

共话“内共生”，发展细胞赋能技术

■本报见习记者 赵宇彤

生物技术的快速发展正在重新塑造人类社会,成为推动新一轮科技革命和产业变革的重要引擎。

“在诸多生物技术中,底层共性生物技术是推动整个领域快速发展的关键力量。”日前,在第761次香山科学会议上,中国科学院水生生物研究所所长缪伟表示,生物内共生现象为发展新型底层共性生物技术提供了一条新路径。

本次会议聚焦“内共生与细胞赋能新技术”主题,多位专家学者围绕“生物内共生的机理”“人工共生体的构建”“细胞赋能技术的应用场景”等内容展开讨论。

生命进化中的飞跃

“共生现象,包括内共生及外共生,在自然界中广泛存在。”中国科学院水生生物研究所研究员张承才介绍。内共生通常是指一种生物生活在另一种生物体或细胞内,并赋予其独特功能的现象。在长期进化后,共生细菌对宿主产生了多方面影响,如昆虫的胚胎发育、豆科植物的营养供给等。

目前,内共生仍广泛存在、持续发生,从以细菌、古菌为代表的原核生物,到单细胞

真核生物和多细胞真核生物,内共生打破了物种边界,赋予了生物独特的功能。

“内共生是细胞水平的功能创新,也是生物进化的飞跃。没有内共生就没有动物、植物和人类等高等生物。”缪伟解释称,内共生不仅赋予简单生命体新的功能,促进叶绿体和线粒体结构和功能的创新,也在简单生命体向复杂生命体的演化中发挥重要作用,改变了演化方向,促进生物世界的多样性。

“天然内共生的存在及多样性为人工共生体的构建提供了可能性和现实模板。人工共生体的构建不仅能深入解析细胞器与真核生物起源及生物多样性形成机制,而且有望形成一种细胞结构与功能编辑技术。”中国科学院水生生物研究所研究员黄开耀表示,1934年人工共生概念首次提出,近年来,学术界以藻、菌及叶绿体为供体,原生生物/动物细胞为受体,开展了天然供体导入受体的初步实践。

然而,在黄开耀看来,当前人工共生体的构建在识别、侵入、共活、共养和共存等方面面临挑战,需要选择合适的供受体和导入方法,通过理性设计和人工进化,实现供受体之间的代谢偶联与兼容,DNA复制与分裂的协同。

“知物致用”的新尝试

“人工构建共生体能‘知物致用’,建立普适性的细胞赋能技术。”黄开耀说,由于内共生具有跨越物种边界、赋予宿主新的复杂功能的特点,借鉴学习内共生,能建立起新的、用于细胞赋能的底层共性生物技术。

“细胞功能编辑是基于内共生的细胞赋能技术之一。”缪伟表示,要建立基于内共生原理的细胞赋能技术,需要从三方面着手。

首先,解析内共生体形成的基本原理。通过开展自然界广泛存在的菌-藻/虫、藻-虫、菌/藻-动物、菌/真菌-植物等内共生体系研究,重点关注内共生体系中供受体共活的3个关键机制,即代谢偶联、抗消化/排异和协同分裂,明确关键基因和通路,获得不同体系内共生形成的基本规律。

其次,构建供体细胞或细胞器。供体能在受体细胞中稳定存在并赋予其特定功能,建议从光和固氮两大复杂功能入手,构建具备这些功能的供体细胞或细胞器。由于蓝藻兼具光合和固氮功能,是较为理想的供体候选物种。

最后,基于内共生原理的细胞赋能技

术建立人工内共生体系。关键在于突破进化限制,研究能够代表不同生物类群、具有潜在应用价值的理想受体,比如四膜虫等单细胞真核生物、鱼类等脊椎动物、水稻等重要农业植物,通过攻克供体在受体中的抗消化/排异和协同分裂问题,构建人工内共生体系。

“目前,内共生现象广泛存在,但形成机制和基本原理尚不清楚,仅开展了少数应用尝试。”缪伟表示,“基于内共生原理建立的‘细胞功能编辑技术’的概念和思路,其技术方法和理论体系需要从头建立。”

会上,浙江大学转化医学研究院研究员周民分享了细胞赋能技术的应用场景。目前,药物递送技术的突破性进展解决了药物难以高效输送到疾病部位的问题,已广泛应用于小分子药物、核酸药物和大分子蛋白药物的递送。微藻作为一种具有光合作用的天然活性微生物,在新型药物递送系统中潜力巨大,不仅能口服、营养成分丰富,还易于功能化修饰和药物装载,能实现活体成像和检测、药物可控定位递送、药物治疗效果提高等。

“相关研究的开展能揭示真核细胞起源和演化规律,赋予细胞全新的、可调控的复杂功能,为理性创造新型光合与固氮生命体打下基础。”黄开耀表示。

全球首个海洋碳中和标准提案项目启动

本报讯(记者廖洋 通讯员王敏)近日,第五届“海洋合作与治理论坛”在海南三亚举行。会上,全球首个海洋碳中和标准提案项目正式启动。

为应对气候变化,海洋负排放国际大科学计划(ONCE)提出全球首个海洋领域碳中和国际标准提案《海洋负排放与碳中和——总则和要求》。11月22日,国际标准化组织(ISO)宣布,该提案成功立项,以100%的投票率、零反对票获得美洲、欧洲、亚洲、非洲等国家的广泛支持。

该提案由厦门大学和中国科学院海洋研究所等单位共同提出,是ONCE国际标准体系的核心文件,将构建海洋碳汇以及碳中和和技术框架,制定数据管理、基准线设定等方面的统一国际标准,为全球海洋碳中和领域的标准化提供重要指南。

在气候变化日益严峻的背景下,ISO于2023年成立ISO/TC8/WG15直属工作组,为制定海洋领域碳中和国际标准提供官方平台。上述提案是ISO/TC8/WG15首个成功立项的国际标准提案,标志着全球海洋碳中和合作迈上新台阶,展示了国际社会应对气候变化的决心。

最大植物基因组背后的秘密

■本报记者 李晨

百合以迷人、芳香的花朵和营养丰富

的鳞茎被誉为“球根花之王”,具有很高的观赏、食用和药用价值。然而,百合庞大的基因组给高质量的基因组组装带来挑战。此前该属尚无参考基因组。

近日,南京农业大学园艺学院教授滕年军团队、副教授薛佳宇团队、联合华中农业大学园艺林学学院教授宁国贵团队、福建农林大学教授明瑞光团队等国内10多个科研团队,公布了百合高质量染色体级别基因组,这也是世界上正式报道的最大植物基因组。相关论文发表于《创新》。

该研究创新性地解析了TE扩增和全基因组复制(WGD)对基因组膨胀的影响,发现了超长基因的独特表达模式,并通过多组学整合分析揭示了百合小鳞茎的碳水化合物代谢机制。

“非常高兴这一研究由中国科学家领衔,联合国际学者协同完成。”《园艺学研究》主编、南京农业大学教授程宗明说,该成果为理解巨型基因组的形成机制提供了新视角,并为百合及其他百合科药、食、观赏多植物(如川贝母)的基因组研究和分子设计育种打开了大门。尤其是在超大和超复杂基因组组装、多倍体化和代谢调控机制探索等方面提供了新方法、新思路、新洞见。

生物体复杂性与基因组大小是否相关?

基因组存储了一个物种的完整遗传信息,是理解其生物学特性和进化历程的关键。“自然界中,不同生物的基因组揭示了生命之树上基因组大小的巨大差异,其中一些植物拥有超大的基因组。然而,这些超大基因组的起源和形成机制却不尽相同。”论文通讯作者滕年军告诉《中国科学报》。

由于技术难题和成本高昂,迄今为止,仅有少数大型基因组被解析。“生物体基因组大小的显著多样性具有重要的生物学意义,但生物体复杂性

与基因组大小之间的相关性仍不明确。”滕年军说,大型复杂基因组的测序和组装因多倍体、高杂合度和高重复序列比例等问题而具有挑战性。

百合是单子叶百合目百合科多年生植物,全球约115种,其中中国有55个种和18个变种。中国百合的丰富多样性有助于其广泛利用,并为科学研究提供宝贵资源。

论文共同通讯作者薛佳宇说,由于基因组远大于其他真核生物,几乎所有的百合物种都可以作为研究生物体复杂性和基因组大小关系的理想模型。

兰州百合是唯一可食用的甜百合品种,已在中国兰州种植约150年,为当地农民提供了重要的收入来源。然而,经过长期栽培,兰州百合种性开始退化,降低了鳞茎产量与品质。

如何保存并发扬这一优秀的种质资源,科学家试图从基因的角度找到答案。“我们选择兰州百合进行基因组测序,一是显示中国特色,二是希望获得巨大基因组的宝贵数据,从而促进其遗传改良和育种工作,为我国百合产业高质量发展提供重要理论指导。”滕年军说。

超大型基因组因何形成？

论文共同第一作者、南京农业大学钟山青年研究员徐素娟介绍,利用流式细胞实验和K-mer分析,他们预估兰州百合基因组的大小约为38.01Gb,杂合率为2.18%。细胞核型分析显示其为二倍体,具有12对巨型染色体。

随后,结合Nanopore、Illumina和Hi-C数据,他们不仅成功组装得到了

36.68Gb的超大型基因组,96.99%的序列被挂载到12条染色体上,还注释了87501个蛋白编码基因,其中功能注释比率为89.54%。评估结果显示,兰州百合的基因组具有高完整性、准确性和连续性。

这个百合基因组大小是2000年破译的人类基因组的10倍以上,是迷你小巧的拟南芥基因组的293倍。

为什么百合会形成超大型基因组?薛佳宇表示,影响基因组大小的主要因素包括重复序列的积累和基因组多倍化。在兰州百合基因组中,重复序列占比高达88.31%,其中长末端重复反转录转座子(LTR-RTs)占64.40%。

分析显示,兰州百合的长末端重复反转录转座子在近500万年以来发生急剧扩张。约165万年前和约89万年前,分别爆发了两次扩张,其中一些转座子甚至发生特异性快速扩张。这些扩张对异染色质区域有偏好,抑制重组,降低长末端重复反转录转座子去除率,从而造成短时间内长末端重复反转录转座子的海量插入且无法去除,形成了兰州百合超大的巨型基因组。

“全基因组复制也是基因组扩张的潜在原因。”论文共同通讯作者宁国贵说,百合经历了两轮全基因组复制事件,对金钱蒲、芦笋等植物的共线性分析支持了这一结论。基于核基因的系统发育分析,将百合置于天门冬目的姊妹群,两者分化于7200万年前。基于此系统框架,尽管近缘的洋葱和大蒜都额外多经历了两轮全基因组复制,它们的基因组却不到兰州百合的一半大,表明百合在进化过程中展现出不同的模式。

特有的基因形成和表达规律

“兰州百合基因组中的长基因很常

见。”宁国贵说,其平均长度为57.61Kb。而被定义为“超长基因”的长度超过50Kb的基因,占33.88%。

“然而兰州百合基因编码序列的平均长度仅为847.17bp,提示我们其长内含子才是形成超长基因的主要原因。”宁国贵说,百合基因的平均内含子长度约为19.13Kb,在所有已发表的植物基因组中仅次于攀枝花苏铁。

对基因表达模式的分析发现,百合基因长度与表达水平显著相关,但表现出变化的趋势——短于50Kb的基因表达水平随基因长度变长而持续上升,长于50Kb的基因表达水平则持续下降。他们推测,50Kb可能是限制基因转录或内含子剪接效率的转折点,这种表达变化尚未在其他物种中见到,可能为百合独有。

此外,研究人员还重点关注了与百合鳞茎相关的基因。百合鳞茎是储存营养的器官,是东亚地区药品和食品工业的重要资源。为研究百合小鳞茎发育过程中的营养积累及其潜在机制,他们收集了5个发育阶段的小鳞茎样本,进行了全面的细胞学、转录组和代谢组分析。

研究发现,在小鳞茎发育的整个过程中,淀粉和蔗糖积累都在持续进行,而大量参与糖酵解代谢途径的基因在小鳞茎中呈现出高度表达,表现出明显的器官特异性表达模式。

此外,研究人员在5个发育阶段的小鳞茎中检测到总计870种代谢物,包括碳水化合物、脂类和酚酸等,展现出丰富的代谢多样性。代谢组与转录组的关联分析显示,碳水化合物代谢物与一个基因表达模块显著相关,该模块可能包含了编码碳水化合物和淀粉代谢途径酶的基因。

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1016/j.xinn.2024.100726>

发现·进展

哈尔滨工业大学(深圳)

开发出安全高能柔性全聚合物水系电池

本报讯(记者刁雯蕙)近日,哈尔滨工业大学(深圳)理学院教授何思斯团队开发出一种高性能、长寿命柔性全聚合物水系电池。相关研究成果发表于《自然-通讯》。

传统商业锂离子电池存在刚性结构难以满足柔性需求的弊端,且具有热失控和有机电解液泄漏等安全风险。因此,急需开发安全、柔性的高性能电池,适应各种柔性可穿戴设备的用电需求。

柔性全聚合物水系电池因具有本征安全和柔性的优势,成为替代锂电池的理想选择。然而这种电池仍面临电压窗口限制,导致出现能量密度低、聚合物电极稳定性差、电极与电解质作用机制不明等问题。

为解决这些问题,研究团队

基于聚苯胺开发出一种全新的柔性全聚合物水系电池。他们采用环境友好的聚合物——水系电解液,实现了聚苯胺在水系电解液中作为负极材料的应用,并验证了其作为对称电极的可行性,从而简化了电池的结构设计,成功实现了高性能、长寿命的柔性全聚合物水系电池。

这种柔性全聚合物水系电池具有优异的加工性,可以满足纤维状和平面柔性器件的制备需求以及多样化场景应用。该电池在保证优异电性能的同时,还展现出高度的柔性与形变稳定性。未来,这项技术有望推动可持续柔性储能领域的发展。

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1038/s41467-024-53804-2>

中国科学院大连化学物理研究所

新型复合材料用于高效海水提铀

本报讯(记者孙丹宁)近日,中国科学院大连化学物理研究所研究员陈吉平团队在海水提铀研究方面取得新进展。该团队利用蜡铸造法和“相转换”过程,制备了具有大孔结构的聚偕胺肟(PAO)水凝胶粒子,在包覆进海藻酸-聚丙烯酸(A-PAA)球后得到新型复合球材料,可用于海水铀酰离子的富集分离。相关成果发表于《先进功能材料》。

海水提铀被认为是最具挑战性但回报率最高的核燃料资源研发项目,被《自然》评为“7种改变世界的化学分离技术”之一。目前,海水提铀材料仍面临提铀能力差、综合成本高等问题。因此,在保证吸附容量的同时,提高吸附材料对铀酰离子的亲和性及选择性,同时改善材料的结构稳定性及重复使用性,尤为关键。

研究团队利用PAO碱水溶液和蜡的共熔融制备了蜡铸大

孔PAO(WMPAO)水凝胶,冷却至室温后,通过自然挥发除去所得白色固化块状材料中的水分,得到收缩的淡黄色硬质块状材料。随后,他们将所得块状材料研磨成细小颗粒并除蜡,得到的WMPAO水凝胶粒子,具有明显的奶酪状形貌和丰富的大孔。为便于实现海水提铀及材料回收,该团队将制备的WM-PAO水凝胶粒子包覆进A-PAA球中。

研究发现,A-PAA@WM-PAO复合球同时具备高吸附容量、良好的机械强度和重复使用性,以及对铀酰离子理想的亲和性和选择性。该复合球对加标真实海水中铀的提取效率为95.9%至99.5%,对10L真实海水获得的铀吸附容量达4.79mg/g。

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1002/adfm.202418340>

湖南大学

新型纳米粒子实现体内超亮余辉发光

本报讯(记者王昊昊)近日,湖南大学化学化工学院教授张晓兵、宋国胜团队设计出一种富电子三萜衍生物纳米粒子,能在极低功率光照下实现超亮的余辉发光,为生物成像领域带来突破。研究成果发表于《自然-生物医学工程》。

分子成像能在细胞和分子水平对体内特定的生化活动进行定量可视化,用于研究生物过程、诊断疾病或监测治疗。但现

在常用的分子成像方式存在内在局限性,如灵敏度差、电离辐射和强背景信号等。

余辉发光是光激发停止后发生的一种本征发光过程。由于不需要实时光激发,余辉发光可消除生物组织的自发荧光,大大提高信噪比。因此,余辉发光有望在体内实现各种生物医学应用,如原位肝肿瘤成像,微小的腹膜转移肿瘤、淋巴结定位,早期检测药物引起的肝毒性,以及指导活体动物的手术或治疗等。

目前,一些无机纳米颗粒已被开发用于产生余辉发光。但它们在体内的适用性可能受到重金属离子潜在泄漏相关的全身毒性影响,光余辉转换性能很差,需要高功率密度的激光激发并且采集时间长。

最新设计的纳米粒子在超低功率的室内光激发下,发出的余辉是常用有机余辉纳米粒子的500倍;纳米粒子的超亮余辉允许进行深层组织成像,实现超快余辉成像,采集时间低至0.01秒,



腹膜转移模型小鼠的体内余辉成像图片。受访者供图

在15个周期的再激发后也可忽略光漂白,并能精确显示皮下和原位肿瘤以及颈动脉斑块。有机余辉纳米颗粒的高灵敏度和可忽略的光漂白为实时监测生理病理过程带来优势。

宋国胜解释说,人体内部就像一个黑匣子,传统成像技术好比手电筒,需要持续的光源照亮体内结构。该团队研发的新型纳米粒子就像自带光源的灯笼,即使光源关闭,依然能发出明亮的光,让医生看得更清楚、更深入。这种纳米粒子只需极微弱的光照就能工作,大大减少对人体组织的损伤风险,其在体内的稳定性和低毒性使之有望成为临床应用的理想选择。

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1038/s41551-024-01274-8>