

“小柯”秀

一个会写科学新闻的机器人

《细胞》

单基因纳米显微技术揭示远端增强子调控转录机制

美国纪念斯隆－凯特琳癌症中心的 Alexandros Pertsinidis 等利用实时单基因纳米显微成像,首次捕捉到远端增强子通过黏连蛋白介导的环挤出被主动拉拢到启动子旁,在约 100 纳米距离内启动转录爆发,揭开了长程基因激活的物理机制。相关研究成果近日发表于《细胞》。

远端增强子能够跨越巨大的基因组距离激活基因,但这种“沟通”如何发生、传递了什么信号,此前一直不明确。研究团队利用实时单基因纳米显微成像技术,结合靶向扰动实验,首次定义了增强子－启动子沟通的物理参数和分子机制。

研究发现,有功能的相互作用是动态的,发生在约 100 纳米的近邻距离内,并与转录爆发相协调。增强子和启动子找到彼此并非依赖被动扩散。研究人员直接观察到它们被黏连蛋白介导的环挤出过程主动拉拢到一起,而这正是决定转录爆发频率的关键因素。研究还发现,RNA 聚合酶 II 机器中的特定通用转录因子(GTF)是启动转录爆发的关键。增强子－启动子相互作用通过将启动子嵌入在增强子上形成的 GTF 簇中,从而激活转录爆发。

研究阐明了长程基因激活涉及的分子与生化信号,并揭示了这些信号从增强子传递到启动子的生物物理机制。

相关论文信息：
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2026.09.028>

蝙蝠运动皮层在飞行中的高维群体编码

美国加州大学伯克利分校的 Boaz Styr 团队发现,蝙蝠在自然灵巧飞行中,其运动皮层并非由扑翼周期主导,而是由稀疏激活的神经元对飞行运动学进行混合编码,形成高维群体编码。相关研究成果近日发表于《细胞》。

研究团队对自由飞行的蝙蝠进行了运动皮层的大规模无线记录,并同步开展了翅膀运动学的三维追踪。尽管飞行控制十分复杂,蝙蝠仍能通过对单个扑翼动作的精确调整,反复完成精准的飞行。令人意外的是,运动皮层活动并非由扑翼周期主导。相反,神经元呈稀疏激活状态,对飞行运动学表现出混合选择性,并对扑翼相位表现出可变量带,其精度可达毫秒级。由此形成了一种高维群体编码,由占据不同神经状态的连续扑翼所驱动。

这些发现揭示了一种在自然灵巧运动过程中表现出的运动皮层群体动力学模式,而源于受限范式的主流观点尚无法充分刻画这一模式。

相关论文信息：
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2026.09.029>

《科学》

研究人员为多组分外球偶联反应提供首个范例

美国斯克里斯普研究所的 Ryan Shenvi 团队利用廉价铁催化剂,让两个卡宾与一个酯连续偶联,一步构建了环丙醇,为多组分外球偶联反应提供了首个范例。相关研究成果近日发表于《科学》。

传统的贵金属催化依赖已得到充分表征的内球基元步骤,即由单一配合物在金属中心结合并偶联底物。相比之下,廉价金属催化剂近年来在交叉偶联反应中展现出独特能力,其反应通过迭代的外球反应进行,产物键的形成是通过向配体连续加成的,而非在金属中心完成。

尽管双组分外球反应的种类日益丰富,与之相当的多组分外球偶联反应仍然少见。研究报道了一种铁催化的 [1+1+1] 环丙醇合成方法,通过两个卡宾与一个酯之间的迭代外球反应实现。该反应最初通过一种无痕的、定向的烯基化反应,以立体选择性、区域选择性和化学选择性的方式生成硅基烯醇醚。这一中间体还可进一步转化,实现以往方法无法完成的转化反应。

相关论文信息：
<https://doi.org/10.1126/science.aej0194>

《自然》

多通道肽纳米纤维中由序列编码的六方品格

德国马克斯·普朗克聚合物研究所的 Tanja Weil 团队发现,仅 9 个氨基酸的短肽就能通过序列编码的侧向相互作用,自组装成带有约 5 纳米水可及通道的六方蜂窝晶格纳米纤维。相关研究成果近日发表于《自然》。

研究证明,仅含 9 个氨基酸残基的极简多肽即可编码特定的侧向相互作用基序,从而指导超分子的组织方式。这些基序生成六边形孔道,并逐层级联拼装成具有确定拓扑结构的多通道纳米纤维。序列编码的两亲性结合交叉 β 二聚体、一个倒转点和一个三聚体连接点,形成互补界面,将侧向生长与轴向堆叠耦合起来,产生带有连续约 5 纳米溶剂可及纳米通道的蜂窝状晶格。

研究确立了极简的序列编码相互作用层级可以“编程”长程超分子有序性,为短肽如何编码具有明确对称性的复杂结构提供了一般性框架。

相关论文信息：
<https://doi.org/10.1038/s41586-026-11016-2>

更多内容详见科学网小柯机器人频道：
<http://paper.sciencenet.cn/AInews/>

美国一公司完成首例人体内 DNA 编辑试验

本报讯 研究人员首次使用基因编辑技术直接对人体内的 DNA 进行了编辑。这项里程碑式的治疗是一个“先导编辑”临床试验的一部分。相比传统的 CRISPR－Cas9 方法,该技术能够更精确地修改 DNA。为了治疗一种名为威尔逊病的罕见病,在这次试验中,研究人员利用先导编辑技术重写了肝细胞的 DNA,以消除一种阻止过量铜排出的基因突变。

美国生物技术公司 Prime Medicine 日前宣布,本月初已成功完成了首例临床试验。该公司计划在明年公布这项研究的首批结果。

“我从未想过在我的有生之年能亲眼看到这项技术应用于治疗这种罕见病。”美国威尔逊病协会主席 Rhonda Rowland 表示,“这将是激动人心的一年。”

为启动这项试验,Prime Medicine 加入了许多致力于直接在体内改造细胞的公司行列,而不是采用传统方式,即提取患者细胞,在实验室中编辑 DNA,再将改造后的细胞重新注入人体。

在体内对 DNA 进行编辑颇具吸引力,因为与为每位患者定制基于自身细胞的专属疗法相比,其生产和给药成本可能低得多。

然而美国威斯康星大学麦迪逊分校的生物医学工程师 Krishanu Saha 表示,体内编辑方法也面临自身的挑战。“这取决于你愿意接受什么样的风险。”

威尔逊病由 ATP7B 基因的突变引起,该基因编码了一种将过量铜从肝脏中转运出去的蛋白质。若不及时治疗,铜的积累可能导致肝脏和神经损伤,引发神经系统疾病。

Rowland 表示,威尔逊病患者渴望获得一种根治方案,而非目前复杂的铜清除药物及其他疗法。理论上,基因编辑可以通过修复有缺陷的 ATP7B 基因,提供持久的解决方案。

美国食品药品监督管理局(FDA)迄今仅批准了一种名为 Casgevy 的基因编辑疗法,用于治疗两种遗传性血液疾病。Casgevy 依赖 CRISPR－Cas9 基因编辑技术,后者通常用于使基因失活,而非重写基因序列。

另一种名为碱基编辑的基因编辑技术可以重写单个 DNA 碱基,但无法实现修复 ATP7B 突变所需的特定编辑。因此,研究人员采用了更复杂、更通用的先导编辑技术,能够插入、删除和重写 DNA 片段。在另一项临床试验中,Prime Medicine 利用该技术治疗了两名患有罕见免疫

疾病的患者,方法是在体外重写患者血液干细胞的 DNA,然后再将其注射回人体。

迄今尚无任何基因编辑疗法获批在体内使用。不过 FDA 将在明年初对一种遗传性血管性水肿的体内 CRISPR－Cas9 治疗方案作出审批。

其他多种体内疗法也正处于临床试验阶段,其中包括一种用于治疗导致高胆固醇的遗传性疾病的碱基编辑疗法。今年早些时候,美国生物技术公司 Tessera Therapeutics 宣布将开展一项临床试验,采用与先导编辑类似的基因编辑技术。该公司计划在体内使用该技术治疗 α －1 抗胰蛋白酶缺乏症,这种遗传病会损害肺部 and 肝脏。

通常,体内疗法会用微小脂质颗粒包裹基因编辑所需的成分,并将其运送至细胞内。Saha 表示,精准靶向特定器官,同时避开其他器官,是设计这种颗粒面临的关键障碍。“递送难题才是真正的核心挑战。”

体内疗法还存在一个缺点。在已获批的基因编辑疗法中,DNA 编辑在体外细胞中完成,研究人员可以在回输细胞前,确认编辑结果是否正确。而对于直接在体内编辑的细胞,则无法进行这种验证。



图片来源:Shutterstock

■ 科学此刻 ■

是什么让咖啡热量大增

尽管美国人每天喝咖啡的量几乎没有变化,但从咖啡中摄入的热量却增加了。研究人员找到了一个令人惊讶的原因——植脂末(俗称奶精,又称咖啡伴侣)。它已经超过糖和牛奶,成为咖啡额外热量的最大来源。相关研究成果 10 月 19 日在线发表于《营养与饮食学会杂志》。

研究显示,美国人均每天的咖啡饮用量基本稳定在 384 毫升。但人们每天从咖啡中摄入的平均热量却从 43 卡路里上升至 60 卡路里,涨幅近 40%。目前,植脂末、糖 / 糖浆及牛奶是咖啡额外热量的主要来源。

“饮用咖啡和多项健康益处相关。但人们常在咖啡里加糖和奶油,这会增加糖与饱和脂肪的摄入,带来额外热量。”论文通讯作者、美国塔夫茨大学的张芳芳(音)表示,“我们对大众的饮食习惯了解得越多,就越能厘清营养和整体健康之间的关系。”

为探究美国人咖啡饮用习惯的演变,研究团队分析了 2003 年至 2018 年连续 8 轮的美国国家健康与营养调查 (NHANES) 数据。这个具有代表性的数据集覆盖了 3 万名 20 岁及以上成年人,每位受访者都完成了两次 24 小时的膳食回顾调查。

研究人员将咖啡饮料分为两大类——纯咖啡和添加其他成分的咖啡。然后,他们把添加物分为几个类别,包括牛奶、半脂

牛奶、淡奶油、植物奶、植脂末、糖 / 糖浆、代糖,以及酒精、可可粉等其他成分。

结果表明,2003 年至 2018 年,美国人的咖啡总摄入量基本保持不变,而改变的是人们往咖啡中添加的配料种类和数量。

按重量计算,2018 年最常添加的配料是牛奶,平均每日 21.4 克;其次是植脂末,每日 8.1 克;糖每日 4.4 克。在整个研究周期内,牛奶、糖和代糖的摄入量均无统计学意义上的显著变化。

但非乳制品添加物的变化趋势却截然不同,平均每日摄入量从 2003 年的 3.65 克上升至 2018 年的 10.5 克,增长主要来自植

脂末——从 3.37 克增至 8 克。植物奶的摄入量也大幅攀升,从每日 0.27 克涨到 2.45 克。其他添加物的摄入量也小幅上升,平均每日增加了 0.5 克。

尽管按重量计算,牛奶仍是最常见的配料,但到 2018 年,植脂末已成为额外热量的第一来源。平均而言,植脂末每日贡献 18.5 卡路里的热量,而糖和牛奶分别提供 16 卡路里和 11 卡路里的热量。而在 2003 年,植脂末仅贡献了 7.71 卡路里的热量,这说明它在美国人咖啡消费中的作用发生了巨大变化。

“我们发现,咖啡里添加的植脂末带来的热量已经超过了糖和乳制品。植脂末的饱和脂肪含量往往较高,而饱和脂肪是高热量的,这导致了卡路里的增加。”论文第一作者、塔夫茨大学的潘永怡(音)说。尽管植脂末早在 20 世纪 50 年代就已上市,但近些年随着消费者寻求无奶的植物替代品,它越来越受欢迎。

研究团队表示,这项研究依赖于受访者回忆自己的饮食,存在测量误差。由于人们每日饮食的波动较大,自我报告的数据未必能完全反映人们的日常习惯。因此研究人员也采取了相应措施,提升了估算结果的可靠性。

相关论文信息：
<https://doi.org/10.1016/j.jand.2026.156908>



一种被称为“先导编辑”的方法可以对 DNA 进行精细编辑。 图片来源:Patrick Landmann

但 Prime Medicine 首席执行官 Allan Reine 表示,体外编辑细胞同样存在风险。例如,用于治疗血液病的基因编辑疗法,通常要求接受者先接受化疗,从而清除未被编辑的细胞,为编辑后的细胞生长腾出空间。

目前,Saha 团队正在开展一个名为嵌合抗原受体 (CAR)T 细胞的工程免疫细胞项目,用于治疗癌症。

(李木子)

部分血液蛋白水平与前列腺癌风险相关

据新华社电 英国牛津大学研究人员领衔的团队发现,一些血液蛋白水平与男性患前列腺癌的风险存在关联,其中部分蛋白与侵袭性前列腺癌有关。这一发现为识别前列腺癌高风险人群提供了新线索。相关研究论文近日发表于《欧洲泌尿学》。

据牛津大学近日发布的新闻公报,研究人员分析了“欧洲癌症与营养前瞻性调查”项目中 2555 名男性参与者的血液样本,测量了他们血液中 6000 多种蛋白的水平。在长达 16 年的随访期间,这些参与者中有 982 人被确诊患前列腺癌,另外 1573 人为对照组。

研究发现,有 12 种蛋白水平与参与者在采血超过 15 年后确诊前列腺癌存在关联,比如由参与识别和清除异常细胞的免疫细胞产生的颗粒酶 K,这显示免疫系统可能在前列腺癌确诊前的多年就参与抑制癌症的发展。

研究人员还发现,7 种蛋白水平与侵袭性前列腺癌有关。其中,名为“锚蛋白重复结构域 1”的蛋白与发生扩散或最终致死的多种严重类型前列腺癌存在关联。一些已知与前列腺癌有关的基因,如 ERBB3、KRAS 和 NRAS,其编码的蛋白在血液中的水平,与采血约 10 年后确诊侵袭性前列腺癌存在关联。

研究人员强调,目前发现的这些蛋白尚不能直接用于临床检测,大多数关联程度较弱,仍需进一步研究验证其能否提高前列腺癌风险预测的准确性。

(张家伟)

人类活动可能加剧大型湖泊湖啸风险

据新华社电 法国国家科学研究中心近日发布公报说,该中心人员参与的国际研究团队发现,人类活动可能会削弱大型湖泊三角洲斜坡的稳定性,从而加剧地震引发破坏性湖啸的风险。相关成果已发表于《自然－通讯》。

研究团队以意大利北部的伊塞奥湖为研究对象,结合地质记录、计算机模拟以及历史和考古资料,重建了公元 1117 年和 1222 年两次地震引发的毁灭性湖啸。模拟结果显示,1117 年的湖啸在靠近湖泊北岸的区域形成超过 50 米高的巨浪,淹没范围向内陆延伸最远达 2 公里,仅用一分钟便抵达湖岸居民聚居区。相关中世纪文献也记载了此次灾难造成的严重破坏。

研究还发现,自 1222 年上一次三角洲斜坡大规模滑塌以来,人类活动加速的土壤侵蚀在长达 8 个世纪内重建了三角洲,使其水下斜坡再次面临因地震滑塌的风险。

研究人员认为,这一机制可能同样适用于其他大型湖泊。意大利加尔达湖和科莫湖的地质记录也显示,沉积物增加可能促成了中世纪的三角洲斜坡滑塌。目前,这三个湖泊周边共有约 40 万常住居民,每年接待游客数以百万计,未来类似事件一旦发生可能造成严重后果。

(罗毓)

宇航员突然重返重力环境时,会发生什么? 火星表面的引力虽然远弱于地球,但宇航员经过数月太空飘浮后,心脏的工作方式仍会发生改变。为了重现这类效应,研究人员在宇航员返回地球后进行了模拟火星重力测试。

测试中,每位宇航员由平躺姿势向上倾斜了 22 度,使血液流向下半身,以此模拟火星引力对循环系统的影响。测试结果令人鼓舞:在太空度过约 6 个月后,宇航员的心脏在模拟火星重力下的表现,和任务前在地球直立时的表现一样好。这表明,在太空飞行期间保持心血管健康的宇航员,或许能够在无需经历重大心血管问题的情况下适应火星较弱的引力。

尽管该研究样本量偏少,采用的是模拟而非真实的火星着陆场景,但依旧为未来任务规划提供了宝贵证据。“基于我们的发现,现在有理由认为,人类能够飞抵火星、成功着陆,并在火星表面开展工作。”Thomas 说。

相关论文信息：
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.125.078665>

Thomas 与美国得克萨斯大学西南医学中心的 Benjamin Levine,以及得克萨斯大学休斯敦健康科学中心麦义文医学院的 Michael Bungo 合作开展了这项研究。

扫描结果显示,宇航员的心脏起初难以适应太空环境。在太空的前两周,研究人员观察到心脏充盈量、每搏输出量及其他多项心血管功能指标下降。心脏充盈量指两次心跳之间进入心脏的血液量,而每搏输出量描述的是心脏每次收缩泵出的血液量。这两项指标在任务初期均有所下降,表明宇航员的心脏每次搏动泵出的血液量暂时减少。

但随着宇航员在太空停留的时间不断延长,他们的心血管系统会逐渐适应。心脏充盈量和每搏输出量逐步改善,最终接近发射前的水平。这些结果表明,心脏对长期失重的适应能力可能比早期测量结果所显示的要强,尤其是当宇航员保持规律的身体活动时。

研究人员还想回答一个对将来火星任务至关重要的问题:一名在失重状态下度过数月的

症状,这被称为直立性低血压。不过,参与这项研究的宇航员普遍很好地适应了新的重力环境,这或许得益于他们在整个任务期间坚持执行的高强度锻炼计划。

作为 NASA“运动对抗措施”项目的一部分,宇航员每天最多锻炼两个小时,训练内容包括 30 至 45 分钟的耐力训练,以增强心血管系统;60 至 75 分钟的抗阻训练,以保持肌肉质量和力量。论文作者、美国西北大学范伯格医学院的 James Thomas 解释道:“在失重环境中,你只需用脚轻轻一点,就能滑过去和同伴打个招呼。由于运动量减少,肌肉和心脏的质量会下降。为了对抗这种情况,太空锻炼至关重要。”

为了解心脏在长期太空飞行期间会发生什么变化,研究人员在每位宇航员执行任务前、任务中和任务后采集了超声心动图。超声扫描利用声波生成心脏的动态图像,便于医护人员检查心脏结构,测量其泵血效率。每隔几周,国际空间站的宇航员会相互扫描心脏,并将记录传回地球。研究人员全程监测心脏功能的变化。