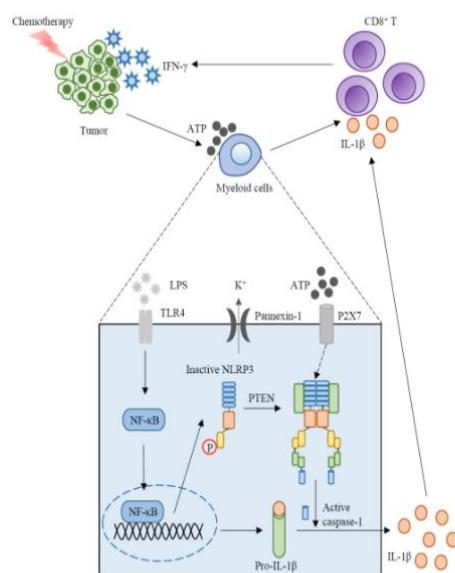
Yi Huang^{1,2}, Huanyu Wang¹, Yize Hao¹, Hualong Lin¹, Menghao Dong^{3,4}, Jin Ye¹, Lei Song⁵, Yunzhi Wang⁶, Qingqing Li⁷, Benjie Shan⁴, Yizhou Jiang^{8,9}, Hongqi Li¹⁰, Zhiming Shao^{8,9}, Guido Kroemer^{7,11,12,13,14,15,16,17}, Huafeng Zhang¹, Li Bai¹, Tengchuan Jin¹, Chao Wang¹, Yuting Ma^{7,18}, Yongping Cai¹⁹, Chen Ding⁶, Suling Liu^{8,20}, Yueyin Pan^{4,21}, Wei Jiang^{1,22} and Rongbin Zhou^{1,2,23}

为了探究髓系细胞中的 PTEN 蛋白是否影响肿瘤的治疗效果，研究者首先对髓系细胞中 PTEN 条件性基因缺陷小鼠进行皮下荷瘤，并利用能够诱导肿瘤细胞发生免疫源性细胞死亡的化疗药物进行治疗。结果显示当 PTEN 缺陷后，化疗药物对肿瘤的治疗效果显著降低。对小鼠肿瘤组织和腹股沟淋巴结中抗肿瘤免疫相关指标进行检测，发现 PTEN 缺陷小鼠中 CD8⁺T 细胞浸润显著降低，IFN- γ 的分泌也明显减少。与此同时，肿瘤免疫微环境中炎症小体活化相关指标 caspase-1 剪切，IL-1 β 和 IL-18 分泌也显著减少。这些结果表明 PTEN 可能通过促进免疫微环境中炎症小体活化提高机体抗肿瘤免疫。

接下来研究者在细胞水平探究 PTEN 对炎症小体活化的影响。通过利用 shRNA 敲低和 PTEN 缺陷细胞进行炎症小体活化实验，研究者发现 PTEN 能够特异性促进 NLRP3 炎症小体活化，而不影响 AIM2 和 NLRC4 炎症小体活化。机制上，PTEN 能够直接结合 NLRP3，通过其蛋白磷酸酶功能介导 NLRP3 酪氨酸 32 位点（鼠源为酪氨酸 30 位点）发生去磷酸化修饰，进而促进 NLRP3 炎症小体组装活化。此外，作者还构建了能够特异性识别 NLRP3 酪氨酸 30 位点磷酸化的抗体以及 NLRP3 酪氨酸 30 位点组成型磷酸化的 knock-in 小鼠 Nlrp3Y30E/Y30E，进一步确定了 PTEN 通过诱导 NLRP3 酪氨酸 32 位点去磷酸化促进 NLRP3 炎症小体活化。

为了明确髓系细胞 PTEN 促进化疗诱导的抗肿瘤免疫依赖于 NLRP3 炎症小体。研究者在 PTEN 条件缺陷鼠中回补细胞因子 IL-1 β 和 IL-18，发现回补细胞因子后能够显著提高化疗药物对 PTEN 条件缺陷鼠的治疗作用，表明 PTEN 通过促进免疫微环境中 NLRP3 炎症小体活化提高机体抗肿瘤免疫。在肿瘤临床样本中，研究者也发现髓系细胞中的 PTEN 与肿瘤患者对化疗药物的敏感性呈现正相关关系。

总之，该研究创新性体现在：1) 发现肿瘤抑制因子 PTEN 在 NLRP3 炎症小体活化中发挥关键作用；2) 揭示髓系细胞 PTEN 可以通过控制 NLRP3 炎症小体活化从而决定化疗敏感性；3) 提示髓系细胞 PTEN 的表达可以作为一种预测化疗敏感性的生物标记物。



据悉，中国科学技术大学生医部和基础医学院黄亿博士为该论文第一作者，周荣斌、江维、潘跃银和柳素玲教授为共同通讯作者。该项工作还得到了复旦大学丁琛课题组、邵志敏课题组，安徽医科大学蔡永萍课题组，苏州系统医学研究所马瑜婷课题组和中科大张华凤课题组、金腾川课题组、王朝课题组和白丽课题组的大力支持。

温文玉团队在《Nature Communications》揭示神经干细胞不对称分裂的相分离调控新机制

细胞极性是大部分细胞都具有的基本性质，具体表现为细胞形态的不对称性以及胞内细胞器、蛋白质及核酸等组分的不对称分布，对于细胞的分化、发育与功能发挥起着举足轻重的作用，其破坏与发育缺陷、肿瘤生成及转移密切相关。无论是神经元、上皮细胞中长期维持的极性，还是细胞分化、迁移过程中涉及的瞬时极性，细胞极化的共性，是一些极性调控蛋白质被特异地招募到指定膜区域，并发生显著的局部聚集。值得注意的是，这些蛋白质（如 Par3/Par6/aPKC, Frizzled/Dishevelled/Diego 复合物等）往往通过相互作用自发形成高度聚集的块状或点状结构，附着于细胞质膜内表面，并可快速地响应细胞信号发生去组装。然而这些蛋白复合物如何能在开放接触胞质的前提下实现极性聚集，同时又保持高度的动态性，一直是一个悬而未决的问题。

近年来，生物大分子的“液-液相分离”（liquid-liquid phase separation, LLPS）被证明是细胞内多种没有脂膜包被的无膜细胞器的重要形成机理。极性复合物聚集体也具有这些无膜细胞器的类似特征，如高度凝聚性、动态性等。我院温文玉课题组与新加坡国立大学淡马锡生命科学研究院蔡毓课题组前期已经证实，在果蝇神经干细胞（Neuroblast）不对称分裂过程中，细胞命运决定因子 Numb 和连接蛋白 Pon 之间多位点结合导致的液-液相分离介导了 Numb 在神经干细胞底端皮层的极性富集，进而调控了神经干细胞的分化。

2020年5月8日，我院温文玉组和蔡毓组再次合作，在 Nature Communications 杂志上在线发表了题为“Par complex cluster formation mediated by phase separation”的研究工作，发现神经干细胞不对称分裂过程中，Par 蛋白复合物（Par3/Par6/aPKC）也是通过相分离的方式进行组装，进而调控顶-底细胞极性轴的建立以及神经元的分化。研究者进一步提出，极性蛋白复合物多价相互作用介导的液-液相分离可能是细胞极性建立的普遍机制。

Par complex cluster formation mediated by phase separation

Ziheng Liu^{1,6}, Ying Yang^{2,6}, Aihong Gu^{1,6}, Jiawen Xu¹, Ying Mao¹, Haojie Lu¹, Weiguo Hu^{1,3}, Qun-Ying Lei³, Zhouhua Li⁴, Mingjie Zhang⁵, Yu Cai^{2,6} & Wenyu Wen^{1,6}

作为最早被报道的极性调控复合物，高度保守的 Par 复合物由 Par3（果蝇中为 Bazooka），Par6 和 aPKC 组成，三者可以两两相互结合形成一个极性核心，并进一步招募其他蛋白发挥功能。以果蝇神经干细胞的不对称分裂过程为例，在细胞分裂开始时，均匀分布的 Baz/Par6/aPKC 逐渐聚集在细胞的顶端皮层，而细胞命运决定因子及其衔接蛋白（包括 Numb/Pon 复合物）在 aPKC 磷酸化的调控下，脱离顶端皮层，进而在细胞底端聚集，从而建立了顶-底端极性。极性分布于细胞两端的蛋白质及 RNA 随即被不均一地分离到两个子细胞中，从而使其具有不同的命运。细胞分裂完成后，细胞两端的蛋白聚集体去组装以进行下一轮的循环。在这项最新工作中，研究者发现 Par 复合物随着细胞周期，以液滴的形式凝聚于顶部皮层上。进一步体外及细胞内过表达实验表明，Par3 由于其 NTD 结构域的寡聚可发生液液相分离现象，Par6 通过其 C 末端氨基酸与 Par3 PDZ3 的特异结合而被富集到 Par3 凝聚体中，同时极大地促进了 Par3 的相分离能力。

作为复合物中唯一的激酶，aPKC 也可以被招募并富集在 Par3/Par6 凝聚体中，但是凝聚体中的 aPKC 处于非活性状态。重要的是，激活的 aPKC 可以磷酸化 Par3，并促使 Par 凝聚体解离。研究者推测，Par 凝聚相液滴的形成可能是将胞质中有限的 aPKC 转运至局部膜区域的一种有效方式。在到达特定膜区域后，aPKC 可在其他调节因子（如 Cdc42）的作用下激活，进而通过磷酸化 Par3 使得 Par 复合物凝聚体解聚；同时，激活的 aPKC 可发挥其激酶活性以介导细胞命运决定因子的底部定位。干扰 Par3/Par6 液液相分离的形成会破坏果蝇神经干细胞不对称分裂过程中顶-底端极性的建立，进而导致神经元谱系发育的缺陷（图 1）。结合前期工作，该研究表明极性蛋白复合物多价相互作用介导的液液相分离可能是细胞极性建立的普遍机制。

尽管液-液相分离为细胞中大量无膜细胞器的形成、以及多种生理过程中细胞组分的选择性浓缩和分离机制提供了一个全新的视角，其在生理条件下是否真正调控这些生物学过程一直是争论的焦点。毕竟相分离体现出极大的蛋白浓度依赖性，而在体外实验与细胞内过表达体系中，目标蛋白的浓度可能远大于生理浓度。为了解决这一问题，该论文研究者通过设计 GFP 标签的 Baz 敲入果蝇，探讨了内源表达量条件下 Par 复合物相分离对于极性建立的调控。出乎意料的是，对于缺失 NTD 结构域、低相分离能力的 Baz Δ NTD 突变体，在转基因果蝇的过表达

体系中会造成>80%的神经干细胞极性丧失；而在敲入果蝇中，绝大部分神经干细胞里的 Par 复合物都可观察到顶部皮层的聚集，但伴随有明显的胞质扩散现象，进而造成发育后脑尺寸的减小。更重要的是，如果用无二级结构，但可发生相分离的 FUS 的 LCD 片段替换 Baz NTD 结构域，可以显著挽救 NTD 缺失造成的脑发育异常（图 1）。这一结果为相分离介导的 Par 复合物极性分布及极性建立提供了强有力的数据，同时也指出了过表达体系对于研究相分离生理意义的缺陷。

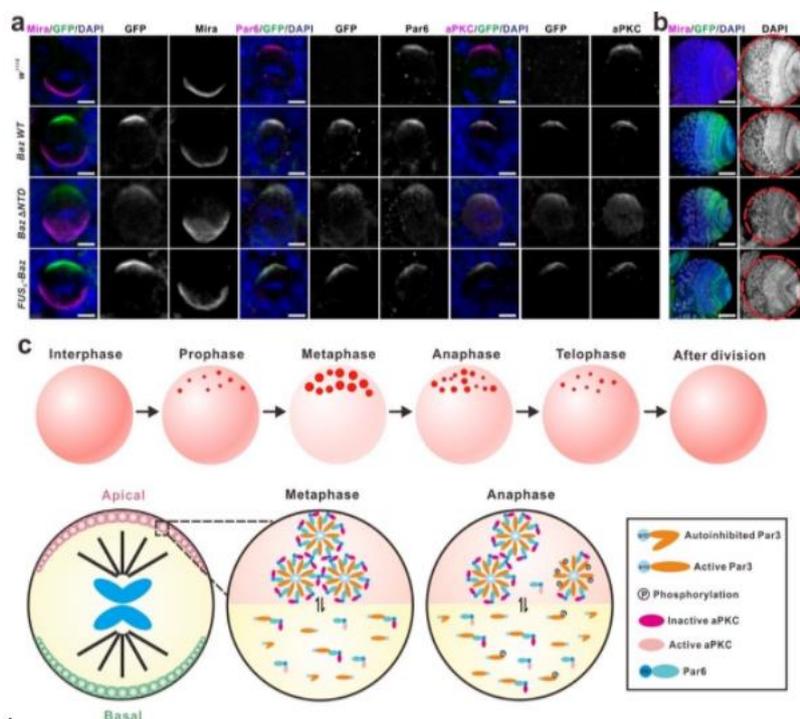


图1 Par复合物相分离调控神经干细胞极性建立

综上所述，这项研究揭示了极性蛋白复合物 Par3/Par6/aPKC 通过多价相互作用引起的相分离促进了其在局部膜区域的凝聚，而相分离凝聚体对于细胞信号的快速反应也保证了极性建立与解除的高度动态性。由于大多极性复合物都具有类似的多位点结合模式，以及动态分布规律，该研究提出的蛋白质相分离可能是调控细胞极性的普适性规律。

复旦大学博士生刘子亨、硕士生顾爱红，以及新加坡国立大学杨迎博士为论文共同第一作者，复旦大学温文玉研究员和新加坡国立大学蔡毓教授为论文的共同通讯作者。该课题还得到了首都师范大学李周华教授、香港科技大学张明杰教授等的大力支持。

杨芃原、余红秀团队报道 SIRT5 通过调控胰岛素分泌和葡萄糖稳态抑制细菌感染

近年来的研究揭示代谢调控免疫细胞的发育、分化和功能。例如，微生物刺激巨噬细胞后，细胞内葡萄糖代谢信号通路被激活，提供能量和生物大分子，让细胞合成并分泌效应细胞因子以抵抗炎症。Tucey 等报道维持葡萄糖稳态是抗真菌感染的关键环节。代谢和免疫如何整合以维持机体的健康状态？

Sirtuins 是一类高度保守、NAD⁺ 依赖的去乙酰化酶家族蛋白，哺乳动物中一共有 7 个成员 (SIRT1-7)。Sirtuins 可以对多种底物进行去乙酰化修饰，在机体内参与寿命延长、能量代谢，维持细胞抗胁迫能力。SIRT1 和 SIRT6 通过调控 T 细胞葡萄糖代谢，影响炎症和炎癌转化的研究结果提示我们，靶向 Sirtuins 调控免疫细胞代谢是一种潜在的重要抗炎策略。

2020 年 5 月 15 日，复旦大学杨芃原、余红秀团队在 *Protein & Cell* 上发表了题为 *SIRT5 is important for bacterial infection by regulating insulin secretion and glucose homeostasis* 的研究论文。该研究揭示了 SIRT5 在感染性炎症中的重要功能，在 Sirt5 基因敲除的小鼠中巨噬细胞和胰岛细胞之间存在相互作用，巨噬细胞来源的 IL-1 β 和胰岛细胞分泌的胰岛素协同作用，调控小鼠的葡萄糖代谢稳态，这对系统性抗细菌感染非常重要。

Protein Cell
<https://doi.org/10.1007/s13238-020-00709-7>

Protein & Cell



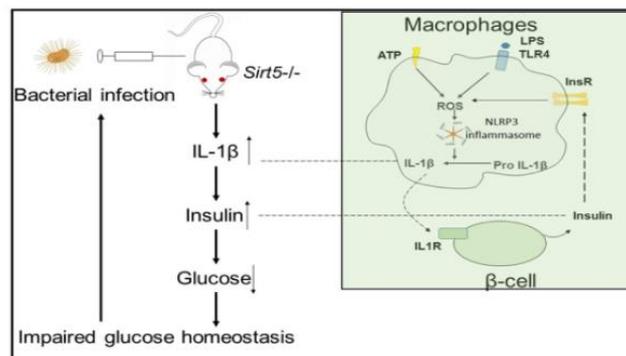
LETTER

SIRT5 is important for bacterial infection by regulating insulin secretion and glucose homeostasis

研究人员首先利用脂多糖 (LPS) 处理野生型和 sirt5 基因敲除小鼠，发现与野生型小鼠相比，敲除小鼠的血液中葡萄糖浓度显著降低，而胰岛素和 IL-1 β 的浓度显著增加。用氯磷酸-脂质体 (Clodronate liposomes) 清除巨噬细胞实验和小鼠骨髓移植实验证实腹腔巨噬细胞是 IL-1 β 的主要来源。细胞和分子生物学实验进一步证实 SIRT5 通过调节巨噬细胞 NLRP3 炎性小体信号通路以及 ROS 的产生来调控 IL-1 β 的分泌。相应地，在体外实验中用胰岛素处理巨噬细胞能增加细胞内 ROS 水平并促进 IL-1 β 的分泌。这些结果提示，在巨噬细胞和胰岛细胞之间存在相互作用，两者协同调控了小鼠体内的葡萄糖稳态。

进一步地，研究者利用 LPS 刺激小鼠，通过葡萄糖耐受实验 (GTT)、胰岛素耐受实验 (ITT)、IL-1 β 抗体中和实验和胰岛细胞体外处理等证明了 IL-1 β 促进 Sirt5 基因敲除小鼠的胰岛素分泌，而不影响胰岛素敏感性。然而当小鼠体内的葡萄糖稳态被打破后，有什么样的后果呢？

研究者利用鼠伤寒沙门菌 (*Salmonella typhimurium*) 感染模型, 发现与野生型小鼠相比, Sirt5 基因敲除后, 小鼠体内的 IL-1 β 增加, 胰岛素分泌增加, 葡萄糖水平明显下降, 小鼠肝脏和脾脏有大量的细菌残留。如果给小鼠补充足量的葡萄糖, 能显著降低 Sirt5 基因敲除小鼠脏器内细菌含量。



文章模式图

本研究主要由复旦大学生物医学研究院、附属闵行医院和基础医学院医学系统生物学系杨芑原教授和余红秀研究员团队完成。张翠萍博士、王可博士生和胡作建博士生为该论文共同第一作者, 杨芑原教授和余红秀研究员为该论文的共同通讯作者。该工作得到了上海大学魏滨教授、复旦大学放射医学研究所邵春林教授、上海交通大学附属瑞金医院王晓教授、广西医科大学秦雪教授和李山教授的大力支持。

杨芑原教授和余红秀研究员团队的研究兴趣之一是免疫细胞代谢在炎癌转化中的功能和分子机制。他们与复旦大学赵世民教授团队合作, 发现“SIRT5 通过对 IDH1 和 SDH 的去琥珀酰化, 激活它们的活性, 降低了线粒体的琥珀酰化, 挽救了线粒体功能, 抑制神经胶质瘤细胞代谢和生长” (*Molecular cell*, 2015, 60:1-15); 与复旦大学叶丹教授团队合作, 发现“SIRT5 通过去琥珀酰化调控 IDH2、去戊二酰化调控葡萄糖-6-磷酸脱氢酶 (G6PD) 的活性增强神经细胞的抗氧化能力” (*EMBO reports*, 2016, 17:811-822); 2017 年, 他们发现了 SIRT5 调控的另一个新底物 PKM2。SIRT5 通过去琥珀酰化并激活糖酵解的关键酶 PKM2, 抑制巨噬细胞 IL-1 β 的产生和小鼠结肠炎, 阐明了 SIRT5 调控巨噬细胞代谢在炎症中的重要功能 (*Cell Reports*, 2017, 19, 2331 - 2344)。这项工作是他们关于 SIRT5 在免疫代谢研究中的又一重要发现。

王磊、桑庆团队发现人类卵子成熟障碍新致病基因并探索了干预策略

2016 年, 王磊团队在《新英格兰医学杂志》 (*The New England Journal of Medicine*) 上首次发现人类卵子 MI 期成熟阻滞为新孟德尔显性遗传病、发现了

第一个突变基因 TUBB8 并阐明了作用机制。虽然 TUBB8 突变能解释 30%左右的卵子 MI 期阻滞患者，但仍有大量患者原因不明，表明存在其他新致病基因。

2020 年 5 月 29 日，我院王磊教授、桑庆副研究员，联合国内多家生殖中心在国际著名遗传学杂志《美国人类遗传学杂志》(The American Journal of Human Genetics) 上在线发表了文章《TRIP13 基因错义突变引起女性不孕及卵子成熟期阻滞》(“Bi-Allelic Missense Pathogenic Variants in TRIP13 Cause Female Infertility Characterized by Oocyte Maturation Arrest”)。研究发现了导致人类卵子 MI 期阻滞的第二个突变基因 TRIP13 (第一个突变基因为团队于 2016 年发现的 TUBB8)，并发现了不同的隐性突变类型导致完全不同的两种疾病(纯合无义突变引起 Wilms tumor，纯合/复杂合错义突变引起女性不孕及卵子 MI 期阻滞)。同时针对患者突变卵子进行了非基因编辑的分子干预，逆转了疾病表型，为未来患者的基因治疗奠定了基础。

在本研究中，团队成员在四个卵子 MI 期阻滞家系中发现了 TRIP13 基因的不同纯合/复杂合错义突变(图 1)。TRIP13 基因编码产生 AAA+ATPase 蛋白，先前研究显示其在减数分裂染色体配对重组中发挥重要作用，也是有丝分裂纺锤体检验点的关键成员。

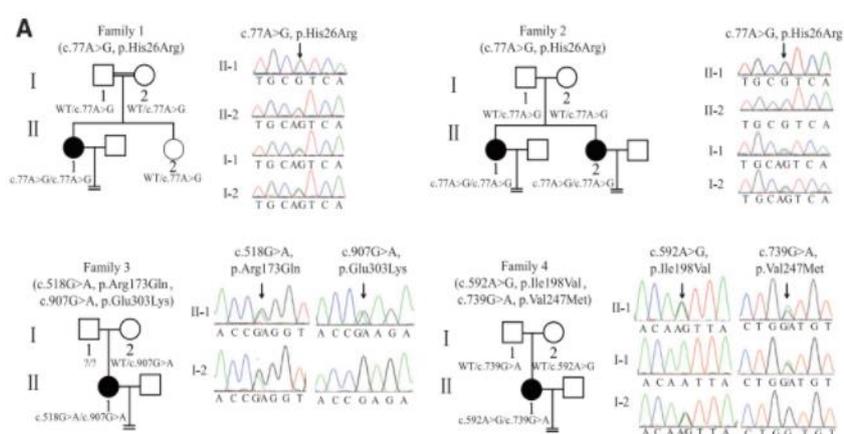


图1 在四个卵子MI期阻滞家系中发现了TRIP13基因的不同纯合/复杂合错义突变

研究人员在细胞系及患者永生细胞中，发现突变降低 TRIP13 及其下游 HORMAD2 的表达，可解释减数分裂阻滞表型。患者永生细胞的染色体分离未有明显异常说明有丝分裂不受影响。

2017 年，英国研究者发现 TRIP13 的纯合无义突变及纯合剪切突变导致 Wilms tumor (Nat Genet, 2017)，同时突变患者永生细胞中的染色体分离出现异常。本研究中 TRIP13 的纯合错义/复杂合突变患者仅存在生殖异常，且纯合错义突变患者永生细胞中的染色体不存在异常。这些证据表明，TRIP13 不同突变类型会引起蛋白剂量差别，导致其在减数分裂与有丝分裂中的差异作用，最终导致不同疾病的发生。此外，给予一名突变患者的卵子体外注射一定

剂量的野生型 TRIP13 cRNA, 可使卵子成功排出第一极体 (图 2)。从而为未来开展临床患者的基因治疗奠定了基础。

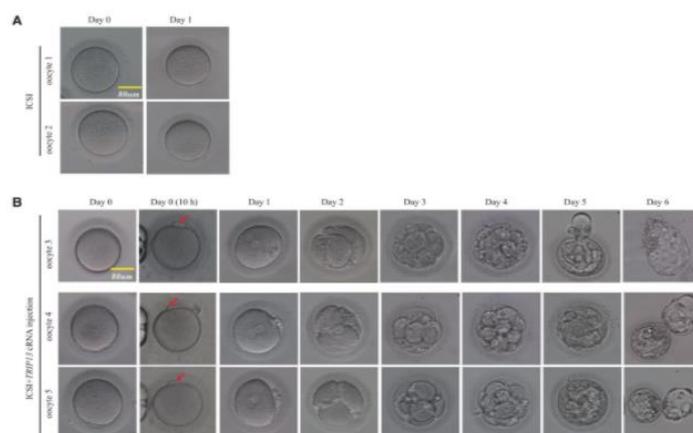


图2 给予一名突变患者的卵子体外注射一定剂量的野生型TRIP13 cRNA, 可使卵子成功排出第一极体

王磊教授及桑庆副研究员为本论文的共同通讯作者。复旦大学生物医学研究院博士后张治华, 上海交通大学附属第九医院院生殖中心李斌、上海集爱遗传与不育诊疗中心伏静、上海交大附属国际和平妇幼保健院李蓉医生、江苏省人民医院生殖中心刁飞扬医生、沈阳菁华医院生殖中心李彩虹医生为共同第一作者。研究也得到了上海集爱遗传与不育诊疗中心孙晓溪主任、上海交大附属第九人民医院生殖中心匡延平主任及上海巴斯德研究所梁晓珍研究员的帮助及支持。

近年来, 王磊、桑庆团队联合其他研究者目前已发现了人类早期生殖过程中的 4 种新孟德尔疾病, 9 个新致病基因并明确了部分基因的致病机制。成果相继发表于 *N Engl J Med* (2016), *Science Transl Med* (2019), *Am J Hum Genet* (2016, 2017, 2018, 2020) 等国际高水平杂志, 为相关患者的遗传咨询及实现辅助生殖中的精准医学实践奠定了基础。

顾宏周团队与合作者在《Nature Communications》发现核糖开关可通过同时感应 SAM 和 tRNA 配体精确调控基因表达

核糖开关 (Riboswitches) 是一类非编码 RNA 元件, 主要存在于细菌 mRNA 的 5' 非编码区 (5' UTR), 通常由适配体 (aptamer) 和表达平台 (expression platform) 两个功能域组成。当特定分子 (ligand, 配体) 结合适配体域时, 会引起表达平台域的局部构象发生变化, 从而打开或关闭下游基因的表达。核糖开关广泛存在于细菌中, 它们在细菌的硫代谢、辅酶合成、氨基酸合成等基础代谢中发挥着非常重要的调控作用, 迄今为止, 已有 20 余类感应不同分子的核糖开关在细菌中被确认。

十字花科黑腐病菌 (*Xanthomonas campestris* pv. *campestris*, Xcc) 属于黄单胞杆菌属革兰氏阴性细菌, 是引起十字花科植物 (包括重要的蔬菜如白菜、萝卜、甘蓝, 重要的油料作物油菜, 以及模式植物拟南芥等) 黑腐病的病原菌, 也是研究微生物与寄主相互作用分子机理的主要模式菌之一。此前的研究发现, 在 Xcc 的合成甲硫氨酸必须的操纵子 (met 操纵子) mRNA 的 5' UTR 区, 存在一段与 SAM-I 型核糖开关适配体区相似的序列 (注: 核糖开关多以其识别的配体分子命名, 按照 RNA 二级结构特征又可分为多个亚型), 预示在 Xcc 中 Met 的合成可能由 SAM-I 核糖开关控制。但是该潜在的 SAM-IXcc 核糖开关缺乏已知的核糖开关表达平台的明显特征, 其可能的调控功能及机制均不清楚。

近日, 我院顾宏周研究团队联合广西大学生命科学与技术学院唐纪良教授团队, 研究发现 SAM-IXcc RNA 在黄单胞菌属中是高度保守的, 并且是一类独特的具有双重识别功能的核糖开关: 既可以通过适配体区域结合 SAM 后关闭 Met 的合成, 也可以通过表达平台区域与空载的 Met-tRNA 互作从而打开 Met 的合成, 且双重感应可以同时发生。换言之, SAM 和空载的 Met-tRNA 同时作用于 SAM-IXcc 协调着 Met 的合成。小分子 (SAM) 和 tRNA 同时作用于一个核糖开关协同控制着基因表达是一个全新的发现。6 月 3 日, 相关成果以《SAM-I 型核糖开关双重感应非荷载的起始 tRNA》(SAM-I riboswitch with the ability to sense and respond to uncharged initiator tRNA) 为题, 在线发表于 Nature Communications 杂志上。



研究者首先通过融合了 SAM-IXcc RNA 的 reporter 体系证实该核糖开关能特异地感应 SAM 并在翻译水平上起调控作用; 进一步的, 利用具有单碱基分辨率的 in-line probing 探测手段, 重构了 SAM-IXcc RNA 的二级/三级结构, 发现其与已知的 SAM-I 核糖开关的结构具有高度相似性; 同时, in-line probing 实验结果再次确认 SAM-IXcc RNA 可以很好的结合 SAM 并区分其类似物 SAH 或 Met (图 1)。

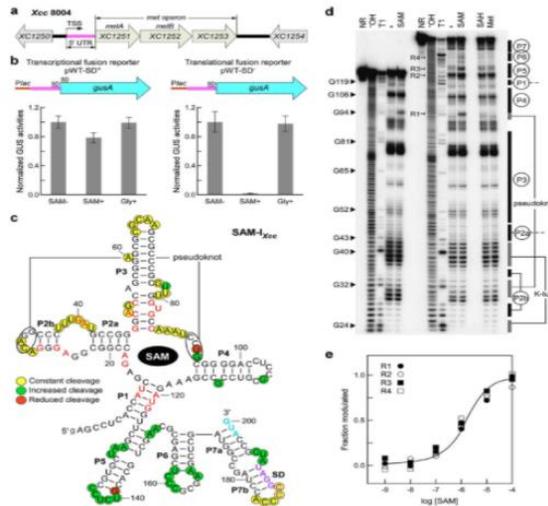


图1. 确认Xcc中的I型SAM核糖开关

研究者很快发现 SAM-IXcc 核糖开关结合 SAM 后可以很好的关闭下游基因表达，反映在核糖体结合位点 Shine-Dalgarno (SD) 序列以及翻译起始密码子 AUG 均被屏蔽在稳定的 RNA Stem 里；然而，在不结合 SAM 时，整个开关处于“半打开”状态：起始密码子 AUG 暴露了出来，但是 SD 序列依然被屏蔽（图 2）。这种不彻底的打开较为异常，有别于已知的核糖开关工作原理。这促使研究者思考是否有其它因素共同参与 SAM-IXcc 核糖开关的调控？

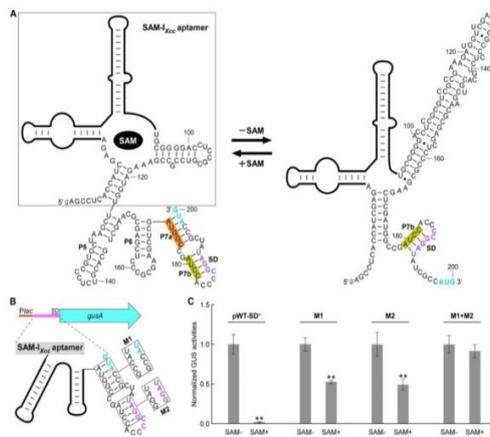


图2. SAM-IXcc 感应SAM并在翻译水平上的调控

在细菌中，已知有两类核糖开关分别调控着 Met 的合成，SAM 核糖开关是其中一类（又称为 S Box），另一类为 T Box。通常 S Box 感应到高浓度的 SAM 后会关闭 Met 的合成，而 T Box 感应到积聚的空载 Met-tRNA 后会打开 Met 的合成。在 Xcc 中，SAM-IXcc 下游的第一个基因 Homoserine O-acetyltransferase (encoded by XC1251, 图 1a) 紧密参与着 Met 的合成代谢并延伸至负载 Met-tRNA 的合成（图 3），因此研究者猜测空载的 Met-tRNA 可能就是参与 SAM-IXcc 核糖开关 SD 区打开或屏蔽的其它因素，尽管 SAM-IXcc 不具备已知 T Box 的特征序列。

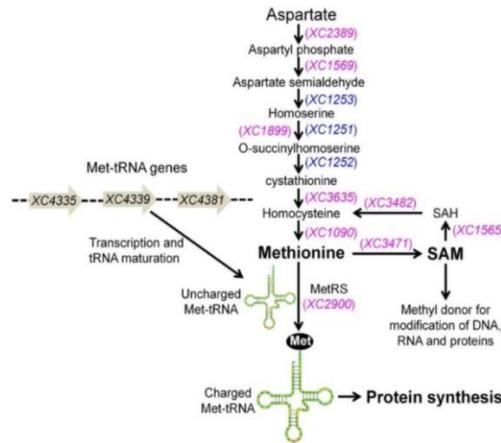


图3. Xcc中Met和SAM的合成及代谢途径

凝胶阻滞实验 (EMSA) 很快证明了该猜测: SAM-IXcc 的表达平台能够与空载的起始 Met-tRNA (tRNA^{fMet}) 结合, 并且这种结合非常特异, Xcc 中的其它所有 tRNA 以及负载了 Met 的 tRNA^{fMet} 都不具备这种结合能力; 进一步研究发现在 SAM-IXcc 核糖开关上的结合位点就是屏蔽 SD 的抗 SD 序列 (anti-SD), 当空载的 tRNA^{fMet} 结合了 SAM-IXcc 后, SD 序列才得到彻底的释放。但是空载的 tRNA^{fMet} 通过哪些碱基如何与 SAM-IXcc 形成特异互作的, 目前尚不清晰, 有待进一步的研究。

最后, 研究者提出了 SAM-IXcc 的调控模型(图 4): 当 Xcc 中的空载 tRNA^{fMet} 浓度低时, 意味着 Met 浓度高 (tRNA 都处于装载状态), 若此时 SAM 浓度也高, 则 SAM 结合到 SAM-IXcc 上完全关闭 Met/SAM 的合成 (OFF), 节约原料并合理控制 SAM 和 Met 水平; 但如果此时 SAM 浓度低, 那么 SAM-IXcc 则不结合 SAM 从而半打开 Met 的合成通路 (Partial ON 1), 因为 Met 的浓度已经是足够高的, 无须迫切提升 Met, 当一部分 Met 被合成转化为 SAM 后, SAM 的浓度自然得到补足而 Met 的浓度也可以维持在一个合理的水平。类似的, 当 Xcc 中的空载 tRNA^{fMet} 浓度高时, 意味着 Met 浓度低, 若此时 SAM 浓度也低, 则空载的 tRNA^{fMet} 结合到未结合 SAM 的 SAM-IXcc 上, 完全释放出 SD 和 AUG 序列, 核糖开关完全打开 Met/SAM 的合成 (Full On), 从而可尽快恢复 SAM 和 Met 的水平; 但如果此时 SAM 浓度高, 那么 SAM-IXcc 则同时结合 SAM 以及空载的 tRNA^{fMet}, 释放出 SD 序列但仍屏蔽 AUG, 从而半打开 Met 的合成通路 (Partial ON 2), 一定程度上补足 Met 的水平即可。

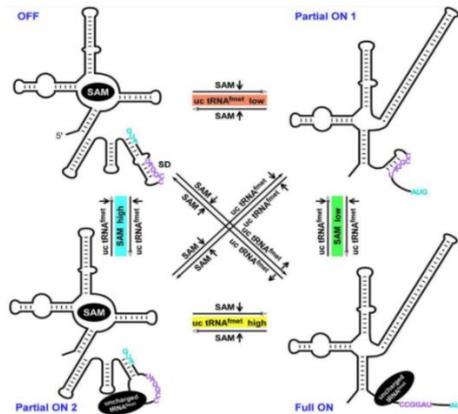


图4. SAM-IXcc的假想工作模型

综上所述，该研究在革兰氏阴性菌中发现了一种新型的 SAM-I 型核糖开关，它的表达平台区又隐藏着一个感应 tRNA 的开关。这样的双重开关被认为可以更和谐更合理地调控 Met 的合成代谢通路，使得相应的细菌在进化的过程中更具备生存优势。这项研究丰富了我们对核糖开关调控机制的认识，也为更好地干预细菌的代谢提供了新的思路。

据悉，我院顾宏周研究员和广西大学生命科学与技术学院唐纪良教授为本文的共同通讯作者。唐东阶（广西大学）、杜鑫雨（复旦大学/附属浦东医院）、时强（复旦大学附属中山医院）、张建玲（广西大学/遵义医科大学）为本文共同第一作者。

王磊、桑庆团队与合作者首次明确合子分裂失败为新孟德尔遗传病，并发现其致病基因 BTG4 及机制

人类正常生命诞生需要卵子与精子受精形成合子，随后合子开始分裂发育成胚胎。临床有部分进行试管婴儿的患者表现为卵子受精后合子不分裂（合子分裂失败），进而导致反复试管婴儿失败及不孕。合子分裂失败这一表型在临床中时有遇到，但其是否是孟德尔遗传病以及背后的遗传因素却一直未知。

近日，我院桑庆副研究员、王磊教授联合中信湘雅生殖与遗传专科医院林戈教授以及国内多家生殖中心的最新研究成果揭晓了上述答案，研究发现了导致人类合子分裂失败的第一个突变基因 BTG4，并通过一系列体外/体内研究，揭示了 BTG4 突变导致合子分裂失败的致病机制。该研究证实了合子分裂失败为人类新孟德尔隐性遗传病，为将来此类患者的基因诊断与治疗奠定了理论基础。6 月 4 日，相关研究成果以《BTG4 的纯合突变导致合子分裂失败引起女性不孕》（Homozygous Mutations in BTG4 Cause Zygotic Cleavage Failure and Female Infertility）为题在线发表在国际著名遗传学杂志《美国人类遗传学杂志》（The American Journal of Human Genetics）。

Homozygous Mutations in *BTG4* Cause Zygotic Cleavage Failure and Female Infertility

Wei Zheng,^{1,12} Zhou Zhou,^{2,12} Qianqian Sha,^{3,12} Xiangli Niu,^{4,12} Xiaoxi Sun,^{5,12} Juanzi Shi,^{6,12} Lei Zhao,¹ Shuoping Zhang,¹ Jing Dai,¹ Sufen Cai,¹ Fei Meng,¹ Liang Hu,^{1,7,8} Fei Gong,^{1,7,8} Xiaoran Li,⁴ Jing Fu,⁵ Rong Shi,⁶ Guangxiu Lu,^{1,7,8} Biaobang Chen,⁹ Hengyu Fan,¹⁰ Lei Wang,^{2,11} Ge Lin,^{1,7,8,*} and Qing Sang^{2,*}

在本研究中，合作团队在表型均为典型合子分裂失败的四个家系中发现了 *BTG4* 的纯合突变，其中一名患者携带 *BTG4* 的纯合错义突变（家系 1），其余三名患者均携带功能性丧失性的纯合突变（无义、起始密码子缺失或移码，家系 2-4）（图 1）。

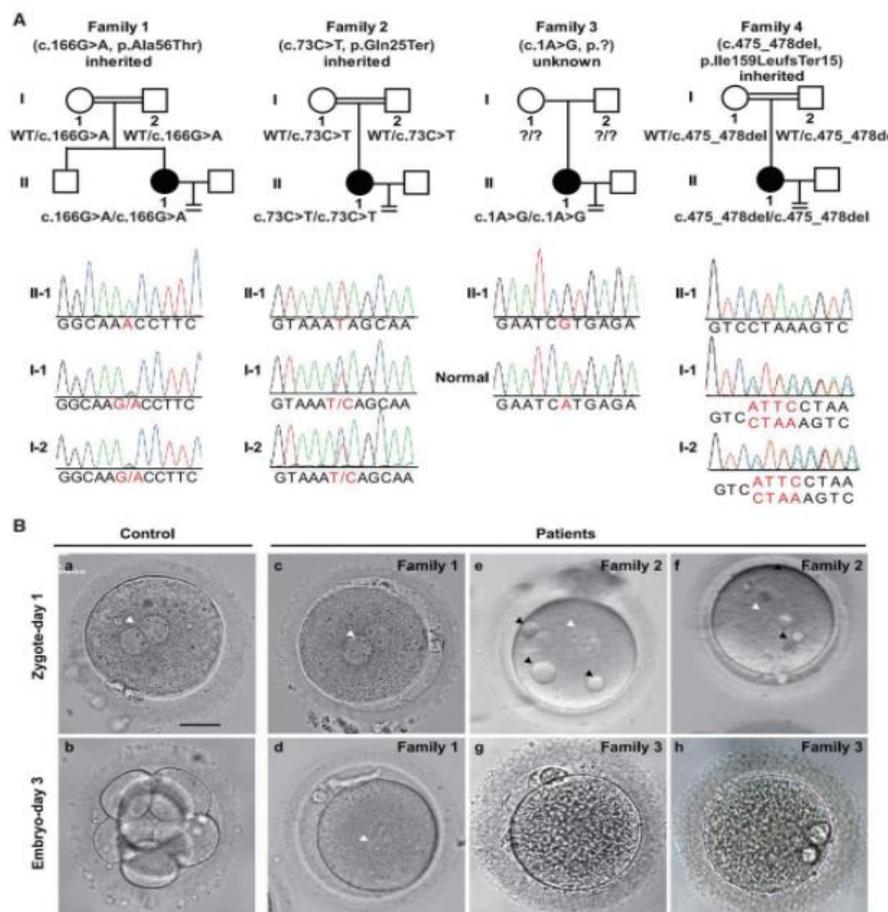


图1 四个合子分裂失败家系中发现*BTG4*的纯合突变

已有研究显示，*BTG4* 蛋白可以招募 *CNOT7* 调控母源 mRNA 降解，其在母源合子转换过程中发挥重要功能。体外研究显示，三个功能丧失性突变均导致正常 *BTG4* 蛋白的表达完全缺失，纯合错义突变 (p. Ala56Thr) 虽然不影响 *BTG4* 蛋白

的正常表达以及其在患者合子中的表达与分布，但使得 BTG4 蛋白与 CNOT7 的相互作用完全丧失（图 2）。随后通过对患者合子进行 RNA-seq 分析发现，患者合子中有大量母源性 mRNA 的累积，进一步说明 BTG4 突变导致患者合子中的母源 mRNA 降解发生异常。另外，通过对比合子中 oligo(dT) 和随机引物反转录产物中相关基因表达量的比值显示，患者合子中该比值显著高于对照组，间接说明 BTG4 突变影响了患者合子中母源 mRNA 的去腺苷化，进而导致大量母源 mRNA 未被正常降解，最终导致合子分裂失败。

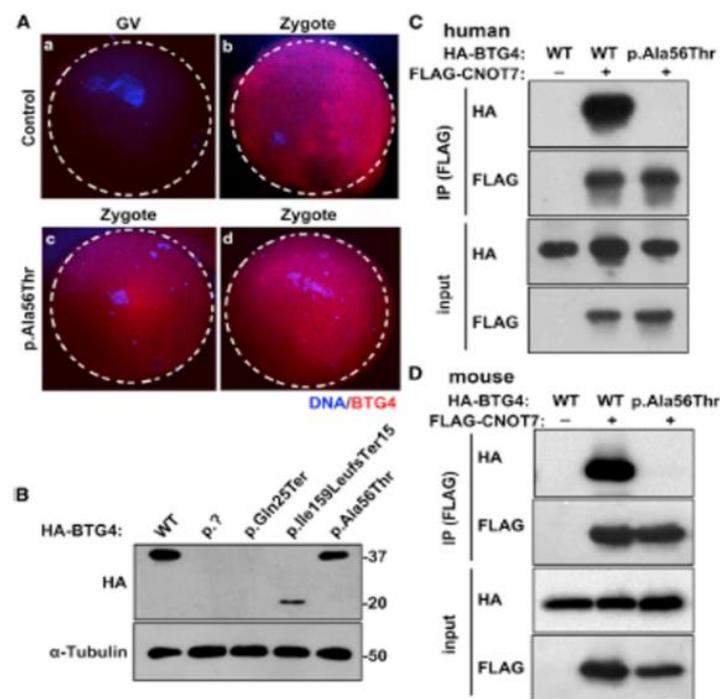


图2 突变影响BTG4本身蛋白表达以及其与CNOT7的相互作用

本研究发现合子分裂失败为人类新孟德尔疾病，并发现了致病基因 BTG4 及机制。发现为相关患者的遗传咨询、分子诊断及个体化干预提供理论基础。值得一提的是，这是王磊、桑庆团队一周内第二次在《美国人类遗传学杂志》发表重要成果，5月29日该团队报道发现人类卵子成熟障碍新致病基因 TRIP13。

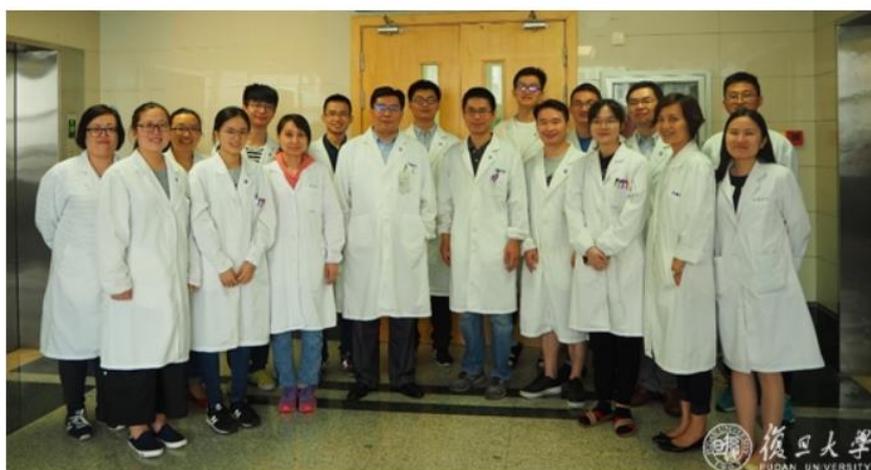
桑庆副研究员及林戈教授为本论文的共同通讯作者。中信湘雅生殖与遗传专科医院郑伟博士，复旦大学生命科学学院周舟博士，广东省第二人民医院生殖医学中心沙倩倩博士，广西壮族自治区生殖医院牛向丽医生、上海集爱遗传与不育诊疗中心孙晓溪主任以及西北妇女儿童医院生殖中心师娟子主任为共同第一作者。该研究得到了复旦大学生物医学研究院王磊教授、浙江大学生命科学研究院范衡宇教授的指导与帮助。

近年来，我院王磊、桑庆团队联合其他研究者已发现了人类早期生殖过程中的 5 种新孟德尔疾病，10 个新致病基因，并明确了部分基因的致病机制。成果相继发表于 *N Engl J Med* (2016), *Science Transl Med* (2019), *Am J Hum*

Genet (2016, 2017, 2018, 2020a, 2020b)等国际高水平杂志, 为相关患者的遗传咨询及实现辅助生殖中的精准医学实践奠定了基础。

生物医学研究院/附属肿瘤医院何祥火团队系列研究成果聚焦恶性肿瘤的发生 发展与治疗

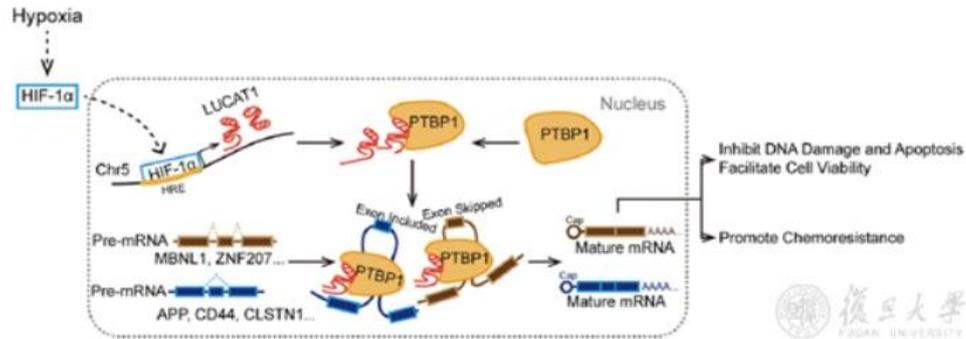
人类基因组蕴藏着数目巨大的非编码 RNA 基因。基因组研究表明, 哺乳动物基因组只有不到 2% 转录为蛋白质, 而超过 98% 转录为非编码 RNA (ncRNA)。其中长链非编码 RNA (Long noncoding RNAs, lncRNAs) 是一类长度大于 200 个核苷酸、没有或者微弱编码蛋白能力的非编码 RNA。近年研究发现, lncRNA 广泛参与各种生物学过程, 如调控细胞增殖、细胞转移、细胞分化、细胞凋亡等; lncRNA 的异常表达与人类各种疾病尤其与恶性肿瘤的发生发展密切相关, 相关研究已成为当今肿瘤研究领域的热点和重要科学问题。lncRNA 数量繁多, 大部分 lncRNA 功能不清, 绝大多数 lncRNAs 分子调控机制不明确。



近年来, 复旦大学生物医学研究院、附属肿瘤医院教授何祥火领导的研究团队对非编码 RNA 在人类恶性肿瘤特别是肝癌中的作用、分子机制及临床意义进行了深入系统的研究, 取得一系列创新性研究成果, 充分揭示非编码 RNA 不仅在肿瘤的发生发展与转移中发挥重要作用, 而且可作为癌症诊断与分型、转移复发与预后预测分子标志物, 为肿瘤精准诊断与精准治疗带来新的机遇。2020 年第一季度, 何祥火团队先后在国际知名肿瘤学杂志《分子肿瘤》(Molecular Cancer)、《肝脏病学》(Hepatology) 和《癌症研究》(Cancer Research) 上发表四篇研究论文, 聚焦恶性肿瘤的发生发展与治疗。

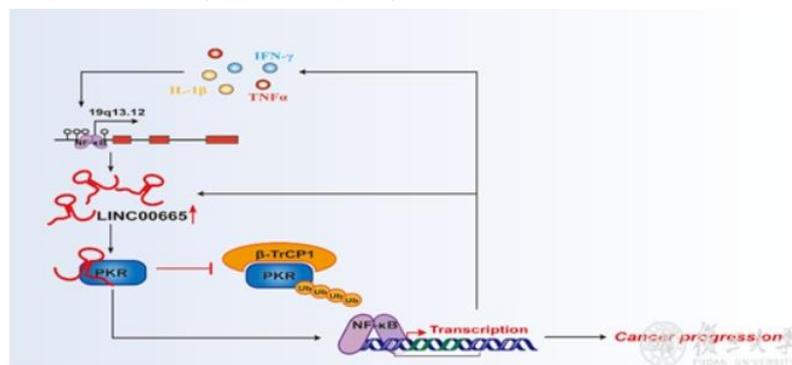
1 月 21 日, 《分子肿瘤》(Molecular Cancer) 杂志在线发表了何祥火研究团队论文《缺氧诱导长非编码 RNA LUCAT1 通过 PTBP1 可变剪接通路调节癌细胞活性及化疗治疗反应》(“Hypoxia induced LUCAT1/PTBP1 axis modulates cancer cell viability and chemotherapy response”)。该研究发现了一个能够显著受缺氧诱导上调的长链非编码 RNA LUCAT1 与 PTBP1 结合, 调控下游 DNA

损伤与凋亡相关基因的可变剪切，调控肠癌细胞的细胞周期、DNA 损伤与凋亡。LUCAT1 能够促进肠癌细胞在体外与体内的生长，以及肠癌细胞在体外和体内对于化疗药物的抵抗。LUCAT1 在肠癌组织中显著上调，并且对高表达 LUCAT1 的肠癌病人往往有着较差的预后和较差的化疗效果。



何祥火为本文通讯作者，生物医学研究院副研究员梁琳慧及肿瘤医院大肠外科主任徐晔为本文的共同通讯作者。生物医学研究院博士生还林为本人第一作者，肿瘤医院大肠外科硕士生郭天安为本文共同第一作者。

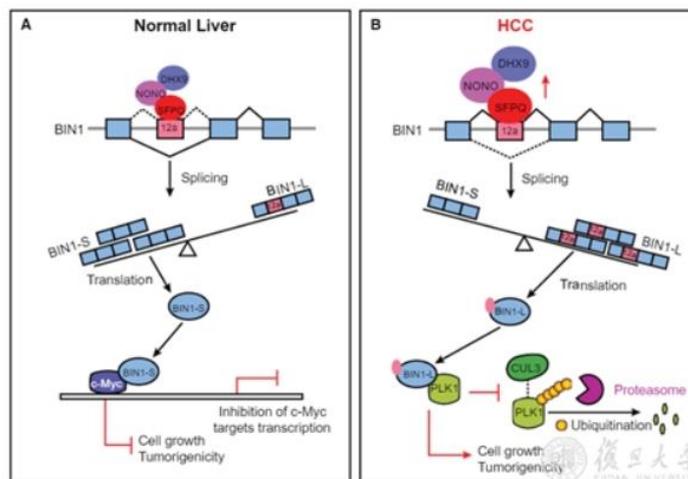
2月21日，《肝脏病学》(Hepatology)杂志在线发表了何祥火研究团队论文《炎症诱导的长非编码RNA LINC00665通过激活PKR/NF-κB信号通路增加肝癌的侵袭性》(“Inflammation-induced LINC00665 increases the malignancy through activating PKR/NF-κB pathway in hepatocellular carcinoma”)。该研究在肝癌中发现了一个受NF-κB信号通路调控新型信号分子长链非编码RNA LINC00665。研究发现，LINC00665在肝癌中的表达还受DNA甲基化的调控，LINC00665的高表达与TNM分期、BCLC分期呈正相关，且LINC00665高表达的肝癌患者预后较差。体内外的功能实验揭示LINC00665可以显著促进肝癌细胞的生长与成瘤。LINC00665通过与其相互作用蛋白双链RNA激活蛋白激酶PKR结合，抑制其泛素化降解，维持PKR的稳定性，增强PKR的激活，进而参与肝癌细胞NF-κB信号的激活。NF-κB信号通路是连接炎症和肿瘤发生的重要途径，此研究发现炎症LINC00665/PKR/NF-κB正反馈环在肝癌发生发展中起着重要的作用，其可能是肝癌治疗的一个重要的潜在靶点。



何祥火为本文通讯作者，生物医学研究院副研究员赵莹珺为本文的共同通讯作者，肿瘤医院副研究员丁洁为本文第一作者。

3月25日,《肝脏病学》(Hepatology)杂志发表了何祥火研究团队论文《剪接因子NONO通过调控BIN1基因剪接促进肝癌细胞的增殖以及转移》(“Splicing Regulator p54nrb /Non-POU Domain-Containing Octamer-Binding Protein Enhances Carcinogenesis Through Oncogenic Isoform Switch of MYC Box-Dependent Interacting Protein 1 in Hepatocellular Carcinoma”)。该研究发现RNA结合蛋白NONO在肝癌样本中高表达,能够调节BIN1发生致癌异构体转换。

体内外实验发现NONO促进了肝癌细胞的增殖以及转移能力。研究人员进一步发现NONO可以结合下游靶基因前体RNA,其中敲低NONO可以引起MYC Box-Dependent Interacting Protein 1(BIN1)的剪接过程。在正常肝脏细胞中NONO低表达,下游靶基因BIN1产生更多的短转录本(BIN1-S),通过抑制cMYC对下游靶基因启动子结合抑制肝细胞的增殖和转移;而在肝癌中NONO异常高表达。NONO通过结合DExH-box helicase9(DHX9)以及splicing factor proline and glutamine-rich(SFPQ)对BIN1基因剪接,产生更多长转录本(BIN1-L),BIN1-L通过结合polo-like kinase 1(PLK1)并稳定其蛋白稳定性发挥促癌功能。在肝癌患者中,NONO常常和DHX9以及SFPQ共同高表达,同时高表达NONO以及SFPQ的肝癌患者显示更差的预后和更高的术后复发概率。新发现的RNA结合蛋白复合物DHX9/NONO/SFPQ对于肝癌患者的预后和精准治疗提供了潜在可能。

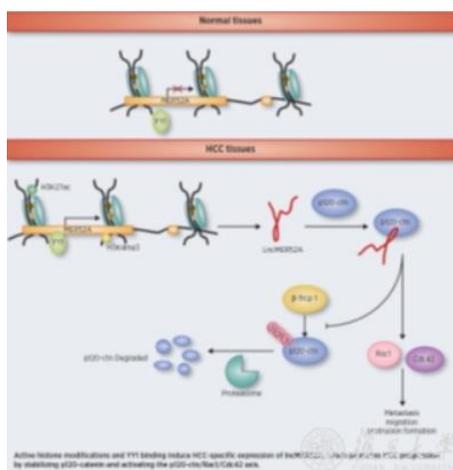


何祥火、赵莹璐以及中山医院肝外科主任医师高强为该论文的通讯作者,生物医学研究院博士生胡治祥和中山医院肝外科博士生董良庆为该论文的共同第一作者。

3月正式出版的《癌症研究》(Cancer Research)杂志发表了何祥火研究团队论文《长末端重复序列来源的长非编码RNA lncMER52A通过调控p120-ctn/Rac1/Cdc42信号通路促进肝癌侵袭转移》(“An LTR Retrotransposon-Derived Long Noncoding RNA lncMER52A Promotes Hepatocellular Carcinoma Progression by Binding p120-Catenin”)。研究发现lncMER52A是一个衍生于MER52A内源逆转录病毒LTR的lncRNA,其在肝癌中特异高表达,而在癌旁正

常肝组织和其他组织中不表达（除睾丸、胎盘）。lncMER52A 的表达与肝癌病人的临床特征密切相关。lncMER52A 高表达的肝癌病人 TNM 分期更高，肿瘤细胞分化差，其预后也显著差于 lncMER52A 低表达的肝癌病人。进一步研究 lncMER52A 的功能，发现 lncMER52A 可促进肝癌细胞体内外的侵袭和转移。这些结果说明，lncMER52A 可作为肝癌的一个促癌因素，促进肝癌的恶化进程。由于 lncMER52A 只在肝癌中特异表达，因此其十分有潜力成为肝癌治疗的新靶标。此外，单因素和多因素分析也表明，lncMER52A 可作为肝癌的独立预后因子，因此 lncMER52A 也可发展为肝癌诊断的一个新的生物标志物。

进一步研究 lncMER52A 发挥功能的机制，发现 lncMER52A 结合上皮-间质转化的关键调控蛋白 p120-catenin，并增加 p120-catenin 稳定性，诱导其下游效应蛋白 Rac1 和 Cdc42 的活化，进而诱导肝癌细胞发生上皮-间质转化，促进肝癌的侵袭和转移。另外，初步探索 lncMER52A 在肝癌中异常表达的分子机制，发现 lncMER52A 的转录由 MER52A LTR 衍生的启动子区驱动。该启动子区的组蛋白活化修饰与 lncMER52A 的表达密切相关，且转录因子 YY1 介导了 lncMER52A 在肝癌中的转录。MER52A LTR 可在不同的癌症中异常激活，但在不同的癌症中，其激活的位点并不一致，说明 MER52A LTR 的异常激活可能导致了不同的癌症特异转录本的产生。MER52A LTR 在癌症中如何被激活，其组蛋白修饰的改变由何因素引起值得进一步研究。



梁琳慧为本文通讯作者，何祥火和肿瘤医院研究员黄胜林、为本文的共同通讯作者。肿瘤医院硕士生武扬军和肝外科副主任医师赵一鸣为本文共同第一作者。肿瘤医院肝外科教授王鲁为本文临床研究提供了临床标本和指导。