



威力大过DNA 控制生命进程“球局”

本报记者 张佳星

或许因为DNA的光环太过璀璨,组蛋白生命活动的控制威力始终“灯下黑”。很早人们便发现,DNA缠绕在组蛋白八聚体上,进而构成染色质,然而,直到1996年前后,一直被认为是结构“边角料”的组蛋白才发现也坐在掌控生命王朝的“金交椅”上。

犹如“美式普尔”桌上已方的8枚关键球,组蛋白八聚体此前被认为是坐等击打的“呆球”,事实却是,它们通过位置、角度(甲基化、乙

酰化)等变换,牵引着DNA这根“球杆”的活动,进而控制生命进程的“球局”。而两位美国科学院院士、表现遗传学领域的开创者大卫·阿里斯和迈克尔·格伦斯坦直击“黑8号”落袋,开创性地证明了基因表达受组蛋白化学修饰影响。

此前不久,他们因此项研究获得2018年拉斯克奖基础医学奖。在2018年诺贝尔生理学或医学奖公布前,无数的预测版本中,阿里斯和格伦斯坦也一直是名单中的热门人选。错过了今年的诺贝尔奖,下一届得主会不会是他们?了解组蛋白的影响力,或许能有所判断。

不是“杆击球”而是“球引杆”

在真核生物的细胞核中,DNA并非散乱堆放,而是每147个碱基对缠绕一组组蛋白,绕行约1.65圈,为一个重复单元,被称为“核小体”。就好像乐高玩具的组件,核小体和其他配件一起,通过大量的“拼插”“缠绕”,最终构成松散的染色质或者致密的染色体。

在示意图中,组蛋白经常被画成小球,8个一组成为“线轴”,用来缠绕DNA。人们一直认为组蛋白存在的意义,只是做为DNA的“支架”,并无实际功效。但1996年之后,这种观点开始受到质疑。事实上,越来越多地研究表明,不只调控基因有“开关”的功能,很多非基因的控制元件也在基因调控中发挥关键作用,组蛋白的调控力就是其中之一。

让冷僻的染色质研究热门起来

“我拜访的所有果蝇实验室都对染色质研究毫无兴趣。”阿里斯回忆了上世纪70年代自己博士毕业后研究方向受挫的经历,无奈之下,即使连四膜虫的英文单词怎么拼都还不知道,他仍然接受了同事研究四膜虫的建议。而格伦斯坦在拉斯克基金会制作的一段视频中说:“我进入这个领域的时候,每个人都在研究基因活性,我想研究组装材料。我不想走别人的路。”

涉足鲜有人研究的领域,材料获得、研究方法都必须原创。阿里斯在回忆录中写道,除了繁琐海量的在数百种银染凝胶实验中跟踪乙酰基转移酶活性的研究外,团队还独创了乙酰基转移酶活性检测技术,直接在分离胶内检测

显然,将组蛋白刻画成呆板的“线轴”完全忽略了它“活动”的能力。事实上,它们能退、能进、能守,两位获奖科学家从不同角度证明了组蛋白对DNA的表达有着掌控实力,揭开了一个先前隐藏的基因调控机制。上世纪80年代开始,格伦斯坦就通过对酵母的遗传研究,确立了组蛋白和核小体在活体转录调控和染色体分离中的功能,并证明组蛋白极大地影响活细胞内的基因活动,为理解特定氨基酸在这一过程中的关键作用奠定了基础。而阿里斯在四膜虫中发现了一种酶,能够将特定的化学基团连接到组蛋白中的特定氨基酸上。这种组蛋白修饰酶被证明是一种已知的转录共激活物。

测酶的活性高低,将实验效率大大提高。最终,阿里斯勉为其难选择的四膜虫成为研究得以成功的“福星”。四膜虫中的组蛋白乙酰基转移酶碰巧拥有比其他很多模式动物高很多倍的酶活性,很方便做体外酶活实验,如果是在其他细胞中纯化出的酶,未必会有如此结果。

随后,四膜虫中的乙酰基转移酶被分离获得,并与麻省理工学院学者在酵母中获得的有转录激活功能的因子同源匹配成功。不久之后,哈佛大学等学者也在哺乳动物体内找到了乙酰基转移酶,进一步证明组蛋白乙酰化对基因作用的“掌控力”,也使得人们认识到这一领域的重要性,科学界对于染色质的研究开始兴旺起来。

组蛋白的掌控力靠“密码”发指令

“人的基因组含30亿个碱基对,像一座延绵的万里长城。去哪个城台垛口去呢?需要特定记号,而担任标记作用的就有组蛋白乙酰化酶。以乙酰化为代表的记号能通过特定结构的识别,将调控因子靶向招募到特定基因

组区域。”曾与阿里斯有过深度学术交流的清华大学教授李海涛解释,首先要看组蛋白的变化,而它们通过甲基化、乙酰化等化学修饰承载和传递信息,“组蛋白乙酰化就是最早一类被研究的‘密码’,这种密码传递出的指令调控

每个电能细胞都是一台微型发电机

第二看台

本报记者 孙玉松 通讯员 赵习钧

心脏跳动、肌肉收缩、眼睛紧闭、大脑思维……人体任何一个细微的活动都与生物电有关,都伴随着生物电的产生和变化。生物学家认为,电在生物体内普遍存在,组成生物体的每个细胞都是一台微型发电机。这其中,有一类产电的微生物,它们拥有的电能细胞,可以通过与外界环境进行双向电子和能量传递来实现多种微生物催化过程。

近日,天津大学化工学院宋浩教授团队在《自然·通讯》杂志在线发表论文称,他们创造性地采用合成生物学方法打通了电能细胞的“任督二脉”,构建胞内外高速电子通道,阐明了电能细胞内“电子池”容量是决定电子传递速率的关键因素,为提高微生物胞外电子传递效率,推动电能细胞“变废为宝”的产业化发展提供了新思路。

“电子池”容量,影响电子传递效率的关键

如何利用电能细胞高效率发电是科学家们迫不及待想要解决的问题。放眼全球,科学家们大量集中于微生物电池电极材料开发、反应器设计等研究,对电能细胞这一微生物催化系统中

核心器件的研究及改造尚显不足。而近十年来,围绕这一世界性难题,宋浩教授团队另辟蹊径,从电能细胞电子传递机制出发,致力于运用合成生物学手段提高电能细胞的催化效率。

“我们发现电能细胞内‘电子池’的容量大小是限制胞外电子传递速率的关键因素。”宋浩将细胞的电子载体NAD+比作细胞内部的“电子池”,其容量的大小直接影响细胞的产电效率。他们采用自主开发的合成生物学工具,运用模块化工程改造细胞的策略,改造了希瓦氏菌的遗传基因,对希瓦氏菌的NAD+从头合成路径、补救合成路径、通用合成路径进行了系统的代谢优化与重构。实验表明,通过提高胞内电子载体NAD+的总量,显著提升了胞外电子传递速率。

针对电能细胞合成电子传递载体能力有限、形成生物膜能力有限、可利用的底物范围有限等问题,宋浩团队还做了一系列创新性研究。他们开发出产电菌的基因组编辑新工具CRISPRi,实现了对希瓦氏菌中多个产电基因的同时调控,获得了在基因组水平上改造产电菌的能力;构建了电子传递载体核黄素(维生素B2)的高效生物合成与传递途径,能有效提高电子传递载体介导的电子传递效率;利用基因工程改造的产电菌与氧化石墨烯作用,成功构建了三维自组装、高效电活性生物膜,得到了高效的电能输出效率;并进一步构建高效的发酵菌与产电菌组合而成的



视觉中国

着基因表达。”

在细胞中,组蛋白的工作场所在哪里呢?“组蛋白的翻译后修饰在细胞质与细胞核中都有发生。但是大部分的组蛋白翻译后修饰都是在细胞核中进行的。”中国科学院广州生物医药与健康研究院研究员刘兴国解释,有些研究报道某些乙酰基转移酶亦可在细胞质定位,可以乙酰化新合成的组蛋白,从而影响组蛋白的插入。

寻找参与表现密码解读的“阅读器”(reader)被视为表现遗传学研究基本任务之一。例

已在实际应用中发出“回响”

2015年,阿里斯在中国的一次学术演讲中表示,一些组蛋白上发生的错误引起了癌症。而此前,一些遗传性疾病的病因探索中,人们大多将目光放在非组蛋白突变上。“而组蛋白突变在人类治疗中产生了一个潜在领域,这是非常有益的。”阿里斯说。

组蛋白修饰的基因表达调控作用已在实际应用中发出了亮眼的“回响”。随着对组蛋白的理解不断深入,药物研发人员提出了新的癌症治疗方法,如默克公司用于治疗皮肤癌的伏立诺他(Zolinza),就是组蛋白脱乙酰酶(HDAC)抑制剂,已于2016年获得美国食品与药物管理局(FDA)批准上市,更多类似药物也已进入临床试验。

“目前将表现遗传实验发现向临床转化是研究热点,同时也存在很多挑战。”刘兴国表示,例如由于表现遗传的复杂性,单个基因

如,李海涛团队过去五年来,在《细胞》《自然》等杂志发文,先后发现了包括YEATS、PWWP、PHD锌指等在的一系列“阅读器”结构域特异识别并解读组蛋白修饰的分子基础,揭示出数种新型组蛋白修饰交叉会议机制。

找到了操控发生的“源头”和“场所”后,科学家寻找各种线索汇总到同一个场景中,做到对组蛋白调控的“情景再现”。“科学家们主要是继续寻找新的组蛋白修饰及相关修饰酶,继续深入研究组蛋白与染色质结构及基因转录的关系。”刘兴国说。

的突变可能引起整个基因组范围内表现修饰的变化,从而影响转录、复制、DNA修复等多个细胞过程,因此药物的影响更需要严谨的评估。此外,由于每类表现遗传因子家族蛋白结构相似,抑制剂的特异性也是非常大的挑战。

“此外,将组蛋白的作用纳入到生命进程的解码中,还攻克了多年难以完成的克隆猴工作。”李海涛说。

相关资料显示,近年来由哈佛大学张毅教授与同济大学高绍荣教授的团队发现,体细胞克隆胚胎发育的主要障碍之一是,克隆胚胎基因组上大量赖氨酸三甲基化的存在。因此,我国完成“中中”“华华”克隆猴培育工作的孙强团队,在克隆过程中注射了去甲基化酶和组蛋白去乙酰化酶抑制剂,大大提高了克隆效率,最终获得成功。

封面故事

新发现令人难以置信 这些大脑发育

 《科学》
2018.10.12


人脑中有数十亿个连接良好的神经元。神经系统会执行不同的任务,有些协调运动,而另一些则在计划晚餐。成熟的大脑是神经网络和神经束的复杂组合。本期封面文章聚焦了大脑发育相关新发现,成人大脑并没有完全发育,其大脑神经元的增殖只是受到了运行模式等限制;在早期的发育中,简单的增殖程序能产生不同的细胞类型;随着转录因子级联调控,每个新生神经元都由其独特的时间和地点所塑造;神经胶质,最初认为与神经发育无关,现在却被认为是神经社区和神经元运动的高速公路建设者;曾经被认为被排除在大脑之外的免疫系统,对大脑的形成也至关重要。

或为治疗疼痛新靶点 一种离子通道

 《科学·转化医学》
2018.10.10


美国霍华德·休斯医学研究所斯韦萨·姆西和美国国家卫生研究院马尔钦·斯库佐等科学家,认为介导这种疼痛敏感性的分子机制涉及机械敏感性离子通道(Piezo2)。他们通过动物模型研究发现,Piezo2的感觉神经元表达对变异疼痛的发生起着关键作用。患有Piezo2功能丧失突变的个体,没有发生异常性疼痛,这表明靶向Piezo2可能对治疗这种疼痛有效。本期封面中的图片代表了异常性疼痛的概念,羽毛表示有炎症或神经损伤对皮肤的非疼痛刺激,荆棘代表疼痛感。

管理森林遗传资源 表型分析平台

 《植物学》
2018.10


具有良好管理记录的人工林是了解遗传和环境对表型影响的有用资源。遥感作为快速发展的技术,让我们能够在人工林中对照种树进行表型鉴定。地理信息系统可以描述气候和其他非生物因素的数据,信息丰富。表型分析是对生物体的精确物理描述。准确和定量的表型分析是农业遗传改良计划的基础。新西兰塞恩公司的海蒂·邓格提出了“表型分析平台”的概念,综合了遥感、空间信息系统和基因组学的景观尺度表型平台,能对整个森林甚至其中一棵树木的表型进行分析,未来可用于更好地量化与森林生产力有关的关键因素。

(本栏目主持人:陆成宽)

(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
