

新策略助力“癌中之王”早筛和诊疗

■本报记者 刁雯蕙 李思辉

几天前的一个下午,两位科学家如约上线,一道接受《中国科学报》的线上采访。

选择线上采访是因为专家们实在太忙了。一边,南方科技大学教授田瑞军刚下飞机,正在从机场返回单位的路上。另一边,远在武汉的华中科技大学同济医学院附属同济医院胆胰外科教授秦仁义刚结束当天的第二台手术。这一天他已在手术室工作了七八个小时。

在此之前,田瑞军团队、秦仁义团队和中国科学院分子细胞科学卓越创新中心、美国索尔克生物研究所的专家,历时7年完成的一项研究成果在线发表于《自然》。在这项研究中,联合研究团队开发了多维度临床功能蛋白质组学分析策略,系统解析了胰腺癌肿瘤微环境中的细胞间信号转导网络,为发现新的胰腺癌标志物和药物靶点提供了系统功能蛋白质组大数据和新思路。

一项跨越 7 年的研究

胰腺癌是恶性程度最高的肿瘤之一,被称为“癌中之王”。胰腺癌早期缺乏特异性症状,通常患者确诊时已经进入中晚期,且大部分已发生转移扩散。而且胰腺癌预后极差,术后极易复发转移,总体5年生存率不足8%。因此,开发可靠的早期诊断生物标志物和有效靶向药物,对胰腺癌治疗、改善预后至关重要。

2019年,田瑞军团队与索尔克生物研究所研究团队合作在《自然》发表研究。他们发现了胰腺癌治疗的潜在靶点与生物标志物——LIF。成果发布后,在领域内引发关注,也推动了此次的深入合作。

“有患者家属联系我们,希望把靶向LIF的抗体药物用到家人身上。很遗憾,当时该靶向药物还在美国推进临床试验,不能用在患者身上,最终没能帮到他们。”田瑞军回忆道。这也让他更加深刻地认识到,胰腺癌研究必须进行下去。

“事实上,我们的胰腺癌联合研究从7年前就开始了。2019年我们的研究方式是在培养细胞上进行功能蛋白质组学研究,找到潜在靶点并在动物模型上进行验证,最后推动临床样本的验证。此次则不同,我们在技术上进行了更新迭代,带来了更多新发现。”田瑞军介绍。

团队采用全新的临床功能蛋白质组学研究

策略,直接从一个黄豆粒大小的临床手术样品出发,从分泌蛋白和膜蛋白(S-PM蛋白)的规模化分析、空间可视化蛋白质组学分析、S-PM蛋白组随胰腺癌演进的动态变化趋势分析、酪氨酸磷酸化蛋白质组学分析、基于创新预测算法的肿瘤微环境中膜蛋白胞外区脱落分析5个维度,对胰腺癌肿瘤微环境中细胞间信号转导网络进行全面解析,为胰腺癌诊断和治疗提供新的思路和方法。

分析模块过程宛如大海捞针

研究开展不久,田瑞军团队便迎来了第一个挑战——如何获取真正的胰腺癌临床样本。田瑞军说,7年前他还是化学领域的年轻教授,机缘巧合之下,他有幸与秦仁义团队取得了联系。

“全力支持!”在听完田瑞军的研究思路之后,秦仁义毫不犹豫地答应合作,并在3个月内搜集到研究所需的关键组织样本。

作为一名外科医生,秦仁义已经在临床一线工作了30多年,有丰富的外科手术经验,但面对“癌中之王”,他常常感到无助。“我们遇到的80%左右的胰腺癌患者都是中晚期,单靠手术很难解决问题。所以,我们希望找到新的药物,尤其是靶向治疗药物,延长患者的生存期,减轻他们的痛苦。”

胰腺肿瘤与其他肿瘤不一样,将其完整地切下来并保存好是一大难点,也是目前胰腺癌研究和治疗进展较慢的原因之一。在武汉,田瑞军带着论文第一作者黄培武和高伟娜等,第一次见证了秦仁义团队胰腺癌肿瘤手术的全过程,从完整摘除肿瘤到将其存放进冻存管,整个过程不超过10分钟。

有了秦仁义团队的加持,合作团队顺利完成了超过100例胰腺癌临床样本的收集和研究工作,并鉴定出近3000种S-PM蛋白。S-PM蛋白是细胞间信号转导的关键调控机器,也是最重要的肿瘤生物标志物和药物靶点资源库之一。他们构建了目前规模最大、覆盖面最全的S-PM蛋白组大数据集,为研究胰腺癌细胞间信号转导网络、发现新的胰腺癌生物标志物和药物靶点打下了坚实的大数据基础。

“研究过程中我们遇到了很多困难,但大家

总能‘逢山开路,遇水搭桥’,面向关键生物学问题建立适配的分析解决方案。在样本产生了大量数据后,我们有两年一直尝试不同的分析思路。我拿着计算机教程书,从写第一行代码开始慢慢建立分析模块,这个过程就像大海捞针。”高伟娜感慨道。7年的时间,她已然从一名纯化学背景的博士变成了生物信息学交叉科学研究人员。

助力“癌中之王”治疗和筛查

田瑞军回忆,通过大数据集得到关键分析结果后,为了让研究结果更可靠,需要开展人类器官验证实验。于是,他找到了中国科学院分子细胞科学卓越创新中心研究员高栋。

当时,高栋开展的另一项研究正处于科研攻坚关键阶段,而田瑞军他们的验证实验需要考虑不同种类的药物和剂量,工作量巨大。但听完田瑞军的研究思路后,高栋认为这项研究“更为迫切”。于是,带着博士后李允广等投入研究,在3个月内开展了100多例类器官联合用药的验证实验。

以往关于胰腺癌的研究大部分只聚焦单个靶点或单个蛋白的功能,没有系统地将胰腺癌细胞与周围的正常细胞联合起来研究。田瑞军表示,他们的研究无论从早期诊断还是靶向治疗发展方面,都发现了大量新线索。除了发现近3000种S-PM蛋白外,他们还解析出600多种关键的细胞间信号轴,成功预测了20多种高可信的发生膜外区酶切脱落的膜蛋白。

“通过靶向这些关键功能蛋白并开发试剂和药物进行胰腺癌诊断和治疗,有望改变胰腺肿瘤治疗现状。”秦仁义表示。

田瑞军透露,目前研究团队正在与跨国药企和体外诊断领域企业开展洽谈,探索开发针对胰腺癌早期筛查诊断和靶向治疗的新方法。

采访结束,两位专家又投入到紧张的工作中:田瑞军马上要主持一个重要的学术会议,秦仁义要进行另一台手术。一个做基础研究,一个做临床应用,为了一个共同的理想——让胰腺癌患者少些病痛折磨、延长存活期、提高治愈率,他们的交集越来越多,合作还在继续。

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1038/s41586-024-08225-y>

中国天眼发现脉冲星数量突破 1000 颗

本报讯（记者甘晓）截至2024年11月,“中国天眼”(FAST)发现的脉冲星数量已达1040颗。“11月26日,在中国科学院国家天文台召开的FAST脉冲星科学研讨会上,FAST运行和发展中心首席科学家朱炜宣布。

脉冲星是宇宙中极为独特的一类天体,它们可以高速旋转,核心密度高于已知原子核的密度,引力强大到足以弯折表面光线,表面磁场强度是人造最强磁场的百万倍,还可以扭曲周围时空。

“这些极端条件使脉冲星成为探索宇宙极端物理现象的宝贵‘实验室’。”朱炜伟介绍,“通过研究脉冲星,科学家能够探索许多难以在地球上研究的物理问题,例如引力波的探测、广义相对论的验证等。”

《中国科学报》从此次研讨会上获悉,FAST正式开放运行4年来,发现的脉冲星数量超过同一时期国际其他望远镜发现的数量总和,其中包括大量毫秒脉冲星和脉冲星双星,丰富了脉冲星的种类和数量,对于理解脉冲星的形成和演化具有重要意义。

与此同时,科研团队在脉冲星、快速射电暴、中性氢、纳赫兹引力波等研究领域取得了多项重要原创性成果,其中发现最短轨道脉冲星双星、捕捉纳赫兹引力波信号的初步证据等突破性进展,为FAST从追赶到领跑提供了强有力的支撑。

在“FAST银道面脉冲星快照巡天”中,中国科学院国家天文台研究员韩金林带领的“王绶琯巡天突击队”已经发现750余颗脉冲星,超过FAST发现脉冲星总数的70%,其中包括110颗偶发脉冲星、170多颗毫秒脉冲星、150

多个双星系统。

在“漂移扫描多科学目标同时巡天”中,清华大学教授、中国科学院国家天文台研究员李菡带领的团队首创独特噪声注入技术,成功运行脉冲星搜索、中性氢成像、中性氢星系和快速射电暴多科学目标同时巡天观测模式(CRAFTS),系统性发现脉冲星208颗。

在“球状星团脉冲星巡天”中,中国科学院国家天文台副研究员潘之辰自2017年10月起已发现近60颗脉冲星,使FAST天区内球状星团脉冲星数量增加约两倍,涵盖轨道周期最短的脉冲星双星系统、球状星团脉冲星中自转最慢以及轨道周期最长等创纪录的奇特脉冲星。

同时,北京大学教授、中国科学院国家天文台研究员李柯伽带领团队基于FAST对毫秒脉冲星开展精密测时研究。他们通过56颗毫秒脉冲星偏振特性的普查,总结出几乎所有毫秒脉冲星都应该具有全向辐射的特点,这一发现将改变未来毫秒脉冲星巡天的预期。

中国科学院新疆天文台研究员王娜带领团队利用FAST在脉冲星辐射物理、脉冲星形成与演化、星际介质等研究领域取得重要进展。

此外,其他多家科研院所以及高等院校的科研团队利用FAST在发现脉冲星方面作出了积极贡献。

研讨会上,与会专家对FAST取得的重要成果予以充分肯定。“由于FAST具有很高的灵敏度,在短短几年内取得了相当多的重要发现。”中国科学技术大学教授戴子高表示,“未来,FAST将提升空间分辨能力,力争在快速射电暴等更多领域发挥重要作用。”

散裂中子源“解锁”考古新技能

本报讯(记者倪思洁)11月26日,记者从由散裂中子源科学中心主办的首届中子技术文化遗产科学应用国际学术研讨会上获悉,建在广东东莞的大科学装置中国散裂中子源解锁了一项“新技能”——对文物进行无损检测。

广东省博物馆文物保护科技中心主任张欢介绍,依托中国散裂中子源能量分辨成像谱仪,广东省博物馆已经对出土的汉代铁剑、清代鎏金铜器、清光绪校准铜砝码等5件文物进行了研究。

“对于清代鎏金铜器文物样品,X射线难以穿透金属铜器外壁观察内部结构,而中国散裂中子源的科研人员可以在不破铜器底座的情况下,利用中子成像轻易穿透外壁看到内部的长条形状物品,探测到更为丰富的样品信息。”张欢说。

中国科学院高能物理研究所副所长、中国散裂中子源二期工程总指挥王生介绍,小小的中子不仅可以探测高铁车轮内部看不见的裂痕,分析汽车锂电池的性能,还可以研究芯片等电子元器件为何在万米高空突然失效。作为一种独特的微观粒子,中子逐渐在文物研究领域展现出很高的应用价值。中国散裂中子源的建设和运行,为利用中子进行文物表征带来了前所未有的机会。

中国科学院高能物理研究所东莞研究部副主任梁天骄表示,不同的中子技术研究侧重点不同。例如,中子成像技术可以在不损坏文物的情况下,清晰地显示其内部的结构和细节,与传统的X射线成像相比,中子对由重金



广东省博物馆技术人员利用中国散裂中子源进行文物检测。
中国科学院高能物理研究所供图

属包裹或内部结构复杂的文物有更强的穿透力,就像给文物拍“CT”;中子衍射技术可以研究文物的晶体结构,有助于确定文物真伪、产地和制作工艺;中子活化分析技术可用来确定文物的化学成分,研究文物的产地、制作工艺和贸易路线。

“未来,中国散裂中子源要坚持科技创新引领,继续深化研究所、博物馆和大学在考古层面的合作,加大推广大科学装置在文物保护研究中的应用力度,为国家文物研究服务。”会议荣誉主席、中国科学院院士陈和生说。

科学家构建三组分光生物催化体系

本报讯(记者温才妃)南京大学特聘研究员黄小强团队改造了焦磷酸硫胺素依赖酶,通过协同可见光催化的方式,构建了一种三组分光生物催化体系。相关研究成果近日在线发表于《自然》。

酶是自然界的催化剂,在生命体系的多种生理过程中发挥关键作用,也是基础研究和生物制造等应用领域的重要工具。然而,天然酶催化功能相对有限,无法满足当下需求。尽管近年来酶催化在不断发展,但目前的酶促反应多是单分子或双分子转化。如何抑制自然选择的酶天然反应性,利用1个蛋白调控3个不同底物/化学中间体的有序转化,仍然具有挑战性。

为此,黄小强团队利用可见光激发和定向进化手段,将苯甲醛裂解酶“重塑”为三组分自由基酶,实现了一例非天然的高对映选择性的三组分自由基偶联反应,并且结合机理实验解

析了这一新功能的化学机制。该体系能够组合3个可变底物,极大丰富了光生物合成的多样性,是光酶领域的一个标志性成果。

该体系有非常好的底物耐受性,能够接受各种取代的芳香醛、杂环芳香醛等,以及多种烷基自由基前体。该研究展示的33个例子中,有25例对映选择性 $\geq 97\%$ ee(非对映异构体过量值),凸显了酶可调的活性口袋对于游离自由基立体化学的精妙调控作用。

此外,研究人员对相关机理开展了详细研究,揭示了该体系实现三组分反应性的关键以及高立体化学选择性的来源。该研究一方面突破了天然酶催化底物的局限、赋能绿色生物制造,另一方面为解决化学领域的手性精准控制难题提供了新策略。

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1038/s41586-024-08399-5>

新方法实现高自旋原子的长寿命薛定谔猫态

本报讯(记者王敏)中国科学技术大学研究人员与合肥国家实验室研究人员合作,利用激光冷原子方法制备出基于自旋的薛定谔猫态,其寿命达到分钟量级,有助于提升对自旋进动相位测量的灵敏度。相关研究成果日前发表于《自然-光子学》。

在量子精密测量中,自旋进动不仅是测量磁场、惯性等许多物理现象的有效探针,还可用于探索超越标准模型的新物理。在做自旋进动测量时,高自旋薛定谔猫态具有明显优势,一方面是因为高自旋量子数放大了进动频率信号;另一方面是因为猫态对一些环境干扰因素不敏感,从而压制了测量噪声。然而,实验中应用猫态面临两大技术挑战:一是如何在高维量子空间中实现么正变换的高效操控,二是如何保持足够长的量子相干时间。

在该研究中,研究团队成功实现了一种具有超长相干时间的薛定谔猫态。研究人员

利用光晶格囚禁自旋为5/2的 ^{173}Yb 原子,通过控制激光脉冲对原子诱导非线性光频移,制备出由自旋投影为+5/2与-5/2两个态组成的叠加态。由于这两个态的磁量子数相距最远,所以它们的叠加态被称为薛定谔猫态。这种猫态具有增强的磁场灵敏性,同时在光晶格中感受到完全相同的光频移,处于“无消相干子空间”中,从而对光晶格的强度噪声和光斑形貌变化具有天然的免疫性。实验结果表明,该猫态的相干时间突破了20分钟。通过Ramsey干涉测量法,研究人员证实了接近单原子海森堡极限的相位测量灵敏度。

研究人员介绍,这一长寿命薛定谔猫态为原子磁力计、量子信息纠错以及探索新物理等开辟了新途径。

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1038/s41566-024-01555-3>

“科学与中国”院士专家巡讲团走进香港大中小学

本报讯(记者王一鸣)记者从中国科学院科技创新发展中心获悉,近日,2024“科学与中国”院士专家巡讲团走进香港,杨玉良、武向平、袁亚湘、田禾、高福、徐义刚、赵国春、朱敏、朱教君等15位院士专家来到46所香港大中小学,围绕人工智能、航天探月、地球探索、生物化学等主题开展科普报告和座谈交流,让香港青少年深入了解祖国科技发展,了解科技工作者尤其是老一辈科学家攻坚克难、爱国奉献的精神和责任担当,点燃更多香港青少年的科学梦想。

活动期间,院士专家参加了第二届“未来香江”国际科创教育论坛,与国内外人工智能和科学教育专家围绕“智慧未来——AI创新与科学教育”这一主题进行深入探讨和交流,为推动香港科创教育高质量发展建言献策。

自2020年起,中国科学院联合香港中联办举办“科学与中国”院士专家巡讲团走进“科创大讲堂”活动,旨在促进香港青年学生对祖国科技发展的了解,进一步增强民族自豪感和使命感,鼓励青年积极投身国家科技事业。如今,这一活动已在香港落地生根,融入香港的青少年科创教育,为培养香港青少年人才作出贡献。



“科学与中国”院士专家巡讲团的报告会现场。中国科学院科技创新发展中心供图

四项措施决定全球塑料条约能否奏效

寰球眼

本报讯目前,全球每年产生超过5000万吨未得到妥善管理的塑料垃圾。一些研究人员预测,到本世纪中叶,这种塑料污染将翻一番。但他们也表示,如果各国能在正在韩国釜山举行的“全球塑料条约”政府间谈判委员会第五届会议上同意采取4项关键政策,可以将这一数字削减90%。

塑料污染最终会损害陆地和海洋生态系统。

统。美国加利福尼亚大学圣迭戈分校的Sarah-Jeanne Royer说:“从浮游植物到人类,塑料对食物链的各个层面都有影响。”塑料还造成了约5%的温室气体排放。

2022年,175个国家达成了一项旨在结束塑料污染的具有法律约束力的全球条约,并且在过去两年中就该条约的具体要求进行了谈判。

美国加利福尼亚大学圣芭芭拉分校的Douglas McCauley和同事利用一个人工智能模型,测试了条约将如何影响全球塑料污染。

根据预测,到2050年,塑料污染大约翻一番,达到1亿至1.39亿吨。但如果将目前条约草案中仍在讨论的4项政策落实,就足以将这一

比例降低90%以上。其中影响最大的政策是要求塑料制品至少含有40%的可回收材料。到本世纪中叶,仅实施这项政策就能将塑料污染减少一半。

当然仅靠回收是不够的。进一步减少塑料污染的另一项政策是将原始塑料的产量限制在2020年的水平。根据该模型,到本世纪中叶,这一生产上限每年可使塑料污染减少约6000万吨。其余两项政策是花费500亿美元用于废物管理以及对塑料包装征收小额税。

目前已经到了确定条约草案内容的最后期限,但各国在关键问题上仍存在很大分歧,一个主要分歧是该条约是否应该包括限制新塑料生产。

(王方)