

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 Neuroscience* 等
- 实验室近期学术交流活动: 实验室多名成员参加 2021 中国衰老科学大会

李毓龙研究组开发新型荧光探针实现在体 5-羟色胺动态变化的精确检测

4 月 5 日, 李毓龙研究组在 *Nature Neuroscience* 杂志在线发表了题为 A genetically encoded sensor for measuring serotonin dynamics 的研究论文, 报道了新型基因编码的 5-HT 荧光探针的开发及其在多种模式生物中的成功应用。

李毓龙研究组是新型神经递质感受器研发领域的开拓者, 近年来已自主研发乙酰胆碱、多巴胺、去甲肾上腺素、腺苷等神经递质或神经调质的高效荧光探针。上述探针已广泛应用于神经环路功能及相关信号分子释放机制等领域的研究。沿用研究组近年来应用 G 蛋白偶联受体 (G-protein coupled receptor, GPCR) 构建荧光探针的策略, 李毓龙研究组将内源性 5-HT 受体与循环重排的绿色荧光蛋白 (circularly permuted green fluorescent protein, cpGFP) 融合, 通过一系列蛋白质工程优化, 成功开发了新型 G 蛋白偶联受体激活依赖的 GRAB (GPCR-Activation-Based) 5-HT 荧光探针 GRAB5-HT1.0。GRAB5-HT1.0 在体外培养的神经元中对 5-HT 的荧光信号响应幅度接近 300%, 对 5-HT 分子具有高度的特异性及亲和力, 反应动力学速率可达亚秒级别。

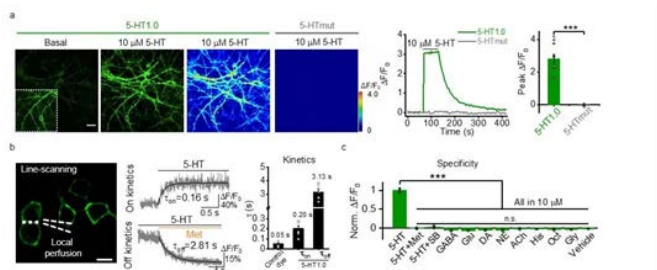


图. 新型 5-HT 荧光探针的刻画

Nat Neurosci. 2021 May;24(5):746-752. doi: 10.1038/s41593-021-00823-7. Epub 2021 Apr 5.

姚骏研究组发现 miR-218-2 调节海马认知功能及其机制; 发现突触囊泡停泊初始态发生的过程及其分子机制

3 月 29 日, 姚骏研究组于《美国科学院院刊》(PNAS) 杂志发表题为 miR-218-2 regulates cognitive functions in the hippocampus through complement component 3-dependent modulation of synaptic vesicle release 的论文。

通过 CRISPR/Cas9 技术构建 miR-218-1 和 miR-218-2 基因敲除小鼠, 揭示了 miR-218 在大脑中广泛表达。随后, 通过条件恐惧实验、水迷宫和 T 迷宫行为学测试发现, miR-218-2 基因敲除小鼠的认知能力出现明显缺陷。此外, 在小鼠海马区通过病毒注射表达 miR-218 则会使小鼠在行为学测试中展现出增强的认知功能。

Proc Natl Acad Sci U S A. 2021 Apr 6;118(14):e2021770118. doi: 10.1073/pnas.2021770118.

另外, 姚骏研究组 3 月 16 日于 *Cell Repots* 发表题为 Synaptotagmin-1 interacts with PI(4,5)P2 to initiate synaptic vesicle docking in hippocampal neurons 论文。本项研究发现 Syt1 结合 PIP2 介导了突触小泡的停泊的起始过程, 其作用位置位于距质膜约 12 nm 处, 该过程不依赖于 SNARE 复合物, 且优先于 SNARE 复合物的形成。通过这一研究, 作者们发现了 Docking 起始态发生的位置和分子机制, 为理解神经递质的释放过程, 尤其是理解大脑在受到高频生理刺激时神经元保持快速高效的响应, 做出了重要贡献。

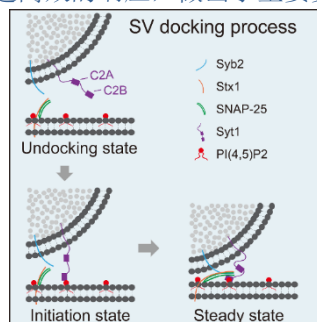


图. 突触囊泡 Docking 的动态过程及其分子机制

Cell Rep. 2021 Mar 16;34(11):108842. doi: 10.1016/j.celrep.2021.108842.

刘光慧研究组合作揭示长寿蛋白 SIRT3 延缓人干细胞衰老的新机制

3月12日,刘光慧研究组与合作者,在 *Nucleic Acids Research* 杂志以“突破性论文(Breakthrough Article)”形式在线发表了题为“SIRT3 consolidates heterochromatin and counteracts senescence”的文章。该研究首次揭示在人间充质干细胞中,一部分 SIRT3 与细胞核纤层和异染色质蛋白相互作用,维持异染色质的稳定性并拮抗细胞衰老。

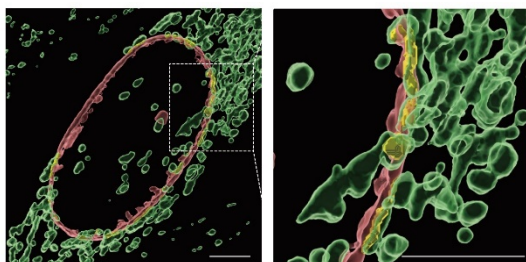


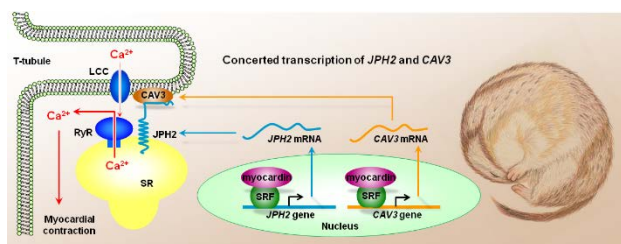
图. SIRT3 在细胞核周边同核纤层共定位

该研究首次揭示了 SIRT3 调控人间充质干细胞衰老的新作用及新机制,拓展了人们对 SIRT3 蛋白功能和机制的认知,加深了对干细胞表观遗传调控机制的理解,并为延缓衰老和干预衰老相关疾病提供了潜在靶标。

Nucleic Acids Res. 2021 May 7;49(8):4203-4219. doi: 10.1093/nar/gkab161.

王世强研究组揭示跨膜钙信号转导基本分子机制

4月6日,最新一期《美国科学院院报(PNAS)》发表了王世强研究组在长期研究冬眠适应机制的基础上提出的心脏钙信号分子调控理论:心肌特异性转录因子 MyoCD 通过 SRF 促进 JPH2 和 CAV3 基因的“协奏转录”和两种蛋白间相互作用,铆定肌质网与横管膜的纳米耦联结构,压缩横管钙通道与肌质网钙释放通道间信号转导的物理空间,提高兴奋收缩耦联的分子效率。这一发现揭示了心肌细胞钙信号和兴奋收缩耦联分子调控的基本原理。冬眠动物利用这一调控保证了深低温条件下心脏仍具有强有力的泵血功能。



Proc Natl Acad Sci U S A. 2021 Apr 6;118(14):e2025333118. doi: 10.1073/pnas.2025333118

刘峰研究组从单细胞水平揭示造血干细胞扩增的动态图谱

3月30日,动物研究所刘峰研究组在 PNAS 杂志上发表题为“A single-cell resolution developmental atlas of hematopoietic stem and progenitor cell expansion in zebrafish”的研究论文。该研究描绘了扩增性造血组织的动态单细胞发育图谱,深入解析了造血干细胞扩增的细胞基础和分子机制。

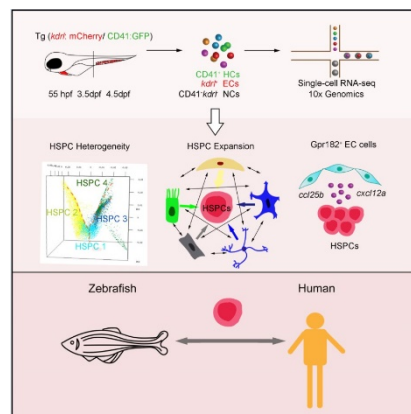


图. 单细胞转录组测序解析斑马鱼尾部造血组织。在3个造血干细胞发育的重要时间点(55hpf, 3.5hpf, 4.5hpf)对尾部造血组织的细胞(包含造血干/祖细胞, 内皮细胞及非内皮造血干/祖细胞)进行深入分析。从中鉴定了不同分化潜能的造血干/祖细胞,建立了复杂有序的微环境细胞和 HSPC 的互作网络,发现了一群特殊的促扩增内皮细胞和特异表达因子 Gpr182。通过对斑马鱼尾部造血组织和人胎肝造血发育的进化分析,发现了造血干细胞在不同物种中的转录组特征存在异同。

Proc Natl Acad Sci U S A. 2021 Apr 6;118(14):e2015748118. doi: 10.1073/pnas.2015748118

实验室多名成员参加 2021 中国衰老科学大会

2021 中国衰老科学大会(CASC)于4月23日至4月25日在北京隆重举行。本次会议围绕衰老和衰老相关疾病研究的共识和分歧展开了充分的交流与讨论,内容覆盖器官衰老及退行性疾病的发生发展机制、器官衰老的分子细胞调控网络、衰老相关疾病的干预策略等多方面内容。会议为衰老研究领域的科研工作者提供了学术交流与合作平台,为我国衰老研究的深入开展和临床转化起到积极推动作用。

刘光慧研究员作为大会执行主席主持了开幕式的大会特邀报告,实验室多名成员作为报告嘉宾参加本次会议。