

“小柯”秀

一个会写科学新闻的机器人

【自然】

空间基因组学描绘癌症克隆的结构、性质和演变

英国威廉桑格研究所 Lucy R. Yates、瑞典斯德哥尔摩大学 Mats Nilsson 和欧洲生物信息学研究所 Moritz Gerstung 共同合作,通过空间基因组学描绘癌症克隆的结构、性质和演变。相关论文 11 月 9 日发表于《自然》。

研究人员开发了一个工作流程,可以生成整个肿瘤切片中遗传亚克隆组成的详细定量图谱。这为研究克隆生长模式、组织学特征、显微解剖和微环境组成奠定了基础。该方法基于全基因组测序,其次是在高度多重的碱基特异性原位测序、单细胞解析转录组学和连接这些层的专用算法。将碱基特异性原位测序工作流程应用于两种多灶原发性乳腺癌的 8 个组织切片,揭示了复杂的亚克隆生长模式,并通过显微解剖进行了验证。

在原位导管癌的病例中,多克隆肿瘤扩张发生在宏观尺度上,但在显微解剖结构中分离。在导管原位癌、浸润性癌和淋巴转移的各个阶段,亚克隆区域显示出不同的转录和组织学特征以及细胞微环境。这些结果证明,空间基因组学能辅助破译癌症演化和微环境生态学中的相关机制。

据介绍,癌症的基因组测序常常显示在同一个肿瘤中存在不同亚克隆的嵌合体。尽管这些被认为是根据细胞演化的原理产生的,但确切的空间生长模式和潜在的机制仍然难以捉摸。

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1038/s41586-022-05425-2>

疟原虫肝脏期时空分辨单细胞图谱

以色列魏茨曼科学研究所 Shalev Itzkovitz 和葡萄牙里斯本大学医学院 Maria Mota 共同合作,研究绘制了疟原虫肝脏期的时空分辨单细胞图谱。相关论文 11 月 9 日发表于《自然》。

研究人员结合单细胞 RNA 测序和单分子记录成像,以分区控制的方式表征啮齿动物疟疾寄生虫伯氏疟原虫 ANKA 的宿主和寄生虫的时间表达程序。他们发现不同区域寄生虫基因表达的差异,包括与铁和脂肪代谢相关的潜在协同适应方案。寄生虫在中心小叶周围区域发展更快,研究人员识别出一个偏向于皮层周围的肝细胞亚群,该亚群存在产性感染,疟原虫转录物水平降低和寄生性空泡破裂的特征。这些“流产肝细胞”主要出现在高寄生虫接种物中,上调免疫募集和关键信号程序。

这一研究为在高空间分辨率下理解被疟原虫感染的肝脏阶段奠定了基础,并强调了寄生虫和宿主肝细胞的异质性行为。

据介绍,疟疾感染涉及一个强制性的、但临床上无症状的肝脏阶段。肝细胞在被称为小叶的重复单元中运行,沿着小叶轴表现出异质基因表达模式,但肝细胞分区在分子水平上对寄生虫发育的影响尚不清楚。

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1038/s41586-022-05406-5>

【细胞】

促进感染传播的原始结核分枝杆菌效应物

美国杜克大学医学院 David Tobin、Jason Stout 和 Sunhee Lee 共同合作,发现一种原始的结核分枝杆菌 (*Mtb*) 效应物能促进感染传播。相关论文 11 月 9 日发表于《细胞》。

研究人员发现一例 *Mtb* 暴发,表现为异常高的肺外传播率和骨疾病。致病菌株携带 VII 型分泌效应子 EssM 的原始全长版本,而不是其他现代 *Mtb* 谱系中存在的截短版本。原始 EssM 变异体通过增强巨噬细胞运动性、增加巨噬细胞从已建立肉芽肿中排出以及改变巨噬细胞肌动蛋白动力学而加剧传播。

在减毒的现代 *Mtb* 菌株中重组 EssM 的原始版本改变了感染巨噬细胞的迁移模式,增强了它们的运动能力。在斑马鱼模型中,全长 EssM 促进了骨骼疾病产生。在主要 *Mtb* 谱系 2、3 和 4 中,EssM 中衍生的无效变体的存在与 EssM 在调节传播程度方面的作用一致。

据介绍,人类病原体结核分枝杆菌通常会引起肺部疾病,但也可以传播到其他组织。

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.10.019>

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

科技人才评价改革需要理论和方法创新

(上接第 1 版)

目前,《方案》遴选的 21 家试点单位都可看成“领头羊”。期待经过两年试点后,有若干试点单位率先实现科技评价方面“从 0 到 1”的突破,建立起以创新价值、能力、贡献为导向的人才评价体系,形成安心致研、追求卓越的良好学术氛围,起到榜样引领作用。

此外,还有 2018 年国家自然科学基金委员会开始实施的“负责任、讲信誉、计贡献”的同行评议再评价方法、国际科学界通行的聘请国外专家学者开展科技评价的国际评估方法等。

《方案》启动的试点工作及由此推动的全国科技界科技人才评价改革,是科技后发国家特别是科学文化和科学精神积淀薄弱国家一次跨越发展的伟大实践。事实上,我国大量研究者和实践者在科技评价的理论与方法探索上形成了不少好的成果。这些成果是支撑《方案》试点工作的重要基础,但还远远不够,需要在实践中继续探索和创新。

(作者单位:中国科学院科技战略咨询研究院)

用“史上最复杂疗法”对付癌症 “基因剪刀”助力免疫细胞攻击肿瘤

本报讯 一项小型临床试验表明,研究人员可以使用 CRISPR 基因编辑改变免疫细胞,使它们能够识别人体肿瘤的突变蛋白。这些细胞可以在体内安全释放,找到并摧毁它们的目标。

该方法在 16 名实体肿瘤(包括乳腺癌和结肠癌)患者中进行了临床试验。这也是首次尝试将基因编辑和 T 细胞疗法这两个治疗癌症的热门领域结合起来。

“这可能是临床上尝试过的最复杂的疗法。”研究合著者、美国加州大学洛杉矶分校癌症研究员、内科医生 Antoni Ribas 说,“我们正试图用患者自身的 T 细胞组建一支抗癌军队。”

该研究 11 月 10 日发表于《自然》,并于当日在波士顿举行的癌症免疫治疗学会会议上发表。

Ribas 和同事首先对血液样本和肿瘤活组织的 DNA 进行测序,以寻找在肿瘤中存在而在血液中不存在的突变。每一名受试者都进行了这一测序。“每种癌症的突变都是不同的,

尽管有一些共同的突变,但它们只是少数。” Ribas 说。

然后,研究人员使用算法预测哪些突变可能会引起 T 细胞反应。T 细胞是一种白细胞,可以在体内巡视并找到异常细胞,然后杀死它们。该研究主要作者、PACT Pharma 公司首席科学家 Stephanie Mandl 说,因为各种原因,他们在临床上看到癌症患者的 T 细胞失去了识别或杀伤肿瘤细胞的能力,导致肿瘤生长。

研究人员设计出一种名为 T 细胞受体的蛋白质,后者能够识别肿瘤突变。研究人员从每名参与者身上提取血液样本,并使用 CRISPR 基因编辑将受体插入他们的 T 细胞中。之后每名参与者都必须服用药物,以减少其产生的免疫细胞数量,并注入工程细胞。

“这是一个极其复杂的制造过程。”宾夕法尼亚大学设计 T 细胞癌症疗法的 Joseph Fraietta 说,整个过程花费了一年多的时间。

16 名参与者中,每个人都接受了带有 3 个

不同靶标的工程 T 细胞。之后,研究人员发现,编辑过的细胞在参与者的血液中循环,其浓度高于肿瘤附近的非编辑细胞。治疗一个月后,5 名参与者病情稳定,这意味着他们的肿瘤没有生长。只有两个人出现了副作用,这可能是编辑后的 T 细胞的活性引起的。

Ribas 说,尽管这种治疗的效果不明显,但研究人员使用了相对小剂量的 T 细胞来确定这种方法的安全性。

被称为 CAR-T 细胞的工程 T 细胞已被批准用于治疗部分患者的血癌和淋巴瘤,但其只对肿瘤细胞表面表达的蛋白质有效。这种蛋白质可以在部分患者的血癌和淋巴瘤中被发现,这意味着没有必要为每名癌症患者设计新的 T 细胞受体。

但 Fraietta 说,在实体肿瘤中还没有发现常见的表面蛋白。实体肿瘤为 T 细胞提供了物理屏障,T 细胞必须在血液中循环,在到达、渗透进肿瘤后杀死癌细胞。肿瘤细胞有时

也会通过释放抑制免疫的化学信号和耗尽周围的营养物质,抑制免疫反应,从而促进其快速生长。

Fraietta 说,“T 细胞一旦进入肿瘤周围的环境,它们的功能就会下降。”

有了这个初步的概念验证,Mandl 和同事希望设计一种不仅能识别癌症突变,还能在肿瘤附近更活跃的 T 细胞。Mandl 说,有几种增强 T 细胞的潜在方法,例如,移除对免疫抑制信号有反应的受体,或者调整它们的新陈代谢,使其更容易在肿瘤环境中找到能量来源。

宾夕法尼亚大学研究细胞和基因疗法的 Avery Posey 表示,随着 CRISPR 编辑 T 细胞的技术进步,这种精心设计的疗法可能是可行的。“它变得非常高效,我们将在未来 10 年内看到非常复杂的免疫细胞工程方法。”

(李木子)
相关论文信息:
<https://doi.org/10.1038/d41586-022-03676-7>

科学此刻

中型黑洞 罕见现身

黑洞,这种普遍存在于宇宙中的密度超乎想象的极端天体,就连大小也十分极端——要么特别大,要么特别小。天文学家已经发现了几十个小型和几十个大型黑洞,但中等大小的黑洞只有那么几个。

如今,研究人员为黑洞的少数群体又添一员——一个潜在的“大块头”的中型黑洞。相关研究 11 月 10 日发表于《自然-天文学》。

这个黑洞存在于一个遥远的矮星系中。天文学家通过恒星被吞噬时喷射出的明亮“碎屑”,捕捉到这只“宇宙野兽”。如果能以这种方式找到更多类似的“食客”,可能会支持“中型黑洞是超大质量黑洞‘种子’”这一理论。

未参与该研究的美国哈佛大学天体物理学家 Igor Chilingarian 认为,知道有多少个矮星系拥有中型黑洞“将成为一个突破点”。这不仅可以回答黑洞的萌发问题,还可以帮助理解星系是如何形成的。

这个中型黑洞是由天文合作项目——年轻超新星实验(YSE)发现的。该项目旨在寻找在生命末期爆发的恒星。研究团队每隔几天就用望远镜计划位于夏威夷的一对 1.8 米口径望远镜观察天空的同一区域,希望在超新星爆发后的几小时或几天内捕捉到它。但 2020 年 6 月,天文学家在例行巡天中捕捉到了其他东西——一颗在近 10 亿光年外的矮星系中迅速变亮的天体。“我们非常幸运,且把握住了良机。”论作



TDE 的艺术构想图:一颗离超大质量黑洞过近的恒星在一场壮观的“灯光秀”中结束了生命。
图片来源:NASA/JPL-CALTECH

者、丹麦哥本哈根大学的 Charlotte Angus 说。

在接下来的几周里,研究人员继续使用地面望远镜和哈勃空间望远镜观察这个被称为 AT 2020neh 的天体,进而发现其亮度在 13 天后达到峰值,然后开始缓慢下降。该亮度随时间变化的曲线形状和光谱特征与超新星不匹配,看起来更像是一次潮汐瓦解事件(TDE)——一个相当于数百万甚至数十亿颗太阳质量的巨大黑洞撕裂了一颗恒星,吞噬掉后者的一部分,并将剩余的部分以明亮的过热弧形式喷射出来。这个过程仿佛是一场灯光秀。

但天体达到亮度峰值的速度是典型 TDE 的两倍多。于是为该事件建模的理论学家预测,较小的黑洞会产生亮度快速达峰的 TDE。研究人员利用模型计算出 AT 2020neh 亮度随时间变化的曲线,推测这是由一个质量在 10 万到 100 万颗太阳质量之间的黑洞产生的。

天文学家认为,所有正常大小的星系都有

一个超大质量的超大质量黑洞。但矮星系是否都含有中型黑洞则是一个悬而未决的问题。

“因为矮星系小而弱,它们很难被探测到。” Angus 说。

YSE 的研究人员利用中等尺寸的 TDE,发现了探测矮星系内中型黑洞的新方法。如果他们能够探测到足够多的样本,就可能发现星系中心黑洞的大小是否与星系大小同步增长(这在更大的星系中已经被发现)。如果这种关系也在矮星系中存在,并一直延伸到大星系中,那么“星系是通过小星系合并变大,而非从一团巨大的气体云中聚结而成”的观点就得到了支持。

目前,星系是如何形成和成长的,在天体物理学中仍是未知数,天文学家希望新的更灵敏的望远镜,如詹姆斯·韦布空间望远镜等,能够探测到这一点。

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1038/s41550-022-01811-y>

老人为何更易得流感

本报讯 秋冬季节是流感高发期,尤其对 65 岁以上人群构成了威胁。为什么老年人更容易感染流感?美国科学家 11 月 9 日发表于《自然-通讯》的一项新研究提供了线索。

密歇根大学教授 Daniel Goldstein 带领的团队调查了为什么肺部的第一道防线——肺泡巨噬细胞,会随着年龄增长而受损。

这些巨噬细胞是免疫细胞,存在于肺部的小气囊或肺泡中,可以攻击流感病毒等入侵者。然而,这些细胞似乎随着年龄的增长而消失。

此前研究表明,将老年小鼠的巨噬细胞放入年轻小鼠体内后,这些细胞看起来又年轻了。

“这促使我们相信,肺部环境中的某些因素会导致这种情况。”第一作者 Judy Chen 说。

有迹象表明,一种名为前列腺素 E2(PGE2)的脂质免疫调节剂具有广泛作用。研究团队发现,随着年龄增长,肺中的 PGE2 含量会增加。Chen 解释说,PGE2 的增加作用于肺中的巨噬细胞,限制了它们的整体健康和生成能力。

研究团队怀疑,PGE2 的积累是衰老过程的另一个标记。衰老通常随着年龄的增长而出现,衰老的细胞也不能再复制。“有趣的是,这些细胞会分泌大量炎症因子。”Chen 说。

研究表明,随着年龄增长,肺部气囊中的细

胞会衰老,这些细胞会导致 PGE2 的增加,并抑制免疫反应。

为了测试 PGE2 与流感易感性之间的联系,研究人员用一种阻断 PGE2 受体的药物治疗老年小鼠。结果发现,与未服用药物的老年小鼠相比,服用该药物的小鼠拥有更多的肺泡巨噬细胞,并且在感染流感后存活率更高。

该团队计划下一步研究 PGE2 影响肺巨噬细胞的方式及其在全身炎症中的潜在作用。随着年龄增长,人们不仅对流感更敏感,对其他感染、癌症、自身免疫性疾病也更敏感了。(王方)

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1038/s41467-022-34593-y>

科学快讯

(选自 Science 杂志,2022 年 11 月 11 日出版)

类太阳恒星光谱中精细结构常数变化的极限

精细结构常数 α 决定了电磁力的强度。它具有变化的可能,粒子物理的标准模型不能为其价值提供任何解释。恒星吸收线的波长依赖于 α ,也受恒星大气中天体物理过程的系统影响。

研究人员从 17 颗恒星的观测中精确测量了线波长,这些恒星的大气特性与太阳几乎相同,减少了系统效应。研究人员发现,在距离地球 50 秒差距的范围内, α 的变化幅度小于等于十亿分之五十。结合目前有 17 颗恒星的结果,该研究为恒星 α 的测量提供了局部经验参考,集合精度为十亿分之十二。

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1126/science.abi9232>

弛豫晶界网络显著抵抗金属高温蠕变

研究人员报告了一种通过使用弛豫晶界

网络来抑制蠕变的新方法。塑性变形触发了纳米颗粒单相镍钴合金中高密度晶界的结构弛豫,形成了与丰富孪晶边界互锁的弛豫晶界网络。

弛豫晶界网络有效抑制了高温下的扩散蠕变过程,获得了前所未有的抗蠕变能力,在 700°C (约 61%熔点)、1GPa 下,蠕变速率约为 10^{-7} s,优于传统高温合金。

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1126/science.abq7739>

气候与应对空气污染政策对印度电力行业的影响

在印度,温室气体和空气污染物的排放是导致气候变化和健康类损害的重要原因。这项研究估计了印度电力部门目前的排放量,并模拟了气候变化和空气污染政策在邦一级的影响。

研究人员发现:碳税对短期减排效果甚微,没有足够可分配的低排放闲置产能来替代煤

炭;转向区域排放市场而不是制定邦一级的排放决策不会导致减排;在国家层面上有适度影响的排放政策,在那层面上却有不同影响;与生产或消费挂钩的定价或激励机制,将给各个邦带来显著不同的成本。

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1126/science.abh1484>

澳大利亚小时尺度极端降水加剧

在没有证据表明每小时或每日尺度的情况下,研究人员展示了澳大利亚悉尼附近 20 年来每 10 年至少 20% 的 1 小时内极端降雨量的强劲正趋势。在使用多个独立地面雷达跟踪的风暴中,可以看到这种趋势,虽然与雨量计数据一致,但似乎与已知的自然变化无关。

这一发现表明,1 小时内极端降水的增加速度可能远远快于其他被报告过的时间尺度。

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1126/science.abn8657>

来自母体的细胞可调控子代免疫系统

据新华社电 包括人类在内的哺乳动物的子代出生后,体内依然保留着一些来自母体的细胞。日本东京大学近日发布公报说,该校研究人员经动物实验发现,这些细胞起着调控子代免疫系统,避免免疫系统过度活跃的作用。

此前研究显示,母亲在妊娠期,这些细胞可防止母亲和胎儿的免疫系统互相攻击。但是子代出生后,这些细胞有何作用并不清楚。

东京大学生物科学副教授江直树等研究人员向新生小鼠体内注射编码合成白喉毒素受体的基因,以选择性地清除小鼠体内来自母体的细胞。白喉毒素可以扰乱细胞工作,使细胞无法正常生产蛋白质,从而失去正常功能。

连续注射两周后,通过哺乳等方式从母体转移到小鼠体内的细胞基本被清除。研究人员发现,来自母体的细胞被清除后,这些新生小鼠脾脏内的 T 细胞、自然杀伤细胞等免疫细胞进入活跃状态。也就是说,来自母体的细胞可能起到了防止新生小鼠免疫系统过度活跃的作用。

研究人员认为,小鼠出生后会暴露在一个有多种抗原和潜在过敏原的环境中,需要避免免疫系统过度活跃。免疫系统过度活跃可能会引发炎症,本次研究成果有望应用于这类炎症的治疗。

高脂肪饮食损害猴子胎儿血液干细胞

本报讯 科学家在一项研究中发现,母恒河猴孕期食用西式饮食改变了胎儿血液干细胞的转录格局。相关研究近日发表于《干细胞报告》。

“这一发现首次在灵长类动物身上证明,母体不健康的饮食和肥胖会破坏发育中胎儿的免疫系统。”该研究通讯作者、美国俄勒冈州国家灵长类动物研究中心的 Oleg Varlamov 说,“这项研究的主要发现是,母亲肥胖可能会影响胎儿骨髓和免疫系统的发育。”

在发育后期,胎儿骨髓成为造血干细胞和祖细胞(HSPCs)分化产生免疫细胞巨噬细胞和 B 淋巴细胞的主要场所。在这项新研究中,Varlamov 与合作者在母体高脂肪西式饮食或低脂对照饮食的猕猴中,以单细胞分辨率分析了胎儿骨髓 HSPCs 的转录情况。

结果表明,西式饮食可诱导 HSPCs 和胎儿巨噬细胞的高炎症反应,并抑制 B 淋巴细胞发育基因的表达。此外,不健康的饮食导致免疫缺陷小鼠的胚胎 HSPCs 移植不良。

Varlamov 说:“母亲的肥胖极大影响了胎儿血液干细胞产生 B 淋巴细胞的能力。B 淋巴细胞是一种免疫细胞,可以产生抗体以应对感染,缺乏它使胎儿血液干细胞更易发火。”

Varlamov 说:“这项研究为理解母亲肥胖、产前营养和子代免疫疾病之间的联系奠定了基础,并强调需要更好地了解发育中的造血系统对一生中代谢失调的敏感性。”

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2022.10.003>

金枪鱼、长嘴鱼和鲨鱼成为全球海洋健康哨兵

渔业活动受到越来越多的密切监测,但其对生物多样性的影响尚未得到同等重视。研究人员利用金枪鱼、长嘴鱼和鲨鱼等标志性的、经过充分研究的鱼类物种,计算了 70 年来灭绝风险年度变化的红色清单指数,以跟踪全球可持续发展生物多样性目标的进展。

在经历了灭绝风险不断增加的 58 年后,有效的渔业管理已经改变了金枪鱼和长嘴鱼的生物多样性损失曲线,而鲨鱼的生物多样性损失曲线继续恶化,因为针对它们的管理严重不足。

在重建极具价值的商业鱼类种群的同时,下一个管理挑战是制止和扭转渔业对广泛的海洋生物多样性造成的损害。

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1126/science.abj0211>
(李言编译)