中国科学报

CHINA SCIENCE DAILY

中国科学院主管　中国科学报社出版　国内统一连续出版物号 CN 11－0084　代号 1－82

扫二维码 看科学报　扫二维码 看科学网

主办：中国科学院　中国工程院　国家自然科学基金委员会　中国科学技术协会

总第 8230 期　2023 年 3 月 27 日　星期一　今日 4 版

新浪微博 http://weibo.com/kexuebao　科学网 www.sciencenet.cn

定量解析“基因开关”——

细胞生长快慢决定命运走向

■本报记者 刁雯蕙

细胞可以通过命运决定过程来不断适应环境变化，实现并完善自身功能。了解细胞命运决定的具体机理对于回答复杂生命如何诞生、组织和器官如何实现再生，以及人工生命体合成等问题非常重要。

3 月 24 日，中国科学院深圳先进技术研究院合成生物学研究所研究员傅雄飞团队发表于《自然－化学生物学》的研究，通过定量实验和数理模型手段，深入探究了经典人工合成基因线路“拨动开关”的表观状态对细胞生长速率变化的响应，并揭示了这一现象背后的机制。该研究成果有助于更好理解细胞生长速率对细胞命运决定的全局调控，并为合成生物技术应用提供了新的研究思路。

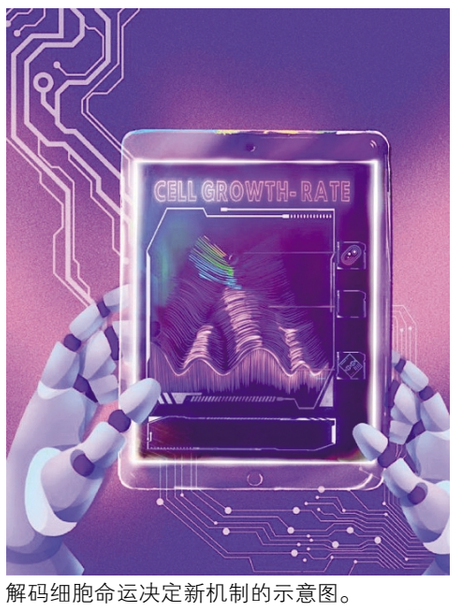
合成“基因开关”编码细胞命运

细胞命运受基因表达、信号传导、生长环境等多种因素影响。由于缺乏对其全局、量化和理论层面的深入理解，了解和预测细胞命运走向成为生物科学领域的一个挑战。而近年发展起来的定量生物学及合成生物学，为应对上述挑战提供了新思路。

早在 2000 年，合成生物学先驱 James Collins 就构建了“基因拨动开关”基因线路。这种基因线路仿照了生物发育过程中广泛存在的基因网络调控逻辑，并用人工合成的方式进行了重构。该基因线路通过不同诱导剂的刺激，可以控制细胞状态的切换，在撤走诱导剂后细胞能维持当前状态不变，就像双向拨动开关一样。

在细胞的生长和分化过程中，细胞的分化导致其形态变化、功能特化，这一过程往往伴随细胞生长速率的变化，因此很难将细胞生长速率作为单独的变量，评估它对细胞命运决定过程的影响。而人工合成的“拨动开关”基因线路的状态切换并不影响细胞生长速率，使得该基因线路恰好成为研究相关问题的“利器”。

受细菌生理学研究工作的启发，研究团队观察了基因开关在不同细胞生长速率条件下的双稳态性。实验结果表明，“基因开关”的双稳态性与细胞生长速率存在关联。当细胞生长速率大于一定阈值时，“拨动开关”呈现双稳态性；当细胞生长速率小于一定阈值时，“拨动开关”的双稳态性出现了分岔。这表明在细胞命运决定的过程中，生长速率的变化可能引起基因调控网络的稳定状态变化，从而左右细胞命运走向。



解码细胞命运决定新机制的示意图。　研究团队供图

为了深入探究细胞生理状态变化如何主导细胞命运决定过程，科研团队定量表征了不同生长状态下“拨动开关”中两个阻遏蛋白的表达水平，发现尽管两者的表达水平总体呈现与细胞生长速率负相关的趋势，但表达速率的最大峰值以及相对变化值不同。利用数理模型，科研团队评估了这种不一致的生长速率依赖的基因表达模式对“拨动开关”稳定状态的影响，并证明了基因表达的生长速率依赖性给“拨动开关”的双稳态性带来了分岔可能。

“细胞分裂后可以呈现不同的表型。该研究第一次将生长速率与细胞命运连接，为未来设计由生长速率直接或间接控制细胞表型的研究提供了定量理论依据和实施方案。”香港浸会大学教授汤雷翰说。

细胞命运决定新机制

细胞的生命活动过程是一个非平衡系统。那么，细胞命运的决策是如何在变动的环境下发生的？

科研团队通过扰动细胞生长速率来探究这一问题。通过动态改变培养基成分，研究人员实现了细胞生长速率切换，并实时追踪细胞群体状态。团队利用势能景观图定量研究了不同生长速率下基因表达的噪声对细胞命运决定的影响。

研究发现，当细胞生长速率较慢或者较快时，势能景观中两个稳定态之间的能垒较低，这意味着细胞更容易因噪声而发生状态切换。

通过细胞生长扰动实验，研究人员观察到了两种不同的细胞命运决定方式：一是确定性机制，基因调控网络的稳态性质变化会引起整个细胞群体发生状态切换；二是通过噪声驱动，细胞群体在临界点附近发生状态跳转，以控制部分群体发生状态切换。

该研究充分运用了定量合成生物学手段，通过数理模型分析和实验验证阐明了双稳态基因线路中状态选择与生长速率间的关系，为细胞命运决定机制研究提供了新见解。同时，该研究指出了一种细胞生理状态对合成基因线路影响的可能机制，可用于指导设计更加抗干扰、可预测的基因线路。

中国科学院院士、分子微生物学家赵国屏评价说，该研究从创新视角研究细胞命运的调控机制，为通过合成生物方法定量控制细胞命运用于医学和工业领域提供了新思路。

研究人员表示，定量合成生物学通过定量解析与合成重构相结合的研究范式，有望推动生命科学研究从定性、描述性、局部性研究，向定量、理论化和整体化研究变革。

“我们致力于践行这种研究范式，通过量化实验和数学模型增加对生命体系的理解，并应用合成生物学技术解析生命系统机制。”论文通讯作者傅雄飞说。

相关论文信息：

https://doi.org/10.1038/s41589-023-01302-9

升温使自然湿地温室气体吸收功能大幅减弱

本报讯（记者高雅丽）近日，记者从中国科学院大气物理研究所获悉，该所东亚区域气候－环境重点实验室科研团队对全球增温背景下自然湿地的温室气体“汇”功能进行了研究，发现如果全球升温幅度在 1.5℃~2℃，湿地的温室气体“汇”功能减弱超过一半（约 −57%）。相关研究成果发表于《自然－气候变化》。

湿地覆盖地球表面积的 6%，储存着全球 1/3 的土壤有机碳。湿地植被通过光合作用将大气中的二氧化碳转化为有机碳，在湿地土壤中积累。在湿地的厌氧环境中有机碳的分解速度慢，所以湿地是碳素积累速度最快的自然生态系统。越来越多的证据表明，气候变暖正在显著改变湿地生态系统的结构和功能。

团队基于数据爬虫技术和逆方差随机效应模型荟萃分析方法，集成了 1990 年至 2022 年间 167 个独立自然湿地站点的人为增温模拟实验数据，就二氧化碳、甲烷和氧化亚氮三种温室气体排放对增温的响应开展了研究。

研究发现，即使《巴黎协定》提出的“全球平均气温较前工业化时期上升幅度控制在 2℃以内，并努力将温度上升幅度限制在 1.5℃以内”目标能够实现，湿地在减缓气候变化方面所起的作用仍会大幅减弱。增温后，在灌木类、禾草类等维管植物占优势的湿地，二氧化碳净吸收增加；苔藓、地衣等隐花植物占优势的湿地，二氧化碳净排放显著增加。不管湿地优势植物功能群如何，增温都促进了湿地甲烷的净排放。与低亲和力的甲烷氧化菌相比，产甲烷菌对土壤温度的变化更为敏感。

此外，该研究量化了湿地氧化亚氮排放对增温的响应。研究人员表示，在百年尺度上，氧化亚氮的温室效应是二氧化碳的 298 倍，即使氧化亚氮排放少量增加，也可能对全球升温产生不可忽视的影响。研究还发现，在维管植物占优势的多年冻土湿地，气候变暖会显著促进甲烷和氧化亚氮的净排放，从而产生正反馈作用。

该研究揭示了湿地温室气体排放对增温响应的特征等，为湿地－气候反馈机制的模拟研究提供了新启示。

相关论文信息：

https://doi.org/10.1038/s41558-023-01637-0

抗真菌药物潜在作用机制获揭示

本报讯（记者刁雯蕙）中国科学院院士、南方科技大学生命科学学院院长张明杰团队研究助理教授刘晓天，与华中科技大学基础医学中心教授于洪军、副研究员张敏合作，解析了真菌细胞壁合成关键蛋白质机器的三维结构，并揭示了抗真菌药物的全新潜在作用机制。相关成果近日发表于《自然》。

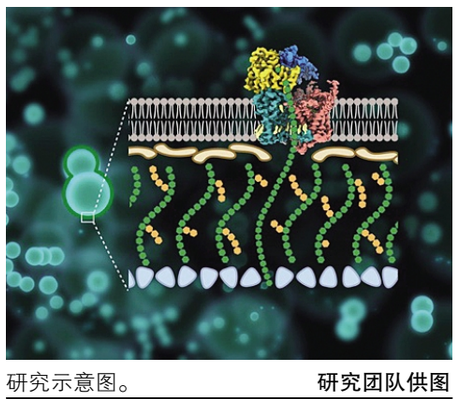
β－1,3－葡聚糖是真菌细胞壁特有的核心组成成分，在多种致病真菌的生存能力中发挥重要作用。以破坏 β－1,3－葡聚糖合成为目标而开发的棘白菌素类药物，自 19 世纪问世以来成为临床上广泛使用的一线抗真菌药物。然而，真菌细胞壁 β－1,3－葡聚糖的合成机理不明、棘白菌素类抗真菌药物作用机制不明、临床上广泛出现的耐药性来源不明等一系列问题，严重阻碍了靶向 β－1,3－葡聚糖合成的新型抗真菌药物的开发。

针对上述问题，研究团队运用单颗粒冷冻电镜技术，解析了真菌 β－1,3－葡聚糖合成酶 FKS1 的高分辨率结构，首次报道了其独特的分子全貌，揭示了其参与 β－1,3－葡聚糖合成的关键元件。

研究人员解析了临床上最常见的代表性耐药突变体 FKS1－S643P 的高分辨率电镜结构，通过结构比对分析发现，该位点突变会引起耐药突变热点区域的 Y638 和 F639 发生明显构象变化，并最终引起附近脂分子的重排。

此外，研究团队探索了影响 FKS1 活性的重要突变，以及关键的提纯和反应条件，并成功建立了 FKS1 家族蛋白高效可重复的体外反应体系，首次剔除了烦琐的放射性标记检测手段，极大程度优化了药物筛选体系，填补了领域内的空白。

该研究描绘了真菌葡聚糖合成酶 FKS1 的三维结构，成功阐释了其分子机制，鉴定了发生耐药性突变的关键氨基酸及其潜在的耐药机制，为今后研究以及开发新型抗真菌药物夯实了基础。



研究示意图。　研究团队供图

相关论文信息：

https://doi.org/10.1038/s41586-023-05856-5

提升社会科技奖水平的关键是充分竞争

周城雄

最近，为引导社会科学技术奖（以下简称社会科技奖）规范健康发展，提高社会科技奖整体水平，科技部发布了《社会力量设立科学技术奖管理办法》（以下简称《办法》）。《办法》指出，国家鼓励国内外的组织或者个人设立科学技术奖，支持在重点学科和关键领域创设高水平、专业化的奖项，鼓励面向青年和女性科技工作者、基础和前沿领域研究人员设立奖项。

《办法》提出，社会科技奖应当培育和弘扬社会主义核心价值观和科学家精神，并对评选的非营利性、独立性等方面提出了一些要求，例如要“坚持公开、公平、公正的原则，坚持分类评价，完善同行评议，遵循科技伦理规范，加强科研诚信和作风学风建设”等。

这些相关要求为社会科技奖励指明了正确方向和基本运行原则，总体是符合我国当前形势和国际科技奖通行惯例的。该《办法》是我国关于社会科技奖励的第一份指导性文件，在许多重要方面填补了相关空白，展示了科技主管部门推动我国科技发展、调动社会力量积极参与科技奖励的愿望和动机。

因发展较早，科技发达国家在社会科技奖励领域积累了相当多的经验，从中可汲取和借鉴的地方很多。比如，社会科技奖励主要依靠充分竞争来提升其价值导向，且可避免为政府监管工作增加过多负担。

提高社会科技奖水平的关键是充分竞争而非监管规范，因为任何规范都不可能是完美的。即使是我国权威的国家级科技奖，也曾引发争议，但并不会影响奖项的存在。而某一社会科技奖问题过多，就会严重损害设立者的声誉，设立者很可能会进行纠正甚至停止对奖项的资金支持。

回顾世界科技奖励的历史，就会看到国家奖励水平最高的奖项大部分是社会科技奖。这是因为政府科技奖虽具有垄断性，但颁奖往往需要考虑文化、地域、民族和政治等复杂因素，其权威性主要来自政府公信力，而不是单纯的科技水平高低。经过长期发展，往往评选过程最为严谨、公正，评审委员水平最高的社会科技奖项成为相关领域最高水平的代表。

例如，我国科学家屠呦呦曾经获得的拉斯克医学奖。该奖虽然奖金不算多，但自 1946 年设立以来长期坚持高水平的评选，最终从多如牛毛的科技奖励中脱颖而出，成为美国最具声望的生物医学奖项，被誉为“诺贝尔奖风向标”。而一些水平不高的社会科技奖，因高水平评委不愿意参与，获奖者和媒体也不愿意宣扬，最后变得默默无闻甚至销声匿迹。

在没有政府公信力背书的情况下，一个社会科技奖要得到科技界的认可从而生存下来，必须长期不懈地坚持和经历激烈竞争。相反，在加入过多的政府管理之后，一些水平不高的社会科技奖励有可能借助政府信用得以维持下去，但因权威性不够，变得可有可无，形同鸡肋。

科技发达国家社会科技奖励的另一个可借鉴之处是，为向全社会更鲜明地表达对社会科技奖的支持和鼓励，政府方面一般会增加若干实质性激励举措。具体而言，一方面可以在物质层面进行鼓励。例如，可根据奖项的资金额度，相应减免出资设奖人的所得税或者返还所得税；对于获得社会科技奖金的科学家，可参照政府科技奖享受相应的免税政策；甚至可以对社会科技奖提供财政资金配套或者补助，以加大其奖励额度。另一方面，可以进行精神鼓励。由政府对出资设奖人给予表彰和大力宣传，让其感受到设立社会科技奖带来的巨大社会荣誉；对于获得社会科技奖的科学家，主流媒体也应当进行适当的宣传报道。

有必要指出的是，任何政策都是随着实践的丰富而逐渐成熟的，因此《办法》中的若干具体规定，可能还需在执行过程中不断总结完善。例如《办法》规定，社会科技奖的书面报告要提供“行业管理部门或者业务主管单位等对设奖的指导意见和建议情况”和“与已有同类社会科技奖的差异说明”。其实一些社会力量并没有与国家级主管部门沟通协调的渠道和能力，这有可能使设奖门槛大幅提高。而科技奖励的关键是竞争，多设几个无差异的奖项也未尝不可，最终可以通过“赛马”来检验哪个奖的含金量更高。

此外，《办法》还要求“设奖者应当委托一家具备开展科学技术奖励活动能力和条件的非营利法人作为承办机构”。其实如果设奖者是一家具备足够实力的企业，完全有可能自行组织评奖活动，也会极力保证评选的公正性，这样才能维护企业声誉并避免浪费资金。

总之，社会科技奖的水平和影响力是一个国家科技发展水平的重要指标，而提升社会科技奖水平的关键是竞争。我国虽然是科技大国，但社会科技奖的影响力并不大，竞争不足，鼓励支持社会力量参与设立科技奖励将是我国健全新型举国体制的重要内容。我国应大力推动越来越多的社会力量出资设立科技奖，出台更多优惠政策、降低设奖门槛，充分调动各方力量参与科技事业，从而提升新型举国体制的整体效能，为建设社会主义现代化强国提供强劲的创新动力。

（作者系中国科学院科技战略咨询研究院研究员）

科观中国

3 月 25 日，10 万尾中华鲟在湖北省宜昌市胭脂园长江珍稀鱼类放流点被放归长江，以持续补充长江中华鲟物种资源。此次放流分 3 批，共计 20 万尾。这是三峡集团联合国内相关中华鲟保护机构，连续第 68 次开展流域化中华鲟放流。图为放归现场。

新华社记者侯雪静报道

图片来源：视觉中国

首批可供利用的农作物种质资源目录公布

据新华社电 农业农村部近日发布公告，公布了《可供利用的农作物种质资源目录（第一批）》，为种业科研教学单位、企业以及育种家提供更有价值的种质资源信息，切实加大共享利用力度，推动资源优势转化为创新优势和产业优势。

据了解，目录立足产业急迫需求，着眼种业振兴发展，首批公布的可供利用资源共 2 万份，涉及作物类型 48 种，包括水稻、小麦、玉米等主要粮食作物，大豆、油菜、花生等油料作物，白菜、辣椒、萝卜等蔬菜作物，苹果、梨、桃等果树作物，以及棉花、麻类等。每份资源主要信息包括种质名称、统一编号、农作物种类、种质类型、主要特征特性、保存单位、联系人及联系方式等。种业从业人员可通过中国种业大数据平台便捷获取资源信息。

目录的公布是落实《中华人民共和国种子法》和中央种业振兴行动的重要举措。经农业农村部组织 72 个国家级农作物种质资源库（圃）专家认真筛选、反复研究，多方面征求院士专家和种业企业意见，并通过国家农作物种质资源委员会评审论证。

据悉，农业农村部农作物种质资源保护与利用中心近期还印发了《农作物种质资源共享利用办法（试行）》，农作物种质资源共享利用信息系统已正式上线运行。这些举措将有力提高农作物种质资源共享利用效率，为推进我国种业振兴、保障粮食和重要农产品稳定安全供给提供种质资源支撑。

科学网客户端全新上线

更多科教资讯
扫描二维码下载查看