

# “空调病”凶手的作案“剪刀”找到了

■本报见习记者 韩扬眉

近日,浙江大学生命科学研究院教授朱永群团队在国际上首次发现,来源于嗜肺军团菌的病原菌中,有一个特异地切割线性泛素链的全新去泛素化酶,并揭示了其在病原菌与宿主相互作用中的重要功能及机制。相关研究成果发表于《自然—微生物》。

嗜肺军团菌正是“空调病”的病原菌。病原菌在与宿主长期的相互“斗争”中,会分泌一些具有去泛素化酶活性的“坏蛋分子”,干扰宿主泛素化过程,降低宿主免疫能力并促进病原菌的侵袭。一直以来,探索新型去泛素化酶及其功能与作用机制,是科学家最为关注的话题之一。

那么,朱永群团队是如何找到“空调病”凶手的作案“剪刀”的?

一个长期的科学疑问

细胞中广泛存在的泛素分子是“路标”,指示着需要被降解的蛋白质或发出特定的信号转导方向。而泛素分子会通过泛素化过程,形成不同连接形式的多聚泛素链,包括异肽键连接的泛素链和泛素分子“首尾相连”的线性泛素链,参与调节信号通路。

“线性泛素链作用很重要,其拥有独特的构象,只能被一些特殊的蛋白识别,从而介导很多重要的信号通路调节,影响重要的生理过程。”朱永群告诉《中国科学报》。

与此同时,细胞内还存在着大量与泛素化“针锋相对”的去泛素化酶,它能够切割泛素链,释放泛素分子,并在“有需要的地方”被循环利用,因此,其在信号转导过程中发挥着关键的“调节器”作用。

已有研究表明,这些去泛素化酶主要是针对异肽键的泛素链,针对线性泛素链的仅有一个名为 OTULIN 的特异切割的去泛素化酶。不过,对于 OTULIN 如何起作用,科学家间争议很大。朱永群表示:有人认它直接具有去泛素化酶活性;有人认它只是作为一个“调节分子”,催化一个特殊的泛素连接酶 LUBAC 活性,使其起作用。

在病原菌与宿主的“斗争”中,线性泛素链参与宿主免疫防御过程,具有很强的抑制细菌侵袭的能力。“是否存在特异地切割线性泛素链的去泛素化酶效应蛋白?这是病原菌领域里长期以来存在的一个科学疑问。”朱永群说。

一个简单新颖的实验

病原菌不计其数,其分泌的效应蛋白也成千上万,谁具有切割线性泛素链的去泛素化酶活性?朱永群团队设计了一个“简单”却很“新颖”的实验。

病原菌只有与宿主细胞接触时才会分泌“毒素”。但事实上,当病原菌生活在营养充足并

开始快速生长的后对数生长期时,效应蛋白就已经被表达了,只不过尚未分泌出来而已。由于泛素和泛素链只存在于真核生物中,研究人员设想,先将病原菌培养到后对数生长期,将其制备成细菌裂解液,然后再利用它在体外切割泛素链。

“病原菌细胞裂解后,效应蛋白释放在试管中,如果裂解液能够将泛素链切割成单个泛素分子,表明该细菌裂解液具有去泛素化酶的活性。”朱永群说。

根据这一设想,研究人员建立实验体系对43种病原菌进行筛选。不出所料,嗜肺军团菌的裂解液能够切割线性泛素链,这表明嗜肺军团菌含有切割线性泛素链去泛素化酶活性的效应蛋白。

“空调病”的祸首嗜肺军团菌常存在于空调冷凝水中,被人呼吸到肺部后,会分泌300个毒性效应蛋白到宿主细胞中。在巨噬细胞内,嗜肺军团菌建立了独特的膜泡结构作为“大本营”并大量增殖,最终导致巨噬细胞死亡。“当巨噬细胞死亡越来越多,就会引发‘空调病’。”朱永群说。

然而,究竟是嗜肺军团菌中哪个效应蛋白切割的线性泛素链?研究人员从该菌中克隆了149个功能未知的效应蛋白,在体外进行针对线性泛素链的去泛素化酶活性实验,成功筛选出唯一的一个名为 RavD 的效应蛋

白。随后的实验表明,RavD 只特异地切割线性泛素链,对其他类型的泛素链不起作用。

一种新工具

“RavD 效应蛋白是一个全新的去泛素化酶。”朱永群表示,RavD 具有独特的三维结构,不同于先前发现的所有去泛素化酶。

更重要的是,研究人员发现,RavD 被嗜肺军团菌分泌后,会持续性地切割膜泡上形成的线性泛素链,避免膜泡上线性泛素链的累积,达到抑制宿主 NF- $\kappa$ B 免疫信号的目的。这样的结果导致已被感染的细胞无法发出“求救信号”,处于一种仍然“健康”的假象中。

事实上,不止是在嗜肺军团菌中,RavD 广泛存在于军团菌属细菌中。而且与前述争议较大的 OTULIN 不同,RavD 有望被开发成研究线性泛素链的全新工具,促进真核细胞信号转导的研究。

由于泛素化及其“逆过程”去泛素化与肿瘤、心血管等疾病的免疫与发病机制密切相关,近年来已成为研究热点与重要药物的新靶标。“未来,我们希望对该独特效应蛋白进行蛋白工程上的改造,使其成为生物医学研究和临床诊治的工具。”朱永群说。

相关论文信息:  
DOI:10.1038/s41564-019-0454-1

## 深港合力打造脑科学基础研究平台

本报讯(见习记者丁宁宁 通讯员严偲偲)5月30日,深港脑科学创新研究院(以下简称深港脑院)在中科院深圳先进技术研究院(以下简称深圳先进院)揭牌,该研究院由深圳先进院与香港科技大学共同牵头建设,南方科技大学、深圳大学、北京大学深圳研究生院等参与建设,是首家深港两地共建的深圳市基础研究机构。

深圳先进院院长樊建平表示,以深圳先进院和香港科技大学为代表的脑院,在深港脑科学合作领域已形成鲜明的研究特色,在科研、人才培养等方面将形成新的模式。深圳先进院脑科学交叉团队已在《科学》《美国国家科学院院刊》《自然—神经科学》等国际权威期刊发表10余篇高水平论文。

同日,深港脑院第一届管理委员会宣布成立并召开第一次会议,会议审议并通过深港脑科学创新研究院章程,聘任樊建平担任管理委员会主任,来自多家单位的15位代表担任管理委员会委员。会上同时公布了深港脑院第一届学术委员会成员名单,任命中科院院士叶玉如为深港脑院第一届学术委员会主任,美国国家科学院院士、MIT 麦戈文脑研究所所长 Robert Desimone 为深港脑院第一届国际战略咨询委员会主任,深圳先进院研究员王立平为深港脑院院长。

深港脑院将以“国际资源汇聚”“重点领域突破”和“全球科技开放”为建设原则。此外,深港脑院将与香港科技大学、加拿大不列颠哥伦比亚大学等建立研究生联合培养机制,旨在为粤港澳大湾区培养具有国际视野的创新人才。

## 中科院心理所纪念建所 90 周年

本报讯(记者丁佳)5月31日,为纪念建所90周年,中科院心理所在北京举办专题报告会暨青年学术论坛,400余人齐聚一堂,回顾历史、展望未来。

中科院心理所所长傅小兰在发言中表示,90年前,中央研究院院长蔡元培先生倡导筹建中央研究院心理研究所之时,即认为心理学是我国必须建立的完整科学体系中不可缺少的重要领域。70年前,中国科学院成立后即启动筹建心理研究所,并于1951年经政务院批准正式建所。

傅小兰说,中科院心理所作为国家部署的研究机构,在我国完成了心理学界的多个第一,获国家和省部级奖项62项。2015年以来,该所首批进入中科院“率先行动”计划特色研究所序列,并于2018年顺利通过验收,产出了一批有重要影响力的成果。

傅小兰呼吁,中国心理学研究要为提高国民心理素质与健康水平、促进社会和谐稳定与可持续发展不断提供新知识、新理论和新方法。

当天,纪念建所90周年青年学术论坛召开。心理所还举办了《有记忆、正青春》建所90周年所史资料照片及档案展示活动,中国科学院大学心理学系研究生自编自导自演了关于心理学发展历史的话剧《潘寂》。



3800 年前的古小麦全基因组获破译

图为距今3800年的小麦种子的超景深三维显微照片。小麦进入中国后是如何传播扩散的?中国科学家近期在古代小麦研究领域取得重大进展,成功测定并分析了首例距今约3800年的小麦全基因组序列,证明了古代小麦与中国西南地区现存的普通小麦地方品种的密切关系,提出普通小麦从青藏高原边缘到长江流域的扩散路线。

新华社供图(吉林大学生命科学学院、边疆考古研究中心教授崔银秋提供)

## 北京成立 5G 产业基金 规模达 50 亿元

本报讯5月30日,北京市5G产业发展与投资发展峰会在北京经济技术开发区举行,北京市5G产业基金在会上成立。据悉,该基金是北京市首支政府参与组建的5G产业专项基金,规模达50亿元。

北京是全国5G网络建设及应用的试点城市,当前北京50%的5G基站都部署在北京经济技术开发区。北京经济

技术开发区目前已经聚集了30余家产业链上中下游的企业。

此前,北京经济技术开发区还启动了“5G亦庄”建设,对5G项目进行了重点产业化布局。

目前开发区实验性5G基站数量超过200个,已经开通的5G基站超过50个,年底预计将会有超过200个5G基站具备使用条件,实现5G网络在60

平方公里范围内全域覆盖。

此次新成立的北京市5G产业基金,由北京的国有投融资平台亦庄国投、北京市科技创新投资管理有限公司与中国建银投资有限责任公司共同设立,将重点投资5G产业链上中下游国内外技术领先的高科技企业。会上,北京5G研究院宣布落地亦庄。

(郑金武)

### 简讯

全国首座零能耗被动式幼儿园开园

本报讯 由京冀曹建投公司自主研发建设的全国首座零能耗被动式幼儿园——中国科学院幼儿园近日在河北唐山曹妃甸区新城建成开园,迎来首批40多名适龄幼儿。

该幼儿园的建筑采用弧形设计,可最大限度获得南侧日照和采光;窗户及阳光室顶部、屋面采光顶均采用活动百叶进行遮阳,减少了能量损失;整体采用高性能的保温隔热、高品质的气密性设计、高效的新风热回收系统,设有独立带热回收的新风空调系统、光伏发电系统和太阳能供给系统,实现能源自给自足,能保证幼儿在恒温、恒湿、恒氧、恒净、恒洁的环境中成长。

(高长安)

第三届世界现代化论坛召开

本报讯 日前,主题为“现代化与人类发展”的第三届世界现代化论坛暨第17期中国现代化研究论坛在北京召开。

中科院中国现代化研究中心主任何传启在报告中称,人类文明既是一个有机整体,又是不同国家和民族文明的集合。从前者角度看,人类文明的前沿过程具有周期性和进步性;从后者角度看,世界范围的文明具有多样性和进程不同步性。何传启在其专著《第二次现代化》中提出人类文明进程的周期表。但他强调,未来是复杂的,没有人或模型能够提供一种理想答案。关于人类文明周期表的分析,是提出问题而不是提供答案,期待今后有更深入的相关研究。

(崔雪芹)

武汉亚非农业院士专家工作站成立

本报讯 5月30日,中国工程院院士王汉中与武汉亚非农业科技有限公司联合共建的院士专家工作在武汉种业小镇亚非农业科技园正式揭牌,这也是武汉市经济技术开发区诞生的首家农业院士专家工作站。

亚非农业入驻武汉种业小镇两年来,先后共投资3000万元,建设了较大规模的十字花科作物研发基地和华中农业大学、浙江大学科研实训基地,并于今年1月加盟国家西兰花良种重大科研联合攻关项目。建立该院士工作站,主要是为了推动十字花科作物产业的发展壮大,提高油菜苔、西兰花、西兰苔新品种的育种研发技术。

(鲁伟)

《中国海洋科学家》图书在青岛首发

本报讯 5月30日上午,《中国海洋科学家》一书在青岛首发。该书由青岛市科学技术协会牵头组织青岛海洋科普联盟编辑出版,记述了新中国成立以来,我国取得突出成就的51位海洋领域科学家。

该书以讲述故事的形式,展示了科学家们的学术成就、治学方略和价值观念,彰显了他们对我国乃至世界海洋经济发展、海洋科技创新、海洋生态建设等方面所作出的贡献,展现了他们无私奉献的胸怀与担当。

(廖洋 姜森)

上海科技馆传播科学艺术之美

本报讯 “六一”国际儿童节当天,上海科技馆举办了丰富的科普活动,旨在让“想当科学家”成为更多孩子的梦想,激发公众尤其是青少年对科学的关注和兴趣。

在“科学与艺术”工作坊现场,30多位小朋友化身小宇宙宇航员,在戏剧表演训练中学习如何乘坐火箭抵达外太空、在失重环境中行走、驾驶一艘宇宙飞船。这种新颖的浸入式戏剧体验调动了孩子们的热情。

(黄辛)

2019 年广东省大学生生物化学实验技能大赛举行

本报讯 由广东省教育厅、共青团广东省委主办的2019年广东省大学生生物化学实验技能大赛决赛在华南农业大学拉开帷幕,来自中山大学、华南理工大学、华南农业大学等全省52所高校的60支参赛队伍进行实验设计和动手能力的较量。

今年组委会专门邀请澳门科技大学派队伍参赛。参赛队伍的项目设计紧扣“粤港澳生命健康产业”,既与时事热点相结合又体现了家国情怀与社会担当。

(朱汉斌)

上海两高校签署全面合作协议

本报讯 近日,华东师范大学与上海中医药大学签署全面战略合作框架协议。两校同时签署本科医学专业人才培养合作协议。

双方将合作共建现代中医药联合高等研究院、上海现代康复医学研究院,建立联合发展基金,组建联合教学团队,实施医教协同、医工结合、医工融合,共同探索医学人才培养的新范式、新模式和新途径,为上海、长三角地区乃至全国培养更多卓越医学人才提供上海经验。

(黄辛)

全新 MR 混合现实智能眼镜推出

本报讯 日前,影创科技即墨项目在青岛即墨通济新经济区正式启动。同期,一款由影创科技推出的全新MR混合现实智能眼镜在美国高通平台发布,名字为即墨的拼音JIMO。

“JIMO”采用一体机设计,可实现完整的6DoF追踪,具有Retina级别的显示效果,整机重量保持在150克的同时续航时间长达两个小时。“JIMO”搭载了影创科技自主研发的操作系统Blue Cat,可兼容安卓应用。

(廖洋)

## 晚期鼻咽癌新疗法“减毒”又“增效”

本报讯(记者朱汉斌 通讯员黄金娟 余广彪)由中山大学肿瘤防治中心教授马骏、孙颖团队牵头,联合华中科技大学同济医院、佛山市第一人民医院等国内共12个机构,共同开展了一项利用吉西他滨+顺铂(以下简称GP)方案诱导化疗治疗局部晚期鼻咽癌的大型前瞻性Ⅲ期临床试验,首次证实该方法有效。相关研究5月31日在线发表于《新英格兰医学杂志》。

1998年,国际指南推荐局部区域晚期鼻咽癌患者在同期放化疗后接受强化的3个疗程的辅助化疗,这一推荐是基于欧美的研究成果。2006年,马骏团队发现额外的辅助化疗对于中

国鼻咽癌患者并不能提高疗效,反而增加了治疗的毒副反应和经济负担。研究成果于2012年发表于《柳叶刀—肿瘤》。当年欧洲指南即采纳了该研究结果;次年美国指南也基于此研究做出相应修订,改变了沿用15年的指南。

然而,仅仅成功“减毒”远远不够,寻找能够“增效”的治疗策略迫在眉睫。2016年,马骏团队通过一项前瞻性、多中心随机对照临床研究发现,在同期放化疗前增加多西他赛+顺铂+5-氟尿嘧啶三药方案诱导化疗,可以明显提高患者生存率。研究成果于2016年发表于《柳叶刀—肿瘤》。2018年,美国指南采纳了该研究

成果,将诱导化疗定为局部晚期鼻咽癌标准治疗方案之一。

但三药诱导化疗方案提高了疗效的同时,毒副反应也较大。因此,马骏团队开展了一项Ⅲ期随机对照临床研究,探索在同期放化疗基础上增加GP诱导化疗,是否可以提高患者生存,并且评估患者在治疗过程中的副作用。

该研究于2013年在中山大学肿瘤防治中心启动,联合全国共12个机构开展,共招募了480名初诊无远处转移的三四期鼻咽癌患者。

中山大学肿瘤防治中心副院长孙颖介绍,这项研究对比了单纯同期放化疗与GP诱导化

疗联合同期放化疗两种不同治疗方案。经过对患者组患者的长期随访,结果显示,后者可以明显降低患者远处转移风险,进而提高无瘤生存率、总生存率。

该方案可将3年无瘤生存率从76.5%提高到85.3%,3年总生存率从90.3%提高到94.6%。同时,GP诱导化疗方案十分安全,超过95%的患者可以顺利完成3程诱导化疗;GP诱导化疗期间,仅5%的患者出现4度副作用;且未增加患者治疗后患合并症的风险。这为广大晚期鼻咽癌患者带来了福音。

相关论文信息:DOI: 10.1056/NEJMoa1905287