

“小柯”秀

一个会写科学新闻的机器人

《癌细胞》

新型Menin-MLL抑制剂可治疗MLL重排型白血病

美国波士顿儿童医院 Scott A. Armstrong 团队合成出一个 Menin-MLL 的抑制剂,其能够在 MLL 重排白血病模型中诱导特异性染色质改变并根除疾病。12月9日出版的《癌细胞》发表了这项成果。

基于结构的设计,研究人员产生了有效的、高选择性的、可口服生物利用的小分子抑制剂 VTP50469。带有 MLL 重排的细胞系对 VTP50469 有选择性的反应。VTP50469 使 Menin 脱离了蛋白质复合物,并抑制了某些基因上 MLL 的染色质占位。MLL 结合的丧失导致基因表达、分化和凋亡的改变。患有 MLL 重排(MLL-r)急性髓细胞性白血病或 MLL-r 急性淋巴细胞性白血病(ALL)的患者使用 VTP50469 治疗时,异种移植模型显示白血病负担显著降低。治疗后多只植入了 MLL-r ALL 的小鼠保持无病状态超过1年。这些数据表明,该方法可快速转化为临床试验。

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1016/j.ccell.2019.11.001>

《细胞—代谢》

癌症中氧化应激依赖于 NEAA

美国纽约大学医学院 Thales Papagiannakopoulos 课题组研究发现,癌症中氧化应激反应的激活,产生对外源性非必需氨基酸(NEAAs)的药物依赖性。相关论文近日在线发表于《细胞—代谢》。

研究人员证明具有高抗氧化能力的癌症表现出对 NEAAs 的一般依赖性,该 NEAA 由 Nr2 依赖性谷氨酸通过系统 xc⁻(XCT)分泌驱动,这限制了 NEAA 合成所需的细胞内谷氨酸。这种依赖性,在临床上可以通过饮食限制或单个 NEAA 酶消耗来靶向。重要的是,通过抑制谷氨酰胺酶来限制内源性谷氨酸水平可以使肿瘤敏感,而不会改变 Keap1 / Nr2 途径对 NEAAs 饮食的限制。他们的发现确定了一种代谢策略,可以通过限制 NEAA 的外源来源,通过 Nr2 抗氧化剂反应途径的遗传或药理学活化来靶向治疗癌症。

研究人员表示,代谢途径的重新布线是肿瘤发生的标志,因为癌细胞获得了新的营养依赖性以支持致癌性生长。具有 KEAP1 / NRF2 突变的肺腺癌的主要遗传亚型激活内源性氧化应激反应,需要进行大量的新陈代谢,以增强抗氧化剂的产生。

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.11.012>

《新英格兰医学杂志》

伤寒结合疫苗可有效降低尼泊尔儿童伤寒发病率

伤寒结合疫苗可有效降低尼泊尔儿童伤寒发病率,这一成果由英国丘吉尔医院 Merryn Voysey 研究组取得。该项研究成果近日发表在《新英格兰医学杂志》上。

伤寒沙门菌是中低收入国家儿童发热的主要原因。最近通过世界卫生组织资格预审的伤寒结合疫苗(TCV)在人类挑战模型中被证明有效,但在伤寒流行地区的疗效仍有待观察。

研究组在尼泊尔拉利特布尔进行了一项临床3期、双盲、随机对照的试验,招募9个月至16岁的儿童,按1:1随机分组,其中10005名儿童接受 TCV,10014名接受 A 群脑膜炎球菌结合疫苗(MenA,对照组)。

TCV 组中有7名儿童经血液培养确诊为伤寒,发病率为每10万人年79例,对照组中有38名,发病率为每10万人年428例,疫苗效力为81.6%。接种6个月内共发生严重不良事件132例,其中 TCV 组61例,对照组71例,1例被认为与疫苗有关。

两组间不良事件发生率相似,TCV 组有5.0%的儿童接种1周内出现发热,对照组为5.4%。在免疫原性亚组中,TCV 组的血清转化率(Vi-IgG 接种28天后至少增加4倍)为99%,而对照组为2%。

总之,单剂量 TCV 具有免疫原性,可有效降低9个月至16岁儿童伤寒杆菌血症的发病率。

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1905047>

Ubrogapant 可有效治疗偏头痛

Ubrogapant 可有效治疗偏头痛,这一成果由美国梅奥医学中心 David W. Dodick 团队取得。近日这一研究成果发表于《新英格兰医学杂志》。

Ubrogapant 是一种口服小分子降钙素基因相关肽受体拮抗剂,可用于治疗急性偏头痛。

研究组进行了一项随机试验,以评估 Ubrogapant 的疗效、安全性和副作用,共招募了1672名先兆型或无先兆偏头痛患者,按1:1:1随机分组,其中559名接受安慰剂治疗,556名接受50mg Ubrogapant 治疗,557名接受100mg Ubrogapant 治疗。

安慰剂组有11.8%的患者在2小时内疼痛消失,显著低于50mg Ubrogapant 组(19.2%)和100mg Ubrogapant 组(21.2%)。安慰剂组有27.8%的患者在2小时内摆脱了最烦人症状,显著少于50mg Ubrogapant 组(38.6%)和100mg Ubrogapant 组(37.7%)。

安慰剂组有12.8%的患者在首次或第二次给药48小时内出现不良事件,50mg Ubrogapant 组和100mg Ubrogapant 组分别为9.4%和16.3%。最常见的不良反应是恶心、嗜睡和口干,且在100mg Ubrogapant 组中更常见。30天内发生的严重不良事件主要包括阑尾炎、自然流产、心包积液和癫痫发作,但在给药48小时内均未发生。

总之,服用 Ubrogapant 与安慰剂相比可显著减少2小时疼痛与最烦人的症状。但仍需进一步试验来确定 Ubrogapant 治疗急性偏头痛的持久性和安全性。

相关论文信息: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1813049>

世卫发布《2019年世界疟疾报告》称

全球可能无法实现抗击疟疾关键目标

据新华社电 世界卫生组织日前发布的《2019年世界疟疾报告》显示,全球抗击疟疾的行动在过去10余年里取得了长足进步,但近年来进展缓慢,可能无法实现一些关键目标。

报告指出,2000年至2015年期间,全球疟疾负担大幅减轻,越来越多的国家迅速向零疟疾目标迈进。2018年,有49个疟疾流行国家报告的病例数低于1万例,27个国家报告病例不到100例,均好于2010年的数字。

然而,近年来全球在减少新增疟疾病例方面进展已放缓。据估计,2018年全球疟疾病例仍有2.28亿,相比2017年的2.31亿略有下降;疟疾的全球发病率从2010年的每千人71例下降到2014年的每千人57例,但到2018年仍徘徊在相近水平。

同时全球疟疾死亡率下降的速度也放缓,2016年至2018年间的死亡率下降速度低

于2010年至2015年间,且2018年全球疟疾死亡人数的2/3为5岁以下儿童。

报告显示,全球疟疾病例仍高度集中在非洲。2018年,世卫组织非洲区报告的病例数占全球总数的93%,全球病例一半以上来自尼日利亚、刚果(金)、乌干达、科特迪瓦、莫桑比克和尼日尔六国。

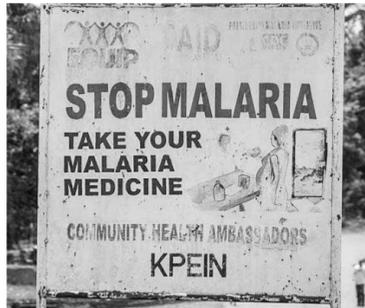
基于近年来的趋势,报告估计,到2020年使全球疟疾发病率和死亡率比2015年降低至少40%的目标很可能无法实现。世卫组织全球工作规划的目标是到2025年疟疾死亡人数减半,联合国可持续发展目标也包括到2030年在全球消除疟疾,这两个目标可能也无法实现。

世卫组织呼吁各国加倍努力以减少受疟疾影响最严重国家的感染和死亡病例,但目前资金不足仍是主要障碍。2018年,用于控制和消除疟疾的资金总额约27亿美元,远低于

于50亿美元的全球战略筹资目标。

疟疾是经按蚊叮咬或输入带疟原虫者的血液而感染疟原虫所引起的虫媒传染病。寄生于人体的疟原虫共有4种,即间日疟原虫、三日疟原虫、恶性疟原虫和卵形疟原虫。不同的疟原虫分别引起间日疟、三日疟、恶性疟及卵圆疟。该病主要表现为周期性规律发作,全身发冷、发热、多汗,长期多次发作后,可引起贫血和脾肿大。

疟疾的预防指对易感人群的防护。包括个体预防和群体预防。个体预防系疟区居民或短期进入疟区的人,为了防蚊叮咬、防止发病或减轻临床症状而采取的防护措施。群体预防是针对高疟区、暴发流行区人群或大批进入疟区长期居住的人群,除包括个体预防的目的外,还要防止传播。要针对传播途径的薄弱环节,选择经济、有效,且易被接受的防护措施。



世界卫生组织说,在预防、发现和治理疟疾方面取得的进展,使一些国家能够消灭这种疾病。
图片来源: Edwin Remsburg, VWPICS/SPL

■ 科学此刻 ■

祖母护航小鲸成长



一头小虎鲸与两头大虎鲸相伴。

图片来源: Emma Foster

照顾子孙孙女是祖母的工作,但有些祖母做的远不止这些。母鲸对孙辈的生活有着巨大的影响。“杀手鲸”的祖母会帮助女儿生的小鲸存活下来,尤其是当食物缺乏的时候。

女性通常在45岁到55岁之间经历更年期,即使她们可能活到80岁、90岁甚至更老。对现代狩猎采集社区以及芬兰和加拿大人口的研究表明,高龄女性可以帮助增加其女儿的孩子数量,并提高孙辈的存活率。英国约克大学的计算机科学家和生物学家 Daniel Franks 想知道,这种“祖母效应”是否也存在于其他物种中。

虎鲸与独角鲸、白鲸和短颌须鲸航一样,是为数不多的几种雌性寿命超过生育年龄的动物。雌虎鲸在30岁晚期或40岁早期停止生育,但它们可以活到100岁。(雌性通常寿命较短,直到生命的最后一刻才停止繁殖)

Franks 和同事分析了美国华盛顿州和加拿

大不列颠哥伦比亚省海岸的两组虎鲸的生存数据,这两组虎鲸已经被调查了几十年。他们使用水下摄像机,通过独特的标记识别鲸个体,并确定了它们的年龄。

在两组共700多头鲸中,Franks 找到了378头已知的雌鲸。他的团队分析了它们的存活率,确保食物的供应。研究人员在近日发表于美国《国家科学院院刊》的报告中说,当一位“杀手鲸”祖母去世时,她的孙辈在接下来的两年里死亡的可能性是种群中其他鲸的4.5倍。这些负面影响在食物短缺的年份和小虎鲸失去祖母时更加明显。

研究人员说,虎鲸祖母在帮助亲属觅食方面发挥了关键作用,而那些没有幼崽的虎鲸可能更愿意与孙辈分享食物。

“在虎鲸中,‘奶奶’知道的东西非常重要。”加拿大哈利法克斯市达尔豪斯大学的生物学家 Hal Whitehead 说。他研究过虎鲸的社会结构,但并未参与这项新研究。Whitehead 说,这项新研究是基于“特别奇妙的数据”,它“也告诉我们应该如何思考人类更年期的进化”。

(冯维维)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1073/pnas.1903844116>

最早人类祖先长啥样

本报 在科学家首次发现湖畔南方古猿化石遗迹近25年后,这个沉默的人类祖先终于迎来了属于自己的时刻。

在埃塞俄比亚工作的研究人员发现了一个几乎完整的古人类(包括智人及其灭绝的近亲)的头盖骨,这块化石可追溯到380万年前,揭示了人类尚未见过的南方古猿面孔,这一人种此前主要通过颌骨、牙齿和少量头部以下的骨头而为人所知。现在,标本上明显的特征暗示,人类的食谱可能需要修改。

根据一些记载,湖畔南方古猿是最古老的古人类,一些化石可以追溯到420万年前。多年来,作为阿尔法南方古猿的直系祖先,它在族谱中占据着关键的位置。阿尔法南猿被广泛认为是人类的祖先。根据现有化石的年代和特征,古人类学家认为,阿尔法种是通过被称为“后变”的进化过程产生的,即一个物种向另一

个物种转化。新发现的化石推翻了这一理论。

美国克利夫兰自然历史博物馆的 Yohannes Haile-Selassie 和同事在埃塞俄比亚东北部一个叫作 Woranso-Mille 的阿尔法地区发现了这个头盖骨。它的牙齿和颌部的特征将它与之前已知的湖畔南方古猿的残片联系起来。化石上的生物有突出的脸、巨大的犬齿、突出的颧骨,头顶上的冠状突起固定着强健的颈部肌肉,还有一个狭长的脑壳,里面的脑容量相当于黑猩猩的大脑。这让研究者怀疑它属于一个成年的男性湖畔南方古猿。

那么,它如何颠覆传统的观点呢?在对新发现的头盖骨进行更完整的年代解剖学的基础上,Haile-Selassie 和同事争论称,在埃塞俄比亚阿尔法地区一个叫作 Belohdelie 的地方发现的距今390万年的神秘颌骨,也属于南方古猿阿尔法种。

如果这个假设是正确的,那么从420万到

380万年前的化石中发现的南方古猿和生活在390万到300万年前的南方古猿,实际上在阿尔法地区重叠了至少10万年。

这意味着,湖畔南方古猿不可能通过后生作用进化为阿尔法南猿。相反,是阿尔法南猿从湖畔南方古猿中分离出来,并与其子物种继续存在了一段时间。当一个物种的种群彼此隔离,并朝着不同的方向进化时,这种进化模式就是分支进化。

迄今为止,尚未发现其他阿尔法种遗骸如此古老。但问题是,只有一块湖畔南猿的颌骨可以与新化石相比较,这就不能排除另一块湖畔南猿的颌骨看起来像 Belohdelie 骨骼的可能性。作者表示,只有发现更多的化石面孔才能解决这个问题。(冯维维)

相关论文信息: <https://doi.org/10.1038/scientificamerican1219-58>

《自然》及子刊综述

《自然—生物技术》

携带DNA内存的材料能记住“兔子”

《自然—生物技术》发表的一篇论文报告了一种运用特殊材料3D打印出来的兔子,这种材料包含了用以合成DNA编码的兔子蓝图。之后,原始兔子所含的DNA被解码,并复制了五代的兔子。

全球的数据量不断增加,传统的存储架构,如硬盘和磁带,越来越难以跟上数据存储的需要。随着这些装置逐渐达到存储极限,DNA 被当作一种长期存储方案提出。过去的研究已经强调了DNA的持久性和存储海量信息的能力,现在研究人员已经发现了用前所未有的方式利用DNA持久性进行存储的应用。

以色列 Erlich 实验室的 Yaniv Erlich 和 Robert Grass 等人开发了“万物DNA”存储架构,它可以生成具有不变记忆的材料。为了检验这一方法,他们将常见的计算机图形测试模型“斯坦福兔子”的蓝图编码为DNA兼容格式,再将其存储在DNA分子中,进而将DNA分子封装在嵌于可生物降解的热塑性聚酯中

的二氧化硅小球内;最后使用所得热塑性聚酯3D打印兔子。之后,研究人员利用存储在兔子中的DNA复制兔子;从3D打印的兔子身上截下一小块,解码其中包含的DNA分子。这样创造出了5代的兔子,且没有任何信息损失,由前一代扩增的DNA被封装到下一代中;DNA蓝图一直保持稳定——即使第四代和第五代之间相隔了9个月。

在第二项实验中,研究人员将一段有关华沙犹太区档案的视频编码进树脂玻璃中,再用该树脂玻璃制造普通的眼镜。只需一小块树脂玻璃,就能恢复其中隐藏的信息。他们表示,“万物DNA”概念或可用于制造日常物品,将信息藏于其中,它甚至可能标志着向自我复制机器迈进了一步。

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1038/s41587-019-0356-z>

《自然—通讯》

仿软体动物的柔性铠甲

《自然—通讯》近日发表的一篇论文报道

了一种以海洋软体动物石鳖的环带为灵感的新型柔性铠甲。

生物学一直是铠甲设计的灵感来源,但灵活性永远是铠甲开发的一个主要问题。已知石鳖背部有较大的壳板能起到保护作用,但同时还有成排的矿化鳞片可以保护未受壳板覆盖的部位。

美国弗吉尼亚理工大学的 Ling Li 和同事分析了石鳖如何在演化出自我保护机制的同时维持着一定的活动度。研究人员利用多项技术研究了不同石鳖物种的矿化鳞片的结构和功能,随后设计并3D打印了一款合成聚合物铠甲,进一步分析了这些鳞片结构和功能。研究团队还演示了这种3D打印的柔性铠甲可作为护膝,保护身体不被碎玻璃划伤。

虽然研究人员开发的铠甲为塑料材质,但3D打印不同材料的潜力意味着该研究提出的设计原理有望应用于其他功能性原型的设计。

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1038/s41467-019-13215-0>

(唐一尘编译/更多信息请访问 www.naturechina.com/st)

儿童肾癌始于胚胎时期

本报 子宫内的遗传变化为儿科肾脏肿瘤的发生奠定了基础。近日,一项发表于《科学》杂志的研究发现,儿童肾癌通常发生于胚胎发育过程中易患癌症的组织。

维尔姆斯瘤是最常见的儿童肾癌,主要见于5岁以下儿童。为了追溯癌症的起源,英国欣克斯顿市韦康桑格研究所的 Sam Behjati 和同事,对肿瘤样本和非癌性肾脏组织的基因组进行了排序。

研究者发现,在近2/3患有维尔姆斯瘤的儿童中,与癌症相关的DNA变异同时存在于非癌性肾脏组织和肿瘤组织中。但这些变异并没有在血液样本中被发现,表明这些变化发生在肾脏发育期间,并不是遗传的。

有些孩子的左右肾脏都有维尔姆斯瘤。研究小组发现,在这些病例中,有一部分是在胚胎发育期间,也就是产生每个肾脏的细胞彼此分裂之前,癌症就出现了。

作者表示,这些结果表明,许多肿瘤是由大量有助于癌症的组织碎片引起的,而不是由正常组织中的少数异常细胞引起的。(晋楠)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1126/science.aax1323>

世界大学气候变化联盟举办主题边会

本报 12月9日,世界大学气候变化联盟(GAUC)秘书处与清华大学气候变化与可持续发展研究院,在西班牙马德里 COP25 中国角举办“应对气候变化的大学使命与行动——世界大学气候变化联盟”主题边会。该院学术委员会主任何建坤主持边会。

英国伦敦政经学院教授、全球经济和气候委员会联合主席 Nicholas Stern 强调了实施行动的必要性:“GAUC 需要考虑应对气候变化对经济发展产生的影响,应当建立一个高效的体系,才能实现最终目标。”

清华大学气候变化与可持续发展研究院常务副院长李政全面介绍了 GAUC 的工作:“应对全球气候变化是人类共同面对的挑战,清华大学在今年1月达沃斯论坛上倡议成立 GAUC。GAUC 现有来自六大洲9个国家的12所大学,我们通过研究和教育项目推动气候变化解决方案,并与行业、非营利组织和政府开展合作,加速从地方到全球的气候行动。”

此外,与会专家围绕气候政策、能源转型、减排实践以及深度脱碳技术等,分享了各自经验。GAUC 青年团3位成员还宣读了《气候变化青年宣言》,表示青年学生和学者在应对气候变化的进程中,负有团结各方力量的责任。(唐凤)

英特尔发布芯片解决量子位控制难题

本报 12月9日,英特尔研究院在美国发布了代号为“Horse Ridge”的首款低温控制芯片,以加快全栈量子计算系统的开发步伐。

据介绍,基于英特尔22纳米 FinFET 技术,英特尔与 QuTech (由荷兰代尔夫特理工大学与荷兰国家应用科学院联合创立)共同开发了 Horse Ridge。英特尔量子硬件总监 Jim Clarke 表示:“虽然人们非常重视量子位本身,但同时控制多个量子位仍是业界一大挑战。英特尔认识到,量子控制是大规模商用量子系统开发过程中的核心环节,这也是英特尔投资量子纠错和控制技术的原因。通过 Horse Ridge,英特尔开发了一个可扩展的控制系统,能够大大加快测试速度并实现量子计算。”

据悉,在实现量子计算机的功能和潜力的竞赛中,研究人员普遍关注量子位的制造,构建测试芯片,证明以叠加方式运行的少数量子位就能指数级提高计算能力。Horse Ridge 控制芯片能够在大约4开尔文的低温下工作,而4开尔文仅比绝对零度高一点,其温度之低,几乎让原子停止运动。随着研究不断取得进展,英特尔的目标是让低温控制和硅自旋量子位在相同的温度下工作。(计红梅)