龙年开年红，基础医学研究所

多项高水平研究成果在Science等国际顶级期刊发表

加强基础研究，是实现高水平科技自立自强的迫切要求，是建设世界科技强国的必由之路。基础医学研究所时刻牢记使命重任，坚持以国家需求和自由探索为导向，聚焦探讨疾病发生、发展规律的基础研究，力争在医学基本性的细胞、分子机理研究上进行重大改革创新；充分发挥基础研究深厚，学科交叉融合的优势，有组织的科研加速推动基础前沿方向重大原创突破。

2024年截至目前，基础所团队在科技创新2030四大慢病领域——“癌症、心脑血管、呼吸和代谢性疾病”及天然免疫及炎症疾病等研究上取得一系列重要进展，在国际顶级学术期刊***Science*《科学》、*Circulation*《循环》、*Nature Communications*《自然-通讯》和*PNAS*《美国科学院院报》**发表论文8篇，基础所为第一作者且通讯作者单位。具体研究进展如下。

**1.破解非酒精性脂肪肝（NAFLD）的发病机制**。黄波教授团队深入探讨了肝脏如何在糖原合成和脂肪生成之间做出选择的分子机制。他们发现，一个糖原合成过程中的中间产物UDPG在这一过程中发挥了关键作用。UDPG能够调节SREBP1c这一关键转录因子的激活。SREBP1c是一种位于内质网的跨膜蛋白，当在进食后，肝细胞SREBP1c由内质网被转运至高尔基体膜表面，分别接受高尔基体中的位点1蛋白水解酶（S1P）和位点2蛋白水解酶（S2P）的水解，产生的N-端片段则成为具有活性的转录因子，转录脂肪酸合成所需的各种代谢酶。团队研究发现，UDPG通过转运子SLC35F5进入高尔基体，直接与S1P结合，促进S1P的泛素化降解，从而阻断活性形式SREBP1c的生成，最终抑制脂肪酸的合成。利用这一机制，黄波教授团队还发现，通过UDPG的治疗可以显著减少高脂喂养下小鼠肝脏的脂肪积累以及相关肝脏病变。这一发现不仅揭示了一个全新的调控肝脏能量代谢的机制，也为开发针对非酒精性脂肪肝治疗策略提供了新的靶点。这一重要发现发表在*Science*《科学》杂志上。

**2.发现苹果酸酶ME1可作为肺动脉高压治疗新靶点**。王婧教授团队、杜文静教授团队与王辰教授团队合作，首次关注到TCA循环关键酶—苹果酸酶1(ME1)在肺动脉高压发生发展中的作用，揭示了ME1在肺动脉高压进展中的新功能，并确定了ME1影响内皮细胞腺苷代谢导致肺动脉高压的新机制。研究证实抑制ME1能够调节线粒体苹果酸-天冬氨酸-NADH的穿梭，可平衡氧化磷酸化途径和糖酵解途径，改善能量代谢，并以ATP依赖的方式促进内皮细胞腺苷的生成，最终达到改善内皮功能紊乱和抑制肺血管重塑的效果。这一重要成果发表在*Circulation*《循环》杂志上。

**3.揭示异倍体在肿瘤转移中的驱动作用。**黄粤教授团队与北京大学白凡教授团队合作，证明了来自异倍体小鼠胚胎干细胞（ESC）在皮下形成的畸胎瘤可以转移到多个远端器官，并从部分小鼠的外周血中成功分离出异倍体循环畸胎瘤细胞，而正常二倍体ESC并不具备这种能力。在所有转移灶中均未发现产生新的肿瘤相关基因的突变。将异倍体ESC株系和由转移瘤建立的细胞株通过遗传学策略回复到二倍体状态，上述转移的表型就不再出现，这表明异倍体确实是驱动畸胎瘤转移的重要因素。进一步的研究显示，异倍体细胞在分化过程中表现出蛋白酶体活性降低和内质网(ER)应激过度活化，限制了冗余蛋白降解能力，导致分化缺陷。使用蛋白酶体激活剂橄榄苦苷和内质网应激抑制剂4-PBA均能有效抑制上述畸胎瘤的转移。这一重要发现发表在Nature Communications《自然-通讯》杂志上。

**4.发现调控肺癌转移的关键分子及其多重作用机制。**癌蛋白SET在多种肿瘤中呈过表达且与不良预后相关。王冬来研究员团队在前期系列工作的基础上，应用串联亲和纯化-质谱技术鉴定出ZBTB11是SET在细胞核中的关键互作蛋白，证实了ZBTB11在肺癌细胞中主要作为转录因子发挥“促转移”的功能。在分子机制上，一方面SET-ZBTB11复合物的形成促进了ZBTB11依赖的MMP9的转录激活，导致细胞外基质的降解，另一方面ZBTB11还可通过SET非依赖的方式调节PRRG2-YAP1轴，促进肿瘤细胞的侵袭和迁移，最终两方面机制共同作用导致了肺癌的远端转移。这一研究成果发表在*Nature Communications*《自然-通讯》上。

**5.揭示T细胞和T细胞白血病细胞通过调节其细胞柔软性来抵抗穿孔素介导的杀伤。**黄波教授团队联合北京大学人民医院张晓辉教授团队，首先通过膜蛋白CRISPRa筛选文库和MAGeCK算法，筛选出关键基因：细胞骨架蛋白Filamin A（FLNA）。他们发现FLNA可以维持T细胞机械硬度。机制上,效应性T细胞通过降低FLNA的表达，变得更软，从而增加了对穿孔素的抵抗力。这一机制不仅适用于正常的CTLs，也适用于恶性的T白血病细胞，揭示了T白血病拥有一条独特的免疫逃逸路径。这一重要成果发表在*Nature Communications*《自然-通讯》上。

**6.天然免疫及炎症疾病的重要研究进展。**

曹雪涛教授团队在*《Nature Communications》*上先后发表了两篇关于核糖体蛋白和膜受体蛋白在天然免疫及炎症疾病的重要研究成果。2024年1月在线的文章发现核糖体蛋白RPSA可以通过与染色质重塑复合体SMARCA5相互作用，直接增加染色质开放水平但不影响炎症信号通路活化而促进炎症因子表达的新型天然免疫机制，为我们理解核糖体蛋白在病毒与宿主相互作用以及病毒感染触发天然免疫过程中的功能提供了新的认识，由细胞核内病毒DNA引发炎症的新思路为病原性核酸诱导的炎症或炎症相关自身免疫病的研究与防治提供了潜在新靶点。另外，该团队于2018年发表在《Cell》的文章曾揭示了钙结合蛋白EFHD2在胞内菌感染时可以促进IFN-γ R2从高尔基体转运到细胞膜，从而促进IFN-γ信号传导。2月份发表于*《Nature Communications》*的文章延续了之前的研究，进一步鉴定了EFHD2是一种肠道上皮死亡的内源性抑制因子，通过抑制TNFR1的内化过程保护肠道免受过度炎症的影响。该发现为死亡受体信号的空间调控提供了一个新的视角，增加了对死亡受体信号和自身炎症性疾病的认识。并且有可能将EFHD2的表达水平作为一个潜在的预测指标，指导抗TNF疗法对溃疡性结肠炎的临床治疗。

曹雪涛教授团队另外一项延续性的工作是对2017年*《Cell》*文章中的表观修饰酶Setd2在T细胞功能和分化的进一步探索。该研究发现Setd2在自身免疫性疾病中低表达，且Setd2通过磷脂重塑过程抑制Th17细胞极化并促进Treg细胞极化，为T细胞依赖的自身免疫疾病中表观遗传修饰和磷脂代谢重编程之间的交叉调控提供了新的见解，该成果最新发表在*PNAS*《美国科学院院报》上。

基础医学研究所院全面推动高质量研究，实现了一系列原创突破，2024年截至目前以第一单位且通讯作者发表的8篇论文详见附表。

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **序号** | **发表日期** | **期刊名称** | **论文名称** | **研究团队** |
| 1 | 1月29日 | ***Nature Communications*** | Nuclear RPSA senses viral nucleic acids to promote the innate inflammatory response | 曹雪涛 |
| 2 | 2月5日 | ***Circulation*** | Inactivation of malic enzyme 1 in endothelial cells alleviates pulmonary hypertension | 王婧、杜文静、王辰 |
| 3 | 2月6日 | ***Nature Communications*** | Aneuploid embryonic stem cells drive teratoma metastasis | 黄粤、白凡 |
| 4 | 2月12日 | ***Nature Communications*** | EFHD2 suppresses intestinal inflammation by blocking intestinal epithelial cell TNFR1 internalization and cell death | 曹雪涛 |
| 5 | 2月14日 | ***Nature Communications*** | Oncoprotein SET-associated transcription factor ZBTB11 triggers lung cancer metastasis | 王冬来 |
| 6 | 2月15日 | ***PNAS*** | Methyltransferase Setd2 prevents T cell–mediated autoimmune diseases via phospholipid remodeling | 曹雪涛 |
| 7 | 2月15日 | ***Nature Communications*** | Cell softness renders cytotoxic T lymphocytes and T leukemic cells resistant to perforin-mediated killing | 黄波、张晓辉 |
| 8 | 2月16日 | ***Science*** | Hepatic glycogenesis antagonizes lipogenesis by blocking S1P via UDPG | 黄波 |

以上研究工作得到国家自然科学基金、国家重点研发计划、中国医学科学院医学与健康科技创新工程、北京市自然科学基金、海河实验室等支持。