

“小柯”秀

一个会写科学新闻的机器人

【自然】

研究揭示 p53 缺失后有序和确定性的癌症基因组演化

美国纪念斯隆-凯特琳癌症中心 Scott W. Lowe 团队揭示出 p53 缺失后的有序和确定性的癌症基因组演化。相关论文近日在线发表于《自然》。

在一个胰腺导管腺癌的小鼠模型中(在癌症发病前报告了零星的 p53 杂合度丢失),研究人员发现 p53 失活所带来的恶性特性是通过可预测的基因组演化模式获得的。单细胞测序和原位基因分型显示,从 p53 失活到发展为真正的癌症,这种确定性的行为涉及 4 个连续的阶段:rp53(编码小鼠 p53)杂合度的丧失,缺失的积累,基因组加倍以及增益和扩增的出现。每个阶段都与整个恶性肿瘤前期和恶性肿瘤的特定组织学阶段有关。

尽管异质性很强,但 p53 失活后的缺失事件以功能相关的途径为目标,可以塑造基因组的演化,并在不同的恶性肿瘤群体中保持固定的同源性事件。因此,p53 的丧失(“基因组的守护者”)不仅仅是通向遗传混乱的大门,相反,它可以使基因组演化的确定性模式成为可能,从而为治疗 TP53 突变的肿瘤指明新的策略。

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1038/s41586-022-05082-5>

【细胞—代谢】

碳源可用性驱动 CD8⁺T 细胞的营养利用

美国 Van Andel 研究所 Russell G. Jones 团队发现,碳源可用性驱动 CD8⁺T 细胞的营养利用。这项成果近日在线发表于《细胞—代谢》。

研究人员发现,细胞培养基中生理碳源(PCS)的存在广泛影响了 CD8⁺T 细胞对葡萄糖的利用,这与代谢重编程的转录变化无关。PCS 的存在减少了葡萄糖对 TCA 循环的贡献,增加了 CD8⁺T 细胞的效应功能,乳酸直接为 TCA 循环提供燃料。事实上,对李斯特菌感染作出反应的 CD8⁺T 细胞在体外优先消耗乳酸而不是葡萄糖作为 TCA 循环底物,乳酸增强了 T 细胞的生物能量和生物合成能力。通过沉默乳酸脱氢酶 A(Ldha)抑制 CD8⁺T 细胞的乳酸依赖性代谢,既损害了 T 细胞的代谢稳态,也损害了体内的增殖扩张。

总之,这些数据表明,碳源的可用性决定了 T 细胞的葡萄糖代谢,并确定了乳酸是 CD8⁺T 细胞的生物能量和生物合成燃料。

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2022.07.012>

【免疫】

疟疾抗原 Pfs48/45 的疫苗接种可引发超强的传播阻断抗体反应

加拿大儿童医院研究所 Jean-Philippe Julien 团队研究发现,接种基于结构的稳定版疟疾抗原 Pfs48/45 的疫苗可引发超强的传播阻断抗体反应。相关研究成果近日在线发表于《免疫》。

研究人员使用基于结构的计算方法来设计 Pfs48/45 抗原,该抗原稳定在被最有效的抑制性 mAb 识别的构象中,与野生型蛋白质相比,实现了 >25°C 更高的热稳定性。与携带野生型抗原的免疫原相比,在基于脂质体或基于蛋白质纳米颗粒的疫苗递送平台上展示的这些工程化抗原免疫小鼠中引发的抗体,表现出 1~2 个数量级的传播活性降低,这是由改进的抗体质量驱动的。他们的数据提供了仅从抗体结构—功能信息中,使用分子稳定化来推动改善对寄生虫疫苗目标的免疫反应的基础原则。

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2022.07.015>

【柳叶刀】

可归因于风险因素的全 球癌症负担分析

GBD 2019 癌症风险因素协作组研究了 2010 年至 2019 年可归因于风险因素的全 球癌症负担。该研究近日发表于《柳叶刀》。

研究组分析了 2019 年全球疾病、伤害和风险因素负担研究(GBD)的结果,为全球癌症控制规划工作提供信息。GBD 2019 比较风险评估框架用于评估归因于行为、环境和职业以及代谢风险因素的癌症负担。根据世界癌症研究基金会的标准,共纳入 82 对风险—结果对,报告 2019 年估计的癌症死亡和残疾调整生命年(DALY)以及 2010 年至 2019 年间这些指标的变化趋势。

在全球范围内,2019 年,该分析中包含的风险因素导致了 445 万人死亡和 1.05 亿 DALY,占所有癌症死亡的 44.4%和所有 DALY 的 42.0%。2019 年,全球最详细的风险归因癌症死亡和 DALY 的首要风险因素是吸烟,其次是饮酒和高 BMI。

风险归因癌症负担因世界地区和社会人口指数(SDI)而异,吸烟、不安全性行为和饮酒是 2019 年低 SDI 地区风险归因癌症 DALY 的三大主要风险因素,而高 SDI 地区的 DALY 反映了全球前三大风险因素排名。2010 年至 2019 年,全球风险导致的癌症死亡增加了 20.4%,DALY 增加了 16.8%,其中代谢风险增加的比例最大。

研究结果表明,2019 年导致全球癌症负担的主要风险因素是行为因素,而代谢风险因素在 2010 年至 2019 年间增长最大。减少暴露于这些可改变的风险因素将降低全世界的癌症死亡率和 DALY 率,政策应根据当地癌症风险因素负担适当调整。

相关论文信息:
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01438-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01438-6)

重返月球!“阿尔忒弥斯 1 号”首飞在即

本报讯 如果一切按计划进行,美国宇航局(NASA)有史以来最强大的运载火箭——太空发射系统(SLS)将于 8 月 29 日进行首次试飞。

SLS 会将一个能够运载宇航员的小型太空舱送入太空。这个名为“猎户座”的太空舱将绕月球飞行——比任何为人类建造的航天器飞得都远,并在 42 天后返回地球。

这次试飞至关重要,因为 NASA 计划在将来几年使用太空舱将宇航员送上月球。如果成功,这将是自 1972 年阿波罗 17 号宇航员从月球返回以来,人类首次超越近地轨道。

“我们已经进入了航天科学研究的新时代。”科罗拉多大学博尔德分校航天工程师 Luis Zea 的酵母基因实验以及其他实验将随此次试飞一起进行。它们被塞入“猎户座”太空舱上的一个宇航员座位下。

这种做法是为了最大限度地利用这次耗资 40 多亿美元的试飞。其间一些实验将围绕月球进行,然后返回;其他实验则被部署于太空中。

这次飞行的其他科学载荷包括两颗绘制月球冰图的小卫星,驶向小行星的太阳帆,还有测量辐射如何影响人体内部器官的人形模型。其中一个来自日本的小型着陆器,它甚至将登

陆月球——如果成功,日本将成为第 4 个软着陆月球的国家。

这次被称为“阿尔忒弥斯 1 号”的飞行,是 NASA“阿尔忒弥斯”计划的第一步。“阿尔忒弥斯 2 号”将在 2024 年之前搭载宇航员绕月飞行;“阿尔忒弥斯 3 号”将搭载一名宇航员在月球南极附近着陆,这项于 2025 年或更晚些时候完成的任务将包括第一位女性登月。

在“阿尔忒弥斯 1 号”发射当日,由两个固体火箭助推器和 4 个强大的发动机提供动力,SLS 将轰鸣着冲向天空,之后将空的推进剂罐扔进海洋,然后与“猎户座”太空舱分离。太空舱将使用一个更小的、欧洲制造的推进系统,进入飞越月球的轨道。

在这个过程中,科学实验将会开启。在发射后的几个小时内,该航天器将向太空部署 10 颗小型立方体卫星。但其中 5 颗自一年多前安装在火箭上以来一直没有充电。一些研究人员担心,电池可能无法提供足够的能量让立方体卫星按计划开始工作。

假设部署成功,其中两颗立方体卫星将以不同的方式绘制月球表面的冰。NASA 对月球冰感兴趣,是因为它保存了太阳系历史的冰冻

记录,并可以作为未来人类探险的资源。

轨道飞行器已经探明,处于永久阴影的月球极地陨石坑中含有冰。“阿尔忒弥斯 3 号”的目标就是让宇航员在南极登陆,研究这些冰。但目前月球科学家不知道冰的确切位置,也不知道有多少冰。

“阿尔忒弥斯 1 号”的一颗立方体卫星将低空飞过月球南极,寻找以氢形式存在的水。其将绘制出迄今为止分辨率最高的中子图,表明氢的位置。“这将告诉我们水冰在哪里。”亚利桑那州立大学行星科学家、此次任务的主要研究员 Craig Hardgrove 说。

另一颗立方体卫星将使用红外光谱仪绘制冰图,以寻找月球地表的特征。它将通过提供冰分布的另一个视图来补充上述中子图。

第三颗立方体卫星是日本的着陆器,仅 700 克,也是世界上最小的月球着陆器。它将直接向下飞向月球表面,并在其上方几百米处释放一个微型气囊缓冲探测器。探测器将自由下落并撞击表面,然后尝试与地球通信并测量辐射环境。

还有一颗立方体卫星将前往一颗名为“2020 GE”的小行星,而不是月球。它将展开一个 86 平方米的太阳帆,利用太阳光的压力在太



在“阿尔忒弥斯 1 号”飞行期间,“猎户座”太空舱将飞越月球,并在 42 天后返回地球。

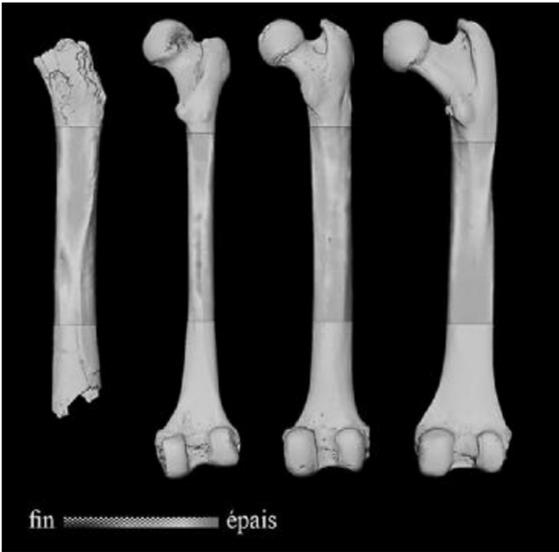
图片来源:NASA

空中航行。这次飞行将测试新相机以及压缩和传输深空任务数据的创新方法。

两个人体模型 Helga 和 Zohar 将被绑在“猎户座”太空舱的座位上,登上“阿尔忒弥斯 1 号”。这项实验由德国航空航天中心领导,旨在更好地量化辐射对人体的影响。(王方)

科学此刻

700 万年前人类直立行走



从左到右依次是乍得沙赫人、现存人类、黑猩猩和大猩猩的股骨 3D 皮质厚度变化图(后视图)。

图片来源:Franck Guy

双足运动在这个族群中已非常普遍,可能在地面上也可能在树上,但在树上时与其他类型的运动共存,包括用手握辅助的四足运动,但模式明显与大猩猩和黑猩猩不同(后者使用趾骨的背面作为支撑)。

人类很可能在距今 1000 万至 700 万年之间的中新世与黑猩猩群体分离。这次分化导致了两种间非常不同的形态,如四肢骨骼的明显差异,这与黑猩猩四足运动而人类双足运动有关。

此外,作者强调,尺骨特征与适应攀爬的特

征相符,但该结论需谨慎对待。例如,尺骨的功能模式表明乍得沙赫人可以上下攀爬树木,而这可能是通过某些形式的抓握和肢体不规律运动实现的。

作者总结说,综合而言,这些证据表明人类和黑猩猩分化不久之后,早期人类就演化出了双足行走能力,同时保留了允许攀爬的骨骼特征。(冯维维)

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1038/s41586-022-04901-z>

多数植物奶关键微量元素含量低于牛奶



图片来源:carlosgaw/Getty Images

本报讯 牛奶是磷、镁、锌和硒的重要来源,但测试表明,除豌豆奶外,大多数植物奶都缺乏这些营养元素。8 月 24 日,科学家在美国芝加哥举行的美国化学会秋季会议上公布了这一发现。

这一发现来自美国食品和药物管理局(FDA)开展的一项大型研究。该研究比较了 8 种不同植物基牛奶替代品中上述 4 种矿物质的含量。

替代牛奶通常是将杏仁、燕麦或大米等农产品磨碎,浸泡在水中,再添加乳化剂和稳定剂制成。此类“牛奶”近年来越来越受欢迎。

植物奶的钙和碘含量通常较低,但可能会添加这些营养素,美国的生产商被要求在包装上注明这些营养物质的含量。但 FDA 的 Benjamin Redan 说,一些其他矿物质的含量,包括镁、磷、锌和硒则不需要在包装上注明,而牛奶和其他乳制品通常是美国饮食中的主要矿物质来源。

Redan 团队分析了 85 份植物奶样品中这 4 种矿物质的含量,这些植物奶由杏仁、腰果、椰子、大麻、燕麦、豌豆、大米和大豆制成。他们发

现,虽然豌豆奶在这些营养素方面与牛奶相似,但其他产品的大部分矿物质含量都较低。

例如,杏仁奶的磷浓度只有牛奶的 1/9。磷是生长和组织修复所必需的微量元素,也有助于身体吸收维生素 D 和碘等物质。燕麦奶的磷含量则和牛奶差不多。除豌豆奶外,所有产品的磷含量都远低于牛奶,而健康的免疫系统需要磷。

“那些食用这些目标矿物质含量较低的植物基牛奶替代品的人,应该通过其他食物或饮料获取这些营养。”Redan 说。

英国素食协会的 Chantal Tomlinson 说,如果我们吃的是含有多种全天然植物性食物、强化食品和补充剂的均衡饮食,那么以植物性饮食为基础的人就能获得足够的矿物质。“用植物替代牛奶来提供等量的所有营养物质没有必要。”(李木子)

是谁唤醒了精子“移动硬盘”?

(上接第 1 版)

2010 年,刘默芳以副研究员身份“破格”晋升为课题组组长(PI),建立了独立实验室,这在生化细胞所里是极其罕见的。经过 12 年的发展,这个“从零起步”的课题组已经成了一个 30 多人的“泱泱大组”。

在这篇最新发表于《科学》的论文之前,他们还发表了一系列揭示精子发生分子机制和男性不育病因的原创性工作,包括 2 篇发表于《细胞》和 1 篇发表于《新英格兰医学杂志》的论文。其中一项工作入选了 2017 年度“中国生命科学十大进展”,两项工作入选了 2017 年度和 2019 年度中科院科技创新亮点成果。

目前他们的成果已经开始向临床应用转化,其研发的“诊断 Pival1 基因突变导致的男性不育的方法及试剂盒”已于 2018 年获得专利。

刘默芳说,她今天的一切成就都离不开研究所领导和同事的支持,以及国内外合作者的帮助。

长着一张爱笑“娃娃脸”的刘默芳,尽管早就独当一面的 PI 了,在前辈们面前却还是像个受照顾、被疼爱的孩子。“老所长”、中国科学院院士林其谁每次见到她,总爱拍拍她的后脑勺;雪中送炭的李林,每次见到她总要“拍两砖头”,再叮嘱一句,“你给我好好干!”

“慢”发论文的背后

受过前辈太多“恩惠”的刘默芳,对年轻同事和自己的学生也总是尽可能大方。“借钱”搞研究的传统就这样一代一代传下来了。“‘已欲立而立人,己欲达而达人’,这就是我在上海生化

细胞所学到的。”她说。

“刘老师总喜欢喊我们‘孩儿们’。她不光关心我们的工作,也关心我们的生活。”该论文排名第一的共同第一作者康俊炎笑道,这已经是他与研究组的第 10 个年头。他在这里完成了 6 年的硕—博研究生学习和 4 年的博士后研究。“当老师发自内心的接纳学生时,就像一种双向的化学反应,会催生出许多好的进展。”

对该论文另一位共同第一作者、今年 26 岁的博士研究生潘舵来说,他印象最深的是研究组的培养方法。很多时候,刘默芳和康俊炎是知晓实验方案和结果的,但不会直接告诉他,而是让他自己先探索。论文里用到的一些研究结论,原本可以通过引用前人的文章来体现,但他们却亲手做实验,以保证科学推论的扎实和可靠。

“尽管这样会让实验进度慢下来,但他们宁可慢一点也要把学生磨炼好。”他说。

第一次看到长达 25 页的审稿意见时,学生们也难免有些情绪。但刘默芳告诉他们,一定要认真地回答别人的问题。怎么回答?用实验回答、用数据回答。

用 7 年时间发表一篇《科学》论文,在今天看来实在不算快。“但重要的是,我们都学到了很多,也成长了很多。”潘舵说。

刘默芳表示,未来这个团队还会继续聚焦男性不育相关的基础生物学研究。“实验室还有很多正在进行的工作,也都表现出一些很有意思的苗头,我们会沿着这个方向坚持做下去的。”

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1126/science.abj6647>