

生殖生物学研究的发展及前沿

田艳艳^①, 霍然^②, 王红梅^③, 史庆华^④, 谷瑞升^{①*}, 杜生明^{①*}

① 国家自然科学基金委员会生命科学部, 北京 100085;

② 南京医科大学生殖医学国家重点实验室, 南京 210029;

③ 中国科学院动物研究所, 北京 100101;

④ 中国科学技术大学生命科学学院, 合肥 230027

* 联系人, E-mail: rsgu@nsfc.gov.cn; dusm@nsfc.gov.cn

2015-04-08 收稿, 2015-06-30 接受, 2015-07-20 网络版发表

国家重点基础研究发展计划(2011CB944300)资助

摘要 国家自然科学基金委员会生命科学部、医学科学部和政策局于2014年11月召开了主题为“生殖生物学研究的挑战 and 对策”的双清论坛, 着重于动物和人的生殖生物学, 分析了目前的研究现状和发展趋势, 探讨了这一领域的热点和前沿问题, 并结合我国的研究基础、特点和优势方向, 凝炼出了我国亟需加强的重要学术方向, 提出了今后关注的重要科学问题。

关键词

人和动物生殖
配子发生
早期胚胎发育
不孕不育
生殖缺陷

国家自然科学基金委员会生命科学部、医学科学部与政策局于2014年11月24~26日在南京联合举办了第128期双清论坛。本次论坛的主题为“生殖生物学研究的挑战 and 对策”, 重点关注动物和人的生殖, 论坛执行主席由中国科学院上海生命科学研究院张永莲院士、南京医科大学沙家豪教授和北京大学乔杰教授共同担任。来自国内22家主要研究单位的68位生殖生物学、生殖医学、生殖干细胞、流行病学等领域专家参加了本次论坛。论坛安排了4个主题报告和33个专题报告, 围绕“精子发生与成熟”、“卵泡发育与受精”、“胚胎发育与出生缺陷”和“基础与临床研究新技术”4个议题进行了研讨。论坛的鲜明特点是参会专家基于已有工作, 谈设想、谈领域发展。在会议报告和分组讨论中, 专家们畅所欲言, 通过不同学术观点的碰撞和交流, 围绕生殖生物学的研究现状、发展趋势及面临的挑战等进行了较深入和全面的分析研讨, 对我国生殖生物学研究的发展提出了很好的意见和建议。

1 生殖生物学的现状

生殖是生物的最基本特征之一, 是生物体繁衍后代、维系物种延续的重要过程。生殖生物学的基础研究主要集中于配子形成机制, 受精与早期胚胎发育机理, 以及胚胎植入和妊娠维持; 而其应用基础研究涉及人的不孕不育、出生缺陷、计划生育, 以及农业动物的繁育等国家重大需求^[1]。近年来, 随着研究方法和技术的突破, 特别是分子技术、基因组技术、高分辨率成像技术和谱系追踪技术的发展, 生殖生物学研究得到快速发展, 其现状和研究热点表现在以下4个方面。

1.1 配子形成及体外诱导的研究不断取得新进展

配子形成是有性生殖的根本, 是生殖调控的关键^[2]。配子由原始生殖细胞经增殖、减数分裂、成熟而产生, 整个过程不仅受本身遗传和表观遗传的调控, 还受邻近细胞或组织及微环境的影响^[3]。减数分裂是生殖细胞独有的分裂方式, 是配子形成的关键

引用格式: 田艳艳, 霍然, 王红梅, 等. 生殖生物学研究的发展及前沿. 科学通报, 2015, 60: 2282-2287

Tian Y Y, Huo R, Wang H M, et al. The development and highlighted questions of reproductive biology research (in Chinese). Chin Sci Bull, 2015, 60: 2282-2287, doi: 10.1360/N972015-00354

和核心,其重要过程包括减数分裂的启动以及同源染色体的识别、配对、联会、重组和分离^[4],这一系列过程的正常进行确保了遗传物质在生物世代间的稳定传递和有规律的变异,使物种得以繁衍和进化.从本质上讲,性原细胞减数分裂的启动就是有丝分裂向减数分裂的转换,对减数分裂起始机制的深入认识是实现生殖细胞体外分化的关键.已有研究表明,调控转换机制在不同的生物中表现出很大的差异,现在尚不清楚性原细胞的有丝分裂是如何被抑制并在极短的发育窗口期内进入减数分裂的.研究结果显示,同源染色体的识别、配对、联会、重组和分离的正确进行依赖于减数分裂前期的一个特殊步骤,即程序性的DNA双链断裂(double strand break, DSB)及其修复.伴随着DSB的修复,生殖细胞中的同源染色体实现了相互识别、配对,并联合形成联会复合体(synaptonemal complex, SC).联会复合体把同源染色体紧紧地结合在一起,为同源染色体的互换(crossover, 又称重组)提供了保障.目前有待澄清的问题是,哪些基因/蛋白质参与上述过程、它们是如何按时依序调控DNA断裂、修复和同源染色体的识别、配对、联会、重组和分离的.发现新调控因子和作用方式,将有助于阐明调控减数分裂启动和染色体行为的分子机制,为生殖细胞体外诱导提供新思路,也为无精子症的无创诊断和卵胞浆内单精子显微注射(intracytoplasmic sperm injection, ICSI)胚胎的遗传筛查提供候选分子.

精原干细胞是雄性生殖力维持的基础,利用精原干细胞来保存雄性生育能力是当前的研究热点,而诱导精原干细胞分化形成功能精子也是本领域亟待突破的重要方向.早在20年前,通过异体移植实验已经证实,精原干细胞在体内具有再生能力.10年前,小鼠(*Mus musculus*)精原干细胞的分选富集和体外长期增殖获得成功.目前,通过生精小管的体外培养已能获得由精原干细胞分化形成的功能精子,但这方面工作还仅限于小鼠,且是部分体外诱导的.对于精原干细胞的对称和不对称分裂,以及自我更新和分化之间的动态平衡是如何维持的,精原干细胞的微环境和干细胞之间互作机制等还了解不多.除小鼠、大鼠(*Rattus norvegicus*)、仓鼠(*Cricetidae*)和家兔(*Leporidae*)外,其他物种尤其是灵长类动物,其精原干细胞的体外长期增殖还未获得成功.对于雌配子而言,一直认为哺乳类成年卵巢中不存在生殖干细

胞,但近年来有报道显示,成年人和小鼠的卵巢中存在卵原干细胞.目前,成年卵巢中是否存在生殖干细胞还存在争议.在体外诱导生殖细胞方面,自2003年起,已有多项研究成功地将哺乳动物的胚胎干细胞,包括人类(*Homo sapiens*)胚胎干细胞,诱导为不同发育阶段的生殖细胞,但获得的生殖细胞多属早期生殖细胞,减数分裂是否启动或进行尚不明确.直到2009年,科学家们在高表达DAZL(deleted in AZoospermia-like)家族基因后,发现人类胚胎干细胞能被诱导形成单倍体精细胞.随后的研究发现,人类皮肤来源的诱导多能性干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSCs)也能分化为单倍体生殖细胞.目前,将体细胞来源的干细胞诱导分化为雌性生殖细胞的研究还比较少.

表观遗传是生命活动的重要调控方式,也是近年来生殖生物学领域的研究热点.配子发生及早期胚胎发育过程中发生了许多表观遗传重塑,这些过程是研究表观遗传调控方式和机理的较理想体系.表观遗传主要涉及DNA甲基化、组蛋白修饰和非编码RNA等.近年来,我国科学家在该领域获得了一系列突破性研究进展,例如,阐释了5-甲基胞嘧啶的去甲基化机制^[5],发现子代继承亲代DNA甲基化图谱的新规律^[6],揭示了精子发生过程中单倍体基因组中大量的组蛋白降解依赖于乙酰化介导的特异性蛋白酶体通路,发现粗线期piRNA在指导精子形成后期mRNA的大规模清除中发挥关键作用.尽管长度小于50个碱基的非编码RNA(如microRNA和piRNA)的研究已取得了突破性进展,但对新近发现的数以万计的长链非编码RNA(lncRNA)有何作用以及如何起作用,则不清楚.lncRNA在各物种睾丸组织中高度富集,且在精子发生中呈阶段特异性变化,提示其在精子发生过程中可能发挥重要作用.在这一领域,重要的科学问题包括,精子发生过程中特异性lncRNA在精子发生中有何功能,以及通过何种机制发挥作用等.

1.2 出生缺陷和不孕不育研究是国家重大需求

中国是人口大国,也是出生缺陷和残疾高发的国家.出生缺陷不仅是人口健康问题,而且已成为影响人口素质和国家持续发展的重大问题.大多数出生缺陷源于早期胚胎的异常发育,也与环境、遗传、表观遗传和行为等因素密切相关^[7].

由于对早期胚胎发育的调控机制了解不多,现在还无法对胚胎和胎儿进行诊断,更谈不上对流产和出生缺陷进行预防和干预. 近期,基因组学和细胞生物学的一系列进展,特别是我国科学家一系列出色的工作,为早期胚胎的分子诊断和对症治疗提供了可能,例如,利用单细胞RNA测序技术建立早期胚胎发育各时期的基因表达谱^[8],比较和筛查出现的问题;采用单细胞DNA测序对单个卵子进行无损检测^[9],实现植入前诊断;通过构建人类早期胚胎全基因组DNA甲基化调控网络,深入认识表观遗传调控机制,评估与改进辅助生殖技术,实现临床上疑难病例的诊治;在遗传性线粒体疾病方面,我国科学家发现由极体细胞核与卵母细胞核置换产生的子一代小鼠及其产生的子二代小鼠体内仅含供体小鼠的线粒体,借此可在最大程度上避免母源线粒体DNA遗传病的发生,该成果的临床应用有望预防母源性线粒体遗传病的发生;通过大规模测序和全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS),发现复杂疾病/性状易感变异. 近年来,围绕配子发生异常所导致的重大生殖障碍疾病,如多囊卵巢综合征、卵巢早衰和无精子症、少弱畸形精子症等,我国科学家筛选出了一批易感基因位点,并率先报道了人类卵子透明带缺失病例,并成功破译其致病突变(位于11号常染色体,人类基因库登记编号为KJ489454). 上述致病突变或易感基因位点的发现为理解人类配子发生异常的机制提供了新的认识,同时也为揭示配子发生的调控机制带来了新的希望. 下一步的研究重点将是,发现导致配子发生异常的候选突变,证实突变在疾病发生中的作用,深入阐明其致病机理,为预防、分子诊断和靶向治疗提供理论基础.

20世纪80年代,英国著名学者David Baker教授就提出了“胎源性疾病”的概念. 近10年来,在胎儿期或胚胎植入前不良环境暴露和出生缺陷、少儿疾病(如代谢综合征等)、成年期慢性疾病(如糖尿病、神经精神性疾病等)之间的相关性开展了大量研究. 我国科学家也报道了妊娠期糖尿病所致的宫内高糖环境对子一代及子二代小鼠糖代谢的影响. 胎源性疾病能否早期预警与有效干预,直接关系到子代的预后、生存质量及成年期健康状态^[10].

妊娠失败是导致生殖障碍和不孕不育的另一重要因素,其主要原因是胚胎着床或胎盘发育障碍. 成功妊娠是一个系统的生理进程:胚胎种植到母体子

宫之前,子宫内膜细胞发生分化,使子宫处于可以接纳胚胎的状态;胚胎植入后,胎儿与母体之间需形成一个由多种不同细胞类型组成的临时性内分泌器官——胎盘来维持胎儿的生长发育;胚胎及胎儿携有遗传自父系的同种异体抗原,这一异体抗原不仅不被母体免疫排斥,反而形成免疫耐受,其间涉及广泛复杂的母-胎间交互对话. 近期,我国科学家揭示了胚胎植入时母-胎分子对话的一个重要参与者——上皮细胞中的离子通道,并且在人类不孕不育的疾病中得到验证. 除早期妊娠失败外,中晚期妊娠并发症,例如,胎儿宫内生长受限、子痫前期等,发病率居高不下,也是造成极高的母儿死亡率,以及患者及其后代远期较高糖尿病、心血管疾病等患病率的重要原因之一. 已有研究显示,多种重要妊娠疾病的发生必然伴随着妊娠适应性变化的失调,但对于母胎识别和妊娠适应性的关键问题,即妊娠过程中介导胎盘/胎儿与母体多系统/多器官之间协调对话的分子机制,还缺乏深入认识. 深入阐明其机制需要生殖生理和病理领域与能量代谢、心血管、凝血等领域的深度合作.

1.3 环境污染对生殖健康的影响逐渐受到人们重视

人的生殖过程十分复杂,对环境也特别敏感. 环境暴露直接影响配子的形成、成熟、受精以及胚胎和胎儿发育等过程,引起生殖功能障碍和出生缺陷等. 近年来,国际顶级期刊如*Nature*, *Science*, *Cell*和*N Engl J Med*等陆续刊出了基于人群队列和动物模型的生殖发育研究成果. 然而,大多数研究结果还亟需准确的人群研究结果来证实,因此,需要建立前瞻性的大样本出生队列,从亲代配子发生、成熟、精卵结合、胚胎植入、胚胎发育、子代生长发育直至生殖传代效应,获得包括遗传、表观遗传和环境信息,以及各类生殖发育结局在内的全方位信息. 此外,影响生殖的环境因素复杂多样,包括化学、物理、生物、社会心理等因素. 这些因素可能通过不同机制导致不良生殖结局、引起子代儿童期直至成年期的疾病和异常,因此,在研究中需要采用综合性的环境暴露评估手段. 随着各类组学技术的不断发展和融合,暴露组和代谢组等组学的联用,以及对孕前、孕中、新生儿期等人群样本分阶段的分析,将有助于确定环境暴露对生殖健康影响的确切时期和影响因素,深入揭示影响机制.

近年来,生殖环境暴露的远期健康效应日益受到关注. Michael Skinner实验室2007年报道了怀孕期间暴露在乙烯菌核利(vinclozolin)中的雌性大鼠生下的雄性后代出现精子发生异常,这种变化可以在雄性大鼠的后代中遗传4代,表明环境引起的表观遗传改变可进行跨代传递. 在2010年,两个实验室分别独立地在*Nature*和*Cell*上报了父代饮食可影响子代成年后的代谢状况,这些发现激起了人们对环境因素通过影响配子而影响子代健康的关注,但这一现象背后的分子机理尚不明确,表观遗传的跨代传递可能是目前对于这一现象的较好解释. 从理论上讲,精子的DNA甲基化、染色质结构、各种非编码RNA及其RNA修饰谱都可能是潜在的表观遗传信息携带介质^[1],我国科学家近期在哺乳动物成熟精子中发现了一类进化上保守、来源于tRNAs'端序列、且高度富集的新型小RNA: tsRNAs(tRNA-derived small RNAs),这些tsRNAs可通过核苷酸修饰维持其稳定性,且在机体应激等情况下发生变化. 鉴于tsRNAs在精子中高度富集并可在受精时进入卵子,以及非编码小RNA广泛的调控功能,tsRNAs及其RNA修饰很可能作为一种表观遗传信息的载体,将环境因素导致的表观遗传改变经配子传递到子代. 基于出生队列的表观遗传学研究将为环境暴露的传代效应机制的研究提供可靠的方法和途径.

1.4 新技术和大动物模型在生殖生物学研究中日趋重要

生命科学研究的任何重大突破均离不开技术和方法的革新. 近年来,基因组学技术、单细胞测序技术、基因修饰技术等新技术在生殖生物学研究得到成功应用,产生了一系列重大成果. 2012年,美国科学家利用单精子基因组测序,发现减数分裂重组位点在染色体上不是随机分布的,这些重组“热点”可以帮助生物学家绘制出与疾病相关的遗传变异图谱. 我国科学家利用单细胞测序技术对小鼠及人的卵细胞和早期胚胎的转录组、基因组进行了解析,并通过胚胎的植入前筛查,成功地培育出世界首例排除了相应单基因缺陷的试管婴儿. CRISPR/Cas9(clustered regularly interspaced short palindromic repeats/CRISPR associated 9)基因组编辑技术以其简便高效的特点,迅速成为国际生命科学研究领域的热点. 我国科学家成功运用这一技术率先构建了基于CRISPR/Cas9

技术的基因修饰大鼠、猪(*Sus scrofa*)等动物模型,特别是建立了基于这一新技术的基因修饰灵长类动物模型,为研究人类生殖疾病、回答人群生殖中的重大基础问题提供了关键平台. 此外,利用CRISPR/Cas9技术,我国科学家成功地在小鼠精原干细胞中修复了遗传缺陷,获得了健康的后代. 建立哺乳动物单倍体细胞系一直是生物学家们梦寐以求的目标. 近年来,单倍体胚胎干细胞的研究也获得了重要突破,2011年,国外科学家成功地利用小鼠孤雌发育的囊胚建立了单倍体胚胎干细胞系. 2012年,我国的两个研究团队分别利用小鼠孤雄囊胚建立了单倍体胚胎干细胞系,并证明这些细胞能使卵母细胞“受精”并产生健康小鼠. 随后,我国科学家又分别于2013和2014年建立了食蟹猴(*Crab-eating Macaque*)和大鼠的单倍体胚胎干细胞. 哺乳动物单倍体干细胞的建立将为生殖生物学研究带来新的研究工具和手段.

2 未来关注的科学前沿

本次论坛在分析学科发展的同时,重点讨论了我国亟需加强的重要学术方向和关注的科学问题. 大家认为,21世纪以来,国际生殖生物学研究在基础理论和转化应用上都陆续取得了一系列重大突破,极大推动了这一学科的发展. 近年来,我国的生殖生物学研究也得到快速发展,已在多个领域走到了国际前沿,为引领世界提供了难得的历史机遇,为了抓住这一历史机遇,应对挑战,未来我国生殖生物学研究一方面需要继续深入开展基础机制的研究,包括配子发生机理,受精与早期胚胎发育机理以及胚胎植入与妊娠维持的机理等;另一方面,应针对生殖缺陷和不孕不育等国家需求开展应用基础研究,如出生队列、人工配子、辅助生殖技术、基因矫正、子宫修复和子宫再造等方面的研究,注重基因组、大数据、基因调控与生殖技术的发展和运用. 会议就我国亟需加强的重要学术方向形成了以下共识.

2.1 减数分裂启动和染色体行为的调控

主要科学问题包括:(i)发现决定减数分裂启动、同源染色体识别、配对、联会、重组和分离等一系列减数分裂核心事件按时、依序发生的关键调控因子,阐释其功能及作用机制;(ii)发现并从功能上证实导致人类减数分裂启动和染色体行为异常的分子基础,揭示其分子机制;(iii)绘制调控减数分裂启动

和染色体行为的分子作用网络。

2.2 生殖细胞发生、成熟的分子调控

重要科学问题包括: (i) 原始生殖细胞的形成、迁移和特化的机制; (ii) 生殖干细胞的命运决定和维持的分子基础; (iii) 精子发生与成熟的分子调控机制; (iv) 卵母细胞发育、成熟的关键调控网络; (v) 生殖细胞发生障碍的分子机理。

2.3 功能配子的体外形成

重要科学问题包括: (i) 灵长类动物单倍体细胞的建立; (ii) 单倍体稳定维持的分子机制; (iii) 建立并完善人功能配子的体外形成体系; (iv) 提高基因编辑的特异性和效率, 建立高效的在体靶向基因修复系统, 为配子发生中基因突变的功能验证和修复提供平台。

2.4 人类早期胚胎的单细胞谱系建立及调控网络

重要科学问题包括: (i) 人类植入前/后早期胚胎的各种组学谱系的建立以及基因表达网络的遗传与表观遗传调控机制; (ii) 人类早期胚胎发育过程中配子发生分子机制探讨; (iii) 植入前胚胎和卵极体遗传学分析; (iv) 生殖医学临床上疑难病例分子机制探讨, 如反复卵母细胞成熟障碍、受精障碍、胚胎发育阻滞等, 为该类患者诊治提供依据。

2.5 母胎识别与妊娠适应性

重要科学问题包括: (i) 揭示子宫内膜细胞谱

系分化和内膜细胞互作建立接受态的转录调控网络; (ii) 阐明母-胎交互对话介导母-胎免疫耐受的机制; (iii) 解读人类胎盘滋养层细胞分化命运决定, 精确定义人类胎盘生理和病理特征及相应的分子指印; (iv) 解析妊娠过程中胎盘/胎儿与母体多系统、多器官相互作用和精确协调的生理机制。

2.6 环境因素对胚胎发育及出生健康的影响

阐述各类环境因素对生殖过程, 特别是胚胎发育及子代出生健康的影响及机制, 需在建立大样本前瞻性出生队列的基础上, 关注以下关键科学问题: (i) 重要环境因素对配子发生和功能的影响及其机制; (ii) 环境因素对胚胎发育的影响及其远期效应; (iii) 影响出生健康的主要环境因素及其作用机制。

2.7 获得性性状的跨代遗传机制

重要科学问题包括: (i) 父母辈的环境暴露如何影响配子的表观遗传性状; (ii) 配子中介导跨代遗传性状的具体表观遗传信息载体是什么; (iii) 配子从上一代获得的表观遗传信息如何调控后代的性状。

2.8 非人灵长类生殖研究模型的建立

充分发挥我国的优势和特色, 重点关注: (i) 建立灵长类动物的生殖干细胞, 尤其是精原干细胞增殖体系, 诱导生殖干细胞向配子分化; (ii) 生殖细胞的基因修饰, 建立生殖疾病模型; (iii) 受精卵和早期着床胚胎表观遗传学研究。

致谢 感谢本次论坛主席张永莲院士、沙家豪教授、乔杰教授的辛勤工作及对未来发展方向的建议和把握, 感谢南京医科大学的精心组织和周到安排, 论坛秘书组在会务及材料收集整理上做了大量工作。

参考文献

- 1 National Natural Science Foundation of China, Chinese Academy of Sciences. China Discipline Development Strategy in the Future 10 Years: Biology (in Chinese). Beijing: Science Press, 2011 [国家自然科学基金委员会, 中国科学院. 未来10年中国学科发展战略: 生物学. 北京: 科学出版社, 2011]
- 2 Bianchi E, Doe B, Goulding D, et al. Juno is the egg Izumo receptor and is essential for mammalian fertilization. *Nature*, 2014, 508: 483–487
- 3 Zhang M, Su Y Q, Sugiura K, et al. Granulosa cell ligand NPPC and its receptor NPR2 maintain meiotic arrest in mouse oocytes. *Science*, 2010, 330: 366–369
- 4 Lu S, Zong C, Fan W, et al. Probing meiotic recombination and aneuploidy of single sperm cells by whole-genome sequencing. *Science*, 2012, 338: 1627–1630

- 5 Gu T P, Guo F, Yang H, et al. The role of Tet3 DNA dioxygenase in epigenetic reprogramming by oocytes. *Nature*, 2011, 477: 606–610
- 6 Wang L, Zhang J, Duan J, et al. Programming and inheritance of parental DNA methylomes in mammals. *Cell*, 2014, 157: 979–991
- 7 Liu J Q, Zhu W J. *Reproductive Biology and Reproductive Medicine Progress* (in Chinese). Beijing: Science Press, 2014 [刘见桥, 朱伟杰. 生殖生物学与生殖医学进展. 北京: 科学出版社, 2014]
- 8 Xue Z, Huang K, Cai C, et al. Genetic programs in human and mouse early embryos revealed by single-cell RNA sequencing. *Nature*, 2013, 500: 593–597
- 9 Hou Y, Fan W, Yan L, et al. Genome analyses of single human oocytes. *Cell*, 2013, 155: 1492–1506
- 10 Duan E K. *Reproductive biology development status and future challenges* (in Chinese). *Sci Focus*, 2014, 9: 41–44 [段恩奎. 生殖生物学领域发展现状和未来挑战. 科学观察, 2014, 9: 41–44]
- 11 Crews D, Gore A C, Hsu T S, et al. Transgenerational epigenetic imprints on mate preference. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104: 5942–5946

The development and highlighted questions of reproductive biology research

TIAN YanYan¹, HUO Ran², WANG HongMei³, SHI QingHua⁴, GU RuiSheng¹ & DU ShengMing¹

¹ *Department of Life Science, National Natural Science Foundation of China, Beijing 100085, China;*

² *State Key Laboratory of Reproductive Medicine, Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China;*

³ *Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China;*

⁴ *School of Life Sciences, University of Science and Technology of China, Hefei 230027, China*

The Shuangqing Forum themed as “Challenges and strategies on the development of reproductive biology” was held at the end of 2014. This forum was co-sponsored by the Department of Life Sciences, the Department of Medical Sciences and the Bureau of Policy of the National Natural Science Foundation of China (NSFC). Sixty-eight scientists from twenty-two research institutes and universities attended this forum and presented their view on the current status and development trends of the reproductive biology research. Highlighted areas and key questions in the future were suggested based on the current research, unique feature and strength areas of our country.

human and animal reproduction, gametogenesis, early embryonic development, infertility, reproductive defects

doi: 10.1360/N972015-00354