

# 用好“蛋白清洁工” 减毒疫苗显神通

■本报记者 刁雯蕙

流感是由流感病毒引起的一种呼吸道传染病,传播迅速,据世界卫生组织统计,季节性流感每年可导致全球 29 万~65 万人死亡,300 万~500 万重症病例。

疫苗是预防和控制流感病毒的最经济有效的手段之一。2021 年《科学》将“下一代疫苗的开发”列为 125 个前沿科学问题之一。

中科院深圳先进技术研究院合成生物学研究所司龙课题组合成生物学病毒模式病毒,通过操控病毒蛋白降解,开发出蛋白降解靶向减毒病毒疫苗技术。该研究成果于 7 月 4 日发表于《自然-生物技术》。

该成果基于合成生物学技术理念,将细胞内蛋白质降解机制拓展至病毒疫苗的设计中,为减毒病毒疫苗的设计开发提供了新思路。

## 降解蛋白 减少病毒合成“原料”

开发减毒疫苗的关键步骤之一是对病毒减毒,确保其安全性,这样才能“为人类所用”。蛋白质是组成病毒结构并维持其正常生命活动所必需的主要成分之一,为研究病毒减毒提供了重要切入点。

“基于蛋白质调控的减毒策略大致可以归纳为两个方面,一是抑制或阻断蛋白质合成以减少子代病毒组装所需的‘原料’;二是加速蛋白质降解以清除子代病毒组装所需的‘原料’。”司龙龙介绍。

在天然细胞内,约 80% 的蛋白质的降解过程需要依赖“泛素-蛋白酶体系统”实现,即细胞内缺陷或受损的蛋白质会被“泛素”小蛋白标记,再由蛋白酶体识别和降解。通过这样一个高度特异的方法,细胞降解“蛋白垃圾”。

近年来,细胞内的“蛋白清洁工”——泛素-蛋白酶体系统已被成功用于 PROTAC 化学小分子药物开发。PROTAC 药物是一种两端含有不同活性化学基团的化学分子,它的结构类似于哑铃,其中一端的化学基团结合靶蛋白,另一端的化学基团结合 E3 泛素连接酶,通过这种方式,“蛋白清洁工”可以有效地把目标蛋白降解。

“借鉴 PROTAC 化学小分子药物的设计原理,我们将泛素-蛋白酶体系统降解靶蛋白的生物学机制运用到 PROTAC 病毒疫苗的设计中,通过实现病毒蛋白降解的条件性操控,控制病毒的复制能力,将病毒减

毒,进一步开发减毒疫苗。”司龙龙表示。

## 拓展应用 合成 PROTAC 病毒疫苗

流感病毒可分为甲、乙、丙、丁四型。人流感主要是甲型和乙型流感病毒引起的,其中甲型流感病毒多次引发流感大流行。

在该研究中,司龙龙课题组利用实验室常用的甲型流感病毒的模式病毒——WSN 毒株,基于 PROTAC 技术开发了可条件性操控病毒蛋白稳定与降解的元件,成功构建了 PROTAC 流感病毒疫苗株 M1-PTD。

“PTD 是一个蛋白降解诱导元件,把它与病毒蛋白融合表达后,可以诱导病毒蛋白被细胞的泛素-蛋白酶体系统降解。”司龙龙说,“当病毒在正常细胞中时,被 PTD 标记的病毒蛋白会被泛素-蛋白酶体系统识别出并降解,使病毒复制能力减弱甚至产生缺陷,确保疫苗应用的安全性。”

疫苗生产过程中,需要将病毒蛋白保留。在该研究中,病毒蛋白降解诱导元件在疫苗制备细胞中会被选择性移除,使得病毒蛋白得以保留,因此 PROTAC 病毒在疫苗制备细胞中可以维持较高的复制能力,从而

制备出疫苗。

在验证实验中,该团队使用小鼠、雪貂动物模型对 PROTAC 流感病毒疫苗 M1-PTD 分别进行了安全性和有效性测试。研究人员将以滴鼻方式给动物接种流感病毒疫苗,然后监测动物的死亡率和体重,以及动物鼻液、气管、肺中的病毒滴度。

结果显示,与野生型病毒相比,M1-PTD 在动物体内的复制能力显著降低,且不会引起小鼠死亡或体重下降,说明其在动物体内具备安全性;免疫效果评价结果显示,M1-PTD 可以诱导广泛的免疫应答,包括体液免疫、黏膜免疫、细胞免疫应答。此外,M1-PTD 可以提供良好的交叉免疫保护。上述研究结果表明 PROTAC 流感病毒具备成为流感减毒疫苗的潜力。

“虽然我们在细胞和动物模型中证明了 PROTAC 病毒疫苗概念的可行性,但是 PROTAC 病毒作为疫苗的潜在应用仍需要大量优化和探索。当前我们正在与多个单位合作,探索该技术是否可以用于其他种类病毒的疫苗开发。”司龙龙说。

相关论文信息: <https://doi.org/10.1038/s41587-022-01381-4>

## 发现·进展

暨南大学

# 史上最短工艺实现 吗啡喃快速高效合成



该研究发表于《德国应用化学》研究团队供图。

本报讯(记者朱汉斌)澳大利亚科学院院士、暨南大学药学院先进与应用化学合成研究院院长 Martin G. Banwell 团队以史上最短的制备工艺实现了吗啡喃的快速、高效、简洁合成。相关研究近日以封面文章形式发表于《德国应用化学》。

吗啡喃镇痛药直接作用于中枢神经系统,可选择性减轻人体的痛觉。全世界在 2021 年共计生产了以吗啡、可待因为代表的近 1000 吨吗啡喃镇痛药,被广泛用于临床镇痛。当前人们主要依靠从罂粟中分离、纯化制备该类镇痛药,生产过程不易管控。

在该研究中,研究团队以市售碘代异香兰素为起始原料,经 Wittig 烯化反应制备中间体,与市售碘代 2-环己烯酮经不对称还原、Suzuki 偶联后生成的醇发生 Mitsunobu 反应,后经一锅法(两次 Heck 环化反应)构建了吗啡喃母核,再经光催化的 Redox 反应合成哌啶环结构,最后引入烯丙位的 β-羟基,实现吗啡喃生物碱可待因、去甲可待因的不对称全合成。

该工艺路线只需 7 步反应,总反应时间仅为 24 小时,总收率达到了史无前例的 12%。这是目前为止最短的可待因全合成路线,该工作发展策略可极大提高吗啡喃药物合成效率,为实现可管控的吗啡喃药物大规模工业化合成提供了新机遇。

相关论文信息: <https://doi.org/10.1002/anie.202203186>

中科院地理科学与资源研究所等

# 揭示深海稀土元素 迁移富集全过程

本报讯(见习记者田瑞颖)中科院地理科学与资源研究所研究员郭庆军团队与合作者系统分析了稀土赋存的三大载体——海水、孔隙水和磷灰石的稀土元素特征,从机理上揭示了稀土元素迁移和富集的全过程。相关研究成果近日发表于《科学进展》。

全球最大的稀土宝藏蕴藏于深海,其蕴藏量是陆地的上百倍,是重要的深海战略资源。然而,深海稀土的富集机制问题仍不清楚。虽然研究人员了解到稀土主要源于海水,最终富集于磷灰石中,但是深海水与磷灰石稀土含量差距超十倍以上,如何在磷灰石中实现如此高程度的富集尚不清楚,这在一定程度上限制了深海稀土产业化的进程。

针对以上关键科学问题,研究团队创新性地系统分析了稀土赋存的三大载体——海水、孔隙水和磷灰石的稀土元素特征,率先发现两大孔隙水稀土元素富集事件,发现深海盆地沉积物中通过孔隙水向海水输入的稀土的比浅海明显偏少,大量的稀土元素留存于沉积物中,最终被磷灰石所吸附。

该研究从机理上揭示了稀土元素迁移和富集的全过程,创新性地从稀土循环的角度解决了深海稀土富集机制问题,为后续的勘探和开发提供了重要依据。

相关论文信息: <https://doi.org/10.1126/sciadv.abn5466>

中科院大连化学物理研究所

# 提出醛的 脱羧氙代反应策略

本报讯(见习记者孙丹宁)中科院大连化学物理研究所研究员陈庆安团队在催化醛的 Tsuji-Wilkinson 脱羧氙代方面取得了新进展。他们提出的策略为采用廉价、易得的醛类化合物制备高附加值的氙代化合物提供了新思路。相关研究近日发表于《美国化学会志》。

自美国食品药品监督管理局批准代药物 Austedo 后,许多其他氙代候选药物进入临床试验阶段。由于碳氙键的稳定性优于碳氢键,在药物中掺入氙原子有望改善药物代谢、延长半衰期、提高功效并减少副作用。此外,氙代化合物被广泛应用于机理研究以及核磁共振谱学研究等。

醛类化合物来源广泛,廉价易得,通过醛类化合物的脱羧氙代反应制备相应的氙代化合物具有巨大的优势。相比于甲酰基的直接氙代,脱羧氙代更具挑战性,至今尚未实现。尽管催化醛类化合物的 Tsuji-Wilkinson 脱羧反应有很好的发展,但是通常需要在较高温度下进行。

陈庆安团队在研究基础上,发展了铱催化的醛类化合物的 Tsuji-Wilkinson 脱羧氙代反应,合成了一系列高附加值的氙代化合物。研究发现,重水不仅可以作为氙代试剂和溶剂,还可以通过分散高价铱物种的电荷,促进铱催化的脱羧反应。该工作在相对温和的条件下实现铱催化醛类化合物的脱羧氙代提供了新思路。

相关论文信息: <https://doi.org/10.1021/jacs.2c04422>

# 我国首个地热科普展开幕



7 月 4 日,由中国科学技术协会、中国石化集团共同举办的“拥抱双碳 共赢未来”地热科普公益展在中国科技馆开幕。本次展览是我国首个地热科普展,通过地热公益科普,引导公众了解“双碳”发展、践行“双碳”生活,助力我国实现“双碳”目标。

本次展览围绕地热产生原理、地热能应用领域、地热能开发利用未来前景,设置“地心热涌”“产业热浪”“低碳热潮”3 个展区。公众可以现场参观地球内部结构、地热能来源、供暖、温泉等多个实景展示区,并通过最新的多媒体和 VR 技术手段等进行互动体验,全方位了解地热知识和产业发展。此外,展览还着重展示为我国地热事业作出贡献的著名科学家故事,以弘扬科学家精神。

本次展览作为 2023 年世界地热大会的重要预热活动,展出时间持续至 2022 年 10 月 31 日。

图的小朋友在了解地热能资源的开发利用场景。

本报记者高雅丽摄影报道

## 简讯

### “党领导下的科学家”主题展 在广东科学中心展出

本报讯 7 月 1 日,由中国科协主办、广东科学中心承办的“向党看齐 自立自强——党领导下的科学家”主题展在广东科学中心展馆向公众展出。

该展览设立“胸怀祖国 服务人民”“勇攀高峰 敢为人先”“追求真理 严谨治学”“淡泊名利 潜心研究”“集智攻关 团结协作”和“甘为人梯 奖掖后学”6 个对应科学家精神的展区,共展出 240 余张历史照片、70 余件珍贵实物展品。(朱汉斌)

### 农垦乳业发布新标准 打造高寒生态牧场

本报讯 近日,中国农垦高寒生态牧场标准发布暨农垦奶源基地建设研讨会在中国农业科学院举行。由中国农垦乳业联盟发起,中国农业科学院农业信息研究所、北大荒完达山乳业股份有限公司共同起草的《中国农垦高寒生态牧场通用要求 奶牛》团体标准在会上正式发布。

该标准于 2022 年 7 月 1 日正式实施,从牧场规划设计、建设、生产水平及质量安全,以及牧场的繁育、饲养、冬季福利、废弃物处理等 8 个方面做了详细规范和要求。(李晨)

## 一 所 一 人 一 事

# 搭建共享桥梁的地球大数据管家

——记中科院空天信息创新研究院研究员闫冬梅

■张哲

科学大数据,是当今时代的战略性资源,是科技创新发展的基础。

2018 年,中国科学院正式启动“地球大数据科学工程”先导专项,为“一带一路”“数字中国”、人类命运共同体和联合国可持续发展目标等提供科技支撑和决策支持。

海量数据汇聚于此,如何管理、解析、应用,离不开一位“数据管家”——中科院空天信息创新研究院研究员闫冬梅。

### 小数据 大世界

“数据”是对我们身边客观世界进行试验或者观察获得的未经加工的原始素材。数据处理的过程,就是寻找规律和逻辑的过程,也是将数据与客观世界相对应的过程。

从小就对数据格外感兴趣的闫冬梅,2000 年考入了当时的中科院遥感应用研究所,攻读遥感图像处理博士研究生。其间,闫冬梅通过卫星遥感影像领略了地球之美。一张张全国遥感影像图,恰似一幅幅中国水墨丹青。

真正让闫冬梅感叹的是,卫星遥感影像不仅为我们展现了地球之美,还有更为重大的科学价值和现实意义。图中的每个像素,在自然中都是有着实际意义的数据,有了这些数据,人们不必再翻山越岭进行大量的实地勘测,只需根据数据和少量的地面实测就能绘制出专业地图,服务自然资源调查、环境监测评价、区域分析规划及全球宏观研究。

单就制作修订一幅全国地图来讲,遥感制图方法和传统勘测方法相比,效率提

高了至少 10 倍以上。了解了“数据”的精髓后,如何提高遥感数据的处理精度和效率、提高数据的精准服务能力,成为闫冬梅此后一直奋斗的目标。

闫冬梅博士毕业后的 15 年间,全球和中国的海量数据获取能力飞速提升。随着对观测技术的进步和对地观测卫星的密集发射,中国已经进入地球大数据时代。

大数据可以根据各数据要素之间在时间、空间上的关联关系,通过数据融合和挖掘技术来探究数据背后的本质信息,成为观察人类社会和地球的“显微镜”和“透视镜”。大数据之“大”,在于众多“小数据”的汇集。但是,由于数据采集历史和管理等各种各样的原因,在科研机构 and 行业应用部门中存在大量的“数据孤岛”,导致数据汇集困难,最终无法形成大数据的合力。因此,建立数据的标准规范,推动数据共享迫在眉睫。

2018 年 1 月,中科院启动为期 5 年的“地球大数据科学工程”先导科技专项,并在专项负责人郭华东院士和总体组的带领下,成立了数据共享工作组和课题组。闫冬梅任课题负责人和数据共享工作组的副组长,开始了对大数据的梳理、清洗和开放共享工作,成为了一名“数据管家”。

### 抽丝剥茧 厘清海量数据

作为地球大数据专项的“数据管家”,闫冬梅和同事需要面对来自国内外 129 家科研单位的海量、多学科的异构数据,海量数据存储、数据交互、网络传输、数据管理、质量控制等,成为闫冬梅工作中绕不开的难题。万事开头难,建立“数据共享台账”是

立项之初专项总体组下达的第一项关于数据的任务。闫冬梅和来自中科院资源、环境、生物、生态等多学科的科研人员,历时半年着手调研分析了地观测、野外台站、生物多样性和生态安全以及大气海洋等多种数据资源现状,并进行趋势分析与预测,形成了数据共享工作的明细账,明确了专项“5 年汇聚 17PB 数据资源”的目标,并基于台账基础,在中科院率先建立了科学数据管理年度工作计划。

闫冬梅带领团队迎难而上,面对问题抽丝剥茧,构建数据汇交、质量评估、共享服务等全生命周期的数据开放服务体系。她带领团队专家创新性地提出数据共享新范式,打造“大数据存储—云服务分析处理—高性能计算—数据出版共享”集成模式,实现“数据—成果”的一站式生产与共享,加快数据环境下的多领域、多学科数据交叉融合与深度挖掘,形成地球大数据的价值链。

### 肩扛“国家责” 奋斗在一线

无论是在科研一线还是在管理岗位,闫冬梅一直致力于数据共享工作,兢兢业业地扮演着“数据管家”的角色。

2020 年,闫冬梅组织出版了《地球大数据科学工程数据共享蓝皮书》。截至 2022 年 6 月,专项数据共享服务系统收集、整理了中国科学院多个领域的地球大数据资源,总数据量超过 14PB,汇集 40 年卫星影像数据,其中卫星影像产品 460 万景,生物生态数据 7.6PB,遥感数据 4.8PB,在线访问量超 9374 万次,累计下载超 102



闫冬梅 中科院空天信息创新研究院供图

万次,用户遍布全球 174 个国家和地区,成为我国地学领域科学数据共享最具影响力的数据服务平台之一。

2010 年青海玉树地震、2013 年四川雅安地震等十余次重大灾害应急遥感监测数据和灾情评估信息的共享工作,也都由闫冬梅牵头协调完成,并为科技救灾入选“中国科学院改革开放 40 年 40 项标志性科技成果”奠定了坚实的空间数据基础。

2010 年青海玉树地震发生后,闫冬梅第一时间组织部署数据共享工作,在地震发生当日实现了航空、卫星遥感数据共享发布,并向国务院应急办、地震局等 16 个国家部委提供了全部共享数据。同时,在新浪网站上发布的 31 张灾区高分辨率航空遥感影像图,是国内首次灾害高分辨率遥感影像对公众开放,累计总浏览量逾 2000 万次,形成了科技救灾的良好社会反响。

数据互联互通的新范式将成为提高数据共享效率、提高国际参与度、提升数据利用率、加速科研成果产出、推动科技和社会进步的重要力量,而闫冬梅和团队将一直为此而奋斗。

(作者单位:中科院空天信息创新研究院)