

# 三登 Science, 复旦团队破解人类卵子“密码”



全球不孕不育率持续上升,如今已接近 15%–20%,成为仅次于癌症、心脑血管疾病的人类第三大健康问题。

从细胞生物学与遗传学角度出发,复旦大学生物医学研究院王磊、桑庆、武田宇团队研究成果揭示了人类卵母细胞纺锤体双极化机制,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,成果以“Mechanisms of minor pole-mediated spindle bipolarization in human oocytes”为题,发表在最新一期的《科学》杂志(Science)。

## 破解人卵母细胞成熟障碍之谜

据估计,全球有 6000–8000 万对夫妇面临不孕之苦,有数百万人进行试管婴儿治疗,但临床中时常遇到卵子、授精及胚胎发育异常的情况,然而人们对这些异常背后的原因及机制所知甚少。

面对这一现状,复旦大学生物医学研究院教授王磊十多年前提出研究假设:遗传因素可能是导致人卵成熟与发育异常的重要原因之一。

通过深入攻关,2016 年,王磊/桑庆团队发现人类卵子成熟障碍的第一个致病基因——灵长类特异  $\beta$ -微管蛋白 TUBB8,从而明确了此疾病为人类新遗传病。该基因可解释约 30% 卵母细胞成熟障碍患者,如今已广泛应用于临床检测。继 TUBB8 之后,团队又陆续发现 24 个人类卵子成熟障碍的致病基因并明确了机制。由于一系列研究,团队受 science 邀请撰写综述。

纺锤体的存在及其正常与否,直接决定了卵子是否能够正常成熟与受精。作为人卵纺锤体的主要组成部分,灵长类特异基因 TUBB8 的发现,标志着人类卵子成熟障碍机制研究迈出了第一步,同时也表明人卵纺锤体成分具有独特性。

那么,更为深层的核心问题在于:人卵如何从零开始组装成一个纺锤体?纺锤体是如何发展成为双极纺锤体的?为厘清生理机制,王磊/桑庆/武田宇团队持续深耕,将研究聚焦至人卵

纺锤体组装的早期阶段,即微管聚合机制研究。

2022 年,团队发现人卵中存在一种独特的微管组织中心,将其命名为 huoMTOC,进一步揭示人卵纺锤体的独特之处,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。

这一发现也破解了纺锤体组装的第一个环节,即微管聚合启动——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。

## 首次描述人卵纺锤体组装过程

纺锤体微管聚合启动之后,最终双极状纺锤体如何形成?这是纺锤体组装过程的第二个重要环节,其中涉及纺锤体双极化过程中有哪些关键分子参与、双极化异常又将如何导致生殖障碍发生等关键问题。

王磊/桑庆/武田宇团队围绕第二环节持续突破,其最新研究成果不仅首次描述了人卵双极纺锤体形成的完整过程,还明确了 3 个关键蛋白质在纺锤体双极化中的作用。

研究显示,人卵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”(Multipolar spindle)阶段,而后才形成双极状纺锤体,同时发现了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,鉴定到编码这些关键蛋白的基因存在突变,从而揭示了人卵纺锤体双极化的独特生理病理机制。

这项成果不仅揭示了人卵纺锤体组装的独特机制,也为临床生殖障碍疾病的诊疗提供了理论依据。

“临床治疗离不开基础研究的支撑。”在王磊看来,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,也正因此,研究的全过程与临床紧密结合。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。

本报记者 殷梦昊  
实习记者 丁超逸

## 十大科技进展

## 像人眼一样智能,复旦芯片集成三大功能

人工智能时代,视觉数据爆发式增长,存储、传输成棘手难题。如何为光电器件“减负”?

复旦芯片与系统前沿技术研究院刘琦、王建禄教授团队利用铁电畴调控研发了一种可编程的光电二极管阵列,实现探测、存储、计算功能“三合一”,让探测器像人眼一样高效工作,为构建智能视觉系统提供新思路。相关成果发表于 Nature Materials, 获得世界人工智能大会 WAIC 青年优秀论文奖,入选 2023 年复旦“十大科技进展”。

### 实现感存算一体化

在传统的光电探测架构中,探测、存储和计算单元相互分离,延时高、功耗高,针对这一瓶颈,能否设计出集探测、存储和计算功能于一身的“感存算一体架构”?

2020 年,团队提出一种新的技术路径:用铁电极化代替传统掺杂技术。“我们发挥了铁电畴非易失、可重构的特点,实现了极化场精准可编程的半导

体掺杂新技术。”复旦大学芯片与系统前沿技术研究院青年研究员吴广健说。

这一方法无需对半导体元素掺杂,而是通过外部施加电场即可——只需切换铁电极化的大小或方向,就能改变器件导电性能,切换速度可达纳秒级。同时,铁电调控具有高灵敏度,能有效捕捉微小信号。铁电的非易失特性,还可使器件在单次调节后长时保持。

基于该方法,探测器不仅可以“记忆”电导状态,还能通过精准调节权重从而进行计算。光信息探测、权值存储和高级计算的功能,被集成到传感器阵列中,有效减少了感知数据的传输和计算步骤,实时、高效地处理探测数据。

### 仿生思路驱动交叉研究

尽管做的是芯片研发,团队的研究灵感,最初来自于人眼。

“人眼就是在感知的同时不停对视觉信息进行计算,因此我们希望在光电探测器上,也能模拟人眼的高效处理能

力。”吴广健介绍,人的双眼能在一定动态范围内适应环境变化,当人从昏暗的电影院走到明亮的室外时,会自动调整瞳孔的进光量,从而对图像进行识别,“我们用铁电畴调控器件,也是类似于这种自适应调整”。

团队负责人刘琦教授常年扎根存算研究,铁电调控则是王建禄教授长期的研究方向。结合双方优势,团队确定研究思路,聚焦实现探测器的“类人眼”性能,力求让其兼具高性能探测、权值存储、原位计算功能。

由于具备实时处理、轻量数据的两大优势,低延迟、低功耗,复旦团队研发的这一智能探测芯片在未来应用广泛,特别是人脸识别、动目标监测、无人驾驶等多种智能化场景。

下一步,团队将继续提升探测器性能,并期待通过与各个行业的通力合作,打通后端电路设计等环节,实现该技术在更多应用场景的落地。

实习记者 余敏之  
本报记者 殷梦昊

## “策反”肿瘤“帮凶”,免疫治疗获突破

肿瘤细胞为何无法完全被杀死?是否有更精准的肿瘤治疗方法?这是全球医学研究者多年来试图攻克的重大问题。

复旦大学生物医学研究院罗敏、卢智刚、高海团队联合中国科学院分子细胞科学卓越创新中心赵允团队发现一个全新的、功能高度保守的肿瘤免疫抑制受体 CD300ld,有望成为肿瘤免疫治疗新的理想靶点,进一步提升肿瘤治疗有效性。研究成果发表于 Nature 杂志,日前入选 2023 年度复旦大学“十大科技进展”。

### 发现肿瘤治疗新靶点

作为肿瘤细胞抵抗 T 细胞发挥作用的重要“武器”,髓系细胞是否存在“软肋”?罗敏团队围绕髓系细胞靶点开展深入研究,试图找出它抵御免疫治疗的秘密。

团队挑选出 356 个在髓系细胞上特异表达的受体,建构小鼠肿瘤模型进行筛选。利用基因编辑技术,他们定点敲除特定受体,观察被敲除的髓系细胞在肿瘤内外的分布,并通过对照判断肿瘤偏好哪些受体。

经过多轮实验筛选,一个名

为 CD300ld 的靶点脱颖而出。一旦它被敲除,髓系细胞就会在肿瘤中显著减少。不仅如此,该靶点还有一个重要特点——特异表达在中性粒细胞上。

中性粒细胞在肿瘤免疫治疗中发挥重要作用,但目前还没有中心粒细胞特异的药物靶点。CD300ld 表达的特异性,意味着治疗的高安全性和保守性。

“广谱表达的靶点可能存在于多种细胞,因此,化疗或放疗方式都会导致‘杀敌一千、自损八百’。而我们现在开发靶向治疗,就是希望‘只杀敌人、不伤自己’——只杀坏的细胞,不伤好的细胞。”罗敏解释。

不仅如此,CD300ld 靶点还显示出有效的抗肿瘤特性。团队在小鼠上测试多种癌症类型,都能达到 50% 以上的肿瘤生长抑制率。

### 绘制受配体交互网络“银河系”

长远来看,罗敏还有更宏大的目标——搭建涵盖 8000 多个细胞表面受配体的相互作用网络大平台。

这一平台的应用前景不言

而喻。当今许多生物医学研究的思路是在一堆受配体中筛选出一个反应最强的靶点,对特定场景的依赖性较强。如果能绘制出整个蓝图,就能描绘出任何一个场景中不同细胞周围的网络,研究者只需观察哪些互相作用增强或减弱,就能挑选出几十个药物靶点去验证,从而大大提升科研效率。

实际上,对 CD300ld 靶点的配体谱系研究就是这个宏伟计划的一小部分。“它是这个平台中的一颗‘星星’,而我们想要知道整个‘银河系’是什么样,然后我们可以再挑选‘星星’。”罗敏现在还难以估计建立完整平台的耗时,但他们正在以每年做几百个蛋白的速度推进,“肯定有一天能把图谱给填满”。

“现在免疫治疗的有效性正在逐级增加,从以前的有效率不超过 5%,现在上升到>10%。希望我们的工作能让这一工作再上一个台阶。”不论如何,罗敏期待有一天,她的研究最终转化为临床使用的药物,为挽救广大肿瘤患者生命做出贡献。

实习记者 李昂  
本报记者 殷梦昊