

“小柯”秀

一个会写科学新闻的机器人

《自然—生物技术》

研究揭示高效基因组  
组装工具 WENGAN

法国里昂大学 Marie-France Sagot, Alex Di Genova 研究团队在研究中取得进展。他们的最新研究利用 WENGAN 高效从头组装了人类基因组。12 月 14 日出版的《自然—生物技术》发表了这项成果。

研究人员研发了一种用于混合装配的算法 WENGAN，它以较低的计算成本提供了很高的质量。研究人员展示了使用 ONT PromethION、PacBio Sequel、Illumina 和 MGI 技术生成的测序数据组合，从头组装了 4 个人类基因组。WENGAN 利用有效算法来提高装配的连续性和共识质量。其产生的基因组装配体具有高连续性（contig NG50: 17.24~80.64 Mb）、极少的装配错误（contig NGA50: 11.8~59.59 Mb）、良好的共有质量（QV: 27.84~42.88）和高基因完整性（BUSCO 完成 : 94.6~95.2%）、同时消耗较少的计算资源（CPU 时间: 187~1200）。

特别是，利用 WENGAN 装配的单倍体 CHM13 样品具有 80.64 Mb 的 NG50 contig（NGA50: 59.59 Mb），超过了当前人类参考基因组的连续性（GRCh38 contig NG50: 57.88 Mb）。

相关论文信息：  
<https://doi.org/10.1038/s41587-020-00747-w>

《自然》

小分子抑制剂  
可有效抑制人线粒体 DNA 转录

德国马克斯·普朗克衰老生物学研究所 Nils-Gran Larsson 和瑞典哥德堡大学 Claes M. Gustafsson 研究组合作，发现了人类线粒体 DNA（mtDNA）转录的小分子抑制剂。该研究成果 12 月 16 日在线发表于《自然》。

研究人员发现了靶向人类线粒体 RNA 聚合酶（POLRMT）从而抑制线粒体转录（IMTs）的一线特异性抑制剂，POLRMT 对于氧化磷酸化（OXPHOS）通路至关重要。在体外重组系统中 IMT 能有效抑制 mtDNA 转录，并在细胞系中产生剂量依赖性抑制 mtDNA 表达和 OXPHOS 的效果。为了验证其在细胞中的分子靶点，研究人员对诱变的细胞进行了外显子组测序，并在 POLRMT 中鉴定了引起 IMT 抗性的氨基酸取代簇。研究人员解析了与 IMT、POLRMT 结合的冷冻电镜结构，该结构进一步确定了 POLRMT 活性中心裂解附近的变构结合位点。先前的报道证明了癌细胞的生长和对治疗有抗性癌症干细胞的持久性取决于 OXPHOS，因此研究人员检测了 IMT 是否具有抗肿瘤作用。尽管 IMT 治疗在人癌细胞的异种移植植物中诱导了强烈的抗肿瘤反应，但小鼠可以耐受四周的口服 IMT 治疗并且不会在正常组织中引起 OXPHOS 功能障碍或毒性。

相关论文信息：  
<https://doi.org/10.1038/s41586-020-03048-z>

《细胞》

体外和活细胞研究表明浓缩  
染色质在中尺度上表现为固体

加拿大艾伯塔大学 Michael J. Hendzel 和美国科罗拉多州立大学 Jeffrey C. Hansen 研究小组合作发现，在体外和活细胞中浓缩染色质表现为固体状。该研究成果在线发表于 12 月 15 日的《细胞》。

在该研究中，研究人员揭示了体外和体内浓缩染色质的物理状态。体外研究表明，在广泛溶液条件下，核小体序列的自缔合会产生超分子聚集物，在这种情况下染色质收缩并呈固体状。通过测量活细胞中 DNA 的迁移率，研究人员证明了浓缩染色质在体内同样也呈现固体态。然而，典型异染色质蛋白则呈现液体态并聚集在固体样染色质结构周围。

重要的是，即使在染色质纤维之间产生有限相互作用的条件下，常染色质和异染色质仍具有类似的固体状态。该研究结果表明，浓缩染色质以固态存在，其可以抵抗外力并产生弹性凝胶，这提供了支持染色质结合蛋白液—液相分离的基础。

相关论文信息：  
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.11.027>

科学家利用高通量测序  
揭示和表征人转录效应因子

美国斯坦福大学 Lacramioara Bintu 和 Michael C. Bassik 研究组合作的最新研究，利用高通量测序揭示和表征了人转录效应因子。这一研究成果在线发表于 12 月 15 日的《细胞》上。

研究人员研发了高通量检测方法 HT-recruit，将其蛋白质文库招募到报告基因，并通过测序测量其转录作用。使用这种方法，研究人员可以测量数千个结构域的基因沉默和激活。研究揭示了 KRAB 结构域抑制功能与进化年龄之间的关系，发现 Home-odomain 抑制因子的强度与 Hox 遗传组织共线，并确定了功能未知的多个结构域活性。

利用对 CRISPRi KRAB 的深度突变筛选，研究人员描绘了共抑制因子结合表面图谱，并鉴定出可提高稳定性 / 沉默的代替物。通过检测 238 种蛋白质，研究人员发现了短至十个氨基酸的抑制因子。

最后，研究鉴定了新的激活因子结构域，包括不同的 KRAB。这些结果提供了包含效应因子等 600 种人类蛋白质的资源库，并揭示了探究蛋白质结构域功能的可扩展策略。

相关论文信息：  
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.11.024>

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

猫的斑纹从哪儿来

本报讯 野猫和家猫身上的斑纹是如何出现的，这一直是个谜。近日，美国哈森阿尔法生物技术研究院遗传学家 Gregory Barsh 团队在预印本网站 bioRxiv 上发表研究结果，对猫毛色斑纹的形成做出了解释，并表示相关理论也可能适用于其他哺乳动物。

“这是一篇重要的论文，揭示了许多哺乳动物毛色斑纹的部分遗传基础。”英国罗斯林研究所发育生物学家 Denis Headon 表示，该研究也让我们得以了解这些基因在发育过程中是如何运作，并形成“高度适应性机制”，从而对基因调整做出反应，最终产生条纹、斑点等各种各样的图案。

生物学家已经确认毛囊细胞是头发或毛皮上色素的来源。1952 年，计算机先驱阿兰·图灵提出，如果分子在组织中以不同速度扩散，那么相互抑制和激活的分子就可以在自然界

中创造周期性模式。30 年后，科学家以他的理论为基础提出了斑点、条纹和其他颜色图案在发育过程中如何形成的假说：激活剂分子给细胞着色，但也会引发抑制剂的产生，后者扩散速度比激活剂快，可以阻止色素产生。

Barsh 团队瞄准家猫，追踪了影响其毛色的分子激活剂和抑制剂特性。10 年前，他们追踪到一种名为 Tabby 的基因，当这种基因发生突变时，虎斑猫会出现黑色斑点，而不是通常的黑色条纹。哈森阿尔法生物技术研究院基因学家 Christopher Kaelin 在国王猎豹身上发现了同样的突变，这表明野生猫科动物和家猫都有相同的基因。

为了解其他基因及其突变在发育过程中的作用，研究人员对野猫早期胚胎个体皮肤细胞中的活性基因进行了分离和测序。他们发现，在胚胎发育至 20 天左右时，几个基因

的活性急剧增加，这些基因与 Wnt 信号有关，其中最活跃的基因是 Dkk4。研究小组还发现，使 Dkk4 失活的突变导致阿比西尼亚猫和新加坡猫失去明显的斑点。Barsh 指出，Tabby 和 Dkk4 在同一通路上，可能在家猫和野猫中都起作用，但他还不知道两者是如何联系在一起的。

研究小组认为，在家猫体内，Wnt 和 Dkk4 分别是激活剂和抑制剂。在深色皮肤中，这两种物质的含量大致相同。但在颜色较浅的区域，移动较快的 Dkk4 蛋白很可能会关闭 Wnt 通道，停止色素的产生，从而产生条纹。

正如图灵理论所预测的那样，Wnt-Dkk4 信号再次在早期发育过程中发挥了关键作用。罗德岛学院发育生物学家 Larissa Patterson 表示，这篇论文为野生猫科动物毛发图案多样性的潜在机制提供了发人深省的见解。英国布里



虎斑猫基因突变出现斑点，而不是典型的条纹。图片来源：JEAN-MICHEL LABAT

斯托尔大学计算神经学家 Roland Baddeley 对此表示赞同：“这一过程很可能也在其他哺乳动物身上也起作用。”（辛雨）

相关论文信息：  
<https://doi.org/10.1101/2020.11.16.385609>

科学此刻

联合用药  
对抗蛇毒



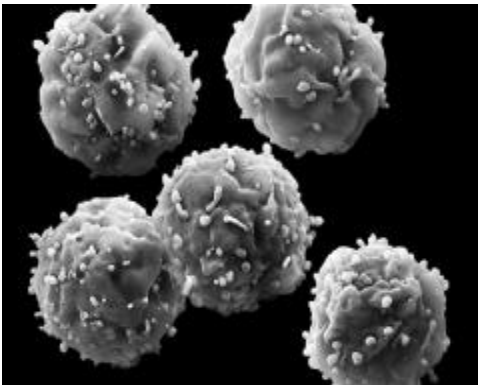
锯鳞蛇属的蛇，比如图中这条来自印度的锯鳞蛇，是世界上最具有医学重要性的蛇种之一。图片来源：Wolfgang Wüster

多种分子能抑制不同毒蛇的毒素，从而中和毒蛇的毒液。在小鼠实验中，研究人员在给予小鼠鼠蛇毒液 15 分钟后联合使用两种抑制剂（马立马司他和伐瑞拉迪），再对小鼠进行 24 小时监控。结果表明，这些分子能防止小鼠死亡，并且对非洲、南亚、中美洲的许多毒蛇的毒液有效。

研究人员总结称，他们的数据用证据证明了联用小分子毒素抑制剂能从药物上中和重要的蛇毒。虽然仍需开展进一步临床前研究，但这项研究表明，这些疗法有望在将来作为蛇咬伤的入院前治疗。（晋楠）

相关论文信息：  
<https://doi.org/10.1038/s41467-020-19981-6>

“糖衣”告诉细胞何时造血



本报讯 在胚胎发育过程中，铺设血管内部的“糖衣”在血液的形成中起着重要作用。胚胎发育时，血液干细胞是从血管内皮细胞变化而来的，这些血管内皮细胞排列在发育动脉的血管壁上。从内皮细胞向血液干细胞的转化受到高度调控，并且只在一小部分内皮细胞内发生。科学家对调节这一转变的机制知之甚少。

为了解血管内皮细胞如何转化成干细胞造血干细胞（如图所示）来自于排列在血管中的细胞。图片来源：Steve Gschmeissner/SPL

细胞，从而在动物的一生中产生血液，美国康涅狄格州耶鲁大学医学院的 Karen Hirschi 和 Stefania Nicoli 及其同事操纵斑马鱼的基因，以确定位于内皮细胞表面的一种糖组合，如何帮助控制细胞的命运。

研究小组发现，糖的正确组合能触发一连串信号，开启和关闭内皮细胞中的基因，并指示它们转化为血液干细胞。近日发表于《科学》的这一成果为科学家在实验室中改进这一过程奠定了基础，并有可能生产出用于治疗白血病的血液干细胞。（冯维维）

相关论文信息：  
<https://doi.org/10.1126/science.aaz2121>

制作面包 驯化酵母

研究揭示人类对真菌进化有重要影响

本报讯 酵母通常被认为是一种能驯化的生物。说到驯化的动物，人们首先想到的可能是狗、猫和牛，但人类在真菌的进化过程中扮演了重要的角色。12 月 9 日发表在《当代生物学》上的一项研究报告称，人类已经使大多数面包酵母菌分化为两种不同的菌株：一种用于大规模的工业面包制作，另一种用于手工制作酵母面包。工业菌株开始发酵更快，但手工制作酵母有更多负责麦芽糖代谢的基因拷贝，这一过程通常发生在发酵过程的后期，有助于使面团发酵。

“这是一篇很好的论文。”美国太平洋西北研究所研究酵母的高级研究员、并未参加这项研究的 Aimee Dudley 说，“这是有道理的，因为我们知道历史上人们是如何烘焙面包的。”

该研究合作者、法国国家农业研究所进化遗传学家 Delphine Sicard 解释说，面包已经存在了几千年，随着工业时代大规模生产酵母发酵剂的戏剧性转变，她的团队想了解这些变化是如何影响酵母进化的。酵母驯化已经在其他食品和饮料（例如奶酪、葡萄酒和啤酒）中得到了研究，但尚未在面包中进行。因为这些酵母菌株中有许多是四倍体，即含有四组同源染色体的细胞，这使得研究它们的种群遗传学比二倍体或单倍体更为复杂。历史学家和科学家一直认为，啤酒厂和面

包师在历史上交换过他们的酵母，而这次的研究结果为这一观点增添了分量。

Sicard 的团队从法国、比利时和意大利获得了 198 种酵母菌株，从发酵剂试剂盒或国际酵母标本中获得了 31 种工业菌株。他们使用流式细胞仪分析了每个菌株的染色体组数量，并使用微卫星标记分析了二倍体和四倍体的遗传多样性。随后，Sicard 和同事分析了 17 种烘焙酵母菌株和《自然》杂志 2018 年发表的研究中描述的 1011 种其他酿酒酵母菌株的新测序基因组，最终创建了一个系统进化树，并绘制了拷贝数的变化图。

他们发现，酵母菌株通常含有更多基因拷贝数，这些基因编码蛋白质运输和调节麦芽糖酶和异麦芽糖酶，以及分解麦芽糖和异麦芽糖的酶本身。拷贝数的异常可能对细胞有害，但作者解释说，它们也能使细胞在严格的选择时期迅速适应，比如在用于制作酵母面包的有毒高麦芽糖和异麦芽糖环境中增殖。

研究人员发现，在一个仅以麦芽糖为碳源的合成酵母环境中，这些基因副本更多的酵母在发酵结束时比副本更少的酵母更丰富。Sicard 解释说，无论手工面包师故意将他们认为最有效的酵母发酵剂传下去，还是使酵母进化以适应环境，最终结果是手工酵母非常适合制作特别的酵母面包。“这是驯化基因的一个好例

子。”Sicard 说。

同时，工业面包师似乎选择了能更快开始发酵的酵母——研究中，酵母接种后产生 1 克二氧化碳的时间比平均速度早半小时。它会优先分解葡萄糖，而不是分解更复杂的糖，如麦芽糖和异麦芽糖，后者需要更多的时间来分解。工业菌株和手工酵母菌株开始发酵的速度都比其他酵母（包括啤酒和葡萄酒菌株）快。（冯丽妃）

相关论文信息：  
<https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.11.016>



手工面包酵母与水果和其他天然来源的菌株有遗传联系。图片来源：Getty

德国通过  
《信息技术安全法》修订草案

据新华社电 德国联邦政府 12 月 16 日通过《信息技术安全法》修订草案，旨在进一步提高网络信息安全。

德国政府当天发布公报说，网络与信息安全对国家、经济和社会具有重要意义。特别是随着生活各领域数字化程度加深，这种安全有赖于有效的信息和通信技术。新冠大流行再次证明了这一点。

按照修订草案内容，隶属德国联邦内政部的联邦信息安全办公室的权限将得到扩大。未来它将能够在更长的时间内存储数据，理由是过去的案例表明，网络攻击往往可以持续数年之久。

此外，除能源、供水等关键基础设施运营商外，将有更多企业需履行风险报告义务，如国防工业和其他对国民经济具有特别重要意义的企业等，这些企业都将有义务使用网络攻击检测系统，识别并报告风险。

草案还提出，将创造条件建立统一的信息技术安全标识，使商品的安全性一目了然，以便消费者更好地做出购买决定。（张毅荣）

澳研究称低成本医疗装置  
可降低医院内新冠传播风险

据新华社电 澳大利亚研究人员在新一期《欧洲呼吸学杂志》上发表论文说，他们开发的一套低成本简易装置可以有效阻止新冠患者接受治疗时病毒泄漏，从而保护医护人员，减少医院内感染的风险。

澳大利亚莫纳什大学的这项研究显示，在对新冠患者进行输氧或者呼吸机治疗时，如果患者的呼吸面罩封闭不严，泄漏出来的病毒会污染病房。病毒最远可达距病人 3.86 米远的地方，即使少量病毒泄漏都会显著增加医护人员感染风险。

为减少这类感染风险，目前新冠重症治疗大多在负压病房进行，但很多医院都缺乏足够的负压病房，为危重患者进行输氧或呼吸机治疗的能力有限。

为此，澳研究人员开发出一个自带换气系统并和高效空气过滤器相连的床头防护罩。在普通病房内对新冠患者进行输氧或呼吸机治疗时，防护罩能够阻止病毒泄漏。莫纳什大学研究人员沙恩·兰德里说，实验结果显示，他们在防护罩内释放 10 亿个病毒而无一泄漏到外面。

研究人员表示，这种防护罩构造相对简单，制造成本低廉，而且不需要对医院现有设施大改造。他们希望这种装置能帮助医疗资源短缺的医院挽救更多重症患者。（陈宇）

研究发现 2020 年全球  
二氧化碳排放量下降 7%

据新华社电 国际非政府组织“全球碳计划”12 月 11 日发布报告，数据显示，2020 年全球范围内的二氧化碳排放量下降了 7%。该组织认为，这主要是因为新冠疫情期间人们乘汽车和飞机旅行减少，在疫情结束后预计排放量会回升。

这份报告由“全球碳计划”主导，多国研究人员合作完成。报告已于 11 日发表在德国《地球系统科学数据》杂志上。报告估算，2020 年全球将向大气中排放 340 亿吨二氧化碳，与 2019 年相比减少 24 亿吨。运输业减排占其中最大份额，2020 年公路运输和航空业排放量预计比 2019 年分别减少约 10% 和 40%。

然而，参与研究的英国东英吉利大学教授科琳娜·勒凯雷预计，疫情结束后全球二氧化碳排放量会回升，现在预测 2021 年及以后的排放量会回升多少还为时尚早，这在很大程度上取决于疫情结束后经济刺激措施的效果。

研究团队表示，近年全球二氧化碳排放量增长已放缓，部分原因可能是气候政策的推广。在 2010 年至 2020 年间，有 24 个国家减排显著而经济仍保持增长。

报告还指出，尽管 2020 年的排放量降低，但大气中的二氧化碳浓度仍继续增长，预计全年大气中二氧化碳的平均浓度将达 412ppm（ppm 为百万分之一）。领导这一研究的英国埃克塞特大学教授皮埃尔·弗里德林斯坦解释说，尽管全球排放量没有去年那么高，但大气中二氧化碳总量还在增加，浓度也继续增加。只有全球排放量接近于 0 时，大气中二氧化碳浓度才会趋于稳定。（李雯）