

活得“凉爽” 寿命变长

● 本报记者 刁雯蕙

如何延缓衰老？衰老的秘密是什么？在这些问题上，科学家不遗余力地探索答案。有假说指出，限食条件下许多动物的代谢率降低，会显著延长动物寿命，暗示衰老和寿命可能与代谢率有关。然而，代谢率的变化通常伴随着体温的变化，所以很难区分二者各自对寿命的影响。

近日，深圳理工大学（筹）药学院讲席教授、中国科学院深圳先进技术研究院医药所能量代谢研究中心首席科学家 John Roger Speakman 团队联合温州大学教授赵志军团队等，厘清了代谢率与体温对寿命的影响，揭示了在特定条件下，体温对寿命的影响更大。这一成果发表于《自然—代谢》。

代谢与体温孰轻孰重

影响衰老和寿命的因素有很多。许多自然现象表明，代谢率低的动物比代谢率高的动物寿命更长。以小鼠为例，其组织水平的代谢率大约是大象的30倍，小鼠寿命大约3年，而大象寿命大约80年。不同物种之间存在较大差异性，同类物种的研究也发现，低代谢率的动物寿命更长。

代谢与体温有着密切关系。如运动状态下，代谢率升高的同时体温也会升高。也有研究表明，限食条件下，低代谢率的动物体温也低。

“代谢率和体温都可能是影响寿命的重要因素。此前有研究表明，限食会显著延长小鼠寿命，而限食既会降低动物体温，又会降低其代谢率，因此无法区分体温的影响究竟是直接作用于寿命，还是通过影响代谢率介导其对寿命的影响。”论文第一作者兼共同通讯作者赵志军表示。

代谢与体温对寿命的影响，孰轻孰重？对此，研究团队利用一种不同寻常的实验条件，尝试解决这一问题。

他们将黑线仓鼠和实验小鼠长期暴露于高温环境，即将两种动物长期置于热中性区上临界温度(UCT)的环境中。当小型哺乳类动物处于该环境中时，热传导率的降低会使它们的体温趋于升高，但代谢率持续维持在较低水平以减少产热，又可以避免体温过高。

研究结果发现，两种动物的代谢率降低，而体温升高，寿命均显著缩短，低代谢率并没有延长它们的寿命，而高温使它们的寿命变短。这表明，对寿命来说，在一定温度范围内，体温似乎比代谢更重要的影响因素。

降低体温利于延缓衰老

为了进一步区分代谢率与体温对寿命的影响，研究者对上述处于高温环境的两种动物进行吹风散热(风驯化)。



这种方法并未改变高温暴露对动物代谢的影响，但通过增加热传导率，促进机体散热阻止了动物体温升高，结果却逆转了高温暴露对动物寿命的不利影响。这可能暗示在热的环境中，吹风让动物感觉更惬意、活得更长久，即活得“凉爽”、寿命变长。

既然低体温使寿命变长，那么是否生活在温度更高地区的动物寿命更短？

“许多环境因素，特别是温度的变化对体温有一定的影响，但生活在温度更高或更低地区的动物，其寿命的比较应在一定范围和条件内，不宜泛泛而谈。”赵志军解释道。

该研究厘清了体温与代谢率对寿命的影响，表明在一定条件下，体温调节对寿命的影响更大，降低体温利于延缓衰老、延长寿命。

“从上世纪90年代后期到现在，我们开展了一系列探索代谢率与衰老关系的研究，试图阐明代谢和体温的作用。此次明确了体温的作用有望为探究影响寿命的潜在因素打开一扇门。”论文共同通讯作者 Speakman 表示。

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s42255-022-00545-5>

研究发现艰难梭菌毒素 B 入侵人体新“大门”

本报讯 西湖大学生命科学学院陶亮团队与施一公团队合作，首次揭示了超毒力分支艰难梭菌毒素 B 的肠道上皮受体——TFPI 蛋白。这意味着，他们发现了艰难梭菌毒素 B 入侵人体的新“大门”。近日，研究成果在线发表于《细胞》。

此前，陶亮团队已破解了部分毒素 B (TcdB) 是如何通过 FZD 蛋白这扇“大门”进入肠道上皮细胞的。利用 CRISPR/Cas9 的基因敲除文库筛选技术，团队锁定了一个名为组织因子途径抑制因子(TFPD)的蛋白，认为其很可能是两种毒素 B 变体——TcdB2 和 TcdB4 进入细胞的“另一扇门”。

为了验证这一猜想，研究团队首先构建了 TFPIB 敲除的小鼠，随后对小鼠进行腹腔注射 TcdB4 毒素挑战实验，发现有超过 60% 的纯合型小鼠存活了下来。“这证明 TFPI 是 TcdB4 的关键受体，并且显示了肾脏是全身系统感染下的主要受损器官。”陶亮说。

陶亮团队与施一公团队的研究员李颜颜等开展合作，利用冷冻电镜单颗粒三维重构技术，解析了分辨率为 3.1 埃的毒素-受体复合物的三维结构。团队对艰难梭菌毒素 B 进入细胞的路径进行了归类：第一类以 TcdB1/3/5 为代表，从 FZD“大门”进入；第二类主要包含超毒力分支的

TcdB2 和 TcdB4，选择通过 TFPI“大门”进入。

研究团队构建了一种“TFPI 诱饵”，即含有 TFPI 部分关键区域的可溶性蛋白来迷惑并诱捕毒素分子。结果发现，无论是在细胞水平还是小鼠模型中，这类“TFPI 诱饵”都可以有效阻止超毒力分支艰难梭菌毒素 B 的破坏，起到了显著的保护作用。这不仅进一步证实 TFPI 是 TcdB 在肠道上皮中的受体，也预示了可溶性 TFPI 作为中和蛋白在防治超毒力艰难梭菌感染中的潜在应用价值。（温才妃 张弛）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.02.010>

本报讯 近日，《自然—细胞生物学》刊发了中国医学科学院基础医学研究所黄波研究员团队的一项科研成果，揭开了胰腺癌躲避自我消化的谜团。

胰腺导管腺癌(PDAC)是最主要的胰腺癌类型，其发生被认为由炎症所造成。然而，胰腺癌发生初期的炎症成因并不清楚。胰腺细小腺管堵塞促使胰酶从腺管溢出，消化周围自身组织，进而引发炎症，临床急性胰腺炎即是明证，但这引出有关胰腺癌发生的一个关键性问题——极早期的胰腺癌细胞堵塞胰液腺管后，为什么没有被胰酶所消化？

研究发现，作为一类自杀蛋白的 gasderm in E (GSDME) 分子，通常不在肿瘤细胞内表达，而 PDAC 细胞却高表达 GSDME。更为意外的是，GSDME 敲除的胰腺癌细胞能够在小鼠皮下生长肿瘤，但在胰腺原位却不长肿瘤。与皮下肿瘤生长不同，胰腺中快速增殖的肿瘤细胞堵塞或破坏了原本排列有序的腺管，腺管中溢出的胰酶会消化周围包括肿瘤细胞在内的各种细胞。

在这种充满胰酶的环境中，只有能够抵御胰酶消化的肿瘤细胞才能存活生长，该研究发现，正是 GSDME 帮助胰腺癌细胞抵御了胰酶的消化。进一步研究揭示，GSDME 并不直接发挥对胰腺癌细胞的保护，而是通过协助一种被称为 Y-box binding protein-1 (YBX1) 的蛋白分子进入细胞核，促进胰腺癌细胞大量生成黏蛋白，覆盖在细胞表面，其黏性极强，能够黏住胰酶，从而避免胰酶对癌细胞的消化。

黄波表示，该研究揭示了 GSDME 是免疫打孔蛋白能够介导细胞死亡，胰腺癌细胞却利用它为自身服务，模糊了免疫和非免疫界限；高度纤维化是胰腺癌的典型特征，癌结节阻塞胰腺管腔，胰酶对自身组织消化所引发慢性炎症，可能是纤维化发生、发展的关键因素；激活 GSDME 的打孔活性或阻断胰酶抵抗的通路是胰腺癌潜在的治疗策略。（张思玮）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41556-022-00857-4>

黄波团队揭开胰腺癌抵御自我消化谜团