

2023年度“中国科学十大进展”公布

其中5项为生命科学和医学领域

本报记者 甘晓

2月29日,国家自然科学基金委员会发布了2023年度“中国科学十大进展”,分别为人工智能大模型为精准天气预报带来新突破、揭示人类基因组暗物质驱动衰老的机制、发现大脑“有形”生物钟的存在及其节律调控机制、农作物耐盐碱机制解析及应用、新方法实现单碱基到超大片段DNA精准操纵、揭示人类细胞DNA复制起始新机制、“拉索”发现史上最亮伽马暴的极窄喷流和十万亿电子伏特光子、玻色编码纠错延长量子比特寿命、揭示光感受调节血糖代谢机制、发现锂硫电池界面电荷存储聚集反应新机制。

本报记者整理了5项生命科学和医学相关进展的详细介绍。

揭示人类基因组暗物质驱动衰老的机制

中国科学院动物研究所研究员刘光慧带领研究团队,通过搭建生理性和病理性衰老研究体系,结合高通量、高灵敏性和多维度的多学科交叉技术,揭示在衰老过程中,表观遗传“封印”的松动将导致原本沉寂的古病毒元件被重新激活,并进一步驱动衰老的“程序化”和“传染性”。一方面,衰老细胞中的古病毒反转录产物可通过激活天然免疫通路继而引发细胞衰老和慢性炎症;另一方面,衰老细胞释放的病毒颗粒可在细胞间传递衰老信号,让被“感染”的年轻细胞加速衰老。研究人员进一步针对古病毒生命周期的不同阶段,开发了可有效抑制古病毒“复活”及清除古病毒颗粒的方法,从而延缓甚至逆转了细胞、器官乃至机体的衰老进程。

这项工作提出了古病毒的“复活”驱动衰老及相关疾病的新理论,为理解衰老的内在机制和发展衰老干预策略提供了新依据,为科学评估和预警衰老、防治衰老相关疾病以及积极应对人口老龄化提供新思路。

发现大脑“有形”生物钟的存在及其节律调控机制

昼夜节律,俗称生物钟,是生物为

了适应地球自转产生的昼夜更替而形成的一种节律性的生命活动规律。这种规律普遍存在于人类、动物、植物甚至微生物体内。生物钟的准确性和稳定性与健康息息相关。节律如果失常,可引起睡眠障碍、代谢紊乱、免疫力下降,严重时可导致肿瘤、糖尿病、精神异常等重大疾病的发生。

大脑的视交叉上核(SCN)是生物钟的指挥中枢,协调外周器官的生物钟,调控多种生理功能,包括免疫力、体温、血压、食欲等。然而,SCN如何维持机体内部节律稳定性,从而抵御外界环境的干扰尚不清楚。

军事医学研究院/南湖实验室研究员李慧艳和张学敏通过合作研究发现了大脑“有形”生物钟的存在。他们发现,大脑生物钟中枢SCN神经元长有“天线”样的初级纤毛,每24小时伸缩一次,如同生物钟的指针,通过它可实现对机体生物钟的调控。

大脑SCN区域具有大约2万个神经元。神奇的是,这2万个神经元始终保持着“同频共振”,维系着生物钟的稳定性,但其机理始终是个谜团。该研究发现初级纤毛可能通过调控SCN区神经元的“同频共振”调节节律,其机制与音猬因子信号通路密切相关。该“有形”生物钟的发现,对于理解生物钟的构造以及分子层面与细胞层面生物钟的联系具有重要意义,为节律调控新药研发开辟了新路径。

新方法实现单碱基到超大片段DNA精准操纵

基因组编辑是生命科学领域的颠覆性技术,将对医疗和农业等领域的未来发展产生重要影响。但是,精准基因组编辑技术的底层专利目前被国外垄断,我国亟待创制具有自主知识产权的新技术;另外,大片段DNA的精准操纵技术研发刚刚起步,这将是全球基因组编辑技术竞争的制高点。

中国科学院遗传与发育生物学研究所高彩霞团队与北京齐禾生科生物科技有限公司赵天萌团队合作,实现

了基因组编辑在方法建立、技术研发和工具应用方面的多层次创新。

首先,研究团队利用新方法开发了新型碱基编辑器。他们首次运用人工智能辅助的结构预测建立了蛋白聚类新方法,率先将基于结构分类的理念引入工具挖掘领域,并基于此开发了系列具有重要应用价值的新型碱基编辑器和我国完全拥有自主知识产权的、首个在细胞核和细胞器中均可实现精准碱基编辑的新型工具CyDENT。

第二,研究团队开发了首个植物大片段DNA精准定点插入技术。他们通过结合引导编辑和重组酶系统,首次在植物中实现了10Kb以上大片段DNA的精准定点插入。

第三,研究团队利用基因组编辑实现了作物性状的精准调控。他们通过从头设计或延长基因上游开放阅读框,开发了精细下调蛋白表达的新方法和新体系,实现了对作物性状的精细微调。该成果有望进一步拓宽基因组编辑的育种应用,助力作物种质创新。

揭示人类细胞DNA复制起始新机制

DNA是遗传信息的“携带者”。每次细胞分裂时,它都要被准确复制。

DNA复制过程受到严格的控制。DNA复制从染色体上多个地方开始,这些地方被称为复制起始位点。这个过程分两步:第一,在起始点上组装微小染色体维持复合物(MCM)双六聚体;第二,激活MCM双六聚体,成为复制体,启动复制。这个过程出现问题会导致严重疾病,比如癌症、早衰和侏儒症等。

为了深入了解人类细胞DNA复制是如何开始的,香港大学生物科学学院博士翟元梁团队解析了人体内的MCM双六聚体复合物的冷冻电镜结构。

在这个结构中,复制起点DNA被固定在MCM的中央通道里,形成一个初始开口结构。形成该结构,DNA双链需要被拉伸和解开。这为进一步复制做好准备,在激活MCM过程中,DNA会被进一步打开,形成复

制体,它们会沿着DNA模板进行复制,就像用复印机复印文件一样。

该研究还发现,如果初始的开口结构被破坏,那么所有的MCM双六聚体就无法稳定地结合在DNA上,导致DNA复制完全被抑制,就像复印机坏了,无法复印文件一样。

这一发现对癌症治疗有重要应用价值。因为癌细胞在生长过程中必须进行DNA复制,在不影响正常细胞运作的情况下,通过阻止癌细胞在DNA上组装MCM双六聚体,将会是一种全新、有效且非常精准的抗癌疗法,为抗癌药物的研发开辟了新道路。

揭示光感受调节血糖代谢机制

国内外多项公共卫生调查研究显示,夜间过多光暴露显著增加罹患糖尿病、肥胖等代谢疾病风险。然而,光是否以及如何调节机体的血糖代谢,是尚未解决的重要科学问题。

中国科学技术大学薛天研究团队发现光暴露显著降低小鼠的血糖代谢能力。哺乳动物感光主要依赖于视网膜上的视锥、视杆细胞和对蓝光敏感的自感光神经节细胞(ipRGC)。利用基因工程手段,团队发现光降低血糖代谢由ipRGC感光独立介导。研究进一步发现,光信号经由视网膜ipRGC,至下丘脑视上核、室旁核,进而到达脑干孤束核和中缝苍白核,最后通过交感神经连接到外周棕色脂肪组织;同时,确定了光降低血糖代谢的原因,是光经由这条通路抑制棕色脂肪组织消耗血糖的产热。进一步研究表明,光同样可利用该机制降低人体的血糖代谢能力。

这项研究发现了全新的“眼-脑-外周棕色脂肪”通路,回答了长久以来未知的光调节血糖代谢的生物学机理,拓展了光感受调控生命过程的新功能。同时,提示现代人生活应关注健康的光线环境,控制夜间光线的波长、强度和暴露时长。这项研究发现的感光细胞、神经环路和外周靶器官,为防治光污染导致的糖代谢紊乱提供了理论依据与潜在的干预策略。