



汤洪波、聂海胜、刘伯明(从左至右)与中外媒体记者见面。

王卫东摄

精神神经疾病重要靶点获深入解析

■本报见习记者 田瑞颖

当前,全世界约有 7000 万至 1 亿人患有早期阿尔茨海默病,10 亿人正遭受精神障碍困扰。精神神经疾病的新药创制迫在眉睫。

6月16日,《自然》在线发表了两项“背靠背”研究成果。一篇题为《代谢型谷氨酸受体 mGlu2 和 mGlu4 与 G 蛋白复合物结构》,另一篇题为《人源 mGlu2 和 mGlu7 同源和异源二聚体结构》。上述研究首次对代谢型谷氨酸受体(mGlu)从非活化到完全活化状态精细构象变化过程进行了全面阐释,并揭示了其同源和异源二聚体复杂的信号转导模式,为深入认识该类受体在中枢神经系统中的功能调控机理提供了重要依据,对全面认识 C 类 G 蛋白偶联受体(GPCR)的信号转导机制具有重大意义。

上述两项研究成果由中科院上海药物研究所研究员吴蓓丽研究组、赵强研究组、王明伟研究组、柳红研究组,中科院生物物理研究所研究员孙飞研究组以及华中科技大学教授刘剑峰研究组合作完成。

新的治疗靶点

《科学美国人》曾刊文称,阿尔茨海默病的药物研发失败率高达 99.6%。

mGlu 属于 C 类 GPCR 家族,是人体内最重要的神经递质受体之一。目前人们共发现了 8 种 mGlu(mGlu1-8),其功能涉及学习、记忆、情绪以及疼痛感知等,是阿尔茨海默病和精神分裂症等疾病的治疗靶点。

然而,迄今尚无靶向这类受体的药物成功上市。C 类 GPCR 结构与功能研究对精神神经疾病的新药创制具有重要意义。

“与其它类型 GPCR 不同,mGlu 等 C 类 GPCR 具有独特的激活机制,受体必须形成同源或异源二聚体才能行使功能。”吴蓓丽在接受《中国科学报》采访时表示。

但是,长期以来不同类型二聚化对于受体活性的调控机制和该类受体如何激活 G 蛋白等细胞内效应蛋白一直不清楚。

为了辅助精神神经系统的药物研发,探明 mGlu2 与潜在药物分子相互作用的机制,2015 年,吴蓓丽团队开始瞄准 mGlu 进行研究。

随着研究团队的壮大和研究经验的积累,吴蓓丽团队逐渐深化研究内容,由最初的辅助药物开发,转变为同时系统地解决亟待回答的科学问题。

“GPCR 结构研究本身就具有一定难度,由于 C 类 GPCR 的构象更为复杂性,因此对其进行结构和功能研究更加困难。”吴蓓丽说。

解析三维结构

以往研究表明,C 类 GPCR 二聚体通过调节两个亚基间的相对构象调控受体的功能。在此次研究中,研究团队通过解析不同 mGlu 的结构,发现不同受体以不同方式形成同源二聚体将各自构象稳定在非活化状态。

研究显示,与之前测定的 mGlu5 结构类似,mGlu7 的非活化结构呈现出一个完全开放的构象,两个亚基的跨膜结构域之间距离较远,没有直接接触。

不同的是,mGlu2 二聚体中的两个跨膜结构域彼此靠近,通过各自的第四跨膜螺旋形成紧密的相互作用。

对此,研究人员利用氨基酸突变和细胞信号转导实验,进一步证实 mGlu2 中的这一二聚体界面是该受体亚型特有的,在稳定受体的非活化状态中发挥着重要作用。“这一发现展示了该类受体功能调控模式的多样性。”吴蓓丽说。

“我们希望全面解析不同活性状态下的 mGlu,尤其是激活态。”为此,吴蓓丽团队又针对 mGlu2 与激动剂结合的复合物开展研究。

基于 mGlu2 分别处于非活化、活化中间态和完全活化态的结构,研究团队首次完整阐释了 mGlu 在整个活化过程中的精细构象变化,为深入理解 C 类 GPCR 的激活机制提供了关键信息。

此外,研究团队还解析了 mGlu2 跨膜结构域分别与两种负性变构调节剂结合的复合物结构,并开展了系统的功能研究。

团队“背靠背”作战

实际上,国内外对 C 类 GPCR 的研究已有一段时间,在吴蓓丽看来,此次之所以能揭示 C 类 GPCR 二聚化及功能调控机制,一方面得益于冷冻电镜技术的发展,另一方面在于“背靠背”作战的大团队。

虽然有了冷冻电镜技术的加持,但研究仍很困难。“我们从现有的 8 种 mGlu 中筛选出了 mGlu2,但当时的冷冻电镜技术并不太适合解析 mGlu2 的结构,所以我们采用了 X 射线晶体衍射法测定蛋白质的方法,但这需要获得非常稳定的蛋白样品。”吴蓓丽说。

由于缺乏经验,研究团队最初是摸着石头过河。经过两年多的摸索,他们终于获得了高质量的蛋白样品。

然而挑战才刚刚开始。“虽然获得不错的蛋白样品后,可以开始尝试使用冷冻电镜技术,但由于经验不足,加上 mGlu2 具有较弱的构象灵活性,整个工作充满了挑战。”吴蓓丽告诉《中国科学报》。

(下转第 2 版)

神舟十二号发射在即

航天员乘组将在轨工作生活 3 个月 明年建成太空实验室

■本报记者 王之康 甘晓

6月16日,神舟十二号载人飞行任务新闻发布会在酒泉卫星发射中心举行。执行神舟十二号载人飞行任务的聂海胜、刘伯明、汤洪波 3 名航天员也在发射中心向天问与中外媒体记者见面。

会上,中国载人航天工程办公室主任助理季启明介绍,神舟十二号载人飞船将于北京时间 6 月 17 日 9 时 22 分发射,飞行乘组由航天员聂海胜、刘伯明和汤洪波组成。

《中国科学报》从此次发布会上获悉,按照空间站建造任务规划,今明年将实施 11 次飞行任务,包括 3 次空间站舱段发射,4 次货运飞船以及 4 次载人飞船发射,2022 年完成空间站在轨建造,建成国家太空实验室,之后,空间站将进入应用与发展阶段。

神舟十二号有四大特点

季启明介绍,今明年实施的 11 次任务紧密关联、环环相扣。

“近期成功发射的天和核心舱与天舟二号货运飞船已形成组合体在轨运行。”季启明指出,今年 4 月 29 日,中国空间站首个舱段天和核心舱成功发射,标志着空间站在轨建造全面展开。一个月后的 5 月 29 日,天舟二号货运飞船携带 3 名航天员 3 个月的消耗品、2 套舱外航天服及平台物资“发货”成功,完成与天和核心舱交会对接。

按计划,神舟十二号飞船入轨后,将采用自主快速交会对接模式对接于天和核心舱的前向端口,与天和核心舱、天舟二号货运飞船形成组合体。航天员进驻核心舱,执行天地同步作息制度进行工作生活,驻留约 3 个月后,搭乘飞船返回舱返回东风着陆场。

季启明介绍,总体看,神舟十二号飞行任务有以下四个主要特点:一是将进一步验证载人天地往返运输系统的功能性能。改进后的长征二号 F 遥十二火箭提高了可靠性和安全性;神舟十二号载人飞船新增了自主快速交会对接、径向交会对接和 180 度在轨停靠能力,改进了返回技术,进一步提高落点精度,还将首次启用载人飞船应急救援任务模式。

二是将全面验证航天员长期驻留保障技术。通过神舟十二号航天员乘组在轨工作生活 3 个月,考核验证再生生保、空间站物资补给、航天员健康管理等航天员长期太空飞行的各项保障技术。

三是将在轨验证航天员与机械臂共同完成出舱活动及舱外操作的能力。航天员将在机械臂的支持下,首次开展较长时间的出舱活动,进行舱外的设备安装、维修维护等操作作业。

四是首次检验东风着陆场的搜索回收能力。着陆场从内蒙古四子王旗调整到东风着陆场,首次开启着陆系统常态化应急待命搜救模式。

“上述这些技术的突破与能力的验证,将为后续空间站建造与应用发展奠定坚实基础,积累宝贵经验。”季启明表示。

航天员将进行科学实验

航天员刘伯明在回答记者问题时表示:“这次任务出舱时间大幅增加,而且是多次出舱,任务更加复杂、艰难,我相信,挑战和考验也不会缺席。”为此,他们进行了严格、系统、全面的训练。

聂海胜作为此次航天员中年龄最大的一位,他表示:“我有幸能够参与空间站建设的‘第一棒’,是有很多很多的期待的。”

聂海胜透露:“因为空间站很大,时间也很长,我们确实带了一些私人物品,娱乐的、消遣的,还有家庭的,到时候,在闲暇时一定会拿出来给大家展示,与大家一起分享。”

首次参加载人航天飞行的汤洪波说:“经过 11 年的学习训练和磨砺考验,我对自己充满信心。”

发布会上,季启明介绍,根据任务安排,航天员乘组将在轨完成四个方面的主要工作,包括空间科学实验和技术试验。

一是要开展核心舱组合体的日常管理。包括天和核心舱在轨测试、再生生保系统验证、机械臂测试与操作训练,以及物资与废弃物管理等。

二是要开展出舱活动及舱外作业。包括舱外服在轨转移、组装、测试,进行两次出舱活动,开展舱外工具箱的组装、全景摄像机抬升和扩展展组的安装等工作。

三是要开展空间科学实验和技术试验。进行空间应用任务实验设备的组装和测试,按程序开展空间应用、航天医学领域等实(试)验,以及有关科普教育活动。

四是要进行航天员自身的健康管理。按计划开展日常的生活照料、身体锻炼,定期监测、维持与评估自身健康状况。

17 国、9 个科学项目搭载

季启明在发布会上介绍,“计划在空间站功能拓展、空间科学与应用、中外航天员联合飞行、技术成果转化等领域开展更加广泛深入的国际合作,使中国空间站成为一个造福全人类的太空实验室。”为此,中国空间站已做好了相应准备。比如,配置在核心舱和实验舱上的科学机柜,均配备了标准化的载荷接口,具备开展各类科学实验国际合作的能力。

季启明介绍,2016 年以来,中国与联合国外空司合作,面向所有联合国成员国征集了有意搭载到中国空间站的合作实验项目,“目前已遴选出来自 17 个国家的 9 个项目”,后续将适时发布第二轮合作机会公告。

据《中国科学报》了解,天和核心舱内配置了无容器实验柜和高微重力实验柜两个科学实验柜,均利用了空间中的微重力环境,通过创新设计,实现科学实验所需的条件。科学实验柜的总体任务由中科院空间应用工程与技术中心组织承担。

其中,无容器实验柜有望实现对金属和非金属的“深过冷凝固过程与机理”研究,新型功能材料制备研究、高温熔体的热物性精确测量研究等。航天员入驻后在无容器实验柜上进行取出完成实验的样品盒、装上新样品盒的简单操作后,实验柜内的过程由地面注入指令执行,实时监控。

而高微重力实验柜则是国际上首次在空间站舱内采用双层悬浮的模式实现内体的高微重力水平,旨在为高精度的科学实验提供更好的微重力环境,目前计划开展基于冷原子干涉仪的“等效原理”检验技术试验,以期甄别众多引力理论,寻找新物理提供证据。

将 RNA 写回 DNA 看聚合酶如何“逆行”



本报讯 人们知道,细胞可以将 DNA 复制成一组新的 DNA,然后进入一个新形成的细胞。其中,涉及一类被称为聚合酶的细胞“机器”,它们可以构建 RNA 信息,这些从 DNA 中心库复制的信息可以被更有效地“解读”为蛋白质。但聚合酶被认为只沿着 DNA 到 DNA 或 DNA 到 RNA 的方向起作用,从而防止 RNA 信息被重写回 DNA 中心库中。现在,研究人员首次证明 RNA 也可以被写回 DNA,这挑战了生物学的核心法则。相关论文近日刊登于《科学进展》。

“这项工作为许多研究打开了大门,并有助于人们理解自身细胞中有一种将 RNA 信息转化为 DNA 的机制。人类聚合酶可以高效完成这一任务,同时也产生了许多问题。”美国托马斯杰斐逊大学生物化学和分子生物学副教授 Richard Pomerantz 说,这一发现表明,RNA 信息可以用作修复或重写 DNA 的模板。

Pomerantz 团队首先研究了一种不寻常的聚合酶,即聚合酶 θ。在哺乳动物细胞的 14 种 DNA 聚合酶中,只有 3 种承担了复制整个基因组为细胞分裂做准备的大部分工作。剩下的 11 种主要参与检测和修复 DNA 链的断裂或错误。

通常,聚合酶可以修复 DNA,但会产生许多错误或突变。研究人员注意到,聚合酶 θ 的一些“坏”特性是与另一类酶共享的,尽管后者在病毒中更常见——逆转录酶。例如,艾滋病病毒(HIV)逆转录酶与 DNA 聚合酶类似,但可以结合 RNA 并将 RNA 读回 DNA 链。

于是,研究人员测试了聚合酶 θ 与 HIV 逆转录酶之间的关系,证明了聚合酶 θ 能够将 RNA 信息转化为 DNA,并且效果媲美 HIV 逆转录酶。他们表示,聚合酶 θ 在使用 RNA 模板编写新的 DNA 信息时,比在 DNA 中复制 DNA 时更高效,引入的错误也更少,表明这可能是它在细胞中的主要功能。

之后,该团队与南加利福尼亚大学研究人员合作,使用 X 射线晶体学定义了聚合酶 θ 的结构,并发现这种分子能够改变形状,以适应更大的 RNA 分子,这一特性在聚合酶中是独一无二的。

“我们的研究表明,聚合酶 θ 的主要功能是充当逆转录酶。”Pomerantz 说,“在健康细胞中,它可能被用于 RNA 介导的 DNA 修复。在不健康的细

胞中,如癌细胞,聚合酶 θ 被高度表达,促进了癌细胞生长和耐药性。进一步了解聚合酶 θ 在 RNA 上的活性如何推动 DNA 修复和癌细胞增殖,令人兴奋。”

(唐一尘)

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1126/sciadv.abf1771>



DNA 艺术图。

图片来源:adimas stock.adobe.com

细胞中,如癌细胞,聚合酶 θ 被高度表达,促进了癌细胞生长和耐药性。进一步了解聚合酶 θ 在 RNA 上的活性如何推动 DNA 修复和癌细胞增殖,令人兴奋。”

(唐一尘)

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1126/sciadv.abf1771>

科学家发明可媲美脑计算的非线性新器件

本报讯 近日,复旦大学微电子学院教授周鹏团队与中科院上海技术物理研究所研究员胡伟达团队合作,利用二维原子晶体的双极性固有特征,实现了单晶体管非线性逻辑运算,为高性能低功耗智能系统的发展提供了新的技术途径。相关研究成果发表于《自然-电子学》。

人脑在 20 瓦特的能量消耗下即可进行高度智能计算,其主要原因在于单个神经元细胞具备多种线性与非线性运算功能。长期以来,科学家一直采用传统晶体管电路模拟人脑中的突触及神经元功能实现神经形态计算。然而,布尔逻辑运算需要多个器件组合才能实现,不仅硬件资源开销大,而且信息处理过程极为耗能,远不及神经元细胞

计算的高效性。在由传统器件构成的系统中,随着突触或神经元单元增多,所需晶体管数目呈指数式增长,严重制约了类脑神经形态计算芯片的快速发展。因此,从实现人脑神经形态计算出发,利用单晶体管获得非线性计算能力,有望构建真正意义上的“电子大脑”,实现高性能、低功耗的智能计算。

针对具有重大需求的类脑神经形态技术,周鹏与胡伟达团队引入了二维材料的独特非掺杂极性特征,提出的新型类神经逻辑晶体管在器件、系统层面上都展现出了巨大的应用优势:不同极性(双极性)硫化锡、n 型硫化锡以及 p 型黑磷)的单晶体管可模拟神经元细胞实现完整

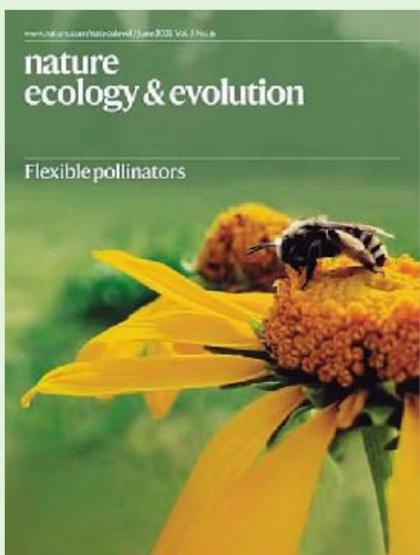
的布尔逻辑操作;基于不同新型器件的组合可进一步构建高面积效率逻辑电路,物理面积节约最高可达 78%;同时,新型类神经逻辑器件可以构建三维“同或”逻辑阵列,将其应用于二维卷积神经网络(BCNN),仿真计算表示在同一技术平台上,该网络计算效率已经超过由亿阻器存算一体技术构成的 BCNN 效率。

研究人员表示,目前基于类神经逻辑器件的 BCNN 芯片正在推进实现中,具有可媲美脑计算的高功能密度、高效率以及低功耗等特点,将进一步满足物联网、人工智能等应用的发展需求。(黄辛)

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1038/s41928-021-00591-z>

看封面

维持生态系统可以“灵活点”



6 月出版的《自然-生态学及进化》封面展示了灵活的传粉者——蜜蜂。在美国亚利桑那州,一只雌性长角蜜蜂停落在一朵橙色堆心菊上。在生态相互作用中,灵活的本地蜜蜂能够在景观中的不同小块栖息地上定居。这种互动的灵活性可能是生态群落不同灭绝驱动的压力下,维持生态系统功能的一个潜在机制。(徐锐)

图片来源:Jessica L. Mullins, Allen Beattie/Nature Ecology & Evolution