

“彩虹”工具库让细胞内部可视化

本报讯 西湖大学教授张鑫团队提出一种全新策略:不再局限于颜色,而是通过调控荧光蛋白的发光时间——荧光寿命,创造出具有不同寿命的荧光蛋白突变体。这种被称为时间分辨荧光蛋白的技术覆盖全可见光谱,并实现了宽范围荧光寿命调控。近日,相关研究成果发表于《细胞》。

日常生活中,人们依赖色彩来分辨万物。而在细胞世界里,生命的微观活动常常是“无色”的。为看清细胞内的物质,科学家将目标分子标记上荧光分子。在特定激发光的照射下,这些分子发出荧光,从而“点亮”所要观察的对象。然而,生命的复杂性远超想象,即使拥有多种荧光颜色,仍难以同时追踪多个动态过程,而新颜色的开发又受限于可见光谱的物理边界。

研究团队另辟蹊径,将目光投向了荧光分子超越颜色的新维度——荧光寿



荧光蛋白样品。

课题组供图

命。与日常见到的光不同,荧光需要先被一束激发光照射才能发出。这束光提供能量,让荧光分子中的电子“跃迁”到能量更高的激发态。荧光寿命就是指电子在激发态“停留”的平均时间,这个时间通常在纳秒级别,是每种荧光分子独有的“身份特征”。

他们系统改造了覆盖整个可见光谱的 7 种荧光蛋白,成功构建出包含 28 个不同荧光寿命突变体的“彩虹”

工具库。过去,仅靠荧光颜色进行区分,科学家最多只能在细胞内同时观察 6 种不同的结构。现在,结合荧光光谱和荧光寿命两个维度,研究团队成功观察到了 9 种。

为进一步验证这套系统的多重成像能力,研究团队改进了传统的细胞周期指示剂,使用颜色相同但寿命不同的荧光蛋白,仅占用一个颜色通道,就能全程追踪细胞周期。他们将荧光寿命成像推

进至超分辨率层面,成功获得了不同寿命的突变体,并将其与 HaloTag-SiR 染料系统联用,在活细胞内实现了对 4 种靶标的超高分辨寿命成像。他们还开发出一种新方法,通过荧光寿命值直接反推细胞内两种蛋白质的化学计量比。这意味着,荧光寿命不仅能“看得见”,还能“算得清”,为活细胞定量研究提供了新工具。

这项研究将荧光寿命成功发展为继颜色之后的又一个通用维度的成像手段,不仅打造了一套覆盖全光谱的荧光寿命“彩虹”工具库,而且大大提高了人类在活细胞内进行实时、动态、多靶标观测的能力,为理解生命复杂体系提供了强大的技术平台,助力实现“细胞内部可视化”。

(温才妃)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1016/j.cell.2025.08.035>

研究鉴定出抗猴痘病毒人源单克隆抗体

本报讯 深圳市第三人民医院教授张政、特聘研究员鞠斌联合多家单位科研人员,成功鉴定出抗猴痘病毒的人源单克隆抗体。近日,相关研究成果发表于《细胞》。

近年来,猴痘的跨国暴发以及高致病性禽流感在哺乳动物中的广泛传播,对全球公共卫生体系构成严峻挑战。猴痘是由猴痘病毒感染所致的一种人畜共患病,主要通过性接触、家庭内密切接触、无防护医疗护理接触等途径传播。目前,国内尚无特异性猴痘病毒药物,临床以对症支持和并发症治疗为主。

在猴痘病毒传播过程中,病毒包膜颗粒上的 A35 蛋白对病毒在人体细胞间的扩散非常关键,因此成为抗病毒药物的重要靶点。已有研究表明,针对猴痘病毒 A35 或与其类似的痘苗病毒 A33 蛋白的抗体,能够在一定程度上保护小鼠免受病毒感染。

科学家对抗猴痘病毒单克隆抗体研究不断深入,但抗体在非人灵长类动物模型中的保护效果仍缺乏相关数据,抗体如何识别并结合病毒的机制也需进一步探

索。在该研究中,科研人员鉴定出两株人源单克隆抗体 mAb975、mAb981,并发现它们均能同时识别痘苗病毒 A33 蛋白和猴痘病毒 A35 蛋白。

研究结果表明,在小鼠感染模型中,单独使用 mAb975 或 mAb981 抗体均对猴痘病毒感染具有显著保护作用。在恒河猴感染模型中,这两种抗体同样显示出良好的保护效果,能显著抑制恒河猴皮损出痘情况等。此外,研究团队还通过冷冻电子显微镜技术解析了 mAb975-A35 复合物和 mAb981-A35 复合物的高分辨率结构,从而揭示了它们识别病毒的机制。

该研究以猴痘疫情为场景,鉴定出两株可交叉识别痘苗病毒和猴痘病毒保守表位的人源单克隆抗体,在国际上首次提供了抗猴痘病毒抗体的非人灵长类有效性概念验证证据,为猴痘病毒抗体药物研发和疫苗设计提供了候选靶标和理论基础。

(刁雯萱)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1016/j.cell.2025.08.005>

本报讯 西安交通大学科研团队全面描绘了中国非综合征型唇腭裂散发病例的罕见变异遗传结构,鉴定了多个新致病基因,并首次提出了非综合征型唇腭裂的上位性双基因拮抗遗传模型。该研究不仅拓展了非综合征型唇腭裂的病因学认知,也为复杂发育性疾病的发病机制研究提供了新思路。相关研究成果近日发表于《先进科学》。

非综合征型唇腭裂是口腔颌面部最常见的先天性发育畸形,严重影响患者的外貌、口颌功能及心理健康。该疾病由遗传因素、环境因素及其相互作用共同导致。然而,目前已知的致病基因仅能解释其部分遗传效应。

为进一步揭示非综合征型唇腭裂的罕见变异遗传结构,研究团队对来自中国西部地区的 214 例非综合征型唇腭裂患者进行了外显子组测序,鉴定出大量与唇腭裂发生相关的候选变异,为未来的研究提供了丰富资源,包括位于 80 个基因的 127 个“致病 / 可能致病”变异,其中有 11 个并不包含在

已报道的 418 个唇腭裂基因中,为新的唇腭裂致病候选基因。此外,进一步的生物信息学分析不仅证实了非综合征型唇腭裂的等位基因异质性和遗传异质性,也提示影响唇腭裂相关信号通路的遗传变异更可能是唇腭裂的致病变异,应优先进行功能验证。

研究团队首次提出非综合征型唇腭裂的“上位性双基因拮抗遗传模型”:不同基因的两个突变在同一信号通路中产生拮抗作用,从而共同决定最终表型。这一机制不同于传统的“双基因共致病”模式,即两个等位基因协同导致疾病发生,为包括非综合征型唇腭裂在内的复杂发育性疾病提供了全新遗传学解释框架。

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1002/adv.202412073>

科学家发现唇腭裂遗传新模型