

“小柯”秀

一个会写科学新闻的机器人

【自然—生物技术】

用 ChIP-seq 鉴定细胞基因表达基序

以色列耶路撒冷希伯来大学 Nir Friedman 研究团队在研究中取得进展。他们利用针对血浆无细胞核小体的 ChIP-seq 鉴定了细胞来源的基因表达基序。相关论文 1 月 11 日发表于《自然—生物技术》。

在该研究中,研究人员利用染色质免疫沉淀检测了无细胞核小体中活性染色质的修饰,并对 268 个人类样品进行了测序(cfChIP-seq)。在健康供体中,研究人员发现骨髓巨核细胞而非成熟红细胞是无细胞 DNA (cdDNA) 库的主要来源。在患有一系列肝脏疾病的患者中,研究人员证明了其可以识别肝细胞转录过程中与病理相关的变化。在转移性大肠癌患者中,研究人员检测到了与临床相关和患者特定的信息,包括转录活性人表皮生长因子受体 2 的扩增。

总而言之,cfChIP-seq 使用较低的测序深度,可提供系统的全基因组信息,并且可以提供诊断信息,有助于使用血样进行生理和病理过程的追溯。

研究人员表示,人血浆中的 cdDNA 可提供有关器官或肿瘤病理起始过程的分子信息。这些 DNA 来自于死细胞中的染色质片段,并保留了一些来源细胞的组蛋白修饰。

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1038/s41587-020-00775-6>

【自然—方法学】

新方法完成高精度长读扩增子测序

丹麦奥尔堡大学 Mads Albertsen 研究团队近日取得一项新成果。经过不懈努力,他们使用 Nanopore 或 PacBio 测序的独特分子标识技术完成了高精度长读扩增子测序。相关论文近日刊登于《自然—方法学》。

在本研究中,研究人员开发了一种高通量扩增子测序方法,该方法结合了独特分子标识(UMI)与牛津纳米孔技术或 Pacific Biosciences 环状共有序列,可获得宏基因组区域内高精度单分子共有序列。研究人员将该方法应用于模式微生物群落核糖体 RNA 操纵子的扩增子和基因组序列中,观察到嵌合率 <0.02%。要达到平均 UMI 共识错误率 <0.01%,需要 UMI 读取覆盖率为 15 倍、25 倍和 3 倍,其对应的平均错误率为 0.0042%、0.0041% 和 0.0007%。

据悉,相比于短读测序技术,针对宏基因组区域的高通量扩增子测序仍具有挑战性。

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1038/s41592-020-01041-y>

可有效分离纯化外泌体的隔离系统

美国哈佛医学院 Luke P. Lee 团队等研究小组合作研发了用于检测外泌体的超速分离系统:EX-ODUS。相关论文 1 月 11 日发表在《自然—方法学》上。

研究人员研发了一种通过 EXODUS 有效检测外泌体的方法,该方法可以从各种生物流体中自动无标记地纯化外泌体。研究人员通过负压振荡和双耦合振子使膜振动并超高效纯化了外泌体。通过两个耦合振荡器在膜上产生双频横波,使 EXODUS 在速度、纯度和产量上均优于其他纯化技术。

研究通过纯化 113 例患者尿液中的外泌体来证明 EXODUS 的应用,并通过高分辨率和高通量分析验证了外泌体 RNA 谱的实际相关性。

研究人员表示,外泌体在疾病诊断和治疗中拥有巨大潜力。然而,当前的分离方法复杂且受速度、产量和纯度低的困扰,限制了其在基础研究和临床上的应用。

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1038/s41592-020-01034-x>

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

嫌太吵学不进? 耳朵不“背锅”

(上接第 1 版)

目前,包括基因治疗在内的各类听觉疾病临床治疗都仅针对耳蜗毛细胞。研究者指出,恢复毛细胞数量或修复损伤只是听觉重建的第一步,接下来如何重塑耳蜗神经回路并恢复其所有高级功能可能是又一个研究重点。

在研究者看来,新出炉的耳蜗神经回路结构如同一张蓝图,详细描绘了耳蜗听神经如何整合多样的外界声音信号并受大脑中枢紧密、多样的调控。

“从整体上解析大脑神经网络构造,全面了解其内部各类突触连接的特征和功能,可能是未来脑科学助力临床治疗的新方向。”华云峰指出。此外,随着人工智能的发展,基于机器学习模仿搭建生物大脑的神经网络结构正在如火如荼地进行,包括耳蜗神经回路等一系列功能神经网络的超微结构解析将为机器学习算法改进、硬件系统优化带来新的启发。

对于该成果的未来,华云峰表示,“解析耳蜗神经回路构造只是第一步,在此基础上揭示其生理功能、调控机制,以及该系统的建立和可塑性变化是我们团队和领域研究的新方向。”

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.108551>

苍蝇为何打不着

特殊翅膀是逃生关键

本报讯 众所周知,想要逮到一只苍蝇几乎是不可能的。这种昆虫有专门的后翅,可以帮助它们在瞬间从静止的位置起飞,从而避开即将到手的危险。因此,它们很难被拍死。

一般情况下,苍蝇主要利用视觉来逃避危险。近日,美国凯斯西储大学 Alexandra Yarger 及其团队发现了一种可以帮助它们逃离危险的新机制,相关研究结果 1 月 13 日发表于英国《皇家学会学报 B 辑:生物科学》。

所有种类的苍蝇都有名为平衡棒的缩短的后翅,后者不会产生有用的升力,而是作为一种感觉器官,帮助昆虫在飞行中保持平衡。

有瓣蝇类苍蝇包括家蝇和绿头苍蝇,它们在静止时可以有节奏地移动这些后翅。“这种昆虫是唯一一这样做的群体,但它们为什么这么做还是个谜。”Yarger 说。

Yarger 团队测试了这种行为是否会影响这类苍蝇的起飞。研究人员使用高速摄像机拍摄了 20 多种蝇类的飞行,并发现有瓣蝇类苍蝇的起飞速度大约是其他蝇类的 5 倍。研究小组随后移除了平衡棒,结果发现有瓣蝇类苍蝇的起飞速度和稳定性都有所下降。

Yarger 认为,有瓣蝇类苍蝇的后翅运动增加了它们接收感觉信息的数量,但它们能感觉到什

么信息以及这些信息是如何被处理的仍不清楚。

“我们认为可能存在一条路径,让信息从平衡棒传达到腿部,使它们起飞得更快。这条路径不经过任何中枢神经系统,几乎就是一种条件反射。”她说。

快速起飞能让这群苍蝇更好地避免伤害。“这是它们可以很快成功逃脱的部分原因。”研究团队成员 Jessica Fox 说,“从起飞到飞行的过渡是一件具有挑战性的事情,平衡棒显然对这个过渡非常有利。”

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1098/rspb.2020.2375>



家蝇 图片来源: Paul Farnfield / Alamy

科学此刻

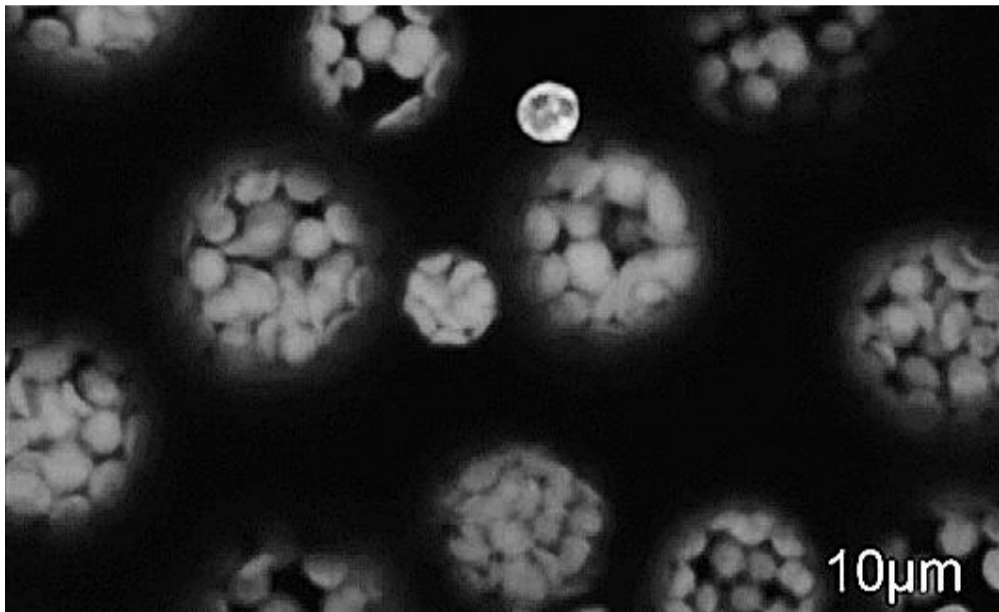
研究揭开植物维管面纱

人们对于叶片中的维管细胞,特别是初皮部薄壁组织一直知之甚少。近日,德美两国研究人员首次利用单细胞测序对拟南芥叶片维管细胞进行全面分析。相关论文刊登于《植物细胞》。

植物的叶脉管系统将对溶质从产生区域运送到储存或使用区域起着关键作用——糖和氨基酸通过初皮部从叶子运输到根部和种子。

初皮部是维管植物组织的一部分,包括筛子元素(实际发生移位的地方),以及伴生细胞和初皮部薄壁细胞。叶脉由至少 7 种不同细胞类型组成,在运输、代谢和信号传递中扮演特定角色。

研究人员首次成功分离了植物细胞,并创



拟南芥维管细胞和初皮部薄壁细胞 图片来源: HHU / Ji-Yun Kim

建了一个包含叶片维管系统所有调节 RNA 分子的图谱,从而通过分析代谢途径确定不同细胞的作用。

除此之外,该研究小组首次证实,在初皮部薄壁细胞中发现了糖和氨基酸转运体,后者将这些化合物从产生区域运输到维管系统。这些化合物随后通过第二组转运体输入到筛子元素中,然后从叶片输出。

研究人员表示,这项分析为搞清叶片维管系统及单个叶片细胞类型的作用和关系提供了全新见解。工作小组之间的合作使人们有可能使用新方法首次深入了解这种植物路径中的重要细胞,从而为更好地理解植物代谢奠定基础。

相关论文信息:
<http://dx.doi.org/10.1093/plcell/koaa060>

恐狼不是“狼”



在晚更新世的北美洲某处,一群恐狼正在啃食捕杀野牛,旁边两只灰狼希望可以蹭到一些食物。 图片来源: Mauricio Antón

本报讯 近日,一项新研究发现,恐狼与现生类狼物种最后一次拥有共同祖先大概是在 570 万年前。相关遗传学分析结果还显示,这一次绝物种源自美洲,而灰狼、郊狼、豺的祖先首先在欧亚大陆演化,之后才到北美洲定居。1 月 14 日,该论文刊登于《自然》。

恐狼是一类体型较大的类狼动物,也是晚更新世(约 12.6 万到 1.2 万年前)美洲最常见的食肉动物之一。由于体形上非常相似,有观点认为恐狼可能与灰狼有亲缘关系,但一直未获证明。

为了更好地了解恐狼的演化历史,英国伦敦玛丽女王大学 Laurent Frantz 和同事对年限在 5 万到 1.29 万年之间的 5 个恐狼化石进行

了 DNA 测序。研究人员发现,恐狼最后一次与现生类狼犬拥有共同祖先大概在 570 万年前,并在约 510 万年前开始与非洲豺趋异演化。此外,他们在样本中没有发现恐狼与灰狼或郊狼发生过基因交流的证据。研究人员认为,这说明发生基因混合的可能性不大,也说明恐狼是在与灰狼和郊狼祖先地理隔离的情况下独立演化的。

研究人员认为,由于恐狼没有来自其他类狼种的血统,导致它们从来没有获得能帮其在晚更新世的大动物群绝灭中存活下来的性状。

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1038/s41586-020-03082-x>

啃下多少硬骨头 才能成为“奋斗者”

(上接第 1 版)

“金属材料的强度和韧性通常呈倒置关系,要同时提高,难于上青天。”杨锐说。

金属所的雄厚基础和优势此时再次发挥作用,雷家峰在此方向已开展了 15 年以上的研究,对合金中 10 余种元素的习性了如指掌。杨锐笑称:“闭着眼睛都知道在不同温度下它们会往哪边跑。”他们将精力集中于少数尚不熟悉元素,打开“黑匣子”,在短时间内掌握规律并确定定量关系。

最终,经过实验验证,中国原创的新型钛合金 Ti62A 诞生了!它的韧性和可焊性与 Ti64 相当,强度提高 20%。

“以前我们讲国产化,还是在追赶别人,现在已经不仅是国产,而是国创了。”杨锐自信地说。

制胜法宝

要耗费 3 个多小时下潜百米,并在水下开展 6 个小时的科考作业,载人舱还面临着钛金属保载疲劳研究任务。好在这一问题金属所也有过深入研究。

飞机起飞爬坡时发动机声音较大,平飞时更为安静,是因为爬坡需要更大动力。但是,飞机反复起飞导致的载荷周期性变化,对钢等金属不会产生较大影响,却会引发钛合金保载疲

劳现象,大大降低其寿命。1972 年,罗罗公司在分析一起飞行事故时首次发现了这一现象,至今仍未彻底揭开谜底。

2009 年 6 月,杨锐和罗罗公司钛合金首席专家阮格在欧洲钛合金会议上一见如故,决定合作开展钛合金保载疲劳研究。由于需要大规格材料取样,且极为费时,这项工作前后花费超百万元。金属所邱建科由此成为杨锐“最贵”的一名博士研究生,也是国内对钛合金保载疲劳研究最为透彻的人。

在载人舱研制过程中,邱建科承担了 Ti62A 保载疲劳研究任务,保证其可以放心使用。前期的研究基础为项目按时完成节约了大量时间。

合金小样品性能好,并不代表大规格板材性能一定好,特别是对于大厚度板材,高强度和高韧性依然不能同时实现。此时轮到团队中的马英杰出场,制备复合片层正是他的拿手好戏。通过设计独创的钛合金两级交错片层状显微结构,他们在国内最大厚度的宽幅钛合金板材中实现了复合片层组织的控制目标。同传统组织相比,球壳性能全面提升:强度提高 5%、塑性提高 15%、断裂韧性提高 10%、裂纹扩展速率下降 50%-80%。

“开发原创技术、破解‘卡脖子’问题,还是要站在前人的肩膀上。没有基础研究的积累,拍脑袋做不出来。”杨锐说。金属所有着几十年

的高温钛合金研究积累和国际交流经验,这也许是他们惊险过关的制胜法宝。

惊险瞬间

2019 年 6 月 17 日,离建造完成仅一步之遥。

晚上 10 点多,杨锐等人在中国船舶集团第七二五研究所的一间会议室里静静等待。隔着一幢楼就是电子束焊接车间,载人舱的两个半球正在那里焊接。

采用焊接工艺,是项目组的创举,也是风险点之一。同年下潜万米的美国“极限因子”号潜水器两人舱采用螺栓连接两个半球,3 人球舱承载力更大,材料的强度更高,焊接难度可想而知。

由于经费有限,这个球舱只能成功不能失败,容不得半点闪失。安排的时间已过,现场却迟迟没有消息。众人坐在会议室内,感到那天的空气有点潮、有点闷。“又等了 45 分钟,终于有人说焊完了,我们赶紧过去,从焊缝外观初步判断是成功的!”杨锐回忆。

原来,开工前设备发生了点故障。事后回想,大家都有点后怕:如果故障发生在焊接过程中,后果不堪设想。

建造百米载人球舱,必须克服材料、成形、焊接等一系列难题。在国家重点研发计划

“深海关键技术与装备”重点专项支持下,金属所牵头,同宝钛股份、七二五等单位联合攻关。“大家都拿出了看家本领,突破自我、精诚合作,最终按时保质完成任务。”杨锐说。

经过一役,我国不仅在钛合金科学领域进入国际前列,制造工艺也得到了极大提升——钛合金铸锭重量、板材幅宽与厚度等技术指标均打破国内纪录,电子束焊接技术国际领先。

杨锐说:“这就是需求驱动的力量。”在整个项目进程中,金属所在短时间内突破了材料难关,与各部门协作,还经历过项目周期缩短和经费缩减。作为带头人,杨锐却乐呵呵地说:“你看我像害怕压力的人吗?我还经常给别人当‘心灵按摩师’。”

马英杰告诉《中国科学报》:“杨老师是乐观的人,一直倡导不要把技术压力变成精神压力。他也是很有规划的人,高风险的技术会安排备选路线,并行发展;每个时间节点必须完成的事,也会督促大家完成。”

2020 年 11 月 28 日,完成百米下潜突破的“奋斗者”号返航,杨锐来到三亚迎接战友凯旋。那一天的南山港码头人声鼎沸,在鲜花和掌声中,杨锐感慨:“以前我是做航空航天材料的,这下‘海阔天空’占全了。但光荣和热闹总会过去,科技工作者们会回到冷板凳上去,进入下一轮奋斗。”