

## 张锋团队发布新工具

## 分子注射器将蛋白质送入人体细胞

**本报讯** 美国研究人员研发出一种蛋白质递送装置,即利用细菌分子“注射器”,把潜在的治疗蛋白质输送到实验室培养的人类细胞中。相关成果近日发表于《自然》。

“这太令人惊讶了。”中国医学科学院病原生物学研究所微生物学家江峰说,“这是一个巨大的突破。”

据《自然》报道,这项新研究可能提供了一种新的蛋白质类药物给药方法,但在将其用于人体之前还需要更多测试。随着进一步优化,该方法有望提供 CRISPR-Cas9 基因组编辑所需的元件。

CRISPR 的医学应用目前受到如何将药物送至细胞的挑战。“基因编辑的主要瓶颈之一是递送。”论文通讯作者、美国麻省理工学院-哈佛布罗德研究所分子生物学家张锋说。

张锋介绍,有限的选择让大多数临床试验只能编辑肝脏、眼睛或血液细

胞的基因组,因为这些细胞可以使用目前的递送方法。“我们之所以没有看到大脑或肾脏疾病得到治疗,是因为没有良好的递送系统。”

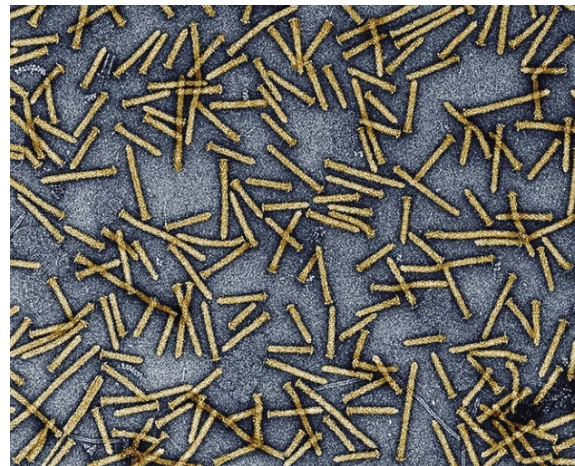
当张锋和合作者寻找将蛋白质运送到人类细胞的方法时,他们对一种不寻常的细菌有了更多了解。这种细菌演化出了与寄主细胞互动的递送系统,例如类似于注射器的机制能通过驱动一个刺突穿过细胞膜,将蛋白质注射到细胞里。

2022年,江峰和同事报告称,他们可以在非共生发光杆菌 *Photorhabdus asymbiotica* 上操纵这种类似注射器的系统。研究人员将不同性质来源的蛋白质导入发光杆菌毒力基因簇复合物中并精确转运至真核细胞内。该技术成功地在实验动物的肿瘤靶向治疗中得到应用。

通常情况下,这种细菌生活在线虫体内,并使用“注射器”将毒素输送到

*Photorhabdus asymbiotica* 细菌在宿主细胞的细胞膜上刺了一个洞。

图片来源:张锋《自然》



被线虫感染的昆虫细胞中。“这种细菌可以被视为杀死昆虫的枪。”论文作者之一、麻省理工学院分子生物学家 Joseph Kreiz 说。

张锋实验室的研究人员设计了 *Photorhabdus asymbiotica* 分子注射器。他们把注意力集中于注射器的一个结构域——通常与昆虫细胞上的一种蛋白质结合,并使用人工智能程序“阿尔法折叠”加以改造,使其能识别小鼠和实验室培养的人类细胞。

随后,他们在注射器中装载各种蛋白质,包括 Cas9 和可用于杀死癌细胞的毒素等,并将它们输送到实验室培

养的人类细胞和小鼠大脑中。

“该系统能将 Cas9 运送到细胞中,说明了技术的灵活性,因为 Cas9 蛋白质比注射器通常装载的蛋白质大 5 倍。”Kreiz 说。

“类似于早期的 CRISPR-Cas9 研究,细菌注射器只有少数实验室在探索,它们在微生物生态学中的作用刚开始被了解。”以色列耶路撒冷希伯来大学计算微生物学家 Asaf Levy 说,“然而,它们可能会给医学带来变革性的影响。” (王方)

相关论文信息:<https://doi.org/10.1038/s41586-023-05870-7>

## 健身有助抵消高血压影响

**本报讯** 一项近日发表于《欧洲预防心脏病学杂志》的为期 29 年的研究显示,高健身水平可降低高血压男性死于心血管疾病的风险。

“这是首个评估身体素质与血压对心血管疾病死亡风险联合影响的研究。”论文作者、芬兰大学教授 Jari Laukkanen 说,研究结果表明,健身有助于抵消高血压带来的一些负面影响。

该研究涉及 2280 名居住在芬兰东部的 42 岁至 61 岁男性,他们都参加了库奥皮奥缺血性心脏病风险因素研究。基线测量在 1984 年至 1989 年间进行,包括血压和心肺功能(骑固定自行车时的最大摄氧量)。研究人员将参与者的血压分为正常和高,身体素质分为低、中、高。

后续随访截止于 2018 年。在 29 年的随访中,有 644 名参与者死于心血管疾病。在对年

龄、体重指数、胆固醇水平、吸烟状况等其他因素进行调整后,研究人员分析了心血管疾病导致的死亡风险。

研究发现,仅考虑血压时,高血压与 39% 的心血管病死亡风险增加有关;仅考虑健身时,低健身水平与 74% 的心血管病死亡风险增加有关。

为了评估血压和身体素质与心血管疾病死亡风险的联合相关性,参与者被分为 4 组:血压正常且身体素质高(对照组)、血压正常但身体素质低、血压高但身体素质高、血压高且身体素质低。

与血压正常且身体素质高的男性相比,血压高且身体素质低的男性心血管疾病死亡风险增加了 1 倍多;身体素质高但血压也高的男性,心血管疾病死亡风险升高的趋势持续存在,但较弱——死亡风险比血压正常且身体素质高的人高 55%。

“高血压和身体素质低下都与心血管病死亡风险增加有关。身体素质高能够减少高血压男性心血管病死亡风险,但不能彻底消除该风险。” Laukkanen 说。

该研究指出,心肺健康无法完全消除高血压患者心血管病死亡风险的部分原因,可能是血压与心血管疾病之间存在强烈、独立的因果关系。对于高血压人群来说,控制血压的同时,应定期进行体育活动以提高身体素质。

欧洲心脏病学会发布的指南建议,所有年龄段的成年人每周至少进行 150 分钟至 300 分钟的中等强度运动,或 75 分钟至 150 分钟的高强度有氧体育活动,以减少全因死亡风险、心血管疾病死亡风险。(徐锐)

相关论文信息:<https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwad034>

**本报讯** 德国马克斯·普朗克免疫生物学和表观遗传学研究所 John Andrew Pospisilik 和 Erez Dror 合作研究发现,表观遗传剂量可以确定两种主要且功能不同的  $\beta$  细胞亚型。相关成果日前在线发表于《细胞-代谢》。

研究人员根据组蛋白标记的异质性确定了胰腺  $\beta$  细胞的两种主要亚型( $\beta$  HI 和  $\beta$  LO)。 $\beta$  HI 细胞表现出高出约 4 倍的 H3K27me3 水平、独特的染色质组织和致密化,以及特定的转录模式。 $\beta$  HI 和  $\beta$  LO 细胞在大小、形态、胞浆和细胞核超微结构、表观基因组、细胞表面标记物表达和功能方面不同,并且可以通过 FACS 分离为 CD24<sup>+</sup> 和 CD24<sup>-</sup> 的部分。在功能上, $\beta$  HI 细胞在体内和体外都增加了线粒体的质量、活性和胰岛素分泌。

功能的部分丧失表明 H3K27me3 剂量可在体内调节  $\beta$  HI/ $\beta$  LO 的比率,这表明对  $\beta$  细胞亚型特征和比率的控制至少部分解耦。这两种亚型在人类中都是保守的, $\beta$  HI 细胞在 2 型糖尿病患者中富集。

因此,表观遗传学剂量是细胞亚型规范的新型调节剂,可识别两种功能不同的  $\beta$  细胞亚型。(柯讯)

相关论文信息:<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2023.03.008>

表观遗传剂量确定两种主要且功能不同的  $\beta$  细胞亚型