

线粒体中实现A到G碱基转换 基因编辑技术,最后一块拼图补齐

科技创新世界潮 145

◎本报记者 张梦然

韩国基础科学研究所(IBS)基因组工程中心研究人员开发了一种新的基因编辑平台,称为类转录激活因子效应相关脱氨酶(TALED)。TALED是能够在线粒体中进行A到G碱基转换的碱基编辑器。这一发现是长达数十年治愈人类遗传疾病之旅的结晶,而TALED,也被认为是基因编辑技术中最后缺失的一块拼图。研究成果发表在最新一期《细胞》杂志上。

“基因剪刀”的魔力与缺憾

从1968年第一个限制性内切酶的发现、1985年聚合酶链式反应的发明到2013年CRISPR介导的基因组编辑的示范,生物技术的每一个新突破发现都进一步提高了操纵DNA的能力。特别是,新近开发的CRISPR-Cas系统(“基因剪刀”)允许对活细胞进行全面的基因组编辑。这是通过编辑人类基因组中的突变来治疗以前无法治愈的遗传疾病开辟了新的可能性。

虽然基因编辑在细胞的核基因组中取得了很大的成功,然而,科学家们在编辑拥有自己基因组的线粒体方面并不成功。线粒体,即所谓的“细胞的动力室”,是细胞中的微小细胞器,充当能量产生工厂。由于它是能量代谢的重要细胞器,如果基因发生突变,则会导致与能量代谢相关的严重遗传疾病。

韩国IBS基因组工程中心主任金镇秀解释说:“由于线粒体DNA缺陷,出现了一些非

常严重的遗传性疾病。例如,导致双眼突然失明的Leber遗传性视神经病变是由线粒体DNA中的简单单点突变引起的。”另一种线粒体基因相关疾病包括伴有乳酸中毒和卒中样发作的线粒体脑肌病,它会缓慢破坏患者的大脑。一些研究甚至表明,线粒体DNA异常也可能是阿尔茨海默病和肌肉萎缩症等退行性疾病的原因。

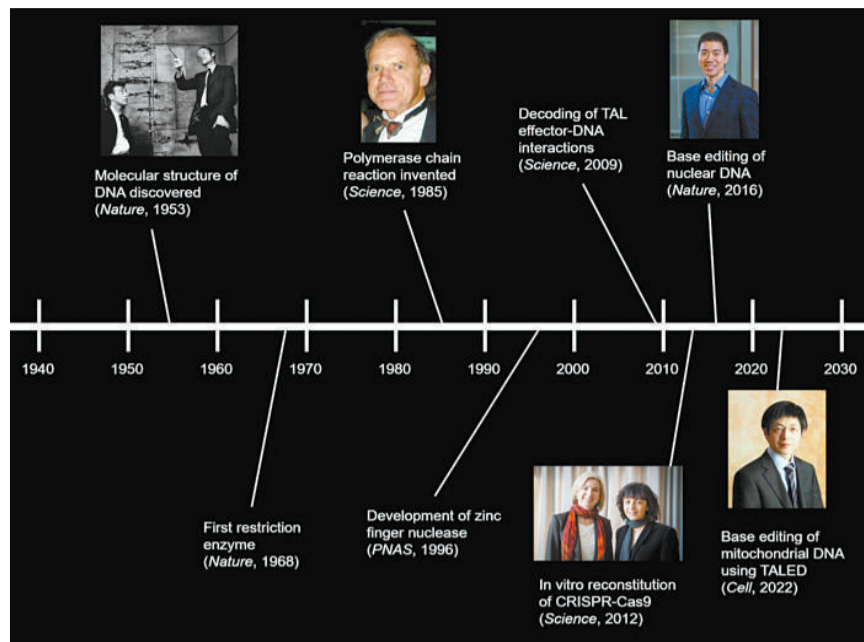
线粒体DNA可以编辑了

线粒体基因组遗传自母系。线粒体DNA中有90个已知的致病点突变,总共影响至少5000人中的1人。由于向线粒体递送方法的限制,许多现有基因组编辑工具无法使用。例如,CRISPR-Cas平台不适用于编辑线粒体中的这些突变,因为引导RNA无法进入细胞器本身。

“另一个问题是缺乏这些线粒体疾病的动物模型。这是目前不可能设计出创建动物模型所需的线粒体突变。”金镇秀补充道,“缺乏动物模型使得开发和测试这些疾病的治疗方法变得非常困难。”

因此,编辑线粒体DNA的可靠技术是基因组工程的前沿领域之一,为了征服所有已知的遗传疾病,必须探索这一前沿领域,世界上最优秀的科学家多年来一直在努力使其成为现实。

2020年,由美国哈佛大学博德研究所和麻省理工学院刘如谦领导的研究团队创建了一种新的碱基编辑器,名为DddA衍生的胞嘧啶脱氨酶编辑器,可以从线粒体中的DNA进行C到T转换。这是通过创造一种称为碱基编辑的新基因编辑技术来实现的,该技术将单个核苷酸碱基转化为另一个碱基而不会破坏



生物技术重大发现的历史时间表。

图片来源:韩国基础科学研究所

DNA。但是,这种技术也有其局限性。它不仅限于C到T转换,而且主要限于TC基序,使其成为有效的TC-TT转换器。这意味着它只能纠正90个已确认的致病性线粒体点突变中的9个,也就是10%。长期以来,线粒体DNA的A到G转换被认为是不可可能的。

研究第一作者赵兴义说:“我们开始思考克服这些限制的方法。因此,我们创建了一个名为TALED的新型基因编辑平台,可实现A到G的转换。我们的新碱基编辑器极大地扩展了线粒体基因组编辑的范围。这不仅可为建立疾病模型作出巨大贡献,还可为开发治疗方法作出巨大贡献。值得注意的是,其在人类mtDNA中能够进行A到G的转化可纠正90种已知致病性突变中的39种,约为43%。”

研究人员通过融合三种不同的成分创造了TALED。第一个组分是转录激活因子样效应子,它能够靶向DNA序列。第二个组分是TadA8e,一种用于促进A到G转化的腺嘌呤脱氨酶。第三个组分DddA,是一种使DNA更容易被TadA8e获取的胞嘧啶脱氨酶。

TALED的一个有趣的方面是TadA8e在具有双链DNA的线粒体中执行A到G编辑的能力。这是一种神秘的现象,因为TadA8e是一种已知仅对单链DNA具有特异性的蛋白质。金镇秀说:“以前没有人想过使用TadA8e在线粒体中进行碱基编辑,因为它应该只对单链DNA具有特异性。正是这种跳出

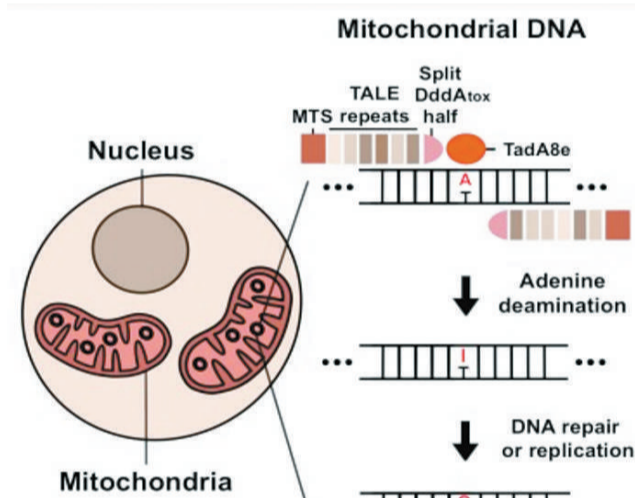
框框的思维方法真正帮助我们发明了TALED。”

诺贝尔奖级别的成果

研究人员推测,DddA tox允许通过瞬时解开双链来访问双链DNA。这个转瞬即逝的临时时间窗口允许TadA8e作为一种超快作用的酶,快速进行必要的编辑。除了调整TALED的组件外,研究人员还开发了一种能够同时进行A到G和C到T碱基编辑以及仅进行A到G碱基编辑的技术。

研究团队通过创建包含所需mtDNA编辑的单个细胞衍生克隆来展示这项新技术。他们发现TALED既不具有细胞毒性,也不会导致mtDNA不稳定。此外,核DNA中没有不良的脱靶编辑,mtDNA中的脱靶效应也很少。研究人员现在的目标是通过提高编辑效率和特异性来进一步改善TALED,最终为纠正胚胎、胎儿、新生儿或成年患者中的致病mtDNA突变铺平道路。研究团队还专注于开发适用于叶绿体DNA中A到G碱基编辑的TALED,叶绿体DNA编码植物光合作用中的必需基因。

基础科学研究所科学传播者苏威廉称赞道:“我相信这一发现的意义可与2014年获得诺贝尔奖的蓝色LED的发明相媲美。就像蓝色LED是让我们拥有高能效白光LED光源的最后一块拼图一样,预计TALED将迎来基因组工程的新时代。”



显示TALEDs如何在线粒体中工作的图形摘要。首先腺嘌呤脱氨酶基团,接下来肌甘通过DNA修复或复制转化为鸟嘌呤。图片来源:韩国基础科学研究所

国际战“疫”行动

新冠病毒脂质外壳结构首次揭示 或是抗病毒药物重要新靶点

科技日报北京4月26日电(实习记者张佳欣)据25日发表在《脂质研究》杂志上的一项研究,英国卡迪夫大学科学家首次详细说明了新冠病毒脂质包膜的分子组成,并表示它可能成为抗病毒药物的重要新靶点。

了解新冠病毒脂质包膜的构成可帮助实现选择性的治疗靶向,同时避免破坏宿主细胞膜。研究人员猜测,与刺突蛋白不同,包膜不会受到病毒突变的影响,所以它将是—个始终如一的靶点。

此次,研究团队使用质谱仪创建了一张

新冠病毒的脂质包膜的详细图谱,发现它主要由磷脂组成,但与健康的宿主细胞膜不同,它含有非常少的胆固醇。这些发现表明,有机会通过药物治疗靶向口腔中的病毒,而不会对人体自身细胞造成附带损害。此外,为了测试一种含有表面活性剂(一种破坏脂质的化学物质)的含漱液是否可降低口腔中的传染性,研究人员对新冠肺炎住院患者进行了一项小规模临床试验。在这项试验中,27名患者接受了4种不同类型的口腔漱口水中的一种。这4种漱口水

中,两种含有氯化十六烷基吡啶(CPC),一种含有聚维酮碘,另一种含有生理盐水。

试验发现,所有4种含漱口水在漱口后1分钟都降低了唾液中的病毒载量。最有效的是含有CPC和肉豆蔻酸异丙酯的漱口水,接受该种漱口水的患者在初次冲洗后的60分钟内,几乎没有发现口腔中存在病毒。其他含有聚维酮碘或无菌盐水等化合物的配方降低病毒载量的效果最差,仅在60分钟时才显著发挥作用。而含有CPC和苯甲酸盐的漱口水没有显示出持久的效果,病

毒载量仅在1分钟内显著降低,因为苯甲酸盐降低了CPC杀死病毒的能力。这表明配方是“关键”。

研究表明,在医疗保健环境中,特定配方的漱口水可靶向脂质包膜,从而在一定程度上限制新冠肺炎传播,它也可能是预防和控制流感等其他呼吸道感染病毒的有效途径之一。

研究人员警告称,漱口水不能针对下呼吸道中的任何病毒。然而,目前尚不清楚新冠病毒是上呼吸道还是下呼吸道感染引起的。

氙气吸入可有效治疗新冠呼吸衰竭

科技日报莫斯科4月25日电(记者董映璧)俄罗斯科学院托木斯克国家医学中心药理学和再生医学研究所科研人员发现,氙气吸入可有效治疗肺部通气功能障碍,并据此研发了一种用于执行该操作的设备。新技术在全球范围内独一无二,而且成本极低。

目前,呼吸衰竭和由此产生的低氧血症(急性新冠肺炎症状或新冠肺炎愈后症状)通过氧疗、一氧化氮、氨气、外源性表面活性剂以及抗病毒和抗细胞因子药物的特定变

体进行治疗。然而,这些方法的有效性尚有待讨论。

托木斯克国家医学中心药理学和再生医学研究所副主任、医学博士弗拉基米尔·乌杜特表示,执行一项程序能让血氧饱和度增加,需要搞清楚这种效果是如何实现的,并了解清楚肺受损时改善氧气供应的机制。

2020年年底,托木斯克大学科研人员发现,感染新冠病毒并出现精神错乱、感觉压力巨大的患者,经氙气吸入治疗后,呼吸功

能显著改善。

氙气属于稀有气体,氙是元素周期表第五周期的最后一个化学元素。由于对许多特定受体的趋向性(附着),氙气能够对神经组织的兴奋性产生调节,并起到催眠和抗压作用,从而阻止神经性疾病。

研究者们发现,由于氙气具有恢复肺泡与毛细血管之间气体交换和表面活性剂(一种排列在肺泡内并保护肺泡在呼气时不因低表面张力而关闭的物质)功能的独特能

力,从而能达到治疗效果。这样一来,氙气吸入为氧气从吸入的空气转移到血液中创造了必要的条件,通过传统的脉搏血氧仪可以看到这种效果。

乌杜特称,目前,全球实践中没有类似的技术,吸入装置可用3D打印机生产,成本低廉。呼吸衰竭过程中的低氧血症会引起压力,从而引起精神错乱。通过用氙气消除肺部通气功能障碍,可以防止压力和精神错乱产生。

疫苗加强针增进对奥密克戎防护力

科技日报北京4月26日电(记者张梦然)近日发表在《自然》杂志上的一项免疫学研究显示,接种为原始新冠病毒研发的mRNA疫苗第三针与仅接种两针相比,可以增强免疫系统产生广谱中和抗体的能力,其中包括可以中和奥密克戎变异株的抗体。这些发现有助于解释基于原始新冠病毒毒

株研发的mRNA疫苗作为加强针为何对新冠近产生的变异株仍然有效。

美国洛克菲勒大学研究人员米歇尔·纽森茨威格及其同事此次对42名接种过三针mRNA疫苗的人(8名接种莫德纳,34名接种辉瑞-BioNTech)的血液样品进行了分析,这些血液分别在接种第一针、第二针和第三针

后收集。研究参与者中无人感染过新冠病毒。研究人员观察到第三针后的血样相比第二针后的血样,记忆B细胞的范围有所增加(记忆B细胞可以迅速对新冠病毒做出反应并产生抗体)。这些细胞产生的抗体相比第二针后细胞产生的抗体,在中和新冠病毒时显示出更好的广度和更强的效力。这些抗体

中有50%以上可以中和奥密克戎变异株。

研究团队指出,第三针后抗体效力的提升是因为新出现的记忆B细胞产生的抗体可以靶向更多的受体结合域(病毒的一部分,有利于进入宿主细胞)。他们补充说,尽管第三针提高了针对多种新冠病毒变异株的抗体反应,但不能完全预防突破性感染。

科技日报北京4月26日电(记者刘震)英国科学家首次在实验室制造出了由生物相容性材料制成的人工神经细胞,这项创新有朝一日可能会被用于合成组织,以修复心脏或眼睛等器官。相关研究发表于近日出版的《自然·化学》杂志。

神经元细胞是神经系统最基本的结构和功能单位,基本功能是通过接受、整合、传导和输出信息实现信息交换。

在最新研究中,牛津大学哈根·贝利团队设计出了一种合成材料,其作用方式与人类的神经细胞类似。这种人工神经细胞由水凝胶制成,直径约为0.7毫米,比人类神经细胞宽约700倍,但与鱿鱼体内的巨大轴突相当。它们的长度也可以达到25毫米,与从眼睛到大脑的人类视神经的长度相似。

研究人员称,当光照在这种合成神经细胞上时,会激活蛋白质,将氢离子泵入细胞。这些带正电荷的氢离子随后通过神经细胞,携带电信号。当正电荷到达神经细胞顶端时,它会促使神经递质化学物质三磷酸腺苷(ATP)从一个水囊移动到另一个水滴。在未来的研究中,研究人员希望能让合成神经细胞通过ATP信号与另一个神经细胞相互作用,就像神经细胞在突触上相互连接一样。

随后,该团队将7个神经细胞捆绑在一起,作为一个合成神经并行工作。贝利说:“这使我们能够同时发送多个信号,它们的频率各不相同。这样做的主要目的是通过同一途径发送不同的信息。”

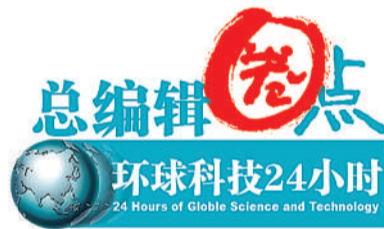
巴斯大学的阿兰·诺加雷特表示,这项创新将在本世纪末改善人视网膜等神经植入物方面发挥重要作用,“在软材料中模拟神经活动是朝着开发出无创脑机接口和解决神经退行性疾病新疗法迈出的重要一步”。

贝利希望最终能利用这些合成神经细胞同时输送不同类型的药物,以更快、更精确地治疗伤口,“利用光,我们可能会以一种特定模式释放药物分子”。

不过,贝利团队也指出,与真正的神经细胞不同,新合成系统中没有循环和创造新神经递质的机制,因此这个神经细胞只能工作几个小时,人工神经细胞还有很长的路要走。

神经元细胞损伤后,不可再生,虽然可以修复,但难度也不低,且需要时间。这次,科学家首次在实验室制造出了由生物相容性材料制成的人工神经细胞,它能部分发挥真正神经细胞的作用,能传递信息,但只能工作几个小时。需要注意的是,研究人员自己也给出了一个时间表,他们说,这项创新或将在本世纪末在改善人工视网膜等方面发挥重要作用。本世纪末!看来,要从实验室成果变成真正用于临床的医疗手段,还需要艰苦卓绝的努力。

生物相容性材料制成新人工神经细胞 有望用于修复心脏或眼睛等器官



德研发光驱控微型无人机

科技日报柏林4月25日电(记者李山)近日,德国维尔茨堡大学的物理学家成功利用光在水环境中驱动微米大小的无人机,并精确控制它们。这个比红细胞还小的无人机有望为纳米和微米物体的处理提供全新的选择。

人们很早就发现,彗星的尾巴由于光压总是指向远离太阳的方向。当光子与物质相互作用时,有动量和角动量的传递。对于宏观物体,由此产生的加速度很小,但对于质量和惯性矩都很小的微观物体,它会产生很大的影响。因此,利用光子反冲力来推动纳米物体就显得非常有吸引力。

德国维尔茨堡大学物理学家伯特·赫希特教授领导的科研团队首次表明,不仅可在水环境中用光有效地推进微米级物体,还可精确地控制它们。科学家们以普通飞行无人机为范例,展示了水环境中的光驱动微型无人机,并通过四个独立的纳米马达精确地控制运动。相关成果发表在《自然·纳米技术》杂志上。

该微型无人机由一个直径为2.5微米的透明聚合物圆盘组成,盘中嵌入了四个可单独操控的纳米天线来充当马达,可将驱动光的圆偏振分量共振散射到明确定义



4月25日,为庆祝中国共产党成立一百周年,中国驻俄罗斯使馆、俄青年事务署、俄青年联盟在莫斯科格林伍德区举办“2022中俄青年论坛”。中国驻俄罗斯大使张汉晖、俄青年署署长、俄青联主席、莫斯科州杜马副主席出席主论坛并致辞。会议还举办了经济、体育、科技平行分论坛和中俄文化体验项目。图为莫斯科理工大学一学生展示“福”字习作。本报驻俄罗斯记者 董映璧摄