

打造人类细胞图集

科学家将分类和测序人体所有细胞



Aviv Regev

图片来源: Casey Atkins

之后,Regev 在以色列魏兹曼科学研究所 Ehud Shapiro 实验室攻读计算生物学博士学位。2003年,她搬到了哈佛大学鲍尔基因组学研究中心。在那里 Regev 拥有了自己的独立小团队。

Regev 着重于通过观察细胞中的 RNA 分子分析遗传网络。2004年,她将这种技术应用于肿瘤,由此发现了不同类型癌症共享的基因表达模式,以及一些更具体的基因表达模式。到2006年,35岁的她在博德研究所成立了自己的实验室。

打破相似性

在博德研究所,Regev 致力于研究如何从 RNA 测序数据中筛选出复杂信息。2011年,她开发了一种在不使用参考基因组的情况下,组装出完整的转录组的方法,这种技术在生物体的基因组未被深入测序时非常重要。

当时,Levin 也提出了对单个细胞内 RNA 进行测序的前景。在此之前,单细胞基因组学几乎是不可能的,因为技术不够灵敏,无法检测一个细胞内的微量 RNA 或 DNA。但2011年情况开始发生变化。

Regev 等人使用 18 种免疫细胞——也是树突状细胞,测试相关方法。Regev 当时的博士后,现在就职于纽约基因组中心的 Rahul Satija 提到,“我当时坚持实验会证明同样类型的细胞的检测结果是相同的。”然而结果并非如此,他发现了两种完全不同的细胞亚型。甚至即使是同一亚型里,个体细胞的调控表达和免疫基因都存在很大的差异。Regev 回忆,那是很小的一个研究,但却发现了很多信息。

在标准遗传测序中,研究人员会从许多细胞的混合物中提取 DNA 或 RNA,以产生整个细胞群体的平均读数。Regev 将这种方法比喻成水果冰沙。颜色和味道能提示冰沙的成分,但是其中一个甚至十几个蓝莓的味道,很容易被一堆草莓覆盖。

相比之下,“单细胞数据就像水果沙拉。你可以轻而易举地将蓝莓和黑莓分开。”Regev 说。这有助于揭示细胞的多样性。生物学家可以使用单细胞基因组学对肿瘤进行序列分析,以确定哪些基因被恶性细胞表达、哪些被非恶性细胞表达、哪些被免疫系统或血管表达——这可以推动新型癌症药物的开发。

该技术还能帮助开发针对其他多种疾病的

药物。在全面分析哪些细胞高表达致病基因的情况下,了解哪些基因是潜在的药物靶标更具临床意义。

实际上,Regev 不是唯一一个迷恋大规模单细胞分析的人。至少从2012年起,科学家就一直想使用这些技术绘制人类其他细胞类型。加州斯坦福大学生物工程师、陈一扎克伯格生物科技公司共同负责人 Stephen Quake 表示,几乎同时,世界多个地区的研究组都各自提出了这种想法。

人体细胞图集

2014年前后,Regev 开始举办关于细胞测绘的讲座和研讨会。英国维康信托桑格研究所细胞遗传学主管 Sarah Teichmann 听说了 Regev 的想法,并于去年联系她,问她是否愿意合作建立一个国际人体细胞图谱项目。该项目不仅需要基因组学研究人员参与,还需要研究各种组织和器官系统的生理学专家参与。

Regev 抓住了这个机会,她和 Teichmann 现在是人体细胞图谱计划的联合负责人。该项目计划将对人体各种细胞的 RNA 进行测序,然后使用这些基因表达谱将细胞分类,定义新的细胞,并绘制所有细胞及其分子的空间组织方式。

该项目还旨在发现和表征人体中所有可能的细胞状态。科学家认为,人体内大约有 300 种主要的细胞类型,但 Regev 认为人体内的细胞类型和状态远超过这个数字。Teichmann 指出,现在项目还处于起步阶段。

一些科学家担心,人体细胞图谱计划将耗尽其他项目的资金和努力——这是许多类似大型国际大科学项目都会受到的批评。Regev 实验室博士生 Atray Dixit 指出,确实有这个压力。“我们知道会得到很多重要发现,从学术上讲,这个项目是低风险,但成本太高了。我们应思考如何在学术意义和经济成本之间寻找平衡。”

而英国剑桥大学发育生物学家 Azim Surani 不确定该项目能否平衡数据量和信息深度。“人体细胞图谱给你的是一幅很大的图,但你并不能深入了解不同的细胞类型,以及它们之间的关系。因此很难说人体细胞图谱计划的投入产出比有多高。”他说。

Surani 也怀疑单细胞基因组学是否已经成熟到足以开展一个大项目。“技术已经成熟到你可以充分利用了吗?”他说。例如,在无偏向且不影响 RNA 品质的情况下,从组织中提取单细胞仍然是非常困难的。如果很多团体独立摸索这类问题,效果可能比现在直接开展大规模细胞图谱绘制要好。

很多人还担心这个项目何时才能完成。但 Regev 认为完成不是唯一的目标。计划是模块化的,你可以把它分解成很多碎片。她表示,即使该项目只是对视网膜中的所有细胞进行编目,也会对药物开发非常有用。“时间会证明它的价值。”她说。

现在,Regev 工作起来没日没夜。而她的工作强度和高度聚焦源自于对细胞的无限热爱。“我是非常幸运的人,做的是最爱的事情。无论怎么看,细胞都是神奇而迷人的。”她说。(唐一尘编译)

计算生物学家 Aviv Regev 喜欢挑战一些看似不可能完成的任务。2011年,她与分子遗传学家 Joshua Levin 合作,测试了 RNA 测序的几种方法。科学家希望找到这几种技术的极限,以查看哪种方法表现最佳。最终,Levin 指出,一些技术的灵敏度非常高,能检测含量低于单细胞中含有的 RNA 量的样本。

对于 Regev 而言,这似乎是个好机会。她一直在寻找探索复杂的基因网络在单个细胞中的运作机制的方法,并想了解在各个细胞中这些网络有何差异,以及最终各种细胞群体如何协同工作。

这些答案将揭示细胞如何构建复杂生物体,比如人类。就职于美国博德研究所的 Regev 和 Levin 对 18 个来自小鼠骨髓、看似相同的免疫细胞进行了 RNA 测序,结果发现其中一些细胞与其余细胞的基因表达模式截然不同。它们就像两个不同的细胞亚型。

这使得 Regev 想进一步推进研究,利用单细胞测序了解人体内存在多少种不同的细胞类型、它们在哪个部位以及如何发挥作用。Regev 的实验室同时对 18 个细胞进行了检测,一共测定了数十万个 RNA 的序列,并将单细胞分析与基因组编辑技术结合起来,以了解关键调控基因被抑制时会发生什么。

结果是发现了一些新的细胞类型。但 Regev 还希望找到更多的细胞类型。2016年年底,她帮助推出了“国际人体细胞图谱计划”。该计划准备对人体中所有(估计 37 万亿个)细胞进行分类和测序。

瑞典皇家理工学院微生物学家 Mathias Uhlen 指出,现在测绘单个细胞的研究越来越流行了。“但我认为,人体细胞图谱计划是历史上最重要的生命科学项目之一,它甚至要比人类基因组计划更重要。”

纽约市纪念斯隆凯特琳癌症中心计算生物学家、认识 Regev 已有 18 年的 Dana Pe'er 表示,Regev 就喜欢这种大规模项目。“Regev 非常独特的一点就是她的视野非常开阔。我从未见过一个科学家,能同时深入而创新地思考这么多事情。”

悬而未决

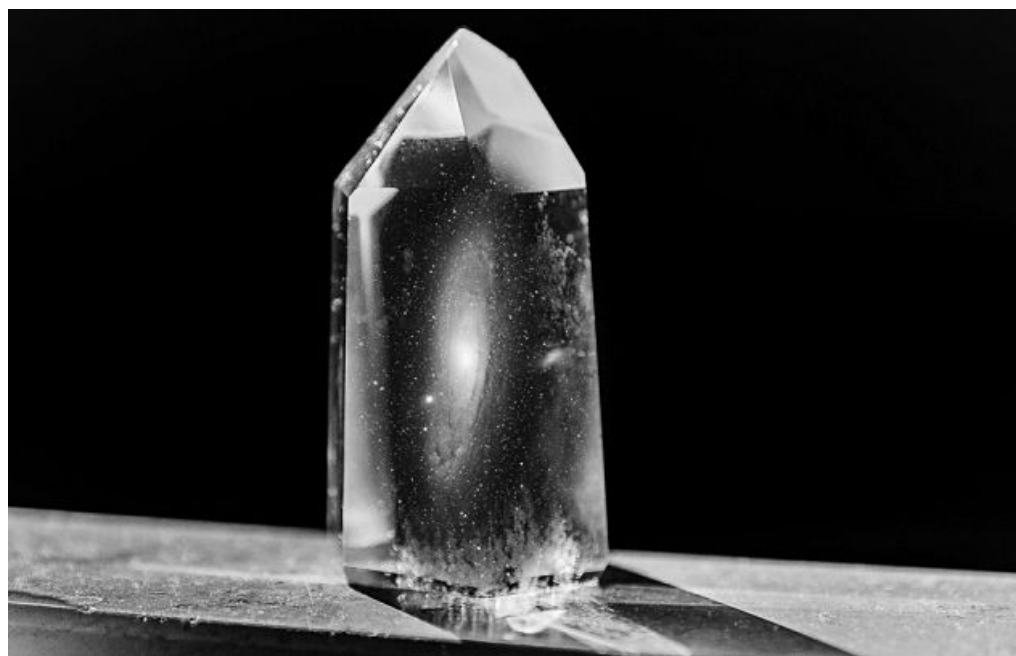
当 Regev 还是以色列特拉维夫大学的本科生时,她必须在开始学习之前选择一门课程。但她不想选。“太多有趣的事情了。”她说。最后,她选择了一个先进的跨学科项目,以便同时学习多个学科。Regev 还跳过学士学位,直接攻读硕士。

Regev 本科期间的转折点是得到了进化生物学家 Eva Jablonka 的指导。Jablonka 提出了一个关于表现遗传进化的备受争议的理论。Regev 佩服 Jablonka 面对批评的勇气和坦率。Regev 认为,“容易的路总是很多,但选择走困难道路的人更让人印象深刻。”

Jablonka 的课程有 Regev 喜爱的复杂遗传学问题。她表示,“基因非常有趣,但更有趣的是基因之间的相互作用。而基因彼此协作的第一媒介是细胞。”

小晶体藏大风暴

科学家在量子材料中发现独特粒子物理学现象



实验室晶体可被用于证实时空曲率如何影响外尔费米子。

图片来源: Robert Strasser

类似于外尔费米子的行为:像镜像对一样,手性外尔费米子通常以相等的数量生成。

2015年,研究人员揭示,强电磁场可以打破一种叫作狄拉克半金属的量子材料内的这种对称性,证明了高能物理领域长期以来预测的一种叫作轴性(或手性)反常的效应。

现在,Gooth 团队已经确定引力或时空曲率也会破坏这种对称性。为了做到这一点,他们依赖引力和温度效应之间的联系。该效应认为,时

空曲率对于外尔费米子的效应在数学上相当于温度的梯度效应。换言之,如果外尔费米子出现的材料的一部分比另一部分温度更高,那么也会出现异常现象。

Gooth 解释,其中的原因“根植于爱因斯坦著名的方程式 $E=mc^2$ ”。“在相对论量子场理论中,能量和质量流变得相同。”他说,“质量流由引力场梯度驱动,而能量流由温度梯度驱动。因此,相对费米子温度梯度模仿了一种

引力场梯度。”

研究人员在一个微电子电路中测量了“外尔半金属”磷化晶体铋的导电性。他们应用温度梯度和电磁场,看到了两种不同类型的外尔费米子中的不平衡性——通过样本朝着一个方向移动的左手性粒子的数量不同于朝着相反方向移动的右手性粒子的数量——产生的感应电流。此外,Grushin 说,“当我们改变磁场时,电流的行为也正是轴性—引力异常理论所预测的结果。”

但并非所有人都认可他们的分析。西雅图华盛顿大学物理学家 Boris Spivak 主张,轴性—引力异常绝不会存在于外尔费米子中。他表示,温度梯度并不能诱导电子在两种不同手性的粒子之间转换。“有很多其他的机制可以解释他们的数据。”Spivak 说,他认为研究人员仅是在熟悉的热电效应中测量磁场的影响,其中电子流是由温度梯度形成的。

但 Gooth 和同事不同意这种看法。他们表示,由温度引起的手性异常效应的存在具备强有力的理论支撑。马萨诸塞州哈佛大学固态材料量子效应专家 Subir Sachdev 表示,研究人员“在轴性—引力异常的物理结果上有着充分的证据”。

Sachdev 补充说,这种异常的存在毋庸置疑,“很高兴看到它存在于真实的材料中”。他表示,这确定了引力会以爱因斯坦相对论中指出的方式那样,与量子场产生相互作用。

Grushin 认为,了解这些材料中的类似异常如何表现将会通往新的物理学领域。IBM 还希望这些发现可被用于激光和电子领域,因为它在磷化铋晶体内部产生了电流。Gooth 说,利用这种异常性的设备或可提升从温度梯度中产生电能的材料的能效。(晋楠编译)

科学线人

全球科技政策新闻与解析

欧洲引力波探测器归来



Virgo 探测器 3 公里长“手臂”中的真空管

图片来源: Cyril Fressillon

欧洲首个引力波探测器 Virgo 在经过 2400 万欧元的升级之后,于 8 月 1 日与其美国同类探测器——激光干涉引力波天文台(LIGO)联合,将继续搜索时空涟漪。今年 3 月,两个天文台原计划进行联合观测,让研究人员更加精确地明确宇宙波来源的位置,如黑洞合并。但 Virgo 镜面易碎的玻璃纤维悬吊延迟了设备启动。工程师不得不暂时安装了钢缆悬吊,因此降低了 Virgo 的敏感性。在最近几周 LIGO 的观测周期中,它将扮演支撑者的角色。

引力波是由宇宙灾难——如在最终能量爆发合并之前陷入死亡螺旋的一对黑洞——产生的。其涟漪会在宇宙中传播开来,导致时空在涟漪经过时被轻微挤压和拉伸。LIGO 和 Virgo 等探测器即是通过用激光在极精准精度对比一对 4 公里长的手臂(Virgo 为 3 公里),来探测这些细微变化——大约是约一纳米的十万分之一或是一个原子核的宽度。

2015年,经过数十年的探索之后,LIGO 成功发现引力波,观察到距离地球约 13 亿年前的遥远宇宙中两个黑洞合并发生的震颤。LIGO 近期完成了对其探测器进行为期 5 年、斥资 2.05 亿美元的升级。在 2015 年观测结束之前,它捕获了另一对合并黑洞。这些直接观察让天文学家非常着急,因为如果只有两个探测器,就不可能缩小来源的地点范围,从而让传统望远镜更多地了解它们。为了得到精确的位点,他们需要第三个探测器。

升级后的 Virgo 本应在从 2016 年 11 月开始的第二轮观测中加入 LIGO,但镜面悬吊问题导致时间延后。这一轮的观察本应在今年 5 月结束,但 Virgo 升级接近完工,因此 LIGO 团队希望至少可以获得短暂的联合观测,并将观测时间延长。由于 Virgo 钢铁悬吊降低了其敏感性,该探测器将不能单独监测引力波,但它可以帮助确认 LIGO 做出的潜在探测,并以更高的精确度定位空间中的引力波来源。据悉,LIGO 将在 8 月 25 日结束本轮观测。(冯维维)

美望远镜镜面在抗议中运抵夏威夷群岛



在抗议扰乱将 4 米望远镜镜面运往海勒卡拉之后,警察带走了抗议组织者 Kaleikoa Kaeo。

图片来源: Bryan Berkowitz

运载着世界最大太阳望远镜主镜面的卡车 8 月 2 日黎明从抗议者面前经过,并将其运抵海勒卡拉山顶——夏威夷群岛第二大岛毛伊岛 3055 米高的主峰。当时是夏威夷时间凌晨 4 点,由于和平示威突然转变为冲突,导致若干人被捕。

几小时后,丹尼尔·k·伊努伊太阳望远镜(DKIST)项目负责人 Thomas Rimmele 称,卡车队已搭载镜面进入海勒卡拉国家公园并抵达科学城——若干学界和美国空军望远镜所在的山顶站点。他表示,车队后来并未再碰到其他障碍。

运抵 4 米镜面标志着 DKIST 的一个重要里程碑。在 2019 年开启后,它将成为世界上最大的太阳望远镜。不同于夏威夷岛莫纳克亚山顶已经停止的 30 米望远镜项目,DKIST 项目的推进相对容易,尽管一些夏威夷土著居民反对开发被他们视为圣地的海勒卡拉山。“我希望所有人都安全。”Rimmele 说,“很不幸会发生这种事,一个无可争辩的事实是人们拥有不同的见解和观点。”

通往海勒卡拉山顶的路从 8 月 1 日晚 10 点就封闭了,以便容纳运载宽负载的卡车队。抗议者原计划在毛伊岛中部该望远镜的建设基地外聚集,但随后改变了计划,因为镜面明显不在那里。约 100 名抗议者决定在库拉高速公路和哈拉卡高速公路交汇的一个绿地处申明立场,卡车将会从那里经过并到达山顶。

示威者在等待车队的过程中用夏威夷语喊着、唱着,在公路上游行。组织者 Kaleikoa Kaeo 说,他希望该群体和平示威,从而与任何警察武力形成对比。“当有疑问时,冷静下来。”他提示抗议者什么才是利害攸关。“如果我们不能保护我们的圣地,那么就不要认为你是自由的。”他对示威者说。

DKIST 的建设从 2012 年开始,十多年来受到环境组织和夏威夷土著居民群体的反对,后者将开发海勒卡拉山顶看作是亵渎神圣。除了精神和文化上的重要性之外,海勒卡拉山已成为夏威夷土著居民自我决策运动的一个标志。2015 年的一次抗议成功阻止将一些望远镜构件运往山顶,导致车队调头返回。但随后的抗议被毛利警察打断,数十名抗议者被捕。(晋楠)