



联系电话: 010-64807313

电子邮件: lmb-th@tsinghua.edu.cn

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

通讯地址: 北京市朝阳区北辰西路1号院5号

- 实验室近期科研进展
- 实验室近期获奖情况
- 实验室近期开放交流情况
- 实验室新增杰出青年科学基金和重要科研项目
- 2017年生命科学前沿与交叉研修班顺利举行
- 动物研究所2017年优秀大学生夏令营活动圆满落幕
- 《NEJM 医学前沿》新增呼吸病学中文译文

颜宁课题组在《细胞》发文报道电鳗激活态电压门控钠离子通道 Nav1.4 与 $\beta 1$ 复合物三维结构

7月20日, 颜宁课题组在《细胞》期刊发表题为《来自电鳗的电压门控钠离子通道 Nav1.4- $\beta 1$ 复合物结构》的研究论文, 首次报道了带有辅助性亚基的真核生物电压门控钠离子通道复合物可能处于激活态的冷冻电镜结构。该成果是电压门控离子通道 (voltage-gated ion channel) 结构与机理研究领域的一个重要突破。

真核生物的钠通道主要由负责感受膜电势控制孔道开闭进而选择性通透钠离子的 α 亚基和参与调控的 β 亚基组成, 钠通道的异常会导致痛觉失常、癫痫、心率失常等一系列神经和心血管疾病。

颜宁课题组在该最新研究中, 首次报道了真核钠通道复合物 Nav1.4- $\beta 1$ 的冷冻电镜结构, 整体分辨率达到 4.0 Å, 中心区域分辨率在 3.5 Å 左右, 大部分区域氨基酸侧链清晰可见。该蛋白来自于电鳗。值得一提的是, 电鳗中的钠通道正是历史上首个被纯化并被克隆的钠通道, 已经具有半个世纪的研究历史, 是钠通道功能和机理研究的重要模型, 因此该蛋白一直以来也是结构生物学的研究热点。

与此前解析的钠通道 NavPaS 相比, 该结构展示了三大新的结构特征: ①该结构中带有辅助性亚基 $\beta 1$, 首次揭示了辅助性亚基与 α 亚基的相互作用方式, 有助于更好的理解 β 亚基对钠通道功能的调控机制; ②与钠通道快速失活相关的 III-IV 连接片段的位置与之前在 Cav1.1 和 NavPaS 结构相比有一个十分显著的位移, 就此提出了一个解释钠通道快速失活的新的变构阻滞机制; ③该结构特征与预测的激活态基本吻合, 极有可能揭示了首个处于开放状态的真核钠通道的结构。该结构还为基于结构的药物设计和功能研究提供了全新的模板。

Cell, 2017 Jul 27;170(3):470-482.e11

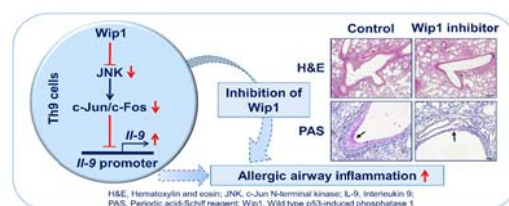
战国时期, “孟母三迁”成就一代思想家孟子的典故可谓是家喻户晓, 这个故事向人们展示了环境因素的重要性。在生物体内, 微环境同样是造血干细胞多步骤、多阶段发育过程中不可或缺的因素。

刘峰课题组研究发现尾部造血组织处的造血干细胞毗邻于血管内皮细胞, 并且其迁移和扩增具有尾部静脉特异的方向性。进一步发现一个内皮细胞特异性的转录因子 Klf6a。敲低或敲除 klf6a 会导致斑马鱼尾部造血组织中血管内皮所构成的微环境发生缺陷, 从而阻碍了造血干细胞的驻留和扩增。进一步探索发现, Klf6 可以直接调控趋化因子 ccl25b 的表达, 通过 Ccl25b/Ccr7 趋化信号影响造血干细胞扩增。另外, 小鼠胎肝 LSK 细胞 (Lin-Sca-1+c-Kit+) 的体外培养实验结果证明, 该分子机制在高等哺乳动物胎肝造血中也是保守的。

该工作揭示了造血微环境对造血干细胞调控的新分子机制, 发现 Klf6a-Ccl25b/Ccr7 信号轴介导造血干细胞的扩增, 同时也将为造血干细胞的体外扩增和移植提供理论指导。

Dev Cell, 2017 Aug 21;42(4):349-362.e4.

赵勇课题组发现治疗过敏性哮喘新方法

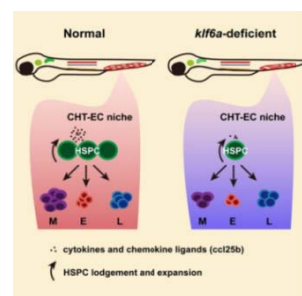


7月19日, 赵勇课题组在线发表科研成果: 发现治疗过敏性哮喘新方法。

过敏性哮喘已成为一种严重危害公众健康的慢性疾病。目前, 全世界约有一亿哮喘患者。近年来, 研究发现辅助性 T 细胞 (T-helper 9, Th9) 及其分泌的 IL-9 在过敏性哮喘中发挥非常重要的作用。我室赵勇课题组一系列研究发现, 丝氨酸-苏氨酸蛋白磷酸酶野生型 P53 诱导的磷酸酶 1 (Wild type p53-induced phosphatase 1, Wip1) 在多种免疫细胞发育和炎症反应中具有重要调控作用, 最近研究发现, Wip1 对 Th9 细胞的发育分化及小鼠过敏性哮喘发病过程中发挥重要作用。研究表明, Wip1 基因缺失 T 细胞发育分化为 Th9 细胞及其产生 IL-9 的能力显著缺失。分子机制研究证明, Wip1 主要通过 JNK-c-Jun/c-Fos 分子通路直接影响 Th9 细胞的分化和 IL-9 的表达。过敏性哮喘小鼠实验模型结果证明, Wip1 基因缺失小鼠肺部浸润的嗜酸性粒细胞的比例和数目显著减少, 肺部病理程度显著减轻。重要的是, 在过敏性哮喘小鼠模型诱导过程中, 使用 Wip1 抑制剂可以显著降低小鼠的过敏病理变化。该研究表明, Wip1 可能作为一个治疗过敏性哮喘或其他过敏性疾病的重要药物靶点, Wip1 抑制剂最为治疗 Th9 介导的相关疾病具有潜在的临床应用前景。

J Allergy Clin Immunol, 2017; pii: S0091-6749(17)31106-5

刘峰课题组发现血管微环境调控造血干细胞发育的新机制



血管内皮细胞通过分泌重要的趋化因子调控造血干细胞驻留和增殖

程和平研究组发表论文探究 线粒体炫调控心脏 ATP 稳态平衡机制

近日,程和平研究组发现“线粒体炫(mitochondrial flash)”是心脏中 ATP 稳态平衡的一个重要调控信号,有效控制着心脏的 ATP 水平。成果发表于 *eLIFE*,并且同期配有相关评论文章(*eLIFE insight*)。

ATP 是细胞的能量货币,也是许多生命过程的重要信号物质。生理条件下,细胞的 ATP 浓度通常维持在十分稳定的水平。那么心脏是如何维持 ATP 稳态平衡的?这看似简单的科学难题困扰着研究者们几十年。

研究组研究发现在分离的线粒体体系中,线粒体炫能抑制 ATP 的产生。在心肌细胞水平,线粒体炫频率与 ATP 产生与消耗的失衡密切相关。当代谢底物增加,使得 ATP 产能提高时,线粒体炫频率增加;反之,当加速心肌细胞收缩,增加 ATP 消耗时,线粒体炫频率降低,从而使得细胞的 ATP 维持在稳定水平。令人惊奇的是,人为上调或者下调线粒体炫的频率,不改变 ATP 供求水平,足以反向调控心肌细胞 ATP 的稳态浓度。研究者提出,线粒体炫如同 ATP 能量工厂的安全阀,以负反馈的方式精密调控心脏 ATP 的稳态平衡。该工作从一个全新的视角探索了心脏 ATP 稳态平衡的机制,为解答生物能量代谢领域的基本问题提供了一个新概念。

eLIFE,2017 Jul 10. doi:10.7554/eLife.23908.

《科学通报》出版“青蒿素研究与发展”专辑 周兵研究组发表《青蒿素作用机制之谜》

1977 年,《科学通报》发表《一种新型的倍半萜内酯-青蒿素》论文,首次公开了青蒿素结构研究信息。为纪念此文发表 40 周年,特出版纪念专辑,记叙青蒿素的历史、研究现状和发展。

2015 年,屠呦呦因发现青蒿素有效降低疟疾患者的死亡率而获诺贝尔生理学或医学奖。青蒿素在具有抗疟作用的同时,在抑制肿瘤、抗病毒、抗真菌、免疫调节等方面也有相关作用,但其作用机制至今未知。

周兵课题组十多年来利用酵母初步探索青蒿素作用机制。在酵母模型中,发现青蒿素进入细胞后发生血红素介导的反应,并消耗大量的青蒿素,同时产生一些自由基。这些自由基的作用并不特异,需要较大的量才能杀死细胞或对细胞生长产生抑制。降低血红素可以提高青蒿素线粒体抑制效率几十倍,使得 100 nmol/L 以下的青蒿素就可以明显抑制酵母的线粒体功能,从而抑制酵母细胞生长。成果发表于《科学通报》出版的“青蒿素研究与发展”专辑。

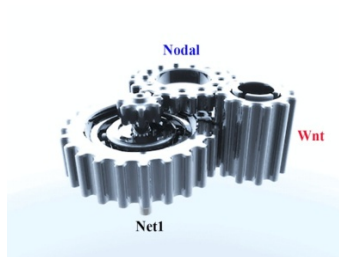
《科学通报》2017, 62 (18):1938- 1947

《NEJM 医学前沿》新增 《新英格兰医学杂志》呼吸病学中文译文

吹响呼吸,吐故纳新。呼吸是维持机体新陈代谢和其它功能所必需的基本生理过程之一。但是,由于易受环境因素影响,致病因素和发病机制复杂等诸多原因,呼吸系统疾病的诊疗始终面临多重困难。面对沉重的呼吸疾病负荷,呼吸病学的临床科研在中国愈发重要。而呼吸病学的研究同样贯穿着《新英格兰医学杂志》(NEJM) 200 多年的发展史以及现代循证医学的发展史。

2014 年初,我室肖瑞平教授出任 NEJM 副主编,2017 年 8 月,NEJM 医学前沿(即《新英格兰医学杂志》精选中文版)正式推出 NEJM 发表的呼吸专业系列论文,让中国的医生和科研人员更方便地阅读来自该专业的重磅研究。自创刊至今,NEJM 医学前沿译文已涵盖 NEJM 发表的所有领域。目前,读者可在线免费获取《NEJM 医学前沿》的全部内容。

王强研究组发表细胞核内 Net1 调控 TGF- β 信号转导的研究成果



Net1 分别做为鸟核苷酸交换因子和适配体蛋白,整合了 Wnt/ β -catenin 和 Nodal/Smad2 信号通路

Nodal 是 TGF- β 超家族成员之一,在脊椎动物胚胎中内胚层诱导、神经图式形成、原肠运动、内脏器官左右不对称等发育过程中具有广泛而重要的作用。

然而,目前对于细胞核内 Net1 的功能还所知甚少。王强课题组最新研究发现,在胚胎及哺乳动物细胞中敲低

Net1 后,抑制了 TGF- β /Nodal 信号活性,致使中内胚层及其衍生器官的形成产生严重缺陷。进一步研究表明,与 Net1 鸟核苷酸交换因子活性无关,Net1 通过与 Smad2 结合,增强 Smad2 招募组蛋白乙酰化酶 p300 的能力,促进胚胎中内胚层的形成。因此,在脊椎动物早期胚胎发育过程中,Net1 分别做为鸟核苷酸交换因子和适配体蛋白,整合了 Wnt/ β -catenin 和 Nodal/Smad2 两种极为重要的信号通路,在体轴建立和中内胚层形成过程中扮演了关键的角色。这项研究结果还为了了解相关肿瘤发生发展机制及肿瘤诊治方面开拓了新的思路。

J Cell Sci, 2017 Aug 4. pii: jcs.204917.

高宁教授和朱健研究员获 2017 年度 国家杰出青年科学基金

实验室新增重要科研项目

项目类型	项目名称	负责人
重点项目	HER2/EGFR 信号调控 TGF- β 在控制细胞增殖与 EMT 合细胞迁移之间的功能转换及机制	陈晔光

我室程和平院士荣获“全国创新争先奖状”

2016 年 5 月 30 日,习近平总书记在全国科技创新大会、两院院士大会、中国科协第九次全国代表大会上发表重要讲话,吹响建设世界科技强国的号角,强调坚持走中国特色自主创新道路,要求团结引领广大科技工作者积极进军科技创新,组织开展创新争先行动。

为进一步团结引领广大科技工作者创新争先,勇担重任,勇攀高峰,中央于 2017 年 5 月批准设立全国创新争先奖,共授予先进集体或个人 10 个全国创新争先奖牌、28 名全国创新争先奖章和 254 名全国创新争先奖状,我室程和平院士荣获“全国创新争先奖状”。

我室程京院士荣获 第四届树兰医学奖提名入奖

在日前公示的 18 名树兰医学奖获奖名单中,我室程京院士荣获“树兰医学奖提名入奖”。

树兰医学奖是由浙江大学教育基金会树森·兰娟院士人才基金理事会设立,致力于我国医学人才培养,以发展教育、扶植新秀、奖掖群贤为宗旨,重点对在医学领域取得突破性创新成果的我国国籍杰出科技人才进行奖励,培育国际一流的医学科学家,从而进一步推动我国医学科学的发展。

EMBO “线粒体质量控制”国际研讨会成功召开

7月2-5日,国际上第一次聚焦线粒体质量控制的重要学术会议--EMBO Workshop 2017“线粒体质量控制”国际研讨会在西安隆重召开。会议由中国生物物理学会、中国科学院动物研究所膜生物学国家重点实验室、西安交通大学生物医学信息工程教育部重点实验室共同主办。我室陈伶研究员为大会主席并作大会报告,德国科隆大学 Thomas Langer 教授和西安交通大学刘健康教授为共同大会主席。线粒体质量异常与代谢和神经退行性疾病的发生密切相关,会议以“线粒体质量控制”为主题,围绕线粒体自噬、泛素化与线粒体质量控制、线粒体蛋白酶与应激反应、线粒体动态与生物发生、线粒体质量控制与疾病等五个前沿科学问题做了深入交流探讨。



来自16个国家、地区近160余位嘉宾参加了本次大会。会议邀请了国际著名生物学家王晓东教授和 Gerald Dorn 教授做大会主题报告,20多位知名科学家做了大会报告;同时邀请10多位国内外年轻学者做了专题报告,50多位学者参加展报(poster)交流。5位优秀青年学者获得会议 Travel Fellowship 资助,8位中外学者获得最佳 poster 奖。会议报告精彩,参会人员积极提问,讨论热烈。会议不仅促进了同行的交流和友谊,也为国际同行展示中国文化和科研及中国线粒体研究进展提供了良好的平台。

动物研究所2017年优秀大学生 夏令营活动圆满落幕



7月11日上午9:00动物研究所2017年优秀大学生夏令营开幕式在B105会议隆重举行。动物所党委书记兼副所长苗鸿、所长助理兼膜生物学国家重点实验室主任赵勇研究员、副主任谭铮研究员等出席了开幕式。赵勇研究员向营员们介绍了动物所的历史以及科研和教育概况。在“师生见面会”环节,他们和优秀的导师们逐一认识、相互熟悉;并带领营员们参观了实验室仪器平台。

此外,实验室邀请PI同营员们共进午餐,大家边吃边自由交流心得,现场气氛温馨、欢乐。接下来的几天里,营员们进入研究组进行科研学习,切身感受科研生活;并利用晚间时光听取导师们的前沿学术报告。

7月15日的闭幕式上,动物研究所副所长乔格侠研究员、所长助理兼膜生物学国家重点实验室主任赵勇研究员等作为特邀嘉宾出席了闭幕式。同学们纷纷表示,经过这短短几天的科研实践,他们不但体会到了动物研究所良好的学习氛围和严谨的教学作风,对科研也有了更多的想法,对自己未来的学习生活有了更加全面的规划。

2017年生命科学前沿与交叉研修班顺利举行



7月24-29日,2017年生命科学前沿与交叉研修班在北京大学举行。

该培训属全公益性质的研修班,旨在为高中生物教师在教学之余,有机会更新知识结构、提高专业素养。研修班邀请当今生命科学领域内的领军学者,多方位为教师介绍当下生命科学的最新发展动态。

本期研修班的课程安排精彩纷呈,程和平院士的“双光子荧光显微镜”、刘颖教授的“延缓衰老是否可行”为中学教师们拓展了视野、启迪了思维。在交流活动中,教师们参观了分子医学所实验室及李毓龙研究员神经与认知研究实验室等。通过本次研修班,中学老师一定能更好地引领高中生物教学,培养适应时代发展要求的优秀学生。

我室成员参加学术交流概览

● **颜宁教授参加澳大利亚皇家化学研究所百年纪念大会并作特邀报告:**澳大利亚皇家化学研究所(The Royal Australian Chemical Institute, RACI)成立于1917年,于2017年7月23-28日在澳大利亚墨尔本召开 RACI 百年纪念大会(RACI Centenary National Conference),我室颜宁教授应邀出席,并作大会特邀(Plenary Speakers)报告。

● **王世强教授参加第38届国际生理科学联合会世界大会并作特邀报告:**第38届国际生理科学联合会世界大会(The 38th IUPS World Congress, IUPS 2017)于2017年8月1-5日在巴西举行,我室王世强教授应邀出席,并作特邀报告。IUPS 世界大会是生理学和相近学科最高学术盛会,首届大会于1889年在瑞士巴塞尔举行,之后每3-4年在不同国家轮流举行。经过中国生理学同仁和国际学术友人多年努力,第39届IUPS大会将于2021年首次在中国举行,王世强教授将担任大会组委会副主席。

● **我室多位成员参加第十届欧洲斑马鱼大会:**欧洲斑马鱼大会是斑马鱼研究领域的国际盛会,每两年举办一次,旨在为全球研究斑马鱼的专家提供交流平台,同时为以后的合作与交流奠定基础。第10届欧洲斑马鱼会议于2017年7月3-7日在匈牙利布达佩斯举办,大会主题为2015-2017年国际斑马鱼遗传发育研究进展。我室刘峰研究员及王强研究员等4人应邀参会,王强研究员作大会报告。

● **我室多位成员参加冷冻电镜技术系列课程培训:**由中国生物物理学会、清华大学、中科院生物物理研究所和FEI公司联合主办的第三次中国结构生物学冷冻电镜培训班于2017年7月31日-8月5日在北京召开。我室隋森芳院士、陈雷研究员和高宁教授任培训班的委员会委员,王佳伟研究员在培训班中授课。

● **我室陈晔光教授出席2017年全国各省、直辖市细胞生物学学会秘书长论坛:**7月13日,2017年全国各省、直辖市秘书长论坛在贵州召开。本期论坛由中国细胞生物学学会主办,贵州省细胞生物学学会和贵州医科大学共同承办,共有来自全国19个省市的代表32人参会。我室陈晔光教授出席会议,并对科普活动优秀组织单位进行颁发证书。最后陈晔光教授总结发言,他表示:工作经验的互相交流是各地方学会取长补短、不断提高自身服务水平的重要途径之一,希望各地方学会能增加互动与配合,在建设世界科技强国的征程上迈上新台阶。

刘颖教授为小学生讲授生命科学课

今年9月新学期开始,科学课将成为小学必修课。微信平台“知识分子”的栏目“科学队长”小学版正式推出由大科学家给小学生讲科学的课程——刘颖教授生命科学课。

该课程将按照【教授讲课】、【博士辅导】、【家庭实验室】的课程模式,帮助小学生学习科学知识、培养科学兴趣,训练科学思维。在这里,学生才是课程的主角,带着问题听老师传道授业;和实践相结合、发现身边事物的秘密,学习更具主动性。

