

# 欧洲科研团队对类器官展开全基因组测序 细菌对肠癌突变直接作用首次确定

科技日报北京2月27日电 (记者张梦然)据英国《自然》杂志27日发表的一篇癌症学论文,欧洲科学家团队通过对类器官展开的全基因组测序首次明确,结直肠癌的一个特殊突变特征与细菌感染有关。这一特征能直接追溯到一种特定的大肠杆菌菌株,而它在20%的健康人体内都存在。

尽管各种肠道细菌已被证实与结直肠癌有关,但细菌对产生癌症突变的直接作用,此前一直未得到确认。某些大肠杆菌菌株携带

的基因簇可以产生一种化合物——“colibactin”,这是一种能损伤DNA的毒性物质。在长达数十年的时间里,科学家们一直致力于了解这种由大肠杆菌菌株产生的化合物与结直肠癌之间的联系。

此次,为了确定这些菌株(被称为pks+大肠杆菌)是否会诱导特定突变的产生,荷兰胡布勒支研究所科学家汉斯·克里弗斯及其同事,将人肠道的类器官暴露在这种细菌中。类器官属于3D细胞培养物,包含其对类器官

的关键特性,虽然是体外培养系统,但与对应的器官拥有类似的空间组织,并能够重现部分功能,从而为医学人士提供高度可靠和可扩展的研究平台。

研究团队在5个月的时间里,反复向类器官中注射pks+大肠杆菌。在注射前后,他们对类器官进行了全基因组测序,发现在注射了不产生“colibactin”化合物的对照大肠杆菌菌株的类器官中,不会出现一种特殊的突变特征。团队随后又从两个独立

队列中,选取了5876个人癌症基因组——大部分为结直肠癌基因组,并在其中发现了这一突变特征。

研究人员认为,他们的数据显示,结直肠癌具有一种特殊的突变特征,并暗示了潜在突变过程可能是过去pks+大肠杆菌暴露的直接结果。他们指出,约20%的健康人体内,都有pks+大肠杆菌,去除这种菌株可以降低某些人患结直肠癌的风险。目前,仍需开展进一步研究证实这些结果。

# 金星、海卫一、木卫一受NASA青睐

## 美资助4支团队进一步揭示其中秘密

### 今日视点

本报记者 刘霞

美国国家航空航天局(NASA)近日宣布,将给4支团队各提供300万美元资金,进一步揭示太阳系的秘密。其中两支科学团队将目标对准了金星;另外两支团队则分别瞄准了木星的卫星木卫一和海王星的卫星海卫一。

NASA科学任务局副局长托马斯·祖布臣说:“这些选定的任务有可能改变我们对太阳系最活跃和最复杂世界的理解。探索其中任何一个天体,都将有助于揭开它以及类似天体如何形成的奥秘。”

### 金星成“香饽饽”

金星的大小与地球相近,但对生命来说,一个可谓天堂,另一个则恍如地狱。目前,金星大气层中二氧化碳浓度是地球的90倍,表面温度达到462摄氏度,因此不可能存在生命。

但NASA科学家去年发布研究报告称,他们的计算模型显示,直到大约7亿年前,金星的气温都在20摄氏度至50摄氏度之间,凉爽到足以存在液态水,金星上的海洋可能存在于二三十亿年前,在这段时间内,金星可能是宜居的,生命或许曾在其上繁衍生息。

为厘清金星上是否曾存在生命,以及金星如何变成现在这般模样,选定的4项任务中,有两项跟金星有关。

“金星深层大气情性气体、化学和成像调查+”(DAVINCI+)任务将分析金星大气,了解其如何形成、演化并确定金星是否曾有过海洋。

DAVINCI+将穿透金星恶劣的环境,精确测量其大气成分。仪器将被封装于定制的下降球内,保护它们免受金星恶劣环境的影响。DAVINCI+中的“+”指该任务的成像组件,包括下降球体上的摄像头和用于绘制金星表面岩石类型的轨道器。

DAVINCI+项目首席研究员是NASA戈达德太空飞行中心的詹姆斯·加文,该中心负



太阳系的艺术概念图。

图片来源:NASA网站

责管理这一项目。研究人员表示,DAVINCI+提供的结果有可能重塑我们对太阳系及太阳系外类地行星如何形成的理解。

而“金星辐射率、射电科学、干涉雷达、地形和光谱学任务”(VERITAS)则旨在绘制金星表面的地图,以确定金星的地质历史,并了解为什么金星的演化历程与地球如此不同。

VERITAS将利用合成孔径雷达绕金星运行,绘制几乎整个行星的海平面高度图,以创建出金星的三维地形图,并确认金星上的板块构造和火山作用等是否仍处于活跃状态。

此外,VERITAS还将绘制金星表面发出的红外辐射的图谱,以绘制金星的地质图。目前,科学家对这方面知之甚少。VERITAS任务首席研究员是NASA喷气推进实验室的苏萨尼·斯穆瑞卡,该实验室负责管理这一项目。

### 两颗小卫星获关注

除金星外,还有木卫一“伊娥”和海卫一

“特里同”也受到关注,这两项任务旨在加深我们对太阳系遥远天体的理解。

在古希腊神话故事中,柔弱美丽的伊娥深得宙斯朱庇特的欢心,因此,当科学家在给木星(朱庇特)各卫星取名时,将“伊娥”赐给了木卫一。“伊娥”不仅是“朱庇特”心中的“白月光”,也是不少科学家眼中的心头好。

尽管如此,迄今还没有任何太空机构向“伊娥”派遣过专门的使者,目前科学家对这颗卫星的了解大多来自“旅行者”号探测器、前往木星的“伽利略”号探测器及地面观测。

“伊娥火山观测器”(IVO)将是人类派往木卫一的首个探测器。它将飞越这颗天体,了解潮汐力如何塑造这颗星体——木星引力不断挤压将“伊娥”加热,使其成为太阳系内火山活动最活跃的天体。目前,科学家对“伊娥”的特殊特征,比如其内部是否存在岩浆海洋知之甚少,IVO将评估“伊娥”上岩浆的产生和喷发方式。

这项任务首席研究员是亚利桑那大学的

阿尔弗雷德·麦克尤恩,约翰霍普金斯大学应用物理实验室负责管理这一项目。研究人员表示,IVO提供的结果可能会彻底改变我们对岩石天体及太阳系中冰冷海洋世界乃至整个宇宙间系外行星形成和演化的理解。

“三叉戟”(TRIDENT,三叉戟是海神的武器)任务是探索“特里同”,以了解距离太阳很远的宜居世界。

“特里同”是海王星独特而极为活跃的冰冻卫星,“旅行者2号”传回的图片显示,“特里同”的地表经历了一次“整容”,其表面是太阳系目前第二年轻的表面,并有可能喷出羽流和一个大气层。此外,“特里同”拥有可产生有机降雪的电离层,且内部可能潜藏着海洋,这些鲜明的特征使它在众卫星中脱颖而出,研究它可以帮助科学家了解宜居世界如何在太阳系及其他星系的发展演化历程。

“三叉戟”将在飞越“特里同”的过程中绘制出该天体的地图,描述其活动过程并确定是否存在地下海洋。该任务首席调查员是月球与行星学院/大学空间研究协会的路易斯·普罗克,喷气推进实验室负责管理这一项目。

### 两个以上项目将“梦想照进现实”

上述4项任务都属于NASA的“发现计划”。该计划旨在解决行星科学领域的紧迫问题,并加深我们对太阳系的了解。这4项任务都将进行为期9个月的概念研究,以发展和完善相关概念,任务团队最后将提交一份《概念研究报告》,NASA在报告的基础上,选出两个以上项目让其“梦想照进现实”。

按照任务规模,NASA规划了三类深空探索计划,分别是小型“发现计划”、中型“新疆界计划”,及大型“旗舰计划”。

“发现计划”创立于1992年,已支持并资助了20多项任务和仪器的开发和实施,这些项目耗资不超过4.5亿美元。此前进行的“发现计划”项目包括开普勒行星望远镜、“洞察”号火星着陆器以及前往小行星带的“黎明”号任务。

他们将生产能力从每天200瓶增加到600瓶,这个数字还在不断增加中。

随着确诊病例数量的增加,武汉一些医院不得不紧急升级其氧气供应系统,以满足急剧增长的需要。2月4日,液空中国的两名工程师紧急修复了武汉市中心医院(后湖院区)和南京路院区、江北协和医院和汉南人民医院的氧气供应系统故障。2月6日,液空中国工程师团队又对湖北六七二中西医结合骨科医院的氧气系统进行了升级改造,大大减轻了该院对氧气需求的压力。2月9日,液空中国为武汉市肺科医院改造的氧气站交付并投入使用。

采访最后,柏昊天动情地说:“我为同事们所做的情感感到骄傲,他们是普通人,但他们更是英雄。正如我女儿所说,他们就是我们液空中国的超人。”

# “病毒无国界,我们一起参与战斗”

## 国际合作战“疫”行动

本报记者 李钊

自新冠肺炎疫情暴发以来,液化空气(中国)投资有限公司(以下简称液空中国)首席执行官柏昊天(Nicolas Poirrot)和他的夫人及两个女儿就一直坚守在上海,并竭尽全力,调配物资,支持中国各地的抗疫行动。

### 全球各界此时必须团结起来

作为一名常居上海的外派人员,柏昊天严格遵循中国政府的指导方针、指示和建议。一家四口都待在房间里,需要外出时戴口罩,勤洗手,每天两次测量并记录体温,采取必要措施确保个人卫生,注意健康饮食及身体锻炼。

柏昊天说:“作为在中国生活和工作的外国人,我们都认为中国就是我们的新家。除了工作和旅行需要,我认识的在华外国人都没因为疫情而考虑离开中国。不幸的是,新冠肺炎疫情也开始影响越来越多的国家,全球各界此时必须团结起来。”

柏昊天认为,疫情中的上海生活和以前并没有太大区别,只是建议大家都在家里工作。居家办公可能会带来一些不便,但这完全合理,可以理解。上海政府还通过不同渠道及时更新关于疫情的官方信息,尤其是英文信息,这令我们外国人很安心。“外国人必须同时遵守中国法规和本国政府的相关建议。作为企业的管理者,还要对在中国的员工、合作伙伴和客户负责”。

### 我们外企非常愿意与中国政府合作

柏昊天钦佩中国政府采取的超常规防疫措施,还有那些战斗在疫情最严重地区的医护人员和警察、社区等基层人员。他特别提到,“中国各级政府已采取适当措施,与新冠肺炎疫情作斗争,例如旅行禁令、延长春节假期、推迟恢复工作等,这些都不是容易做出的决定”。

柏昊天强调,在艰难时刻,中国政府各部门随时准备提供支持,帮助企业渡过难关,而我们企业也非常愿意与政府合作。以液空中国为例,在疫情期间严格的交通管制下,送货车辆无法在各省市之间自由行驶。经过与当地交通运输部门的沟通协调,液空中国获批特别许可通行证,得以继续向医院提供医用氧气,向关键客户提供工业气体产品。

## 德国:新冠肺炎疫情正处初期

科技日报柏林2月26日电 (记者李山)2月26日,德国北威州和巴符州相继确诊新冠肺炎病例。自周二以来,德国新确诊9例新冠肺炎病例。联邦卫生部部长施潘表示,德国现处于新冠肺炎疫情初期。

25日,北威州海恩斯贝格市的一位男子确诊感染了新冠肺炎。26日,该男子的妻子,以及他们的接触者,另一对夫妇也被确诊感染。当地政府随即采取措施,关闭了学校和幼儿园,查找相关密切接触者。但由于上述患者在过去两周内与很多人有“密切联系”,包括在科隆大学医院接受治疗,以及在狂欢季期间参加了社交活动等,想完全锁定“感染链”非常困难。26日,德国联邦国防军表示,

一名士兵与北威州的患者有过接触,已确诊感染了新冠肺炎。

巴符州则在25日确诊一名从意大利米兰度假归来的男子感染了新冠肺炎。26日,该男子的旅行伙伴及她父亲,均确诊被感染。26日晚间,又有一名32岁的患者确诊感染。此人曾去过意大利的科多诺,与其他3名感染者没有任何关系。

26日上午,默克尔总理的发言人塞伯特称,病毒已经明显靠近。他说:“到目前为止,在德国我们已经做到对个别感染者进行隔离治疗,从而防止了病毒的传播。我们将继续这样做。由于当地的出色工作,即使发生新的感染案例也会很快治愈。”此前在德国共检测到

科技日报特拉维夫2月26日电 (记者毛黎)以色列魏茨曼科学研究所的研究人员表示,他们通过研究确定了新的标记物,有望帮助预测免疫疗法对哪些癌症患者产生积极反应的机会更大。相关研究发表在《自然·通讯》上。

抗癌疗法面临的问题是没有一种药物适合所有患者,大多数药物对某些人效果很好,但对其他患有相同类型癌症的患者却几乎无作用。比如近年来,人们用称为检查点抑制剂(checkpoint inhibitors)的免疫疗法药物成功治疗了一定比例的黑素瘤患者,该药物通过消除妨碍人体自身免疫系统并阻止其攻击癌症的内部“障碍”产生疗效。不幸的是,对于某些患者,该药物仍然无效。

魏茨曼科学研究所亚德拉·萨缪尔教授领导研究小组与美国国立卫生研究院埃坦·鲁宾教授实验室开展合作认为,预测哪种疗法最可能有效是建立癌症个性化治疗的第一步。他们研究的重点是黑素瘤。

为了解不同人之间对免疫药物反应的差异,萨缪尔研究小组成员首先分析了癌症基因组图谱上的470名黑素瘤患者的数据。他们特别关注对“免疫蛋白酶”特定亚基(subunits)过度表达与过低表达这两类患者存活率的差异。

在免疫细胞除外的大多数细胞中,蛋白酶亚基正常表达存在着变化。蛋白酶是一种具有“切割器”作用的复合蛋白,能将长蛋白质分割成肽的短片段。这些肽随后通过人体白细胞抗原(HLA)的分子呈现在细胞表面,它们是基本“信息”,表达的是免疫系统需要评估和应对的新威胁。

免疫蛋白酶体由改变的亚基组合而成,因此产生了独特的HLA肽集合。研究团队认为,HLA肽库中的特定变化和过度表达可能会让免疫系统更好地识别肿瘤细胞,从而更好地消除癌细胞。

为检验哪种疗法最可能对患者有效建立癌症个性化治疗方法,研究人员培养了取自黑素瘤患者的肿瘤细胞系,这些患者体内对免疫蛋白酶体亚基过度表达,且均呈现了HLA肽。通过测试来自相同患者的免疫细胞的反应,他们发现与无过度表达的细胞呈现的HLA肽相比,新形成的HLA肽确实具有更高的反应性。

实验表明,在亚基过度表达的肿瘤细胞中,直接对抗癌症的各种免疫系统成分比平均水平更为普遍和活跃。研究人员建议,免疫蛋白酶的表达可以用作生物标志物预测黑素瘤疗法的更好结局,它与突变负荷测试一起,有望改善癌症患者对现有免疫疗法的匹配度。

免疫疗法被称为癌症治疗的“第4种手段”,旨在激活并依靠自身免疫机能,杀灭癌细胞和肿瘤组织。但目前认为,该方法虽然推进了癌症治疗,却仅有20%的患者能获得持久的临床受益,这也激励研究人员寻找可以预测疗法远期响应的生物标志物。此次最新标志物的出现,就可以更好的预测患者采取免疫疗法的效果,并对不断增加的临床预后指标进行了补充。这从另一个角度表明,迄今尚在完善的“第4种手段”,依然具备巨大潜力。

## 生物荧光广泛存在于两栖动物中

科技日报北京2月27日电 (记者张梦然)生物荧光指生物体吸收光能后发出的荧光。根据英国自然科研旗下《科学报告》杂志27日发表的一项动物学研究,生物荧光或广泛存在于两栖动物中,包括蝾螈和青蛙。这一研究推翻以前的认知,因为在在此之前,科学家仅在1种蝾螈和3种青蛙中观察到生物荧光。

此次,美国圣克劳德州立大学研究人员詹妮弗·莱博和马修·戴维森来自32种两栖动物的1至5个个体,暴露于蓝光或紫外线下,并使用光谱法测量了这些动物发出的光的波长。他们惊讶地发现,所有被检查的动物都是生物荧光的,不过不同物种之间的荧光样式存在显著差异,有的是斑点和条纹荧光,有的是骨骼或全身荧光。

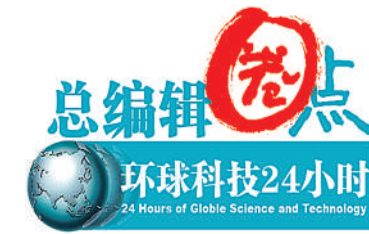
## 新技术可减缓小鼠渐冻症进展

科技日报华盛顿2月26日电 (记者刘海英)美国伊利诺伊大学厄巴纳-香槟分校研究人员开发出一种新的CRISPR基因编辑方法,能够使一种导致遗传性肌萎缩侧索硬化症(ALS)的突变基因永久失活。小鼠模型研究显示,这种新颖的治疗方法可以减缓ALS小鼠的病情进展,改善肌肉功能并延长其寿命。

ALS也叫渐冻症,是一种致命的运动神经元疾病。该疾病成因复杂,超氧化物歧化酶1(SOD1)基因突变被认为是重要的致病因素之一。有研究表明,大约20%的遗传性ALS是这种基因突变造成的。目前ALS还无法治愈,通过基因编辑使突变的SOD1基因表达失效,则被认为是一种很有潜力的治疗手段。但由于目前广泛用于基因治疗的腺相关病毒(AAV)载体携带能力的限制,这一手段到目前为止还没有被很好地应用。

# 新标记物有望预测 癌症免疫疗法有效性

# 癌症免疫疗法有效性



研究团队认为,生物荧光或许使两栖动物能够在弱光条件下定位彼此,因为它们的眼睛包含对绿光或蓝光敏感的杆状细胞。生物荧光可能使两栖动物与周围环境之间产生更大的反差,从而使其它两栖动物更容易察觉到它们。根据在其他生物荧光物种中的观察发现,生物荧光还可以帮助两栖动物伪装、模仿捕食者或选择配偶。

研究人员表示,生物荧光的潜在机制可能包括皮肤、分泌物和骨骼中存在荧光蛋白和化合物,或者可能与某些两栖动物的色素细胞(含色素反光细胞)的化学及结构组成有关。

以上发现表明,现代两栖动物的祖先能够发出生物荧光,从而导致该现象在现今的两栖动物中广泛存在。

此次,研究团队开发的一种内含肽介导的反式剪接系统,有效解决了AAV载体携带能力受限的问题,使得胞啶碱基编辑器的体内传递成为可能。借助这一系统,研究人员通过引入无意义的替换编码,使突变基因永久失活。小鼠模型研究结果证实了该系统的有效性。与对照小鼠相比,接受治疗的ALS小鼠的病情进展明显减缓,从疾病晚期发展到疾病末期的时间增加了85%。这些小鼠的肌肉萎缩率降低了,其肌肉功能也得到了改善。

研究人员指出,他们的研究扩展了单碱基编辑器的功能,并展示了其在基因治疗中的潜力。ALS只是新工具的首个应用目标,目前他们正在研究将其应用于杜氏肌营养不良和脊髓性肌萎缩症的治疗。相关研究发表在《分子疗法》杂志上。