

深圳湾实验室学者周耀旗谈回国：

有闯劲儿做“以前觉得不可能的事”

■本报记者 冯丽妃

周耀旗是科学网百万级“网红”博主，他海外旅居30余年，获聘美国、澳大利亚多所知名高校终身教职。除了科研外，由于两个女儿分别进入哈佛大学和麻省理工学院读书，他分享的“育女心经”同样备受关注。

去年，周耀旗选择了回国，到了一个充满活力的城市。他在近日接受《中国科学报》采访时说，回国是要“做一些以前觉得不可能的事情”。

“做一些以前觉得不可能的事情”

在哈佛大学进行博士后研究期间，导师Martin Karplus曾告诉周耀旗，他曾想每5年跳一次槽。这位2013年诺贝尔化学奖得主从伊利诺伊大学香槟分校跳到哥伦比亚大学，再跳到哈佛大学。因为得到了满意的工作环境，此后他没有再跳槽。

尽管不是“刻意模仿”，但周耀旗似乎“继承”了导师的这一特点，他一直在“流动”。在获得纽约州立大学布法罗分校终身教职后，他先后“转战”印第安纳大学、澳大利亚格里菲斯大学工作。去年3月，他加盟深圳湾实验室，担任系统与物理生物学研究所副所长。

“在一个地方久呆了，就会明显感觉到自己的思维方式、社交圈子慢慢被固化了。如果一直这样下去，科研就会进入一个死胡同。”周耀旗说。为打破僵局，他不时会“强迫自己动一下”，通过环境改变带来冲击，跳出舒适区，突破瓶颈。

去年“转战”深圳就是如此。他在格里菲斯大学的3个伙伴也一起来到深圳湾实验室。以这个班底为“种子”，他所在团队一年来茁壮成长，目前已发展成一个包罗生物、物理、化学、人工智能计算和软硬件等多学科的25人梯队。

谈及为何会加入深圳湾实验室这样一个新型研究机构，周耀旗表示，他很认同该实验



周耀旗 深圳湾实验室供图

室常务副主任吴云东院士的理念——科研需要提供稳定的保障，让一部分人能安心进行科学研究，做更具有原创性、引领性的探索。同时，在新研究机构里，可以参与文化塑造，培育一片促进创新的土壤。

“我也特别喜欢深圳，这是一个充满活力、蒸蒸日上的城市。”他说，“生活在这样一个城市，我也更有活力、更有闯劲儿去做一些以前觉得不可能的事情。”

周耀旗第一个把深度学习应用于蛋白质主链结构预测中，早在谷歌大热的AlphaFold出现之前，他和团队就发展了神经网络回归预测蛋白质真实二面角的方法，为端对端的蛋白质结构预测提供了基础。

根据创新设想，加盟深圳湾实验室的周耀旗和团队在三个方向进行布局并展开攻关。在基础研究方面，他们希望发挥在蛋白质/RNA

结构预测上的专长，通过计算和高通量实验的结合，在AlphaFold的成就上更上一层楼；在应用研究方面，他们利用人工智能、深度学习对生物、医疗大数据进行挖掘，希望设计出针对病毒和癌症的生物药、纳米抗体，加速新药的发现和应用；在研发方面，他们希望设计制造新一代的免疫印迹成像仪和自动进化仪，目标是超越国际顶尖水平。

一年多来，周耀旗和合作者已建立了两种筛选新冠病毒木瓜蛋白酶抑制剂的方法，并找到一些抑制剂。其新一代免疫印迹成像系统已经建成工程样机，正在进行测试。他和团队还想借助民间资本的力量，并通过吸引更多人才来加快创新步伐。目前，他们已经获得一些投资，有望不久后成立一家药物创新公司。

高影响因子论文也可能是“追捧”

尽管成果中不乏发表于《自然》的所谓“牛文”，但周耀旗挂在深圳湾实验室官网上的两篇代表作所发期刊却均非“高影响因子期刊”。

对此，周耀旗认为，一项研究能发表在高影响因子期刊上，只能说明它在某些方面得到了认可，甚至“追捧”，但并不一定是原创性的工作。“一个‘从0到1’的原创性工作刚开始时，就像一只丑小鸭，往往不是很完美，需要多年的努力，才能变得完美。”他说。

2007年，周耀旗和同事首次用神经网络预测蛋白质主链真实二面角，当时误差特别大，仅仅发表在影响因子约为3的《蛋白质》上。后来通过不断地改进，他们才证明连续分布的二面角可以准确预测，为包括AlphaFold在内的突破打下了基础。

另外，他最有影响力的工作——与团队提出一个蛋白质的新统计能量函数，当年仅仅发表在影响因子约为2的《蛋白质科学》

上，却有超过1000次的引用。

“新思路、新方法很重要，不会有很大的影响往往需要很长时间才能知道，不是以平均三年引用所代表的短期影响因子可以判断出来的。”周耀旗说，建议改变影响因子的计算方法，不能被它牵着鼻子走。

在人才评价上，周耀旗主张以匿名小同行审议为基础，通过多个指标共同判断，不能仅仅以论文发表期刊的影响因子“论英雄”。

年龄一刀切是“紧箍咒”

回国一年多，周耀旗深感国内科研水平飞升，国内的科研文化和环境有很多让他喜欢的地方。但他同时认为，国内一些科学文化尚待改善。

例如，在人才培养方面，博士后研究阶段时间过短。其实博士后研究阶段才是培养独立思考能力的最重要时段。他本人也是在五年的博士后研究中真正知道如何从大处着眼，从小处着手做科研。

在科研项目方面，很多项目指南太细，把科学创新项目当成工程项目做，盲目追求大团队，指标定量，数论文、数专利，不仅束缚了创造力，也压制了竞争力。

在人才队伍方面，我国各级政府各种人才项目很多，但对人才的年龄“一刀切”却是许多人的“紧箍咒”。

同时，他表示，不管性别、年龄还是地位，在科学真理面前必须人人平等，才能发挥出每个人的最大潜力。国内在这方面还有很长的一段路要走。此外，不拘一格、慧眼识才的伯乐也是目前最缺的。

在周耀旗看来，要使人生更有意义，关键是找到自己真正爱做的事情。在科研的下半场，周耀旗希望基于这些年的科研积累，让实验室的研究真正惠及民众。

发现·进展

广州大学等

建立临界有限有理函数全新组合不变量

本报讯(记者朱汉斌)广州大学数学与信息科学学院副教授曾劲松、中科院数学与系统科学研究院研究员崔贵珍及深圳大学数学与统计学院副教授高延合作，建立了临界有限有理函数的一个全新组合不变量。相关研究以50页文长的形式发表于《数学进展》。审稿人对该项成果给予了极高评价。

黎曼球面上有理函数的动力系统是一维复动力系统领域广受关注和具有影响的研究方向之一，而临界有限有理函数是一类最简单、最具代表性的有理函数，它对应于代数几何中带有复乘的椭圆曲线。

菲尔兹奖得主、著名数学家William P. Thurston基于一种被称为Thurston障碍的拓扑性质，给出了拓扑球面上的分歧覆盖组合等价于临界有限有理函数的充要条件。但遗憾的是，验证Thurston障碍十分困难。为此，有科学家提出一个问题：能否避开Thurston障碍建立临界有限有理函数的一个全新组合不变量？

曾劲松与其合作者发展了一种“从初始图到同伦不变图再到组合不变量”的全新技术，建立了临界有限有理函数的一个全新组合不变量，从而完整解决了这一问题。

这一问题的解决对深化人们关于临界有限有理函数动力系统的理解具有重要推动作用。

相关论文信息：
<https://doi.org/10.1016/j.aim.2022.108454>

中科院海洋研究所

破译首个深海甲壳动物基因组

本报讯(记者廖洋 通讯员李河昭)近日，中科院海洋研究所研究员李富花和李新正课题组合作破译了国际上首个深海甲壳动物——深海水虱的基因组，并揭示了深海水虱体形巨大化和深海寡营养环境适应的独特分子遗传机制。相关研究成果发表在《BMC Biology》上。理论上，深海环境极其恶劣，其寡营养环境不利于巨型生物的生存。深海水虱是深海巨型等足类的代表性物种，它们因保持世界上最长的绝食时间纪录(可达5年以上)而广受关注。

研究人员完成了深海水虱基因组的测序和组装，构建了高质量的基因组图谱，其基因组组装大小达5.89Gb，是目前已测序甲壳动物中基因组最大的物种。研究发现，其基因组中转座元件的含量高达84%，是引起基因组扩张的重要原因。比较基因组学分析发现，深海水虱基因组内多条生长相关信号通路上的基因发生了显著扩张，包括两条激素信号通路，mTOR信号通路和Hippo信号通路，说明深海水虱体形巨大化的形成可能与其强化的生长相关信号通路密切相关。

深海水虱拥有一个填满食物的巨大的胃(占身体体积的2/3)，还具有发达的用于存储有机物质的组织——脂质体。研究人员对深海水虱不同组织进行了转录组测序和分析，发现大量与糖代谢和膜泡运输相关的基因家族在深海水虱基因组上发生了显著扩张，且特异性地在胃和肠道中高表达，提示其可能与能量的高效利用相关。研究还发现，脂质体内脂质的积累主要得益于较低的脂质代谢效率，而非高效的脂质合成能力。

相关论文信息：
<https://doi.org/10.1186/s12915-022-01302-6>

爱尔眼科研究所

筛选出有望治疗角膜神经损伤的小分子

本报讯(记者肖洁)爱尔眼科研究所的陈建苏教授、唐仕波教授、崔泽凯副研究员团队利用前期研究，用眼科手术后“变废为宝”的角膜基质透镜，分离出了角膜基质细胞，并以此设计和构建了一种体外角膜基质—神经共培养三维模型。该研究成果近期发表于《Acta Biomaterialia》。

在该模型中，研究团队发现角膜基质细胞和神经具有相互作用。神经保护细胞免受凋亡，细胞能促进神经的生长。他们还通过蛋白芯片和转录组学深度检测筛选出小分子LM22B-10，其具有促神经再生机制，且稳定不易降解。该体外共培养三维模型的构建为后续探索角膜生理、病理机制和验证药物作用创造了很好的平台与工具。

角膜中疼痛感受器的密度是皮肤的300-600倍，是牙齿的20-40倍，对角膜结构的任何伤害都会使患者极度痛苦。健康角膜没有血管，氧气和营养物质通过泪液和房水为角膜细胞提供营养，而角膜神经也会提供一些营养物质，对维持角膜稳态起到至关重要的作用。

该团队利用小鼠角膜损伤模型和糖尿病小鼠模型进行体内研究，测试了LM22B-10的促角膜神经再生效果。研究结果证实，LM22B-10可以针对性治疗角膜神经的损伤，促进神经和上皮的再生。临床前试验和临床试验表明，其对缓解营养性角膜炎、糖尿病角膜炎等角膜神经损伤具有缓解和治疗作用。

“LM22B-10不会引起疼痛感受器的激活，不会造成更多疼痛感，且不像多肽容易降解，成本也会低很多，未来有望成为治疗眼表损伤和神经损伤的特效药物之一。”陈建苏表示。

相关论文信息：
<https://doi.org/10.1016/j.actbio.2022.05.010>

记者日前从湖南南岳衡山国家级自然保护区管理局获悉，该局工作人员近日接到热心市民的求助电话，后者称发现两只从窝中掉落的猫头鹰幼崽。经工作人员鉴定，该猫头鹰学名红角鸮，属国家二级保护野生动物，目前这两只红角鸮已得到悉心照料。

红角鸮是鸮科、角鸮属的猫头鹰，又叫东方猫头鹰，体长17~21厘米，体重75~95克，雌性通常比雄性重。它们栖息于开放和半开放的林地、公园、稀树草原和树木繁茂的河滨地带。

南岳衡山国家级自然保护区管理局安排了专业工作人员每天定时定量投喂食物，并进行清理消毒等工作，计划喂养一周左右，待两只幼崽羽毛丰满后，将其带回发现地进行放归。

本报记者王昊昊 通讯员周翔宇报道



▲猫头鹰幼崽吃肉。
▶工作人员给猫头鹰幼崽喂水。周翔宇摄

简单三件事 风险降四成

保姆级预防痴呆“电子处方”来了

■本报记者 李晨阳 张双虎 ■黄辛

包括阿尔茨海默病在内的老年痴呆，被称为“温和的绝症”，是仅次于心脏病、肿瘤和中风的老年人“第四大杀手”。

目前人们依然缺乏针对痴呆的有效治疗手段。不过，好消息是，科学家发现，仅仅通过改善日常生活方式，就可以大大降低患病风险。

一项43万余人参与、平均随访时间长达9年的队列研究显示，每天7小时睡眠，结合中高水平的休闲运动及较短的静坐时长，可降低41%的老年痴呆发生风险，而且这三类可调控行为，对老年痴呆风险的影响有联合作用。

该研究由复旦大学附属华山医院神经内科教授郁金泰临床研究团队联合复旦大学类脑智能科学与技术研究院研究员程伟团队开展。相关成果近日在《分子精神病学》上发表。

三类行为与痴呆高度相关

每3秒钟，世界上就多一个人罹患痴呆症。仅在中国，痴呆症患者就超过了1500万。随之而来的，是巨大的社会经济负担和无数家庭经年累月的噩梦。

“我们目前还没有可以逆转治愈痴呆的药物，而且大部分患者是出现严重症状后才到医院就诊，这时已错过早期防治的黄金窗口期。”郁金泰告诉《中国科学报》，“因此，可调控行为因素的干预，对制定痴呆预防策略尤为重要。”

越来越多研究发现，睡眠、运动和久坐这三类日常行为与痴呆发生风险有关。但已有的研究都限于单一行为对痴呆的影响，并且往往是基于小样本的定性分析。

刚开始，郁金泰团队主要研究睡眠与痴

呆的关联性。如果改变睡眠时长就能降低痴呆风险，那将是多么简单易行的方案！然而，随着研究的深入，他们发现这种想法还是太天真了。“事实上睡眠时长是很难更改的。”郁金泰说，“对中老年人来说，要改变他们几十年养成的睡眠习惯更难。”

考虑到这些实际因素，研究人员通过查阅文献和分析，推测适当增加运动或许可以逆转睡眠时长不足带来的痴呆风险。令人惊喜的是，睡眠、运动和久坐行为的交互作用分析验证了他们的猜想。因此，该团队最终确定了研究方向，以大量人群研究来详细阐明睡眠、运动和久坐这三种行为的量化数据与痴呆的关系。

“这三类行为在日常生活中的最为普遍，如果忽略具体的活动类型，人们每天24小时几乎都被睡眠、身体活动和久坐这三大类行为占据。”郁金泰说，“因此，综合分析这三类行为在痴呆中的作用，制定每个行为的最佳量化参数，从而开出具体的、可操作的行为干预处方，对痴呆预防非常关键。”

保姆级“电子处方”

研究人员利用英国生物样本库队列，纳入431924名37岁至73岁的非痴呆参与者。这些参与者于2006年至2010年间被招募，平均随访时间长达9年，其间报告每天的睡眠时长、久坐时长以及每周的总体运动量和休闲运动量。随访期间，有5390名参与者被诊断为新发老年痴呆。

基于这些数据，研究团队探讨了三类行为与痴呆发生风险之间的单独或联合关系，并深入研究了每项行为与老年痴呆发生风险

之间的线性或非线性关联模式。此外，该研究还利用神经影像数据，分析了这三类行为与脑结构和脑连接的关系，以探究每项行为与痴呆之间的潜在作用机制。

研究发现，睡眠时长与痴呆风险之间呈典型的“U”型关系，最佳睡眠时长为7小时/天，过长或过短的睡眠时长都会增加痴呆发生风险。

运动强度与痴呆风险则呈斜率递减的曲线关系，在一定范围内适当增加运动量可以显著降低痴呆风险，但当运动量已经达到较高水平时（即每周休闲运动已经达到大约相当于360分钟步行，或300分钟中度运动，或150分钟剧烈运动的运动量），此时继续增加运动量不会进一步降低痴呆风险。

久坐时长与痴呆风险之间整体呈现“J”型关系，4小时以内的久坐不会显著影响痴呆风险，但更长时间的久坐则会进一步增加痴呆风险。

通过该研究，联合团队为预防痴呆开出了可操作性强的电子处方：每晚7小时睡眠+中高强度运动量（相当于每周步行超过120分钟，或中度运动超过100分钟，或剧烈运动超过50分钟）+短时间静坐（每天4小时以内）。

“这是最优推荐组合，能将痴呆风险降低41%。”郁金泰说。

团队还将研究人群划分为60岁以上（老年）和60岁以下（中年）两个群体。结果发现，长时间久坐尤其是连续看电视超过4小时，以及运动量过少对中年群体的不利影响比老年人群更明显；而在老年人群中，缺乏活跃认知活动，例如从来不使用电脑等，不利影响更加明显。

此外，虽然在一定范围内进行相同时间的剧烈运动看起来比中低强度运动更有助于

降低痴呆风险，但过多的剧烈运动反而可能增加痴呆风险。而步行这样的低强度运动，对于痴呆风险的变化也并不显著——即使每周步行时间很长。

“尽管这些结果还需要得到进一步研究证实，但基于本研究的结果，我们更推荐综合进行各种不同强度的运动，并且尽量避免长时间的剧烈运动。”郁金泰说。

突破认知的发现

“这么简单的三个日常行为，联合作用可以降低41%的痴呆风险，这个结果出乎意料。”郁金泰说，“特别是增加运动可以降低过长或短睡眠所带来的痴呆风险，这是突破认知的、也是令人欣喜的发现。”

这些成果的获得，得益于临床、影像和大数据分析的交叉融合。

郁金泰是一线神经科临床医生，接触过大量认知障碍患者，非常清楚患者的需求在哪里。程伟有着丰富的大数据和神经影像分析研究经验。联合团队中还有多位临床医学、应用数学、神经影像、生物信息、计算机等不同交叉背景的教师和研究生。

“这让神经影像研究与临床实践更紧密地结合，通过大规模临床队列研究，在阐释睡眠、运动和久坐三类行为与痴呆风险关系的同时，又结合神经影像数据进一步揭示了这些关联背后的潜在机制，即发现这三类行为是如何与脑结构和脑连接相互作用来影响痴呆风险的。”程伟补充说。

相关论文信息：
<https://doi.org/10.1038/s41380-022-01655-y>