

从单细胞窥探生命奥秘

新技术揭开人类细胞生长发育之谜

■本报记者 唐凤

生命的产生是一个神奇的过程，经历了受精卵分裂、胚胎发育和胎儿生长。其间伴随着全身器官的发育和成熟，以及成百上千种细胞的增殖和分化，这决定了生物体的后期功能。

近日，美国洛克菲勒大学助理教授曹俊越因其在高通量单细胞测序技术以及发育生物学方面的成就，成为《科学》和 SciLifeLab 颁发的 2020 年度青年科学家奖特等奖全球唯一得主。11 月 20 日，《科学》刊登了其获奖短文，描述了有助于研究生命产生奥秘的 4 项高通量单细胞测序技术。

之前，11 月 13 日，《科学》还刊登了洛克菲勒大学、华盛顿大学医学院、罗特曼·巴蒂研究所等机构研究人员利用这些新技术创造的两个细胞图谱，以追踪人类细胞类型和组织发育过程中的基因表达和染色质可及性。

从失败中完善

“细胞是生物体结构和功能的最基本单位，为了解生命的产生过程，我们需要系统地分析人体每一种细胞种类及其在发育过程中的动态变化和分子机理。”曹俊越在接受《中国科学报》专访时表示，而传统手段受限于检测的灵敏度，无法对人体的几百种细胞进行全面检测和比较。

近几年，单细胞测序技术，尤其是单细胞转录组测序技术，通过同时检测单细胞几万种基因的表达，精确定义了细胞的分子学状态，从而被广泛应用于检测新的细胞种类，以及研究发育和疾病对细胞状态的影响。但目前的单细胞测序技术只能检测几千个细胞，远远低于正常人体组织包含的细胞数目（百万级），同时耗材费用昂贵，因此无法全面检测人体组织中的细胞种类和变化。

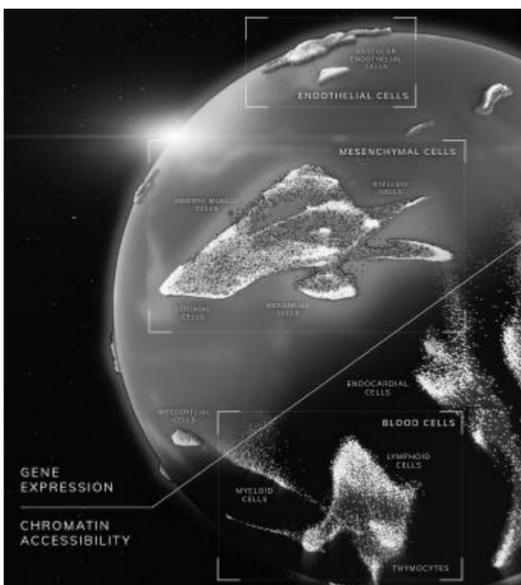
为了解决这一问题，在华盛顿大学 Jay Shendure 实验室 4 年读博研究期间，曹俊越研发了高通量单细胞转录组测序技术（sci-RNA-seq）等 4 项高通量单细胞测序技术。

“相对于传统的生物学领域，新技术研发的困难主要在于要发明自然界中不存在的新事物，因此这一过程风险很高，往往要经历很多失败和挫折。”曹俊越回忆道，在研发 sci-RNA-seq 的最初过程中，他用两年时间反复尝试了 262 种实验条件才摸索出最初的技术雏形。

之后，研究人员又实验了超过 1718 种条件组合来优化 sci-RNA-seq，从而使这项技术可以真正用来分析上百万个单细胞的基因表达图谱。“大部分的实验都没有成功，但是

“研究人员创造了两个细胞图谱，以追踪人类细胞类型和组织发育过程中的基因表达和染色质可及性。”

图片来源：Dani Bergoy



没有这些失败和汗水，也就没有最终完善的技术。”曹俊越说。

终于，基于组合标记的 sci-RNA-seq 实现了不依赖于细胞分离的单细胞基因表达检测。

4 项技术

sci-RNA-seq 被用于检测超过 5 万个线虫单细胞的转录组测序，从而构建了世界首个生物个体水平的单细胞转录组图谱。研究人员绘制了 27 个主要细胞种类的基因表达图谱，并监测到各种罕见的神经细胞种类。这些数据不仅在线虫研究领域具有重大意义，而且为构建其他生物物种的细胞转录组图谱提供了模板。

相对于线虫，哺乳动物包括人的发育过程涉及更加多样的细胞类型和复杂的分子程序。曹俊越等人研发了另一项高通量单细胞测序技术：sci-RNA-seq3。该技术可以同时检测几百万个单细胞转录组，其费用是以往技术的 1/10。同时这项技术不依赖于特殊的仪器设备，可以广泛应用于世界大部分研究机构。

研究人员首先用这项技术对小鼠主要器官的发育阶段（胚胎期 9.5 天至 13.5 天）进行高精度单细胞水平的系统性研究。他们一共检测到 200 万个单细胞组成的 500 多个细胞种类，并系统性绘制了形成各种器官的细胞分化路径以及每个路径中几千种基因的表达变化。

针对目前大部分单细胞测序技术只能检测基因表达而忽略其他分子水平变化的局限，曹俊越等人又研发了高通量单细胞双图谱测序技术 sci-CAR，可以同时检测上万个单细胞的转录组和染色质可及性数据，并成功构建首个哺乳动物器官水平（肾脏）的单细胞双图谱。

此外，目前的单细胞测序技术依然局限于描述细胞的静态而忽略了动态变化。延时显微镜可以通过实验测量细胞的动态转变，但仅限于研究培养皿中少数细胞的少数标记基因，因此可能不足以解释许多生物系统的复杂性。为此，曹俊越发明了 sci-fate 技术，用于研究大量单细胞在转录组水平的基因表达动态。这项技术通过结合 sci-RNA-seq 和 4-硫尿苷(4sU)标记新生 mRNA 技术，可以大规模分析几千到几百万个单细胞转录组。

《细胞研究》的“30”年和“20 分”

（上接第 1 版）

“2 分的期刊，引不来 5 分的文章。”李党生清楚，“我们只能一点一点来。”

作为编辑，他们主动接触作者，争取那些“比期刊平均水平好一点”的文章。影响因素暂时拼不过，就在用户体验上下功夫。如果作者的文章在其他期刊那里受到不公正待遇，或者审稿后要求大修或者退稿，《细胞研究》可以根据已有审稿意见给作者快速答复——或者小修，或者重新送审；当某个领域的科学研究竞争太过激烈，作者希望尽快发表时，《细胞研究》在发挥编辑独立判断能力的同时，也会力促同领域科学家及时审稿。

基于这些服务上的优势，《细胞研究》每年都能争取来几篇“好一点点”的文章，每年都能“进步一点点”。

2010 年，8.151 分。

2014 年，11.981 分。

2017 年，15.606 分。

2020 年，20.507 分。

不断攀升的数字背后，正是程磊所说的“一个作者去争取，一篇篇文章去争取”这样一个艰辛却也充满滋味的过程。

以“中国速度”追逐“世界高度”

“From China, For the world(来自中国，服务世界)。”

这是《细胞研究》编辑们常常挂在嘴边的一句话。

作为一本中国人自己创办的期刊，《细胞研究》有着与生俱来的中国特色。“比如——我们经常用微信收发稿件。”程磊笑道。

国外的期刊编辑往往通过电子邮件开展工作，好处是节假日可以不受打扰。但在程磊他们的手机上，不论节假日、不分昼夜，随时可能跳出一条微信消息，告知他们又有新的稿件来询问了。

2020 年 1 月 25 日，特殊的农历春节。这一天，《细胞研究》收到一篇来自中国科学院武汉病毒研究所和北京药理毒理研究所的投稿：氯喹和瑞德西韦对新冠病毒有体外抑制效果。

“在全民战‘疫’最艰难的时刻，我们知道，这是一次非常有价值的探索。”程磊说，“我们编辑放弃了春节休假，协同审稿专家和出版商，快马加鞭，在 2 月 4 日就上线了这篇文章。”

这是全世界第一个发表在同行评审期刊上

的新冠病毒候选药物筛选实验结果，迄今浏览量已经超过了 120 万次。在非常时刻，中国的学术期刊同样跑出了“中国速度”。

两个图谱

近日，研究人员使用这些技术，绘制了两份新的图谱：15 种胎儿组织单个细胞内的基因表达图谱和细胞内单个基因染色质可及性图谱。

基因表达是细胞使用储存在 DNA 中的指令指导蛋白质合成的过程。而这些蛋白质又决定了细胞的结构和功能。基因表达图谱绘制了不同类型细胞生长发育过程中发生基因表达的时间和地点。

华盛顿大学医学院基因组学教授 Jay Shendure 告诉记者：“这一领域的总体目标是在尽可能大的范围内，以尽可能高的分辨率描绘人体遗传程序。”

为了绘制图谱，研究人员使用 sci-RNA-seq3 技术，对 15 种胎儿组织的基因表达进行了分析。科学家分析了 400 多万万个单细胞，确定了 77 种主要细胞类型和大约 650 个细胞亚型。研究发现了一些新的细胞种类，并综合分析了主要细胞类型（包括血液、内皮细胞和上皮细胞）的器官特异性。

他们将人类胎儿单细胞图谱和小鼠胚胎细胞图谱整合在一起，并构建了细胞和基因从胚胎到胎儿发育的动态轨迹。华盛顿大学医学院基因组学副教授 Cole Trapnell 表示：“把这些数据和之前发表的数据结合起来，可以直接描绘出所有主要细胞类型的细胞发育路径。”

第二份 DNA 可及性图谱绘制了一种名为染色质的物质，这种物质允许 DNA 紧密地排列在细胞核内。“研究染色质能让你了解细胞的调控‘语法’。”亚利桑那大学助理教授 Darren Cusanovich 说。

在这项研究中，科学家在 15 种胎儿组织的约 100 万个位点上生成了近 80 万个单细胞染色质可及性图谱。他们分析了哪些蛋白质可能与每个细胞中的 DNA 位点相互作用，以及这些相互作用如何解释细胞类型。这种分析定义了基因组内发育的控制开关。他们还确定了染色质易接近的位点，这些位点可能与疾病有关。

“每一项新技术都是一扇新的窗口，使我们可以领略这个世界独一无二的风景。通过研发更先进的技术，我们可以不断超越前人和自己的局限性，同时用这些新技术探索生命的奥秘和美丽。”曹俊越说。

相关论文信息：

<http://dx.doi.org/10.1126/science.abf1686>

<http://dx.doi.org/10.1126/science.aba7721>

“小柯”秀

一个会写科学新闻的机器人

《自然—化学》

非互惠油滴交换驱动的液滴间捕食者—猎物相互作用

美国宾州州立大学 Lauren D. Zarzar 课题组的一项最新研究发现非互惠的油交换驱动的液滴之间的捕食者—猎物相互作用。该项研究成果近日发表于《自然—化学》。

该研究团队展示了胶束表面活性剂溶液中，不同化学物质的微尺度油滴之间的趋化信号如何产生类似捕食者—猎物间非交互追逐相互作用。这

《细胞—干细胞》

成体神经干细胞通过 TNF-α 受体信号通路响应全身炎症

西班牙巴伦西亚大学 Isabel Farias 和 Jose Manuel Morante-Redolat 团队在研究中取得进展。他们研究发现成体神经干细胞 (SCs) 通过肿瘤坏死因子 α (TNF-α) 受体信号通路响应全身炎症。相关论文近日发表于《细胞—干细胞》。

研究人员研发了一种多级策略来分析这些神经干细胞 (NSC) 的状态，以发现调节其静态/激活水平的信号。研究表明状态之间的过渡发生在体内，并

且可以在培养细胞中观察激活和始发态但非静态的细胞。研究还显示，外周诱导的炎症促进了由 TNF-α 通过其受体 TNF 受体 2 介导的致敏 NSC 瞬时激活，并在 TNF 受体 1 中恢复了静止依赖的方式。该研究数据确定了促进 NSC 开启的信号传导途径，并提出了新的概念，即 SC 可以响应系统环境。

相关论文信息：<https://doi.org/10.1016/j.stem.2020.10.016>

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

《携手构建网络空间命运共同体行动倡议》发布

据新华社电 世界互联网大会组委会发布的《携手构建网络空间命运共同体行动倡议》指出，国际社会应采取更加积极、包容、协调、普惠的政策，加快全球信息基础设施建设，促进互联互通，推动数字经济创新发展。

这份 11 月 18 日发布的倡议强调，在当前疫情背景下，构建网络空间命运共同体的重要性和紧迫性更加凸显。面对新的风险和挑战，国际社会在网络空间领域应加强团结协作、维护公平正义、共享数字红利。

倡议呼吁，各国政府、国际组织、互

联网企业、技术社群、社会组织和公民个人坚持共商共建共享的全球治理观，秉持“发展共同推进、安全共同维护、治理共同参与、成果共同分享”的理念，把网络空间建设成为造福全人类的发展共同体、安全共同体、责任共同体、利益共同体。

在网络安全领域，倡议呼吁开展全球、区域、多边等各层级的合作与对话，共同维护网络空间和平与稳定，增进各国之间战略互信，反对网络攻击、网络威慑与讹诈，反对利用信息技术破坏他国关键信息基础设施或窃取重要数据。（余俊杰）

科学线人

全球科技政策新闻与解析

全球第二大射电望远镜又添新“伤”



今年 8 月，一根分离的辅助电缆撕裂了阿雷西博天文台的天线。近日，另一条电缆也出现了故障。

图片来源：ARECIBO OBSERVATORY

据《科学》报道，近日，美国阿雷西博天文台再遭重创，12 根支撑电缆中的一根断裂并撕裂了射电望远镜的主天线。事实上，3 个月前，射电望远镜的天线已经被一根分离的辅助电缆撕裂过。研究人员担心剩余电缆上的压力增加可能导致级联故障和天线平台倒塌。

这架有近 60 年历史的望远镜，建在波多黎各山区的一个洼地里，其 307 米口径的碟形天线曾是世界上最大的天线，直到 2016 年被中国的 500 米口径球面射电望远镜超越。

2017 年，波多黎各遭受“玛丽亚”飓风袭击时，该天文台也遭到了破坏，直到今年 8 月相关维修工作仍在进行，当时一根 13 厘米粗的辅助电缆从平台上的插座脱落。这根电缆是连接在 3 个支撑塔和悬挂式天线平台的 6 根电缆之一。这些辅助电缆是在 1994 年后加上去的，以分担望远镜升级后增加的新天线的重量。

最近一次断裂发生在一根 9 厘米粗的主支撑电缆上。4 根这样的电缆从每个支撑塔延伸到 900 吨重的平台。两条失效的电缆都连接在同一个支撑塔上，因此剩余的电缆承受着巨大的压力。

美国中佛罗里达大学 (UCF) 领导着一支负责管理天文台的团队。今年 10 月，他们向阿雷西博的所有者——美国国家科学基金委 (NSF) 申请了 1050 万美元的紧急维修费用。

NSF 在一份声明中称：“我们正在监测局势，并考虑所有可能的方案，以加快稳定结构。我们最优先考虑的是阿雷西博工作人员的健康和安全。”

但是，NSF 尚未表示是否会支付 UCF 要求的维修费用，或是因最近一次电缆断裂而产生的任何额外费用。但前阿雷西博负责人 Donald Campbell 表示，总体印象上，NSF“自第一次电缆断裂以来一直非常支持工作”。

有专家表示，阿雷西博对许多领域的研究都至关重要，如果不能修复，那将是一个“巨大的损失”。“它的能力范围很广，其视野可从平流层到遥远的宇宙。”Campbell 说。（徐锐）

美建造新型核电站计划受挫



在美国能源部承诺为该项目提供 14 亿美元资金之际，多家企业却退出了建设 NuScale 核电站的计划。

图片来源：NUSCALE POWER, LLC

最近几周，重振美国核工业的新建创新型核电站计划受到了打击：36 家参与建设该核电站的公司中，已有 8 家退出了协议。

而就在几个月前，犹他州联合市政电力系统公司 (UAMPS) 宣布打算购买这个包含 12 个小型模块反应堆的核电站，并宣布该项目将推迟至 2030 年完成。据估计，该计划成本将从 42 亿美元攀升至 61 亿美元。

据《科学》报道，该新型核电站由 12 个小型模块化核反应堆组成，这些小型模块化核反应堆每一个只能产生 60 兆瓦的电力，但要比传统的千兆瓦功率反应堆更安全、便宜、灵活。此外，还可以通过打开或关闭各个小反应堆来提高和降低该新型核电站的产量。

然而，有批评者表示，目前事态的发展凸显出这座由 NuScale 电力公司设计、计划在美国能源部爱达荷国家实验室建造的核电站将非常昂贵。

UAMPS 发言人 LaVarr Webb 表示，这项协议规定电厂发电的最高成本为 55 美元 / 兆瓦时，这将使其能在未来与天然气发电价格竞争。他说，最近美国能源部决定承担核电站 14 亿美元的成本，从而确保这一价格。“如果价格超过 55 美元 / 兆瓦时，我们就不会建工厂。”

10 月 28 日，犹他州的 Heber Light & Power 公司退出了该项目，而就在一天前，犹他州的 Bountiful 和 Beaver 社区的公共设施公司也退出了该项目。尽管如此，批评人士也认为 UAMPS 的交易不会立即破裂。

今年 8 月，NuScale 的设计通过了核管理委员会审查过程中的一个重要里程碑，收到了安全评估报告，观察员预计最终的“设计认证”将于明年颁发。Webb 表示，与此同时，UAMPS 正在着手完成建设和运营工厂的申请。“申请应该在 2023 年提交，工厂的建设应该在 2025 年开始。”（辛雨）