上海交通大学 SHANGHAI JIAO TONG UNIVERSITY

生命科学技术学院 School of Life Sciences and Biotechnology

CRISPRi-seq在细菌治疗靶点挖掘中的应用

报告人：刘 雪

深圳大学医学部

报告时间：10月27日周一 10:00-11:00

报告地点：生命学院3-105会议室

邀请人：欧竑宇

报告人简介：

刘雪，深圳大学医学部基础医学院副教授，主要从事病原细菌致病机制及抗菌靶点研究。她在清华大学获得博士学位，并在瑞士洛桑大学开展博士后研究。其课题组长期致力于发展高通量基因功能筛选平台，包括CRISPRi-seq和Tn-seq，用于系统解析重要病原菌的核心生物学功能、毒力调控及抗性机制，并以此发现新的抗菌靶点和治疗策略。相关成果发表于 Cell Host & Microbe (2021, 2024)， Nature Microbiology, Nature Communications等国际期刊，对推动细菌功能基因组学及新型抗菌策略研究具有重要意义。

报告摘要：

细菌感染已成为全球公共卫生的重大挑战，推动新型抗菌策略研发亟需高效的靶点识别手段。相比传统遗传工具，高通量正向遗传筛选在系统解析致病与耐药关键基因方面具有显著优势，有助于揭示潜在机制并发现新的干预靶点。然而，经典的Tn-seq方法在插入覆盖率、体内适用性及建库成本等方面仍存在明显局限。为此，我们构建了基于CRISPR干扰（CRISPRi）的高通量功能基因组筛选平台（CRISPRi-seq），并在肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌和肺炎克雷伯菌等多种临床重要病原体中成功建立并应用。该平台可在体内外条件下系统识别功能关键基因，并结合分子机制解析推动靶点功能转化。在肺炎链球菌中，我们鉴定出磷壁酸合成调控蛋白 LafB，其在多个血清型中高度保守。LafB不仅在菌体结构维持和感染过程中发挥重要作用，更在细菌–流感病毒共感染模型中展现出显著免疫保护效力，显示出其作为广谱蛋白疫苗靶点的应用潜力。在铜绿假单胞菌中，我们识别出氧化还原代谢相关酶 FprB，其参与铁稳态和金属应激调控。抑制FprB可显著增强细菌对硝酸镓$Ga(NO_3)_3$的敏感性，揭示其作为协同抗菌靶点的机制基础，并为金属离子干预策略提供新靶点。

热烈欢迎各位老师和同学参加！