

穹窿体蛋白(major vault protein, MVP)分子组成,形成一个坚固的外壳,其内部基本上是中空的,仅含有一种功能未知的RNA和一些能与内部结合的其他蛋白质。为了让mRNA进入穹窿体内部,该团队将PABP的基因与编码其中一种内部蛋白质的、可与MVP结合的亚基的DNA进行了融合。

当这种经过改造的PABP基因与额外的MVP基因拷贝一同被添加到细胞中时,被捕获的mRNA最终进入了新生成的穹窿体内部。为了读取基因活动记录,研究团队用化学方法打开穹窿体,并对其中的mRNA进行测序,以确定它们各自的来源基因。Chen说:“穹窿体的效果非常好。”他将该系统比作一个“时间胶囊”,并称之为“时间穹窿体”(time vault)。

Chen的团队报告称,该方法通过验证细胞对热和低氧的已知遗传反应,证明了自身的有效性。团队还利用“时间穹窿体”来识别使某些肺癌细胞能够耐受一种已获批药物的基因。通过将记录mRNA的穹窿体添加到癌细胞中,然后用药物处理这些细胞,Chen的团队精确定位在治疗前就已活跃的保护性基因——而以往的方法只能发现那些在治疗后才被激活的基因。在后续实验中,添加第2种靶向新发现基因的药物后,大部分对第1种疗法耐药的细胞都被清除了。

Rome对这项新成果感到惊喜。他说,他自己的团队曾尝试用其他分子“扣件”将mRNA或基因“塞”入穹窿体,但收效甚微。

他懊悔地表示:“我们为此努力了很多年。”

他推测,不同之处在于他当时想尽可能多地填满穹窿体,以期将其用作疫苗或疗法的递送工具。Rome说,Chen的方法可能只在很小一部分穹窿体中储存了mRNA,但这似乎已经足够捕获几乎所有的基因活动,尤其是在同时研究数千个细胞的情况下。

Chen的实验室现在计划验证“时间穹窿体”是否能记录单个细胞内的所有活跃基因。他们还

希望将该系统的基因改造到小鼠体内,以期捕捉活体动物体内基因开启和关闭的“交响乐”。

加州理工学院的生物工程师Michael Elowitz表示,该策略提供了一种新颖的“分子自拍”(molecularselfie)。他的团队也曾开发过其他追踪基因活动的方法。他表示:“细胞是随时间不断变化和发展的动态实体,‘时间穹窿体’为我们理解这一特性的长期探索带来了重大进展。”

(译自《Science》,2025,391(6782))

低剂量杀虫剂加速鱼类衰老与死亡

在受污染湖泊及实验室水族箱中,毒死蜱的危害显现

文/Erik Stokstad



杀虫剂氯吡硫磷在美国被允许用于11种食用作物的处理,但在欧盟已禁用

(图片来源:《Science》)

长期暴露于农药和其他污染物会对野生动物种群造成毁灭性影响——有时其影响方式非常显

著。例如,DDT(二氯二苯三氯乙烷)曾因导致鸟蛋壳变薄,致使孵卵的白头海雕压碎自己尚未孵

化的后代。但更多时候,其确切的危害原因仍是一个谜。现在,发表于《Science》的一项研究表明,一种被广泛使用的杀虫剂——毒死蜱(chlorpyrifos)——通过缩短一种常见湖鱼染色体的保护性“帽子”,加速其衰老,并导致其过早死亡。

德国蒂宾根大学的生态毒理学家 Heinz Köhler 表示,这项研究“因其丰富的数据而尤其令人印象深刻”。他未参与此项新研究。他表示,其他研究也发现了农药造成慢性危害的证据,但“这篇文章的特别之处在于,它基于细胞衰老标志物,为寿命缩短提供了因果性和机理性的解释”。

毒死蜱可用于控制多种作物的害虫,但由于在动物和人类中的研究发现它会损害神经系统,该物质已被欧盟和美国多个州禁用。但在世界许多国家,毒死蜱仍在使用,在美国也被用于苹果、柑橘和小麦等作物。

实验室测试也表明,毒死蜱对鱼类和其他野生动物具有高毒性,且野外研究发现,一些长期暴露于该物质的物种寿命会缩短。

为了更深入地了解该问题,由中国地质大学的生态毒理学家刘春生领导的研究团队花费4年时间,从湖北省的3个大湖中采集了24000条鱼。长期以来,来自农田的农用化学品流入了其中的2个湖——西梁子湖和东梁子湖;水质更为洁净的牛山湖则作为对照。该研究聚焦于一种常见的鲤科鱼类——达氏鲃(*Culter dabryi*)。

与牛山湖相比,2个受污染湖



受杀虫剂污染的梁子湖渔民在捕鱼

(图片来源:搜狐网)

泊的大型达氏鲃(体重超过80 g的个体)数量分别减少了55%和88%,3龄及以上的成熟鱼类数量则分别减少了75%和96%。研究人员发现了毒死蜱与这种种群结构偏斜之间的联系:在湖中老龄鱼数量较少的年份,鱼肝脏中毒死蜱的平均水平更高。

这些鱼的肝细胞表现出细胞衰老的迹象。受污染湖泊中鱼类的脂褐素(lipofuscin)含量要高出2~3倍,这是一种由脂质和蛋白质混合组成的物质,是老龄细胞的标志。此外,它们的端粒(telomeres)——保护染色体末端的重复性DNA序列——也更短,这一变化与年龄相关疾病有关。

刘春生及其同事得出结论,毒死蜱是导致端粒缩短的罪魁祸首。已知毒死蜱及其他有机磷酸酯类农药会产生活性氧分子,从而损害DNA。一些流行病学研究已将暴露于毒死蜱及相关杀虫剂与人类端粒缩短联系起来。但美国芝加哥大学的环境流行病学家 Brandon Pierce 指出,刘春生团队所发现的农药与鱼类端粒之间的关系强出人意料——远强于在人类污染物研究中观察到的关系。

研究人员还设置了实验室水

箱,将被捕获的达氏鲃分别暴露于洁净水或浓度为万亿分之十和万亿分之五十的毒死蜱中,他们称这是模拟受污染湖泊的真实浓度。4个月后,洁净水中的鱼全部存活。但在较高浓度的毒死蜱环境中,约20%的2龄鱼和超过1/2的3龄鱼死亡。暴露于较高浓度毒死蜱水箱中的鱼,其端粒比洁净水中的鱼短约1/4到1/3。

该研究的共同作者、美国圣母大学环境健康科学家 Jason-Rohr 表示,监管机构现在根据该团队的发现做出改变还为时过早,但他希望这些发现能激励更多关于毒死蜱及其他污染物慢性效应的研究。

德国蒂宾根大学生态毒理学家 Rita Triebkorn 表示,既然这项研究已将组织中端粒缩短和脂褐素增加与这些鱼类种群结构的长期变化联系起来,那么这2项指标就可以帮助研究人员在其他野生动物种群中寻找危害证据。

Köhler 说,这些发现是否对暴露于毒死蜱的人类构成风险“仍有待观察”“但不能排除这种可能性”。

(译自《Science》,2025,39(6782))

(科技新闻栏目编辑 黄文光)