

寻找与肥胖相关遗传密码

■本报记者 甘晓

肥胖,是现代社会的重大健康挑战。遗传学家们则将寻找与肥胖相关的基因作为目标。

近期,在国家自然科学基金项目(项目编号:81570756、81170789)等资助下,复旦大学生命科学学院教授吴晓晖与许田合作,用自行研发技术获得的突变小鼠资源,发现了一种G蛋白偶联受体“Gpr45”与肥胖发生相关,并深入阐明了其如何作用于中枢神经系统而导致肥胖。这项研究在学术期刊《临床研究杂志》(Journal of Clinical Investigation)发表。

以“转座子”插入为基础

作为一名遗传学研究人员,吴晓晖一直关心与肥胖有关的遗传现象。“几百万年以来,人类在进化中适应了经常出现的饥饿,积极地将食物转变成脂肪储存起来。”吴晓晖看到,“当生活水平提高后,很多人不由自主地胖了起来。”

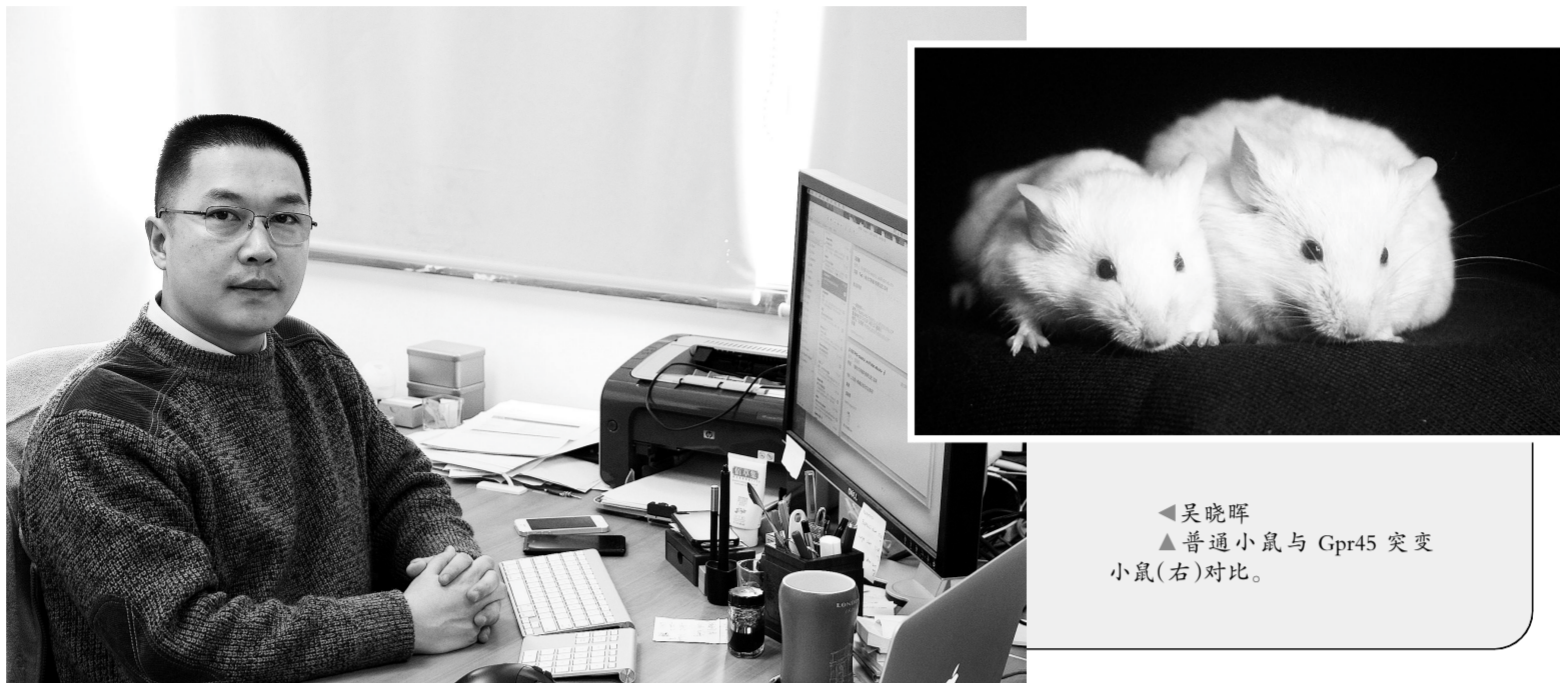
多年来,吴晓晖带领课题组一直致力于寻找与肥胖相关的基因,这项工作离不开动物模型的开发。2005年,他与许田课题组利用飞蛾体内一种被称为piggyBac的“转座子”插入小鼠基因组中,首创了高效实用的哺乳动物转座子系统。

“转座子是一小段DNA,可以在基因组里自由跳跃形成新的突变。”吴晓晖告诉《中国科学报》记者。当时,《细胞》(Cell)杂志在封面报道了这一重要进展。

在最近这项研究中,吴晓晖和同事们则以piggyBac转座子插入诱变小鼠为基础,筛选体重和体脂含量异常的基因突变。他们从408个基因突变的小鼠中新发现了5个肥胖品系。这意味着,研究者们新发现了5个与肥胖相关的基因。G蛋白偶联受体Gpr45便是其中之一。

深入探索 Gpr45

接下来,研究人员选择了G蛋白偶联受体



▲吴晓晖
▲普通小鼠与Gpr45突变小鼠(右)对比。

Gpr45开展深入研究。“G蛋白偶联受体是一大类细胞表面蛋白,结合各种细胞外信号分子而改变细胞状态。市面上超过30%的药品是针对这一类蛋白研发的。”吴晓晖说。这项研究之初,他们就瞄准了G蛋白偶联受体作为疾病干预靶标的潜力。

进一步地,吴晓晖带领团队开展了一系列实验,发现Gpr45可以调控能量代谢信号分子“阿黑皮素原(POMC)”的特异表达,并影响机体能量代谢。Gpr45失活引起POMC表达量和POMC神经元活性降低,小鼠代谢减缓。

“这和我们之前的印象不同,这些小鼠并不是因为吃得更多而胖起来,更像是‘喝凉水都会胖’的那种类型。”吴晓晖表示。

由于代谢减缓,突变小鼠消耗的氧气、产生的二氧化碳都比正常小鼠少,也更难在寒冷时

有效维持体温。研究人员观察到,正常小鼠在4摄氏度放置2个小时后仍然能维持正常生命活动。而突变小鼠的体温则降到了危及生命的程度。这些事实提示突变小鼠摄入的能量更容易转化成脂肪储存起来。

Gpr45的表达集中于脑部,脑室注射POMC产物的类似物能抑制Gpr45突变小鼠的肥胖。吴晓晖对此形象地形容,Gpr45对肥胖的影响是让小鼠的“脑子出了问题”。

“基金申请公平、简单”

在同行专家看来,这项研究成果不仅显示Gpr45是能量代谢的重要调控分子,为进一步研究肥胖的分子机制提供了新视角,也为探索有效肥胖干预方法提供了有吸引力的新候选

靶点。

吴晓晖表示,目前,所有的工作都是在小鼠身上开展的,下一步还需要继续围绕人的肥胖基因开展实验。同时,科学家也尚未寻找到Gpr45调控信号,作为“孤儿受体”的Gpr45究竟如何工作,也是需要深入研究的课题。

在吴晓晖的科研生涯中,国家自然科学基金一直是一位重要的“小伙伴”。2012年以来,他两次获得国家自然科学基金委员会医学科学部“疾病动物模型”项目资助,实验室开展的肥胖等疾病动物模型和疾病机理研究奠定了良好基础。让吴晓晖感受最深的一点,便是科学基金的公平和简单。“申请者作为申请课题本身花的精力并不多,我们可以更专注地投入到科研中去。”他指出,“同时,逐年增长的资助额度也让科研人员有了更广阔的空间。”

中国科学家揭示冠心病早期诊断

和临床分型的血液代谢标志物

本报讯(记者甘晓)9月13日,国际心血管领域顶尖期刊《美国心脏病学会杂志》(Journal of the American College of Cardiology)发表了中国药科大学围绕冠心病代谢组学特征谱系统的最新研究成果。该研究首次绘制了冠心病及其不同临床阶段的血浆代谢组学特征谱,并鉴定了与冠心病发生发展表型特征密切相关的差异代谢物89个。研究获得国家自然科学基金创新研究群体和面上项目(项目编号:81421005、81571873)等项目的资助。

冠心病在我国发病率和死亡率呈迅速上升趋势,预计到2020年,中国每年因心血管疾病死亡的人数将达到400万。早期干预是降低冠心病事件发生的重要策略,而早期干预取决于早期诊断,代谢组学研究可为冠心病早期诊断提供有力手段。

该研究中,研究者采用了冠心病临床多中心大样本队列,2324个样本均经冠脉造影金标准准确证实冠脉狭窄位置及堵塞程度。他们利用UPLC-QTOF-MS高通量、高覆盖代谢组学和生物信息学等手段,首次绘制了冠心病在冠脉硬化、稳定型心绞痛、不稳定型心绞痛、心肌梗死等不同临床阶段的血浆代谢组学特征谱。

研究人员从近2000个代谢物中发现、鉴定了与冠心病发生发展表型特征密切相关的差异代谢物89个,代谢紊乱特征主要包括磷脂相关代谢通路受到抑制、氨基酸代谢增强、酰基肉碱类代谢通路激活、胆汁酸代谢减弱等。他们进一步从差异代谢物库中筛选出12组灵敏度、专属性强的代谢标志物群。受试者工作特征分析显示,12组代谢标志物群在训练集样本队列中的分类准确率均大于93%,测试集样本队列中预测准确率大于89%,外部多中心样本队列预测准确率大于85%。

该项目由中国药科大学天然药物活性组分与药效国家重点实验室齐炼文课题组、李萍课题组、南京医科大学朱伟课题组、江苏大学附属武进医院李勇课题组等共同完成。

《美国心脏病学会杂志》主编Valentin Fuster认为,该研究有望预测冠心病的疾病进程。伦敦国王学院教授Manuel Mayr认为,代谢组学谱提升了冠心病的临床分型证据。

对于临床价值,专家认为,该研究有望为深入理解冠心病的发生发展、早期诊断、预后分析、精准治疗和药物反应等提供重要指导;研究中发现的冠心病血液代谢标志物可为临床转化提供新的诊断依据,具有快速、无创、诊断率高等优势,相关成果已申请国际发明专利6项,有望用于冠心病的早期诊断及高危人群的预警。

团队

张晗:向黑磷进军

■本报记者 彭科峰

众所周知,新材料的使用,能够给很多领域带来革命性的变化。比如,当前如火如荼的石墨烯,就被誉为“黑金”“新材料之王”,科学家甚至预言石墨烯将“彻底改变21世纪”。

近年来,另外一种和石墨烯有着类似性质的新材料——黑磷的重要性也日益凸显,被科学家和企业界看好。所幸的是,在黑磷的基础研究和应用方面,来自中国的科学家走在了世界前列。作为“青年千人”,深圳黑磷光电技术工程实验室主任张晗教授在黑磷材料的研发方面,不断取得重大突破。

从布鲁塞尔到深圳

要谈黑磷,不得不先谈石墨烯。张晗介绍,石墨烯是从石墨材料中剥离出来,由碳原子组成的只有一层原子厚度的二维晶体,2004年被证实可单独存在。它是目前发现的最薄、最坚硬、导电导热性能最强的一种新型纳米材料,可用于制造超微型晶体管,生产未来的超级计算机,还适合作为透明电子产品的原料。

“事实上,我的科研生涯最早就是从石墨烯的研究开始,在这个领域也有七八年的技术积淀。”张晗告诉记者。

2002年,张晗考入武汉大学,攻读材料物理学。在本科期间,他就对碳材料有了浓厚的兴趣。2007年,他进入新加坡南洋理工大学专业就读,在进行激光学方向博士研究时,他产生了将石墨烯等新材料与光电工程相结合的想法。“很多科研成果,都是不同学科的交叉得来。”此后,张晗又在比利时布鲁塞尔自由大学做博士后。但他一直在石墨烯材料领域持续研究。八年来,他在光电子期刊上共发表论文100多篇,封面论文超过10篇。论文总被引用超过5000次,ESI高引用论文超过20篇。一篇论文入选中国百篇最具影响力论文。

科研的价值,最终还是需要和工业生产相结合才能体现,尤其是在新材料领域,石墨烯的产业化和应用显得更为急迫。

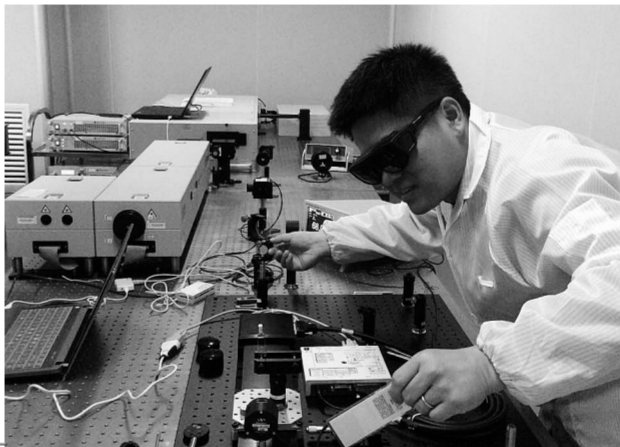
2012年,通过中组部的“青年千人计划”,张晗回到国内,选择在深圳大学任教,和昔日好友组建了“二维材料先进光电器件研发团队”,致力于新材料研发。同年,他也成为国家自然科学基金委首届“优秀青年基金”的获得者。

在不长的时间内,张晗与合作者共同研发出了首台石墨烯超快锁模光纤激光器,制备出了首个基于石墨烯的宽带偏振器;发现了石墨烯在大赫兹波段的非线性响应;实现了基于拓扑绝缘体材料的光纤及固体激光器的宽带锁模或调制,可谓成果显著。

从石墨烯到黑磷

那么,既然已经在石墨烯领域取得了不小的成绩,后来怎么把注意力转向了黑磷呢?

科学家应该在石墨烯、黑磷等新材料领域不断发力,把握先机,争取实现对国际同行的赶超,成为该领域的“开拓者”和“引领者”。



和石墨烯一样,黑磷也是一种新型单元素二维原子晶体材料。黑磷是磷的同素异形体中最稳定的一种,具有类似石墨的片状结构,单原子层厚度的黑磷又称为黑磷烯。它是用白磷在高压和较高温度下转化而形成的。

张晗介绍说,黑磷拥有可调控的能隙,可将电子信号转成光信号,而且其能隙是可通过在硅基板上堆叠的黑磷层来做调节,使其能吸收可见光范围以及通讯用红外线范围的波长,可用作新型光电材料的研发。

“石墨烯是一种无带隙的半金属半导体材料,拥有超高的电子迁移率以及宽带光吸收特性。但无带隙的能带结构限制了石墨烯在光电领域的应用和发展。而黑磷的最大特点是拥有随着层数可变的直接带隙,这恰好解决了困扰石墨烯的难题。”张晗说。

此外,黑磷的应用不局限于光电领域,其在生物医学领域也具有优势。经过加工,可以用作肿瘤治疗。

2014年,就在黑磷材料研究刚刚在国外兴起时,张晗就敏锐地注意到这一领域,并迅速展开研究,取得了不少成果。

在短短的时间内,张晗团队率先成功建立了针对“黑磷”的液相制备新方法,揭示了黑磷独特的层数依赖拉曼特性和光学非线性,还利用黑磷成功实现了对光纤激光器的锁模。

此外,张晗团队还在国际上首次成功制备出大面积稳定的单层黑磷,并且将其应用于先进光电器件。该成果一经公开,就引起国内外材料学领域的广泛关注。相关论文发表于《先进功能材料》,并被有关方面评选为“2015年激光年度十大进展”。

据悉,深圳市组建了全国乃至全世界首个黑磷工程实验室,将着手开展大面积、高性能二维黑磷材料的可控制备,研制出先进黑磷电子与光电子器件。“比如,像石墨烯、黑磷这样的新型二维材料的研究,都还刚刚起步10年,尚未形成专利技术和商业市场性壁垒。这也是从事光电子材料领域研发的学者的最大机遇。未来,我们要通过自己的努力,在基础研究和专利、产业化方面加快取得突破,形成自己的技术壁垒,也推动国内光电子材料领域的发展。”张晗最后表示。

资讯

基金委主任杨卫率团访问美国、加拿大和古巴

应美国能源部(DOE)、美国科学促进会(AAAS)、加拿大魁北克研究基金会(FRQ)、第24届世界理论与应用力学大会(ICTAM2016)和古巴环境科学与技术部(CITMA)邀请,国家自然科学基金委(以下简称基金委)主任杨卫院士近日率团访问了美国、加拿大和古巴。

在美国期间,杨卫会见了美国能源部科学办公室主任玛丽·穆雷(Cherry Murray),就双方如何在合作谅解备忘录下开展实质性合作进行了深入交流,并与美国科学促进会首席执行官拉什·霍尔特(Rush Holt)博士就科研诚信、科技出版以及青年人才的支持等领域的合作交换了意见。

在加拿大期间,杨卫访问了魁北克医学研究基金会,与基金会主任、魁北克首席科学家雷米·奎里恩(Rémi Quirion)博士,就未来具体合作达成多项共识;会见了加拿大卫生研究院主席阿兰·博德(Alain Boudet)博士,就双方在新续签的第三个五年合作计划下的优先合作领域达成了共识。在加期间,杨卫还作为执行局执委参加了第24届世界理论与应用力学大会。

在古巴期间,杨卫会见了古巴环境科学与技术部副部长霍斯·菲德尔·桑塔纳·努涅斯(José Fidel Santana Núñez)先生,就即将签署的合作备忘录下的优先合作领域达成了共识。访古期间,杨卫还访问了古巴环境署和古巴神经科学中心,了解了相关领域的科研进展,并与驻古巴大使进行了工作会谈。

基金委历届主任画像揭幕仪式举行

近日,国家自然科学基金委员会(以下简称“基金委”)历届主任画像揭幕仪式在北京举行。历届主任画像包括第一届主任唐敖庆先生,第二、三届主任张存浩先生,第四届主任陈佳洱先生和第五、六届主任陈宜瑜先生。

基金委主任杨卫出席仪式并致辞。杨卫表示,1986年2月14日,在老一辈科学家的积极倡导下、在小平同志的亲自关怀下,国家自然科学基金委员会成立。

杨卫指出,习近平总书记在今年的“七一讲话”中强调要坚持中国特色社会主义道路自信、理论自信、制度自信、文化自信,在今年的科技三会强调,科技界要坚定创新自信,坚定敢为天下先的志向。值此基金委成立30周年之际举行历届主任画像揭幕仪式,就是要学习他们的人格魅力和大家风范,回顾科学基金三十年的发展历程,进一步坚定科学基金的道路自信、理论自信、制度自信、文化自信和创新自信。

仪式上,张存浩先生、陈宜瑜先生和清华美院书记李功强也先后致辞。

基金委与施普林格·自然集团签署战略合作框架协议

近日,国家自然科学基金委员会(以下简称“基金委”)与施普林格·自然集团(Springer Nature)在北京签署战略合作框架协议。基金委杨卫主任与施普林格·自然集团董事长暨霍尔茨布林克出版集团首席执行官斯蒂芬·冯·霍尔茨布林克(Stefan von Holtzbrinck)出席活动。

当前,开放获取在促进科研成果广泛传播,推动科技进步方面发挥着日益重要的作用,伴随科研模式演进和信息技术推动,开放科学、开放数据逐步成为趋势。自然科学在应对可持续发展、人类健康等社会挑战时,也不断强化与社会科学的跨学科协作。针对开放数据、跨学科研究等全球热点问题,合作双方将联合开展科技政策研究,适时发布具有影响力的科技政策研究报告或白皮书,举办科技政策论坛等学术活动。

根据协议,双方将携手推动基金委机构知识库的建设,促进绿色开放获取在中国进一步发展。今后,施普林格·自然集团出版的受基金委资助的科研论文,将在发表后的一年内自动推送到基金委的机构知识库之中。此外,施普林格·自然集团将通过自己的网络与平台,向全球科研界介绍基金委成立30多年来在推动中国基础研究发展等方面所取得的成就。

双清论坛聚焦“绿色过程与工程的科学基础”

近日,国家自然科学基金委员会(以下简称“基金委”)第163期双清论坛在哈尔滨召开,论坛主题为“绿色过程与工程的科学基础”。来自中国科学院、清华大学、北京大学、南开大学、北京化工大学、中国科技大学、上海交通大学、浙江大学、南京大学、天津大学、四川大学、湖南大学、大连理工大学、哈尔滨工业大学等30多所高校院所的50余位专家参加论坛。

论坛上,与会代表结合自己的研究工作,围绕“绿色介质分子设计、原子经济性反应、过程强化与装备、绿色过程系统集成”等主题,进行了认真分析与充分研讨。他们认为,化学与化工之间存在着天然的相关性和互补性,但最终都要表现在工业生产中,所以化学与化学过程及工程结合状态下大规模生产过程中的关键问题需要系统深入研究,从而在原子经济性的基础上获得高附加值化工产品。

最终,本次论坛凝练出四个重要方向,包括从分子设计到化工产品制造的绿色新过程,基于原子经济性的绿色化学新途径,纳微米尺度的三传一反规律与过程强化及装备,能量-物质耦合集成、多目标优化及过程安全。(朱纯清)