

## 曹雪涛研究组在 Cell 揭示放大抗病毒“信号”的蛋白分子

当病毒入侵,干扰素是机体捍卫健康所“派出”的最为关键的细胞因子。近日,Cell 刊登了曹雪涛研究团队的论文;甲基转移酶 SETD2 介导的 STAT1 甲基化促进了干扰素抗病毒效果。

研究组筛选出一种蛋白分子,它能大大增强干扰素的抗病毒效应,从而促进机体对各类病毒的抵抗能力。该发现为机体抗病毒免疫的效应机制提出了新观点,也为有效防治病毒感染性疾病提供了新思路,为潜在药物研发靶标。论文《甲基转移酶 SETD2 介导的 STAT1 甲基化促进了干扰素抗病毒效果》第一完成单位与通讯作者单位均为浙大医学院免疫学研究所。

干扰素的关键作用在于,它有点像发号施令的“广播站”,在病毒入侵时能调动多种细胞参与抗病毒免疫,从而激活机体的抗病毒能力。它是机体建立抵抗病毒感染,维持免疫稳态的重要防线。干扰素信号调控异常的情况,会导致机体炎症性疾病、慢性感染性疾病发生发展。

目前,人们利用 I 型干扰素来治疗慢性乙型肝炎。然而,其总体效率较低,治疗效果亟待提高。科学界认为,全面深入认识干扰素抗病毒效应的具体机制以寻找有效防治病毒感染的免疫措施具有重要意义。通过高通量 RNA 干扰筛选,医学免疫学国家重点实验室主任曹雪涛院士与浙江大学医学院免疫学研究所博

士生陈坤等发现:甲基转移酶 SETD2 分子能够直接放大干扰素的“信号”,它直接催化干扰素下游信号蛋白分子 STAT1 的甲基化,调动更多的细胞参与抗病毒反应,促进机体的抗病毒免疫功能。

研究团队发现,甲基转移酶 SETD2 分子表达对于干扰素抵抗乙型肝炎病毒 HBV 的发挥至关重要。而当在小鼠的肝细胞中特异性敲除 SETD2 基因,干扰素抑制 HBV 体内复制的效应就会降低。

该研究受到了国家自然科学基金、国家 973 计划项目等的资助。

## 李君研究组在慢加急性肝衰竭研究方面取得新突破

李君研究组联合上海交大瑞金医院、三军大西南医院、解放军 302 医院、首都医科大学佑安医院等十二家国内著名大学医院肝病中心,历经 5 年的前瞻性大样本研究,建立了慢加急性肝衰竭(ACLF)诊断与预后评估的中国标准(COSSH-ACLF),该研究结果近日以“Development of diagnostic criteria and a prognostic score for hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure”为题在线发表于 Gut 上。

研究组曾利用细胞因子芯片技术,成功揭示人血清 MIP-3a

有助于提高 ACLF 患者的早期诊断。在此基础上,研究组联合全国 12 个中心进行多中心前瞻性研究,统一入组标准为乙肝肝硬化患者出现急性失代偿和/或慢性乙型肝炎患者出现严重肝损伤(总胆红素 $\geq 5\text{md/dL}$ ,和 INR $\geq 1.5$ )。研究人员采集入院时和/或入院 28 天进展为 ACLF 的临床数据并进行长期随访观察,系统分析 28 天及 90 天生存率、ACLF 危险因素、器官衰竭等临床特征,建立并验证 HBV-ACLF 诊断和预后模型。

该研究发现了亚太地区以乙肝人群为主的 ACLF 具有不同

于欧美地区以酒精肝人群为主的 ACLF 的特异性临床特征,以此建立的 COSSH-ACLF 中国诊断标准克服了欧洲标准不适用于乙肝人群的不足,使乙肝人群 ACLF 的早期诊断更加敏感,并为该人群的及时救治提供了新的科学依据。

论文由研究组的鄂天舟硕士、李江博士和邵丽助理研究员等合作完成。该研究得到了“十一五”、“十二五”国家传染病重大专项的支持。

## 周天华研究组发现 Wnt 信号通路新成员及其重要生理功能

近日,周天华研究组在 Cell Research 发表了题为“Twa1/Gid8 is a  $\beta$ -catenin nuclear retention factor in Wnt signaling and colorectal tumorigenesis”的论文。该研究通过整合生物信息学、分子细胞生物学、发育生物学、癌生物学和临床调查等手段系统地鉴定了一个经典 Wnt 信号通路的新成员 Twa1,并证

实 Twa1 通过促进  $\beta$ -catenin 的核内滞留而提高  $\beta$ -catenin 的核内水平,进而增强 Wnt 信号通路,在斑马鱼胚胎早期发育及结肠癌的发生和发展过程中发挥重要功能。该研究表明 Twa1 是近二十年来 Wnt 信号通路研究中新发现的重要成员,为人们进一步认识 Wnt 信号通路及其分子调控机理提供了新思路,有助

于深入了解与 Wnt 信号通路异常相关的人类疾病的发生机理。

此项工作得到医学院刘伟、吴希美教授和生科院黄晓副教授等人的大力帮助,主要是由博士后卢毅、博士生谢珊珊、助理研究员张雯等合作完成。该研究项目得到了国家科技部、国家自然科学基金、教育部、浙江省自然科学基金等项目的资助。

## 刘伟研究组揭示自噬调控新机制

近日,Molecular Cell 在线发表了刘伟研究组的题为“mTORC1 Phosphorylates Acetyltransferase p300 to Regulate Autophagy and Lipogenesis”的研究论文。

作为哺乳动物中唯一的 III 型磷脂酰肌醇激酶(PI3K-III),VPS34 催化底物磷脂酰肌醇(PI)磷酸化生成的 3-磷酸磷脂酰肌醇(PI3P)为自噬体形成所必需。迄今研究表明,VPS34 与其调控蛋白作用形成核心复合物是激活其活

性的主要机制。

在对 p300 活性的研究中,研究组发现,调控细胞生长和代谢的重要蛋白复合物 mTORC1 通过磷酸化 p300,解除 p300 的分子内抑制作用,促进 p300 的激活。功能研究发现,mTORC1-p300 通路在自噬起始和脂质生成的过程中发挥重要调控作用,提示该通路在协调细胞内分解代谢和合成代谢过程中扮演关键角色。研究建立了细胞内调控基

因表达和细胞代谢两大重要蛋白(蛋白复合物)mTORC1 和 p300 之间的直接调控关系,确定了 p300 在介导 mTORC1 信号中的重要地位。同时,也为 p300 在其辅酶乙酰-CoA 浓度没有显著变化环境中的活性改变和功能发挥提供了解释和依据。

博士生万伟是该文的第一作者,该工作得到了国家自然科学基金重点项目和国家重点基础研究发展计划的资助。

## 刘伟研究组揭示自噬启动新机制

近日,Molecular Cell 在线发表了刘伟研究组题为“VPS34 acetylation controls its lipid kinase activity and the initiation of canonical and non-canonical autophagy”的研究论文,发现依赖乙酰转移酶 p300 的乙酰化修饰在 VPS34 激活中的关键作用,阐述了这一新机制在启动经典自噬和非经典自噬中的重要意义,结果提示其对细胞内膜运输的潜在重大影响。

该研究中,研究人员通过基因高表达、基因敲低/敲除、体

外乙酰化反应、质谱分析和位点突变等手段发现组蛋白乙酰基转移酶 p300 能直接乙酰化 VPS34,并鉴定出 K29、K771 和 K781 是 VPS34 上的主要乙酰化位点。接下来,他们通过改变 p300 活性、制备应用 VPS34 模拟乙酰化和脱乙酰化突变体,结合免疫荧光实验和一系列体外脂激酶实验发现,乙酰化能抑制 VPS34 脂激酶活性,K29、K771 和 K781 位点的脱乙酰化对 VPS34 的激活发挥协同效应,K771 位点的脱乙酰化对 VPS34 的激活起决定作用。

该研究发现并鉴定 p300 是 VPS34 的关键乙酰化酶,VPS34 的乙酰化修饰对其活性、经典自噬和非经典自噬的启动等至关重要。该研究不仅为进一步研究自噬启动的分子机制、细胞能量营养代谢与细胞内膜运输的关系提供了新思路,还有助于我们深入了解自噬相关人类疾病的发生机理。

苏华博士是该文的第一作者。该研究得到了国家自然科学基金重点项目和国家重点基础研究发展计划的资助。

## 鲁林荣研究组与清华大学刘万里教授合作阐明 TCR 信号调控新机制

近日,鲁林荣研究组和清华大学刘万里教授合作研究论文“Tespa1 regulates T cell receptor-induced calcium signals by recruiting inositol 1,4,5-trisphosphate receptors”在 Nature Communications 发表,阐明了 T 细胞发育相关蛋白 Tespa1 调控 TCR 下游钙信号传导的调控机制。

该研究在原有的研究基础上进一步阐明了 Tespa1 的作用

分子机制:当 TCR 接受信号后,Tespa1 通过与 TCR 信号复合体中磷脂酶 PLCg1 的结合参与 TCR 信号复合体的组装;与此同时,Tespa1 能通过其 PFF 基序特异性结合内质网上钙离子通道 IP3R,从而将 IP3R 招募至 TCR 复合体附近。IP3R 在 TCR 信号复合物附近的重新定位,不但直接促进细胞膜上的激酶 Fyn 对 IP3R 的磷酸化,而且加速了其与配体 IP3 的结合,确保

钙离子信号快速高效启动。这一工作不仅阐明了 Tespa1 对 TCR 信号的调控机制,而且揭示了钙离子通道的空间分布在 TCR 信号传导中的重要性。

论文的第一作者为博士生梁静静和吕俊。论文的通讯作者为鲁林荣教授和清华大学刘万里教授。该研究得到国家自然科学基金委杰出青年项目和重点项目基金的支持。

## 王福倌研究组与闵军霞研究组合作建立斑马鱼人类疾病模型并解析锰离子代谢新机制

近日,PLoS Genetics 在线发表了王福倌研究组与闵军霞研究组合作新成果“Zebrafish slc30a10 deficiency revealed a novel compensatory mechanism of Atp2c1 in maintaining manganese homeostasis”。该成果利用 CRISPR/Cas9 技术在斑马鱼中敲除转运膜蛋白 slc30a10,首次成功构建人类高锰血症综合征疾病斑马鱼模型;并揭示转运膜蛋白 slc30a10 外排锰离子以及与膜蛋白 ATP2C1 协调维持机体锰离子稳态的分子机制。

在王福倌、闵军霞两位教授的共同指导下,夏栳丹博士(讲

师)和博士生魏家琦利用 CRISPR/Cas9 技术构建了 slc30a10 突变型(功能缺失)斑马鱼品系,并系统考察了突变体中锰离子蓄积水平、神经元损伤、运动能力、肝脏结构和功能、红细胞数量等生理指标。实验发现突变体斑马鱼的表型与人类 HMDPC 疾病的病理特征极为相似,为突变型斑马鱼作为疾病模型奠定了科学基础。

该成果是在国际上首次成功建立 HMDPC 疾病的斑马鱼人类疾病模型,为药物筛选以及深入机制研究提供了珍

贵实验工具;同时,揭示了膜蛋白 slc30a10 外排锰离子以及与膜蛋白 ATP2C1 协调维持机体锰离子稳态的精密分子机制。该成果丰富了锰离子稳态代谢理论,为 HMDPC 等重大疾病防治提供了重要科学依据。

该研究由浙江大学医学院公共卫生系和浙江大学转化医学研究院联合完成。王福倌、闵军霞两位教授为本研究的共同通讯作者。该工作得到了国家自然科学基金项目的支持。