



视觉中国供图

一年一度的科学突破奖准时在9月公布,这次获得生命科学突破奖的4位科学家,每位获得的奖金高达300万美元,以奖励他们在无创DNA产前检测、蛋白质从头合成、探寻帕金森病源头等领域作出的开创性贡献。

这些拿下高额奖金的科研成果与你我生活都有关

本报记者 张佳星

9月11日,2021年科学突破奖公布,这项2012年发起的科学奖项奖金优渥,是目前全球奖金金额最高的科学奖之一。

在生命科学领域获奖的4名科学家中,香港中文大学医学院副院长卢煜明因发现孕妇的血浆内含有高浓度的胎儿DNA,并与其团队研发了唐氏综合征的无创检验方法而获奖。

生命的多样性,决定于蛋白质多样性。尽管DNA也会有高级结构的螺旋折叠,但蛋白质的折叠和架构更加复杂。

“突破”,顾名思义是为某一领域甚至整个人类的生活带来突破性变化。2015年,中国科学家王贻芳领导的大亚湾反应堆中微子实验获得该奖项的基础物理学突破奖。

那么,今年获得生命科学突破奖项的研究项目有哪些不俗之处呢?

相比于DNA的基本单元是4种碱基,蛋白质的基本单元则是20种氨基酸,排列组合的可能性更是指数倍增加。

很显然,DIY蛋白质是个让人“脑壳疼”的事。但是计算结构生物学家、美国华盛顿大学的大卫·贝克决定让软件完成这件事。要重塑一头牛,首先要像庖丁一样会“解牛”。大卫·贝克研究团队在观察了数千种蛋白质的骨架结构之后,总结出天然蛋白质存在的直观规则。

例如,他们发现蛋白质形成螺旋等典型的二级结构,但这些结构(可以理解为“块”)的折叠方式是由和它们连接的“链”决定的。通俗来讲,大卫·贝克发现“块”和“链”是蛋白质合成的关键单元,“链”的长短决定了“块”的方向。团队还总结出不同的块,这些如同乐高积

木中“小方块”“马蹄形块”等作为基本单元“块”,根据链的长短控制合成出蛋白质的高级结构。

他们把拼接规律编写为程序,形成了软件“罗塞塔”。软件好不好用?志愿者在家用电脑对其进行了检测。据统计,大卫·贝克发起的“折叠它”游戏招募了超过25万名公民科学家,帮助他们测试最佳的蛋白质结构。研究团队把根据结构规则“海选”得到的蛋白合成出来,并送到第三方专业机构进行检测。检测结果显示:通过核磁共振(NMR)成像“拍照”出来的蛋白质结构与预测的结构高度吻合。

蛋白DIY的技术一经掌握,人类能做到的事情就会多很多。2019年,大卫·贝克DIY了一种能变形的蛋白,可以用来设计有自动门的药物递送装置。而就在不久前,他的研究小组还在《科学》上报道了一种可能阻止新冠病毒进入人体细胞的蛋白质,这种全新合成的蛋白与新冠病毒表面刺突蛋白的结合力甚至比目前被认为的最有效新冠病毒中和抗体还要强。

诞生于丢弃血浆的突破 无创DNA产前检测惠及千家万户

早在2005年,卢煜明凭借《母亲血浆中胎儿核酸的探索与应用》获得国家自然科学二等奖,彼时的基因检测还不为人所熟知,产前诊断也大多采用羊膜腔穿刺术、绒毛取样、胎血取样及胎儿皮肤、肝脏活检等手段获取相应标本,更多的孕妇并不进行产前诊断。

到了2016年,权威咨询公司预估,仅中国而言,如果高龄产妇的产前基因测序率达到90%、非高龄产妇的检测率20%,那么整个产前基因测序市场将达到117亿元的规模。

时至今日,产前基因测序与诊断仍被认为是基因测序领域中最成熟的应用分支。

这一产业从无到有、因安全有效而惠及千家万户,卢煜明是当之无愧的“无创DNA产前检测”的奠基人。1997年,他在《柳叶刀》发表无创DNA产前检测的相关论文,截至目前已经被引用几千次。

论文发表之前,人类对于DNA、蛋白质的操控手段还处于“刀耕火种”阶段,没有高自动化的设备和装置,更别提单细胞测序这种需要高数据处理能力的现代化系统。

“我们用快速煮沸法从血浆和血清中提取DNA。对43例孕妇血浆、血清和有核血细胞的DNA进行了灵敏的Y-PCR检测。”卢煜明在论文中说。胎儿源性Y序列在30份母体血浆样本中有24份(80%)被检测到,30份来自男性胎儿

的母体血清样本中有21份(70%)被检测到。

卢煜明团队所作的研究,现在看来实在是再简单不过了:DNA提取、PCR检测,判断阳性、阴性。今年新冠肺炎疫情暴发后,这套系统已经升级成高度自动化,完全无需人工操作。

“具有讽刺意味的是,在许多产前检查的DNA提取方案中,血浆是常规丢弃的物质。”卢煜明在论文中提到,这可能是以前科学家没有研究过母体血浆中存在胎儿DNA的原因之一。

当时,人们把注意力放在了血液中的有核血细胞上,忽略了更有价值的血浆和血清,而恰恰是不从众的创新,让卢煜明有了突破性的发现。

在获得2016年度未来科学大奖后,卢煜明接受媒体采访时说,自己现在在40%的时间是做产前基因诊断研究,40%的时间是做癌症基因诊断研究,20%是做其他的疾病研究。他认为,理论上讲,癌症可以通过基因检测的方法进行早期诊断,例如鼻咽癌患者如果进行早期筛查死亡率可能会减半。此外,血浆DNA还可以用来判断哪一种疗法对癌症患者最有效。

一个有价值的突破将带来不同行业的突破,DNA检测已经从产前筛查扩大到癌症的筛查和诊疗;一个有价值的突破也能带来产业、资本的汇聚,全球范围内关于外周血DNA研究的汇聚,将带来对数据的深度综合和分析,而这些将共同凝结为人类对于生命的认知和智慧。

设计出软件“罗塞塔” 计算结构专家让你在家DIY蛋白质

DNA的从头合成(DNA的DIY),是因为人们摸清了天然DNA的规律,例如合成时需

要遵循分子双螺旋、互补配对、甲基化修饰等法则。

两个基因突变“作证” 帕金森病源头在细胞“能量屋”

作为神经退行性疾病,帕金森病与老年痴呆(阿尔茨海默病)一样无药可治,也是非常难以攻克的领域。

线粒体,有个童话般的名字——能量屋(power house)。它一直被认为是细胞中的能量源,线粒体自噬是一个特异性的选择过程,受到各种因子的精密调节,细胞通过自噬清除体内受到损伤的线粒体并维持自身稳态。这就好比一个机器的发动机坏了,要及时更换,不能让它乱发动。

那么两个看似风马牛不相及的事情是如何联系起来的呢?为什么线粒体自噬又会和神经科学的疾病相关呢?

“线粒体自噬是保证线粒体健康完好的一条重要途径,而线粒体又是神经细胞提供能量的主要来源,所以只有线粒体健康才能更好地保证神经细胞的健康。”清华大学生命科学学院教授杨茂君告诉科技日报记者。

在美国国立卫生研究院高级研究员理查德·尤尔为人类找到一条完整的调控线粒体自噬,进而和帕金森病关联的通路之前,人们确实观察到了许多基因突变或变异增加了帕金森病的易感性,但没确定导致帕金森病的单个

基因。换句话说,面前很多可能导致帕金森病的“沙子”但却不是“金子”。

尤尔发现了这块“金子”。2014年,尤尔等人在《神经元》上发表了一篇综述性地解释了这一点,他们比较帕金森病与正常人在遗传物质和生化物质的不同,发现常染色体隐性帕金森病中突变的两个基因产物PINK1和Parkin通常在同一个途径中共同作用,而这个通路碰巧是用来控制线粒体数量的。

两边的“证据链”圆满地对接上——线粒体损伤与帕金森病有关,二者通过一条通路连接起来。

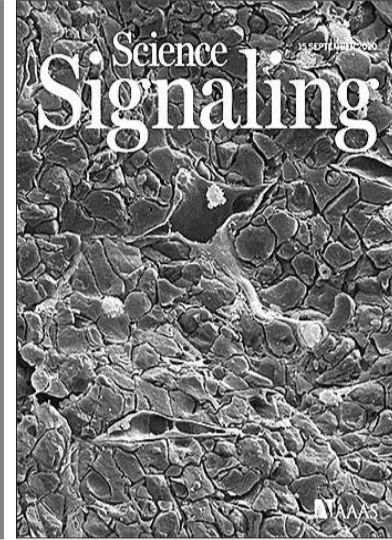
这个过程是如何启动的呢?研究表明,PINK1聚集在受损线粒体的外膜上,激活Parkin的E3泛素连接酶活性,并将Parkin招募到功能失调的线粒体中。然后,Parkin泛素化线粒体外膜蛋白,触发选择性自噬。而如果PINK1和Parkin在细胞内不正常了,受损的线粒体不会被清除,则帕金森病就会发生。

通过顺藤摸瓜,尤尔最终找到了帕金森病的源头,这使得人们可以在确保线粒体自噬正常进行的情况下预防帕金森病。

封面故事

主持人:本报记者 陆成宽

与肿瘤细胞保持距离 一细胞更具杀伤力



《科学·信号》 2020.9.15

当细胞毒性T细胞进入肿瘤环境并成为肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)时,它们将失去杀死靶肿瘤细胞的能力。这种状态下,肿瘤浸润淋巴细胞中程序性细胞死亡蛋白1(PD-1)等抑制性受体,也会受到肿瘤环境影响。英国布里斯托尔大学的雷切尔·安布勒等研究人员进行了小鼠肿瘤浸润淋巴细胞的离体成像分析,结果显示受到抑制的细胞,钙离子信号传导“失灵”,细胞骨架重排以及靶标形成有效接触的能力降低。在体内而非体外阻断程序性细胞死亡蛋白1信号传导,可恢复这些缺陷,稳定肿瘤细胞与肿瘤浸润淋巴细胞之间的相互作用,并改善T细胞对肿瘤的杀伤力。

科研圈

因为这个基因突变 水稻学会“午睡”并耐旱

科技日报讯(记者翟剑)记者9月16日从中国农科院获悉,中国水稻研究所水稻功能基因组学创新团队与美国加州大学伯克利分校合作,研究发现水稻基因PSL1突变直接导致其叶片在低湿度和高光环境下发生超敏卷曲,从而提高耐旱性。这揭示了水稻细胞结构和水分关系的作用机理,为提升水稻抗旱性提供了理论依据。相关研究成果在线发表于《新植物学家(New Phytologist)》。

中国水稻研究所研究员张光恒介绍,水稻生长期中的高温和强光会导致严重的水分流失。植物通过卷叶来响应中午的极端温度和光照,从而减少水分流失。这种“午睡”式的“中午光合作用受到抑制”是植物避免环境胁迫迫害的关键适应机制。

团队从光敏卷叶突变体中克隆并鉴定出一个半乳糖醛酸酶(一种果胶降解酶)编码基因PSL1,该基因突变后导致水稻根和叶片组织中的细胞壁增厚,泡状细胞比例增加,直接导致叶片在低湿度和高光环境下发生超敏卷曲,从而提高耐旱性。生化分析结果揭示了重组PSL1蛋白的半乳糖醛酸酶活性;与野生型植株相比,含PSL1突变体的植株细胞壁组织中果胶含量显著增加,在干旱环境下水分不易流失,进而增强了突变植株的耐旱性。该研究为抗旱育种工作提供了重要的理论依据。

根系微生物环境 影响水稻和陆稻生长

科技日报讯(记者赵汉斌)记者9月20日从中国科学院西双版纳热带植物园获悉,该园研究人员在水、陆稻根系微生物组的环境适应性和陆稻根系促生菌研究中取得重要进展。国际权威期刊《微生物学研究》和《微生物》发布了相关成果。

“微生物可以直接或间接与植物相互作用,促进宿主植物的生长、抗病和提升干旱等非生物胁迫。”论文通讯作者之一、中国科学院西双版纳热带植物园徐鹏研究员介绍说,尽管此前已有关于这些微生物对水稻和其他重要农作物的根系微生物群落结构、空间分布及短期干旱胁迫对根系微生物组影响的研究,但水稻和生态型陆稻的根系微生物群落组成和变异知之甚少。

中国科学院西双版纳热带植物园热带种保护与遗传改良研究组研究生庞志强,在导师徐鹏研究员和余迪求研究员指导下,研究了典型的陆稻和水稻品种根系微生物组的差异组成。通过高通量测序和传统分离培养相结合的方法,鉴定不同生态型的水、陆稻根系细菌和真菌组成的环境适应性及筛选陆稻根系促生耐旱等功能微生物。

结果表明,水、陆环境对两种生态型种根系微生物群落组成有显著的影响。根系微生物组对旱地环境的总体反应,由肠杆菌科沙雷氏菌属和子囊菌门所驱动。灌溉水稻生态型从水田到旱地这一过程,会特异性地富集嗜热油菌纲和放线菌门等部分革兰氏阳性菌类微生物。研究人员还进一步分离筛选陆稻根系功能微生物组,接种实验表明,来自陆稻根系的内生真菌,可显著提高水稻幼苗株高、抗氧化能力以及脯氨酸和可溶性糖的含量。

发病致死率近100%的狂犬病有克星了?

科学家找到抑制狂犬病毒的关键“开关”

本报记者 刘志伟 通讯员 蒋朝常

狂犬病的治疗是世界性难题,发病后的死亡率接近100%,我国每年因狂犬病死亡的人数在所有传染病中排第四位。



视觉中国供图

最近,华中农业大学狂犬病研究团队在国际学术期刊《基因组生物学》在线发表论文称,他们在揭示狂犬病致病新机制的研究方面取得新突破。9月12日,论文通讯作者赵凌教授告诉科技日报记者,他们终于找到了抑制狂犬病毒的关键“开关”。

通过大数据筛选找到“靶点”

赵凌告诉记者,狂犬病的致病机制目前尚不清楚,给治疗带来很大的难度。此外,被犬咬伤后接种疫苗需要打4到5针,有的患者中途放弃,导致免疫失败。赵凌曾在2004年去美国佐治亚大学攻读博士,期间开始研究狂犬病毒;2012年回到母校华中农业大学建立了自己的研究课题组,8年来一直在从事这一领域的研究。

赵凌有两个最大的愿望:一是弄清狂犬病毒的致病机制,在临床治疗上取得突破;二是开发新型疫苗,把疫苗免疫的针数降下来。这次发表的最新论文中,他们不仅在狂犬病毒的致病机制研究上取得突破,还发现了一个比较好的药物靶点。

“这项研究,我们持续进行了5年。通过高通量筛选和大数据分析,我们率先找到了这个靶

点。”赵凌说,它是一个表观遗传学的关键蛋白(EZH2),也是控制下游基因表达的一个开关。关掉它,下游基因表达增加,从而对狂犬病毒起到抑制作用。

“EZH2是个明星分子,之前人们发现它可以控制肿瘤的生长,以它作为靶点设计的药物,可以抑制肿瘤相关基因表达。”赵凌说,这是首次在神经元中发现能通过降解EZH2来抑制病毒的长链非编码RNA(lncRNA),它被命名为EDAL。

狂犬病毒主要破坏的是中枢神经系统,而这类病毒的基础研究目前仍然滞后,致病机理不甚明晰,因此这类病毒性疾病的有效防控和临床治疗面临极大的困难。

“狂犬病毒在中枢神经系统里面的致病机制一直是一个比较大的空白。”赵凌表示,这次新研究发现,中枢神经系统中有一些对抗狂犬病毒的特异性基因。之前的研究认为,狂犬病毒进入大脑以后就可以大肆增殖并对神经元进行破坏,神经元中没有对抗病毒的宿主基因。

赵凌说,这项研究为进一步研究嗜神经病毒

与宿主相互作用的机制提供了新思路。在这个机制的基础上,科学家有望找到有效抑制病毒的新靶点,从而开发出特异性的抗病毒药物。

为抗病毒药物研发提供新方向

“以狂犬病为模型,我们可以解析更多嗜神经病毒的致病机制。”赵凌介绍,中枢神经系统是人体免疫反应较弱,最容易被病毒攻击的地方。比如我们熟知的疱疹病毒、艾滋病毒、寨卡病毒等,其实都可以对中枢神经系统造成损伤。

赵凌说,这次研究还有一个更大的发现,之前国际上的研究表明“开关”点(EZH2)结合lncRNA是非特异性的,而他们则找到了一个特异性的位点,颠覆了之前的传统观点。

“特异和非特异具有较大区别,比如说你可以针对靶点特异性的结合,缩小非特异性反应,对以后的药物研究有很大的帮助。”赵凌告诉记者,这为未来的药物研究提供了一个新方向。这次研究找到了一个抑制病毒的关键开关,并找到了控制这个开关的关键位点,未来可以研发出既能抗病毒又能抗肿瘤的