编辑 / 赵路、张双虎 校对 / 何工劳、唐晓华 Tel:(010)62580617 E-mail:news@stimes.cn

“小柯”秀

一个会写科学新闻的机器人

《细胞》

LRP2 结构揭示内吞作用分子机器

美国哥伦比亚大学的 Lawrence Shapiro 等研究人员合作发现，LRP2 的结构揭示了内吞作用的分子机器。相关研究成果 2 月 6 日在线发表于《细胞》。

LRP2 是系统发育保守的巨型 LDL 受体相关蛋白亚家族代表，该亚家族在内吞作用中起作用，并与肾脏和大脑疾病有关。

研究人员报道了从小鼠肾脏中分离出的低密度脂蛋白（LDL）受体相关蛋白 2（LRP2 或 megalin）高分辨率冷冻电镜结构，这些蛋白处于细胞外和内体的 pH 值中。这些结构揭示了 LRP2 是一种分子机器，它采用一种构象在细胞表面结合配体和在核内体中脱落配体。LRP2 形成同源二聚体，其构象转化由同源二聚体和原聚体界面上的 pH 敏感位点控制。人体内 LRP2 一个亚群的有害错位变体似乎损害了同源二聚体的组装。这些观察结果为进一步了解 LDL 受体的功能和机制奠定了基础，并暗示同型二聚化是 LRP 受体亚家族的保守特征。

相关论文信息：

https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.01.016

噬菌体抑制和逃避细菌免疫功能

美国加州大学旧金山分校的 Joseph Bondy-Denomy 等研究人员合作发现，噬菌体抑制和逃避细菌的类 cGAS 免疫功能。相关论文 2 月 6 日发表于《细胞》。

真核生物抗病毒免疫的一个基本策略涉及 cGAS 酶，它合成 2′,3′-cGAMP 并激活效应子 STING。不同的细菌都含有类 cGAS 酶，产生环状寡核苷酸并诱导抗噬菌体活性，被称为 CBASS。然而，这种活性仅通过异源表达得到证实。携带 CBASS 的细菌是否与噬菌体拮抗并共同演化尚不清楚。

研究人员在铜绿假单胞菌中发现了一种内源性类 cGAS 酶，在噬菌体感染期间产生 3′,3′-cGAMP，向磷脂酶效应物发出信号，并限制噬菌体复制。作为回应，噬菌体表达一种抗 CBASS 蛋白（Acb2），该蛋白与 3 个 3′,3′-cGAMP 分子形成六聚体，并降低磷脂酶活性。Acb2 还与其他细菌类 cGAS 酶（3′,3′-cUU/UA/UG/AA）和哺乳动物 cGAS（2′,3′-cGAMP）产生的分子结合，表明对基于 cGAS 的免疫有广泛的抑制作用。Acb2 缺失后，CBASS 会阻断噬菌体的复制和溶原诱导，但罕见的噬菌体会通过主要的衣壳基因突变逃避 CBASS。研究人员证明了内源性 CBASS 的抗噬菌体功能以及 CBASS 抑制和逃避的策略。

相关论文信息：

https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.12.041

《自然－神经科学》

性别导致决策行为差异的神经基础

越来越多的证据表明，决策行为存在性别差异，但很大程度上，这种差异背后的神经基础仍然未知。近日，美国普林斯顿大学 Ilana B. Witten、Julia Cox 研究团队发现了性别依赖性行动调节的神经基础。相关研究近日发表于《自然－神经科学》。

研究人员证明在执行基于价值的决策任务时，虽然不同性别小鼠之间的选择相似，但雌性小鼠参与任务的动机比雄性更强烈地受到行动价值的调节。抑制投射到背侧纹状体（DMS）前扣带皮层（ACC）神经元的活动，会优先破坏雌性小鼠价值与动机之间的决策关系，而不影响选择。与这些效应一致，与雄性相比，雌性的 ACC-DMS 神经元具有更强的负面结果。当所选项的值较低时，更多神经元处于活跃状态，相比之下，每个选择在性别之间是相似的。因此，该研究揭示了价值对不同性别动机调节的神经基础。

相关论文信息：

https://doi.org/10.1038/s41593-022-01229-9

综合有氧行为反应定义防御状态

德国维尔茨堡大学医院的 Philip Tovote 团队，通过对威胁的综合有氧行为反应定义了防御状态。相关研究 2 月 9 日在线发表于《自然－神经科学》。

恐惧和焦虑是大脑中的一种状态，进化为调节对威胁的防御反应。防御反应包括多种相互作用的行为调节、自主调节和内分泌调节，但对它们的综合性尚不清楚。特别是尽管威胁与各种心脏变化有关，但对于这些变化与综合防御反应的相关性尚无明确共识。

研究人员确定了与特定行为和心率动态相关的快速微观状态，这些状态受到长期宏观状态的影响，并反映了与环境相关的威胁水平。此外，研究人员还证明，最常用的防御行为反应之一（通过静止来测量）是导水管周围灰质中 $Chx10^+$ 神经元介导的综合有氧行为微观状态的一部分。

这一心脏和行为读数系统集成框架，为更好地了解复杂的神经防御状态及其相关的系统功能提供了基础。

相关论文信息：

https://doi.org/10.1038/s41593-022-01252-w

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

2050 年全球化肥碳排放将减少 80%

本报讯 化肥排放约占温室气体总排放量的 5%。英国研究人员准确量化了肥料全部周期的碳足迹，发现 2/3 的碳排放发生在施肥之后，1/3 的排放则来自生产过程。研究人员认为，通过采取充分有效的大规模减排措施，到 2050 年，化肥碳排放量可以减少 80%。相关研究结果 2 月 9 日发表于《自然－食物》。

人们已经知道氮基肥料是温室气体排放的主要来源，但这是首次充分量化肥料从生产到使用的整体贡献。研究显示，粪肥与合成肥料每年排放的碳约为 26 亿吨，比全球航空和航运的总和还要多。

尽管迫切需要减少肥料的碳排放，但这必须与全球粮食安全的需要相平衡。早期研究估计，全球 48%的人口以合成肥料种植的作物为食，并且预计到 2050 年，世界人口将增长 20%。

研究人员表示，需要将可扩展的技术和政策解决方案结合起来，在保障粮食安全的同时减少化肥碳排放。他们估计，如果这些解决方案能大规模实施，粪便与合成肥料的排放量可以减少达 80%，而不损失生产力。

“难以置信的是，我们实际上并不知道全球生产了多少化学品，它们最终在哪里以及如何积累，产生多少排放物、废物。”论文通讯作者、剑桥大学工程系 André Cabrera Serrenho 说。

研究人员开展了一个精确测量肥料总体影响的项目。化肥是石化行业两大主要产品之一，在石化行业生产的所有产品中，绝大多数（高达 74%）是塑料或化肥。

“为了减少碳排放，我们需要确定可以采取的任何干预措施的优先级，以使肥料对环境的危害更小。”Serrenho 说，“如果要做到这一点，首先就需要清楚地了解这些产品的整个周期，但实际上我们对这些事情知之甚少。”

研究人员通过协调全球 9 个地区氮肥的生产、消费以及区域排放因子，绘制了 2019 年全球粪便与合成肥料的流量及其生命周期各个阶段的碳排放量。分析发现，与许多产品不同，肥料的大部分碳排放不是在生产过程发生的，而是在使用过程。

Serrenho 表示，只有量化生命周期每个阶段的所有碳排放，才能寻找不同的减排方法，从而在不损失生产力的情况下减少排放。研究人员列出并量化了不同减排方法的最大理论影响，其中大多数方法已经为人所知，但其最大潜在影响尚未量化。

化肥生产的碳排放物主要来自氨合成，部分原因是生产过程中的化学反应。在生产阶段，最有效的缓解措施是对该行业的加热和制氢进行脱碳。此外，肥料还可以与硝化抑制剂混合，以防止细菌形成一氧化二氮。然而，这些化学物质可能使肥料更加昂贵。

减少肥料相关排放的最有效方法是减少肥料使用量。Serrenho 指出，人们使用肥料的效率非常低，这是由农业实际造成的。如果能够更有效地使用肥料，那么肥料的需求将大大减少，这将在不影响作物产量的情况下减少碳排放。

研究人员还研究了世界各地使用的肥料组合，这些混合物因地区而异。研究人员表示，在全球范围内用硝酸铵代替一些排放量最高的肥料，如尿素，可以进一步减少 20%至 30%的碳排放。然而，这只有在肥料行业脱碳后才会有益。

图片来源：pixabay

“没有完美的解决方案。”Serrenho 认为，减少排放的同时保障世界粮食供应，需要找到金融、技术和政策解决方案的正确组合。研究团队估计，通过实施所有的减排措施，到 2050 年，肥料行业的碳排放量可以减少 80%。 （辛雨）

相关论文信息：

https://doi.org/10.1038/s43016-023-00698-w

■ 科学此刻 ■

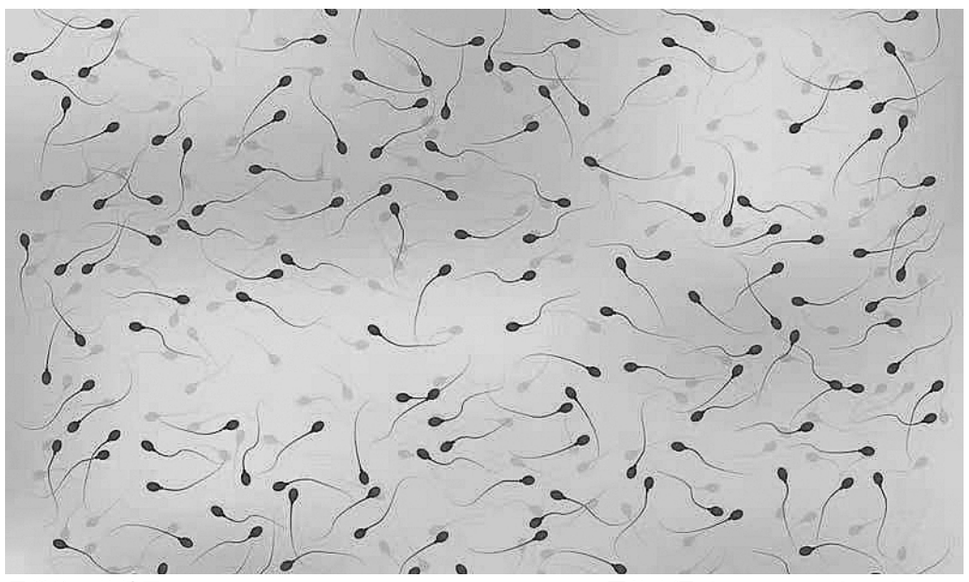
男性避孕药 100%有效

科学家研发出一种能暂时麻痹精子的药物，该药有望成为首个按需服用的男性避孕药。在小鼠中，该药物大约在两小时内实现 100%有效避孕，24 小时后则完全恢复生育功能。相关研究 2 月 14 日发表于《自然－通讯》。

美国纽约康奈尔大学的 Jochen Buck 说：“这在男性避孕领域是完全革命性的。临床开发中的大多数男性避孕药只在 8 至 12 周后才生效。”

此前研究表明，精子的移动需要一种名为可溶性腺苷酸环化酶（sAC）的蛋白质。因基因突变而不能产生 sAC 的男性无法生育。因此，Buck 等研究人员评估了抑制 sAC 的药物是否可以用作男性避孕药。如果精子无法移动，它们就不能通过阴道使卵子受精。

研究小组评估了 17 只雄性小鼠的精子移动情况，其中 8 只接受了该药物。在小鼠接受药物后两小时收集的样本中，平均只有约 6%的精子是可移动的，而对照小鼠的样本中可移动精子约为 30%。康奈尔大学的 Melanie Balbach 表示，药效大约在 24 小时后就消失了，意味着服用这种避孕药后能快速恢复生育能力。



显微镜下的精子。 图片来源：Shutterstock/Ody_Stocker

在另一项测试中，研究人员在给 52 只雄性小鼠服用避孕药 30 分钟后，将它们与雌性小鼠配对。两小时后，每对小鼠都进行了交配，但都没有怀孕。这表明该避孕药 100%有效。这种药物也没有引起明显的副作用，即使小鼠连续 42 天接受 3 倍于标准剂量的类似化合物也是如此。

“我喜欢这项研究提出的避孕方法，因为它是按需选择的。”瑞典皇家理工学院的 Ulrike Schimpf 说，“它能迅速、短暂地起作用，并且第一剂就生效。”

Buck 和 Balbach 计划改进这种药物，使其在人体试验前能持续更长时间。如果一切顺利，他们希望到 2025 年开始临床试验。

Balbach 说：“我们需要更多的避孕方法，这样避孕的负担就不再由女性承担了。我们非常乐观地认为，男性服用这种避孕药也会产生同样的效果。” （王见卓）

相关论文信息：

https://doi.org/10.1038/s41467-023-36119-6

新研究发现抑制新冠感染的细胞受体

据新华社电 澳大利亚悉尼大学一项新研究发现，人体内的一种细胞受体能够抑制新冠病毒感染健康细胞，并在体内建立保护屏障。研究人员希望这有助于研发新的抗病毒药物。

研究人员表示，目前已知 ACE2 是新冠病毒刺突蛋白感染人体细胞的重要受体，但除了 ACE2，其他能够影响人体细胞同新冠病毒刺突蛋白相互作用的宿主因素却并不明确。研究人员对其他宿主因素进行研究后发现，一种名为 LRRC15 的细胞受体能抑制新冠病毒感染人体健康细胞。

研究论文介绍说，LRRC15 是一种细胞表面受体，和 ACE2 一样，它也可以同冠状病毒刺突蛋白相结合。但是不同于 ACE2，LRRC15 同冠状病毒结合后，反而会像“魔术贴”一样牢牢粘住病毒，从而使病毒很难感染细胞。

参与这一研究的悉尼大学生命与环境科学学院博士卢律斌日前在接受新华社记者采访时表示，LRRC15 广泛存在于人体内，比如肺部、皮肤、舌头等，单细胞 RNA 测序数据显示，健康人肺部成纤维细胞中存在 LRRC15，但仅存在于一小部分细胞中，而感染了新冠病毒的肺部成纤维细胞中 LRRC15 显著增加。因此，LRRC15 可能是身体对抗感染的自然反应的一部分，它创造了一个“屏障”，物理上将病毒与肺细胞隔离开。研究人员表示，这一发现有助于研发新的抗病毒药物。

相关论文已于近日发表在美国《科学公共图书馆·生物学》杂志上。 （郝亚琳）

果糖可能催生老年痴呆

本报讯 近日，一项发表于《美国临床营养学杂志》的研究指出，一种由大脑中产生的果糖驱动的觅食本能，可能为阿尔茨海默病的发展与治疗提供线索。

阿尔茨海默病是大脑中蛋白异常沉积引发的疾病，常伴随着记忆、认知的衰退。

上述研究主要作者、科罗拉多大学医学院教授 Richard Johnson，加州大学医学院神经学研究教授 Maria Nagel 等人认为，饮食是阿尔茨海默病的诱因。

他们认为，阿尔茨海默病是其他动物和人类祖先在物质匮乏时期对一种进化生存途径的有害适应。

该研究指出，生物的基本原则是确保有足够的食物、水和氧气用于生存。人们往往过分关注缺氧和饥饿的急性生存反应。但事实上，大自然早已赋予生物在危机发生前保护自己的聪明方法。比如，面临饥饿威胁时，早期人类产生了一种生存反应——觅食。

然而，觅食行为只有在大脑不同部位的新陈代谢受到抑制时才生效，且觅食过程需要专注，以进行快速评估、开展探索行为。而近期记忆、对时间的关注等都会影响觅食，且阻断它们就能增强觅食行为，于是就有了果糖——一种有助抑制相关中枢，让人们更专注于觅食过程的糖。

研究人员发现，觅食行为是由果糖代谢决定的。果糖会减少流向参与自我控制的大脑皮层以及海马体和丘脑的血液，同时增加与食物奖励相关的视皮质周围的血流。上述变化都会刺激觅食反应。

“我们认为，最初这些大脑区域的果糖依赖性代谢减少是可逆的，而且是有益的。但由果糖代谢驱动的大脑代谢持续性降低，会导致进行性脑萎缩和神经元丧失，这都是阿尔茨海默病的特征。”Johnson 怀疑，帮助远古人类度过物质匮乏时期的生存反应——“生存开关”，在相对物质极大丰富的今天仍处于“开启”状态。这就导致高脂肪、高糖和高盐食物的过量摄入，进而造成果糖过量产生。

研究表明，大脑中产生的果糖会引发炎症，最终导致阿尔茨海默病。研究中，被长时间给予果糖的动物往往表现出记忆力衰退、方向认知能力下降、神经元发炎等现象。

“一项研究发现，如果实验小鼠长时间服用果糖，大脑中就会出现 tau 蛋白和 β－淀粉样蛋白，这与阿尔茨海默病中大脑沉积的蛋白质相同。此外，在老年性痴呆症患者的大脑中，果糖水平也很高。”Johnson 说，他还怀疑一些阿尔茨海默病患者的游走倾向可能就是古代觅食反应留下的痕迹。

Johnson 表示，他们将对果糖在阿尔茨海默病中的作用进行更多研究。“我们建议，应通过饮食和药理学试验，确定减少果糖暴露或阻断果糖代谢对预防或治疗这种疾病是否有效。” （徐锐）

相关论文信息：

https://doi.org/10.1016/j.ajcnut.2023.01.002

新西兰进入国家紧急状态应对飓风

据新华社电 新西兰政府 2 月 14 日宣布进入国家紧急状态，以应对飓风“加布丽埃尔”造成的严重灾害。

新西兰政府同时警告说，“这是一次空前危险的气象灾害”。政府已开设多个临时沙场为居民提供沙袋，安排了多处临时避难中心，同时呼吁居民非必要不出行。

新西兰总理希普金斯 14 日在新闻发布会上说，“加布丽埃尔”已对新西兰基础设施造成损害，同时给国家经济带来严重影响。

据当地媒体报道，“加布丽埃尔”2 月 13 日从新西兰北岛最北端登陆，已袭击最大城市奥克兰在内的北岛大部分地区。强风和暴雨造成当地大面积供电中断、道路阻断。包括奥克兰在内的 6 个地区于 13 日进入地区紧急状态，航班渡轮停航，地铁公交停运，学校停课。

新西兰气象部门 14 日预计，随着飓风向东南方向移动，未来将对首都惠灵顿和南岛产生影响。 （郭磊 卢怀谦）

环球科技参考

中国科学院成都文献情报中心

英国支持新型低排放食品生产系统

日前，英国生物技术和生物科学研究委员会（BBSRC）与 Innovate UK 联合募集 1600 万英镑资金，用于支持新型食品和可持续蛋白质研究。

这项联合投资是英国新战略创新计划的一部分，该计划支持英国企业与研究机构合作，加速将生物科学和生物技术研究转化为商业产品、工艺和服务，帮助应对国家乃至全球社会和环境挑战。

此次投资将支持开发新型食品生产系统，创造资源高效、低排放食品的新来源，特别是蛋白质，以提供健康和可持续的饮食。 （吴晓燕）

自组装蛋白记录细胞生物信息

近日，美国麻省理工学院光遗传学和合成神经生物学家 Edward Boyden 团队，通过一条完全基因编码自组装蛋白构成的生长蛋白质链，记录细胞的所有生物信息和生理学经历。

这些蛋白质有编码不同的细胞状态或功能的标签。细胞处于活性状态时，自组装的、带有标签的蛋白质会持续添加到细胞的生长蛋白链中，因此可以连续记录带有不同标签的蛋白质。当细胞或组织被固定后，整个蛋白链和它携带的标记可以被常规的免疫染色和成像技术识别出来。因为线性蛋白质组装会随着时间的推移不断生长，这就像一个分子磁带录音机，可以按照细胞当前的状态和功能，将其保存在一定的时间序列里。

该研究定义、提供并验证了一种可校准的时间指标，用一个有序的表位标签记录时间轴。目前，该技术还无法应用到分裂细胞，未来可以通过合并不同子单元使其在同一链中记录多种类型的事件。 （吴晓燕）

美德研究者发现全新基因编辑系统

生物使用防御策略使细胞进入休眠或死亡，以限制传染因子传播。在细菌和古细菌中，这种策略被称为流产感染，它被各种细菌防御系统所使用。几种 RNA 靶向 CRISPR-Cas 系统通过激活核酸酶可导致流产感染表型。

美国犹他州立大学与得克萨斯大学奥斯汀分校及德国维尔茨堡亥姆霍兹感染研究中心等研究人员合作，发现了 CRISPR-Cas12a2 全新基因编辑系统。研究人员发现来自鞘氨醇单胞菌 PC08-66 的 Cas12a2 依赖流产感染即休眠或细胞死亡以应对病毒的攻击，从而限制入侵者的传播，实现群体水平免疫。

通过对 Cas12a2 二元、三元和四元复合物结构以及完整激活途径研究，研究人员发现与其他 CRISPR 系统不同，Cas12a2 的结构和功能更独特。Cas12a2 是自体抑制的，当 Cas12a2 识别侵入性 RNA 时，核酸酶会对其进行切割，但也会破坏细胞内其他 RNA 和 DNA，从而损害其生长并限制感染的传播。

该研究为流产感染机制提供了结构基础，同时扩展了 CRISPR-Cas 系统的已知防御能力，表明 Cas12a2 可通过改造释放其应用潜能，成为新一代的基因治疗工具。 （宋琪）

新基因编辑成为前瞻性疗法

CRISPR-Cas9 基因编辑正成为基因组突变的一种前瞻性疗法，然而目前的编辑方法主要针对相对较小、具有特定突变的患者群体，因此其应用范围受到了限制。

美国得克萨斯大学西南医学中心研究人员设计出一种 CRISPR-Cas9 基因编辑疗法，以相对普适地用于成年心血管疾病患者。

钙 / 钙调素依赖蛋白激酶 II δ（CaMKII δ）是心脏信号传导和功能的中枢调节因子，而其慢性过度激活会导致包括缺血 / 再灌注（IR）损伤、心力衰竭、心律失常等多种心脏病。CaMKII δ 抑制曾被作为心脏病治疗方法，并且几种 CaMKII 抑制剂已在临床前研究中进行了测试，但其仍存在副作用多、用药复杂等方面的问题。

研究人员使用 CRISPR-Cas9 碱基编辑将位于 CaMKII δ 调节域中的蛋氨酸残基修饰为其他氨基酸以去除心肌细胞中 CaMKII δ 的氧化活化位点，使用 CRISPR-Cas9 相关系统编辑基因组引起了 CaMKII δ 基因的永久性改变，同时掺入相关启动子将表达限制在心脏上，克服了上述限制。

结果显示，该方法可以防止 CaMKII δ 的氧化和过度活化，保护小鼠模型中的心肌细胞免受 IR 损伤。此外，小鼠在 IR 损伤时立即注射基因编辑试剂足以让小鼠从严重的心脏损伤中恢复，这表明对 CaMKII δ 进行基因编辑或可为心脏病治疗提供一种先进策略。 （宋琪）