

3名“95后”跑赢一场“有趣的接力”

■本报记者 李晨阳

近日,中国科学院大学(以下简称国科大)3名“95后”博士生迎来了人生中第一篇《自然》论文。这3名年轻脸庞绽放的笑容,与一年前的沮丧形成了鲜明对比。

这篇论文起初被《科学》拒稿,拒绝的理由让人挫败——创新性不够。唯一值得欣慰的是,编辑又表达了一个认同的观点:“你们研究的这个问题非常有趣。”

得到这一评价后,几名作者又重新撰写文稿,仔细修改摘要和主图,把编辑眼中“有趣”的问题讲得更加详尽,让论文中最富新意的部分更加凸显。这项工作最终赢得了《自然》的青睐。

这3名博士生的培养单位为中国科学院生物物理研究所(以下简称生物物理所)。论文共同通讯作者之一、生物物理所研究员朱冰对《中国科学报》说:“这是一个很典型的事例——当你有一个所谓的‘卖点’时,一定要把它提炼得足够清晰,要善于把那层朦胧的‘窗户纸’捅破。”

“不要觉得这只是论文写作的小技巧,这种能力也能帮助你更好地凝练科学问题,做出更有价值的工作。”朱冰说。

有趣的问题:它是如何选择“CP”的

通过论文共同第一作者葛蔚然的讲述,这项研究逐渐生动起来。“大家都知道DNA是生物遗传信息的载体,但你知道它们在真核细胞中是怎么存在的吗?”

在真核细胞中,DNA像绳子一样缠绕在8个组蛋白上,形成类似悠悠球结构的“核小体”。核小体通过DNA一个个穿起来,然后被有规律地折叠打包进细胞核里。有趣的是,每个组蛋白都有灵活摆动的“尾巴”,能伸到核小体外面。“尾巴”的不同位置可以被打上不同的记号,这些记号不仅能影响染色质折叠的状态,还可作为一种信息,告诉下游的蛋白要不要过来工作,从而调控基因的表达。即便DNA的序列没有发生变化,组蛋白上的记号也能通过影响基因表达,形成可遗传的表观变化。这种机制就属于“表观遗传学”。

“在细胞里,既有画下记号的‘笔’,读记号的‘眼睛’,也有能擦掉这些记号的‘橡皮’。”葛蔚然



3名“95后”共同第一作者李晶晶(左)、余聪(中)、葛蔚然。受访者供图

解释说,“我们这篇论文关注一个很著名的‘记号’——组蛋白H2A泛素化修饰,能够擦除它的‘橡皮’叫作PR-DUB复合物。尽管这对‘CP’已被研究了很多次,但人们一直不知道PR-DUB是怎么在核小体上去掉泛素化修饰的。”

这个现象最迷人的地方在于,在体内时,PR-DUB只能去除核小体H2A特定位点的泛素化修饰,而不能去除其他位点的。但当PR-DUB离开核小体后,就不再具备这种特异性,它变得可以擦除不同位点上的泛素化修饰。

“这说明在核小体水平上,存在我们不知道的分子机制来实现这种底物的特异性选择。”葛蔚然说。这正是《科学》杂志编辑口中“最有趣的问题”所在。

最终的答案出人意料:PR-DUB中发挥主要作用的酶叫作BAP1,其结构是有方向性的。核小体上探出来的组蛋白“尾巴”能高高翘起,拐一个很大的弯到达BAP1的活性中心,从而让这个酶特异性地擦除“尾巴”上的H2A泛素化修饰。而其他位点上的泛素化修饰,由于方向不对,无法抵达BAP1酶的活性中心,也就不能被擦除了。

“这是一个非常有意义的发现。”朱冰向《中国科学报》解释,“大多数染色质修饰酶的特异性,是通过局部的特异性‘催化口袋’实现的。而这个酶是已知唯一通过大范围的结构取向来获得特异性的。打个比方,它靠的不是

口袋本身的结构特异性,而是直接把口袋转了个方向,只和开口方向的底物结合。”

“如果未来发现它不是‘唯一’一个,而是‘第一个’,那就更有趣了。这将大大拓展我们对酶特异性的认识。”朱冰补充说,“我想这才是《自然》接收这篇论文的原因。”

3名“95后”的接力时速

论文的3名共同第一作者都是“95后”,这3名年轻人在这项工作中都经历了许多挑战,也收获了巨大的成长。

今年26岁的葛蔚然,看起来比实际年龄还要小。8年前,她以691分的高考成绩考入国科大。在以“科教融合”为特色的国科大,本科生可以选择一位科学家作为自己的学业导师。就这样,葛蔚然来到了生物物理所研究员许瑞明门下。

葛蔚然大四那年,许老师提出两个课题供她选择。第一个课题比较常规,第二个课题则是“传说中的难题”——此前有一位师姐直到毕业也没能做出来。葛蔚然毫不犹豫地选择了更有挑战性的后者。

但即便是“学霸”,刚开始做实验时也频频受挫,“十有八九都是失败的结局”。在不断重复和试错的过程中,葛蔚然逐渐锤炼出更加积极平和的心态,对知识和技术的把握也越来越成熟。

28岁的余聪是葛蔚然的同门师兄,主要负责这项工作中有关冷冻电镜的部分。为PR-DUB与核小体复合物样品“拍照”这一步骤,足足困了他3年。

因为酶发挥作用的速度非常快,整个过程转瞬即逝,很难用冷冻电镜拍清楚。“就像拍一个迅速摇头的人。他的身体和四肢都很清楚,唯独最重要的脑袋看不清。”他笑着说。

后来,他们想出一个巧妙的办法:引入单点突变降低酶的活性,让酶的动态变成“慢动作”;同时运用蛋白质交联等技术,不松不紧地把酶的“脑袋”固定住。他们终于拍出了清晰的照片。

突破这个难点后,后续研究工作就顺利多了。此时,本文的第三名共同第一作者、朱冰课题组的李晶晶也加入了这项工作。她主要负

责在细胞内验证上述结构和功能的精巧关系。这部分工作在技术上并不难,但需要与时间赛跑。特别是第二次审稿后要求补充实验时,《自然》编辑只给了他们一个月时间。但细胞实验的固有周期是无法缩短的,一个月肯定不够用。在许瑞明和朱冰两位老师的争取下,他们又得到了两周的宽限时间。但编辑也同时告诉他们,如果这两周内有其他团队发表了类似工作,这篇论文就会被拒稿。于是,李晶晶直接住进了实验室,完成了后续所有实验。

在所有人的努力下,这篇论文终于成功被《自然》杂志接收。而论文被接收几天后,预印本网站上就出现了一项纽约大学医学院科学家发表的类似工作。

他们跑赢了。

捅破“窗户纸”才能做更好的科研

大约五六年前,类似这样解析核小体和染色质修饰酶结构的论文大多发表在顶级学术期刊上,但现在却不容易了。“原因很简单,结构生物学一直在发展,解析这些结构变得越来越简单。”朱冰说,“这迫使结构生物学家们重新审视什么才是更重要的科学问题,什么才是更美的科学研究。”

第一次投到《科学》的稿件,文中真正重要和闪光的部分,只是模糊提到,并没有把“窗户纸”捅破。而经过修改后的稿件,把他们发现的新奇现象提升到了一个足够的理论高度。

这绝不仅仅是写作技巧和“推销”技巧。朱冰早年曾在中国科学院上海植物生理研究所攻读博士学位,当时中国科学院院士沈善炯的一个特点给他留下了深刻印象。“沈先生非常善于总结,善于把现象提升到理论水平。同样的一件事让他来讲,就能深入人心。”

“这种思想,认识上的高度,不仅能使科学家更好地总结自己做过的工作,也有助于提升科学家的品味,让他们前瞻性地选择更有价值、更有高度的工作。”朱冰说。

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1038/s41586-023-05841-y>

发现·进展

南方医科大学

研究揭示媒介蚊虫性别决定新机制

本报讯(记者朱汉斌)近日,记者从南方医科大学获悉,该校公共卫生学院、热带医学研究所教授陈晓光等科研人员揭示了媒介蚊虫性别决定的新机制,为遗传防治媒介蚊虫及其传染病奠定了重要理论基础。相关论文发表于《自然-通讯》。

该研究鉴定出一个骚扰阿蚊的性别决定基因AsuMf,该基因具有M因子的两大基本特征——雄性特异和早期胚胎表达的特点。研究人员进一步对AsuMf进行了基因家族和基因共线性分析,发现该基因来自动物中普遍存在的DBHS基因家族基因Hhp65的基因重复,并产生了性别决定的新功能。

该研究发现,媒介蚊虫通过招募旁系同源基因新功能化产生性别决定因子的现象,揭示了一种蚊虫性别决定基因(M factor)产生的新机制,为动物中性别决定顶端信号的进化提供了新的见解。

“这些例子展示了性别决定机制在昆虫中的多样性和复杂性,这些差异可能对于不同物种的生存和繁殖具有重要意义。”陈晓光表示,深入了解这些性别决定机制不仅有助于更好地了解生物多样性,还有助于为蚊媒传染病防控提供新的策略。

相关论文信息:<https://doi.org/10.1038/s41467-023-37983-y>



6月6日是第9个全国放鱼日。当日,江苏省交通工程建设局联合中国水产科学研究院淡水渔业研究中心、南通市人民政府、如皋市人民政府在长江如皋段刀鲚国家级水产种质资源保护区开展珍稀濒危水生生物增殖放流活动。据了解,本次活动共增殖放流中华鲟200尾、胭脂鱼1万尾、暗纹东方鲀10万尾,对有效恢复长江鱼类种群数量、改善和优化水域群落结构具有重要意义。

图为6月6日,江苏南通珍稀濒危水生生物增殖放流活动现场中华鲟放流瞬间。

图片来源:视觉中国

全国放鱼日 工作人员放流中华鲟

诺贝尔化学奖得主表示:开放的科学需打破隔阂



迈克尔·莱维特作报告。大湾区科学论坛供图

本报讯(记者张楠)“我经常使用微信、支付宝、淘宝等,它们给生活带来便利。”日前,在2023大湾区科学论坛现场,诺贝尔化学奖得主、美国斯坦福大学教授迈克尔·莱维特称自己是“中国App爱好者”。他还表示,国家之间、学科之间都要尝试打破隔阂,这样才能得到开放的科学。

在接受采访时,莱维特熟练地打开微信二维码,方便对方添加好友。“微信在语言方面的应用很好。我并不懂中文,但通过手机翻译功能,别人发来的中文信息,我可以快速翻译成英文。”莱维特向记者“透露”,他在视频网站“B站”开设账号一年多,虽然不是高频“UP主”(指视频上传者),但也已经更新了38条视频,其中最高播放量近400万次。

“对我来说,将非科学界人士带入科学的大门,也是一种荣幸。”莱维特说。在他76年人生历程中,一直在“跨界”。

莱维特出生于南非,求学于英国,工作于美国。2017年受聘西北工业大学名誉教授。其获颁2013年诺贝尔化学奖缘于为复杂的化学系统发展了多尺度模型。

2022年11月,他参与到ChatGPT相关研究中,并对此感到非常兴奋,“因为我们参与了一场知识的革命”。

可是,化学家为何要参与人工智能(AI)研究?事实上,莱维特是一位结构生物学家,计算生物学是他的研究专长。他曾研发用于研究生物学的个人电脑软件,化学家可以用它来展示化学分子结构的各种模型。

莱维特认为,生物学在ChatGPT等AI的学习过程中发挥了重要作用。“一个简化版神经网络,只有36个神经元,也只有3层结构,但经过训练后传递信号的路径会变得非常复杂,这就是AI的秘密。”

这位诺贝尔化学奖得主最大的跨界在于——唯一没有学过的学科就是化学。

“我先学了物理和数学,后来在计算机部门工作,然后到了生物研究部门,在那里我意识到所有的生物学都是化学。”他说,“我们对化学和物理的定义早就过时了。”

“现在的科学家工作地点没有地域限制,学科也应该没有边界。计算机科学家要了解化学,化学家也要懂计算,他们之间都要懂经济。不仅在国家之间,在学科之间也要尝试打破隔阂,这样才能得到开放的科学。”莱维特呼吁说。

陈卫标:我们已经拿到全球测量数据了!

■本报记者 张双虎

“这个太复杂,你的技术路线风险太高。”美国宇航局(NASA)几位遥感载荷专家的反应出奇一致。

2015年,中国科学院上海光学精密机械研究所研究员陈卫标在一场国际会议上遇到NASA几位同行,便请他们对自己正在筹备立项的“二氧化碳高精度监测激光雷达”项目提出意见。

“因为都是同行,表达得比较委婉。”陈卫标自嘲说,“风险太高的意思其实是做不出来。”

然而去年4月,搭载全球首颗大气二氧化碳和高光谱气溶胶探测激光雷达的卫星“大气一号”发射成功,意味着我国已率先实现全球温室气体和气溶胶高精度激光遥感探测。陈卫标凭借在星载激光雷达及其关键激光器国家重大工程中的突出贡献,获得第三届全国创新争先奖。

交出“答卷”

近日,“大气一号”交来一份“优秀答卷”——人类首次获得全球两极地区及全球夜晚的二氧化碳柱浓度,初步比精度优于1ppm。

“大气一号”发射前,距地球700公里的轨道上已有一颗美国的气溶胶探测卫星在工作。那颗卫星代表着国际激光雷达遥感载荷的最高水平,但中国计划用难度更大的高光谱技术更精准地探测气溶胶,并且要在一颗卫星上实现“气溶胶(二氧化碳)同测”。

陈卫标解释说,以前全球碳排放的“盘点”基本是国外在做,随着我国“双碳”目标的确立,“减排降污”的经济发展途径迫切需要我们掌握全球高精度碳分布的基本数据。

“大气一号”这一全球首颗主动激光雷达二氧化碳探测卫星的主动激光雷达载荷,采用路径差分吸收和向后散射高光谱探测体制,可以获取全球大气二氧化碳柱状浓度、云和气溶胶的垂直分布信息,进行污染监测和二氧化碳柱浓度监测。

艰辛答卷

国际上普遍认为,要区分碳源和碳汇,需要达到0.3%的质量精度,即小于1ppm的测量精度。以前的测量手段主要靠被动光谱测量,即利用大气反射的阳光进行测量。

“但被动光谱测量存在一定局限性,没有阳光的地方就无法测量。”陈卫标说,“我们提出主动测量法,即在卫星上发出激光,再通过地表反射的激光进行定量测量。但这个新技术方案能否精确到1ppm需要用数据证明。”

这就要求在发射卫星前,先在实验室模拟出大气环境,证明载荷测量精度能达到要求。为此,陈卫标团队建立了一个二氧化碳吸收

池——长约40米、直径300毫米的管状实验装置,然后用压力和温度的变化量模拟整层大气层吸收,通过改变压力和浓度,逐步验证设备的响应变化率。

美国气溶胶测量卫星CALIPSO在700公里的卫星轨道上,延寿运行到今年为止。中国之所以也发射到700公里轨道,一是因为能和原来的数据进行比对,二是因为如果CALIPSO停止运行,中国卫星补上去,全球大气观测数据能得以延续。

陈卫标表示,700公里轨道太高,要保证激光从卫星“打”到大气中再返回卫星,必须有足够能量。而二氧化碳探测使用“差分吸收法”测量,该方法的前提是激光频率要稳定,一旦不稳就无法判断是大气浓度变了还是激光频率变了。

“传统激光技术存在一个矛盾——能量大的时候,频率稳定度就保证不了。”陈卫标说。

陈卫标团队为此发明了一套激光稳频技术和一套逐级能量放大技术,完美解决了上述两大难题,这是国际上第一次在一台激光雷达中实现多波段频率稳定和能量输出,以实现多要素的高精度探测。

“少‘打’一颗卫星上天,对国家来说可以节省很多成本。”陈卫标解释,“设计方案的时候我们分析过,测量二氧化碳的短波红外激光是通过近红外激光产生的,而剩余的近红外

激光可以再转化为可见光,所以让一套激光系统发挥两种功能不是完全不可能。”

此外,激光雷达的接收需要1米口径的望远镜,在1个接收望远镜中巧妙分出若干个通道,其中3个专门测雾霾,两个专门测二氧化碳,这就完美解决了“污碳同测”问题。

准备“领跑”

从饱受质疑到脚踏实地做出实事,陈卫标感受颇深。他认为,当前中国科技“跟跑时代”就要过去,即将迎来科技自立自强的时代。

“我们处于一个重大科技变革期,全社会对科技的期望非常高。”陈卫标说,“这需要我们认真思考,什么样的科技才能真正支撑国家发展。”

陈卫标认为,在科研选题方面,我们正面临“热”和“冷”的选择。“冷”是指一些“补短板”的研究,这些研究即使不是热点,但只要是国家发展“痛点”,就值得做好攻关;在“热”的方面应该自信自强,将前沿热点的“极限”做出来,真正引领学科、技术的发展,为科技转化和产业变革奠定基础。

“我们即将参加一个国际学术会议,到时会见道NASA的朋友。我们会作专题报告,告诉他们我们已经拿到全球激光雷达测量数据了。”采访最后,陈卫标自豪地说。