

“小柯”秀

一个会写科学新闻的机器人

【自然 - 遗传学】

染色体演化筛选再现组织特异性肿瘤非整倍体模式

美国哈佛医学院 Stephen J. Elledge 等研究人员发现，染色体演化筛选能够再现组织特异性肿瘤非整倍体模式。这一研究成果近日在线发表于《自然 - 遗传学》。

研究人员利用无偏的全染色体遗传筛选结合体外演化来产生臂级和亚臂级事件，从非整倍体化的人类肾脏和乳腺上皮细胞中反复筛选出最适合的核型。在这些上皮细胞系中进行的基于增殖的核型选择，模拟了在没有驱动突变的情况下患者群体中组织特异性肿瘤非整倍体模式。基于 Hi-C 的位点图谱显示，臂级事件通常通过中心粒易位以 2 的倍数出现，在四倍体中发生的频率高于二倍体，这也是四倍体群体演化过程中多样性增加的原因。

同源克隆系能够阐明与常见拷贝数改变相关的致病机制，揭示了 Notch 信号增强是乳腺癌 1q 增殖的驱动因素。研究人员提出，组织特异性的内在增殖效应是癌症中肿瘤拷贝数模式的基础。

相关论文信息：

<https://doi.org/10.1038/s41588-024-01665-2>

人类心脏增强子和非编码新生变异的功能剖析

美国波士顿儿童医院 William T. Pu 等研究人员完成了人类心脏增强子和非编码新生变异(ncDNV)在先天性心脏病中的功能剖析。这一研究成果近日在线发表于《自然 - 遗传学》。

先天性心脏病有 45% 是由罕见的编码突变引起的。扰乱顺式调控元件(CRE)的非编码突变可能是导致其余病例的原因，但对它们的鉴定一直是个难题。

研究人员在人类诱导多能干细胞衍生的心肌细胞(iPSC-CM)中使用慢病毒大规模并行报告分析(lentiMPRA)，对从 750 例先天性心脏病三倍体全基因组测序中优先排序的 6590 个 ncDNV 进行了功能评估。共有 403 个 ncDNV 对心脏 CRE 活性产生了重大影响。大多数基因都增加了增强子的活性，而且往往是在检测不到参考序列活性的区域。通过将 10 个 DNV 引入其原生基因组环境进行测试，其中 4 个 DNV 改变了邻近基因的表达和 iPSC-CM 的转录状态。

为了确定未来进行功能测试的 DNV 的优先顺序，研究人员利用 MPRA 数据建立了一个回归模型 EpiCard。通过 EpiCard 对独立的先天性心脏病队列进行分析，发现了 DNV 的富集。研究人员共同开发了一个可扩展的系统测量 ncDNV 对 CRE 活性的影响，并将其用于系统评估 ncDNV 对先天性心脏病的影响。

相关论文信息：

<https://doi.org/10.1038/s41588-024-01669-y>

【细胞】

用于原代人类 T 细胞的多功能 CRISPR-Cas13d 平台

美国斯坦福大学的 Lei S. Qi 和斯坦福大学医学院的 Crystal L. Mackall 合作，开发了用于原代人类 T 细胞多重转录组调控和代谢工程的多功能 CRISPR-Cas13d 平台。相关研究成果近日在线发表于《细胞》。

研究人员开发了多重效应器引导阵列(MEGA)，这是一个使用 CRISPR-Cas13d 的 RNA 引导和 RNA 靶向活性对 T 细胞转录组进行可编程和可扩展调节的平台。MEGA 能够在不靶向切割基因组 DNA 的情况下，在原代人类 T 细胞中实现定量、可逆和大规模多重基因敲除。将 MEGA 应用于 CAR T 细胞耗竭模型，研究人员通过组合 CRISPR 筛选有力抑制了抑制性受体的上调，并揭示了 T 细胞功能的成对调节因子。

此外，研究人员还实施了 MEGA 的药物治疗，以受体不依赖的方式控制 CAR 的激活。MEGA 能够多重破坏免疫调节代谢途径，从而在体外和体内增强 CAR T 细胞的适应性和抗肿瘤活性。

相关论文信息：

<https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.01.035>

【细胞 - 干细胞】

研究人员利用丘脑皮质类器官进行体外建模

美国加州大学旧金山分校 Tomasz J. Nowakowski 团队利用丘脑皮质类器官，对与神经精神疾病相关的 22q11.2 微缺失进行体外建模。相关研究成果近日在线发表于《细胞 - 干细胞》。

研究人员试图研究在 22q11.2 微缺失的背景下出现异常的机制，这会给精神疾病带来重大的遗传风险。研究人员使用人类多能干细胞来源的类器官研究了人类丘脑发育的早期阶段，并发现 22q11.2 微缺失是与丘脑神经元和神经胶质中的精神疾病相关的广泛转录失调的基因，包括 FOXP2 的表达升高。使用类器官共培养模型，研究人员证明，22q11.2 微缺失以 FOXP2 依赖的方式介导丘脑轴突的过度生长。最后，研究人员确定 ROBO2 是 FOXP2 过表达对丘脑轴突过度生长影响的候选分子介质。

这一研究表明，在精神分裂症遗传风险模型中，丘脑发育的早期阶段是失调的，并导致 22q11.2 缺失综合征的神经表型。

相关论文信息：

<https://doi.org/10.1016/j.stem.2024.01.010>

更多内容详见科学网小柯机器人频道：

<http://paper.sciencenet.cn/Alnews/>

非侵入式脑机接口将成为主流

——访“脑机接口之父”米格尔·尼科莱利斯

■本报记者 冯丽妃

近日，美国企业家埃隆·马斯克在社交媒体上宣布神经连接公司完成首例脑机接口植入人，患者已经可以通过思考移动计算机鼠标。消息引发热议——是时候开启脑机接口商业应用了吗？这一技术安全吗？是否会打破人与机器的伦理边界？

《中国科学报》就此专访“脑机接口之父”、巴西神经生物学家米格尔·尼科莱利斯(Miguel Nicolelis)。他表示，非侵入式脑机接口技术在某些领域已经非常成熟，现在在理由展开应用。

但尼科莱利斯担心马斯克的“商业营销”会误导公众。“马斯克先生围绕这个话题制造了太多幻想，以至于让很多人对什么是真实的脑机接口技术感到困惑，可能会对这一科学领域造成严重伤害。”

“这不算什么进展”

《中国科学报》：你如何评价神经连接公司最近的进展？

尼科莱利斯：这不算什么进展，只是商业营销。“首次将脑机接口芯片植入人脑”是一种误导性的说法，通过在人脑植入芯片验证脑机连接在 20 年前就完成了。没有人会通过社交媒体上的一条信息评估一项技术，因为它没有任何数据支撑。这是马斯克的又一次营销。

《中国科学报》：当前脑机接口技术的商业化发展方向是否符合你的预期？

尼科莱利斯：脑机接口非常有用，但从商业化角度说，不一定要将其植入人脑。过去 10 年，我们在美国、巴西的实验室对脊髓损伤截瘫患者使用非侵入式脑机接口治疗范式，取得了非常有意义的结果。非侵入式意味着无须为手术花费一大笔钱，也无需承担芯片植入人脑的风险。这使该技术应用规模有机会扩大到数百万人。

从这个角度看，神经连接公司的商业计划是存在缺陷的，很可能赚不到钱。该公司的大批投资者也将备受煎熬，因为它没有(想象中那么大的)市场。与能够让数百万患者受益的非侵入式脑机接口相比，侵入式脑机接口最大的问题是适用患者群体很小，主要针对非常严重的瘫痪或其他疾病患者。

神经连接公司是由我的 3 名学生创立的，他们是优秀的工程师，但没有接受过任何临床培训，对医学并不了解。脑机接口技术真正发展和广泛使用有 3 个主要原则：安全、有效、可负担。神经连接公司发布的侵入式脑机接口植入

范式违背了这 3 个原则，它不完全安全，植入式设备可能会在大脑中产生炎症反应；其读取传输效率并不能抵消大脑内植入物带来的风险；目前价格也非常昂贵。

《中国科学报》：你为什么说马斯克夸大了脑机接口的作用？

尼科莱利斯：马斯克承诺可以用这种脑芯片下载大脑信息，或将知识上传到大脑，这完全是荒谬的，永远不会发生。大脑和电脑的学习方式完全不同。马斯克还声称用它治疗精神分裂症和自闭症，这也是他们(基于其现有技术)做不到的。因为神经连接公司发布的这种芯片只是在记录大脑活动、采样来自大脑的信号，据我所知，还没有任何治疗病症的方法。

最近，神经连接公司声称要通过脑机接口让先天失明的人重见光明。这个想法并非他们原创。从上世纪 60 年代开始，人们就在视网膜、大脑视觉皮层上做这类尝试，但并未获得成功，这涉及多方面的复杂技术问题。

由此可以看出，人们关注的只是马斯克传递的各种错误表述信息，或者是他自己永远不会兑现的误导性承诺。

《中国科学报》：鉴于人们对脑机接口产生的伦理疑虑，能否解释一下脑机接口概念的核心是什么？

尼科莱利斯：脑机接口最初用于记录患者大脑的一部分运动指令，在临床上帮助人们实现行动的意愿。由于患者不能移动身体，因此可以使用神经指令控制机械臂、机械腿或电脑光标生成运动，而大脑电信号是经典脑机的关键组成部分。

到目前为止，神经连接公司所展示的也是记录大脑活动的芯片，不能用来控制任何人。我担心的是，马斯克对神经科学不了解，围绕这个话题制造了太多幻想，以至于让很多人对这项技术能做什么和不能做什么产生混淆。我担心他会误导公众。他永远无法兑现、信口开河的承诺，可能会对像我这样工作了几十年的严肃人士所创建的整个科学领域造成严重损害。

没有因为手术失去过一只猴子

《中国科学报》：你如何看待《自然》将脑机接口推荐为 2024 年最值得关注的创新技术之一？

尼科莱利斯：事实上，过去很多年，脑机接口一直是受到关注的前沿技术，包括《科学》在内的很多次报道将我实验室作为行业典型。



图片来源: Getty Images

蓝。一种方法就是将其置于阳光下晒几个小时。

Heedam Welner 说：“我不知道消费者是否喜欢这样，但随着时间推移，当你在阳光下穿一条浸过吡啶酮糖苷的牛仔褲时，它会变成蓝色。这不仅仅是个噱头。”

研究团队发现有两种方法可以实现现代制造业所需的更快、可重复的产出，一种是使用植物酶，另一种是使用电灯。

考虑到二氧化碳排放、土地使用、水消耗等，根据欧盟委员会的一项指标，与使用靛蓝相

比，使用光是一种更直接的方法，可以将染色对环境的影响减少 73%；使用酶的效果更好，可减少 92%。

Heedam Welner 表示，随着进一步研究，这一过程可能会变得更廉价、更高效，但仍有一些主要障碍，尤其是为每年生产 40 亿条牛仔褲所需的 8 万吨吡啶酮糖苷建立一个供应链。

(王方)

相关论文信息：

<https://doi.org/10.1038/s41467-024-45749-3>

科学此刻

让仔褲“蓝”更“绿色”

2 月 27 日，一项发表于《自然 - 通讯》的研究显示，用一种能在阳光下变蓝的化学物质给牛仔布染色，可能会大幅减少牛仔褲制造业对环境的影响。

蓝色牛仔布是用靛蓝染色的，后者是一种从植物中提取的化合物，但现在通常由人工合成。为了使靛蓝溶于水以便染色，需要添加有害的化学物质，如二亚硝酸盐。这些化学物质产生的有毒气体会损害纺织工人的健康，也会造成废水中的有毒污染。

现在，丹麦技术大学的 Ditte Heedam Welner 和同事开发了一种新工艺，将目光瞄准了靛蓝的天然前体吡啶酮糖苷。

“吡啶酮糖苷是一种天然产物，不是人造的。好处是它是可溶的，所以基本上可以直接把纺织品浸入其中，而靛蓝做不到这一点。它之所以成为一个如此有吸引力的解决方案，就是因为你可以简单地省略掉很多苛刻的化学物质。”Heedam Welner 说。

然而，新工艺有一个重要缺点——无色，所以这种化合物在应用于材料后必须转化为靛

汪品先：为国家做事是一生的信念

(上接第 1 版)

“地球科学在欧洲产生，从出生起就带着欧洲的‘胎记’。但大西洋的东西搬到西太平洋不一定都对。”汪品先说。

过去十来年，汪品先发表国际论文都很有力。“我的文章总和别人的观点打架，评审人一般不喜欢反对派，有位主编曾经劝我换个刊物，我说就是要在你那里发表，因为我是对的。”

最终，论文得以发表，但要得到反对者的认可和接受，往往需要更长的时间。

“科学贵在怀疑，而创新是要求多数服从少数，因此从来就不容易。我期待迎接海洋地质学的‘中国学派’。但这不是一代人做的事，需要更多的年轻学者不断努力。”汪品先说。

没有国就没有家，这种情结永远放不下

汪品先认为自己的一生分为两段，前半生

动荡，真正做科学研究是在后半生。他 49 岁评上教授，55 岁当选院士，可他自认为“有点分量”的重要成果，都是在 60 岁以后做的。

汪品先常开玩笑说，“别人是博士后，我是院士后。到了晚年，才挖到了深海研究的学术富矿”。

正因如此，汪品先一直“对时间很小气”，尽可能把时间都留给研究和工作。他办公室的灯从早上 7 点半一直亮到夜晚 12 点多，4 年前大病一场后，他才提前至晚上 9 点半离开。

“等了几十年得到的工作机会，我怎么能不珍惜？”汪品先说，“好比‘飞越雪泥’，总想在有生之年，在国家和社会进步方面留下个脚印。”

这种家国情结，是汪品先从小就有的。作为 1936 年出生的“老上海”，他的童年被打上苦难的烙印。“我们抗战期间出生的一代人，最懂得没有国就没有家，这种情结是永远放不下的。”汪品先说。

1955 年，汪品先赴莫斯科大学地质系学习，

“治疗 10 亿人”项目所基于的临床范式不需要脑部植入物，患者也无需承担感染脑膜炎、产生排斥反应、大脑植入探针停止工作等风险。例如，当大脑内探针停止工作时，把它们取走就必须破坏脑组织，这是一个非常大的问题，因为现有探针往往不能持续工作很长时间。

《中国科学报》：美国斯坦福大学教授弗朗西斯·威利特团队在脑机接口临床试验中治疗肌萎缩侧索硬化症(ALS)患者。你了解这项研究吗？

尼科莱利斯：我知道这个团队，团队成员都是非常优秀的科学家，做出了很好的工作。但我仍然认为，只有在少数非常极端的情况下，例如像罹患 ALS 一样，病人整个身体已经失去所有运动能力，才需要植入脑机接口设备。这是适用于少数情况的做法，因此他们发布的研究只有一名受试患者。

尽管我发明了侵入式脑机接口，并在这方面拥有 20 年的专利，但我认为，对大多数病人和商业企业来说，非侵入式脑机接口才是未来数十年(在医学康复领域或大规模商业应用)的发展主流。

商业化时代即将到来

《中国科学报》：可以谈谈当下你在脑机接口领域的工作吗？

尼科莱利斯：我们正在努力实现针对诸如帕金森病、慢性癫痫、中风等各种疾病的无创、高效、负担得起的脑机接口治疗技术，把近 40 年的动物实验成果转化为临床疗法，惠及更多患者。

《中国科学报》：你认为这一技术是否已经足够付诸实践，进入商业化？

尼科莱利斯：我认为可以。如果马斯克能把现有的植入式脑芯片付诸商业化，我们就能把更安全、高效的技术推向商业化。非侵入式脑机接口不需要手术，通过监管机构的批准也会容易得多。在不久的将来，我们可能会给马斯克带来一些惊喜。

《中国科学报》：当前，脑机接口技术实现大规模商业应用还面临哪些挑战？

尼科莱利斯：肯定会有挑战，但最艰难的时候已经过去了。当前行业的难点在于区分什么是真实的、什么是虚构的，区分谁真的想治疗病人、谁只是通过误导人们赚快钱。从科学角度来说，我们(的脑机接口)已经准备好了(应用)，科学家能做到承诺的事情。

研究表明高枕并非无忧

据新华社电 有些人睡觉时习惯用很高的枕头。一项新研究发现，使用过高的枕头可能诱发自发性椎动脉夹层，而这是导致脑卒中(俗称中风)的原因之一。研究人员指出，高枕并非无忧，人们在选择枕头时还需多加注意。

日本国立循环器官疾病研究中心等机构的研究人员近日在《欧洲卒中杂志》上发表文章介绍说，自发性椎动脉夹层是一种动脉血管病变，发病原因尚不十分明确。由于不少患者醒来时出现颈部、头枕部疼痛等症状，且一些患者有使用高枕头的习惯，于是他们决定研究这种疾病是否与高枕头的使用有关。

他们以 2018 年至 2023 年间在日本一家医疗机构接受治疗的 53 名自发性椎动脉夹层患者为研究对象，并选取同时期 53 名罹患其他疾病的患者作为对照组，调查这些人平时使用的枕头高度。参考相关专家意见后，研究人员将高度超过 12 厘米的枕头定义为高枕头，将高度超过 15 厘米的枕头定义为极高的枕头。

调查显示，自发性椎动脉夹层患者组有 18 人使用高度超过 12 厘米的枕头，而对照组只有 8 人。具体到枕头高度超过 15 厘米的情况，患者组有 9 人使用极高的枕头，而对照组只有 1 人。研究人员说，这表明枕头的高度与自发性椎动脉夹层的发病存在关联。

研究人员说，一些自发性椎动脉夹层患者发病可能是使用过高的枕头导致的，使用高枕头时，脖子的弯曲程度较大，尤其在翻身等导致脖子转动的情况下容易损伤血管，因此应避免使用过高的枕头。

(钱铮)

石。”汪品先回忆，这是他“向海洋进军”的开始。

1978 年，汪品先跟随当时石油部科技代表团出访美国、法国两个月，发现世界各国的石油勘探正在向海洋转移，国外大石油公司、名牌大学都在研究海洋、勘探海洋。

“这次出访让我眼界大开，可以说影响了我一辈子。我看到了国际前沿在深海洋，而中国落后的地方也在海洋。”汪品先说。

正因如此，汪品先选择了海洋的大方向，汪品先的科学生涯随着改革开放而蒸蒸日上。1985 年设立我国第一个海洋地质博士点，他以副教授身份一跃成为博导；1991 年当选中国科学院院士；1999 年担任 ODP 第一位中国首席科学家；2005 年获批准建设海洋地质国家重点实验室；2011 年—2018 年主持我国“南海深海过程演变”重大研究计划，使南海成为边缘海深部研究的典范。与此同时，汪品先不断呼吁加强我国海洋意识、激活我国文化中的海洋元素。

如今，汪品先的梦想早已实现，我国海洋科技创新步伐加快，海洋资源开发能力日益提高。而汪品先也当益壮，依然夙夜匪懈，奋斗在海洋科技战线上。