

“神药”抗肿瘤有望“一箭三雕”

研究人员发现雷帕霉素可直接靶向的新靶标

■本报见习记者 田瑞颖

抗衰老、抗肿瘤、对神经退行性疾病有改善作用……除了作为强效免疫抑制剂用于肾移植抗排斥,近年来,雷帕霉素被视为“一个药物,多种疗效”的“神药”。

然而,目前雷帕霉素已知的明确靶标只有 mTOR,探索更多未知靶标,是让“神药”发挥更“神奇”的治疗作用的关键。

10月26日发表于《细胞化学与分子生物学》的一项研究中,中科院上海有机化学研究所生物与化学交叉研究中心研究员张耀阳团队与合作者发现,除了 mTOR,雷帕霉素还可以通过直接靶向“不可成药”的 STAT3,并影响另一个“不可成药”的 c-Myc,以抑制肿瘤细胞生长。

张耀阳在接受《中国科学报》采访时表示,雷帕霉素在抗肿瘤药物中具有潜在优势的原因,可能在于它可以同时靶向多个癌基因,起到“一箭三雕”的作用,“服用一种药物就可能产生多药联用的效果”。

“神药”为何“神”

1975年,科学家从智利复活节岛上的土壤中分离出了雷帕霉素。这是一种大环内酯类化合物,起初被视作抗真菌药物,随后被发现具有强效免疫抑制作用。目前,临床上雷帕霉素主要作为免疫抑制剂,用于对抗器官移植后的排斥反应。

近年来,研究人员逐渐发现雷帕霉素还具有其他治疗功效,例如抗衰老、抗肿瘤、改善神经退行性疾病等。但目前,人们对雷帕霉素在体内发挥作用已知且比较明确的靶标只有 mTOR。

“既然雷帕霉素有这么多功能,仅靠已知的靶标 mTOR 是无法解释其所有药理学机制的,一定还存在其它未知重要靶标。”张耀阳认为,发现雷帕霉素的未知靶标,对新

靶点发现和药物研发具有重要意义。

2016年,基于在质谱蛋白质组学和化学生物学研究方面多年的积累和兴趣,张耀阳团队开启了这场探索“神药”背后未知靶标的研究。

要找到目标靶标,必须先搜罗所有可能的候选靶标。为此,研究人员设计了一种具有光交联活性的雷帕霉素探针 alk-rapa,并利用化学蛋白质组学方法鉴定到 213 个高可信度的雷帕霉素候选靶蛋白。

“这些蛋白质在多种细胞生物学过程中发挥着重要作用。”该研究论文第一作者、中科院上海有机化学研究所生物与化学交叉研究中心博士生孙乐说。

她告诉《中国科学报》,这项研究中比较核心的部分,就是设计功能性分子探针,该探针同时具备光反应活性和“点击化学”反应活性。

大部分的药物分子和蛋白质靶标是以非共价的形式结合,具有不稳定性,在针对复杂样品的靶标发现研究中很难被捕获。而利用这种具有光交联活性的探针,在紫外光照射下,就可以通过共价键把雷帕霉素牢牢地锚定在它作用的蛋白质靶标上面。然后,利用蛋白质组学技术,研究人员就可以发现潜在的靶蛋白。

发现两个新靶标

要从 213 个雷帕霉素候选靶蛋白中找到目标靶标,可谓大海捞针。“这需要一定经验,也需要一丝运气。”孙乐说。

研究开展不久,具有“不可成药”性的 STAT3 就引起了团队关注。“‘不可成药’,主要在于其没有合适的小分子结合口袋,药物研发难度极大,暂时没有成功先例被批准用于临床。”张耀阳解释道。

STAT3 是一个在肿瘤中高表达的转录

因子,调控着很多癌基因的转录表达。理论上,通过药物筛选和设计,如果有药物可以直接靶向 STAT3 并抑制其活性,其有望成为肿瘤治疗的有效途径。

遗憾的是,STAT3 蛋白结构表面比较平滑,缺乏结合小分子的疏水性或特异性口袋,因而药物研发难度很大。

带着对 STAT3 的假设,研究人员通过一系列细胞和分子层面的功能研究,并结合 DARTS、MS、SPR、CETSA、分子计算模拟等多种生物化学、分析化学、计算生物学的方法,最终验证发现雷帕霉素可以直接靶向 STAT3,调控其转录活性。

接下来的研究,他们发现了一个“意外”惊喜——另一种“不可成药”转录因子 c-Myc,也可以被雷帕霉素所抑制。

孙乐介绍,在多维组学数据中,他们发现雷帕霉素处理细胞不足以引起整个蛋白质组学发生明显变化,但却对蛋白质的动态合成产生了巨大影响。

转录因子是一类可以调控下游很多基因表达的蛋白。研究人员猜想,也许是上游某些转录因子受到了雷帕霉素的影响。

顺着这一思路,研究团队又设计了一些实验,最终证明雷帕霉素确实可以影响 c-Myc。

将进一步优化改造

孙乐告诉记者,这项研究困难之处还在于如何证明雷帕霉素可以不依赖 mTOR,直接调控 STAT3 的功能。

由于目前雷帕霉素只有一个明确已知的靶标 mTOR,并且 mTOR 和 STAT3 存在千丝万缕的联系,因此,即使研究团队已经通过多种方法证明了雷帕霉素可以直接物理性地结合 STAT3 蛋白并影响其功能,也不足以说明药物的体内作用机制就是通过

直接调控 STAT3 产生的。

为此,研究人员又设计了一系列对照实验,最终证明了雷帕霉素调控 STAT3 的功能可以不依赖 mTOR。

在肿瘤细胞系异种移植模型上,研究人员发现,长期给予小鼠雷帕霉素处理,会导致其 STAT3 和 c-Myc 表达量降低,从而抑制体内肿瘤生长。

“雷帕霉素作为被批准上市的药物,在这项研究中被证明可以靶向或影响两个传统上认为‘不可成药’的靶标,在‘老药新用’和肿瘤药物研发中具有潜在意义和价值。”张耀阳说。

实际上,这项研究面临着激烈的同行竞争。张耀阳认为,他们的研究之所以能取得成果,一方面是从众多候选蛋白中选中了重要靶标 STAT3;另一方面也与团队多年积累、课题组之间的密切合作和研究平台支持分不开。

张耀阳表示,目前雷帕霉素用于肿瘤治疗还多处于临床研究起步阶段。“STAT3 在多种肿瘤中异常激活,我们的工作证明了雷帕霉素直接结合抑制 STAT3,并影响 c-Myc 活性。从原理上来说,针对 STAT3、c-Myc 和 mTOR 过度表达的多种肿瘤,雷帕霉素都可能具有抑制效果,但具体的临床适应症还需要更多的临床研究和数据。”

在孙乐看来,雷帕霉素与 STAT3 结合常数在亚微摩尔级别,结合力还不算强。因此,为了实现小分子在体内的高效性和安全性,还需要对小分子结构进行优化和改造,以提高小分子和蛋白的亲合力,为 STAT3 抑制剂的药物研发提供一个新视角。

“除了 STAT3 和 c-Myc,我们在雷帕霉素候选靶标中还发现了其它有趣的重要蛋白靶标,将用于后续的机制研究和药物研发。”张耀阳说。

相关论文信息: <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2021.10.006>

发现·进展

华中农业大学

解析香菇适应性进化遗传基础



香菇

华中农业大学供图

本报讯(记者李晨)近日,华中农业大学植物科学技术学院教授边银丙领衔的研究团队,首次使用群体基因组方法探究了具有重要经济价值食用菌的进化史,解析了香菇适应性进化的遗传基础,研究结果将为香菇优良品种选育提供重要参考依据。相关成果发表于《先进研究杂志》。

香菇是全球最重要的食用菌,产量占世界栽培食用菌总产量的 22%,居各种类首位。生态适应和人工选择都可推动香菇基因组的进化,但其表型—基因型—适应性之间的联系尚不明确。

研究团队基于 133 个香菇菌株,开展了基因组重测序和栽培试验。群体基因组研究将供试菌株分为 3 个亚群,亚群间具有显著的地理分布特征、表型分化和温度响应差异。3 个亚群独立分化于 36871 世代以前,现代香菇栽培品种可能起源于我国东北附近地区。

结合基因组扫描和全基因组关联分析,研究团队发现了大量与群体间遗传和表型分化相关的候选基因。其中,环境响应、信号转导、转录调控、细胞周期调控、真菌细胞壁重塑、蛋白质降解以及代谢和运输相关功能基因尤为重要。结合子实体发育的转录组研究发现,相当一部分群体分化相关基因参与了子实体发育的过程。研究团队构建了香菇适应性进化过程中遗传和表型分化的模型。研究结果表明,这对当地环境,特别是温度的适应引发了香菇群体的遗传和表型分化。

相关论文信息: <https://doi.org/10.1016/j.jare.2021.09.008>

长沙理工大学

“自调节”纳米酶胶囊 加快糖尿病伤口愈合

本报讯(见习记者王昊昊)糖尿病人的伤口往往比普通人的更易感染且难以愈合。长沙理工大学卿志和课题组构建了一种由铂纳米酶、细菌靶向性核酸适配体、葡萄糖氧化酶和透明质酸组成的纳米酶胶囊,这个可以自提供过氧化氢和自调节微环境酸性,稳定性好、抗菌活性强的纳米酶探针体系命名为 APGH,能有效提高糖尿病等慢性伤口部位的抗菌效果,让伤口更快愈合。该研究成果近日发表于《德国应用化学》。

糖尿病人的皮肤屏障受损后,伤口部位血糖高,为细菌增生提供了更多的养分,使感染更为严重。纳米酶在抗菌和促进伤口愈合方面的应用已有诸多研究,主要是利用纳米酶的过氧化物酶性质,催化过氧化氢产生高毒性的羟基自由基杀伤细菌。但现有的相关研究存在缺陷,比如,伤口部位的过氧化氢含量低,不足以作为羟基自由基的来源;发炎感染的伤口部位微环境呈碱性,不利于纳米酶的过氧化物酶活性发挥。

基于 DNA 探针在铂纳米颗粒表面的高稳定性修饰和高保真信号释放的前期研究,该研究团队发展了一种细菌感染激活的纳米酶,在生理条件下同时打破了局部氢离子浓度低和过氧化氢的限制,提高了慢性伤口部位的抗菌效果。

研究人员首先合成了一种适配体功能化的铂纳米酶,再用透明质酸将该纳米酶与葡萄糖氧化酶共包裹,构建了一种纳米酶胶囊 Apt-PtNz/GOX@HA(APGH),应用于抗菌领域。为了验证 APGH 的活性转化与抗菌作用,研究团队选取糖尿病感染伤口为研究模型,用 APGH 治疗金黄色葡萄球菌感染的伤口。结果显示,未进行任何治疗的空白组观察到典型的慢性伤口症状,即使延长感染时间,也几乎没有愈合。APGH 处理后糖尿病小鼠的伤口愈合很快,3 天后观察到明显愈合,9 天后伤口结痂,12 天后通过伤口组织切片的 H&E 和 Masson 染色进一步验证了这些愈合状态。

该研究中通过调控生理微环境以增强纳米酶活性的策略具有通用性,对促进纳米酶的生物学应用具有重要意义。相关论文信息: <https://doi.org/10.1002/anie.202107712>

简报

脑科学技术产业创新中心 落地深圳光明科学城

本报讯 10月26日,在中科院深圳理工大学(筹)明珠校区举办的全国首届脑与健康科技产业大会上,由深圳市光明区政府与中科院深圳先进技术研究院(以下简称深圳先进院)联合共建的光明脑科学技术产业创新中心正式揭牌。该中心位于深圳光明科学城,项目总投资超1亿元,提供孵化空间超1万平方米。

据了解,该中心作为脑与健康产业的创新源泉与创新服务平台,基于深圳先进院脑认知与脑疾病研究所建设,其目标是打造“创新、创业、创投”三合一、融合发展的产业发展模式,希望通过建立成熟的孵化体系,加速推动基于脑科学领域的研究成果转移转化,努力建成国家级脑与健康产业的创新高地。(刁雯萱)

2020 中国可持续发展报告发布

本报讯 10月25日,中科院科技战略咨询研究院发布了《2020 中国可持续发展报告:探索迈向碳中和之路》。该报告已由科学出版社正式出版。

据悉,2020 中国可持续发展报告以“探索迈向碳中和之路”为主题,聚焦全面绿色低碳转型及碳中和路线图,研判我国面临的内外部机遇和挑战,提出中长期碳中和的总体思路、基本路径和主要措施。报告从构建碳中和立法体系、优化碳排放宏观管理体制、碳排放总量控制体系、部署碳中和和技术支撑体系、加快碳市场机制建设、完善投融资政策等角度提出具体建议。

“中国可持续发展报告”是中科院的重要年度系列报告,旨在使国家决策层和社会公众更好地了解可持续发展的最新趋势,由中科院组织科学家和相关领域权威专家编纂。(韩扬勇)



采集全球 3168 个矿山“一手”数据

全球 5 种矿产资源储量评估报告发布

本报讯(记者冯丽妃)近日,自然资源部中国地质调查局全球矿产资源战略研究中心发布了《全球锂、钴、镍、锡、钾盐矿产资源储量评估报告(2021)》。这是我国研究机构首次基于自主建立的全球矿产储量数据库体系形成的专业报告,也是我国研究机构为国际矿业企业投资经营,全球资源供需对接、“一带一路”矿业合作与繁荣发展提供的重要基础信息产品与服务。

评估报告系统采集了全球 3168 个矿山项目“一手”数据,全面客观地反映了全球锂、钴、镍、锡、钾盐 5 种矿产资源储量和分布特征。数据显示,截至 2020 年,全球锂矿(碳酸锂)储量 1.28 亿吨,资源量 3.49 亿吨,主要分布在智利、澳大利亚、阿根廷、玻利维亚等国。钴矿储量 668 万吨,资源量 2344 万吨,刚果(金)、印度尼西亚、澳大利亚等

第十二届中国国际纳米技术产业博览会上展示的柔性类脑智能感知器件与系统平台。

10月27日,为期3天的第十二届中国国际纳米技术产业博览会在江苏苏州国际博览中心开幕。

本届博览会聚焦微纳制造、第三代半导体、纳米新材料、柔性印刷电子、喷墨打印、纳米大健康等热门领域,举办十余场前沿高峰论坛、300余场行业报告,布局标准展位560个,展览面积达20000平方米,2200多家纳米技术相关企业参展、参会。

图片来源:人民视觉

大科学装置建在国家自然保护区

LHAASO 环保吗

本报讯(记者倪思洁)大科学工程在选址时通常有很多近乎苛刻的要求。7年前,对于海拔、气象条件、地质条件都有较高要求的高海拔宇宙线观测站(LHAASO),“落”在了四川稻城海子山国家自然保护区的实验区里。那么,建在自然保护区的 LHAASO 够环保吗?

10月26日,记者从中科院高能物理研究所获悉,LHAASO已于近日通过竣工环境保护验收。专家组认为,LHAASO工程自建设和建成调试以来,建设单位和施工单位采取了较为有效的生态保护和污染防治措施,各项环境质量指标基本满足相关要求,对周边敏感目标未产生明显影响。

LHAASO的占地面积达1.36平方公里,相当于190个足球场大小,项目从2017年正式开工。

关于 LHAASO 为何选址于自然保护

区,LHAASO 首席科学家、中科院高能物理研究所研究员曹臻表示,选址工作历时5年,他们曾对四川、西藏、青海、云南等多个省区进行踏勘和考察,最终定址于此是综合考虑的结果,一是因为海子山自然条件非常好,海拔高,可以减少大气对宇宙线粒子的影响;二是地势平坦;同时,探测器内部需要大量超纯净水,需要良好的交通和通信;此外,还有一个非常重要的因素,即各级政府高度重视和大力支持。

记者了解到,为了减少施工对环境的扰动,在施工过程中 LHAASO 项目经理部专门制定了一套绿色施工程序。

LHAASO 建安分总体负责人吴朝勇和冯绍辉告诉《中国科学报》,施工过程中,他们先取草皮、定点码放并进行养护、收集腐殖层集中堆放,之后才开挖施工,局部施工结束立即回敷腐殖土和草皮,进行植被恢



航拍下的 LHAASO。

中科院高能物理研究所供图

复,从2016年配套工程开工起,就坚持执行这一做法。这些环保措施,将大面积地下探测器阵列建设带来的环境冲击控制在最低水平。地下缪子探测器阵列的建设大大增加了地表面积,使得绿化面积远超原始植被面积,项目组对环保的实际投资额度也因此超过了初步设计概算中的环保措施费用额度,

对确保生态恢复的效果和环境保护起到了正面提升作用。

此外,研究人员表示,在 LHAASO 运行期间,他们将开展植被恢复效果监测,并编制针对观测基地的环境影响后评价报告,提交生态环境部备案,接受环境保护主管部门的监督检查。

广东省科学院生态环境与土壤研究所

揭示固氮菌群如何适应 砷 镉 污染土壤

本报讯(记者朱汉斌)广东省科学院生态环境与土壤研究所研究员孙蔚曼团队揭示了固氮菌群对砷、镉污染土壤剖面的生态适应性机制。相关研究近日发表于《环境科学》。

在我国,长期的采矿活动造成西南多地区出现砷、镉的严重污染。不同的土壤深度,可影响砷、镉的浓度、形态、吸附、迁移、生物转化等过程,土著固氮菌群也会随之发生相应的变化。

研究人员通过研究样本证明,轻污染区(MC)场地各层(0~2m)的 pH 值更低,其 Eh 值及砷、镉、硫酸根浓度则更高。同时,MC 场地 nitH 丰度(固氮酶基因丰度)大于重污染区(HC),且 nitH 丰度与土壤深度呈显著正相关;而砷、镉污染也会导致不同土层群落的多样性下降,固氮菌群落的生物相互作用由 HC 的浅层土壤向 MC 的深层土壤逐渐恢复。

研究还表明,根瘤菌属被鉴定为砷和镉污染土壤剖面中的关键微生物,并且在砷和镉污染土壤垂直剖面中可能发挥了重要的生态功能。

该研究为进一步利用固氮微生物进行生态修复提供了理论支持。相关论文信息: <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2021.118248>