

## 国际战“疫”行动

## 对刺突蛋白进行分子层面分析

## 奥密克戎感染人类细胞的细节揭示

科技日报北京1月23日电(记者刘震)据物理学组织网20日报道,加拿大不列颠哥伦比亚大学医学院的研究人员在最新一期《科学》杂志上撰文指出,他们利用低温电子显微镜,在接近原子分辨率下,首次对新冠病毒奥密克戎变种的刺突蛋白进行了分子尺度层面的分析,揭示了该变种如何附着并感染人类细胞的细节,有助新疗法的开发。

位于病毒外部的刺突蛋白是新冠病毒进入人类细胞的关键,此前的研究发现,奥

密克戎变种的刺突蛋白上出现了37个突变,是此前变种的3到5倍。

最新的结构分析结果显示,R493、S496和R498这几个突变在刺突蛋白和人类细胞受体——血管紧张素转化酶2(ACE2)之间创建了新的盐桥和氢键。研究人员得出结论称,这些新创建的氢键似乎增加了病毒与人类细胞的结合能力。

最新研究论文主要作者、不列颠哥伦比亚大学生物化学和分子生物学系教授史利南·苏布拉马尼亚姆博士说:“我们的研究结

果表明,相比新冠病毒原始毒株,奥密克戎与人类细胞的结合力更强,强度与新冠病毒德尔塔变种相当。”

随后,研究人员开展了进一步的实验,表明奥密克戎的刺突蛋白表现出更高的抗体逃避能力;其可在一定程度上逃避所有六种(能完全逃避其中五种)被检测克隆抗体。此外,奥密克戎对从接种疫苗者体内以及未接种疫苗者体内提取出的抗体的逃避能力都强于此前的新冠病毒变种。

苏布拉马尼亚姆强调:“我们的研究

结果表明,刺突蛋白上的突变可能是导致奥密克戎传染性增加的主要因素。此外,值得注意的是,与感染后未接种疫苗的患者获得的天然免疫力相比,奥密克戎对疫苗产生的免疫力的逃避程度更低,这表明接种疫苗仍然是我们最好的防御措施。”

研究人员表示,了解奥密克戎刺突蛋白的分子结构非常重要,通过分析病毒感染人类细胞的机制,科学家可以开发出更好的治疗方法来破坏这一过程并中和这一变种及其新冠病毒变种。

## 抗疫新希望!

## ACE2受体蛋白“纳米气泡”可防治新冠

科技日报北京1月23日电(实习记者张佳欣)据20日发表在《自然·通讯》杂志上的论文,美国西北大学医学院和得克萨斯大学MD安德森癌症中心的科学家们在临床前研究中发现,新冠肺炎患者的血液中含有血管紧张素转化酶2蛋白的天然纳米级大小的气泡——evACE2,并发现它可阻止广泛的新冠病毒毒株的感染,包括当前的多种新冠病毒变异株和将来可能出现的冠状病毒。

一旦开发成治疗产品,它就可以作为毒性最小的生物治疗方法造福人类。evACE2蛋白是纳米颗粒大小的微小脂质(脂肪)泡,表达ACE2蛋白(新冠病毒的受体)。科学家表示,这些气泡可在体内充当

诱饵,“引诱”新冠病毒离开细胞上的ACE2蛋白。

新冠病毒刺突蛋白“抓住”evACE2的“手柄”,而不是细胞内的ACE2,这一过程就能够阻止病毒进入人体细胞。一旦被捕获,病毒要么会无害地漂浮在周围,要么会被巨噬细胞免疫细胞清除,从此无法再引起感染。

该研究的联合资深作者、MD安德森癌症中心癌症生物学主席拉吉·卡鲁里博士表示,这项研究的关键是识别体内天然存在的细胞外小泡,这些小泡在其表面表达ACE2受体,这是抵抗新冠病毒的正常适应性防御的一部分表现。在此基础上,他们发现了一

种利用这种自然防御作为对抗新冠病毒的新潜在疗法。

这项研究首次表明evACE2蛋白能够阻断原始毒株相同或更好的效果对抗新的新冠病毒变种。研究人员发现,这些evACE2纳米气泡存在于人体血液中,是一种天然的抗病毒反应。病情越严重,患者血液检测到的evACE2水平越高。

“每当新的新冠病毒变异株激增时,最初的疫苗和治疗性抗体就可能对阿尔法、贝塔、德尔塔和最新的奥密克戎变种失去抵抗力。”西北大学范伯格医学院药理学和医学副教授刘惠平(音译)博士说,“然而,evACE2的美妙之处在于它具有超强的能力,可

以阻止广泛的冠状病毒毒株,包括目前的奥密克戎,甚至未来的冠状病毒感染人类。”

对小鼠的研究表明,当新冠病毒通过飞沫传播到气道时,evACE2具有预防或阻断感染的治疗潜力。

对抗新冠疫情最大的挑战之一是病毒的移动目标,它不断进化成具有突变的新的病毒株(变种)。这些新病毒株的病毒刺突蛋白存在各种变化,这可能导致感染率升高,突破性感染增加。

目前,该团队正在申请有关evACE2的专利,目标是与行业合作伙伴合作,开发evACE2作为预防和治疗新冠肺炎的生物治疗产品(鼻腔喷雾或注射疗法)。

## 转基因猪两肾成功移植到脑死亡人体——

## 异种器官移植推进临床 医疗供体或将增多

## 今日视点

◎实习记者 张佳欣

美国阿拉巴马大学伯明翰分校(UAB)医学院研究人员去年秋天成功将转基因猪的两个肾脏移植到了脑死亡的人体内,这项经过同行评审的研究结果发表于20日的《美国移植杂志》上。这是该校首次开展临床级猪-人肾脏移植手术。虽然此前已有转基因猪肾脏移植人体的重要进展,但在本次实验中生成的有关安全性和可行性的数据方面取得重大进展。

科学家将两个转基因猪肾脏移植到人类受体中,意味着有望增加将猪器官移植到人类体内的可移植器官的数量,这可能会为成千上万人面临器官衰竭的人提供更大帮助。

## 尽力反映“人-人”移植的每一步

UAB的第一个临床级猪-人肾脏移植的关键设计原则之一,是使其尽可能地反映人类之间正常肾脏同种异体移植的每一个步骤。

移植的猪肾是从饲养在无病原体、清洁设施中的供体猪身上取出的。然后肾脏被储存、运输和加工以供植入。移植的猪肾首次取自经过基因改造的猪,研究人员对这些猪的10个关键基因进行了改造,基因编辑的目的是为了使肾脏适合移植到人类身上。

手术前,受体和供体之间进行了交叉配型兼容性测试,以确定转基因猪肾及其预期受体是否能良好地进行组织匹配。

猪肾被放置在用于人类供体肾脏的解剖位置,与肾动脉、肾静脉和将尿液从肾脏输送到膀胱的输尿管具有相同的附件。

脑死亡的受体接受了用于人类间同种异体肾脏移植的标准免疫抑制疗法。

该研究旨在提供直接可比人体1期临床试验的基准,反映“人-人”之间标准移植的每一步骤。研究得到了机构审查委员会和机构动物护理和使用委员会的批准。

一名男性脑死亡患者在其本身的肾脏被切除后,接受了两个转基因猪肾的移植手术。虽然这名男性体内的生理压力不是支持肾功能的理想环境,但移植的肾脏可产生尿液并且在短期内没有被排斥。

图片来源:视觉中国

## 将异种移植推进到临床领域

目前,将人源化猪肾移植到非人类灵长类动物中的测试,仍无法回答“非人”与“人”之间的生物学差异而导致的关键问题。在开发第一个活人临床试验之前,必须填补这些风险相关知识空白。

还有一个问题是:猪肾能否耐受成人人体环境?

血压是一个障碍,因为非人类灵长类动物和猪的平均动脉血压低于成年人。如果没有人体临床前模型,外科医生就无法确定移植后血管是否能够维持完整性。UAB研究人员说,同样重要的是死者在血流再灌注时的相对动力学稳定性,这表明从异种移植中清除炎症介质不会引起心血管衰竭。

该实验还测试了手术过程中是否会出现危及生命的并发症。

移植外科医生雅伊梅·洛克博士说:“通

过实际移植,我们能够证明,可从经过基因改造的猪身上取出肾脏,将其移植到脑死亡的成年人体内,并使其保持完整,因此它可正常被血液灌注,就像人类同种异体移植一样。”

他表示,血管吻合保持完好,没有发生任何重大出血事件。

## 两个物种间交叉配型首被验证

非人类灵长类动物的研究不能完全回答人源化猪肾能否避免人类的超急性排斥反应。只有人类异种移植的试验才能充分检验这一点。UAB移植外科医生佩吉·波雷特说,如果受体的免疫系统识别出供体器官是异体器官,几分钟内就会发生超急性排斥反应。

一般来说,人对人的肾脏移植都要进行交叉配血。对于此次猪肾异种移植,UAB首创了一种新的猪与人组织相容性的交叉配型试验,标志着这两个物种之间的前瞻性交叉配型首次得到验证。

时,“LCIB”蛋白质就扩散到叶绿体中,从细胞的外部吸收二氧化碳。山野隆志称,“蛋白质的序列信息不变,但其作用方式发生了变化”。

众所周知,植物能够吸收太阳光进行光合作用,将水和二氧化碳转换为糖类。二氧化碳的浓度越高,光合作用的速率也会随之提升。既往研究已经证明了藻类在低浓度的二氧化碳环境中,通过“LCIB”蛋白质的活动

这种试验可筛选受体体内是否存在与供体猪的抗原发生反应的预先形成的抗体,这些抗体会导致超急性肾排斥反应。受体的血清与供体的淋巴细胞混合后,通过流式细胞术交叉配型试验进行筛选。测试需要四到六个小时。

去年秋天,当UAB团队对移植的猪肾进行再灌注时,肾脏重新恢复应有的色泽,“在23分钟内,它就开始排尿了。”波雷特说,这些肾脏一直存活了77小时。

研究人员表示,在广泛进行人类异种移植以治疗患有终末期肾病的活体人群之前,这种新的检测方法的发展是绝对关键的。现有证据表明,这种交叉配型试验非常准确,可预测猪肾移植与人类受体之间的相容性。

此外,这项研究的一个重要贡献是,研究人员通过每日活体监测肾脏的健康状况,发现其形成了不明原因的微观血凝块。他们正在调查以了解情况。

就能够高效吸收二氧化碳,但此前科学家们并不了解其具体是在何种环境和条件下产生了什么作用。

研究团队认为,藻类高效吸收二氧化碳的原理也能灵活运用在其他植物上,例如通过修改水稻和小麦的基因提高其光合作用能力,就有可能提高相关作物的产量。今后随着研究的加深,或能探明藻类光合作用特性的形成原理。

## 藻类高效“吸碳”原理揭开

科技日报北京1月23日电(记者李杨)据《日本经济新闻》报道,京都大学山野隆志副教授带领的研究团队发现,与吸收二氧化碳息息相关的“LCIB”蛋白质能够根据水中二氧化碳浓度的不同,在叶绿体内的不同部位发挥作用以便高效吸收二氧化碳。专家认为,该特性或许能够运用到其他农作物的品种改良之中。

山野隆志团队围绕生存在水中的藻类为

何在二氧化碳低浓度环境中维持光合作用这一课题进行了研究,并发现了其中的部分奥秘。研究团队使用衣藻属(一种单细胞绿藻)来仔细观察“LCIB”蛋白质在不同的二氧化碳浓度环境中所展现出的反应,得到了不同的观测结果。当水中二氧化碳浓度较低时,“LCIB”蛋白质就聚集在能够促进吸收二氧化碳的酶附近,去捕捉那些没能被酶吸收的二氧化碳。而在水中二氧化碳浓度较高

科技日报北京1月23日电(记者张梦然)据最新一期《细胞》杂志报道,美国科学家建立了一个基因组被剥离到了最基本要素的“最小活细胞”,以及一个反映其行为的细胞计算机模型。通过改进和测试该模型,科学家们表示正在开发一个用于预测基因组、生命条件或活细胞物理特性的变化将如何改变其功能的系统。

美国伊利诺伊大学厄巴纳分校化学教授贾达·露西-舒尔滕说,最小细胞具有精简的基因组,这些基因携带有复制DNA、生长、分裂和执行大多数其他定义生命的功能所必需的基因。研究人员说:“此处的新奇之处在于,我们开发了一个3D、完全动态的最小活细胞动力学模型,该模型模拟了实际细胞中发生的情况。”

该模拟以原子尺度绘制出3D空间中数千个细胞成分的精确位置和化学特征。它跟踪这些分子在细胞中扩散并相遇需要多长时间,当它们扩散时会发生什么样的化学反应,以及每一步需要多少能量。

为了构建最小细胞,美国加州克雷格·文特研究所(JCVI)科学家转向最简单的活细胞支原体,这是一种寄生于其他生物体的细菌。在之前的研究中,JCVI团队构建了一个合成基因组,并在富含细胞维持所需的所有营养和因素的环境中培养细胞。对于这项新研究,该团队添加了部分基因以提高细胞的活力。该细胞比任何天然细胞都简单,因此更容易在计算机上建模。

舒尔滕说,模拟像活细胞这样巨大而复杂的东西依赖于数十年研究的数据。为了建立计算机模型,研究人员必须考虑细胞DNA、脂质、氨基酸的物理和化学特性,以及基因转录、翻译和蛋白质构建机制。他们还必须模拟每个成分如何随细胞扩散,跟踪细胞生命周期中每个步骤所需的能量。

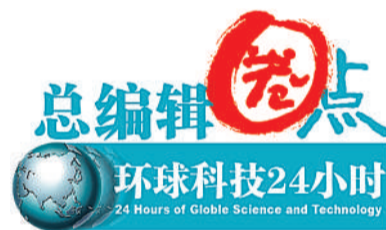
这些模拟让研究人员深入了解了细胞如何“平衡其新陈代谢、遗传过程和生长的需求”。例如,该模型显示,细胞利用其大部分能量将必需的离子和分子导入其细胞膜。这是因为支原体从其他生物体中获得了生存所需的大部分物质。

研究人员表示,该模型模拟了一个最小细胞内从其出生到两小时后分裂的所有化学反应。这个最小活细胞的3D、全动力学模型打开了一扇了解细胞内部运作的窗口,展示了所有细胞成分是如何响应内部和外部线索相互作用和变化的,将帮助研究人员更好地理解生命的基本原则。

细胞,是众多生命体的基本结构和功能单位。可以说,它们是构建生命体的一砖一瓦。它们是“基本”的,却不是“简单”的。甚至,越是深入细微之处,就越有可能发现,它们所包含的微观世界充满深邃奥妙的玄机,有待人类探索和破解。构建3D最小活细胞,则为透视细胞中的微观世界,提供了一种独特的路径和视角。

## 3D「最小活细胞」模拟细胞内部运作

有助更好理解生命基本原则



## 国际要闻回顾

(1月17日-1月23日)

## 国际聚焦

**暗能量光谱仪创建迄今最大宇宙3D地图**

美国暗能量光谱仪项目打破了之前所有3D星系调查的纪录,在完成前7个月的调查后,创建了有史以来最大、最详细的宇宙地图。这张极其详细的3D地图将有助于更好地了解暗能量及宇宙的过去和未来。调查使用的技术和取得的成就也将帮助科学家们揭示宇宙中最强大光源的秘密。

## 科“星”闪耀

**“地球生物基因组计划”开始全面测序**

全球范围内绘制所有已知植物、动物、真菌和其他微生物生命基因组的努力正进入一个新阶段,从试点项目转向全面测序。地球生物基因组计划的这一新阶段描述了该项目的目标,迄今为止的成就和后续步骤,这是生物学史上最大规模的协同努力。

## 蓦然回“首”

**硅量子计算机保真度获重大突破**

来自三个团队的科学家们在开发容错量子计算机方面取得重要突破。他们验证了硅量子位门保真度,超越了容错计算机的阈值(99%)。研究成果证实,硅材料中强大、可靠的量子计算正在成为现实。研究还表明,硅量子计算机与超导和离子阱一样,是实现大规模量子计算机研发的有前途的候选者。

## “最”案现场

**传感器阵列以最高分辨率记录脑信号**

一个由工程师、外科医生和医学研究人员组成的团队发布了来自人类和大鼠的数据,证明一种新的大脑传感器阵列可直接从人脑表面记录电信号,并实现破纪录的细节处理。该大脑传感器具有密集网格,由1024或2048个嵌入式皮

质电极(ECoG)传感器组成。如果获准用于临床,传感器将直接来自大脑皮层表面为外科医生提供大脑信号信息,且分辨率比目前可用的高100倍。相比之下,当今手术中最常用的ECoG网格通常具有16到64个传感器。

## 技术刷新

**每秒15000个!细胞分类速度创下新纪录**

美国BD医疗技术公司20日宣布,其与欧洲分子生物学实验室合作进行的一项研究,对流式细胞术进行了重大创新,该技术增加了荧光成像和基于图像的决策,以极高的速度对单个细胞进行分类。其基于每个细胞的视觉细节,而不仅仅是生物标志物的类型或数量。这项新技术有可能改变免疫学、细胞生物学和基因组学研究,并实现基于细胞的新疗法开发。该成果21日以《科学》封面故事的形式发表。

## 基础探索

**“超吸收”量子电池概念得到验证**

超吸收是一种适用于量子技术的复杂科学理论,它表示一种量子集体效应,分子状态之间的转变会产生建设性干扰。澳大利亚阿德莱德大学的研究人员及其海外合作伙伴在使量子电池成为现实的过程中迈出了关键一步。他们成功地证明了超吸收的概念,这是支撑量子电池的关键思想。

## 奇观轶闻

**宇宙中有4000亿个黑洞**

宇宙中究竟有多少个黑洞?科学家们现在终于给出了答案:意大利国际高等研究院等机构的科学家称,他们首次对恒星级黑洞的数量进行了统计,计算出了其在整个宇宙中的分布情况,并据此计算出目前可观测宇宙中黑洞的数量约为4000亿个。

(本栏目主持人 张梦然)