

先导编辑让分子剪刀迈向超精确

■本报见习记者 任芳言

近日,《自然》在线刊发了美国布罗德研究所教授刘如谦(David Liu)等研发的基因编辑新技术——先导编辑(Prime Editing)。

布罗德研究所由美国哈佛大学和麻省理工学院共同成立。刘如谦等人在文章中宣布,利用这种新技术,课题组已经实现对镰状细胞病和戴萨克斯症遗传因素的修正。未来,89%的人类已知致病基因变异或可被纠正。

“如果先导编辑的效率足够高,且后续验证工作未发现脱靶现象,特别是无法预测的脱靶,那么先导编辑很有可能取代原有技术,尤其是碱基编辑技术。”中国农业大学生物学院教授陈其军在接受《中国科学报》采访时表示。

鹊巢鸠占,骗过细胞

接受采访时,多名研究人员都用“巧妙”一词形容先导编辑技术。

先导编辑产生的前提是分子剪刀——CRISPR-Cas9系统,让基因编辑在活细胞中的操作更便捷有效。但让基因编辑“指哪打哪”并非易事。分子剪刀在DNA链条上

剪开缺口后,DNA会自行修复,基因编辑也在此时进行,但修复过程中很可能出现不可控结果。

比如DNA双链被剪开后,需要引入新的DNA模板让其“依葫芦画瓢”,而最终很可能因“画得不像”而被修复机制识破,导致基因编辑失败。

先导编辑巧妙之处在于将CRISPR-Cas9和逆转录酶整合到一起,仅对DNA双链的其一进行切割,让分子剪刀更稳、更精准。接着,在先导物帮助下,逆转录酶以一条RNA为模板,逆转录出新的DNA。这条新DNA直接连接于分子剪刀的切口处,与原有序列展开竞争。

在优化后的先导编辑中,新DNA有较高概率撬动原有序列,通过细胞自带的碱基修复机制连接到基因组上。而原有序列则成了多余,被修复机制去除。至此,基因编辑功能实现,“鹊巢鸠占”的故事告一段落。

令人称绝的是,刘如谦等人在研究中所用的逆转录酶和RNA模板等引导手段已有先例,但将这些整合在一起的思路实属首创。“这的确是一个巧妙的设计,也相

对简单。”北京大学生命科学学院研究员魏文胜对《中国科学报》表示。

“先导”之美

与以往技术相比,先导编辑能实现的功能更多。在布罗德研究所发布的新闻稿中,刘如谦本人表示,先导编辑这一技术的美丽之处,就在于其“对编辑序列的限制非常少”。他还表示,“分子生命科学的主要愿景就是希望能在全基因组范围内精确地进行改变,好的编辑手段让人们更接近这一目标。”

在论文中,刘如谦等人列出了在无需DNA模板、无需DNA双链断裂的前提下,在人肾上皮细胞系(HEK293T)、人肉瘤细胞系(U2OS)、人慢性髓系白血病细胞系(K562)和海拉细胞系(HeLa)中的编辑结果。其中,在293T中,经过优化的先导编辑系统最高效率可达78%。

“理论上,先导编辑在技术层面的脱靶效应不会太大。”陈其军表示。与只能实现4种单碱基置换的碱基编辑技术相比,先导编辑可实现12种碱基置换,涵盖单碱基置换

的所有可能,且最多可插入44个碱基对,删除80个碱基对。“如果先导编辑的效率达到一定高度,碱基编辑几乎可以肯定会被淘汰,尤其是在植物中。”陈其军说。

优化再优化

尽管先导编辑的出现让分子剪刀的精准度提升到新高度,但有观点认为,这项技术若真正应用于临床,还须更精确。

依照现有公开实验数据,先导编辑与同源重组相比,对U2OS细胞和HeLa细胞等进行编辑的结果并不具有绝对优势。此外,先导编辑可控片段的长度也有优化空间。

无论是碱基编辑还是先导编辑,分子剪刀都需要引入不同的酶,而在细胞内过表达这些酶存在风险。

“从原理上讲,这一方法可以避免一些脱靶问题,但还需要进一步评估。”魏文胜说,“新技术的问世并不意味着对旧技术的完全否定,新技术带有各种各样的特点,这些特点好坏与否,有待后续完成的工作来验证。”

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1038/s41586-019-1711-4>

■ 简讯

海淀园企业博士后工作站 20年培养超400名博士后

本报讯日前,由北京市海淀区政府、中关村科学城管委会主办的“中关村科技园海淀园企业博士后科研工作站创新发展20年工作会议”召开。

设站20年来,海淀园累计培养企业博士后人才超过400人,设站企业基本实现“高精尖”产业领域的全覆盖;园区企业博士后累计主持或参与科研项目768项,以前三申请人身份申报发明专利782项,为企业创新发展提供了硬科技支撑;设站企业与清华、北大、中科院等知名高校院所的超过50个流动站联合开展博士后培养工作,有力推动高校院所的智力资源在企业有效嫁接、转移转化。

会上,海淀园公布了优秀分站、优秀合作高校院所、优秀合作导师、优秀博士后等一批优秀单位和个人的评选结果,并为7家新增设站单位授牌。 (郑金武)

2019国际代谢科学大会 在沪举行

本报讯11月21日至22日,题为“代谢科学驱动生物产业及远景展望”的2019国际代谢科学大会在上海举行。

本次大会由中科院院士、上海交通大学生命科学技术学院院长邓子新和中科院院士、中科院合成生物学重点实验室主任赵国屏担任共同主席。包括中科院院士丁奎岭、中国工程院院士杨胜利,伦敦帝国理工学院Paul S. Freemont院士等在内的中、美、英、日等国300余位专家学者,深入研讨交流代谢科学最新研究进展和未来发展,探究相关生物产业的关键技术。 (黄辛)

中科院北京分院举办 首届科普展教品DIY大赛

本报讯11月19日,中科院北京分院首届科普展教品DIY大赛暨中科院第二届科学节北京分院闭幕式举办。来自分院系统12家单位的20个展教品项目参加了比赛。

比赛中,科研人员介绍了前沿科学成果展品,做了VR科普演示,并展示科普教具。最终,中科院生物物理所《DNA模型制作》获得一等奖,纳米中心《“纳米梦工厂”移动纳米科普实验室》、空天院《飞天泡泡》获得二等奖,生物物理所《肺模型制作》、基因组所《人体探秘之“细胞城堡”》、心理所《大脑结构立体魔方》、网络中心《神奇的奖金》、生物物理所《科普书签——生物物理之美》获得三等奖。 (程唯珈)

第十二次科技博物馆理论研讨会召开

本报讯近日,面向建设科技强国的博物馆科学教育暨第十二次科技博物馆理论研讨会在中国科技馆召开,探讨科技博物馆如何更好地发挥作为培养公民科学素质的重要基础设施和社会教育机构的关键作用,助力科技强国建设。

研讨会围绕科技博物馆科学教育新理念、STEM教育新趋势、教育效果研究新视角3个议题开展交流。中国科协—清华大学科技传播与普及研究中心理事长徐衍宏表示,科技博物馆要进一步加强研究,立足当地实际,突出时代性和地域性,重视自然和科技融合,探索科技博物馆建设生态多元化,实现科技博物馆与时俱进、创新发展。 (高雅丽)



小朋友在家长陪同下在“低碳 & 新能源汽车”科普体验馆体验项目。

日前,由广东科学中心历时两年多研发建设的“低碳 & 新能源汽车”科普体验馆在该中心正式开馆。体验馆包括“新能源汽车科普体验馆”及“应对气候变化和低碳科普体验馆”两部分。前者由广东科学中心与广汽新能源合作共建,后者由广东科学中心与广东省生态环境厅合作共建。体验馆分为“环保使命”“绿色动力”等7个展区和1个“低碳工作坊”教育活动区,共有51个互动展项。 本报记者朱汉斌摄影报道

国际科技馆能力建设高级工作坊开班

本报讯(见习记者高雅丽)11月19日上午,2019磐石国际科技馆能力建设高级工作坊(以下简称工作坊)在中国科技馆开班,旨在促进世界各国科技馆事业共同繁荣以及从业人员专业发展,搭建深度交流与合作平台。中国科协党组成员、中国科技馆馆长段皓,国际博物馆协会专业委员会(ICOM-CIMUSET)副主

席朱丽叶·拉瓦尔·杜瓦尔,以及来自澳大利亚、法国、美国和中国的教师和全体中外学员出席开班仪式。

工作坊以“面向未来的STEM教育:科技馆教育项目开发”为主题,涵盖科技馆STEM教育活动开发逻辑、科学博物馆讲解员作用的重新定义、STEM教育的家庭及社区参与、面向青少年及大众的STEM教育

等诸多方面。

工作坊将持续至11月25日,采用专家授课、案例分析、开放性讨论、项目制学习、科技馆实践等多种形式,鼓励学员借此机会充分交流思想、提升自我,来自15个国家的学员及国内15个省(区、市)的20家科普场馆及企业参与了学习交流。

■ 视点

院士专家把脉5G发展

强化基础研究 谋求深度融合

本报讯11月20日,2019未来信息通信技术国际研讨会在北京举行。来自通信领域的4位院士专家与产业链企业代表围绕5G可持续发展、5G“杀手级”应用和6G研究等进行了探讨交流。

在全球各国竞相投入、抢占主导权的态势下,我国5G历经了数年技术研发、标准冻结、测试试验、应用开发,于2019年正式迈向商用。

今年6月,工信部正式向三大运营商和中国广电发放5G商用牌照。11月1日,三大运营商全面发布5G商用套餐。截至今年10月底,国内5G手机销量已突破300万部。随着国内50个城市率先开始进行5G覆盖,5G在各行各业的应用也被寄予厚望。

但随着建网规模的扩大,高昂的成本压力、选址难、市场化难、行业应用存在质量和安全挑战等问题,也频频爆出。

中国科学院院士陆建华指出,发展5G以及移动网络产业,战略谋划不可

或缺。为谋求长远优势,基础研究是重中之重。针对移动网络发展的新模式、移动网络时代的新架构、移动网络安全新机制、多体制融合设备新方案、未来网络环境下的新业态等,都有待加强基础研究,实现关键技术突破。

陆建华建议,从5G到未来的“无G”,通过模块组合、软件升级,规避硬件更新换代。网络要实现天地一体化创新网络,将空间资源聚焦至动态业务,从而适应业务时空尺度的不均匀性,大幅提升资源利用率。

中国工程院院士刘涪洁也指出,产学研各界要对毫米波等前沿通信技术进行提前布局,在芯片研发和网络架构上同样要做到提前布局。

刘涪洁表示,5G未来可持续发展的核心是能够与实体经济深度融合。随着边缘计算、人工智能、开放开源等创新技术深入影响和变革网络产业形态,亟须加强网络2030技术布局与攻关,例如CENI(未

来网络试验设施)可为未来网络、6G网络相关的技术创新提供基础环境。

中国工程院院士余少华认为,标志性应用和设备是5G成功的关键。在人人连接方面,标志性5G新应用可能是沉浸式虚拟社交和游戏,标志性设备是高清云VR/AR硬件;在物物连接方面,标志性新应用可能是基于工业互联网的数字智能工厂,标志性设备就是垂直行业的自动控制设备和机器人等;在人与物连接方面,标志性新应用可能是远程的饲养和放牧等新兴业态。

中国科学院院士尹浩围绕“5G助力数字经济创新发展”,分析了当前5G发展重点。他指出,数据越来越成为关键的生产要素。数据与实体经济的深度融合,是现在产业发展的首要战略任务。5G必须与云计算、大数据、人工智能、区块链等深度融合,才能真正为传统产业提供转型升级的动力,并孵化新应用,催生新业态和新商业模式。 (郑金武)

发现·进展

中科院地球环境所

自然植被修复 更适合黄土高原

本报讯(记者张行勇)为了治理黄土高原的土壤侵蚀,实现黄土高原地区可持续发展,我国从20世纪90年代开始在黄土高原实行大面积的退耕还林(草)政策。在生态修复中有种草植树的人工植被修复和封山育林的自然植被修复,哪一种对土壤侵蚀的治理更有效?

中科院地球环境研究所1-129实验室博士张伟超和研究员侯小琳在《土壤和耕作研究》上发表研究论文表明,两种生态修复方式均能够有效抑制土壤侵蚀,其中在短期内人工植树修复优于自然植被修复,但从长远来看自然植被修复更适合黄土高原土壤侵蚀的修复。

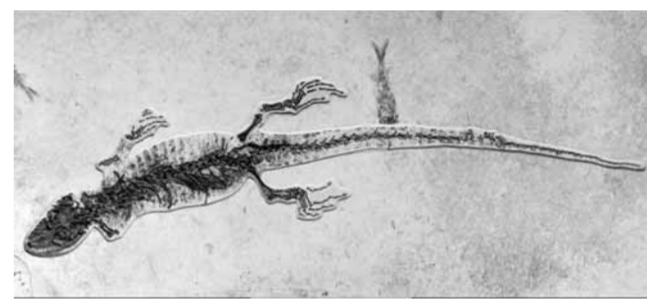
研究人员在甘肃省庆阳市西峰区南小沟河流域,对自然植被修复的董庄沟土壤剖面 and 人工植树造林修复的杨家沟土壤剖面进行采样,分析两类样品中的²³⁹Pu和²⁴⁰Pu比活度,计算出²³⁹Pu/²⁴⁰Pu原子比和^{239,240}Pu沉积通量等重要信息,结合非耕地土壤侵蚀模型,估算土壤侵蚀深度和年均侵蚀速率,评估了研究区域内的土壤侵蚀强度,并初步评价不同修复类型对于土壤侵蚀的抑制效果。研究人员介绍,根据我国水利部2007年颁布的《土壤侵蚀分类分级标准》中水力侵蚀的划分等级,研究区域的土壤侵蚀速率属于轻度侵蚀。

该研究也是首次使用钚同位素作为示踪剂评估我国黄土高原土壤侵蚀状况和不同生态修复方式对于土壤侵蚀的抑制效果,为研究黄土高原土壤侵蚀和治理黄土高原提供了一种有效的评估手段。

相关论文信息: <https://doi.org/10.1016/j.still.2019.04.004>

中国地质大学等

一亿年前的蜥蜴 爱吃“麻小”



吞下“麻小”的矢部龙化石标本 邢立达供图

本报讯(记者崔雪芹)11月19日,中外科学家团队在北京宣称,他们首次在辽宁省建昌县发现了一件罕见的胃内容物标本,对理解白垩纪中小型爬行动物的捕食习惯有重要意义。该研究由中国地质大学(北京)副教授邢立达领衔,英良石材自然历史博物馆执行馆长钮程、英国伦敦大学学院教授苏珊·E·埃文斯等学者共同完成。研究论文发表于《白垩纪研究》。

胃内容物是了解古生物食性的直接证据。此次研究的标本是一件含未消化的甲壳类动物胃内容物的矢部龙标本,目前收藏在新近开放的英良石材自然历史博物馆内。胃内容物是在该馆旗下化石矿晶清洗修复实验室技术人员的技术下逐渐暴露出来的。邢立达表示,这可能是一例矢部龙吃“麻小”被撑死的“悲剧”。

小龙虾学名为克氏原螯虾,因其食用价值成就了风靡一时的“麻小”。此次发现的螯虾碎片的长度和比例显示,被捕食的古蜥蜴(小龙虾的远古祖先)约12-13厘米。有趣的是,矢部龙胃腔中缺乏甲壳碎片,所以这只小矢部龙很有可能是捕食了河岸上正在蜕皮的古蜥蜴。该大型甲壳类动物保存了背面被小颗粒覆盖的螯足、一段细长的胸足碎片、口器和破碎的触角,所有特征都与桑氏古蜥蜴相符。

矢部龙来自举世闻名的热河生物群,也是该生物群被命名的第一类蜥蜴。矢部龙化石曾记录过含有鱼类残骸的胃内容物,而大型甲壳类动物则是首次发现。此次甲壳类胃内容物的发现丰富了矢部龙的捕食目标,更加明确了矢部龙的古生态位。

相关论文信息: <https://doi.org/10.1016/j.cretres.2019.104320>

中科院上海光机所等

揭示光学记忆效应 相关本质

本报讯(记者黄辛)中科院上海光机所精密机械研究所量子光学重点实验室与美国加州理工大学教授汪立宏合作,揭示了光学记忆效应本质就是空间平移不变性,从微观过程描述了不同散射成分对记忆效应的贡献。相关论文近日发表于《光子学研究》。

透过散射射介成像是从生物医学到大气光学广泛研究的课题,而散斑自相关成像是因其简单、快速、无损等特性而备受关注。散斑自相关成像的前提是光学记忆效应,记忆效应的范围决定了成像的视场。扩大成像视场是散斑自相关成像亟待解决的问题。

为此,研究人员从光经过随机相位屏和光阑传播的对比中发现散斑自相关不变性,即记忆效应实际上是高阶的空间平移不变性。同时建立双层随机相位屏模型,推导出记忆效应范围更为准确的公式,通过空间功率谱把体散射介质的随机相位屏联系起来,定量描述了散射系数、散射次数、介质厚度、各项异性因子对记忆效应范围的影响,并从微观分析了不同散射成分的记忆效应范围。

研究人员表示,这项研究提供了有关记忆效应的全新物理图像,并基于此图像构建了新型散射介质的模型,可以模拟光在散射介质中的相干传播,为扩大散斑自相关成像视场提供了理论基础,也为透过散射介质的光学成像提供了有力工具。

相关论文信息: <https://doi.org/10.1364/PRJ.7.001323>