

“小柯”秀

一个会写科学新闻的机器人

《自然—免疫学》

人结核病
防卫和发病机制的潜在特征

英国弗朗西斯·克里克研究所 Anne O’Garra 和 Lúcia Moreira-Teixeira 小组在研究中取得进展。他们利用小鼠转录组揭示了人类结核病(TB)防卫和发病机制的潜在特征。3 月 16 日,论文在线发表于《自然—免疫学》。

研究人员发现感染结核分枝杆菌临床分离株的易感小鼠血液转录特征与活跃的人类结核病的类似,具有 1 型干扰素应答、中性粒细胞活化和募集以及 B 淋巴细胞、自然杀伤和 T 细胞效应反应的丢失。

另外,抗性但非易感的小鼠在感染后,其肺显示出肺 B 细胞、自然杀伤和 T 细胞效应反应增加。值得注意的是,在潜伏性结核病进展前,小鼠和人类共有的活性疾病血液特征也很明显。这些数据表明这些反应可以预测并有助于解释进行性结核分枝杆菌感染的发病机理。

相关论文信息：
<https://doi.org/10.1038/s41590-020-0610-z>

A20 的两个不同泛素结合结构域介导其抗炎和细胞保护功能

比利时 VIB 炎症研究中心 Geert van Loo 及其团队研究发现,A20 的两个不同泛素结合结构域介导其抗炎和细胞保护功能。相关论文在线发表于 3 月 16 日的《自然—免疫学》。

在本研究中,研究人员设计了 Tnfrp3 基因靶向的 A20 突变小鼠,该小鼠在锌指 7 (ZnF7)和 ZnF4 泛素结合域具有失活突变,这表明与多泛素因子结合对于 A20 抑制炎症性疾病至关重要。

研究人员证明,ZnF7 功能性结构域是招募 A20 到肿瘤坏死因子受体 1 信号复合物和抑制炎症信号和细胞死亡所必需的。ZnF4 和 ZnF7 的联合失活导致 A20 缺陷小鼠产后致死和严重的多器官炎症。组织特异性表达突变体 A20 进一步揭示了泛素结合在髓样和肠上皮细胞中的关键作用。

总体而言,这些结果表明 A20 的抗炎和细胞保护功能在很大程度上取决于其泛素结合特性。

相关论文信息：
<https://doi.org/10.1038/s41590-020-0621-9>

《自然—医学》

抗逆转录病毒疗法中断
导致病毒反弹的特殊机制

美国埃默里大学 Mirko Paiardini 研究组取得一项新突破。他们的研究显示在抗逆转录病毒疗法中断后,细胞程序性死亡蛋白 1(PD-1)和细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4(CTLA-4)双重封锁诱导 SIV 激活,导致无法控制病毒反弹。论文在线发表于 3 月 16 日的《自然—医学》。

使用猴猴免疫缺陷病毒(SIV)感染并接受长期抗逆转录病毒疗法(ART)治疗的恒河猴,研究人员证明利用单克隆抗体 PD-1、CTLA-4 和双重 CTLA-4 / PD-1 免疫检查点封锁具有很好的耐受,这可被血液和淋巴结生物活性所证明。

双重阻断比单独 PD-1 阻断在增强 T 细胞循环和分化,扩大效应记忆 T 细胞,以及诱导血浆和外周血单核细胞中强大的病毒再激活方面明显更有效。在淋巴结中,双重 CTLA-4 / PD-1 阻断而非单独 PD-1 阻断降低了 CD4⁺ T 细胞中完整 SIV-DNA 的总和,以及 B 细胞卵泡中主要 SIV-DNA 和 SIV-RNA 在 ART 期间病毒的持续性。

在 ART 或 ART 中断后的病毒控制期,所有测试过的干预措施均未增强 SIV 特异性 CD8⁺ T 细胞反应。因此,尽管在潜伏期 CTLA-4 / PD-1 封锁诱导了强大的逆转并降低了整合病毒的总体水平,但清除率仍不足以实现对病毒的控制。

这些结果表明,针对 PD-1 和 / 或 CTLA-4 的免疫检查点封锁方案,如果在患有持续无毒血症的 HIV 感染者中进行,那么在没有其他干预措施的情况下,不太可能诱导 HIV 缓解。

相关论文信息：
<https://doi.org/10.1038/s41591-020-0782-y>

人类造血干细胞的碱基编辑治疗

美国哈佛医学院 Daniel E. Bauer 团队的一项最新研究探究了人类造血干细胞(HSC)的碱基编辑治疗。相关论文 3 月 16 日在线发表于《自然—医学》。

在这项研究中,研究人员纯化了 A3A (N57Q)-BE3 碱基编辑器,这是人类外周血动员时 CD34⁺ 造血干细胞和祖细胞(HSPC)核糖核蛋白(RNP)的电穿孔素。

研究人员观察到 BCL11A 红系增强子在 +58 处频繁发生靶点胞嘧啶碱基编辑。红细胞子代中的胎儿血红蛋白(HbF)在碱基编辑或核酸酶编辑后相似.针对 BCL11A 增强子一个位点的碱基编辑治疗,分别预防了镰状细胞病中类红细胞子代镰状化和 β 地中海贫血患者来源 HSPC 诱导的血红蛋白链失衡。

此外,BCL11A 红系增强子破坏与 HBB -28A>G 启动子突变纠正相结合可以实现多重有效编辑。最后,正如在主要和次要受体动物中的测定结果,在多谱系衍生的自我更新人类 HSCs 中可以产生高频率的碱基编辑,从而在体内有效诱导 HbF。

总的来说,这些结果揭示了人类 HSPC 的 RNP 碱基编辑可以作为靶向 HSC 治疗基因组修饰替代方法的潜能。

相关论文信息：
<https://doi.org/10.1038/s41591-020-0790-y>

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

用化学喷雾剂还是生物杀虫剂

国际社会全力应对非洲蝗灾

本报讯 如今,成群的蝗虫正在东非、亚洲和中东蔓延,威胁着粮食供应和生计。在政府和科学家努力控制这些昆虫的同时,至少有 2000 万人处于危险之中。

据《自然》报道,在肯尼亚,一个异常大的蝗群占据了 2400 平方公里的面积,这比美国纽约市的 3 倍还要大。蝗群通常可占据 100 平方公里,有 40 亿至 80 亿只蝗虫这样的规模,其吞食能力至少相当于 350 万人一天的食量。

联合国粮食及农业组织呼吁提供 1.38 亿美元紧急资金,其中一半用于支持受蝗灾影响的社区,另一半用于遏制蝗虫的蔓延。同时,研究人员表示,需要更好的监测来预测蝗虫的移动和生长,并且需要合成化学杀虫剂的替代品,以便在蝗虫大量繁殖之前消灭它们。

沙漠蝗虫分布在世界上 65 个最贫穷的国家,通常在西非和印度之间的沙漠中过着孤独的生活。它们在雨季繁殖,因为其需要潮湿的土壤产卵。但是当降水特别多时,种群数量就会迅速增加,导致出现大量蝗群。

目前的蝗灾暴发与 2018 年的气旋、2019 年底的温暖天气以及罕见的暴雨相吻合。2020

年初,在埃塞俄比亚和索马里发现了大量蝗群。从这里开始,灾情迅速蔓延到肯尼亚、乌干达和苏丹等国。在也门、沙特阿拉伯、伊朗、巴基斯坦和印度,也有蝗群形成。

内罗毕国际昆虫生理学和生态学中心总干事 Segenet Kelemu 说,还有其他因素造成蝗灾泛滥。该中心正在就控制措施向肯尼亚政府提供建议。例如,持续的战争使人道主义救援和研究人员无法进入也门的大部分地区,从而减缓了对该地区灾情的救助力度。

“由于控制措施失效、政治或自然灾害等原因阻止工作人员进入蝗虫繁殖区,以及干预措施未及早实施,也会导致蝗群增加。”Kelemu 说,“由于冲突,像也门这样的国家根本无法顾及入侵的害虫。”

此外,英国伦敦自然资源研究所动物学家 Robert Cheke 说,非洲的蝗虫监测工作资金严重不足。

研究人员还担心,喷洒化学药品(如广泛使用的杀虫剂毒死蜱)可能对人类和环境有害。因此,Cheke 及其同事建议采取替代控制措施,尤其是基于生物学的“生物杀虫剂”,这

些措施可以在不破坏周围环境的情况下应对虫害。

Cheke 的团队特别推荐了一种名为绿僵菌的真菌,该真菌通过在蝗虫体内生长来杀死蝗虫。Cheke 说,与毒死蜱喷雾剂不同的是,这种真菌“针对特定的昆虫目标,而不是杀死它击中的任何东西”。生态毒理学研究表明,这种真菌对包括昆虫在内的其他生物造成的风险很低。

英国埃格姆国际农业和生物科学中心生物农药小组首席科学家 Belinda Luke 说,与毒死蜱相比,生物杀虫剂在幼龄蝗虫(被称为飞虱)仍在发育翅膀时效果最好。Luke 的团队正在利用气候和蝗虫暴发的历史数据,开发一个模型预测蝗虫成年的速度。她说,一旦准备就绪,该模型可以帮助研究人员确定在蝗虫生命周期的什么时候使用生物杀虫剂最有效。

Kelemu 说,目前灾情暴发的问题是,生物杀虫剂不能在短时间内大量供应,这迫使各国政府使用化学喷雾剂。

Luke 说,生物杀虫剂不能像化学喷雾剂



肯尼亚正在经历 70 年来最严重的蝗灾。
图片来源:Tony Karumba/AFP/Getty

那样迅速起效。“你不能在喷洒 1 小时后再回去看昆虫尸体,因为真菌需要 7 到 14 天才能杀死它们。”这就限制了它们在灾情暴发时的效力。

东非沙漠蝗虫控制组织主任 Stophon Njoka 同意生物防治是更好的选择,但他说,在现在这样的紧急情况下,现有的杀虫剂是显而易见的选择。Njoka 说:“农民希望看到害虫更快被消灭。” (沙森)

美国新冠病毒疫苗
开始第一阶段临床试验

据新华社电 美国国家卫生研究院 3 月 16 日说,美国研发的一种新冠病毒疫苗当天开始进行第一阶段临床试验,首位入组志愿者已接受试验性疫苗注射。

美国国家卫生研究院当天发表公报说,这种名为 mRNA-1273 的疫苗由国家卫生研究院下属国家过敏症和传染病研究所和莫德纳公司合作研发,得到国家卫生研究院资助。临床试验在位于西雅图的凯撒医疗集团华盛顿卫生研究所进行,45 名年龄在 18 岁至 55 岁之间的健康志愿者将参与试验。

美国国家过敏症和传染病研究所所长安东尼·福奇 16 日在白宫记者会上介绍,志愿者将接受间隔约 28 天的两次试验性疫苗手臂肌肉注射。他们将被分为 3 组,接受注射剂量分别为每次 25 微克、100 微克和 250 微克,以便评估不同剂量的安全性以及其诱导人体免疫反应的能力。

据介绍,志愿者在完成两次疫苗注射后将接受为期一年的观察。

福奇表示,此次开启疫苗第一阶段临床试验的速度创下了纪录。应对新冠病毒感染的当务之急就是要研发安全有效的疫苗,这项临床试验是实现这一目标至关重要的一步。

世卫组织呼吁
检测每个疑似病例

据新华社电 世界卫生组织 3 月 16 日宣布,中国以外新冠肺炎累计确诊病例数已超过中国数字。世卫组织呼吁,预防感染和拯救生命的最有效方法是打破病毒传播链,不要蒙住双眼救火,必须检测每一个疑似病例。

世卫组织总干事谭德塞在例行记者会上说,过去一周新冠肺炎疫情迅速升级。目前,中国以外新冠肺炎累计确诊病例数和死亡人数都已超过中国。各国都升级了社会隔离措施,包括关闭学校、取消体育赛事和其他集会等。

“谁都不可能蒙住双眼救火。如果不知道谁被感染了,就无法阻止这场大流行,”谭德塞说,“我们向所有国家发出一个简单的信息:检测、检测、检测!对每一个疑似病例进行检测!”

谭德塞说,拥有先进医疗卫生系统的国家在应对疫情时也困难重重。随着病毒向低收入国家蔓延,世卫组织非常担心疫情可能影响艾滋病病毒高流行地区人群以及营养不良的儿童。“这就是为什么我们呼吁每个国家、每个人尽其所能阻止病毒传播。” (刘曲)

科学此刻

为植物
蛋白质绘图

任何生物体的每个细胞都包含完整的遗传信息,或者说是一张生物的“蓝图”,编码所谓的 DNA 核苷酸构建块序列。但植物如何创造出各种各样的组织呢?比如将光能转化成化学能并产生氧气的叶子,或者从土壤中吸收养分的根?答案就在各自组织细胞的蛋白质模式中。

蛋白质是每个细胞的主要分子。它们是生物催化剂,在细胞内部和细胞之间传递信号,形成细胞结构等。

德国慕尼黑工业大学蛋白质组学和生物分析教授 Bernhard Kuster 解释说:“要形成这些蛋白质模式,不仅要看组织中存在哪些蛋白质,更重要的是数量。”例如,与光合作用机制有关的蛋白质主要存在于树叶中,也存在于种子中,但含量仅为 1/1000。

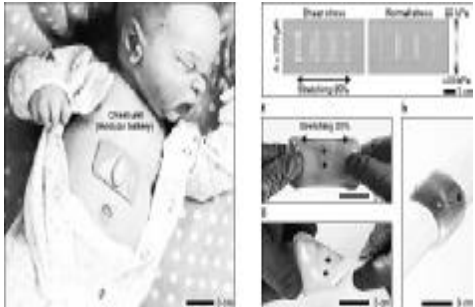
研究小组利用生化和高通量分析方法对拟南芥模型进行了检测,以发现更多关于其分子组成的信息。相关论文近日刊登于《自然》。



40 年来,这种开着白色小花的不起眼的“杂草”一直是植物生物学的“实验室老鼠”。它很小且容易种植,从对拟南芥的基础研究中获得的见解往往可以转移到作物上,这一事实也使拟南芥成为植物育种研究的有趣对象。

研究人员表示,大部分数据都是使用液相色谱—串联质谱法生成的,这种方法可以在一个实验中同时分析数千种蛋白质,而生物信息学方法可以帮助分析大量数据。“我们第一次全面绘制了拟南芥模型植物组织的所有蛋白质。这让我们对植物的复杂生物学机制有了新的认识。”Kuster 说。

可穿戴传感器有助改善儿童监测



一种软体生物传感器贴片可贴在重症婴儿皮肤上,以监测生命体征和其他信息。

图片来源:John Rogers

本报讯《自然—医学》近日发表的一篇论文介绍了一种软体生物传感器贴片,它可以贴在重症婴儿或儿童的皮肤上,全面监测生命体征和其他方面的状态信息。这种贴片在当前已有的监测功能基础上,还能提供额外的健康信息,有助于及早发现并发症。

对新生儿和儿科重症监护病房内的儿童进行监测,通常涉及硬连线装置和导管,这会给日常护理(如喂食、洗澡和换尿布)带来不便,也会妨碍其与父母的肢体接触。

芝加哥安与罗伯特·卢里儿童医院的 John Rogers 与同事过去曾报告过一种软体生物传感器贴片,能够监测婴幼儿的体温、心率、血压和呼吸等生命体征。但它存在操作局限,而且

沼泽小袋鼠 同时“怀”两次

本报讯 一项新研究发现,沼泽小袋鼠可在妊娠阶段再次怀孕,表明这种哺乳动物有一种独特的繁殖方式,使它们能够在整个生殖过程中怀孕并分泌乳汁。目前的研究证实了许多人长期以来的猜测,沼泽袋鼠可能在两个子宫内同时怀孕,在第一个幼崽出生前怀上第二个胎。

虽然欧洲棕野兔也会有重叠的妊娠期,但它仅限于繁殖季节。沼泽小袋鼠没有这种限制,在它的整个繁殖过程中允许无限期怀孕。袋鼠和其他小袋鼠也有两个子宫,但它们不会同时使用两个子宫。

该研究的主要作者、澳大利亚墨尔本大学生物学家 Brandon Menzies 表示:“这些动物很可能一直处于怀孕状态。”

大约 50 年前,研究人员注意到沼泽小袋鼠倾向于在怀孕后期交配,这就产生了怀孕可能重叠的假设。新研究通过对雌性沼泽小袋鼠进行常规超声波检查和阴道拭子检查寻找交配的迹象,从而梳理出细节。这项日前发表于美国《国家科学院院刊》的研究表明,它们 10 次怀孕中有 9 次是同时使用两个子宫,几乎所

有的交配都发生在怀孕的最后几天。

新胚胎进入发育滞育期,让它的哥哥或姐姐出生并转移到母亲的育儿袋内。这种滞育期会持续几个月,直到较大的幼崽断乳,意味着它们是时候继续发育了。几周后,胎儿出生,而另一次怀孕已经开始。

通过错开产期,母袋鼠可掌握幼崽成长的时间,因为每年春天都会有草长出来。这样,九个月后的幼崽从育儿袋里出来时,就有足够的食物,小袋鼠就有了最大的存活机会。

“这些雌性袋鼠的生殖能力惊人。”未参与这项研究的美国哈佛大学进化生物学家 Ava Mainieri 说。

沼泽小袋鼠每年只生产一次,而且这种方法并不能提高母亲一生中所能生育的后代总数量,因此,沼泽小袋鼠为什么会以这种方式繁殖仍然存在许多问题。对于一个长期怀孕和哺乳的雌性来说,这也显得非常费力。Menzies 认为,这可能是由于缺乏定期的配偶。

“沼泽小袋鼠其实非常孤独。”Menzies 解释,“我们认为,也许是因为沼泽小袋鼠把发情期推后到怀孕期,这样它就有更长的时间在



在沼泽小袋鼠的幼崽出生之前,另一次怀孕已经开始了。

图片来源:ANDREW HAYSOM

野外寻找雄袋鼠。”

了解这一独特过程背后的机制,可能会产生研究人类生育和怀孕内分泌学的新方法。

“如果我们能搞清楚这个复杂的过程,就可能不必冷冻保存胚胎,而是把它们保存在实验

室里。”并未参与这项研究的墨尔本大学的 David Gardner 说,“我们还有很多东西要向有袋类动物学习。” (冯维维)

相关论文信息：
<https://doi.org/10.1073/pnas.1922678117>