



关注肥胖和疼痛 2020年生命科学突破奖很接地气

本报记者 张佳星

什么是真正“毕生未竟”的事业?非减肥莫属了。减肥苦、减肥累、一不留神就白费。科学就是以解决人类难题为终极目标,科学家们解密的生命机制或许会“讨好”地成就这

番事业。9月5日,有着科学奥斯卡之称的科学突破奖将生命科学领域的奖项颁给了发现瘦素机制的洛克菲勒大学教授杰弗里·弗里德曼以及其他4位科学家,他们的研究为人类对于生命活动的机制带来了突破性认识,也为谜一样的多种疾病,带来最接地气的解释和解决方案。

保证身体正常、健康地运转。

现在,越来越多的蛋白质折叠的研究已转向利用分子伴侣GroE家族。有些学者已成功利用分子伴侣在体内和体外辅助蛋白质恢复

功能。但分子伴侣在实际应用中尚存在费用高并需与复性蛋白质分离等缺点,因此研发分子伴侣的重复利用性及稳定性是实现其应用的关键。

你“失灵”我“暴食”

用基因定位技术发现导致肥胖的瘦素基因

对于大多数人来说,迈开腿、管住嘴能够有效控制体重,但对一些人来说,他们在食欲上“迷失”了心智,不停地吃,不停地饿。

生命科学里,一切症状都以物质为基础。弗里德曼就是从“不知道饱”的老鼠中找到了相关基因。他继承了该理论提出者格格拉斯·高尔曼的“衣钵”,利用基因定位技术,发现了第一个肥胖基因ob基因,将其定位于6号染色体上。这一基因表达会形成一种分泌性蛋白,弗里德曼称之为瘦素(leptin)。令人惊奇的是,该基因只在脂肪组织中活跃。这是出乎意料的,之前人们并不知道脂肪细胞也会分泌重要的激素。后来,他和其他研究者又鉴定了瘦素的受体,并发现瘦素控制体重,需要瘦素和瘦素受体同时存在,缺少任何一个都会使老鼠成为“饕餮者”。这一在老鼠中的发现,后来被证实发生在人身上也同样存在,极少数人食量惊人,很可能因为他们的瘦素基因突变,产生的瘦素太少,这

种病人在接受瘦素替代疗法以后体重迅速下降。有评论认为,预计在不久的将来以瘦素为主要成分的减肥药可能会出现。但也有研究表明,对于一些普通的肥胖者,瘦素不会使人瘦下去。

进一步地,人们希望寻找瘦素基因调控的“钥匙”。瘦素的基因由相邻的DNA序列和调节因子调节,这些基因在脂肪细胞中启动,控制瘦素的产生量,这个过程中一种叫做长非编码RNA调节瘦素产生,而非非常认为的转录因子(一种蛋白)。也就是说,除了增加瘦素本身,还可以通过其他的途径调节瘦素的产生,一旦瘦素对人体产生副作用,还可以有其他干预途径。

无论瘦素的减肥药是否会推出,或者是否有难以承受的副作用,瘦素的发现都让科学家找到了调控食物摄入和人体体重的生理学机制,从而为理解肥胖的发病机制构建了全新的理论框架。

你“放电”我“痛楚”

发现痛觉机制,鉴定并克隆相关离子通道

“痛、痛、痛”,在大脑的语境中,应翻译为“电、电、电”。

获奖者加利福尼亚大学旧金山分校的戴维·朱利叶斯用时十几年来,只为回答一个问题:为什么用辣椒涂抹皮肤,会觉得火辣辣地疼。最终他发现了痛觉涉及的分子、细胞以及相关机制。

他的团队在1997年发表的突破性文章里,回答了辣椒素是如何使皮肤产生灼热感觉的问题,同时他们也鉴定并克隆了相关的离子通道TRPV1。

TRPV1是位于感觉神经末梢的独特离子通道。这些通道可以开合,从而控制带电的离子跨越细胞膜运行。离子通道不断开合,电信号不断“跑位”,令神经细胞膜产生快速的电位变化,电信号就会沿着神经细胞传送到大脑。实验证明,TRPV1不但可以被辣椒素激活,在温度高于43℃时也会被激活。这也是为什么烫伤和辣椒水所产生的灼痛感,非常相似。

随后,朱利叶斯成功地克隆并鉴定了其他与感觉相关的离子通道,如TRPA1通道,它传

导的是被芥末和其他含芥末油成分的物质所激活而产生的痛觉、刺激性感觉和炎症;TRPV2通道,它受激活的温度较TRPV1更高,警示更高温度的危险;TRPM8通道则可以识别低温痛觉和被薄荷醇激活,有冰爽的刺痛感。

痛感相关的离子通道能够警示机体做出保护自己的动作,例如TRPA1还能发现环境中的刺激性物质如丙烯醛等,而催泪气体、汽车废气等都存在丙烯醛,这些有害化学物质,在人类未进入工业化社会之前,机体就懂得分辨了。可见,不同的离子通道产生的电信号不完全相同,对于大脑来说,来自痛感通道的不同电信号代表着不一样的危机。

随后,朱利叶斯鉴定出了在肠易激综合征(IBS)、关节炎和癌症等疾病中,与慢性疼痛相关的特定细胞靶点。他的团队为研发新一代非阿片类药物镇痛药创造了坚实的理论基础。目前,大量的研究工作集中于TRP通道,冀望以此为靶点,研发新型镇痛药,避开阿片类药物成瘾、瘙痒等副作用。

你“纠缠”我“痴呆”

“tau蛋白假说”丰富神经退行性疾病表征分子种类

在tau蛋白之前,人们相信β-淀粉样蛋白是AD的“元凶”,多家大型医药企业以β-淀粉样蛋白作为“攻击关键点”研发治疗AD的药物,最终都折戟临床试验。

美国医学科学院院士、宾夕法尼亚大学教授弗吉尼亚·曼伊·李1991年提出了“tau蛋白假说”,认为AD患者神经元中会出现tau蛋白并组成缠结网络,抑制神经元的正常放电。她还在PD和肌萎缩侧索硬化症患者神经元中发现了类似的缠结结构。

李教授的研究主要集中在AD、PD、额颞叶痴呆(FTD)、肌萎缩侧索硬化(ALS)和相关神经退行性疾病。她的主要成就包括分别在上述疾

病中发现tau、α-突触核蛋白和TDP-43等疾病相关蛋白,阐明这些蛋白在神经变性中的作用,发现FTD和ALS中的TDP-43蛋白聚集体,并揭示了不同细胞类型中不同形式的α-突触核蛋白是导致PD和多系统萎缩的原因。

李教授的发现不仅为寻找相关药物靶点开辟了一条新道路,还丰富了神经退行性疾病的表征分子种类,使得人们可以探究它们之间的相互关系,研究发病原因的多样性。β-淀粉样蛋白(Aβ)和tau蛋白是AD的标志性蛋白,针对其各自的毒性作用形式,已进行了广泛的研究。近期,两者在AD中可能的交互和协同效应已逐步得到阐明。

封面故事

主持人:本报记者 陆成宽

患了痤疮皮肤会痛
免疫系统暗藏治疗靶点



《科学·转化医学》
2019.9.4

化脓性汗腺炎(逆向性痤疮)引起皮肤疼痛的原因尚不清楚。为了更好地理解这种疾病的发病机制,美国约翰霍普金斯大学医学院的安格尔·伯德等研究人员对患者和健康对照组的血液和受损皮肤进行了检测。他们在患者样本中观察到明显的中性粒细胞胞外陷阱(NETs)、浆细胞、自身抗体和I型干扰素(IFN)特征。炎症和网状中性粒细胞可能促进B细胞活化和自身抗体分泌,所有这些机制都可能导致组织损伤。这些结果表明,化脓性汗腺炎患者免疫系统的多个分支失调,可能成为新疗法的潜在靶点。

产卵同步性丧失
珊瑚繁殖面临威胁



《科学》
2019.9.6

不断变化的气候对珊瑚构成威胁,导致曾经充满生命的珊瑚礁毁容、白化和死亡。以色列特拉维夫大学的汤姆·施莱辛格等研究人员提醒我们,珊瑚还面临着同样严重但几乎看不见的另一种危险:繁殖同步性丧失。他们发现,环境的变化导致了红海中几种产卵珊瑚配子释放时间的变化,类似变化可能在全球范围内发生,这种产卵同步性的丧失可能导致繁殖失败。

科研圈

萤火虫为何发光 问问它们的祖先吧

萤火虫为何会发光?全世界萤火虫的系统发育关系如何?其祖先什么样?记者近日从中科院昆明动物研究所获悉,该所进化基因组学与基因组起源学组的一项最新成果,完善了亚洲萤火虫的系统发育研究,并为深入揭示全世界萤火虫的系统发育关系提供了重要数据。

生物发光是进化生物学最有趣的现象之一,主要用于警戒和求偶交流。因此,自达尔文时期甚至更早,具有生物发光的类群吸引着众多生物学家。萤火虫是最著名的陆生发光生物,其中一些属的有限地理分布和种群稀有性,使得萤火虫的分子系统发育关系仍有诸多不确定性,限制了对生物发光起源与进化这一有趣现象的探讨。

昆明动物研究所董志巍和刘贵春等与西双版纳热带植物园陈兴等合作,利用二代基因组测序,对昆明动物研究所自2002年以来收集的共计15个属23种部分亚洲萤火虫样品进行了测序,获得了它们的线粒体基因组和核糖体DNA,其中11属22种萤火虫的线粒体基因组和核糖体DNA均为首次报道。深入研究表明,萤火虫的共同祖先具有成虫生物发光。

此项研究日前在权威期刊《分子系统发育与进化》在线发表后,立即引起欧洲专家的关注,并表示愿意共享所拥有的大量标本,一起合作深入对包括萤火虫在内的叩甲科昆虫进行研究。

(通讯员赵若华 记者赵汉斌)

(本版图片除标注外来源于网络)

一针百万的药物将被“盗版”,价格大降还安全

生物前沿

本报记者 张佳星

标价121万美元的商品,遇到“大特价”能7000美元拿下,你会不会想囤它一打?

如果没有,它正是你的救命药,价格也不再是绊脚石,又会不会“赌命”呢?

据称,一名名为Biohack the Planet(生物黑客全球峰会)的会议不久前在美国举行,一个生物黑客组织在会上分享了一种天价药物格利贝拉(Glybera,以下简称G药)的仿制方法,并简述所用材料以及研究进展,最有吸引力的是价格——正版G药上市时121万美元,而黑客们生产的G药只需要7000美元。

不菲G药,黯然退市

G药是基因疗法,对治疗蛋白脂肪酶缺乏症(LPLD,以下简称L症),这种病症由于隐性遗传的不良基因造成,患者血液无法承受任何脂肪颗粒,会导致急性胰腺炎反复发作,痛苦且危及生命。2012年10月,G药在欧盟获批,被认为是

L症的唯一治疗药物。

当时一位分析师预计G药上市后每年将获得约5700万美元的峰值收入。而实际上,直至2017年G药宣布退市之前,保险公司只为一例接受治疗的病患买单。仅有一例证明这一基因疗法有效,但如此高价保险公司不愿买单。

由于患者人数少,难以摊薄新药开发成本,因此,针对罕见病研制的新药往往会要价高昂。相关媒体报道,麻省理工学院生物医学创新中心专门研究欧洲药物定价机制的专家凯西·奎因表示,L症患者人数本来就不多,每百万人才有一人患病,“一针百万”的定价意味着公司希望以少量的客户盈利,但很明显“一口吃个胖子”的定价逻辑由于缺乏充足的论证,市场并不买账。G药的失败将引来业界对基因药物定价机制的反思。

以生命为由的“盗版”,难断对错

人类健康的“钥匙”找到了,却因要价太高,在生产者和患者之间无法达成价格共识,而惨遭封存,更无法治病救人。

正因为如此,生物黑客出现了,国外网站特

别用英国侠盗“罗宾汉”为他们配图。

这不是生物黑客第一次获得带着怀疑的赞许。在电影《克隆人》中,基努·里维斯扮演的生物科学家被迫沦为生物黑客,他一直致力于克隆技术的研究,因妻儿去世决定靠自己“复活”家人。电影以此让人们了解到,在生命的名义下,生物黑客所作的并非荒唐之事。

“盗版”G药的生物黑客们,希望基因药物能够降低价格以惠及病友。他们或可将制作成本降为不到7000美元,让L病患者受益。

对于“野路子”开发出来的基因治疗药物,业内人士认为,可能存在潜在危险,开发一种基因疗法对业余爱好者来说太复杂、风险太大。此外,依据美国食品和药物管理局(FDA)法规,自行销售自己研发的基因治疗药品是违法的。

创新“野路子”或可逆袭

“盗版”G药与原版G药有着一个本质的区别,在于将修复片段带进机体的“载体”。原版使用的是病毒为载体,但病毒载体的体系构建工作相对复杂,病毒封装有效性的“激活”需要精密设计。盗版使用的是被称为“微环DNA”的载

体,微环DNA由传统质粒改造而成。

军事医学科学院放射与辐射医学研究所研究人员胡春生等在《微环DNA研究进展》一文中表示,质粒载体在基因治疗中占据重要地位。传统质粒DNA在真核生物中可能会引起严重的炎症反应,未甲基化的部分序列可能抑制基因的表达;而微环DNA是一种新颖的小环超螺旋表达框,它缺乏抗性标记基因、复制原点等细菌序列,增强了在临床上的安全性,体内、体外研究表明,微环DNA提高了转染基因的表达效率。

可见,黑客们在G药的研制过程中加入了创新技术,该技术一定程度上增强了临床安全性,也能够提高效率。他们向一家基因合成公司订购了起到修复作用的DNA,并添加到微环DNA中,当添加到细胞中时,微环DNA将把目标DNA带人,修复患者的问题基因,进而帮助患者开始生产少量的蛋白质脂肪酶。

目前,黑客们需要将这种治疗方法进行动物实验,利用模式动物检测治疗疗效。随后进一步在患者身上进行治疗试验,至于是否会奏效,还需要进一步研究。不管怎么样,这样的尝试为L病患者带来了希望。