

青春飞扬,科海论剑

五四青年节之际,我所会同兄弟院所举办了一场别开生面的辩论赛,选择当前国际科学界最有争议的课题之一:“干细胞技术对人类疾病治疗福兮祸兮?”作为辩论话题。青春飞扬的年轻人,科海论剑,火花碰撞中,秀出风采,凸现智慧,用浅显易懂的语言以及经典案例,谈经论道,去伪存真,来诠释追问干细胞的是与非、功与过。

本届辩论赛的特约嘉宾,动物所周琪研究员做了题为:“干细胞与再生医学研究与应用”的开场报告,作为国际干细胞组织(ISCF)中国代表,他率领的研究团队,在干细胞研究领域颇有建树,在世界上第一次证明 iPS 细胞的全能性,为克隆成年哺乳动物开辟一条全新的道路。他全面的介绍了目前国内外干细胞技术研究的最新进展以及开展相关科学研究的意义和未来前景。

干细胞(stem cell),被称为人体的万能细胞,具有自我更新和分化潜能,可直接复制各种脏器和修复组织。拔一根头发,治疗你的顽症,这样的梦想几近现实,我们感叹名著《西游记》中孙悟空拔根猴毛,轻吹指弹变小猴的神话幻想,有了一种触手可及的感觉。这些微小的细胞,犹如孙悟空身上的汗毛,魔幻般的走近了我们,克隆动物,修复生命,对一些无解的疑难病症重拾治疗的信心,让世人看到了“瘫痪者站起来,失明者复明,失聪者复聪”不再是梦想,给人类战胜疾病带来了新的希望。

伴随着干细胞的研究一直存在着颇多争议,是是非非,众说纷纭,甚至出现了一些乱象丛生。其实,纵观繁星般闪耀的生命科学研究领域诸多如此,双刃剑的说法早有提及。世间任何事物都是辩证的存在,利与弊,好与坏,需要现实和历史来考量。我们十分欣喜的看到,年轻的科学工作者,在科学热点、前沿学科上勇于探索钻研的精神,有着独特见解的韧劲。走上科学研究这条路,有人说:research(研究)的含义,就是 re-search,不断去寻找,先要学会不停地寻找,找文献、找思路、找方法,融入到研究之中,然后再开始新一轮探索追寻。

福兮祸兮?如果科学技术可以使我们人类告别疾病和残疾,或者让我们更聪明、更漂亮、更健康,我们何乐而不为呢?一个小小的细胞,宛如一粒生命的种子,分化、发育、生长,带给人类无限的可能性。年轻的科学工作者也是一粒种子,植入在科学研究的土壤里,扎根、成长、憧憬,有梦想才会有未来。置身于浓浓的科学研究的气氛当中,深感科学的大千世界神奇而绚丽多彩,科学探索、研究的道路永无止境。

中国科学院北京基因组研究所 所刊

Beijing Institute of Genomics, Chinese Academy of Sciences



所刊

二〇一二年五月 总第二十七期

主 编:杨卫平
责任编辑:张玉琪 徐磊
创意设计:徐磊

地 址:北京市朝阳区北土城
西路7号G座
邮 编:100029
电 话:010-82995363
传 真:010-82995373
网 址:www.big.cas.cn
电子信箱:xulei@big.ac.cn

刊首语

1 青春飞扬,科海论剑

热点聚焦

- 4 中科院秘书长邓麦村到基因组所调研指导 综合办
5 基因组所召开2012年度学术委员会全体会议 科技处
6 第二届“生科杯”五四学术辩论赛成功举办 所团委
8 基因组学实验楼实验台招标采购工作顺利完成 韩振华

科研学术

- 9 “肿瘤个体化治疗和系统生物学”合作团队获资助 严江伟
10 基因组所成功设计开发出检测基因CUB的新算法 ... 谷 岚
11 基因组所人类基因组突变研究取得进展 学报编辑部
12 哺乳动物跨损伤DNA聚合酶Pol κ 研究进展 吕玲娜等
19 肿瘤的产生和发展 王 瑜

合作交流

- 22 李俊雄副所长率队到河北省科学院生物研究所访问 ... 严江伟
23 法国农业、食品、动物及环境研究联合体主任来访 翟微波

23 基因组所赴内蒙古阿拉善盟调研考察 严江伟

党群园地

24 2012年第一期(总第四期)“科学大讲堂”成功举办 ... 梁丽姬等

27 基因组所召开党员大会选举出席京区党代会代表 张欣

28 基因组所乒乓球队勇闯院科苑杯乒乓球赛八强 许喆



科普之窗

29 神奇的干细胞 谢彬

33 微博时刻之“科学聚焦”(二) 徐磊

34 多米诺科普时刻——“基因百科”专题(五) 张若思 刘雅



成长博览

37 “大保当”生态变迁记 刘万飞

39 美丽的家乡——南京 胡杨

趣味天地

40 PM2.5、PM1 与健康生活 本刊编辑



邓麦村秘书长到基因组所调研指导



5月9日,中国科学院党组成员、秘书长邓麦村到北京基因组研究所调研指导工作,并与研究所领导以及相关人员进行座谈交流。

座谈会上,基因组所党委书记、常务副所长杨卫平首先向邓麦村秘书长的到来表示热烈欢迎。接着,副所长李俊雄就基因组所的历史沿革、科研方向、人才队伍、国内外合作与交流、研究所“一三五”规划等内容向秘书长作了介绍。

杨卫平书记就研究所正在施工建设中的“基因组学实验楼”基建工程的前期筹备、大楼定位与特色、质量控制、进度控制、经费控制等工作情况向秘书长作了全面、详实的

汇报。

听取汇报后,邓麦村秘书长对基因组所各方面工作进行了点评。他指出:几年来基因组所在所领导班子的带领下,各方面工作逐步完善,并展现出了良好的发展势头,永久所址大楼的建设更为研究所带来了新的契机。希望研究所抓住机遇,保质、保量,按时完成实验大楼的工期建设,为我国基因组科学做出更多贡献。同时,对于基因组所在科技开发、基本建设工作中所面临的问题,秘书长也给予了具体的指导。

基因组所所长助理王彩平,物资与基建处主管韩振华、张小良,计划财务处鲍奇以及综合办公室等有关人员陪同出席。

综合办公室 供稿

基因组所召开 2012 年度学术委员会全体会议

科技处 王冬冬

3月25日,中科院北京基因组研究所2012年度学术委员会全体会议,在基因组所202会议室召开。本次会议召开是为了全面深刻总结研究所近年的发展,并为研究所在即将到来的“十二五”期间加速发展提供建议。

会上,所学术委员会主任吴仲义所长,首先就基因组所“十二五”规划、研究所“一三五”发展目标,以及研究所最新情况向各位委员做了介绍。然后就研究所的发展方向和人才引进等展开了热烈讨论。

在会议讨论阶段,基因组所委员们对实验室研究方向规划部署,科研平台、学术交流平台和人才队伍平台建设等方面发表了自己的建议和意

见。陈润生院士、薛勇彪所长、林东昕、杭海英研究员等对基因组所的“一三五”规划,及在肿瘤基因组学所取得的成就给与了高度的评价。并对研究所人才引进、发展方向等方面工作给予了中肯的建议。所内学术委员就凝练自己的学科方向,争取在解决科学问题上有所创新,人才引进等问题上进行了热烈的讨论。

中科院生物物理研究所陈润生院士、杭海英研究员、中科院遗传与发育生物学研究所薛勇彪所长、中国医科院林东昕研究员等4位所外委员,以及基因组所吴仲义所长、于军副所长、所内曾长青、刘斯奇、吴琳、胡松年、杨运桂、方向东、王前飞、郭彩霞、赵永良等11位所内学术委员会委员出席会议,所科技处处长严江伟参加了会议。





第二届“生科杯”

“五·四”是一个时代的标志,它象征青春与激情、科学与民主。93年来,我国各族青年为了民族的独立和解放,为了国家的繁荣和富强,前赴后继,英勇奋斗,积极进取。90余年后,“五·四”的青春之火并没有因为时间的久远而逐渐熄灭,而是伴随着新时代的脉搏,焕发起新的勃勃生机。2012年5月4日,在这个值得纪念的日子里,一场由中国科学院北京生命科学研究院、北京分院协作一片主办,中科院北京基因组研究所与中科院遗传与发育所党团委共同承办的,第二届“生科杯”学术辩论赛在中科院奥运生命科学园区遗传发育所报告厅内成功举办。

今年第二届辩论赛的辩题为:“干细胞技术对

人类疾病治疗福兮祸兮?”双方代表队由遗传发育所和基因组所各4名辩手分别组成,赛前经过抽签确定正方为遗传发育所,反方为基因组所。比赛特邀北京生科院院长康乐院士,动物所周琪研究员,微生物所叶昕研究员,遗传发育所王秀杰研究员以及基因组所杨运桂研究员5名专家组成评委会。同时,大赛还邀请了京区党委副书记王秀琴,遗传与发育所党委书记宋秋生,基因组所党委书记、常务副所长杨卫平,副所长李俊雄等四位领导作为特邀嘉宾出席。各所观众共100多人参加了活动。

辩论正式开始前,动物所周琪研究员首先做了题为“干细胞与再生医学研究与应用”的开场报



正方代表队遗传与发育所



反方代表队基因组所

五·四学术辩论赛成功举办

告,他全面的介绍了目前国内外干细胞技术研究的最新进展以及开展相关科学研究的意义和未来前景。随后,辩论比赛正式开始,本次辩论程序依然按照以往由立论陈词、攻辩、自由辩论、结辩四个基本环节构成。赛前,双方选手各自进行了精心的准备。在辩论开始后,他们侃侃而谈、你来我往、引经据典,围绕干细胞技术对于人类疾病等问题展开了一系列激烈的较量。现场一直保持着紧张而热烈的气氛,期间又不时传来观众们的阵阵掌声和欢笑。在此过程中评委和观众代表还对双方辩手进行了自由提问,进一步考验了辩手的思辩能力。

在紧张激烈的角逐之后,经专家评委打分评选,本次比赛的各个奖项最终揭晓:基因组所代表队最终荣获此次辩论赛的优胜奖,遗传发育所代表队荣获鼓励奖,基因组所三辩李涛被评为最佳辩手,遗传与发育所三辩常人葆被评为最佳论证辩手,同时,该两位辩手又以相同的票数被现场观众代表评为最具风采辩手。随后评委和嘉宾为获



奖队伍和个人进行了颁奖。

王秀琴副书记认为学术辩论赛有利于弘扬科学精神,是研究所创新文化建设的重要组成部分。康乐院士对本次辩论赛进行了精彩的点评和总结,指出了双方的亮点与不足以及通过辩论赛形式开展学术交流活动的重要作用 and 良好效果。此次辩论赛的成功举办,激发了两所青年科研人员对科学问题的兴趣,锻炼和提高了大家的创新思辩能力,增强了双方的学术交流与合作,让青年朋友们共同度过了一个别开生面的“五四”青年节!

所团委 供稿

基因组所大规模实验台柜招标采购顺利完成

资产处 韩振华



评标现场



实地考察

4月16日,中国科学院北京基因组研究所基因组学实验楼工程实验台招标采购工作顺利完成。

为体现“以人为本”的研究所发展理念,营造和谐创新的科研环境氛围,此次基因组学实验楼工程中实验台采购工作,自今年2月初启动以来,分别经过了设计方案竞赛、技术参数确定、厂家实地考察、实验台样板展示以及现场招投标等工作环节,并最终为我所实验室选定了性价比最高的实验台。

2月27日在所内由所领导、工效心理学专家、实验楼总设计师、所内PI代表以及职工代表等20多人对我所随机挑选的设计方案进行了公开评选,由中标单位对选定的方案进行了方案细化和招标技术参数确定,并于3月19日通过招标代理公司向市场公开上发布了招标公告。

4月10-13日期间,李俊雄副所长带领由所内科研人员、基建工作小组成员和资产处相关人员组成的六人考察组,对实验台投标商的工厂进行了实地考察,考察组结合4天的考察情况从企业规模、工艺流程、生产设备、售后服务等方面向评标专家组提供了一线宝贵参考意见。同时,基建工作小组为确保招标工作的顺利进行,在招标文件上明确要求各供应商要在现场做实验台样板工程,各投标供应商按照要求分别于4月14-15日在工地现场进行了实验台样板的安装和展示,为评标专家提供直观的评判依据。

经过上述工作环节,4月16日实验台的采购在实验楼工地现场开标,各位专家通过考察报告、投标资料以及样板工程的评选,最终为我所确定了实验台的中标供应商。同时整个采购环节获得了评标专家以及招标公司的一致好评。

基因组所“肿瘤个体化治疗和系统生物学” 科技创新交叉与合作团队获资助

科技处 严江伟

近日,由中科院北京基因组研究所(以下简称:基因组所)“百人计划”方向东、王前飞研究员,院“杰出技术引进人才”吕雪梅研究员,以及国家纳米科学中心“百人计划”丁宝全研究员,北京市肿瘤防治研究所/北京肿瘤医院张连海副主任医师等科研人员,组成的“肿瘤个体化治疗和系统生物学”科技创新交叉与合作团队,经过中科院生物局和人教局的多轮遴选以及专家评审,成功获得资助。该团队的主要工作目标是基于肿瘤个体中的突变和系统生物学分析,设计针对多个靶基因的治疗方案,开展小分子干扰 RNA 在肿瘤治疗中的应用;研制合适载体,将效应分子运输到肿瘤细胞内,通过阻断多个分子通路,扰乱细胞赖以生存的分子基础,最终将导致肿瘤细胞的死亡,达到治疗肿瘤的目的。

恶性肿瘤严重威胁人类健康,由于缺乏有效诊疗手段而死亡率居高不下,带来的经济负担和对社会发展的不良影响日益突显。肿瘤诊断与治疗技术的研发已成为科技和经济方面国际竞争的战略制高点之一,是我国经济社会发展的重大战略需求。面向我院“创新 2020”,基因组所将未来十年的发展战略定位为:以基因组学理论与方法为引导,以发展大规模基因序列测定和分析能力为手段,以多学科、跨领域交叉合作为特征,面向国家重大战略需求,解决生命科学前沿领域的重大科学问题。根据这一定位,基因组所提出的三大突破之一即为:以演化研究方法在肿瘤基因

组领域取得原创性突破。利用大规模的肿瘤基因组序列测定和信息分析,基于进化生物学和系统与计算生物学的原理,揭示癌症发生发展的基因突变规律和网络调控机制,最终发展癌症早期、准确、特异的防诊治新策略。

2010年中,基因组所与纳米科学中心和肿瘤医院建立合作联系,利用研究所拥有的组学和生物信息学技术平台,共同开发肿瘤个体特异性的治疗策略。2011年3月,李家洋副院长与詹文龙副院长在院化学所和国家纳米中心调研,包括基因组所在内的院有关研究所领导围绕物质科学与生命科学交叉领域,结合各自的科研实践,提出了未来可能合作的创新点。在此基础上,基因组所吴仲义所长于2011年4月,邀请院相关研究所围绕揭示肿瘤和代谢性疾病等重大疾病的发生发展机制举办跨领域、多学科交叉学科团队研讨会。2011年8月4日,基因组所与北京市肿瘤防治研究所,在京联合组建“肿瘤进化联合研究中心”(Center for Evolutionary Cancer Genomics, CECG)。

在过去几年中,基因组所在肿瘤基因组研究领域已经产生突破性成果,并发现肿瘤病例具有极强的个体特异性,由此产生发展肿瘤特异防诊治新策略的原创性研究思路。中科院“肿瘤个体化治疗和系统生物学”科技创新交叉与合作团队的形成,将有利于进一步推动基因组所在以恶性肿瘤为代表的重大疾病的转化医学研究。

基因组所成功设计开发出检测基因 CUB 的新算法 ——CDC (Codon Deviation Coefficient)

重点实验室 谷 岚

近日,中国科学院北京基因组研究所基因组科学与信息重点实验室“百人计划”章张研究员,带领其团队成功开发检测密码子使用偏好(Codon Usage Bias, CUB)的新算法:密码子偏差系数模型(Codon Deviation Coefficient, CDC),该研究成果发表在《BMC Bioinformatics》杂志。

此项工作原创性地将概率论中的交、并、补操作应用到组分分析,用 GC 含量(S)和嘌呤含量(R)来表示四个核苷酸组分,并在此基础上推导出密码子和氨基酸的组分,从而设计出基于 S 和 R 的组分模型,应用该模型考察基因的 CUB(Codon Usage Bias;密码子使用偏好),进而提出了检测基因 CUB 的新算法 CDC(Codon Deviation Coefficient,密码子偏差系数)。不同于现有的相关算法(例如:CAI、ENC 等),CDC 通过 GC 含量和嘌

呤含量考虑了不同序列的背景组分特异性,独创性的运用自展重抽样法(Bootstrap Resampling)检测 CUB 的显著性,且不需要高表达基因作为先验信息。经验证,CDC 在模拟数据中优于现有的多个相关算法,在真实数据中 CDC 与基因表达含量的关联系数(Correlation Coefficient)高于其它算法,并且在大肠杆菌中发现 CUB 的显著性与基因功能有着紧密联系。

该项成果的发布,使科研工作者能更准确快速的分析研究 CUB,进而更深入的学习在自然选择压力下的基因突变、基因表达,蛋白质功能等的进化。

文章链接 :<http://www.biomedcentral.com/1471-2105/13/43/abstract>

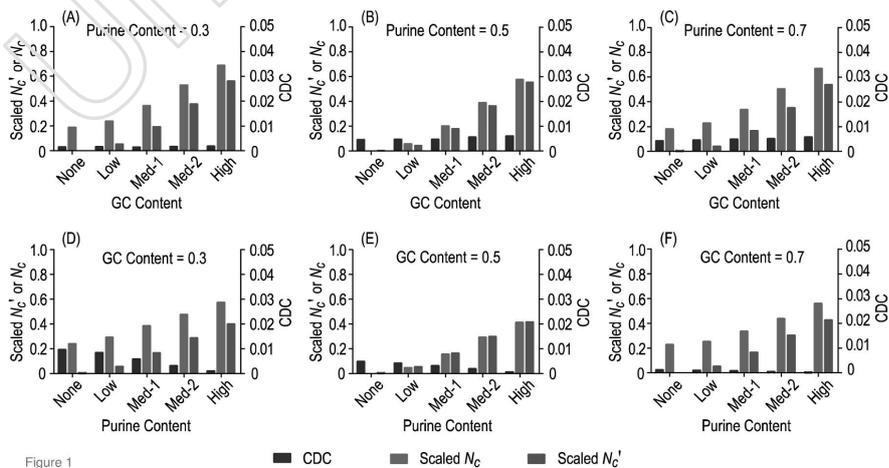


Figure 1

密码子使用偏好的不同算法比较

基因组所人类基因组突变研究取得新进展

基因突变会导致人类疾病的产生，因此研究遗传变异的产生过程和那些能够引起疾病的突变对生命科学基础研究以及人类健康是十分关键和重要的。近日，中国科学院北京基因组研究所于军研究员带领其研究团队，在有关人类基因组中以转录为中心的突变研究取得新进展，相关研究成果在《Genomics, Proteomics & Bioinformatics》杂志上发表。

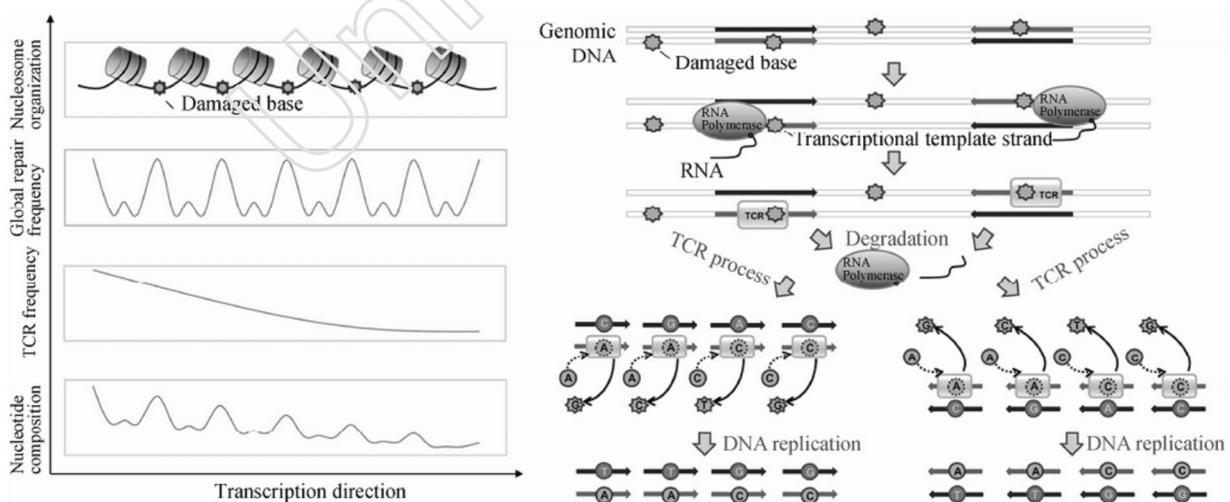
该研究组崔鹏博士等人，通过对人类 10 种不同组织的高通量 RNA 测序数据和 SNP(单核苷酸多态性)数据进行分析，研究了人类基因组的转录突变过程，对人类基因突变的基本法则提出了新的见解。研究结果显示，人类基因组中基因突变率与它们的表达水平成正相关。这说明突变并不是随机产生的，而更倾向于在那些表达频率更高和表达量更高的基因中产生并累积。此外，他们通过

研究 12 种类型的核苷酸突变频率，发现 C→T, A→G, C→G, 和 G→T 是人类基因组的四种主要转录突变类型。同时，研究也表明，突变修复率从转录本的 5' 端到 3' 端呈下降趋势，并且下降幅度与基因表达水平相关，这可能与转录偶联的 DNA 分子修复过程有关(Transcription-coupled DNA Repair, TCR)。最后，研究还提出了人类基因组遗传变异的周期性应该是核小体定位和 TCR 作用的共同结果。

该研究表明人类基因组以转录为中心的突变是基因和基因组进化的主要驱动力之一，为人类基因突变研究提供了新的思路。

文章链接：<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1672022911600296>

GBP 学报 供稿



图示：序列变异的周期性、与 TCR 相关联的突变

哺乳动物跨损伤 DNA 聚合酶 Pol κ 研究进展

吕翎娜¹ 唐铁山² 郭彩霞¹

1: 基因组科学及信息重点实验室, 中国科学院北京基因组研究所, 100029

2: 生物膜与膜生物工程国家重点实验室, 中国科学院动物研究所, 100101

摘要: 跨损伤 DNA 合成 (Translesion DNA synthesis, TLS) 是细胞应答 DNA 损伤时的一种耐受机制, 它利用特异的低保真度的 DNA 聚合酶直接在损伤的对面合成 DNA, 使复制得以延续。TLS 分为无错旁路和易错旁路两种途径, 其中易错旁路途径是 DNA 损伤诱发基因组突变的主要机制。另外 TLS 也与肿瘤细胞耐药性相关。在体内执行 TLS 功能的 DNA 聚合酶主要是 DNA 聚合酶 Y 家族的成员, 其中包括聚合酶 kappa (Pol κ)。本文就 TLS 的特性, 哺乳动物 Pol κ 的结构及催化活性、表达及调控、蛋白质相互作用及其在 TLS 中可能的调控机制和体内功能等方面做一阐述。

生物体的细胞总是受到内源或外源环境中各种损伤因子的影响, 引起基因组 DNA 产生损伤。虽然机体自身可以通过多种 DNA 损伤监控和修复机制发现并修复损伤部位来维持基因组的稳定性, 然而总有一些 DNA 损伤逃脱修复机制的监控, 阻碍 DNA 复制。为了避免 DNA 复制叉被破坏进而导致产生严重的 DNA 双链断裂以及细胞死亡, DNA 损伤耐受 (DNA damage tolerance) 机制被启动^[1-3]。其中, 跨损伤 DNA 合成 (Translesion DNA synthesis, TLS) 利用特异的低保真度的 DNA 聚合酶直接在损伤的对面合成 DNA, 使复制

得以延续。作为一种对损伤的应激反应, 该途径可以使遭受损伤的细胞存活, 但同时也会促进突变的产生。TLS 中所用的特殊的 DNA 聚合酶被称为跨损伤 DNA 聚合酶。目前在哺乳动物细胞中已发现大约 15 种不同的跨损伤 DNA 聚合酶, 其中主要的聚合酶属于 DNA 聚合酶 Y 家族^[1,4]。与复制性 DNA 聚合酶相比, 跨损伤 DNA 聚合酶都没有 3' -5' 核酸外切酶的校正功能, 并且在体外复制未损伤 DNA 的保真度低, 延伸能力差。跨损伤 DNA 聚合酶 Pol κ 是 Y 家族聚合酶中一个重要的成员。尽管目前人们对 Pol κ 在细菌中的同源物 DinB 进行了深入细致地研究, 对真核生物 Pol κ 的功能和调控机制还知之甚少。本文就 TLS 的特性, 哺乳动物聚合酶 Pol κ 的结构及催化活性、表达及调控、蛋白质相互作用及其在 TLS 中的可能的调控机制和体内功能等方面做一详细阐述。

一、跨损伤 DNA 合成

跨损伤 DNA 合成又称损伤旁路 (lesion bypass), 是指 DNA 在受到损伤后, 复制性 DNA 聚合酶复合体就会在损伤处停顿下来, 由跨损伤聚合酶置换受阻的复制性聚合酶, 以发生损伤的 DNA 为模板掺入特定的碱基而使 DNA 复制绕过

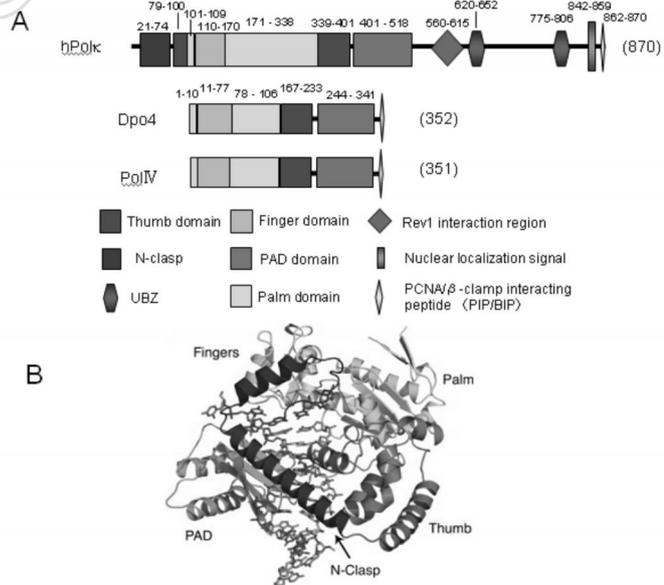
损伤继续合成^[14]。TLS 分为无错旁路(error-free bypass)和易错旁路(error-prone bypass)两种方式。无错旁路途径主要是在损伤的模板对侧掺入正确的核苷酸, 体外研究发现部分跨损伤聚合酶对特定的损伤类型具有识别能力, 并精确地掺入核苷酸而不引入突变, 如 Pol η 能正确跨越环丁烷嘧啶二聚体(CPD)损伤^[5-7]、Pol κ 能正确越过 B[a]P-N2-dG (benzo[a]pyrene-N2-dG) 损伤^[8]。而另外的多数情况下, 跨损伤聚合酶介导易错旁路途径, 即识别多种损伤类型, 并在损伤的模板对侧掺入错误的核苷酸, 这种方式可使细胞暂时耐受损伤而存活下来, 但会引发基因突变。因此, 易错损伤旁路途径是 DNA 损伤诱导细胞基因组突变的主要机制。由于基因组的不稳定性与癌症发生密切相关, 研究 TLS 聚合酶的调控机理将对预防癌症发生提供十分重要的理论基础。另外由于 TLS 能使细胞耐受 DNA 损伤, 降低肿瘤细胞对化疗的敏感性, 其后果往往导致产生肿瘤耐药性。因此, 探讨 TLS 聚合酶在 DNA 损伤反应中的作用机制, 将对了解癌症发生发展机理、开发抑癌新手段提供重要的理论基础。

TLS 不仅能帮助 DNA 损伤后受阻的复制叉继续前进, 最近研究显示它还参与新复制链的 gap 填充, 保证基因组的完整性^[4]。TLS 的生物学意义主要是增强细胞对内外源各种 DNA 损伤试剂杀伤作用的抵抗力和促进突变的产生。前者对生命个体而言是有益的, 而后者发生需要区别对待。若突变发生在体细胞则可能出现各种疾病表型, 而突变若是发生在生殖细胞, 则能够促进其进化和适应, 尤其在遗传毒性应激条件下, 这在医学上具有重要的意义。

二、Pol κ 结构及催化活性

2.1 POLK 基因及其编码蛋白的结构特性

Y 家族 DNA 聚合酶 Pol κ 是由 POLK 基因编码, 该基因与 E.coli 的 DinB 基因同源^[9]。人类 POLK 定位于染色体 5q13 上^[9], 其编码氨基酸序列不同于它的同源物 PolIV (DinB 基因的产物)和 DNA 聚合酶 4 (Dpo4) (sufolobus solfataricus), N 端多出 100 个氨基酸, 包含一个独特的结构域 (N-clasp), 此结构域在真核生物 Pol κ 蛋白中高度保守, 是 Pol κ 执行催化作用时必不可少的结构^[10]。与其它 Y 家族 DNA 聚合酶的晶体结构类似, Pol κ 的催化活性区域包括手指域、拇指域、手掌及小指域 (little finger or polymerase associated domain, LF 或 PAD)。当 Pol κ 复制 DNA 时, “N-clasp”能增强手指域、拇指域、手掌及小指域与 DNA 作用, 使 DNA 上模板 / 引物区域几乎完全被 Pol κ 催化中心包裹住, 使其热力学稳定性增强。Pol κ 的 C 端除了具有保守的 PIP 盒(PCNA-interacting peptide box)之外, 还具有一个核



图一 Pol κ 的结构区域

定位信号(nuclear localization signal ,NLS)和两个泛素结合锌指结构域(ubiquitin binding zinc-fingers,UBZs)(图一)。

A. 人源 Pol κ 、Dpo4 与 PolIV 的结构域。 B. 人源 Pol κ 催化中心与 DNA 模板 / 引物三元络合物晶体结构示意图。手指域、拇指域、手掌及小指域及 N-clasp 的颜色标记同 A。(摘自 Lone 等^[11])

2.2 Pol κ 的催化活性

在体外 Pol κ 能够识别并跨越一系列不同类型的损伤,如脱碱基位点(AP 位点),被雌激素修饰的鸟嘌呤,被 N-乙酰氨基修饰的鸟嘌呤,以及 thymine glycol(胸腺嘧啶乙二醇)等^[1](表一)。体内实验也证实 Pol κ 与另一具有跨损伤合成作用的 B 家族 DNA 聚合酶 Pol ζ 协同作用来正确地跨越模板上 BPDE-dG 损伤^[7]。而当损伤模板含有 AP 位点时,Pol κ 体外催化合成的产物常比未损伤模板的产物短一个核苷酸^[8]。值得注意的是,体外实验显示 Pol κ 不能在某些损伤类型的对侧插入和 / 或延伸核苷酸: 如 UV 照射产生的损伤如 CPDs 或 6,4 光聚物,顺铂诱导的链间交联以及 6-氧甲基鸟苷(O6-MeG)等。然而,应用含有损伤的 gapped-plasmid 分析细胞内的 TLS 活性时发现 Pol κ 与 Pol ζ 协同作用,在 CPD 和顺铂-GG(一种链内加合物)的对侧引入错误的核苷酸完成 TLS^[7,12]。目前还不清楚为什么 Pol κ 能够在体内参与跨越这些损伤而在体外却不行,推测可能是源于来自体内的其它调节因子或翻译后修饰改变了 Pol κ 的催化活性。与 Pol ζ 类似,Pol κ 在体外能够有效地利用错配的引物末端继续合成一段序列,因此 Pol κ 可能还具有 TLS 聚合酶两步反应模型中延伸酶的作用^[13]。此外,Pol κ 还能催化 8-氧鸟苷(8-oxo-dGTP)整合到 DNA 模板上 dA 的对侧,Katafuchi 等人最新研究发现,位于

表一 目前已知的 Pol κ 能跨越的主要 DNA 损伤类型

体外	体内
N ² dG-acetylaminofluorene	N ² dG-benzo[a]pyrene
N ² dG-benzo[a]pyrene	cisplatin-GG
N ² dG-acrolein derivatives	TT-CPD
N ² dG-estrogen adducts	
8-oxoguanine	
thymine glycol	
AP sites	
N6-ethenoadenine	
2'-deoxyxanthosine	

Pol κ 催化活性位点的 Tyr112 对引导 8-氧鸟苷错误掺入到 dA 的对侧具有促进作用,从而诱发 A?C 突变^[14]。体外研究还显示 Pol κ 的 TLS 催化活性会被 PCNA/RFC/RPA 复合体增强,但它的持续合成能力(processivity)并不会显著增加^[15]。除了在 TLS 中发挥作用外,最近有研究表明 Pol κ 也能通过核苷酸切除修复(nucleotide excision repair,NER)途径修复紫外照射引起的 DNA 损伤^[16]。

三、Pol κ 基因表达及其调控

3.1 Pol κ 基因的表达

实验发现 Pol κ 广泛表达于人和小鼠多种组织中,尤以睾丸中表达水平为最高,Pol κ 在精母细胞分裂的中期和后期表达,这说明 Pol κ 在精子发生过程中可能扮演特殊角色^[18-20]。通过反转录 PCR 扩增睾丸组织中 Pol κ 基因的编码区,发现了多种不同拼接的转录本(小鼠中为 11 种,人类中为 5 种)^[18],序列分析表明绝大多数转录本编码的肽段无 UBZs 结构域。推测这些转录产物可能对 Pol κ 基因的表达进行调控,但其真正的生物

学功能有待进一步探索。另外, Pol κ 的 mRNA 也在小鼠胚胎和成年动物的结直肠中高表达^[20]。此外, Pol κ 的细胞特异性的表达还发现存在于成年小鼠肺支气管上皮细胞、胃内膜细胞、卵巢黄体酮和幼体囊细胞、皮肤上皮细胞、眼角膜、视网膜、虹膜以及唾液腺中^[20]。但有关这种细胞特异性表达的生理学解释有待进一步研究去阐明。

3.2 POLK 基因表达水平的调控

对 POLK 表达的调控主要发生在转录水平上。在用 UV 照射或阿霉素 (doxorubicin) 处理后, 小鼠细胞中 POLK 的表达水平以 P53 依赖的方式被上调^[20], 但在人细胞中没有得到类似结果。小鼠 POLK 基因在睾丸中的表达受发育阶段调控, 并且在精子发生中使用了两个不同的转录起始位点, 而在其他组织中只利用其中一个转录起始位点^[19]。人的 POLK 在睾丸中的表达也只使用其中一个转录起始位点。人和小鼠的 POLK 基因启动子区都有两个芳香烃受体结合位点, 芳香族的复合物如苯并[a]芘 (B[a]P) 或二氧杂芘 (dioxin) 能通过受体活化来增强 POLK 的表达^[22]。有实验证实, BPDE 处理或 UV-B 照射处理后细胞中 Pol κ 的表达量升高^[21]。另外抑制细胞的组蛋白去乙酰化能显著增强 POLK 的转录, 而去甲基化处理基本不影响 POLK 的表达^[22]。进一步研究发现定位于 POLK 基因启动子区的激活蛋白 1 (stimulating protein 1, SP1) 元件和环化 AMP 反应元件参与调控 POLK 的转录激活^[22]。由此可见, POLK 的表达受到多种因素的调节, 并且具有物种特异性。

四、Pol κ 的作用伙伴及其参与 TLS 的可能调控机制

由于 Pol κ 在复制未损伤模板时保真性大大降低, 因此 Pol κ 参与 TLS 的过程需要被精确调

控来避免严重的突变损害。目前研究表明蛋白质——蛋白质相互作用以及蛋白质翻译后修饰在其中起重要作用^[1]。哺乳动物细胞中 Pol κ 可以通过其保守的 PIP box 与 PCNA 结合^[15], 最近研究显示 Pol κ C 端有两个新的泛素结合域 UBZs^[21, 23], 其功能可能是调节泛素与 Pol κ 间相互作用并且影响 Pol κ 的单泛素化, UBZs 还可以使 Pol κ 与单泛素化的 PCNA 结合力比未泛素化的 PCNA 更强^[21]。另外有报道称, 裂殖酵母 (*S.pombe*) 中 Pol κ 可以与 DNA 损伤检测点 Rad9-Rad1-Hus1 复合体的 Hus1 和 Rad1 发生相互作用^[24], 不过该相互作用在哺乳动物中似乎不保守^[25]。目前认为 Pol κ 与 PCNA 相互作用以及 Pol κ 的泛素化修饰对 Pol κ 介导的 TLS 过程有重要调控作用^[1]。此外, 研究发现 Pol κ 560-615 区段可与 REV1 上高度保守的 C 末端区域结合^[26, 27]。对 Pol κ 560-615 进行氨基酸序列分析显示, 一个新的包含两个苯丙氨酸残基 (FF567-568) 的结构域可以与 REV1 的 C 末端结合^[28], 结合其他两个与 REV1 相互作用的 Y-家族聚合酶 eta 和 iota 的结果, 该 REV1 结合域的氨基酸一致序列通常表示为 xxx-FF-yyyy (其中 x 代表任意一种氨基酸, y 代表除了 Pro 以外的任意一种氨基酸)。

在正常情况下 Pol κ 主要在细胞核内弥散分布, 经过 UV 照射或 BPDE 处理细胞后, 散布在核内的 Pol κ 会聚集到阻滞的复制叉处形成 foci^[1, 21, 29]。Pol κ 的 UBZs 是损伤后 foci 形成所必需的^[21]。另外, Pol κ 的 PIP 盒和位于 C 端的 NLS 也是损伤后 foci 形成必需的^[29]。这种调控方式同样存在于其他 Y 家族聚合酶的 foci 形成过程中^[1]。然而, 与其它 Y 家族 DNA 聚合酶相比, 人源的 Pol κ 应答外源损伤时产生的 foci 数量明显下降^[21, 29]。

目前对于 Pol κ 如何被特异性地招募到阻滞

的复制叉处, 以及与其它聚合酶如何发生转换 (switching), 跨损伤 DNA 合成完成后 Pol κ 如何及时离开复制叉还很不清楚, 还需要进一步深入的研究。

五、Pol κ 在体内的功能

迄今为止已建立了两种不同的 Pol κ 敲除小鼠模型^[30, 31], 但都没有出现明显的表型变化。尽管 Pol κ 在睾丸中大量表达, Pol κ 缺陷的小鼠仍然可以存活并且可育, 这似乎提示该基因是非必须的。另外, Pol κ 缺陷的小鼠能进行正常的体细胞超突变 (SHM) 过程, 似乎揭示 Pol κ 不参与 SHM 过程^[30]。然而最新研究表明, 当 Pol η 完全缺陷时, Pol κ 可以替代 Pol η 在 Ig 基因的 SHM 中发挥作用^[32]。有意思的是 Pol κ 缺陷小鼠的生殖细胞 (germline) 和其他组织突变频率升高^[33], 这提示 Pol κ 在体内具有抗突变的作用。另外, Friedberg 实验室还发现 Pol κ 缺陷小鼠的一些后代自发地出现各种病症, 这说明 Pol κ 的缺失导致了自发突变表型的产生。

Pol κ 功能缺陷导致小鼠细胞对 BPDE 处理非常敏感^[31, 33], 经 BPDE 损伤的 Pol κ 缺陷小鼠的胚胎干细胞 (ES) 染色体上 HPRT 位点的突变频率也显著增加^[31]。与此相关的是发现一些接触或摄入稠环芳香烃类物质的结直肠癌患者肿瘤细胞中 Pol κ 表达水平明显降低^[22]; 除此之外, 有研究表明 Pol κ 特异性地参与 BPDE 诱导的 S 期检验点阻滞的恢复^[35], 这些证据都证实了 Pol κ 在特异性地跨越稠环类 DNA 损伤中具有重要作用。Pol κ 缺陷的小鼠胚胎干细胞和成纤维细胞还对 UV 照射和甲基甲磺酸盐具有中等程度的敏感性, 但对离子辐射处理不敏感^[30, 31, 36]。

Pol κ 过表达也会导致有害结果^[1]。实验证明,

在小鼠细胞中过表达 Pol κ 会使其自发突变频率增加十倍^[37]。另外, 在中国仓鼠卵巢细胞中异位过表达人源 Pol κ 则诱导细胞发生 DNA 断裂、同源重组、杂合性丢失以及染色体非整倍性增多等多种引发基因组不稳定性后果^[38], 在裸鼠中接种这些过表达细胞促进肿瘤发生。因此, Pol κ 缺失或过表达都会引起自发突变的产生。另外, Pol κ 的过表达还可能与肺癌的发生和神经胶质瘤的恶化相关^[39, 40]。

因此, 将 Pol κ 在体内表达量控制在合适的水平可能有助于癌症预防和治疗。

六、结束语

综上所述, Pol κ 在多种类型 DNA 损伤的 TLS 中起着重要的作用, PCNA、REV1 和其他一些因子可能调控着 Pol κ 的 TLS 功能。对 Pol κ 及其相互作用因子的研究为揭示 TLS 的作用机制奠定了一定的基础, 随着研究发现越来越多的因子和信号通路与 TLS 相关联, 新的问题也被不断地提出, 例如发现于睾丸组织中的多种转录本究竟有何生物学功能? Pol κ 是如何与复制性聚合酶发生转换的? TLS 完成后 Pol κ 是如何及时从复制叉处解离的? Pol κ 和其他 TLS 聚合酶之间的确切关系如何? Pol κ 的活性是如何受到泛素化和 / 或其他翻译后修饰的调节? Pol κ 介导的 TLS 与细胞周期及信号通路有何联系等等。显然, Pol κ 所介导的 TLS 研究尚处于起步阶段, 要彻底揭示它在细胞内 DNA 损伤耐受中的作用机制还需要更深入的研究。

参考文献

1. Guo, C., et al., Y-family DNA polymerases in mammalian cells. *Cell Mol Life Sci*, 2009. 66 (14): p.

2363–81.

2.Friedberg, E.C., R. Wagner, and M. Radman, Specialized DNA polymerases, cellular survival, and the genesis of mutations. *Science*, 2002. 296 (5573): p. 1627–30.

3.Friedberg, E.C., Suffering in silence: the tolerance of DNA damage. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2005. 6 (12): p. 943–53.

4.Waters, L.S., et al., Eukaryotic translesion polymerases and their roles and regulation in DNA damage tolerance. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2009. 73 (1): p. 134–54.

5.Johnson, R.E., et al., Fidelity of human DNA polymerase eta. *J Biol Chem*, 2000. 275(11): p. 7447–50.

6.Johnson, R.E., S. Prakash, and L. Prakash, Efficient bypass of a thymine–thymine dimer by yeast DNA polymerase, Poleta. *Science*, 1999. 283 (5404): p. 1001–4.

7.Shachar, S., et al., Two–polymerase mechanisms dictate error–free and error–prone translesion DNA synthesis in mammals. *Embo J*, 2009. 28(4): p. 383–93.

8.Zhang, Y., et al., Error–free and error–prone lesion bypass by human DNA polymerase kappa in vitro. *Nucleic Acids Res*, 2000. 28(21): p. 4138–46.

9.Gerlach, V.L., et al., Human and mouse homologs of *Escherichia coli* DinB (DNA polymerase IV), members of the UmuC/DinB superfamily. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1999. 96(21): p. 11922–7.

10.Jia, L., N.E. Geacintov, and S. Broyde, The N–clasp of human DNA polymerase kappa promotes blockage or error–free bypass of adenine– or guanine–benzo[a]pyrenyl lesions. *Nucleic Acids Res*, 2008. 36(20): p. 6571–84.

11.Lone, S., et al., Human DNA polymerase kappa encircles DNA: implications for mismatch extension and lesion bypass. *Mol Cell*, 2007. 25(4): p. 601–14.

12.Ziv, O., et al., DNA polymerase zeta cooperates with polymerases kappa and iota in translesion DNA synthesis across pyrimidine photodimers in cells from XPV patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009. 106(28): p. 11552–7.

13.Washington, M.T., et al., Human DINB1–encoded DNA polymerase kappa is a promiscuous extender of mispaired primer termini. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002. 99(4): p. 1910–4.

14.Katafuchi, A., et al., Critical amino acids in human DNA polymerases eta and kappa involved in erroneous incorporation of oxidized nucleotides. *Nucleic Acids Res*, 2010. 38(3): p. 859–67.

15.Haracska, L., et al., Stimulation of DNA synthesis activity of human DNA polymerase kappa by PCNA. *Mol Cell Biol*, 2002. 22(3): p. 784–91.

16.Ogi, T. and A.R. Lehmann, The Y–family DNA polymerase kappa (pol kappa) functions in mammalian nucleotide–excision repair. *Nat Cell Biol*, 2006. 8 (6): p. 640–2.

17.Ogi, T., et al., Three DNA polymerases, recruited by different mechanisms, carry out NER repair synthesis in human cells. *Mol Cell*, 2010. 37(5): p. 714–27.

18.Guo, C., et al., Multiple PolK (POLK) transcripts in mammalian testis. *DNA Repair (Amst)*, 2005. 4(3): p. 397–402.

19.Ogi, T., et al., Expression of human and mouse genes encoding polkappa: testis–specific developmental regulation and AhR–dependent inducible transcription. *Genes Cells*, 2001. 6(11): p. 943–53.

20.Velasco–Miguel, S., et al., Constitutive and regulated expression of the mouse Dinb (Polkappa) gene encoding DNA polymerase kappa. *DNA Repair (Amst)*, 2003. 2(1): p. 91–106.

21.Guo, C., et al., Requirements for the interaction of mouse Polkappa with ubiquitin and its biological signifi–

- cance. *J Biol Chem*, 2008. 283(8): p. 4658–64.
22. Lemeë, F., et al., Characterization of promoter regulatory elements involved in downexpression of the DNA polymerase kappa in colorectal cancer. *Oncogene*, 2007. 26(23): p. 3387–94.
23. Bienko, M., et al., Ubiquitin-binding domains in Y-family polymerases regulate translesion synthesis. *Science*, 2005. 310(5755): p. 1821–4.
24. Kai, M. and T.S. Wang, Checkpoint activation regulates mutagenic translesion synthesis. *Genes Dev*, 2003. 17(1): p. 64–76.
25. Bi, X., et al., Rad18 regulates DNA polymerase kappa and is required for recovery from S-phase checkpoint-mediated arrest. *Mol Cell Biol*, 2006. 26(9): p. 3527–40.
26. Guo, C., et al., Mouse Rev1 protein interacts with multiple DNA polymerases involved in translesion DNA synthesis. *Embo J*, 2003. 22(24): p. 6621–30.
27. Ohashi, E., et al., Interaction of hREV1 with three human Y-family DNA polymerases. *Genes Cells*, 2004. 9(6): p. 523–31.
28. Ohashi, E., et al., Identification of a novel REV1-interacting motif necessary for DNA polymerase kappa function. *Genes Cells*, 2009. 14(2): p. 101–11.
29. Ogi, T., P. Kannouche, and A.R. Lehmann, Localization of human Y-family DNA polymerase kappa: relationship to PCNA foci. *J Cell Sci*, 2005. 118 (Pt 1): p. 129–36.
30. Schenten, D., et al., DNA polymerase kappa deficiency does not affect somatic hypermutation in mice. *Eur J Immunol*, 2002. 32(11): p. 3152–60.
31. Ogi, T., et al., Polkappa protects mammalian cells against the lethal and mutagenic effects of benzo[a]pyrene. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002. 99 (24): p. 15548–53.
32. Faili, A., et al., A backup role of DNA polymerase kappa in Ig gene hypermutation only takes place in the complete absence of DNA polymerase eta. *J Immunol*, 2009. 182(10): p. 6353–9.
33. Stancel, J.N., et al., Polk mutant mice have a spontaneous mutator phenotype. *DNA Repair (Amst)*, 2009. 8(12): p. 1355–62.
34. Burr, K.L., et al., Elevated mutation rates in the germline of Polkappa mutant male mice. *DNA Repair (Amst)*, 2006. 5(7): p. 860–2.
35. Bi, X., et al., DNA polymerase kappa is specifically required for recovery from the benzo[a]pyrene-dihydrodiol epoxide (BPDE)-induced S-phase checkpoint. *J Biol Chem*, 2005. 280(23): p. 22343–55.
36. Takenaka, K., et al., Involvement of vertebrate Polkappa in translesion DNA synthesis across DNA monoalkylation damage. *J Biol Chem*, 2006. 281 (4): p. 2000–4.
37. Ogi, T., E. Ohashi, and H. Ohmori, [Mutagenesis by Escherichia coli DinB and its mammalian homolog Polkappa]. *Tanpakushitsu Kakusan Koso*, 2001. 46 (8 Suppl): p. 1155–61.
38. Bavoux, C., et al., Up-regulation of the error-prone DNA polymerase {kappa} promotes pleiotropic genetic alterations and tumorigenesis. *Cancer Res*, 2005. 65(1): p. 325–30.
39. Bavoux, C., J.S. Hoffmann, and C. Cazaux, Adaptation to DNA damage and stimulation of genetic instability: the double-edged sword mammalian DNA polymerase kappa. *Biochimie*, 2005. 87(7): p. 637–46.
40. Wang, H., et al., Analysis of specialized DNA polymerases expression in human gliomas: association with prognostic significance. *Neuro Oncol*, 2010.

肿瘤的产生和发展

2007 级硕博研究生 王 瑜

肿瘤的发生和发展过程是一个非常有趣的问题,根据对肿瘤的定义,肿瘤组织是一群生长不受限制的“疯狂”细胞组成,所以研究肿瘤的发生和发展过程,实际上是在研究一群“疯狂”细胞行为的规律。这就好比是在一团乱麻中理出头绪,极富挑战性,这也恰恰是研究肿瘤的魅力所在。

大家读了上面的话,会觉得癌症的研究既然非常有趣,那么应该进展颇丰,实则不然。在研究肿瘤的上百年的历史中,充满着很多的曲折和辛酸。这里举一个简单的例子,在上世纪的三四十年代,人们得了白血病唯一能做的事情就是等死。想想也不奇怪,在那个年代,连糖尿病都被称为“受到了上帝的诅咒”的不治之症,人们所能做的就是挨饿死去。那时,癌症还不是人类最大的敌人。随着其他疾病一一被攻克,癌症便成为了人类的头号杀手。

对癌症的治疗有很久的历史,但是真正开始对癌症发生规律进行研究,则仅有百余年历史。早在 1899 年,Stephen Paget^[1]在对发生转移的肿瘤病例进行观察发现,乳腺癌中很容易发生肝转移,他认为,不同器官的差异造成了对转移细胞的接受能力的差异,类似于不同的土壤适宜不同种类的果实播种,因此,这个观点被称为“种子和土壤”学说。我们可以套用晏子的一句话来理解这个观点:“橘生淮南则为橘,生于淮北则为枳”。之后,Boveri 在一次实验偶然发现,染色体的异常可以

导致肿瘤的产生,这说明了肿瘤是一种遗传性疾病。在此之后,人们对于癌症的认识逐渐深入,发现了一系列与癌症相关的因素,比如吸烟、激素、病毒和免疫等。

肿瘤的生长和发展,包含着两个基本的问题:一是哪些遗传变异在这个过程中发挥重要作用?二是这个过程中的细胞的扩增规律是什么?对于第一个问题,人们在分子生物学上的研究则回答了关键基因的问题。Robert Weinberg^[2]和 Geoffrey Cooper^[3]分别使用肿瘤细胞中提取的 DNA 转染小鼠细胞,并成功诱导其转化成肿瘤细胞,并发现了 Ras 原癌基因。之后,人们相继发现了 Rb 和 p53 等抑癌基因。在 Bert Vogelstein^[4]的多步骤肿瘤模型中,每个时期的肿瘤都发生一个重要的突变,促使其进入下一个时期,这也说明了重要突变对于癌症的发生起了很大的作用。当然,研究的步伐还在继续,涌现出的新的结果挑战着旧的观点,例如,在大规模数据中,p53 等重要抑癌基因的突变率并不高,而一些未知功能的基因突变率则很高,这些突变的功能是什么,是否能够替代 p53 等抑癌基因的作用?对于这些问题的回答将有利于我们更好地认识肿瘤产生的本质。

回答第二个问题,就需要对肿瘤发展的规律进行研究。Nowell 是这方面的先驱者,他提出的肿瘤的进化模型影响深远。Nowell^[5]将肿瘤的形成和发展描述为积累遗传变异和突变的过程。由于肿

瘤基因组的不稳定性增强，许多细胞均带有不同的突变，形成了肿瘤细胞之间的差异，如果某些突变可以改变细胞的适应性，通过免疫逃避和避免细胞凋亡等手段，其所在的细胞群体数目也逐渐扩增，并形成了可见的肿瘤实体。

在 Nowell 关于肿瘤进化的模型基础上，后人提出了许多肿瘤进化的理论：单克隆起源、多克隆起源、自我种子理论(self-seeding)、大规模突变理论和肿瘤干细胞理论(图 1)。这些理论的差异在于，它们对肿瘤的组成都有各自的解释。比如，单克隆起源认为肿瘤是一群相同的细胞组成，多克隆起源则认为肿瘤发生的过程中发生了克隆取代，一些细胞会取代其祖先群体，肿瘤由携带着不同时期突变的细胞群体组成。自我种子理论认为，转移细胞回到原发灶，与原发性肿瘤细胞共同组成一个肿瘤。肿瘤干细胞理论认为，干细胞分化形成了新的细胞群体并构成了肿瘤。突变理论则认为，肿瘤细胞之间存在着较大的差异，最极端的情况是任意两个细胞都不相同。

大规模测序技术帮助我们更好地认识肿瘤的

发展过程。通过对白血病等原发和复发肿瘤之间的分析^[6-10]，可以发现所有的肿瘤均为单细胞起源，同一个体中的任意肿瘤均不相同。通过单细胞测序技术^{[11][12]}，则发现同一个肿瘤中的存在着不同的亚克隆群体，不同亚克隆群体均存在着差异。综合了这些结果，我们可以这样描述肿瘤发生的过程：单个细胞获得了提高适应性的突变，这使得它能够快速扩增，形成一个肿瘤。在形成肿瘤的过程中，这些细胞并不是一成不变，而是一直积累着突变，肿瘤内部包含了很多的亚克隆群体。其中的某些亚克隆群体携带有重要的突变，比其他群体具有更强的适应性，这导致这个亚克隆群体取代了其他的群体。如果在这个时候，将占主导地位的群体移除，就会有其他的亚克隆群体膨胀并占据新的主导地位，这也就是原发性肿瘤和复发肿瘤的产生过程。当然，复发肿瘤的亚克隆群体并不一定直接来源于原发性肿瘤。下图所示的是白血病原发和复发肿瘤之间的关系(图 2)，在第一个模型中，后发肿瘤由原发性肿瘤的一个细胞克隆膨胀形成，而第二个模型中，后发肿瘤由原发性肿瘤同时期的其

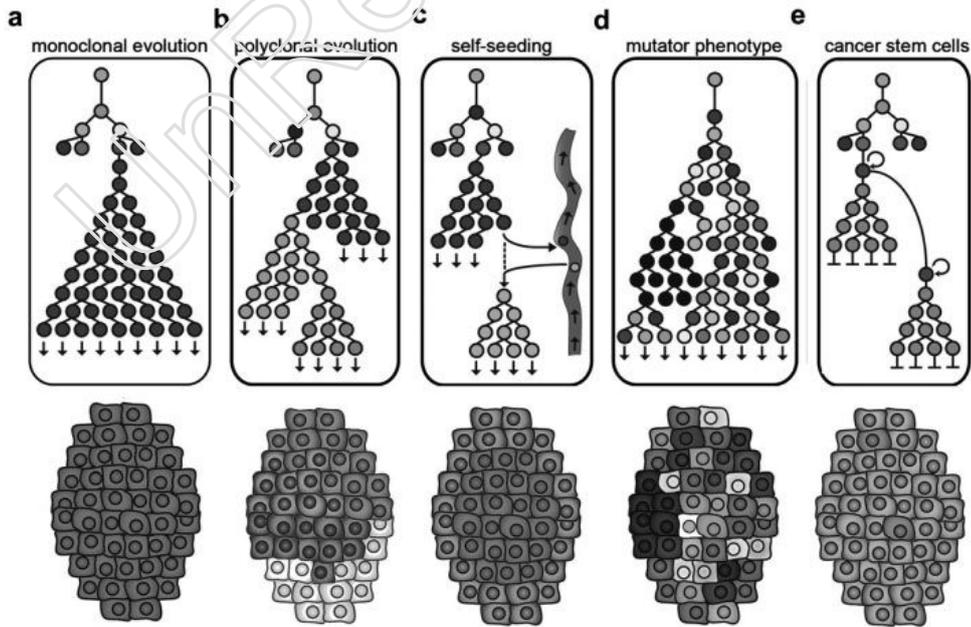


图 1 不同肿瘤进化的模型

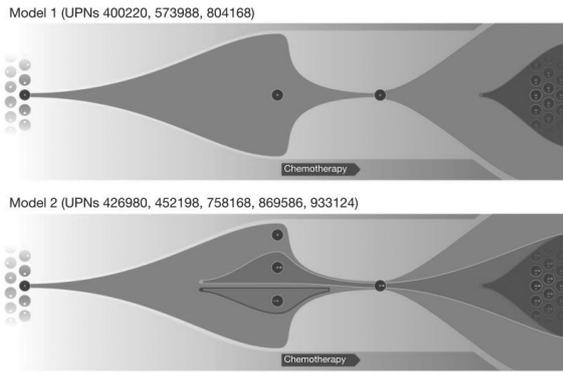


图 2 白血病复发肿瘤模型

他细胞克隆膨胀形成。这些说明了肿瘤的发展过程的复杂性和不同肿瘤之间的非线性关系。

基因组手段帮助我们深入认识了肿瘤的本质,同时也带来了许多新的问题。例如,大规模基因组筛选得到了很多肿瘤的“驱动突变”(driver mutations),怎样去识别真正的驱动突变,怎样去理解这些突变的作用和联系。此外,肿瘤的发生是单细胞膨胀的过程,原发和复发肿瘤的产生过程很类似,怎样去理解二者细胞的构成和适应性的差异?所有这些问题将会吸引着我们走向更深的层次,去认识肿瘤的本质。

参考文献:

[1]Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast.[J]. The Lancet, 1889, 133(3421): 571-573.

[2]Shih C, Shilo B Z, Goldfarb M P, et al. Passage of phenotypes of chemically transformed cells via transfection of DNA and chromatin.[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1979, 76(11): 5714-8.

[3]Cooper G M, Okenquist S, Silverman L. Transforming activity of DNA of chemically transformed and normal cells.[J]. Nature, 1980, 284(5755): 418-21.

[4]Fearon E R, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. [J]. Cell, 1990, 61(5): 759-67.

[5]Nowell P C. The clonal evolution of tumor cell populations.[J]. Science, 1976, 194(4260): 23-8.

[6]Notta F, Mullighan C G, Wang J C Y, et al. Evolution of human BCR-ABL1 lymphoblastic leukaemia-initiating cells. [J]. Nature, 2011, 469(7330): 362-7.

[7]Ding L, Ley T J, Larson D E, et al. Clonal evolution in relapsed acute myeloid leukaemia revealed by whole-genome sequencing. [J]. Nature, 2012, 481(7382): 506-10.

[8]Anderson K, Lutz C, van Delft F W, et al. Genetic variegation of clonal architecture and propagating cells in leukaemia. [J]. Nature, 2011, 469(7330): 356-61.

[9]Billy J, Josse V, Zuo Z, et al. Direct observation of Anderson localization of matter waves in a controlled disorder[J]. Nature, 2008, 453(June): 891-894.

[10]Mullighan C G, Goorha S, Radtke I, et al. Genome-wide analysis of genetic alterations in acute lymphoblastic leukaemia. [J]. Nature, 2007, 446(7137): 758-64.

[11]Navin N, Kendall J, Troge J, et al. Tumour evolution inferred by single-cell sequencing.[J]. Nature, 2011, 472(7341): 90-4.

[12]Xu X, Hou Y, Yin X, et al. Single-cell exome sequencing reveals single-nucleotide mutation characteristics of a kidney tumor. [J]. Cell., 2012, 148(5): 886-95.

李俊雄副所长率队 到河北省科学院生物研究所访问

科技处 严江伟

为落实4月26日北京分院与河北省科学院科技合作座谈会的相关合作项目,5月7日至8日,中科院北京基因组研究所副所长李俊雄、科技处处长严江伟以及“百人计划”方向东研究员等一行,赴石家庄对河北省科学院生物研究所访问交流。生物所所长宋水山、党委书记李书生、副所长史延茂等热情接待了李俊雄副所长一行。

座谈会上,宋水山所长详细介绍了生物所的发展历程、研究布局、人才队伍以及近期取得的科研成果,生物所细胞生化研究室吴荫主任、生物工程研究室贾振华主任以及微生物技术室黄亚丽主任,分别报告了各自研究室的科研工作和项目执行情况。李俊雄副所长介绍了基因组所目前的基本情况、学科布局以及科研工作的进展和促进技术研发工作的思路。随后双方就中科院北京分院和河北省科学院明确的首个生命科学领域先期合作研究项目进行了深入讨论。双方一致认为,两所之间的科技合作应找准合作切入点,明确合作模式,以合作项目为基础,加强青年人才的交流与培养。双方希望根据《中国科学院河北省人民政府“十二五”期间全面科技合作协议》,在中科院与河北省共建河北省科学院的框架下,开展合作研究,共享科技资源,促进一批高水平青年人才的培养,并积极推进双方合作研究

科研成果转化工作。

座谈会后,河北省科学院副院长张德强会见了李俊雄副所长一行。张德强副院长充分肯定了北京基因组研究所与生物研究所开展科技合作的思路,表示将支持两所共同申报省院共建的合作项目。

随后,李俊雄副所长一行还专程赴河北省石家庄市国家高新技术产业开发区,对健海生物芯片技术有限责任公司进行了考察,听取了中科院基因组学与信息重点实验室自2010年3月与健海公司共建联合实验室的工作情况。同时,为加快促进和落实北京分院和河北省科学院明确的首个生命科学领域先期合作研究项目的后续研发和产业化工作,李俊雄副所长一行与河北省科学院生物所领导、双方项目执行人以及健海生物的学者们一起座谈,共同探讨三方合作的可能性。

在石家庄访问期间,李俊雄副所长一行还与华北制药集团首席科学家、来自美国约翰霍普金斯大学医学院的王正品教授进行了交流,就开展科技成果转移和产业化、风险投资的运营方式、新一代基因检测技术和转化医学的合作研究模式等问题进行了有益探讨。

法国农业、食品、动物健康 及环境研究联合体主任访问基因组所

科技处 翟微波

3月23日,法国农业、食品、动物健康及环境研究联合体(Agreenium)Stephane GUILBERT主任,在法国驻华代表李政先生的陪同下到中科院北京基因组研究所交流访问。并与基因组所李俊雄副所长,所长助理胡松年研究员,科技处严江伟处长等就科研领域开展相关合作,尤其是博士生、青年研究者的培养与合作进行了座谈交流。

座谈会上,Stephane GUILBERT主任首先从组织构成、经费来源、发展目标、科研计划、优先发展领域等内容,全面地介绍了法国农业、食品、动物健康及环境研究联合体(Agreenium)的有关情况。胡松年研究员就基因组所的发展历史、科研方向及国际合作现状等有关情况向来宾做了介绍。随后,双方就博士生及青年学者交流培养进行了

广泛深入的讨论,并就日后加强科研合作达成了共识。会议最后,李俊雄副所长建议签署中法合作协议,涉及具体科研合作领域及合作方式、研究生和青年学者的联合培养,以此建立稳固的合作关系,拓展研究所国际合作新渠道。

Agreenium(法国农业、食品、动物健康及环境研究联合体)成立于2009年5月,隶属于法国农业、食品、渔业、农村事务及土地整治部(简称农业部)以及高等教育与研究部,由法国农业科学院(INRA)、法国农业国际合作研究发展中心(CIRAD)及四所法国农业高等院校共同组成,通过高水平的科研、教育和国际学生培养,致力于提升法国农业科学领域的科研和教育水平及其国际知名度、认可度、吸引力和影响力。

基因组所赴内蒙古阿拉善盟调研考察

科技处 严江伟

4月27日-28日,中科院北京分院副院长李静率京区研究所有关领导赴内蒙古阿拉善盟调研考察。中科院北京基因组研究所副所长李俊雄、科技处处长严江伟等相关人员应邀参加了本次考察。

4月27日下午,考察团与阿拉善盟政府举行了院盟合作工作座谈会。阿拉善盟副盟长徐景春主持会议,阿拉善盟委委员、组织部部长闫鹏等领导出席会议。会上,阿拉善盟科技局王秀琴局长首先介绍了阿拉善盟与中科院相关合作工作的进展情况。随后李俊雄就我所科研进展、院地合作及正在开展的农业基因组项目的情况进行了汇报。达

康精细化工、太西煤集团、中盐吉兰泰盐化集团、晨宏力公司、阿拉善盟林研所的负责人就具体合作项目的进展情况、存在的问题及下一步拟开展的工作等也做了分析和讨论。

最后,李静副院长对今后院地合作工作提出了几点要求,希望双方继续加强合作和信息对接,营造良好的合作氛围,同时也希望研究所的专家能多来阿拉善实地考察,解决当地的实际科技问题。4月28日,考察团一行考察了宏魁苜蓿集团及其种植基地。下一步,基因组所将以阿拉善盟与北京分院的战略合作和科技副职为依托,为地方经济发展提供科技支撑。

基因组所 2012 年第一期(总第

5月18日,由中国科学院北京基因组研究所党委主办,科研三支部承办的基因组所2012年第一期(总第四期)“科学大讲堂”系列活动再次举行。此次活动中,科研三支部邀请所“百人计划”谢荷煌、张治华研究员,为我们带来了关于“DNA 甲基化测定技术及数据分析的研究历程”以及“POLL 转录调控中的计算生物学问题与挑战”的专题报告,为广大所内科研人员送上了一道科学饕餮大餐,下面就将此次“科学大讲堂”主讲内容摘录如下:

第一讲:DNA 甲基化测定技术及数据分析的研究历程

主讲人:“百人计划”谢荷煌 研究员

内容摘要:DNA 甲基化是直接发生在 DNA 分子上的一种共价修饰,它直接影响了基因组的构象,是基因表达的一种重要调控方式。高度甲基化的 DNA 往往被组蛋白紧密包裹而处于封闭状态。去甲基化过程导致 DNA 双链处于放松状态,并可与转录因子结合从而促进基因的表达。正常细胞分化、组织发育以及疾病包括癌症发生发展过程中常伴随着 DNA 甲基化水平的改变。该报告回顾了 DNA 甲基化研究的历程,接着从 DNA 甲基化测定技术及数据分析两方面做了详细阐述。

在 DNA 甲基化测定技术中,报告分别介绍了整体水平、局部区域水平及全基因组水平三个层次上 DNA 甲基化水平的实验手段和测定技术。在整体水平,谢荷煌研究员介绍了纸层析法、高效液相色谱 HPLC 法、甲基接纳检测法及抗甲基化胞嘧啶抗体检测法来检测整体水平的 DNA 甲基化;

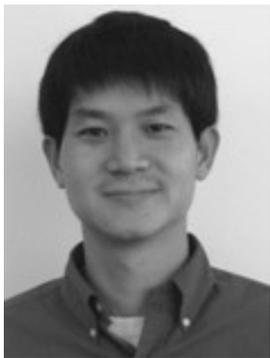
在局部区域水平,介绍了甲基化敏感的限制性内切酶法、亚硫酸氢盐转化法、甲基化特异的 PCR (MSP)法、结合亚硫酸氢盐转化和酶切的 COBRA 法、甲基化荧光检测 Methylight 法及焦磷酸测序法来检测局部区域如重复序列 Alu 的 DNA 甲基化变化;在全基因组水平上,介绍了甲基化敏感的酶切法、甲基化 DNA 免疫沉淀法及亚硫酸氢盐转化法来检测全基因组水平的 DNA 甲基化变化,并且随着新一代测序技术及单分子定量测序家属 SMRT 的发展,DNA 甲基化检测手段也在不断更新发展中。报告还以重复序列 Alu 为例重点介绍了靶向全基因组亚硫酸氢盐转化测序技术。

在 DNA 甲基化数据分析中,报告介绍了 DNA 甲基化水平分析及 DNA 甲基化模式分析两种分析方法。目前,DNA 甲基化水平的分析有四种类型:整体平均水平的 DNA 甲基化检测、单个 CpG 位点的 DNA 甲基化检测、多个独立 CpG 位点的 DNA 甲基化检测及多个连续 CpG 位点的 DNA 甲基化检测。但是 DNA 甲基化水平不能完

四期)“科学大讲堂”成功举办

全解释DNA甲基化的变化程度,相同的DNA甲基化水平可以有多种不同的甲基化模式。谢荷煌研究员于2011年已经首次提出Methylation Entropy的概念来定量检测DNA甲基化异质程度,相关文章已在Nucleic Acids Research发表。报告中研究了重复序列Alu及启动子区DNA甲基化的异质程度分析、原发性肿瘤和复发肿瘤Methylation Entropy的相关程度及基于发夹结构的PCR手段测定DNA双链的甲基化变异程度,并且发现DNA甲基化变异程度与GC含量及基因功能相关。

人物介绍:



谢荷煌,男,1972年7月出生,中国科学院北京基因组研究所“百人计划”研究员、博士生导师。1998年8月至2003年12月在美国衣阿华大学获遗传学博士学位,期间于2001年8月至2003年6月在美国衣阿华大学获计算机硕士学位。长期致力于基因表达调控和肿瘤表观遗传学领域的研究,以及生物信息学在基因组,转录组和表观基因组学的应用。主要成果有:1)重复序列甲基化分析技术的发

展及在肿瘤诊断中的应用;2)DNA甲基化模式分析法及恶性肿瘤异质性的定量分析;3)肿瘤基因组,转录组及表观基因组多态性研究;4)系统生物学及大规模数据库的整合和在肿瘤生物学中的应用。自2009年以来,已在肿瘤基因组,转录组及表观基因组领域发表SCI收录论文10余篇,并以通讯作者的身份在世界知名杂志PNAS、Nucleic Acids Research、BMC Genomics等发表文章多篇。

第二讲:哺乳动物基因组中RNA聚合酶转录调控的计算生物学问题与挑战

主讲人:“百人计划”张治华 研究员

内容摘要:报告主要围绕细胞内部调控因子与Pol II转录调控之间的相互作用展开。Pol II即RNA聚合酶II是负责从DNA转录出RNA的重要生物分子。在关于转录调控的诸多计算生物学问题中,很重要的一类问题就是预测启动子。启动子是基因的一个重要组成部分,它主要指挥Pol II指导RNA的转录。张治华研究员为大家介绍了一些有意思的经典计算生物学问题:如何识别、预测基因序列上的启动子区域?如何识别转录因子结合位点?如何从启动子序列来预测基因表达水平?在报告中,张治华研究员首先讲解了对如何预测启动子区域问题的相关研究。最早的方法是根据

CpG 岛来进行预测,CpG 岛是一段大于 200bp 的序列,GC 含量大于 50%,它是许多哺乳动物 5' 启动子区域的重要特征。第二种方法是扫描转录因子结合位点,通过比对启动子区域和非启动子区域的转录因子位点密度,来进行训练模型进行预测。第三种方法是用 k 元组的手段来预测。原理是基于第一个外显子的启动子区域、编码区域和下游非编码区域不同的 k-mer 值来辨别。这种方法在辨别核心启动子时的分辨率可达到 100bp 左右。第四种方法是根据第一外显子。众所周知,第一个外显子一般是非编码的序列,结合之前所说的 CpG 岛和 k-mer 方法,可以更加准确的预测启动子的位置。之后,张治华研究员介绍了早期通过启动子区域来对于基因表达量进行预测的方法,比如 Berr MA 等人的贝叶斯网络方法和 Dat HN 等人利用基因表达水平 (E) 同转录结合强度 (M) 和活性 (A) 之间的关系 $E \approx MA$ 的矩阵分解法。张治华研究员所做的工作则利用矩阵分解的方法为转录因子结合位点的实验设计提供了指导性的意见。

另一个经典问题是,从启动子区域的 DNA 序列出发如何预测组织特异性基因的表达量呢?张治华研究员介绍了他和他的合作者们在这个领域的研究工作。他和他的合作者们利用熵来估计基因的组织特异性、用平衡误差率来找到组织特异性的 motif 和模块。通过结合 DNA 的序列特征以及表观遗传学的特征,他们准确的预测了基因的组织特异性的表达。并且他的研究组还利用表观遗传学的信息刻画了核心启动子的结构,并发现核心启动子上一组“阴阳”结合的调节模式,张治华研究员用漫画来生动的说明这一调节模式。

报告最后介绍了现阶段在这一领域的研究中所面临的挑战和将来工作的突破方向——即增强子的预测,启动子和增强子远程的相互作用以及

该相互作用对基因的组织特异性表达调控的预测。由于染色体在核内三维空间分布的作用,增强子可能会和在序列上距离非常远的基因启动子相互作用,从而使得预测这种相互作用的难度大幅提升。新的高通量测序技术以及大规模的国际合作项目产生了前所未有的海量数据,为解决这些难题提供了重要的历史契机,张治华研究员鼓励大家投身到解决这些重要科学问题的研究中来。

人物介绍:



张治华博士,中国科学院北京基因组所“百人计划”研究员、博士生导师。2006年毕业于中国科学院生物物理研究所,获得计算生物学博士学位。之后在美国的密西根大学 (Univ of Michigan, Ann Arbor)、纽约冷泉港实验室 (Cold Spring Harbor Laboratory) 和德克萨斯大学达拉斯分校 (Univ of Texas at Dallas) 从事计算系统生物学的博士后研究工作。张治华博士研究组的研究兴趣集中在理解基因的表达调控机制及其与演化/发育的关系。目前的研究工作主要在下面几个方面: 1. 利用基因调控网络研究肿瘤细胞在体内复杂微环境下的微进化过程,尤其是肿瘤异质性发生的演化过程。2. 基因调控元件(启动子,增强子等)的预测及其远程相互作用。3. 非编码 RNA(ncRNA)的演化。自 2008 年以来,已在世界知名杂志 Molecular Systems Biology, Nucleic Acids Research, PLoS ONE 等发表多篇 SCI 收录论文。

(本文由谢荷煌组梁丽姬,张治华组俞丽佳提供)

基因组所召开党员大会 选举出席京区党代会代表

所党办 张欣

5月22日下午，基因组所召开全所党员大会，投票选举基因组所出席中科院京区第十一次党代会的代表。所党委书记杨卫平、纪委书记李俊雄等100多名党员参加了会议。会议由党委委员张欣主持。



大会在雄壮的国歌声中开幕。杨卫平书记首先介绍了本次党代表候选人的产生过程和选举要求。根据京区党委通知要求，在全所党员民主提名推荐的基础上，经所党委研究并报京区党委审查同意，确定了我所出席京区党代会代表的三名候选人，提交本次党员大会差额选举产生两名代表。

随后，会议宣读并通过了本次党代表

选举办法和总监票人、监票人、计票人名单。总监票人肖景发介绍了候选人的基本情况。按照选举程序，与会党员通过无记名投票方式进行了差额选举。经最终统计，杨卫平、李俊雄两位同志当选为基因组所出席京区第十一次党代会的代表。





4月22日,一年一度的中国科学院“科苑杯”乒乓球团体赛在研究生院中关村青年公寓重燃战火。在中科院北京基因组研究所工会的组织协调下,我所派出了以“百人计划”研究员王前飞博士,所内职工张久军,2007级硕博士生张航晓、许喆,2009级硕博士生钟君、胡庆涛,2010级硕士生戴婵组成的乒乓球队参加本次赛事第一阶段的全部比赛。在随后激烈的比赛中,所乒乓球队在小组赛中屡克劲敌,以小组第一的身份昂首打进十六强的争夺。并在接下来进行的八分之一决赛中实现历史性突破,从全院京区参赛的42个单位球队中脱颖而出,挺进科苑杯八强。

当日的比赛于早上9点正式开打,我所乒乓球队的小组赛对手包括往届科苑杯冠军大气物理所在内的各支院内传统强队。但在比赛中,我所乒乓球队的队员们团结一心,以顽强的战斗意志和娴熟的球技冲击其他球队,依次以3:0、3:2、3:2的比分战胜了声学所、大气物理所、理化所乒乓球队。尤其是在对阵大气物理所和理化所比赛中,我所球队在开局即大比分0:2落后的情况下并没有自乱阵脚,而是每球必争,以凶狠的搏杀挽回一

个又一个赛点,连续拿下两场比赛的胜利,最终以3:2的比分完成了大逆转。在下午的比赛中,队员们则继续发扬连续作战、敢打敢拼的精神,以3:1的比分战胜另一支16强对手——生态中心乒乓球队,强势晋级“科苑杯”的八强。在全天的比赛中,我所一号队员王前飞研究员保持了10战全胜的记录,而张久军也获得了7战6胜的优异战绩。在取得一场又一场的胜利后,我所乒乓球队的骄人战绩引来不少其他研究所球队的关注,为我所的乒乓球运动及研究所赢得了声誉。队员们在比赛中充分展现的不畏强敌、勇于拼搏的精神风貌,也同时赢得了对手和组委会的好评。

本次科苑杯乒乓球团体赛,我所之所以能如此一路高歌猛进首次实现小组出线和历史性的挺进八强,这是和研究所工会积极倡导和创造条件开展全民健身活动,以及队员们平日里刻苦的训练是分不开的。很多所内人员在完成科研任务之后,抽出时间参加乒乓球等运动并持之以恒,在锻炼了身体的同时,不少人的球技都有了突飞猛进的提高。

多米诺基因科普：神奇的干细胞

科普小组 谢彬

比尔盖茨曾经预言,未来能够超过微软公司的,必定出现在生物医药领域。而如果要问近几年什么生物医药技术最为火热,那么无疑你将得到的答案是——干细胞技术。美国《时代周刊》评选出的 2011 年度十大医学突破,排名首位的即是克隆干细胞技术。本文探秘,将为您揭开神秘的干细胞世界。

提起干细胞,首先我们将不得不感谢加拿大多伦多大学的两名科学家 Ernest A. McCulloch 与 James E. Till, 他们在上世纪 60 年代的发现,为我们开启了干细胞研究的大门。



干细胞是一类原始没有特定分化的细胞,它具有分化成各种组织器官的潜能。我们现在个子这么高,长这么大只,活蹦乱跳的,最初却都由一个细胞发育而来,它就是受精卵,最高级的干细胞。随着我们逐渐长大,干细胞并没有消失掉,而是分化出各种多能干细胞,藏身在我们身体内的各个角落。比如我们血液中的红细胞每 120 天就

要更新一次,每小时要制造约 5 亿个新的红细胞,如此庞大的工作量,只有骨髓中的造血干细胞才能完成。或者我们摔了一跤,受伤了,但是没几天又完好如初,这正是皮肤基底层干细胞的神奇之处。所以当我们的伤口很深,伤及真皮的时候,你会发现皮肤很难愈合,甚至需要植皮手术,因为这些干细胞被损,神奇不在了。

那么我们就会有一个疑问了,为什么受精卵能发育成一个人,而造血干细胞只能发育成血细胞呢?它们的遗传物质不是一样的么?

这就是我们细胞内基因的神奇之处了!不同的组织细胞,虽然有着相同的遗传物质,但是他们面临着各种调控方式,DNA 甲基化,干扰 RNA,组蛋白修饰等等,于是有的基因在肌肉组织里表达,但是在神经里被抑制了,有的基因在血细胞里高表达了,但是在淋巴里又低表达,有的基因表达的蛋白在脑组织里被修饰成了圆形,在胃里又被剪切成了方形。所以当受精卵发育成造血干细胞等其他成体干细胞的时候,某些基因被成功的调控,发生了变化,就像一个开关一样。

科学家们一直试图去寻找这个开关，这也是干细胞技术发展的一个重要方向，目前也逐步取得了一定的成果。一旦我们完全掌握了这些开关的控制方式，一扇崭新的大门将完全打开。

干细胞技术成长之路：

1998年，威斯康星大学的 James A. Thomson 等从将人卵体外受精后，胚胎(实验照片)培育到囊胚期，然后提取内细胞团，成功的培育出了全能干细胞株。与此同时，约翰霍普金斯大学的 John D. Gearhart 从人工流产的胚胎中提取生殖母细胞，也成功培养出了全能干细胞株。这些由胚胎获取的干细胞虽然很难像受精卵那样发育出一个完整的个体，但是却能够发育成多种组织，如果能用这些细胞替补人体中那些老弱病残的细胞，人类也许能够克服很多种的疾病。

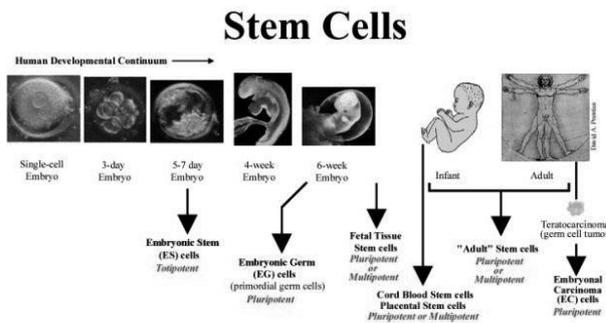
近日，日本一个研究小组利用人胚胎干细胞制造能够产生神经传导物质多巴胺的神经细胞，然后将这些细胞移植到4只患有帕金森的食蟹猴脑部，并持续观察一年，结果发现猴子手脚震颤的症状有明显改善。虽然我们不知道这些猴子有没有同时变聪明，并在未来可能成功崛起，但是我们能够知道的是，干细胞的注入很有可能有效减轻这些灵长类动物的帕金森氏症。

虽然胚胎干细胞有着非常大的应用前景，但是也面临着非常强大的社会舆论压力，尤其是伦理上所面临的问题。Thomson 在培养胚胎干细胞



之前，就曾咨询本校的伦理学教授，教授忧心忡忡地问他：“将来如果把这些细胞注入老鼠，它们增殖并占据这些小动物的大脑，那时候它究竟是人是老鼠？”在美利坚等西方社会眼中，生命源于受精卵，虽然囊胚期的胚胎还没有认知和意识，但是它毕竟有发育成一个生命的权利，怎能像小白鼠一样在科学手里终结？Thomson 自己就曾说：“提及胚胎干细胞，如果你丝毫没有不舒服的感觉，那么你一定没有足够仔细地思考过这个问题。”因此，美国立法机构对此戒心重重，直到2010年才首次批准加州的 Geron 公司，使用人胚胎干细胞用于治疗急性脊髓损伤患者。

相比于胚胎干细胞，成体干细胞的实现就不会面临如此沉重的压力，当然，它又不可避免地对克隆人威胁以及致癌性的指责。2007年山中伸弥教授利用逆转录病毒将四种基因分别导入实验室培养的老鼠和成年人的皮肤细胞内，使它们失去分化特性而成为“诱导多能干细胞”(iPS)。随后麻省波士顿儿童医院的乔治·戴利等人则更进一步，用类似的方法，直接从志愿者身上提取皮肤



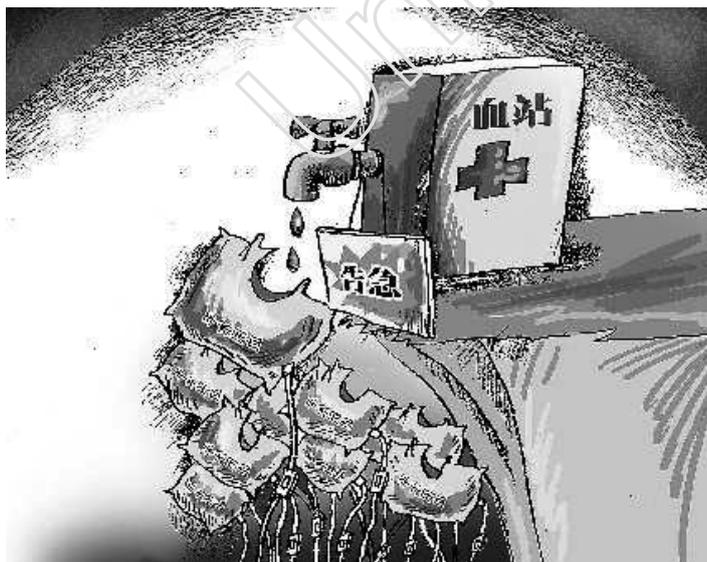
细胞,完成了皮肤干细胞的转变。相比于胚胎干细胞,诱导多能干细胞(iPS)由于存在着病毒侵染诱导的过程,科学家们一直担心它们发生癌变。但是近日,日本冈山大学妹尾昌治领导的研究小组,成功利用小鼠细胞培养出iPS细胞,然后向培养液中添加曾培养过肺癌、皮肤癌等癌细胞的液体,成功引起了iPS的癌变。妹尾昌治指出,少数iPS细胞癌变也许是受到癌细胞碎片或者其排出的分泌物影响。相信在不久的将来,科学家们能够完全掌握诱导干细胞技术,那时,器官移植将不会如此困难,也不会面对排斥反应等诸多问题,这对于患者来说将是多大的福音啊!

干细胞福音

血荒

血荒,已成为最近几年看病难中,最为突出的问题之一,手术停做,病人不得不自备血液的现象时有发生。在献血比例较低的大背景下,如何才能解决血荒的问题呢,法国科学家告诉了我们答案。来自法国巴黎皮埃尔与玛丽-居里大学的卢茨-杜艾团队,首次将干细胞技术运用到“人造血”上,并将培育的血液输入人体,取得了成功。

杜艾团队首先从志愿者骨髓中抽取造血干细



胞,然后利用生长因子激发这些干细胞,产生大量红细胞。在给这些人造细胞做上标记以供追踪后,他们把其中的100亿个细胞共2毫升人造血注射回捐献者体内。5天后,这些人造血细胞中至少还有94%仍在捐献者体内循环,26天后,41%到63%的血细胞仍然存活,与天然的血细胞存活率基本一致,这也就证明了这些人造血细胞同天然细胞一样,能在人体内正常存活,行使功能将氧气输送至全身。

这无疑是一大喜讯,也许过不了多久,血荒终结的时代就要来临。

人造器官

一名居住在冰岛的非洲学生,于2011年6月9日成为全球第一例体验人造器官移植手术的幸运儿。此前,他患有严重的气管癌,处于癌症的晚期,气管已完全堵塞,一直苦于没有合适的捐献者。但是在意大利干细胞专家保罗·马基亚利尼领导的国际科研团队帮助下,并由瑞典外科医生操刀,最终成功康复出院。

科学家们利用一种类似塑料的聚合材料,设计制作了一个Y形的支架和一个用于培育病人干细胞的生物反应器,然后抽取患者自身的干细胞培养,等到新细胞成长起来后,科学家们将其“种植”在支架上。仅仅两天之后,可用于移植的气管细胞就生长了出来。由于这些细胞来自于患者自身的干细胞,当气管被植入后,没有遭遇到任何免疫系统的排除。

不同于以往的人造器官,此次植入的人造气管,和人体天生的非常类似,不仅能够正常收缩、舒张,产生人体特定的分泌物,还能够和被缝合的组织很好的生长到一起,融为一体。大家可能会有疑问,如何才能确保这些干细胞不会无限分裂生长下去呢?这是

由于，正常的细胞之间存在着天然的接触抑制机制，两种细胞一旦接触，发生了细胞表面的信号传递，生长就会停止，这点与癌细胞是完全不一样的。

当然还有些童鞋会有疑问，以后要是能换脑了，我还是我么？恐怕这个问题只有以后才能知道吧。

面对干细胞需冷静

干细胞技术虽然有着非常诱人的应用前景，也已经治愈了相当多的患者，但是干细胞不是仙药，不能包治百病，而且在技术上仍然有很多难点需要一一攻克，长期效果也存在着一定的不确定性，所以患者们在面对干细胞技术时，一定要审视再三，冷静之后再作决定。

2001年，一个患有共济失调毛细血管扩张症的9岁小男孩，在莫斯科的一家医院接受了小脑内和鞘内人胚胎神经干细胞注射治疗，试图治愈这个罕见的遗传性疾病。4年后，由于经常性的头疼，小男孩再次检查，却发现患上了多病灶的脑肿瘤。科学家们通过各种方式检查，提出神经干细胞可能与肿瘤的发生有关，这个小男孩也因此成为首例供体源性的脑肿瘤患者。

美国的《自然》杂志调查发现，中国的大小诊所通过网站或宣传手册，公开宣称通过干细胞疗法可以治疗不少疑难杂症，不仅吸引了成千上万的国内患者前去就医，同时还迷晕了数以千计的海外患者，给人一种干细胞疗法成为主流疗法的假象。但是，实际上，干细胞疗法至今仍然处于试验阶段，并没有广泛应用于临床。小男孩的例子也告诉我们，部分疗法甚至对患者健康是有危害的。源引美国麦克林医院(McLean Hospital)神经再生研究所干细胞实验室(Stem Cell Facility of the Neuroregeneration Institute)主任奥利弗·库珀(Oliver Cooper)的声明，“目前，既没有科学数据，也没有临床数据可用于证实造血干细胞或者是神

经干细胞来治疗阿尔兹海默氏症的长期有效性。实际上，我们连干细胞注射之后能在患者体内存活几天都不知道！”

与其病急乱投医，寄希望于干细胞技术等仙药能救人一命，何不多花时间运动，少吃垃圾食品，少加班，以积极的面貌去预防疾病呢？

干细胞研究大事记：

1963年：McCulloch 和 Till 证明老鼠骨髓中存在一种自我更新的细胞。

1968年：Gatti 应用骨髓移植成功治疗了一例重症联合免疫缺陷患者。

1978年：在人脐带血中发现了造血干细胞。

1981年：Martin Evans, Matthew Kaufman and Gail R. Martin 等人从小鼠胚胎内细胞团中获得胚胎干细胞。

1998年：James Thomson 等人培育出人类胚胎干细胞系。

2006年：Kazutoshi Takahashi 和 Shinya Yamanaka 成功培育出小鼠 iPS 细胞。

2007年：两个研究小组同时培育出人类 iPS 细胞。

2009年：Andras Nagy, Keisuke Kaji 等人发现了一种不使用病毒即可诱导出人类干细胞的方法。

2009年：《Nature》在线刊发了中科院周琪研究员等人的研究成果，首次利用 iPS 细胞通过四倍体囊胚注射得到存活并具有繁殖能力的小鼠，从而在世界上第一次证明了 iPS 细胞的全能性。

2011年，巴黎皮埃尔与玛丽·居里大学的吕克·杜艾成功将 2mL 造血干细胞制成的人造血注入捐献者体内，并正常存活，也许在未来能解决血荒的问题。

基因百科之：

微博时刻

——微时代的科学聚焦(二)

多米诺基因科普小组 徐磊

【生物探索】美国耶鲁大学科学家新完成的研究详细地揭示了人体胚胎干细胞中的3种基因是如何控制人体发育的,该成果有望帮助人们深入了解如何培育这些细胞用于疾病治疗。

【细菌谜团】台湾“中央研究院”院长翁启惠和基因体研究中心副研究员马彻共同领导的研究团队,成功解构了细菌的保护屏障,突破了苦恼全球科学家20年的“细菌谜团”。

【Stem Cell:用干细胞攻击癌细胞】神经干细胞具有天生靶向肿瘤细胞的能力!研究把导入自杀基因(单纯疱疹病毒胸苷)的iPS-神经干细胞注入乳腺癌小鼠体内。成像显示其定位到了小鼠的乳腺肿瘤,并在癌细胞浸润器官中累积。自杀基因被药物激活后开始攻击癌细胞并延长了小鼠生存期。

【日本用iPS细胞培育出癌症干细胞】日本冈山大学报告说,他们首先用小鼠细胞培育出iPS细胞,然后向培养液中添加曾培育过肺癌、皮肤癌等癌细胞的液体,4周后将其中未分化的iPS细胞移植到小鼠皮下。结果小鼠全部患上了癌症。研究小组由此确认未分化的上述iPS细胞就是癌症干细胞。

【加州大学开放世界最大癌症基因组数据中心】加州大学的科学家近日公开了他们自称世界最大的癌症基因组数据库。该数据库将为对美国国家癌症研究院基因组项目所产生的巨量测序数据进行分析的科学家带来便利。





多米诺科普时刻——

基因e语

干细胞有哪些常见类型?

按照分化潜能的大小,干细胞基本上可分为以下三种类型。

1. 全能性干细胞 具有形成完整个体的分化潜能,是最原始的干细胞。如胚胎干细胞(ESC),具有很强的分化能力,可以无限增殖并分化成为全身 200 多种细胞类型,进一步形成机体的所有组织、器官。

2. 多能性干细胞 具有分化出多种组织细胞的潜能,但却因为分化方向已确定,发育潜能受到一定的限制,失去了发育成完整个体的能力。如骨髓多能造血干细胞,它可分化出至少 12 种血细胞,但不能分化出造血系统以外的其它细胞。

3. 单能性干细胞 只能向一种类型或密切相关的两种类型的细胞分化,如上皮组织基底的干细胞、肌肉中的成肌细胞等。成年人组织大多也

含有干细胞,当组织受到外伤、老化、疾病等的损伤时,这些细胞就增殖分化。产生新的组织来代替它们,以保持机体的稳态平衡。

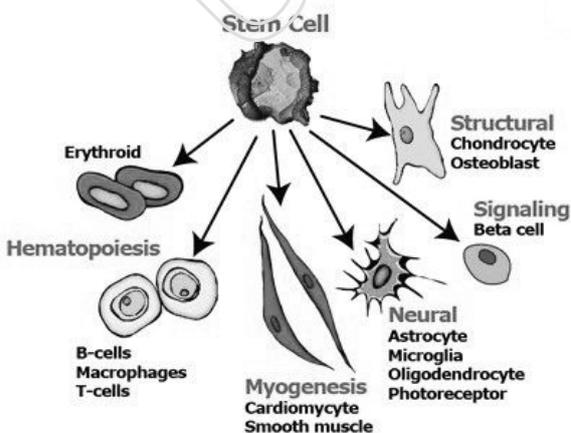
根据干细胞组织发生的名称亦可进行分类。目前,已经从许多组织或器官中成功地分离出干细胞,其中包括:胚胎干细胞、造血干细胞、骨髓间质干细胞、神经干细胞、肌肉干细胞、成骨干细胞、内胚层干细胞、视网膜干细胞、胰腺干细胞等。

基因视野

基因、干细胞与器官再生

生物界普遍存在再生现象,再生指的是生物体缺失部分的重建过程,在植物和低等动物中尤为明显。如蚯蚓被斩为两段后可变成两条蚯蚓,螃蟹断足后能重新长出来新足,章鱼甚至会在冬天潜入海底,吃掉自己的八只脚爪闭眼不动,第二年春天又长出八条新的脚爪。近年来,随着干细胞与再生医学的发展,科学家开始关注动物再生与干细胞在基因水平的关系。

一种名叫“涡虫”的扁形虫即使被切成百段,一两周后每段都会再生出完整的涡虫,这种超强再生能力一直是从事干细胞研究的科学家感兴趣的研究课题。涡虫再生的奥秘在于其体内有一种散布全身的全能干细胞,能在任何时间分化成其他任何种类的细胞。涡虫的身体被切断后,它体内散布在各处的这些干细胞转变成神经、肌肉、肠等各种组织细胞,重新长出那些失去的部分。德国科



“基因百科”专题(五)

学家发现,当抑制涡虫体内蛋白质“Smed—SmB”的合成后,涡虫体内的全能干细胞将不能分裂,涡虫因此失去了再生能力。这相当于发现了影响涡虫干细胞分裂的“总开关”,有助于人们深入了解组织缺损修复的机理。由于涡虫细胞中四分之三的基因与人类基因相似,他们的研究成果将有助于人类干细胞研究。

美国科学家发现,关闭了耳朵遭受重创的小鼠的 p21 基因后,小鼠能够重新长出耳朵。但与典型的哺乳动物通过结疤治愈伤口不同,p21 基因关闭后,小鼠耳朵伤口周围刚开始会产生一堆名为“芽基”的细胞,这些细胞并不发展成单一的结疤组织,而是聚集起来继续分化,每个细胞朝不同的组织类型发展,如骨骼、肌肉、神经等,最终形成新的身体组织。尽管这项研究目前还处于初级阶段,但从理论上来说,这个过程也同样适用于人类。或许某一天,我们仅通过关闭 p21 基因就可加速人类身体组织的治愈过程,重新长出被截断了的四肢、受损的背部甚至遭受重创的大脑,而且副作用更少。

而德国和美国等国科学家利用基因技术向一种名为墨西哥钝口螈的蝾螈体内植入绿色荧光蛋白,再将相关细胞移植到有断肢的墨西哥钝口螈体内,这样就可以通过追踪荧光蛋白观察断肢再生的过程。他们发现,蝾螈断肢创口周围的皮肤、肌肉、骨骼等各种细胞会聚集到一起,从成体细胞反向变为“幼年”细胞,形成具有再生能力的芽基细胞群。尽管这些芽基细胞看起来都差不多,但它



们都记住了各自的来源,从肌肉细胞而来的仍再生为肌肉细胞,从神经鞘细胞而来的仍再生为神经鞘细胞。更令人惊奇的是,从蝾螈肢体末端取下的软骨细胞,在移植到上臂部位后,居然慢慢移到了与其原有位置相对应的地方,证明这种细胞具有记忆位置的功能。医学界一直在研究蝾螈、壁虎等动物的断肢再生能力,以发现帮助人类断肢再生的途径,这样的发现对于再生类药物的研发具有重要意义。

再生医学的基础是干细胞研究,要想使整个断肢再生,目前就是需要改变向伤口处的细胞发出的信号,目的是让它们原先进行的“愈伤行为”停止,同时诱导并调控干细胞增殖分化,从而激活我们体内的“断肢再造”功能。通过科学家的努力,或许终将找到人体内控制再生信息的基因密码,引发再生的基因信号,从而开启人体的肢体再生功能。

张若思 供稿

基因探秘之“性格与基因”

为什么每个人的性格不同？基因到底决定多少因素？我们身边每个人都有不同的性格，有的外向活泼，爱冒险，易激动，说话心直口快；有的温和内向，说话做事不紧不慢，满足现状，喜欢安稳的生活，为人随和。那性格和基因有怎样的关系呢？传统观点认为，一个人的性格是由自身经历和周围环境决定的。不过随着人们认识的深入以及技术的进步，科学家发现性格与基因实际上有着密不可分的关联。

科学家用基因来解释人类性格发现：

关键词一：D4DR 基因（“寻求新奇的基因”）

1996年初，由以色列和美国的科学家组成的研究小组各自单独发表声明：他们已经发现人的第11号染色体上有一种叫D4DR的遗传基因，对人的性格有不可忽视的影响。拥有较长版本的基因的人富有冒险精神且容易兴奋，而长度较短者相对沉默和冷淡。

科学家们还发现D4DR基因有调节多巴胺的功能。多巴胺在人脑中起到化学信使的作用，可使人产生情感和欢乐。较大的基因可形成较长的受体，较长的受体不知不觉会引起人脑中多巴胺的感应，从而使人想要蹦跳、冲动，敢于冒险。

脑部的D4DR基因较长的人，在敢于冒险、追求新奇方面的得分较高。这些人容易兴奋，善变，激动，性情急躁，喜欢冒险，比较大方。D4DR基因较短的人，得分较低。他们比较喜欢思考，忠实，温和，个性拘谨，恬淡寡欲，并注意节俭。同时需要指出的是，遗传对人的性格有不可忽视的影响。

关键词二：5-HTT 基因（“幸福感基因”）

英国研究人员发现，一种“快乐基因”也对性格有很大影响。这种“幸福基因”的密码是“5-HTT”，人的满足感很大程度上是由它决定的。如果从父母那里继承了两个“长”5-HTT基因的人，就容易有满足感。相反，最不快乐的人生来就带有

两个“短”5-HTT。也就是说，携带至少一个“5-HTT”基因短副本的人更容易变得抑郁，而携带两个基因长副本的人对抑郁症具有更强抵抗力。有的人生来就活泼开朗、有的人一生就都多愁善感。这说明，不同的性格与基因有很大关系。

5-HTT基因的作用是传输血清素。血清素是一种神经传递素，能带来愉悦感。5-HTT基因越长，释放和回收血清素效率越高。

较长5-HTT基因的携带者在生活中更多关注积极因素，更容易从压力事件中恢复，更能面对焦虑、抑郁和其他心理健康问题。

不过，遗传对人的性格的影响是很有限的。总之，科学家们相信，大多数人的个性特征是先天和后天两种因素共同影响下形成的。巴甫洛夫说得好：“性格是天生与后生的合金，性格受于祖代的遗传，在现实生活中又不断改变、完善。”基因有一定影响，但不能说它带来快乐，“快乐极其复杂，你在整个人生旅途中的经历将对快乐与否起支配作用”。

相关名词解释：

D4DR 基因：D4DR，或称之为“寻求新奇的基因”，受到了广泛的研究，其结果令人吃惊。1996年初，由以色列和美国的科学家组成的研究小组首次发现。它存在于第十一条染色体中。D4DR基因对控制兴奋水平并对身体活动和动机都很重要的神经递质多巴胺产生影响。

多巴胺 (Dopamine) (C₆H₃(OH)₂-CH₂-CH₂-NH₂)是一种脑内分泌物，属于神经递质，可影响一个人的情绪。

5-HTT (5-hydroxytryptamine transporter, 5-羟色胺转运蛋白)：“幸福感基因 (happiness gene)”，即5-HTT基因，是一个与人对生活的满意度相关的基因。5-HTT基因的作用是传输血清素而血清素是一种神经传递素，能带来愉悦感，所以5-HTT基因越长，释放和回收血清素效率越高，人也就觉得越幸福。

刘雅 供稿



我的家乡“大保当”

——生态变迁记

2007 级硕博研究生 刘万飞

大保当，位于陕西省神木县西部，紧邻内蒙古，属于毛乌素沙漠的边缘地带。这里的人们走出院落，就可以看到远处连绵不断的波浪形沙丘。每年春季，沙尘暴都会多次裹挟着成吨的沙子亲吻这里的每一寸土地和土地上的所有活物。生存在这里的人们，在贫瘠的土地上，每年都要看着老天爷的脸色来刨闹自己的口粮。幸运的是，这漫漫黄沙下有储量非常可观的“黑金”（煤）和天然气，为这块贫瘠的土地送去了希望。然而，大多数人并不知道，这里曾经是动植物的天堂，只是由于长期的滥垦滥伐，导致曾今草丰水美的地方变成了如今风沙肆虐的舞台。可以说，大保当的生态变迁就是北方森林草原沙漠化的缩影。

“大”是汉语，“保当”是蒙语，意为灌木丛草滩。“大保当”，指的是一块面积非常大的灌木丛草滩。单单从名字，就可以看出往昔大保当是一个非常宜居的地方。

县境古时濒临大海，气候温和湿润，植物繁茂。在早古生代时期，这里长期处于海侵状态。早古生代末期，由于板块运动，抬升为陆地。晚古生代石炭纪后期，海水再次侵入。直到晚古生代二叠纪早期，海水退出，植物生长繁茂，并发生了首次聚煤作用。中生代三叠纪晚期，古气候温暖湿润，适宜于古植物生长，发生了第二次聚煤作用。中生代早中侏罗纪时期，地势平坦，湖沼密布，植物丛生，发生第三次聚煤作用。大保当地下丰富的“黑

金”，正是由于这些时期林木茂盛而形成的。新生代古近纪和新近纪时期气候炎热潮湿，植物生长茂盛，类似亚热带气候，湖泊与沼泽星罗棋布。

新生代新近纪上新世末，这里抬升为高原，气候逐渐变干，湖泊缩小。新生代第四纪时期气候愈来愈干燥，成为黄土高原。然而这里的动植物生长仍很旺盛，并成为人类生息繁衍的沃土。早在四五千年以前，这里已有人类居住，县境有多处龙山文化遗址。夏时薰育族、商代龙方族、西周玁狁族、春秋与战国时期白狄族或林胡族，以及秦时匈奴族和华夏族都在这里聚居过。秦汉时期，这里草丰水美，西汉王朝六大军马场之一“天封苑”就位于现今的大保当一带。《汉书》中描述这里为“水草丰茂，牛马衔尾，羊群赛道”，真是“风吹草低见牛羊”的理想牧区。

唐代县境松柏成林，动物成群，令大诗人王维感叹不已。王维《新秦郡松树歌》中“青青山上松，数里不见今更逢”的诗句，展现出当时林木茂盛的场景。唐代这里开始沙化。宋时这里仍为全国良马产区。《宋史》载杨家将“防敌于边塞，狩猎于林中”。宋明以后，由于战乱和盲目垦殖等原因，大片森林和草原遭到毁灭性破坏，使农田没有保护，地表没有掩盖，再加上北边毛乌素沙漠南侵和地下水位下降等原因，县境北部大保当等地区逐渐沙漠化，风沙愈来愈严重，流沙南移，气候干燥，物种减少。特别是清康熙年间，朝廷准许大量垦荒，草原惨遭

破坏。光绪年间，又推行戍边屯垦政策，迫使居民弃牧从农。至此，这里黄沙漫漫，群山秃秃，满目荒凉。沙缘每年以3—8米速度向东移动。

新中国成立后，政府大力推行防风固沙、退耕还林政策，使这里的生态环境恶化得到一定的控制。大保当乡补拉湾村护林员杨秀生造林200亩，被林业部评为林业劳动模范。然而由于这里属大陆性气候，气候干燥，盛行偏西和西北大风，再加上地下水位进一步下降，生态环境没有根本性的改变。上世纪四五十年代，爷爷住在大保当最北边的讨壕兔。今年清明节我陪爷爷去了那里，大部分耕地已被南移的沙丘掩盖，原来的海子（俗称，即水泊）也只有中心地带还存在水草，接近干涸。可喜的是多年的植树造林，已经基本阻止了沙丘的进一步南移。

我的家乡大保当经历了由青山绿水到漫漫黄沙的演变，上演了北方森林草原沙漠化的整个过程。目前，县政府提出建设生态神木，希望未来的大保当可以重新变的山青水秀，上演由沙漠演变成风景秀美、环境适宜的地方。



美丽的家乡——南京

2007 级硕博研究生 胡 杨

“六朝金粉地,金陵帝王州”。有着 6000 多年文明史和 2400 多年建城史的南京,与北京、西安、洛阳并称为“中国四大古都”。自公元 229 年东吴孙权迁都南京以来,历史上先后有 10 个朝代在此建都,故有“十朝都会”之称。我就是出生并成长在这么一个有着悠久历史的美丽古都——南京。

南京文化古迹遍布,从中可以探寻历史的源头:中山陵依山而建,结构严整,观之而生一股浩然之气;夫子庙建筑群古色古香,漫步其间,让你体味明清时代的市井繁荣;中华门气势宏伟,设计巧妙,置身城内,壁垒森然,耳边似有战马嘶鸣;此外还有灵谷寺、石象路、三国东吴所筑石头城遗址、明代朱元璋的陵墓(明孝陵)以及革命纪念馆雨花台等,引人遐思无限。

说到南京,人们最先想到就是有“南京的母亲河”之称的秦淮河,她孕育了南京的古老文化,也是南京著名的风景区之一。秦淮河古名“淮水”,一名“龙藏浦”。历史上关于秦淮河的传说和记载甚多。相传秦始皇东巡时,望金陵上空紫气升腾,以为王气,于是凿方山,断长堦为渎入长江,后人误认为此水是秦时所开,所以称为“秦淮”。

秦淮河早在远古时代就是长江的一条支流,也是南京地区第一大河。秦淮河有两个水源头,北源在句容市宝华山南麓,称句容河。南源在溧水县东庐山,称溧水河。南北二源合流于江宁县方山埭西北村。流入城里的内秦淮河东西水关之间的河段,素有“十里秦淮”、“六朝金粉”之誉。

秦淮河两岸有大小集市 100 多处,东吴以来一直是繁华的商业区和居民区。历代有许多过达

官贵人住在秦淮河畔,如东晋时的王导和谢安等。尽管隋唐以后,秦淮河畔渐趋衰败,但是,仍有许多文人墨客在这里凭吊吟叹。

最有代表性的诗作是唐代著名诗人刘禹锡的《乌衣巷》:“朱雀桥边野草花,乌衣巷口夕阳斜。旧时王谢堂前燕,飞入寻常百姓家”。秦淮河两岸建有不少佛寺,东晋时的瓦官寺,南朝时的安乐寺都非常著名。东晋时大画家顾恺之为瓦官寺画了《维摩诘居士像》,雕塑家戴逵父子铸造过五尊铜像。安乐寺里有著名画家张僧繇画的四条白龙,留下了“画龙点睛”的故事。

金粉楼台,鳞次栉比;画舫凌波,桨声灯影,构成一幅如梦如幻的美景奇观。秦淮风光最著名的是盛行于明代的灯船。河上的船,不论大小,都一律悬挂着彩灯,凡游秦淮河的人,必乘灯船为快。朱自清在他那篇著名的散文《桨声灯影里的秦淮河》,对此就有很好的叙述。

1985 年以后,江苏省、南京市拨出巨款对这一风光带进行修复,经过修复的秦淮河风光带,以夫子庙为中心,秦淮河为纽带,包括瞻园、夫子庙古建筑群、白鹭洲、中华门城堡,以及从桃叶渡至镇淮桥一带的秦淮水上游船和沿河景观,可谓集古迹、园林、画舫、市街、河房厅和民俗民风于一体的旅游线,极富情趣和魅力。

作为一个南京人,我以我的家乡为荣,以美丽的秦淮河为荣。也希望大家能够有机会去我的家乡南京游玩,身临其境的感受她带给你的那份清新而自然的气息。

PM_{2.5}、PM₁

与

健康生活

本刊编辑

PM_{2.5} 已经成为一个流行词,PM₁ 是什么? PM₁ 是指大气中直径小于或等于 1 微米的颗粒物。包含在 PM_{2.5} 中,其质量浓度约占 PM_{2.5} 的 60%–80%, 有机溶胶是 PM₁ 中十分重要的组成部分。从健康角度,有机溶胶的很多成分被证明是对人体十分不利的诱变剂或致癌物质,比如:多环芳烃、多氯联苯以及不饱和的醛类物质。有关方面的监测数据表明:在北京居民用餐时段,烹饪源排放的有机气溶胶甚至超过了总量的 50%, 也就是我们厨房油烟成为大气环境中十分严重的污染源。

今年 3 月新修订的《环境空气质量标准》,正式增设了 PM_{2.5} 浓度限值。电视、网络等媒体每天都在公布 PM_{2.5} 的即时数据, 空气监控, 蓝天工程, 环保指数等等, 全世界都在关注地球的生存环境,对于我们人类来说,保护环境已经是一件迫在眉睫,人人有责、人人有利的事情。

空气质量的好与差, 同我们的身心健康有着十分密切的关系,污染的越严重, 害处就会越大, 这一点已经毋庸置疑, 并且有了许多经典案例和

深刻教训。但是,对于我们每一个人来说,不仅仅要关注空气质量的好与差,比如沙尘暴、雾霾、雨雪天气等,更要十分关注身边的空气环境质量,特别是家庭的空气质量尤为重要。室外的空气环境,我们能够适时的采取一定的防范措施,比如说雾霾、沙尘天气,可以戴口罩,减少露天逗留时间,甚至可以不出门。恰恰是身边的问题往往容易被忽略了,其实,家里厨房的油烟对我们的影响是很大的。

厨房油烟,近距离的与我们长期相伴,不可轻视。调整饮食习惯,尽可能的减少煎炸、烧烤、爆炒等烹饪做法,采取蒸、煮、炖、凉拌,这样就可以大大降低家里的油烟产生。关注身边事,长期以往,养成良好的饮食习惯,对我们的身心健康一定会产生十分重要的影响,对自己,对家人都会受益多多。同时,对改善大气环境也是很大的贡献,一件看是简单的事情,其重要意义不仅仅利己、利家、利国,还会利于子孙后代。道理很简单,也很直接,做起来也不算什么难事,关键的是要自觉、要持之以恒。健康生活,从我做起。