

“小柯”秀

一个会写科学新闻的机器人

《科学》

研究人员认为人体微生物组面临重大挑战

美国斯坦福大学 Erica D. Sonnenburg 和 Justin L. Sonnenburg 研究团队总结工业化社会环境中人体微生物群的脆弱性。该综述文章发表在 10 月 25 日出版的《科学》上。

文章说,人体是一个生态系统,栖息着一系列复杂的微生物,被称为微生物组或微生物群。这个生态系统在人类健康中发挥着重要作用,但是由于最近地球上生活方式的改变,整个人群的肠道菌群发生了重大变化。杀灭或限制病原微生物接触的措施,诸如抗生素和卫生设施等,再加上诸如加工食品之类的其他因素,已经对人体微生物组产生了意想不到的后果,包括可能难以逆转的变化。

文章表示,微生物群的改变以及随之而来的某些功能属性的丧失,可能导致生活在工业化社会中的人们的微生物群落对人类健康产生不利影响。随着宏观生态学家、环境保护主义者和气候科学家争相记录、了解、预测和延迟更广泛环境中的全球变化,微生物群科学家可能会通过使用类似方法来研究和保护我们自身微生物生态系统,从而使人们受益。

相关论文信息：
<https://doi.org/10.1126/science.aaw9255>

特殊细胞可促进组织修复

美国国立卫生研究院 Yasmine Belkaid 课题组研究发现,黏膜相关恒定 T(MAIT)细胞在生命早期被微生物群所印记,并促进组织修复。该项研究成果发表在 10 月 25 日出版的《科学》上。

研究人员认为 MAIT 细胞的发育依赖于特定的时间窗口,此后 MAIT 细胞的发育受到永久性损害。这种印记取决于生命早期暴露于合成核黄素来源抗原的特定微生物。在成年人中,皮肤 MAIT 细胞是产生白介素 17A(IL-17A)淋巴细胞的主要群体,其显示出独特的转录特征,随后能够以 IL-1、IL-18 以及抗原依赖的方式对在皮肤中的共生作出应答。因此,皮肤 MAIT 细胞的局部活化促进伤口愈合。

总之,他们的工作揭示了微生物群与 MAIT 细胞的特定成员之间的相互作用,而后者依次调控组织印迹和随后的损伤应答。

据了解,早期定植和随后的微生物群接触如何影响长期组织免疫仍知之甚少。

相关论文信息：
<https://doi.org/10.1126/science.aax6624>

《细胞》

利用可改造细胞系统或可消灭潜伏艾滋病病毒

利用可改造的 CAR-T 细胞攻击潜伏的艾滋病病毒(HIV),这一成果由美国格拉德斯通病毒和免疫研究所 Warner C. Greene 课题组近日取得。相关论文 10 月 24 日在线发表于《细胞》。

研究人员设计了一种基于细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)的通用 CAR-T 细胞平台,旨在结合多种广泛中和的抗 HIV 抗体。研究人员证明,这个平台(即可改造的 CAR-T 细胞)可以仅在配备了抗 HIV 抗体的情况下有效地杀死血液、扁桃体或脾脏中被 HIV 感染的 CD4 T 细胞,但不影响未被感染的细胞。在抗逆转录病毒疗法的作用下,可改造的 CAR-T 细胞还能在 48 小时内杀死在 HIV 感染者的血液中发现的一半以上的储存库。

可改造的 CAR-T 细胞系统的模块性可以与多种抗 HIV 抗体同时使用,从而产生更大的范围和控制力,这使其有望成为攻击潜在 HIV 病毒库的工具。

据了解,目前减少潜在 HIV 储存库的方法需要首先重新激活含病毒的细胞,使其对免疫系统可见。关键的第二步是杀死这些细胞以减小储存库的大小。内源性 CTL 可能由于细胞衰竭和抗 CTL 病毒的进化而不足。

相关论文信息：
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.10.002>

研究发现树突状细胞新亚型

美国霍华德·休斯医学研究所 Alexander Y. Rudensky 和 Chrysosthemis C. Brown 等研究人员合作揭示了小鼠和人类树突状细胞(DC)异质性的转录基础。这一研究成果 10 月 24 日在线发表于《细胞》。

通过将转录和染色质分析与遗传报告基因表达相结合,研究人员确定了两个主要的 cDC2 谱系,其由不同的发育途径和转录调节因子定义,包括 T-bet 和 ROR γ t,这是两个已知的定义固有和适应性淋巴细胞亚群的关键转录因子。这些新颖的 cDC2 谱系拥有独特的代谢和功能特征。这些发现进一步揭示了人类中保守的 DC 异质性以及新定义的 cDC2 亚群在人类癌症中的存在。

据了解,DC 在协调适应性免疫反应中起着至关重要的作用,因为它们具有启动 T 细胞反应并将其分化为效应谱系的独特能力。基于表型标记及其对 CD8 和 CD4 T 细胞的启动能力,经典 DC 已分为 cDC1 和 cDC2 两个亚群。虽然先前的研究已经很好地描述了 cDC1 亚群的转录调控,但对 cDC2 的发育和功能仍然知之甚少。

相关论文信息：
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.09.035>

更多内容详见科学网小柯机器人频道：
<http://paper.sciencenet.cn/Alnews/>

饮酒行为或与受教育程度相关

该发现对制定和改善干预、治疗策略十分重要

本报讯 最近发表在《分子精神病学》杂志上的一项研究表明,更高的学历即受教育年限更长,可能会影响一个人的饮酒行为,并降低其产生酒精依赖的风险。

酒精摄入在全球范围内都是导致死亡和残疾的主要危险因素。科学家认为,确定与人们饮酒量、饮酒频率以及所饮酒精品类相关的因素,对制定和改善干预、治疗策略可能十分重要。

之前的研究表明,受教育程度可能会影响饮酒行为,但不同研究所得到的结果之间往往存在冲突。

为了评估受教育程度对饮酒行为和酒精依赖可能造成的影响,美国国立卫生研究院的一组研究人员使用了双样本孟德尔随机化的统计方法。

研究人员利用国际基因组学联盟产生的遗传数据,研究了 53 个与受教育程度差异相关的

遗传变异,以及它们与某些饮酒行为的关联。他们测试了在这 53 个与受教育程度相关的变异中,有哪些也存在于另一项研究所报告的具有不同饮酒行为的人的脱氧核糖核酸中。

该研究的通讯作者 Falk Lohoff 说:“我们使用了来自大约 78 万名研究参与者的数据,发现那些与受教育年限多了 3.61 年相关的基因变异,与酒精依赖风险降低约 50%也相关。与受教育程度相关的基因变异同时也会影响饮酒模式和所饮酒精的种类。”

研究人员发现,与更高学历相关的基因变异和人们每周饮酒总量无关,但拥有这些基因变异的人狂饮(每轮饮酒量包含 6 个或以上单位的酒精)频率较低,因喝酒失去记忆的频率较低,同时每个饮酒日饮下的酒精总量以及每周蒸馏烈酒、啤酒和苹果酒的饮用量也较少。

他们还注意到,这种基因变异与烈酒饮用

量较少之间的关联,在女性中比在男性中更加明显,但与啤酒、苹果酒饮用量较少的关联在男性中更加明显。

不过,拥有高学历相关基因变异的人,无论男女饮酒频率都更高,更喜欢随餐饮酒(尤其是男性),且红酒饮用量更大。

Lohoff 说:“有一点很重要,就是要理解虽然这些变异使我们能够研究受教育程度对饮酒和酒精依赖可能带来的影响,但并不意味着受教育程度不能被改变。在这项研究中我们展示了受教育程度可能对饮酒造成的影响,表明提高受教育程度可能是预防问题饮酒、酒精依赖及其后果的有效目标。”

研究人员提醒,由于该研究中的遗传数据来源是英语国家的人,因此这一发现对其他国家的适用性可能有限。他们认为,有必要用其他不同国家和种族的数据来重复这一研究。

科学此刻

10 基因关乎精神分裂症

精神分裂症往往在家族中流行,表明它在很大程度上是可遗传的。不过,一直以来,针对这种严重精神疾病的基因研究只获得了间接的线索。现在,通过对成千上万人的 DNA 进行研究,基因搜寻者首次发现了一些罕见的基因。这些基因一旦发生突变,会直接导致精神分裂症的发生。这可能会让人们了解精神分裂症患者的大脑究竟出了什么问题。

近日,布罗德研究所的 Mark Daly 在得克萨斯州休斯敦市举行的美国人类遗传学会年会上报告了最新成果。

人类遗传学家一直在检测沿着基因组分布的 DNA 标记,以发现在精神分裂症患者中更常见的 DNA 标记。迄今为止,这些全基因组关联研究(GWASs)已在调控基因的 DNA 片段中发现了超过 270 个标记。但是,将一个标记与一个特定基因联系起来并了解该基因在精神分裂症



研究人员已经发现了与精神分裂症有明显关联的基因。

图片来源:IKON IMAGES/GETTY IMAGES PLUS

中发挥的作用,是一项缓慢而艰苦的工作。

两年前,一个名为“精神分裂症外显子组测序革命分析”的全球联盟开始收集患者的外显子(编码蛋白质的 DNA)。目前,该联盟已拥有 2.4 万名精神分裂症患者和 9.7 万名非精神分裂症患者的外显子,并因此获得了所需的统计能力。他们已经发现了 10 个具有促进精神分裂症发生的超致残变异基因。布罗德研究所博士后 Tarjinder Singh 在 10 月 15 日于此次年会上报告说,如果任何一个基因的两份拷贝中有一份是致残类型,那么患精神分裂症的风险将增加 4 到 50 倍。这种极高的风险表明,这些基因——此前只有一个被确认——在某些病例中发挥了

巨大而直接的作用。

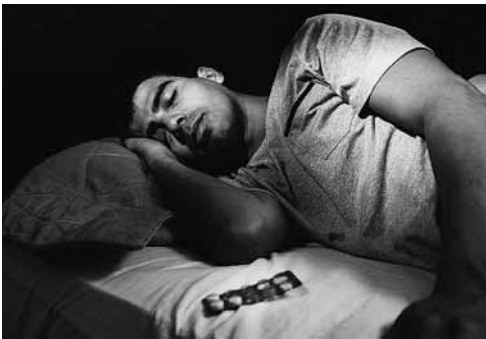
其中两个基因——GRIN2A 和 SP4 与 GWAS 标记重叠。更重要的是,GRIN2A 和上述 10 个基因中被称为 GRIA3 的第三个基因负责编码大脑受体的神经递质谷氨酸。

长期以来,一些研究人员一直怀疑精神分裂症与谷氨酸路径有关,部分原因是阻断这些受体的两种药物(PCP 和氯胺酮)会引发类似精神分裂症的症状。

现在,他们确认了这一点,并拥有了开发针对谷氨酸路径的药物的新动力。

相关论文信息：
<https://doi.org/10.1126/science.aaz9883>

睡前服降压药更有效



睡前服用降压药似乎更有效。

图片来源:klebercordeiro/Getty

本报讯 一项日前发表于《欧洲心脏杂志》的研究显示,睡前服用治疗高血压的药物比第二天早上服用更有效。知道服用这类药物的最

佳时间很重要,因为降低血压可将患心脏病、中风等疾病的几率降低 45%。

西班牙维哥大学的 Ramon Hermida 和同事将 1.9 万名高血压患者随机分为两组。研究小组要求一半的人在睡觉前服药,另一半人在醒来后服药。

每个人都记录了自己的睡眠模式,并接受了随访,包括测量血压、检查是否有副作用。他们平均被监测了 6 年。

研究发现,那些睡前服药的人在睡眠期间的血压比在第二天早上服药的人要低。血压降低带来了心脏疾病风险的降低,睡前服药组发生心脏疾病的总次数比第二天早上服药组少 43%。

此前研究表明,睡眠时的血压是潜在心脏病的良好指标。无论白天是否正常,晚上的高血压都是要出现问题的信号。在睡眠前服用药物,当血压自然降低时,可能通过人体的自然生物

钟来增强药效。

这或许解释了为什么睡前服药的参与者在整个试验过程中睡眠血压持续下降,甚至那些携带通常会增加患病几率的因素,如变老和糖尿病的人患心脏病的风险也降低了,比早上服药者降低 45%。

Hermida 表示,仅靠白天测量血压是不够的,因为它们可能会误报一个人的实际血压,从而导致误诊。

相反,理想情况下,应对血压进行 24 小时监控,以了解生活方式的影响并提供最全面的信息。

美国范德堡大学的 Candace McNaughton 认为,这项工作可能会帮助病人充分利用他们的药物,但效果或许取决于病情有多严重。

相关论文信息：
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz754>

《自然》及子刊综览

《自然》

新型搜索替代工具可避免 DNA 断裂

《自然》10 月 21 日发表的一篇论文描述了一种新型多功能基因组编辑技术——能够增加可执行基因组编辑的类型。这项技术名为“先导编辑”,可以避免 DNA 双链断裂,原则上可以修正约 89%的已知与疾病相关的人类遗传变异体。

虽然近来基因组编辑技术取得了重要进展,但是已知的约 75000 个人类病理性遗传变异体大部分都无法有效地得到修正。著名的 CRISPR—Cas9 基因组编辑系统也有其局限性,包括造成 DNA 双链断裂——导致插入缺失(indel)失控;对于大部分种类的突变的精准修正效率不高,尤其是会产生大量 indel 副产物。美国马萨诸塞州哈佛—麻省理工学院博德研究所的 David Liu 及同事提出一项新型编辑技术——“先导编辑”,直接支持靶向点突变、精准插入、精准删除及其各种组合,而不造成 DNA 双链断裂。

作者将 Cas9 酶和逆转录酶结合起来使用。所得的分子机器和工程向导 RNA 结合在一起后,既能搜索特定 DNA 位点,又能直接让包含了预期编辑的新遗传信息替换靶 DNA 序列。他们对人体细胞执行了逾 175 次编辑,包括修

正导致镰状细胞疾病和戴萨克斯症的主要遗传因素。他们报告称,这项技术比传统 Cas9 编辑技术效率更高、副产物更少、脱靶率更低。作者还指出,由于先导编辑是一种新型基因组编辑方法,因此还需要开展进一步的研究来理解其效果、增强其功能。

相关论文信息：
<https://doi.org/10.1038/s41586-019-1711-4>

《自然—通讯》

间期乳腺癌与其他癌症有关

《自然—通讯》10 月 22 日发表的一篇论文指出,在两次常规筛查间隔期发现乳腺癌(间期癌)的患者罹患其他癌症的风险更高,报告多发癌症家族史的可能性也更高。这一结果或为癌症预防方案的实施提供新的指南。

间期乳腺癌的肿瘤一般较大,转移性较高。这种肿瘤更具侵袭性,预后也比筛查发现的肿瘤要差。

瑞典斯德哥尔摩卡罗林斯卡学院的 Felix Grassmann 和同事分析了两项瑞典研究和一项美国研究收集的数据,一共囊括了 14846 名乳腺癌患者,其中 1772 例为间期乳腺癌。作者发现,间期乳腺癌患者在确诊前后被诊断出其他癌症的可能

性更大,如肺癌、结肠癌和皮肤癌。被诊断有其他癌症的间期乳腺癌患者报告多发癌症家族史的比例是没有间期癌症患者的 3 倍,这表明遗传性罕见突变或在其中起到了一定作用。

将以上研究结果纳入考虑范围,或能帮助更新现行的癌症预防方案,比如对特定人群进行补筛,提高间期乳腺癌幸存者和她们的亲属的意识。作者认为有必要展开后续研究,进一步阐明哪些具体罕见突变与间期乳腺癌和多发性肿瘤有关。

相关论文信息：
<https://doi.org/10.1038/s41467-019-12652-1>

《自然—生态与演化》

制造啤酒的酵母

根据近日《自然—生态与演化》发表的两篇论文,不同类型酵母杂交可以促进杂交种适应酿造环境,促进不同类型啤酒出现。

几千年来,人类一直使用酵母制造不同的发酵产品,如啤酒和红酒。人类通过驯化方式创造出了许多可以适应不同工业环境的酵母品种,它们是综合了不同亲本种独特特征的杂交种。

比利时的 VIB—KU 鲁汶微生物学中心的 Kevin Verstrepen 及同事测序了应用于工业生产活动(包括酿造)中的 200 种酵母的基因组,发现



研究人员补充说,由于该研究中受教育程度只衡量了在学校的年限,因此无法从教育的不同方面衡量其对饮酒的影响,但可以在以后的研究中对这些进行调研。

相关论文信息：
<https://doi.org/10.1186/s41380-019-0535-9>

新方法有助找到与癌症相关的病原体

据新华社电 英国东英吉利大学近日表示,该校研究人员领衔的团队发明了一种病原体检测新方法,可更有效找到那些与癌症相关的病原体,未来有望开发出更好的癌症诊治方法甚至相关疫苗。

此前的研究显示,一些癌症与传染性病原体相关,例如幽门螺杆菌和人乳头瘤病毒分别与胃癌和宫颈癌相关。

该研究团队对目前基因组序列数据中细菌和病毒检测的计算方法进行了基准化分析,并综合最好的计算模块,发明了一种名为 SEPA-TH 的病原体检测方法。研究人员利用这一方法对真实的肿瘤样本进行检测,除了已知的相关病原体外,又发现了一些新的病原体。

报告作者之一、该校的丹·布魯尔博士说,当对肿瘤样本进行全基因组测序时,其中存在的病原体 DNA(脱氧核糖核酸)也会被测序,这使得研究人员能够检测并量化这些病原体,帮助研究人员找到病原体与不同癌症之间的联系。

相关结果刊登在最新一期英国《基因组生物学》杂志上。

通用型流感疫苗初露端倪

据新华社电 美国科研团队发现一种能“嵌入”流感病毒表面蛋白的抗体,可保护小鼠免受多种流感病毒毒株的感染,未来有望开发为通用型流感疫苗。

血凝素(H 蛋白)和神经氨酸酶(N 蛋白)是流感病毒表面的两种蛋白,它们将流感病毒分为不同的亚型。目前开发的流感疫苗主要靶向血凝素。2017 年冬,美国华盛顿大学病理学和免疫学助理教授阿里·艾利贝迪发现一个流感患者的血样不仅含有靶向血凝素的抗体,还含有可靶向其他蛋白的抗体。

艾利贝迪将其中 3 种靶向不明的抗体送至芒特西奈伊坎医学院进行检测,该院微生物学教授弗洛里安·克拉默发现其中一种被称为“1C01”的抗体,可阻断多种流感病毒毒株上几乎所有已知的神经氨酸酶的活动。

研究团队让实验小鼠感染致命剂量的流感病毒,发现这种抗体可以对抗 12 种被测试的流感毒株,其中包括三类人类流感病毒毒株、禽流感和其他不在人际间传播的病毒毒株。实验发现,所有小鼠都生存了下来,即便在感染 72 小时以后给药。

美国斯克里普斯研究所的结构生物学家伊安·威尔逊分析了这种抗体的结构,发现这种抗体将一个环状结构嵌入神经氨酸酶的活性部位,阻止了神经氨酸酶从细胞表面释放新的病毒颗粒。

研究显示,这种抗体只阻断神经氨酸酶的活性部位,而不同流感毒株间的活性部位几乎不发生变异,因此它可对多种流感病毒均有效。目前研究人员正在以抗体 1G01 为基础设计新的流感药物和疫苗。这一研究成果日前发表在美国《科学》杂志上。

(方舟)

其中 1/4 的酵母是 4 种亲本种的杂交种,并指出杂交帮助综合了可以改进酿造工艺的性状,如耐冷和糖发酵。作者发现如今的拉格酵母缺少遗传多样性,这可能是因为 19 世纪末培养、冷藏和供应的酵母菌株只有少数。但是,比利时的酿造师保留了传统的酿造工艺,直到今天都使用一系列不同的酵母菌株制造啤酒。

在另一项研究中,比利时根特大学的 Chris Hittinger、Steven Maere 及同事分析了 122 种酵母亲本杂交的基因组。基因组信息揭示了一段涉及野生菌株和工业生产菌株的复杂杂交史。与酿酒酵母亲本杂交的杂交种可以分为 3 种驯化谱系。而另外 3 种亲本均为野生谱系。作者发现若干司陶特啤酒酵母和小麦啤酒酵母与拉格酵母谱系的相似性最大。和 Verstrepen 及其同事一样,Hittinger 及其共同作者鉴定出了耐冷性状的遗传路径。

综合而言,这两项研究展示了杂交如何促进酵母在酿造环境中的适应和多样化,为开发其它工业生产相关酵母杂交种提供了宝贵的信息。

相关论文信息：
<https://doi.org/10.1038/s41559-019-0997-9>
<https://doi.org/10.1038/s41559-019-0998-8>
(冯维维编译 / 更多信息请访问 www.naturechina.com/st)