70%实验重做！深圳大学博士生一作：没想过放弃

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/33821.html

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

70%实验重做！深圳大学博士生一作：没想过放弃。文｜《中国科学报》记者 刁雯蕙

2024年2月10日，大年初一，当大家都沉浸在春节的喜悦之中时，深圳大学博士生冯婷婷却犯了愁。导师告诉她，Nature编辑部发来邮件，审稿人认为他们的研究所使用的技术手段还不够先进。这意味着，团队过去近三年的实验工作，有超过70%需要推倒重来。

不仅如此，审稿人要求使用的实验技术是冯婷婷此前从未接触过的。“当时满脑子想的都是怎么学习新技术、多久能完成实验，唯独没想过放弃。”冯婷婷在接受《中国科学报》采访时回忆道。



冯婷婷

历时五年的艰辛探索，这项研究在近日发表于Nature杂志。在这项研究中，深圳大学医学院教授朱卫国带领的研究团队首次发现了连接组蛋白H1脱酰胺化修饰促进染色质开放和DNA损伤修复

的机制。这是冯婷婷首次以共同第一作者的身份在顶刊发表成果。

打开癌细胞修复的“锁扣”

2020年底，还在读硕士二年级的冯婷婷加入这项研究中。当时，导师朱卫国正带领团队攻关肿瘤细胞中DNA损伤修复的关键机制。

在一次质谱分析中，他们发现了一种普遍存在却被多数人忽视的现象——当肿瘤细胞发生DNA损伤时，在维持染色质结构中发挥重要作用的连接组蛋白H1上发生了脱酰胺的修饰。

这个过程中，哪个酶催化了这种修饰？发生的机制是怎样的？朱卫国敏锐地察觉到这些问题，于是带领研究团队开始了长达四五年的研究。

在这项研究中，他们在11个潜在的谷氨酰胺转移酶中筛选出了CTPS1。他们发现，敲除CTPS1基因，能使连接组蛋白H1在DNA损伤后发生脱酰胺修饰的现象消失，这使得癌细胞无法高效修复损伤的DNA。“如果把连接组蛋白比喻成维持基因稳定性的锁扣，CTPS1就像是开锁的‘手’。如果没有开锁的工具，那么H1就不会受到影响，从而使得癌细胞失去修复损伤DNA的能力。”冯婷婷说道。

当前，癌症治疗的主要瓶颈在于癌细胞对靶向药物的耐药性和放疗的抵抗性。放疗或某些化疗药物的作用原理是引起肿瘤细胞DNA双链断裂，从而导致肿瘤细胞死亡。然而，如果某些肿瘤细胞中促进DNA损伤修复的关键蛋白高表达，其在放疗过程中，就会使肿瘤细胞对受损的DNA进行快速修复，这就会导致患者对放疗出现耐受。这也是目前肿瘤治疗需要解决的重要瓶颈问题。

寻找关键的DNA损伤修复通路和因子是关键的科学问题。朱卫国团队的最新研究发现提供了一种关于连接组蛋白H1调节染色质和DNA修复的新机制，为潜在的肿瘤治疗策略带来新见解。

“整个研究过程就像一场闯关游戏，每一个阶段都会有不同的难题在等着我们，一步一步揭开科学的真相。”冯婷婷回忆道，得出关键结论后，研究团队立刻开始着手给Nature投稿。

70%的实验推倒重来

2024年2月，当收到Nature的第一轮审稿意见时，朱卫国把参与课题的成员都叫到办公室。大家对着几张A4纸仔仔细细地阅读着，气氛有些凝重。短短几页的审稿意见，把研究团队过去将近3年的研究工作拆成了散落的积木。

“大概有将近70%的实验工作要重新做，当时我的第一感觉就是‘蒙了’。”论文共同第一作者冯婷婷回忆道。此前研究团队的大部分精力都集中在科学发现和研究结论，从而忽略了实验技术的更新，而这恰恰是审稿人看重的部分。他们认为，针对研究团队所发现的，传统的基因敲除技术存在局限性，它破坏了CTPS1蛋白酶的代谢功能，无法完整地支撑研究结论。

对其他人而言，朱卫国显得很镇定——没有明确拒稿，说明研究结论得到了审稿人的认可。他迅速组织团队梳理工作。团队所发现的CTPS1蛋白酶有两个功能：一个是脱酰胺的功能，在连接组蛋白H1促进染色质开放和DNA损伤修复的过程中发挥重要作用；同时，CTPS1蛋白酶也会参与代谢。

研究团队原来的方法是直接把CTPS1蛋白敲除，但这会影响其代谢产物的生成。如果运用基因编辑技术的话，则既可以让CTPS1蛋白快速降解，又不会影响其代谢的功能，以便进一步研究它对DNA损伤修复的影响。

为了重新构建实验体系，擅长基因编辑技术的张羽加入该研究，在技术上给予指导意见。他们几乎从零开始，日夜攻坚，最终成功完成了实验。

“那段时间，我感觉自己的科研能力和实验方法的积累都有了‘质的飞跃’。”冯婷婷说。研究团队用了大半年的时间，重新开始构建了实验体系和细胞谱系，对论文整体进行了修订和更新，提交的补充材料达69页。



冯婷婷

大胆假设，小心求证

2025年1月，研究团队第二次投稿后不到两个月的时间，Nature编辑部再次返回了审稿意见。这一次，审稿人要求他们在一个月内将论文和补充材料修改成期刊论文的格式，并要求提交原始数据。

“虽然时间紧、任务重，但和上一次焦虑的心态不一样，我们感觉距离目标又近了些。那时恰逢春节，团队里很多人都没有回家。除夕那晚，整层楼就我们实验室亮着灯。”冯婷婷笑着说。

到了最后的提交阶段，冯婷婷与团队成员几乎连续60小时待在实验室里。深圳大学的助理教授、论文共同第一作者田媛负责整体论文的修改，冯婷婷负责补充实验和整理结果，张俊负责数据检校，就连本来在忙自己课题的师妹也加入团队的奋战中。“困了就在桌上趴会儿，醒来继续战斗

。”冯婷婷回忆道。

当他们收到Nature正式接收的邮件时，第一反应竟是不敢相信。“直到所有作者都确认收到邮件，我们才敢真正确信。”



朱卫国团队

这是冯婷婷第一次以共同第一作者的身份在顶刊发表研究。回顾过去五年来的研究历程，冯婷婷感触最深的便是导师和她说的“大胆假设，小心求证”。“这句话对我的影响特别深，科学本身就是一个提出假设，再反复求证的过程。尤其到了后期，我们几乎每个实验都会重复几次才能下结论，确保数据没有出错。”

今年9月，冯婷婷即将进入博士第四年的学习，继续深入探索连接组蛋白H1的新调控机制。“我不会过早规划遥远的未来，那样容易徒增焦虑。眼前的目标，就是全力以赴把这个课题做好、做完。”

相关论文信息：

https://doi.org/10.1038/s41586-025-08835-0

作者：刁雯蕙 来源：科学网微信公众号

更多 科学进展 请访问 https://www.iikx.com/news/progress/

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发