



联系电话: 010-62765106-121

网址: www.biomembranelab.org

电子邮件: lmb-th@tsinghua.edu.cn

通讯地址: 北京市海淀区颐和园路5号北京大学生命科学学院

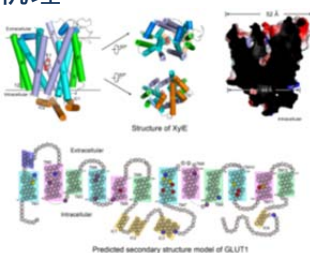
- 实验室近期科研成果
- “线粒体超氧炫研讨实习班”圆满落幕
- 新增国内外学术期刊任职
- 巴基斯坦国家科技大学副校长到实验室参观交流
- 第一代双光子母机研制成功
- 华中科技大学生命科学与技术学院师生一行来访

颜宁研究组揭示人源葡萄糖转运蛋白 GLUT1 的结构及工作机理

5月18日, 颜宁研究组在 *Nature* 在线发表论文, 在世界上首次报道了人源葡萄糖转运蛋白 GLUT1 的晶体结构, 初步揭示其工作机制以及相关疾病的致病机理。

葡萄糖进出细胞需要通过镶嵌于细胞膜上的葡萄糖转运蛋白完成。其中一类属于主要协同转运蛋白超家族 (MFS) 的转运蛋白是大脑、神经系统、肌肉、红细胞等组织器官中最重要的葡萄糖转运蛋白 (GLUTs)。

GLUT1 的三维晶体结构呈现经典的 MFS 家族折叠方式——12个跨膜螺旋组成 N 端和 C 端两个结构域。两个结构域间的腔孔朝向胞内区, 即该结构呈现向内开放构象。而在结晶中用到的去污剂头部恰好是葡萄糖苷, 其结合位点与此前 XylIE 中观测到的葡萄糖结合位点基本重合, 证实了 MFS 家族具有单一结合位点。GLUT1 在胞内可溶区还具有一个由 4 个 α 螺旋组成的结构域 (ICH), 这一序列只在 MFS 中的糖转运蛋白亚家族中观察到, 因此 ICH 是属于该家族蛋白的特有结构特征。颜宁研究组分别捕获了 FucP 向胞外开放, XylIE 结合底物半开放, GLUT1 向胞内开放的三个 MFS 家族最具有代表性的转运状态结构, 结构比对初步揭示出 MFS 糖转运蛋白在转运循环中的构象变化, 为理解 MFS 家族糖转运蛋白的转运过程提供了重要的分子基础。



Nature. 510(7503):121-5.

巴基斯坦国家科技大学副校长到生物膜与膜生物工程国家重点实验室参观交流



6月17日, 巴基斯坦国家科技大学副校长 Dr. Asif Raza 一行到生物膜与膜生物工程国家重点实验室 (清华分室) 参观交流。实验室主任陈晔光教授接待了来宾。陈晔光教授向来宾介绍了实验室的基本情况、学科方向、主要研究成果以及承担的重大项目等。双方就膜生物学的发展和研究进行了交流。随后来宾参观了实验室的超高分辨率显微镜 (STROM) 和超速流式细胞分选系统 (MoFlo XDP) 等大型仪器设施。

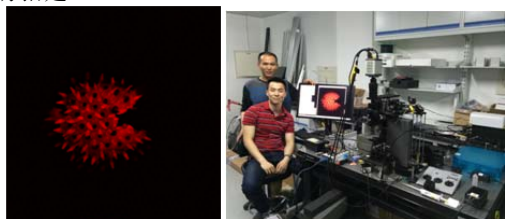
“线粒体超氧炫研讨实习班”圆满落幕

5月2日至6日, “线粒体超氧炫研讨实习班”在北京成功举行。本次活动由北京大学分子医学研究所主办, 中国生物物理学会自由基生物学与自由基医学专业委员会、生物膜与膜生物工程国家重点实验室协办。

第一代双光子母机研制成功

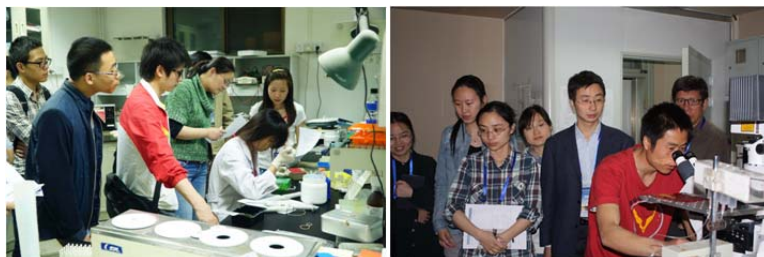
近日, 由程和平院士主持的国家重大科研仪器设备研制专项“超高时空分辨微型化双光子在体显微成像系统”项目组宣布, 完全自制的双光子显微镜第一代在今天已经研制成功!

该母机从激光器, 整个光路到图像采集系统均为自行搭建。



拍到的花粉图像 实验人的实地工作照

项目组在此感谢牛富增同学在搭建这台母机时的卓越工作; 感谢在搭建母机时张云峰老师, 贾宏博老师, 席鹏老师, 陈良怡老师给予的积极指导; 感谢姜通晓同学的建议。接下来还有二代母机问世。



超氧炫现象由程和平课题组于2008年首次报道以来, 得到国际学术界高度关注。本次研讨会旨在推动这一新生领域内的交流、合作与发展。来自中、美的12名学者、来自全国高校、科研院所和临床科研机构的60余名学员以及分子医学研究所和中科院化学所9名主实验指导者共80余人参加了研讨实习班。

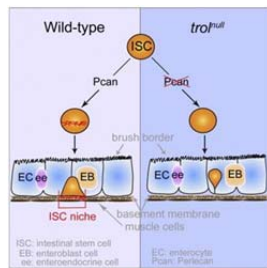
研讨班期间, 主讲人和优秀学生报告人介绍了超氧炫发现的台前幕后的故事、最新研究进展和相关技术手段; 同时, 30多名学员还亲自动手, 学习超氧炫、活性氧及线粒体功能检测分析技术。在最后一天的圆桌讨论环节, 学员们纷纷展示自己的实验结果, 交流心得体会, 并展望发展方向。研讨班在颁发6名“最佳学员奖”后圆满落幕。

林鑫华研究组揭示细胞外基质成份 Perlecan 调控肠道干细胞活性的重要机制

乙酰硫酸肝素蛋白聚糖 (HSPGs) 是细胞外基质的重要组成部分, 由核心蛋白和硫酸乙酰肝素粘多糖 (HS) 构成。迄今为止, 针对果蝇肠道系统中 HSPGs 蛋白家族成员的功能和作用还鲜有报道。本项研究率先揭示了 Perlecan 这一 HSPGs 家族成员, 如何通过对于干细胞微环境和肠干细胞的活性及功能进行调控, 进而促进果蝇中肠稳态的正常维持。

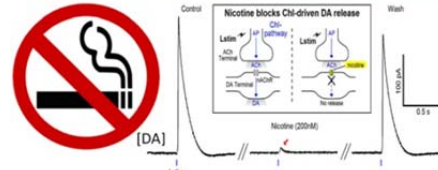
干细胞的发育命运与干细胞微环境密切相关, 该种微环境是由特定的细胞群体和细胞外基质成分以及各种信号配体成分构成的。干细胞微环境首先保证干细胞有适宜的定位场所, 因此产生必要的细胞间粘附。另一方面, 干细胞微环境需保证各种细胞信号通路配体的丰度水平, 并且干细胞微环境中的基质成分同样对于干细胞信号通路的激活也产生必要的控制作用。该项研究证实了在果蝇肠道器官中存在一类重要的细胞基质成员 Perlecan, 其可以调控成体果蝇中肠后部干细胞在基底层的定位和维持, 从而影响了干细胞的发育命运。缺失 Perlecan 的突变体克隆中, 肠干细胞 (ISCs) 的增殖和分化活性丧失, 肠道稳态遭到破坏。以上过程与已知的肠干细胞活性维持所必需的 JAK/STAT、EGFR 信号通路并无关联, 而是通过干细胞自主分泌的 Perlecan 蛋白来直接促进干细胞与基底膜的黏附并且参与形成正常的干细胞微环境, 从而保证了肠干细胞活性和功能的维持过程。

Stem Cell Reports. 2(6):761-9.



周专实验室发现吸烟成瘾一种新机制

吸烟尼古丁 (nicotine) 影响大脑纹状体内多巴胺水平 [DA]



吸烟成瘾是一个严重的社会问题。戒烟难, 易复吸的原因在科学上一直没有很好的解释。周专研究组利用光遗传学和微碳纤维电极联合检测的方法发现了吸烟成瘾的一个重要机制。

周专研究组使用光遗传学转基因小鼠选择性诱导胆碱能系统引发多巴胺 (DA) 分泌。这种由胆碱能触发的 DA 分泌会受吸烟抑制。然而, 多巴胺能系统触发的 DA 分泌不受吸烟尼古丁调节。研究发现胆碱能系统与 DA 能系统共同驱动 DA 能神经末梢内的 DA 小泡库。尼古丁阻断胆碱能系统触发 DA 分泌, 并减弱了 DA 小泡库的耗竭, 从间接增强了 DA 能系统对 DA 分泌的调控力。该研究证明尼古丁抑制了“DA 上游胆碱能间接信号通路”, 从而影响 DA 分泌。而吸烟成瘾的经典理论认为, 尼古丁通过“DA 上游 DA 能直接信号通路”调控 DA 分泌。由此, 这项研究提出了吸烟成瘾的一个新机理, 为寻找治疗吸烟成瘾靶点提供了新思路。

Nature Communications. doi:10.1038/ncomms4925.

赵勇王强研究组发表有关感染与炎症调控蛋白 HTRA1 表达及其在类风湿性关节炎中的意义的研究成果

类风湿性关节炎 (RA) 是一种常见自身免疫病, 临床研究证实, 丝氨酸蛋白酶 HTRA1 与关节炎密切相关。然而, 对哺乳动物细胞中 HTRA1 基因表达调控的机制未见报道。赵勇王强研究组对调控 HTRA1 基因表达的细胞外微环境因素及细胞内信号通路进行了系列研究。在筛选的众多细胞因子及 TLR 配体中, IFN- γ 显著抑制成纤维细胞和巨噬细胞 HTRA1 表达, 而 TLR4 配体 LPS 显著提高其表达。IFN- γ 显著抑制 LPS 对 HTRA1 基因表达的上调作用。同时, 通过阻断 HTRA1 活性, 证实 LPS 和 IFN- γ 是通过调节关节组织 HTRA1 表达调控关节炎的发生和发展。进一步分子机制研究表明 LPS 通过活化 TLR4 下游 NF- κ B 经典通路直接上调 HTRA1 基因表达, 而 IFN- γ 通过活化 p38 MAPK-STAT1 通路直接抑制 HTRA1 基因表达。此外, 在人类 RA 患者分离的细胞中, LPS 及 TNC (TLR4 内源性配体) 上调 HTRA1 基因表达, 而 IFN- γ 抑制其表达, 并且其作用机制与小鼠细胞一致。本项研究为感染加重 RA 病理提供了新证据和思路, 为 IFN- γ 在治疗类风湿性关节炎以及黄斑变性等其他 HTRA1 相关疾病提供了新线索和依据。该成果于 6 月在 *Journal of Immunology* 在线发表。

Journal of Immunology.

刘东实验室在 CRISPR-Cas9 基因组编辑技术应用上取得重要进展

刘东研究组应用 CRISPR-Cas9 基因组编辑 (genome editing) 技术取得了突破性进展, 在模式生物线虫中成功实现不同类型的基因打靶: 1) 在性腺特异表达 Cas9 的转基因线虫中, 通过饲喂基因靶点特异的 gRNA 或直接向线虫性腺注射 Cas9 和 gRNA (DNA 或 RNA), 均获得 (可遗传) 突变体; 2) 在非性腺表达 Cas9 的转基因线虫中, 通过饲喂基因特异 gRNA 获得体细胞突变体; 3) 利用热激蛋白基因启动子驱动的转 Cas9 基因线虫, 该饲喂 CRISPR-Cas9 系统实现了不同发育时期的体细胞基因突变。饲喂 CRISPR-Cas9 系统可省时、高效地实现大规模特定基因定向敲除和突变体筛选, 有潜力成为线虫反向遗传学研究的新工具。

Cell Res. doi: 10.1038/cr.2014.73.

新增国内外学术期刊任职

谢灿研究员于 2014 年 5 月被聘为《生物化学与生物物理进展》的常务编委。

华中科技大学生命科学与技术学院 师生一行来访

6 月 17 日, 华中科技大学生命科学与技术学院涂知明副教授带领的优秀大学生一行到生物膜与膜生物工程国家重点实验室 (动物所分室) 参观交流。动物所研究生部李明主任, 林鑫华研究员、谭铮研究员、陈佺研究员、周光飏研究员与同学们进行了师生见面座谈会, 同学们就科研进展、研究课题、毕业去向等话题与导师进行了热烈的交流。杨铁博士和范利华老师带领来宾参观了实验室各课题组和大型仪器平台。



本次参观活动给同学们留下了美好的回忆。他们表示非常高兴有机会能与导师们面对面沟通, 希望有机会来实验室进一步学习和深造, 实现自己的科研梦想。也进一步加强了研究所和学校之间的科研交流, 为实验室吸引优秀人才打下良好基础。