



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 Biotechnology*、*Nature*、*Nature Cell Biology* 等

李毓龙研究组开发新型荧光探针用于检测内源大麻素的时空动态变化; 开发新型 GRAB 荧光探针用于检测胞外 ATP 的时空动态变化

11月11日, 李毓龙研究组在 *Nature Biotechnology* 杂志在线发表了题为 A fluorescent sensor for spatiotemporally resolved imaging of endocannabinoid dynamics in vivo 的研究论文, 报道了新型基因编码的内源大麻素探针 GRABeCB2.0 的开发和在体内外多种场景下的应用。李毓龙研究组自 2018 年以来, 先后开发了针对乙酰胆碱、多巴胺、去甲肾上腺素、腺苷、五羟色胺等神经递质/调质的荧光探针, 此次发表的 GRABeCB2.0 是其又一力作, 进一步扩展了 GRAB 系列荧光探针家族。

研究人员运用其先前设计的 GRAB 探针策略, 基于人源大麻素受体 CB1R 和循环重排的绿色荧光蛋白 cpEGFP 开发了 eCB 探针 eCB2.0。此外, eCB2.0 探针不会激活 GPCR 下游信号通路, 表明探针本身对细胞的正常生理活动没有明显影响。研究人员首次实现了对 eCB 的高时空分辨率记录, 为深入研究内源大麻素在生理和病理条件下的重要功能和调控机理提供了有力的新工具。

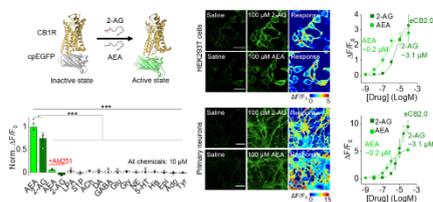


图. eCB2.0 在 HEK293T 细胞和原代神经元上的表现

Nat Biotechnol. 2021 Nov 11. doi: 10.1038/s41587-021-01074-4. Online ahead of print

另外, 12月22日, 李毓龙研究组在 *Neuron* 杂志在线发表了题为 A sensitive GRAB sensor for detecting extracellular ATP in vitro and in vivo 的研究论文, 报道了新型基因编码的 ATP 探针 GRABATP1.0 的开发和在体外及活体动物的应用。

Neuron. 2021 Dec 17;S0896-6273(21)00988-0. doi: 10.1016/j.neuron.2021.11.027. Online ahead of print

陈良怡研究组合作发明计算超分辨图像重建算法

11月16日, 陈良怡研究组与哈尔滨工业大学李浩宇研究组合作在 *Nature Biotechnology* 上发表论文 Sparse deconvolution improves the resolution of live-cell super-resolution fluorescence microscopy。研究人员另辟蹊径, 发明基于新计算原理的荧光超分辨率显微成像, 进一步拓展荧光显微镜的分辨率极限。通过提出“荧光图像的分辨率提高等价于图像的相对稀疏性增加”这个通用先验知识, 结合之前提出的信号空时连续性先验知识, 研究人员发明了逐步迭代解卷积算法, 即稀疏解卷积方法, 突破现有荧光显微系统的硬件限制, 首次实现通用计算荧光超分辨率成像。结合自主研发的超分辨率结构光 (SIM) 系统, 实现目前活细胞光学成像中最高空间分辨率 (60nm) 下, 速度最快 (564Hz)、成像时间最长 (1 小时以上) 的超分辨成像。结合商业的转盘共聚焦结构光显微镜, 实现四色、三维、长时间的活细胞超分辨成像。

应用举例: Sparse-SIM 超快活细胞成像揭示核孔结构和胰岛素囊泡早期融合孔道。

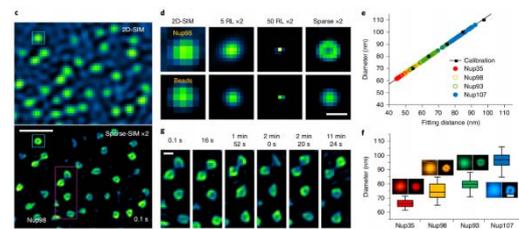


图. Sparse-SIM 解析核孔蛋白动态过程

值得一提的是, 虽然这里发现的囊泡早期融合孔状态很难被其他的超分辨率成像手段所直接验证, 但是它们的发生频率与 30 多年前用快速冷冻蚀刻电子显微镜所观察到的“小的融合孔发生概率远低于大的融合孔”现象相吻合。

Nat Biotechnol. 2021 Nov 15. doi: 10.1038/s41587-021-01092-2. Online ahead of print

2021 中国光学领域十大社会影响力事件于近日公布, 陈良怡研究组与其合作者开展的“计算显微成像算法: 活细胞 60 纳米和 564 赫兹荧光超分辨率成像”入选。

陈雷研究组报道降糖药恩格列净抑制人源 SGLT2-MAP17 复合物的结构机制

12 月 8 日, 陈雷研究组在 *Nature* 杂志发表题为 Structural basis of inhibition of the human SGLT2-MAP17 glucose transporter 的文章, 报导了人源 SGLT2-MAP17 复合物与抑制剂恩格列净结合的 2.95Å 冷冻电镜结构。作者在克服了蛋白纯化、纳米盘组装、冷冻样品制备和数据处理等一系列困难之后, 最终获得了 SGLT2-MAP17 复合物和抑制剂结合的分率为 2.95 Å 的电子密度, 并搭建了原子模型。

研究人员捕捉到的与抑制剂结合的 SGLT2 的向外开放状态和原核生物 vSGLT 的向内开放状态有很大的差别。在向外开放状态的 SGLT2 中, 葡萄糖的出口是关闭的。通过与 vSGLT 结构的比较发现, TM1、TM2、TM6 和 TM7 的移动是 SGLT2 葡萄糖出口打开的关键。研究人员通过对 SGLT2-MAP17 复合物和抑制剂的结构进行解析, 发现抑制剂将 SGLT2 锁定在向外开放状态, 确定了 SGLT2 抑制剂的结合位点, 阐释了抑制剂抑制 SGLT2 的工作机制, 为 SGLT2 家族抑制剂的进一步优化提供了结构基础。

瑞典斯德哥尔摩大学 David Drew 撰写的 News & Views, 高度评价了该工作机制。

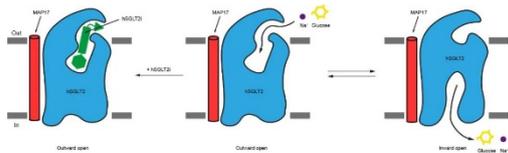


图. SGLT2 抑制剂的工作机制模式图

Nature. 2021 Dec 8. doi: 10.1038/s41586-021-04212-9.

12 月 8 日, 刘光慧研究组与合作者于 *Nature Cell Biology* 杂志在线发表题为 A single-cell transcriptomic landscape of the lungs of patients with COVID-19 的研究论文。研究结合病理学和高通量单细胞核转录组和蛋白质组等技术, 深度解析了老年 COVID-19 患者肺组织的细胞和分子病理表型特征, 进一步认识了 COVID-19 肺损伤的关键细胞和分子机制、建立了肺衰老与 COVID-19 损伤的科学联系, 为提高重症和危重症诊治水平提供了科学依据。此外, 研究团队前期发现维生素 C (一种可延缓人干细胞衰老的化合物) 可抑制炎症因子诱导的新冠病毒受体蛋白 ACE2 的表达 (*Cell Research*, 2020), 提示衰老干预策略可能是减轻新冠肺炎器官损伤的潜在防治手段。该研究为阐明 COVID-19 发病机制以及老年群体中新冠肺炎高重症率的原因提供了重要线索, 并为发展新冠肺炎及老年群体愈后后遗症的干预策略提供了新思路。

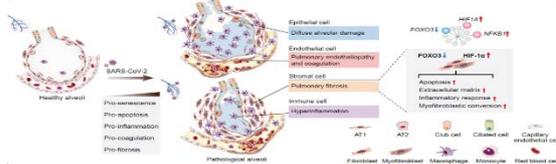


图. 上皮细胞衰老、脱落、凋亡升高、过度炎症反应、凝血和纤维化加剧是 COVID-19 肺的主要病理表型特征, 也是全身系统性免疫损伤的“发源地”和“主战场”

Nat Cell Biol. 2021 Dec;23(12):1314-1328. doi: 10.1038/s41556-021-00796-6. Epub 2021 Dec 7

顾奇研究组合作开发基于多材料打印的三维血管化肝脏组织模型

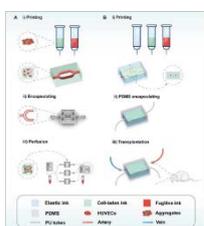


图. 多材料生物打印策略的示意图

Adv Healthc Mater. 2021 Dec;10(23):e2101405. doi: 10.1002/adhm.202101405. Epub 2021 Oct 20

高宁研究组合作揭示了痒觉感知的分子机制

近日, 高宁研究组合作在 *Nature* 上发表了研究论文 Structure, function and pharmacology of human itch receptor complexes。研究人员首先对痒觉受体 MRGPRX2 对多肽和过敏性药物的感知药理学进行了详细的表征。进一步解析了不同配体作用下痒觉受体 MRGPRX2 与 Gi 蛋白三聚体复合物的结构, 发现了痒觉受体非常独特的配体识别口袋; 揭示了痒觉受体识别不同配体的通用机制, 发现了痒觉受体特有的激活方式, 系统揭示了痒觉感知的分子机制, 为靶向痒觉受体的药物开发提供理论及结构基础。该研究深度阐释了痒觉受体家族感知致痒物并进行信号转导的分子机制, 建立了痒觉感知的重要生理论基础, 为止痒药物研发提供了重要理论和实验依据。

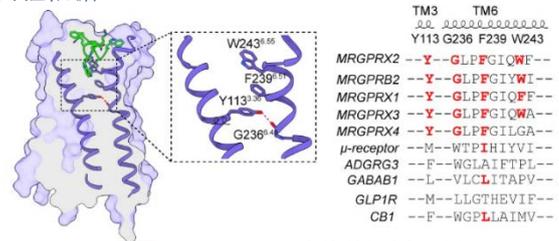


图. MRGPRX2 受体的激活机制

Nature. 2021 Dec;600(7887):164-169. doi: 10.1038/s41586-021-04077-y. Epub 2021 Nov 17

刘光慧研究组合作揭示老年新冠肺炎患者肺损伤机制

图. 上皮细胞衰老、脱落、凋亡升高、过度炎症反应、凝血和纤维化加剧是 COVID-19 肺的主要病理表型特征, 也是全身系统性免疫损伤的“发源地”和“主战场”

Nat Cell Biol. 2021 Dec;23(12):1314-1328. doi: 10.1038/s41556-021-00796-6. Epub 2021 Dec 7

近日, 顾奇研究组与合作者, 开发了一种多材料打印制备血管化组织的方法, 在药物筛选以及肝组织工程中有巨大的应用前景。相关论文 3D Liver Tissue Model with Branched Vascular Networks by Multimaterial Bioprinting 发表于杂志 *Advanced Healthcare Materials* 上。本研究首次证明了可以使用低浓度的 GelMA 和纤维蛋白作为生物墨水, 以挤压为基础打印血管化组织。此外, 它为药物筛选、研究人体组织发育和疾病, 以及明确肝组织工程移植治疗开辟了一条可行的途径。