

生物医学研究院科研季刊

2018 年第 2 季度

复旦大学生物医学研究院编

2018 年 6 月 30 日

目 录

- 研究院双聘教授张永振课题组在脊椎动物病毒进化领域取得重要进展
- 研究院于文强教授：做别人不相信的科研是一种怎样的体验
- 哈佛大学张毅教授学术报告会在我院隆重举行
- 研究院何祥火课题组在非编码 RNA 与肝癌发生发展领域取得重要进展
- 医学表观遗传与分子代谢国家重点实验室申请研讨会举行
- 研究院徐建青教授课题组 合作研发新病原体抗原性计算平台
- 研究院顾宏周课题组报道脱氧核酶的活性改进

研究院兼职教授张永振课题组在脊椎动物病毒进化领域取得重要进展

2016 年 11 月，我院双聘教授张永振研究员在 Nature 杂志上以长文形式发表题为《Redefining the invertebrate RNA virosphere》的重大研究成果，对无脊椎动物 RNA 病毒圈进行了重新界定。时隔一年半不到，该团队再一次在 Nature 杂志上以长文形式发表论文，论文题为 The evolutionary history of vertebrate RNA viruses，通过使用大规模的元转录组学方法，发现爬行动物、两栖动物、肺鱼、鲭条鱼、软骨鱼和无颌鱼中的 214 种脊椎动物相关病毒。对揭示脊椎动物整个进化历史中各种病毒-宿主的关联性具有重要的意义。

RNA 病毒具有高度遗传多样性，而目前人们对整个 RNA 病毒的进化过程所知还十分有限。对于无脊椎动物 RNA 病毒来说，2016 年，张永振团队在 Nature 发表的文章显示，他们在湖北、浙江和新疆陆地地区以及黄海、东海和南海海洋地区调查了九个动物门（节肢动物门、环节动物门、星虫动物门、软体动物门、线形动物门、扁形动物门、腔肠动物门、棘皮动物门、脊索动物门背囊亚门）超过 220 种无脊椎动物，通过深度转录组测序共计发现超过 1445 种全新的病毒，其中一些病毒与现有已知病毒的差异性足以把它们定义为新的病毒科。该研究在发表的论文中直接命名了五个新的病毒科或病毒目——越病毒、秦病毒、赵病毒、魏病毒和燕病毒（这部分内容来源于疾控中心官网报道）。

对于脊椎动物 RNA 病毒来说,对其多样性和进化的理解很大程度上局限于在哺乳动物和禽类宿主中发现的病毒。在张永振团队最新的这项研究成果中,研究人员对能够代表脊索动物门 (phylum Chordata) 的超过 186 种宿主物种进行了一个大规模的元转录组分析 (meta-transcriptomics), 最终鉴定到了过去未曾报道过的 214 种脊椎动物相关病毒, 其中 196 种被认为是脊椎动物特异性的 (vertebrate-specific)。这些数据表明, 与此前的认识相比, 在鸟类和哺乳动物以外的脊椎动物中, RNA 病毒数量更多, 多样性更显著。特别值得注意的是, 每一个已知感染哺乳动物和鸟类的脊椎动物特异性病毒家族或属也同样存在于两栖动物、爬行动物或鱼类。

同时, 该研究还为大多数脊椎动物 RNA 病毒群建立了长期的进化历史, 并使用直系同源内源病毒元件评估进化时间尺度 (evolutionary timescales) 来支持这一观点。特别值得一提的是, 作者在论文讨论部分提到, 鉴于我们对 RNA 病毒多样性的取样仍然非常有限, 将一个特定的寄主群体鉴定为另一个寄主群体的祖先显然是太简单化了, 或许还会是错误的。此外, 该研究还鉴定新的脊椎动物特异性 RNA 病毒和基因组结构, 并重新评估媒传 RNA 病毒 (vector-borne RNA viruses) 的进化。

综上, 该研究揭示了脊椎动物相关病毒家族的长期病毒-宿主关系, 拓展了人们对 RNA 病毒进化的认识。

研究院于文强教授：做别人不相信的科研是一种怎样的体验

4 月 24 日下午 2 点, 研究院于文强教授在明道楼二楼多功能厅进行了题为“做别人不相信的科研是一种怎样的体验”的主题报告。报告由学院党总支副书记周悠悠老师主持, 学院师生踊跃参与, 聆听了于老师的精彩奉献。



报告伊始，于老师分享了他从临床转到基础生物医学研究的心路历程。于老师在做了近十年的临床医师后，深感医师对重大疾病的束手无策，听从内心的声音，选择出国深造，不经意间进入表观遗传学领域。于老师将这一路描述为“瞎折腾”，并鼓励同学们不要怕折腾，听从自己内心的选择。



随后，于老师分享了他对“好导师”的看法。一方面，于老师强调需要根据学生自己的特点因材施教，毕竟不是所有的学生都适合从事科研；另一方面，于老师培养学生时，对学生要求严格，从学生长远利益出发，他希望“学生现在认为我不是‘好导师’不要紧，但是我希望十年后，学生认为我是‘好导师’”。

之后，于老师从近期“中兴遭到美国封杀”的案例谈到科研的核心竞争力，进一步分享了他对原创性科研的独到见解。于老师的实验室另辟蹊径，建立特色项目，“做别人想不到的”和“做别人做不到的”，于老师分别用其实验室 NamiRNA 激活基因表达的研究以及历时八年开发的 GPS (Guide Positioning Sequencing) 全基因组 DNA 甲基化检测技术进行深入阐述，现身说法，为师生解读于老师实验室的原创性研究。

从事原创性研究的道路从来不是一帆风顺的，在不平坦的道路上，于老师认为，自信和质疑两种品质显得尤为重要。前者让我们在科研的道路上坚定前行，而后者让我们用批判性的目光审视别人的科研成果，形成自己的科研认知，同时避开科研雷区，做出自己的学术贡献。



科研之路，充满酸甜苦辣，于老师劝诫青年师生们，始终不要放弃梦想，因为梦想指引我们前行。一个半小时的讲座，于老师深入浅出，娓娓道来，师生们听得津津有味，收获了新知，也加深了对科研的认识。

哈佛大学张毅教授学术报告会在我院隆重举行

2018 年 4 月 12 日上午 10 点，美国哈佛大学医学院、波士顿儿童医院讲席教授，现任 HHMI 研究员张毅教授，在复旦大学生物医学研究院（IBS）明道楼一楼报告厅给广大师生作了一次题为“Identifying and overcoming epigenetic barriers for somatic cell nuclear transfer (SCNT) reprogramming and more”精彩报告。报告由我院分时 PI、美国北卡大学（UNC）熊跃教授主持，我院分时 PI、美国艺术与科学院院士、哈佛大学医学院施扬教授，同济大学生物学院院长高绍荣教授等校内外师生共 300 余位参加。



张毅教授实验室在组蛋白修饰、DNA 甲基化调控、干细胞与表观遗传等领域做出了一系列杰出的贡献，包括鉴定了 NuRD (Cell 1998)、PRMT1 (Science 2001)、PRC2 (Science 2002)、DOT1L (Cell 2003, 2005)、JmJc (Nature 2006;

Cell 2006)、PRC1(Nature 2004), Tet (Nature 2010, 2011; Science 2011a; Cell 2013) 等诸多参与染色质动态调控的酶或蛋白复合体, 近年来又在发育过程中 DNA 去甲基化过程的调控与机理 (Science 2011b, Nature 2012)、体细胞核移植与重编程 (Cell 2014)、受精后父源染色质重建 (NSMB 2014)、哺乳动物早期胚胎发育的染色质动态结构 (Cell 2016)、基因印记 (Nature 2013, 2017)、X 染色体失活 (Science 2003, Genes & Dev 2017) 等领域做出了开创性的贡献。

在报告前, 熊跃教授对张毅教授进行了风趣幽默的介绍。他说, 张毅教授在北卡大学任职期间, 发现了 H3K27me3 的甲基化转移酶 PRC2, JMJC 类组蛋白去甲基酶等, 做出了一系列重要的发现。而自己在 UNC 任职期间, 做出的最大的贡献, 就是把张毅招到了 UNC。当时面试张毅时, 我们问他, 我们为什么要招你呢? 他回答说, 我纯化了一冰箱的酶, 每个都是 CNS paper。这些幽默风趣的开场介绍赢得了广大师生的阵阵笑声。后来熊跃教授介绍到, 张毅教授确实对表观遗传领域做出了杰出贡献, 他发表的单篇引用超过 1000 次的文章有 12 篇, 从他实验室出来的学生和博后目前已有 25 人成为了独立 PI。



熊跃教授主持学术报告

在报告刚开始, 张毅教授首先介绍了他们实验室长期以来在表观遗传学调控因子上的研究, 然后近年来又关注了小鼠早期胚胎发育, 体细胞核移植与重编程中的表观遗传学调控。



张毅教授做学术报告

他们在 2014 年发现，小鼠受精后，父本染色质需要先完成核小体组装，然后父本原核才能形成有核孔复合体的完整核膜（NSMB 2014）。

在小鼠早期胚胎发育的过程中，他们利用少量细胞的 DNase I Hypersensitive Sites (DHS) 检测技术，研究了受精卵到囊胚各时期的染色质开放程度，发现了 Nfya 蛋白对早期胚胎的 DHS 有调控作用（Cell 2016），基于上述研究还进一步发现了新型的印记基因的调控方式（Nature 2017）。

而在体细胞核移植（SCNT）领域，SCNT 比体外受精（IVF）的成功率低很多，之前核移植克隆羊多莉的成功率只有 1/277（0.04%），而 IVF 的成功率往往有 80% 以上。因此，张毅教授就想研究一下阻止 SCNT 胚胎成功发育的障碍是什么。

首先，他们在小鼠 SCNT 与 IVF2 细胞胚胎中进行 RNA-seq 发现，SCNT 有~20% 的基因不能在 ZGA（Zygotic Gene Activation）时被激活，而在 IVF 中可以。发现这些基因在 H3K9me3 区域富集。核移植 5 小时后注射 Kdm4d（H3K9me3 去甲基化酶）mRNA，可以激活这些基因，提高 SCNT 胚胎发到囊胚的成功率。这说明体细胞 H3K9me3 是 SCNT 的一个障碍，可以通过胚胎注射 Kdm4 提高 SCNT 成功率

(Cell 2014)。值得一提的是，高绍荣实验室的研究也证明了体细胞 H3K9me3 是 SCNT 胚胎阻滞在 2 细胞期的一个重要障碍 (Cell Discovery 2016)。

此外，人的 SCNT 胚胎发育到囊胚的成功率极低，IVF 成功率也只有约 40%。张毅实验室他们找到了 8 个志愿者进行 SCNT，发现胚胎注射 KDM4A，也可以把囊胚着床率提高到 20% 以上，产生的 hESC 可以形成有各胚层的畸胎瘤 (Cell Stem Cell 2015)。

在前不久 Cell 发表的克隆猴的研究中，中科院神经科学研究所的团队也利用胚胎注射 KDM4A 的方法，获得了克隆猴 (Cell 2018)。但他们当时采用了 127 个成纤维细胞做 SCNT，只拿到 2 个存活的后代，成功率仍然较低，说明还有其它的重编程障碍。他们发现 SCNT 囊胚的 Xist (X-inactive specific transcript) 在雌性没有被失活一个，在雄性也是表达的。而 IVF 是雌性失活一个，雄性失活。

张毅实验室研究发现，小鼠 SCNT 胚胎注射 Kdm4d 确实不能突破 Xist reactivation 的障碍，但是如果胚胎注射 H3K27me3 的去甲基化酶 Kdm6b，可以部分解除 Xist reactivation 的障碍。H3K9me3 和 H3K27me3 的去甲基化酶 mRNA 注射联用，获得后代的成功率可以提高到约 20%。同样地，敲除 Xist 也可以提高 SCNT 成功率到 50%。不过即便如此，SCNT 的成功率还是低于 IVF，表明还有更多的障碍需要打破。

在第二部分中，张毅教授又介绍了他们实验室利用小鼠成瘾模型，对神经科学中的表观遗传学的研究。

张毅实验室构建了小鼠的药物成瘾模型，通过细胞分型、转录组分析，确定了药物成瘾中的一类关键细胞是多巴胺神经元，进而通过转录组、DHS-seq 分析、转录因子 motif 分析，找到了多巴胺神经元中，对成瘾起关键作用的一个关键基因，敲除它后，虽然很少的基因的表达受到影响，但却导致小鼠的爬杆能力、游泳能力、运动协调能力显著降低，但悬挂实验证明小鼠的肌肉强度没有降低。进一步的功能和机制研究仍在继续。

在提问环节，师生们踊跃提问，气氛热烈。

张毅教授的学术报告使得听众们获益匪浅，最后大家用热烈的掌声对张毅教授的精彩报告表示感谢。会后，又有很多同学与张毅教授热烈讨论，张毅教授也一一耐心解答。下午，张毅教授还同我院部分年轻 PI 进行了单独的交流，这对我院青年 PI 的成长具有重要的意义。

研究院何祥火课题组在非编码 RNA 与肝癌发生发展领域取得重要进展

非编码 RNA (Non-coding RNA, ncRNA) 是指一类由基因组转录而来, 不翻译成蛋白质, 在 RNA 水平上行使生物学功能的 RNA 分子。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)。ncRNA 根据长度大小分为小 RNA, 如 microRNA, siRNA, piRNA, lncRNA 以及环状 RNA 等。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; lncRNA 可作为癌基因或抑癌基因在肿瘤发生和发展中发挥重要调控作用, 为揭示肿瘤发病机制提供新的切入点, 有望成为新型肿瘤分子标志物和治疗靶点, 为肿瘤患者的精准治疗提供理论基础。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。虽然已经发现一些与肝细胞肝癌(HCC) 发生发展与转移密切相关的 lncRNA, 但仍只是冰山一角。

2018 年 4 月 20 日, 我院何祥火教授、赵莹珺副教授及中山医院高强主任医师合作在《Nature Communications》杂志发表了题为 “The LINC01138 drives malignancies via activating arginine methyltransferase 5 in hepatocellular carcinoma” 的研究成果。该研究鉴定了一个肝癌候选促癌 lncRNA LINC01138, 揭示了 IGF2BP1/IGF2BP3-LINC01138-PRMT5 通路在肝癌发生发展过程中的分子机制, 此外, 还发现 LINC01138 的高表达可作为肝癌患者临床预后判断的分子标志物, 同时 IGF2BP1/IGF2BP3- LINC01138-PRMT5 信号轴还可作为 LINC01138 高表达肝癌患者靶向药物治疗靶点, 为肝癌的治疗提供新的视角。文章的第一作者为李哲博士、张继伟博士和刘歆阳博士; 通讯作者为何祥火教授、赵莹珺副教授及高强主任医师。

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。

ARTICLE

DOI: 10.1038/s41467-018-04006-0

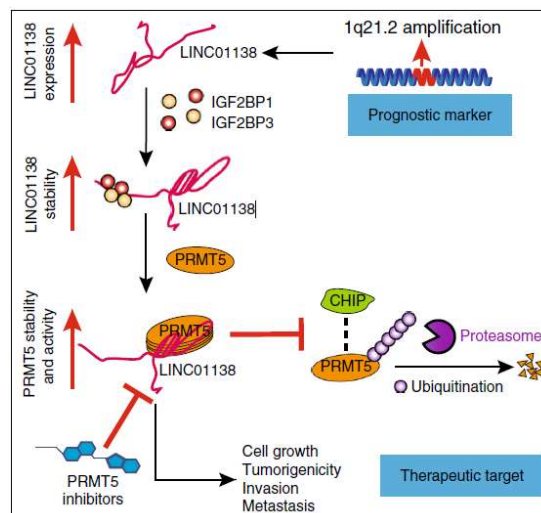
OPEN

The LINC01138 drives malignancies via activating arginine methyltransferase 5 in hepatocellular carcinoma

Zhe Li¹, Jiwei Zhang¹, Xinyang Liu³, Shengli Li¹, Qifeng Wang¹, Di Chen¹, Zhixiang Hu¹, Tao Yu², Jie Ding¹, Jinjun Li², Ming Yao², Jia Fan³, Shenglin Huang¹, Qiang Gao³, Yingjun Zhao¹ & Xianghuo He^{1,4}

在这项研究中，研究人员在染色体 1q21.2 鉴定了一个肝癌候选促癌 lincRNA linc01138，其拷贝数在肝癌中发生显著扩增，且在肝癌组织中的表达水平显著上调。高表达的肝癌患者肿瘤体积较大，且高表达与肝癌患者的甲胎蛋白含量以及乙肝表面抗原阳性呈正相关。而且高表达肝癌患者预后较差。体外与体内功能实验揭示 linc01138 可以显著促进肝癌细胞的增殖、侵袭与转移能力。另外，研究发现 LINC01138 可以直接结合胰岛素样生长因子-2 信使 RNA 结合蛋白 1/3（IGF2BP1 和 IGF2BP3）和精氨酸甲基化转移酶 5（PRMT5）。其中，与 IGF2BP1 和 IGF2BP3 的直接结合参与调控 LINC01138 RNA 水平的稳定性，而与 PRMT5 的活性区域 S 腺苷甲硫氨酸结合结构域（SAM-binding domain）的直接结合能够抑制 PRMT5 的泛素化降解并增加 PRMT5 的蛋白稳定性。PRMT5 的特异性小分子抑制剂，如 PJ-68 和 HLCL-61，可以通过竞争性的结合在 PRMT5 蛋白的 SAM-binding domain，扰乱 LINC01138 与 PRMT5 的结合，从而打破 LINC01138 对 PRMT5 蛋白稳定性的调控作用，达到抑制肝癌细胞生长转移的效果。

结论：在肝癌中，LINC01138 的高表达可作为肝癌患者临床预后判断的分子标志物，同时 IGF2BP1/IGF2BP3– LINC01138–PRMT5 信号轴可作为 LINC01138 高表达肝癌患者靶向药物治疗靶点，为肝癌的治疗提供新的视角。



The LINC01138 drives malignancies via activating arginine methyltransferase 5 in hepatocellular carcinoma. Nat Commun. 2018 Apr 20;9(1):1572.

医学表观遗传与分子代谢国家重点实验室申请研讨会举行

2018年5月3日下午2点，医学表观遗传与分子代谢国家重点实验室申请研讨会在枫林校区明道楼二楼第一会议室举行。医学表观遗传与分子代谢国家重点实验室筹委会委员参加了会议，他们是：徐国良院士、施扬院士、储以微教授、杨芃原教授、徐彦辉研究员、蓝斐研究员和袁海心副研究员。

研讨会深度讨论了医学表观遗传与分子代谢国家重点实验室申请 PPT 汇报的内容，并对 PPT 每一页的细节包括图片和表格等重要内容进行了修改和完善，力求做到汇报的精益求精，研讨会采用的是头脑风暴式的讨论模式，与会的筹委会委员群策群力，共同为申请出谋划策。

本次研讨会是医学表观遗传与分子代谢国家重点实验室申请的第二次研讨会，国家重点实验室的申请是一个系统工程，医学表观遗传与分子代谢国家重点实验室筹委会将继续采取其它方式推进国家重点实验室的申请工作。



研究院徐建青教授课题组与国外研究团队合作研发新病原体抗原性计算平台

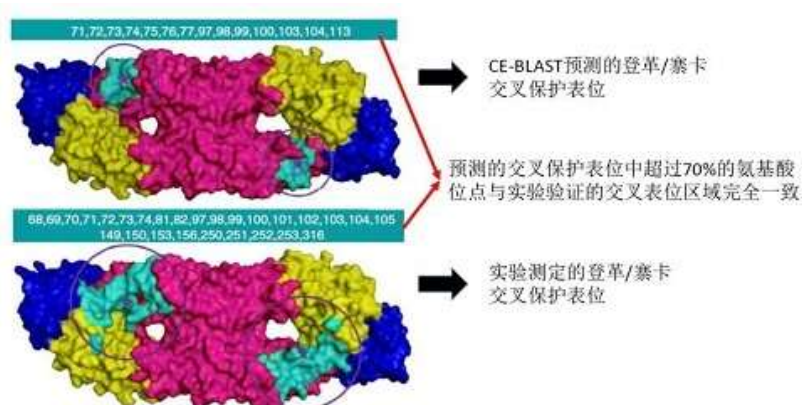
近日，上海市公共卫生临床中心、我院徐建青教授课题组和同济大学生命科学与技术学院曹志伟教授课题组合作研发了一个新的病原体抗原性计算平台。5月2日，研究成果以《CE-BLAST: 一种计算新发传染病病原体抗原性相似度的新型平台》（“CE-BLAST makes it possible to compute antigenic similarity for newly emerging pathogens”）为题在线发表于《自然·通讯》（Nature Communications）。

新发传染病严重威胁人类健康，危害国家经济建设与社会稳定，如何有效预防新发传染病在易感人群中传播是人类面临的重大挑战。利用疫苗预防传染病是最有效、最经济的手段，但传统疫苗研发手段投入大、耗时长，给及时阻止新发传染病播散带来严重挑战。如何利用现有的疫苗或设计广谱抗病毒疫苗来预防新发病毒性传染病是最值得探索的手段，其核心技术问题与挑战是如何快速的筛选或者设计能够针对同类病毒甚至不同病毒具有交叉保护作用的疫苗免疫原。

徐建青教授课题组及其合作团队研究设计了一个空间免疫表位比对工具CE-BLAST，以高效计算不同病原体之间的抗原性距离。与以往的计算方法相比，CE-BLAST 最大的优势在于可以不需要借助于实验数据作为训练来构建模型，这对于一些还缺少实验数据的新病原体而言以及新爆发的传染性疾病（例如寨卡病毒）而言尤为关键。

研究人员在病毒亚型内不同毒株间（甲型流感病毒 H3N2 亚型），病毒不同亚型之间（登革病毒不同血清型），跨病毒（黄病毒科登革病毒及寨卡病毒）这三个层面上依次验证了方法的有效性。结果表明，该计算方法获得了与实验结果相吻合的亚型内部抗原性聚类，能够得到更接近实验结果的亚型间抗原性分型，并且具备检测不同病毒间交叉保护表位的能力。

研究人员还利用 CE-BLAST 构建出了一株广谱抗甲型流感病毒 H3N2 亚型不同毒株的疫苗，并在动物实验上得到很好的保护谱范围。研究表明，该方法有望设计出针对新发病毒具有交叉保护作用的新型疫苗。有趣的是，本方法计算出寨卡与登革热病毒存在高度相似的抗体表位，现有的登革热疫苗有潜在交叉预防寨卡病毒的作用，而这一预测已被领域内其他实验室的动物研究所证实。



本方法计算出寨卡与登革热病毒存在高度相似的抗体表位，现有的登革热疫苗有潜在交叉预防寨卡病毒的作用

上海市公共卫生临床中心、我院徐建青教授和同济大学生命科学与技术学院曹志伟教授是本文的共同通讯作者，我院徐建青教授课题组博士后裘天颐和同济大学曹志伟教授课题组博士研究生阳奕琰、博士邱景璇为本文的共同第一作者。

研究院顾宏周课题组报道脱氧核酶的活性改进

2018年05月24日，研究院顾宏周课题组与中山医院李华课题组联合在《ACS Catalysis》上在线发表了题为《Retraining and Optimizing DNA-hydrolyzing Deoxyribozymes for Robust Single- and Multiple-turnover Activities》的研究论文，揭示了脱氧核酶（deoxyribozymes）的优化策略和在生物工程技术方面的潜在应用价值。

脱氧核酶是一类特定序列的具有酶活性的单链DNA，可通过“试管内进化”的方法获得。自1994年首次发现以来，已有几十种催化不同反应的脱氧核酶被分离来，包括DNA磷酸化、腺苷化、去糖基化，DNA/RNA连接，RNA切割，以及DNA磷酸二酯键水解等。这类由DNA构成的酶在细胞内天然存在的证据依然在探索中，但将其用于细胞内干预特定的信号通路从而抑制肿瘤的发生和生长已得到了广泛认可和现实应用。

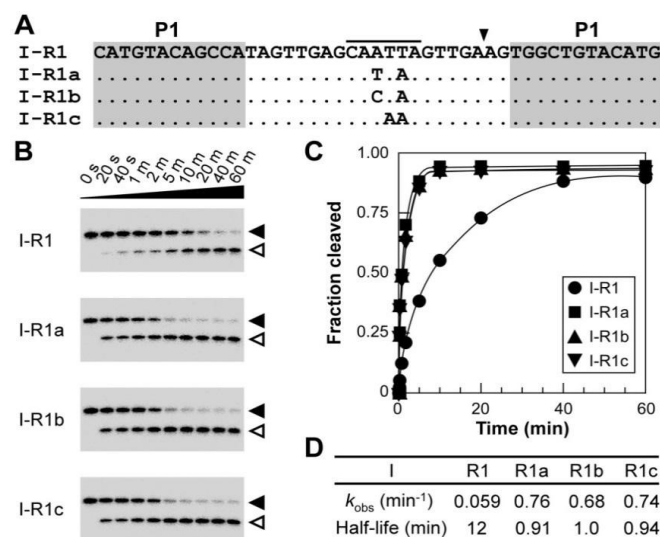


图 1. I-R1 的突变型分子中突变位点及突变型的反应速率测试

与蛋白酶相比较，已知的脱氧核酶在单个 turnover 周期内的反应速率和多个 turnover 间的转换率都有一定的差距。联合课题组以特异感应锌离子并在特定位点水解切割 DNA 的 I 类脱氧核酶为例，对其已知的序列作退化处理构建初始 DNA 文库，通过体外再次筛选分离得到了脱氧核酶 I-R1 亚型的三个突变体：I-R1a-c（图 1）。与 I-R1 相比，突变体单个 turnover 内的反应速率均提高了 10 倍以上，半衰期缩短到 1 分钟左右，达到或接近蛋白酶和 RNA 酶在体外被观察到的反应速率。同时，联合课题组通过简单的热循环操作促进底物和酶之间的结合及分离（图 2），将 I 类脱氧核酶的 turnover 间的转换率提高了约 30 倍，有效 k_{cat} 值达到了 0.5 min^{-1} ，同样接近于蛋白酶的体外活性。该研究为脱氧核酶的系统性优化提供了一种广泛适用的策略，同时也为可水解切割 DNA 的脱氧核酶作为一种高效的分子生物学工具奠定了基础。

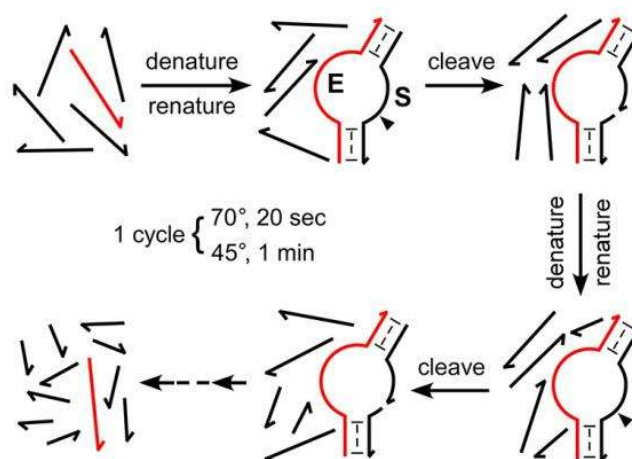


图 2. 热循环促进的 multiple-turnover 反应示意图

顾宏周研究员和李华研究员为论文的共同通讯作者, 复旦大学生物医学研究院博士生杜鑫雨和复旦大学附属中山医院博士生仲昕医师为论文的共同第一作者。

论文原文链接: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acscatal.8b01466>

Xinyu Du, # Xin Zhong, # Wei Li, Hua Li, * Hongzhou Gu. *
“ Retraining and Optimizing DNA-hydrolyzing Deoxyribozymes for Robust Single- and Multiple-turnover Activities. ” *ACS Catalysis* 2018, DOI: 10.1021/acscatal.8b01466