

一勺血中的秘密

先进分子技术用母亲血液解开胎儿发育之谜

生命来自一个谜。在母亲看不见的子宫内,30亿个DNA代码在短短的40周内转变为一个三维的机体。在这一过程中,胎儿的眼睛、大脑、心脏、手指、脚趾一丝不苟地在时空上协调一致。生物学家已经拼凑了这个谜题的一部分,但很多空缺仍然存在。

现在,一系列分子技术为科学家如何填补这些空缺提供了吸引人的方法。读取和解释胎儿遗传物质信息方式的转变,正在发现大量与人类发育有关的基因,让科学家得以聆听胎儿诞生之前基因活动的“嗡嗡”声。他们能够看到关键时刻哪些基因开关被打开或关闭,了解环境如何滋养或妨碍这一过程。

发育工作

探查胎儿发育自然是从DNA——生命的秘诀开始。下一代DNA测序技术的到来正在改变这一领域。现在,通过全部或部分基因组测序寻找罕见遗传疾病的病因已经相对容易。此前,大多数研究解析的是出生后的基因组。现在,研究人员正在推动用同样的方法探测子宫内的胎儿,提高他们向准父母提供的诊断和预测结果的精确性。

英国剑桥大学惠康信托桑格研究院遗传学家Matthew Hurles和同事正在分析用超声波发现的1000名胎儿的结构异常。该团队正在利用来自胎儿、母亲和父亲的细胞,对携带生成蛋白指令的1%~2%的基因组以及更小子集的全部基因组进行测序,从而识别紊乱背后的遗传学。

研究人员还希望更进一步利用来自母体的血液检测胎儿的全部基因组。这将会让他们获得胎儿发育几乎所有阶段的DNA,包括健康婴儿以及可能存在缺陷的婴儿。

他们表示,这种方法具有现实性。在原则上,它们能够检测出DNA序列中可能导致遗传疾病的单个变异,从而具备发现此前研究中未曾发现的一些暗示发育紊乱的变异。目前,若干开展该技术的企业已经成立。

但在将这种最新技术用于实验室或临床时仍有障碍需要克服。其中之一是成本。全基因组测序价格日益降低,但研究人员通常需要进行反复检测,以提高其结果的确定性。研究人员认为这一路障不会永远存在。“这里有工作需要完成,但从技术角度来讲,它并不是不能解决的问题。”美国西雅图华盛顿大学遗传学家Jay Shendure说。

解释测序结果将是另一个棘手问题。并非所有DNA变异会导致紊乱。也就是说,即便有人携带突变,科学家也不能确定它一定会导致疾病。

完整转录组

DNA是人类发育的开端。研究人员渴望了解随着胎儿成长,基因组中的指令如何在时间和空间上得到部署,如何在存在疾病时出现错误。很多人因此聚焦研究分子核糖核酸(RNA)——细胞用来复制及行使DNA指令的一个既定组织。这带来了新挑战。RNA分解非常快,与DNA相比,它更难研究,尤其是在设法从母

“生物学家已经拼凑了这个谜题的一部分,但很多空缺仍然存在。”

Stephan Schmitz 制图



体中了解胎儿的RNA产物或转录组。为了简化这一过程,马里兰州贝斯达国家儿童健康和人类发展研究所主任、临床遗传学家Diana Bianchi,开始研究羊水的转录组,其中含有来自胎儿和胎盘的自由流动的RNA。

Bianchi的大多数工作聚焦于被染色体异常影响的胎儿羊水液体样本,如唐氏综合征(拥有一个多余的染色体21)和爱德华氏症候群(拥有一个多余的染色体18)。她发现整个基因组序列中的基因活动都会出现异常,而不仅仅是多出的染色体,即便是大脑发育需要的基因也是如此。她还发现,患有唐氏综合征胎儿的细胞出现了由新陈代谢副产物导致的损伤,这一现象被称为氧化应激。这提高了在子宫中治疗胎儿,减轻与唐氏综合征相关的认知能力损伤的可能性。

Bianchi和该领域的其他人正在寻找获得胎儿RNA更详细信息的非侵入性方法。一种叫做RNA-seq的下一代DNA测序技术揭示了复杂的转录组,并对每个RNA种类作出了更精确的量化。

研究人员表示这种方法是可行的。现在,他们正在探索能够了解与胎盘等妊娠状况相关的转录组,如因胎盘问题导致母亲发生危险的高血压。

环境影响

这一谜题的第三块拼图是子宫中的状况

如何影响胎儿发育。一直以来,研究人员知道这一微妙时期的环境暴露会影响人一生的健康。例如,那些母亲在怀孕期间吸烟的人在子宫内生长得更慢,而且发展出呼吸疾病和肥胖症的几率也更高,研究表明吸烟会改变胎盘的转录组。

环境发挥类似效应的一个渠道是通过改变包裹基因组的DNA和蛋白的化学标记,从而在不改变DNA序列的情况下改变基因的活动。这些“表观遗传”标记的最佳研究是甲基化群体——它们被加入或从DNA中去除后,能够提高或静默基因活性。研究人员正在用微阵列以及亚硫酸盐测序法揭示母亲血液和胎儿全基因组中的甲基化模式。

其中包括必不可少的胎盘。加拿大温哥华英属哥伦比亚大学发育生物学家Wendy Robinson说,每3个月最显著的变化是与免疫系统功能相关的基因,它可能反映了胎盘作为母亲免疫细胞和胎儿之间调节者的角色。

研究人员渴望了解怀孕状态下以及经过吸烟等环境侵扰之后DNA甲基化的变化。中国香港中文大学临床和遗传学家、第一个在母亲血液中发现胎儿DNA的卢煜明率领的团队已经发现,可以在血液样本中对胎儿DNA进行亚硫酸盐测序。不过,Robinson表示,由于解开环境和表观遗传学之间的联系非常复杂,因此很难对样本做出确定性的结论。为此,研究人员正在聚焦胎盘问题的研究。

棘手的伦理

科学家和生物伦理学家表示,所有这些技术前景带来的问题都会或早或晚地引发争论,这不仅是因为对市场上已经存在的无创产前基因检测(NIPT)的顾虑。这些检测发展得非常快,从2011年开始商业化之后,针对缺失或多出染色体的NIPT现在已被用于至少90个国家。已经有数百万女性接受了相关检测。

Bianchi表示,非整倍体NIPT已经产生明显提升。从全球看,它已经使羊膜穿刺术等侵入性检测减少了70%,该方法会产生流产风险。但她表示,NIPT并不能可靠地检测到性染色体非整倍体。尽管如此,一些女性已经选择参考NIPT结果终止妊娠。类似的担忧已经让若干学会就如何向患者提出建议发表了立场声明。

研究人员说,女性不仅需要为胎儿的检测结果做准备,还需要为其他未曾预料到的结果做准备。在若干案例中,非侵入性胎儿检测发现怀孕女性患有未曾诊断出的癌症和狼疮等疾病。医学专家建议,临床医师需要就把什么告诉病人做准备,即便是以光速向前发展的发明和发现超过了他们解释发现的能力。

Shendure说,往往人们很难在知情权和告知DNA变异的潜在危害中做出权衡,特别是当科学家不能确定一个变异会产生什么样的结果时。“它会变得非常棘手。”Shendure说。

(晋楠编译)

韩国科学家动荡中求变

弹劾总统为振兴基础研究创造机遇

当韩国宪法法院在3月10日罢免丑闻缠身的总统朴槿惠之后,市民欢呼着上街庆祝,很多科学家也终于松了一口气。她的下台激发了公众对广泛政府改革的期望,其中包括该国如何支持科学研究。研究界希望结束韩国数十年来聚焦应用研究的历史,将更多支持转向基础研究。

目前尚不清楚下一届政府是否会改变现状,但科学家正在抓住机会发声。“似乎候选人之间有一个共识,那就是政府对基础科学的支持应该增加。”大田市政府资助的一个网络基础科学研究院(IBS)院长Doochul Kim说。

显然,如果韩国想要赶上世界其他国家的科学发展,那么目前集中于应用研究的做法并不足够。这种感觉在去年3月英国伦敦谷歌深度思维公司的人工智能(AI)阿尔法围棋打败韩国围棋选手李世石之后更加明显。李世石的失败让韩国人举国震惊,并激发了广泛的恐惧,认为韩国正在丧失其技术先进性。朴槿惠仓促对此作出回应,称AI和其他“软”技术是“第四次工业革命”。

她提出投资8.6亿美元支持AI,并成立一个新政府研究中心,同时与三星、LG电子、现代汽车以及韩国互联网巨头Naver等公司展开合作。但批评人士称,这只是在重复旧路。

很多人认为,将技术转移到其他地方并进行提高,对保持韩国科学的竞争性并不足够。“第四次工业革命基于基础科学。”Kim说,“数学、算法、计算机科学,这些都是基础科学。”

韩国科学研究和技术开发占国内生产总值的比例几乎处于世界首位。然而,从20世纪60年代开始,韩国总统朴正熙开始将应用研究领域大量投资,政府资金大部分流向了与产业界搭档合作的科学机构。这使得学术研究仅分得很小



技术中心是韩国设法扩大基础研究组合的一个渠道。图片来源:Article tools PDF Rights & Permissions

的一杯羹。

“对于朴槿惠的政府来说,科学只是生钱和促进经济的一个部分。”首尔国立大学海洋地质学家Sang-Mook Lee说。作为对当局直言不讳的批评者, Lee 受在野党邀请于2014年在议会作证时曾提议将韩国科考船用于基础科学研究,而非寻找深海矿石。

在2012年总统竞选期间,朴槿惠将科学和

技术作为一项大事。她承诺将政府对基础科学的投入从2012年占研究预算的35.2%提升到2017年的40%。她还承诺建立科学部以打造由新兴公司支撑的“创新型经济体”,并将韩国转变为一个技术领袖。然而实际上,该部委常委会支持政府机构的应用研究。

首尔国立科学与技术大学科技历史专家Hyungsub Choi说,如果仔细看一看“基础科学”

包含了什么,就会发现大多数资金在本质上仍然流向了应用研究。

随着朴槿惠被罢免,一些研究人员看到了转变政府资金分配的机遇。“在某种程度上,对朴槿惠的弹劾标志着从朴正熙时代开始数十年来韩国发展时期的结束。”大田市韩国先进科学和技术研究院科技政策专家So Young Kim说。但事情如何在政治上了结尚不清楚。

目前,朴槿惠的继任者将在5月9日的选举中揭晓。当前最有力的竞选人是共同民主党党首文在寅,此人此前曾是一名人权律师,并在2012年的大选中位居第二名。公共民意调查预测将会产生权力置换,结束近10年来保守自由党、原新国家党的执政。

Doochul Kim说,增加对基础科学研究的支持令人鼓舞。IBS成立于2011年,它模仿德国的马普学会和日本的理化学研究所,旨在打造韩国基础研究领域的旗舰机构。

目前,IBS下属有28个研究中心,但其最初计划是建立50个研究中心。So Young Kim说,现在保守党已经失去支持,IBS一定能够获得多党支持稳定扩展。

未来,无论韩国科学研究展现出什么面貌,很明确,科学家正在设法改变现状。一些人已经开始着手动作:一项关于影响韩国变性人健康问题的众筹研究近日已经集资近1.33万美元,比原定目标多出一半。首尔韩国大学系统工程、工程师和科学家变革理事理事长Tae-Woong Yoon说,传统的资金通道很难支持不打算促进经济增长的研究。

他没有等待下一任政府带来改变。“我认为它取决于我们。”Yoon说,“我们已经下定决心要改变现状。”

(冯维维编译)

科学线人

全球科技政策新闻与解析

加拿大科研预算遭遇冰封



加拿大财长Bill Morneau在多伦多纳尔逊·曼德拉公园学校与儿童见面时试穿鞋,这是预算日的一个传统。图片来源:加拿大财政部

当加拿大财政部长Bill Morneau在3月22日宣布自由党政府的第二次预算时,室外温度接近零下30°C。春天最终可能会到达加拿大首都,但该国研究界的深度冰冻将持续进入2017—2018财年,这是因为拨款理事会收到的资助并未显著提升。

总体来看,Morneau的预算提出了113亿加元的财政增长,达到2477亿加元。但至多加拿大研究人员只能期望从划拨给或用于装裱一些国家项目以提升“创新性”的经费中获取极少量资金,特别是通过产业界和高校的合作,或是从若干更小规模的计划中得到资金,如其中一项回应气候变化带来的健康风险的国家行动计划。

一名财政官员透露,在预算锁定期间,拨款委员会的预算,也就是高校研究人员运行拨款的主要来源将会“静止”,直到政府能够评估2015年由一个专家组形成的建议。该建议由多伦多大学原校长David Naylor带领,评估了加拿大的基础研究。这名官员称,在那之前,针对加拿大自然科学和工程研究理事会(NSERC)的资金将保持在8.48亿加元左右,而社会科学和人文研究委员会的资金将为约5.47亿加元。

不过,NSERC将在未来5年收到810万加元用于管理促进科学项目(PromoScience Program)。该项目旨在通过诸如“空间营地和保护项目”等措施引导青年人,尤其是代表率不足的群体如土著居民、女性等进入科学、技术、工程和数学领域。

总体看,自由党展示了重新装备或修缮现有项目并用堂皇的名字作为标签的倾向,特别是以“战略性计划”或“国家资助”等形式。在这中间首当其冲的是《加拿大创新和技能计划》从2016年开始在5年内斥资6亿加元开展研究,其中1.125亿加元将用于公共交通和绿色基础设施,建设类似规模的“超级集群”,该预算将此定义为“包括大小公司、大专院校以及专业人才和基础设施的商业活动的密集区”。该计划的一个主旨是“通过先进制造、农产品、清洁技术、数字产业、健康/生物科学和清洁能源等6个关键领域的商业增加创新领域的投资”。

(冯维维)

印度中微子实验室面临严重打击



西伯帝山,印度的中微子观测站将被建在这里。图片来源:courtesy of MVN MURTHY

印度建设世界一流中微子研究设施的计划遇到了严重障碍。监管者近日要求印度中微子观测站(INO)寻找新的环境许可,从而使这一长期延迟的设施的完工进一步后移,并损害了其做出重要发现的希望。

印度计划的这一最昂贵的基础科学项目——斥资2.2亿美元的INO将被建在该国南部一座山底的深处。它旨在解决中微子的质量等级:确定现有3种中微子中哪种质量最轻、哪种质量最重。这一神秘的知识将让物理学家解开长期以来以来的谜题,如中微子如何获得质量,为什么宇宙中的物质比反物质更多。

印度物理学家一开始希望INO在2012年开始运行。这一目标在2009年蒸发,当时印度环境部否决了在泰米尔纳德邦主要大象栖息地外缘建立INO。该项目团队随后找到了另一个替代性的地点,同样位于泰米尔纳德邦的西伯帝山。印度总理纳伦德拉·莫迪在2015年1月批准了这一选址,新的完工日期定在2020年。

相关工作在2015年3月继续开始,当时一家法院要求INO项目团队寻找污染控制许可。批评人士称,炸裂岩石建设该观测站的地下通道以及实验大厅会扰乱当地生态,包括附近的Mathikettan Shola国家公园。“我们非常担心工程对西高止山脉富含生物多样性的脆弱生态和水源会造成负面影响。”一家非盈利环境组织Poovulagin Nanbargal的工程师和环保积极分子Gomathinayagam Sundararajan说。

同时,Sundararajan在2015年向印度国家绿色法庭请愿取消INO的环境许可。近日,该法庭要求INO获得中央政府的新许可,并得到国家野生动物委员会的批准,该机构负责监管Mathikettan Shola国家公园,这使该项目置于另一轮环境影响评估中。

“法庭的要求将会导致项目开工严重推迟。”INO项目主任、孟买塔塔基础研究所物理学家Vivek Datar说。他表示,现在最早可能竣工的日期是2022年。这意味着INO将会比其他探索中微子质量等级的设施更加延后,其中包括中国的江门地下中微子观测站,该实验室计划在2019年开始运行。

(晋楠)