

细胞放大镜： 剥开癌细胞的“画皮”

本报记者 张晔 通讯员 齐琦

近期,接二连三有公众人物因癌症突然离世,令人扼腕的同时也引发热议:我们该如何更早地发现癌症,从而获得尽早治疗的机会?

根据《全球癌症报告》显示,2018年全球预计新增1810万例癌症病例,死亡人数达960万。而在中国,癌症已成为中国城市居民的头号杀手。目前,我国癌症发病率接近世界平均水平,但死亡率高于世界水平。世界卫生组织专家认为,早诊早治是关键。

近日,中科院院士、南京大学化学化工学院陈洪渊教授团队,在国际上率先实现了在纳秒及纳米尺度上对单个活细胞内生物分子化学反应过程的分析工作,可精准测量单个细胞内分子的动态变化。也就是说,有望对早期病变细胞进行检测,剥开癌细胞的“画皮”,从而去帮助临床大夫进行诊疗。相关研究发表在《美国科学院院报》等一系列国际一流刊物上。

“看穿”细胞内分子的细微变化

如果把人体内的细胞比作广场上的许多人,表面上看起来他们都很正常,但是其中有些人的内心已经起了变化,就像是一群“潜伏者”,一旦时机成熟,就会兴风作浪。

癌症等疾病在早期时,人体不会有任何症状,如果按照一般的检测手段,相当于从外观的角度,透视或放大人体组织器官,很难“看穿”细胞内分子的细微变化。

一直以来,科学家苦苦寻找能在早期辨别出这些“潜伏者”的有效方法。从上世纪80年代起,依靠科学仪器对细胞内的分子变化情况进行精准探测,并用化学分析的方法得出判断结果,逐渐成为一种全新的检测手段。

“就像一个人,我们不仅要了解他的容貌、身高、体重,还要了解他的性格。”研究团队的主要成员之一、南京大学江德臣教授打了个比方。

“人是由细胞组成的,其中有复杂的变化过程,我们希望从源头追究细胞中的各种化学

反应。”陈洪渊说,癌细胞是善于伪装自己的,这个仪器可以在细胞病变的最早期,对正常细胞和病变细胞进行有效的识别,以做出一些有价值的判断。

这个方法的基本原理就是用纳米尺寸大小的探针,深入到单个活细胞中,利用探针表面的识别物或输送进去的检测试剂去寻找特定的分子,“就像在一群人当中寻找穿红色衣服的人”,江德臣说。

在南京大学生命分析化学国家重点实验室,科技日报记者看到,这套“单细胞高时空分辨分子动态分析系统”,由诸多分析模块相接组合,占据了一整间约120平米的实验室。“我们这套测量系统通过综合电化学、光学、质谱检测手段,可以探知细胞内的化学变化。你可以把它看作是‘化学显微镜’‘细胞放大镜’,它可以给各种细胞贴上分子标签。”陈洪渊介绍到,我们要从实验观测到的结果,想方设法剥开癌细胞的“画皮”,从而去帮助临床大夫进行诊疗。

纳米管中流过十亿分之一的小水珠

科学研究发现,任何物质都是由极微小的粒子及分子组成的,细胞也不例外。这些微小颗粒分为细胞器、囊泡和分子。其中,细胞器中的化学变化支配着细胞的很多活动。

一般来说,细胞的平均直径在10—30微米之间,而一个细胞器的直径仅为50—100纳米。想要在如此小的尺度上对其包含的分子进行化学反应的检测,可以说极为困难。

“我们设计的纳米探针,根据检测目标物的不同,会在探针上修饰不同的识别物,可以特征性地识别一些分子。”陈洪渊介绍说,这就可以获得被检测区间中更加详实的分子信息。

为了实现对于复杂生物分子的检测,科研人

员则把对应的检测试剂输送到细胞中。向细胞内如此狭小的空间进行精准、定量地物质运输是一个难题,此前也没有成熟的技术可供借鉴。

经过多次研讨,项目组利用“溶液可在电场作用下,在纳米管中流动”的原理,实现了将这些试剂通过探针定向输送到细胞内的指定位置。

由于运输溶液的体积只有“飞升”,即仅相当于一滴水的十亿分之一,该采用多大电压?如何观测这样微小的液滴?研究团队在设计好实验方案的基础上,又查阅了大量的资料,通过反复的实验论证,终于在多次反复实验后稳定地获得了从纳米毛细管内精准排出的液体。并在此基础上,进一步优化实验参数,使之在分析时不会干扰细胞自身的活性。

相当于在细胞里做一次化学实验

目前,国际上的相关检测通常做到200纳米级分辨的观测。而陈洪渊团队实现了50纳米级分子化学反应的分析工作。

“我们成功地实现了将‘飞升’体积的分析溶液输送到目标区域,并在国际上率先实现了对单个细胞器中蛋白活性的定量电化学分析。”江德臣介绍说,这项研究的先进性在于提高了单细胞分析的空间识别能力,就好比原来拍一个东西得到的照片是512×512像素,现在发明了可拍摄更高像素(如2048×2048)的工具,可以看得更加清楚。

在上世纪80年代,陈洪渊就开始探索针对生命分析时空分辨的方法、技术和装置。进入21世纪后,他带领的团队在之前的基础上,开始对生命活动过程中的分子含量及其变化进行探测,开拓生命分析化学研究新领域。

“一个细胞就是一个小宇宙。”在一般人看来,细胞是小到极致,宇宙是大到极致,而在陈洪渊看来,小与大是一个辩证的概念。把细胞看成一个东西以后,所有宏观上的工具便都可以运用于此。所需要做的只是把工具做小,和细胞匹配。

目前,人类对于细胞分子的检测手段也日益丰富,除了这种“单细胞高时空分辨分子动态分析系统”之外,还有一种超分辨显微镜也获得长足发展。

“两者都可以实现对好细胞和坏细胞的区分。细胞中的分子信息包含物理信息(如分布及其含量等)和化学信息(如氧化/还原活性及动力学参数等),这些信息都是评估细胞的重要参数。超分辨显微镜是基于荧光或者其他光学检测手段,主要实现对生物分子的分布、含量等物理信息的读取,空间分辨率已达10nm(纳米)。我们的仪器特点在于对细胞内分子的化学信息的获取。同时,我们综合了电化学、光学和质谱的信息,获取的信息量比超分辨显微镜会更加丰富一些。”陈洪渊说,我们的仪器和超分辨显微镜各有所长,互为补充。

目前,陈洪渊团队的研究还在不断探索深入中。据介绍,团队目前正在研究通过仪器获取单个活细胞内多种“标志物”动态变化的分子测量系统,实现对单个循环肿瘤细胞中多种癌症“标志物”的检测,解决当前单一“标志物”可信度低的问题。

封面故事

非侵入跟踪免疫反应 皮肤微针阵列



《科学·转化医学》
2018.11.14

免疫状态和反应通常是通过分析从血液中分离出来的循环细胞来确定的。然而,许多免疫过程和疾病依赖于作用于靶器官的组织驻留免疫细胞,而这些免疫细胞不会在外周免疫细胞中反映出来。为了对这些组织驻留细胞进行取样,美国麻省理工学院化学工程系的阿纳苏亚·曼达尔等研究人员,设计出一种可应用于皮肤的微针阵列。这些微针可以装载感兴趣的佐剂和抗原以吸引响应的免疫细胞。微针是非侵入性的,可以长期跟踪免疫反应;将来也可以对其他组织进行类似的取样。这些微型针之类的工具可以帮助科学家更准确地了解免疫反应。

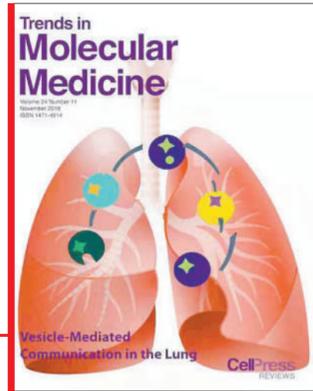
调节人结核保护酶 一种细胞保护酶



《细胞报告》
2018.11.13

血红素氧合酶-1(HO-1)是一种控制炎症反应和氧化还原稳态的细胞保护酶,但在肺结核(TB)发病中的作用尚不清楚。美国阿拉巴马大学伯明翰分校医学院微生物学系的克利那那·琴塔和同事,使用新切除的人肺结核组织,检测了血红素氧合酶-1在结核细胞和病理谱中的作用。流式细胞术和组织病理学分析显示,血红素氧合酶-1主要在骨髓细胞中表达,且浓度水平与细胞保护成正比。血红素氧合酶-1通过减少由活性氧或氮中间体引起的骨髓细胞介导的氧化损伤来减轻结核病的病理生理学,活性氧或氮中间体控制粒细胞核破裂,以产生血红素氧合酶-1分区反应。使用全身或骨髓特异性血红素氧合酶-1缺陷小鼠,研究人员证明血红素氧合酶-1是控制骨髓细胞浸润和炎症以防止结核病进展所必需的物质。这项新研究表明,在骨髓细胞中血红素氧合酶-1的分区作用,可以调节人结核病的免疫病理。

受微环境成分影响 细胞外囊泡通讯



《分子医学》
2018.11

细胞外囊泡(EVs)作为细胞间信息传递的重要载体越来越受到重视。大多数关于细胞外囊泡的研究都强调了它们在炎症和病理条件下的作用,在气道和肺泡中,各种细胞类型的细胞外囊泡分泌都与肺部疾病有关。一些最新研究通过介导肺泡巨噬细胞和肺上皮细胞之间抗炎信号的传递,表明肺细胞外囊泡还具有稳态作用。然而,关于细胞外囊泡包装、细胞外环境稳定性和受体细胞获取机制,我们的了解仍十分有限。本期封面文章,美国密歇根大学肺科及重症医学部的迈克尔等研究人员,对囊泡通讯的机制以及它们对肺独特微环境成分的潜在调节等进行了综述性回顾。

(本栏目主持人:陆成宽)

(本版图片除标注外来源于网络)

生物制药领域全球趋势两大报告发布 中国需加强抗体药物专利海外布局

第二看台

本报记者 马爱平

近日,中国科学院文献情报中心和美国化学文摘社在上海联合发布生物制药领域两大全球科技趋势报告:《生物制药研发态势分析报告》和《抗体药物研发态势分析报告》。报告认为,生物制药及抗体药物的基础研究与技术应用均在快速发展之中,但居主导地位的还是美国、日本、英国和德国等发达国家。

中国科学院文献情报中心副主任刘细文告诉科技日报记者,根据报告,近年来中国等发展中国家加大了对生物制药领域的投入和支持力度,但在海外的专利布局仍需要加强。科研机构和高校仍是基础研究的主力军,专利申请则以企业为主导,提示产学研联盟和转化尚需加强。

报告指出,随着越来越多的新靶点被发现,未来将借助于更多的制备技术实现多种抗体重新组合和改进,使抗体产品的生产效率、质量以及应用提升到更高水平,为生物制药的研发和临

床应用开拓更新更广的前景。

报告基于海量论文和专利数据

美国化学文摘社总裁曼努埃拉·古兹曼说,两份报告均基于相关领域海量的论文与专利数据,采用计量分析和文本挖掘的研究方法,聚焦全球生物制药总体领域和抗体药物领域的研发,从科研产出的发展趋势、研究主题布局、主题演进方向、国家地区分布、潜在竞争机构、物质与疾病的关联等角度,揭示了各领域的创新态势、创新水平、竞争布局、科研竞争潜力等。同时,报告依据生物制药领域特色,对疾病、药物、靶点之间的关联进行了重点揭示。

“在生物制药领域,论文产出的前五位国家为美国、中国、日本、英国和德国,五国论文总量在全球占比为64%。专利申请量前五位国家为美国、中国、日本、德国和韩国,五国专利总量占全球总量的67%以上。其中,美国、日本和德国是全球主要的技术来源国,注重海外市场的开拓;中国和韩国的专利以本国申请为主,同时也是美日德等国家专利技术的重点保护区

域。”中国科学院文献情报中心情报咨询师杨艳萍博士说。

美国化学文摘社科学信息经理刘瑜博士介绍,在抗体药物领域,论文产出和专利申请区域的前五位国家依次为美国、中国、日本、德国和英国,该五个国家论文总量占比达81%,专利总量占比达到85%。其中,美国、德国、日本和英国比较注重海外市场的开拓,是抗体药物专利技术的专利主要来源国;中国虽然专利申请量较高,但是在其他国家的专利技术布局还有待加强。

单克隆抗体药物等方向研究活跃

刘细文说,全球生物制药和抗体药物的研究论文和专利主要分布在免疫化学、药理学、哺乳动物病理生物化学、生化遗传学和药剂学等学科,这与大量的抗体、疫苗和基因工程在疾病防治与预防方面的研究及其药物制剂的开发等特点完全符合。其中,生物制药总体领域论文与专利数量位居前两位的是免疫化学与药理学,学科交叉融合更加深入。

肿瘤治疗仍是生物制药领域关注的焦点。

杨艳萍告诉记者,随着生物技术的飞速发展和日趋成熟,生物制药领域的研究主题已由聚集于感染及肿瘤疾病的抗体和预防性疫苗研发,逐渐过渡到治疗性抗体、重组蛋白药物、肿瘤疫苗、基因治疗、细胞及干细胞治疗等多方位生物药物的研发和在更多疾病中的应用。近五年来,抗体药物的研发主要集中在肿瘤治疗和抗病毒免疫等方面,其中肿瘤治疗涉及了结肠肿瘤、乳腺癌等多种实体瘤的研究。

生物制药类药物数量众多,超过20余万种。“其中,抗体药物数量最多,占生物制药总量的79%以上。完全人源化抗体数量最多,达6万多种。抗体药物主要以单抗为主,其中与2018年诺贝尔生理学或医学奖相关的PD-1、CTLA-4等“明星靶点”药物,近五年均具有较高的研究热度。”刘瑜说。

报告认为,以抗肿瘤药物为核心的抗体药物具有巨大的发展潜力。其中,单克隆抗体药物是目前抗体类药物中最重要的一类,其相关市场份额将会继续攀升。随着一些抗体专利的到期,相关仿制药的研发将会成为新一轮热点。



扫一扫
欢迎关注
生物圈1号
微信公众号