

徐彦辉团队描绘转录起始连续动态全过程

12月22日,复旦上医徐彦辉团队在《科学》(Science)杂志上在线发表题为“Structural visualization of transcription initiation in action”的研究长文(Research Article)。该项研究首次用结构重现出了转录从头起始的16个连续动态全过程,揭示了通用转录因子(GTFs)和转录泡协同RNA聚合酶Pol II调控转录起始向转录延伸转变的分子机制。

一部58万张照片的分子定格电影

生命的遗传物质是DNA,而DNA可以通过自我复制,伴随着细胞的分裂传递遗传信息。DNA可以通过转录形成RNA, RNA通过翻译的过程合成蛋白质。

转录是基因表达调控的核心,基因表达调控在人的发育、疾病发生过程中起到重要作用。真核细胞的基因转录需要经历起始、延伸、终止等多个阶段。多细胞生物为了满足在同一套基因组的基础上实现差异性的基因表达,需要经过非常复杂且精细的基因表达调控过程。基因表达调控主要集中在转录的起始阶段,细胞中基因的转录默认是低活性状态,需要经历一系列复杂的转录起始过程,才能起始基因表达。转录起始过程涉及十余个复合物上百个蛋白的巨大转变,过去几十年来,众多的实验室利用生物化学、单分子生物物理以及结构生物学等方法开展了大量探索性的工作,但对其发生过程和分子机制的理解还不够深入。

在此项研究中,徐彦辉团队解析了一个转录过程中重要的动态事件:从转录起始向转录延伸的过渡,这一事件也被称为启动子逃逸。启动子逃逸是转录从起始到延伸的关键转折步骤,在这一过程中RNA聚合酶II的构象需要发生变化,在生成RNA产物的同时解离通用转录因子。

据介绍,研究人员设计了一系列的转录模板,可以控制RNA聚合酶II停在转录最初17个碱基时的任意一个碱基位置。这一设计好比让连贯的场景变成一帧帧定格画面,随后,研究人员逐步捕捉每一步的画面,连贯而成一部动态“电影”。这部“电影”也首次描绘出了连续的转录起始动态全过程,揭示完整转录起始过程及其分子机制。

由于复合物的组成和构象不均一,为了获得高分辨率结构数据,研究人员利用复旦上医平台300 kV冷冻电镜采集了约110天,共58万张照片数据,获得了分别暂停在转录起始位点下游2-17位核苷酸,核心分辨率为2.7-3.3 Å,共16个转录复合物(TC2-TC17)的结构。通过这16个连续的结构,结合早期该团队解析的转录前起始复合物PIC结构,研究团队得

以描绘这一动态全过程。

通过动态全过程的描绘,研究团队首次观测到启动子逃逸的“关键一刻”正是当RNA链由9个核苷酸(nucleotide, nt)增加到10 nt时,NTP水解驱动RNA-DNA移位并推动所累积的模板单链胀破由TFIIB和Pol II形成的模板链通道,导致TFIIB连带其他GTF从Pol II上解离,转录泡“崩塌”(bubble collapse),转录复合物由ITC转变成EEC状态,Pol II从启动子逃逸(promoter escape)。

生命设计这一分子层面的“过河拆桥”,其逻辑在于:为了避免异常的基因表达,真核基因默认是沉默状态,Pol II本身无法打开启动子起始转录,为了起始转录,需要GTF帮助Pol II结合启动子开始合成RNA,完成起始后当RNA-Pol II-DNA足够稳定,Pol II要进入延伸阶段离开启动子区域,需要摆脱GTF和启动子的束缚。

“用最复杂的完整的复合物去开展研究”

过去几十年来,关于转录起始研究达数百篇,但由于实验设计和实验材料的不一致,不同的实验结论之间相互矛盾,许多结论长期以来未得到统一。

本研究将众多看似矛盾的结论作了统一,回答了起始过程中众多问题,揭示了转录起始调控的机制,为理解基因表达调控奠定了结构基础。该研究也开创了利用生化和结构生物学重构成生物大分子机器动态过程,揭示其工作机制的新思路,为众多复杂过程的研究提供了新思路。

此前,徐彦辉团队已连续在Science杂志发表5篇基因转录调控领域的研究论文,揭示多个转录起始关键过程的分子机制,包括揭示人源BAF复合物的染色质重塑机制、转录起始复合物识别基因启动子及其动态装配机制、中介体促进RNA聚合酶磷酸化和转录激活机制、+1核小体调控转录起始的分子机制以及发现并鉴定新型转录调控复合物INTAC。上述工作较为系统地揭示了转录起始各个阶段关键点的复合物状态,推动了对转录机制的深入理解。

“当我们想进入到这个领域的时候,我们也可以走简单的路,但是我们从根本上去回答这个问题,用最复杂的完整的复合物去开展研究。”徐彦辉表示。“我们都是站在几十年生化和结构研究基础上,才能得到现在的一些发现。当然,给大家传递的信息是我们对于生命的分子事件的理解还远远没有达到真实的程度,还有很多未知的东西需要我们去探索。”未来,团队将进一步探索更多转录过程的图景。

论文链接: <https://doi.org/10.1126/science.adi5120>

来源: 生物医学研究院

用“小巧思”为患者筑起“温暖医线”

近几天,强劲寒潮大举袭来,申城气温持续徘徊在冰点附近。极寒天气下,如何给肿瘤患者的冬日就诊增添“温度”,复旦大学附属肿瘤医院心电图检查室、放射治疗中心治疗技师组的医务工作者用“小巧思”构筑起寒冬里的“温暖医线”。

恒温罐里的40℃湿棉球

在肿瘤医院门诊3楼的心电图检查室,医生娴熟地从恒温罐里,取出一两个蘸着纯净水的40℃湿棉球,涂抹在心电图设备导线的贴片上,并将贴片快速放置在患者裸露的胸腹部、脚踝表面,一会儿功夫检查完成了。

这看似“流水线”的操作过程中,一个个带有“温度”的无菌棉球,却是该院心电图室主任、联合1党支部书记陈晨教授的“小巧思”。

“大冬天,将心电图导线贴片,直接和患者皮肤接触,会让患者产生冰冷感,就医体验不好。”陈晨说,心电图检查中,连接患者身体与电脑的那根导线贴片是必须要用液体作为介质,确保图像清晰和完整。

心电图室刘海媛医生表示,考虑到有些患者酒精过敏,所以贴片一直是用浸湿的无菌棉球来涂抹后,再贴至患者皮肤表面。

冬日里,为了让患者皮肤与贴片接触的一瞬间没有冰冷感,科室医师想了一个办法,就是在装满纯净水的无菌棉球罐子上面,配一个加热杯垫,似乎就能快速解决问题。“但在实践中,我们发现常规加热杯垫,会将罐子的温度加得很高,有时甚至超过了60℃。”陈晨说,过烫的话患者也会有不适感。随后,医师们自己购买了一批可恒温调控温度的加热杯垫,确保每个罐子的温度控制在40℃左右,与人体体温相近,确保经40℃的无菌棉球擦拭后的贴片,放在身上,能让患者感到温暖。

如今,4个医生右手边,均放置着一个恒温加热杯垫的棉球



▲ 医务人员取出恒温的湿棉球

罐,患者们不曾留意的“小棉球”却蕴藏着“大温暖”。

治疗技师“跑”出来的温暖

晚上7点,走进肿瘤医院放疗候诊大厅,来自全国各地的患者正在排队等待放疗。

目前,肿瘤医院徐汇院区日放疗患者数约1100余人,浦东院区放疗患者有600余人。放疗机房治疗技师的工作是由“早班”“中班”“小夜班”和“大夜班”组成,徐汇院区放疗机器日均工作时长约22小时。

每个机房都有2位放射治疗技师值守,他们负责每位放疗患者的摆位和治疗。小夏就是医院徐汇院区放疗机房的一名放射治疗技师。

在走廊的热水取饮处,他正拿着一个热水袋在接热水。接完之后小夏回到机房控制室,将热水袋放在一个保温塑料盒子中,并将一块类似人体组织的“等效补偿物”轻轻地放在上面……

医院放疗四党支部书记、放射治疗中心治疗技师组组长许青解释了“组织等效补偿物”的作用。“这是一种用硅胶或聚苯乙烯制成,密度近似人体组织的一块填充物,长30厘米、宽30厘米、厚0.3厘米。”

为避免治疗师直接将冰冷的“组织等效补偿物”覆盖患者皮肤表面,造成的体感冰冷及治疗体位的移动,放射治疗中心治疗组医务人员想到了一个新方法。“我们把每个机房的‘组织等效补偿物’放在一个有热水袋热敷的保温盒中,确保每次使用都能有热度。”放射治疗中心治疗技师副组长陆维说。

如今,医院两个院区的13间放疗机房都有这么一套看似简单却又十分暖心的“盒子”。

在窗口服务中,这份“温暖”是医院放射治疗技师“跑”出来的。“冬日里,放在盒子中的‘组织等效补偿物’因热水袋变凉,渐渐会失去热度。”许青统计了一下,一天临床工作,每个房间“当班”组的放射治疗技师至少要“跑”2次去给热水袋接水,一天“四个班”,每个房间就是8趟。医院两院区共有放疗机房13间,一天下来,放射治疗技师要为这份温暖“跑”上100余次。

“或许患者并不知道我们在这个环节做了那么多工作,但当我们把这块带有温度的‘组织等效补偿物’盖在患者身上,她们没有任何不适,并能位置精确地接受精准放疗,我们就很欣慰。”许青说。

来源: 附属肿瘤医院、文汇报

肿瘤代谢调控的智能递送系统研究获进展

癌症代谢在肿瘤的启动和进化中具有多效性,针对代谢的干预被认为是从根本上实现肿瘤调控的途径。在肿瘤庞大的代谢网络中存在许多有潜力的治疗靶点,它们彼此之间,以及与免疫、转移、耐药等信号网络

之间,存在着错综复杂的连接。而基于肿瘤微环境特征,构建药物递送系统来多级调控肿瘤微环境被证明是实现肿瘤多维度控制的有效策略。近日,复旦大学药学院蒋晨课题组针对肿瘤代谢过程中的几个特征,归纳总

结智能药物递送系统在实现代谢微环境多级调控中的新进展,以期提供一种新的肿瘤治疗范式。相关成果在线发表于国际期刊《先进材料》(Advanced Materials)。

来源: 药学院

首届国际放射医学与防护研究生论坛举行

12月21日,在复旦大学国合处“双一流”全球发展战略推进项目的支持下,首届国际放射医学与防护研究生论坛以“线上+线下”相结合的方式举办。本次论

坛由复旦大学放射医学研究所主办,国内21所高校/科研院所以及国外7所高校近300名研究生参加。

论坛旨在为国内外从事放射医学与防护研究的研究生搭建一

个高水平的国际学术交流平台,提升研究生参与国际学术交流的能力,增进相互了解、拓宽国际视野,充分展示了各高校的最新研究成果。来源: 放射医学研究所