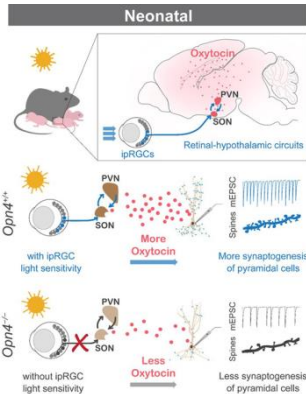
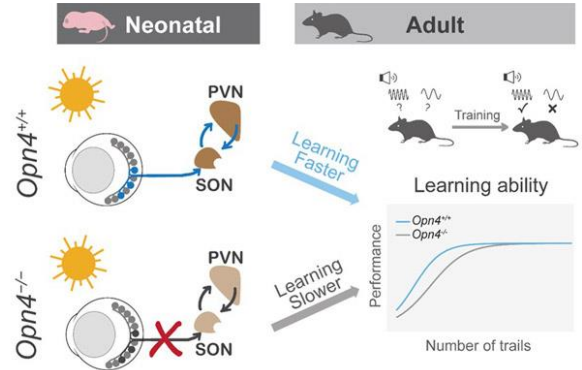




中国科大揭示光感知促进脑发育的神经机制



图注：发育早期ipRGCs介导的光感知通过激活视上核(SON)和室旁核(PVN)的催产素神经元，促进不同大脑高级认知区域(大脑皮层、海马等)神经元突触的协同发育。



图注：发育早期ipRGCs介导的光感知提高成年后小鼠的学习能力。

中国科学技术大学薛天教授、鲍进特任研究员团队在探索光感知促进脑发育的神经机制方面取得突破性进展。相关研究成果以“Melanopsin retinal ganglion cells mediate light-promoted brain development”为题发表在国际著名期刊《CELL》上。

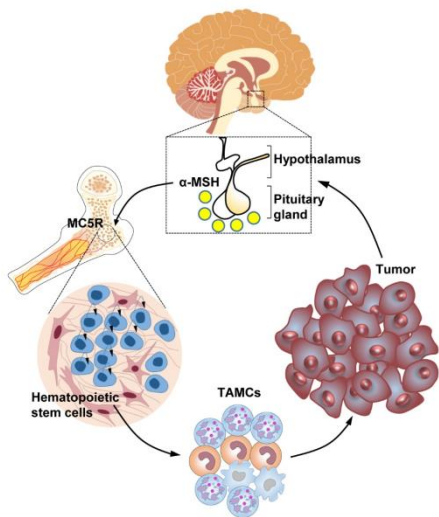
研究人员首先通过敲除编码ipRGCs感光蛋白的基因Opm4，发现缺失ipRGCs感光能力(Opm4^{-/-})的新生鼠在出生后发育早期，其多个感觉皮层和海马锥体神经元的自发微小兴奋性突触后电流(mEPSC)频率显著降低，且形态学显示锥体神经元的树突棘(spine)数量也显著减少；而在出生后即完全避光暗饲养的实验中，对照组与Opm4^{-/-}新生鼠皮层和海马的突触功能与数量没有显著差异。这一结果提示，ipRGCs在出生后可能介导了光促进大脑突触发生的现象。进一步，通过在Opm4^{-/-}新生鼠视网膜ipRGCs中重新快速表达感光蛋白melanopsin，可以促进其皮层和海马的突触发生的显著提高，证明在发育早期，ipRGCs是介导小鼠早期光感受促进脑高级认知区域突触发生的充分且必要的条件。

为了进一步探究ipRGCs的光感知促进皮层和海马突触发生的环路和分子机制，研究人员通过质谱检测、新生小鼠脑及视网膜神经示踪和调控，发现当ipRGCs被光激活后，会通过视网膜至下丘脑的ipRGCs-视上核(SON)-室旁核(PVN)神经环路，激活视上核和室旁核的催产素神经元，进而提升了脑脊液中的催产素浓度；而催产素作为神经元突触建立的关键调控分子之一，直接促进了多个大脑皮层和海马的突触形成。

为了探究发育早期光促进脑突触发育对成年后高级脑认知能力的影响，研究人员通过训练小鼠学习不同频率的声音刺激与奖励/惩罚的相关性(Go/No-go行为学)，发现幼年期ipRGCs光感受的缺失，会导致小鼠成年后的学习速度显著下降，而这种成年后学习能力的缺陷可以被幼年时人为激活ipRGCs或视上核的催产素神经元所挽救。

综上，这项研究发现了发育早期视觉(光)感知促进大脑高级认知区域神经元突触协同发育的感光、神经环路和分子机制，并揭示了发育早期光感知对成年脑高级认知能力的影响。该研究成果提示公共卫生研究应关注新生儿日常的光环境，进一步探索光环境对新生儿大脑发育的影响。研究团队表示，下一步团队将继续深入探索发育早期的光输入对哺乳动物健康和生存的影响，为优化新生儿成长发育的环境提供科学依据。

中国科大发现介导肿瘤免疫抑制的神经内分泌通路和免疫治疗新靶点



中国科学技术大学周荣斌、江维教授团队与转化医学与创新药物国家重点实验室唐任宏团队合作，在Science以“First Release”的形式在线发表题为“Pituitary hormone α -MSH promotes tumor-induced myelopoiesis and immunosuppression”的“Research Article”研究论文，报道了下丘脑-垂体轴及其产生的激素 α -MSH在介导肿瘤诱导的髓系造血和免疫抑制中的关键作用。

肿瘤诱导的免疫抑制是其逃避免疫监视和攻击的重要原因。靶向PD-1和CTLA-4等靶点的免疫检查点治疗（ICT）策略在一定程度上能够逆转肿瘤免疫抑制并取得了较好的治疗效果，但临床响应性还比较低，需要进一步揭示肿瘤免疫抑制机制并寻找新的免疫治疗靶点和策略。

在该项研究中，研究人员通过构建不同的肿瘤模型（ICT抵抗的LLC和B16F10-GMCSF肿瘤以及敏感的MC38和MCA205肿瘤）来研究下丘脑-垂体轴在肿瘤免疫中的作用，发现荷瘤小鼠血清中 α -MSH浓度显著升高，但垂体产生的其他激素如内啡肽、促甲状腺激素、催乳素、卵泡刺激素、黄体生成素等无显著差异。与此同时，研究人员发现荷瘤小鼠下丘脑室旁核（PVH）神经元被激活，并且垂体中叶负责编码 α -MSH合成的蛋白POMC的表达也显著增强，表明肿瘤可促进下丘脑活化和垂体 α -MSH产生。

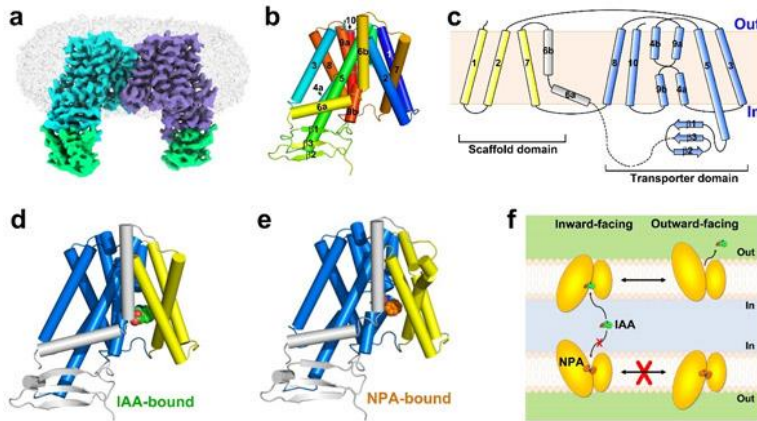
为了进一步研究POMC及其产物 α -MSH在肿瘤免疫中的作用，研究人员利用立体定位注射腺病毒载体的方式敲低垂体Pomc基因的表达，随后进行荷瘤实验。结果显示敲低垂体Pomc的表达能够显著抑制不同皮下肿瘤的生长。同时，在B16F10肺转移模型和LLC原位肿瘤模型中，敲低垂体Pomc的表达也能够显著抑制肺部转移灶数目和肺部结节数量。进一步研究人员发现敲低垂体Pomc表达能够增强抗肿瘤免疫能力，同时抑制髓系造血和肿瘤相关髓系细胞（MDSCs和TAMs等）的聚集。这些结果表明垂体来源的 α -MSH通过诱导髓系造血和免疫抑制促进肿瘤生长。

为了探究 α -MSH通过何种受体参与调控肿瘤诱导的髓系造血和免疫抑制，研究人员检测了 α -MSH的受体的表达情况，发现MC5R在骨髓造血前体细胞高表达。通过构建Mc5r全身或条件型缺陷小鼠进行荷瘤实验，研究人员发现Mc5r缺陷可以显著地增强抗肿瘤免疫并抑制不同类型肿瘤的发生发展。此外，Mc5r缺陷可以抑制肿瘤诱导的髓系造血。更为重要的是，不管是ICT敏感还是抵抗的肿瘤模型中，利用多肽抑制剂阻断MC5R均可抑制肿瘤生长，且MC5R多肽抑制剂与抗PD-1抗体联合使用可提高ICT的效率。

最后，研究人员探讨了上述研究的临床相关性，发现非小细胞肺癌（NSCLC）和恶性头颈癌（HNC）患者血清中 α -MSH浓度显著升高并与外周血中的MDSCs比例呈正相关。

综上所述，该研究发现肿瘤通过诱导下丘脑PVH神经元激活和垂体 α -MSH产生促进肿瘤诱导的髓系造血和免疫抑制。研究的创新性体现在：1）发现一条介导肿瘤免疫抑制的神经内分泌通路：下丘脑-垂体-骨髓（HPB）轴；2）发现MC5R作为一个新的应激受体感应下丘脑-垂体信号促进髓系造血；3）发现MC5R可以作为一个潜在的肿瘤免疫治疗新靶点。

中国科大在植物生长素转运机制研究中取得重要进展



图注：拟南芥PIN1蛋白三种状态下的结构和转运机制示意图。

中国科学技术大学孙林峰教授团队在《Nature》杂志上发表了题为“Structural insights into auxin recognition and efflux by *Arabidopsis* PIN1”的研究论文，报道了植物中生长素极性转运蛋白PIN1单独的（apoform），与底物生长素结合的（IAA-bound），以及与抑制剂NPA（N-1-naphthylphthalamic acid，又名抑草生）结合的（NPA-bound）三个高分辨率结构，并结合功能实验阐释了PIN1蛋白的工作机制，为理解植物生长素运输调控、以及针对PIN蛋白的农业用除草剂和植物生长调节剂的设计开发提供了重要基础。

在模式植物拟南芥中，PIN家族包括8个蛋白成员，包括经典的、主要分布于细胞膜上的、具有较长胞质loop环的PIN成员（PIN1~PIN4和PIN7），非经典的、分布于内质网上的、具有较短胞质loop环的PIN成员（PIN5和PIN8），以及胞质loop环长度介于二者之间的PIN6蛋白。PIN1是最早鉴定的PIN家族成员之一，其基因突变导致植物产生裸露的针状（pin-formed）花序，该家族由此得名。在本研究中，孙林峰团队针对PIN1这一经典的PIN家族成员展开研究，首先搭建了一套全新的、基于放射性同位素和哺乳动物HEK293T细胞的、检测PIN1蛋白生长素外排功能的生化体系，不仅验证了其转运活性，证实了PIN1受蛋白激酶激活调控、被NPA抑制的过程，也为PIN介导的生长素运输机制研究提供了一种可靠的便捷手段。此外，团队还利用质谱分析技术，鉴定了多个位于胞质loop环的磷酸化位点，为进一步研究PIN受磷酸化调控的机制提供了线索。

在功能分析的同时，团队利用HEK293F细胞瞬时表达系统表达、纯化得到了拟南芥PIN1蛋白。为了解决蛋白构象不稳定及分子量较小的问题，孙林峰团队与中国科学院分子细胞科学卓越创新中心李典范团队合作，利用体外纳米抗体合成技术，得到了大量靶向PIN1蛋白的纳米抗体，进一步通过亲和力、热稳定性分析缩小了抗体筛查范围。最终，团队利用冷冻电镜单颗粒重构技术，成功解析了PIN1与一种纳米抗体结合的、分辨率为3.0埃的结构，首次揭示了经典PIN家族蛋白成员的样貌。通过在蛋白中添加底物IAA和抑制剂NPA，团队又分别得到了PIN1蛋白分别与两种小分子结合的复合物结构。除此之外，团队还讨论了PIN家族蛋白转运IAA的驱动力和能量来源，通过转运实验分析，发现跨膜质子梯度对于IAA运输影响较小，暗示PIN不依赖于质子梯度提供能量。

综上，该研究揭开了植物经典PIN家族蛋白的结构面纱，系统阐释了PIN1识别底物生长素IAA以及被NPA抑制的分子机制，为我们深入理解植物生长素极性运输过程提供了重要帮助，也为基于靶向该家族蛋白的小分子抑制剂设计奠定了基础，对于指导农业应用具有重要意义。



研究进展

中国科大实现基于里德堡超原子的多光子纠缠



图注：实验方案示意图

近日，中国科学技术大学潘建伟、包小辉等，将里德堡相互作用与高效单光子接口技术相结合，首次成功制备基于里德堡超原子的多光子纠缠，为单向量子中继等应用奠定基础。相关研究成果发表在《自然·光子学》上。

多光子纠缠在量子计算、量子通信以及量子精密测量中有重要应用。以往多光子纠缠的主要制备方式是采用非线性晶体内的参量下转换过程。然而参量过程中，光子是概率产生的，导致其向更多光子拓展时亮度下降较快。采用单量子体系的确定性优点，顺序生成多个关联单光子是制备多光子纠缠的另一重要途径。该方案非常节省实验资源，并且在原理上具有更高的可拓展性。

以往实验已在量子点等体系实现该方案的原理性演示，然而在光子数的可拓展性上并未超越传统参量下转换实验。原子系综是量子存储的重要物理体系。通过引入里德堡相互作用，原子系综变为一个超原子，使得确定性的量子态操控成为可能。里德堡超原子同时具有单原子体系与原子系综体系的双重优点，在光子接口、纠缠制备等方面具有优势。

为实现基于里德堡超原子的多光子纠缠制备，潘建伟、包小辉研究组近年来发展了超原子与光腔的耦合技术[Optica 9, 853 (2022)]，为里德堡超原子构建了高效单光子接口，最高单光子输出率已达44%。以此为基础，研究组利用两个里德堡态间的相互作用，并采用交替读出方式[Phys. Rev. Lett. 128, 060502 (2022)]，成功地制备了三至六光子GHZ纠缠，每增加一个光子的概率为27%，优于以往多光子纠缠实验。

该工作演示了里德堡超原子在光子纠缠制备方面的重要优势，为后续生成更多光子纠缠并应用于单向量子中继以及单向量子计算等任务奠定了基础。

中国科大揭示氢键网络在光分解水中的重要作用

近日，中国科学技术大学合肥微尺度物质科学国家研究中心单分子科学团队在分子尺度上构筑了水固界面的模型体系，精确调控了界面氢键网络的形成过程，揭示了氢键网络对质子与空穴载流子转移的耦合作用，进而提供了水分子光解离的高效通道。相关成果发表在《美国化学会志》(J. Am. Chem. Soc. 2022, 144, 13565–13573)上。

在光催化剂的界面，如何把光激发的载流子转移到 H_2O 分子，是触发光分解水的关键步骤。在这一过程中，氢键被认为可以有效的协助质子与载流子的耦合转移，但其微观的机制还很不清楚，主要缺乏分子尺度的实验证据。针对这一难题，研究团队构建了 H_2O/TiO_2 模型体系，基于扫描探针与光电子能谱技术，开展了一系列的研究工作。

研究团队从亚单层的 H_2O 分子拓展到多层 H_2O 分子膜，进一步揭示了 H_2O/TiO_2 界面的氢键网络可以耦合质子与空穴转移，从而有效促进 H_2O 的光分解。在多层 H_2O 分子膜的表征中，扫描隧道显微镜的干扰性使得成像很困难，无法实现高分辨的氢键网络成像。因此，在研究中采用了原位的ARPES技术，成功地在能量与动量空间中跟踪到氢键网络的谱学特征。实验发现在大于一个单层的 H_2O 分子吸附时，其 $3a_1$ 峰发生了明显的劈裂，产生了H-donor和H-acceptor状态，提供了氢键网络形成的证据。有趣的是，在大于一个单层的 H_2O 吸附时，伴随着氢键网络的形成，观察到了明显的缺陷态，且这一缺陷态明显依赖于光辐照时间。通过UPS/XPS谱学分析，证明该缺陷态来自于光分解水产生的羟基，其剩余电荷使得 Ti^{4+} 还原成 Ti^{3+} ，进而形成了具有小极化子特征的缺陷态。通过精确控制氢键网络的形成及其对比实验，验证了氢键网络在光分解水的过程中起到了至关重要的作用。进一步，结合密度泛函理论计算，验证了在氢键网络的辅助下， H_2O 的解离能垒会极大地降低。同时，氢键网络可以辅助光生空穴从 TiO_2 转移到 H_2O 分子。在光生空穴的参与下， H_2O 解离过程变为放热过程。这一工作在分子尺度上，通过构建接近于液相环境的多层 H_2O/TiO_2 界面，证明了氢键网络在光催化分解水中的重要作用。与以往研究中主要关注 TiO_2 催化剂的活性不同，该工作强调 H_2O 自身的氢键网络对水分解的活性也是必不可少的。由于氢键网络广泛存在于固液界面，该工作为理解实际光合作用与光催化体系中的水分解提供了微观尺度的深入理解。