

# 科学研究动态监测快报

---

2018年11月30日 第11期(总第243期)

## 生物科技专辑

中国科学院成都文献情报中心

---

中国科学院成都文献情报中心  
邮编: 610041

地址: 四川省成都市一环路南二段16号  
网址: <http://www.clas.ac.cn/>

# 目 录

## 重点关注

国际人类基因组编辑监管现状及启示与建议..... 1

## 战略·规划

美国 FDA 公布植物与动物生物技术创新行动计划..... 5

英国公布水产业研究与创新 12 个新项目 ..... 6

## 研究·开发

新技术首次解读基因在不同细胞环境表达差异..... 7

扩增遗传密码使细菌进化出超强耐热性..... 8

简化和加速定向进化的生物工程方法..... 9

新工具快速完成生物学数据分析..... 10

新技术提高单细胞 RNA 测序准确性 ..... 10

人工智能助力酶活性预测..... 11

新纳米载体实现 mRNA 靶向递送 ..... 12

新型真菌生产平台 C1 可高效生产疫苗和治疗蛋白..... 12

酵母生物混合系统实现光驱精细化学品生产..... 13

新“开关”控制有助于藻类淀粉积累 ..... 14

新发现有望开发工程酵母生产异丁醇..... 14

阻碍细菌交流，制服耐药细菌..... 15

## 产业·市场

12 亿美元收购 PacificBio, Illumina 拓宽长读长测序渠道 ..... 16

# 国际人类基因组编辑监管现状及启示与建议

2018年11月26日，在第二届人类基因组编辑峰会的前一天，中国学者贺建奎通过一段视频在境外媒体宣布，一对名为露露和娜娜的基因编辑婴儿于11月在中国健康诞生。这对双胞胎的一个基因经过修改，使她们出生后即能天然抵抗艾滋病。这是世界首例免疫艾滋病的基因编辑婴儿。消息后来在人民网等国内媒体进行了报道。该事件一出旋即激起千层浪，招致科学界集体声讨，包括CRISPR/Cas9基因编辑技术共同发明人张锋和Jennifer Doudna等。哈佛大学的基因编辑专家George Church认为HIV是一个主要的并呈持续增长的公共安全隐患，利用基因编辑去抵抗HIV感染是合理的，但他仍质疑这项试验的有效性。斯克利普斯转化研究所的Eric Topol博士表示他们正在商讨人体研究的操作方案，但目前并不成熟。宾夕法尼亚大学基因编辑专家Kiran Musunuru则认为这种人体试验不道德且有悖伦理。美国国立健康研究院也于11月28日就贺建奎基因编辑婴儿事件发表公开声明，不支持将基因编辑技术用于人类胚胎。

在国内，上百名学者在事件报道的当天晚间联名发声，对此类科研行为表示坚决反对和强烈谴责。而贺建奎曾经供职的南方科技大学和其声称参与实验伦理审查的深圳和美妇儿科医院均明确表示对此事件并不知情。截至目前，中国科学院学部、中国工程院、中国医学科学院、中国科协均已表达了对于此次事件的高度关注和明确反对立场，中国科技部、国家卫生健康委员会表示已采取行动调查核实并坚决查处违法违规行为。

## 1. 国际社会高度重视人类基因组编辑的伦理学问题

此次事件中，贺建奎使用CRISPR/Cas9基因组编辑工具，实现对特定DNA片段的敲除、加入等。这一技术的两用性已受到国际高度关注。美国2016年将其列入潜在的大规模杀伤性武器威胁清单。这一技术的颠覆性还在于可以在实验动物体内进行产前基因组编辑以阻止致命性疾病发生，为出生前治疗人类先天性疾病提供了可能。遗憾的是，此次事件中涉及的婴儿原本并未受到致命性疾病和病毒感染的威胁，而基因组编辑技术的实施可能为其带来潜在的不确定影响。

早在1978年，美国首次提出胚胎伦理“14天规则”，规定科学家只能在不满14天的胚胎上进行实验。由于14日之前的人类胚胎还未分化出神经等结构，尚不具备人的特征，因此不涉及伦理问题。随后，在世界范围内包括英国、冰岛、加拿大等国在内的超过12个国家将此规定以法律的形式编写在胚胎研究条例中。2015年12月，由美国国家科学院、美国医学科学院、中国科学院、英国皇家学

会联合组织的首次人类基因组编辑峰会在美国华盛顿召开，就基因组编辑技术的科学性与其运用展开了多方面讨论，并最终达成了共识，即对基因组编辑的早期人类胚胎以及生殖细胞不得用于妊娠。会后，美国国家科学院、美国医学科学院立即成立了由 22 位学者组成的人类基因组编辑研究委员会，就人类基因组编辑的科学技术、伦理与监管开展全面研究。国际干细胞学会在 2016 年 5 月公布的《国际干细胞学会研究指南》建议，所有涉及对人类胚胎进行人为操纵的研究，都应利用人类胚胎建立干细胞系的实验一样，接受特殊的“胚胎研究监督”程序。2017 年 2 月 15 日，人类基因组编辑委员会发布一份题为《人类基因组编辑：科学、伦理和监管》的综合性报告，在总结基因组编辑当前应用情况和面临的政策问题的基础上，特别就可遗传生殖系统基因组编辑提出 10 条规范标准，并提出人类基因组编辑监管的 7 个一般性原则以及若干建议。2018 年 7 月，英国纳菲尔德生物伦理学协会在一份名为《基因组编辑和人类生殖：社会与伦理问题》的报告中称基因组编辑工具代表生殖选择的一种“全新方法”，在充分考虑科学技术及社会影响的条件下，通过基因组编辑技术修改人类胚胎、精子或卵细胞细胞核中的 DNA（脱氧核糖核酸）“伦理上可接受”。

## 2. 国际上有关人类基因组编辑相关的法律法规

事实上，全球多个国家尤其是发达国家对于基因组编辑技术应用于人类的相关研究大都有相关的法律法规可循。日本北海道大学的生物伦理学家 Tetsuya Ishii 对 39 个国家的相关法律和指南进行了分析（表 1）。结果表明：29 个国家拥有能够解释限制基因组编辑用于临床的规定，包括欧洲的大部分国家。英国人类受精和胚胎学管理局（HFEA）批准了英国新型生物医学研究机构 Francis Crick 研究所对人类胚胎基因组编辑研究的申请。HFEA 是英国有关使用人类胚胎进行生育治疗和研究的独立监管机构，其这一决定表明英国允许人类基因组编辑用于研究，但仍禁止其用于临床实践。德国对于应用胚胎进行辅助生殖有严格的法律，明确限制利用人类胚胎进行科学研究，对违规行为可以提出刑事指控。法国和澳大利亚等禁止临床使用的一些国家，只要符合一定的限制条件，且没有试图产生活胎婴儿，通常也允许人体胚胎用于基础研究。在 29 个明令禁止的国家中，中国、日本、印度和爱尔兰四国虽有禁令，但都不具有法律约束力以限制人类基因组编辑。美国不允许联邦资金资助人类胚胎修饰的研究，但没有彻底的基因组编辑禁令。此外，俄罗斯、阿根廷等 9 个国家对于人类基因组编辑研究应用没有明确的监管机制。

表 1 39 个国家有关人类基因组编辑的法律和指南

国家	监管态度	相关法律或指南
阿根廷	模棱两可	人类克隆实验禁令（1997）

国家	监管态度	相关法律或指南
爱尔兰	禁止	医疗从业人员职业行为与道德指南（第七版，2009）
奥地利	禁止	医学辅助人类生殖法（1992，2004）
澳大利亚	禁止	禁止人类克隆生殖与人类胚胎研究管理修订法案（2006）
巴西	禁止	生物安全法（2005）
保加利亚	禁止	保加利亚健康法案（SG NO.70/10 2004）
比利时	禁止	胚胎体外研究法案（2003）
冰岛	模棱两可	人工受精及人类配子与胚胎用于干细胞研究法案（55/1996）
丹麦	禁止	与医疗、诊断和研究有关的辅助受精法案（1997，2003 年修订）
德国	禁止	胚胎保护法案（1990）
俄罗斯	模棱两可	关于基因工程科研领域的国家规定（1996；2000、2008 与 2010 修订）；俄罗斯联邦公民健康保护法（22.07.1993.Reg.No5487-I）；俄罗斯联邦卫生部第 67 号令（Reg. No4452 24.04.03）
法国	禁止	生物伦理法（2004 年，2009 年修订）
芬兰	禁止	医学研究法（488/1999，295/2004，794/2010）
哥伦比亚	模棱两可	刑法第 599 号法（2000）
哥斯达黎加	禁止	第 24029-S 号法令 - 关于辅助生殖的规定（1995）
韩国	禁止	生物伦理与安全法（2008）
荷兰	禁止	包含与配子与胚胎使用有关规则的法案（2002）
加拿大	禁止	辅助人类生殖法案（2004）
捷克共和国	禁止	生物学与医学应用中保护人权与尊严的公约：人权和生物医学公约（96/2001）；关于人类胚胎干细胞研究及相关活动法案及修正案（2006 年）
立陶宛	禁止	生物医学研究伦理法（VIII-1679/2000，2007 年修订）
美国	限制	NIH 涉及重组或合成核酸分子的研究指南（2013）
秘鲁	模棱两可	普通卫生法（26842/1997）
墨西哥	禁止	普通卫生法（1997）
南非	模棱两可	国家卫生法案（2003,2013 年修订）
葡萄牙	禁止	医疗辅助生育法（32/2006）
日本	禁止	基因治疗临床研究指南（2002；2004 年、2008 年修订）

国家	监管态度	相关法律或指南
瑞典	禁止	基因完整法（2006）
瑞士	禁止	联邦宪法（1999）
斯洛伐克	模棱两可	医疗保健法（第 277/1994 号）
西班牙	禁止	辅助人类生殖技术法（14/2006）
希腊	模棱两可	3305 号法——医学辅助生殖应用（2005）
新加坡	禁止	人类克隆与其他受禁作法（2004）
新西兰	禁止	人类辅助生殖技术法（2004）
以色列	禁止	基因干预禁令（人类生殖细胞的克隆与基因修饰） （1999，2004 年、2009 年修订，2016 年 5 月 23 日通过第 3 号修正案）
意大利	禁止	辅助医疗生育法（2004）
印度	禁止	人类受试者参与生物医学研究的伦理指南(2006)
英国	禁止	人类受精与胚胎学法案（1990，2008 年修订）；胚胎学 （研究目的）条例（2001）
智利	模棱两可	20.120 号法案——人类及其基因组的科学研究，以及禁止 人类克隆（2006）
中国	禁止	人类辅助生殖技术规范（2003）

### 3.对我国人类基因组编辑研究的管理启示与建议

我国对于这项技术相关的规范早在 2003 年原卫生部颁布的《人类辅助生殖技术规范》就已有明确规定，“禁止以生殖为目的对人类配子、合子和胚胎进行基因操作”。2003 年 12 月，由中国科技部和原卫生部制定的《人胚胎干细胞研究伦理指导原则》明确规定可以以研究为目的对人体胚胎实施基因组编辑和修饰，但必须遵守 14 天法则。中国细胞生物学学会干细胞生物学会明确约定，不可以把修改过的胚胎移植入子宫。然而，上述规范和指南的法律约束性不强，缺乏有效的行政管理手段，导致以科研工作者为主的人员在进行相关操作时随意性较大，责任感较弱。此次贺建奎就是在国家明令禁止的框架下仍然开展相关研究，对我国科研工作者共同遵守科学道德和学术规范造成了巨大破坏性影响，也严重伤害了我国在国际上的科研诚信和学术声誉。

人类基因组峰会组委会对此次事件作出回应，指出，临床实践的科学理解和技术要求仍然很不确定，且风险太大，无法在此时允许进行生殖细胞编辑的临床试验，当前迫切需要为这些试验确定严格、负责任的转化途径。下文对我国基因组编辑等前沿新兴技术未来发展的监管提出几点建议。

### (1) 加强基因组编辑等前沿技术的立法工作

我国虽已出台《基因工程安全管理办法》(1993)、《人类遗传资源管理暂行办法》(1998)、《人类辅助生殖技术管理办法》(2001)等相关管理办法,但尚没有专门针对人类基因组编辑技术的法律法规。这类技术或对人类基因池造成影响,不仅面临伦理风险,也面临着法律风险。全国人大应尽快通过刑法修正案,提升对基因组编辑技术的行政监管等级,对此类具有重大危害性的行为进行强制约束。

### (2) 相关机构应尽快规范伦理审查流程

原国家卫生计生委于2016年公布的《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》明确规定:国家医学伦理专家委员会负责对涉及人的生物医学研究中的重大伦理问题进行研究。但实践过程中医学伦理审查往往流于形式,国家相关机构应对伦理审查流程中存在的监管问题逐一分析解决,切实采取有效措施保障各级伦理委员会的独立性和工作机制的透明性。同时制定伦理委员会组成专家的认证标准,对其工作加以监管。

### (3) 加快制定具有法律约束力的科研人员行为准则

针对贺建奎事件在社会上引起的轩然大波,对普通大众造成了极大的困扰和担忧,必须大力提高科技工作者的政治素质和伦理道德修养,尽快制定具有法律约束力的行为准则规范科技工作者的科研行为,从而有效保障我国科学技术事业的健康发展、深入实施科教兴国战略的科学研究活动。

### (4) 做好国际事务协调和公众对话工作

加强我国在基因组编辑等前沿新兴技术方面与国际政策制定与监管机构、研究机构和同行之间的对话与交流,促进国际通用的共同监管标准的制定与协调,严格规范相关临床试验的国际登记制度,建立持续的国际论坛以促进广泛的对话,收集各方意见与观点,为决策者的政策制定提供信息、建议和指导。

丁陈君 张志强 陈方 撰写

## 战略·规划

### 美国 FDA 公布植物与动物生物技术创新行动计划

基因组编辑的进步已经使人们能更加有效和精确地改变动植物的基因组以产生希望的性状。动植物基因组编辑在食品和饲料、农业和卫生等领域有着广泛的应用前景。基因组编辑的科学进步已经至使人们能更有效地和精确地改变植物和动物的基因组,以产生期望的性状。植物和动物的基因组编辑在食品和饲料、农业和卫生等领域有着广泛的潜在应用。

10月30日,美国食品药品监督管理局(FDA)分享了植物和动物生物技术创新行动计划。这项计划概述了FDA将致力于支持动植物生物技术创新并达成

该机构的公共卫生使命的优先事项。该项新计划旨在基于科学和风险政策避免植物和动物生物技术为未来创新可能带来的不必要阻碍，以确保消费者和公众能理解 FDA 的监管制度和为确保此类产品的安全性所采取的措施。该行动计划确立了三个重点领域的具体优先事项：

(1) 推动创新以提升公共卫生水平。FDA 将对生物技术食品和动物产品采取灵活的基于风险的监管方法，重点关注与每种产品的预期用途有关的安全、有效性或管理问题。在植物生物技术创新领域，FDA 将着力确保源自基因组编辑农作物的食品或饲料的食用安全。

(2) 加强公众宣传与沟通。FDA 将在专员和高级机构领导的直接支持和参与下，采用强有力的公共传播战略，与利益相关方就植物和动物生物技术创新相互交流。

(3) 加强与国内和国际合作伙伴的联系。该计划的另一重要目标是与美国国内和国际公共卫生伙伴建立密切的联系，推动动物和植物生物技术创新。

郑颖 编译自 <https://www.fda.gov/downloads/Safety/Biotechnology/UCM624517.pdf>  
原文标题：FDA's Plant and Animal Biotechnology Innovation Action Plan.

## 英国公布水产业研究与创新 12 个新项目

英国正在开发利用藻类生产防止鱼类感染的疫苗新技术，用以保障英国的水产养殖业发展。2018 年 11 月 19 日，英国生物技术和生物科学研究理事会(BBSRC)宣布将资助 12 个新项目来解决水产业的问题。英国水产养殖计划是 BBSRC 和英国自然环境研究理事会 (NERC) 联合开展的研究项目，资助总额为 510 万英镑，旨在支持高质量、创新性的研究和应对英国水产养殖面临的战略挑战。具体的研究项目如表 1 所示。

表 1 2018 年水产业研究与创新项目

项目名称	负责人	责任机构
<b>AquaLeap: 水产养殖遗传和育种创新</b>	Ross Houston	爱丁堡大学
<b>安全可持续的贝类养殖: 引入本地测试和管理解决方案</b>	Christine Edwards	罗伯特戈登大学
<b>ROBUST-SMOLT 淡水再循环水产养殖系统对大西洋鲑鱼健壮性和对海洋疾病易感性的影响</b>	Herve Migaud	斯特林大学
<b>评估开发近海水产养殖所需的环境条件</b>	Keith Davidson	苏格兰海洋科学协会
<b>新型疫苗靶标的被动和主动免疫, 以保护鳟鱼免受增生性肾病 (PKD) 的侵扰</b>	Chris Secombes	阿伯丁大学

藻类粘合种植方法创新, 改善英国大藻类栽培的经济效益	Adam Hughes	苏格兰海洋科学协会
用于水产养殖中基于 DNA 的病原现场实时多重检测的文献平台	Julien Reboud	格拉斯哥大学
PhytoMOPS: 浮游植物形态与光学特性传感器	Allison Schaap	国家海洋学中心
养殖大西洋鲑鱼( <i>Salmo Salar</i> )贫血诊断技术的开发	Brian Quinn	西苏格兰大学
水产养殖的藻类疫苗	Brenda Parker	伦敦大学学院
确定控制多子小瓜虫 ( <i>Ichthyophthirius multifiliis</i> , 淡水鱼类寄生虫, 水产业的主要病因之一) 的目标	Mark van der Giezen	埃克塞特大学
NOSy——用于提高区域牡蛎生产的利润、生物安全和碳足迹的磁无线传感器技术	Thomas Cameron	埃塞克斯大学

郑颖 编译自 <https://bbsrc.ukri.org/news/food-security/2018/181119-pr-funding-for-uk-aquaculture-research-and-innovation/>  
 原文标题: £5.1 million UKRI funding for UK aquaculture research and innovation.

## 研究·开发

### 新技术首次解读基因在不同细胞环境表达差异

2018年10月15日《自然-生物技术》报道, 美国威尔康奈尔医学院研究人员发明了一种技术, 可以发现组织样本中相同基因在不同细胞中的不同表达, 使研究者能够更好地理解体内不同细胞类型的独特分子运作, 促进对由异常基因活性引起的疾病的理解。

基因的核心功能是存储制造蛋白质的代码。当基因在细胞中处于活跃状态, 酶会反复将其复制成转录本 RNA, 进一步加工成 mRNA, 再翻译成特定蛋白质。然而, 相同基因并不总是产生相同的 mRNA。根据细胞的具体情况或细胞类型, 基因的转录本 RNA 可能被加工、切割并转译成不同的 mRNA 亚型, 这些亚型反过来又编码不同的蛋白质。体内数百种不同的细胞类型不仅在活跃的基因模式上存在差异, 而且在这些基因产生的特定 mRNA 亚型也存在差异。然而, 目前还没有用于区分在不同细胞类型中产生的不同 mRNA 亚型的有效技术, 尤其是当细胞样本是一个包含多种混合细胞类型的大块组织样本时。

在这项新技术中, 大样本中的每一个细胞被困在微小的液体液滴中, 每个细

胞的 mRNA 被转化为更稳定的 DNA 分子,然后用独特的 DNA 标记物(条形码)来标记该细胞。这些数万个转化后的 mRNA 可以使用短读和长读技术进行测序。短读测序数据提供了基因活动的全貌,并识别细胞类型,例如神经元或免疫细胞。长读测序数据揭示了细胞中每个活性基因产生的特定 mRNA 亚型。条形码将这些 mRNA 序列数据与个体细胞联系起来。

使用这种被称为单细胞亚型 RNA 测序 (Single-cell ISOform RNA-Sequencing, ScISOr-Seq) 技术,科学家们能够从大约 6000 个细胞组成的小鼠脑组织样本中提取细胞,根据其基因活动模式将细胞分为不同的细胞类型,然后识别每种细胞类型中产生的不同 mRNA 亚型。该实验结果首次揭示了从未描述过的老鼠大脑细胞的成千上万个 mRNA 亚型。

研究者计划将基于 ScISOr-Seq 的研究扩展到更多的组织和细胞类型。他们还打算使用该技术比较患病细胞与健康细胞中的 mRNA 亚型。异常的 mRNA 亚型越来越被认为是疾病的原因,包括一些癌症。

吴晓燕 编译自 <https://phys.org/news/2018-12-genes.html>  
原文链接: <https://www.nature.com/articles/nbt.4259>  
原文标题: Single-cell isoform RNA sequencing characterizes isoforms in thousands of cerebellar cells

## 扩增遗传密码使细菌进化出超强耐热性

近年来,科学家们利用扩增的遗传密码改造细菌,产生由更广泛的分子构建块组成的蛋白质,为蛋白质工程开辟了前景。

2018 年 11 月 15 日 *JACS* 报道,美国斯克里普斯研究中心的研究人员已经证明,这种扩增遗传密码改造细菌可以在实验室里进化出具有更强特性的蛋白质,其机制可能是自然界的 20 种氨基酸构建模块无法实现的。

众所周知,地球上的每个生物体都使用相同的 20 种氨基酸来制造蛋白质,这些蛋白质大分子可以发挥大部分细胞功能。此次研究者开创了一种方法,重新编程细胞蛋白质生物合成机制,添加了新的氨基酸,称为非经典氨基酸(ncAAs),它具有常见的 20 种氨基酸中未发现的化学结构和性质。

这种扩增的遗传密码在过去被用于合理设计具有新特性的蛋白质,作为研究蛋白质在细胞中如何工作的工具,以及研制治疗癌症的新精密工程药物。研究人员想知道具有扩增遗传密码的合成细菌是否具有进化优势,从进化的角度来看,21 个氨基酸代码是否优于 20 个氨基酸代码?

研究者首先调整了大肠杆菌的基因组,使细菌可以使用 21 个氨基酸代码产生蛋白质高丝氨酸 o-琥珀酰转移酶 (metA),这种代谢酶决定了大肠杆菌繁殖的最高温度。研究人员在制作 metA 突变体时发现,天然蛋白质中的几乎任何氨基

酸都可被 ncAAs 取代。当细菌加热到 44°C，正常的 metA 蛋白开始失活，细菌死亡，而一些突变细菌却能够存活。因此，研究人员驱动细菌进化出了一种突变的 metA，它可以承受比正常水平高 21°C 的温度，比通常在受到限于普通 20 个氨基酸构建块的突变时所能达到的热稳定性提高近两倍。

吴晓燕编译自 <https://phys.org/news/2018-11-scientists-bacteria-genetic-code-evolve.html>  
原文链接: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jacs.8b07157>  
原文标题: Enhancing Protein Stability with Genetically Encoded Noncanonical Amino Acids

## 简化和加速定向进化的生物工程方法

2018 年 11 月 8 日《细胞》报道，美国加州大学研究者在酵母中插入一种经过特殊工程改造的 DNA 复制系统，诱导选定的基因在宿主酵母细胞复制过程中快速稳定地突变和进化，通过让活细胞完成大部分繁重的工作来加速和简化了定向进化。

以前，科学家为了筛选生物分子以确定是否能够实现所需的功能，他们需要在试管中构建 DNA 文库并将该 DNA 插入细胞中，这是一个费力而艰难的过程。新方法完全消除了这一步骤，让细胞的内部机器完成所有的工作。

研究者表示，使用定向进化创造一个更好的酶或蛋白（今年的诺贝尔化学奖），进化周期数量的控制是非常重要的，因为每一个周期都可以看作是迈向新功能或改进功能的一步。但如果每个循环都需要重复试管中 DNA 分子生物学处理，那么只能合理地进行几次迭代。相比而言，自然进化是不断循环的，其实是在迫使细胞发展新功能的环境中培养它们，然而这个过程非常缓慢。此次，研究者找到了一种能让生物分子快速进化的遗传结构。研究者通过有针对性地将高比例的多样化转移到细胞中，迫使这些细胞从选择的任何基因发展出新的功能。该研究将进化简化为一个极其快速、直接和可扩展的过程。

除了加速和简化定向进化之外，这种新技术还可以让科学家们做一些以前很难做的其他类型的实验，比如耐药性探究。研究者在 90 个复制实验中进化出一种酶，以找出它能适应某种疾病的所有方式，从而得知靶标蛋白如何对某种药物产生耐药性。

研究者表示，未来的工作将集中于利用新平台不断进化抗病抗体和药物合成过程中有价值的酶。以后再也不用将抗原注射到动物体内来分离抗体，直接将它放入酵母细胞培养液以生产特定抗体。这将彻底改变蛋白质药物的开发方式。

吴晓燕 编译自 <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2018.10.021>  
原文标题: Scalable, Continuous Evolution of Genes at Mutation Rates above Genomic Error Thresholds

## 新工具快速完成生物医学数据分析

2018年11月14日 *Cell Systems* 报道，美国西奈山伊坎医学院的研究人员开发了一种工具，可以将生物医学数据的分析和发布时间从数月或数年缩短到几分钟。以往，共享生物医学研究数据的主要方式是通过在科学期刊上发表文章。而新工具 **BioJupies** 依靠云技术分析和可视化大量数据，加速了研究者分析和解释数据的方式，还提供了一种与全球研究界分享成果的全新方式。

RNA 测序是生物医学研究中最常用的细胞分析实验方法。近年来，测序技术彻底改变了科学家获取遗传数据的方式，这种进步在药物发现和开发中起着至关重要的作用。传统上，RNA 测序分析需要广泛的计算机编程技能并访问本地高性能计算设施，因此减慢了生物医学数据的分析、共享和发布速度。

通过 **BioJupies** 平台，用户可以在短时间内上传和分析 RNA 测序数据。该平台利用云计算管道，将每个样本的 RNA 测序数据处理成本降低至不到 1 美分。**BioJupies** 还根据处理过的数据生成完整的、开源的交互式报告，提供 30 万个公开可用的 RNA 测序数据集供生物医学研究用户获取、重新分析和重复使用。

新的基因组技术允许收集大量生物医学信息，这些信息可以用于指导精确的医学工作，可访问性、互操作性和可重用性对科学研究至关重要。**BioJupies** 为没有计算背景的研究人员进行 RNA 测序分析铺平了道路，无需与生物信息学家合作，使更多的医学和科学研究在这个丰富的数据世界蓬勃发展。

吴晓燕 编译自 <https://phys.org/news/2018-11-tool-biomedical-minutes.html>

原文链接: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405471218304320?via%3Dihub>

原文标题: **BioJupies: Automated Generation of Interactive Notebooks for RNA-seq Data Analysis in the Cloud**

## 新技术提高单细胞 RNA 测序准确性

在个性化医疗时代，科学家正在使用新的遗传和基因组信息来制定适合患者的最佳治疗方案。就癌症而言，个性化治疗的第一步是研究肿瘤细胞的活动方式，再找出治疗的最佳药物。

如今，研究人员使用 DNA 和 RNA 测序来探究哪些基因在癌组织样本中异常表达。然而，传统的测序方法可能掩盖了一个事实，不是所有肿瘤细胞的变异都是相同。如果用特定的药物靶向肿瘤，药物并非对所有癌细胞有效，有些癌细胞可以继续存活和繁殖。单细胞 RNA 测序 (scRNA-seq) 技术可以用于研究单个细胞在特定时间点的行为，通过检测细胞中信使 RNA (mRNA) 的量，与其他细胞比较，寻找基因表达的差异。然而，该方法的测试结果往往受到实验方式和数据分析方法的影响，例如批次效应(以少量多次的方式测量一批样品带来的误差)对细胞真正差异的干扰。

美国密歇根大学的研究者通过检测单核苷酸变异 (SNVs) 来减少这种误差。因为基因由 ATGC 四种核苷酸组成, 基因变异具有一定的规律性, A 只能被 T 取代, G 只能被 C 取代。研究者开发了一套新程序来处理 scRNA-seq 数据并检索这些变异信息。此外, 研究者使用称为 SSrGE 的计算机程序, 可以将这种变异信息与更传统的基因表达信息联系起来, 提供肿瘤细胞不同亚群的信息。该研究发表在 2018 年 11 月 20 日《自然-通讯》期刊上。

药企和临床医生今后可以使用这些数据来指导治疗。研究者表示, 期待生物信息学走出实验室, 研究人员用他们积累的大量数据帮助下游临床应用发展。该研究希望通过开发计算工具, 把生物信息研究学者、科学家和临床医生聚在一起, 连接这些问题, 以便更好地做出改变。

吴晓燕 编译自 <https://phys.org/news/2018-11-technique-efficiency-accuracy-cell-rna.html>  
原文链接: <https://www.nature.com/articles/s41467-018-07170-5>  
原文标题: Using single nucleotide variations in single-cell RNA-seq to identify subpopulations and genotype-phenotype linkage

## 人工智能助力酶活性预测

2018 年 11 月 18 日《自然-化学生物学》报道, 英国牛津大学研究人员发现了可以预测酶活性的一般方法, 这个新颖的 AI 方法基于酶的序列, 以及定义明确的底物“训练集”和正确的化学参数。

酶是许多药物的重要靶标。科学家如果可以预测其功能, 就可以有目的地用小分子抑制这些功能, 治疗疾病。该研究对全面了解生物学和人类健康很重要。

研究人员从一种植物中提取了一整个酶系, 结合相应基因的酶的高通量表达, 通过定量、无标签质谱法筛选其酶活性。对酶初级序列的简单分析没有完成完整的活性预测模式, 而与牛津大学机器学习小组的 AI 技术相结合, 标准化学描述符可以推导出一个强大的预测系统。

而且, 这种方法不会成为“黑匣子”, 在为化学家/生物学家提供成功预测的同时, 还将为那些具有化学和生物学意义的预测提供解释。该方法还有助于找出哪些酶可用于合成, 预测来自不同物种 (甚至是细菌) 的酶的活性, 以及如何以一种全新的方式来设计酶。这是一个非常强大的研究发现引擎。研究者认为人工智能与酶活性的结合将成为下一个研究前沿。

这一重大进展使成功的蛋白质催化剂活性预测成为可能, 这将对包括医学研究在内的许多领域产生了重要影响。这是一个比小分子催化剂建模更具挑战性的领域, 而小分子催化剂一直被认为是机器学习/化学的顶峰。

吴晓燕 编译自 <https://phys.org/news/2018-11-ai-heralds-frontiers-enzyme.html>  
原文链接: <https://www.nature.com/articles/s41589-018-0154-9>  
原文标题: Functional and informatics analysis enables glycosyltransferase activity prediction

## 新纳米载体实现 mRNA 靶向递送

2018 年 10 月 29 日,《自然-通讯》报道,以色列特拉维夫大学(TAU)开发了一种生物学方法,将装载着编码蛋白质的纳米载体运输到特定细胞。这种突破性的方法可能在治疗各种恶性肿瘤、炎症性疾病和罕见遗传疾病方面非常有用。

在过去的几年中,包裹信使 RNA(mRNA)的脂质载体被证明在改变许多致病蛋白质表达方面非常有用。但是将这些信息导向特定的细胞仍然是一个重大的挑战。在这项新研究中,研究者利用载着 mRNA 的载体——通过一种名为 ASSET (Anchored Secondary scFv Enabling Targeting)的生物平台携带一组遗传指令的纳米载体——来靶向免疫细胞中编码抗炎蛋白的遗传指令。研究证明靶细胞中的特异性的抗炎蛋白缓解了结肠炎的症状和疾病严重程度。ASSET 技术使用生物学方法引导纳米载体进入特定细胞,以促进基因操作。

本研究为细胞特异性递送 mRNA 分子开辟了新的途径,并最终可能引入特异性抗炎(白细胞介素 10)mRNA 作为炎症性肠病的新治疗模式。

这项研究具有革命性意义,它为导入一种能够编码细胞中任何缺乏蛋白质的 mRNA 铺平了道路。靶向 mRNA 的蛋白质生产在治疗和研究方面都有很好的应用,研究者下一步将利用靶向 mRNA 递送来研究治疗炎症性疾病、癌症和罕见遗传病的新疗法。

吴晓燕编译自 <https://phys.org/news/2018-10-platform-based-biology-nanotechnology-mrna.html>

原文链接: <https://www.nature.com/articles/s41467-018-06936-1>

原文标题: Cell specific delivery of modified mRNA expressing therapeutic proteins to leukocytes

## 新型真菌生产平台 C1 可高效生产疫苗和治疗蛋白

芬兰 VTT 技术研究中心将于两次国际会议(11 月 7 日 *AAPS PharmSci* 和 11 月 14 日 *PEGS Europe*) 上展示他们过去两年与美国 Dyadic International 公司合作的成果,成功利用名为 C1 的嗜热毁丝霉(*Myceliophthora thermophila*)开发出生产治疗性蛋白质、疫苗和高价值初级和次级代谢产物的潜在生产系统。

C1 菌株是 Dyadic 经工业验证的嗜热毁丝霉丝状真菌,在酶工业中被认为是一种非常强健和高效的蛋白质生产生物体,而 C1 产生的聚糖结构比大多数其他非哺乳动物生产宿主更类似于人类的聚糖结构,这是该项目进行糖化工程的基础。自 20 世纪 90 年代末以来, Dyadic 开发并使用其 C1 生产平台生产工业酶。

研究者将提供有关开发极低蛋白酶和高产平台菌株的数据,该菌株已生产出稳定的治疗性抗体,最终产量超过 2.6 克/升/天。此外,通过 C1 的代谢工程已经产生了几种难以表达的蛋白质,例如疫苗抗原、双特异性抗体以及特定的初级代谢物。研究者将提供关于糖基化工程的具体信息,以使 C1 的糖基化机制更加人

性化。目前制药工业主要依靠中国仓鼠卵巢（Chinese hamster ovary, CHO）细胞系统生产治疗性蛋白质，生产过程耗时且昂贵。而 C1 基因表达平台可以更快、更低成本地为患者提供价格合理的药物，同时减轻全球医疗保健系统的经济负担。

从 2017 年初到现在，Dyadic 和 VTT 已经与 10 家顶级制药公司（如日本田边三菱制药株式会社和法国赛诺菲·安万特公司）建立了研究项目。所有已完成的项目都成功实现了研究里程碑。

吴晓燕 编译自 <https://phys.org/news/2018-11-fungal-production-platform-c1-vaccines.html>  
原文标题：Development of a new fungal production platform C1 for vaccines and therapeutic proteins

## 酵母生物混合系统实现光驱精细化学品生产

基因工程微生物长期被用来生产药物和精细化学品。2018 年 11 月 16 日《科学》报道，哈佛大学 Wyss 生物启发工程研究所和哈佛 John A. Paulson 工程与应用科学学院的研究者将微生物与半导体技术结合，使微生物能从光中收集能量，提高其生物合成的潜力。

第一个生物-无机混合系统（简称生物混合系统）主要集中于对二氧化碳的固定和替代能源的生产，其关键技术瓶颈是，有毒金属制成的半导体直接装配在细菌细胞上会对细菌造成伤害，而且目前只关注于碳固定微生物，产物局限于相对简单的分子。

此次研究者将微生物扩展到了工业应用广泛且基因易于操作的酵母。面包酵母（*Saccharomyces cerevisiae*）产生莽草酸以产生一些用于合成蛋白质和其他生物分子的构件。莽草酸是抗病毒药物（达菲 Tamiflu 等）、营养保健品和精细化学品的重要前体。研究者通过遗传修饰，使细胞将其主要营养源（葡萄糖）所含的更多碳原子汇集到产生莽草酸的途径中，减少替代途径。产量提高的另一个关键是研究者利用半导体为莽草酸的最后一步提供能量。研究者使用天然多酚基“胶水”涂覆磷化铟纳米颗粒实现无毒处理。磷化铟半导体附着在酵母细胞表面，从光中收集电子（能量）并将它们交给酵母细胞，进入细胞质。电子提升了 NADPH 分子的水平，为莽草酸生物合成提供能量。当酵母生物杂交细胞处于黑暗时，它们产生更简单的有机分子，如甘油和乙醇；当暴露在光线中时，它们很容易转变为莽草酸生产模式，生产效率提高 11 倍。

这种可扩展的方法为未来生物混合技术发展打开一个全新的局面。在不远的将来，半导体和基因工程酵母细胞可以以一种即插即用的方式融合，从而扩大制造工艺的类型和生物产品的范围。

吴晓燕 编译自 <http://dx.doi.org/10.1126/science.aat9777>  
原文标题：Light-driven fine chemical production in yeast biohybrids.

## 新“开关”控制有助于藻类淀粉积累

2018年10月23日 *the plant journal* 报道，日本东京工业大学和日本东北大学研究者发现了控制藻类中淀粉含量的“开关”，有望实现藻类淀粉大规模生产，藻类淀粉是生物燃料和其他可再生材料的宝贵生物资源，具有替代化石原料的潜力。

与陆生植物相比，藻类具有较高的光合效率且易栽培。淀粉、三酰基甘油和其他藻类生物质成分越来越被认为是将加速联合国提出的可持续发展目标（Sustainable Development Goals, SDGs)的实现。

雷帕霉素靶标蛋白（target of rapamycin, TOR），是一种已知在细胞生长中起重要作用的蛋白激酶。该研究证实，通过对 TOR 的失活，可以显著增加单细胞红藻（*Cyanidioschyzon merolae*）的淀粉含量。单细胞红藻通过接触雷帕霉素，TOR 失活 12 小时后，淀粉含量出现显著增加，48 小时后淀粉含量竟然增加了 10 倍。

研究者继续探究淀粉含量增加的机制。研究人员使用一种被称为液相色谱-串联质谱(liquid chromatography-tandem mass spectrometry, LC-MS/MS)的方法，检测了可能参与“开启”淀粉积累过程的 50 多种蛋白质结构的细微变化，最终锁定 GLG1 为关键蛋白之一。由 TOR 信号调节的 GLG1 的磷酸化状态决定了细胞中淀粉积累的“开关”。GLG1 的作用方式与糖原类似，糖原是一种在酵母和动物细胞中发现的酶，已知它参与淀粉（或糖原）合成的起始过程。

研究者将使用其他藻类物种以及拟南芥等高等植物进一步探究淀粉积累背后的分子机制。

淀粉是适用于各种工业化学品的良好碳源。这一研究成果给那些寻求扩大生物燃料和增值生物化学品生产的众多产业带来希望，例如环保型燃料添加剂、药品、化妆品和生物塑料等。

吴晓燕 编译自 <https://phys.org/news/2018-11-scientists-starch-accumulation-algae.html>

原文链接：<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/tpj.14136>

原文标题：Target of rapamycin (TOR) signaling modulates starch accumulation via glycogenin phosphorylation status in the unicellular red alga *Cyanidioschyzon merolae*

## 新发现有望开发工程酵母生产异丁醇

一种名为 pulcherrimin 的红色素由几种野生酵母菌株自然产生。由于异丁醇合成的早期步骤与制备 pulcherrimin 的步骤相同，研究人员希望通过 pulcherrimin 合成过程来改善异丁醇的产量。2018年10月8日 PNAS 报道，美国威斯康星大学和大湖生物能源研究中心（Great Lakes Bioenergy Research Center，GLBRC）的研究者描述了酵母用来制造 pulcherrimin 的遗传机制，该研究是利用合成途径

大规模生产生物燃料异丁醇的关键一步。

在正常情况下，酵母不会产生大量异丁醇。因此，研究者希望在 pulcherrimin 合成路径中添加更多的碳，使工程酵母合成异丁醇而不是 pulcherrimin。然而，研究者对 pulcherrimin 知之甚少，该分子的有限研究主要集中在其化学和抗菌特性上，对于酵母是如何制造 pulcherrimin 并不为人知。

研究人员使用跨越 90 种酵母物种的比较基因组学来鉴定参与 pulcherrimin 生产的基因。他们发现了一组四个基因，将其命名为 PUL1-4，它们似乎起着互补作用。通过广泛的遗传表征，他们确定 PUL1 和 PUL2 是制造分子所必需的，而 PUL3 和 PUL4 似乎有助于酵母转运并调节其产生。而 PUL3 和 PUL4 也存在于其他不产生 pulcherrimin 的酵母中，担任其他功能。

通过更好地了解 pulcherrimin 生产过程，研究人员现在准备尝试调整酵母的生产过程转而生产异丁醇。这项工作还展示了研究多样化的基因组能够带来新发现和新的生物学见解，有时候只关注单一生物体可能让我们对复杂的生物过程产生片面的理解。

吴晓燕 编译自 <https://phys.org/news/2018-11-red-hued-yeasts-clues-biofuels.html>

原文链接：<http://www.pnas.org/content/115/43/11030>

原文标题：Functional and evolutionary characterization of a secondary metabolite gene cluster in budding yeasts

## 阻碍细菌交流，制服耐药细菌

世界卫生组织将铜绿假单胞菌列为需要采取紧急措施预防和控制的细菌，它能引起慢性肺部感染和败血症等疾病。由于它对许多抗生素的抗药性越来越强，这种感染往往危及生命。对此，德国康斯坦茨大学研究者另辟新径，将研究重点对准抑制铜绿假单胞菌的毒力因子。此外，研究者还开发了一种可以直接测量活细胞中酶抑制作用的新技术。该研究发表在 2018 年 10 月 18 日的 *JACS* 上。

研究聚焦于铜绿假单胞菌的一个特定的代谢通路，这个通路合成喹诺酮类物质。喹诺酮类物质在此充当群体交流的信号，细胞据此量化其细胞数量或种群密度。如果喹诺酮类物质足够多，细菌就会产生毒力因子，这就是细菌感染性和致病性的原因。

该研究的目的是切断这种喹诺酮的交流。PqsD 酶在喹诺酮类物质的生物合成中起核心作用。研究人员开发出一种分子，可以抑制这种酶的作用，减少细菌产生喹诺酮类物质，最终减少细菌产生毒力因子。

然而，迄今为止，酶抑制剂通常是在无细胞系统中开发出来的，在活细胞中常常被证明是无效的。于是，研究者开发了一种寻找酶抑制剂的新方法，通过测试化合物文库，来发现特定代谢途径的抑制剂，使用化学探针来测量活细胞中酶

的抑制作用。该策略不仅局限于 PqsD 酶。将来，它还将用于针对其他细菌代谢途径的抑制剂的开发。

吴晓燕 编译自 <https://www.sciencedaily.com/releases/2018/11/181107130218.htm>

原文链接: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jacs.8b07629>

原文标题: Competitive Live-Cell Profiling Strategy for Discovering Inhibitors of the Quinolone Biosynthesis of *Pseudomonas aeruginosa*

## 产业·市场

### 12 亿美元收购 PacificBio, Illumina 拓宽长读长测序渠道

2018 年 11 月 1 日, 基因测序领域两大公司 Illumina (纳斯达克: ILMN) 和 Pacific Biosciences (纳斯达克: PACB) 宣布签署协议, Illumina 将以每股 8 美元的价格收购后者, 交易全部以现金形式进行。这一价格较 Pacific Biosciences 截至 2018 年 10 月 31 日收盘时的 30 个交易日成交量加权平均股价溢价 71%, 完全稀释后企业总价值约为 12 亿美元。

这一交易完成后, 有望将高度精确的短读和长读测序技术结合, 为更完美地观察基因组铺平道路; 利用 Pacific Biosciences 的先进 SMRT® 技术, 结合 Illumina 公司的基础设施, 将扩大生物发现和临床的洞察力; 根据预测, 长读测序市场容量到 2022 年将增长至 25 亿美元。

该协议已得到 Illumina 和 Pacific Biosciences 董事会的批准。此次收购将补充 Illumina 长读测序技术方面的不足, 让基因组测序结果更为精准。事实上, Illumina 的精确、经济的短读测序平台可以解决大多数测序应用, 而特定的基因测序项目, 如从头测序和基因组高度同源区域的测序, 则需要使用精确的长读测序技术。在收购 Pacific Biosciences 后, Illumina 将定位于提供整合的工作流程和创新, 将两种技术有机结合, 打开基因组效用的新前沿, 帮助研究人员更快地推进他们的研究发现, 并为临床医生提供更经济高效的测试方式。

该交易须经 Pacific Biosciences 股东批准, 以及具备其他惯常的成交条件(包括适用的监管批准)。Illumina 预计将在 2019 年年中完成交易。

吴晓燕 编译自 <https://www.streetinsider.com/Corporate+News/Illumina+%28ILMN%29+to+Acquire+Pacific+Biosciences+%28PACB%29+for+Approximately+%241.2+Billion/14774442.html>

原文标题: Illumina (ILMN) to Acquire Pacific Biosciences (PACB) for Approximately \$1.2 Billion

## 《科学研究动态监测快报》

《科学研究动态监测快报》(以下简称《监测快报》)是由中国科学院文献情报中心、中国科学院成都文献情报中心、中国科学院武汉文献情报中心以及中国科学院兰州文献情报中心和中国科学院上海生命科学信息中心分别编辑的主要科学创新研究领域的科学前沿研究进展动态监测报道类信息快报。按照“统筹规划、系统布局、分工负责、整体集成、长期积累、深度分析、协同服务、支撑决策”的发展思路,《监测快报》的不同专门学科领域专辑,分别聚焦特定的专门科学创新研究领域,介绍特定专门科学创新研究领域的前沿研究进展动态。《监测快报》的内容主要聚焦于报道各相应专门科学研究领域的科学前沿研究进展、科学研究热点方向、科学研究重大发现与突破等,以及相应专门科学领域的国际科技战略与规划、科技计划与预算、重大研发布局、重要科技政策与管理等方面的最新进展与发展动态。《监测快报》的重点服务对象,一是相应专门科学创新研究领域的科学家;二是相应专门科学创新研究领域的主要学科战略研究专家;三是关注相关科学创新研究领域前沿进展动态的科研管理与决策者。

《监测快报》主要有以下专门性科学领域专辑,分别为由中国科学院成都文献情报中心编辑的《信息技术专辑》、《生物科技专辑》;由中科院武汉文献情报中心编辑的《先进能源科技专辑》、《先进制造与新材料科技专辑》、《生物安全专辑》;由中国科学院兰州文献情报中心编辑的《资源环境科学专辑》、《地球科学专辑》、《气候变化科学专辑》等。

《监测快报》是内部资料,不公开出版发行;除了其所报道的专题分析报告代表相应署名作者的观点外,其所刊载报道的中文翻译信息并不代表译者及其所在单位的观点。

## 版权及合理使用声明

《科学研究动态监测快报》(以下简称《监测快报》)是由中国科学院文献情报中心、中国科学院成都文献情报中心、中国科学院武汉文献情报中心以及中国科学院兰州文献情报中心和中国科学院上海生命科学信息中心按照主要科学研究领域分工编辑的科学研究进展动态监测报道类信息快报。

《监测快报》遵守国家知识产权法的规定,保护知识产权,保障著作权人的合法权益,并要求参阅人员及研究人员遵守中国版权法的有关规定,严禁将《监测快报》用于任何商业或其他营利性用途。读者在个人学习、研究目的中使用信息报道稿件,应注明版权信息和信息来源。未经编辑单位允许,有关单位和用户不能以任何方式全辑转载、链接或发布相关科学领域专辑《监测快报》内容。有关用户单位要链接、整期发布或转载相关学科领域专辑《监测快报》内容,应向具体编辑单位发送正式的需求函,说明其用途,征得同意,并与具体编辑单位签订服务协议。

欢迎对《科学研究动态监测快报》提出意见与建议。

### 生物科技专辑:

编辑出版:中国科学院成都文献情报中心

联系地址:四川省成都市一环路南二段16号(610041)

联系人:陈方 丁陈君 吴晓燕 陈云伟 郑颖

电话:(028) 85235075

电子邮件:chenf@clas.ac.cn; dingcj@clas.ac.cn; wuxy@clas.ac.cn; chenyw@clas.ac.cn; zhengy@clas.ac.cn