



新浪微博 <http://weibo.com/kexuebao>

从“1”开始 实现“0”的突破

——大规模斑马鱼定向突变体库建成记

■本报见习记者 荆淮桥

斑马鱼,因全身布满多条深蓝色条纹似斑马而得名。这种不起眼的生物,却是撬动许多学科发展的基础——其基因组和人类基因组相似度达 87%,因此被应用在生命科学、健康科学和环境科学等领域的研究中,与线虫、果蝇、小鼠一样,是常用的模式生物。

从 2013 年开始,在中国科学院院士朱作言、孟安明的号召下,国内 30 多家实验室先后加入到“斑马鱼 1 号染色体全基因组敲除联盟”(ZAKOC)。经过 6 年协作攻关,科学家针对斑马鱼 1 号染色体上的 1333 个基因进行系统性基因敲除,成功敲除了其中 1029 个基因,实现了中国斑马鱼资源库“从 0 到 1”的突破,也为相关学科开展研究奠定了基础。

在国家“十三五”科技创新成就展上,由中科院水生生物研究所(以下简称水生所)牵头完成的这一成果——“建成自主知识产权的大规模斑马鱼定向突变体库”入选基础研究展区,出现在生物科技相关成果的第一展板上。

做基础研究的基础

与小白鼠相比,斑马鱼繁殖力强、发育迅速、胚胎透明、体外受精、体外发育等生物学特征,更加便于科学研究。但在 2012 年前,国内对斑马鱼的研究却非常“小众”,只有少数实验室在开展相关研究。

而在同一时期,美国、欧洲都建成了斑马鱼资源中心,澳大利亚等地区也建有斑马鱼库。此前,欧美国家发起过几次“从表型到基因型”的正向遗传学突变体库构建和筛选计划,但这些突变体全部保存在国外,中国科研人员很难获取,加之知识产权等原因,转化研究更加受限。

“没有斑马鱼研究作为基础,多学科基础研究很难开展。”水生所研究员孙永华介绍,开展斑马鱼研究是许多“基础研究工作的基础”。因此,建立自己的斑马鱼资源库和自主知识产权的斑马鱼突变体库尤为迫切。

国家层面也意识到斑马鱼研究的重要性,2012 年 10 月,国家斑马鱼资源中心在水生所成立,主要任务就是为国内收集、创制、整理、保藏和分享斑马鱼研究资源。

然而设立中心只是第一步,如何大规模创制和收集斑马鱼系资源才是迫切需要解决的问题。几个月后,新一代基因编辑技术 CRISPR/Cas9 系统问世,让中国斑马鱼研究人员

看到了曙光。

“那时,‘基因剪刀技术’刚被证实有效,大家敏锐地意识到这个技术能够非常高效地定制我们所需要的斑马鱼品系。”孙永华回忆道。

2013 年 2 月,CRISPR/Cas9 技术被成功应用于斑马鱼。在水生所、清华大学、中科院动物研究所、北京大学等 24 家机构的 30 多名学者迅速集结,组成了 ZAKOC,开启了“从基因型到表型”的斑马鱼大规模反向遗传学筛选研究。

打造斑马鱼研究“国家队”

“当时大家已经意识到,斑马鱼是一种很重要的实验材料。只有中国积累起足够的实力,才能去谈国际合作问题。只跟在别人后面做,必定受制于人。”北京大学生命科学学院教授张博是该联盟的发起人之一。她表示,尽管有很多不确定性,但意识到其中的战略意义,国内斑马鱼界的力量很快以水生所为中心集结起来。

“大家一致认为要从斑马鱼的 1 号染色体开始敲。”孙永华表示,斑马鱼有 25 条染色体,其中 1 号染色体有 1300 多条基因,基因数量是 25 条染色体的平均数,作为样本非常合适。

虽然大家的热情高涨,但现实“捉襟见肘”。一方面,作为重要的模式动物,斑马鱼的基因敲除技术在当时仍不成熟,极大限制了其基因功能研究。

“最大的挑战在于没有前人做过,这是‘基因剪刀技术’出现后,首次在脊椎动物上大规模应用,谁也不知道会发生什么,只能见招拆招。”水生所高级工程师潘鲁漫 2014 年加入项目,在她看来,正是大家毫无保留的互相帮助,才能“逢山开路,遇水架桥”。

据介绍,先后有 30 多家实验室参与项目,实



国家斑马鱼资源中心 1 号主鱼房(上图);斑马鱼 水生所供图

验空间的完成度也难免会有差异。“遇到困难,大家首先想的总是怎么配合解决问题。”孙永华表示,经常是某一家遇到瓶颈“敲不动”了,其他实验室就主动回来接着“敲”。

每隔一段时间,所有参与计划的科研人员还会相互邀约,举行项目协调会,了解彼此进展,及时调整研究方案和策略。“具有协作精神是这支队伍最大的特点。院士作为领衔科学家把控方向,各实验室开展工作也能劲往一处使。”孙永华说。

另一方面,作为一个自发的科研联合攻关团队,这项工作并没有专项经费支持。鱼要吃,人要吃饭,实验室也要运转,都是最现实的问题。绝大部分时候,能采取的方法只有一种:省吃俭用,自筹经费。

“支撑大家坚持下去的,是作为中国科学家的责任感。”张博坦言,仅她所在的实验室,前后就有二三十人参与到这项工作中。大部分都是幕后英雄,尤其是研究生们。“但通过参与这项工作,让更多的青年科研人员掌握了最前沿的技术,成为我们的生力军。”

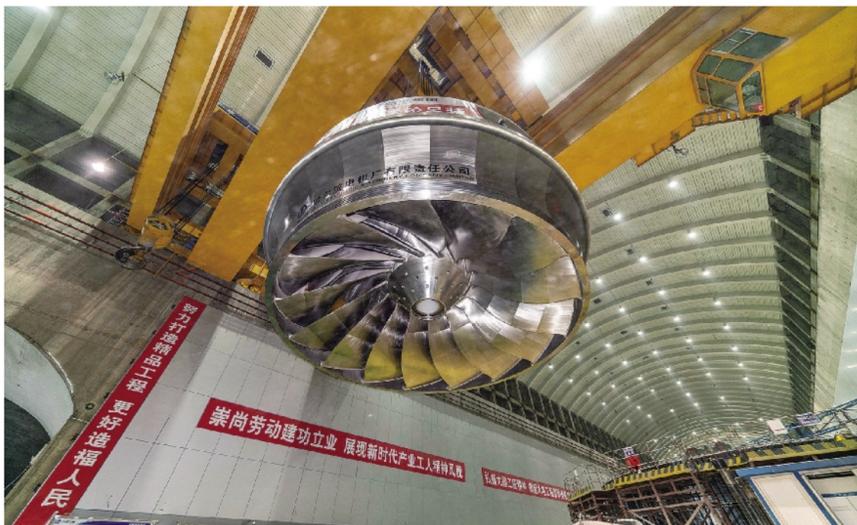
(下转第 2 版)

“十三五”科技创新成就巡礼

白鹤滩水电站 全部机组投产进入倒计时

据三峡集团白鹤滩工程建设部消息,白鹤滩水电站最后一台机组——9 号水轮发电机组转轮日前顺利完成吊装。至此,白鹤滩水电站 16 台百万千瓦水轮发电机组全部吊装完成,标志着全部机组投产进入倒计时。图为 9 号水轮发电机组转轮吊装现场。

白鹤滩水电站是实施“西电东送”的国家重大工程,是全球单机容量最大的水轮发电机组,也是总装机容量仅次于三峡工程的世界第二大水电工程。 新华社发(张承摄)



美国批准新冠口服药紧急使用权



寰球眼

本报讯 据《科学》报道,当地时间 12 月 22 日,美国食品药品监督管理局(FDA)批准了辉瑞公司开发的抗新冠病毒口服药 Paxlovid 的紧急使用权。这是继英国上个月批准使用的美国默克公司新冠口服药 Molnupiravir 后,第二个获得相关国家监管许可的抗新冠病毒药物。

FDA 药物评估和研究中心主任 Patrizia Cavazzoni 表示:“Paxlovid 是在对抗新冠过程中向前迈出的重要一步。”

辉瑞公司的研究人员最初在 2003 年设计了一种冠状病毒蛋白酶抑制剂,用于治疗 SARS。新冠肺炎暴发后,该药物的相关工作重启,并很快在细胞培养和动物实验中表现出对新冠病毒的抵抗作用。但由于这种药物必须通过输注的方式给药,所以研究人员调整了它的结构,使其更易于溶解,这意味着它可以被包装成药丸。

Paxlovid 由 nirmatrelvir 和 ritonavir 两种药片组成,需在新冠症状出现 5 天内开始服用,并持续服药 5 天。FDA 已批准 12 岁及以上、新冠病毒阳性且有重症高风险的成人和儿童使用 Paxlovid。

辉瑞公司报告称,最终的临床试验分析显示,在至少有一种患重症新冠风险因素(如糖尿病或肥胖)且未接种疫苗的患者中,该疗法减少了 88%

的住院和死亡风险。

抗病毒药物预计不会对新冠病毒的传播产生立竿见影的抑制效果。但是,只要相关药物能够在合理的价格广泛提供,就可以通过防止更多的患者住院和死亡,在一定程度上减轻卫生系统的压力,并改变新冠流行的进程。辉瑞公司表示正在努力确保全世界都能获得这种药物,并将以折扣价向低收入国家提供药物。

FDA 在没有召开咨询委员会会议的情况下批准了 Paxlovid 的方案,这或许反映了奥密克戎病例的激增将给美国医院系统带来巨大压力。欧洲药品管理局(EMA)仍在审查 Paxlovid,但本月,鉴于新冠病毒在欧盟各地不断上升的感染率和死亡率,EMA 建议各国可以在紧急情况下使用 Paxlovid。 (辛雨)

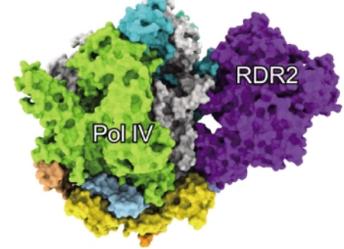
植物中独特双链 RNA 合成机制获解析

本报讯 中科院分子植物科学卓越创新中心研究员张余团队和研究员王佳伟团队与浙江大学教授冯钰团队合作,首次解析了 Pol IV-RDR2 蛋白复合物的三维结构,并提出了 Pol IV-RDR2 以双链 DNA 为模板合成双链 RNA 的独特分子机制。该研究成果 12 月 24 日在线发表于《科学》。

转座子最早由美国遗传学家芭芭拉·麦克林托克在玉米基因组中发现,它在高等生物基因组中广泛存在。转座子能够在宿主基因组中“复制和粘贴”自己的 DNA,以达到其自我“繁殖”的目的,该活动会对基因组的稳定性构成严重威胁。高等生物通过给转座子 DNA 打上一个甲基的化学烙印,抑制转座子的活动,从而维持基因组的稳定性。在高等植物中,两种执行不同功能的蛋白质机器 Pol IV 和 RDR2,它们协作生产一段双链的向导 RNA 分子,帮助植物细胞精准地给转座子 DNA 加上甲基化烙印,抑制转座子的活动,从而维持基因组的稳定性。在高等植物中,两种执行不同功能的蛋白质机器 Pol IV 和 RDR2,它们协作生产一段双链的向导 RNA 分子,帮助植物细胞精准地给转座子 DNA 加上甲基化烙印,抑制转座子的活动,从而维持基因组的稳定性。在高等植物中,两种执行不同功能的蛋白质机器 Pol IV 和 RDR2,它们协作生产一段双链的向导 RNA 分子,帮助植物细胞精准地给转座子 DNA 加上甲基化烙印,抑制转座子的活动,从而维持基因组的稳定性。

Pol IV 是植物细胞核编码的第四种 RNA 聚合酶,与真核生物的 Pol I、Pol II 和 Pol III 相比,其基因组转录区域、相互作用转录因子、工作方式以及生理功能都有显著区别。近 30 年来,Pol I、Pol II 和 Pol III 的三维结构陆续得到解析,然而 Pol IV 的三维结构和工作方式仍未解。

“Pol IV 和 RDR2 很像两个分管不同 RNA 合成工作的独立车间,我们研究发现它们很聪明地合并在一起,并在两个原本独



Pol IV-RDR2 复合物三维结构 课题组供图

立的车间之间建造了一个内部通道。”张余说,Pol IV 合成车间的工作以双链 DNA 为模板合成单链 RNA,合成出的单链 RNA 产物就可以通过内部通道直接传送到 RDR2 的合成车间,从而使 RDR2 能够直接以单链 RNA 为模板,合成双链 RNA。据此,研究人员提出,蛋白质机器 Pol IV-RDR2 复合物就像一个高效合成双链 RNA 的“工厂”,以双链 DNA 为模板,在蛋白质机器内部传递单链 RNA 中间产物,连续高效地合成双链 RNA。

该研究成功解析了真核生物第四个 RNA 聚合酶的结构,揭示了双 RNA 聚合酶复合物的独特构造和协同工作机制,提出了转录蛋白质机器的新型工作模式。(黄辛)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1126/science.abj9184>

研究攻克电卡制冷效应工程应用难题

本报讯(见习记者田瑞颖)12 月 23 日,上海交通大学机械与动力工程学院副教授钱小石、教授陈江平团队,与该校物理与天文学院、自然科学院教授洪亮课题组、化学化工学院教授黄兴溢课题组组成的跨学科交叉研究团队,通过精巧设计分子缺陷调控弛豫铁电材料,制备了一种极化高熵高分子,显著提高了低电场下的巨电卡效应,并首次将循环寿命提高至逾百万次。相关研究成果发表于《自然》。

巨电卡效应是一种奇异的凝聚态物理现象,利用电介质充放电过程中的可逆电致温变组成制冷循环,逆着温度梯度输运热量。电卡制冷系统使用介电电容器制冷,电能损耗小、效率高,具有零温室效应潜能、易于小型化/轻量化等特点,是实现双碳目标的前瞻技术之一。然而,目前最优的制冷电介质仍需极高外加电场,才能产生工业化可用的降温效果,而高电场在实际样机工作过程中,极易造成材料老化与击穿,如何提升

材料在低电场下的电致温变是应用领域亟需攻克的难题。

研究人员通过设计一系列极化高熵高分子,显著增强了高分子的本征电致温变,无需异质材料掺杂。在较低外加电场(50 MVm⁻¹)的驱动下,这种极化高熵材料表现出的电卡效应是目前最优制冷高分子的近 4 倍。多种结构表征均表明,高熵高分子同时具备更高的结晶度与更小的晶粒尺寸,据此可推测材料内呈现极化单元数量的显著增长,系统具有更高的自由度与极化熵。

研究人员发现,该高熵高分子能够在实现低场巨电卡效应的同时表现出较高的机械强度,有利于探索该型材料后续产业化工艺。此外,相同工况下,循环寿命提高超过 2 万倍,使用该型高熵高分子的主动回热型制冷系统理论温跨超过 50 摄氏度、大温跨工况下热力学完善度超过 80%。

相关论文信息: <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04189-5>

气象科学“老战士”曾庆存

■本报记者 倪思洁

很多人都有出门前看一眼天气预报的习惯。在很久以前,预测天气全凭经验,例如民谣中说“朝霞不出门,晚霞行千里”“燕子低飞蛇过道,蚂蚁搬家雨就到”。此后,尽管出现了简单的地面观测设备,天气预报还是依赖预报员的经验。如今,天气预报靠气象卫星、计算机等设备进行参数运算,预报精度大幅提高。

从过去靠经验,到如今靠科学,我国天气预报的这一重大转变历程中,有一位重要人物——国家最高科学技术奖得主、中科院院士、气象学家曾庆存。

在中科院大气物理研究所科研楼的 8 层,曾庆存有一间约 20 平米的办公室。尽管已经 86 岁高龄,但只要身体允许,曾庆存一定会来这里办公。他说,气象科学领域还有很多难题没有解决。作为一名气象科学的“老战士”,他仍然奋战在气象科学的第一线。

“科学研究很少有容易的事”

1935 年,曾庆存出生于广东阳江一个贫困的农民家庭。1952 年,他以优异的成绩考入北京大学物理系。由于当时新中国亟需气象科学人才,他听从国家安排,被分配到气象专业。

1957 年,曾庆存被选拔派遣至苏联科学院应用地球物理研究所学习,师从国际著名气象学家基别尔。鉴于曾庆存的勤奋与对气象的深刻理解,基别尔决定把当时国际气象学未解的难题交给他——应用斜压流体力学原始方程做数值天气预报。

这是一道困扰了国际学者半个世纪的难题。出于对曾庆存的关心,不少师兄都反对导师的做法:“如果他做不出来,毕不了业,怎么办?”可是,曾庆存却凭着“初生牛犊不怕虎”的勇气,毫不犹豫地接了下来。

经过苦读冥思、反复试验,他最终从分析大气运动规律的本质入手,想出用不同方法分别计算不同过程的方式,首创求解大气运动原始方程组的“半隐式差分法”。那一年,曾庆存只有 26 岁。

此后,围绕数值天气预报和气候预测的实际问题,曾庆存又创立了“标准层结扣除法”“平方守恒格式”等新方法,这些方法如今都被应用在数值天气预报的业务工作中,使数值天气预报精度更高、更稳定、更快捷。

回想往事,曾庆存感慨:“科学研究的生涯往往是困难重重的,很少有容易的事,特别是研究一个全新的或很复杂的问题时,往往似乎是无路可通,需要勇气、信心和毅力。只要问题提得正确,相信必定有解决的办法,要锲而不舍,不达目的誓不甘休。”



曾庆存

国家自然科学基金委供图

科研路上的“一滴水”和“一杯水”

回忆起过去的科研历程,曾庆存最忘不了的是国家自然科学基金给他的“一滴水”和“一杯水”。

曾庆存从国家自然科学基金委申请了以气候动力学和气候预测理论为题的研究项目,并获得资助。在曾庆存看来,这是他科研历程中非常珍贵的“一滴水”,如同雪中送炭。

在此之前,曾庆存带着团队在国际上最先研制出了“跨季度气候数值预测”的方法。有了这个方法,就可以通过试验提前一个季度预测下一季度的雨雪早涝等情况。

但是,方法尽管有了,却仍有待验证。在这方面自然科学基金起了很大作用。尽管当时项目的经费不多,却为他团队系统验证评估这一方法并将其推向气候预测业务使用提供了宝贵支持。

2008 年和 2016 年,曾庆存等人在开展地球系统模型研究时,又获得两个国家自然科学基金项目的资助,这两个项目被曾庆存比喻为“一杯水”。

“有了这杯水,我们的研究可以生长了,我非常感激。”曾庆存说,“我们现已建立了中国自主研发的比较完整的中科院地球系统模式(CAS-ESM2),参加第六次国际耦合模式比较计划(CMIP6),我们的模式有不少独创之处;同时自然科学基金项目促成了中科院向国家申请到建设‘地球系统数值模拟大科学装置’。这大大推动了我国地球系统模式的发展和运用,践行了赵九章先生提出的地球科学理论化和工程技术化的理念。由此我深刻体会到自然科学基金对促进我国基础研究水平提升的重要作用。” (下转第 2 版)