



基金简讯

脑卒中新药靶点研究获新进展

本报在国家自然科学基金、江苏省教育厅等项目的资助下,南京医科大学药学院教授朱东亚等阻断缺血诱导的神经型一氧化氮合酶(nNOS)与细胞膜上的α-连环蛋白(PSD95)相互作用治疗缺血性脑卒中研究取得新进展。相关研究近期发表在《自然-医学》(Nature medicine)上。

脑卒中是一种死亡率高、致残率高的常见病、多发病,严重危害人类的生命和健康。由于脑组织结构精细复杂,对缺血缺氧损伤特别敏感且脆弱,迄今临床上疗效确切的治疗药物还比较少。根据国际上的研究成果,脑卒中病理现象的产生可能与细胞膜上的神经型一氧化氮合酶与细胞膜上的α-连环蛋白相结合作有关。N-甲基-D-天门冬氨酸受体(NMDAR)介导的神经型一氧化氮合酶激活是神经元兴奋性毒性发生的关键事件,围绕这两个靶点开发了许多药物。但由于NMDAR和神经型一氧化氮合酶均具有非常重要的生理功能,对它们的直接干预往往导致严重的副作用。

朱东亚课题组由此展开思考:如果阻断这种结合,能否使神经细胞免受损伤?在经过一系列复杂的动物和细胞实验之后,这种设想得到了验证。药物作用的机理听上去简单,但实际操作起来却并非一帆风顺。从蛋白结合的角度进行抗脑卒中药物的研究非常困难,在世界范围也鲜有先例可循。这是前人从未攻破过的领域,朱东亚课题组进行了大胆的尝试。通过研究发现,缺血诱导的神经型一氧化氮合酶与α-连环蛋白的相互作用是神经型一氧化氮合酶激活的关键分子机制。在神经型一氧化氮合酶与α-连环蛋白结合位点的N-末端结构域(nNOS-N1-133)阻断这种耦联能有效保护缺血性脑损伤。在分析nNOS与PSD95相互作用的化学和分子力学机制的基础上,课题组设计了一百多种化合物,并最终筛选到具有较好药理活性的化合物ZL006——一种一端亲水另一端疏水的小分子化合物。通过动物及细胞实验验证,该化合物确实可以阻断神经型一氧化氮合酶与α-连环蛋白的结合,而且在若干种脑卒中模型中都显示了它的疗效;更为重要的是,实验已经证实这种药物不仅具有较好的脑缺血保护作用,而且避免了直接干预NMDAR或nNOS带来的副作用,如学习记忆障碍等,也不会导致动物具有进攻性等行为异常,不具有其他药物针对受体的副作用。

“过去我们习惯‘从药到药’的研究,研究药学的人对医学了解不足,而研究医学的人又对药学知之甚少,这是药物研究的困难所在。”朱东亚教授说,“现在我们的研究成果是在关注表象的同时,注重探究深层次的机理,在源头阻止病变的发生,而不是片面强调利用现有靶点,这将是人类研发药物的全新理念。”

该研究发现了治疗脑卒中的新靶点,研究了一种有效且能避免副作用的小分子药物。同时也提出了一种理念,国内外同行借鉴了这种理念或可能研发出更好的药物造福脑卒中患者。可以预见,该研究结果对缺血性脑卒中的病理机制及抗脑卒中新药的研究均有重要影响。(柯伟)

基金委召开座谈会 祝贺师昌绪获国家最高科技奖

本报讯 1月19日上午,国家自然科学基金委员会召开座谈会,共同庆祝中国科学院院士、中国工程院院士、国家自然科学基金委员会特邀顾问师昌绪先生。

座谈会由国家自然科学基金委员会主任陈宜瑜院士主持,国家自然科学基金委员会副主任孙家广、何鸣鸿,国家自然科学基金委员会原主任张存浩院士、陈佳洱院士等出席座谈会。

座谈会气氛轻松愉快,在欢声笑语中进行。会后,陈宜瑜代表国家自然科学基金委员会向师昌绪赠送礼物,国家自然科学基金委员会副秘书长高瑞平向师昌绪献花。座谈会全体成员与师昌绪合影留念。

(陈晨/摄影报道)



陈宜瑜代表基金委向师昌绪赠送礼物

师昌绪与国家自然科学基金

**争取高技术新概念新构思
探索项目落户基金委**

1986年国家高技术发展规划立项以后,规定有2%的经费用于新概念、新构思探索项目。在一次向方毅国务委员汇报工作时,师昌绪提出这项工作应由基金委来管理。经多次争取,这一提议得到国家科技领导小组的支持。

承担国家自然科学基金评审工作
1987年,在师昌绪等人的争取下,基金委承担国家自然科学基金评审工作,次年又扩大到港澳地区,至国家成立专门奖励办公室,先后评审4次。

国家重点实验室评估
1984年开始原国家计委陆续在中科院及高校建立了不同学科的国家重点实验室,到基金委成立之际已有70多个。1988年,我国拟再建一批国家重点实验室。在师昌绪的努力下,实验室建成后,国家计委委托基金委对实验室进行评估,国家科委委托基金委进行评估,作为发放运行费的依据。经过复杂、长期的过程,国家重点

实验室评估形成了较为科学合理的评审方法,一直延续至今。

“数学天元基金”的设立
1987年基金委确定把数学作为重点资助学科之一,师昌绪负责召开一次由中青年数学家参加的“21世纪中国数学展望讨论会”。会上,时任国家教委主任李铁映国务委员提出要成立“数学天元基金”,并提出多方集资的具体方案。后经师昌绪等人努力,该议由财政部拨款100万元,成立了由基金委数学部管理的“数学天元基金”,极大地支持了我国数学学科的发展。

支持中国碳纤维研究
2000年前后是我国碳纤维研究最困难的时期,许多单位退出了这一领域。此时,师昌绪决定“抓一抓碳纤维研究”。在他的争取下,2001年10月科技部设立碳纤维专项;2003年基金委批准碳纤维两个重点项目;2005年碳纤维项目被列入国家“973”项目。这为中国碳纤维领域的发展起到了重要的作用。

创办两刊

在任基金委副主任期间,师昌绪推动创办了《中国科学基金》与《自然科学进展》两种刊物,为科学基金工作者和科学家提供了很好的学术交流平台。

推动中国基础研究走向世界
任基金委副主任期间,师昌绪多次代表基金委到加拿大、比利时、卢森堡、美、德、法等国科学研究资助机构访问,推动了中国科学界与国际科学界的交流与合作。

材料科学基础数据积累工作
基金委成立后,国家科委将“材料大气、海水、土壤腐蚀数据积累及基础研究”等重点项目一并推荐到基金委。当时如基金委不能立项,则“六五”恢复的此项工作又会终止。面对这种情况,师昌绪做了大量工作,从“七五”到“九五”一直将这项工作纳入科学基金重大项目立项。

支持材料腐蚀网站过渡难关
上世纪90年代材料腐蚀网站没有着落,为了便于材料腐蚀学科持续发展,基金委连续设立相关重大课题。此后,科技部又将腐蚀网站列入国家科技基础条件平台的一部分。(本报资料)

“小项目撬动大成果”系列报道

人类分娩启动机制研究获新突破

——科学基金项目为设计防治早产新药提供思路

□本报记者 张双虎

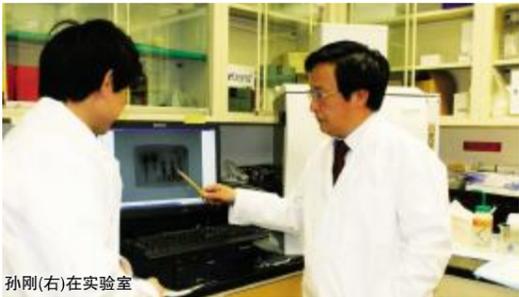
早产不仅是围产期新生儿死亡的主要原因,也直接影响到孩子成年后的健康。目前人们尚缺乏防治早产的有效手段,主要原因在于人类分娩启动机制尚未完全阐明。在国家自然科学基金的资助下,复旦大学生命科学院教授孙刚课题组对这一科学问题进行了深入研究,为阐明人类分娩启动机制提供新的突破点。

早产是新生儿死亡主因

随着生育观念的改变和女性社会压力的加大,高龄不育女性及35岁以上的高龄产妇数量逐年上升。广州市近五年的调查数据显示,目前广州市各大医院的产妇年龄主要集中在30岁至35岁,35岁以上高龄产妇比例超过10%。妇产科专家表示,高龄产妇不仅会增加母体的患病率,也会增加早产儿出生率。

2010年8月,在首届珠三角新生儿论坛上,广州市新生儿学会主任委员、广州医学院第三附属医院儿科主任崔其亮教授说,2005年一项全国大样本流行病学调查数据显示,我国早产儿约占新生儿出生总数的8.1%,近几年这个比例持续增长。这意味着全国每年有不少于150万的早产儿出生,广州及全国相对发达城市的早产儿数量呈迅猛增加之势。近年的统计数据显示,美国等发达国家早产发生率约7%~15%,且存在上升趋势。

“以广医三院为例,现在住院科住病人中,早产儿占到了30%。其中不乏胎龄二十六六周,六七百克的超未成熟儿(出生体重小于1000克,胎龄小于28周)。”崔其亮说,产妇高龄、工作紧张、压力大、孕期健康管理薄弱,以及人为干预性强、环境因素等,是导致早产儿数量猛增的主要原因。尽管医疗技术的进步使得早产儿的存活率得以提高,但早产仍然是围产期新生儿死亡的主要原因。近年



孙刚(右)在实验室

来的研究还发现,早产儿较足月儿成年后更易患肥胖及代谢综合征等疾病。因此,解析人类分娩启动机制而为防治早产提供有效的手段,一直是生殖健康领域关注的热点之一。

发现糖皮质激素的正反馈机制

“目前人们尚缺乏防治早产的有效手段,主要原因在于人类分娩启动机制尚未完全阐明。”孙刚说。在3个国家自然科学基金项目的资助下,孙刚课题组对糖皮质激素在人类分娩启动中的作用进行了深入研究。研究人员应用人胎膜合成前列腺素的主要细胞类型——羊膜成纤维细胞,采用实时定量聚合酶链反应(PCR)、蛋白印迹杂交、基因启动子克隆和突变、染色质免疫沉淀和免疫共沉淀等技术,解析了糖皮质激素诱导人胎膜前列腺素合成的分子机制。

“妊娠晚期糖皮质激素不仅促进胎儿器官的成熟,而且可以促进胎膜组织前列腺素的合成。这与传统的糖皮质激素抑制体内其他部位合成前列腺素而起抗炎作用的生理调控机制相悖。”孙刚说,“糖皮质激素在多数哺乳动物的分娩启动中的作用非常明确,例如妊娠晚期给羊注射糖皮质激素很快就会启动分娩。但糖皮质激素在人类分娩启动中的作用还有很多有待

待解决的问题。”

孙刚等人在研究中发现胎膜表达大量糖皮质激素活化酶11β-HSD1,该酶的表达受糖皮质激素的强烈诱导,因此在胎膜局部形成糖皮质激素生成的正反馈回路。由于妊娠晚期参与分娩启动的前列腺素主要来源于胎膜,而糖皮质激素又促进胎膜前列腺素的合成,“因此我们提出妊娠晚期在胎膜局部存在糖皮质激素和前列腺素生成之间的正反馈回路,导致前列腺素生成不断增加,最终分娩的启动。但糖皮质激素是如何诱导自身活化酶生成以及如何促进胎膜前列腺素合成,仍是尚未解决的生命谜团”。孙刚说。

研究人员发现前列腺素合成过程中有两个关键的合成酶,即胞浆型磷脂酶A2(cPLA2)和环氧合酶-2(COX-2)。孙刚在其前期工作中发现,糖皮质激素通过诱导羊膜这两个酶的表达,促进人羊膜前列腺素的合成。课题组对糖皮质激素诱导这两个前列腺素合成酶的分子机制分别进行研究发现,在糖皮质激素诱导人羊膜成纤维细胞表达磷脂酶A2和环氧合酶-2的表述中,细胞内信号转导途径环磷腺苷/蛋白激酶A激活导致的环磷腺苷反应元件结合蛋白(CREB)磷酸化发挥了关键作用。

糖皮质激素对羊膜成纤维细胞反应元件结合蛋白通路的激活,依赖

于其上游G蛋白激活型α亚基合成的诱导作用,但在其他经典反应细胞类型中糖皮质激素对G蛋白激活型α亚基的合成没有诱导作用,这是糖皮质激素在不同细胞中对前列腺素合成影响不同的症结所在,也是糖皮质激素启动分娩的特色机制。

在羊膜成纤维细胞,糖皮质激素还通过一种增强子结合蛋白(C/EBP)诱导其本身活化酶11β-HSD1的表达,由此产生的大量有活性的糖皮质激素可以呈正反馈形式不断促进前列腺素的合成,此发现与分娩启动的正反馈实质相符合。这为阐明人类分娩启动机制提供新的突破点。

为防治早产设计新药提供思路

“在认识到胎膜糖皮质激素和前列腺素合成的正反馈回路后,如何打断此正反馈回路就有希望成为寻找防治早产的新突破口。”孙刚说,“因此我们对维持妊娠的关键激素孕激素在当中的作用进行了研究。”

该课题组研究发现,孕激素及其受体A型可以削弱糖皮质激素诱导人羊膜成纤维细胞这两种前列腺素合成酶的表达,而这种削弱作用分别是通过孕激素与糖皮质激素竞争受体和抑制糖皮质激素受体转录活化作用实现的。此研究结果为设计新药以阻断分娩启动子中前列腺素合成的正反馈回路提供了新的思路。

该项研究的系列论文发表在美国临床内分泌与代谢杂志(J Clin Endocrinol Metab)、美国分子内分泌学(Mol Endocrinol)和内分泌学(Endocrinology)等内分泌和生殖领域的国际权威杂志上,有关孕激素的研究结果被美国分子内分泌学杂志和美国医生网(MDlinx)以转化医学研究亮点向读者推荐,并被2011年美国妇产科年会遴选为大会发言。这一研究结果对全面了解人类的分娩启动机制并有针对性地设计防治早产的新型药物提供了新的思路。

项目·指南

生命科学部 2011年度资助重点

2011年度生命科学部拟资助重点项目70项左右(其中“非领域申请”的重点项目拟资助10项)。

资助强度范围200万~400万元/项,平均资助强度约为300万元/项,资助期限5年。申请人应根据自己的研究需要实事求是地提出合理的经费预算,除了填写申请书上的经费预算表之外,还要附更为详细的经费预算说明供专家评审和确定资助经费时使用。凡未附详细的经费预算说明的申请将不予资助。

生命科学部2011年度拟资助的重点项目研究领域。

1. 微生物次级代谢途径及其调控的分子机制(C010201)。
2. 微生物适应极端环境的分子机制(C0105)。
3. 植物细胞增殖和极性建成的分子机制(C020102)。
4. 重要野生植物资源的生物学特性遗传分析与评价(C020601)。
5. 生态系统碳氮循环过程对全球变化的响应与适应(C0308)。
6. 种间相互作用的生态效应(C030502)。
7. 动物系统发育与分子进化(C040204)。
8. 动物行为的神经与遗传学基础(C040302)。
9. 蛋白质的特异性修饰及功能(C050201)。
10. 核酸自身代谢与修复(C050202)。
11. 复杂性状的遗传分析(C060503)。
12. 遗传信息研究与分析的新理论、新方法(C0608)。
13. 细胞分化的分子机理(C0704)。
14. 细胞通讯的分子机制(C0709)。
15. 免疫细胞发育和分化的分子机制(C0801)。
16. 固有免疫与适应性免疫应答的细胞和分子机制(C080103)。
17. 神经细胞间相互联系的机制(C090202)。
18. 学习与记忆的神经机制(C090303)。
19. 生物大分子、细胞及组织间相互作用的生物学(C100101)。
20. 生物材料与生物体的相互作用(C1002)。
21. 新的内源性活性小分子物质的发现及其重要生理功能(C110301)。
22. 离子通道及受体在生理内环境下的功能调节及其机制(C1101)。
23. 组织器官原基的起源、分化机制(C120106)。
24. 配子发生、成熟的分子调控机制(C120101)。
25. 作物杂种优势形成的机理(C1305)。
26. 作物高产、优质、高效的栽培生理基础(C130301)。
27. 农业病虫害区域性灾变机制与调控(C1404)。
28. 农作物害虫、病原抗性分子机制(C1405)。
29. 园艺作物种质资源的评价与利用(C150102)。
30. 园艺作物品质形成的机理与调控(C1507)。
31. 林木遗传育种基础理论与方法(C161003)。
32. 人工林组成、结构与功能(C161102)。
33. 主要畜禽产品(肉)品质形成的生理生化与遗传基础(C170102)。
34. 我国特有畜禽品种资源优良性状的遗传分析(C170101)。
35. 畜禽重要疫病病原的致病与免疫机制(C1803)。
36. 重要、新型兽药的药物与药代动力学(C1807)。
37. 水生经济生物重要性状相关基因的功能分析(C190103)。
38. 主要水生生物病害致病机理(C190603)。
39. 食品中营养成分的分析及功能(C200102)。
40. 食品加工与制造过程中组分的变化规律及机制(C2002)。

生命科学部2011年度拟资助的重点项目研究领域。生命科学部2011年度拟资助的重点项目研究领域。生命科学部2011年度拟资助的重点项目研究领域。

生命科学部2011年度拟资助的重点项目研究领域。生命科学部2011年度拟资助的重点项目研究领域。生命科学部2011年度拟资助的重点项目研究领域。

生命科学部2011年度拟资助的重点项目研究领域。生命科学部2011年度拟资助的重点项目研究领域。生命科学部2011年度拟资助的重点项目研究领域。

生命科学部2011年度拟资助的重点项目研究领域。生命科学部2011年度拟资助的重点项目研究领域。生命科学部2011年度拟资助的重点项目研究领域。

生命科学部2011年度拟资助的重点项目研究领域。生命科学部2011年度拟资助的重点项目研究领域。生命科学部2011年度拟资助的重点项目研究领域。

气候变化对植被影响研究获新进展

本报讯 美国《国家科学院院刊》(PNAS)近日刊登了北京大学城市与环境学院教授朴世龙研究小组的论文,报道了他们在气候变化对北美植被生长影响研究方面取得的新进展。

植被生长对气候变化的响应是全球变化研究的重要内容之一。遥感数据表明,尽管上世纪80年代和90年代,北半球植被生产力显著增加趋势,但在本世纪初,这一增加趋势停止甚至减少。科学家们普遍认为,这一现象与全球气候变化所导致的干旱有关。北京大学城市与环境学院全球气候变化研究小组,利用长期的遥感数据和气候观测数据,借助遥感、GIS等新技术的支持,综合研究北美陆地植被生长的时空格局及其机制研究后发现,北美西北大部分地区自上世纪90年代以来植被生产力下降的现象不能由干旱单独解释,而是与该地区春季温度下降密切相关。

论文第一作者王旭辉是朴世龙院士、朴世龙主要从事陆地生态系统对全球气候变化的响应及其反馈作用的研究,是联合国政府间气候变化专门委员会(IPCC)第五次评估报告第一工作组全球碳循环章节的主要作者之一。本研究得到国家自然科学基金资助。(柯伟)