



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

- 膜生物学国家重点实验室 2018 年度学术年会暨学术委员会顺利召开
- 中国细胞生物学学会第十七次全国会员代表大会暨 2019 年全国学术大会顺利召开
- 实验室近期学术交流动态
- 实验室近期科研动态

膜生物学国家重点实验室 2018 年度学术年会暨学术委员会顺利召开

“膜生物学国家重点实验室 2018 年度学术年会暨学术委员会”于 2019 年 4 月 21 日在清华大学生命科学馆报告厅顺利召开。

会议开幕式由实验室学术委员会委员匡廷云院士主持。科技部基础研究管理中心闫金定处长、北京大学周辉部长、清华大学甄树宁主任分别致辞。实验室主任赵勇研究员代表实验室汇报了 2018 年度工作情况。孟安明院士、程和平院士、王世强教授为实验室做了亮点性工作报告,介绍了研究团队最新的研究成果。学委会对实验室 PI 近三年取得的学术成绩,进行了学术评议。学术委员会会议由孟安明院士主持召开。委员们对实验室近期取得的成绩给予了充分的肯定,同时对实验室人才进出机制考核做了评议。随后对实验室发展和管理提出了建设性指导意见。



“孟安明院士合作发现全新葫芦娃基因诠释核心发育生物学问题”获首届年度科学技术突破奖

2019 年 4 月 25 日,清华大学生命学院在生命科学馆 143 会议室颁发了首届年度科学技术突破奖,授予孟安明院士、陶庆华教授的科研成果《母源因子 Hwa 决定脊椎动物胚胎体轴建成》。该奖的设立旨在鼓励创新,促进生命科学学院科研水平的提高,奖励在生物科学或技术方面取得的重大突破性成果。

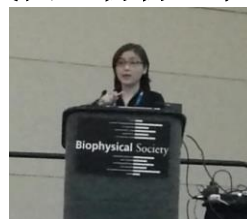
中国细胞生物学学会第十七次全国会员代表大会暨 2019 年全国学术大会顺利召开

“中国细胞生物学学会第十七次全国会员代表大会暨 2019 年全国学术大会”于 2019 年 4 月 9-12 日在天津市社会山会议中心隆重举行。1700 余名来自全国各地科研院所、高等学校等单位的代表参加了本次大会。会议旨在促进我国细胞生物学领域研究人员的交流与合作,进一步推动中国细胞生物学学科的发展。陈晔光理事长汇报了第十一届理事会的工作和财务情况。



陈良怡研究员、俞立教授分别做了大会报告。刘颖研究员获中国细胞生物学学会-CST 青年科学家奖,刘光慧研究员获普洛麦格创新奖,黄小帅博士(陈良怡组)获优秀青年论文奖。

颜宁教授和王世强教授在第 63 届美国生物物理学会年会作特邀报告



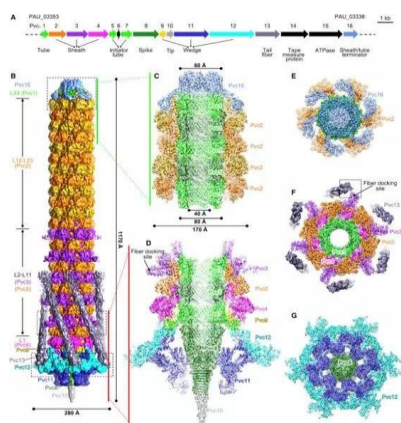
2019 年 3 月 2 日至 6 日,第 63 届美国生物物理学会年会在美国巴尔地摩市召开。世界各地生物物理研究相关领域的学者、学生逾 6500 余人参加了会议,3 月 5 日,颜宁教授报告了她和团队在清华大学完成的关于钠通道活动分子机制的系列重要发现。在 3 月 6 日的“兴奋收缩耦联的分子转录调控”专题研讨会上,王世强教授担任研讨会主席,并报告了他们关于兴奋收缩耦联转录前和转录后调控的重要进展。本届大会共邀请了两位中国学者作特邀报告,并全部来自于膜生物学国家重点实验室,展现了我室在国际膜生物学前沿研究领域的实力与影响力。周专教授发表了关于钙通道控制电压依赖性囊泡分泌的新发现。

2019 国际衰老生物学大会在北京圆满落幕

2019 年 4 月 19-20 日, 2019 国际衰老生物学大会 (ICAB) 在北京举办。会议共包括专题报告 40 余场, 约 500 名注册参会代表参与。刘光慧研究员作为大会主席致欢迎辞。刘颖研究员、宋默识研究员分别做了主题报告。

高宁研究组合作报道一种细菌可收缩注射系统的精细结构

3 月 21 日, 高宁研究组合作在 *Cell* 杂志发表题为 “Cryo-EM Structure and Assembly of an Extracellular Contractile Injection System” 的研究论文, 利用冷冻电镜技术完整地解析了细菌中广泛存在的一类可收缩注射系统 (Contractile Injection Systems, CISs) 的高分辨率结构, 并构建了其组装模型。



PVC 收缩状态的全局结构及各部分的高分辨结构

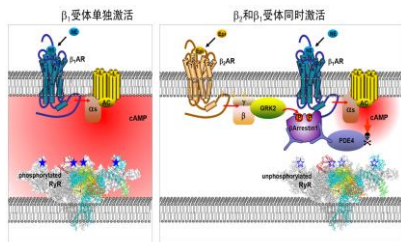
该工作通过局部重构的方式获得了 PVC 各部分的精细结构, 并进一步重构了优势长度 PVC 装置的中等分辨率的整体结构 (6.2 Å)。另一个重要发现是, 末端的帽子结构与内管的最顶层对接, 并用六个伸展臂与外筒结合, 从而将内外筒一起锁定在预收缩状态。此外, 该工作还提出了 PVC 的组装模型。该工作提供的大量丰富结构信息对该类 eCIS 的作用机制研究提供了一个框架。eCIS 因为其发挥功能时位于胞外, 并且相比于其它的分泌系统组成成分简单, 具有潜在的应用前景, 结构的阐释为进一步将这类纳米装置用作生物医学应用中的传递工具奠定了基础。

Cell. 2019 Apr 4;177(2):370-383.

王世强和肖瑞平研究组合作发现交感神经递质调控心脏活动的新原理

3 月 6 日, 王世强和肖瑞平研究组关于肾上腺素受体调控心脏活动基本机制的新发现, 合作发表在 *Circulation Research* 上, 提出越界阻隔的受体信号转导新概念。

通过综合运用各种技术以及多种基因敲入和敲除模型, β_2 受体通过激活 G 蛋白偶联受体激酶 GRK2, 磷酸化了 β_1 受体的



原本广域的 β_1 -cAMP 信号 (左) 因 β_2 受体的越界阻隔被困于膜下纳米微区 (右)

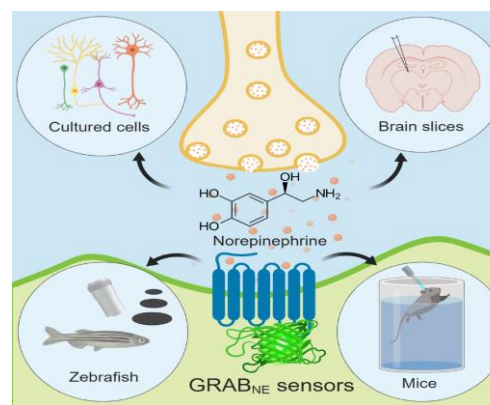
C 末端, 使 β_1 受体获得了通过 β arrestin-1 募集磷酸二酯酶 PDE4 的能力。PDE4 通过降解 cAMP, 将 β_1 -cAMP 信号阻隔在纳米尺度的膜下微区之内。cAMP 信号不能到达距细胞膜只有几纳米的钙释放通道 RyR2 的磷酸化位点, 从而抑制了 β_1 受体的正常信号转导。这是应激状态下心脏调控的新理论, 将为阐明和防治心律失常、心力衰竭、心脏衰老等涉及 β 受体活动的心脏疾患提供新思路。

Circulation Research. 2019 Apr 26;124(9):1350-1359

程和平院士、王世强教授和周专教授参加亚太地区国际生理学大会

2019 年 3 月 26 日至 4 月 2 日, 程和平院士、王世强教授、周专教授赴日本神户参加亚太地区国际生理学大会 (FAOPS2019)。程和平院士在会上做了题目为 “Signaling by Mitochondrial Flashes” 的特邀报告; 王世强教授主持 “Calcium signaling in heart disease” 分会场并做主题报告; 周专教授主持 “Regulation of cell functions by phosphoinositides” 分会场并做主题报告。程和平院士、王世强教授和周专教授的报告得到与会中外学者的认可与好评。

李毓龙研究组报道新型基因编码的去甲肾上腺素荧光探针



基于 G 蛋白偶联受体的去甲肾上腺素探针

3 月 25 日, 李毓龙研究组题为 “A genetically encoded fluorescent sensor for rapid and specific in vivo detection of norepinephrine” 的研究论文发表在学术期刊 *Neuron* 上。该研究中, 李毓龙研究组首次成功开发了新型、可基因编码的去甲肾上腺素荧光探针, 并将其成功应用于斑马鱼和小鼠中检测内源去甲肾上腺素的动态变化。该探针可特异性地区分结构相似的去甲肾上腺素与多巴胺, 将成为研究去甲肾上腺素相关神经环路的重要工具。

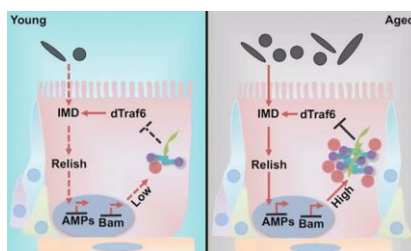
通过对探针全方位的优化, 李毓龙研究组开发出具有低/高亲和力的两种版本的荧光探针, 除均具有极高的分子特异性和时空分辨率外, 还可分别用于检测局部突触传递和非局部非突触传递) 的去甲肾上腺素释放。

Neuron. 2019 Mar 25. pii: S0896-6273(19)30172-2

陈大华/孙钦秒研究组揭示蛋白聚集（相变）参与果蝇寿命调控新机制

3月14日，陈大华和孙钦秒研究组发表文章“LC Domain-Mediated Coalescence Is Essential for Otu Enzymatic Activity to Extend *Drosophila* Lifespan”，发现LC结构域调控Otu蛋白相变，并在Otu的“自我聚集”行为中发挥着不可或缺的作用。重要的是，“聚集”形式的Otu蛋白作为一种有活性蛋白酶，催化底物的去泛素化。进一步研究发现，RNA通过与Otu蛋白LC结构域结合促进Otu的“自我聚集”，并正向调控其酶的活性。遗传学研究表明，Otu酶活功能对于控制正常水平的肠道免疫活性，保证肠道屏障的稳态维持至关重要。

当Otu表达失调或蛋白聚集受阻时，果蝇肠道屏障功能受损，免疫信号紊乱，寿命缩短。果蝇Otu研究揭示蛋白“自我聚集”不仅可以控 Otu-Bam-dTraf6 调控轴调节果蝇免疫及肠道稳态制酶的活性；同时这一动态调控机制对于维持肠道稳态、个体健康及延缓衰老具有重要意义。



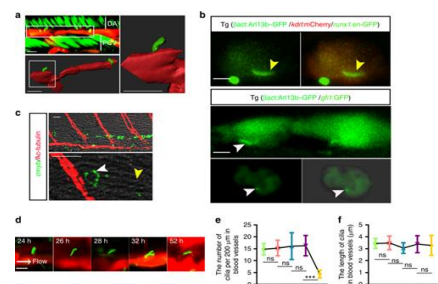
Molecular Cell. 2019 Apr 18:363-377

刘峰研究组合作揭示初级纤毛在造血发育中的关键作用

刘峰课题组合在 *Nat Commun*. 上首次揭示中心体蛋白FSD1在纤毛发生中的作用。

研究人员充分利用斑马鱼胚胎活体观察的优势，通过激光共聚焦显微镜观察，发现斑马鱼血管内皮细胞也存在纤毛，而且随着发育进程（受精后32至52小时）斑马鱼主动脉-性腺-中肾区的内皮细胞中初级纤毛数量逐渐变少。敲低或敲除纤毛发生关键基因 *fsd1* 和 *ift88* 后，斑马鱼胚胎期造血干细胞的产生受到抑制，生血内皮特化发生缺陷。深入的机制研究发现，Notch信号通路相关基因在 *fsd1* 敲低胚胎中表达水平显著下调。体外实验证实，在纤毛受损的人视网膜色素上皮细胞中，Notch1的胞内区域入核的细胞比例明显下降。在斑马鱼胚胎中过表达Notch1的胞内区域NICD，可以回救纤毛发生相关基因敲低胚胎中造血干细胞发育缺陷的表型。

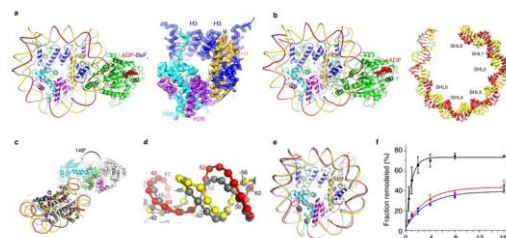
该研究首次阐述了初级纤毛在造血发育中的作用，为将来能够体外成功诱导产生造血干细胞提供新的理论依据。



斑马鱼初级纤毛通过 Notch 信号调节造血干细胞

Nat Commun. 2019 Apr 23;10(1):1839

高宁研究组合作发表论文揭示 ISWI 蛋白催化染色质重塑的分子机理



ISWI-核小体复合物在不同功能状态下的高分辨结构

(a) ADP-BeFx 状态; (b) ADP 状态; (c) ISWI 被核小体激活的机理; (d) ISWI (ADP) 引起的 DNA 形变; (e) ISWI 作用下，组蛋白核心保持正常结构; (f) 组蛋白形变不是 ISWI 介导的染色质重塑的必要条件。

3月13日，高宁研究组合作在 *Nat. Struct. Mol. Biol.* 杂志发表题为“Structures of the ISWI-nucleosome complex reveal a conserved mechanism of chromatin remodeling”的研究论文。

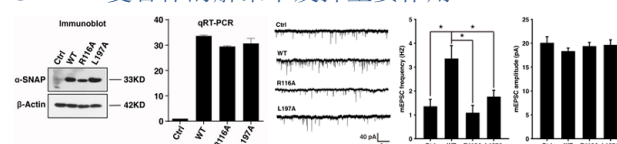
该工作采用冷冻电镜手段，解析了不同功能状态下染色质重塑蛋白 ISWI 与其底物核小体结合的高分辨结构，揭示了 ISWI 与 Snf2 保守的催化核小体滑移的机制，推翻了染色质重塑的组蛋白形变假说。有文献报道 ISWI 结合核小体之后诱使组蛋白核心发生了扭曲，这种形变为 ISWI 发挥染色质重塑功能所必需。组蛋白形变假说引起了领域内的广泛关注。然而，本研究并没有发现组蛋白形变（图 e）。而且通过更温和、彻底的蛋白交联，作者发现 ISWI 发挥染色质重塑过程不依赖的组蛋白扭曲（图 f）。这个工作与陈柱成实验室同期的有关 Snf2 的研究一起(Li, *Nature* 2019)，提出了一个高度保守的染色质重塑普适机理。

Nat. Struct. Mol. Biol. 2019 Apr;26(4):258-266

隋森芳研究组揭示在突触囊泡与质膜融合导致神经递质释放过程中发挥关键作用的 SNARE 复合体的解聚机制

4月10日，隋森芳研究组发表题为 *Mechanistic insights into the SNARE complex disassembly* 的论文，通过解析 SNARE 解聚分子机器 20S 复合体的高分辨率冷冻电镜三维结构，结合生化实验、电生理实验和交联质谱实验，揭示了 SNARE 复合体的解聚机制。

在该研究中，研究人员进一步通过分割重构法将 NSF 六聚体和 α -SNAP-SNARE 亚组装配体的分辨率提高到 3.9 Å 和 3.7 Å。此外，证明了 SNARE 螺旋束的氨基末端与 NSF-D1 结构域的中心孔环之间有直接相互作用，并验证了这种相互作用可能作为锚定支点在 SNARE 复合体的解聚中发挥重要作用。



电生理实验检测 α -SNAP 的 R116 残基和 L197 残基的功能

Science Advances. 2019 Apr 10;5(4):eaau8164