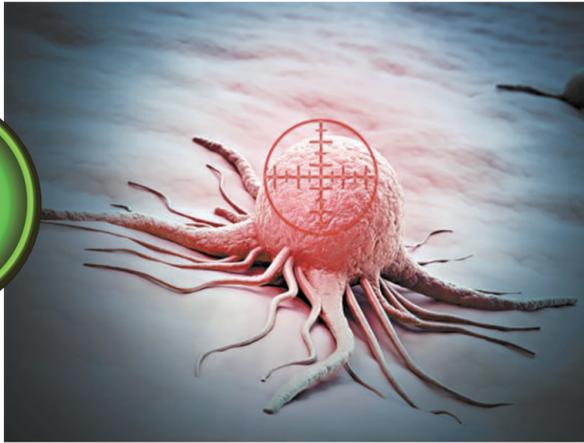


科技与新闻

癌细胞的“生死开关”真找到了吗

迄今,癌症依然是人类无法完全战胜的顽疾,攻克癌症一直是人类的梦想。据国内媒体报道,近期《自然》杂志旗下的《细胞死亡与分化》杂志刊发了一项研究,引起社会的极大关注:科学家或找到了癌细胞的“生死开关”,可激活其释放自毁信号。国外研究人员确定了CD95受体上一个可致细胞死亡的关键位点,CD95受体又被称为“死亡受体”,如其名字所暗示的意思,一旦该受体被激活,就会触发肿瘤细胞的程序性死亡。

这一发现是否真的能够打通抗癌之路?近些年,全球抗癌研究又取得了哪些成果?今天我们来探讨一下这个话题。



细胞本就存在自我毁灭机制

对于癌症,现有的治疗方法包括手术、化疗、放疗和免疫疗法。其中,手术主要适用于早期癌症,化疗和放疗常有杀敌一千、自损八百的副作用,相较而言,通过增强机体免疫功能来治疗的免疫疗法更加受到青睐。但是,这3种治疗方法都不是攻克癌症的利器。

所以,科学家一直在探索从根源上找到解决办法,比如,让癌细胞自我毁灭。

其实,让细胞自我毁灭不是凭空臆想的,而是一种早就在细胞中发现的机理。细胞作为生命最基本的功能单位,也有生老病死,其中一种就是生理性、主动性的“自觉自杀行为”,而非病理性死亡,这也被称为细胞凋亡或程序性细胞死亡。

细胞自我死亡需要一定的程序,这些程序很多都是基因和一些蛋白分子。英国的西德尼·布伦纳、美国的H·罗伯特·霍维茨和英国的约翰·E·苏尔斯特顿先后发现,有多个基因可导致细胞程序性死亡。如nuc-1基因,该基因编码的蛋白能使DNA降解,因此被称为细胞死亡基因;ced-3和ced-4也是细胞死亡基因;细胞还有一个基因ced-9,即抗凋亡基因,这些基因经过相互制约和拮抗,最终决定细胞的自我死亡。由于发现了细胞凋亡的规律,上述三位科学家共同获得了2002年的诺贝尔生理学或医学奖。

后来,研究人员又陆续发现很多基因和分子都可以诱发细胞凋亡。其中,一种被称为泛素的多肽在需要能量的蛋白质降解过程中扮演着重要角色。这种多肽由76个氨基酸组成,最初是从小牛的胰脏中分离出来的,它就像标签一样,被贴上标签的蛋白质就会被运送到细胞内的“垃圾处理厂”(溶酶体)中降解,还可通过一系列分子机制诱导细胞凋亡。由于发现了这一机理,以色列的阿龙·切哈诺沃、阿夫拉姆·赫什科、美国的欧文·罗斯共同获得了2004年的诺贝尔化学奖。

在更早之前,研究人员发现了细胞的另一种自然死亡现象。20世纪50年代,比利时科学家杜夫通过电子显微镜观察细胞的内部情况时,发现溶酶体是细胞内的一种细胞器,其功能是处理细胞摄入的营养物质并分解较大的颗粒。同时,他发现了细胞的自噬现象,并在1963年溶酶体国际会议上首先提出了细胞自噬的概念。因为这一发现,他和同事、电子显微镜专家克洛德·帕拉迪分享了1974年的诺贝尔生理学或医学奖。

1992年,日本科学家大隅良典发表了酵母细胞自噬现象的论文,1997年他克隆了第一个酵母自噬基因(ATG),并在2000年参与克隆了目前广泛使用的自噬标志物LC3。之后,研究人员又发现并克隆了40多个ATG基因。

由此,自噬现象得到较为完整的解释:这是一种细胞的自我吞噬。细胞在缺乏能量、受到环境胁迫(如缺乏氨基酸、缺氧)等情况下,会产生双层膜结构,包裹自己的一部分细胞质,并运送到溶酶体进行降解,从而导致细胞死亡。

通常,细胞自噬现象的出现是因为细胞在新陈代谢过程中会不断产生受损的细胞器,如受损的线粒体、蛋白质聚集体等,需要予以清理。而通过自噬作用,组织和细胞得以对自身

进行及时清理,以保持细胞的稳态平衡。正是由于发现了细胞的自噬作用,大隅良典获得了2016年诺贝尔生理学或医学奖。

在上述探寻细胞凋亡机理的基础研究中,任何一项都为人类治疗疾病打下了基础,其重要性从多次获得诺贝尔奖足以证明。从逻辑上来看,如果能让癌细胞凋亡、自我毁灭,我们就有可能不战而屈人之兵,战胜癌症。

以前面说到的泛素为例,现在已有基于其原理而研发的药物,并用于治疗癌症。

泛素在人体内也存在,而且是一个系统,由3种不同蛋白质组成,包括泛素活化酶E1、泛素载体蛋白E2和泛素连接酶E3。泛素活化酶可以活化泛素分子,为标记目标蛋白(如致癌的蛋白分子或癌细胞上的蛋白分子)做好准备;泛素载体蛋白将泛素分子运送到目标蛋白附近;泛素连接酶固定住目标蛋白,促进其与泛素结合。有时,泛素分子也会被先送到泛素连接酶上,然后与目标蛋白结合。

现在,有一类药物含有一种能强行将致癌蛋白连在泛素连接酶上的蛋白质分子,这种分子的一端与致癌蛋白结合,另一端与泛素连接酶结合,把一个个致癌蛋白分子送进蛋白酶体,降解为无害的氨基酸分子。这类药物主要用于治疗多发性骨髓瘤,能提高治愈率。

死亡受体诱导癌细胞自毁

让癌细胞也如细胞一样,运行自我毁灭的机制,需要找到触发的“开关”。大量的研究发现,触发癌细胞死亡有很多分子和路径,理论上只要利用其中的某一个分子或多个分子,就有可能让癌细胞死亡。

最近,美国加州大学戴维斯分校综合癌症中心的一个研究小组发现,癌细胞的CD95受体上一个关键位点(一个可以激活较大蛋白质的蛋白质部分),可以导致细胞的程序性死亡。CD95受体(FasR),也称为死亡受体,是一类位于细胞膜上的蛋白质受体。当被激活时,它们会释放信号,导致细胞自我毁灭。这意味着,对之加以利用,便能产生新的抗癌方式。

事实上,研究人员发现,癌细胞上普遍存在CD95受体,也因此把它们归为肿瘤坏死因子(TNF)家族。不过,CD95受体发挥作用还需要与其他分子结合,以及结合免疫疗法才能发挥作用。

具体来说,CD95受体需要与CD95配体(FasL)结合,才能启动癌细胞死亡。CD95配体有可能是细胞游离型的,也有可能出现在激活的免疫T细胞中。无论是哪种配体,都可以与细胞膜上的CD95受体结合,因此,当癌细胞膜上的CD95受体与活化T淋巴细胞,这是人体白细胞的一种,来源于骨髓造血干细胞,在血液、淋巴和周围组织器官中发挥免疫功能,其作用相当于人体内的“战士”,能够抵御和消灭肿瘤、外来异物等“敌人”。通过提取癌症患者的部分T细胞并进行基因处理,便生成了CAR(嵌合抗原受

体),这些嵌合抗原受体可以将T细胞改造成“超级战士”,去识别癌细胞表面的抗原(或标记),并杀死癌细胞。

遗憾的是,目前CAR-T只对血液癌的疗效比较显著,对其他实体癌的疗效却不明,因为肿瘤微环境会阻止CAR-T和其他免疫细胞靠近肿瘤细胞,使它无法发挥抗击癌细胞的作用。

正因如此,研究人员需要找到另一种让CAR-T靠近癌细胞的方法。经过长期探索,研究人员发现,CD95受体能起这种吸引CAR-T的作用,当CAR-T上的CD95配体与肿瘤细胞上的CD95受体相互识别后,就能既启动癌细胞的程序性死亡,又能提高CAR-T对癌细胞的杀伤功效,从而使CAR-T细胞免疫疗法更有效。

总的来看,利用死亡受体对付癌症这种疾病的最大优势在于,死亡受体是一种广谱通用的细胞死亡靶点,基于此,未来可以研发激活癌细胞通用死亡受体靶点的药物,以达到无差别杀灭肿瘤细胞的目的。

当然,思路很清晰,不代表这件事很容易,从设想到真正研发出抗癌药物,还有很长的路要走。

敲除排毒基因“毒死”癌细胞

癌细胞是一种疯狂生长的细胞,而不像其他正常细胞一样会在一定周期内自行死亡,其原因在于癌细胞有一种独特的解毒机制。如果破坏这种自我解毒机制,癌细胞也会死亡,从而使治疗癌症成为可能。

在新陈代谢的过程中,癌细胞会产生大量的有毒代谢产物尿苷二磷酸葡萄糖醛酸(UDPGA),这种产物是通过特定的酶代谢合成的,这种酶被称为尿苷二磷酸葡萄糖脱氢酶(UGDH)。如果前者在癌细胞中积累到一定浓度,就会杀死癌细胞,但是癌细胞竟然能自己解毒,它通过自己拥有的代谢酶UXS1,来降解有毒代谢产物,避免毒素在细胞内累积。

美国麻省理工大学医学院的一个研究团队提出了一种形象的比喻来解读癌细胞的这种解毒机制,即厨房的水槽模型。在厨房水槽模型中,合成为有毒代谢物的酶是顶端的水龙头,分解有毒代谢物的酶则是末端的排水管,有毒代谢物就是水槽中的水。具体来讲,尿苷二磷酸葡萄糖脱氢酶是水龙头,代谢酶UXS1是排水管,尿苷二磷酸葡萄糖醛酸就是有毒的水。当水龙头和排水管同时工作时,一进一出,积累在水槽中的有毒水的水位就会保持在一个平衡水平,使癌细胞不会中毒死亡。

于是,研究人员利用肿瘤细胞系综合性分析数据库(Dep Map),评估不同肿瘤细胞系对代谢酶UXS1的依赖程度。结果发现,当肿瘤细胞中能降解毒素的代谢酶UXS1表达缺失(浓度低)时,能合成为有毒产物的尿苷二磷酸葡萄糖脱氢酶的水平就会升高,那么,癌细胞就发生细胞周期异常和细胞凋亡。

研究人员因此得出结论,要让癌细胞凋亡,至少可以找到两个作用靶点:一是增加“产毒”的尿苷二磷酸葡萄糖脱氢酶,二是减少“排毒”的代谢酶UXS1,这样均可增加毒素在癌细胞内的浓度。但同样的,这两种途径在研发药物方面,也还有很多现实困难有待克服。

目前,已有研究人员在探索用基

因敲除的方法来毒死癌细胞。小鼠实验发现,在肺癌、乳腺癌等部分癌症类型中,敲除负责“排毒”的UXS1基因能够明显减缓肿瘤的生长速度并延长小鼠的生存期。更好的消息是,敲除UXS1的靶向治疗对癌细胞具有特异性,对正常细胞是无害的,没有两败俱伤的副作用。

虽然上述研究成果尚未转化落地,但显然与找到癌细胞死亡开关是同一种思路,即通过让癌细胞自我凋亡来战胜癌症。

“饿死”癌细胞有了新进展

人不吃饭会饿死,癌细胞没有食物同样会饿死。除了杀死癌细胞外,多年来,研究人员一直没有放弃研究如何让饿死癌细胞,实质上就是让癌细胞因缺少食物而凋亡。最近,中国的一项研究提供了饿死癌细胞的新视角。

癌细胞的食物之一是葡萄糖。过去的研究发现,如果限制癌细胞的葡萄糖水平,可以提高肿瘤细胞中p53蛋白的水平,并提高该蛋白的活性。p53蛋白又被称为肿瘤抑制蛋白,其功能就是抑癌、抗癌。

厦门大学生命科学学院的一个研究团队在期刊《细胞研究》上发表的研究结果显示,如果限制癌细胞的葡萄糖供给,可以促使癌细胞凋亡。研究人员发现,低水平的葡萄糖会导致糖酵解产生的3-磷酸甘油酸(3-PGA)减少,细胞内的三磷酸甘油酸脱氢酶(PHGDH)通过识别3-磷酸甘油酸水平的变化,感知到葡萄糖水平的变化,然后将信号传递给p53蛋白,由后者诱导癌细胞凋亡。

这意味着,对癌细胞限制葡萄糖的供给,可以在癌症发生早期清除癌细胞,从而成为抗癌的一种选项。

另一方面,癌细胞与其他细胞一样,也是靠线粒体与三磷酸腺苷(ATP)供能的,如果能阻断线粒体对癌细胞的供能,就可能增强体内免疫系统对癌细胞的杀伤力,从而导致癌细胞凋亡。

美国索尔克研究所的一个研究团队发现,调节肿瘤细胞的线粒体电子传递链活性,可以让免疫T细胞更容易发现和杀伤肿瘤细胞,增强癌症治疗效果。线粒体的能量传递主要通过复合物I和II,二者分别负责将烟酰胺腺嘌呤二核苷酸中的电子、黄素腺嘌呤二核苷酸中的电子传递给辅酶Q,再经过复合物III、细胞色素C、复合物IV的传递,最终产生关键的三磷酸腺苷,为癌细胞提供能量。

在小鼠实验中,相较于对照组,复合物II缺失会导致小鼠的肿瘤生长显著减缓,且肿瘤杀伤因子水平提高。因此,研究人员尝试对肿瘤细胞中的电子传递链进行改造,比如,将与复合物I发生相互作用的MCJ蛋白(线粒体内膜中的一种跨膜蛋白)敲除,来提高小鼠的抗肿瘤能力。研究人员期望这种方式能够取得实质上的成功,有一天能应用于临床。

在攻克癌症的征程中,全世界的科研人员做出了无数尝试,也取得了一些喜人的成果,无论是诱导癌细胞自我灭亡,还是毒死、饿死癌细胞,都是目前全新的研究思路和方向,也是癌症防治的前沿领域。毫无疑问,人类与癌细胞的较量不会停止,而探索的脚步仍在前进。

(据《北京日报》)

“欧几里德”空间望远镜拍摄的首批彩色图像发布



欧洲航天局7日在其官网公布了“欧几里德”空间望远镜拍摄的首批彩色图像,呈现了英仙座星系团、螺旋星系以及球状星团等的壮丽景象,将有助于揭示暗物质和暗能量等宇宙奥秘。

“欧几里德”空间望远镜由欧航局建造和运营,于今年7月1日从美国佛罗里达州发射升空。

欧航局在当天发布的新闻公报中说,在此之前,望远镜从未在如此广阔的天空范围内拍摄出如此清晰的天文图像。从明亮的恒星到暗弱的星系,观测图片全面展示了这些天体,即使在放大遥远星系时也保持极高的清晰度。这表明,“欧几里德”空间望远镜具备了创建迄今为止最全面宇宙3D地图的能力。

欧航局本次公布的五张图像分别包括英仙座星系团、螺旋星系IC 342、不规则星系NGC 6822、球状星团NGC 6397和马头星云。其中,英仙座星系

团的图像显示了属于该星系团的1000个星系,以及图像背景中更远的超过10万个星系。这些暗弱的星系中有许多以前是看不见的,其中一些非常遥远,它们发出的光需要100亿年才能到达地球。通过绘制这些星系的分布和形状,天文学家将能够更充分了解暗物质如何塑造人类今天所看到的宇宙。

欧航局“欧几里德”项目经理朱塞佩·拉卡解释说,图像能够涵盖如此多的细节,归功于独特的光学设计、望远镜和仪器的完美制造和组装以及极其精确的指向和温度控制。

据悉,“欧几里德”空间望远镜将在接下来的6年里观测100亿光年范围内的数十亿个星系,以创建迄今最大的宇宙3D地图,这将有助于天文学家推断宇宙暗能量和暗物质的属性,增加人类对重力作用以及宇宙本质的了解。(新华社电 记者徐春泰)

科学家首次在金星白昼面观测到原子氧

德国研究人员在最新发表的一篇论文中说,他们首次在金星白昼面直接观测到原子氧的存在,而先前只是通过研究金星大气层中的一些分子等手段间接推断金星白昼面存在原子氧。

据英国科学新闻网站8日报道,先前有研究人员在金星黑夜面观测到原子氧的存在,并推测白昼面也存在原子氧。

2021年11月,德国航空航天中心、马克斯·普朗克天文学研究所和利隆大学的研究人员利用平流层红外观测设备观测到金星白昼面存在原子氧。相关研究报告发表在最新一期英国《自然·通讯》杂志上。研究人员说,金星大气层中有两股强劲气流。在距离金星表面大约70公里以下的气流层中,吹着与金星自转方

向相反的飓风一样的风;在120公里以上的气流层中,则吹着方向相反的强风。原子氧就存在于这两个气流层之间。金星大气中的二氧化碳和一氧化碳在太阳紫外线辐射下分解成原子氧和其他化学物质。一些原子氧被风吹到黑夜面。

白昼面的原子氧温度约为零下120摄氏度,黑夜面的原子氧温度约为零下160摄氏度。

金星因质量和体积等与地球类似,被称为地球“姐妹星”。不过,金星表面环境和大气状况与地球截然不同。

“金星不宜居,至少不适合我们地球上的生物。”论文第一作者、德国航空航天中心物理学家海因茨·威廉·胡贝尔斯说。

(新华社电 欧联)

探索与发现

海星脑袋找到了

11月1日发表于《自然》的一项研究,揭示了海星身体结构的秘密——它们没有身体,只有一个被“压扁”的大脑袋。

海星的外形就像一颗“五角星”,科学家一直试图找出它的头在哪里。美国斯坦福大学Laurent Formery等人得出了一个惊人结论:海星的整个身体其实就是它的“头”。这个发现不仅解开了长期存在的谜团,还有助于理解地球动物形态的巨大多样性是如何进化而来的。

海星又称星鱼,是一种棘皮动物。棘皮动物还包括海胆和海参,长期以来,它们奇特的身体结构一直困扰着生物学家。大多数动物都有明显的头尾两端,身体中间则有一条对称线,将身体分成镜像的两半。具有这种两侧对称性的动物被称为两侧对称动物。但棘皮动物有5条对称线,并从一个中心点向四周辐射,没有明显的头部或尾部。然而,它与两侧对称动物关系密切,是由后者的祖先进化而来的,甚至它们的幼体也是两侧对称的,后来在蜕变过程中,身体发生了根本性的重组。

棘皮动物的这种特殊性使科学家很难找到并比较它们与两侧对称动物相同的身体部位,从而弄清棘皮动物是如何进化的。Formery说:“形态学几乎

无法告诉你任何东西。”因此,Formery等人决定研究一组已知的基因,这些基因指导着所有两侧对称动物从头到尾的组织结构,并在发育中的胚胎外层基因中开启或表达。每道条纹中表达的基因决定了它将成为头尾轴上的哪一点。

研究人员的想法是,看看基因表达模式能否揭示隐藏在棘皮动物中的“分子解剖学”。研究小组组长、斯坦福大学的Chris Lowe说:“这组特殊的基因非常适合探索动物多样性的最极端形式,而棘皮动物代表了一种真正极端的形态。”

令研究小组惊讶的是,决定两侧对称动物头部的基因在海星每条手臂的中间线上得到了表达。此外,研究人员发现,通常在两侧对称动物躯干中表达的基因在海星外层并没有表达,Formery说,这表明海星抛弃了自己的躯干,释放了外层,进而向新的方向进化。

加拿大维多利亚大学的Thurston Lacalli没有参与这项研究。他说:“研究结果表明,棘皮动物的身体基本上就是一个用嘴唇在海底行走的头。”像人类这样的动物可能会保留躯干,以便躲避掠食,而棘皮动物会蜷缩起来,给自己“穿”上盔甲,所以它们不需要躯干。(据《中国科学报》)