

胶原蛋白如何“钉”在一起

本报讯 具有纤维状大分子结构的胶原蛋白就像一根扭曲的绳子,占人体蛋白质的15%到20%,在机械支撑人体的细胞和组织方面起着至关重要的作用。但令人意外的是,胶原蛋白在体温条件下是不稳定的。

在近日于美国加利福尼亚州举行的美国物理学会全球峰会上,研究人员揭示了胶原蛋白维持形态的关键机制——由含硫氨基酸形成的分子“钉”状结构簇。这一发现或将为生物工程和再生医学提供新工具。

胶原蛋白是一种丝状蛋白质,由3条相互缠绕的氨基酸链扭在一起形成三螺旋结构。这些螺旋纤维进一步聚合成网络,最终形成坚固的支架,后者既能将细胞固定在适当位置,又能保持足够的可塑性,以应对环境变化。

但令人困惑的是,大多数蛋白质在高于体温的情况下都能很好地保持折叠形态,而胶原蛋白的三螺旋结构却无法做到这一点。

2002年,研究人员发现,人体内胶原蛋白的展开(或称“熔化”)温度略低于37摄氏度,这是我们的平均体温。奇怪的是,其他许多体温不同的生物也是如此,即胶原蛋白的“熔点”随动物体温的变化而变化,例如鱼类胶原蛋白的“熔点”就显著低于人类。

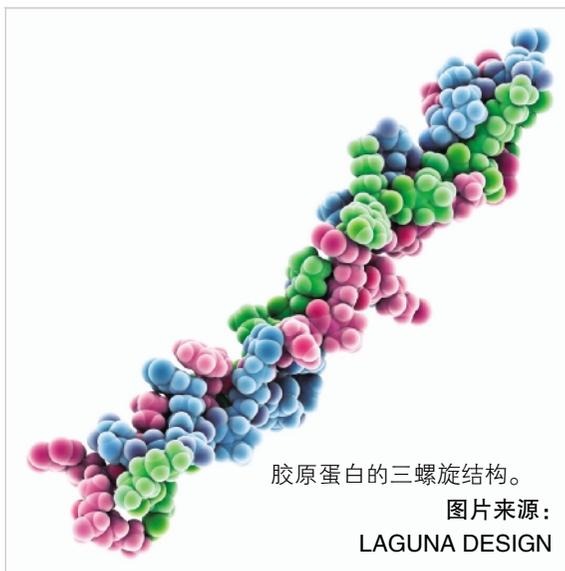
“细胞在体温下会产生折叠的胶原蛋白,核心问题在于它能在体内持续多久。”加拿大西蒙·弗雷泽大学的生物物理学家 Nancy Forde 在会上指出。

如果组织工程师具有模仿生物体利用不稳定单元构建稳定结构的能力,他们有望开发更坚固的人工支架材料,用于组织培养或器官再造。此外,明确胶原蛋白的稳定机制也能帮助医生解析成骨不全症、埃勒斯-当洛斯综合征等结缔组织疾病的病理基础。

“尽管胶原蛋白是一种关键的细胞外蛋白质,但其热不稳定性和机械特性的潜在细节仍不清楚。”加拿大麦吉尔大学的生物工程师 Allen Ehrlicher 说。

既往研究已探索过哪些氨基酸构成了胶原蛋白纤维长而复杂的序列,但未能揭示三股螺旋是如何折叠和展开的,因为在如此庞大的结构中观察微观过程是很困难的。此外,研究人员无法通过反复解开和扭曲胶原蛋白获取更多信息,因为重新扭曲需要数小时,这是一段极其漫长的实验时间。

为弄清楚胶原蛋白是如何形成螺旋结构的,Forde 和她的博士生 Alaa Al-Shaer 采用原子力显微镜技术,对数百个胶原蛋白三螺旋结构在不同温度下的解聚过程进行了原子级成像。结果发现,在37摄氏度环境中,胶原蛋白结构在1小时内逐渐崩解,最终缩成一个无序团块。后续图像则清晰捕捉到在降温过程中,分子链特定区域如何引导胶原



原蛋白结构重新延长并扭转。

事实证明,奥秘在于胶原蛋白结构中几个富含硫的片段。当仔细观察IV型胶原蛋白时,研究人员发现二硫键簇起到了结构“钉”作用,将成对的胶原蛋白链维系在一起,并延长了扭曲结构的寿命。这些被称为“半胱氨酸结”的键能够启动胶原蛋白重新折叠成三螺旋结构的过程。后续实验表明,一种经过化学改造、缺失半胱氨酸结的胶原蛋白会更快地解开螺旋结构,并且根本无法重新折叠。

Al-Shaer 还发现,半胱氨酸结在多细胞生物的各类胶原蛋白中广泛存在,如水母、蠕虫、海星和哺乳动物的胶原蛋白基因中,都能找到所需氨基酸序列的指令。Forde 说,半胱氨酸结在进化上的保守性及其明显的古老起源,暗示了它“在帮助将链固定在一起并赋予蛋白质热弹性方面”的重要性。(王方)

本报讯 韩国延世大学医学院的 Bryan Williams 团队比较了螺内酯和阿米洛利治疗顽固性高血压患者的疗效与安全性。近日,相关研究成果发表于《美国医学会杂志》。

阿米洛利曾被提出作为治疗难治性高血压的螺内酯的替代药物。然而,目前尚无随机临床试验对这两种药物在难治性高血压患者中的疗效进行直接比较。因此,这项研究旨在确定阿米洛利在降低难治性高血压患者家庭测量收缩压方面是否不次于螺内酯。

这项研究采用多中心随机临床试验,共纳入118名患者接受为期4周的固定三联药物组合治疗,按1:1比例随机分配接受每日12.5mg 螺内酯或每日5mg 阿米洛利治疗。若4周后家庭测量收缩压仍大于等于130mmHg且血清钾浓度小于5.0mmol/L,则剂量分别增加至每日25mg和10mg。主要终点是第12周时两组间家庭测量收缩压变化值的差异。

结果显示,家庭测量收缩压低于130mmHg的达标率在阿米洛利组为66.1%、在螺内酯组为55.2%,而诊室测量的达标率分别为57.1%和60.3%,两组之间没有显著差异。研究表明,阿米洛利在降低家庭测量收缩压方面的效果不劣于螺内酯,因此可作为治疗难治性高血压的一种有效替代方案。

(冯维维)

(柯讯)

相关论文信息:<https://doi.org/10.1038/s44286-025-00219-5>

相关论文信息:<https://doi.org/10.1001/jama.2025.5129>

螺内酯与阿米洛利治疗顽固性高血压的比较研究

人工智能笔可通过书写识别帕金森病

本报讯 科学家开发的一种装有磁性墨水的笔,可用于辅助检测帕金森病的早期症状。该设备通过神经网络辅助数据分析,能够识别帕金森病患者与健康人群手写特征的差异,从而有望实现更早诊断。相关研究近日发表于《自然-化学工程》。

帕金森病影响着全球近1000万人,是仅次于阿尔茨海默病的第二大常见神经退行性疾病。帕金森病也是全球增长最快的神经退行性疾病,且在低收入和中等收入国家,发病人数

可能被低估,部分原因在于这些国家缺乏经过培训的医疗专业人员。由于该疾病的症状包括震颤,诊断通常基于观察患者的运动技能。然而,这种方法缺乏客观标准,通常依赖于临床医生的主观判断。

美国加州大学洛杉矶分校的陈俊及合作者开发了一种含有磁性墨水的定制笔,能够在分析书写样本后诊断帕金森病。通过将磁性墨水在一个表面的书写运动中转化为电信号,他们利用神经网络人工智能方法证明,该笔可在16

名患者的小规模队列中,以超过95%的准确率区分帕金森病患者与非患者的书写特征。

这种诊断笔代表了一种低成本、准确且易于大规模推广的技术,有望改善帕金森病在大规模人群和资源匮乏地区的诊断。研究人员指出,未来工作应扩大该工具的患者样本量,并探索其在追踪帕金森病进展方面的潜力。

(冯维维)

相关论文信息:<https://doi.org/10.1038/s44286-025-00219-5>