



联系电话: 010-62765106-121
电子邮件: lmb-th@tsinghua.edu.cn

网址: www.biomembrane.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

本期主要内容

- 2014年实验室学术研讨会顺利举行
- 近期科研动态
- 本室多位成员获杰青等项目支持
- 近期新增学术组织任职情况
- 《新英格兰医学杂志》-北京大学合作签约仪式成功举办
- 武汉大学生命科学院弘毅班师生参观动物所

新年贺词

回顾 2014 年, 我们栉风沐雨, 收获了累累硕果。展望 2015 年, 我们任重道远。值此辞旧迎新之际, 向您致以诚挚的感谢和美好的祝福! 恭祝您新年愉快, 身体健康, 工作顺利, 阖家欢乐!

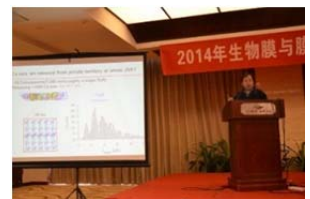
生物膜与膜生物工程国家重点实验室

2014年生物膜与膜生物工程国家重点实验室学术研讨会顺利举行



为促进各研究组之间的学术交流与合作, 探讨膜生物学领域的最近研究进展, 生物膜与膜生物工程国家重点实验室于 2014 年 12 月 5 至 7 日在北京稻香湖景酒店召开了 2014 年学术研讨会。实验室主任王世强教授主持开幕仪式, 学术报告会议由周兵教授、张研教授、王强研究员和刘磊研究员主持。动物研究所、北京大学、清华大学三个分室的学术带头人、博士后、技术管理人员以及研究生等近两百人出席了会议。

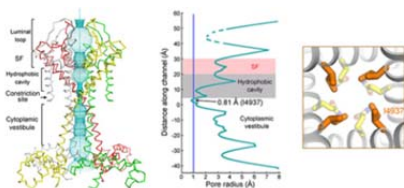
本次研讨会共安排了二十二个精彩的学术报告, 每个报告结束后, PI 和同学们踊跃提问, 与报告人进行了充分的互动和探讨, 学术气氛浓厚。通过本次研讨会的召开, 各研究组围绕当前膜生物学研究领域的各种新方法、新技术、新进展等热点问题进行了富有成效的学术研讨, 为实验室今后的联合协作攻关搭建了良好的交流平台。



研讨会期间, 实验室召开 PI 全体会议。会议通报了 2014 年实验室 PI 学术评估工作的总体情况及未来计划, 实验室将通过 PI 学术评估工作的组织实施, 逐步完善学术队伍的建设与管理, 形成有效进出机制。会议同时讨论了 2015 年国家重大项目建议以及 PI 间联合攻关项目事宜, 各位与会成员各抒己见, 对实验室未来的长远发展提出了建设性的提议与展望。实验室将对未来有能力竞争国家大型项目的合作研究团队予以重点扶持。2016 年将迎来下一次国家重点实验室评估, 准备工作将在 2015 年 6 月启动, 实验室将完善各类材料, 同时加强联合项目的申报, 为评估工作奠定良好基础。根据现阶段情况, 实验室争取组织申请各分室联合攻关 973 项目, 注重基础与临床的结合, 提前做好充足准备。林鑫华研究员继续负责膜运输 (membrane trafficking) 领域项目的组织与推进, 组建具有凝聚力的联合攻关团队, 力争形成一系列优秀的科研成果。周兵教授联合其他分室研究组开展的《线粒体动态调控的机制以及和疾病和药物的关系》项目作为基金委资助重点项目, 已取得一定进展, 实验室将协助该项目择期组织小型专题研讨会, 进一步发挥膜室在线粒体领域已形成的学术和团队优势, 推进项目顺利开展, 并为结题做好充分准备。

颜宁研究组在 Nature 发表论文揭示已知最大离子通道 RyR1 三维结构

钙离子是生命体中最为丰富的阳离子之一, 也是细胞信号传导中重要的第二信使。负责将钙离子从肌质网



快速大量释放到胞浆中的是一种称 Ryanodine Receptor (简称 RyR) 的高通量钙离子通道。RyR 以四聚体的形式行使功能, 是目前已知的最大离子通道蛋白。在哺乳动物中有三种 RyR 蛋白, 其中 RyR1 主要分布在骨骼肌细胞中。过去 20 年中, 多篇文献报道了 RyR 的低分辨率电镜结构, 揭示其蘑菇状的外形特征; 但是这些电镜结构的分辨率最高只达到 10 埃 (1 纳米) 左右, 无法看清该蛋白的二级结构。

颜宁研究组与清华大学施一公研究组、英国 MRC 的

Sjors Scheres 教授合作, 摸索了新的蛋白纯化策略, 获得优质的蛋白样品, 利用单颗粒冷冻电镜方法, 成功解析了兔源的 RyR1 蛋白与其抑制蛋白 FKBP12 的复合物三维结构。该结构总体分辨率达到了 3.8Å, 其中负责离子运输的跨膜区分辨率甚至超过 3.5 Å, 可以准确搭建原子结构模型。该电镜结构首次揭示了跨膜区 (每个单体含有近 500 个氨基酸)、以及可溶区中三个全新结构域的接近原子分辨率三维结构。RyR1 的结构整体呈现四次对称的金字塔形状。其跨膜区具有类似于电压门控离子通道的折叠特点, 但还有额外的结构域以实现通道开闭状态的调控。跨膜区的高分辨率及高质量密度揭示了 RyR1 识别钙离子的机理及其高通量运输钙离子的分子基础。整体结构分析显示了庞大的细胞质结构域的层级结构组织特征以及调控通道开关的可能机制。

该研究成果于 12 月 15 日在线发表于 Nature, 该研究对于肌肉-收缩偶联以及与之相关的疾病的认识也具有重要的意义, 也为治疗相关疾病提供了重要的结构线索。

Nature, doi:10.1038/nature14063.



本室多位成员获国家杰出青年科学基金等项目支持

在国家自然科学基金委员会正式公布的 2014 年基金项目评审结果中, 本室成绩喜人。其中, 张研教授(研究领域: 神经生物学)、刘峰研究员(研究领域: 发育生物学)和周光飏研究员(研究领域: 中药抗肿瘤药理)获国家杰出青年科学基金, 饶毅教授(研究领域: 高级认知的神经和分子遗传机理)获国家自然科学基金创新群体。2014 年, 国家杰出青年科学基金共批准约 200 人, 资助期限四年, 资助额增至 400 万元; 创新群体批准 38 个, 资助期限六年, 资助额增至 1200 万元。

此外, 我室陈晔光教授、孟安明教授和周专教授获批重点项目, 王世强教授获批重大国际合作项目, 这些项目的资助额在 200 - 317 万元之间。国家自然科学基金的支持将有力地推动我室生物膜研究的深入和发展。

《新英格兰医学杂志》-北京大学合作 签约仪式在北京大学成功举办

11 月 8 日, 北京大学与《新英格兰医学杂志》(NEJM) 合作签约仪式暨《新英格兰医学杂志》-中国临床与转化医学论坛在北京大学图书馆隆重举行。此次活动标志着北京大学将与 NEJM 在推动中国临床及转化医学研究以及人才培养等多个方面进行深入合作。我室肖瑞平教授将主持北京大学 NEJM 中国编辑部工作。这是 NEJM 首次在美国以外聘请副主编、设立副主编工作室, 也是该杂志历史上华人首次获聘副主编职务。

刘峰研究员关于炎症信号调控脊椎动物造血 干细胞产生的研究成果在 Blood 发表

炎症信号对应激条件下成体骨髓造血发生非常重要, 但是正常生理条件下, 炎症信号是否参与调控胚胎期造血干细胞产生并不清楚。

刘峰研究员利用斑马鱼和小鼠两种模式生物, 发现在正常生理条件下, 炎症信号通路在造血干细胞产生过程中发挥着必不可少的作用。首先, 斑马鱼造血干细胞 RNA-seq 结果分析发现炎症信号, 尤其是 TLR4-Myd88-NFκB 信号通路在造血干细胞中高表达。基因功能实验证明, 内皮特异性缺失 TLR4-Myd88-NFκB 通路严重影响造血干细胞的产生。进一步的研究发现, TLR4-Myd88-NFκB 对造血干细胞产生的调控作用是通过 Notch 信号介导的。以上结果在小鼠胚胎中也得到了验证, 证明炎症信号通路对造血干细胞产生的调控在脊椎动物中是保守的。这一发现将炎症信号与胚胎期造血干细胞的产生联系起来, 为体外获得造血干细胞提供了新的理论依据, 也为造血干细胞再生和天然性免疫疾病的治疗提供了新的思路。

Blood, doi: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2014-09-601542>.

谭铮研究员于 2013 年发现了一种在转录中由 DNA 非模板链和所转录的 RNA 共同形成的新型 G-四链体结构, 即 DNA:RNA 杂合 G-四链体。研究员后续的研究在杂合 G-四链体结构与功能上获得了系列新进展。

以往研究的 G-四链体多是三层及以上 G-quartet 的分子内 G-四链体。研究员最近发现转录中能够形成两层 G-quartet 的 DNA:RNA 杂合 G-四链体。形成这类 G-四链体的序列几乎在所有的人类基因中都有分布, 而且数量很高。这种 G-四链体存在时间只有几分钟, 可能是一类在时效性反应过程中起微调或反映转录状态作用的特殊的 G-四链体。

武汉大学生命科学学院弘毅班师生 参观动物研究所

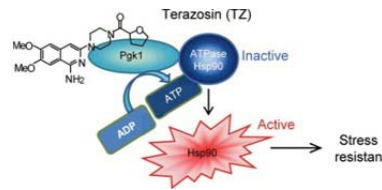
10 月 24 日下午, 动物所迎来了 20 余位来自武汉大学生命科学学院弘毅班的师生们。我室谭铮研究员、刘峰研究员以及张佳宇和冯畅同学参加了本次对外开放交流活动。刘峰研究员为师生们作了题为“基于斑马鱼的造血干细胞功能基因组学”的学术报告, 详细地介绍了课题组以斑马鱼为模型, 在造血干细胞功能方面的科研工作 and 研究成果。

随后, 武汉大学师生兴致勃勃地参观了实验室的开放实验平台和标本馆。

近期新增学术组织任职

- 孟安明院士于 2014 年 11 月任职中国动物学会第十七届理事会理事长, 林鑫华研究员任常务理事, 刘峰研究员任理事。
- 王世强教授于 2014 年 10 月任职中国生理学会第 24 届理事会副理事长。

刘磊研究员发现一种老药可作为新的 细胞死亡抑制剂并揭示其作用机理



临床上多种疾病中都有大量的细胞死亡发生, 诸如败血症和脑卒中, 但是通过抑制细胞死亡从而达到治疗疾病目的的药物却极度缺乏。

刘磊研究员通过果蝇凋亡模型进行小分子化合物筛选, 发现临床上用来治疗高血压和前列腺增生的 $\alpha 1$ 肾上腺素受体拮抗剂特拉唑嗪能够提高凋亡果蝇的存活率。在哺乳类细胞中证明特拉唑嗪同样能够发挥抗凋亡作用, 在中风及败血症动物模型中特拉唑嗪可以减轻器官损伤, 改善动物生存。通过与化学学院李笑宇研究员合作钓取了特拉唑嗪的直接靶点—糖酵解通路中的关键酶磷酸甘油酸激酶 1 (Pgc1)。与王家槐研究员合作进行的酶学结合晶体学研究表明, 特拉唑嗪能够与 Pgc1 的 2,4-二氨基-6,7-二甲氧基异喹啉结合, 促进 ATP 从 Pgc1 上解离, 从而激活 Pgc1 的酶活性。研究员进一步发现激活的 Pgc1 产生的 ATP 能够进一步激活与其结合的重要伴侣蛋白--Hsp90 这一 ATP 酶的分子伴侣活性, 激活的 Hsp90 发挥了对于多种刺激的抵抗能力。

作为一种临床常用药, 这一发现将会加速特拉唑嗪在临床上用于治疗包括脑卒中和败血症在内的多种疾病。

Nature Chemical Biology, 2014, doi:10.1038/nchembio.1657.

谭铮研究员在 DNA:RNA 杂合 G-四链体结构与功能上获得进展

除了传统的 DNA 双螺旋, 富含鸟嘌呤的核酸分子可以形成四股链的 G-四链体结构。能够形成 G-四链体的序列在基因组 DNA 中广泛存在并在启动子附近聚集。这一现象提示 G-四链体具有重要生物学功能。G-四链体在细胞中的存在也在约两年前得到证实。由于鉴定 G-四链体结构的物理化学技术难以用于双链 DNA 及细胞内, G-四链体结构能够那些生理过程中形成, 形成和它们的生物学作用的机制仍然不清楚。

Angew Chem Int Ed Engl, 2014;53(48):13110-4.



谭铮研究员参加座谈会



刘峰研究员作报告

为接待好远道而来的客人, 每个参观环节都邀请到专门的老师进行讲解。同学们不时提出的专业问题, 都得到了耐心的解答。

通过本次参观活动, 进一步加深了高校大学生对实验室的认识和了解, 搭建了良好的互动平台。