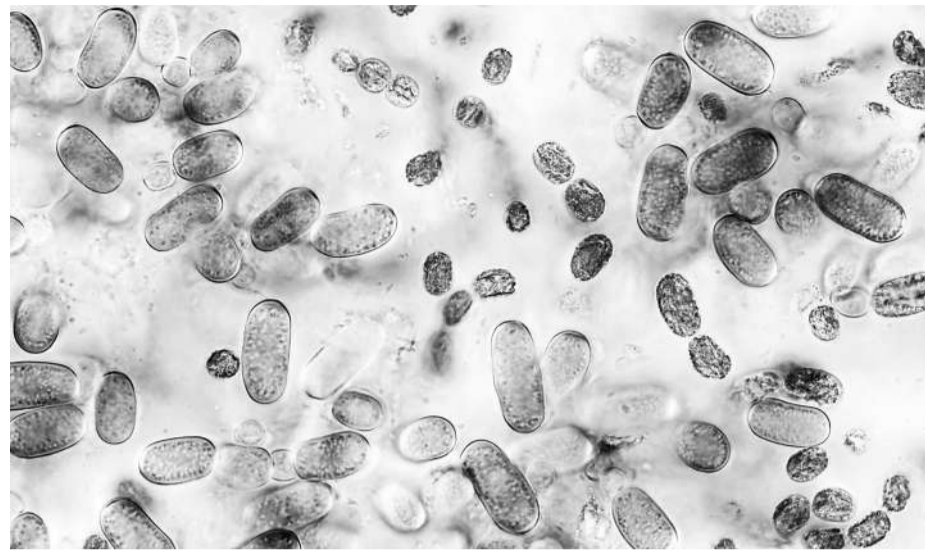


运用共生原理 改造细胞功能

◎本报记者 沈唯

生物技术是新一轮科技革命和产业变革的引擎。在众多生物技术中,底层共生生物技术是推动整个领域快速发展的关键力量。底层共生技术取得突破,往往能够引发领域研究范式的革新。然而,纵观底层共生生物技术的发展进程,从DNA重组技术,到基因组学技术,再到基因编辑技术等,我国在底层共生生物技术上取得的原创性突破较少。

“内共生现象,为发展新型底层共生生物技术提供了一条新路径。”日前,在香山科学会议第761次学术讨论会上,中国科学院水生生物研究所所长、研究员缪炜表示,加快学习和研究内共生基本原理,有望使我率先构建一种新的用于细胞赋能的底层共生生物技术。



图为显微镜下的蓝藻。蓝藻被认为是优良的候选光合和固氮功能穿梭体。视觉中国供图

构建细胞功能编辑技术

共生现象是自然界中普遍存在的一种现象,包括内共生和外共生。其中,内共生通常是指一种生物生活在另一种生物体内或细胞内,并赋予其独特功能的现象。

中国科学院院士、北京大学生命科学学院教授赵进东介绍,世界上最早研究内共生起源的学者是康斯坦丁·谢尔盖耶维奇·梅里日可夫斯基。这位科学家提出,植物中的叶绿体起源于蓝藻。

琳·马古利斯是内共生研究领域的另一位具有代表性的生物学家。她提出,蓝藻被真核细胞吞噬后,经过共生能变成叶绿体。这是解释线粒体、叶绿体等细胞器起源的一种学说,被称为内共生学说。

内共生驱动了复杂生命形式的出现和生物多样性的形成,没有内共生,就没有动物、植物和人等高等生物。目前,内共生仍然在自然界中广泛存在、持续发生,它能够跨越物种边界,赋予宿主新的复杂功能。

基于内共生原理,科学家提出了构建细胞功能编辑这一细胞赋能技术的可能性。该技术通过将供体细胞或细胞器设计改造为功能穿梭体,对受体细胞进行专一

性和稳定性赋能。缪炜介绍,细胞功能复杂度越高,通过基因编辑技术改造相应功能的难度就越大,技术可达性也就越弱。而与基因编辑技术相比,细胞功能编辑技术有望实现更复杂功能的改造。

具体而言,基因编辑仅能对个别基因进行突变、敲除、缺失等改造,细胞功能编辑可以对大量基因进行整体细胞导入;基因编辑仅能改变少数基因决定的简单功能,细胞功能编辑可以使细胞获得更复杂的生物功能;基因编辑仅能改造单一物种内部的基因或整合转入其他物种少数基因,细胞功能编辑能够跨越物种,整合多物种细胞的复杂功能。

中国科学院水生生物研究所研究员张承才介绍,尽管大量内共生现象已经被科学家发现,但其具体的形成机制和基本原理,仍有很大探索空间。

“基于内共生原理建立细胞功能编辑技术,需要我们从头建立其技术方法和理论体系。”缪炜说。

选择合适的供体和受体

作为供体的功能穿梭体是构建细胞功

能编辑技术的关键要素。缪炜介绍,功能穿梭体是指通过遗传改造和理性设计的具有独特功能的细胞或细胞器。通用型功能穿梭体能够快速且特异性进入受体,并能克服受体排斥,稳定维持与受体细胞的交流协调。

光合作用和固氮作用是两种典型的复杂功能,利用基因编辑手段通常难以构建光合系统和固氮系统。而细胞功能编辑技术,或能使原本不具有这些功能的细胞获得这两大复杂功能。

蓝藻被认为是优良的候选光合和固氮功能穿梭体。它与各类单细胞原生生物、植物存在广泛的细胞或个体内共生,且科学家能够对各类光合和固氮蓝藻进行基因编辑。一些初步研究结果也显示,宿主对蓝藻的排斥反应小。此外,真核藻类及其叶绿体也是优良的候选光合功能穿梭体,现有与其相关的细胞理性设计和改造技术均较为成熟。

“实现基于内共生原理的细胞功能编辑,关键还在于突破进化限制,建立人工共生体。”缪炜说。

近年来,科研人员以藻、菌及叶绿体为供体,原生生物和动物细胞为受体,开展了天然供体导入受体的初步实践。中国科学院水生生物研究所研究员黄开耀介绍,该所科研人员采取抗性和营养互补

策略,获得了体外维持20天的鱼—藻共生体和维持5天的哺乳动物细胞—叶绿体共生体。但由于缺少供体与受体间的物质和信息交流,也无法实现协同分裂,因此目前尚未获得可稳定维持的人工共生体。

缪炜进一步提出,建立人工共生体还需要选择合适的受体进行研究。这些受体应当具备遗传操作的可行性,且能够与供体实现协同偶联设计。理想的受体应该能代表不同生物类群,同时要具有一定的潜在应用价值。因此,四膜虫等单细胞真核生物、鱼类等脊椎动物,以及水稻等重要农业植物,都是较为合适的受体。突破供体在这些受体中的抗消化或排斥问题以及协同分裂问题,有望实现人工共生体的构建。

未来应用前景十分广阔

谈及细胞功能编辑技术未来的应用前景,与会专家普遍认为,其在农业生产、疾病治疗、生态修复等方面均有较大应用潜力。

比如在改造作物农业生产功能方面,细胞功能编辑技术能够让作物获得共生固氮能力。中国科学院分子植物科学卓越创新中心研究员王二涛在会上介绍,根瘤菌与豆科植物的内共生是植物共生固氮的主要类型之一。不久前,国外学者在藻类中发现了固氮质体。这说明固氮不仅在原核生物中存在,真核生物也可以通过内共生的方式获得固氮能力。

运用细胞功能编辑技术,未来水稻、玉米、小麦等非豆科植物或也能实现共生固氮,在保证作物产量的同时可减少氮肥施用。

此外,细胞功能编辑技术还能在基础研究中发挥作用,为进化生物学、系统生物学、合成生物学等领域的研究提供新工具等。

“我们希望在未来,细胞功能编辑技术能作为一项新型底层共生生物技术,与基因编辑技术等相互补充,得到广泛应用。”缪炜总结说。

玉米籽粒脱水分子机制揭示

为宜机收玉米育种找到新“钥匙”

科技日报(记者吴纯新 通讯员蒋朝堂)记者12月2日从华中农业大学获悉,该校校长、湖北洪山实验室首席科学家、教授严建兵团队鉴定到一个影响籽粒脱水的

小肽——microRPG1。该小肽是玉米及其近缘种中特有的一种含31个氨基酸的新型小肽,由非编码序列从头起源,通过精确调节乙烯信号通路关键基因的表达来控制

籽粒脱水。相关研究成果日前在线发表于《细胞》。

玉米是我国种植面积最大、总产量最高的作物。据了解,适合机械化收获的玉米籽粒含水量须在15%至25%之间,而我国大多数玉米品种在收获时籽粒含水量通常在30%至40%之间。长期缺乏快脱水品种,导致玉米籽粒机械化收获面积不到15%,影响生产效率和种植成本。长期以来,控制籽粒脱水速率这一性状的基因很少被克隆,其潜在机制尚不清楚,这是难以通过遗传改良培育快脱水宜机收玉米品种的重要原因。

围绕这一问题,严建兵团队经过11年持续攻关,发现了一个关键基因。

严建兵介绍,他在团队将目标锁定为一个只存在于玉米中的全新基因——

RPG。RPG需要通过编码一段31个氨基酸的小肽——microRPG1才能发挥功能。“在玉米生长、灌浆的时候,这个基因不起作用,但是一旦玉米的籽粒生物量积累完成,授粉30多天以后,这个基因就开始启动,加速玉米籽粒脱水的效果。”严建兵说。

多年多点的试验表明,敲除microRPG1可使玉米收获时的籽粒含水量下降2%至17%,且未对其他农艺性状和产量产生明显影响。

研究团队进一步分析了数百份具有代表性的玉米种质材料,发现RPG基因普遍存在,意味着操纵RPG来改变籽粒脱水速率,培育宜机收的品种具有巨大应用潜力。这一发现不仅揭示了玉米籽粒脱水的分子机制,也为培育新品种提供了新思路。



在山西省临汾市襄汾县,村民正在利用农业机械收获玉米。李现俊/视觉中国

“一鼠独大”致汉坦病毒跨种传播机会增加

◎本报记者 张佳星

日前,北京师范大学全球变化与公共健康研究中心主任田怀玉团队、陕西省疾病预防控制中心病毒所所长余鹏博团队以及挪威奥斯陆大学教授厄尔斯·克里斯蒂安·斯坦塞斯团队联合开展研究,发现人类对土地利用的变化是全球生物多样性丧失的重要驱动力,而丧失的多样性会通过生物的相互作用导致病毒跨种传播的机会增加。相关研究成果线上发表于《自然·生态与进化》。

“我国数十年累积报告的肾综合征出血热病例数约占全球病例数的90%。”田怀玉说,肾综合征出血热由汉坦病毒感染引发。尽管没有流感病毒、新冠病毒那样广为人知,但汉坦病毒的社会危害不容忽视。事实上,不同亚型的汉坦病毒可导致0.5%—40%的病死率。

“近年来,我国汉坦病毒感染总数下降了,疫区范围却扩大了,高发区发生了变迁,部分地区流行强度上升明显。”田怀玉说,汉坦病毒感染规律“扑朔迷离”,敦促研究者从种间影响因素中抽丝剥茧找到疫情影响之源。

进行鼠类密度监测,是疾病预防控制中心的一项常规工作。研究团队对陕西省户县(今西安市鄠邑区)42年来的啮齿动物群落的丰度和组成进行了梳理和研究。历史数据显示,在野外环境中,黑线姬鼠、巢鼠、挪威鼠、黄胸鼠、黑线仓鼠、家鼠、黑鼠、中国白腹鼠、未知鼠种等啮齿动物都曾在户县的农田区域生活。

然而近年来,这9种啮齿动物中有8种濒临灭绝,物种多样性下降了53%,黑线姬鼠成为优势物种。啮齿动物群落从“多鼠鼎立”变为“一鼠独大”。

“黑线姬鼠作为汉坦病毒的关键宿主,其密度的增加直接导致病毒在啮齿动物群体间传播扩散,增加人类感染肾综合征出血热的风险。”田怀玉说,SARS疫情的发生表明人类活动范围与野生动物栖息地叠加时,会增加野生动物和人类接触的机会,造成病原体“跨种传播”。此次发现则揭示了一个新的传播路径,即病原体宿主物种群和多样性的变化,会通过影响带毒率,增加传染病在人类中的流行程度。

为什么啮齿动物群落组成会发生这样的变化?研究团队将关注点转向人类活动对啮齿动物栖息地的影响。

“基于对户县1980—2022年土地利用月度数据的分析,我们发现,户县过去40多年经历了大规模土地整理,将许多不均匀小地块合并成大地块。”田怀玉说。

为了精确研究人类活动对啮齿动物群落的影响,研究人员构建了一个基于洛特卡-沃尔泰拉方程的模型,发现土地整理通过抑制种内竞争、促进种间竞争,进而导

致啮齿动物多样性明显下降。

“此次研究表明,一些看似与病毒传播毫无关联的因素,如不携带病毒的鼠种分布变化以及土地的开发利用等都与传染病发生有关。”田怀玉表示,自然界的关联远比人类看到的更广泛深远,无论是间接还是直接,一些人类活动正在使人类高致病病原体越来越接近。



图为两只家鼠。历史数据显示,在野外环境中,黑线姬鼠、家鼠、黑鼠等啮齿动物曾在陕西省户县的农田区域生活。视觉中国供图

研究进展

稻属最全超级泛基因组图谱成功绘制

科技日报(记者魏依晨)记者12月2日获悉,中国工程院院士、江西省农业科学院研究员颜龙安团队联合河北大学教授社会龙团队成功绘制了全球首个稻属最全超级泛基因组图谱。相关研究成果在线发表于《自然·通讯》。

该研究组装了稻属13个近乎完美的野生稻种基因组,并结合已公开的普通野生稻、亚洲栽培稻和非洲栽培稻基因组,构建了包含101723个基因家族的稻属超级泛基因组。其中,稻属共有的核心基因家族仅占9.84%,共鉴定到63881个栽培稻中尚未发现的新基因家族,使可利用的水稻基因扩大了1.7倍。同时,基于高质量的基因组图谱,团队首次在基因组水平重构了稻属的进化关系。

该研究还从不同材料中鉴定到2781到10656个插入序列、2680到10419个缺失序列、4到52个易位以及7到22个大倒位等结构变异,首次从基因组变异和等位变异水平解析了野生稻与栽培稻的多样性。

在抗病基因方面,团队结合基因组注释和RGAugury等多种方法,在稻属中共鉴定到7048个抗病基因,其中栽培稻有237个抗病基因家族,野生稻有384个抗病基因家族。这揭示了栽培稻的抗病基因倾向于成簇存在,而野生稻的抗病基因则主要以单个形式存在。

此外,团队还在野生稻中鉴定到207个串联重复基因,其中36个与产量、抗性、品质、生育期、营养元素高效利用,以及生物和非生物胁迫耐受性相关。

该研究构建的稻属超级泛基因组极大扩展了水稻遗传改良的基因池。这对野生稻种质创新利用具有重要理论意义和应用价值,同时为稻属进化和驯化研究提供了支撑。

新研究提升

果蔬产业抵御病虫害能力

科技日报(记者雍黎)记者12月2日从西南大学获悉,该校植物保护学院教授王进军团队在严重威胁果蔬产业的人侵害虫——橘小实蝇交配和觅食行为调控机制研究方面取得新进展。研究发现神经肽Sulfakinin(Sk)激活其特异性受体Sulfakinin Receptor1(SkR1),重塑橘小实蝇嗅觉,以调控觅食和交配行为之间的转换。相关研究成果日前在线发表在期刊《电子生命》上。

昆虫的觅食和交配行为对其资源分配、种群繁衍至关重要。阐明觅食和交配行为转换的调控机制对研发新型害虫行为控制策略具有重要意义。此前,王进军团队已发现饥饿状态能够促进橘小实蝇从交配行为向觅食行为的转换。在此基础上,团队进一步深入研究。

该研究团队成员、西南大学植物保护学院教授蒋红波介绍,他们通过研究发现饥饿会增加橘小实蝇触角嗅觉神经元中SkR1的表达丰度,直接抑制橘小实蝇触角嗅觉神经元中性信息素受体基因的表达,同时却增强了食物挥发物受体基因的表达,最终驱动橘小实蝇觅食和交配的行为转换。这一发现将有助于研发实蝇类害虫的新型控制方式,从而提升我国果蔬产业抵御这类害虫的能力。



图为实验用的橘小实蝇。受访单位供图

合成生物学学术沙龙在合肥举办

科技日报(记者吴长锋)记者12月2日获悉,由生物学杂志社和中国科学院低碳合成工程生物学重点实验室共同主办的生物学之合成生物学学术沙龙日前在安徽合肥举办。

会上,来自中国科学院、上海交通大学、江南大学等机构的专家学者,围绕“合成生物技术与生物制造产业”主题,对合成生物技术与生物制造产业发展方面的热点问题展开了深入研讨。

“合成生物技术作为一种颠覆性的前沿技术,本质是突破自然进化的限制,让细胞能够生产人类活动所需物质。”《生物学杂志》编委会主任委员蔡敬民教授告诉记者,合成生物技术有望颠覆传统的物资获取渠道,变革生产制造方式,为解决人类面临的食品缺乏、能源紧缺、环境污染等诸多重大问题,提供全新的思路和方案。

与会者认为,生物制造以可再生资源为原料,通过高效的生物合成技术,生产出各种高附加值的产品,既减少了对传统化石资源的依赖,又减少了环境污染,实现了经济、社会和环境的可持续发展。

据赛迪研究院的研究显示,目前我国先进生物制造产业总规模约1万亿元。以化妆品为例,传统原料主要通过动物提取、植物提取、化学合成等方式获取,而现在一些“化”妆品已经变成“生”妆品,其成分就是通过生物制造获得。

“未来,生物制造产品甚至具有替代水泥、钢、铝等工业品的潜力。生物制造产品正逐步替代传统化工产品,为健康医疗、新材料等领域带来革命性机遇。”中国科学院天津工业生物技术研究所张学礼研究员介绍,预计未来,生物制造产品种类或逾万种,90%的含碳产品或都来自生物制造。