

● 实验室近期科研动态: *Nature*、*Science*、*Nature Methods* 等

● 实验室近期获奖动态

## 张哲、杨竞研究组合作揭示 NAD<sup>+</sup>介导的神经细胞“杀手” Sarm1蛋白的活性调节机制

10月14日,张哲、杨竞研究组合作在 *Nature* 上发表了题为“*The NAD<sup>+</sup>-mediated self-inhibition mechanism of pro-neurodegenerative Sarm1*”的文章,揭示了NAD<sup>+</sup>介导的Sarm1蛋白的活性调节机制。该文章首先使用冷冻电子显微镜(cryo-EM)解析了Sarm1全长蛋白分辨率为2.6 Å的结构。

由此,他们提出了Sarm1蛋白活性调节的分子机制:在健康的神经细胞中,高浓度的NAD<sup>+</sup>(约500 μM)结合并稳定了Sarm1ARM的结构,使其能够与Sarm1TIR相互作用,进而抑制Sarm1TIR的NAD<sup>+</sup>水解活性;物理性损伤或病理性刺激能够一定程度上降低轴突内的NAD<sup>+</sup>水平,使得Sarm1ARM中结合的NAD<sup>+</sup>解离,这样便削弱了该结构域结构的稳定性及其与Sarm1TIR的结合能力,从而释放了Sarm1TIR的NAD<sup>+</sup>水解活性,由此引发NAD<sup>+</sup>的迅速降解。这种NAD<sup>+</sup>的急剧损失影响了细胞的能量代谢等多种生物学过程,最终导致了轴突的死亡和进一步的神经退化。

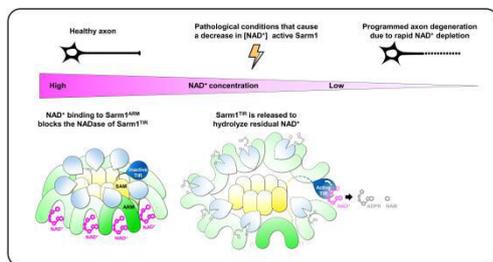


图. NAD<sup>+</sup>介导的Sarm1蛋白的活性调节

这项工作不但阐明了NAD<sup>+</sup>对于Sarm1蛋白功能调控的分子机制,而且更为针对Sarm1蛋白开展的药物研发提供了一个全新和精准的靶点。能够模拟NAD<sup>+</sup>结合并稳定Sarm1ARM结构的小分子化合物将有望被用于神经损伤及神经退行性疾病的治疗。

*Nature*. 2020 Oct 14. doi: 10.1038/s41586-020-2862-z.

## 李毓龙研究组合作利用新一代乙酰胆碱探针实现体内乙酰胆碱信号的精确解析;合作揭示腺苷在睡眠稳态调控的神经环路机制

9月28日,李毓龙研究组与北京脑科学与类脑研究中心井淼研究组合作在 *Nature Methods* 发表了题为“*An optimized acetylcholine sensor for monitoring in vivo cholinergic activity*”的研究论文,报道了新一代高灵敏乙酰胆碱荧光探针的开发及其在多种模式生物中的成功应用。

新版本的探针在检测乙酰胆碱方面兼具了细胞特异性表达、高灵敏性、高亲和力、快速反应速率以及高选择性,这为其在活体内精确解析乙酰胆碱的动态变化奠定了基础。

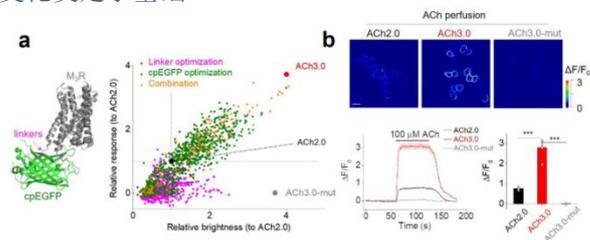


图. 新一代乙酰胆碱探针的开发及其刻画

新一代乙酰胆碱探针不仅可灵敏地追踪短暂电击刺激导致的快速乙酰胆碱升高,也可稳定地报告跨越数小时范围的不同睡眠觉醒状态下的脑内乙酰胆碱水平变化,这将对更深入地研究乙酰胆碱的生理和病理功能提供重要工具。

*Nat Methods*. 2020 Sep 28. doi: 10.1038/s41592-020-0953-2.

9月4日,李毓龙研究组与中科院脑科学与智能技术卓越创新中心徐敏研究组合作在 *Science* 发表了题为“*Regulation of sleep homeostasis mediator adenosine by basal forebrain glutamatergic neurons*”的研究论文。

该项研究利用新型遗传编码的腺苷探针,发现基底前脑区的谷氨酸能神经元对于睡眠压力的积累起着重要的调控作用,进一步揭示了睡眠稳态调控的神经环路机制,为探索睡眠障碍的治疗方法提供了重要参考。

*Science*. 2020 Sep 4;369(6508):ebb0556. doi:10.1126/science.abb0556.

## 刘光慧研究组合作揭示老年群体易感新冠病毒的分子机制；合作揭示老年人新冠肺炎高致病率的血液免疫学基础；合作建立衰老生物学多组学数据库

9月11日，刘光慧研究组与中科院北京基因组所张维琦研究组等合作，于 *Cell Research* 发表题为“Single-Cell Transcriptomic Atlas of Primate Cardiopulmonary Aging”的研究论文。该研究以食蟹猴（*Macaca fascicularis*）为研究对象，基于高通量单细胞核转录组测序技术，首次绘制了年轻和年老非人灵长类心肺组织的单细胞核转录组图谱，同时结合来源于对应个体的主动脉单细胞转录组数据，对呼吸系统和心血管系统衰老的细胞分子变化规律进行了详细解析。

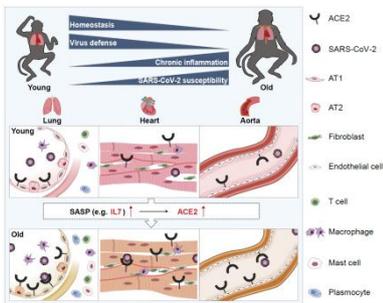


图. 非人灵长类心肺系统衰老的单细胞核转录组研究揭示增龄过程中器官稳态失衡、病毒防御减弱、慢性炎症增加以及 SARS-CoV-2 易感性升高的分子机制

本研究解析了形成异型胞的蓝细菌中独特的四聚体 PSI 复合物的结构，并表明 PSI 的多聚化对于环式电子传递是必须的，还揭示了 PSI 多聚的形成和类囊体膜空间排布的关系。CpL-PBS, PSI 和 NDH 三者之间的相互作用的机制有待进一步阐明。

*Cell Res.* 2020 Sep 10;1-18. doi: 10.1038/s41422-020-00412-6

近日，刘光慧研究组还与中山大学苏文如研究组等合作在 *Protein Cell* 上发表题为“A human circulating immune cell landscape in aging and COVID-19”的综述论文。该研究通过对年轻、年老健康人群以及 COVID-19 患者外周血单核细胞进行单细胞核转录组测序、流式质谱分析以及单细胞染色质开放可及性染色质测序，建立人类衰老相关的外周血免疫细胞的高通量单细胞多组学图谱，从免疫学角度揭示老年群体新冠发病率高及预后差的细胞分子机制。

*Protein Cell.* 2020 Oct;11(10):740-770.  
doi: 10.1007/s13238-020-00762-2. Epub 2020 Aug 11.

近日，刘光慧研究组还与中科院基因组所张维琦研究组等合作建立了 Aging Atlas 数据库。该数据库从常规转录组、单细胞转录组、表观基因组、蛋白质组及药物基因组等不同层面整合了衰老相关数据集，实现了不同条件下基因表达调控随衰老变化趋势的汇聚融合。相关文章于 10 月 29 日以“Aging Atlas: a multi-omics database for aging biology”为题在线发表于 *Nucleic Acids Research*。

*Nucleic Acids Res.* 2020 Oct 29;gkaa894. doi: 10.1093/nar/gkaa894.  
Aging Atlas 数据库: <https://bigd.big.ac.cn/aging/index>

## 刘光慧研究组合作揭示 RNA m6A 修饰调控人干细胞衰老的新机制;合作揭示灵长类视网膜衰老的分子机制

10月9日，刘光慧研究组与中科院动物所曲静研究组等合作在 *Nucleic Acids Research* 杂志发表了题为“METTL3 counteracts premature aging via m6A-dependent stabilization of MIS12 mRNA”的研究论文。该研究以儿童早衰症和成年早衰症的人间充质干细胞为模型，探究了 RNA 甲基化修饰 m6A 及其核心甲基转移酶 METTL3 在人干细胞衰老过程中的变化规律，揭示了细胞周期因子 MIS12 作为 METTL3/m6A 的下游效应因子调控干细胞衰老的新型作用机制。

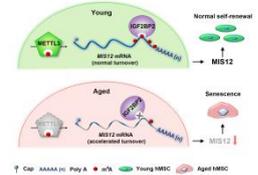


图. METTL3/m6A 通过维持 IGF2BP2 介导的 MIS12 mRNA 稳定性延缓人干细胞衰老

*Nucleic Acids Res.* 2020 Oct 9;gkaa816. doi: 10.1093/nar/gkaa816.

10月14日，刘光慧研究组与北京大学汤富酬研究组等合作在 *Protein Cell* 发表题为“Deciphering primate retinal aging at single-cell resolution”的文章。该研究利用单细胞核转录组测序技术绘制了非人灵长类视网膜衰老的高精度单细胞核转录组图谱，系统解析了灵长类视网膜及脉络膜退行性演变过程中的基因表达变化规律。

*Protein Cell.* 2020 Oct 14. doi: 10.1007/s13238-020-00791-x.

## 王世强研究组发现心肌细胞横管膜的形态发生原理（封面）

9月9日，*Nano Letters* 以封面故事发表了王世强研究组与斯坦福大学崔便晓研究组合作的论文“Nanobar array assay revealed complementary roles of BIN1 splice isoforms in cardiac T-tubule morphogenesis”，报道了他们的新发现：含有和不含磷酸肌醇结合域的二种 BIN1 剪切体通过功能互补的结构互作形成心肌细胞整齐排列的横管膜结构。

*Nano Letters* 封面图片展示了横管形态发生和定位的嵌合 BIN1 (comboBIN1) 模型。其中银色结构代表肌原纤维，黄色结构代表肌小节间的 Z 盘，白色结构代表能成管（但不能定位）的 pBIN1，红色结构代表能定位于 Z 盘 uBIN1。图示功能互补的 pBIN1 与 uBIN1 相互作用，形成了沿 Z 盘定位的横管膜系统。该封面图片由最早启动该课题的论文作者、2004 级研究生吴昊迪博士绘制。



*Nano Lett.* 2020 Sep 9;20(9):6387-6395.  
doi: 10.1021/acs.nanolett.0c01957. Epub 2020 Aug 10.

## 高宁研究组合作揭示真核核糖体大亚基功能中心的组装机制

10月9日,高宁研究组与卡耐基梅隆大学 John L. Woolford Jr. 研究组合作在 *Nature Communications* 发表题为“Structural insights into assembly of the ribosomal nascent polypeptide exit tunnel”的研究论文,揭示了核糖体大亚基功能中心在细胞核内的组装机制以及它们之间的关联。

本项工作揭示了真核核糖体前体是如何感知 PTC 以及 NPET 的组装缺陷并将其传递给其它区域,以及大亚基功能中心的组装是如何关联并相互影响的,为深入理解核糖体大亚基的组装过程提供了重要的结构线索。

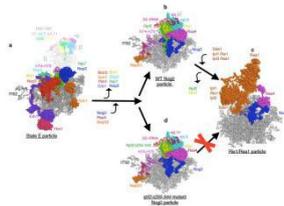


图. 真核核糖体大亚基功能中心 (CP) 的组装步骤

*Nat Commun.*  
2020 Oct 9;11(1):5111. doi:  
10.1038/s41467-020-18878-8.

## 刘颖研究组合作揭示组蛋白去乙酰化酶调控线粒体应激反应

9月15日,刘颖研究组和北京大学李川昀研究组合作在 *Nature Communications* 发表了题为“Histone deacetylase HDA-1 modulates mitochondrial stress response and longevity”的研究论文,揭示了秀丽隐杆线虫和哺乳动物中组蛋白去乙酰化酶调控线粒体应激的分子机制,并且证实该机制影响机体的天然免疫能力和衰老进程。该研究揭示了组蛋白去乙酰化酶在多物种调控线粒体内稳态的保守机制。

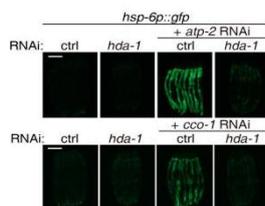
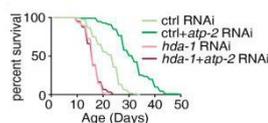


图. (左图) HDA-1 调控线粒体未折叠蛋白反应 (右图) HDA-1 调控秀丽隐杆线虫寿命

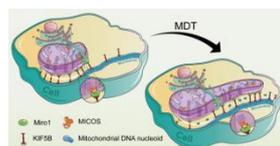
*Nat Commun.*  
2020 Sep 15;11(1):4639. doi:  
10.1038/s41467-020-18501-w.



## 孙育杰研究组合作揭示线粒体 DNA 分配新机制

9月8日,孙育杰研究组与中科院生物物理所李栋研究组合作在 *Nature Communications* 上发表文章“ER-mitochondria contacts promote mtDNA nucleoids active transportation via mitochondrial dynamic tubulation”,报道了线粒体拟核的一种新型分配机制。文章提出线粒体拟核可以通过起始于内质网与线粒体互作位置的动态管化进行运输,并对其分子机制进行了探究。该模型对解释线粒体拟核在线粒体网络中的分布提供了新的视角,对研究线粒体拟核在相关疾病以及衰老中的功能具有重要意义。

图. 线粒体动态管化介导拟核运输的分子机制模型



*Nat Commun.*  
2020 Sep 8;11(1):4471. doi:  
10.1038/s41467-020-18202-4.

## 陈良怡研究组合作揭示神经髓鞘缺陷罕见病佩梅病不同分型机制以及筛选精准对症药物

近日,陈良怡研究组与北大第一医院王静敏研究组合作在 *Science Bulletin* 发表题为“Live-cell superresolution pathology reveals different molecular mechanisms of Pelizaeus-Merzbacher disease”的研究论文。合作团队首次建立了该疾病不同分型在细胞水平上的表征,揭示了其不同的发病机制,并成功筛选出可特异性恢复最严重佩梅病疾病表型的对症药物。该研究提出活细胞超分辨病理学的概念,期待为临床医生提供目前由其他检测方法无法获得的诊断预后信息,并帮助精准对症药物筛选。

*Science Bulletin.* 2020.August 11 doi: 10.1016/j.scib.2020.08.016

## 周专研究组揭示交感神经递质分泌新机理

10月12日,周专研究组在 *PNAS* 在线发表题为“Regulating quantal size of neurotransmitter release through a GPCR voltage sensor”的研究论文。该研究提出 GPCR 对电压敏感的新功能及其分子机理,拓展了领域对 GPCR 功能的认知,这将对开发以 GPCR 为靶点的药物研究提供新的视角和思路。

*Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020 Oct 27;117(43):26985-26995. doi: 10.1073/pnas.2005274117. Epub 2020 Oct 12.

## 程京院士获得清华大学生命学院第10届特殊贡献奖

9月24日,清华大学生命学院举行第10届特殊贡献奖及2019年度科学技术突破奖颁奖会。



程京院士获得清华大学生命学院第10届特殊贡献奖。在今年新冠肺炎疫情防控科研攻关工作中,他带领的团队做出了突出贡献。

## 近期学生获奖

实验室张春霞同学的博士论文入选中科院2020年度百篇优秀博士论文行列,荣获2020年度“中国科学院优秀博士学位论文”奖项。

实验室衡鉴同学荣获2020年度“中国科学院院长奖”优秀奖。