

“小柯”秀

一个会写科学新闻的机器人

《细胞—代谢》

酮症可缓解多囊肾病

美国加州大学圣芭芭拉分校的 Thomas Weimbs 课题组取得一项新进展,他们发现了酮症能够缓解多囊肾病(PKD)中肾脏的生长。10月17日《细胞—代谢》在线发表了这一成果。

最近的研究显示,食物摄入量的轻微减少会减缓小鼠模型中 PKD 的进展,但尚不清楚其影响是仅由于卡路里减少还是饮食的其他方面所致。

研究人员发现该益处是由于酮症的诱导。在 PKD 大鼠模型中,限时进食且无热量减少,可强烈抑制受影响肾脏中的 mTOR 信号传导、增殖和纤维化。生酮饮食具有相似的作用,并导致肾囊性负担的消退。大鼠、小鼠和猫的 PKD 模型的急性禁食可导致囊肿体积迅速减少,而大鼠口服 β-羟丁酸(BHB)则可强烈抑制 PKD 进程。

这些结果表明,PKD 中的囊细胞在代谢上缺乏弹性,可以通过饮食干预或补充 BHB 加以利用,这提示了治疗 PKD 的新途径。

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.09.012>

《细胞—干细胞》

研究揭示驱动神经诱导的调控元件

美国加州大学伯克利分校的 Nir Yosef 和旧金山分校的 Nadav Ahituv 等研究人员合作鉴定并表征了驱动神经诱导的调控元件。这一研究成果在线发表于 10 月 17 日的《细胞—干细胞》。

利用人类多能干细胞(hPSC)的神经诱导作为范例,研究人员通过使用 RNA 测序(RNA-seq)、染色质免疫沉淀测序(ChIP-seq)以及转座酶可及性染色质测序(ATAC-seq)测试了在早期神经分化过程中的 7 个时间点。

研究人员发现,DNA 可及性的变化先于 H3K27ac,随后是基因表达的变化。他们通过使用大规模平行报道基因分析(MPRA)在所有 7 个时间点测试 2464 个候选调控序列的活性,结果显示,其中的许多序列具有与各自细胞内源基因表达和染色质变化相关的时间活跃模式。研究人员结合所有基因组和 MPRA 数据的优先排序方法,进一步确定了驱动神经命运的关键转录因子。

这些结果提供了基因和调控元件的综合资源,即这些基因和调控元件可以在分化过程中协调神经诱导并阐明时序框架。

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1016/j.stem.2019.09.010>

《新英格兰医学杂志》

家族性高胆固醇血症儿童他汀类药物降低成年心血管疾病风险

荷兰阿姆斯特丹大学医学中心 John J.P. Kastelein 课题组,近日公布了他们对家族性高胆固醇血症儿童服用他汀类药物 20 年随访的结果。该项研究成果发表于 10 月 17 日出版的《新英格兰医学杂志》上。

共有 214 名家族性高胆固醇血症患者(98% 经基因确认)和他们的 95 名健康兄弟姐妹接受了随访。这些患者均参加过之前关于普伐他汀治疗 2 年的效果和安全性安慰剂对照试验。

随访结果表明,患者的平均 LDL 水平从 237.3 mg/dL 降至 160.7 mg/dL (6.13 mmol/L 降至 4.16 mmol/L),下降了 32%;37 名(20%)患者达到了治疗目标,即 LDL 水平低于 100 mg/dL。在整个随访期间,家族性高胆固醇血症患者的颈动脉内膜中层厚度的平均进展为 0.0056 mm,而健康兄弟姐妹为 0.0057 mm。家族性高胆固醇血症患者 39 岁时心血管事件和心血管原因所致死亡的累积发生率分别为 1%和 0%,均显著低于其同样患病的父母(26%和 7%)。

总之,家族性高胆固醇血症患者从儿童期开始进行他汀类药物治疗,可减缓颈动脉内膜中层厚度的进展,降低成年期心血管疾病的风险。

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1816454>

内科与外科治疗难治性胃灼热疗效比较

美国贝勒大学医学中心 Stuart J. Spechler 研究组近日进行了一项内科与外科治疗难治性胃灼热的随机对照试验。10 月 17 日,《新英格兰医学杂志》发表了这一成果。

即使采用质子泵抑制剂(PPI)进行治疗,患者依然有烧心症状,这在临床上很常见,有多种潜在原因。关于 PPI 难治性胃灼热的治疗方法尚未证实,但主要有抗反流药物、抗反流手术或神经调节剂治疗方案。

研究组让 PPI 难治性胃灼热的患者服用 20mg 奥美拉唑,每日两次,持续 2 周。仍持续性胃灼热的患者接受内镜检查、食道活检等进一步检查。若发现患者有反流性胃灼热,则随机分配他们接受腹腔镜 Nissen 胃底折叠术(手术组);积极的药物治疗——奥美拉唑 + 巴氯芬,根据症状添加地昔帕明(积极治疗组);或对照药物进行治疗,即奥美拉唑 + 安慰剂(对照组)。

研究组共招募了 366 名患者,平均年龄为 48.5 岁,280 名为男性。在分组前排除了 288 例患者,余下的 78 例患者接受了随机分组,其中手术组 27 例,积极治疗组 25 例,对照组 26 例。最终手术组的治疗成功率为 67%,显著优于积极治疗组(28%)和对照组(12%)。

结果表明,对于 PPI 难治性胃灼热和反流性胃灼热的患者来说,手术效果优于药物治疗。

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811424>

更多内容详见科学网小柯机器人频道:

<http://paper.sciencenet.cn/Alnews/>

3D 打印新技术可快速生成“大物件”

成人大小并可进一步扩展

本报讯 化学家 Joseph DeSimone 与 Chad Mirkin 已经彼此相识几十年了。他们是好朋友,甚至还一起在美国北卡罗来纳州的海岸度假。但现在,Mirkin 正在竭尽所能让 DeSimone (一家著名 3D 打印公司的首席执行官)失业。

10 月 17 日,Mirkin 及其在伊利诺伊州埃文斯顿市西北大学的同事宣布,他们已经发明了一种 3D 打印机,可以高速打印出迄今为止最大的物体。这一进展可能会彻底改变汽车和飞机部件的制造,并削弱 DeSimone 公司的业务。

不过,DeSimone 说,“我喜欢看到这个领域的创新。”他表示自己并不担心竞争,并指出当涉及到为客户生产成品时,打印机的尺寸“只是个开始”。Mirkin 的技术要在市场上证明其价值还有很长的路要走。

然而,并没有参与这项工作的明尼阿波利斯市明尼苏达大学化学家 Michael McAlpine 将这一成果描述为“一个相当重大的进步”。

3D 打印始于 20 世纪 80 年代初。如今,最常见的版本是利用光将液体塑料树脂一层一层地固化成固体。当第一层固化完毕并从打印机中抽离后,投影仪将图案照射到新的一层,该层固化后将与第一层连接。与大多数传统制造工艺相比,3D 打印机的精确度足以制造出更为复杂的设计。

然而,早期的 3D 打印速度很慢,通常要一天中的大部分时间制造一个咖啡杯大小的物体。另一个问题是层与层之间的接口在结构上非常脆弱,这使得最终的成品很易碎。

一个关键的进展出现在 2015 年,当时还在教堂山市北卡罗来纳大学任职的 DeSimone 及其同事在《科学》杂志上报告了一种 3D 打印的新进展,被称为连续液体界面生产(CLIP)。这种方法通过一个窗口将紫外线照射到充满液体树脂的区域。与此同时,这个窗口也允许氧气扩散到液体中,并在那里创造了一个薄的“盲区”以抵抗固化。

在这个区域上方,光线将液体树脂固化成固体。一个机械装置缓慢地将正在生长的固体物质拉出液体树脂,同时使得额外的材料固化并附着在没有接口的地方,最终得到的产品在结构上比之前的方法更加结实。

自从这项研究成果公布以来,DeSimone 和他位于加利福尼亚州雷德伍德市的公司已经筹集了 6.8 亿多美元,并与包括阿迪达斯、福特和里德尔在内的多家公司达成了生产协议,生产包括汽车零部件、运动鞋、牙齿植入物和橄榄球头盔在内的各种产品。

不过 CLIP 技术也有局限性。其中一个问题是固化过程会释放热量,导致打印出来的零件变形和开裂。为了有效地散热,产品的横截面积不能大于 41.4 厘米 × 25.9 厘米。

如今,Mirkin 的研究团队报告说,通过在液体树脂下循环一种液体冷却剂,然后再穿过一

个冷却装置,可以直接从这些正在生长的打印产品中吸收热量。

研究人员当天在《科学》杂志上写道,这使得他们能够在几个小时内打印出一个成人大小的 3D 物体。

Mirkin 指出,这种技术可以通过并排放置的 4 个投影仪发出的光,打印横截面积近 1 平方米、高度超过 4 米的物体,他们将这一过程称为“贴砖”。

Mirkin 说,在未来,添加额外的投影仪可以让它们能够打印更大的物体。他表示:“从理论上讲,我们的技术是无限的。”

目前,Mirkin 和他的同事成立了一家名为 Azul 3D 的公司,旨在使这项打印技术商业化。该公司正在改进原型机,预计将在 18 个月内开始销售这种 3D 打印机。(赵熙熙)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1126/science.aax1562>

科学此刻

睡眠不足
渴望甜食

饮食行业的一个常识是,睡眠太少会让高脂肪、甜味的食物更诱人。现在,研究人员认为他们知道原因了:睡眠不足会影响嗅觉神经通路,就像吸食大麻一样。

人们早就知道,睡眠不足会让人们渴望更高卡路里的食物。为了弄清背后机理,美国芝加哥西北大学范伯格医学院神经学家 Thorsten Kahnt 从一项研究中获得了灵感,该研究将睡眠不足与内源性大麻素系统中某些分子的增加联系起来。内源性大麻素系统是一个由神经递质和受体组成的复杂网络,除其他因素外,它还受到大麻的影响。对老鼠的研究表明,这个系统会影响大脑处理气味的方式,而气味是食欲的强大驱动力。

为此,Kahnt 团队让 25 名健康的志愿者每晚睡 4 小时或 8 小时。4 周后,志愿者们重复了



图片来源:AH86/iStockPhoto

这个实验,第一轮睡 4 小时的人这次睡 8 小时,反之亦然。第二天晚上,志愿者提供了血样。正如预期的那样,睡眠不足的志愿者体内的 2-油基甘油含量更高,这种分子可能作用于内源性大麻素受体。

睡眠不足的那组人并没有比休息好的那组人更饿,当他们一顿自助餐时,两组人摄入的平均热量是一样的。然而,睡眠不足的那组人总是选择每克能量更高的食物——例如,甜面圈而不是蓝莓松饼。

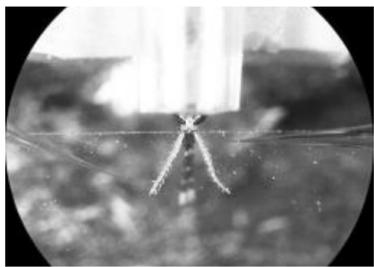
为了测试睡眠是否影响大脑的气味处理部分,研究人员还在自助餐前进行了核磁共振扫

描。在扫描仪中,参与者闻到了各种食物和非食物的气味,包括炖肉、肉桂卷、大蒜和冷杉。研究人员发现,睡眠不足的参与者的梨状皮质(负责在大脑中“翻译”气味的区域)对食物相关气味的反应更强烈,但与参与者食欲的变化没有直接关系。

研究人员近日在 eLife 上发表报告称,这些变化,以及食欲的变化,为解释睡眠不足如何影响嗅觉系统和食物摄入提供了一种可能的途径。(唐一尘)

相关论文信息: <https://doi.org/10.7554/eLife.49053>

驱蚊胺为人体提供“隐形斗篷”



图片来源:Christopher Potter

本报讯 研究人员一直致力于弄清驱蚊胺是如何影响蚊子的,但按蚊对驱蚊胺和其他驱蚊剂的神经反应在很大程度上仍是未知的,因为直接研究蚊子本身对气味敏感的神经元在技

术上是一项艰巨的工作。近日,美国约翰斯·霍普金斯大学研究人员报告称,将一项基因工程技术应用到这种传播疟疾的按蚊身上,他们能够窥视这种昆虫鼻子的内部构造。

“利用新培育的按蚊变种,我们终于可以提出这样一个问题——蚊子的嗅觉神经元是如何对驱蚊剂的气味做出反应的。”该校神经科学专业副教授 Christopher Potter 说,“从按蚊身上得到的结果让我们大吃一惊。我们发现按蚊的嗅觉神经元对驱蚊胺或其他合成驱蚊剂没有直接反应,相反,这些驱蚊剂阻止了蚊子探测人类皮肤的气味。换句话说,这些驱蚊剂掩盖或隐藏了我们皮肤散发的气味。”

当研究人员喷出一种蚊子可以检测到的气味时,研究小组培育的带有荧光微粒的触角就会点亮神经元,从而被相机记录,表明蚊子的鼻子检测到信号。利用这种气味探测装置,研究人员发现不同的气味,包括化学驱蚊剂、天然驱

蚊剂,以及人体气味中发现的化学物质,对蚊子的神经元有不同影响。

当研究人员将驱蚊胺的气味单独喷到蚊子的触角上时,蚊子神经元中的荧光微粒并没有点亮,表明蚊子无法直接闻到这种化学物质。当接触到构成人类气味的化学物质时,神经元像圣诞树一样亮了起来。值得注意的是,当人的气味与驱蚊胺混合模拟驱蚊剂涂在皮肤上的效果时,蚊子神经元对混合物的反应被中和了,只有对人类气味反应能力的 15%。

为了弄清为什么会发生这种情况,研究人员测量了空气中到达蚊子触角的气味分子的数量,以找出蚊子需要多少气味才能做出反应。他们发现,当与驱蚊胺结合时,空气中人类气味分子的数量减少了 20%。相关研究报告发表在《当代生物学》上。(鲁亦)

相关论文信息: <https://doi.org/10.1016/j.cub.2019.09.007>

环球科技参考

中科院成都文献情报中心供稿

无细胞 DNA 检测量化器官损伤

美国康奈尔大学研究者及其合作者近日在美国《国家科学院院刊》上发文,介绍了一种能够识别人体内病毒和细菌的技术,通过检测无细胞 DNA (在血液和尿液中漫游的死亡 DNA 片段),来量化器官损伤。该测试方法简单、快速、廉价,可以准确识别数以千计的细菌和病毒,可用于传染病筛选和器官移植感染预防等方法。

研究者利用高通量宏基因组测序技术鉴定临床样品中存在的所有微生物的 DNA,然后通过亚硫酸氢盐测序将其与宿主 DNA 区分开来,这是一个用盐处理无细胞 DNA 以揭示甲基化标记的过程。这些标记还可以帮助研究人员追踪无细胞 DNA 的起源组织并测量对不同宿主组织的损伤程度。

传染性疾病往往非常隐秘,难以直接发现。康奈尔大学发明的测试方法具有普遍性,几乎任何具有 DNA 基因组的生物都可以被鉴定出来。器官移植的接受者,往往需要终身服用免疫抑制剂来防止移植器官发生免疫排斥,而这极大地增加了发生细菌和病毒感染风险。这项

精确的测试不仅能告知感染因子的存在,还可以告知是否存在组织损伤。该研究向个性化治疗和完善器官移植疗法迈出了重要一步。(吴晓燕)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1073/pnas.1906320116>

研究拓展非模式微生物基因改造

近期,《工业微生物学和生物技术》杂志报道,美国能源部橡树岭国家实验室的研究者展示了一种将外来基因插入多种非模式微生物的方法,解决了非模式微生物不接受外来 DNA 的难题。该研究可用于创造定制更加丰富的微生物处方,高效生产生物能源,以及应用于生物学等基础研究领域。

目前,大多数用于生物技术研究的微生物代谢工程都是在模式生物(大肠杆菌、酿酒酵母等)中进行的,因为它们经过了充分的研究并且具有能够进行基因修饰的大量工具。非模式生物通常具有复杂的表型,有潜力成为生物转化工业平台,然而它们很难耐受缺氧、高温等恶劣的工业生产环境,同时可用于非模式生物的工

具非常匮乏。其中,遗传工具开发的主要障碍是无法有效转化 DNA,因为这些微生物具有阻止外来 DNA 的防御机制。为了区分自身 DNA 与外来 DNA,每种微生物都会在一些特定的 DNA 序列上放置一个甲基,作为独一无二的识别标记。而缺少标记的 DNA 会被限制性内切酶切碎。

通过两种测序方法,研究者首先确定了一种微生物的特征序列以及使其甲基化的酶,然后在大肠杆菌中表达这种甲基转移酶。改造后的大肠杆菌能复制出预期甲基化模式的 DNA,目标微生物能够接受并使用新的 DNA。研究证实,植入梭状芽孢杆菌的基因发挥了预期功能,其他 10 个菌株也取得成功。(吴晓燕)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1007/s10295-019-02218-x>

科学家开发具有内置离子通道的 DNA 微胶囊

近日,由日本东京工业大学领导的研究小组在《德国应用化学》上发文,描述了一种构建 DNA 微胶囊的方法,该胶囊表面的小孔可以作

新系统让手机用户
操纵虚拟物体

本报讯 美国布朗大学研究人员开发了一种新软件系统,可以把手机变成增强现实(AR)门户,让用户将虚拟的积木、家具和其他物体放到真实世界的背景中,然后用手操纵这些物体,就好像它们真的在那里一样。

开发人员希望这个名为 Portal-ble 的新系统能够成为艺术家、设计师、游戏开发者和其他人体验 AR 的工具。该团队将于本月晚些时候在新奥尔良举行的 ACM 用户界面软件与技术研讨会上展示这项工作。Andriod 的源代码可以在研究人员的网站上免费下载,iPhone 的代码也将很快发布。

“AR 将成为一种伟大的新型互动模式。”布朗大学计算机科学助理教授 Jeff Huang 说,“我们想制造出一种能让‘增大现实’变得便携的东西,这样人们就能在任何地方使用。我们还希望人们能够用手以自然的方式与虚拟世界互动。”

研究人员说,Portal-ble 亲身体验互动的想法源于人们对《精灵宝可梦 GO》等 AR 应用的失望。AR 应用程序使用智能手机将虚拟对象放入现实场景,但与这些对象交互需要用户在屏幕上挥手。Huang 说,“在现实世界中,我们用手与物体互动,用手操纵虚拟物体要比用手指滑动强大得多。这就是 Portal-ble 的不同之处。”(鲁亦)

新研究或有助治疗
年轻运动员心源性猝死

本报讯 在赛场上奔跑的年轻运动员发生心源性猝死,通常由于心律失常性心肌病(ACM),这是一种遗传性心脏病。现在,美国约翰斯·霍普金斯大学的研究人员就免疫系统对 ACM 的作用有了新认识,并开发出一种新药,可能有助于预防某些患者的 ACM 症状并阻止其向心衰发展。相关论文近日刊登于《循环》。

ACM 患者通常会在构成心脏桥粒的 5 个基因中的任何一处发生突变。ACM 患者的心脏细胞会随着时间的推移而撕裂,这些细胞会被受损和发炎的疤痕组织所取代。疤痕组织会提高发生心律失常的风险,严重时会导致心脏猝死。目前尚无药物可治疗桥粒的潜在结构缺陷。

此次,科学家研究了 ACM 突变的小鼠,以及由 ACM 患者干细胞产生的心肌细胞。他们发现,与该疾病相关的炎症有两种不同的发生原因。首先,科学家注意到高水平的巨噬细胞——通常出现在炎症部位,但在 ACM 中,它们却永久性停留在心脏中,随着时间的推移,其功能被削弱。他们还发现,在 ACM 中,心脏细胞由一种被称为核因子活化 B 细胞 κ 轻链增强子(NF-κB)的蛋白触发,产生被称为细胞因子的化学物质。研究人员用 NF-κB 阻断药物 Bay-1117082 治疗的动物与未经治疗的 ACM 动物相比,心脏功能增加了一倍。(唐一尘)

相关论文信息: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040676>

为离子通道。这种方法将促进新材料和设备的开发,加速人工细胞工程、分子机器人以及纳米技术的进步。

基于 DNA 的自组装纳米结构是生物医学和环境应用的新型微纳米器件的重要组成部分。目前,许多研究都集中在为这些结构增加功能,以扩展它们的通用性。例如,被称为脂质体的具有脂质双层膜的工程胶囊已经成功用于传感器、诊断工具和药物传输系统。另一种胶囊不具有脂质双分子层,而是由胶体粒子膜(Pickering 乳液或胶体)组成,也具有许多生物技术上的应用潜力。

该研究报道的是一种新型 Pickering 乳液,研究者首次在不具备脂质双层膜的情况下,利用多孔 DNA 纳米结构增加了离子通道的附加功能。利用 DNA 纳米技术,DNA 纳米板被设计为用于离子传输和稳定油水界面的纳米孔装置。

显微镜检查显示,由两性 DNA 纳米板在油水界面处堆积形成了微胶囊,离子电流测量显示,纳米板孔是传输离子的通道。(吴晓燕)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1002/anie.201908392>