

科学家重建“红娘子”口腔细菌

本报讯 大约 1.9 万年前，一名女性死于西班牙北部。她的遗体被特意埋在天然赭石碎片中，并放置于埃尔米龙洞穴的一块石灰石后面。2010 年，当她的赭色骨骼出土时，考古学家将她称为“红娘子”。

由于那时糟糕的口腔卫生，“红娘子”的牙齿可以帮助阐明一个消失的细菌及其化学产物的世界。研究人员从牙齿上堆积的坚硬牙石中成功恢复并重建了生活在“红娘子”和其他几十个远古人口腔中的细菌的遗传物质。相关论文近日发表于《科学》。

“他们能从数百万块拼图中重建基因组，这是一项伟大的成就。”未参加研究的美国波多黎各大学环境微生物学家 Gary Toranzos 说。

“饮食的变化和抗生素的引入极大改变了现代人类微生物组。”意大利托伦托大学计算生物学家 Nicola Segata 表示，对古代微生物进行测序并重新创造它们的化学产物，“将帮助我们确

定人类微生物群过去可能具有而现在已经丧失的功能”。

丹麦哥本哈根大学分子古生态学家 Mikkel Winther Pedersen 补充说，复活这些“丢失”的基因，有一天可能有助于科学家设计新的疾病治疗方法。

过去几十年里，古代 DNA 测序揭示了死亡已久的生物体的物理和生理特征。研究人员使用同样的技术检查了大量细菌群落或微生物组基因，这些微生物曾经在死亡已久的人的口腔和肠道中繁殖。

这项工作让研究人员深入了解了在抗生素和加工食品出现前，哪些微生物物种可能与人类共存。

论文作者、哈佛大学遗传学家 Christina Warinner 表示：“我们仅限于今天所知道的细菌，而忽略了来自未知或可能灭绝的生物的大量 DNA。”

为此，Warinner 的团队花了近 3 年时间调整 DNA 测序工具和计算机程序，以处理在古代样本中发现的更短的 DNA 片段。最终，他们利用 46 具古

代骨骼的牙石鉴定出数十种已灭绝或以前未知的口腔细菌 DNA，其中包括 12 名死于 3 万年至 150 年前的尼安德特人和现代人。

接下来，研究小组将现代假单胞菌与一对古老的基因结合起来，制造出能产生数毫克呋喃分子的蛋白质。人们认为现代细菌利用呋喃进行细胞信号传导。新的发现表明，古代细菌也能做到这一点——这是不可能通过简单的基因组测序预测的。

牙石是寻找这些古老微生物的理想场所。如果没有定期清洁口腔，牙齿上残留的食物和其他有机机会被包裹在“石头”中。这既有助于保存人体内的任何 DNA，也能在身体腐烂后保护其免受污染。

乍一看，研究小组重建的微生物似乎与口腔微生物组格格不入。一种被鉴定为绿菌的细菌，其现代亲属利用光合作用在少量光照下生存，并生活在厌氧条件下。而它似乎在大约 1 万年前就从古代人类身上消失了。



牙石“捕获”了 DNA。

图片来源：FELIX WEY

“这种细菌可能是远古人在洞穴中或洞穴附近喝水时进入口腔的，也可能是古老口腔微生物组的正常组成部分，依靠穿透脸颊的微弱光线生存。”Warinner 解释说。

尽管研究人员成功促使现代细菌表达了它们以前未被发现或灭绝的表亲的基因，但“还没有让微生物复活”。Warinner 说。不过，研究小组已经确定了制造他们感兴趣的化合物的关键基因。

（王方）

相关论文信息：

<https://doi.org/10.1126/science.adf5300>

压力加速衰老 幸好有望逆转

本报讯 近日，《细胞代谢》发布的一项研究发现，当人们面对压力时，身体会在生理上变老，但当人们恢复过来后，身体又会变得年轻。这项研究分析了人们在接受紧急髋关节手术、感染新冠病毒或怀孕时的 DNA 变化情况。

“这种复苏表明，我们有能力让时光至少倒流一点。”美国杜克大学的 James White 说，他与哈佛大学的 Vadim Gladyshev 共同领导了这项研究。

人们通常用过生日的次数衡量年龄，即所谓的实足年龄。但人的生物年龄可能比实足年龄大，也可能比实足年龄小，这取决于吸烟或睡眠不足等因素。

为了测量生物年龄，研究人员开发了“表观遗传时钟”，分析 DNA 上与年龄相关的甲基标记模式。White、Gladyshev 和同事使用这些表观遗传时钟评估了 3 种

类型的压力事件对生物年龄的影响。在每种类型下，他们都分析了先前研究的参与者在多个时间点采集的血液样本中的 DNA。

在第一次分析中，研究小组发现，9 名平均年龄为 81 岁的参与者接受髋关节骨折紧急手术时，生物年龄迅速增加，但在接下来的一周内又恢复到手术前水平。

接下来，研究小组又测量了 29 名平均年龄为 60 岁的参与者在感染新冠病毒住院期间及出院后的生物年龄。女性参与者出院后的生物年龄有所下降，但男性参与者的生物年龄没有下降，这可能因为男性平均需要更长时间才能完全康复。

最后，研究小组汇总了 4 项研究的数据，其中包括 200 多名孕妇。众所周知，怀孕会给身体带来压力。她们的生物年龄在怀孕期间不断增加，但在分娩后 6

周又回到了低于怀孕早期的水平。研究人员还使用表观遗传时钟测量了小鼠怀孕前、怀孕时和怀孕后的生物年龄，并发现了相同模式。

该研究还发现，当人们从离婚等心理压力事件中恢复后，白发有时也会恢复为原来的颜色。然而，澳大利亚悉尼大学的 Luigi Fontana 表示，尽管生物年龄可能会有短期波动，但总体趋势仍是继续变老。“你的白发可能会恢复一些颜色，但不会恢复到 10 岁时那样。”

尽管如此，White 说，现在我们知道生物衰老至少可以稍微逆转，这增加了开发治疗方法以进一步推动这种逆转的可能性。

（李木子）

相关论文信息：

<http://doi.org/10.1016/j.cmet>.

2023.03.015

本报讯 瑞士洛桑大学医学院 George Coukos Jesus Corria-Osorio 小组的最新研究发现，肿瘤排斥性 CD8⁺T 细胞中的正交细胞因子工程使新型合成效应状态能够逃避典型细胞衰竭。研究成果近日发表于《自然-免疫学》。

研究人员发现 T 细胞正交因子工程分泌的白细胞介素（IL）-2 变体结合 IL-2R $\beta\gamma$ 受体和警报蛋白 IL-33，可重新编程过继转移 T 细胞以获得一种新的合成效应状态，该状态使细胞远离耗竭态并显示出更优的效应器功能。这些细胞能克服宿主体内的稳态屏障，并在没有淋巴细胞耗竭或外源性细胞因子支持的情况下，实现高水平的植入和肿瘤消退。该研究使合理设计合成 CD8⁺T 细胞状态成为可能，该状态具有避免细胞衰竭和控制晚期实体瘤的能力。

据悉，迄今免疫治疗方法都没完全克服 T 细胞衰竭问题，如何利用重编程使 CD8⁺ 肿瘤浸润淋巴细胞远离耗竭状态仍存在挑战。

相关论文信息：

<https://doi.org/10.1038/s41590-023-01477-2>

科学家改造 CD8⁺T 细胞避免其衰竭

（柯讯）