

基因“看门人”真容首次揭开

中国科学家解析 PBAF 复合物结合核小体结构

■实习生 孙丹宁 本报记者 甘晓

BAF/PBAF 复合物是人类染色质调控因子家族成员,它们的作用就像“看门人”,影响人类基因的最终表现。近年来,科学家发现该复合物的突变与超过 20% 的癌症及多种神经系统发育缺陷有关。

清华大学教授陈柱成团队采用冷冻电镜的先进方法,揭示出 PBAF 复合物的组装方式及其识别核小体的机制,为研究与人类疾病相关突变的致病机理提供了理论框架。相关成果近日发表于《自然》。

结构解析“破题”

染色质是真核生物遗传物质的载体,是 DNA 缠绕在组蛋白八聚体上形成核小体,经过高度压缩形成的致密结构。这一形式和结构一方面保证了基因组的稳定性,另一方面却阻碍遗传信息的复制以及转录和 DNA 损伤修复等生命活动。

那么,染色质究竟什么时候“保持沉稳”,又在什么时候“敞开心扉”?这还得靠真核细胞发展出的一系列调控机制决定。例如,“染色质重塑”这一调控机制发生的过程中,一些被称为“重塑复合物”的蛋白利用 ATP 的能量滑动、交换或解聚核小体,通过改变核小体和 DNA 的结合位置,从而实现染色质的动态调控。

被命名为 BAF 和 PBAF 的复合物是属于哺乳动物的两种典型染色质重塑复合物,它们

调控染色质结构和基因表达,广泛参与动物细胞的发育分化过程。作为基因的“看门人”,这两种复合物还被认为是治疗癌症等疾病的潜在药物靶点。

据科研人员介绍,早在 1996 年,这两种复合物就被鉴定出来。并且,得益于冷冻电镜技术的发展,其中一种 BAF 复合物的高分辨率结构也已出炉。然而,对于 PBAF 复合物的组装方式、识别核小体的机制、其与 BAF 复合物的差异等问题还是无人抵达的科学前沿。

这一长期致力于染色体重塑机制研究的科研团队相信,了解 PBAF 复合物的结构将有助于“看清”它的模样,从而理解其工作过程。

三维结构出炉

破解这些难题的前提是,首先要获得完整 PBAF 复合物进行研究。但该复合物是由 12 个亚基组成的分子量超过 1 兆道尔顿的超大复合物,这给团队带来了第一个亟待解决的技术难点——如何才能得到高质量的完整 PBAF 复合物?

陈柱成带领团队奋战在实验室,为解决问题不断寻找出路。历经了 5 年研究,他们在对蛋白表达体系、蛋白构作边界条件、纯化方式等方面做了一系列探索后,摸索出 PBAF 复合物的生物化学重组实验新方案,终于获得了高质量的重组 PBAF 复合物。

随后,团队利用清华大学的冷冻电子显微

镜,对复合物进行成像和三维重构。然而,第二个难点又出现了——如何才能搭建复合物的三维模型?

团队首先想到了“氨基酸残基特征模糊识别算法”。他们依据高分辨率的电镜密度图,综合蛋白二级结构预测及氨基酸残基化学性质等信息,最终成功解析出 PBAF 结合核小体的结构,揭示了 PBAF 复合物的组装方式。

三维结构显示,PBAF 的 12 个亚基根据功能不同,可以分为 3 个模块,包括负责发挥催化活性的“motor 模块”、具有调控功能的“ARP 模块”以及发挥染色质靶向功能的“SRM 模块”。

有趣的是,“SRM 模块”由 9 个辅助亚基穿插交织在一起形成三叶片状。研究团队还根据其生物学功能为这些叶片命名,包括核小体结合叶片(NBL)、组蛋白尾巴结合叶片(HBL)和 DNA 结合叶片(DBL)。

论文共同第一作者、清华大学博士生陈康净向《中国科学报》介绍,与 BAF 相比,PBAF 拥有特殊的 HBL,包含一些特异亚基。“这相当于一个超级组蛋白识别亚模块。”

研究人员认为,正是这个特别的结构域,使 PBAF 复合物在机体中能够更高效地感知染色质信号。

助力精准医疗

阐明 PBAF 复合物组装和染色质重塑机

制后,团队开始思考下一步计划:怎样才能让该项研究为人类疾病研究服务呢?

此前的研究中,由于 BAF 复合物的核心“马达亚基”处于非活性状态,难以以为疾病的相关突变提供致病机理。

在围绕 PBAF 的研究中,研究人员发现 PBAF 复合物中的马达亚基处于活性状态。“我们清晰地看到了大量与疾病相关的突变分布在两个关键的活性界面,并且这些位点的突变也会显著降低染色质重塑活性,表明了疾病发生可能和 BAF/PBAF 复合物功能的丧失有关。”研究人员介绍。

此外,他们还首次揭示了马达亚基识别核小体的机制。

“我们的发现为将来开展精准医疗提供了基础。”论文共同第一作者、清华大学博士生袁俊杰告诉《中国科学报》,“通过对 PBAF 复合物及其活性亚基的研究,为开发靶向 BAF/PBAF 复合物的新型药物提供了结构基础。”

业内专家认为,这项工作不仅阐明了 PBAF 复合物组装、核小体识别和染色质重塑机制,而且为理解 BAF/PBAF 相关突变的致病机理提供了理论依据。

这一发现有利于在染色质水平理解染色质重塑机制,也会推动相关疾病靶向药物的研发。

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1038/s41586-022-04658-5>

猴痘出现——专家表示无须过度焦虑

(上接第 1 版)

江苏出入境检验检疫局陈国强等人发表于《中国动物检疫》的《猴痘研究进展》一文指出,对 1986~1988 年发生在刚果的猴痘病例进行调查与分析,发现约 72% 的病例主要通过动物直接传染给人,且易患人群是未接种过天花疫苗的小孩。但在 1996~1997 年间的猴痘暴发案例中却发现,猴痘改变了对人类的传播途径,约 78% 的病例是通过人与人之间传播,使得那次暴发持续了一年多。

世界卫生组织官网显示,猴痘病死率历来在普通人群中为 0% 至 11%,在幼儿中更高。最近,病死率一直在 3% 至 6%。

郑楠说,和天花相比,猴痘的传染性、致病力和致死率都比较温和,但猴痘可以通过啮齿类动物,如宠物传染给人,所以值得关注。猴痘通常是一种自限性疾病,症状持续 2 至 4 周。重症病例常见于儿童,且与病毒暴露程度、患者健康状况和并发症性质有关。

记者查阅文献发现,我国已掌握了猴痘的检测技术。可以通过电镜检查、血清学鉴定、病原分离、分子生物学方法(主要为 PCR 技术)等手段实现猴痘的诊断。

我国严格限制进口野生动物。截至目前,我国对进口货物等进行的检验检疫中,都没有发现过猴痘病毒。郑楠建议,在国外再次出现猴痘病例的情况下,检验检疫部门应加强对此类进口货物的监督查验。

景志忠建议,我国应高度重视动物特别是人兽共患病毒病的基础研究和应用技术储备,防患于未然。

预防与治疗探索有待加强

根据世界卫生组织官网消息,几项观察性研究表明,接种天花疫苗在预防猴痘方面的有效性约为 85%。因此,接种过天花疫苗的猴痘患者可能病情较轻。

但 1980 年全球消灭天花后,全球范围内停止了天花疫苗接种,所以 40 至 50 岁以下的人可能更容易感染猴痘。据文汇报报道,未接种天花疫苗人群感染猴痘风险增加 5.2 倍,1980 年后出生的人群在相同地区猴痘发病率增加了 20 倍。

目前,原始(第一代)天花疫苗已不再向公众提供。美国的一些实验室人员或卫生工作者可能已经接种了更新的天花疫苗,以防止在工作场所接触这类病毒。

2019 年,一种基于改良减毒痘病毒(安卡拉毒株)的改进疫苗被批准用于预防猴痘,这是一种两剂疫苗。为了对这类病毒的免疫反应提供交叉保护,天花和猴痘疫苗是在痘病毒的基础上开发的。

记者查阅学术论文发现,近年来,我国也广泛开展了非复制痘疫苗的研究。

面对欧洲逐渐增加的病例,苏格兰爱丁堡大学免疫病理系主任、疾病专家尼尔·马博特在接受媒体采访时说,公众不应恐慌,因为猴痘对公众的风险仍然很低。它不会像新冠肺炎疫情那样引发流行病,因为猴痘病毒不容易在人与人之间传播,除非与被感染者密切接触。对大多数人来说,这种病毒引起的症状通常是温和的,几周内可治愈。

全球仅存的 9 株野生绒毛皂荚开花了



- ①4 月,工作人员在给树干空心的绒毛皂荚悬挂营养液。 周翔宇摄
- ②绒毛皂荚长势情况。 周翔宇摄
- ③花期的绒毛皂荚。 匡代勇摄

本报讯 5 月 22 日是国际生物多样性日。连日来,在湖南省衡阳市南岳衡山国家级自然保护区内,全球仅存的 9 株野生绒毛皂荚进入盛花期。一簇簇绿色的绒毛皂荚花朵沐浴着初夏的阳光,静静地绽放在枝头,在微风中轻轻摇曳。

绒毛皂荚是豆科皂荚属,落叶乔木,羽状复叶,荚果扭曲,外被黄绿色绒毛。绒毛皂荚是南岳特有物种、南岳衡山国家级自然保护区旗舰物种、中国十大珍稀濒危树种,为《世界自然保护联盟濒危物种红色名录》(IUCN)中极危(CR)物种。目前,南岳共发现和保存全球唯一

自然分布的绒毛皂荚 9 株。

为加强对绒毛皂荚的保护力度,南岳衡山国家级自然保护区管理局通过提高和扩大巡护监测的频次与范围,悬挂保护标识牌,防治病虫害、修剪病枯枝和周边藤条,以及采取设立生态围挡、修建绒毛皂荚种质资源库等综合措施,努力将这一极危种群繁衍壮大。

截至目前,衡阳市南岳区境内的植物特有种一共有 5 种,除绒毛皂荚之外,还包括窄花柳叶箬、毛柄金腰、南岳蹄盖蕨及今年 4 月确定的新物种“南岳老鸦瓣”。(王昊 周翔宇)



发现·进展

复旦大学附属华山医院

发现空气污染加速认知功能恶化

本报讯 近日,复旦大学附属华山医院教授郁金泰联合国内外多位学者,对 3 种常见空气污染物,包括细颗粒物(PM2.5)、地面臭氧及二氧化氮不同时间窗口暴露浓度的风险效应进行估算,揭示了长期暴露于 PM2.5 显著加速认知功能恶化,空气污染高暴露居民脑内或可过早发生阿尔茨海默病(AD)病理改变,从而导致认知障碍发生。该项研究已发表于《生物精神病学》。

受限于脑脊液(CSF)或正电子发射断层扫描(PET)的稀缺,空气污染对 AD 病理形成的影响并未得到最佳诠释。郁金泰团队基于我国最早、坚持时间最长的社会科学调查——中国纵向健康长寿调查(CLHLS)队列,并利用其牵头建立的国内大规模神经生物学中国阿尔茨海默病生物标志和生活方式(CABLE)研究,对上述问题开展了多层次研究。

郁金泰团队和复旦大学公共卫生学院教授陶海东、陈仁杰,北京大学教授曾毅,新加坡大学教授冯秋石、封磊,湘潭大学教授陈华帅和青岛大学教授谭兰团队合作,对 31573 名 CLHLS 参与者(随访队列 5878 名,平均随访时间 5.95 ± 2.87 年)以及 1131 名接受 AD CSF 核心病理学蛋白测量 CABLE 人群进行研究发现,PM2.5 暴露量每增加 20 μg/m³,认知功能减退发生风险可增加 10%。

研究者指出,大规模生物标志物数据提供了 AD 病理学可能介导 PM2.5 相关认知衰退的机制证据。此外,空气污染引起的神经炎症、氧化应激等可加重 AD 病理负担,或直接对脑组织关键区域造成损害。脑结构性变化(如脑萎缩)可能是空气污染相关认知能力下降的原因。其他中介因素(如卒中、冠心病等)也可能是空气污染与认知障碍风险升高的关联基础。

研究证实,长期暴露于环境空气污染的居民认知能力下降的风险明显增高。且高暴露群体脑内可过早发生 AD 病理改变,从而加速认知减退的进程。

(张双虎 黄辛)

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2022.05.017>

海南大学

石墨烯纳米网膜实现超快速选择性水通量

本报讯(记者温才妃)日前,海南大学化学工程与技术学院教授刘亚楠制备了一种石墨烯纳米网(GNM)膜,实现了超快速、选择性的水通量。相关研究成果近日发表于《先进功能材料》。

与传统水处理技术相比,膜技术具有诸多优势,包括高选择性、低能耗、设备简单、低空间需求以及连续和自动化操作,特别是在水乳液分离上优势明显。氧化石墨烯(GO)具有二维碳结构和单个碳原子厚度,GO 膜中最受关注的是通过在相邻 GO 纳米片之间插入离子、分子或纳米材料来控制不同层间距,从而达到不同的分离目的,层间距在决定 GO 基膜分离性能方面起关键作用。然而,对于石墨烯组装的膜,每个穿过膜的分子都会绕过许多石墨烯片,延长了分子传质路径并增加了传质阻力,从而降低膜的渗透性。

鉴于此,刘亚楠和英国伦敦大学学院教授 Marc-Olivier Coppens 受细胞膜结构的启发,通过真空辅助自组装工艺制备出一种 GNM 膜。在 GO 纳米片上构建纳米孔以增加传质通道数量并缩短其长度,从而制备石墨烯纳米网。结合石墨烯片和水之间的低摩擦,最终实现了超快速、选择性的水通量。亲水的壳聚糖用于修饰 GNM,以构建水合层,从而抑制污染物接触膜表面。因此,该 GNM 膜渗透通量几乎达到 4000 L m⁻² h⁻¹ bar⁻¹,约为 GO 膜渗透通量的 260 倍。该膜在分离多种表面活性剂稳定的水包油乳液方面表现出优异的防污性能,多种乳液的水通量恢复率均超过 96.7%,循环 3 次后仍保持在 95.2% 以上。

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1002/adfm.202200199>

15 年增长近两倍 我国生物物种“家底”更新

(上接第 1 版)

在 2021 年全球发表蜘蛛新种最多的前 30 位学者中,国内学者有 8 位,中科院动物研究所研究员李枢强的贡献位居第一。当年,他和团队发现了 6 个新属 205 个新种的蜘蛛。

“65% 的蜘蛛其实不会到达地面,只在树干和树冠上活动,所以用过去的方法采集不到。”李枢强说。他和团队开发的一系列新方法大幅推进了新物种的发现,例如 2006 年他开始研究中科院西双版纳植物园胡芦岛的蜘蛛时,当时的物种记录只有 66 种;而截至 2021 年底,他和团队把这个记录提高到 740 种。

谈及蜘蛛分类研究对社会的意义,李枢强表示,以王凤振教授为代表的新一代蜘蛛分类学家破解了美国细菌战;以宋大祥院士为代表的第二代科学家促进了农林害虫的了解,而新一代学者通过对蜘蛛习性(如没有翅膀但能够根据磁场飞行)的深入认识,有望开辟仿生学研究的新天地。

“2000 年以来,中国平均每年发表 220 个植物新分类群,发现 32 个新记录。每年世界上发表植物新分类群的 1/10 来自中国,而且没有明显的减缓趋势。”中科院上海辰山植物园杜诚介绍,2019 年起,中国已取代巴西成为全球发表植物新物种最多的国家。

据介绍,2021 年国内共发表高等植物新分

类群 342 个,其中新科 1 个、新属 11 个、新种 289 个,发表国家级新记录 62 个。云南、西藏、四川、广西等西南 4 省区发表新物种最多,台湾、海南、云南、浙江和广东等省区发现物种密度最高。新分类也为保护濒危物种提供了指南,例如其中 76 个物种在发表时依据世界自然保护联盟标准被评估处于受威胁状态。

“随着我国对物种多样性研究投入的增加,研究队伍规模逐渐扩大,脊椎动物新物种的发现也在增加。”中科院成都生物研究所研究员江建平介绍,2021 年国内共新发表脊椎动物 95 种,其中新物种 80 种,国家级新记录 15 种。包括鱼类新种 15 种、两栖类新种 28 种、爬行类新种 31 种和新记录种 10 种,鸟类国家级新记录 3 种,1 亚种提升为种,哺乳类新种 5 种,新记录种 2 种。新增物种的分布涉及 30 个省市区,其中云南 32 种,四川 11 种,广西 10 种,西藏 7 种,广东和台湾均 6 种,累计占比超我国当年新增物种总数的 77%。

昆虫是地球上物种多样性最高的生物类群,其数量超过所有物种数量的一半,目前每年有大量物种被描述和发现。中科院动物所研究员白明介绍,2021 年中国共发表昆虫新分类单元 1633 个,包括 57 个新属、2 个新亚属、1574 个新种及种下单元。云南省是中国新物种发现的热点地区,2021 年发现昆虫新物种数量占全国的 30%。

“2021 年度,中国学者在菌物分类学研究中取得了瞩目的成果,380 位中国学者参与发表了 1124 个菌物新名称,占全球新名称总数的近 1/3 (全球共发表菌物新名称 3734 个)。”中科院微生物研究所博士赵明君介绍,这些新物种来自 101 个国家和地区,亚洲东部和南部是发现新物种最多的地区,而中国是发现新物种最多的国家,共发现 756 种,占全球的 30%。长江以南地区是我国新物种发现的热点地区,云南省发现了 248 种菌物新物种,为国内之最。

“中国科学家发现的这些新物种信息说明,我们不仅有能力把中国的事情办好,也有能力开展中国以外区域的工作,在很多领域都有出色表现。”马克平说。

服务生态保护 支撑科学研究

据介绍,中国是唯一一个每年都发布生物物种名录的国家。

生物物种是大自然中最重要的分类单元。马克平表示,中国生物物种名录不仅有助于摸清中国生物多样性的“家底”,呈现中国生物多样性之美,而且有助于支持我国履行《生物多样性公约》,促进相关学科的基础性研究。

据统计,自 2018 年中国生物物种名录从单机

版转至线上发布至今,总下载量已超过 5TB,在线物种页面访问量超过 1000 万次。用户包括国家相关部门、管理部门、研究机构、高校及企事业单位,支撑了一系列生物多样性相关的科学研究、保护决策及科普工作,对支持国家履行联合国《生物多样性公约》等相关国际公约具有重要意义。

“目前,我国已描述的生物物种有 20 多万,名录中仅包含了其中的 60%-70%。由于相关资料严重匮乏,类群研究专家也很少,相关工作越往后会越难。”中科院动物研究所研究员纪力强说。他希望未来 5 到 10 年,能够把 90%-95% 的“家底”摸清楚。

马克平也表示,经过 15 年的发展,中科院生物多样性研究领域已建设了一支人才年龄结构合理、团结协作的骨干力量,有能力把相关工作做得更好。

他同时呼吁,积极开展基础性的分类学研究,这样名录统计工作才可能更快更好地往前推动。同时,他呼吁各省区市在全国生物多样性名录的基础上,做好自己的物种名录统计,尽可能将物种研究分布做到县一级,从而支撑物种就地保护。

以北京密云为例,林聪田介绍,中国生物物种名录中的县域服务系统收集了大量的物种照片和动物声音模板。用户在检索相关物种时,无需填写名称,只需上传图片或声音,系统就能进行识别,从而服务物种监测和保护。

记者了解到,本年度名录编研由中科院动物研究所牵头,联合中科院植物研究所、中科院微生物研究所、中科院成都生物研究所、中科院海洋研究所等多家单位分类学专家完成。