

浙江大学吴殿星团队开创高抗性淀粉大米研究 一粒大米见证“健康革命”

本报记者 林晓晖

正值水稻丰收的时节,浙江大学物理楼二楼的办公室里,吴殿星教授正专注地瞅着桌上的一捧新收的谷粒。

洁白、饱满,它们看起来和普通大米并无区别,其实,在微观的分子层面已经产生颠覆性的改变。“这是一种能够延缓餐后血糖升高的功能性大米。”吴殿星拿起一捧,置于掌心,“健康密码,就蕴藏在其所具有的特殊淀粉结构中。”

这是人称“米痴”的吴殿星及团队历经8年攻关,在国际上率先培育出的高抗性淀粉水稻品种。抗性淀粉在小肠中不易被消化吸收,不会立即转化为葡萄糖并进入血液循环,这类大米品种也因此具有稳血糖、降血脂功效,团队给它取了个好听的名字——“宜糖米”,意指“适宜糖尿病人食用的大米”。

11月14日是联合国糖尿病日。当前,全球Ⅱ型糖尿病的发病率显著攀升,这一趋势在亚洲地区尤为明显。国际糖尿病联盟最新数据显示,我国糖尿病患者已超过1.4亿,Ⅱ型占90%。这提醒着我们,不仅仅是糖尿病患者,更广泛的人群需要优化饮食结构和生活方式。

对话吴殿星,我们循着一粒大米的生长印迹,聊聊“通过优化糖的供给实现科学控糖”这场关切每个人的“健康革命”。

成千上万的种质筛选 一株地方稻品种的“馈赠”

在绝大多数关于水稻的科学研究中,育种工作是一切的起点。

早在上个世纪末,抗性淀粉结构和功效的发现引起了人们的极大兴趣,但是它在普通优质大米中的含量一般都在0.5%以下。想要培育高抗性淀粉大米的品种,首先要找到特异性的新种质。

1998年,也是一个深秋,吴殿星在进行水稻品种的淀粉结构测定时,在2000多份种质资源里,发现了一株生长在金华婺城区的地方水稻种质。检测数据让所有人意外——它的抗性淀粉含量竟然达到了3%,要知道,普通的水稻抗性淀粉含量不到1%。

它是这块沉淀着浓郁稻种文化的土地给予的馈赠。这是一次偶然的发现,但育种从来不是“碰运气”。找到具有优良性状的“材料”后,吴殿星立即带着团队,这株高抗性淀粉水稻跟随他们来到了2000多公里以外的海南。

育种家就像候鸟,每年的这个时候总会无一例外“迁徙”。北纬18度,海南岛南部的稻田在冬日是一个天然的大温室,水稻在这里能够进行一年三季的人工选育。从这里开始,以吴殿星、舒小丽、张宁为主要成员的“米教授团队”,在中国著名水稻育种专家、原浙江大学农学院院长夏英武教授的领导下开展了近10年的技术攻关。

育种人的工作,主要是“种田”。基地试验地里,不同于农民大面积播种,吴殿星及团队一粒一粒播种,一株一株移栽及收获,“因为几株混在一起不好进行品质比较,不利于发现特殊性状。”

漫长的选育过程,需要脚踏实地的耕种培植海量的实验样品,也需要现代生物科技手段,带来创制全新品种的



吴殿星(右一)正在展示一株高抗性淀粉水稻。 受访者供图



健康饮食以控制血糖。 视觉中国供图



吴殿星(右二)与多位农业专家在海南陵水育种基地。 受访者供图

可能。

分子标记技术能够精确到DNA分子层面,揭示出不同水稻个体间微妙的遗传差异。吴殿星及团队采用这项技术,对这些稻株的基因组进行全面分析,确定与抗性淀粉合成紧密相关的遗传位点。采用现代诱变技术,对目标位点精准“微调”,调控基因表达,设计制造出具有天然特异性结构的新淀粉。

每一次诱变或聚合后,团队都会对育种后代进行严格的检测,筛选出那些遗传性状发生了预期变化的优良个体,并经多次种植与反复验证“固定”,也就是通过连续多代的杂交回交和定向选择,稳定其遗传性状。

经过无数次的检测、优选和固定循环,团队终于在2006年迎来了突破性的成果——他们成功在国际上率先创制出首个抗性淀粉含量高达10%左右的水稻新种质。“国际上没有先例,我们也没有资料参考。”吴殿星说,后续团队对该品种的淀粉理化、消化及营养特性进行了系统研究。

10%的含量意味着什么?

吴殿星对此解释,抗性淀粉(Resistant Starch, RS)主要分为RS1、RS2、RS3、RS4、RS5五种类型。“我们最为关心的是这种大米经过蒸煮加工后回生的过程中天然形成的RS3,而且其含量会随着米饭的蒸煮糊化程度的增加而有所提高。”另一方面,宜糖米具有特殊的淀粉结构,对普通淀粉有良好的包埋作用,类似于缓释胶囊可以缓慢释放药物,可显著延缓整个米饭粒中糖

的消化释放与吸收速度。由此,人们通过日常饮食就能轻松摄入足够的抗性淀粉。

“吃饭这件事,不再会带来升糖的身心焦虑。”吴殿星说。

遗传研究寻找关键基因 “躲避”酶的“追击”

业内有个形象的比喻:淀粉里的葡萄糖就像给身体中细胞吃的“外卖”,细胞“吃下”,吸收了就能转化为能量,运输葡萄糖的胰岛素就像“外卖员”。对糖尿病患者而言,胰岛素分泌不足,大量的“外卖”留在血管里引发血糖升高。

增加“外卖员”胰岛素是最常见的疗法,那么,是不是还可以在“外卖”上下功夫?

吴殿星团队继续深入研究,探索水稻中高抗性淀粉合成的分子机理,寻找提高抗性淀粉含量的关键基因。

他们以创制的高抗性淀粉水稻突变体为材料,进行了突变体和原亲本杂交群体构建并遗传实验,F1、F2、F3……一代代的分离、检测及分析。

“这是一个一步步缩小范围,精准定位的过程。”吴殿星说,就是将水稻基因组的不同片段加上标记,一步一步地测试候选基因及功能的联系。就像从中国版图中找到浙江省,继而从浙江省找到杭州市某街道某门牌号,直至定位到某一个具体的房间。

2016年,中国科学院遗传与发育生物学研究所李家洋院士课题组与吴

殿星教授课题组合,分离鉴定了调控抗性淀粉含量的新基因SSⅢa(Soluble starch synthase,可溶性淀粉合酶),这一发现,揭示了水稻中抗性淀粉合成的分子机制。

2023年,这项研究又取得突破性进展,他们在水稻中再一次发现了另外一个关键的淀粉合成酶基因SSⅢb,与SSⅢa共同调控提升抗性淀粉的含量。“发现了候选基因不代表研究的终结。”吴殿星说,同样关键的一步是要通过“过表达”或者“抑制干扰”的方式来验证确定它的功能,并高效转育到普通品种中服务生产。

这是一个同样复杂和漫长的过程。吴殿星介绍,淀粉的合成代谢途径是由各种酶控制的,他们需要同时使用多种仪器设备,模拟人体摄入大米后淀粉的逐步消化过程——

从口腔到肠胃、消化道,它们会遇到各种各样的酶,只有一路躲避“追击”,经过胃、小肠都能抵抗住这些酶的分解到达了大肠才具有功效。这是因为,如果在没到达大肠之前就被消化,作为葡萄糖聚合体的淀粉就会被酶解不断释放出糖,引发血糖的快速上升。而到了大肠的特质淀粉,经肠道微生物发酵变成短链不饱和的脂肪酸,在大肠杆菌的作用下合成泛酸、尼克酸、核黄素等人体不可缺少的生命物质,增加营养的同时,还有利于肠道健康。

这一系列研究的成果,每一项之间几乎都是长达10年的时间间隔,由多代的众多团队成员接力完成。他们对

稻米中高抗性淀粉形成的分子基础,进行深入的解析,研究成果2次均发表于《美国科学院院刊》,是迄今为止国际上有关抗性淀粉最具权威和代表性文章之一。

“增加大米中的抗性淀粉,这是对广大消费者健康有益的研究。”菲律宾水稻研究所研究员R. Ordonio与日本名古屋大学教授M. Matsuoka在上一期刊上撰写专文,高度评价该项工作的理论意义与潜在的应用价值。

从膳食源头出发 走向更多人群的餐桌

“开展高抗性淀粉类作物设计育种,对于从膳食源头预防糖尿病的发生具有特殊意义。”浙江大学医学院附属第二医院营养科主任张片红说。他与吴殿星团队开展了长达十年的合作,从一个医生的角度,观察和验证了高抗性淀粉大米在临床应用上带来的疗效。

合作团队以高抗性淀粉大米为材料,对糖尿病人开展了长达7年以上的食用实验和跟踪调查。

调查结果表明,宜糖米的血糖指数(GI)仅为46.03,与普通大米(GI为80以上)相比更加不容易升高餐后的血糖。同时,宜糖米饱腹耐饥,糖尿病患者食用后可以像正常人一样三餐吃饱,改变每日多餐的现象,并且能够平稳血糖,大大改善生活质量和疾病预后。

高抗性淀粉水稻育种,也被国家发改委列为国家生物育种高技术产业化示范工程,直到今天,吴殿星和团队脚步仍未停下。

“不可否认的是,生产高抗性淀粉且兼顾美味、方便易煮的大米的挑战仍然存在。”吴殿星解释,这是因为抗性淀粉含量高之后会显著改变大米的蒸煮特性,与日常的蒸煮习惯反差很大,按老观念煮这米饭容易煮不熟。第一代“宜糖米”,是典型粗米,口感较差,食用前一定要先浸泡1-2小时,不然就煮不熟,咬不动。

“与优质高产绿色的主流水稻育种有机接轨,形成体系化的培育。在保证功效的同时,兼顾品质和产量,改良优质口感和多营养复合。”吴殿星认为,一个好的功能水稻的终极目标,既要高产,也要体现在一碗健康、好吃的米饭上。

今年,团队又创制选育出超高含量抗性淀粉水稻种质12份,研制出了烘焙熟化米粉的抗性淀粉含量30%以上的品系3个,最高的达43.6%,抗性淀粉含量还在升高。同时,为符合更多元的消费要求,宜糖米不断向粳米、籼米中间型及优质化发展,这些消费者最为关注的口感问题在近期更新的第五代宜糖米中已得到明显改善。吴殿星告诉记者,相同的技术原理,已高效延伸用于小麦、玉米、土豆、红薯等一系列其他淀粉类主粮作物,未来,人们在“优化糖的供给”的低GI主食品种及类型的选择上也会更为丰富。

一万余年前,生活在浙江的先民们运用智慧把野生稻驯化为栽培水稻,孕育人类文明的第一粒稻种。

站在时间上的另一端,一代又一代育种人用科技激发了这粒稻米的更大潜力,让养活世界近一半人口的粮食作物水稻,更高产、更强韧,也更健康。

生命观

乳腺癌与抑郁 脱不了干系

本报记者 朱平 通讯员 王蕊 张文明

“气一下肝气郁结,憋一天乳腺结节。”这样的网络流行段子,近日在浙江大学医学院附属第一医院临床科学家的论证下,再次被科学证实。

前不久,国际专业期刊Cancer Communications杂志上刊登了浙大一院胡少华、傅佩芬,以及浙大基础医学院陈伟、生仪学院尹巍巍等四位教授联合发表的论文。

研究团队通过单细胞测序分析乳腺癌患者的肿瘤组织、癌旁正常组织和外周血细胞,发现共病抑郁症和乳腺癌的患者,在肿瘤的代谢情况、免疫反应和肿瘤微环境等方面很不一样,说明抑郁症可能会影响乳腺癌的发生和进展。

这个研究更多是来自对临床问题的思考。国内有调查显示,乳腺癌患者中,抑郁症发生率11.6%~52.9%,美国著名内科专家弗雷德曼教授通过长期的临床观察,将人的性格分为A、B、C、D四型,其中D型性格的人往往会体验到更多的不愉快,包括忧伤、焦虑、紧张、压力和担心等,又被称为“致癌性格”。浙大一院精神卫生科主任胡少华表示,除了生物遗传、生活方式等,肿瘤病人的情绪也是临床医生的关注重点。

“乳腺癌成因原本就很复杂,现在接诊时越来越多的病人暴露出情绪问题,甚至有病人主动会和我谈,正在吃抗抑郁的药。”浙大一院乳腺外科主任傅佩芬说,此前大家对乳腺癌和抑郁之间的关系,更多是通过流行病学角度来解读,而此次则从基础研究给予支撑,通过分析多种组织的单细胞图谱,识别其中的潜在分子变化,更微观显示了两者在免疫、代谢角度的关联,揭示两者间的共性特点。

那么乳腺癌和抑郁到底存在着什么样的联系呢?

这里要说到诺贝尔奖获得者德国科学家Warburg在100年前发现的Warburg效应。

如果把细胞比作一个忙碌的工厂,那么糖代谢就像是工厂的能量供应系统。线粒体的氧化磷酸化像是一个高效的大型发电站,稳定地为工厂提供强大而持续的能量。

而糖酵解就如同一个小型的应急发电机,在某些特殊情况下能够快速启动,为工厂提供紧急的能量支持。比如我们在剧烈运动的时候,身体来不及有氧分解葡萄糖,就会启动糖酵解(无氧)来快速产生能量,而我们常常会感到肌肉酸痛就是糖酵解的产物——乳酸在肌肉中堆积了。

正常情况下,工厂(机体)有序地使用大型发电站(线粒体)。但对肿瘤细胞来说,有点像一个陷入混乱的工厂,即使在有氧的环境下,也过度依赖小型应急发电机(糖酵解),导致整个能量供应系统处于一种异常活跃的状态。

抑郁症患者的肿瘤细胞,这种对小型应急发电机的依赖更加严重,就好像这个混乱的工厂在面临额外的压力时,更加疯狂地启动应急发电机来维持运转。

已经有研究发现乳酸的异常堆积扰乱细胞内稳态,与癌症和免疫系统疾病密切相关,浙大一院的这一研究再次证实了这个观点。

另外,在免疫反应方面。研究人员分析基因模块时发现,相对一般的乳腺癌患者,抑郁症患者的肿瘤细胞里,一种叫主要组织相容复合体I(MHC-I)的基因表达变低了。

我们可以把抗原呈递想象成一场“情报传递行动”。身体就像是一个战场,肿瘤细胞等“敌人”在不断搞破坏。主要组织相容复合体I(MHC-I)类基因就像是情报员,负责收集肿瘤细胞的特征信息,把这些信息呈递给免疫系统。这样免疫系统就能根据这些信息派出专门的“作战部队”(如T细胞等免疫细胞)去攻击肿瘤细胞。

但在抑郁症患者的肿瘤细胞中,这些情报员(MHC-I类基因)变少了,作战部队(CD8T细胞和肿瘤巨噬细胞等)受伤,既不能很好地识别敌人,又难以高效进行组织攻击,使得肿瘤细胞不断扩张。

这些新发现,可以帮助医生进一步理解抑郁症和乳腺癌之间的关系,对于开发新的治疗策略具有重要意义。针对肿瘤细胞的代谢以及免疫反应的药物也许将成为更有效的治疗手段。

长期致力于精神疾病与其他疾病共病研究的胡少华教授表示,精神疾病一直缺乏生物性标志物,治疗手段不够精准,但事实上,精神类疾病和很多疾病都有共病现象,比如糖尿病、肿瘤,通过类似研究,找到共同的病理机制,不仅是为肿瘤治疗提供新思路,也为精神疾病研究提供了新机制。

视觉中国供图

科技速递

中国科研人员发现植物免疫激活新机制

抗病性强的植物如何激活体内的抗病“孙悟空”?中国科学院分子植物科学卓越创新中心近期联合复旦大学、浙江大学团队揭示了水稻等植物的免疫激活新机制,两篇相关成果8日在线发表于国际学术期刊《科学》。

“植物免疫系统由两道防线组成,第一道防线的‘主角’是细胞表面感受器,它们识别出病原菌后会产生基础抗病性,但容易被病原菌分泌的毒性蛋白突破;第二道防线则由细胞内的感受器主导,它们识别出毒性蛋白后激活免疫

反应,会赋予植物强抗病性,就像激活了细胞内的抗病‘孙悟空’。”浙江大学农业与生物技术学院求是特聘教授邓一文说,第二道防线更为关键,但这种免疫反应依赖于植物细胞内特定的感受器,寻找更多新的细胞内感受器是目前作物抗病育种和病虫害防治急需解决的难题。

值得一提的是,这项研究离不开中国科学院院士、中国科学院分子植物科学卓越创新中心研究员何祖华团队的前期发现——水稻免疫抑制基因

ROD1,该基因突变能显著提高水稻对稻瘟病、白叶枯病和纹枯病等多个病原菌的抗性。

研究团队首次发现,当水稻被病原菌感染时,水稻的细胞内感受器TIR蛋白产生免疫小分子pRib-AMP,这种小分子能激活水稻的OsEDS1/OsPAD4和OsADR1蛋白形成免疫复合体EPA,进而激活免疫反应,提高植物对多种病原菌的广谱抗性。

而水稻在没被病原菌感染时,TIR

蛋白的活性被ROD1蛋白抑制,如同“孙悟空”被压在“五行山”下,避免激发免疫反应影响水稻生长发育。

与此同时,以模式植物拟南芥为研究对象,中国科学院分子植物科学卓越创新中心研究员万里团队发现,植物细胞内感受器TIR蛋白可生成小分子2'cADPR,这类小分子作为前体在植物体内可以被转化生成免疫小分子pRib-AMP,进而形成免疫复合体EPA。

“将2'cADPR喷洒在植物表面即

可诱导强抗病性,能在没有特定病原菌侵袭情况下人为可控地激活植物免疫反应。”万里表示,相对于pRib-AMP,2'cADPR性质更稳定,为发展绿色农业提供了一种新型“生物农药”。

据悉,这两项研究成果共同揭示了在不同植物中保守的、由小分子pRib-AMP和蛋白复合体EPA介导的免疫激活新机制,为植物病害防控提供了新型“生物农药”靶标。

(据新华社)