



扫二维码 看科学报



扫二维码 看科学网

被“绑架”的蛋白

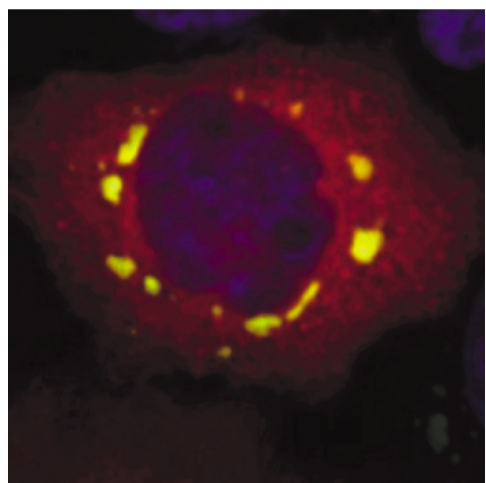
研究发现导致周围神经病的“隐蔽”共性机制

■本报记者 崔雪芹 通讯员 周炜

生命的活力有赖于健全的防御机制,小小细胞也是一样。防御机制一旦出现差错,细胞就会变得脆弱甚至导致疾病。

浙江大学医学院脑科学与脑医学学院白戈研究员课题组与中国科学院分子细胞科学卓越创新中心李劲松院士课题组开展合作研究,发现导致应激颗粒异常的一种关键分子机制:参与应激颗粒形成的核心蛋白被致病蛋白“绑架”,应激颗粒的组分发生改变,其抗压功能严重受损。

该研究进一步揭示了应激颗粒异常是导致多种不同亚型腓骨肌萎缩症的共性机制。这为针对这类神经退行性疾病的广谱治疗药物开发提供了理论基础,也为其他神经退行性疾病的机制研究提供了新思路。2月3日,相关成果以封面论文的形式在线发表于《细胞》。审稿人评价该文的发现重要且新颖,将改变这个领域的思维方式。



应激颗粒(黄色)像太阳系的星星一样环绕在细胞核(蓝色)周围。 课题组供图

应激颗粒的作用不容小觑

细胞的一生常常会面临各种应激。当危险来临,细胞会暂停胞浆内的蛋白翻译,将未翻译的信使核糖核酸(mRNA)和部分蛋白“打包压缩”成一个个小颗粒保护起来。

这些尺寸在0.1至2微米左右的球状小液滴被称为应激颗粒(SG),它们像太阳系的行星一样环绕在细胞核周围。此时细胞会将大量的“人员”转移到安全的地方。待到危机解除,应激颗粒则会发生“解压缩”而功成身退,帮助细胞恢复正常运转。

“应激颗粒可以有效避免应激状态下蛋白的错误翻译,组织利用细胞中的各种信号分子和能量资源,使细胞更好应对环境中的不良刺激,提高细胞存活率。”论文共同通讯作者白戈介绍,作为细胞内一个重要的防御机制,应激颗粒的作用不容小觑。

研究表明,疾病蛋白在应激颗粒中聚集并产生蛋白沉淀是导致渐冻症、阿尔茨海默病等多种神经退行性疾病的一个重要机制。

白戈平时关注一类名为腓骨肌萎缩症的遗传性周围神经病。患者通常从青少年阶段开始发病,表现为四肢远端进行性肌无力和肌萎缩并伴有感觉障碍。“包括腓骨肌萎缩症在内的一部分神经系统疾病中并没有发现病理性蛋白沉淀。”这让白戈感到疑惑,“这些细胞的应激颗粒是否存在异常呢?”

之前发表的一项研究为白戈提供了重要线索。相关功能性研究表明,当细胞内敲除

G3BP蛋白后,面临不良环境刺激时细胞无法形成应激颗粒,增加了细胞的死亡率。

“绑架”核心蛋白

在正常情况下,G3BP蛋白均匀分布于细胞质中。而在应激情况下,G3BP蛋白“临危受命”,作为核心组分组装形成应激颗粒,众多蛋白和核糖核酸(RNA)与之“抱团”,形成一个复杂的蛋白-RNA交互网。在显微镜下,可以看到细胞内部的物质发生了液-液相分离现象,星星点点的蛋白“抱团”成液滴状的应激颗粒。

“当致病蛋白出现在这张网络中,应激颗粒会发生什么变化?”白戈说,他们以2D型腓骨肌萎缩症(CMT2D)中的突变蛋白GlyRS为切入点,探索应激颗粒内部网络的变化。

通过实验,白戈课题组发现,在应激状态下,野生型和突变型GlyRS蛋白都能够进入应激颗粒中,但只有突变型GlyRS蛋白能够与G3BP发生异常的相互作用,扰乱以G3BP为中心的应激颗粒网络。进一步研究显示,突变的GlyRS蛋白导致应激颗粒网络互作强度增加,形成了结构更为致密的颗粒。

“GlyRS突变蛋白与G3BP的异常相互作用不会影响应激颗粒组装-解聚的动态变化,却会显著干扰以G3BP为核心的应激颗粒网络,导致大量非应激颗粒组分异常滞留在应激颗粒中,从而扰乱了细胞正常的应激反应。”

白戈说,应激颗粒受损会导致运动神经元抵御外界不良环境刺激的能力明显下降,更易发生轴突退变。

研究人员指出,遗传突变会导致GlyRS蛋白质构象发生改变,开放出新的结构域,使其获得了异常的蛋白结合活性。这个开放结构域的存在,导致突变后的GlyRS蛋白更容易和G3BP发生异常结合,使颗粒更加致密。在腓骨肌萎缩症小鼠模型中,破坏这种异常的相互作用可以挽救应激颗粒异常并缓解小鼠的运动缺陷。

发现“隐蔽”共性机制

白戈课题组的研究揭示了腓骨肌萎缩症中,一个基因突变如何引起应激颗粒的功能受损,进而导致疾病发生的分子机制。这是一个极为“隐蔽”的机制。因为从表面上看,这些受损的应激颗粒组装-解聚的动态过程没有异常,也不产生病理性的蛋白沉淀。病变机制隐藏在核心蛋白的网络结构中。遗传突变导致突变蛋白与应激颗粒核心蛋白形成了异常相互作用,应激颗粒的组分发生改变并形成致密颗粒,最终导致了细胞抗压机制的失灵。

作为临床上常见的周围神经遗传病,腓骨肌萎缩症的发病率约为1/2500。根据致病基因的不同,其可以分为几十种不同的亚型,目前仅CMT2一个亚型就有30个以上不同的致病基因。也就是说,腓骨肌萎缩症几十种不同的亚型,其致病基因各不相同,却能导致相似的临床表现,医学上这一现象被称为“遗传异质性”。

这些不同的致病蛋白在细胞中的定位和功能各异,为相关治疗药物的开发带来了极大挑战。如果科学家能从中找到共性的发病机制,就有可能实现利用一种药物对多种亚型的腓骨肌萎缩症进行治疗。

在这项研究中,研究人员对25种腓骨肌萎缩症相关突变蛋白进行了考察。结果发现,在受到环境压力的情况下,14种突变蛋白会被招募到应激颗粒中,其中有12种蛋白与G3BP的相互作用发生了改变,导致应激颗粒的功能受损。

“在环境刺激下进入应激颗粒,可能是不同突变蛋白存在的一个共性特征。”论文共同第一作者崔琴琴说,“突变蛋白进入应激颗粒后,可能以多种方式影响应激颗粒的功能。”

这种共性机制为针对多种亚型腓骨肌萎缩症的广谱治疗药物开发奠定了重要的理论基础。

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.12.046>

科学家首次在固态体系实现保真度 99.92%量子受控非门

本报讯(见习记者王敏)近日,中国科学技术大学中科院微纳磁共振重点实验室杜江峰院士、石发展教授等在量子操控领域取得重要进展。他们基于金刚石氮-空位(NV)色心量子比特,实现了保真度99.92%的量子CNOT门(量子受控非门)。相关研究成果发表于《物理评论快报》。

截至目前,超导、离子阱、固态缺陷和量子点等量子系统已经实现了保真度超过容错阈值(约99%)的两比特门。然而,可实用的大规模量子计算要求门保真度至少达到99.9%。由于受到更为嘈杂的固态环境的干扰,固态体系实现超过99.9%保真度的两比特门是一项艰巨的挑战。理论上,通过量子纠错过程,只要在物理

比特上实现错误低于容错阈值的量子门,就可以在逻辑比特上获得错误更小的量子门。类似的,通过动力学纠错,如果环境噪声的非马尔科夫性能被充分利用,物理比特上的门错误就可以在多个操控脉冲之间相互抵消。因此,通过结合上述两个层次的纠错,对初始的门保真度要求可以大大降低,这为基于现实中不完美的设备实现通用量子计算提供了一条可行的路径。然而,由于量子纠错过程本身会产生额外的复杂度,往往很难在实验上获得更高保真度的量子门。

此次工作中,研究团队通过对噪声的细致测量,建立了一个准确且完整的噪声模型,其中包括静态噪声、含时噪声和量子噪声。基于动力学纠错的思想,研究人员对形状脉冲进行

了精巧的设计,使其能抵抗噪声模型中的各种磁噪声,最终将磁噪声对CNOT门的影响降低了两个数量级,降至10的负4次方以下。经过实验,研究人员测得形状脉冲实现的CNOT门保真度为99.920(7)%,并分析得知,剩余错误主要来自形状脉冲的失真以及电子自旋的纵向弛豫。这二者皆可在技术上被进一步消除,因此未来有望将CNOT门保真度进一步提高到99.99%以上。

研究人员认为,该工作的方法是通用的,可进一步推广至其他固态体系,如硅量子点、金刚石和碳化硅中的其他缺陷、稀土掺杂系统等。

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.130.030601>

中外学者合作补齐海洋铅循环拼图

本报讯 华东师范大学河口海岸学国家重点实验室教授赵宁与新加坡国立大学、美国麻省理工学院等多家机构的科学家合作,揭示了陆源颗粒物与海水的物质交换是全球海洋铅循环的重要环节。该发现很好地解释了海水铅源-汇不平衡的缺失通量。相关论文近日发表于美国《国家科学院院刊》。

前人基于钍同位素等研究,发现大陆边缘的沉积物能与海水发生物质交换,从而改变海水中一些元素的同位素组成,这一过程被称为边界交换。然而,边界交换对海洋同位素的影响是否适用于更多元素,以及边界交换是否可以显著影响海洋元素收支通量则很少被关注。而对于铅元素而言,颗粒态形式的河流入海通

量是溶解态的数百倍。该研究团队通过野外采样、实验室分析、数据集成与模型计算等手段,对马来半岛周围多个站点的海水同位素数据进行综合评估分析,发现海水铅同位素组成并不能用河流与海洋的混合来解释。基于模型的计算结果则显示,河流输入颗粒物与海水的铅交换可以很好地解释马来半岛周围海水的铅同位素异常。模型研究进一步表明,颗粒态-溶解态交换导致由颗粒物向海水转移的铅元素净通量随海水浓度升高而降低。由于人类活动的影响(如含铅汽油的使用),当今许多地区表层海水的铅浓度较高,陆源颗粒物可能会成为海水铅源。但对人新世之前的海洋,由于海水铅浓度较低,颗粒态-溶解态交换的净效果

使得陆源颗粒物成为重要的海水铅源。

该研究收集了全球深海自然状态下(前人新世)的铅同位素数据,发现陆源沉积物对海水铅的影响并非局限于浅海。对于西北大西洋以及孟加拉深海扇等区域,大量陆源物质被输运到深海,由于深海铅浓度很低,颗粒态-溶解态交换使得陆源物质成为深海铅的重要来源。这也意味着,通过陆源沉积物向深海的输运,河流对海洋铅的影响远超河口淡水的影响范围。研究人员进一步估算了边界交换对前人新世全球海洋铅的贡献,表明这一贡献可以填补海洋铅源-汇不平衡的缺失通量。(张双虎 黄辛)

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1073/pnas.2213163120>

据中国地震台网测定,当地时间2月6日4时28分(北京时间9时28分),土耳其发生7.8级地震。震中位于该国中南部的卡赫拉曼马拉什省,震源深度20千米。地震震感遍及亚非欧地区,对周边一些国家也造成了影响。

同一天,当地时间13时24分(北京时间18时24分),在上一次地震附近再次发生7.8级地震。

这两次地震构成了典型且罕见的“双震”地震序列。

中国地震台网速报官方微博消息称,土耳其此次7.8级“双震”为今年以来全球最大地震。“此次土耳其‘双震’非常罕见,地震震级与我国汶川地震相当。”国家自然灾害防治研究院首任院长、中国地质大学(北京)地学院教授徐锡伟在接受《中国科学报》采访时说。他同时指出,此次地震位于与中国有关的喜马拉雅-地中海地震带上,是否会对这一区域地震活动带来更广泛的影响尚需加强监测与研判。

“坐在火药桶上”的土耳其

《中国科学报》:如何看待今年以来这场全球最大地震的破坏力?

徐锡伟:据中国地震台网测定,此次土耳其“双震”释放的能量与我国汶川地震相当。

《中国科学报》:此次土耳其地震的发生有何地质背景?

徐锡伟:土耳其这个面积不大却跨越两大洲的国家就像“坐在火药桶上”,96%的领土位于地震带上。土耳其位于三大板块边界——南边的阿拉伯板块像楔子一样插入土耳其,形成了土耳其-伊朗高原;西面的非洲板块向北推挤,与北面的欧亚板块相抵。因为板块间相互作用,大地震频发。土耳其境内有两条主干左旋走滑断裂带,即东安纳托利亚断裂带和北安纳托利亚断裂带,两条断裂带在土耳其东部地区交会。这两次地震就发生在阿拉伯板块与欧亚板块边界北东向安纳托利亚断裂带西南端与近南北向死海断裂带北端交会部位,地震破裂长度预计在300千米左右。

这条地震带向东延伸就是喜马拉雅地震带,向西延伸就到了非洲板块与阿拉伯板块之间,地震同样比较集中的地中海地震带。土耳其位于这条地震带的中西部地区。

这条大地震带与中国有关

《中国科学报》:土耳其地震位于喜马拉雅-地中海大地震带上,是否会对这一区域的地震活动产生进一步的影响?

徐锡伟:实际上,这是一个中长期地震的预测问题。换句话说,就是能不能通过这次地震反映出几大板块之间的相互作用,判断这次地震的发生能否对喜马拉雅-地中海大地震带中东部产生影响,引起应力增强,从而触发大地震,

即这一地震带本身是否已经处于一个地震能量集中释放的阶段。但对于每一次独立地震的发生而言,现在很难准确进行预报。

无论是东安纳托利亚断裂带还是北安纳托利亚断裂带,都以走滑型地震为主;东部喜马拉雅地震带则以逆冲型地震为主,破坏强度往往更大,要加强监测和研判。

《中国科学报》:土耳其最近一次大地震发生在什么时候,对相关研究有什么启示?

徐锡伟:土耳其历史上类似地震很多。最近一次大地震是1999年8月17日在土耳其西部伊兹米特市发生的7.4级大地震,位于北安纳托利亚断裂带上,造成1.6万人丧生。

那次地震与中国台湾南投地震、美国加州霍克特曼地震一起构成当年的3次大地震。科学家在3次地震现场都发现地震断层发生的破裂具有局部化特征。所谓地震破裂局部化,是指沿着地震的活动断层会产生几十米宽的破裂带。这种局部变形特征的发现在此后工程抗震提供了科学依据和解决策略,它说明工程抗震的宽度是有限的,引起了各国地震工程界的广泛重视。

《中国科学报》:研究土耳其地震对我国防灾减灾有何意义?

徐锡伟:地震破裂局部化特征相关研究是我国提出进行城市活动断层探测的一个科学依据。在国家发展改革委支持下,我们从2004年开始对20个省会城市或计划单列市进行活动断层探测,目前已陆续完成了近100个城市的工作。通俗说,就是给城市做“体检”,确定城市活动断层位置,在今后的城市规划中尽可能让重要建筑(构筑物)避开这些活动断层,从而避免可能造成的破裂破坏,防患于未然,真正落实预防为主的国家防灾战略。

我们正起草编制活动断层避让强制性国家标准,目前已经处于报批阶段。这个标准有助于避开地震活动断层错动引起的地面建筑(构筑物)破坏。同时,需要严格执行能够有效减轻地震震动的抗震设防标准。(下转第2版)



涇江特大桥塔塔施工现场。

涇江特大桥效果图。

近日,广西梧州市藤县涇江特大桥施工现场,工作人员正加紧建设涇江特大桥的桥塔和锚碇基础。

据悉,涇江特大桥全长1.5公里,采用独塔斜拉-悬吊协作体系,建成后将成为世界上最大跨度的独塔空间缆地锚式悬索桥。湖南科技大学土木工程学院教授汪建群课题组主持该桥科研攻关,研发了钢管桩模架漂浮下沉工艺、裸露河床钢吊箱整体浮运及下放工艺等系列技术。

本报记者王昊昊报道 受访者供图

印度地质遗产法草案引争议



多利益相关者的独立委员会进行监督。实际上,这正是印度地球科学家协会在2019年制定的法案草案中详细列出的计划——创建一个国家地质遗产管理局,GSI,几个部委、独立专家和各地地质遗产委员会都可在其中占有一席之地。该计划还规定了由新主管部门授予的为科学目的进入场地的权利。

该协会秘书长、GSI前副局长 Satish Tripathi表示,目前正在讨论的法案基于上述草案,但有重大修改,“我们对目前发布的这份草案一点也不满意”。

撤开控制问题不谈,GSI在委托给它的遗产管理方面存在问题——遗址保护不力、化石被盗出售、资料丢失。对此,GSI尚未作出澄清。(王方)

大多数科学家认为,印度的地质遗产早就应该得到更有力的法律保护。该国古生物学界长期以来一直努力保护化石免遭掠夺。

但许多人认为,该法案将过多权力集中于执行部门,即印度地质调查局(GSI)手中。研究人员担心,GSI对权力的“垄断”将增加繁文缛节,并侵犯高校和研究机构科研人员及私人收藏家的自主权。

旁遮普大学古生物学家 Ashok Sahni 表示,该法案“忽视了其他参与者在识别和研究地质遗产宝藏方面的核心作用”,将为非GSI的研究活动“敲响丧钟”。

领导发现泰坦巨龙巢穴的德里大学古生物学家 Guntupalli V R Prasad 宁愿委托一个拥有众



2004年,当地儿童在印度古吉拉特邦发现了一个恐龙蛋化石。

图片来源:AMIT DAVE/REUTERS

■本报记者 冯丽妃