

视觉中国



想当“听风者”？ 得由耳蜗毛细胞说了算

——解读2018年卡弗里神经科学奖

本报记者 张佳星

耳蜗里的“毛细胞”是获奖研究的“焦点”。三位获奖者美国洛克菲勒大学的赫兹佩思(Hudspeth)、美国威斯康辛大学麦迪逊分校的费蒂普莱斯(Fettiplace)和法国法兰西学院

微米装置模仿耳蜗里的神奇机理

毛细胞名字的由来,是因为在电子显微镜下可以看到它的“毛状突起簇”。是不是想到了耳朵里的绒毛?但毛细胞的“毛”并不是它们!三位科学家的研究都是基于微观世界,包括细胞、细胞内的离子通道、膜上的蛋白,甚至编码蛋白的基因。

走入耳蜗里的微观世界,用电子显微镜放大上千倍,可以看到不同毛细胞上的纤毛长短不一,虽不是“竖琴”般次第整齐排列,却也和“竖琴”有着相似的发声原理。“纤毛的长短不一使得能够引发它们共振的频率不同。这就解释了,为什么人的听觉只对16—20000赫兹的声波有反应。”中国科学院深圳先进技术研究院研究员路中华解释,能够与纤毛的形变产生共振声波才会引发后续的细胞活动,进而产生脑电信号。而无法共振的频率将无法被转换为大脑可以识别的信号。

毛细胞所处的环境可以假想为一个“类三明治”结构,它的下方是听觉神经元丰富的基底膜,上方另一层盖膜,毛细胞“头顶”数量为20到300根的纤毛束,就是被上方胶状的盖膜“凝”住的。

科学家们猜测,这就是声波携带的机械力转变为电信号的“机关”所在。为了证明这一

位置分布图揭示毛细胞“各有千秋”

如果说赫兹佩思的研究是毛细胞整体性的机制范畴,那么费蒂普莱斯的研究则在机制中加入了位置的维度。也就是说处于不同

巴斯德研究所的佩蒂特(Petit),从结构、机理甚至分子基础上一定程度解答了为什么人只能听见特定频率的声波,声音信号又是如何转化为大脑可破译的电信号的,以及哪些细胞决定了非凡的听力,又是哪些基因造成了先天性失聪的出现。

点,赫兹佩思用单个毛细胞为“零部件”构造了一个微米级别的“机电转换装置”。

机械端,他制造了极细的玻璃纤维(直径0.5—0.8微米),用来推动纤毛;电信号端,他用微电极测量单个毛细胞上的电位变化。这个装置首次证明,一个极小的机械位移,能触发毛细胞膜上电位变化。

这个微米装置将“声电转换”定位到了细胞层面,但还没有揭示转换的核心——机械力究竟是怎么触发离子转移的。

“在细胞中,一些外来信号,会激活‘镶嵌’在细胞膜中的蛋白,进而引发细胞内外带电离子的运动,这个物理过程,伴随着电信号的产生。”路中华解释。

因此,找到毛细胞中的核心蛋白元件,是下一步的研究任务。

赫兹佩思反复观察电子显微镜中拍摄的图像,当看到短杆状结构的连接丝时,他突发灵感,产生了一个科学假想,他认为,这些蛋白构成的连接丝会由于纤毛的运动直接被物理力牵拉,进而打开或关闭自身的离子通道。他后续的研究一直在不断为完善证明这一模型寻找证据,虽然已经有了很多进展,但目前仍为假说,还没有直接证据表明纤毛间的连接丝是那棵最关键的“消息树”。

位置,佩蒂特用单个毛细胞为“零部件”构造了一个微米级别的“机电转换装置”。

费蒂普莱斯为毛细胞绘制了频率响应位置分布图。他制造不同频率的声音,并探测

不同位置的毛细胞的电性变化,按照频率记录了毛细胞的声音灵敏度。他发现,单个毛细胞都在窄的频率范围内产生共振。他绘制的频率响应分布图显示,位于窄硬的耳蜗基部的毛细胞对高频声音作出响应,位于宽松膜顶点处的毛细胞对低频声音作出响应。

此外,费蒂普莱斯还证明了,这种不同是基于毛细胞离子通道开启和关闭次数及速度。他发现,耳蜗两端毛细胞的离子通道的组成和毛束的高度都不同。而离子通道中的核心蛋白是什么或者有哪些,目前仍无定论。

听觉是人类五种基础感觉的一种,那在听觉以外的其他感知觉系统中,外界的信号是由什么蛋白来探测的呢?路中华表示,“嗅觉的分子机制已经明晰,一开始科学家就假定负责检测气味分子的核心蛋白是一个

“落地”基因,有待进一步探索

从事嗅觉相关神经科学研究的路中华总结道,五官的生命科学研究都需要完成3类问题的解答,即结构基础、物理机制、分子机制。

在进行了一系列“拆解”式的探索之后,最终的本质将会落脚在基因上,即哪些基因与感官的正常运行相关。

“老鼠有1200个嗅觉相关的基因,大象有2000个,人类有400个。”路中华说,在探寻嗅觉相关基因时,科学家借鉴了已经明确的视觉中的关键基因序列,认为核心蛋白均为一类蛋白,因此基因序列应该在进化中高度保守。“有研究团队依据已知的相关序列设计了引物,利用PCR(聚合酶链式反应)技术在嗅上皮细胞中扩增到一系列的相似基因,后经过验证,这些基因正是寻找的嗅觉相关的核心序列,并因此获得了诺贝尔奖。”

可见,找到了高度保守的共性关键序列这个线索,将大大缩短核心基因的探寻之路。然而,在听觉的遗传密码解密过程中,科学家们还没有找到“捷径”。

没有提纲领的线索,获奖者佩蒂特的研

究就是在浩如烟海的临床病例中寻找。相关资料显示,佩蒂特与叙利亚、黎巴嫩、阿尔及利亚等国的医生合作广泛。在那些国家,严重的耳聋在一些大家庭中较普遍,一个家族的基因图谱给出了线索。

据介绍,通过遗传学、分子生物学和生物化学分析,佩蒂特已经鉴定了20多种不同的基因,一旦这些基因有缺失或突变,就会通过影响毛细胞的发育和功能等途径对听力造成破坏。

“家族性先天耳聋很常见,这是基因突变造成的。”路中华解释,“目前已经发现了与耳聋相关的100种基因,它们并不都与上面提到的核心蛋白有关,有与器官组织发育相关的,有与电信号的产生传输相关的,也有与听觉神经环路相关的。”

“与肿瘤不同,神经系统的疾病很多还没有明确的细胞或分子层面的定义,很难‘聚焦’研究,这就好比要打开一扇门,还没摸到门把手。”路中华认为,听觉神经科学方面,能够指导疾病治疗的基础科研仍需更深刻地研究。

“与肿瘤不同,神经系统的疾病很多还没有明确的细胞或分子层面的定义,很难‘聚焦’研究,这就好比要打开一扇门,还没摸到门把手。”路中华认为,听觉神经科学方面,能够指导疾病治疗的基础科研仍需更深刻地研究。

“与肿瘤不同,神经系统的疾病很多还没有明确的细胞或分子层面的定义,很难‘聚焦’研究,这就好比要打开一扇门,还没摸到门把手。”路中华认为,听觉神经科学方面,能够指导疾病治疗的基础科研仍需更深刻地研究。

“与肿瘤不同,神经系统的疾病很多还没有明确的细胞或分子层面的定义,很难‘聚焦’研究,这就好比要打开一扇门,还没摸到门把手。”路中华认为,听觉神经科学方面,能够指导疾病治疗的基础科研仍需更深刻地研究。

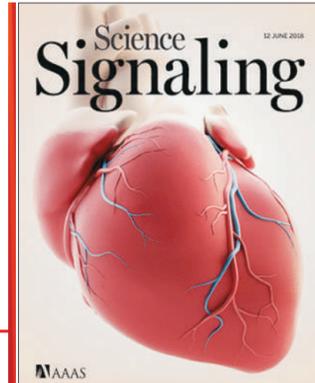
封面故事

能对抗霍乱传播 工业用细菌

《科学·转化医学》
2018年6月13日

霍乱弧菌不时导致区域性霍乱的爆发,急需科学家们研发出新的控制方法。近日,美国两组研究团队通过动物模型研究发现,一些工业用细菌具有介导霍乱抗性的潜力。麻省理工学院医学工程和科学研究所宁茂等科学家发现,益生菌乳酸乳球菌产生的乳酸,不仅有助于检测是否感染霍乱弧菌,进入小鼠肠道后还能对抗霍乱弧菌。哈佛大学医学院特洛伊·哈伯德团队,对一种活体口服疫苗霍乱弧菌菌株进行了改良,获得的新疫苗可在24小时内保护幼兔免受霍乱弧菌感染。这些论文展示了应对霍乱的创新方法。

可使心脏稳定跳动 两个“时钟”

《科学·信号》
2018年6月12日

窦房结是心脏的内源性起搏器。美国国家衰老研究所心血管实验室科学家,利用分离出来的人窦房结细胞,发现了触发心脏有节律收缩的分子机制。研究表明,钙离子和膜电位的周期性振荡形成了两个相互依赖的“时钟”,它们共同有规律地自发产生电信号。此外, β -肾上腺素受体下游信号传导,能增强这两个时钟之间的耦合,并且可能在一些没有跳动的细胞中诱导电活动。窦性停搏是一种由窦房结功能障碍引起的疾病,目前使用永久植入起搏器进行治疗。而对在人窦房结细胞起搏活性机制的研究,或有助于开发更好的治疗窦性停搏疗法。

独有基因突变 发现类人猿

《科学》
2018年6月8日

迄今为止,大多数非人类灵长类动物的基因组仍有许多研究空白,且由于其长期参照人类基因组进行比较研究,所以已经被“人性化”。为了消除这种人性化的影响,美国华盛顿大学卡罗琳·伯格等科学家,采用“长读长测序”技术,绘制出红毛猩猩和黑猩猩这两种类人猿的高精度基因组图谱,并将它们与之前绘制的大猩猩基因组进行比较,发现类人猿基因组不同于人类基因组的特有突变。

(本栏目主持人:陆成宽)

(本版图片除标注外来源于网络)

到青藏高原寻找啤酒酵母“祖宗”

第二看台

本报记者 李大庆

对于中科院微生物所研究员白逢彦来说,近日一条从荷兰来的消息,让他连续几天沉浸在兴奋之中。几年前,白逢彦从青藏高原发现了啤酒酵母的“祖宗”。而荷兰喜力啤酒公司运用这株祖宗酵母菌,近期生产出名为“野性拉格”的啤酒。“野性拉格”由于使用了最原始的啤酒酵母菌,因此被称为最原始的啤酒。

国产啤酒多是低温发酵而成

啤酒根据发酵工艺和所用菌种的不同可分为两大类,即爱尔(Ale)啤酒和拉格(Lager)啤酒。前者使用酿酒酵母菌在相对较高的温度下发酵,酵母菌往往浮在上层,故又称上层发酵啤酒。后者在10℃左右低温条件下发酵,酵母菌往往沉于底层,故又称下层发酵啤酒。人类最早开始酿造的是爱尔啤酒,已有数千年历史。拉格

啤酒一般认为最早于15世纪出现在德国巴伐利亚,以后很快流行开来,逐步取代爱尔啤酒成为全球生产和消费量最大的啤酒类型。我国生产的啤酒基本都属于拉格啤酒。

拉格啤酒发酵菌种称为巴斯德酵母,是由爱尔啤酒发酵菌种——酿酒酵母与另一种被称为拉格啤酒酵母最原始祖先的酵母菌杂交而形成,它赋予了拉格啤酒酵母的低温发酵能力,但科学家一直没有找到它的野生亲本。

基因分析找到酿酒酵母的祖先

2011年,由美国、阿根廷和葡萄牙研究者组成的联合研究组,在阿根廷巴塔哥尼亚高原地区发现了一种酿酒酵母新种,被命名为真贝氏酿酒酵母。他们认为这是拉格啤酒酵母的野生亲本。

这种起源假说有点说不通。因为拉格啤酒在15世纪中期的德国就出现了,可是哥伦布15世纪末才发现了美洲新大陆。哥伦布要把啤酒

酵母的祖先从阿根廷带到欧洲,最早也要15世纪末,所以认为巴塔哥尼亚的真贝氏酿酒酵母是拉格啤酒酵母的“祖宗”是不科学的。

近年来,白逢彦团队对青藏高原和相邻地区的酵母菌多样性进行了系统研究。他们大量地采集了那里有可能存在酵母菌的水果、花、植物叶片、土壤以及有渗出液的树皮,然后在实验室里分离、研究。他们发现,青藏高原地区酿酒酵母的物种多样性远高于世界其他地区,显示这一地区或相邻地区可能是该类酵母菌的多样性中心或起源中心。

白逢彦说,从上述地区分离的真贝氏酿酒酵母菌株的遗传多样性也远远高于美洲。青藏高原真贝氏酿酒酵母已经分化出3个遗传差异显著的谱系,即华西、西藏和四川谱系,而美洲真贝氏酿酒酵母属于其中的一个谱系,即西藏谱系。这说明青藏高原才是真贝氏酿酒酵母的真正起源地。

单基因、多基因和基因组序列分析都证明,与巴塔哥尼亚群体相比,西藏菌株与拉格啤酒酵母基因组的非酿酒酵母部分,具有99.82%的序

列相似性,许多基因序列甚至完全相同。上述结果明确显示,西藏真贝氏酿酒酵母菌株才是拉格啤酒酵母真正的野生亲本,拉格啤酒酵母可能起源于中国或东亚。

这一学说同时具有更强的地理和世界贸易史等因素的支持。亚欧大陆作为一大板块,商贸和人员往来相对于北大西洋阻隔的美洲和欧洲较为便捷。在古代,亚欧大陆商路两端的大罗马帝国和大汉帝国的存在,促进了贸易的全面发展。早在西汉时期,张骞就出使西域,通过丝绸之路开展的中欧贸易比美欧跨大西洋贸易至少早1500多年,青藏高原的菌种被带到了欧洲,是完全说得通的。

在青藏高原发现西藏真贝氏酿酒酵母菌株,并证实这种菌株才是拉格啤酒酵母真正的野生亲本后,白逢彦团队的相关论文发表在《细胞》子刊《当代生物学》上。此事立刻引起了荷兰喜力啤酒的注意。他们多次与白逢彦团队接洽咨询,并投入了一定的科技力量开展研发,并于近日出产使用西藏真贝氏酿酒酵母菌株发酵的最原始啤酒“野性拉格”。

扫一扫
欢迎关注
生物圈1号
微信公众号