



图片来源: HAL MAYFORTH

“假酶能够促使我们思考一个问题,实际我们并不那么了解激酶。”

“死酶”诠释“存在即合理”

——科学家渐悟假酶生物学本质

■本报记者 唐凤

大约10年前,生物学家开始意识到存在部分如同“哑炮”般没有催化功能的人体酶,这一发现让他们大吃一惊。这种认知是一个冲击,人类生存离不开酶,因为酶能促使生物体赖以生存的生化反应。那么这些酶为什么会失去催化功能呢?人体为什么会继续保留产生这些惰性蛋白质的能力呢?

2002年,这种被称为假酶(Pseudoenzyme)的酶被大规模发现。当时,一个研究小组正梳理最新的有效人类基因组序列图,以确定参与编码蛋白质激酶的所有基因。这些有重要作用的酶在细胞内分子电路中充当“开关”的角色,将磷酸基团转移到各种靶点以帮助控制范围广泛的活动,例如新陈代谢和细胞运动等。

研究人员通过实验发现,518种由DNA编码的人体蛋白激酶中,大约有10%至少缺乏催化磷酸盐转化的3种关键氨基酸中的1种,因此它们似乎是无效的。尽管之前这些无效酶就已为人所知,但是假酶的数量如此之大让人惊讶,该研究带头人、美国加利福尼亚州基因技术公司生物信息学和计算生物学部主管 Gerard Manning 表示:“我们当时认为自己一定弄错了。”

不过进一步的研究证实他们是对的。几乎每个酶家族都包含不活跃的成员,在硫酸基转移酶等族群中,超过一半的由人体基因编码的蛋白质显示催化妥协迹象。并且出现在生物体内的“死亡”酶与细菌、植物和蠕虫一样形形色色。

假酶不假

Manning 和其他人确定,这些假酶基因不是退化的DNA。细胞制造了这些蛋白质,但在数百万年的进化过程中,它们的DNA序列变化很小。也有人坚定不移地认为,这些蛋白质有自己的功能。“生物系统不会一直保持着这些蛋白质,除非它们有重要的作用。”英国谢菲尔德大学生物化学家 Patrick Eyers 说。

事实果真如此。科学家目前推测,失活的酶可能被生物体“高薪聘用”,它们并非催化剂而是起到其他作用。其中一些假酶通过迫使“真酶”变成正确的形状来帮助催化生物化学反应,另一些则为蛋白质混合提供平台,还有一些会与受体结合帮助细胞通讯,像保镖一样保护蛋白质到新的位置,或完成其他任务。“它们被证明在生物学上很重要。”加利福尼亚大学圣迭戈分校蛋白质化学家 Susan Taylor 说,“它们一直被保存下来可能就是这个原因。”

英国邓迪大学生物化学家 Daan van Aalten 把这种DNA序列编码的假酶称为“被遗忘的记忆”,因为大部分研究人员都忽略了它们。但是分子生物学家现在期待这种酶能够帮助深刻理解的进化。药物研发人员希望开发它们以用于制造更安全、更具特异性的药物。并且假酶也促使生物化学家反思他们的一些有关传统酶如何发生作用的观点。“如果我再次开始新的研究方向,我会选择假酶。”同样来自邓迪大学的生物化学家 Dario Alessi 说。

寻根溯源

要研究假酶,研究人员首先要了解它们,但这并不容易。一个候选氨基酸序列表明假酶具有催化妥协性,但并不能肯定。因此研究人员时常先判断一种蛋白质的3D结构,测验它能否执行一种酶的预期生物化学反应,以及进行其他实验。即便如此,得到的证据也并非总是给力。

尽管存在不确定性,但人们一直认为一些看上去像酶的蛋白质的主要功能并不包括催化各种反应。大部分假酶都与活性酶息息相关,并且研究人员提出有关这种联系的两种进化解释。这两种观点都提到在过去的某一时间出现了基因复制。

研究人员认为更普遍的解释是,一个正常酶的原始和复制基因出现了突变,破坏了酶的

活性,从而产生了假酶。“酶丧失功能非常简单,因为催化反应剩余物(氨基酸)很容易保存。”英国欧洲生物信息学研究所所长、计算生物学家 Janet Thornton 提到。

在某些情况下,这一过程也会朝相反方向进行。Alessi 指出:“我的理论是一个活跃的激酶可能是由假酶进化而来的。”在这一假设下,当出现基因复制时,假酶已经存在并处理一些非催化方面的细胞工作。之后,假酶发生突变,产生了具有活性的正常酶。一些失活酶确实很像真酶的祖先:它们的功能性后代是可识别的,因为直系亲属里的其他成员并不是酶类。

以假制真

细胞内充满了许多极好的优质蛋白质,为什么还存在这些有功能缺陷的酶执行重要任务呢?也许那些从功能性酶进化而来的假酶丧失了其催化功能,但它们保留着其他能力。例如,在酶催化一个化学反应之前,它会夺取靶分子或者酶作用物。而它们不活跃的后代通常也保持了这种结合性能,这意味着它们能够出其他目的导向目标追踪蛋白质。

牛津大学细胞生物学家 Matthew Freeman 注意到,失活酶还与它们的活跃亲族分享其他的相似点。它们常常在相同的组织里同时“闲逛”。因此一个假酶“完美地扮演着管理者的角色”,并帮助控制生物化学反应。美国达拉斯得克萨斯大学西南医学中心生物化学家 Margaret Phillips 这样表示:“在许多情况下,假酶能够调节涉及其活跃亲族的反应。”Freeman 说。

STRAD α 能展示一个假酶的结合性能如何使其能够控制其他的酶。它能够黏附和调节 LKB1 的活性,LKB1 是一种肿瘤抑制激酶,在某些癌细胞中不活跃。在2009年发表于《科学》杂志的一篇论文中,Alessi、van Aalten 和同事论述了 STRAD α 是如何工作的。在另一种蛋白质 MO25 α 的帮助下,STRAD α 能将 LKB1 锁定在活跃状态,允许其发挥效能。van

Aalten 说,该研究建议,假酶很有可能通过绑定来激活激酶。

走向实用

一些科学家建议,鉴于具有控制酶活性的能力,假酶有望成为药物靶标,虽然目前还没有此类药物在使用中。Eyers 指出,研究失活激酶可能为传统激酶抑制剂提供替代品。激酶抑制剂是一种快速发展的药类,仅在美国就有近110亿美元的销售额。其中最著名的激酶抑制剂可能是 Gleevec, 这种药在2001年进入临床,用于治疗慢性髓细胞性白血病。

不过此类激酶抑制剂也存在缺陷,原因是激酶的活性位置与其他酶类非常相似,能够阻止一种激酶的药物也能够干扰其他酶类,触发副作用。以 Gleevec 为例,这种激酶抑制剂能够引起腹痛、恶心、疲惫和其他问题,这主要是因为这些抑制剂难以实现特异性。而通过靶向作用其假酶同伴来间接阻断一个过于活跃、能够致病激酶,可能不会使其酶酶受伤害。

但是,人们依然对假酶是否有针对价值存有疑问,美国宾夕法尼亚大学生物化学家 Mark Lemmon 提到。研究人员有设计药物阻断激酶的丰富经验,但是设计出一种能阻止假激酶的药物是一个挑战,因为传统的和充分研究过的酶活性位置不是攻击的自然位置。“它们可能依然是重要的药物靶点,我们只需要从不同的角度思考如何抑制它们。”他说。

虽然假酶还未有重要的实际影响,但它确实有理论上的作用。Eyers 指出:“假酶能够促使我们思考一个问题,实际我们并不那么了解激酶。”而结果就是,生物化学家决定第二次关注基础问题,例如一种酶要表现得多么活跃才被认具有功能性。

从更广泛的水平而言,这种新的钝化酶的发现揭示出只有微乎其微的研究人员了解这种基因的某些部分。Freeman 说:“我被这个‘我们对很多基因一无所知’的观点深深地吸引。”

科学线人

全球科技政策新闻与解析

政事

英议会欲对农药下重罚



越来越多的证据显示,农药对蜜蜂等授粉昆虫造成威胁,导致蜜蜂聚居地和种群数量的减少。

英国下议院环境委员会近日呼吁禁止使用3种常见农药,以保护蜜蜂和其他授粉昆虫。环境审计委员会主席 Joan Walley 在一项声明中说:“根据现有的科学证据,我们相信采取这类预防性行动是必要的。”

在英国,蜜蜂和许多野生授粉昆虫数量的下降是由多种原因引起的,包括栖息地的丧失和疾病。农药是否导致了蜜蜂聚居地的减少,这一问题一直在争论,但越来越多的证据显示,农药确实对大蜜蜂造成威胁。

去年9月,英国下议院环境审计委员会展开一项调查,探究如何在英国规范农药的使用。

与此同时,欧洲食品安全局于今年1月发布的一项报告显示,3种农药对蜜蜂造成了“严重威胁”,因此都不应被用于像玉米或其他由蜜蜂采集花粉的作物。

1月底,欧盟委员会对这项研究作出回应,提出了对4种农作物禁止使用3种新烟碱类杀虫剂的禁令。之后成员国否决了该禁令,英国在投票中弃权。

(段歆涛)

人事

英医学研究所主席谈药品定价机制



Michael Rawlins

图片来源: INSIGHT-VI-SUAL UK/REX FEATURES

英国国家健康与临床优化研究所(NICE)主席 Michael Rawlins 将于3月底离任。NICE 成立于1999年,是英国最重要的药物研究所之一,负责评估英格兰和威尔士的国民医疗保健制度可以承担哪些药物,并为内科医生制定准则。最近,英国政府宣布,NICE 将在制定以药物价值为标准向制药公司支付费用——即价值基础定价——的计划中担任关键角色。Rawlins 在接受《自然》杂志采访时,表达了他对 NICE 现状的看法及其将来的计划。

Rawlins 称,NICE 近些年最大的成就是改善了人们最初对 NICE 的两个不满。一方面,人们认为其对成本一效益的考量是不道德的。但是由于资源有限,NICE 必须充分利用资金和资源,在作任何决定时都要考虑成本。

另一方面不满来自于诊疗规范。曾有医生向 Rawlins 表示:“我已经行医40年,不需要你告诉我怎样治疗这个人或那个人。”不过这种情况目前也有所改变。人们意识到医学文献如此之多,曾任《英国医学杂志》编辑的 Richard Smith 这样指出,以至于平均每位医生每天需要阅读18到20篇经过同行审议的文章,才能跟上发展趋势。但没有谁能做到,因此诊疗规范整合了特定领域的医疗准则。

Rawlins 将价格基础定价计划视为一个发展策略,而不是改革措施。“广义上,它包含三部分。”Rawlins 说,“第一是如何衡量收益,我们达成共识,将保持生活质量调整年(QALY)。第二部分是阈值,大家普遍认为在一个 QALY 内,一种药物花费少于2万英镑是合理的。若超过3万英镑,除非有特殊情况,不然将很难获得批准。第三部分是最重要的,经济学家认为这是经济学视角,我们观察卫生服务的成本和储蓄,会将护理人员家庭的费用,以及对就业的影响考虑在内。政府则指出需要一个更加社会学的视角。”

不过,Rawlins 认为这是一个政治问题,而不是科学问题,“我不知道,它会走多远”。

Rawlins 认为目前的临床研究面临很大的困难。其中一个困难来源于欧洲临床试验指令,不过一项新规定的出台使其带来的问题有所改善。

第二个问题是对临床试验的伦理安排。相关部门在整合所有的伦理批准项目方面已经取得了很大进步。Rawlins 称:“这很好。”

研究的管理安排是第三个问题,它让所有人都很沮丧。Rawlins 说:“我认识一位女士在62个不同医院做临床试验,她曾做过62个CRB检查(犯罪调查局检查犯罪前科人士的方式)。这是一个噩梦。”

虽然 Rawlins 将离开 NICE,但他还将担任皇家医学会会长和生物样本库主席,并即将接任东部学术健康科学网络的主席。他称,将继续在这些职位上“把事情做好”。

(张冬冬)

聆听科学家的怒吼

——美举行大规模示威抗议削减 NIH 预算



4月8日,数千名科学家以及为患者伸张权益的人士源源不断地涌入美国华盛顿哥伦比亚特区的市中心,举行了被组织者称为有史以来最大规模的集会,呼吁为生物医学研究投入更多的资金。这场抗议与正在举行的美国癌症研究协会(AACR)年会一道,连同200多个团体,旨在吸引公众对于美国国会于上个月将国立卫生研究院(NIH)的年度预算削减5%的决定的关注。AACR 首席执行官 Margaret Foti 表示:“对于这个全世界最主要的医学研究机构资金的持续侵蚀,必将导致 NIH 止步不前。”



AACR 的与会者与其他听众在接近2个小时的时间里聆听了来自社会各界的多位人士关于支持 NIH 的演说。

那些穿着白色T恤衫以及粉色围巾的集会参与者高声吟唱着“更多进步,更多希望,更多生命”。他们发送了大量手机短信,要求国会恢复被削减的 NIH 预算。

然而一位计划中的演讲者并没有现身,他就是 NIH 院长 Francis Collins。尽管联邦雇员不能参加游行活动,但据集会组织者表示,



Collins 原本打算以一位公民的身份发表演说,但最终被取消。然而,Foti 阅读了一条来自总统奥巴马的信息,后者表示他送来了“问候”,并说他支持“关于先进医学研究的认真而持久的努力”。

尽管在18000名AACR的与会者中,只有几千人离开会议中心,并到道路的这边参加了集会,但组织者认为这次集会是成功的。Foti 表示,它“具有历史意义,并且是规模空前的”。Foti 随后表示,在推特上,只有英国前首相玛格丽塔·撒切尔的逝世排在这场集会的前面。



NIH 位于马里兰州巴尔的摩市,是美国最高水平的医学与行为学研究机构,初创于1887年,任务是探索生命本质和行为学方面的基础知识,并充分运用这些知识延长人类寿命,以及预防、诊断和治疗各种疾病和障碍。NIH 在近几十年取得的研究成果极大改善了人类的生命健康状况。NIH 所涉及的研究领域异常广泛,从破译生命遗传密码到寻找肝病病因以及对儿童发育行为疾病的诊疗等都是研究对象。

(赵熙熙)

图片来源:David Malakoff