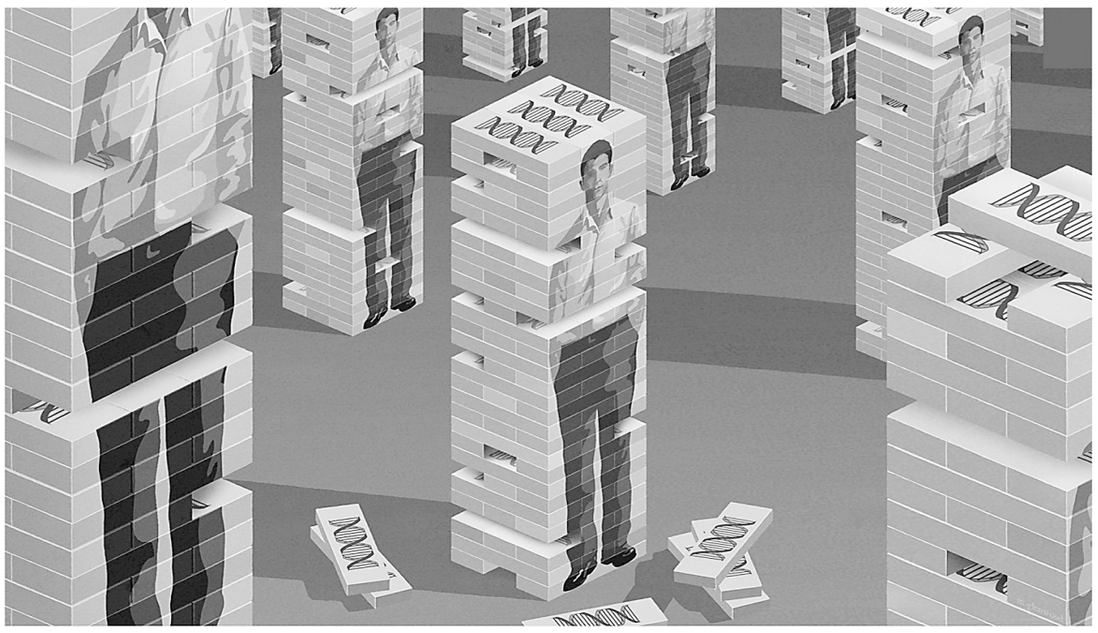


图片来源:MICHAEL GLENWOOD

“这是人们首次可以在某种被认为是重要的基因缺失的情况下正常生活。

丢失基因焉知非福

识别健康人体内的敲除基因有助开发生物医学新疗法

Daniel MacArthur 对人体功能不需要的基因的寻找起源于两个生病的男孩。2000 年,作为一名大学生,他开始在 Kathryn North 的实验室工作,North 是一位研究罕见病例的遗传学家,她在澳大利亚悉尼大学的团队最近发布了两兄弟肌营养不良症早发性形成的可能原因。他们怀疑其原因是 ACTN3 的一对错误复制基因。ACTN3 基因可编码形成快肌纤维肌肉中的一种蛋白质,该蛋白质能产生短脉冲能量。

不过,当该团队对两兄弟的父母进行测试时发现,他们也缺少 ACTN3 的功能复制基因,其肌肉中没有任何该蛋白质存在的迹象。但他们健康状况良好。

North 团队最终找到了引起两兄弟疾病的另一个突变基因,同时他们意识到自己记录下了重要的信息。“这是非常令人兴奋的。这是人们首次可以在某种被认为是重要的基因缺失的情况下正常生活。”MacArthur 说道。

其实这并不罕见。North 的团队发现,全球约 16%的人都有两个无效的复制基因,而且没有明显的疾病。MacArthur 在读研究生时继续在 North 的实验室工作,他和同事还发现在澳大利亚优秀的短跑和跳远运动员中,基因的功能复制更为普遍。

自然敲除

研究人员经常关闭或者敲除小鼠中的某个特定基因以研究其功能,但这些结果并不总能适用于人类。在道德上,敲除人类基因是禁忌。不过患病两兄弟的父母则提供了另一种方式,即寻找人体中自然缺少的基因,并寻找这些人与拥有完整基因的人的生理差异。MacArthur 对该课题的前景十分着迷,他目前在美国麻省总医院(MGH)和博大研究所工作。

这种自然实验可以带来生物医学成果。研究人员常常通过确定引起疾病的基因寻找新的药物靶点。健康自然的基因敲除提供了一种不同的方式:寻找那种其缺失可为健康带来好处的基因,然后试图通过锁定基因编码的蛋白质模拟该效果。最近,制药公司开始开发一种新的降胆固醇类药物,灵感来自于一名缺失胆固醇调节基因的女性。

在两年前的一项调查中,MacArthur 和同事发现,每个健康人平均缺失 20 个基因。现在,他和其他研究团队希望同样通过调查数千人的基因缺失开展“人类基因敲除项目”。

他和其他人认为,这样的努力是人们充分了解许多基因的唯一方法。不过确定缺失的基因只是挑战的开始。然后,研究人员将会把一个可有可无的基因与人类基因敲除表型(健康指数和其他性状)相联系。“获得好的表型会使基因测序显得便宜和容易。”达拉斯市得克萨斯大学(UT)西南医学中心心血管疾病研究人员 Helen Hobbs 说。

惊人数字

这是 Hobbs 的经验之谈。约 10 年前,她和同事 Jonathan Cohen 想知道,阻碍或破坏 PCSK9 基因的突变是否能解释达拉斯心脏研究中的人通常有较低水平的有害胆固醇。最近的研究已经表明,该基因的产物(一种酶)能调节低密度脂蛋白(LDL)胆固醇在血液中的水平,该胆固醇会提高患心脏病的风险。

Hobbs 和 Cohen 的猜想被证明是正确的。他们甚至发现了一名缺失 PCSK9 基因的 34 岁女性,她有着非常低的 LDL 脂蛋白水平,但仍非常健康。基于这项发现,药物公司意识到锁定 PCSK9 的酶可以降低胆固醇水平。

人类基因敲除是“一种快捷方式,这样可以抑制基因的蛋白质”,博大研究所人类遗传学家 David Altshuler 称。不过直到现在,还是没有人知道有多少像 PCSK9 这样的基因存在。这就是 MacArthur 作最初调查的原因。MacArthur 到英国桑格研究所读博士后之后,他和研究团队扫描了一项人类基因变异研究中的部分参与者(185 人)的基因组。他们从中寻找 DNA 错误,即丧失能力的基因。

勤奋的努力获得了回报,该研究揭示平均每人带有 100 个丧失能力的基因,其中 20 个的双亲基因副本都不存在,呈“完全敲除”状态。两年前,研究团队将结果发表于《科学》杂志。“我们很多人都对这个庞大的数字感到震惊。”伦敦大学玛丽女王学院人类遗传学家 David van Heel 称。

很多丢失的基因与人类的嗅觉有关,它们也许曾经对于帮助人类祖先寻找食物非常重要,但不大可能影响现代人的体质。其他一些缺失基因属于相关基因的近亲,功能相似,表明人体不需要这些基因的原因是细胞有备份。

不过,少数基因的缺失也许可以预防疾病。其他科学家对其十分关注。美国国立卫生研究院(NIH)负责人 Francis Collins 在一次会议上表示,MacArthur 的研究显示了“识别其他许多类似于 PCSK9s 的基因的一种系统性、综合性的方法”。

扩大搜索

现在,MacArthur 和其他寻找基因敲除的研究人员计划扩大搜索范围。他们将对大量健康人的 DNA 进行测序,观察哪些人缺少一些有潜在功能的基因,并研究他们的健康状况是否有问题。这种方法“会让研究人员发现本不知道的东西”。对这一课题感兴趣的 NIH 人类遗传学家 Leslie Biesecker 说。

研究历史上被隔离的人群也许是一种更快的方法,例如芬兰人。4000 年前,少数人迁徙到芬兰,由于这里最初的基因池很小,一些令基因失去功能的突变的发生“频率较高”,博大研究所和赫尔辛基大学的 Aarno Palotie 说。在他和 MGH 及博大研究所的 Mark Dly 负责的一项研究中,他们搜索了 3000 名芬兰人的基因或外显子的蛋白质编码部分,发现这些人的敲除基因是欧洲北部对照组的 2 倍。

去年秋天,该团队在美国人类遗传学协会年度会议上发表的一份回顾性分析中指出,227 名完全缺失 LPA 基因(可编码形成心血管疾病所需的脂蛋白)的芬兰人患心脏病和中风的风险明显较低。“这证明了一个概念——你可以使用隔离种群发现具有保护性的功能缺失的基因变异。”Palotie 说。

“令人兴奋的是我们可以找到更多。”芬兰庞大的医疗和死亡记录电子系统为研究人员的搜索提供了帮助。

文化传统也可能协助搜索敲除基因。在一些文化中,近亲是允许结婚的。耶鲁大学人类遗传学家 Richard Lifton 表示,这就增加了一个孩子继承两份完全相同的非功能性遗传变异的几率。

为了利用这一优势,van Heel 和同事 Richard Trembath 与 MacArthur 等人一起计划对居住在伦敦东部的巴基斯坦和孟加拉后裔中的 2.5 万名成年人的外显子进行测序。在测序 1103 名健康的巴基斯坦裔人的基因组的试点研究中,他们已经发现了约 200 个与其他实验结果不同的潜在敲除基因。

从今年夏天开始,沙特阿拉伯的一个团队将从在公园和商场等公共场所招募的志愿者中收集血液样本和临床基本数据,其目标是招募 1 万个父母是表亲的人,并在明年测序其外显子。这是沙特阿拉伯最近宣布的 10 万基因组计划的一个分支项目。　(张冬冬)

科学家纠结“中子之死”

测定结果不一令研究再陷困局

尽管几十年来科学家一直在测定中子的寿命,但仍未就此达成一致意见。原子内的中子是稳定的,但当中子独立存在时,会在大约 15 分钟内衰变为其他粒子。而关键就在于“大约”到底是多少,每个试验似乎都有着不同的答案。

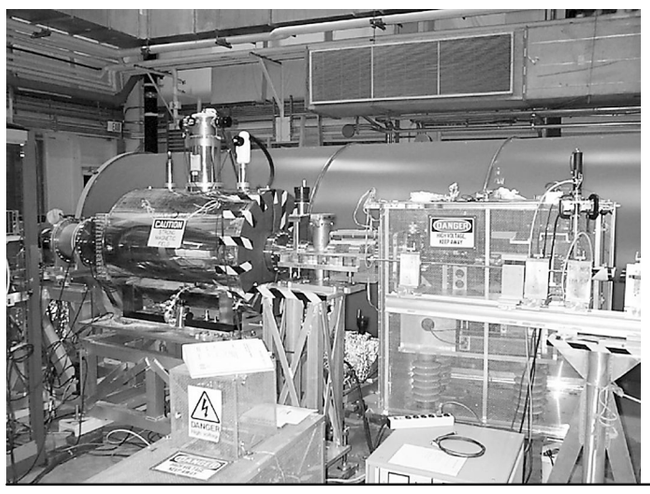
问题无法解决总是令人沮丧。美国国家标准技术研究所(NIST)一项中子寿命试验的负责人 Jeffrey Nico 介绍说,搞清中子的寿命不只是为了丰富知识,同时有助于回答超出对宇宙中已知粒子和发生过程认识的新物理学中一些更基本问题。

为测定中子在衰变前能存活多久,科学家一直在寻找中子的消失或其衰变产物的出现。中子通过一个被称为 β 衰变的过程消失不见,其间会释放出一个电子和一个反中微子,从而将自己“变身”为质子。测定中子寿命的一种方法是将一群中子“困在”一个瓶子中,经过不同时间段后清点瓶中剩余中子数量。另外一种方法叫作中子束法,即产生一簇或一束高强度的中子束,并在其周围放置一个“质子阱”计算中子衰变时产生的质子数。

科学家利用中子束法开展试验已有 30 多年,这一领域的领军人物主要在 NIST。2013 年,他们发表了最好的也是最新的成绩,测定中子寿命为 887.7 秒(误差在 3.1 秒内)。与此相反,“瓶装”实验法大约只有 15 年的时间,但已经公布的结果要比中子束法更加精确。其有迹可循的最好成绩来自 2008 年俄罗斯圣彼得堡核物理研究所、联合原子核研究所与法国劳厄·朗之万研究所的合作。当时,该研究团队测定中子的寿命为 878.5 秒,误差在 1 秒范围内。

大约 9 秒的差异似乎看上去并没有什么,但远远大于这些试验预估的误差线。这意味着一些结果或者全部结果的误差线是错误的。“这种不一致令人非常尴尬。”一直参与 NIST 项目的田纳西大学物理学家 Geoffrey Greene 表示:“肯定是其中一个或多个团队弄错了,而我们必须找出来是哪个。”

尽管 9 秒的时间并不长,但足以对一些依赖中子寿命的计算产生影响,例如关于第一个原子核如何形成的预测。在炎热致密的早期宇宙中,质子和中子起初都是自由粒子。只是宇宙在大爆炸后的头 20 分钟充分冷却之后,它们才经过一个被称为核合成的过程结合在一起形成原子核。Nico 解释说,从本质上讲宇宙中所有的氦都是在那时候形成的。为弄清有多少中子参与了原子核的形成,科学家必须知道中子在衰变前存活了多长时间。“对于太初核合成研究来说,当前最大的不确定性来自中子寿命。因此,通过提高中子寿命的准确度,就能改善这些预测。”Nico 表示。



马里兰州盖瑟斯堡市美国国家标准技术研究所中子束法测定中子寿命试验场景

图片来源:NIST

如果核合成预测被最终证实与诸如氦丰度等天体物理学观测证据不匹配,则很可能是奇异物理学现象起了作用。一种可能性是暗物质,其在宇宙中无声无息却又无处不在,并被认为组成了某些类型的未知粒子。肯塔基大学理论物理学家 Susan Gardner 认为,所有可能的暗物质类型或许实际上在太初核合成中发挥了作用。这些粒子可能与质子和中子发生相互作用,或者参与了反应从而在某种程度上改变了形成原子核的数量。

理解中子 β 衰变对弄清自然界 4 种基本力中的弱相互作用力同样重要。这种力主导了核聚变和放射性衰变,例如中子 β 衰变。“中子衰变是诸如电子等轻粒子与类似夸克的重粒子之间弱相互作用力的一个最简单例子。”Greene 解释说,这就是我们试图研究中子衰变的用意所在。粒子物理学的标准模型已对中子衰变作了很好的描述,但科学家一直怀疑这种描述是否详尽。如果对于中子衰变的测量曾经脱离过标准模型的预测,那么它将把科学家带向一个全新的、更深层次的物理学世界。

另一种可能性是之所以科学家会在测定中子寿命时遇到麻烦,是因为新物理学在作祟。在科学家看来,“瓶装”实验法和中子束法测定结果不一致的确令人好奇。前者测定的中子寿命往往要短一些。或许中子偶尔通过 β 衰变之外的其他过程发生衰变,这意味着它们可能变成了质子之外的其他物质。这样便会在中子束法试验中产生一定数量的“失踪”质子,导致该方法测定的中子寿命更长。“是否存在某种新物理学能解释这两种方法获得的不同数值?”Greene 表示,他们测出的中子寿命更长的事实与新物理学的概念相符。“如果真是这样,将极其令人兴奋。不过,我认为这更有可能是一些人在试验中出现了错误。”

中子衰变试验异常复杂,让科学家煞费苦心。对于中子束法试验,主要的挑战在于确保能准确计算中子束中的中子和来自中子衰变的质子。Nico 表示,从概念上说,这非常简单,但技巧在于如何完整地“清点”好这些粒子。此外,为获得准确的测定数据,研究人员必须丝毫不差地测量出质子阱长度。

“瓶装”实验法的困难来自瓶子。一种极有可能发生的情况是中子在某种条件下和瓶壁发生反应,并产生各种物质。作为国际领先的“瓶装”实验法团队成员之一,劳厄·朗之万研究所的 Peter Geltenbort 表示,当中子碰触到瓶壁时,最理想的状态是它们被完全反射回来,没有任何损失,但瓶壁上可能有污染物。他所在的团队正致力于建造一个更大的“瓶子”,并将其得出的结果与利用小“瓶子”所做的试验相比较。“我们的想法是如果能将不同的瓶子作比较,就可以由此推断做出一个无限大的瓶子,同时将精确度提升至 0.3 或 0.4 秒的级别。”

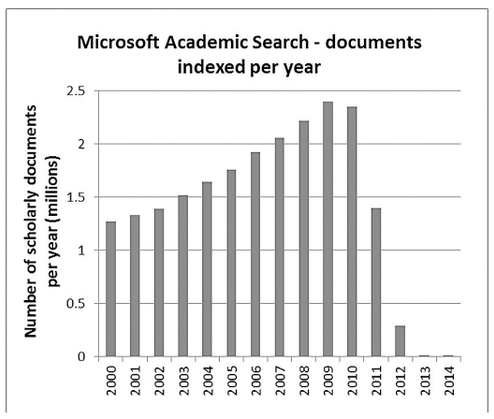
另一个策略是完全消除瓶壁。一些团队正在打造由磁场和引力场而非实物材料构成的“瓶子”来捕获中子。尽管中子没有电荷,但旋转时能产生磁矩,使其在磁场中表现得像小磁铁一样。“我们把 5000 多个单独的磁体放在一起形成一个‘阱’。通过这种强大的磁场,中子便能很好地悬浮起来。”印第安那大学伯明顿分校物理学家 Chen-Yu Liu 正在新墨西哥州洛斯阿拉莫斯国家实验室致力于磁场—引力场“瓶装”试验研究。

最终,研究中子束法和“瓶装”实验法的团队都希望他们能就测定结果达成一致。“在我看来,两种方法都已基本成熟是公认的事情。”Greene 表示:“关键问题还是细节。如果中子继续表现出各种令人迷惑的行为,那只能意味着宇宙比我们想象的要复杂一些。”　(闫洁)

科学线人

全球科技政策新闻与解析

微软学术搜索“年久失修”



距其问世已有 5 年,微软启用的免费学术搜索引擎已经进入“年久失修”的状态,自 2011 年起甚至无法查找已发表的论文。该产品的幕后团队表示,他们正将目光转移到一个即将发布的新一代版本的服务上。

几年前,微软学术搜索(MAS)和谷歌学术搜索互相竞争,都想成为免费学术搜索引擎的领跑者。两大产品都为数以千万计的学术文件编了索引,追踪其被引用情况,为专业学者创建个人资料页面。MAS 的定位是一项研究计划兼免费搜索工具,在某些功能上具有优势。例如能使各研究领域间的联系可视化。两种产品开始了一场文献计量方法领域的战斗。

但这场战争从未真正打响。由西班牙研究人员组成的团队决定比较谷歌学术搜索和 MAS。该团队由格兰纳达大学科学传播专家 Emilio Delgado Lopez-Cozar 领导。他们惊讶地发现,从 2011 年开始,微软的产品已经无法有效检索学术文献。去年,其仅成功检索约 8000 个文献。研究人员在 4 月 28 日发表于 arXiv 预印本服务器的工作文件中表示:“微软学术搜索已经被宣判死刑了吗?”

其他人也关注到这一问题。去年开始,该产品的留言板上出现了大量用户投诉,而微软给出的唯一答复是“我们致力于研发搜索引擎的其他功能”。

现在,该产品有了起死回生的迹象。当被问及产品弊端时,微软研究院的一名发言人拒绝直接回答问题,但在一封邮件中表示:“MAS 仍是微软研究部门的一个主要研究项目。多年来,我们一直把 MAS 作为一个重要机制以应对和学术搜索有关的多个挑战,包括文献内容的歧义,出版物的相对影响和相关图表等。”

他补充说:“在目前的模式下,微软研发的 MAS 已经开创了新一代学术搜索引擎的先河。MAS 一直专注于提高用户体验,我们希望 MAS 不仅是一个研究项目,更是一个包含微软特色的多个服务的组合。尽管现在处于过渡期,微软仍努力维持自身特色和功能,并试图将新的内容注入到现有搜索引擎中。现在我们已经将绝大部分精力转移至这个新计划中。”该发言人还表示,即将问世的新一代搜索引擎仍是免费的。　(段歆涔)

德科学家建议打破经费僵局

Johanna Wanka　图片来源:Laurence Chaperon

近日,德国 3 家研究机构的领袖警告称,如果不尽快解决,一个政治僵局可能“对德国科研体系造成不可挽回的伤害”。德国研究基金会主席 Peter Strohschneider、大学校长会议主席 Horst Hippler 和科学和人文科学委员会主席 Wolfgang Marquardt 发表联合声明指出,政治家需要在未来几周里开始制定重大决策。他们提到,“否则研究体系和涉及超过 250 万名学生的教育体系将遭受更深远更巨大的伤害”。

在过去 10 年中,德国科研尽享了丰厚的意外之财。自从 2005 年物理学家安吉拉·默克尔出任德国总理以来,该国研究经费不断增长。2012 年,公共和私人经费支出总和为 795 亿欧元,首次达到该国国内生产总值的 3%。相关研究创新计划为马普学会和赫姆霍兹协会等非大学机构提供了大量资金来源。斥资 46 亿欧元的卓越创新计划也为大学引入竞争动力,督促它们为获得“精英大学”头衔而努力。

但是,这些项目中的绝大部分将于未来几年结束,德国科学家开始为未来感到担忧。去年 2 月,联邦研究部部长 Annette Schavan 在身陷剽窃丑闻并失去博士学位后宣布卸任。她的继任者——数学家 Johanna Wanka 几乎没有作出任何指示。

该国面临的一个问题是,德国宪法禁止联邦政府为大学提供长期资金,相关责任分属于 16 个州。在呼吁中,这 3 位科技界管理者要求改变宪法,使得提供长期联邦经费成为可能。大众汽车基金会秘书长 Wilhelm Krull 表示,更新德国大学基础设施需要大规模投入。“许多建筑物表面已经破碎。”他说,学生数量上升和数字化教学等,也要求更多的经费。

Wanka 对此也表示同意。她在接受媒体采访时表示,“修改宪法是我的主要目标之一。”但她同时也承认这将非常困难。另外,Krull 指出,这份请愿书非常重要,因为它将为政客施加压力,以打破僵局。“一切政治操纵都会为研究领域带来不确定性。”他说。　(张章)