



端粒示意图 资料图片

延寿与速死的一个悖论

- ◎端粒和人类的寿命有着怎样的联系
- ◎为什么癌症病人体内的端粒酶也特别活跃
- ◎端粒酶会不会是不能打开的潘多拉魔盒

2009年度诺贝尔生理学或医学奖的揭晓,让中国人知道了三位美国科学家的名字:伊丽莎白·布莱克本、卡罗尔·格雷德和杰克·绍斯塔克,同时也让中国人知道了“端粒”和“端粒酶”这两个看似高深莫测的生理学名词。“端粒”和“端粒酶”之所以引起人们关注,是因为,据颁奖者的评价,它们的发现,不仅为人类治疗癌症提供了新思路,更有可能让人类长生不老的梦想成真。

那么,端粒和端粒酶到底是个什么东西?它们又是怎样控制人类的生命进程的?本届获奖者发现的端粒酶与端粒之间的关系意义在哪里?

“端粒”其实就是人的寿命钟

2009年10月5日,伊丽莎白·布莱克本、卡罗尔·格雷德和杰克·绍斯塔克三位美国科学家一起获得了今年的诺贝尔生理学或医学奖。关于他们获奖的原因,颁奖词中这样描述:“他们解决了生物学的一个重大问题:在细胞分裂时,染色体如何完整地自我复制以及染色体如何受到保护以免于退化。这三位诺贝尔奖获得者已经向我们展示,解决办法存在于染色体末端——端粒,以及形成端粒的酶——端粒酶。”

端粒和端粒酶,这两个词对普通人来说非常陌生,但北京大学医学部的童坦君院士告诉记者,实际上,在医学界,这两个词语并不新鲜。1938年9月,在美国马萨诸塞州法尔茅斯镇的伍兹霍尔海洋生物学实验室,著名遗传学家穆勒发表了一个名为《染色体重置》的讲演。在讲演中,穆勒提出,末端基因一定具有某种特殊的功能,即可以对染色体的末端起到封闭的作用。从某种意义上讲,如果染色体不被这样封闭,染色体就不会持续存在。为了区别于其他的基因,穆勒第一次采用了Telomere(端粒)这个词。

“Telomere的字面意思是末端的部分,翻译成中文,就成了‘端粒’。也有人翻译成‘染色体端区’,后一个翻译可能更易于普通人理解。”为了说清端粒,童坦君院士还打了几个形象的比方,“有人把端粒比喻成鞋带两头的塑料套子,有了它,鞋带头子就不会被磨损;也有人把端粒比喻成染色体头上的一顶高帽子,起到保护染色体的作用。”

端粒究竟是怎样保护我们的染色体的呢?

端粒磨损尽了人也就死了

在生物的细胞核中,有一种易被碱性染料染色的线状物质,它们被称为“染色体”。正常人的体细胞有23对染色体,染色体携带着遗传信息,它们对人类生命具有重要意义。生命的形成发育和成长,就在于细胞的不断分裂。

“细胞的分裂是个奇妙的过程,每一个新细胞都会完整地复制染色体携带的遗传信息复制过来,这个复制的过程,就是人类渐渐长大的过程。当然,一个人的生长,不可能永无止境进行下去。”江苏省人民医院老年内科的丁国宪主任告诉记者,“早在四十年前,细胞学家海弗利克(Hayflick)就发现,每一种细胞都有一定的寿命,它们在分裂到一定代数后,就停止分裂,趋于死亡。人的生长也就停止,死亡到来。”

而细胞之所以停止分裂,就和端粒的磨损有关。

诺奖得主伊丽莎白·布莱克本和卡罗尔·格雷德在她们的名著《端粒》一书中,曾介绍过对一些特殊人群的端粒的研究。科学家对患有早衰综合征的儿童成纤维细胞进行体外培养后发现,其端粒长度与正常的相比,明显变短,这与细胞的复制能力降低相一致。另一种遗传疾病——唐氏综合征,已被认定为早老样综合征,通过对唐氏综合征患者外周血淋巴细胞的检测,科学家发现,其端粒的磨损程度是同龄正常人的三倍之多。

对这些病症以及其他加速衰老病例的深入研究,证明人的衰老,的确和端粒的磨损有着密切的关系。

因此,当人类从胎儿到儿童,再到成年老去,在外表和器官老去的同时,掌管生命长度的端粒,也在不知不觉中耗尽。

人体器官衰老的速度为什么不一样

丁国宪主任告诉记者,2000年前后,他也曾经带领学生做过有关端粒的实验。类似的实验,国内的其他大学和研究机构也做过。

北京大学医学部的童坦君院士和他的同事们,就通过实验和其他人的研究,得出了这样的结论,“正常人二倍体成纤维细胞在体外培养是随代数的增加,细胞中的端粒以一定的速率缩短,DNA每复制一次,端粒就缩短一段。”童院士是国内较早进行端粒和端粒酶研究的学者,他告诉发现周刊记者,人体的其他细胞,例如血细胞与皮肤细胞端粒长度也随着年龄的增

加而缩短。例如,每增加一岁,中国人外周血淋巴细胞端粒长度平均缩短35bp(碱基对,它常被用来衡量DNA和RNA的长度)。

伊丽莎白·布莱克本和卡罗尔·格雷德在她们的著作中也提到,人体的细胞一般有大约10000bp,总的看来,对于处在复制状态的体细胞而言,其端粒丢失的速度在体外平均为30-200bp/次细胞群分裂,在体内约为10-50bp/年。当端粒被磨损耗尽时,染色体失去了保护伞,细胞也就死了。“不同的细胞,端粒缩短的速率不尽相同。这也能很好地解释,为什么人体的各个器官衰老的速度会有差别。”

当然,端粒与染色体之间的关系也意味着,如果在细胞分裂的过程中,端粒能够得到保护并被及时修复,维持原来的长度,染色体就永远充满活力,人就能永远活下去。

这个梦想有可能实现吗?怎样才能修复受损的端粒呢?

端粒酶可以让端粒“坚固耐磨”

科学家在研究中发现,细胞中存在一种特殊的逆转录酶——端粒酶。端粒酶是一种核糖核蛋白,它是以RNA为模板合成DNA的酶。端粒酶的存在,能够修补DNA复制的缺陷,让端粒不会因细胞分裂而有所损耗,使得细胞分裂的次数增加。因此,细胞中的端粒酶越活跃,端粒的长度就越能维持。今年诺贝尔生理学或医学奖的得主,正是因为其在研究端粒和端粒酶方面有突出的贡献。

科学家的发现,似乎为人类的医学研究指明了一个方向:如果让细胞中的端粒酶永远保持活力,人类长生不老梦想就有可能实现!

不过目前,这个梦想还停留在理论的基础上。这是为什么呢?

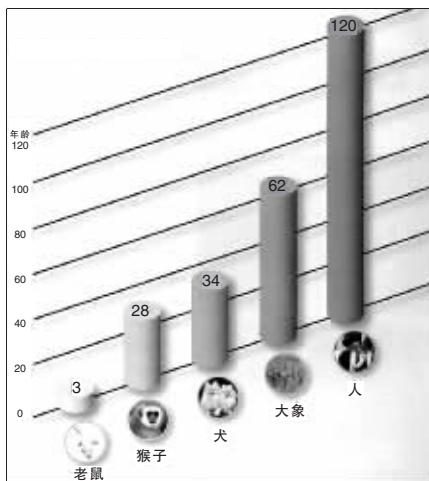
丁国宪主任告诉记者,“因为科学家同时还发现,只有在造血干细胞和生殖细胞,这些必须不断分裂克隆的永生细胞之中,端粒酶才呈阳性,非常活跃;当细胞分化成熟后,必须负责身体中各种不同组织的需求,各司其职,于是,端粒酶的活性就会渐渐地消失。也就是说,在正常的人体细胞中,是测不到端粒酶活性的。”

如果在人体的细胞中加入端粒酶,并让它保持活力,能否实现长寿呢?科学家已经做过这种实验,结果细胞的生命比原来长了将近一半。科学家因此认为,人类体细胞引入端粒酶的确有望延年益寿。

不过需要指出的是,近年来陆续有研究发现,端粒和染色体等虽然与细胞老化有关,进而影响衰老,但并非唯一的因素。而且,值得警惕的是,除了生殖细胞、造血干细胞,在人体的另一种非正常细胞——肿瘤细胞中,居然也有较强的端粒酶活性。这个发现,让人类通过加强端粒酶活性实现长寿的梦想,变得更加遥远。

癌细胞之所以凶猛是因为端粒酶在帮忙

伊丽莎白·布莱克本和她的同事早就发现,人类原发肿瘤细胞的端粒在其发育的某个阶



部分物种最高寿命示意图 资料图片



如何延长寿命,是人类一直在探究的问题 资料图片

段,通常比它们附近正常细胞的端粒短,但长大的肿瘤,它的端粒则出乎意料的长。

为什么会这样?《端粒》一书中,做出这样的推测:“一种解释是,这些肿瘤的端粒开始时丧失了一部分,但在潜伏期被端粒酶所复原。”因此,在检测中,医生会发现,肿瘤细胞的端粒酶活性较高。

所以,早在上世纪,科学家就提出以抑制端粒酶活性为手段的基因疗法,对肿瘤有很强的广谱性和针对性。不少学者甚至设想,将端粒酶抑制剂列入抗肿瘤新药。

江苏省肿瘤医院的何晓松医生告诉记者,在学者提出设想的同时,这方面的科研也已经启动了。现在,一些专门的实验室已经在进行端粒酶抑制剂的研制开发,只是还没有大规模的临床应用。江苏省内在这方面也开展了一些相应的研究工作。在上世纪90年代末,他就主持了一个省里组织的“检测端粒酶活性与诊断和治疗恶性肿瘤的意义”的课题研究。他们实验室通过检测病人体内肿瘤细胞的端粒酶活性,来观察病人肿瘤细胞的恶性程度以及预后情况。如果端粒酶活性相对较低,说明病人预后较好。

“利用端粒酶抑制剂来治疗肿瘤,和过去的一些方法相比,有明显的优势。比如,它对正常体细胞基本无害。不过,也有它的缺点。”何晓松医生解释说,“一是,并非所有肿瘤都有端粒酶活性表达的升高,一般说来,端粒酶活性阳性肿瘤大约占80%~90%;二是,端粒酶抑制剂的利用,是否会影响生殖细胞与造血干细胞?因为端粒酶对它们来说是必须的。虽然目前尚未在任何增殖组织中发现此种证据,但现在的研究和经验毕竟有限。三是,肿瘤细胞可能进化出针对端粒酶治疗的逃逸机制。”

控制端粒酶成了解决长寿与癌症这一悖论的密钥

抑制端粒酶活性,可以抗击肿瘤。而加强端粒酶活性,则可能使人长寿。这两种观点,显然是个悖论。

但是科学家们的发现,似乎又为这个问题找到了一个微妙的平衡点。

著名肿瘤学专家郝希山院士主持的“恶性肿瘤流行趋势分析及预防研究”课题,建立了我国覆盖范围最大、时间跨度最长的人群恶性肿瘤发病死亡监测系统,历时近30年、覆盖400万城市居民,共获得连续20年、59种恶性肿瘤、520万例发病死亡的数据及流行趋势参数。郝希山院士他们根据统计数据,提出一个新的观点:“人口老龄化是导致恶性肿瘤总体发病率上升的主导因素。”

还有一些激进学者甚至认为:癌症是自然界调控人类生命,使之趋于平衡,不至于严重失衡的一种重要机制。

对此,何晓松医生表示,“根据目前的假说可以看出,衰老可能是由端粒的缩短导致,这似乎可以通过激活端粒酶来阻止,在基因治疗的帮助下,改变我们的细胞使之都产生端粒酶已成为可能。可是,一旦重新获得有活性的端粒酶,这些细胞又将成为永生细胞,继而衍变为肿瘤细胞。为了避免衰老而导致肿瘤的发生,这显然不是人们激活端粒酶的初衷,那么如何能

恰当、正确地发挥端粒酶在解决衰老与癌症中的作用,这为生命研究领域提出了一个极具挑战性的课题。看来端粒和端粒酶同衰老和癌症是密不可分的。虽然人们提出的各种假说很难全面解释其中的奥妙,但是我们毕竟找到了同衰老和癌症有着密切相关性的因素——端粒与端粒酶。现在的关键是我们如何了解并掌握存在于它们之间的联系和规律。”

也许,这就是下一位诺贝尔奖获得者所要解决的课题吧。

(感谢童坦君院士、丁国宪教授、何晓松医生对本文的大力支持) 本版主笔 快报记者 白雁

链接

诺贝尔科学奖 离生活越来越近

提到诺贝尔奖获得者,人们总会觉得他们研究的东西高深莫测,其实,他们的成果早已深入到生活的各个方面,给人们带来了各种机会、财富和全新的观念。

诺贝尔自然科学奖的每一项几乎都对人们的生活产生了巨大的影响,并且,它们走进并改变人们的生活的速度正越来越快,比如,集成电路改变世界只用了40年。

美国得州仪器公司技术专家杰克·基尔比,因参与集成电路(IC)的发明,获得了2000年度诺贝尔物理学奖。那时,他77岁,已经退休多年,从来没想到自己会获得诺贝尔奖。

长期以来,集成电路被视为信息时代最为重要的一项发明。在它的基础之上衍生了几代的电子装置和控制系统。1958年9月,基尔比的第一个安置在半导体硅片上的电路取得了成功,被称为“相移振荡器”。1959年2月,基尔比申请了专利。

IC又被普遍称作“芯片”,自芯片发明以来,微电子技术成为所有现代技术的基础,带动了从台式机到通信设备的全系列技术的发展。此外,从汽车到精密机械和诊断设备均由处理器控制。芯片的发明使人们进入了现代计算机时代。今天,它又在为因特网、下一代的高速数字通信、卫星传输和多功能无线手持装置的发展提供动力。芯片将继续使电子设备具有更为齐备的功能、更为可靠的性能和更为有效的成本。

可以说,当基尔比发明集成电路时,他就创造了未来世界。

而且,诺贝尔奖得主总给世界带来预期不到的影响。

1895年,德国放射科技师伦琴发现的“X射线”,使他于1901年成为诺贝尔物理学奖第一个获得者。出乎他的意料,这以后似乎是在一瞬间,世界上的医院都推广使用了X射线。起先,X射线只用于显示骨骼;后来,借助于特殊的染料,它也能将器官的异常显示出来。于是,它又被用来诊断胃部、肺部疾病。如今,人们和X射线打交道时,再也不认为它很奇怪了。现在已很难想象没有X射线的现代医疗。可以说X射线改变了医学,也改变了人们的生活和健康。