

早在100多年前,科学家就已在肿瘤内检测出细菌。近日,以色列科学家又在1500多份肿瘤样本中发现细菌的存在。这些菌群是从哪里来的?会促进癌症的发生发展吗?调控这些菌群是否有助于治好癌症?

## 肿瘤内细菌来路不明 是“敌”是“友”更说不清

本报记者 赵汉斌

人体细胞内有原癌基因和抑癌基因,当这两种基因在一些条件下变异后,会导致癌症的发生。但癌细胞缘何会任性增殖,是否有更复杂的原因,人们一直在探索。

以色列魏茨曼科学研究所的一支科研团队近日在《科学》杂志发表论文称,他们发现人类

肿瘤内存在许多细菌。更令人感到神奇的是,这些细菌看似具有肿瘤特异性——不同的肿瘤样本,细菌的种类也有区分。

无独有偶,有国内外学者此前也分别在《自然》《细胞》旗下的iScience以及欧洲微生物学会联合会《微生物生态学》发表了相关内容的论文,让人们开始逐渐了解肿瘤里微生物组的更多秘密。

### 百年前已检测出肿瘤细菌 但系统研究刚刚起步

此次魏茨曼科学研究所的研究人员分析了乳腺癌、肺癌、黑色素瘤、胰腺癌等常见的7种实体肿瘤,样本数超过了1500份。分析结果确认,大部分的样本里都含有细菌。令人惊讶的是,这些细菌大多数都位于细胞内,包括癌细胞和免疫细胞。

研究团队还指出,早在100多年前,科学家就在人类的肿瘤里检测出了细菌,但一些人认为,这表明细菌在肿瘤的微环境里可能具有局部的作用;另一些人则指出,这些细菌的含量都非常低,很难确认它们真的来自肿瘤样本,还是来自外部的污染。

“虽说100多年前人们已在肿瘤里检测出了细菌,但真正系统地深入研究还不到十年,是非常新的一个领域。”中科院昆明动物研究所(以下简称昆明动物所)计算生物与医学微生物学学科负责人马占山研究员,曾担任人类微生物菌群研究计划主要科学家。他认为,早期菌群研究技术、癌症动物模型技术、人体样本采集技术、数据分析技术等还不够成熟,限制了肿瘤菌群的研究。

马占山介绍,目前,研究癌症菌群的方法主要分为两种,一种用荧光标记法来追踪特定的微生物物种,另一种是16S rRNA测序技术——细菌的系统分类研究中最有用的和最常用的分子

钟。这些技术都是100年前所没有的。此外,最重要的是理念创新不够,现今“医学生态学”可以看作是医学微生物学、计算生物学、理论生态学及医学研究的交叉领域。2010年在昆明动物所建立的“计算生物学与医学生态学”课题组,是世界上首家以新医学生态学理念为研究重心的实验室,正致力于搭建人类菌群“医学生态学”理论的框架。

昆明动物所肿瘤生物学学科负责人陈策实研究员也认为,已知某些细菌和病毒是促癌的,例如幽门螺杆菌被认为是胃癌的元凶之一,具核梭杆菌促进结肠癌的发生与发展。但是很多实体瘤细菌数量少,存在各种细菌混杂的异质性;厌氧条件下生长缓慢、难培养,以及难以确定是否由取样污染造成,也是研究难的重要原因。

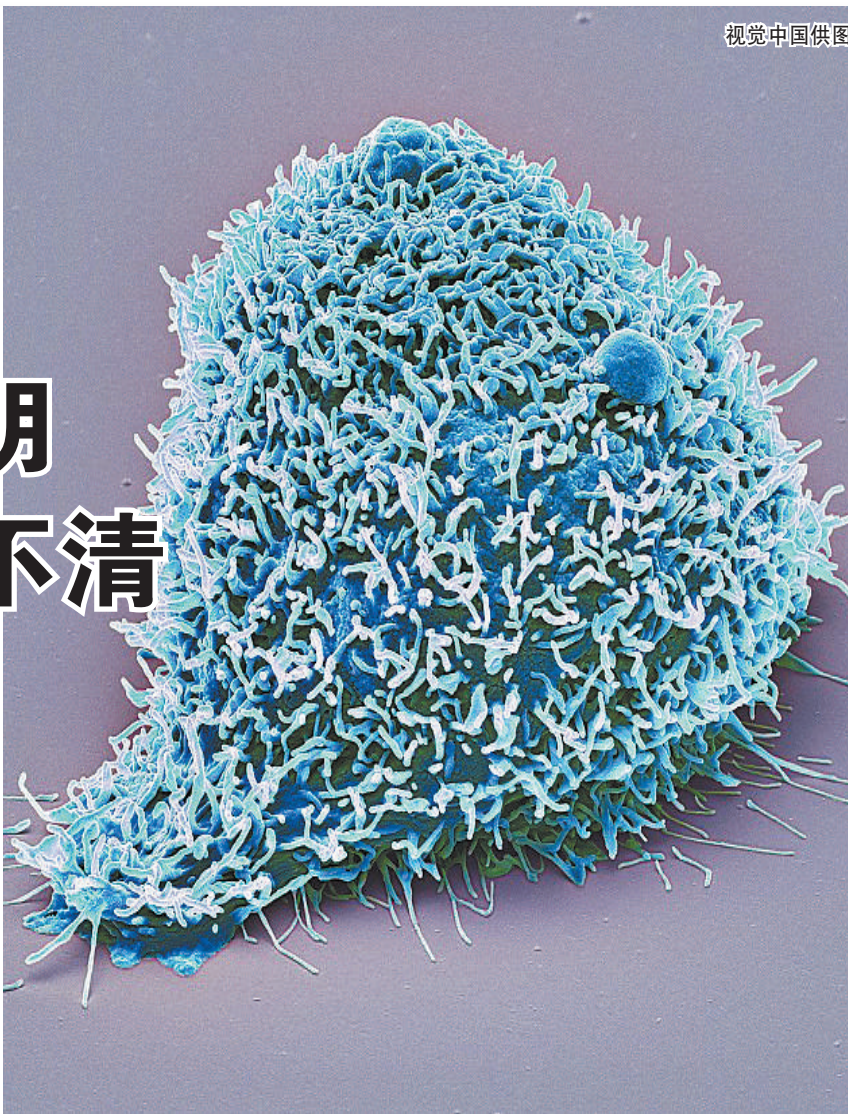
魏茨曼科学研究所科学家采用聚合酶链式反应扩增16S rRNA,免疫组化检测细菌表面成分,免疫荧光杂交检测16S rRNA,以及细菌体外培养、代谢标记等多种方法,发现大部分肿瘤,尤其是乳腺癌和免疫细胞存在胞内细菌,这些细菌和肿瘤类型、病人吸烟与否以及对免疫治疗的反应有相关性。

新研究的突破在于发现不同肿瘤菌群的组成、多样性、代谢通路均不相同,显示这些不同可用于肿瘤的诊断甚至分型。

### 瘤内微环境组成复杂 或与肿瘤耐药性息息相关

新研究认为,全世界超过16%的癌症由传染性病原体引起,每种肿瘤的微生物组各不相同。可人体瘤内微环境怎样?这些微生物组有哪些特点?微生物组是否参与或影响肿瘤的发生、发展?

陈策实向科技日报记者表示,人体瘤内微环境一般有缺氧、高压、酸性的特点。瘤内细菌往往诱发炎症和免疫反应,细菌的毒素也可能诱发癌变,活细菌的代谢功能可以改变肿瘤细胞微环境。



“瘤内微环境主要由恶性细胞和遗传上稳定的基质细胞组成,其中基质细胞包括内皮细胞、成纤维细胞和免疫细胞,以及它们生成的细胞外基质。现在想必还应该加入微生物细胞。”马占山认为,其特点是不同肿瘤具有不同的微生物种类,比如结肠癌中占主导的是拟杆菌和厚壁菌,胰腺癌中占主导的是变形菌,不同肿瘤中的微生物比值也不同。除组成不同外,不同肿瘤的菌群代谢通路也不同。例如,骨髓瘤中富集了降解香烟中化学物质的通路。甚至不同亚型肿瘤内的细菌代谢通路也是有差别的。

### 肿瘤内细菌从何而来 还有待深入研究

调控微生物组是否能预防和治疗肿瘤?陈策实说:“通过饮食、抗生素药物等控制细菌是可行的。但目前认为抗生素很难进入癌细胞杀死这些细菌,研究显示肠道微生物控制可以影响肿瘤免疫治疗,深入研究实体瘤细菌也许会给肿瘤治疗带来新的途径。”

从理论上讲,若想调控微生物组,首先要明确这些异常的微生物从何而来,它们到底是从其他地方扩散而来的,还是正常菌群失调导致的。“因此瘤内微生物可能促进癌症发生发展,但是这些细菌是病因还是结果,可能是巨噬细胞等免疫细胞从其他部位携带到肿瘤部位,还是肿瘤血管渗漏导致血液中的细菌感染肿瘤部位?这些问题目前没法下结论。”陈策实说。

在健康人体内,肠道、口腔、肺、生殖道、皮肤等都存在大量共生菌,尤其是肠道。当病理因素导致肠道渗透性增强,肠道内的微生物就会趁机进入肝脏和肠系淋巴,若肝脏和肠系淋巴免疫失调,微生物就会扩散进周身循环系

统,从而侵入其他器官。此外,当机体稳态失衡时,共生菌中往日被抑制的病原菌就有可能大量繁殖。只有先把异常微生物的来源切断,才有可能彻底控制。”但这一点,目前仍在探索阶段。

马占山强调,调控微生物环境可消除微生物对免疫系统的破坏作用,减缓恶性细胞突变,延长化疗药物药效,提高愈后等。这些研究探索,最早是在对艾滋病病毒和猴猴免疫缺陷病毒感染治疗研究中获得的。

“但是需要注意的是,目前研究连这些肿瘤组织菌群中哪些是‘敌’、哪些是‘友’都不清楚,所以这些探索仅仅才起步。”马占山强调说。

瘤内细菌与癌细胞和免疫细胞之间的相互作用,还有诸多有待突破的关键问题,比如瘤内微生物与癌细胞突变、启动癌细胞转移扩散等方面的关系,瘤内微生物参与哪些免疫反应等。此外,瘤内细菌的多样性、功能、起源和作用机制都有待阐明,它们在癌症诊断和治疗方面的价值等,仍待深度挖掘。

### 新解

### 泥土的“身世” 可能和细菌“食谱”有关

我们脚下的土地面积庞大,似乎一直不变。但泥土究竟是怎么诞生的,却一直是个谜。科学家试图用地质学和气象学知识在时间的维度上,解释这个神秘的问题,并推断岩石通过风化反应形成泥土。但对于人类来说,这个过程很难观测。

长期以来,人们都相信,有生物参与了这个过程,科学家们也从理论上证实了这个可能性。然而,从没有人真正在常见的硅铁大陆岩石中,观察到生命存在。毕竟,相对于科学家的职业生涯来说,岩石的风化反应实在是太漫长了。

### 找到易风化的岩石及土壤细菌

尽管如此,美国威斯康辛大学麦迪逊分校、布里斯托尔大学和宾夕法尼亚州立大学的科学家们决定开展一项为期2年半的实验,研究微生物在这类岩石上的生存能力。为了实现这一点,他们必须想出加快岩石风化这个方法。

一种方式就是要找到风化速度快的岩石。而他们也确实找到了,就是位于里奥伊卡科斯(Rio Icaos)流域下的石英闪长岩基岩,这种岩石风化异常快。研究人员意识到,这或许是一个比较理想的研究样本,能让他们在计划的时间内完成实验。科学家们从一个路面上采集了纯净的基岩样本,也就是土壤及其下方的岩石。这些土壤和岩石区域之间还存在一个过渡区域。在这里,断裂的基岩与新生土交替存在。这个区域有个奇怪的名称叫“rindlet”地带。

他们发现,在最深层的土壤中,ATP(由细胞代谢产生的三磷酸腺苷)的丰度仅次于土壤表层。这也意味着,在土壤底层一定存在着生命活动,但究竟是什么呢?

如果其中确实存在生物风化反应,那这一过程中会涉及电子转移吗?电子是一种带负电荷的粒子,能围绕原子核运动。原子中的电子数经常会发生变化。原子含有较多的电子会处于还原态,含有较少的电子则处于氧化态。

所有生物都需要获取电子以维持生命活动,它们通常会从糖和其他还原态的有机化合物(也就是食物)中获得电子,然后在细胞呼吸中利用这些电子产生能量。有些微生物还可以利用简单的无机化合物或原子,作为电子来源。而利用石头作为电子来源的生物被称为化能自养菌,它们能以吃岩石为生。

富含还原态铁的矿物如黄铁矿、黑云母和角闪石,是细菌的潜在食物。由于电子被剥夺,这些矿物可以产生化学分解过程即风化,并伴随着外形的改变。这种变化能在显微镜下观察到。因此,科学家们把更易风化的岩石和含有微生物的土壤带回实验室,并研磨岩石,增加其表面积。随后,他们把这些岩石和微生物混合在一起。

### “吃”石头的或是化能自养菌

在30个月,他们把样本放在显微镜下。这些岩石在与微生物一起培养后显得参差不齐、坑坑洼洼,就好像被酸腐蚀了一样。相比之下,对照组的岩石(没有微生物)保留着锋利、光滑的边缘。

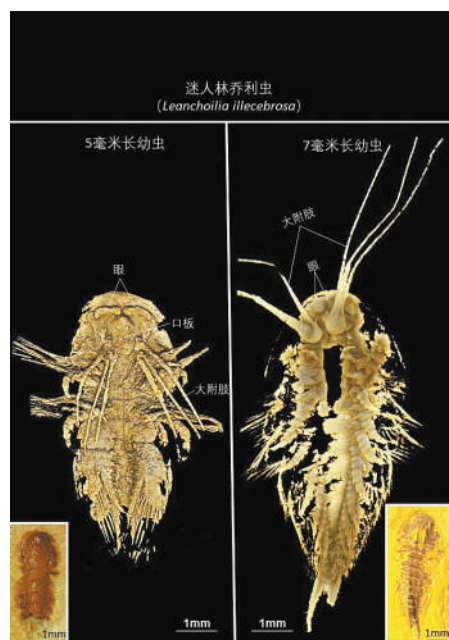
他们在含有微生物的岩石混合物中,检测到丰富的ATP,这表明它们正在享受“食物”——也就是这些岩石。而另一个谜团是:谁在吃岩石?当他们检查样本中微生物的DNA时,发现这些微生物几乎都是细菌,却没有真菌。研究人员认为,要么是这一区域的“食物”数量不足以支持真菌生存,要么是他们在实验中的培养条件,无法支持样本中最初存在的真菌继续存活。

此外,他们还发现这些化能自养菌确实有一种特殊的能力:从外界的铁原子中获取电子。这些细菌通过一种叫做胞外电子转移的方式来摄取电子。这种方式还有另一个好处,这些微生物能避免氧化的铁原子在体内富集,进而避免了一种潜在的致命威胁。因此,细菌或许真能启动并加速岩石风化成为泥土的过程。

来源:环球科学

## 一场虚拟解剖发现5亿年前节肢动物头部秘密

本报记者 赵汉斌



澄江生物群迷人林乔利虫幼虫标本照片及CT三维图像  
受访者供图

节肢动物是显生宙以来地球上物种多样性最高的动物门类。自寒武纪以来,它们就活跃在这个地球上,大附肢类真节肢动物是其中一个重要的门类。但一直以来,大附肢类真节肢动物如何演化以及与其近亲之间的关系,还存在诸多未知。

近日,云南大学古生物研究所云南省古生物重点实验室刘煜、侯先光、翟大有等研究员与哈佛大学副教授哈尔·奥尔特加-埃尔南德斯等人组成的研究团队于《当代生物学》在线发表合作的论文《寒武纪大附肢类真节肢动物中不完全发育的口板》,为揭示寒武纪澄江节肢动物腿肢构造的发育生物学研究打开了新的窗口。

### 澄江生物群化石蕴含节肢动物演化史

在漫长的地球历史时期,由于各种原因,大多数曾经在地球上生活过的节肢动物物种已纷纷灭绝,幸存者则逐渐演化为今天的蜘蛛、蝎子等螯肢动物,蜈蚣、马陆等多足动物,以及虾、蟹、昆虫等泛甲壳动物。

在云南昆明附近,古生物学者为之痴迷的寒武纪澄江生物群地层中,保存了大量呈特异埋藏的化石标本。这些看似普通的“石头”,记录了距今5.18亿年前的寒武纪大爆发时期,节肢动物等诸多后生动物门类曾有过的繁盛景象。

1984年7月,侯先光研究员发现,这些层层叠叠的古老化石,为揭示5亿多年前的寒武纪大爆发提供了极其珍贵的证据。已入选“世界自然遗产”的澄江生物群,被誉为“二十世纪最惊人的

科学发现之一”,为早期生命科学研究开辟了一个重要的创新领域。

多年来,研究者们对澄江化石的形态学观察,主要局限于使用光学显微镜等传统成像技术对化石表面上所保存的二维结构的观察上,而保存在化石标本内部的动物身体结构信息,只能通过耗时且具破坏性的钢针修理等方法进行研究。

正因为如此,研究者们对早期节肢动物身体许多重要的精细结构,如口板是否真正存在这一科学问题,只能通过分支分析等方法进行推测。即便推测准确,研究者们也无法对这类精细结构的真实形态进行展示。

### 迷人林乔利虫幼虫的口板可能发育不完全

在继2016年于国际权威学术期刊《国家科学院院报》发表报道2毫米长迷人林乔利虫幼虫后,中美研究团队把目光投向了新的手段——显微CT技术,大大突破了以往仅能对动物个体发育过程中背甲结构的大小及形态变化进行观察的局限。

为实现对化石进行无损且任意角度的高精度复原与观察,他们在高精度显微CT的帮助下,通过计算机三维软件“魔幻之手”对澄江节肢动物身体的精细结构进行模型虚拟解剖,分离出身体的各部分结构。研究团队首次清晰地揭示了寒武纪大附肢类节肢动物——迷人林乔利虫头部分保存的口板等精细结构。此项研究的对象,是该物种的两枚呈三维立体保存的幼虫化石,体长

仅为5毫米和7毫米。

研究发现,迷人林乔利虫在体长仅为5毫米的幼虫期,眼睛后长有一个明显的口板,口板表面还长有一对小突起。通过使用开源计算机三维复原软件,研究人员对一枚体长仅为7毫米的迷人林乔利虫幼虫化石的大附肢进行擦除后发现,其口板在头部所占的比例有所减小,说明口板结构在该物种的个体发育进程中,有可能存在不完全发育的现象。“以往使用传统的手段,是无法观察和研究这一精细结构的。”刘煜说。

此外,他们还对动物头部进行了纵向数码切割,发现了该口板结构下体内延伸的狭窄咽部通道,这与在该物种的成虫标本上观察到的情况一致。

随后,他们将化石数据与现生节肢动物胚胎发育数据进行了对比研究,发现迷人林乔利虫作为螯肢类节肢动物在寒武纪时期的代表,已经进化出明显的、与现生的蜘蛛、蝎子等节肢动物口板同源的结构。

而现生节肢动物中普遍存在的这一位于口前的突起口板构造,在5.18亿年前的干群螯肢动物中就已出现。这一分析结果,为古生物学界、进化生物学界认识长久以来深受困扰的节肢动物头部问题提供了直接的化石证据。

研究人员还讨论了寒武纪“明星”奇虾等射齿类动物身体结构中,可能存在与真节肢动物口板同源的结构。“射齿类动物的大附肢是否是真节肢动物口板的同源结构,是我们下一阶段要解决的科学问题。”刘煜说。