

“小柯”秀

一个会写科学新闻的机器人

【科学】

人类疾病基因 LYSET 对病毒感染至关重要

美国斯坦福大学 Jan E. Carette、德国汉堡大学 Thomas Braulke 等研究人员合作发现，人类疾病基因 LYSET 对溶酶体酶的运输和病毒感染至关重要。《科学》近日在线发表了这一成果。

研究人员表示，溶酶体是细胞的关键降解区室，向溶酶体运输依赖于 GlcNAc-1-磷酸转移酶介导的具有 6-磷酸甘露糖(M6P)标记的可溶性酶。GlcNAc-1-磷酸转移酶的缺乏导致了严重的溶酶体储存障碍黏脂症 II (ML II)。一些病毒需要溶酶体组织蛋白酶来切割结构蛋白，因此依赖于功能性 GlcNAc-1-磷酸转移酶。

研究人员使用基因组规模的 CRISPR 筛选，确定溶酶体酶运输因子(LYSET)对依赖蛋白酶的病毒(包括 SARS-CoV-2)的感染至关重要。LYSET 的缺乏导致 M6P 标签的全面丧失和 GlcNAc-1-磷酸转移酶从高尔基复合体到溶酶体的错误定位。Lyset 敲除小鼠表现出类似 ML II 的表型，人类致病的 LYSET 等位基因未能恢复溶酶体分选缺陷。因此，LYSET 是 M6P 运输机制正确运作所需的，而 LYSET 的突变可以解释相关疾病的表型。

相关论文信息：<https://www.science.org/doi/10.1126/science.abn5648>

【自然—细胞生物学】

Bcl11b 和 Atoh8 是细胞可塑性广泛调节器

法国里昂大学 F. Laval 和 A. Huyghe 共同合作近期取得进展，他们最新研究揭示，重编程和致癌转化的比较路线图确定 Bcl11b 和 Atoh8 是广泛的细胞可塑性调节因子。该成果 9 月 8 日在线发表于《自然—细胞生物学》。

研究人员以单细胞分辨率对重编程(通过 Oct4/Sox2/Klf4/c-Myc)和转化(通过 Ras/c-Myc)的细胞轨迹进行去卷积，并揭示这两个过程在它们分叉之前是如何相交的。这种方法使他们将转录因子 Bcl11b 确定为细胞命运变化的广泛调节因子，以及捕获在重编程和转化过程中同时出现的早期细胞中间体的相关标记。这些中间体的多组学特征揭示了一个限制重编程、转化和转分化的 c-Myc/Atoh8/Sfp1 调节轴。从机制上讲，研究人员发现 Atoh8 通过结合特定的增强子网络来抑制细胞可塑性，与细胞身份无关。这项研究提供了对再生和癌症生物学的细胞可塑性和特性的分区控制的见解。

相关论文信息：<https://www.nature.com/articles/s41536-022-00986-w>

【自然—遗传学】

基因调控介导前列腺癌风险

美国丹纳—法伯癌症研究所 Matthew L. Freedman 和 Alexander Gusev 共同合作近期取得进展，他们研究发现染色质的遗传决定因素揭示了由环境依赖的基因调控介导的前列腺癌风险。相关工作成果近日在线发表于《自然—遗传学》。

为了应对这一挑战，研究人员开发了 cistrome-wide 关联研究(CWAS)，这是一个用于识别与疾病相关的基因型和等位基因对染色质的特异性影响的框架。在前列腺癌中，CWAS 确定了调节元件和雄激素受体结合位点，这些位点解释了 98 个已知前列腺癌风险基因座中 52 个的关联，并发现了 17 个额外的风险基因座。CWAS 涉及前列腺癌风险中的关键发育转录因子，由于环境依赖的相关基因调控，这些因子被基于 eQTL 的方法所忽视。研究人员通过实验验证了关联，并证明了 CWAS 对其他基因组数据集和表型的可扩展性，包括对前列腺癌治疗的反应。CWAS 是研究通过影响转录调控而影响性状变体的一个强大、可解释的生物学范式。

相关论文信息：<https://www.nature.com/articles/s41588-022-01168-y>

【细胞—代谢】

强化生活方式疗法对肥胖症和心脏代谢有益

美国华盛顿大学医学院 Samuel Klein 研究团队近期取得进展。他们研究发现，基于工作场所的强化生活方式疗法(能量限制和锻炼)对肥胖症和 2 型糖尿病(T2D)患者的心脏代谢有深远益处。相关工作近日在线发表于《细胞—代谢》。

研究人员对肥胖症和 2 型糖尿病患者(17 名女性和 1 名男性)进行了为期 8 个月的随机对照试验，以确定强化生活方式治疗对心脏代谢功能的治疗效果和潜在机制。强化的生活方式治疗是在工作场所进行的，以提高依从性。结果显示，参与者体重下降 17%，身体脂肪量、肝内甘油三酯含量、心肺功能、肌肉力量、血糖控制、β 细胞功能和多器官胰岛素敏感性都发生了有益的变化，这与肌肉 NAD+ 生物合成、sirtuin 信号传导和线粒体功能以及脂肪组织重塑的变化有关。

这些发现表明，在工作场所提供的强化生活方式疗法对 T2D 患者具有深远的治疗临床和生理影响，这可能是由骨骼肌和脂肪组织生物学的特定改变介导的。

相关论文信息：[https://www.cell.com/cell-metabolism/fulltext/S1550-4131\(22\)00355-2](https://www.cell.com/cell-metabolism/fulltext/S1550-4131(22)00355-2)

3.8 亿年！一颗最古老的“心脏”

本报讯 澳大利亚研究人员在一条古老颌鱼化石中发现了一颗有 3.8 亿年历史的“心脏”，以及单独的胃、肠和肝脏化石。这是迄今发现的最古老的“心脏”。这项研究表明，在 4.192 亿年前至 3.589 亿年前的泥盆纪时期繁盛、现已灭绝的这种节甲鱼类体内的器官位置，与现代鲨鱼具有相似的解剖学结构，这为研究人类自身进化提供了重要线索。

相关研究结果 9 月 15 日发表于《科学》。这些化石是在澳大利亚西部金伯利地区 Gogo 组发现的，这里最初是一个巨大的珊瑚礁。研究通讯作者、科廷大学分子与生命科学院和西澳大利亚博物馆首席研究员 Kate Trinajstić 表示，古代物种的软组织很少被保存下来，而且三维保存的情况更加罕见，因此这一发现非常了不起。

“进化通常被认为是一系列小步骤，但这些古老的化石表明，在无颌脊椎动物和有颌脊椎动物之间有一个更大的飞跃。这些鱼的心脏在嘴里和鳃下，与今天的鲨鱼一样。”Trinajstić 说。

这项研究首次展示了一颗复杂的 S 形心脏的 3D 模型。该模型由两个腔室组成，较小的腔室位于顶部。这些特征在早期脊椎动物中是先进的，为了解头部和颈部区域如何开始变化以适应下颌提供了一个独特的窗口，这也是人类身体进化的关键阶段。

然而，Trinajstić 指出，一个关键的区别是，这种鱼的肝脏很大，可以让鱼保持自身浮力，就像今天的鲨鱼一样。但今天的一些硬骨鱼，如肺鱼和栉鱼的肺是从鱼鳃进化而来的。“重要的是，我们没有在任何灭绝的带甲鱼中发现肺的证据，表明

它们后来是在硬骨鱼中独立进化的。”

在澳大利亚核科学技术组织和法国欧洲同步加速器辐射设施的帮助下，研究人员使用中子束和同步加速器 X 射线扫描了仍嵌在石灰岩凝结核中的化石标本，并根据细菌和周围岩石基质沉积的不同密度的矿物质，构建了标本内部软组织的三维图像。

除了之前发现的肌肉和胚胎外，这次矿化器官的新发现使 Gogo 组节甲鱼类成为所有颌干脊椎动物中被理解得最充分的动物，并阐明了其向现存颌干脊椎动物(包括人类在内的哺乳动物)的进化过渡。

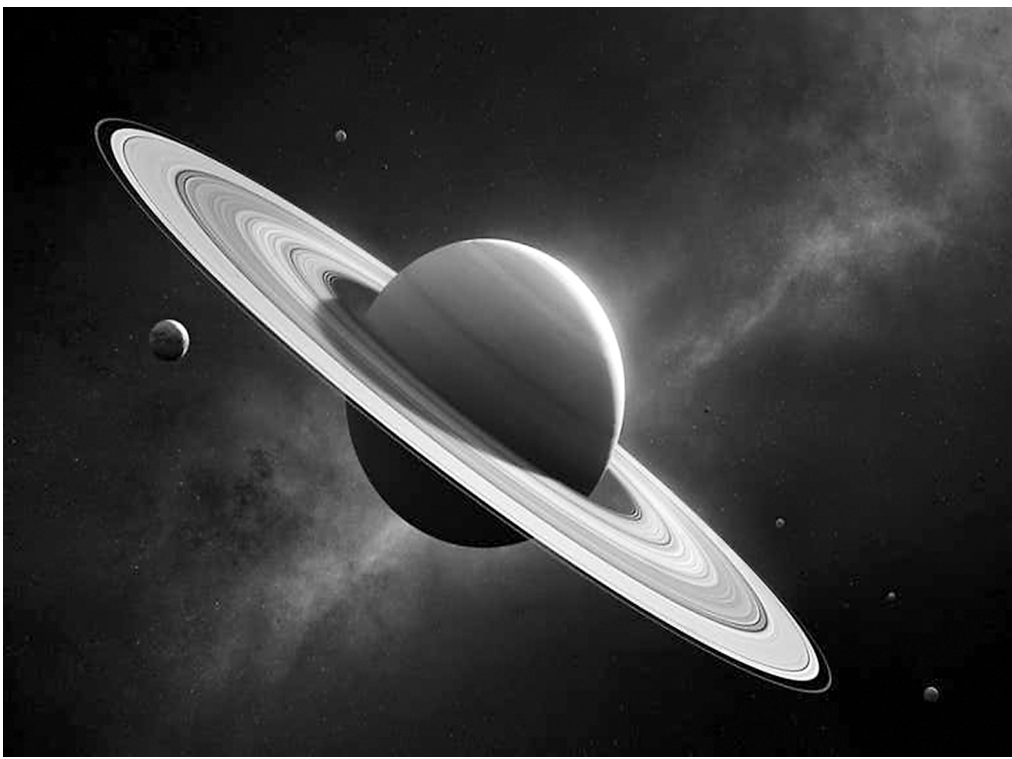
研究合著者、弗林德斯大学教授 John Long 称：“从这些古代鱼类中发现的软器官确实是古生物学家梦寐以求的东西，毫无疑问，这些化石

是这个时代世界上保存最好的化石。它们展示了 Gogo 组化石在理解人类漫长进化历程中的重大价值。Gogo 组是世界上最重要的化石遗址之一，从性起源到最古老的脊椎动物心脏，为我们创造了多个世界第一。”

另一位合著者、瑞典乌普萨拉大学教授 Per Ahlberg 表示：“Gogo 组化石真正的特殊之处在于它们的软组织被保存在三维空间中。大多数软组织保存的事例都是在扁平化石中发现的，那里的软组织解剖结构只不过是岩石上的一个点。我们非常幸运，因为现代扫描技术允许我们研究这些脆弱的软组织而不破坏它们，而在几十年前，这是不可能的。”(辛雨)

相关论文信息：<https://doi.org/10.1126/science.abf3289>

科学此刻

化茧成蝶
光环诞生

倾斜的土星和土星环。

图片来源: Shutterstock/Johan Swanepeel

倾斜的土星和土星环可能都源自一颗被撕裂的卫星。研究人员利用美国宇航局卡西尼号太空探测器的数据进行了模拟，发现土卫六和土卫八之间的一颗卫星在 2 亿到 1 亿年前被摧毁，从而可以解释两个长期存在的谜团。相关论文 9 月 15 日发表于《科学》。

土星的轴相对于其轨道平面倾斜了约 27 度，其倾斜度随时间推移在缓慢变化。这一现象被称为旋进，就像桌子上旋转的陀螺一样。土星旋进的速率几乎与海王星完全相同，因此天文学家认为二者可以耦合在一起，称为共振。

如果是这样的话，很有可能土星最大的卫星——土卫六的运动加上共振，能够将土星拉到自己这一边。

然而，美国麻省理工学院的 Jack Wisdom 和同事研究卡西尼号的数据后发现，土星刚好在这个共振区之外，这可能表明它在最近被推出了共振区。他们还发现，根据土卫六目前的运动规律，如果土星之前在共振区中，现在会倾斜 36 度左右。

他们表示，这两个发现都可以通过一颗额

外的卫星加以解释，这颗卫星曾经围绕土星运行，然后被摧毁或抛出系统，并将土星推离出共振区，同时使其恢复直立状态。

没有参与这项工作的康奈尔大学 Maryame El Moutamid 说：“当发生这样的事件时，整个系统都会震动，并使土星重新倾斜。”

如果这颗额外的卫星被摧毁，其留下的碎片可能会成为土星环。这让研究人员以毛毛虫转变成蝴蝶前的形态将其命名为“蝶蛹”。

“蝴蝶在蛹期一直处于休眠状态，然后它会揭开自己的面纱，拍打翅膀。”Wisdom 说，“同样，这只是由冰构成的小卫星，当它被摧毁时，光环突然出现了。”

如果这一事件发生在 2 亿到 1 亿年前，就

能解释土星当前的倾斜、它与海王星的共振以及土星环的起源。研究人员对包括“蝶蛹”在内的土星系统进行了 390 次模拟，其中 17 次与现在看到的情况大致吻合。

但 Moutamid 说，这种解释看起来不错，却很难得到证明。“很难验证一个不太可能发生的事件，而且这里有两个不可能发生的事件同时发生。”

她也承认：“模拟显示了一个很小的可能性，但这是不可忽略的。也许需要另一个航天器在非常接近土星的轨道上运行，以便进行详细观察，确定‘蝶蛹’是否确实存在。”(王方)

相关论文信息：<https://doi.org/10.1126/Science.abn1234>

新疗法有望根治红斑狼疮



CAR-T 细胞。

图片来源: CHRISTOPH BURGSTEDT

本报讯【自然—医学】9 月 15 日发表了一篇论文，报告了 5 名系统性红斑狼疮患者在 CAR-T 细胞疗法之后，无药缓解达 17 个月。

系统性红斑狼疮是一种自体免疫风湿性疾病，全球人口发病率约 0.1%，于年轻女性中高发。这一终身疾病是由自身抗体(攻击自身细胞的免疫防御分子)造成的，影响关节和皮肤，可能导致对器官的严重损害，包括肾脏、脑和心脏。

大多数患者用糖皮质激素和针对 T 细胞或产生抗体的 B 细胞疗法治疗。但是这些治疗方法常常无效，目前尚无治愈性的疗法。

德国埃朗根—纽伦堡大学 Georg Schett 和同事用改造过的抗 CD19 嵌合抗原受体(CAR)T 细胞，治疗了 5 名患有难治性系统性

红斑狼疮的患者(4 名女性，1 名男性，中位年龄 22 岁)。这些细胞被设计用于通过靶向其表面产生的 CD19 蛋白来清除产生抗体的 B 细胞。

后续研究(治疗后 3 至 17 个月)发现，所有患者都经历了症状改善，包括内脏器官受累的缓解，以及与疾病相关的自身抗体消失，无需再进行传统治疗。常见与 CAR-T 细胞疗法相关的副作用轻微(例如发热)，没有观察到感染。

尽管这些发现可能提出了系统性红斑狼疮患者的一种新的治疗选择，但仍需在更多的临床试验中进行更久的追踪，以确定 CAR-T 细胞疗法在此情形下的安全性和疗效。

(赵熙熙)

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41591-022-02017-5>

环球科技参考

中国科学院成都文献情报中心

德国资助生物经济国际合作项目

德国联邦教育与研究部(BMBF)日前宣布，将资助生物经济国际合作研发(R&D)项目，在国际范围内加强 2020 年 1 月发布的国家生物经济战略的实施。该战略的目标是支持从主要以化石原材料为基础的经济转变为以自然材料循环为导向的可持续生物经济。

BMBF 提供相应的研究经费分为 6 个组成部分，其中“生物经济关键的生物知识”主题获重点支持。

德国新版生物经济战略在很大程度上支持在工业中使用不同的生物技术过程。许多国家在使用自然资源(土地和水)和将农产品用于不同目的(食品、工业生产中的材料回收和能源使用)方面的竞争已经越来越激烈。

全球对食品和动物饲料、木材和各类农产品的需求也在增加。为了将生物经济作为一种可持续的经济来实施，需要国家、欧洲和国际倡议，需要全球合作来实现生物经济的预期目标。这就是国际生物经济资助措施的初衷。(丁陈君)

《重振：生物技术与美国产业政策》发布

近日，美国智库新美国安全中心发布报告《重振：生物技术与美国产业政策》。该智库认为美国当前的生物产业激励措施偏向于风险控制，可能导致美国在生物技术领域长期竞争中落于下风，政府需要制定系统的产业政策来促进美国本土生物经济的发展。

报告从设备、人员、信息、资金 4 个方面来衡量美国合成生物学产业和生物经济的发展状况和前景，并提出了相应的改进建议。

报告的最终结论认为，美国目前在上述领域的全球竞争中仍然具有一定的领先优势，但如果缺乏保障资源获取和资金注入的产业战略，美国生物经济将在未来几十年的国际竞争中落后。

报告提出，正如美国拥有塑造生物革命轨迹的独特机会一样，政策制定者也期望生物技术能够改变美国的社会经济结构。以合成生物学和农业交叉领域技术为代表的新技术有望成为重振美国经济增长的引擎。(闫冬傲)

噬菌体疗法精准抑制肠道致病菌

以色列魏茨曼科学研究所开发了一种利用感染致病菌的病毒精确靶向和抑制与炎症性肠病相关的肠道细菌的潜在疗法。研究成果近日发表于《细胞》。

研究人员来自法国、德国、以色列和美国等 4 个国家的健康志愿者与两种主要炎症性肠病患者肠道微生物组成进行比较，分析确定了在人类肠道炎症中起作用的细菌菌株。研究人员在深入了解细菌与噬菌体竞争的分子机制的基础上，探索到能够阻止细菌反击的理想噬菌体组合。根据噬菌体的基因组谱、电子显微镜揭示的结构特征以及肺炎克雷伯菌(包括耐药菌株)活性对多个组合进行筛选后，最终确定 5 种噬菌体组成混合物，其不仅具有有效性和稳定性，还具有良好的耐受性。重要的是，随着时间的推移，噬菌体会在人的肠道内持续存在和繁殖，而不会对其他肠道微生物造成影响或脱靶。

(丁陈君)

相关论文信息：<https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.07.003>

日企开发全球首个生物基己二酸

日本化工巨头东丽(Toray)近日宣布，以不可食用生物衍生糖为原料，结合自身的微生物发酵技术(合成生物技术工程菌为细胞工厂)和分离膜的化学纯化技术，已开发出世界上第一个百分之百生物基己二酸。

己二酸(Adipic acid)是各种商业化学品中最重要的二元羧酸之一。其最主要的用途是合成尼龙 66 和工程塑料的原料，此外，还被用于生产各种酯类产品，用作增塑剂和高级润滑油。

目前在工业上应用的绝大多数己二酸都是在杜邦公司创立的芳烃氧化法基础上生产的，但此法会释放大量温室气体 N₂O。利用合成生物技术改造以获得细胞工厂则是可持续生物合成方法最具潜力的技术手段。

东丽公司应用基因工程技术重新配置微生物内的代谢途径，以提高生产效率。此外，公司还采用生物信息技术来设计用于寻找最佳微生物的发酵途径。最终，微生物合成的中间体数量增加了 1000 多倍，合成效率显著提高。(丁陈君)