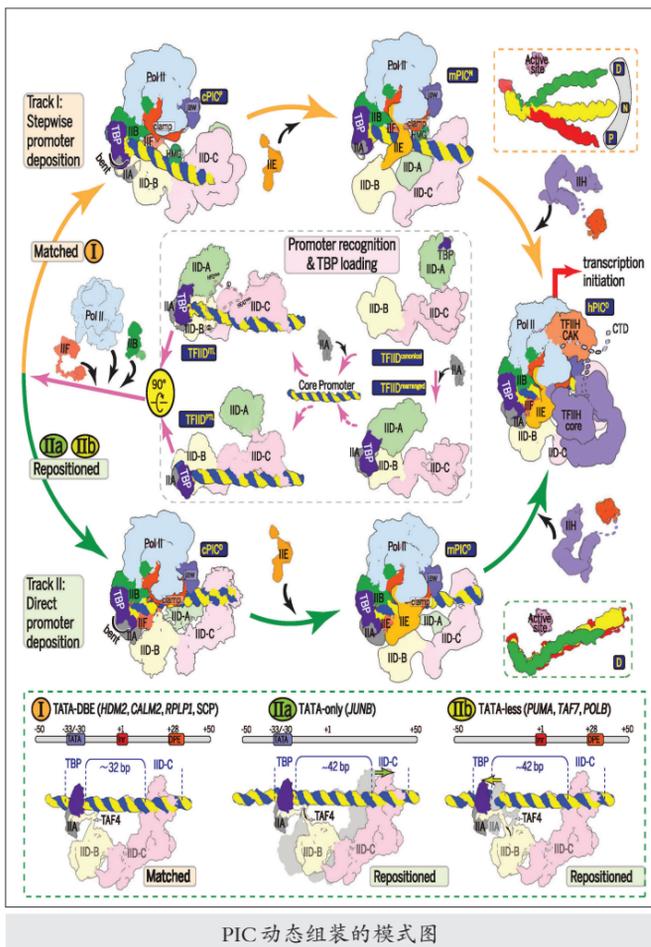


徐彦辉课题组揭示转录起始复合物识别启动子及动态组装分子机制

# 全面地回答了转录起始阶段若干重要科学问题

以人类为代表的高等生物,进化出复杂的基因表达调控机制,利用同一套基因组遗传信息,分化出数百种不同的细胞类型,以应对复杂生长发育过程的需要。转录起始过程发生在几万种不同基因的高度多样化的启动子区。围绕启动子区转录起始过程的调控,是细胞体系内最为核心的生命过程之一,对其研究一直是生命科学的重大前沿课题。



PIC 动态组装的模式图

4月1日,复旦大学生物医学研究院徐彦辉课题组在《科学》(Science)杂志上在线发表了研究长文《结构研究揭示转录前起始复合物识别启动子及动态组装机制》(“Structural insights into preinitiation complex assembly on core promoters”)。该项研究首次报道了包含TFIID的完整转录前起始复合物(PIC)结构,揭示了PIC如何识别不同类型启动子并完成多步组装的完整动态过程。

“徐彦辉团队在 Science 杂志发表的论文中,解析了25种复合物冷冻电镜结构,涵盖了不同PIC组装阶段、不同功能状态及启动子类型,全面地回答了转录起始阶段若干重要的科学问题。”中国科学院院士饶子和在点评中表示。

Science 杂志的审稿专家认为,该研究成果对今后几年的真核转录起始调控研究有指导性意义,一经发表,必将成为经典;这项研究非常优秀,标志着转录调控领域的巨大进展;本文揭示的组装机制引人注目,作者所做的大量工作值得赞赏。

这也是中国科学家继解析剪接体复合物之后在转录调控领域的又一“教科书级”的经典工作。该研究成果的发布,也标志着中国科学家在基因转录调控领域的基础科学研究中取

得世界级顶尖成果。

为实现复杂的基因表达调控,人体细胞中进化出以RNA聚合酶II(Pol II,以下简称聚合酶)为核心的PIC,识别几乎所有编码基因和大部分非编码基因的启动子区,响应各种转录调控信号,起始基因转录。

目前的分子生物学教科书中对转录起始模型是TBP特异性识别并弯曲含有TATA box的启动子(TATA box promoter),招募聚合酶并组装PIC启动转录。然而,有超过85%的人类基因启动子不含有TATA box,称为TATA-less启动子,并且几乎所有的基因转录过程都需要完整TFIID复合物,其功能并不能够被TBP所替代。因此,尽管已有大量基于TBP的PIC复合物结构研究,包含TFIID的完整PIC是如何在不同类型启动子上进行组装的,一直没有得到阐明。对于超过85%以上基因,转录起始是如何发生的,是转录领域长期未能解决的难题。

徐彦辉课题组经过多年努力,利用冷冻电镜方法,解析了PIC组装过程中所有关键组装步骤和状态的复合物结构。为研究PIC对各种不同类型启动子的识别,研究人员在涵盖所有启动子类型的8个启动子及5个突变启动子上,组装PIC复合物并进行了结构分析。25个

复合物结构提供了PIC组装的不同阶段,不同功能状态,不同启动子类型的全覆盖结构信息。研究分析发现:TFIID含有多个DNA结合区,具有较高的序列包容度,可识别各种不同类型的基因启动子;针对不同启动子,PIC通过两种方式将启动子推动至聚合酶催化中心上方准备转录,提出“双路径启动子推动”模型(two-track promoter deposition);处于Drive构象的完整PIC,为转录起始做好了两方面准备。这一发现还从分子层面颠覆了对TBP只结合TATA box的传统看法,很好解释了PIC组装和基因转录为何可发生在几乎所有基因的启动子上。

该项工作是近年来转录领域的重要突破,在分子水平上展示了高度动态的转录起始过程,为后续研究基因表达调控奠定了理论基础。

复旦大学附属肿瘤医院助理研究员陈曦子(复旦大学生物医学研究院2014级博士),复旦大学生物医学研究院2017级博士生戚轶伦、2016级博士生武子涵、2020级博士生王鑫鑫、2016级博士生李佳蓓、2017级博士生赵丹,复旦大学附属肿瘤医院副研究员侯海峰为本文共同第一作者。徐彦辉为通讯作者。

来源:生物医学研究院

## 沪豫心外科团队联手实施全球首例三瓣膜“瓣中瓣”植入手术

本报讯 近日,全球首例同时接受三瓣膜“瓣中瓣”植入手术的患者翟先生顺利出院了!“之前植入我心脏内的3枚生物瓣都坏了,身体状况也经不起再开一次大刀,本来以为没救了,但没想到到复旦大学附属中山医院魏来主任医师和郑州大学第一附属医院冯德广教授联合手术团队创造了奇迹,让我重获新生!”该全球首例主动脉瓣、二尖瓣、三尖瓣联合“瓣中瓣”手术的成功,标志着中国介入瓣中瓣技术达到国际一流水平。

翟先生12年前因间断发热、心源性休克住院,超声提示主动脉瓣、二尖瓣、三尖瓣多发赘生物合并穿孔、严重毁损,诊断为感染性心内膜炎,心功能极差(IV级),如不及时手术随时会有生命危险。通过急诊开胸手术,翟先生的心脏上植入了3枚生物瓣,术后经正规抗感染治疗后逐渐恢复。但前不久,翟先生一直感觉心慌、胸闷、腹胀,同时伴有下肢水肿,并且症状不断加重。

翟先生就诊后,郑州大学第一附属医院心外科将他收治入院。根据其病史症状及超声结

果,治疗团队明确诊断其为主动脉瓣、二尖瓣、三尖瓣生物瓣膜结构衰败毁损,需尽早手术治疗。但翟先生一般状况很差,如再次开胸行三瓣膜置换手术创伤及风险均很高,治疗陷入困境。此刻能想到的最佳方法,就是尝试三瓣位联合“瓣中瓣”介入手术,以最大程度降低手术风险,拯救患者生命。经文献检索,全球尚无先例和经验可循。

复旦大学附属中山医院微创心血管外科团队是国内“瓣中瓣”介入技术经验最丰富的团队之一。鉴于中山医院的丰富经验,冯德广教授团队特邀中山医院心外科魏来主任医师团队前往郑州进行会诊,并联合开展手术。翟先生术后2小时即拔除气管插管,临床症状明显改善,恢复良好。手术采用的球扩式介入瓣膜及可调弯输送系统是由中山医院心外科王春生教授、魏来主任医师团队与医疗器械企业历时多年合作研发的新器械,是“医企合作、自主研发”的成功典范。

文/钟莹

## 附属儿科医院清明缅怀先辈



本报讯 4月4日,复旦大学附属儿科医院党委在深入开展党史学习教育、迎接建党百年和儿科医院建院70周年之际,在复旦上医誓言广场举行“缅怀上医先辈 砥砺儿科初心——复旦儿科清明缅怀活动”。

在儿科医院党委书记徐虹带领下,参加活动的全体人员向复旦上医16位国家一级教授雕像敬献鲜花,表达敬意,缅怀先辈们的奋斗历程与不朽贡献。

在活动现场,上海市抗击新冠肺炎疫情先进个人、感染免疫党支部书记葛艳玲表示,要坚守抗疫第一线,勇于担当、慎终如始,为隔离在病房中的新冠肺炎患儿带去关怀和呵护,去迎接

战役胜利的那一天。上海市抗击新冠肺炎疫情先进个人、院团委副书记蔡洁皓代表青年医生发言。他表示,作为青年一代,要从前辈们开拓儿科事业的事迹中汲取更多前行的力量,立足岗位,自强不息,将青春和热情献给儿童健康事业。

徐虹表示,儿科医院全体医务人员要弘扬前辈们的高尚风范,鼓足干劲,以习近平新时代中国特色社会主义思想为指引,不断夯实国家儿童医学中心建设,切实发挥示范引领作用,为儿童健康事业的发展作出新的更大的贡献。

来源:附属儿科医院