



“跨界明星”DNA 实力“圈粉”材料科学家

实习记者 于紫月

提及DNA(脱氧核糖核酸),我们首先想到的往往是遗传。诚然,在传统生物学中,DNA的主要功能是将遗传信息从亲代传递给子代,以保证生物体的某种特征延续性存在。

但在一些材料科学家的眼里,本质为核酸的DNA不再是神秘的生命密码,而是合成某种生物材料的最基本单元。这类生物材料因由

DNA分子“搭建”而成,故称DNA材料。

不得不承认,生物本身充满了未知,包括DNA材料在内的生物材料也存在无限可能。近日,来自美国康奈尔大学、中国科学院苏州纳米技术与纳米仿生研究所(以下简称中科院纳米所)、上海交通大学医学院附属仁济医院(以下简称仁济医院)的研究人员合成了一种可以自主运动的DNA材料,其运动形式还可受人调控。该项成果作为当期封面文章,发表在《科学·机器人》杂志上。

生了改变。

如果把直径约100微米的头发丝缩小10倍,做成直径10微米的微型管道,“水若在该管道中流动便成了微流体,其特有的平行流动方式——层流,与常见的液体流动有显著区别,也就衍生出了特异的流场。”甘明哲说。

“我们发现,该DNA材料的生成与微流体的层流特性呈现出一定的相关性。通过改变管道的流场参数,可以控制超胶在特定的空间位置合成;如果改变微流体中酶的浓度和种类,则可改变超胶的自主合成和分解的速度。”甘明哲表示,这就实现了对该材料合成的空间、时间两方面的人为调控。

“新的物质不断生成,旧的物质不断被分解,这很像生物独有的新陈代谢。”在甘明哲看来,代谢是使生命存活的关键过程,在合成、分

解代谢的平衡中维持了DNA材料的稳定存在与更新,这十分类似于生命的特征。“我们在实验室里重现了以这种类似生命新陈代谢的‘人工新陈代谢’方式制造DNA材料的过程。”

更加有趣的是,作为一种DNA材料,它在微流体中相关酶的作用下,其“人工新陈代谢”总是在前端合成、后端分解,总体来看,这种长达几毫米的超胶就像水里的鱼一样发生了“游动”,且肉眼可辨。这条“鱼”还十分“顽强”,与科研人员预计的不同,其“运动”的方向并非“顺流而下”,而是与微流体的流动方向相反,即“逆流而上”。

“正如人需要在有氧的空气环境中进行新陈代谢,这种类生命材料需要从微流系统中获得‘营养’,实现‘人工新陈代谢’,从而进行自主运动。”该文章通讯作者之一、美国康奈尔大学生物和环境工程学院教授罗丹表示。

大有前景。DNA材料的另一大优势在于不同的核酸混合排列时,合成的材料性能千变万化,就像一座富矿,等待人们去探索。”在甘明哲看来,随着DNA合成技术及理论计算领域的不断进步,DNA材料俨然成了材料界的“流量明星”,吸引着越来越多的科研人员投身对其的研究开发中。

除了通过改变DNA的空间排列等方法构建出多样的DNA材料以外,科学家们还在汲汲探索DNA材料这位“跨界明星”的其他非遗传特性。如今,研究人员合成了一种能够进行肉眼可见的“空间移动”DNA材料,这相比一般的刺激响应更接近生命的特性,研究人员称之为“类生命材料”。

不用看细胞“脸色” 蛋白质合成的下一个“宝藏”

当被问及这类生命材料在现实生活中有何用处的时候,甘明哲表示:“这只是个开端,该材料目前可模拟生命的新陈代谢,未来或许能展现出更多类似生命的特征,如生物独有的进化。”

生物学中,DNA复制时可能产生突变,从而创造出进化的契机。“该材料同样拥有着这样的可能性。”甘明哲设想,也许在今后的研究中可能会出现环境自适应等特征,最终能够获得真正意义上定向进化的生物材料。

或许进化更多的是靠运气,但有些方向却要靠科学家的“实力”去实现。在甘明哲看来,该类材料的无细胞蛋白合成能力是下一步可以着手开发的“宝藏”。

蛋白质是很多药物、疫苗的基本成分,目前,蛋白质的合成通常由培养的细胞来完成,生产蛋白的种类、产量和质量严格受到细胞调控,也就是说,要把细胞“伺候好”。然而,在目前技术条件下,有相当数量的蛋白不产、产多少完全看细胞“高不高兴”,如一些膜蛋白、毒性蛋

白、代谢调节蛋白等。DNA材料本身就可以指导蛋白质的合成,即采用类生命材料可以越过细胞的限制,直接生产蛋白质。科研人员已经初步实践了这种方式,几毫米长的超胶在无细胞系统中生产出了大量的活性蛋白质。

“该材料的生物检测能力也未来可期。”甘明哲说。

与最开始的那次测量荧光强度的方法不同,“人工新陈代谢”能力驱动的一类生命材料的自主运动能够在二维平面上实现材料图案的变化,且未来有望推广到三维结构变化。通过产生不同样式的图案,甚至是肉眼可见的形状变化来判定检测结果。“这将是未来便携化、精准化、智能化生物检测手段的一个探索方向。”甘明哲说。

“我们的研究还处于雏形阶段,现阶段为创制新型DNA材料提供了一种研究方向,但我相信,这类生命材料的未来将不可限量。”文章作者之一、仁济医院研究员刘培峰说。

空间移动肉眼可见 DNA成材料界“流量担当”

DNA为双螺旋结构,每一个螺旋单位上“挂载”着碱基,造就了DNA的特异性。很多科学家就是基于此,挖掘出了它的组装能力,即通过DNA碱基互补配对,“长”成稳定、可设计的结构。

“以DNA为基元,通过人为设计,从化学、工程角度挖掘这一生命物质的应用潜力,已经被越来越多的研究者所关注。”上述文章的作者之一、中科院纳米所纳米-生物界面重点实验室副研究员甘明哲在接受科技日报记者采访时表示,DNA不再仅仅是一种纳米级的生物分子。

作为目前热门的DNA拓展应用场景,“DNA材料的生物相容性非常好,在医学领域

意外创造类生命材料 能像鱼儿一样“游动”

很多促进人类科学进步的发现都源于一次意外,比如青霉素、X射线。

与类生命材料的“邂逅”也是一个意外。甘明哲告诉记者,研究团队当时正利用超胶对病毒核酸进行检测。超胶是一种自然界中不

环形RNA家族,藏着治疗红斑狼疮新靶点

第二看台

侯树文 本报记者 王春

近日,中国科学院生物化学与细胞生物学研究所(以下简称中科院生化所)陈玲玲研究组的一项最新发现受到免疫系统疾病领域医学界人士的关注。这项研究让几十年来无药可治的系统性红斑狼疮,显露出了被攻克的光彩。

科技日报记者从中科院生化所了解到,该研究首次发现拥有独特结构的环形RNA可以抑制天然免疫因子PKR的活性。细胞受病毒感染时,环形RNA被大规模“清除”,PKR得到释放并参与抗病毒免疫,由此证明,病人体内环形RNA的“低含量”与自身免疫性疾病——系统性红斑狼疮密切相关。该研究为自身免疫病的临床诊断和治疗提供了新思路,相关论文发表于国际权威学术期刊《细胞》上。

统调控,是这一基础研究发现的核心突破点。近年来,随着科学技术的发展,隐身于细胞中数以万计的环形RNA逐渐浮出水面。但与已经被科学家反复深度剖析论证与人类生命活动密切相关的线形RNA相比,RNA分子家族的“新人”——环形RNA身上至今仍有许多未解之谜。

陈玲玲研究组是我国环形RNA前沿研究领域的翘楚。经过长期研究,他们逐渐探寻到这一神秘家族的特性。陈玲玲将环形RNA调控天然免疫反应的过程总结为“生得曲折”“死得其所”“奉献的一生”。环形RNA缓慢生成、快速降解,特殊二级结构使其成为一类调控细胞天然免疫稳态的新RNA家族。“陈玲玲表示,其实早在2017年,该课题组就发现环形RNA与人体天然免疫系统有关,其在细胞参与天然免疫应答时受限。

揭示免疫系统调控的“黑匣子”

人体庞大的免疫系统的调控过程一直是一个黑匣子。只有发现了人体免疫系统调控的过程,才能在此基础上研究治疗疾病的方法。中科院生化所所长刘小龙点评该研究成果时认为,陈玲玲研究组的这次研究成果是发现免疫系统精准调控非常重要的一环。

研究组在前期研究中已经证明环形RNA生成速度缓慢。他们在近期研究环形RNA的二级结构过程中又发现,这些拥有闭环结构的环形RNA内部并不简单,而是能形成16到26个碱基对茎环结构。它们独特的“造型”能够被天然免疫因子PKR识别并结合,由此,PKR活性受到抑制,可以避免体内因PKR过度激活引起的免疫反应。

而细胞中的核糖核酸酶RNase L则可以让PKR恢复自由身。这一类酶在细胞受病毒刺激下可以作用于环形RNA,将其“切割”降解,而缓慢的环形RNA生成速度不足以回补这些被降解的环形RNA,PKR得以释放参与细胞的抗病毒免疫过程。

遏制红斑狼疮免疫因子 过度活跃

“环形RNA就像套在天然免疫系统这匹‘野马’上的‘缰绳’。”上海交通大学医学院附

属仁济医院上海风湿病学研究所所长沈南教授打了一个比方:抗感染免疫系统在人体内就相当于一匹马,需要一根缰绳套在上面,使其在正确的轨道和方向上奔驰。“如果控制得好,就能帮助机体抵抗病原体的入侵,如果变成一匹脱了缰绳的马,在体内横冲直撞,就会对机体造成损伤。”

利用这项最新发现,他与陈玲玲研究组合作,采集到红斑狼疮病人身上的血液样本并进行了部分实验,得出了令人欣喜的结果。他们使用技术手段让环形RNA在病人来源的免疫细胞内数量扩增,随后发现,病人细胞内过度激活“运转”的天然免疫因子PKR及其下游免疫信号通路被显著“控制”。“这一发现可能为将来阻断红斑狼疮的核心发病通路提供非常重要的治疗靶点。”沈南说。

这些发现不仅首次揭示了环形RNA的降解途径及其特殊二级结构特征,并提示环形RNA作为之前被忽略的一类新RNA分子家族,可以通过形成双链茎环结构发挥免疫调控的新功能。它们的“缓慢生成”“快速降解”以及“形成茎环结构”的特性,使得它们在调控免疫稳态过程中扮演重要角色。

封面故事

主持人:本报记者 陆成宽

肿瘤免疫治疗重要靶点 干扰素基因刺激因子

《分子医学趋势》
2019.5



近年来,免疫疗法的出现显示出改变癌症治疗方法的潜力。通过免疫检查点阻断释放抗肿瘤T细胞反应,在以前无法治疗的肿瘤中获得显著效应。干扰素介导的抗病毒反应的主调节因子——干扰素基因刺激因子(STING),现已成为癌症先天免疫感知的关键调节因子,成为很有前途的局部免疫刺激、促进肿瘤炎症和促进抗肿瘤T细胞反应的靶点。比利时布鲁塞尔自由大学的吉勒斯·伯格等研究人员,在综述文章中介绍了干扰素基因刺激因子通路及药物开发现状。临床前动物模型研究表明,药物激活干扰素基因刺激因子通路可以导致T细胞介导的肿瘤消退,而能激活干扰素基因刺激因子的小分子,有些已经进入临床测试。

生物膜检测来帮忙 慢性伤口难愈合

《生物技术趋势》
2019.5



慢性难愈合伤口已成为全球医疗负担重要组成部分。虽然生物膜对慢性伤口感染的影响已被证实,对慢性创面生物膜形成的潜在机制的认识不断加深,但目前对慢性创面生物膜诊断的策略还不够理想。本期封面文章综述了生物膜的形成机理,重点介绍了基于形态学、微生物学和分子分析的慢性伤口生物膜诊断方法。创新的生物技术,如伤口印迹法和转录组分析,可能为临床需求提供深入信息。这些复杂诊断方法的不断研发,将对生物膜检测用于慢性伤口护理提供重要帮助。

改变着花蜜化学成分 栖息的微生物群落

《植物科学趋势》
2019.5



除了作为授粉者奖励的作用外,花蜜还为某些酵母菌和细菌提供了栖息地。这些微生物改变了花蜜的化学成分,并经常改变植物和传粉者之间的互惠关系,而这种关系我们才刚刚开始了解。许多关于这个多组分系统的研究都集中在酵母或细菌上,而没有考虑酵母和细菌之间的相互作用,但最近的证据表明,这种相互作用驱动了花蜜微生物群落的聚集及其对授粉的影响。酵母—细菌相互作用的潜在机制包括物理复合物的形成、营养相互作用、抗菌作用、基于信号传递的相互作用和水平基因转移。美国斯坦福大学生物系的塞尔吉奥·阿尔瓦雷斯-贝莱兹等研究人员认为,研究这些机制可以阐明花蜜微生物群落是如何建立的,并通过传粉者影响植物的适应性。

(本版图片除标注外来源于网络)

扫一扫
欢迎关注
生物圈1号
微信公众号

