



基因跳跃 物种之间“征服战”

本报记者 张佳星

千万年前,当一只蝗虫叮咬了蛇之后,又叮咬了一头牛,这样的偶然事件对进化史产生了怎样的影响?日前,新一期的《基因组生物学》杂志刊登了澳大利亚阿德莱德大学遗传与进化系教授大卫·阿德尔森团队的研究成果,证明在真核生物中两者常见的反转录转座子(跳跃基因中的一种)能够在物种间水平转移。也就是说,蝗虫的这两口使得蛇体内的某个基因,就这样被“水平转移”到了牛的基因组中固定下来,并流传至今。

也就是说,由于跳跃基因的存在,一个物种的基因在相当长的进化史中是受到其他物种影响的,而蚊虫、蝙蝠等很可能在其中起到媒介传播的作用。

跳跃基因,这一基因家族中的不安分者是怎么被发现和研究的呢?它的功能在学界至今尚未定论,科学家们又有哪些有益的探索?

几粒斑点“闪烁”的玉米粒 呈现“时来时走”的基因片段

1926年建立的摩尔根基因学说认为,基因是稳定的,突变是随机的。这与“稳定遗传”的表现相当一致。所以,当1951年美国冷泉港实验室的女科学家麦克林托克在一次学术会议上公开提出有的基因能够通过“跳进”“跳出”影响功能基因的表达时,当时的学界是闭耳不闻的。

资料显示,麦克林托克最初在印度彩色玉米中观察到了籽粒和叶片色斑的不稳定遗传现象。为了明确这些颜色“闪烁”的变化是否与基因有关,她日复一日地在田间观察和记录玉米籽粒和叶片颜色发生的变化,并观察这些变化籽粒和叶片的染色体变化。大量表型与遗传物质的规律的归纳总结,让麦克林托克发现了“时来时走”的基因片段。它被形象地称为“跳跃基因”。

“跳跃基因按照其‘跳跃’机制可以大体分为2类:一种是通过‘复制粘贴’插入另一个位置;一种是通过‘剪切粘贴’进行跳跃。”南昌大学生命科学学院研究员王东解释说,

前者通过逆转录的方式复制自己,与逆转录病毒非常相似,其最大特点是编码的多肽有逆转录酶的活性。

研究发现,哺乳动物体内一般含有几十万量级的跳跃基因。跳跃基因中一种,存在于哺乳动物基因组中的L1基因,被认为构成了人类17%的基因组,数量大约有50万个。然而数量的庞大并没有让它们更早地被人了解,例如几乎存在于所有哺乳动物中的L1基因一直以来被认为是“垃圾基因”,由于在正常情况下它是高度甲基化的,甲基化可有效抑制L1的转录,限制其转座活性。甚至它还被认为是有害基因,因为1988年,人们第一次认识到在血友病A的凝血因子Ⅷ基因中发现了两个截短的L1,后来在凝血因子Ⅷ的基因中又发现了一个反转座的L1插入片段。

上个月《细胞》杂志发表的一篇论文或许让人们开始更好地理解它,相关研究人员发现L1在调控早期胚胎发育中的重要作用——能推动胚胎进入下一个发育阶段。

几条诡异孤独的红线 揭示基因在物种间水平转移

如果说种内跳跃的关键问题被集中在“跳跃的作用”上,那么种间的“水平转移”则将关注焦点放在再现历史事件上。

就像好的侦探能够让尸体和细节说话,阿德尔森团队让759种真核生物的基因组凑在一起“讲故事”,其中便有文章开头提到的情景。“但并不是所有的叮咬都会造成基因的侵入和沉淀。”王东强调,外来基因只有机缘巧合地插入到性细胞的基因组上才有可能被遗传下来。

在研究过程中,团队通过生物信息分析的方法,以不同物种中L1基因序列为标准进行基因亲缘关系的比对,并绘制进化树。王东介绍:“如果爬行动物(例如蛇)和哺乳动物(例如牛)有相同跳跃基因序列,但是这些序列在其他哺乳动物(例如小鼠和人类)中却没有,那么该序列很可能不是来自共同祖先。”

阿德尔森表示,团队从RepBase(真核生物

的重复序列数据库)中获得原始序列,通过在每个插入的末端寻找复制的位点(TSD)来识别最近的跳跃事件。论文中的示意图用红线和绿线向读者表明,本不应有高度同源性的来自不同物种的跳跃基因中,有一些个例表现出了高度的同源性。正是这些跨越物种的同源性关联揭示了跳跃基因的种间水平转移。

阿德尔森团队的研究表明,跳跃基因的种间水平转移是无处不在的和广泛的。L1虽然在大多数哺乳动物中存在,但在鸭嘴兽中不存在,这表明L1是在鸭嘴兽的一支分出后才进入哺乳动物体内,也就弄清了L1进入哺乳动物基因组的时间表,即是在1.6亿—1.91亿年前。他们还发现起源于蛇的BovB占牛和羊基因组的比例至少达到了25%,BovB也存在于臭虫和水蛭等害虫中,因此他们判断吸血生物或者寄生生物是跳跃基因借助的传播载体。

看似无关联的两段基因 “千里”之外也能相互调控

一些生物现在的状态很可能是你进化到某个阶段的“镜子”。例如有些海藻拥有两个细胞核,而在真核生物中除了细胞核中的染色体拥有遗传物质(DNA)外,线粒体和叶绿体中也存在DNA。”王东说,这些细胞器在进化之前很可能是另一个入侵者或者“土著”的“细胞核”。

研究显示,细胞器和细胞核之间的基因也会发生跳跃,跳跃可能是它们在进化中相互“征服”的一种方式。王东说,相隔遥远无关联的基因可以进行调控,一段基因从A基因组跳跃到B基因组,可能会使得B基因组的某个基因沉默,也很可能是跳跃过去的这段基因被沉默了。这本质上是物种之间的“征服战”。

美国密歇根大学的一项研究佐证了这一点。该研究发现一种酶可以引起L1跳跃到新

位点后的突变,对跳跃基因产生抑制,从而阻止L1随后侵入其他DNA区域。以跳跃基因开战的进化模式,还有待进一步证实。

与此同时,对跳跃基因的抑制在特定物种中已经表现出来。“水平转移”的研究同时发现,在许多果蝇物种中跳跃基因并不活跃,但其实是它们的生活习性使它们更容易受到水平基因转移的影响。因此,科学家推测,蝙蝠似乎在体内发展出了抑制自己体内跳跃基因活性的能力,也因此拥有了能够扮演着宿主角色的能力,将转座子转移到其他物种中。

尽管受基因跳跃的随机性和概率性影响,跳跃基因对于现今地球上的物种形成产生了多大的影响还不得而知,但可以肯定的是,它与物种进化密切相关。

施一公团队解析出超复杂蛋白结构

为多囊肾病临床治愈提供分子机制

第二看台

本报记者 张佳星

8月10日,《科学》杂志在线刊发施一公团队研究成果,首次解析了人源多襄蛋白1与多襄蛋白2形成的复合物的结构,分辨率达到3.6Å(埃,相当于10⁻¹⁰米)。

人体内多襄蛋白的突变会引发多囊肾病,每千人中大约有1—2.5人患病,算比较常见。2003年一篇题为《常染色体显性遗传性多囊肾病研究的热点问题》的论文中显示,该病的研究热点在于致病基因表达产物,即多襄蛋白1和多襄蛋白2的结构与功能、亚细胞定位等,这样可阐明多囊肾病的分子发病机制,有望实现临床彻底治愈。

15年后,该蛋白家族的精细结构终于解出,完成“忘年问答”。识得该蛋白家族的“庐山真面目”难在多襄蛋白1拥有4302个氨基酸,包含11次跨膜螺旋,是一个超复杂的蛋白;同时多襄蛋白1与多襄蛋白2还会复合,增加了结构的复杂性。

系统摸索,获得足够的测试用量

“解析蛋白质结构的第一步是获得足够量且性质均一的蛋白质。”8月11日,论文作者之一的王廷亮博士告诉科技日报记者,“上镜”前的准备工作耗时5年。

对于结构生物学家来说,测试蛋白经常在量上“捉襟见肘”。蛋白质为人源蛋白,很难直接从人体组织中富集提取而出。研究团队通过已知的基因序列将基因在原核生物中(例如大肠杆菌)进行克隆,获得大量基因拷贝后,通过病毒侵染的方法转入到常用的工具细胞中进行表达,富集目标蛋白质。

为了让外来基因在“新环境”中表达,研究组进行大量重复性工作,为目标基因(PKD1和PKD2)寻找最优的表达系统。“如通过基因编码的优化,可提高蛋白的表达量,从而拿到体外重组蛋白质。”王廷亮说。

此时,目标蛋白仍旧在细胞中,下一步是将目标蛋白从复杂的细胞中“钓”出来。大量的提取条件摸索,如尝试和筛选了大量的去垢剂,确定蛋白边界等,才能形成“不错杀一个、不漏网一

千”的数量和质量上的平衡。最终,课题组获得了珍贵稀少的目标蛋白。“50升的细胞只能提取出100微克左右蛋白,只够完成3—5次‘上镜’制备,符合电镜数据收集要求的样品往往只有1到2个。”王廷亮说。

蚂蚁搬家,“反推”出高精度三维结构

冷冻电镜通过发射电子,并测定电子通过蛋白质分子后轨迹变化的方式,达到蛋白质结构A级精度地呈现。其每次扫描的视野非常狭小。因此,蛋白“上镜”后,需要长时间运转和巨量信息处理。对于超大结构的蛋白质来说,研究者将收集到倍数增加的大量数据,再通过计算进行结构的再现。

整个蛋白质三维结构的成型犹如蚂蚁搬家,在获得大量多角度二维图片后,由后期的三维重建系统对图片数据进行计算和重构,并通过可视化系统形成蛋白质三维结构的示意图。

通过冷冻电镜扫描,施一公团队获得了多襄蛋白1和多襄蛋白2形成的独特一比三复合物结构,并对该结构和生化数据进行了进一步分析。

“面目”清晰,提出多囊肾病发病机制新观点

蛋白复合物的清晰面目为假说给出了“铁证”或“反证”。研究团队发现了与当下主流学术观点相悖的多个现象。论文第一作者宿强解释,“多囊肾研究领域内对这两个蛋白是否形成钙离子通道一直存有争议,解析结构不支持复合物为钙离子通道的假说。”

该复合物结构也刷新了结构生物学家对电压门控离子通道类似折叠“长相”的认识。之前报道的大多数离子通道类似折叠结构或者是同源四聚体,或者是单链的假四次对称体,这个却是两个蛋白组成的一比三的复合物。

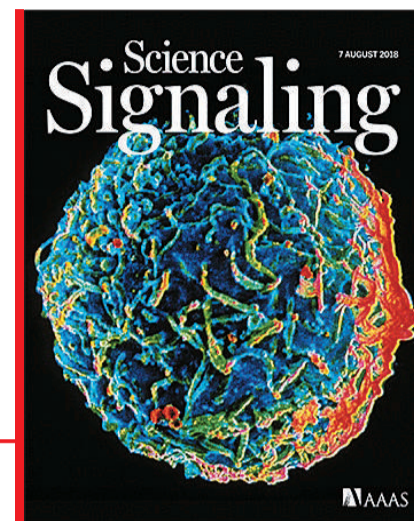
“有意思的是,其中一个蛋白自己单独也能形成四聚体。这种独特的结构意味着不同的工作机理和调控方式,丰富了结构生物学家对电压门控离子通道类似折叠蛋白组学的理解。”宿强说。

15年前“出题”的论文中猜测多襄蛋白1和多襄蛋白2的“协作”模式有4种,随着结构的清晰,这些假说将很快有明确答案,给多囊肾病的机制研究带来有益的参考。

封面故事

免疫调节研究新思路 B细胞牵引力提供

《科学·信号》
2018.8.7



B淋巴细胞在参与抗体免疫应答过程中,对维系人类健康起着重要作用。其免疫活化进程在其表面受体(BCR)识别外来病原体抗原后启动。清华大学刘万里等研究人员根据B细胞的特点改进了传统的牵引力显微镜技术,结合共聚焦活细胞成像系统,对B细胞产生牵引力的时空动态特征、调控分子机制等进行了深入探索。基于类风湿性关节炎患者与健康对照者外周血B细胞牵引力的差别,该研究系统性探索了与牵引力相关的调控机制,为B淋巴细胞的免疫活化和免疫调节研究提供了新思路,对进一步深入了解自身免疫疾病,进而探索其致病机理、研发药物或疫苗等提供了新的理论依据。

助推水果蔬菜新消费 一种转录因子

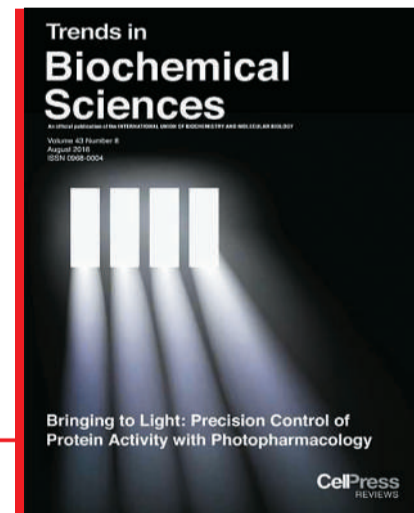
《植物学》
2018.8



食用植物源化合物可以延长寿命,改善健康,也有益于环境保护。植物MYB转录因子具有对发育、激素信号传导和代谢物生物合成等多种作用,是推动食用植物品种创新的目标载体。与MYB相关的色素沉着、味道和质地控制既能吸引消费者,又能改善饮食健康。新西兰植物和食品研究所的安德鲁·艾伦等研究人员,揭示了MYB能对类胡萝卜素的风味和质地等进行生物调控,在未来的育种技术中,或可运用操纵或创建关键MYB转录因子的等位基因,获得更受消费者青睐的水果和蔬菜。

精确控制蛋白质活性 光化学工具

《生物化学科学》
2018.8



科学家们常通过改变蛋白质的净活性和评估其对细胞或有机的影响,研究目的蛋白质的功能。为了改变蛋白质的活性,研究人员已经开发出各种各样的化学和遗传工具,但这些工具有个共同缺点:不允许可逆以及时空控制。荷兰格罗宁根大学医学中心马克·胡伦斯和维克托·希曼斯基等科学家,选定了光化学这种新工具,旨在通过具有光控效能的生物活性分子建立对蛋白质活性的控制。但光化学这种新工具,在达到成熟应用前还需克服诸多挑战。

(本栏目主持人:陆成宽)

(本版图片来源于网络)

扫一扫
欢迎关注
生物圈1号
微信公众号

