



## 王宏林团队再次原创性发现染色体“暗物质” 揭示基因组上免疫调控新密码

2024-02-02

人类的基因组包含有约3万亿个DNA核苷酸，其中高达98%的DNA序列不编码任何功能产物，在过去被认为是“垃圾DNA”。随着科技的发展，研究者陆续发现，这些染色体上的“暗物质”隐藏着重要的生命调控信息。其中，长链非编码RNA（lncRNA）引起广泛关注。越来越多的研究发现，部分lncRNA可以编码短小的肽段，这些小肽参与各种细胞活动的调节。然而，目前在免疫细胞中报道的此类小肽的作用和机制还比较少。

1月30日，上海市第一人民医院王宏林团队在EMBO Reports发表了题为“A lncRNA D1eu2-encoded peptide relieves autoimmunity by facilitating Smad3-mediated Treg induction”的研究论文。该研究通过核糖体印记（Ribosome fingerprint），质谱（Mass spectrum），蛋白质体外结合（Pull-down）等技术，在长非编码RNA D1eu2中发现并鉴定出一个由17个氨基酸组成的内源性小肽D1eu2-17aa。研究显示D1eu2-17aa可以促进Treg的分化，并通过这种机制在小鼠模型上治疗自身免疫性疾病。

在本研究中，研究团队利用核糖体印记和生物信息学分析，在D1eu2上发现了一个可表达的“小开放阅读框（sORF）”，并编码一个17氨基酸的小肽，将其命名为D1eu2-17aa。研究团队发现，该小肽高表达于免疫相关器官，如胸腺、脾脏、淋巴结中，D1eu2-17aa可直接进入CD4+ T细胞，并促进诱导性Treg的分化。进一步研究表明，D1eu2-17aa与Smad3蛋白直接结合，推动Smad3与Foxp3基因调控区CNS1的结合，从而促进Foxp3的表达和Treg分化。

研究团队还发现，外源给予D1eu2-17aa可以改善小鼠自身免疫性疾病，并增加Treg细胞比例。团队进一步构建了D1eu2-17aa敲除小鼠，发现D1eu2-17aa的缺失会导致Treg细胞生成受损，小鼠自身免疫性疾病炎症加重。这表明D1eu2-17aa可以通过调节诱导性Treg的分化来影响免疫反应，在免疫调节方面具有重要功能。

综上所述，长链“非编码”RNA D1eu2编码一个内源性小肽D1eu2-17aa，可以通过调控TGF- $\beta$ /Smad3通路促进诱导性Treg生成，发挥抗炎作用。D1eu2-17aa作为一种免疫调节型穿膜肽，具有应用于肽类药物递送的潜力。附属第一人民医院临床研究院执行副院长、疑难疾病精准研究中心主任王宏林教授为本文的通讯作者，博士生汤思蓓，张骏勋博士为本文的共同第一作者。

近年来，王宏林团队深耕这一新兴研究领域，持续从非编码RNA基因中发现免疫调控类小肽。团队此前曾在2020年和2022年先后在Science Advances及EMBO Reports发表相关研究成果。课题组的持续发现充分说明，非编码RNA中蕴含了丰富的调控信息和治疗疾病的潜力，为临床上开发治疗创新药物提供了储备库和研究思路。

（通讯员/临床研究院 王宏林）

上一条: 我院举行新一届党政职能部门中层干部聘任大会

下一条: 5厘米脑瘤挤压神经致失聪 我院神经外科为罕见巨大听神经瘤患者切除肿瘤并保留听力