

“小柯”秀

一个会写科学新闻的机器人

《自然－生物技术》 深度学习预测 先导编辑效率和产物纯度

瑞士苏黎世大学的 Gerald Schwank 和 Michael Krauthammer 合作，研究通过深度学习预测先导编辑的效率和编辑产物的纯度。相关成果 1 月 16 日在线发表于《自然－生物技术》。

先导编辑是一种通用的基因组编辑工具,但需要对先导编辑器的引导 RNA(pegRNA)进行实验优化以实现较高的编辑效率。

研究人员进行了高通量筛选,以分析 92423 个 pegRNA 对 13349 个人类致病性突变 (包括碱基替换、插入和缺失)的主要编辑结果。基于该数据集,研究人员识别出影响先导编辑的序列背景特征,并训练了 PRIDICT(先导编辑 pegRNA 预测工具),这是一个基于注意力的双向递归神经网络。PRIDICT 可靠地预测了所有小规模遗传变化的编辑效率,对于靶标和非靶标的编辑,Spearman R 分别为 0.85 和 0.78。

研究人员在内源性编辑位点和外部数据集上验证了 PRIDICT,并显示 PRIDICT 评分高(>70)和低 (<70) 的 pegRNA 在体外不同细胞类型(12 倍)和体内肝细胞(10 倍)中编辑效率显著提高,突出了 PRIDICT 在基础和转化研究应用中的价值。

相关论文信息：
<https://doi.org/10.1038/s41587-022-01613-7>

《自然－遗传学》

增强子与启动子相互作用 绕过 CTCF 介导边界

美国国立卫生研究院的 Pedro P. Rocha 课题组发现,增强子与启动子的相互作用可以绕过 CTCF 介导的边界,并有助于表型的稳健性。相关论文 1 月 30 日在线发表于《自然－遗传学》。

研究人员表示,增强子如何激活其远端靶标启动子仍不完全清楚。

研究人员剖析了 CTCF 介导的环化如何促进和限制这种调控相互作用。通过利用小鼠突变体的一个等位基因系列,研究人员表明 CTCF 既不是 Sox2 基因与远端增强子相互作用所需的,也不是其表型所需的。在 Sox2 及其远端增强子之间插入 CTCF 基序的各种组合产生了具有不同绝缘程度的边界,这与转录输出的减少直接相关。然而,在外胚层和神经组织中,增强子接触和转录诱导都不能完全消除,并且插入也不能破坏着床和神经发生。

相比之下,在携带最强边界的突变体胚胎前肠中检测不到 Sox2 的表达,这些动物在该组织中完全表型地丢失了 Sox2。研究人员认为具有高密度调控活性的增强子簇可以更好地克服物理障碍,以保持忠实的基因表达和表型一致性。

相关论文信息：
<https://doi.org/10.1038/s41588-022-01295-6>

《自然－地球科学》

大规模火山活动触发 白垩纪中期海洋酸化事件

美国西北大学 Jones Matthew M 课题组在研究中取得进展。他们报道了由大规模火山活动引发的白垩纪中期海洋酸化的突然发生。相关研究 1 月 19 日发表于《自然－地球科学》。

白垩纪中期的大型火成岩省火山活动引发了大约 9450 万年前全球范围内海洋氧水平下降的事件,即海洋缺氧事件。有人假设,火山二氧化碳在地质上的快速脱气改变了海水碳酸盐的化学性质,影响了海洋生态系统、地球化学循环和沉积。

课题组报告了国际海洋发现计划在澳大利亚西南海域钻探的两个地点,这些地点以缺乏碳酸盐矿物的地层间隔的形式,展示了受抑制的远洋碳酸盐沉积的明确证据,记录了事件期间的海洋酸化。然后,研究组将大块沉积物中钼同位素的组成与火山活动开始时,浅滩中约 600kyr 海相方解石补偿深度的延长联系起来。

相关论文信息：
<https://doi.org/10.1038/s41561-022-01115-w>

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

刚成立一年多， 这家中心为何受联合国青睐？ (上接第 1 版)

发展前景如何？
卫星星座、平台共享、科技服务……

面向未来，郭华东介绍，在 SDGSAT-1 基础上，面向全球可持续发展空间观测需求，研究中心正在规划和论证可持续发展系列科学卫星，构建形成可持续发展卫星星座，为 2030 年议程和全球发展倡议实施提供建制化、体系化数据支撑服务。

研究中心还启动了“CBAS 全球 SDGs 伙伴关系计划”，2022 年，包括联合国人类住区规划署(联合国人居署)、芬兰赫尔辛基大学、泰国亚洲理工学院、北京大学、南京大学在内的 16 家中外机构成为研究中心合作节点，为科教研究、科学数据共享、行业应用与技术研发、国际合作与能力建设四类合作活动提供平台，助力联合国可持续发展目标的实现。

与此同时，研究中心还通过大数据平台，服务于 17 项可持续发展目标落实的分析、评估和监测工作。

“2023 年 3 月底，落实 2030 年可持续发展议程的进程就要过半，当前中国范围内与环境相关的可持续发展目标指标中，接近一半已经达标，可以说中国提前 7 年半实现了相关目标。”郭华东说。

他表示，从全球范围看，联合国 2030 年可持续发展议程的落实进程依然受阻。在全球发展倡议框架下，研究中心将持续利用科技创新和大数据应用手段，特别是面向发展中国家紧迫的发展需求，聚焦消除贫困、零饥饿、气候行动等多项 SDGs 指标，为落实联合国 2030 年可持续发展议程提供数据支撑和科技服务。

AI 首次成功从零生成原始蛋白质

本报讯 科学家创建了一个能够从头开始生成人造酶的人工智能(AI)系统。在实验室测试中，尽管人工生成的氨基酸序列与任何已知的天然蛋白质存在显著差异，但其中一些酶与自然界中发现的酶一样有效。相关研究成果 1 月 26 日发表于《自然－生物技术》。

该实验表明，虽然自然语言处理是为读写语言文本开发的，但至少可以学习一些生物学的基本原理。Salesforce Research 公司开发了名为 ProGen 的 AI 程序,使用下一代标记预测将氨基酸序列组装成人造蛋白质。

科学家表示,这项新技术可能比获得诺贝尔奖的蛋白质设计技术——定向进化更为强大,它将加速新蛋白质的开发,为已有 50 年历史的蛋白质工程领域注入活力。这些新蛋白质几乎可以用于从疾病治疗到降解塑料的任何领域。

“人工设计的性能比受进化过程启发的设计表现得更好。”该研究作者之一、美国加州大学旧金山分校药学院生物工程和治疗科学教授 James Fraser 表示,语言模型正在学习进化的各个方面,但它不同于正常的进化过程。“我们现在能够针对特定效果调整这些属性的生成,例如非常耐热或喜欢酸性环境,不会与其他蛋白

质相互作用的酶。”

为了创建这个模型，科学家只需将 2.8 亿种不同蛋白质的氨基酸序列输入机器学习模型，并让它在几周内消化信息。然后,他们使用来自 5 个溶菌酶家族的 56000 个序列,以及有关这些蛋白质的上下文信息对模型进行微调。

该模型迅速生成了 100 万个序列。研究团队根据它们与天然蛋白质序列的相似程度,以及 AI 蛋白质的潜在氨基酸“语法”和“语义”的自然程度,选择了 100 个序列进行测试。

在第一批由 Tierra 生物科学公司体外筛选的 100 种蛋白质中,该团队制作了 5 种人工蛋白质用于细胞测试,并将其活性与鸡蛋清中发现的一种酶(鸡蛋清溶菌酶,HEWL)进行了比较。在人类的眼泪、唾液和牛奶中也发现了类似的溶菌酶,它们可以抵御细菌和真菌。

其中两种人工酶能够分解细菌的细胞壁,其活性与 HEWL 相当。但它们的序列只有约 18%相同,这两个序列与任何已知蛋白质的相似性分别为 90%和 70%。

天然蛋白质中的一个突变就能使其停止工作。但在另一轮筛选中,研究小组发现,即使只有 31.4%的序列与任何已知的天然蛋白质相

似,AI 生成的酶仍显示出活性。

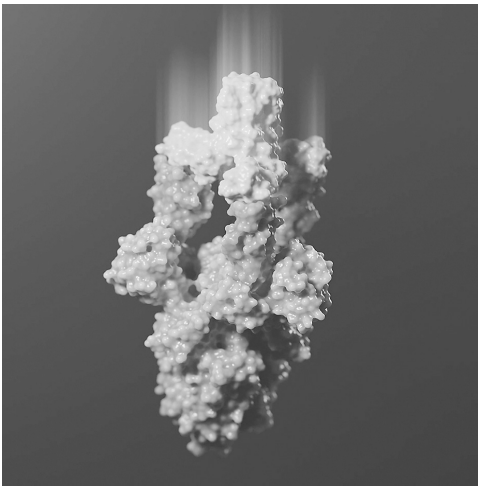
AI 甚至能够通过研究原始序列数据了解酶如何形成。X 射线晶体学测量显示,人造蛋白质的原子结构看起来和它们应有的样子一样,尽管这些序列是前所未有的。

2020 年,Salesforce Research 基于研究人员最初开发用于生成英文文本的一种自然语言编程开发了 ProGen。他们从之前的工作了解到,人工智能系统可以自学语法和单词的含义,以及其他使写作井井有条的基本规则。

“当你用大量数据训练基于序列的模型时,它们在学习结构和规则方面确实非常强大,能够了解哪些词可以同时出现,以及组合性。”该研究通讯作者之一、Salesforce Research 人工智能研究主管 Nikhil Naik 说。

对于蛋白质,设计选择几乎是无限的。溶菌酶和蛋白质一样小,最多约有 300 个氨基酸。但是有 20 种可能的氨基酸,这样就有 20³⁰⁰ 种可能的组合。鉴于无限的可能性,该模型能够如此轻松地产生酶是非常了不起的。

该研究第一作者、Profluent Bio 创始人 Ali Madani 说:“从头开始生成功能性蛋白质的能力表明,我们正在进入蛋白质设计的新时代。对



图片来源:IAN C. HAYDON

于蛋白质工程师来说，这是可用的多功能新工具,我们期待看到它的治疗应用。” (辛雨) 相关论文信息：
<https://doi.org/10.1038/s41587-022-01618-2>

研究人员宣布 将利用基因技术复活渡渡鸟

据新华社电 近日,美国一家生物技术公司宣布,计划利用基因技术复活 17 世纪灭绝的鸟类——渡渡鸟。

这家名为“科洛萨尔”的公司成立于 2021 年。此前该公司宣布计划利用基因技术复活猛犸象和澳大利亚袋狼,并将这些已灭绝物种带回其原始栖息地。1 月 31 日,该公司宣布创建一个鸟类基因组学小组,复活渡渡鸟。

据负责该计划的加利福尼亚大学圣克鲁斯分校教授贝丝·夏皮罗介绍,渡渡鸟灭绝是人类活动导致物种无法在其自然栖息地继续生存的典型案例。这种比火鸡还大的不会飞的大鸟被猎杀食用,它们的蛋也被人类饲养的猪或其他动物吃掉。复活这一物种并使它再次进入生态系统,也是人类修复受损生态系统的一种尝试。

夏皮罗介绍,目前团队已经根据渡渡鸟骨骼中提取的遗传物质对渡渡鸟的基因组进行全面测序。团队计划将其与渡渡鸟的近亲——现存的厄柯巴鸟等基因组进行比对,在此基础上,将尝试对厄柯巴鸟细胞进行基因编辑,使之类似渡渡鸟细胞。

虽然复活渡渡鸟本身不会带来经济收益,但公司在该项目中开发和应用的基因工具与设备在人类卫生和健康等方面的潜在用途吸引了大批投资者。该公司表示,截至目前公司融资总额已达 2.25 亿美元。

然而也有批评人士表示,这样巨额的资金本可以拿来保护当前已濒危的动植物物种。防止物种走向灭绝才是当前的首要任务,而且多数情况下这远比复活已灭绝物种来得容易和经济。

智利森林火灾致 23 人死亡

据新华社电 2 月 4 日,智利内政部副部长曼努埃尔·蒙萨尔韦说,该国中南部森林火灾情况仍“高度复杂”,火灾造成的死亡人数已上升至 23 人。

蒙萨尔韦当天在新闻发布会上说,火灾共导致 979 人受伤,活跃火情目前共 232 起,其中 149 起已得到控制。有 66 架飞机、超过 5000 名消防员投入灭火工作,政府将调集北部多个地区消防资源支援中南部地区。

据智利媒体报道,虽然中南部地区极端高温预警即将结束,但随后气温仍将较高,且空气湿度低、树木处于干燥状态等将助长火灾蔓延。

智利政府已请求邻国阿根廷以及墨西哥、巴西、西班牙等国施以援手,并将协调私人企业以及更多公共资源投入灭火工作。

地处南半球的智利目前正值盛夏,持续高温干旱导致森林火灾风险上升。

(尹南 张笑然)

■ 科学此刻 ■

食脑虫 有药了

2021 年夏,当一名 54 岁男子疾病发作被送往美国北加利福尼亚州的一所医院时,没人知道他的脑袋里有“虫子”肆虐。

当时的核磁共振成像(MRI)显示,该男子大脑左侧有个神秘肿块,于是他被转移到加利福尼亚大学旧金山分校(UCSF)医学中心接受进一步治疗。然而,脑活体组织检查和其他测试显示,该男子脑部肿块并非肿瘤,而是罕见的由巴氏阿米巴原虫引发的中枢神经系统感染。

巴氏阿米巴原虫是几种登上过新闻头条的“食脑”变形虫之一。这种阿米巴原虫 1986 年于圣地亚哥动物园的一只死亡待产母山魈体内被发现。该病原体可导致 90%以上的感染者死亡,是不折不扣的大脑“杀手”。

幸运的是,上述患者顽强地活了下来,并在药物治疗后基本康复。

之所以能够找到救命药,源于 UCSF 医疗团队的努力。当他们在寻找挽救患者的一切方法时,发现了一篇几年前 UCSF 生物化学家 Joseph DeRisi 团队发表的文章。该研究指出,一种最初在欧洲开发的用于抑制尿路感染的药物——硝喹唑啉,在实验室中对治疗巴氏阿米巴原虫感染有效。于是,UCSF 医疗团队匆忙从国外找到这种药,并首次将其用于阿米巴患者治疗。相关研究与治疗结果近日发表于《新发传染病》。

未参与该研究的专家表示,这名男子的康复,是长期以来被认为是“死刑”的阿米巴原虫脑部感染治疗的一个突破。

科学家创造出新型冰

本报讯 研究人员发现了一种无固定形状的新型冰——它没有整齐有序的晶体结构,这有助于揭开液态水的奥秘。相关研究 2 月 2 日发表于《科学》。

人们已经知道两种类型的无定形冰——高密度和低密度的。研究人员认为没有办法制造出中等密度的无定形冰(MDA)。但是,当英国伦敦大学学院的 Christoph Salzmann 等研究人员将普通冰(具有六边形晶体结构)放入一个装有冷却至 -200℃铜球轴承的玻璃杯时,它们碰撞产生的剪切力制造出了 MDA。

“这是一个周五下午进行的实验。我们只是把冰打成小块,本以为什么都不会发生。”Salzmann

说,“但令人惊讶的是,确实发生了一些事情。”

实验中产生的细白色粉末密度正好介于其他两种已知形式的无定形冰之间,且几乎与液态水的密度完全相同。研究人员表示,这可能是水的另一种存在状态——玻璃相,即一种在极低温度下也能表现为液态的物质。在短时间内,玻璃相可能看起来是固体,但在长时间内它会像黏性液体一样流动。

液态水看似平凡,而一旦冷却到极低温度,它就能表现出特殊的性能。基于低密度和高密度无定形冰之间的差距,研究人员曾提出,过冷水可能同时以两种不同的液相存在,其中一种浮在另一种之上,但 MDA 的存在使这一想法

自然要览

(选自 *Nature* 杂志,2023 年 2 月 2 日出版)

超新星前身星系统识别非常重要

科学家展示了最近发现的高质量 X 射线双星 CPD-29 2176 所具有的演化历史并表明,中子星成分是在极度剥离超新星时形成的。此双星的轨道元素在周期和离心率上都与已知轨道周期和离心率的 14 个 Bex 射线双星中的 1 个相似。

对极度剥离超新星前身星系统的识别是必要的,因为它们演化路径导致了双中子星系统的形成。双中子星如被观测到有电磁和引力能、能产生千新星 GW170817 的系统,则会产生大量的重元素。

相关论文信息：
<https://doi.org/10.1038/s41586-022-05618-9>

新研究为实现偶极超流体 和分子超固体铺平道路

近日,研究人员展示了一种适用范围广泛的新型极性分子。所谓的场联共振发生在微波修饰的分子散射中,因为分子间势中存在稳定的宏观四聚体状态。

研究者确定了超冷基态钠-钾分子之间的两种共振,并使用微波频率和极化将非弹性碰撞率调整为 3 个数量级,从西极限到低远低于普遍状态。

场联共振提供了一个调谐旋钮来独立控制弹性接触相互作用,和偶极子-偶极子相互作用,同时观察到热化速率的修正。

相关论文信息：
<https://doi.org/10.1038/s41586-022-05651-8>

超冷分子自旋系统位置实现探测

一项最新研究表明,使用量子气相显微镜,可测量限制在二维光学晶格中的极性钠钾分子的量子相关性位置。

通过利用分子的两个旋转状态,研究者实现了粒子之间具有偶极相互作用的自旋 1/2 系统,建立了量子自旋交换模型。他们研究了空间各向同性和各向异性相互作用的非平衡自旋系统热化过程中相关关系的演化。

此外,研究人员利用周期微波脉冲研究了自旋各向异性海森堡模型的相关动力学。这些实验有助于探测和控制超冷分子相互作

受到质疑。

Salzmann 说:“它表面和普通冰相似,但密度和液态水一样,所以最大的问题是,它到底是什么?如果能弄清楚 MDA 是什么,那我们将更好地了解液态水。”

MDA 也可能是外太阳系系冰卫星的重要组成部分。这些星球由于其主行星的引力而经历了强烈的剪切力,这可能为 MDA 的形成创造了合适的条件。研究人员还发现,这种冰升温时会释放大量热量,这可能会对某些星球的地质活动产生巨大影响。

相关论文信息：
<https://doi.org/10.1126/science.abq2105>

用系统的研究前沿,具备探索量子物质新体系和描述量子计算和计量学中有用的纠缠态的前景。

相关论文信息：
<https://doi.org/10.1038/s41586-022-05558-4>

科学家发现 三重态基态分子碰撞的费希巴赫共振

近日,科学家报告了一种在两个三重态基态钠锂分子碰撞中非常明显且狭窄的费希巴赫共振。

这种分子费希巴赫共振有两个特殊的特征。一是由于化学反应性强,碰撞损失率比背景损失率提高了两个数量级以上,背景损失率在 p 波普遍值处饱和。二是共振位于两个开放通道几乎退化的磁场中。这意味着中间复合体主要衰变到第二开放通道。

该研究使用类似于法布里-珀罗谐振腔的耦合模式模型来描述谐振损耗特征。研究人员发现,即使在没有反应障碍的系统中,也为存在长时间相干的中間配合物提供了有力证据,并为化学反应的相干控制带来了可能性。

相关论文信息：
<https://doi.org/10.1038/s41586-022-05635-8>

新研究为制造增强现实的全彩 LED 奠定基础

在一项新研究中,科学家发现已知范围内最高阵列密度(5100 像素/英寸)和最小尺寸(4 微米)的全彩色垂直堆叠 μLEDs。这是通过基于二维材料的层转移技术实现的,该技术允许在二维材料涂层基片上通过远程外延或范德华外延、机械释放和堆叠 LED 等工序生长近亚微米厚度的 RGB LEDs。

有史以来最小的约 9 微米的堆叠高度是制造高阵列密度 LED 的关键因素。研究人员还演示了蓝色 μLEDs 与硅膜晶体管的垂直集成,可用于有源矩阵应用。这些研究结果为制造用于增强现实和虚拟现实的全彩 Micro LED 显示器奠定了基础,同时也为更广泛的三维集成设备类别提供了通用平台。

相关论文信息：
<https://doi.org/10.1038/s41586-022-05612-1> (李言编译)