

“小柯”秀

一个会写科学新闻的机器人

【自然-方法学】

膜蛋白组范围平台
实现纳米尺度空间分辨

美国耶鲁大学的 Kallol Gupta 课题组发现,一种蛋白质组范围的定量平台可用于将膜蛋白提取到原生纳米盘中,并实现纳米尺度空间分辨。相关研究结果 11 月 28 日发表于《自然-方法学》。

研究人员开发了一种膜蛋白组范围的平台,该平台利用膜活性聚合物,能够快速从细胞膜中提取目标膜蛋白,并将其直接嵌入保持局部膜环境的原生纳米盘中。研究人员还提供了一个开放访问的数据库,量化了 2065 种独特哺乳动物膜蛋白的聚合物特异性提取效率,并为每种膜蛋白提供了最优化的提取条件。

研究人员预计,这些公开资源将帮助跨学科的研究人员高效捕获含有目标膜蛋白的“纳米勺”,并与结构、功能和生物分析方法结合使用。

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1038/s41592-024-02517-x>

研究评估能发现
基因集功能的大语言模型

美国加州大学圣地亚哥分校的 Dexter Pratt 和 Trey Ideker 评估了能发现基因集功能的大语言模型(LLM)。相关研究成果 11 月 28 日发表于《自然-方法学》。

基因集富集是功能基因组学的支柱,但它依赖于不完整的基因功能数据库。研究人员评估了 5 种 LLM 在分子理论和自信评估的支持下,发现基因集所代表的共同功能的能力。对于来自基因本体论的策划基因集,GPT-4 在 73% 的情况下建议与策划名称相似的功能,更高的自信预示着更高的相似性。相反,随机基因集在 87% 的病例中正确地产生了零置信度。

在组学数据的基因簇中,GPT-4 识别出 45% 病例的共同功能,少于功能富集但具有更高的特异性和基因覆盖率。对支持性原理和引用的手动审查发现,这些功能在很大程度上是可验证的。总之,这一研究表明 LLM 是有价值的组学助手。

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1038/s41592-024-02525-x>

【免疫】

特异性抗原诱导 HIV-1
在稀有 T 细胞中表达

美国约翰斯·霍普金斯大学的 Francesco R. Simonetti 等研究人员发现,特异性抗原结合在长期抗逆转录病毒治疗的患者中,诱导潜伏感染的 CD4⁺ T 细胞中 HIV-1(I 型艾滋病病毒)的表达。11 月 28 日,相关研究成果发表于《免疫》。

研究人员表示,尽管抗逆转录病毒治疗可以抑制 HIV-1,但 HIV-1 仍然在潜伏感染的 CD4⁺ T 细胞中持续存在,阻碍了治愈的实现。抗原驱动感染细胞增殖,从而阻止了潜伏库的衰退。然而,抗原识别与 HIV-1 基因表达之间的关系尚不清楚,因为大多数潜伏反转研究使用的试剂会引起非特异性的全身 T 细胞激活。

研究人员从接受长期抗逆转录病毒治疗的 HIV-1 感染者中分离出对巨细胞病毒(CMV)或 HIV-1 Gag 蛋白抗原有反应的稀有 CD4⁺ T 细胞,并在与自体树突状细胞(DC)共同培养时评估 T 细胞的激活和 HIV-1 RNA 的表达。

体外呈递特异性抗原诱导了广泛的 T 细胞激活,显著提高了 HIV-1 转录,并主要通过诱导病毒表达较高的稀有细胞。因此,尽管 HIV 的潜伏病毒诱导性较低,抗原识别仍能促进 HIV-1 的表达,这可能在抗逆转录病毒治疗中断时促进了自发的潜伏库活跃和病毒反弹。

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2024.11.002>

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

“定格”分子瞬间,
他们用加速器拍高清图

(上接第 1 版)

在成功实现对复杂分子的高精度成像后,科研团队在学术期刊上发表了相关论文,详细阐述了实验过程、技术原理、数据分析方法、成像结果等方面的内容。

这一技术的成功应用,不仅为复杂分子的高精度成像提供了可能,也为鉴别同分异构体提供了新方法,有望在化学、材料科学、生物学和制药等领域得到广泛的应用。

马新文告诉《中国科学报》:“在化学领域,该技术可用于解密复杂有机分子的未知结构。在材料科学领域,该方法有望通过对薄膜或纳米材料的局部成像,揭示材料的微观结构,推动新材料研发。在生物学和制药领域,该技术非常适合手性分子鉴别,对手性药物的研发和生物分子的精确分析具有重要意义,有望为新药的研发和疾病的精准治疗提供有力工具。”

利用高电荷态离子库爆炸成像技术,科学家可以更准确地测量分子结构、鉴别同分异构体,从而推动相关领域发展。

未来,科研团队将继续深化对高电荷态离子库爆炸成像技术的研究和应用。他们计划进一步拓展实验体系,研究更多复杂分子的高精度成像方法,并探索该技术在生物、医药等领域的应用潜力。他们还将加强与国内外科研机构的合作与交流,共同推动分子科学研究的发展,为探索微观世界的奥秘贡献更多智慧和力量。

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.133.193002>

科学家给神经元重新画像

本报讯 翻开任何一本神经科学教科书,对神经元的描述都大致相同——一个像变形虫一样的斑点状细胞体延伸出一条又长又粗的轴。这条轴就是轴突,将电信号传递到细胞与其他神经元通信的终端。轴突一直被描绘成光滑的圆柱体,但一项 12 月 2 日发表于《自然-神经科学》的研究挑战了这一观点,表明轴突的自然形状更像是一串珍珠。更有争议的是,这些珍珠状的突起可以作为控制旋钮,影响细胞发射信号的速度和精度。

美国约翰斯·霍普金斯大学的分子神经科学家 Shigeki Watanabe 说,该研究彻底改变了我们对神经元及其信号的看法。挪威卑尔根大学的进化生物学家 Pawel Burkhardt 对此表示赞同。他最近在栉水母的神经元中也发现了类似的珍珠结构。

不过也有科学家质疑,这个“全新结构”可能只是样本处理过程产生的副产物。法国艾克斯-马赛大学的神经科学家 Christophe Leterrier 认为,这项研究是“对文献有争议的补充”。

20 世纪 60 年代中期,科学家通过显微镜发现,轴突在患病或受到压力时可以收缩成珠子

状。Leterrier 将这些珠子称为“大脑的压力球”,并发现它们可以防止细胞损伤扩散。其他研究表明,当进出细胞核的“货物”形成交通堵塞时,即使正常的轴突也会暂时隆起。

然而 Watanabe 实验室的研究生 Jacqueline Griswold 在高压冷冻技术保存的小鼠神经元中发现了不同的东西。她说,高压冷冻技术比常用的化学固定剂能更好地保存“细胞中非常小的精细结构”。她将这项技术应用于培养皿中的小鼠神经元,以及成年和胚胎小鼠大脑的超薄切片样本。

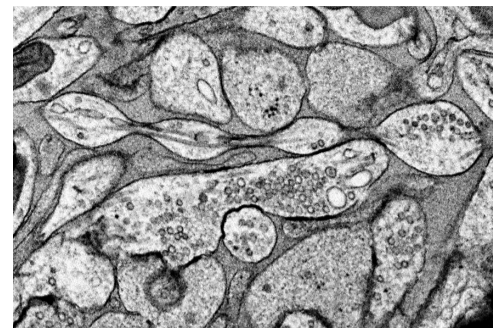
通过电子显微镜,Griswold 注意到,沿小鼠轴突均匀分布着直径约 200 纳米的“小珍珠”。这些小球比 Leterrier 发现的压力球更小、间隔更有规律,而且不包含任何东西,表明它们不是由细胞“交通堵塞”产生的。

“珍珠状本身并不奇怪。”印度拉曼研究所的生物物理学家 Pramod Pullarkat 说,越来越多的研究表明,这种形状是一种圆柱形囊泡在张力下收缩的物理现象,很可能是轴突的正常状态。但他表示,需要更多研究才能得出确切答案。

电信号沿轴突传播的速度取决于轴突的形状、直径和“珍珠”间复杂的相互作用。Watanabe 团队用数学模型模拟了这种相互作用,并记录了不同珍珠化程度的小鼠神经元的信号传导速度。他们发现,轴突“珍珠”越小、间距越紧,信号越慢,而“珍珠”之间间距越大,信号越快。Watanabe 说,这表明当需要计算大量信息时,大脑可能会改变神经元的轴突形状,以改善信号传导。但大脑究竟是如何控制这些“珍珠”的尚不清楚。

也有专家认为,Watanabe 团队发现的珍珠状缘于细胞损伤的副作用。没有参与这项研究的美国耶鲁大学医学院的神经科学家 Pietro De Camilli 说:“虽然高压冷冻是一个非常快速的过程,但在处理样本的过程中可能会发生一些事情致使轴突出现珍珠状。”美国圣路易斯华盛顿大学医学院的细胞生物学家 John Heuser 也认为,珍珠状的形是制备过程中的产物。

美国国立卫生研究院的生物物理学家 Joshua Zimmerberg 说,这些发现为更好地理解所有不同类型的轴突“打开了大门”。但他表示,仍有问题悬而未决,“‘珍珠’会影响我的思维过



用高压冷冻技术保存的小鼠神经元显示出一种珍珠串结构。

图片来源:QUAN GAN, MITSUO SUGA

程吗?这是每个人都想知道的”。Zimmerberg 说,由于无法观察神经元在活体人脑中的精细结构,我们尚没有足够强大的技术直接回答这个问题。(李木子)

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1038/s41593-024-01813-1>

科学此刻

这种纹身
不止酷

科学家首次发明了一种液体墨水,可以打印到患者头皮上检测大脑活动。该研究不仅为目前监测脑电波和诊断神经系统疾病的烦琐过程提供了一种有前景的替代方案,还有增强非侵入性脑-机接口应用的潜力。12 月 2 日,相关研究成果发表于《细胞-生物材料》。

“我们在传感器设计、生物相容性油墨制造和高速打印方面的创新,为未来在体表制造电子纹身传感器铺平了道路,这种传感器在临床内外都有广泛应用。”论文作者之一、美国得克萨斯大学奥斯汀分校的鲁南珠说。

脑电图(EEG)是诊断各种神经系统疾病的重要工具。在传统 EEG 测试中,技术人员用尺子和铅笔测量患者头皮,在十几个点上做标记,然后粘贴电极。这些电极通过长导线连接到数据采集装置,以监测患者的大脑活动。这种设置既耗时又烦琐,患者也会感到不适,因为他们必须坐几个小时进行 EEG 测试。

鲁南珠团队一直在开发一种被称为电子纹身的小型传感器,用来追踪人体皮肤表面的身体信号。科学家已经将电子纹身用于胸部测量心脏活动,以及用于肌肉测量疲劳程度,甚至用于腋下测量汗液成分。

过去,电子纹身通常先打印在一片薄薄的黏合材料上,然后再将其转移到皮肤上,但这只对无毛皮肤区域有效。

“设计与多毛皮肤兼容的材料一直是电子纹身技术面临的一个挑战。”鲁南珠说。为解决这个问题,研究人员设计了一种由导电聚合物制成的液体墨水,可以穿过毛发到达头皮,干燥



印在头皮上的电子纹身可以检测大脑电活动,并将信号传输到记录设备。图片来源:鲁南珠

后就像薄膜传感器一样,能够透过头皮捕捉大脑活动。

研究人员计算了患者头皮上的 EEG 电极点,然后使用数控喷墨打印机将一层薄薄的电子纹身墨水喷涂到这些电极点上。研究人员表示,这个过程快速、无接触,不会给患者带来不适。

研究人员在 5 名短发参与者的头皮上打印了电子纹身电极。他们还在电子纹身旁边附加了传统的 EEG 电极。研究发现,电子纹身即使在最小噪声检测脑电波方面表现相当不错。

6 小时后,传统电极上的凝胶开始变干。超过 1/3 的电极无法捕捉任何信号,其余大多数电极与皮肤的接触减少,导致信号检测的准确性降低。而电子纹身至少在 24 小时内能够稳定连接。

此外,研究人员调整了墨水配方,打印出电子纹身线,以取代标准 EEG 测试使用的电线。

论文作者之一、美国加利福尼亚大学洛杉矶分校的贺敏敬说:“这使得打印的导线能够在不接收新信号的情况下传导信号。”

研究人员还在电子纹身之间连接了更短的物理电线,并将其连接到一个收集脑电波数据的小型设备上。未来,他们计划在电子纹身中嵌入无线数据传输器,实现无线 EEG 测试。

“我们的研究可能彻底改变了非侵入式脑-机接口设备的设计方式。”论文作者之一、得克萨斯大学奥斯汀分校的 José Millán 说。目前,脑-机接口装置通常涉及一个笨重的头戴式设备,使用起来很麻烦。电子纹身有望取代外部设备,将电子设备直接打印到患者头部,从而使脑-机接口技术使用起来更加便捷。(文乐乐)

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1016/j.celbio.2024.100004>

50 年来首个哮喘新疗法问世

本报讯 11 月 27 日,一项发表于《柳叶刀-呼吸病学》的研究发现,在哮喘和慢性阻塞性肺病(COPD)发作期间,相较于目前使用的类固醇片剂治疗方法,给患者注射贝那利珠单抗更有效,可降低 30% 的后续治疗需求。科学家表示,这一研究结果可能会对全球数百万哮喘和 COPD 患者产生“重大影响”。

哮喘和 COPD 发作可能致命。在英国,每 10 秒就有一人哮喘发作,每天有 4 名哮喘患者和 85 名 COPD 患者死亡。

注射治疗的这类症状被称为“嗜酸性粒细胞增多症”,包括哮喘、咳嗽和胸闷等,是由大量嗜酸性粒细胞导致的炎症。此类症状占 COPD 急性发作的 30%,而在哮喘急性发作中占比接近 50%。随着病情发展,这些症状会变得更加频繁,在某些情况下会导致不可逆转的肺损伤。

50 多年来,针对哮喘的治疗方式几乎没有

变化,主要依靠类固醇药物。泼尼松龙可减轻肺部炎症,但有严重副作用,如导致糖尿病和骨质疏松症。此外,许多患者治疗失败,需要反复使用类固醇,再次住院,甚至可能在 90 天内死亡。

贝那利珠单抗是嗜酸性粒细胞——一种靶向特定白细胞的单克隆抗体,可减轻肺部炎症。由英国牛津大学赞助、英国伦敦国王学院的研究人员领导的贝那利珠单抗治疗急性加重试验发现,在病情加重时注射一剂量的该药比服用类固醇片剂更有效。目前,贝那利珠单抗已用于治疗严重哮喘。

研究人员将哮喘或 COPD 发作风险较高的人群随机分为 3 组,第一组接受贝那利珠单抗注射和安慰剂片剂,第二组接受标准治疗和安慰剂注射,第三组同时接受贝那利珠单抗注射和标准治疗。28 天后,研究人员发现,受试者注射贝那利珠单抗后,咳嗽、喘息、呼吸困难和

痰多等呼吸道症状都有所改善。

论文作者、澳大利亚西澳大学的 Sanjay Ramakrishnan 表示:“该研究展示了注射贝那利珠单抗在哮喘和 COPD 治疗中的巨大潜力。COPD 是全球第三大死亡原因,但治疗方法依然停留在 20 世纪。我们需要为这些患者提供能够挽救生命的选择。”

“英国哮喘与肺研究和创新”机构主任 Samantha Walker 说:“对于患有肺病的人来说,这是一个好消息,因为我们发现了一种可以替代类固醇片剂治疗哮喘和 COPD 的方法。但令人震惊的是,这是近 50 年来第一个针对哮喘和 COPD 发作的新疗法,表明肺部健康研究资金严重不足。”(杜珊妮)

相关论文信息:
[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(24\)00299-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(24)00299-6)

实现具有任意统计相位的一维任意子

低维量子系统可以容纳任何粒子,这些粒子的交换统计量既不是玻色子也不是费米子。然而,一维上的任意子的物理学在很大程度上仍未被探索。在一项研究中,研究人员利用光学晶格中的超冷原子实现了具有任意交换统计量的一维阿贝尔任意子,且通过密度依赖的佩尔尔来设计统计量。

他们探索了两个任意子在量子行走中的动力学行为,并观察了任意子的 Hanbury Brown-Twiss 效应以及在无现场相互作用的情况下束缚态的形成。他们观察到,引入相互作用后,就会引起与玻色子和费米子的对称动力学相反的空间不对称输运。该工作为探索一维任意子的多体行为奠定了基础。

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1126/science.adj3252>

十三条纹地松鼠
在缺水情况下可存活数月

经常锻炼的人都知道口渴是什么感觉。这种对水的强烈需求在哺乳动物中很常见。然而在冬眠的动物中,饮水和口渴会被抑制数月。

研究人员发现,十三条纹地松鼠即使在水分不足的生理指标下,也能持续数月抑制口渴。这种抑制是由脑室周围器官的神经活性降低介导的,这些器官在冬季功能降低。

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1126/science.adp8358>
(冯维维编译)