

## 突破·2017

## 《科学》杂志悉数年度十大成就

引力波：  
当之无愧的头号突破

2017年8月，全世界科学家目睹了从未见过的“奇观”：在1.3亿光年之外，两颗中子星在一场壮观的爆发中相互螺旋上升。这次爆发证实了几个重要的天体物理学模型，揭示了许多重金属的诞生地，并对广义相对论进行了前所未有的测试。这是人们第一次观察到中子星的合并，而它所揭示的科学成果，也成为《科学》评选出的2017年突破之一。

美国“激光干涉引力波天文台”(LIGO)和欧洲“处女座”引力波探测器两个项目组在一份声明中说，最新的引力波信号于2017年8月14日被探测到，与前3次类似，均由双黑洞合并产生。

引力波是由黑洞、中子星等碰撞产生的一种时空涟漪，宛如石头丢进水里产生的波纹。一百年前，爱因斯坦广义相对论预言了引力波的存在，但直到2016年年初，科学家才宣布于2015年首次发现引力波。

“引力波是一个不断产生惊喜的礼物。”《科学》新闻编辑蒂姆·阿彭策勒解释道，“观测到此类剧烈事件的完整图景有望带来天体物理学的变革。正是这一点，令这个观测成为无可争议的2017年头号突破。”

引力波观测从来都是典型的大科学工程项目，美国在过去几十年为此累计投入11亿美元，这篇论文署名作者就有3674人，他们来自全球953个机构。美国引力波项目资助方、美国国家科学基金会主席France Cordova在一份声明中说，相隔万里的探测器首次共同探测到引力波，这对旨在破解宇宙奥秘的国际科学探索是一个“令人激动的里程碑”。

冷冻电镜：  
窥见原子尺度生命

科学发现往往建立在对肉眼看不见的微观世界进行成功成像的基础上，但在很长时间内，已有的显微技术无法充分展示分子生命周期全过程，在生物化学图谱上留下很多空白，而低温冷冻电子显微镜(Cryo-EM)将生物化学带入了一个新时代。

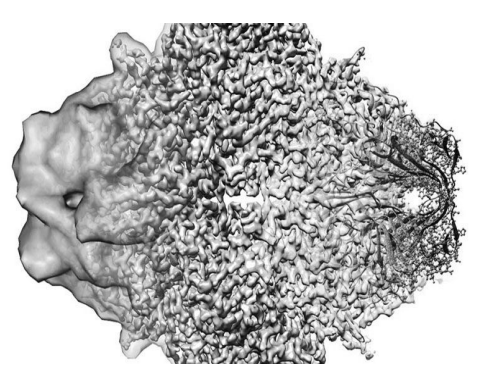
2017年诺贝尔化学奖授予Jacques Dubochet、Joachim Frank和Richard Henderson，以表彰他们研发出能对生物分子进行三维成像的冷冻电子显微镜技术，评选委员会如是说。

在科学史上，冷冻电子显微镜是一项十分罕见的技术创新，凭借近原子水平的高分辨率，冷冻电子显微镜技术带来了许多关键生命分子的新认识，快速重塑结构生物学领域。

冷冻电子显微镜就是应用冷冻固定术，在低温下使用透射电子显微镜观察样品的显微技术。冷冻电子显微镜是重要的结构生物学研究方法，是获得生物大分子结构的重要手段。这项技术本身仍处在高速发展的阶段，其影响力还在持续高速增长。

通过展现科学家从未见过的原子级结构，冷冻电子显微镜帮助解释了生物化学和遗传学数十年的观察结果。2017年，该技术给了研究者了解剪接体功能以及洞察DNA断裂修复酶的新方法。这项技术还能制作高分辨率模型，反映在阿尔茨海默病患者的大脑中积累的缠结和空斑形成纤维，并能展示基因编辑技术CRISPR如何捕捉和操纵DNA。

研究人员还提高了冷冻电子显微镜处理大小分子的能力，弄清了红藻巨大的捕光复合体以及之前无法触及的诸多小蛋白质复合体的结构。2016年拉丁美洲暴发寨卡疫情，研究者利用冷冻电子显微镜技术，成功观测到寨卡病毒的结构，这是传统电子显微镜无法做到的。



一张合成的冷冻电子显微镜图像，表明近年来其分辨率显著提高。

图片来源:美国国立卫生研究院

便携式中微子探测器：  
最小的粒子探测器

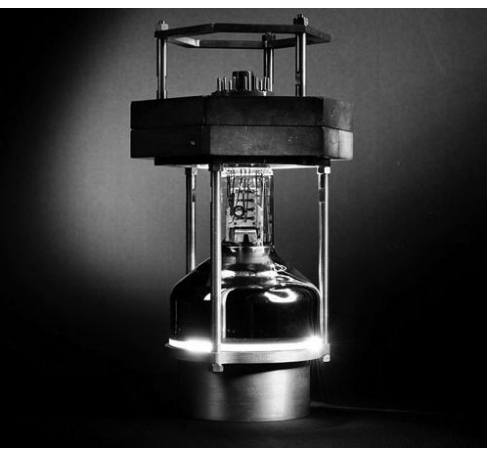
2017年，物理学家发现了最难以捉摸的亚原子粒子——中微子，开始以一种新方式探测原子核。这一成就的背后是长达40年的探索，而它不需要通常用于检测中微子的大型硬件。取而代之的是，研究人员用一种便携式探测器就完成了这项壮举，它的重量和微波炉差不多。

在特定的核过程中，中微子与其他物质的相互作用非常罕见。然而，中微子偶尔会在原子核中撞击一个中子，把它变成一个质子，而它自身也会变成一个可检测的粒子，比如电子。或者它会简单地被质子或中子反弹，并使原子核飞起来。这两种相互作用都非常罕见，探测器必须包含大量的目标物——物理学家已经使用了各种材料，但也仅发现其中的一小部分。

实际上，1974年，理论物理学家提出了中微子—原子核弹性散射理论，认为中微子和其他粒子一样具有波粒二象性。当处于高能状态时，中微子会与某个质子或中子发生相互作用；而处于低能状态时，中微子就会从原子核弹回，从而发出可以检测到的信号。

2017年，来自4个国家20多个机构的80余名科学家合作发现了长期以来一直寻求的相干散射。他们使用的是一台14.6千克的探测器，由一种含钠碘化铯的大晶体制成，当原子核内出现反作用时，它就会闪光。

这样的中子探测器也许有一天会帮助人们监测核反应堆、寻找更难捉摸的“惰性中微子”，或者帮助物理学家用一种新方法探测核结构。



便携式中微子探测器的原型，它首次探测到中微子的相关散射过程。

图片来源:JEAN LACHAT

30万年前的智人化石：  
人类新起源

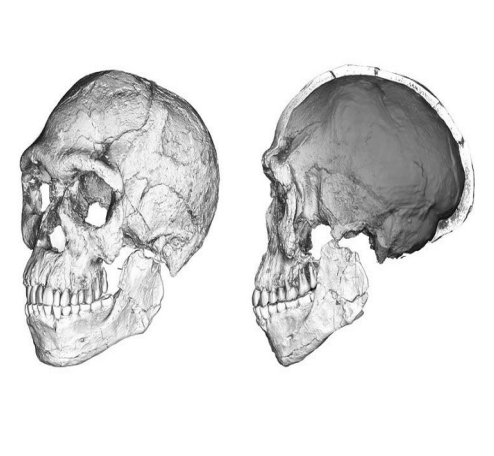
在摩洛哥的一个山洞里，一块长期被忽视的头骨，打破了人类化石纪录，并激发了科学家对现代人类起源的研究。研究人员确定，该智人化石距今有30万年，把人类的起源向前推进了约10万年。

智人是生物学分类中“人属”中的一个“种”，是目前全人类共有的生物学名称。学术界一直无法确定智人出现的确切地点和时间。很长一段时间以来，被归为智人的最古老化石来自东非，约有20万年历史。因此，不少观点认为人类起源于东非。

在1961年被矿工发现的这块头骨，长期以来被认为属于非洲尼安德特人，因为它有一些在尼安德特人和其他古人属中发现的原始特征。但它也有一些现代的特征，比如面孔在头骨下收拢而不是向前突出，这引起了德国莱比锡马普学会进化人类学研究所古人类学家Jean-Jacques Hublin的好奇，他想知道它是否属于智人的早期成员。

最终，结果显示，这些化石可以追溯到距今31.5万年前，至少来自5个智人个体，他们的面部及下颌形态与现代人类非常相似，脑部大小也较为接近，但头骨相对更平、更长。研究人员认为，新发现揭示了智人进化的早期阶段。

这一发现并不意味着智人起源于北非地区。它表明早期智人的进化实际上遍布了整个非洲大陆。



计算机重建的30万年前的化石

图片来源:PHILIPP GUNZ, MPI EVA LEIPZIG

新剪刀：  
精确的基因编辑

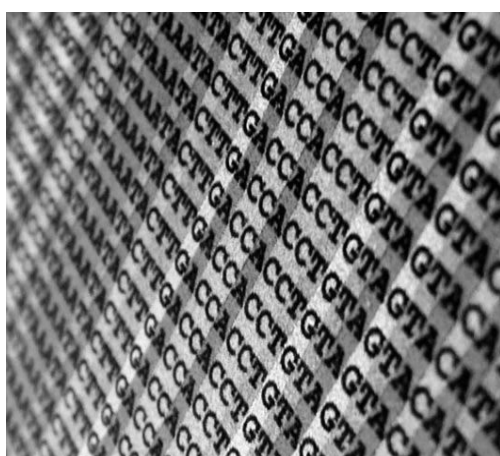
超过6万个遗传畸变与人类疾病有关，其中约有3.5万个是由最微小的错误造成的：DNA只有一个特定位点发生突变。2017年，研究人员宣布了一项名为“碱基编辑”的新技术，可以纠正DNA和RNA中的这种突变。未来，这项技术可能会在医疗领域有广泛的应用。

基因是DNA上的片段，而DNA双链螺旋结构由4种化学碱基组成，即腺嘌呤(A)、鸟嘌呤(G)、胞嘧啶(C)和胸腺嘧啶(T)，其中鸟嘌呤和胞嘧啶配对，腺嘌呤和胸腺嘧啶配对。

由美国哈佛大学化学家David Liu开创的碱基编辑技术借鉴了“分子剪刀”CRISPR的特点。CRISPR擅长在特定位点切割DNA，并引入关闭基因的错误。而Liu团队修改了CRISPR的工具箱，创建了一个碱基编辑器，该编辑器可以在不断开DNA双链的情况下，将A·T碱基对转换成G·C碱基对，也就是说能实现高效、可选择性地在基因中替换碱基。

此外，美国布罗德研究所张锋团队报告说，他们在CRISPR工具基础上开发出了REPAIR编辑系统，其基本元件是一种特定酶和一种特定蛋白质，能高效修改与疾病相关的RNA单个碱基。

2017年，凭借单碱基基因编辑技术，中国科学家首次在人体胚胎中修复单个突变碱基。这种新碱基编辑器的效率约为50%，高于任何其他基因组编辑方法的效率，而且几乎没有副作用。



CRISPR可以改变DNA和RNA的碱基。

图片来源:SHAURY NASH

生物学预印本兴起：  
先发表了再说

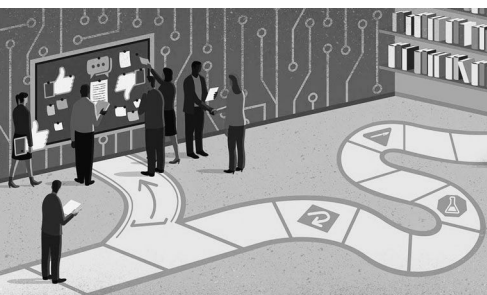
2017年，生物学预印本开始兴起，数千名生物学家在预印本网站上发表了他们未经审阅的学术论文。4年前，美国纽约冷泉港实验室(CSHL)推出免费生物预印本服务器bioRxiv。在2017年年初，美国和英国的一些机构和组织发布了鼓励预印分享的政策，使得生物学预印本的发展得到了极大的推动。

上世纪60年代，美国国立卫生研究院(NIH)向一群生物学家发送论文手稿的影印本。这个短命的项目启发物理学家在1991年成立arXiv。这是一个如今位于康奈尔大学的非营利性预印本服务器。1999年，诺贝尔奖获得者、NIH时任院长Harold Varmus提议为生物学领域设立类似服务器，但期刊出版商认为这是一个威胁。不过，2003年，arXiv开设了定量生物学专区。

这一概念真正获得广泛关注是在2013年11月。当时，CSHL发起bioRxiv，将其作为一种促进科学交流的方法。2017年，bioRxiv获得财力雄厚的陈一扎克伯格计划(CZI)的支持。其他该领域服务器也如雨后春笋般出现。

bioRxiv拥有1.1万余名通讯作者，其中56%来自美国以外的国家。上百名生命科学家在其他免费的非营利性以及PeerJ预印本等商业服务器上发表文章。诸如生物信息学、基因组学等计算领域的研究人员是bioRxiv的早期采用者。

预印本的一个优势是你能在论文被同行评议的期刊接受的数月甚至几年前，便将其和同行分享。而且，为最新发现获得时间戳也形成了部分吸引力。诸如bioRxiv、PeerJ预印本等服务器会为提交的论文提供发表日期和数字对象标识符，本质上是建立优先级树立一面旗帜。此外，预印本会促进健康的竞争和合作。



图片来源:DAVIDE BONAZZI/SALZMAN ART

广谱抗癌药：  
将癌细胞“一网打尽”

2017年，美国第一次基于基因突变类型而不是肿瘤组织来源批准药物，实现一种药物治疗多种实体瘤。

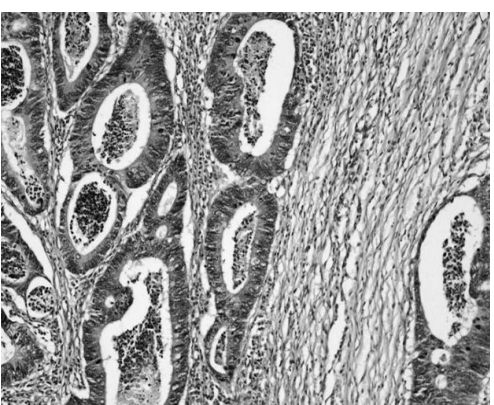
人们一直期待有这样一种治疗癌症的药物：它不是针对某个特定的癌症发病的器官，而是根据癌细胞的DNA，无差别地进行治疗。

2017年5月，美国食品药品监督管理局(FDA)批准了一种名为帕姆单抗的药物。此前，该药物已被批准用于治疗黑色素瘤和少数几种其他肿瘤；现在，它已经可以治疗儿童和成人的任何包含错配修复缺陷的晚期实体瘤。

这意味着，对于胰腺、结肠、甲状腺，或其他十几个组织中的任何一个细胞癌变，药物帕姆单抗都能根据突变的DNA锁定包含错配修复缺陷的癌细胞，并进行治疗。

FDA的这项批准对于癌症治疗领域意义非凡。这是因为不同器官产生的肿瘤可能比生长在同一部位的肿瘤更常见，但将这些知识转化为治疗并不容易：人们对于癌症的治疗还局限在发病器官上，哪里出现癌症，就对哪里进行治疗。

2015年，约翰斯·霍普金斯大学的Luis Diaz及同事用帕姆单抗治疗结肠癌患者，结果13名患者中有8位错配修复缺陷患者接受治疗后，肿瘤减小，但另外4名患者无反应。另外一项试验也印证了这一结果，无错配修复缺陷的结肠癌患者对帕姆单抗治疗无反应。于是研究者发现，携带有这些缺陷往往能够增强免疫系统对肿瘤细胞的识别，进而对其进行杀伤。



结肠癌细胞

图片来源:STEVE GSCHMEISSNER/SCIENCE SOURCE

新种类人猿：  
90年后再添新成员

2017年11月，科学家在印度尼西亚的苏门答腊岛发现了一个新的猩猩物种——打巴努里猩猩，这是时隔近90年后人类再次发现新类人猿物种。

类人猿是灵长目中智力较高的动物，主要生活在非洲和东南亚的热带森林中。多年来，研究人员确认了两种生活在印度尼西亚的猩猩：婆罗洲猩猩和苏门答腊猩猩。打巴努里猩猩是第三个猩猩物种，同时是第七个非人类的类人猿。2013年，研究人员得到了被人类杀死的一头成年雄性打巴努里猩猩的骨骼。研究人员将打巴努里猩猩和33只其他猩猩的头骨和牙齿进行了比较，结果显示打巴努里猩猩的头骨比其他两个物种小。同时，它的上牙和下牙都比苏门答腊猩猩宽很多。

雄性打巴努里猩猩会发出在1公里外都能听到的“长长的叫声”。这能赶走竞争对手并且吸引雌性。它们“长长的叫声”比婆罗洲猩猩长21秒；和苏门答腊猩猩相比，则以更高的最大频率传递。

这种猩猩生活在印度尼西亚苏门答腊省巴当托鲁。研究人员表示，巴当托鲁的猩猩是从亚洲大陆迁徙过来猩猩的后代，但打巴努里猩猩直到一两万年前才彻底独立出来。目前，打巴努里猩猩只剩下大约800只，并且面临失去栖息地和人类狩猎的威胁，使得这个物种成为面临最大灭绝威胁的类人猿。



打巴努里猩猩是自1929年倭黑猩猩以来确定的第一个新灵长类人科物种。

图片来源:MAXIME ALIAGA

270万年前的地球气候：  
藏身冰雪气袍

冰封在世界底部的是通往另一段时光的人口，即拥有古代地球空气的气泡。

2017年8月，美国普林斯顿大学和缅因大学研究人员宣布，他们挖掘出了在南极冰封270万年之久的冰块。这次发掘的冰块比之前的冰雪样本古老170万年，这也直接将气候记录向前推进到一个对地球历史非常重要的时期。

这块冰来自于南极文伦山，这是一个荒凉的地区，强风把雪和冰剥开，露出密集的、有光泽的古代冰层。早在2015年，科学家就发掘出最古老的冰芯，它形成于最初的几次冰河世纪期间，那时的冰河世纪每4万年发生一次，而不是像现代每10万年发生一次。

为了追寻气候变化产生的线索，研究人员测量了冰芯中的气体。但解释这样的气体记录极具挑战性：不像传统的南极冰芯具有层状结构，这些样本则更加混乱。前期的分析表明，在冰河期开始时，百万分之一二氧化碳的含量保持在300ppm(百万分之一)以下，远低于今天的400ppm。

但这个结论与来自那个时代的间接记录存在矛盾，后者显示二氧化碳的比例应该更高。但这一分析结果验证了气候模型的预测：只有这样的低浓度才能使地球进入冰河期的周期循环。

科学家希望能重新研究文伦山，以钻探更多的岩心，他们希望最终能在该地区发现500万年前的冰川，那时地球上的温室气体环境可能与今天一样。



从南极文伦山钻出的远古冰芯中蕴含的气泡。

图片来源:YUZHEN YAN

基因疗法胜利：  
为治疗神经退行性疾病带来希望

2017年，一项小型临床试验取得了巨大成功，使基因治疗领域受到鼓舞。

研究人员通过在脊髓神经节中添加一个缺失的基因，挽救了身患I型脊髓性肌萎缩症的婴儿的生命。脊髓性肌萎缩症是一类由于以脊髓前角神经细胞为主的变性导致肌无力和肌萎缩的神经退行性疾病。

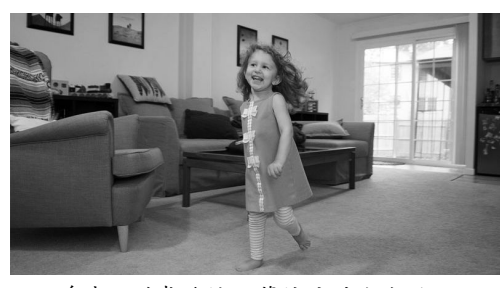
研究人员先在实验室制备了一种携带能编码正常运动神经元生存蛋白基因的腺相关病毒亚型9(AAV9)，然后医生将经过改造的AAV9静脉注射到15名患者体内，所有患者都表现出不同程度的改善，生存期都超过了20个月。

同时，该基因可以突破血脑屏障到达中枢神经，这对于用基因疗法治疗其他退行性神经疾病具有开创性和里程碑式的意义。

此外，3种基因疗法在美国获批投入使用。8月，美国政府批准一种基于改造患者自身免疫细胞的治疗方法治疗白血病，这是第一种在美国获得批准的基因疗法，开辟了癌症治疗的新篇章。新疗法是一种嵌合抗原受体T细胞(CAR-T)疗法，它先从患者自身采集在免疫反应中发挥重要作用的T细胞，然后重新“编程”，所得T细胞含有嵌合抗原受体，能识别并攻击癌细胞，因此可重新注入患者体内用于治疗。

一个多月后，美国风琴制药公司的Yescarta基因疗法获批上市。该疗法用于治疗至少两种治疗方案无响应或治疗后复发的特定类型成人B细胞淋巴瘤患者。

美国食品药品监督管理局去年12月宣布，已批准火花基因疗法公司的Luxturna基因疗法，用于治疗特定遗传性眼疾的儿童或成人患者。这是第一种治疗遗传性疾病的基因疗法在美国获准上市。



身患I型脊髓性肌萎缩症的小女孩 Evelyn Villarreal在接受基因治疗后的状态。

图片来源:MIKE SHANAHAN (张章编译)