

警惕！缺觉引起肠道感染

■本报记者 李晨 通讯员 沙爱红

睡眠作为生命必需的过程,对维持健康至关重要。3月21日是世界睡眠日,由睡眠缺乏引发的多种健康问题得到广泛关注。近日,《先进科学》在线发表了一项关于睡眠缺失与肠道定植抗性的研究。扬州大学兽医学院教授王志强等人发现,睡眠缺失削弱了肠道定植抗性,进而可能诱发肠道感染性疾病。而β-烟酰胺单核苷酸(NMN)通过调节肠道菌群,重塑次级胆汁酸代谢,可以恢复肠道定植抗性。

“现代病”睡眠缺失

“随着现代社会工作压力的增大和娱乐方式的多样化,睡眠缺失正变得越来越频繁和普遍。”论文通讯作者、扬州大学兽医学院教授刘源告诉《中国科学报》,此前有研究表明,睡眠缺失与机体多种疾病都密切相关,包括心血管疾病、呼吸系统疾病、神经系统疾病、免疫系统疾病和胃肠道疾病等。其中,睡眠缺失会引起肠道微生物群紊乱,引发肠道炎症,进而加剧肠道氧化损伤等。

刘源解释说,所谓“睡眠缺失”,是指由于各种原因导致的睡眠质量下降及睡眠时间不足,包括熬夜、上夜班、睡眠障碍、睡眠量低、生理性或病理性原因导致的实际睡眠减少。而睡眠不足指没有达到正常的睡眠时间,即通俗意义上的“睡少了”。睡眠缺失涵盖睡眠质量和睡眠时长的缺陷,睡眠不足则侧重对睡眠时长缺失的描述。

论文共同通讯作者王志强告诉《中国科学报》,有研究发现,睡眠缺失对肠道菌群的影响是多样的。由重要病原菌引起的肠道感染,特别是多重耐药菌感染,给人类和动物健康造成

巨大威胁。根据世界卫生组织的数据,全世界每年有超过200万人死于肠道感染,其中大多数是儿童。在一些国家,由肠道感染导致的儿童死亡率占5岁以下儿童总死亡率的70%。

王志强课题组长期关注耐药病原菌防控策略开发。他们希望制定更加合理有效的策略应对多重耐药菌引起的感染性疾病。

“健康的肠道菌群可通过形成定植抗性阻止病原体入侵和定植,尽管其背后机制尚未完全阐明,但增强宿主定植抗性为对抗肠道感染提供了新的策略。”刘源说。

肠道定植抗性是指肠道微生物群共同作用,通过多种机制形成屏障,阻止外源病原体入侵和定植的能力。定植抗性是肠道菌群为机体提供的益处之一,在病原菌入侵肠道时提供了强有力的对抗力量,最大限度减少或避免肠道细菌感染的发生发展。

不过,现代社会越来越严重的睡眠缺失问题是否会影响宿主定植抗性,以及如何有效防控,仍不清楚。“因此,我们研究了睡眠缺失与肠道菌群的关系,更进一步说,是研究睡眠缺失与定植抗性之间的关系,以及深入挖掘肠道菌群在其中扮演的角色。”王志强说。

逆转睡眠缺失对肠道定植抗性的影响

论文第一作者、扬州大学兽医学院博士房丹向《中国科学报》介绍,他们首先建立了小鼠睡眠剥夺模型,借助睡眠剥夺仪对小鼠进行了连续3天的睡眠剥夺,其间设置一定的休息时间保证小鼠的正常饮食。之后,他们又建立了肠道耐药病原菌感染模型,于小鼠感染后采集其粪便,检测粪便病原菌载量,以此判断病原菌在肠道内的定植情况。结果发现,与空白对照组相比,睡眠缺

失组病原菌载量显著升高,而睡眠缺失同时补充NMN组,病原菌载量降低。

房丹解释说,NMN是一种自然存在的具有生物活性的核苷酸,属于维生素B族衍生物范畴,是烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD+)直接的前体物质。而NAD+广泛分布于人体所有细胞内,参与上千种生化反应,与免疫、代谢息息相关,是人体必不可少的辅酶。

NMN可以由机体自身合成,在全身组织、器官中广泛分布,此外也可以从食物来源中获取。由于NMN高效的体内转化效率和稳定的活性,外源补充NMN是目前为机体补充NAD+的最佳方式。

此前有研究团队发现,NMN可以调节肠道菌群的多样性,维持肠黏膜屏障的完整性,对肠道健康有多重影响。

而此次研究发现,睡眠缺失会削弱宿主定植抗性,使病原菌定植显著增加,而NMN的补充可以逆转这一现象。通过检测肠道炎症情况,该研究结论与此前的研究一致。

为了解背后的机制,研究人员通过微生物多样性分析表明,睡眠缺失组小鼠肠道菌群发生紊乱,特别是与次级胆汁酸代谢相关菌群的丰度发生显著变化。代谢组学分析表明,次级胆汁酸的含量也发生相应变化,其中脱氧胆酸在睡眠缺失组显著减少,而补充NMN可以得到有效恢复。

进一步研究发现,脱氧胆酸不仅能发挥单独的抗菌活性,还增强了抗生素对耐药菌的清除效率,表明脱氧胆酸是维持宿主肠道定植抗性的关键代谢物。

为肠道疾病防治提供新策略

“就像任何事物都存在对立面一样,耐

药菌也有自己的一套氧化过程和抗氧化防御系统,二者对立存在,互相制约。”刘源解释说,耐药菌自身需要依靠生物氧化作用获得代谢所需的能量,于是产生活性氧。但过量的活性氧会对细菌造成氧化损伤,引起死亡,于是耐药菌进化出自身的抗氧化防御系统,清除由生物氧化作用及环境因素导致的过多活性氧,避免氧化损伤引起的死亡。正常情况下,耐药菌的氧化-抗氧化是一个动态平衡的过程。

研究表明,脱氧胆酸可以破坏膜通透性,加剧氧化损伤,从而发挥一定的抗菌活性。同时,外源性脱氧胆酸补充通过促进抗生素的胞内累积,恰恰干扰了耐药菌自身的氧化-抗氧化防御系统,从而增强了抗生素的有效性。

规律作息、良好睡眠,对维持健康至关重要。然而,由于现代社会存在各种外界因素和压力等,睡眠缺失引发的肠道感染问题无法通过补充高质量的睡眠来解决。

“通俗点说,很多时候不是不想睡,而是外界不允许或根本睡不着,不能保证高质量的睡眠。因此,外源性的干预提供了一个有潜力的解决方案。”刘源说,找到这些能通过外源补充增强定植抗性的物质,比单独研究睡眠缺失/睡眠补充对定植抗性的影响意义更大。

这项工作为耐药病原菌引起的肠道感染性疾病的防治提供了新策略。“当然,目前还需要更多研究阐明其临床应用价值和人体有效性。同时,靶向肠道微生物和胆汁酸代谢途径,是颇具研究前景的一种治疗思路。”刘源说。

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1002/adv.202207170>

发现·进展

上海科技大学等

开发出新型细胞免疫治疗设计方法

本报讯 近日,上海科技大学王焱鹏课题组、复旦大学附属耳鼻喉科医院吴海涛团队、中科院分子细胞科学卓越创新中心许琛琦实验室和上海市第一人民医院宋献民课题组联手,针对脑胶质瘤、头颈肿瘤等实体瘤,开发出新型细胞免疫治疗设计方法,显著提升了肿瘤治疗效果。相关成果已在线发表于《细胞研究》。

生理状态下T细胞可以识别清除体内突变的肿瘤细胞,但狡猾的肿瘤细胞可以隐藏躲避T细胞追踪。于是科学家给T细胞装上了可以识别肿瘤的“导航”,即嵌合型抗原受体(CAR),装上“导航”的CAR-T细胞可以精准找到肿瘤细胞。但目前CAR-T疗法还有许多缺陷,比如它在体内不能长时间存活,且容易出现疲乏耗竭的状态,导致肿瘤清除困难和反复复发。

然而,近年来的研究发现,即使没有肿瘤抗原的刺激,CAR-T细胞也会自发耗竭,这主要与其自发产生的一种持续基底信号有关。掌握CAR-T细胞基底信号的产生机制和调控方法,有望解决CAR-T细胞自发耗竭的难题。

“本研究首次发现CAR表面部分区域带有正电,由此产生的静电作用是CAR-T细胞基底信号发生的主要原因。”论文第一作者、复旦大学附属耳鼻喉科医院医师陈健介绍说。

据此,研究团队开发了两种针对性的新型优化设计方法。第一种是提高CAR-T培养环境中的离子浓度,高浓度离子隔绝CAR之间的静电作用从而减弱基底信号,逆转CAR-T细胞的耗竭状态。另一种是基因改造优化CAR表面电荷分布,从根本上减弱基底信号进而使CAR-T细胞恢复功能,从而显著提升抗肿瘤能力。目前,该研究处于动物实验阶段。(张双虎 黄辛)

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1038/s41422-023-00789-0>

中科院空天信息创新研究院

火灾碳排放是二氧化碳浓度升高关键因素之一

本报讯(记者高雅丽)近日,中科院空天信息创新研究院遥感卫星应用国家工程研究中心副研究员石玉胜团队,在全球火灾碳排放加剧大气二氧化碳浓度升高方面取得进展。该团队通过大气传输模型模拟,结合地基观测和卫星数据验证,量化了全球火灾碳排放对大气二氧化碳浓度的影响。相关成果在线发表于《总体环境科学》。

火灾碳排放具有周期性、随机性、多点多源、范围广、监测难等特点,呈现出较强的时空异质性。研究结果显示,全球火灾碳排放对大气二氧化碳浓度的年平均影响可达2.4百万分率(ppm),表明火灾是引起全球大气二氧化碳浓度升高的关键因素之一。

研究团队基于全球大气化学传输模型进行了一系列数值模拟试验,在网格尺度上量化了全球火灾碳排放对大气二氧化碳浓度变化的影响,阐明了火灾碳排放在全球陆地生态系统碳循环和大气碳平衡中的重要作用;结合卫星及地基观测数据双重验证,极大提高了模型模拟精度,和卫星观测相比,均方根误差由2.403降低至1.98,为火灾碳排放清单的精准校验提供了有效方法与技术支撑。

研究结果表明,在南美洲南部和欧亚大陆大部分地区,模拟的二氧化碳浓度对火灾碳排放清单的敏感性较高,在非洲中部和东南亚敏感性较低。该研究为精细化火灾碳排放对大气二氧化碳浓度变化的影响提供了新方法,为生物质燃烧管控提供了科学依据。

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.162825>

中科院深海科学与工程研究所等

脑皮层细胞类型在鲸与人之间高度保守

本报讯(记者张晴丹)近日,中科院深海科学与工程研究所联合青岛华大基因研究院,在《分子生态资源》上发表研究论文。该研究获得了短肢领航鲸首个公开可用的染色体水平基因组资源,成功构建出一个较为完整的短肢领航鲸脑皮层单核转录组图谱,为进一步了解鲸类大脑演化及其分子机制提供了科学依据。

鲸类与灵长类哺乳动物的保守特征与独有衍生特征于一身。鲸类大脑内各个细胞类型高效协同工作以维持其独特的认知、运动、听觉及视觉感知等过程。细胞水平的转录组学可以系统表征脑内细胞的多样性,实现神经科学新范式由重视细胞解剖向细胞类型分子分类过渡。

该研究利用单核转录组测序技术分析了短肢领航鲸脑皮层5个功能区,揭示了短肢领航鲸脑皮层的细胞多样性。该研究定义了鲸类6种主要皮层细胞类型,分别为兴奋性神经元、抑制性神经元、少突胶质细胞、少突胶质前体细胞、星形胶质细胞、内皮细胞,并进一步将神经元划分为8个兴奋性神经元亚群及4个抑制性神经元亚群。这些数据揭示了高分辨率的细胞类型,与之前对短肢领航鲸神经解剖学的发现相呼应,从而为了解鲸脑分子和细胞网络的形成提供了基础数据。

鲸类与灵长类动物大约在9500万到9000万年前从共同祖先分开,鉴于两者在大脑结构和功能上存在明显的相似性与差异性,将鲸类与灵长类动物并列加以比较具有重要意义。因而在上述工作基础上,该研究将短肢领航鲸与灵长类物种人、猕猴的单核转录组测序数据进行整合,发现3个物种的脑皮层细胞类型具有高度的相似性与保守性。

相关论文信息:<https://doi.org/10.1111/1755-0998.13775>

“活”材料有望让手机碎屏自我修复

本报讯(记者温才妃 通讯员杨芳)碎屏的手机屏能像皮肤一样实现自我修复?南京工业大学材料化学工程国家重点实验室教授余子夷团队联合英国剑桥大学教授Tuomas Knowles团队在《自然-通讯》发表的一项研究,有望让这一梦想照进现实。

活体功能材料是材料科学与合成生物学交叉融合的产物,通讯作者余子夷告诉《中国科学报》,他们发展了一种蛋白质基的细胞微载体,并构建具有催化特征的“活”材料,实现了苯乙醇分子的高效生物合成。

余子夷说,如果将蛋白质基的微载体比作一个鸡蛋壳,该成果的突出之处在于鸡蛋壳内不仅有活性细胞,且活性细胞还可自由活动,形成“互助合作组”,在进行信息交换时增强了生物活性。

论文共同作者、南京工业大学硕士生张洋告

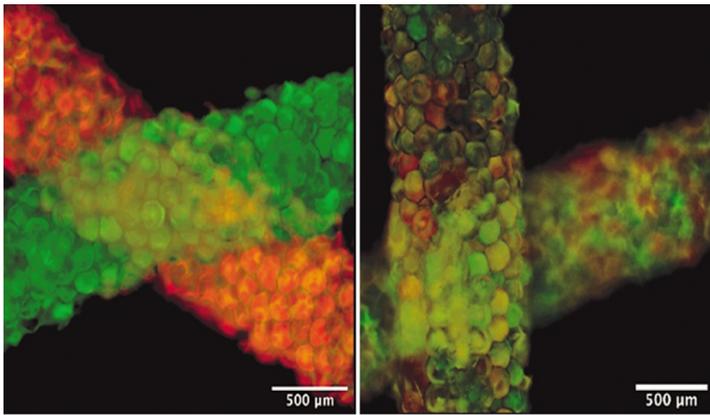
诉《中国科学报》,被比喻成鸡蛋壳的细胞微载体也可理解为像船一样的载体,船内可根据不同需求装载不同生命元素(微生物),形成不同的活性功能后,再通过3D打印制成不同形状。

“照这样的研究思路,用活性功能材料构建的手机屏被摔破后,微生物即可感知破损并启动自我修复功能,还大家一个完整的手机屏。”余子夷说。

他表示,该研究取得了两大突破——一是赋予材料催化活性,大幅度提升了细胞转化率效率;二是提供了一个可借鉴的研究范式,可扩展到自修复、生物传感等新兴功能活体材料的制备。

实验表明,该技术的突破使苯乙醇生产从原来的1克/升提升至12克/升,效率提升12倍。

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1038/s41467-022-35140-5>



3D打印构筑活体催化材料。

课题组供图

一所一人一事

本想当白领,却爱上“种地”

——记中国科学院成都生物研究所副研究员樊小莉

■本报记者 杨晨

临近4月,樊小莉开始严阵以待。她在计划表里写道:“清明节做小麦杂交实验,五一节收麦,端午节考种。”

樊小莉是中国科学院成都生物研究所(以下简称成都生物所)副研究员,主要从事小麦遗传育种等作物遗传改良研究,主持或参与选育包括“中科糯麦18”等在内的多个新品种。

她用“种地”两个字总结自己的工作。一年之中有三分之一的田地,她都会待在田地里,从播种到收割,调查小麦每个生长阶段的性状,时刻留心它们有没有变得“不一样”。

小麦收获之后,她便一头扎进实验室,对麦穗性状作中分析。穗部籽粒的大小、重量,麦秆的长度……每一株、每一粒她都认真测量记录,并对品种基因进行遗传实验。

下地日子对她来说反倒是最轻松的,尽管要忍受暴晒、蚊虫叮咬和劳顿,但樊小莉总觉得在地里是充满希望的,总会有新的发现。

科学研究的一线在广袤田野里,她将“种地”当作一辈子的事业。

阴阳差错去“种地”

“高中时,我本来想学金融的。”这个四川南充妹子曾憧憬在写字楼里上班的生活。

发现高考答题卡填错后,樊小莉在估分报志愿时改变了原先的计划,选择了位于家乡的西华师范大学生命科学专业。她认为这是一个契机:“这样的安排是一种缘分。”

只是她未曾预料到,她会在这一路上坚持这么久。读研究生时她来到中国科

院遗传与发育生物学研究所农业资源研究中心,深入遗传学方向,开始做小麦研究工作,后来又继续攻读博士学位。

2015年,她回到四川,入职成都生物所。从此,“种地”事业走上轨道。出苗、分蘖、拔节、抽穗……她跟踪着小麦的自然生长,在实验室和试验田之间来回奔波,年复一年。

下地的工作,暴晒不可避免。“现在是一年中最白的时候。一下地肯定会晒黑,要熬完一个冬天才能白回来。”樊小莉说,下地干活的她与现在判若两人,美甲不能留,皮肤保养也全白费,腰间系一根绳子挂满塑料袋,有次亲妈来探望都没认出她。

在地里还要忍受蚊虫叮咬,双手经常接触麦芒也会过敏起疹子。每次干完活,樊小莉低头看鞋,却发现里面都是草籽,密密麻麻沾在袜子上。

有时候她和同事会擦防晒霜,戴上草帽或者手套,但更多时候却顾不上那么多。“草帽会遮挡视线,戴着手套干活不方便,我们经常是‘咬牙了吧’,全扔一边。”

从农户“嫌弃”的田里筛出好苗子

麦田快落黄的时候,风吹麦浪,是很多游客喜欢“打卡”的乡村一景。“的确很美。”樊小莉心中最美的麦田“风景”却是品种的变化。“如果看到某一株特别材料会激动。别人是开心地拍麦浪,我们是兴奋地拍实验材料。”

但樊小莉哭笑不得的是,她的工作会遭到农户的“嫌弃”。试验田周边的农户不太清楚樊小莉和同事们做的实验工作,但他们好奇地打量,突然冒出一句:“你

们种的还没有我们种的好。”

樊小莉解释,试验田要不断试种不同的研究品种,长出来的小麦就会性状不一,甚至奇形怪状,不如一般小麦田那般整齐、漂亮。但小麦性状“怪”,樊小莉就越高兴。

网络上的一些舆论才让樊小莉气愤。前几年,某农林大学师生收麦子“连根拔起”,被网友批评“不专业”。“他们和我们一样种的都是试验田,收割麦子自然不能像普通农田一样使用收割机,必须用手拔。”樊小莉说,把小麦连根拔起是为了观察小麦根系、分蘖情况,测量茎秆高度以及麦穗情况,方便做科学实验对照,并保证株高、产量等调查的准确性和科学性。

收割时间一般在湿度较大的早晨进行,樊小莉和团队成员一株接一株拔出麦秆带出田。手上功夫轻巧细腻的女同胞会发挥更大作用,她们随手捡起地上的小棍,轻轻拍打根上的泥土,丝毫不影响植株和籽粒的完整,整理“干净”后再有序捆扎,将其运回实验室。

“种地”工作起早贪黑,身体偶尔会吃不消,但樊小莉发现女生的适应力很强。“我的研究生团队女生偏多,因为她们下地耐得住,又细心,干起活来一点都不含糊。”

将“种地”事业进行到底

“我吃饭不会剩一粒米,因为在地里收割的时候,掉一粒籽我都会感到心痛。”每次看到桌上盛好的满满一碗米饭,樊小莉就会把它想象成一个穗子、一株苗,对劳



樊小莉

受访者供图

动、食物产生由内而外的尊敬。

她认为自己得到的一切,一方面是大自然的馈赠,是经过上万年的进化而来的;另一方面是百年来育种工作者辛苦努力的结果。“积累了时间,加上人类和自然的努力,不是拍拍脑袋就出来的。”

对于本职工作,她在前辈身上领悟到很多。在成都生物所,研究员教练辉是标杆一样的存在,现已80多岁的他还在田间地头工作,醉心于小麦培育。之前在田间,樊小莉熬了几个小时感觉快撑不住时,抬头看见这位老人还在低头一株接一株地选种,来回选材料,她感慨万千。

樊小莉记得入职没多久时,有一年冬天跟着教练辉去什邡基地。那天雾很大,看不清路,汽车只能停在高速路旁。众人都劝教练辉别下地了,但老人只回了一句:“等你们有了孙子之后,就知道我是什么感受了。”

“地里长出一代又一代小麦,都是教老师一手培育起来的。它们就像他的孩子、孙子,不能因为任何原因而放弃。”樊小莉突然理解,当用心对待这块麦田,能让大家吃饱吃好时,自己精神上收获更多满足。

在城市长大,从儿时的“五谷不分”到现在成为“家里最会种地的人”,樊小莉笑着说,要像前辈那样,将种地事业进行到底。