重磅，不得不看的Science期刊发表的亮点研究

作者：writer 来源：本站

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/403.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！

2017年，美国布罗德研究所核心成员张锋（Feng Zhang,
音译）教授及其团队开发出一种被称作SHERLOCK（Specific High-sensitivity Enzymatic Reporter un LOCKing）的诊断平台。它利用一种依赖体热的扩增过程来提高临床样品中的DNA或RNA水平。一旦这种水平增加，他们利用第二个扩增步骤将DNA转化为RNA，从而使得这种靶向RNA 的CRISPR工具的灵敏度增加了一百万倍，而且这种工具能够在几乎任何环境下使用。这种诊断平台的关键在于Cas13酶和RNA报告分子。Cas13经编程后结合到一段特定的RNA片段上。当Cas13a检测到靶RNA序列时，它的无区分的RNA酶活性（即附带切割活性）也会切割这种RNA报告分子，从而释放可检测到的荧光信号。为此，在第一项新的研究中，布罗德研究所成员Pardis Sabeti教授、Sabeti实验室的研究生Catherine Freije和博士后研究员Cameron Myhrvold开发出一种更加简单的方法，从而允许Cas13直接在唾液或血液等体液样品中检测它的靶标。相关研究结果发表在2018年4月27日的Science期刊上，论文标题为“ Field-deployable viral diagnostics using CRISPR-Cas13 ”。这种方法被称作HUDSON（Heating Unextracted Diagnostic Samples to Obliterate Nucleases, 即对未提取的诊断样品进行加热来消除核酸酶）。它由对临床样品进行快速的化学和热处理以便灭活某些会降解基因靶标的酶。这些经过处理的临床样品随后通过SHERLOCK诊断平台进行检测，最终的检测结果（阳性或阴性）能够在试纸条上很容易地观察到。这一整套检测流水线能够在两个小时内完成。在第二项新的研究中，布罗德研究所核心成员Feng Zhang 教授和他的团队对SHERLOCK诊断平台进行一系列优化，开发出一种微型试纸条测试方法，在将试纸条浸入经过处理的样品中后，就会出现一条线来指示靶分子是否被检测到，从而允许用肉眼观察到测试结果，而无需使用昂贵的设备。相关研究结果发表在2018年4月27日的Science期刊上，论文标题为“ Multiplexed and portable nucleic acid detection platform with Cas13, Cas12a, and Csm6 ”。他们让这种平台使用来自不同细菌种类的Cas13和Cas12a（以前称为Cpf1）酶来产生额外的信号。此外，他们还添加了一种额外的CRISPR相关酶（即Csm6）来放大检测信号，从而增加了SHERLOCK的灵敏度，并增加准确地定量确定样品中的靶分子水平和一次测试多种靶分子的能力。在第三项新的研究中，加州大学伯克利分校的Jennifer A. Doudna教授和她的团队通过将CRISPR的功能与分子信号枪相结合，开发出一种简单的方法。这种被称作DETECTR（DNA Endonuclease Targeted CRISPR Trans Reporter）的新方法能够实现灵敏而又准确的DNA检测。相关研究结果发表在2018年4月27日的Science期刊上，论文标题为“ CRISPR-Cas12a target binding unleashes indiscriminate single-stranded DNase activity ”。Doudna团队观察到在某些情况下，Cas12a会变成一种DNA切碎机，将附近的任何单链DNA进行切割。但这不是滥杀滥伤。为了开始砍刀行动，Cas12a首先必须找到一个精确的DNA靶标。人们能够通过添加一个告诉Cas12a寻找什么的向导RNA分子来对这个靶标进行编程。一旦Cas12a锁定它的靶标并进行切割，它就会开始撕碎它能够发现的所有单链DNA。但是为了让这种系统变得有用，Doudna和她的同事们需要一种方法来观察Cas12a何时开始这种分子残杀，从而指示它已找到它的靶标。因此，这些研究人员使用了一种发光分子（一种易于发现的荧光分子），并且这种发光分子通过一种单链DNA与一种阻止这种发光分子发光的抑制分子连

接在一起。当Cas12a开始砍刀行动时，它切割将这种发光分子和这种抑制分子连接在一起的单链DNA。这就移除了这种抑制分子，让这种发光分子发光---一种研究人员能够检测到的信号。Doudna团队随后利用他们的DNA侦探进行测试。通过与加州大学旧金山分校的Joel Palefsky博士及其团队合作，他们寻找来自两种致癌性HPV---HPV16和HPV18---的DNA信号。这些研究人员获得了25份来自未感染上HPV、感染这两种致癌性HPV中的一种和同时感染上这两种致癌性HPV的人的DNA样品。对HPV16而言，DETECTR对这所有的25份样本都作出了正确的判断。对HPV18而言，DETECTR正确地判断了这25份样品中的23份。Doudna说，它错过的样品信号比较弱，可能能够通过设计不同的向导RNA加以改进。针对这三项新的研究中，美国国家过敏症与传染病研究所的Daniel S. Chertow在同期Science期刊上发表了一篇标题为“ Next-generation diagnostics with CRISPR ”的评论类型论文。doi:10.1126/science.aar5839; doi:10.1126/science.aat5851英国牛津大学化学系教授Philipp Kukura及其同事们在2014年首次证实利用光散射能够可视化观察蛋白---仅几纳米宽的生物分子。但是直到去年，他们才能够充分地改进图像质量，从而使得这种技术能够与基于荧光的光学技术相竞争。如今，在一项新的研究中，英国牛津大学化学系教授Philipp Kukura博士及其同事们开发出一种检测光散射而不是荧光的显微技术---他们称之为干涉散射质谱（interferometric scattering mass spectrometry, iSCAMS），并证实利用这种技术能够观察溶液中的单个分子并测量它们的质量。相关研究结果发表在2018年4月27日的Science期刊上，论文标题为“ Quantitative mass imaging of single biological macromolecules ”。Kukura教授说，“ iSCAMS有很多优点。它测量单个分子质量的准确度接近最先进的质谱仪，然而质谱仪价格昂贵，并且在并不一定代表生物系统的真空条件下运行。相反地，iSCAMS仅需非常少量的样品就可做到，而且基本上在任何水环境中都可运行。 ”doi:10.1126/science.aar4362; doi:10.1126/science.aar3131; doi:10.1126/science.aar5780不论是蠕虫、人类还是蓝鲸，所有的多细胞生物都是从单个细胞卵子开始的。这个细胞产生形成有机体所需的许多其他的细胞，而且每个新的细胞都是在合适的时间在合适的位置上产生的，从而通过与它的相邻细胞进行合作而精确地发挥它的功能。这一壮举是自然界中最引人注目的成就之一，而且尽管经过了几十年的研究，生物学家们还是对这一过程知之甚少。如今，在三项具有里程碑意义的研究中，来自美国哈佛医学院和哈佛大学的研究人员报道他们如何系统性地对发育中的斑马鱼和热带爪蟾（Xenopus tropicalis）胚胎内的每个细胞进行分析，从而确定揭示单个细胞如何形成一个完整有机体的路线图。这些研究人员利用单细胞测序技术追踪了胚胎生命的最初24小时内单个细胞的命运。 他们的分析揭示出当胚胎转变为新的细胞状态和类型时，哪些基因开启或关闭以及何时发生的完整图谱。总之，这些发现代表着在两种重要的模式生物中产生不同的细胞类型的基因“ 配方 ”目录，并且为研究发育生物学和疾病提供了前所未有的资源。这三项研究的结果于2018年4月26日同时在线发表在Science期刊上，论文标题分别为“ Single-cell mapping of gene expression landscapes and lineage in the zebrafish embryo ”、“ Single-cell reconstruction of developmental trajectories during zebrafish embryogenesis ”和“ The dynamics of gene expression in vertebrate embryogenesis at single-cell resolution ”。第一篇论文的通信作者为哈佛医学院的Sean G. Megason和Allon M. Klein。第二篇论文的通信作者为哈佛大学的Aviv Regev和Alexander F. Schier。第三篇论文的通信作者为哈佛医学院的Marc W. Kirschner和Allon M. Klein。Klein、Kirschner和及其团队开发出一种被称作InDrops的单细胞测序技术，从而能够每次一个细胞地捕获斑马鱼和热带爪蟾胚胎中每个细胞的基因表达数据。他们在24小时内的多个时间点收集来自这两种模式生物的成千上万个细胞的基因表达数据。当胚胎发育时，为了绘制每个细胞的谱系图谱和确定标记着新的细胞状态和类型的基因表达事件的准确顺序，Klein团队和Kirschner团队开发了新的实验和计算技术，包括TracerSeq，即导入人工DNA条形码来追踪细胞之间的谱系关系。在Schier领导的一项研究中，Schier团队利用一种被称作Drop-Seq的单细胞测序技术在高时间分辨率下研究斑马鱼胚胎12多个小时。通过与Regev合作，Schier团队利用一种他们称为URD的计算方法重建出胚胎发育中的细胞轨迹。Schier团队分析了38000多个细胞，并开发了揭示当25种细胞类型发生特化时，它们的基因表达发生变化的细胞“ 家族树 ”。通过将这些数据与空间推理相结合，Schier

团队还能够重建早期斑马鱼胚胎中的各种细胞类型的空间起源。

根据一项新的研究，当形成记忆时，某些神经元之间形成更大的更密集的连接。相关研究结果发表在2018年4月26日的Science期刊上，论文标题为“ Interregional synaptic maps among engram cells underlie memory formation ”。科学家们长期以来一直试图理解大脑在何处和如何储存记忆。在20世纪初，德国科学家Richard Semon创造了术语“ 印迹（engram） ”来描述大脑中记忆的物理表征。随后，在20世纪40年代，加拿大心理学家Donald Hebb提出当神经元编码记忆以及在共活化记忆或印迹之间形成的连接（也被称作突触）时，神经元就得到强化了---这一理论被广泛地转述为“ 一起放电的神经元连接在一起（fire together, wire together） ”。这两种观点已成为记忆研究的基石---并且在它们首次出现后的几十年中，科学家们已经积累了大量支持它们的证据。韩国首尔国立大学神经科学家Bong-Kiun Kaang说，“ Donald Hebb提出储存记忆的关键部分不是印迹细胞（engram cell），而且印迹细胞之间形成的突触。 ”不过，他补充道，尽管很多间接证据表明突触形成过程是记忆形成的基础，比如证实长时程增强（long-term potentiation，即两个同时活化的神经元之间形成增强的连接的过程）的研究，但是缺乏直接证据。在这项研究中，Kaang和他的团队首次将这种重组DNA注射到小鼠的海马体（参与记忆形成的一个关键的大脑区域）中。随后，他们利用恐惧条件反射实验教导这些小鼠将特定环境与电击相关联在一起。当在显微镜下研究这些小鼠的大脑时，这些研究人员观察到印迹细胞之间形成的突触得到强化。印迹细胞之间的树突（一种神经元投射，突触就是在树突上形成的）要比印迹细胞与非印迹细胞或两个非非印迹细胞之间的那些树突更为密集和更大。此外，当他们对接受较弱电击的小鼠和接受较强电击的小鼠进行比较时，他们发现在接受更强电击的小鼠中，突触连接变得更强。5.Science：重大突破！揭示一种罕见的儿童脑瘤的细胞起源doi:10.1126/science.aao4750弥漫性中线胶质瘤（diffuse midline glioma, DMG）是一类少见的、侵袭性的且出现在脑干中的儿童肿瘤。这类致命性肿瘤的细胞根源在很大程度上仍然是未知的。在一项新的研究中，来自美国布罗德研究所、麻省总医院、达纳-法伯癌症研究所和波士顿儿童癌症与血液疾病中心的研究人员通过分析来自4名DMG患者的3300多个细胞的基因表达，发现这类肿瘤可能起源自少突胶质祖细胞（oligodendrocyte progenitor cell, OPC）样细胞，这些OPC样细胞处于一种未成熟的可快速分裂的干细胞样状态。相关研究结果发表在2018年4月20日的Science期刊上，论文标题为“ Developmental and oncogenic programs in H3K27M gliomas dissected by single-cell RNA-seq ”。这些研究人员的数据揭示出DMG中的一种独特的细胞分布，主要是由快速分裂的OPC样细胞和一些更加成熟的非分裂细胞组成。Suv à 说，这是一种不寻常的分布。“ 人们通常认为癌干细胞是癌症中的一小部分细胞，但是在DMG中，大多数恶性细胞都处于这种祖细胞样状态。 ”6.Science：新研究揭示细胞中令人吃惊的三基因相互作用doi:10.1126/science.aao1729; doi:10.1126/science.aat4667在一项新的研究中，在加拿大多伦多大学唐纳利中心的Charles Boone教授、Brenda Andrews教授和美国明尼苏达大学双城校区的Chad Myers教授的领导下，来自多个国家的研究人员在之前研究---展示了基因如何成对组合来维持细胞的健康---的基础上更进一步，首次研究了三基因组合如何有助维持正常的细胞生理学特征。为了揭示基因功能组合的规则，这些研究人员之前研究了酵母细胞中基因如何成对地发挥作用。酵母是生物学家们最喜爱的细胞模型之一，这是因为它的基因组相对较小，含有6000个基因和已存在大量数据。之前已从酵母中除去了所有可能的基因对（1800万个基因对），如今，他们进一步研究了当从360亿个可能的三基因组合（trigenic combination）移除部分三基因组合时会发生什么。这些研究人员发现，与两个基因之间的相互作用相类似，三基因相互作用（即三个基因之间的相互作用）也主要发生在功能上相关的基因之间，比如它们编码的蛋白片段属于相同分子机器或存在于细胞的相同部分中。利用三基因相互作用，他们也开始在功能上不相关的并且参与细胞中不同生物过程的基因之间观察到更多令人吃惊的合作关系。7.Science：重磅！揭示一种新的线粒体保护机制---mitoCPRdoi:10.1126/science.aan4146

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。所有线粒体功能都依赖于蛋白输入到细胞器中，这是因为线粒体蛋白质组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，它降低蛋白翻译并诱导细胞质中的未输入蛋白发生降解。尽管线粒体输入对所有线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保护线粒体。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首先在芽殖酵母中开发出一种系统来抑制这个过程。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抑制线粒体输入并导致线粒体蛋白前体堆积。针对分裂的线粒体开展的蛋白酶保护测定和碳酸盐提取测定揭示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。通过开发出这种特异性地抑制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转录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，而且它是由转录因子Pdr3介导的。他们们的分析结果进一步证实mitoCPR对在蛋白输入应激期间保护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保护线粒体的机制。一旦细胞遭受线粒体输入应激，Pdr3诱导Cis1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。8.Science：重磅！揭示免疫系统如何让不好抗体变成它的秘密武器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）”能够伤害身体，因此它们的产生通常会受到抑制。然而，在一项新的研究中，来自澳大利亚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。他们在世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”。论文通信作者为澳大利亚加文医学研究所的Chris Goodnow教授和Daniel Christ教授。已知这些不好抗体对身体自身的组织作出反应，从而能够导致自身免疫疾病。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，这些新的发现首次证实当身体遭受其他抗体不能够处理的疾病威胁时，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”抗体不再威胁身体，反而变成抵抗疾病（特别是通过伪装自我使得看起来像是正常的身体组织从而躲避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保护我们的看法。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。”9.Science：重磅！揭示致命性诺如病毒入侵的靶细胞---CD300lf+肠道簇细胞doi:10.1126/science.aar3799诺如病毒会导致严重的呕吐和腹泻，而且这些症状会突然出现。这种病毒在粪便和呕吐物中释放出来（有时会在症状消失后的几个月内还在释放），并在人与人之间进行传播。传播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，并没有阻止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，来自美国华盛顿大学圣路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。他们在小鼠中证实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传播。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阻止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。这项新研究证实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。利用一种强效的广谱抗生素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、华盛顿大学圣路易斯医学院病理学与免疫学系讲师Craig B. Wilen博士提醒道，将这项研究中使用的抗生素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，这一发现指出肠道细菌在促进诺如病毒感染中的作用。10.Science：挑战常规！维持骨髓造血干细胞所需的TPO蛋白竟由肝细胞产生doi:10.1126/science.aap8861

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转发