



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

- 刘颖研究员、高宁教授、肖百龙研究员入选第四批国家“万人计划”领军人才
- 多项成果入选 2018 年“中国生命科学十大进展”、“中国十大医学科技新闻”
- “无限制行为动物成像”入选《Nature Methods》2018 年度技术
- 实验室近期获奖动态
- 实验室近期科研动态

多项成果入选 2018 年“中国生命科学十大进展”、“中国十大医学科技新闻”

为推动生命科学领域的创新发展,充分展示和宣传我国生命科学领域的重大科技成果,中国生命科学学会联合体组织 22 家学会成员推荐,经评选与审核,日前公布了 2018 年度“中国生命科学十大进展”评选结果。孟安明院士团队合作研究成果“母源因子 *Huluwa* 诱导脊椎动物胚胎体轴形成”和李毓龙研究团队成果“新型可遗传编码神经递质荧光探针的开发”入选。

1 月 19 日,中国卫生健康科技创新发展高峰论坛暨 2018 年度中国、国际十大医学科技新闻发布仪式在京举行。会上发布了 2018 年度中国十大医学科技新闻和国际十大医学科技新闻。李毓龙研究团队的“‘多巴胺荧光探针’为神经递质研究提供新工具”研究成果入选 2018 年度中国十大医学科技新闻奖项。

颜宁教授、高宁教授获 2018 年度高等学校科学研究优秀成果奖(科学技术)

日前,教育部公示了 2018 年度高等学校科学研究优秀成果奖(科学技术)获奖清单,共有 300 项通用项目(其中,自然科学奖 132 项,技术发明奖 47 项,科技进步奖 121 项)及 10 名个人(青年科学家奖)。颜宁教授团队完成的“植物脱落酸激素受体的结构与功能研究”项目获得自然奖二等奖;高宁教授获青年科学家奖。

陈大华研究员牵头的项目获国家重点研发计划专项立项

近日,国家卫生计生委医药卫生科技发展研究中心公示了“生殖健康及重大出生缺陷防控研究”重点专项(增补任务)的 2018 年度立项项目清单。陈大华研究员牵头的项目在激烈的竞争中顺利获得立项(项目编号:SQ2018YFC100227;项目名称:原始生殖细胞的命运决定、迁移和归巢机制;财政经费:2263 万元)。

刘颖研究员、高宁教授、肖百龙研究员入选第四批国家“万人计划”领军人才

日前,中共中央组织部办公厅下发《关于印发第四批国家“万人计划”入选人员名单的通知》。第四批国家“万人计划”入选人员名单包括两个层次,共计 1419 人,其中科技创新领军人才 645 人,刘颖研究员、高宁教授、肖百龙研究员入选第四批国家“万人计划”领军人才。

“无限制行为动物成像”入选《Nature Methods》2018 年度技术

岁末, *Nature Methods* 公布了 2018 年度技术,以程和平院士、陈良怡研究员为首成功研制的无限制行为动物成像(Imaging in freely behaving animals)入选。

入选理由为:成像技术和荧光传感器的技术进步帮助科学家们更加详细分析动物各种行为背后的神经元活动,这些动物包括大鼠,小鼠,鱼,果蝇和线虫。

刘颖研究员荣获 2019 年中国细胞生物学学会青年科学家奖

1 月 22 日,中国细胞生物学会公布了 2019 年中国细胞生物学学会青年科学家奖获奖名单。刘颖研究员名列榜单。

中国细胞生物学学会青年科学家奖(原青年研究员奖)设立于 2015 年,面向青年科技工作者,奖励他们为国内细胞生物学发展带来的新鲜活力和作出的贡献。该奖 2018 年起每年评选一次,每次评选 2 人。

“遗传性耳聋基因诊断芯片系统”喜获国家技术发明奖二等奖

1 月 8 日,中共中央、国务院在北京隆重举行国家科学技术奖励大会。程京院士团队联合研发的“遗传性耳聋基因诊断芯片系统的研制及其应用”项目荣获 2018 年度国家技术发明奖二等奖。该奖项发明了多重等位基因特异性扩增及通用芯片技术,并在此基础上研制出全球首款遗传性耳聋基因检测芯片,具有准确、灵敏、高效、稳定等特点。

颜宁研究组发表两篇 *Science* 报道动物毒素特异性抑制人源电压门控 钠离子通道 1.2 和 1.7 亚型的分子基础

2 月 14 日，颜宁研究组发表两篇研究论文，分别解析了人源电压门控钠离子通道（以下简称钠通道）Nav1.2 与其特异性阻断毒素 μ -芋螺毒素 KIIIA 复合物和人源钠通道 Nav1.7 与其特异性调节毒素 ProTx-II 或 Huwentoxin-IV 复合物的冷冻电镜结构，分辨率分别为 3.0 和 3.2 埃（1 埃=0.1 纳米），为深入理解钠通道工作机理、疾病突变致病机理和特异性毒素与其相互作用机理提供了分子基础，为针对钠通道的多肽类药物研发提供了可靠模板。

在 Nav1.2 的文章中，研究人员仔细分析了 Nav1.2 特异性毒素 KIIIA 与钠通道胞外区和离子选择筛的相互作用，并对已知结构的毒素与钠通道的相互作用类型进行了比较和归纳，从而揭示了其针对不同钠通道亚型具有特异性抑制的分子机理。这一发现为设计开发针对特定钠通道亚型的药物提供了分子基础和理论指导。

Nav1.7 的文章中亮点性工作，1. 作为重要的止痛药靶点，Nav1.7 是最受关注的钠通道亚型。在该研究中，研究人员通过筛选致病突变，仅仅通过引入一个氨基酸的点突变，就大大提高了蛋白的表达量，获得了适合结构解析的样品，这本身对于未来的药物开发具有重要意义；2. 研究人员解析了 Nav1.7 在两个辅助亚基 $\beta 1$ 和 $\beta 2$ 并存的情况下，与两种改变通道门控特性的蜘蛛毒素分别结合的高分辨率冷冻电镜结构，揭示了这些毒素的结合位点，从而对钠通道受到毒素特异调节的机制进行了阐释和完善。

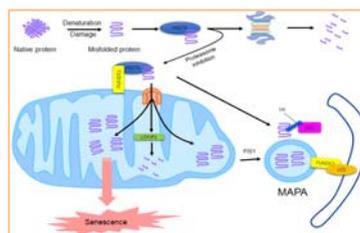
Science. 2019 Feb 14. pii: eaaw2999; *Science*. 2019 Feb 14. pii: eaaw2493

陈佳研究组发现线粒体调控细胞中 蛋白质稳态的新机制

2018 年 12 月 27 日，陈佳研究组发表论文，发现了一条由线粒体蛋白 FUNDC1 和 HSC70 介导的信号转导新通路，通过启用线粒体自身的蛋白酶系统或线粒体自噬机制帮助细胞维持蛋白质稳态。

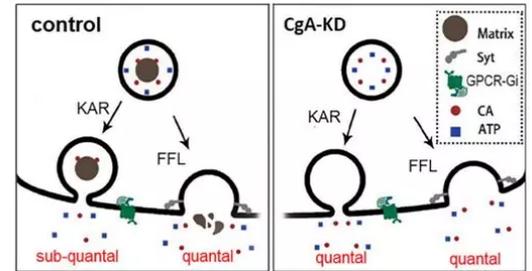
研究发现，线粒体外膜蛋白 FUNDC1 能够通过与其定位于胞浆的分子伴侣蛋白 HSC70 相互作用将胞浆中损伤或错误折叠的蛋白募集到线粒体上，之后线粒体启用自身的蛋白酶和线粒体自噬机制将这些蛋白降解。虽然该通路能够利用线粒体来维持细胞中的蛋白质稳态，但非折叠蛋白在线粒体上的过度积累会损害线粒体的完整性并导致细胞衰老的发生。因此，这种补偿性的蛋白质降解方式是以牺牲线粒体和细胞的健康与活力为代价的。

该项研究结果在蛋白稳定失衡、线粒体功能障碍和细胞衰老之间建立了新的联系，为衰老及衰老相关疾病的发生原因提供了新的解释，为这些疾病的治疗和预防提供了新的理论指导。



由自噬受体蛋白 FUNDC1 与分子伴侣蛋白 HSC70 相互作用介导的蛋白质补偿性降解机制

周专研究组先后发文揭示 同一囊泡中两种神经递质的不同 分泌模式及其囊泡基质依赖的调 控机制和揭示囊泡量子化分泌的 分子机制



CA 与 ATP 量子化分泌水平调控机制模式图

近日，周专研究组发表研究论文，首次发现同一分泌囊泡中两种不同的神经递质（儿茶酚胺和 ATP）按照不同的分泌模式同时释放，并揭示其囊泡基质依赖性的调控机制。

研究人员以肾上腺嗜铬细胞为模型，采用 7 μm 直径碳纤维电极和 sniffer patch 双电极联合记录的方法，对儿茶酚胺（CA）和 ATP 两种递质的“量子化”分泌进行同步测定。研究结果首次提供直接证据，证明 CA 和 ATP 的确共存于同一分泌囊泡，并且它们在同一囊泡中进行同步释放。

该研究确认了神经内分泌细胞中同一个致密囊泡中 CA 和 ATP 的共分泌现象，进一步发现 CA 和 ATP 共分泌存在着不同的分泌模式，而且囊泡 matrix 作为一种独立的调控手段，与囊泡分泌模式共同作用调节 CA 和 ATP 的共分泌水平，致密囊泡内 matrix 是决定囊泡内不同递质是否发生亚量子化分泌 (sub-quantal) 的决定因子。该研究为进一步认识神经元的突触囊泡内递质分泌机制起到了很好的指引作用。

此外，在 *J Neurosci* 杂志发文，研究发现在哺乳动物的神经内分泌细胞中，Dynamin 1 使囊泡以“sub-quantal”亚量子化模式进行分泌，这将对经典的囊泡量子化分泌理论提出质疑。在该项研究中，首次使用 dyn1 特异敲除的小鼠，证明在生理条件下，嗜铬细胞中钙离子诱导的致密囊泡分泌都不是量子化 (all-or-none)，而是亚量子化 (sub-quantal) 分泌。由于致密囊泡分泌广泛存在于神经细胞中，该“致密囊泡亚量子化分泌”普适性假说也可能适用于神经致密囊泡分泌。

Neuron. 2019 Feb 8. pii: S0896-6273(19)30058-3
J Neurosci. 2019 Jan 9;39(2):199-211

技术推动发现 | 陈良怡研究组首次实现活体动物体内胰岛β细胞功能的实时成像

近日，陈良怡研究组发表研究论文，首次实现活体动物体内胰岛β细胞功能的实时成像，揭示胰岛通过血管化协调传递适宜浓度的葡萄糖至β细胞，进而激活 calcineurin/NFAT 信号通路，最终介导胰岛从外壳到核心依次发生的两波β细胞的功能获得。由于工作在领域内的独创性和重要性，*Nature Reviews Endocrinology* 杂志发表题为 *Imaging β-cell function in vivo* 的权威评论，认为“这个工作首次实现在动物活体可视化单个胰岛 beta 细胞的功能，同时揭示了重要的功能成熟过程。”

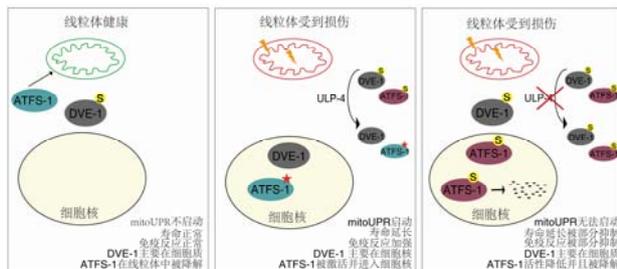
在该研究中，以转基因斑马鱼为模型，在超快双光子扫描光片显微镜下实现活体观察每个β细胞在葡萄糖刺激下的钙反应，发现β细胞功能成熟的从外到内的过程是由葡萄糖所控制。胰岛微循环精细控制递送到每个β细胞的局部葡萄糖浓度，而该浓度随着发育过程逐渐增加，并通过激活 calcineurin/NFAT (nuclear factor of activated T cells) 信号通路，精细地调控胚胎β细胞功能获得以及增强的过程。

进一步发现 calcineurin/NFAT 通路可以促进初生小鼠的胰岛离体成熟过程，证明此机制不仅适用于斑马鱼，也是哺乳动物中以往被忽略的、促使β细胞功能成熟的关键因子。

据悉，*eLife* 杂志近日将以题为 *Watching β-cells mature* 的 *digest* 形式特别展示这个工作，认为“这个斑马鱼的工作可以帮助研究者找到在体外制备、来源人多能干细胞的β细胞的更好方法，助力于糖尿病病人的再生医学治疗。”

Elife. 2019 Jan 29;8. pii: e41540

刘颖研究组报道 SUMO 化修饰调控线粒体未折叠蛋白质反应及其介导的天然免疫和长寿



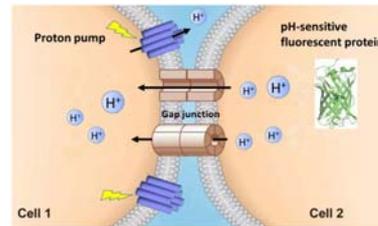
在线粒体受到损伤时，会将信号传递给细胞核，促进线粒体特异性的分子伴侣和蛋白酶的高表达，从而保护和修复受损的线粒体。这一过程被称为线粒体未折叠蛋白质反应。

1月15日，刘颖研究组发表研究论文，报道秀丽隐杆线虫中去 SUMO 化蛋白酶 ULP-4 参与介导线粒体未折叠蛋白质反应并进而影响天然免疫和寿命进程。

在该研究中首先发现，ULP-4 对于线粒体未折叠蛋白质反应的激活是必须的。进一步发现 ULP-4 调控了线粒体未折叠蛋白质反应中重要转录因子 ATFS-1 和 DVE-1 的去 SUMO 化过程。但去 SUMO 化修饰对这两个转录因子的影响有所不同：去 SUMO 化修饰 ATFS-1 能够增强该蛋白的稳定性和转录因子活性；而去 SUMO 化修饰 DVE-1 调控该蛋白的细胞内定位。该课题组同时报道了 ULP-4 介导的 ATFS-1 和 DVE-1 的去 SUMO 化过程对于线粒体应激所启动的天然免疫和寿命延长的重要作用。这也是首次发现的线粒体未折叠蛋白质反应中重要蛋白的翻译后修饰调控。

Elife. 2019 Jan 15;8. pii: e41792

李毓龙研究组开发检测缝隙连接的新型光遗传学方法



PARIS 检测缝隙连接的原理

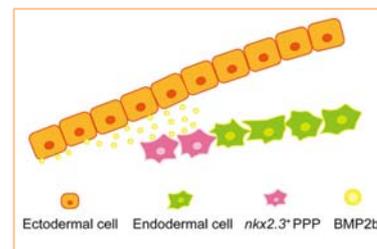
1月14日，李毓龙研究组发表论文，开发了新型、可基因编码的缝隙连接探针，并将其应用在细胞系、心肌细胞和果蝇中检测特定细胞间的缝隙连接通讯。

缝隙连接是一种重要的跨细胞通道，可以介导分子量小于约 1kD 的小分子或离子在细胞间的扩散。该研究中，李毓龙研究组开发出了可基因编码的光遗传学缝隙连接检测工具 (PARIS)，利用缝隙连接对质子的导通性，以质子作为信号分子，将光控的质子泵 (ArchT) 和质子敏感的荧光蛋白 (pHluorin) 分别表达在缝隙连接耦合的细胞中。通过光激活质子泵产生跨细胞的质子梯度，通过 pHluorin 的荧光变化检测两个细胞间的缝隙连接通讯。

他们进一步优化了 PARIS 系统，找到了比 ArchT 膜定位更优异、光灵敏约 2⁵ 倍的新质子泵，扩展了 PARIS 在体应用前景。该方法首次实现了运用完全遗传编码的方法在特异细胞类型中非侵入地对缝隙连接通讯进行成像。它结合了光学的高度的时空操纵性和遗传学的特异性，为研究缝隙连接通讯的在体分布、不同生理活动下的功能及调节提供了更多的可能性。

Elife. 2019 Jan 14;8. pii: e43366

王强研究组发现咽囊前体细胞并阐明其特化机制



咽区外胚层表达分泌 BMP2b，促进邻近内胚层细胞特化为咽囊前体细胞

脊椎动物胚胎的一个显著特征是在头颈部两侧具有数个明显的皱襞，称为鳃弓。咽囊是鳃弓的内胚层组织，沿前-后轴呈一系列囊状凸起。咽囊的发育缺陷与软腭-心-面综合征、德乔治综合征和圆锥动脉干-异常面容综合征等人类遗传性疾病密切相关。

日前，王强研究组发表研究论文，提出了咽囊前体细胞的概念，为系统阐明咽囊前体细胞的命运决定机制奠定了基础，并且为深入了解相关遗传性疾病的发生机理提供了重要的线索。

该研究以斑马鱼为模式生物，结合细胞谱系示踪和转基因消除技术，揭示了咽囊前体细胞的存在。咽囊前体细胞位于咽区内胚层的最外侧，表达转录因子 Nkx2.3。进一步发现，咽区外胚层表达并分泌 BMP2b 蛋白，激活相邻内胚层细胞内的 BMP 信号通路，致使其特化为咽囊前体细胞。有意思的是，过度激活 BMP 信号并不会增加咽囊前体细胞的数量，说明 BMP 信号的激活是咽囊前体细胞特化的必要而非充分条件。

PLoS Genet. 2019 Feb 14;15(2):e1007996