

## “小柯”秀

一个会写科学新闻的机器人

【科学】

## 氨基腺嘌呤可用于合成非典型 DNA

法国巴黎萨克莱大学 Philippe Marliere 课题组的最新研究揭示了基于氨基腺嘌呤 siphoviruses 的非典型 DNA 合成。这一研究成果近日发表于《科学》。

噬菌体基因组中包含了所有生命形式中广泛存在的核碱基化学多样性。感染宿主的某些 DNA 病毒(例如蓝细菌、蛋白细菌和放线菌)具有氨基腺嘌呤完全取代腺嘌呤的现象,从而与胸腺嘧啶形成三个氢键,这违反了 Watson-Crick 配对规则。与含有 3'-核糖外切酶但缺乏 5'-核糖外切酶活性的细菌 DNA 聚合酶 I Klenow 片段同源的氨基腺嘌呤编码 DNA 聚合酶,被发现在以胸腺嘧啶为模板的脱氧核苷三磷酸掺入过程中优先利用氨基腺嘌呤而不是腺嘌呤。

聚合酶基因与生物合成酶的基因同时发生,该生物合成酶在各种各样的剑形病毒噬菌体中产生氨基腺嘌呤脱氧核苷酸。聚合酶和生物合成酶的系统同源聚类表明,自古进化阶段以来,氨基腺嘌呤就与腺嘌呤一起伴随 DNA 复制。

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1126/science.abe6542>

【细胞—干细胞】

## 科学家利用类器官模型研究胰腺癌

美国哈佛医学院 Senthil K. Muthuswamy 研究组取得最新进展。他们对人类干细胞来源的胰腺腺泡和导管类器官构建和致癌基因诱导的可塑性进行研究。该研究近日发表于《细胞—干细胞》。

他们报告人类多能干细胞向胰腺导管和腺泡类器官的诱导,概括了新生儿外分泌腺的特性。与腺泡类器官相比,胰腺炎和胰腺导管腺癌(PDAC)相关致癌基因 GNASR<sup>200C</sup> 的表达在导管中更有效地诱导了囊性生长,而与腺泡类器官相比, KRAS<sup>G12D</sup> 在腺癌中表达时更能有效地模拟体内癌症。KRAS<sup>G12D</sup> 能够在体外培养和体内诱导腺泡到导管化生变化,而 GNASR<sup>200C</sup> 不能。他们开发导管和腺泡类器官的可再生资源,用于模拟外分泌发育器官和疾病,并证明人类胰腺癌基因作用的谱系向性和可塑性。

据介绍,外分泌腺由胰管和腺泡组成,是 PDAC 的起源部位。研究人员对包括 PDAC 在内的人类胰腺疾病的发生和发展的了解有限,因为在体外培养中维持人类腺泡和导管细胞方面存在挑战。

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1016/j.stem.2021.03.022>

【癌细胞】

## 不同癌症相关成纤维细胞亚群促进胆管癌生长

美国哥伦比亚大学 Robert F. Schwabe 研究小组发现,不同的癌症相关成纤维细胞(CAF)亚群促进胆管癌生长。相关研究成果近日在线发表于《癌细胞》。

研究人员调查了 CAF 在肝内胆管癌(ICC)中的作用,这是一种高度促结缔组织增生的肝肿瘤。遗传示踪、单细胞 RNA 测序和配体-受体分析发现,肝星状细胞(HSC)是 CAF 的主要来源,而 HSC 衍生的 CAF 是与肿瘤细胞相互作用的主要群体。在小鼠中,研究人员通过 HSC 选择性 CAF 敲除发现,CAF 促进 ICC 进程。

在患者中,高水平的泛 CAF 特征与存活率降低和复发增加相关。单细胞 RNA 测序将 CAF 区分为炎性和生长因子富集(iCAF)和肌成纤维细胞(myCAF)亚群,并显示出独特的配体-受体相互作用。myCAF 表达的透明质酸酶 2 而非 I 型胶原蛋白可促进 ICC。iCAF 表达的肝细胞生长因子通过肿瘤表达的 MET 增强 ICC 的生长,从而将 CAF 直接连接到肿瘤细胞。

总之,这些数据表明可治疗靶向的 CAF 亚型特异性介导者促进了增生性 ICC 的生长,而不是通过 I 型胶原蛋白。

据悉,在肝癌的背景下,CAF 是特征不明确的细胞群。

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1016/j.ccell.2021.03.012>

【自然—生物技术】

## 新方法可在单细胞水平识别细胞身份

法国巴黎大学 Antonio Rausell 研究组开发出新方法,可在单细胞水平提取基因特征并识别细胞身份。这一研究成果近日在线发表于《自然—生物技术》。

研究人员报道了 Cell-ID,这是一种从单细胞测序数据中可靠提取每个细胞基因特征的无聚类多元统计方法。研究人员将 Cell-ID 应用于来自多个人类和小鼠样本的数据,包括血细胞、胰岛和气管、肠和嗅觉上皮细胞,以及全面的小鼠细胞图集数据集。

研究人员证明,Cell-ID 特征可在不同的供体、起源组织、物种和单细胞组学技术之间重现,并可用于自动细胞类型注释和跨数据集的细胞匹配。Cell-ID 可改善单个细胞水平的生物学解释,从而能够发现以前未表征的稀有细胞类型或细胞状态。Cell-ID 已作为开源 R 软件包发布。

据悉,由于与高通量单细胞测序相关的随机性,当前探索细胞类型多样性的方法依赖于基于聚类的计算方法,这些异质性的表征停留在细胞亚群而不是完整的单细胞分辨率水平。

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1038/s41587-021-00896-6>

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

## 破解百岁老人基因“密码”

本报讯 近日,意大利研究人员发现,105 岁以上的长寿老人往往拥有独特的基因背景,使其身体能更有效地修复 DNA。相关研究结果近日发表于 eLife。这是人类首次对“极长寿”人群基因组进行如此详细的解码,为解释他们为什么长寿,以及避免与年龄有关的疾病提供了线索。

该研究第一作者、博洛尼亚大学副教授 Paolo Garagnani 及其同事招募了 81 名 105 岁及以上的老人,以及同一地区 36 名平均年龄为 68 岁的健康人士。研究人员采集了所有参与者的血液样本,并进行了全基因组测序,以寻找两组老人之间的基因差异。随后,研究人员将结果与此前发表的另一项基因研究(分析了 333 名 100 岁以上的意大利人和 358 名 60 岁左右的人)的数据进行了核对。

## 科学此刻

## 猿类化石难圆人类起源故事

谈到人类起源,猿类化石常成为争论的焦点。一些科学家忽视了它们的重要性,另一些科学家则认为它们在进化过程中扮演着主要角色。5月7日发表于《科学》的一篇评论回顾了自达尔文时期以来,有关人类起源的重大发现,并认为猿类化石可以描述猿类和人类进化的基本面貌,包括最后的共同祖先。

人类在大约 930 万年前到 650 万年前,即中新世末期,从类人猿特别是黑猩猩谱系中分化出来。美国自然历史博物馆人类学部门高级科学家、该评论主要作者 Sergio Almécija 说:“有关人类起源的叙述简直是一团糟,根本就没有共识。人们在完全不同的范式下工作,这是我在其他科学领域看不到的。”

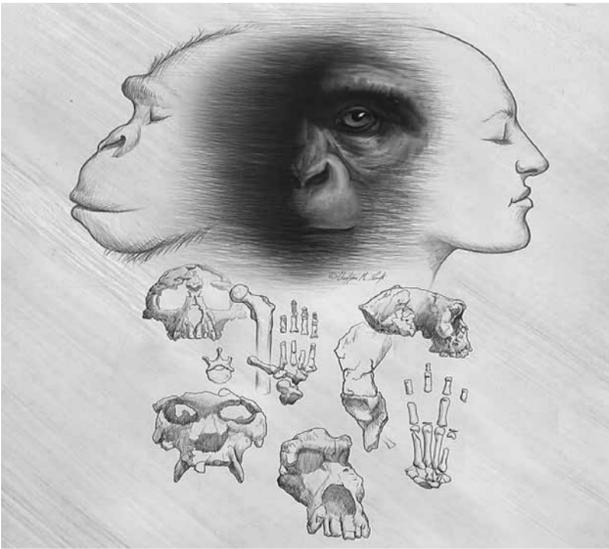
目前,解决人类起源问题主要有两种方法,一是“自上而下”的方法,它依赖于对现存类人猿,尤其是黑猩猩的分析;二是“自下而上”的方法,它强调了大多数已经灭绝的猿类的重要性。

研究人员讨论了这些方法的局限性。“自上而下”有时忽略了现存类人猿(人类、黑猩猩、大猩猩等)只是一个更大、现在几乎已经灭

绝的类人猿群体幸存者的事实。另一方面,“自下而上”的研究则更倾向于赋予类人猿化石一个重要的进化角色。

“在《人类的由来》一书中,达尔文推测人类起源于非洲,其祖先与任何现存物种都不同。”Almécija 说,“150 年后,在非洲东部和中部发现了可能的古人类,其生存年代接近人类与黑猩猩的分化时间。然而,许多化石显示出的特征的马赛克组合,并不符合人们对现代猿类和人类血统的古老代表的期望。因此,对于这些类人猿化石在进化过程中扮演的角色,目前还没有科学共识。”

总的来说,研究人员发现,大多数关于人类起源的故事与当前的化石记录并不相容。



猿类化石在重建猿类和人类祖先方面扮演了重要角色。  
图片来源: Christopher M. Smith

绝的类人猿群体幸存者的事实。另一方面,“自下而上”的研究则更倾向于赋予类人猿化石一个重要的进化角色。

“在《人类的由来》一书中,达尔文推测人类起源于非洲,其祖先与任何现存物种都不同。”Almécija 说,“150 年后,在非洲东部和中部发现了可能的古人类,其生存年代接近人类与黑猩猩的分化时间。然而,许多化石显示出的特征的马赛克组合,并不符合人们对现代猿类和人类血统的古老代表的期望。因此,对于这些类人猿化石在进化过程中扮演的角色,目前还没有科学共识。”

总的来说,研究人员发现,大多数关于人类起源的故事与当前的化石记录并不相容。

的活性氧,对细胞健康也很重要。

该研究资深作者、博洛尼亚大学高级助理教授 Cristina Giuliani 说:“以前的研究表明,DNA 修复是跨物种的寿命延长机制之一。我们的研究表明,人类也是如此。”研究数据显示,一定程度上,人类在生命最后几十年中,其自然多样性与遗传变异有关,后者让半数百岁老人拥有了一种特殊能力,能有效地管理生命过程中的细胞损伤。

研究小组还测量了每个年龄组的参与者一生中自然发生的突变数量。他们发现,在测试的 7 个基因中,105 岁以上或 110 岁以上的人群,有 6 个基因的突变负担要低得多。这些人似乎避免了与年龄相关的破坏性突变的增加,这可能有助于保护其免受心脏病等疾病的侵袭。

该研究第一作者、维罗纳大学教授 Massimo



图片来源: pixabay.com

Delledonne 说:“这项研究首次对极端长寿人群进行了高覆盖率的全基因组测序,使我们能够观察老年人遗传和自然发生的基因变化。”

博洛尼亚大学免疫学名誉教授 Claudio Franceschi 表示,该研究结果表明,DNA 修复机制和特定基因的低突变负担是保护长寿人士免受年龄相关疾病影响的两大核心机制。(辛雨)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.7554/eLife.57849>

## 为了那束“最亮的光”

(上接第 1 版)

钛宝石晶体元件相当于超强超短激光装置的“心脏”。当时欧盟也在做 10 拍瓦装置,核心部件要等输出完成后才会向外提供。在这种情况下,上海光机所决定自己攻关。2017 年,他们成功研制全球最大尺寸、直径达 235 毫米的钛宝石晶体。“为节约加工部件的时间,器件或材料一运到,不管早晚,团队成员立刻让它进实验室。”於亮红说,“当时很多材料都是晚上九点才运来,经过清洗等一些特殊流程,进到实验室基本上已经晚上 12 点了,所以加班到凌晨是常态。”

2017 年的中秋,大家原计划一起过节,放松一下。然而,到了中秋时,一个关键技术正在验证,验证一旦中断,需要从头开始,这会花费更多时间。于是大家一致决定,不外出聚餐,改吃外卖。

晚上 7 点多钟,外卖陆续到齐,团队负责人为大家带来了月饼。加班人员分成两拨,一拨留在实验室做实验,一拨到实验室门口“享受”特别的中秋聚餐,之后再互换。

月饼是什么馅料大家已不记得,但於亮红当天加班到深夜,蜷缩在办公室躺椅上睡着的情景,却被同事拍了下来,留存至今。

## 凝心聚力争第一

“当时就憋着一口气,豁出去了,要做到世界第一。”谈到团队的凝聚力,许毅说,“因为有这样一个目标,才能把一群不同学历、不同背景的人凝聚在一起,发挥最大作用。”

该团队有 50 多名成员,超强超短激光装置有五六个大系统,成员分为 6 个组。“装置是个整体,必须把这些系统和人员高效组织起来。如果一个人或一个系统出现问题,会大大延迟项目的进展。”於亮红说,“为保证整个系统之间的分工和协作,团队创设了独特的例会制度和沟通协作机制。”

“超强超短激光大科学装置不但有非常大的工程建设工作量,还有巨大的技术挑战。从技术原理验证、样机研制及测试,再到物理平台建设,整个过程只用了五六年。从限于国外立项到率先突破技术指标,这其中有三种精神:一是团结协作的精神,二是勇于挑战的精神,三是甘于放弃的精神。”团队成员之一、上海光机所副研究员彭宇杰告诉《中国科学报》。

“10 拍瓦激光实验装置国际上从未实现过,大家必须离开自己的‘舒适区’。”彭宇杰说,“很多人即便不参与这个项目,在原有的工作岗位上也能发挥很大的作用,做很好的研究,发表高水平的文章,按时上下班,有时间陪家人。但大家心甘情愿、义无反顾地参与到项目中来,这本身就难能可贵。”

“过程很辛苦,但做出成果后,大家都很高兴,也觉得值得。”於亮红说,“凭借‘激光在我手上,家国在我心中’的精神和情怀,大家舍弃了不少,同时也收获了很多。”

目前,团队提出在硬 X 射线自由电子激光装置上建设以 100 拍瓦超强超短激光为核心的极端光物理线站,并获得立项。《科学》评价称,“中国团队正切实引领通往 100 拍瓦激光的道路”。

## 研究发现气候政策可能加剧全球贫困



高温对儿童营养不良和低质量饮食影响深远。  
图片来源: C. Shubert

## 全球科技参考

中国科学院成都文献情报中心

## 美国启动个性化保护生物系统计划

化学和生物威胁日益普遍和多样化,对应对传染病大流行的医护人员和需要面对各种复杂环境作战的士兵构成了威胁。目前最先进的防护设备过于厚重,严重限制了使用者的机动能力。

2021 年 4 月,美国国防部高级研究计划局(DARPA)启动了一项名为“个性化防护生物系统”(PPB)的计划,其目的是开发针对化学和生物威胁的轻便防护装备以及提高个人防护的技术。这将通过轻质材料和适应性强的组织保护对策来实现,这些对策可以独立发挥作用,也可以作为一个整体,提供按需、广谱和快速保护。

目前 DARPA 已与 FLIR Systems、Leidos 和 Charles River Analytics 3 家公司签订合同,利用分子技术和共生生物来减轻防护装备。该项目将持续 5 年,分为两个技术领域(TA)——TA1 技术领域、TA2 技术领域,前者旨在为化学和生物威胁和人体进行外部接触时提供 100% 的生存能力,后者旨在消除化学和生物威胁对皮肤、气道、眼部等脆弱内部组织屏障的威胁。如果 PPB 技术研发成功,或许可以彻底改变军方和公共卫生界应对不可预测的

威胁环境的策略,也可以为已知和新兴传染病提供预防和治疗方案。

## 科学家设计益生菌生产 β-胡萝卜素

近日,《美国化学会合成生物学杂志》报道,北卡罗莱纳州立大学研究者对一种益生菌酵母进行了基因改造,使其在无菌小鼠肠道中产生 β-胡萝卜素。该研究提供了一套利用基因工具来修饰益生菌酵母进行生产的全部流程。

布拉酵母菌是一种益生菌酵母,可以耐受胃酸,在哺乳动物肠道中存活和繁殖,并且抑制有害细菌引起的肠道感染。该益生菌还易于转化,可以在肠道中产生溶菌酶、IL-10 等治疗性蛋白质。

研究者验证了两种广泛使用的 CRISPR 系统和专用于酿酒酵母数十种基因修饰工具在布拉酵母菌中的适用性,说明该益生菌是一种有潜力的生物制造物种。研究者首先对布拉酵母菌的工程基因表达进行了迄今为止最全面的分析,在基于质粒和基因组的背景下,对布拉酵母菌遗传部件(启动子、选择性标记、复制起源和终止子)的特征库进行了描述。然后,研究者应用这些部件首次构

建了具有高水平的维生素前体(β-胡萝卜素)和药物生产的布拉酵母菌株系。对比研究发现布拉酵母菌可以在无菌小鼠肠道中稳定定居超过 30 天,并与共生微生物竞争利基空间,在正常或者抗生素处理的小鼠肠道中停留时间短(1~2 天)。最后,研究者

在 14 天的时间内在无菌小鼠肠道中合成 β-胡萝卜素(194 μg)。

该研究是科研人员首次在菌株中证明了异源小分子的原位生产,这项工作确立了在哺乳动物肠道内设计布拉酵母菌以生产小分子药物的能力,并提供了一套可以调节滴度的工具。

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1021/acssynbio.0c00562>

## 新发现解析绿色化学关键光酶作用过程

光酶是罕见的生物催化剂,将光能转化为化学能。脂肪酰光脱羧酶(FAP)是一种天然的光酶,存在于微藻(如小球藻)中,在碳氢化合物的生物合成中具有潜在的应用价值,但其作用机制还远未被完全理解。

近日,《科学》报道,法国原子能和替代能源委员会、法国国家科学研究中心、欧洲同步辐射装置加速器机构的研究人员组成的国

际研究团队对 FAP 光驱动碳氢化合物的形成进行了详细和全面的描述,该研究有望促进绿色化学的发展。

FAP 已经在 2017 年被发现能够利用光能从微藻产生的脂肪酸中产生碳氢化合物。为了阐明 FAP 的作用机制,此次实验中,研究者结合先进的技术(包括静态和动态晶体学、光谱学、生物化学和计算方法)来对比研究小球藻的野生型和突变体的活性位点残基改变。野生表明,FAP 被照射并吸收光子,电子在 300 皮秒内从藻类产生的脂肪酸中被剥离,将该脂肪酸解离成碳前体和二氧化碳,产生的大部分二氧化碳在 100 纳秒内转化为碳酸氢盐。该过程需要光但不妨碍光合作用:吸收光子的 FAP 内的黄素分子弯曲,这种构象将分子的吸收光谱移向红色,不占用微藻光合作用的光子。

该研究将有助于扩大绿色化学的工具箱,为利用生物体自然产生的脂肪酸可持续生产生物燃料开辟了新的机会,也有望推动绿色化学生产精细化学、化妆品和药理学的高附加值化合物。

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1126/science.abd5687>

(吴晓燕编译)