



联系电话: 010-62765106-121

网址: <http://www.biomembrane.tsinghua.edu.cn>

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

- 颜宁教授入选十位中国“科学之星”
- 我室三项目获批国家重点研发计划专项立项
- 近期科研成果
- 陈佺研究组研究成果参加十二五科技创新成就展
- 第三届“蛋白质介导的膜塑形与重装”国际会议顺利召开
- Current Zoology 重归 Q1 区期刊行列
- 实验室近期获奖情况

颜宁教授入选《自然》十位中国“科学之星”

2016 年 6 月 21 日, 英国著名学术期刊《自然》的新闻特写栏目选出十位杰出的中国科学家, 他们在神经科学、空间科学、结构生物学等领域都具有重要影响, 同时对提升中国在全球科学领域的地位起到了重要的作用。《自然》的特写编辑 Richard Monastersky 认为, 这十位科学家凸显了中国创新的广度和对于创新的承诺, 其强劲的推动力迟早会成为世界科学的领导者。我室颜宁教授因在蛋白质在原子层面获得重大突破而入选。她的研究报告了分辨率为 3.2 埃的人类 GLUT1 晶体结构, 这种结构使得研究人员能够精确地绘制出 GLUT1 中致病突变结构图谱, 并阐明其潜在机制。“从某种程度上说, 她战胜了过去 50 年从事其结构研究的所有科学家。”美国科学院院士、加州大学洛杉矶分校教授罗纳德·魁百克说。

唐铁山等研究组合作发现的新型内质网钙通道成果在 Cell 发表

唐铁山研究组与陈佺研究组、美国克利夫兰州立大学周爱民组、中科学上海药物所李扬组等合作, 在阐释细胞应对内质网钙离子过载机制方面获得突破性进展。

TMCO1 基因突变可导致一种常染色体隐性遗传病---脑面胸发育异常疾病, TMCO1 基因敲除小鼠进一步证实了模型小鼠细胞钙稳态存在严重失衡。因此作者提出内质网钙浓度过高很可能是导致患者痴呆和脑面胸畸形的根本原因。研究发现内质网上的跨膜蛋白 TMCO1 可以感知内质网中过高的钙浓度并形成具有钙离子通道活性的四聚体, 主动将内质网中过多的钙离子排出。细胞可以通过 TMCO1 可逆的聚合/解聚, 实时监测并释放内质网中过多的钙离子以维持钙库钙稳态。他们将这种内质网钙过载激活的钙通道命名为 CLAC (Ca^{2+} Load Activated Ca^{2+}) 通道。CLAC 通道的发现不仅在钙信号调控领域取得了原创性的突破, 也为脑-脑面-胸发育异常综合症的治疗提供了重要线索。鉴于钙库钙稳态失衡在阿尔兹海默病和帕金森病理发生中的重要作用, CLAC 通道的发现也为这两种人类疾病的治疗提供了潜在的靶点。

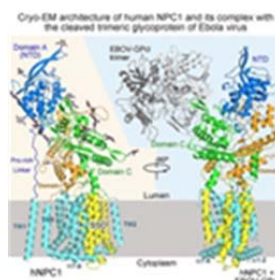
Cell. 2016;165(6):1454-1466.

我室三项目获批国家重点研发计划专项立项

日前, 国家科技管理信息系统公示了“蛋白质机器与生命过程调控”重点专项资助项目, 以本实验室成员王世强、颜宁、程和平、陈良怡、周专等为主与中科院生物物理所和浙江大学联合申请的“信使和能量物质跨膜转运的分子机器”项目顺利获得立项。该项目重点研究离子通道介导的钙信号调控能量代谢的分子机制。这是我室在生物膜研究方面长期交流合作的基础上取得的又一新成绩。

同时, 在“干细胞及转化研究”试点专项中, 我室青年学术带头人姚骏研究员主持的“过程中囊泡转运的分子机理及调控机制的研究”青年科学家项目、开放成员张传茂教授为首席科学家的“多能干细胞自我更新与定向分化的细胞周期调控”项目均在激烈的竞争中顺利获得立项。

颜宁研究组在 Cell 发表论文报道人源 NPC1 蛋白结构, 并揭示其介导胆固醇转运和埃博拉病毒入侵的分子机制



Niemann-Pick 疾病是一类因为脂类代谢失常而导致的罕见遗传疾病, 目前还没有有效的治疗手段。NPC1 功能异常是 C 型 Niemann-Pick 疾病的主要因素。如果 NPC1 发生突变, 导致胆固醇在溶酶体中的异常堆积, 就有可能导致病人肝脏、肾脏、脾脏甚至脑部的脂类过量积累而造成这些器官的病变。此外, 过去几

年的研究发现它在埃博拉病毒的入侵过程中发挥了不可或缺的功能, 是细胞内的埃博拉病毒受体。

人源 NPC1 是一个全长 1278 个氨基酸并含有 13 次跨膜螺旋的膜蛋白。其比较小的分子量对于利用电镜进行结构生物学研究是一个挑战。颜宁研究组的周强博士发展了新型的“随机相位 3D 分类”方法从而将这一并不十分稳定的单体膜蛋白结构解析到 4.4 埃, 该方法有望推广到对于类似生物大分子的结构解析。同时他们与高福院士课题组合作, 解析了 NPC1 与埃博拉病毒 GP1 蛋白复合体 6.6 埃分辨率的冷冻电镜结构, 揭示了一个 NPC1 蛋白单体与一个 GP1 三聚体通过一个单一界面互相识别, 从而为进一步研究 NPC1 介导的埃博拉病毒入侵机制以及通过破坏这一识别界面而干预这一过程提供了分子基础。

Cell. 2016;165(6):1467-1478.

陈佺研究组研究成果参加国家“十二五”科技创新成就展



由科技部、发展改革委、财政部、军委装备发展部、中科院等 18 个部门和单位联合主办的国家“十二五”科技创新成就展，6 月 1-7 日在北京展览馆举行。6 月 3 日习近平主席参观此次展览，并发表重要讲话。我室陈佺研究组的研究成果“低氧应激与线粒体质量控制”作为生物领域的突破性进展之一受邀荣誉参展。

陈佺研究组鉴定了新的线粒体自噬受体 FUNDC1 蛋白，发现了线粒体被选择性自噬清除的新机制，并进一步解析了 FUNDC1 蛋白关键区域的结构。本研究将有助于发现靶向线粒体质量控制的新药，为衰老相关疾病的治疗带来新希望。

第三届“蛋白质介导的膜塑形与重装”国际学术研讨会顺利召开

第三届“蛋白质介导的膜塑形与重装”国际学术研讨会于 5 月 19-22 日在中国成都召开。该会议由中国科学院生物物理研究所、中国生物物理学会、四川大学生物治疗国家重点实验室、膜生物学国家重点实验室等单位共同主办。我室陈佺研究员任组委会成员。

会议主题包括蛋白质介导的囊泡发生、蛋白质介导膜融合和裂解、蛋白质介导的细胞器互作、蛋白质介导的膜塑形。我室俞立教授和陈佺研究员应邀在会上作特邀报告。

杨竞研究员入选

2016 年“求是杰出青年学者奖”

2016 年“求是杰出青年学者奖”遴选结果日前揭晓，经过了求是基金会严格的同行评议和专家委员会评审，杨竞研究员顺利入选该奖项。杨竞研究员于 2015 年获得优青，入选青年千人计划，已在神经退行性疾病和代谢调控机制等前沿领域的基础和应用研究中取得了令人瞩目的科研成果。

“求是科技基金会”由查济民先生于 1994 年在香港创立，“求是杰出青年学者奖”专门奖励回国发展的世界级优秀青年科研人员，致力于为中国未来 20 年的科技事业发展培养领袖之才。

我室研究生参加纪念建党 95 周年主题知识竞赛获得佳绩

为喜迎建党 95 周年，落实“两学一做”学习教育，6 月 17 日，我室研究生曲丽威、宁国柱与其他两名研究生代表中科院动物研究所参加了“北京分院协作一片纪念建党 95 周年主题知识竞赛”活动。在比赛过程中，四位队员稳扎稳打，最终以 570 分的成绩取得 12 支参赛队伍中的第四名，获得此次活动的“优秀奖”，在此向他们表示祝贺！

热烈祝贺王世强、陈晔光、陈佺荣获第七届“全国优秀科技工作者”奖

近日，经推荐单位评选推荐、“全国优秀科技工作者”评审委员会评审，中国科协决定授予乔杰等 494 名同志“全国优秀科技工作者”奖。我室共有三位成员荣获此荣誉，分别是由中国生理学会推荐的王世强教授、由中国细胞生物学学会推荐的陈晔光教授与陈佺研究员。

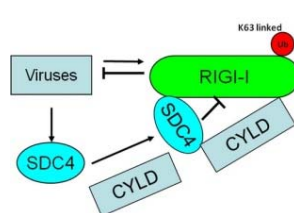
中国科协肯定了获奖者是我国广大科技工作者的优秀代表，他们围绕国家创新驱动发展战略，大力推进大众创业、万众创新，立足本职、敬业奉献、开拓进取、奋发有为，取得一大批事关经济社会发展的创新性成果，为我国科技事业发展作出重要贡献。中国科协希望受到表彰的科技工作者进一步提高自主创新能力、弘扬创新文化，持续推动我国在科技创新道路上快速前进。

Current Zoology 重归 Q1 区行列

Current Zoology (动物学报) (ISSN:1674-5507) 于 2010 年被 SCI 收录，2013 年 6 月首次获得 JCR 影响因子，2014 年进入 Q1 区期刊行列。按照 ISI 2016 年 6 月 13 日公布的最新期刊引证报告，Current Zoology 的影响因子为 1.785，学科排名前 22% (35/160)，重新进入动物学 Q1 区期刊行列。

Current Zoology 由中国科学院动物研究所和中国动物学会主办，总主编为孟安明院士，自 2016 年起由牛津大学出版社代表本刊编辑部出版。

孙钦秒研究组有关抗病毒天然免疫新机制研究在 Nature Communications 发表



天然免疫系统是机体抵抗病原微生物入侵的第一道防线，它首先通过模式识别受体 (PRRs) 与病原体相关分子模式 (PAMPs) 相互识别，进一步激活一系列的免疫反应。与此同时，宿主细胞通过多种方式负调节天然免疫反应的信号通路，以保证信号传导的平衡，从而防止过度免疫反应对宿主细胞造成损伤。在抗 RNA 病毒天然免疫中，主要有两类 PRRs: TLRs 和 RLRs。RIG-I 是细胞内识别病毒双链 RNA 的一种受体，在抗 RNA 病毒的免疫反应中起着重要作用，但其调控的作用机理仍不明了。

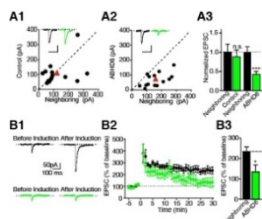
孙钦秒研究组通过酵母双杂筛选得到一个与 RIG-I 相互作用的蛋白 SDC4。通过过表达和基因缺失实验表明：该蛋白在 RLRs 抗病毒天然免疫中起着负调控作用，缺失该蛋白可以有效控制 VSV 病毒的复制。其负调控功能在基因缺失的小鼠体内得到了很好的验证。进一步生化和细胞定位的研究表明：SDC4 蛋白通过影响去泛素化酶 CYLD 和 RIG-I 相互作用以及病毒感染后的核周定位模式来调控 RIG-I K63 位的泛素进而参与 RIG-I 介导的抗病毒天然免疫反应。

这项工作首次发现了 SDC4 通过 CYLD 影响 RIG-I K63 位的泛素从而调节抗病毒天然免疫，平衡免疫反应，防止过度免疫对宿主细胞造成损伤。该研究结果于 6 月 9 日在线发表在 Nature Communications

Nature Communications. 2016;7:11848.

张晨研究组揭示调节 AMPA 受体功能的重要蛋白

AMPA 型谷氨酸受体是脊椎动物中枢神经系统中介导兴奋性突触传递和突触可塑性的最主要的神经递质受体。AMPA 受体功能异常可以导致自闭症等多种神经疾病。最近发现的 ABHD6 (α/β 水解酶家族 6) 就和 AMPA 受体相互作用,但其具体的生理意义还没有被研究。张晨研究组利用电生理和免疫组化等技术,发现在 HEK293T 细胞中过表达 ABHD6 可以显著性降低 GluA1, GluA2, stargazin 通道

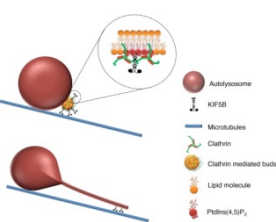


或者相互组合形成的通道的谷氨酸配体门控电流的大小及膜表面 GluR1 的水平。结果表明, ABHD6 的这种抑制作用主要与 GluA1 的 C 末端有关。在神经元中, ABHD6 的过表达可以显著性的降低 AMPA 受体介导的兴奋性的突触传递,但是对于 NMDA 受体介导的兴奋性突触传递并没有影响。在急性脑切片中,过表达或者敲低 ABHD6 得到相同的结果,并对于突触可塑性也有影响。进一步的研究表明, ABHD6 对 AMPA 受体功能的抑制作用不依赖于它的水解酶活性。该研究揭示了 ABHD6 对 AMPA 受体的转运和定位有重要作用。

PNAS. 2016;113(19):E2695-704.

孙育杰研究组与俞立研究组合作
解析生物膜形变分子机制

5月23日,孙育杰研究组与俞立研究组合作发表论文,通过在体外重构自噬性溶酶体出管的单分子研究体系详细解析了驱动蛋白 KIF5B 介导自噬性溶酶体出管再生的分子机制。



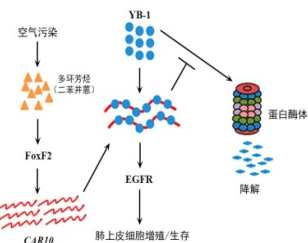
研究发现网格蛋白调控自噬溶酶体膜上 PtdIns(4,5)P2 聚集成微区, KIF5B 通过与 PtdIns(4,5)P2 的直接相互作用而被招募到 PtdIns(4,5)P2 微区处,随后通过 KIF5B 的驱动蛋白性质,拉动了自噬溶酶体管状结构的生成。此项研究成果可能揭示了一个生物膜系统中普遍存在的由驱动蛋白介导的膜形变机制。

从 2011 年起,孙育杰研究组与俞立研究组合作建立单分子体外重构实验体系,结合细胞生物学研究方法研究生物膜形变的分子生物学机制和物理机制。于 2015 年在 Cell Research 发表文章,揭示一种新的线粒体动态行为“线粒体动态管化”,是线粒体形成网络的重要补充机制,并体外重构了该过程。被选为 Cell Research 10 月刊的封面文章。于 2016 年初在 Scientific report 发表文章,利用体外重构实验和超高分辨率显微镜技术,揭示细胞内囊泡的体积是调控生物膜形变。上文所述是合作发表的第三篇论文。

Development Cell. 2016;37(4):326-336.

周光飏研究组发现空气污染诱发
肺癌的关键长链非编码 RNA

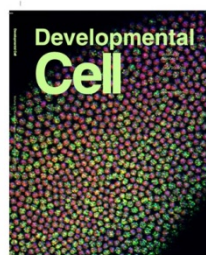
肺癌已经成为全球发病率最高、致死人数最多的癌症,其中的 90% 为环境因素(吸烟、空气污染)所引起,国际癌症研究机构(IARC)已把室内、室外空气污染认定为类致癌物。但是,空气污染诱发肺癌的分子机制尚不清楚。



周光飏研究组研究了长链非编码 RNA (lncRNA) 在空气污染引起肺癌过程中的作用。通过 lncRNA 芯片,他们发现空气污染区肺癌样本含有更多异常表达的 lncRNAs,说明 CAR10 是一个空气污染相关的长链非编码 RNA。多因素回归分析显示, CAR10 高表达与空气污染相关。功能研究发现,多环芳烃家族的二苯并蒽通过转录因子 FoxF2 促进 CAR10 在肺上皮细胞中的表达, CAR10 与转录因子 YB-1 结合后抑制其被蛋白酶体降解,引起 YB-1 蛋白的积累,促进表皮生长因子(EGFR)的表达,进而促进细胞增殖、诱发肺癌。该研究首次揭示了空气污染可以通过调控 lncRNA 的表达而促进肺癌,其中 CAR10 在空气污染诱发肺癌中发挥重要作用。

Oncotarget, 2016; doi:10.18632/oncotarget.10006.

朱健研究组揭示表观遗传调控新机制



6月20日, Developmental Cell 以封面文章形式发表朱健研究组的论文。同时还配发了日内瓦大学 François Karch 教授撰写的 Preview 文章介绍这项研究。

多梳蛋白复合体是表观遗传过程中主要的调控因子,通过在转录水平特异性抑制下游靶基因的表达而发挥功能。Pc 蛋白是多梳蛋白复合体的重要组分,但 Pc 蛋白自身的活性以及多梳蛋白复合体的稳态如何被调控尚不清楚。

朱健研究组通过遗传筛选在果蝇中发现并鉴定了一个功能未知的全新基因 stuxnet(stx)。研究表明, stx 功能缺失的果蝇表现出与 Pc 活性上调类似的发育紊乱表型。stx 基因的过表达可以引起 Pc 蛋白水平的降低,从而阻遏 PcG 下游靶基因的表达,最终导致果蝇器官的同源异型转化,例如触角向腿和眼的转化。进一步的遗传互作实验证明 stx 位于 Pc 的上游,并且能够抑制 Pc 蛋白的生物学活性。在分子机制研究中,他们鉴定出了 Stx 蛋白两个重要的功能结构域,即 N 端的类泛素结构域(UBL)及相邻的 Pc 结合区域(PcB)。生物化学和遗传学实验表明, Stx 调控 Pc 活性的分子机制从果蝇到哺乳动物高度保守。Stx 通过 UBL 结构域与蛋白酶体结合,从而促使 Pc 蛋白的降解,此过程依赖于 PcB 结构域介导的蛋白相互作用,但是并不依赖于 Pc 的泛素化修饰。

Development Cell. 2016;37(6):507-519.

刘峰研究组关于 Rpc9 调控造血干/祖细胞
命运维持的研究在 Development 上发表

脊椎动物造血干细胞在主动脉-性腺-中肾区通过内皮-造血转化过程产生,随后迁移到胎肝(人和小鼠)或尾部造血组织(斑马鱼)进行扩增和定向分化。目前,胚胎期新产生的造血干细胞的维持机制尚不完善,因此,探索这一过程中微环境信号和内源因子的系统调控作用将有助于深入了解造血干细胞发育。

刘峰研究组通过 ENU 化学诱变筛选,获得一个斑马鱼 T 淋巴细胞发育缺陷突变体并进行了表型鉴定。应用图位克隆方法,确定该突变体中 DNA 依赖的 RNA 聚合酶 III 复合体组分 Rpc9 在第二个外显子处发生了 T>A 单碱基突变。进一步研究发现, Rpc9 缺失会引发过量凋亡从而导致斑马鱼尾部造血组织处造血干/祖细胞减少。抑制 p53 后, rpc9 斑马鱼突变体中造血干/祖细胞缺陷的表型可以被回救。RNA 聚合酶 III 复合体的另两个组分 polr3h 和 polr3k 敲低后也会造成斑马鱼胚胎造血干/祖细胞发育缺陷。

这项工作证实了 RNA 聚合酶 III 组分 Rpc9 在斑马鱼造血干/祖细胞维持阶段发挥了特异性的正向调控作用。该成果近日在线发表于 Development.

Development, 2016; doi:10.1242/dev.126797.