

# 生物医学研究院科研季刊

2021 年第 3 季度

复旦大学生物医学研究院编

2021 年 9 月 30 日

## 目 录

- 顾宏周课题组《Nucleic Acids Research》报道末端杂交结构促进 DNA 水解自切酶的试管内进化
- 徐彦辉团队的成果登上《Science》杂志封面
- 徐薇/赵世民合作团队《Nature Metabolism》报道营养物信号调控表观遗传新通路
- 周玉峰团队在《Signal Transduction and Targeted Therapy》上发表 Covid-19 感染的细胞因子风暴信号通路和治疗的长篇综述
- 屈前辉课题组分别在《Structure》 & 《Immunity》上报道 Patch1 研究及 EB 病毒 vGPCR 研究
- 周祥课题组《PNAS》揭示促癌长链非编码 RNA RMRP 作用机制
- 柳素玲团队《Nature Communications》发现三阴性乳腺癌相关靶点
- 周玉峰课题组《Cell Death & Differentiation》揭示外泌体来源的 miRNAs 在儿童髓母细胞瘤中的调控新机制
- 许杰课题组《Journal for Immunotherapy of Cancer》揭示 THADA 在驱动 PD-L1 高尔基体驻留中的作用以及肿瘤免疫靶标价值
- 余发星课题组《Cell Reports》报道 Hippo 信号通路调节肿瘤发生新机制
- 顾宏周课题组《Chem》全面评述由 DNA 酶推动的 DNA 纳米技术应用的最新进展
- 张炜佳课题组《eLife》报道线粒体动力学调节胸主动脉瘤发生发展
- 陈飞团队《Molecular Cell》揭示真核生物转录机器在转录早期命运决定的机制
- 孙蕾/陈振国团队与合作者在《Protein & Cell》报道超广谱强效的抗新冠病毒全人源中和抗体
- 华东师大李大力教授讲座信息（6 月 11 日）
- 中科院计算生物研究所杨力研究员讲座信息（6 月 17 日）
- 清华大学吝易研究员学术讲座信息（6 月 22 日）
- IBS Department Talk 系列（蓝贤江、王振天）
- 中科院上海营养与健康研究所肖意传研究员学术报告（9 月 24 日）
- 饶子和院士学术报告（9 月 28 日）

## 顾宏周课题组《Nucleic Acids Research》报道末端杂交结构促进 DNA 水解自切酶的试管内进化

与 RNA 和蛋白质一样，DNA 具备酶的活性，尽管这一特性目前只在体外得到确认。在 DNA 的众多酶活特性中，可水解切割 DNA 的 DNA（DNA 水解自切酶）因其具备作为新型基因编辑工具的潜能受到更多关注。现有的 DNA 水解自切酶都是从人工合成的包含随机序列（N）的单链（ss）DNA 文库中筛选得到的；大约十年前，耶鲁大学的 Breaker 团队建立了一套强大的体外筛选策略，借助环化酶 CircLigase 催化线性 DNA 成环，从环形 ssDNA 文库中分离出可在 DNA 骨架任意位点发生水解自切割的 DNA 序列（图 1）。基于此策略，已发现两类（I&II）高活性的特异感应 Zn 离子的 DNA 水解自切酶，其中 I 类酶在多项生物技术的开发中得到了广泛应用。

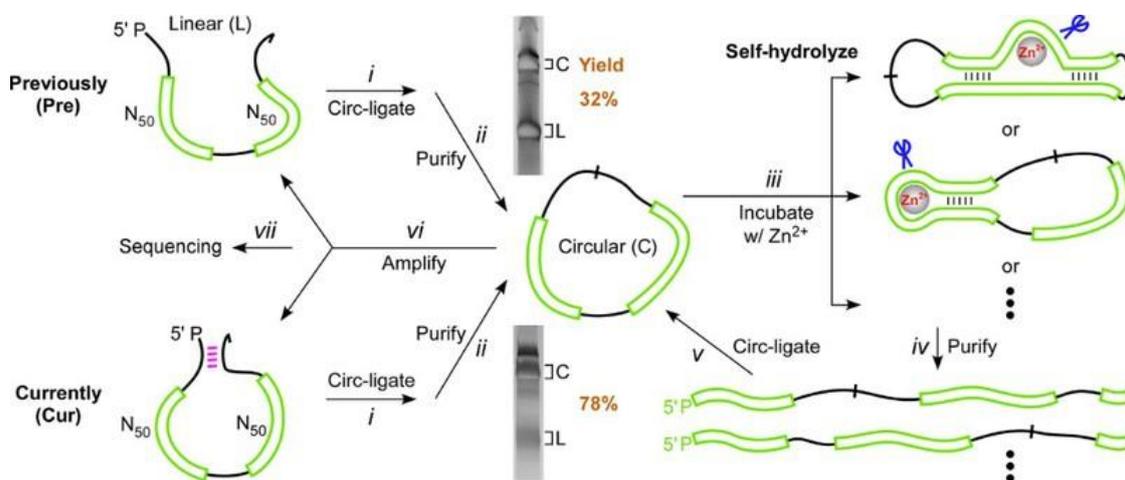


图 1. 体外筛选可水解切割 DNA 的 DNA

2021 年 5 月 31 日，我院顾宏周团队在 *Nucleic Acids Research* 期刊上发表题为 “*New DNA-hydrolyzing DNAs isolated from an ssDNA library carrying a terminal hybridization stem*” 的工作，通过在 ssDNA 文库的末端简单地引入互补配对杂交序列，不仅提升了环形 ssDNA 文库的制备产率（从 32% 到 78%），而且从结构上赋予了文库更多的功能潜力。在双重利好的促进下，两类（III&IV）新型 DNA 水解自切酶序列被体外筛选所揭示。

## Article Contents

Abstract  
INTRODUCTION  
MATERIALS AND METHODS  
RESULTS AND DISCUSSION

New DNA-hydrolyzing DNAs isolated from an ssDNA library carrying a terminal hybridization stem

Canyu Zhang, Qingting Li, Tianbin Xu, Wei Li, Yungang He, Hongzhou Gu ✉

*Nucleic Acids Research*, gkab439, <https://doi.org/10.1093/nar/gkab439>

Published: 31 May 2021 Article history ▾

环形 ssDNA 制备产率的提升可为文库中的初始序列多样性提供更好的保障，而末端杂交序列的存在减轻了筛选中 DNA 二级结构进化的压力，这一点反映在 III 类 DNA 水解自切酶直接雇佣了末端杂交序列作为其催化中心的关键支撑元素（图 2 左）。

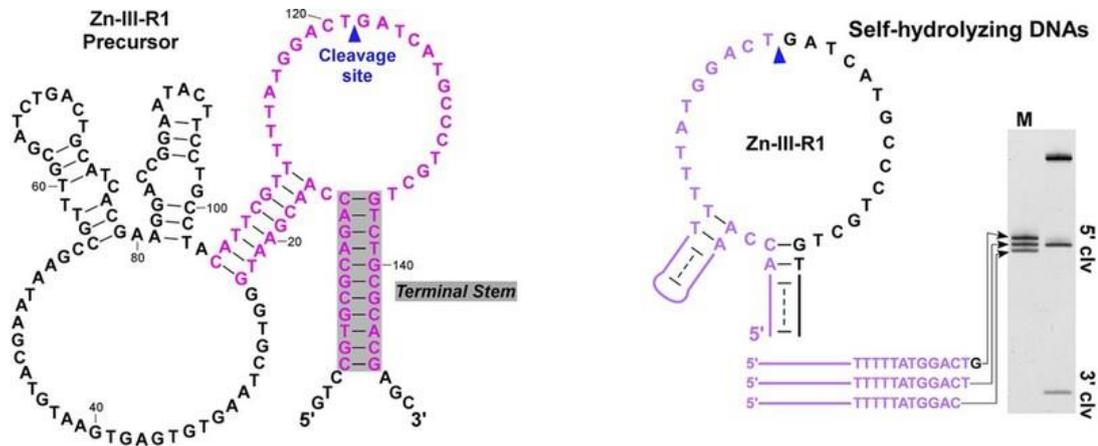


图 2. 筛选出的  $Zn^{2+}$  依赖型 III 类 DNA 水解自切酶在文库母体序列中的定位和二级结构(左)以及水解切割位点的确认(右)

研究者发现 III 和 IV 类 DNA 水解自切酶均特异感应锌离子，各自在特定位点水解切割 DNA（图 2 右）；两类酶在中性 pH 条件下催化 DNA 水解切割的半衰期约为 15 分钟。通过试管内退化再进化的筛选方式，研究者进一步勾勒出这两类酶的最小二级结构，并确认它们的催化核心均包含约 20 个高度保守的核苷酸（图 3）。

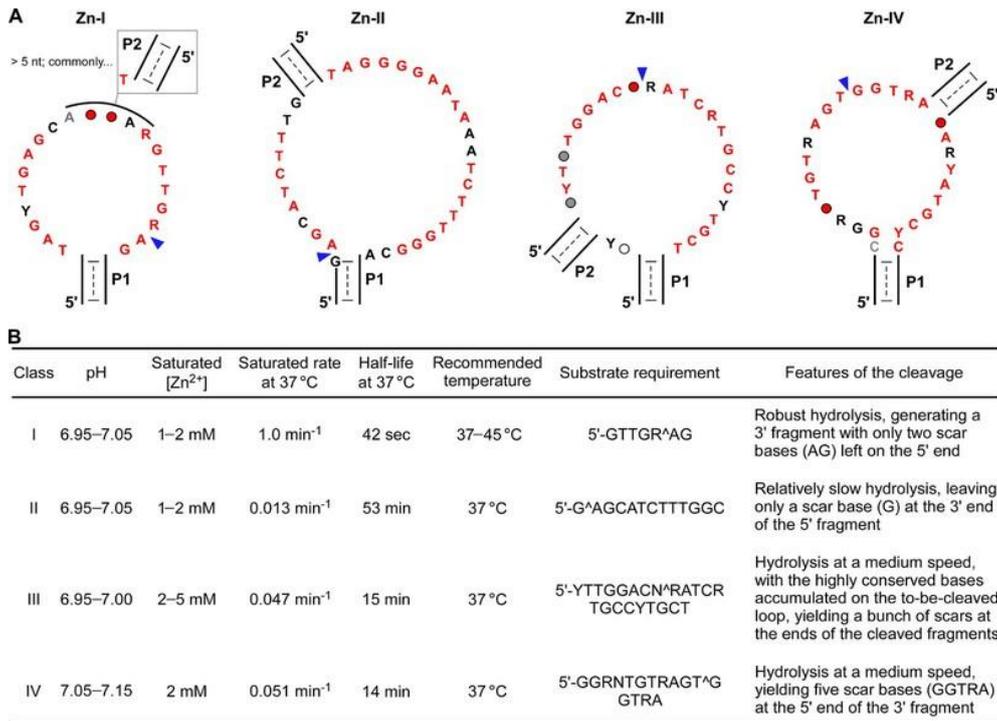


图 3. Zn<sup>2+</sup>依赖型 III 类和 IV 类 DNA 水解自切酶的二级结构及保守序列

有意思的是，在由两条序列链配对形成的双分子构建体中，III 类酶的保守序列全部集中在被切割的那条 DNA 链上（图 3 左）。基于这一特点，研究者展示了可根据任意目标 DNA 序列（E1&E2），设计相应的 III 类 DNA 探针（S1&S2），经配对后形成 III 类 DNA 酶的二级结构，从而触发 DNA 探针序列的自水解切割，实现对任意 DNA 目标序列的特异感应和检测（图 4）。

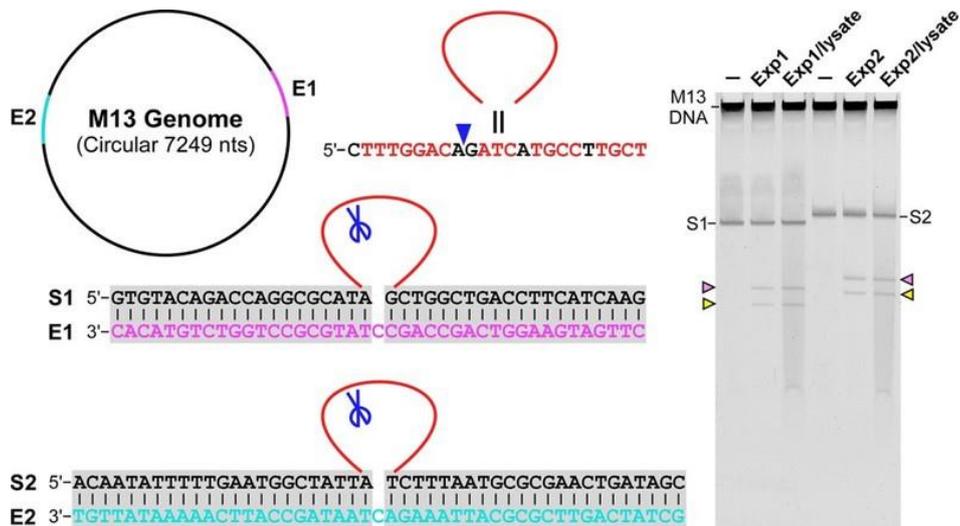


图 4. 设计 Zn-III 用于潜在的 DNA 序列检测

总之，该工作进一步优化了 DNA 水解自切酶的体外进化策略，为筛选依托一系列辅因子的 DNA 水解自切酶奠定了基础；该工作同时揭示了两类新的锌离子

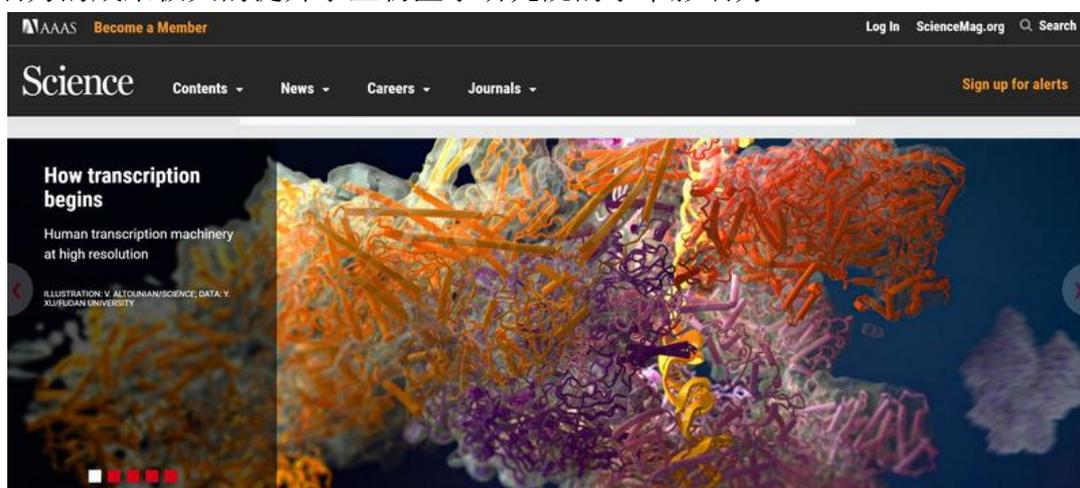
依赖型的 DNA 水解自切酶, 并展示了 DNA 水解自切酶在生物传感检测中的应用潜力。

据悉, 复旦大学生物医学研究院顾宏周研究员为本文的通讯作者, 复旦大学生物医学研究院 2019 级直博生张灿钰为本文的第一作者, 复旦大学生物医学研究院何云刚青年研究员为本文提供了数据分析的支持。

原文链接: <https://doi.org/10.1093/nar/gkab439>

### 徐彦辉团队的成果登上《Science》杂志封面

6 月 4 日出版的 *Science* 杂志的封面介绍为 “How transcription begins” (转录是如何开始的), 研究论文来自我院徐彦辉研究团队此前在线发表的研究《人源中介体复合物及其结合转录前起始复合物的结构研究》(*Structures of the human Mediator and Mediator-bound preinitiation complex*), 报道了首个结构与功能完整的 PIC-Mediator 复合物。该工作在线发表后曾引发了国内外学术同行极大的关注, 并给予了极高的评价。据了解, 徐彦辉课题组在不到 1 年半的时间里, 先后四次在 *Science* 杂志发表研究长文, 该系列具有重大国际影响力的成果极大的提升了生物医学研究院的学术影响力。





**Science 杂志封面：**人源转录前起始复合物（PIC；粉色和红色）和多亚基的中介体复合物（橘黄色，左边）在 DNA 的启动子区域（黄色卷曲，中间）组装成超级复合物（76 个多肽，总分子量为 4.1 兆道尔顿）起始基因转录。在 PIC 中，中介体结合到 RNA 聚合酶 II（紫色）并激活 C 末端结构域（白色），这是转录起始的关键事件。Illustration: V. Altounian/*Science*; Data: 徐彦辉/复旦大学

链接：<https://science.sciencemag.org/content/372/6546>

### 徐薇/赵世民合作团队《Nature Metabolism》报道营养物信号调控表观遗传新通路

足够的营养是细胞增殖和组织发育的必要条件。细胞增殖和组织发育需要上调组蛋白乙酰化来激活基因转录。二者之间的联系，也就是：“营养物信号如何被传递到组蛋白乙酰化？”这个基础生物学问题，长期未能得到阐明。

2021 年 6 月 17 日，生物医学研究院徐薇团队与复旦大学附属妇产科医院/代谢与整合生物医学研究院赵世民（生物医学研究院双聘 PI）团队合作在 *Nature*

*Metabolism* 杂志上发表文章 *Nuclear dihydroxyacetone phosphate signals nutrient sufficiency and cell cycle phase to global histone acetylation*, 发现代谢物信号和细胞周期信号共同调控组蛋白乙酰化, 实现基因转录激活。

nature  
metabolism

ARTICLES

<https://doi.org/10.1038/s42255-021-00405-8>

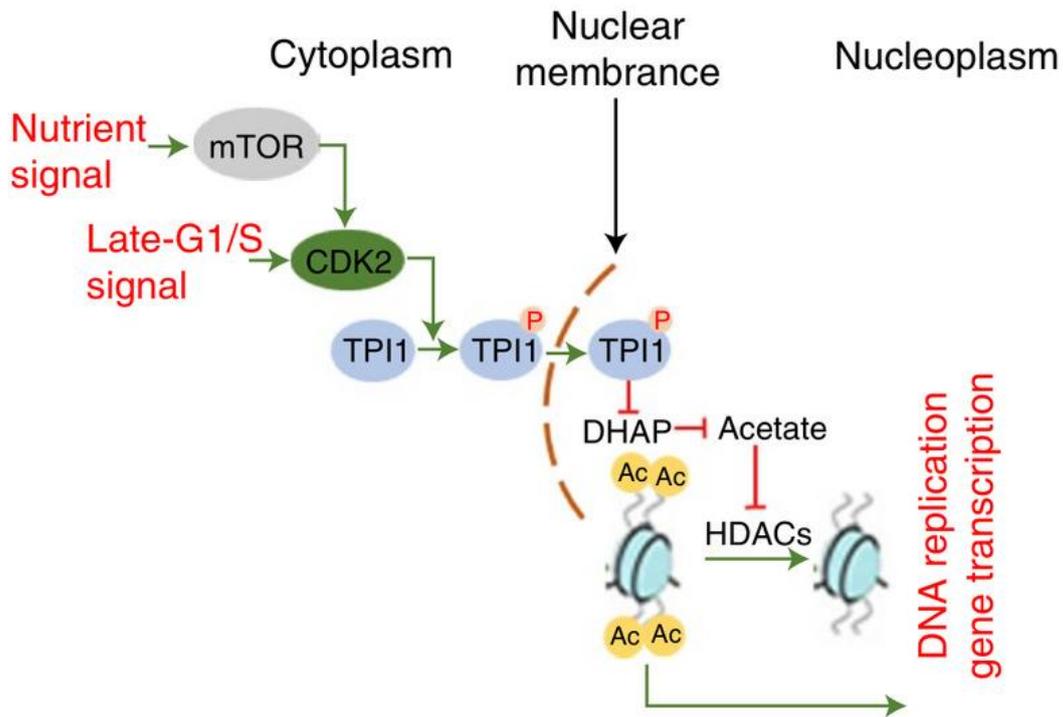
 Check for updates

## Nuclear dihydroxyacetone phosphate signals nutrient sufficiency and cell cycle phase to global histone acetylation

Jiao-Jiao Zhang<sup>1,2,7</sup>, Ting-Ting Fan<sup>1,7</sup>, Yun-Zi Mao<sup>1,7</sup>, Jun-Li Hou<sup>3</sup>, Meng Wang<sup>1,4</sup>, Min Zhang<sup>3</sup>, Yan Lin<sup>1,2</sup>, Lei Zhang<sup>1</sup>, Guo-Quan Yan<sup>1</sup>, Yan-Peng An<sup>1</sup>, Jun Yao<sup>1</sup>, Cheng Zhang<sup>1</sup>, Peng-Cheng Lin<sup>5</sup>, Yi-Yuan Yuan<sup>1,2</sup>, Jian-Yuan Zhao<sup>1,2</sup>, Wei Xu<sup>1,2,4</sup> and Shi-Min Zhao<sup>1,2,5,6</sup>

在营养代谢物丰富的条件下, 细胞内的富营养感知器 mTORC1 信号被激活, 使细胞处于可以进行合成代谢和增殖的状态。然而, 细胞并不是随时可以增殖, 只有当细胞处于第一间歇期 (G1 期) 时, 细胞才能够合成积累增殖所需的合成原料。mTORC1 信号因此将富营养信号传递给细胞周期依赖性激酶 2 (Cyclin-dependent kinases, CDK2)。由于 CDK2 只在 G1 期出现, 因此富营养信号只在 G1 期被传递到细胞核内, 参与组蛋白乙酰化和转录激活。

接收了富营养信号的 CDK2 并不直接进入核内, 它通过磷酸化名为磷酸丙糖异构酶 (TPI1) 的糖酵酶并将其引入细胞核。进入核内的 TPI1 可以通过生成全新的代谢物乙酰磷酸二羟丙酮 (Acetyl-DHAP, dihydroxyacetone phosphate) 来降低 DHAP 对组蛋白去乙酰化的促进, 进而导致组蛋白乙酰化和基因转录的激活, 实现细胞增殖 (下图)。



该研究发现了一条可以整合营养信号、细胞周期信号和转录激活通的全新信号通路，为代谢环境改变细胞表观性状调控细胞增殖揭示了全新机理，也为包括癌症等代谢失调相关疾病的干预提供了新思路。

赵世民团队/徐薇团队长期从事蛋白质乙酰化研究，原创发现了蛋白质乙酰化是代谢调控新机制 (*Science* 2010a, *Science* 2010b)，蛋白质乙酰化调控葡萄糖平衡 (*Molecular Cell* 2011, *Cell Metabolism* 2012) 以及蛋白质乙酰化调控肿瘤发生 (*Nature Communications* 2017) 等。代谢物和细胞周期信号对组蛋白乙酰化的调控加深了对乙酰化生理病理重要性的认识。

复旦大学生命科学学院博士生张娇娇、毛云子，生物医学研究院博士生樊婷婷为本文共同第一作者，复旦大学生物医学研究 PI 徐薇研究员，复旦大学附属妇产科医院/代谢与整合生物医学研究院/遗传工程国家重点实验室赵世民教授为本研究共同通讯作者。

原文链接：

<https://doi.org/10.1038/s42255-021-00405-8>

**周玉峰团队在《Signal Transduction and Targeted Therapy》上发表 Covid-19 感染的细胞因子风暴信号通路和治疗的长篇综述**

2021 年 7 月 7 日，复旦大学生物医学研究院/附属儿科医院周玉峰研究员与英国格拉斯哥大学/深圳大学医学院徐大模教授合作在 *Signal Transduction*

and Targeted Therapy 杂志上发表了一篇题为 *The signal pathways and treatment of cytokine storm in COVID-19* 的长篇综述。

[nature](#) > [signal transduction and targeted therapy](#) > [review articles](#) > [article](#)

Review Article | [Open Access](#) | Published: 07 July 2021

## The signal pathways and treatment of cytokine storm in COVID-19

Lan Yang, Xueru Xie, Zikun Tu, Jinrong Fu, Damo Xu [✉](#) & Yufeng Zhou [✉](#)

*Signal Transduction and Targeted Therapy* **6**, Article number: 255 (2021) | [Cite this article](#)

[Metrics](#)

眼下，新冠(COVID-19)的肆虐已然成为全球一个重大的公共卫生事件，其给世界的经济增长和人们的身心健康造成了不可估量的负面影响。目前，大量的研究表明免疫病理损伤，尤其是以高水平的外周细胞因子为特征的细胞因子风暴可能是导致新冠感染者死亡的罪魁祸首。因此，阐明新冠感染背景下细胞因子风暴的特征并在此基础上发展有效的治疗手段已经变得刻不容缓。该篇综述首次系统地总结了 COVID-19 的免疫病理特征，细胞因子风暴的病理机制，以及 COVID-19 细胞因子风暴中涉及的细胞因子、下游信号通路及现有的干预手段，涵盖几乎所有的基础研究和临床实验，对 COVID-19 细胞因子风暴的早期诊断和有效治疗具有重要的指导意义。

首先，作者从免疫学的角度揭示新冠感染的实质即是气道上皮细胞和免疫细胞的交互作用所产生的一系列临床表现，从轻度的发热、肌痛、咳嗽到中度的肺炎症状，再到严重致命的急性呼吸窘迫综合征、弥散性血管内凝血、细胞因子风暴及多器官衰竭。

其次，作者阐述了危重症 COVID-19 的关键免疫病理特征，包括淋巴细胞减少、中性粒细胞增多、单核/巨噬细胞失调、抗体依赖的增强效应、减少或推迟的 I 型干扰素反应以及细胞因子风暴。紧接着，他们讨论了 COVID-19 背景下细胞因子风暴的诱导机制，病理损伤，诊断标准及与其他细胞因子风暴综合征的区别。揭示了 COVID-19 的细胞因子风暴是在上皮细胞和免疫细胞交互作用所产生的炎症微环境下血管稳态失衡而产生的一系列血管系统及全身器官的病理表现。

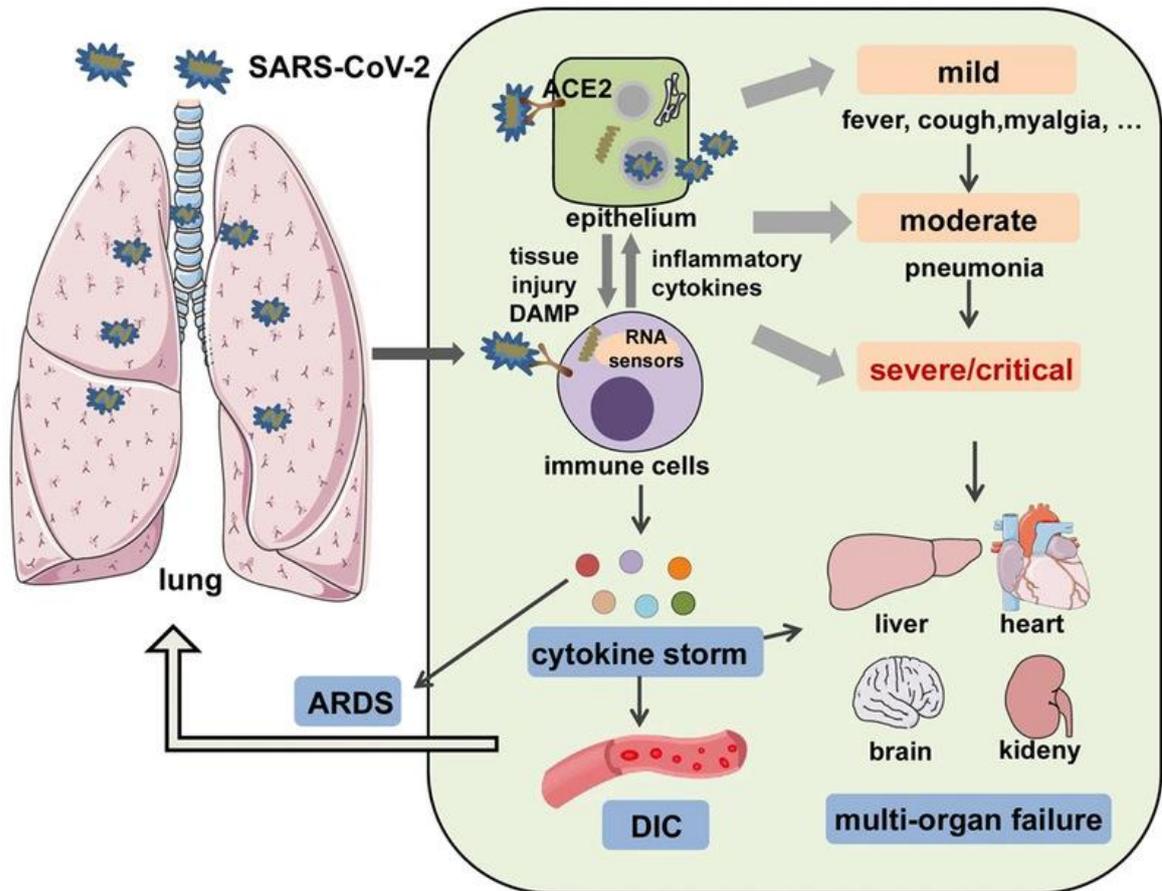
然后，作者系统地总结了已被报道过可能参与 COVID-19 细胞因子风暴的细胞因子以及下游信号通路，包括 IL-6/JAK/STAT、IFN- $\gamma$ /JAK/STAT、TNF  $\alpha$  /NF- $\kappa$  B、NLRP3/IL-1  $\beta$ 、IL-2/IL-2R/JAK/STAT5、IL-7/IL-7R、IL-10、IL-17、IL-

12 以及 GM-CSF 通路。细胞因子风暴是一个复杂的动态的炎症过程，涉及始动、免疫细胞的活化及器官功能障碍等多个阶段。不同的细胞因子通路参与不同的致病阶段。因此，通过特异性或非特异性的策略及时有效地靶向不同的细胞因子通路是 COVID-19 细胞因子风暴治疗的重中之重。

最后，作者总结了涉及 COVID-19 细胞因子风暴的细胞因子及其受体的靶向治疗的临床实验，包括 IL-6 受体的单克隆抗体妥珠单抗、IL-1 受体拮抗剂阿那白滞素、IL-12/IL-23 拮抗剂优特克单抗及 JAK 抑制剂托法替尼等。尽管这些针对单个细胞因子的临床实验取得了一些令人欣喜的临床效果，但具体的治疗效果也因国家、受试者数量及药物剂量的不同而有所差异。此外，发展抗多因子多通路的疗法，例如静脉注射免疫球蛋白、糖皮质激素、传统中药、周期素依赖性激酶 7 抑制剂可能具有一定的治疗潜力，但其有效性和安全性仍需要更进一步的基础研究和临床实验证实。

尽管关于 COVID-19 的细胞因子风暴仍然还有很多未知，不可否认的是这种新兴的细胞因子风暴可能具有更大的规模，囊括更多的细胞因子，相比以往感染所致的细胞因子风暴具有更强的破坏性。最后，作者关于 COVID-19 细胞因子风暴的诊断及治疗提出了以下几点思考：（1）很多临床医生缺乏对细胞因子风暴诊断的敏感性，因此，发展针对 COVID-19 细胞因子风暴的诊断标准十分必要。

（2）发展抗多因子和多通路的疗法或者靶向产生炎症因子的免疫细胞从而阻断炎症产生的源头可能具有更大的治疗价值。（3）恰当水平的细胞因子能促进机体的抗病毒反应。不加区别地采用抗细胞因子的疗法可能会诱发免疫缺陷和二次感染。如何及时并准确判断细胞因子风暴及其变化趋势是面前临床治疗的一大难题。（4）不同的病人之间具有年龄、免疫状态及其他合并症的区别，起主导作用的细胞因子及通路可能也有所不同，因此，发展针对不同病人的精准疗法仍是目前需要不断努力的方向。



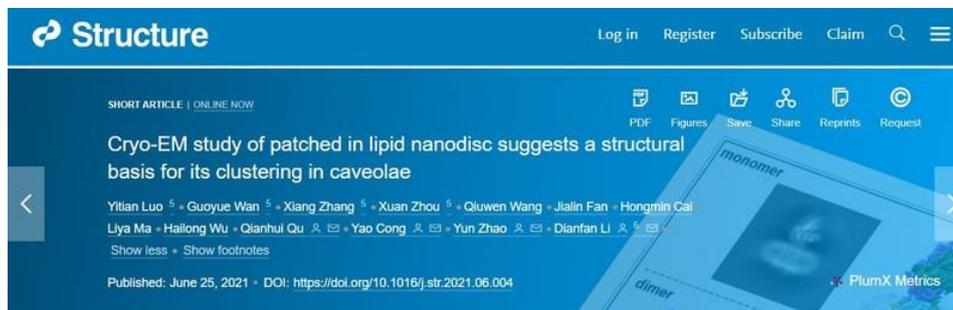
该文的第一作者是复旦大学生物医学研究院博士研究生杨兰，复旦大学生物医学研究院及附属儿科医院周玉峰研究员和英国格拉斯哥大学/深圳大学医学院徐大模教授是该文的共同通讯作者。

文章链接：<https://www.nature.com/articles/s41392-021-00679-0>

### 屈前辉课题组分别在《Structure》 & 《Immunity》上报道 Patch1 研究及 EB 病毒 vGPCR 研究

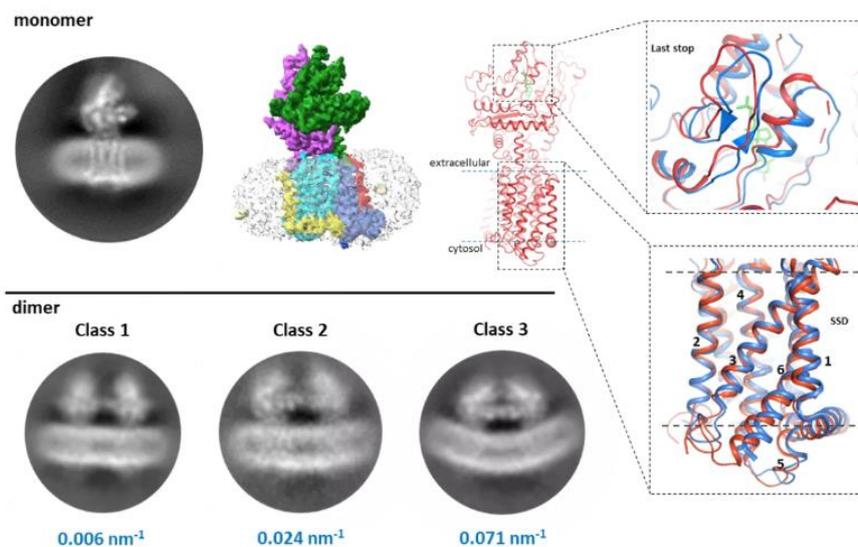
细胞表面跨膜蛋白 Patched (Ptc1) 介导的 Hedgehog (Hh) 信号传递是调控动物形态发生的重要通路，其功能失调往往导致机体发育异常，且与基底细胞癌等恶性肿瘤的发生密切相关。穿膜 12 次的 Ptc1 蛋白主要分布于初级纤毛上。当没有配体 Hh 存在时，Ptc1 可以通过降低细胞膜中的固醇类分子水平来抑制 Hh 信号通路及下游基因的转录表达。感应到 Hh 信号后，Ptc1 从初级纤毛中向纤毛基底部位迁移，并富集于质膜小窝 (caveola) 上。质膜小窝膜上富含鞘磷脂与胆固醇，是一种相分离形成的“信号传递枢纽”。Ptc1 蛋白在去垢剂胶束等非脂环境的三维结构的解析为阐释该受体发挥功能的机制提供了重要线索，然而它在天然脂环境中的构象状态并不清楚。单分子荧光实验表明，Ptc1 在质膜小窝中以聚集形式存在，可能与其需要高效招募配体、共受体及下游效应蛋白有关。

2021年6月25日，复旦大学生物医学研究院**屈前辉**青年研究员与中科院分子细胞科学卓越创新中心（上海生化与细胞所）的李典范/赵允/丛尧课题组合作在 *Structure* 上发表论文，报道了重构在脂纳米盘（lipid nanodisc）里的 Ptc1 蛋白的冷冻电镜结构及功能研究。



采用一定比例的磷脂和胆固醇混合物模拟天然的脂膜环境，研究者对 Ptc1 蛋白进行了组装，并利用单克隆冷冻电镜技术解析了该脂环境中 Ptc1 的三维结构。分析显示其与去垢剂胶束等非脂环境中解析的 Ptc1 结构整体类似，不过局部存在一些有意思的差别。比如，作为胆固醇转运通道的一部分，Ptc1 的固醇感知结构域 (SSD) 附近的跨膜区比之前的结构更加紧密。而在胞外的固醇释放位点附近区域则表现出较高灵活性。这些区别可能与固醇类化合物的转运和释放有关。

重构于 nanodisc 中的 Ptc1 蛋白颗粒二维及三维重构结果，及与已知单体模型（去垢剂胶束中）的结构区别。下方显示三种不同的二聚体状态及对应的质膜弯曲程度。

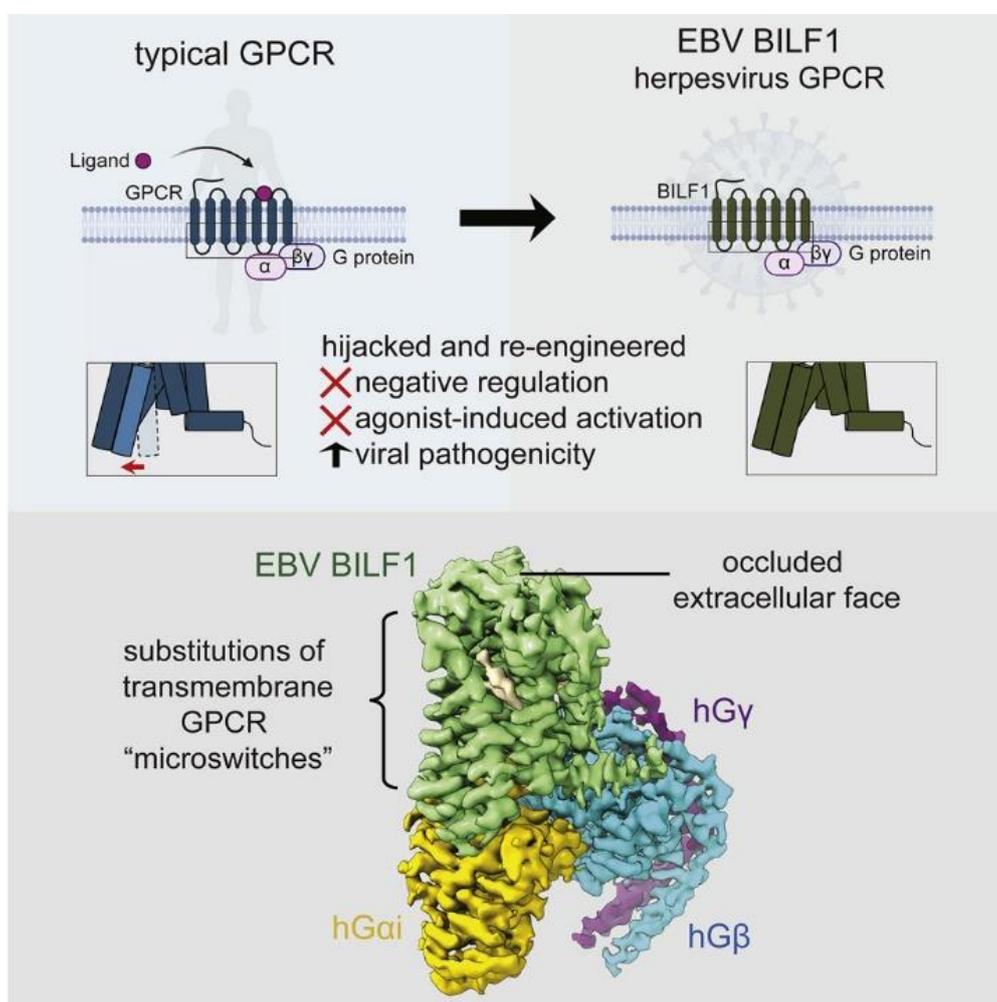


本研究还发现脂纳米盘中的 Ptc1 存在多种之前未被报道的二聚体状态，且这些二聚状态与膜曲率相关。其中弯曲程度最大的二聚体，其膜曲率与天然状

态下质膜小窝的曲率近似。因为脂纳米盘本身不具有曲度，因此这些弯曲的膜结构可能是 Ptc1 二聚体所介导形成的。该结果提示，膜蛋白功能可受到脂环境的影响，但膜蛋白也能通过影响脂膜的物理与化学特征进而发挥功能。

相关论文信息：<https://doi.org/10.1016/j.str.2021.06.004>

此外，屈前辉青年研究员与斯塔福大学 Chris Garcia 团队对 EB 疱疹病毒（Epstein-Barr virus）上的一种独特的 G 蛋白偶联受体（GPCR）蛋白 BILF1 的结构与功能进行了研究。据统计，全世界有超过 90% 的人感染过 EB 病毒。该病毒是多种癌症如鼻咽癌的主要致癌因素之一。EB 病毒可长期潜伏于人体内而不被免疫系统彻底清除，因而阐明 EB 病毒逃逸免疫机制对于癌症的防治尤为重要。



大部分 GPCR 受体都被其相应的内源性配体激活从而传递信号，然而 EB 病毒编码的 BILF1 目前并无配体得以鉴定，且能持续激活下游抑制型 G 蛋白，降低宿主细胞内 cAMP 含量。利用单颗粒冷冻电镜分析，BILF1 蛋白演化出了一套特有的自激活构象开关 “microswitches”，与已知的激活状态下 GPCR 受体关键位点构象相似。这种不依赖于底物的持续自激活构象可能帮助 EB 病毒逃逸免疫

监测。此项工作 *Structural basis for the constitutive activity and immunomodulatory properties of the Epstein-Barr virus-encoded G protein-coupled receptor BILF1* 于 2021 年 7 月 2 号在线发表于 *Immunity* 杂志。

相关论文信息: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.06.001>

### 周祥课题组《PNAS》揭示促癌长链非编码 RNA RMRP 作用机制

p53 蛋白是最重要的肿瘤抑制因子，被称作“基因组卫士”，在维持基因组稳定性、防止正常细胞恶性转化以及抑制癌细胞生长和转移等方面具有重要作用。在 DNA 损伤、营养缺乏和核糖体应激等信号刺激下，p53 的抑癌活性得到进一步增强。而肿瘤细胞擅于利用各种负调控机制限制 p53 活性，以达到自身快速生长和增殖的目的。E3 泛素连接酶 MDM2 是最主要的 p53 负调控因子，可促进 p53 泛素化和蛋白酶体降解。因此，靶向 MDM2-p53 信号通路，提高 p53 活性，是肿瘤靶向治疗的一个重要的思路。

日前，我院周祥课题组在 *PNAS* 杂志上发表了题为 *Inactivation of the tumor suppressor p53 by long non-coding RNA RMRP* 的研究论文，在结直肠癌中鉴定了一个促癌的长链非编码 RNA RMRP，揭示了 C/EBP $\beta$ -RMRP-SNRPA1-MDM2-p53 信号通路在结直肠癌发生发展过程中的重要作用，以及该信号通路通过响应 PARPi 抑制 p53 活性的分子机理，并证实靶向 RMRP 可增强 PARPi 单药及联合化疗的抗肿瘤作用。



Research Article

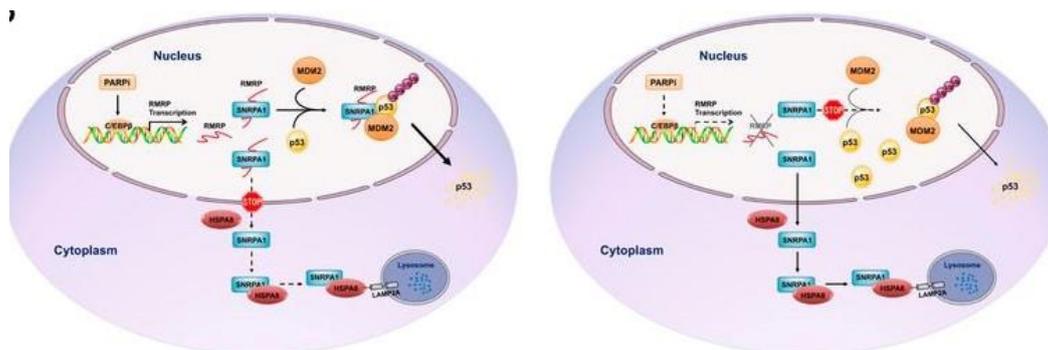
## Inactivation of the tumor suppressor p53 by long noncoding RNA RMRP

Yajie Chen, Qian Hao,  Shanshan Wang, Mingming Cao, Yingdan Huang, Xiaoling Weng, Jieqiong Wang, Zhen Zhang, Xianghuo He,  Hua Lu, and  Xiang Zhou

该研究首先发现 RMRP 在结直肠癌组织中高表达，且与结直肠癌患者的不良预后显著相关。RNA-seq 结果显示，敲除 RMRP 的结直肠癌细胞中 p53 信号异

常活化。体外与体内功能实验进一步明确，过表达 RMRP 显著促进结直肠癌细胞生长和增殖，而敲低或敲除 RMRP 抑制结直肠癌进展。研究还证实 RMRP 的功能依赖于 p53 的表达，即在 p53 缺失的肠癌细胞中，RMRP 几乎丧失了促进肿瘤生长的作用。

在分子机制上，该课题组发现过表达 RMRP 可促进 MDM2 诱导 p53 泛素化降解。然而，实验结果显示 RMRP 与 MDM2 或 p53 并未发生直接互作，而是与核糖核蛋白 SNRPA1 (small nuclear ribonucleoprotein polypeptide A') 具有强烈相互作用。SNRPA1 是剪接体的组成部分，然而它在肿瘤发生发展中的功能和调控机制尚不明确。进一步研究发现，SNRPA1 可通过分子伴侣型自噬 (chaperone-mediated autophagy, CMA) 和溶酶体途径进行水解，而 RMRP 通过分子互作将 SNRPA1 滞留在细胞核中，从而阻断后者通过 CMA 途径降解。细胞核中的 SNRPA1 与 p53 蛋白相互作用，并促进 MDM2 对 p53 的泛素化降解。值得注意的是，当敲低 SNRPA1 时，RMRP 对 p53 活性和肠癌细胞增殖的调节作用被完全抹除。这些结果表明 SNRPA1 对于 RMRP 行使其促癌功能是必不可少的。



通过对 RMRP 启动子活性分析，并采用 RNAi 对潜在的转录因子进行筛选，研究者发现 C/EBP  $\beta$  可转录激活 RMRP 表达。有研究报道，PARP-1 具有抑制 C/EBP  $\beta$  转录活性的作用。那么，广泛用于多种肿瘤靶向治疗的 PARP inhibitors (PARPi) 是否能上调 RMRP 的表达？后续的研究不但证实了该猜想，还揭示了敲除 RMRP 有助于重新激活 p53 和增强结直肠癌细胞对 PARPi 的敏感性。此前有研究报道，携带野生型 p53 的肠癌细胞对 PARPi 更为敏感，而在另一些肿瘤中 TP53 基因突变可能预示了更好的 PARPi 疗效。因此，TP53 基因状态与 PARPi 敏感性的关系具有瘤种间异质性，详细解析其作用机制有助于新的靶向策略的发展和肿瘤精准治疗。

总的来说，该研究鉴定了一个结直肠癌患者临床预后判断的分子标志物 RMRP，并且揭示 C/EBP  $\beta$ -RMRP-SNRPA1-MDM2-p53 信号通路对于结直肠癌进展及 PARPi 耐药的重要作用。复旦大学附属肿瘤医院陈雅婕博士、郝茜博士和王珊珊

博士为本文第一作者，复旦大学生物医学研究院/附属肿瘤医院周祥博士为论文通讯作者。本研究得益于杜兰大学卢华教授、复旦大学何祥火教授和章真教授的倾力合作。

原文链接：

<https://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.2026813118>

### 柳素玲团队《Nature Communications》发现三阴性乳腺癌相关靶点

三阴性乳腺癌 (Triple-negative breast cancer, TNBC) 因缺乏激素受体和 HER2 蛋白的表达，目前有效的治疗手段仍十分有限。肿瘤新血管形成 (Neovasculogenesis) 在三阴性乳腺癌发生发展中发挥重要作用，靶向肿瘤血管是三阴性乳腺癌治疗的一个重要策略。肿瘤血管系统是一个十分复杂的网络系统，包括内皮血管新生 (angiogenesis) 和肿瘤血管拟态 (vasculogenic mimicry) 等，而目前绝大部分抗血管新生临床治疗策略都是靶向 VEGF/VEGFR 信号通路，并不能很有效的针对肿瘤血管拟态，因此寻找能够有效靶向肿瘤血管拟态的分子靶点是三阴性乳腺癌抗血管治疗的一个重要方向。

2021 年 7 月 20 日，我院柳素玲团队在 *Nature Communications* 杂志在线发表了题为 *TEM8 marks neovasculogenetic tumor-initiating cells in triple-negative breast cancer* 的研究性论文，揭示了三阴性乳腺肿瘤干细胞特异性高表达肿瘤内皮细胞标志蛋白 TEM8 (Tumor Endothelial Marker 8)，通过激活 RhoC/ROCK1/SMAD5 信号通路，从而增强肿瘤细胞干性和血管拟态形成能力，为基于 TEM8 及其下游信号通路开发针对三阴性乳腺癌的新治疗策略提供了有力的证据。



ARTICLE



<https://doi.org/10.1038/s41467-021-24703-7>

OPEN

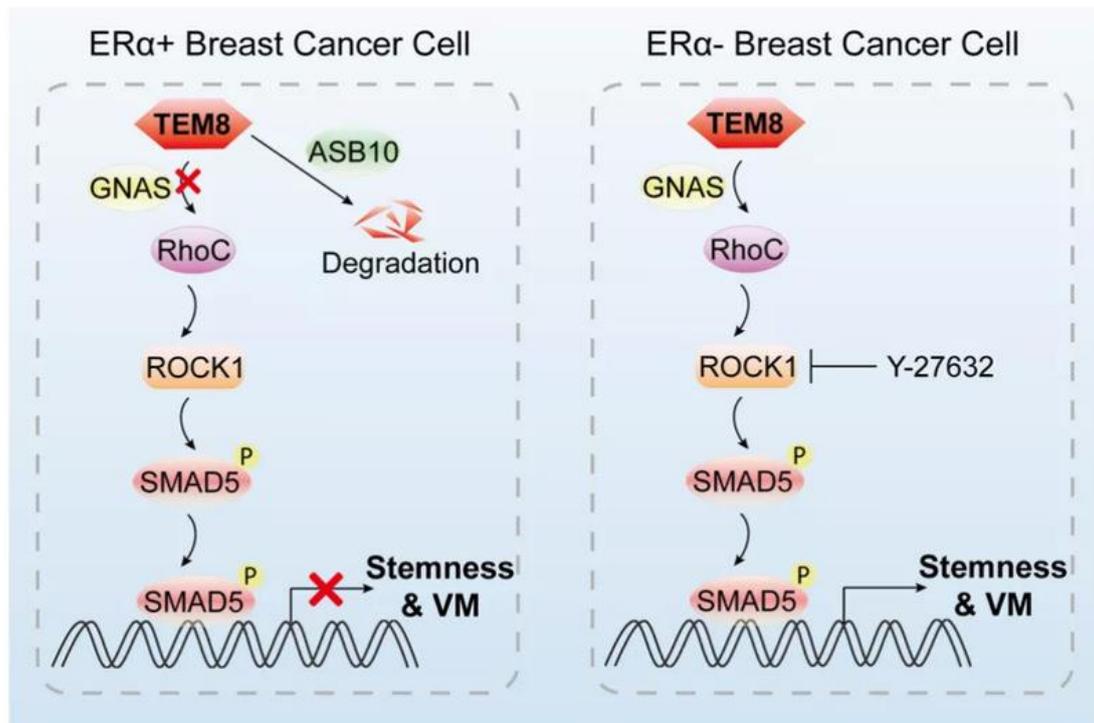
## TEM8 marks neovasculogenetic tumor-initiating cells in triple-negative breast cancer

Jiahui Xu<sup>1</sup>, Xiaoli Yang<sup>1</sup>, Qiaodan Deng<sup>1</sup>, Cong Yang<sup>2</sup>, Dong Wang<sup>3</sup>, Guojuan Jiang<sup>1</sup>, Xiaohong Yao<sup>4</sup>, Xueyan He<sup>1</sup>, Jiajun Ding<sup>1</sup>, Jiankun Qiang<sup>1</sup>, Juchuanli Tu<sup>1</sup>, Rui zhang<sup>1</sup>, Qun-Ying Lei<sup>1</sup>, Zhi-min Shao<sup>1</sup>, Xiuwu Bian<sup>4</sup>, Ronggui Hu<sup>5</sup>, Lixing Zhang<sup>1</sup> & Suling Liu<sup>1</sup>

为寻找在三阴性乳腺癌新血管形成过程中的关键分子，作者通过对三阴性乳腺癌患者的癌和癌旁临床样本进行 RNA 测序，并与两例血管形成相关基因数据

集进行比对分析后发现 TEM8 在三阴性乳腺癌中高表达。TEM8 蛋白是一个在多种物种中均高度保守的 I 型跨膜糖蛋白。对大量乳腺癌患者肿瘤样本染色结果显示 TEM8 的表达水平与肿瘤血管密度（尤其是血管拟态密度）显著正相关，体内外实验发现 TEM8 显著促进乳腺癌细胞血管拟态形成。此外，进一步研究该蛋白特性时他们发现 TEM8 特异性高表达于三阴性乳腺肿瘤干细胞中。以往研究报道显示 ALDH+三阴性乳腺肿瘤干细胞具有一定的血管拟态形成能力，在本研究中他们发现只有高表达 TEM8 蛋白的 ALDH+三阴性乳腺肿瘤干细胞具有极强的血管拟态形成能力和致瘤能力。

机制上，他们发现 TEM8 促肿瘤细胞血管拟态和干性的功能依赖于其胞内段结构域，其通过胞内段结构域招募 RhoC 和 GNAS 蛋白，GNAS 蛋白可以识别并结合到 RhoC 的 RhoGAP 蛋白结合位点，从而阻断了 RhoC 信号的失活，导致胞内 RhoC/ROCK1 信号增强。而 ROCK1 激酶可直接磷酸化并激活 SMAD5 信号，最终促使肿瘤细胞血管拟态能力和干性增强。体内外实验进一步证明敲低 SMAD5 分子或者使用 ROCK1 特异性抑制剂 Y-27632 处理三阴性乳腺癌细胞后 TEM8 过表达引起的血管拟态和细胞干性增强现象被显著回补。此外，他们发现乳腺癌细胞中 TEM8 蛋白可被 E3 泛素连接酶 ASB10 泛素化修饰从而降解。目前关于 ASB10 的研究报道仍较少，他们发现乳腺癌细胞中 ASB10 的表达受雌激素受体 ER $\alpha$  转录调控，因三阴性乳腺癌细胞缺乏 ER $\alpha$  表达，ASB10 的低表达部分解释了 TEM8 在三阴性乳腺癌细胞中高表达的原因。



另外他们利用来自临床三阴性乳腺癌患者的异种移植瘤模型评估了 TEM8/RhoC/ROCK1/SMAD5 通路作为三阴性乳腺癌治疗靶点的效果。结果显示，ROCK1 抑制剂 Y-27632 单独施加可对高表达 TEM8 的三阴性乳腺癌体内生长和血管拟态形成具有很好的抑制作用，而与化疗药物多西他赛联合使用不仅具有更明显的肿瘤生长和血管拟态形成抑制效果，还可以显著抑制因多西他赛治疗引起的肿瘤干细胞富集现象。总结来看，本研究表明 TEM8 特异性高表达于三阴性乳腺肿瘤干细胞上，通过招募 RhoC 和 GNAS 蛋白，抑制 RhoC 的失活，增强 RhoC/ROCK1 信号，ROCK1 直接磷酸化 SMAD5，从而 SMAD5 信号通路被激活，最终导致肿瘤细胞血管拟态和干性增强，促进肿瘤的发生发展。靶向 TEM8 及其通路可以实现同时靶向肿瘤血管拟态和肿瘤干细胞群体，为三阴性乳腺癌的治疗提供了有效靶点。

复旦大学附属肿瘤医院博士研究生许佳慧为论文第一作者；复旦大学生物医学研究院/附属肿瘤医院柳素玲教授，复旦大学附属肿瘤医院张立行副研究员，中科院上海生物化学与细胞生物学研究所胡荣贵教授和中国人民解放军陆军军医大学卞修武教授为本文的共同通讯作者。

原文链接：

<https://www.nature.com/articles/s41467-021-24703-7>

### 周玉峰课题组《Cell Death & Differentiation》揭示外泌体来源的 miRNAs 在儿童髓母细胞瘤中的调控新机制

髓母细胞瘤是儿童最常见的颅脑恶性胚胎性肿瘤，世界范围的发病率为每年 5.07-6.8/10 万人，是引起儿童肿瘤相关死亡的首要原因。目前针对髓母细胞瘤的治疗是一种联合治疗的策略，手术为主，综合放疗以及化疗、靶向药物治疗等作为辅助治疗。髓母细胞瘤的发病机理极其复杂，涉及表观遗传学、胚胎发育学等多个方面，目前尚未完全明确，导致总体治疗效果并不是非常理想。近几年，关于肿瘤与微环境之间的生物信息交流逐渐成为肿瘤学研究的热点，肿瘤微环境的变化很大程度上影响了肿瘤的进展，同样影响了肿瘤的侵袭性、转移以及其他一些恶性生物学行为等，外泌体作为细胞间交流的重要媒介，逐渐进入到肿瘤学家的视野并引起重视。外泌体可携带核酸分子、蛋白质及脂类分子等生物活性分子，通过自分泌或者旁分泌的方式作用于靶细胞，参与细胞间信号传导、抗原呈递、细胞代谢以及免疫反应应答等过程，不仅在正常生理过程中发挥作用，同时在炎症、心血管疾病、神经退行性病变以及肿瘤等发生发展过程中均扮演了重要的角色。

近日，我院周玉峰课题组和复旦大学附属儿科医院神经外科李昊课题组在 *Cell Death & Differentiation* 杂志发表题为 *Exosomal miR-101-3p and miR-*

423-5p inhibit medulloblastoma tumorigenesis through targeting FOXP4 and EZH2的文章，揭示了外泌体来源的 microRNAs 在儿童髓母细胞瘤发生发展过程中的作用及分子作用机制。

CDDpress

www.nature.com/cdd

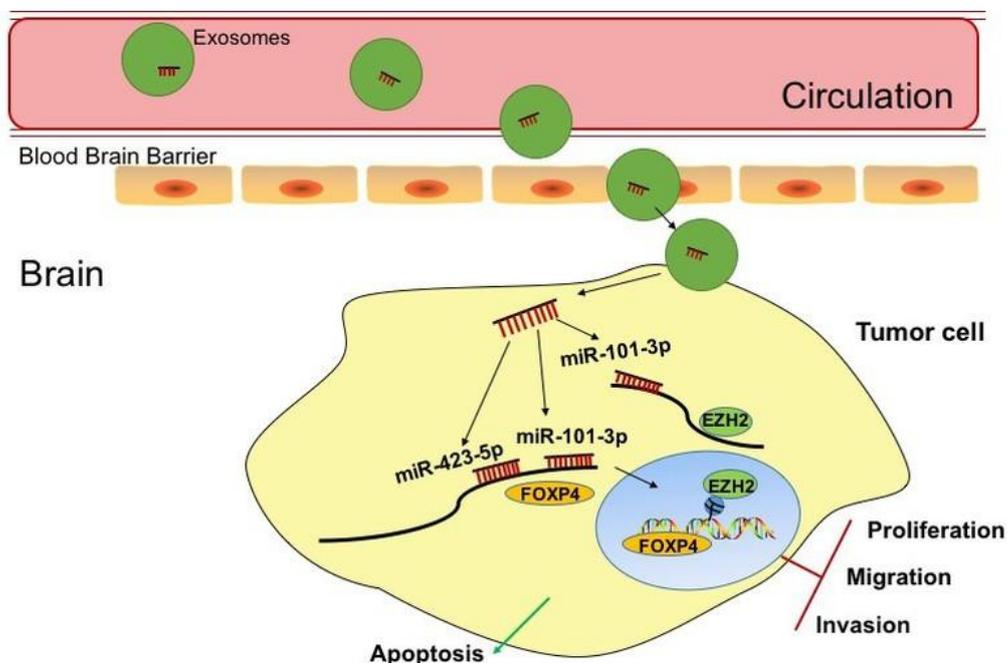
ARTICLE

Check for updates

## Exosomal miR-101-3p and miR-423-5p inhibit medulloblastoma tumorigenesis through targeting FOXP4 and EZH2

Ping Xue<sup>1,2,5</sup>, Saihua Huang<sup>1,3,5</sup>, Xiao Han<sup>1,3,5</sup>, Caiyan Zhang<sup>1</sup>, Lan Yang<sup>1</sup>, Wenfeng Xiao<sup>1</sup>, Jinrong Fu<sup>4</sup>, Hao Li<sup>2,5</sup> and Yufeng Zhou<sup>1,3,5</sup>

该研究通过高通量测序分析发现儿童髓母细胞瘤患者外周血血浆外泌体中，miR-101-3p 和 miR-423-5p 的表达明显升高，并通过将外泌体与肿瘤细胞共培养证实 miRNAs 能够通过外泌体转移到肿瘤细胞内。功能研究发现外泌体来源的 miR-101-3p 和 miR-423-5p 在髓母细胞瘤细胞系中发挥抑癌基因的作用，并初步证实发挥作用的外泌体可能来源于巨噬细胞/单核细胞。在机制研究方面发现：作者发现 miR-101-3p 和 miR-423-5p 可作用于共同靶基因 FOXP4 来抑制肿瘤的生物特性，首次证实 FOXP4 基因髓母细胞瘤中发挥促癌作用。除了 FOXP4 外，miR-101-3p 还可靶向 EZH2 发挥抑癌的作用。在体内过表达 miR-101-3p 和 miR-423-5p，可明显抑制裸鼠成瘤效果，进一步验证了体外研究结果。



综上，该研究提示在髓母细胞瘤患儿中，巨噬细胞/单核细胞分泌的外泌体中富含 miR-101-3p 和 miR-423-5p，共同靶向 FOXP4 基因通过抑制髓母细胞瘤

细胞的增殖、迁移、浸润以及促进肿瘤细胞的凋亡来发挥抑癌肿瘤生长的作用，miR-101-3p 同时还靶向 EZH2 发挥更强的抑制肿瘤生长的功能。体内及体外实验表明外泌体来源的 miRNA 分子在儿童髓母细胞瘤发生发展过程中发挥重要作用，可成为髓母细胞瘤患儿潜在的诊断及治疗靶标。

据悉，复旦大学附属儿科医院神经外科薛萍医师、儿科研究所实验师黄赛花和副研究员韩晓为文章的共同第一作者；周玉峰研究员和附属儿科医院神经外科李昊主任医师为文章的共同通讯作者。

原文链接：<https://www.nature.com/articles/s41418-021-00838-4>

### 许杰课题组《Journal for Immunotherapy of Cancer》揭示 THADA 在驱动 PD-L1 高尔基体驻留中的作用以及肿瘤免疫靶标价值

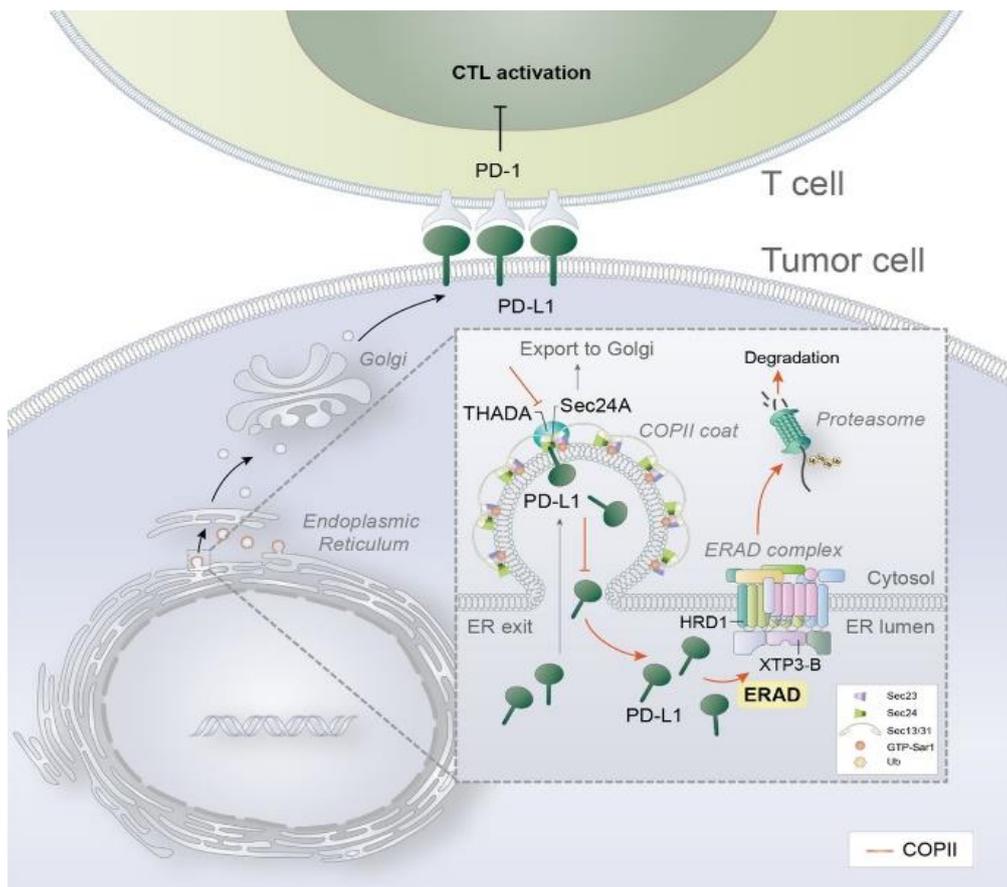
癌细胞中程序性死亡配体 1 (PD-L1) 的异常上调抑制 T 细胞介导的细胞毒性，但驱动和维持 PD-L1 表达的分子机制仍不完全清楚。PD-L1 在肿瘤细胞内高尔基体等细胞器的驻留可能是影响抗体药物疗效的因素之一，但既往对其理解并不充分，使免疫检查点阻断疗法面临挑战。

日前，我院许杰课题组在 *Journal for Immunotherapy of Cancer* 杂志发表了题为 *THADA drives Golgi residency and upregulation of PD-L1 in cancer cells and provides promising target for immunotherapy* 的研究论文，揭示了甲状腺瘤相关基因 (THADA) 对 PD-L1 在肿瘤中高尔基体等细胞器上的表达和维持过程中发挥的重要作用，并证明靶向 THADA 可激活 CD8+ T 细胞在肿瘤中的浸润并抑制肿瘤在体内的生长，这种干预方法可以与 PD-L1 抗体产生显著的协同治疗作用。

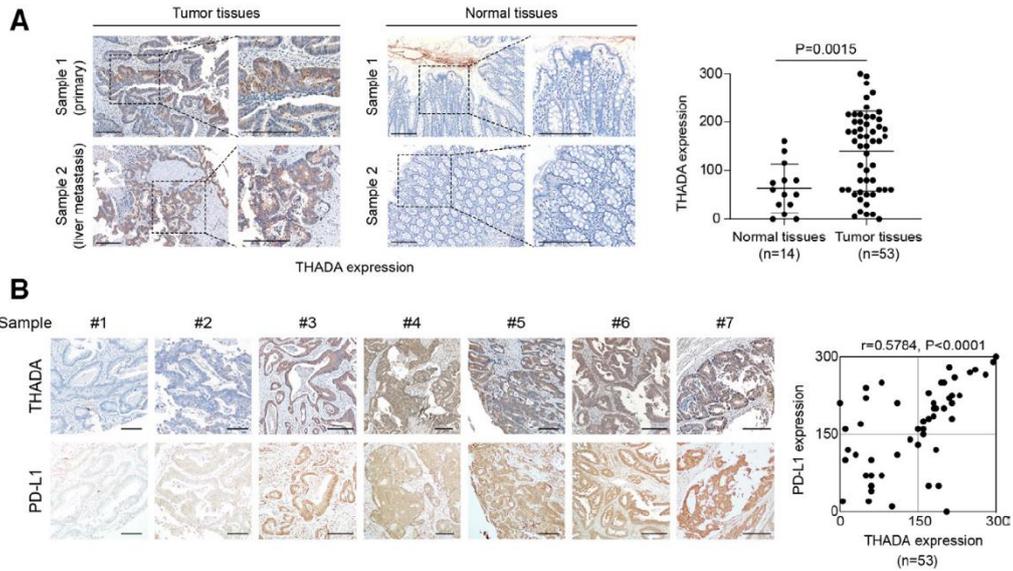
The screenshot shows the BMJ Journals website interface. At the top, there is a search bar and navigation links for 'Log In' and 'Basket'. The main header identifies the journal as 'Journal for Immunotherapy of Cancer' with options for 'Latest content', 'Browse by topic', and 'Archive'. Below the header, the breadcrumb trail reads 'Home / Archive / Volume 9, Issue 8'. The article title is prominently displayed: 'THADA drives Golgi residency and upregulation of PD-L1 in cancer cells and provides promising target for immunotherapy'. The authors listed are Chushu Li, Hao Chi, Shouyan Deng, Huanbin Wang, Han Yao, Yungang Wang, Dawei Chen, Xun Guo, Jing-Yuan Fang, Fang He, and Jie Xu. A note indicates correspondence to Dr Jie Xu at jie\_xu@fudan.edu.cn. On the left side, there are icons for 'Article Text', 'Article info', and 'Citation Tools'.

虽然 PD-L1 的阳性表达以及突变负荷较高预示肿瘤可能对 PD-1/PD-L1 抗体的治疗反应较好，但是仍有部分患者缺少响应。既往研究发现，部分肿瘤细胞内的高尔基体和囊泡上存在大量的 PD-L1 表达，其可能被转运到细胞表面并“增援”被抗体中和的靶蛋白，从而使抗体药物疗效降低。因此，揭示 PD-L1 在高尔基体等细胞器驻留和高表达的驱动因素，将为克服上述问题提供新的启示。

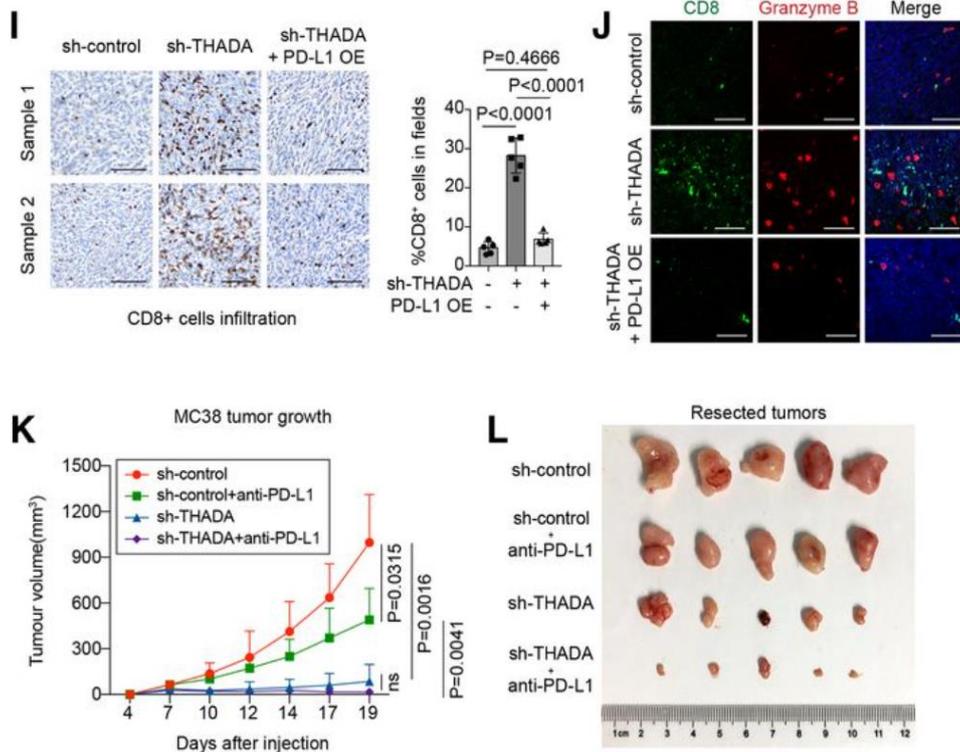
许杰课题组通过一系列的筛选验证以及分子和细胞生物学研究，发现 THADA 参与的外壳蛋白复合物 II (COPII) 转运机制介导 PD-L1 从内质网向高尔基体的转运，为 PD-L1 蛋白的充分翻译后修饰提供基础。THADA 作为一种适配蛋白 (adaptor protein) 促进 PD-L1 与 COPII 运输囊泡上的模块 SEC24A 之间的相互作用，从而使 PD-L1 从内质网“登上”囊泡载具，运输至高尔基体进一步加工成熟(下图)。THADA 在肿瘤中的上调驱动了 PD-L1 的高尔基体驻留和表达上调，而沉默 THADA 可导致 PD-L1 在高尔基体上的缺失，使 PD-L1 通过内质网相关降解 (ERAD) 通路被清除，但不影响 MHC-I 等其他膜蛋白的表达，这种效应促进了激活的 T 细胞杀伤肿瘤细胞的过程。



对临床组织样本的分析表明 THADA 的表达与 PD-L1 存在显著的正相关，提示 THADA 对 PD-L1 表达的驱动作用 (下图)。



通过 C57BL/6 小鼠 T 细胞杀伤试验、PD-1 结合试验和 MC38 移植瘤模型，证明抑制 THADA 可单独发挥抑制肿瘤生长的作用，且与 PD-L1 抗体联用可发挥更为彻底的肿瘤清除作用（下图）。



该研究揭示了肿瘤细胞中 PD-L1 成熟和维持的关键细胞过程，并强调 THADA 是克服 PD-L1 依赖性免疫逃避的潜在靶点。这项研究得到了国家重点研发计划、国家自然科学基金重点计划、面上计划、复旦大学科研启动基金等课题的支持。

原文链接：

## 余发星课题组《Cell Reports》报道 Hippo 信号通路调节肿瘤发生新机制

Hippo 信号通路在调控器官大小调控及组织稳态维持中发挥重要作用。该通路异常，特别是下游效应因子 YAP/TAZ 持续活化，参与多种肿瘤的发生发展。虽然很多证据表明 Hippo 通路在肿瘤发生中具有关键作用，但除 NF2 以外，Hippo 通路基因的遗传改变在人类肿瘤中相对罕见。NF2 基因突变是导致家族遗传性 II 型神经纤维瘤的主要原因，此外，NF2 的改变也多见于胸膜间皮瘤，偶见于胆管癌和肾细胞癌等。值得注意的是，NF2 作为 Hippo 信号通路的抑癌因子，其突变与很多肿瘤的发生具有密切关系，但大多数具有 NF2 突变的肿瘤尤其是与 II 型神经纤维瘤相关的肿瘤，通常恶性程度较低，这其中的分子机制值得更加深入的研究。

2021 年 8 月 24 日，我院余发星团队在 *Cell Reports* 发表了题为 *Stabilization of Motin family proteins in NF2 deficient cells prevents full activation of YAP/TAZ and rapid tumorigenesis* 的论文。该研究系统揭示了在 NF2 缺失的状态下，Hippo 信号通路上游因子 Angiomotin 蛋白家族 (Motins) 稳定性提高，阻止 YAP/TAZ 完全活化的分子机制，该研究解释了 NF2 突变相关肿瘤恶性程度低的原因。

Cell Reports

CellPress  
OPEN ACCESS

Article

### Stabilization of Motin family proteins in NF2-deficient cells prevents full activation of YAP/TAZ and rapid tumorigenesis

Yu Wang,<sup>1,3</sup> Yuwen Zhu,<sup>1,3</sup> Yuan Gu,<sup>1,3</sup> Mingyue Ma,<sup>1</sup> Yebin Wang,<sup>1</sup> Sixian Qi,<sup>1</sup> Yan Zeng,<sup>1</sup> Rui Zhu,<sup>1</sup> Xueying Wang,<sup>1</sup> Pengcheng Yu,<sup>1</sup> Jianhui Xu,<sup>2</sup> Yilai Shu,<sup>2</sup> and Fa-Xing Yu<sup>1,4,\*</sup>

<sup>1</sup>Institute of Pediatrics, Children's Hospital of Fudan University, and Shanghai Key Laboratory of Medical Epigenetics, International Co-laboratory of Medical Epigenetics and Metabolism, Institutes of Biomedical Sciences, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai, China

<sup>2</sup>ENT Institute and Otorhinolaryngology, Department of Affiliated Eye and ENT Hospital, State Key Laboratory of Medical Neurobiology, NHC Key Laboratory of Hearing Medicine, Fudan University, Shanghai, China

<sup>3</sup>These authors contributed equally

<sup>4</sup>Lead contact

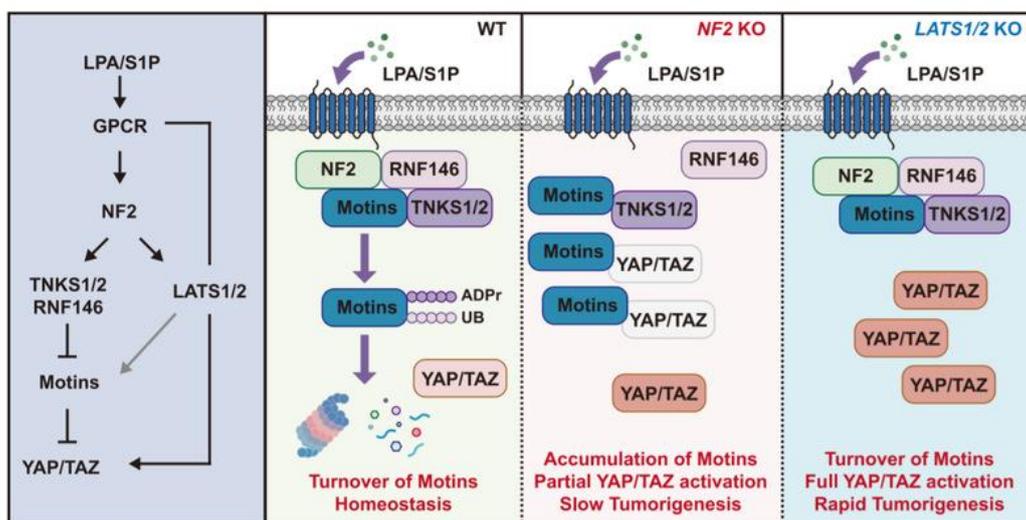
\*Correspondence: [fxyu@fudan.edu.cn](mailto:fxyu@fudan.edu.cn)

<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109596>

该研究首先对常见的生长因子进行了检测，发现溶血磷脂酸 (LPA) 可以促进 Motins 的降解，作者进一步收集了 Hippo 信号通路敲除细胞系，发现 LPA 介导的 Motins 降解主要依赖于 NF2。当存在 LPA 刺激时，NF2 招募多聚二磷酸腺苷核糖聚合酶 TNKS1/2，E3 泛素连接酶 RNF146 以及 Motins，使其在细胞连接处形成复合物，这一过程促进了 Motins 的泛素化修饰及其后续的降解过程。而在

NF2 缺失的情况下，Motins 同 TNKS1/2 以及 RNF146 的结合减弱，同时上游信号的刺激不能进一步调控复合物的形成，这一过程导致了细胞内 Motins 蛋白的大量积累。Motins 和 YAP/TAZ 结合，使 YAP/TAZ 滞留在细胞质中并抑制其转录活性。该分子机制在 NF2 突变的肾癌细胞系和间皮瘤细胞系中得到了进一步验证，在这些细胞中抑制 Motins 表达可以显著激活 YAP/TAZ 活性，并加速肿瘤进展。最后作者对临床数据进行了分析，结果表明在 NF2 缺失的胸膜间皮瘤病人样本中，Motins 的高表达提示较好的预后情况。

该研究发现了一条全新的 NF2-Motins 调控通路，完善了 Hippo 信号通路上游因子的互作关系。同时该研究为 NF2 突变相关肿瘤的发生发展提供了全新的理论基础，为后续的临床治疗提供了新的思路。



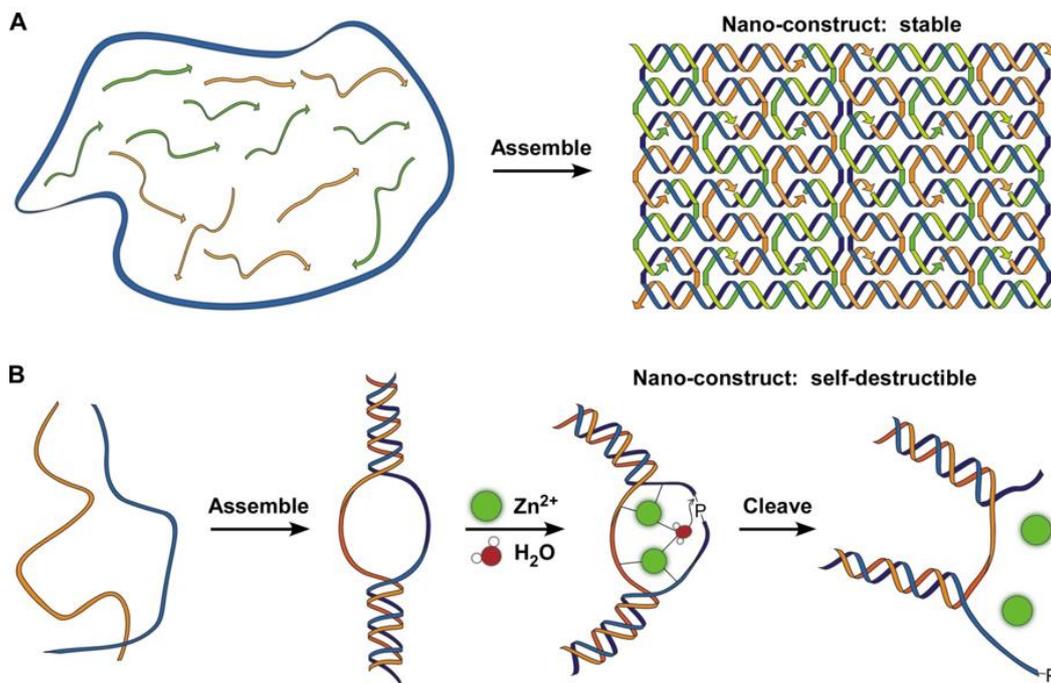
复旦大学生物医学研究院研究助理王瑜，博士生朱雨闻，临床八年制博士生顾远为本文共同第一作者。余发星研究员为通讯作者。本研究得到复旦大学附属五官科医院舒易来教授大力支持。

原文链接：

<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109596>

## 顾宏周课题组《Chem》全面评述由 DNA 酶推动的 DNA 纳米技术应用的最新进展

DNA 是由脱氧核糖核苷酸组成的大分子聚合物，具备较好的稳定性和可编程性，已被广泛作为一种通用型生物材料用于构建各式各样具有精确尺寸和特定形状的纳米结构。另一方面，自上世纪 90 年代以来，生物化学家发现 DNA 像 RNA 和蛋白质一样具备酶活性，可催化一系列化学反应，包括在特定位点切割 DNA 或 RNA。当结构和酶这两种不同类型的 DNA 相遇时产生了一系列火花，一些新的研究领域有望因此而诞生。



经典的 DNA 纳米结构与具有切割 DNA 活性的脱氧核酶的比较。A. DNA 折纸形成稳定的矩形结构；B. 具有茎-环-茎结构的脱氧核酶在辅因子帮助下水解切割破坏 DNA。

2021 年 9 月 3 日，我院顾宏周课题组在 *Chem* 杂志在线发表了题为“*DNAases catalyzing DNA nanoconstruction*”的 Perspective 观点文章，全面、深入地评述了由 DNA 酶（脱氧核酶）推动的 DNA 纳米技术应用的最新进展，并展望了两种性质截然不同的 DNA 之间潜在的进一步融合可能性，及由此衍生的研究方向和热点。

Chem

CellPress

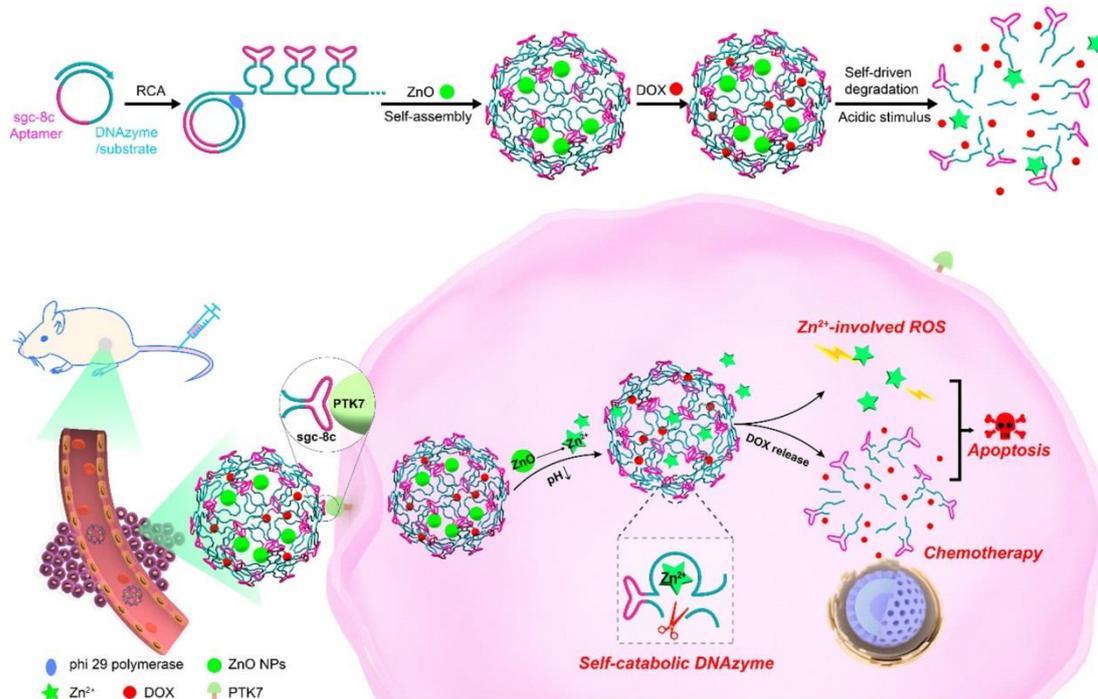
Perspective

## DNAases catalyzing DNA nanoconstruction

Qingting Li,<sup>1,2</sup> Zongxuan Tong,<sup>1,2</sup> Yichun Cao,<sup>1,2</sup> and Hongzhou Gu<sup>1,2,\*</sup>

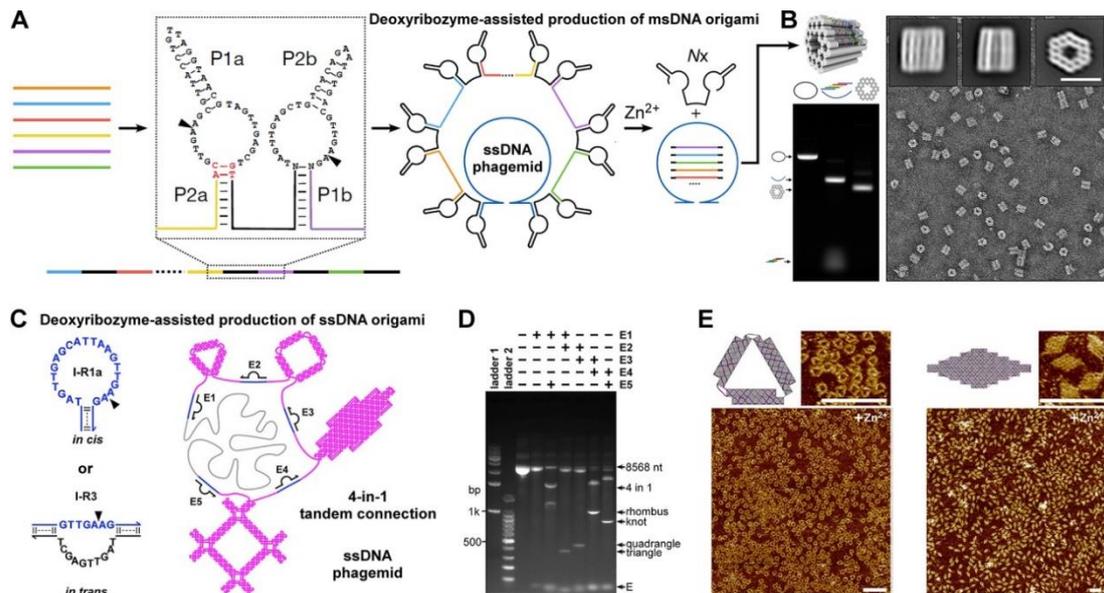
在该文中，作者强调利用 DNA 构筑纳米结构的核心在于设计一系列稳定的交叉点（如 Holliday Junction）将多个 DNA 双螺旋单元绑定，然而这样生成的 DNA 纳米虽结构稳定，但灵活性或动态特性不足。DNA 酶，尤其是核酸切割型 DNA 酶，感应辅因子触发切割反应会极大地改变 DNA 的局部结构。当这一类型的 DNA 酶作为构建单元集成到 DNA 纳米结构中时，组合体的动态特性得到了提升和保障。近十年以来，研究者利用该策略成功组装了一系列自驱动型 DNA 纳米机器人和智能响应型 DNA 纳米药物载体。比如，致密纱线状 DNA 纳米胶囊结构中可整合多种分子，包括肿瘤靶向的 DNA 适配体以及药物小分子等；该胶囊结构还可以防止整合

的分子从内到外泄漏，并作为屏障保护它们免受外部攻击；通过将 DNA 酶作为分子开关装载在可靶向肿瘤细胞的 DNA 纳米胶囊上，在肿瘤溶酶体酸性微环境下触发 DNA 酶的自切割，从而引起 DNA 纳米胶囊解体，可智能化地实现药物的精准释放。



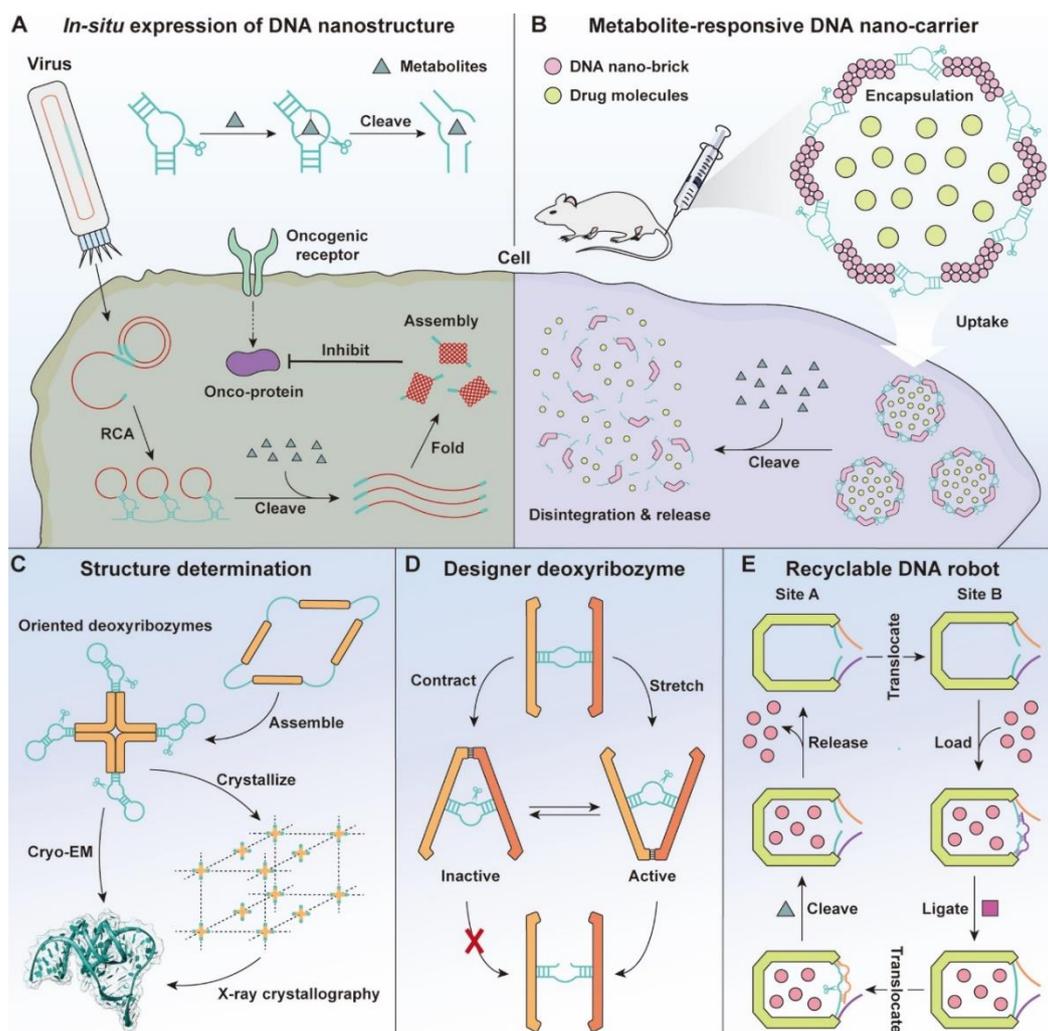
智能 DNA 纳米胶囊可实现药物的精准释放。酸性/溶酶体微环境刺激 DNA 酶自我切割，进而导致 DNA 纳米胶囊解体，释放携带的药物分子。

此外，作者指出随着 DNA 纳米技术越来越多的用于药物递送研究，降低 DNA 纳米结构的制备成本变得非常重要。目前，经典的 DNA 化学合成技术已难以经济实惠地提供测试所需的克-公斤级的 DNA 原材料。近五年来，研究者成功开发了一套借助噬菌体基因组存储 DNA 纳米结构序列信息，并利用基因组中引入的 DNA 切割型 DNA 酶实现 DNA 纳米结构序列与噬菌体基因载体序列高效分离的生物技术。该技术可通过发酵扩增噬菌体从而大量、高效制备 DNA 纳米结构。该生物合成制备 DNA 的策略能将 DNA 纳米结构的制备成本控制在千元每克，突破了 DNA 纳米技术临床测试中的 DNA 原材料难制备的障碍。



DNA 酶辅助大规模制备 DNA 纳米结构。A. 由多条链构成的 DNA 纳米结构的每条成分链可经重组噬菌体扩增放大，并由引入的 DNA 自切酶自动从基因组中切割脱落；B. 经 A 中策略制备的多链 DNA 纳米结构的电镜表征；C. 多个一条链折叠成的 DNA 纳米结构可通过串联的方式经重组噬菌体一次性扩增放大，并由引入的 DNA 酶以反式切割的方式可控地从基因组中选择性切割脱落；D&E. 经 C 中策略制备的单链 DNA 纳米结构的原子力显微表征。

进一步地，文章还从多个方面展望了 DNA 酶和 DNA 纳米技术可能产生的进一步融合及对生命和材料科学的影响，包括：1) 借助自切割型 DNA 酶的摆脱能力，以重组了 DNA 纳米结构序列的病毒感染细胞并进行原位放大和组装 DNA 纳米结构，从而规避溶酶体对外源型 DNA 纳米结构的清除；通过对细胞内产生的 DNA 纳米结构的编程，有望对细胞内关键信号通路进行干预和调控；2) 通过试管内定向进化获得更多可特异感应特定生理条件，如感应 pH、金属离子、肿瘤标志物的 DNA 酶，并将其作为关键支撑单元构筑到 DNA 纳米结构中，制备高度智能化的纳米药物载体；3) 利用 DNA 纳米结构的刚性、支撑性，及作为可靠的参照物，辅助 DNA 酶的结构解析，从分子水平上阐释 DNA 酶的工作机理，为更好地设计并控制 DNA 酶奠定基础；4) 利用 DNA 纳米结构优越的组装特性，将不同功能的 DNA 酶有机整合在一起，构建可自我驱动、自我循环使用的纳米机器人，为建立分子水平上的加工厂提供一种可靠的选择。



DNA 酶与 DNA 纳米结构进一步融合的展望。A. DNA 酶辅助 DNA 纳米结构在细胞内原位组装；B. 融合 DNA 酶的 DNA 纳米载体实现高度智能的药物递送；C. DNA 纳米结构辅助 DNA 酶结构解析；D. 依托 DNA 纳米结构设计并控制 DNA 酶的活性；E. 依托 DNA 纳米结构有机组合 DNA 酶，构建可自我驱动、自我循环使用的纳米机器人。

随着交互研究的不断开展，DNA 酶和 DNA 纳米结构的深度融合必将拓宽我们对 DNA 这样一类生物大分子的认识，使其在人类的进化过程中发挥更重要的作用。

据悉，复旦大学生物医学研究院及附属口腔医院顾宏周研究员为本文的通讯作者，复旦大学生物医学研究院 2017 级直博生李青婷为本文的第一作者。

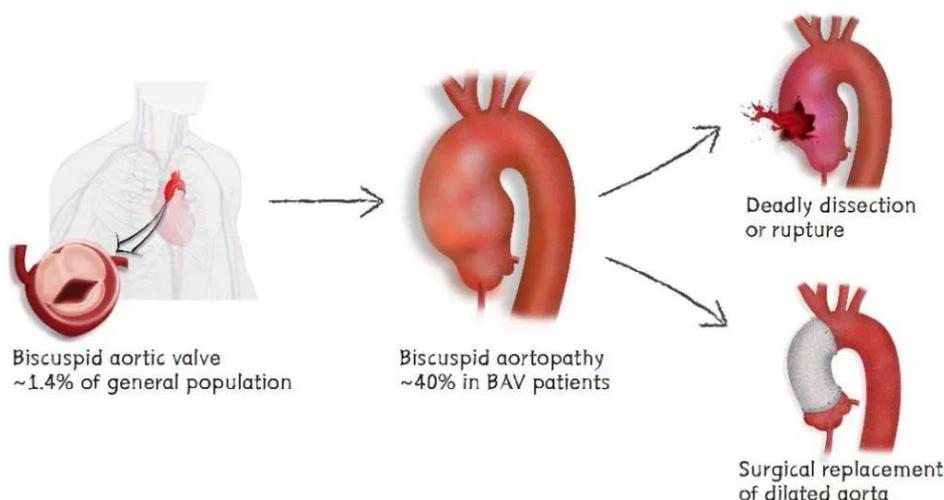
原文链接：

<https://doi.org/10.1016/j.chempr.2021.08.008>

张炜佳课题组《eLife》报道线粒体动力学调节胸主动脉瘤发生发展

胸主动脉瘤和胸主动脉夹层（Thoracic Aortic Aneurysm and Aortic Dissection, TAAD）是致死率最高的心血管疾病。其发展到一定程度可发生急性破裂，引起难以控制的大出血致病人死亡。二叶式主动脉瓣（Bicuspid Aortic Valve, BAV）畸形在人群中的总体发病率为 1-2%，BAV 患者并发主动脉扩张病变的风险极高，是 TAAD 的独立危险因素。BAV 及 TAAD 的治疗以手术为主，救治过程对于医院设施以及医务人员的专业技能，包括心血管外科、麻醉科、体外循环、重症监护科的团队协作能力要求极高。因此，及早筛选出高危患者，在发生主动脉夹层前进行预防性手术治疗和早期药物控制，是最重要和最有效的救治策略。

### PREVALENCE and OUTCOMES of BISCUSPID AORTOPATHY



*pictured by weijia & shiqiang | iks, fudan | 2021*

随着研究深入，医学工作者逐渐认识到 BAV 是一种可遗传的疾病，其中 10-35% 的一级亲属以常染色体显性方式受到影响。其中，NOTCH1 基因是通过全基因组分析鉴定得到的第一个、也是发生比例最高的基因。然而，目前仍然缺乏有效药物可以控制该疾病的进程。

2021 年 9 月 6 日，我院张炜佳团队与中山医院王春生/朱铠团队合作，在 *eLife* 发表了题为 *Aorta smooth muscle-on-a-chip reveals impaired mitochondrial dynamics as a therapeutic target for aortic aneurysm in bicuspid aortic valve disease* 的研究性文章。同时，该论文被遴选为“eLife digest”科学文摘评述报道。该研究揭示了在心率周期性张应力下，主动脉平滑肌细胞 NOTCH1 表达不足加剧线粒体分裂-融合平衡往分裂状态转移，进而促进细胞损伤及凋亡，最终引起主动脉血管扩张病变的过程。此外，还验证和探讨了靶向线粒体融合-分裂失衡的“老药”用于新适应症的可行性。

## Aorta smooth muscle-on-a-chip reveals impaired mitochondrial dynamics as a therapeutic target for aortic aneurysm in bicuspid aortic valve disease

Mieradilijiang Abudupataer<sup>1</sup>, Shichao Zhu<sup>1</sup>, Shiqiang Yan<sup>2</sup>, Kehua Xu<sup>2</sup>, Jingjing Zhang<sup>2</sup>, Shaman Luo<sup>2,3</sup>, Wenrui Ma<sup>1</sup>, Md Fazle Alam<sup>2,3</sup>, Yuyi Tang<sup>2</sup>, Hui Huang<sup>2</sup>, Nan Chen<sup>1</sup>, Li Wang<sup>2</sup>, Guoquan Yan<sup>2</sup>, Jun Li<sup>1,2</sup>, Hao Lai<sup>1</sup>, Chunsheng Wang<sup>1\*</sup>, Kai Zhu<sup>1\*</sup>, Weijia Zhang<sup>1,2,3\*</sup>

该研究首先对升主动脉置换术中获取的患者组织进行病理、蛋白组等分析，发现了 NOTCH1 和线粒体融合蛋白的表达同步下降的现象，以及患者主动脉平滑肌细胞存在线粒体功能失衡的特征。

由于 BAV 及 TAAD 疾病动物模型的外显率低，造成了体内实验模型的匮乏，因此作者们设计了体外微生理模型（器官芯片）的实验模型，利用疾病原代人主动脉平滑肌细胞，进一步确认了 NOTCH1 调节血管平滑肌细胞的表型改变和线粒体分裂—融合平衡的功能。最后，使用 DRP1 抑制剂和 MFN1/2 激活剂，验证了其对于逆转血管平滑肌细胞线粒体失衡和表型变化的作用，探讨靶向线粒体融合—分裂失衡的来氟米特等 FDA 已批准上市的药物用于治疗 BAV 及 TAAD 的可能性。

近年来，陆续有研究报道线粒体动力学失衡的因素对于诸多严重心血管疾病发生发展的影响，如缺血再灌注损伤、肺动脉高压等。此项研究揭示了血管平滑肌细胞的线粒体动力学以及线粒体功能在主动脉疾病中的重要作用，为临床治疗提供了新的思路。该研究仍存在一些不足，主要是缺乏可靠的动物模型因而缺少体内实验数据的支持，同时这也是未来开展临床实验前亟需解决的棘手问题。

复旦大学附属中山医院心外科 2017 级博士生米尔阿迪力江·阿布都帕塔尔（现为中山医院外科基地住院医师）为第一作者，复旦大学附属中山医院王春生、朱铠，复旦大学生物医学研究院张炜佳为通讯作者。复旦大学王丽、晏国全、李军、赖颢等老师与同学为本研究做出了积极贡献。本研究过程中得到复旦大学蓝斐、余发星、叶丹、丁建东等教授的科学指导和建议。特别鸣谢中国质谱与蛋白质组学先驱科学家杨芾原教授（1949. 6. 12—2021. 5. 31）对于本文临床蛋白质组学部分的研究策略的指导。

原文链接：

<https://elifesciences.org/articles/69310>

## 陈飞团队《Molecular Cell》揭示真核生物转录机器在转录早期命运决定的机制

基因表达的精准调控，对机体发育和细胞的各种生理功能的维持至关重要。基因表达的紊乱，则影响着众多的生理和病理过程。转录是基因表达调控最关键的步骤，因此转录调控机制的研究一直是分子生物学的核心课题。真核生物大多数基因的转录主要分为转录起始（initiation）、暂停（pausing）、延伸（elongation）和终止（termination）四个步骤，每个步骤都涉及到 RNA 聚合酶 II（Pol II）与对应的转录起始因子、延伸因子或终止因子之间的相互作用和调控。

转录延伸因子 SPT5（细菌的同源蛋白为 NusG/RfaH）是唯一在所有生物中都保守的转录调节因子。NusG/RfaH 在细菌的转录和翻译的偶连中起到了重要作用（详见 BioArt 报道：3 篇 Science | 转录和翻译的一次“牵手”——“红娘”NusG 背后的故事），在真核生物中 SPT5 会与 SPT4 形成 DSIF 复合物来调控 Pol II 转录的延伸（transcription elongation）。有趣的是，SPT5 在多细胞生物中又演化出调控启动子近端 Pol II 暂停（promoter-proximal Pol II pausing）的功能。

Pol II 在转录起始后延伸到 20-100 bp 后暂停的现象被称为启动子近端 Pol II 暂停，这是转录调控的核心；该区域的稳定主要依赖于 negative elongation factor (NELF)，DRB sensitivity-inducing factor (DSIF) 和 Pol II-associated factor 1 (PAF1) 等复合物来维持。暂停的 Pol II 在暂停之后，会在“有效的转录延伸（productive release）”和“早期终止（early termination）”两种命运之间进行选择。当激酶复合物 p-TEFb 被招募到 pausing 位点后，它能磷酸化 Pol II CTD、DSIF 和 NELF，使得 NELF 解离；随后暂停的 Pol II 被转录延伸因子 DSIF 等激活，从而进入高效的转录延伸阶段（productive elongation）。

激酶 p-TEFb 可介导 SPT5 的第 666 位点丝氨酸 S666 和 CTR1-T806 的磷酸化，而 Integrator-PP2A (INTAC) 可能做为 SPT5 的磷酸酶。激酶和磷酸酶如何拮抗 SPT5 的磷酸化状态以及如何精确调控核心的转录机器还有待研究。

2021 年 9 月 16 日，我院陈飞课题组在 *Molecular Cell* 杂志上在线发表题为 *SPT5 stabilizes RNA polymerase II, orchestrates transcription cycles, and maintains the enhancer landscape* 的研究论文。该项研究利用诱导型蛋白降解系统 dTAG 并结合转录调控高通量研究方法，发现转录调控因子 SPT5 能够直接促进转录机器的蛋白质稳定性；在转录层面，SPT5 能够调控增强

子 (enhancer) 活性, 稳定暂停的 Pol II, 并促进暂停 Pol II 的释放、转录延伸和转录终止。其中, SPT5 第 666 位的丝氨酸 (S666) 的磷酸化特异性促进暂停 Pol II 的释放, 而 CTR1 的磷酸化特异性调控转录终止。同时, 这两个位点均能被磷酸酶 INTAC 去磷酸化, 说明了 SPT5 介导的 INTAC 的功能。

Molecular Cell

CellPress  
OPEN ACCESS



Article

## SPT5 stabilizes RNA polymerase II, orchestrates transcription cycles, and maintains the enhancer landscape

Shibin Hu,<sup>1,3</sup> Linna Peng,<sup>1,3</sup> Congling Xu,<sup>1,3</sup> Zhenning Wang,<sup>1</sup> Aixia Song,<sup>1</sup> and Fei Xavier Chen<sup>1,2,4,\*</sup>

ROTACs 由靶蛋白配体、E3 泛素连接酶配体和连接链三部分组成, 该分子能分别识别靶蛋白和 E3 泛素连接酶来诱导靶蛋白的多聚泛素化, 从而使靶蛋白能够被蛋白酶体识别并降解。dTAG 是一种能将 CRBN 泛素连接酶和 FKBP12F36V 连接起来的新化合物, 该系统只要将 FKBP12F36V 与目标蛋白融合就能实现对其快速且特异的降解。

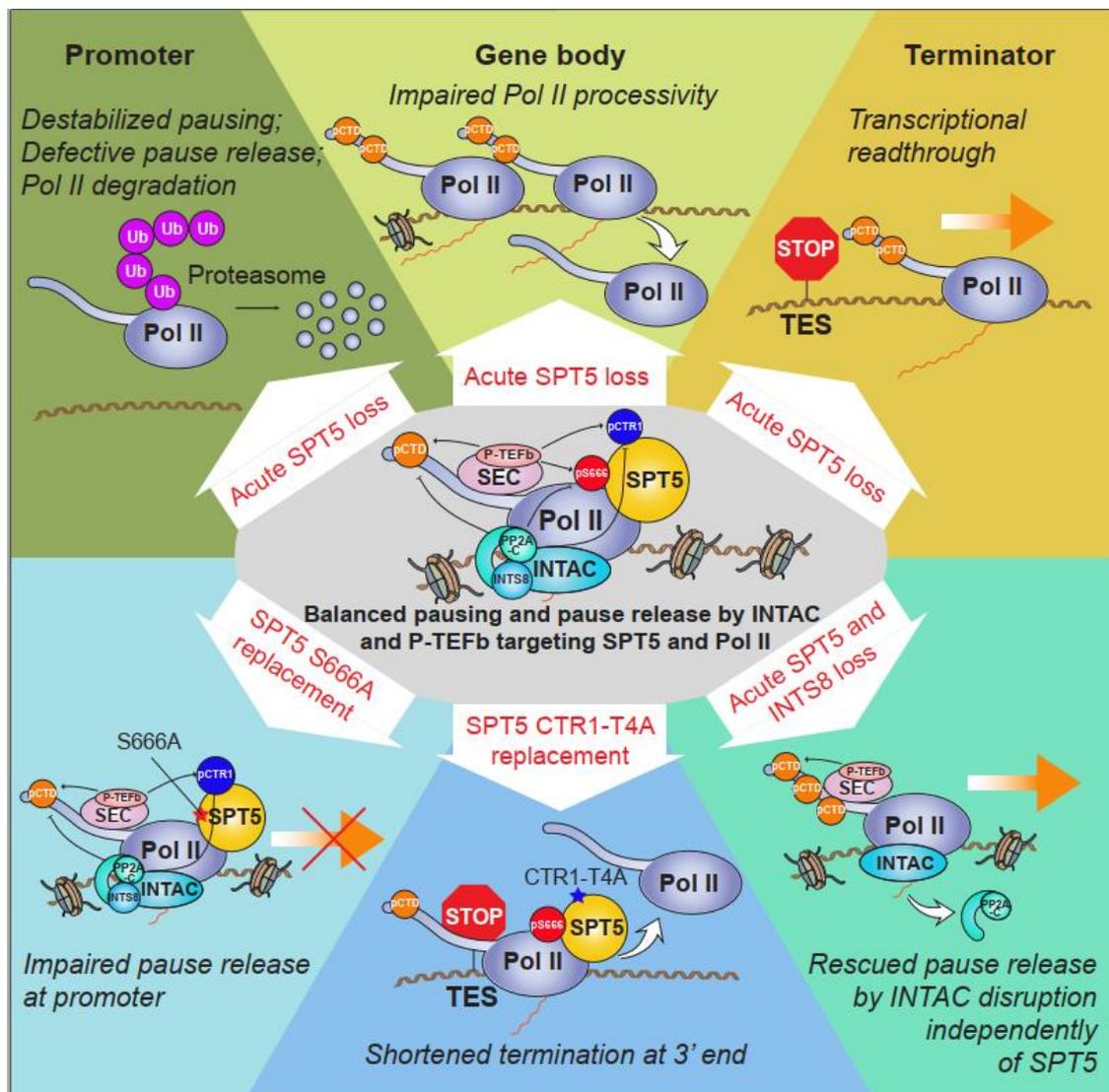
为了研究 SPT5 蛋白对基因转录直接的调控作用, 该研究利用 CRISPR-Cas9 系统构建了 FKBP12F36V-SPT5 (SPT5-dTAG) 细胞系, 从而可以对内源 SPT5 蛋白进行动态调控。比较意外的是, 随着 SPT5 蛋白的降解, RNA 聚合酶 II 最大的亚基 RPB1 蛋白也随之减少, 并且 RPB1 pSer5 (与启动子暂停 pausing 相关) 减少的量比 RPB1 pSer2 (与转录延伸相关) 的大; 用 ChIP-Rx 也验证了这一结果, 说明细胞水平和染色质水平上的 RPB1 均减少。进一步研究发现 RPB1 蛋白的减少是通过泛素化降解途径进行的。

PRO-seq (Precision nuclear run-on sequencing) 技术是以单个碱基的分辨率检测转录 Pol II 的定位和转录活性的高精度转录调控研究方法。利用 PRO-seq 技术分析 SPT5 蛋白快速降解的细胞系发现: 1) 基因启动子暂停的 Pol II 急剧减少, 基本没看到 pause release 的想象; 2) 转录的持续性 (processivity) 显著降低; 3) 在基因转录终止的区域有明显的转录 “顺读” (transcription readthrough)。这些结果说明 SPT5 在维持暂停 Pol II 蛋白的稳定性、转录延伸和转录终止等方面有重要的调控作用。

增强子 (enhancer) 能通过时在时空上精确的调控靶基因的表达。它的转录也依赖于 Pol II, 基于上述 SPT5 蛋白对 mRNA 基因转录的调控作用, 促使研究人员去探究其对增强子转录活性的影响。通过 ATAC-seq 分析发现 SPT5 蛋白的缺失造成了约 25% 的增强子染色质的可及性 (chromatin accessibility) 显著

下降。通过 H3K27ac, MED1 和 BRG1 (染色质重塑复合物 BAF 的催化亚基) 的 ChIP-Rx 分析, 它们在增强子上的信号也减弱。以上结果说明 SPT5 也能调控增强子的转录活性。

SPT5 做为最保守的转录调节因子, 激酶 p-TEFb 能催化 SPT5 S666 和 CTR1 位点的磷酸化。为了回答这两个修饰的对转录的调控作用, 研究人员分别用这两个突变位点的 SPT5 蛋白 (SPT5 S666A, SPT5 CTR1-T4A) 做了回补实验。发现 SPT5 S666A 会使启动子区暂停 Pol II (pausing) 信号增强而基因内部 Pol II 信号减弱, 提示 SPT5 S666 的磷酸化可能跟 Pol II 的释放 (release) 有关; SPT5 CTR1-T4A 则让基因转录终止信号提前, 说明 SPT5 CTR1 磷酸化与转录终止相关。有意思的是, 这两个位点的磷酸化均能被磷酸酶 INTAC 去除, 提示 INTAC 在转录暂停和转录终止这两个阶段发挥着重要的作用。



综上所述，SPT5 蛋白分别从影响增强子的转录活性、Pol II 蛋白的稳定性、转录暂停 (pausing)、延伸 (elongation) 和终止 (termination) 等方面来调控转录核心机器的运转，为将来研究其生理病理的功能提供理论指导。

据悉，复旦大学附属肿瘤医院助理研究员胡士斌、博士后彭林娜和徐从玲为本文共同第一作者，博士生王振宁和宋爱霞对本文也有重要的贡献，陈飞为本文的通讯作者。TT-seq 实验得到武汉大学梁凯威教授和王红红同学的帮助。

值得一提的是，近日美国西北大学 Ali Shilatifard 课题组在 *Molecular Cell* 杂志上在线发表题为 SPT5 stabilization of promoter-proximal RNA polymerase II 的研究论文。该研究解析了 SPT5 蛋白缺失后 RPB1 蛋白的降解机制，发现 E3 泛素连接酶 CUL3 和解折叠酶 VCP 是必需的。该研究与陈飞团队第一部分的发现一致。

原文链接：<https://doi.org/10.1016/j.molcel.2021.08.029>

### 孙蕾/陈振国团队与合作者在《Protein & Cell》报道超广谱强效的抗新冠病毒全人源中和抗体

SARS-CoV-2 (新冠病毒) 变异株例如 B. 1. 1. 7 (Alpha)、B. 1. 351 (Beta)、P. 1 (Gamma) 以及 B. 1. 617. 2 (Delta) 的不断出现给新冠疫情的防控带来了新的挑战。因此，急需开发高效广谱的中和抗体，特别是需要寻找到识别保守抗原表位的广谱抗体，从而应对这些已知和未来即将出现的新冠病毒突变体，并为设计广谱疫苗奠定理论基础。

2021 年 9 月 23 日，复旦大学生物医学研究院的孙蕾团队、陈振国团队与复旦大学医学分子病毒学教育部/卫健委重点实验室王乔、陆路等团队，联合中科院生物物理所王祥喜团队在 *Protein & Cell* 杂志在线发表了题为 “An ultrapotent pan- $\beta$ -coronavirus lineage B ( $\beta$ -CoV-B) neutralizing antibody locks the receptor-binding domain in closed conformation by targeting its conserved epitope” 的研究论文。在前期研究中，王乔、陆路团队从一位新冠感染后康复的志愿者体内分离出了 48 株针对新冠病毒 S 蛋白的单克隆抗体。这些抗体能够识别 SARS-CoV-2 表面蛋白的各个结构域 (包括 NTD, RBD 和 S2 结构域)，但是其血清中和效力主要来源于那些识别受体结合结构域 (RBD) 的单克隆抗体。实验数据显示，RBD 结构域上有 4 组非重叠的抗原表位，并揭示了 RBD 不同抗原表位与抗体功能 (病毒中和效力、ADE 效应) 之间的相关性 (Cell Reports, 2021)。而在本工作中，研究团队进一步研究了其中一株抗体 XG014，明确了其高效广谱的病毒中和效力，同时通过结构研究阐明了其广谱性和无 ADE 性的分子机制。

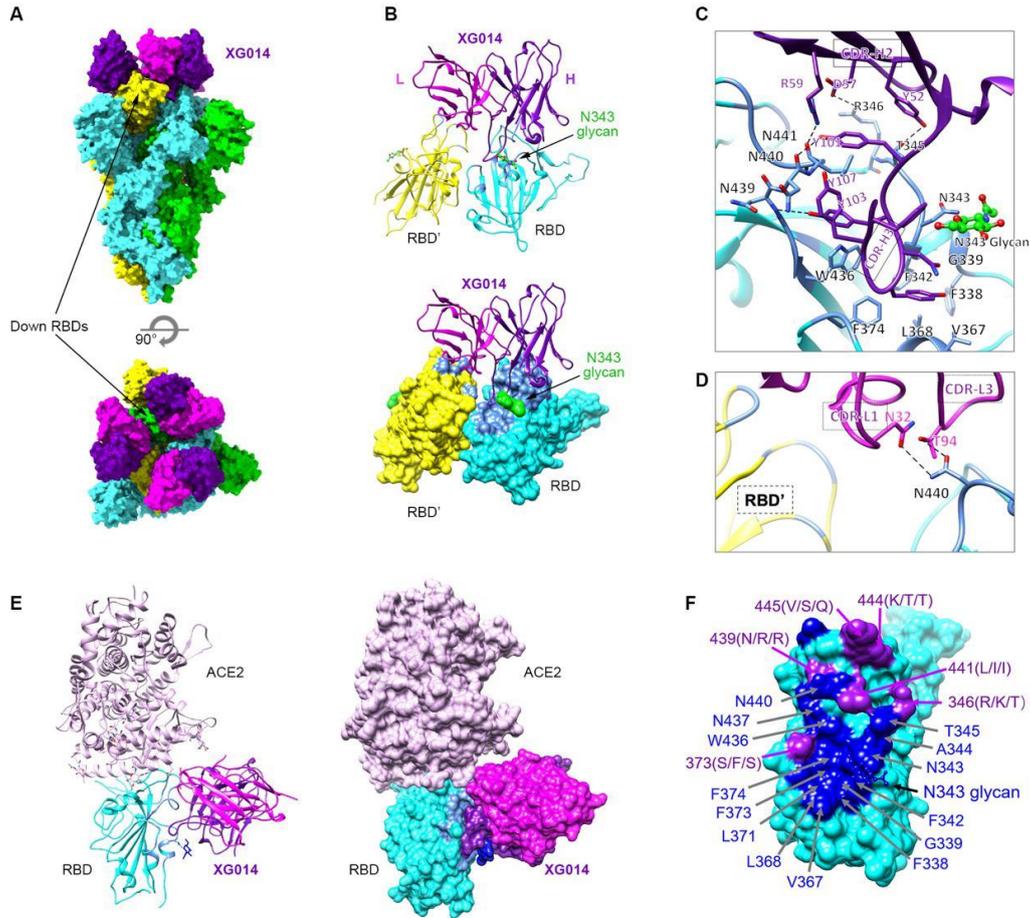


RESEARCH ARTICLE

# An ultrapotent pan- $\beta$ -coronavirus lineage B ( $\beta$ -CoV-B) neutralizing antibody locks the receptor-binding domain in closed conformation by targeting its conserved epitope

Zezhong Liu<sup>1</sup>, Wei Xu<sup>1</sup>, Zhenguo Chen<sup>1</sup>, Wangjun Fu<sup>2</sup>, Wuqiang Zhan<sup>1</sup>, Yidan Gao<sup>1</sup>, Jie Zhou<sup>1</sup>, Yunjiao Zhou<sup>1</sup>, Jianbo Wu<sup>1</sup>, Qian Wang<sup>1</sup>, Xiang Zhang<sup>1</sup>, Aihua Hao<sup>1</sup>, Wei Wu<sup>1</sup>, Qianqian Zhang<sup>1</sup>, Yaming Li<sup>1</sup>, Kaiyue Fan<sup>2</sup>, Ruihong Chen<sup>2</sup>, Qiaochu Jiang<sup>1</sup>, Christian T. Mayer<sup>3</sup>, Till Schoofs<sup>4</sup>, Youhua Xie<sup>1</sup>, Shibo Jiang<sup>1</sup>, Yumei Wen<sup>1</sup>, Zhenghong Yuan<sup>1</sup>, Kang Wang<sup>2</sup>, Lu Lu<sup>1</sup>, Lei Sun<sup>1</sup>, Qiao Wang<sup>1</sup>

XG014 不但可以强效地中和野生型 SARS-CoV-2 (IC<sub>50</sub>: 0.007–0.008  $\mu$ g/ml), 还对目前流行的 SARS-CoV-2 变异株包括 Alpha、Beta、Gamma 以及 Delta 的假病毒都展示了强效的中和作用 (IC<sub>50</sub>: 0.017–0.059  $\mu$ g/ml)。同时, XG014 还可以强效地中和其它冠状病毒  $\beta$  属 B 亚群, 对 SARS-CoV 的 IC<sub>50</sub> 为 0.016  $\mu$ g/ml。此外, XG014 对蝙蝠来源的 SARS 相关病毒, 例如 WIV1 和 Rs3367 假病毒, 都展示了强效的广谱中和作用。结构分析表明, XG014 与现有大部分报道的抗体作用机制不同, 该抗体识别 ACE2 结合位点之外的一个非常保守的空间表位。通过结合该表位, XG014 可将 SARS-CoV-2 S 蛋白三聚体中的三个 RBD 都锁定在“向下”的关闭状态, 从而阻断 SARS-CoV-2 结合 ACE2 受体, 抑制其入侵细胞。同时, 通过比较 XG014 与目前报道的可锁定 SARS-CoV-2 S 蛋白为关闭状态的其它中和抗体, 研究者发现 XG014 与这些抗体不同, 具有独特的作用靶点。例如 XG014 同时具有强效广谱的中和活性、作用表位与 ACE2 的结合位点完全不重叠、作用表位不覆盖 N501、E484 以及 K417 等常见突变位点、能将三个 RBD 锁在“向下”的关闭状态、并同时结合两个 RBD 等。



**Table 1. Comparison of antibodies that bind all-“Down” SARS-CoV-2 S trimers. N/D, not determined**

	IC <sub>50</sub>	Cross-neutralization activities	Overlapping with RBM region	Overlapping with escape mutations such as E484	Block all RBD in the down conformation	Interaction with 1 or 2 RBDs simultaneously	
<b>S2M11</b> (Tortorici et al., 2020)	SARS-CoV-2 3 ng/mL	SARS-CoV	-	Yes	Yes	Yes	Two
		SARSr-CoV WIV1	N/D				
		B.1.351	-				
		P.1	-				
<b>C144</b> (Barnes et al., 2020)	SARS-CoV-2 2.55 ng/mL	SARS-CoV	-	Yes	Yes	Yes	Two
		SARSr-CoV WIV1	-				
		B.1.351	-				
		P.1	-				
<b>COVOX-316</b> (Dejnirattisai et al., 2021)	SARS-CoV-2 10 ng/mL	SARS-CoV	N/D	Yes	Yes	Yes	One
		SARSr-CoV WIV1	N/D				
		B.1.351	-				
		P.1	-				
<b>2-4</b> (Liu et al., 2020a)	SARS-CoV-2 57 ng/mL	SARS-CoV	N/D	Yes	Yes	Yes	One
		SARSr-CoV WIV1	N/D				
		B.1.351	-				
		P.1	-				
<b>1-57</b> (Cerutti et al., 2021)	SARS-CoV-2 8 ng/mL	SARS-CoV	N/D	Yes	Weak interaction	Yes	One
		SARSr-CoV WIV1	N/D				
		B.1.351	+				
		P.1	+				
<b>S309</b> (Pinto et al., 2020)	SARS-CoV-2 79 ng/mL	SARS-CoV	+	No	No	No	One
		SARSr-CoV WIV1	+				
		B.1.351	+				
		P.1	N/D				
<b>XG014</b> (Zhou et al., 2021b)	SARS-CoV-2 7 ng/mL	SARS-CoV	+	No	No	Yes	Two
		SARSr-CoV WIV1	+				
		B.1.351	+				
		P.1	+				

该工作还发现 XG014 不能促使 SARS-CoV-2 S 蛋白介导与含有 Fc 受体的 Raji 细胞进行膜融合。而与 XG014 具有部分重叠表位的 XG005 抗体,虽然对 SARS-CoV-2 具有中和作用,但对 SARS-CoV 以及 SARS 相关病毒没有广谱的中和作用,而且还可以促使 SARS-CoV-2 S 蛋白介导与 Raji 细胞进行膜融合。通过结构分析发现, XG005 虽然结合的区域与 XG014 较为相似,但与 XG014 不同的是,其促使 SARS-CoV-2 S 蛋白中的 RBD 更加趋向于“向上”的开放状态。因此,该结果提示了抗体靶点细微的差别可能导致大相径庭的抗体特性。同时, XG014 在人源化 ACE2 转基因小鼠模型上还展现了有效的预防和治疗效果。

总之,该研究发现了一株对目前流行的 SARS-CoV-2 变异株以及 SARS 相关病毒具有超强效广谱抑制潜力的中和抗体,并通过结构分析揭示了该抗体独特的作用机制,有望开发成为针对新冠变异株以及未来可能出现的 SARS 相关病毒的广谱候选药物。同时,该研究所揭示的 XG014 靶向的广谱中和表位为后续新冠广谱疫苗的设计提供了新思路。

复旦大学医学分子病毒学教育部/卫健委重点实验室刘泽众、徐巍、高一丹、周洁,复旦大学生物医学研究院的陈振国青年研究员、詹屋强以及中科院生物物理所付望骏为该论文共同第一作者,王乔研究员、孙蕾研究员、陆路研究员、中科院生物物理所王祥喜课题组成员王康博士、袁正宏研究员为共同通讯作者。闻玉梅院士、姜世勃教授、谢幼华教授对课题进行了悉心指导并给予了大力支持。原文链接:

<https://link.springer.com/article/10.1007/s13238-021-00871-6>

华东师大李大力教授讲座信息（6月11日）



复旦大学生物医学研究院

Institutes of Biomedical Sciences (IBS), Fudan University

# 特邀报告

**报告题目：基因编辑技术在基因治疗中的应用研究**

 **报告人：李大力 教授**

 **主持人：丁广进 博士**



## 【李大力教授简介】

李大力，博士，现任华东师范大学生命科学学院研究员，博士生导师，国家杰出青年基金获得者（2020）。2007年获湖南师范大学遗传学博士学位（期间在美国德州农工大学进行联合培养），毕业后在华东师范大学工作至今（2009和2014年先后破格晋升为副教授、研究员），现为上海市调控生物学重点实验室副主任，华东师范大学闵行实验动物中心主任。多年来以基因编辑技术优化改造为基础，围绕罕见病的模型构建和基因治疗，开展了深入研究，在国际上率先建立了大鼠和小鼠基因编辑技术体系，并成功利用CRISPR/Cas9技术在动物模型中治愈遗传疾病，近年来作为通讯作者在*Nature Biotechnology* (2篇)，*Nature Cell Biology*，*Nature Genetics*，*Cell Research* (2篇)，*Protein & Cell*，*Nature Protocols*，*Nucleic Acids Res.*，*EMBO Molecular Medicine*，*Development*，*JBC*等高水平期刊发表30多篇研究论文，作为课题组长主持科技部重点研发课题，上海市教委重大项目，获教育部青年长江学者、高等学校科学研究优秀成果奖自然科学奖一等奖等荣誉。

 **时 间：2021年06月11日（周五）下午14:00**

 **地 点：复旦大学上海医学院明道楼2楼多功能厅**

**承办单位：上海市医学表观遗传学重点实验室**

中科院计算生物学研究所杨力研究员讲座信息（6月17日）



复旦大学生物医学研究院

Institutes of Biomedical Sciences (IBS), Fudan University

# 特邀报告

报告题目: **Decode and recode the complex genome**

报告人: 杨力研究员

主持人: 蓝斐研究员



## 【杨力研究员简介】

杨力, 1998年毕业于兰州大学, 获学士学位; 2004年毕业于中科院上海生化与细胞所, 获博士学位。2004-2010年先后在美国耶鲁大学和康涅狄格州立大学健康中心从事博士后研究。2011年加入中科院-马普学会计算生物学伙伴研究, 任课题组长、博士生导师。长期从事基因组计算生物学及基因编辑前沿技术创新体系等交叉研究, 近期主要创建和利用一系列高效计算生物学分析新流程开展大数据分析, 围绕外显子环形RNA生成加工和功能作用新机制、碱基编辑和修饰互作及调控网络、高效基因组碱基编辑新体系开发和应用等前沿领域开展合作探索, 取得了一系列重要原创成果。近5年在*Cell*、*Mol Cell*、*NBT*、*Genome Biol*和*Genome Res*等学术期刊发表通讯或共同通讯作者研究论文20余篇、并被*Cell*、*Science*和*Nat Rev Mol Cell Biol*等多次专评; 受邀在*Cell*、*Science*、*Trends Biochem Sci*、*Trends Cell Biol*和*WIREs RNA*等发表通讯或共同通讯作者综述及专评10余篇; 近5年Google Scholar引用超过10,000次; 曾获中科院百人计划(2012, 终期评估“优秀”), 中科院优秀导师奖(2015、2017), 科技部中青年科技创新领军人才(2015), 中组部万人计划领科技创新领军人才(2017), 基金委杰出青年基金(2019)等。所培养的研究生多人获得吴瑞奖学金、中科院院长奖学金等。

时间: 2021年06月17日(周四) 下午14:00

地点: 复旦大学上海医学院明道楼2楼多功能厅

承办单位: 上海市医学表观遗传学重点实验室

清华大学吝易研究员学术讲座信息（6月22日）



## 复旦大学生物医学研究院

Institutes of Biomedical Sciences (IBS), Fudan University

# 邀请报告

**报告题目:** An investigation into molecular mechanisms underlying phase separation

 **报告人:** 吝 易 研究员

 **主持人:** 温文玉 研究员



### 【吝易研究员简介】

吝易，研究员，助理教授，于2020年9月加入清华大学生命科学学院，清华-IDG/麦戈文脑科学研究院，清华-北大生命科学联合中心。吝易于2014年在美国马凯特大学获得博士学位，随后进入美国西南医学中心，在美国科学院院士 Steven L. McKnight教授的指导下开展博士后研究工作。在此期间，成功解析肌萎缩侧索硬化（ALS）相关遗传性重复多肽的细胞毒性机理，阐明其通过影响细胞内生物大分子可逆相分离从而导致细胞毒性、继而诱发神经退行性疾病的发生。与此同时，其在生物大分子相分离的分子机制方面，从序列、结构以及调控等多个层面展开研究，相关成果先后发表于国际顶级期刊 *Cell*、*PNAS* 等，累积被引用超过1000次（Google Scholar）。吝易博士目前在清华继续从事生物大分子相变及神经退行性疾病相关研究，现任中国生物物理学会生物大分子相分离与相变分会理事。

 **时 间:** 2021年06月22日（周二）上午10:00

 **地 点:** 复旦大学上海医学院明道楼2楼多功能厅

**承办单位:** 上海市医学表观遗传学重点实验室

IBS Department Talk 系列（蓝贤江、王振天）

生物医学研究院 (IBS) 2021年第2期 Department Talk

# 生物医学研究院 (IBS) Department Talk



**蓝贤江** 复旦大学医学系统生物学系  
Identify novel fetal hemoglobin  
regulators via domain-focused  
CRISPR screens

**汪振天** 复旦大学医学系统生物学系  
The charming role of SETD5 in  
pancreatic cancer therapy



**时间：2021年9月24日（周五）15:30~16:30**

**地点：明道楼二楼多功能厅**

提供小吃和饮料

微信扫一扫



关注更多精彩

主办：复旦大学生物医学研究院



中科院上海营养与健康研究所肖意传研究员学术报告（9月24日）



复旦大学生物医学研究院

Institutes of Biomedical Sciences (IBS), Fudan University

# 邀请报告

报告题目: T cell DNA sensing and aging-related autoimmunity



报告人: 肖意传 研究员



主持人: 卢智刚 研究员



## 【肖意传研究员简介】

肖意传，中科院上海营养与健康研究所研究员，博士生导师。2010年于中科院上海生命科学研究院获得博士学位，2010-2015美国MD Anderson Cancer Center博士后，2015年起任中科院上海营养与健康研究所研究员；入选“海外高层次人才引进计划”（2015）和“上海市优秀学术带头人”（2020）。主要从事衰老相关疾病的免疫调控与致病机制研究，致力于通过多学科交叉结合多组学技术手段解析衰老促进自身免疫病、肿瘤与神经退行性疾病等的免疫致病机制及对应的干预策略，为相关疾病的临床研究提供了理论基础与多个潜在的药物新靶标。近年来以通讯作者在 *Immunity*、*Mol Cell*、*J Exp Med*、*Nat Commun*、*PLoS Biology* 等学术期刊上发表研究论文，同时承担国家自然科学基金重点项目和面上项目，科技部重点研发计划、中科院先导专项等科研项目。

🕒 时间: 2021年09月24日 (周五) 下午14:00

📍 地点: 复旦大学上海医学院复星楼1楼多功能厅

承办单位: 上海市医学表观遗传学重点实验室

饶子和院士学术报告（9月28日）



复旦大学生物医学研究院

Institutes of Biomedical Sciences (IBS), Fudan University

# 特邀报告

报告题目：

**SPEAR vs SHIELD: SARS-CoV-2 and Polymerase Inhibitors**

**(新冠病毒与聚合酶抑制剂)**

报告人：饶子和 院士

主持人：徐彦辉 研究员



## 【饶子和院士简介】

饶子和，清华大学教授，中科院院士，现任中国科学院学部主席团成员、学部咨询评议委员会主任、全国政协常委、中国生物物理学会名誉理事长，中国科协生命科学会联合体创始主席；曾任南开大学校长、中国科学院生物物理研究所所长、国际生物物理联盟（IUPAB）主席。饶子和课题组长期从事新发再发传染病病原体的三维结构研究和创新药物的研究，在流感病毒、SARS和新冠等冠状病毒、艾滋病病毒、甲型肝炎病毒、手足口病毒、疱疹病毒及结核分枝杆菌等人类重要病原体的机制研究方面做出了系统的创新性贡献，在国际科学期刊上发表同行评审论文390多篇，其中包括在 *Cell*、*Nature*、*Science* 三大科学杂志的主刊上发表研究论文23篇，被引用逾22,000次，获得专利授权38项。新冠疫情期间，饶子和团队在病毒靶点机制研究、抗病毒药物、抗体和疫苗研究中取得系统性成果，在三大主刊上发表论文7篇，以及其他论文8篇，5个中和抗体和药物进入临床，积极参与国药和科兴灭活疫苗的研发工作，为新冠病毒研究和防控工作做出重要贡献。

时间：2021年09月28日（周二）上午 10:00—11:30

地点：复旦大学上海医学院明道楼一楼大报告厅

承办单位：上海市医学表观遗传学重点实验室