

“小柯”秀

一个会写科学新闻的机器人

《自然-化学》
半胱氨酸与短链硫酯自发反应
产生原始细胞

美国加州大学圣迭戈分校的 Devaraj Neal K 团队报道了半胱氨酸与短链硫酯自发反应生成的原始细胞。10月30日,相关研究成果发表于《自然-化学》。

所有已知的生命形式都由细胞组成,细胞边界由脂质膜定义,脂质膜将细胞内容物与环境隔开并保护其免受环境影响,但尚不清楚最早的生命形式是如何划分的。一些模型表明,脂肪酸等单链脂质起到一定作用,但其形成的膜通常不稳定,特别是当后者由较短的烷基链制成时。

该研究中,研究人员发现,氨基酸半胱氨酸可以自发与两个短链(C_6)硫酯反应形成二酰基脂质,产生原细胞样膜囊泡。三组分反应在水中使用低浓度的反应物快速发生。二氧化硅可以通过简单的静电机制催化原始细胞形成。形成的原始细胞与功能性核酶相容,表明多个短链前体的偶联可能在细胞的早期进化过程中为其提供膜构建块。

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1038/s41557-024-01666-y>

《细胞》
卵巢癌来源的 IL-4
促进免疫治疗抵抗

美国西奈山伊坎医学院的 Brian D. Brown 等研究人员发现,卵巢癌来源的 IL-4 可促进免疫治疗抵抗。10月30日,相关研究成果发表于《细胞》。

为识别卵巢癌免疫的调节因子,研究人员采用了一种空间功能基因组筛选方法,发现卵巢癌细胞是 IL-4 的主要来源,通过控制巨噬细胞引导免疫抑制性肿瘤微环境 (TME) 的形成。IL-4 的缺失并未被附近的 IL-4 表达克隆所补偿,揭示了短程调节 TME 组成的机制决定了肿瘤的演变。

该研究表明,异质性 TME 可以源自癌症来源的细胞因子 / 趋化因子的局部表达改变,进而驱动克隆选择和免疫治疗抵抗。该研究还显示,靶向 IL-4 信号通路有可能增强卵巢癌对免疫治疗的反应。

卵巢癌对免疫治疗具有抵抗性,这受到以巨噬细胞为主的免疫抑制 TME 的影响。抗药性还受肿瘤内异质性的影响,而其发展机制尚不清楚。

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.10.006>

干细胞活性结合 ERV 抑制
主导成年组织再生

美国得克萨斯大学的 Yeqing Ge 研究团队发现,干细胞活性与内源性逆转录病毒 (ERV) 抑制的结合主导了成年组织再生。10月29日,相关研究成果发表于《细胞》。

研究人员观察到组蛋白甲基转移酶 SETDB1(逆转录转座子抑制因子) 的动态表达与小鼠皮肤中的干细胞活性密切相连。SETDB1 缺失导致 ERV (一种逆转录转座子) 的重新激活和类病毒颗粒的组装,以及脱发和干细胞耗竭,这一过程可以通过抗病毒药物逆转。

从机制上看,至少有两条在分子和空间上的不同途径发挥了作用——由毛囊干细胞和祖细胞介导的抗病毒防御,以及因转录扩增细胞中的复制压力引发的抗病毒独立反应。DNA 去甲基化酶 TET 介导的羟甲基化促进了 ERV 的重新激活,而通过去除细胞命运转录因子可以再现这一过程。研究人员证明,ERV 的沉默与干细胞活性密切相关,并对成年生长至关重要。

哺乳动物逆转录转座子占基因组的 40%。在组织再生过程中,成年干细胞协调抑制逆转录转座子并激活谱系基因,但这种协调的控制机制尚不清楚。

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.10.007>

《科学进展》
方解石沉淀
在湖泊碳循环过程中的作用

瑞士洛桑大学的 Marie-Elodie Perga 团队研究了方解石沉淀在湖泊碳循环过程中的作用。11月1日,相关研究成果发表于《科学进展》。

湖泊向大气中排放大量二氧化碳的原因一直存在争议。长期以来,湖泊一直被当作土壤释放的有机物的存储器。但有证据表明,集水区基岩风化产生的无机碳也可能支持湖泊二氧化碳的排放。但无机碳输入最终如何产生湖泊二氧化碳排放仍然是一个研究盲点。

研究团队在一维物理-生物地球化学耦合模型中开发并引入了一个方解石模块,以模拟日内瓦湖过去 40 年的碳循环。研究人员论证了方解石沉淀过程是如何在年度尺度上增加二氧化碳净排放量的。结果表明,方解石沉淀可以解释全球各种湖泊的二氧化碳释放,而非奇谈怪论。

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1126/sciadv.ado5924>

打破 100 年化学键规则
科学家造出“不可能”分子

本报讯 化学家首次制造出一类之前被认为太不稳定而不可能存在的分子,并利用它们生成了奇特的化合物。这些分子名叫反布雷特烯烃 (ABO),为合成具有挑战性的候选药物提供了一条新途径。11月1日,相关研究成果发表于《科学》。

澳大利亚昆士兰大学的化学家 Craig Williams 表示,这是一项具有里程碑意义的研究。

基于原子结合的特殊方式,含有碳的有机分子通常具有特定的形状。例如,经常用于药物开发反应的碳氢化合物烯烃,在两个碳原子之间会有一个或多个双键,从而使原子排列在一个平面上。

布雷特规则于 1902 年由德国化学家尤利

乌斯·布雷特首次提出,并在 1924 年被正式纳入化学规则。根据该规则,分子的桥头位置,即连接两个环的地方,不能含有碳碳双键,正如某些类型的烯烃一样。

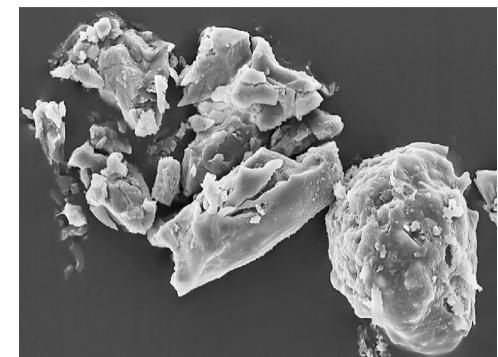
这项新研究的作者、美国加州大学洛杉矶分校的化学家 Neil Garg 解释说,这是因为这些键会迫使分子形成一个扭曲、应变的 3D 形状,使之具有高度反应性和不稳定性。“100 年后,人们依然认为这些类型的结构是被禁止的,或者因太不稳定而无法构建。”

尽管布雷特规则已被写入化学教科书,但总是有研究人员试图打破它。先前的研究暗示,在桥头位置合成具有碳碳双键的 ABO 是有可能的。但 Garg 说,由于反应条件太苛刻,相关尝试一直没有成功。

在这项研究中,Garg 和同事用氟源处理硅基化合物并触发了消除反应,从而成功合成了几种 ABO。这些分子的结构偏离了教科书定义的几何形态。由于它们非常不稳定,研究团队还引入了另一种化学物质,以捕获和稳定这些 ABO,最终形成了几种可以分离的复杂化合物。

Garg 说,这表明,ABO 与不同捕获剂的反应可以用来合成 3D 分子,这对设计新药很有用。

与典型的烯烃不同,ABO 是手性化合物,即与镜像不完全匹配的分子。Garg 和同事合成并捕获了一个对映体富集的 ABO,这意味着 ABO 可以作为对映体富集化合物的非常规构件,广泛应用于制药领域。



含有碳的有机分子。
图片来源:Science Photo Library

“我们可以跳出固有思维模式。”Garg 说,ABO 的成功合成不仅挑战了布雷特规则这一束缚化学界一个世纪的传统观念,更为化学发展和药物合成提供了新的可能。(王方)

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1126/science.adq3519>

■ 科学此刻 ■

鹦鹉为何
五颜六色

鹦鹉是地球上色彩最丰富的动物之一,但几十年来,科学家一直无法解释它们的羽毛为何如此绚丽。11月1日,科学家在《科学》发表的一项研究揭示了鸟类身上明亮的红色、黄色和绿色背后独特的生物学机制。对鸟类羽毛发育的详细分析表明,一种鹦鹉特有色素分子的简单化学修饰,可能起到了重要作用。

“这是一篇具有里程碑意义的论文。”西班牙多尼纳生物站的进化生物学家 Juan Negro 说,“我们喜欢鸟类身上的各种颜色,但对这种多样性的起源知之甚少。”

鸟类的一些颜色,如蓝色,来自光与羽毛表面纳米特征的相互作用,但大多数其他颜色来自色素,如类胡萝卜素。然而,这些色素很少由鸟类制造,大多数源于食物。例如,烈火鸟因食用虾而呈现出独特的粉色红色。

鹦鹉则不同。在进化早期,它们发展出一种方法,利用发育中的羽毛的一种酶产生一种色素,并以某种方式调整后者产生红色和黄色。当带有黄色色素的羽毛与产生蓝色的纳米结构结合时,就会生成绿色。

“这是进化创新的一个特例。”葡萄牙波尔图大学的进化生物学家、论文作者 Roberto Arribalzaga 说,制造和修改羽毛颜色的能力使鹦鹉能够更好地控制吸引配偶和与同伴交流的信号。

然而,鹦鹉色素究竟如何起作用还不清楚。例如,为什么有些色素会使羽毛变成红色,有些



被称为 dusky lorikeets 的红色或黄色鹦鹉,帮助研究人员了解了鹦鹉的色素沉着。

图片来源:DAVID HOSKING/FLPA/MINDEN

则使羽毛变成黄色?

当捷克查理大学的进化生物学家 Jindrich Brejcha 和同事仔细研究鹦鹉色素的化学成分时,转折点出现了。科学家已知这些色素由不同长度的碳原子链组成,但他们发现,这条链的末端决定了鹦鹉色素产生的颜色。例如,当链末端是醛时,羽毛会变红。醛是一种化学基团,由一个氧原子、一个氢原子和一个碳原子构成。然而,如果羧基取代了醛,羽毛就会变黄。

通过研究一种被称为暗色吸蜜鹦鹉的黄色和红色鹦鹉,研究小组还发现了这种鸟及其亲属的一种核心着色基因。它编码一种酶,通过将醛转化为羧基,使默认的红色色素变黄。基因产生的酶越多,羽毛就越黄。

新西兰奥塔哥大学的化学家 Keith Gordon 说,这项研究表明“大自然经常使用优雅简单的

反应实现重大变化”。他怀疑其他鸟类的红色和黄色可能也是基于相对简单的遗传机制,即使它们没有这些鹦鹉色素。

美国普林斯顿大学的进化生物学家 Mary Caswell Stoddard 说,这种简单变化或能解释为什么在整个鹦鹉的生命树上,新进化的物种总是在黄、绿和红色之间切换。这是“一种非常有效和通用的色彩制作模式”。

然而,美国耶鲁大学的鸟类颜色专家 Richard Prum 指出,鹦鹉色素是在参与羽毛形成的细胞中产生的,但究竟是哪些细胞以及在哪个发育阶段形成的颜色还不清楚,也不清楚这些颜色最初从何进化而来,“这很复杂”。

(李木子)

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1126/science.adp7710>

一款热门减肥药可治疗关节炎

本报讯 一项为期 68 周、在 11 个国家 61 个地点进行的临床试验发现,一种治疗 2 型糖尿病的药物可以大幅减轻与肥胖相关的膝关节炎疼痛,并改善人们步行等活动的能力。这是首个证明一类创新抗肥胖药物可以治疗关节炎的研究。该试验由丹麦生物制药公司诺和诺德赞助,相关研究成果 10 月 30 日在线发表于《新英格兰医学杂志》。

骨关节炎是最常见的衰老疾病之一,会导致关节僵硬疼痛,而膝盖是受影响最严重的关节。肥胖的人患关节炎的风险相对较高,因为他们的体重会给关节增加额外的负担。

美国北卡罗来纳大学教堂山分校的流行病学家 Leigh Callahan 指出,肥胖还会加重此类症状。论文作者、丹麦哥本哈根大学医院的风湿病学家 Henning Bliddal 说,关节疼痛会阻碍人们锻炼,这使得仅靠调整生活方式减肥变得极为

困难。

该试验共招募了来自五大洲的约 400 名参与者,并随机分配他们每周注射安慰剂或司美格鲁肽,后者是一款热门的降糖减肥药。此外,参与者还接受了健康饮食和体育活动的指导。

在试验初期,参与者均为肥胖人群,且在 100 分的疼痛评分中平均得分 71 分,这种疼痛程度足以影响正常行走。在连续 68 周的注射后,服用司美格鲁肽的参与者比服用安慰剂的参与者减轻了更多体重,他们的疼痛评分也大幅下降——平均下降了 42 分,而安慰剂组仅下降了 28 分。服用司美格鲁肽的参与者的日常生活功能有了较大改善,比如能够更轻松地爬楼梯。在试验结束时,许多参与者的疼痛得到了足够缓解,以至于他们的疼痛水平已下降到试验标准以下。

“这一结果对膝关节炎患者来说非常重要且可能有帮助。”Callahan 说。这种改善可能部分归因于体重减轻所带来的膝盖负荷减少。但司美格鲁肽也具有抗炎作用,可能有助于止痛。

尽管这种药物有明显的疗效,但 Bliddal 对于那些依赖司美格鲁肽缓解膝关节炎的人群的长期前景表示担忧。“这些人会一直使用司美格鲁肽控制疼痛吗?”停药后通常会恢复体重,而且这种药物价格昂贵——每月可能要花费数百美元。

Callahan 强调,虽然研究结果“令人非常兴奋”,但人们仍然需要通过改变生活方式辅助抗肥胖药物治疗,从而长期维持正常体重。

(杜珊妮)

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2403664>

自然要览

(选自 Nature 杂志,2024 年 10 月 31 日出版)

海洋涡旋对次表层热浪和冷浪的影响越来越大

研究人员提供了全球观测证据,证明中尺度涡旋在次表层热浪和冷浪的发生和增强中发挥了重要作用。他们发现,在深度 100 米以下测量到的 80% 的热浪和冷浪与表层情况不一致。全球海洋中近 1/3 的次表层热浪 / 冷浪,以及亚热带环流和中纬度主流系统中一半以上的此类事件发生在反气旋涡旋中。

在过去几十年里,这些与涡旋相关的极端温度以高于背景水平的速度加剧,表明随着全球持续变暖,海洋涡旋对次表层热浪和冷浪的影响越来越大。

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1038/s41586-024-08051-2>

快速射电暴源的发现存在选择性偏差

研究人员利用非定向巡天发现了快速射电暴的宿主星系样本,证明在具有大倾角的星系中探测快速射电暴存在显著的选择偏差。这种与倾向性相关的偏差可能导致论文研究报告中的快速射电暴发生率被严重低估——约低估一半,且不支持此前球状星团作为快速射电暴主要来源的推测。这些结论对有针对性的快速射电暴筛查策略具有重要意义。

研究人员又进一步分析了这种偏差对不同宿主环境快速射电暴相对发生率的影响。分析表明,快速射电暴宿主星系中的散射可能是观测偏差的原因。然而,要想准确量化散射对倾斜相关选择偏差的贡献,还需要更大的局部快速射电暴样本。

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1038/s41586-024-08065-w>

壳层效应对原子核大小影响较小

研究人员展示了镤($Z = 100$)同位素链的激光光谱测量和一个关键区域扩展的中子同位素链($Z = 102$)数据。他们采用多种生产方案和不同的先进技术来确定原子跃迁中的同位素位移,从中提取核均方电荷半径的变化。

一系列基于能量密度泛函的核模型很好地再现了观察到的核尺寸的演变。模型预测的显著一致性和不同同位素预测的相似性都表明,与较轻的原子核相比,壳层效应对原子核大小影响较小。

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1038/s41586-024-08062-z>

一种流体动力学声子输运驱动的石墨热特斯拉阀

研究人员采用声子流体力学方法,在同位素富集的石墨晶体中实现热传导。他们在 90 纳米厚的石墨中设计了一个微米级的特斯拉阀,在 45 K 时,观测到相反方向的热导率差异为 15.2%。这项研究标志着向在微尺度和纳米尺度电子器件中使用集体声子行为进行热管理迈出了重要一步,为固体中的热整流开辟了道路。

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1038/s41586-024-08052-1>
(李言编译)