

# 至少是人类 13 倍！非洲肺鱼基因组破解

■本报实习生 张思璇 记者 胡珉琦

在生物从水生过渡到陆生的过程中，四足动物的演化阶段发挥着重要作用。而目前已知还活着的、与四足动物最近的鱼类近亲便是肺鱼。

西北工业大学、华南农业大学、中科院武汉水生生物研究所和中国农科院深圳农业基因组研究所、华大基因研究院等单位联合解析了非洲肺鱼首个完整且高质量的超大基因组。相关研究成果 2 月 5 日在线发表于《细胞》。

## 异常庞大且高质量组装的基因组

“肺鱼拥有已知脊椎动物中最庞大的基因组，长期以来科学家们都未能对其解析成功，这使得脊椎动物从水生到陆生的研究缺失了一个关键环节。”论文通讯作者之一、西北工业大学教授王文告诉《中国科学报》。

非洲肺鱼基因组也许在各种肺鱼中是最小的，但其基因组大小至少是人类的 13 倍，有 400 多亿对碱基。因此，肺鱼基因组解析的工作量十分庞大，称得上是一项里程碑式的科学研究工程。

“要想解析这样庞大的基因组，必须自主开发相应算法和软件。”王文表示，该项目催生了两个三代测序组软件 NextDeno-vo 和 wtdbg.2.0，它们也成为了基因组学领域的通用软件。

“如此大的数据处理和比较还需要很强的计算生物学资源，以及敏锐细致的操控能力。”王文补充道，非洲肺鱼基因组不仅是目



手绘非洲肺鱼图。

王文供图

前解析的最大基因组，也是首个完整且高质量的超大基因组，染色体挂载率达 99% 以上。“这样一来，基因组解析技术得到了前所未有的跃升，今后基因组领域的相关研究需要达到的标准也会有所提高。”

## 肺鱼超大基因组之谜

非洲肺鱼基因组为何如此庞大？这在很大程度上归因于转座子。在非洲肺鱼演化过程中，LTR 类转座子大量扩增，经过数亿年持续插入原有基因序列，其基因组才变得如此庞大。

转座子又称“跳跃基因”，指的是一段很容易复制、插入，且对基因起调控作用的 DNA 序列。

“通常情况下，转座子特别活跃，能‘跳来跳去’。”王文解释，“它是基因组变异的强大驱动力，所以也能为基因组演化提供可塑性。”

而非洲肺鱼之所以有大量跳跃基因仍保持着稳定的演化过程，是因为其同时演化出

了抑制转座子在生殖系细胞表达的能力，从而大大降低了有害遗传变异产生的可能性。此外，肺鱼基因组虽然是人类 10 多倍，但其基因数目却与人类差不多，因为肺鱼拥有大量的超长基因。

神奇的是，肺鱼这些超长基因表达水平与短基因和其他物种的同源基因近似，表明肺鱼演化出了高效转录这些超长基因的机制。

与此同时，超长基因的长度增长速率也比短基因低，提示肺鱼中基因长度的增长速度也受到了自然选择的控制。

“物种在进化过程中总会找到变异与稳定之间的平衡机制，否则可能早就灭绝了。”王文说。

## “三步式”演化特征

解析基因组只是认知脊椎动物水生到陆生演化这一重大科学问题的第一步。结合多学科交叉思路和手段的深入分析，研究人员发现，非洲肺鱼在肺、四肢、脑等结构上都出

现了与陆生适应性状相关的遗传创新。

王文提到，从原始辐鳍鱼类到肺鱼再到四足动物的演化过程中，与呼吸相关的基因经过了三步演化，这也对应了脊椎动物从水生到陆生呈现的三步式演化特征。

“第一步，气呼吸能力和空气嗅觉的分子基础在硬骨鱼类共同祖先中出现；第二步，肉鳍鱼类的祖先中出现了更多呼吸相关基因和功能元件，使得它们的空气呼吸能力进一步加强；第三步，四足动物演化出了更多基因和功能元件从而具备了完备的空气呼吸能力，成功摆脱水的桎梏。”

与四肢运动相关的功能方面，演化也呈现渐进式创新的特点，四足动物的肱骨与基部辐鳍鱼的后鳍基骨为同源器官，桡骨可能起源于肺鱼和四足动物祖先，五指则起源于四足动物。

此外，研究人员还发现，和抗焦虑密切相关的蛋白神经肽 S 及其受体在肺鱼和四足动物的祖先中共同出现。

与此相吻合的是，大脑的杏仁核也是从肺鱼和四足动物祖先开始具备相对成熟的多分区结构。研究人员推测，肺鱼和四足动物的祖先在焦虑处理能力方面可能更强，以适应空气呼吸和陆地生活等完全不同的环境干扰。

“未来，我们将进一步深入研究生物演化过程中遗传创新的一些新功能元件，在此基础上，结合仿生学和再生医学等领域的内容增加一些应用层面的研究。”王文说。

相关论文信息：

<https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.01.047>

## 简讯

### 北京累计开放 200 条自动驾驶测试道路

**本报讯** 近日，由北京市自动驾驶测试管理联席工作小组指导，由北京智能网联产业创新中心及中关村智能交通产业联盟共同编写的《北京市自动驾驶车辆道路测试报告(2020 年)》(以下简称《报告》)正式发布。《报告》显示，北京已累计开放自动驾驶测试道路共计 200 条，里程达 699.58 公里；累计为 14 家自动驾驶企业的 87 辆车发放一般性道路测试牌照。

《报告》显示，北京市自动驾驶工作已经从“研发和道路测试阶段”迈向“特定区域的示范运营阶段”。截至目前，北京自动驾驶测试车辆安全行驶里程累计已超过 221.3 万公里，较 2019 年末增长了 112.8%，平均每月测试里程 9.8 万公里。(郑金武)

### 广东发布专利代理领域首个行业协会指引

**本报讯** 近日，广东专利代理协会发布了《广东专利代理协会高质量专利申请分级代理工作指引(试行)》(以下简称《指引》)。此举是国内省级专利代理协会首创，创造性地提出了“高质量专利代理服务的分级分类收费制度”。

《指引》从服务能力、文化、制度、人才等方面对协会会员单位提出了更高的要求，适用于广东专利代理协会会员单位的高质量专利代理服务相关工作，包括高质量专利代理的目标、要求、交付标准和收费标准建议，引导代理机构从多维度提升专利代理服务水平。

截至 2020 年底，广东省专利代理机构 538 家，分支机构 468 家，机构数量历史首次突破 1000 家，执业专利代理师 3162 人，代理行业从业人员约 2 万余人。(朱汉斌)



## “九期一”国际临床试验完成首例患者给药

**本报讯(记者倪思洁)** 近日，中国原研阿尔茨海默病新药“九期一”(甘露特钠胶囊，GV-971)国际多中心 III 期临床试验，在美国科拉第临床研究中心完成首例患者给药。继首例患者用药之后，未来 43 例已完成筛查的美国和加拿大患者经过评估后，符合入排标准的也将陆续进行随机入组给药。

据悉，随机入组的受试者，需要符合此次国际临床试验患者入组标准——轻度至中度阿尔茨海默病患者，且未服用其他抗阿尔茨海默病药物。

按照设计，“九期一”国际多中心 III 期临床试验将在北美、欧洲和中国等 14 个国家和地区分别设立约 200 家临床中心，开展为期 52 周的多中心随机、双盲双臂、平行组安慰剂对照、单药疗法临床试验，涉及 2046 名轻度至中度阿尔茨海默病患者，其中 40% 的临床试验患者将来自中国，北美和欧洲参加临床试验的患者数量各占 30%。在双盲期之后，还将开展为期 26 周的开放试验。

此前，“九期一”国内 III 期临床试验在全国 34 家三级甲等医院开展，共完成了

818 例受试者的服药观察。为期 36 周的 III 期临床研究结果表明，“九期一”可明显改善轻、中度阿尔茨海默病患者认知功能障碍，与安慰剂组相比，主要疗效指标认知功能改善显著，认知功能量表(ADAS-Cog)评分改善 2.54 分，且安全性好，不良事件发生率与安慰剂组相当。

据了解，“九期一”国际临床试验的 52 周双盲期研究，计划在 2025 年全部完成，并将于之后开展欧美地区的新药注册上市工作。

中科院水生生物研究所工作人员在鄱阳湖鄱湖水域对江豚进行体检(资料图)。

近日，新的国家重点保护野生动物名录正式公布。在全部保留原名录所有物种的基础上，新名录新增 517 种(类)野生动物。豺、长江江豚等 65 种由国家二级保护野生动物升为一级。

新华社发 傅建斌摄

## 发现·进展

中科院大气物理研究所等

## 疫情管控措施降低春节期间氨气排放

**本报讯(记者卜叶)** 近日，中科院大气物理研究所研究员潘月鹏团队与国家卫星气象中心的联合研究取得新进展。研究团队基于北京和其附近的河北省香河县的观测数据，采用机器学习随机森林算法评估了 2018~2020 年春节及疫情期间氨气浓度变化。研究发现，2020 年春节期间的疫情管控措施使北京城区氨气浓度降低近四成，这证实人类活动的确会影响大气氨气浓度。相关研究成果发表于《大气研究》。

通常，对比疫情前后污染物浓度的变化即可评估管控措施对空气质量的影响。然而，实际情况并没有这么简单。潘月鹏表示，偶尔出现的极端气象条件可能影响大气成分的扩散速度，进而掩盖人类活动造成的氨气浓度变化。同时，近年来我国污染物排放量持续降低，直接对比浓度的年际变化或导致误判。

为此，研究团队利用机器学习模型，剔除气象因素的影响，发现 2019 年和 2020 年氨气浓度均在春节期间降至最低点，印证了春节人口迁移会减少氨排放；剔除疫情期间排放的变化后，2020 年春节期间的城市氨气浓度预测值比观测值高出 39.8%，郊区则高出 24.6%，反映出疫情期间人类活动减弱会进一步减少氨排放。结合氨气稳定性氮同位素溯源技术，研究团队还解析出疫情期间城市机动车、工业和废弃物等非农业源氨排放减少了 6% 左右，证实了城市人类活动对大气氨变化的直接贡献。

相关论文信息：

<https://doi.org/10.1016/j.atmosres.2021.105490>

中国农科院作物科学研究所

## 揭示水稻叶型调控新机制

**本报讯(记者李晨)** 近日，中国农科院作物科学研究所作物功能基因组研究创新团队揭示了 *URL1* 基因通过形成转录抑制复合物，调控水稻叶片卷曲的新机制。相关研究论文在线发表于《植物生理》。

中国科学院作物科学研究所研究员李学勇介绍，叶片作为水稻光合作用的主要场所，其形态改良是水稻株型育种的重要目标之一。叶片适度卷曲有利于塑造紧凑株型、改善群体结构、提高光合效率和产量。目前虽已在水稻中克隆获得多个控制叶片卷曲的基因，但是各个基因在遗传和生化水平的关系仍然未知，有待于克隆更多基因，构建和完善水稻叶片卷曲分子调控网络。另外，已克隆的多数卷叶基因突变后伴随矮化、育性降低等不利产量性状，因此没能在育种中得以有效利用。

该研究通过诱变梗稻品种日本晴，获得了一份半显性内卷叶突变体 *Url1*，其叶片上表皮泡状细胞数目和面积减少，导致叶片内卷，因而该突变体株型直立，但株高、穗型、育性及籽粒大小均未受到不利影响，适宜在高密度条件下种植。

研究人员分离获得了 *URL1* 基因，进一步生化分析表明，*URL1* 参与形成转录抑制复合物，直接结合到泡状细胞发育正调控因子 *ACL1* 基因启动子上并抑制其表达，从而导致叶片卷曲。

这些结果表明 *URL1* 在水稻叶形调控中具有重要作用。该项研究有助于构建和完善水稻叶片卷曲分子调控网络，对水稻株型育种具有重要的理论和指导意义。

相关论文信息：

<https://doi.org/10.1093/plphys/kiab121>

中科院青岛生物能源与过程研究所等

## 开发微生物组功能校正算法

**本报讯(记者廖洋 通讯员刘佳)** 日前，中科院青岛生物能源与过程研究所单细胞中心与青岛大学计算机科学技术学院合作，开发了微生物组功能校正算法 *Meta-Apo*，为大规模菌群功能比较提供了一种新的解决方案。该方法在充分保证分析精度的同时，可大幅降低实验和计算成本。相关研究发表于《BMC 基因组学》。

微生物组功能的分析和比较，主要基于基因组序列进行代谢重建。路线之一是鸟枪法元基因组测序(WMS)，然而该方法成本高达 1000~2000 元/样本，且分析过程冗杂。第二个路线方法是通过扩增子测序，该方法利用 16S rRNA 等进化标记基因和其参照基因组之间的关联，亦能推断微生物组的功能，但该方法的功能重建结果常会出现较大偏差。

为了解决以上问题，单细胞中心生物信息研究组提出了 *Meta-Apo* 算法，通过挖掘 WMS 数据和 16S rRNA 扩增子数据之间的同构关系，利用少量 WMS 和 16S rRNA 数据进行训练，即对同一个菌群样本分别进行 WMS 测序和 16S rRNA 扩增子测序，以实现大规模 16S rRNA 扩增子测序样本的菌群功能校正。

研究结果显示，*Meta-Apo* 仅利用 15 例样本的数据对训练，进而基于 16S rRNA 扩增子对 5000 例人体肠道菌群样本进行功能预测和校正，其结果与同批样本基于 WMS 推断的菌群功能基本一致，且总测序成本仅为后者的 20% 左右。针对大规模菌群样本的功能重建这一目的，对全部样本用 16S rRNA 扩增子策略，同时用 WMS 策略测定其中的一小部分样本，将能在保证分析精度的前提下大幅降低实验和计算成本。因此，*Meta-Apo* 算法和相应的测序策略为大规模菌群功能分析项目的设计提供了一个重要工具。

相关论文信息：

<https://doi.org/10.1186/s12864-020-07307-1>

## 强迫与冲动：都让人喝酒更多？

### 研究揭示青少年酗酒行为成因新机制

**本报讯** 近日，复旦大学类脑智能科学与技术研究院青年研究员贾天野和教授冯建峰，以及英国剑桥大学教授 Trevor Robbins 共同领导的国际合作团队，在大样本纵向人类青少年队列中成功验证了最新的动物酗酒行为的神经调控模型，并结合人类影像行为数据的进一步分析结果，提出了内侧眶额叶(mOFC)对危机响应中枢“背侧导水管周围灰质”(dPAG)调控失调导致酒精滥用的双通路模型。

该双通路模型表现为：如果饮酒时 dPAG 的响应受到抑制，会导致个体忽略负面信号而产生强迫性酒精滥用；但常态下 dPAG 兴奋度过高的个体也更容易藉由酒精使用冲动性逃避当下状况，进而导致冲动性酒精滥用。相关研究成果近日发表于《科学进展》。

世界卫生组织 2018 年的报告显示，全球每年酒精滥用造成的死亡人数超 300 万人，

并占据了全球疾病和损伤负担总量的 5%。该报告同时显示，在 20~39 岁年龄组中约有 13.5% 的死亡与酒精使用有关。因此，对青少年早期酗酒行为形成原因及干预手段的研究和探索尤为重要。

该研究通过对比特定任务状态下的功能连接和一般状态的静息态(即无外界刺激)功能连接，揭示了 mOFC-dPAG 这一负面刺激调控网络在过度激活和过度抑制状态下都可能诱发酒精滥用这一全新的神经机制。

2018、2019 年发表在《科学》上的多个动物模型研究发现，一个包括了大脑皮层上脑区内侧前额叶，以及皮层下脑区纹状体(NAcc)、杏仁核中央核(CeA)以及 dPAG 的神经调控环路可能与鼠类的酗酒行为有关。

受到上述研究启发，研究组首先在大量人类青少年纵向数据 IMAGEN 中验证了

动物模型中的结果，发现仅在受到“相对惩罚”的状态下，mOFC 对 dPAG 的抑制性调控在 14 岁和 19 岁个体中都随酗酒行为的升高有关，这与 2019 年《科学》发表的其他研究组的动物模型结果完全吻合，即抑制对 dPAG 信号输入，会使得人或动物忽略负面刺激而产生“强迫性”酗酒行为。与此同时，受到“相对惩罚”状态下 mOFC 对 CeA 的抑制性调控的减弱，也会增强 14 岁个体的酗酒行为，这一发现也印证了其他研究人员 2018 年发表于《科学》的动物模型结果。

另一方面，研究组发现，在 19 岁个体的静息态条件下，mOFC 对 dPAG、CeA 以及 NAcc 的过度激活调控与酗酒行为的升高有关，并且这一致病机理由酗酒行为的重要风险指标“逃离当下状况的紧迫感”从中介导。研究组同时发现，mOFC-dPAG 过度抑制调

控与过度激活调控这两条酗酒行为的致病通路是独立工作的。

基于以上转化医学研究成果，研究组提出了 mOFC-dPAG 调控异常导致酗酒行为的双通路模型，即过度抑制 dPAG 会导致个体忽略负面信号而产生强迫性酗酒，但过度兴奋 dPAG 会使个体产生冲动性逃避行为，进而导致冲动性酗酒。

英国医学科学院院士、帝国理工大学教授 David Nutt 表示：“很多年轻人会出现酒精滥用及酒精依赖等行为，对这些行为的预测及解释具有挑战性。该纵向影像学研究为上述挑战提供了全新见解，并且其与老鼠模型的高度契合也将成为发展新治疗手段的契机。”(黄辛)

相关论文信息：

<https://doi.org/10.1126/sciadv.abd4074>