

# 引爆“小炸弹”激活免疫力

## 邵峰团队揭示细胞焦亡能增强肿瘤治疗效果

■本报见习记者 辛雨

日前,中国科学院院士、北京生命科学研究所研究员邵峰课题组在《科学》报道,毒性淋巴细胞分泌的颗粒酶A可直接切割和活化 Gasdermin B 蛋白,诱导靶细胞发生焦亡。这条通路的激活可以显著促进小鼠对肿瘤的免疫清除。

细胞焦亡是近年来被证实和广泛关注的一种新的程序性细胞死亡方式,表现为细胞不断胀大直至细胞膜破裂,导致细胞内内容的释放进而激活强烈的炎症反应。2014年至2017年间,邵峰课题组的研究重新定义了焦亡的概念。2018年细胞死亡命名委员会将焦亡修正为:一种依赖于 Gasdermin(GSDM)家族蛋白形成质膜膜孔的可调控的细胞坏死,细胞焦亡有时但并不总因炎症性 caspase 的活化而完成。

邵峰在接受《中国科学报》专访时表示,GSDM 家族蛋白介导的细胞焦亡为肿瘤免疫治疗药物研发提供了新的思路,GSDM 家族蛋白也成为潜在的肿瘤免疫治疗的生物标志物,这类蛋白的激动剂很有可能成为抗肿瘤药物研发的新方向。

### 焦亡背后有故事

在早期研究中,这种因细菌毒素而引起的细胞死亡一直被误认为是细胞凋亡的一种。2001年后,研究人员开始意识到,这种伴随着炎症进展的细胞死亡,是一种裂解性死亡,在形态学上与经典的细胞凋亡有明显差异,并将这种细胞死亡命名为焦亡。

2015年,邵峰团队鉴定出细胞焦亡特异性的关键效应分子 Gasdermin D(GSDMD),当机体的免疫受体识别细菌感染信号后,会通过 caspase-1/11 等蛋白酶切割并活化 GSDMD,诱发细胞焦亡,激活抗细菌免疫反应。

2016年,他们进一步研究发现,GSDMD 以及整个 GSDM 家族蛋白(GSDMA~E)被活化后会在细胞膜上打孔,最终导致细胞膜破裂,细胞同时释放出炎症因子等物质。该研究澄清了细胞焦亡是裂解性细胞死亡的本质,焦亡过程中会发生细胞膜通透直至破裂。而在传统的细胞凋亡过程中,细胞膜不仅不会发生通透,还会翻出一个信号分子,诱发



邵峰(右一)课题组正在进行实验讨论。  
邵峰供图

巨噬细胞对凋亡细胞的及时清除。因此焦亡和凋亡是性质相反的两类细胞死亡方式。

“也就是说,细胞焦亡通过炎性物质及细胞内内容的释放,向整个机体发出‘警示和动员’信号,而细胞凋亡是一种‘安静’的死亡,介导正常的生理发育过程。”邵峰举例,“蝌蚪变青蛙的发育过程中其尾巴会消失,此过程中细胞的死亡是凋亡,它不会对机体产生其他影响,更不会诱发炎症反应。”

### 焦亡或能抗肿瘤

除 GSDMD 外,其他的 GSDM 蛋白如何被激活尚不清楚。“如果形象地将 GSDM 家族蛋白看成一个‘小炸弹’,它们都能‘炸开’细胞膜,只不过每个‘小炸弹’的‘引爆’方式不同。因此,我们需要探索每个‘小炸弹’的‘引爆’方式,也就是 GSDM 家族蛋白的活化机制。”邵峰说。

2017年,邵峰课题组曾在《自然》报道,GSDME 能够被 caspase-3 切割而释放其膜打孔活性。此前,caspase-3 一直被认为是细胞凋亡的标志,响应各种内源和外源信号,GSDME 的活化机制说明细胞焦亡在非感染性的生物过程中也发挥重要作用。

今年3月,美国哈佛医学院和波士顿儿童医院教授 Judy Lieberman 及其实验室博士张志斌在《自然》报道,毒性淋巴细胞(包括杀

伤性 T 细胞和自然杀伤细胞)分泌的颗粒酶 B 能通过 caspase-3 间接或直接切割活化 GSDME,诱导肿瘤细胞发生焦亡,抑制肿瘤生长。

邵峰表示,这些研究证明,毒性淋巴细胞可以通过 GSDM 家族蛋白介导的焦亡而杀死靶细胞,是机体细胞免疫的重要效应机制。鉴于杀伤性 T 细胞通过颗粒酶杀死靶细胞也是肿瘤免疫的执行机制,因此,GSDM 蛋白也成为肿瘤免疫治疗的潜在靶点。

同期《自然》也报道了邵峰与北京大学化学与分子工程学院特聘研究员刘志博的合作研究,他们通过新型生物正交体系发现细胞焦亡可以诱发强烈的抗肿瘤免疫反应。研究团队设计了一种全新的化学生物学方法,首先将活化的 GSDM 蛋白连接和锚定在纳米颗粒上,利用纳米颗粒的特殊性质,把 GSDM 蛋白带到小鼠肿瘤组织内。随后,研究人员给小鼠注入一种特殊的化学小分子,该小分子可以打开 GSDM 和纳米颗粒的连接,释放出 GSDM 蛋白并转位至细胞膜上打孔,诱导肿瘤细胞焦亡。

研究人员发现,同时注射了带有 GSDM 的纳米颗粒和化学小分子的小鼠体内的肿瘤几乎完全消失。

虽然小鼠的肿瘤被全部清除,但这并不是因为所有的肿瘤细胞都发生了焦亡。邵峰强调:“事实上,大概只有 15% 的肿瘤细胞内的 GSDM 蛋白被激活。”这些少部分肿瘤细

胞发生焦亡后,由于释放了一些炎症因子,进而会激活很强的 T 细胞介导的抗肿瘤免疫反应。

“虽然只有 15%,但这足以有效改变肿瘤免疫微环境。”邵峰表示,该研究是第一次以强有力的直接实验数据,揭示肿瘤细胞焦亡可以很强烈地激活机体的抗肿瘤免疫反应。

### 肿瘤免疫治疗的新希望

免疫治疗被认为是让肿瘤“治愈”成为可能的新兴癌症治疗方法。细胞焦亡的研究表明,如果能诱导肿瘤细胞发生焦亡,或者想办法让 T 细胞通过焦亡的方式杀死肿瘤细胞,将是肿瘤免疫治疗的一个潜在有效方法。

GSDM 家族中,GSDMD 蛋白在各种组织和细胞中广泛表达,其他的 GSDM 蛋白则在消化道和皮肤等组织中的表达水平相对较高。Lieberman 和邵峰团队的研究也发现,癌细胞有时会倾向于将某些 GSDM 蛋白的表达降低或沉默掉,或是通过突变使其丧失介导细胞焦亡的功能。

“也就是说,癌细胞有时会把‘小炸弹’扔掉或废掉,因为这些‘小炸弹’一旦被‘引爆’,对肿瘤的生长是不利的。”有趣的是,GSDMD 在绝大部分肿瘤中都维持了高水平的表达,邵峰表示,如果有一个小分子,可以活化 GSDM 家族蛋白,特别是 GSDMD,那么就有可能将该小分子开发成药物,“引爆”肿瘤细胞中的“小炸弹”。

虽然开发这样的药物一般需要很长时间,但邵峰希望这些基础科学的发现能尽快被应用到临床肿瘤治疗中,造福病人。

目前,邵峰正和相关医生以及临床方面的专家开展合作,积极探索将 GSDM 家族蛋白开发成肿瘤免疫治疗生物标志物的可能性。现有的免疫治疗药物只在少数几种癌症中显示出疗效,且响应率一般不足 20%。对于很多类型的癌症,接受免疫治疗的病人群体在预后上显示不出统计学差异。邵峰推测,如果能选择和针对 GSDM 蛋白高表达的癌症患者进行免疫治疗,也许能更容易看到治疗效果。

相关论文信息:  
<https://doi.org/10.1126/science.aaz7548>

## 发现·进展

南京大学

# 蓝藻“创可贴”或加速糖尿病患者伤口修复

本报讯 近日,刊登于《科学进展》的研究成果显示,一种由活的蓝藻制成的皮肤贴片可加速小鼠的伤口愈合,并可能有助于治疗糖尿病患者的慢性伤口。

大约 1/4 的糖尿病患者会出现慢性伤口,血液循环不良和其他并发症使他们的皮肤在割伤和擦伤后更难愈合。在严重情况下,受影响的身体部位必须切除。糖尿病患者伤口有时会用氧气治疗,因为氧气有助于皮肤愈合。但它通常不起作用,因为只有少量的氧气能够穿透皮肤。

为了提高氧气进入皮肤的能力,南京大学的科研人员开发了一种伤口贴片,其中填充了活的长链球菌(通常被称为蓝藻),它们通过光合作用在阳光下自然产生氧气。该伤口贴片还含有水凝胶胶,用于吸收细菌产生的氧气,并通过渗入汗腺导管和毛囊将其带入皮肤深处。

研究人员比较了伤口贴片和标准氧气疗法对患有糖尿病小鼠的疗效,这些小鼠的皮肤伤口直径为 1 厘米。6 天后,用贴片治疗的伤口缩小了 45%,而用氧气治疗的伤口只缩小了 20%。用贴片处理的伤口也提前 3 天完全闭合,并且没有观察到副作用。

伤口贴片的优异性能似乎与更好的氧气输送有关,因为研究发现,伤口贴片携带进入小鼠皮肤的氧比氧气治疗多约 100 倍。研究人员目前希望在进行人体临床试验之前,先在较大的动物身上测试这种贴片。

(沙森)  
相关论文信息:<https://doi.org/10.1126/sciadv.aba4311>

华东师范大学

# 发现乙酰胆碱调控大脑学习记忆新机制

本报讯(记者黄辛)华东师范大学脑功能基因组学教育部重点实验室林龙年团队,在新研究中阐述了乙酰胆碱调控大脑学习记忆的新机制。该论文近日发表于《神经科学杂志》。学习记忆是大脑最迷人的智能活动之一,快速睡眠时,在海马脑区以 theta 节律为主,该节律也被认为是表征大脑学习记忆的“在线”编码过程。而在慢波睡眠阶段,海马脑电活动则出现短暂的 ripple 节律,它被认为与记忆的巩固过程有关。

乙酰胆碱是脑内与学习记忆功能密切相关的一种化学物质,已有研究发现,在清醒和快速睡眠阶段,海马内的乙酰胆碱水平较高,而在慢波睡眠阶段,乙酰胆碱的含量却很低。为了弄清乙酰胆碱在学习记忆过程中到底发挥怎样的作用,研究人员将光遗传学技术和多通道在体记录技术相结合,实现了在活体小鼠的大脑中对乙酰胆碱神经元的实时观测和长达 48 小时的连续记录。

实验结果显示,在清醒和快速睡眠状态,海马脑电呈现 theta 节律,此时的大脑乙酰胆碱神经元的活动水平较高;而一旦进入慢波睡眠状态,theta 节律消失,中隔乙酰胆碱神经元的活动水平也急剧下降,甚至可维持几分钟没有任何放电活动。进一步实验揭示,在非 theta 节律主导的慢波睡眠阶段,运用光遗传学技术激活中隔乙酰胆碱神经元,并没有在海马脑区诱发出 theta 节律,反而是抑制了海马的高频 ripple 节律。

这些研究揭示,乙酰胆碱的一个重要生理功能,是在清醒和快速睡眠状态时,抑制高频 ripple 节律的产生,以确保此时 theta 节律能处于主导地位。

相关论文信息:  
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1568-19.2020>

中国农业科学院生物技术研究所

# 虫生真菌有助合成新型药物分子



蛹虫草等传统药用真菌和绿僵菌等农业病虫害防治真菌是挖掘新型药物分子的宝藏。  
徐玉泉供图

本报讯(记者李晨)近日,中国农业科学院生物技术研究所研究员徐玉泉团队和美国亚利桑那大学教授伊斯特万·莫尔纳共同撰写 2 篇综述,全面总结了虫生真菌重要活性化合物和用基因组工具研究次级代谢产物生物合成的最新进展。相关研究成果在线发表于《天然产物报告》。

白僵菌、绿僵菌和蛹虫草等虫生真菌合成的次级代谢产物,具有防治农林害虫和药用价值。探索次级代谢产物及其生物合成,不仅可为农业和临床提供潜在的先导化合物,还可以洞悉其在宿主-病原体相互作用中的作用。

第一篇综述涵盖了从虫生真菌中分离的天然产物的化学结构和生物学活性,并总结了有关天然产物在昆虫发病机理中的作用。综述内容涉及 200 篇文献中的 254 种化合物,包括 125 种聚酮、35 种非核糖体肽、48 种萜烯、11 种生物碱、9 种甾醇、5 种吡啶酮等。其中,172 种为新化合物,80 种具有抗生素、抗癌细胞、抗癌等生物活性。第二篇综述涵盖了利用基因组学方法发现的虫生真菌次级代谢产物生物合成基因簇,以及利用基因组学预测虫生真菌合成新型代谢物的潜力。

这两篇综述探讨了通过不同方法和基因组学,发现虫生真菌新生物活性化合物及其生物合成途径的新策略,表明虫生真菌具有合成新颖活性代谢产物的巨大潜力,进一步体现出虫生真菌次级代谢产物的生态和经济意义。

相关论文信息:<https://doi.org/10.1039/C9NP00065H>  
<https://doi.org/10.1039/D0NP00007H>

## 简讯

### 中科院青岛能源所与青岛城投集团签署战略合作协议

本报讯 近日,中国科学院青岛生物能源与过程研究所(山东能源研究院)与青岛城投集团举行合作座谈会并签署战略合作协议。

据悉,双方此次达成的战略合作是以中科院洁净能源创新研究院和山东能源研究院建设为契机,匹配国家能源革命、山东省能源中长期发展规划、青岛市打造全球最大新能源汽车产业基地等战略,建设能源革命示范区、打造千亿级能源产业集群、建设世界一流清洁能源城市的重要举措。

(廖洋 刘佳)

### 植物科普新著

《我的植物闺蜜》出版发行

本报讯 日前,由陕西省科学院科普专项资助、陕西省西安植物园研究员祁云枝的新书《我的植物闺蜜》(上、下册)由上海大学出版社出版发行。

该书秉承“人性化植物”的理念,站在“闺蜜”的角度,以植物的眼睛看待人类文明的功与过。用文学语言解读植物科学,辅以构思巧妙、幽默的漫画,以强烈的艺术感染力深层次展示植物的生物学特征,呈现植物与自然、人类生存、生态环境的关系,带领读者走进智慧美妙的草木世界,启迪思维,唤起人们对真善美的追求。

(张行勇)



# 北京怀柔科学城启动建设“科仪谷”

本报讯(记者崔雪芹)5月17日,北京怀柔科学城促进科学仪器产业创新发展暨“怀柔科仪谷”建设发布会举行。怀柔区委书记、怀柔科学城党工委书记戴彬宣布,将在怀柔科学城打造“怀柔科仪谷”。根据发展计划,“怀柔科仪谷”到 2025 年基本建成,2030 年初具规模。

据介绍,怀柔科学城将紧紧依托中科院

院各院所、各在京高校和各类新型研发机构的人才资源,充分发挥政府政策引导优势,最大限度调动市场主体积极性,建设具有国际影响力的“怀柔科仪谷”,促进科学仪器产业创新发展。具体而言,怀柔科学城将聚焦科研聚集、科技孵化、产业聚集,并探索发展开放共享的科学设施利用机制和促进交叉创新的服务平台。同时,全力打造

“怀柔仪器”品牌,培育一批站在全球产业链顶端的“硬科技企业”和“明星产品”。当天,会议还进行了系列重点项目签约,包括北京怀柔科学城管理委员会与中国科学院物理研究所签约、北京市怀柔区人民政府与中国科学院控股有限公司签约等,北京怀柔仪器和传感器有限公司也挂牌成立。

这是 5 月 17 日在西宁野生动物园拍摄的人工繁育的高山兀鹫。

当日,两只人工繁育的高山兀鹫亮相西宁野生动物园。两只雏鸟为国内现存三只、第四只人工繁育高山兀鹫。目前两只雏鸟各项身体指标稳定,身体健康。

新华社记者张龙摄

## 《人脸识别与公共卫生调研报告》发布

# 公众关注人脸识别隐私保护

本报讯(记者郑金武)日前,《人脸识别与公共卫生调研报告》发布。报告聚焦了人脸识别与公共卫生,通过问卷调查与分析反映了公众对这一主题的关注与思考,促进人脸识别在公共卫生领域相关研发、应用、部署和使用。

人工智能正在促进“健康社会”的形成与发展,但在人工智能的发展和应用过程中,需要特别关注可能产生和存在的风险与隐患。为此,北京智源人工智能研究院人工智能伦理与安全研究中心联合中国科学院

自动化研究所中英人工智能伦理与治理研究中心,共同发起了“人工智能与健康社会系列调研”,其中“人脸识别与公共卫生”是该调研的第一期。

该报告指出,人脸识别作为人工智能技术重要的分支和应用领域,在发挥积极作用的同时也带来了隐私、安全等方面的隐患与挑战。在新冠肺炎疫情等公共卫生相关事件中,人脸识别等自动检测技术发挥了积极的防控作用,而涉及公民个人信息安全与隐私的

应用,应进行合法合规的治理。在调研中,受访者普遍认为人脸识别在公共(卫生)安全中的作用。大多数受访者将社会安全作为接受人脸识别应用的首要原因。

报告也强调,有超过半数的受访者关注人脸识别的隐私问题,希望能够了解和控制对自己面部数据的使用。即使面对公共卫生危机,受访者依然关注隐私问题。不过,公共卫生危机事件的爆发提高了人脸识别技术的接受度,而针对公共卫生危机结束后人脸

识别技术应用问题,多数受访者表示应减少相关人脸识别技术应用,减少不必要的人脸识别应用场景。

报告指出,受访者的这些认识,一方面凸显出对公共卫生危机的反复以及潜在类似危机的担忧;另一方面,也反映了加强技术驱动的公共卫生危机预警与防御体系建设的必要性。报告强调,受访者普遍希望人脸识别技术的应用能够在遵守相关法律法规的前提下,更好地保护个人隐私与数据、维护公共安全。

此外,有受访者表示希望相关部门能加强人脸识别技术的科普,加深公众对人脸识别技术及应用的认知。报告指出,这将更有利于公众接受和支持人脸识别等人工智能技术的“善用”,并参与监督技术发展与应用的社会伦理风险。