

“小柯”秀

一个会写科学新闻的机器人

【细胞】

纳米抗体平台可用于超强持久的抗病毒治疗

美国西奈山伊坎医学院的 Yi Shi 等发现,自适应多靶点靶向和亲和力增强的纳米抗体平台可用于超强、持久的抗病毒治疗。相关论文近日在线发表于《细胞》。

研究人员介绍了 AMETA,这是一种模块化的多价纳米抗体平台,能够将强效的双特异性纳米抗体连接到人类免疫球蛋白 M (IgM) 骨架上。AMETA 展示了 20 个以上的纳米抗体,从而对多个保守且具有中和能力的表位实现超强的亲和力结合。利用针对 SARS-CoV-2 的多靶点纳米抗体和结构引导设计,AMETA 构建体显著增强了抗病毒效力,超过单体纳米抗体 100 倍以上。

这些构建体在针对包括奥密克戎变异株在内的病原性沙贝冠状病毒的超强、广泛和持久效力中展现了强大的临床前效果。通过冷冻电子显微镜和建模的结构分析,研究人员揭示了单一构建体中包含的多种抗病毒机制。在皮摩尔到纳摩尔浓度下,AMETA 能够有效诱导刺突蛋白和病毒之间的交联,促进刺突蛋白的后融合状态并显著削弱病毒的功能。AMETA 的模块化设计能够实现快速、低成本的生产,并适应不断演化的病原体。

研究发现,病原体不断演化,并可能产生突变以逃避宿主的免疫系统和治疗。应对这些逃逸机制需要靶向演化上保守的弱点,因为这些区域的突变通常会带来适应性成本。

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.09.043>

研究揭示海马体支持记忆的神经元动态机制

美国贝勒医学院 Jeffrey C. Magee 等研究人员揭示了海马 CA3 区支持记忆的神经元动态机制。日前,相关研究成果在线发表于《细胞》。

海马 CA3 区在记忆的形成和检索中至关重要。尽管科学家提出了各种网络机制,但缺乏直接证据。通过对小鼠进行细胞内膜电位记录和光遗传学操作,研究人员发现,CA3 区的位置场活动是由 CA3 锥体神经元间递归突触的行为时间尺度突触可塑性(BTSP)对称形式产生的,而在齿状回(DG)突触中并不存在。

进一步的操作揭示从内嗅皮层而非 DG 的兴奋性输入,是动物运动更新位置细胞活动所必需的。这些数据通过一个计算模型加以捕捉,该模型使用 BTSP 和外部更新输入在在线学习条件下产生吸引子动态。

理论分析进一步强调了此类网络的优越记忆存储能力。这些证据阐明了海马中学习和记忆形成的细胞与回路机制。

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.09.041>

【癌细胞】

研究确定 DLK1 为神经母细胞瘤免疫治疗靶点

美国费城儿童医院教授 Sharon J. Diskin 团队进行的一项蛋白质组学表面组研究,确定了 DLK1 作为神经母细胞瘤的免疫治疗靶点。近日,相关研究成果在线发表于《癌细胞》。

研究人员展示了对肿瘤和正常组织进行的综合蛋白质组学、转录组学和表面组学分析,以识别神经母细胞瘤的生物相关细胞表面免疫治疗靶点。蛋白质组学分析揭示了 60 个高可信度的候选免疫治疗靶点,研究人员优先选择了 DLK1 进行进一步研究。

DLK1 的高表达与超增强子直接相关。免疫荧光、流式细胞术和免疫组织化学显示了 DLK1 在细胞表面的强表达。通过短发夹 RNA 介导的 DLK1 沉默处理神经母细胞瘤细胞会导致细胞分化增加。针对 DLK1 的抗体-药物结合物 ADCT-701 在表达 DLK1 的神经母细胞瘤异种移植模型中显示出强效且特异的细胞毒性。

由于在几种成人和儿童癌症中发现了高表达的 DLK1,该研究展示了蛋白质组学方法的实用性,并确认了 DLK1 作为免疫治疗靶点的潜力。

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1016/j.jco.2024.10.003>

【地质学】

沼泽地形揭示风暴潮驱动的沉积特征

近日,意大利帕多瓦大学 Davide Tognin 的研究成果显示,沼泽地形揭示了风暴潮驱动的沉积特征。相关论文发表于《地质学》。

由于海平面上升而面临被淹没的威胁,盐沼成为了宝贵的潮汐地貌。在洪水反复期间,沉积物沉降支持的沼泽沉积可能抵消相对海拔的损失。

研究人员通过分析意大利威尼斯潟湖长达 3 年的沼泽沉积物记录,发现风暴潮实质上维持了沼泽沉积物收支,局部贡献了高达 90% 的沉积物,并对沉积模式产生了重要影响。汹涌增加的水位促进了风浪驱动的沉积物通量直接穿过潮滩-沼泽过渡,改变了潮汐沉积模式,从而影响了沼泽的地形海拔和形态。

研究人员比较沉积模式和地形剖面后发现,在沼泽地形中可以找到风暴潮沉积的特征,因此他们建议,将其作为驱动沼泽垂直演变的易于检测的指标,代表了不同物理过程的相对贡献。将全球其他具有不同潮差和波浪暴露特征的沼泽进行比较,研究结果支持了盐沼地形剖面与控制沼泽演变的物理过程之间的联系。

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1130/G52552.1>

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

电贴片有助防止皮肤感染

本报讯 防止皮肤被细菌感染,也许不用药物,只要电几下就能实现。

研究人员首次设计出一种皮肤贴片,能通过难以察觉的电流控制微生物。相关研究结果 10 月 24 日发表于《Device》。

“这让无药物治疗成为可能。在皮肤感染和伤口愈合方面,抗生素耐药细菌构成了严峻的挑战。”论文共同通讯作者、美国芝加哥大学的田博志(音)说。

科学家已经能够用电流刺激哺乳动物细胞,以便在不使用药物的情况下治疗疾病。例如,起搏器可以用小电流刺激心脏肌肉来调节心跳,视网膜假体则可利用电流刺激患者的视网膜来恢复部分视力。

田博志实验室想知道是否可以用电而不是抗生素来控制细菌。由于人类和牲畜过度使用抗生素,许多微生物已经对现有药物产生了抗性。随着时间的推移,抗生素的效果将越来越差。此前的研究估计,2019 年,耐药感染可能导致全球约 127 万人死亡。

在这项研究中,科学家测试了人类皮肤上的一种常见细菌——表皮葡萄球菌是否会对电刺激产生反应。表皮葡萄球菌通常是无害的,甚至可以保护皮肤免受病原体侵害。但它通过伤口或导管等进入人体后,可能导致严重的感染。目前,3 种表皮葡萄球菌对所有种类的抗生素都具有耐药性。

“因为葡萄球菌是自然存在于我们皮肤上的微生物系统的一部分,我们不能根除它,否则可能会导致其他问题。”论文共同通讯作者、美国加利福尼亚大学圣迭戈分校的 Guro Suel 说。

研究小组发现,微小电流可以引起表皮葡萄球菌的反应,但仅限于在酸性环境中。研究人员称这种特征为选择性兴奋。健康人的皮肤呈弱酸性,但慢性伤口往往是偏中性的碱性。

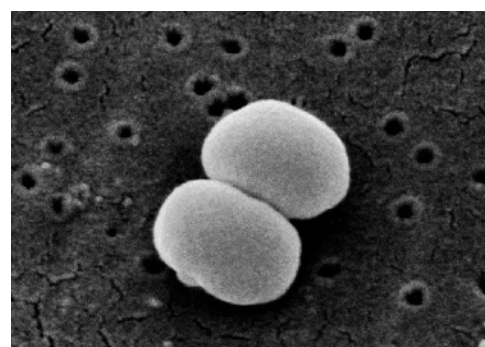
论文第一作者、芝加哥大学的 Sachyun Kim 说:“细菌对电的反应之所以没有被很好地探索,部分原因是我们不知道细菌被激发的具体条件。发现这种选择性兴奋将帮助我们摸清如何借助不同条件来控制其他细菌物种。”

研究小组用 1.5 伏的弱电电压刺激细菌,每 10 分钟刺激 10 秒,并持续了 18 个小时。这个电压明显低于人类难以察觉且安全的 15 伏电压门槛。在理想的酸性条件下,电刺激使 99% 的生物膜停止生长,生物膜是一群阻碍药物吸收并导致持续感染的细菌。当环境 pH 值为中性时,处理效果并不明显。

进一步分析还发现,电刺激后,表皮葡萄球菌携带的几种基因的表达减少了,其中包括与抗生素耐药性和生物膜形成相关的基因。

为了在适当的条件下通过刺激表皮葡萄球菌治疗皮肤伤口,研究小组设计了一种皮肤贴片,即生物电子局部抗菌刺激疗法(BLAST)。该贴片包含电极和水凝胶,以提供酸性环境。研究人员在接种了表皮葡萄球菌的猪皮上测试了该装置。经过 18 小时的处理,他们观察到生物膜覆盖率显著下降,表皮葡萄球菌细胞数量是未处理对照组的近 1/10。他们还在导管表面测试了该装置,并看到了同样的抗菌效果。

田博志说,通过进一步研究检验这种治疗



表皮葡萄球菌。

图片来源:Scott Camazine/Alamy

的安全性和有效性,科学家有望开发出一种带有无线电路的可穿戴贴片,无须药物即可预防感染。

(冯维维)

相关论文信息:

<http://doi.org/10.1016/j.device.2024.100596>

科学此刻

丝绸之路“双城记”



中世纪城市图贡布拉克的防御工事在地下下仍然可以看到。

图片来源:RYAN BELL

1000 多年前,商队沿着丝绸之路将丝绸和棉花向西运往欧洲,将羊毛、玻璃、黄金和白银向东运往中国。中亚的绿洲城市则成为了丝绸之路的重要节点。

现在,人们在乌兹别克斯坦海拔 2000 多米的发现了一座中世纪大城市的遗址,表明贸易网络已经延伸到人们原本认为要绕开的崎岖山区。相关论文 10 月 23 日发表于《自然》。

研究团队采用开创性的调查方法,将激光雷达安装在低空飞行的无人机上。“我们在中亚高海拔地区发现了最大的城市中心。”团队联合负责人、美国华盛顿大学圣路易斯分校考古学家 Michael Frachetti 说。

“在这片高地上发现一个城市大小的定居点完全出乎意料。”未参与该研究的丹麦奥胡斯大学的 Soren Michael Sindback 说,这个海拔高度的前现代城市极为罕见,玻利维亚蒂亚纳纳科、秘鲁库斯科和中国拉萨为为数不多的几个。这一发现“有可能改写中亚历史”。

过去,乌兹别克斯坦的布哈拉、撒马尔罕等低海拔城市被认为是丝绸之路的节点。尽管这些城市分散在广阔的沙漠中,但它们有充足的水,周围是肥沃的田地。

2011 年,Frachetti 和乌兹别克斯坦国家考古中心的 Farhod Maksudov 偶然在该国东部偏远地区发现了一座海拔 2100 米的中世纪小城市遗址。它被称为塔什布拉克(Tashbulak),占地

12 公顷,包括石头防御工事、金属和工艺品生产区以及墓地。硬币、陶器和放射性碳分析表明,该遗址的年代最早可追溯到公元 750 年。

在 2015 年挖掘塔什布拉克时,研究团队在 5 公里外又发现了一个更大的遗址,被称为图贡布拉克(Tugunbulak)。“一开始我是持怀疑态度的,因为这座城市看起来太大了。”Maksudov 回忆说。

恶劣的天气、崎岖的地形和遗址的巨大规模使传统的考古调查成为一项挑战,研究团队转而求助最新的技术。从 2022 年开始,安装激光雷达的无人机在遗址上空进行了 22 次飞行,利用稀疏的植被收集了密集的高分辨率数据,显示出地表的复杂性。

图贡布拉克占地约 120 公顷,面积比中世纪中亚最大城市之一——撒马尔罕的一半还大,可能有 5000 名居民生活在 300 多座建筑物中。研究人员还发现了沿山脊线的城墙和瞭望塔,以及由石头和泥砖砌成的堡垒。放射性碳测

年和硬币分析表明,该遗址在 6 世纪末至 11 世纪初被占领,这是丝绸之路的黄金时期。

此外,研究团队还发现了一座大型铁铸造厂的证据。由于附近有丰富的铁矿石,图贡布拉克因而成为了金属制品的主要生产商和出口商。这些金属可能是骑马、耕作和战斗用的工具,这在中世纪的中亚是很珍贵的。

团队成员、美国加利福尼亚大学伯克利分校考古学家 Sanjay Mehendale 说,越来越多的证据表明,高海拔地区发展出区域性乃至更广泛的联系,部分原因是为贸易提供了有价值的金属。

“这将改变整个地区关于城市性质的讨论。”英国伦敦大学学院考古学家 Tim Williams 说,此外,研究采用的方法将引发新一轮的调查工作浪潮,“我们肯定会把它应用到实地工作中”。

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1038/s41586-024-08086-5>

三滴水凝胶造出“心脏起搏器”

本报讯 一项 10 月 25 日发表于《自然-化学工程》的研究称,科学家仅用 3 滴水凝胶就开发出迄今最小的柔性锂离子液滴电池(LiDB),能够实现起搏器的控制,为小鼠心脏提供除颤器电击。该锂离子电池可用于生物相容性和可生物降解的植入物。

“我们的微型电池有可能用作可植入的微型机器人电池,可被磁场引导至目标位置,随后释放能量用于治疗。”论文共同通讯作者、英国牛津大学的张宇嘉(音)说。

研究团队将该微型电池设计为 3 个相连的液滴,通过显微注射器将不同成分注入液滴后,它们可以在溶液中自组装成形。首尾的液滴分别含有锂锰氧化物颗粒和钛酸锂颗

粒,可充当电池的负极和正极;中心液滴则充满氯化锂,用来分隔电极。紫外线通过照射破坏每个液滴间的分隔层,使锂离子在其中自由流动,从而激活电池。

这种液滴电池的长度是先前柔性锂离子电池的 1/10,仅 600 微米,约为人类头发丝宽度的 6 倍,体积则是类似柔性锂离子电池的 1/1000。由于中心液滴可包含磁性镍颗粒,因此这种电池也可通过外部磁场进行远程控制。

美国加州理工学院的高伟指出,这种微型电池能提供前所未有的能量,“能量密度明显高于其他类似尺寸的电池”。

这些液滴电池已在小鼠心脏上进行了测试,成功发挥了除颤器功能以恢复正常心跳,并

作为起搏器调节心跳。进一步测试表明,这些电池在经过 10 次充放电循环后,仍能保持原始容量的 77%。

高伟表示,未来这类液滴电池的简易性和可扩展性可能会成为相较于传统电池的潜在制造优势,可为微创生物医学植入物和可降解医疗设备提供动力。

“令我印象最深刻的是,这种柔性电池通过水凝胶基质模拟了人体组织的水环境。”高伟说,“随着我们向商业化或进一步研究迈进,仍需考虑该电池所用材料的安全性和生物相容性。”

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1038/s41286-024-00136-z>

(上接第 1 版)

敢当:从海子山到全世界

2020 年 4 月初,刚刚建成一半的“拉索”捕捉到一缕“划破高能伽马天空的曙光”。曹臻和团队成员们兴奋极了。

从建设一开始,曹臻就提出了“边建设,边运行”的思路。“第一年,我们先建 1/4,运行半年,再建 1/4,凑成 1/2,再运行半年……”曹臻把建设进度规划到了每一天、每一月、每半年。到 2019 年 4 月,“拉索”已经完成 1/4 规模建设并投入科学运行。

看到“曙光”后,经过 3 个月的验证,大家确信,那就是他们从一开始就渴望寻找的超高能伽马光子。2021 年春天,他们通过《自然》杂志向全球宣告了新发现——宇宙伽马光子能量的理论极限已经被突破。

当越来越多的超高能光子被看到时,“拉索”推开了一扇新宇宙的大门,门外是人类未曾涉足过的领域——超高能伽马天文学。

从海子山出发!

2021 年 7 月,“拉索”完成了全阵列建设并投入运行。凭借极高的“视力”,它很快又成为宇宙的“宠儿”。2022 年 10 月 9 日 21 时 17 分,地球接收到了宇宙深处传来的、史上最亮的伽马射线暴 GRB 221009A。爆发持续了 20 多分钟,一分不落、不偏不倚落在了“拉索”上。“拉索”成为全球唯一一个探测到这场伽马射线暴的地面探测器。

“就像宇宙中有人打开了一支手电筒亮了 20 多分钟,20 亿年后恰好照在我们身上。”曹臻说。他们用勤奋和努力迎接这份幸运。经过半年的细致研究,2023 年 6 月 8 日,“拉索”团队在《科学》发布 GRB 221009A 的观测成果,揭示了此伽马射线暴史上最亮的成因。2023 年 11 月 16 日,“拉索”团队又向全球发布 GRB 221009A 高能伽马辐射的精确能谱。他们发现,该能谱挑战了传统的伽马暴余辉的标准辐射模

型,揭示出宇宙背景光在红外波段强度低于预期。这份能谱为检验爱因斯坦相对论的适用范围、探索暗物质候选粒子——轴子等提供了重要信息。

在 2023 年 5 月 10 日“拉索”完成国家验收之前,基于该装置数据发表的期刊论文就已达 215 篇,会议论文约 150 多篇。“拉索”因此成为各大国际会议的主角。

在此之前,中国人很少能走上国际宇宙线研究的报告台。曹臻记得,2019 年,团队的报告申请曾被一次国际学术大会主办方拒绝。而如今,在同样的大会上,“拉索”的报告总是被排在最前面。

曹臻感慨:“只要我们做出了世界一流的科学成果,就能为世界宇宙线知识体系作来自中国的贡献,我们的思想就能自然而然地融入人类文明的历史。”

过去质疑“拉索”可行性的国内外同行,

如今也都成了“拉索”的追随者。为了更好地探秘宇宙,曹臻坚持以开放的姿态欢迎各国科学家。

“只有更广泛地开展合作,才能集合科研力量,拓展科研范围,最大限度地发挥‘拉索’的效能,为人类获得更多科研成果。”曹臻说。

他介绍,目前在四川省的大力支持下,“拉索”再添 32 台望远镜,使其空间分辨率由目前的 0.2 度提升至 0.04 度。“这就好比从能看见月亮上的一片片‘海’,到能看清楚一座座‘环形山’,这将助力‘拉索’突破现有研究局限,继续在宇宙线领域保持国际领先地位。”曹臻说。

不仅如此,从“拉索”成长起来的水切伦科夫探测器团队正在推动一个全新研究项目——高能水下中微子望远镜项目(HUNT),在千米深水中研发下一代中微子天文探测器技术。

如今,来自全球的科学家们,只要坐在电脑前敲出指令,“拉索”的数据就会源源不断地从海子山传进他们的电脑里。而来自中国的理想主义者,仍在以海子山和海子山上敢想、敢干、敢当的精神为新起点,探寻下一个前沿。