

3000+ 脑细胞基因组高清图谱来了

■本报见习记者 任芳言

哺乳动物的大脑各不相同，脑细胞数量也有差别：人约有 1000 亿个脑神经细胞，狗约有 5.3 亿个，而小鼠约有 7000 万个……那么，单个脑细胞的基因长什么样？它们的形状和功能之间又有何关联？

1 月 23 日，一项刊发在《细胞》上的研究带来了超过 3000 个哺乳动物脑神经细胞的转录组图集和三维基因组图集。这些数据可为神经发育及相关疾病的诊疗提供帮助。该研究由北京大学生物医学前沿创新中心主任、中国科学院外籍院士谢晓亮带领团队完成。

结构决定功能

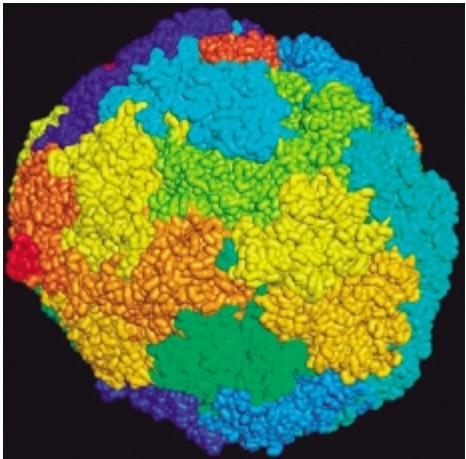
人类对生命的探索不止不休。1953 年，世界首个 DNA 模型问世，双螺旋结构深入人心。2001 年，人类基因组工作草图问世，人类遗传密码的破译程度前所未有。在基因组学成为生物学一大子领域的今天，科学家对“结构决定功能”这句话的理解愈发深刻：不只是基因组序列，DNA 分子本身的三维结构对单个细胞的功能也有重要影响。

但是，每个细胞的基因组结构都不尽相同，怎么“看到”“摸清”它们？得益于不断更新的技术手段，科学家已构建出哺乳动物单细胞基因组的三维结构——这项 2018 年发表在《科学》上的研究，作者之一正是谢晓亮。

该成果的发表得益于一系列技术，其中一项新技术——单细胞染色质构象捕获技术（Dip-C）起到了关键作用。

当时，谢晓亮团队的博士后成员谭隆志参与了相关技术的开发工作。而本次发表在《细胞》上的新成果，就是凭借 Dip-C 等技术获得的。

“过去的技术无法测量单细胞的三维基因组结构，此前也没有哺乳动物大脑产后发



大脑皮层单个神经细胞的结构图，分辨率 20kb。图片来源：谢晓亮课题组

育的单细胞数据。”论文第一作者、斯坦福大学生物工程系博士后谭隆志告诉《中国科学报》。

不断精进的单细胞测序技术

2012 年，谢晓亮课题组推出单细胞全基因组均匀扩增的新方法——多重退火循环扩增法（MALBAC），大幅提高了单细胞测序的通量和精确度。

“MALBAC 是一项非常独特的、创新的单细胞测序技术。”谭隆志表示，该技术从设计层面入手，注重提升扩增均一性，能够灵敏、准确地测量单细胞中含量极少的 DNA 和 RNA。

这之后，该课题组一直致力于开发高精度的单细胞测序方法。2017 年，谢晓亮和同组

的陈崇毅、邢栋、谭隆志、李恒等人采用 RNA 而非 DNA 拷贝来扩增基因组，推出的单细胞基因组线性扩增（LIANTI）进一步提升了测序的均一性和准确性。

从生物体角度来看，人类、相当一部分高等动物都是二倍体。但基因组学诞生后的很长一段时间里，单个二倍体细胞的结构测量无法实现。2018 年，为了将研究范围从单倍体拓展到二倍体，课题组开发了 Dip-C 技术。人类的 46 条染色体平分为 2 套，套内的 23 条染色体分别来源于父母，这之中的序列相似度高达 99.9%，差异非常细微，但通过 Dip-C 技术，研究者可以对两套染色体进行区分。

“迄今为止，Dip-C 仍然是测量单个二倍体细胞高分辨率 3D 全基因组结构的唯一方法。”谭隆志表示。

随着测序技术的不断精进，相关的研究发现也越来越多。比如作为细胞“大脑”的细胞核，其内部的染色质在细胞特异性基因表达中发挥着重要作用——视觉和嗅觉都与高度专门化的功能神经元密切相关，而这些神经元的基因组有着独特的三维结构，很可能决定着相应的功能。

本次新发表的研究中，谢晓亮等人用到了 MALBAC 技术的升级版：MALBAC-DT（数字转录组学）。进一步提高灵敏度和准确度后，课题组首次得到了哺乳动物大脑在产后发育过程中的单细胞转录组图谱，具体数量为 3517 个。而借助 Dip-C 技术，他们完成了 3646 个三维基因组结构图集。

向理解脑内神经发育更进一步

根据这些数据，他们得到不少有趣的发现。比如小鼠出生后，大量基因被动态表达，从而形成初生、成年两个基因表达模组。“这

说明初生与成年大脑在基因表达上有巨大差异，并可能影响大脑认知功能的形成。”谭隆志表示。

而将三维基因组图集和转录组图集结合起来看，谭隆志等人发现，小鼠出生后一个月内，其大脑在三维结构和转录组层面都有变动，这意味着大脑的确在分子层面发生了转化。

“这一转化恰好发生在大脑开始接收外界感官刺激的时期，即小鼠出生后第一个月。”谭隆志说。

那么，这些分子层面的变化是由外界感官刺激引起的吗？

针对这一问题，课题组从视觉研究入手，将出生的小鼠饲养于黑暗环境中，避免其受到视觉刺激。但他们发现，这些“暗中饲养”的小鼠视觉皮层的三维基因组和转录组转化几乎都不受后天影响，因此答案是否定的。

另一个有趣的发现是，先前研究中，谭隆志与谢晓亮等人发现嗅觉细胞的基因组内有独特的内移现象：很多平时处在细胞核表面的基因区域，会在神经细胞分化时大幅移向细胞核内部。而这种现象对嗅觉受体调控有重要作用。

而在本次发表的研究中，课题组发现这种内移现象同样存在于大脑的各种神经细胞中，大约发生在小鼠出生后的一个月内。“这一发现表明，中枢与周围神经细胞系在三维基因组结构方面可能共享某些特殊通路，未来可以深入研究。”谭隆志说。

接下来，课题组还会拓展现有技术的应用范围，并继续开发测序新方法。谭隆志表示，他们将进一步测量单个细胞的三维基因组结构、转录组或其他组，“生物方面，我们将测量更多器官、更多年龄的更多细胞，更全面地解释哺乳动物发育的分子原理”。

相关论文信息：
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.12.032>

简讯

中科院南海海洋所两项成果获海洋工程科学技术奖

本报讯 记者日前从中国科学院南海海洋研究所获悉，该所“红树林对极端环境响应及其分子生态学适应机制”项目和“南海碎礁规模化人工繁育和中培技术体系构建及其在生态修复中应用”项目，分别荣获中国海洋工程咨询协会颁发的 2019 年度海洋工程科学技术奖基础研究类、社会公益类一等奖。

据悉，“红树林对极端环境响应及其分子生态学适应机制”项目阐明了红树林抗污染机理及其分子生态学机制，揭示了其对异常气候变化响应与适应机制，阐明了其湿地物质循环过程及其微生物调控机制，建立了红树林生态系统评价与修复技术体系。

“南海碎礁规模化人工繁育和中培技术体系构建及其在生态修复中应用”项目填补了国内碎礁规模化人工繁育技术空白，实现了碎礁苗种的规模化生产，开创了国内碎礁资源生态恢复示范应用先例。（朱汉斌 黄蔚霞）

首个灭菌消毒场景智能机器人标准发布

本报讯 近日，我国首个应用于灭菌消毒场景的智能机器人运行条件标准在山东正式发布。

据介绍，该标准由山东省工业和信息化厅提出，山东省人工智能标准化技术委员会归口，由创泽智能机器人集团股份有限公司牵头，山东大学、中国软件评测中心、山东省电子信息产品检验院、山东诺博特智能科技有限公司、山东省物联网协会等单位共同起草，广泛征求卫健委、医院等单位意见，确保标准的实用性。

该标准对贯彻落实统筹推进新冠肺炎疫情防控工作需求、促进“医养健康+人工智能”和推动山东省人工智能产业发展具有重要意义。（廖洋）

2020 年祁连山生态绿皮书发布

本报讯《祁连山生态绿皮书：祁连山生态系统发展报告（2020）》（以下简称 2020 年祁连山生态绿皮书）日前由社会科学文献出版社出版发行，该系列绿皮书由兰州大学教授丁文广、勾晓华和李育联合北京师范大学、中国科学院等科研院所组建的跨学科团队编撰，已连续出版 3 年。

丁文广表示，2020 年祁连山生态绿皮书总结认为，下一步祁连山国家公园应当研究启动生态旅游，建立健全生态补偿机制，创新绿色经营理念，建立祁连山国家公园可持续发展生态善治的长效机制，实现“绿水青山”向“金山银山”的转化，探索一条在发展中保护、在保护中发展的新道路。

绿皮书是“中国科学院战略性先导科技专项（A 类）”项目课题“祁连山生态系统变化归因与善治对策”的主要成果之一，也是第二次青藏高原科考的相关研究成果之一。（王进东）



温室气体及碳中和监测评估中心启动

本报讯（见习记者辛雨）近日，中国气象局召开“温室气体及碳中和监测评估中心启动暨碳中和和科学问题研讨会”，宣布启动运行温室气体及碳中和监测评估中心（以下简称碳中和中心）。会议由中国科学院院士秦大河主持。

碳中和指通过平衡二氧化碳排放量与去除量（包括碳汇、捕获和埋存）或完全消除二氧化碳排放量，实现净二氧化碳零排放。

中国工程院院士张小曳介绍，中国气象科学研究院牵头组建碳中和中心，是紧密围绕国家绿色—低碳—高质量发展 and 应对气

候变化的需要。

“我们力争用 3 到 5 年的时间，成为我国碳中和监测评估相关研究和应用技术开发的核心支撑机构，重点针对温室气体进行监测分析，并对碳循环、碳中和路径进行评估，实现评估应对气候变化行动有效性的能力。”张小曳说。

与会专家一致认为，组建碳中和中心意义重大、方案可行，并为该中心的建设和发展建言献策。

中国工程院院士郝吉明认为，碳中和中心的成立符合中国长期低碳发展战略。“除

了二氧化碳，短寿命温室气体也和环境空气质量密切相关，其涉及到的气体种类多、变化幅度大。”郝吉明建议，应给予短寿命温室气体更多关注。

此外，他还提到，碳中和涉及碳排放、碳汇等多方面内容，碳汇的测量要选择不同的生态系统，通过多方面测量达到闭环监测的目的。

中国工程院院士丁一汇提出，相关监测和鉴定的仪器设备亟待解决“卡脖子”问题。他希望，碳中和中心在开展相关工作的同时，要注重相关监测仪器的自主研发，加快国内仪器的研制速度，真正实现独立自主。

发现·进展

扬州大学等

石墨烯携手铜离子 高效抗菌又无毒

本报讯（记者李晨 通讯员吴锡平）近日，扬州大学涂育松、复旦大学谭颀文和华东理工大学方海平课题组合作，利用铜离子功能化石墨烯实现选择性的显著抗菌活性。相比环境铜离子，其抗菌活性提升两个数量级，在极大增强石墨烯抗菌活性的同时，对哺乳动物细胞表现为无毒性。相关论文发表于《先进功能材料》。

涂育松与合作者在前期研究石墨烯与细菌细胞膜相互作用时发现，细胞膜上的磷脂分子会被石墨烯抽取，导致细胞膜破坏，他们据此提出一种可能的石墨烯抗菌分子机制。此抗菌分子机制引起国内外同行广泛关注和尝试，但增强效果均未能超过两倍。

在最新成果中，他们提出利用铜离子来功能化石墨烯的抗菌机制。理论计算表明，石墨烯通过铜离子与石墨烯之间的离子 π 相互作用，大量吸附铜离子形成石墨烯铜离子复合物；通过带有正电的石墨烯铜离子复合物与带有负电的细菌细胞膜之间的静电作用，石墨烯展现独特功能性，不仅快速将铜离子大量运送并富集于细菌表面，而且离子 π 的相互作用可让铜离子价态转变，从而实现显著抗菌活性。

同时，他们发现，这一抗菌机制对带负电的细胞是有效的，而对于本身为电中性的哺乳动物细胞而言并不起作用，因此实现了选择性的显著抗菌活性。

涂育松表示，由于病变细胞如癌细胞等同样带有负电，所以该类石墨烯功能化抗菌机制也为高效和选择性的抗癌活性设计提供了指导。

相关论文信息：<https://doi.org/10.1002/adfm.202008018>

山东第一医科大学附属青岛眼科医院

发表生物工程角膜研究两项新成果

本报讯（记者廖洋 通讯员赵英佐）近日，山东第一医科大学附属青岛眼科医院谢立信院士团队在生物工程角膜领域取得的两项最新研究成果，先后被《生物材料学报》《眼表》杂志接收发表。

我国现有角膜盲患者 300 余万，角膜移植是患者复明的主要手段，但由于角膜供体材料严重匮乏，每年仅有不到 1 万名患者通过角膜移植复明，绝大多数患者在等待供体过程中发展为晚期严重角膜病，甚至失去眼球。因此，研发角膜替代和修复材料是亟须解决的重大科学问题。

在一项研究中，研究人员应用天然交联剂原花青素 / 牛血清白蛋白这一保护性交联体系，在有效提高脱细胞角膜稳定性的同时，减轻了交联反应对透明度的影响，并可实现组织再生。

在另一项研究中，研究人员制备了一种脱细胞角膜来源的可注射水凝胶，探讨了其对局灶性角膜上皮和基质再生的影响，发现其具有快速成胶、相容性和透明度高、促进再生、降低瘢痕修复的作用。由于该水凝胶具有原位成胶和可注射的特点，对于局灶性角膜损伤有望实现非手术治疗，同时降低排斥反应和治疗成本。

相关论文信息：
<https://doi.org/10.1016/j.actbio.2020.07.035>
<https://doi.org/10.1016/j.jtos.2020.07.020>

中科院上海光学精密机械研究所

提出产生携带轨道角动量的电磁孤子方案

本报讯 中科院上海光学精密机械研究所强场激光物理国家重点实验室在携带角动量的电磁孤子研究方面获得新进展。研究团队提出一种利用相对论强度的圆偏振激光与等离子体相互作用产生携带轨道角动量的电磁孤子的方案，并揭示出其中的物理本质是光的自旋角动量转化为轨道角动量。相关成果近日发表于《光学快报》。

涡旋在自然界无处不在，其中包含复杂的非线性过程。涡旋不仅表现在物质结构中，还表现在电磁场的结构中，比如涡旋光。具有轨道角动量的涡旋光在显微成像、光通信、粒子操纵、光学捕获及光镊等领域发挥了重要作用。迄今为止，涡旋光主要通过螺旋相位板、相控天线阵列以及空间光调制器产生。另外，光子不仅可以携带轨道角动量，还具有与偏振相关的自旋角动量，利用一些光学元件可以实现光场的自旋角动量到轨道角动量的转化。

电磁孤子作为激光等离子体相互作用中一种特殊现象被广泛研究。在电磁孤子结构中，入射激光能量被捕获在等离子体内，形成一个稳定的电磁波包的结构。如果对这种稳定的电磁结构加以调控，将会产生更多潜在的应用。

在这项研究中，研究人员发现将圆偏振激光入射到低密度等离子体中时，可以在等离子体内部实现自旋角动量到轨道角动量的转换，形成携带角动量的电磁孤子。在圆偏振激光进入等离子体的过程中，在激光离轴处的等离子体会产生轴向震荡，正是这种轴向震荡在角动量转换过程中起到了重要作用。由圆偏振激光驱动的携带角动量的电磁孤子揭示了诸如时空和偏振对称性破缺等特性，有助于深入了解激光与等离子体相互作用及角动量转换。（黄辛 李中鹏）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1364/OL.414087>