

“小柯”秀

一个会写科学新闻的机器人

【自然】

限制性迁移诱导了发育中的神经元非致死性DNA损伤

日本京都大学的 Mineko Kengaku 团队发现限制性迁移诱导了发育中的神经元非致死性DNA损伤。相关成果近日发表于《自然》。

研究证实,胚胎发育阶段,神经元在大脑皮层与小脑皮层内迁移时,穿过狭窄组织间隙产生的机械应力会诱发大量DNA双链断裂。与多数其他迁移细胞不同,神经元发生此类DNA双链断裂时,并未检测到核膜破损。受限空间内的细胞迁移会显著增加拓扑异构酶II β 共价结合型DNA双链断裂损伤;大脑发育过程中,这类损伤可通过非同源末端连接通路完成修复,不会引发细胞凋亡。

基因组测序结果显示,DNA双链断裂多发生在转录沉默区域。若在神经元迁移起始阶段敲除连接酶IV,小脑神经元内会持续累积DNA双链断裂,并使突触功能、神经元发育、应激及免疫相关基因出现中等程度转录紊乱。该基因敲除小鼠成年后会出现轻度运动功能障碍,这表明正常大脑发育过程中产生的DNA损伤若无法修复,会存在潜在致病风险。

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1038/s41586-026-10648-8>

膳食胆固醇降低肝脏低密度脂蛋白受体的新途径

美国加州大学圣地亚哥分校的 Alan R. Saltiel 团队发现膳食胆固醇可通过全新途径降低肝脏低密度脂蛋白受体(LDLR)。相关成果近日发表于《自然》。

研究人员发现了一条由Ral鸟苷三磷酸酶(Ral GTPases)调控的全新信号通路,该通路可将胞外胆固醇信号与调控LDLR降解更新的胞内转运系统耦联。长期高胆固醇饮食会通过提升RAS蛋白活性激活Ral蛋白,使LDLR转运至溶酶体发生降解,并抑制其循环回收。该过程不依赖转录调控,也不依赖前蛋白转化酶枯草溶菌素9(PCSK9)。如果持续激活Ral蛋白,会造成胞内LDLR含量下降,胆固醇清除能力受损。

Ral蛋白可结合胞吞复合物RabP1-REPS1,促进LDLR内吞并向溶酶体转运,随后LDLR在溶酶体组织蛋白酶A(CTSA)作用下发生降解。Ral激活还会引导CTSA转运至溶酶体完成成熟过程,同时减少该酶的胞外分泌,进一步加速溶酶体内LDLR的降解。

该通路相关基因变异与人体胆固醇水平异常显著相关。采用药物抑制CTSA活性,可增强肝脏LDLR功能,提升胆固醇清除效率,为高胆固醇血症及心血管疾病提供全新潜在治疗靶点。

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1038/s41586-026-10697-z>

【细胞】

研究揭示铜死亡与抗肿瘤免疫双向互作机制

美国得克萨斯大学的甘波谊团队揭示了铜死亡与抗肿瘤免疫的双向互作机制。相关成果近日发表于《细胞》。

铜死亡是近年新发现的一种铜依赖性细胞死亡方式,该过程依赖铁氧还蛋白1(FDX1)介导的蛋白质脂酰化修饰。研究证实,CD8⁺T细胞介导的抗肿瘤免疫可提升肿瘤细胞对铜死亡的敏感性,因此在具备完整免疫功能的宿主体内,铜死亡诱导剂的抑瘤效果显著强于免疫缺陷宿主。

机制层面,发生铜死亡的肿瘤细胞属于免疫原性细胞死亡,会释放损伤相关分子模式,激活树突状细胞并放大机体抗肿瘤免疫应答。反之,CD8⁺T细胞分泌的干扰素- γ (IFN- γ)可激活信号转导与转录激活因子1(STAT1)-干扰素调节因子1(IRF1)信号轴,上调肿瘤细胞内FDX1基因转录,进一步增强肿瘤细胞对铜死亡的敏感性。

基于上述机制,将铜死亡诱导剂与抗程序性死亡配体1(PD-L1)免疫疗法联用,可显著促进肿瘤细胞发生铜死亡。在多种临床前动物模型中,该联合方案能够有效克服肿瘤对PD-L1单抗治疗的耐药性。

该研究首次揭示了抗肿瘤免疫与铜死亡此前未被发现的内在关联,并为靶向这条独特细胞死亡通路,破解肿瘤免疫治疗耐药性提供了全新潜在治疗策略。

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1016/j.cell.2026.05.036>

【科学】

衰老和早年逆境塑造猕猴各组织表观基因组异质性

美国亚利桑那州立大学的 Noah Snyder-Mackler 团队揭示了衰老和早年逆境塑造猕猴各组织表观基因组异质性。相关成果近日发表于《科学》。

研究人员以圣地亚哥岛半散养恒河猴种群为研究对象,对多种组织的DNA甲基化图谱开展分析。该猴群会定期实施种群数量调控,避免种群过度繁殖。研究发现,尽管不同个体遭遇的早年逆境类型各不相同,但早年逆境对机体的表观修饰影响会集中作用于各组织内相同的基因位点。与之相对的是,衰老带来的甲基化改变在组织间、个体间差异更大。

虽然衰老与早年逆境会作用于基因组部分重叠区域,但逆境引发的甲基化变化并不符合“加速衰老”的表现特征。这表明,即便调控同一类生物学过程,衰老与早年逆境对机体产生的分子效应既相互独立,又存在交叉叠加。

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1126/science.aea4922>

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

基因编辑再立新功

科学家发现人类胚胎发育关键基因

本报讯6月,继美国哥伦比亚大学的 Dieter Egli 团队后(详见本报6月8日第2版),又一个研究团队报告称,利用精确的基因编辑技术改变了人类胚胎DNA。相关论文25日发表于《自然》。但一些研究人员表示,该实验的成功使得围绕胚胎编辑的伦理讨论变得更加迫切。

这一次,英国剑桥大学的 Kathy Niakan 带领研究人员采用碱基编辑技术探究了人类胚胎发育机制,而非预防疾病的手段。研究证实,一种名为NANOG的关键蛋白在人类胚胎发育中承担着此前在小鼠实验未曾发现的独特功能。

加拿大多伦多儿童医院 Janet Rossant 指出,这一发现凸显了直接研究人类胚胎,而非依赖动物模型的必要性。“如果想要优化生殖医疗技术,充分理解胚胎的正常发育过程至关重要。”

这类研究常常伴随着基因编辑人类胚胎以预防遗传病,甚至改造智力等性状的舆论争议。英国肯特大学的 Joy Zhang 表示,全球始终未形成哪种胚胎编辑行为是被允许的统一标准,“现状令人沮丧”。

在这项研究中,团队使用碱基编辑技术敲除了编码NANOG蛋白的基因。实验所用的精子、卵子与胚胎均来自科研捐献,并让胚胎发育了约1周时间。经过编辑的胚胎未能形成正常外胚层,也就是未来发育成人体的各类组织的细胞团;但仍能分化出后来会发育为胎盘、卵黄囊等支撑结构的前体细胞。

此前小鼠实验显示,缺失NANOG蛋白

就无法形成卵黄囊,而这次人类胚胎的实验结果与之相悖,令人惊讶。

Niakan 实验室此前曾使用普及度极高的CRISPR-Cas9技术,阻断人类胚胎中OCT4关键蛋白的产生。但这种方法会切断DNA双链,精准度远不及仅替换单个DNA碱基的碱基编辑。Rossant 解释说,这种精度缺陷会干扰实验结果解读——胚胎发育停滞,究竟是失去OCT4蛋白所致,还是CRISPR-Cas9非预期的有害编辑造成的?

6月发表的两篇论文均证实,碱基编辑似乎对基因组的损伤更小。这能帮助科研人员最终厘清NANOG及其他蛋白在人类胚胎发育中的作用。

美国生物技术伦理与政策顾问 Alta Charo 表示,这或许意味着,未来在编辑胚胎基因以预防遗传病方面,碱基编辑的安全性优于CRISPR-Cas9。但她强调,这仅仅是微小的进步,距离可安全地用于子宫内的胚胎移植还有很大差距。

该技术仍存在许多安全问题亟待解决。例如,碱基编辑等基因编辑工具往往只能改造胚胎中的一些细胞,而非全部细胞。结果是,胚胎变成一个嵌合体,部分细胞被修改、部分细胞保持原状,这将对胎儿产生未知的影响。

Charo 表示,这些技术难题推迟了对基因编辑深层伦理问题的讨论。但这两项研究成果表明,相关伦理问题无法永久回避,包括胚胎编辑在何种条件下符合伦理、人为制造的可遗传给后代的突变意味着什么。

科学此刻

委内瑞拉双震罕见吗



6月24日,委内瑞拉遭遇两场强震后,民众在卡蒂亚拉马尔一处坍塌建筑内搜寻幸存者。
图片来源:FEDERICO PARRA

当地时间6月24日下午6时04分,委内瑞拉中央大学退休地质学家 Frank Audemard 正在加拉加斯的家中观看世界杯足球赛,地震突然袭来。“我接连感受到两次剧烈晃动,仿佛有人要把我掀起来。”

当天发生的地震实际上是两次独立的地震,震级分别为7.2与7.5级,间隔仅39秒,相距5公里,震中位于委内瑞拉北部。此次地震造成至少900人遇难、数千人受伤,以及大量建筑物受损。

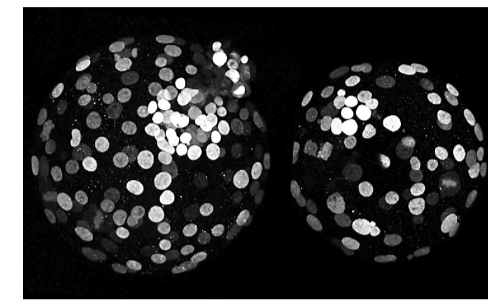
地震发生在加勒比板块相对于南美板块向东挤压摩擦的多条断层带上。Audemard 对此并不意外,因为他早已预判了这场灾难。在2017年发表于《构造学》的一项研究中,他和同事分析了板块边界内的断层之一——博科诺斯层的滑动速率,该断层可追溯至数千年前。

研究发现,自1812年一场摧毁加拉加斯的7.1级大地震后,这条断层就再未破裂

过。这意味着断层上的应力已累积了两个世纪。研究人员估计,断层形成的“滑动亏缺”足以催生一场7.0至7.6级地震。Audemard 称,接连发生的两次强震就像是“1812年大地震的孪生兄弟”。

美国佛罗里达国际大学的 Machel Higgins 也认为,尽管“无法预测”,但该地区“早该”发生地震。Audemard 此前一直担忧博科诺斯层,而 Higgins 及团队则认为,相邻的圣塞巴斯蒂安断层同样已处于破裂边缘。这条断层自1900年起部分锁定,应力持续堆积。根据他们日前在欧洲空间局举办的学术会议上公布的测算结果,积聚的应力足以让圣塞巴斯蒂安断层发生7.1级地震。

Higgins 表示,欧洲空间局发来的雷达卫星影像显示,此次地震发生在圣塞巴斯蒂安断层沿线。“真的发生了。”他感慨道,而且实际震级高于团队此前推算的数值。



正常人类胚胎(左)和经过单碱基编辑,无法合成关键蛋白的胚胎。
图片来源:英国剑桥大学

美国哈佛大学的 Glenn Cohen 表示,过去一两年,多家私营企业涉足可遗传基因编辑领域,再次点燃了相关伦理讨论。

论文作者 Oliver Bower 是美国生物技术公司 Preventive 的联合创始人,该公司专注研发安全胚胎编辑技术。而 Egli 团队的合作者包括美国基因检测公司 Nucleus Genomics,该公司主营胚胎遗传病筛查等基因检测业务。

Cohen 提出,资本的介入可能会比公共科研经费更快推动相关技术迭代。但 Bower 认为,媒体过度聚焦临床应用方向,存在认知偏差。“现阶段讨论临床应用为时尚早。在推进临床转化前,我们还需要完成海量的基础生物学与临床前研究。”

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1038/s41586-026-10792-1>

科学家识别出黑洞碰撞的引力波信号

本报讯 科学家识别出了两个黑洞碰撞产生的引力波信号中的波成分。对名为GW250114的双黑洞合并事件的观测,为残余黑洞的事件视界,即“有去无回点”提供了信息。相关研究成果6月24日发表于《自然-天文学》。

由于对黑洞的观测大多数都是间接的,因此很难理解主导黑洞事件视界的物理机制。然而,由两个黑洞碰撞产生的引力波或许能提供清晰的图景。此前研究表明,在此过程中可能会发射出直接波——一种能够表征残余黑洞行为的引力波,但此前科学家尚未获得相关观测记录。

加拿大艾大略省周理论物理研究所的 马司政与合作者分析了来自GW250114的引力波数据,这是2025年1月由激光干涉引力波天文台探测到的两个黑洞合并产生的信号。他们观测到了此次碰撞产生的直接引力波,其表现为一种衰减振荡,频率与事件视界的自转相关,衰减率则与其表面重力相关。

通过对直接波进行精细建模,可以推算出残余黑洞的质量和自转速率,研究者在某些简化假设的基础上进行了初步尝试。未来的研究需要更精确的波形模型,并基于多个事件进行综合研究,以评估这些信号的稳健性和普适性。(冯维维)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1038/s41586-026-10696-0>

果蝇精子的长尾巴为何不打结

本报讯《自然-物理》6月22日发表的一项研究显示,雄性果蝇产生的巨型精子在体内会自发组织成一种排列紧密、高度动态的活体物质,从而防止数千个精子细胞在狭小空间内打结或缠绕。该发现表明,精子之间的集体物理相互作用使其能够保持活动能力。

有些动物产生的精子相对于其体形而言格外的长。一只成年雄性黑腹果蝇体长约两毫米,大约与一粒芝麻大小相当。然而,单个果蝇精子的长度却与雌蝇体长大致相当,其中鞭毛(尾部)占据了大部分长度。成千上万个这样的精子被储存在雄性和雌性生殖系统的狭小空间中,其中也包括精囊,这是雄性在交配前储存精子的器官,大小约为200微米。

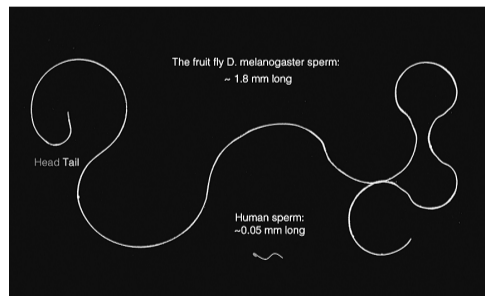
尽管人们已广泛研究了精子尺寸如此极端背后的演化原因,但关于将这些细长且活跃的细胞紧密排列并储存在所面临的物理挑战,目前所知甚少。

在这篇论文中,美国纽约市熨斗研究院的 Michael Shelley 和同事研究了果蝇精子在精囊内的组织方式及运动机制。通过高分辨率三维电子显微镜和活体荧光成像技术,他们发现精子在数十微米的范围内呈高密度排列并相互对齐。这些密集排列的精子并非静止不动,而是会产生贯穿整个器官且持续数小时的集体流动。尽管孤立的果蝇精子运动非常微弱,但密集集体中的单个精子能够沿着共同的排列方向滑过邻近精子,从而快速移动。

通过建模,作者推测这些精子利用尾部产生微小的弯曲波,推动朝相反方向移动的尾部来前进。作者认为,这些力有助于防止精子相对较长的尾部在雄性和雌性生殖器官中缠结。(赵熙熙)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1038/s41567-026-03305-4>



黑腹果蝇巨大精子的显微镜图像,图中按比例显示了体积小得多的人类精子。
图片来源:Jasmin Imram Alsous

环球科技参考

中国科学院成都文献情报中心

英国推出“AI沙盒”加速药物研发并提升安全性

日前,英国药品和健康产品管理局(MHRA)宣布推出“人工智能(AI)沙盒”计划,旨在为制药企业和AI技术开发商提供一个受监管的安全测试环境,使其能够在真实或模拟的药品研发场景中试验和验证AI技术的应用,同时确保符合现有的药品与医疗器械监管框架。MHRA表示,此举是为了响应英国政府发展生命科学与AI融合产业的战略部署,推动创新成果更快转化为临床可用的治疗方案。

在具体运行机制上,该计划将围绕以下核心方向展开。首先,参与企业可在沙盒环境中测试AI辅助药物发现、临床试验数据分析、患者安全信号检测及真实世界证据生成等应用场景。MHRA将为参与者提供专业的监管指导与合规建议,帮助企业厘清AI模型在药品注册与上市后监测过程中的监管要求。其次,该计划将建立一套明确的风险分级与评估标准,针对不同成熟度与风险等级的AI应用,采取差异化的审查与放行策略。最后,MHRA承诺将基于沙盒运行中积累的经验与数据,发布配套的技术

指南与监管政策更新,为未来AI在制药领域的大规模合规应用奠定制度基础。

从行业影响来看,此次“AI沙盒”计划的推出,标志着全球主要药品监管机构对AI技术在生命科学领域应用的监管态度正从审慎观望转向主动探索与引导。

欧盟发布医疗器械评定认证机构新规

日前,欧盟发布法规,针对医疗器械法规及体外诊断医疗器械法规框架下公告机构的符合性评定活动制定统一实施要求,旨在提升监管协调性、可预测性与效率,在保障患者安全的同时增强行业竞争力。

该法规重点规范了公告机构在评定过程中的行为标准。首先,要求公告机构在向制造商提供报价时,必须对整体服务及费用进行可靠估算,增强费用透明度。其次,法规明确界定了若干关键环节的最长处理时限及“暂停计时”规则,涵盖申请审核、合同签署、质量管理体系审核、产品验证、最终决策、证书颁发及后续变更评估等全流程阶段。这有助于减少因流程冗长导致的市场准入延迟。最后,公告机构须建立持

续监测机制,跟踪每项符合性评定活动的时长与费用,并每年公开发布相关统计数据,接受行业与监管机构监督。对于再认证活动,法规也明确了具体程序与时限要求,降低制造商与公告机构之间的不确定性。

该法规将于2027年2月25日正式启用。新规的实施将显著提升欧盟医疗器械认证流程的标准化与可预期性,是欧盟完善医疗器械监管框架、平衡安全监管与市场活力之间关系的重要举措。

全球埃博拉疫情应对态势与生物医药攻坚

近日,埃博拉疫情构成国际关注的突发公共卫生事件,全球正形成联防联控与技术攻坚并行的立体防御网络。

为阻断埃博拉病毒蔓延,全球在埃博拉病毒机理研究和疫苗技术方面取得重大进展。一是mRNA平台获突破,美国莫德纳公司与美国国立卫生研究院合作开发的mRNA-1210疫苗Ⅱ期数据显著,其编码的GP蛋白使中和抗体效力提升12倍。二是病毒载体迭代,美国强

生公司与法国巴斯德研究所的Ad26.ZE-BOV/MVA-BN序贯免疫方案在非洲Ⅲ期试验中保护率达97.5%。与此同时,德国默克公司VSV-EBOV减毒活疫苗年产能扩大至1000万剂。三是广谱疫苗加快开发,英国葛兰素史克公司在美国生物医学高级研究与发展管理局资助下推进嵌合腺病毒载体疫苗BDBV/cAd3的Ⅲ期临床试验,美国辉瑞公司同步启动靶向扎伊尔型、苏丹型、本迪布焦型保守抗原表位的“泛丝状病毒疫苗”项目。

然而,在埃博拉疫情应急防控方面,仍存在疫苗量产工艺不足、跨境诊断难、国际协同不足等问题。疫苗热稳定性受制约,现有疫苗大多需零下80摄氏度冷链运输;跨境诊断难,埃博拉与疟疾、脑膜炎的合并感染增加了鉴别难度,亟须开发高灵敏度快速联检工具;防控协同存在缺口,隔离政策可能削弱国际医疗支援疫区的意愿。

当前全球疫情防控呈现“边境阻断-快速响应-疫苗迭代”三轨并进局面,但需突破疫苗储存、病情诊断及国家间协同的瓶颈。下一阶段需优先推动热稳定疫苗规模化生产,建立多重感染精准鉴定路径,并通过国际协议平衡防疫与援助动员。(刘竟雄)