



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 8090 期 2022 年 8 月 26 日 星期五 今日 4 版

新浪微博 <http://weibo.com/kexuebao>

科学网 [www.sciencenet.cn](http://www.sciencenet.cn)

## 他们历时 7 年打磨这篇论文,力图回答—— 是谁唤醒了精子“移动硬盘”?

■本报记者 李晨阳 见习记者 孟凌霄

2021 年 5 月,中国科学院分子细胞科学卓越创新中心(生物化学与细胞生物学研究所)刘默芳团队向《科学》递交了一份投稿。不久,编辑部就反馈了第一轮修改意见。

看过之后,他们倒吸了一口凉气。其中一位审稿人的意见长达 25 页,里面密密麻麻的,全是质疑和问题。

这位审稿人非常坦率地表示,他对论文里提到的一个重要理论——“相分离”,持坚决的怀疑态度。这个理论自 2009 年被提出以来,一直面临着很大的争议。

研究团队没有被吓倒,他们在短时间内补充了大量实验,用海量数据验证了自己的科学结论。终于,这篇论文于今年 7 月 13 日被《科学》接收,8 月 12 日正式上线。此时,距离课题开启已经过去了 7 年。

有趣的是,那位很“难搞”的审稿人在最终审稿意见中这样写道:“即使相分离模型今后被证明是错误的,这项工作的发现也是新颖而重要的。研究人员做了大量工作,如果是我的评论延后了该工作的发表,我表示抱歉……”就连刘默芳的前辈——做了 60 多年科研的中国科学院院士张永莲都说,她很少看到这么“emotional”(感性的)的审稿意见。

“这大概就是精诚所至,金石为开吧。”刘默芳在接受《中国科学报》采访时笑着说。那么,这究竟是一项什么样的研究呢?

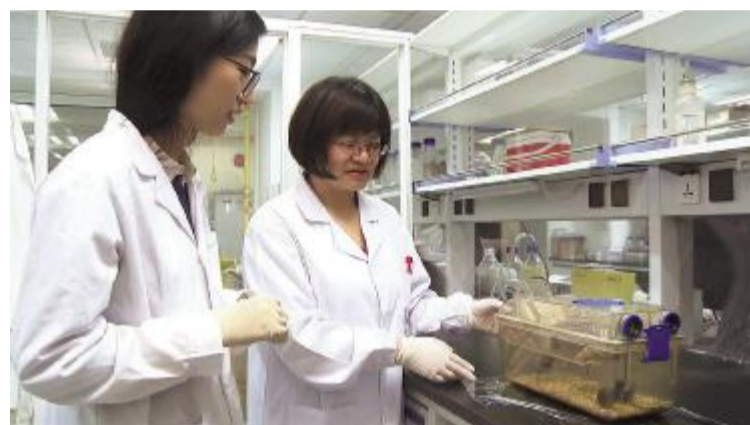
### 锁定未解之谜

刘默芳课题组的主要研究方向是精子的发生机制。这类研究与当下越来越严峻的生育障碍问题直接相关。这篇发表在《科学》上的论文围绕同样的科学问题开展研究。

精子的生命在于速度,要在 2 亿个竞争对手中杀出重围,必须尽可能缩小体积,把自己打造成灵活的“游泳健将”。为此,它们不仅要舍弃多余的细胞质,还得把细胞核压缩到正常细胞核的 1/10 到 1/7 大小。

不断压缩的过程中,精子细胞中的基因组转录活动逐渐降低,直到几乎完全停止。那精子是在“自毁前程”吗?非也。这些“小蝌蚪”们还给自己留了后手。

它们把最核心的遗传密码以 mRNA 的形式存储起来,仿佛放进了一个移动硬盘。当精子细胞继续发育至某些阶段,比如说要长顶体(精子头部的“小帽子”)了,要长尾巴了,这些



刘默芳(右)指导学生开展实验。受访者供图

藏在 mRNA 里的遗传密码就会被激活,然后翻译出所需要的蛋白质。

究竟是谁唤醒了沉睡的“移动硬盘”?这是学界一直关注的未解之谜。

刘默芳团队经过“海选”式的大量实验,锁定了一个 RNA 结合蛋白 FXR1。它大量出现在后期精子细胞的蛋白质翻译机器中。更令人感兴趣的是,后续研究发现,这个 FXR1 激活精子细胞的蛋白质翻译,可能是通过一种叫作“相分离”的现象做到的。

所谓“相分离”,是指在细胞中具有某些功能的生物大分子会聚集在一起,达到一定浓度后就会形成一种可以流动的液滴状无膜结构,“就像放进水里的一滴油那样”。

2009 年,有科学家提出,这种“相分离”形成的液滴,可以像细胞器一样发挥生理学功能。这个理论听起来太过新奇,因此一经提出就饱受争议。

“在此之前,相分离的研究主要在体外开展,虽然也发现了一些现象,但很难证明这些液滴在生物体内也能发挥作用。”刘默芳说,因此这一次,他们很重要的一部分工作就是在小鼠身上开展的。

他们利用基因编辑和半克隆技术,改造了小鼠生殖细胞中的 FXR1 蛋白,让其无法在精子细胞中形成液滴,结果小鼠精子细胞中 mRNA 的翻译活性明显降低,进而出现无精、雄性不育现象。

正是这些来自动物实验的重要证据最终打动了那位持怀疑态度的审稿人,也引发了学术同行的兴趣。

法国人类遗传研究所教授 Martine Simonelig 为这项研究撰写了随刊配发的展望评论:“尽管 RNP 颗粒(例如相分离产生的液滴)在发育过程中的动态变化已被描述,但解析这类颗粒如何在体内发挥生物学功能仍是巨大的挑战,该研究成果极大地推动了对这一问题的解答。”

中国科学院院士施蕴渝则认为,该研究将在相分离领域产生广泛影响。

### “从零起步”的课题组

如今,刘默芳课题组已经是男性生殖研究领域一个备受瞩目的团队了,但她时常想起 37 岁那年。当时,她刚离开美国约翰斯·霍普金斯大学医学院,回到母校中国科学院上海生化与细胞研究所。跟她同期回国的同事们几乎都有中国科学院各级人才项目及研究所启动经费的支持,唯独她什么“帽子”都没有,也没有启动经费。

“我在美国的时候只是一个科研助理,回国后也没有太大的理想。刚回到我的导师,中国科学院院士王恩多课题组时,我还想着轻松一点,‘大树底下好乘凉。’”她回忆道。

但王恩多没给她“乘凉”的机会,而是一再激励刘默芳开展有价值的独立研究。没有经费怎么办?王恩多把自己的一个“973”项目课题交给她主导,200 多万元的课题经费由她支配;时任分子生物学国家重点实验室主任、中国科学院院士李林还从自己的研究经费中抽出 30 万元,借给她做研究。刘默芳就靠着这借来的“第一桶金”,零基础开启了非编码 RNA 研究工作。

(下转第 2 版)

## 《中国科技期刊发展蓝皮书(2021)》发布

本报讯(记者高雅丽)8月25日,《中国科技期刊发展蓝皮书(2021)》(以下简称《蓝皮书(2021)》)在第十七届中国科技期刊发展论坛上发布。《蓝皮书(2021)》显示,截至2020年底,中国科技期刊总量为4963种,多数为中文科技期刊,占比达88.74%。

《蓝皮书(2021)》表明,我国各地区(注册地)出版科技期刊数量分布不均衡,北京、上海、江苏、湖北和四川等地出版的科技期刊数量居前五位,占期刊总量的一半以上。我国4963种科技期刊共有1311个主管单位,平均每个主管单位主管期刊3.79种,仍然较为分散。

《蓝皮书(2021)》指出,目前中文科技期刊的主要影响力集中在国内,但也逐渐受到国际学术界的关注。据《中国学术期刊国际引证年报(2016—2020版)》,中文科技TOP期刊2015—2019年的刊均他引影响因子呈上升趋势。《科技期刊世界影响力指数(WJCI)报告(2020科技版)》收录的中文科技期刊共1122种,其中Q1区期刊85种,占入选中文科技期刊总量的7.58%。

中国英文科技期刊在国际学术交流中的地位和作用日益显现,自2016年开始,被国际文献引用的频次已超过被国内文献引用的频次,2019年国际文献引用占比已达到69.18%。随着我国科技的快速发展,我国英文科技期刊被越来越多的国际知名数据库收录。

## 新研究开辟 哺乳动物染色体编辑新领域

本报讯(记者李晨阳 实习生唐宁)8月26日,《科学》在线发表了中国科学院动物研究所、北京干细胞与再生医学研究院研究员李伟与周琪团队的重要研究成果。他们在全球范围内首次实现了哺乳动物完整染色体的可编程连接,并创造出具有全新核型(染色体组型)的小鼠。

染色体重排是指染色体发生断裂与别的染色体相连构成新的染色体,这是生物演化过程中的重要驱动力之一。而对个体来说,染色体重排则往往会导致疾病的发生,如不孕不育、单亲二倍体疾病和儿童白血病等。

近年来,随着基因组编辑技术的发展,染色体精准重排率先在酵母上获得成功。而对更为复杂的哺乳动物基因组,此前的重排技术往往只限于亚染色体水平,完整染色体的重排迟迟没有成功。

上述研究打破了这一技术瓶颈。研究人员利用小鼠单倍体胚胎干细胞和CRISPR基因编辑工具,成功将最长的染色体1号和2号进行正反连接,将中等长度的5号和4号染色体进行首尾连接,同时发现染色体连接过程中可能会发生染色体的断裂和重新连接。这些结果表明,来自小鼠的两条独立存在的染色体在基因编辑后,可以以非同源末端连接修复的方式连接为一条染色体——这标志着研究人员首次实现了哺乳动物的完整染色体重排,我国科学家取得了合成生物学上新的突破。

在此基础上,研究人员进一步研究了特定染色体重排连接产生的影响。研究发现不同的染色体连接会对小鼠产生不同影响,例如最长的染色体连接(2号和1号染色体连接)会导致胚胎发育停滞,还有一些染色体重排方式则会导致小鼠出生

生长曲线和行为学方面的异常。连接后的染色体还能够传递给后代小鼠,且进一步交配可以产生纯合小鼠,但携带连接染色体的小鼠生育力明显下降。

最后,研究人员综合分析了染色体空间结构在胚胎干细胞、神经干细胞和脑内的变化趋势,发现随着分化的进行,染色体的空间结构变化也随之减弱。

研究人员表示,他们开发的哺乳动物染色体精准重排技术为建立相关疾病的动物模型、研究染色体重排导致的不孕不育和肿瘤等疾病的发病机制、探索疾病的治疗方法提供了新的技术手段。

他们还特别强调,该研究严格遵守了我国法律法规和国家有关规定,并符合我国及国际通行伦理准则。

相关论文信息:  
<https://doi.org/10.1126/science.abm1964>



课题组供图

## 日本干细胞试验新法成效初现



寰球眼

本报讯 据《自然》报道,截至目前,日本已投资数亿美元进行诱导性多能干细胞治疗和修复病变器官的研究,今年以来首批试验陆续获得积极结果。

参与此项研究的团队都在日本。他们表示,早期研究结果表明,这项备受期待的干细胞技术是可行的。但国外许多研究人员对此持谨慎态度,他们称这些试验规模较小,结果尚未经过同行评议。

诱导性多能干细胞是对成熟细胞(通常取自皮肤)“重编程”,使其像胚胎干细胞一样,具有转变成任何类型细胞的能力,可用于修复受损器官。

今年1月,研究人员在一份预印本中报告说,日本首例移植了由“重编程”干细胞转化成的心肌细胞的患者,术后心脏功能得到改善。4月,另一个小组宣布,几名患者患病角膜上移植了“重编程”干细胞制成的角膜细胞后,视力得到改善,这在世界上尚属首例。

美国国家眼科研究所研究员Kapil Bhatti说,目前日本诱导性多能干细胞试验的最大影响是“让全世界人相信它是可行的”。

诱导性多能干细胞治疗之所以在日本如此受欢迎,很大程度上是因为该国科学家——诺贝尔生理学或医学奖获得者、诱导性多功能干细胞创始人之一山中伸弥。在他2012年获得诺贝尔奖后,日本政府于2013年宣布未来10年投入1100亿日元(相当于现在的8.14亿美元)用

于再生医学。

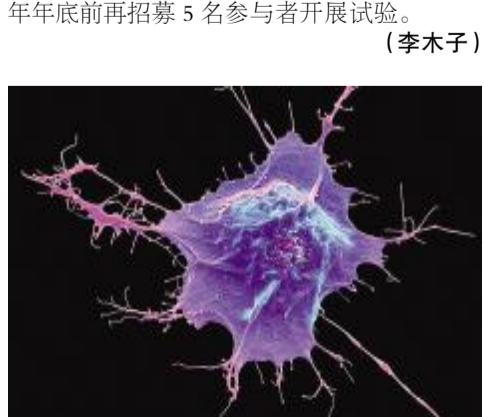
从那时起,日本科学家已经进行了至少10次人体试验。这些研究在很大程度上表明了该技术的安全性,但尚未证实是否具有有益效果。不过,专家表示,“诱导性多能干细胞技术仅存在了16年,但将其引入临床测试的速度却快得令人难以置信。”

从2019年开始,大阪大学的眼科医生西田幸司使用捐赠者来源的诱导性多能干细胞技术制造了角膜细胞片,并将其植入4名患者的眼睛中。今年4月西田幸司报告说,3名参与者的术后一年视力明显改善,另外一位参与者的视力基本没有变化,因为其患有白内障。此外,所有参与者的初始疾病都没有复发,这表明细胞在移植后存活了下来。

日本之外的许多专家表示,虽然试验结果鼓舞人心,但试验规模太小。西田幸司计划开展一个更大的试验,将参与人数扩大到十余人。

与此同时,在大阪大学研究人员开展的另一项供体细胞被重新编程为心肌细胞的试验中,3位患者接受移植后没有出现不良症状。这3位患者年龄分别为50岁、60岁和70岁,目前他们都已康复并恢复正常工作。他们计划在今年年底前再招募5名参与者开展试验。

(李木子)



诱导性多能干细胞可以转化为任何类型的细胞。

图片来源:Steve Gschmeissner/Science Photo Library

今年7月以来,四川省遭遇持续高温少雨天气,部分地区出现特旱。8月25日,为缓解当地旱情,航空工业自主研发的翼龙-2H无人机成功参与实施由中国气象局人工影响天气中心联合四川省气象局等单位组织开展的大型人工增雨作业。

图为“翼龙”实施四川高温抗旱人工影响天气作业。航空工业供图

## 野外遭遇雷击如何应对

■魏科

8月24日,云南丽江一对新人在玉龙雪山拍婚纱照时遭到雷击,新郎不幸去世。此事引发了社会关注。

据报道,该事件发生于8月24日午后,在玉龙雪山的蓝月谷附近,当时断断续续下着雨。当天13时,当地气象部门曾发布雷电黄色预警信号。

8月25日中午,丽江玉龙雪山省级旅游开发区管理委员会官方微博发布通报,证实了雷击伤人意外事件。

在为这对新人感到痛惜的同时,我们可能需要了解一下雷电常识,增加野外遭遇雷电的防范及自我保护意识。

首先,雷电是全球高频发的现象,地球上每天大概发生5万次的雷雨,平均每秒钟就有约4000次的雷电,其中有100次左右形成雷击,也就是落雷。

其次,全球变暖可能会让雷电增多。根据2014年《科学》上发表的一篇文章,全球温度增加会导致雷电频次增加,大概每增加1摄氏度,雷电的频次会增加约12%。据此估算,如果在雷天气体等温增温情景(RCP8.5)下,到本世纪末全球温度增加4摄氏度到5摄氏度,那么全球雷电频次会增加50%左右,雷击的概率

也会大大增加。

再次,要提前了解一个地方每年雷击的次数。一个简单的估算方法是:一个地方每平方公里发生雷击的次数,大致相当于一个地方每年发生雷雨天数的10%左右。我国南方地区,如云南、广西、广东、贵州等,每年雷雨天数大概在30多天,按10%估算的话,每平方公里每年应该有3到4次雷击。而我国华北地区每年大概有10到15天的雷雨天气,每平方公里每年至少有1次雷击。

可以看出,我国大部分地区都有发生雷击的可能性,这就是为什么一定要做好建筑防雷以及户外防雷工作的原因。

防雷需要谨记一些要点。

首先,在户外,不要站在非常空旷的地区,因为有可能会形成局地最高点,而最高点容易形成雷击。

其次,不要靠近山上只有一棵树、一个棚子或一个小屋的地方,在这种屋子下避雨或者树下避雨,有可能处于局地的高点,成为雷击对象。

此外,要随时留意雷电预警信息。我国夏天雷雨多发发生在下午和傍晚,所以登山要尽量

2020年中国SCI期刊发表论文数占全球SCI论文总数的1.45%,同期中国作者发表的SCI论文数占全球SCI论文总数的比例达到25.85%。2020年,中国作者共发表SCI论文549845篇,其中25766篇发表在中国SCI期刊上,占4.69%,中国作者贡献了中国SCI期刊83.81%的论文。

2020年,中国SCI期刊发文数量前100位的机构中,来自中国的机构有93个。全球有17个国家发表SCI论文超过4万篇,发文量前5位的国家中,中国作者发表SCI论文数位列第1,中国SCI期刊发文数位列第5,引文影响力和学科规范化的引文影响力分别位列第1和第3。

《蓝皮书(2021)》围绕“开放科学环境下的学术出版”主题,指出中国科技期刊正在向开放科学转型。我国科技期刊的开放出版现状,主要聚焦在不同机构的开放共享声明、我国学术论文实现全文开放的不同形式、数据出版等。文献领域和数据领域正在相互学习与融合,在全球开放科学的影响下,尝试新的论文评价与数据评价。

据介绍,中国科学技术协会自2017年起启动编制《中国科技期刊发展蓝皮书》工作,总体目标和定位是以第三方视角、真实的数据和实际的调查,对我国科技期刊总体情况进行系统整理并进行合理的分析与预测,尽可能全面、客观、准确地反映期刊发展现状及存在的问题。



染色体连接小鼠“小竹”。课题组供图

生生长曲线和行为学方面的异常。连接后的染色体还能够传递给后代小鼠,且进一步交配可以产生纯合小鼠,但携带连接染色体的小鼠生育力明显下降。

最后,研究人员综合分析了染色体空间结构在胚胎干细胞、神经干细胞和脑内的变化趋势,发现随着分化的进行,染色体的空间结构变化也随之减弱。

研究人员表示,他们开发的哺乳动物染色体精准重排技术为建立相关疾病的动物模型、研究染色体重排导致的不孕不育和肿瘤等疾病的发病机制、探索疾病的治疗方法提供了新的技术手段。

他们还特别强调,该研究严格遵守了我国法律法规和国家有关规定,并符合我国及国际通行伦理准则。

相关论文信息:  
<https://doi.org/10.1126/science.abm1964>