
生命科学部

“鼓励探索、突出原创”典型案例

案例 1: 机械门控 Piezo 通道的离子通透与机械门控机制研究

机械门控 Piezo 离子通道是新近发现的一类具有重要生理病理功能且与人类疾病直接相关的全新复杂离子通道家族。鉴于其生理病理功能的重要性和作为脊椎动物机械门控阳离子通道的原型成员的新颖性,深入解析 Piezo 离子通道的结构功能关系代表“离子通道与受体”研究领域的一个重要科学前沿。项目负责人继首次证实 Piezo 蛋白是机械门控阳离子通道的孔道蛋白之后,又解析了鼠源 Piezo1 离子通道的冷冻电镜三维结构,揭示了其离子通透与机械力传感的分子基础,从而帮助理解脊椎动物机械门控阳离子通道的工作原理、与生理/病理疾病发生的相关性,并为相关的药物设计与开发提供线索和理论依据。

该研究首次提出了 Piezo 通道以类似杠杆原理进行机械门控的精巧工作机制,对理解生物机体如何将机械力刺激转化为电化学信号这一基本生命过程具有重要意义。研究成果于 2018 年发表在 Nature 杂志上。

案例 2: 克隆和半克隆胚胎发育的表观遗传调控研究

单倍体细胞在生物医药研究领域受到广泛关注,主要原因之

一是单倍体细胞只有一套遗传物质，改变基因后立即能够观察到相应的表型，利于开展大规模遗传筛选与改造。哺乳动物的单倍体细胞系的建立，将极大地促进哺乳动物基因功能及遗传学等方面的研究。项目申请人建立了孤雄单倍体胚胎干细胞介导的半克隆技术，然而，半克隆胚胎发育异常且效率低。克隆技术和半克隆技术产生的胚胎发育异常现象为研究胚胎发育的表观遗传调控提供了新的手段；而这些机制的揭示也为提高克隆或者半克隆胚胎的体内发育潜力提供了线索。项目围绕 X 染色体失活和印记基因（如 H19）的表达在克隆和半克隆胚胎发育中的作用开展研究，研究 X 染色体失活和 H19 基因在克隆和半克隆胚胎中的表达规律，通过调节 X 染色体失活和 H19 基因的表达水平来改变克隆和半克隆胚胎的发育潜能。希望通过这些研究提高克隆和半克隆胚胎发育效率，同时揭示与胚胎发育相关的重要的表观遗传学调控机制。

课题组从小鼠的精子中建立了孤雄单倍体胚胎干细胞，并证明这些细胞能够代替精子使卵母细胞“受精”产生半克隆小鼠。课题组以此为基础，继续深入，通过将调控雄性印记基因 H19 和 Gt12 表达的 H19-DMR 和 IG-DMR 敲除后建立了能稳定且高效支持半克隆小鼠出生的单倍体细胞系（因此又被称为“人造精子细胞”）；利用相似印记表达调控策略，从小鼠卵子中产生了能代替精子使用的单倍体胚胎干细胞，实现了小鼠孤雌胚胎的高效发育；建立了人的卵子来源的单倍体胚胎干细胞。该系列研究使得“人

造精子细胞”成为制备复杂基因编辑小鼠模型和开展小鼠个体水平遗传筛选的新工具，开辟了单倍体干细胞研究和应用的新领域。研究成果于2015年分别发表于Cell Stem Cell和Cell Research杂志上。

“聚焦前沿、独辟蹊径”典型案例

案例 1: Th17 细胞分化中的表观遗传调节机制

Th17 细胞异常反应是导致自身免疫疾病发生的关键性原因，并与多种肿瘤的疾病进程密切相关。研究表明 Th17 细胞分化过程中伴随着谱系特性的表观遗传修饰，但是相关细胞因子和转录因子如何调节 Th17 细胞特异性的表观遗传机制，尚缺乏系统研究。在前期工作中，项目负责人发现表观遗传调节蛋白和共激活因子如 Trim28、Trim33、SRC2 等对 Th17 分化发育起重要作用，本项目利用多种（条件性）基因敲除小鼠和高通量测序技术，深入研究细胞因子、转录因子如何通过表观遗传调节蛋白在 Th17 细胞中确立、维持和调节其特异的表观遗传机制。本研究将有望为治疗 Th17 细胞相关的免疫性疾病提供新的药物靶点。

Th17 细胞分化的表观调控机制是免疫学研究的前沿领域。该项目在前期工作基础上，深入研究细胞因子、转录因子通过表观遗传调节蛋白在 Th17 细胞中确立、维持和调节其特异表观遗传机制。研究成果于 2019 年发表在 Immunity 杂志上。

案例 2: 蛋白激酶 Wts/Lats 的稳定性调控

细胞增殖与细胞凋亡的平衡是机体维持稳态的重要机制。研究表明,几乎所有的肿瘤都存在细胞周期调控机制紊乱而导致的细胞生长增殖失控、分化受阻、凋亡异常。Hippo 肿瘤抑制信号通路能够协同调控细胞生长、增殖与凋亡,在生长控制和特定器官大小发育中发挥重要作用。肿瘤抑制基因 Wts/Lats 是 Hippo 通路核心组分之一,其活性受到内外环境的精密调节。通过遗传学筛选,课题组在前期鉴定了 3 个新的调节 Wts/Lats 活性的 E3 泛素连接酶 Su(wts)1、2 和 3 的基础上,综合利用细胞生物学、遗传学和生化与分子生物学等手段着重研究了 Su(wts)1/2/3 调控 Wts 蛋白稳定性的分子机制及其在动物发育过程中的生理意义。

本项目构建果蝇的 Wts 活性修饰筛选系统,首次建立了低氧通过 SIAH2-Lats2 调节 Hippo 通路活性的信号转导模型。该项研究从低氧环境调节的视角揭示 Hippo 通路活性的分子机制,对进一步深入理解 Hippo 信号在决定器官大小发育和疾病发生中的作用具有理论意义。研究成果于 2015 年发表在 Nature Cell Biology 杂志上。

案例 3: 外侧下丘脑 orexin 神经元-丘脑室旁核通路对睡眠/觉醒周期的调控及机制研究

觉醒和睡眠是脑的两个基本功能状态。促觉醒食欲素 orexin(又称 hypocretin)系统在觉醒/睡眠的转换及觉醒状态的

维持中起关键作用，但其促觉醒效应的神经环路机制有待阐明。课题组在前期报道 orexin 密集支配到上行激活系统中丘脑中线核团-丘脑室旁核 (PVT) 的基础上，拟综合应用形态学、电生理学、光/药物遗传学、钙成像及脑/肌电监测等技术，在分子-细胞-环路水平上，系统解析 orexin 神经元-PVT 解剖和功能联系；阐明 orexin 神经元-PVT 通路在正常觉醒/睡眠中的调控作用；分析 PVT 内 orexin 纤维的活动模式及其对丘脑-皮层网络振荡的影响，旨在揭示 orexin 发挥促觉醒效应新的神经环路机制。

觉醒/睡眠发生机制探讨是神经科学领域的前沿热点。既往研究主要关注脑干和下丘脑，该项目则将研究重点投向丘脑。联合应用多通道电生理记录、钙成像、光遗传学和化学遗传学等新技术，证实丘脑室旁核 (PVT) 是觉醒维持的关键脑区。研究成果于 2018 年发表在 Science 上。

案例 4：作物双生病毒致病的分子机制

双生病毒引起的农作物病害严重影响了作物的产量和品质，明确病毒致病机理可为双生病毒病害防控提供理论基础。该项目通过双生病毒致病机理的研究，分析了植物细胞如何通过自噬来降解双生病毒细胞核蛋白及抑制病毒侵染，分离、鉴定出参与抗双生病毒的细胞自噬基因并明确其作用机制，剖析植物与病毒之间的长期共进化与‘分子军备竞赛’机制；通过转录组、蛋白质组等分析同时受双生病毒侵染及细胞自噬途径调控的寄主因子，

理解其复杂的互作关系，并绘制其互作关系的网络图。项目全面、深层次揭示植物对双生病毒的防御及双生病毒对植物的反防御机制，为双生病毒病害防控提供新思路和新靶标。

病毒与寄主因子互作关系解析，是植物病毒病研究领域的前沿热点。本项目独辟蹊径，从植物寄主细胞自噬这一角度出发，深入揭示细胞自噬介导的防御反应抵抗双生病毒侵染以及二者互作机制，将推动双生病毒病及其他植物病毒病科学研究。成果于2018年发表在 *Journal of Virology* 等专业期刊上。

“需求牵引、突破瓶颈”典型案例

案例 1：鉴别影响猪肌肉脂肪含量的关键基因及其因果突变位点

肌肉脂肪含量（“雪花肉”）是影响猪肉品质的重要因素，与肉的风味、多汁性和嫩度直接相关。国内外一直没有分离得到畜禽产“雪花肉”的关键基因和因果突变位点，影响了畜禽优质肉生产。本项目利用我国特有的世界上肌肉脂肪含量最高的地方猪种莱芜猪为研究材料，结合其他商品猪及地方猪种群体，在国际上首次分离得到猪“雪花肉”的因果基因和突变位点，阐明了因果突变位点提高猪肌肉脂肪的分子机制。

“雪花肉”等优质肉具有巨大的市场需求。鉴别肌肉脂肪含

量的关键基因及因果突变位点，解析其提高肌肉脂肪含量的分子机制是优良肉质种猪培育的核心科学问题。本项目首次分离了猪产“雪花肉”的关键基因，揭示了因果突变位点提高猪肌肉脂肪的分子机制；同时鉴别和分离了产生劣质酸肉的关键基因和因果突变位点，为提高商品猪肉品质提供重要技术支撑，在生猪生产中具有巨大的商业利用价值。相关成果已申请国际和国内专利，并在 PLoS Genetics 等杂志发表。

案例 2：基于广谱性抗体的兽药多残留免疫分析研究

基于我国动物源食品安全的迫切需求，以及制约兽药多残留免疫分析技术发展的“瓶颈”问题，本项目通过选用磺胺类、喹诺酮类等兽药，确定同类兽药分子的共有抗原决定簇；通过兽药分子结构改造，获得最佳半抗原；研制出广谱性单克隆抗体和天然基因重组抗体等方法，建立灵敏度高、检测谱广的量子点荧光、荧光偏振和化学发光等兽药多残留快速免疫分析检测技术，为我国动物源食品中兽药残留检测提供理论依据和技术保障。

动物源食品中兽药残留严重危害畜禽和人类健康，建立高效的兽药残留检测技术已成为当前国家保障食品安全的战略需求。动物源食品中兽药残留的多样化和复杂性是制约的技术瓶颈，通过研究建立可同时检测同类或不同类多种兽药残留的免疫分析技术是解决这一问题的有效途径。本项目建立的动物源性食品中磺胺类、喹诺酮类、 β -兴奋剂类等兽药的多残留免疫分析检测

技术，灵敏度和稳定性均符合动物源性食品中兽药残留的检测要求，为我国动物源食品中兽药残留检测提供技术保障。

案例 3：对虾抗病毒相关基因的功能与抗病毒机理分析

对虾是重要的海水养殖动物，但对虾养殖产业长期遭受病毒等病害侵袭，造成巨大经济损失。由于当前产业对对虾的抗病毒机理及调控途径知之甚少，因此亟待开发针对对虾病毒病的有效治疗药物。本项目从模式识别、感染信号调节、信号转导途径及调控机理、效应分子等不同层面鉴定对虾的抗病毒相关功能基因，分析它们在病毒感染条件下的表达模式；利用 RNA 沉默和基因过表达等技术，深入研究这些基因在对虾体内的抗病毒功能；进一步研究免疫相关信号途径对抗病毒基因的调控，阐明这些基因在对虾抗病毒免疫防御中的作用及调控机制。该项研究为对虾病毒病的防治提供理论基础，筛选可用于基因工程药物开发的靶标基因，为抗病毒对虾品系的选育提供新的选择标记，具有重要的理论意义和应用前景。

该项目立足我国对虾养殖和病害防控的重大需求，为突破对虾病毒疫病防控的瓶颈问题，从模式识别、感染信号调节、信号转导途径及调控机理、效应分子等不同水平上系统研究了对虾抗病毒相关基因的功能和抗病机理。在对虾体内鉴定了十几类模式识别受体(包括膜型、可溶型及胞内受体)；发现丝氨酸蛋白酶及其抑制因子参与感染信号的调节；Toll 途径、IMD 途径、JAK/STAT

途径、RNA 干扰途径和泛素化途径等参与对虾的抗病毒免疫；发现了 20 多种抗菌肽分子，其中多种抗脂多糖因子和甲壳肽具有抑制病毒增殖的功能。该研究为解决困扰对虾养殖业病毒病的防治具有重要的应用价值。

案例 4：哺乳动物早期胚胎的单细胞功能基因组学研究

生育障碍影响了我国数千万对夫妇。降低出生缺陷以及遗传疾病的发病率，提高生殖健康，优生优育是人口与健康领域的重大需求。胚胎早期诊断作为重要的介入手段之一，亟需单细胞组学测序技术的突破，因此单个细胞组学测序技术成为限制我们了解早期胚胎发育机理以及开展临床胚胎早期诊断的研究和技术瓶颈。

本项目立足于在单细胞水平解读功能基因组信息，开发胚胎植入前遗传学诊断技术，试图从根本上阻断单基因遗传疾病在家庭中的传递，对于成千上万的家庭和全社会都有着重要的社会意义。通过本项目的成果应用，世界首例经 MALBAC 基因组扩增高通量测序进行单基因遗传病筛查的健康试管婴儿顺利诞生。研究成果发表在 Nature、PNAS 等期刊上。

案例 5：水稻蛋白品质形成关键基因的功能研究

稻米蛋白主要由谷蛋白、醇溶蛋白和球蛋白等组成，当蛋白质总量一定，谷蛋白含量越高，营养价值和食味品质越好。但对肾脏病人，不能食用谷蛋白含量>4%的稻米。因此，深入解析谷

蛋白合成、转运的分子机制对培育适宜不同人群水稻品种至关重要。该项目以两个谷蛋白转运突变体 gpa3 和 gpa4 为研究材料，通过系统的表型鉴定和后续基因功能研究，对谷蛋白 ER 输出和后高尔基分选两个关键节点有了深入的理解。进一步证实谷蛋白 ER-Golgi 的运输受 COPII 介导，且 GPA4 通过调控 COPII 组装从而控制谷蛋白的 ER 输出；明确谷蛋白后高尔基体分选由致密囊泡介导，且 GPA3 作为植物特有的调控因子通过调控致密囊泡定向分选进而控制谷蛋白的沉积。筛选获得一批新的谷蛋白分选突变体，并采用图位克隆的策略获得十多个谷蛋白分选关键基因。这些基因的功能解析将逐步构建谷蛋白分选分子网络途径，为稻米的蛋白品质改良奠定良好的理论基础。研究结果发表在 *The Plant Cell* 等期刊，培育了低谷蛋白水稻新品系 W0868。

该项目针对稻米品质改良的作物科学重大需求和瓶颈，从改良稻米品质背后的科学问题出发，聚焦水稻谷蛋白合成、转运开展深入研究。在获得十多个谷蛋白分选关键基因，并研究这些基因功能的基础上构建谷蛋白分选分子网络途径，培育出肾脏病人专用低谷蛋白水稻新品系 W0868，该品系抗稻瘟病，丰产性好，其谷蛋白平均含量仅为对照品种的一半（2.1%，总蛋白含量为 6.8%，2018 年）。该品系已经实现转让，2017-2018 年在江苏大丰种植推广应用 1.6 万亩，取得了良好的经济效益和社会效益。

“共性导向、交叉融通”典型案例

案例 1: 冷冻电镜数据采集和实时电子显微图像处理技术研究

冷冻电子显微学借助于近年来的一系列突破性进展,分辨率获得了极大的提高,部分技术已经可以达到近原子分辨率的水平,成为生物结构解析的重要工具。然而,冷冻电镜的数据采集和分析处理仍然是一个费时费力的工作,极大地限制了该项技术的发展和应用。同时,高分辨率所依赖的新一代高速相机,更是产生了巨大的数据量,达到每天 10TB 以上,对现有的数据采集分析系统构成了极大的挑战。为解决这一问题,该项目通过发展新一代的冷冻电镜自动化图像采集和实时图像处理系统来大幅提高整个冷冻电镜应用的效率和易用性,以实现基于图形处理器的高速实时图像处理算法,使近原子分辨率的结构解析变得更加易于获得。同时这也将为电镜方法和技术研究提供一个自主研发的平台,提升我国在相应领域的技术开发能力。

该项目通过在图像识别、算法开发、自动化处理等领域交叉研究,发展了新一代的冷冻电镜自动化图像采集和实时图像处理系统,大幅提高了冷冻电镜应用的效率和易用性,提升了我国在相应领域的技术开发能力。研究成果发表在 Nature Methods 等专业学术期刊上。

案例 2: 天然源稠三环螺内酯的抗植物病毒作用机制及其先

导优化

植物病毒是植物保护领域的难题，给我国农业生产带来巨大损失。该项目构建了新型稠三环螺内酯骨架，明确其通过交联二聚 TMV-CP 并钝化 TMV，基于此原创性新先导和新作用机制，针对我国重大病毒病害，利用植物保护的原理和生命科学的前沿技术，从 TMV 复制、组装及其侵染循环、移动的各阶段及诱导寄主抗性开展新化合物作用机制的研究，构建 TMV-CP 并完善 EGFP-TMV 抗 TMV 筛选平台。基于 TMV-CP 蛋白晶体结构信息，利用有机化学和农药学原理及计算机辅助分子设计手段，优化稠三环螺内酯骨架中双键和 OH 的数量与位置，引进杂原子或诱导抗病活性亚结构或成药性调节单元，设计、合成新型稠三环螺内酯衍生物并进行构效关系的研究。开展高活性化合物蛋白质组学或转录组学或复合物单晶结构或诱导抗病作用机制的研究和验证。

项目利用计算机辅助分子设计，以及生物化学、分子生物学等手段，充分体现了在农药分子设计、有害生物防治等有机化学和植物保护及化学生物学领域的多学科交叉。