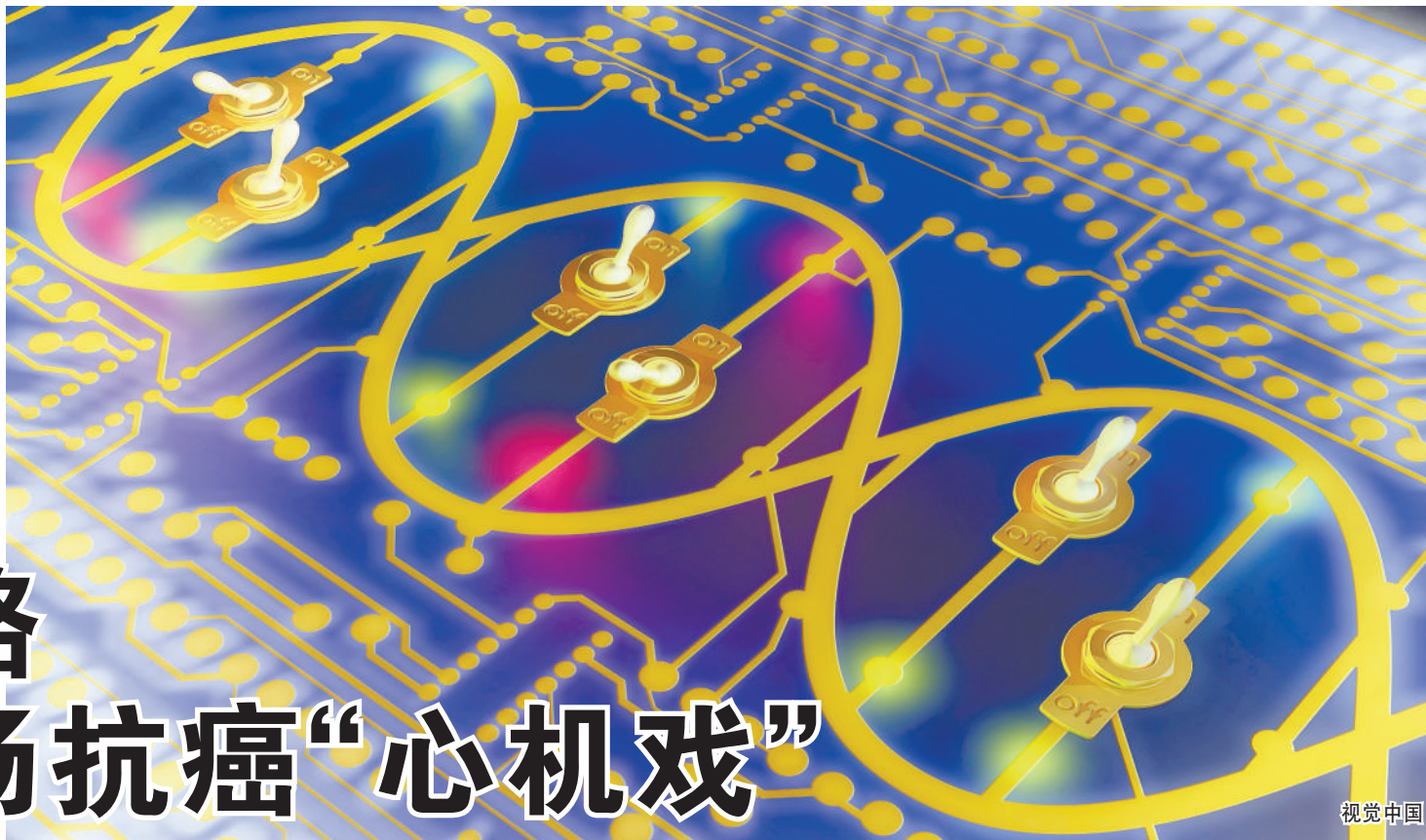


生物学家通过精巧的基因电路设计和火力全开的免疫因子,避开健康细胞成功识别并杀灭了实验小鼠体内的癌细胞,将癌细胞的伪装、应激、抵抗一一化解。《细胞》杂志近期刊登的这个研究有哪些独到之处?

基因电路上演一场抗癌“心机戏”



视觉中国

本报记者 张佳星

基因电路?活体里的电子学科吗?难不成是研究人类机器人?

且慢,别急着思考伦理问题,这种提法其实是生物学家强大的想象,指的是利用合成生物学的精巧设计,控制细胞里的通路,让人们能“开关”细胞的行动。

造个“特洛伊木马”,帮“信号兵”潜进癌细胞的城池

弄清科学家的精妙设计,还要从它的攻击对象——癌细胞说起。

众所周知,癌细胞无限繁殖,这个特点只有它“扎堆”的时候才能显现出来。机体要杀灭单个细胞,如何区分癌细胞和正常细胞呢?

“癌细胞内部是特异性表达,”“青年千人计划”学者、四川大学生物治疗国家重点实验室罗云孜说,“癌基因、原癌基因等会在癌细胞中被激活,使正常细胞发生癌变。这个研究中用的是cMYC、E2F1(基因名)两个转录因子基因。”

也就是说这两个基因在癌细胞中异常活跃,而正常细胞中它们相对平静。卢冠达团队将它们看成癌细胞自带的“钥匙”,根据钥匙设计了一套



近日,《细胞》杂志刊登美国麻省理工学院卢冠达团队的研究成果,他们设计了基于合成RNA的免疫调节基因电路,可用于癌症的免疫治疗。

这款“精妙”的基因电路如何工作?它又如何制服狡猾、善变的癌细胞呢?科技日报记者日前专访了两位“千人计划”专家,分别解答该研究中两个科学领域的问题。

“锁”的特点是,只有两个钥匙同时开锁,才会被打开。

罗云孜解释,第一把钥匙打开的反应不会进行到底,“第一个启动子启动转录,生成的mRNA(信使RNA)会在尾部有个特别的结构,能和细胞内的微小RNA结合(miR1),不会继续进行蛋白翻译的步骤。只有当第二个启动子启动的转录生成了另一段序列,走过来把miR1带走,蛋白翻译才会继续进行。”

这种两把钥匙合作开一把锁的模式,在集成电路中被称为“与门”结构。卢冠达表示,是受“与门”的启发,想到设计这个结构的。

把合成的基因电路“安插”进癌细胞中,团队利用了慢病毒载体。“病毒侵袭,可以让病毒的每一代都有特异表达”,“千人计划”创业人才、上海比昂生物创始人杨光华说,总的来说,这套装置就像特洛伊木马,将信号兵带进癌细胞的城池,而只有两把钥匙共同打开木马上锁,信号兵才会出来发信号。

“这个设计虽然使用已知基因元件,但并不简单,需要进行严格的筛选。导入基因必须和正常细胞内的系统没有关联性,确保只启动癌细胞中的‘电路’,不会对正常细胞产生影响。”罗云孜说,研发团队经过了大量的优化实验,才完成基因序列的最终合成。

基因电路最难做到的是“准确”。卢冠达团队合成的精巧的控制器,为“攻击手”辨认癌细胞设置了一个“双保险”的开关。罗云孜说:“它起的是精确制导的靶子的作用,这项研究大大降低了对正常细胞的误伤率。”

在癌细胞里安插了准确的“信号兵”,下一步就可以进行“攻城拔寨”的战斗了。也就是接入功能基因,开启对癌细胞的“征讨”。

烟雾弹、信号弹、照明弹、远程长短炮……火力齐发

一旦信号兵放倒“消息树”,身体内的免疫系统将会被调动起来。接下来的实战,是一场堪比《权利与游戏》的抗癌“心机戏”——

一头,研究用基因电路的方法设计了能准确放倒“消息树”的“信号兵”,另一头,合成了完备的全功能攻击战斗团。

为啥这个战斗团前还要加上这么多修饰词呢?因为目前很少有研究将多个不同角色的肿瘤对抗基因联合起来编队。

战斗团编队有4个,分别是表面T细胞结合子(STE),一种细胞表面抗原,是癌细胞的特异性识别位点;趋化因子21(CCL21),可以促进T细胞在癌细胞位点聚集;白介素12(IL12),一种可以增强T细胞活性和功能的细胞因子;PD-1抑制,能够降低癌细胞对免疫系统的抑制。

“STE,它帮助能杀伤癌细胞的T细胞锁定目标,有照明弹的功能。”杨光华一一解释,“CCL21,像信号弹,所有的T细胞火力将循着身体里的这个

信号向癌细胞集结;IL12是真正的炮弹,使得T细胞的火力和功能大大增强,具有高活力的杀伤性。”

其中最斗智的是“PD-1抑制”的设计,它专门针对癌细胞这个“戏精”。“癌细胞会‘扮演’成正常细胞。”杨光华说,“其表面出现PD-L1与T细胞表面的PD-1结合,会骗过T细胞,而PD-1抑制的‘元件’像‘烟雾弹’阻挡假象对T细胞的干扰。”

“癌细胞有应激反应,会越战越精,所以4种不同方法并用,应对狡猾的癌细胞。”罗云孜说,希望能达到肿瘤完全消退的目的。

但是,在实际的临床治疗中,还需要更深入的开发。杨光华认为,研究用的材料是理想状态的肿瘤细胞系,而实际的肿瘤细胞基因非常复杂,并不一定能强劲开启对肿瘤细胞全方位的识别。“研究提出了一个治疗新理念——免疫基因电路平台的概念,能够特异性表达这些免疫基因,达到筛选的目的。”

拼装、运行、验证,基因就像一个个小的“电子元器件”

今年3月,《科学》杂志刊出专刊,总结刊登了7篇合成生物学方面的重大突破,其中有4篇成果是中国学者作为通讯作者发表的。罗云孜说:“他们的工作主要是人工合成了酵母的基因组。”

“这在合成生物学领域是重大事件”,罗云孜说,这证明从2008年美国科学家合成支原体基因组以来,人类对基因组的合成已经上升到了真菌界,人类可以创造出真核生物。

“基因组的合成包含对基因功能的验证、组合和优化设计。”罗云孜说,其间,基因像一个个小的“电子元器件”,拼装、运行、验证,用于完成人们的生产生活目标。

在微生物制造方面,进行了基因电路改造的酵母已经可以用于人参有效物质的合成,例如皂苷等。罗云孜说:“合成植物来源化合物,需要多个基因组合表达,进行改变优化的东西很多。如何有效

表达,如何调配不同基因的表达量,都要精确的程序设置。”

“我们需要回答的问题是,不同的基因元件,如何搭起来更有效、更精准。”作为合成生物学家,罗云孜解释,对于已知功能的基因,将其模块化、基本化,用于进一步的装配研究,“然而人类对基因的功能并不是完全清楚。相较于电子元器件来谈,装配基因会更不稳定,需要设计复杂的实验予以证实。”

在医学研究方面,我国已经利用合成生物学建立相关疾病的筛查和验证平台。此外为了增加基因疗法的安全性,杨光华团队还在进行药物控制免疫系统对癌细胞攻击的研究。

杨光华介绍,团队此前构建了可诱导的慢病毒载体,可实现通过给药、停药开关基因表达,通过药物剂量来控制CAR-T疗效的强弱,从而调控体内免疫系统与癌细胞的“战争级别”。

堵住安全漏洞,别让“海豚音”偷偷使唤你的手机

第二看台

本报记者 唐芳

对着手机麦克风轻轻说一声,手机就能自动播放音乐、拨打电话以及查找路线,人工智能的语音识别技术让手机、汽车、音响等设备“听话”办事,为人们带来了诸多便利。然而,一种无声的语音指令可能隐秘地控制语音助手。“它”对着你的手机下达命令,你听不见,但手机已经开始默默执行操作。

这里“无声的语音指令”,是指一种人耳无法听见的超声波,被称为“海豚音攻击”。日前,浙江大学电气工程学院徐文渊教授团队用事先录制好的语音转化为这种“海豚音攻击”,成功启动了苹果手机Siri且拨出电话。

10月30日在美国达拉斯市,徐文渊团队发表的论文《海豚音攻击:听不见的语音指令》,获得信息安全领域的四大顶级学术会议之一的ACM CCS最佳论文奖。这是国内高校和研究机构首次获得该会议的最佳论文奖,是中国研究人员在国际网络及信息安全领域的一次重要突破。

你的手机“听”我的

据悉,“海豚音攻击”可以通过无声的语音指令控制语音助手执行相应的操作。例如无声地开启语音助手、拨打任意电话、发短信、视频通话以及将手机切换到飞行模式等,甚至操作奥迪汽车的导航系统。

徐文渊及其团队发表的论文研究包括苹果、华为等品牌的手机、电脑、智能手表、智能音响等多达17种不同种类的设备,分析包括Siri、Alexa、Google Now等7种语音助手,并成功地实现了攻击。结果表明,“海豚音攻击”可以在用户完全不知情的情况下对受害者的智能设备进行任意恶意操作,受影响的智能设备种类繁多、范围极广。

“语音助手能做的事情,‘海豚音攻击’都能做。”中国科学院信息工程研究所研究员朱红松在接受科技日报记者采访时表示,其攻击的影响范围取决于语音助手的功能。

中国科学院信息工程研究所正高级工程师孙德刚告诉科技日报记者,“海豚音攻击”可以理解成一种诉诸于听觉的传播媒介,如同人看不见听不到的电磁波一样,具有隐蔽性,它的“攻击性”也主要体现在隐蔽性这个特点上。

对于遭到“海豚音攻击”是否会带来手机支付方面的财产损失,孙德刚认为,手机或其它设备系统的安全性首先要经过身份认证,确认发出命令的人是“谁”才可以做出反应。此外,手机支付、手机银行等应用软件会采取多次认证和用户手动确认的方式核实用户身份,比如输入密码、输入手势或发送验证码确认。“目前语音助手时还没有能力介入到这个认证过程。”孙德刚说。

手机听得懂无声的“海豚音”

语音助手为什么能听懂无声的语音指令?徐文渊告诉科技日报记者,一般人能听到的声

音频率在2万赫兹(20kHz)以下,而大部分装有语音助手的设备可以接收到20kHz以上声音频率,其中有不少还能接收到40kHz以上的频率。这就是为什么海豚音攻击可以攻击语音助手的原因。

“‘海豚音攻击’是一个麦克风本身的硬件漏洞。”徐文渊解释,语音识别的第一步是麦克风,麦克风本应只记录人可以听到的声音,即20kHz以下的声音,但出于提高性能和减小体积的需要,麦克风必然跟最高频有响应,以至于也能接收到高于20kHz的声音。

这就给了“海豚音攻击”可乘之机。徐文渊团队通过超声波播放器把语音信号调制加载到超声波信号,当其频率大于20kHz时,人耳无法听见,但手机的语音助手依然可以接收这样的命令。

“我们发射‘海豚音攻击’时,好似把玩具放到2米高台阶上,一般人看不到了。当麦克风接收声音的时候,语音识别系统自动把玩具从台阶上拿到地面上。”徐文渊说。

“麦克风输出端已经把超声波信号恢复成一般可听的指令。利用人工智能等技术进行语音和文本转换的语音识别系统就会认为,这是一个正常的语音指令。”徐文渊说。

如何反攻“海豚音攻击”

有专家认为,抑制“海豚音攻击”有两种方法。一是让语音助手只听取特定人(手机拥有者)的语

音,这需要在语音助手上运用声纹识别技术。对此,徐文渊说,声纹识别技术是利用每个人的音域、音高、发声方法的差别对发声者身份进行辨识。实验表明,“海豚音攻击”只是攻击麦克风,并不改变每个人的声音,因此,“海豚音攻击”可以绕过声纹识别技术。

在语音助手软件中增加数字滤波功能,被认为是第二种抑制“海豚音攻击”的方法。徐文渊表示,滤波是将高于人耳范围的信号过滤掉以后再行识别。“海豚音攻击”攻击的是硬件漏洞,麦克风在录音过程已经把语音提取下来,此时,滤波已经无法发挥作用。

徐文渊表示,目前提出的解决方案有软件和硬件两种。近期软件改进比较实际,长期希望在硬件上有所改进。

“麦克风有漏洞,最根本的解决方法是重新设计麦克风,让传感器对超声波这个频段不敏感。”徐文渊说。她还透露,曾与设计麦克风的研究人员讨论,获悉麦克风传感器的重新设计存在技术难度。此外,硬件召回当前也并不现实。

不过,软件解决方案目前可行。徐文渊说,初步研究结果表明,用机器识别的方式进行辨识,到底是一般的语音还是超声波加载恢复后的指令,在技术上是可行的。

“海豚音攻击”的存在表明,有语音助手的设备或多或少可能受到影响。目前现实中并没有受到攻击的案例,但“海豚音攻击”的发现是为了让手机等智能设备厂家知道并修复漏洞。

趣图



全球首个海洋漂浮国家将于2020年运行

2020年,世界上第一个漂浮国家将出现在太平洋塔希提岛。未来几年时间里,非赢利组织海洋家园协会将建造酒店、住宅、办公区、餐厅等。漂浮岛屿主要以水产养殖农

场、医疗保健、医疗研究设施和可持续能量发电站为特色。这项创新计划是由PayPal(全球最大在线支付平台)创始人彼得·泰尔提供资金,这意味着未来人们可以看到一个独立的“创业国家”漂浮公海,并遵循着自己的法律秩序。海洋家园协会指出,这个实验性海洋漂浮体能验证一些新的观点,例如:如何在海洋上获取食物、治疗患者、净化大气层,使穷困人群获得财富。预计2018年将对漂浮城市草拟法例,将于2019年开始建造。

“漂浮城市”项目发言人乔·乔克解释称,第一座漂浮城市将建在11个矩形网络体和五边形平台上,因此这座漂浮城市能够依据居民需要重新排列,就像一个浮动的拼图。



生存能力极强“水熊虫”或成首批星际航行旅客

据国外媒体报道,人类正在努力朝太阳系之外散播生命的火种。但头一个实现这一点的也许并不是人类,科学家计划先派出一群体型较小、肥肥胖胖的“水熊虫”,率先踏上飞越奥尔特云(即围绕太阳系的一圈碎冰)的星际之旅。

水熊虫又名“缓步动物”,长着八条腿,以尘土为食。它们有着极其顽强的生存能力。沸水无法杀死它们,极度高压或低温对它们也毫无影响。今年7月发表的一项研究指出,就连连接轰炸的小行星、邻近的超新星爆发、甚至强大的伽马射线暴,都无法使其彻底灭绝。这就意味着参与星际航行的水熊虫可以在不同情况下休眠、储存、然后苏醒,以便观察它们的表现。

它们是如此顽强,体型又是如此微小(体长仅1毫米左右),因此成为了首次飞越太阳系之旅的理想候选人。这些小泥猪(科学家有时会这样亲切地称呼它们)将与秀丽隐杆线虫一起,搭乘由接近光速的激光束推动的圆盘,径直朝太阳系之外飞去。这些以激光为动力的圆盘是NASA“星光”项目的一部分。该项目计划用光子推动微型飞行器,以接近光速飞往邻近恒星。



葡萄牙海域发现“活化石”鲨鱼系恐龙同时代物种

据外媒报道,近日,一艘拖网渔船在葡萄牙附近海域逾600米的水下捕到一条罕见的皱鳃鲨,这条鲨鱼长约1.5米,拥有300颗牙齿。

据报道,皱鳃鲨素有“活化石”之称,已在地球上生活了近8000万年,就是从恐龙时代就已生活在海洋中。皱鳃鲨与大白鲨、锤头鲨等其他鲨鱼是远亲关系,变化并不大。皱鳃鲨的300颗牙齿对于其他鱼类和鸟贼这样的猎物来说,是最大的噩梦。同时,和现在的鲨鱼一样,皱鳃鲨也利用强壮的下颌和锋利的牙齿来捕猎。葡萄牙海洋大气协会的一项声明称,研究人员描述,这条皱鳃鲨拥有“细长的躯体”和“像蛇一样的脑袋”。同时声明也强调,目前人类对皱鳃鲨所知甚少。虽然它们曾在大西洋以及日本、澳大利亚等海域出现过,但由于它们生活在深海区域,因此科学家还不能确定皱鳃鲨的数量。

据悉,2007年渔民曾在澳大利亚附近看见过一条皱鳃鲨,但这条鲨鱼在被送到海洋公园之后不久就死去了。科学家认为,皱鳃鲨只有在生病或受伤的情况下才会出现在海面。

(本版图片除标注外来源于网络)