

长读长 读序列

科学家提出环形 RNA 数据挖掘新技术

■本报记者 唐凤

实际上,核糖核酸(RNA)不总是“一条线”,这种遗传信息载体也会是一个圈。环形 RNA 则是一类非常特殊的 RNA 分子。大量研究表明,它在肿瘤发生和天然免疫过程中发挥着重要的调控作用,但人们一直缺乏对其进行有效测定的手段。

近日,中科院北京生命科学研究院赵方庆团队提出了基于三代纳米孔测序技术对环形 RNA 全长直接测定的实验和分析流程——CIRI-long。相关论文刊登于《自然-生物技术》。研究人员利用随机引物对环形 RNA 进行的滚环反转录扩增后,使用纳米孔测序技术对环形 RNA 的全长序列进行直接测序,并实现了对长测序读段中的环形 RNA 序列进行识别和全长重构。

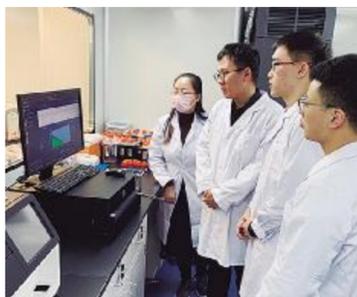
中科院上海营养与健康研究所研究员杨力和博士马旭凯认为,该研究为深入探索复杂的环形 RNA 生成加工奠定了基础。

获得整张图的全貌

环形 RNA 广泛存在于真核生物中。目前研究表明,在生物体内,环形 RNA 主要通过其序列特征,发挥 miRNA 海绵、RBP 海绵以及翻译短肽等重要的生物学功能。

由于具有首尾相连的环形结构,环形 RNA 在细胞中结构更稳定,也在更强的积累效应。因此,科学家可以利用人工设计的环形 RNA 分子,在细胞中稳定表达目标蛋白。同时,环形 RNA 在肿瘤生物标志物和作为治疗靶点等多个方面具有重要的应用前景。

但因为环形 RNA 序列本身和普通线性 RNA 高度相似,常用的二代转录组测序技术



赵方庆(左二)与团队成员查看测序数据情况。 课题组供图

往往难以获得完整的环形 RNA 全长序列。

此前,赵方庆团队的研究方向之一就是利用高通量测序技术对环形 RNA 进行识别。“通过多年研究,我们深切体会到了传统二代测序技术对于环形 RNA 研究的局限性。”赵方庆告诉《中国科学报》。

随着新一代测序技术的发展,基于纳米孔的长读长测序技术已经在很多领域得到广泛应用。这种测序方法可以一次测定非常长的序列,由此研究人员想到,可否使用该技术研究环形 RNA 分子结构。

“从测序数据中区分环形 RNA 和线性 RNA,类似于同时拼两幅只有几块不一样的拼图。”论文第一作者张金阳告诉《中国科学报》,“由于两者很相似,只有接头位点具有特异性结构,因此利用短读长测序技术,很难区

别这些‘小块’源于线性还是环形分子。利用长读长技术则可以一次获得整张图的全貌,简便地实现对环形 RNA 序列的直接鉴定。”

效率提高 20 倍

研究人员通过大量实验,优化了环形 RNA 的富集方法,利用滚环反转录的方式,获得了含有多个环形 RNA 全长序列的 cDNA 片段。他们利用超长读长技术,对环形 RNA 的全长序列进行了直接测定。研究人员还开发了相应的计算软件,在测序数据中对环形 RNA 的全长序列进行识别和错误校正。

通过比较,研究人员发现,改进后的方法可以有效富集环形 RNA 序列,对环形 RNA 的检测效率提升了近 20 倍。同时,CIRI-long 大幅增强了环形 RNA 的识别能力,对长度较长的环形 RNA 也可以进行有效识别。

赵方庆提到,评估显示 CIRI-long 可靠性高,且可以识别来自线粒体基因组以及转录本通读事件的环形 RNA 分子,并实现与二代测序相近的分析成本。

近期多个分析也发现,线粒体中可以产生大量环形 RNA 分子,并且可能具有调节线粒体活性输出的重要功能。因此科学家利用 CIRI-long 方法,可以有效识别这类特殊环形 RNA 分子,并为其存在提供进一步的证据。

随后,研究人员利用新方法对小鼠大脑组织中的环形 RNA 进行了深入研究,并发现了一类新型环形 RNA 分子。这类分子由内含子的全长序列首尾相接组成,具有特殊的剪接信号,可能代表着一种未发现的环形

RNA 产生途径。

线性、环形 RNA 有待“一网打尽”

总的来说,该方法建立了针对环形 RNA 全长的高效识别手段,为环形 RNA 的功能挖掘提供了重要的研究平台和工具。利用该方法,研究人员可以对环形 RNA 的全长进行大规模测定,并基于全长序列进行功能预测,也为设计环形 RNA 治疗靶点提供了重要的研究工具。

复旦大学的张朝以及美国得克萨斯农工大学的韩冷认为,研究结果凸显了该方法在鉴定环形 RNA 和探索环形 RNA 形成机制等方面的重要意义。值得注意的是,费城儿童医院的邢毅团队近期开发的 isoCirc 也实现了基于三代测序对环形 RNA 全长的高效重构。这些方法提升了环形 RNA 的检测效率,并能有效重构环形 RNA 的全长结构,为后续研究环形 RNA 的功能机制及转化应用等打下了坚实基础。

不过,CIRI-long 方法仍有一定局限性。由于环形 RNA 在生物体内含量很低,在目前研究过程中,研究人员采用多步实验手段针对环形 RNA 进行富集。因此,该方法只能实现对环形 RNA 的高灵敏度检测,无法开展对线性 RNA 和环形 RNA 的同时研究。因此,未来仍需对环形 RNA 测序作进一步改进。

接下来,赵方庆团队将继续研究长读长测序技术在环形 RNA 研究中的应用,结合实验技术与计算方法,对环形 RNA 的生物学功能和应用进行深入挖掘。

相关论文信息: <https://dx.doi.org/10.1038/s41587-021-00842-6>

简报

大湾区特大城市资源循环利用项目启动

本报讯 近日,由中科院广州能源研究所主持的“粤港澳大湾区特大城市资源循环利用基地集成示范”项目启动会暨实施方案论证会在广东东莞召开。该项目隶属国家重点研发计划“固废资源化”重点专项。

据悉,该项目研究适用于粤港澳大湾区节点型特大城市的固废/危废分类制度与回收模式,开发手机涂装、环保净化过程无机类危废碳还原—金属富集协同利用技术,装备润滑、电子封装过程有机类危废分质蒸馏—定向解聚协同利用技术,包装废物与餐厨垃圾等城市固废协同处理生态链接技术,提出多源固废循环利用全过程管控及综合解决方案。(朱汉斌 郑望舒)

世界顶尖科学家发展基金会获 10 亿元捐赠

本报讯 近日,上海世界顶尖科学家发展基金会获 10 亿元人民币捐赠。捐赠方为腾讯集团董事局主席、迈瑞医疗联合创始人徐航及深圳市鹏鼎公益基金会。据悉,资金将用于支持基础科学研究、国际科学合作及扶持青年科学家成长项目。

徐航表示,希望能以自己的行动感召更多人和企业关注并投身科学事业,为基础科学和前沿科学研究、科学交流和成果转化贡献力量。(秦志伟)



4月10日,位于四川省荣经县龙苍沟国家森林公园银厂沟里,和风细雨,云雾缭绕,鸽子花盛开,犹如鸽群展翅欲飞,吸引众多游人前来观光赏花。

鸽子花即珙桐花,珙桐是珍稀植物,有着植物“大熊猫”“活化石”之称,是国家一级保护植物,也是著名的观赏植物。珙桐在这里共分布约 8 万亩,集中成片分布近 4 万亩,面积之大、株数之多、密度之高,十分罕见。图片来源:视觉中国

《深圳市机器人产业发展白皮书(2020 年)》发布

本报讯(见习记者刁雯)日前,在 2021 新一代信息通信产业院士论坛上,中科院深圳先进技术研究院与深圳市机器人协会联合发布了《深圳市机器人产业发展白皮书(2020 年)》(以下简称《白皮书》)。

《白皮书》数据显示,2020 年深圳市机器人产业总产值为 1434 亿元,较 2019 年增长 14.08%,产值增速显著回升,回归发

展快车道。深圳市机器人企业总数量达 842 家,较 2019 年增长 11.23%,其中深圳市机器人协会会员企业接近 580 家。

2020 年,机器人成为抗疫主力军,产业呈爆发式增长。其中,商用服务机器人销售收入显著增长,较 2019 年提升 71.46%,首次整体扭亏为盈。

《白皮书》提到,深圳市机器人产业发

展面临 3 个趋势:5G 将加速推动机器人技术和产品网络化;产业集群的培育为机器人发展提供丰富应用场景和技术支撑;物流机器人异军突起,成为最为活跃细分方向之一。

《白皮书》对机器人企业提出发展建议如下:利用生态转型刺激机器人需求;加速数字技术与机器人技术融合;发挥集群平台作用,加速与场景融合。

共建创新生态 解汽车缺“芯”之痛

■本报记者 郑金武

近日,国内新能源汽车企业蔚来汽车因半导体芯片短缺,将其合肥江淮汽车工厂的生产暂停了 5 天。这是汽车芯片供应问题的一个缩影。中国汽车产业如何规划中国特色的芯片产业发展之路?如何建立安全可控的汽车芯片供应链,产业链、价值链?

在日前举行的“中国汽车产业如何破解缺‘芯’之痛”线上沙龙活动中,国家新能源汽车技术创新中心主任原诚寅呼吁,建立汽车芯片产业创新生态,并实现联动发展,是解决汽车芯片“卡脖子”问题的核心手段。

疫情造成供需信息错配

因汽车芯片供需失衡导致的整车企业减产、停产风波仍在发酵。国际车企巨头如大众、福特等,亦纷纷表示面临芯片短缺问题,其中部分企业也宣布了短期减产计划。

“最重要的一个原因,是疫情造成的行业信息错配。”中国汽车工业协会副秘书长李邵华表示,2020 年受新冠疫情影响的初期,汽车产销量大幅下降,导致对芯片的需求骤减。到三四季度,汽车市场快速恢复,尤其是我国汽车市场快速复产,对汽车芯片的需求随之增加。

“但芯片行业具有生产周期性,汽车市场复产带来的芯片新订单排在了企业订单后面,所以造成了从去年四季度开始出现的车用芯片紧张情况。”李邵华说。

同济大学汽车安全技术研究所所长朱西产也指出,汽车缺“芯”是全球都存在的问题。“受疫情影响,作为芯片主要产地的欧美地区无法正常生产。”

但朱西产同时指出,“走出疫情影响的中国,在芯片制造方面基础薄弱。”

加快实现产业链自主可控

李邵华指出,从长期来看,我国汽车通用芯片短缺的问题不容忽视。“未来肯定要加快推进中国汽车产业链的自主可控。”

标准体系不健全,测试认证平台缺失,技术研发能力不足,关键产品缺乏应用,车规工艺缺乏积累,生态建设严重不足,是原诚寅对我国汽车芯片产业多年研究后发现的“病症”。

为此,“要发挥新型举国体制优势和市场化资源配置作用,由共性创新平台牵头,协同产业链上下游,跨界融合半导体和新能源汽车产业,协同联动‘政产学研用资创’,实现我

国汽车芯片产业的自主安全可控和全面快速发展,推动我国成为全球汽车芯片创新高地和产业高地。”原诚寅表示。

他建议,围绕我国汽车芯片重大需求和瓶颈短板,开展产业链上下游供需信息衔接、行业标准制定、关键技术攻关、核心芯片研制等。

同时,加快建立技术成果转化与产业化平台,建设汽车芯片人才梯队,建成自主汽车芯片创新和产业生态,重点培育龙头企业实现产业聚集和协同发展,加速形成具有全球影响力的汽车芯片产业集群,实现汽车芯片的国产替代和国际开拓。

“市场拉动,产业联动是关键。”原诚寅表示,过去芯片和汽车是相对割裂的领域,今后,“要以下游市场应用拉动上游研发制造,直接打通汽车需求侧与芯片供给侧对接”。

建立完善的创新生态

“中国汽车‘由大变强’变革之路,芯片是关键,软件最核心。”朱西产表示,目前,我国汽车芯片基础仍十分薄弱,汽车软件尤其是操作系统方面是空白。

“要借助共性平台引领创新生态建设。”原诚寅表示,应依托第三方共性创新平台,牵头融合“政产学研用资创”等各种资源,形成生态社区。同时,要从体制机制方面创新模式,以“共性平台+创新联盟”的框架,利用“业务+资本”的方式,灵活绑定下游汽车市场。

在原诚寅看来,政府要加强支持,并由共性创新平台牵头,整车、芯片、汽车电子/软件、高校院所、行业组织等共建创新生态,最终形成“需求拉动、信息通畅、企业主导、政府支持、产业成链、生态成盟”的汽车芯片产业创新生态。

据悉,在科技部、工信部共同支持下,我国已于 2020 年成立了中国汽车芯片产业创新战略联盟。该联盟联合 100 余家汽车产业、芯片产业上下游企业和机构,目标是实现车规芯片自主安全可控,大规模提升科技产出质量和转化效率,形成产业创新生态的“热带雨林”,提升产业核心竞争力,推进产业经济健康发展。

“汽车正处于百年变革的窗口期,各国都把这次产业升级提升到战略高度。中国汽车产业引进—消化吸收—再创新的模式已经失效,要通过创新驱动解决汽车核心技术‘卡脖子’难题。”朱西产表示。

发现·进展

中国科学技术大学

实现远距高耗自由空间 高精度时频传递

本报讯 中国科学技术大学潘建伟院士及张强、彭承志、姜海峰等实现远距高耗自由空间高精度时间频率传递实验,在大气噪声、链路损耗、传输延迟效应等多角度仿真高轨卫星星地高精度时频传递,验证了基于中高轨卫星实现万秒 E-18 量级稳定度的星地时频传递的可行性,为未来空间光频科学实验及洲际光钟频率传递和比对奠定了基础。该成果近日在线发表于《光学》。

高精度时频传递和比对技术,在计量科学、相对论检验、引力波探测、广域量子通信、深空导航定位等方面具有重要应用价值。由于其具有最高准确度,频率标准在精密测量和国际计量体系中居于核心地位。目前,新型光频标技术精度优于原有“秒”定义频标两个数量级。国际计量组织计划 2026 年讨论“秒”定义变更,技术路线图的重要一环就是洲际 E-18 量级光频标的时频传递。超远距离高精度时频传递和比对,是目前国际计量和精密测量亟须解决的难题,星地传递方式被认为是解决该问题的最可行方案。

潘建伟团队选用双光梳线性光学采样的时间测量技术路线。相对于多频微波、单光子等测量方法,该路线兼具高测量分辨率和断光续传可靠性等优点,但实现方式较为复杂。他们全面分析了星地链路损耗、多普勒效应、链路时间非对称、大气引入噪声等因素,认为高轨卫星链路具有更长的过境和共视时间、更低的多普勒效应,更有利于实现高稳定的星地时频比对和传递链路。

基于此,该团队从大气噪声、链路损耗和延迟时间方面,设计了高轨卫星时频传递链路模拟实验;通过低噪声光梳放大等一系列关键技术攻关,在上海市区搭建 16 公里水平大气自由空间高精度的双光梳时频传递链路,在 72 分贝平均链路损耗和模拟长达 1 秒链路传输延迟下,成功实现了远距高耗自由空间高精度时频传递。(桂延安)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1364/OPTICA.413114>

中国农科院作物科学研究所

首次获得谷子单倍体

本报讯(记者李晨)近日,中国农科院作物科学研究所科研人员通过一系列技术手段首次获得谷子单倍体,为建立谷子双单倍体育种平台奠定了坚实基础,对进一步提高单倍体诱导频率、加快谷子育种进程具有重大意义。相关成果在线发表于《植物生物技术杂志》。

谷子是我国重要杂粮作物之一,具有耐瘠薄、高光效的特点;主要种植于干旱、半干旱地区,种植面积超过 2000 万亩。谷子营养全面,尤其富含人体必需的多种维生素和微量元素。随着人们越来越重视健康并改变膳食结构,对杂粮需求量越来越大,培育品质更优、口感更佳、广适且抗性更强的新品种成为未来育种的发展方向。相较于传统育种,单倍体诱导与加倍技术能使遗传材料一代纯合,大大提高育种进度和效率。然而谷子单倍体育种研究仍处于空白,引入单倍体育种是未来趋势之一。

论文通讯作者隋毅介绍,他们利用 CRISPR-Cas9 技术结合高效的谷子遗传转化平台,编辑了谷子 SiMTL 基因,创造了单倍体诱导系。利用诱导系后代出现单倍体的频率来估算其诱导能力,并通过流式细胞技术确认自交后代单倍体发生频率为 2.7%。在此基础上,利用生产上应用的不育系为母本与诱导系进行杂交,对杂交后代单倍体进行鉴定,发现诱导单倍体效率达到 2.6%。该研究获得了谷子单倍体诱导系,并成功通过自交和杂交首次获得谷子单倍体。

相关论文信息: <https://doi.org/10.1111/pbi.13584>

中科院大气物理研究所

发现欧亚 大气磷沉降增加

本报讯(记者卜叶)磷是植物生长不可或缺的重要养分,有报道显示全球高达 43% 的陆地出现磷限制。近日,中科院大气物理研究所研究员潘月鹏课题组系统梳理了 1959 年至 2020 年的观测资料,发现全球大气磷沉降量显著高于以往的估算结果,并农业活动、沙尘传输和燃烧源排放是大气磷沉降增加的主要影响因素。相关研究结果发表于《大气和海洋科学快报》。

鉴于以往估算全球磷沉降的基础数据主要来自欧美地区,空间分布极不平衡,亚洲观测数据仅占 3.2%,该研究特别增加了 1981 年以来中文期刊发表的数据,使研究样本增加到 396 个,其中亚洲数据本占比 23.4%,观测资料的全球覆盖度和均匀性都得到优化。研究认为,造成全球大气磷沉降量显著高于以往估算的主要原因是,亚洲和欧洲大气磷沉降在近 20 年呈现出显著上升趋势。

潘月鹏表示,在碳达峰、碳中和背景下,随着清洁空气行动计划深入实施,大气磷沉降的途径和形态将发生怎样的变化,又将如何影响生态系统结构和功能,值得进一步探讨。

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1016/j.aosl.2021.100051>