

# 分子机器的“秘密武器”曝光

科技日报北京2月26日电(记者张梦然)核糖核酸(RNA)的用处非常多,但它们也会出“故障”。控制RNA并不容易,不过人体细胞自带分子机器,可在正确的时间和地点处理RNA。大多数分子机器都配备了一个“马达”来产生解开RNA分子所需的能量,但一台名为Dis3L2的机器是个例外,这种酶可自行展开并破坏RNA分子。多年来,这一困扰着科学家。据最新一期《自然·结构

与分子生物学》报道,现在,美国冷泉港实验室的生物化学家乔舒亚·图尔领导的团队解开了个中奥秘。

RNA正在迎来其科研价值的高光时刻。这些小分子有多种形状和大小,从短而简单的发夹环,到长而纠结的排列。传统上它们以帮助细胞制造蛋白质而闻名,但实际上可做的更多:RNA可帮助激活或停用基因、改变染色体的形状,甚至破坏其他RNA分子。不幸

的是,RNA也会出“故障”,并会导致癌症和发育障碍。

使用最先进的分子成像技术,研究团队在实验中捕获了Dis3L2。他们将RNA的分子机器夹片段喂入,并观察它在不同阶段被“吃掉”。机器咀嚼完RNA的尖端后,再像展开手臂一样,将发夹剥开并完成工作。

研究人员表示这一幕非常“戏剧化”,团队随后尝试修补Dis3L2机器,寻

找能够使其张开并破坏RNA的零件。研究人员将其缩小为一个突出的楔形,在机器改变形状后留下未覆盖的部分,一旦研究人员移除楔形物,Dis3L2就无法再解开RNA发夹,机器也无法运行。

这些发现揭示了一种令人惊讶的新方式,即人体细胞中的RNA与正执行任务的机器之间的“相处关系”,其前景将有助于科学家开发更好的治疗方法,以应对由RNA失控引起的疾病。

## 超越新冠疫苗 攻击癌症细胞

# 脂质纳米颗粒有望“大显身手”

科技创新世界潮 223

◎本报记者 刘霞

在应对新冠肺炎的鏖战中,脂质纳米颗粒(LNP)发挥了重要作用且引发极大关注。英国《自然》杂志网站2月22日报道指出,除用于研制新冠疫苗,LNP还可应用于治疗癌症等疾病,不过科学家们仍面临着降低其毒性,以及将其输送到体内合适器官等难题。

### 小块头 大用途

LNP将小分子输送到人体内,其输送的最著名“货物”是信使核糖核酸(mRNA),后者是一些新冠疫苗的关键成分。一旦进入人体内,LNP会通过内存作用进入细胞内体,并释放到细胞质中。

Acuitas公司为辉瑞开发的mRNA新冠疫苗研制LNP,该公司高级科学家芭芭拉·梅称,新冠疫情加速了人们对LNP的认知、关注和接受程度。接下来,科学家可能会研发针对其他传染病(如艾滋病或疟疾)或非传染性疾病(如癌症)的LNP-mRNA疫苗。而且,LNP的运载潜力并不局限于mRNA,它可运载不同类型的载体,将在多个治疗领域大显身手。

### 超越mRNA疫苗

LNP领域目前最令人兴奋的方向是基因编辑。

LNP可携带基因编辑机制,如Cas9 mRNA或引导RNA等进入细胞,这使LNP能用作基因治疗递送系统。目前,有一种基于LNP的CRISPR-Cas9候选疗法正在开展临床试验,其靶向肝脏中的PCSK9基因,旨在治疗家族性高胆固醇血症。其他基因疗

法还包括利用LNP在囊性纤维化患者体内操纵CFTR基因,或用于治疗罕见遗传疾病。

LNP的另一个潜在应用是免疫治疗。使用嵌合抗体受体(CAR)对T细胞或自然杀伤(NK)细胞等淋巴细胞进行基因修饰已被证明对淋巴瘤有用。这一过程通常会从患者血液中提取淋巴细胞,对其进行编辑以表达CAR,然后将其重新输入患者血液内。但LNP可让CAR mRNA穿梭到靶淋巴细胞,从而在体内表达所需的CAR。体内研究证明这一过程能对小鼠T细胞起作用,相关研究刊发于《科学》杂志。

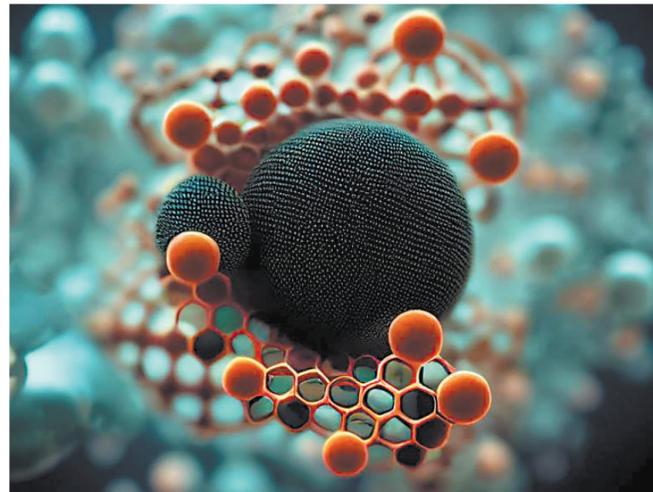
ProMab生物技术公司2022年9月在CAR-TCR峰会上展示了初步数据,涉及LNP将CAR mRNA引导至NK细胞,然后杀死靶细胞。研究人员称,RNA-LNP是一项激动人心的新技术,可用于输送CAR和对付癌症的双特异性抗体。

LNP还可输送小干扰RNA(siRNA)。例如,美国食品和药物管理局批准的第一种siRNA药物patisiran,使用LNP递送针对名为转甲状腺素的基因产物的siRNA,后者通过抑制转甲状腺素蛋白的产生来治疗一种淀粉样变。

### 降低毒性 提高疗效

不过,科学家们指出,为使LNP能充当最佳载体,他们仍需要进行大量研究。主要挑战之一是:与用于研制疫苗相比,LNP用于基因疗法和其他常规疗法时需要更高剂量,高剂量LNP会引发细胞的毒性反应,因此降低LNP的毒性成为当务之急。

有不同方法可降低LNP治疗的毒性。一是通过研究脂质如何影响毒性。以色列特拉维夫大学纳米医学实验室主任丹·皮尔一直在开发一系列新脂质,这些脂质具有生物降解性更强、



癌症细胞是LNP-mRNA的主要靶点之一。图片来源:英国《自然》杂志网站

免疫原性更低等特点。他相信,免疫原性更低的脂质对治疗效果会更好。

这也将有助于LNP更有效地交付“货物”。目前影响LNP递送效率的一个障碍是:当LNP被细胞吸收且并没有完全释放到其目标中时,它们往往会被困于细胞的核内体中。美国卡耐基梅隆大学教授凯瑟琳·怀特黑德认为,提升核内体逃逸能力对未来几代LNP至关重要,逃逸能力越强,使用的LNP剂量就越低,从而能大幅减少副作用。

### 到达正确的器官

影响LNP大展拳脚的另一个障碍是让其能到达身体不同部位。LNP一般会转移到肝脏,但对于靶向基因治疗等应用,有必要将其引导到肺、肾或脑

等其他器官。

研究人员称,要防止LNP在肝脏积累,也要将其引导到特定位置,如它们需要穿过血脑屏障才能在大脑中发挥作用。

目前有不同团队在尝试不同方式,但还没有明确的答案。一些小组正在研究LNP中的脂质如何影响其对不同器官的靶向性;另一些小组则在探索在LNP表面添加靶向配体以帮助它们与特定细胞结合。

研究人员指出,如果能将LNP绕过肝脏,进入肺或脾脏等其他器官,那么这将显著增加其治疗潜力。

LNP-mRNA新冠疫苗广泛应用的一个障碍是需要将其保存在极低温度下,而热稳定LNP能在室温下保持稳定。耐热配方对改变mRNA疫苗和疗法的前景至关重要。

研究人员表示,NASA的“源光谱释义资源安全风化层辨认”探测器今年将从小行星“贝努”上采集的样本送回地球,届时他们将直接比较来自两个小行星的样本。

物质储藏了地球生命所必需的化学成分。相关研究刊发于2月23日出版的《科学》杂志。

在最新分析中,科研团队在样品中发现了11种氨基酸,某些氨基酸被陆地生物广泛用作构建蛋白质的成分。蛋白质对生命至关重要,因为它们被用来制造加速或调节化学反应的酶,以及头发和肌肉等各种结构。样本中还包含多种在液态水存在条件下形成的有机物,包括脂肪族胺、羧酸、多环芳香烃和含氮杂环化合物。

研究人员称,尽管“龙宫”小行星表面环境恶劣,但由于太阳加热和紫

科技日报北京2月26日电(记者张佳欣)没有两个人的心跳是一样的。心脏的大小和形状可能因人而异,对于心脏病患者来说,这些差异尤其明显。美国麻省理工学院工程师团队开发出一种程序,可3D打印患者柔软而灵活的心脏复制品,并可控制其泵送动作,以模仿患者的泵血能力。他们希望通过这种方式帮助医生根据患者特定的心脏形态和功能定制治疗方案。研究团队22日在《科学·机器人》杂志上的一项研究中报告了该成果。

研究人员首先将患者心脏的医学图像转换为3D计算机模型,然后使用基于聚合物的墨水进行3D打印,得到的是一个柔软、灵活的外壳,与患者自己的心脏形状一模一样,研究小组还可使用这种方法打印患者的主动脉。

为了模拟心脏的泵血动作,该团队制作了类似于血压袖带的袖套,将打印出来的心脏和主动脉包裹起来。每个“袖套”的底面都类似于有精确图案的气泡膜。当“袖套”连接到气动系统时,研究人员可调整流出的空气,有节奏地使套筒内气泡膨胀并收缩心脏,模仿其泵送动作。

研究小组还在主动脉周围给一个单独的套筒充气。他们表示,可调整这种收缩以模仿主动脉瓣狭窄。

医生通常通过外科手术植入人造瓣膜来治疗主动脉瓣狭窄,这种人造瓣膜可以扩大主动脉的自然瓣膜。该团队表示,未来医生可能会使用他们的新程序首先打印患者的心脏和主动脉,然后在打印的模型中植入各种瓣膜,看看哪种设计能产生最好的功能,并适合特定的患者。心脏复制品也可被实验室和医疗器械行业用作测试各种类型治疗方法的现实平台。

研究人员表示,每个人的心脏都是不同的,新系统的优势在于,不仅可重建患者心脏的形态,还可重建其在生理和疾病方面的功能。

3D打印在医学领域的应用已有时日。比较常见的应用场景是,利用3D打印技术复制牙齿、骨骼等人体部位或器官,用于医学训练和研究。当然,也可以精准地对患者的某个器官进行3D建模并打印出来,帮助医生做手术前的研究判断和准备。不过能够将人体器官复制出来,同时模拟这些器官运行的应用还比较少见。最新研究不但复制出柔软灵活的心脏,还能让这个“假心脏”模拟泵血动作,充分显示出3D打印技术在医学领域的应用正日益深入、精准、高端。

## 不吃早餐或削弱免疫系统功能

科技日报讯(记者张佳欣)美国西奈山伊坎医学院对小鼠模型研究发现,禁食可能不利于抵御感染,并可能导致心脏病风险增加。发表在2月23日《免疫》杂志上的该研究,可能会让人们更好地理解长期禁食对身体的影响。

研究人员为更好地了解禁食如何影响免疫系统对照分析了两组小鼠。其中一组在醒来后立即吃早餐,这是它们一天中最丰盛的一餐,另一组不吃早餐。研究人员收集了两组小鼠醒来时的基线血液样本,再次收集分别是4小时和8小时后。

在做血液检查时,研究人员注意到禁食组在单核细胞数量上大不相同。单核细胞是指在骨髓中制造并在体内传播的白细胞,它们在体内扮演着许多关键角色,可对抗感染、心脏病甚至是癌症。

在基线时,所有小鼠的单核细胞

# 3D打印「心脏」与「真心」无异

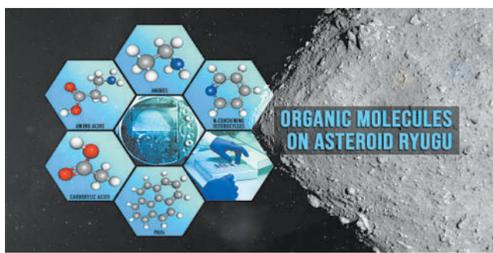
可根据特定形态和功能定制治疗方案

总编辑 卷点  
环球科技24小时  
24 Hours of Global Science and Technology

## 地球生命所需化学成分来自太空再添佐证

# 小行星“龙宫”样本富含有机物

科技日报讯(记者刘霞)包括美国国家航空航天局(NASA)在内的国际团队,首次对日本“鸟岛2号”飞船采集



科学家在“龙宫”样本中发现的有机分子类型。

图片来源:NASA/日本宇宙研究开发机构(JAXA)

到的小行星“龙宫”表面的样本进行了分析。结果显示样本拥有丰富的有机分子。最新发现表明,来自太空的有机

物质储藏了地球生命所必需的化学成分。相关研究刊发于2月23日出版的《科学》杂志。

在最新分析中,科研团队在样品中发现了11种氨基酸,某些氨基酸被陆地生物广泛用作构建蛋白质的成分。蛋白质对生命至关重要,因为它们被用来制造加速或调节化学反应的酶,以及头发和肌肉等各种结构。样本中还包含多种在液态水存在条件下形成的有机物,包括脂肪族胺、羧酸、多环芳香烃和含氮杂环化合物。

研究人员称,尽管“龙宫”小行星表面环境恶劣,但由于太阳加热和紫

外线照射,以及高真空条件下的宇宙射线照射,小行星表面仍存在生命前

分子。在“龙宫”上发现的氨基酸与某些类型富碳陨石中所发现的基本一致,但一些在富碳陨石中发现的糖和核碱基,尚未在样品中鉴定出来。这些化合物可能存在于“龙宫”,但现在研究的样本质量相对较小,因此还未被分析出来。

研究人员表示,NASA的“源光谱释义资源安全风化层辨认”探测器今年将从小行星“贝努”上采集的样本送回地球,届时他们将直接比较来自两个小行星的样本。

## 蘑菇可取代塑料制造超轻材料

### 用于研发运动设备和防弹衣等

科技日报讯(记者刘霞)芬兰科学家揭示了木蹄层孔菌拥有非凡的机械性能和超轻“体重”背后的秘密。结果显示,这种蘑菇复杂的结构可被模仿,取代塑料制成超轻的高性能材料,用于研制运动设备和防弹衣等。相关研究刊发于2月22日出版的《科学进展》杂志。

芬兰国家技术研究中心的研究表明,木蹄层孔菌的子实体是一种功能分

级的材料,具有三个不同的层。菌丝体网络是所有层中的主要成分,但每一层中菌丝体都表现出非常独特的微观结构,具有独特的方向、纵横比、密度和分枝长度。细胞外基质充当增强黏合剂,在数量、聚合物含量和互连性方面,每一层都有所不同。

研究显示,木蹄层孔菌的结构非常独特,因此它可被修改,以创建拥有不

同性能的多种材料,这些材料的性能超过了大多数天然和人造材料。

最新结果首次显示了木蹄层孔菌在整个进化过程中复杂的结构、化学和机械特征,这些特性协同作用,可创造出一种全新的高性能材料。研究结果有望催生下一代坚固、轻质、可持续材料,用于研制抗冲击植入物、运动设备、防弹衣、飞机外壳、电子设备或挡风玻

璃表面涂层等。

研究人员称,木蹄层孔菌的结构和生物化学原理为材料工程开辟了新的可能性,例如制造超轻量材料、具有增强机械性能的纳米复合材料,或探索具有高性能的下一代可编程材料的新制造路线。此外,使用简单的成分种植出材料,有助于降低未来制造和消费材料的成本、时间,并更具可持续性。

## 罕见! 米兰人身高数千年未变

科技日报讯(记者张梦然)《科学报告》发表的一项研究分析了从罗马时代到20世纪期间,埋葬在意大利米兰的500多例个体的遗骸,发现米兰居民的平均身高在过去2000年里几乎没有变化。研究发现,虽然不同时代的个体有矮有矮,但男性和女性的平均身高在不同时期并无太大变化。

人类身高或称天然身高,受到遗传和环境的影响,常作为评估人类种群健康和社会动力学的指标。意大利米兰大学科学家分析了历史上2000多年里,埋葬在米兰的549例男性和女性遗体。这个时期覆盖了罗马时代(公元前1—5世纪)、中世纪早期(公元6—10世纪)、中世纪后期(公元11—

15世纪)、近代(公元16—18世纪)和当代(公元19—20世纪)。根据墓地发现的遗骸和埋葬点的历史数据判断,这些遗骸都来自非富裕阶级。

研究人员发现男性的身高在152厘米至195.4厘米之间,平均身高168.5厘米。女性身高在143.5厘米至177.6厘米之间,平均身高157.8厘米。男性和女性的平均身高在历史上保持稳定,不同时期并无显著差异。

研究人员指出,身高趋势的长期稳定可能和米兰的生活条件比其他地区更好有关。有记录显示,米兰当地的自然资源丰富,而城墙也能抵御潜在威胁。团队最后表示,他们的研究是发现人群身高在数千年里保持不变的一个罕见个例。