

视觉中国

近日,《科学》杂志在线发表了曹雪涛团队的重大成果,他们首次提出并证实新型表观代谢抗病毒机制。

RNA“插手”后 防御病毒不再依赖免疫系统

本报记者 张佳星

在生物学的“中心法则”里,核糖核酸(RNA)一直饰演信息传递者、装配工具的角色,多年来摆脱“跑龙套”的定位。随着表观遗传学的诞生与发展,人们逐渐意识到跑了多年龙套的RNA其实法力无边,堪比“暗黑教主”。

近日,《科学》杂志在线发表了中国科学院院士、南开大学校长曹雪涛团队的最新论文《m6A RNA修饰介导的细胞代谢重塑抑制病毒复制》,他们进一步证实了RNA调控的强大力量,研究表明通过RNA的甲基化修饰(添加或去除甲基基团改变遗传物质活性和构象)能够改变细胞代谢状态和影响代谢产物,最终抑制了病毒复制。

这一将表观遗传与代谢领域相连接的新发现,创造性地证实了一种全新的表观代谢机制,也从抗病毒的角度表明,细胞在不依赖天然免疫的情况下,可以由RNA表观调控的途径,抵御病毒感染,具备“内外兼修”的抗病毒策略。

(以下简称A5)“缺席”时,病毒含量比不缺席时显著下降。至此,机制的核心元件浮出水面。接下来的问题是:A5在机体里做了什么,修饰了哪些基因的RNA?在复杂的机体里,一个核心酶变化的影响犹如多米诺骨牌,牵动的是成百上千的通道变化。“通过甲基化抗体将其中的变化‘钓’出来,并进行测序分析,然后定位对哪些基因产生影响。”刘洋说,“这些新技术需要从源头探索与建立,包括试剂量等体系的构建。我也是结合了大量文章报道进行实验,比较哪个方案最可行。”

可行与否的答案却不是当时能够判断的。“需要生物信息学的分析判断,要达到一定的指标,才能确定实验体系是否建立成功以及实验结果是否可信可用。”刘洋说,国内在这方面的研究不多,为此团队与曾在海外大学从事研究的生物信息领域专业分析人员合作,组成新的联合实验团队。“我负责前期的生物学实验,合作方完成甲基化测序的生物信息学方面的大数据分析工作。”

在得到的生物信息基础上,团队对数据进行了分析挖掘,再通过相互的交流讨论,来看

看究竟有哪些线索。“我们要寻找的是A5影响下甲基化修饰以及表达水平发生变化的转录本。”刘洋说,数据分析显示,A5的影响下,改变了很多,但是改变最大的前十名通路中,有多个与代谢相关,这为团队下一步研究工作进一步指明了方向。

不断的探索带给团队的是更深的“蓝海”。“代谢是与免疫不同的另一个大领域。”刘洋说,表观修饰通过调控代谢来影响病毒感染是没有前人作过的领域,这让团队非常感兴趣。“但我也感觉到很大的压力,需要接触全新的领域与建立新的技术体系,例如对代谢背景知识的学习以及建立靶向代谢组学等代谢相关检测体系。”

团队进一步对代谢相关的基因进行功能筛选,发现RNA甲基化发挥功能时将“触角”伸入细胞的代谢路径,改变了代谢产物,产生了抑制病毒复制的效果。新机制的运行路径可概括为:宿主细胞一旦被病毒感染,就会抑制去甲基化酶ALKBH5活性,使得相关代谢靶分子的RNA甲基化修饰增强,进而被识别降解,从而改变细胞代谢状态和降低代谢物衣康酸的生成量,最终抑制了病毒复制。

共同验证 三种测序方法证明新机制正确

“我们除了要证明新发现的机制是调控病毒感染的关键,还要探索它与免疫的关联。”刘洋说,“我们进行了细胞水平、体内水平的检测。”

“免疫水平的检测是我们实验室的老本行。”刘洋说,“如果A5缺失后抑制病毒的效应是通过免疫功能来实现,那么相关免疫信号应该是增强的。但我们发现免疫功能没有变强,反而降低了。”

感染了病毒,免疫反而“偃旗息鼓”了。这个有违免疫常识的发现,既让刘洋兴奋,也让她百思不得其解。

“当时,我对‘天然免疫非依赖’的概念还不能完全理解。这个逻辑要怎么说得通呢。”刘洋说,她向导师曹雪涛汇报了这个问题。

“曹老师启发我说,免疫效应的减低可能是由于A5缺失的细胞中病毒量降低了,少量的病毒无法有效活化免疫应答。”刘洋

回忆。人们往往会在已经习得的经验与新的发现之间产生迷惑,而在实验准确性基础上的追本溯源,将有助于突破传统、产生创新。

新机制的验证往往更加严苛。“论文在《科学》杂志的审阅阶段,审稿人提议利用另一种被称为iCLIP测序的方法验证A5酶确实主要通过调控目标RNA来发挥作用。”刘洋说,尽管之前的RNA测序与m6A测序等方法已经能够证明这一问题,但同步证明将为研究成果给予更坚实的证据。在后续实验中,iCLIP也确实让研究团队明确地看到了A5酶与目标RNA的直接作用。

代谢系统和免疫系统不再是泾渭分明的两大体系。新型表观代谢机制的提出,不仅提出了宿主细胞通过表观修饰与代谢重塑交叉调控机制抑制病毒复制的新观点,也让人们更深刻地理解了机体内部的广泛关联性和不可分割性,为现代医学的发展给出启示。

另辟蹊径 寻找免疫非依赖的抗病毒路径

“天然免疫功能促成干扰素的产生是机体抗病毒的主要方式,这种方式目前研究得相对透彻,但临床上的一些现象引发了我们对天然免疫非依赖的抗病毒机制的思考。例如干扰素进行抗病毒治疗的效果有限,且可能仅对一部分人有效。”曹雪涛表示,这表明,产生干扰素一定不是唯一的抗病毒途径,可能存在其他的非经典的抗病毒路径,甚至是不依赖于免疫系统的抗病毒模式。

带着来自临床的科研问题,上述论文第一作者、中国医学科学院基础医学研究所免疫学系博士生刘洋开启了一个与免疫学实验室中有些“大相径庭”的探索——寻找免疫非依赖的抗病毒路径。

原创性科研成果的发现很像“探矿”。在已经被同行摸透的研究领域,要另辟蹊径到科研的“不毛之地”,才能寻找到答案。

“在大的科学框架下,我们要选择一个方向入手。当年RNA修饰才被学界关注不久,该领域还有很多科学问题是空白。”刘洋回忆,当时RNA的甲基化修饰也刚刚被发现既可以“甲基化”也可以“去甲基化”,证明机体可以通过对RNA修饰的动态调整来调控生命活动。

那么,它们调控的生命活动中有没有和抗病毒相关的呢?曹雪涛团队在国家自然科学基金委基础科学中心项目、中国医学科学院医学与健康科技创新工程资助下,决定开始进行筛选。

在一个完全未知的领域探索,最困惑的是“第一步”迈向哪里。在曹雪涛的指导下,刘洋选择了在哺乳动物体内发生频繁的一种甲基化修饰类型进行研究。刘洋解释,普遍存在意味着它是重要的。

为了判断“第一步”的方向对不对,刘洋对病毒感染的细胞进行“摸脉”。“我希望看到的是病毒感染后,病毒的含量和甲基化修饰的程度是相关联的。”

“RNA修饰相关的研究技术比较难,修饰水平的检测虽然是个小实验,但是我们的实验室之前并没有做过,如何检测之前并没有经验。”刘洋说,从免疫走出去,需要学习很多新的技术。

通过学习大量的参考文献,刘洋找到了适用技术,并反复试验摸索出匹配的参数,最终建立了技术体系,获得了正相关的结果。

至此,凭借着对生命科学研究经验基础和敏锐,在前沿领域的“不毛之地”迈出的“第一步”走对了!

寻求真相 RNA甲基化调控代谢抵抗病毒

“当时人们发现了5种酶与RNA的甲基化修饰相关。”刘洋说,3种是甲基化转移酶,2种是去甲基化酶,要证明一个要素是否重要,

就看它“缺席”时会发生什么。研究者把所有5种酶都进行了“敲低”操作,发现只有RNA去甲基化酶ALKBH5

想活120岁? 干细胞技术可帮你圆梦

生物前沿

本报记者 马爱平

接受干细胞的治疗应该注意哪些问题?在进行造血干细胞的骨髓移植后,被移植入血液的DNA和受体是否一致?间充质干细胞是否能够批量生产?干细胞的异体注射,会不会产生排异反应?干细胞在骨科方面有什么研究和应用的可能?日前,在以“返老还童的想象与现实——干细胞和再生医学的未来”为主题的第47期理解未来科学讲座中,与会者将这些大众关心的问题向演讲嘉宾一一抛出。

曾经,人类的平均寿命只有35岁。而今年7月份国家卫健委公布的最新数据显示,2018年我国居民人均预期寿命达77岁,60岁及以上老年人口约2.49亿,占总人口的17.9%,但有超过1.8亿的老年人患有慢性病,患有一种及以上慢性病的比例高达75%。

如何让人们在寿命延长的同时提高生存质量?近年来,干细胞、再生医学逐渐成为公众在健康领域关注的一个热点,这些新技术不仅能治疗疾病,还能用来抵抗衰老。

干细胞让“返老还童”不再是天方夜谭

有人预测未来干细胞对社会的影响,就像智能手机的出现一样,将会彻底改变人们的生活。

“干细胞的应用可以分为模型、工具和药物这三方面。在实际应用中,从体外培养到依托动物实验的临床前研究,再到临床应用,其实是一个漫长的过程。而在干细胞研发中,科学布局、产业规划、管理与宣传等方面仍然亟待加强。”在讲座上,中国科学院动物研究所研究员、干细胞与再生生物学国家重点实验室副主任李伟说。

干细胞抗衰老的研究,吸引着全球顶尖医学家的目光。一些发达国家已经取得了突飞猛进的进展,不仅应用在疾病治疗上,在抗衰老方面也取得了巨大的成果。

诺贝尔获得者、日本科学家山中伸弥在2006年发现,有4个基因能够对细胞进行重新编程,使细胞恢复到年轻甚至是胚胎干细胞的状态。山中伸弥在实验中验证了运用该技术可以让培养皿中的人体皮肤细胞活力提高。另外,他们对一只患有早衰疾病的白鼠做了实验,结果白鼠早衰特征消除而且寿命也得到延长。

位于美国加州的索尔克研究所的科学家们

通过“细胞重编程”,使培养皿里的人体皮肤细胞由表及里都更加年轻。他们同样对小白鼠做了实验,最终使患有早衰疾病的小白鼠消除衰老特征并延长30%的寿命。

专家表示,相对于美国和日本,我国对干细胞研究起步比较晚。当前,干细胞在国内医学界属于新生事物,但仍有一些技术已经步入了成熟阶段。在当前医学条件下,面对心脑血管疾病、慢性呼吸系统疾病、糖尿病以及癌症等疾病,患者只能依靠终身服药来延长生命,随着近年来干细胞技术不断发展,这些被视作“终生携带”的疾病也许可以被治愈。

再生医学可以重建膀胱、肝脏甚至心脏

“80岁,还是90岁?前几年,新疆有位老寿星活到了128岁——人的寿命完全可以达到120岁,那么为什么很少人活到这个岁数?因为我们人体的器官会老化、会磨损,而再生医学将可以解决这个问题。”中国科学院遗传与发育生物学研究所研究员戴建武告诉记者。

什么是再生医学?戴建武解释,再生医学就是利用生物材料以及一些诱导因素,利用我们身体里的细胞来修复、重建组织或者器官。当然,重建组织器官不是像捏面人那么简单。中科院

遗传发育所的科学家团队经过十几年的努力,已经成功研制出基于胶原蛋白的功能生物材料,结合人体干细胞或再生因子,可以引导不同组织的再生。

“所以在不久的将来,失明的人可以重见光明,坐在轮椅上的人可以站起来,像我们一样去行走。再生医学可以重建一个膀胱,一个肝脏,甚至一个心脏。未来,需要做器官移植的人不会再经历漫长的等待,我们大多数的人,应该可以健康康活到120岁——这就是再生医学的梦想。”戴建武说。

再生医学是近20年才兴起的新型医疗技术。“和美国、日本等发达国家一样,我国也投入了相当大的研发经费。我国神经系统、生殖系统领域的再生医学研究目前走在世界前沿。谁做得快,谁做得好,谁就占领了制高点。”戴建武说。

目前,中科院动物研究所干细胞研究团队已经在长达12年的基础研究和临床前研究的基础上,启动并完成了数例帕金森患者的干细胞治疗临床研究。

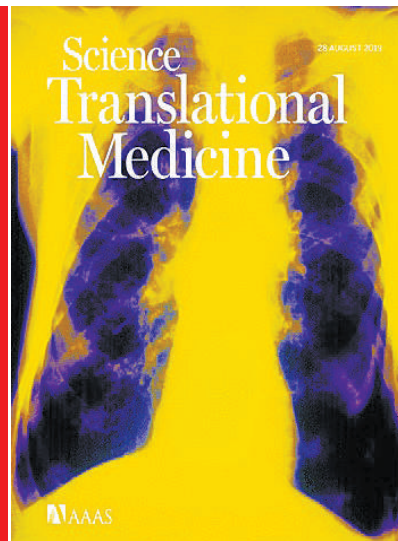
“这样的阶段性进展,对再生医学的稳步向前发展是个极大地鼓舞。”李伟说,尽管干细胞的研究和发展还需要一个过程,预期5到10年内,将会有经过国家食品药品监督管理局批准的干细胞药物上市销售。

封面故事

主持人:本报记者 陆成宽

皮质类固醇降低肺部 细菌易感性的机制找到

《科学·转化医学》 2019.8.28



慢性阻塞性肺病(COPD)患者对细菌易感性的增加,可能会加重病情。目前为止科学家们还没有弄清楚慢性阻塞性肺病患者细菌易感性的机制,但已经找到对其进行治疗的标准方法即吸入皮质类固醇(ICS)。英国帝国理工学院国立心肺研究所的阿然·辛格纳亚甘等研究人员展示了皮质类固醇的使用和肺部细菌增殖之间的联系。利用人肺样本和小鼠模型进行的体外和体内研究表明,皮质类固醇对细菌感染的保护作用是通过抑制抗菌肽的抗菌蛋白质介导的,阻断抗菌蛋白裂解可降低小鼠体内与皮质类固醇给药相关的细菌增加。

既可防病又加重病情 巨噬细胞表现出双重性

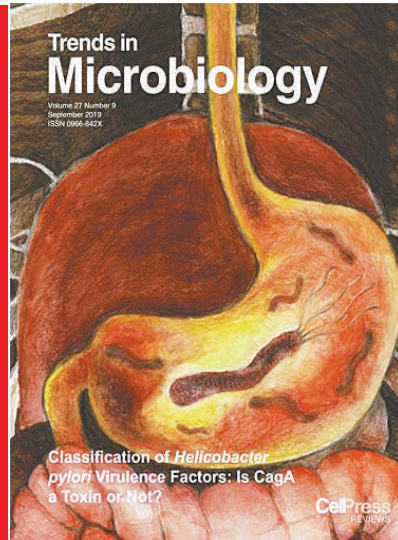
《免疫学趋势》 2019.9



巨噬细胞是炎症和组织重塑的重要介质,它们的可塑性使它们能够执行多种功能,以应对衰老等组织环境的变化。考虑到巨噬细胞在预防或加速心血管系统和眼睛疾病(这两种组织特别容易受到衰老的影响)方面的双重作用,这些特性使得巨噬细胞吸引着科研者的目光。美国圣路易华盛顿大学医学院的王泽伦(音译)等研究人员回顾了巨噬细胞生物学的新观点,详细介绍了巨噬细胞的特性和功能多样性,以及影响巨噬细胞行为的机制,这些机制可能帮助研发出新的治疗策略。

幽门螺杆菌毒力因子 分类仍存分歧

《微生物学趋势》 2019.9



自发现以来,幽门螺杆菌一直被认为是引起各种胃病的病因。幽门螺杆菌产生大量与疾病相关的毒力因子,包括细胞结合因子、免疫调节成分、生存因子、毒素和效应蛋白。对于这些因素中的大多数,人们对它们的分类已达成共识。然而,对于其中的幽门螺杆菌细胞毒素相关蛋白(CagA)是否代表一种毒素,在文献中仍存争议。典型毒素通常具有特定的靶点,即使在没有细菌细胞的情况下也能发挥作用,并引起宿主细胞的急性损伤,而CagA具有独特的功能,与传统毒素明显不同。德国埃尔朗根-纽伦堡大学的雅各布·克诺尔等研究人员讨论了CagA是否是一种毒素,并提出了CagA的分类共识。