

本期主要内容

- 陈晔光教授当选 2017 年中国科学院院士
- 近期科研动态
- 实验室获批项目
- 颜宁教授入选“影响中国”2017 年度科技人物
- 实验室获奖概览
- 近期学术交流及科普动态

陈晔光教授当选 2017 年中国科学院院士

11 月 28 日, 中国科学院公布了 2017 年院士增选结果, 本次中国科学院通过选举产生了 61 名中国科学院院士和 16 名中国科学院外籍院士。其中有 13 位来自生命科学和医学学部, 膜生物学国家重点实验室陈晔光教授当选中国科学院院士。



周专研究组揭示初级感觉神经元中钙离子非依赖电压依赖分泌的机制

神经分泌是神经科学最基本的问题之一。近日周专实验室在 *Neuron* 发表科研文章。首次揭示了哺乳动物背根神经节 (DRG) 初级感觉神经元的一种新型分泌 (细胞膜动作电位介导的分泌“CiVDS”) 分子机制。在此之前, 动作电位 (AP) 介导的神经细胞分泌被认为都是由钙离子 (Ca^{2+}) 介导的 (“CDS”)。

经典 CDS 是由 AP 将电压门控钙离子通道 (包括 Cav2.2) 打开, 从而诱发分泌。而 CiVDS 分泌跳过了钙离子, 由膜电压直接介导。为了揭示机理, 擅长细胞生物物理和电生理的周专组在原有膜片钳电生理方法基础上引进了分子生化、活体动物基因沉默、超分辨荧光动态成像等技术。

2002 年周专组首次在 *Nature Neuroscience* 报道存在 CiVDS 现象。经过 15 年的不懈努力, 终于揭示了 CiVDS 的分子机理。该研究帮助破译神经信息传递和编码秘密, 并为探索医治包括疼痛在内的神经疾病提供了新的机理。

Neuron. 2017 Dec 20; 96(6):1317-1326

复, 即为 DNA 损伤应答。RNA 结合蛋白在 DNA 损伤应答中的机制研究是一个全新的研究领域。

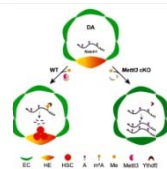
肌萎缩侧索硬化症 (Amyotrophic lateral sclerosis, ALS), 是一种慢性的运动神经元退行性疾病。本研究发现 RBM45 可以被招募到 DNA 损伤位点, 并且该招募依赖于 PAR 化但不依赖于 RNA。RBM45 缺失会导致异常的 DNA 损伤应答信号, 降低同源重组 (Homologous Recombination, HR) 和非同源末端连接 (Non-Homologous End Joining, NHEJ) 效率, 使得细胞对于离子辐照的敏感性明显增

加。RBM45 可以与去乙酰化蛋白 HDAC1 竞争性地结合 FUS, 精细地调控了 HDAC1 到损伤位点的招募。考虑到 NHEJ 是终末分化的神经元修复双链断裂的首要途径, 所以 FUS 突变-RBM45 异常互作引发的 HDAC1 招募缺陷可导致神经元 DNA 损伤的累积, 最终导致神经元功能异常和退行性病变。本项研究成果于 2017 年 11 月 14 日在 *Nucleic Acids Research* 发表, 首次揭示了 ALS 相关蛋白 RBM45 在 DNA 损伤应答中的重要作用, 同时对于阐释 ALS 的致病机理也有重要的意义。

新年贺词

回顾 2017 年, 我们风雨同舟, 收获了累累硕果。
展望 2018 年, 我们任重道远。律回春晖渐, 万象始更新。值此辞旧迎新之际, 向您致以诚挚的问候和美好的祝愿! 恭祝您新年愉快, 身体健康, 工作顺利, 阖家欢乐!
膜生物学国家重点实验

刘峰组合作研究揭示 m6A 修饰调控哺乳动物造血干细胞发育的机制



m6A 修饰调控哺乳动物造血干细胞发育模式图

造血干细胞的体外诱导和扩增, 是组织器官再造的前沿课题, 更是众多恶性血液疾病患者的希望。刘峰课题组合作研究发现 mRNA 的 m6A 修饰调控斑马鱼造血干细胞的命运决定 (*Nature*, 2017)。在此基础上, 进一步发现血管内皮细胞 m6A 修饰的缺失, 影响了 Notch1 在造血干细胞命运决定过程中的动态平衡。该科研成果于 11 月 17 日发表于 *Cell Research*。

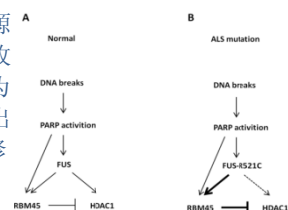
在血管内皮细胞中特异性敲除 m6A 甲基转移酶复合体重要组分 Mettl3, 发现血管内皮细胞中的 m6A 水平显著降低。表型分析结果显示: 在内皮细胞特异性敲除 Mettl3 的小鼠胚胎里, 血管动脉内皮特性增强。但在血细胞中特异性敲除 Mettl3, 并不影响造血干细胞的产生。进一步发现在内皮细胞特异性敲除 Mettl3 的小鼠 AGM 组织中, Notch 信号通路被过度激活, 以 Notch1 为代表的动脉内皮相关基因的表达量显著上调。同时发现, Notch1 mRNA 的 m6A 富集程度显著降低。结合测序数据发现, m6A 修饰调控 Notch1 mRNA 可能是通过 Ythdf2 介导。

该项工作不仅将前期在斑马鱼中发现的生物学规律推广到更加高等的哺乳动物, 更是对造血干细胞产生分子机制的完善与补充。同时, 也将为血液器官再造提供理论支持, 并推动体外诱导产生造血干细胞这一科学前沿的发展。

Cell Res. 2017 Nov 17. doi: 10.1038/cr.

唐铁山研究组合作发现肌萎缩侧索硬化症的致病新机制

细胞基因组 DNA 总是受到内源或外源环境中各种损伤因子的攻击, 从而引起基因组 DNA 损伤。为维持基因组稳定性, 生物体进化出一种保护机制来监控 DNA 损伤并修



RBM45 在正常情况 (A) 和 ALS 疾病时 (B) 参与 DNA 损伤应答过程的模式图

陈大华/孙钦秒研究组发现 TGF- β /BMP 信号通路新的调控机制

TGF- β /BMP 信号通路在胚胎发育和维持组织稳态等过程中发挥着重要作用。抑制性 Smads (I-Smads) 在 TGF- β /BMP 信号通路中作为负调控因子, 参与调节许多细胞和发育的过程。近来研究报道 I-Smads 家族的一个成员 Smad7, 在多种癌症中高表达, 并发现其含量与肿瘤恶性程度呈正相关。但 I-Smad 如何调控定位于膜上的 TGF- β /BMP 受体一直不清楚。

陈大华和孙钦秒等研究组合作发现果蝇中 I-Smad、Dad 通过棕榈酰化发挥其在膜上功能。机制研究表明, 棕榈酰化转移酶 dHIP14 能够催化 Dad 的棕榈酰化修饰, 并增强其与膜结合的能力, 相应促进 BMP I 型受体的泛素和降解, 从而影响 TGF- β /BMP 信号通路的活性。

PNAS. 2017 Dec 12; 114(50):13206-13211

本室成员获基金项目支持情况

2017 年度国家自然科学基金委员会与香港研究资助局共同资助合作研究项目。根据专家评审意见并经双方机构共同协商, 高宁教授申请的“DNA 复制起点识别复合物的冷冻电镜结构生物学研究(3171101019)”项目得以成功获批。

在北京市自然科学基金-海淀原始创新联合基金 2017 年项目申请期内, 共接收 80 家依托单位提交的 372 项项目申请。经评审, 决定拟资助 55 项, 其中重点研究专题项目 11 项、前沿项目 44 项。陈良怡牵头的重点研究专题项目“超大视场高分辨率自适应双光子光片成像及其图像分析系统”(17L20044) 在激烈地竞争中得以成功立项。

周光飏研究组发现 吸烟可引起癌旁正常肺组织基因组突变

吸烟及空气污染是目前全球面临的两个主要公共健康问题。全球每年有 182 万新发肺癌病例, 死于肺癌者达 159 万人。为揭示肺癌发生的机理, 研究人员往往利用癌旁正常肺组织作为对照。但癌旁正常肺组织同样暴露于吸烟及空气污染之下, 是否也发生基因组突变, 迄今未被关注。

周光飏研究组利用“正常对照-癌组织”配对的方法, 找到了只存在于正常对照组织中的基因突变。在肺腺癌患者, 正常对照组织的外显子每 100 万个碱基中存在 0.27 个突变, 每例标本含有 5.3 个基因突变; 肺鳞癌患者正常对照组织的外显子平均每 100 万个碱基中存在 0.57 个突变, 每例标本含有 7.8 个基因突变。在肺腺癌及鳞癌病人的正常对照组织中, C:G→T:A 的碱基替换比例最高, 是烟草致癌物甲基硝基亚硝基胍(MNNG)引起的基因组疤痕。一些基因的突变与病人预后较差相关, 而另一些基因突变则与病人预后较好相关。说明在吸烟者的癌旁正常组织中同样存在基因组突变, 当突变继续累积就可能形成新的肿瘤病灶, 因此肺癌很有可能是多克隆起源的。

Oncotarget, 2017, 8 (61): 104113-104122

高宁教授荣获第十届谈家桢生命科学创新奖



2017 年 11 月 18 日, 谈家桢生命科学奖十周年庆典暨颁奖大会在清华大学主楼报告厅举行。来自谈家桢生命科学奖奖励委员会委员、谈家桢生命科学奖评审专家委员会委员以及全国各地大学的代表共 400 余人出席了庆典和颁奖大会。高宁教授荣获谈家桢生命科学创新奖; 颜宁教授应邀在颁奖大会上作主题报告。下午, 高宁教授在分论坛上作了主题报告。

谈家桢生命科学奖创设于 2008 年 5 月, 旨在秉承谈家桢先生对生命科学事业的奉献精神, 促进中国生命科学研究原创性和科研成果产业化, 推进中国生命科学领域学术交流, 激励中国生命科学工作者不断创新, 为建设创新型国家做出贡献。

颜宁教授入选“影响中国”2017 年度科技人物及 荣获第十八届吴阶平-保罗·杨森医学药学奖



安杨森制药有限公司 1994 年共同设立, 旨在表彰、奖励在医药卫生领域努力钻研并作出突出贡献、被社会及同行广泛认可的优秀中青年医药卫生工作者。

12 月 15 日, 由中国新闻周刊主办的“影响中国”2017 年度人物榜单在北京揭晓, 来自不同单位的个人或机构分获十七个不同领域“影响中国”2017 年度人物殊荣。颜宁教授因在蛋白质在原子层面取得重大突破而入选。《中国新闻周刊》每年岁末, 梳理一年来对推动中国社会发展和进步做出杰出贡献的个人或团体, 评选并发布“影响中国”年度人物, 缘起 2009 年《中国新闻周刊》创刊十周年之际, 已经举办九届。至今已有百余位在不同领域的领军人物均在“影响中国”的历年榜单上。

12 月 16 日, 第十八届吴阶平-保罗·杨森医学药学奖(简称“吴杨奖”)颁奖典礼暨报告会在中国红十字会举行, 在各自领域作出突出贡献的 13 位优秀工作者获该奖项, 膜生物学国家重点实验室颜宁教授获此殊荣。吴杨奖由国家卫生计生委国际交流与合作中心和西

陈雷研究员等获奖教金奖 及最受欢迎奖

北京大学近日公布了 2017 年度教金获奖人员名单, 陈雷研究员和陈晓伟研究员获得“绿叶生物医药杰出青年学者奖”; 张传茂教授获得“正大教师奖”。在最受欢迎教师评选中, 罗冬根研究员被评为本年度最受欢迎教师。

我室成员出席 2017 勃林格殷格翰研究员奖、博士后奖授奖仪式



心血管代谢及中枢神经系统疾病等领域内的医疗需求。

高校和企业是两个重要的技术创新主体, 在创新型国家的建设中起着关键的作业。北京大学和德国勃林格殷格翰公司希望通过合作, 充分利用高校和企业资源, 进行有针对性的创新, 提高双方的核心竞争力, 促进人类健康, 实现共赢。

2017 年 11 月 8 日, “2017 勃林格殷格翰研究员奖、博士后奖”授奖仪式隆重举行, 我室肖瑞平教授出席仪式。

2017 年 5 月, 北京大学和勃林格殷格翰公司签署协议, 建立战略合作伙伴关系合作, 旨在共同推动早期科学创新, 以填补肿瘤、肿瘤免疫和免疫调节、呼吸系统、

我室成员出席第十五次中国暨国际生物物理大会暨第十一次全国会员代表大会

2017年11月1日-6日,第十五次中国暨国际生物物理大会暨第十一次全国会员代表大会在上海科技大学成功召开。中国生物物理大会始于1964年,两年一届的生物物理大会是国内生物物理科学研究领域最大规模、高水准的学术盛会。大会设有冷冻电镜卫星会议、中美、中日双边分会、“青年科研生涯”论坛、揭晓“贝时璋奖”等多项亮点活动。大会以“生物物理与人类健康”为主题,设结构生物学、膜生物学、神经生物物理、代谢与代谢疾病等20多个学术专题。10余位中、美科学院院士,英国皇家学会会员,以及众多国内外知名科学家应邀出席,共有近1000人参加了开幕式。膜生物学国家重点实验室程和平教授及张传茂教授任组织委员会委员;李蓬教授、隋森芳教授、周专教授任学术委员会委员;陈晓伟研究员任分



会场主持人。实验室多位成员应邀出席并作学术报告。

1日-3日,冷冻电镜卫星会议成功举行,膜生物学国家重点实验室隋森芳教授担任学术委员会主席。来自清华大学、北京大学等单位共计350余人参加了大会。王世强教授、高宁教授、陈雷研究员、周强副教授(颜宁组)等作了精彩纷呈的学术报告。大会颁发了“2017第一届中国冷冻电镜杰出贡献奖”,隋森芳教授获“中国冷冻电镜终身成就奖”。

3日-5日,首届衰老生物学研讨会暨衰老生物学会成立大会成功召开。陈伶研究员任大会共同主席并作题为“线粒体与衰老”大会报告,刘颖研究员作了题为“Metformin Extends Lifespan by Coordination of mTORC1 and AMPK through Lysosomal Pathway”的大会报告。

11月4日,“青年人才托举工程”论坛成功举办。陈良怡教授担任共同主席,5位入选“青年人才托举工程”的优秀年轻学者之一郑克威助理研究员(谭铮研究组)做了精彩的工作展示。青年人才托举工程是由中国科协2015年启动的人才支持项目,旨在帮助刚刚获得博士学位、留在国内的青年人才,力争他们能够继续留在国内发挥科研中坚力量,避免青年骨干人才流失,从而提升我国生命科学研究领域的竞争力,为国家主要科技领域高层次领军人和高水平创新团队培养后备力量。

河北大学“星辰班”系列前沿讲座圆满完成

自2012年9月动物所与河北大学签署“科教结合协同育人”合作协议,并设立“生命科学星辰班”。星辰班同学在完成河北大学两年半的基础理论课学习后,将从第三学年的春季学期起来到动物所,进入研究组进行实验技能的学习及科研实践。

为使这些本科生们在入所前对研究所导师们的科研方向和研究热点有所了解,10月14日起,由各重点实验室派出优秀导师代表团队,赴河北大学开展前沿讲座。我室刘峰研究员和唐铁山研究员参加了本次前沿讲座。讲座内容除包括重点实验室介绍外,还涉及各学科领域的科研进展等。导师们根据本科生的特点,以相对科普的形式,从微观到宏观,深入浅出地奉献了一场场精彩的报告;报告结束后,同学们意犹未尽,提问积极踊跃,现场互动良好、气氛热烈。

高宁教授解读诺奖——冷冻电镜三维重构技术的历史和发展



医生物理学领域的技术革新进行点评。

2017年10月4日,果壳网“科普中国”栏目发布文章“冷冻电镜牛X在哪里?5位科学家说:它彻底‘消灭’了结构生物学”,我室高宁教授应邀参加该网诺贝尔奖线上直播生理学或医学专场活动,对冷冻电镜在医生物理学领域的技术革新进行点评。

12月5日,高宁教授作为中国细胞生物学学会科普讲座系列“诺奖解读”的主讲人,在北京大学邓佑才报告厅进行了题为“冷冻电镜三维重构技术的历史和发展”的学术讲座。讲座中回顾了各位先驱科学家对冷冻电镜技术发展所做的开创性贡献,他们的工作引领了单颗粒重建技术的诞生和发展,是如今冷冻电镜领域广泛使用的大分子结构解析方法的基础。高宁教授还介绍了冷冻电镜单颗粒三维重构的基本原理及冷冻电镜技术在冷冻样品制备等方面的技术创新。尤其在近三四年来,依靠冷冻电镜技术,很多具有非常重要生物学功能的生物大分子复合物的三维结构得到解析。随着冷冻电镜技术迎来新的发展阶段,以电镜为主的技术将越来越平台化,会更多地普及生物研究的方方面面。



实验室成员出席北京大学第七届生物交叉学科学术论坛

2017年12月17日,北京大学第七届生物交叉学科学术论坛在北京大学成功举办。来自北京地区20多个院系、研究所等兄弟单位的600多名观众参会并聆听了此次精彩报告,该论坛为广大学子和研究人员的学术交流提供了多学科交叉融合的平台。



高宁教授围绕在没有终止密码子的条件下,蛋白质翻译终止如何实现这个问题,通过细菌模型描述了两个蛋白ArfA和RF2结合来解救缺损的没有终止密码子的mRNA的现象。通过冷冻电镜观察两者的结构,他发现了两者是通过一些疏水氨基酸来介导结合的。高宁老师表示,希望未来这些研究结果有助于发展一些抗菌药物。

刘颖研究员介绍了线粒体氧化应激在生物生存与进化中的作用。她发现,线粒体应激会导致DNA和组蛋白甲基化水平改变,该表观遗传修饰能跨代遗传,并在子代的线粒体应激适应中发挥重要作用。除此之外,她还分享了表观遗传修饰在果蝇线粒体氧化应激中发挥的重要作用。会后,刘颖老师还热情解答了同学的提问。

谢灿研究员为北京四中师生作科普讲座

2017年12月14日,谢灿研究员接受北京四中国际校区学生生活部的邀请,到该校进行了题为“从神奇的生物学现象到有趣的科学探索”的科普讲座。谢灿研究员首先介绍了动物感知地球磁场、海洋头足类动物快速改变颜色等神奇的生物学现象,之后介绍了他实验室在这两个领域所做的尝试和突破,并对未来进行展望。在座师生们与谢灿研究员对该领域很多有趣的科学问题进行了热烈讨论。通过本次科普知识的传播活动,帮助同学们从分子水平了解生物科学的魅力,激发了同学们探索自然奥秘的热情。