

癌症“魅影”：寻找无序中的有序

■本报实习生 池涵 记者 丁佳

无序蛋白指的是一部分没有稳定三维结构的蛋白质。因为没有绝对稳定的状态,它经常参与调控细胞各成分的相互作用,如DNA的转录等。然而,它们的错误表达也可能造成细胞的变化,引起癌症等严重的疾病。

日前,美国麻省理工学院化学系博士后林星程等人在《生物分子》期刊上发表了一篇论文,研究人员运用分子动力学模型研究PAGE4无序蛋白,证实了无序蛋白中也存在着有序特征,并发现了这些有序特征影响无序蛋白功能表达的机制。

游走于癌细胞之间的“幽灵”

前列腺相关基因4型蛋白(PAGE4),是一种典型的无序蛋白,它的错误表达被发现与前列腺癌的产生相关。

由于前列腺癌细胞的生长通常需要雄激素,因此在前列腺癌化疗过程中,通常采用雄激素剥夺疗法来抑制癌细胞生长。但临床实验发现,这种疗法并不总是有效的,癌细胞总是表现出抗药性。科学家想知道:这会不会与PAGE4有关?

要解决这个问题,有两种主流的研究方法。第一种是结构生物学,聚焦蛋白质等生物大分子的微观层面,研究飞秒—秒级的生物物理、生物化学机理;另一种叫作系统生物学,从宏观层面研究以天为单位的细胞、蛋白质之间的相互作用过程。

然而,两种方法很难结合。现有的结构生物学模拟受模型和算力制约,无法做到系统生物学所在的宏观尺度。如果这个问题不解

决,结构生物学研究出的很多微观细节就无法与系统生物学实验得出的宏观结果联系起来,奋战在癌症治疗领域的两组科学家只能各自为战。

此前,系统生物学家已经发现,PAGE4虽然是无序蛋白,但是也有一些细微的有序结构。文章作者之一、美国马里兰大学化学与生物化学系教授John Orban发现,PAGE4主要有3种二级结构,即不规则卷曲、转角和螺旋结构。

“我们发现,虽然没有独特的三维结构,但是这些无序蛋白中的‘构型噪音’也能够影响细胞行为,特别是前列腺癌细胞种群对于特定疗法的反应。”文章另一作者、印度科学理工学院生物系统科学与工程中心助理教授Mohit Kumar Jolly则告诉《中国科学报》,“虽然癌症被认为是基因疾病,但我们的系统生物学模型说明即便没有基因原因,这种细胞中信号分子的变化也会导致对特定疗法的抗药性。”

但是,PAGE4的二级结构有什么作用?它们又是怎样变化并最终影响肿瘤蛋白抗药性功能表达的呢?

蛋白质数值模拟这盘“大棋”

林星程对《中国科学报》说,要解决这个问题,需要在结构生物学层面,运用分子动力学数值建模研究PAGE4蛋白不同位置的关联运动是如何长距离相互作用的。他所采用的模型叫作联想记忆水调解结构能量模型(AWSEM)。

此前用来调节模型参数的力场数据都来

自有序蛋白质,当应用到无序蛋白质时,由于无序蛋白质构象太多,一般的全原子模拟方法无法在有效时间内得到有用的信息。

这就好比一个象棋大师在下盲棋时,如果棋面上是一些经典的棋局定式,他就能很容易地记住棋形变化,而如果棋面完全是人为随机乱摆出来的,他就很难记住棋形了。

为了解决这个问题,林星程需要应用粗粒化算法,即将模型的精细化程度调粗,减少计算量。与此前的模型相比,林星程所使用的AWSEM模型运用了深度学习神经网络的思想进行优化。

凭借对生物物理的理解调整模型参数,林星程可以很好地解决蛋白质模拟中的“坍塌”问题,也就是模拟出的蛋白质结果挤成一堆,与实验得出的蛋白质尺寸差距很大的问题。

并且,该模型不仅能成功复制已有的实验结果,还正确地预测了磷酸化的PAGE4的实验结果。基于这个正确的结果,林星程等人将两个层面的生物学研究联系在一起,探索出PAGE4蛋白有序态变化背后的机制。

操纵肿瘤蛋白的“魅影”

原来,有两种酶(HIPK1和CLK2)能够通过调控蛋白质磷酸化程度,改变PAGE4中心区转角型二级结构的数量,使其展现不同的形态和有序态,从而影响该蛋白功能的表达。

研究人员发现,在没有酶介入或有HIPK1酶参与的情况下,这种蛋白都是有秩序的,它会形成一个环,像一条盘起来的蛇,死

死地抓住“猎物”,以便能更容易地找到转录结合因子,减少雄激素受体活性,降低癌细胞的抗药性。

而如果有CLK2酶参与,则上述的环状结构会减少,无序程度会增加,此时的PAGE4难有机会发挥转录结合因子压制癌细胞抗药性的作用。

林星程认为,这项发现有望对癌症化疗方法的改进提供新思路。

“在两种酶调控不同PAGE4类型的过程中,有一种负反馈机制。”林星程说。HIPK1酶增多时,有序蛋白增多,雄激素受体减少,此时本来受到雄激素受体抑制的CLK2酶也增多起来,使更多的蛋白变为无序。

研究人员发现,在使用了雄激素剥夺疗法后,PAGE4蛋白类型向具有抗药性的无序类型高度集中。“在这项工作中,林星程博士和他的同事超越了传统的认知,一些人的水平堪称领先,他们揭示了无序蛋白中的细微结构和有别于折叠蛋白的动态有序,及其是怎样在大尺度运动中干预细胞中不同部分的交互,并导致前列腺癌相关功能的表达的。”

《生物分子》期刊副主编Prakash Kulkarni对《中国科学报》说:“在这项工作中,林星程博士和他的同事超越了传统的认知,一些人的水平堪称领先,他们揭示了无序蛋白中的细微结构和有别于折叠蛋白的动态有序,及其是怎样在大尺度运动中干预细胞中不同部分的交互,并导致前列腺癌相关功能的表达的。”

Kulkarni评价道:“此项工作对之前不被了解,但对人体健康和疾病发挥了关键作用的(无序)蛋白的研究提供了前所未有的洞见,对认识癌症有深远的影响。”

相关论文信息:

DOI: 10.3390/biom9020077

发现·进展

中科院合肥物质研究院

高分五号大气环境探测载荷正样设计过审

本报讯 3月19日,中国科学院合肥物质科学研究院安徽光学精密机械研究所研制的高分五号02星的大气环境探测载荷——大气气溶胶多角度偏振探测仪、大气痕量气体差分吸收光谱仪、大气主要温室气体监测仪和高精度偏振扫描仪四台载荷在合肥通过正样设计评审。

其中,大气气溶胶多角度偏振探测仪、大气痕量气体差分吸收光谱仪和大气主要温室气体监测仪为成熟产品,高精度偏振扫描仪为新研制产品。这4台大气环境探测载荷可精细、定量地监测大气气溶胶、大气痕量气体、大气温室气体等污染物时空分布信息,将进一步提升我国大气遥感监测定量化和精细化水平。

高精度偏振扫描仪的探测目标为大气细颗粒物、气溶胶/云、水汽等,具有紫外至短波红外谱段的多个工作通道,具备多光谱的全偏振探测能力,能与大气气溶胶多角度偏振探测仪联合探测,进行地表数据传递与偏振数据融合,获取大气气溶胶的高精度偏振探测数据,提供大范围的气溶胶常规监测数据及细颗粒物反演基础数据,为空气质量监测与大尺度长期气候变化研究提供数据支撑。

而大气气溶胶多角度偏振探测仪、大气痕量气体差分吸收光谱仪和大气主要温室气体监测仪在充分继承了高分五号01星同型号产品成熟技术的同时,也在设计上进行了优化,提升了产品性能和可靠性。

3月15日至16日,卫星总体对四台载荷的正样设计数据包进行了审查,确定其已具备正样设计评审的条件。3月19日,经过正式评审,专家确认四台载荷的正样技术状态明确,设计合理可行,功能和性能设计结果符合正样研制任务书要求,一致同意通过评审。(齐时)

中科院植物所

解析重要真菌毒素合成途径

本报讯(记者丁佳)记者从中国科学院植物研究所获悉,该所研究员田世平带领的团队通过多种途径,阐明了污染果实的一种重要真菌毒素——赭曲霉毒素在扩展青霉中生物合成的分子基础、合成途径及调控机制,对创制果实采后赭曲霉毒素防控技术具有重要意义。相关成果日前发表在国际学术期刊《环境微生物学》。

研究人员在前期的工作中,从扩展青霉中鉴定到一个含有15个基因的赭曲霉毒素合成基因簇,揭示了赭曲霉毒素生物合成的分子基础和部分调控机制。近期,研究团队基于分子遗传学和生物化学证据,明确了赭曲霉毒素生物合成途径中第4步反应的产物为胆胆醛,而不是间羟基苯甲醚,解决了长期以来在此步反应上仅基于化学产物推断形成的争议。

同时,研究人员还通过对赭曲霉毒素合成基因簇编码的全部15个蛋白及相关调控细胞定位,初步确定了合成途径中各催化酶、转运蛋白和调控蛋白的亚细胞分布,勾勒出了赭曲霉毒素在扩展青霉胞内生物合成及转运途径的分子网络。

据了解,赭曲霉毒素又称展青霉素,是由青霉和曲霉等真菌产生的聚酮类次生代谢产物。毒理学研究显示,赭曲霉毒素对人和动物都具有毒性,能够造成人的呼吸和泌尿等系统的损害,以及神经麻痹、肺水肿、肾功能衰竭等。赭曲霉毒素主要污染果实及其加工产品,给消费者的身体健康带来巨大威胁。

相关论文信息: DOI:10.1111/1462-2920.14542

简讯

2019年皇后镇分子生物学(上海)会议举行

本报讯 3月21日至22日,以“药物发现与技术创新”为主题的2019年皇后镇分子生物学(上海)会议在沪举行。第十一届全国药物筛选新技术研讨会和中国热带病药物与诊断创新网络第八次会议也同期召开。

据大会主席、国家新药筛选中心主任王明伟介绍,400多名来自全球38个国家、地区和国际组织的科学家、企业家等围绕癌症生物学、转化科学、受体药理学、被忽略热带病等话题展开了交流与互动。(黄辛)

河北省年引进外国专家数首次突破1万人次

本报讯 记者从3月21日召开的河北省引进外国人才和智力工作会议上获悉,2018年河北省聚焦京津冀协同发展、雄安新区规划建设、冬奥会筹办等国家重大战略,以有力举措,推动全省引智工作再上新台阶。

据统计,2018年,河北省引进外国专家首次突破1万人次,长期在河北工作的外国专家达到3573人,高端专家达到500名。(高长安)

中国轨道交通智能制造峰会在青岛举行

本报讯 近日,2019中国轨道交通智能制造产业峰会在青岛举行。峰会以安全、高效、绿色、智能为主题,由即墨区政府、中国中车集团有限公司等共同主办,来自轨道交通装备领域的专家学者、企业代表、产业园区代表等800余人参会。

峰会聚焦轨道交通装备制造中的智能制造、金属材料、非金属材料领域。下设三大主题论坛,围绕轨道交通车辆及系统技术、装备智能制造、装备综合节能、运营设备维保及其他新技术、新材料、新工艺在轨道交通车辆上的应用等问题,结合国内外轨道交通装备智能制造产业现状和发展趋势,进行深度交流与专题讨论。峰会同期举办“中国轨道交通智慧运维产业创新联盟”发起仪式。(廖洋)

视点

中国科学院水生生物所研究员徐旭东：水体评价不能少了生态指标

■本报记者 赵广立

“目前对于水环境污染治理的标准,还是原环保部2002年颁布的《地表水环境质量标准》(GB 3838-2002),缺乏生物因子。”近日,中国科学院水生生物研究所研究员徐旭东告诉《中国科学报》,他提议,要进一步制定内陆水体评价的生态指标,进行生态修复。

徐旭东说,根据目前评价水质的标准,一些地方对于受污染水体的治理往往停留于截污和围网拆除,拒绝进一步的生态修复措施;有的地方甚至简单地采取换水和固化河道、岸坡等办法,为了快速实现水质达标而破坏生态。

“这些做法既不能满足老百姓对美好水生态的期望,也违背了水体污染治理的初衷。”徐旭东对《中国科学报》说。因此,无论从评价的科学性还是从约束导向作用来看,对水体的评价都需要有生态指标。

他介绍说,健康的自然水体孕育着各类动植物和微生物,生物的生命活动驱动着水、底泥、大气之间的物质循环,进而形成自我净化能力。具备这种能力的水体才能真正形成较稳定的生态系统和良好的自然景观,即使在生物群落季节演替中有个别水质指标短暂超过水质评级的数值范围,也能够自然恢复。相反,一些靠高成本手段维持水质的水体,即使表面上达标,实际上不具备健康的生态系统和良好的自我净化能力。

“为此,我建议,在现有水质评价指标的基础上,进一步制定内陆水体的生态评价指标体系。”徐旭东说,他建议生态环境部牵头,组织中国科学院相关研究所、中国环境科学院、中国水利水电科学院以及高校的科研力量,研究制定相应标准。特别是在水体植被盖度、浮游植物和微生物群落、水中和底栖动物组成等方面,可基于生物调查、遥感、DNA监测等技术手段,凝练出易监测、可考核的核心指标,并设定指标的应用范围和综合评级办法。

“这些指标可以与水质指标协同运用,并按照‘试点—推广’作为硬性考核依据”的路径逐步在全国推行。”徐旭东同时表示,评级不是依据各单项指标的简单递减、递增或赋分加权,而是依据水体演变规律,以及地域和水体生态类型对水质和生态指标进行综合评价。对此,“可考虑运用智能数据处理技术”。

此外,徐旭东还建议,要发展和推广水生生态修复技术。“在制定和推行生态评价标准的同时,应大力发展和推广水生生态修复技术,努力促进技术流程的标准化和向环保企业的转移转化。”他表示,未来,不仅要让水体生态可评价,还要让生态修复可实现。

“许你一个花花世界”

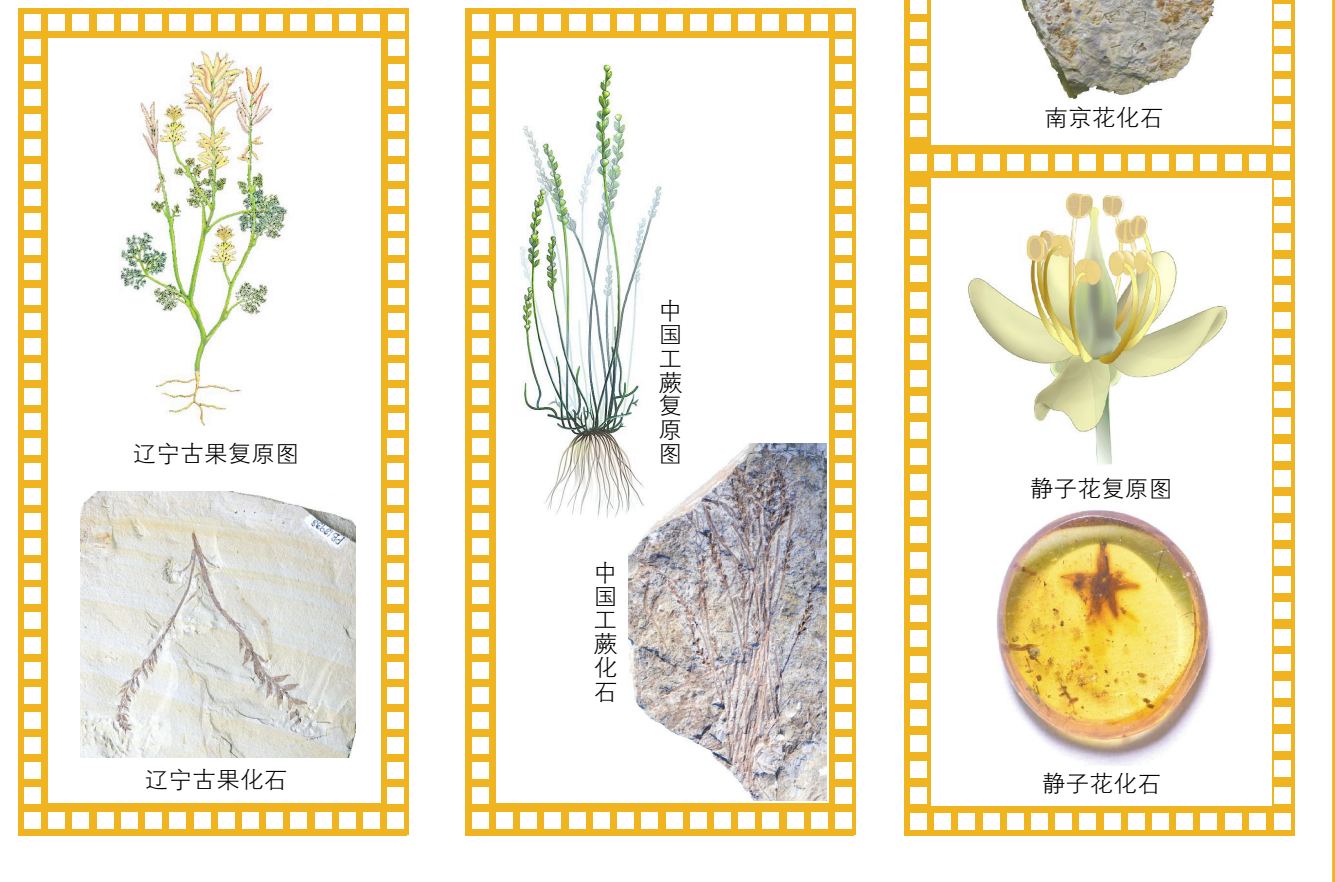
3月21日,“许你一个花花世界”植物与花化石特展在南京古生物博物馆举办,现场展出近80件反映植物繁殖器官演化和花的化石标本,其中也包括“樱花的近亲”——被古植物学家称为“中新李”和“中新李”的两种珍稀植物化石。

从植物学上来说,花是被子植物的繁殖器官。现在地球上总共大约有25万种被子植物,也就是有着20余万种不同的花美丽绽放,点缀着人们赖以生存的星球家园。除了盛开于各色鲜花的被子植物之外,植物世界还有大约800种裸子植物、1.2万种蕨类植物和大约2.1万种苔藓植物。

此次特展精选了中科院南京地质古生物研究所模式标本馆藏的近80件

珍贵的植物化石标本,年代跨度从4亿年前到1800万年前。包括生活在4亿年前的中国工蕨,繁盛于2.6亿年前的大羽羊齿,盛开于1.7亿年前的南京花、生长于水中的早期被子植物化石辽宁古果,以及被凝固于琥珀中的花化石“静子花”,展现了植物演化的漫长历史中,从蕨类植物的孢子到被子植物的花的众多关键环节。这些标本被称为“模式标本”,在国内外非常珍稀,大多从未向公众展示过。

此外,南京古生物博物馆还展示了长达12米、茎粗80厘米左右的硅化木,该硅化木树干部分保存完整,树皮、年轮、枝杈结构清晰,外表及内部通体鲜红,距今有1.5亿年左右,产自我国西北新疆的戈壁大漠之中,是一件不可多得的木化石珍品。(沈春蕾)



《2018 科学发展报告》《2018 高技术发展报告》出版

本报讯(记者李芸)日前,《2018 科学发展报告》《2018 高技术发展报告》由科学出版社出版发行。

《科学发展报告》《高技术发展报告》是中国科学院的重要系列年度报告,该系列报告旨在使国家决策层和社会公众更好地了解科技的最新进展,由中国科学院组织科学家和相关领域权威专家编纂,重点分析综述每年世界和我国科学与高技术、社会可持续发展等方面的重大创新成果、主要发展趋势、重要科技政策与战略,提出有关政策建议。

该系列报告是中国科学院作为国家高水平科技智库研究成果的重要体现。报

告采用了课题运作、专家指导、多方合作、多级审查的运行方式,选题均经过专家的研究与讨论。报告内容科学、前沿、权威,被称为“我国唯一的年度科学总览”。

《科学发展报告》自1997年起开始发布,至今已出版21部,旨在全面综述和分析2017年度国际科学研究前沿进展动态,研判和展望国际重要科学领域研究发展趋势,揭示和洞察科技领域创新突破及快速应用对重大经济社会影响,报道和介绍我国科学家具有代表性的重要研究成果,观察和综述国际主要科技领域研究进展及科技战略规划与研究布局,概括和介绍我国科学研究整体发展状况,并向国家

决策部门提出有关中国科学的发展战略和科技政策咨询建议,为国家促进科学发展的宏观决策提供重要依据。

《高技术发展报告》自2000年起开始发布,关注“信息技术”“生物技术”“材料与能源技术”以及“航空航天和海洋技术”四大领域,每年聚焦一个领域,4年一个周期。报告系统回顾国内外高技术发展最新进展;国内外高技术发展的最新进展情况;国内外高技术产业化进展情况;我国高技术领域国际竞争力与创新能力评价;探讨高技术领域社会公众普遍关心的热点问题;邀请国内知名专家就高技术领域重大问题发表见解和观点。