

“这是令人难以置信的协调。它们必须彼此通话。电话游戏让事情做得更好。”

## DNA:活的电话线

### 科学家提出机体内部通讯新理论

“这是一个疯狂的点子,对吗?”Jacqueline Barton说。她镇定自若地坐在美国加利福尼亚州理工学院的办公室里,看上去像是一幅科学家画像。但几十年来,她一直在与自己的生物化学家同行就DNA的性能展开争论。

阳光里的光子,食物、水和空气中的诱变剂以及其他攻击因素都在损害着盘绕在每个细胞核中的DNA分子。一个蛋白质“哨兵家族”在永久地扫描着人们的基因,并努力在损伤引发癌症和其他疾病前修复它们。但这些修复蛋白质如何从30亿对核苷酸中找到受损点仍是个谜。这些修复蛋白质通过跳到DNA上,并沿着双螺旋链进行扫描,寻找被化学修饰、匹配错误同伴或简单遗失的核苷酸。但这一进程太过缓慢。“如果你仅仅是循序调查该基因,那么细胞中没有足够的DNA修复蛋白清理(这些错误)。”范德堡大学结构生物学家Walter Chazin说。

现在,在经历了近30年辛勤实验和大量争论后,化学家Barton想出了一个合理的方案。该方案重点是,除了充当细胞基因库外,DNA还会导电。Barton认为,DNA修复蛋白使用通讯功能,就像DNA电话线一样彼此进行交流,极大地加快了损伤寻找速度。“这种交流是修复的第一步。”她说。

如果该提议还不足以激怒怀疑者,Barton正在更进一步。最近的证据显示,DNA电话线不仅加速DNA修复,还在蛋白质操控DNA的大部分过程(甚至是基因的读取和复制)中发挥重要作用。“这是令人难以置信的协调。它们必须彼此通话。电话游戏让事情做得更好。”

“这是个令人难以置信的主意。”起初将自己归为怀疑者之列的Chazin说,但现在他正在自己的实验室里积极研究该理论。Chazin等人注意到,许多生物学家仍回避蛋白质将电子注入DNA的概念,这可能破坏它们想要保护的分子。但他表示:“起生物作用的DNA电荷输送轨迹在增加。”

#### 追溯历史

实际上,DNA能够导电的概念可以追溯到Watson和Crick在1953年提出DNA双螺旋结构后不久。化学家认为,双螺旋结构只是让DNA十分有趣的东西的一部分。组成DNA“骨干”的糖和磷酸基,实际上更接近围绕核苷酸盘绕的“外骨骼”。这些碱基会包含1个名为芳香烃的原子环,每个环上或环下都有一个环形电子云。芳香烃会跟电子云重叠,产生一个看起来像分子电线的电子连续通路。但上世纪五六十年代,化学家在寻找DNA引导电子的信号,但大多数人一无所获。

1983年时,Barton对这段历史一无所知,当时作为一位年轻的教授,她从亨特学院来到哥伦比亚大学。那时,她在研究特殊位点捆绑DNA的金属化合物间的电荷转移。1985年,她的一个博士后Vijay Kumar加入了一些DNA,发现导电性暴涨。Kumar认为,DNA就像一根电线,帮助电荷在金属中移动。回顾文献后,Barton和Kumar发现了这些早期研究。在大部分实验中,研究人员测试了单个、干燥和冷冻的DNA。“人们没有在生理条件下考虑DNA。”Barton说。因此,她跟同事在室温和溶液状态下测量了DNA的导电性,并发现了DNA长距离电荷电子的明显痕迹。

致力于其他生物分子和蛋白质研究的科学家并没有发现这种现象。蛋白质通常只能经由一个名为量子隧穿效应的过程,在非常短的距离上转移电荷——最多数纳米。但如果Barton的研究是正确的,DNA能将电子摆渡数十纳米,经过约100个碱基对,则远远超出了隧穿效应能达到的范围。“起初,人们对此非常怀疑,因为(Barton提出的)距离太长了。”加州理工学院化学家Harry Gray说。除此之外,怀疑者指出,镶嵌到DNA中的金属使Barton的研究存在人为设计问题。“这令人非常痛苦,但也迫使我们进行更好的研究。”她说。

#### 积累证据

他们进行了进一步研究,并稳步积累了DNA正像电线一样工作的证据。例如,在2008年的一项研究中,Barton团队与哥伦比亚化学家Colin Nuckolls展开合作,制造了以DNA为两个碳纳米管连接线的晶体管。这些纳米管分别与分离电极相连。

他们发现,当所有的DNA碱基都被正常配对时,电荷会快速流过DNA电线。但当配对不当(C与另一个C而非G配对),DNA的导电性会锐减。Barton团队揭示,导电性的变化能反映DNA的多种损伤,即便它包含了单个碱基。即便是微小变化也会明显破坏电荷迅速流动所需的核苷酸碱基的完美堆叠。“我们所了解到的是,DNA的导电能力精确地依靠碱基的堆叠。”Barton说。这些研究和其他研究已经开始说服早期的批评者。现在,Gray表示:“我认为,该领域专家开始同意电荷长距离传输。”

但研究人员无法将弹簧夹伸到DNA内部的原子核中,以发现它们是否在活细胞中导电。因此,Barton研究小组需要寻找间接证据。一个起始点是1992年斯克里斯普研究所结构生物学家John Tainer及其同事发表的《科学》杂志论文。该团队首次发现了DNA修复蛋白的晶体结构——核酸内切酶III。核酸内切酶III是修复蛋白家族的成员,负责执行碱基切除修复(BER)——减去被损害的核苷酸片段,以便其他修复蛋白能进入,并且插入原始拷贝。

当Tainer团队发现核酸内切酶III的结构时,他们迷惑了。除了常规的氨基酸扭曲链外,该蛋白质还拥有4个铁和4个硫原子(Fe<sub>4</sub>S<sub>4</sub>)簇。在许多酵母中,铁硫簇起到了重要的催化作用,原因是它们善于从邻居案例中抓取电子或放弃电子,这一过程被称为氧化还原反应。

在其他蛋白质中,金属簇帮助蛋白质折叠成适当的形状。但当Tainer考虑了核酸内切酶III的结构后,Fe<sub>4</sub>S<sub>4</sub>簇似乎无法在适当的位置帮助蛋白质折叠或催化反应。更令人困惑的是,当它是

一个DNA修复酶时,核酸内切酶III会定期与DNA联系。这意味着进化将潜在的导电金属团置于遗传率临近位置。但铁硫簇在这里做什么?

为了明确金属团团的导电特性是否发挥作用,Tainer和同事分离了核酸内切酶III样本,并将它们暴露于其他化合物中,测量了蛋白质如何放弃或抓取电子。结果发现,只有强有力的氧化还原化合物会产生效果,但这些化合物不会存在于活细胞中。Tainer研究小组推断,核酸内切酶III的Fe<sub>4</sub>S<sub>4</sub>簇不会在细胞内交换电子,但却发挥结构功能。对于Tainer而言,这就是故事结尾了。

#### 继续探索

但Barton并不满意。她想知道当它抓住DNA时,蛋白质的氧化还原电势是否改变。为了找出答案,她跟同事将DNA副本在溶液中与电极联系在一起,并增加了核酸内切酶III。他们使用了不同的电压,并观察了蛋白质的Fe<sub>4</sub>S<sub>4</sub>簇是放弃还是攫取电子。当核酸内切酶III被束缚在DNA上时,蛋白质的氧化还原电势会垂直下落到生物活性的最佳位置。

Tainer也表示信服。“Jackie Barton做了正确的实验。”他说。她为“人们对蛋白质—DNA交易和管理的理解的巨大变化敞开了大门”。

Barton团队还决定彻底解释原因:修复蛋白质可能使用DNA彼此交谈。她忽然从椅子上跳起来,走到显示屏前,指出什么正在发生。正如她设想的那样,当修复蛋白质绑定到DNA上后,它会改变结构,使得Fe<sub>4</sub>S<sub>4</sub>簇更易于放弃电子。当它这样做时,蛋白质的电价会从2+增加到3+,让它更紧地束缚住DNA。

同时,被放弃的电荷会沿着DNA电线移动。如果电子运动到DNA的一个损伤点时,就不会再继续移动。但如果没有损伤点,它会继续移动,直到遇到另一个DNA修复蛋白。总之,两个蛋白质之间在进行一个微型的话游戏。(张章)

#### 科学线人

全球科技政策新闻与解析

### 美继续支持航空教育项目



在美国宇航局飞行项目中,航空天文望远镜SOFIA的天文学家正在与教育工作者一起工作。图片来源:NASA/SOFIA/NICK VERONICO

从2011年开始,已经有来自全美国的55名科学教师登上一架波音747飞机,操作一架2.5米口径望远镜,这架望远镜是美国宇航局(NASA)的同温层红外天文观测台(SOFIA)。他们用那些与科学家并肩工作的经历——这种经历通过飞行前后的额外训练得到强化——让学生了解围绕在自己身边的世界,并为此产生兴奋感。

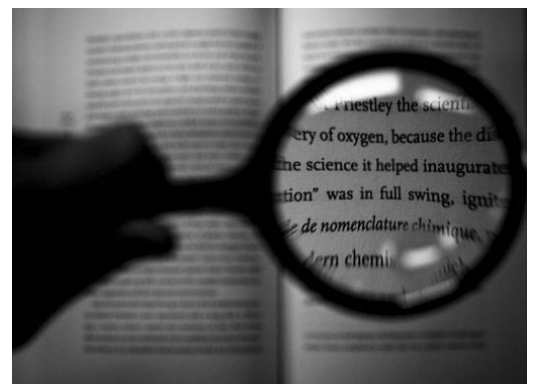
近日,教育工作者申请成为航空天文大使一员的期限刚刚截止。此前,这项由NASA资助的教育项目以及其他很多项目的命运一直处于悬而未决的状态,近日,美国国会通过了一项1.7亿美元的开支法案,从2015年9月开始用来资助联邦政府。这项法案近日已生效成法律,它恢复了资助NASA称为教育和公众宣教(E/PO)的项目,包括SOFIA和数十个其他科学任务。很多教育工作者终于对此松了一口气,不过他们仍在密切关注着该机构对一些E/PO项目的重新调整。

“2014年,我们一路走得很坎坷。”管理位于加利福尼亚州南部的SOFIA项目的天文教育工作者Edna DeVore说。事实上,DeVore在加州北部的搜寻地外文明学会(SETI)担任副理事长,该机构也包括两项其他的NASA科学任务:搜寻地外行星的太空望远镜开普勒项目与围绕火星轨道运转检测火星大气层的火星大气与挥发物演化项目。

NASA的科学项目理事会(SMD)传统上直接资助与每项科学载荷相关的教育活动。(NASA总部还设立了一个教育办公室机构整体项目,如学生的奖学金和研究机会以及吸引更多少数族裔的学生参加空间科学项目。)这一办法是为了把那些知识渊博的科学家和那些具有公共信息传播技巧的人结合在一起。

“国会选择把资金再次投入到E/PO,我对此感到非常鼓舞。”DeVore说,“吸收教育专家的好处是,他们可以向科学家和工程师建议向公众传达他们在做什么的最好方式。”(红枫)

### 美地球学家意图扩大网络搜索引擎



图片来源:JAKE BOUMA/FICKR

当海洋学家Peter Wiebe近期打算写一篇今年1月乘船去红海的文章时,他想要检索这一地区所有浮游生物的数据。他知道其他研究人员多年来已经在积累相关有机物样本,但是有一个问题:他不知道在哪里可以找到这些资料。

“这些数据中心是一种‘黑洞’。”在美国马萨诸塞州伍兹霍尔海洋研究所工作的Wiebe说,“数据已被录入,但是很难指出那里存了哪些资料以及如何获取这些资料。”

这种局面很快将会改变。Wiebe正在和一组计算机学家一起工作,为智能学术搜索引擎奠定基础,该引擎将帮助地球学家眨眼间找到他们想要的确切数据集和出版物,而不是花费数小时在谷歌学术网上逐页翻阅毫不相关的文章。该小组近期在旧金山举行的美国地球物理学学会(AGU)会议上正式启动了这项名为GeoLink的项目。该项目是EarthCube计划的一部分,该计划由美国国家科学基金会资助,旨在升级地球科学的网络基础设施。

未来两年,Wiebe与同事将建立可以从AGU会议摘要、NSF奖以及地球科学数据库提取数据的计算机程序,然后通过数字化方式把这些资源相互连接使科学家更容易获取相关数据。今年已完工的一项叫作OceanLink的试点项目已经拓展了其中的部分基础设计。弗吉尼亚州玛丽蒙特大学计算机学家Tom Narock说,如果新项目可以获得科学界的足够兴趣,研究人员最终将它变成一项综合的地球科学一站式搜索中心。

类似GeoLink的项目是科学界通过利用计算机不断增加的文献处理能力让文献回顾更加有效的部分工作,随着每年出现数以百万计的新论文,这一服务功能的必要性越来越迫切。华盛顿西雅图艾伦人工智能研究所(AI2)的一项类似计划正在为计算机科学研发一种智能学术搜索引擎。这项被称为“Semantic Scholar”的计划有望在2015年底问世。AI2执行总裁Oren Etzioni说,该机构计划最终扩大“Semantic Scholar”的覆盖范围并包含其他的科目。(鲁捷)

## 健美并脆弱着

### 遗传研究揭示马匹驯化喜与忧



数千年的繁殖已经让家养的马非常驯化,如图中这匹蒙古马。图片来源:LUDOVIC ORLANDO

种与现代马时间距离稍远的表亲,而不是家养马的直系祖先。

为了区分那些驯化期间被改变的基因,Orlando的研究团队寻找了古代马中存在多样性但经过自然选择在现代马中仅剩一种或两种表现形式的基因。研究人员建立了一个包括肌肉、关节、平衡和协调发育在内的125个基因的保守目录。心脏系统和新陈代谢系统发育需要的多种基因也发生了改变,同样与行为、恐惧

反应以及学习等相关联的基因也发生了改变。Orlando表示,这与古代人选择更加温顺、驯服的马的预期相一致。

在各种案例中,人类似乎在自然选择出现变化的基础上重新做出了选择。比如,赋予现代赛马的优势同样出现在古代马的等位基因中,还有多种决定马身高的ZFAT基因。

但有时人类驯化过程也会青睐一些不常见的基因。比如并未在任何一匹古代马中检测到

的与阿拉伯马的脸型相关的基因以及与各种马毛颜色相关的基因。“我喜欢这项研究的一点是它直击人类选择的核心:我们确实对马毛颜色和罕见的特征非常痴迷。”英国牛津大学进化生物学家Gregor Larson说。

这种迷恋如今在那些“豹斑马”——白色皮毛上长着黑色斑点的马中依旧依稀可见,比如产于美国西部的骑用马阿帕卢萨马。近期发表在英国《皇家学会哲学学报》的另外一篇古代DNA研究的文章表明,古代一些养马人钟爱这种稀有的毛发;对土耳其一个铜器时代早期遗址中的马骨基因分析显示,豹斑等位基因当时十分罕见。但是铜器时代的繁殖也传播了一种恼人的基因缺陷。遗传了父母双方等位基因副本的马患有夜盲症,这让它们有些拘谨和害羞,在黑暗中尤其如此。

驯化还付出了其他隐性代价。一种与肌肉强度相关的明显经过选择的基因可能导致马出现疾病。付出这些代价是为了制造出人类理想的特征,养马人会与同类马交配,这种繁殖形式使自然选择很难清除掉负面的突变,让坏特征与人类喜爱的特征一起传承下来。

该研究团队扫描了古代马和现代马一些特殊位点的基因变化,这些位点的基因突变通常是有害的,或者对于哺乳动物来说甚至是致命的。驯化的马比古代马核苷酸位点的有害突变基因多得多。

Larson与其他研究人员指出,人类育种或许并非近亲繁殖数量增多的唯一源头。气候变化或世界上小群落马群活动也可能导致近亲繁殖。无论哪种原因,每一位养马人都知道尽管马美丽健壮,但又极为脆弱。现在,他们终于知道了其背后原因。(红枫)

为了得到史前马的基因样本,研究人员需要追溯到适宜的时间段。该文章共同作者、加州大学分子学家Beth Shapiro前往西伯利亚收集永久冻土中保存的动物遗迹残骸,包括一匹公马和母马的骨头,通过碳同位素年代分析检测到它们分别来自于1.6万年前和4.3万年前。Shapiro和Orlando分别在各自的实验室梳理了这些骨头的高质量测序结果。他们对比了这些古老基因和5种现代马以及一头驴和普氏野马的基因。和推测的一样,普氏野马被证明是一