

·国外科技期刊亮点·

蛋白活性研究新进展

作为一个非常有效的机制,变构调节能够控制诸多生物过程中的蛋白质活动,包括信号转导、新陈代谢、催化和基因调控等。其原理是一些酶除了有活性中心外,还有所谓的变构中心,与配体(或底物)结合可使酶的构象发生改变,影响酶活性中心与底物的亲和力及酶的活性。

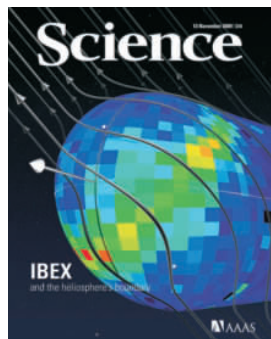
美国 Rutgers 大学 Shiou -Ru Tzeng、Charalampos G. Kalodimos 在对与降解物激活蛋白(CAP,常用作变构模型的一个转录激活蛋白)相结合的 cAMP 进行定性出乎意料地发现,即便是处于一个结构上没有活性的构形,CAP 也能被蛋白动态变化激活,以便与配体(DNA)结合。他们强有力的数据证据表明,变构蛋白的活性不仅受结构的影响,也受蛋白动态变化的影响,由此认为经典的变构蛋白活性纯粹由结构调控的观点应予修正。相关文章发表于 2009 年 11 月 19 日出版的英国《自然》(Nature)杂志。



改善睡眠可缓解阿尔茨海默症

大脑组织液中的 β 淀粉样蛋白($A\beta$)肽增加到一定水平,便会形成淀粉样蛋白斑块,而 $A\beta$ 的积聚被认为是阿尔茨海默症发病机制中的重要角色。美国华盛顿大学 Jae-Eun Kang、David M. Holtzman 等研究发现,食欲素信号能够调节大脑组织液中的 $A\beta$ 水平。相关结果刊载于 2009 年 11 月 13 日出版的美国《科学》(Science)杂志。

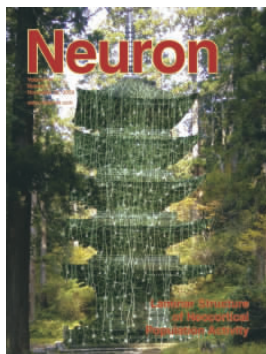
Holtzman 等通过微量透析测定了大脑组织液中的 $A\beta$ 水平,发现其呈日变化:清醒期间的 $A\beta$ 水平较高,睡眠中则水平较低,这在野生小鼠、转基因小鼠和健康人



类中均有发现,意味着它源自一种正常的调节过程,表明大脑组织液中的 $A\beta$ 水平的调节与睡眠-清醒周期紧密相关。食欲素是睡眠和失眠的一种主要调节因素,研究发现食欲素受体对抗剂能够减少蛋白斑块在几个大脑区域中的形成。

新基因或有助于治疗阿尔茨海默症

长期以来,认为 β 淀粉样蛋白($A\beta$)在大脑的过量堆积和神经元细胞里神经纤维缠结是导致阿尔茨海默症的“罪魁祸首”。厦门大学生物医学研究院 Yunwu Zhang、Limin Li、Huaxi Xu 等经过 8 年研究,在小鼠细胞中筛选、鉴定出 *Rps23r1* 基因,并通过细胞实验和转基因动物模型,证实此蛋白能同时明显抑制 $A\beta$ 的生成和神经元细胞里神经纤维的缠结,即可以抑制与阿尔茨海默症发病密切相关的生化过程。此项成果为阿尔茨海默症治疗药物的研发提供了新方向和思路,并为解释“为什么人类会患老年痴呆症而小鼠不会”这一问题提供了理论依据。相关成果发表于 2009 年 11 月 12 日出版的美国《神经元》(Neuron)杂志。



首次证明神经元形成能清除旧记忆

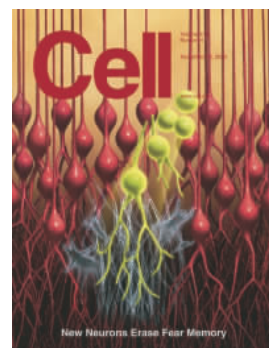
2009 年 11 月 13 日出版的美国《细胞》(Cell)杂志上,日本富山大学 Takashi Kitamura、Kaoru Inokuchi 等发表研究文章称,新生脑细胞能够破坏大脑海马区的脑细胞之间的联系,清除大脑旧有记忆,为学习新知识提供“空间”。

此前已经有科研人员提出神经元的形成能够清除旧有记忆的观点,但 Inokuchi 等是第一个找到证据证明这一观点的研究者。海马区在存储信息的过程中扮演着至关重要的角色,主要负责学习和记忆,以及日常生活中的短期记忆。如果切除海马区,过去的记忆就会一并消失。记忆最初在大脑海马区形成,之后转移到大脑其他区域长期保存。

海马区是成年人大脑中形成新神经元的两个区域之一。此前研究认为,新生神经元能够加固“记忆电路”。但 Inokuchi

等却推翻了这一观点,新神经元削弱甚至破坏海马区为旧有记忆编码的脑细胞之间的联系。

Inokuchi 认为,他们的发现并没有否认神经元形成在获得记忆方面的重要作用;海马区神经元形成不但能清除旧记忆,还能获得新记忆。从本质上讲,新神经元通过防止海马区被大量旧记忆塞满而形成新记忆。



发现阻断艾滋病毒感染的抗体

美国杜克大学医学中心 S. Munir Alam 和哈佛医学院 Bing Chen 等发现了两种能够阻断艾滋病毒(HIV)感染的强力抗体 2F5 和 4E10,为研制更有效的艾滋病疫苗指出了新研究方向。相关结果刊发于 2009 年 11 月 17 日出版的美国《国家科学院院刊》(PNAS)。

2F5 和 4E10 抗体十分罕见,属广效性中和抗体,能够阻断若干 HIV 毒株。HIV 有一致命的薄弱之处——病毒外层包膜近侧区。在此区域靠近病毒包膜的一部分外蛋白质层,会在细胞融合和感染过程中短暂开放,使病毒暴露于抗体数分钟。而 2F5 和 4E10 正是利用此机会与病毒绑定从而阻断 HIV。但要控制病毒感染,还面临着这样的问题:在艾滋病病毒感染者中,这两种抗体十分罕见,而目前的试验性疫苗还不能产生这些抗体。

该研究团队已开始设计一种含有脂质成分的疫苗目前正在进行动物试验。论文合著者、杜克人类疫苗研究所主任 Barton F. Haynes 指出,在这些中和抗体的全部功能中,是病毒粒子脂质反应性作用为研究提供了关键性切入点,而关键在于免疫系统在何种情况下才会产生这类抗体。



(责任编辑 朱宇)