

速递

中科院

分子能量转移
国际学术会议首次进中国

本报讯 近日,由中国工程物理研究院和中国科学院联合主办的2015年分子能量转移国际学术会议在四川成都召开,这是分子能量转移国际会议首次走进中国。来自美国、荷兰、英国、德国、法国等欧美国家著名研究机构的30余位专家学者与国内相关领域的科技工作者齐聚一堂,就表面和界面能量转移、复杂生物体系中的能量转移、活性等离子体中的能量转移等11个主题的最新研究成果和未来发展进行了交流。

本次学术会上,中物院材料研究所引进的荷兰籍“外专千人计划”Aart.Willem.Kleijn教授、中科院大连化物所杨学明院士及各界专家学者交流了70余个报告,从物理学、化学、生物学等方面梳理世界著名的研究机构和大学在分子能量转移研究领域取得的最新成果,促进了国际合作与交流,开阔了视野。(李智勇 刘万生)

长春分院

主办“中科创客”
创新创业大赛

本报讯 10月24日,“中科创客”创新创业大赛总决赛在长春举行。基于电子烟无线供电装置、高功率高能量微米级动力电池用磷酸亚铁锂电池材料的产业化研究及大功率宽光谱深度光学治疗仪获得金奖,可见/近红外视频成像光谱仪等3个项目获得银奖,废弃碳纤维复合材料的再生利用等项目获得了铜奖。

本次大赛由中国科学院长春分院主办、中国科学院长春技术转移中心、长春北湖科技园有限责任公司、吉林省技术产权交易中心(吉林省科技大市场)共同承办。比赛自今年8月启动以来,得到吉林省内科技型中小企业、高校、科研院所以及社会创业团队的大力支持和积极响应,共收到60余支队伍报名。

中科院长春分院院长王利祥指出,“中科创客空间”与“社会创客空间”的差异主要在于文化和服务体系的差异。“中科创客空间”面向中科院、高校和社会有志于创新创业的项目团队,提供中科院长春技术转移中心专业化的科技成果转化、知识产权运营、产业技术情报分析、中科院大型仪器共享、信息技术服务和人才服务等创新创业增值服务。(彭科峰)

新疆分院

召开2015年“西部之光”
中期评估会议

本报讯 10月20日,新疆“西部之光”项目协调小组开展2015年度“西部之光”中期评估工作。评审会议由新疆分院副院长董云社主持。

由董云社、新疆维吾尔自治区人事厅博士后管理办公室主任陈绍军等7位专家组成的专家组对新疆生态与地理研究所、新疆理化技术研究所、新疆天文台、新疆工程学院和新疆农科院5家单位申请的“西部博士”“联合学者”和“一般(重点)项目”的17个项目进行了评审。

专家组对青年博士开展的工作及“西部之光”人才培养计划对于促进青年科技人员成长的积极作用给予充分肯定。董云社在讲话中指出,希望广大青年科技人员注重培养系统解决问题的能力,在实践中提升科研素质,进一步培养严谨作风,不断加强能力建设,充分发挥“西部之光”对于青年科技人员的引导和培养作用。(科讯)

西安光机所

与西安机电所
签订战略合作协议

本报讯 日前,西安机电信息技术研究所与中科院西安光学精密机械研究所签订了战略合作协议。

协议本着合作共赢、全面发展为目的,双方就未来研究所发展和科技合作进行了深入的交流和讨论,形成共识,即发挥两所各自优势学科与技术,围绕两所技术领域发展的重大技术难题,特别是新的目标探测技术、传感器与集成器件技术等光电一体化设备及制造相关技术,开展相关战略研究、项目合作和联合攻关。

会议中,中科院西安光机所所长赵卫和西安机电信息技术研究所常务副所长施坤林分别介绍了西安光机所和西安机电信息技术研究所的发展历程、学科建设、科研成果等基本概况,并分别代表西安光机所和西安机电信息技术研究所就加强两所之间学科发展、人才交流、项目合作与应用等签订战略合作协议,双方将按照“横向拓展、纵向提升、合作共赢、全面发展”的原则开展科技合作。(科讯)

深圳先进院

癌症精准治疗的“纳米智能”

■本报见习记者 边慧

剃着光头、面色苍白、形销骨立……这是多数接受治疗的癌症患者给人的第一印象。

除去病痛的折磨和对死亡的恐惧,癌症患者的糟糕状态,相当程度上也源自药物毒性与过度治疗的过程。具有强毒副作用的化疗药物进入人体后,在抵达癌症病灶杀死癌细胞之前,大部分就被肝脏、肾脏代谢,导致人体正常细胞与器官受损,甚至破坏免疫系统,对病人造成不可逆的伤害,“救命”变成了“要命”。

近日,中国科学院深圳先进技术研究院蔡林涛研究员领衔的纳米医学研究小组,在前期建立的肿瘤光学精准治疗基础上,通过采用温度敏感的磷脂共包载化疗药物阿霉素和光敏剂吡啶菁绿,构建了肿瘤可视化精准联合治疗的“智能纳米载药鸡尾酒”。相关成果在线发表于自然出版集团刊物《科学报告》(Scientific Reports)上。

“智能纳米载药体系显著提高了药物的稳定性和在肿瘤部位的富集,避免了药物在体内的快速代谢,并能够在光控释放下精准给药,提高癌症的治疗效果。”蔡林涛在接受《中国科学报》记者采访时表示。

“定点定时定量”控制药物释放

癌症的精准治疗并非新鲜话题,临床上也已见应用,最典型的就是分子靶向药物治疗。

据了解,所谓分子靶向药物治疗,主要是针对特定靶标和突变位点的癌症类型,靶向药物进入体内后会特意地选择致瘤位点来发生作用,使肿瘤细胞特异性死亡,而不会波及肿瘤周围的正常组织细胞。如果将传统化疗看成是散弹鸟枪来打癌细胞,那么靶向治疗就是狙击步枪,又被称为“生物导弹”,精准杀灭癌细胞。

然而,靶向治疗的缺点也显而易见,不仅疗效不稳定,高得离谱的药价也限制了其普遍推广。相比之下,蔡林涛团队构建的“智能纳米载药”体系所采用的温度敏感包载材料磷脂和光敏剂吡啶菁绿,都已在临床上得到了广泛应用,具有成本低廉的优势。

“我们的初衷就是希望可以研发出能够服务大众低成本健康的治疗技术。”蔡林涛坦言。

和靶向治疗的“目标导向”作用机理不同,“智能纳米载药”体系以用药过程为导向,实现了对药物释放“定点、定时、定量”的可视化精确控制。

这一过程并不难理解。具有光敏特性的吡啶菁绿可以看作GPS光学定位系统,它和化疗药物阿霉素共同被包裹在磷脂中,而磷脂不仅是一种包载材料,其温度特性也决定了它兼具“开关”的功能。在近红外光照射下,吡啶菁绿一路“示踪”,引导医生监控药物的分布与代谢。当整个包载系统到达肿瘤部位后,近红外激光激发,肿瘤局部温度升高,磷脂发生熔融,“开关”开启,药物得以释放,从而精准作用于癌细胞,将对其他正常细胞的伤害降至最低。

蔡林涛告诉记者,与传统给药手段相比,“智能纳米载药”体系能够将化疗药物阿霉素的富集度提升7倍,大大提高癌症的治疗效果。

不仅如此,光敏剂吡啶菁绿本身也可以通过光动力治疗和光热治疗直接产生作用,杀灭癌细胞。

进入人体5分钟左右就发生分解清除的吡啶菁绿,在磷脂的包裹下提高了稳定性。特定波长激光照射时,吡啶菁绿能够释放大量单线态氧和热量,进而破坏细胞膜及生物大分子,产生细胞毒直接杀死肿瘤细胞。换言之,对于一些特定的肿瘤,不需要搭载化疗药物,仅使用无毒的吡啶菁绿就可以治病。

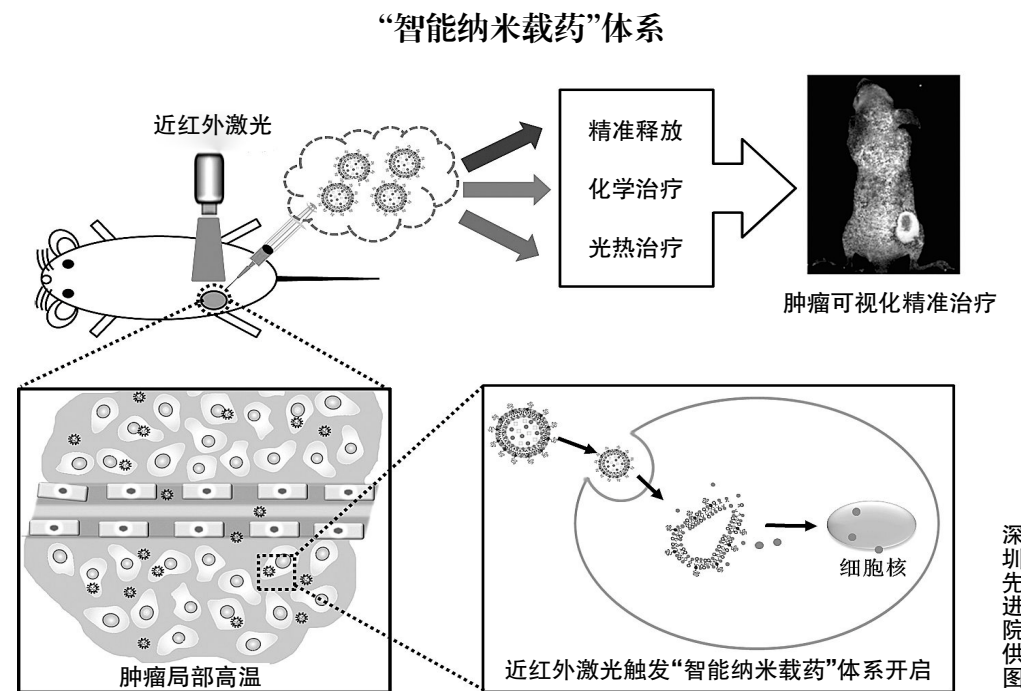
临床转化仍需时日

吡啶菁绿稳定性的提高,也意味着其“光漂白”效应的减缓。

与肿瘤的精准治疗类似,肿瘤的光学示踪也不是什么新鲜事。但以往有机光敏剂在光照条件下会产生化学反应或构象改变,而失去发荧光的特性,也就是所谓的“光漂白”效应,严重影响示踪效果。

在磷脂包裹下,光敏剂吡啶菁绿能够更加高效地进行光学示踪,促进了癌症可视化治疗的发展。

这种可视化治疗手段的应用,也使“诊疗一



深圳先进院供图

体”成为可能——医生可以在定位、诊断癌细胞的同时就进行给药治疗,并实时监控治疗效果。传统的拍片、诊断、手术/用药等一套流程,至少要花费病患及家属数天的时间,而未来,这一过程将大幅缩短。同时,也可以用于肿瘤外科手术切除后残余微小病灶的显像与光学清除,进一步扫清肿瘤,抑制其转移,从而极大减少肿瘤复发的机会。

事实上,这样的变化正在一些医院发生。蔡林涛曾在北京军区总医院观摩一名食管癌患者的就诊过程,从实施光动力治疗到结束,无须麻醉,全程只需一个小时左右,医生应用的正是一种类似内镜介入的可视化光学治疗手段。

但基于可视化治疗的“智能纳米载药”若要投入临床应用,却仍需时日。

“难点之一是激光光学光谱器件的研发。”蔡林涛告诉记者,“智能纳米载药体系”需要将激光光纤整合到内窥镜系统当中。由于内窥镜

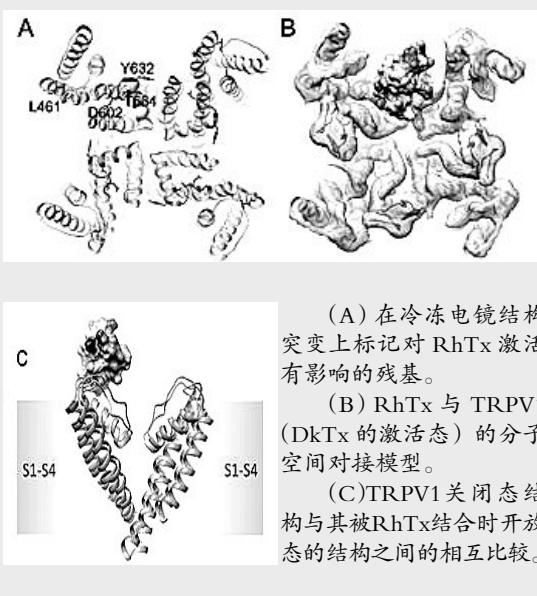
主要部件依赖进口,导致内窥镜产品的价格十分昂贵,因此我国大部分医院都没有带有荧光成像诊断与治疗功能的内窥镜产品。

“难点之二则是纳米光敏剂应用于临床仍待批准。目前,国内关于纳米药物的质控标准、毒理与临床审批困难重重。纳米药物的某些理化指标如粒度等,对药物释放吸收生物利用度等有明显影响。”蔡林涛坦言。因此,在质控标准研究中不仅要对其含量测定、杂质等常规指标进行研究,还需要对这些理化指标与纳米毒性进行标准化研究。

“在纳米药物的质控标准研究中,应重视哪些指标,这些指标的测定方法及其工艺能否有效控制纳米药物的疗效、毒性、重现性及其规模化生产,这些都还没有一个统一的说法。”蔡林涛认为,在这种情况下,国内针对纳米药物的质控体系和规范尚难以建立,相应的治疗技术手段也难以及时临床转化。

进展

昆明动物所



(A)在冷冻电镜结构突变上标记对RbTx激活有影响的残基。(B)RbTx与TRPV1(DkTx)的激活态的分子空间对接模型。(C)TRPV1关闭态结构与其被RbTx结合时开放态的结构之间的相互比较。

本报讯 (记者郭爽 通讯员张刚强)蜈蚣是现存最古老的节肢动物之一,发现的蜈蚣化石可以追溯到4.3亿年前。它们的捕食范围很广,包括昆虫、鱼类、软体动物、两栖类、爬行类甚至是哺乳类动物。蜈蚣的毒液承担着为蜈蚣提供捕食、防御和竞争的重要责任。中国科学院昆明动物研究所赖韧研究员团队最近对蜈蚣毒液的研究已经证实,蜈蚣毒液中存在大量作用于离子通道的多肽毒素。

TRPV1通道是哺乳动物感受化学刺激和周围环境温度变化的重要感受元件。红辣椒含有的辣椒素可以结合在TRPV1的胞内区激活通道,并引起哺乳动物产生“辣”“热”“痛”的感觉。

蜈蚣毒素似辣椒

赖韧领导的研究团队与加州大学戴维斯分校郑劫研究小组和北京大学药学院王克威研究小组合作研究发现,蜈蚣毒液中存在一种多肽毒素(RhTx),其也利用TRPV1激活产生的生理学反应为蜈蚣提供防御的分子策略。

根据科研人员早期的实验现象,类似于被蜈蚣叮咬,小鼠注射蜈蚣粗毒后会产生剧烈的疼痛行为。“在复杂的、粗毒的众多成分中,我们分离纯化并鉴定到一种多肽神经毒素RhTx。RhTx能诱导野生型小鼠产生剧烈的急性疼痛,而在TRPV1敲除鼠上则不能产生疼痛。”赖韧说。

据介绍,作为一个与疼痛信号传递相关的靶点,在近期,TRPV1已经被作为镇

痛药QX-314或细胞毒素Ca²⁺抑制神经元的入口来进行研究。另外,多肽毒素诸如芋螺毒素已经显示出开发成为镇痛药物的潜力。赖韧团队的研究发现,未来的蛋白修饰或许可以基于他们的研究改变RhTx的功能,甚至使RhTx变成一个TRPV1的抑制剂。因此,RhTx和未来基于TRPV1的抑制剂,可能会开启一条崭新的控制痛觉感受器的途径。

该论文在线发表在《自然-通讯》上,第一作者由中国科学院昆明动物研究所博士研究生物仕隆,加州大学戴维斯分校杨帆博士和北京大学博士研究生卫宁宁共享。该研究得到中科院重点部署项目、国家自然科学基金、科技部“973”项目的资助。

北京基因组所

小小的线粒体与强大的基因测序技术

■吴双秀 于军

线粒体(mitochondrion)是一种极微小的细胞器,直径只有0.5到1.0微米左右,存在于大多数真核生物的细胞中,是细胞进行有氧呼吸的主要场所。在这里,细胞中的糖类、脂肪和氨基酸被最终氧化,释放出最多能量,供给生命活动的需要,因此线粒体也被称为“能量工厂”或“动力室”。

除了为细胞提供能量,线粒体还参与细胞分化、细胞周期、细胞信息传递和细胞凋亡等过程。线粒体功能异常会引起多种线粒体病,通常使大脑、肌肉和心脏等耗能较多的器官受到影响。近年的研究还发现线粒体与神经退行性疾病(帕金森症和早发性痴呆症)、耳聋、糖尿病、衰老和肿瘤的发生有密切关系。因此,研究线粒体的结构、代谢和功能,可以帮助人类了解和治疗线粒体变异引起的疾病。

“线粒体夏娃”

线粒体拥有自己的遗传物质,即线粒体DNA(mtDNA),也叫线粒体基因组,多数是环状结构,少数是线型结构。因物种的不同,线粒体基因组的大小也不相同,一般植物细胞中最大,也更复杂,100~2500碱基对(kb);动物细胞中比较小,约为10~39千个kb;哺乳动物的最小,约为16.5kb。线粒体基因组携带的基因数量并不多,迄今已知,它编码2种线粒体核糖体RNA(rRNA,12S及16S)、22种线粒体转运RNA(tRNA)和13种呼吸作用相关酶的亚基(每种约含50个氨基酸残基)。

线粒体基因在复制过程中相当保守,尤其是在细胞减数分裂期间不发生重排,只是位点

突变率高,所以特别适合用做系统进化分析,有利于检查物种间在较短时期内基因发生的变化,已经成为遗传进化研究中方便而得力的信息来源。而且,因为精子细胞含有非常少的细胞质,使得男性的线粒体DNA不能遗传给后代,而女性卵细胞中的线粒体DNA则会传递给后代。因此,利用线粒体基因构建的进化树反映的是母系脉络的进化关系和种群进化史。科学家曾对世界不同地区和民族的女性进行了线粒体DNA调查,认为现代人的线粒体来自于约15万年前的一位女性,这位母系祖先被称为“线粒体夏娃”,是利用线粒体基因组研究群体遗传学的典型例子。同理,通过检测现代人线粒体基因组,可以理清各民族、各地人的母系血缘关系;通过检测古生物化石的牙髓或骨髓腔中残留的线粒体DNA序列,可弄清历史上人类各个民族、种族、家族间的母系血缘关系、迁徙路线等。

隐藏的变异

值得注意的是,每个线粒体中常有2~10个基因组份,而每个细胞中又含有几个(如酵母)至上千个(如在肝脏等代谢旺盛的器官中)线粒体不等。所以,每个细胞中就含有线粒体几十个线粒体基因组。线粒体基因组在自身更新复制过程中,即出现复制错误或者变异,也会因为细胞中其他多个备份而在表型和功能上表现出来。这样,经过一代代复制、遗传和筛选,有些有意义的变异就被保留并富集下来,最终形成了线粒体基因组单核苷酸变异的多态性(SNP)。

这种隐藏的核苷酸变异情况,通过二代高通量测序技术,很容易被检测出来。因为二代高通量测序技术,可以一次并行对几十万到几百万条DNA分子进行序列测定,高覆盖度的测序使得细胞中多份的线粒体基因组上携带的SNP能够被准确而高效地检测出来,用于深入解析隐藏在基因组中的变异和进化信息。

物种的测序

现代人类饲养的家畜,是被人类高度驯化的动物,与人类生产生活密不可分。为了达到人类需要的独特经济性状,其进化方向长期被人为了干扰和人工选择,已形成众多的品种或品系,遗传背景非常复杂。利用线粒体基因组,可以帮助人类理清这些家畜的起源以及种群迁移和扩张路径。

随着二代高通量测序技术的完善,越来越多物种的线粒体基因组被深度测序,如人、灵长类(猴、大猩猩)、大型哺乳动物(非洲象、牛、羊、马)、鼠类(家鼠、负鼠)、犬、猫、啮齿兽、鸟类(原鸡、绿头鸭、吐绶鸡)。生物信息学工具对高覆盖度基因测序的分析,使得我们可以清楚而准确地地区分在线粒体基因组中检测到的众多SNP位点,是线粒体基因组本身因多拷贝而在复制过程中产生的变异(即本底噪音),还是在进化过程中积累、沉淀下来的有意义突变。再通过分析这些有意义突变位点在线粒体基因组结构中的位置、对应的核酸和氨基酸特点和功能等信息,揭示物种或种群在进化过程中对自然环境或人工选择的适应和进化规律。比如,我们曾对中国特

有17头家猪、2头野猪和国外9头家猪、2头野猪的线粒体基因组进行比较分析,在排除线粒体基因组本身因多拷贝而在复制过程中产生的变异噪音之后,清晰地发现了我国小型猪种和大型猪种在线粒体基因组的蛋白编码区具有明显的差异。而这些编码蛋白是与呼吸作用和能量代谢相关的重要酶类,暗示了小型猪和大型猪在长期进化过程中,可能某些有关能量代谢相关基因的突变,通过自然或人工的长期选择后,产生了体型大小的区别。这是应用二代高通量测序技术对线粒体基因组深度测序、再利用生物信息学挖掘出隐藏在基因组序列中遗传信息的例子。

诚然,虽然线粒体DNA在遗传学研究中占据了重要地位,但是线粒体DNA序列中的信息只能反映所考察的群体中的雌性成员的演化进程,而不能代表整个种群。这一缺陷需要由对父系遗传序列(如Y染色体上的非重组区)的测序弥补。广义上来说,只有既考虑了线粒体DNA信息、又考虑了核DNA信息的遗传学研究,才能为种群的进化史提供全面的线索。另一方面,相对于基因组而言,线粒体基因组提供的信息还是有很大局限性,有很多参与线粒体功能的蛋白是由核基因编码、运输给线粒体的。因此,必须将线粒体基因组与核基因组共同分析,才能为系统进化和揭示线粒体功能异常所导致的线粒体疾病提供正确的遗传学信息。在强大的新一代测序技术的支持下,相信这些科学难题都将一一找到答案,使医疗健康水平得到提高。

(作者分别为中国科学院北京基因组研究所副研究员、研究员)