

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

- 实验室近期科研动态: *Nature Methods*、*Science Translational Medicine*等
- 实验室近期获奖荣誉动态: 2020年度中国科学&生命科学十大进展、2020年度中科院杰出科技成就奖

### 陈良怡研究组合作发文: 北京大学第二代微型化双 光子显微镜问世

1月6日,陈良怡研究组合作在 *Nature Methods* 在线发表题为“Miniature two-photon microscopy for enlarged field-of-view, multi-plane, and long-term brain imaging”的文章。

文中报道了第二代微型化双光子荧光显微镜 FHIRM-TPM 2.0, 其成像视野是该团队于2017年发布的第一代微型化显微镜的7.8倍,同时具备三维成像能力,获取了小鼠在自由运动行为中大脑三维区域内上千个神经元清晰稳定的动态功能图像,并且实现了针对同一批神经元长达一个月的追踪记录。

FHIRM-TPM 2.0 扩大了微型双光子显微镜的适用性和实用性,使神经科学家能够更自由地探索更多新的行为范式,包括身体运动、长时程的复杂过程,如学习和记忆,社会互动和恐惧条件反射,甚至是慢性疾病的进展和老化,如神经发生和再生,疾病进展和衰老,以破译大脑的奥秘。在一批“早鸟项目”中,该系统已被多个研究组应用于不同的模式动物和行为范式,如小鼠的社交新颖性识别、斑胸草雀受荷尔蒙调控后大脑特定神经元变化、新型神经递质乙酰胆碱探针的传导适应性分析以及猕猴三脑区成像等多项研究。



图. FHIRM-TPM 2.0 小鼠佩戴实物图

### 刘光慧研究组合作开发延缓 衰老的“基因疗法”

1月7日,刘光慧研究组与中国科学院北京基因组研究所张维琦研究组及北京大学汤富酬研究组合作在 *Science Translational Medicine* 杂志在线发表题为“A genome-wide CRISPR-based screen identifies KAT7 as a driver of cellular senescence”的研究论文。该研究首次利用全基因组 CRISPR/Cas9 筛选体系在人间充质干细胞中鉴定出新的衰老调控基因,并在此基础上开发了可以延缓机体衰老的新型“基因疗法”。这项工作大大扩展了人们对于衰老基因的认识,为延缓衰老、防治衰老相关疾病提供了重要的干预靶标与新型策略。

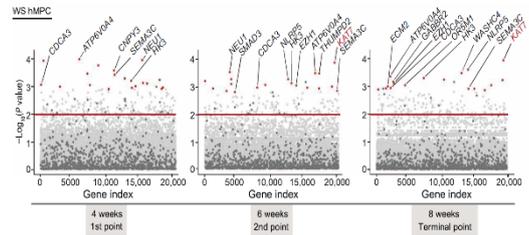


图. 全基因组 CRISPR/Cas9 筛选鉴定新的人类衰老基因

在该项工作中,研究人员发现静脉注射靶向敲低 KAT7 的 Cas9/sgRNA 慢病毒载体,可以减少衰老小鼠肝脏中衰老细胞的比例,显著降低血液中促炎因子的水平,改善小鼠的健康状态,延长生理性衰老小鼠和早衰症小鼠的寿命。该研究通过 CRISPR/Cas9 全基因组筛选产生了迄今为止国际上最大的人类衰老促进基因名录,从概念上首次证明了基于单因子失活的基因治疗策略有助于延缓衰老、延长健康寿命。审稿专家们对这项工作给予了高度评价,认为“这项高质量的工作为衰老生物学领域提供了宝贵的资源”,“为衰老机制的理解做出了重要贡献”,“为开发促进人类健康、延长人类寿命的疗法明确了路径”。该成果不仅加深了人们对衰老规律的认识,也为干预衰老及衰老相关疾病提供了全新的靶标和思路。

## 肖瑞平研究组报道高糖抑制 AMPK 信号通路的分子机制

1月4日,肖瑞平研究组在 *Molecular Cell* 杂志在线发表了题为“Negative Regulation of AMPK Signaling by High Glucose via E3 Ubiquitin Ligase MG53”的文章,报道了高糖抑制 AMPK 活性的调节机制,为能量过剩引起的代谢紊乱,特别是骨骼肌的代谢失调提供了新的理论。

该研究发现高糖对于 AMPK 的催化亚基 AMPK  $\alpha$  的蛋白水平和激酶活性具有双重的抑制作用。首先,高糖刺激没有造成 ATP 水平的升高,而是 AMP/ATP 以及 ADP/ATP 的比值有瞬时的升高,因此 ATP 不是高糖对 AMPK 信号产生抑制的原因。但是高糖促进了细胞中活性氧 (ROS) 的生成。升高的 ROS 激活 AKT,使得 AMPK  $\alpha$  的第 485/491 位点的丝氨酸(在 AMPK  $\alpha$  1 中是 S485,在 AMPK  $\alpha$  2 中是 S491)被 AKT 磷酸化。而 S485/491 位点的磷酸化促进了 AMPK  $\alpha$  招募骨骼肌中高表达的 E3 泛素化连接酶 MG53。

这一工作揭示了高糖引起的 ROS 抑制 AMPK 的全新信号通路,以及该新通路对于维持骨骼肌细胞能量代谢稳态的重要作用。

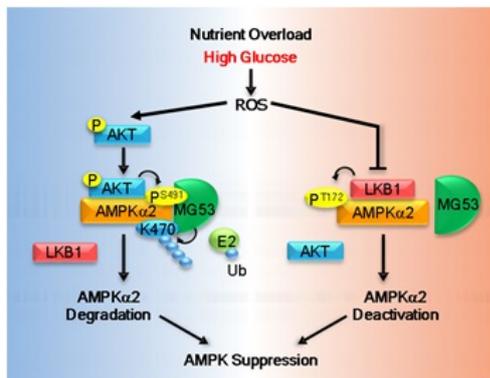


图. 高糖对于 AMPK 的负调控机制

*Mol Cell*. 2021 Feb 4;81(3):629-637.e5.  
doi: 10.1016/j.molcel.2020.12.008. Epub 2021 Jan 4

## 陈雷研究组报道 NALCN-FAM155A 亚通道复合体的高分辨率结构

近日,陈雷研究组在 *Nature Communications* 杂志上报导了哺乳动物 NALCN-FAM155A 亚通道复合体的高分辨率结构。本项研究使用单颗粒冷冻电镜技术来探究 NALCN 的工作机制。由于 NALCN-FAM155-UNC79-UNC80 四元复合体不够稳定,作者在此聚焦于较稳定的 NALCN-FAM155 核心亚复合体的结构解析。经过同源蛋白筛选等步骤,作者确定以大鼠 NALCN 和小鼠 FAM155A 亚基组成的复合体为研究对象,并在克服了样品制备、数据处理等困难后,通过单颗粒冷冻电镜技术获得了高分辨率的 NALCN-FAM155A 复合体的电子密度,并根据同源蛋白结构搭建了原子模型。

结构显示 NALCN 整体结构与 CaV 和 NaV 的结构类似,由四个同源但不相同的重复结构域 (DI-DIV) 组成,每个重复含有 6 个跨膜螺旋 (S1-S6),其中位于中心的 S5-S6 形成了孔道区,而位于四周的 S1-S4 组成了电压感受结构域 (VSD)。胞外 FAM155A 的半胱氨酸富集结构域 (CRD) 像盖子一样盖在 NALCN 孔道结构域的顶端,并与 NALCN 的胞外 loop 有着复杂而紧密的相互作用。

本项研究通过结构生物学技术,观测到了哺乳动物 NALCN-FAM155A 亚复合体的高分辨率结构,为深入理解 NALCN 的钠离子选择性、胞外钙离子阻塞和电压调节特性等奠定了基础。

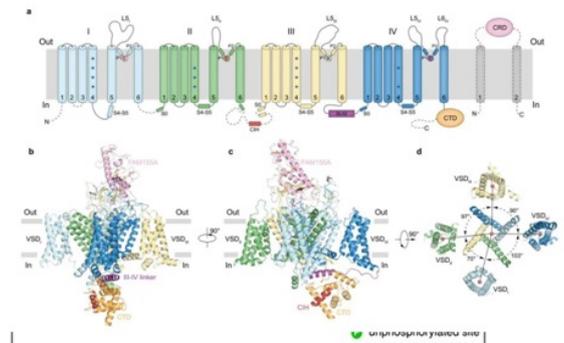


图. NALCN-FAM155A 亚复合体的结构

*Nat Commun*. 2020 Dec 3;11(1):6199. doi: 10.1038/s41467-020-20002-9

## 刘光慧研究组团队成果入选“2020 年度中国生命科学十大进展”、“2020 年度中国科学十大进展”

1月13日,中国科协生命科学学会联合体公布2020年度“中国生命科学十大进展”项目,刘光慧研究员团队合作项目成果“器官衰老的机制及调控”入选。

2月27日,由科学技术部高技术研究中心(基础研究管理中心)牵头组织的“2020年度中国科学十大进展”遴选成果揭晓。刘光慧团队合作项目成果“深度解析多器官衰老的标记物和干预靶标”入选。

## 刘光慧研究组带领的团队获得中国科学院 2020 年度杰出科技成就

1月15日至16日,中国科学院召开2021年度工作会议。会议中颁发了中科院2020年度杰出科技成就奖等。

刘光慧研究员带领的“衰老机制及调控研究集体”荣获2020年度中国科学院杰出科技成就奖(集体)。