

“小柯”秀

一个会写科学新闻的机器人

【细胞】

橘子纤维中的 N-甲基羟色胺在无菌小鼠和人类中的微生物释放

美国爱迪生家族基因组科学和系统生物学中心 Jeffrey I. Gordon 团队近期取得重要工作进展,他们研究发现了橘子纤维中的 N-甲基羟色胺在无菌小鼠和人类中的微生物释放。该研究成果 6 月 27 日在线发表于《细胞》杂志。

由非苛刻的食品加工方法产生的副产品流中的植物纤维代表了不同的、自然发生的和具有生理活性的生物分子的生物库。为了证明其表征的一种方法,对来自无菌小鼠的肠道内容物的质谱分析以及体外研究揭示了人类肠道微生物群落成员(包括卵形细菌)从橘子纤维中释放出 N-甲基羟色胺。在许可和非许可 N-甲基羟色胺“采矿”条件下生长的卵形细菌(*B. ovatus*)菌株的功能基因组分析,发现了以果胶为靶标的多糖利用位点,其表达与该化合物的菌株特异性释放相关。

对无菌小鼠口服 N-甲基羟色胺,减少了脂肪,改变了肝脏糖化作用,缩短了肠道转运时间,并改变了肝脏和结肠中调节昼夜节律的基因表达。在人类研究中,N-甲基羟色胺的剂量依赖性、橘子纤维特异性累积与编码消化果胶酶的微生物组基因水平呈正相关。识别这种类型的微生物“采矿”活动具有潜在的治疗意义。

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.06.004>

【自然—免疫学】

人类记忆 B 细胞和循环浆母细胞的克隆结构、稳定性和动力学

瑞士提契诺大学 Antonio Lanzavecchia 和 Ganesh E. Phad 共同合作近期取得重要工作进展,他们最新研究提出了人记忆 B 细胞和循环浆母细胞的克隆结构、稳定性和动力学。该研究成果 6 月 27 日在线发表于《自然—免疫学》杂志。

使用单细胞测序结合特异性抗体的分离,研究人员发现在两名健康供体中,记忆 B 细胞库由大的 IgM、IgA 和 IgG2 克隆家族主导,而 IgG1 家族,包括那些对回忆抗原具有特异性的家族。

对多年样本的分析证明了记忆 B 细胞克隆家族的稳定性,并揭示了最近产生的大部分浆母细胞来自长期记忆 B 细胞家族,并且反复出现。总的来说,这项研究系统地描述了人类记忆 B 细胞池的结构、稳定性和动力学,并表明记忆 B 细胞可能在浆母细胞生成的任何时间点都处于活跃状态。

据了解,记忆 B 细胞会终生存在,并在再次遇到抗原时迅速分化为产生抗体的浆细胞。记忆 B 细胞与循环浆母细胞的克隆关系和进化尚不清楚。

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1038/s41590-022-01230-1>

【科学】

研究揭示一种酶促进 DNA 氧化损伤修复机制

瑞典卡罗林斯卡医学院 Thomas Helleday 和 Maurice Michel 研究组合作发现,小分子激活 8-氧鸟嘌呤(8-oxoG)DNA 糖基化酶 1(OGG1)可获得新的功能,从而促进 DNA 氧化损伤修复。该研究成果 6 月 24 日发表于《科学》。

研究人员描述了一个小分子(TH10785)与 OGG1 的苯丙氨酸 319 和甘氨酸 42 氨基酸相互作用,将酶活性提高 10 倍,并产生以前未描述的 β, δ -裂解酶功能。TH10785 控制由其分子结构内的氮碱介导的催化活性。在细胞中,TH10785 增加 OGG1 对氧化性 DNA 损伤的募集和修复。这改变了修复过程,不再需要无嘌呤核糖内切酶 1(APE1),而是依赖于多核苷酸激酶磷酸酶(PNKP1)活性。用小分子增加对氧化性 DNA 损伤的修复或能应用于各种疾病和衰老的治疗。

据了解,氧化性 DNA 损伤由 OGG1 识别,它切除 8-oxoG,留下 APE1 的底物并启动修复。

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1126/science.abf8980>

【自然—化学】

二氧化碳和丁二烯制备可调可回收聚酯

美国明尼苏达大学团队报道了基于二氧化碳和丁二烯制备可调、可回收聚酯。相关研究成果 6 月 27 日发表于《自然—化学》。

二氧化碳价格低廉且储量丰富,其作为废物的普遍性使其成为一种具有吸引力的可持续化工原料。虽然有 CO₂ 与高能单体共聚的例子,但 CO₂ 与烯烃的直接共聚尚未报道。

该文描述了通过中间内酯 3-乙基-6-乙氧基四氢-2H-吡喃-2-酮从 CO₂、丁二烯和氢衍生的可功能化、可回收聚酯的替代路线。内酯通过 1,5,7-三杂氮二环 [4.4.0]dec-5-烯的催化开环聚合,生成摩尔质量高达 13.6kg/mol 的聚酯和可进行聚合后功能化的悬垂乙烯基侧链。该聚合物的最高温度较低,为 138°C,便于化学回收,并且在好氧含水条件下具有固有的可生物降解性。这些结果表明,可以从二氧化碳、烯烃和氢气中衍生出定义明确的聚酯,从而扩大了对曾经被认为不可行的新聚合物原料的获取。

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1038/s41557-022-00969-2>

9000 果蝇大脑揭示神经元如何精准连接

■ 本报记者 冯丽红

大脑就像一个极其精密的通信网络。它们通过神经元之间的连接形成一个特定的环路,感知外部世界,并指挥着人和动物的行为。

科学家已经发现,人脑拥有大约 860 亿个神经元,每两个神经元之间都有数千个突触连接,总连接可以达到 10¹⁴ 个,负责人脑不同区域的连接和行为。

“神经元之间建立精准连接对于人和其他动物的生存至关重要。一旦发生错误,形成神经发育障碍,就会产生智力障碍、自闭症谱系障碍等疾病。”美国斯坦福大学神经科学博士谢琦婧对《中国科学报》说。

那么,大脑神经元之间如何建立精准连接呢?在最近发表于《神经元》期刊的研究中,谢琦婧所在的斯坦福大学及霍华德·休斯医学研究所教授骆利群研究团队,通过解剖 9000 多个果蝇的大脑,找到了神经细胞的两种蛋白“里应外合”组队执行精准连接的密码。

“里应外合”发号施令

通过数十年的研究,科学家对大脑的主要蛋白质结构和突触传递的大致轮廓已经有了深入了解,一些分子会帮助不同类型的神经元在发育中将树突或轴突投射到正确的区域,并与其他相对应的神经元建立特异性连接。

目前所知的这些分子大都属于两类蛋白:转录蛋白(或转录因子)和细胞表面蛋白。

转录因子位于细胞核内,被称为细胞命运的“中心指挥官”,决定着细胞的形态和功能;位于细胞膜表面的蛋白,则是命令的“执行者”。“科学家时常猜测,转录因子是通过控制细胞表面

蛋白的表达控制神经元之间的精准连接,但却不清楚转录因子通过调节哪些细胞的表面蛋白发号施令。”谢琦婧说。

在新研究中,研究者以嗅觉感知转录因子 Acj6 为例,展示了这个“中心指挥官”如何通过调节不同组合的细胞表面蛋白表达,控制不同神经元类型的精准连接。谢琦婧和骆利群实验室博士李介夫为本文共同第一作者。

大约 20 年前,骆利群团队发现 Acj6 可以控制一部分嗅觉投射神经元的精准连接。不过,当时由于缺少直接测量特定细胞群体表面蛋白表达的方法,因而无法进一步知晓 Acj6 以及其他转录因子如何通过细胞表面的蛋白质控制神经连接的特异性。

面对这一挑战,李介夫与合作者在 2020 年开发了一种可标记细胞表面蛋白的方法,可以使用质谱仪来确定这些蛋白的“身份”。更关键的是,该技术可直接在完整果蝇大脑内对指定细胞类型的表面蛋白组进行高精度的生物素标记、富集和分析,使分析表面蛋白组与相应的神经元如何连接成为可能。

利用这种技术,研究人员在新研究中揭示了许多执行 Acj6 命令的分子,首次通过实验证明了神经连接特异性是由组合编码控制的。“一位审稿人告诉我们,这项研究比之前所有关于这个主题的论文加起来的还要多。”骆利群在接受媒体采访时说。

寻找果蝇大脑“密码”

结果令人欣喜,但发现过程并不简单。

“在不同神经元中,一个转录因子是通过调

节相同还是不同的细胞表面蛋白指定它们的特异连接一直没有搞清。为此,我们需要敲除或者不表达这些基因,观察其对嗅觉投射神经元的影响,看看是否仍然可以建立正确的连接。”谢琦婧解释。研究人员选择利用模式动物果蝇寻找其中的“密码”。果蝇的大脑看似很小,却有 20 万个神经元以及超 1000 万个突触连接。确定其中一个细胞内某个特定蛋白的作用,其难度无异于海底捞针。

为了得到足够多的样品,谢琦婧在团队的帮助下耗费数月时间,解剖了 9000 多只果蝇的大脑。在实验中,他们分别在野生型(存在 Acj6)和突变体(丧失 Acj6)中对嗅觉投射神经元进行了表面蛋白组的定量分析,揭示了许多执行 Acj6 连接指示的分子。

有趣的是,除了细胞黏附分子外,他们还发现了一些传统上被认为只介导神经元功能的蛋白,如机械敏感离子通道 Piezo,在确保精准的神经连接中同样起关键调控作用。

去年,美国神经科学家 Ardem Patapoutian 曾因鉴定出哺乳动物中感受机械力的阳离子通道 Piezo 家族,并发现其在触觉、本体感知等方面的重要作用而获得诺贝尔生理学或医学奖。现在,新研究发现失去 Piezo 的突变体会导致神经元树突错误的靶向。“这个结果首次展示了 Piezo 独立于机械感觉离子通道的功能。”谢琦婧说。

为了建立 Acj6 与其调控的表面蛋白在树突靶向中的功能性联系,研究人员在投射神经元中特异性地敲除了该转录因子,又在这些神经元中特异性地表达了 Acj6 促进表达的蛋白。结果表明,在不同神经元类型中,Acj6 通

过调控不同组合的表面蛋白表达指定这类神经元特异的靶向。

“这说明在不同的神经元类型中,转录因子这个‘中心指挥官’是通过控制不同组合的表面蛋白来完成指令,形成特异性、非常灵敏的连接的。这也揭示了为什么少量神经元分子可以控制非常多的不同的神经连接。”谢琦婧说。

更好助力疾病防治

在这项研究中,作者还展示了神经元表面蛋白间的遗传相互作用模式:加法、减法和协同。

除了神经发育,他们表示,“转录因子—细胞表面蛋白—生理功能”这样的框架存在于一切涉及细胞与环境交互的生物学过程中。因此,这项研究也为未来研究转录因子功能与机理提出了一个新的策略和方法原型。

“尽管小小的果蝇看起来跟人类有很大不同,但它们的基因组和人类基因组实际上有着 60% 的同源性。”刚在企业就职的谢琦婧希望,通过这些基础研究,可以更好地了解人类和其他动物的大脑及其如何生长发育,了解哪些基因突变会带来疾病,从而更好地进行预防和治疗。

该研究采用的蛋白质组学技术不仅适用于神经元,还可以很容易地扩展到其他应用方面。据介绍,李介夫正在霍华德·休斯医学研究所珍妮亚研究园区组建自己的实验室,他希望“在那里使用这些工具研究免疫系统和癌症”。

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2022.04.026>

■ 科学此刻 ■

神经降温
疼痛减轻

在受伤处敷上冰块可以缓解疼痛。现在,一种条状植入物也可以达到同样的效果。

这项 6 月 30 日发表于《科学》的研究报告称,该植入物由生物降解材料制成,旨在减轻术后疼痛。它通过给体内的神经纤维“降温”以减轻疼痛。该植入物随着术后疼痛的减轻会被身体吸收。

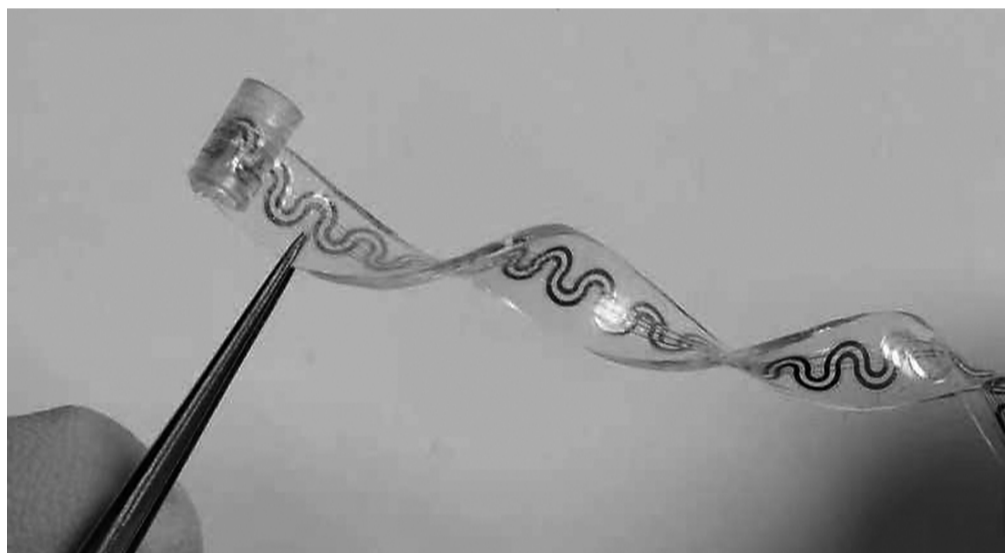
在大鼠身上对植入物原型进行的测试研究发现,该植入物可将神经纤维冷却至 10 摄氏度,从而减少发送到大脑的疼痛信号。

人们迫切需要更好的减缓疼痛的方法,因为目前使用的阿片类药物可能会让人上瘾,冰袋或冷却贴片虽然可以暂时缓解疼痛,但长时间使用会让人感觉不舒服,并可能损害皮肤。

于是,美国西北大学的 John Rogers 希望直接针对疼痛神经“下药”。

Rogers 团队开发出的植入物呈薄而灵活的条状,其中包含可供化学物质流过的细小通道。其一端可以像出口一样缠绕在神经纤维上,另一端从皮肤上露出并与一个小泵相连。

氮气和无害液体全氟戊烷(PFP)通过细小通道泵入。上述化学物质会在植入物条带的远端混合,使 PFP 蒸发以产生冷却效果。随后,PFP 气体和氮气通过第三个通道返回泵内,并



这种植入物由一个带有小通道的柔性条带组成,可供化学物质从中流过。图片来源:美国西北大学

重新被分离,使 PFP 变回液体。

该植入物还包含了一个温度传感器,可以监测和调控降温效果。

研究团队对该植入物进行了测试。它们将其植入 3 只爪子受伤的大鼠腿部的坐骨神经周围。3 周后,当一个灵敏的测量装置按压每只大鼠的爪子时,需要用 7 倍以上的力才能使其在植入物冷却装置打开的状态下缩回腿。

“这是一个很好的迹象,表明我们的植入物使其爪子麻木了。”Rogers 说。

6 个月后,该装置已被大鼠吸收,未观察到神经损伤。

Rogers 说,研究小组现在需要在动物

身上对植入物进行测试,以了解其在不造成伤害的情况下,可以冷却多少神经以及冷却多长时间。

英国利物浦约翰·摩尔大学的 Francis McGlone 说,这种植入物可能对有严重长期疼痛患者最有用,因为在在不产生耐受性的情况下,阿片类药物很难应对这种情况。

McGlone 指出,以前在老鼠身上起作用的许多止痛方法在人类身上都无效,但冷却神经会阻碍大鼠的功能,这一点是公认的。“这是基本的生物生理学。其基本原则是安全的。”(徐锐) 相关论文信息:

<https://doi.org/10.1126/science.abf8532>

稀土金属价态转变研究获进展

本报讯 稀土元素是现代科技中不可或缺的元素。北京高压科学研究中心研究员丁阳带领的国际研究团队在高压稀土金属价态转变研究领域获重要进展。相关研究 6 月 27 日发表于《物理评论快报》。

价态转变—价电子数的变化,是稀土金属及其化合物中普遍存在的物理现象,反映了局域 4f 电子在外界(比如压力、掺杂、温度)作用下向非局域化转化的过程,而这种非局域化转化标志着材料中大规模电子关联的开始。在此过程中,由于局域电子和非局域价电子之间的

竞争等相互作用,稀土元素会衍生出许多奇异的量子现象,如价态转变、金属到绝缘体的转变、超导等,而这些都会极大影响稀土元素的磁、光、电等物理性质。

在该研究中,研究人员使用同步辐射 X 射线共振发射光谱和 X 射线衍射技术,探测了 Eu 在高压下的电子和晶体结构变化,压力高达 160 万大气压。他们发现,在约 80 万大气压的压缩下,Eu 中也发生了明显的价态变化,而且价态转变恰好与 Eu 在相同压力下的晶体结构变化相吻合;并提出 Eu 中这种电子

重构归因于所谓的 Promotional 模型—4f 轨道的电子向 5d 导带的跃迁导致的结果,为研究稀土元素的价态变化提供了重要的实验依据和理论模型。

“共振 X 射线发射光谱(RXES)是迄今为止在高压下研究稀土元素价态变化的最强大的实验技术,它可以提供可靠的电子结构测量,从而使我们能够检测到 Eu 在高压下电子结构的变化。”丁阳说。(赵路)

相关论文信息: <https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevLett.129.016401>

自然要览

(选自 Nature 杂志,2022 年 6 月 30 日出版)

锂铁神经有序和可调控的马约拉纳零能模

科学家通过扫描隧道显微镜/光谱学报告了在自然应变的化学计量 LiFeAs(锂铁砷)中形成有序和可调控的马约拉纳零能模。科学家在应变区观察到沿铁—铁和砷—砷方向的双轴电荷密度波(CDW)条纹。涡旋按轴—轴方向固定在 CDW 条纹上,形成有序的涡旋阵列。

科学家发现,90% 以上的涡旋是拓扑的,并且在涡旋中心具有马约拉纳零能模的特征,形成了一个有序的马约拉纳零能模阵列,其密度和几何形状可由外部磁场调节。值得注意的是,随着相邻涡旋间距的减小,多端偶极子开始相互耦合。

科学家的发现提供了一个有序和可调控的马约拉纳零能模阵列,为实现拓扑量子计算提供了重要的高质量研究平台。

相关论文信息: <https://www.nature.com/articles/s41586-022-04744-8>

利用量子路径的干涉检测

RTEs 中的轴向希格斯模式

科学家利用量子路径干涉,在电荷密度波(CDW)系统 RTEs 中发现了一个轴向希格斯模。在 RTEs(R = La, Gd)中,电子有序偶带为等角动量或不同角动量。

因此,与希格斯模相关的拉曼散射张量包含对称和反对称分量,它们通过两种不同但简并的途径激发。这导致了取决于入射光和拉曼散射光偏振选择的路径建设性或破坏性干涉。拉曼光谱的定性行为被一个适当的紧束缚模型(包括轴向希格斯模)捕获到。反对称分量的阐明是希格斯模包含轴向矢量表示(即伪角动量)的直接证据,并暗示电荷密度波是非常规的。因此,科学家提供了一种无需借助极低温条件就能测量集体量子特性的方法。

相关论文信息: <https://www.nature.com/articles/s41586-022-04746-6>

手性分子插层超晶格材料

科学家报告一种新型的手性分子插层超晶格材料(CMIS),它可以作为一种强大的固态手性材料平台来探索手性诱导的自旋选择性(CISS)。CMIS 是通过插入二维层状晶体(2DACs,如 TaS₂和 TiS₂)和选定的手性分子(如 R- α -methylbenzylamine 和 S- α -methylbenzylamine)来制备的。

X 射线衍射和透射电子显微镜研究表明,超晶格结构具有交变晶体原子层和自组装手性分子层。圆形二色性研究显示右手性和左手性 CMIS 之间有明显的手性依赖信号。

此外,利用 CMIS 作为自旋滤波层,科学家构建了具有明显的手性依赖的自旋隧穿电子器件,实现了超过 300% 的自旋磁阻比和超过 60% 的自旋极化率。

相关论文信息: <https://www.nature.com/articles/s41586-022-04846-3>

极端条件下用于隔热的次晶陶瓷气凝胶

在此,科学家报告一种锯齿状结构的亚晶格钠纳米纤维气凝胶,其在高温下具有异常的热机械稳定性和超低的热导率。

气凝胶具有接近于零的泊松比(3.3 × 10⁻⁴)和接近于零的热膨胀系数(1.2 × 10⁻⁷ / °C),这确保了优异的结构柔韧性和热机械性能。在剧烈的热冲击和高工作温度(高达 1300 摄氏度)下,他们展示了极低的强度退化(低于 1%)和极高的热稳定性。通过将残留的碳物质包裹在亚晶格纤维中,科学家大大减少了热辐射传热,并实现了迄今为止陶瓷气凝胶中最低的高温导热系数之一——在 1000 摄氏度下为 104mWm⁻¹K⁻¹。热机械和热绝缘性能的结合,为极端条件下的坚固隔热提供一个有吸引力的材料系统。

相关论文信息: <https://www.nature.com/articles/s41586-022-04784-0>

(李言编译)