

# 2015年生命科学热点回眸

吴晓丽<sup>1,2</sup>

- 1.《中国学术期刊文摘》编辑部,北京 100081
- 2.《科技导报》编辑部,北京 100081

**摘要** 2015年无疑在生命科学历史画卷上写下了浓墨重彩的一笔。站在新起点,本文盘点2015年生命科学领域取得的重大研究进展,回顾基因组编辑技术、图谱、结构生物学、干细胞、埃博拉、艾滋病、癌症、糖尿病等研究领域的热点突破。

**关键词** 生命科学;基因组编辑技术;图谱;剪接体;干细胞;埃博拉;艾滋病;癌症;糖尿病

**doi** 10.3981/j.issn.1000-7857.2016.01.001

生命科学是研究生命现象、生命活动的本质、特征和发生、发展规律,以及各种生物之间和生物与环境之间相互关系的科学。研究生命对于发现生命起源及其奥秘都有着非同寻常的作用和意义,因此,生命科学是当今最受关注的基础科学。

刚刚过去的2015年,对生命科学领域来说是不平凡的一年,涌现出了许多激动人心的新成果和新突破。2015年生命科学在基因组编辑技术、图谱、结构生物学、干细胞、埃博拉、艾滋病、癌症、糖尿病等重点领域迎来了全新的井喷式发展,取得了许许多多突破性成就。正值岁末年初,笔者细心梳理,一一盘点和回顾2015年生命科学领域发生的那些重大突破。

## 1 基因组编辑技术

基因组编辑技术可以说是2015年生命科学领域最热门的研究,特别是被业内誉为“基因剪刀”的CRISPR基因组编辑技术。它使活体细胞DNA的编辑过程变得简单、低廉且十分精准,打开了基因缺陷治疗和预防疾病蔓延的大门。该技术在问世的3年多里已连续3次入选《Science》年度十大突破,其中2015年更被评为头号突破。

CRISPR 全称成簇的、规律间隔的短回文重复序列(clustered regularly interspersed short palindromic repeats),



图1 基因组编辑技术——分子手术刀示意(图片来源:中国日报网)

是源于细菌及古细菌中的后天免疫系统。它可利用靶位点特异性的RNA指导Cas蛋白对靶位点序列进行修饰。直到2012年,科学家才开始利用这一系统在活体动物基因组中生成靶向突变,删除原有基因或插入新基因,成为生物学史上第一种可高效、精确、程序化地修改细胞基因组包括人类基因组的工具,具有治疗多种疾病的潜力。正如CRISPR共同发现者之一、生物学家Jennifer Doudna所说:“实际上,我们有了把能对基因组进行切割的分子手术刀。过去的所有技术都有点像大锤

……这个发现给科学家提供了可以实际操作的工具,难以置信。”<sup>[1]</sup>(图1)

炽热的基因组编辑技术CRISPR已成为全球科学家的宠儿,从老鼠到人类胚胎进行广泛的试验,2015年取得了数项激动人心的进展。

### 1.1 首次修改人类胚胎基因

2015年4月,中国基因工程教育部重点实验室分子生物学家黄军就及其团队修改了人类胚胎的基因,属世界首次,相关成果发表在2015年5月出版的《Protein & Cell》上(图2)<sup>[2]</sup>。

研究人员选取不可能发育为正常

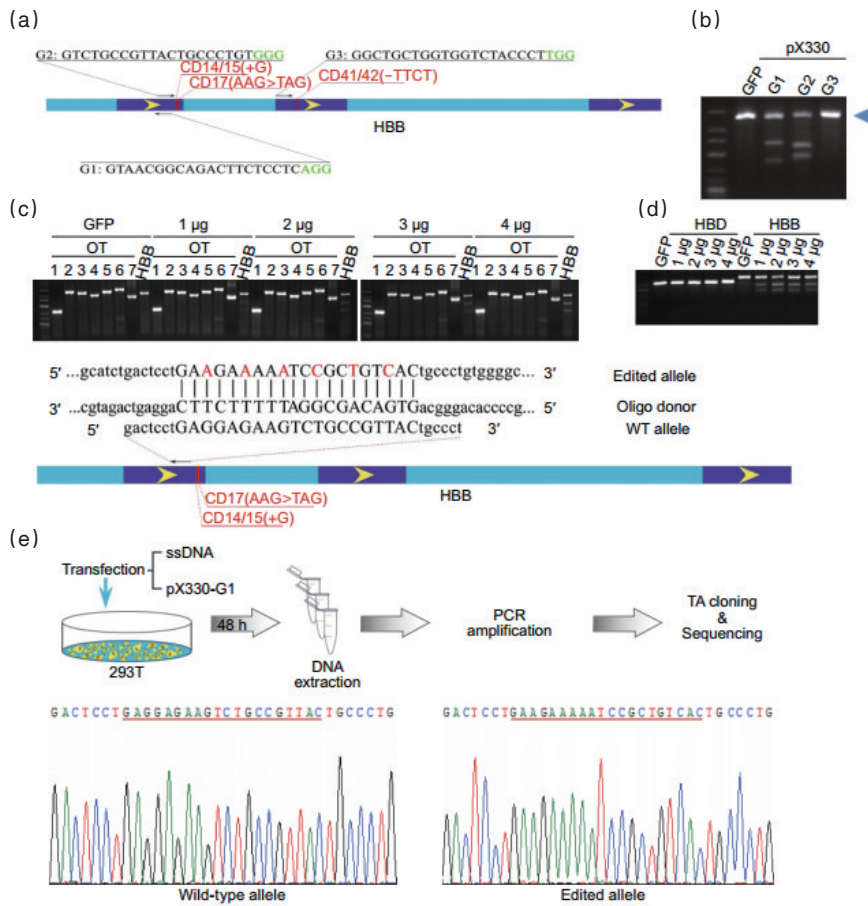


图2 利用CRISPR/Cas9技术剪切人类受精卵的HBB靶向基因

人的三核受精卵细胞(一个卵细胞核两个精子细胞核),利用CRISPR/Cas9技术剪切人类受精卵的HBB基因( $\beta$ -globin gene),因为HBB基因突变会导致地中海贫血症。他们注射了86个三核受精卵,其中71个受精卵存活。在做检测的54个样品中,有28个受精卵的HBB被剪切,而其中只有更小一部分被重组修饰。不仅如此,非靶向的突变也出现了。虽然黄军就采用的是多余胚胎,并且胚胎不会成为新生命,但研究还是引发了激烈的伦理学争论,并推动了2015年12月的人类基因编辑国际峰会(International Summit on Human Gene Editing)在美国召开。这一争论在该会上达到了顶峰,来自20多个国家近500位伦理学家、科学家和法律专家共同讨论了这个问题。专家认为,不应完全禁止人类基因编辑技术的应用,但在证明这项技术安全可靠前,不能进行胚胎的基因编辑<sup>[3]</sup>。黄军也就因此

被评为《nature》2015年度十大人物之一。

### 1.2 攻克CRISPR/Cas9基因组编辑技术的主要障碍,改造获得更好的CRISPR/Cpf1基因组编辑系统

CRISPR/Cas9技术是通过细胞的DNA进行精确地靶向修饰来发挥作用。借助于与靶位点序列相匹配的一段短RNA分子,Cas9蛋白可改变指定位点的DNA。尽管Cas9能够高度有效地切割它的靶位点,但这个系统的主要缺点是:一旦进入到细胞中,它可以结合并切割额外的非目标位点。这有可能造成意外的编辑,完全改变基因表达或是敲除掉某一基因,导致癌症形成或其他的问题出现<sup>[4,5]</sup>。

张锋(Feng Zhang)团队2015年12月1日在线发表于《Science》上的研究论文报道,设计改造了革命性的CRISPR/Cas9基因组编辑技术,大大减少了“脱靶”编辑错误<sup>[6]</sup>。这一完善的技术

解决了使用基因组编辑时面对的一个主要技术问题。在构成化脓性链球菌Cas9酶的约1400个氨基酸中,他们通过改变3个氨基酸将“脱靶编辑”显著减少至无法检测到的水平。

张锋团队还研究提供了一种更好的CRISPR基因组编辑工具。他们根据生物进化理论,在细菌蛋白库中寻找更理想的DNA切割酶获得了成功,使该技术超更简单、更便宜、更快、更准等方向上迈进一大步。与过去的CRISPR/Cas9基因组编辑技术相比,新的CRISPR/Cpf1基因组编辑系统拥有5大优势:1)只需1个协助RNA分子。Cas9系统需要2个RNA分子协助,Cpf1只需要1个RNA分子。2)Cpf1酶分子量比Cas9小,进入细胞更容易,编辑成功率会提高。3)Cpf1系统不同的识别序列令其基因编辑效果更好。4)剪切位置与Cas9不同,选择余地更大。5)产生黏性末端,便于新DNA序列插入<sup>[7]</sup>。该研究成果发表于2015年10月22日出版的《Cell》上(图3)<sup>[8]</sup>。

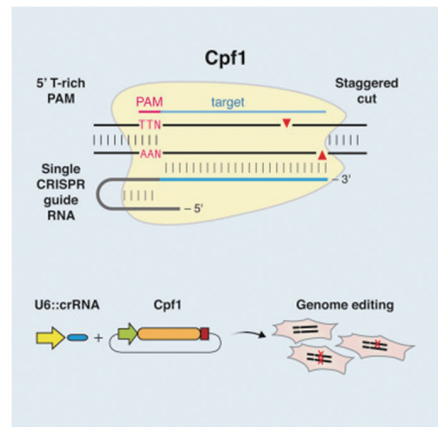


图3 CRISPR/Cpf1基因组编辑系统

### 1.3 打造超级肌肉狗

狗在营养代谢、生理解剖等方面与人类极其相似,因此狗是研究人体生理和疾病发生机理的理想实验动物。中国科学院广州生物医药与健康研究院和南京大学-南京生物医药研究院、广州医药研究总院等合作,利用CRISPR/Cas9技术成功培育出两只肌肉生长抑制素(MSTN)基因敲除狗,在世界上首次建立了狗基因打靶技术体系。相关研究2015年10月12日在线发表在



图4 15月龄的肌肉生长抑制素基因敲除比格犬(左为大力神,右为天狗)(图片来源:科学网)

《Journal of Molecular Cell Biology》上<sup>[9]</sup>。

研究团队选取肌肉生长抑制素基因作为第一个敲除目标基因,该基因对骨骼肌生长具有抑制作用,被敲除后,肌肉生长发育能力增强。所获得的基因敲除狗的肌肉在4月龄时就显得比普通狗更为发达,成年以后将具有更强的运动能力,研究组将两只狗分别命名为大力神和天狗(图4)。基因敲除狗的培育将为人类疾病治疗和药物研发提供新的实验动物模型,也将加速培育更多含优良遗传性状的新品系狗<sup>[10]</sup>。

#### 1.4 CRISPR/Cas9 技术成功精确改造人类T细胞基因组

针对T淋巴细胞的基因改造的设想早已提出,并且从理论上,科学家认为改造T淋巴细胞可以用于癌症等多种疾病的治疗。然而,改造T淋巴细胞

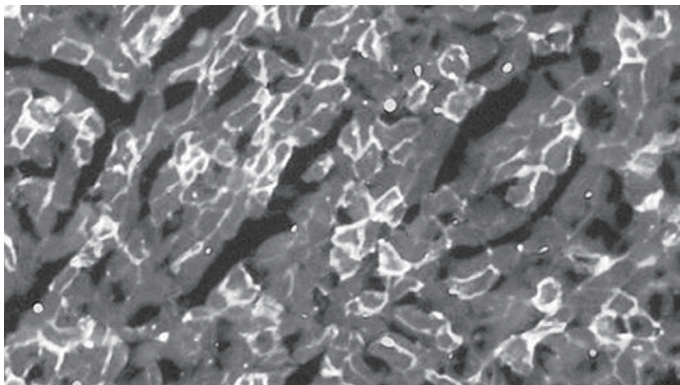


图5 CRISPR技术有望用于治疗肌肉萎缩遗传病(图片来源:科学网)

的基因组并非易事,只有很少的细胞能够完成基因组编辑。基因改造系统需要敲除T淋巴细胞内的一些基因,加入一些基因进入基因组,还需要修复一些突变的基因位点。美国加州旧金山的科学家使用 CRISPR/Cas9 技术成功精确改造了人类T细胞基因组<sup>[11]</sup>。相关研究成果发表在2015年8

月18日出版的《PNAS》上<sup>[12]</sup>。利用Cas9对初级淋巴细胞的成功精确改造,是基因工程治疗真正用于癌症的免疫治疗、艾滋病、免疫缺陷病、自身免疫疾病治疗的开端,具有里程碑式意义。

#### 1.5 CRISPR 技术有望治愈肌肉萎缩症

杜氏肌营养不良症(DMD)由抗肌萎缩蛋白缺乏或功能受损而引起。抗肌萎缩蛋白是肌肉的重要组成部分,其基因含79个被称为外显子的蛋白编码区域,任何一个外显子突变都可能导致抗肌萎缩蛋白出现。DMD只影响男孩,大约每3500名新生男婴中就有1人罹患该症,患者通常

只能活到30多岁。迄今为止,还没有找到一种能够有效治疗这种疾病的方法<sup>[13]</sup>。2015年12月31日《Science》报道,3个研究小组的科研人员使用CRISPR技术剪掉了罹患杜氏肌营养不良症小鼠的一部分缺陷基因,从而使得这些啮齿动物能够制造一种必不可少的肌肉蛋白<sup>[14]</sup>。这是第一次成功使用CRISPR技术对遗传病动物出生后进行的基因治疗(图5)。

#### 1.6 CRISPR 技术可干预埃及伊蚊肆虐

埃及伊蚊每年使数以千万计的人感染上基孔肯亚病、黄热病和登革热等致命疾病。美国洛克菲勒大学的研究人员在埃及伊蚊的几个基因上,利用CRISPR/Cas9基因组编辑技术,有效产生靶向基因突变,掌握了致命的埃及伊蚊如何传播疾病,叮咬人类等信息,有望对其进行技术干预<sup>[15]</sup>。相关研究发表在2015年4月7日出版的《Cell Report》上(图6)<sup>[16]</sup>。

## 2 图谱研究

图谱(map)概念源自人类基因组图谱(human genome mapping),随着人类有史以来第一个基因组图谱问世,科

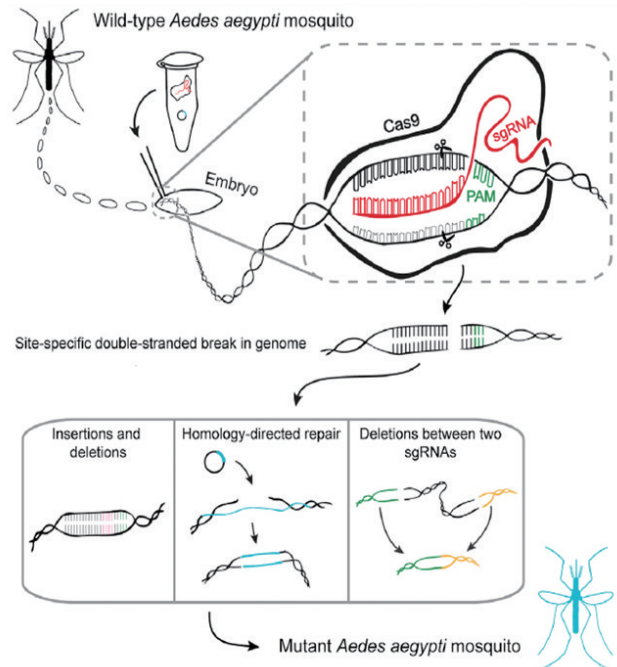


图6 CRISPR 技术可干预埃及伊蚊肆虐

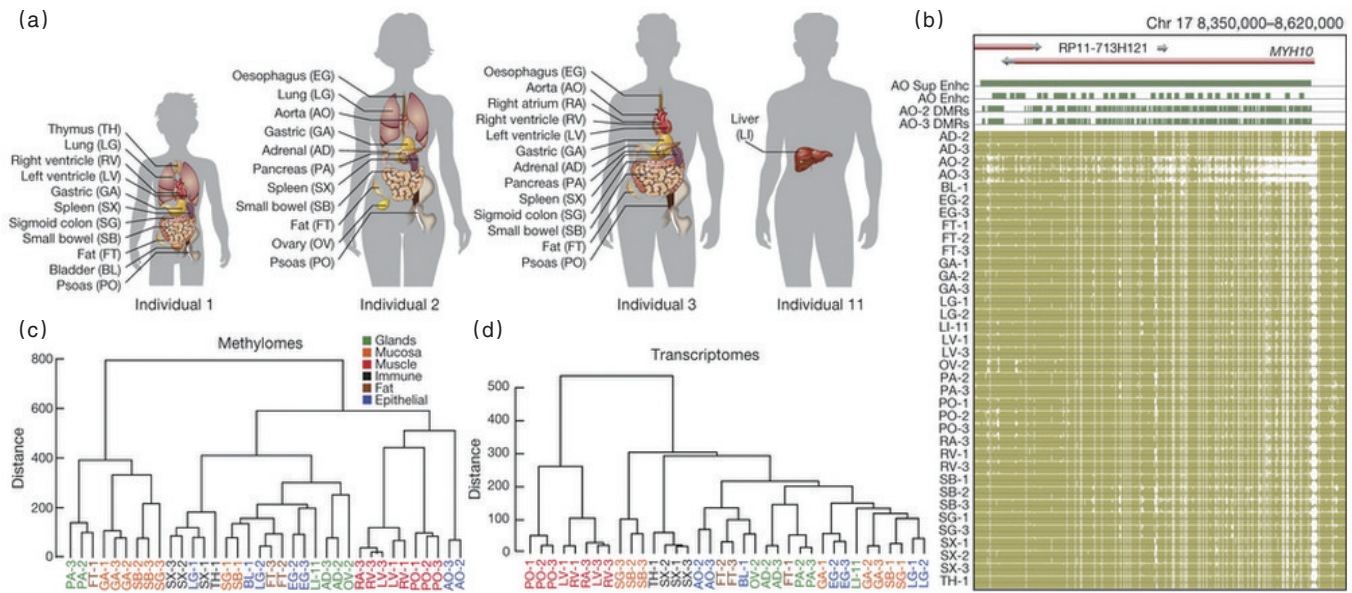


图7 人类器官的甲基化组和转录组

学家们开始大规模地搜寻生命科学大数据<sup>[17]</sup>。

表观基因组是附着在基因组上的化学标记模式。表观基因组并不改变基因,但能决定哪些基因会被激活以及它们激活的方式及时间。众所周知,表观遗传调控失常与癌症、自闭症和心脏病等疾病相关联,这一巨大的数据宝库预计将提供有关人类健康和疾病生物学大量新见解。

### 2.1 最全面的人类表观基因组图谱

2015年2月,《Nature》杂志及其旗下相关的6大期刊同时在线发表24篇科技论文,发布涉及100多种人类细胞和组织的第1张表观基因组综合图谱,包括脑细胞、肌肉细胞、肝细胞、皮肤细胞和胚胎细胞。这是对2012年发表的上一次研究(16种)的补充,是美国国立卫生研究院(NIH)主导的表观基因组学路线图计划(Roadmap Epigenomics Program, REP)中众多参与者的顶尖劳动成果。这些基因组信息可帮助科学家对诸如肿瘤、阿尔茨海默症等疾病的发病机制进行更深层次了解<sup>[18]</sup>。

### 2.2 最全面的人类器官表观基因组图谱

个体的基因组在每个细胞中都是相同的,但是表观基因组却存在差异,它们与任何特定时间细胞实际利用的

基因密切相关。一些甲基化标记可帮助血细胞忽视掉脑细胞或肝细胞必需的一些基因。并且它们可以随时间发生改变——例如,个体年龄、饮食或环境变化都可以影响甲基化<sup>[19]</sup>。

美国加利福尼亚大学、Salk研究所等机构科学家构建了来自个体捐赠者(包括女人、男人和孩子)的10多种不同人类器官最全面的表观基因组图谱。尽管甲基化不会改变个体的遗传序列,越来越多的研究证实它对发育和健康具有重大的影响。文章发表在2015年6月1日出版的《Nature》上(图7)<sup>[20]</sup>。

### 2.3 大规模的人类基因表达差异图谱

在美国国立卫生研究院基因型-组织表达(GTEx)项目资助下,研究人员构建出了一个万众期待的新数据资源,它可以帮助确立个体基因组构成之间的差异对于基因活性的影响以及对疾病的贡献。借助于这一新资源,科学家可以同时探究许多不同人类组织和细胞的潜在基因组学,并有望为研究和了解人类生物学开辟新途径<sup>[17,21]</sup>。研究结果分别发表在2015年5月7、8日《Science》上<sup>[22,23]</sup>。这些研究使人们重新认识了在不同的组织中基因组变异是如何控制基因的开启和关闭方式与时间,表达和沉默基因的数量,以及如何

使得人们容易罹患癌症、心脏病和糖尿病一类的疾病的。

## 3 结构生物学:首次捕获真核细胞剪接体三维结构

在分子生物学上,中心法则是描述细胞最基础也最核心的生命活动基因表达的一套重要规律,于1957年由英国生物学家弗朗西斯·克里克首先提出。其主要内容是编码在DNA中的遗传信息通过转录传递给前体信使RNA(简称转录),再经过剪接去除非编码信息,将编码信息连成一体成为成熟的信使RNA(简称剪接),进而以信使RNA为模版,将编码信息翻译成蛋白质(简称翻译),从而行使生命活动的各种功能。很多疾病是由于剪接环节出现错误,导致由DNA编码的遗传信息不能转化为成熟的信使RNA所致。第二步剪接过程中,剪接体是如何工作,以及剪接体到底是什么样,是迄今为止国际生命科学领域最受瞩目的课题之一,而由于剪接体是一个巨大而复杂的动态分子机器,其结构解析难度被普遍认为高于RNA聚合酶和核糖体,因此也被认为是结构生物学的难题之一<sup>[24,25]</sup>。此前,对转录和翻译环节的结构解析已分别荣获两届诺贝尔化学奖。

2015年8月21日,中国科学院院



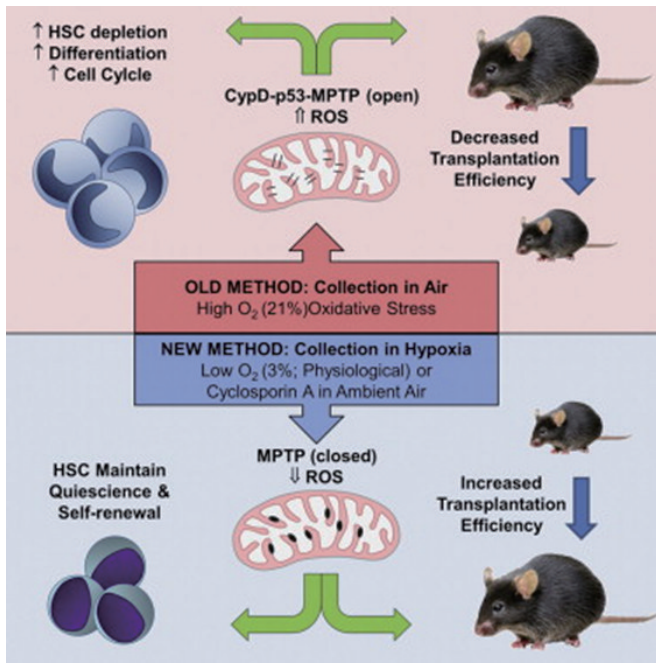


图10 提高造血干细胞移植效率新方法

为“niche”的特殊环境能够帮助干细胞维持未分化和自我更新状态,组成 niche 的细胞会产生信号和生长因子促进干细胞的维持。但是保证只有干细胞能够接受信号而由其产生的定向分化的后代细胞无法接受信号的机制仍未知<sup>[33]</sup>。美国研究人员发现了一个全新机制,能够帮助解释为何只有干细胞能够进行自我更新式的细胞分裂。干细胞能够形成由微管蛋白组成的毫微管结构,而这些线状的毫微管结构会像吸管一样延伸到 niche 中,保证组成 niche 的细胞产生的信号和生长因子只作用于干细胞。相关研究成果发表在 2015 年 7 月 16 日出版的《Nature》上(图

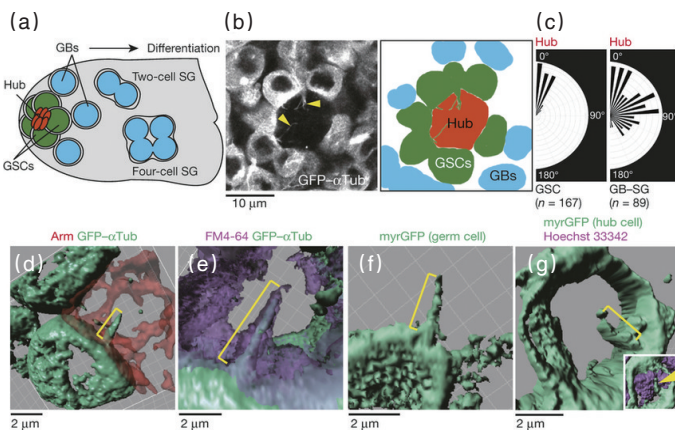


图11 MT-纳米管在果蝇的雄性生殖干细胞小生境的表征

11)<sup>[34]</sup>。

#### 4.4 揭秘肝脏干细胞起源

肝脏主要由高度分化的肝细胞组成并完成许多任务,包括储存维生素和矿物质、去除毒素、调节血液中的脂肪和糖。这些细胞死亡后,由健康的新肝细胞取代。但这些新细胞的来源从来没有被确定<sup>[35]</sup>。霍华德休斯医学研究所(HHMI)的科学家发现了生成功能性肝细胞的肝脏干细胞

细胞。这一研究工作解开了关于肝脏中新细胞起源的一个长期的谜题,即便在健康器官中随着细胞的死亡,肝脏也必须不断地补充新细胞(图 12)。相关研究成果发表在 2015 年 8 月 13 日出版的《Nature》上<sup>[36]</sup>。

#### 4.5 杜氏肌营养不良实质为干细胞病

杜氏肌营养不良是最常见的一种肌营养不良症,是主要影响男孩的毁灭性疾病。据统计,全球大约每 3600 个男孩中就有 1 人患有这种疾病。杜氏肌营养不良中的基因突变会导致 dystrophin 蛋白损失,使患者出现进程性的肌无力,通常在 20 多岁死亡<sup>[37]</sup>。

渥太华大学和渥太华医院的研究

人员首次发现,杜氏肌营养不良(DMD)能够直接影响肌肉干细胞。这项研究发表在 2015 年 11 月 16 日出版的《Nature Medicine》<sup>[38]</sup>上,颠覆了人们长期以来对这种疾病的理解,为实现更有效的治疗奠定了基础,为研究者、患者

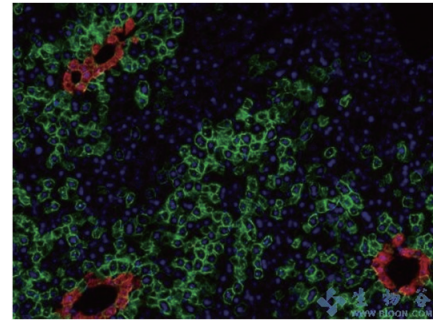


图12 实验小鼠肝脏标本:干细胞就在中央静脉(红色)周围,绿色是干细胞分化的细胞(图片来源:生物谷)

及其家人带来新的希望。

过去,dystrophin 被认为是只存在于肌纤维的结构蛋白中。Rudnicki 及其团队发现,肌肉干细胞也表达 dystrophin 蛋白。这些干细胞负责在肌肉损伤之后进行修复,生成肌纤维的前体细胞。

#### 4.6 人类干细胞衰老机理研究获重要成果

目前,世界各国均面临着严重的人口老龄化,2050 年约 1/3 的中国人口年龄将超过 60 岁。衰老是人类疾病最大的危险因素,针对衰老的基础和转化医学研究正成为全人类共同关注且亟需解决的重大科学问题。

2015 年 4 月 30 日,《Science》在线发表了由北京大学生命科学学院汤富酬实验室、中国科学院生物物理研究所刘光慧实验室等中外科研团队共同合作,在干细胞衰老机理方面的一项突破性研究成果(图 13)<sup>[39]</sup>。该研究结合多能干细胞定向分化技术、基因组靶向编辑技术、以及表观遗传组分析技术首次揭示了异染色质的高级结构失序(disorganization)是人类干细胞衰老的驱动力之一,为延缓衰老以及研究和防治衰老相关疾病提供了新的潜在的靶点和思路。此项研究首次利用人类成年早衰症的干细胞模型,揭示了 WRN 蛋白在维持异染色质稳定性方面的全新功能,阐明了染色质的高级结构失序在细胞衰老中发挥的驱动性作用,并由此提出人类干细胞衰老可能归因于表观遗传改变和基因组不稳定性的互作<sup>[40]</sup>。

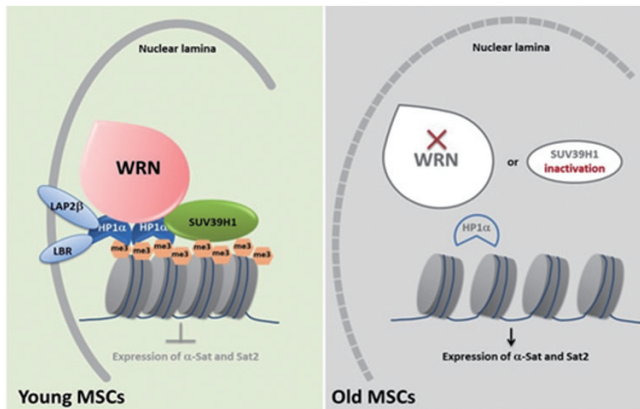


图13 WRN保护异染色质稳定性的示意  
(图片来源:科学网)



图14 1名几内亚男子在2015年4月接受  
埃博拉试验疫苗注射(图片来源:科学网)

## 5 埃博拉研究

埃博拉病毒病是由纤丝病毒科(filoviridae)埃博拉病毒(Ebola virus, EBOV)引起的急性出血性传染病,该病死率极高,达50%~90%,是人类最致命的病毒性传染病之一。世界卫生组织统计数据显示,在2013年底至2015年西非埃博拉疫情大爆发中超过22500人感染埃博拉病毒,因感染丧生的人数达9000人。不论是感染病例数量、死亡人数,还是受影响地区范围,都达到了该病毒1976年被发现以来的最大规模<sup>[41]</sup>。2014年8月8日,EBOV的爆发被正式做为国际高度关注的突发公共卫生事件。

### 5.1 埃博拉疫苗研制

疫苗是对抗埃博拉病毒最有力的工具。埃博拉药物与疫苗研发进展总体令人失望,但由加拿大公共卫生局等机构研发的VSV-EBOV埃博拉疫苗三期临床试验结果却令人鼓舞,其保护效果为75%~100%之间。相关研究结果发表在2015年8月29日出版的《The Lancet》上<sup>[42,43]</sup>。图14为1名几内亚男子在2015年4月接受埃博拉试验疫苗注射。

### 5.2 揭示埃博拉病毒演化

为了了解埃博拉病毒演化,中国援非抗埃医学团队通过大规模基因研究显示,导致塞拉利昂此次埃博拉疫情的病毒与刚开始传入该地区时相比,其遗传多样性增加了。该研究2015年5月14日在线发表于《Nature》上<sup>[44]</sup>。

病原微生物生物安全国家重点实验室曹务春,中国疾病预防控制中心高福院士带领中国CDC实验室检测队和相关专家,分析了2014年9—11月在塞拉利昂5个地区收集的175个埃博拉病毒基因组(此时该地区已经经历了埃博拉疫情的快速增长)。他们发现埃博拉病毒的遗传多样性已经显著增加,出现了好几个新的谱系。病毒演化的速度似乎和在以前的埃博拉疫情中观察到的速度相似<sup>[45]</sup>。这也说明此次疫情的恶化是由在控制扩散和人与人传播上的失败导致的,而不是因为病毒变异的速度超过预期。

## 6 艾滋病研究

人类免疫缺陷病毒(HIV)是一类感染人类免疫系统细胞的慢病毒,属于逆转录病毒的一种,至今仍无有效的治疗方法能够完全治疗这一致命性传染疾病。HIV病毒能够破坏人体免疫力,导致免疫系统失去抵抗力,从而导致各种疾病以及癌症发生,最终使病人免疫系统全线崩溃,获得艾滋病。

目前,全世界有3500万人携带艾滋病毒,大多数需要艾滋病药物的人并没有条件进行治疗。全世界各国政府、组织机构和科学家们都在共同努力,希望在2030年终结艾滋病<sup>[46]</sup>。

### 6.1 解析最完整的HIV衣壳蛋白图像

目前HIV病毒一直在不断地适应并发生变异。为了应对这一情况,科学家试图找到清晰的HIV关键蛋白质,并

解释其在病毒生命周期至关重要的作用。有了蛋白质的清晰图像,科学家能更好地了解身体如何对抗病毒,以帮助未来生产新的,更有效的抗病毒药物。

美国密苏里大学医学院Sarafianos及其团队2015年7月3日在《Science》上发表一项重要研究成果,创造了一个目前最完整的HIV衣壳蛋白的模型(图15)<sup>[47]</sup>。研究小组利用X射线晶体学技术(X-ray crystallography)解开蛋白质的秘密。通过集合蛋白的多个副本图片,拼接成有模式的晶格。随后,在晶体上打出高功率X射线束。通过摸索分析X射线在入射到蛋白质时发生何样的散射,研究人员制作出蛋白质的3D图,构建出HIV衣壳模型来匹配这个3D图。研究人员通过HIV衣壳模型发现了蛋白质之间区域有序的水分子结构,这些数以千计的水分子有助于稳定复杂的衣壳支架。他们推测,这是整个衣壳包装稳定性的一个重要因素。为了检验这一假设,他们用化学品使晶体脱水,随后蛋白质的结构形状改变。这一变化表明,水分子帮助衣壳维持灵活结构并变化不同形式,这对病毒的生命周期有关键作用<sup>[48]</sup>。

### 6.2 新型开瓶器分子将HIV病毒引蛇出洞

数十年来科学家都在尝试开发疫苗来阻断HIV的感染,抗逆转录病毒的药物会减缓病毒的扩散,但无法暴露细胞中隐藏的HIV,而病毒很多时候会存在于一种特殊的细胞病毒储存库中,因

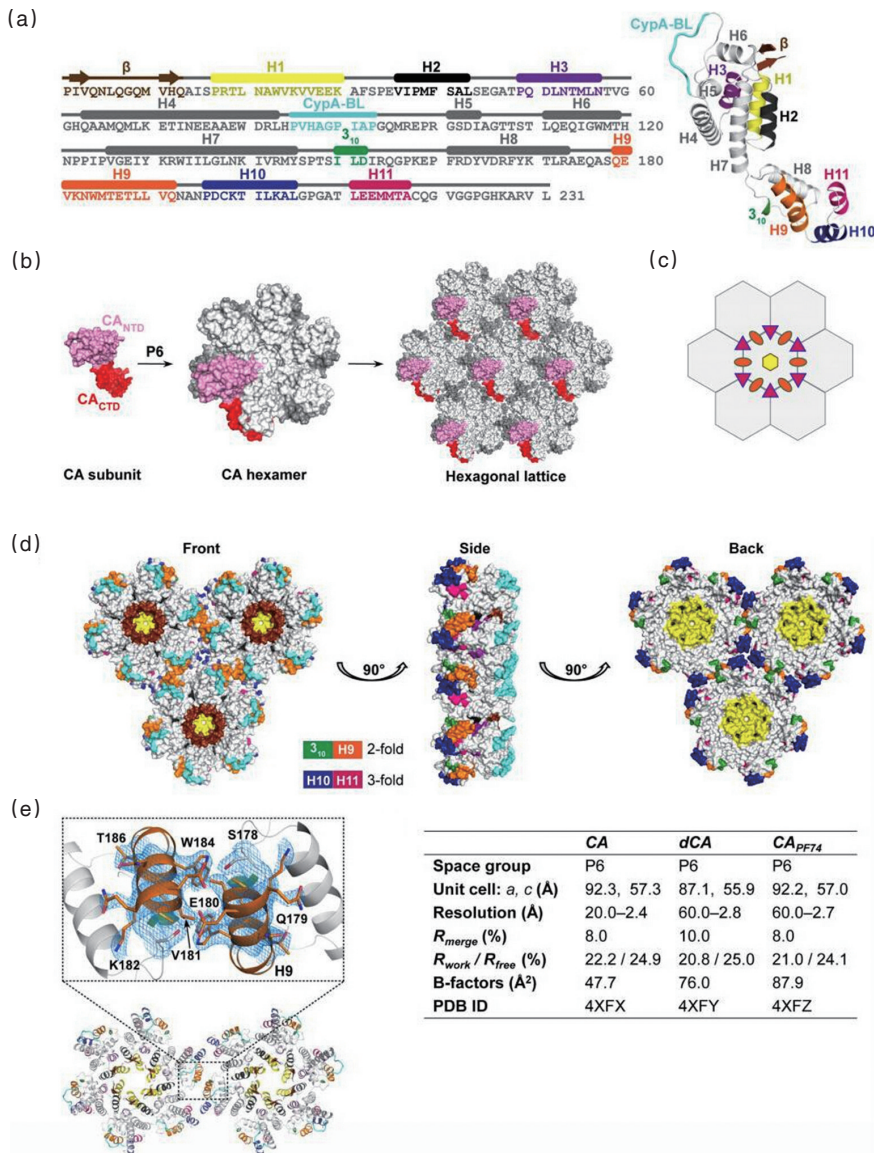


图 15 原生 HIV-1 衣壳蛋白的晶体结构

此研究者必须激活 HIV 储存库驱动病毒充分暴露出来,随后病毒就会被免疫系统所清除<sup>[49]</sup>。

加拿大蒙特利尔大学等科学家研究鉴别出了一种新型途径,可以利用一种“开瓶器”分子驱动 HIV 病毒暴露出被抗体识别的部位,从而使得机体免疫细胞杀灭受病毒感染的细胞。该项研究揭开了一条抵御 HIV 感染的新思路,同时为开发新型疫苗来抑制 HIV 的传播提供了新的线索。该研究成果发表在 2015 年 4 月 8 日出版的《PNAS》上<sup>[50]</sup>。

### 6.3 HIV 疫苗开发突破性进展——3D “设计师”蛋白

疫苗是通过诱发机体免疫系统制造抗体蛋白抵御外来病毒感染。然而

在 HIV 患者机体中病毒总会“欺骗”机体得以存活繁衍,因为 HIV 表面对攻击非常敏感的外膜会不断改变其形状<sup>[51]</sup>。为了克服这个问题,美国杜克大学的研究者在 HIV 疫苗研究领域取得了突破性的成果,开发了一种 3D “设计师”蛋白,一旦将这种蛋白注入 HIV 患者机体中,就会帮助患者机体免疫系统较好地制造有效的抗体抵御 HIV 的侵袭。该项成果发表在 2015 年 7 月出版的《Nature Structural & Molecular Biology》上<sup>[52]</sup>。

### 6.4 有望开发出强效的 HIV 疫苗

目前,控制全球 HIV 的流行需要新型的工具、大胆的策略和多国研究者的通力合作。贝丝-以色列-迪肯尼斯医疗中心(Beth Israel Deaconess Medical

Center)的研究人员开发出了新型 HIV-1 疫苗方案,其包含了一种由纯化的包膜蛋白增强的病毒载体,这种新型疫苗可以为 50% 已接种的非人类灵长类动物提供完全的保护作用,以抵御猴免疫缺陷病毒(SIV)的六重攻击。相关研究成果发表在 2015 年 7 月 17 日出版的《Science》上<sup>[53]</sup>。

SIV 是一种和 HIV 类似的可以感染非人类灵长类动物的病毒。基于临床前的研究数据,这种新型疫苗策略的 HIV-1 版本目前正在进行 1/2a 阶段的国际临床研究<sup>[54]</sup>。研究者希望尽快将这种新型疫苗投入人类临床试验,从而为 HIV 疫苗的研究提供更多的研究数据和创新性成果。

## 7 癌症研究

通常所说的“癌症”泛指所有恶性肿瘤。恶性肿瘤已成为威胁人类健康的主要慢性疾病之一。根据世界卫生组织下属的国际癌症研究所发布的数据显示,2012 年,全球恶性肿瘤发病数达到 1400 万,与 2008 年相比,全球癌症患者和死亡病例都在增加,新增癌症病例大部分在中国。而且报告显示,全球癌症病例呈现逐年增长趋势,如果这一趋势得不到改善,预期 2025 年将会有 1900 万人失去生命,2035 年将达到 2400 万人<sup>[55]</sup>。多年来,科学家在揭示癌症发病机制、开发治疗和预防癌症新方法等方面付出了极大努力,期望将癌症变成一种可控的疾病。

### 7.1 1 滴血可查癌症新方法

癌症早期阶段由于肿瘤很小,利用图像进行检查时很难被发现。日本昭和大学江东丰洲医院等机构的研究小组开发出只需要 1 滴血就能诊断癌症的新方法。这种方法主要通过捕捉血液中与癌有关物质放出的光判断是否患癌。该方法操作简便,只需要 1 滴血,3 min 内就能得出结果。实验中已经确认胰腺癌、胃癌和大肠癌患者的血液会发光。研究小组准备 1 年内实现临床应用<sup>[56]</sup>。相关成果 2015 年 5 月 21 日在线发表在《Scientific Reports》上(图 16)<sup>[57]</sup>。

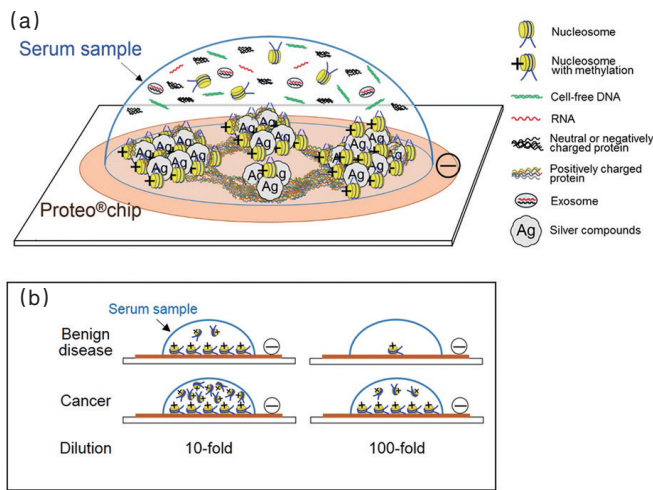


图 16 银 NHC 芯片上的血清物质组合

### 7.2 肿瘤抑制蛋白驱动恶性肿瘤

TP53 是所有人类癌症中频繁突变的基因,其可以编码一种名为 p53 的肿瘤抑制蛋白,p53 通常会通过调节细胞分裂的循环抑制肿瘤,而 p53 蛋白也会通过维持细胞快速生长和分裂完成抑制癌症的目的。当 DNA 损伤时,p53 就会产生一系列保护效应修复细胞 DNA 损伤,如果损伤过于严重就会引发细胞死亡,而 TP53 基因的突变往往会破坏其正常的功能,并且使得携带损伤 DNA 的细胞继续分裂,直至引发癌症发生<sup>[58]</sup>。

美国宾夕法尼亚大学等的科学家研究发现,恶性肿瘤的生长及 DNA 序列未发生改变的基因活性的变化往往与突变的 p53 蛋白质直接相关。为了理解突变的 p53 功能获得 (gain-of-function, GOF) 如何发挥作用,研究人

### 7.3 颠覆癌症起源,生活方式或是重要影响

以前认为癌症的起源完全是因为一些基因突变引起的,导致了癌症细胞的出现并开始扩增。然而,2015 年 6 月 21 日发表在《PNAS》上的研究修改了癌症起因的理论<sup>[60]</sup>。最新研究认为,在正常的组织中,基因突变的细胞还会受到群体的压力选择,因此这种选择压力和突变一起共同决定着癌细胞及肿瘤的形成。造成这种选择压力变化的因素与生活方式及老年化相关。

通过突变细胞的实验发现,健康的组织有很高的容忍度,而并不会出现癌变,这也说明了选择压力对于癌细胞形成有很大影响。几乎对于任何突变,在正常组织中,这些细胞都可以找到适应的方法。一旦人体环境恶化,例如老龄化、吸烟、饮酒、生活压力等等,细胞所处的环境变差,那些突变的细胞则能够很快适应新的环境,使得其癌细胞的性质更容易表现出来,而且在数量上开始增加并在生物组织占主导地位。所以,通过改变生活方式,让大多数细胞继续保持健康,通过健康组织中

员调查了携带不同类型 p53 GOF 替代氨基酸的病人机体肿瘤衍生的癌细胞系的功能,观察这些突变形式的 p53 会结合到癌细胞基因组的哪些位置,该研究或为开发应对难以治疗的癌症的新型策略提供帮助。相关研究成果发表在 2015 年 9 月 10 日出版的《Nature》上(图 17)<sup>[59]</sup>。

的选择压力,癌细胞始终不可能兴风作浪。然而,老年化是每个人都无法避免的,可以通过外界的干扰,让身体可以保持更长时间的健康,进而更好地预防癌症的发生<sup>[61]</sup>。

### 7.4 食用抗氧化剂会促进癌症转移

癌细胞转移是癌细胞从原发部位传播到身体其他部分的过程,是导致多数癌症病人死亡的重要原因。长久以来人们已经知道癌细胞转移是一个非常低效的过程,绝大多数进入血液中的癌细胞最终都不能存活<sup>[62]</sup>。美国德州大学西南医学中心儿童研究所的研究人员发现对癌症小鼠模型进行抗氧化物处理会使癌细胞扩散更快,这一发现增加了人们对于癌症患者食用饮食中的抗氧化物的担心。虽然这项研究结果还没有在人体中得到验证,但研究人员仍然提出:应该用促氧化物质治疗癌症,并且癌症患者不应在饮食中补充大量抗氧化物质。这项研究为癌症治疗增加了新的可能性。相关研究成果 2015 年 11 月 12 日发表在《Nature》上<sup>[63]</sup>。

### 7.5 个性化的癌症免疫疗法新突破

不同于手术、化疗和放疗等传统的癌症治疗方法,癌症免疫疗法利用免疫系统对抗癌症。德国的研究人员在开发个体化癌症免疫治疗策略方面取得重大进展。他们设法鉴别出了与各种癌症类型相关的一些遗传改变或突变,并确定了它们的个体蓝图。这使得科学家们有可能轻而易举地生成在动物模型中已被证实有效的某种定制癌症疫苗。相关研究成果发表在 2015 年 4 月 30 日出版的《Nature》上<sup>[64]</sup>。

他们利用核酸(mRNA)合成疫苗。借助于遗传突变指纹为生成 mRNA 疫苗提供模板。研究人员利用有关 10 个突变(而非单一突变)的遗传信息实现合成过程,使得能够在几个地方同时攻击肿瘤,确保了肿瘤无力进行抵抗。事实上,在一种动物模型中利用这一方法可导致有效消退和消除一些肿瘤。这些 RNA 疫苗并不会造成肿瘤细胞遗传组成的永久改变,简单地说,在完成了刺激和引导机体免疫系统的工作之后它们便会被清除。这表明,根

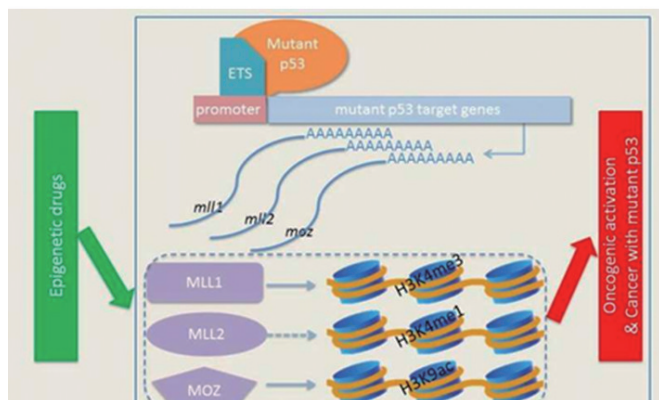


图 17 肿瘤抑制蛋白 p53 驱动恶性肿瘤示意 (图片来源:生物谷)

据需要生产定制化疫苗治疗癌症可能且可行<sup>[65]</sup>。

### 7.6 癌症药物抵抗获得新发现

一直以来,癌症药物抵抗是限制临床应用激酶抑制剂靶向治疗癌症,提高治疗效率的主要因素。2015年4月16日,《Nature》发表了美国科学家的一项最新研究进展,发现癌症靶向治疗药物会引起癌细胞产生分泌信号方面的变化,改变癌细胞生存微环境,最终导致肿瘤复发<sup>[66]</sup>。该项研究对于临床解决肿瘤抗药性及癌症复发问题具有重要指导意义。

研究人员发现在人类和小鼠黑色素瘤以及人类肺腺癌细胞中,靶向BRAF, ALK 和 EGFR 的激酶抑制剂会诱导细胞产生一个复杂的分泌信号调节网络。这种靶向治疗诱导的分泌信号会刺激产生药物抵抗的癌细胞克隆进一步生长、扩散和转移,并且促进药物敏感性肿瘤细胞存活,最终导致肿瘤的复发<sup>[67]</sup>。

## 8 糖尿病研究

2015年11月11日,国际糖尿病联合会(IDF)在布鲁塞尔举行的世界糖尿病日中公布了关于糖尿病的新数据:2015年糖尿病医疗保健支出总额为6730亿美元,预计至2040年增长至8020亿美元。糖尿病死亡率大于艾滋病、结核病和疟疾死亡率的总和,大约每6 s就有1个糖尿病患者死亡。目前全球有4.15亿糖尿病成年患者,3.18亿人存在患糖尿病的风险。大多数国家5%~20%的医疗预算花在糖尿病上,IDF预计至2040年每10个人中将有1人患糖尿病<sup>[68]</sup>。

糖尿病是一种非常古老的疾病,分为1型和2型,2型糖尿病占全球所有糖尿病患者群体的90%。降低血糖并不是糖尿病治疗的唯一目的,在有效控制血糖的同时,预防和减少低血糖风险或诱发的心血管事件等并发症,改善患者生活质量,延长患者生命才是最终目标<sup>[69]</sup>。糖尿病研究一直是各国科学家们非常感兴趣的领域之一。

### 8.1 揭示糖尿病病因新机制

2型糖尿病是一种代谢性疾病,其主要特征就是胰岛素抵抗,相对胰岛素缺乏和高血糖,这种疾病的患者体内产生胰岛素的能力并非完全丧失,有的患者体内胰岛素甚至产生过多,但胰岛素的作用效果却大打折扣。因此其中心问题是葡萄糖生成。

科学家对于胰岛素抑制肝脏生成葡萄糖的机制一直争论不休。许多人认为,是由于胰岛素直接作用于肝脏抑制了葡萄糖生成<sup>[70]</sup>。然而由耶鲁大学领导的研究小组揭示出了一个不同的过程,确定了通常情况下胰岛素抑制肝脏中葡萄糖生成的分子机制,以及这一过程在2型糖尿病患者中停止作用引发高血糖症的原因。这一新的机制对当前的理论提出了挑战,其有可能促成一些新的治疗靶点,设计出更好的、更有效的药物。相关研究成果发表在2015年2月12日出版的《Cell》杂上(图18)<sup>[71]</sup>。

### 8.2 治疗糖尿病从免疫下手

1型糖尿病最常见于胰腺停止生成胰岛素的儿童;2型糖尿病的特点是,机体无法响应胰岛素,往往是由体重超重所引起。两种形式的糖尿病都可导致血糖高水平。第3类糖尿病会造成一些与阿尔茨海默症相似的症状。第4类是老年消瘦造成的糖尿病。最新研究发现,老年瘦鼠的糖尿病(或胰岛素抵抗)与由体重增加所导致的糖尿病(2型)有着不同的细胞原因。该项研究发现为一种新型糖尿病(4型)指出了可能的治疗方法<sup>[72]</sup>。

研究比较了健康小鼠、罹患肥胖相关糖尿病的小鼠和罹患年龄相关糖尿病的小鼠的免疫

系统。他们发现,罹患年龄相关糖尿病的小鼠脂肪组织内有着异常高水平的调节性T细胞(Tregs)。另一方面,罹患肥胖相关糖尿病的小鼠尽管有着更多的脂肪组织,但这一组织中的Tregs水平正常。当通过靶向这些免疫细胞需要的一种分子来阻止Treg细胞在脂肪中累积时,小鼠不再在老年时形成4型糖尿病。但如果小鼠变肥胖,阻断脂肪中的Tregs细胞则不能阻止2型胰岛素抵抗。相关研究成果发表在2015年12月3日出版的《Nature》上<sup>[73]</sup>。

### 8.3 干细胞移植可治疗2型糖尿病

人类胚胎干细胞诱导的胰腺前体细胞能够有效逆转1型糖尿病动物模型的高血糖症,但其对于2型糖尿病的治疗作用一直未有报道。加拿大的科学家们发现胰腺前体细胞移植对于2型糖尿病治疗具有良好效果,与糖尿病治疗药物联合使用,治疗效果更加明显,这项研究表明,基于干细胞技术的治疗方法或许是治疗糖尿病的一种有效选择,与治疗糖尿病药物联用会起到更好的治疗效果<sup>[74]</sup>。相关研究成果发表在2015年4月14日出版的《Stem Cell Reports》上<sup>[75]</sup>。

### 8.4 可替代胰岛素注射的智能胰岛素贴片

目前糖尿病患者为了控制血糖水

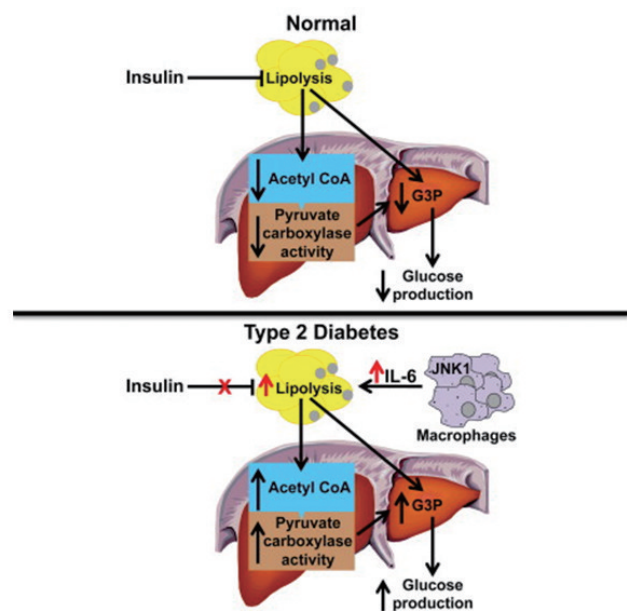


图18 肝脏胰岛素抵抗的分子基础示意

平,需定期手指采血,并反复注射胰岛素,这一过程痛苦且不精确。此外,如果注射错误剂量的胰岛素会导致严重的并发症,例如,失明、截肢甚至糖尿病昏迷和死亡<sup>[76]</sup>。幸运的是,科学家已发明一种“智能胰岛素贴片”,可望替代胰岛素注射。这种智能贴片不仅可以检测血糖水平的增加,而且,当需要的时候,贴片还可以分泌适当剂量的胰岛素进入血液中。这个贴片是一个很薄的方形,不超过1美分硬币大小,上面覆盖着超过100个微小的细针,每个针大约像睫毛大小。这些微针上装有胰岛素和葡萄糖感应酶,当血糖水平升高时,这些微针即可以释放胰岛素。研究人员在1型糖尿病小鼠模型上检测了这种智能、无痛贴片的功效,血糖降低长达9 h。该项研究发表在2015年6月22日出版的《PNAS》上(图19)<sup>[77]</sup>。

### 8.5 发明“智能胰岛素”,仅在血糖升高时奏效

1型糖尿病患者需要通过注射胰岛素来控制血糖水平,但是注射胰岛素也会有让血糖水平

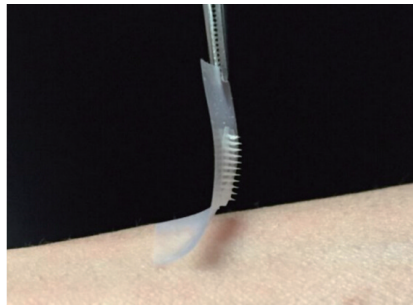


图19 智能胰岛素贴片示意

过低的风险,因此患者必须定期进行检查,保证血糖水平在一个合理的范围。2015年2月24日,发表在《PNAS》上的一项研究中,科学家发明了一种“智能

胰岛素”,有望彻底改变糖尿病的管理方式(图20)<sup>[78]</sup>。与传统的胰岛素相比,这款“智能胰岛素”不需要每天重复进行血液测试和注射来保证体内的血糖水平,它注射后会在体内循环,需要时(也就是血糖升高时)才会发挥作用。

这种“智能胰岛素”是对常规的长效胰岛素进行化学修饰,即通过共价键连上可以识别血糖分子并激活胰岛素功能的苯硼酸基团。当完成该化学修饰后,“智能胰岛素”变身可开关模式。当血糖升高时,苯硼酸基团会自动激活,当血糖恢复正常时,它会自动关闭功能<sup>[79]</sup>。

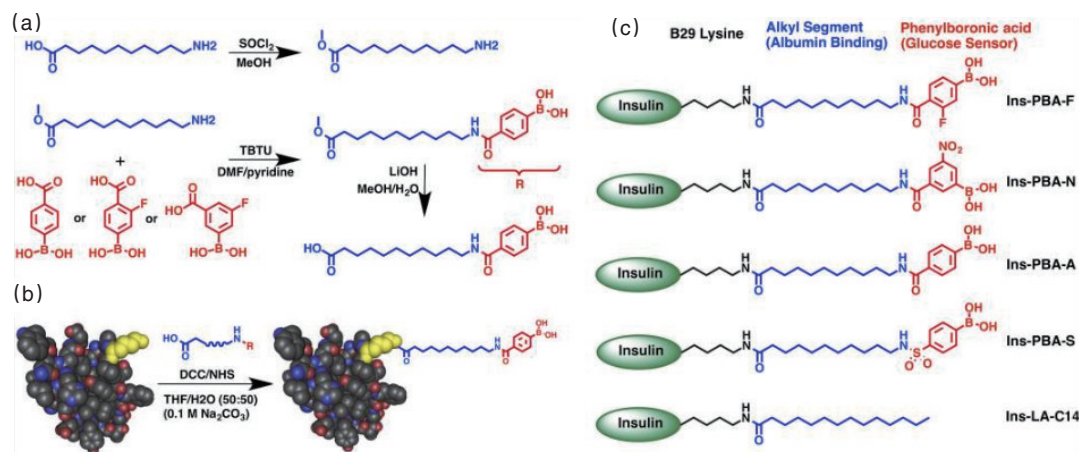


图20 胰岛素修饰策略示意

### 参考文献 (References)

- [1] 林小春. 2015年《科学》十大突破出炉: 基因剪刀居首[EB/OL]. 2015-12-19. <http://www.chinanews.com/gj/2015/12-19/7678245.shtml>.
- [2] Liang P, Xu Y, Zhang X, et al. CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human tripuncular zygotes[J]. *Protein & Cell*, 2015, 6(5): 363-372.
- [3] 我国科学家基因编辑人类胚胎引争议[EB/OL]. 2015-04-24. <http://news.bioon.com/article/6668501.html>.
- [4] 2015年基因编辑领域重磅级研究TOP10[EB/OL]. 2015-12-29. <http://news.bioon.com/article/6676437.html>.
- [5] Ledford H. Alternative CRISPR system could improve genome editing: Smaller enzyme may make process simpler and more exact[J]. *Nature*, 2015, 526(7571). doi:10.1038/nature.2015.18432.
- [6] Slaymaker I M, Gao L, Zetsche B, et al. Rationally engineered Cas9 nucleases with improved specificity[J]. *Science*, 2016, 351(6268): 84-88.
- [7] 孙学军. 基因编辑技术再获新突破[EB/OL]. 2015-09-30. <http://blog.sciencenet.cn/blog-41174-924435.html>.
- [8] Zetsche B, Zetsche B, Gootenberg J S, et al. Cpf1 is a single RNA-guided endonuclease of a class 2 CRISPR-Cas system[J]. *Cell*, 2015, 163(3): 759-771.
- [9] Zou Q, Wang X, Liu Y, et al. Generation of gene-targeted dogs using CRISPR/Cas9 system[J]. *Journal of Molecular Cell Biology*, 2015, doi: 10.1093/jmcb/mjv061.
- [10] 朱汉斌, 黄博纯. 建立世界首个基因敲除狗模型[EB/OL]. 2015-11-03. <http://news.sciencenet.cn/htmlpaper/20151131455753637675.shtm?id=37675>.
- [11] 科学家成功精确改造了人类T细胞基因组[EB/OL]. 2015-08-04. [http://www.wokeji.com/jiankang/rw/201508/t20150804\\_1508863.shtml](http://www.wokeji.com/jiankang/rw/201508/t20150804_1508863.shtml).
- [12] Schumann K, Lin, S, Boyer, E, et al. Generation of knock-in primary human T cells using Cas9 ribonucleoproteins[J]. *PNAS*, 2015, 112(33): 10437-10442.
- [13] 赵熙熙. 基因编辑技术有望治愈肌肉萎缩症[EB/OL]. 2016-01-04. <http://news.sciencenet.cn/htmlpaper/2016141451763038324.shtm?id=38324>.
- [14] Nelson C E, Hakim C H, Ousterout D G, et al. *In vivo* genome editing improves muscle function in a mouse model of Duchenne muscular dystrophy[J]. *Science*, 2015, doi: 10.1126/science.aad5143.
- [15] 房琳琳. 基因编辑技术可干预“埃及伊蚊”肆虐[EB/OL]. 2015-04-04. [http://digitalpaper.stdaily.com/http\\_www.kjrb.com/kjrb/html/2015-04/01/content\\_](http://digitalpaper.stdaily.com/http_www.kjrb.com/kjrb/html/2015-04/01/content_)

- 298526.htm?div=-1.
- [16] Kistler K E, Vosshall L B, Matthews B J. Genome engineering with CRISPR-Cas9 in the mosquito *Aedes aegypti*[J]. Cell Report, 2015, 11(1): 51-60.
- [17] 盘点 2015: 十大生命科学图谱[EB/OL]. 2015-12-31. <http://www.ebiotrade.com/news/2015-12/20151230123252185.htm>.
- [18] 最大表观基因组图谱问世 有助人类理解疾病成因[EB/OL]. 2015-02-21. <http://news.163.com/15/0221/13/AIVVIV4800014AEE.html>.
- [19] 何婧. Nature 重大成果: 最全面的人类器官表观基因组图谱[EB/OL]. 2015-06-03. <http://www.biodiscover.com/news/research/119329.html>.
- [20] Schultz M D, He Y, Whitaker J W, et al. Human body epigenome maps reveal noncanonical DNA methylation variation[J]. Nature, 2015, 523(7559): 212-216.
- [21] GTEx Consortium. The Genotype-Tissue Expression (GTEx) pilot analysis: Multitissue gene regulation in humans[J]. Science, 2015, 348(6235): 648-660.
- [22] Melé M, Ferreira P G, Reverter F, et al. The human transcriptome across tissues and individuals[J]. Science, 2015, 348(6235): 660-665.
- [23] Rivas M A, Pirinen M, Conrad D F, et al. Effect of predicted protein-truncating genetic variants on the human transcriptome[J]. Science, 2015, 348(6235): 666-669.
- [24] 施一公团队首次捕获真核细胞剪接体三维结构[EB/OL]. 2015-08-24. [http://news.xinhuanet.com/hr/2015-08/24/c\\_128158927.htm](http://news.xinhuanet.com/hr/2015-08/24/c_128158927.htm).
- [25] 施一公教授研究组在《科学》发表两篇论文报道剪接体的三维结构并阐述 RNA 剪接的分子结构基础[EB/OL]. 2015-08-21. [http://www.tsinghua.edu.cn/publish/news/4205/2015/20150821054238312366972/20150821054238312366972\\_.html](http://www.tsinghua.edu.cn/publish/news/4205/2015/20150821054238312366972/20150821054238312366972_.html).
- [26] Yan C, Hang J, Wan R, et al. Structure of a yeast spliceosome at 3.6-angstrom resolution[J]. Science, 2015, 349(6253): 1182-1191.
- [27] Hang J, Wan R, Yan C, et al. Structural basis of pre-mRNA splicing[J]. Science, 2015, 349(6253): 1191-1198.
- [28] 吴晶晶. 我国诱导多能干细胞机理研究获得突破性进展[EB/OL]. 2010-06-18. [http://news.xinhuanet.com/2010-06/18/c\\_12235785.htm](http://news.xinhuanet.com/2010-06/18/c_12235785.htm).
- [29] 新方法, 干细胞立变骨细胞[EB/OL]. 2015-11-18. <http://news.bioon.com/article/6674916.html>.
- [30] Sen B, Xie, Z, Uzer G, et al. Intracellular actin regulates osteogenesis[J]. Stem Cells, 2015, 33(10): 3065-3076.
- [31] Cell: 科学家发现提高造血干细胞移植效率新方法[EB/OL]. 2015-06-18. <http://www.bioon.com/tm/TissueEngineering/612498.shtml>.
- [32] Mantel C R, O'Leary H A, Chitteti B R, et al. Enhancing hematopoietic stem cell transplantation efficacy by mitigating oxygen shock[J]. Cell, 2015, 161(17): 1553-1565.
- [33] Nature: 干细胞一关键结构可决定干细胞命运[EB/OL]. 2015-07-06. <http://www.bioon.com/3g/id/6670885/>.
- [34] Inaba M, Buszczak M, Yamashit Y M, et al. Nanotubes mediate niche-stem-cell signalling in the *Drosophila* testis[J]. Nature, 2015, 523(7560): 329-332.
- [35] Nature: 终于找到你! 肝脏干细胞来源揭秘[EB/OL]. 2015-08-06. <http://www.bioon.com/3g/id/6671952/>.
- [36] Wang B, Zhao L, Fish M, et al. Self-renewing diploid Axin<sup>2+</sup> cells fuel homeostatic renewal of the liver[J]. Nature, 2015, 524(7564): 180-185.
- [37] Nature 医学颠覆性文章: 杜氏肌营养不良其实是干细胞病[EB/OL]. 2015-11-22. <http://www.bioon.com/3g/id/6675167/>.
- [38] Dumont N A, Wang Y, von Maltzahn J, et al. Dystrophin expression in muscle stem cells regulates their polarity and asymmetric division[J]. Nature Medicine, 2015, 21: 1455-1463.
- [39] Zhang W, Li J, Suzuk K, et al. A Werner syndrome stem cell model unveils heterochromatin alterations as a driver of human aging[J]. Science, 2015, 348(6239): 1160-1163.
- [40] 人类干细胞衰老机理研究获重要成果[EB/OL]. 2015-05-05. <http://news.sciencenet.cn/htmlpaper/201555930066936348.shtm>.
- [41] 综述: 新型抗埃博拉病毒病靶点研究进展[EB/OL]. 2016-01-05. <http://paper.sciencenet.cn/htmlpaper/20161512263291138344.shtm>.
- [42]《自然》: 十大科学事件[EB/OL]. 2015-12-31. <http://news.sciencenet.cn/submore.aspx?id=2474&subid=2479>.
- [43] Henao-Restrepo A M, Longini I M, Egger M, et al. Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine expressing Ebola surface glycoprotein: Interim results from the Guinea ring vaccination cluster-randomised trial[J]. The Lancet, 2015, 386(9996): 857-866.
- [44] Tong Y, Shi W, Liu D, et al. Genetic diversity and evolutionary dynamics of Ebola virus in Sierra Leone[J]. Nature, 2015, 524(7563): 93-96.
- [45] 援非医疗团队揭示埃博拉病毒演化[EB/OL]. 2015-06-11. <http://news.sciencenet.cn/htmlpaper/20156119305947036420.shtm>.
- [46] 2015 年度艾滋病领域突破性研究进展[EB/OL]. 2015-12-01. <http://www.bioon.com/3g/id/6675270/>.
- [47] Gres A T, Kirby K A, KewalRamani V N, et al. X-ray crystal structures of native HIV-1 capsid protein reveal conformational variability[J]. Science, 2015, 349(6243): 99-103.
- [48] Science: HIV 衣壳蛋白惊现水结构, 抗艾药物新思路[EB/OL]. 2015-07-06. <http://news.bioon.com/article/6670958.html>.
- [49] PNAS: 新型“开瓶器”分子将 HIV 病毒引蛇出洞[EB/OL]. 2015-05-06. <http://news.bioon.com/article/6668876.html>.
- [50] Richard J, Veillette M, Brassard N, et al. CD4 mimetics sensitize HIV-1-infected cells to ADCC[J]. PNAS, 2015, 112(20): E2697-E2694.
- [51] NSMB: HIV 疫苗开发突破性进展[EB/OL]. 2015-07-03. <http://news.bioon.com/article/6670878.html>.
- [52] Kwon Y D, Pancera M, Acharya P, et al. Crystal structure, conformational fixation and entry-related interactions of mature ligand-free HIV-1 Env[J]. Nature Structural & Molecular Biology, 2015, 22: 522-531.
- [53] Barouch D H, Alter G, Broge T, et al. Protective efficacy of adenovirus/protein vaccines against SIB challenges in rhesus monkeys[J]. Science, 2015, 349(6245): 320-324.
- [54] Science: 科学家有望开发出强效的 HIV 疫苗[EB/OL]. 2015-07-06. <http://news.bioon.com/article/6670902.html>.
- [55] 陈万青, 郑荣寿, 张思维. 中国恶性肿瘤的动态变化[J]. 科技导报, 2014, 32(26): 65-71.
- [56] 日开发出一滴血可查癌症新方法[J]. 2015-06-18. [http://news.xinhuanet.com/world/2015-06/18/c\\_1115661751.htm](http://news.xinhuanet.com/world/2015-06/18/c_1115661751.htm).
- [57] Ito H, Hasegawa K, Hasegawa Y, et al. Silver nanoscale hexagonal column chips for detecting cell-free DNA and circulating nucleosomes in cancer patients[J]. Scientific Reports, 2015, doi: 10.1038/srep10455.
- [58] Nature: 肿瘤抑制蛋白竟驱动恶性癌症[EB/OL]. 2015-09-10. <http://www.bioon.com/tm/cancer/614514.shtml>.
- [59] Zhu J, Sammons M A, Donahue G, et al. Gain-of-function p53 mutants co-opt chromatin pathways to drive cancer growth[J]. Nature, 2015, 525(7568): 206-211.

- [60] Rozhok A I, DeGregori J. Toward an evolutionary model of cancer: Considering the mechanisms that govern the fate of somatic mutations[J]. PNAS, 2015, 112(29): 8914–8921.
- [61] 颠覆癌症起源生活方式或是重要影响[EB/OL]. 2015-07-23. <http://www.bioon.com/3g/id/6671494/>.
- [62] Nature 研究再证明食用抗氧化剂会促进癌症转移[EB/OL]. 2015-10-20. <http://news.bioon.com/article/6673710.html>
- [63] Piskounova E, Agathocleous M, Murphy M M, et al. Oxidative stress inhibits distant metastasis by human melanoma cells[J]. Nature, 2015, 527: 186–191.
- [64] Kreite S, Vormehr M, van de Roemer N, et al. Mutant MHC class II epitopes drive therapeutic immune responses to cancer[J]. Nature, 2015, 520: 692–696.
- [65] 何婧. Nature: 个性化免疫疗法新突破[EB/OL]. 2015-05-17. <http://www.biodiscover.com/news/research/118919.html>.
- [66] Obenauf A C, Zou Y, Ji A L, et al. Therapy-induced tumour secretomes promote resistance and tumour progression[J]. Nature, 2015, 520: 368–372.
- [67] Nature: 癌症抗药新发现防止肿瘤复发有新招[EB/OL]. 2015-03-30. <http://www.bioon.com/3g/id/6667486/>.
- [68] 2015 糖尿病领域“15 大突破进展”[EB/OL]. 2015-12-17. <http://www.biodiscover.com/news/research/124671.html>.
- [69] 2014 世界糖尿病日: 我们从未停止战斗! [EB/OL]. 2014-11-14. <http://www.biodiscover.com/topic/hot/305.html>.
- [70] 何婧. Cell 挑战传统理论, 揭示糖尿病病因新机制[EB/OL]. 2015-02-23. <http://www.biodiscover.com/news/research/117023.html>.
- [71] Perry R J, Camporez J G, Kursawe R, et al. Hepatic acetyl CoA links adipose tissue inflammation to hepatic insulin resistance and type 2 diabetes[J]. Cell, 160(4): 745–758.
- [72] 何婧. 华人学者 Nature: 治疗糖尿病从免疫下手[EB/OL]. 2015-12-21. <http://www.bioon.com/trends/news/616423.shtml>.
- [73] Bapat S P, Suh J M, Fang S, et al. Depletion of fat-resident Treg cells prevents age-associated insulin resistance[J]. Nature, 2015, 528(7580): 137–141.
- [74] Stem Cell Reports: 干细胞移植可治疗 II 型糖尿病[EB/OL]. 2015-03-22. <http://news.bioon.com/article/6667222.html>.
- [75] Bruin J E, Saber N, Braun N, et al. Treating diet-induced diabetes and obesity with human embryonic stem cell-derived pancreatic progenitor cells and antidiabetic drugs[J]. Stem Cell Reports, 2015, 4(4): 605–620.
- [76] 王英. PNAS: 取代胰岛素注射的智能贴片[EB/OL]. 2015-06-24. <http://www.biodiscover.com/news/research/119927.html>.
- [77] Yu J, Zhang Y, Ye Y, et al. Microneedle-array patches loaded with hypoxia-sensitive vesicles provide fast glucose-responsive insulin delivery[J]. PNAS, 2015, 112(27): 8260–8265.
- [78] Chou D H, Webber M J, Tang B C, et al. Glucose-responsive insulin activity by covalent modification with aliphatic phenylboronic acid conjugates[J]. PNAS, 2015, 112(8): 2401–2406.
- [79] PNAS: 科学家发明“智能胰岛素”, 仅在血糖升高时奏效[EB/OL]. 2015-02-11. <http://www.biodiscover.com/news/research/117112.html>.

(责任编辑 陈广仁)