

“小柯”秀

一个会写科学新闻的机器人

【细胞—干细胞】

增加胆固醇合成可诱导一种模型产生神经毒性

英国剑桥大学的 Stefano Pluchino 和美国科罗拉多大学的 Angelo D'Alessandro 提出,胆固醇合成增加可促使多发性硬化症(PMS)患者干细胞来源模型产生神经毒性。相关研究成果 10月21日在线发表于《细胞—干细胞》。

人们此前在 PMS 患者的脑损伤中发现了衰老的神经祖细胞。然而,它们在疾病病理生物学中的作用和对病变环境的贡献尚不清楚。

研究人员从 PMS 患者成纤维细胞中建立直接诱导的神经干/祖细胞(iNSC)系,并在体外研究了它们的衰老表型。衰老与炎症信号、高代谢和衰老相关分泌表型(SASP)密切相关。PMS 来源的 iNSC 显示出葡萄糖依赖性脂肪酸和胆固醇合成增加,导致脂滴积聚。

研究发现,3-羟基-3-甲基戊二酰(HMG)-辅酶 A(CoA)还原酶(HMGCR)介导的脂肪生成状态,通过胆固醇依赖性转录因子在 PMS iNSC 中诱导 SASP。PMS iNSC 系的 SASP 在成熟神经元中诱导神经毒性,用 HMGCR 抑制剂辛伐他汀治疗改变了 PMS iNSC-SASP,促进了细胞保护作用并降低了神经毒性。

这一研究结果表明,PMS iNSC 存在一种与疾病和胆固醇相关的高代谢表型,可导致神经毒性信号传导,并且在药理学上是可治愈的。

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1016/j.stem.2024.09.014>

【自然—方法学】

从诱导性多能干细胞分化内脏感觉神经节类器官

韩国首尔大学的 Inhee Mook-Jung 等研究人员从诱导性多能干细胞(iPS 细胞)分化出了内脏感觉神经节类器官(VSGO)。相关研究成果 10月22日在线发表于《自然—方法学》。

研究人员建立了一种分化 iPS 细胞来源的 VSGO 方案。VSGO 展现了典型的内脏感觉神经元标记物。单细胞 RNA 测序揭示了与原生内脏感觉神经元一致的异质分子特征和发育轨迹。

研究人员将 VSGO 与人类结肠类器官集成在微流控设备上,并将该轴芯片模型应用于阿尔茨海默病。结果表明,内脏感觉神经元可能通过依赖 APOE4 和 LRP1 的方式促进肠源性淀粉样蛋白和 tau 向大脑传播。此外,该研究方法可扩展到包括患者来源在内的 iPS 细胞,显示出与临床数据的强相关性。

从 iPS 细胞生成内脏感觉神经元的能力可能有助于深入了解—神经—大脑轴在神经系统疾病中的作用。

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1038/s41592-024-02455-8>

使用扩散模型对冷冻电镜图进行大分子结构建模

美国普渡大学的 Daisuke Kihara 研究团队开发了一种新技术,使用扩散模型对冷冻电镜图进行大分子结构建模。相关研究成果 10月21日在线发表于《自然—方法学》。

研究人员介绍了 DiffModeler,这是一种用于建模大型蛋白质复合物结构的全自动方法。DiffModeler 采用扩散模型进行主链追踪,并整合 AlphaFold2 预测的侧链结构进行结构拟合。

DiffModeler 在两组 0 至 5 埃分辨率的冷冻电镜图谱中的平均模板建模评分为 0.88 和 0.91,而在 5 至 10 埃中等分辨率的图谱中为 0.92,显著优于现有方法。研究人员在低分辨率(10 至 20 埃)下做进一步基准测试,证实了其多功能性,展示了合理的性能。

冷冻电镜现已广泛用于确定多链蛋白复合物。然而,建模大型复合结构(如有 10 条以上链的结构)具有挑战性,在图谱分辨率降低时尤为如此。

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1038/s41592-024-02479-0>

【自然—细胞生物学】

体外成像揭示排卵的时空调控

德国马克斯·普朗克多学科科学研究所的 Melina Schuh 团队通过体外成像研究,揭示了排卵的时空调控。相关研究成果近日发表于《自然—细胞生物学》。

在排卵期间,卵子从卵泡中释放出来,准备受精。排卵发生在体内,阻碍了人们对其进行直接研究。因此,控制排卵的精确机制尚不清楚。

研究人员设计了实时成像方法,研究分离的小鼠卵泡排卵的整个过程。研究人员发现,排卵经历了 3 个不同阶段——卵泡扩张、收缩和破裂,最终使得卵子释放。

卵泡扩张是由透明质酸分泌和渗透梯度引导的液体流入卵泡所驱动的。然后,外卵泡中的平滑肌细胞驱动卵泡收缩。卵泡破裂始于柱头形成,随后卵泡液和卵丘细胞排出,卵子迅速释放。

这些结果为排卵建立了一个机制框架,这是一个对生殖至关重要的过程。

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1038/s41556-024-01524-6>

更多内容详见科学网小柯机器人频道:

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

“电塑料”为新一代植入物和可穿戴技术打开大门

本报讯 一款像智能手表一样监测步数和心跳的手环,一件通过内置空调让你保持凉爽的衣服,一种比笨重的起搏器更有助于心脏康复的柔软植入物……通过将被称为肽的氨基酸短链与聚合物塑料片段结合,研究人员创造出一种新型电活性材料。

近日,一项发表于《自然》的研究报道了这种“电塑料”。它可以存储能量或记录信息,从而为自动充电的可穿戴设备、实时神经接口以及比现有技术更好地与身体融合的医疗植入物研制打开了大门。

大多数电子材料都是刚性的,或者含有有毒金属,这使得设计符合人体或可嵌入组织的设备变得很困难。一种名为聚偏二氟乙烯(PVDF)的聚合物是可用于电子设备的几种软塑料之一。它于 20 世纪 40 年代被发现,具有极性结构,在受到外部电压刺激时会改变自己的方向——在化学上,这相当于翻转了电子位。然而,这些“铁电”性质并不稳定,在较高温度下会消失。此外,这种塑料需要高压来切换极性,使得操作更加耗能。

在这项研究中,美国西北大学材料科学家 Samuel Stupp 和同事认为他们可以改善 PVDF 的性能。该团队将肽与小的 PVDF 片段连接起来,后者可以自然组装成成长而柔软的带状物。然后,这些分子结合成束,排列成一种电活性材料。“值得注意的是,自组装过程是由加水触发的。”Stupp 说。

这种新材料打破了 PVDF 的局限性。与其他铁电材料相比,它切换所需的电压仅为 1/100,成为低功耗应用的理想选择。而且这种材料在 110 摄氏度的温度下仍能保持铁电性能,比其他 PVDF 材料高出约 40 摄氏度。

科学家还发现,新材料通过电切换每个条带的极性来存储能量或信息。由于每个条带末端的肽可以连接神经元或其他细胞的蛋白质,从而使这些分子可以记录来自大脑、心脏或其他器官的信号,或者对它们进行电刺激。Stupp 说,使用超声波等低功率技术对分子进行“充电”后,这种材料可用来刺激神经元,以治疗慢性瘫痪。

论文作者之一、西北大学电力工程师杨洋

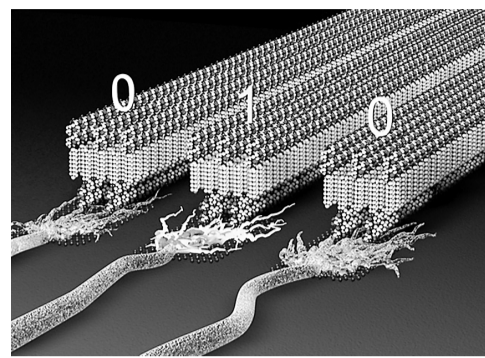
(音)指出,PVDF 具有生物相容性,使其成为可以从体外无线控制的软植入物候选材料。

尽管 PVDF 无毒,但一些研究人员对它的长期环境影响持谨慎态度。含氟化合物在环境中可存在数百年,而这是欧洲提出禁止 PVDF 的原因之一。

未参与该研究的美国明尼苏达州双城分校的环境工程师 William Arnold 表示,微生物可能将 PVDF 片段分解成三氟乙酸,这是一种最近受到关注的污染物。他补充说,为了制备新材料,Stupp 团队使用了一种全氟和多氟烷基物质分子,这是另一种与环境 and 人类健康问题有关的长效含氟化合物。

到目前为止,Stupp 团队只对分子进行了小规模评估。未参与这项研究的美国北卡罗来纳大学教堂山分校的 Frank Leibfarth 说,扩大规模需要将水悬浮结构沉积在设备上,而不改变它们。不过,“与其他有机聚合物相比,这一进步实现了许多有吸引力的特性”。

尽管面临挑战,Stupp 仍然相信肽和 PVDF 的结合是成功的秘诀。“这篇论文的概念比偏氟



这种具有柔性和生物相容性的分子可连接神经元以记录信息。图片来源:MARK SENIUV

乙烯广泛得多,而且还有其他不含氟的可能性。”他希望这种材料代表了一个未来的开始。(文乐乐)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1038/s41586-024-08041-4>

科学此刻

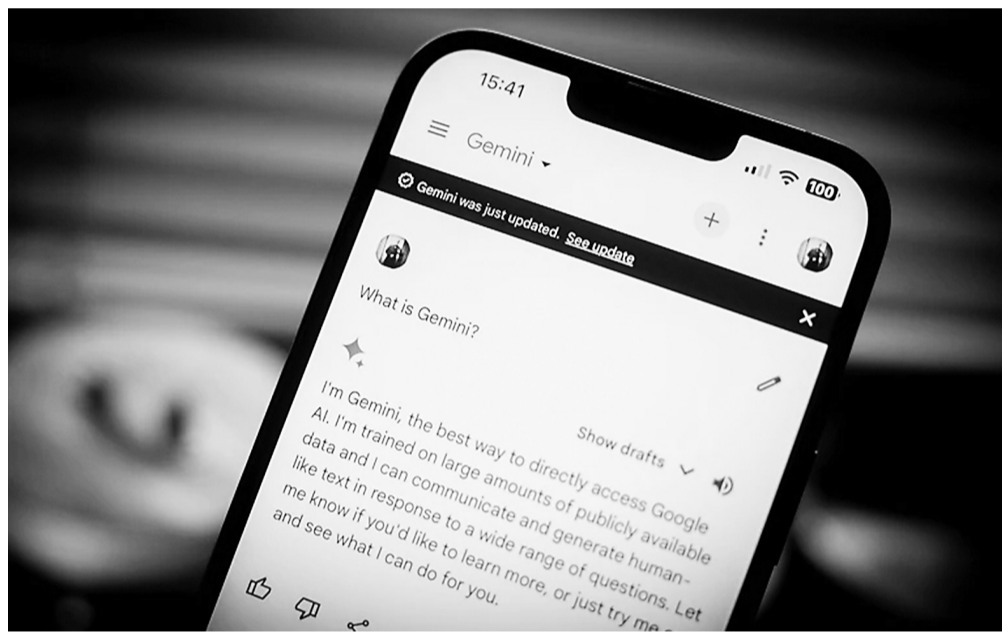
谷歌给 AI 文本

打上“水印”

在人工智能(AI)生成文本与真人创作的界限越来越模糊的今天,许多研究机构都在寻求甄别的方法。在 10 月 23 日发表于《自然》的一项研究中,美国谷歌旗下公司 DeepMind 的研究人员设计了一种“水印”,可以巧妙地标记 AI 生成的文本,并将其部署给聊天机器人的数百万用户。

这并不是第一个为 AI 生成文本制作的水印,但也许是第一次在现实世界中大规模部署的文本水印。“在我看来,目前最重要的消息是他们真的在这样做。”美国得克萨斯大学奥斯汀分校计算机科学家 Scott Aaronson 说。

事实上,DeepMind 此前已经开发出图像水印技术——SynthID,可以识别 AI 生成的图像。但在 AI 生成的文本中,由于单词是唯一可以更改的变量,因此将水印应用于文本比图片更加困难。此外,瑞士联邦理工学院的发现,任何水印都很容易被移除,比如被“擦掉”,甚至还能够用于欺骗,即将水印应用于文本,给人一种 AI 生成的假象。



图片来源:Jaap Arriens/NurPhoto via Getty

为了解决这些问题,DeepMind 此次开发的文本水印技术——SynthID-Text,引入了 Tournament 采样算法,将水印整合到大语言模型(LLM)文本的生成步骤中,以一种隐秘但公式化的方式标记模型选择的单词,而这是可以用密钥检测到的。因此,与其他方法相比,这种水印更容易被检测到,而且不会减慢文本的生成速度,降低其生成质量。

此外,由于密钥很复杂,试图删除、擦除水印或用水印欺骗将变得更加困难。此外,即使使用了第二种 LLM 解释文本,DeepMind 的这种

水印仍然可以被检测到。

目前,该水印已开放,开发人员可以将其应用于他们的模型。DeepMind 计算机科学家 Pushmeet Kohli 说:“我们希望其他 AI 模型开发人员能够接受这一点,并将水印与自己的系统进行集成。”

美国马里兰大学帕克分校计算机科学家黄福荣(音)说:“我很高兴看到谷歌在科技界迈出了这一步。”(徐锐)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1038/s41586-024-08025-4>

4102 万位! 已知最大质数诞生

本报讯 多亏一位业余数学爱好者和他的图形处理器(GPU),经过 6 年的等待,我们终于有了一个新的最大质数 $2^{136279841}-1$ 。它有 41024320 位,比 2018 年发现的前纪录多了 1600 万位。

质数又称素数,是只能被 1 和其本身整除的数,如 2,3 和 5。质数的数量是无穷的,但随着数的增大,证明一个数是质数变得越来越难。

$2^{136279841}-1$ 是目前已知最大的质数,由“梅森素数大搜索”(GIMPS)组织的成员 Luke Durant 发现。Durant 曾是美国英伟达公司的工程师,负责开发 GPU。他从事大质数搜索的工作还不到 1 年。

新质数被 GIMPS 标记为 M136279841,该

组织有数千人通过下载的软件搜索质数。那些幸运发现质数的人不仅可以在质数史上留名,还能获得 3000 美元奖金。这是该奖金自 2018 年以来首次发放。

此前,GIMPS 的所有发现都是通过个人电脑的 CPU 实现的,但在英伟达的工作经历让 Durant 接触到 GPU。GPU 最初是为运行电脑游戏而设计的芯片,如今成为了人工智能计算崛起的关键。

Durant 认为 GPU 非常适合寻找质数,进而利用了 GPU 系统强大的数据处理能力。他将部署在全球 17 个国家 24 个数据中心的 GPU 联网,也因此被 GIMPS 组织称为“高产贡献者”。

“这确实让我很惊讶,但我一直在努力发展

这个系统,始终对成功发现质数保持警觉。”他说,“我加入 GIMPS 的原因有很多,其中一部分是为了更多地了解高等数学和信息,展示 GPU 在传统计算中的能力,并支持 GIMPS 组织开发的一些出色软件和技术。”

这个新质数是有史以来发现的第 52 个梅森素数。梅森素数以 17 世纪法国修士兼数学家 Marin Mersenne 命名,恰好为 2 的幂次方减 1,这使得它们更容易被发现,因此成为 GIMPS 的研究重点。

英国帝国理工学院的 Kevin Buzzard 表示,这一发现目前没有任何实际应用,但许多数学研究起初都是如此。“极大的质数暂时还没有任何用途,但完全可以想象,或许某天会有人发现它的用途。”(杜珊妮)

论文“爆雷”、同行质疑,他选择这样应对

如果有一天,你研究了很久的东西被发现是错误的,该怎么办?一位在生态学领域拥有 20 年经验的生态统计学家正在面临这个时候。

Olivier Gimenez 是法国国家科学研究中心的高级研究人员。10 年前,他有一篇关于统计学方法的论文发表在《应用生态学杂志》。今年 8 月,这篇文章“爆雷”了。加拿大的科研人员指出,Gimenez 当年提出的方法存在根本性缺陷。

近日,Gimenez 分享了自己的感受以及如何应对这场学术危机。

“我认为这是我一个人的错误”

深夜,就在 Gimenez 快要入睡的时候,论文作者之一 Fridolin Zimmermann 通过电子邮件发来了一个文章链接。该文对他们发表于 10 年前的论文《通过结合捕获—再捕获和占用数据优化丰度估算:以大型食肉动物为例》提出质疑。

Gimenez 反复阅读这篇文章,并逐渐意识到,作者指出来的错误的确实存在。Gimenez 热爱

统计学,是一位很有担当的科学家。他第一时间给文章作者发了邮件,感谢他们所做的工作。“我很感谢他们发现了我们的错误,并花时间去解释和解决问题,及时止损。”

“我的合作者与此事无关。作为我们小组的统计学家和资深作者,我认为这是我一个人的错误。”Gimenez 强调。

事实上,那一夜,他都在反复追问自己一长串问题:为什么我没有发现这些问题?我该怎么告诉同事?会不会已经有人用这个模型制定了保护策略?如果我所有的想法都错了,社会和学术界会怎么看待我?

公开分享失败,促进科学进步

Gimenez 不仅回应了此事,还做了一个更加大胆的决定——把“家丑”外扬。他很快便在社交平台上宣传了这篇质疑文章,还强调了它对之前所做研究工作的意义。

这一行为非但没有招来质疑和否定,反而赢得了生态学界的积极反馈。而且所有论文作者都很支持他,这令他十分欣慰。社交平台的评

论区也是一片力挺之声:“这才是科学,纠正记录是其中的一部分,我们都会犯错。”

Gimenez 坦言,应对这种情况确实比较困难,特别是对于职业生涯早期的研究人员来说,面对的挑战可能比资深研究人员更大。“如果回到 20 年前刚完成博士学位时,我会把这看得更重。当你陷入想成功或获得永久职位的压力中,就很容易被自己的工作吞噬,得失心也会变得很重。”

在 Gimenez 看来,科学上的错误固然令人烦恼,但归根结底,这只是工作的一部分,保持清醒的头脑会让挫折变得更容易驾驭。“作为研究人员,如果我们公开分享失败,就会更容易作为一个群体解决这些问题,从而促进科学进步。”

转变对更正论文和撤稿的看法

“犯错误是人的基本特征,因为科学是由人进行的,因此在研究过程中出现错误不足为奇。然而,科学的这一方面很少被强调,我们通常不愿意承认自己的不完美。”Gimenez 表示,如果

一条路被证明是错误的,那也是研究的巨大进步。“关上一扇门与打开一扇门同样具有极大价值”。

改正或撤回论文的行为可能会损害声誉,让个人感到尴尬——它往往与欺诈或欺骗联系在一起,而不是被视为科学健康进步的标志。为了弥合当前出版实践与科学探索之间的差距,Gimenez 认为有必要做出几项改变。

首先,应该提升同行评审的作用,承认其在维护科学诚信方面的重要性。这可能需要引入激励机制,比如将审稿视为科学贡献,将其纳入晋升标准,甚至引入有偿机制。

其次,必须转变对更正论文和撤稿的看法,将其视为科学进步的重要组成部分,而不是失败的标志。期刊应该促进作者之间的对话,编辑可以通过定期建议作者撰写复函,以及放宽对篇幅和提交时间的限制,让整个过程变得更简单。

“我建议,其他有类似情况的科学家应当采取积极主动的措施倡导这些变革,无论是通过编辑委员会、专业协会还是他们所在的机构,以帮助学术出版回归科学发现的初衷。”Gimenez 说。(张晴丹)