

## 壮丽70年·奋斗新时代

编者按

国家自然科学基金创新研究群体项目,旨在支持优秀中青年科学家,共同围绕一个重要研究方向合作开展创新研究,培养和造就在国际科学前沿占有一席之地研究群体。

多年来,在该类项目的支持下,一批科学家成长为学术带头人和研究骨干,实现多个前沿领域

从“跟跑”到“并跑”“领跑”。其中,在生命科学领域,中国科学院院士舒红兵、中国工程院院士邓秀新领衔的两个团队,均连续获得三期创新研究群体项目资助,在各自的领域成绩斐然。本期基金版聚焦上述两个科研团队,展示他们科研工作的风采。

## “全链条”创新助推柑橘产业

■本报见习记者 任芳言

“为什么有的橘子在南方是绿色,越往北却越红艳?把柑橘的颜色弄透,可以举一反三。”8月2日,接受《中国科学报》采访时,中国工程院副院长、中国工程院院士邓秀新这样表示。

他从办公桌上拿起一个形似木瓜的橘子,“这个橘子是今年4月在云南怒江州摘的,在北方,受温度降低的刺激,它的颜色会越来越红”。

作为现有院士队伍中唯一一名因柑橘领域研究获选的学者,邓秀新被称为“柑橘院士”。他领衔的国家自然科学基金创新研究群体项目历经9年、持续3期,解决了多项我国柑橘产业中的关键问题,涵盖基础研究到产业这一创新的“全链条”。

“科研成果要上得了天,更要入得了地。”邓秀新强调。

## 9年“4个一”从基因到市场

买生鲜果品,看颜色分辨好坏是人们最常用的法则。水果色泽形成机制如何?在邓秀新看来,这种从生活中来的问题最值得下功夫研究。

“而在基础生命科学领域,这样的问题不能被完全覆盖到。”基于这样的考虑,邓秀新带领团队获得了国家自然科学基金创新研究群体项目的资助。从2010年第一期项目开始,再到2018年第三期项目结题,他们围绕“园艺作物种质资源研究与遗传改良”这一主题,研究问题愈发贴近和聚焦实际生产。

9年中,邓秀新团队得到了“4个一”:一套技术、一条新路、一张图和一份特殊的遗传材料。

其中“一套技术”就是调控柑橘表皮颜色的方法。这一技术始于关键基因的发现,延伸到市场应用中。

身为“柑橘院士”的邓秀新,往不同柑橘产区跑是常有的事。在南方各地搜集柑橘种质资源,更是邓秀新团队的必修课。将从各地搜集到的柑橘与其色泽相对应,研究团队发现:地点越靠北的柑橘,果皮颜色往往越红艳。而生在南方的橘子虽然“卖相不佳”,但往往含糖量更高、香味更好。

艳丽与芳香,只需一样就够了吗?这一疑问经过多年探索,终于有了答案——研究团队发现,柑橘颜色变化与PSY、LCYB2和CCD4b等关键基因的表达调控有关。

历史上,柑橘随着往北或往冷凉地(迁徙)种植,这些基因启动子区域出现DNA插入,表现出对低温或逆境比较敏感。例如红橘,当秋天来临,温度降低诱导果皮CCD4b基因表达,果皮中的类胡萝卜素降解成脱氧类胡萝卜素——柠黄素,果皮就变成了深红色。

在研究人员看来,弄清楚柑橘色泽形成的机制后,就可以通过改变温度、逆境处理或人工给与逆境信号(如乙烯处理)等措施,使原本橙黄的表皮变成橘红色。

利用这些新认识,结合品种的遗传特性,研究团队研发出早熟脐橙果面转红的生物促色技术。如今这项技术已经在赣南脐橙产区得到示范应用,脐橙经过生物手段诱导,原本青黄相间的橙子只需要5天即变成橘红

色。兼具了早熟与艳丽特性,果农种的早熟橙子也有好的卖相,由于上市早,价格更好。

“4个一”当中的“一条新路”,也是紧跟市场需求诞生的。2015年,国际上首次通过细胞融合直接培育的“华柚2号”柑橘品种诞生,全靠邓秀新团队的“独门绝活”:细胞工程技术。他们在不改变目标品种其它性状的前提下,仅通过转移温州蜜柑含CMS的细胞质,就能创制无籽新品种。

事实上,细胞工程技术历来是邓秀新团队的强项。早在邓秀新攻读博士学位期间,他便攻克了柑橘原生质体培养和植株再生技术。中国也因此成为继以色列和日本之后,当时世界上第三个获得柑橘原生质体再生植株的国家。

华中农业大学园艺林学学院教授、团队成员郭文武告诉《中国科学报》,细胞工程技术诞生于分子生物学技术之前,后者问世后,研究团队也没有放弃这一研究方向,最终成功通过细胞融合转移柑橘雄性不育的细胞质,培育出无核品种。

## 广泛寻找材料 细胞工程结硕果

得益于30多年的细胞工程研究功底,研究团队在短时间内创制出甜橙的DH(双单倍体)系,并在不到一年内完成甜橙基因组测序,这是由我国研究人员自主完成的第一例果树基因组测序图谱,也就是创新研究群体项目“4个一”中的一“张图”。

完成甜橙基因组测序后,研究团队构建了柑橘基因组综合分析平台,成果向世界各



邓秀新(右一)仔细查看柑橘生长情况。

地的同行开放。如今,这一平台已经成为国际上柑橘基础研究的重要平台。

此外,华中农业大学园艺林学学院教授、团队成员徐强与合作者一起,采用比较基因组、遗传学等手段解析了柑橘“多胚”的分子机制,找到了关键基因CitRWP,这是柑橘界第一个通过正向遗传学发掘到的功能基因。

“4个一”中的最后一个,指的是“一份遗传材料”——单胚山金柑。此前人们仅发现过山金柑的多胚品种,杂交后难以得到杂交后代。单胚山金柑由多胚品种自然突变而来,播种当年即可开花结果,一直是寻而不得的珍贵材料。有了它,研究者无需再为柑橘栽培年限过长、杂交得不到杂种等问题而苦恼。

2000年以来,邓秀新常到全国各地的柑橘产区帮果农引品种、做培训,与福建当地一名果树站长有了深厚的交情。果树站长得知邓秀新团队一直在寻找一种罕见的山金柑后,便发动广大乡亲,将山里可能找到的野生柑橘材料寄往华中农业大学。

果不其然,在从福建寄来的几百份柑橘材料中,研究团队发现了目标。随后,他们在当地一条山沟里找到了单胚山金柑。这意味着园艺界“桃李四柑八年”的常识被打破,诸多遗传学研究从此成为可能。

## 中坚力量起 代有才人出

作为1988年就拿到青年科学基金项目

的研究者,邓秀新“出道”较早。在他看来,能获得自

然科学基金项目资助意义重大。“这不仅给团队以资金支持,更是给了我们一个研究不同问题、走到世界最前沿的机会。”他说。

与此同时,一批人才也随项目的推进而成长。邓秀新坦言,科学研究中单兵作战已经过时,“要考虑能否汇集一种力量,解决学科中的关键问题”。

一步步攻克柑橘研究难关的同时,邓秀新团队拥有了一支结构完整的科学家队伍。继“60后”带头人邓秀新之后,还有以郭文武、徐强等“70后”和“80后”组成的中坚力量。

“我们团队包容性强、分工明确。”团队成员、华中农业大学园艺林学学院教授程运江告诉《中国科学报》,在这里,每个人不论资历,都有充分探索问题的机会。“邓老师常说,好学生是鼓励出来的。”程运江表示。

多年来,邓秀新有自己的一本“柑橘经”:顺境出产量,逆境促品质。“做科学研究也是这个道理。”他说。

多年来扎根同一个方向,研究团队正是在各种“逆境”中成长壮大,推动我国园艺学科发展。自柑橘基因组平台和DNA指纹数据库等搭建以来,近几年相关领域的大量分子生物学研究成果在中国学者手中诞生。“这个地基是我们在打,对后续发展有很大影响。”邓秀新表示。

理论联系实际,实践推动理论研究,这是邓秀新团队朴实的“科研经”。未来,该团队将继续聚焦柑橘品质的遗传改良与调控,上至基础前沿的分子机制,下到对产业有益的应用研究,推动柑橘产业在创新全链条上不断发展。

## 解码天然免疫“望楼”

■本报记者 甘晓

最近热播剧《长安十二时辰》中,用来传递情报的“望楼”引发观众兴趣。它遍布长安城,用不同形式的格子和鼓声正确、迅速地给出信息,相当“高科技”。

细胞的免疫系统也有“望楼”存在,被生命科学家们称为“信号通路”。每当病毒入侵时,最初收到这一“情报”的蛋白发出信号,向下一个蛋白传递,环环相扣,激活天然免疫反应。

2009年起,在连续三期国家自然科学基金创新研究群体项目资助下,武汉大学副校长、医学研究院院长、中国科学院院士舒红兵带领团队深耕“细胞抗病毒天然免疫”长达10年,解码天然免疫信号通路中的重要蛋白和工作机制,取得了丰硕的科研成果,培养了一批优秀人才。

## 走进“无人区”

对抗病毒天然免疫,舒红兵是认真的。

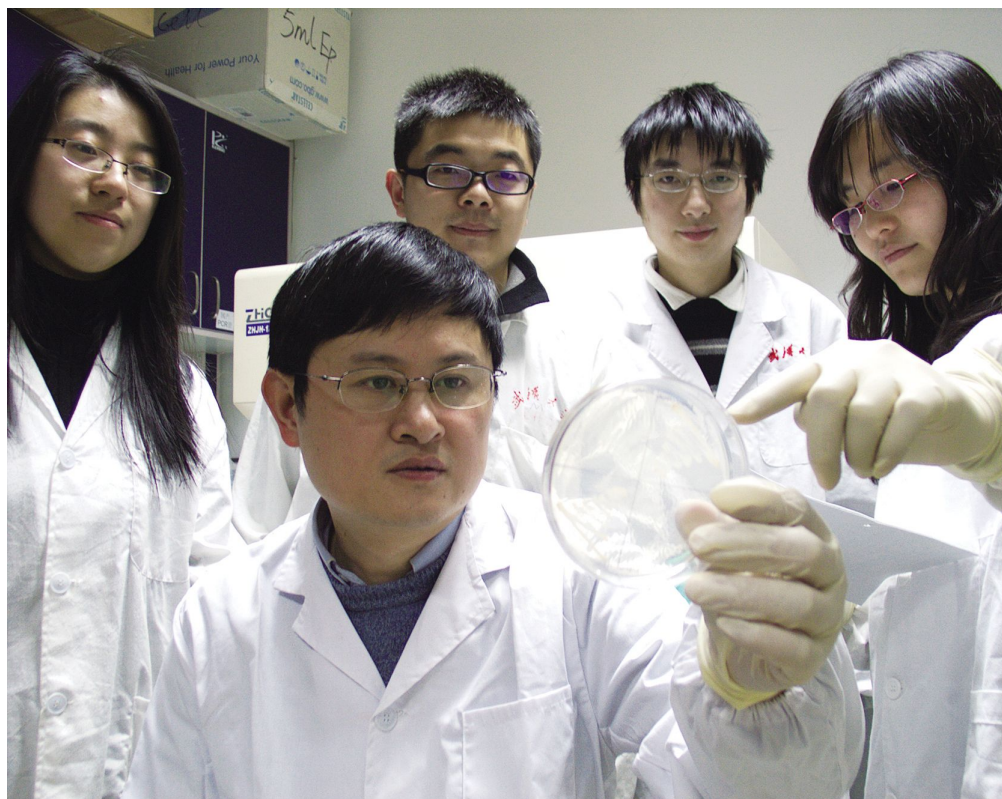
病毒感染机体后,“天然免疫”反应在几分钟甚至几秒钟内启动。大约4天后,特异性免疫启动。上世纪八九十年代,当特异性免疫的难题——被破解后,天然免疫的“知识星球”仍是一片“无人区”。

“我们想探索天然免疫作为抵抗病毒的第一道防线,有哪些蛋白在发挥作用、分子机制是什么。”舒红兵告诉《中国科学报》。

2005年,刚刚全职回国的舒红兵就任武汉大学生命科学院院长,并带领团队发现了抗病毒免疫的一座“望楼”——接头蛋白VISA。该蛋白同期被其他三个研究组报道,分别命名为MAVS、IPS-1和Cardif。研究在《分子细胞》上发表,被《科学》评为2005年细胞信号传导领域最重要的发现之一,论文迄今已被引用超过1200次。

进一步研究发现,在流感、SARS、埃博拉等RNA病毒入侵机体时,病毒的RNA被细胞内受体识别后,接头蛋白VISA发挥承上启下的作用,通过信号转导激活一系列生物化学反应,最终启动抗病毒免疫反应。

对于抗乙肝病毒、疱疹病毒等DNA病毒天然免疫的“望楼”研究,舒红兵和研究团队做了同样的努力。2008年,他们在《免疫》上发表论文,报告了抗DNA病毒天然免疫信号转导接头蛋白MITA的发现。“我们从上百万数量级的克隆物中筛选,最终找到了MITA。”上述论文的第一作者钟波告诉《中国科学报》。当时,他师从舒红兵攻读博士学位。MITA同时也



舒红兵(左二)带领团队在做实验。

被美国迈阿密大学的一个研究组独立发现,他们将其命名为STING。

抗病毒天然免疫两座“望楼”的发现,是中国学者在这一国际竞争异常激烈的研究领域取得的重要标志。2009年,研究团队获得国家自然科学基金创新研究群体项目的资助。“这意味着,未来几年内,围绕抗病毒天然免疫的基础研究工作能够得到稳定的支持。”舒红兵感到欣慰。

按计划,武汉大学生命科学院教授郭林、章晓联、郭德银等骨干研究人员将分别在病毒与细胞相互作用、蛋白质组学、病毒免疫逃逸和疫苗设计,病毒复制与免疫逃逸等方面开展优势互补的研究。

## 十年磨一剑

“还能做什么?”两个接头蛋白发现后,研究人员开始思考这个大问题。当时,他们分析,抗病毒天然免疫是机体对病毒感染的一种被称为“炎症”的保护性反应,但是如果这种反应过强而不被控制,就会引起免疫性疾病。

“我们想知道,接头蛋白之后的信号转导中,抗病毒天然免疫和炎症这两种反应是如何有效启动、适时终止,又是如何精细调控的。”舒红兵回忆。

研究团队下定决心一头扎进这个领域,和这些难题“死磕”。第一期创新研究群体项目结题后,2012年、2015年,他们又获得两期连续资

助,成为目前我国生命科学领域少数获得连续三期资助的创新研究群体之一。

要弄清楚上述核心科学问题,就必须了解还有哪些信号分子参与了基于接头蛋白VISA、MITA的信号转导过程。这些信号分子犹如细胞传递“敌人”入侵情报的“密码”,找到它们并确认它们的工作机制,成为破解“密码”的关键。

此外,通过小分子或大分子精细操作这些“密码”有望为病毒性或免疫性疾病的治疗提供思路。菱形样蛋白2(iRhom2)便是其中之一。2016年研究团队发现,在抗DNA病毒中,iRhom2通过介导MITA的转运和稳定性,激活免疫反应。

据团队成员、武汉大学医学研究院教授李姝介绍,2010年前后,这项研究启动。“当时,研究大多围绕抗RNA病毒信号转导,抗DNA病毒信号转导还是空白。”她告诉《中国科学报》。很长一段时间里,研究人员对实验设计感到迷茫。

团队根据iRhom2的结构特点和文献报道大胆猜测iRhom2发挥了类似“脚手架”的作用——这成为这项研究令人振奋的“eureka”时刻。接下来的实验证明了“脚手架”猜想,DNA病毒感染宿主后,一方面,iRhom2通过招募去泛素化酶TRAP3到MITA,促进MITA从内质网转运到核外周微体;另一方面,iRhom2招募去泛素化酶EIF3S5,维持MITA的稳定性,促进其对下游转录因子IRF3的激活。2016年9月,《自然-免疫学》发表了这一发现。

被称为“苏素化”的一种小分子修饰则是一套关键的动态“密码”。研究人员发现,TRIM38和SENP2两个蛋白能够催化DNA受体cGAS和接头蛋白MITA发生苏素化和去苏素化修饰,进而调控抗病毒免疫信号转导。

舒红兵解释,一方面,TRIM38在没有感染的细胞和病毒感染早期的细胞中催化cGAS和MITA的苏素化修饰。这些修饰导致了cGAS和MITA的蛋白稳定性和激活,从而促进抗病毒天然免疫反应以清除病毒;另一方面,在病毒感染晚期,SENP2介导cGAS和MITA的去苏素化,导致cGAS和MITA降解,信号通路关闭,进而防止过度的免疫反应。

锌指蛋白ZCCHC3是一种识别病毒核酸的辅助受体,蛋白WDR5在VISA信号复合物的组装中发挥重要作用,蛋白激酶GSK3beta促进激酶TBK1的寡聚化与自身磷酸化,去泛素化酶OTUD4通过去除VISA的泛素化阻止

VISA降解……一项项新发现纷至沓来,距离破解天然免疫“望楼”的密码越来越近。

## 培养优秀人才的摇篮

“10次中有8次都是沮丧的。”最近,在接受《中国科学报》采访时,电话那头的钟波这样回忆当年发现MITA蛋白的故事。事实上,通往真理的科学探索之路没有一条好走。

“对科学事业的坚持与使命,是团队带给我最重要的动力。”钟波从英语专业“半路出家”,如今已成长为病毒免疫学领域的年轻学者。

和钟波有相同感受和经历的李姝则十分认同团队倡导的“努力文化”。“成果是‘挣’来的,不是‘争’来的。”

作为这个大家庭里成长起来的一员,李姝是舒红兵在武汉大学招收的第一位博士生,今年入选中组部“万人计划”青年拔尖人才。多年来,李姝感到团队成员齐心协力地与科学赛跑,有一种十分“大气”的氛围。

在舒红兵看来,身教重于言传。多年来,舒红兵无论行政工作多忙,都坚持亲自带研究生,开组会、修改论文。“我不会让工作在我手上多耽误一天。”他告诉《中国科学报》。

他总是来得最早、走得最晚的那一个,节假日也照常工作。学生们看在眼里、记在心里,日久天长,整个团队形成了踏实勤勉的作风。

深自砥砺,笃定前行,在近10年的深耕中,舒红兵带领的研究团队破解天然免疫的密码,描绘出一幅细致而生动的图景。

“真正将科研视作自己的事业和生命,可能会累,但不会觉得苦。”舒红兵说。