

解开生命谜题的第二级密码

本报记者 余惠敏



研究员向记者展示用3D打印模型。左为朱平,手持染色质二级结构左手双螺旋模型;右为李国红,手持DNA右手双螺旋结构模型。

本报记者 余惠敏摄

② 淮南为橘 淮北为枳

在生命体中,染色质的结构起什么作用?

“双螺旋是一种很稳定的结构。线的不同时绕法决定了线团的不同功能。”许瑞明说,“搓绳子要搓得紧致有序,这样可以防止DNA损伤,让基因保持沉默稳定;同时也不能搓死,要留有空隙,这样在有需要时可迅速找到并读取遗传信息,也就是激活基因。”

启动于上世纪90年代、于本世纪初基本完成的人类基因组计划是一项规模宏大、跨国跨学科的科学探索工程。为了揭开组成人体的4万个基因的30亿个碱基对的秘密,美国、英国、法国、德国、日本和我国科学家共同参与绘制了人类基因组图谱。

如今,“生命蓝图”的绘制已初现端倪,我们进入后基因组时代。基因组是怎么折叠的?这是人类基因组计划后,科学家关注的一个重要科学问题。

生物体如何实现自身这一最为复杂、精密的“机器”的正常运转?由于“生命机器”的运转依靠细胞内成千上万的超大分子复合体来执行,所以解析超大分子复合体就成为破解生命奥秘的关键。

染色质结构的破译,正是其中最基本的一步。

相同的基因,可以有不同的表现。

组成一个人的细胞,有50万万个,200多种,它们的DNA完全一样,为什么会出现不同的形态和功能?

《晏子春秋》也曾记载:“橘生淮南则为橘,生于淮北则为枳,叶徒相似,其实味不同。所以然者何?水土异也。”

2009年,西班牙和美国的科学家在全基因组水平分析了一对同卵双胞胎的基因组:他们一方正常,一方患有红斑狼疮。

上述三例,均为表观遗传调控造成差异——DNA序列不发生变化,但基因表达却发生了可遗传的改变。DNA无法改变,表观遗传可以逆转。

如果说DNA片段上体现出的基因信息是文字,那么表观遗传就是如何调取不同文字组成一篇文章。DNA决定了这是中文、英文还是法文,表观遗传决定了这是散文、诗歌还是小说。就像你写一篇文章不会用到字典中所有的字一样,在表观遗传机制中,基因也会出现“沉默的大多数”现象。

生命体通过调控细胞核内染色质结构特别是30nm染色质高级结构的动态变化来有选择性地进行基因的激活和沉默,从而控制细胞自我维持或定向分化,决定细胞的组织特异性和细胞命运,进而形成复杂的组织、器官和个体。

我国科学家们发现的正是30nm染色质高级结构的基本形状。

“该发现对于理解生命个体的发育、衰老和重大疾病的发生发展都具有重要意义。”研究员李国红说,“比如,现在研究发现人类肿瘤大概只有30%~40%是由于基因突变导致的,而表观调控的异常是其他很多肿瘤的诱发因素。科学最终要为人类服务,未来我们会针对染色质开发新的生物医药类产品。”

本版编辑 韩 霖

制 图 余惠敏

对生命本质的研究一直是最为基础前沿课题。

谁在谱写生命的旋律?是“种豆得豆,种瓜得瓜”的遗传决定本质,还是“龙生九子,各不相同”的环境改变人生?简单来说,作为遗传信息物质载体的DNA(脱氧核糖核酸)是前者,而身为表观遗传物质基础的染色质是后者。

61年前,沃森和克里克提出的DNA双螺旋结构使生命科学进入分子生物学时代,成为20世纪最伟大的科学发现之一。今天,中国科学院生物物理所科学家发现的染色质双螺旋结构揭开了染色质的高级结构变化这一科学界“黑箱”,对于破译“生命信息”建立和调控的表观遗传学“密码”来说,是一个重大突破。

DNA是一条生命的长绳。

每个人类细胞的细胞核中都有一条DNA,每条DNA上都含有人类基因组的30亿个碱基对。一条DNA“绳子”展开可达2米,却要安放在直径只有几个微米(一米等于一百万微米)的细胞核里,就不得不以某种方式绕成“线团”。

DNA的“长绳”,插上组蛋白、非组蛋白和少量RNA等“铆钉”,绕合成的复合物“线团”,就是染色质(脱氧核糖核酸核蛋白)。染色质概念早在1879年就被提出,但直到近百年后的1974年,科学家才利用生物化学和电镜成像技术,发现染色质的一级结构,即由DNA串联的11纳米核小体串珠结构。

核小体是染色质结构的基本单元,它如何构成二级结构——30纳米的染色质纤维?

30多年来,世界各国的科学家们都在探寻这个谜题,他们没能直接观测到,便利用间接证据推测,二级结构可能是6个核小体组成一圈形成中空结构的管状螺旋体。

中国科学家的发现推翻了这一经典猜测。

李国红研究组负责提供染色质样品。为了适合高分辨率研究,他们必须提供高度均一的30nm染色质样品。

“我们使用大肠杆菌表达的染色质组分,在体外组装。细胞体内的天然染色质品种太多,体外组装是为了获得大量的单一品种染色质。”李国红说,

① 生命之绳如何缠绕

这就好比同一群人,穿花花绿绿便装和穿上统一军服相比,显然后者更整齐更便于观察。

研究组在染色质体外重建和结构分析平台上,制备出三种后来获得成功观测结果的染色质纤维。其中一种含24个核小体,两种含12个核小体。“制备方法并不难,做成功却很难。比如24个核小体组成的染色质,就必须正好24个,少了多了都不行,缺一个就散了,多了又会纠结到一起。”

样品被送到朱平研究组,用冷冻电镜来观察。

生命在于运动,解析生命密码时,运动也会让人头痛。

“染色质结构是高度动态的,运动的染色质无法进行高分辨率结构解析,因此必须瞬间冷冻固定下来,再用电镜进行观测。”冷冻电镜解析高手朱平说。

他们把含染色质的溶液样品滴在直径仅3毫米的细圆铜网上,再用滤纸吸取,直到铜网上仅剩一层极薄的溶液,然后让铜网自由落体到零下149度左右的液氮包裹的冷冻剂中,瞬间冷冻,降温速度可达每秒几度。

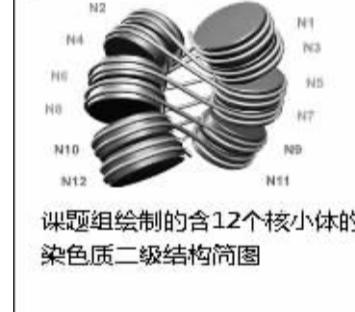
之后,研究组再利用拍多个角度二维照片然后合成三维模型的冷冻电镜单颗粒三维重构方法,获得了由12个和

24个核小体组成的30nm染色质纤维的高分辨率三维重构结果。

两个研究组紧密合作,在世界上首次解析出染色质的清晰高级结构图:30nm染色质纤维以4个核小体为结构单元相互扭曲形成;结构单元的形成和单元之间的扭转由不同方式的作用力介导;四聚核小体结构单元之间的空隙可能是组蛋白修饰、染色质重塑等重要表观遗传现象发生的调控控制区域。

同时,他们发现连接组蛋白H1在单个核小体内部及核小体单元之间的不对称分布及相互作用促成30nm高级结构的形成,首次明确了连接组蛋白H1在30nm染色质纤维形成过程中的重要的作用。

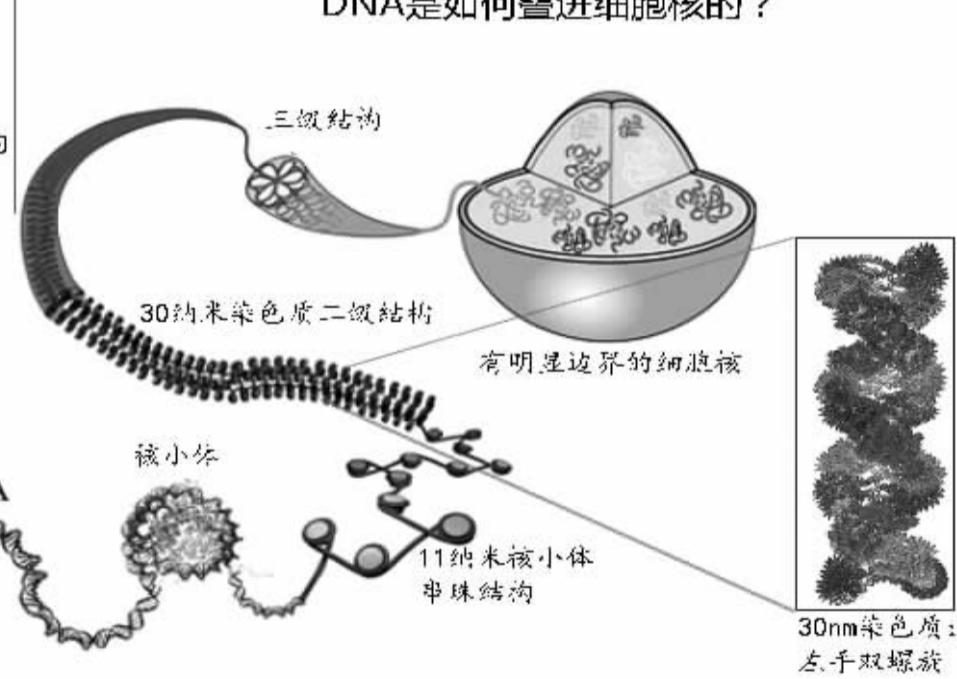
长期从事X射线晶体学研究的结构生物学家许瑞明研究员的研究组也参与了此项研究。他们进一步发现,染色质纤维的各个四聚核小体单元之间,通过相互扭曲折叠成一个左手双螺旋高级结构,与DNA的右手双螺旋结构类似。“我们发现,染色质纤维不是此前大家猜想的每6个核小体一组,而是每4个一组;不是管状螺旋体,而是左手双螺旋。”这改写了现代生物医学教科书。



课题组绘制的含12个核小体的染色质二级结构简图



DNA: 右手双螺旋



基因遗传的关键,而染色质是基因的载体,一个基因能够决定高等生物丰富多彩的多样性,是源于染色质结构与调控的复杂性。在这个复杂现象中,任何一个微小的变化(如端粒、染色质结构、核小体、DNA损伤修复)都会引起生命形象的变化。

③ 一流成果四大要素

对于染色质的高级结构组装的分

析、及表观遗传调控机制的研究来说,这是一个重要的突破性进展。研究人员破解了30nm染色质纤维高分辨率结构精细模型建立这一重大科学难题,并对染色质结构调控的可能机理提供了可靠的结构基础。

在激烈的科研竞赛中,这一国际领先的成果是如何取得的?

中国科学院生物物理所所长徐涛认为:“国际一流成果的产生,必须要有四个基本的要素,即要有国际一流的科学问题,国际一流的研究队伍,国际一流的科研平台和国际一流的体制机制。”

“在中科院‘三五’规划的指引下,我们凝练了国际一流的科学问题。”徐涛表示,规划要求每个研究所凝练三个左右重大突破的方向,30nm染色质高级结构即为该所三大突破

方向之一。

围绕重大突破方向、分工明确、结构合理的科研团队组建起来了,并体现出极强竞争力。朱平长期从事冷冻电镜高分辨率三维结构研究,李国红长期从事30nm染色质及表观遗传调控研究,许瑞明长期从事X射线晶体学研究。三位专家带领各自的科研组紧密合作,漂亮地完成了任务。“国外的同类课题研究,往往是一个课题组做到底,进度就不如我们各有专长、再打好配合快。”

没有金刚钻,不揽瓷器活。国际一流科研平台的建立,也为成果奠定了良好基础。“2010年我们建设了国际水平的冷冻电镜平台,当时投资4000多万元,还组织了专业队伍来支撑其运转。”徐涛说,通过承担中科院蛋白质科学平台和国家重大科学基础设施“蛋白质科学设施(北京)”,该

设任务,所里已建成FRE高强度X射线衍射晶体结构数据收集系统、300千伏低温透射电子显微镜、超分辨率成像显微镜、质谱分析仪等大型仪器设备,具备了攻关超大分子复合体这一世界难题的条件和能力。

他们也在探索国际一流科研机构的体制机制。除了探索多个研究组团队攻关的体制机制外,还发挥学术委员会的治所作用,汇聚各种资源,加大对科学家的稳定支持力度。“要使得科学家能有更多时间在科研第一线,而不是奔走于四处竞争经费的路上。”

研究团队的下一步计划是什么?

“二级结构的基本框架已确立,已经可以解释很多原来不清楚的问题。下一步,我们将研究二级结构中染色质的很多变化,比如各种变体、修饰如何调控染色质结构;染色体中的中心粒、端粒这些特殊部位的染色质结构是怎么样的;现在观测的是细胞外染色质样品,下一步还要看体内到底怎么回事;还可以进一步研究染色质的三级结构和四级结构。”朱平说。

染色质中包含着巨大的信息量,对生命密码的探寻,将加深我们对生命本质的理解,从知其然走向知其所以然。

城市现代服务业发展与创新

□ 王 强

一、现代服务业发展理念创新

克服认识偏差与服务业作用深化。70年代欧美国家曾经因为“滞胀”现象对服务业发展产生怀疑,但事实上现代服务业,一是经济增长的新引擎,引领经济由传统“工业经济”向“服务经济”转变;二是其发展的新领域、新业态层出不穷,知识和技术密集化使其内部结构不断升级;三是能创造就业,满足需求,助力生产,推动城市发展和区域经济结构调整。

城市可持续发展与减物质化理念。一方面城市生产性服务业发展滞后,会阻碍制造业效率提升并因此锁定在价值链的低端,城市产业结构和经济发展陷入低水平循环,出现路径依赖;另一方面,大城市破解“城市病”,需要通过现代服务业来调整产业结构和布局,降低城市经济增长对于物质和能源的高度依赖,减轻环境污染,促进生产、流通、消费过程的减量化和循环利用。

执政理念与政策观创新。受到任期限制和不正确政绩观的影响,在制订规划和政策时重视工业轻视服务业。要创新执政理念和政绩观,克服把服务业当非生产性活动的观念,重视和发挥服务业在经济增长、扩大就业、服务居民、提高福利、满足精神文化需求、促进社会发展方面的功能和作用。

二、产业关联与现代服务业发展

服务业嵌入价值链,促进制造业升级、提升效率。生产性服务业通过“干中学”效应、规模经济效应,把人力资本和知识资本投入到生产性服务的过程中,改进产业链和服务业自身的效率,使传统产业向先进制造业升级,并使整体的产业利润率和环保水平提高。

现代服务业生产率提高与拉动经济增长。在ICT技术广泛运用下,服务业生产率明显提升,由于人力资本积累的直接和间接引致作用,服务部门的扩张促进整体经济长期增长。

服务业就业吸纳与优化效应。服务业具有很强的劳动力吸纳能力,全球性特大城市中生产性服务业已经成为城市的基础部门并向城市周边辐射出服务,既保证了就业增长,又由于生产性服务业是知识密集、附加值高的产业,能提高整个城市收入水平,有效缩小收入差距,缓解社会矛盾。

服务业从传统行业分离发展。从消费服务角度,要推动各个家庭单位将原本由自身提供的服务转变为向外部市场购买服务。从生产服务角度,推动传统制造业企业转型,把传统由企业总部来提供的研发、渠道、运输、后勤等,从制造业内部分离和独立出来。

破除行业垄断,推动事业单位改革,释放服务业。国内大量本应作为营利性市场主体存在的经营性机构存在于社会事业单位之中,大量服务需求内置于。要打破政府或国有经济垄断经营,对社会资本开放,放宽市场准入限制,发挥市场的基础性作用。

三、城市现代服务业发展创新

优化城市空间结构,平衡服务业的集聚与扩散。做好大城市服务业的都市中心集聚与多区域、多中心扩散的平衡,一方面对能够实现标准化、具有“后台”功能,不需要采用面对面接触方式的服务业,鼓励扩散布局;另一方面在诸如京津冀都市圈规划建设中,优化公共服务资源的空间结构,把行政、教育、医疗、养老等具有很强社会属性的公共资源有意识地分散和多中心郊区化分散,提高各级地方的活力和提供基础性需求,化解城市病,改善居民福利结构。

把握好地区发展的阶段性,差异化有序发展。人均收入4000美元左右,会出现服务业第二波上升期,主要集中在以金融、商务、计算机、通讯等为主的现代生产性服务业;当工业化发展到较高阶段之后,特大城市向价值链两端即生产性服务业转型,价值链中间的生产环节转移到欠发达地区。

推动工业化与城市良性互动的机制创新。在城市经济发展高级阶段,服务业通过就业效应、出口效应、产品竞争力效应、吸引力效应等四个机制来影响区域经济发展。发展现代服务业,形成四大机制效应,是大城市从“制造中心”向“服务中心”转型的关键因素。

产业环保转型,改善城市生态和人居环境。

借鉴美国纽约80年代开始的调整产业结构,提高技术水平,降低能源使用强度,减少城市中的能源密集型产业,最终在1993年以后空气质量全年达标的经验,创新服务的技术和手段,用信息化、智能化、节约型、清洁型、环保型等现代技术和服务来改造传统产业,市区内集聚发展现代服务业,有效控制工业能源的使用量,通过价值链分工实现产业环保转型,改善城市生态和人居环境。

打造和深化城市服务业发展的环境优势。

服务业本质上属于契约密集型产业,其生产和交易通常需要事前签约和事后评估,涉及复杂的契约安排和制度设计,成熟规范的营商环境和市场化制度力量是其发展的前提和要件。应做好从编制规划、政策体系、产业指导、招引项目,到考核评估、技术标准、行业规范、统计制度、税负体系、人才培养引进、审批执法等一条龙优化管理。

(作者为经济学博士,中国人民大学商学院副教授、流通研究中心副主任)

