

当心你的化学试剂

科学家提醒试剂混淆误导生物学研究

Stefan Knapp 的研究结果让他感觉自己像在坐翻滚过山车。德国法兰克福大学药剂学家 Knapp 和同事鉴别出一种使肿瘤生长的重要蛋白。他们还发现了一种可以限制该蛋白的类似药物的分子。他们购买了更多的化合物做进一步实验,但这一次结果并不理想。随后,他们从另一家供应商处买了同样的药物,但实验结果甚至比第一次还要好。

结果表明,出现问题的分子是对映体——彼此之间成镜面效应但性质却不同的化学结构,如左手和右手的手套。Knapp 发现,供应商销售的两种化合物中所包含的对映物比例不同,在该团队的文章中,仅有左手性的对映体是有效的。(具有讽刺意味的是,右手性的版本是肺癌药物克立唑蒂尼的有效形式,它会以不同机制发挥作用)

奥地利维也纳分子医学研究中心系统生物学家、该研究领导人之一 Guilio Superti-Furga 说,该团队的验证工作说明了化学试剂可能是阻碍生物学实验的诸多途径之一。在一些情况下,科学家并不知晓他们手中有什么样的化学物质。而在另一些情况下,分子效应比实验认为的更加笼统。“这两个问题加在一起就会降低利用化学物质探索生物学的精彩的潜在影响。”Superti-Furga 说。

美国加州斯克普斯研究所免疫学家和化学家 Kim Janda 用更直白的语言描述了这个问题:“如果你不注意化学,那么化学就会咬伤你!”

化学的“咬痕”

在细胞生物学的所有领域,研究人员都需要依赖化学试剂。其中一个用处是将其作为解剖一个蛋白质功能的工具化合物或化学探针。例如,与用遗传技术抑制一种专效酶相比,用小分子限制一个具体的酶会提供蛋白质生物学更加精细的线索。在化工库里有时也会收集一些化合物,它们在那里被大规模检查,以期发现有用的试剂和药物。

在两种情况下,混合物、杂质和意料之外的活动会让没有疑心的科学家像赶野鸭子一样白忙活一番。过去几年,科学家已经在多篇文章中对基于化学物质的人工制品提出了预警,但他们认为这些问题仍然并不广泛。一些网上资源可以提供帮助。专家策划的“化学探针门户”(www.chemicalprobes.org)网站对 100 多种工具化合物做了评估。“探针和药物淘金者门户”(www.probes-drugs.org)收集了可以公开获得的信息,以帮助研究人员选择使用哪些化学物质。

实际上,评估研究人员购买的化学物质的质量并不容易。试剂经常含有合成的副产物,或是试剂降解形成杂质。马萨诸塞州布罗德研究所带领高通量检测组的化学专家 Josh Bitker 和团队收集了一个已经在临床试验中被测试过的化合物库,他们发现了这种化学污染存在的程度有多高。

让他们吃惊的是,在该团队验证的 8584 个分子中,有近 29% 的分子没能通过质量控

“货物出门概不退换——购者自慎。”

瑞士诺华制药化工库拥有约 300 万种分子。
图片来源:Novartis AG

制。在一些批次的试剂中,杂质含量达到 15% 甚至更高。通常,来自同一个供应商的另一个制造批次的材料会通过审核,尤其当提供的是干粉而非溶液时(这种形式更方便用于实验但却容易分解)。

问题可能更加严重。Bitker 的检测通过分子量评估了化合物,因此并未检查样本是否含有多种同分异构体——拥有同样化学成分但不同原子序列的分子。

复杂的结构

分子化学家可能会说,药物大小的分子可能存在的结构比宇宙中的恒星还要多。其中,商贩可能会出售 1000 多万种化合物。寻找特定分子的研究人员可能需要跟踪专门的供应商,从其他感兴趣的研究人员那里得到供货,或者预定合成化合物。然而,如果一个分子的生物学活动在一篇备受关注的文章中被报告,特别是如果它已经通过了临床试验,销售它的商家可能会有十来家甚至更多。制药公司有时授权供货商生产或分发其药品的试剂版本,这会带来更加可靠的试剂,但也意味着更高的价格。

在一个臭名昭著的案例中,有近 20 家供应商提供一种叫作博舒替尼的已获批准抗癌药物,结果却发现它们实际上销售的仅是一种相关结构,其化学基团排错了。博舒替尼和另一种结构均连接着一组细胞信号蛋白,但其功效却不同,因此这种混合物使数十篇文章受到质疑。

德国多特蒙德 Taros 合同研究组织首席执



行官 Dimitrios Tzalis 建议,从有声誉的供应商处购买试剂,而非为了省钱从未经来源证实的供应商那里购货。“价格少可能意味着代价高。”他说。

有时,文献也会带来困惑。当英国牛津大学生化学家 Kilian Huber 看到一种叫作 SCR7 的酶抑制剂能够促进 CRISPR-Cas9 基因编辑技术之后,他决定在实验室中进行尝试。最终他们放弃了该实验,因为他的研究生不能合成一种可匹配所报告结构的化合物。

怀疑非常重要,明尼苏达大学药物化学研究员 Nick Levinson 说,他在博士后期间曾花费数月研究博舒替尼如何绑定其蛋白质目标,但最终却表示他研究的博舒替尼根本未起作用,很多其他研究该化合物的研究人员也是如此。“我在实验室中最大的一个不同之处是,我会更加怀疑实验结果。如果我们得到任何看起来像是错误的或是令人吃惊的结果,我们头脑中冒出的第一个想法会是或许化合物不正确。”Levinson 说。

不纯的产品

英国伦敦癌症研究所所长 Paul Workman 建议,任何时候在使用一种新化学探针时,研究人员都应至少应用两篇文章验证其特性,或是寻找能够分辨它的同行求助。“我们在尝试教育生物学界更加尊重对化学知识的需求。”他说,一名好的生物学家在开展一些控制组实验之前绝不会使用一种抗体,或是从一名同事那里拿来一个克隆基因而不加测序就使用它。他们同样应该在用质谱仪、核磁共振或其他方法对一

个化学探针进行仔细测试之后再使用它。

即便是所提供的化学物质含有正确的化合物,用它得到的结果也未必正确。很多时候,一瓶试剂的问题是从打开瓶子后开始的。达姆施塔特 Merck KgaA 公司生命科学试剂部主任 Heather Holement 说,反复冷冻和解冻会让化合物性能下降。一些化学物质在冷冻时根本不稳定。有时,溶解在有机溶液中的化学物质在加入基于水的环境中(如在细胞和蛋白质化液中)时也会析出溶液。她建议,研究人员应该考虑到试剂批次的质量,并经常用单独的溶剂进行控制组实验。他们还可以通过不用细胞或蛋白质进行分析排除一切错误信号。

有时,一种化合物的明显活动实际上是因为携带它的“交通工具”。澳大利亚墨尔本莫纳什大学血液病学者 Jake Shortt 跟踪了一个常见的做法,将抗癌药物溶解在一种叫作 NMP (N-甲基吡咯烷酮)的溶剂中,然后将其注射到小鼠体内,他们吃惊地发现注射了该溶剂却不含有任何测试化合物的控制组中居然看到了肿瘤应答。那些数据表明,NMP 本身就具有抗癌活性,Shortt 正式开始在临床上测试它。但他表示,其他人依然将 NMP 当作一种所谓的惰性液体使用。“有时,你有了正确的化合物,但它只是不纯的化合物。”Workman 说。他表示,资源和教育极为关键,但责任则要看个体科学家。“正确以及恰当地使用任何小分子化合物是每一位研究人员责任。”当谈到使用化学试剂时,Workman 说,有一句简单的格言比任何固定规则都重要:“货物出门概不退换——购者自慎。”

(晋楠编译)

减肥:癌症的“福利”

肿瘤诱发厌食症或为制造减肥药提供启发



3 项独立研究均提出了一种抑制老鼠和猴子食欲并使其减重的新方法。 图片来源:Camilo Torres

“呕吐诱发中心”的最后区以及“居住着”涉及很多行为的神经元(包括牵扯到食欲调节的神经元)的约束核。对于药物研发来说,这通常是一大问题,因为大多数受体都会被血脑屏障隔开。血脑屏障是一个细胞系统,会将药物、毒素和微生物挡在大脑以外。不过,由于这两个含有 GFRAL 的区域属于屏障之外的一小部分大脑,因此 Jorgensen 和同事认为,他们获得了一个很好的药物靶标。

随后,该团队创建了无法产生 GFRAL 受体的小鼠,并将其同常规小鼠进行了比较。当研究

人员连续 16 周用高脂肪食物喂养它们时,所有小鼠的体重都翻了倍,从约 20 克增加到 40 克。连续 4 周每天接受 GDF15 注射,常规小鼠的食物摄入量减少并减掉了 5~10 克体重。这占到了总体重的很大一部分。没有 GFRAL 受体的小鼠在接受 GDF15 注射后未出现减重,但其他方面的表现和常规小鼠类似。

在另一项小鼠实验中,每天接受更高剂量的 GDF15 注射使小鼠的食物摄入量骤减了 75%,从每天的 20 克食物减至 5 克。饮食限制在相同的食物量但未接受 GDF15 注射的小鼠失

去了类似数量的体重和脂肪。这支撑了 GDF15 主要通过抑制食欲而非提高新陈代谢和燃烧卡路里发挥作用的观点。

一篇同样发表在《自然-医学》杂志上的文章也将 GFRAL 确认为 GDF15 的受体,并且得到了其能抑制饮食的类似结果。此项研究由位于印第安纳波利斯的礼来公司和位于圣地亚哥的詹森生物治疗公司开展。此外,詹森公司的研究人员创建了一个能存活很长时间的 GDF15 版本,并将其注射到猴子体内。它在猴子的血流中保持了 4 周活性,并帮助其减掉了 4% 的体重。

“我们非常高兴地看到,全部 3 篇文章的主要发现都是一致的。”在礼来公司主导此项研究的 Xinle Wu 表示。

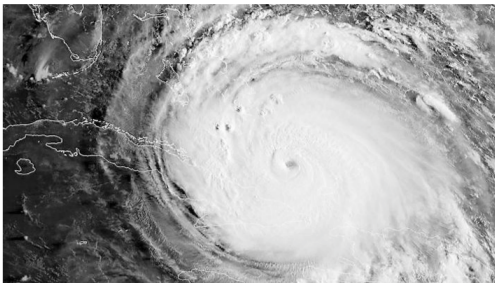
关于 GDF15 的一个潜在担忧是,它对大脑的呕吐诱发中心起作用。詹森公司的研究人员在给猴子注射 GDF15 时并未观察到它们出现恶心、焦虑或者呕吐迹象。不过,在华盛顿大学研究食欲调节的神经科学家 Richard Palmiter 表示,“因为你无法询问动物感觉如何,所以就存在药物会让人类感到不舒服而非饱足的风险。”截至目前,Jorgensen 表示,其团队并未注意到来自 GDF15 的任何副作用。当药物同多个靶点结合或者受体遍布全身时,副作用通常会会出现。迄今为止,GDF15 似乎对 GFRAL 具有选择性,而 GFRAL 本身又限定在两个较小的大脑区域内。他同时表示,诺和诺德公司正在对 GDF15 稍作调整,从而产生更强和更持久的影响。这种改良型蛋白可能将在人类临床试验中接受测试,但上述 3 家公司都对时间表守口如瓶。Jorgensen 预计,基于 GDF15 的药物同现有或者未来可能出现的减肥疗法结合在一起会产生最好的效果。

(宗华编译)

科学线人

全球科技政策新闻与解析

美科学家迎战 艾尔玛飓风



飓风艾尔玛袭击古巴。 图片来源:NOAA/CIRA

五级飓风“艾尔玛”的风暴中心已经冲向美国本土,佛罗里达州大量民众正加速撤离潜在受灾地区。艾尔玛也威胁了该州的大量研究机构和大学。科学家已行动起来,保护自己的实验室免遭侵害。

据美国国家飓风研究中心预测,飓风艾尔玛风眼从佛罗里达群岛登陆后会沿大西洋海岸线移动。佛罗里达人口密集的东海岸可能成为受影响最严重的地区之一。

佛罗里达州州长 Rick Scott 要求当地所有公立学校、州立学院和大学暂时关闭。有媒体报道称,从教学职责中解放出来的许多研究人员,正在争先恐后地为他们的设备寻找抵御风暴的避难所,并备份数据和可能受损的实验材料。

此外,由莫特海洋实验室管理的一个新珊瑚研究设施已经得到保护。该实验室的主任和另外一名工作人员将在风暴期间留下来照料珊瑚。

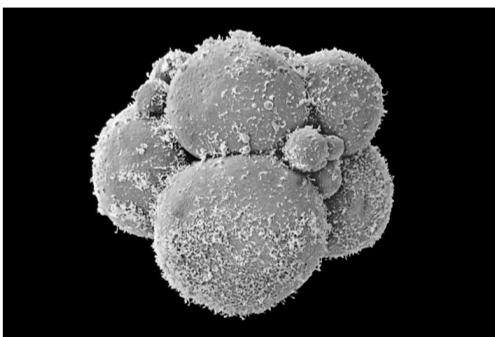
波多黎各的阿雷西博天文台也受到强烈冲击,但最终毫发无损。而总部位于波多黎各里奥彼得斯斯的美国林务局国际热带林业研究所在推特上发布了风暴后的图片,显示这里只遭受了轻微的损害,没有人员伤亡。

日前,计划在佛州举行的科学培训实践研讨会和美国大学协会会议的组织者也宣布取消会议,并敦促那些报名参会的人留在家中。“你的安全、幸福和时间对我们至关重要。”会议组织者在邮件中写道,“至少,航班取消和延误是不可避免的。”

五级飓风艾尔玛是有气象记录以来大西洋上最强飓风。艾尔玛登陆古巴,带来的强降雨导致不少房屋倒塌被淹,上百万民众被疏散,至少 10 人死亡。8 月 25 日,四级飓风哈维登陆美国得克萨斯州,给包括休斯敦在内的得州南部多地带来持续强降雨,并引发洪涝灾害,迄今已造成 60 多人死亡。

(唐一尘)

韩国研究人员游说政府 解除人类胚胎限制



人类胚胎研究在韩国面临严格限制。 图片来源:Yorgas Nikas/SPL

震动韩国的干细胞研究丑闻已经过去 10 多年了,该领域科学家开始向韩国政府施压,要求解除对人类胚胎研究的限制。

近日,韩国生命伦理委员会与卫生与福利部举行了公共论坛,邀请了 11 位研究人员和学者讨论该国生物学研究伦理政策变化问题。

“我们亟须改变相关法律和体系。”大田市基础科学研究所基因工程师 Jin-Soo Kim 在论坛上表示。他认为,韩国现行法规是在研究人员开始使用 CRISPR-Cas9 等工具之前颁布的,已经不合时宜。

在韩国,此类工具可被用于体外细胞编辑,但不能被用于胚胎或者将植入人体的细胞编辑。但 Kim 指出,鉴于这些技术有治疗一系列疾病的潜力,因此需要进行临床和胚胎测试。而中国、美国、英国和瑞典等多个国家都开展了人类胚胎的基因编辑实验。

但是,一些生物伦理学家警告政府不要在公众咨询的情况下对法律做出轻率的修改。当地媒体报道称,在论坛召开之前,政府召集的研究人员、伦理学家和宗教学者组成的小组就向政府提出建议,要求解除对人类胚胎研究的限制。不过,韩国卫生与福利部透露,没有修改现行规定的打算。

2004 年,当时供职于首尔大学的生物学家黄禹锡宣布,利用无性繁殖人类胚胎培育出人类干细胞。但首尔大学随后的调查证实,黄禹锡的干细胞研究成果均属于虚乌有。而且,黄禹锡因诈骗、侵吞研究经费和非法买卖人体卵子违反《生命伦理法》等指控而被判刑。

从那以后,韩国唯一获得胚胎干细胞研究许可的是首尔 CHA 大学的发育生物学家 Dong Ryul Lee,但仍面临重重限制,使其不得不在海外继续该研究。

“消除科学家使用韩国捐献者卵子的障碍不仅仅是一个便利的问题。”嘉泉大学的 Bonghee Lee 说,“还能鼓励人们研究遗传病的发展机制。”

(张章)