



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

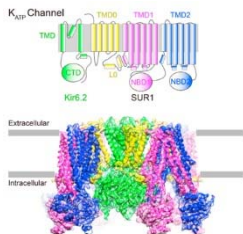
网址: <http://www.biomembranelab.org>
通讯地址: 北京市海淀区颐和园路5号北京大学生命科学学院

- 实验室近期科学研究成果
- 颜宁教授登 iBiology 讲坛: 揭开膜转运蛋白的神秘面纱
- 我室三名成员入选“中国高被引学者”榜单
- 程京院士获选 2016 年度“北京榜样”

***** 实验室近期科学研究成果 *****

陈雷研究组在《细胞》发表论文 报道 KATP 通道结构

1月12日, 陈雷研究组在 *Cell* 发表科研成果, 该成果解析了 ATP 敏感的钾离子通道 (KATP) 的中等分辨率 (5.6Å) 冷冻电镜结构, 揭示了 KATP 组装模式, 为进一步研究其工作机制提供了结构模型。

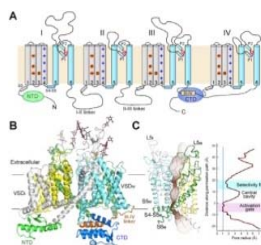


生物体进化出多种方式来感知细胞内能量状态, 从而维持能量稳态。KATP 通道可以在细胞内 ATP 水平升高时关闭, 从而使钾离子无法外流, 进而使膜的兴奋性增加, 将细胞内的代谢水平转化为电信号。在胰岛β细胞中, KATP 可以间接的感受血糖浓度, 控制胰岛素的释放。KATP 的突变会导致很多遗传性代谢疾病。例如, KATP 的抑制剂可以用于治疗二型糖尿病, 其激活剂可以用于治疗高胰岛素症。

ATP 是一个异源八聚体膜蛋白, 分子量在 880kDa 左右。通过冷冻电镜的方法, 陈雷研究组与清华大学高宁研究组联合解析了 KATP 蛋白在别构抑制剂药物格列本脲结合状态下的结构, 分辨率为 5.6Å。该结构清晰地显示了 KATP 的组装模式, 提出了 KATP 被抗糖尿病药物格列本脲别构抑制以及被 PIP2 别构激活的可能机制。

2017. *Cell*, 168:101-110.

颜宁研究组在《科学》发表长文报道首个真核 生物电压门控钠离子通道近原子分辨率结构



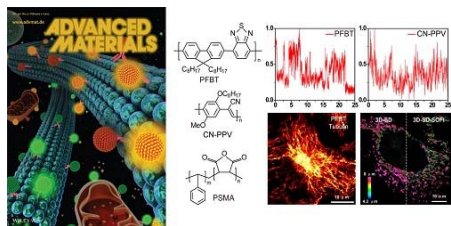
真核生物电压门控钠 离子通道的拓扑图和 三维电镜结构

2月10日, 颜宁研究组在 *Science* 在线发表研究长文, 在世界上首次报道了真核生物电压门控钠离子通道的 3.8 Å 分辨率的冷冻电镜结构。

人体中一共有九种已知的电压门控钠离子通道亚型, 钠通道的异常会导致一系列与神经、肌肉和心血管相关的疾病。获取钠通道的精细三维结构对于理解其工作机制以及制药至关重要。颜宁研究组成功地克服了以上的层层瓶颈, 获得了性质良好的蛋白样品, 并利用单颗粒冷冻电镜的方法, 重构出了可以清晰分辨绝大多数侧链的真核生物钠离子通道 (命名为 NavPaS) 的三维结构。颜宁研究组利用电镜技术, 反其道而行之, 放弃了对于大分子量蛋白的追求, 而利用序列分析选取长度最短的真核钠离子通道, 成功利用重组技术获得了表达量较高、性质稳定均一的美洲蟑螂 (电生理重要模式生物之一) 的钠通道蛋白。该结构的解析为理解钠通道的离子选择性、电压依赖的激活与失活特性、配体抑制机理提供了重要的分子基础, 为解释过去 60 多年的大量实验数据提供了结构模板, 并为基于结构的分子配体开发奠定了基础。

2017. *Science*, Doi: 10.1126/science.aal4326.

《先进材料》封面文章报道孙育杰研究组超分辨成像新探针



文章封面(左), 小尺寸光闪烁聚合物量子点的化学式(中), 闪烁性质(右上)及其生物标记、超分辨成像结果(右下)

最近二十年, 超高分辨荧光显微成像的出现打破了光学衍射极限, 这一技术可分为三类: 基于焦点调制的方法如 STED、基于单分子定位的方法如 PALM/STORM、基于荧光探针闪烁特性的统计型超分辨方法如 SOFI/3B 等。其中后者是基于对荧光探针在时序上的荧光波动的相关统计分析来突破光学衍射极限。前期, 孙育杰研究组在基于荧光探针闪烁特性的统计型超分辨技术方面取得了系列进展。为了进一步提高超分辨成像的各项指标, 迫切需要高量子产率、超高光稳定性和优异的生物兼容性的荧光探针。

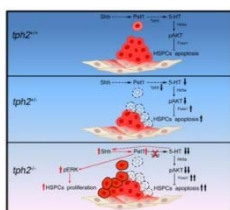
日前, 孙育杰研究组联合吉林大学吴长锋课题组在国际上首次研发成功适用于统计型超分辨成像的小尺寸光闪烁半导体聚合物量子点(Pdots), 该探针具有高亮度、超高光稳定性和优异的生物兼容性等优势, 并可以特异性地对生物亚细胞结构进行高密度标记, 该工作成功取得超分辨率光学波动成像(SOFI)结果, 打开聚合物量子点超分辨成像的新领域。该成果在国际权威刊物 *Advanced Materials* (IF:18.96) 作为封面文章在线发表, 且被所有审稿人均评为 VIP (Very Important Paper) 文章。

2017. *Advanced Materials*, Doi: 10.1002/adma.201770030.

刘峰研究组关于 5-羟色胺调控造血干细胞发育的研究在 *Journal of Experimental Medicine* 发表

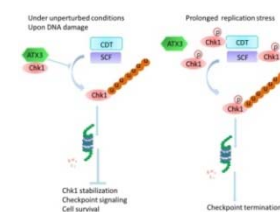
造血干细胞移植已成功用于治疗白血病等恶性血液疾病。如何体外诱导和扩增足够数量且有功能的 HSPCs, 是基础科学研究的难点和热点之一。

刘峰研究组通过体外集落形成和脾结节实验发现, 5-羟色胺 5-HT 处理后的鼠主动脉-性腺-中肾区 (AGM) 中 HSPCs 克隆形成能力显著增强。色氨酸羟化酶 2 (Tph2) 是 5-HT 合成的限速酶。内皮细胞特异性缺失 *tph2* 的小鼠胚胎中, 5-HT 在 AGM 区内皮细胞中会显著降低, HSPCs 的发育受到影响。因此, AGM 区内皮细胞产生的 5-HT 参与调控胚胎期 HSPCs 的发育。RNA-seq 及生化实验证实, AGM 区 5-HT 的降低会激活 AKT-Foxo1 介导的促凋亡通路, 致使 HSPCs 凋亡显著增加。在完全缺失 *tph2* 的胚胎中, Shh-Nkx2.2-Lmx1b-Pet1 通路因负反馈调控而上调, ERK 信号被激活, 导致造血簇中 HSPCs 增殖加快, 进而使得 *tph2*-/- 胚胎中造血发育缺陷得到恢复。上述工作首次证实了 5-HT 在胚胎期 HSPCs 发育和扩增中的直接作用。该研究不仅拓展和完善了体内 HSPCs 发育过程的调控机制, 同时也为体外诱导和扩增有功能的 HSPCs 提供了新思路。2017. *J Exp Med*. 214(2):529-545.



5-羟色胺调控小鼠胚胎期造血干细胞发育

唐铁山研究组有关去泛素化酶调控 DNA 损伤应答机制的成果在 *Nucleic Acid Research* 发表



去泛素化酶 ataxin-3 调控 DNA 损伤应答重要激酶 Chk1 的模式图

真核生物的 DNA 损伤应答系统能感知 DNA 损伤并将信号进行传递, 进而引起一系列应答反应, 如细胞周期检查点、DNA 修复、转录改变乃至细胞死亡。

Chk1 是基因组稳定性监管系统中的关键激酶。唐铁山研究组发现, 三型脊髓小脑共济失调症疾病蛋白 ATX3 是 Chk1 激酶稳定性的重要调控者。ATX3 缺失可导致 Chk1 蛋白水平明显下降、Chk1 介导的 G2/M 检查点缺陷以及 DNA 损伤敏感性增加等。ATX3 作为去泛素化酶, 可拮抗 E3 连接酶复合物 DDB1/CUL4A 以及 FBXO6 介导的 Chk1 多泛素化以及降解。ATX3 对 Chk1 稳定性的调控是动态的。

该研究不仅发现了 ATX3 通过调控 Chk1 进而在基因组稳定性维持中发挥重要作用, 而且有助于阐明三型脊髓小脑共济失调症的分子病理机制。与帕金森病相似, 三型脊髓小脑共济失调症的主要病理特征也是多巴胺能神经元的丢失, 目前其病理发生机制还不清楚。本项研究成果对于探讨 DNA 损伤应答反应在多巴胺神经元退化中的作用有重要意义。

2017. *Nucleic Acids Res*. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkx095>.

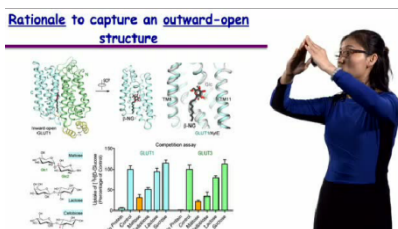
***** 实验室科技新闻 *****

陈晔光教授、程和平院士、肖瑞平教授入选“中国高被引学者”榜单

世界著名出版公司爱思唯尔 (Elsevier) 于 2017 年 2 月 27 日发布 2016 年中国高被引学者 (Most Cited Chinese Researchers) 榜单。该榜单基于客观引用数据对中国研究者在世界范围内的影响力进行了系统的分析, 爱思唯尔作为合作方, 为该榜单研究提供了数据支持和技术实现。中国高被引学者榜单根据去年的结果进行了复查和更新, 将 1776 名最具世界影响力的中国学者呈现给学术界和公众。其中, 生化/遗传和分子生物学学科领域共 97 人入选, 我室陈晔光教授、程和平院士、肖瑞平教授名列榜中。

颜宁教授登 iBiology 讲坛: 揭开膜转运蛋白的神秘面纱

由中国科学院北京生命科学研究院、重庆市科学技术协会和天极传媒集团共同主办的生物医学大讲堂·网络版于 1 月发布消息, 美国生物学视频影像资料平台



iBiology 邀请到我室颜宁教授录制学术视频, 供全球科学家和学生免费收看。在视频中, 颜宁教授分别以“膜转运蛋白简介”、“看清葡萄糖进入人体细胞的‘大门’——GLUT”为主题, 进行了科普介绍, 并讲解了自己在相关领域的科研情况。

iBiology 最初名为 iBioSeminars, 由美国科学院院士、HHMI 研究员、2012 拉斯科奖得主和 UCSF 教授 Ronald D. Vale 于 2006 年创办, 旨在为全世界生命科学领域的学生和科研工作者提供最顶尖的学术视频, 截止到目前有 200 多位科学家为 iBiology 录制的视频。

程京院士获选 2016 年度“北京榜样”



2017 年 1 月 3 日, 由中共北京市委宣传部、首都文明办主办的“2016 北京榜样”颁奖典礼在北京电视台播出。市委常委、宣传部以及有关部门和首都各界群众代表 400 多人参加颁奖典礼。“北京榜样”主题活动旨在在全市选树一批崇德向善, 奋发向上的榜样人物。我室程京院士作为科技创新的领军人物中国生物芯片探路者当选 2016 年度十大“北京榜样”。

程京院士从 1999 年开始建造“中国芯”, 他的团队不仅研发出一系列基于生物芯片技术的产品和服务, 在国内多个省市布局多项业务板块, 还率先与全球生物芯片行业的前驱公司昂飞、罗氏等签署战略合作协议, 将数十项具有自主知识产权的产品和服务项目出口到 30 多个国家和地区。