

南通大学图书馆

《Nature》信息导报

医学专辑

南通大学图书馆参考咨询部

南通市啬园路9号

邮编：226019 电话：0513-85012445

邮箱：lxj2009@ntu.edu.cn

目 录

《Nature》2011.2.3 第 470 卷 7332 期

内容精选

1. 人类全基因组测序工作获得高分辨率版本数变异图 1
2. 七鳃鳗的 类胸腺 和脊椎动物的免疫系统 1
3. 成年斑马鱼中发现一种以前人们不知道的对肾脏再生能力负责的肾脏细胞类型 2
4. 在试管中从胚胎及诱导多能干细胞生成成人小肠组织 2
5. 致瘤性激活人类淋巴瘤的 MYD88 突变 2
6. 细胞特定类型的复制起始程序确定 FRA3B 脆裂点的脆性 3
7. MMS1 调节 DNA 损伤位点的 53BP1 积累和蛋白 H4K20 甲基化 3

延伸阅读

1. 最新研究显示 DNA 断裂自身修复增加基因突变风险 4
2. 研究发现一基因具完全不同功能 4
3. 第三代基因组测序仪问世 能检测出 DNA 化学改变 5

《Nature》2011.2.10 第 470 卷 7333 期

内容精选

1. 人类基因组测序的最初影响 6
2. DNA 测序技术十年回顾 6
3. 基因组测序的未来蓝图 7
4. 人类前列腺癌中复杂的基因变异 7
5. 海马体研究揭示进攻与交配行为之间的可能联系 7
6. 跨膜分子在视网膜内有特定表达模式以促进细胞类型之间形成正确连接 7
7. 与冠状动脉疾病有关的 9p21 DNA 变异损害 γ -干扰素信号反应 8
8. SMAD4 依赖的障碍制约前列腺癌生长和转移进程 8
9. 人类胚胎发育早期增强子的识别 9

延伸阅读

1. 新证据揭示生命大灭绝事件原因 9
2. 《自然》社论关注人类基因组测序 9
3. 淋球菌中发现人类基因 10
4. 梭菌基因删除新策略 10
5. 生化与细胞所发现 C/EBP β 3'UTR 抑癌基因功能的分子机制 11

《Nature》2011.2.17 第 470 卷 7334 期

内容精选

1. 人类祖先的界线划分 12
2. 端粒功能障碍引起代谢和线粒体损害导致衰老 12
3. 中国蓝田海藻化石分析揭示宏观真核生物形态分化出现的时间可能要比以前所认为的更早 12
4. Tbx6依赖的 Sox2调节确定轴向干细胞中神经和中胚层的命运 13
5. 新基因 24定义了果蝇生物节律中一个关键的翻译步骤 13
6. p53基因既控制癌细胞死亡和增殖又控制癌细胞转移 13
7. Coronin2A调节炎症反应基因的肌动蛋白依赖性抑制作用 14
8. TDG在 lineage-committed 细胞中保持 外成稳定性 是胚胎发育所必需的 .. 14

延伸阅读

1. 研究发现 DNA活动中的 交通事故 风险 15
2. 科学家公布果蝇神经网络图 15
3. RNAi 技术先驱：一种提高沉默效率新方法 16
4. 组蛋白甲基化转移酶 G9a可在体内对组蛋白 H3第 27位赖氨酸甲基化做出贡献 .. 17
5. 2011年 02月 23日中国科技大学新研究成果登 Nature子刊 17
6. 生化与细胞所发现 C/EBP 3'UTR抑癌基因功能的分子机制 18
7. 一马达蛋白突变可阻碍细胞生长 18

《Nature》2011.2.24 第 470 卷 7335 期

内容精选

1. 创伤后压力症与 PACAP 和 PAC1受体相关 19
2. DNA链非标准配对方式 19
3. 锌指核蛋白 Zfp521是胚胎干细胞分化成神经细胞的必要条件和充分条件 20
4. 抑郁症的习得性无助模型中增强突触活性有助于缰核神经元的生长 20
5. 朊病毒体内传播和毒性发生在两个完全不同的机械阶段 21
6. 模拟病毒的纳米颗粒可以刺激产生持久免疫 21
7. 肿瘤浸润调节性 T细胞通过 RANKL RANK信号刺激乳腺癌转移 22
8. 联合定向的复制转录冲突导致复制重新启动 22

延伸阅读

1. 科学家发现脑神经形成关键基因 23
2. 用 iPS细胞可高效制备造血干细胞 代替骨髓移植 23
3. 一免疫蛋白可调控脑神经元连接, 免疫力与精神状态之间可能存在关联 24
4. 遗传发育所脑出血损伤的定向修复合作研究取得进展 24
5. 一种纳米药物可杀死肝癌细胞 尚未发现毒副作用 25
6. 科学家发明 RNA干扰实验新方法 25

7.肿瘤抑制因子 p53在细胞糖代谢中的作用研究取得新成果	26
8.Nature Cell Biology: 衰老的炎症机制	26
9.韩家淮教授《Nature Cell Biology》发表新研究成果	27
10.我国科学家发现一种治疗脑卒中的新药物	27
11.遗传发育所脑出血损伤的定向修复合作研究取得进展	28
12.研究发现受体酪氨酸激酶 EphB3在非小细胞肺癌发生发展中的作用	28
13.DNA磷硫酰化修饰在细菌基因组中广泛分布且量化存在	29
14.遗传发育所研究发现智力发育迟滞的新机制	29
15.台 中研院 发现：致命疾病与细胞自噬作用有关	30

主 编：涂中群

副主编：张志美

执行主编：陈德芳

编 委：罗秀娟 许锦彪 缪融 蒋洁

2011年4月11日

《Nature》2011.2.3 第 470 卷 7332 期

内容精选

1. 人类全基因组测序工作获得高分辨率版本数变异图	1
2. 七鳃鳗的“类胸腺”和脊椎动物的免疫系统	1
3. 成年斑马鱼中发现一种以前人们不知道的对肾脏再生能力负责的肾脏细胞类型	2
4. 在试管中从胚胎及诱导多能干细胞生成小肠组织	2
5. 致癌性激活人类淋巴瘤的 MYD88 突变	2
6. 细胞特定类型的复制起始程序确定 FRA3B 脆裂点的脆性	3
7. MMS1 调节 DNA 损伤位点的 53BP1 积累和蛋白 H4K20 甲基化	3



延伸阅读

1. 最新研究显示 DNA 断裂自身修复增加基因突变风险	4
2. 研究发现一基因具完全不同功能	4
3. 第三代基因组测序仪问世 能检测出 DNA 化学改变	5

内容精选

1. 人类全基因组测序工作获得高分辨率版本数变异图

标题 : Mapping copy number variation by population-scale genome sequencing

作者 : Ryan E. Mills, Klaudia Walter, Chip Stewart, Robert E. Handsaker, Ken Chen, Can Alkan, Alexej Abyzov, Seungtae Chris Yoon, Kai Ye, R. Keira Cheetham, et al.

来源出版物 : Nature 卷 : 470 期 : 7332 页 : 59-65

要点 : 版本数变异 (CNVs) 是对人类基因组中的遗传变异有很大贡献的大尺度删除、复制和插入, 而且很多 CNVs 都与疾病易感性相关。现在, 研究人员利用来自对 185 个人的全基因组测序工作所获得的信息生成了一个高分辨率 CNVs 图。该图件的核苷酸分辨率可帮助分析结构变异体的分布及识别起源于它们的相关机制。这项研究为基于序列的关联研究提供了一个资源。

2. 七鳃鳗的“类胸腺”和脊椎动物的免疫系统

标题 : A thymus candidate in lampreys

作者 : Baubak Bajoghli, Peng Guo, Narges Aghaallaei, Masayuki Hirano, Christine Strohmeier, Nathanael McCurley, Dale E. Bockman, Michael Schorpp, Max D. Cooper, Thomas Boehm

来源出版物 : Nature 卷 : 470 期 : 7332 页 : 90-94

要点 : 演化生物学家对七鳃鳗 (无颌鱼, 起源于脊椎动物向有颌类和无颌类分化的早期阶段) 的免疫系统特别感兴趣。有关七鳃鳗的“另类”免疫系统与今天有颌类脊椎动物的免疫系统之间的差别人们已经进行了很多研究, 但最近关于七鳃鳗有与 B 细胞和 T 细胞相似的淋巴细胞 (这些细胞是有颌类脊椎动物的适应性免疫反应的核心) 的发现, 让人们更加重视寻找二者之间相似性的工作。对七鳃鳗所做的组织学研究未能发现一个与哺乳动物胸腺 (产生 T-淋巴细胞的器官) 相当的器官。现在, 基因表达分析显示, 在七鳃鳗幼虫的鳃丝端部存在以前没有识别出的、与胸腺相似的结构 (被称为“类胸腺”)。这说明, 有颌类和无颌类脊椎动物的共同祖先也许不

仅有与 T 细胞和 B 细胞相似的淋巴细胞，而且有供它们发育的、在解剖上截然不同的组织。

3.成年斑马鱼中发现一种以前人们不知道的对肾脏再生能力负责的肾脏细胞类型

标题：Identification of adult nephron progenitors capable of kidney regeneration in zebrafish

作者：Cuong Q. Diep, Dongdong Ma, Rahul C. Deo, Teresa M. Holm, Richard W. Naylor, Natasha Arora, Rebecca A. Wingert, Frank Bollig, Gordana Djordjevic, Benjamin Lichman, et al.

来源出版物：Nature 卷：470 期：7332 页：95-100

要点：在肾脏受伤后，鱼能再生肾元（肾脏的功能单位），而成年哺乳动物却没有这种能力。现在，对这种再生能力负责的一种以前人们不知道的肾脏细胞类型已在成年斑马鱼中发现，它们以小集群形式存在于整个肾脏中。当少到只有 10 到 20 个这样的先祖细胞被移植进受伤的成年肾脏中时，它们会嫁接和形成新的功能性肾元。这表明，也许有可能为治疗目的而在人体中发现一种对应的再生性细胞。

4.在试管中从胚胎及诱导多导

... bearing the L265P ... MYD88 isoform, demonstrating ... L265P mutant promoted cell survival by ... containing IRAK1 and IRAK4, leading to ... NF- κ B signalling, JAK kinase activation of ... STAT3, and ... interferon- γ . Hence, the MYD88 signalling pathway ... integral to ... DLBCL, supporting the development of inhibitors of ... IRAK4 kinase ... of this pathway for the treatment of tumours bearing ... oncogenic M...

6. 细胞特定类型的复制起始程序确定 FRA3B 脆裂点的脆性

标题：Cell-type-specific replication initiation programs set fragility of the FRA3B fragile site

作者：Anne Letessier, Gaël A. Millot, Stéphane Koundrioukoff, Anne-Marie Lachagès, Nicolas Vogt, R. Scott Hansen, Bernard Malfoy, Olivier Brison, Michelle Debatisse

来源出版物：Nature 卷：470 期：7332 页：120-123

摘要：Common fragile sites have long been identified by cytogeneticists a

53BP1 is specifically targeted to the sites of DNA damage, as the overall level of H4K20me2 does not seem to increase following DNA damage. It has been proposed that DNA breaks may cause exposure of methylated H4K20 previously buried within the chromosome; however, experimental evidence for such a model is lacking. Here we found that H4K20 methylation actually increases locally upon the induction of DSBs and that methylation of H4K20 at DSBs is mediated by the histone methyltransferase MMSET (also known as NSD2 or WHSC1) in mammals. Downregulation of MMSET significantly decreases H4K20 methylation at DSBs and the subsequent accumulation of 53BP1. Furthermore, we found that the recruitment of MMSET to DSBs requires the γ -H2AX-MDC1 pathway; specifically, the interaction between the MDC1 BRCT domain and phosphorylated Ser 102 of MMSET. Thus, we propose that a pathway involving γ -H2AX-MDC1-MMSET regulates the induction of H4K20 methylation on histones around DSBs, which, in turn, facilitates 53BP1 recruitment.

延伸阅读

1.最新研究显示 DNA 断裂自身修复增加基因突变风险

据美国物理学家组织网近日报道,美国印第安纳大学与普渡大学印第安纳波利斯联合分校 (IUPUI) 和瑞典优密欧大学 (Umea University) 最近的一项联合研究显示,有一种细胞用于修复自身 DNA 断裂的方法 (称为断裂诱导复制),比正常合成 DNA 产生的基因变异要高出 2800 倍。

要准确无误地传递基因信息必须精确复制 DNA。然而 DNA 复制错误很普遍,细胞已经发展出了几种机制来修复这些错误,变异就是其中一种。从进化适应性来讲,这是有利的,但对于个体生命而言,变异被认为是有害的,可能发展出癌细胞。

研究人员用酵母菌来研究与断裂诱导复制有关的基因突变水平,发现在此过程中基因变异的可能性与 DNA 的修复位点无关。领导该研究的 IUPUI 理学院生物学副教授安娜·莫克娃说:“在进行断裂诱导复制时,并不是用一块‘绷带’来修复染色体的断裂,这样碎片就会

U咽 X o & l 僭 h \$ 男 b 过读 l ? & l 寔

同源染色体基因表达活性不同的现象,称为基因印记。据美国物理学家组织网报道,英国巴斯大学科学家近日发现了一种名为 Grb10 的基因,与通常的印记基因表达规则不符的是,它从父母双方遗传下来的等位基因作用截然不同。相关研究发表在近期出版的《自然》杂志上。

所有动物的细胞中,每个基因组都是成对出现:一条来自父亲,另一条来自母亲。多数情况下这两条基因都是活跃的,但对某些基因而言,其中一条被关闭了,基因仅能表达来自一方的同源基因,而另一方的不表达。

巴斯大学研究人员与加地夫大学神经系统科学与心理健康研究院科学家合作,发现了一种名为 Grb10 的基因,其异常之处在于,子代只在大脑中表达来自父方的基因,却在身体其他部位表达来自母方的基因——好像父母双方的印记基因各自在不同部位有一种无意识的优先权:母亲的基因表达涉及胎儿成长、新陈代谢、脂肪储存,而父亲的基因表达调控着成人的社会行为。

为了证实这一点,他们对缺乏父方 Grb10 基因的小鼠进行了行为研究。在一项强制遭遇测试中,研究人员将两组小鼠放置在一条狭窄管道的两端,并阻止它们转身,结果发现,Grb10 基因在大脑中不活跃的小鼠通常会坚守原地,而其它小鼠则会倒退,并表现顺从。缺乏父方 Grb10 基因的小鼠更喜欢控制其它小鼠,与脑中父方 Grb10 基因活跃的小鼠相比,更有可能获得同伴礼貌的待遇,这在小鼠和其它哺乳动物中是一种处于统治地位的标志。此外,这些小鼠还更有可能扯断同笼的表达等位基因小鼠的胡须。当母方 Grb10 等位基因表达沉默时,小鼠通常会变得又大又重。

巴斯大学再生医学研究中心的安德鲁·沃德说:“这是首次,我们证明了同一个基因根据其来自父母双方的不同,可以有完全不同的功能。好像是父母双方以不同的策略来帮助。”

研究证明,印记基因对人类健康非常重要。Grb10 与胚胎发育有关,而在后期生命中,它对身体和精神两方面都很重要。“一种基因能影响大脑和肌肉两方面是令人吃惊的。今后我们将研究 Grb10 基因如何进化出这种双重功能。”(来源:科技日报 常丽君)

3 第三代基因组测序仪问世 能检测出 DNA 化学改变

据《自然》杂志网站 2 月 8 日报道,在上周末于美国佛罗里达州马可岛召开的“基因组生物学与技术进展大会”上,来自加利福尼亚门洛帕克市的太平洋生物科技公司介绍了其研制的第三代基因组测序仪,该测序仪实现了一次标记一个分子式的单分子速读。

研究人员指出,第三代测序仪的关键优势是能够对单个 DNA(脱氧核糖核酸)分子进行测序,而目前市场上的主流测序仪只能对分子群体进行平均测序。单分子测序能对 DNA 中罕见的序列变异进行分析,也不需要测序之前对 DNA 样本进行放大,因为放大过程可能引发错误,导致对某个 DNA 序列检测失败。其工作原理是用一种聚合酶将 DNA 的复制限制在一个微小的间隙中,给各种碱基加上荧光示踪标记,当碱基合成 DNA 链时,这些荧光标记就会发出不同颜色的闪光,根据闪光颜色就可识用户使用报告表明,新仪器读出碱基对的平均长度是 1500 对,这是代表该领域目前技术发展水平的伊鲁米那公司(Illumina)所生产测序仪的 10 倍。阅读长度越长,将 DNA 序列片段拼接成完整基因组序列就越容易。去年 12 月,公司首席科学官埃里克·斯凯德和研究小组用这些新仪器来追踪海地霍乱的起源。他们对 5 个 S 型霍乱菌种进行了基因组测序,不到一个小时就完成了全部测序任务,而用伊鲁米那的 150 碱基测序仪则需要一个星期。太平洋生物科技公司曾在 2008 年提出,到 2013 年将实现 15 分钟内完成对一个人的全基因组测序,而当时这项工作需要一个半月。

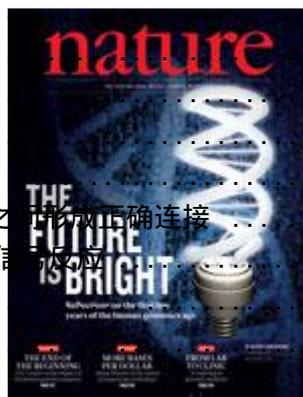
得克萨斯州休斯顿贝勒医学院测序技术专家迈克尔·麦茨科表示,单分子测序仪代表了 DNA 测序的未来,但目前这项技术的最大障碍是失误率高。现有其他测序仪准确率能达到 99% 以上,而根据使用报告,太平洋生物科技公司的仪器准确率约为 85%。但斯凯德认为,这一缺点能通过重复测序来克服。

研究人员称,该仪器有望于今年第二季度进入市场,每台成本 70 万美元,将比伊鲁米那公司的最新测序仪低 12.5 万美元,虽然短期内不大可能会对市场造成冲击,但它能检测 DNA 的某些化学改变,因而在如表观遗传学等目前传统测序仪难起作用的领域将大显身手。
转载自:科技网

《Nature》2011.2.10 第 470 卷 7333 期

内容精选

1.人类基因组测序的最初影响	6
2.DNA测序技术十年回顾	6
3.基因组测序的未来蓝图	7
4.人类前列腺癌中复杂的基因变异	7
5.海马体研究揭示进攻与交配行为之间的可能联系	7
6.跨膜分子在视网膜内有特定表达模式以促进细胞类型之间的形成后正确连接	7
7.与冠状动脉疾病有关的 9p21 DNA变异损害 干扰素信号反应	8
8.SMAD4依赖的障碍制约前列腺癌生长和转移进程	8
9.人类胚胎发育早期增强子的识别	9



延伸阅读

1.新证据揭示生命大灭绝事件原因	9
2.《自然》社论关注人类基因组测序	9
3.淋球菌中发现人类基因	10
4.梭菌基因删除新策略	10
5.生化与细胞所发现 C/EBP 3'UTR抑癌基因功能的分子机制	11

内容精选

1.人类基因组测序的最初影响

标题: Initial impact of the sequencing of the human genome free

作者: Eric S. Lander

来源出版物: Nature 卷: 470 期: 7333 页: 187-197

摘要: 人类基因组测序对生物医学研究产生了巨大的促进作用。我研究的内容是,自从人类基因组测序问世十年以来,其在产生了以下几方面的影响:人们对基因编码的生物功能的认识;遗传性疾病与遗传性癌症的生物性根据;人类物种的历史及进化影响。同时我也对医学基因组学的前景进行了探讨。

2.DNA 测序技术十年回顾

标题: A decade's perspective on DNA sequencing technology

作者: Elaine R. Mardis

来源出版物: Nature 卷: 470 期: 7333 页: 198-203

摘要: The decade since the Human Genome Project ended has witnessed a remarkable sequencing technology explosion that has permitted a multitude of questions about the genome to be asked and answered, at unprecedented speed and resolution. Here I present examples of how the resulting information has both enhanced our knowledge

and expanded the impact of the genome on biomedical research. New sequencing technologies have also introduced exciting new areas of biological endeavour. The continuing upward trajectory of sequencing technology development is enabling clinical applications that are aimed at improving medical diagnosis and treatment.

3.基因组测序的未来蓝图

标题 : Charting a course for genomic medicine from base pairs to bedside

作者 : Eric D. Green, Mark S. Guyer

来源出版物 : Nature 卷 : 470 期 : 7333 页 : 204-213

摘要 : There has been much progress in genomics in the ten years since a draft sequence of the human genome was published. Opportunities for understanding health and disease are now unprecedented, as advances in genomics are harnessed to obtain robust foundational knowledge about t

Chédotal, Alex L. Kolodkin

来源出版物：Nature 卷：470 期：7333 页：259-263

要点：视网膜是由几个不同细胞亚型构成的层状结构，它们按一个精确的架构相互连接，对正常视觉功能至关重要。Matsuoka 等人提供了关于主管这些回路发育的分子机制的新线索。跨膜分子（一般在轴突引导过程中作为排斥信号最为活跃）在视网膜内有特定表达模式，这些模式促进细胞类型之间形成正确连接。缺少这些“导向蛋白”（semaphorin）或“丛状蛋白”（plexin）分子家族的特定形式的突变小鼠，在视网膜回路上有明显缺陷。因此，在神经过程中存在的排斥性提示（信号）本身帮助视网膜内的各层进行正确连接。

7.与冠状动脉疾病有关的 9p21 DNA 变异损害干扰素信号反应

标题：9p21 DNA variants associated with coronary artery disease impair interferon- α signalling response

作者：Olivier Harismendy, Dimple Notani, Xiaoyuan Song, Nazli G. Rahim, Bogdan Tanasa, Nathaniel Heintzman, Bing Ren, Xiang-Dong Fu, Eric J. Topol, Michael G. Rosenfeld, et al.

来源出版物：Nature 卷：470 期：7333 页：264-268

摘要：Genome-wide association studies have identified single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the 9p21 gene desert associated with coronary artery disease (CAD) and t2m (t)Tj 1 0 0 1 2()692

因子-TGF β 信号通道限制癌症发展和转移。通过利用这一通道及其他具有生物意义的相关因子的标记物,他们建立了一个“四基因标记”,它在几个前列腺癌人群中都与较差的临床效果及转移进展相关,尤其是在与其他临床参数相结合的情况下。这个标记也许能用作改进那些前列腺癌病例的预后测试的基础,在这些病例中,确定正确的治疗方案、同时避免过度治疗是一个重要的临床挑战。

9.人类胚胎发育早期增强子的识别

标题: A unique chromatin signature uncovers early developmental enhancers in humans

作者: Alvaro Rada-Iglesias, Ruchi Bajpai, Tomek Swigut, Samantha A. Brugmann, Ryan A. Flynn, Joanna Wysocka

来源出版物: Nature 卷: 470 期: 7333 页: 279-283

要点: 识别控制早期胚胎发育的基因组调控序列如增强子仍是一个困难的挑战。现在,对人类胚胎干细胞中的组蛋白修饰和染色质调控因子所做的分析工作显示了独特的标记,它们被用来识别超过 2,000 个假设的增强子。这些增强子要么在胚胎干细胞中是活跃的,要么与早期发育基因相关。

延伸阅读

1.新证据揭示生命大灭绝事件原因

2月22日,国际著名学术期刊《自然—通讯》(Nature Communications)在线发表了中国科学技术大学地球和空间科学学院、中国科学院壳幔物质与环境重点实验室“千人计划”教授沈延安博士的研究论文 Multiple S-isotopic evidence for episodic shoaling of anoxic water during Late Permian mass extinction。该文对地球历史上最大一次生命灭绝事件的原因提出了新的地球化学证据。

古生物化石记录表明,在过去 5.4 亿年的地质历史中,地球上总共发生了 5 次生物大灭绝事件。其中距今 2.5 亿年之前二叠纪末的生命灭绝事件代表了生命发展史中最惨烈的事件,造成了超过 90% 的海洋生物物种的消失。长期以来,世界各国地球科学家对造成二叠纪末生命大灭绝事件的现象和原因进行了深入的研究与探讨,建立了许多理论与模式。沈延安教授的最新研究报道了新的地球化学证据,提出了新的生命灭绝模式,从而推动了对二叠纪末生命灭绝原因的认识。

沈延安教授对浙江煤山剖面进行了详细的地球化学研究。该剖面是全球二叠系-三叠系界限的“金钉子”剖面。沈延安教授及其同事首次精确测定了煤山剖面的多种硫同位素组成,发现随着灭绝事件的逐渐展开,硫同位素组成出现了间歇性异常。根据硫同位素分馏原理和二叠纪海洋化学组成,他们认为硫同位素异常是由于厌氧海水的间歇性上涌造成的。在时间上,海水的间歇性上涌与许多生物物种在大灭绝事件之前的大量减少是一致的。因此,他们提出厌氧海水的间歇性上涌造成了生物物种的大量减少。

这一研究成果表明,地球表层环境的不断恶化可能造成了二叠纪末生命大灭绝。这一结论对研究现代全球变化具有重要启示意义。

2.《自然》社论关注人类基因组测序

2月10日出版的《自然》杂志刊登社论——《最好的还未到来》(Best is yet to come),回顾了人类基因组测序工程过去 10 年的发展并展望其值得期盼的辉煌未来。以下为文章主要内容:

从比尔·克林顿 (Bill Clinton) 到托尼·布莱尔 (Tony Blair), 2001 年《自然》的一篇长

达 62 页的文章让包括他俩在内的全世界为人类基因组测序感到兴奋,或者说有点兴奋过头。当年这篇文章的第一作者、美国哈佛-麻省理工博德研究所 (Broad Institute of MIT and Harvard) 现任所长 Eric Lander 表示,“人们对人类基因组测序已经表现出有点过度的热情”,十年过去,局面依然,“与测序工程启动十周年纪念有关的新闻头版仍在斥责基因组学家怎么还未能治愈大部分疾病”。对医护发展历程而言,2001 年的测序只是个里程碑,而非终结点。

医学进展是否真比当时料想的那样还要慢?美国国立人类基因组研究所 (National Human Genome Research Institute) 的 Eric Green 和 Mark Guyer 认为“重大意义的变化通常不会很快到来”,“虽然在某些情况下基因组学已开始使医学诊断与治疗取得进步,但期待卫生保健效率的显著提升尚需多年”。光有研究并不够,新的政策和实践也是必需的。

人类基因组测序从各方面来说都是一次科学技术上的成功。有学者认为,“测序技术持续上升的发展轨道正使得以医疗诊断和治疗为目的的临床应用成为可能”。一个有力的证明便是全基因组关联研究 (genome-wide association studies) 的发展。

十年前,有人认为人类基因组工程是人类历史的伟大成就,就如登陆月球和发明车轮一般。不过现在就将基因组测序载入史册还为时过早,我们必须在此基础上取得更大的成绩才能实现基因组测序的真正成功。(科学网 张笑/编译)

3. 淋球菌中发现人类基因

研究人员首次发现了人类 DNA 片段存在于细菌基因组中的证据,这些细菌就是引起淋病的淋球菌。进一步研究发现,这种基因的转移是最近细菌进化造成的。

假如让人类细胞和细菌细胞进行速配,人类细胞永远不会希望与它交换电话号码,更不用说遗传物质了。在更多的科学研究中,还从没有人类 DNA 直接转移给细菌的记录。

目前,美国西北大学医学院的研究人员首次发现了人类 DNA 片段存在于细菌基因组中的证据,这些细菌就是引起淋病的淋球菌。进一步研究发现,这种基因的转移是最近细菌进化造成的。这一发现让我们对淋球菌的进化和它在人类宿主中不断适应和生存有了更新的认识。淋病是通过性接触传播的,是最古老疾病之一,也是人类很少独有的疾病之一。

“这一发现具有进化意义,因为可以证明,你得到了这些基因就得到了进化。”西北大学范伯格医学院微生物与免疫学教授汉克塞弗特说。“淋球菌可以从被它感染的宿主中获得遗传序列。就像淋球菌如何适应宿主一样,我们对这种现象的意义还了解不多。”我们知道,基因转移可发生在不同的细菌之间,甚至细菌与酵母细胞之间。“但人类 DNA 转移给细菌是一个大的飞跃。”主要研究人员马克·安德森说。“淋球菌要想获得这个 DNA 序列需要克服很多障碍。”

2011/2/14 中国公众科技网

科技网

4. 梭菌基因删除新策略

梭菌 (Clostridium) 是一类与人类关系非常密切的细菌。其中既有许多致病菌,如产生外毒素的破伤风梭菌和肉毒梭菌等;也有一些具有重要工业应用价值或潜力的梭菌,如丙酮丁醇梭菌和热纤梭菌等。

基因失活或基因删除是细菌功能基因组学研究的基本手段。近年来,基于乳酸乳球菌 II 型内含子剪切机制开发的梭菌内含子系统,显著提高了梭菌基因插入失活的效率。但若要在梭菌中通过双交换同源重组来删除基因,仍然非常困难,鲜有成功案例。

中科院微生物研究所的贾开志博士与其合作导师李寅研究员受到 II 型内含子可高效插入梭菌基因组的启发,设计了一个将逆转录转座与同源重组结合起来的基因删除策略。这一策略的第一步是在 II 型内含子的下游引入与拟删除基因上游同源的一段序列(简称为同源序列);第二步是通过逆转录转座作用,将携带有同源序列的 II 型内含子插入梭菌基因组;第三步是筛选单交换同源重组的基因型,获得目标基因、操纵元或基因簇得以删除的突变株。

采用这一新策略,研究人员对位于丙酮丁醇梭菌染色体及大质粒上的两个操纵元进行了有效删除。他们将这一策略称为“II 型内含子锚定的基因删除”——通过 II 型内含子的高效逆转录转座作用,增加了 II 型内含子携带的同源序列与基因组 DNA 发生同源重组的可能性。理论上,只要能够应用 II 型内含子插入失活系统的梭菌(甚至其他细菌),都可以采用这一策略来实现基因删除。

5.生化与细胞所发现 C/EBP β 3'UTR 抑癌基因功能的分子机制

mRNA 的 3'非翻译区(3'UTR)作为 mRNA 的一部分,其调控自身 mRNA 的功能已为人们所熟知。但对于脱离 mRNA 而单独存在于细胞内的 3'UTR(独立 3'UTR RNA),直到最近还很少被研究,甚至对其是否存在也有争议。

CCAAT/增强子结合蛋白 1(C/EBP β , 又叫 NF-IL6) 3'UTR 是中科院上海生命科学研究院生化与细胞所刘定干研究组首先(1991 年)发现的一个有功能的独立 3'UTR RNA。它具有使恶性细胞的恶性程度降低(逆转)的功能,即肿瘤抑制功能。最近该组发现,C/EBP β 3'UTR RNA 是通过与恶性细胞内的癌基因——蛋白激酶(PK)C α 相互作用,抑制其磷酸化活力而实现肿瘤抑制的。

刘定干研究组的博士研究生王莹等发现,C/EBP β 3'UTR RNA 在细胞内能与细胞角蛋白 18 结合,改变其细胞内组织,并影响细胞周期的进程;在所研究的恶性细胞中,主要起作用的蛋白激酶是 PKC α ,在逆转细胞中活力降低的也是 PKC α ;使 PKC α 抑制的则是 C/EBP β 3'UTR RNA。在体外实验中,C/EBP β 3'UTR RNA 能抑制 PKC α 的活力;在细胞内,C/EBP β 3'UTR RNA 通过与 PKC α 和细胞角蛋白 18 三者形成复合物,使 PKC α 对其靶蛋白的磷酸化活力被抑制,因此导致细胞恶性度降低。这一成果发表在 1 月 24 日的 PLoS ONE 上。该项研究工作得到国家自然科学基金资助。 2011/2/15 上海生命科学研究院

《Nature》2011.2.17 第 470 卷 7334 期

内容精选

- 1.人类祖先的界线划分 12
- 2.端粒功能障碍引起代谢和线粒体损害导致衰老 12
- 3.中国蓝田海藻化石分析揭示宏观真核生物形态分化出现的时间可能要比以前所认为的更早 12
- 4.Tbx6依赖的 Sox2调节确定轴向干细胞中神经和中胚层的命运 13
- 5.新基因 24定义了果蝇生物节律中一个关键的翻译步骤 13
- 6.p53基因既控制癌细胞死亡和增殖又控制癌细胞转移 13
- 7.Coronin2A调节炎症反应基因的肌动蛋白依赖性抑制作用 14
- 8.TDG在 lineage-committed 细胞中保持 外成稳定性 是胚胎发育所必需的 .. 14

延伸阅读

- 1.研究发现 DNA活动中的 交通事故 T 风 d...T. I. 墁 d...T. I. 风 15
- 2.科学家公布果费 I 荔 c 崢 D p l W (G t l 崮 3 p l 救 % r 嶂

7.一马达蛋白突变可阻碍细胞生长 18

内容精选

1.人类祖先的界线划分

标题：The evolutionary context of the first hominins

作者：Bernard Wood, Terry Harrison

来源出版物：Nature f h B 湍 \$ c 4 l 嫫

分化出现的时间可能要比以前所认为的更早。

4. Tbx6 依赖的 Sox2 调节确定轴向干细胞中神经和中胚层的命运

标题 : Tbx6-dependent Sox2 regulation determines neural or mesodermal fate in axial stem cells

作者 : Tatsuya Takemoto, Masanori Uchikawa, Megumi Yoshida, Donald M. Bell, Robin Lovell-Badge, Virginia E. Papaioannou, Hisato Kondoh

来源出版物 : Nature 卷 : 470 期 : 7334 页 : 394-398

摘要 : The classical view of neural plate development held that it arises from the ectoderm, after its separation from the mesodermal and endodermal lineages. However, recent cell-lineage-tracing experiments indicate that the caudal neural plate and paraxial mesoderm are generated from common bipotential axial stem cells originating from the caudal lateral epiblast. Tbx6 null mutant mouse embryos which produce ectopic neural tubes at the expense of paraxial mesoderm must provide a clue to the regulatory mechanism underlying this neural versus mesodermal fate choice. Here we demonstrate that Tbx6-dependent regulation of Sox2 determines the fate of axial stem cells. In wild-type embryos, enhancer N1 of the neural primordial gene Sox2 is activated in the caudal lateral epiblast, and the cells staying in the superficial layer sustain N1 activity and activate Sox2 expression in the neural plate. In contrast, the cells destined to become mesoderm activate Tbx6 and turn off enhancer N1 before migrating into the paraxial mesoderm compartment. In Tbx6 mutant embryos, however, enhancer N1 activity persists in the paraxial mesoderm compartment, eliciting ectopic Sox2 activation and transforming the paraxial mesoderm into neural tubes. An enhancer-N1-specific deletion mutation introduced into Tbx6 mutant embryos prevented this Sox2 activation in the mesodermal compartment and subsequent development of ectopic neural tubes, indicating that Tbx6 regulates Sox2 via enhancer N1. Tbx6-dependent repression of Wnt3a in the paraxial mesodermal compartment is implicated in this regulatory process. Paraxial mesoderm-specific misexpression of a Sox2 transgene in wild-type embryos resulted in ectopic neural tube development. Thus, Tbx6 represses Sox2 by inactivating enhancer N1 to inhibit neural development, and this is an essential step for the specification of paraxial mesoderm from the axial stem cells.

5. 新基因 24 定义了果蝇生物节律中一个关键的翻译步骤

标题 : The novel gene twenty-four defines a critical translational step in the Drosophila clock

作者 : Chunghun Lim, Jongbin Lee, Changtaek Choi, Valerie L. Kilman, Juwon Kim, Sung Mi Park, Sung Key Jang, Ravi Allada, Joonho Choe

来源出版物 : Nature 卷 : 470 期 : 7334 页 : 399-403

摘要 : 基因表达的每日波动是多细胞生物昼夜节律行为的基础。当人们的研究注意力集中在翻译和翻译后机制时, 这之外的翻译后模式没有被清楚地描述。本文通报的是一种新型果蝇 tyf (基因 24) 突变体, 它能减弱行为节律。行为节律减弱伴随着 PER 蛋白 (the clock protein Period) 和 TIM 蛋白 (more modest effects on Timeless) 水平的显著降低, 但起搏神经元 PRE 蛋白水平降低能恢复 tyf 突变体节律。TYF 基因同 5' 多帽复合物 (5'-cap-binding complex) 多聚蛋白 (PABP), 以及 PER 蛋白和 TIM 蛋白的转录产物相关联。另外, 当 TYF 和报道基因信使 RNA 链接, 甚至这种链接出现在体外时, TYF 能激活报道基因表达。总之, 这些数

据表明：TYF基因，通过有效地激活起搏神经元 PER蛋白翻译来维持生物体持久的节律，显示了它在果蝇生物钟控制中扮演了全新而又重要的角色。

6.p53 基因既控制癌细胞死亡和增殖又控制癌细胞转移

标题：CKI Ablation highlights a critical role for p53 in invasiveness control

作者：Ela Elyada, Ariel Pribluda, Robert E. Goldstein, Yael Morgenstern, Guy Brachya, Gady Cojocaru, Irit Snir-Alkalay, Ido Burstain, Rebecca Haffner-Krausz, Steffen Jung, et al.

来源出版物：Nature 卷：470 期：7334 页：409-413

要点：在一个小肠癌的小鼠模型中，Yinon Ben-Neriah 及其同事发现，在 CK1-alpha 不存在时，p53 的丢失会大大增强肿瘤发展和转移。肿瘤抑制因子 p53 正常情况下通过对 p21 及包括 Prox1 在内的一组入侵基因的调控来限制癌细胞入侵。这项研究为一个正在出现的画面增添了更多细节内容：在肿瘤发育过程中，p53 基因不仅控制细胞死亡和增殖，而且控制癌细胞转移。

7.Coronin2A 调节炎症反应基因的肌动蛋白依赖性抑制作用

标题：Coronin 2A mediates actin-dependent de-repression of inflammatory response genes

作者：Wendy Huang, Serena Ghisletti, Kaoru Saijo, Meghal Gandhi, Myriam Aouadi, Greg J. Tesz, Dawn X. Zhang, Joyee Yao, Michael P. Czech, Bruce L. Goode, et al.

来源出版物：Nature 卷：470 期：7334 页：414-418

摘要：Toll-like receptors (TLRs) function as initiators of inflammation through their ability to sense pathogen-associated molecular patterns and products of tissue damage. Transcriptional activation of many TLR-responsive genes requires an initial de-repression step in which nuclear receptor co-repressor (NCoR) complexes are actively removed from the promoters of target genes to relieve basal repression. Ligand-dependent SUMOylation of liver X receptors (LXRs) has been found to suppress TLR4-induced transcription potently by preventing the NCoR clearance step, but the underlying mechanisms remain enigmatic. Here we provide evidence that coronin 2A (CORO2A), a component of the NCoR complex of previously unknown function, mediates TLR-induced NCoR turnover by a mechanism involving interaction with oligomeric nuclear actin. SUMOylated LXRs block NCoR turnover by binding to a conserved SUMO2/SUMO3-interaction motif in CORO2A and preventing actin recruitment. Intriguingly, the LXR transrepression pathway can itself be inactivated by inflammatory signals that induce calcium/calmodulin-dependent protein kinase II β (CaMKII β -dependent phosphorylation of LXRs, leading to their deSUMOylation by the SUMO protease SENP3 and release from CORO2A. These findings uncover a CORO2A-actin-dependent mechanism for the de-repression of inflammatory response genes that can be differentially regulated by phosphorylation and by nuclear receptor signalling pathways that control immunity and homeostasis.

8.TDG 在“lineage-committed”细胞中保持“外成稳定性”是胚胎发育所必需的

标题：Embryonic lethal phenotype reveals a function of TDG in maintaining epigenetic stability

作者：Daniel Cortázar, Christophe Kunz, Jim Selfridge, Teresa Lettieri, Yusuke Saito, Eilidh MacDougall, Annika Wirz, David Schuermann, Angelika L. Jacobs, Fredy Siegrist, et al.

来源出版物：Nature 卷：470 期：7334 页：419-423

要点：DNA 修复酶“胸腺嘧啶 DNA 乙二醇酯酶” (TDG) 已被认为参与基因调控，但其生

物功能却不清楚。现在，小鼠 TDG 基因的剔除显示，这种酶是胚胎发育所必需的，其作用是在细胞分化过程中维持活性的、二价的染色质状态。因此，“依赖于 TDG 的 DNA 修复”这种能力的出现也许是为了在“lineage-committed”细胞中保持“外成稳定性”(epigenetic stability)。

延伸阅读

1. 研究发现 DNA 活动中的“交通事故”风险

遗传物质脱氧核糖核酸 (DNA) 分子拥有双链结构，在一些生命活动中，DNA 分子链条就像“车道”一样，其上“行驶”着各种蛋白质。英国的一项新研究显示，在 DNA 分子链条中也存在较高的“交通事故”风险，相关发现有助于解释一些基因突变。

英国诺丁汉大学等机构的研究人员在新一期《自然》杂志上报告了这项成果。该校教授帕诺斯·苏尔塔纳斯说，在细胞分裂需要复制 DNA 时，会有一种复制体沿 DNA 分子链条快速运行，它相当于“快车”。而在某一段 DNA 分子链条中的基因需要被转录而发挥作用时，会有一种聚合酶沿相应的 DNA 片段运行，它的速度较慢，相当于“慢车”。

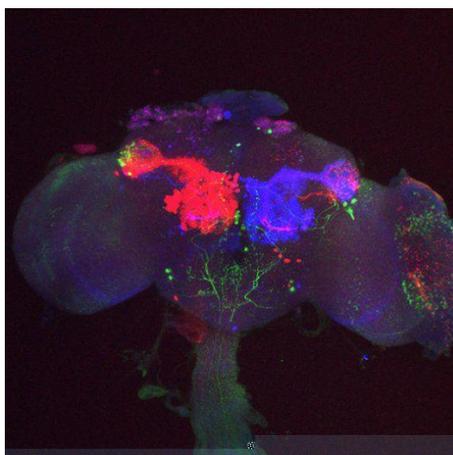
很多研究者曾一直认为，只有在复制体和聚合酶相向运行时才会“撞车”，如果它们同向运行，复制体会减慢速度跟在聚合酶后面，等聚合酶完成工作离开后再正常运行。而本次研究发现了完全不同的情况：即使在复制体和聚合酶同向运行时，也会因为两者行驶速度不同而发生大量“交通事故”。

研究人员介绍说，DNA 分子中还有一种蛋白质专门负责处理这类“交通事故”，它们会把因“撞车”而“脱轨”的复制体推回正常轨道。然而，“事故”毕竟已经发生，这个过程可能导致 DNA 复制出现错误，或造成一些后果恶劣的基因突变，从而引发癌症等疾病。

研究人员表示，本次研究显示 DNA 活动中的“交通事故”风险比过去认为的要高得多，尤其是在那些基因转录频率很高的 DNA 片段中——也就是常有“慢车”运行的地方。因此，今后在研究基因突变时也应该重点关注这些片段的恩所在区域。（来源：新华网 黄堃）

Nature Volume:470 Pages: 554–557 Date published: (24 February 2011)

2. 科学家公布果蝇神经网络图



利用荧光蛋白成像技术制作出的果蝇神经网络图

2007 年，哈佛大学的科学家曾利用荧光蛋白成像技术制作出实验鼠的神经结构图。据美国《大众科学》网站 2 月 27 日报道，美国研究学者对这一技术进行了更多的改进，并描绘出果蝇的神经网络，公布的图片相当漂亮。

通过激活神经元中的复合荧光蛋白，科学家们能够绘制出神经网络图，以研究生物的大脑究竟是怎样工作的。美国果蝇学者使用的这种叫做“双重大脑彩虹”的技术要比之前的方法更为直观，它是用更多的颜色对果蝇的神经网络进行标记和描绘。

相关研究成果已经公布在上周的《自然—方法学》杂志上。从照片上来看，果蝇大脑横断面上方的很多神经元都显示得非常清晰。科学家们已经能够通过“修改”果蝇的基因来进行更精准的着色标记，这对研究神经元之间究竟如何“通讯”以及未来破解人类大脑的秘密将起到非常关键的作用。

3.RNAi 技术先驱：一种提高沉默效率新方法

来自冷泉港实验室，霍德华休斯医学院等地的研究人员研发了一种新型技术，能帮助研究人员一次筛选上千候选发夹 RNA 分子，从中找到能沉默目标基因的 RNA 分子，这对于提高 RNA 干扰效率具有积极的意义。这一研究成果公布在 Cell 出版社旗下著名刊物《Molecular Cell》上。

领导这一研究的是美国冷泉港实验室 Gregory J. Hannon 教授，以及冷泉港实验室癌症研究中心，沃森生物科学学院 Scott W. Lowe 教授。其中 Hannon 教授是小 RNA 研究领域的先驱，曾主编了冷泉港实验室技术手册：《MicroRNA 研究方法》等，这篇最新文章的想法就是 Hannon 教授提出来的。

RNA 干扰是目前生命科学领域中的前沿技术，从发现至今，科学家们不仅将基因功能研究的希望寄托在这种能阻断基因表达的技术上，而且还都将治愈疑难疾病的因

子 出 R 的 i 的 人员 夹 和 A 子，分 过 篇

冷上， ，科 要在实 彩 绘 中进行基 因沉默 研 究 p 哈 室。

始 shRNAs 总体数量的 2.5%。这项研究也意味着,研究人员可以不再需要依赖于运算法则来预测 shRNAs 了,毕竟运算法则推断存在很多不确定因素,常常导致实验的不精确性。目前我们对于小 RNA 的产生机制了解得并不多,而这一最新方法也许能帮助我们大规模分析这一过程。

2011/2/28 中国生物技术信息网

4.组蛋白甲基化转移酶 G9a 可在体内对组蛋白 H3 第 27 位赖氨酸甲基化做出贡献

2011 年 2 月 9 日,北京生命科学研究所周朱冰实验室在 Cell Research 杂志发表文章,首次报道了组蛋白甲基化转移酶 G9a 能够在体内对组蛋白 H3 第 27 位赖氨酸的甲基化做出贡献。

组蛋白修饰在染色体的结构形成和功能发挥方面扮演着重要的角色.PRC2 复合体介导的组蛋白 H3 第 27 位赖氨酸甲基化修饰对于基因的转录,聚梳蛋白复合物的沉默机制,果蝇的分节,哺乳动物 X 染色体的失活以及癌症等起着重要的调节作用.然而组蛋白 H3 第 27 位赖氨酸的单甲基化水平并未因为 PRC2 复合体的破坏而受到影响,说明在体内一定存在着其它催化 H3 第 27 位赖氨酸单甲基化的酶. G9a 作为体内主要的 H3 第 9 位赖氨酸双甲基化酶,它同时被证明了能够在体外催化 H3 第 27 位赖氨酸的甲基化反应.但这种催化活性是否发生于更接近于自然状态的核小体上以及是否在体内发生仍然未知.我们首先利用生化手段证明了 G9a 以及它的同源蛋白 GLP 能够在体外催化核小体上 H3 第 27 位赖氨酸的单甲基化和双甲基化反应.同时我们通过免疫印迹以及质谱方法发现在 G9a 缺失的 ES 细胞系中, H3 第 27 位赖氨酸的单甲基化水平明显降低,进一步证明了 G9a 不仅是一个 H3 第 9 位赖氨酸甲基化酶,同时也能对体内 H3 第 27 位赖氨酸的甲基化做出贡献. 2011/2/11 北京生命科学研究

5.2011 年 02 月 23 日中国科技大学新研究成果登 Nature 子刊

来自中国科学技术大学、美国宾夕法尼亚大学和南京大学的研究人员在一项新研究中揭示了肿瘤抑制因子 p53 在糖代谢中的作用机制,相关研究成果 2 月 20 日在线发表在国际著名学术期刊《自然细胞生物学》(Nature Cell Biology)上. Nature Cell Biology 并在同期以 News and Views 的形式对这一论文发表了题为“p53 guards the metabolic pathway less travelled”的长篇评论。

论文的通讯作者为中国科技大学生命科学学院的吴缅教授和美国宾西法尼亚大学医学院的杨晓鲁教授。吴缅实验室的博士生江鹏和杜文静是论文的第一作者,目前,他们在美国宾夕法尼亚大学医学院任博士后研究。该研究得到基金委生命科学部、中科院以及科技部的资助。

p53 是迄今为止细胞中最为重要的肿瘤抑制因子之一,它在细胞生长发育中的周期调控、DNA 修复以及细胞凋亡等重要细胞过程中发挥着关键作用。近年来发现 p53 在细胞代谢,尤其在糖代谢中也起着重要作用。

在这篇文章中吴缅研究组和杨晓鲁实验室的研究人员发现了肿瘤抑制因子 p53 在调控磷酸戊糖途径(pentose phosphate pathway, PPP)中的作用机制。证明了 p5

6.生化与细胞所发现 C/EBP 3'UTR抑癌基因功能的分子机制

2011/2/15 上海生命科学研究院

mRNA 的 3'非翻译区 (3'UTR) 作为 mRNA 的一部分,其调控自身 mRNA 的功能已为人们所熟知。但对于脱离 mRNA 而单独存在于细胞内的 3'UTR(独立 3'UTR RNA),直到最近还很少被研究,甚至对其是否存在也有争议。

CCAAT/增强子结合蛋白 (C/EBP, 又叫 NF-IL6) 3'UTR 是中科院上海生命科学研究院生化与细胞所刘定干研究组

2. DNA链非标准配对方式	19
3. 锌指核蛋白 Zfp521是胚胎干细胞分化成神经细胞的必要条件和充分条件	20
4. 抑郁症的习得性无助模型中增强突触活性有助于神经元的生长	20
5. 朊病毒体内传播和毒性发生在两个完全不同的机械阶段	21
6. 模拟病毒的纳米颗粒可以刺激产生持久免疫	21
7. 肿瘤浸润调节性 T细胞通过 RANKL RANK信号刺激乳腺癌转移	22
8. 联合定向的复制转录冲突导致复制重新启动	22

延伸阅读

1. 科学家发现脑神经形成关键基因	23
2. 用 iPS细胞可高效制备造血干细胞 代替骨髓移植	23
3. 一免疫蛋白可调控脑神经元连接, 免疫力与精神状态之间可能存在关联	24
4. 遗传发育所脑出血损伤的定向修复合作研究取得进展	24
5. 一种纳米药物可杀死肝癌细胞 尚未发现毒副作用	25
6. 科学家发明 RNA干扰实验新方法	25
7. 肿瘤抑制因子 p53在细胞糖代谢中的作用研究取得新成果	26
8. Nature Cell Biology: 衰老的炎症机制	26
9. 韩家淮教授《Nature Cell Biology》发表新研究成果	27
10. 我国科学家发现一种治疗脑卒中的新药物	27
11. 遗传发育所脑出血损伤的定向修复合作研究取得进展	28
12. 研究发现受体酪氨酸激酶 EphB3在非小细胞肺癌发生发展中的作用	28
13. DNA磷硫酰化修饰在细菌基因组中广泛分布且量化存在	29
14. 遗传发育所研究发现智力发育迟滞的新机制	29
15. 台 中 研 院 发现: 致命疾病与细胞自噬作用有关	30

内容精选

1. 创伤后压力症与 PACAP 和 PAC1受体相关

标题: Post-traumatic stress disorder is associated with PACAP and the PAC1 receptor

作者: Kerry J. Ressler, Kristina B. Mercer, Bekh Bradley, Tanja Jovanovic, Amy Mahan, Kimberly Kerley, Seth D. Norrholm, Varun Kilaru, Alicia K. Smith, Amanda J. Myers, et al.

来源出版物: Nature 卷: 470 页: 492-497 时间: 23 February 2011

要点: 压力症的一个生物标记

在很多物种中, 垂体腺苷酸环化酶激发多肽 (PACAP)涉及对压力的生理反应。现在, 对一例受到高度创伤的女性所做的一项研究表明, PACAP 在血液中的水平与创伤后压力症的诊断、与恐惧条件反应的程度相关。受体基因雌激素反应成分中一种特定的 单核苷酸多态性 与这种状况密切相关, 受体基因甲基化的增加也是这样。对受恐惧条件控制的小鼠所做实验表明, 杏仁核中 PACAP和受体基因的转录都增加了。这些发现也许能为寻找压力症的一个新的生物标记、为解释在出现这些症状方面已知的性别差异搭建舞台

2. DNA 链非标准配对方式

标题 : Transient Hoogsteen base pairs in canonical duplex DNA

作者 : Evgenia N. Nikolova, Eunae Kim, Abigail A. Wise, Patrick J. O'Brien, Ioan Andricioaei, Hashim M. Al-Hashimi

来源出版物 : Nature 卷 : 470 期 : 7335 页 : 498-502

要点 : 关于基因组的标准观点是, 两个 DNA 链通过 Watson Crick 碱基对连在一起, 尽管当 DNA 连接到一个配体上时已经发现了对这种标准配对方式的一些偏离。现在, Hashim M. Al-Hashimi 及其同事发现, 裸露的 DNA 本身可以瞬时采取一种涉及短寿命 G-C 和 A-T Hoogsteen 碱基对的排列形式。这种激发态为 DNA 化学和结构的扩展提供了一个途径, 并且对于蛋白-DNA 结合以及 DNA 损伤的修复也具有意义。

3. “锌指核蛋白”Zfp521 是胚胎干细胞分化成神经细胞的必要条件和充分条件

标题 : Intrinsic transcriptional regulation of embryonic stem-cell differentiation into neural progenitors

作者 : Daisuke Kamiya, Satoe Banno, Noriaki Sasai, Masatoshi Ohgushi, Hidehiko Inomata, Kiichi Watanabe, Masako Kawada, Rieko Yakura, Hiroshi Kiyonari, Kazuki Nakao, et al.

来源出版物 : Nature 卷 : 470 期 : 7335 页 : 503-509

要点 : 胚胎干细胞在身体中有发育成任何细胞类型的潜力, 但在培养中, 它们的默认通道是分化成神经细胞。人们对在没有外在诱导信号的情况下决定“神经命运”(即形成神经细胞的命运)的机制几乎一无所知。现在, 一个细胞内在因子已被发现是早期胚胎中这种“神经默认”现象的驱动因素: “锌指核蛋白”Zfp521 被发现是迫使走向“神经命运”的必要条件和充分条件。这项工作加深了我们对胚胎发育的认识, 对于再生医学及药物发现也有意义。

4. 抑郁症的习得性无助模型中增强突触活性有助于缰核神经元的生长

标题 : Synaptic potentiation in the lateral habenula neurons in the learned helplessness model of depression

作者 : Bo Li, Joaquin Perez, Martin Pirrione, ChiHye Chung, Christophe D. Proulx, Daniel Schulz, Fritz Heppner, Hiroshi Morikawa

来源出版物 : Nature 卷 : 470 期 : 7335 页 : 535-539

摘要 : The cellular basis of depressive disorders is poorly understood. Recent studies in monkeys indicate that neurons in the lateral habenula (LHb), a nucleus that mediates communication between forebrain and midbrain structures, can increase their activity when exposed to an expected positive reward or receives a stimulus that prevents the expected reward. This activity is suppressed by the disappointment or anticipation of a negative reward. We found that LHb neurons in a mouse model of depression exhibit reduced activity and synaptic potentiation. This activity is restored by antidepressant treatment, and LHb neurons in the ventral tegmental area (VTA) exhibit increased activity and synaptic potentiation during reward-seeking behaviour and participate in

potentiation of synaptic transmission

5.朊病毒体内传播和毒性发生在两个完全不同的机械阶段

标题: Prion propagation and toxicity in vivo occur in two distinct mechanistic phases

作者: Malin K. Sandberg, Huda Al-Doujaily, Bernadette Sharps, Anthony R. Clarke, John Collinge

来源出版物: Nature 卷: 470 期: 7335 页: 540-542

摘要: Mammalian prions cause fatal neurodegenerative conditions including Creutzfeldt–Jakob disease in humans and scrapie and bovine spongiform encephalopathy in animals. Prion infections are typically associated with remarkably prolonged but highly consistent incubation periods followed by a rapid clinical phase. The relationship between prion propagation, generation of neurotoxic species and clinical onset has remained obscure. Prion incubation periods in experimental animals are known to vary inversely with expression level of cellular prion protein. Here we demonstrate that prion propagation in brain proceeds via two distinct phases: a clinically silent exponential phase not rate-limited by prion protein concentration which rapidly reaches a maximal prion titre, followed by a distinct switch to a plateau phase. The latter determines time to clinical onset in a manner inversely proportional to prion protein concentration. These findings demonstrate an uncoupling of infectivity and toxicity. We suggest that prions themselves are not neurotoxic but catalyse the formation of such species from PrPC. Production of neurotoxic species is triggered when prion propagation saturates, leading to a switch from autocatalytic production of infectivity (phase 1) to a toxic (phase 2) pathway.

6.模拟病毒的纳米颗粒可以刺激产生持久免疫

标题: Programming the magnitude and persistence of antibody responses with innate immunity

作者: Sudhir Pai Kasturi, Ioanna Skountzou, Randy A. Albrecht, Dimitrios Koutsonanos, Tang Hua, Helder I. Nakaya, Rajesh Ravindran, Shelley Stewart, Munir Alam, Marcin Kwissa, et al.

来源出版物: Nature 卷: 470 期: 7335 页: 543-547

摘要: Many successful vaccines induce persistent antibody responses that can last a lifetime. The mechanisms by which they do so remain unclear, but emerging evidence indicates that they activate dendritic cells via Toll-like receptors (TLRs). For example, the yellow fever vaccine YF-17D, one of the most successful empiric vaccines ever developed, activates dendritic cells via multiple TLRs to stimulate proinflammatory cytokines. Triggering specific combinations of TLRs in dendritic cells can induce synergistic production of cytokines, which results in enhanced T-cell responses, but its impact on antibody responses remain unknown. Learning the critical parameters of innate immunity that program such antibody responses remains a major challenge in vaccinology. Here we demonstrate that immunization of mice with synthetic nanoparticles containing antigens plus ligands that signal through TLR4 and TLR7 induces synergistic increases in antigen-specific, neutralizing antibodies compared to immunization with nanoparticles containing antigens plus a single TLR ligand. Consistent with this there was enhanced persistence of germinal centres and of plasma-cell responses, which persisted in the lymph nodes for >1.5 years. Surprisingly, there was no enhancement of the early short-lived plasma-cell response relative to that

avoid head-on encounters, most genes, especially essential and highly transcribed genes, are encoded on the leading strand such that transcription and replication are co-directional. Virtually all bacteria have the highly expressed ribosomal RNA genes co-directional with replication. In bacteria, co-directional encounters seem inevitable because the rate of replication is about 10–20-fold greater than the rate of transcription. However, these encounters are generally thought to be benign. Biochemical analyses indicate that head-on encounters are more deleterious than co-directional encounters and that in both situations, replication resumes without the need for any auxiliary restart proteins, at least in vitro. Here we show that in vivo, co-directional transcription can disrupt replication, leading to the involvement of replication restart proteins. We found that highly transcribed rRNA genes are hotspots for co-directional conflicts between replication and transcription in rapidly growing *Bacillus subtilis* cells. We observed a transcription-dependent increase in association of the replicative helicase and replication restart proteins where head-on and co-directional conflicts occur. Our results indicate that there are co-directional conflicts between replication and transcription in vivo. Furthermore, in contrast to the findings in vitro, the replication restart machinery is involved in vivo in resolving potentially deleterious encounters due to head-on and co-directional conflicts. These conflicts probably occur in many organisms and at many chromosomal locations and help to explain the presence of important auxiliary proteins involved in replication restart and in helping to clear a path along the DNA for the replisome.

延伸阅读

1. 科学家发现脑神经形成关键基因

日本一个研究小组日前报告说,他们发现了在脑神经形成过程中发挥决定性作用的基因,这一发现将有助于提高再生医疗的安全性和效果。

利用胚胎干细胞和诱导多功能干细胞(iPS 细胞)等培育脑神经细胞以用于再生医疗移植时,往往还会形成其他细胞,因此需要把生成的神经细胞和其他细胞区分开来。为解决上述问题,研究人员一直希望弄清脑神经细胞的形成机制。

日本理化学研究所的一个研究小组在新一期英国《自然》杂志网络版上报告说,他们在利用小鼠的胚胎干细胞培育脑神经细胞时发现,在即将分化为脑神经前驱的细胞中,有一种称为 Zfp521 的基因非常活跃。研究人员抑制这种基因功能后发现,小鼠的胚胎干细胞无法再分化为脑神经细胞。研究人员确认,正是这种基因合成的蛋白质发出了形成脑神经细胞的指令。

研究人员在利用人类胚胎干细胞进行实验时,也获得了相同结果。他们表示,这项发现将有助于提高再生医疗的安全性和效果。(来源:新华网 蓝建中)

2. 用 iPS 细胞可高效制备造血干细胞 代替骨髓移植

新华社东京 2 月 26 日电 日本研究人员日前宣布,他们开发出了利用实验鼠的诱导多功能干细胞(iPS 细胞)高效制造造血干细胞的技术。医生未来在治疗白血病时,有望利用这种技术制造大量造血干细胞,从而代替骨髓移植。

造血干细胞位于骨髓中,可以分化为红细胞和白细胞。东京都临床医学综合研究所与大阪大学的研究人员利用 iPS 细胞先制作出了中胚层细胞。这种细胞可以发育为血管和肌肉等组织。随后研究人员向中胚层细胞植入 Lhx2 基因,最终生成了大量的造血干细胞。

研究人员接下来用放射线照射实验鼠,使其失去造血功能,再将上述方法得到的造血干细

胞移植到一部分实验鼠体内。结果显示,和没有接受造血干细胞移植的实验鼠相比,接受移植的实验鼠寿命大幅延长,生存了4个月。

研究人员指出,此前利用iPS细胞培养造血干细胞时,难以单纯生成造血干细胞,还会混杂其他细胞,而这次开发出的新技术使造血干细胞的生成效率达到了原有方法的四五倍。目前在对白血病患者进行治疗时,主要是移植与患者血液类型接近的正常人骨髓,以利用其中的造血干细胞,帮助患者恢复。研究人员希望在确认安全性后,将这种新技术用于人类的白血病治疗。相关论文已刊登在新一期美国《血液》杂志网络版上。转载自:科技网

3.一免疫蛋白可调控脑神经元连接,免疫力与精神状态之间可能存在关联

据美国物理学家组织网2月27日报道,加州大学戴维斯分校科学家的一项最新研究表明,一种免疫系统蛋白分子能调控大脑神经元之间突触连接的数量。这也显示出,在人们的免疫能力、感染疾病和精神状态,如精神分裂、孤独症之间可能存在着某种关联。相关研究发表在2月27日出版的《自然—神经科学》上。

加州大学戴维斯分校神经病与神经生物学、生理与行为学院副教授金伯利·麦卡利斯特解释说,精神分裂、孤独症以及其他精神错乱等神经疾病与脑神经连接的改变有关,这些改变影响了大脑正确处理信息的能力。“某些免疫基因和免疫失调也和孤独症和精神分裂有关系,根据我们的研究,大脑中免疫分子的形成可能会改变脑神经的连通性。”

他们研究的是一种名为主要组织相容性复合物I型(MHC type I)的蛋白质。10年前人们就发现,在出生后较晚时的大脑发育关键期,MHC-I型蛋白质与突触连接的消除有关。而新研究发现了MHC-I型蛋白质的另一项功能,它还能在出生后早期的大脑发育期间建立起神经元的连接。

无论是啮齿类动物还是人类,MHC-I型蛋白质在每个个体之间都不同,免疫系统以此来区分出“自己”和“异己”,从而在防御癌症、抵抗病毒感染以及排斥移植器官等方面发挥着重要作用。

研究小组在出生后较早发育期的小鼠年轻的脑细胞中发现了MHC-I型分子,并对其功能进行了检测,同时研究在小鼠神经元表面MHC-I型分子的水平不同会对神经元造成何种影响。他们发现,当脑细胞表面这种分子密度增加时,神经元与相邻脑细胞的突触连接就会下降;反过来,当分子水平下降,突触连接会增加。

“由于MHC-I型蛋白质的作用,突触密度受到了影响。”麦卡利斯特解释说,这些免疫蛋白不仅能调控突触密度,它们还能平衡年轻脑细胞的兴奋和抑制,这种性质是大脑信息处理和可塑性的关键。神经活跃性调控着脑中MHC-I型蛋白质的表达,而MHC-I型蛋白质也调控着神经活跃性转变为突触连接的能力。

4.遗传发育所脑出血损伤的定向修复合作研究取得进展

由于高血压和脑外伤等引起的脑出血损伤是严重的中枢神经损伤之一。生存下来的脑出血损伤病人大都会伴随后遗症,生活质量因而受到严重影响。中枢神经再生是再生医学的研究热点之一。

中国科学院遗传与发育生物学研究所戴建武研究员领导的再生医学实验室将脑出血形成的凝血结构的主要成分纤维蛋白作为脑出血损伤治疗的靶点,研制出了能特异结合纤维蛋白的脑神经营养因子(FBD-BDNF),并与南京市鼓楼医院神经外科合作,在动物模型上验证了FBD-BDNF可以有效促进脑出血造成的神经损伤的修复和行为功能恢复。

他们制备了大鼠脑出血模型,证明了FBD-BDNF可以特异地结合在脑出血后形成的凝血块上。核磁共振影像表明,从第二周开始FBD-BDNF可以显著减小水肿的体积;四周时

可以有效促进血肿部位神经再生、减少血肿区域的脑组织缺损、使神经行为功能明显恢复。戴建武研究员认为,纤维蛋白是出血性损伤修复的有效靶点,该原理同样适用于皮肤、内脏等出血性损伤的修复。

这项工作以戴建武实验室博士研究生韩倩倩和南京市鼓楼医院神经外科金伟为共同第一作者发表在 *Biomaterials* (doi:10.1016/j.biomaterials.2011.01.039) 上。该课题受国家自然科学基金和中科院重要方向性项目资助。 2011/2/15 遗传与发育生物学研究所

5.一种纳米药物可杀死肝癌细胞 尚未发现毒副作用

据美国物理学家组织网 2 月 22 日报道,美国宾夕法尼亚大学医学院的研究人员研制出了一种可选择性杀灭癌细胞的药物,或能为肝癌的治疗打开一个新窗口。相关论文发表在最新一期的《消化道》杂志上。

据研究人员介绍,在试管和小鼠实验中,他们将一种化学药物包裹在分子大小的小泡中作为一种抗癌剂,成功实现了抑制癌细胞增长并最终促其死亡的目的。

这种被包裹在薄膜当中的药物名为 C6-神经酰胺,是鞘脂类的中间代谢产物,天然存在于人体细胞质膜中,具有控制细胞新陈代谢、促使细胞衰老的能力。但是,自然情况下人体内的神经酰胺在癌细胞中的含量过低,并不能起到杀灭的作用。脂质的特殊性质也决定了神经酰胺并不能像普通药物那样能直接被输送到病灶区域。为了解决这一问题,研究人员才想出上述“药物胶囊”的主意。借助纳米技术,研究人员让神经酰胺套上了这种分子大小的蛋白质薄膜“外套”,这才使其相容性质得到了改变。

负责该项目的宾夕法尼亚大学医学院博士马克·凯斯特说,神经酰胺疗法本身就是作为一种化疗的替代疗法而设计的,其优点在于可针对某一具体区域的癌细胞发起攻击,杀灭区域明确且不会使健康细胞受损。

动物实验显示,这种药物能有效杀死癌细胞而不伤及正常细胞,在小鼠实验中已被证明能有效治疗乳腺癌和黑色素瘤。当其与常用抗癌剂结合使用时也并未发现毒副作用。研究人员发现,在针对肝癌细胞的实验中,该药物也能选择性诱导肿瘤细胞死亡。在对患有肝癌小鼠的实验中,该药封闭了为肿瘤生长提供营养的血管。而营养的缺乏会使细胞组织中产生更多的神经酰胺,并最终导致癌细胞死亡。

肝癌是世界上第五大常见癌症,晚期患者存活率不到百分之五,极具危害性,目前临床上一般多采取手术、放化疗以及肝移植疗法,但治愈率较低。

转载自:科技网

6.科学家发明 RNA 干扰实验新方法

在最新的《自然—方法学》(*Nature Methods*) 杂志上,谢晓亮研究组再次发表文章,提出了利用其研究组自身研发的技术——受激拉曼散射 (stimulated Raman scattering, SRS) 显微技术进行 RNA 干扰实验的新方法。

这种新方法利用无需荧光标记的受激拉曼散射显微仪进行定量成像,克服了生化分析方法繁琐的色谱分析等问题,以及 CARS 显微方法背景信号高,结果不精确等问题,是一种简单精确,适用于高通量分析的新技术。在这篇文章中,研究人员就利用这种方法筛选发现了 8 个在脂肪储存调控方面的新调控因子。

肥胖是现代社会的重大病症,会引起各种慢性疾病,比如 II 型糖尿病,心血管疾病等等。为了更好的了解肥胖,及其相关的代谢失序问题,我们需要深入分析脂肪在细胞水平和组织水平堆积的调控机制,目前已经进行了一些模式生物的脂肪储存调控因子的全基因组分析,但是这些还远远不够。

一般线虫脂肪储存调控因子分析方法主要包括传统的生物化学分析方法,比如进行线虫的固定染色,荧光成像等,近期一些研究组报道了利用 CARS 显微技术来分析。但是这两种方法都存在一些局限性,生化分析方法需要从线虫中提取脂肪,进行繁琐的色谱分析工作,

这在基因组水平上是不可能完成,而且使用到的一些有机溶剂也会干扰实验分析。而利用这篇文章应用的 SRS 显微技术能通过对激光迅速反应,精确调制来去除背景噪音,从而不仅能够得到与传统拉曼光谱一样的谱图,而且信号强度高了几个数量级。利用这种方法和 RNAi 筛选相结合,研究人员就能在生理条件下寻找脂肪储存调控基因了。经过实验分析,研究人员从 272 个基因中找到了 9 个关键调控因子。

将 SRS 显微技术与 RNAi 技术结合起来,能帮助研究人员在线虫的活性生理条件下观察脂肪代谢调控,而且这种方法无需标记,极大的简化了样品准备过程,适用于模式生物的细胞追踪,也有利于高通量筛选分析。

2011/2/24 生物通

7.肿瘤抑制因子 p53 在细胞糖代谢中的作用研究取得新成果

2 月 20 日,国际著名学术期刊《自然—细胞生物学》(Nature Cell Biology) 在线发表了中国科学技术大学生命科学学院吴缅教授和美国宾夕法尼亚大学医学院杨小鲁教授的合作研究结果: p53 regulates biosynthesis through direct inactivation of glucose-6-phosphate dehydrogenase。该杂志同期以 News and Views 的形式发表了题为 p53 guards the metabolic pathwa

这一发现提示衰老是一个炎症失衡的自然程序。随着衰老的发生,细胞和机体逐渐向致炎过程倾斜,抑炎作用逐渐减弱,最终导致衰老的慢性炎症。这就很好的解释了为什么衰老是炎症相伴的自然现象。2011/2/25 蛋白质工程及植物基因工程国家重点实验室

9.韩家淮教授《Nature Cell Biology》发表新研究成果

近日来自厦门大学生命科学学院的研究人员在国际知名期刊 Nature 旗下的子刊《自然-细胞生物学》(Nature Cell Biology) 上发表了题为“*Inactivation of Rheb by PRAK-mediated phosphorylation is essential for energy-depletion-induced suppression of mTORC1*”的高水平研究论文,解析了细胞在不良环境下生长抑制的相关机制。

领导这一研究的是厦门大学生命科学学院的韩家淮教授,其长期从事应激反应的信号转导研究,在世界上率先发现 p38 应激信号通路。近年来韩家淮教授在细胞应激坏死机制研究方向上取得一系列突破性进展,研究成果屡次发表在 Cell、Nature 和 Science 三大世界顶尖杂志及姊妹杂志上。

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR) 是一种存在于哺乳动物细胞中的 Ser/Thr 激酶。近年来大量研究表明 mTOR 与人体炎症、损伤、增生、组织修复、纤维化以及肿瘤发生发展等一系列重要的病理生理过程密切相关。尽管有研究证实 mTOR 可通过汇聚和整合来自于营养、生长因子、能量和环境胁迫对细胞的刺激信号,进而调节细胞生长,然而科学家们对于应激环境下 mTOR 介导的细胞生长抑制相关机制仍知之甚少在这篇文章中,韩家淮课题组研究人员发现 p38 裂原活化蛋白激酶

(mitogen-activated protein kinase, MAPK) 以及 p38 调节/激活蛋白激酶(PRAK)级联反应与细胞低能量水平状态下的 mTOR 活性抑制有关。细胞在低能量水平下, p38/PRAK 激酶级联反应会被激活。敲除 p38 或 PRAK 可以降低对 mTOR 复合物 1 (mTORC1) 的抑制,减低低能量诱导的细胞体积变化。研究人员还证实 p38/PRAK 也可以在不依赖 mTOR 失活的情况下通过 AMPK 激酶使 TSC2 和 Raptor 磷酸化。在进一步的研究中,课题组人员证实激活的 PRAK 是通过直接磷酸化小 G 蛋白 Rheb,使其失去结合 GTP 的能力,从而阻断了 Rheb 对 mTORC1 的激活。

这项研究将一个应激反应的信号通路 p38 通路与控制细胞生长的信号通路 mTOR 交联了起来,深化了人们对应激反应的认知。 2011/2/28 生物通:何婧 r C 7 @

10.我国科学家发现一种治 ! H 3 p l 嗜

用。

“过去我们习惯‘从药到药’的研究，研究药学的人对医学了解不足，研究医学的人又对药学知之甚少，这是药物研究的困难所在。”朱东亚教授说，他的研究成果在关注表象的同时，注重探究深层次的机理。

11. 遗传发育所脑出血损伤的定向修复合作研究取得进展

2011/2/15 遗传与发育生物学研究所

由于高血压和脑外伤等引起的脑出血损伤是严重的中枢神经损伤之一。生存下来的脑出血损伤病人大都会伴随后遗症，生活质量因而受到严重影响。中枢神经再生是再生医学的研究热点之一。

中国科学院遗传与发育生物学研究所戴建武研究员领导的再生医学实验室将脑出血形成的凝血结构的主要成分纤维蛋白作为脑出血损伤治疗的靶点，研制出了能特异结合纤维蛋白的脑神经营养因子 (FBD-BDNF)，并与南京市鼓楼医院神经外科合作，在动物模型上验证了 FBD-BDNF 可以有效促进脑出血造成的神经损伤的修复和行为功能恢复。

他们制备了大鼠脑出血模型，证明了 FBD-BDNF 可以特异地结合在脑出血后形成的凝血块上。核磁共振影像表明，从第二周开始 FBD-BDNF 可以显著减小血肿的体积；四周时可以有效促进血肿部位神经再生、减少血肿区域的脑组织缺损、使神经行为功能明显恢复。戴建武研究员认为，纤维蛋白是出血性损伤修复的有效靶点，该原理同样适用于皮肤、内脏等出血性损伤的修复。

这项工作以戴建武实验室博士研究生韩倩倩和南京市鼓楼医院神经外科金伟为共同第一作者发表在 *Biomaterials* (doi:10.1016/j.biomaterials.2011.01.039) 上。该课题受国家自然科学基金和中科院重要方向性项目资助。

12. 研究发现受体酪氨酸激酶 EphB3 在非小细胞肺癌发生发展中的作用

2011/2/16 营养所

肺癌是严重危害人类健康的恶性肿瘤之一，也是全世界目前发病率和死亡率最高的癌症之一。非小细胞肺癌是肺癌的主要类型，五年生存率仅为 15%。因此，研究肺癌的意义十分重大。Eph 激酶作为最大的受体酪氨酸激酶家族，在早期发育和成年期中都发挥着重要的作用。近年来，Eph 家族成员在肿瘤发生发展过程中的作用也得到了广泛的关注，人们发现 Eph 受体在多种类型的肿瘤中都有异常表达，如乳腺癌，前列腺癌，神经胶质瘤等，其具体作用与肿瘤的类型有关。然而，目前关于 Eph 家族在肺癌中的报道还很少，其成员之一 EphB3 在非小细胞肺癌中的作用及其分子机制尚不清楚。

2 月 1 日，国际学术期刊 *Cancer Research* 发表了中科院上海生命科学研究院营养所谢东研究组的最新研究进展，他们发现了受体酪氨酸激酶 EphB3 在非小细胞肺癌发生发展过程中的作用及其相关机制。他们研究发现，EphB3 在非小细胞肺癌临床样本和肿瘤细胞株中都呈现高表达的趋势，并且其表达水平和临床病理参数密切相关，包括肿瘤大小、分化程度以及转移。在非小细胞肺癌细胞系 H520 中过表达 EphB3 能够促进细胞的生长和迁移，并且显著增强细胞在裸鼠体内的成瘤能力，而由 RNA 干扰介导的对 EphB3 的沉默则显著抑制了肿瘤细胞的生长、迁移以及在体内的成瘤和转移能力。

进一步的研究发现，干扰 EphB3 引起的生长抑制是由于 DNA 合成降低和 caspase-8 介导的凋亡途径所共同作用的结果。另一方面，干扰 EphB3 引起 FAK (pY397) 和 Paxillin (pY118) 水平的上升、粘着斑 (Focal adhesion) 数目的增加以及周转速度的减慢，导致细胞迁移能力的下降。

总之，这些工作揭示了 EphB3 作为非小细胞肺癌中的一个生存因子，通过刺激细胞的增殖和迁移以及提高细胞的存活能力，促进了肿瘤的生长和转移，为非小细胞肺癌的治疗提供了潜在的药物靶点。

这项工作主要由博士研究生季小丹和李果等完成。该研究课题得到了国家科技部、国家自然科学基金委、中国科学院和上海市科委的资助。

13. DNA 磷硫酰化修饰在细菌基因组中广泛分布且量化存在

2011/2/19 上海交通大学

日前,美国科学院院刊(PNAS)发表了上海交通大学、武汉大学与美国麻省理工学院共同合作,以王连荣教授为第一作者、陈实教授和彼得·帝丹教授为共同通讯作者的一篇论文:“DNA 磷硫酰化修饰在细菌基因组中广泛分布且量化存在”。这是 DNA 骨架上硫修饰研究领域又一个新的重大进展,也是邓子新院士团队与彼得·帝丹教授合作报道了 DNA 骨架上硫修饰化学本质后持续合作的新成果。

该论文集高敏检测与精细量化于一体,从飞摩尔水平(10-12 摩尔)对 16 种不同序列的磷硫酰化 DNA 双核苷酸及其在染色体上的修饰频率进行同步鉴定,实现了硫修饰 DNA 快速、高效、高通量、可定量的化学检测。在此基础上,从栖息于多样化生态环境的多种代表性微生物中发现了新型硫修饰 DNA 上前所未见的修饰方式包括 d(GPST)、d(CPSA)、d(TPSA)、d(APSA)和 d(CPSC),阐明了 DNA 硫修饰在从土壤微生物到海洋微生物,从植物致病菌到人类病原菌,从好氧菌到厌氧菌,甚至在最小可自主生长的微生物之一的 *C. Pelagibacter ubique* HTCC1002 上表现出的广泛多样性,揭示出硫修饰是自然微生物 DNA 骨架上广泛存在又非常独特的生理修饰。

另外,此研究还首次将 DNA 硫修饰研究扩展到了环境基因组学(metagenomics),在马尾藻海域、俄勒冈海岸水域的海洋环境中发现了 *dnd* 基因簇以及多种序列的 DNA 硫修饰包括 d(GPSA)、d(GPSG)、d(GPST)和 d(CPSC);同时发现硫修饰微生物的分布与特定的海洋区域、海洋深度相关,例如, d(GPSG)在马尾藻海多存在于深达 200 米的深层海域,而 d(CPSC)则存在于各个水层。进化树分析发现 *dnd* 基因的传播符合基因横向转移的特征,为今后研究 *dnd* 基因簇的进化及其在不同微生物间的物质交流和生理功能奠定了新的基础。

研究还通过第二代测序技术鉴定了数个弧菌的部分基因组,以及这些基因组信息与 DNA 骨架硫修饰之间的关系,同时发现染色体上的 DNA 硫修饰受到严谨的调控,其量化分布的频率符合限制修饰系统的特征,佐证 DNA 硫修饰与某种新型的限制系统相关联。此外,研究方法还可以方便地延伸应用到砷基生命的精细化学结构鉴定中,如砷基生命的化学结构确认与磷硫酰化修饰不同,砷取代将被可能成为继 DNA 硫修饰之后第二例 DNA 骨架上的生理修饰。

该领域近期的系统性进展已将 DNA 硫修饰的研究推进到一个新的发展阶段。最近,中国团队已应邀为英文专著《DNA replication》系统撰写“Phosphorothioation: an unusual post-replicative modification on the DNA backbone”一章。

14. 遗传发育所研究发现智力发育迟滞的新机制

2011/2/22 中国科学院

酯酰辅酶 A 合成酶长链家族成员 4 (ACSL4) 是脂代谢中一个重要的酶,它催化长链脂肪酸和辅酶 A 反应生成酯酰辅酶 A。这个步骤使长链脂肪酸活化而进入脂类合成和能量代谢。因此,ACSL4 对于许多代谢途径和信号途径都是必须的。这个基因的突变可导致智力发育迟滞(mental retardation),但其发病机制还远不清楚。

中科院遗传与发育生物学研究所王朝晖研究组最先建立了该疾病的果蝇模型(Zhang et al., Hum Mol Genet, 2009)。在最新研究中,该所张永清研究组利用这个模型,进一步在果蝇的神经肌肉系统中分析了该基因的功能。他们发现, *dAcsl* 突变体的运动神经元轴突中存在大量突触囊泡蛋白的聚集,而线粒体和细胞粘连分子 Fasciclin II 在轴突中的分布却没有变化。结合免疫染色和电镜,他们确定这些聚集物主要是晚期胞内体(late endosome)/溶酶体(lysosome)以及多囊泡结构(Multivesicular bodies)等。而

这些结构被认为是反向轴突运输的货物，提示 dAcsl 突变体中反向轴突运输可能受损。

利用活体成像的方法，研究人员进一步直接观察到突变体中用 GFP 标记的囊泡的反向运输速度、数量以及运动的连续性受损，而正向运输的速度稍有加快。伴随反向运输缺陷，他们发现突变体轴突生长的运动神经元突触萎缩并在发育过程中回缩，且这些突触的电活动传导也减弱。这些结果说明，dAcsl 参与调控轴突的囊泡运输和突触发育。尤为重要的是，果蝇 dAcsl 突变体在神经系统的表型都可通过表达人类 ACSL4 所挽救，说明人类 ACSL4 和果蝇 dAcsl 的功能在进化上高度保守。

这些发现对 ACSL4 突变如何导致智力发育迟滞的分子机制提供了全新的见解，也为将来治疗或缓解病人的脑功能障碍提供了理论基础。该研究发表于 2011 年 2 月 The Journal of Neuroscience 杂志。张永清实验室研究生刘志华为该论文第一作者。

该项目得到国家自然科学基金和科技部的资助。

15.台 中研院 发现：致命疾病与细胞自噬作用有关

2011/2/23 中新网

据“中央社”报道，肿瘤、感染与免疫、心血管疾病等致命疾病，都与“细胞自噬”作用有关。台湾“中研院”22 日发表研究成果，找出细胞自噬体形成分子机转，将有助日后治疗细胞自噬失调相关疾病药物开发。

台“中研院”生物化学研究团队最近找出细胞自噬体形成分子机转，发现一种名为“肌凝蛋白-II”的分子蛋白扮演关键角色。“中研院”表示，此新发现将有助日后治疗细胞自噬失调相关疾病的药物开发。

此研究由生物化学研究所助理研究员陈光超及博士生唐弘文所做，成果已在 16 日发表于国际重要学术期刊《欧洲分子生物学研究期刊》(EMBO Journal)；这项研究结果也被 2 月份的“自然分子细胞生物学评论”(Nature Reviews Molecular Cell Biology)选为重点报道。

“细胞自噬”作用是个体细胞遇到生存压力时，会自行发展出包膜吞食或分解入侵的物质，以保全其他正常细胞的自我保护机制。近年来科学家发现，细胞自噬作用与生物发育以及许多人类疾病，例如肿瘤、感染与免疫、心血管疾病、肌肉病变及神经退行性疾病密切相关，但不清楚其背后的分子机制。

据了解，陈光超以果蝇和人类细胞为研究对象，探讨细胞中“Atg1 蛋白质激酶”和“细胞管肌动蛋白”调控细胞自噬的机转。研究团队发现“类肌凝蛋白轻链激酶”为“Atg1 蛋白质