

## 科学家完成首个大规模蛋白质基因组分析

# 儿童脑瘤有治了

■本报记者 唐枫

美国圣朱迪儿童研究医院的一名患儿的遭遇曾让人唏嘘不已，他罹患了非常罕见的白血病，他的父亲则在两三年前31岁时死于脑瘤。

当时，研究人员发现，一个有缺陷的基因P53产生了隔代相传，这种基因正是一种致癌因子。“是这个因素导致男孩罹患癌症吗？感觉像是如此……但我们也不敢确定。”也许当时困扰儿科肿瘤医生 Michael Walsh 的这类问题，快要有答案了。

一项空前规模的“蛋白质基因组学”研究，分析了儿科脑瘤涉及的蛋白质、基因和RNA转录，以便对这类肿瘤有更全面的了解。这一结果可以帮助医生更准确地识别不同类型的肿瘤和治疗方法。11月26日，相关论文刊登于《细胞》。

### 深入蛋白质“世界”

蛋白质基因组学是蛋白质组学和基因组学交界的一个研究领域。虽然基因组是蛋白质的蓝图，但这些蛋白质才是人体每个活细胞的主力。为了理解基因组，人们需要对蛋白质组有充分的理解，包括其翻译后修饰(PTM)。

虽然单细胞RNA已被广泛应用于癌症研究，但在单细胞水平上，深层蛋白质组分析尚不可行。所以现在，基于较大组织的质谱分析是进行大规模蛋白质组学和PTM鉴定的重要手段。

另一方面，儿科脑瘤是儿童癌症死亡的第二大原因，仅次于白血病。一些儿科脑瘤类型的预后很差，5年生存率不到20%，例如高级别胶质瘤和非典型性畸胎样横纹肌样肿瘤。改善患儿的治疗策略迫在眉睫。

该项研究的主要通讯作者、美国西奈山伊坎医学院遗传学和基因组学教授王沛在接受《中国科学报》专访时表示，在治疗儿科脑瘤时，需要精确的药物方法限制危害大脑发育的毒性。“尽管在过去的十年里，基于基因组学的精准医学研究付出了巨大努力，但基于基因组信息的儿科脑瘤靶向治疗在很大程度上都不成功。”她说，“因此，我们希望深入蛋白质‘世界’，对这些肿瘤有新的认识，而这在本研究之前一直是一个缺失环节。”

“一般来说，儿科癌症，尤其是儿科脑瘤，具有相对较低的突变。”王沛解释说，“因此，对这些肿瘤功能分子生物学的全面描述，包括蛋白质基因组分析，对于更好地理解和治疗



图片来源:《细胞》

“新研究可以帮助医生更准确地识别不同类型的肿瘤和治疗方法。”

### 首个全面调查

基于此，美国临床蛋白质组肿瘤分析联盟(CPTAC)、儿童脑瘤网络(CBTN)、西奈山伊坎医学院、国家癌症研究所、弗雷德·哈钦森癌症研究中心、国家儿童医院和费城儿童医院等组织机构的研究人员，收集并分析了儿童多种类型脑瘤的遗传、基因组和蛋白质组数据。这项研究是首个针对儿童脑瘤基因组(旨在描述样本的DNA序列改变)、转录组(量化RNA的拷贝)、整体蛋白质组学(识别和量化蛋白质)和磷酸化蛋白质组学(量化活性蛋白质)的全面调查。研究人员分析了218个肿瘤样本，涉及7种不同类型的脑瘤。

“这项研究涉及了来自近40个不同研究机构的数百名研究人员。它的成功是研究人员、医生、病人、家属等共同努力的结果。”王沛说。

“这项联合研究的驱动力是对数据共享和开放科学的承诺。我们的合作为CPTAC和CBTN提供了一个机会，以扩大我们可用的资源，回答极其重要的生物学问题。利用这些专业组织的集体智慧，我们能够更好地了解儿科肿瘤的机制，改进目标蛋白的识别过程，并潜在改善癌症治疗。”参与该研究的CBTN

学术共同主席、费城儿童医院的Adam Resnick说。

研究人员还提到，由于这个项目的复杂性，数据生成涉及到许多研究实验室的协调。数据生成后的质量控制也成为重要组成部分。CPTAC已经建立了一个非常严格的程序，执行多层次的数据质量检查和处理。

### 寻找背后的共性

通过描述这些不同类型肿瘤共有的生物主题，研究人员提出了新见解，指出目前特定类型肿瘤的治疗可以用于其他具有相同蛋白质组特征的肿瘤。

具体来说，研究人员揭秘了儿童颅咽管瘤(一种儿科脑瘤)的两个不同亚群。其中一个亚群的蛋白质组/磷酸化蛋白质组特征与另一种类型的肿瘤——存在BRAFV600E突变的低级别胶质瘤惊人的相似。这一观察结果表明，MEK/MAPK抑制剂——一种已用于治疗上述胶质瘤的化疗药物，也可能有助于治疗目前尚无强有力化疗选择的颅咽管瘤。

王沛提到，他们已经与太平洋儿科神经肿瘤协会(PNOC)合作，提交了颅咽管瘤临床试验提案。这些试验有望很快启动，以测试抑制剂对一些儿童颅咽管瘤患者的有效性。

研究团队还利用丰富的临床结果数据，为一种名为高级别胶质瘤(HGG)的肿瘤确定了新的预后生物标志物。当HGG有一种被称为H3K27M的基因突变时，它们往往具有很强的侵袭性，患者的生存时间相对较短。研究人员发现肿瘤组织中IDH1和IDH2蛋白的丰富程度，可以帮助确定那些具有未突变H3K27M的基因，其侵袭性也较弱。

“结合本研究产生的临床、蛋白质组和遗传数据，我们可以构建更全面的脑瘤生物学模型，从而实现更有针对性的治疗。”国家儿童医院脑瘤研究所所长Brian Rood告诉记者。

研究人员正在进行大规模的成人胶质母细胞瘤和年轻人胶质母细胞瘤的蛋白质基因组研究。在大脑发育的背景下了解这些脑瘤，并确定适合不同年龄组的治疗方案，将非常重要。

“我们首次揭示了在儿科脑瘤中蛋白质的力量，从而更好地确定哪些患者可能从给定的治疗中受益。”论文作者之一、弗雷德·哈钦森癌症研究中心教授Amanda Paulovich说，“随着这项工作进一步走向临床，我希望它能给这种可怕疾病的患者及其家人带来安慰。”

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.10.044>

## “小柯”秀

一个会写科学新闻的机器人

《德国应用化学》

### 单晶高镍阴极的动力学限制

美国布鲁克海文国家实验室Feng Wang团队揭示了单晶高镍阴极的动力学限制。该研究成果发表在11月20日出版的《德国应用化学》。

高镍阴极在提高锂离子电池容量并降低成本方面引起了人们的极大兴趣。为了克服多晶中的晶间裂纹问题，单晶被认为是一种很有吸引力的替代方案，但也加剧了人们对其离子传输和动力学性质的担忧。

研究人员使用硬X射线显微镜/光谱对LiNi<sub>0.8</sub>Mn<sub>0.1</sub>Co<sub>0.8</sub>O<sub>2</sub>单晶中电化学反应的定量分析，揭示了氧化还原动力学对充电状态(SOC)有很强的依赖性——氧化还原反应在低SOC下缓慢，而随着体电极和单个粒子中SOC的增加而迅速增加。传输特性测试和有限元模拟证实了这一观察结果，表明在低SOC下，单晶中的动力学限制受离子运输的控制，并且可以通过与集成在同一电极中的多晶或小晶体的协同作用来缓解。

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1002/anie.202012773>

更多内容详见科学网小柯机器人频道:

<http://paper.sciencenet.cn/Alnews/>

## “只能成功，不能失败”

(上接第1版)

他们发明高结构稳定陶瓷复合材料，在温度变化和受力的情况下接近零变形，开创了我国空间相机支撑结构材料新体系，为相机装上了“纹丝不动的支架”，助力我国卫星分辨率首次跨入亚米级；建立基于原位反应的陶瓷基复合材料制备技术，实现了高性能耐(超)高温陶瓷复合材料的低成本制备和工程化，材料最高可以承受2000℃的高温，应用于我国新一代空间动力系统和新型飞行器；发展构件整体结构设计理念，开辟了我国具有自主知识产权的大型复杂结构陶瓷基复合材料整体构件技术路线，大幅提升构件的应用可靠性……

过硬的材料性能和高效的研制速度，给董绍明团队带来了“一个荣誉”，也使一项重要的国家任务接踵而至。“只要任务一来，心里总有一只无形的手推着往前走。”董绍明说，这只无形的手就是国家需求，激励他继续奋斗。

## 电流刺激无助于改善老年人认知能力

据新华社电 随着全球人口老龄化问题日益严重，预防认知衰退的研究越来越多。

此前有研究证明大脑功能训练叠加电流刺激有助于提升年轻人的认知能力，但新研究发现该训练方式对老年人的认知能力提升不大。

研究人员之一、澳大利亚昆士兰大学教授保罗·杜克斯说，此前对年轻人的研究表明，将认知训练与非侵入性脑刺激相结合，即在个体完成任务时将温和的电流传递至头皮，可持续改善大脑功能。

## 科学快讯

(选自 Science 杂志,2020年11月20日出版)

### 气候变暖对野生动物疾病风险的不同影响

近几十年来，随着气候变化，野生动物之间的疾病暴发激增，但气候变化如何改变不同地理区域的疾病动态仍不清楚。

科学家收集了一个全球时空数据集，描述了7346个野生动物种群和2021个寄主组合的寄生虫流行情况，并编写了每个地点的当地天气和气候记录。

科学家发现，来自寒冷气候和温暖气候的寄主，在异常的温暖和寒冷温度下，分别经历了增加的疾病风险，正如热错配假设所预测的那样。这种效应在外温寄主中最为显著，在陆地和淡水系统中也类似。

基于气候变化模型的预测表明，来自温带和热带的外温野生动物宿主可能分别经历疾病风险的急剧增加和适度减少，这些变化的大小取决于寄生虫的身份。

相关论文信息：<https://science.sciencemag.org/content/370/6519/eabb1702>

### 平面上单个分子远距离运动的控制

分子运动的空间控制通常是有限的，因为在原子尺度上的运动遵循随机过程。我们使用扫描隧道显微镜将单个分子带入一个稳定的高平移运动方向，它们沿着精确定义的轨道移动。

单个二溴苊分子在银(111)表面以0.1埃的极高空间精度移动了150纳米的距离。静电效应的性质使得有选择性地应用排斥力和引力来发送或接收单个分子。

最新的研究是对131名年龄在60岁至75岁之间的实验对象展开的，方法是让其接受电流刺激并辅以大脑训练，并衡量训练前后受试者完成问卷调查等任务的程度，观察这种训练是否对老年人的注意力、判断力、记忆力等认知能力有积极影响。

研究发现，随着时间推移，老年实验对象无论是否接受电流刺激，完成大多数任务的表现都会改善。在后续评估中，有一小部分受试者的工作记忆和情景记

忆能力得到改善，但这与他们的天分和基因因素有关。这表明，大脑训练和电流刺激基本对老年人认知能力改善不大。研究已发表在新一期英国《自然·人类行为》杂志上。

参与研究的昆士兰大学博士生克里斯蒂娜·霍恩说，对年轻人有效的方法不一定适用于老年人，可能是因为双方神经系统结构和功能方面存在差异。因此，还需进一步针对老年人改进研究方法，测试个体差异以找出最受益的群体。

(陈宇)

高控制允许科学家精确地移动单个和特定的分子实体之间的两个单独的探针，为速度测量，从而在扩散和碰撞过程中实时研究单个分子的能量耗散开辟了道路。

相关论文信息：<https://science.sciencemag.org/content/370/6519/957>

### 超冷水在压力下液-液转变的实验观察

通过利用红外飞秒激光，将高密度非晶冰等容加热至205±10 k，科学家在压力环境下制备了大量超冷水样品。由于样品密度在超快加热期间保持不变，科学家可以估计高密度液相的初始内压为2.5~3.5千巴。

加热后，样品迅速膨胀，科学家用飞秒X射线激光在不同的泵浦延迟时间下捕获了减压过程。在20纳秒到3微秒的时间尺度内出现并生长低密度液体畴，而结晶在3到50微秒的时间尺度内发生不连续的结构变化。

这两个过程的动力学被超过一个数量级的分离提供了支持液-液转变的超冷水。

相关论文信息：<https://science.sciencemag.org/content/370/6519/978>

### 无感觉干扰的手指操作监测纳米传感器

监控手指操作而不干扰固有功能理解自然触觉的关键。然而，佩戴或附着的传感器会影响皮肤的自然感觉。

科学家开发了纳米压力传感器，它可以监测手指的压力，而不会对人体感觉产生可察觉的影响。

科学家定量调查了传感器对人体触觉的影响，佩戴传感器的手指表现出了和不佩戴传感器的手指一样的抓握力量，虽然薄膜附着物因摩擦调整后增加了14%的抓握力量。

同时，传感器展示了一个极端的机械耐久性抗循环剪切和摩擦大于数千帕。

相关论文信息：<https://science.sciencemag.org/content/370/6519/966>

仙女座星系中

### 极缺乏金属的球状星团

球状星团是由成千上万到数百万颗恒星组成的致密、受引力束缚的系统。它们更易与星系中最古老的成分联系在一起，因此对它们成分的测量可以限制星系在早期宇宙中化学元素的积累。

科学家报告，在仙女座星系中有一个极度缺乏重元素的巨大球状星团RBC EXT8。它的铁含量大约是太阳的1/800，大约是已知的最贫铁地球的1/3。它的镁含量也极度缺乏。

这些测量结果对球状星团的金属丰度底板的概念和理论预期提出了挑战，即巨大的球状星团不可能在如此低的金属丰度下形成。

相关论文信息：<https://science.sciencemag.org/content/370/6519/970>

(李言编译)

## 科学线人

全球科技政策新闻与解析

### 经费增加 有望重振西班牙科技



西班牙科技部长 Pedro Duque 希望在未来几年继续提高研究预算。

图片来源: E. Parra/Europa Press via Getty

近日，西班牙科学家正在为研究预算显著增加而庆祝——该国政府向议会提交了2021年预算，与2020年相比，科技部的经费增加了近60%。如果该议案获得批准，科研预算将提高到32亿欧元，这是西班牙有史以来最高的科研拨款。科学家希望经费的增加能够弥补10年来科研经费大幅削减造成的部分损失。

尽管研究人员对即将增加的经费感到欢欣鼓舞，但有一些人担心，这笔意外之财可能并不持久。

据《自然》报道，西班牙增加的大部分科研经费来自欧盟委员会名为NextGenerationEU的疫情经济复苏计划。这一计划专为受新冠疫情影响最严重的欧盟成员国设立。得益于此，西班牙将在6年内从欧盟获得1400亿欧元，其中一半是捐款。2021年，西班牙政府将向科技部投入来自欧盟的11亿欧元，再加上来自国库的21亿欧元资金。欧盟资金的一部分也将通过增加其他部门预算的形式用于研究。

“这笔钱是个好消息。但让人感到悲哀的是，科学本应让我们从病毒中拯救出来，而最后却是病毒拯救了科学。”马德里Cotec创新基金会总干事Jorge Barrero说。

目前，许多研究人员希望这笔资金能够帮助重建自2008年金融危机以来遭受损失的部分研究体系。当时科研经费的削减使西班牙研究人员数量从2010年的13.5万人减少到2015年的12.2万人，许多仍处于职业生涯早期的科学家离开了研究领域，从而使西班牙失去了一代科学家。

这笔资金应该能帮助一些资金短缺的研究所更新设施和招聘人员。比如加那利群岛天体物理研究所(IAC)，其预算将翻一番，达到1920万欧元。“我们计划使实验室现代化，并建立一个新的先进光学系统中心。”IAC主任Rafael Rebolo说，“距离我们最初提出上述要求已经过去了二十三年。”(徐锐)

## 日扎村里现新生

(上接第1版)

在几次不同的试种后，董生发等人总结出新的种植策略：甜高粱长势好的地方，土层住得更厚，坡度更缓，水土保持也更理想。通过补贴鼓励扩大种植规模后，日扎村在2019年迎来了丰收。

如今，日扎村已经种上了80亩甜高粱，每亩可产出青饲料3.2吨，按每年每只羊圈养两个月算(冬季)，可喂羊570只山羊。

“喂甜高粱比喂草料的羊羔大了一个拳头！”日扎村养殖户白周买告诉张全友——甜高粱比一般饲料含糖量高，更受牲畜喜爱，牲畜的长势也更好。

不过此时的张全友，不仅要关心甜高粱的长势，还要琢磨如何产生更直接的种植效益。

从村民张永才口中得知日扎村后山有片野生花椒林后，张全友等人将花椒树下的土壤送到甘肃陇南农科院作了鉴定。结果发现，日扎村的土壤富含硒、铁等适宜花椒生长的微量元素，而日扎村两千多米的海拔，种花椒正合适。

说干就干，和一众干部、村民到甘肃的花椒种植基地调研后，张全友等人很快带回了嫁接品种的花椒——既能抗干旱和病虫害，又能保证较高成活率。“一亩地能摘300斤干花椒，按7块钱一斤算，一亩地有2万块钱收入……”原本在研究所做盐湖提钾、整日面对工程项目的张全友，如今农闲算得飞快。

“我原来所在的课题组主要面向企业做项目，小试中试大试比较严谨。”在张全友看来，种花椒也是一样，“不能盲目去做，否则损失太大”，“在这里做这些事，要让农民看到希望”。

### 科苑人扶贫的最大优势

除了流程控制严谨，搞科研的人还有什么扶贫优势？

“教育优势。”张全友笑道。2019年，教育扶贫的成果已经在日扎村显现：村里走出了10名本科生和6名大专生。“把娃娃们都送出去”，是张全友等人的心愿。

为了让村里的孩子们尽早看到外面的世界，每一年青海盐湖所都会组织孩子们到研究所、科技馆和博物馆参观；从高考志愿填报到中考化学实验辅导，青海盐湖所总会派出支援力量；为了鼓励娃娃们不放棄读书，青海盐湖所专门筹资购置过冬棉衣，还在村里竖起76盏太阳能路灯，只为照亮他们的上学路……

这些给予下一代的温暖，辐射出的热量令人意外。早些年，朱全福还是“顽固不化”的贫困钉子户，之所以有如今的转变，全靠家里的几个孩子“做思想工作”。

张全友告诉《中国科学报》，2015年精准扶贫任务刚下来时，朱全福家5个孩子里有3人在念初中，如今3人都已上了大学。“二姑娘在青海民族大学，三姑娘考到吉林去了，还有一个儿子在哈工程……”向前看，走出去，成了朱全福全家人共同努力的目标。

“最自豪的还是跟老百姓处得好，把村里的人心聚起来了。”回顾过往，张全友说。

“村民都很信任他，觉得他好。”安多杰表示，第一书记与村里的领导班子打配合，让整个村子的发展蒸蒸日上。