

# 剿灭“僵尸” 延缓衰老

## 科学家提出抗衰新策略

美国梅奥诊所的 Jan van Deursen 构建了转基因老鼠,该老鼠未能如预期发展出肿瘤,却出现了一种奇怪疾病。3 个月时,老鼠皮毛变薄,眼睛因白内障而变得呆滞无神。van Deursen 花了几年研究这种老鼠迅速老龄化的原因,结果发现,老鼠体内堆积着一类既不会分化也不会死亡的奇怪细胞。

于是,van Deursen 和同事想知道:如果杀死这些“僵尸”细胞,老鼠早衰会得到延迟吗? 答案是肯定的。

2011 年,该研究团队发现,消除这些细胞能预先阻止老鼠早衰。此后 7 年,数十项实验证实衰老器官里确实积聚着僵尸细胞,消除它们可以减轻甚至预防某些疾病。例如今年有研究表明,清除老鼠僵尸细胞,能使老鼠健康得到改善,皮毛密度增加,并提高肾功能。此外,还能改善肺病和修复受损软骨。2016 年,一篇文章甚至报道这种处理延长了正常老鼠的寿命。

“只要移除这些僵尸细胞,就会启动一些组织的自然修复机制,促进新生组织生产。”约翰斯·霍普金斯大学生物医学工程师 Jennifer Elisseeff 说。

### “僵尸”促衰老

这种衰老细胞实际是种很常见的不分裂细胞。几乎所有细胞都有变成衰老细胞的潜力。此时,细胞会停止复制,转而“喷出”数以百计的抗死亡蛋白。这种细胞虽然失去了自我复制能力,但却可以保持不死,因此这种细胞也被称为僵尸细胞。

现在很多生物科技和制药公司都在测试杀死衰老细胞的药物,以图永葆青春,至少延缓衰老。

作为统一生物技术公司的联合创始人,van Deursen 计划在未来两年半进行多次针对骨关节炎、眼部疾病和肺部疾病的人体临床试验。参与了 2011 年研究项目的梅奥诊所老年病学家 James Kirkland 说:“我为此整晚睡不着觉,这些实验在小鼠或者大鼠身上效果极好,但是距离人体试验总有一些难以跨越的障碍。”

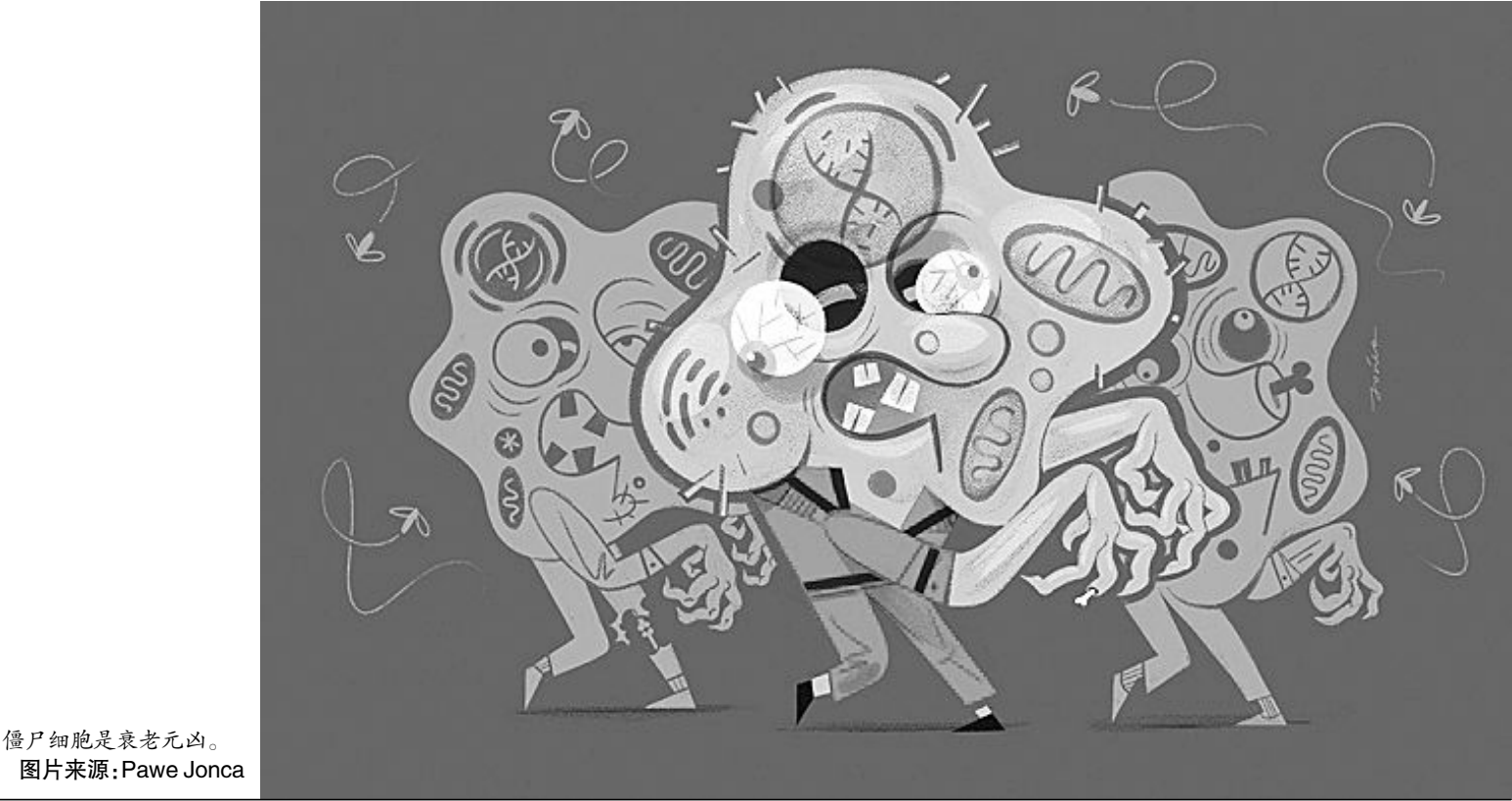
而且,衰老是一个很尴尬的概念,美国食品药品监督管理局(FDA)并未将其划为需要治疗的范畴。

尽管如此,统一生物技术公司总裁 Ned David 表示,任何一项测试证明相关治疗对人类有功效,都将极大推进人类老龄化研究和治疗。纽约爱因斯坦医学院衰老研究所所长 Nir Barzilai 说:“抗衰老疗法绝对已经准备好进入临床试验了。我认为在未来几年之内,现在的许多中老年人将受益于该疗法。”

### 黑暗角落

1961 年,微生物学家 Leonard Hayflick 和 Paul Moorhead 提出了细胞层面衰老的概念。但这一想法被忽视了十几年。

尽管许多细胞会自行死亡,但所有可分裂的体细胞都有潜在的衰老能力。已经研究了 25 年衰老的西班牙巴塞罗纳生物医学研究所的



僵尸细胞是衰老元凶。  
图片来源:Pawe Jonca

Manuel Serrano 说:“我们还不确定这些衰老细胞是否还有其他重要功能。”尽管它们已经丧失了复制能力,但仍保持着活跃的新陈代谢,还会继续行使基本的细胞功能。

到 2000 年代中期,衰老还被理解作为一种抑制损伤细胞生长以防肿瘤发生的生理机制。如今,研究人员了解到,当细胞突变或受损后,通常会停止分裂。鉴于在胎盘和胚胎中也发现了衰老细胞,它们似乎引导了被其他细胞清除前的临时结构的形成。

但分子生物学家 Judith Campisi 发现了衰老不为人知的消极面。2008 年,包括 Campisi 团队在内的 3 个研究组发现,衰老细胞大量分泌细胞因子、生长因子和蛋白酶,以影响临近细胞的机能,煽动局部炎症。Campisi 课题组称其为细胞衰老相关分泌表型(SASP)。最近,她的团队已经鉴定出了几百种参与 SASP 的蛋白质。

在年轻、健康的组织中,这些分泌物可能参与修复过程。但不知什么时候开始,衰老细胞开始积累,免疫系统停止了对细胞的反应,关节炎、动脉粥样硬化等老年病也随之而来。没有人知道这些何时和为何发生。

令人意外的是,不同组织的衰老细胞能分泌不同的细胞因子,表达不同细胞外蛋白,并使用不同策略逃避死亡。这让实验室检测和可视化衰老细胞变得非常困难。“衰老细胞没有任何明确的东西。什么都没有。”Campisi 说。

缺乏通讯标志物是搜查衰老细胞积累的一大难题。研究人员必须使用大量额外标志物寻

找组织中的衰老细胞,结果费钱耗力。van Deursen 说:“我打赌,我们永远找不到衰老特异性的标志物。”

今年早些时候,以色列魏茨曼科学研究所的 Valery Krizhanovsky 和同事用衰老的分子标记染色组织,观察到肿瘤和衰老小鼠组织内的一些衰老细胞。“数量比我预想的要多。”Krizhanovsky 说。幼年小鼠任意器官的衰老细胞约占 1%,两岁小鼠的这一比例提升到 20%。虽然这些细胞很难被鉴定,但很容易被杀死。

### 赶走衰老

科学家已经知道,细胞依赖一些保护机制保持“不死”状态。于是,Kirkland 与斯克里普斯研究所的 Laura Niedemhofer 等人试图寻找这些机制。他们找到了 6 条被衰老细胞激活的、阻止细胞死亡的信号通路。

这是寻找能阻断这些通路的化合物的核心。2015 年初,该研究小组确定了第一个抗衰老药物:这是一种 FDA 批准化疗药物,名为达沙替尼。它与蒽醌素联合使用能有效减缓小鼠模型的老化进程。

10 个月后,阿肯色大学医学院的 Daohong Zhou 和同事发现利妥昔也能抗衰老,它能抑制两种 BCL-2 家族的两种蛋白质——这些蛋白质有助于细胞继续存活。Kirkland 课题组和 Krizhanovsky 课题组也报道了类似的发现。

迄今为止,有文献记载的抗衰老化合物已

经有 14 种,包括小分子、抗体和多肽。但是,每种化合物只对特定衰老细胞起效,针对不同老化疾病,可能需要多种类型抗衰老剂。“每个衰老细胞可能有不同的保护方式,所以我们必须找到药物组合来清除它们。”Niedemhofer 说。

此外,抗衰老药物有几个吸引人的特质。衰老细胞只需定期清除一次,比如一年一次,所以用药期较短。这种“打完就跑”的用药策略可以避免不良副作用。统一生物技术公司计划直接将药物注射到疾病患处,例如关节炎患者的膝关节、黄斑变性患者的眼睛后部等。

与癌症不同,衰老疾病治疗没必要杀死组织中的所有衰老细胞。小鼠研究表明,杀死大部分细胞就足矣。最后,抗衰老只会影响已经存在的衰老细胞,不会干涉这类细胞的形成,意味着衰老细胞最初的肿瘤抑制功能仍可保留。

在诸多积极成果的鼓励下,抗衰老剂的粉丝们十分乐观。例如,去年,研究显示抗衰老剂使动物寿命延长了 25%。目前,已经有七八家公司进入了这个领域。梅奥诊所启动了利用达沙替尼和蒽醌素对抗慢性肾病的临床研究。

“但在安全测试之前,任何人都不能擅自服用这些药物。啮齿动物实验已经证明抗衰老剂会延迟伤口愈合,可能还会有其他副作用。”它还是非常危险的。”Kirkland 说。

Van Deursen 认为,解开衰老之谜是人类永恒的话题。“只有当我们真正了解衰老是什么,以及如何对抗它,才能确定明智的方法进行干预。”他说。

(张章编译)

### 科学线人

全球科技政策新闻与解析

## 诺奖得主呼吁释放被判死刑伊朗学者



伊朗研究人员 Ahmadreza Djalali 对他在 10 月 21 日被判处死刑提出上诉。  
图片来源:HAND OUT/Belga/PA Images

75 名诺奖得主联名呼吁伊朗政府释放 Ah-madreza Djalali,这位应急医疗领域的研究人员在今年 10 月被判处死刑。

他们于 11 月 17 日向伊朗驻联合国大使 Gholamali Khoshroo 致信,随后信件在 11 月 21 日被公开。诺奖得主对拘留 Djalali 表示担忧,他们认为对他的审判是“不公平的”“错误的”,他们敦促伊朗官方让 Djalali 回到他生活过的瑞典。

这份名单中包括很多德高望重的名字,如美国国立卫生研究院原院长、现在纽约威尔康奈尔医学研究所任职的 Harold Varmus 和英国曼彻斯特大学物理学家 Andre Geim。他们写道:“根据阿尔弗雷德·诺贝尔的意志,作为深深致力于人类最大利益的群体和组织的一员,当像我们一样致力于科研事业的研究人员——伊朗灾难医学学者 Ahmadreza Djalali 的生活和工作受到死刑威胁时,我们不能保持沉默。”

Djalali 开展关于应急医学的研究,特别是医院对恐怖分子的应对,地点位于意大利诺瓦拉东皮埃蒙特大学以及斯德哥尔摩卡罗林斯卡医学院。

他于 2016 年 4 月在德黑兰被捕,并被指控与敌方政府合作。据 Djalali 的妻子 Vida Mehrannia 和意大利外交方面的信源称,今年 10 月 21 日,Djalali 被判犯有间谍罪,并被判处死刑。

据《自然》杂志报道,德黑兰的检察官将 Djalali 与几名伊朗核物理学家被谋杀联系在一起。Djalali 的律师已经对死刑判决提出上诉,并正在等待法院的判决。

自从死刑判决公开后,许多组织都对 Djalali 的判决表示抗议。它们包括:人权组织国际特赦组织、意大利政府参议员、Djalali 曾工作过的欧洲机构的负责人以及包括忧思科学家和学者风险委员会在内的学术组织等。

(晋楠)

## 津巴布韦研究人员希望政治变化重振科学



政治变动预示罗伯特·穆加贝长达 37 年的统治即将结束,图为近日抗议者聚集在哈拉雷津巴布韦大学。  
图片来源:AFP/Getty

津巴布韦科学家称,他们希望该国猛然转变的政权能够给陷入窘境的研究系统带来一个崭新的时代。那些在这个国家工作的研究人员希望,此次转变能够解锁和吸引海外的研究资金,而海外的津巴布韦研究人员也表示,国内潜在的新秩序或鼓励他们回归祖国。

今年 93 岁的罗伯特·穆加贝已担任津巴布韦总统 37 年,其政权在 11 月 21 日突然结束,穆加贝因为军事和政治压力被迫辞职。该国前副总统、11 月被穆加贝罢免的埃默森·姆南加古瓦于 11 月 24 日宣誓就任该国领导人。相关选举有望明年举行。

此次政治变动在国内外引发广泛关注。在穆加贝迅速立法征收土地之后,这个非洲南部国家的经济近 20 年来持续下降,这破坏了该国农业领域的投入,摧毁了国人的经济自信心。此次变动让包括科学家在内的数百万人逃到国外,很多人进入邻国南非。

传统上,津巴布韦很多研究都来自于高校和农业产业之间的联系,那里的研究和开发工作被认为是产出的核心。其中的主要研究领域包括玉米、土地管理和兽医研究等。但随着政府研究资助的枯竭,科研变得寸步难行。去年,津巴布韦科学院的情况变得如此绝望,以至于恳求该国大量的海外移民资助该机构。

津巴布韦大学药剂师、津巴布韦青年科学院院长 Dexter Tagwireyi 说,国际上对于津巴布韦的制裁也在困扰着该国的学生和高校,他们不能获得国际补助金、奖学金或是从禁止与津巴布韦开展贸易的国外公司购买设备。Tagwireyi 表示,如果新上任的政府能够处理好与英国、美国等西方国家的关系,那将意味着研究人员能获得新的资金来源。

(冯维维)

# 你的厨房是个实验室

## ——意大利科学家讲述烹饪中的食物科学



化学反应赋予感恩节火鸡金黄色的颜色和浓郁的烘烤味道。

图片来源:Brent Hofacker

如,我利用茄子干酪解释渗透作用。在渗透过程中,像水一样的溶剂穿过半透膜,从像盐一样的溶质浓度较低的地方流向较高浓度处。传统的帕尔马干酪食谱需要将粗粒盐撒在切成片的茄子上以便在煎之前吸出多余的水分:这就是渗透在起作用。

问:你为何决定开设关于食物科学的博客?

答:对我来说,厨房是一个大实验室。当我在 2005 年开始为杂志撰文时,我意识到标准的纸面文章无法解释家里的这些试验提供足够空间。为此,我开始写博客。我的帖子帮助人们在家里重复食物试验,并且学习到其中的科学原理,比如测量食材的重要性。如果没有科学背景的人知道了科学的方法是如何发挥作用的,

有没有想过感恩节火鸡是如何获得金黄色的颜色和浓郁的烘烤味道的?答案是科学。从土豆泥到南瓜派,化学反应和物理转换对于任何菜式都很关键。这便是为何很多厨师和科学家着迷于食物科学。

Take Dario Bressanini 是意大利伊苏布利亚大学的物理化学家。他的大部分时间都花在研究正电子——电子的反物质拷贝——如何同原子和分子发生相互作用。不过,在闲暇时间,Bressanini 会变成食物科学方面的“怪咖”。他在视频网站开设的频道、每月为意大利版本的《科学美国人》杂志撰写的专栏和博客,都和食物的物理和化学性质相关。Bressanini 还出版了 7 本书,包括一本关于点心制作背后的科学。这本书的西班牙版本刚在上个月发布。

Bressanini 同《科学》杂志记者聊起了对食物科学的强烈爱好。

问:你是如何对食品科学感兴趣的?

答:1990 年,我被送到美国加州大学伯克利分校接受 1 年的博士生培训。直到那时,我还同父母生活在一起,因此并不知道怎么做饭。由于伯克利餐厅的食物并不好吃,而我又负担不起去外面的餐馆吃饭,因此我的妈妈给我发了一份她的食谱。不过,在我手里,食谱经常无法发挥作用。为此,我开始问自己一些问题并且尝试做些食物。有时,我能理解食谱并利用简单的化学或物理概念改善食谱。例如,我通过将洋葱、芹菜和胡萝卜等蔬菜和肉类分开煎炒,改良了肉酱。这一招加速了将肉煎成褐色的化学反应,而蔬菜中的水分又可以将其速度减缓。

当我重回意大利并在伊苏布利亚大学教授热力学时,我开始利用日常生活,尤其是做饭,向学生解释化学反应或者物理现象。这种方法真的有助于他们理解复杂或者抽象的概念。例