



首张“药物击靶”显微照片问世 启发药物设计新思路

本报记者 张佳星

近日,《科学进展》杂志发表我国学者论文,其上登载了一张“药物击靶”显微照片。照片显示:当药物分子(硫黄素T)要与生命体内的靶蛋白结合、起药效时,不是单个分子去结合蛋白,而是自动像乐高积木一样组装后,合力“击靶”,

这种“机灵劲儿”与之前人们的想象完全不同。这个新发现可能带来哪些颠覆性改变?为什么之前没拍到过这样的照片?药物分子又靠什么像乐高积木一样组装?带着这些问题,科技日报记者专访了论文通讯作者之一的中国医学科学院基础医学研究所(以下简称中科院基础所)副研究员王晨轩。

首张显微照片能传递哪些信息?

照片中两位主角硫黄素T和淀粉样蛋白以寡聚体的结构结合,为药物分子能像乐高积木自动拼装提供了最好证据。

“教科书中有一个经典的‘锁钥模型’,是说药物分子必须要和蛋白严丝合缝才能够‘击靶’,像一把钥匙开一把锁,但现在的显微镜观测结果表明,药物分子用寡聚体的方式工作,或许只需要半把钥匙就能开锁。”王晨轩对记者介绍,这是科学家首次直观看到“药物击靶”的状态,可用于指导药物分子的设计。

先说这张照片的主角。它们是药物分子硫黄素T,和它的靶点分子——胰淀素蛋白(淀粉样蛋白的一种)。为什么选择这两个主角做研究?王晨轩说,作为生命大分子,蛋白质一旦出错就会“缠绕”错乱,从正确的折叠构象向错误的折叠构象转变,最后形成淀粉样沉淀,导致淀粉样蛋白和很多疾病相关。

人们最耳熟能详的淀粉样蛋白是β-淀粉样蛋白,它被发现在老年痴呆症患者的神经细胞中频繁出现,很多药企花巨资研究怎么让这些淀粉样蛋白沉淀消失,至今都没有成功。

还有II型糖尿病、亨廷顿舞蹈症等,这些疾病中都有淀粉样蛋白的身影。因此研究它们与

药物分子的作用机理对很多疾病的治疗有帮助。硫黄素T正是能和这些“病态”淀粉样蛋白特异性结合的分子,而且它还有显色的优势。这对照片上的主角,实际上背后关联的是很多现在没有治疗办法的疾病。

照片中的主角干啥了?硫黄素T两两成对、凑四成团、甚至六人成伍。用学术的说法是:研究团队发现硫黄素T在受体蛋白表面上的结合结构以四种寡聚态存在,即二聚体(头尾相接)、二聚体(肩并肩相接)、四聚体、六聚体。

看到这样一幕为啥要激动?这就是药物分子能像乐高积木拼装的最佳证据!

没看到显微照片之前,人们要么认为药物分子只能“单着”,要么靠“盲算”揣测它们的结合,但是压根没证据,也就更无法指导实践了。而现在,药物设计者可以大胆地将选择性寡聚效应应用于药物分子的结构设计与优化中,通过理解药物的寡聚化机理并操纵寡聚结构,以药物团簇而不是药物单分子为“单元”靶向受体蛋白。

怎么拍出来的?为什么以前拍不出来?

之前的设备和方法达不到要求。这次勇担重任的扫描隧道显微镜,记录了穿越样品的电子直接捕捉蛋白质和药物分子的“模样”。

蛋白质的照片拍摄困难。科学家先是用晶体衍射法,再用冷冻电镜的方法,但是至今

仍不是所有的蛋白都能拍摄成功。原因必须要让蛋白排列成有序的阵列,才能满足成像

要求。“这就好比,只有阅兵式上的解放军方阵才能成像,而后面的群众大联欢方阵是拍不上的。”王晨轩打了个形象的比方,因此要拍摄和药物分子结合的蛋白分子,就要用新的拍摄设备。

扫描隧道显微镜勇担重任。“它最初是物理学家用来探测原子、亚原子微观结构的工具,具有超高的分辨率。”王晨轩说,把物理设备引进生物领域是上世纪90年代的事情,需要完成对设备的硬件、软件、算法的全新研制,中国团队在国际上是较早进入这一领域的。

扫描隧道显微镜是通过量子力学中的隧穿效应,记录穿越样品的电子直接捕捉蛋白质和药物分子的“模样”。因此最开始的扫描隧道显微镜操作必须在真空中进行。

中国科学家团队很早解决了常态下用扫描隧道显微镜观测的问题,在世界上首次使用

看到药物分子会“玩乐高”有什么意义?

为简化现有药物设计程序提供了一套理论基础,其临床价值将逐渐显现:小分子药物能够穿越大分子越不过的屏障。

“药物设计是个‘配钥匙’的过程。人们已知一个疾病相关的蛋白质结构,想设计一种反向性的药物,需要有机化学家、计算机辅助药物设计的理论化学家等一起构筑一个和蛋白质活性中心匹配的足够大的钥匙才能工作。”王晨轩对记者解释,药物分子越长合成越难,而且到了产业化的时候对工艺的要求更是指数的增加。如果药物其实只需要合成原来的1/4或者是1/8,那么难度将大大降低。在进入身体里发挥功效时,也会事半功倍。

“小分子到体内,能够穿过一些大分子过不去的屏障。”王晨轩介绍,比如一个抗肿瘤的药剂,要进入实体瘤是很困难的。因为实体瘤内部高度液化,压强非常大,大分子根本无法抵达,但小分子就不一样了,能够自由扩散,直接到达作用位点,组装后再起作用,将起到更好的疗效。

“我们清楚地观察到药物分子

它,实现了在常温常压下对化学分子的观察。

“经过几代学者持续改造设备、开发新的数据采集方法,它的实力才充分展现。”王晨轩说。

为了拍摄首张“药物击靶”显微照片,中科院基础所王晨轩、于兰兰、张文博,与国家纳米科学中心的王琛、杨廷彦、方巧君等几代科研人员打磨多年,不仅发明了蛋白质对基底吸附技术、分子伴侣的固定技术、扫描探针的脉冲技术等一系列专利技术,还对整个“拍照”的流程进行了摸索和优化。

“整套(拍照)技术非常复杂,很难形成照搬流程,专业人员可能需要一年或者几年的训练时间才能系统掌握。”王晨轩说。

俗话说,“台上一分钟,台下十年功”。首张“药物击靶”显微照片不仅凝结了几代人在这一领域的经验积累,而且集结了生物、物理、成像等多学科人才多年创新的成果。

的4种寡聚态,这提示我们药物设计时应考量药物团簇时发挥作用的基本单元。”王晨轩说,所以药物设计应该把分子之间的作用考虑进去。

具体到实际工作中,王晨轩认为还有很多理论需要完善。例如,当我们进行药物筛查时,需证明它和蛋白质相互作用的方法。“我们同时需要明确药物分子结合所需的能量,这样就可以通过能量来控制分子是以二聚体形式还是其它寡聚态形式存在。”王晨轩说。要大大简化现有的药物设计程序还有很长的路要走。王晨轩说,这张显微照片证明了这条路径的可行性。团队的研究提供了一套理论基础,但具体如何实现,如何在此基础上理论联系实际,真正运用到临床药物的研发中,还需要做很多工作。

建筑学有LESS IS MORE(少即是多、简单就是美)的理念。首张“药物击靶”显微照片告诉我们,这个理念对于药物设计或许同样适用。

封面故事

主持人:本报记者 陆成宽

免疫疗法有新载体 一次注射提供长期疗效

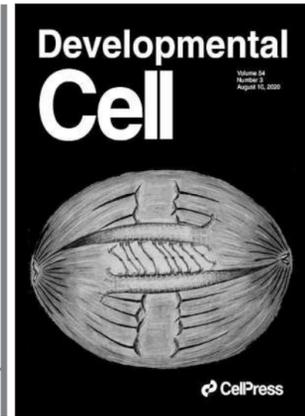
《科学·转化医学》
2020.8.12



近年来,肿瘤免疫治疗的重要性日益提高,但许多患者仍然对现有的免疫疗法没有反应。一种有希望的方法是激活干扰素基因(STING)通路的刺激因子,可促进肿瘤微环境中的免疫反应。这种STING激动剂在小鼠和人类身上显示出了良好的效果,但它们需要多次瘤内注射,而这对于许多肿瘤患者而言是不切实际的。美国麻省理工学院的卢学光(音译)等研究人员设计了填充STING激动剂的盒状微颗粒,并对其进行了优化,使其仅在一次注入肿瘤后能在适当的时间间隔释放激动剂,其效果在多个癌症小鼠模型中得到了验证。

这种交联蛋白在细胞 有丝分裂中起重要作用

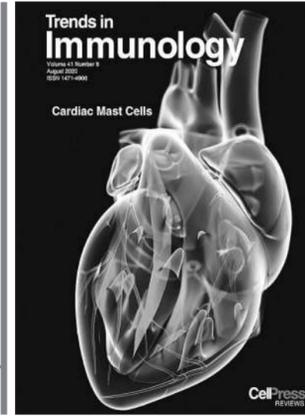
《发育细胞》
2020.8.10



真核生物的细胞分裂需要纺锤体的调节装配。纺锤体中微管的正常组织是由运动蛋白驱动的,运动蛋白会施加压力来滑动细丝,而非运动蛋白则会与细丝交联成更高阶的基因序列。目前还不清楚主动力和被动力如何集成以在主轴内产生可调节的机械输出。美国伦斯勒理工学院的伊格纳斯·加斯卡等研究人员使用同步光学捕获和全内反射荧光(TIRF)显微镜,直接测量出由抗微管滑动的有丝分裂交联蛋白PRC1产生的摩擦力。这些力随微管滑动速度和PRC1交联的数量而变化,但不依赖于重叠长度或重叠区域内的PRC1密度。研究表明,PRC1系统的作用类似于一个机械阻尼器,对快速运动产生显著的阻力,但对慢速运动产生的阻力较小。

心脏肥大细胞亚群 或提供心血管病新疗法

《免疫学趋势》
2020.8



心脏肥大细胞在组织稳态和疾病中扮演复杂的角色。它们产生大量的介质,在炎症、血管生成、淋巴管生成和组织重塑中发挥作用。最近对心脏肥大细胞亚群异质性的研究重新引起了人们对其在稳态和疾病中的功能多样性的兴趣。它们位于人类心脏的心肌、动脉粥样硬化斑块、主动脉瓣中,并靠近神经。它们具有可塑性,在不同组织环境中表现出不同甚至相反的功能。这些特点使心脏肥大细胞耐人寻味,它们在预防心血管疾病方面扮演着双重角色。意大利那不勒斯费德里克二世大学的研究人员强调,未来的工作应该致力于分析心脏肥大细胞亚群,这可能提供针对心血管疾病的新治疗方法。

功能性玉米被端上餐桌 这个数据库帮了大忙

本报记者 刘志伟 通讯员 蒋朝常

华中农业大学严建兵教授团队近日在美国《交叉科学》杂志发表论称,他们历时10年创建的玉米数据库(ZEAMAP)第三版上线,除了国内科学家外,国外科学家也可以利用这里的数据进行玉米育种研究。

严建兵接受科技日报记者采访时表示,之前的玉米研究,我国科学家长期依赖外国同行的资源、数据和技术,而现在我们也可以输出我国的玉米数据资源了。

玉米遗传育种研究离不开数据库

严建兵向记者介绍:“遗传育种过程中,

常常需要引入玉米中没有的基因,在内部进行不同的排列组合,把好的基因组合转移到一个新的品种里面去,以此对玉米的某些性状进行改良。”

由于玉米是饲料的主要来源,我们需要的肉蛋奶主要靠它转化而来,所以玉米在中国的需求一直在增加。玉米在我国农业生产中的分量也越来越重,种植面积和总产量都已超过了水稻和小麦,跃居第一。玉米的重要程度不言而喻,它关乎国家的粮食安全。

ZEAMAP是严建兵团队在进行玉米遗传改良研究时收获的一个“副产品”。“玉米专门数据库对于玉米研究来说就是一个战略资源,我们必须自己做。”2010年一回国,严建兵决定一边做育种研究一边带着团队建“数据库”。

打造玉米多组学数据“搜索引擎”

其实,在ZEAMAP走向国际之前,我国科学家已经在利用它进行各种研究。山东农业大学储朝晖教授利用ZEAMAP数据库进行大数据挖掘,找到了一个抗玉米纹枯病的关键基因;中国农业大学秦峰教授利用ZEAMAP数据库,发表了一系列玉米抗旱方面的成果……“实际上,这个数据库信息量还是很大的,只要你愿意去挖掘,就可以从中获益。”严建兵对记者强调,该数据库可以成为玉米育种研究工作者的一个重要工具。

华中农业大学教授刘彬做了一个三大粮食作物基础研究的国际比较,结果显示:近10年来,我国玉米研究突飞猛进,特别是近5年,我国玉米研究在高质量期刊上发表论文的活跃程度在全球已排名第二,仅次于美国。据不完全统计,ZEAMAP数据库中的数据已被60多个国内外实验室所使用,ZEAMAP数据库中的材料也已经分发多达15000余份,基于该数据库发表的高水平文章已经有数十篇。

ZEAMAP数据库从第一版到现在的第三版,打破过去我国玉米育种研究的“信息孤岛”,实现玉米多组学数据“云端”集成检索分析;ZEAMAP数据库成功整合了来自同一玉米群体的基因组、转录组、表型组、代谢组、表观基因组、调控组以及遗传定位结果等多组学数据,构建了一个玉米属综合数据库;另外,开放了外部接口,内嵌了基因组“浏览器”和“搜索引擎”,实现对相

关组学数据的高度集成、快速检索和智能分析。严建兵坚信,再坚持扩展数据库10年、20年,随着更多科学家知道和利用它,越来越多功能性玉米将成为餐桌上的美味。

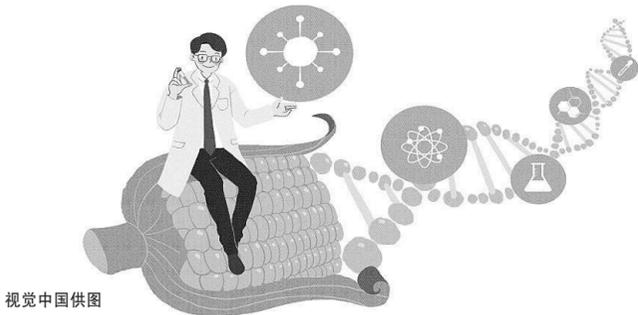
玉米数据库在育种中屡立功

天然玉米的油脂含量只有4%。为了获得高油玉米,美国育种专家用了100年将这一指标提高到20%;20世纪80年代我国育种专家宋同明教授采用新的思路进行遗传改良获得这一结果,只用了8—10年。这里面的科学原理是什么,谁都不清楚,而且专家们争论也很大。

2013年,严建兵团队利用ZEAMAP数据库,在世界上首次提出:基因组水平上微效多基因的累加是油分长期改良的遗传学基础。这篇发表在《自然遗传学》杂志上的高引用论文,解决了专家们的这一纷争。

沿用这一思路,严建兵团队再次采用ZEAMAP数据库,将甜玉米的维生素E提高17%以上,最高可达2.5倍。这一成果率先在广东进行转化,目前高维E甜玉米品种包揽广东甜玉米的半壁江山,占据了全国甜玉米20%的市场。这一成果摘得2016年度国家科技发明二等奖。

严建兵还参与了一项“生物强化”计划,为预防儿童夜盲症,选育富含维生素A源的玉米新品种。ZEAMAP数据库再次立功,通过选择高维生素A源种质材料,使玉米中的维生素A提高到8微克/克。



视觉中国供图