

“小柯”秀

一个会写科学新闻的机器人

《自然》 WEE1 通过拮抗 APC/C^{CDH1} 活性促进细胞进入周期

英国帝国理工学院的 Alexis R. Barr 等发现,WEE1 通过在关键位点上磷酸化 CDH1,拮抗 E3 泛素连接酶的活性,从而促进细胞从静息状态(G0)重新进入细胞周期并顺利进入 S 期。相关研究成果近日发表于《自然》。

WEE1 通过磷酸化并抑制细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)的活性,阻止细胞进入有丝分裂,并建立 G2 期 DNA 损伤检查点。因此, WEE1 抑制剂被开发用于在依赖这一 WEE1 介导检查点的 TP53 突变肿瘤中实现合成致死效应,此类抑制剂目前正在进行临床试验。然而,WEE1 抑制剂在 TP53 野生型肿瘤中也有效,且许多试验因严重的毒副作用而终止,提示 WEE1 尚有未知功能。

研究表明,WEE1 通过拮抗 E3 泛素连接酶——与 CDH1 结合的后期促进复合物(APC/C^{CDH1})的活性,来促进细胞从 G0 重新进入细胞周期。WEE1 在介导 CDH1 与 APC/C 相互作用的关键位点上磷酸化 CDH1 (FZR1)。在 G0/G1 期丧失 WEE1 功能的细胞,其 S 期进入延迟、G1/S 转换受损、CDK 抑制剂在 S 期异常积累,并出现 p21 依赖的 G2 期阻滞。APC/C^{CDH1} 或 p21 表达降低会使细胞对急性 WEE1 抑制更敏感;而在获得性 WEE1 抑制剂耐药的细胞中,这两条通路均被下调。

这些结果揭示了一种新的细胞周期调控机制,对临床上如何使用 WEE1 抑制剂具有启示意义。

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1038/s41586-026-11188-x>

低温激活促进长寿与蛋白质稳态的 BH2 代谢网络

德国科隆大学的 Hyun Ju Lee 等发现,低温通过上调生物蝶呤合成酶(CAT-4),在肌肉中生成二氢生物蝶呤(BH2),后者经组织间运输并转化为活性辅因子四氢生物蝶呤(BH4),从而延长线虫寿命并维持全身蛋白质稳态。相关研究成果近日发表于《自然》。

适度的低温可延长多个物种的寿命并促进健康,但这些益处背后的分子机制仍不清楚。研究人员在秀丽隐杆线虫中鉴定出一个由代谢物驱动、跨多组织的信号系统,将低温与长寿增强和蛋白质稳态联系起来。低温会上调 CAT-4(人体内为 GCH1),增加 BH2 的生成;BH2 是 BH4 的可转运储存形式。BH2 在肌肉中产生,并被转运到远端组织,包括肠道和神经元。在这些组织中,它由补救合成酶 DHFR-1 转化为 BH4。BH4 作为苯丙氨酸羟化酶 PAH-1 的必需辅因子,促进酪氨酸合成并延长寿命。这一 BH2-BH4 轴还能在衰老过程中预防疾病相关的蛋白质聚集及随后的神经元功能障碍。重要的是,即使在正常或升高的温度下,仅在肌肉中增加 BH2 合成,就足以促进长寿并抑制远端组织中病理性的蛋白质聚集。在人源细胞中,补充 BH2 或酪氨酸可减少与亨廷顿病相关的多聚谷氨酰胺扩展蛋白的聚集,以及导致肌萎缩侧索硬化的 TDP-43 和 FUS 突变体的聚集。

这些发现将 BH2 鉴定为一种低温诱导的代谢物,其合成、组织间运输以及向活性形式 BH4 的转化,能够维持整个机体的蛋白质稳态并延长寿命。

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1038/s41586-026-11152-9>

《细胞》 天然 RNA 硫代磷酸酯及其写入机制的发现

以色列魏茨曼科学研究所的 Alexander Maman 等发现,古菌的 rRNA 和 tRNA 上天然存在立体特异性的硫代磷酸酯(PS)修饰(磷酸骨架上一个非桥连氧被硫取代),并鉴定出负责写入该修饰的酶家族——这是首次在天然 RNA 磷酸骨架上发现修饰,后者可增强 tRNA 稳定性。相关研究成果近日发表于《细胞》。

RNA“字母表”已扩展出 150 余种修饰,但所有已知的天然修饰都发生在核苷酸碱基或核糖上,从未在磷酸骨架上发现过。与之相对,PS 修饰在 RNA 疗法中居于核心地位,却从未在天然 RNA 中可靠地检测到。研究团队开发了基于测序和质谱的方法,能够在单核苷酸分辨率下定量绘制 RNA 的 PS 修饰图谱。

在多种古菌中,研究人员在 rRNA 和 tRNA 的热点位置鉴定出立体特异性的 PS 修饰,这些修饰受硫的可利用度和温度的动态调控。研究人员发现了一个多样的酶家族,它能选择性地修饰 tRNA/tRNA 底物,其在进化上的存在 / 缺失与 PS 修饰的分布相吻合。该酶缺失会导致古菌不能存活或温度敏感;功能分析表明,tRNA 上的 PS 修饰可增强 tRNA 的稳定性。

这些发现确立了首个天然的 RNA 磷酸骨架修饰及其酶写入机制,为后续的机制与功能研究奠定了基础。

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2026.08.034>

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

今夏热浪导致 5 万多欧洲人死亡

本报讯《自然－健康》即将发表的一项研究显示,欧洲今年炎热的夏季创下了一项可怕的纪录:整个欧洲大陆的城市中有超过 5 万人死于酷暑。

这一数字几乎是 2003 年和 2022 年两次最致命热浪期间欧洲城市死亡人数的两倍。科学家认为,今年夏天约 2/3 的死亡病例源于全球变暖加剧了酷热的天气。

美国华盛顿大学气候流行病学家 Kristie Ebi 表示,这项新研究提醒我们,尽管人们对如何保护弱势群体已日益重视,但与高温相关的死亡在欧洲仍然是一个重大问题。“几乎所有这些死亡都是可以预防的。”

今年 6 月底至 7 月初,热浪使欧洲大陆大部分地区的气温超过了 40 摄氏度。学校停课,柏油路面变形翘起,超负荷的电网频繁停电,紧急服务部门接到大量求助电话。

多个国家的报告显示死亡人数激增。德国罗伯特·科赫研究所统计,4 月至 9 月间,约有 1.6 万例与高温相关的死亡。西班牙的死亡监测系统报告称,7 月至 8 月有 5100 例与高温相关的死亡。英国健康安全局统计,5 月和 6 月的高温死亡人数接近 2900。

这项由英国帝国理工学院(ICL)和英国伦敦卫生与热带医学院(LSHTM)的研究人员牵头的新研究,是对今年夏季死亡人数的首个全欧洲大陆范围的估计。

其方法与各国公共卫生机构采用的方法有所不同——后者通常由流行病学家梳理死亡记录,寻找死亡人数超过历史统计数据预期值的模式,这种现象被称为“超额”死亡。在这篇新论文中,科学家基于 2000 年至 2019 年间 854 个欧洲城市中 232 个城市的观测数据,即高温与超额死亡之间的关联,构建了一个模型,用于计算这些城市每天有多少人可能因高温而死亡。其中一些科学家此前已采用该方法估算出,2000 年至 2025 年间,欧洲城市共有 43 万人因极端高温而死亡。

LSHTM 的气候与健康建模专家 Malcolm Mistry 表示,与以往的官方估计相比,这一方法表现良好。此外,鉴于官方处理死亡记录可能需要数月时间,该方法还能帮助科学家更快地发布研究结果。

今夏的酷暑对高龄老人来说尤为致命。据估计,85 岁及以上人群中 有 22500 人、75 至 84 岁人群有 14100 人因高温死亡。南欧的情况更为

严重,部分原因是该地区的气温最高。这里每 100 万人中就有 380 人死于高温,而北欧为 129 人,东欧和西欧为 277 人。

科学家还试图厘清全球变暖在气温飙升中起到了多大作用。研究人员利用气象记录和气候模型,模拟了一种“没有工业温室气体污染”的热浪情景,发现在这种情况下,热浪期间的温度会低 2.8 摄氏度。他们据此推断,这意味着与高温相关的死亡人数将减少 32600。

“夏季高温哪怕只变化几摄氏度,就可能决定数千人的生死。”论文主要作者、ICL 的统计学家兼气候科学家 Clair Barnes 说。

瑞士伯尔尼大学的环境流行病学家 Marcos Quijal Zamorano 提醒说,尽管这种估计高温相关死亡人数的方法“稳健可靠”,但如果某座城市今年的状况与 2000 年至 2019 年的历史基线差异过大,那么其统计数据可能会出现偏差。

一些国家已开始采取措施以减少热浪造成的死亡,例如发布公共卫生预警,或开放避暑中心。2024 年发表于《自然－医学》的一篇论文显示,尽管 2023 年的欧洲热浪导致超过 47000 人死亡,但如果没有已有的安全措施,死亡人数会高出 80%。



由于室内温度过高,6 月 27 日,德国多尔马根市养老院的老人不得不撤离。

图片来源:HENNING KAISER

尽管如此,Quijal 表示,如果“适应性预防措施效果不够理想”,那么这些新结果也是合理的。

此外,Ebi 怀疑研究结果可能低估了实际死亡人数。尽管模型通常假设死亡人数随着气温上升以稳定速度增加,但人们越来越担心,在极端高温条件下,死亡人数会飙升。(文乐乐)

英国宣布设立 AI 生物安全实验室

据新华社电 英国政府 10 月 24 日宣布,将设立人工智能(AI)生物安全实验室,利用前沿 AI 技术加强对生物威胁的监测与应对,并加快疫苗、药物等医疗应对手段的研发。

英国政府当天发布公报说,AI 技术发展正为科学发现和疾病研究创造新机遇,但能力日益强大的 AI 系统也可能带来新的生物安全风险,降低开展有害生物活动的技术门槛。为加强生物威胁的抵御能力,政府决定设立 AI 生物安全实验室。

公报说,该实验室将获得英国政府 1 亿英镑(约合 1.34 亿美元)资金支持,以及来自开放人工智能研究中心(OpenAI)和 Anthropic 公司两家美国 AI 企业总计最高 2 亿英镑(约合 2.67 亿美元)的算力等技术资源支持。实验室还将与谷歌深层思维公司及英国生物科技企业开展科研合作。

据介绍,该实验室将汇集 AI 和生物科学领域人才,重点开发能够及早发现新兴生物威胁的技术,并利用 AI 加快疫苗、治疗药物及其他医疗应对手段的研发和测试,以提高英国应对疾病暴发及未来生物风险的能力。

英国政府表示,该实验室将作为独立的非营利机构运营,并与英国卫生安全局、动植物卫生局等政府机构合作。实验室还将与英国药品与保健品监管局合作,开展突发卫生事件应对准备工作,并为 AI 设计药物的监管提供参考。(张家伟)

新研究为进一步揭示脂肪肝遗传机制提供线索

据新华社电 瑞典卡罗琳医学院日前宣布,该院参与的一项研究识别出 60 个与肝脏脂肪含量相关的遗传区域,其中 31 个此前未曾被发现和脂肪肝存在关联。这一发现为进一步揭示脂肪肝的遗传机制提供了新线索。相关研究成果已发表于《自然－遗传学》。

脂肪肝的主要特征是甘油三酯等脂质在肝脏内异常积累。遗传因素在其发生发展过程中发挥重要作用,但科学界对相关基因及其作用机制仍了解有限。

为探究脂肪肝的遗传基础,研究人员分析了英国生物样本库中约 7 万人的遗传数据和磁共振成像扫描结果。这是迄今规模最大的探究遗传因素与肝脏脂肪含量之间关系的研究。研究人员共发现 60 个与肝脏脂肪含量相关的基因组区域,其中 31 个此前尚未发现存在这一关联。通过分析,研究人员确定了这 60 个中的 48 个基因组区域可能会参与脂肪肝的发病过程。

研究还发现,遗传上更容易出现肝脏脂肪积累的人,患脂肪肝和肝癌的可能性都更高。这表明,影响肝脏脂肪积累的遗传因素,可能还与日后发生肝脏疾病的风险有关。

研究人员表示,这项研究使已知与肝脏脂肪含量相关的基因组区域数量增加近一倍,有助于更深入地了解脂肪肝的发病机制。(朱昊晨 徐谦)



考古学家在土耳其海域发现了一艘 4500 年前的沉船。

图片来源:Hakan Öñiz

■ 科学此刻 ■ 土耳其海岸发现古老沉船

考古学家近日在土耳其海岸附近发现的一艘沉船可能是世界上最古老的沉船,其年代可追溯至距今 4500 年前。在此之前,世界上最古老的沉船是在希腊多科斯海岸附近发现的一艘沉船,据信已有 4200 年的历史。

尽管这艘船的残骸已所剩无几,但保存下来的陶器等货物却提供了有关古老贸易网络的线索,这一网络可能连接了遥远的地中海文明。研究人员认为,这艘船很可能是在风暴中撞上了礁石,当时船上运送了油、葡萄酒或树脂等贵重货物。这一发现有可能改变人们对青铜时代早期地中海文明的认知。

土耳其阿肯德尼兹大学副教授 Hakan Öñiz 在这条海岸线工作了数十年,一直从事古代沉船的挖掘工作。2024 年,Öñiz 在安塔利亚以西的凯科瓦附近浅水区发现了一艘沉船。今年早些时候,他联系澳大利亚麦考瑞大学的 Karin Sowada 帮助鉴定这艘沉船上的陶器的年代。

由于长期浸泡在水下,船体已荡然无存。但研究团队估算,这艘船及其货物可追溯到公元前 2700 年至公元前 2400 年左右。目前,科学家仍在测定它的确切年代。

这艘船是东地中海历史中的一块“缺失拼图”,有望改写人们对约 4500 年前早

期贸易网络的认知。那个时代,正是古埃及古萨金字塔和法老们的时代。而在海底留存下来的仿佛是一个古代贸易的“时间胶囊”。

尽管航行方向不明,但这艘船当时应该是沿着土耳其南部海岸航行的。如今它静静躺在两座岛屿之间的海底上,看来很可能是想在风暴中驶入背风的海域。

船的木料早已消失,但珍贵的货物残骸仍嵌在凯科瓦海岸的岩石斜坡上。货物包括大型陶质储物容器或双耳瓶,它们曾经装来自东地中海地区的物产。这些陶罐是大型

卵形平底罐,带两个把手,许多罐体最宽处有一圈隆起的水平黏土“腰带”。通过这批陶罐可以获得许多信息,比如可能的产地,以及当时在这一地区流通的货物等。重要的是,陶罐本身的形状和制作工艺,有助于考古学家判断货物的年代,进而推断其他陶器乃至这艘船的年代。

与较晚时期相比,人们对公元前 3000 年至公元前 2000 年间东地中海的贸易知之甚少。考古学家之前都是从古埃及文献、陶器以及古墓中出土的原材料中获知那个时代的海上航行情况的。大约在这艘船触礁的同时,古埃及人正通过黎巴嫩的比布鲁斯港在东地中海进行贸易。雪松、锡 / 铅、油料、树脂、青金石和白银,这些埃及本土缺乏的物资都需要进口。近期的科学研究还表明,埃及约在公元前 2600 年获得了白银,分析显示,后者来自今天雅典以东的拉夫里翁矿区。

陶罐里至今仍有肉眼可见的残留物。科学分析尚在进行中,它们可能就是古埃及文献中提到的一些产品——橄榄油、葡萄酒或树脂。这艘船可能在航行途中从多个港口装上了这些陶器。以目前的研究判断,部分“腰带”陶罐或制作它们的陶土可能产自约旦河谷中部。(侯慧静)

mRNA 疫苗可将皮肤癌复发风险降低 42% 有望成为首个获批的癌症 mRNA 疫苗

本报讯 在 10 月 24 日于西班牙马德里召开的欧洲肿瘤内科学会(ESMO)年会上,美国莫德纳公司和德国默克公司公布了联合开发的个性化癌症 mRNA 疫苗Ⅲ期试验的部分数据。该疫苗与免疫治疗药物联合使用时,可将皮肤癌复发或患者死亡的风险降低 42%,有望成为首个获批的癌症 mRNA 疫苗。

利用疫苗刺激免疫系统对抗癌症,这一概念可以追溯到到一个多世纪以前。大多数研究旨在广泛增强抗肿瘤反应。但后来,研究人员意识到,癌细胞中的突变会产生新抗原,可用于制造更精准的靶向疫苗。大约 10 年前,美国哈佛医学院丹娜－法伯癌症研究所的 Catherine Wu 团队和其他两个团队报告称,通过对患者的黑色素瘤进行测序以识别这些突变,他们设计了各种针对新抗原片段的个性化肿瘤疫苗。在少数病例中,这些疫苗可能预

防了癌症的复发。

在相关疫苗成功经验的推动下,莫德纳和默克联合开发了对抗黑色素瘤的个性化 mRNA 疫苗。在对约 150 名患者进行的试验展现出疫苗的前景后,两家公司启动了一项规模更大的Ⅲ期试验,旨在使疫苗获得监管批准。

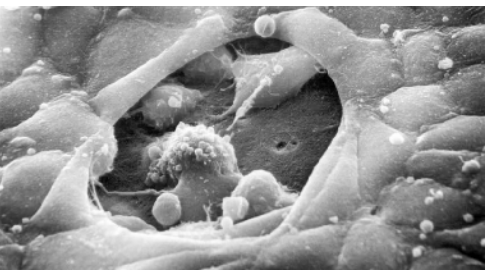
Ⅲ期试验招募了 1137 名已通过手术切除了肿瘤的黑色素瘤患者。他们如果不进一步治疗,疾病很可能复发。参与者被随机分为两组,一组接种定制的个性化 mRNA 疫苗,并使用免疫治疗药物帕博利珠单抗进行治疗;另一组则接受安慰剂配合帕博利珠单抗进行治疗。

试验负责人、澳大利亚黑色素瘤研究所的肿瘤学家 Georgina Long 说,他们已对参与者进行了 25 个月的随访,并将继续监测数年时间,以确定疫苗是否延长了参与者的总生存期。Long 补充说,目前该疗法未导致任何重大副作用。

Long 在 ESMO 年会上报告称,在接种疫苗组中,82.2%的人在两年后仍然存活且未复发,而对照组为 70%。这意味着复发率降低了 42%。此外,在接种疫苗组中,黑色素瘤复发并扩散到身体远端部位的人数比对照组少很多。

不过,研究人员指出,开发个性化 mRNA 疫苗耗时长、成本高。因此,大规模交付疫苗具有挑战性。Long 说,从每位参与者身上获取足够多的肿瘤组织样本是试验的一大难题。试验需要进行 DNA 和 RNA 测序,以识别每个人肿瘤独有的新抗原,而不是简单地检测已知突变。对于在疾病较早阶段切除肿瘤的人来说,获取足够的样本尤为困难。

自 8 月以来,人们对试验结果的期待不断增加。一家肿瘤学出版物在 Long 报告前两天泄露了研究结果,导致莫德纳股价下跌,这大概是因为过度乐观的投资者希望看到更好的结果。



针对黑色素瘤患者定制的疫苗阻止了癌细胞的再生。

图片来源:BIOPHOTO ASSOCIATES

但 Long 称,他们的结果“绝对出色”,尽管现在就判断接种疫苗的人能否活得更为时尚早。Long 和同事下月将在《新英格兰医学杂志》上发表一篇论文公布更详细的数据。(徐锐)