

## “小柯”秀

一个会写科学新闻的机器人

【癌细胞】

## 癌症相关成纤维细胞的保守空间亚型和细胞邻域

美国得克萨斯大学的 Humam Kadara 团队利用单细胞空间多组学揭示了癌症相关成纤维细胞(CAF)的保守空间亚型和细胞邻域。相关研究成果 3 月 27 日发表于《癌细胞》。

利用 7 个空间转录组学和蛋白质组学平台对来自 10 种癌症类型的 1400 多万万个细胞进行综合分析,研究人员发现,验证并表征了不同的空间 CAF 亚型。这些亚型在不同癌症类型中是保守的,并且独立于空间组学平台。值得注意的是,它们表现出独特的空间组织模式、邻近细胞组成、相互作用网络和转录组特征。它们的丰度和组成因组织而异,形成肿瘤微环境(TME)特征,如肿瘤浸润免疫细胞的水、分布和状态组成、肿瘤免疫表型和患者生存。该研究丰富了人们关于 CAF 在癌症中空间异质性的理解,并为靶向和调节 CAF 提供了新思路。

CAF 是塑造 TME 和影响治疗反应所必需的多面细胞群。表征复杂组织环境中 CAF 的空间组织和相互作用,可为肿瘤生物学和免疫生物学提供重要的见解。

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1016/j.ccell.2025.03.004>

【地质学】

## 红海亚喀巴湾碳酸盐-硅质碎屑综合沉积运移系统

德国波茨坦大学的 Maria Mutti 团队研究了红海亚喀巴湾碳酸盐-硅质碎屑综合沉积运移系统。相关研究成果 3 月 27 日发表于《地质学》。

源-汇研究通常假设硅质碎屑和碳酸盐具有独立的沉积路径系统。研究人员整合了卫星衍生的地形、图像、多波束测深数据和现场观测,以表征红海亚喀巴湾从源到汇的混合碳酸盐-硅质碎屑运移系统。研究区域沿线是季节性的沙漠溪流(干涸河道),在洪水暴发期间,这些溪流脉冲式地将沉积物输送到陆架和盆地。

研究组发现,在海岸的干涸河道分流处,会形成复合扇三角洲沉积,伴生连续边缘礁、狭窄大陆架,以及没有大型海底峡谷或海底扇的平滑线状斜坡体系。当裂点迁移到海岸线或活跃的干涸河道时,边缘礁被沙洲一分为二,大陆架缺失,斜坡由崎岖的峡谷和山脊组成。

相关成果为研究陆源、海岸、陆架、斜坡和盆地耦合过程提供了一个窗口。该研究成果建立在传统沉积模型基础上,揭示了碳酸盐与硅质碎屑沉积物运输系统的反馈机制,特别是在干旱气候下。

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1130/G52925.1>

【科学】

## 小麦串联激酶通过激活 NLR 受体触发免疫反应

沙特阿拉伯阿卜杜拉国王科技大学 Brande B. H. Wulff 团队揭示了小麦串联激酶通过激活 NLR 受体触发免疫反应。3 月 27 日,相关研究成果发表于《科学》。

核苷酸结合富含亮氨酸重复(NLR)受体在植物免疫中的作用已被充分研究,但小麦与小麦中赋予抗病性的一类串联激酶功能尚不明确。研究人员发现,Sr62 基因座是包含 Sr62<sup>TM</sup> 激酶和 NLR 受体(Sr62<sup>NLR</sup>)的双基因模块,并鉴定了对应的 AvrSr62 效应子,证明 AvrSr62 结合 Sr62<sup>TM</sup> 的 N 端激酶 1 结构域,引发激酶 2 结构域位移,从而激活 Sr62<sup>NLR</sup>。模型构建与突变分析表明,该过程要通过两组重叠结合位点介导。

该研究对双组分抗性复合物机制进行了解析,可为工程化育种培育持久抗病作物提供理论支持。

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1101/2024.08.30.610287>

【自然】

## 连接体驱动完整视觉系统的神经清查

视觉系统为动物提供周围环境的详细信息,传递色彩、形态和运动等多样化视觉特征。美国霍华德·休斯医学研究所 Michael B. Reiser 研究小组报道了由连接体驱动的完整视觉系统神经清查。3 月 26 日,相关研究成果发表于《自然》。

为了解析复杂视觉系统的多样性,研究人员对获得的雌性黑腹果蝇右视叶连接组建立了完整的视觉神经元目录。通过整合连接性分析、神经递质鉴定和专家验证,可以将约 5.3 万个神经元划分为 732 种类型,其中半数类型为新命名。此外,研究还公开了与神经元类型目录配套的 split-GAL4 品系资源库。

这一整套工具与数据为系统研究果蝇视觉开辟了新路径,并为深入理解感觉信息处理机制奠定了基础。

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1038/s41586-025-08746-0>

## 胶原蛋白如何“钉”在一起

本报 具有纤维状大分子结构的胶原蛋白就像一根扭曲的绳子,占人体蛋白质的 15% 到 20%,并在机械支撑人体的细胞和组织方面起着至关重要的作用。但令人意外的是,胶原蛋白在体温条件下是不稳定的。

在近日于美国加利福尼亚州举行的美国物理学会全球峰会上,研究人员揭示了胶原蛋白维持形态的关键机制——由含硫氨基酸形成的分子“钉”状结构簇。这一发现或将为生物工程和再生医学提供新工具。

胶原蛋白是一种丝状蛋白质,由 3 条相互缠绕的氨基酸链扭在一起形成三螺旋结构。这些螺旋纤维进一步聚合成网络,最终形成坚固的支架,后者既能将细胞固定在适当位置,又能保持足够的可塑性,以应对环境变化。

但令人困惑的是,大多数蛋白质在高于体温的情况下都能很好地保持折叠形态,而胶原蛋白的三螺旋结构却无法做到这一点。

2002 年,研究人员发现,人体内胶原蛋白的展开(或称“熔化”)温度略低于 37 摄氏度,这是

我们的平均体温。奇怪的是,其他许多体温不同的生物也是如此,即胶原蛋白的“熔点”随动物体温的变化而变化,例如鱼类胶原蛋白的“熔点”就显著低于人类。

“细胞在体温下会产生折叠的胶原蛋白,核心问题在于它能在体内持续多久。”加拿大西蒙·弗雷泽大学的生物物理学家 Nancy Forde 在会上指出。

如果组织工程师具有模仿生物体利用不稳定单元构建稳定结构的能力,他们有望开发更坚固的人工支架材料,用于组织培养或器官再造。此外,明确胶原蛋白的稳定机制也能帮助医生解析成骨不全症、埃勒斯-当洛斯综合征等结缔组织疾病的病理基础。

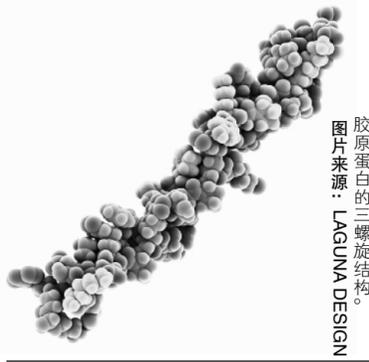
“尽管胶原蛋白是一种关键的细胞外蛋白质,但其热不稳定性与机械特性的潜在细节仍不清楚。”加拿大麦吉尔大学的生物工程师 Allen Ehrlicher 说。

既往研究已探索过哪些氨基酸构成了胶原蛋白纤维长而复杂的序列,但未能揭示三股螺

旋是如何折叠和展开的,因为在如此庞大的结构中观察微观过程是很困难的。此外,研究人员无法通过反复解开和扭曲胶原蛋白获取更多信息,因为重新扭曲需要数小时,这是一段极其漫长的实验时间。

为弄清楚胶原蛋白是如何形成螺旋结构的,Forde 和她的博士生 Alaa Al-Shaer 采用原子力显微镜技术,对数百个胶原蛋白三螺旋结构在不同温度下的解聚过程进行了原子级成像。结果发现,在 37 摄氏度环境中,胶原蛋白结构在 1 小时内逐渐崩解,最终缩短为一个无序团块。后续图像则清晰捕捉到在降温过程中,分子链特定区域如何引导结构重新延长并扭转。

事实证明,奥秘在于胶原蛋白结构中几个富含硫的片段。当仔细观察 IV 型胶原蛋白时,研究人员发现二硫键簇起到了结构“钉”作用,将成对的胶原蛋白链维系在一起,并延长了扭曲结构的寿命。这些被称为“半胱氨酸结”的键能够启动胶原蛋白重新折叠成三螺旋结构的过程。后续实验表明,一种经过化学改造、缺失半



胶原蛋白的三螺旋结构。图片来源:LAGUNA DESIGN

胱氨酸结的胶原蛋白会更快地解开螺旋结构,并且根本无法重新折叠。

Al-Shaer 还发现,半胱氨酸结在多细胞生物的各类胶原蛋白中广泛存在,如水母、蠕虫、海星和哺乳动物的胶原蛋白基因中,都能找到所需氨基酸序列的指令。Forde 说,半胱氨酸结在进化上的保守性及其明显的古老起源,暗示了它“在帮助将链固定在一起并赋予蛋白质热弹性方面”的重要性。(王方)

## 科学此刻

## 基因突变造就超凡耐力



令人惊异的突变造就了马非凡的运动天赋。

图片来源:FRANS LEMMENS

马堪称地球上最卓越的“运动员”之一。它们奔跑时,每公斤体重的耗氧量是最强壮人类的两倍。如此充沛的氧气为马的细胞注入能量,促使线粒体高效合成三磷酸腺苷(ATP)——一种为肌肉提供动力的化学物质。然而如此高速的能量生产会产生大量有害活性氧分子(ROS),可能对细胞造成严重破坏。

那么马是如何应对这种生物进化,最终成为顶级耐力“运动员”的呢?科学家发现,一个关键突变使得马能够安全产生如此多的 ATP。这一特性帮助它们从数百万年前像狗一样大的动物,逐步进化为今天的样子。3 月 28 日,相关研究成果发表于《科学》。

关键突变发生在编码 KEAP1 蛋白的基因中,使 KEAP1 如同一道屏障,通过与 NRF2 蛋白结合,阻止后者进入细胞核,否则会激活有助于减轻细胞损伤的应激反应基因。但 ROS 能帮助 NRF2 挣脱 KEAP1 的束缚,最终进入细胞核并激活应激反应基因。

作为这项研究的资深作者,美国约翰·霍普金斯大学的眼科专家、临床科学家 Elia Duh 最初并没有打算研究马,而是对 KEAP1-NRF2 系统感兴趣。后者因为在激活应激反应基因中的作用成为治疗炎症和与衰老相关疾病的诱人靶点,如致盲性视网膜疾病、肠易激综合征和神

经退行性疾病。

在这项研究中,Duh 与美国范德堡大学的进化生物化学家 Gianni Castiglione 合作,对数百种脊椎动物基因组进行了筛查,寻找 KEAP1 基因的显著突变。

基因组分析显示,鸟类几乎完全失去了这种基因,这可能对飞行需求的适应。当他们将目光投向马后,发现似乎有一个 DNA 序列编码了一个非常短的 KEAP1 蛋白,因此这种蛋白理论上是没有功能的。但实验表明,这种蛋白在马细胞培养物中非常多且功能正常。

事实证明,科学家用来扫描马基因组的计算机算法存在一个错误。该算法在 KEAP1 基因中检测到一种将信使 RNA 从 CGA(负责编码精氨酸)变为 UGA(被称为终止密码子)的特殊突变。通常,细胞会将 UGA 解读为终止蛋白质合成的信号。但马的遗传系统通过“终止密码子穿透”,将

终止密码子重新编码为一种不同的氨基酸——半胱氨酸,从而忽略了这个过程。这种现象在病毒中很常见,但在多细胞生物中极为罕见。

Castiglione 强调,替换为半胱氨酸具有特殊意义。KEAP1 通过含有硫原子的半胱氨酸来感知细胞应激——当 ROS 与这些硫原子发生反应时,KEAP1 就会释放 NRF2。新发现的突变为 KEAP1 增加了另一个与 ROS 相互作用的位点,使这种蛋白质对应激更敏感,进而让马细胞对剧烈运动引发的细胞应激作出更快反应。

Duh 指出,KEAP1 的这种微调是“解开马的进化之谜的一个关键遗传要素”。Castiglione 补充道:“一旦掌握了奔跑的秘诀,它们就能占领各种生态位。”该发现也为开发靶向 KEAP1 蛋白特定区域的新药指明了方向。(李木子)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1126/science.adr8589>

## 全球牲畜抗生素使用将越来越多

本报 据《自然-通讯》4 月 1 日发表的一项研究指出,到 2040 年,全球牲畜抗生素使用可能比 2019 年增长近 30%。这一发现凸显出了减少抗生素的使用,在畜牧业领域开展全球协调行动的必要性。

抗生素的误用和滥用与抗菌耐药性的出现有关,这是一个重大的全球健康威胁。因此,各国政府承诺到 2030 年大量减少抗菌剂在农业食品系统中的使用。然而随着人类对动物源蛋白质的需求不断增长,尤其是在那些人口增加和收入增加引起牲畜生物量增长的地区,尚不确定能否实现这些目标。

联合国粮食及农业组织(FAO)的 Alejandro Acosta 和同事估算了未来全球、区域和次区域水平上牲畜抗生素的使用情况。

研究人员考虑了与“一切照旧”假设,即牲畜生物量和抗生素使用强度延续当前趋势相比,牲畜生物量和抗生素使用强度(每单位牲畜生物量使用抗生素的相对数量)在不同场景下的变化。

研究人员的模型表明,在一切照旧场景下,到 2040 年,抗生素用量将会增加至每年超过 129730 吨,与 2019 年基线相比增加 29.5%。但使用替代场景的预测表明,适度降低抗生素使用强度,如减少 30%,结合提高生产力来降低总的牲畜生物量,能抵消抗生素用量的增加。最大下降场景是减少 50% 的抗生素使用,结合通过生产力提高实现的牲畜生物量降低,将会使整个行业抗菌剂用量减少 57%,预计到 2040 年降至每年 56246 吨。

这项研究凸显了预测不同地区抗生素使用量的巨大差异,强调需要全球共同努力,统一管理牲畜的生物量,降低抗生素使用强度。根据预测,亚洲和太平洋地区仍将是抗生素用量最大的地区,至 2040 年将占全球使用量的 65%,其次是南美地区约占 19%。值得注意的是,抗菌剂使用量增长最多的地区,也将为满足全球对动物源食品不断增长的需求发挥关键作用。

研究人员指出,这些预测的准确性受限于国家层面报告的空白、缺乏特定物种数据以及抗生素类别特定数据的缺失。他们总结说,需要改进数据收集方法和标准化报告以改善评估,实现对抗生素使用目标的监测。(赵熙熙)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1038/s41467-025-56825-7>

## 猪器官如何为人类“跨物种救命”

■新华社记者 张晓茹

移植器官短缺是全世界面临的医学难题。近年来,在基因编辑等新技术推动下,以猪为供体的异种器官移植不断取得进展。

伦敦时间 3 月 26 日,中国研究团队在《自然》在线发表论文,报告世界首例将基因编辑猪的肝脏移植到脑死亡人体内的成功案例。《自然》网站相关报道表示这是“将动物器官移植给人的一个里程碑”。

除中国外,美国已开展了多例人体移植猪器官手术,美监管机构还为移植猪肾脏进入临床试验“开绿灯”。那么,猪何以能为人类“跨物种救命”?推进异种器官移植还面临哪些难题?

## “跨物种救命”源于自身优点

不同物种间的器官移植被称为异种器官移植。目前全球捐献的人体器官远远不能满足需求,异种器官移植被认为是解决移植器官短缺最可能的方向之一。医学界此前曾尝试以黑猩猩和狒狒等灵长类动物作为肾脏、肝脏等移植器官的供体,但效果都不理想。

猪的器官组织结构、生理功能等与人体器官相近,并且与人类亲缘关系较远,传播人畜共患疾病的风险较小;猪的饲养成本低、种类丰富、繁殖能力出色。这些优点吸引了科学家的目光,猪被视为异种器官移植的理想供体候选者。但是,将猪器官移植到人体内还有两大风险:猪的基因组携带内源性逆转录病毒,移植到人体后可能有毒性;猪器官可能引发人类免疫系统的排斥反应。

基因编辑技术和免疫学的发展为人体移植猪器官扫除了障碍。科学家可以通过基因编辑技术去除或关闭猪身上有风险的基因,并插入一些人类基因,从而提高接受移植者长期存活的可能性。中美等国研究人员 2017 年报告说,他们用基因编辑技术“敲除”了猪基因组中所有内源性逆转录病毒。巴西圣保罗大学生物科学研究所研究人员 2019 年报告说,科学家已确认猪体内能引发人体排斥反应的 3 个基因,用基因编辑技术关闭这些基因就可能消除排斥反应。

在这些进展的基础上,医学界逐步探索开展猪器官移植手术,其中美国进展迅速。2022 年 1 月,美国马里兰大学专家进行了全球首例将基因

编辑猪的心脏移植到人体的手术,患者术后存活了约两个月。2023 年 9 月,该机构完成第二例基因编辑猪心脏移植手术,患者约 40 天后死亡。

肾脏移植也是探索的热点领域。2023 年 7 月,美国纽约大学兰贡医疗中心将基因编辑猪的肾脏移植到一名已脑死亡但维持生理机能的受试者体内,猪肾脏能正常工作。2024 年 3 月,美国马萨诸塞综合医院将基因编辑猪的肾脏移植入一名美国男性终末期肾病患者体内,为全球首例。这名 62 岁的患者在手术后近两个月死亡,但医院发表声明说,没有迹象表明他的死亡是由肾脏移植造成。

## 希望与挑战并存

正如上述案例所示,患者术后存活率低仍是制约异种器官移植的一大挑战。不过,每一次失败都是迈向成功的基础。

2024 年 12 月,美国纽约大学兰贡医疗中心宣布,成功为一名 53 岁女性肾病患者进行了基因编辑猪肾脏移植手术。今年 2 月 25 日,兰贡医疗

中心发布公报说,这名女性接受移植手术满 3 个月已返回家中,后续还要定期复查,她已成为移植基因编辑猪肾脏后存活最久的患者。

上述移植手术都是在美国食品和药物管理局“同情使用”规则下进行的。该规则适用于患有严重或危及生命疾病的患者,在不能通过已上市药品或入组临床试验的方式获得有效治疗时,可使用未经上市审批的研究性药物或治疗手段。

今年 2 月初,美药管局正式批准两家生物公司开展猪肾脏移植临床试验,标志着这一领域从“实验性尝试”走向“临床验证”的新阶段。美国媒体报道说,“一旦成功,这些试验可能会彻底改变器官移植现状,帮助解决供体肾脏严重短缺的问题”。

虽然异种器官移植在解决移植器官短缺方面被寄予厚望,但目前仍面临重重挑战,如排斥反应可能难以完全避免、跨物种移植存在生物安全隐忧等。此外,医学界对人体移植动物器官后的长期健康影响、接受移植者生活质量、移植器官功能维持状况等领域还缺少研究。同时,异种器官移植还涉及人类学、社会学、伦理学等多个领域的问题,可能会对社会伦理造成冲击。

鉴于此,医学界呼吁,推进异种器官移植,需要国际社会、各国政府、科研及医学界等多方合力、审慎推进,要科学评价研究进展,清醒认知相关风险,并加强立法监管。



Sirenobethylus charybdis 标本。

图片来源:Qiong Wu

更多内容详见科学网小柯机器人频道:

<http://paper.sciencenet.cn/Alnews/>