

糖肽合成成为新药开发提供指导

基金课题取得糖肽合成及免疫学研究新进展

□本报记者 张双虎

蛋白质是生命体的重要组成部分。对高等动物来说,其蛋白质并不只是氨基酸的简单合成,还包括很多糖修饰成分。而蛋白质糖修饰方式的正确与否,也许会决定一个人健康与否。对蛋白质糖修饰机理的深入研究,能为疾病治疗和新免疫药物开发提供理论指导。

在国家自然科学基金重点项目“糖肽的合成及其免疫学功能研究”的资助下,清华大学教授李艳梅和武汉大学教授章晓联等人经过4年努力,以几个与肿瘤和丙型肝炎相关的糖基化蛋白质为研究对象,针对不同的糖基化方式进行了糖肽的合成以及糖基化对免疫功能的影响研究,合成了几种具有生物活性的特征糖肽,并在对其机理研究的基础上,筛选出一些有望用于疾病的诊断、治疗和预防的药物先导物。

重要的糖修饰

“高等动物的蛋白质上都有些修饰,糖修饰是一种重要修饰手段。糖肽就是蛋白质上加糖修饰的一种重要模型,它是一种用糖修饰的蛋白片断,并且和疾病密切相关。举例来说,肿瘤细胞和正常细胞的区别就是蛋白质的糖修饰不同,如果细胞的蛋白质糖修饰错误,它表现为无限增殖,就成为肿瘤。”李艳梅说。

据介绍,糖基化是一种重要的蛋白质修饰过程,蛋白质的糖基化影响免疫分子的结构与功能,影响机体对抗原的应答反应,也与许多疾病密切相关。如果在糖肽合成方法上取得进展,合成具有生物活性的特征糖肽,对探讨糖基化对多肽结构及生物活性的影响,探讨某些糖肽的合成对部分细胞功能和免疫系统的作用,对疾病的诊断、治疗和预防,药物筛选都有很大推动。

人免疫缺陷病毒(HIV)感染引起的免疫缺陷综合征(AIDS,俗称艾滋病),是世界十大致命疾病之一。2000年,美国肿瘤免疫学家和AIDS专家共同研究,发现一种鲜为人知的蛋白质,位于树突状细胞(dendritic cell, DC)表面,其在HIV的感染过程中起关键作用,它能协助HIV通过基体屏障。进一步的研究发现,这种蛋白质能与细胞间粘附分子(ICAM-2,3)结合,参与炎症反应,促进静息T细胞的活化、增殖。该研究团队合成了HIV相关甘露三糖的单价与多价糖肽,他们在研究中发现糖基与肽链的偶联方式,并发现甘露三糖多价糖肽的糖基效应有利于免疫活性的提高,这对开发新型抗HIV药物有着重要的意义。

“我们的工作就是研究什么样的糖修饰是正确的,它具有正常的功能;什么样的糖修饰是错误的,或者错误的细胞,比如肿瘤细胞,它有什么样的错误修饰。这是项基础研究,如果这些弄清楚了,下一步围绕这些研究进行的药物开发以及疫苗研制就容易了。”李艳梅说。

把糖肽“拿”出来

研究糖修饰对蛋白质结构与功能的影响有着重要的意义。但是,糖基化修饰的多样性以及糖蛋白在细胞中的低含量,使得以目前的技术从天然来源分离获取均一的糖蛋白非常困难,而化学合成糖肽却能为这一问题提供很好的解决途径。

“我们这一项目取得的进展之一是将糖肽‘拿’出来,就是用化学的方法合成糖肽。从生物体分离糖肽很困难,而且分离出的不是单一的糖肽,都是混合物。”李艳梅说,“我们通过一些技术手段,拿到了很多种糖修饰。包括正常的修饰和不正常的修饰,只要我们需要,就都能做出来。这样我们就容易知道,某种错误修饰会产生怎样的影响。”寡糖的分子特征决定了寡糖前体



李艳梅(中)和她的学生在实验室工作

的合成有较大的困难。针对这一问题,该研究团队将目标转向了合成方法糖肽,并在该领域取得突破。

研究人员首先针对拟合成的目标糖肽的特殊性质,对糖环的若干活性基团进行合理的保护,采用合适的供体与受体,选择适当的反应条件,快速高收率地得到具有生物活性的特殊结构的寡糖,并与相应多肽缀合。他们在以往合成天然复杂结构寡糖经验的基础上,对糖环的若干活性基团分别以临时性保护基团或永久性保护基团进行合理保护,以糖基三氯乙酰亚胺酯、硫代糖或溴代糖为供体,充分考虑邻基参与效应的影响,以不保护或少保护的糖为受体,探索适当反应条件,选择合适催化剂,建立一条具有区域、立体选择性的偶联反应,快速高收率地得到具有生物活性的特殊结构寡糖的新方法,并在此基础上进行反应机理研究。

4年来,该团队将寡糖与多肽链立体选择性地偶联,合成了具有生物活性的特征糖肽,并发现糖基化对ERβ多肽和Tau多肽的结构、生物活性、聚集性质等具有影响;他们合成了免疫相关的肺炎链球菌相关五糖、肿瘤相关抗原五糖片断、GPI锚定连接中的d-PIM8甘露七糖等寡糖,合成了HIV相关甘露三糖的单价与多价糖肽,探讨了糖基与肽链的偶联方式,并发现甘露三糖多价糖肽的糖基效应有利于

免疫活性的提高;合成了MUC1相关糖肽疫苗(包括传统抗原、两类两组分抗原、一类三组分抗原),发现所合成的抗原具有很好的免疫原性,一些位点的糖基化具有很好的免疫特异性;发现乳腺癌细胞表面多天线状的复合物N-糖基能遮盖抗原表位,乳腺癌细胞N-糖基化与CD4+T的功能密切相关。这些研究探讨了糖基化对多肽结构与功能的影响,为抗HIV感染、抗肿瘤等一系列新药开发提供了思路。

筛选候选药物和疫苗

不同的糖肽有着丰富而各异的化学、生物学和医学特性。N-糖基化和O-糖基化广泛存在于免疫分子的合成与加工过程中,但目前对N-糖基化和O-糖基化与机体免疫细胞、淋巴细胞和免疫系统功能的关系还了解得很少。

该团队借助化学合成的特征性糖肽,研究人员能从分子水平研究糖基化对蛋白质结构和功能的影响,如特征糖肽可作为一些糖结合蛋白的配体以及酶的抑制剂用于研究;在免疫学领域,糖肽被作为抗原用于引发免疫细胞免疫反应等。糖蛋白中糖基的结构大小不一,蛋白(肽)糖基化后不仅亲水性增加,而且二、三级结构也发生改变,这为阐明白蛋白糖基化与免疫功能相互关系、深入理解蛋白糖基化的本质与功能而奠定基础。

比如,在HIV与糖基化抑制剂方面的研究工作,该团队合成的新型不同糖基化抑制剂选择性抑制免疫细胞分泌gamma-IFN和IL-4,可作为一些HIV等病毒的候选药物。发现新合成的醌类小分子能抑制HIV的复制和抑制病毒p24蛋白合成的作用,与现有抗HIV的药物AZT相当。

“该项目取得的另一个重要成果是我们针对这些错误的修饰物进行分析,知道了它免疫的性质,并做了疫苗。主要用在肿瘤免疫和一些感染性疾病的免疫治疗和检测,比如HIV疫苗、丙型肝炎疫苗。”李艳梅说,“但我们进行的还是比较基础的研究,目前这些疫苗还都处在实验室阶段。”

SCIENCE FUND

科学基金

第199期 (每周一出版)

基础研究杂谈

□孙国际

滴流现象与自主创新

很早以前,在我国和埃及有一种计时仪器——漏壶,著名的是元代延祐年间(1314~1320)的漏壶,由四个铜壶自上而下互相叠置而成。上面三个壶底部有小孔,最上一壶装满水后,水即逐渐流入以下各壶,最下一壶内装一直立浮标,上刻有时辰刻度,待水一滴一滴地流到最下壶内水位逐步升高,浮标也随之上升,由此可知时辰。我们现在还可以看得到的,以沙从一个容器漏到另一个容器的数量来计量时间的沙漏、沙時計、沙钟,都是运用这种自然的滴流现象而制成。

在现代社会,因为物质利益的因素,也存在着这种“滴流现象”。社会经济要求人们不断创造财富,而最大的商机就是不发地区仿效发达地区的行为,如我国改革开放初期曾出现的:欧美洲→香港→深圳特区→沿海城市→内陆地区的递次区别,从而运用地区差价来致富。科学技术的发展和转移,在以经济效益最大化的前提下,一般的做法往往是采取销售其产品→转让生产线(设备)→转让其关键技术→转让整个知识产权等几个阶段和步骤。而在整个技术转移过程中也往往是:发达国家→中等发达国家→发展中国家→一般性国家的递次性的转移。

这种客观现象清楚地告诉我们经济上的利润空间,技术上的产品市场占有率,在达到相对高峰、饱和之后,才可能出现一点一滴滴流式地向下(向外)转移,下一层接受到的经济效益、技术优势必定是低于、逊色于上一层的。

因此,在当今社会经济、科技的竞争发展中,不能奢望别人随意放弃其既得利益的“无缘无故的爱”;而技术引进、科技交流却是以科技实力为基础的互通有无,不可能单方面地随意流动获取,别人是绝不会把先进的科技无偿地交(教)给我们的,真正的高科技是买不来的。

如果落后地区的工业化只是一味复制发达地区的产业结构,从发达地区迁入过时或处于成熟阶段的技术、企业,那么落后地区就会永远处于技术、企业落后的境地,很难缩小与发达地区的差距。那种产业梯度推进,技术梯度转移的发展思路,将使落后地区迁上发达地区更加困难,永远处于落在别人后面的境地。

这就要求我们在引进中必须有吸收、消化,“青出于蓝而胜于蓝”。而最重要的是,必须要有自主创新、后来居上的意识和行动,必须能够并善于“站在巨人肩膀上”跳跃;否则,就只能永远落后于人。

知识的无限扩张性和社会的发展竞争性决定经济再发达、科学技术再先进的国家也不可能对创新实行垄断,永远领先。后进的国家、后来者总是可以利用自己的聪明才智,从实践中、科学技术中、社会发展中寻找出创新切入点,在某些方面、某些领域争取到、抢占到制高点而有所突破和发明创造。一句话,知识经济的发展越来越显示出这样的事实:创新居上。

(作者单位:中国工程物理研究院总体工程研究所)

重大研究计划应着眼深度广度高度

空天飞行器的若干重大基础问题研究计划结题总结交流会在京召开

其他重大项目(如“863”计划、“973”计划等)研究人员互相交流,促进了基础研究与国家需求的紧密结合。

该重大研究计划学科资助与管理联合工作组组长、国家自然科学基金委员会数理科学部常务副主任汲培文研究员简要阐述了基金委对重大研究计划结题总结评估的要求,本次会议的安排和后续工作计划。汲培文指出,总结报告要充分体现该重大研究计划的系统性、综合性和思想性,要参照基金委关于重大研究计划实施结束方案的要求和验收评估要点,着重于从深度、广度和高度上进行总结,所谓深度是指对解决核心科学问题的贡献,实现跨越发展的程度,广度是指项目布局的广泛性,高度是指取得高水平成果的创新度;战略研究报告要充分总结国内外空天飞行器发展的经验教训、分析该重大研究计划的实施对学科发展所起到的推动作用。在此基础上,提出后续研究所应重点关

(上接 A1 版)

当前新农村建设中的突出问题

中科院地理科学与资源研究所区域农业与农村发展研究中心主任刘彦随研究员在发言中强调,当前新农村建设中的突出问题是:新村建设,只见新房,不见新村;建新不拆旧,村庄扩展,浪费土地;一味城镇化,消灭村庄,大拆大建;变相圈占地,官商主导,民益受损;忽视整体性,点上样板,面无进展。

同时,刘彦随也指出快速城市化进程中的种种农村问题。

其一,人口快速城市化。近30年全国城镇化率年递增0.92%。2009年城镇化率为46.6%,全国6.22亿城镇人口中农业户籍的农民工约占26.8%。一味把农民推向城市,而又难以实现安居乐业,造成虚高的城镇化率。

其二,土地高速非农化。近12年全国耕地减少1.27亿亩。建设用地净增加1.09亿亩。土地资源依赖型的城

注的关键科学问题,以及今后发展的建议与措施。

学术指导专家组组长、中国航天科技集团公司第十一研究院崔尔杰院士首先回顾了该重大研究计划立项启动的过程,启动时预定的目标、立项内容和实施原则,简要介绍了整个执行情况和取得的效果,并对总结报告提出了具体要求。他指出总结报告既要勇于创新(新思路、新方法、新结果)及其应用情况,论文著作专利、获奖情况,国内外学术交流、人才培养等方面进行全面总结,也要总结实施过程中研究和管理方面的经验教训,还要对今后的发展提出意见和建议。

在最后的全体大会上,首先由在2009年度第二次学术指导专家组扩大会议上确定的12个优秀成果候选项目的负责人汇报了各自项目的执行情况,然后由方岱宁教授和孟松鹤教授代表学术指导专家组和秘书组分别作了“国

家自然科学基金重大研究计划“空天飞行器的若干重大基础问题”总结报告”、“国家自然科学基金重大研究计划“空天飞行器的若干重大基础问题”战略研究报告”。

与会专家对于以上议题进行了充分讨论,尤其是对总结报告和战略研究报告提出了修改建议。

按基金委关于重大研究计划的结束评估的要求,需要遴选5项优秀成果。这5项优秀成果将从12个候选项目中产生。

据悉,在基金委组织该重大研究计划结束评估会前,还将完成3个报告和1本文集:国家自然科学基金重大研究计划“空天飞行器的若干重大基础问题”总结报告、国家自然科学基金重大研究计划“空天飞行器的若干重大基础问题”战略研究报告、国家自然科学基金重大研究计划“空天飞行器的若干重大基础问题”研究成果报告、代表性论文和专利文集。(柯伟)

人才培养与国外经验

中国农学会副会长舒慧国强调,新农村建设中非常重要的工作是把“现在的农民培养成”现代的农民,培育成有文化、懂技术、会经营的新型农民。

舒慧国特别提出,要开拓农业增效增收的空间,必须为此培养一大批高素质农业科研人才,农业科技推广人才,种植、养殖人才,农业产前、产中、产后服务人才,农业产业化经营管理人才等各类现代农业人才。

在培养和引进人才中,舒慧国认为,人才类型也不仅限于农学、水产、畜牧等专业及管理人才,还需要规划、医疗、教育卫生以及旅游、物流等方面的专业人才。

中国科学院地理科学与资源研究所区域农业与农村发展研究中心研究员龙花楼谈到国外新农村建设的经验。龙花楼认为,日韩两国主要的成功经验在于:加大工业反哺农业、城市反哺农村的力度;转变政府角色,通过制定科学规划引导乡村发展,实行分类分

区指导,加大乡村基础设施和公共服务设施投资建设力度;充分发挥乡村社区主导性,突出乡村的地域特色。

龙花楼表示,美英等国在处理城市与农村、工业与农业的关系,促进乡村发展等方面的成功经验是:乡村建设的根本出发点都是缩小城乡差别,实现城乡一体化。乡村建设重在基础设施和公共服务设施建设,改善农村人居环境。此外,美英等国的经验还在于基于内生发展的“自下而上”地制定乡村发展政策的方式;谋求依托当地优势,通过提高和增加当地自然和人力资源的价值来振兴乡村经济。

龙花楼认为,国外经验对我国新农村建设的启示在于:区域差异应是新农村建设对策略的灵魂。

本次论坛由中国自然资源学会资源经济研究专业委员会、中国生态学会区域生态经济专业委员会、河北省廊坊市委市政府主办,中科院地理科学与资源研究所区域生态经济研究与规划中心、中科院国际学术交流中心协办,永清县委县政府承办。

区指导,加大乡村基础设施和公共服务设施投资建设力度;充分发挥乡村社区主导性,突出乡村的地域特色。

龙花楼表示,美英等国在处理城市与农村、工业与农业的关系,促进乡村发展等方面的成功经验是:乡村建设的根本出发点都是缩小城乡差别,实现城乡一体化。乡村建设重在基础设施和公共服务设施建设,改善农村人居环境。此外,美英等国的经验还在于基于内生发展的“自下而上”地制定乡村发展政策的方式;谋求依托当地优势,通过提高和增加当地自然和人力资源的价值来振兴乡村经济。

哈工大 96 名国家自然科学基金青年基金受资助者获奖励

本报讯 近日,为进一步落实哈尔滨工业大学“2009年基础研究工作”上提出的相关实施计划,哈尔滨工业大学2009年国家自然科学基金青年基金受资助者每人获得科研经费奖励1万元,共计奖励科研经费96万元,经费全部来源于中央高校基本科研业务费的支持。

2009年哈尔滨工业大学国家自然科学基金青年基金获资助96项,获资助者均是35岁及以下的青年教师,占全校获资助项目总数的43%,为有史以来最高,为哈尔滨工业大学提前突破“十一五”计划制定的200项目标起到了重要的推动作用。在全国获资助的青年基金项目中,哈尔滨工业大学工程与材料学部排名第一,信息、管理科学部分别排名第五。

为了扶持哈尔滨工业大学青年科技人才快速成长,鼓励哈尔滨工业大学青年科技人才基金参与基础研究工作,哈尔滨工业大学计划在“十二五”期间加大力度扶持创新性项目和人才的培育,推动哈尔滨工业大学科研工作快速、可持续发展,为哈尔滨工业大学人才培养、学科建设提供长期发展动力。(柯伟)

microRNA 参与狼疮炎症因子调控机制

本报讯 人类疾病往往是由于一些基因表达调控紊乱引起的。microRNA(miRNA)是近年来广受关注的重要的基因表达调控因子,在人类疾病的发生发展中起着重要作用。沈南教授领导的课题组整合上海交通大学附属仁济医院风湿科的临床优势和中国科学院上海生命科学研究院健康科学研究所的基础研究力量,近年来集中研究 miRNA 在系统性红斑狼疮中的作用,取得了一系列研究成果。2009年报道了 miR-146a 作为负反馈调节分子在狼疮关键致病通路中起了重要作用(Arthritis Rheum 2009),同期同刊附有专家评述,同时被 faculty of 1000 medicine 收录,今年又在国际学术期刊 Journal of Immunology 发表了 miRNA 参与狼疮 T 细胞低甲基化调控的新机制,并被选为当期重点推荐的论文(In This Issue of the Journal of Immunology)。

近日,风湿病学领域最有影响力的杂志 Arthritis Rheum 在线发表了有关 miRNA 参与狼疮炎症因子表达调控的最新研究成果:miR-125a 能直接负向调节 T 细胞促 RANTES 分泌的主要转录因子 klf13 的表达,从而降低 T 细胞产生炎症性趋化因子 RANTES 的水平。狼疮病人外周血 T 细胞中 miR-125a 的水平明显高于正常人。患者 T 细胞激活后,klf13 和 RANTES 的表达水平较正常对照组相比也明显增高,当在病人 T 细胞中过表达 miR-125a,可降低这一过程中 klf13 和 RANTES 的表达。这些研究提示狼疮患者 miR-125a 表达缺陷可能是其体内 RANTES 水平异常升高的原因之一,miR-125a 可能作为一个新的药物干预靶点,定向干预 miR-125a 的表达水平可发展为狼疮新的治疗手段。

该项工作得到国家科技部、国家自然科学基金和上海市科委的经费支持。(柯伟)

共轭高分子合成化学前沿科学问题研讨会在哈召开

本报讯 日前,由哈尔滨工业大学承办的国家自然科学基金委“共轭高分子合成化学前沿科学问题研讨会”在哈尔滨召开。

国家自然科学基金委化学科学部董建华处长主持开幕式。校长助理郭斌代表学校在开幕式上致辞。香港科技大学的唐本忠院士及来自中国科学院化学所、长春应化所、清华大学、北京大学、浙江大学、上海交通大学、复旦大学、厦门大学、北京师范大学、吉林大学等著名高校,包括国家杰出青年基金获得者在内的中青年学者共计60多人参加了此次学术研讨会,其中30多人分别作了报告。

本次会议采取重点报告与自由讨论相结合的方式,以自由讨论为主。议题涉及共轭高分子合成化学的新概念与新思想、共轭高分子合成化学相关的前沿方向等前沿科学问题。具有挑战性的研究方向:“十二五”期间光电高分子合成化学优先发展领域和国家自然科学基金优先资助的方向等问题。

哈尔滨工业大学理学院、基础与交叉学院、材料学院、化工学院的相关学科领域师生20多人参加了研讨会,其中青年教师崔铁钰、邱云峰将分别作口头报告。哈尔滨工业大学承办此次会议,意在为相关学科领域的教师搭建一个与知名学者和同行开展学术交流的平台,促进研究方向的交叉融合,营造深入开展基础研究的氛围,为中青年教师的健康快速成长铺路搭桥。(柯伟)