

将四字校训变成DNA序列进行存储读取

东南大学新研究为解决“数据危机”提供可行性方案

◎本报记者 金凤 通讯员 唐瑛

当摩尔定律逐渐接近极限时,寻找新的存储介质就显得迫在眉睫。12月5日,记者从东南大学获悉,该校师生将“止于至善”的校训翻译成英文后进行四进制编码,并以DNA(脱氧核糖核酸)分子形式存储在电极表面,再最终读取出来,这引发了未来对高通量自动化DNA存储的无限想象。相关成果近日发表于国际学术期刊《科学·进展》上。

由于生物技术的进步,特别是高通量DNA测序和合成技术的进步,以前只出现在科幻小说中的DNA数据存储技术正在兴起。DNA是大多数生物的最核心遗传物质,它记录着一个生命所有的遗传密码。在这串密码中,有4种关键的

碱基,即脱氧核糖核苷酸(A(腺嘌呤脱氧核糖核苷酸)、T(胸腺嘧啶脱氧核糖核苷酸)、C(胞嘧啶脱氧核糖核苷酸)、G(鸟嘌呤脱氧核糖核苷酸))。

“DNA本来就是活体生物用来存储生物基因数据的,以DNA分子为基础的数据存储系统,近年来被认为是解决未来‘数据危机’的一个可行方案。”论文通讯作者、东南大学生物科学与医学工程学院教授刘宏告诉科技日报记者。

“目前的信息都存储在芯片等磁性材料上,缺点是存储密度不高,很难突破纳米级别。而DNA的分子尺度在纳米级以下,如果能实现存储,那么存储密度将比现在大1000倍,存储时间长,耗能小。”刘宏介绍,现有DNA存储系统大多基于“编码—合成—储存—测序—解码”的操作流程,需要大型仪器和专业技术人员的参与。为了实现DNA存储的微型化、集成化和自

动化,刘宏带领团队研发了一种新的技术路径。“通俗地说,DNA的4种碱基A、T、C、G,就相当于二进制的0和1,通过它们的不同组合,就可以编码不同的信息。”刘宏解释,在论文提及的实验中,他们将东南大学“止于至善”的校训翻译成英文“Rest in the highest excellence”,而每个字母都可以进行二进制编码,研究团队把二进制数据转化为四进制数据,存储在电极上合成的一个个DNA分子中。读取信息时,团队通过算法再将四进制数据转化为二进制数据,最终获取结果。

如何让A、T、C、G按照给定的信息排列组合,从而实现信息的传递?刘宏说,他们通过电化学脱保护技术改进了传统亚磷酸胺化学合成方法,将A、T、C、G放在一种特殊的溶液中,通过其与溶液的化学反应,让它们按照特定规

则串联起来,再基于电荷振荡现象对电极表面的DNA分子进行测序,以读取存储在DNA中的信息。

“这项技术的核心是将信息的读、写集成在一起。由于分子信号很微弱,所以如何在电极上稳定地读取微弱信号,就比较有挑战。”刘宏说。

目前,这项技术还处于实验室阶段。刘宏坦言,DNA存储想进入商用,还亟须改进溶液的化学合成方法。

“A、T、C、G产生化学反应要在溶液里完成,这样的条件下进行的化学反应,速度就比较慢,这导致信息转化效率低,即存储时间比较长,如果要商用,还需要解决信息转化效率的问题。”刘宏认为,但这并不影响DNA存储的未来前景,“DNA存储将有望成为下一代信息存储技术。”

基因编辑“流水线”助力作物病害防控

◎本报记者 吴纯新 通讯员 蒋朝常

近日,华中农业大学作物遗传改良国家重点实验室暨湖北洪山实验室谢卡斌教授课

题组,在《分子植物》发表的研究论文,报道了一种大规模、高通量编辑植物基因的方法,并利用该方法编辑了水稻中全部受体激酶基因,为快速鉴定抗病、抗逆相关的基因提供了新资源。

基因编辑流程得以高效优化

基因编辑技术在生命科学基础研究和作物遗传改良方面蕴含巨大潜力,因此成为近几年生命科学领域的研究热点和科研竞争制高点。作为一种将生物DNA序列进行精准修改的技术,CRISPR/Cas9自2013年被用于基因编辑以来,一直处于火速发展中。

伴随CRISPR/Cas9基因编辑技术在植物研究中日益成熟,利用CRISPR文库进行高通量的遗传筛选成为可能。目前有两种CRISPR文库构建策略,即混合型文库和阵列式文库。其中,混合型CRISPR文库已被多个实验室用于水稻、玉米、番茄等作物突变体库的构建,但尚未有阵列式CRISPR文库在植物中应用的报道。

植物CRISPR/Cas9基因编辑技术在农业领域应用越来越广泛。水稻等作物编码了数万个基因,仅几千个基因的功能得到研究。如何利用CRISPR/Cas9基因编辑技术快速分离和鉴定调控重要农艺性状的基因,是植物基因编辑技术领

域的一个重要课题。

谢卡斌是最早开展植物CRISPR/Cas9基因编辑工具研发的科研人员之一,他所在的课题组在该领域积累了多项新技术成果。

在前期工具基础上,谢卡斌课题组创建了靶向敲除1072个水稻类受体激酶的基因编辑材料,为快速鉴定抗病、抗逆相关基因提供了新资源。他们还开发出一套名为“FLASH”的基因编辑“流水线”,高效优化了整个基因编辑流程,可以通过常规聚合酶链式反应(PCR)和凝胶电泳读取每个载体和转化植株的靶基因信息。

谢卡斌介绍,该“流水线”包含设计编辑位点计算机程序、高效率CRISPR/Cas9基因编辑载体、高通量构建基因编辑载体克隆方法等。“更重要的是,我们在‘流水线’中设计了一种新方法,向基因编辑载体中引入了不同长度的DNA序列作为标签,用来快速鉴别基因编辑材料的‘身份’。”他说。

“地毯式”搜索农作物中特定基因

谢卡斌说,载入标签后,通过简单PCR就可快速、实时地读取CRISPR/Cas9载体、基因编辑植物材料的信息。利用该基因编辑“流水线”,可以迅速地构建包含数十乃至上万个基因材料信息的基因编辑文库。

得益于基因编辑文库,研究人员可以对所有

基因的功能进行“地毯式”搜索,找出其中与抗病、抗逆、产量等重要农艺性状相关的基因。

开发了高通量基因编辑“流水线”,谢卡斌课题组便将此技术用于水稻抗病研究。植物病害一直是农业生产重大威胁之一,利用现代生物技术来提高作物抗病能力是应对作物病害的关键

手段。

课题组在试验中发现,一类被称为受体激酶的基因,是植物识别病原物必不可少的组分。利用FLASH基因编辑“流水线”,课题组博士研究生陈凯园在一年左右时间内完成了所有1000余个水稻类受体激酶的基因编辑,目标基因的编辑效率在90%以上。

对受体激酶相关基因展开初步测试后,谢卡斌课题组选择了15个基因材料进行稻瘟病接种试验,鉴定到了9个抗稻瘟病相关基因。对受体激酶基因的编辑仅仅是一个开始,他们希望利用

所构建的高通量基因编辑“流水线”,对水稻等主要农作物基因开展“地毯式”功能搜索,为作物遗传改良提供理论和技术支持。

谢卡斌表示,基因编辑是CRISPR/Cas9系统最重要的一个应用。除了基因编辑,CRISPR/Cas9系统还可改造成不同工具用于农业生产。

谢卡斌认为,这些CRISPR/Cas系统改造而来的工具会大大加速我们对作物病害的基础研究,也会带来用于作物病害绿色防控的新技术新方法。

合成生物学让“吃饼干治糖尿病”成为可能

◎本报记者 张佳星

吃块饼干治糖尿病?这个很多“糖友”梦寐以求的情景出现在近日的国际顶级期刊《自然·化学生物学》上——北京大学药学院教授刘涛团队与华东师范大学叶海峰团队利用合成生物学技术开发出了一种新细胞。在他们的研究中,植入这种工程细胞的糖尿病小鼠,只要吃下特定的氨基酸饼干,就能提高胰岛素水平,进而降低血糖。

“这是首次将基因密码扩展技术用于细胞治疗。”论文通讯作者之一的刘涛告诉科技日报记者,吃下饼干的小鼠只需要90分钟就能降糖,和注射胰岛素起效时间相当。

吃饼干吹响胰岛素生产开工号

在“糖友”体内产生胰岛素,靠吃“饼干”可以吗?其实不是,饼干只是一把钥匙。

论文通讯作者之一、华东师范大学生命科学学院研究员叶海峰解释,生物体内有3个不编码氨基酸的密码子(也叫终止子,其功能是终止蛋白质

翻译),通过人为改造可以让其中一个只听“饼干”的命令。

于是,改造过的密码子就有了双重身份——饼干里特殊的人工氨基酸一来,密码子配对,开启胰岛素的翻译过程,特殊的人工氨基酸一走,密码子还是“终止子”,整个流水线关闭。这才有了吃饼干合成胰岛素的完整治疗过程。

给人工氨基酸开条“专线快递”

但是问题又来了,饼干里的氨基酸在自然界里找不到,那自然也找不到匹配的运送系统。“原来负责转运氨基酸的信使RNA都有自己的密码子,就像京东物流负责运送京东的货物、顺丰快递负责运送顺丰的货物、圆通快递负责运送圆通的货物一样,现在多出来一个非天然的‘快递员’怎么办呢?”刘涛打了一个很形象的比方,为了解决这个问题,合成生物学又出手了。

“我们给人工氨基酸开通了一个‘专线快递’。”刘涛说,一种人工的合成酶能够把非天然的氨基酸送到“快递员”手上,即通过氨酰化反应,把非天然氨基酸与特定的转运RNA连接起来,将它直送到胰岛素的“装配生产线”上。

北京大学药学院教授刘涛团队与华东师范大学叶海峰团队利用合成生物学技术开发出了一种新细胞,植入这种工程细胞的糖尿病小鼠,只要吃下特定的氨基酸饼干,就能提高胰岛素水平,进而降低血糖。

经过一系列“神操作”,饼干里的非天然氨基酸有如神助地直接成为生物体内胰岛素的重要组成部分。

这种“专线快递”的正规名称叫“生物正交”,是指人造反应不会被体内源的“元件”识别,也不会干扰内源的生物化学过程。也就是说,胰岛素的整个制造过程不会干扰到其他生命活动。



视觉中国供图

华中农业大学谢卡斌课题组开发出一套名为“FLASH”的基因编辑“流水线”,不仅优化了整个基因编辑流程,还可用来快速鉴别基因编辑材料的“身份”,帮助找出农作物中与抗病、抗逆、产量等重要农艺性状相关的基因。

研究进展

破解家畜干细胞不能承受长周期、多次基因编辑难题

◎本报记者 马爱平

家畜干细胞在生命科学基础研究、细胞培养人造肉生产和优良品种培育等方面具有巨大应用前景。自1981年小鼠胚胎干细胞(mESCs)培育成功以来,国内外科学家一直试图建立稳定的、可长期传代的大型家畜胚胎多能干细胞系,但始终未获得成功。

近日,中国农业大学韩建永教授团队联合国内多家单位在该领域获得重大突破,他们成功建立了目前世界家畜干细胞传代次数最多(传代260次以上)、可进行多次基因编辑操作的猪胚胎干细胞系,攻克了猪胚胎上胚层多能干细胞建系的国际难题。该研究成果11月30日在线发表于国际著名学术期刊《细胞研究》上。

绘出猪胚胎第0—14天高质量单细胞转录组图谱

猪既是重要的家畜,也是重要的实验动物,在基础研究、人类疾病模型、异种器官移植等领域用途广泛。针对家畜胚胎上胚层多能干细胞建系困难、传代次数短、难以承受多次基因编辑操作等国际难题,韩建永团队联合四川农业大学、中国科学院动物研究所、中国科学院北京基因研究所、东北农业大学等单位,以猪为模式生物,开展了联合科技攻关,取得家畜胚胎干细胞领域的重大突破。

研究人员从早期胚胎多能性发育调控分子机制入手,攻克猪早期胚胎单细胞分离技术,首次绘制了猪胚胎第0—14天高质量单细胞转录组图谱,解析了猪上胚层多能性状态(初始态、中间态和激发态)变化及调控的分子机制。

“基于单细胞数据,我们创制了猪原肠化前上胚层多能干细胞(pgEpiSCs)培养体系,成功建立了15株细胞系,细胞能维持上胚层多能性状态,具有典型干细胞特征,最长传代次数超过260代,是目前世界上已报道的传代次数最多的大动物干细胞系。”韩建永说,他们还通过多组学联合分析,鉴定了75个在pgEpiSCs中具有重要功能的转录因子。

“我们通过对比pgEpiSCs进行3次不同方式基因编辑,获得来源于pgEpiSCs、出生后存活的基因编辑克隆猪,解决了家畜干细胞难以承受长周期、多次基因编辑的国际难题。”韩建永说。

将在细胞培养肉、干细胞育种和模式动物研究等领域广泛应用

专家指出,该成果具有广阔的应用前景。在生命科学基础研究领域,作为一种全新的、稳定的猪胚胎多能干细胞系,pgEpiSCs成功建系开创了家畜多能干细胞研究的新方向。与小鼠相比,猪的胚胎发育和人类更加相似,猪的胚胎干细胞是研究人类胚胎发育更为理想的细胞模型,可为异种器官移植等再生医学研究提供理论依据。

“在细胞培养肉领域,pgEpiSCs可作为未来细胞培养等基于细胞的功能性产品的种子细胞。目前细胞培养肉研制的种子细胞多为肌肉和脂肪细胞的祖细胞,并不具有长期传代增殖能力,这也成为了体外大规模生产细胞培养肉的技术瓶颈。pgEpiSCs能够在体外长期稳定传代,通过体外大规模培养可获得大量初始细胞,再通过定向诱导分化获得肌肉细胞和脂肪细胞,能解决种子细胞传代时间短等细胞培养肉面临的技术难题。”韩建永说。

在模式动物研究领域,pgEpiSCs与基因编辑结合,可用于构建人类疾病模型或抗病猪模型。传统的基于体细胞基因编辑和克隆的技术限于体细胞难以耐受多次基因编辑,多基因编辑克隆家畜往往难以获得,通常采用重复性克隆和重新分离成纤维细胞,达到多基因编辑的目的,周期长、效率低。而实验证实,pgEpiSCs对基因编辑有很好的耐受性,至少可以耐受3次连续的基因编辑,这将大大缩短获得多基因编辑克隆猪的时间。

韩建永表示:“在家畜优良品种培育领域,pgEpiSCs通过定向诱导分化为精子和卵母细胞可以实现干细胞育种,实现重要经济性状的快速遗传改良。”

我国科学家初步绘就全球首张人类表型组导航图

◎沈涵 本报记者 王春

近日,来自19个国家的21位协作理事和多位表型组学领域的科学家,出席了国际人类表型组研究协作组(IHPC)在线召开的第三次理事会,就下一步加快推进“人类表型组国际大科学计划”等重要事项展开了深入探讨。

据悉,表型是生命体的生物特征,由基因与环境(含环境暴露和生活方式)共同决定;表型组是指生物体(即分子)组成到宏观、从胚胎发育到衰老死亡全过程中所有表型的集合。国际科学界已充分认识到,人类表型组是继基因组之后生命科学的又一个战略制高点和原始创新源。

会议透露,我国科学家已初步绘制全球首张人类表型组导航图。据中国科学院院士、复旦大学校长、上海国际人类表型组研究院院长金力介绍,人类表型组导航图就是几千种甚至上万种不同人类表型之间的关联图。2020年,中国科学家开始在上海进行“上海自然人群健康表型核心队列研究”,于今年11月19日,已有超过730位常住上海的20—60岁志愿者完成了在张江平台2天1夜、每人测量超3万个指标的全景表型测量。这使得我国科学家首次获得了自然人群样本贯通宏观至微观尺度20余个领域类别的海量表型组大数据,数据总量超过了3PB。目前,面向科研用户的导航图数据库网站已经上线公测,多支科学团队正在从现有1.0版的导航图中,筛选具有重大科学意义和应用价值的强关联,开展进一步科研工作。

根据构想,“人类表型组国际大科学计划”最终将在全球各大洲代表性人群中进行5万人、每人10万个以上表型指标的全景测量和超过50万人的特定表型应用示范测量。

未来控制血糖或变得轻松简单

“利用我们的技术,只需要浓度为每升纳摩尔级别的非天然氨基酸,给药1分钟就足以激活系统,表达释放胰岛素。”刘涛说,这种非天然氨基酸与很多功能饮料中添加的成分类似,对人体非常友好。

动物试验研究显示,将改造过的工程细胞经材料包裹后植入小鼠皮下,给小鼠喂食含有非天然氨基酸的饼干,可以在一个月内稳定且有效地降低小鼠血糖。一系列动物安全性实验也表明,服用一个月有效剂量的非天然氨基酸后,小鼠并未出现明显的体重减轻或其他生化指标的改变。

“或许某一天,只需要每天饭前服用一粒非天然氨基酸药物,或食用含有非天然氨基酸成分、适合糖尿病患者食用的食物,就可以控制血糖了。”刘涛说。

浙江大学药学院院长顾臻教授在论文同期发表的评论中认为,通过合成生物学方法创建工程细胞进而产生治疗性蛋白质,是解决包括胰岛素在内的蛋白质生产稳定性差、生物半衰期短及其不受控释放等挑战的、极具吸引力的替代方法。