



图示：利用双光子扫描光片显微镜，在斑马鱼在体观察胰岛β细胞时空上异质的功能成熟过程。上图：双色双光子扫描光片显微镜原理图；下图：经历两个阶段，胰岛β细胞从外到内的逐渐功能成熟。 | 摄影:刘彦梅

## 脑科院刘彦梅研究员与北大陈良怡课题组合作应用超快双光子扫描光片显微镜可视化研究活体胰岛β细胞并揭示其功能成熟机制

近日，脑科学与康复医学研究院刘彦梅研究员与北京大学分子医学研究所陈良怡课题组合作在国际知名学术期刊 eLife 杂志发表题为 “In Vivo Imaging of  $\beta$ -cell Function Reveals Glucose-mediated Heterogeneity of  $\beta$ -cell Functional Development” 的研究论文，首次实现活体动物体内胰岛 $\beta$ 细胞功能的实时成像，揭示胰岛通过血管化协调传递适宜浓度的葡萄糖至 $\beta$ 细胞，进而激活 calcineurin/NFAT 信号通路，最终介导胰岛从外壳到核心依次发生的两波 $\beta$ 细胞的功能获得过程。由于工作在领域内的独创性和重要性，内分泌学科的顶级杂志 Nature Reviews Endocrinology 亮点介绍，认为此工作是技术进步推动科学上重要发现的典型例证。

胰岛 $\beta$ 细胞在血糖调控与糖尿病发病中起着重要作用，其数量和功能直接和血糖紊乱程度密切相关。近年来，基于干细胞的胰岛 $\beta$ 细胞再生治疗糖尿病是领域内的重要研究方向。但是，通过诱导干细胞分化为 $\beta$ 细胞的方法目前仍然不能产生功能完全成熟的 $\beta$ 细胞，最主要的原因是研究者不清楚在体内 $\beta$ 细胞如何受其微环境包括血管，神经元和其他内分泌细胞等分泌的因子影响实现功能成熟。过去的研究方法，不论是基于免疫组化或是大规模测序的方法，得到的信息都局限于某几个时间点，同时也缺乏在体空间信息，不能展示 $\beta$ 细胞在天然胰岛微环境中发育和获得功能的时空图谱，也限制了其在体功能成熟的机制研究。

2015年，陈良怡课题组与合作者研发成功基于新成像原理的超快双光子扫描光片显微镜（2P3A-DSLM）(Cell Res. 2015, doi: 10.1038/cr.2014.124)，成像质量显著优于单光子光片显微镜或双光子点扫描显微镜，在领域内引起高度反响，多次被邀请在如国际激光及光电子大会以及国际光片显微镜大会上做特邀报告，也被发表在 Nature Methods 上光片显微镜权威综述认可（Nature Methods, 2019, doi: 10.1038/nmeth.4224）。本项工作中，利用2P3A-DSLM显微镜和自主创建的 $\beta$ 细胞被红色荧光钙指示剂 Rcamp1.07 标记的转基因斑马鱼，刘彦梅研究员与陈良怡课题组首次实现活体观察每个 $\beta$ 细胞在葡萄糖刺激下的钙反应，并发现 $\beta$ 细胞功能成熟的从外到内的过程是由葡萄糖所控制。胰岛微循环精细控制递送到每个 $\beta$ 细胞的局部葡萄糖浓度，而该浓度随着发育过程逐渐增加，并通过激活 calcineurin/NFAT 信号通路，精细地调控胚胎 $\beta$ 细胞功能获得以及增强的过程。

进一步，他们发现 calcineurin/NFAT 通路也可以促进初生小鼠的胰岛离体成熟过程，证明此机制不仅仅适用于斑马鱼，也是哺乳动物中以往被忽略的、促使 $\beta$ 细胞功能成熟的关键因子。2月19日 Nature Reviews Endocrinology 杂志发表题为 “Imaging  $\beta$ -cell function in vivo” 的权威评论，认为 “这个工作首次实现在动物活体可视化单个胰岛 beta 细胞的功能，同时揭示了重要的功能成熟过程。” eLife 也以文摘的形式（题目 “Watching  $\beta$ -cells mature”）特别展示这个工作，认为 “这个斑马鱼的工作可以帮助研究者找到在体外制备、来源人多能干细胞的 $\beta$ 细胞的更好方法，助力于糖尿病病人的再生医学治疗。” 这种结合转基因斑马鱼和三维在体高分辨率显微成像的平台，未来可用于研究胰岛生物学中包括转分化、去分化和糖尿

病发病过程中的在体再生等重要过程及其机制。

北京大学分子医学研究所博士生赵佳为论文第一作者，刘彦梅研究员与陈良怡研究员为论文共同通讯作者。本研究受到科技部重点研发计划、国家自然科学基金委重大研究计划，北京市自然科学基金等经费支持。

原文链接：<https://elifesciences.org/articles/41540>

eLife digest：<https://doi.org/10.7554/eLife.41540.002>

Nature Reviews Endocrinology评论：<https://www.nature.com/articles/s41574-019-0181-y>

作者/通讯员:刘彦梅 | 来源:脑科学与康复医学研究院 | 编辑:李宁

## 推荐



- ▶ 我校在全国“挑战杯”竞赛中斩获6奖
- ▶ 《光明日报》刊发陈金龙教授论党内政治文化理论文章
- ▶ 《南方都市报》：陈金龙：“教师的教学要能让学生 “ ‘解渴’ ”
- ▶ 陈长琦：以学术为生命
- ▶ 金羊网：广东取材、韶关拍摄、华师班底……这部电影题材很罕见

## 排行



- ▶ 文汇报：史家的足迹——关文发先生学术生平
- ▶ 关文发教授的学术人生
- ▶ 邢达教授连续5年入选Elsevier中国高被引学者榜单
- ▶ 我校女子篮球队勇夺2016年广东省大学生篮球联赛冠军
- ▶ 张恒亮：不允许自己不努力

## 影像





一夜春雨遍地金黄，最美华师惊艳了广州城！



“你的名字是？” “华师。”

版权所有：华南师范大学党委宣传部 华南师范大学新闻中心

Copyright © 2001-2016 news.scnu.edu.cn. All rights reserved.

技术支持：广州可媒

☎ 电话：(020)85211027

✉ 电邮：xiaobao@m.scnu.edu.cn

☁ 累积访问量：33807833

👉 今日访问量：31488