

“暗蛋白质组”研究发现数千人类新基因

本报讯 20多年前,当科学家首次进行人类基因组测序时,都惊讶于它包含的基因数量如此之少——似乎不到3万个基因及其编码的蛋白质就足以构建人体和维持运作,这甚至不及一些科学家预测数量的1/3。而近些年的统计将这一数字降至更低,约为2万个。

但一项针对“暗蛋白质组”的分析表明,科学家漏掉了数千个非传统基因。这些基因隐藏在此前被忽视的基因组片段中,且产生的蛋白质小于平均水平。这些新发现的基因及其产物可能颠覆人类生物学并加速医学发现。例如,一个新发现的非传统基因制造的迷你蛋白,似乎对儿童癌症至关重要。相关研究近日公布于预印本平台 bioRxiv。

研究领导者之一、美国密歇根大学医学院的儿科神经肿瘤学家 John

Prensner 之所以聚焦“暗蛋白质组”并开展深入研究,是因为他在搜索与癌症相关的基因时总是铩羽而归。

Prensner 和同事扩展了基因的标准定义。研究人员所说的基因,通常是指 DNA 序列中具有编码蛋白质潜能的序列,被称为开放阅读框(ORF)。

经典 ORF 序列转录产生信使 RNA(mRNA),后者进入核糖体,指导氨基酸序列组装成蛋白质。在大多数研究人员看来,如果一个 ORF 编码了由 100 个甚至更多氨基酸合成的蛋白质,那么它就符合一个基因的标准。此外,经典 ORF 前端还有一个 DNA 片段,后者吸引了读取基因所需的蛋白质。

但实际上,除了经典 ORF 外,还有许多非经典 ORF 广泛分布于整个基因组中。与经典 ORF 相比,这些非经典 ORF 缺少前端 DNA 片段,因此

比平均水平更短。

非经典 ORF 序列通常被转录为 RNA。这些 RNA 大多附着于核糖体上并被翻译成短氨基酸链或包含不到十几个氨基酸的蛋白质。许多科学家认为由此产生的迷你蛋白并不重要,是“噪声”,很快就会被降解。

但大约 3 年前,Prensner 和同事证明癌细胞中含有约 550 个这种迷你蛋白。而荷兰玛西玛公主儿童肿瘤中心的系统生物学家 Sebastiaan van Heesch 两年前也在心脏组织中发现了类似数量的迷你蛋白。他们都意识到这些迷你蛋白并不是可有可无的,于是一拍即合,与 GENCODE 数据库的基因注释专家 Jonathan Mudge 等来自全球 20 家机构的几十名研究人员组成团队,通过分析梳理,评估了究竟存在多少非经典 ORF。结果他们发现,到 2022 年,科学家已经在人类基因组中追踪

到 7264 个非经典 ORF。

为弄清这 7264 个非经典 ORF 中有多少能够产生蛋白质,研究团队在 PeptideAtlas 数据库中搜索了与这些非经典 ORF 匹配的迷你蛋白。结果表明,其中 1/4 能够产生蛋白质,总共约 3000 种(一种 ORF 由于被读取的方式不同会产生一种以上的蛋白)。

Prensner 和 van Heesch 已经在追踪他们在“暗蛋白质组”研究中发现的非经典 ORF,及其产生的迷你蛋白在癌细胞中是否有重要作用。他们在此前发表的一项研究中指出,尽管迷你蛋白很微小,但它们却对髓母细胞瘤的存活至关重要。髓母细胞瘤是一种儿童后颅窝恶性胶质瘤。这些迷你蛋白有望成为生物标志物和药物靶点,发展出新的癌症治疗手段。(徐锐)

相关论文信息: <https://doi.org/10.1101/2024.09.09.612016>

巨大压力可能破坏记忆

本报讯 对于记忆来说,压力是一把“双刃剑”:压力或其他情绪化的事件通常更容易被记住,但压力也会让我们难以找回记忆。

神经科学家发现,巨大压力会阻碍小鼠形成特定记忆。相反,身处压力中的小鼠却能够形成由大量神经元编码的广义记忆。相关研究近日发表于《细胞》。

“我们现在开始真正了解压力是如何影响记忆的,这是个好消息。”论文通讯作者、加拿大多伦多大学儿童医院记忆专家 Sheena Josselyn 说,“我们揭示了驱动这种现象的突触机制,并发现可以通过药物来操纵或阻止这种现象。”

在创伤后应激障碍和广泛性焦虑障碍中,过度的厌恶性记忆会令人无法区分危险和安全的刺激。然而,到目前为止,人们还不清楚压力是否在记忆泛化中起作用。

为了测试压力是否影响记忆的特异性,研究人员训练小鼠学会将一种声音与爪子受到电击联系起来,而另一种声音则与爪子不受电击联系起



杏仁核中的神经递质可能是我们产生焦虑反应的原因之一。

图片来源:
Owen Franken

来。然后,他们测试了小鼠对不同声音做出适当反应的能力。

在训练前,一部分小鼠被限制身体活动 30 分钟。对其而言,这是一种非常紧张的经历。在随后的训练中,无论播放哪种声音,这些小鼠都表现出防御性冻结行为,表明压力干扰了它们形成特定记忆的能力。相比之下,没有受到压力的对照组小鼠,只有在听到与电击有关的声音时才表现出防御性冻结行为。

由于应激小鼠血液中的皮质酮水平升高,研究人员接下来测试了皮质酮本身是否会影响记忆的形成。他们发现,在训练前接受皮质酮治疗的小鼠也无法形成对两种声音的特定记忆,而给予抑制糖皮质激素合成的化

学物质美替拉酮,可以恢复应激小鼠形成特定记忆的能力。

特定记忆是由一组被称为记忆痕迹的神经元编码的。大多数记忆痕迹只涉及少数神经元,但研究人员发现,应激小鼠形成的泛化记忆痕迹神经元更大,因为通常用来保持记忆痕迹神经元排他性的抑制性中间神经元——守门细胞未能完成它们的工作。反过来,作为对皮质酮的反应,这种变化是由杏仁核释放的内源性大麻素驱动的。

“当我们在一个大脑区域的一种特定细胞类型中操纵内源性大麻素受体后,它恢复了记忆的特异性和记忆痕迹神经元的大小。”论文共同通讯作者、加拿大卡尔加里大学研究员

Matthew Hill 说,“整个现象是由杏仁核中一个非常离散的微电路介导的,我们可以借助药物影响它,并可能在某一天用于人类治疗,这是非常令人鼓舞的。”

未来,研究人员希望调查压力是否也会影响非厌恶性记忆的特异性。他们还计划研究外源性大麻素是否对记忆特异性有类似的影响,这可能有助于创伤后应激障碍的治疗。

“我们只研究了令人厌恶的记忆,但研究压力是否会同样增加有益记忆的泛化,也十分重要。”论文共同通讯作者、多伦多大学儿童医院记忆专家 Paul Frankland 说。

“考虑到这种现象涉及内源性大麻素受体的激活,如果一只‘嗑药’的动物表现出类似的泛化反应,那将是非常有趣的。”Hill 说,“这是我很想尽快跟进的事情之一。目前围绕大麻和创伤后应激障碍的讨论非常令人困惑,因此如果它真的发生了,那将产生一些有意思的研究结果。”(冯维维)

相关论文信息: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.10.034>