

优化“基因魔剪”可极大减少突变

科技日报北京4月11日电(记者张佳欣)CRISPR-Cas9基因编辑过程存在副作用,包括不需要的突变和细胞毒性。据10日发表在《自然·生物医学工程》杂志上的论文,日本九州大学和名古屋大学医学院的研究人员开发出一种优化的基因组编辑方法,可极大地减少突变,从而更有效地治疗遗传疾病。

以CRISPR-Cas9为核心的基因组编辑技术的缺点之一是突变和脱靶效应。这通常是由于酶靶向具有与目标

位点相似序列的基因组位点引起的。同样,当基因改变时,会发生染色体水平的突变,这阻碍了癌症基因治疗的临床试验,甚至导致正在接受肌肉营养不良治疗的患者死亡。研究小组假设,目前使用Cas9的编辑方案会导致DNA过度切割,从而导致一些突变。

为了验证这一假设,研究小组在小鼠细胞中构建了一个名为“AIMS”的系统,该系统分别评估了每条染色体上Cas9的活性。结果表明,常用的方法具有非常高的编辑活跃度,这种高活跃度

会导致一些副作用。他们发现,将额外的胞嘧啶延伸至gRNA的5端是有效的,可有效抑制过度活跃,并允许控制DNA切割。

新技术减少了脱靶效应和细胞毒性,提高了单等位基因选择性编辑的效率,并提高了DNA双链断裂修复最常用的同源定向修复机制的效率。

为了在医学环境中测试其有效性,研究人员调查了一种名为进行性骨化性纤维发育不良的罕见疾病。使用小鼠模型,他们创造出与人类版本相同的

基因。然后,使用患者来源的诱导性多能干细胞,他们能修复损伤,精确到导致疾病的相关等位基因中的单个核苷酸,这证明了该技术用于基因治疗的安全性和有效性。

团队还构建了各种基因组编辑模式与Cas9活性之间相关性的首个数学模型,使用户能够在整个细胞群体中模拟基因组编辑的结果。这一突破使研究人员能够确定效率最大化的Cas9基因编辑过程,从而减少所需的巨大成本和劳动力。

不明原因儿童肝炎,查明了吗?

——三项独立研究显示与II型腺相关病毒有关

今日视点

◎本报记者 张梦然

不明原因儿童严重急性肝炎,顾名思义,其病因和发病机制一直未明且在研究中。

现在3项独立研究指出,2022年以来的不明原因儿童肝炎病例增加,与II型腺相关病毒(AAV2)这种常见的儿童病毒有关。

但遗憾的是,目前依然不能确定AAV2究竟为肝炎的致病原因,抑或仅仅是另一种病毒感染的提示。

“元凶”隐匿的神秘病原体

去年至今,英美等35个国家一共报告了1000多例不明原因小儿肝炎。部分病例很重,需开展肝脏移植;其中少数病例有生命危险。

去年4月以来,欧洲疾病预防控制中心和世界卫生组织(WHO)官方网站多次公布此病相关信息。WHO也发布了诊断建议,但由于“元凶”的隐匿,对治疗方案并无推荐意见。

此前开展的分析发现,这些肝炎与人腺病毒(感染人类的常见病原体,会导致呼吸道感染或肠胃炎等疾病)有关,但不能确定二者之间是否为因果关系。

WHO认为,腺病毒通常引起低龄儿童轻度、自限性的消化道或呼吸道感染,不能完全解释该病一些较严重的临床表现。而腺相关病毒(AAV)和腺病毒是用

于基因传递的两种不同类型的病毒载体。它们都具有感染广泛宿主的能力,但二者在水平、基因表达的起效和持续时间以及免疫应答上,都存在区别。譬如,腺病毒具有高水平的蛋白质表达和瞬时基因表达,而AAV的蛋白质表达水平虽相对较低,却有长效基因表达的能力。

AAV2扮演了什么角色

《自然》杂志最新发表的3篇独立研究论文用证据表明,AAV2感染与不明原因儿童肝炎增加有关。

美国加州大学旧金山分校传染病专家邱彦及其同事此次分析了美国16名不明原因儿童严重急性肝炎患儿的样本,并与113名对照组个体进行了对比。团队在取自14名患儿的13个血样中检测到了AAV2(93%),而对照组只检出了4人(3.5%)。所有14名患儿的人腺病毒检测也呈阳性。在感染了AAV2的13名患儿中,团队还检测到了辅助病毒(如爱泼斯坦-巴尔病毒或HHV-6的某种人疱疹病毒)的合并感染,这类病毒可能会促进AAV2的复制。他们认为,这类肝炎的严重性可能与涉及AAV2及辅助病毒的合并感染有关。

在另外两项研究中,英国格拉斯哥大学艾玛·汤普森团队以及英国伦敦大学学院朱迪思·布罗伊尔团队分别报道了在美国的类似发现。第一个团队在32个肝炎病例的26个病例中检测到了AAV2(81%),而对照组在74人中检出了5人(7%);第二个团队在28个肝炎病例的27个病例中检测到了AAV2



图片来源:视觉中国

(96.4%),而对照组的检出率也很低。

汤普森团队还发现了宿主遗传学与肝炎病例之间的相关性:约93%的感染患儿携带人白细胞抗原(帮助免疫系统识别受感染细胞的一种分子)的一个特殊基因,而对照组的这一比例约为16%——该结果表明,有些儿童可能在遗传学上更容易患上某类肝炎。布罗伊尔团队则检测到低水平的人腺病毒和人乙型肝炎病毒6B(HHV-6B),他们认为这些病毒或促进了AAV2的复制,潜在诱导了免疫介导的肝脏损伤。

能否排除新冠的影响

新的3项研究都把AAV2感染与不明原因儿童肝炎的近期增加相关联,不过,虽然研究人员已知这种病毒能在肝

脏中复制,但它在缺少“辅助”病毒的情况下复制,目前还不清楚该病毒在肝病发病中扮演了怎样的角色。

关于病例数上升的背后因素,相关问题仍有待解答。

值得注意的是,由于检测到多种病毒共同感染,因此3项研究均提及了不明原因儿童肝炎与新冠肺炎的关联。

在《自然》同时发表的“新闻与观点”文章中,德国柏林夏里特医学院弗兰克·塔克分析了新冠疫情封锁措施的部分影响。他写道,“2022年春季的肝炎暴发与全球放宽防疫措施同步发生,之后病例数迅速回落”。他认为,对暴发时间点的解释可以是儿童在封锁解除后突然接触到大量病毒,或是因为免疫系统缺乏训练,导致他们更容易感染本来没那么严重的病毒。

双器官芯片模拟脂肪肝产生机制

科技日报北京4月11日电(记者张梦然)日本京都大学集成细胞材料科学研究所(iCeMS)的科学家设计出一种新芯片,可将不同细胞类型保存在相互连接的微小腔室中,这一集成肝肠芯片(iGLC)可让科学家更好地了解器官之间的生理和疾病相互作用,提高对非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)的理解。相关论文发表在最新一期《通讯生物学》杂志上。

NAFLD影响了相当大比例的人,但尚未建立有效的治疗方法。这是因为NAFLD相当复杂,涉及肠道和肝脏内部及二者之间的广泛相互作用,称为肠道-肝脏轴。且由于物种之间存在差异,因此很难使用小鼠等动物对这些相互作用进行建模。

研究人员此次将来自肝癌细胞系和肠道癌细胞系的细胞置于不同的腔室,开发出他们的iGLC平台。这些腔

室通过微小的流体通道连接,通道阀门可打开和关闭。平台还包括用于在腔室之间推动流体的泵,允许液体介质通过两个腔室,同时保持细胞分离,模拟人体肠道和肝脏之间的循环。这种平台还能引入新物质,例如游离脂肪酸,以测试它们对两个相互作用的“器官”的影响。

重要的是,该平台还有两种功能:一种防止芯片吸收可能影响实验的脂

肪分子;另一种促进细胞生长。

与单独培养的不同细胞相比,在iGLC平台中培养的肠道和肝细胞的基因表达发生了显著变化。研究人员还记录了在引入游离脂肪酸1天或7天后细胞发生的具体变化。1天的游离脂肪酸导致细胞内DNA开始损伤,7天的循环游离脂肪酸导致它们在细胞中积累,以至于DNA损伤导致细胞死亡,类似于严重的NAFLD病例。

“失控”黑洞脱离宿主星系狂奔



“落跑”黑洞逃离其宿主星系(艺术图)。

图片来源:美国国家航空航天局/欧洲空间局

科技日报北京4月11日电(记者刘霞)据美国趣味科学网10日报道,美国天文学家发现了一个“失控”的黑洞,似乎正在逃离其宿主星系,在太空中狂奔,身后拖曳着一些气体和恒星。研究团队指出,如果这一发现获得证实,将是超大质量黑洞从其宿主星系喷射出来并在星际空间漫游的首个观测证据。相关研究刊发于最新一期《天体物理杂志快报》。

研究人员使用哈勃空间望远镜观测距离地球约75亿光年的矮星系RCP 28时,发现了这个“落跑”的黑洞,其表现为一条明亮的条纹。后续观测显示,这个条纹长20多万光年,大约是银河系宽度的两倍,由形成恒星的压缩气体组成。条纹正好指向星系的中心,而那里一般是超大质量黑洞的“地盘”。

研究团队估计,这个黑洞的质量约为太阳质量的2000万倍,正以560万公里/小时的速度脱离其宿主星系。研究主要作者、耶鲁大学物理学和

天文学教授彼得·范·多库姆指出,他们在哈勃空间望远镜的图像中发现了一条指向星系中心的细线,随后,他们使用位于夏威夷的凯克望远镜,发现这条线和星系是相连的。详细分析显示,一个巨大的黑洞,正从星系中喷射出来,“尾巴”上拖曳着气体和新形成的恒星。如果这一推论得到证实,将是科学家们第一次有明确证据证明超大质量黑洞可以从星系中逃逸。

多库姆解释说,当三个质量相似的物体因为引力相互作用时,会导致两个物体“联手”,而将第三个物体“弹出”。这可能意味着,这个“失控”黑洞曾经是一对罕见的超大质量黑洞的一部分,在一次星系合并期间,第三个超大质量黑洞“闯入”,将其中一个黑洞“驱逐出境”。

多库姆表示,超大质量黑洞从星系中喷射而出已被预测了50年,但迄今科学家们未曾明确观测到此类现象。他们还需要使用其他望远镜进一步观测,找到这种黑洞的直接证据。

科技日报北京4月11日电(记者刘霞)据英国《新科学家》杂志网站10日报道,英国科学家开发了一种技术,利用激光在生物体内3D打印出导电电路,这项技术未来有望用于创建和维护人体植入物或脑机接口。相关研究刊发于最新一期《先进材料技术》杂志。

从起搏器到仿生耳朵,电子植入物已经很普遍,但将它们植入人体内可能会有感染的风险。而且,如果出现故障,很难修复。鉴于此,英国兰卡斯特大学的约翰·哈迪及其同事开发了一种技术,利用激光在生物体内3D打印出导电电路。

该团队首先将含有荧光塑料聚吡咯的“墨水”注入线虫(秀丽隐杆线虫)体内。这种墨水被设计可以与一台光子3D打印机一起工作,该打印机使用激光来打印出特定形状的材料并使其导电。利用这台3D打印机,该团队在蠕虫体内创造了星形和正方形导电电路。

哈迪指出,科学家们已经知道,在生物体内进行3D打印是可行的,所以从原则上说,对于人类或其他更大的生物体,也可以打印大约10厘米宽(或厚)的物体。

科学家此前已经在生物体内利用3D打印技术打印出物体,这是该技术首次用于制造导电电路。哈迪说,这项技术有望在多个领域大显身手。比如在生物医学领域,可用于如维护大脑深层电极和脑机接口;在农业领域,可在种子内打印电子标签以防止假冒,或在水果中打印电子标记以辅助机器人采摘。

英国谢菲尔德大学的伊万·米涅夫教授并未参与这项研究,他指出,这种方法很巧妙,有可能被开发成与活组织细胞交织在一起且拥有计算能力的电子设备。不过这种方法被用于人类的脑机接口等设备之前,还有很多工作要做。

在皮肤上打印电路,或者在人体内打印骨骼,都是之前已经引起过关注的成果。不过,在人体内直接打印电路,还是头一次。生物体和电子机械结合,已经从科幻概念变成现实。而在体内打印电路,则意味着植入物受到的限制更少,可以更加灵活多样,且即使它出现问题,也可以在无创情况下开展修复——让材料进入人体,然后在需要的位置修补或重构电路即可。当然,任何技术要进入人体都需谨慎。它或许有广阔前景,但还需一步步开展实验。

企鹅减少 南冰洋铁循环也少了

科技日报北京4月11日电(记者张佳欣)企鹅数量竟与南冰洋铁循环有关联?根据《自然·通讯》发表的一项新研究,帽带企鹅每年估计循环521吨铁,但它们在两极的数量锐减或影响了南冰洋的铁循环。这些企鹅现在循环的铁可能只有40年前的一半,因为其种群数量自1980年代以来因气候变化已经减少了50%。这些发现表明,帽带企鹅数量减少或威胁海洋生态系统健康、浮游植物生长和碳储存。

铁在高营养的南冰洋地区作用重大,因为铁可用性控制着浮游植物生长和大气碳汇。此前人们发现磷虾和须鲸在驱动南冰洋上层铁循环中发挥重要作用,但同样吃磷虾的海鸟如企鹅等的影响尚未得到研究。

为了评估帽带企鹅在南极水体中输出的铁,西班牙安达卢西亚海洋科学研究所收集了无人机拍摄的种群影像数据来计算鸟粪量。他们还对比鸟粪作了化学分析,发现它们含有很高浓度的铁(约3毫克/克)。全球帽带企

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

鹅种群在过去40年里减少一半,这给南冰洋带来了急剧的环境变化,团队估计如今它们每年仅生产约521吨铁,大约是1980年代的一半。

这些发现表明,帽带企鹅及潜在来自其它企鹅物种的鸟粪,在南冰洋铁循环里起到此前未纳入考虑的重要作用。团队认为,企鹅数量下降将进一步威胁到这一循环。



帽带企鹅在一个聚集地的筑巢区。这里的土壤拥有富含铁的亮橙色鸟粪,表明这些企鹅以磷虾为食。

图片来源:《自然·通讯》

每日600米! 冰盖快速消退有数据

科技日报北京4月11日电(记者张梦然)《自然》杂志发表的一篇论文报告,在上次冰川消退中,欧亚冰盖在挪威大陆架上每日消退可达约600米。这些发现表明,这一地区的冰盖消退率可能远超此前估计,凸显出冰盖的水平层区域对快速消退脉冲的脆弱性。

格陵兰和南极的许多海岸地区冰盖在过去几十年间发生消退,自1990年代以来,每年造成全球海平面约升高0.7mm。利用船载图像,可以用海底消冰区域的规则脊状物形成(称为波状脊)的间隔,量化冰盖接地线(冰川和冰架开始漂浮的位置)后退速率。但是现有已测量的少数波状脊局限在海底较小的区域,这限制了人们对未来接地线后退和海平面上升速率

的理解。

为了量化冰盖接地线在上一次消冰期的消退速率,英国纽卡斯尔大学团队测量了挪威中部陆架30000平方公里海底消冰区域超过7600个波状脊间隔。他们发现了接地线快速消退的证据,在最后一次消冰期以每天55—610米的速度经过近乎平坦的冰盖底部地形。这些数值比此前藉由卫星测量或从海洋地质记录中推断所报告的接地线消退数据要高至一个数量级。最高的消退率出现在最平坦的前海底区域,表明冰盖接地线接近完全漂浮的地方,会发生近乎瞬时的冰盖脱地和消退。

研究人员认为,在目前的气候变化下,接地线快速消退的脉冲可能在低坡度的南极冰盖地形区发生。