



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

- 我室多项研究取得重要突破
- 李毓龙研究员团队获美国“脑计划”支持
- 2017年度北京大学生命科学学院“学术周”活动圆满落幕
- 2017年膜生物学国家重点实验室学术研讨会顺利举行
- 中国细胞生物学学会2017年全国学术大会顺利举行
- 实验室近期开放交流情况

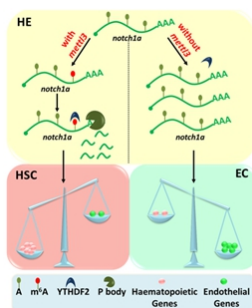
刘峰组合作研究在《自然》发文首次揭示 m6A 甲基化修饰在造血干细胞发育中的关键作用

9月6日,刘峰组合作研究在《自然》杂志发表研究论文,首次阐释RNA的表观修饰在血液发育中的关键作用,为体外诱导扩增造血干细胞提供理论指导。

血液,是生命的源泉。m6A(N6-甲基腺嘌呤)是最常见、最丰富的真核生物mRNA转录后修饰形式之一。刘峰组研究发现,缺失m6A甲基转移酶mettl3后,m6A在胚胎发育相关mRNA中的富集程度显著下降。在斑马鱼的血液-血管系统中,可检测到mettl3的特异性表达。系统的表型检测显示,在mettl3缺失的胚胎中,造血干细胞不能正常产生,血管的内皮特性却明显增强,内皮-造血转化过程受到阻断。进一步发现,在mettl3缺失的胚胎中,一系列动脉内皮发育相关基因,尤其是notch1a的m6A修饰水平显著降低,



造血干细胞通过
内皮-造血转换方式
在主动脉血管底部产生



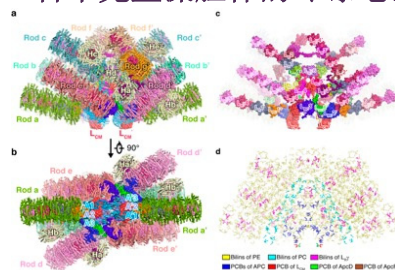
m6A 修饰调控
造血干细胞产生模式图

而其mRNA水平却显著升高。结果证明,m6A修饰与EHT过程中内皮和造血基因表达的平衡调控相关。此外发现,m6A通过YTHDF2介导notch1a mRNA的稳定性,维持EHT过程中内皮细胞和造血细胞基因表达的平衡,进而调控造血干细胞的命运决定。该结果在小鼠中也得到了验证,说明m6A对造血干细胞命运决定的调控是保守的。

该工作首次揭示m6A mRNA甲基化修饰在脊椎动物造血干细胞命运决定中的调控机制,丰富了对m6A mRNA甲基化在正常生理状态下的生物学功能的认识,是该研究领域的重大科学突破。

Nature, 2017 September 6. doi: 10.1038/nature23883

隋森芳研究组在《自然》发文报道 首个完整藻胆体的冷冻电镜三维结构

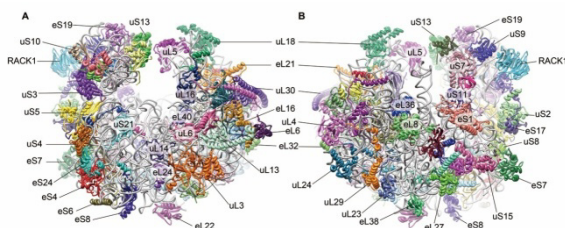


红藻藻胆体的三维结构
a b 为正面和底面两个不同取向, c 为由
连接蛋白形成的结构骨架, d 为色素的
整体分布。

藻胆体是迄今已知的最大的捕光蛋白复合物,它位于膜表面。在此次发表的论文中,隋森芳研究组攻克了藻胆体在冷冻制样时盐浓度高、稳定性差、具有优势取向等难题,获得了近原子分辨率的冷冻电镜结构。其中整体结构分辨率为3.5 Å,核心区域分辨率达3.2 Å。这是第一个完整藻胆体的近原子分辨率的三维结构,也是迄今报道过的分辨率高于4 Å的最大的蛋白复合体结构,该复合体理论分子量为16.8MDa,包含862个蛋白亚基。该工作第一次解析出了所有连接蛋白在功能组装状态下的结构,第一次观察到这些连接蛋白有序地形成了超分子复合体的结构骨架。该工作还第一次确定了藻胆体中全部2048个色素的整体排布,并推测出了多条新的能量传递途径,为进一步理解藻胆体内的能量传递机制提供了坚实的基础。

Nature, 2017 Oct 18. doi: 10.1038/nature24278

高宁研究组在《细胞研究》发文报道人体寄生虫阴道毛滴虫和刚地弓形虫核糖体高分辨结构



阴道毛滴虫核糖体结构模型示意图

上却并不像典型的真核生物rRNA,反而更像原核生物rRNA。由此推测阴道毛滴虫核糖体在核糖体进化上处于一个过渡状态,这给我们了解核糖体进化以及蛋白质翻译调控提供了重要的素材。而刚地弓形虫核糖体在整体上都和与它同属顶复亚门的疟原虫核糖体类似。此外,通过和现有其他物种高分辨核糖体结构相比,高宁课题组更加完备地阐明了rRNA同核糖体蛋白(r-proteins)共进化的现象。通过与已有抗生素结合的核糖体结构拟合,高宁课题组针对此类病原微生物核糖体的药物研发做出了讨论。

8月15日,高宁课题组在《细胞研究》期刊发表研究论文,报道了两种重要的寄生虫核糖体高分辨结构,为基于结构设计抗生素药物提供了重要的结构依据。

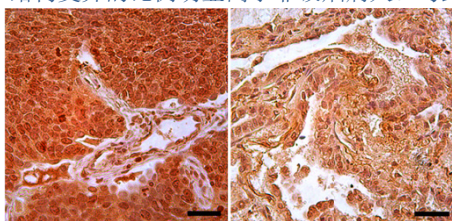
阴道毛滴虫主要引起阴道炎和尿道炎,在所有非病毒传播的性病中,以阴道毛滴虫感染影响的人数最多。世界上大约三分之一的人口感染了慢性弓形虫病,而刚地弓形虫是引起弓形虫病最主要的病原。在该研究中,高宁课题组利用单颗粒冷冻电镜技术,首次报道了近原子分辨率(3.2 Å - 3.4 Å)的阴道毛滴虫和刚地弓形虫核糖体三维结构。虽然阴道毛滴虫是一种真核生物,但它核糖体RNA(rRNA)部分在长度和三维结构

Cell Res, 2017 Oct; 27(10):1275-1288

周光飏研究组发现肺癌精准治疗新标记

发现基因及其编码蛋白质的异常是癌症精准治疗的基础。局部黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)是一种重要的非受体酪氨酸激酶,在几乎所有的细胞中均有表达,可将细胞外的重要信号向细胞内传导,调控细胞的基本生物学功能。FAK 在肺癌等肿瘤中表达增高并与病人预后负相关,抑制 FAK 在临床试验中显示一定的抗癌活性。然而,目前缺乏指导 FAK 抑制剂临床应用的生物标记物。

周光飏研究组系统研究了非小细胞肺癌中 FAK 的结构变异体。他们对 91 例肺癌病人的 FAK 基因组序列和编码区序列进行测序,发现在 7 例病人癌组织中存在 4 种类型的 FAK 变异体。与不吸烟病人相比,吸烟病人发生 FAK 变异的比例明显增高。分析癌症基因组测序 TCGA 数据库中肺癌病人的 RNA 测序数据,发现在 508 例肺腺癌病人中有 42 例(占 8.3%)、501 例肺鳞癌病人中有 37 例(占 7.4%)病人表达含有“Box 6”及/或“Box 7”的 FAK 可变剪切变异体,吸烟的肺腺癌病例发生 FAK 结构变异的比例明显高于非吸烟病人。与野生型 FAK 相比,FAK-ITD



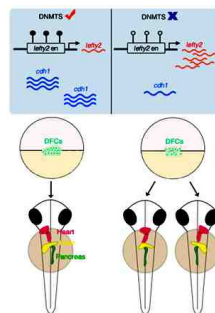
FAK6,7 病人肺癌组织 FAK 蛋白磷酸化水平(左)比 FAK 野生型病人(右)磷酸化水平明显增高

和 FAK6,7 的自磷酸化水平增强(见图),酪氨酸激酶活性增高,对 FAK 激酶抑制剂的敏感性显著增强。该研究对肺癌病人 FAK 抑制剂的临床精准应用具有指导意义,也说明吸烟可引起重要基因的剪切变异从而危害健康。

JNCI, <https://doi.org/10.1093/jnci/djx157>

刘峰研究组研究发现

DNA 甲基化调控胚胎左右不对称发育



DNA 甲基化通过 Lefty2 和 Cdh1 通路调控左右不对称发育

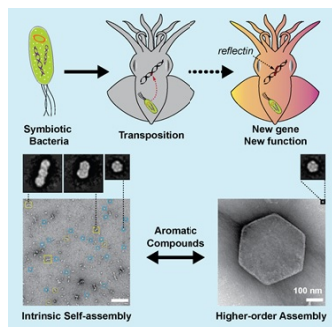
9月7日,刘峰课题组在 EMBO J 杂志发表研究论文,首次揭示 DNA 甲基化修饰在脊椎动物左右不对称发育中的调控机制,丰富了对 DNA 甲基化在早期胚胎发育过程中生物学功能的认识。

DNA 甲基化是一种常见的表观遗传修饰形式。脊椎动物体轴形成是胚胎早期发育的重要过程,包括前后轴、背腹轴以及左右轴的建立。除个体差异外,脊椎动物的外观呈现近

乎完美的两侧对称结构,但内部器官却是不对称分布的。刘峰课题组研究发现缺失重要的 DNA 甲基转移酶 *dnmt1* 或者 *dnmt3bb.1* 之后,斑马鱼左右不对称发育受到严重影响,内部器官的左右不对称分布发生随机化,组织中心前体细胞发育缺陷导致组织中心形成受阻。进一步的研究发现, *Dnmt1* 和 *Dnmt3bb.1* 介导的 DNA 甲基化修饰分别通过调节 Lefty2-Nodal 信号以及 *cdh1* 表达影响组织中心前体细胞发育,从而调控左右不对称发育。

EMBO J, 2017 Oct 16;36(20):2987-2997

谢灿实验室初步揭示章鱼动态变色的起源和原理



头足类动物结构变色中起关键作用的 reflectin 的基因起源,及 reflectin 蛋白质的分级组装构成了头足类动物动态结构色彩的基础

在自然界中,头足类动物(章鱼、墨鱼、鱿鱼)以动态变色和拟态隐形而著称。它们能够根据环境的变化快速调节体色、皮肤纹理和外貌特征,从而达到伪装掩饰、信息交流或者是警戒恐吓的目的。Reflectin 蛋白家族是其结构变色的物质基础,但只存在于有着“外星生物”之称的头足类动物中,其基因起源和作用机理不明。谢灿课题组及其合作者历经五年的探索,将该基因的起源追溯到一种和海洋生物(包括头足类动物)共生的细菌转座子基因片段上,并据此提出了 reflectin 基因起源于共生细菌的水平基因转移假说。同时也报道了 Reflectin 蛋白质的电镜结构,发现该蛋白在一些化学分子和神经递质的刺激下能快速组装成各种各样的片层结构,和先前文献报道的该类动物皮肤细胞中出现的反射器结构类似,初步揭示了 reflectin 介导的动态结构色彩的分子机理。同时还发现所有这些独特的组装性质均可追溯至前述细菌转座子基因编码的八个氨基酸序列,因此将这八个氨基酸称之为“原肽(Protopeptide)”。

该研究成果以“Origin of the reflectin gene and hierarchical assembly of its protein”为题,于 2017 年 9 月 7 日在线发表在《Current Biology》杂志上,并被选为该杂志的封面文章,且被 Nature 作为 Research Highlights 介绍。

Curr Biol, 2017 Sep 25;27(18):2833-2842

膜生物学国家重点实验室 2017 年秋季 技术论坛讲座顺利召开

膜生物学国家重点实验室大型仪器平台技术培训讲座于 2017 年 10 月 23 日至 24 日在中国科学院动物研究所 B105 报告顺利举行,本次活动由我室仪器平台负责人杨铁高级工程师主持。



本次讲座杨铁工程师首先对平台现有仪器的功能和具体应用进行了全面介绍,随后邀请了公司工程师对重要仪器和新仪器进行专门讲解。本次活动对实验室仪器平台的开放共享起到了很好的推动作用。

李毓龙研究员团队获美国 “脑计划”支持

2017 年 8 月,李毓龙研究员与美国南加州大学共同获得美国“脑计划”为期三年的经费支持。该资助项目旨在开发基于 G 蛋白偶联受体的基因编码荧光探针,并利用新型的成像手段探索神经网络形成、维持及调控的机制。

美国“使用先进革新型神经技术的脑研究计划”(The Brain Research through Advancing Innovative Neurotechnologies),简称“脑计划”(BRAIN Initiative),于 2013 年 4 月正式启动,是美国政府确定的重大科研项目之一。该计划旨在加深对人脑的认识和理解,最终帮助研究人员找到治疗、治愈甚至预防老年痴呆症、癫痫病、创伤性脑损伤等重大脑疾病的新方法。

2017 年膜生物学国家重点实验室学术研讨会顺利举行

2017 年 10 月 20 日至 21 日, 为促进联合实验室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, 膜生物学国家重点实验室在北京宽沟会议中心召开了学术研讨会。动物所、北京大学、清华大学三个分室的学术带头人、博士后以及研究生等一百三十人出席了会议。

本次会议共安排了十七个精彩纷呈的学术报告, 涵盖生物膜动态调控、膜蛋白结构与功能、跨膜信号转导、膜生物技术及应用等多个与膜生物学相关的前沿研究领域。会议期间, 各位老师和同学们踊跃提问, 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热烈的讨论。在墙报展示阶段, 大家积极交流、深入讨论。该会议的顺利召开为实验室今后联合协作攻关搭建良好的交流平台。

研讨会期间实验室召开全体 PI 会议, 与会 PI 从研究兴趣和研究方向等方面进行了切磋与交流, 并就实验室今后研讨会举办形式、实验室联合攻关布局、开放课题成果的标注及验收、实验室联合申请国家重大项目等进行了富有成效的讨论。



中国细胞生物学学会 2017 年全国学术大会顺利举行

2017 年 9 月 26 日至 29 日, 中国细胞生物学学会 2017 年全国学术大会在厦门举行, 本次会议以“探索细胞 创新未来”为主题, 来自全国各地科研院所、高等院校等 2000 余名代表参会。大会旨在促进我国细胞生物学领域专家的交流与合作, 推动我国细胞生物学学科的发展。大会还设立了教学示范、座谈会、Meeting the Editors 等特色活动。我室孟安明院士、张传茂教授、孙育杰研究员、王强研究员、陈大华研究员、刘峰研究员、陈佺研究员作了学术报告。

在 9 月 26 日资深科学家与青年科学家面对面论坛活动中, 张传茂等教授与听众直接沟通, 针对建立实验室不久的青年 PI 关心的各种问题, 展开讨论。

在 9 月 28 日陈佺研究员主持的 Meeting the Editors 活动中, 邀请了著名期刊的编辑出席, 介绍投稿的要求和如何与编辑交流的技巧等。

9 月 26 日下午召开生命科学产学研协同发展主题讨论会。籍此论坛召开之际, 宣布成立中国细胞生物学学会院校企业创新创业联盟。在成立仪式上, 学会理事长陈晔光教授指出: “学会的会员绝大多数是基础科研工作者, 作为科学家, 如何为国家的医学转化战略做贡献是学会一直在思考的问题。若能通过与企业界建立协作平台, 就能互取所长, 互相学习, 共同支持转化。”



我室陈晔光教授任理事长的中国细胞生物学学会, 在 2016 年度全国性社会组织评估等级中获 4A 级荣誉称号。

2017 年度北京大学生命科学学院“学术周”活动圆满落幕

9 月 3 日下午, 2017 年度北京大学生命科学学院“学术周”活动拉开帷幕, 全院 120 余位师生参加了开幕式活动。开幕式由学院科研副院长王世强教授主持, 首先由吴虹院长致开幕词。程和平院士带来题为“线粒体炫及其功能意义”的特邀学术报告。多学科多角度的展现以及充分的讨论问答使得同学们受益匪浅, 反响热烈。

“学术周”是生命科学学院教代会组织的系列活动, 不仅为老师们提供交流的机会, 更为同学们提供了解的平台。通过提供一个多学科参加且时间较充裕的机会, 让各位老师在本科内外充分讨论交流, 同时也为广大新生和“轮转期”的研究生提供一次生动而全面的学院科研介绍。

颜宁教授荣获年度教学优秀奖

清华大学设青年教师教学优秀奖、新百年教学成就奖、清华大学年度教学优秀奖三大奖项奖励一线教师, 我室颜宁教授荣获年度教学优秀奖。

年度教学优秀奖每年评选一次。此次参评的老师均为 2016 年度承担本科和研究生教学任务的在职教师, 需满足三个条件, 一是在应届毕业生调查中获评“好教师”, 二是学生评教排名前 5%, 三是在教学创新方面有突出贡献。

我室成员参加学术交流概览

8 月 23 日-29 日, 第 46 届国际实验血液学年会在德国顺利召开, 刘峰研究员应邀参会并作大会报告。国际实验血液学学会年会每年举办一次, 是血液学领域的前沿学术会议, 旨在为全球研究血液发育和临床血液疾病的专家提供交流平台。

8 月 31 日-9 月 2 日, 由北京大学跨院系蛋白质科学中心、日本大阪大学蛋白质研究所、国家蛋白质科学中心(上海)共同组织的第三届“蛋白质研究前沿”三方论坛在上海举行。论坛报告内容涉及蛋白质研究的几乎所有前沿领域, 会议期间还举行了多种社交和参观活动。谢灿研究员应邀参会并作大会报告。

9 月 3 日-6 日, 第一届中国自噬大会在大连召开。会议旨在增进自噬领域的学术交流, 提高科研水平, 促进自噬相关研究和人才培养。俞立教授、陈佺研究员应邀参会。

9 月 8 日-11 日, 第八届亚洲自由基双年会&第十四届线粒体研究与医学会&2017 年中国线粒体研究与医学会在西安顺利召开, 陈佺研究员任大会副主席, 并作特邀报告。来自多个地区的 200 余名科研工作者参加会议, 大会也向世界展示了中国科学家在自由基和线粒体领域的成就和实力。

9 月 30 日-10 月 7 日, “Notch 学术会议”在希腊雅典顺利召开, 刘峰研究员应邀参会并作大会报告。“Notch 学术会议”是该领域学者沟通、交流和合作的重要国际盛会, 自 2007 年起, 每年举办一次。

10 月 11 日-13 日, 中国细胞生物学学会第二届模式动物器官再生研讨会在北京大学中关村新园学术报告厅召开。孟安明院士致开幕词, 刘峰研究员和陈晔光教授参加会议, 并作大会报告。

10 月 14 日-16 日, 第三届北京大学生命科学全球产业高峰论坛暨北大生科校友会华东分会成立仪式在杭州成功举办。我室程和平院士应邀参加会议并围绕自己的演讲主题, 为与会来宾带来了一场思想的盛宴。

10 月 20 日-22 日, 第四届中国果蝇生物学大会在复旦大学举行。大会涵盖“遗传、发育和干细胞”、“神经和行为”、“信号转导和细胞生物学”以及“生理和代谢”等四个专题, 共包含 41 场报告。我室陈大华研究员应邀参加会议并作大会报告。