

南通大学图书馆

《Science》信息导报

二零一一年三月份版 第二期

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

《Science》2011.3.4 第 331 卷 6021 期

内容精选

1. 动力蛋白马达域的晶体结构..... 1
2. 假单胞菌 sax 基因可克服拟南芥脂族异硫氰酸酯介导的非寄主抗性..... 1
3. 一个分类平台确定细菌 III 型系统的蛋白质分泌顺序 2
4. 沙门氏杆菌针状化合物在亚纳米分辨率下的三维模型 2
5. SAS-6 的结构揭示了其中心粒中的组织 3
6. 胰腺神经内分泌肿瘤患者的 Daxx / ATRX、MEN1 和 mTOR 通路基因经常改变..... 3
7. 不同的 B 细胞群在内生免疫响应过程中调节早晚期记忆 4
8. 通过新皮层中蛋白激酶 M1A 的过表达增强综合长期记忆..... 4

延伸阅读

1. 自组装分子机器研究取得新进展 4
2. 科学家利用微核磁共振芯片检测癌症 5

《Science》2011.3.11 第 331 卷 6022 期

内容精选

1. 组蛋白去乙酰化酶 3 调控昼夜节律控制肝脏脂质代谢 6
2. 一种细菌蛋白以 BAHD1 染色质复合物为靶标刺激 III 型干扰素响应..... 7
3. 有丝分裂 DNA 的正超螺旋驱动真核生物中拓扑异构酶 II 的分离..... 7
4. 盘基网柄菌中上皮细胞表明多细胞动物和粘菌类之间有联系 7

延伸阅读

- 研究实现实时观测 RNA 剪接 8

《Science》2011.3.18 第 331 卷 6023 期

内容精选

1. 大肠杆菌大种群中可演化性的二阶选择 9
2. 心肌肌球蛋白激活：一种有潜力的收缩性心力衰竭的治疗方法 10
3. RNA 聚合酶 II 和递质直接作用激活真核生物的转录 11

延伸阅读

1. 研究揭示一种小分子如何抵抗心力衰竭.....	11
2. 抑制蛋白或有助治疗肺纤维化.....	12
3. 突变频率慢细菌长期适应性更强.....	12
4. 研究发现影响基因表达关键因素.....	13

《Science》2011.3.25 第 331 卷 6024 期

内容精选

1. RNA 颗粒成分 TDRD7 的突变引发白内障和青光眼.....	14
2. 一种可激活 CD40 蛋白的药物或可治疗胰腺导管腺癌.....	15
3. FGF19 通过与胰岛素不同的机制调节肝脏代谢.....	15
4. Clr4/Suv39 和 RNA 质量控制因子与 Trigger RNAi 合作并抑制反义 RNA.....	15

延伸阅读

1. 研究发现 2.6 亿年前素食龟兽.....	16
2. 乳腺癌 DNA 甲基化模式控制肿瘤扩散.....	18
3. 新疗法成功延长胰腺癌患者生命.....	19

主 编：钱亮华 副主编：张志美

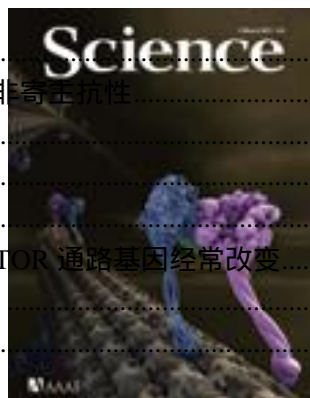
执行主编：罗秀娟 编 委：陈德芳 徐璐璐 缪融

2011 年 5 月 25 日

《Science》2011.3.4 第 331 卷 6021 期

内容精选

1. 动力蛋白马达域的晶体结构.....	1
2. 假单胞菌 sax 基因可克服拟南芥脂族异硫氰酸酯介导的非寄生抗性.....	1
3. 一个分类平台确定细菌 III 型系统的蛋白质分泌顺序.....	2
4. 沙门氏杆菌针状化合物在亚纳米分辨率下的三维模型.....	2
5. SAS-6 的结构揭示了其中心粒中的组织.....	3
6. 胰腺神经内分泌肿瘤患者的 Daxx / ATRX、MEN1 和 mTOR 通路基因经常改变.....	3
7. 不同的 B 细胞群在内生免疫响应过程中调节早晚期记忆.....	4
8. 通过新皮层中蛋白激酶 M1 的过表达增强综合长期记忆.....	4



延伸阅读

1. 自组装分子机器研究取得新进展.....	4
2. 科学家利用微核磁共振芯片检测癌症.....	5

内容精选

1. 动力蛋白马达域的晶体结构

标题：Crystal Structure of the Dynein Motor Domain

作者：Carter, Andrew P.; et al.

来源出版物：Science 卷：331 期：6021 页：1159-1165 时间：4 March 2011

摘要：Dyneins are microtubule-based motor proteins that power ciliary beating, transport intracellular cargos, and help to construct the mitotic spindle. Evolved from ring-shaped hexameric AAA-family adenosine triphosphatases (ATPases), dynein's large size and complexity have posed challenges for understanding its structure and mechanism. Here, we present a 6 angstrom crystal structure of a functional dimer of two ~300-kilodalton motor domains of yeast cytoplasmic dynein. The structure reveals an unusual asymmetric arrangement of ATPase domains in the ring-shaped motor domain, the manner in which the mechanical element interacts with the ATPase ring, and an unexpected interaction between two coiled coils that create a base for the microtubule binding domain. The arrangement of these elements provides clues as to how adenosine triphosphate-driven conformational changes might be transmitted across the motor domain.

2. 假单胞菌 sax 基因可克服拟南芥脂族异硫氰酸酯介导的非寄生抗性

标题：Pseudomonas sax Genes Overcome Aliphatic Isothiocyanate-Mediated Non-Host Resistance in Arabidopsis

作者：Fan, Jun; et al.

来源出版物：Science 卷：331 期：6021 页：1185-1188 时间：4 March 2011

摘要：Most plant-microbe interactions do not result in disease; natural products restrict non-host pathogens. We found that sulforaphane (4-methylsulfinylbutyl isothiocyanate), a natural product derived from aliphatic glucosinolates, inhibits growth in Arabidopsis of non-host *Pseudomonas* bacteria in planta. Multiple sax genes (saxCAB/F/D/G) were identified in *Pseudomonas* species virulent on Arabidopsis. These sax genes are required to overwhelm isothiocyanate-based defenses and facilitate a disease outcome, especially in the young leaves critical for plant survival. Introduction of saxCAB genes into non-host strains enabled them to overcome these Arabidopsis defenses. Our study shows that aliphatic isothiocyanates, previously shown to limit damage by herbivores, are also crucial, robust, and developmentally regulated defenses that underpin non-host resistance in the Arabidopsis-*Pseudomonas* pathosystem.

3. 一个分类平台确定细菌 III 型系统的蛋白质分泌顺序

标题：A Sorting Platform Determines the Order of Protein Secretion in Bacterial Type III Systems

作者：Lara-Tejero, Maria; et al.

来源出版物：Science 卷：331 期：6021 页：1188-1191 时间：4 March 2011

摘要：Bacterial type III protein secretion systems deliver effector proteins into eukaryotic cells in order to modulate cellular processes. Central to the function of these protein-delivery machines is their ability to recognize and secrete substrates in a defined order. Here, we describe a mechanism by which a type III secretion system from the bacterial enteropathogen *Salmonella enterica* serovar Typhimurium can sort its substrates before secretion. This mechanism involves a cytoplasmic sorting platform that is sequentially loaded with the appropriate secreted proteins. The sequential loading of this platform, facilitated by customized chaperones, ensures the hierarchy in type III protein secretion. Given the presence of these machines in many important pathogens, these findings can serve as the bases for the development of novel antimicrobial strategies.

4. 沙门氏杆菌针状化合物在亚纳米分辨率下的三维模型

标题：Three-Dimensional Model of Salmonella's Needle Complex at Subnanometer Resolution

作者：Schraidt, Oliver; Marlovits, Thomas C.

来源出版物：Science 卷：331 期：6021 页：1192-1195 时间：4 March 2011

摘要：Type III secretion systems (T3SSs) are essential virulence factors used by many Gram-negative bacteria to inject proteins that make eukaryotic host cells accessible to invasion. The T3SS core structure, the needle complex (NC), is a ~3.5 megadalton-sized, oligomeric, membrane-embedded complex. Analyzing cryo-electron microscopy images of

top views of NCs or NC substructures from *Salmonella typhimurium* revealed a 24-fold symmetry for the inner rings and a 15-fold symmetry for the outer rings, giving an overall C3 symmetry. Local refinement and averaging showed the organization of the central core and allowed us to reconstruct a subnanometer composite structure of the NC, which together with confident docking of atomic structures reveal insights into its overall organization and structural requirements during assembly.

5. SAS- 6的结构揭示了其中心粒中的组织

标题：Structures of SAS-6 Suggest Its Organization in Centrioles

作者：Breugel, Mark van; et al.

来源出版物：Science 卷：331 期：6021 页：1196-1199 时间：4 March 2011

摘要：Centrioles are cylindrical, ninefold symmetrical structures with peripheral triplet microtubules strictly required to template cilia and flagella. The highly conserved protein SAS-6 constitutes the center of the cartwheel assembly that scaffolds centrioles early in their biogenesis. We determined the x-ray structure of the amino-terminal domain of SAS-6 from zebrafish, and we show that recombinant SAS-6 self-associates *in vitro* into assemblies that resemble cartwheel centers. Point mutations are consistent with the notion that centriole formation *in vivo* depends on the interactions that define the self-assemblies observed here. Thus, these interactions are probably essential to the structural organization of cartwheel centers.

6. 胰腺神经内分泌肿瘤患者的 Daxx / ATRX, MEN1和 mTOR通路基因经常改变

标题：DAXX/ATRAX, MEN1, and mTOR Pathway Genes Are Frequently Altered in Pancreatic Neuroendocrine Tumors

作者：Jiao, Yuchen; et al.

来源出版物：Science 卷：331 期：6021 页：1199-1203 时间：4 March 2011

摘要：Pancreatic neuroendocrine tumors (PanNETs) are a rare but clinically important form of pancreatic neoplasia. To explore the genetic basis of PanNETs, we determined the exomic sequences of 10 nonfamilial PanNETs and then screened the most commonly mutated genes in 58 additional PanNETs. The most frequently mutated genes specify proteins implicated in chromatin remodeling: 44% of the tumors had somatic inactivating mutations in MEN1, which encodes menin, a component of a histone methyltransferase complex, and 43% had mutations in genes encoding either of the two subunits of a transcription/chromatin remodeling complex consisting of DAXX (death-domain-associated protein) and ATRX (alpha-thalassemia/mental retardation syndrome X-linked). Clinically, mutations in the MEN1 and DAXX/ATRAX genes were associated with better prognosis. We also found mutations in genes in the mTOR (mammalian target of rapamycin) pathway in 14% of the tumors, a finding that

could potentially be used to stratify patients for treatment with mTOR inhibitors.

7. 不同的 B细胞群在内生免疫响应过程中调节早晚期记忆

标题：Different B Cell Populations Mediate Early and Late Memory During an Endogenous Immune Response

作者：Pape, Kathryn A.; et al.

来源出版物：Science 卷：331 期：6021 页：1203-1207 时间：4 March 2011

摘要：Memory B cells formed in response to microbial antigens provide immunity to later infections; however, the inability to detect rare endogenous antigen-specific cells limits current understanding of this process. Using an antigen-based technique to enrich these cells, we found that immunization with a model protein generated B memory cells that expressed isotype-switched immunoglobulins (swIg) or retained IgM. The more numerous IgM+ cells were longer lived than the swIg+ cells. However, swIg+ memory cells dominated the secondary response because of the capacity to become activated in the presence of neutralizing serum immunoglobulin. Thus, we propose that memory relies on swIg+ cells until they disappear and serum immunoglobulin falls to a low level, in which case memory resides with durable IgM+ reserves.

8. 通过新皮层中蛋白激酶 M 的过表达增强综合长期记忆

标题：Enhancement of Consolidated Long-Term Memory by Overexpression of Protein Kinase M in the Neocortex

作者：Shema, Reut; et al.

来源出版物：Science 卷：331 期：6021 页：1207-1210 时间：4 March 2011

摘要：Memories are more easily disrupted than improved. Many agents can impair memories during encoding and consolidation. In contrast, the armamentarium of potential memory enhancers is so far rather modest. Moreover, the effect of the latter appears to be limited to enhancing new memories during encoding and the initial period of cellular consolidation, which can last from a few minutes to hours after learning. Here, we report that overexpression in the rat neocortex of the protein kinase C isozyme protein kinase M β (PKM β) enhances long-term memory, whereas a dominant negative PKM β disrupts memory, even long after memory has been formed.

延伸阅读

1. 自组装分子机器研究取得新进展

纳米生物分子机器广泛地存在于生物体的重要生理过程中，研究其独特的作用和功能是生物学、化学、物理学和超分子化学等交叉领域中一个十分富于挑战性的研究课

题。研究这些分子机器不仅可以促进生物学的发展，深入地认识蛋白质分子机器机制，又能够促进人工纳米分子机器的研究，进而推动仿生生物学发展。

在国家自然科学基金和中国科学院 百人计划 项目的支持下，中国科学院化学研究所光化学学院重点实验室江华研究员领导的课题组与欧洲化学生物学研究所（法国）Ivan Huc教授领导的团队合作在人工合成分子机器研究中取得重要进展，通过动态组装构建了基于螺旋与线型分子主客体相互作用的分子机器，并在分子水平上实现对其运动的调控。这一研究结果发表在近期的《科学》杂志上。

在前期研究中，该课题组设计合成了喹啉螺旋基元及其低聚物，并发现喹啉酰胺低聚物通过分子内氢键自组装形成单螺旋、双螺旋和四束螺旋超分子聚集体结构，晶体结构揭示这些螺旋折叠体具有一个纳米螺旋空腔。在此基础上，研究人员螺旋空腔两端引入不同的螺旋基元分别构筑了具有封闭空腔的单螺旋和双螺旋分子胶囊，该螺旋分子胶囊与不同链长的烷基二元醇形成主客体超分子络合物。这些阶段性成果为设计轮烷类分子机器奠定了坚实的基础。

在经典的轮烷分子机器中，环状分子是不可逆地固定在线型客体分子不同的作用点上。因此在合成这类分子机器时面临很大困难和挑战。为了突破这些制约，研究人员采用了动态自组装方法使螺旋分子很慢地缠绕到线型客体分子上，一旦形成螺旋-线型分子主客体络合物后，螺旋分子就能够在线型分子上快速运动而不发生离解。在主客体络合物形成过程中螺旋分子发生解折叠和再折叠，同时螺旋分子的长度必须和线型分子的络合点严格匹配，但是不要求二者间的不可逆固定，这是与经典的轮烷分子机器的显著不同，也是合成该类分子机器的最大优势。研究人员利用质子化和去质子化，实现了对螺旋分子运动的调控。该研究工作所建立的模块设计和动态组装方法为设计新型多位点控制的超分子自组装体系开辟了新途径。

作者：江华等 来源：《科学》

<http://paper.sciencenet.cn/htmlpaper/20113711254526715428.shtm>

2 科学家利用微核磁共振芯片检测癌症

一个配备有一个便携式微核磁共振装置的智能电话可精确地在病床边诊断出威胁生命的肿瘤。这种新型的微核磁共振芯片能够测量肿瘤细胞的数目稀少的蛋白，它比免疫组织化学（这是目前诊断癌症的黄金准则）的速度更快、成本更便宜而且精确度更高。此外，该装置只需要一点点的组织即可，这使得医生们能够追踪某个肿瘤的恶性程度，但又可避免让病人接受反复的组织活检甚或手术（为了诊断恶性肿瘤常常需要获取大块的组织样本）。微核磁共振芯片是由 Ralph Weissleder 及其同事研发的，它是通过用磁性的纳米颗粒作为传感器来测量细胞中的诸如核酸、蛋白质、肽及代谢物等化合物来工作的。该芯片被方便地与一个智能手机连接在一起，因此医生们可在病床边进行测试并读取数据。

在麻省总医院，有 50 名已经安排接受异常胃部组织活检的病人将其一小部分的活检组织用微核磁共振装置来分析。在对组织的 9 种关键性蛋白质的表达进行扫描之后，该新装置正确地辨识出了 44 位病人患有恶性肿瘤（每一诊断都以标准的诊断方法进行了核实）。这些蛋白标志可预测某种癌症生长并扩散到身体其它组织的可能性。通过对

9 种蛋白标志物中的 4 种进行重点研究，Weissleder 及其同事能够将微核磁共振芯片的诊断精确度提高到 96%，这超过了免疫组织化学的 84%的精确度。该装置能够在不到一小时的时间中给出病人的有关资料，而传统的诊断方法需要 3 天的周期才能出结果。

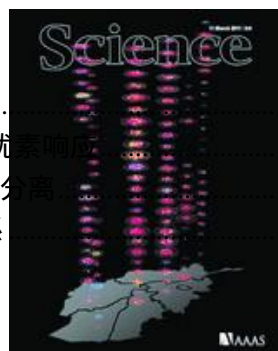
作者：Ralph Weissleder 来源：《科学—转化医学》

<http://paper.sciencenet.cn/htmlpaper/201131613382676715571.shtm>

《Science》2011.3.11 第 331 卷 6022 期

内容精选

- 1. 组蛋白去乙酰化酶 3 调控昼夜节律控制肝脏脂质代谢 6
- 2. 一种细菌蛋白以 BAHD1 染色质复合物为靶标刺激 III 型干扰素 7
- 3. 有丝分裂 DNA 的正超螺旋驱动真核生物中拓扑异构酶 II 的分离 7
- 4. 盘基网柄菌中上皮细胞表明多细胞动物和粘菌类之间有联系 7



延伸阅读

- 研究实现实时观测 RNA 剪接 8

内容精选

1. 组蛋白去乙酰化酶 3调控昼夜节律控制肝脏脂质代谢

标题：A Circadian Rhythm Orchestrated by Histone Deacetylase 3 Controls Hepatic Lipid Metabolism

作者：Feng, Dan; et al.

来源出版物：Science 卷：331 期：6022 页：1315-1319 时间：11 March 2011

摘要：Disruption of the circadian clock exacerbates metabolic diseases, including obesity and diabetes. We show that histone deacetylase 3 (HDAC3) recruitment to the genome displays a circadian rhythm in mouse liver. Histone acetylation is inversely related to HDAC3 binding, and this rhythm is lost when HDAC3 is absent. Although amounts of HDAC3 are constant, its genomic recruitment in liver corresponds to the expression pattern of the circadian nuclear receptor Rev-erb α . Rev-erb α colocalizes with HDAC3 near genes regulating lipid metabolism, and deletion of HDAC3 or Rev-erb α in mouse liver causes hepatic steatosis. Thus, genomic recruitment of HDAC3 by Rev-erb α directs a circadian rhythm of histone acetylation and gene expression required for normal hepatic lipid

homeostasis.

2. 一种细菌蛋白以 BAHD1染色质复合物为靶标刺激 III型干扰素响应

标题 : A Bacterial Protein Targets the BAHD1 Chromatin Complex to Stimulate Type III Interferon Response

作者 : Lebreton,Alice; et al.

来源出版物 : Science 卷 : 331 期 : 6022 页 : 1319-1321 时间 : 11 March 2011

摘要 : Intracellular pathogens such as *Listeria monocytogenes* subvert cellular functions through the interaction of bacterial effectors with host components. Here we found that a secreted listerial virulence factor, LntA, could target the chromatin repressor BAHD1 in the host cell nucleus to activate interferon (IFN)-stimulated genes (ISGs). IFN- β expression was induced in response to infection of epithelial cells with bacteria lacking LntA; however, the BAHD1-chromatin associated complex repressed downstream ISGs. In contrast, in cells infected with LntA-expressing bacteria, LntA prevented BAHD1 recruitment to ISGs and stimulated their expression. Murine listeriosis decreased in BAHD1^{+/-} mice or when LntA was constitutively expressed. Thus, the LntA-BAHD1 interplay may modulate IFN- β -mediated immune response to control bacterial colonization of the host.

3. 有丝分裂 DNA的正超螺旋驱动真核生物中拓扑异构酶 II 的分离

标题 : Positive Supercoiling of Mitotic DNA Drives Decatenation by Topoisomerase II in Eukaryotes

作者 : Baxter,J.; et al.

来源出版物 : Science 卷 : 331 期 : 6022 页 : 1328-1332 时间 : 11 March 2011

摘要 : DNA topoisomerase II completely removes DNA intertwinings, or catenations, between sister chromatids before they are segregated during cell division. How this occurs throughout the genome is poorly understood. We demonstrate that in yeast, centromeric plasmids undergo a dramatic change in their topology as the cells pass through mitosis. This change is characterized by positive supercoiling of the DNA and requires mitotic spindles and the condensin factor Smc2. When mitotic positive supercoiling occurs on decatenated DNA, it is rapidly relaxed by topoisomerase II. However, when positive supercoiling takes place in catenated plasmid, topoisomerase II activity is directed toward decatenation of the molecules before relaxation. Thus, a topological change on DNA drives topoisomerase II to decatenate molecules during mitosis, potentially driving the full decatenation of the genome.

4. 盘基网柄菌中上皮细胞表明多细胞动物和粘菌类之间有联系

标题 : A Polarized Epithelium Organized by β -Actinin Predates Cadherin and Metazoan Origins

作者 : Dickinson,Daniel J.; et al.

来源出版物 : Science 卷 : 331 期 : 6022 页 : 1336-1339 时间 : 11 March 2011

摘要：A fundamental characteristic of metazoans is the formation of a simple, polarized epithelium. In higher animals, the structural integrity and functional polarization of simple epithelia require a cell-cell adhesion complex that contains a classical cadherin, the Wnt-signaling protein β -catenin and the actin-binding protein α -catenin. We show that the non-metazoan Dictyostelium discoideum forms a polarized epithelium that is essential for multicellular development. Although D. discoideum lacks a cadherin homolog, we identify an α -catenin ortholog that binds a β -catenin-related protein. Both proteins are essential for formation of the epithelium, polarized protein secretion, and proper multicellular morphogenesis. Thus, the organizational principles of metazoan multicellularity may be more ancient than previously recognized, and the role of the catenins in cell polarity predates the evolution of Wnt signaling and classical cadherins.

延伸阅读

研究实现实时观测 RNA剪接

近日来自美国布兰迪斯大学 Jeff Gelles 实验室的研究人员开发了一项新技术，利用激光对前体 mRNA 分子的剪接过程进行了研究。这一研究论文在线发布 3 月 11 日的《科学》(Science) 杂志上。

RNA 剪接是真核细胞基因表达中非常重要的一个生物过程，通过 RNA 剪接，可以产生许多具有功能的，带有编码信息的 mRNA，对生物的发育及进化至关重要。而剪接体 (spliceosome) 则是整个剪接反应的关键执行者。

“了解这些剪接体在细胞中的作用机制具有非常重要的意义，”论文的第一作者，布兰迪大学的访问学者 Aaron A. Hoskins 说道：“首先有利于我们深入地了解基本生物学过程，比如人类是如何产生的？此外，还能帮助我们了解与这些剪接体相关的疾病发生的机理。通过了解这一过程，研究者们或许最终能开发出修复错误剪接过程的疾病治疗策略。”

这一研究成果是三个研究小组历时 5 年协作而获得的。除了 Hoskins，其他的作者还包括生物化学和分子药理学系教授 Gelles，他的实验室在这一研究中负责开发多重激光成像系统；生物化学系资深科学家 Larry Friedman，他在构建这一精细显微镜的过程中做出了突出的贡献；霍华德·休斯医学研究所调查员、麻省大学医学院生物化学和分子药理学系教授、哥伦比亚大学化学系 Virginia Cornish 实验室成员 Melissa J. Moore，他的实验室合成能结合剪接体蛋白的特异染料。

“基因组 DNA 就像一个压缩文件，在有限的空间内保存着大量的信息，”Hoskins 说：“细胞则是通过剪接这一机制解压读取其中的遗传信息。”

在这篇文章中，研究人员利用酵母基因工程技术、化学生物学方法结合他们开发的新型多波长荧光显微镜对全细胞抽提物中的单个剪接体组装过程进行了追踪。研究人员证实单个剪接体亚成分可过一种有序的方式结合在前体 mRNA 分子上形成功能性的剪

接体，并且每个亚成分的结合均可逆转。在进一步的研究中，Hoskins 等证实早期亚成分结合过程对前体 mRNA 进行了非完全性剪接，并且随着剪接体组装的推进剪接程度逐渐更高。这一发现对于揭示选择性剪接的调控机制具有重要的意义。

“我们用一种绿色染料标记剪接体的一个元件，而用红色染料标记另一个元件。当我们观察到在绿色光点和红色光点在 RNA 上聚合时，我们知道我们正在研究组装的过程，”Gelles 说：“通过逐个观察这些分子我们完成了对整个组装过程各个阶段的追踪。”

“这是一项令人感到兴奋的新技术，它能够被广泛应用到研究大量的生物学问题，”Gelles 说：“利用这一先进的研究策略我们获得了许多用过去的常规方法难以实现的研究成果。”

作者：Jeff Gelles 来源：《科学》

<http://paper.sciencenet.cn/htmlpaper/201131616381525215541.shtm>

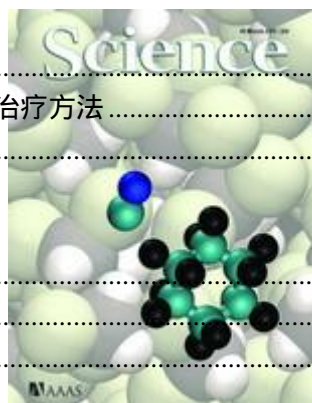
《Science》2011.3.18 第 331 卷 6023 期

内容精选

1. 大肠杆菌大种群中可演化性的二阶选择..... 9
3. 心肌肌球蛋白激活：一种有潜力的收缩性心力衰竭的治疗方法..... 10
5. RNA 聚合酶 II 和递质直接作用激活真核生物的转录..... 11

延伸阅读

1. 研究揭示一种小分子如何抵抗心力衰竭..... 11
2. 抑制蛋白或有助治疗肺纤维化..... 12
3. 突变频率慢细菌长期适应性更强..... 12
4. 研究发现影响基因表达关键因素..... 13



内容精选

1. 大肠杆菌大种群中可演化性的二阶选择

标题：Second-Order Selection for Evolvability in a Large Escherichia coli Population

作者：Woods, Robert J.; et al.

来源出版物：Science 卷：331 期：6023 页：1433-1436 时间：18 March 2011

摘要：In theory, competition between asexual lineages can lead to second-order selection for greater evolutionary potential. To test this hypothesis, we revived a frozen population of Escherichia coli from a long-term evolution experiment and compared the fitness and ultimate

fates of four genetically distinct clones. Surprisingly, two clones with beneficial mutations that would eventually take over the population had significantly lower competitive fitness than two clones with mutations that later went extinct. By replaying evolution many times from these clones, we showed that the eventual winners likely prevailed because they had greater potential for further adaptation. Genetic interactions that reduce the benefit of certain regulatory mutations in the eventual losers appear to explain, at least in part, why they were outcompeted.

2. 心肌肌球蛋白激活：一种有潜力的收缩性心力衰竭的治疗方法

标题：Cardiac Myosin Activation: A Potential Therapeutic Approach for Systolic Heart Failure

作者：Malik, Fady I.; et al.

来源出版物：Science 卷：331 期：6023 页：1439-1443 时间：18 March 2011

摘要：Decreased cardiac contractility is a central feature of systolic heart failure. Existing drugs increase cardiac contractility indirectly through signaling cascades but are limited by their mechanism-related adverse effects. To avoid these limitations, we previously developed omecamtiv mecarbil, a small-molecule, direct activator of cardiac myosin. Here, we show that it binds to the myosin catalytic domain and operates by an allosteric mechanism to increase the transition rate of myosin into the strongly actin-bound force-generating state. Paradoxically, it inhibits adenosine 5'-triphosphate turnover in the absence of actin, which suggests that it stabilizes an actin-bound conformation of myosin. In animal models, omecamtiv mecarbil increases cardiac function by increasing the duration of ejection without changing the rates of contraction. Cardiac myosin activation may provide a new therapeutic approach for systolic heart failure.

(一种小分子是如何抵抗心力衰竭的) 这种叫做 omecamtivmecarbil 的分子过去被发现可激活心脏的肌球蛋白，即心肌中主要的产生动力的蛋白。如今，研究人员说，它是通过加快肌球蛋白向产力状态的转换来实现这一作用的，这一过程可增加能够结合肌动蛋白的肌球蛋白数目，并提高心肌的收缩能力。Fady Malik 及其同事描述了这种分子究竟是如何作用于心脏的，他们在犬类和啮齿类动物中证明了其功效。这些结果提示，该药最终也能为治疗人类的收缩性心力衰竭提供新的方略。研究人员发现，omecamtivmecarbil 这种小分子会与肌球蛋白的非活性部位结合以增加 ATP 的利用率，加快对肌动蛋白依赖的磷酸释放并减缓 ADP 的释放。通过易化这些过程，该药快速地将肌球蛋白引导至心肌收缩所必需的可强力结合肌动蛋白的状态。研究人员观察到，该分子不但能够增加健康动物的心脏功能，它还能够增加那些有心衰迹象动物的心脏功能。Malik 及其同事提出，将来，这种药物也许可以消除在其他的非直接作用于肌动蛋白的心脏病药物中所见到的那些有害的副作用。在一篇观点栏目中，Leslie Leinwand 和 Richard Moss 更为详细地对这些发现进行了解释。

3. RNA聚合酶 II和递质直接作用激活真核生物的转录

标题：Direct Interaction of RNA Polymerase II and Mediator Required for Transcription in Vivo

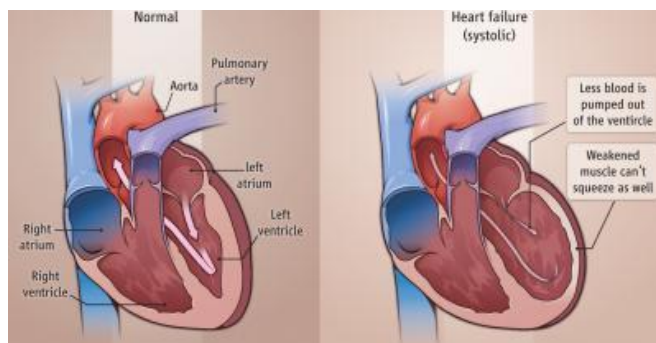
作者：Soutourina, Julie; et al.

来源出版物：Science 卷：331 期：6023 页：1451-1454 时间：18 March 2011

摘要：Gene transcription is highly regulated. Altered transcription can lead to cancer or developmental diseases. Mediator, a multisubunit complex conserved among eukaryotes, is generally required for RNA polymerase II (Pol II) transcription. An interaction between the two complexes is known, but its molecular nature and physiological role are unclear. We identify a direct physical interaction between the Rpb3 Pol II subunit of *Saccharomyces cerevisiae* and the essential Mediator subunit, Med17. Furthermore, we demonstrate a functional element in the Mediator–Pol II interface that is important for genome-wide Pol II recruitment in vivo. Our findings suggest that a direct interaction between Mediator and Pol II is generally required for transcription of class II genes in eukaryotes.

延伸阅读

1. 研究揭示一种小分子如何抵抗心力衰竭



图片说明：在收缩性心力衰竭时，削弱的心室肌壁收缩使得较少的血进入循环。

(图片来源：Y. Hammond/《科学》)

一种叫做 omecamtiv mercabil 的分子过去被发现可激活心脏的肌球蛋白，即心肌中主要的产生动力的蛋白。如今，研究人员说，它是通过加快肌球蛋白向产力状态的转换来实现这一作用的，这一过程可增加能够结合肌动蛋白的肌球蛋白数目，并提高心肌的收缩能力。Fady Malik 及其同事描述了这种分子究竟是如何作用于心脏的，他们在犬类和啮齿类动物中证明了其功效。这些结果提示，该药最终也能为治疗人类的收缩性心力衰竭提供新的方略。

研究人员发现，omecamtiv mercabil 这种小分子会与肌球蛋白的非活性部位结合以增加 ATP 的利用率，加快对肌动蛋白依赖的磷酸释放并减缓 ADP 的释放。通过易化这些过程，该药快速地将肌球蛋白引导至心肌收缩所必需的可强力结合肌动蛋白的状态。研究人员观察到，该分子不但能够增加健康动物的心脏功能，它还能够增加那些有心衰迹象动物的心脏功能。Malik 及其同事提出，将来，这种药物也许可以消除在其它非直接作用于肌动蛋白的心脏病药物中所见到的那些有害的副作用。在一篇观察文章中，Leslie Leinwand 和 Richard Moss 更为详细地对这些发现进行了解释。

作者：Fady I. Malik 来源：《科学》

<http://paper.sciencenet.cn/htmlpaper/201132113365523615658.shtm>

2. 抑制蛋白或有助治疗肺纤维化

一项在小鼠中进行的新的研究报告说，以一族叫做 α 1 抑制蛋白的信号转导分子作为靶，可中止与肺纤维化有关的威胁生命的肺疤痕组织的形成和增厚。如果一种可阻断 α 1 抑制蛋白功能的药物证明在人体内是有效且安全的话，病人和医生将能够在目前的肺纤维化治疗非常稀少的治疗方法中增加另外一种治疗选项。在正常情况下，疤痕组织的形成是机体自身细胞医护团队以纤维结缔组织来快速帮助愈合机体的伤口，并防止感染的结果。但有的时候，疤痕组织的形成会出现毛病。在肺纤维化病人的肺中所发生的进行性疤痕形成和组织硬化，会让受影响的人呼吸变得越来越困难。疤痕组织的大量积聚是无法逆转的，而且没有什么治疗能够中止该疾病的进展。大多数病人会在诊断之后的数年内死亡。令人气馁的是，没有人知道是什么引起了肺纤维化，以及为什么有些人会得这种病而另外一些人则不会。

由于肺纤维化是在生命的后期出现的，而且毫无预警，因此创建一种可直接模拟该疾病起病的动物模型是困难的。研究肺纤维化的标准方法是给小鼠施予一种可引起肺疤痕组织形成的抗生素。该疤痕形成与在肺纤维化病人的肺中所发现的疤痕形成类似。如今，Paul Noble 及其同事显示，在小鼠中剔除 α 1 抑制蛋白基因可保护小鼠不会出现由抗生素所诱发的纤维化，而且这并不会影响小鼠正常的伤口愈合。该研究团队还确定， α 1 抑制蛋白有调节成纤维细胞（即构建胶原质和结缔组织的细胞）的侵入和损伤肺组织的能力。通过阻断 α 1 抑制蛋白侵蚀肺组织的能力，研究人员能够中止小鼠肺纤维化的发展。Noble 及其同事还发现，与小鼠中的情况相似，阻断来自肺纤维化病人的成纤维细胞中 α 1 抑制蛋白的功能可减少肺组织的损害。这些结果指出， α 1 抑制蛋白是肺纤维化的一个可能的药物靶。相关论文发表在《科学—转化医学》上。

作者：Paul W. Noble 来源：《科学—转化医学》

<http://paper.sciencenet.cn/htmlpaper/201132116435825215663.shtm>

3 突变频率慢细菌长期适应性更强

“龟兔赛跑”的故事，我们小时候就听了无数遍。这个故事告诫我们要学习乌龟谦虚、坚持不懈的精神。之后已不断有人在这个故事的基础上演绎出其他的版本。例如兔子在吸取经验教训的基础上在第二次的挑战中全力以赴、毫不停歇，从而远远地甩掉了乌龟，取得了胜利；乌龟开动脑筋，改变比赛路线，把赛道改为水、陆兼有，兔子不会游泳因

而输了；还有其他更新的版本，强调龟兔合作，结合各自的优势，从而表现出无与伦比的竞争力。

近日来自美国密歇根大学微生物和分子遗传学系教授 Richard Lenski 及同事在进化生物学研究中再次演绎了“龟兔赛跑”的故事，他们证实带有长期进化利益性突变的“乌龟细菌”最终战胜了短期优势的“兔子细菌”。这一研究故事公布在 3 月 18 日的《科学》(*Science*) 杂志上。

Richard Lenski 是美国国家科学基金资助的密歇根大学科学技术中心 BEACON 项目的共同主持人，被公认为美国进化科学研究领域的领导性人物。他曾带领研究团队在 25 年的时间里对超过 52,000 代的生长细菌进行了长期的进化研究，并分别在进化时间长度为 500 代、1000 代和 1500 代的细菌中找到了 5 种优势突变 *rbs*, *topA*, *spoT* 和 *glmUS* 基因突变存在于 1000-1500 代之间的进化群体，而 *pykF* 基因突变则出现在 1500 代之后。研究人员证实 *topA* 突变可使得细菌中的 DNA 拓扑异构酶发生一个氨基酸置换，改变染色体的超螺旋结构，影响大量基因的转录，从而促进细菌的生存和繁殖。

在这篇文章中，研究人员选择了在 500 代内快速出现 *topA* 突变的菌株称为“兔子细菌”，而将其他的突变频率发生较慢的细菌，称为“乌龟细菌”。他们将“兔子细菌”和“乌龟细菌”等量混合，进行了直接竞争试验分析。研究人员本以为在传代至 500 代后这些“兔子细菌”应比“乌龟细菌”显示更强的适应优势，然而试验结果完全出乎他们的意料。研究人员发现在细菌生长分裂至 500 代时，“兔子细菌”确实在数量上占据绝对优势，然而在继续培养 883 代后，也就是在 1383 代时，情况发生了逆转，“乌龟菌株”不仅反超，而且“一统天下”。在进一步的研究分析中，研究人员证实在 1383 代时，“乌龟细菌”相对于“兔子细菌”出现了另一种有利的 *spoT* 基因突变，*spoT* 基因突变使得“乌龟菌株”后来居上，最终取得了胜利。

“这真像是一场棋局。在下棋过程中，有时做出一些必要的牺牲才能赢得最后的胜利。从本质上讲，乌龟细菌通过生成了更多有益的突变从而克服了短期进化过程中的不利。而兔子细菌虽然生成了可获得短期适应利益的突变，然而却阻塞了获得进一步改良的道路，”Lenski 说。

尽管达尔文自然选择理论已通过大量研究获得了证实，然而这项研究是第一次在如此长的进化时间内对进化进行详细地研究论证。这一研究获得了美国国家科学基金会、美国国防部高级研究项目局以及密歇根大学 AgBioResearch 的资助。

作者：Richard Lenski 来源：《科学 转化医学》

<http://paper.sciencenet.cn/htmlpaper/20113281324393915747.shtm>

4. 研究发现影响基因表达关键因素

法国科研人员的一项最新研究发现，一种名为“基因转录激活介质”的物质是生物细胞中决定基因表达的关键因素。

这项研究是法国原子能委员会和萨克莱生物技术研究所合作完成的。相关研究报告已发表在 3 月 18 日出版的《科学》杂志上。

研究发现，这种“基因转录激活介质”通过核糖核酸聚合酶分子间的相互直接作用，将其定位在基因中的不同位置，而这种介质的功能紊乱可以导致细胞的不平衡，甚至在

某些情况下成为致癌因素之一。

作者：Julie Soutourina 来源：《科学》

<http://paper.sciencenet.cn/htmlpaper/2011419585368915910.shtm>

《Science》2011.3.25 第 331 卷 6024 期

内容精选

- 1. RNA 颗粒成分 TDRD7 的突变引发白内障和青光眼..... 14
- 5. 一种可激活 CD40 蛋白的药物或可治疗胰腺导管腺癌 15
- 6. FGF19 通过与胰岛素不同的机制调节肝脏代谢..... 15
- 7. Clr4/Suv39 和 RNA 质量控制因子与 Trigger RNAi 合作并抑制反义 RNA 15

延伸阅读

- 1. 研究发现 2.6 亿年前素食龟兽..... 16
- 2. 乳腺癌 DNA 甲基化模式控制肿瘤扩散 18
- 3. 新疗法成功延长胰腺癌患者生命..... 19

内容精选

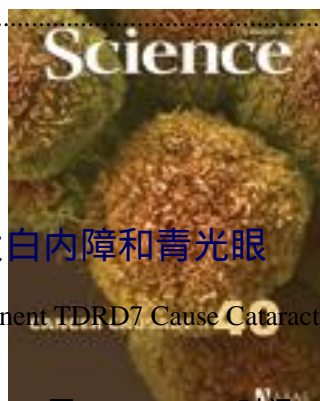
1. RNA颗粒成分 TDRD7的突变引发白内障和青光眼

标题 :Mutations in the RNA Granule Component TDRD7 Cause Cataract and Glaucoma

作者 : Lachke, Salil A.; et al.

来源出版物 : Science 卷 : 331 期 : 6024 页 : 1571-1576 时间 : 25 March 2011

摘要 :The precise transcriptional regulation of gene expression is essential for vertebrate development, but the role of posttranscriptional regulatory mechanisms is less clear. Cytoplasmic RNA granules (RGs) function in the posttranscriptional control of gene expression, but the extent of RG involvement in organogenesis is unknown. We describe two human cases of pediatric cataract with loss-of-function mutations in TDRD7 and demonstrate that Tdrd7 nullizygoty in mouse causes cataracts, as well as glaucoma and an arrest in spermatogenesis. TDRD7 is a Tudor domain RNA binding protein that is expressed in lens fiber cells in distinct TDRD7-RGs that interact with STAU1-ribonucleoproteins (RNPs). TDRD7 coimmunoprecipitates with specific lens messenger RNAs (mRNAs) and is required for the posttranscriptional control of mRNAs that are critical to normal lens development and to RG function. These findings demonstrate a role for RGs in vertebrate organogenesis.



2. 一种可激活 CD40蛋白的药物或可治疗胰腺导管腺癌

标题：CD40 Agonists Alter Tumor Stroma and Show Efficacy Against Pancreatic Carcinoma in Mice and Humans

作者：Beatty, Gregory L.; et al.

来源出版物：Science 卷：331 期：6024 页：1612-1616 时间：25 March 2011

摘要：Immunosuppressive tumor microenvironments can restrain antitumor immunity, particularly in pancreatic ductal adenocarcinoma (PDA). Because CD40 activation can reverse immune suppression and drive antitumor T cell responses, we tested the combination of an agonist CD40 antibody with gemcitabine chemotherapy in a small cohort of patients with surgically incurable PDA and observed tumor regressions in some patients. We reproduced this treatment effect in a genetically engineered mouse model of PDA and found unexpectedly that tumor regression required macrophages but not T cells or gemcitabine. CD40-activated macrophages rapidly infiltrated tumors, became tumoricidal, and facilitated the depletion of tumor stroma. Thus, cancer immune surveillance does not necessarily depend on therapy-induced T cells; rather, our findings demonstrate a CD40-dependent mechanism for targeting tumor stroma in the treatment of cancer.

3. FGF19通过与胰岛素不同的机制调节肝脏代谢

标题：FGF19 as a Postprandial, Insulin-Independent Activator of Hepatic Protein and Glycogen Synthesis

作者：Kir, Serkan; et al.

来源出版物：Science 卷：331 期：6024 页：1621-1624 时间：25 March 2011

摘要：Fibroblast growth factor (FGF) 19 is an enterokine synthesized and released when bile acids are taken up into the ileum. We show that FGF19 stimulates hepatic protein and glycogen synthesis but does not induce lipogenesis. The effects of FGF19 are independent of the activity of either insulin or the protein kinase Akt and, instead, are mediated through a mitogen-activated protein kinase signaling pathway that activates components of the protein translation machinery and stimulates glycogen synthase activity. Mice lacking FGF15 (the mouse FGF19 ortholog) fail to properly maintain blood concentrations of glucose and normal postprandial amounts of liver glycogen. FGF19 treatment restored the loss of glycogen in diabetic animals lacking insulin. Thus, FGF19 activates a physiologically important, insulin-independent endocrine pathway that regulates hepatic protein and glycogen metabolism.

4. C1r4/Suv39和 RNA质量控制因子与 Trigger RNAi 合作并抑制反义 RNA

标题：C1r4/Suv39 and RNA Quality Control Factors Cooperate to Trigger RNAi and

Suppress Antisense RNA

作者：Zhang,Ke; et al.

来源出版物：Science 卷：331 期：6024 页：1624-1627 时间：25 March 2011

摘要：Pervasive transcription of eukaryotic genomes generates a plethora of noncoding RNAs. In fission yeast, the heterochromatin factor Clr4/Suv39 methyltransferase facilitates RNA interference (RNAi)-mediated processing of centromeric transcripts into small interfering RNAs (siRNAs). Clr4 also mediates degradation of antisense RNAs at euchromatic loci, but the underlying mechanism has remained elusive. We show that Clr4 and the RNAi effector RITS (RNA-induced transcriptional silencing) interact with Mlo3, a protein related to mRNA quality control and export factors. Loss of Clr4 impairs RITS interaction with Mlo3, which is required for centromeric siRNA production and antisense suppression. Mlo3 also interacts with the RNA surveillance factor TRAMP, which suppresses antisense RNAs targeted by Clr4 and RNAi. These findings link Clr4 to RNA quality control machinery and suggest a pathway for processing potentially deleterious RNAs through the coordinated actions of RNAi and other RNA processing activities.

延伸阅读

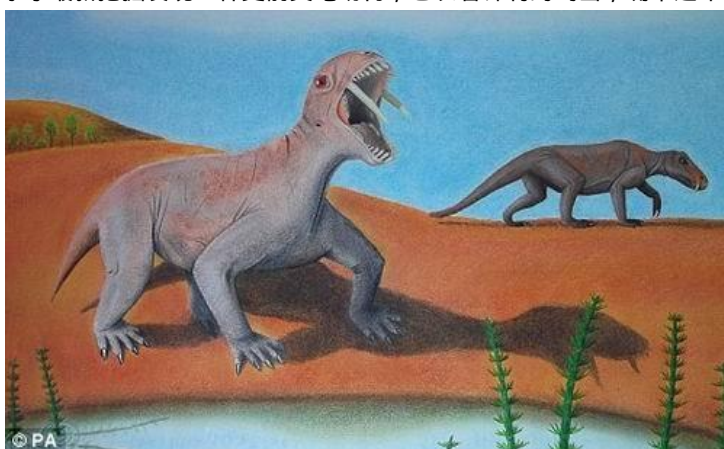
1. 研究发现 2.6亿年前素食龟兽



剑齿类龟兽 生活在 2.6亿年前，它们不是食肉性动物，而主要以树叶和根茎为食。



考古学家最新挖掘发现一种史前类龟动物，它长着锋利的剑齿，嘴中遍布着牙齿。



由于其素食习性使得剑齿结构似乎是多余的，但像匕首一样的剑齿可用于抵御掠食者。

据英国每日邮报报道，近日，考古学家最新挖掘发现一种史前类龟动物，它长着锋利的剑齿，嘴中遍布着牙齿，很容易让人们联想到它是类似恐龙的掠食性动物，实际上它却是一种不折不扣的素食动物。

“剑齿类龟兽”生活在 2.6 亿年前，它们不是食肉性动物，而主要以树叶和根茎为食。目前，科学家将这一史前物种命名为“*Tiarajudens eccentricus*”，挖掘发现于巴西，其体形相当于较大的狗。

由于其素食习性使得剑齿结构似乎是多余的，但像匕首一样的剑齿可用于抵御掠食者。巴西皮奥伊联邦大学古生物学家胡安·卡洛斯·斯内罗斯(Juan Carlos Cisneros)说：“这种史前动物非常奇特，它看上去像是由不同种动物的骨骼组合而成，像是一种独角兽。”

剑齿类龟兽除长有蜡笔粗细的剑齿之外，其口腔根部都布满着牙齿。2.6 亿年前并不存在草地，它们可能主要以二叠纪植物群的树叶和植物根茎为食，更接近于牛羊的饮食习惯，而非食肉类动物。这项研究暗示着 2.6 亿年前素食动物在陆地上占据统治地位。

该研究报告的详细资料发表在近期出版的《科学》杂志上。人们或许会感到迷惑：像这样看似凶猛的动物却仅以植物为食？近期研究证实恐龙物种多数是食草性，而非科幻电影中所描述的凶残怪兽。

更多的“兽脚类”恐龙具备一些鸟类的特征，以两腿直立行走，身体长有羽毛，更倾向于吃树叶和草。科学家称，分析计算 90%的兽脚类物种的食物结果显示它们绝大多数都是食草性动物。

作者： Juan Carlos Cisneros 来源：《科学》

<http://paper.sciencenet.cn/htmlpaper/201132814331153215818.shtm>

2. 乳腺癌 DNA甲基化模式控制肿瘤扩散

来自美国纪念斯隆 - 凯特琳癌症中心等处的研究人员通过分析乳腺癌中的 DNA 甲基化的表观遗传改变，发现这些甲基化的模式实际上控制着肿瘤的扩散，这凸显了该种疾病的一种可能的根本原因。这有助于研发帮助确定癌症是否具有复发或扩散风险的新方法。这一研究成果公布在《科学—转化医学》（*Science Translational Medicine*）杂志上。

癌症是由遗传改变或是表观遗传发生变异所导致的一类复杂的疾病，这种可说是世界上影响人类最深远且的息息相关的疾病在过去的十年中，随着癌症的成因与致病机制的发展，已经转向于着眼分子层级的探讨，而表观遗传则是其中的一个重要研究方向。科学家们开始认识到癌症的发病机理不只是遗传改变，还有很多是表观遗传发生变异，表观遗传学和表观基因组学研究已经成为了后基因组时代，癌症研究的重要热点。

这篇文章就是在这一热点研究方向中获得了一项重要成果，表观基因标志来自正常的变化中的细胞，但科学家们认为，这一固有的过程在乳腺癌中出了差错，即细胞在当它们本来应该停止改变（或分裂）的时候不再停止改变（或分裂）。另一方面，诸如饮食、压力和营养等环境因素有可能对表观基因组以及基因表达的方式产生影响。

研究人员对显示了不同肿瘤转移行为的乳腺癌的基因组范围内的甲基化概况进行了分析；在这些乳腺癌中，有些具有良性肿瘤的特征，而另外有些则会快速地生长及扩散。并且通过进一步实验，研究人员在整个基因组的层面上来观察到了肿瘤的甲基化模式是什么样的，以及它们是如何支配着不同的乳腺癌的转移能力的。

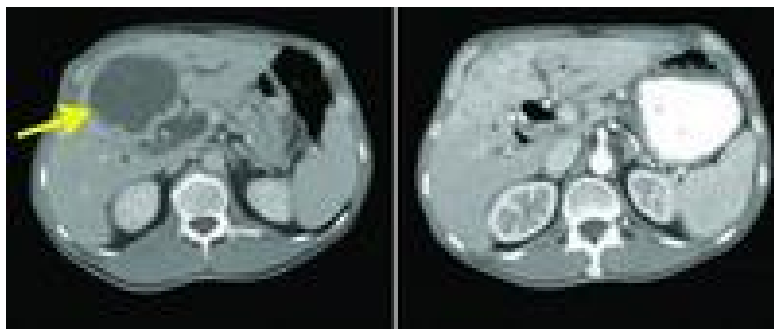
除此之外，研究人员还发现了乳腺癌的 2 种主要的亚组，其中一个亚组具有高度的甲基化，另外一个亚组则有着低度的甲基化。这些模式控制着在肿瘤的转移中起着重要作用的基因的表达。这些研究数据表明，在这些肿瘤中，一种根本性的表观基因组过程出了差错，而这可能促成许多不同类型的乳腺癌的发展。

这些甲基化的模式控制着肿瘤的扩散，这可能是了乳腺癌的一种可能的根本原因。这些发现为研发一种新的可用在临床测试患者未来发生肿瘤转移风险大小的基因检测方法创造了条件，可能可以成为帮助确定癌症复发或扩散风险的强有力的新型工具。

作者： Timothy A. Chan 来源：《科学 转化医学》

<http://paper.sciencenet.cn/htmlpaper/20113291716647615825.shtm>

3 新疗法成功延长胰腺癌患者生命



胰腺癌是一种无情的病症，通常能够在几个月的时间内致人死亡。如今，科学家报告说，一种新的疗法能够点燃某些免疫细胞，从而使胰腺癌患者的生命延长 30%。尽管病人的生命仅仅延长了两个月，但癌症研究人员对这一结果充满了热情。

美国宾夕法尼亚大学埃布拉姆森癌症中心的肿瘤免疫学家 Robert Vonderheide 和同事，通过激发 CD40 来使免疫系统对抗癌症，CD40 是一种携带了几种免疫细胞的蛋白质。最终结果显示，接受治疗的病人寿命平均达到 7.4 个月。Vonderheide 表示：这是一个很有希望的研究结果，需要在未来更大规模的研究中加以扩大和测试。研究人员日前在美国《科学》杂志网络版上报告了这一研究成果。

作者：Robert Vonderheide 来源：《科学》

<http://paper.sciencenet.cn/htmlpaper/2011411121272015912.shtml>

注 1 《Science》馆藏地：

1. 启秀图书馆中外刊阅览室，排架号 XL17-24
2. 主校区 4 号楼 201 室自科期刊阅览室，排架号:XL17-24

注 2 《Science》电子版全文链接：

<http://lib.ntu.edu.cn/ckzx/xkgy.asp>