



图片来源:Brad Swonetz

为衰老造一部时钟

生物数学家用表观遗传特征发现测算人类老化精准方法

德国少年 Steve Horvath 和他的双胞胎兄弟 Markus、好朋友 Jorg Zimmermann 发起了一个“吉尔伽美什计划”,旨在为3人定期讨论数学、物理学、哲学提供一个平台。Horvath 表示,《吉尔伽美什》是古代苏美尔人的一部史诗,描述了乌鲁克城的统治者寻找一种能永驻青春的植物的故事。巧合的是,“我们3人经常讨论的话题就是科学如何延长寿命”。

1989年,在他们最后一次讨论时,3人达成了这样的共识:今后的职业生涯主要专注于研究如何用科学延长人类寿命。Jorg 着眼于计算机科学和人工智能领域;Markus 专注于生物化学和遗传学领域;Steve 表示,他计划用数学模型和基因网络研究如何延长寿命。Jorg 如愿以偿地实现了“人工智能梦”——成为德国波恩大学的计算机科学家,Markus 则成为了一名精神科医生。

Steve 目前是美国加州大学洛杉矶分校(UCLA)的人类遗传学家兼生物统计学家,他说:“我已经准备好兑现承诺。”在数年的艰辛研究过程中,他被编辑和评审员多次拒绝。现在,他已经收集并分析了13000多个人类组织样本数据。他发现,细胞生物钟的运转速率和身体其他部位一样。Steve 研究的精确性让其他科学家印象深刻。但是,细胞生物钟一些“有趣的例外”可能为研究人类衰老提供了线索。

Horvath 从表观遗传学角度研究细胞生物钟。表观遗传学是指在基因组序列不变的情况下,可以决定基因表达与否,并可稳定遗传下去的调控密码。随着细胞的老化,表观遗传的模式也会发生变化。为了弄清楚如何判断一个人的年龄,Horvath 研究了数百例细胞样本中 DNA 的位置,并分析这些位置发生甲基化的频率。

Horvath 发现了一种基于 DNA 甲基化状态的算法,这种算法能非常准确地估计年龄——不是根据细胞本身,而是根据细胞生长环境。例如,白血球的存活周期可能只有几天或数周,但它却携带着一份 50 多岁捐赠者的生命特征,误差仅在数年之间。除了白血球之外,从大脑、结肠以及许多其他器官提取的 DNA 也一样含有人的生命特征。以往的推算方法单纯依靠年龄的生物标记,而这种标记只存在于 1 到 2 种组织中。新方法打破了原有的束缚,包括追溯年

龄的黄金法则——一天氨基酸外消旋化技术,该技术只能依靠测量牙齿或者骨头内的蛋白质判断年龄。

Horvath 说:“我希望找到一种适用于大多数组织的方法。这是一个非常冒险的尝试。”现在,这场“赌博”似乎有了回报。去年他的文章首次发表。时钟算法的中间误差在 3.6 年之间,这意味着依靠该方法,研究者能够从广泛选择的组织中推断出捐赠者的实际年龄,误差控制在 43 个月之间。若给出特定的组织,准确性会更高,例如:单独给出唾液样本,误差缩小到 2.7 年之间;给出特定白血球,误差在 1.9 年之间;若给出大脑皮层组织,则误差仅在 1.5 年之间。时钟算法的实际测量结果显示,当给出从胚胎中提取的干细胞时,结果鉴定为极度年轻;当给出从百岁老人大脑提出的样本时则显示大约为 100 岁左右。

加州大学旧金山分校的 Elizabeth Blackburn 说:“这些紧密的相关性表明细胞中存在一些看似不变的模式。”因染色体末端的研究,Blackburn 曾获得诺贝尔奖。“这可能是生物界尚未发现的一条线索。”

Horvath 论文发表后的数月,其他研究人员也在不断扩充该研究。科学家认为该研究有广泛应用前景。澳大利亚昆士兰大学数量遗传学系主任 Peter Visscher 说:“这是很新奇的东西。如果 Horvath 是对的,那么在衰老的过程中,真的存在类似表观遗传的时钟在起作用。这个发现非常重要。”

艰难的研究

Horvath 一直坚持吉尔伽美什项目的研究,为此他补修了数学博士学位和生物统计学博士学位,并于 2000 年加入 UCLA 遗传学研究所。2006 年,Horvath 在获得了终身教职后开始专注于老化研究,为此他不断研究基因活动在整个人生过程中的变化。研究由一名博士生具体执行,通过统计过滤器来完善基因转录数据,以期能够找到一个明显的生物年龄标记。但经过 1 年多,Horvath 和那名博士生仍没有找到符合要求的目标。他们总结道:如果真有生物年龄标记存在于基因转录数据中,那么它可能因为人与人的不

同、器官与器官的差异而被淹没。尽管研究未取得进展,Horvath 仍决定继续这种大胆而充满想象力的研究项目,但却不再邀请学生和博士后参与。Horvath 说:“为了一个不太可能完成的项目而断送别人的前程,我认为这是不公平的。”

2011 年,研究有了起色。Horvath 在 UCLA 的同事 Eric Vilain 领导了另一个研究小组。作为小组成员,Horvath 从 68 名成年人的唾液样本中提取 DNA 用于研究甲基化模式。Vilain 小组原本在研究一种与性取向相关的表观遗传模式,但最终一无所获。Horvath 和同事决定利用手中的数据检测是否能够将其应用于老化研究中。

在人类的 DNA 中,甲基通常附着在 CpG 点上,后者是胞嘧啶处理鸟嘌呤的地方。一段正常的人类基因组含有超过 2800 万个 CpG 点,但是用于探测甲基化样本的微阵列技术只能发现极少的一部分:老式机器只能定位 2.7 万个点,而新型机器也只能找到 48.5 万个点。

获得成功

Horvath 很幸运,他在一个简单的统计模型中获得了成功,该模型研究的内容是:在一滴唾液中含有多少细胞含有只在特定两个 CpG 点发生甲基化的 DNA。研究指数与实验参与者的年龄大致一致,相关性为 0.85 或者说准确度为 85%,平均误差在 5 年之间。

尽管是在继续他人的研究,但 Horvath 在研究中确认,甲基化模式与另外多种类型的细胞间的相关性更加密切,例如大脑和血液。突然,一个曾经被 Horvath 排除的想法再次涌现出来:或许在人体的各个部分都可以找到生物年龄标记。

但这是一个很艰难的研究,Horvath 需要将包括年龄和 DNA 甲基化信息在内的无数数据集全部综合在一起。甲基化谱被应用于许多医学研究,通常是与老化不同的研究领域。且由于收集和处理方式的不同,数据很难进行对比。Horvath 担忧:“如果这些数据是由不同的实验室以不同的方式收集的,那么如何才能使数据库具有可比性?”

Horvath 以英国伦敦大学学院的 Andrew

Teschendorff 的工作为基础,设计了一种将甲基化谱规格化的方法,并把它们置于同样的基础上。除此之外,对于实验中出现的一些不确定因素,Horvath 采取了直接忽视的态度——这是一个大胆的策略,他希望这不会影响到模型的准确性。

准确性确实没有受到影响。在 2012 年早期,Horvath 将新算法应用到基因组的 16 CpG 点中,并得出有 9 种组织与实际年龄的相关性为 96%。新算法的准确度非常惊人:血液样本的中间误差为 3 年,脸颊黏膜拭子的中间误差仅为 18 个月。

遭遇否定

但是,两份杂志的编辑否定了 Horvath 的论文。Horvath 认为,编辑否定论文的最关键点在于:它太美了,所以不可能是真的。他们怀疑时钟模型的设计或许与训练数据相符,但 Horvath 没有足够的测试数据来充分证明这一点。

尽管被拒绝,但 Horvath 仍顽强地坚持收集数据,并扩充运算法则。截至 2012 年 12 月,他的甲基化数据库囊括了 51 种非癌症组织,外加 20 种癌症组织,年龄测量者已经覆盖 353 个 CpG 点。

去年春天,审查结果返回到 Horvath 手里,里面充斥着更多怀疑。虽然再次被否定,Horvath 却并没有指责审查人员的怀疑,他说:“每一个研发生物标记的科学家都对此有充足的心理准备,一组很强的生物标记的相关性大约为 0.6 或 0.7。”例如,年龄与染色体末端的相关性低于 0.5,而根据 Horvath 的时钟推算算法,该数据为 0.96。Horvath 坦承,就连自己也不能完全相信这一研究结果,除非有其他独立研究者也认可这份研究。

这一次,Horvath 不再默默地接受现实,他说:“当我读完审查人员的评论后,我在接下来的 10 分钟里做了 3 件事。首先,我从冰箱里拿出 3 瓶啤酒,然后喝光。之后,我回到电脑前写了一封给编辑的信。最后,我把信通过邮箱发了过去。”

几个月后,这项研究发表在《基因组生物学》杂志上。(段歆澍)

科学线人

全球科技政策新闻与解析

政事

美暂缓采用遗传方法拯救皇家岛狼



皇家岛狼

图片来源:Rolf Peterson

上演了很久的皇家岛狼的故事将要翻开新篇章,可是其中并未出现遗传拯救的剧情。在近两年的考虑后,美国国家公园管理局(NPS)近日宣布,将不会向皇家岛人为引入本土狼以帮助皇家岛狼繁殖。皇家岛国家公园负责人 Phyllis Green 说:“只要皇家岛还存在繁殖种群,我们就不会干预。”

密歇根州皇家岛国家公园(位于苏必利尔湖西北角)一直采取放任自流的管理模式。但最近狼群数量创历史新低以及对驼鹿和森林造成的连锁反应使科学家认为,研究捕食—被捕食系统进而从遗传学角度拯救狼群是非常必要的。该决定让很多曾和 NPS 商议方案的科学家感到失望。

自 1970 年起,霍顿密歇根理工大学(MTU)野生生物生态学家 Rolf Peterson 就开始研究皇家岛狼。Peterson 指出,NPS 的声明并未提到生态系统功能或健康。他和同样来自 MTU 的 John Vucetich 正计划对 NPS 的决定作出回应,相关研究结果将于近日发表。其内容包括冬天野外工作的年度报告——今年已经是他们研究的第 56 个年头。Peterson 说:“我们会在声明中表达失望的情绪。”

加州大学洛杉矶分校进化生物学家 Robert Wayne 是最早和 NPS 磋商科学家之一,他和 Peterson 持相同的观点。Wayne 说:“引入新的狼群将给研究者的野外工作提供新的机会。这类研究也有助于了解全世界其他地区遭受威胁的野生动物种群。”但美国地质调查局野生生物学家 L. David Mech 认为 NPS 作出了正确的选择。“我一直主张继续观察等待。”

NPS 表示,如果岛上所有的狼都死了,NPS 将重新考虑是否有必要进行遗传拯救。该决定是 NPS 管理计划 and 环境影响报告的一部分,但 NPS 并未发布任何支持性的分析或报告。Green 表示,管理计划的细节将于今年秋天公布于众。皇家岛的整体管理计划包括利用模型研究气候变化如何影响岛上的狼群、驼鹿和植被。

Green 补充说,去年夏天,3 只狼崽的诞生促使 NPS 作出了该决定。3 只狼崽挺过了寒冷的冬天,使得官方统计的皇家岛狼数量达到了 9 只。(段歆澍)

人事

美诚信办公室前主任痛斥官僚主义



David Wright

图片来源:Rebecca C. Henry

近日,美国联邦政府研究诚信办公室(ORI)主任 David Wright 在经历了两年的挫败后宣布辞职。ORI 主要负责监督联邦经费资助的生物医学研究的诚信问题。Wright 的辞职信对其所谓的卫生部部长办公室(OASH)的“功能失调”官僚主义进行了严厉批评。

在《科学》杂志公开了该辞职信后,它引发了美国各界对这个办公室的关注。现年 68 岁的 Wright 已经回到密歇根州,他是东兰辛市密歇根州立大学的退休荣誉教授。对有关其决定辞职的原因,Wright 表示,这是日积月累的官僚主义挫败感以及试图精确、透明和程序严谨地运转一个管理办公室,但该办公室并没有这些理念。他说:“OR 主任需要创新能力和领导才能,在他或她面对研究界时,帮助科研机构更好地处理指控或提高研究行为的责任心。而对内,主任就像是停滞不前的管理机构里的一个奴才。”

Wright 还提到,他并不认为 ORI 的调查部门人手不足。但是,2012 年~2013 年间,指控数量翻了一番。目前,由于研究报告能在线发表——其中包括高品质图像,而全世界的人都能利用图像处理分析工具分析这些图片,ORI 目前能收到来自世界各地的指控。他说:“我想说的是 ORI 能保持现状,但如果指控继续增加,它当然需要更多的资源。但问题出在处理案件时。”

ORI 能通过和解协议处理案件,即 ORI 直接与被告及律师谈判。如果对方拒绝或案情更严重,ORI 则会要求卫生与人类服务部(HHS)法律顾问办公室(OGC)准备正式的控告信,并要求被告在行政法庭面前听讯。

Wright 表示,在过去 3 年,ORI 通过和解协议处理了 36 个案件,OGC 只发出 3 封控告信。在过去 5~6 年里,OGC 经手的案件寥寥无几,但该办公室仍指责 ORI 提交的案件准备不充分。“我认为 ORI 需要的是在 HHS 拥有一个独立代理机构,前者能控制预算和人员。”(张章)

“癌症治疗迎来新拐点”

代谢异常将成肿瘤治疗生化途径



“贪吃”——癌症“不可饶恕的罪行”之一——被证明是其一大关键弱点。

图片来源:Jean Perrin

癌细胞通过不同寻常的代谢途径获取维持不断增殖所必需的分子材料和能量,许多有望治愈癌症的药物就是在利用它的这种“饥饿”特性。近日,在加州圣地亚哥市举行的美国癌症研究协会年会上,一种基于基因的药物早期研究结果被公布于众——该药物有望成功治愈癌症。

德国维尔茨堡大学癌症研究者 Almut Schulze 说:“癌症治疗迎来了一个转折点。”某种意义上说,这一新发现把癌症研究带回了原点。在 20 世纪绝大部分时间里,癌症被认为是一种代谢疾病——这种观点最早产生于 20 世纪 20 年代。当时,德国生物化学家 Otto Warburg 证明癌细胞对葡萄糖有巨大的“胃口”。葡萄糖的分解能产生能量,这种能量能被细胞中的线粒体利用,生成三磷酸腺苷(ATP),还能生成诸如氨基酸、脂类以及其他复合物,这些都是形成新细胞所必需的成分。

这种现象被称为“瓦氏效应”,研究者很快据此开发出通过追踪被癌细胞占用的放射性标记葡萄糖分子对肿瘤成像的技术。芝加哥市伊利诺伊大学癌症生物学家 Nissim Hay 认为“瓦氏效应”的发现为新疗法的问世打开了一扇大门。Hay 说:“既然我们能够有选择性地探测癌细胞,为何不能选择性地‘瞄准’它们?”

20 世纪 70 年代,研究者发现了染色体异常和由癌症导致的突变现象,此后,关注癌症的重点从原本的基因问题转移到其他方面。癌症奇异的陈陈代谢被认为是一种后果而不是原因,大批研究者退出了癌症的基因研究。但数十年后,科学家最终意识到突变改变了少部分关键的代谢系统,癌症借此获得能量,而这种代谢途径为药物治疗癌症提供了可能。麻省理工学院癌症研究者 Matthew Vander Heiden 说:“这一发现预示着一个新黎明的来临。”

本次会议宣布的临床工作源自 Agios 制药公司研究者于 2009 年发现的两大目标——IDH1 和 IDH2。研究小组报告了以上两种基因的突变影响,而这两种基因已经被确认与白血病和脑癌有关。

IDH1 和 IDH2 能将葡萄糖编码,使其以一种被称为三羧酸循环的代谢方式产生能量。Agios 制药公司研究小组发现,这种突变将导致一种被称为 2-羟基戊二酸的致癌复合物以极快的速度形成。这种复合物能使癌细胞始终保持在不成熟的阶段,从而不断增殖,而在健康的细胞中该复合物的生产速率很低。

治疗反应

4 月 6 日,Agios 制药公司提交了第一份基于抑制突变 IDH2 酶的临床试验结果。临床试验

的规模很小,只有 10 名因 IDH2 酶突变而患有严重髓性白血病的患者参与。其中有 3 名患者因为感染而退出了临床试验,感染是晚期白血病患者十分常见的现象。但在剩下的 7 名患者中,有 6 人的病情有所改观,新药物 AG-221 成功摧毁了 5 名患者体内的癌细胞。

没有参与临床试验的哥伦布市俄亥俄州立大学瓦克斯纳医疗中心血液病学负责人 John Byrd 认为,试验结果令人振奋。Byrd 指出,参与实验的患者十分虚弱,并在此前已经接受了多种治疗手段,因此新药的结果引人注目。

Agios 制药公司首席执行官 David Schenkein 说,参与试验的患者的服药周期仅有 5 个月或更短,因此现在就分析 AG-221 的长期影响还为时尚早。因为肿瘤能很快对许多只针对单一癌基因突变的药物产生抗药性;另一方面,代谢途径的可塑性极强。芝加哥市西北大学线粒体生物化学家 Navdeep Chandel 说:“如果一种细胞需要特定的代谢物来生长,它总能找到办法。”

其他基于癌细胞奇异新陈代谢的药物正在进入临床试验阶段。今年 2 月,加州南旧金山市 Calithera 生物科学公司启动了两项药物试验,研究者利用一些癌细胞对谷氨酰胺的巨大需求,彻底清除了大量谷氨酰胺。这样不仅使癌细胞无法利用谷氨酰胺生成蛋白质,还令三羧酸循环因缺少能量而无法进行。Calithera 公司已经生产出一种能够阻碍谷氨酰胺酶的抑制剂,这种酶能够将谷氨酰胺转化为谷氨酰胺,这是三羧酸循环的重要一环。Calithera 公司首席执行官 Susan Molinieux 说,由于癌细胞极其依赖谷氨酰胺,因此抑制剂能够在抑制癌细胞增殖的同时,避免损害健康细胞。

但研究发现,将谷氨酰胺清除会产生新的

问题。因为有些时候,当健康细胞,例如免疫系统需要快速增殖时,也会出现与癌症相似的代谢异常。

酶的难题

其他研究还没有找到清晰的目标,因此进展缓慢。一些制药公司,包括 Agios 专门研究了丙酮酸激酶,这种酶能够在“瓦氏效应”中帮助分解葡萄糖。大多数健康细胞生成的酶被称为 PKM1,而癌细胞则生成一种名为 PKM2 的活性较低的酶。PKM2 的存在表明,如果一种药物能阻碍 PKM2 的生成,癌细胞将无法增殖。

但 Vander Heiden 和同事发现在缺乏 PKM2 的老鼠身上,肿瘤的生长速度更快而不是更慢。为了解释这一出人意料的现象,研究者假设增殖中的癌细胞可能更加偏好活性低的 PKM2——甚至完全没有丙酮酸激酶,因为这样能够使葡萄糖分解产物分流到特定的代谢渠道中,为癌细胞增殖提供所必需的分子。尽管在上述过程中,葡萄糖分解所产生的每一个分子中的 ATP 含量更少,但癌细胞可以通过获取更多的葡萄糖作为补充,因此,基于 PKM2 的药物研究被打上了一个问号。Hay 说:“最初,人们对 PKM2 的研究十分兴奋。但随着研究的深入,人们发现 PKM2 比原先估计的复杂得多。”

尽管 Chandel 对癌症的基因研究重新回到癌症研究的中心位置感到高兴,但他认为不能对目前的药物研究抱有太高期望,因为大多数研究不会成功。即便如此,Chandel 认为对癌症研究的热情能帮助人们更好地了解健康细胞和病变细胞的代谢过程。Chandel 补充道:“现在正是研究新陈代谢的好时机。如此有趣的生物课题却在过去 30 多年被忽略了。”(段歆澍)