中国科学报 3

酒精+大麻 缘何加剧运动失调

■本报见习记者 王敏

众所周知,精神活性物质如酒精和大麻,会损害人的运动协调功能。而酒精和大麻的混合使用会导致比单独使用酒精或者大麻更严重的运动障碍。换句话说,这是一种1+1>2的效果,但这种协同强化作用的机制尚不清楚。

中国科学技术大学生命科学与医学部教授熊伟课题组揭示了酒精和大麻靶向小脑浦肯野细胞突触前的大麻素受体和突触外的甘氨酸受体,协同导致运动失调的神经机制,并开发出一种新型化合物,为临床治疗酒精和大麻滥用提供了新思路。相关研究成果近日在线发表于《自然一代谢》。

两大亮点发现

研究人员首先在小鼠身上进行了实验。 "我们发现,只注射了低剂量酒精或者大麻的小鼠,在转棒上一般可以跑 200 秒到 300 秒,而同时注射了低剂量酒精和大麻的小鼠,跑到 150 秒甚至 100 秒就会掉下来。"论文共同第一作者、该校生命科学与医学部特任副研究员邹桂昌介绍。

这就证实了酒精和大麻联用确实会导致比单独使用酒精或者大麻更严重的运动 生调行为

那么,酒精和大麻是如何"联手"导致运动失调的?

小脑与运动协调能力密切相关。因此, 研究人员把目光聚焦在小脑上。通过核团筛 选,他们发现酒精和大麻混合使用显著降低 了小脑 4/5Cb 区浦肯野细胞的电活动。

最终,结合各种电生理实验,研究人员 发现分布在浦肯野细胞突触前的大麻素受 体和突触外的甘氨酸受体,是酒精和大麻发 挥协同作用的关键靶点。

邹桂昌说:"这是第一个亮点发现,即酒精和大麻可以协同强化两种突触受体的功能,从而使小脑浦肯野细胞'失活、静止',最终导致运动失调。"

第二个亮点发现是,酒精可以加快大麻进入小鼠脑内的速度。这提示低剂量酒精可以在很短时间内导致血脑屏障通透性增加,加速大麻穿过血脑屏障,进一步增强酒精和大麻在脑内的协同作用。

因此,酒精和大麻协同导致的运动失调 行为是酒精一大麻在多个水平上相互作用 的综合结果,从分子水平到细胞水平再到脑 微回路水平。

"邹桂昌和同事首次提出小脑 4/5Cb 区 浦肯野细胞上突触前的大麻素受体和突触 外的甘氨酸受体是酒精和大麻发挥协同作用的靶点,这项研究既新颖又具有广泛的社会意义。"一位审稿人如是说。

开发新型化合物

此次研究中,研究人员除了揭示酒精一大麻协同导致运动失调的神经机制外,还发现了拮抗剂作为潜在的治疗方法可以有效抑制这种运动失调行为。

"具体来讲,就是阻断突触前的大麻素

受体或突触外的甘氨酸受体两个目标靶点中的任何一个,部分恢复酒精和大麻联合引起的神经元兴奋性下降,抑制两者的协同作用。"邻柱昌说。

然而,目前使用的拮抗剂不可避免地会引起焦虑、抑郁、癫痫等一系列精神方面的副作用,大大限制了相关药物的研发。

研究人员进一步对大麻进行化学结构"改造",开发了一种新型大麻素类化合物——双脱氧四氢大麻酚。

"这种新型化合物可以特异性阻断大麻 对突触外甘氨酸受体的增强作用,同时可以 极大程度地治疗酒精和大麻协同导致的运 动失调。"邹桂昌说,更重要的是,这种新型 化合物不产生任何毒性和精神副作用。

探究大脑中甘氨酸受体更多功能

事实上,这项课题的研究背景最早要追溯到美国国家公路交通安全管理局发表过的一份研究报告。报告中强调酒精和大麻混合使用会导致更严重的运动障碍,造成更多的恶性交通事故。

当时在美国国立卫生研究院酒精滥用与酒精中毒研究所从事博士后研究工作的熊伟对这一现象非常感兴趣并着手研究。 2013年,邹桂昌进入熊伟课题组,开始接手该课题的研究。

"刚开始那段时间,基本上每个星期我都会和熊老师开会,讨论调研的文献及猜想,但是各种能想到的方案,先后被否决

了。"邹桂昌回忆。

因此,在相当长一段时间内,这项课题 研究停滞不前。

酒精和大麻的靶点有很多种,并且它们 在大脑内的分布十分广泛,这些都极大增加 了团队的研究难度。

"简单来说,我们既要找到特定大脑区域,又要找到特定的神经元类型,并鉴定出具体的蛋白靶点,这一连串的问题错综复杂。"邹桂昌坦言。

在小脑中,有一种非常特殊的浦肯野细胞,它是唯一能够从小脑皮质传出冲动的神经元。"尽管大量研究已经证明浦肯野细胞接受的上游兴奋性神经元输入含有大量的大麻素受体,并且已被广泛证明它与运动有关系,但是该细胞上是否存在甘氨酸受体,还没有人证明过。"

邹桂昌翻阅了大量文献,终于在2020年 一篇新发表的文献中找到了一些线索。文献资料显示浦肯野细胞上可能有甘氨酸受体。

通过实验室最拿手的膜片钳技术,研究人员首次证实了甘氨酸受体几乎在小脑4/5Cb区所有浦肯野细胞上都存在。邹桂昌说:"结果出来时,我真的太开心了。后面的研究就顺理成章全做出来了。"

邹桂昌表示,接下来,研究人员将结合临床数据,进一步探究甘氨酸受体调控各种神经系统疾病发病机制,同时继续设计开发阻断酒精和大麻协同作用的新型小分子药物。

相关论文信息:https://doi.org/10. 1038/s42255-022-00633-6

||发现·进展

上海海洋大学等

发布第二款全球海洋 Argo 网格数据集

本报讯 近日,由上海海洋大学和自然资源部杭州全球海洋 Argo(地转海洋学实时观测阵)系统野外科学观测研究站联合研制的全球海洋 Argo 网格数据集(简称 GDC-SM_Argo)在国际 Argo 官方网站正式发布。这是我国在国际上公开发布并定期更新的第二款全球海洋 Argo 网格数据集。该数据集可广泛应用于海洋、气象、渔业海洋学等领域的基础研究,以及海气耦合数值模拟和业务化海洋/天气预测预报等。

联合团队利用梯度依赖最优插值方法研发的 GDC-SM_Argo,包含了全球海洋从海面到 1975 米水深范围内的海水温度和盐度,以及声速、混合层深度、温跃层下界深度和温跃层强度等物理海洋环境要素,其水平分辨率为 1°×1°,垂向为 0~1975 米水深范围内共 58 层,时间范围为 2004—2021 年、分辨率为月,预计每半年更新一次。

上海海洋大学副教授张春玲等人在《海洋科学与工程杂志》撰文,专门介绍了GDCSM_Argo的研制过程、关键技术和独特优势等。经与国际上已有的全球海洋网格数据产品进行验证比较发现,采用各向异性相关尺度构建的Argo数据集能够在不增加计算量的前提下起到网格加密的效果,从而更充分地提取观测数据的中小尺度信号,其不仅可以满足随着Argo观测资料时间序列和剖面数据量的不断增长,网格数据集快速更新的迫切需求,而且有助于提高人们对复杂多变的海洋多尺度动力过程,及其对渔场变迁影响机制的认知。

该数据集的研发工作历时9年,成为目前国内同类数据集中获得国际Argo官方认可,并能实现定期更新的两个数据集之一。 (张双虎黄辛)

相关论文信息: https://doi.org/10.3390/jmse10050650

▮筒讯

2022 年京津冀公民科学素质大赛启动

本报讯近日,在2022年全国科普日活动举办期间,主题为"喜迎二十大,提素赢未来"的2022年京津冀公民科学素质大赛(以下简称大赛)同步上线。

自 2018 年以来,已连续举办四届大赛,吸引了公众的广泛参与。大赛通过线上开展每日答题、限时挑战答题、好友实时 PK 答题、分享答题等多种互动方式,让公众在碎片化时间利用"小屏"提升科学素养;通过开展"测测你的数

字科学素养",让公众从科学精神与思想、科学方法、科学知识、解决问题的能力等角度进行自测,注重突出科学精神,强调价值引领。

同时,大赛将围绕五大重点人群实际 关切,开展不同主题的专项竞答。年底,还 将联合全市 16 区以及经济技术开发区等 代表队进行年度线下决赛,并评选出优秀 组织奖、最佳网络传播奖以及最佳网络答 题奖等奖项。 (倪思洁)

9442 号小行星被命名为"北理工星"

本报讯 9 月 24 日,"北理工星"命名 仪式暨北京理工大学 82 周年校庆日系列 活动在北京理工大学举行。经国际天文学 联合会批准,获得国际永久编号第 9442 号的小行星 1997 GQ27 被正式命名为"北

"北理工星"由国家天文台施密特 CCD 小行星项目组 1997 年 4 月 2 日发 现于兴隆观测站,位于木星和火星之间, 轨道周期 4.18 年。

该小行星赋名"北理工星"具有特殊的意义,一是国际永久编号"9442"前两位数字"94",代表北京理工大学 1940 年诞生于延安;二是国际永久编号"9442"后两位数字"42",代表小行星发现日期 1997年 4月 2日,并用以纪念 1988年 4月 2日北京工业学院更名为北京理工大学。

(温才妃 吴楠)



这是9月23日拍摄的通航后的引江济淮淠河总干渠渡槽(无人机照片)。 近日,由中铁四局参建的引江济淮淠河总干渠渡槽通航。从空中俯瞰,淠河总干渠从引江济淮运河上凌空而过,呈现出河上有河的"水上立交"景象。据了解,淠河总干渠比引江济淮航道高出30多米,通过架设渡槽,淠河水从引江济淮运河"跨过",形成一座河上有河可通水行船的"水桥"。

引江济淮淠河总干渠渡槽总长 350 米,其中钢渡槽全长 246 米,总用钢量达 2.1 万吨。钢渡槽主跨跨度达到 110 米,是目前世界上单跨最大的通水通航钢结构渡槽。渡槽设计流量 150 立方米每秒,设计水深 4 米,为 VI 级航道,通行 100 吨级船舶。 新华社记者刘军喜摄

华南农业大学等

揭示人兽共患弓形虫 适应寄生生活代谢新机制

本报讯(记者朱汉斌)华南农业大学兽医学院寄生虫团队、岭南现代农业科学与技术广东省实验室和华中农业大学动物医学院等单位合作,阐明了磷酸戊糖代谢在人兽共患病原体弓形虫生长和代谢中的作用与机理。相关研究近日在线发表于《公共科学图书馆一病原体》。

弓形虫是重要的广谱人兽共患寄生原虫。弓形虫感染严重危害人类健康和畜禽养殖业发展,造成巨大的社会问题和经济损失。目前,弓形虫病尚无理想的药物和疫苗。现有研究表明,代谢途径与虫体的生长和毒力紧密关联,是药物和疫苗设计的潜在靶点。葡萄糖分解代谢主要包括糖酵解和磷酸戊糖代谢途径(PPP),尽管 PPP 也是弓形虫葡萄糖分解代谢的主要途径之一,但是其受关注度较低。

在该项研究中,研究人员发现弓形虫中存在复杂的 PPP,并通过遗传学、细胞生物学和生物化学等手段系统研究了 PPP 在弓形虫生长发育中的作用与机制。他们发现,PPP 氧化阶 段 的 2 个 葡 萄 糖 -6- 磷 酸 脱 氢 酶(TgG6PDH1、TgG6PDH2)对弓形虫体外正常培养条件下的生长与体内致病不重要,但是 TgG6PDH2 贡献 NADPH 生成,并在抗氧化应激中发挥重要作用。研究发现,Tg6PGDH1、Tg6PGDH2 存在时期差异性表达,其中 Tg6PGDH2 对弓形虫速殖子的生长十分重要,其缺失阻碍 1,2-13C2- 葡萄糖流人戊糖。

该研究还发现,PPP 非氧化阶段的核酮糖 -5- 磷酸异构酶的缺失会损害葡萄糖在中心碳代谢途径中的通量,导致核糖体蛋白、微线体蛋白和棒状体蛋白等表达下调,从而造成虫体体外入侵与生长、体内繁殖与毒力下降。另外,缺失核酮糖-5- 磷酸差向酶和转醛酶不影响弓形虫的生长与毒力,提示了虫体的代谢灵活性。

该研究结果阐明了弓形虫对 PPP 的生理需求,同时揭示了其代谢灵活性和脆弱性,并提供了有潜力的抗寄生虫靶标。 相关论文信息: https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1010864

遇强对流天气,小心"引雷上身"

■蒋如斌

9月20日,印度东北部比哈尔邦有21人 遭雷击身亡,死者多为在田里干活的农民。

每年6月至9月是印度季风雨季,雷电天 气频发,雷击造成伤亡时有发生。今年6月和7 月,比哈尔邦已有数十人因雷击死亡。

8月底,我国云南丽江新郎拍摄婚纱照、安徽芜湖市民跳广场舞时,皆遭遇雷击遇难,引起了社会公众对雷电的关注和讨论。

实际上,正确认识雷电的形成、发生原理,提高防范意识非常必要。

雷电是什么?雷击如何发生?

雷电也称闪电,是发生在强对流天气过程中的剧烈大气放电现象,通常可分为地闪和云闪。顾名思义,地闪是击中地面的闪电,而云闪则是只在云内外发展未击中地面的闪电。

地闪过程中, 云层和大地之间剧烈放电,电流最强可达几万安培,通道温度高达上万摄氏度,是致人死亡,引发森林火灾、油库爆炸、建筑物损毁、电力和通信中断、信息系统瘫痪等一系列事故的罪魁祸首。

雷电的发生依赖于强对流天气系统,因此 多出现于对流活动频发的汛期,在我国南方, 主要是5月到9月,在我国北方,主要是6月 到8月。通常而言,降水充沛地区的雷电活动 要多于降水稀缺地区,我国的雷电活动大体呈现东南沿海多、西北内陆少的分布特征。

气象上,将一天之内发生了雷电、可听到雷声计为一个雷暴日,我国广东、海南等地,年雷暴日数可达 60 天到 80 天,我国北方如华北平原,年雷暴日数在 30 天左右。统计表明,海口、广州、拉萨年雷暴日数最多。

(衣奶,海口、) 州、拉萨干苗黍口级取乡。 前面提到,雷电依赖于成云致雨的强对 流天气过程,深厚的强对流云团携带着大量 的电荷,雷电正是来源于此。

绝大多数雷电,从开始到结束,持续时间 不足1秒钟,而它的速度为104~108米/秒。 有研究表明 地闪中 当向下发展的效

有研究表明,地闪中,当向下发展的放电通道开始形成,它往往能在0.1 秒甚至更短时间内就击中地面,这对于人类而言仅仅是一瞬间。在这短暂的过程中,雷电通道呈现树枝状的形态,蜿蜒分叉地向下发展,但基于人类目前的认知水平,还没有能力准确预知雷电通道蜿蜒分叉发展的路径。

当向下发展的雷电通道足够靠近地面时,例如,与地面高耸物体或者金属尖端的距离只有几十米时,就会在这些物体的宽端发向上的放电通道。此时距离雷击的发生就只剩不足万分之一秒了:雷电向下的放电通道,与地面物体顶端向上的放电通道相互吸引、快速靠近,最终发生连接。在这一瞬间,雷电完成了与地面物体的亲密接触,其巨大的破坏力也正是在这一瞬间释放。

如何开展雷电研究?

雷电还存在很多未知,那么,科学家是如何开展雷电研究的呢?

雷电伴随声、光、电、磁等物理现象,可通过探测这些现象来了解雷电。雷电放电产生的电磁场覆盖很宽的频段,从无线电射频到微波、可见光,再到X射线、 γ 射线等。

因此,可以布置不同频段的电磁天线来接收雷电信号,这些雷电信号既可用于分析雷电放电机理,又可通过多个测站组网对雷电进行定位,反演确定雷电事件的发生时间、位置等信息。雷电定位系统是获得雷电活动资料的重要

基础,也是进行雷电监测预警的重要手段。

同时,人们可以利用高速摄像机等设备, 每秒钟拍摄几万甚至几十万帧图像,来获得雷 电通道快速发展传输的宏、微观特征。

此外,人工引雷也是研究雷电的重要途径:通过向起电的雷雨云发射拖带金属导线的专用小火箭,上升至200~400米高度时,就能成功引发雷电。基于此,可以提前布置一系列设备对其进行探测和记录。

雷电的物理过程和雷击伤害防御

直率地说,根据雷击发生的物理过程,避雷针应该称为"引雷针"更加合适。它实际上是通过比周围物体更早地形成向上的放电通道——率先与雷电向下的放电通道发生连接,而将雷电"引"到自己身上,从而保护周围一定范围内的物体免遭雷击。

当然,并不是把雷"引"过来就大功告成了,避雷针通过与大地良好连接,最终将雷电的能量向大地泄放。如果避雷针接地不良,雷电被"引"过来后无法顺利泄放,雷电能量反而会导致不同程度的雷电灾害。

由于雷击电流巨大,所以我们必须避免接触避雷针及其接地引下线,否则将有触电危险。同样道理,在一定范围内,高耸的大树、铁塔、路灯或广告牌等在雷雨天气时遭受雷击的概率是比较高的,在这些物体或设施下避雨、停留,显然是比较危险的。

前面提到,研究已经明确了雷电发生在强对流天气中,尽管我们还无法准确预知每次雷电的通道究竟如何形成与发展,但是,根据强对流天气预报,我们是可以对雷电灾害进行预警的。此时,应做好提前规划,取消

雷雨时的户外活动。

如果确实在户外突然遭遇了雷雨天气, 该如何保护自己免遭雷击伤害呢?

在笔者看来,最优的选择是"躲避"。应马上停止户外活动,尽快进入防雷接地良好的钢筋混凝土楼房内,或者就近进入汽车内。

在避免靠近高耸物体的前提下,尽一切 可能缩短自己在雷雨云下暴露、停留的时 间,才能最大限度降低遭受雷击的概率。

特别注意,一些没有接地引下设施的孤立 房屋,虽然可以躲雨,但对于雷电而言并没有 防护能力,雷雨天气时不要在其中停留。

万一遇到周围一定范围内无处可躲的情况,又该怎么办?笔者认为,方案仍然是尽快找地方"躲",即便远,跑到安全地带也比停留在雷雨地无助等待好。这种情况可能出现于诸如徒步于广袤的草原、在不通车的森林或山区进行科考等。

为了避免遇险,这些活动进行之前或过程中,应及时掌握天气动态,无论以何种渠道收到强对流天气预报,都应立即做出计划和行程调整,确保安全。

近年来, 虫草资源的开发利用逐渐升温, 由于虫草一般是在夏季由人工采挖,采挖人员时常遭遇雷雨,而山上荒野恰恰缺乏防雷躲避场所,虫草采挖过程中的雷击事故偶有发生,这给我们敲响了警钟。

对此,不但要加强虫草采挖人员的防雷安全意识教育,而且要加强山区强对流天气预报和雷电灾害预警能力建设,建立专门的预警预报系统并及时将信息定向传达给虫草采挖人员。在虫草采挖山区的空旷区域,也应有针对性地搭建可以防御雷击的建筑物,以供紧急避险。

(作者系中科院大气物理研究所研究员)

本报讯(记者刁雯蕙)中科院深圳先进技术研究院医工所生物医学光学与分子影像研究中心储军课题组,研发了在活细胞内具有 12 倍荧光变化的高性能基因编码的 cAMP 绿色荧光探针——G-Flamp1,并结合显微成像和光纤记录等技术,实时高灵敏监测了果蝇和小鼠等模式生物在特定行为过程中特定神经元的环磷酸腺苷(cAMP)信号时空动力学变化,探索了 cAMP 动力学与动物行为之间的内在关联。相关研究成果近日发表于《自然一通讯》。审稿人认为该探针具有非常棒的性质,在荧光探针的原性能上具有很大的提升,该探针打开了很多有趣的 cAMP 信号研究的大门。

细胞不断地接收周围环境的信号,并将其转变为细胞内相应分子数量、分布和活性状态的变化,从而改变细胞的形态和生物学功能等。该过程的异常与疾病发生发展相关。

研究人员选取细胞内重要的第二信使分子 cAMP 作为研究目标。cAMP 可传递细胞表面多种 G 蛋白偶联受体(GPCR)的信息,在学习与记忆、药物成瘾、运动控制、免疫等过程中发挥重要作用。

"活细胞和活体水平的 cAMP 分子浓度变化的高时空分辨率荧光成像是解析 cAMP 信号通路及其生物学功能的重要基础。因此,开发高灵敏的 cAMP 荧光探针成为研究复杂生物过程的关键。"论文通讯作者储军表示。

于是研究人员设计并得到了具有高亮度、高灵敏度、合适亲和力和快响应速度等特征的高性能基因编码 cAMP 绿色炭光探针 G-Flamp1。该探针在活细胞中的炭光变化可达 12 倍,是目前少数几个在 10 倍以上的炭光探针之一。研究人员利用腺相关病毒在小鼠中成功验证了该探针在活体动物中检测cAMP 动态变化的实用性。

相关论文信息: https://doi.org/10.1038/s41467-022-32994-7