

“小柯”秀

一个会写科学新闻的机器人

【自然】
上下文推理是
感觉运动技能学习基础

美国哥伦比亚大学 James B. Heald 研究小组研究发现,上下文推理是感觉运动技能学习的基础。相关论文 11月24日在线发表于《自然》杂志。

研究人员提出了一种运动技能理论模型,该理论认为运动记忆的创建、更新和表达都是由大脑上下文推理所调控。他们的理论表明,运动适应的产生既可以通过适当的学习创造和更新记忆来实现,也可以通过学习改变现有记忆的表达方式来实现。这一发现使研究人员能够解释之前无法统一解释的运动技能的关键特征:自动化发生、节省效应、顺行干扰、环境对学习效率的影响以及外显学习和内隐学习之间的区别。

更重要的是,他们的理论还能够预测新的现象——诱发运动功能恢复和情境依赖的单试学习,这一现象研究人员已经通过实验来证明。这些结果表明,与经典的单一情境机制相比较,上下文推理机制才是人类运动行为如何反应多样化经验的关键原理。

据了解,人类一生都在学习、储存和完善一系列的运动记忆。例如,通过经验,我们能够熟练地操纵大量具有不同动力学特性的物体。然而,对于人类的感觉运动经验如何被分割成单独的记忆单元,以及人类如何适应和使用这个不断增长的技能,其中的原理还不清楚。

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1038/s41586-021-04129-3>

ecDNA 枢纽驱动分子间
肿瘤基因协同表达

近日,美国斯坦福大学 Howard Y. Chang 课题组发现,染色体外 DNA(ecDNA)枢纽驱动分子间肿瘤基因的协同表达。11月24日,《自然》杂志在线发表了这项成果。

研究人员发现,ecDNA 枢纽——核内约 10~100 个 ecDNA 组成的集群,使分子间增强子—基因的相互作用促进了致癌基因的过表达。编码多个不同致癌基因的 ecDNA 在不同的癌细胞类型和原发性肿瘤中形成枢纽。在一个 MYC 扩增的结肠癌细胞系中,每个 ecDNA 在空间上与其他 ecDNA 聚集在一起时更有可能转录致癌基因。BET 抑制劑 JQ1 分散了 ecDNA 枢纽并优先抑制 ecDNA 衍生的癌基因转录。BRD4 结合的 PVT1 启动子与 MYC 异位融合并在 ecDNA 中重复,并接受杂乱的增强子输入来驱动 MYC 的有效表达。

此外,外源外显子上的 PVT1 启动子足以通过 ecDNA 枢纽以 JQ1 敏感的方式介导基因的反式激活。通过 CRISPR 干扰对 ecDNA 增强子进行系统沉默,揭示了在不同 ecDNA 上扩增的多个肿瘤基因位点之间的分子间增强子—基因激活。因此,蛋白质结合的 ecDNA 枢纽能够实现分子间的转录调控,并可能作为肿瘤基因功能和合作进化的单位,以及作为癌症治疗的潜在靶标。

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1038/s41586-021-04116-8>

【科学】
干细胞积累表观遗传记忆
扩大潜能并改变组织适应性

美国洛克菲勒大学 Elaine Fuchs 课题组发现,干细胞通过积累不同的表观遗传记忆来扩大潜能并改变组织的适应性。相关论文 11月26日发表在《科学》杂志上。

研究人员测试了干细胞是否拥有和积累不同经历的记忆,以及其后果如何。研究人员监测了对伤口的反应,发现当毛囊干细胞离开它们的微环境,迁移到修复受损的表皮,并在那里长期定居,它们对每一次经历都积累了持久的表观遗传记忆,最终在修复后的表观遗传适应中维持表皮的转录程序和表面屏障。每个记忆都是不同的、可分离的,并有其自身的生理影响,从而共同赋予了这些干细胞高度的再生能力来愈合伤口,并扩大它们的组织再生任务。

相关论文信息: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.abh2444>

【免疫】
I型干扰素激活常规树突细胞
促进保护性抗肿瘤细胞免疫

美国麻省理工学院 Stefani Spranger 研究小组发现,I型干扰素激活 CD11b⁺ 常规树突细胞来促进保护性抗肿瘤 CD8⁺T 细胞免疫。相关论文 11月19日在线发表于《免疫》。

为了描述与生产性抗肿瘤 T 细胞免疫有关的树突状细胞(DC)状态,研究人员比较了自发消退和进展的肿瘤。缺乏 I 型 DC(DC1)的 Batf3^{-/-} 小鼠的肿瘤反应性 CD8⁺T 细胞在进展期肿瘤中消失,但在抑制期肿瘤中保留。抑制性肿瘤内 DC 的转录分析显示,CD11b⁺ 常规 DC(DC2)的激活状态以干扰素(IFN)刺激基因(ISG)的表达为特征(ISG+DC)。ISG+DC 激活的 CD8⁺T 细胞在体外与 DC1 相当。

与交叉呈递的 DC1 不同,ISG+DC 获得并呈递完整的肿瘤衍生肽—主要组织相容性复合体 I 类(MHC I 类)复合物。抑制性肿瘤产生的 I 型 IFN 推动了 ISG+DC 的状态,外源 IFN- β 激活了 MHC I 类标记的 ISG+DC,挽救了 Batf3^{-/-} 小鼠对进展期肿瘤的抗肿瘤免疫力。ISG+DC 的基因特征在人类肿瘤中是可以检测到的。利用这种功能性 DC 状态可能为治疗人类疾病提供一种方法。

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.10.020>

更多内容详见科学网小柯机器人频道:
<http://paper.sciencenet.cn/Alnews/>

下一代深部脑刺激有望治疗抑郁症

本报讯 对于那些抗拒药物和电休克疗法的抑郁症患者而言,外科植入刺激大脑的电极可能会缓解病情。但近年来,两项关于这种方法——深部脑刺激(DBS)的随机对照试验在未取得令人满意的中期分析结果后停止了。

现在,研究人员正在测试更复杂、个性化的 DBS 技术,希望能产生更好的结果。迄今为止的检测只涉及一名或几名患者,远远不能证明其有效性。但研究人员希望能提供更大规模的研究,最终巩固 DBS 对抑郁症的疗效。

“有了这些研究结果……我们将有望获得足够的证据。”一篇案例研究的作者、美国贝勒医学院神经外科医生 Sameer Sheth 说。

DBS 在美国已经被批准用于治疗癫痫、强迫症和帕金森病等运动障碍。但它是否也能改变可能导致抑郁症的神经回路异常活动模式呢?没有对照组的早期研究取得了有希望的结果,但在 2015 年和 2017 年,研究团队报告称,两项 DBS 随机对照试验在进行几个月后并没有显示出明显的好处。

对参与者的长期跟踪恢复了一些乐观情绪。例如,斯坦福大学精神病学家、合作研究员 Mahendra Bhati 说,在 30 人参与的一项对照试验中,许多人在一年或更长的时间里取得了进步。上个月,他和同事发表了一项对 8 名试验患者的后续研究,其中大多数人在大约 10 年后继续使用植入物。大约有一半的人在抑郁量表中的得分至少比预处理得分提高了 50%。

许多研究人员说,由于抑郁症在不同的大脑中表现不同,个性化治疗可以使其更有效。目前,有几个团队正在根据个体大脑解剖和神经记录,探索更精确的刺激方法。

西奈山伊坎医学院的神经学家 Helen Mayberg 率先在抑郁症治疗中使用 DBS。她警告说,DBS 必须具有成本效益和足够简单,这样才能在临床上广泛使用。

她的研究小组已经确定大脑前部附近一个被称为扣带回下区(SCC)的区域,是与抑郁症消极情绪成分相关的网络中枢。一项暂停的被称为“BROADEN”的随机试验,旨在测试刺激 SCC 治疗抑郁症的效果。Mayberg 怀疑,在那次试验中,外科医生放置电极的细微差异是导致患者结果差异的主要原因。所以,她的团队和其他人现在在使用一种叫做纤维束造影的 MRI 方法以更精确地显示神经束和靶电极的位置。

Mayberg 也在追踪大脑对这种更精确的刺激的反应,希望通过识别神经反应预测患者症状是否会改善以及何时改善。她和同事本月在《转化精神病学》杂志上描述了 7 名受试者在手术室进行脑刺激期间 SCC 活动的变化,该变化与术后一周的治疗反应相关。

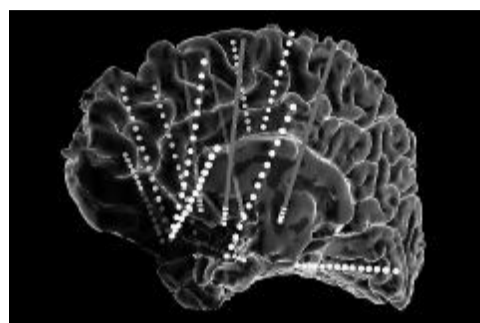
荷兰阿姆斯特丹大学医学中心神经心理学家 Isidoor Bergfeld 和同事正在测试神经束引导的 DBS 植入物,后者会植入大脑中另一个与抑郁症有关的部分,即内侧前额叶的上外侧支。Bergfeld 的目标是招募 24 名患者,并期望

在 2 到 3 年内取得结果。他希望试验数据能和德国正在进行的一项类似研究的数据结合起来,支持欧盟对抑郁症治疗的监管批准。

其他团队则在考虑更广泛的个性化疗法。加州大学旧金山分校精神病学家 Katherine Scangos 及同事利用个体的神经数据决定刺激哪个目标区域以及何时进行刺激。在插入 DBS 电极之前,该团队植入了第二组电极以记录和刺激大脑不同区域的组织。现在,Scangos 的团队已经使用它刺激与情绪相关的区域。

正在进行的试验计划招募 12 名患者,对于其中第一位患者,理想的刺激靶点似乎是腹侧囊 / 腹侧纹状体(VC/VS),这已经是 DBS 抑郁症试验中确定的靶点。研究小组还发现,患者大脑的另一个部位——杏仁核的活动,可以用来预测严重症状的出现。因此,患者的植入物——一种已被批准用于检测和阻止癫痫发作的名为 NeuroPace 的装置,被设定为只在杏仁核活动模式存在的情况下刺激 VC/VS。Scangos 和同事上个月在《自然—医学》上报道说,第一个病人在手术后的一年多时间里,症状明显缓解。

Sheth 的团队正在使用 sEEG 电极为每位患者寻找连续 DBS 的最佳设置。研究人员使用 sEEG 读数来识别与积极情绪相关的大脑活动模式,并跟踪这些读数在 SCC 和 VC/VS 电极进行 DBS 时的变化,然后利用计算机算法识别出理想的频率、振幅和其他改善情绪的设置。第一名参与者的数据显示,其症状在手术



最近的一项研究从植入电极上的多个点进行记录,将大脑活动与人的情绪联系起来,并为大脑刺激设备找到最佳设置。

图片来源:RAISSA MATHURA

后的最初几个月有所改善,然后在停药阶段持续恶化(研究人员随后将植入物恢复到最大功率)。相关研究发表于《生物精神病学》。

但 Sheth 指出,植入一套 sEEG 电极指导治疗可能太具侵入性和劳动强度,尽管这可能为无反应的患者提供调整 DBS 的机会。他希望研究人员能够开发出侵入性较小的方法。

(文乐乐)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2021.11.007>

<https://doi.org/10.1038/s41591-021-01480-w>

<https://doi.org/10.1038/s41398-021-01669-0>

■ 科学此刻 ■

量子王国
时间流动也不同

被困在时间流中的量子叠加态中船夫的艺术图

图片来源:维也纳大学、奥地利科学院量子光学和量子信息研究所

特点之一是量子叠加原理。根据这个原理,如果一个量子系统的两种状态都是可能的,那么这个系统也可以同时处于两种状态。

将这一原理延伸到时间箭头上,其结果是,量子系统在一个或另一个时间方向上进化(牙膏从管子里出来或回到管子里),也可以发现它同时沿着两个时间方向进化。

“虽然这个想法在应用于我们的日常经验时似乎相当荒谬,但在其最基本的层面上,宇宙的定律是基于量子力学原理的。这就引出了一个问:为什么我们在自然界中从未遇到这些时间流的叠加。”Rubino 说。

西班牙巴利阿里群岛大学的共同作者 Gonzalo Manzano 说:“在这项研究中,我们量化了一个系统产生的墙,该系统在具有相反时间箭头的量子叠加过程中进化。我们发现,对应于两者中最可能的过程,这通常导致系统在

一个明确定义的时间方向上的投影。然而,如果涉及到少量的墙(例如,只有一点牙膏被挤出来,人们便可以看到它被吸入牙膏管中),那么人们就可以在物理上观察到系统沿时间方向同时向前和向后进化的后果。”

除了时间本身可能无法定义这一基本特征外,这项工作也在量子热力学中也具有实际意义。将量子系统置于替代时间箭头的叠加位置,可能会在热机和冰箱的性能上带来优势。

“虽然时间经常被被视为一个不断增加的参数,但我们的研究表明,在量子力学背景下,控制时间流动的规律要复杂得多。这可能意味着,我们需要重新思考在量子定律发挥关键作用的所有情况下,表示这种量的方式。”Rubino 说。 (晋楠)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1038/s42005-021-00759-1>

蛛网灵感打造最精密微芯片传感器



用激光探测人造蜘蛛网的艺术图

图片来源:代尔夫特理工大学光学实验室

荷兰研究人员如今设计出世界上最精确的微芯片传感器之一。该设备可在室温下工作——这是量子技术和传感技术的“圣杯”。他们将纳米技术和受自然界蜘蛛网启发的机器学习相结合,使一个纳米机械传感器能够在远离日常噪声的情况下振动。这一突破近日发表在《先进材料新星》杂志上,对引力与暗物质的研究,以及量子互联网、导航和传感领域都有意义。

在最小尺度上研究振动物体(比如那些用于传感器或量子硬件的物体)的最大挑战之一,是如何防止环境热噪声与它们的脆弱状态相互作用。例如,量子硬件通常保持在接近绝对零度(-273.15°C)的温度,用于盛放其的冰箱每台售价达 50 万欧元。代尔夫特理工大学的研究人员发明了一种网状微芯片传感器,在隔绝室温噪声的情况下能产生极好的共振。在其他应用中,这项发现将使建造量子设备变得更加便宜。

搭进化便车

领导这项研究的 Richard Norte 和 Miguel Bessa 一直在寻找将纳米技术和机器学习结合起来的新方法。他们是怎么想到用蜘蛛网作为

模型的呢?

“我已经做这项工作 10 年了,在疫情居家期间,我注意到家里的露台上有很多蜘蛛网。我意识到蛛网是很好的振动探测器,就像风吹过树时,它们需要测量网内而非网外的振动来寻找猎物。”Norte 说,“这样的话,为什么不借助蛛网数百年来的进化,将其作为超敏感设备的初始模型呢?”

由于该团队对蛛网的复杂性并不了解,于是他们便让机器学习指导发现过程。“我们知道实验和模拟是昂贵和耗时的,所以我们的团队决定使用一种叫做贝叶斯优化的算法,用很少的尝试找到一个好的设计。”Bessa 说。在此背景下,该研究第一作者 Dongil Shin 搭建计算机模型,并应用机器学习算法寻找新的设备设计方案。

基于蛛网的传感器

令研究人员惊讶的是,算法从 150 种不同的蜘蛛网设计中找出一个相对简单的蜘蛛网,它仅由 6 条字符串以一种看似简单的方式组合在一起。

“Dongil 的计算机模拟显示,该设备可以在室温下工作。在这种环境下,原子振动很大,

但仍然有非常低的能量从环境中泄漏。换句话说,这是一个更高的质量因素。通过机器学习,我们成功地调整了更好的质量因素。”Bessa 说。

基于这一新的设计,共同第一作者 Andrea Cupertino 用一种被称为氮化硅的超薄、纳米厚度的陶瓷薄膜制造了一个微芯片传感器。研究小组通过强力振动微芯片“网”来测试模型,并测量振动停止所需的时间。

结果是惊人的:室温下的孤立振动破了纪录。对此,Norte 表示:“我们发现在微芯片网络之外几乎没有能量损失。振动在内部呈圆周运动,而不接触外部。这有点像在秋千上推某人一下,然后他们在秋千上运动了将近一个世纪都没有停止。”

通过这一源于蜘蛛网的传感器,研究人员展示了这种跨学科的策略如何通过结合仿生设计、机器学习和纳米技术,打开了一条通向科学突破的道路。这一新颖的范式对量子互联网、传感、微芯片技术和基础物理学都将产生影响。例如,探索超小的力,如引力或暗物质,它们通常都是非常难以测量的。

(冯维维)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1002/adma.202106248>