



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

● **实验室科研动态: Cell、Cell Research、Blood 等发文**

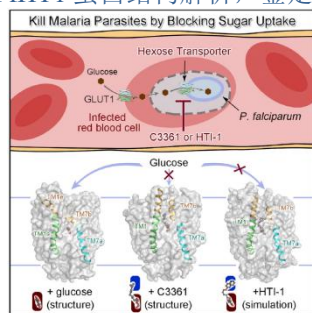
● **荣誉奖项: 王强研究员获国家杰出青年科学基金项目资助**

**颜宁研究组合作报道
抑制恶性疟原虫糖摄入的结构基础**

近日, 颜宁研究组与清华大学尹航研究组合作在 *Cell* 上发表题为 “Structural Basis for Blocking Sugar Uptake into the Malaria Parasite *Plasmodium falciparum*” 的重要研究成果, 揭示了抑制恶性疟原虫糖摄入的结构基础。

该论文报道了 PfHT1 分别结合天然底物葡萄糖和一个已知的选择性与抑制效果都比较微弱的抑制剂 C3361 的两个结构。出乎意料, C3361 的结合导致了 PfHT1 巨大的构象变化, 衍生出一个全新的空腔结构, 可以用来作为靶点进行抑制剂的设计与优化。在此发现的基础上, 团队成员开发出了一系列具有更高亲和力的选择性抑制剂, 在原虫抑制实验中确认可以有效杀死疟原虫, 却对人源细胞无害, 从而为开发新一代抗疟药物开辟了道路。

研究团队针对疟疾耐药性不断增加的现状, 通过对底物或抑制剂结合状态下的 PfHT1 蛋白结构解析, 鉴定了新的药物结合位点并设计出一系列高效的 “正构-别构” 双位点抑制剂。通过抑制疟原虫对葡萄糖的摄取 “饿死疟原虫”, 这代表着一种新型抗疟药物研发思路, 为下一代抗疟药物的研发奠定了基础。

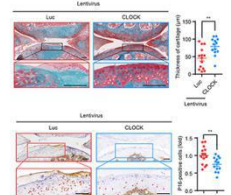


Cell. 2020 Aug 20;S0092-8674(20)31006-0.

刘光慧研究组揭示核心节律蛋白延缓干细胞衰老及促进再生的新功能; 建立首例人类儿童早衰症基因编辑猴模型

近日, 刘光慧研究组在 *Cell Research* 发表题为 “Stabilization of heterochromatin by CLOCK promotes stem cell rejuvenation and cartilage regeneration” 的研究论文, 首次揭示了核心节律蛋白 CLOCK 具有拮抗干细胞衰老新型功能。此外, 研究发现基于 CLOCK 过表达的基因治疗可以有效缓解增龄性小鼠骨关节变性并促进关节软骨再生, 为延缓人类衰老防治衰老相关退行性疾病提供新的思路和潜在的干预靶标。

CLOCK 通过稳定异染色质延缓干细胞衰老并促进老年动物关节软骨再生



Cell Res. 2020 Jul 31. doi: 10.1038/s41422-020-0385-7.

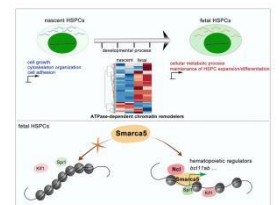
刘光慧研究组还与昆明理工大学牛显宇研究组合作在 *Protein & Cell* 杂志上发表研究成果 “Generation of a Hutchinson-Gilford progeria syndrome monkey model by base editing”, 首次使用单碱基基因编辑技术建立了儿童早衰症灵长类动物模型。

Protein Cell. 2020 Jul 29. doi: 10.1007/s13238-020-00740-8.

刘峰研究组合作揭示 Smarca5 促进胚胎期造血干祖细胞发育; 合作揭示早期胚胎发育中 RNA 二级结构动态性及其调控母源 mRNA 稳定性的机制

近日, 刘峰研究组与同济大学张勇研究组合作在 *BLOOD* 发表研究成果 “Smarca5 mediated epigenetic programming facilitates fetal hematopoietic stem and progenitor cell development in vertebrates”, 该工作发现: 在产生和扩增/分化等不同发育阶段的造血干祖细胞中, 染色质可接近性和转录组存在动态变化。深入机制探索发现, 染色质重塑因子 Smarca5 通过与核仁蛋白 Nucleolin 相互作用, 促进染色质重塑, 调控造血相关的转录因子与基因组结合, 进而促进造血干祖细胞发育。

刘峰研究组还与中科院基因组所杨运桂研究组合作在 *Genome Biology* 上发表研究成果 “RNA structural dynamics regulate early embryogenesis through controlling transcriptome fate and function”。在 RNA m5C 修饰研究的基础上进一步表明 RNA 转录后调控在胚胎发育中具有重要作用。



Smarca5 介导的表观遗传调控促进胚胎期造血干祖细胞的发育

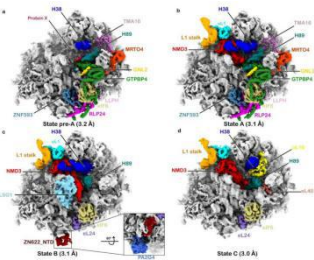
Blood 2020 Aug 5;blood.2020005219.

Genome Biol. 2020 May 18;21(1):120.

高宁研究组报道人源核糖体大亚基前体复合物结构

近日, 高宁研究组在 *Nature Communications* 杂志发表题为“Structural snapshots of human pre-60S ribosomal particles before and after nuclear export”的研究论文, 报道了人源核糖体大亚基组装前体在出核前后时期的 4 个中间态复合物结构。

此项工作整体结论表明人源核糖体大亚基在出核前后的结构和机制都与酿酒酵母高度相似, 某些人源组装因子具有一些种属特异性的结构特征, 暗示酵母和人源细胞的核糖体生物生成的差异更多的集中于细胞核内的早中期。本研究作为目前人源核糖体大亚基前体的唯一结构工作, 为进一步研究高等真核细胞的核糖体组装以及相关疾病提供了重要的结构基础。 *Nat Commun.* 2020 Jul 15;11(1):3542. doi: 10.1038/s41467-020-17237-x



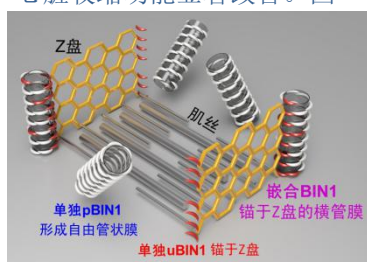
四个人源核糖体大亚基前体复合物结构

王世强研究组合作发现心肌细胞横管膜形态发生的重要原理

近日, 王世强研究组与斯坦福大学崔便晓研究组合作在 *Nano Letters* 发表了“Nanobar array assay revealed complementary roles of BIN1 splice isoforms in cardiac T-tubule morphogenesis”的研究论文, 取得新发现: 含有和不含磷脂酰肌醇结合域两种 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。

研究者们由此提出了横管膜形态发生和定位的嵌合理论: pBIN1 通过与磷脂酰肌醇的结合组织细胞膜泡形成横管膜, 并通过与 uBIN1 的嵌合由 uBIN1 的 SH3 结构域锚定于 Z 盘, 形成与肌质网的结构耦联。

根据这一理论, pBIN1 与 uBIN1 的剪切失衡将导致横管结构和功能异常, 这一点在心肌梗塞模型中得到验证。相反, 在心肌特异性过表达 uBIN1 的大鼠中, 心肌梗塞对横管的影响较小, 心脏收缩功能显著改善。因此, 上述发现不仅揭示了控制心脏收缩功能的重要分子机制, 也为认识和治疗心脏疾病提供了新理论、新思路。



Nano Lett.

2020 Aug 10.

横管形态发生和定位的嵌合 BIN1 模型

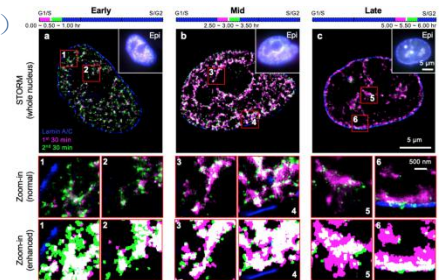
doi:10.1021/acs.nanolett.0c01957.

孙育杰研究组合作揭示由 CTCF 介导的染色质结构决定的复制斑的时空传播; 揭示细胞持续迁移中快速囊泡运输的机制

近日, 孙育杰研究组与北京大学谢晓亮研究组合作在 *PNAS* 上发表题为“Super-resolution Imaging Reveals Spatio-temporal Propagation of Human Replication Foci Mediated by CTCF-organized Chromatin Structures”的研究论文。

对复制斑进行的时序标记发现 DNA 复制在时空上呈现出一种有序分布模式: 在空间上, 先复制的 DNA 被后复制的 DNA 包裹, 显示复制域内部的 DNA 复制在空间上呈现出沿轴向向外的传播, 并且发现 DNA 复制的这种空间特异的分布特征在 CTCF 敲低的细胞中消失了。CTCF 是一个重要的染色质结构蛋白, 介导染色质环的生成。本文的超分辨成像数据呈现了一个全新的“由 CTCF 组织的染色质结构调控的 DNA 复制传播” (CoREP)

模型, 解释了之前研究发现的单个复制域中多个复制起始位点发生同步激活的现象, 揭示了染色质构象在调控 DNA 复制中的重要作用, 对哺乳动物细胞 DNA 复制调控、基因组稳定性及癌症研究提供了重要思路。



Proc Natl Acad Sci U S A. 2020 Jun 30;117(26):15036-15046

孙育杰研究组还在 *EMBO Reports* 杂志上发表文章“Golgi-associated microtubules are fast cargo tracks and required for persistent cell migration”, 首次基于成像方法在细胞间期区分了中心体微管和 GaMTs, 并系统研究了 GaMTs 的性质和功能。

EMBO Rep. 2020 Mar 4;21(3):e48385.

王强研究员获 2020 年国家杰出青年科学基金项目资助

近日, 2020 年度国家杰出青年科学基金建议资助项目申请名单公布。本年度共有 300 名优秀科研人员入选该资助项目。

实验室王强研究员入选。