

“小柯”秀

一个会写科学新闻的机器人

【科学】

应激诱导的冈崎片段促进细胞生存

美国贝克曼研究中心 Binghui Shen、Li Zheng 等研究人员合作发现, 应激诱导的冈崎片段成熟促进细胞生存。该项研究成果发表在 12 月 2 日出版的《科学》杂志上。

研究人员发现, 在 rad27Δ 酵母细胞的限制性温度下, 易出错的冈崎片段成熟 (OFM) 途径被激活。限制性温度压力激活了 Dun1, 促进了未加工的 5' flap 转化为 3' flap, 并被 3' 核酸酶去除, 包括 DNA 聚合酶 δ (Polδ)。然而, 在某些区域, 3' flap 形成二级结构, 有利于 3' 端延伸而不是降解, 从而产生具有短间隔序列的替代性复制, 如 pol3 内部串联复制。因此, 很少形成 5' flap, 从而抑制了 rad27Δ 在限制性温度下诱导的致死性。

研究人员定义了一个压力诱导的、容易出错的 OFM 途径, 它产生的突变可以抵消复制缺陷, 并驱动细胞进化和生存。

相关论文信息: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.abj1013>

富马酸是哺乳动物电子传递链终端受体

近日, 美国麻省理工学院 Jessica B. Spinelli 等研究人员发现, 富马酸是哺乳动物电子传递链中的终端电子受体。相关论文于 12 月 2 日发表在《科学》杂志上。

要使电子持续进入并流经线粒体电子传输链 (ETC), 它们最终必须落在终端电子受体 (TEA) 上, 已知在哺乳动物中这是氧气。矛盾的是, 研究人员发现当氧还原受阻时, 复合物 I 和二氢叶酸脱氢酶 (DHODH) 仍能将电子存入 ETC。缺乏氧还原的细胞积累泛醌, 反向驱动琥珀酸脱氢酶 (SDH) 复合物, 使电子沉积到富马酸上。当氧还原受到抑制时, 富马酸盐的还原维持了 DHODH 和复合物 I 的活动。

小鼠组织显示出不同的使用富马酸盐作为 TEA 的能力, 其中大部分在缺氧情况下通过逆转 SDH 复合物。因此, 研究人员在哺乳动物 ETC 中划定了一个电子流回路, 在氧限制下维持线粒体功能。

相关论文信息: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.abi7495>

【细胞】

人类抗体通过减弱寨卡病毒增强登革热病毒动态中和作用

新加坡国立大学 Ganesh S. Anand、Shee-Mei Lok 等研究人员合作发现, 人类抗体 C10 通过减弱寨卡病毒而增强登革热病毒的动态中和作用。这一研究成果近日在线发表于《细胞》。

研究人员表示, 人单克隆抗体 (HmAb) C10 能有效地交叉中和寨卡病毒 (ZIKV) 和登革热病毒。

研究人员通过冷冻电镜 (cryo-EM) 和酰胺氮/氘交换质谱 (HDXMS) 分析了抗体片段 (Fab) C10 与 ZIKV 和登革热病毒血清型 2 (DENV2) 颗粒的相互作用, 并发现 Fab C10 的结合降低了 ZIKV 颗粒的整体动态。而对于 DENV2, 同样的 Fab 导致动态增加。对不同的 Fab C10: DENV2 E 蛋白摩尔比的测试显示, 在较高的 Fab 比率下, 特别是在饱和浓度下, Fab 增强了病毒动力学, 并且在 cryo-EM 下的观察显示扭曲的颗粒数量增加。

结果表明, Fab C10 能稳定 ZIKV, 但对于 DENV2 颗粒来说, Fab C10 的高占据率会促进 E 蛋白二聚体的构象变化, 从而导致颗粒动力学的整体增加和病毒表面的扭曲。这是第一个广义中和抗体引起病毒特异性增加整个病毒颗粒动力学的例子。

相关论文信息: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.11.009>

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

科企携手实现白羽肉鸡“自由”

(上接第 1 版)

品种选育如逆水行舟

“育种, 犹如逆水行舟, 不进则退。”文杰说。“广明 2 号”育种成功, 好比万里长征迈出了第一步。“但与已有 100 多年经验的国际白羽肉鸡育种相比, 我国白羽肉鸡自主育种时间短, 高生产性能遗传素材积累基础薄弱, 分子育种等新技术应用不够, 种源性状净化技术和检测产品研发存在较大差距。”文杰说, 今后“广明 2 号”与进口品种正面对决, 必须经受住市场的考验。

为此, 牧医所将继续联合新广农牧等企业开展科企深度合作。

文杰表示, 团队首先将创新白羽肉鸡育种技术体系, 加大品质和效率性状的遗传规律解析和精准测定技术研发, 在育种值准确估计算法和基因组选配研发和应用方面进行技术升级, 建立智能化基因组育种技术体系。

其次, 团队将持续提升新品种生产性能, 利用前沿育种技术对品系生产性能进行持续选育, 在肉鸡饲料报酬、成活率、肉质选育提升的同时, 重点选择新品种抗病和抗逆性, 提高新品种的综合生产性能, 从而提升新品种的性能优势和市场竞争能力, 并持续选育其他专门化品系。

此外, 团队还将进一步完善良种繁育体系, 加快全产业链布局。未来五年计划推广“广明 2 号”白羽肉鸡祖代 20 万套、父母代 2000 万套, 使市场占有率达到 10%; 新建祖代种鸡场、父母代种鸡示范场、商品肉鸡标准化示范场和配套屠宰场, 加快全产业链布局, 提高抗击市场风险的能力。

基因剪刀“剪出”全部单性后代

本报讯 奶牛只生母牛、母猪不生公猪、小鸡都能长成母鸡……这是农场主们理想的世界。这样的性别比例将避免他们杀死数以百万计的不下蛋或奶的雄性动物。

如今, 科学家正在逐步将上述理想变为现实。

在 12 月 3 日发表于《自然—通讯》的研究中, 研究人员利用基因编辑器 CRISPR 孕育出了一窝性别相同的小鼠。这可为农业发展带来潜在的好处, 并且该技术可能在科学研究方面展现出更多优势。

“该研究展示了一种生产单性物种的最先进解决方案。”未参与该研究的以色列特拉维夫大学 CRISPR 专家 Ehud Qimron 说, 这个研究结果“令人印象深刻”。

上述技术对实验动物的影响可能是巨大的。“在过去 5 年里, 大约有 2.5 万篇以特定性别小鼠为对象进行研究的论文发表。”该研究合著者、英国弗朗西斯·克里克研究所分子遗传学家 James Turner 说。

在实验室中, 一些生殖组织的研究只需要

单一性别的小鼠, 某些激素和癌症研究也只需要一种性别。因此, 发展单一性别的孕育方法至关重要。

“如果我们能够避免小鼠子代性别未知, 那么被挽救生命的小鼠将达数十万只。”Turner 说。

除了基因编辑, 还有其他改变新生物物种性别比例的方法, 比如, 科学家可以根据性染色体体的重量对精子进行分类, 还可以使一种性别的胚胎在出生前死亡。

两年前, 研究人员利用 CRISPR 成功改变小鼠性别, 其 5 窝子代中有 4 窝都是雌性。而最新研究则将该技术改变性别的效率提升至 100%, 这是关键区别所在, 即不会产生性别“错误”的后代。

Turner 和同事 Charlotte Douglas, 与肯特大学的 Peter Ellis 合作, 通过 CRISPR 生产了单一性别子代小鼠。CRISPR 由两部分组成: 物理破坏基因组中目标基因的酶复合物, 以及识别目标基因并将复合物引导至正确位置的“向导 RNA”。

研究小组对 CRISPR 复合物的上述两部

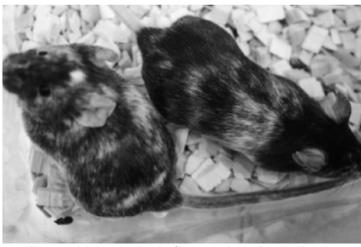
分进行拆分, 将酶复合物的基因放入一个亲本中, 向导 RNA 则放入另一个亲本中。他们挑选了拓扑异构酶 1 (TOP1, 细胞分裂的关键, 抑制其活性会导致早期胚胎快速死亡) 为靶点。

Douglas 将靶向 TOP1 的向导 RNA 基因插入雌性小鼠基因组, 并将编码 CRISPR 切割复合物的 DNA 连接到雄性小鼠的 Y 染色体上。这样只有当带有该 Y 染色体的精子使雌性卵子受精时, 酶和向导 RNA 才会重新结合, 从而形成产生雄性的 X/Y 组合。

当雄性胚胎只有几十个细胞时, 基因编辑开始发挥作用, 可在胚胎有机会固定在母体子宫前将其杀死。这样就不会有雄性幼崽诞生。当 CRISPR 复合物连接到雄性的 X 染色体上时, 结果正好相反, 所有的雌性胚胎都会被“消灭”。

该方法也让母代小鼠活得更轻松, 因为其需要维持的胚胎变少, 留下的胚胎更有可能茁壮成长。

研究小组指出, 许多动物身上都有 TOP



这些小鼠被基因改造造成只孕育单性后代。
图片来源: THE FRANCIS CRICK INSTITUTE

1. 因此该方法可能不仅适用于小鼠。
“这种方法似乎可以推广到包括鸟类和鱼类在内的其他物种, 甚至有助于濒危物种的恢复。”未参与该研究的美国杰克逊实验室分子遗传学家 Michael Wiles 评价道。 (徐锐)
相关论文信息: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-27227-2>

科学此刻

移植细胞也能分泌胰岛素

一项多中心临床试验的中期结果表明, 移植细胞能在 1 型糖尿病患者体内分泌胰岛素。

这些植入细胞由衍生自人类多能干细胞胰腺内胚层细胞组成, 研究人员在 26 名患者中进行了安全性、耐受性和有效性测试。虽然植入细胞分泌的胰岛素对患者没有临床效果, 但这是科学家首次报道患者的分化干细胞能通过饮食调节胰岛素分泌。相关论文发表在 12 月 3 日出版的《细胞—干细胞》和《细胞—报告医学》上。

“这是一个里程碑。无限分泌胰岛素的细胞可能给 1 型糖尿病患者带来希望。”《细胞—干细胞》刊登的一期评论文章合著者、荷兰莱顿大学医学中心的 Eelco de Koning 说。

在《细胞—干细胞》论文中, 加拿大英属哥伦比亚大学的 Timothy Kieffer 和合作者提供了令人信服的证据, 证明植入后的胰岛素分泌细胞具有功能性。PEC-01s (ViaCyte 公司研发的胰腺内胚层细胞候选者) 在植入后 26 周内存活并成为对葡萄糖敏感、分泌胰岛素的细胞。在长达 1 年的随访中, 患者的胰岛素需求量减少了 20%, 在目标血糖范围内的时间增加了 13%。总的来说, 移植细胞的耐受性良好, 没有严重的不良事件。

“我们首次提供证据表明, 在 1 型糖尿病患者体内, 干细胞衍生的 PEC-01s 可以发育为



图片来源: pixabay

成熟 β 细胞。”Kieffer 说, “这些早期发现为未来投资和研发糖尿病细胞疗法提供了支持。”

但是, 研究人员表示, 两名患者经历了与免疫抑制相关的严重不良事件。此外, 没有对照组, 干预措施也非双盲, 进而限制了因果结论。而且, 在少数参与者中, 结果差异很大。此外, 需要进一步确定胰腺内胚层细胞的剂量, 以实现正向的临床效果。

在《细胞—报告医学》的论文中, ViaCyte 公司的 Howard Foyt 与合作者报告了在细胞植入后 3 至 12 个月内, 试验对象体内 63% 的植入细胞分泌胰岛素。功能性胰岛素分泌细胞的渐近积累发生在植入后大约 6 至 9 个月内。

大多数报道的不良事件与植入过程或免疫抑制副作用有关。研究人员表示, 该方法局部感染的风险极低, 对不良愈合反应风险的受试者具有良好耐受性。研究人员目前正在研究促进移植细胞血管化和存活的方法。

Foyt 说: “据我们所知, 该研究首次明确证明, 在少数 1 型糖尿病患者中, 当皮下移植时,

干细胞来源的胰腺祖细胞具有存活、移植、分化和成熟为人胰岛样细胞的能力。”

两个研究都显示植入细胞能血管化, 装置中的细胞在植入后可以存活 59 周。移植分析显示, 患者体内存在主要的胰岛细胞类型, 包括 β 细胞, 而且没有形成畸胎瘤。然而, 与成熟胰岛相比, 不同内分泌细胞类型的比例没有典型特征, 胰岛素阳性细胞的总百分比也相对较低。

研究人员表示, 在安全性方面, 大多数严重不良事件与免疫抑制剂的使用有关, 表明这些药物的终生使用是更广泛实施该替代疗法的主要障碍。

“一个理想和光明的未来是, 患者有了能广泛使用的安全有效的干细胞替代疗法, 而且不需要免疫抑制剂或侵入性、高风险的移植程序。”相关评论文章作者、莱顿大学医学中心的 Françoise Carloti 说。 (晋楠)

相关论文信息: <http://dx.doi.org/10.1016/j.stem.2021.10.003>
<http://dx.doi.org/10.1016/j.xcrim.2021.100466>

新模型可重现人胚胎发育

本报讯 科学家日前建立了一个模型, 可以用来研究人类胚胎植入子宫的过程。人胚状体是模拟早期人类胚胎的结构, 在研究中能够准确重现人类胚胎早期发育的关键阶段, 包括黏附在体外子宫细胞上的过程。该模型或有助于推进科学家对人类发育早期阶段的认识, 以及开发不孕不育的治疗方法或避孕药。相关研究 12 月 3 日发表于《自然》。

在受精后的一周内, 人类胚胎会形成名为胚

泡的细胞团, 而胚泡会植入子宫壁。准确模拟这一发育阶段的模型或能支持对胚泡植入和早期发育的研究。利用干细胞构建胚泡的类似物是一种很有前景的方法, 但此前的尝试曾遇到了瓶颈, 比如会形成与胚泡不匹配细胞。

奥地利科学院分子生物技术研究所 (IM-BA) 的 Nicolas Rivron 和同事, 利用人多能干细胞构建了人胚泡样结构 (胚状体)。研究人员鉴定出 3 个信号通路, 抑制它们就能得到有效模

拟正常胚泡发育 (成功率 >70%) 和能够形成正确细胞 (成功率 >97%) 的胚状体。

这种胚状体能在体外特异性地黏附受激素刺激的子宫内膜细胞, 从而让科学家重现直到第 13 天的围植入期发育过程。科学家认为, 由于该模型效率高, 可扩展潜力大, 这种方法能为人类胚胎植入和发育研究提供新的可能性。 (冯维维)

相关论文信息: <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04267-8>

自然要览

(选自 Nature 杂志, 2021 年 12 月 2 日出版)

嫦娥五号玄武岩揭示 20 亿年前月球火山活动

月球有着不同于类地行星的岩浆和热历史。对月球样品的放射性同位素定年表明, 大多数月球玄武岩岩浆活动在约 29 亿~28 亿年前 (Ga) 停止, 虽然月球定年学已揭示较年轻的玄武岩在 3~1 Ga 之间, 但由于缺乏返回样品校准, 该结果存在较大的不确定性。

研究组报道了嫦娥五号带回的玄武岩碎屑精确的铅—铅年龄为 20.30 ± 0.044 亿万年前, 经过 2 个分化阶段演化而成的玄武岩碎屑 238U/204Pb 比值 (μ 值) 约为 680。这是迄今为止通过放射性定年法报道的月球玄武岩最年轻的结晶年龄, 将月球火山活动的持续时间延长了约 8 亿~9 亿年。

嫦娥五号玄武岩月幔源区的 μ 值在阿波罗遗址的低钨和高钨玄武岩范围内 (μ 值约为 300~1000), 但明显低于钾、稀土元素和磷 (克里普) 和高钨玄武岩 (μ 值约为 2600~3700), 这表明嫦娥五号玄武岩是由一个贫克里普矿源熔融而成。

该年龄为太阳系内部的陨石坑定年法提供了—个关键的校准点, 并提供了对月球火山和热历史的新见解。

相关论文信息: <https://www.nature.com/articles/s41586-021-04107-2>

嫦娥五号年轻月海玄武岩揭示“干”月幔储层

月球内部水的分布对月球的起源、月球岩浆海洋的结晶和月球火山作用的持续时间都有影响。嫦娥五号从月球西北部的风暴洋克里普地体带回了一些迄今为止报道最年轻的月海玄武岩样本, 这些样本可追溯到 20 亿年前 (Ga), 据此人们得以探索月球水的时空演化。

研究组报道了嫦娥五号玄武岩中磷灰石和铁钛矿熔体包裹体的水丰度和氢同位素组成, 并得出母岩浆的最大水丰度为 283 ± 22 μg g⁻¹, 氘/氢比为 (1.06 ± 0.25) × 10⁻⁴。

考虑到亏损月幔的低度部分熔融以及广泛的岩浆分离结晶, 研究组估计最大月幔水丰度为 1~5 μg g⁻¹。嫦娥五号玄武岩月幔源区的适中含水量远大于 4.0~2.8 Ga 喷发的月海玄武岩估算范围的低值, 表明在长期火山活动期间, 通过对风暴洋克里普地体的熔融提取, 嫦娥五号玄武岩的月幔源区在 2.0 Ga 时发生了脱水。

相关论文信息: <https://www.nature.com/articles/s41586-021-04107-9>

光机械耗散孤子

非线性波—物质相互作用可能产生孤子, 这种现象具有波传播固有的稳定性和不寻常

的光谱特性。孤子已在各种物理系统中产生, 并在通信、光谱学和计量学等广泛的应用中发挥了重要作用。

微腔中耗散克尔光孤子的实现导致了芯片级平台中频率梳的产生。在腔中, 光子可以与机械模式相互作用。微腔光机械已应用于频率转换方面, 如微波到光或射频到光, 在通信和在不同频率下工作的量子系统接口方面也有应用潜力。

研究组报道了在光机械微谐振器中由光场激发的机械微孤子的观察结果, 将光谱谐振器中的孤子产生扩展到不同的光谱窗口。沿回音腔模式谐振器内周循环的光场通过光机械耦合触发机械非线性, 进而在传播的机械模式上诱导时变周期调制, 产生定制的模式色散。

机械损耗由声音增益补偿, 光机械非线性由定制的模式色散来平衡, 可实现稳定的局域机械波包—机械孤子。光驱动的机械微孤子的实现为光机械技术开辟了新的途径, 并可能在声传感、信息处理、能量存储、通信和声表面波技术中得到应用。

相关论文信息: <https://www.nature.com/articles/s41586-021-04012-1>

可编程量子涡旋对撞机中的声发射和湮灭

在量子流体中, 循环的量子化阻止了在经

典黏性流体中看到的涡流扩散。然而, 加速的量子涡旋可能会将能量损失为声辐射, 这与电荷在发射光子时减速的方式类似。

涡旋能量的耗散是量子流体力学中的核心问题, 如量子湍流的衰减、与中子星、超流体氦和原子凝聚体等各种系统高度相关。几十年来, 深入理解不可逆涡旋动力学背后的基本机制一直是人们的目标, 但由于缺乏确凿的实验特征, 该目标变得复杂。

研究组通过在具有可调谐粒子间相互作用的平面均匀原子费米超流体中实现可编程涡旋对撞机来解决这一挑战。他们利用超冷费米气体的可访问时间和长度尺度, 按需创建涡旋配置并监测其演变。

旋涡—反旋涡对内部和之间的工程碰撞使人们能够将由声发射和与正常流体的相互作用 (即相互摩擦) 而产生的涡旋能量弛豫解耦。研究组可以直观看到涡旋偶极子的湮灭如何辐射声脉冲。

此外, 研究组在不同超流体区进行的少量涡旋实验揭示了非普遍的耗散动力学, 表明用于涡旋核心内的费米子准粒子对耗散有显著贡献, 从而为探索一个涡旋接一个涡旋的量子湍流衰减新途径奠定了基础。

相关论文信息: <https://www.nature.com/articles/s41586-021-04047-4>

(未致编译)