

一、研究前沿：

[方法学报告]最新小鼠实验操作工具

《科学》：干细胞分化新调节因子被发现

二十一年后终找到致病基因

《自然》封面：疾病研究进展综述

武大校友最新《自然》文章解析免疫学突破性进展

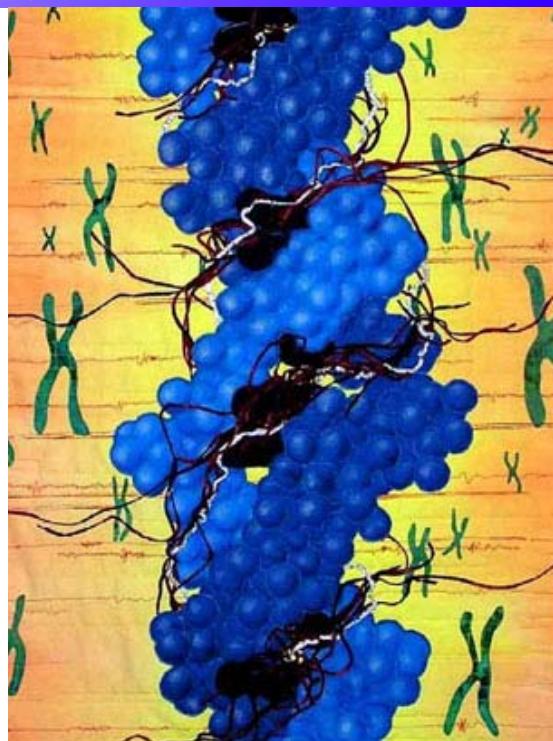
忍痛容易，耐痒难！第一个痒感知基因现身

Cell：干细胞分类法的改写

《PNAS》大肠杆菌实验剖析 DNA 修复新发现

老鼠基因组单体型图谱出炉

取代传统 IVF 体外培养法的芯片实验室



二、关注中国：

曹雪涛院士《Blood》文章发表重要研究进展

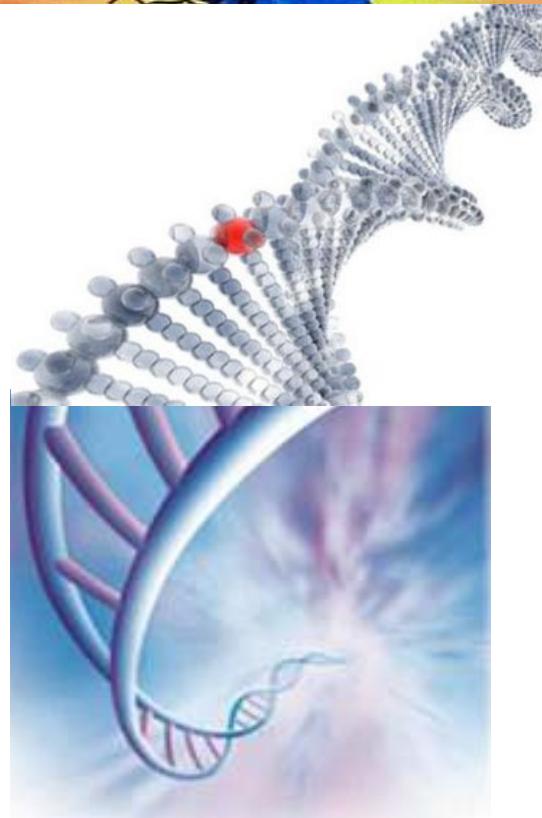
裴钢院士最新文章解析药物成瘾机制

北大特聘教授发表中国第一篇《自然-纳米技术》文章

三、热点话题：

又一篇《Science》文章被撤回

蛋白研究先驱、《科学》前主编辞世



四、技术前沿：

《细胞》：三效合一的新型基因表达调控技术

PAGE 胶电泳 DNA 条带回收：常规凝胶回收试剂盒一样行！

Blot 印迹膜的选择很重要！

[方法学报告]

最新小鼠实验操作工具

生物通报道：自20世纪初小鼠的遗传学研究从宠物农场进入哈佛大学的实验室只有短短一百年的历史，但是由于小鼠基因组与人类基因组高度同源、小鼠基因组改造手段非常成熟以及小鼠近交系、突变系和工具小鼠品系种类繁多，小鼠遗传学已成为发育生物学、功能基因组学和疾病机理研究的核心研究领域。

在本期的《Nature Genetics》上，分别来自霍华德休斯医学院犹他州大学，冷泉港实验室的研究人员报道了小鼠遗传学操作的最新工具。

原文检索: **Nature Genetics** 39, 914 - 921 (2007)
 Published online: 17 June 2007 |
 doi:10.1038/ng2045 **Tissue-specific and reversible RNA interference in transgenic mice** **Nature Genetics** 39, 922 - 930 (2007) Published online: 17 June 2007 | doi:10.1038/ng2060 **Toward simpler and faster genome-wide mutagenesis in mice**

人是哺乳动物，而细菌、植物、酵母、线虫不是；小鼠也是哺乳动物，不像大猩猩、山羊、狐狸、雪貂、长颈鹿和豺，它能很好地适应实验室条件和遗传学需要。而且小鼠基因组与人类基因组高度同源、小鼠基因组改造手段非常成熟以及小鼠近交系、突变系和工具小鼠品系种类繁多，因此小鼠已成为发育生物学、功能基因组学和疾病机理研究的核心研究领域，小鼠也成为最重要的模式生物之一。

近年来，随着小鼠基因组序列测序的完成，不同小鼠近交系品系特异的微卫星标记或单核苷酸多态性不断被发现，小鼠生理生化表型分析手段和数据也越来越完善，这些前期工

作导致了目前大规模的基因剔除计划、基因突变计划及构建和分析重组近交系计划的实施。这些计划可能构成未来10-20 年中生命科学和医学研究领域的最重要的内容之一。

小鼠遗传学研究开始于1902年，哈佛大学的Castle在当时孟德尔遗传学研究的影响下开始了小鼠遗传学研究，1909年Castle实验室的Little得到了第一个近交系小鼠—DBA 品系后，随后在Cold Spring Harbor Laboratory 和The Jackson Laboratory 工作中陆续得到了C57BL/6、C3H、CBA 和BALB/c 等多种近交系小鼠，这些近交系构成了目前世界上使用最广泛的几种品系。在这一百年里人们已经建立了近400多个近交系，6 000 多个突变品系。

小鼠已成为了最适于基因组改造的模式动物。1982 年，Palmiter 和Brinster 首先制造了携带外源基因的新的小鼠品系—“转基因小鼠”。第一个转基因小鼠品系携带了可表达的大鼠生长激素的基因片断，过度的生长激素导致转基因小鼠的体型增大，第一次在整体动物水平证明了生长激素的功能。在Evans、Smithies 和Capechi 等实验室的共同努力下，通过ES 细胞内DNA 同源重组的方法，科

学家于1987 年得到了第一只基因剔除小鼠。基因剔除提供了研究在整体动物水平研究基因功能的“金标准”：即分析特定基因缺失后的功能障碍来推断基因的功能。1998 年，在 Dolly 羊出生一年后，克隆小鼠也在夏威夷的实验室中诞生。由于在1990年启动人类基因组计划时小鼠就被列为五种核心模式生物之一，所以小鼠基因组计划是最早启动的非人基因组计划。到了2002 年，小鼠C57BL/6j 近交系基因组的研究相继取得了成果：5 月小鼠的16 号染色体基因图谱被首先被绘制出来，并发现其与人类的21 号染色体是高度同源的；8 月小鼠的全基因组图谱完成；12 月小鼠基因组测序基本完成。至此小鼠的研究进入了一个新阶段。

和小鼠的分子生物学研究同步的是小鼠的生理生化数据的积累。各种专门用于小鼠的代谢、心血管、呼吸、骨骼、血液、行为等生理功能检测仪器设备和方法在过去几十年中得到的迅速发展，比较医学的研究使得我们可以将小鼠的特定生理生化功能和人类进行比较分析。由于不同的小鼠近交系在许多上述指标上有明显的差异，因此，通过这些近交系基因组的多态性的连锁分析，可以建立特定功能表型在基因组上的定位，发现和确定表型与基因型之间的关系。从最早的简单分析不同近交系的分子多态性，进而采用微卫星标记，最新发展到单核苷酸多态性，在基因组中将一个特定功能或表型定位到1kb 将不再是梦想。

近年来，在基因组计划完成的基础上，通过化学诱变、DNA “基因陷阱” 或转座子转座

作用建立新的突变小鼠品系成为一种时尚，这种以新突变品系的病理表型为出发点，然后通过突变的染色体定位最终克隆突变基因的方法已经大大推动了疾病模型的研究，并在短期内提供了大量的新的小鼠品系。经典的小鼠遗传学家也找到了新的思路，他们正在建立上百种通过现有近交系杂交而形成的新的重组近交系。通过对这些新的近交系与母本近交系在生理生化表型和基因型的连锁比较，我们有望对一些复杂性状(如代谢过程)的调控作深入的遗传学分析，从而发现复杂疾病(包括糖尿病/ 肥胖症、高血压、免疫失调、及神经性疾病等)的发病机理机制。

从2005 年起，大规模开展基因剔除的研究计划分别在美国、欧盟和加拿大实施，第一期总投资达1 亿多美元。该计划的最终目标是要将小鼠的3万多个基因逐一进行基因剔除，建立基因剔除小鼠品系，从而分析基因的功能。可以预见，小鼠的突变品系，将在不远的将来达到4 到5 万个品系。(遗传学筛选的的分类) (作为模式动物的小鼠)

我国小鼠基因组改造相关工作研究起步晚、规模小，制约了我国功能基因组研究，相关疾病的动物模型研究也因此成为致病机理研究和生物医药研究开发的瓶颈。但近年来，在国家科技部、国家自然科学基金委员会、中国科学院及有关地方政府的资助下，我国科技工作者利用多种模式生物开展了生物技术、基因识别、基因表达谱、基因功能、个体发育、疾病发病机制及药理、毒理方面的研究，取得了一系列重要科研成果。

2001 年, 科技部启动了“十五”攻关重点项目“国家遗传工程小鼠资源库的建立”, 该项目于2005 年顺利结题。资源库建立了完善的转基因、基因剔除和化学诱变等小鼠基因组改造技术服务, 三年多来已为国内外研发机构建立了遗传工程小鼠品系100 余种, 其中基因剔除品系30 余种, 这些小鼠品系中包括糖尿病、肥胖症、白内障、肢体残废、发育缺陷、心血管系统障碍等多种人类疾病的动物模型。

上海南方模式生物研究中心是于2000 年9 月由国家科技部“863”计划和上海市科委共同发起, 并联合沪上多家从事相关研究的单位而组建的一家专业从事小鼠基因组改造技术研发的科研单位, 是经上海市批准成立的自负盈亏的事业法人单位。中心主要任务是围绕国家目标, 承担国家和地方科技项目, 开展基础和应用基础研究。同时, 为相关科研机构或企业提供模式生物技术服务。中心现已相继建立了140 多种转基因或基因剔除小鼠品系, 涉及人类重大疾病10 余种, 如白血病、肿瘤、乙型肝炎、糖尿病、骨质疏松症、心血管疾病、神经精神性疾病等。尤其令人可喜的是上海市政府为加强模式生物技术公共服务平台建设, 支撑生物技术及生物医药产业发展, 已投资近1.9 亿元建设“上海实验动物资源公共服务平台”, 其中包括大规模小鼠转基因和基因剔除技术平台和预算资金达1 000 万元的表型分析平台(小鼠医院)。该建设项目将计划于2007 年4 月建成投入使用。这无疑对项目总体目标的实现具有关键的硬件设施保障作用。

除此之外, 军事医学科学院利用小鼠条件性基因剔除技术对骨关节炎致病基因的功能及其在发病机制中的作用进行了卓有成效的研究; 中国医学科学院开展了细菌人工染色体克隆的小鼠转基因研究; 复旦大学利用转座子插入技术, 建立了一批突变小鼠模型。值得一提的是, 2005 年, 上海市科委立项300 个基因(总基因数的1%)的基因剔除计划, 以期和国际上的小鼠研究同步。(来源自林兆宇等人的《小鼠的遗传学研究》)

《Nature Genetics》上这两篇文章, 来自冷泉港实验室, 纪念Sloan-Kettering癌症研究中心(Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, MSKCC)的Scott Lowe等人报告了一种简单的转基因体系, 能利用RNAi技术对内生性基因表达进行组织特异性的和可逆性的调控; 另一篇文章中, 来自犹他州大学霍德华休斯医学院的Mario Capecchi等人则发现Cre-loxP位点特异性重组能以相对高的频率产生大型germline删除, 复制和染色体移位。

传统的小鼠模型主要是依靠转基因的过表达或者靶定的不可逆的基因突变, 目前改造技术可以分为三类: 一是通过物理或化学方法在小鼠生殖细胞DNA中随机诱导单个或多个碱基的突变形成, 然后通过与野生型小鼠交配, 将突变传给后代; 二是通过ES 细胞或受精卵原核显微注射, 在基因组中随机插入特定的碱基序列, 转基因技术、“基因陷阱”技术及转座子技术可以归到此类; 三是在基因组的特定位置插入或者删除特定的碱基序列, 即基因定位突变, 基因剔除(knock-out)和基因敲入。

(knock-in) 属于此类。

但是,对于复杂生物,特别是包括人类在内的脊椎动物,整体动物研究层次才能彻底和全面的阐明基因的生理功能及其在疾病发生过程中的作用。胰岛素、瘦素和GLP1 等关键内分泌分子的靶器官包括肝脏、肌肉、大脑等多个组织,其分泌和代谢过程也涉及多器官和细胞类型,因此其作用的效果只有在整体动物水平才能得到系统说明。通过在特定组织剔除特定基因,分析其对整体动物生理生化过程的影响,才是最准确、也是最明确的基因功能研究手段。

在第一篇文章中,研究人员利用之前用于基因过表达中的四环素应答系统,发展了一种简单的转基因系统,可以可逆的调控基因表达。这些转基因小鼠含有一个四环素应答RNA合成酶II启动子,以及靶向肿瘤抑制因子Trp53的一个短发夹RNA (shRNA),当与现有的小鼠品系(表达常见的或组织特异性‘tet-on’或‘tet-off’激活)杂交时,可以可逆的表达出shRNA。

研究人员在几个组织进行了Trp53的可逆敲除,并且在淋巴瘤(Trp53敲除启动其生长)中Trp53表达的恢复可以导致肿瘤的衰退。这种方法能不改变靶基因,完成体内基因的组织特异性和可逆的调控,可以广泛用于基础生物学和药物靶向确认的研究中。

在第二篇文章中,研究人员提出了一种实际操作性强的Cre-loxP和piggyBac转座子突变策略,可以用于大规模功能分析中对小鼠基因组编码序列和/或大量非编码区域进行系统突变。首先研究人员构建了loxP包含基因缺失(loss-of-function)等位基因(protocadherin, and 基因簇(Pcdha, Pcdhb and Pcdhg)),在合适的引导下,利用这些等位基因Cre-loxP位点特异性重组可以介导有效的体内trans-等位基因重组。

这样将一个piggyBac转座子插入整合到loxP位点,并任意分布在小鼠基因组上,而且插入性功能失活和条件性rescue等位基因。

(生物通: 张迪)



是一个以细胞分选技术为主、拥有多样化产品的生物技术公司。开发研制并销售世界上最先进的细胞分选、细胞生物学、相关分子生物学产品和技术,尤其在干细胞分选、DC细胞分选与分析、细胞因子分泌细胞分选与分析、免疫治疗、再生医学方面占有极大的优势,CD133、BDCA-2 (CD303)、BDCA-4 (CD304) 单抗为我公司专利产品。

我公司总部位于德国科隆,在科隆和德国北部罗斯托克均有cGMP生产机构。我们的产品有免疫磁珠、特异性细胞及蛋白质或者DNA/RNA分选用的MACS分选设备、单克隆抗体、无菌溶液、基础和特殊培养基、血液/血浆治疗用的生物学吸附剂、LIFE18血浆分离机、流式细胞仪及相关耗材。

免费服务热线: 800 820 2606

技术支持信箱: macs@miltenyibiotec.com.cn, miltenyibiotec@china.com

《科学》： 干细胞分化新调节因子被发现

生物通报道：乙烯是一种能够催熟果实的气态植物激素。在最新一个期的《科学》杂志上，由瑞典、法国、英国的研究人员联合发表的文章报告说，他们发现乙烯还能够调节拟南芥根部的干细胞分化。

已经知道，多细胞生物的构建依赖于能兼顾自我更新和产生分化的子细胞的特殊细胞——干细胞。在这项新的研究中，研究人员证实对植物生长很重要的气体信使乙烯能够调节拟南芥根部静止中心 (quiescent center) 细胞的分裂，该中心是植物根部干细胞的一个起源地。

通过这种乙烯诱导的分裂所形成的细胞表达静止中心特异性基因，并且能抑制周围原始细胞的分化。这些发现表明，静止并不是这些细胞向临近干细胞发信号所必须的。

研究人员推测，乙烯是植物根系统胚后发育期间干细胞小生境中静止中心调节细胞分裂的一个信号途径的一部分。

乙烯是迄今为止所发现的 5 大类植物激素之一，它广泛存在于植物体中，对植物的生长发育，特别是植物的成熟和衰老起着十分重要的调节作用。研究还发现，乙烯参与逆境条件 (热害、冷害、旱害、涝害、盐害、紫外线和重金属离子等) 下植物的胁迫反应，影响到植物体内一系列胁迫反应的开始和植物抗性的变化。近年来还发现乙烯参与植物的抗病反应。

早在上个世纪中叶 (1864) 就有关于燃气街灯漏气会促进附近的树落叶的报道，但到本世纪初 (1901) 俄国的植物学家奈刘波 (Neljubow) 才首先证实是照明气中的乙烯在起作用，他还发现乙烯能引起黄化豌豆苗的三重反应。第一个发现植物材料能产生一种气体并对邻近植物材料的生长产生影响的人是卡曾斯，他发现橘子产生的气体能催熟同船混装的香蕉。

虽然 1930 年以前人们就已认识到乙烯对植物具有多方面的影响，但直到 1934 年甘恩 (Gane) 才获得植物组织确实能产生乙烯的化学证据。

1959 年，由于气相色谱的应用，伯格 (S. P. Burg) 等测出了未成熟果实中有极少量的乙烯产生，随着果实的成熟，产生的乙烯量不断增加。此后几年，在乙烯的生物化学和生理学研究方面取得了许多成果，并证明高等植物的各个部位都能产生乙烯，还发现乙烯对许多生理过程、包括从种子萌发到衰老的整个过程都起重要的调节作用。1965 年在柏格的提议下，乙烯才被公认为是植物的天然激素。

静止中心学说 (quiescent center theory)

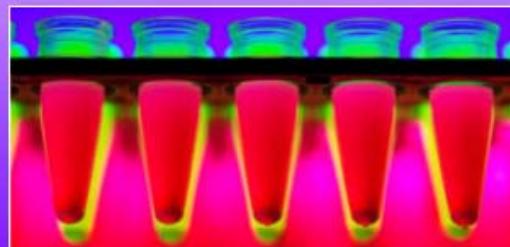
静止中心学说是 F. A. L. Clowes (1956、1961) 提出的有关根尖顶端分生组织中心部仅很少发生细胞分裂, 或完全不分裂的一种学说。将 DNA 的前体物质纳入根内后, 而几乎不能进入静止中心, 但可被进入静止中心的周

围。然而, 用 X 射线照射根部, 使分裂中的细胞发生异常时, 则静止中心的细胞开始活动, 并对根尖进行修复。此外, 通过对根尖外科手术的实验, 也确认静止中心对根尖具有修复能力。(生物通雪花)



基因有限公司 LI-COR Odyssey 用户回访活动

免费抗体开始派送!



尊敬的用户,

您好!

感谢您参加我公司举办的LI-COR Odyssey用户回访活动以及对Odyssey技术的认可, 我们将再接再厉, 维护好每一台Odyssey的运行和使用, 为您提供更多更好的服务。

从本周开始我们将在全国范围内派送此次活动的免费红外荧光二抗! 评奖活动也在紧张地进行着, 我们会在第一时间向您公布结果, 敬请期待并予以关注!

特别感谢美国LI-COR公司为本次活动所提供的试剂赞助, LI-COR红外荧光二抗具有特异性高, 灵敏度高的特点, 可做到1:1, 5000-20, 000的稀释。

let professionals serve professionals

香港: 852-28966283

北京: 010-51665161

上海: 021-64951899

广州: 020-85524840

天津: 022-88293136

成都: 028-85254936

武汉: 027-87166462

昆明: 0871-5199992

沈阳: 024-23341315

济南: 0531-86560825

南京: 025-83248693

长沙: 0731-4476562

西安: 029-82501170

杭州: 0571-87229824

重庆: 023-68614842



二十一年后终找到致病基因

生物通报道：21 年前，美国华盛顿大学医学院的研究人员首次在密苏里州和阿肯色州的一些家族中发现了一种致死性的遗传疾病——脑白质营养不良相关视网膜病变（RVCL，retinal vasculopathy with cerebral leukodystrophy）。现在，这些研究终于找到了这种疾病的相关基因——TREX1。该研究发现刊登在最新一期的《自然·遗传学》的网络版上。

这个致病基因的确定将加速研究人员认识和治疗与 RVCL 有关的视网膜血管病变。RVCL 是一种常常无法识别或容易误诊的罕见疾病。患有这种病的白人和亚洲人，在 45 岁左右的时候开始出现复杂且具致死性的中枢神经系统症状。其症状还与脑瘤或多发性硬化症黑相似。发病后，RVCL 在不足十年的时间里导致患者死亡。

由于 RVCL 患者的眼睛和大脑背面的小血管会消失，发现的这种新的基因联系可能对影响老年人的更多健康问题如糖尿病等具有重要意义。

研究人员 John Atkinson 博士指出，目前 TREX1 突变为什么会导致这些血管在中年时开始消失还是一个谜团。但是，知道了这种联系将帮助人类了解相关疾病。

华盛顿大学的 Gil Grand 博士和 Atkinson 领导的研究组于 1986 年首次报道了一种新的人类疾病——RVCL。此后，研究人员在欧洲、澳洲和台湾找到了患有 RVCL 的其他家族。

2002 年，Atkinson 研究组和来自其他研究机构的同事发现这种疾病与第三号染色体的一个部位有关。但不幸的是，这个区域包含了超过

150 个复杂的基因，他们首次尝试定位导致 RVCL 的基因研究也以失败告终。

在华盛顿大学基因组测序中心提供的一项资助下，研究人员近期又开始了新的尝试。这项研究的领导者是曾经的 Atkinson 实验室的一员 Anna Richards，他将目标锁定在了一种最容易测序的基因上。

幸运的是，这种叫做 TREX1 的基因正是他们在找的东西。在被研究的 10 个家庭中，他们发现患 RVCL 的家族成员都携带五种不同的 TREX1 突变形式中的一种。

对 TREX1 基因的科学文献目前正在逐渐增多，这种基因活跃在几乎所有细胞中，它能校对在复制 DNA 过程中的错误，并帮助纠正错误。

Atkinson 表示，尽管目前对 TREX1 的研究文献还很少，还不清楚这种基因突变为何能导致小血管开始死亡。但是 TREX1 的发现可能为维护小血管的健康奠定基础。

研究人员表示，他们将继续努力了解 TREX1 的方方面面，以期能够获得有关 RVCL 发生的重要线索。[\(生物通雪花\)](#)

《自然》封面： 疾病研究进展综述

生物通报道：来自哈佛医学院麻省总医院炎症性肠病研究中心（Center for the Study of Inflammatory Bowel Disease），计算机与整合生物学中心的研究人员对炎症性肠病（inflammatory bowel disease, IBD）这一病因尚不十分清楚的领域的最新进展做了综述，其中包括一系列易感基因的发现以及重要环境因素的识别。这一综述发表在《Nature》封面上。

原文检索：Nature 448, 427-434 (26 July 2007) | doi:10.1038/nature06005 Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease

炎性肠病（inflammatory bowel disease, IBD）是一种病因尚不十分清楚的慢性非特异性肠道炎症性疾病，包括溃疡性结肠炎（UC）和克罗恩病（CD）。前者是一种慢性非特异性结肠炎症，重者发生溃疡，病变主要累及结肠粘膜和粘膜下层；范围多自远段结肠开始，可逆行向近段发展，甚至累及全结肠及末段回肠，呈连续性分布；临床主要表现为腹泻、腹痛和粘液脓血便。后者为一种慢性肉芽肿性炎症，病变可累及胃肠道各部位，而以末段回肠及其邻近结肠为主，多呈节段性、非对称性分布；临床主要表现为腹痛、腹泻、瘘管、肛门病变和不同程度的全身症状。

这类疾病病因迄今未明，但认为本病主要由环境、遗传、免疫等多种因素相互作用所致。近年来，随着对该病免疫发病机制研究的进展，不少新的免疫治疗策略和药物问世。

今年6月来自英国利兹大学的研究人员发现一茶匙某种植物糖再加上一种改造过的自体细菌，也许就可以治疗炎性肠病。他们

对人体肠内的一种细菌进行了改造，并利用一种名为木聚糖的植物糖来“激活”这种改造过的细菌，以治疗炎性肠病。

这种细菌经过改造后能够产生帮助修复结肠细胞壁的人体生长因子，而且该细菌只有在木聚糖存在的情况下才被“激活”，病人需结束治疗时只要停止“吃糖”即可。木聚糖可从树皮中提取，并以极低的含量天然存在于食物中。研究人员认为，这种“吃糖”疗法已在试管实验中被证明有效，他们将在今年继续进行测试，为临床研究做准备。同样的方法也许还能用于治疗结肠直肠癌。

在本期的《Nature》杂志上，来自哈佛医学院麻省总医院的 Ramnik Xavier 和 Daniel Podolsky 对这一领域的最新进展做了综述，其中包括一系列易感基因的发现以及重要环境因素的识别。IBD 的遗传学研究表明，表皮屏障功能、以及先天和后天免疫在这类疾病的发病中发挥着作用。关键环境因素包括能够破坏免疫功能的共生细菌。在了解 IBD 病因方面

所取得的进展表明,我们也有可能对心脏病、糖尿病和其他多基因疾病的致病因素进行类似的解析。

另外 IBD 是 2007 年美国消化疾病周 (DDW) 的一个重要内容, 共有 IBD 相关的大会报告 68 份(基础研究 19 份, 临床研究 49 份), IBD 相关研究的海报 319 份(基础研究 175 份, 临床研究 144 份), 内容包括 IBD 的遗传学因素、机体免疫调节、IBD 并发肿瘤以及临床诊断治疗等几个专题。

遗传学因素 同卵双生人群中的 CD 患病一致率为 40%~60%, UC 为 5%~20%。当一级亲属中有 IBD 患者时, IBD 患病风险会增高 15 倍。

IBD 易感基因位点是 IBD 研究的热点之一。目前全基因组扫描已发现 7 簇 IBD 易感基因位点, 分别命名为 IBD1~IBD7。最具代表性的基因 NOD2/CARD15 位于 16 号染色体 IBD1 位点。NOD2/CARD15 的不同突变均可以显著增加 CD 发病, 这些突变可改变肽聚糖(胞壁酰二肽酶)的识别能力, 并通过降低肠上皮细胞和巨噬细胞清除细胞内细菌的能力, 影响内源性免疫功能。

位于 6 号染色体的 IBD3 包括 MHC 位点, 5 号染色体的 IBD5 包括器官阳离子转运体 (OCTN) 基因簇, 这些位点的基因突变都会引起 CD 发病。10 号染色体上 DLG5 基因突变, 可能同时增加 CD 和 UC 的发病风险。三磷酸腺苷 (ATP) 结合元件编码基因及其相关转录因子、过氧化物酶体增生物激活受体 γ (PPAR γ)、Cox-2 某些位点上的单核苷酸多肽性 (SNP) 也都与 IBD 的发病显著相关。

机体免疫调节 无论是遗传学改变还是环境因素的影响, 能否导致免疫缺陷才是 IBD 发病的关键因素。

IBD 患者体内免疫系统调控紊乱, 主要是 CD4+T 细胞功能失调, 黏膜固有层的细胞因子激活和分泌增加。与正常的肠道上皮 T 细胞相比, IBD 患者肠道上皮细胞由于凋亡功能缺陷, 处于持续激活状态, 其可能机制为蛋白降解激酶的缺乏, 以及降解减少导致凋亡抑制分子家族 (IAP) 成员之一 survivin 表达增高, 进一步调控肠道黏膜 T 细胞, 促进细胞增殖、抑制细胞凋亡。

CD 和 UC 发病过程中失调的 T 细胞种类不同。前者为辅助性 T 细胞 (TH1) 功能缺陷, 后者为 TH2 与 TH1 混合性 T 细胞的反应。此外, 自然杀伤 (NK) T 细胞亦可能是 UC 组织中白介素 (IL)-13 表达水平增加的来源, 参与了 UC 的发病。

近来, 关于 IBD 细胞因子的研究集中于 IL-12 家族的其他成员, 即 IL-17/23/27 通路。Casey 教授作了关于 IL-17/23/27 信号转导通路调节与功能的专题报告。IL-12B 基因编码的 p40 亚基为 IL-12 和 IL-23 共享, 这些炎性因子主要介导机体内源的、TH1/TH17 调节的免疫应答。研究结果提示 IL-23 在 IBD 炎症发展的过程中起重要作用, CD 患者体内产生大量的 IL-23 对抗肠道内细菌, 而且炎性肠道的微环境还可以使 CD 患者体内巨噬细胞异常分化, 产生 IL-23 可诱导表型。

美国、加拿大及比利时多家研究机构报告了联合临床实验的 IIa 期结果。短期使用抗人

IL-12/23 p40 的单克隆抗体(CNT01275), 对于中重度 CD 以及英夫利昔单抗(infliximab)无效的 CD 患者具有良好的治疗效果。IL-23 还可以激活一类新的 T 细胞, 即 TH17 或者 ThIL-17。IL-17 是一种潜在的炎性因子, 属于 IL-12 家族中的一员, 体内表达水平显著升高。其他 IL-12 家族成员可能也参与了 UC 的发病, 因为 IL-6、IL-27 的组成成份 EBI3 在 UC 组织中表达水平亦增高。

许多研究显示, P-选择素、E-选择素、ICAM-1/2、LFA1、VLA4 和 MadCAM1 等黏附相关/整合素家族分子在 IBD 患者体内的表达水平明显增高, 唯有 VCAM-1 表达降低。针对整合素 α -4 抗体, 通过阻断 α 4/ β 7/MadCAM-1 和 α 4/ β 1/VCAM-1 相互作用治疗 IBD, 在 II 期临床也取得成功。Neurath 教授在 IBD 的生物治疗专题报告中指出, 靶向黏附分子可能成为 IBD 治疗的一个新的方向。

IBD 并发恶性肿瘤: IBD 并发结肠癌的漏诊或误诊率极高, 此次会议上荷兰多家医院联合调查显示, 在 1990 年到 2006 年诊断为 IBD 的患者中, 18%~33% 转化为结肠癌者被漏诊或误诊。因此, IBD 并发恶性肿瘤的问题得到了学者们的高度重视, 成为今年 DDW 大会关于 IBD 讨论的一个专题。

纽约 Mount Sinai 医学院的 Fukata 等在小鼠模型中发现 Toll 样受体 4(TLR4) 通过 Cox-2 诱导前列腺素 E2(PGE2) 产生和表皮生长因子受体(EGFR) 激活, 促进肠道细胞的恶性转化。

芝加哥 Rush 大学医学中心的 Forsyth 等通过体内外实验证明 IBD 患者体内缺氧可以诱导产生 CXCR4/CXCL12, 而 CXCR4 表达增高进一步激活了 EGFR 和基质金属蛋白酶(MMP) 诱导结肠癌的发生。此外, 核转录因子(NF)- κ B 信号转导通路、非整倍体 DNA 及 p53 信号转导通路等都与 IBD 恶性化发展相关。

粪检、结肠镜检查等成为早期发现 IBD 恶性病变的重要检查手段。纽约 Mount Sinai 医学院 Mayer 教授等通过大量临床试验和前瞻性研究, 显示针对活检部位的美蓝色素内镜检查比传统内镜下活检更具准确性。

IBD 的临床治疗: 应用循证医学的理论指导 IBD 治疗的临床实践, 成为今年 DDW 大会 IBD 临床诊断治疗专题讨论的重要内容之一。

宾夕法尼亚大学医学院的 Lichtenstein 教授总结了目前 UC 的治疗方法, 主要为口服和(或)局部用柳氮磺胺吡啶或 5-氨基水杨酸制剂, 对于 5-氨基水杨酸无效者, 急性期可给予皮质激素, 对皮质激素依赖者可考虑免疫抑制剂 6-巯基嘌呤(6-MP) 或 硫唑嘌呤(AZA) 治疗, 但要结合 6-MP/AZA 的疗效及副作用酌情使用。重症 UC 患者首先考虑全身使用皮质激素, 同时也可联合使用环孢素 A 和 6-MP/AZA 或 infliximab。

Mayo 临床医学院 Sandborn 教授指出, CD 治疗主要是柳氮磺胺吡啶、皮质激素布地奈德和泼尼松, 而对 UC 患者有效的 5-氨基水杨酸和抗生素对于 CD 患者无效。

近年来,对IBD特异性免疫异常的研究带来了治疗领域新的探索,目前的方向主要是针对促进T细胞凋亡、抑制TH1细胞活化等生物学方法,目的为抑制炎性因子的产生,中和炎性因子,抑制T细胞从血管到肠黏膜固有层的

聚集。这些生物治疗手段取得了较好的疗效,有待于在临床实践中发挥更大的功能,同时IBD免疫异常将为IBD的治疗提供新的研究思路。(生物通:万纹)



您关注的基因,您需要的产品, YFG为您瞬间精彩呈现!
现在就试试吧!



样本珍贵稀缺? 基因组DNA不够用? 时间紧迫?
看看Sigma能给您带来什么……



全基因组扩增 Whole Genome Amplification

超出传统PCR的局限
无可比拟的均一性与得率
无限的可能……

GenomePlex™ Whole Genome Amplification (WGA) 可以有效而精确的扩增**纳克级**的起始样本基因组DNA, 得到**微克级**的DNA, 同时最大程度的避免等位基因的缺失。经过GenomePlex扩增的DNA适合各种下游应用, 包括电泳、定量PCR、CGH芯片、STR分析、SNP分析和测序等。

- **适用样本来源广**, 包括: 全血、Blood card、血浆、血清、口腔拭子、植物、土壤、FFPE组织、单个细胞;
- **完好的基因组代表性**, 无可检测到的等位基因偏好性
- 专用的WGA DNA聚合酶是扩增的精确性更好
- 保护稀有的资源样本, 在数小时内扩增纳克级的起始样本基因组DNA, 得到微克级的DNA
- 广泛的下游应用: 定量PCR、芯片分析、SNP分析和测序等

Sigma-Aldrich (上海)贸易有限公司

热线电话: 800-819-3336

Email: orderCN@sial.com ; china@sial.com

上海 •

地址: 上海市淮海中路398号世纪巴士大厦22楼A-B座
电话: 021-61415566
传真: 021-61415568
邮编: 200020

北京 •

地址: 北京市朝阳区建国路118号招商局大厦18层G-H座
电话: 010-65688088
传真: 010-85801346
邮编: 100020

广州 •

地址: 广州市体育东路南方证券大厦1906房间
电话: 020-38840730
传真: 020-38840679
邮编: 510610

武大校友最新《自然》文章解析

免疫学突破性进展

生物通报道：来自美国MD安德森癌症研究中心免疫学系，美国国立健康研究院NIH系统生物学研究院等处的研究人员发现了不同于CD4⁺辅助T细胞T_H1 和T_H2 亚组的一种截然不同的亚组：T_HIL-17，并且进一步研究发现在小鼠T_H17 细胞中能高度表达IL-21，从而认为IL-21 是一种在TH17 分化过程中必需和必要的自分泌细胞因子（autocrine cytokine），可以作为治疗炎症疾病的一种潜在靶标。这一研究成果公布在《Nature》杂志上

文章的通讯作者之一是美国 MD 安德森癌症研究中心免疫学系的分子免疫学与免疫调节专家董晨副教授，其于 1989 年在武汉大学获得学士学位，之后赴美留学，目前任职安德鲁癌症中心免疫学系。

原文检索：Nature 448, 480–483 (26 July 2007)
doi:10.1038/nature05969; Received 7 March 2007; Accepted 4 June 2007; Published online 20 June 2007 Essential autocrine regulation by IL-21 in the generation of inflammatory T cells

T 细胞在胸腺中成熟，获得其功能及学习识别自我。胸腺完成阳性选择(让识别抗原/MHC 的克隆增殖，成熟并移行至周围)和阴性选择(排除能将自身抗原作为异物起反应的克隆)的双重功能。有关这种选择确切的细胞和分子机制还未完全阐明。

从骨髓衍生的 T-干细胞在胚胎发育过程移行至胸腺，在胸腺经历了成熟和学习识别自我，经胸腺的选择，成熟的淋巴细胞才被准许离开胸腺，可见于外周血和淋巴样组织中，所有成熟的 T 细胞仅表达 CD4 或 CD8 中的一种。

通常将表达CD4 的T细胞归属于辅助T细胞 (helper T cell, T_H)。辅助T细胞在免疫反应中扮演中间过程的角色：它可以增生扩散来激活其它类型的产生直接免疫反应的免疫细胞，主要表面标志是CD4。T细胞调控或“辅助”其它淋巴细胞发挥功能。

这些细胞可根据它们的功能，对不同细胞因子的应答以及分泌细胞因子的能力可再分成两个主要部分。现认为T_H细胞起始于能分泌IL-2 的前身细胞，经最初的刺激，这些细胞发育为TH0细胞，它能分泌几种细胞因子，包括IFN-γ, IL-2, IL-4, IL-5 和IL-10。

根据细胞因子的作用，T_H0细胞能发育成为T_H1 或T_H2 细胞。IFN-γ 和IL-12 有利于T_H1 的发育，而IL-4 和IL-10 有利于T_H2 的发育。T_H1 细胞分泌IFN-γ，T_H2 分泌IL-4，然而这两种亚类均等地分泌其他几种细胞因子(如IL-3, GM-CSF, TNF-α)。一般地说，T_H1 有利增强细胞免疫，而T_H2 有利于增强体液免疫。

所提到的T_H1 和T_H2 应答已改变了有关免疫系统与疾病关系的看法。一种免疫应答不仅应有活力，对感染或疾病还需适度。最好的例子是麻风，现相信TH1 应答导致结核样麻风，而T_H2 应答引起瘤型麻风。再则，T_H1 应答可加重自身免疫病，而T_H2 应答有利于IgE的分泌和特应性疾病的发展。

总而言之，CD4⁺辅助T细胞经过激活可以分化成不同的亚群效应因子，有各自不同的细胞因子表达和免疫调控功能。在这个分化过程中，T_H1 和T_H2 细胞分别会产生干扰素，以及白介素 4 (interleukin (IL)-4)。

董晨研究小组发现了一个截然不同的T_H亚组：T_HIL-17，T_H17 或inflammatory T_H (THi) 在介导组织炎症方面是一个不同的TH群。T_H的分离最初是由 β 转移生长因子(transforming growth factor— β)，IL-6 启动的，并得到IL-23 的正调控。在这个过程中，转录信号转导子与激活子(Signal Transducers and Activators of Transcription, STATs)和视黄醇类核内受体 (retinoic acid receptor-related orphan

receptor- γ ，Ror- γ)介导了分化。T_H17 这种特殊的辅助T细胞会分泌IL-17, IL-17F 和IL-22, 这些都调控了组织细胞炎症反应，但是对于T_H17 分化并不起重要作用。

在这篇文章中，研究人员发现在小鼠T_H17 细胞中IL-21 能高度表达，这是由活化的T细胞IL-6 诱导产生的，这个过程依赖于STAT3，但不依赖于Ror- γ 。研究人员也发现IL-21 潜在引起TH17 分化，抑制Foxp3 的表达，而这就需要STAT3 和Ror- γ 。同时IL-21 缺陷型则会影响TH17 细胞传代，导致针对实验性自体免疫脑脊髓炎 (autoimmune encephalomyelitis) 的保护。因此研究人员认为IL-21 是一种在TH17 分化过程中必需和必要的自分泌细胞因子 (autocrine cytokine)，可以作为治疗炎症疾病的一种潜在靶标。 (生物通：万纹)

附:Chen Dong , Ph.D.

教育经历:

1989 年 武汉大学 细胞生物学
1996 年 阿拉巴马州大学细胞与分子生物学
1997 年-2000 年 耶鲁大学免疫学
2000-至今 M. D. 安德鲁癌症中心免疫学系



上海办事处：

上海市仙霞路319号远东国际广场A栋2301室
Tel: 021-62351005
Fax: 021-62350953

北京办事处：

北京市朝阳区东三环北路2号南银大厦916室
Tel: 010-64107101
Fax: 010-64107102

驻广州代表：

Tel: 13580581158

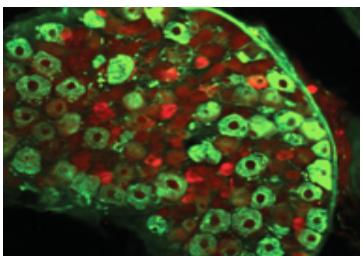
忍痛容易，耐痒难！

第一个痒感知基因现身

生物通报道：“痛可忍，痒不可忍！”近来，痛感觉研究领域可谓频频告捷（[首次发现：单个基因可以消除疼痛](#)；[《自然》解密疼痛由来](#)）。研究痒感知，找到一种效果更好的止痒药，这种愿望也很快就会变为实现。最近，华盛顿大学医学院研究人员在中枢神经系统中鉴别出第一个痒感知相关基因，为研发止痒药物提供了靶标。

这种“痒基因”名为 GRPR（胃泌素释放肽受体，gastrin-releasing peptide receptor），其编码的受体蛋白只存在于少数几种将痛信号和痒信号从皮肤递送到大脑的脊髓神经细胞中。Zhou-Feng Chen 博士率领的研究小组发现，在给与痒刺激时，缺少此基因的实验室小鼠比同笼的普通小鼠，搔痒的次数少。实验室研究结果证实了 GRPR 与痒感知之间的关系，首次证实痒感知在中枢神经系统中有特异受体。详细内容刊登于本周《Nature》杂志。

慢性发痒（Chronic itching）是一个普遍问题，可能是湿疹等皮肤病引起的，也可能来自于肾衰竭、肝病等深层问题，还有可能是癌症治疗或吗啡等强止痛药的副作用。对某些人来说，慢性发痒异常恼人，会干扰睡眠或者由于搔痒而留下疤痕。有效的止痒方案目前还很少。



脊柱内的 GRPR 蛋白（红色）

历史上，研究人员将发痒视作不甚强烈的痛感。结果，关于发痒的研究某种程度上被忽视了。“已经鉴别出痛感知中的许多基因，” Chen 说，“但是痒研究一直处于痛研究的阴影下，截至目前还没有人知道负责脑或者脊髓中痒感知的基因。”

实际上，Chen 小组是在寻找痛感知基因时邂逅 GRPR 的。在他们所鉴别的潜在痛感知基因中，GRPR 别具一格：只是存在于脊髓中已知将痛和/或痒信号传递给大脑的神经细胞。于是，他们开始在缺少 GRPR 基因的小鼠上进行实验，寻找它们“非比寻常”之处。

“研究一开始，多少有些令人失望，” Chen 说，“敲除小鼠对痛刺激的反应与正常小鼠的没有什么不同。”但当 Yan-Gang Sun 博士向普通小鼠的脊髓中注射一种刺激 GRPR 的物质时，这些小鼠开始“抓耳挠腮”，好像很痒一样。“那时，我们开始怀疑此基因与痒感知有关。”

他们在正常小鼠和 GRPR 敲除小鼠上研究抓挠行为。正常小鼠遇到多种发痒物质时，抓挠行为很明显，但 GRPR 敲除小鼠很少有抓挠行为。“事实上敲除小鼠仍有一些轻微的抓挠

动作，说明还存在其它的痒受体，”Chen说，“我们知道一些与GRPR相似的蛋白，因此现在我们想知道痒途径是否功能冗余。”

GRPR敲除小鼠对痛刺激有正常的反应，提示痛和痒是由脊髓中不同的基因调节的。这说明止痒药物对痛感没有影响。又因为痛可能是一条重要的保护性警报，其可能有一个抵抗痒调节的独特优势，不会受制于我们对痛感知的忍耐。

GPRP也曾经被深入研究，但无人留意其与痒的关系。“这种受体已经有十几年的研究历史，”Chen说，“一个有趣的现象是，GRPR与肿瘤生长有关。这类研究的结果是，产生了大量的以阻断GRPR为目的的物质。所以现在研究人员能够研究这些试剂对痒感知的效果，并有可能很快将此研究搬上临床。”（生物通小粥）

GE Healthcare

最新抗体纯化技术

优惠推广中



WORLDWIDE PARTNER

最新抗体纯化技术 优惠推广中 | Ab SpinTrap™ /Ab 试剂盒试用品火热申请中

Ab SpinTrap™ / Ab 试剂盒



图一 Ab SpinTrap 和 Ab 试剂盒



图二 Ab SpinTrap 配合微型离心机纯化多个不同样品

欢迎申请
试用品

[点击进入>>](#)

网址: www.gelifesciences.com.cn

邮箱: lifesciences@ge.com

免费咨询电话: 800-810-9118

北京
北京经济技术开发区永昌北路1号
电话: (010) 5806 8888转69689
传真: (010) 67871162
邮编: 100176

上海
上海市虹桥开发区兴义路8号
万都中心24层
电话: (021) 5257 4650转67337
传真: (021) 5208 1282
邮编: 200336

广州
广州市建设六马路33号
宜兴广场1212室
电话: (020) 8363 3828转67961
传真: (020) 8363 3291
邮编: 510060

成都
四川省成都市新华大道文武路42号
新时代广场12层A-C座
电话: (028) 86782581
传真: (028) 86782582
邮编: 610017

Cell: 干细胞分类法的改写

生物通报道：在美国，干细胞研究的伦理道德的问题一直是争论的焦点，美国联邦政府对该领域的支持经费也因此大受限制。干细胞主要分为两类：胚胎干细胞和成体干细胞。密歇根大学的一项新研究证实发育胎儿中的干细胞与胚胎干细胞和成体干细胞都不同。

在近年的研究中，干细胞研究人员意识到胎儿干细胞构成一种独特类别的细胞。例如，他们证实胎儿脐带血中的造血干细胞在移植给病人后，其行为与成体造血干细胞不同。

现在，由 Sean Morrison 领导的这个研究组确定出了首个维护胎儿小鼠造血干细胞所需的基因 Sox17。这一发现为将胎儿造血干细胞与成体造血干细胞区分开来提供了重要线索。研究人员将这些发现公布在 7 月 26 日的 Cell 杂志上。

这些发现可能有助于更深入地了解儿童白血病等疾病。儿童白血病是一种造血细胞疾病，该病干扰了正常的干细胞自我更新机制。接下来研究人员想要弄清的问题是 Sox17 在特定的儿童白血病中是否被异常激活。

Sox17 的确定还可能有助于研究人员利用人类胚胎干细胞形成造血干细胞，从而有助于骨髓移植。Sox17 的研究是一项更大型的密歇根大学干细胞调节研究项目的一部分。去年，Morrison 的研究组报告说，老干细胞并不是简单地就损耗掉，一种叫做 Ink4a 的基因能够将它们关闭。

研究人员表示，每次他们确定出这类调节基因中的一个成员时都对干细胞到底是什么、什么调节它们的身份以及它们的年龄特异性功能的问题有了新的了解。

干细胞能够衍生出发育中的人体的所有组织，并且在之后的生命过程中提供可替换损伤成熟组织的细胞。形成血液和免疫系统细胞的干细胞叫做造血干细胞。

在最新的研究中，Morrison 和同事分享了维持胎鼠造血干细胞的基因。它们发现 Sox17 在胎鼠和新生造血干细胞中表达，而在成体造血干细胞中则没有表达。

为了检测 Sox17 在功能上对胎儿和新生造血干细胞中是否起到重要作用，研究人员将小鼠的 Sox17 基因敲除，这种敲除导致胎鼠和新生造血干细胞的减少。

在接下来的实验中，研究人员通过辐射方法来破坏它们的成血干细胞，然后将新生成造血干细胞移植给小鼠——一些含有 Sox17 基因，另外一些缺少该基因。结果，接受了含 Sox17 细胞的小鼠能够再生它们的血液系统，而缺少这种基因的则不能。

造血干细胞是能自我更新、有较强分化发育和再生能力、可以产生各种类型血细胞的始祖细胞。造血干细胞来源于红骨髓，可以经血流迁移到外周血液循环中，不会因献血和捐献造血干细胞而损坏造血功能。

骨髓移植是从20世纪50年代逐渐发展起来的一种医疗技术，是指把骨髓细胞从一个人体内移植（一般是通过静脉输入）到另一个人体内。造血干细胞移植是指将正常人的造血干细胞通过静脉输注到患者体内，重建患者的造血功能和免疫功能，达到治疗某些疾病的目

的。确切地说，“骨髓移植”就是“造血干细胞移植”。

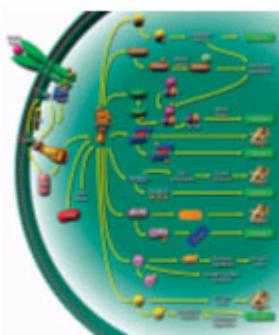
一些人体造血系统及免疫系统的严重疾病，如白血病（俗称血癌）、恶性贫血、淋巴瘤、地中海贫血等，患者生存的一线希望就是骨髓移植。仅白血病在我国的发病率就达十万分之三、四，即每年新增4万名左右的患者，而累计的白血病患者约有上百万，其中大部分是儿童，他们都急需通过造血干细胞移植来救治。

（生物通雪花）



Akt/PI3K通路研究相关产品暑期特惠活动

默克Calbiochem作为全球著名的信号转导类产品的供应商，专注于向客户提供全套的信号转导研究解决方案，涵盖信号转导的各环节，针对特定靶分子的抑制剂、抗体、试剂盒、底物及蛋白质/酶一应俱全。



Akt/PI3K通路作为细胞内重要的信号转导途径，不仅在细胞的凋亡、存活、增殖及血管生成等过程中发挥重要的生物学功能，还介导了肿瘤、糖尿病等诸多疾病的病理过程，故成为信号转导研究者、疾病病理研究者及药物研发者关注的焦点。德国默克公司举办的关于“Akt/PI3K通路研究最新进展及相关研究工具”的大型讲座于7月2号在北京圆满完成，获得了众多信号转导研究者的一致好评。

为感谢广大用户对默克Calbiochem信号转导产品的支持，现推出Akt/PI3K信号通路研究产品暑期特惠活动，即日起，您可以以**七五折**的价格体验以下默克Akt/PI3K通路研究相关产品（即日起至2007年9月6日，[详细信息](#)）

更多信号转导通路研究相关产品及信息，敬请登陆：[interactive pathways](#)

垂询热线：400-820-8872，Email: bioteam@merck-china.com

Merck Biosciences
Calbiochem | Novabiochem | Novagen

《PNAS》大肠杆菌实验剖析

DNA 修复新发现

生物通报道：对于错配碱基的切除和修复是细胞的必需功能之一。在本期的《美国国家科学院院刊》（PNAS）杂志上，来自杜克大学医学院生物化学系，霍华德休斯医学院 HHMI 的研究人员在这一方面又获得进一步的研究进展，他们发现一种 DNA 双螺旋上的蛋白阻碍物，这种蛋白能扰乱修复过程，从而排除了一些考虑的模式。这一研究成果公布在《PNAS》上。

原文检索：Published online before print July 9, 2007 Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 10.1073/pnas.0705129104
Protein roadblocks and helix discontinuities are barriers to the initiation of mismatch repair

.....

DNA 修复 (DNA repair) 指双链 DNA 上的损伤得到修复的现象。这种反应可能使 DNA 结构恢复原样，重新能执行它原来的功能；但有时并非能完全消除 DNA 的损伤，只是使细胞能够耐受这 DNA 的损伤而能继续生存。也许这未能完全修复而存留下来的损伤会在适合的条件下显示出来（如细胞的癌变等），但如果细胞不具备这修复功能，就无法对付经常在发生的 DNA 损伤事件，就不能生存。所以研究 DNA 修复也是探索生命的一个重要方面，而且与军事医学、肿瘤学等密切相关。对不同的 DNA 损伤，细胞可以有不同的修复反应。

现在已知在生物体中有三种 DNA 的修复：

(1) 光恢复修复：由紫外线所造成的 DNA 损伤(胸腺嘧啶二聚体)，由于光恢复酶的催化，在可见光照射后恢复成完整无损的状态。(2) 切除修复：嘧啶二聚体或某种碱基损伤可以被切除。然后通过相对的一条完整无损的 DNA 链作为模板重新进行合成，在这个被切除的部分中填上正常的碱基排列。在大肠杆菌中切除

修复是由内切核酸修复酶，DNA 多聚酶 I. DNA 连接酶依次地进行作用的结果。(3) 重组修复：尽管双链 DNA 上发生了损伤（这种修复可以修复以下多种损伤），但生物还是能够形成完整无损的后代 DNA，这是生物的耐受性 (tolerance) 之一。由于 DNA 上发生损伤，在以它作为模板所产生的新的 DNA 中，相对原来发生损伤的地方就会出现缺口，从原来另一条完整无损的链 (sister strand) 上可以切下相应的核苷酸部分填到这个缺口去，这就是重组修复的机制。除上述这些修复机制以外，似乎还存在着例如重新合成修复 (de novo synthesis repair)、再结合修复等等的 DNA 的修复机制。即使在上述的修复现象中，其分子机制的细节也随生物种类的不同而有相当的差别。尽管如此，不过几乎所有的生物，从病毒到人都具有 DNA 修复的能力。已知缺乏切除修复的突变体对射线和化学诱变剂具有非常高的敏感性，此外突变和癌变的频度也会增

高。但是重组修复有缺乏时,射线和化学诱变剂不能诱发它们产生突变。

DNA 错配修复是细胞复制后的一种修复机制,具有维持 DNA 复制保真度,控制基因变异的作用。DNA 错配修复缺陷使整个基因组不稳定,最终会导致肿瘤和癌症的发生。DNA 错配修复系统不仅通过矫正在 DNA 重组和复制过程中产生的碱基错配而保持基因组的稳定,而且通过诱导 DNA 损伤细胞的凋亡而消除由突变细胞生长形成的癌变。错配修复缺陷细胞的抗药性也引起了癌症化疗研究方面的关注。大多数情况下,错配修复健全型细胞对肿瘤化疗药物敏感,而错配修复缺陷细胞却有较高的抗性。DNA 错配修复系统通过修复和诱导细胞凋亡维护基因组稳定的功能,显示了错配修复途径在癌症生物学和分子医学中的重要性。

对于错配碱基的切除和修复是细胞的必需功能之一,已经有了几种模式来描绘半甲基化(hemimethylated)的脱氧核糖核酸——d(GATC)序列是如何在一个错配的任一边,以 1000bp 或更远的距离来知道大肠杆菌错配修复的。

Anna Pluciennik 和 Paul Modrich 这两个研究人员报道了一种 DNA 双螺旋上的蛋白阻碍物,这种蛋白能扰乱修复过程,从而排除

了一些考虑的模式。研究人员在一个 d(GATC)序列和一个错配之间的双螺旋上放置了一个水解缺陷型 EcoRI 内切酶,用以阻止双螺旋上信号传递。

这种阻碍蛋白在高至 80%的时间里都抑制 MutH 内切酶活性,利用包含有一个错配和一个 d(GATC)位点的环状 DNA,研究人员也发现双螺旋上的一个定位在阻碍 MutH 活性的两个位点之间更短的那条途径上 break,而且这个 break 在长一点的那条信号途径中并没有出现。因此作者认为信号是沿着双螺旋 contour 进行传递的,而且 DNA 的柔軟性可能在其中并没有起到什么作用。

同期在《Science》杂志上,来自瑞典卡罗林斯卡医学院的研究人员发现细胞分裂前,一个 DNA 分子将会被复制成两个,并通过一种叫做 Cohesin 的物质黏合在一起。一旦两个 DNA 分子分开太早,新生成的细胞中的染色体(DNA 分子的主要载体)数量就可能出现异常,正像很多肿瘤细胞的染色体数量异常一样。

这一发现与通常的认识不同,细胞会使用 Cohesin 来修复受损的 DNA 链。肖格伦说,这项发现涉及到细胞最基本的工作机理,对癌症研究无疑具有重要意义。(生物通: 万纹)

Buy 2 Get 3

Valid until August 15, 2007

Order Today!

蛋白质组学畅销产品特惠活动

同一产品 · 同一包装规格 · 买2送1



现在就联系我们吧!自 2007 年 7 月 1 日起至 2007 年 8 月 15 日,罗氏应用科学部蛋白表达分析系列部分产品 进行买2送1的特惠活动。以更加优惠的价格体验罗氏产品带给您的研究工作带来的简便、高效和成功,机会难得,千万不要错过!

老鼠基因组单体型图谱出炉

生物通报道：美国的研究人员希望通过对比 15 只常用于生物医药研究的小鼠的 DNA 进行研究来帮助科研人员确定出与环境疾病敏感性相关的基因。目前这些数据被存放在了基因变异数据目录之下，即小鼠基因组单体型图谱（将染色体分隔成许多小的片段），从而帮助研究人员找出小鼠中影响健康和疾病的基因和遗传变异。这个单体型图谱公布在 7 月 29 日的《自然》杂志上，该图谱首次完整描述了小鼠基因组测序和 SNP 计划的分析数据。该研究计划由美国环境卫生科学研究院进行。



这些数据使研究人员能够比较一个小鼠与另外一个小鼠的遗传组成，并进行必要的遗传分析来确定出一些个体对疾病更敏感的原因。这项研究成果使人们向着了解对人类对环境毒素的个体敏感性前进了一步。研究人员还希望开放环境疾病药物的制药企业将能够利用这些数据。

这项研究详细地描述了用于确定出 15 个小鼠的基因组中分布的 827 万个高质量的 SNP 的方法。SNP 即单核苷酸多态性是发生在 DNA 序列中的单个核苷酸的遗传变异。

研究人员利用将第一种小鼠 C57BL/6J 进行 DNA 测序，并将它们作为进行其他四种野生型和 11 种实验室常用小鼠测序的标准参照。研究人员利用寡核苷酸芯片来寻找人类基因组中的常见 DNA 变异。

这种芯片分析了标准参照小鼠株的 25.7 亿个碱基对中的 14.9 亿个碱基对。然后，这些数据被用于开发单体型图谱（含有 40898 个片段）。

NTP (National Toxicology Program)

计划是一项以 NIEHS 为总部的多研究机构合作进行的计划。NTP 计划希望能够探索这些小鼠株对不同环境试剂的反应。该研究的数据可登陆 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/> 获得。

(生物通雪花)

人类基因组单体型图计划简介：

“国际人类基因组‘单体型图’计划”是继“国际人类基因组计划”之后，人类基因组研究领域的又一重大研究计划。科学家们将在已完成的人类全基因组序列图的基础上，确定人类经世代遗传仍保持完整的始祖板块。以及在不同族群中这些板块的类型与分布。并将这些不同的板块标上标签。

2002 年 10 月，中国、美国、英国、日本、加拿大五国代表在美国华盛顿正式启动了这项计划。美国完成 31%、日本占 25%、英国占 24%、加拿大占 10%。内地、香港和台湾将合作完成整个国际人类单体型图的 10%，负责 3 号、21 号和 8 号染色体单体

型图的绘制。其中，香港大学、香港科技大学和香港中文大学的工作占整个计划的 2 %，台湾科学家将负责 1 . 5 %。

“国际人类基因组‘单体型图’计划”将以世界亚、非、欧三大族群为研究对象，三大群体样本各占三分之一。其中，中国汉族将提供一半的亚裔样本，即占世界样品的六分之一。

该计划“中国卷”总召集人北京华大基因研究中心主任杨焕明教授说，人类单体型图的绘制，将为不同群体的遗传多态性研究、疾病和遗传关联分析、治病基因和治病因子的确定、药效及副作用和疾病风险的分析、人类起源进化迁徙历史的研究等提供完整的人类基因组信息和有效的研究工具。将为人类常见疾病的研究提供最强大、最经济的工具。

台湾“中央研究院”生物医学科学研究所常兰阳博士说，整个计划将在 2 0 0 4 年 1 0 月份之前基本完成。我们将和上海的国家人类基因组南方中心合作 2 1 号染色体和 8 号染色体短臂单体型图的绘制工作。

香港科技大学生化系王子晖教授说，内地、香港和台湾的同行第一次一起合作，非常有意义。此次参与这项计划的三所香港大学也得到特区政府在硬件、人才以及资金上的支持。他说，能参与这个生命科学最前沿、对人类整体有所贡献的重大国际合作科研项目，会对各自生物技术发展有很好的推动作用。

大多数常见的疾病，如糖尿病、癌症、中风、心脏病、抑郁症、哮喘等，受众多基因以及环境因子共同作用。尽管任意两个不相关的

人的 DNA 序列有 99. 9%是一致的，剩下的那 0. 1%由于包含了遗传上的差异因素而非常重 要。这些差异造成人们罹患疾病的不同风险和 对药物的不同反应。发现这些与常见疾病相关的 DNA 序列上的多态位点，是了解引起人类疾 病的复杂原因的最重要途径之一。

在基因组中，不同个体的 DNA 序列上的单 个碱基的差异被称作单核苷酸多态性(SNPs)。 例如，某些人的染色体上某个位置的碱基是 A，而另一些人的染色体的相同位置上的碱基 则是 G。同一位置上的每个碱基类型叫做一个 等位位点。

除性染色体外，每个人体内的染色体都有 两份。一个人所拥有的一对等位位点的类型被 称作基因型 (genotype)。对上述 SNP 位点而 言，一个人的基因型有三种可能性，分别是 AA，AG 或 GG。基因型这一名称即可以指个体 的某个 SNP 的等位位点，也可以指基因组中很 多 SNPs 的等位位点。检定一个人的基因型， 被称作基因分型 (genotyping)。

人类的所有群体中大约存在一千万个 SNP 位点，其中稀有的 SNP 位点的频率至少有 1%。相邻 SNPs 的等位位点倾向于以一个整体 遗传给后代。位于染色体上某一区域的一组相 关联的 SNP 等位位点被称作单体型 (haplotype)。大多数染色体区域只有少数 几个常见的单体型（每个具有至少 5%的频 率），它们代表了一个群体中人与人之间的大 部分多态性。一个染色体区域可以有很多 SNP 位点，但是只用少数几个标签 SNPs，就能够 提供该区域内大多数的遗传多态模式。

单体型图将描述人类常见的遗传多态模式。它包括染色体上具有成组紧密关联 SNPs 的区域，这些区域中的单体型，以及这些单体型的标签 SNPs。同时，单体型图还将标示出那些 SNP 位点关联不紧密的区域。

研究者一般通过比较患者和非患者来发现影响某种疾病例如糖尿病的基因。在两组单体型频率不同的染色体区域，就有可能包含疾

病相关基因。理论上，研究者通过对全部一千万个 SNP 位点都进行基因分型，也能够寻找到这样的区域。但是，目前用这种方法进行检定的成本是过于昂贵。通过单体型图计划将鉴定出 20~100 万个标签 SNP 位点，从而提供与一千万个 SNP 位点大致相同的图谱信息。这样将大幅度地减少成本使研究易于进行。

BIO-RAD

让您以意想不到的价格 购买高品质PCR仪

为了热烈庆祝Bio-Rad成功收购MJ Research 三周年，回馈广大中国用户对Bio-Rad 产品的厚爱，我们特别推出MJ Mini PCR仪，以超低优惠价格促销----让您以意想不到的价格购买高品质PCR仪。另外，凡购买MyCycler和iCycler任一款PCR仪，即赠送Bio-Rad核酸水平电泳槽一个。促销日期从2007年7月15日起截止到2007年10月31日。机会难得，欲购从速！

促销一

震撼促销价：**36880元/台****小身材,高性能****MJ Mini™ PCR 仪**

- 具有温度梯度功能，方便快速优化反应条件
- 升降温速度快：2.5度/秒
- 温度精度高：±0.2度/秒
- 样品容量0.2ml×48孔或0.5ml×12孔，无需更换Block
- 图形界面，方便程序设置
- 可升级到双色定量PCR仪

**MiniOpticon™ 双色实时定量PCR仪**

定货请联系Bio-Rad [当地办事处](#)或[代理商](#)，也可拨打全国统一订货热线021-64260808-31 任琛，或Email至Sales.china@bio-rad.com，我们将及时与您联系。

取代传统 IVF 体外培养法的芯片实验室

生物通报道：怀孕 (conception) 这个与人体亲密无间的过程也能自动化吗？东京大学 Teruo Fujii 与其同事研制了一种为怀孕的头个步骤供给营养的微流芯片，最终目的是研制一种全自动的人造子宫，从一端输入精子和卵子，另一端得到准备植入真实母亲的早期胚胎。他们认为这种装置可提高 IVF 的成功率。

Illinois 大学自动化 IVF 系统研究专家 Matt Wheeler 说，尽管在生产体外胚胎的研究中已经取得许多成就，但这些胚胎与体内胚胎相比仍然差强人意。一个主要原因是，在 IVF 过程中，卵子和胚胎经常被培养液移动和冲洗，温度和 pH 都会改变。

为了克服这些难题，Fujii 小组研制出一种芯片实验室 (a lab on a chip)，这是一种宽 2 毫米、厚 0.5 毫米的芯片，除了可容纳 20 枚授精卵外，还安有子宫内膜细胞。子宫内膜细胞产生的化学物质使得这些受精卵生长到适合移植的阶段。

我们模拟体内环境，为胚胎提供了一个更适合的环境。

小鼠实验提示，芯片与传统 IVF 相比，所获胚胎发育为健康胎儿的成功率更高：芯片上的 50 枚受精卵，30 枚能发育到早期胚胎；微液滴 IVF 中，发育到早期胚胎的受精卵为 26/50。这里需要一滴矿物油覆盖受精卵，少量的培养液防止细胞枯萎。在一项独立实验中，Fujii 小组将芯片培养的胚胎植入小鼠体内，结果 44% 的发育为健康胎儿，微液滴培养的胚胎发育到健康胎儿的成功率为 40%。

研究结果公布于本月初在法国里昂的一次会议上。Fujii 小组被批准在人类胚胎上检测此装置，检测过程将于今年晚些时候开始。

目前，精子和卵子仍旧是预备人工授精的，研究人员准备将这些过程自动化。Wheeler 小组已经将这些自动化了，只是还未将他的芯片培养的胚胎与传统 IVF 法得到的胚胎进行对比，芯片上也未用到子宫内膜细胞。Wheeler 认为将他的技术与 Fujii 的技术结合，效果会更好。他还强调，这种芯片可用于培养遗传修饰的动物、干细胞和克隆的胚胎。(生物通 小粥)

体外授精-胚胎移植 (IVFET) 技术，俗称试管婴儿，是指从活体内取出卵子和精子经体外受精、培养，分裂成 2~8 个分裂球或胚泡期时，再移植到女性子宫内着床，发育成胎儿、分娩。是一项高、精、尖技术。它不仅是不育症治疗史上的里程碑，而且对生殖医学、早期胚胎学、遗传学、分子生物学等基础研究具有广阔前景，对计划生育和优生具有重要意义。

试管婴儿技术包括多个环节，并不断发 展、更新，其主要内容有：药物刺激超排卵技 术、体外授精与胚胎移植 (IVFET) 及其衍生技

术、显微操作技术(ICS)、冷冻保存技术、胚胎种植前的遗传学诊断(PGD)。

芯片实验室 (Lab-on-a-chip) 或称微全分析系统 (Miniaturized Total Analysis System, μ -TAS) 是指把生物和化学等领域中

所涉及的样品制备、生物与化学反应、分离检测等基本操作单位集成或基本集成一块几平方厘米的芯片上,用以完成不同的生物或化学反应过程,并对其产物进行分析的一种技术。



超乎想象的低价

为您量身定做的纯化方案:

Promega公司近期推出的一款中、低通量的自动纯化仪-Maxwell® 16, 为您提供核酸纯化、蛋白纯化的一体化解决方案。为了回馈广大用户, Promega推出重量级促销活动, 希望更多用户能够了解并轻松拥有这款性价比卓越的仪器。

仪器特点:

- 大** ——功能强大, 可进行DNA, RNA和蛋白的快速纯化
- 小** ——仪器体积小, 价格低, 您可轻松做出决定
- 多** ——适用于多种样品, 如血液、细胞、动物组织、细菌和植物叶片等
- 少** ——操作步骤少, 简单快速, 30分钟完成整个提取过程

Maxwell® 16 System



时间有限, 赶快行动吧, 机不可失, 订购从速, 想要了解更多仪器的信息请浏览:
<http://www.promega.com.cn/cx/maxwell/index.htm>

联系我们:

普洛麦格(北京)生物技术有限公司
联系地址: 北京市东城区北三环东路36号环球贸易中心B座907-909
邮编: 100013
电话: 010-58256268
传真: 010-58256160

曹雪涛院士《Blood》 文章发表重要研究进展

生物通报道：来自浙江大学免疫学系，第二军医大学免疫学研究所医学免疫学国家重点实验室（National Key Laboratory of Medical Immunology）的研究人员发现新型的 Rab 蛋白——Rab7 高度同源的新小 G 蛋白在 Toll 样受体 4（Toll-like receptor 4, TLR4）信号途径中的重要作用：促进 TLR4 转移至溶酶体降解。为进一步解析 TLR4 的信号传导，以及 Toll 蛋白样受体的作用机制提出了新的方向，这一研究成果公布在国际著名刊物《Blood》上。

领导这一研究的是曹雪涛院士，其早年毕业于第二军医大学，现任第二军医大学副校长和免疫学研究所所长、教授。他对树突状细胞（DC）的免疫学和肿瘤的免疫与基因治疗开展了比较系统深入的创新性基础研究和临床应用研究；发现了一种具有重要免疫调控功能的新型 DC 亚群，且发现成熟 DC 在基质作用下能进一步增殖和分化，论文发表于 *Nature Immunology*；提出了 DC 的免疫调控新机制并发现其具有两类新的功能。从人 DC cDNA 文库中自主发现多条全长新基因并研究了其中 20 余条的功能，发现的 12 种新分子获得 HUGO 命名。提出了免疫与基因治疗肿瘤的新途径并开展了其应用研究。

原文检索：Blood, 1 August 2007, Vol. 110, No. 3, pp. 962-971. Prepublished online as a Blood First Edition Paper on March 29, 2007; DOI 10.1182/blood-2007-01-066027.
Lysosome-associated small Rab GTPase Rab7b negatively regulates TLR4 signaling in macrophages by promoting lysosomal degradation of TLR4

Toll 蛋白样受体（TLR）是细胞表面一类受体，它在炎症、免疫、病源体识别中都起着

十分重要的作用。因此参与许多疾病的发病过程，与传染病、肿瘤、心血管病、自身免疫性疾病、过敏等都有着密切关系。它亦是研究和开发新药的一个新的靶点，故受到国际医学生物学广泛关注。

这种 Toll 受体是在研究果蝇胚胎腹背侧体轴形成过程中新发现的一种介导机体天然免疫（innate immunity）的受体蛋白。因其结构、功能及信号转导途径均与白介素-1 受体（IL-1R）类似，故统归于 Toll/IL-1R 受体家族。哺乳动物 Toll 受体称为 Toll 样受体（Toll-like receptors, TLRs）。迄今为止，10 种人类 TLRs (human TLRs, hTLRs) 已被先后发现。

TLR 家族中最重要的成员便是 Toll 样受体 4（Toll-like receptor 4, TLR4），在 CD14 和 MD-2 的协助下，其可作为 LPS 的受体。TLR4 在外周血单核细胞上表达，并在激活后上调表达。主要在 MD-2 分子出现（一种小的分泌蛋白，在 TLR+ 细胞对 LPS 作出有效应答后出现）。此分子可发挥信号传导的功能。

而且 TLR4 因其主要介导内毒素损伤细胞作用而备受关注。TLR4 主要在髓源性细胞表

达, 可介导 LPS 等致病因子引发的致炎细胞因子释放过程, 进而激活抗病原通路, 直接去除病原体; 同时也可引起组织损伤。Ken-ichiro 等 (2000) 发现小鼠 TLR4 (mTLR4) 的一种剪接异构体, 并称之为可溶性 mTLR4 (soluble mTLR4, smTLR4)。与 mTLR4 功能相反, smTLR4 能有效抑制 LPS 刺激引起的 NF- κ B 活化和 TNF- α 的生成。因此, smTLR4/mTLR4 平衡可能对炎症反应的发生或消退具有重要意义。已有的研究发现, TLR4 是 LPS 诱导细胞产生血红素氧合酶 (Heme oxygenase, H0) 的主要受体。H0 由 Tenhunen 等于 1968 首次发现存在于微粒体中的血红素代谢限速酶。目前认为 H0 存在三种亚型, 诱导型 H0 称之为 H0-1, 可以被各种应激刺激诱导于全身组织广泛表达。H0-1 除催化血红素产生一氧化碳 (CO)、胆绿素和铁离子等物质参与机体生理或病理生理反应外, 它本身也是一种急性期反应蛋白, 即热休克蛋白 32 (HSP32), 参与抗氧化、抗炎症等功能。不难理解, TLR4 是 LPS 引发 H0-1 合成和分泌, 乃至炎症发生、发展的关键点 (checkpoint)。

之前的研究发现 TLR4 诱导髓样分化因子 88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88) 依赖性, 和 Toll/interleukin (IL)-1R 位点包含 adapter, 诱导干扰素 β 依赖性信号 (interferon (IFN)- β - dependent signaling), 从而导致炎症前介导子和 I 型干扰素的产生来抵制病原体。

但是未得以控制的 TLR4 激活也许会导致自身免疫 (autoimmune) 性疾病和炎症疾病的

发生。TLR4 从血浆膜 (plasma membrane) 传送到内体 (endosome), 帮助泛素化 (ubiquitination), 和传送到溶酶体 (lysosome) 中, 用以降解。TLR4 表达的降低, 或者 TLR4 降解的增多对于 TLR4 信号途径而言是十分重要的。

曹雪涛教授等人之前的研究发现了一个溶酶体相关的小鸟嘌呤核甘三磷酸酶 (small guanosine triphosphatase, GTPase), 而王玉珍等人之前研究围绕着新型的 Rab 蛋白——Rab7, 这种蛋白 7 定位于溶酶体, 调控蛋白从早期内体到晚期内体或晚期内体到溶酶体的转运。

近年来的研究表明, Rab7 参与多种受体的转运及信号转导过程。他们自主克隆到的一个新的小 G 蛋白: Rab7b, 与 Rab7 高度同源, 也定位于溶酶体, 特异性地表达在单核细胞系。

TLRs 主要分布在单核细胞如巨噬细胞和树突状细胞, 因此设想 Rab7b 可能参与 TLRs 的信号转导。之前的课题中, 他们研究了小 G 蛋白 mRab7b 在巨噬细胞 TLRs 信号转导中的调控作用。

在这篇文章中, 研究人员证明了 Rab7b 可以通过促进 TLR4 的降解负调控许多因子, 包括脂多糖诱导的肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF), IL-6, 一氧化氮, IFN- β , 以及 LPS 诱导的丝裂素 (mitogen) 激活蛋白激酶, 细胞核因子 Rab7b B, IFN 调控因子 3 信号途径。

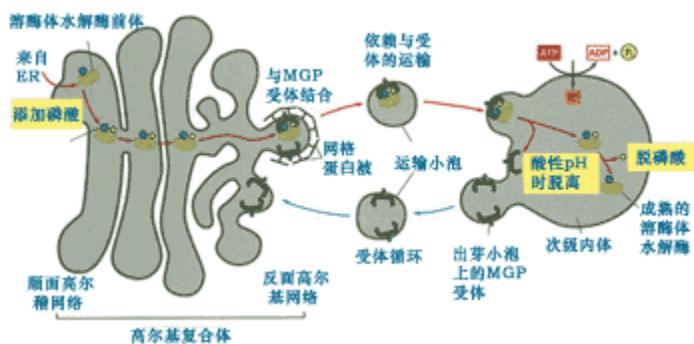
并且 Rab7b 定位在 LAMP-1 阳性亚细胞室中，在施用了 LPS 治疗后与 TLR4 共定位，降解 TLR4 的蛋白质水平，这些说明 Rab7b 是 TLR4 信号途径的负调控因子，功能是促进 TLR4 转移至溶酶体降解。（生物通：张迪）

名词解释：内体(endosome)

内体有初级内体(early endosome)和次级内体(late endosome)之分，内体的主要特征是酸性的、不含溶酶体酶的小囊泡。初级内体是由于细胞的内吞作用而形成的含有内吞物质的膜结合的细胞器。

次级内体中的 pH 呈酸性，且具有分拣作用。内体膜上具有 ATPase-H⁺ 质子泵，利用 H⁺ 质子的浓度，保证了内部 pH 的酸性(见下图)。

附：曹雪涛



山东省济南市人，1964 年生，1986 年毕业于第二军医大学，现任第二军医大学副校长和免疫学研究所所长、教授。中国工程院院士。曹雪涛对树突状细胞 (DC) 的免疫学和肿瘤的免疫与基因治疗开展了比较系统深入的创新性基础研究和临床应用研究。发现了一种具有重要免疫调控功能的新型 DC 亚群，且发现成熟 DC 在基质作用下能进一步增殖和分化，论文发表于 *Nature Immunology*；提出了 DC 的

免疫调控新机制并发现其具有两类新的功能。

从人 DC cDNA 文库中自主发现多条全长新基因并研究了其中 20 余条的功能，发现的 12 种新分子获得 HUGO 命名。提出了免疫与基因治疗肿瘤的新途径并开展了其应用研究。以通讯作者在 SCI 收录杂志发表论文 112 篇，此外，与国内外学者合作在 *Nat Med* 等发表 SCI 收录论文 7 篇，上述论文被 SCI 他引 833 次。编写和共同主编专著 3 部，参编 10 部。第一完成人获国家自然科学二等奖 1 项 (2003)、上海市科技进步一等奖 1 项 (2001)、军队科技进步一等奖 1 项 (1998) 和二等奖 2 项 (1992, 2000)、国家 II 类新药证书 2 个、获得授权的国家发明专利 10 项。指导的 4 名博士生获得全国优博论文。

曹雪涛院士：免疫科学贵在原创

“我有时候会跟同行感叹，说自己像是从土里钻出来的，我们实验室所有科学发现都是在国内做出来的，但承认我们实验室学术成果的不仅在国内。”在第二军医大学免疫楼，忙碌的曹雪涛院士硬是挤出时间，和记者聊起自己多年科研历程的感受。

了解曹雪涛成长经历的人，都会惊讶于他所肩负的巨大责任。今年 42 岁的曹雪涛，26 岁硕士毕业时因论文水平高被提前授予博士学位，28 岁成为当时全国最年轻的医学教授，33 岁担任全军免疫与基因治疗重点实验室主任，不少老科学家对他寄予厚望，将重担压给他——要实现几代中国免疫学人的梦想，让世界免疫学界听到来自中国免疫学界的声音！

巨大的责任感催促年轻的曹雪涛快马加鞭。“我们实验室整个科研体系是白手起家、自主摸索建起来的，没有大树可以乘凉。起初的困难确实很大，但自己建的体系发展后劲会越来越大，因为我们目前的科研方向和实验体系是我们自己经过长时间摸索和积累也经历了无数失败后做出来的，有特色也非常有潜力，所以这两年能不断出成果。”曹雪涛自信地表示。

他领衔的创新团队，在国际上首次发现一种在人体内具有独特调控功能的新型树突状细胞亚群，这项原创性成果开辟了免疫学研究新领域，引起了国际免疫学界的关注；他作为通讯作者发表在国外杂志上的 100 余篇论文被 S C I 他引 800 多次，35 岁作为国际免疫学术会议执行主席主持大型国际学术会议；他的团队承担国家重大科研任务 17 项，获得国家自然科学二等奖，申报国家发明专利 56 项……

曹雪涛回忆，在这些年的科研过程中，国家基金委的各类资助项目自己全拿过，承担国家基金不仅是青年科学家奋斗的灯塔，每次申报的过程，也催促着自己的科研思想不断成熟。

“1991 年夏天我任讲师不久，去北京申请到了 3 万元的国家青年基金，当时住在某大学旁边每天 16 元的小旅馆里，很兴奋，真的是以激动的心情等待第二天的答辩。”曹雪涛笑着说：“接下来就是 1994 年申请优秀中青年人才专项基金，那时候写过 43 万字的书，很得意，带着书过去汇报了，虽然获得

了资助，但却给我泼了一桶冷水，你还在写中文的东西？我当时真的是惊醒、痛悟，在国内从事研究也一定要有国际视野，应该做高水平、创新型、前沿性的基础研究。”

出国，对曹雪涛而言轻而易举，可他，一次次地留了下来，为了国内的这份事业和责任。这些年来，前进的过程中成功与失意并存，曹雪涛心境却越来越平和，因为他心中的终生目标越来越清晰。“2001 年其实是我事业上最困难的时候，申请基金委优秀创新团队基金在北京答辩，得到了高度评价。那次支持真是雪中送炭，使我们能够继续往前走。”曹雪涛感叹，就像春笋冒土的力量甚至能顶翻石板，人有的时候越催越坚，反而脱胎换骨，“我那时真正确定了我自己内心的追求，要成为一名对国家民族有一定贡献的科学家，要让国际上听到中国免疫学界的声音。正是在那段困难的日子里我们做出了一些真正原创性的工作。”

“现在，每天最大的享受就是上网查询生物医学前沿新进展，发现一些受到大家关注但仍然悬而未决的科学问题，而我们通过实验能够有所作为，这真正是一种科学上的愉悦。”作为学科带头人，曹雪涛一直保持着高度的学科敏锐性，带领团队种出一个个硕果，“有时候闯进一个好领域，二流科学家可能做出一流的好成果，所以，一定要关注国际前沿，强化自己有特色的研究体系。科学研究没有预见性，但选对了方向，种子播下去了，都会有重要的果实。”

裴钢院士最新文章解析药物成瘾机制

生物通报道：来自中科院上海生命科学研究院生物化学与细胞生物学研究所、复旦大学脑科学研究所（Institutes of Brain Science）上海医学院药理学系的研究人员在之前研究的基础上，进一步证实了生物体的突触可塑性可表现出强烈的药物依赖性。这阐明了吗啡和海洛因在成瘾过程中的差别与个体的学习和记忆的行为学差别存在关联，进一步提示了研究学习和记忆对于治疗药物成瘾有着重要的意义。

领导这一研究是上海生科院的裴钢院士，其不久之前在《自然》子刊上连续发表了两篇文章，见[裴钢院士最新发表《自然》子刊文章](#)、[裴钢、臧敬五等发表最新《自然》子刊文章](#)。

原文检索：Neuropsychopharmacology (2007) 32, 1738–1749; doi:10.1038/sj.npp.1301308; published online 24 January 2007 Morphine and Heroin Differentially Modulate In Vivo Hippocampal LTP in Opiate-Dependent Rat

药物成瘾一般被界定为强迫性药物寻求和药物摄入的行为模式，是一个由偶尔用药逐渐过渡到强迫性用药模式的过程。医学上药物成瘾被认为是一种反复发作的慢性疾病，尽管有严重不良后果，仍持续地强迫性觅药和用药。成瘾性物质可引起愉悦状态(最初阶段则为欣快)或缓解痛苦，持续用药引起中枢神经系统的适应性改变，导致耐受、躯体依赖、敏化、渴求和复吸。

当今药物成瘾的概念是基于行为学的异常而定义的，例如，不能停止对药物的摄取以及尽管知道食药后的可怕后果却仍然有强迫

症状去服药。这些行为学的异常是逐渐出现的，并且是随着对药物的滥用而逐渐加重的，并且信号通会在药物停止使用后维持数月到数年的时间。路发生因而，药物成瘾可以认为是一种药物诱导产生改变，的神经塑形。用来定义成瘾的这种行为学异常这最终的稳定性则暗示在这一过程中存在基因表达 传递到的作用。根据这一观点，反复的药物滥用会使细胞核脑区内的基因表达的数量甚至种类都发生变 中，在化。这种基因表达的变化可以使得单个神经元细胞核和包含这些神经元的回路的功能都发生改变。内被称最终这些神经回路的改变产生了药物成瘾的 作转录行为学异常。 因子的

反复的药物滥用可以通过一些机制从而 蛋白发改变脑中的基因表达。这些机制包括改变基因生转录的频率，改变初级 RNA 向成熟的 mRNA 转变的过程，改变 mRNA 向蛋白质的翻译过程，以及改变成熟的蛋白质向细胞内合适位置转运的过程。在这些机制中目前最为了解和最被人们所接受的是基因转录过程的调节。通过图 1 中的阐述，药物在突触中的扰动使得大量细

改变。转录因子结合到定位在基因调节区的一小段 DNA 序列上，进而控制基因转录的频率。在过去的十年中，药物滥用已经证实能改变不同脑区中的许多种转录因子。

在之前的研究中，裴钢研究小组的成员发现大鼠体内海马 (hippocampal) CA1 区的 LTP 在进行慢性阿片戒断 (opiates withdrawal) 处理后会出现急剧的减少，并且这种减少可以通过给动物施用相应的药物得以恢复。

这篇文章在此基础上进一步证明了在鸦片戒断过程中，系统性 (皮下) 或局部 (intracerebroventricularly) 施用吗啡 morphine 可以逆转海洛因 (heroin) 依赖性大鼠中减少的 LTP，这说明这两种阿片对海马功能有不同的调节。相反 DAMGO——一种阿片受体 (mu opioid receptor, MOR) agonist 可以逆转减少了的 LTP，而 CTOP (一种 MOR antagonist) 则可以阻断前面提到的两种鸦片依赖性的大鼠的恢复，这说明 MOR 在这些条件下是功能化的。

但是在吗啡戒断中海马 PKA 活性的上调可以通过吗啡的施用被抑制，但海洛因不会产生同样的效果，这又说明这两种阿片存在不同的 LTP 调控机制。因此这项研究清楚的证明了阿片慢性滥用会导致海马 LTP 的明显的变化，也揭示了吗啡和海洛因对于海马突触可塑性 (synaptic plasticity) 不同调控的一种有趣的现象。

这篇文章还深入的比较和验证这种不同可以通过信号转导过程中的不同配体，受体 (阿片受体) 或者激酶 (蛋白激酶 A) 的适应

性调整。另一方面，LTP 是衡量活化依赖的突触可塑性的经典试验模型，被认为是学习记忆的一种可能的神经机制，而药物成瘾也被认为是神经系统的一种特殊的学习和记忆过程。就这一方面，研究成果阐明了吗啡和海洛因在成瘾过程中的差别与个体的学习和记忆的行为学差别存在关联。这一结果表明，影响学习和记忆的过程和成瘾过程直接相关；进一步提示了研究学习和记忆对于治疗药物成瘾有着重要的意义。（生物通：张迪）

附：裴钢：男，1953 年 12 月 11 日出生于辽宁省沈阳市，汉，中共党员；中国科学院上海生命科学研究院生物化学与细胞生物学研究所研究员，中国科学院院士，中国科学院上海生命科学研究院院长。

主要学历：

1978/02-1981/12，沈阳药科大学（七七级）药学专业，学士；
1981/12-1984/12，沈阳药科大学药剂学专业，硕士；
1987/08-1991/12，美国 North Carolina 大学生物化学与生物物理系，博士。

主要学术经历：

1985/01-1986/04，沈阳药科大学药学系，讲师；
1985/08-1985/09，比利时 Ghent 国立大学 UNIDO/WHO 药物科学学习班；
1986/05-1986/12，瑞典 Karolinska 医学院临床药理系，访问学者；
1991/12-1995/02，美国 Duke 大学医学中心 Howard Hughes 研究所，博士后；1995/03-2000/03，中国科学院上海细胞生物学研究所研究员、中国科学院德

国 Max Planck 学会联合青年科学家小组负责人；
1999/10 当选中国科学院院士；
1999/10 担任中国细胞生物学会副理事长；
2000/05 担任中国科学院上海生命科学研究院院长。

主要工作及获得的荣誉：近年来在国际学术刊物发表 SCI 研究论文 50 多篇。担任国家基础研究计划（973 项目）分项目负责人，中科院“十五”重大项目首席科学家、国家基金委生命科学部专家咨询组专家。担任国际学术杂志“Life Science”和《生理学报》、《实验生物学报》、“Cell Research”、《中国神经科学杂志》等杂志编委等学术职务。1996 年获年国家杰出青年科学基金，1997 年获（香港）求是科技基金会，1999 年获“何梁何利”生命科学奖。1999 当选中国科学院院士和中国细胞生物学会副理事长。

通讯地址：中国上海岳阳路 319 号，中国科学院上海生命科学研究院，200031；电话：64745744；传真：6433 8347；E-mail：gpei@sibs.ac.cn。

裴钢院士接受“研究生教育访谈录”专题采访

“动机”（Motivation），中国科学院上海生命科学研究院院长裴钢院士用这个词作为对研究生们的一个建议，“你首先要有非常强烈的动机和动力，如果你喜欢科学，我建议你就努力去做，如果你不喜欢，那就趁早挑选你喜欢的事去做。”在裴钢看来，研究生应具有的第二个素质是“矢志不移”（persistency），“你要永远不停地努力。一定要脚踏实地，基本功都要掌握好。”

“团队合作精神”和“创新”，是裴钢院士对研究生的另外两个希望，他说：“科学的研究是一项社会性活动，要和其他人合作来做。做科学本身就是追求真善美，没有必要的胸襟，不会与别人合作，就什么事情也做不好。”“科学和艺术一样，永远要创新，总要做和别人不一样的东西（to be different）。”

2006 年 3 月 24 日，在参加中科院研究生院学位评定委员会第二届第 6 次会议期间，裴钢院士接受了“研究生教育访谈录”的专题采访。访谈中，裴钢院士谈到了对国立研究机构科研与研究生教育协调发展的观点、上海生科院研究生教育的具体做法，以及他本人从事科研和教育工作的体会、对研究生们的期望与建议。

记者：您认为研究生教育与创新型国家建设的内在关系是什么？国家科技中长期规划中研究生教育的地位如何？

裴钢：国立科研机构的研究生教育，实际上有两个方面的关键问题。一方面，国立研究机构是国家创新体系的骨干力量，起着引领作用。在目前，研究生已成为国内科研的生力军。建设创新型国家，攀登世界科学高峰，必须充分发挥研究生科研生力军的作用，并源源不断培养出高水平创新型人才，这是目前我们科研工作的特征。在西方发达国家，科研力量包括学术带头人、博士后、研究生以及科研辅助人员，这些不同群体之间形成了一个比较好的系统。但我们比较缺少博士后和科研辅助人员这两个重要力量，而研究生能弥补以上不足。

因此,如果没有研究生的话,我们的研究成果,面向国家的战略需求,面向世界的科技前沿,都无从谈起的。

另一方面,我们必须认识到,研究生教育本身是培养高级人才的必由之路。当今国际科技竞争,实际上是人才竞争,人才从哪里来?就是要通过一些特殊的手段来培养,就要通过高层次的教育。所以,就要有本科生教育、硕士研究生教育、博士生教育、博士后教育这样一个一环都不可缺少的人才培养体系,这是培养高级人才的必由之路。

研究生教育在上述两方面上都起非常重要的作用,都不可缺少。我们要推进科学的研究尤其是基础研究,就必须依靠创新型人才;依靠创新型人才就必须强调人才的培养、吸引和使用。人才不能单独地讲吸引,还要讲怎么培养,怎么使用。《国家中长期科技发展规划纲要》中提出,人才资源是最重要的战略资源,要充分发挥教育在创新人才培养中的重要作用,要加强科技创新与人才培养的有机结合,鼓励科研院所与高等院校合作培养研究型人才。支持研究生参与或承担科研项目,在创新实践中培养他们的探索兴趣和科学精神。这表明,国家在战略层面对研究生教育非常重视。这也为我们提出了更高的要求。

记者:为适应国家创新体系建设,您认为中国科学院研究生教育中亟需改进的问题是什么?

裴钢:现在有个说法,就是国内的本科生教育还可以,但研究生教育档次就下去了。我想也不尽然。从我所了解的中国科学院系统来

讲,研究生教育本身承担着两个任务,一个是培养人才本身,另外一个是要为科研工作服务。研究生一方面是能够创造科研产出的主力军,另一方面他们本身还是学生—通过参与科学的研究来寻求自身全面发展的学生。

中科院研究生教育的基本问题就是要处理好教育和科研这一对基本关系。我个人认为,这两点都不能偏废,不能脱离了科研工作来搞研究生教育,但也不能单纯为出成果而出成果,从而忽视人才培养。我觉得,最重要的就是解决好、协调好这一基本关系。

这个基本关系之中,还蕴含着其它两个内在关系。第一,出成果与出人才的关系。在研究生教育过程中,研究生必须通过科学的研究来学习、发展、成长。但是,我们知道,科学的研究和人才培养各自有其自身的内在规律。这两个内在规律,很大部分是相同的,但也有不同的部分,甚至可能矛盾的地方。如何处理好这个矛盾,如何既出成果又出人才,是需要认真思考的。第二,质量和数量的关系。研究生培养重质量还是重数量?科研成果是重质量还是重数量?研究生毕业的标准究竟是什么?培养的目标是什么?等等。在近年来研究生扩招的背景下,这一关系更加凸现出来了。

记者:上海生命科学研究院是我国生命科学与生物技术高级人才培养的重要基地之一,英国《自然》杂志认为,“上海有世界水平的研究生教育”。您担任了多年的中科院上海生科院院长职务,上海生科院在研究生教育实践中,是如何协调科学的研究和人才培养的矛盾的?

裴钢：大家都知道，中国科学院的研究生教育有着自己的传统，这就是科研实践和人才培养的紧密结合。中科院上海生命科学研究院的研究生教育，非常注重科学的研究和人才培养两者之间的协调。上海生科院研究生工作的首位原则，是研究生教育要为上海生命科学研究院的总体战略目标服务，研究生教育要符合这个战略目标，这是个不可动摇的原则。否则，我们的研究生教育就失去了方向，也不会达到世界水平。

同时，我们不能只为了出科研成果而忽视培养人才，因为如果这样做，也不会有好的科研成果。最好的办法，就是将这两者统一起来。创建世界一流的科研机构，这是我们的战略目标，研究生教育也要符合这样一个战略目标。

如何创建世界一流的研究机构呢？就必须有世界一流水平的研究生教育，我们正是在这两点上做到了有机的结合。我们不是脱离了整体的科研目标而进行研究生培养，不是单纯为了培养研究生而培养研究生，不只是为了多培养研究生而培养研究生。

记者：您认为上海生科院在研究生培养方面，对全院其他培养单位的研究生教育有什么值得借鉴的地方？

裴钢：在过去的6-7年间，中科院上海生命科学学院进行了系统的研究生教育的创新改革，完善了从入学考试到毕业考核的一系列措施，比如硕博连读、统一面试录取、轮转制度、学生和导师双向选择、引入外部教师讲课，开设国际水平的课程等等，不少改革措施是上海生科院先做起来的。

为什么能率先做起来？就是在科学的研究和研究生教育的实践中，我们上海生科院有个“三个有利于”的标准：判断所有工作是否有利于科研工作？是否有利于人才培养和使用？是否有利于国家建设？如果有利的话，我们就做，不管过去做没做，别人做不做；否则，我们就不做，过去做的就要改过来。我们清楚地理解，国立科研机构的人才培养和大学的人才培养有相同的地方，也有不同的地方。我们更注重学生和老师之间的互动。尽管现在我们的学生也很多，过去老师带弟子的那种方法不可能完全适用，但是我们又不放弃学生和老师这种相互交流、很密切的关系。我们坚持手把手、言传身教的作风，有种师徒的味道，避免完全的大班授课，不是带很多的研究生，而且是在科研第一线上，真正使学生得到锻炼。我觉得这是一个特点，这是中国科学院系统研究生教育的特点，也是需要我们长期坚持的。

我们这些做法，都是从上海生科院实践中得到的。实践是检验真理的唯一标准，这些做法可能对大家有用也可能没有用。我们目前仍在不断的探索，比如说，研发研究生是一个很好的创新。我们培养研究生不是光做基础研究做论文的，也要做研发为满足国家和社会需求服务等。

此外，我们也十分注重借鉴大学的经验。大学在研究生的管理和指导，包括心理指导、生活指导方面的好方法，我们都积极学习。我们成立了研究生工作委员会，这是跟大学学的，我们有1500余名研究生，类似一个小型的大学了。研究生工作委员会是研究生教育管

理的最高机构，党委直接领导，统领研究生的学习、生活、学术、教育等各方面的工作。

记者：您在美国北卡大学获生物化学和生物物理学博士学位，其后在美国杜克大学进行博士后研究。您认为在研究生教育方面，我们应该借鉴发达国家的哪些有益经验？

裴钢：在研究生专业教育方面，西方是很有经验的。他们虽然很注重科研工作，但更注重人才专业素质的培养。英国、德国、美国、日本等国的研究生教育，很好地处理了人才培养和科学研究之间的矛盾。研究生培养制度比较严格，有一整套历史上形成的方法，像课程学习，选修课，资格考试，毕业答辩，学位和学制的弹性，毕业年限的弹性等，都是系统化、制度化的，有着深厚的传统。在这些国家，研究生的培养不一定看量化的指标，而主要着眼于内在素质的培养。而且研究生人数比较少，一个老师带几个研究生。毕业标准也不完全看文章。他们基本上没有什么固定的年限，七、八年的，五、六年的，两、三年的都有。

对我们来说，要借鉴西方发达国家的经验，首先要改变理念：研究生不等于一般的科研人员，更重要的是，他们本身是人才培养的主体，他们本身是学生。

记者：据了解，您长期从事细胞生物学的研究，并取得了显著成绩，曾获国家杰出青年科学基金，(香港)求是科技基金会“杰出青年学者奖”，“何梁何利”生命科学奖等奖项。能否谈谈您从事科研的体会，以及您对研究生们的建议？

裴钢：科学有着无尽的前沿，我所做的只是沧海一粟。作为过来人，我愿意就个人体会与研究生们共勉。首先，做科研是一个爱好，如果没有爱好，做科研是比较难受的，这是最重要的一个体会。对研究生来说你首先要有非常强烈的 Motivation(动机)，如果你喜欢科学，我建议你就努力去做，如果不喜欢单纯，就没有必要做，不然将来也是很浮躁的。做科研首先就要培养自己的兴趣和爱好。在国外，个人的价值追求是多元化的，每个人不必都过独木桥，从小学到中学到大学一直到研究生。在国内不同，很多学生因为家庭、社会的期望而走上了这条路。他本身可能并不一定爱好这个，弹琴的不一定就喜欢弹琴，练体育的不一定就喜欢体育，搞科学的不一定就喜欢搞科研。所以，一些研究生读到最后都没有了动力，自己喜欢做和被期望着做或被迫做毕竟是不一样的。

第二，如果有了从事科研的爱好和动机，就是要永远不停的努力，就是要有 persistency，要坚持不懈，要脚踏实地，要锻炼好基本功。我看到很多的学生，各方面条件都很好，但就是做不出来好的工作，一个原因是没有对科学的强烈兴趣和追求，大事干不出来，小事不愿意干。另一个原因是尽管他爱好也愿意干，但是没有从小事情做起，没有掌握好基本功，眼高手低，事倍功半。所以一定要有脚踏实地的作风，要有过硬的基本功。

第三，就是要有和别人合作的精神，科研是一项社会性活动，是团体活动，要和其他人合作来做这个事情，做科学本身就是追求真善

美，没有必要的胸襟，不会与别人合作，就什么事情也做不好，更不要说科研工作了。

第四，科学和艺术一样，永远要创新，总要做和别人不一样的东西，to be different。

记者：您指导了多位研究生，您指导的博士后分别获得“中国优秀博士后”、“中科院优秀博士后”、德国洪堡 Fellowship、世界卫生组织 Fellowship 等荣誉；您指导的研究生中有多人获得中国科学院院长奖学金优秀奖，谈家桢一九源生命科学奖学金、地奥奖学金、明治乳业生命科学奖、上海一联合利华研究与发展基金奖学金等奖励。您本人也被评为中国科学院“优秀研究生导师”。能否谈谈您指导研究生的经验？

裴钢：我也没有什么经验，我们中科院系统有很多的老科学家他们是非常优秀的研究生导师，我向这些老院士、老先生、老导师和同事们学到了很多东西。上海生科院研究生教育的点滴成果，得益于中科院知识创新工程和中科院研究生院的指导和帮助。我们认为，作为一个导师，即便他本人在专业领域做得很好，但如果他指导的学生不能做很好的工作，那么也是不合格的。

作为研究生导师，首先态度和理念要端正。我们的学生是科研的生力军，如果没有学生的努力，那么实验室就得关门了，就不可能做出一流的工作。但同时学生不能完全单纯做实验，导师要对他进行培养。一方面要教他做好科研工作，一方面有要让他在学术上有长进，而且在做人、科学素养、道德文化等方面都得到全面发展。研究生培养也要讲求德智体

全面发展，培养学生的道德心、社会责任感，不能两耳不闻窗外事。

其次，要在科研和教育协调发展的基础上，坚持因材施教、有教无类这样的思想，要根据每个学生的情况来确定个体化的培养方法。学生是各式各样的，作为一个导师，对每个学生要非常关心和细心，从学生的角度，多为学生考虑，要换位思考，要经常想：假如我是学生，他是导师怎么办？

第三，要教研究生们既要树立远大的科学目标，同时又要具有脚踏实地的作风。这个问题说来容易做到难，有些学生虽然有远大理想，想法非常好，但就是实验做不来；有些学生实验做的好，但没有那么强的动机和动力。

总体而言，每一个成功的老师的后面都有很多优秀的学生；而每个成功的学生都会源于其成功的老师培养，这是无疑的。

记者：现在很多的硕士研究生都希望以后有机会出国读博士，您是怎么看待这一现象？您对硕士研究生的发展有什么建议？

裴钢：这个事情对我们国家的研究生教育影响很大，过去一直就是这样的。对同学没有任何指责之处，但对我们国家的人才培养、对研究生教育，不是一个很好的事情。当年我读完硕士到了美国以后，基本上还要从头开始读，所以国内三年再加上国外五年，是八年。相比之下，现在国内硕博连读，五年就可以拿到博士学位。而且国内的博士水平并不比国外的差，中科院很多研究所培养的博士质量要等于或者优于美国中等以上的学校。

我曾看到很多的优秀研究生为出国而出国，放弃国内的良好条件而就读国外非常一般甚至很差的学校或专业，真是可惜啊。这就回到了我们的第一个问题，如果你从事科研工作是为了你自己的前途生计，不加选择到国外读学位也是一个选择。但是如果你真想做科学，我觉得这样的一个做法并不是好办法，因为在国内的环境中，同样可以做出一流的成果。

记者：中科院系统的毕业生主要是去一些研究所，高校去工作，还有一部分人出国。这其实代表了中科院一大批研究生的就业路径。

对于现阶段的学生，应该侧重哪些方面能力的培养，才能为将来的就业打好基础？

裴钢：我在实验室里经常告诉学生，现在着重培养的是他们的能力，而不单纯是他们做实验的技巧。我希望我们的研究生毕业以后从事科研也好，从事其他的工作也好，都应该做的很好，因为他们掌握了最基本的科学方法，分析问题和解决问题的能力，这是最重要的。基本能力具备了，基本方法学会了，以后什么都不愁了。还有就是合作协作能力，智商高、情商低不能和别人合作显然不行。

“ep-points 分行中国” 登陆中国！



值得信赖
Eppendorf
产品



方便实用
实验办公
用品



超酷至 IN
个人休闲
娱乐用品



北大特聘教授发表中国第一篇 《自然-纳米技术》文章

生物通综合：来自北京大学理论生物学中心 (Center for Theoretical Biology) 和物理学院，国家纳米科学中心 (National Center for Nanoscience and Technology)，中科院化学研究所 (Institute of Chemistry, Chinese Academy of Sciences) 的研究人员在国际上首次研究了 DNA 纳米软通道的非平衡开关 (Nonequilibrium gating) 的基本物理性质，这一研究成果发表在《Nature Nanotechnology》杂志上，这是《Nature Nanotechnology》自 2006 年 10 月创刊以来，所发表原始研究论文中第一篇来自中国 (包括香港和台湾) 的论文。

文章的通讯作者是来自理论生物学中心的欧阳颀教授。

原文检索：Nature Nanotechnology 2, 36 -371 (2007) Published online: 27 May 2007 | doi:10.1038/nnano.2007.148
Tunable non-equilibrium gating of flexible DNA nanochannels in response to transport flux

生物纳米通道在生命的分子细胞过程中起着至关重要的作用，如生物能量转换，神经细胞膜电位的调控，细胞间的通信和信号转导等等。北京大学物理学院和理论生物学中心，国家纳米科学中心、中科院化学所得相关人员从实验和理论等多角度研究了 DNA 纳米软通道的开关性质。他们关于 DNA 纳米舱的前期工作曾连续发表在国际知名杂志《核酸研究》上 (Y. Mao, et al. Nucleic Acids Res. 31, e108 (2003); 32, e144 (2004); 35, e33 (2007))，其中 2004 年的《核酸研究》论文是国际上公认最早研究 DNA 纳米舱的工作。在该《自然 . 纳米技术》论文中，他们发现由于 DNA 通道的柔软性 (Flexibility)，使其开关直接受到通道内输运粒子产生的压力的调控，表现出类似于齿轮机制 (Ratchet mechanism) 的动力学行为。他们从基本的朗之万方程 (Langevin equation) 和福克-普兰

克方程 (Fokker-Plank equation) 等非平衡统计物理学原理出发，以描述纳米软通道和输运粒子相互作用为切入点，构造了一套理论模型，首次提出并解决了 DNA 纳米软通道和输运粒子耦合动力学行为。基于该理论的计算机模拟进一步再现了他们关于 DNA 纳米通道开关的一系列实验观测。

《自然 . 纳米技术》是《自然》新推出的月刊，其目的是发表来自国际纳米科学和纳米技术全部领域的高品质的原始研究论文。

附：“长江学者”教授：欧阳颀

北京大学物理学院院长江学者特聘教授。聘任岗位：凝聚态物理。研究方向：非线性物理，生物物理。博士生导师。

个人简介 欧阳颀，北京大学物理学院院长江学者特聘教授，北京大学理论生物学中心副主任。1986—1989 在法国波尔多第一大学获

得博士学位,主要从事非线性动力学中的斑图自组织行为研究 1989 年于美国德州大学奥斯丁分校工作,进行开放型时空反应器开发、二维反应扩散体系中图灵斑图和化学波锋的动力学行为研究 1996 年受聘于日本电器公司(NEC)在美国的研究中心,承担生物计算机的研究开发和其他一些生物基因工程问题研究。1998 年任北京大学物理学院教授,同年被评为长江特聘教授。

研究方向 生命中的非线性动力学与生物技术开发

1. 生物技术的基础性工作。主要研究新型生物芯片的基本原理。开发新一代生物芯片。
2. 生物分子“试管”进化。目的是从理论与实验出发定量研究生物进化的动力学问题。
3. DNA 计算机的开发与应用。利用 DNA 的特性计算 NP-完备型的复杂计算问题。
4. 生物系统网络动力学研究。主要研究

生物网络拓扑性质与动力学性质的关系。

1983 年到 1996 年从事非线性动力学与斑图自组织方面的实验研究工作被国际同行公认为斑图动力学领域的实验科学带头人之一。1985 年发现一系列一维时空渐近图纹和第一个空间定态图纹,给理论科学家研究时空混沌提供了线索(Phys. Lett. A (1989)); 1990 年在实验中首次发现二维图灵斑图与图灵分岔(Nature, (1991)); 1992 年在双稳系统中发现斑图结构(Science, (1992)); 1996 年发现螺旋波的 Eckhaus 失稳现象(Nature (1996)); 1996 年发现化学波的时空共振斑图(Nature, (1997))。

1996 年以后开始从事生物物理研究工作。1997 年发明用 DNA 计算解决 NP 复杂性问题(Science, (1997)); 1998 年研究 DNA 试管进化,发现了重要的进化规律(Phys. Rev. Lett. (2001))。从 2001 年开始将非线性科学方法用于蛋白质网络研究,发展了一种蛋白质网络动力学研究的全新方法。



BIO-RAD

让您以意想不到的价格 购买高品质PCR仪



凡在2007年7月15日到10月31日购买Bio-Rad以下任一款PCR仪,即赠送Bio-Rad水平电泳槽一台(Cat.No.170-4467 MINISUBCELLGT)。多买多得!

- 紫外透光性好,胶可放在胶托上直接紫外检测
- 胶托带荧光标尺,方便判断条带大小
- 灌胶装置可制备不同大小的凝胶,使用简单,无需胶带。
- 安全电泳槽盖

又一篇《Science》文章被撤回

生物通报道：7月26日《Science》一篇通讯报道，2006年一篇介绍几种细胞系来源于2细胞胚胎的《Science》论文的三位作者，已经将该文章撤回。

一个月前，密苏里州立大学 (University of Missouri , UM) 证实涉案文章的第一作者 Kaushik Deb 科研不端。其实早在一年以前就有胚胎学家揭发其有不正当行为。UM 大学已于2月份证明 R. Michael Roberts (其实验室主导的此项研究) 以及另外两名作者 Mayandi Sivaguru 和 Hwan Yul Yong 无过失。

“全部否定，简直是个悲剧，” UM 负责研究的副校长 Robert Hall 说，“这种不负责任的过失真的对科学生涯是致命的。”据 Hall 透露，UM 的调查结果显示论文中的数字图像有些是 Deb 伪造的。来自 UM 内外的显微专家发现文中的某些胚胎图片是复制的，似乎是不同的胚胎。另外，原始数据也已丢失。

UM 生化系 Roberts 教授说：我可以肯定其中存在严重的不正当行为。Hall 说与 Deb 联系不上，“当一位科研人员热衷于造假时，仅仅听到他们消失不足为奇。”

其实，这篇涉案文章使当时关于胚胎何时出现不对称的争论更加激烈。文章介绍，两细胞小鼠的胚胎分裂球 (blastomeres) 表达转录因子 Cdx2 有差异，其中一个卵裂球将会发育为滋养外胚层，最终成为胎盘。一个月之前，Max-Planck 研究所 Davor Solter 和 Takashi

Hiiragi 等发现胚胎中的不对称形式直到囊胚 (blastocyst stage) 才出现，这与 Deb 等人于 2006 年给出的在 2 细胞期晚期才出现的胚胎模式不符。“结果太奇怪了，不得不让人怀疑，” 多伦多儿童医院 (Hospital for Sick Children) Janet Rossant 如是说。

通过观察之前发表的论文，Rossant、Solter、Hiiragi 以及其他十几人写信给《Science》杂志主编 Donald Kennedy，陈述他们“发现重复图片被用于支持不同的实验。” Solter 在写给《The Scientist》的信中指出 UM 调查发现几张图片有假。

“一开始我充满疑虑，想知道《Science》的评审系统是怎样在黄禹锡案件后不久又很快发表此文章的，” Max-Planck 研究所 Hiiragi 在写给《The Scientist》的电邮中写到，“在此例特殊事件中，每个经验丰富的 小鼠胚胎学家都会注意到他们的不自然的数据，这是《Science》评审系统的失误。”

国际团体要求《Science》发表一篇技术注释，但被拒绝。与此同时，独立实验室尝试重复实验，结果都失败了。Solter、Rossant 与其它同事警告 UM 有欺诈可能，调查开始了。

Solter 认为早应该撤回此篇文章，他在写给《Science》主编 Kennedy 的通信中建议 Kennedy 采取更积极的行动，“加快正常程序，防止此篇造假文章对科研文献进一步污染。”《Science》网站数据显示，该文章已经被 31 篇科学文献引用。Solter 认为该文章“明显困惑了该领。”Roberts 说他之所以在

听说文章有假资料后没有立即撤销是因为他等待 UM 的调查结果。

Hall 认为 Del 没有可能以浪费联邦资金面罪被起诉，但一定会失去其科学事业。“我想这对任何人来说都是最严重的惩罚。”（生物通 小粥）



康成生物全基因表达谱芯片特价限时促销！

华联生物科技开发的标准规格的高密度基因组芯片 (Phalanx Whole Genome Microarray) 已在全球市场隆重推出。在芯片开发过程中，华联生物科技透过台湾工业技术研究院与英国 Sanger Institute 等国外权威研究机构合作，从设计到生产再到实验的各个步骤中均执行严格标准，采用创新技术，广泛吸收现有芯片的优点，使得华联高密度基因组芯片获得了优异的品质。依据美国食品药品管理局 (FDA) 与国际上主要生物芯片企业协商制定的生物芯片质量评估标准 MAQC 计划规范，华联全基因组表达谱芯片各项指标，包括检出率，再现率，重复性和准确性，均达到或者超过国际先进水平。

康成生物为您提供华联生物高密度基因组芯片及全程技术服务。您只需要提供保存完好的组织或细胞标本，康成的芯片技术服务人员就可为您完成全部实验操作，并为您提供包括实验方法、实验数据与图表的详细实验报告，全部费用（促销期）每标本仅 3999 元。在实验中，康成生物基于华联生物提供的实验条件进一步优化改进。康成生物对 RNA 样品的质量要求更加严格，在采用 Trizol 的方法进行 RNA 抽提后，进一步用 DNase 消化 DNA，并采用 Qiagen 纯化柱对 RNA 进行纯化，探针标记和杂交则严格按照华联生物的要求。芯片检测采用先进的 GenePix 4000B 荧光检测系统以保证优质的实验结果。



全基因组芯片



芯片+全程服务

限时特价促销



康成生物

高贵品质 实惠价格

Superior Quality

Affordable Price

芯片及全程服务

每标本仅3999元！



本特价活动适用范围：

* 客户与本公司洽谈实验服务合同时提供本特价通知，并于 2007 年 8 月 1 日至 2007 年 9 月 30 日之间完成实验服务合同的签定及 60% 预付款的支付。

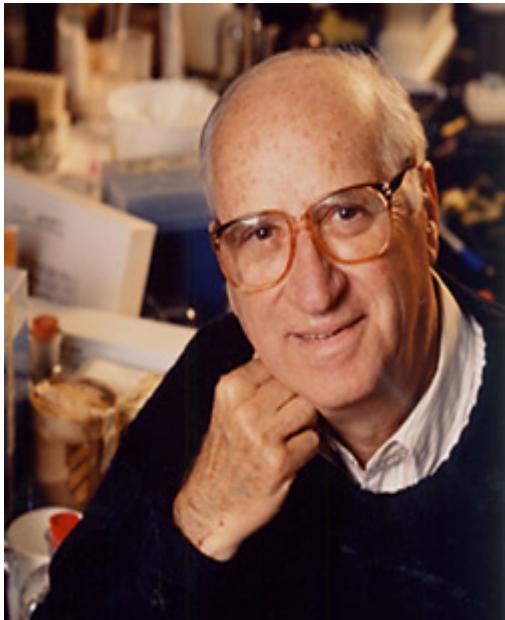
康成生物

KANGCHEN®

Excellence for Research

蛋白研究先驱、《科学》前主编辞世

生物通报道： 1985 至 1995 年的《科学》杂志主编 Daniel E. Koshland 于 7 月 23 日因中风逝世，享年 87 岁。



Daniel K. Koshland 的研究极大地改变了我们对酶和蛋白质化学的了解。

Koshland 于 1965 年成为美国加州大学伯克利分校的教授。1967 年，Koshland 提出了著名的“诱导契合学说”(induced-fit theory)，认为蛋白质的结构不是固定不变的僵硬结构，而是具有一定的柔性，可以在与其他分子的作用过程中改变形状。

他曾在第二次世界大战期间担任 Manhattan 计划的主管，进行钚元素的纯化。1919 年，他获得了芝加哥大学的化学博士学位，并且在哈佛大学从事博士后研究工作。1951 年，Koshland 进入 Brookhaven National Laboratory。1965 年，Koshland 回到加州大

学伯克利分校，并成为生物化学系主任和成为 Chancellor 生物学顾问委员会的主席。

从 1985 年到 1995 年，Koshland 成为《科学》杂志的主编，他还建立了 Marian Koshland 科学博物馆以向他的妻子——一名杰出的免疫学家表示敬意。

Koshland 在担任《科学》杂志主编期间也留下了光辉的一笔。他审查并革新了同行评议制度，建立了评审委员会；在欧洲乃至全世界范围内设立新的办事处，促进了《科学》杂志的全球化；此外，Koshland 还提升了杂志中物理学领域高质量论文的数量。《科学》执行编辑 Monica Bradford 对此表示，“他在识别高质量论文上具有无与伦比的才能。”

此外，在 6 月 22 日《科学》杂志在线报道，Donald Kennedy 宣布他将不再担任美国《科学》杂志总编这一职务。Kennedy 自 2000 年 6 月 1 日起一直是这份世界顶尖学术期刊的总编，他已经通知《科学》的出版机构美国科学促进会 (AAAS) 他计划在 2007 年底退休，但是他会继续履行总编的职责直到 AAAS 找到一位新总编。AAAS 已经成立了一个聘任委员会，由 AAAS 会长 David Baltimore 亲任主席。AAAS 的首席执行官 Alan Leshner 说：“Don

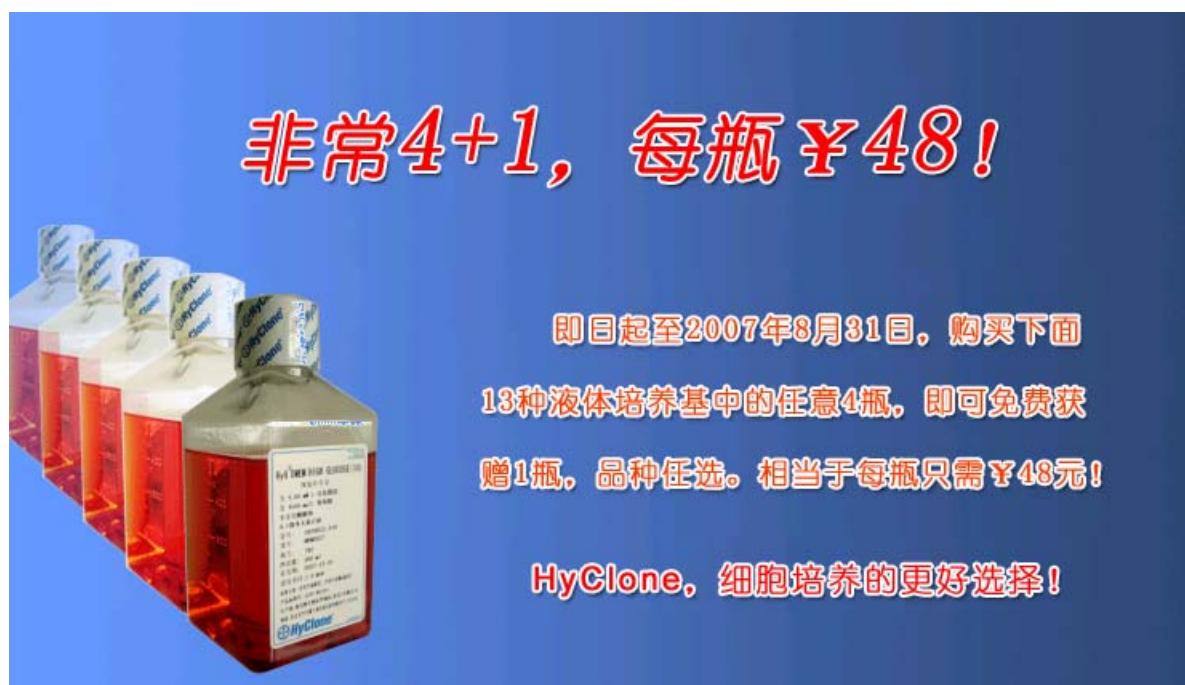
Kennedy 在《科学》总编这一职位表现出了非凡的领导才能,所以真的很难找到一位能够替代他的人,他确立了很高的标准。”

肯尼迪博士从哈佛大学取得本科和博士学位,最早在动物行为学和神经生物学方面做出了杰出的成绩,曾经担任斯坦福大学环境科学系教授,并在 1980 年至 1992 年期间担任斯坦福大学校长。在担任《科学》主编之前,曾任美国食品与药物管理局 (FDA) 局长。现任《科学》杂志总编 Donald Kennedy 说:“作为一名继承者,我心存感激。我在《科学》的每个角落都能找到 Daniel 的影响……失去这样一位英雄和朋友让人难以接受。” 7 月 27 日的《科学》杂志将撰文回顾 Koshland 的一生。

诱导契合学说 酶对于它所作用的底物有着严格的选择,它只能催化一定结构或者一些结构近似的化合物,使这些化合物发生生物化学反应。有的科学家提出,酶和底物结合时,底物的结构和酶的活动中心的结构十分吻合,

就好像一把钥匙配一把锁一样。酶的这种互补形状,使酶只能与对应的化合物契合,从而排斥了那些形状、大小不适合的化合物,这就是“锁和钥匙学说”。科学家后来发现,当底物与酶结合时,酶分子上的某些基团常常发生明显的变化。

另外,酶常常能够催化同一个生化反应中正逆两个方向的反应。因此,“锁和钥匙学说”把酶的结构看成是固定不变的,这是不符合实际的。于是,有的科学家又提出,酶并不是事先就以一种与底物互补的形状存在,而是在受到诱导之后才形成互补的形状。这种方式如同一只手伸进手套之后,才诱导手套的形状发生变化一样。底物一旦结合上去,就能诱导酶蛋白的构像发生相应的变化,从而使酶和底物契合而形成酶-底物络合物,这就是“诱导契合学说”。后来,科学家对羧肽酶等进行了 X 射线衍射研究,研究的结果有力地支持了这个学说。(生物通雪花)



非常4+1, 每瓶¥48!

即日起至2007年8月31日, 购买下面13种液体培养基中的任意4瓶, 即可免费获赠1瓶, 品种任选。相当于每瓶只需¥48元!

HyClone, 细胞培养的更好选择!

《细胞》： 三效合一的新型基因表达调控技术

生物通报道：研究人员研制出一种分子开关，能够可逆控制哺乳动物基因的开启和关闭，控制基因的表达水平，将对生物学过程和疾病相关基因的研究的精确度提高到一个更高的水平。详细内容刊登于上周《Cell》。

作者对这项研究“允诺了很多，”明尼苏达大学 Perry Hackett (未参与研究) 说，“他们兑现了允诺。”

研究小组带头人、波士顿大学 James J. Collins 说，控制基因表达的三种传统技术都有局限性。遗传学技术使“敲除”变得不可逆，因此研究基因在发育过程不同时间点的功能变得很困难。利用小分子 (如四环素) 的方法不能完全阻断靶蛋白的表达。RNA 干扰 (RNAi)，利用小 RNA 阻断 mRNA 功能的技术，只是部分阻断表达，而且经常阻断与靶基因序列相似的基因的表达。

Collins 与其同事采用一种合成生物学方法，将这三种技术的主要元件整合为一个基因调控系统。尽管这三种方法单独使用时，只能部分阻断基因的表达，但整合后会将表达降低到可忽略不计的水平。

当此开关关闭，系统表达一种抑制蛋白，将靶基因维持在关闭状态。小发卡 RNA (short hairpin RNA, shRNA) 提供了第二道关卡，阻断漏网之“靶基因”。

开关能够被一个小的化学诱导物打开。诱导物会关闭抑制蛋白的表达，打开另一种阻断

shRNA 基因的抑制蛋白。两道关卡都被打开后，目的基因得以表达，mRNA 得以翻译。完全开启或者关闭的整个过程需要三天时间，但某些效果在几小时内便“显而易见”。

“想象一下用我们这种开关控制一个在发育晚期表达的目的基因，” Collins 说，“你会希望能够在发育的关键阶段将其关闭，在另一阶段将其打开。现有技术无法实现将其完全关闭，除非将此基因彻底敲除。”

他们利用几种实验室培养的细胞系，在几种基因上检测这种系统。在以表达白喉毒素 (Diphtheria toxin, DT) A 片段 (DTA) 的细菌基因为靶基因的检测中，DTA 的表达受到紧密调控：一个 DTA 分子足以杀死细胞，但胞内无 DTA 的细胞却不受任何影响。

Hackett 注意到，此开关的关键优势在于，能够通过定量控制诱导物分子的表达而精确控制靶基因的表达水平，而且是可逆性控制。

由于其模块性质，此开关能够对任何目的基因进行控制。Collins 说。“比如，我们能够用组织特异的启动子研制新的动物模型，”他还认为这种系统能够被实验室以外的研究

采用,可能为递送基因试剂提供一种自动防故障途径。(生物通 小粥)

调控基因表达的 miRNA

micro RNAs (miRNAs) 是一类长约 22 核苷酸的非编码的单链 RNA 分子,它们广泛存在于从植物、线虫到人类的细胞中。最早发现的是 lin-4 和它的靶 mRNA,即 lin-14。1993 年, Lee 等人用经典的定位克隆的方法在线虫 (C. elegans) 中克隆了 lin-4 基因,并通过定点突变发现 lin-4 并不编码蛋白,而是产生一种小 RNA 分子。这种小 RNA 分子能以不完全互补的方式与其靶 mRNA 的 3' 非翻译端的特定区域相互作用来抑制 lin-14 的表达,最终导致 lin-14 蛋白质合成的减少,这种现象叫做转译抑制。通过转译抑制,lin-4 控制着 C. elegans 幼虫由 L1 期向 L2 期的转化。为什么一个只有 22 nt 的 RNA 分子起着如此重要的调节作用?当时人们无法解释,只能认为是一

种稀少的个别现象。但是,2000 年第 2 个 miRNA let-7 及其人类和果蝇中同源物的发现改变了人们的看法, miRNA 可能是一类进化上保守的、在生命中起着重要调控作用的分子。它们能有效地抑制相关蛋白质的合成,导致靶 mRNA 的降解,或者其他形式的调节机制来抑制靶基因的表达,产生基因沉默。近年来发现 miRNA 可能在基因表达调控领域中起着超乎想象的重要作用, miRNA 序列、结构、丰度和表达方式的多样性,使其可能作为蛋白质编码 mRNA 的强有力调节子。miRNA 的发现丰富了人们对蛋白质合成控制的认识,补充了在 RNA 水平对靶 mRNA 分子进行更迅速和有效的调节,展现了细胞内基因表达调控全方位多层次的网络系统。miRNA 的发现也是对中心法则中 RNA 次要的中介角色的重要补充,它将促使生物学家重新思考细胞遗传调控及其发育等方面的重要问题。



杰美新产品推荐

联系我们:

关于杰美产品辞典,欢迎登录杰美网站主页: www.sh-genmed.com

或生物通网站上杰美广告: www.ebiotrade.com

联系地址: GENMED SCIENTIFICS, INC. USA 大中华区上海分公司

上海市浦东新区张江高科技园区哈雷路 1011 号 301 室

邮编: 201203

技术部电话: +86 (021) 58559577 X101; 13661801385

市场部电话: +86 (021) 58559577 X102; 13311661756

订购电话: +86 (021) 58559577 X109

传真: +86 (021) 58559383

Email: info@sh-genmed.com

PAGE 胶电泳 DNA 条带回收： 常规凝胶回收试剂盒一样行！

用常规的凝胶回收试剂盒 (Gel Extraction Kit) 来回收琼脂糖凝胶电泳里的 DNA 条带可谓最简便易行的实验室操作之一。只要割胶，加入溶胶 Buffer 保温溶胶，上柱离心，清洗一次，最后洗脱就可以了。不过如果实验偶尔需要跑聚丙烯酰胺 PAGE 胶，回收 DNA 可就麻烦多了。电洗脱？要多麻烦就有多麻烦，回收率还低——PAGE 上样量本来就不能多加，否则分辨率会降低，量少再加上回收率低做起来就更加不划算。本来好几年前生物通就介绍过一个以色列公司的 Geba 小管子可以专门对付 PAGE 胶电泳，用的是电洗脱的原理，能令操作容易得率提高，不过还是需要耗时甚久。加上这以色列公司已经几经转手，负责销售此产品的基因有限公司的员工显然也不太熟悉这可爱的小东西，每每出现一问三不知的情况，使得购买相当不方便。

实验人员的智慧是无穷的。一众 Qiagen 的拥趸们在“享受”了 QiaQuick Gel Extraction Kit 的畅快使用感后，等来等去又等不到厂家推出 PAGE 胶专用的试剂盒，于是开始自行摸索用这个琼脂糖凝胶回收试剂盒来回收 PAGE 胶里的 DNA 条带，并将成功的方法反馈给 Qiagen，于是 Qiagen 公司发布了 User-Developed Protocol，虽然 Qiagen 说并未经最严格的彻底验证和优化，不过既然声誉

卓著的厂家肯公开发布，毫无疑问已经证实是可行的了。生物通小编在这里特别推荐给大家，从此，你可以用常规的胶回收试剂盒来对付 PAGE 胶里的 DNA 条带，而不需另外购买一个 Kit 或者苦恼其他复杂的方法啦。

自配溶液：diffusion buffer: 0.5 M ammonium acetate; 10 mM magnesium acetate; 1 mM EDTA, pH 8.0; 0.1% SDS.

操作流程：

1. 割胶，越小越好。
2. 溶胶：加入 1-2 倍体积的自配 diffusion buffer (100ul-200ul vs. 100mg PAGE 胶条)，50° 保温 30 分钟。
3. 离心取上清，小心除去未溶胶碎片，最好能过一个带过滤膜的小柱或者过滤针头。
4. 估计上清的体积，加入 3 倍体积的溶胶 Buffer (试剂盒提供的) 混合，确认溶液 pH 指示剂依然显黄色，如果变色为橙或紫色，可补加 10ul 3M 醋酸钠 (pH5.0) 至指示剂颜色转黄 (pH<7.5)。
5. 离心过柱，PE 清洗一次，弃去废液后再多离心一次。最后加洗脱液于滤柱的膜上，停留 1 分钟后离心得到要回收 DNA 片段的溶液。

相比琼脂糖凝胶回收的步骤，这个方法其实只是前面多了一步，用自配的 diffusion buffer 溶胶，时间长一些，再混合试剂盒提供的 Buffer，后面的步骤基本一致了。这样，再不用为 PAGE 凝胶回收而苦恼，也不需要另外专门购买其他的试剂盒。真方便。鉴于各品牌的凝胶回收试剂盒原理相似，这个方法其他品牌估计也是能通用的。怎么样，你也试试吧！

(生物通编辑 徐子予)

Blot 印迹膜的选择很重要！

除了个别在 PAGE 胶上利用荧光或者酶活性直接做类似 Western 反应的“前卫”方法，印迹法的常规主流，无论是 Southern、Northern 还是 Western Blot，都需要将电泳结果转印到膜上固定，再进行显色显影反应。对于各种 Blot 来说，作为承载实验结果的载体，包括各类斑点杂交或者克隆转印，膜的选择就显得很重要。

德国老牌的厂家 Schleicher & Schuell 是世界第一个生产硝酸纤维素膜的厂家，其产品标准即为同类产品的行业标准，产品质量毋庸置疑，去年被对手之一的 Whatman 收购而成为 Whatman 旗下产品。不过由于这个牌子的产品品种颇多，初次选择时不免让人眼花缭乱，[生物通小编](#)在这里特别介绍一下，便于大家选择。

硝酸纤维素膜：

Protran: 纯的硝酸纤维素膜。在所有膜中，Protran 膜的封闭最简单容易，从而可有效阻断非特异结合，降低背景，无需严谨清洗即可得到良好的信噪比；广泛适用于同位素、化学发光法、显色法和荧光法等不同的标记显色方法，适用于包括 Southern, Northern, Western Blot 在内的多种实验。对于基于 HRP 的化学发光法印迹反应，效果尤佳。不过，由于是纯硝酸纤维素膜，比较脆，操作上要特别注意。Protran 孔径分为 $0.45 \mu m$; $0.2 \mu m$; $0.1 \mu m$ 这 3 种。 $0.45 \mu m$ 膜通常适用于分子量大于 20KD 的蛋白分子和 300bp 以上大小的核酸；而 $0.2 \mu m$ 膜则由于密度大孔径小能有效减少“渗漏”，更适用于分子量小于 20KD 的蛋白质分子，包括 300bp 以下的短链 DNA 或者寡核苷酸。而 $0.1 \mu m$ 膜则是用来对付 7KD 以下的蛋白质小家伙们的。如果你的实验中的小分子蛋白质 Western

Blot 老做不好（比如 EGF），大概有可能就是膜的孔径不够小，漏掉拉（当然电泳 Buffer 不用甘氨酸也是窍门之一）。硝酸纤维素膜不需要甲醇预先浸润，用前直接铺在在水面渗透润湿后就可以使用。Protran 的另外一个小小优点是非常稳定，5 年前保存 Western Blot 的实验结果在历时 5 年后再次做显色反应，依然能正确显色。虽说需要重复用到 5 年前结果的，好像很少见，但能说明其性质稳定，可保存蛋白质。

在操作上，除了小心之外，Protran 硝酸纤维素膜适用于常规电转、半干转、真空转、毛细转移，但不适合用碱法。固定方法，如果样本是核酸，可以用紫外交联或者 80 度烘干固定，蛋白质则只需要干燥固定即可。Protran 适用于各种通用的显色方法如化学显色，化学发光，同位素和荧光法。

Optitran: 夹心的硝酸纤维素膜，中间的聚酯基质两面均匀覆盖硝酸纤维素，使得该种

膜具有硝酸纤维素膜的所有优点同时兼具强韧性, 特别适合需要反复操作的实验, 比如需要多次重复标记杂交和重复洗脱的实验——有时候对同一个电泳结果需要 Western 检测多个目标蛋白, 在检测第一个目标蛋白后, 可用酸洗 (如 0.2M Glycine/0.5M NaCl, pH 2.8) 2-5min, Tris 中和, 从而洗脱第一个目标蛋白抗体, 再进行第二个目标抗体的检测, Optitran 的强韧的高耐受性正好适合这类重复操作的要求。Optitran 膜 0.45 μm 和 0.2 μm 两种孔径规格提供, 除了单位面积最大载量相对 Protran 会小一些, 其他选择和使用和 Protran 都是一样的。Optitran 由于带有聚酯, 通常不推荐用荧光检测。

PVDF 膜

Westran S: 很高的蛋白质结合效率和载量, 即使很剧烈的反复洗涤条件也不影响目标蛋白结合。0.2 μm 小孔径, 防蛋白质渗漏。最重要的是, PVDF 膜化学性质稳定, 可以兼容测序——将蛋白条带剪下可以直接去 N 端测序。如果需要做蛋白质测序, PVDF 是最佳选择。

Westran Clear Signal: 和小 S 的区别是孔径, 这个是 0.45 μm, 其他特性一样, 专为蛋白质 Western 用的。由于孔径大, 转移速度也比较快, 截留的背景更少, 信号就更清晰。CS 可以兼容常规的蛋白燃料, 比如丽春红, 氨基黑, 靛基黑, 靛基蓝染色。

PVDF 膜用前需要“飘在”甲醇液面湿润 (通风橱操作), 然后才能进行下一步。转移

方法适用于半干转或者电转, 其他不适合。而固定的方法主要采用干燥固定。显色, 包括化学发光法和同位素, 化学显色法, 都适合 PVDF 膜。

尼龙膜

Nytran SuPerCharge: 带高正电荷的尼龙膜。尼龙膜柔软, 强韧, 耐折叠, 可耐受强度较高的机械操作, 这一点上远胜于硝酸纤维素膜, 并因而广泛用于膜芯片, Macroarray, 或者预制核酸杂交膜上。通常核酸分子在电泳条件下是带负电, 尼龙膜上电荷越高, 吸附带负电的核酸分子的能力越强, 不过蛋白质荷电特性与核酸不同, 尼龙膜更常见用于 Southern 或者 Northern。Nytran SuPerCharge 经过特殊处理, 均匀附着在中间介质两面, 表面孔径均一, 电荷量是常规带正电核酸膜的 3 倍, 对核酸的吸附更强, 更重要的是经过特殊处理, 克服以往带电尼龙膜背景高的弱点, 能得到良好的信噪比。

尼龙膜适用于各种转移方法, 如电转, 半干转, 毛细管, 碱法等, 固定方法是紫外交联。不过就不太适合化学显色和荧光检测。因为尼龙本身有荧光, 会干扰结果; 而化学显色剂的微小颗粒容易附着而产生斑点背景。

Nytran 同样分 0.45 μm 和 0.2 μm 孔径, 分别适合 300bp 以上或者以下的核酸片段。选择的标准是看你的核酸大小。

Nytran N 是常规带正电荷的尼龙膜。除了荷电小其他特性和差不多, 如果你不详要高电荷, 这个就是一选择。(生物通编辑徐子予)