



扫二维码 看科学报



扫二维码 看科学报

总第 7383 期

国内统一刊号：CN11-0084
邮发代号：1-82

2019年10月8日 星期二 今日8版

新浪微博：<http://weibo.com/kexuebao>

科学网：www.sciencenet.cn

氧气与细胞不得不说的故事

——2019年诺贝尔生理学或医学奖解读

■本报记者 丁佳 李晨阳 见习记者 卜叶 辛雨

中国有句老话，人凭一口气。瑞典卡罗琳医学院的诺贝尔委员会也是这么想的。

北京时间10月7日，2019年诺贝尔生理学或医学奖揭晓。美国哈佛大学医学院教授威廉·凯林（William G. Kaelin, Jr.）、英国牛津大学教授彼得·拉特克利夫（Peter J. Ratcliffe）以及美国约翰斯·霍普金斯大学医学院教授格雷格·塞门扎（Gregg L. Semenza）分享了这一奖项，因为他们在细胞感知和适应氧气变化机制中的发现。

发现“命门”

占地球空气21%的氧气对动物的生命维持至关重要。为了将食物转化为有用的能量，几乎所有动物细胞中的线粒体都会利用氧气。

人人都知道氧气的重要性，但细胞到底怎样感知和适应氧气含量变化，却一直是个谜。

1992年，塞门扎发现了低氧诱导因子；此后，拉特克利夫和凯林发现了低氧诱导因子的降解机制。低氧诱导因子的水平受氧气含量影响，高氧状态下，低氧诱导因子被修饰，从而被降解；低氧状态下，低氧诱导因子不被修饰，不会被降解。

三人通过独立开展研究，将细胞感受氧气的过程讲成了一个完整的故事——在低氧条件下，细胞里低氧诱导因子水平升高，导致这种蛋白水平升高的原因是它不能被降解，这种蛋白能通过转录调节引起一些低氧相关基因表达，比如调节促红素基因表达，诱导一种负责血管生成的分子——血管内皮细胞生成因子基因表达等。



威廉·凯林

彼得·拉特克利夫

格雷格·塞门扎

“血管生成和红细胞生成代表两个典型的低氧反应，足以说明低氧诱导因子正是细胞感受低氧的中心分子。”上海第二军医大学教授孙学军说，“而且大家后来发现，人体内大约5%的基因可能都受到这个因子的转录调控。”

实际上，血管的生成对人体来说极为关键。比如肿瘤的生长，就需要生成大量的血管以供应营养。

“低氧诱导因子能够调控肿瘤细胞的发生发展。”中国科学院院士、清华大学生命科学学院院长教授陈晔光告诉《中国科学报》，这意味着，肿瘤快速生长导致肿瘤内部低氧后，诱导低氧诱导因子表达，从而促进血管生成，促进肿瘤长大。那么，当人类掌握了这个秘密之后，能否运用它来治疗疾病呢？

药物研发进行时

多年来，研究界都希望能够调控低

氧诱导因子的表达，通过降解或维持该因子的含量水平，为肿瘤治疗提供潜在药物靶点。

“基础研究是应用的基础。这是一项很重要的基础研究，帮助人类了解氧气如何影响基因表达、细胞代谢，为诸多疾病的治疗提供了希望。”陈晔光说，“除了肿瘤，还有很多疾病可能受到该因子的影响，比如冠心病等。”

此前，全球首个小分子低氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂罗沙司他已在日本上市，用于治疗透析患者因慢性肾脏病引起的贫血。

“罗沙司他是全新作用机制的国际首创原研药，在中国首先获批上市，具有里程碑的意义。”中国医学科学院血液病医院（血液学研究所）副院长（所长）肖志坚透露，目前，罗沙司他正在中国和美国同步进行骨髓增生异常综合征的II期临床试验，而中国马上启动III期临床试验。

不过，并不是所有人都非常乐观。孙学军表示，大家对动物细胞感受和适应氧气水平改变的分子机制，已经基本搞清楚了。也有人根据这个领域相关发现，试图研发抗击肿瘤的新方法，“但目前来看，除了血管内皮细胞生长因子的单抗抑制剂外，其他应用前景并不那么明朗”。

与中国学者合作密切

青海大学高原医学研究中心主任格日力与塞门扎是合作者，也是很好的朋友。在格日力的印象里，塞门扎高高的个子，一把大胡子，非常开朗，平易近人。“他来到我家做客，我们蒙古族一样喝酒，吃手抓羊肉，度过了非常快乐的时光。”

当然，他们交往的重点仍然是科学研究。塞门扎不仅对研究青藏高原藏族人群适应高原环境的机制抱有极大的热情，也对这片土地上诸如藏羚羊等野生动物很感兴趣，因为这些动物同样表现出对低氧环境神奇的适应能力。

通过多年的合作，塞门扎和格日力团队产出了一系列重要成果。2018年，格日力和塞门扎作为共同通讯作者，在《生物化学和生物物理学研究通讯》上发表了一项研究，阐述了高原鼠兔适应寒冷缺氧环境的分子机制。

他们还在青海蒙古族“天骄一号”的全基因组测序、藏族适应低氧环境的机制等方面进行了广泛合作研究，研究成果发表在《公共科学图书馆-遗传学》《自然-遗传学》等杂志上。塞门扎曾明确表述，未来会继续同中方开展更多的合作。

科学家提出肝癌治疗新策略

诱导“组合拳”让癌细胞露“破绽”

本报讯（记者黄辛 通讯员袁惠芸）先诱导癌细胞衰老，再给予其致命精准重击。上海交通大学医学院附属仁济医院上海市肿瘤研究所覃文新研究团队与荷兰癌症研究所教授勒内·伯纳兹实验室合作，通过基因敲除筛选技术CRISPR-Cas9结合高通量化合物筛选，首次发现可通过诱导TP53突变的肝癌细胞，使之发生衰老，进而特异清除肝癌细胞，同时对正常生长细胞无影响的肝癌治疗策略。10月3日，这一研究成果在线发表于《自然》。

肝癌是一种多基因参与、多因素诱导、病理机制复杂的恶性肿瘤。研究发现许多信号通路中的相关基因突变与肝癌发生发展密切相关，但肝癌的主要

基因突变类型并不能直接作为有效的药物靶点。临床上，使用非特异性的多靶点药物是中晚期肝癌患者的标准疗法，但临床疗效十分有限。针对细胞增殖特点研发的抗癌化疗药物在杀死癌细胞的同时，也会杀死体内正常细胞，可谓“杀敌一千，自损八百”，毒副作用严重。

在这项研究中，研究人员首次发现，细胞分裂周期激酶（CDC7）抑制剂能特异诱导TP53基因突变肝癌细胞衰老，而对TP53野生型肝癌细胞和正常细胞无衰老诱导作用。在肺癌和结肠癌细胞中也观察到了类似实验结果。据悉，TP53突变的患者约占肝癌患者的35%至40%。同时，他们发现，抑郁症治

疗药物“舍曲林”可以特异地促进这些衰老的肝癌细胞凋亡。

该论文共同通讯作者覃文新形象地将此策略称为“组合拳式”治疗模式。第一招类似拳击的“虚招”，即利用肿瘤细胞存在的特异突变，将其特异地诱导到某种特定状态，如细胞衰老状态，使肿瘤细胞露出“破绽”，而对体内其他增殖的正常细胞没有影响或影响较小。第二招则是“实招”，即特异地将衰老的肿瘤细胞清除。

目前，该团队已在肝癌动物模型中证实，CDC7抑制剂和mTOR抑制剂联合使用，能显著抑制肝癌进展，其作用优于多靶点药物索拉非尼等。“目前，CDC7抑制剂和mTOR抑制剂均已处于临床试验阶段，有望为肝癌治疗提供新方法。”覃文新表示，若临床试验取得积极效果，未来相关药物将主要用于中晚期肝癌患者的诊疗。

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41586-019-1607-3>

拓扑相变提高热电优值

手机有望不再“烫手”

本报讯（记者闫洁）北京高压科学研究中心的研究人员与中美科学家合作利用压缩晶格诱导拓扑相变，在室温下将铋掺杂的碲化物的热电优值提高到1.7，远高于此前普遍认可的室温最高值。这一发现不仅提供了一种提高热电优值的新方法，也为未来热电材料

在室温下的技术应用，特别是解决手机相关微电子器件的发热问题带来曙光。相关成果10月7日在线发表于《自然-材料》。

热电材料是一种直接将热能和电能相互转换的功能材料，其转化效率由热电优值确定。研究发现，一旦该值大

于3，热电器件的转化效率将可能超过30%，这与煤、石油等传统燃料的转换效率几乎相当。历史上，室温下最高热电优值长期在1附近徘徊，而解决像手机这类微电子器件的发热问题，迫切需要显著提高室温下的热电优值。

研究者选择1%铋掺杂的碲化铅作为研究对象，借助金刚石对顶砧高压装置，通过自主研发的高压热电性质综合测量系统，获得了像山峰一样的热电优值随压力变化的表现形状。他们发现，在施加压力作用下，热电优值先如爬坡般增加，到3万大气压附近达到最高值1.7，而后随着压力的进一步增加而缓慢下降。

通过比较实验和理论结果，研究者发现，在热电优值最佳表现的地方，材料发生了拓扑相变，由最初的带状绝缘体转变成拓扑晶体绝缘体。而后者作为一种新型的量子现象，是近年来材料科学和凝聚态物理关注的一个焦点。该项研究将热电效应与拓扑绝缘体关联起来，同时发现了实现拓扑绝缘态的新途径，即采用压缩晶格这一洁净有效的方法。

相关论文信息：<https://www.nature.com/articles/s41563-019-0499-9>

美欧日签协议合作探测引力波

据新华社电 美国激光干涉引力波天文台（LIGO）、欧洲“处女座”（Virgo）引力波探测器和日本神冈引力波探测器（KAGRA）项目代表10月4日就合作事宜签署协议备忘录，内容包括联合探测与数据共享。

LIGO当天发布新闻公报介绍了这一合作计划。“这是国际科学合作的一个典范，日本探测团队的加入有助于增强未来10年引力波探测的科学水平。”LIGO执行主任戴维·赖茨说，“全球引力波探测网络中的探测器数量越多，越能准确定位引力波信号，帮助人类更好地探测引力波事件的本质。”

KAGRA项目首席科学家、诺贝尔物理学奖得主梶田隆章表示，KAGRA探测器今年春季已完成建设，目前正处于调试阶段，期待今年晚些时候能够加入全球引

力波探测网络。

引力波是一种“时空涟漪”，如同石头丢进水里产生的波纹一样。黑洞、中子星等天体在碰撞过程中可能会产生引力波。2015年，LIGO的两个探测器捕捉到了由双黑洞碰撞产生的引力波信号，这是人类历史上首次直接探测到引力波，LIGO三位成员因此获得2017年诺贝尔物理学奖。此后，LIGO和Virgo又先后探测到30多次疑似引力波信号，大部分源自双黑洞碰撞。

协议备忘录的参加者还包括德英合作的引力波探测器GEO600，这一探测器虽然精度不足以探测遥远黑洞或中子星碰撞产生的引力波，但可以验证引力波探测的新技术。此外，印度的激光干涉引力波天文台也计划于2025年加入。（谭晶晶）

日前，在美国纽约联合国总部召开的第74届联合国大会上，中国代表团发布了一份《地球大数据支撑可持续发展目标报告》。

这份报告向全世界展示了中国利用地球大数据技术，支持联合国2030年可持续发展议程落实和政策决策的探索和实践，揭示了有关技术和方法对监测评估可持续发展目标的应用价值和前景，为国际社会填补数据和方法空白、加快落实2030年议程提供了新视角和新支撑。

而中国科学院作为报告的编写者，也再次展现了以科技创新作为支撑，为可持续发展作出贡献的决心和实力。中国科学院副院长张亚平的话说，中国“用实际行动走在落实可持续发展议程全球进程的前列”。

可持续，不容易

2015年，联合国可持续发展峰会通过了一份由193个会员国共同达成的成果文件，即《变革我们的世界——2030年可持续发展议程》，提出了17项全球可持续发展目标，被认为是国际发展合作的重要里程碑之一。

如今4年过去，围绕这些目标取得了怎样的进展？在中国科学院院士、中科院空天信息研究院研究员郭华东看来，现实不容乐观。

“数据不足是监测可持续发展目标的主要挑战之一，有超过一半的指标并没有相应数据的支撑。”郭华东说，“此外，方法不完善、目标相互关联制约以及本地化问题多样等也在制约着目标的实现。”

而要应对以上挑战，离不开技术创新。近年来新兴的地球大数据具备海量、多源、异构、多时相、多维度、高耦合度、非平稳以及非结构化等特点，是深度认知地球和科学发现的新引擎，能够在促进可持续发展中发挥重大作用。

2018年1月1日，中科院启动“地球大数据科学工程”战略性先导科技专项，由中科院空天信息研究院牵头，国内外多个学科领域的129家科研单位的1200余名研究人员参与，力图为“一

带一路”“美丽中国”、人类命运共同体和联合国可持续发展目标等国内外重大战略提供科技支撑和决策支持。

此次发布的报告就是专项取得的一项重要成果。根据地球大数据的优势和可持续发展目标指标体系的特点，该报告聚焦零饥饿、清洁饮水和卫生设施、可持续城市和社区、水下生物、陆地生物等五大目标，遴选了多个典型案例进行深入

研究。这些研究案例在数据、方法模型和决策支持方面对相关指标进行了深入探讨，并提供了较为系统的解决方案。

抱着“金饭碗”却没饭吃？

专项力图从地球大数据角度给出一些解决方案，从典型地区、国家、区域以及全球四个尺度总结了研究案例。

“我们发现，有些国家农业资源很丰富，但明明抱着‘金饭碗’，却还没饭吃，这主要是因为缺乏方法评估农业情况。”中国科学院空天信息研究院研究员陈方说。比如在非洲莫桑比克，芒果树遍布整个国家，但由于对芒果资源不清楚，当地政府和人民没能对其有效利用。（下转第2版）

地球的秘密 大数据知道

■本报记者 丁佳



“科学”号奔赴西太平洋

10月3日，我国新一代远洋综合科考船“科学”号驶离青岛，执行国家自然科学基金委2019年西太平洋科学考察共享航次。

本次搭载了来自中科院海洋研究所、声学研究所、南海海洋研究所、深海科学与工程研究所、广州地球化学研究所，以及中国海洋大学、厦门大学、华东师范大学、山东大学、中山大学、河海大学、天津科技大学等12家

科研所和高校的44位科学家参加科学考察，搭载的40个国家自然科学基金项目涵盖了物理海洋、海洋生物、海洋化学、海洋地质等多个学科领域，预计航期80天。

西太平洋是开展地球系统科学和相关资源环境研究的理想海区。航次首席科学家、中科院海洋所研究员张林林介绍，本航次是国家自然科学基金委西太平洋航次第一次

从西边界区域拓展至中太平洋。航次以西太平洋环流与暖池区的多尺度变化规律及其环境效应为主要研究目标，将对近年来成功构建的西太平洋实时科学观测网20余套潜/浮标进行升级和维护，并进行CTD/LADCP、潮流剖面仪、生物拖网、箱式采泥、电视剖面等大型站观测以及走航流场与气象观测等。本报记者廖洋摄影报道

寻找新中国科学奠基人

中国科协调研宣传部、中国科学院科学传播局联合主办

夏鼐：梦圆考古妆成时

（详细报道见第4版）