



联系电话: 010-62745237

电子邮箱: lj_zhang@pku.edu.cn

网址: <http://www.bio.pku.edu.cn/>

地址: 北京市海淀区颐和园路5号金光生命科学大楼



通讯

细胞增殖与分化教育部重点实验室



2018年第1期 总第1期



在继承和发扬科学研究优良传统的基础上，本实验室将继续积极承担细胞生物学、遗传学、普通生物学、发育生物学、高级细胞生物学（英文）课程、遗传学实验、动物组织和胚胎学及实验、细胞生物学实验、发育生物学实验、细胞的基因编辑技术、博雅班讨论班批判性思维等本科生课程，以及高级细胞生物学、细胞生物学进展、遗传学和发育生物学进展、发育生物学进展、免疫学导论、免疫学进展、癌症机理与治疗、细胞生物学实验技术、植物细胞生物学实验技术、植物细胞生物学讨论班、文献深度分析及实验的逻辑设计等研究生课程，为我国人才培养做出应有贡献。

为了促进本实验室的进一步发展和学科之间的及时学术交流，展现本实验室，记录实验室的发展轨迹，经全体教师会议决定，自2019年起设立重点实验室《通讯》。《通讯》将关注并记录每一个与实验室及个人的每一件重要喜讯和科研与教

学业绩，使之以文字和图片的形式，留存于生命科学学院及本实验室的发展历史和发展的领导、学术委员会成员、师生和亲朋好友！期待《通讯》得到大家的支持和关注！感谢所有指导、支持、参与实验室建设

细胞增殖与分化教育部重点实验室

主任 张传茂

二零一九年一月一日





创刊寄语

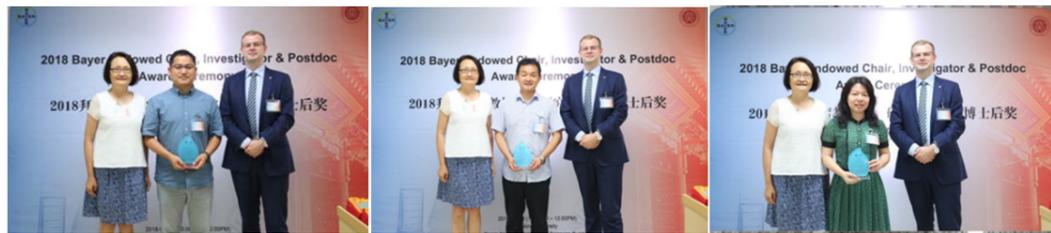
伴随着二零一九年的新年钟声，细胞增殖与分化教育部重点实验室《通讯》创刊了！它标志着我们重点实验室的发展进入了一个新的阶段，也必将见证我们重点实验室的进一步发展，并促进我们重点实验室再创辉煌！

在北京大学大力支持和生命科学学院直接领导下，细胞增殖与分化教育部重点实验室于二零零五年筹建，二零零六年初获教育部批准建设，二零零九年获批验收而正式成立，首任学术委员会主任为孙大业院士，首任实验室主任为张传茂教授。本实验室是在翟中和院士领导的细胞生物学教研室的基础上，秉承翟老师树立的『团结、进取』的精神，经过多阶段几代人的共同努力，发展光大而成。本实验室现有二十四独立PI实验室，固定研究人员三十六人，其中包括二位中科院院士、二位中组部『千人计划』研究员、三位教育部长江特聘教授、六位国家自然科学基金委杰出青年基金获得者、四位973\重大专项首席、三位教育部跨世纪\新世纪人才、八位『青年千人』万人计划青年拔尖人才』在内的教授、研究员、副教授和副研究员等，另有博士后十九人，博士研究生一百四十九人，以及一批访问学者和访问研究生。本实验室瞄准科学国际前沿和国家需求，以细胞增殖分化调控机理为研究核心，应用各种细胞生物学、分子生物学、遗传学、生物化学等研究技术，开展对细胞增殖分化调控机理系统研究，坚持高起点，以科学发展和国家需求为导向，目标鲜明，重点在细胞周期调控、细胞分化调控、细胞增殖分化和发育的功能基因组，以及细胞增殖化的信号转导等方向上开展工作，通过不懈努力，力争在该研究领域建立一支具有国际竞争力的科研团队，做出具有重大国际影响的研究成果。过去几年的实践和教育评估证明，本实验室科研和教学成绩优异。

胡家志研究员、季雄研究员、李湘盈研究员获评“拜耳学者奖”

2018年6月26日上午，“2018拜耳讲席教授、研究员和博士后奖授奖仪式”在北京大学金光生命科学大楼隆重举行。北京大学生命科学学院院长吴虹教授、北京大学医学部副主任张宁教授、和拜耳处方药事业部、药物研发部、中国创新中心负责人Tom Kinzel博士出席了仪式。2014-2016年，北京大学和拜耳医药保健进行了为期三年的全面战略合作协议，在北京大学建立了北京大学-拜耳医药保健新药研发和转化研究中心，支持基础研究成果向新药研发的转化，并鼓励和表彰在药物研发方面做出贡献的学者。

2018年，生命科学学院胡家志研究员、季雄研究员、李湘盈研究员，获评“拜耳学者奖”。



胡家志研究员荣获“求是杰出青年学者奖”

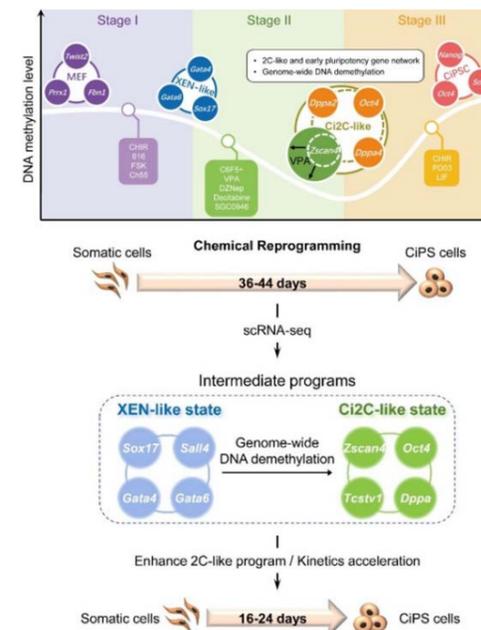


据中安在线、安徽网报道，9月15日，由香港求是科技基金会主办、中国科学技术大学承办的“2018年度求是奖颁奖典礼”在中科大举行，北京大学生命科学学院胡家志研究员荣获2018年度“求是杰出青年学者奖”，奖励他在学科领域内取得了突出的成绩，展现了新一代青年学者的精神风貌和学术创新能力。

胡家志 研究员，2006年获得北京大学生命科学学院学士学位；2012年获得北京大学生物化学与分子生物学专业博士学位；2012-2016年于哈佛大学医学院及波士顿儿童医院师从Frederick W. Alt院士进行免疫细胞发育和基因组稳定性相关方向的博士后研究；2016年成为北京大学生命科学学院及北大-清华生命科学联合中心研究员；胡家志研究员在淋巴细胞发育、基因组稳定性维持和淋巴瘤的发生机理方面做出了重要的贡献。开发了全基因组染色体易位及基于DNA的抗体谱测序方法，为领域的发展贡献了新型方法，提出RAG重排酶在淋巴细胞受体产生过程中发挥作用的全新模型。

Cell Stem Cell | 邓宏魁、李程研究组合作揭示小分子化合物诱导体细胞重编程的新机制

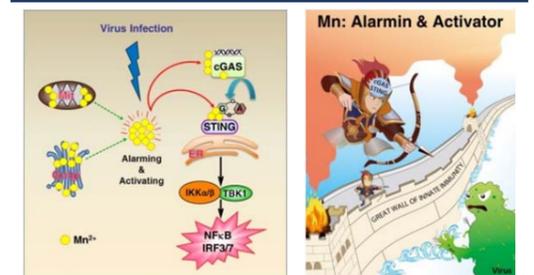
2018年6月21日，北京大学生命科学学院、北大-清华生命科学联合中心邓宏魁研究组、李程研究组合作在《Cell Stem Cell》杂志在线发表了题为“Single-Cell RNA-Seq Reveals Dynamic Early Embryonic-like Programs during Chemical Reprogramming”的研究论文，首次在单细胞和全转录组水平系统深入研究了小分子化合物诱导体细胞重编程过程，发现了其中关键分子事件，回答了多能性调控网络是如何逐步建立等重要科学问题，并利用这些启示进一步优化小分子诱导方法，显著加快了重编程进程。



本研究利用高通量单细胞RNA测序手段高分辨率地解析了重编程全过程的基因表达谱，结合生物信息学方法，对细胞群体进行解构并重构了细胞重编程轨迹。作者惊奇地发现，在XEN-like细胞向CiPS细胞转变过程中，存在一群表达谱上高度类似胚胎发育早期二细胞期的细胞群，并命名为Ci2C-like (chemically induced two-cell embryo-like) 细胞。进一步全基因组甲基化测序发现Ci2C-like细胞的DNA甲基化修饰被显著擦除，从表观遗传的角度证明了Ci2C-like细胞群体与二细胞胚胎的高度相似性。更重要的是，作者证明了Ci2C-like相关基因在重编程后期发挥的关键正向作用。在此基础上，通过改进小分子的处理方式，促进Ci2C-like相关基因的激活，从而大大加速了重编程进程，使化学重编程的诱导周期从40天缩短至16天（不传代诱导）。

Cell Stem Cell.2018;23(1):31-45.

Immunity | 蒋争凡课题组发现锰离子是细胞内的天然免疫激活剂和警报素

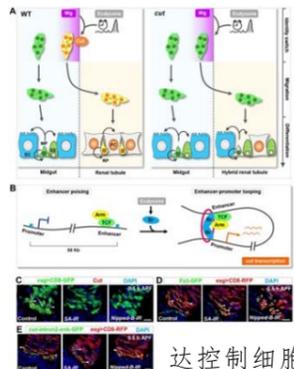


近日，北京大学生命科学学院蒋争凡研究组在国际免疫学著名学术期刊《Immunity》发表了“Manganese Increases the Sensitivity of the cGAS-STING Pathway for Double-stranded DNA and Is Required for the Host Defense against DNA Viruses”。该研究首次发现了一种微量元素可以在机体抵抗感染的天然免疫过程中，发挥警报素（Alarmin）和激活剂（Activator）的双重作用：被感染细胞释放的锰离子通过活化cGAS-STING通路，特异性地调高细胞在感染条件下对病原体的敏感性，因此锰离子在机体抵抗病毒感染的过程中发挥至关重要的作用。本研究为锰元素在体内的生理学功能，特别是作为免疫调节剂的功能研究打开了一个新的窗口。此外，这些发现还揭示了锰元素未来可能在抗感染、抗肿瘤及免疫佐剂等方面拥有广阔的前景。

Immunity.2018;48(4):675-687.



eLife | 宋艳研究组揭示细胞谱系自然转变的时空调控新机制



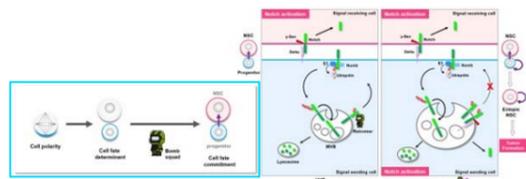
2018年5月1日, 生命科学学院宋艳研究组题为 "Temporospatial induction of homeodomain gene cut dictates natural lineage reprogramming" 时空特异性诱导同源异型基因cut表

达控制细胞谱系自然重编程) 的最新研究成果在线发表于国际知名学术期刊《eLife》。该研究发现控制果蝇肠道干细胞向肾管干细胞谱系自然转变的开关分子, 并揭示时间和空间信号通过调控这一开关分子基因的染色质成环 (enhancer-promoter looping) 得以耦合, 实现细胞谱系自然转变的时空精确性 (temporospatial precision) 和高效性。

这项研究从一个新颖的细胞谱系自然转变的现象入手, 层层深入, 揭示了谱系自然转变高度时空精确性的分子基础。这为通过谱系重编程的方法在体高效产生大量有功能的特定体细胞提供了理论借鉴。

eLife.2018;(7):e33934.

eLife | 宋艳研究组揭示神经祖细胞命运锁定新机制



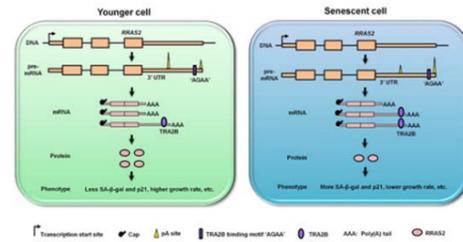
2018年9月5日, 生命科学学院宋艳研究组题为 "The retromer complex safeguards against neural progenitor-derived tumorigenesis by regulating Notch receptor trafficking" 的最新研究成果在线发表于国际知名学术期刊《eLife》。

该研究发现Retromer复合体作为“拆弹部队(bomb squad)”将神经祖细胞内可能被“引爆”的Notch受体及时“拆除”并运离, 从而确保神经祖细胞的命运锁定, 防止脑肿瘤的发生。同期, eLife杂志对该研究成果进行了亮点新闻推送<https://elifesciences.org/for-the-press/3d24b574/body-s-own-bomb-squad-can-help-protect-against-brain-tumors>。

eLife.2018;(7):e38181.

Genome Research | 陶伟课题组与合作者揭示细胞衰老调控新机制

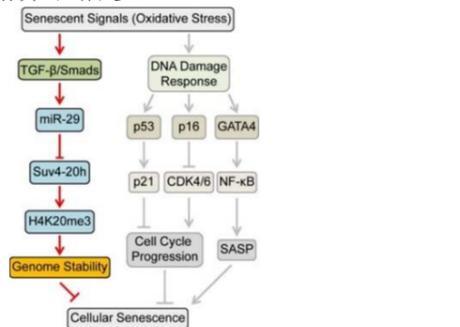
2018年2月12日, 北京大学生命科学学院陶伟课题组和复旦大学生命科学学院倪挺课题组, 在国际学术期刊《Genome Research》发表了题为 "3' UTR lengthening as a novel mechanism in regulating cellular senescence" 的研究论文, 该研究由合作完成。该研究发现许多基因的3' 非翻译区 (3' UTR) 在多个细胞衰老体系中变长, 并且Rras2基因的3' UTR变长可被TRA2B蛋白结合引起蛋白质水平下降, 从而导致细胞衰老。这一研究从新的角度揭示了细胞衰老被调控的规律。



Genome Research.2018(28);285-294.

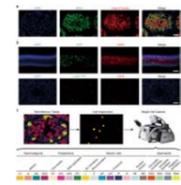
Nature Communications | 陶伟研究组揭示细胞和心脏衰老中表观遗传修饰编程信号通路

2018年7月2日北京大学生命科学学院细胞增殖与分化教育部重点实验室陶伟课题组在《Nature Communications》杂志上在线发表了题为 "TGF-β signaling alters H4K20me3 status via miR-29 and contributes to cellular senescence and cardiac aging" 的研究论文。该研究揭示 TGF-β/Smad 信号通路能够通过调控表观遗传修饰 H4K20me3 的改变, 进而调节哺乳动物细胞衰老和心脏老化的分子机制。研究发现细胞衰老不仅可以诱导组织、器官和个体衰老以及衰老相关疾病的发生, 它还可以抑制肿瘤发生以及促进胚胎发育过程组织的正常形成。在哺乳动物中, 关于体内内外衰老诱导信号通过何种信号转导来影响表观遗传修饰的编程, 进而调节细胞衰老和组织器官老化的相关分子通路机制, 目前并不清楚。

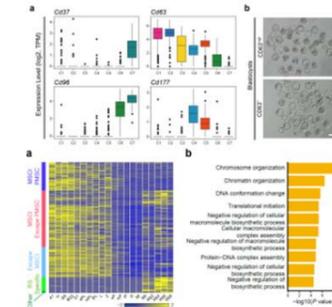


Nature Communications.2018;9(1) 2560.

Cell Research | 汤富酬研究组与合作者建立小鼠精子发生过程高精度转录组图谱



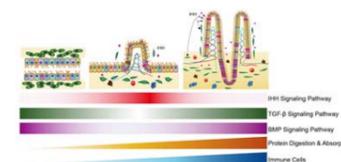
2018年7月30日, 国际知名学术期刊《Cell Research》在线发表了汤富酬课题组与中国科学院生物化学与细胞生物学研究所童明汉课题组、李劲松课题组合作的题为 "Single-cell RNA-seq Uncovers Dynamic Processes and Critical Regulators in Mouse Spermatogenesis" 的最新研究成果。该工作开创性地将精子发生同步化方法与生殖细胞特异性荧光标记相结合, 分离获取了高纯度的处于不同发育阶段的小鼠生精细胞, 并应用高精度单细胞转录组测序的方法, 建立了小鼠精子发生过程的转录组精细图谱。该工作系统揭示了精子发生过程中基因表达调控的动态变化, 筛选、验证了不同发育阶段的关键调控因子, 证实了不同发育阶段精子细胞与卵细胞结合后产生的胚胎具有不同的发育潜能, 并系统地总结了精子发生过程中RNA可变剪接的动态变化减数分裂、性染色体失活 (MSCI) 等多种关键生物学事件的核心规律。



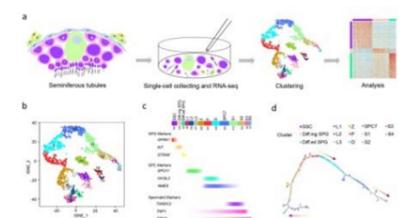
Cell research.2018;28:879-896.

Nature Cell Biology | 汤富酬研究组与合作者首次系统揭示人类消化道发育细胞图谱

2018年5月25日, 北京大学北京未来基因诊断高精尖创新中心、生命科学学院生物动态光学成像中心汤富酬课题组、葛颖课题组, 携手北京大学第三医院乔杰课题组联合在国际知名学术期刊《Nature Cell Biology》上在线发表了题为 "Tracing the temporal-spatial transcriptome landscapes of the human fetal digestive tract using single-cell RNA-sequencing" 的研究论文。在国际上首次在单细胞分辨率和全转录组水平, 全面、系统、深入地阐明了食道、胃、小肠和大肠这四种器官在人类胚胎发育过程中的基因表达图谱及其信号调控机制, 揭示了这四种器官不同细胞类型之间的精准发育路径和基因表达特征, 并进一步详细解析了大肠从胎儿到成人的发育、成熟路径和关键生物学特征。



Cell Stem Cell | 汤富酬课题组与合作者建立人类精子发生过程高精度转录组图谱

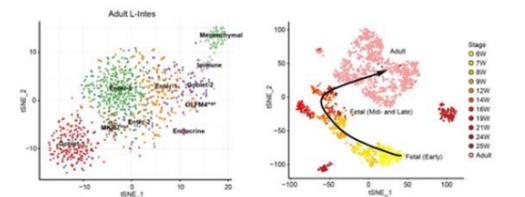


2018年8月30日, 北京大学北京未来基因诊断高精尖创新中心、生命科学学院BIOPIIC中心汤富酬课题组, 北京大学第三医院乔杰课题组和南方医科大学赵小阳课题组, 联合在国际知名学术期刊《Cell Stem Cell》上在线发表了题为 "Single-Cell RNA Sequencing Analysis Reveals Sequential Cell Fate Transition during Human Spermatogenesis" 的研究论文。首次从单细胞水平系统阐明了人类精子发生过程中的基因表达调控网络和细胞命运转变路径, 绘制了人类精子发生的高精度单细胞转录组图谱, 解析了成年男性全部生殖细胞类型及其关键的分子标记, 并初步探索了将单细胞转录组技术用于人类非梗阻性无精症的研究和诊断。

研究团队首先分离并获取了正常成年男性和梗阻性无精症患者的2,854个睾丸组织细胞, 对其进行了高精度的单细胞转录组测序分析, 并结合t-SNE、PCA和Monocle2等多种生物信息学分析方法对这些数据进行深度挖掘, 在国际上首次完成了人类精子发生过程中的细胞命运转变和基因表达图谱的绘制。在此基础上, 研究团队进一步对一例非梗阻性无精症患者的174个睾丸细胞进行研究, 确定了该无精症患者睾丸中的各种细胞类型及其与正常人睾丸中对应的细胞类型相比发生的基因表达异常, 为男性不育的临床诊断提供了新的思路。

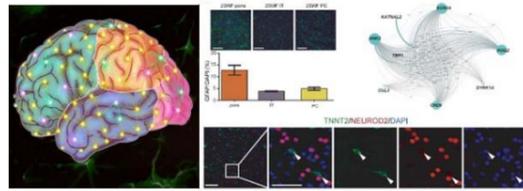
Cell Stem Cell.2018;23(4):599-614.

本项研究首先分离并获取了人类6到25周胚胎中食道、胃、小肠和大肠以及成年人的大肠总计5,277个单细胞, 并对其进行了高精度的单细胞转录组测序, 获得了多达5T的基因表达谱数据。针对这些数据该团队结合t-SNE, KNN, PCA, Monocle2和StemID等多种生物信息学分析方法进行深度数据挖掘, 全面系统地对这四种器官的发育进程在基因表达调控层面进行了深入的解析。



Nature Cell Biology.2018;20:721-734.

Cell Research | 汤富酬研究组与合作者首次绘制人类胚胎大脑全皮层转录组图谱并揭示脑区发育异质性



2018年6月4日，汤富酬课题组与中国科学院生物物理研究所王晓群课题组、北京大学第三医院乔杰课题组联合在学术期刊《Cell Research》发表了题为“Spatial transcriptomic survey of human embryonic cerebral cortex by single-cell RNA-seq analysis”的文章。该研究利用单细胞转录组测序技术，绘制了人类胚胎中晚期（22-23周龄）大脑全皮层及脑干共22个脑区的高精度单细胞转录组图谱，系统解析了全皮层细胞类型多样性，揭示了不同脑区细胞组成的差异性以及同种类型神经元在不同脑区的基因差异表达特点，阐明了胚胎期不同脑区发育成熟的异步性特征。这是继2018年3月14日该合作团队在《Nature》发表对人类大脑前额叶发育调控工作之后在空间维度上对人类大脑发育的进一步系统分析。通过与其他课题组已发表的人类成年大脑神经元单细胞转录组数据进行系统的比较分析，确定了胚胎期大脑神经元细胞基因表达的关键特征。此外，该研究还系统分析了已知的自闭症风险基因在各个脑区兴奋性神经元中的表达特点和区域特异性，推测了胚胎发育时期对自闭症发生最密切相关的脑区以及潜在的风险基因，为研究神经系统疾病的发生机理提供了参考。

Cell Research.2018; 28:730–745.

Nature Cell Biology | 汤富酬研究组与合作者发表人类着床前胚胎发育的单细胞多组学研究成果

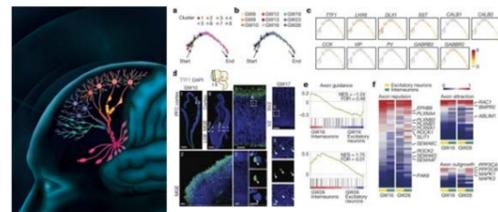
2018年6月18日，北京大学北京未来基因诊断高精尖创新中心、生命科学学院生物动态光学成像中心汤富酬课题组携手北京大学第三医院乔杰课题组合作，在线发表了题为“Single-cell Multi-omics Sequencing of Human Early Embryos”的研究论文。



利用汤富酬课题组发展的高精度的单细胞多组学测序技术“single-cell COOL-seq”(Cell Research, 2017), 首次在单细胞分辨率，解析了人类着床前胚胎发育过程中DNA甲基化组和染色质状态组的重编程过程，以及染色质状态与DNA甲基化之间的相互关系等关键生物学特征。

Nature | 汤富酬研究组与合作者首次绘制人脑前额叶发育的单细胞图谱并揭示神经元的分化成熟机制

2018年3月14日，北京大学汤富酬研究组与中国科学院生物物理研究所王晓群课题组，北京大学第三医院乔杰研究组和首都医科大学附属安贞医院张军课题组联合在国际著名学术期刊《Nature》上发表了题为“Single-cell RNA-Seq surveys a developmental landscape of the human prefrontal cortex”的文章。该研究绘制了人脑前额叶胚胎发育过程的单细胞转录组图谱，解析了人类胚胎大脑前额叶发育的细胞类型多样性及不同细胞类型之间的发育关系，揭示了神经元产生和环路形成的分子调控机制，并对其中关键的细胞类型进行了系统的功能研究，为绘制最终完整的人脑细胞图谱，奠定了重要的基础。



这项研究发现，在动态发育的人类胚胎前额叶皮层中，主要由神经干细胞、兴奋性神经元、抑制性神经元、星型胶质细胞、少突胶质细胞、小胶质细胞等六大类细胞组成。这六大类细胞可以进一步地划分为35个独立的细胞亚型，存在各自关键的基因表达特征及重要生物学含义，为未来对这些细胞类型的后续研究提供了高精度无偏的分子图谱。该研究利用拟时间等算法重构了这些神经细胞类型之间的发育谱系关系，发现在前额叶皮层中的神经干细胞是一个具有高度复杂的异质性的功能细胞群体，在不同的胚胎发育阶段分别分化成神经元细胞、星型胶质细胞和少突胶质细胞。通过更深入的功能分析，研究人员发现了与神经干细胞对称分裂、神经元发生、胶质细胞发生这三个重要神经发育事件密切相关的一系列关键基因表达特征，并进行了深入、系统的实验验证。

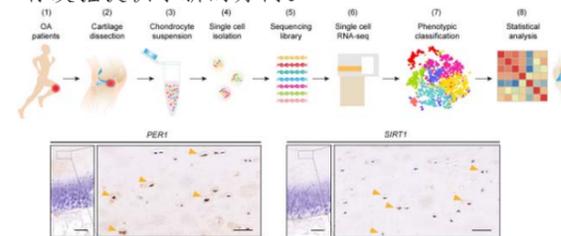
Nature. 2018; (555):524–528.

图片设计源于“八卦”，在此代表人类来自精子的父源基因组与来自卵细胞的母源基因组在受精后的“阴阳融合”。整幅画面传递着人类受精卵在发育过程中，父源基因组（金色蛇）染色质快速打开并且其开放程度迅速超过母源基因组（红色蛇），并将这一逆转的开放程度不对称状态一直维持到4-细胞胚胎阶段这一含义。

Nature Cell Biology.2018;(20):847–858.

Annals of the Rheumatic Diseases | 汤富酬研究组与合作者揭示骨关节炎软骨退变发病机制

2018年7月20日，北京大学北京未来基因诊断高精尖创新中心（ICG）、生命科学学院BIOPIC中心汤富酬课题组与中国人民解放军总医院王岩课题组在国际知名学术期刊《Annals of the Rheumatic Diseases》在线发表题为“Single-cell RNA-seq analysis reveals the progression of human osteoarthritis”的研究论文，首次在单细胞分辨率和全转录组水平阐明了骨关节炎软骨退变病程的高精度基因表达图谱及其信号调控机制，发现并定义了软骨细胞新的分子生物学分型，揭示了骨关节炎软骨退变基因表达特征与临床转归之间的关系，为骨关节炎患者的临床诊断和治疗靶标发掘提供了新的方向。



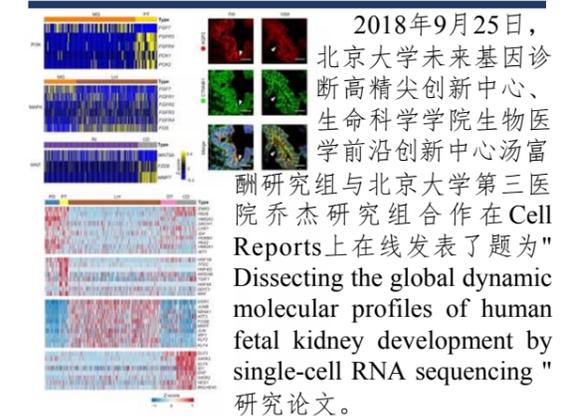
该研究建立了骨关节炎不同类群软骨细胞和临床医学特征之间的联系，为此新定义了“骨关节炎关节软骨样本严重指数”这一分子指标。该指标整合了特种外科医院（Hospital for Special Surgery, HSS）膝关节评分和样本的骨关节炎分级，综合反映了骨关节炎病程进展的严重程度。研究人员通过生物信息学的分析发现了和骨关节炎疾病发生相关的336个特征基因，包括199个正相关和137个负相关的特征基因。在本研究中发现了这些特征基因和不同骨关节炎软骨细胞的分布有关，从而可以用来推断不同细胞类群对于骨关节炎病程进展的作用。

Annals of Rheumatic Diseases.2018;78 (1) :1-11.

Journal of Experimental Botany | 苏都莫日根课题组与中国农科院在水稻防御反应研究中取得新进展

2018年1月1日，Journal of Experimental Botany在线发表了北京大学生命科学学院细胞增殖与分化教育部重点实验室苏都莫日根教授与中国农业科学院作物科学研究所农作物基因资源与基因改良国家重大科学工程程治军研究员为通讯作者的题为“Disruption of OsSEC3A increases the content of salicylic acid and induces plant defense responses in rice”的研究论文。该研究揭示了exocyst复合体OsSEC3A亚基在水稻防御反应中的新功能。

Cell Reports | 汤富酬研究组与合作者绘制人类肾脏发育单细胞转录组图谱

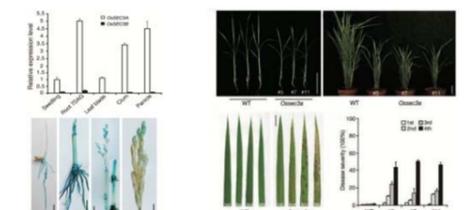


2018年9月25日，北京大学未来基因诊断高精尖创新中心、生命科学学院生物医学前沿创新中心汤富酬研究组与北京大学第三医院乔杰研究组合作在Cell Reports上在线发表了题为“Dissecting the global dynamic molecular profiles of human fetal kidney development by single-cell RNA sequencing”研究论文。

该研究对来自人类胚胎期7周到25周肾脏的3000多个单细胞进行了高精度的单细胞转录组测序分析。整个工作围绕肾脏发育过程中完整肾单位形成这一核心生物学事件，详细阐述了起始肾单位形成的前体细胞的异质性，分析了由肾单位前体细胞逐步分化产生不同类型的肾小管上皮细胞过程中对应的转录调控事件和信号通路调节机制。同时该研究也重点展现了目前已经鉴定的先天性肾病的候选致病基因在胚胎期肾脏中的表达特点。

Cell report.2018;24(13):3554-3567.

Exocyst是一个参与胞吐作用的进化保守的八蛋白复合体，研究发现，其在拟南芥形态建成中起着重要作用。然而，水稻中此复合体的分子功能还不甚清楚。该文对水稻exocyst复合体OsSEC3A亚基的功能进行了研究。OsSEC3A基因在多种器官中表达，OsSEC3A可与exocyst复合体的其它亚基相互作用，从而参与形成exocyst复合体。CRISPR/Cas9干扰OsSEC3A表达导致水稻株型矮小和类病变表型。Ossec3a突变体通过上调病害发生和水杨酸合成相关基因的表达，从而增强其对稻瘟病菌Magnaportheorizae的抗性。亚细胞定位显示，OsSEC3A在质膜上呈点状分布。此外，OsSEC3A通过其C端与水稻SNAP25类t-SNARE蛋白OsSNAP32（与稻瘟病抗性有关）互作，并通过其N端与磷脂酰肌醇脂，特别是磷脂酰肌醇-3-磷酸结合。以上发现揭示了水稻exocyst复合体SEC3亚基在防御反应中的新功能。



J Exp Bot. 2018 ; 69(7): 1817.