

物中的同源蛋白参与膜运输、细胞骨架形成等复杂的膜重塑和细胞形态建成等过程,提示真核生物的古菌宿主已经具备了实现真核生物细胞复杂性的一些关键蛋白。不过,由于阿斯加德古菌不能在实验室培养,对于其特点的认识相对局限,而且多属于推测,因此,不难理解为什么日本科学家 Imachi 等成功分离得到第一株阿斯加德古菌的消息一经传出,便立即引起学界的巨大轰动,有人甚至将这项工作比作微生物生态学领域的登月事件。

令人赞叹的是,在这一卓越成就的背后,日本科学家十多年来坚持不懈的努力。他们从日本南海海槽 2533 米深的海底冷泉处采集沉积物样品,利用常见的厨用海绵块吸附沉积物,将海绵块串联,放置在一个管状容器中,充入甲烷气体,让海水慢慢流经海绵串。这个模拟海底冷泉的连续培养装置运行了五年多时间,用掉了 4000 升海水!随后,取上述装置中的富集培养物,接种至试管中,又进行了长达七年的静置培养,其间包括多次传代和培养基优化,最终才获得纯化的培养物。这个培养物并非仅含单一菌株,而是含相互依存的两种菌,分别为阿斯加德古菌 *Candidatus Prometheoarchaeum syntrophicum* 菌株 MK-D1 和产甲烷菌 *Methanogenium*。阿斯加德培养物的获得不仅证实了先前根据环境 DNA 样品分析作出的关于阿斯加德古菌的一些推测,还为揭示真核生物祖先的细胞生物学和生理学特点创造了条件,因此,在真核生物起源的研究中具有里程碑意义。MK-D1 为厌氧菌,生长极为缓慢,可通过与产甲烷菌协作降解氨基酸。在电镜下, MK-D1 细胞呈球状,极其微小(直径约为 550 nm),表面有长短不一且分叉的突触。他们推测,这种突触可能帮助 NK-D1 与细菌细胞结合。

尽管日本科学家的这项成就有力地支持了阿斯加德古菌是真核生物祖先的假说,但真核生物的起源问题依然远未解决。一方面,支持该假说的学者还需要寻找比阿斯加德更为接近真核生物祖先的古菌;另一方面,以法国人 Forterre 为代表的一些学者则从根本上质疑这一假说,认为阿斯加德古菌既不像也不可能是真核生物的祖先。看来,只有找到并解析更多目前尚未发现的古菌,才有可能揭开真核生物起源的奥秘。

近年来,我国在古菌系统发育学研究中不断取得具有国际影响力的研究成果。我国学者对多种特殊环境样品中的微生物进行了大规模元基因组测序和基因组组装,揭示了多个古菌新类群,包括阿斯加

德古菌的新成员,并对这些古菌的代谢特点及生态功能进行了研究。相比之下,我国在古菌分离培养方面的投入尚显不足。不过,面对日益增多且知其存在但未能培养的古菌类群,我国学者已经意识到开展微生物分离培养工作的重要性和必要性,日本学者的近期成果更是在这方面起到了促进作用。未培养古菌,乃至所有未培养微生物的分离培养极具挑战,需要研究者具备好奇心、想象力和耐心,更需要包括科学评价体系在内的科学文化的鼓励和支持。但是,就像日本人的新发现所显示的那样,这项工作一旦有所突破,就有可能给我们带来关于物种起源与进化以及微生物在地球生态系统中作用的崭新认识。

8 囊性纤维化新药获批

2019 年 10 月,科学家庆祝基因药物的里程碑成果:FDA 批准了对大多数囊性纤维化(Cystic Fibrosis, CF)病例有效的治疗方法。

这种被称为 Trikafta 的三药组合治疗可以纠正肺部疾病中最常见的突变。Trikafta 可以帮助 CF 患者从进行性疾病转变为更易于控制的慢性疾病。自从 CF 基因囊性纤维化跨膜电导调节因子(cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR)被发现以来, Trikafta 是研究 30 年的产物。

囊性纤维化是一种罕见的、进行性的、危及生命的疾病,其结果是在肺部、消化道和身体其他部位形成厚粘液。它会导致严重的呼吸和消化问题以及其他并发症,如感染和糖尿病。囊性纤维化是由 CFTR 基因突变带来的缺陷蛋白引起的,已知的 CFTR 基因突变约有 2000 个,但其中最常见是 F508del 突变(图 8)。

Trikafta 以 Vertex Pharmaceuticals 公司生产的其他 CF 药物为基础,这些药物针对 CFTR 蛋白中的不同缺陷,例如第一个药物 Kalydeco,它靶向的是一种名为 G551D 的罕见突变,还有一种药物:Vertex(也组合了 Kalydeco),它修复另一种突变:F508del,该突变错误折叠了 CFTR,并阻止了其到达细胞表面。但是事实证明,这两种药物不如预期。

Trikafta 在混合物中添加了第三种药物,增强了该策略的有效性。三重组合针对携带至少一份 F508del 的 CF 患者,可帮助 CFTR 到达细胞膜。在临床试验中,该药物使肺活量增加了 10% 至 15%,并使 CF 并发症减缓出现。

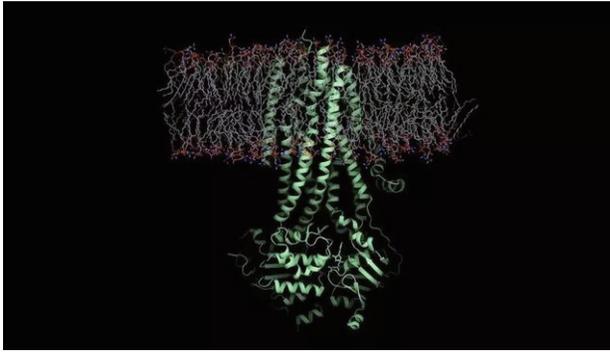


图 8 CFTR 蛋白(绿色)的模型,在细胞表面存在囊性纤维化缺陷(图片来源:Science 官网)

专家点评:



唐潇潇 广州医科大学呼吸疾病国家重点实验室/广州呼吸健康研究院教授、肺纤维化方向学术带头人、博士生导师。主要研究囊性纤维化、肺纤维化等呼吸疾病发病机制与治疗策略、呼吸道宿主防御机制,取得一系列国际瞩目的原创性科研成果,代表性研究成果发表在 *Nature*(2012, 2019)、*Journal of Clinical Investigation*

(2016)、*Science*(2016)等国际顶级学术期刊并被国际上具有重要影响力的学术论文评估机构 Faculty of 1000 高度评价及重点推荐,3 篇论文入选 ESI 高被引论文。

CF 是由于编码 CFTR 的基因突变,导致 CFTR 蛋白缺陷或缺失引起的致死性常染色体隐性遗传疾病,常见于白种人。CFTR 是一个阴离子通道,其功能异常会导致水、氯离子等电解质平衡失调。CF 主要表现为外分泌腺的功能紊乱、粘液腺增生、分泌液粘稠、汗液中氯化钠含量增高,最早观察到这个疾病是发现儿童的汗液发咸(kids taste salty when kissed)。目前已知的 CFTR 基因突变至少有 2000 多种,其中高加索人 CF 患者最常见的突变是 F508del(CFTR 等位基因 508 位苯丙氨酸缺失突变,近 90% 的患者至少有一个 F508del CFTR 拷贝突变)。CF 患者可能有呼吸道、消化道、生殖道等多种器官功能障碍及并发症,但反复的慢性呼吸道感染和呼吸功能衰竭是其致死的主要原因。

很长一段时间内都没有针对 CF 内在病因的治疗药物,传统方法只是针对临床症状的治疗(例如通过抗菌药物控制呼吸道感染),直到 CFTR 基因突变的发现,治疗目标才从对症治疗转向纠正 CFTR 蛋白的结构和功能异常等方面。2012 年 10 月,第一个靶向治疗 CF 的个性化药物出现。Vertex 制药公司的 Kalydeco(通用名: Ivacaftor, 即 VX-770) 获得美国食品药品监督管理局(FDA)批准,用于治疗 CFTR 基因发生了 G551D 突变(该突变影响美国约

4% 的 CF 患者,其 CFTR 离子通道不能正常开放)的年龄 6 岁及以上的 CF 患者。Kalydeco 是一种 CFTR 增效剂(CFTR potentiator),可延长 CFTR 通道在细胞表面的开放时间,增强 CFTR 蛋白在细胞表面的功能,在作用机制上是第一个直接针对 CF 患者基因缺陷的治疗药物,而不是常规的对症治疗药物,其重要意义不言而喻。后续 Kalydeco 又进一步扩大了适应症(针对更多的基因突变靶点,并扩大了年龄适用范围),但并不能治疗 CF 患者中最常见的 F508del 基因突变(该突变造成 CFTR 的错误折叠以及加工和运输缺陷,阻止其到达细胞表面)。因此,2015 年 7 月,美国 FDA 批准了 Vertex 第二个治疗 CF 的复方药物 Orkambi(ivacaftor/lumacaftor) 上市。Lumacaftor 的作用机制与 Ivacaftor 不同,它是一种 CFTR 纠正剂(CFTR corrector),可以纠正 F508del 基因突变引起的 CFTR 转运缺陷,增加细胞表面成熟蛋白的数量。这是一个在 Kalydeco 的基础上开发的复方药物,用于治疗 6 岁及以上 CFTR 基因 F508del 纯合突变的 CF 患者。

靶向不同类型 CFTR 基因突变的治疗为 CF 的治疗带来了个性化的改变。为进一步扩大治疗人群,Vertex 又推出了“三药复合”配方。2019 年 10 月,美国 FDA 批准 Trikafta(elexacaftor/ivacaftor/tezacaftor)——首个治疗最常见囊性纤维化突变患者的三联疗法,用于治疗 12 岁及以上且至少携带一个 F508del 基因突变的 CF 患者(约占 CF 患者的 90%),成为目前 CF 群体中数目最庞大的突变患者的治疗药物。Trikafta 由三种有效成分构成,其中 Elexacaftor 和 Tezacaftor 是新一代 CFTR 蛋白矫正剂,可恢复携带 F508del 突变的 CFTR 蛋白的功能,促进 CFTR 的加工和转运,增加细胞表面 CFTR 的数量,Ivacaftor 则可以通过延长细胞表面 CFTR 通道的开放时间增强缺陷型 CFTR 蛋白的功能。在临床试验中,Trikafta 使肺活量(检测标准为一秒用力呼气容积占预计值的百分比,ppFEV1)增加了 10%~15%(这是个很显著的改善,患者从濒临死亡到基本可以正常生活),并减轻或延缓 CF 并发症的出现。

Trikafta 三药组合被 *Science* 评为 2019 年十大科学突破,其重大意义在于它可以纠正 CF 中最常见的突变,将治疗范围扩大到约 90% 的 CF 患者(此前针对缺陷蛋白的治疗方法只对少数患者有效),而且可将 CF 从进行性疾病转变为更易于控制的慢性疾病。然而,仍有约 10% 的白人 CF 患者无针对性