
Science期刊精华

作者：writer 来源：本站

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/170.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

作为一种细胞器，线粒体为细胞提供能量和许多必需的代谢物，如脂质、氨基酸、铁硫簇和血红素。所粒体功能都依赖于蛋白输入到细胞器中，这是因为线粒体几乎完全由核基因编码。鉴于线粒体对细胞活力的至关重要性，当线粒体功能受损时，细胞中的细胞核作出反应并不令人吃惊。这些从线粒体到细胞核的信号传导途径包括mtUPR（mitochondrial unfolded protein response, 线粒体解折叠蛋白反应），当线粒体蛋白折叠存在缺陷时，它就触发线粒体伴侣蛋白表达；UPRam（unfolded protein response activated by mistargeting of protein, 蛋白错误靶向激活的未折叠蛋白反应）；mPOS（mitochondrial precursor over-accumulation stress, 线粒体前体过度堆积应激），当线粒体输入受损时，它降低蛋白翻译并细胞质中的未输入蛋白发生降解。尽管线粒体输入对所粒体功能是极其重要的，但是迄今为止，还没有人描述过对蛋白输入缺陷作出的反应，这种反应在这种应激下线粒体。在一项新的研究中，为了确定细胞如何对线粒体蛋白输入缺陷作出反应，来自美国麻省理工学院霍华德休斯医学研究所的Hilla Weidberg和Angelika Amon首先在芽殖中开发出一种系统来这个过程。他们发现依赖于双组分信号序列（bipartite signal sequence）在线粒体中定位的蛋白过度表达会线粒体输入并导致线粒体蛋白前体堆积。针对的线粒体开展的蛋白酶测定和碳酸盐提取测定出这些未输入蛋白堆积在线粒体表面上和被称作转位酶（translocase）的线粒体输入通道中。通过开发出这种性地线粒体蛋白输入的系统，这些研究人员研究了细胞对这种粒体蛋白输入缺陷作出的反应。对过度表达含有双组分信号的蛋白的细胞进行组分析鉴定一种与多重耐药反应相关的基因表达模式。他们将这种反应称为线粒体损害蛋白输入反应（mitochondrial compromised protein import response, mitoCPR）。mitoCPR是由蛋白输入缺陷但不是由线粒体呼吸衰竭等其他线粒体缺陷触发的，而且它是由因子Pdr3介导的。他们的分析结果进一步mitoCPR对在蛋白输入应激期间线粒体是至关重要的。与野生型细胞相比，缺乏PDR3的细胞在蛋白输入应激期间不会触发mitoCPR，并且在这种细胞器表面上堆积着更高水平的未输入蛋白。因此，当线粒体输入得到恢复时，缺乏PDR3的细胞表现出线粒体呼吸功能下降和线粒体DNA丢失。这些研究结果也阐明了mitoCPR线粒体的机制。一旦细胞遭受线粒体输入应激，Pdr3Cis1表达。免疫共沉淀分析表明Cis1通过结合到转位酶受体Tom70上，将AAA+三磷酸腺苷酶Msp1招募到移位酶上。在那里，这两种蛋白介导对无法输入到线粒体中的蛋白的清除和蛋白酶体降解。doi:10.1126/science.aao3859;

doi:10.1126/science.aat5758免疫系统中的“不好抗体（bad antibodies, 即自身反应性抗体）”能够身体，因此它们的产生通常会受到。然而，在一项新的研究中，来自和英国的研究人员在小鼠中发现免疫系统的不好抗体也是它的秘密武器。他们界上首次描述了免疫系统中的不好抗体群体如何能够对入侵的微生物提供至关重要的抵抗。相关研究结果发表在2018年4月13日的Science期刊上，论文标题为“Germinal center antibody mutation trajectories are determined by rapid self/foreign discrimination”。论文通信作者为加文医学研究所的Chris Goodnow教授和Daniel Christ教授。疾病。由于这个原因，人们一度认为它们会被免疫系统抛弃掉，或者它们在长期内是没有活性的。

然而，这些新的发现首次当身体遭受其他抗体不能够处理的疾病时，不好抗体经历一种快速的“救赎（redemption）”过程。结果就是这些“经过救赎的”抗体不再身体，反而变成抵抗疾病（特别是通过伪装使得看起来像是正常的身体组织从而免疫系统检测的疾病）的强大武器。Goodnow说，“这些新发现将从根本上改变我们对免疫系统如何我们的看法。我们曾经认为有害的抗体会被身体抛弃掉---就像桶里的一些坏苹果那样，没有人想到身体能够让不好抗体变成有益的抗体。根据这些新发现，我们如今知道当涉及抵抗入侵的微生物时，每种不好抗体都是比较宝贵的，而且这种新的理解意味着不好抗体是用于开发针对HIV和在体内秘密产生的其他疾病的疫苗的珍贵资源。”

诺如病毒会导致严重的和腹泻，而且这些症状会突然出现。这种病毒在粪便和物中出来（有时会在症状消失后的几个月内还在），并在人与人之间进行。途径是接触被这种病毒污染的表面和口腔，或者食用被这种病毒污染的食物。迄今为止，并没有这种疾病的药物或疫苗，而且科学家们对这种病毒感染是如何开始的知之甚少。诺如病毒是人们并不了解的最为致命的人类病原体之一。如今，在一项新的研究中，来自美国大学圣易斯医学院等研究机构的研究人员鉴于人类诺如病毒在实验室中不容易生长，因此他们选择在小鼠中研究这种病毒。他们小鼠中诺如病毒感染一种罕见类型的携带着CD300lf表面受体（是诺如病毒的一种受体）的被称作簇细胞（tuft cell）的肠道细胞，如此命名是因为每个簇细胞在它的表面上都有一簇头发状的延伸物。尽管簇细胞数量较少，但是这些研究人员发现一旦诺如病毒入侵（比如在一只小鼠中，可能仅感染100个簇细胞），这些细胞让这种病毒快速地增殖，并导致严重感染和易于。这些发现提示着利用疫苗或药物靶向这些细胞可能是一种或治疗诺如病毒感染的可行策略。相关研究结果发表在2018年4月13日的Science期刊上，论文标题为“Tropism for tuft cells determines immune promotion of norovirus pathogenesis”。簇细胞是一种延伸到肠道中的上皮细胞。人们已知它们能够检测肠道中的寄生虫和蠕虫感染并触发免疫反应。这些感染能够加重诺如病毒感染，这可能解释着为什么发展中国家（在那里，肠道寄生虫和蠕虫感染更为常见）的人们也更可能死于诺如病毒感染。但是，在此之前，科学家们并不了解诺如病毒如何与肠道寄生虫和蠕虫感染相关联。这项新研究小鼠中的这些感染会导致细胞因子IL-4和IL-25产生，簇细胞对这些细胞因子作出反应而发生增殖，导致这些细胞的数量增加5到10倍，从而使得诺如病毒更加高效地复制。混合物治疗这些小鼠会降低簇细胞的数量和诺如病毒感染的风险。但是，论文第一作者、大学圣易斯医学院病理学与用于治疗感染这种病毒的患者是不切实际的，这是因为它们大为减少维持身体健康的肠道微生物。不过，这一发现指出肠道高等生物的细胞密集地分布着被称作内质网（ER）的管状膜网络。驻留在内质网中的复合物充当着核糖体的结合平台，其中核糖体是负责蛋白合成的细胞机器。附着在内质网上的核糖体合成靶向运送到各种胞内和胞外上的蛋白。为了确保成功运送，这些蛋白中有许多在通过内质网膜时遭受化学修饰，从而携带着类似地址标签的标签。在一项新的研究中，来自、美国和荷兰的研究人员可视化观察蛋白合成、运输和修饰之间的复杂相互作用。他们解析出将这种标记步骤与内质网膜上的核糖体蛋白合成和蛋白运输偶联在一起的一种大复合物的三维结构。他们的研究为详细了解这一重要的细胞过程奠定基础。相关研究结果于2018年3月8日在线发表在Science期刊上，论文标题为“Structural basis for coupling protein transport and N-glycosylation at the mammalian endoplasmic reticulum”。论文通信作者为慕尼黑大学的Roland

Beckmann教授、荷兰乌特勒支大学的Friedrich

Fö rster博士和马克斯普朗克生物化学研究所的Stefan Pfeffer博士。当核糖体让新生蛋白链通过转运体时，一种被称作寡糖转移酶（oligosaccharyltransferase, OST）的酶复合物将寡糖连接到这种新生蛋白链上。在高级生物中，OST复合物存在两种不同的形式：A型OST和B型OST。如今，这些研究人员通过将低温电镜技术和低温电子断层扫描术结合在一起，获得表明这两种形式在功能上也存在差异的结构。A型OST与活性的核糖体和Sec61蛋白传导通道相互作用形成一种稳定的复合物，并且在新生蛋白链的产生过程中对它进行化学修饰。然而，B型OST不能够结合到这种转运体上。Beckmann说，“B型OST负责校对和对A型OST不能够接触到的位点进行修饰。”



doi:10.1126/science.aam9309;

doi:10.1126/science.aat2634

在一项新的研究中，美国哥伦比亚大学计算生物学家Yaniv Erlich和他的同事们利用众包数据构建了一个将1300万人关联在一起的家谱（family tree）。这个家谱被认为是同类中最大的经过验证的资源---平均跨越了11代人。相关研究结果于2018年3月1日在线发表在Science期刊上，论文标题为“Quantitative analysis of population-scale family trees with millions of relatives”。Erlich团队分析了这个家谱中的人的出生日期和死亡日期，并计算出如果个人之间存在密切的亲缘关系，他们是否更有可能在相似的年龄死亡。该团队得出结论：在这些人中，仅解释了大约16%的寿命差异。大部分差异都归因于其他的因素，比如人们在哪里生活和如何生活。流行病学家Braxton Mitchell说，“这是一次真正的旅行。这是利用大量公开可用的数据集开展有趣的研究的一个很好例子。”来自艾伦学院和大学的科学家们开发出了一种廉价的高级技术可以检测成百上千个细胞的基因表达。这项基于配位的组测序技术（Split Pool Ligation-based Transcriptome sequencing, SPLiT-seq）是一项可延展的用于表征单个细胞RNA水平的技术，可用于鉴定脑部疾病及其他组织中的不同细胞类型，这项研究于近日发表在《Science》上。“研究任何的多细胞生物系统，我们都需要明白它的基本组件——细胞。”艾伦学院科学家Bosiljka Tasic说道。“大脑包含很多不同形状和大小的细胞，但是现在却没有一种方法可以表征它们并进行分类。在单细胞水平鉴定RNA是一种鉴定细胞的方法，但是现有的技术太昂贵，且需要特殊的设备。由于SPLiT-seq可以通过任何实验室的基础设备完成，因此它将广泛应用于单细胞组学研究。”“在这个项目中，我们使用SPLiT-seq对正在发育的小鼠大脑和脊髓中超过150000个细胞进行了测序，我们发现了许多特殊细胞类型的新的标记物。”大学电气工程系合成生物学家、Paul G.Allen计算科学和工程学院Georg Seelig教授说道。“我们的实验成本为每个细胞一美分。SPLiT-seq显著降低了实验室进行单细胞测序的障碍，同时不需要昂贵的特殊设备。”



7.Science：利用CRISPR构建出细胞事件记录器---CAMERAdoi:10.1126/science.aap8992;
doi:10.1126/science.359.6377.728;

doi:10.1126/science.aat3236在一项新的研究中，来自美国布罗德研究所的Weixin Tang和David R. Liu开发出一种利用CRISPR构建细胞事件记录系统的技术。在他们于2018年2月15日在线发表在Science期刊上的标题为“Rewritable multi-event analog recording in bacterial and mammalian cells”的论文中，他们描述了这种技术和利用它开发出的两种记录系统。Jon Cohen针对这项研究在2018年2月16日的Science期刊上进行了讨论。这两名研究人员报道他们开发出一种被称作CAMERA（CRISPR-mediated analog multi-event recording apparatus, CRISPR介导的模拟多事件记录装置）的技术，他们利用这种技术构建出两种类型的细胞记录系统。在第一种被称为“CAMERA 1”的细胞记录系统中，这两名研究人员将两种彼此之间略有不同的质粒注射到细菌细胞中，随后在接触到所需的刺激物期间，利用CRISPR-Cas9对这两种质粒中的一种进行切割，从而细胞产生另一种质粒来取代它。这样做就会在事件发生时记录它们。这种技术允许这两名研究人员记录细胞如何对营养物或抗生素等刺激物作出反应。在第二种被称为“CAMERA

2”的细胞记录系统中，当所需的信号在细胞中发生时，这两名研究人员利用碱基编辑器（base editor）改变遗传密码中的单个碱基。利用这种技术，他们记录当接触病毒、营养物和抗生素等刺激物时，细胞如何作出反应。他们报道这种技术成功地用于细菌细胞和人细胞中。8.Science：细菌氧化某些岩石中的造岩有机碳，导致二氧化碳doi:10.1126/science.aao6463大气中的二氧化碳与硅酸盐岩石发生反应提供了碳库（carbon sink）而有助于抵消由火山脱气导致的二氧化碳。然而，某些类型的岩石含有造岩有机碳，这些有机碳的氧化可增加大气中的二氧化碳，硅酸盐导致的二氧化碳下降。Jordon D. Hemingway等人提供来自快速的中国中部山脉的来细菌氧化那里的大约三分之二的造岩有机碳，并且这种氧化速率随着速率的增加而增加。9.Science：脱落酸调节植物的季节性生长机制doi:10.1126/science.aan8576在温带和寒带生态系统中，季节性生长和休眠周期使得多年生植物能够适应冬季。S.

Tylewicz等人在杂种白杨树中，休眠的光周期调节与秋季生长停止在机制上截然不同。当通过胞间连丝（plasmodesmata）的共质体细胞间通讯被一种依赖于植物激素脱落酸（abscisic acid, ABA）的过程阻断时，休眠就开始了。这种通信阻断促进生长的信号进入分生组织（meristem）。因此，在休眠期间，过早生长是不允许的。这种促进白杨树在冬季强劲地存活下来的休眠

期是由于不能够接触到促进生长的信号所导致的。10.Science：从结构上RNA外切体加工rRNA前体机制doi:10.1126/science.aar5428作为一种主要的RNA降解机器，RNA外切体（RNA exosome）对核糖体RNA（rRNA）前体进行加工，并直接与被称为核糖体的蛋白合成机器结合在一起。Jan Michael Schuller等人利用低温电镜技术，解析出来自酵母的前体核糖体大亚基的结构，其中在这种前体核糖体大亚基中，未加工的rRNA与RNA外切体结合在一起。这种结构捕获了这两种机器瞬时相互作用的图片，并解释了RNA外泌体如何作用于真实的生理底物上，并在核糖体成熟期间重塑核糖体大亚基。

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](http://www.iikx.com)转发