

● 实验室近期科研动态: *Nature*、*Cell Research* 等

刘颖研究组报道 SAR1B 感知细胞内亮氨酸浓度调控 mTORC1 活性

7月21日,刘颖研究组在 *Nature* 杂志在线发表题为 SAR1B senses leucine levels to regulate mTORC1 signalling 的研究论文。报道了一个全新的亮氨酸受体蛋白 SAR1B,及其通过 mTORC1 调控非小细胞肺癌发生的机制。

研究人员结合免疫共沉淀和质谱技术鉴定到亮氨酸受体蛋白 SAR1B。SAR1B 的经典功能是作为 G 蛋白酶参与囊泡形成,并与其他四个亚基共同组装成 COPII 复合物,在内质网向高尔基体递送物质的过程中发挥重要作用。研究人员发现, SAR1B 感知亮氨酸的过程并不依赖于其经典的小 G 蛋白酶活性。

研究人员通过生物信息学分析,发现 SAR1B-mTORC1 信号在人类非小细胞肺癌中扮演潜在作用,并随后建立了裸鼠肿瘤模型证明了该假设。失去 SAR1B 及其同源蛋白 SAR1A 将促进小鼠皮下瘤和肺内原位瘤发生,给小鼠注射 mTORC1 抑制剂雷帕霉素 (Rapa.) 可阻止肿瘤发生。此外,肺切片和免疫组化染色结果表明,失去 SAR1A/B 将促进肿瘤代谢重编程(合成代谢加速,分解代谢抑制),增强肿瘤细胞增殖能力。因此, SAR1B 在肺癌中发挥着潜在抑癌因子的作用。

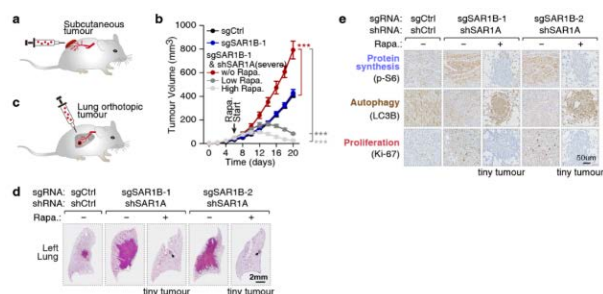


图. 肿瘤病理意义。(a) 皮下瘤模型。(b) 失去 SAR1A/B 促进 mTORC1 依赖的皮下瘤生长。(c) 原位瘤模型。(d, e) 失去 SAR1A/B 促进 mTORC1 依赖的原位瘤生长(d)和肿瘤代谢重编程(e)

刘峰研究组合作揭示胎肝造血干细胞扩增功能单元 “HSC PLUS”

8月2日,刘峰研究组和北京大学李程研究组合作在 *Cell Research* 杂志发表题为 Identification of HSC/MPP expansion units in fetal liver by single-cell spatiotemporal transcriptomics 的研究论文。该论文利用单细胞转录组和空间转录组联合分析的方法,绘制了小鼠胎肝发育的单细胞时空转录组图谱,解析了造血干/祖细胞的转录组和功能异质性,鉴定了造血干细胞扩增的功能单元 (HSC ‘pocket-like’ units, HSC PLUS) 并揭示其分子机制。

首先,研究人员通过单细胞转录组测序技术,绘制了胎肝血细胞和微环境细胞发育的转录组图谱,解析了造血干/祖细胞和微环境细胞的转录组动态变化。随后,研究人员使用 CellPhoneDB 方法构建了微环境细胞和造血干/祖细胞的互作调控网络,鉴定了潜在的促扩增分子。最后,研究人员发现在人胎肝中也存在保守的扩增结构和分子机制。以上述高通量组学数据为基础,研究人员搭建了数据交互网站 http://liulab.ioz.ac.cn/fetal_liver/,可以检索基因的时空表达谱,包括细胞类型以及空间位置等。

综上所述,该研究首次绘制了小鼠胎肝发育的单细胞时空转录组图谱,鉴定了造血组织功能单元 (HSC PLUS),不仅加深了我们对体内造血干细胞扩增方式的理解,扩充了我们对组织功能单元的认识,也为体外扩增造血干细胞提供了更多线索。

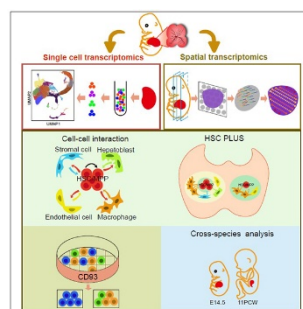


图. 胎肝造血干细胞扩增功能单元示意图

高宁研究组合作解析细胞内维持 GDP-甘露糖稳态的分子机制

5月13日,高宁研究组与四川大学贾大研究组合作,在 *NSMB* 上发表了题为 Cryo-EM structures of human GMPPA - GMPPB complex reveal how cells maintain GDP-mannose homeostasis 的文章。该研究首次报道了人类甘露糖焦磷酸化酶 B (GMPPB) 和甘露糖焦磷酸化酶 A (GMPPA) 复合物的冷冻电镜结构,并综合利用生化、细胞及斑马鱼模型揭示了 GMPPA 通过变构调节 GMPPB 活性来维持 GDP-甘露糖稳态的机制,阐明了 GMPPB 和 GMPPA 复合物之间的互作以及 GDP-甘露糖在神经发育等方面所发挥的重要作用。该研究在探索 GMPPA/B 基因突变导致先天性糖基化紊乱的分子机制的道路上迈出了重要的一步。

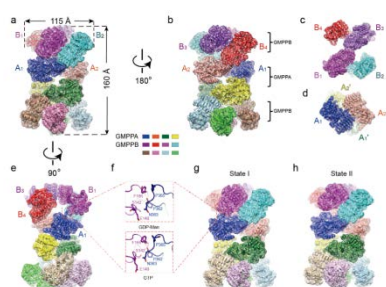


图.GMPPA/
GMPPB-
GDP-甘露糖
复合物和
GMPPA/GM
PPB-GTP 复
合物的结构

Nat Struct Mol Biol. 2021 May;28(5):1-12. doi: 10.1038/s41594-021-00591-9. Epub 2021 May 13.

李毓龙研究组发现定位于突触小泡的新型转运体

近日,李毓龙研究组在 *eLife* 杂志在线发表了题为 Localization, proteomics, and metabolite profiling reveal a putative vesicular transporter for UDP-glucose 的研究论文,通过大规模筛选对可能定位于突触小泡的转运体进行了研究,并发现其中定位于突触小泡的 SLC35D3 为 UDP-葡萄糖转运体。

对突触小泡定位的新型转运体及其底物的探索有助于更好地理解神经元信息传递的分子机制。该研究也充分体现了学科交叉在神经生物学研究中的应用。

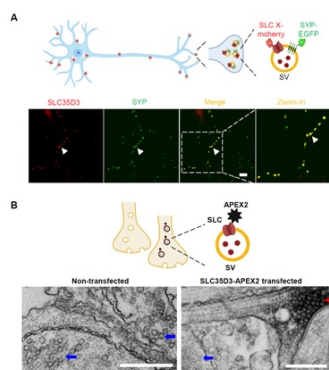


图. 荧光成像与电
镜成像显示
SLC35D3 转运体可
定位于突触小泡

eLife. 2021 Jul 16;10:e65417. doi: 10.7554/eLife.65417.

隋森芳研究组报道人源 NPC1L1 介导细胞胆固醇吸收的分子机制

7月17日,隋森芳研究组在 *Science Advances* 上在线发表了题为 Structural insights into the mechanism of human NPC1L1-mediated cholesterol uptake 的研究论文。通过结构生物学、细胞生物学以及生物化学等手段,阐明了 NPC1L1 感应胆固醇的机制和 Ezetimibe 的抑制机理,为进一步降脂药物的开发提供了重要的结构基础。为进一步深入研究 NPC1L1 的功能和 Ezetimibe 的作用机制提供了依据,并对开发新型胆固醇吸收抑制剂具有重要的意义。

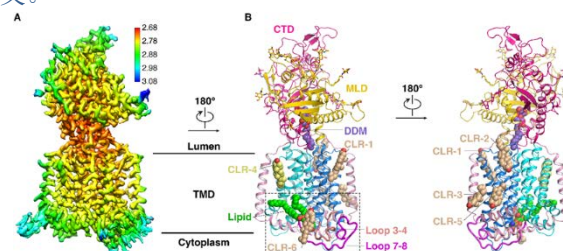


图. NPC1L1 在胆固醇富集状态下的结构。A 冷冻电子密度图。B 原子模型。虚线方框所示为胆固醇分子、磷脂小分子、胞内 Loop 3-4 及 Loop 7-8 所构成的结构簇 (Cluster)

Sci Adv. 2021 Jul 16;7(29):eabg3188. doi: 10.1126/sciadv.abg3188. Print 2021 Jul

姚骏研究组发现 Synaptotagmin-7 通过诱发谷氨酸自发释放参与双相情感障碍发病的分子机理研究

7月6日,姚骏研究组在 *PLOS Biology* 杂志发表题为 Synaptotagmin-7-mediated activation of spontaneous NMDAR currents is disrupted in bipolar disorder susceptibility variants 的研究论文。本研究阐明了 Syt7 可能通过诱发谷氨酸的自发释放参与双相情感障碍发病的分子机理。

姚骏研究组的前期研究中,已经发现 Syt7 处于突触前活性带的边缘区域,其介导的谷氨酸释放通过专一性激活突触后同样处于边缘区域的 GluN2B-NMDAR,是 BD 发生的一个重要原因。因此,作者进一步检测了 Syt7 介导的自发释放,发现和其它两类钙感受蛋白激发的自发释放相比,Syt7 诱发的释放可以特异性激活 GluN2B-NMDAR,从而可能参与精神疾病的发生。

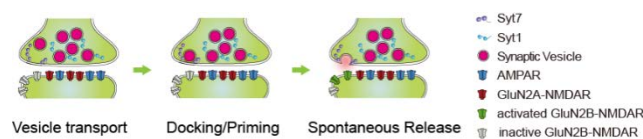


图. Syt7 介导的谷氨酸自发释放特异性激活 GluN2B-NMDARs

PLoS Biol. 2021 Jul 6;19(7):e3001323. doi: 10.1371/journal.pbio.3001323. eCollection 2021 Jul.