

■发现

## 复旦大学医学团队揭示人类独特生殖机制 可助生殖障碍疾病诊疗

如今,全球不孕不育率已接近15%至20%。为了解决这一问题,科研和临床工作者作了大量研究。但动物研究常常难以发现人类生殖过程的独有“密码”,也就难以破解一些生殖障碍难题。

近日,复旦大学生物医学研究院王磊、桑庆、武田宇团队联合上海交通大学附属国际和平妇幼保健院李文团队的最新研究成果揭示了一种专属人类生殖的独特机制:人类卵母细胞纺锤体双极化机制。这项成果发表在最新一期《科学》杂志上,为生殖障碍疾病的研究与治疗提供了重要的解释视角与理论支持。

人类卵母细胞通过减数分裂发育成卵细胞,分裂中会形成一组蛋白质微管构成的纤维结构,其形状类似纺锤,称之为纺锤体,最终纺锤体将成为双极状,这一过程称为纺锤体双极化。该过程正常与否,决定了卵子发育是否正常、生殖是否能够成功。但人们对于这一过程的生理机制一直知之甚少。

2022年,团队破解了纺锤体组装的第一个环节“微管聚合启动”。他们发现人卵中存在一种独特的微管组织中心,不仅打破了此前学界普遍认为人卵中没有微管组织中心结构的观点,还弄清了人卵母细胞中的微管如何由原本散布的状态变为聚合状态。

而团队最新研究成果则首次描述了人卵纺锤体从微管聚合启动直至最终双极化的完整



研究团队/受访对象供图

过程。具体来说,纺锤体微管聚合启动后会经历一段较长时间的“多极纺锤体”阶段,而后才形成双极状纺锤体。

团队通过免疫荧光和活细胞时间序列成像技术,首次对减数分裂开始后纺锤体的组装过程进行高清晰度的实时观察。结果显示,分裂过程中,人卵母细胞核膜破裂之后,新生微管的近细胞核端会初步形成多个“小极”,组装成典型的“多极纺锤体”,多级状态持续长达7至9个小时,在此期间,小极的数目逐渐增多并聚集,逐渐形成两个“大极”,最终完成纺锤体双极化过程。

“卵母细胞减数分裂中,多极纺锤体转变为双极纺锤体的过程,与有丝分裂及其他哺乳动物卵母细胞的纺锤体双极化过程截然不同,这

展现出人卵纺锤体组装的独特机制。”王磊说。

同时,团队还发现了3个调控纺锤体双极化的关键蛋白,并在临床多个卵子和胚胎发育异常患者中,鉴定到了编码这些关键蛋白的基因存在突变,由此揭示了人卵纺锤体双极化的独特生理机制。

这项成果研究的全过程与临床紧密结合,为临床生殖障碍疾病的诊疗提供了重要的理论依据。王磊说,只有了解清楚疾病发生的机制,才能针对这些机制和分子设计出有效的治疗策略。目前,团队正积极探索可以逆转由基因突变引起的纺锤体双极化异常的治疗策略。

从临床到基础再回到临床,通过解决基础科学问题最终使广大疾病患者受益,是团队共同的心愿。“这是一个长期目标,但每一步进展都将为未来疾病的治疗带来希望。”王磊表示。

(科技日报 文/王春)

■健康新知

## 应对现代生物学挑战陈薇提出“表征生物学”概念

“现代生物学面临的一个巨大挑战是如何在解析复杂生物学过程的同时,准确而又简约地呈现每个个体的特性以及个体之间的共性。”

近日,中国工程院院士陈薇在中国工程院院刊《中国工程科学》刊发《表征生物学》一文。针对上述现代生物学挑战以及未来科技综合交叉的发展态势与需求,陈薇提出“表征生物学”的概念,并定义为将复杂的生物学过程通过多维度研究和精确解析,以简约概念和特征性方式量化呈现的学科。

文章指出,表征生物学(Flag Biology)这一概念的核心在于对生物学数据的全息获取、深度挖掘、特征识别、提炼分类、编码定量和表征

展示,旨在揭示生物体在分子、细胞、组织和个体等不同层次上的特征和规律。

“跨学科融合是表征生物学的一大特征。表征生物学强调对个体生物学特性的客观描述和特征化分析,这有助于揭示个体间的生物学差异及其对健康状态的影响。”

至于表征生物学的研究范式,文章认为,在感染性疾病防治方面,为了应对新型冠状病毒感染等传染病带来的重大威胁,可通过表征生物学研究,对病原体感染性疾病进行深入调查,全面描述疾病进展过程中与病原体感染和机体免疫反应相关的动态变化和免疫调节机制。

此外,表征生物学还能够为个性化医学提供支持,通过

识别个体对病原体的易感性和免疫反应的差异,制定个性化的治疗和预防方案。

在癌症诊断与治疗方面,表征生物学亦能发挥积极作用。可通过表征生物学研究,利用基因组学和蛋白质组学分析,确定关键突变基因,识别关键的致病分子及其功能。

文章指出,面对衰老这一重要科学和社会命题,表征生物学可整合分散在分子、细胞、组织、个体等不同层面的衰老特征信息,在一个全新的维度解码衰老。通过描绘人群衰老的特征轨迹,建立适用于特定人群的衰老精确定量和精准分型,促进基于衰老实时评估的个性化衰老干预方案的制定。

(中新网 8.13)

■发现

## 研究发现 孤独症与儿童肠道微生物组之间存在相关性

据统计,目前中国有超过1000万人患有孤独症。由于孤独症的症状不太明显,因此诊断方式面临挑战,诊断速度与准确性亟待优化。

日前,香港中文大学医学院教授黄秀娟团队发现,孤独症与儿童肠道微生物组之间存在相关性,可借助多领域的微生物标志物对孤独症儿童进行诊断。研究成果近日发表于《自然·微生物学》。

“我们的方法是对孤独症儿童诊断方式的一次有益探索,具有广阔的应用前景与拓展空间。”论文第一作者、香港中文大学助理教授苏奇说。

### 旧方法效率较低

孤独症又称自闭症,是一种广泛性发育障碍,往往发病于婴幼儿期,其主要病因是遗传和环境因素。“广泛性发育障碍通常包括孤独症、雷特综合征、阿斯伯格综合征等多种类型,而孤独症的诊断难度比较高。”苏奇说,其他类型的广泛性发育障碍往往症状明显、危害严重,因此无需特别的诊断手段就能发现。例如,雷特综合征一旦发病,儿童会迅速丧失全部认知甚至行动能力。

孤独症初期常表现为轻微的语言障碍和社交障碍,容易被误判为发育迟缓或性格内向。此外,相较于其他广泛性发育障碍,孤独症的发病率较高。

据了解,目前,孤独症儿童的诊断大多依靠问卷填写和医生的经验性判断。“这样的方式不够客观,过度依赖医生的经验和技巧,存在误判的可能性。”苏奇表示,“由于医生诊断时缺乏客观依据,因此可能需要较长时间才能得出准确结论,使得诊断效率低下、贻误病情。”

### 新研究助力诊断

研究人员为何将儿童肠道微生物组与孤独症联系在一起?苏奇介绍,临床经验表明,许多孤独症儿童常伴有长期便秘或功能性胃痛等症状,一些有经验的医生会借助这些症状进行诊断。“我们的研究正是受到这些经验启发。”苏奇说。

近年来,针对微生物组与广泛性发育障碍之间关联的研究并不罕见。肠道中的微生物组可以通过某种方式影响神经系统发育,进而导致广泛性发育障碍。而本次研究对微生物组的研究范围更广,不只针对细菌,还扩展到真菌等其他微生物。此外,研究团队发现,针对肠道微生物组的分析容易受到饮食、用药、肥胖指数等因素影响。“这些‘混杂因素’对孤独症的诊断存在一定干扰,同样应该纳入考量范畴。”苏奇说。

研究团队共招募1627名孤独症患儿和非孤独症儿童,详细统计了236项参数。“研究结果表明,与健康儿童相比,孤独症患儿肠道中的14种古菌、51种细菌、7种真菌、18种病毒、27种微生物基因和12个代谢通路均发生了改变。”苏奇说,“我们运用机器学习算法和传统生物统计方式,从数千种肠道微生物组特征标志物中筛选出具有高诊断准确性的31种标志物组合。”

日前,研究团队以上述成果为基础,设计了一款含有 $\gamma$ -氨基丁酸的益生菌配方,并进行小规模临床实验。“实验结果表明,这种益生菌配方有可能缓解孤独症患儿的症状。”苏奇说,“下一步,我们将进行更广泛的验证和评估,为孤独症患儿的诊治贡献力量。”

(科技日报 8.12,文/李诏宇 荆晓青)