

人体蛋白质折叠质控调节器找到

科技日报北京8月12日电(记者张佳欣)据发表在最新一期《美国国家科学院院刊》上的论文,美国马萨诸塞大学阿默斯特分校研究人员在理解人体蛋白质折叠过程中取得重大进展。他们识别出了人体蛋白质折叠的“质量控制”调节器,有助于开发靶向错误折叠发生位点的新型药物。

当调节细胞基本功能的人体蛋白质折叠失败时,会引发肺气肿、囊性纤维化、阿尔茨海默病等多种严重疾病。幸运的是,人体有一套质量控制系统,

可识别错误折叠的蛋白质。然而,该系统的具体运作机制一直是个谜。

蛋白质是构建生命体的基石。在众多蛋白质中,约有7000种需在细胞分泌途径中精确折叠,方能执行其关键功能。这一复杂过程始于内质网,涉及UGGT的酶和伴侣蛋白Sep15。此前研究表明,UGGT通过读取嵌入蛋白质中的碳水化合物标签(称为N-聚糖)来充当“把关人”,以确定蛋白质是否正确折叠。

此外,还有一个专属的蛋白质“俱乐部”(称为“硒蛋白”),它们含有稀有

元素硒。在人体内约2万种不同的蛋白质中,只有25种是硒蛋白。UGGT的伴侣蛋白Sep15就是一种硒蛋白。Sep15总是与UGGT结合在一起,但科学家一直不清楚其原因。

利用“阿尔法折叠2”AI模型,研究人员预测蛋白质Sep15会形成类似捕手手套的螺旋结构,能与UGGT酶上的一个特定位点紧密结合。这一点正是UGGT读取N-聚糖“密码”以判断蛋白质是否正确折叠的地方。

研究人员表示,他们找到了折叠过

程的“热点”,而Sep15是关键。为验证预测,他们设计了实验,通过重组DNA技术干扰UGGT与Sep15的结合。结果显示,经过修饰的UGGT无法有效执行其功能。

关于Sep15的具体作用,研究人员提出了两种假设:一是Sep15给了错误折叠的蛋白质一个纠正其形状的机会;二是给该蛋白质贴上标记以便降解。尽管具体机制仍待探索,但此次研究为靶向Sep15/UGGT界面的新型药物疗法奠定了基础,这是一个未被开发的制药领域。

瞄准生物标志物 开发血液检测法

让阿尔茨海默病尽早“现形”

科技创新世界潮 349

◎本报记者 刘霞

近年来,随着分子生物学和检测技术的快速发展,科学家发现,通过检测血液中的生物标志物,能在阿尔茨海默病(AD)症状出现前,捕捉到患者大脑内的病理变化。鉴于此,全球众多科研团队正竞相开发精准的血液检测方法,以期让AD尽早“现形”。

复旦大学附属华山医院神经内科教授郁金泰告诉科技日报记者:“血液检测方法具有侵入性小、成本较低、易于操作等特点,在AD预测和诊断方面有着显著优势,为该疾病的早期检测和长期监测提供了新的可能性。但科学家仍需进一步优化和标准化血液检测技术,提高其灵敏度和特异性。”

传统方法应用受限

目前全球约有5500万名AD患者。AD是最常见的痴呆症类型,约占所有痴呆症病例的2/3。因此,如何尽早发现、诊断并有效干预AD,已成为医学界亟待解决的重要难题。

历经几十年辛勤探索,研究人员基本发现了AD的病理:首先,β淀粉样蛋白(Aβ)斑块形成;随后,tau蛋白缠结出现;接着,相关症状出现。研究人员表示,Aβ蛋白和tau蛋白的积聚会使神经元功能出现障碍甚至死亡,导致患者记忆等认知功能显著下降。这个过程进展极其缓慢,症状在斑块开始形成后10—20年才开始出现。

郁金泰介绍:“传统AD诊断方法主要依赖临床评估、神经心理测试、神

经影像学技术和腰椎穿刺。这些方法虽然在临床实践中被广泛应用,但在早期检测、易用性和普及性方面存在显著局限性,限制了早期干预和大规模筛查的可能性。”

郁金泰进一步解释说,传统临床评估方法往往在疾病已进展到痴呆阶段中晚期才能作出诊断,丧失了早期干预的机会。核磁共振成像和正电子发射断层扫描等神经影像学检测技术虽然能显示脑内结构、功能和病理变化,但成本高、操作复杂且需要专业设备,难以广泛应用于大规模筛查。脑脊液检测虽然诊断结果更精确,但具有侵入性,患者接受度低。

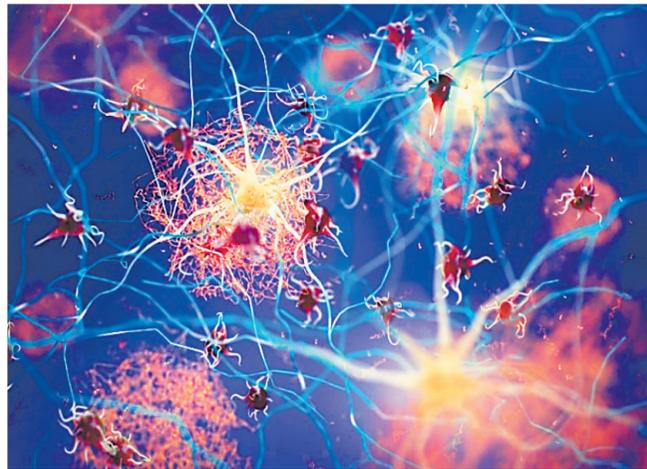
血检工具不断涌现

多年来,由于AD早期血液样本中Aβ蛋白和tau蛋白水平非常低,其中的生物标志物很难检测出来。但随着技术发展,血液检测作为诊断和临床筛查工具变得越来越重要。科学家们希望能有更简单、更廉价的方式,实现对AD的早期诊断和监测。

近年来的研究表明,血液中的特定生物标志物,如磷酸化tau蛋白、胶质纤维酸性蛋白等,可反映大脑内的病理变化,有潜力在疾病早期阶段甚至临床症状出现前检测出AD。

2020年,瑞典哥德堡大学卡伊·布伦诺团队借助单分子阵列技术,检测普通血液样本中p-tau181的含量。结果显示,AD患者p-tau181的水平显著升高。瑞典隆德大学神经学家奥斯卡·汉森等人则指出,只需采血4毫升,对受试者体内的p-tau217进行检测,就能诊断AD,准确率可达89%—98%。

此后有多项研究证实了p-tau217在检测AD方面的“威力”。今年1月,瑞典哥德堡大学尼古拉斯·阿什顿团队发表文章称,其开发的p-tau217免



阿尔茨海默病患者大脑内,异常的淀粉样β蛋白聚集在一起形成斑块。

图片来源:《自然》网站

疫测定法,能够高精度地识别出AD相关异常状态,准确性与脑脊液检测相当。随后,汉森团队也发表文章称,其开发的针对p-tau217的血液检测方法,在检测AD病理方面,可与美国食品和药物管理局批准的脑脊液检测方法相媲美。

今年7月,郁金泰团队也在《自然·衰老》杂志刊登文章表示,他们通过大规模血浆蛋白质组学分析,发现胶质纤维酸性蛋白在AD症状出现前15年就显著增高,为AD患者的早期筛查提供了很好的指标。

诊断技术有待完善

尽管血液检测方法在AD诊断领域显示出巨大潜力,但它们也存在一些不足之处。

郁金泰认为:“首先,血液中生物标志物的浓度通常非常低,且受其他生理和病理因素的影响,可能导致假阳性或假阴性结果。此外,不同实验室之间的检测结果可能缺乏一致性和标准化,影响临床应用的可靠性。”

《自然》的报道也指出,单一生物标志物可能不足以全面反映AD的复杂病理,研究人员希望开发出更多种类的血液生物标志物,以便更好地理解其复杂病理机制。这些标志物不仅能帮助诊断,还能预测疾病的进展情况,并为临床医生提供重要的治疗决策支持。

“未来,科学家们需要进一步优化和标准化血液检测技术,以提高其灵敏度和特异性,同时扩大样本量和开展多样性研究,验证这些方法的适用性。”郁金泰说。

新方法再现衰老与阿尔茨海默病关联

科技日报讯(记者张梦然)美国圣路易华盛顿大学医学院团队开发出一种新方法,能再现衰老在阿尔茨海默病发展过程中的影响。该方法可在实验室研究衰老的神经元,无需进行脑活检。这一进步或有助于更好地了解疾病,开发新的治疗策略。该研究发表在新一期《科学》杂志上。

研究团队将从迟发性阿尔茨海默病患者身上提取的皮肤细胞转化为神经元脑细胞。迟发性阿尔茨海默病在

几十年内逐渐发展,通常在65岁以上才开始出现症状。此次实验室衍生的神经元,首次准确地再现了这种疾病的特征,包括β淀粉样蛋白积累、tau蛋白沉积和神经元细胞死亡。

研究团队开创了使用microRNA的转化技术,将从患者那里获得的人类皮肤细胞直接转化为神经元。该方法避免了脑活检的风险,还保留了患者年龄对神经元影响的方式。

在将皮肤细胞转化为脑细胞后,团

队发现,新的神经元可在薄凝胶层中生长,或者自我组装成球状体以模仿大脑的3D环境。他们比较了散发性迟发性阿尔茨海默病患者、遗传性阿尔茨海默病患者和年龄相仿的健康个体产生的神经元球状体。

阿尔茨海默病患者的球状体迅速形成β淀粉样蛋白沉积物和神经元之间的tau缠结。与炎症相关的基因的激活也出现了,然后神经元开始死亡,这一过程模仿了在患者脑部扫描中看到

的情况。

在研究中,来自老年、健康供体的球状体显示出一些淀粉样蛋白沉积,但比患者的球状体少得多。淀粉样蛋白沉积物证明,这项技术可“捕捉”年龄相关的影响,并表明淀粉样蛋白β和tau的积累与衰老相关。其同时意味着,阿尔茨海默病的发展过程,使这种积累变得“更糟”。

该研究还强调了及早发现和早期治疗的重要性。

微生物等提供生长“燃料”。

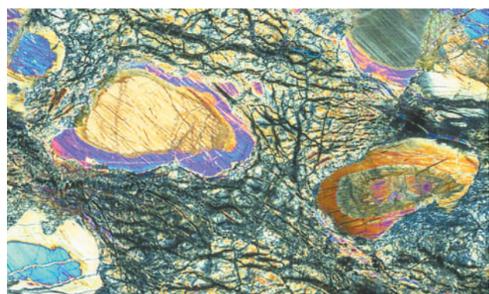
为更深入地了解这一区域的信息,研究团队向地幔深处钻探了1268米。对提取出来的岩芯样本进行分析,并与从世界其他地区采集的地幔样本对比后,他们发现,新样品中辉石矿物含量要低得多。这表明地幔的这一部分在过去经历了显著的熔融过程,耗尽了辉石。研究团队希望未来能重建这一过程,以揭示地幔的融化过程。

一些科学家认为,地球上的生命起源于海洋深处热液喷口附近。微生物学家希望通过检查样本内的化学物质,确定可能导致生命出现的条件。研究团队表示,海洋钻探是获取地球内部样本的重要途径,这些样本是了解地球形成和进化的关键。

海底岩石为地壳演化研究提供关键信息

科技日报讯(记者刘霞)国际海洋发现计划(IODP)大洋钻探船“乔迪斯·决心号”上的科学家团队,在大西洋中

部从地幔向上到达海床的区域,钻取了长达1268米几乎不间断的岩石样本。这是迄今来自地幔最深处的岩石



在显微镜下观察地幔岩石样本,显示了地幔熔融和海水与岩石相互作用的历史。

图片来源:《新科学家》网站

样本,为探索地壳的形成过程提供了前所未有的关键信息,有望更深入地了解地壳演化,甚至生命起源的过程。相关论文发表于最新一期《科学》杂志。

地球大致由地壳(固体外壳)、地幔(占地球体积80%以上的厚内层)以及地核组成。科学家迄今只能接触到地幔的碎片,但在一些地方,地幔与海床“亲密接触”。

其中一个地区是位于大西洋中脊火山活跃地区附近的“失落之城”——亚特兰蒂斯山脉。在此处,地幔部分不断向上与海水接触,导致该地区出现很多火山。与此同时,随着海水向地幔深处渗透,使其升温并产生甲烷等化合物。这些化合物通过热液喷口冒泡,为

科技日报北京8月12日电(记者张梦然)美国加州大学圣迭戈分校斯克里普斯海洋研究所领导的一项新研究证明,火星除了两极的冰冻水外,仍然拥有大量液态水。该研究提供了迄今为止火星海洋的最有力证据,如果其结论属实,将为进一步探索该行星的宜居性以及寻找地外生命奠定基础。研究成果12日发表在《美国国家科学院院刊》上。

几十年来,火星上是否存在液态水一直吸引着科学家。这是因为水对于星球的宜居性至关重要。

此次,研究团队分析了美国国家航空航天局(NASA)“洞察号”火星着陆器此前为期4年的任务期间收集的数据。着陆器从其正下方的地面收集了有关火星地震波速度等变量信息,科学家据此推断地表之下存在哪些物质。

团队采用了岩石物理数学模型。该模型与地球上绘制地下蓄水层和田田的模型相同。结果显示,这些数据用充满液态水的深层破碎火成岩来解释为最佳,且这些水量十分巨大——团队估算出地下水的数量可覆盖整个星球,深度可达1—2公里。

这个新“水库”并不适合为未来火星定居点提供水源,因为它位于火星地壳中部岩石的微小裂缝和孔隙中,距火星表面11.5—20公里。即使在地球上,钻一个这样深的洞也是一项挑战。

然而,这一发现确定了一个有望在火星上寻找生命的地点,也有助于解答有关火星地质历史的问题。了解火星的水循环对于了解其气候、表面和内部的演变至关重要。

目前,大量证据都支持曾有水在火星表面流动的假设。但那个“湿润年代”在30多亿年前就结束了。新发现表明,这些水并没有逃逸到太空,而是渗入到了地壳中。

“洞察号”的主要任务是调查火星的地壳、地幔、地核和大气层,它在2022年任务结束前记录了有关火星内部的宝贵信息。此次分析的位置位于着陆器下方,团队认为,假设整个火星的地壳都与之类似,那么火星拥有比此前假设的要庞大得多的海洋。

水是生命之源。长久以来,我一直在火星上寻找水,也找到了液态水存在过的证据,还发现了火星的冰冻海洋。但现在,火星上究竟还有没有液态水?研究团队分析了NASA火星着陆器此前4年收集的数据,采用岩石物理数学模型,推断出火星地层之下,应该有液态水。有水,就意味着有孕育生命的可能。人类希望能在自己太阳系的“邻居”上,找到真正意义上的生命,证明自己并非宇宙中的孤儿,也为研究生命起源和继续寻找地外生命提供更多支撑。

韩选定10家“2024年度软件明星实验室”

科技日报首尔8月12日电(记者薛严)韩国科学技术信息通信部12日表示,已选定10家“2024年度软件明星实验室”。该实验室项目旨在向拥有优秀软件基础和原创技术的大学研究室提供资金和政策支持。

在人工智能(AI)领域,首尔大学生成式数字人类AI模型开发研究室和韩国科学技术院(KAIST)实时多模式互动生成AI研究室入选;大数据领域,KAIST利用关系型数据库进行深层表现学习研究室和高丽大学通过知识增强学习高级理论研究室入选;云计算领域,KAIST个人信息保护AI高性能学习计算系统研究室和高丽大学量子AI基础第二生活平台研究室入选;算法领域,浦项工业大学处理多种大规模数据

的解析学基础算法框架研究室和浦项工业大学安保系统定型验证自动化技术研究室入选;应用软件领域,KAIST超写实面部写真生成技术研究室和蔚山科学技术院(UNIST)时间序列自我学习技术研究室入选。

韩国科学技术通信部表示,软件技术和其他产业结合将对国民经济产生广泛影响和重要作用,“软件明星实验室”项目在2015年至2023年间培养出了474名硕士和218名博士。最近3年间,此前选定的研究室在SCIE期刊上发表的论文每年达60多篇,在高等级学术大会上发表的论文每年达90多篇。在此次公开选拔中,有20所大学的48个研究室提出了申请,被选中的研究室最长可获得8年的支持。

利用超声波监测动脉共振

非侵入技术可持续测量血压

科技日报讯(记者张梦然)美国加州理工学院多学科研究团队解决了一个困扰医学界数十年的难题:他们找到了一种能无创、连续测量身体任何部位血压的方法,且几乎不会对患者造成任何干扰。基于该新技术的设备有望在家庭、医院,甚至资源有限的偏远地区更好地监测生命体征。

近日发表在《美国国家科学院院刊Nexus》上的这项新专利技术名为共振声压计,利用声波轻轻刺激动脉共振,再利用超声成像测量动脉共振频率,从而获得真实的血压测量值。在一项小型临床研究中,该设备的检测结果与使用标准护理血压袖带获得

的结果类似。

目前的原型设备由Esperio医疗公司制造和测试,装在一个比一副牌还小的换能器盒中,可安装在臂章上。但研究人员表示,它最终可装入手表或黏性贴片大小的包装中。该团队的目标是首先在医院使用该设备,将它通过电线连接到现有的医院监视器,以便医生对患者进行连续的真实血压监测。

该设备最终也可取代血压袖带。血压袖带每测量一次必须戴上它,如果要求患者在家监测血压,还必须反复记录信息。而有了新设备,只要装上去即可,患者可整天戴着它,随时进行任意多次测量,这样医生就能更好、更精确地指导给药。

火星地表下或有大量液态水
红色星球宜居性尚需重新考量

总编辑 视点
环球科技24小时
24 Hours of Global Science and Tech