

拯救基因组守护者

新药物通过修复变异抗肿瘤蛋白抵抗癌症

几乎不可能清楚地看到 Rommie Amaro 最喜欢的蛋白在起作用。这个蛋白叫作 P53,它敲响了警钟,从而杀死具有受损 DNA 的细胞,并防止其癌变,正因如此,它被称为“基因组守护者”。它大而松软,用标准成像工具很难跟踪这个分子变形者。因此美国加州大学圣迭戈分校计算生物学家 Amaro 转而利用超级计算机。她插入 P53 片段的新 X 光快照,强化程序,从而在微秒(百万分之一秒)层面制作出该蛋白 160 万个原子中每个原子颤动的视频,这种原子层面的持续性需要超级计算机计算约 1 个月。她看着 P53 的 4 个副本相互连接,然后包裹在一个 DNA 链条周围,这是 P53 蛋白传递让细胞自我毁灭的信息之前所“跳”的一段重要“舞蹈”。

Amaro 不只对健康 P53 的行为感兴趣:她希望了解 P53 基因突变可能会导致的效应。在数十个模拟中,她和同事跟踪了普通 P53 突变如何进一步让这个原本已经软塌塌的蛋白变得

更加不稳定,使其扭曲并阻止其与 DNA 结合。一些模拟还揭示了另外一些内容:或可为一种潜在药物提供支撑。有时,该突变蛋白核心会形成一个小裂口。当 Amaro 在模型中加入虚拟的药物分子之后,药物会停留在裂缝中,从而让 P53 变得足够稳定,恢复正常功能。

对于 Amaro 和其他研究人员来说,计算机模拟带来了鼓舞。“癌症生物学领域的一个长期梦想是找到可以恢复 P53 活性的小分子药物。” Amaro 说,“我们对此非常激动。”

回报巨大

在美国,每年有近 170 万人被诊断出癌症,其中一半人存在不同版本的 P53 基因突变,表明了这个常规蛋白在预防癌症中有多重要。它是科学领域得到最多研究的一种蛋白,也是制药公司高度关注的目标。但在当前开发的数十个 P53 药物中,大多数药物只是在设法提高健康 P53 的水平。尽管这一领域的研究已经进行了数十年,但尚未有任何药物进入市场。

Amaro 的工作展示了一些科学实验室和小公司利用新途径靶向 P53 并取得的进展:在其生病后拯救它。他们正在寻找能够与 P53 结合以及支撑变异 P53 蛋白的药物,从而使其恢复形状与功能,完成常规任务。其中一种药物已经通过初期人体安全试验,现在一项更加先进的临床试验正在欧洲进行。其他的潜在药物正在接近人体临床试验。如果临床上取得任何成功,它们将能显著改变癌症治疗的面貌,此外还包括其他错误折叠蛋白类疾病,甚至是阿尔茨海默氏症。

然而,它不会很容易。恢复一个变异蛋白的正常功能比大多数医学疗法采用的仅阻止一个蛋白的策略更难,瑞典斯德哥尔摩卡罗琳斯卡医学院肿瘤细胞生物学家 Klas Wiman 说。因此,大型制药公司回避了这种方法。他说,“对于大型制药公司来说,它有些脱离主流。”

然而,其回报将是巨大的。它不仅能够战略性地治疗多种癌症,而且只需要一些药物种类

“癌症生物学领域的一个长期梦想是找到可以恢复 P53 活性的小分子药物。”

图片来源:《科学》



就足够了,特别是将其与诱导肿瘤细胞损伤并促使 P53 做出回应的化疗药物结合使用时。P53 变异倾向于出现在该蛋白的核心,而该位点可决定蛋白与 DNA 结合并对其形状有着重要的影响。《细胞》杂志文章和动物研究表明,能够恢复 P53 活性的药物不仅对该蛋白的其中一种突变起作用,更能应对很多种基因突变,英国剑桥大学化学家 Alan Fersht 说。“这些药物的美妙之处在于它们可以被广泛应用。”

疯狂研究

对 P53 在镇压肿瘤方面神秘力量的了解从 1979 年该蛋白被发现之后开始。一开始,它被认为是一种肿瘤,能够在一定条件下让一个细胞癌化。大约 10 年后,它被确认为可以与 DNA 相结合,并打开旨在治疗细胞损伤的其他基因表达。如果能够与 P53 互动的其他细胞分子较多,损害就比较广泛,而这会触发 P53 发出让细胞自杀的信号。

现在已经知道,该蛋白可以控制并与数十种基因和蛋白互动,它有助于调节细胞生长和复制的分子活动周期。因为其重要性,它在细胞中的存在受到严格控制。另一个蛋白 MDM2 会纠缠到 P53 分子上并摧毁它们,从而控制其数量。

然而,这种控制机制可能会因为多种原因

而失效。当 P53 自身发生突变时,MDM2 就不能再攻击它。因此,失效的 P53 蛋白会在未受控的状态下在细胞中积累,并让剩余的健康蛋白继续工作。如果没有这些“基因组守护者”的巡视,癌症前期细胞就会存活并繁殖。这会给他们提供机会累积所需要的额外突变,最终变成完全恶性的肿瘤。

大多数靶向 P53 的抗癌尝试均设法提高该蛋白水平。其中一种流行的做法是阻止 MDM2 及其“亲属”MDMX 降低 P53 的水平。这样做会让一些尚未基因突变的 P53 存活时间更长,从而杀死有害细胞。“所有人都在疯狂地研究这些(药物)。”P53 共同发现者、新加坡科学、技术和研究局癌症生物学家 David Lane 说。

靶向核心

目前,Fersht、Lane、Amaro 和其他研究人员都希望靶向问题的核心:变异 P53。20 世纪 90 年代,Lane 与其同事进行的癌细胞试管实验表明,一些药物能恢复变异 P53 的正常功能。但它们并不能一直发挥这样的作用。结果表明,一种叫作 CP-31398 的药物实际上能够触发细胞死亡,但并非通过恢复 P53。它们会通过扰乱细胞的 DNA 杀死它们。

此后,研究人员还做出了更好的工作。比如,1998 年,Wiman 团队对美国国家癌症研究

所 2000 种系列药物进行了检测,发现其中两种药物能够恢复 P53 的活性,杀死癌细胞。其中一种叫作 MIRA-1,结果表明它不只会杀死癌细胞,且在小鼠体内存在毒性。但另一种叫作 PRIMA-1 的药物具有较好前景。随后的研究表明,它能够分解为一种叫作 MQ 的化合物。3 年前,Amaro 及其同事报告称,计算机模型结果表明 MQ 被连接在突变 P53 核心内部形成的囊内。她的研究结果表明,这种药物能够支撑 P53 蛋白恢复形状,并挽救其功能。

目前,尚不确定是否有 P53 稳定策略可以成功,Lane 说。但它一旦成功,将会远远超过其他基因靶向疗法,对癌症治疗产生持续性的效应,每年造福数百万名癌症患者。这种拯救蛋白的策略还会为旨在恢复其他变异蛋白的类似医学研究铺平道路。该疗法已经在抵抗囊泡纤维症方面有所帮助。

不过,该疗法最为长远性的首要目标还是防止肿瘤产生。Wiman 强调说,当前的血液检测技术已经能够揭示个体是否正在释放与癌症关联的蛋白进入血液系统,即便在其成为完全长大的肿瘤之前。

未来某一天,它可能会向具有类似癌症迹象的人提供挽救 P53 的药物,使他们的细胞守护者发现癌症迹象,并在其开始之前将其扫除。“长远看,这个想法非常吸引人。”Lane 说。(冯丽妃编译)

美英联手探索南极冰川

旨在研究气候变化对海平面上升造成的影响

一个来自朋友和家人的问题,一直困扰着工作在西南极冰原上的科学家:“海平面升高速度有多快?”

这片冰原是预测下个世纪海平面的最大万能牌之一,其持久的不确定性复杂作用力正适应着人类驱动的气候变化。人们曾认为它会稳定数个世纪,但卫星和飞机观测结果显示,该冰原正在变薄且开始不稳定。但它何时崩塌依然是未知数,预测范围横跨了未来几十年到数世纪。

为了提炼这些预测结果,美国国家科学基金会(NSF)和英国自然环境研究委员会宣布将启动一个联合野外考察项目,目的地是特怀特冰川。该冰川是西南极冰原上存在潜在融化风险的中心之一。

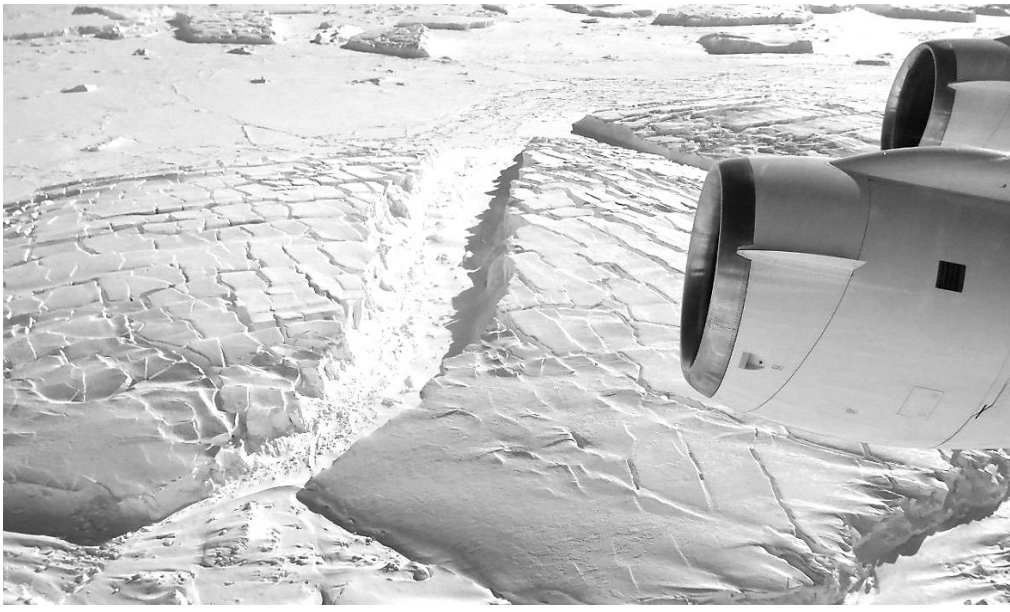
尽管 NSF 拒绝透露精确数字,但该项目将在未来 5 年为南极研究提供数千万美元的拨款,包括基础设施建设等。

英国南极科考计划科学部主任 David Vaughan 在近日举行的西南极洲科跨学科研讨会上表示,“特怀特项目”在很长一段时间里,将是“我们学科领域的一件大事”。人们期望该项目能直接反馈数据到政府间气候变化专门委员会的海平面预测中。“我们希望提供的数据能改进这些预测结果。”他说。

之前几个研究已经发现特怀特冰川等数个冰川出现衰退和变薄,这发出了“南极洲西部冰川的缓慢崩塌不可逆”的警报。

早在 2014 年,两个研究小组就曾报告说,作为将巨大的西南极冰原聚拢在一起的“基石”,特怀特冰川已经开始崩塌。从长远来看,整个冰原注定要消失殆尽,而冰雪的融水足以使海平面升高超过 3 米。

海平面上升将直接对沿海城市造成毁灭性的破坏,伴随着严重飓风将会出现风暴大浪。预计 2070 年,海平面将上升 0.5 米。这时,仅对美



特怀特冰川附近的冰山

图片来源:Jim Yungel

国迈阿密市就会造成约 3.5 万亿美元的经济损失,480 万居民将面临危险。而倘若全球海平面上升 3.96 米,迈阿密 73% 的地区将被淹没;22% 的纽约、20% 的洛杉矶也将不复存在。受南极冰川融化影响,200 年到 1000 年后,多个低洼沿海城市或将消失。

面积达 18.2 万平方公里的特怀特冰川毗邻阿蒙森海,是海洋冰架的教科书案例。日益变暖的海水能缓慢融化其底部。发表于美国《科学》杂志网络版的一篇论文指出,只需要 200 年,冰川的最外侧边缘将后撤并越过一道水下山脊,而该山脊如今正在延缓其后退。

Scambos 说。

该项目将包括路基和洋基实地考察,目标范围是特怀特冰川及周围海域。研究人员还将使用新的自动气象站、冰架下系泊设备及滑翔机、雷达等。他们计划重建古气候,并研究特怀特冰川与周围冰川的直接关联。该联合项目计划为期 5 年,于明年 10 月启动。

据悉,特怀特冰川远离南极洲目前已有的基础设施,也不接近美国南极考察站。“在这里工作可能是人们冒险的极限。”美国宇航局戈达德宇宙飞行中心北极科学家 Chris Shuman 说。该冰川表面崎岖不平,且气候严寒。

Vaughan 也在会上表示,一旦项目开始,则需要大量的后勤保障。“我们正在筹集后勤物资。”

不过,NSF 南极科学项目主管 Eric Saltzman 指出,尽管 NSF 将继续支持研究者驱动的项目,但该联合项目毫无疑问将影响其他南极项目的经费。英国帝国理工学院极地科学家 Martin Siegert 表示,虽然可能影响其他项目,但这种合作模式似乎是“可行的”。而特怀特冰川考察项目取得的经验将可能指导其他冰原研究。

冰盖通常由冰川汇聚而成,如同湖泊由河流汇聚而成。即便全球性气候变暖导致冰川融化已经成为不争的事实,在此之前,极地专家仍确信这些沿海冰川被牢牢固定在海底之上。但特怀特冰川衰退让人们感到了恐慌。而且,其他冰川的情况也不容乐观。例如,松岛冰川自 2005 年以来已经向内陆撤退了 31 公里,史密斯冰川和科勒冰川则撤退了约 32 公里。

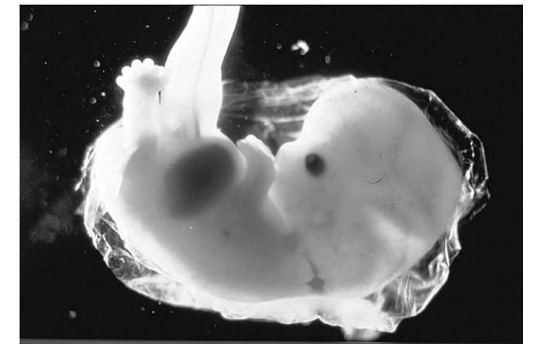
也许,新合作项目能成为南极科学家为世界作出有形贡献的最好机会。美国哥伦比亚大学南极学家 Robin Bell 表示,政策制定者也在期待新数据的产生。“这或能取得道德和社会双赢。”

(张章编译)

科学线人

全球科技政策新闻与解析

世卫组织胎儿发育研究或存在不端行为



图片来源:studyblue.com

在 68 年的历史上,世界卫生组织(WHO)首次断定研究人员存在研究不端行为。近日,WHO 委任的一个独立评审委员会发现,在一个耗资数百万美元、由英国牛津大学研究人员领衔的胎儿发育全球研究中,发生了“研究伦理不当行为”。之后,WHO 将相关调查报告递交给了英国医学总会(GMC)。

目前尚不清楚 GMC 是否将展开调查。一位发言人表示,该机构有法律责任调查相关问题,但她不能对特殊案例进行评论。

《科学》杂志报道称,针对相关事件的指控可追溯到 2006 年。当时,WHO 生殖健康部门研究人员计划确定全球评估标准,以判断胎儿是否沿健康发育轨迹生长。牛津大学的 José Villar 和 Stephen Kennedy 作为外部专家参与了该项目。

但 2008 年,这两位专家从比尔与梅琳达·盖茨基金会担保了 2900 万美元经费,进行类似研究。而 WHO 研究组成员认为二人在其竞争性拨款申请中,使用了 WHO 项目开发出的概念,并且指控他们故意拖延 WHO 工作,同时向盖茨基金会示好。另一方面,牛津大学发言人表示,这些指控毫无依据。“WHO 的审查并没有考虑到所有材料,而这些材料已经被本校仔细审查过了。8 年里进行的 3 项独立调查已经证明没有任何不端行为。”

该校也拒绝与 WHO 合作进行独立调查,并且 2011 年,WHO 决定就此罢休。但包括美国加州大学洛杉矶分校妇科医生 Lawrence Platt 和挪威卑尔根大学 Torvid Kiserud 在内的参与 WHO 项目的一些专家,对 WHO 持续施加压力,要求对事件进行调查。2014 年,WHO 要求英国研究伦理问题独立咨询顾问 Frank Wells 介入该事件。

目前,Platt 认为,相关调查结果将促使学术界认真对待牛津研究人员的问题,并能引导采取相应处罚。他认为,牛津应归还盖茨基金会拨给他们的 2900 万美元经费。

此外,WHO 还发布声明表示,该机构正在开发自己的针对研究不端嫌疑事件的处理政策。(张章)

美两重要医学研究机构将合并



加利福尼亚生物医学研究所总部

图片来源:Calibr

全世界最大的生物医学研究非营利机构之一美国斯克里斯普研究所,将获得一个转化医学新分支,该部门旨在加快基础研究成果向新药物的转化。近日,斯克里斯普研究所行政人员,将合并加利福尼亚生物医学研究所(Calibr)。Calibr 启动于 2012 年,是一家药物研发公司的非营利部门。这两家研究机构的总部均在加州圣迭戈,由斯克里斯普研究所科学家 Peter Schultz 领导。

Schultz 在接受采访时表示,他希望这次合并不仅能加速新药研发,还能获得商业成功,反哺该机构,支撑未来研发。“我们将创造显著的收益,从而回馈整个研究所。”他说。

一旦成功,斯克里斯普研究所将受益匪浅。近年来,该所财政拨款不断下滑,一直饱受赤字困扰。Schultz 指出,在未来 2 年,Calibr 希望启动针对 8 种不同药物的临床试验。

《科学》杂志报道称,这次合并不是基础生物学研究与商业转化化部门的首次联姻。近年来,世界各地的大学和医学院大多建立了研究成果转化部门,希望将基础研究成果转化成为经济效益。但 Schultz 指出,这些努力通常踌躇不前,因为基础研究的文化时常与转化工作意见相左,前者主要是个体研究者的洞察力,而后者则高度依赖团队合作。“我们并非白手起家,而是整合了两个现有非营利性研究机构。”他说。

而且,斯克里斯普研究所和 Calibr 之前就有合作。Schultz 强调,这次合并将有助于降低费用,更容易地开发新药。该合并机构将设立一个高级研究者组成的董事会,以便评估药物研发申请,并为它们设定优先顺序。之后,Calibr 科学家将使用高技术设备筛选新成分,利用动物实验评估它们的毒性和安全性,并为人体实验作准备。

如果成功,所有收入将反哺早期研究。“该机构就能自我循环和自我维持。”Schultz 说。斯克里斯普研究所化学家 Jeff Kelly 表示,他还希望新机构能帮助他和同事了解自己基础研究的最终成果。(唐凤)