



联系电话: 010-64807313

电子邮件: lmb-th@tsinghua.edu.cn

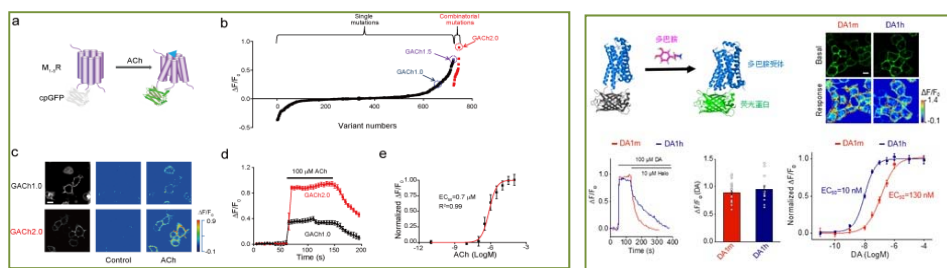
网址: <http://www.biomembrane.tsinghua.edu.cn>

通讯地址: 北京市朝阳区北辰西路 1 号院 5 号

- 实验室近期高科技重大成果
- 实验室新增杰出青年科学基金和重要科研项目
- 程和平院士专访|自主研发微型化双光子显微镜
- 实验室成员参加学术交流概览
- 陈雷研究员荣获“拜耳学者奖”
- 实验室近期对外开放活动

*****【高科技重大成果】*****

李毓龙研究组接连开发探寻大脑的两种荧光探针, 受到央视等多家媒体报道



乙酰胆碱探针在培养细胞中表现出对乙酰胆碱特异的荧光响应 基于 G 蛋白偶联受体的多巴胺探针

7 月 9 日, 李毓龙研究组在 *Nature Biotechnology* 合作发表研究论文, 首次成功开发了灵敏、特异、可遗传编码的乙酰胆碱荧光探针, 并成功地在不同生物体系中实时检测内源乙酰胆碱信号, 为理解乙酰胆碱在生理和病理条件下的功能提供了重要的工具。

7 月 12 日, 在 *Cell* 发表研究论文 (该文并被作为亮点推荐), 研究开发了新型、可基因编码的多巴胺荧光探针, 并将其应用在果蝇、斑马鱼和小鼠中检测内源多巴胺动态变化。该探针将成为研究多巴胺相关神经环路的重要工具。

这一新型探针的原理在于, 其利用神经递质的人源 G 蛋白偶联受体作为探针的骨架, 并把对结构变化敏感的荧光蛋白 (cpEGFP) 嵌入受体。受体与神经递质结合后会引发构象变化, 而构象变化则会被转换为荧光信号。接下来, 研究者结合现有的成像技术, 就能看到神经递质浓度实时变化情况。在此基础上, 研究者还对探针进行了全方位的优化, 使具有极高的分子特异性和时空分辨率 (时间上达到毫秒级, 空间上可精确至单细胞)。

由于该类探针具有可基因编码的特性, 研究者可以通过转染、病毒注射以及构建转基因动物等手段, 将新型探针表达在细胞、小鼠脑片, 以及活体果蝇、斑马鱼及小鼠中。

实验结果表明, 即使该探针长时间存留在动物体内, 也不会对其生长状态产生明显影响。用电刺激小鼠脑片时, 新型探针可以敏锐检测到其间的双胺释放。并且, 当活体的动物大脑受到嗅觉刺激、视觉刺激, 或是进行学习记忆、交配等行为时, 其相关的双胺信号变化都能被探针显示出来。《新闻直播间》、《午夜新闻》、人民日报等栏目专题报道了该研究成果。

Nature Biotechnology, 2018;36(8):726-737 *Cell*, 2018 Jul 12;174(2):481-496

孙育杰研究员和肖百龙研究员 获 2018 年度国家杰出青年科学基金

8 月 3 日, 国家自然科学基金委员会公布了 2018 年度国家杰出青年科学基金建议资助项目申请人名单, 共有来自 112 个单位的 200 名科学家入选。

在激烈地竞争中, 我室孙育杰研究员 (研究领域: 发展荧光成像技术研究细胞染色质结构与功能) 和肖百龙研究员 (研究领域: 机械门控离子通道) 获 2018 年度国家杰出青年科学基金。

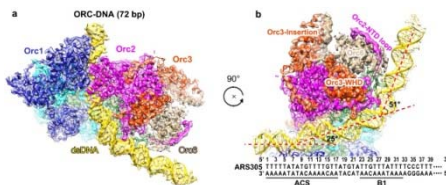
实验室多位成员获国家基金委重点项目支持

在国家自然科学基金委日前公布的 2018 年基金项目评审结果中, 我室多位成员获批基金委重点项目, 资助额度均在 270-300 万元之间。

项目名称	负责人	资助额度
CREPT 在 DNA 损伤修复及其引起的炎症反应中的作用机理	常智杰	293 万元
RNA 剪接异常在肺癌发生发展中的作用	周光飏	293 万元
造血干细胞发育的动态表观遗传调控	刘 峰	287 万元
基于诱导多能干细胞和小鼠模型的重性抑郁症和双相抑郁症发病机制比较研究	姚 骏	274 万元

高宁研究组合作发表 DNA 复制起点识别复合物 3-Å 分辨率的冷冻电镜结构

7月4日,高宁研究组合作发表研究论文,报道了结合有复制起点 DNA (ARS305) 的酿酒酵母起点识别复合物 (ORC) 3-Å 分辨率的冷冻电镜结构。此高分辨率结构不仅为理解酵母 ORC 如何识别和结合序列特异性的 DNA 复制起点提供了分子基础,同时也阐明了 ORC 如何通过弯曲 DNA 来进一步加载 DNA 复制解旋酶 MCM2-7 的分子过程。



ORC-起点 DNA 复合物冷冻电镜结构 (a) 以及复合物结构中 DNA 在 ACS 以 B1 区域的两次弯曲 (b)

解析发现 ARS305 包含一段 ARS 高度保守序列 (ARS consensus sequence, ACS) 和一段 B1 元件序列,长度为 72 bp。ORC 的六个亚基通过与磷酸骨架的非特异性以及和碱基的特异性相互作用环绕 DNA,并在 ACS 和 B1 位点使 DNA 发生弯曲,一个关键特征是 Orc1 的保守碱性氨基酸区域深深地插入 ACS 的小沟中进行序列特异的碱基识别。另外,酵母特有的具有物种特异性的 Helix Insertion 嵌入 ACS 的大沟中,与相应的碱基形成疏水相互作用。而且在 ACS 区域形成的相互作用的碱基都非常保守。此外,在 B1 区域中,也有类似的来自 Orc2 和 Orc5 的碱性氨基酸区域插入到大沟和小沟中,与碱基相互作用并使 DNA 弯曲。

因此,酿酒酵母 ORC 高度序列特异性主要是通过 ORC 亚基的大沟、小沟插入基序与 ACS 保守碱基之间的特异性相互作用实现的。序列比对分析显示,所有真核生物 Orc1 的 N 端都具有类似酿酒酵母的 Orc1-BP; 然而 Orc4-1H 却只是在酿酒酵母中存在。这些发现,很大程度上解释了不同物种 ORC 识别起始 DNA 特异性差异的原因。

Nature, 2018 Jul; 559(7713):217-222

周光飏研究组发现在肺癌发生发展中发挥重要作用的转录因子

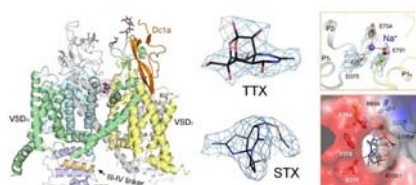
全球每年有 182 万新发肺癌病例,死于肺癌者达 159 万人;我国每年有 73 万新发肺癌病例,死于肺癌者达 61 万人。深入研究肺癌的发病机理从而开发精准的防治策略,是我们面临的艰巨科研任务。

近来,周光飏研究组通过小干扰 RNA 文库研究发现,有 21 个转录因子是肺癌细胞增殖所必须,并且与患者的生存时间相关;发现 11 个潜在的肿瘤抑制基因和 10 个潜在的促癌性转录因子在肺癌的发生发展中具有重要作用。进一步发现,转录因子 IRX5 在肺癌病人中表达增高,吸烟产生的致癌物苯并芘导致的启动子去甲基化可能是 IRX5 在病人中高表达的原因。IRX5 可以通过上调细胞周期蛋白 Cyclin D1 的表达而促进肺癌细胞增殖。

结果表明,烟草致癌物可通过影响转录因子的表达而促进肺癌的发生发展,抑制 IRX5 的表达对肺癌的治疗可能有一定帮助。

Cancer Letters, 2018 Oct 10;434:132-143.

颜宁研究组报道电压门控钠离子通道被三种毒素调节的结构基础



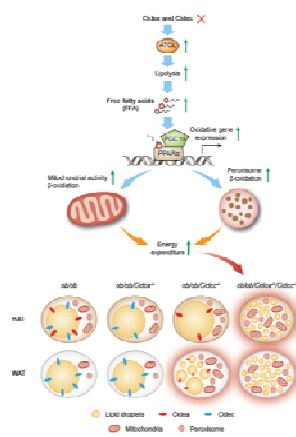
7月26日,颜宁研究组发表研究论文,分别解析了电压门控钠离子通道 NavPaS 与门控调节毒素 Dc1a、以及在此基础上添加河鲀毒素 (TTX) 和贝类毒素 (STX) 的冷冻电镜结构,整体分辨率分别达到了 2.8 Å, 2.6 Å 和 3.2 Å, 详细阐述了电压门控钠离子通道与相关毒素的作用机理。

在此基础上,详细阐述了电压门控钠离子通道与 TTX、STX 的作用机理和其受到门控调节剂 Dc1a 调控的机理。另外,还在结构中看到了一个结合在通道选择筛 (selectivity filter) 中的钠离子,结合此前的分子动力学模拟研究,文章提出了这类通道实现钠离子选择性的可能机制。

值得一提的是,2.6 Å 是目前已知利用冷冻电镜技术解析膜蛋白结构的最高分辨率,可以清晰地看到结合的 TTX、STX 小分子以及钠离子。该工作是颜宁研究组在清华大学成功解析的第一个真核钙离子通道结构、第一个真核钠离子通道结构和第一个钠离子通道与调控亚基复合物结构之后针对离子通道研究的又一个重要突破,为从基础研究到转化应用打下了基础。

Science, 2018 Jul 26. pii: eaau2596. doi: 10.1126

李蓬研究组揭示脂滴介导的细胞器协作调控脂肪细胞能量代谢的机制



CIDE-ATGL-PPAR α 调控脂肪细胞代谢示意图

7月9日,李蓬研究组发表研究论文,利用小鼠模型、细胞和分子生物学手段阐述了脂滴-线粒体-过氧化物酶体协同作用调控脂肪细胞能量代谢的机制及在脂解-脂肪酸氧化中重要作用。

研究显示脂滴作为细胞内重要细胞器,其代谢的变化可以在基因水平上改变细胞的代谢状态,通过增加线粒体和过氧化物酶体的功能来实现脂肪酸的水解-释放-氧化过程。

该研究呈现了能量代谢非常旺盛的模式下,白色脂肪细胞和褐色脂肪细胞能量代谢的同时启动,同时这些细胞内脂滴-过氧化物酶体-线粒体三者间的协同作用,极大地提高了脂解、脂肪酸氧化及氧化磷酸化过程,从而调控了机体全身代谢的影响,为代谢性疾病的防治提供新的思路。

Diabetes, 2018 Jul 9. pii: db171452. doi: 10.2337/db17-1452.

程和平院士专访 | 自主研发微型化双光子显微镜



微型化高分辨率双光子显微镜研发团队
从左到右: 陈良怡、吴润龙、王爱民、胡炎辉、
张云峰、程和平、李京航、宗伟健

士的介绍和汇报, 并给予高度评价。

近日, 程和平院士接受《中国科学: 生命科学》专访, 回顾这一成果的研发历程, 讲述了从技术创新到产品、再到规模化高通量平台的“三级跳设想”。程和平认为, 在国家级大仪器项目的指导下, 用原创性大仪器平台促进大科学发展的科学研究转型正在中国发生。

程和平院士领衔的跨学科团队实现了双光子显微镜核心部件的微型化, 这是我国科学家自主研发大型仪器方面取得的重大进展。

北京大学 120 周年校庆前夕, 习近平总书记在考察北京大学期间参观了多模态微型化双光子显微镜整机, 听取了程和平院

陈雷研究员荣获“拜耳学者奖”

6月26日上午, “2018拜耳讲席教授、研究员和博士后奖授奖仪式”在北京大学金光生命科学大楼隆重举行, 我室陈雷研究员荣获“拜耳学者奖”。

实验室面向 2018 年青少年高校科学营开放

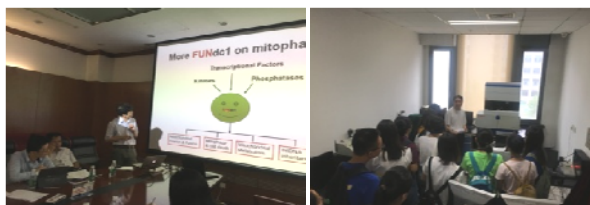


7月19日, 2018青少年高校科学营的40名高中生营员们来到膜生物学国家重点实验室进行学习, 实地感受神秘而又奇妙的科研生活。

罗冬根组周瑶同学以果蝇为例, 介绍了果蝇的味觉器官及目前关于果蝇味觉系统的研究; 随后陈雷组王萌萌同学向营员们讲解了实验过程中用到的结构生物学手段, 生物化学、生物物理等方法, 介绍了常用的仪器, 分享了实验中的趣事; 最后, 李毓龙组孙芳妙同学向营员们介绍了课题组的最新成果, 并在参观分子生物学实验室的过程中, 借助激发光源和滤片展示了激发状态下红色、绿色、黄色荧光蛋白的荧光。

通过本次开放日活动, 将有助于增强同学们的学习主动性和科学思维能力, 为未来探索未知领域打下基础。

动物所举办 2018 年优秀大学生夏令营活动



7月10日, 2018年动物所优秀大学生夏令营开幕式隆重举行。在7月11日重点实验室“师生见面会”环节, 他们和导师们逐一认识、相互熟悉; 唐铁山研究员带领营员们参观了仪器平台。此外, 实验室邀请PI同营员们共进午餐, 大家边用午餐边自由交流心得, 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。

通过此次活动, 营员们不仅感受到良好的学习氛围, 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。

实验室专题研讨会顺利举行



为促进实验室PI进行生物成像领域方面的研究, 实验室于8月7日在中科院动物所C101会议室召开了首次膜室内部生物成像研讨会。

实验室11个研究组的师生参加了本次会议, 会议邀请了陈良怡研究员和李毓龙研究员介绍实验室的最新进展。会议围绕成像方面最近研究进展、遇到的困难、商讨解决方案等方面进行富有成效的讨论。与会老师纷纷表示, 通过此次专题研讨会受益颇多, 实验室也将通过多种形式开展类似专题研讨会, 搭建探讨感兴趣课题的交流平台, 进而为开展联合攻关课题打下基础。

实验室成员参加学术交流概览

7月18-22日, 第十二届国际钙信号和细胞功能研讨会在沈阳召开。孙翠巍博士代程和平院士发表了题为“Calcium sparks and oscillations in cancer cells”的报告; 周专教授宣布了本次大会优秀 poster 获奖名单。国际钙信号和细胞功能研讨会是由海内外科学家联合举办的每两年一次的学术大会。

7月19日, 由中国细胞生物学学会主办、台湾细胞及分子生物学学会协办的第13届海峡两岸细胞生物学学术研讨会在西宁召开。会议围绕细胞命运决定的表观调控、神经元功能的形成和紊乱以及细胞器形成、功能与互作三个主题展开研讨。中国细胞生物学学会理事长陈晔光院士参加会议并讲话。此次研讨会促进了两岸细胞生物学学术的创新和发展。

8月7-9日, 第六届“高校细胞生物学骨干教师研讨会——实验设计与创新人才培养”在合肥举办。孙育杰研究员等为会议带来了细胞生物学前沿技术、科研思路与实验设计的专题报告。本次会议的成功举行, 进一步推动全国细胞生物学基础科研和教学的不断发展。

8月11-14日, 第一届全国肿瘤细胞生物学会年在银川召开。陈晔光院士应邀参会并致开幕辞, 随后带来了题为“HER2/EGFR-AKT signaling modulates TGF- β function”的特邀报告。

8月17-20日, 2018年第八届灵长类生物医学国际研讨会在昆明举行, 研讨会主题为“脑科学与干细胞研究的前沿”。陈良怡研究员应邀参加会议, 并作精彩的前沿学术报告。

8月24-27日, 第十六次中国暨国际生物物理大会在成都召开。大会以“生物物理与人类健康”为主题, 为国内外学者搭建交流与合作平台。周专教授作为大会特邀报告人, 带来精彩的前沿学术报告。