

调整 DNA 让雌鼠长出睾丸

本报讯 4月9日发表于《自然-通讯》的一项研究发现，雌小鼠胚胎的 DNA 特定区域只要一个碱基发生变化，就会发育出雄性的生殖器官。

通常情况下，携带两条 X 染色体的雌小鼠胚胎会发育出卵巢，是因为一种名为 Sox9 的基因受到了抑制。而在携带 XY 染色体的雄小鼠胚胎中，Sox9 基因的表达触发了睾丸的发育。

在雌小鼠体内，Sox9 基因由一段被称为增强子 13(Enh13)的非编码 DNA 所调控。非编码 DNA 是基因组中不直接编码蛋白质的区域。已有研究表明，敲除 Enh13 会让携带 XY 染色体的雌小鼠发育出雌性生殖器官，但迄今为止，人们还不清楚修改 Enh13 会对雌小鼠产生何种影响。

在这项研究中，以色列巴伊兰大学的 Nitzan Gonen 和同事发现，对雌小鼠的两个 Enh13 副本进行修改，会导致其发育出雄性生殖器官和小睾丸。而只携带一个经过修改的 Enh13 副本的雌小

鼠，仍会正常发育出雌性器官。研究团队认为，Enh13 对 Sox9 基因兼具增强与抑制的双重作用，是决定性别的一个关键区域。

澳大利亚默多克儿童研究所的 Katie Ayers 表示，这项研究首次揭示了决定胚胎发育出卵巢或睾丸的分子机制。

Ayers 称，该团队修改的 DNA 区域对人类性别决定同样也很重要。大约 50% 患有性别发育障碍的人并未进行基因诊断，部分原因在于查找致病突变的测序技术仅针对基因组中编码蛋白质的区域。她表示，越来越多的科研人员开始研究基因组的非编码区域，而寻找 Enh13 区域中的微小变异，或许能揭示导致性别发育障碍的其他基因变化。

Gonen 是发现 Enh13 参与性器官发育的团队成员之一。2018 年，研究人员证实，敲除这一增强子会导致具有 XY 染色体的雌小鼠发育出雌性器官。随后在 2024 年，该团队进行了一个较小的修改——敲除 Enh13 中与转录因子，

即调节基因活性的蛋白质相结合的部分，结果发现这同样导致了雌小鼠的性别逆转。

在最新研究中，团队发现，仅移除结合位点上的 3 个核苷酸也能产生相同的效果。Gonen 表示，起初她并不认为如此微小的改变会引发性别逆转。当一名博士生首次观察到部分雌小鼠发育出雄性器官时，她还以为学生出了错。但研究小组在另一窝小鼠中重复了这一结果，并发现仅增加 1 个核苷酸也会引发性别逆转。

当观察小鼠胚胎的性腺时，研究人员发现，雌小鼠若具有两份 3 个核苷酸缺失或一个核苷酸插入的拷贝，则会同时存在卵巢与睾丸组织；仅携带其中一份突变拷贝的小鼠会发育出正常的性器官。

澳大利亚联邦科学与工业研究组织的 Clare Holleley 表示，这项研究证实，基因组非编码区即便发生微小变化，也会影响性器官发育。她还指出，基因组的增强子区域在进化上通常高度保守，因此小鼠中的这一发现或许也



基因组非编码区的微小改变，可决定小鼠胚胎发育出雄性还是雌性性器官。图为 9.5 日龄胚胎。图片来源：Sinclair Stammers/SPL

适用于其他物种。
（李木子）
相关论文信息：
<https://doi.org/10.1038/s41467-026-71328-9>

同胞干细胞帮“奥斯陆病人”实现 HIV 长期缓解

本报讯 一项研究显示，一名艾滋病患者在移植了携带特定基因突变的同胞（兄弟姐妹）提供的干细胞后，实现了艾滋病病毒(HIV)的长期缓解。相关研究结果 4 月 13 日发表于《自然-微生物学》。

即使在有效治疗将病毒控制住的情况下，HIV 仍可能潜伏在人体各组织中的细胞小群内，这也是为何停用抗逆转录病毒药物通常会导病毒复发的原因。

然而，此前干细胞移植后实现缓解的病例已凸显出含有 CCR5 Δ32/Δ32 突变的供体细胞具有的巨大潜力——该突变可消除 HIV 通常用于感染细胞的受体。

在这项研究中，挪威奥斯陆大学医院的 Anders Eivind Myhre、奥斯陆大学临床医学研究所的 Marius Troseid 和同事分析了一名 63 岁男性的样本。该患者于 2006 年(时年 44 岁)被确诊感染 HIV-1 B 亚型。

2020 年，为治疗一种名为骨髓增生异常综合征的血液肿瘤，他移植了一位携带 CCR5 Δ32/Δ32 突变的同胞捐赠的干细胞。移植 24 个月后，抗逆转录病毒治疗随即停止。

随着时间推移，研究人员发现供体的细胞已取代患者自身的免疫细胞，分布于血液、骨髓和肠道组织中。对移植两年后采集的活检样本进行的分析显示，血液或肠道样本中均未检测到 HIV 前病毒 DNA，即整合到受感染细胞宿主 DNA 中的病毒遗传物质。

当研究人员检测患者体内超过 6500 万个 CD4⁺T 细胞时，并未发现任何具有复制能力的病毒。患者体内也未检测到 HIV 特异性 T 细胞应答，且移植后 4 年间其 HIV 抗体水平呈下降趋势，尽管他对一种 HIV 蛋白(Env 蛋白)的抗体检测结果仍呈阳性。

研究结果表明，接受对 HIV 具有抵抗力的供体细胞，结合全身各部位免疫细胞的完全置换，可能有助于减少或清除 HIV 病毒库。然而，目前尚无法确定各因素的具体贡献程度，且早期样本数量有限。

研究人员指出，干细胞移植对大多数 HIV 感染者而言并非切实可行的治疗方案，但研究此类病例有助于识别预测长期缓解的标志，并为未来研究提供指导。（赵熙照）

相关论文信息：
<https://doi.org/10.1038/s41564-026-02304-8>

新成像法有望更安全灵活诊断阿尔茨海默病

据新华社电 瑞典乌普萨拉大学近日宣布，该校研究团队开发并验证了一种新型正电子发射断层成像(PET)方法，有望为阿尔茨海默病等脑部疾病提供更安全、更灵活的诊断。

乌普萨拉大学近日发布新闻公报说，近年来，基于抗体的 PET 成像被认为在脑部疾病诊断方面具有广阔前景，因为抗体能够较精准地识别与脑部疾病相关的蛋白。但这一方法仍面临两大难题：一是抗体难以穿过血脑屏障进入脑部；二是需要配合使用半衰期较长的放射性标记物，增加了患者体内携带放射性物质的时间。

乌普萨拉大学研究团队此前已开发出帮助抗体穿过血脑屏障的方法。最新研究则进一步提出一种“分步进行”的新策略，以避免患者长时间暴露于放射性物质之下。新研究还运用了被称为“点击化学”的反应方法。

在利用阿尔茨海默病模型小鼠开展的实验中，研究人员首先将添加了特殊化学“标签”的抗体注入小鼠体内，待其进入脑部并与目标蛋白(即与阿尔茨海默病相关的 β 淀粉样蛋白)结合后，再在后续步骤中注入一种小型放射性分子。放射性分子会与抗体上的“标签”迅速结合，从而实现成像。

研究人员解释说，该方法的优势是在抗体到达靶点后再引入放射性物质，有望减少患者体内携带放射性物质时间，并提高成像方案的灵活性。

研究人员表示，这一技术并不局限于以阿尔茨海默病相关的 β 淀粉样蛋白为靶点，从原理上说，还可用于其他脑内目标物质的检测，未来有望拓展用于脑肿瘤、神经炎症等多种脑部疾病检测。研究团队计划继续优化这一方法，包括增强目标区域信号、减少背景干扰，并探索在不同时间点成像能否获得更好效果等。

相关研究论文已发表于《转化神经变性病学》。（朱晨晨 徐谦）

科学此刻

深海鮫鯨鱼为“爱”点灯

深海中，雌鮫鯨鱼会利用细长的特化棘刺末端发光、摆动的“诱饵”来吸引猎物。一项研究发现，这种技巧可能还有另一个关键用途——有助于它们找到配偶，从而促成鮫鯨鱼新种的大量涌现。相关研究成果近日发表于《鱼类学与爬行动物学》。

美国莱斯大学的 Kory Evans 认为，这种推测合乎情理。“关于深海鮫鯨鱼的一个令人费解的问题是，体形娇小的雄鱼是如何在广阔的黑暗海洋中找到配偶的。”他表示，配偶间有效的交流很可能塑造了深海鮫鯨鱼的多样化，而雌鱼的诱饵为潜在的追求者提供了一盏指路明灯。

生物发光已经在海洋中进化了多次，用于各种目的。在深海附近，它可作为伪装手段，使鱼腹与海水融为一体。鮫鯨鱼和蠕虫在受到威胁时会释放发光化学物质用于防御。此外，生物发光还能帮助甲壳类动物及其他生物寻找配偶。

论文作者、美国堪萨斯大学的 Alex Maile 被鮫鯨鱼的发光诱饵深深吸引。此前，他在美国圣劳伦斯州立大学研究了鮫鯨鱼的进化史，利用 DNA 和鱼类的解剖特征，构建了近 74 个现存属的家谱，并通过测量博物馆标本进行了验证。其中 13 件化石帮助确定了不同群体的最早进化时间。

“最让我震惊的是诱饵形态的多样性。”Maile 回忆道。这项新研究则分析了各种鮫鯨鱼使用的诱饵类型。大约 7200 万年前，栖息在较浅水域的物种进化出最早的诱饵——位于棘刺末端的可摆动的球体，简单且无法发光。大约在 3400 万至 2300 万年前，当鮫鯨鱼迁至开阔海



深海鮫鯨鱼发光的诱饵不仅用于捕食，可能还有助于寻找配偶。图片来源：ALEX JOHN MAILE

洋和更深水域后，共生的发光细菌开始在诱饵内部寄生。

论文作者、圣克劳德州立大学的 Matthew Davis 注意到，拥有发光诱饵的鮫鯨鱼的棘刺通常比不发光的物种长 3 倍。研究人员推测，这种额外的长度能防止诱饵照亮鮫鯨鱼，从而使其张开的巨口和锋利的牙齿隐藏在黑暗之中。

研究人员认为，这种光线更重要的作用可能在于帮助雄鱼找到雌性。雌鮫鯨鱼完全没有诱饵，体形也比雄性小得多，但头部生有巨大的腔室，显然是用来探测雌性信息素和其他气味的。它们的眼睛也很大，或许能发现潜在配偶发出的微光。当远古

深海鮫鯨鱼进化出诱饵后，新物种的形成速度便加快了 2 到 3 倍。

黑暗深海中的一束光听起来或许令人着迷，但鮫鯨鱼的繁殖却没有那么浪漫。雄鱼会永久附着在雌鱼身上，以后者的血液作为食物来源。它的脑部和其他器官会逐渐消失，只有睾丸得以保留。随后，雌鮫鯨鱼将卵子排入水中，雄性则释放精子。尽管这看起来很诡异，却行之有效。“这一物种的进化可能源于诱饵所产生的性吸引力。”Maile 说，“这正是整个过程有趣又奇特的地方。”（文乐乐）

相关论文信息：
<https://doi.org/10.1643/i2025018>

农药可能严重破坏肠道微生物



图片来源：S. JAIN/SCIENCE

本报讯 如今，越来越多的研究证明，农药可能会破坏肠道菌群。科学家指出，这会引发一系列健康问题，包括全球非肥胖人群中的 2 型糖尿病发病率上升。

总的来说，那些在工作中中长期接触农药的人面临的风险最高，但在家中使用农药同样会影响肠道菌群。英国伦敦国王学院的 Robin Message 表示：“反复低剂量接触具有生物活性的化学物质，或许不会立刻出现剧烈反应，但会形成一个长期的选择性压力。”

2023 年，全球农药使用量达 373 万吨，约为 1990 年的两倍。长期以来，相关健康风险研究主要集中在急性中毒、神经毒性和癌症方面。但是，用于研究复杂微生物生态系统的新型基因技术，如今已能追踪杀虫剂对肠道

菌群的影响了。

印度 KMCH 研究基金会的 Velmurugan Ganesan 对印度南部近 3000 人开展了一项研究，发现城市地区 23% 的参与者患有糖尿病，且多与肥胖、高胆固醇等典型危险因素相关；农村地区的糖尿病患病率为 16%，但与这些危险因素无关。Ganesan 说：“我们开始怀疑，环境化学物质是否在其中发挥了作用。”

随后，团队在小鼠身上研究了一种广泛使用的农业杀虫剂——氯氰菊酯的影响。以往动物实验多采用短时间内高剂量给药，但他们根据印度日常饮食中的农药残留，采用所谓的“现实剂量”，持续 120 天给药。这项去年发表的研究显示，氯氰菊酯重塑了小鼠肠道菌群，其中乳酸杆菌等有益菌数量下降，幽门螺杆菌等潜在有害菌增多。即便体重没有增加，接触农药的小鼠也出现了高血糖和糖尿病症状。

目前，团队正在分析糖尿病(含肥胖与非肥胖)患者与健康对照组血液、尿液和粪便样本，以验证这一规律是否适用于人类。“我们正试图证明，由环境化学物质诱发的糖尿病与生活方式相关的糖尿病在发病机制上是截然不同的。二者可能需要不同的临床治疗方案。”Ganesan 说。

农药似乎不仅改变了菌群数量，还会影响它们的代谢活动。在 2025 年的另一项大型研究中，科学家将 17 种人体肠道细菌暴露于 18 种农药中，并检测到微生物产生的数百种小分子物质发生的变化，其中包括短链脂肪酸、胆汁酸和色氨酸相关分子。这些物质能维持肠道

黏膜健康，调节炎症反应、调控免疫功能。

领导这项研究的美国耶鲁大学的 Caroline Johnson 表示：“大多数研究只关注农药对肠道菌群组成的影响，而这项研究表明，影响远不止于此。”团队还发现，部分细菌会在细胞内蓄积农药，这可能延长它们在人体内的停留时间，增加长期健康风险。

通过改变肠道细菌的代谢产物，农药还可能影响大脑信号传导与免疫反应。动物实验显示，接触氯氰菊酯与抑郁症行为相关，同时伴随肠道菌群改变。爱尔兰科克大学的 John Cryan 说：“这并非单一机制，而是一系列生物效应网络，最终会扰乱肠-脑轴的信号交流。”

但 Cryan 提醒，证实因果关系是该领域最大的难题。即便是对照动物实验也无法确定行为改变是由菌群紊乱，还是农药直接作用于大脑所致。近期一些实验开始弥补这一缺口：在动物研究中，仅通过粪便菌群移植等方式就足以改变行为，表明肠道微生物确实起到了因果作用。

农药对人体是否存在类似影响目前仍不明确。与动物不同，人类往往常年接触多种混合化学物质。Message 团队在 130 名英国人尿液中检测出 186 种常见农药的残留，结果令人意外。所有参与者的尿液中都检出拟除虫菊酯类或有机磷类杀虫剂残留，且蔬果摄入量更高的人残留水平更高。此外，尿液中农药残留水平越高，肠道菌群组成与代谢变化越明显。Message 表示，家庭使用的农药或宠物杀虫剂也会增加暴露风险。（王方）

“小柯”秀

一个会写科学新闻的机器人

《自然-遗传学》

组蛋白乙酰化依赖聚类指导转录动力学机制获揭示

德国马克斯·普朗克免疫生物学和表观遗传学研究所的 Asifa Akhtar 团队，揭示了组蛋白乙酰化依赖的 BRD2 聚类指导转录动力学的机制。4 月 9 日，相关研究成果发表于《自然-遗传学》。

在单倍体胚胎干细胞中，该团队发现 BRD2 通过与 TFIIID 的相互作用，对维持启动子上 RNA 聚合酶 II (Pol II) 的募集至关重要，该作用在暂停释放受抑制时尤为关键。结合蛋白质快速降解、化学基因组学和超分辨率显微镜，团队发现 MOF 介导的组蛋白 H4 乙酰化促进 BRD2 染色质关联，从而使 BRD2 细胞聚集。因此，MOF 缺失或 BRD2 内在无序区缺失，很大程度上重现了 BRD2 敲低时启动子富集与转录装置聚集的缺陷。

然而，组蛋白乙酰化和单个 BET 蛋白的染色质动力学之间的相互作用在转录调节方面尚未完全阐明。

相关论文信息：
<https://doi.org/10.1038/s41588-026-02533-x>

《国家科学院院刊》

最后一次温室向冰室气候转型期间环南极环流的格局

德国亥姆霍兹极地和海洋研究中心的 Hanna S. Knahl 团队研究了最后一次温室向冰室气候转型期间，环南极环流的格局。相关研究成果 4 月 6 日发表于美国《国家科学院院刊》。

在始新世-渐新世过渡期，重大气候与构造变化启动了地球现今的冰室气候。板块运动加剧了造山作用，降低了大气中的二氧化碳浓度，并引发全球变冷。至关重要是，塔斯曼海道与德雷克海峡的开启，促使南极绕极流(ACC)的形成——该洋流是当今地球上最强的洋流。

研究展示了经过数据验证的高分辨率气候-冰盖耦合模拟结果，模拟对象为早渐新世冰川最大值期。结果表明，南极周边的早期海洋-大气环流与南大洋海道的几何形态及早期南极冰盖密切相关。然而，与今天不同的是，这些海道当时并未与西风带对齐，因此限制了 ACC 的发展，并引发了强烈的南极放大效应。

研究得出结论，仅凭造山作用、二氧化碳浓度下降和南半球海道的开启，并不足以在约 3400 万年前形成强大的 ACC。只有在后来西风带与开启的海洋海道对齐之后，才得以增强跨全球的翻转环流，促进碳吸收，并实现地球冰室气候的长期稳定。

相关论文信息：
<https://doi.org/10.1073/pnas.2520064123>

更多内容详见科学网小柯机器人频道：
<http://paper.sciencenet.cn/Alnews/>

包云岗：“科研重工业模式”践行者

(上接第 1 版)

曾在包云岗课题组学习、工作过的美国耶鲁大学博士生黄博文分享了这样一个故事。在 AI“火热”的那几年，课题组一心扑在“按需资源可编程架构”上，主力都在研究数据中心的 QoS 架构设计。“有一年暑假，计算所网络大数据实验室面试的场景堪比明星签售会，走廊站不下，一路排到我们楼层。相较之下，包括包云岗在内 6 个老师招生，面试名单上只有 5 个名字。”

“AI 热到这个份上，我们的项目结束以后也没有转向 AI 大数据，而是在‘偏门’的道路上越走越远，开始探索当时还非常不成熟的 RISC-V 和开源芯片设计。”黄博文说。

在学生眼中，包云岗践行的是“科研重工业模式”。

“科研重工业模式”是中国工程院院士孙凝晖对美国加州大学伯克利分校科研模式的总结。相比靠发表大量高水平论文产生影响力的“科研轻工业模式”，“科研重工业模式”的目标是做出高水平原型系统，并进一步孵化可能产生重大影响的项目。

“科研重工业模式”是一种“Hard(艰难)模式”，论文少、见效慢、风险高。在全世界范围内，愿意选择这种模式的学者很少。

“自研原型系统非常耗时、工程压力极大，一度导致组里很长时间没有像样的论文产出。”黄博文说，硬件组对这种“异乎寻常的执着和坚持”曾有很多不认同和抱怨，但包云岗“从没有弯折的迹象”，反而不停地“给大家‘画饼’，鼓励大家继续”。

正因如此，黄博文觉得，“香山”高性能处理器核 IP 和“一生一芯”计划这两个出色的项目，同时出自包云岗直接领导的科研小组也就不奇怪了。

更难得的是，在这种“科研重工业模式”之下，包云岗即便肩挑重担，也几乎未显露愁容。从他身上，更多感受到的是一种云淡风轻的松弛感。

“挑战和困难当然有很多。”包云岗坦承，开源芯片生态这条路并不好走，但他觉得“做难的科研”和“快乐做科研”并不矛盾，只要努力的目标没错，剩下的就是“做时间的朋友”。

“我相信，开源芯片这个方向没有问题，对个人、产业、国家甚至对全球都有意义。”包云岗说，希望通过团队的努力，证明开源 CPU 核的质量不比企业商业版差，证明学术界发起的开源项目也能在市场上规模化应用。

“一旦这两个旧观念被打破，‘香山’将会迎来真正的爆发。”包云岗说。