# 乱入的 RNA 停不下的"舞步"

亨廷顿舞蹈病致病机理研究为临床治疗带来希望

■本报记者 唐凤

大脑中错放的 RNA 会破坏神经元,让人 们无法控制行动,其至患上亨廷顿舞蹈病。

美国麻省理工学院的神经科学家如今发 现,造成亨廷顿舞蹈病患者神经元死亡的重 要原因,可能是对线粒体非正常释放的遗传 物质的免疫反应。线粒体是提供能量的细胞

这项研究全面跟踪了不同类型的脑细胞 如何应对导致亨廷顿舞蹈病的突变。研究人 员测量了在疾病发展不同阶段的不同细胞类 型中, 亨廷顿舞蹈病死亡病例的大脑样本与 正常人的RNA差异,以及经过不同程度基因 突变改造的小鼠 RNA 水平。相关论文近日刊 登于《神经元》。

"线粒体释放的这些 RNA 看上去就像 病毒 RNA,这引发了先天免疫,并可能导致 细胞死亡。"该研究通讯作者、麻省理工学院 大脑与认知科学系副教授 Myriam Heiman 说,"我们相信这是触发炎症信号通路的一

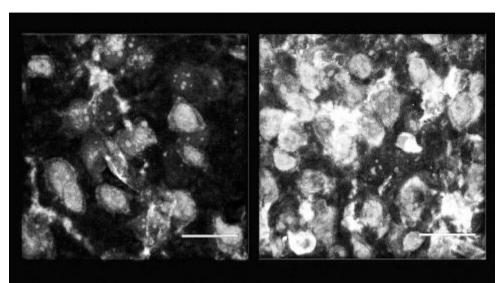
#### 危害从发育开始

亨廷顿舞蹈病是一种染色体显性遗传导 致的脑部退化疾病,可使患者丧失对运动和 思想的控制能力。患者会出现颤搐等舞蹈症 状,最终可能过早死亡。在全球范围内,每10 万人中有3到10人受该疾病影响,目前没有 治疗方法。

该疾病以美国内科医生乔治·亨廷顿的 名字命名,他在1872年描述了这种疾病。100 多年来,科学家一直在探索这种疾病。1993 年,科学家发现引起亨廷顿舞蹈病的基因突 变位于 4 号染色体短臂的顶端附近。但没有 人知道突变亨廷顿蛋白(mHTT)是如何破坏

亨廷顿舞蹈病是一种晚期才会表现的神 经退行性疾病,但小鼠研究和发病前突变携 带者的神经影像学研究均表明,亨廷顿舞蹈 病可能会影响神经发育。

7月16日刊登于《科学》的这项研究指 出,携带亨廷顿舞蹈病突变的人类胎儿(妊娠 13 周)组织,在发育皮质中显示出明显的异



亨廷顿模型小鼠的神经元

常,包括突变的亨廷顿蛋白和连接复合蛋白 的定位错误、神经祖细胞极性和分化的缺陷、 异常的纤毛发生以及有丝分裂和细胞周期进 程的改变。

因此研究人员表示, 亨廷顿舞蹈病对神 经发育有影响,而不仅仅是一种退行性疾病。

但是,"由于突变蛋白的功能和引起疾 病的相关机制仍然未知,因此无法利用传统 方法针对其病理功能筛选阻断剂。"复旦大 学医学神经生物学国家重点实验室研究员 鲁伯埙表示。

#### 线粒体"事故"

为了更好地探究亨廷顿舞蹈病的秘密, Heiman 研究组采用了两种不同的筛选技术,测 量正在被翻译的 mRNA(TRAP)能用于小鼠模 型,而单核 RNA 测序可用于小鼠和人。

结果令人惊讶。他们发现,线粒体中的 RNA 被错放在被称为刺突投射神经元的脑 细胞中,从而破坏了这些神经元,导致了致命 的神经症状。研究人员观察到,这些游离的

#### 图片来源: HYESEUNG LEE/ 麻省理工学院

RNA 在细胞中看起来与从细胞核中提取的 RNA 不同,并引发了有问题的免疫反应。

他们不仅发现了线粒体 RNA 的存在,还 注意到氧化磷酸化过程的基因表达缺失。氧 化磷酸化过程是需要燃料的神经元产生能量 的过程。

之前,小鼠实验表明,这种氧化磷酸化的 下调和线粒体 RNA 释放的增加,都发生在亨 廷顿舞蹈病的早期, 即大多数其他基因表达 差异显现之前。

此外,研究人员还发现一种被称为 PKR 的免疫系统蛋白表达增加,该蛋白被证明是 释放线粒体 RNA 的传感器。事实上,研究小 组发现,PKR 不仅在神经元中升高,而且被激 活并与线粒体 RNA 结合。

Heiman 说,新发现似乎与一些临床症状 相一致。例如,亨廷顿舞蹈病会导致大脑纹状 体区域的损伤;在 Aicardi-Goutières 综合征 中,由于先天免疫反应失调,同样的大脑区域 可能受损;患有硫胺素缺乏症的儿童会出现 线粒体功能障碍,研究表明其小鼠模型也表 现出 PKR 激活。

"该论文最大的亮点是组学部分,应该是 第一篇采用单细胞(单核)测序以及 TRAP 的 组学研究。"未参与该研究的鲁伯埙告诉《中 国科学报》。

#### 对临床可能有借鉴

Heiman 表示,他们还发现了基因表达上 的重大差异,包括与重要神经功能有关的差 异,如突触回路连接和生物钟功能。

此外, 该团队发现神经元中这些基因转 录改变的主要调节因子可能是视黄酸受体 b 转录因子(Rarb)。"这可能是一个对临床有用 的发现,因为有药物可以激活 Rarb。"Heiman 告诉《中国科学报》,"如果能够抑制转录失 调,我们就能够改变疾病的结果。但这是一个 需要验证的重要假设。

另一方面,研究人员在人脑样本神经元 中看到的许多基因表达差异,与他们在小鼠 神经元中看到的变化非常吻合,这进一步保 证了小鼠模型对研究这种疾病的作用。这个 问题一直困扰着科学家, 因为小鼠通常不会 像人那样出现那么多的神经元死亡。

"我们看到的是,实际上小鼠模型很好地再 现了人类亨廷顿舞蹈病发病期间神经元的基因 表达变化。但其他一些非神经元的细胞类型在 人类疾病和小鼠模型之间并没有表现出那么多 的保守性, 我们相信这些信息将有助于其他研 究者开展研究。"Heiman 说。

实际上,除了小鼠模型,猪也在为该领域的 研究"出力"。2018年,研究人员首次利用基因编 辑技术 CRISPR-Cas9 和体细胞核移植技术, 成功培育出世界首例亨廷顿舞蹈病基因敲人 猪,能精准模拟出人类神经退行性疾病。

此外,鲁伯埙团队 2019 年开创性地提出 基于自噬小体绑定化合物的药物研发原创概 念,并通过基于化合物芯片和前沿光学方法 的筛选,发现了特异性降低亨廷顿舞蹈病致 病蛋白的小分子化合物,有望为临床治疗带

相关论文信息:

https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.06.021 https://doi.org/10.1126/science.aax3338

#### ||科学线人

全球科技政策新闻与解析

# 美大学重开 师生紧张不安



美国各地的大学都在努力解决如何在新冠流行背景 下安全开学的问题。 图片来源:SAUL LOEB/AFP

美国各地的数百所大学准备在8月重新开放校园, 开设在线和面对面课程。许多教职工和学生对此表示担 忧,因为随着某些地区新冠肺炎病例激增,他们将被迫把 自己的健康置于不必要的风险中。

许多大学不允许教职工在家教学或工作,根据一些 大学的说法,需要照顾孩子和担心感染并不是远程工作 的正当理由。佐治亚理工学院在7月20日重新开放的学 校指导方针中表示:"照顾高风险易感人群或与他们生活 在一起的员工,应该按计划返回校园。

美国的学者感到沮丧。佐治亚理工学院的教师发布 一封公开信,称学校的重新开放"没有科学依据",并且 "任何教师、职员或学生都不应该被强迫冒着健康风险在 校园里工作"。

财政限制和政治压力迫使许多大学重新开学。由于预 算削减的压力,许多大学已经裁员或暂时休假,不重新开放 校园可能意味着进一步的收入损失。某些大学生已申请甚 至起诉,要求退还春季学期的学费,因为他们无法使用校园 资源或接受当面指导,但这些申请至今无果。

即将重新开学的大学已经制定了协议, 试图保护员 工的安全,例如要求员工保持身体距离、戴口罩,并减少 宿舍占用。一些学校已强制实施新冠病毒检测,并制定计 划追踪接触者和隔离疑似病例。"教职员工和学生的健康 是学校的首要任务。"宾夕法尼亚州立大学的一名工作人 员在写给《科学》杂志的一份声明中表示。

即便是详细的重新开放计划,也可能无法控制疫情 的传播,因为会有成千上万名学生从病例激增的地区 乘坐各种交通工具进入校园。华盛顿大学目前正努力 平息该校宿舍暴发的疫情——至少有 136 名学生新冠

重新开放校园也会威胁到周围的社区。"这里的每 个人都将处于危险之中。我去上课,会增加杂货店员工 及其家人生病的可能性。大学冒这样的风险,在道德层 面上是令人不安的。"佐治亚理工学院计算机学家 Brian Magerko 说。 (辛雨)

# ■"小柯"秀

《新英格兰医学杂志》

# 急性肾损伤患者加速肾脏 替代不能降低死亡风险

加拿大阿尔伯塔大学 Sean M. Bagshaw 联合 Ron Wald 团队研究了急 性肾损伤患者肾脏替代治疗的最佳时 机。相关研究成果近日发表于《新英格兰

急性肾脏损伤在重症患者中很常见, 其中许多人接受肾脏替代治疗, 但其最有 效时机仍不确定。

研究组进行了一项多国、随机、对照试 验,招募了2927例重症急性肾损伤的患 者,将其随机分组,其中1465例接受加速 肾脏替代治疗策略,在12小时内开始治 疗;1462 例接受标准策略,不鼓励使用肾 脏替代疗法,除非出现常规适应症或急性 肾损伤持续超过72小时。主要结局为90 天内的全因死亡。

加速策略组中有 1418 例(96.8%)接 受了肾脏替代治疗,而标准策略组有903 例(61.8%)。在第90天时,加速策略组 中死亡 643 例(43.9%),标准策略组中 死亡 639 例(43.7%),无显著差异。加 速策略组中 814 例 90 天后仍存活的患 者中有85例(10.4%)对肾脏替代疗法 持续依赖,标准策略组中815例中有 49 例(6.0%),相对风险为 1.74。加速策 略组中不良事件的发生率为23.0%,显 著高于标准策略组(16.5%)。

总之,对于患有急性肾损伤的重症 患者,加速肾脏替代治疗并不能降低90

天的死亡风险。 相关论文信息:

https://doi.org/10.1056/NEJMoa2000741

#### 《英国医学杂志》 社交疏离干预措施可显著 降低全球新冠发病率

英国牛津大学 Nazrul Islam 团队分 析了社交疏离干预措施与新冠肺炎 (COVID-19)发病率的关系。相关研究 成果近日发表于《英国医学杂志》。

为了评估全球社交疏离干预措施与 COVID-19 发病率之间的关联,研究组 根据欧洲疾控中心等的数据,对 149个 国家和地区的 COVID-19 病例进行了 一项间断时间序列分析的自然实验。

这些国家和地区在2020年1月1 日至 5 月 30 日实施了 5 项社交疏离干 预措施之一,包括关闭学校、工作场所和 公共交通,限制集体聚会和公共活动以 及限制行动(封城)等。对实施社交疏离 干预措施前后 COVID-19 的发病率比 率(IRR)进行随机效应分析,使用数据 截至 2020 年 5 月 30 日,或干预后 30 天。

平均而言, 任何社交疏离干预措施 的实施都会使 COVID-19 发病率总体 下降 13%, IRR 为 0.87。 当其他 4 项社交 疏离干预措施到位时,关闭公共交通并 不能进一步降低 COVID-19 发病率。来 自 11 个国家 / 地区的数据还表明,关闭 学校、关闭工作场所以及限制群众聚会 对疫情控制的总体有效性相差不大, IRR 为 0.85。在干预顺序方面,与其他社 交疏离干预措施实施后延迟封城相比, 更早封城使得 COVID-19 发生率下降 幅度更大。

总之, 社交疏离干预措施可显著降 低全球 COVID-19 的发病率。当采取其 他四项社交疏离措施时,关闭公共交通 不会造成其他影响。较早实施封城可大 大降低 COVID-19 的发病率。

相关论文信息:

https://doi.org/10.1136/bmj.m2743

# 《癌细胞》

# 前列腺癌对抗雄激素治疗 产生耐药性的机制

美国纪念斯隆:凯特琳癌症中心 Charles L. Sawyers 和蒋学军研究组合作 发现,肿瘤微环境中的神经调节蛋白1 (NRG1)促进前列腺癌抗雄激素耐药性 的产生。研究成果近日发表于《癌细胞》。

研究人员发现,与癌症相关的成纤 维细胞(CAF)可以在小鼠模型和前列腺 类器官培养物中促进抗雄激素耐药性。

研究人员确定 CAF 上清液中的 NRG1 通过激活 HER3 促进肿瘤细胞的 耐药性。使用临床级别的抗体对 NRG1/HER3 通路进行药理学阻断可在 体外和体内使肿瘤对激素治疗重新敏感。

此外,患有去势抵抗性前列腺癌且 肿瘤 NRG1 活性增强的患者对第二代 抗雄激素治疗的反应较差。

这项工作揭示了前列腺癌中抗雄 激素抵抗的旁分泌机制,该机制可通过 使用可用的靶向疗法进行临床干预。

相关论文信息: https://doi.org/10.1016/j.ccell.2020.06.005

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

# 垃圾分类"强制时代"的京沪经验

(上接第1版)

# 垃圾分类必须"大张旗鼓"

今年,受新冠肺炎疫情防控影响,公众对于 北京垃圾分类的关注没能像上海推行新规时那

清华大学环境学院教授蒋建国表示,和上 海一样,北京此次实施垃圾分类也是法律先行。 去年11月,北京市人大常委会通过了关于修改 《北京市生活垃圾管理条例》(以下简称《条例》) 的决定,并于今年5月1日正式实施。

《条例》的突出特点是,一方面强调了"垃圾 分类全流程管理"的重要性;另一方面明确了政 府部门及各类垃圾产生主体的法律责任,以及 垃圾分类管理责任人制度。

在蒋建国看来,后者相当关键。"垃圾分类 不仅关系到环卫部门、城管部门的责任,从小区 物业到机关社会单位、公共建筑所有权人等多 种管理责任主体,多方共同参与、相互配合,政 策法规才能真正落地。

另外,《条例》对于这些主体的处罚力度也 有所加大。

从历史发展来看,早在20年前,我国就将8 个城市列为垃圾分类试点,其间,出现过几次垃 圾分类的"潮流",都因为准备不足而没有产生 显著效果。

蒋建国提到, 当时的城市垃圾分类有一个 特点,往往是局部的示范试点。"我们始终强调, 垃圾分类要想成功必须全流程管理,这需要花 费巨大的社会成本,而局部实施是一种并不经 济的做法。上海成效的取得就在于全面、整体推

蒋建国说,北京目前的策略是循序渐进,现 阶段不同社区之间的分类实施力度和监管措施 有明显差距,公众参与度也不相同。

在一批试点社区内,垃圾桶撤除,施行"定 点定时"投放,通过社区 APP 鼓励引导居民进行 垃圾分类,派出大量督导一对一指导等措施,这 些的确提升了垃圾投放效率和准确率。但也有 社区只是更换了垃圾桶,并未对居民投放垃圾 采取强制管理。

对此,蒋建国主张,在客观环境允许的情况 下,实施垃圾分类就得"大张旗鼓",构建整体氛 围。"一方面不给公众造成抵触心理,允许犯错; 同时也要制造适度的紧张感,百分百督导、百分 百纠错。如果一开始就松松垮垮,后期很难做到 持之以恒。

随着垃圾分类的实施, 北京的社区还会招 募曾经的拾荒者,参与到前端垃圾分类的过程 中。蒋建国认为,这些"职业分类师"在帮助公众 提高垃圾分类能力、形成垃圾分类自觉等方面 可以起到积极作用。但同时,他们的存在绝不能 成为社区居民不进行自主分类的理由。如此,垃

圾分类的准确率和投放率看似提高了, 却也背 离了垃圾分类"全民参与"的原则。

# 垃圾是放错地方的资源?

垃圾处理主要经历投放、收集、运输、处理 4个环节。在4个环节中,矛盾主要集中在垃 圾分类的"一头一尾",即垃圾的分类投放和分

蒋建国认为,这一状况至今未发生根本变 化,尤其是后端分类处理的基础设施建设不完 善、不充足的问题依然突出。

在垃圾分类中,"末端处置决定前端分类" 的理念贯穿其中。垃圾如何分类,其实是由垃圾 末端处置和资源化利用的途径和能力决定的。 随着末端处置技术的不断提高,分类标准也会 相应调整,将出现更多的专项分类品种。

根据这一理念,同济大学环境科学与工程 学院教授何品晶对于目前可回收垃圾的分类提 出了不同看法。"可回收物只要放在一起就始终 是一堆混合物,混合物本身没有回收利用价值, 纯物质才有价值。由于混合物再利用需要二次 分拣,会增加成本。因此,我们提倡可回收物一 定要细分类,比如饮料瓶、易拉罐等应该设置单 独的收集容器。"

细分之后, 放对了地方的垃圾是否就变成

何品晶强调,垃圾放对地方是需要成本的。 "放对地方所花的成本如果比资源再利用获得 的价值还高,这个产业就很难持续。

如今,在垃圾治理设施的建设方面,上海末 端垃圾处置设施基本能够满足垃圾本地化处置 的要求。杜欢政在《上海生活垃圾治理现状、难 点及对策》一文中指出,针对高价值可回收物比 如废钢铁、电子废弃物等,上海产生了一些规模 型、高技术企业,资源化利用能力得到了发展。 "问题就在于中低值可回收物,如废塑料、废玻 璃等。上海现在中低值废弃物资源化利用的设 施和企业明显不足。

何品晶坦言,这些企业承受不了大城市的 生存成本, 低价值的可回收物要建立全过程产 业链是一个极大的挑战。

部分有害垃圾的回收同样面临这一问题。 何品晶认为,如果强制相关生产厂家回收,那么 企业只能提升产品售价,这部分成本最终还是 转嫁给消费者。

"可回收物如果没有市场依托和需求,它 依然是垃圾,最后的去处同'其他垃圾'一样, 前期分类反而会给城市垃圾处理带来不必要 的麻烦。

何品晶希望树立一种观念,在垃圾分类中, 理念和市场是两码事。实施垃圾分类的前提是 进行科学的市场调研、评估和规划, 若只为了分 类而分类,只会增加额外的社会成本。

# 开放获取新举措 帮科学家绕过出版限制



图片来源: Getty

开放获取 S 计划背后的资助机构宣布了一项政策, 帮助研究人员绕过期刊对开放出版的限制。这一改变可 以让科学家在任何杂志上发表文章, 甚至是订阅刊 物——比如《科学》,该杂志还没有同意这一方案。

将于 2021 年开始生效的 S 计划旨在让科学和学术 著作在出版后即可免费阅读和复制。已经签署协议的 研究资助机构包括世界卫生组织、英国维康信托基金 会、比尔及梅琳达·盖茨基金会等,欧盟委员会也表示 将支持该计划。

根据这项倡议,受 S 计划资助的科学家必须使研究 成果可开放获取。如果期刊不允许,作为替代方案,研究 人员可以在论文发表后立即在线上存储库中发布作者已 被接收的论文手稿(AAM)。这种由作者发起的共享有时 被称为绿色开放获取,然而,S 计划附带了一项令订阅期 刊"深恶痛绝"的关键条件: AAM 在 CC-BY 协议许可下 共享,而后者允许其他人重新出版和翻译内容。

荷兰乌得勒支大学图书馆员 Bianca Kramer 表示,"几 乎没有"出版商允许以 CC-BY 形式和零限制共享 AAM。出版商通常要求作者签署协议,明确要求 AAM 只 能在更严格的许可下共享。

Kramer 和同事 Jeroen Bosman 进行的一项评估显示, 大约有 2800 家大型出版社的期刊确实允许科学家将 AMM 立即发布于网络,但是只有不到 20 家同时允许零 限制共享和遵循 CC-BY 协议。

7月15日,S 联盟代表 S 计划资助机构宣布,它们将 把同意作者手稿以 CC-BY 协议许可方式共享作为资助 的条件之一。 这意味着不管期刊的出版协议如何规定, 作者保留以这种方式分享自己手稿的权利。

维康信托基金会开放研究主管 Robert Kiley 表示, 资助者希望出版商能改变协议,允许作者在 CC-BY 许 可下在线分享 AAM。如果它们不同意,那么已经达成 协议的授权条件"在法律上优先于任何后来的出版协 议"。不过, Kiley 补充道, 出版商仍然有可能直接拒绝 这些手稿。 (文乐乐)