



## 生物膜界面蛋白质错误折叠及超快动力学研究取得新进展

中国科学技术大学合肥微尺度物质科学国家研究中心罗毅教授团队叶树集研究员小组在生物膜界面蛋白质错误折叠及振动能量转移超快动力学研究两方面取得新进展。该小组揭示了与二型糖尿病相关的胰岛淀粉样多肽(hIAPP)在生物膜上错误折叠过程的结构演变机制,以及界面蛋白质与水分子间的共振能量传递途径,研究成果分别发表在《美国化学会志》(J. Am. Chem. Soc. 2019, 141, 1941-1948)以及《自然·通讯》(Nat. Commun. 2019, 10, 1010)上。

细胞膜界面蛋白质的错误折叠与二型糖尿病等神经退化型疾病的发生和发展密切相关。错误折叠涉及 $\beta$ -折叠等各种纤维化中间体的生成。目前人们对界面蛋白质错误折叠及其破坏膜结构机理的了解甚少,且存在多种争议,包括 $\beta$ -折叠多聚体是否最后转变成纤维结构、折叠初期构象是 $\alpha$ -螺旋还是并排 $\beta$ -发夹结构、 $\beta$ -折叠多聚体是在溶液还是在膜界面上形成等等。研究者根据界面敏感的和频光谱学特征,发现界面蛋白质指纹区酰胺II信号可以有效区分界面蛋白质 $\beta$ -发夹样单体与 $\beta$ -折叠多聚体等错误折叠中间体结构。把酰胺I、酰胺II和酰胺III谱学特征结合起来,揭示了与二型糖尿病相关的胰岛淀粉样多肽(hIAPP)在生物膜上结构演变途径:无规卷曲 $\rightarrow$  $\beta$ -发夹样单体 $\rightarrow$  $\beta$ -折叠多聚体 $\rightarrow$ 纤维。研究表明hIAPP纤维化过程中不涉及 $\alpha$ -螺旋中间体,以及 $\beta$ -折叠多聚体在膜界面上产生而不是在溶液中形成(J. Am. Chem. Soc. 2019, 141, 1941)。

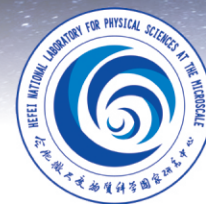
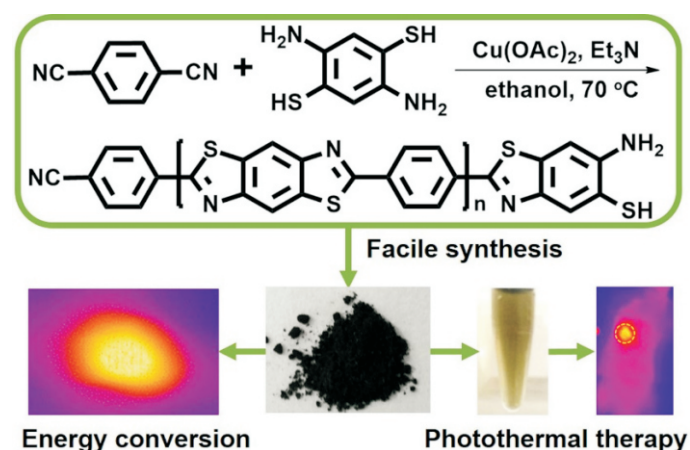
此外,理解生物膜上蛋白质的能量转移过程对揭示界面蛋白质分子间相互作用以及蛋白质工作机制非常关键。研究者利用振动态选择激发和频光谱探测的飞秒时间分辨测量系统,通过选择激发酰胺键C=O基团,然后探测其瞬态结构变化,成功测出水环境下蛋白质酰胺键C=O振动弛豫时间。研究发现,暴露于水环境的蛋白质残基数量越多,C=O振动弛豫时间越快。该工作揭示了界面蛋白质与水分子弯曲振动在能量上的耦合作用,水分子不仅作为“热库”加快分子内振动弛豫,而且通过直接的振动共振能量转移通道为蛋白质与溶剂间的能量转移提供“捷径”(Nat. Commun. 2019, 10, 1010)。以上工作得到国家重点研发计划、自然科学基金重点和面上项目、中央高校重要方向项目培育基金、中科院等的资助。

## 新方法合成共轭聚合物用于肿瘤的光热治疗

2019年3月,国际著名期刊《Nature Communications》在线发表了中国科学技术大学合肥微尺度物质科学国家研究中心梁高林教授课题组以及生命科学学院王育才教授课题组的合作研究成果,文章标题为《Facile syntheses of conjugated polymers for photothermal tumour therapy》,报道了一种便捷合成共轭聚合物的新方法,并将该聚合物用于肿瘤的光热治疗,获得了优异的肿瘤光热治疗效果(Nat. Commun. 2019, 10: 1192. DOI:10.1038/s41467-019-09226-6)。

研究人员一直致力于合成具有高的光利用率及光热转换效率的光热材料。除了一些碳基纳米材料,共轭聚合物是一种前景广阔的光热材料。但是目前用于共轭聚合物的单体和具有优异光热性能共轭聚合物非常少。梁高林教授课题组基于前期发现的CBT-Cys点击缩合反应(Nat. Chem. 2010, 2: 54-60),重新设计反应原料,用相对温和的反应条件,非常便捷地高产率合成出了具有良好光热转换性质的共轭聚合物PPBBT及其衍生物(见下图)。在模拟太阳光源的氙灯照射下,PPBBT与明星材料单壁碳纳米管具有可比的升温速率和光热转换效率。利用纳米沉淀技术,王育才教授课题组将PPBBT包裹得到稳定分散在水里的纳米粒子NPPBBT。原位瘤模型小鼠实验证明,该纳米粒子可被靶向富集在肿瘤部位并具有优异的肿瘤光热治疗效果。这种新方法提供了便捷合成更多共轭聚合物的途径,在生物医学或光电等领域有着极大的应用前景。

作者感谢国家同步辐射实验室的UPS测试。该项目研究得到国家重点研发计划、国家杰出青年科学基金,创新研究群体以及面上基金的资助。



## 中国科大在实现哺乳动物裸眼红外图像视觉上取得进展

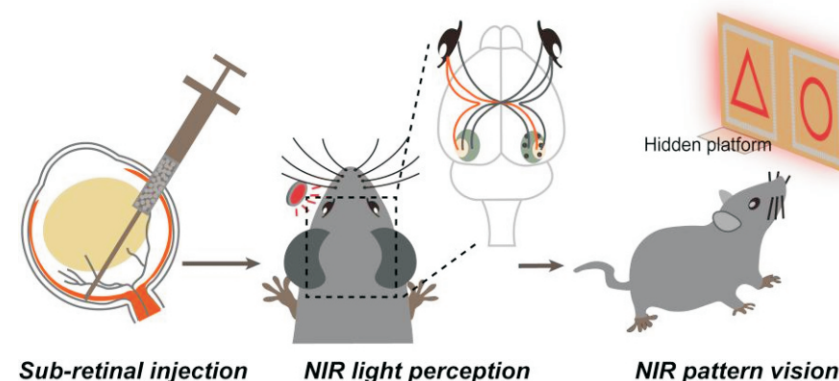


图: 从不同水平证明注射小鼠获得红外图像视觉

中国科学技术大学合肥微尺度物质科学国家研究中心薛天教授课题组与美国马萨诸塞州州立大学医学院(University of Massachusetts Medical School)韩钢教授研究组合作,结合视觉神经生物学与创新纳米技术,首次实现动物裸眼红外光感知和红外图像视觉能力。该研究成果发表于国际顶级期刊《Cell》上,并被《Cell》杂志选为当期唯一科普视频进行重点推广。

自然界中电磁波波谱范围很广,能被我们眼睛感受的可见光只占电磁波谱里很小的一部分,这是由眼睛视网膜里感光细胞中的感光蛋白所固有的物理化学特性所决定的。对于 $>700\text{nm}$ 的红外光,在生物进化历程中没有出现任何基于感光蛋白的能够感知超过 $700\text{nm}$ 的红外光的动物感光细胞,更无法在大脑中形成红外光图像视觉(个别动物如部分蛇类的红外线感知能力是通过温度感知实现的)。然而红外线广泛地存在于自然界中,对其探测感知将帮助我们获取超过可见光谱范围的信息。为此人们发明了以光电转换和光电倍增技术为基础的红外夜视仪,但是这样的红外夜视仪有一系列缺陷,比如通常比较笨重佩戴后行动不方便、需要靠有限的电池供电、可能被强光过曝、同可见光环境不兼容等。

为解决上述问题并发展裸眼无源红外视觉拓展技术,研究人员尝试利用一种可吸收红外光发出可见光的上转换纳米材料,导入动物视网膜中以实现红外视觉感知。体外感光细胞单细胞光电生理记录证实这种纳米材料确实可以吸收红外光后激发小鼠视杆细胞电活动。研究人员发展了一种特异表面修饰方法,使其可以与感光细胞膜表面特异糖基分子紧密连接,从而牢牢地贴附在感光细胞感光外段的表面。这样修饰后的纳米颗粒成为一种隐蔽的、无需外界供能的“纳米天线”,研究人员给这种内置的“纳米天线”命名为pbUCNPs (photoreceptor-binding Upconversion Nanoparticles),即视网膜感光细胞特异结合的上转换纳米颗粒。

研究人员通过多种神经视觉生理实验,从单细胞电生理记录,在体视网膜电图(ERG)和视觉诱发电位(VEP),到多层面的视觉行为学实验,证明了从外周感光细胞到大脑视觉中枢,视网膜下腔注射pbUCNP纳米颗粒的小鼠不仅获得感知红外线的的能力,还可以分辨复杂的红外图像。同时,小鼠的可见光视觉没有受到影响。而且令人兴奋的是,动物可以同时看到可见光与红外光图像。同时研究人员发现pbUCNPs纳米材料具有良好的生物相容性,从分子、细胞到组织器官以及动物行为的检验证明,pbUCNPs纳米材料可长期存在于动物视网膜中发挥作用,而对视网膜及动物视觉能力均没有明显负面影响。这些结果清晰地表明,此项技术有效地拓展了动物的视觉波谱范围,首次实现裸眼无源的红外图像视觉感知,突破了自然界赋予动物的视觉感知物理极限。

这项技术不仅能赋予我们超级视觉能力,通过开发具有不同吸收和发射光谱参数的纳米材料,还有可能辅助修复视觉感知波谱缺陷相关疾病,例如红色色盲。这种新型的可与感光细胞紧密结合的纳米修饰技术还可以被赋予更多的创新性功能,如眼底药物的局部缓释、光控药物释放等。更多的生物医学创新将在理工医交叉融合的推动下结出硕果。