

来自母亲的糖尿病是怎么遗传的

新研究开启慢病认识和防控新视角

■本报记者 张双虎 ■黄辛

糖尿病，这一发生率高且发病隐匿的慢性病，是影响人类健康的问题之一。

中国科学院院士、教育部生殖遗传重点实验室(浙江大学)和复旦大学生殖与发育研究院教授黄荷凤与中国科学院院士、中国科学院分子细胞科学卓越创新中心研究员徐国良团队合作，研究证实了糖尿病的卵母细胞起源，首次揭示了卵子源性糖尿病代际传递中表观遗传甲基化的精确调控机制，解析了卵母细胞母源因子 TET3 调控父本表观基因组子代胰岛素分泌不足，从而实现糖尿病易感性的代际遗传。该研究为人类认识和防控糖尿病等成人慢性病提供了崭新的科学视角。相关研究 5 月 18 日在线发表于《自然》。

母亲生殖细胞介导糖尿病代效应

上世纪 90 年代，英国学者 Barker 提出宫内时期(胎儿期)不良环境暴露，会导致成年后糖尿病、高血压等慢性病的发生率增加，为认识成人慢性病的发病机制提供了新思路。

Barker 学说的发展深化了人们对孕期环境暴露之于出生子代健康重要性的认识。“目前，临床上普遍将这一类起源于生命早期的代谢、心血管疾病等慢性疾病称为发育源性疾病。”黄荷凤告诉《中国科学报》，“这是一种迟发性出生缺陷，影响深远而广泛，给社会和家庭带来沉重负担，严重影响我国人口健康。”作为国际上最早开展发育源性疾病研究的团队之一，黄荷凤课题组长期致力于母

体孕期环境因素暴露致成人疾病的发生机制的研究，首次证实了孕期宫内高糖等因素暴露能够改变 DNA 甲基化，造成代间/跨代的遗传，同时发现疾病起源可前移至孕前(配子发育期)，率先在国际上提出了“配子源性成人疾病”学说。然而，配子或生殖细胞如何将不良环境因素传递给后代，相关作用机制尚未阐明。

基于这一问题，黄荷凤课题组与徐国良课题组合作，在既往研究基础上，以孕前糖尿病为切入点，最终发现女性卵子可介导糖尿病的代效应，找到了开启卵源性代际遗传模式的关键钥匙——DNA 去甲基酶 TET3，并阐释了 TET3 介导的代际遗传的调控途径和具体方式。

全世界约有五分之一的糖尿病妇女处于育龄期。研究团队以孕前糖尿病为例，建立链脲佐菌素诱导的糖尿病小鼠模型，获取糖尿病小鼠卵母细胞，使其与正常雄鼠精子进行体外受精，将体外形成的早期胚胎植入正常代孕母鼠子宫让其继续发育。在排除孕期和产后高糖环境干扰后发现，子一代小鼠糖耐量受损，主要表现为胰岛素分泌不足，而子二代小鼠未出现明显的糖耐量异常。这说明卵母细胞在孕前已被打上代谢异常的烙印，传递到后代，引发了糖尿病代际遗传。

找到卵子源性糖尿病代际遗传密码

“表观遗传在环境因素与疾病易感性之间起到了桥梁作用。”徐国良告诉《中国科学报》，“我们利用卵母细胞转录组测序，并逐一验证表观遗传调控工具酶后发现，糖尿病小鼠卵母细胞中 DNA 去甲基化酶同时也是母源效应因子的 TET3 显著下降。”

徐国良课题组曾揭示 TET3 在卵细胞重编程中的作用，即卵细胞来源的母源因子 TET3 负责父本基因组 DNA 胞嘧啶甲基的氧化修饰，从而启动 DNA 去甲基化。这一研究结论为卵源性代际遗传提供了方向，也进一步证实高血糖小鼠来源的卵母细胞体外受精后，受精卵的雄原核中 TET3 表达下降，基因组甲基化水平改变。

子代胎鼠的胰岛全基因组甲基化测序显示，与胰岛素分泌相关的重要限速酶葡萄糖激酶(GCK)启动子区 DNA 高甲基化。利用 TET3 敲除小鼠验证发现，卵母细胞时期 TET3 基因敲除后，小鼠出现 GCK 启动子区域高甲基化、表达量下降和糖耐量异常。回补 TET3 mRNA 可显著恢复甲基化水平和子代糖耐量受损表型。

这表明 TET3 在高血糖卵源性糖尿病后代效应中起到了关键的表现遗传调控作用。

卵子代谢印记由父本基因传递

有意思的是，尽管卵子经历了高糖暴露，但 TET3 影响子代发病的靶基因并非母本基因，而是父本基因。

为验证子代甲基化谱式改变的来源和可继承性，课题组以目标基因 GCK 为例，发现 GCK 启动子的高甲基化最早来源于受精卵的雄原核，并随着发育能延续到子代成年小鼠胰岛中。(下转第 2 版)

嗅觉神经环路诱发胶质瘤产生

本报讯(记者崔雪芹)浙江大学研究员刘冲团队首次通过清晰证据链，证明了嗅觉感知体验和胶质瘤发生之间存在直接的直接联系。相关成果近日发表于《自然》。

胶质瘤是最常见的恶性原发性颅内肿瘤，从发现疾病到死亡，患者中位生存期仅 15 个月。此前，科学家尚未确定环境刺激如何与该疾病相关联。

刘冲实验室耗时数年，构建了模拟人类大脑中胶质瘤的产生过程的可靠动物模型。通过分析，

团队发现肿瘤主要自发产生于嗅球的突触小球层，也就是嗅觉环路第一级神经元(嗅觉感受神经元)和第二级神经元(称为僧帽/簇状细胞)的信息交流区域。接着，研究团队利用前沿的化学遗传学干预手段，精确抑制小鼠嗅觉感受神经元活动，发现肿瘤体积显著下降；而激活其活动后，肿瘤体积增加。结果证实，嗅觉环路神经元的兴奋性活动是胶质瘤产生的根源。

为了验证上述结论，研究团队通过精准的物理阻断方式，阻断小鼠单侧嗅觉输入。直接封

从四个维度判定科研不端行为的“灰色地带”

■杨卫平

有学者认为，科研不端的认定存在“灰色地带”。这在一定程度上反映了学术界在科研不端治理实践中的困惑——在学术规范和学术不端之间，有一个复杂、有时甚至是困难的主观判断空间。

近年来，一些科技主管部门和科研机构在发布重大科研不端案件的公告中频频使用“非主观造假”“图片误用”“不规范”和“有缺陷”等定性词语，受到社会公众的诟病，让广大科研人员窃笑。这正是上述“灰色地带”“复杂和困难”的客观表现。

笔者认为，可以从四个维度分析学术不端行为的构成要件，通过适当的定性加权，协助我们对“灰色地带”作出理解、对问题性质作出判断，为适当处理提供依据。这四个维度是主观故意性、规范偏离度、侵权程度和社会危害程度。

一、主观故意性。科研不端是严重背离科学共同体公认准则的行为。主观故意是判定科研不端的基本要件。对于恶意抄袭、编造和操纵数据或其他违反科研行政机构三令五申责令禁止行为的，可界定为恶意故意。如“论文工厂”的委托人即属于恶意故意。此外，对于有科研失信行为记录的科研人员再次或多次明显违反相关规范的，也可酌情界定为恶意故意。对于署名排序不当、论文引文不规范、图片美容、图片重复使用等少量不规范行为，如不影响论文的基本结论且属于初次违规，可界定为低恶意程度的主观故意；未参加实际科研工作，在不知情的情况下被他人论文署名，事后却将相关论文列入自

己工作业绩的，可以看作是一种轻微恶意程度的主观故意。不能确定具有主观故意的违规行为，如疏忽性错误等，不能判定为科研不端。

二、规范偏离度。科研不端是严重背离科学共同体公认准则的行为。“严重背离”的表述隐含对背离准则的行为有一个“程度”的主观判断，这个程度难以量化，取决于学术共同体对该行为的厌恶程度。实践中，授权处理的委员会成员对于科技奖励报奖人排名争议、中英文一稿两投、引文中未引述标志性文献等行为的厌恶程度要远小于对实验数据的恶意操纵。从性质上说，故意忽略掉一个可能影响统计曲线优美的个别数据，或者无中生有地编造大量数据，均属于数据操纵，但前者对规范的偏离度要相对低一些。

三、侵权程度。科研不端一般都会产生相应的危害。其中常见的危害是对他人权利的侵害。科研成果抄袭剽窃是典型的侵犯他人权利的行为，其本质是将他人的劳动成果窃为己有。这种侵权行为如果涉及巨大的商业利益，还可能构成刑事犯罪。实践中，论文署名排序不当、科技奖励申报排名不当等是最常见的举报控告事项。窃割他人学术思想也是学术界最为反对的恶劣行为。在科学史上，学术发现的“首发”之争不胜枚举，反映了学术发现的复杂本质，也体现了维护科学家荣誉和利益的重要性。学者由于雇主单位变化，发表前期工作而标注新雇主单位的情形，侵犯了原来属单位的知识产权。

四、社会危害程度。科研不端行为也会对团体、社会和公众产生巨大危害。学术造假可能导致虚假知识的传播，引起同行错误认知且导致损失。近些年，在生命科学领域发生过多起由造假产生的“重大”科研成果引发大量学术共同体重复实验的情形，甚至制造了一个虚假繁荣的学科领域，危害甚大；一些学术造假，谎称填补国家“空白”，通过欺骗同行和政府，获取大量学术荣誉和科研经费，实质上已经构成诈骗罪；“论文工厂”事件，严重损害了中国科学家的国际信誉，也损害了科学的公信力。此外，违反科研伦理的行为也属于学术不端，对社会造成现实的或潜在的巨大危害。

科技部等印发的《科研诚信案件调查处理规则(试行)》，对不同程度的科研不端行为作了不同程度的处理规定。其中程度较轻的处理措施是“科研诚信诫勉谈话”和“公开通报批评”，这些可看作是科研不端行为的轻处理；“暂停财政资助”“取消荣誉称号”“限制学术资格”等属于学术处分的较重处理；如果上述“暂停”“取消”“限制”是较长时期的或永久性的，可以理解为“顶格”的重处理。当然这些处理是学术界内部处理，和党纪处分、行政处分不是相互替代的关系。(下转第 2 版)

防震 杜渐 培育优良学风

高 83.2 米！新“树王”诞生

本报讯(见习记者田瑞颖)近日，中科院植物研究所研究员郭柯团队在西藏察隅县考察时，在云南黄果冷杉原始森林发现我国迄今最高树木。经无人机吊绳多次测量，该树木高度 83.2 米、胸径 207 厘米，高度超过了此前报道的位于西藏的不丹松(76.8 米)和位于台湾的台湾杉(81-82 米)，刷新了中国最高树纪录。

青藏高原二次科考“森林和灌丛生态系统与资源管理”专题的研究团队新发现的云南黄果冷杉林，位于察隅县上察隅镇察隅河两岸山地和河谷地带，呈带状分布，海拔 2300 米左右。群落中含有大量国家一级保护野生植物红豆杉古树，以及附生的兰科和蕨类等植物。

研究人员表示，该区域之所以能够保留如此高大、完好的原始森林，得益于优越的气候和地形条件，以及极少的人类活动干扰。此处的大量高大树木及所在群落和生态系统具有重要的科研价值和保护意义。

◀云南黄果冷杉原始森林(居中者高度为 83.2 米)中科院植物研究所供图

“洞察号”火星着陆器年底“退休”



本报讯 经过 3 年的科学工作后，美国宇航局(NASA)的“洞察号”火星着陆器即将走向“终结”。

5 月 17 日，NASA 宣布，由于太阳能电池板上聚满灰尘，“洞察号”将于 7 月结束工作，并预计在今年年底彻底停止使用。

“洞察号”火星着陆器于 2018 年 5 月发射，并于当年 11 月降落在火星赤道附近一片宽阔、平坦的地区——埃律西姆平原。这里是理想的着陆区域，“洞察号”可以在此部署超灵敏地震仪，以便探测火星内部反弹的地震波。

“洞察号”通过地震探测、热传输，以及大地测量学等对火星内部进行勘探。自成功部署以来，它测量了火星磁场，探测到了火星上的 1300 多次地震，还帮助研究人员绘制出火星内部构造图。

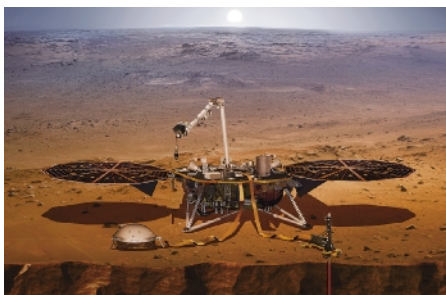
然而，在 2019 年 2 月“洞察号”搭载的仪器初次开启后，研究团队在两个月内没有“听”到任何声音。这让研究人员相当紧张，但这些担忧在当年 4 月“洞察号”第一次探测到地震时得到了缓解。

从那时起，探测器共记录了 1300 多场地震的数据，其中包括一场 5 级的火星大地震。这些地震数据让科学家们对火星内部

结构有了更好的了解。例如，此前一些研究人员预计火星内部存在一个相对贫瘠且坚固的核，但“洞察号”的探测数据显示，火星内部有一个与地核大小相当的巨大核心，其部分处于熔融状态，但其内核呈液态还是固态尚不清楚。此外，“洞察号”还提供了火星地幔的组成和厚度数据。

当然，耗资 4.25 亿美元的“洞察号”火星之旅并非一帆风顺，其搭载的一个插入式温度测量热探针最终未能穿透火星坚硬的表面，导致该项任务以失败告终。

但无论如何，人们即将挥别的“洞察号”已经获得了许多成果。“我们现在有了火星内部结构图。”“洞察号”任务负责人、NASA 喷气推进实验室(JPL)的 Bruce Banerdt 说，这些细节有助于研究人员理解 45 亿年前火星是如何形成、演化的。(徐锐)



NASA“洞察号”火星着陆器在火星表面花费了两年多时间记录地震和收集其他数据。图片来源：NASA/JPL-CALTECH