

他们可能挖到手性研究的“金矿”

■本报记者 张双虎

上世纪60年代,镇静药物沙利度胺因未做手性纯化,曾在4年内导致全球超1.2万例无头或缺腿的畸形“海豹儿”出生。

“这让人们深刻意识到,手性和药物疗效、生命健康的关系竟如此密切。”清华大学精密仪器系教授、深圳国际研究生院院长欧阳证告诉《中国科学报》。

在新药研制方面,手性指两类分子像左右手一样镜像对称但不能完全重合。自然系统中广泛存在手性分子,而生命中手性分子通常以单一手性形式存在。因此,手性和手性纯化对药物研发意义重大。

日前,欧阳证和清华大学精密仪器系副教授周晓煜等人在《科学》发表论文,首次证明不依赖高纯度(单一手性)的化学环境,可以用物理方法实现对映体的分离。这一成果在药物开发和医学诊断中有重要应用,同时有望帮助人们解决不对称合成及手性起源等基础科学研究的重要问题。

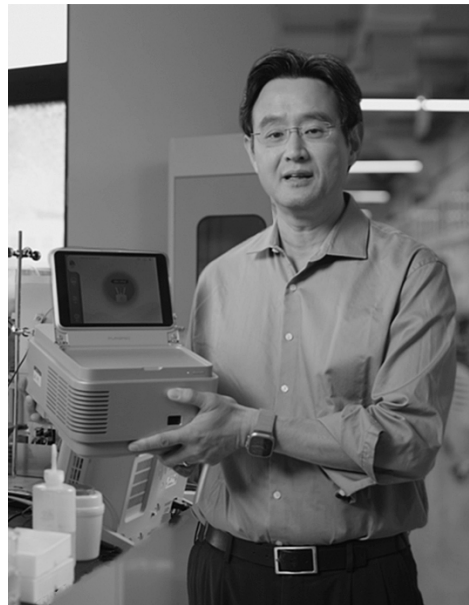
神奇且重要的“手性”

手性分子广泛存在于自然系统中,它们的关系类似人们的左右手,被合称为手性对映体。神奇的是,在生命中,手性分子通常以单一手性形式存在。例如,人体主要含有L型氨基酸,几乎不含其手性对映体D型氨基酸。

“生命系统是手性纯度环境,且一种手性分子具有很好的药效,其对映体可能有恶性副作用。”欧阳证说,“正是有了沙利度胺的教训,在新药研制过程中,都要对药物手性对映体进行严格的生物活性试验和毒性试验,避免其中所含的一种手性分子给人体带来伤害。”

目前,无论美国食品药品监督管理局还是中国国家药品监督管理局都规定,药物研发中,即使某些条件下可以混用两种手性对映体,也要摸清两种手性对映体各自的效应。而弄清各自效应的前提是进行手性纯化,将其分离并对各自的活性、副作用进行描述。

传统上,人们使用化学方法进行手性纯化。化学方法首先需要添加另一种高纯度手



欧阳证展示团队研发的小型质谱仪。受访者供图

性化合物,然后利用色谱进行分离和分析。这个过程依赖色谱,不但烦琐复杂、普适性不高,而且需要的样品量较大。有时费了很大周折,样品也不一定符合色谱分离条件。

在最新研究中,欧阳证团队使用电场诱导气相离子定向旋转,实现了手性物质的高效分离和质谱结构的分析。

“我们先将生物分子转化为离子,并在电场中进行悬浮和定向旋转,然后利用电场诱导离子运动并与周围中性分子碰撞,实现手性对映体的空间分离。”周晓煜说。

利用传统的化学分离法,用量要在毫克以上,而这种物理方法,用量在纳克以下,而且能边分离边进行质谱结构鉴定,在1分钟内即可给出手性纯度和分子结构。

此外,在生命起源研究中,一个难以解释的问题是——如果手性纯化依赖已有的化学手性方法,那么形成生命体高手性纯度环境的第一个化学环境从何而来?

“这实际上是‘鸡生蛋’还是‘蛋生鸡’的问题。”欧阳证说,“我们的研究预示,手性纯化的化学环境有可能通过物理方法实现,而且自然界可能存在这样的条件(电场),为生命起源研究提供了新思路。”

意外挖到“金矿”

该团队由5位独立学术带头人(PI)和近30名博士研究生、博士后组成。团队PI均从美国普渡大学归来加入清华大学精密仪器系和化学系,致力于基于物理新原理的仪器技术及生物分子结构分析方法的相关研究,并将其推向实际应用。团队研发的小型质谱分析系统,在国际上处于领先地位。为实现成果产业化,他们创办了清谱科技公司。

2020年,团队研发出使用离子阱质谱仪实现超高分辨率分析的方法,使分辨率大幅提高。当时国际上最好的质谱仪分辨率率为400左右,而他们研制的质谱仪可使分辨率达到10000以上。

欧阳证解释说,高精度分析在生物分子分析领域是一项创新技术。人们将分子量相同、结构类似的两个分子与气体碰撞,因为它们截面不同,碰撞后的运动速度也不一样,所以可以将两者分开。

“这就像两个人,一个矮胖,一个瘦高,两人体重一样,但跑起来风阻不同。”欧阳证说,“但手性对映体中两个分子像左右手,结构和横截面都高度相似,所以通常连质谱分析技术也不能将其区分开来。”

由于团队研制的质谱仪分辨率远超国内外同行,抱着试一试的心态,欧阳证和周晓煜带领团队进行了多次实验。2021年6月29日,他们首次拿到肯定的结果。

“结果出人意料,我们发现,两种手性对映体能在高分辨率中分开。”周晓煜说。拿到结果后,团队还不相信:是真的被分开了,还是我们观察到了某种假象?

为此,团队将一对手性对映体浓度调成1:2进行谱图分析,发现分析结果也是1:2。“改变两种对映体相对浓度并比较谱图变化后,我们确信是将手性对映体分开了。”

周晓煜说,“我们发现两种手性对映体不但能分开,而且分离效率很高。”

“我知道这是一个重大发现,因为关于手性纯化的意义,大家是有共识的。能用物理方法将其分离,对于制药领域很有价值,对于生命起源研究也意义重大。”欧阳证说,“我意识到,我们可能挖到了一个‘金矿’。”

惊喜一瞬间,挑战两年多

欣喜若狂后,欧阳证知道,真正的挑战开始了。

“做科研,高兴就那么一瞬间。”欧阳证说,“因为接下来我清醒地认识到,当时只看到了现象,并不知道其背后的机理。这把我们一下子又‘拽’了回去。”

研究中,他们还遇到了一个棘手的问题:对映体的谱峰相对位置似乎不可控,有时是一个峰,有时是两个峰,而且其位置、间距也会变化。

这困扰了研究人员两年多。“爱因斯坦说过,重大发现不大可能通过推导得出,而是要在概念上先突破。”欧阳证鼓励团队成员说,“我们要发挥想象力,大胆设想它的各种可能情况,然后再去找理论依据。”

通过大量的文献调研和内部讨论,研究人员猜想可能是离子阱内的电场让手性分子实现了定向自旋,产生了与其他分子碰撞过程的差异。通过理论计算和仿真,该团队最终验证了这一假设并理解了控制离子定向自旋的物理条件。

此后,团队与清谱科技公司携手,通过改装仪器控制系统,采用双交流电信号共振激发的方式控制离子的旋转方向,从而使对映体离子产生稳定的碰撞截面差异。这样,通过调控离子的旋转方向和运动轨迹,他们最终获得了稳定、可控的高分辨对映体谱图。

“这是一项引人入胜的研究。”一位论文审稿人表示。另一位审稿人则认为,该研究让“发展快速、简易确定手性组分的技术和方法成为可能”。

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1126/science.adj8342>

镇雄山体滑坡成因调查显示

水结冰的『冻胀力』不容忽视

■本报记者 杨晨

1月,云南省昭通市镇雄县发生山体滑坡灾害,造成人员伤亡和财产损失。滑坡的具体地点位于镇雄县塘房镇凉水村合兴与和平两个村民小组后山的斜坡上。

滑坡多发于地震或雨季暴雨后,在冬季寒冷低温且无暴雨的情况下,当地为何会发生滑坡?近日,中国科学院水利部成都山地灾害与环境研究所研究员陈宁生接受了《中国科学报》的采访,介绍了此次滑坡成因调查的最新进展。他表示,基于目前的勘察和调查,初步认为此次滑坡系临界稳定态斜坡岩体在低温冻胀条件下失稳引发。目前,研究团队正进一步分析灾害发育条件与机制。

滑坡发生前为临界稳定态斜坡

灾害发生后的第一时间,陈宁生就和研究人员一起,前往镇雄对现场进行全面勘察、调查,并用无人机遥感技术对滑坡山体进行拍摄,获取相关数据。

“在现场,我们主要查看滑坡滑下来的量有多大,形成区的量是多少,以及堆积区的量有多少。”陈宁生表示,因为不了解滑坡前的山体情况,所以也要对附近居民进行走访调查。

滑坡发生地位于云贵高原乌蒙山北缘的构造侵蚀剥蚀中高山地貌区。现场勘察和遥感影像显示,滑坡发生前,坡顶有裂隙发育,岩块也出现风化,坡体结构破碎,为一个临界稳定态斜坡。

“滑坡体的中段发育有一凹槽,形成了滑坡的临空面,只要有外界的动力作用,滑坡便可能发生。”陈宁生表示。

低温冻胀作用极可能最终触发滑坡发生

岩体有裂隙发育,加上外力作用,才可能促成滑坡发生。那此次滑坡的“力”又从何而来?

“在低温且岩土体有一定含水量的条件下,靠近地表的岩体中的裂隙水可冻结成冰,深层岩体的水分在向上运移的过程中,促使冻结冰体增大,由此产生了冻胀力。”陈宁生表示,此冻胀力可诱发岩体裂隙扩展发育,造成岩体强度大幅降低,最终促进滑坡发生。

冰的形成需有水以及低温的“加持”。调查显示,滑坡体后方有一汇水面积为0.33平方千米的冲沟。2023年,冲沟夏季的最大流量可达每秒0.4立方米,而冲沟的汇水点海拔高程为1966.0米,低于滑坡顶部,因此冲沟径流入渗可以抵达滑坡的中上部。同时,滑坡的残留基岩有两个相对的富水区,其下部发育黏土岩隔水层。

而低温天气提供了岩体冻胀的温度条件。陈宁生介绍,滑坡地所在区域气候属高原季风气候,多年平均降水量为914.6毫米,冬季低温天气多有发生。气象资料显示,滑坡发生时,镇雄站的气温为-2.1℃,为当天最低气温段,而且滑坡所在地位于山区,气温较镇雄城区更低。

“滑坡形成区的最高海拔为1978米,比镇雄县城高340米。海拔每上升100米,气温就会下降0.6℃,由此推算滑坡发生时当地气温可以达到-5℃或更低,为岩体结冰提供了条件。”陈宁生表示。

防范冬季滑坡,查看水源和裂缝很重要

研究显示,国内外出现过多次冬季低温岩质滑坡崩塌,岩体裂缝中水结冰后的冻胀力不容忽视。

陈宁生在自己的科普公众号中写到,2008年12月24日,意大利Crammont的岩崩就是在-5℃的条件下发生的。“冻胀力是由于水结冰后,体积增加9%而产生的对岩体的作用力,实验显示其值可达33兆帕以上,而风化石岩的强度仅为3.8~27.0兆帕。”因此,冻胀力可能导致岩体破裂并引发滑坡。

但整体而言,冬季滑坡的成因复杂,还有待继续探索。

未来要如何防范冬季滑坡的发生?陈宁生认为,要摸排极易发生冬季滑坡的区域,尤其是气候较湿润且有水源的山区。“干燥的区域,则要查看是否有地下水存在。”同时,他建议对易发生滑坡的区域多加监测,“注意山体是否有变形迹象,除了观察岩石结构的变化外,还要看是否出现了裂缝”。

按图索技

铅检测器灵敏度提升百万倍

本报讯 科研人员开发了一种由石墨烯制成的超灵敏传感器,可检测水中浓度极低的铅离子,灵敏度是传统技术的100万倍,达到创纪录的飞摩尔级别检出极限。近日,相关成果发表于《纳米快报》。

长久以来,铅暴露是威胁人类健康的严重问题。有研究表明,饮用水中的铅达到1个ppb(10亿分之一)浓度,就可能对生长发育缓慢等有害后果。因此,如何大幅提升铅检测的灵敏度备受关注。

目前,用于高精度和高灵敏度铅检测的传统技术通常依赖昂贵的仪器,这限制了广泛应用。家庭试剂盒虽然更易得,但往往不可靠。

石墨烯具有极佳的导电性和巨大的比表面积,为传感应用提供了理想平台。

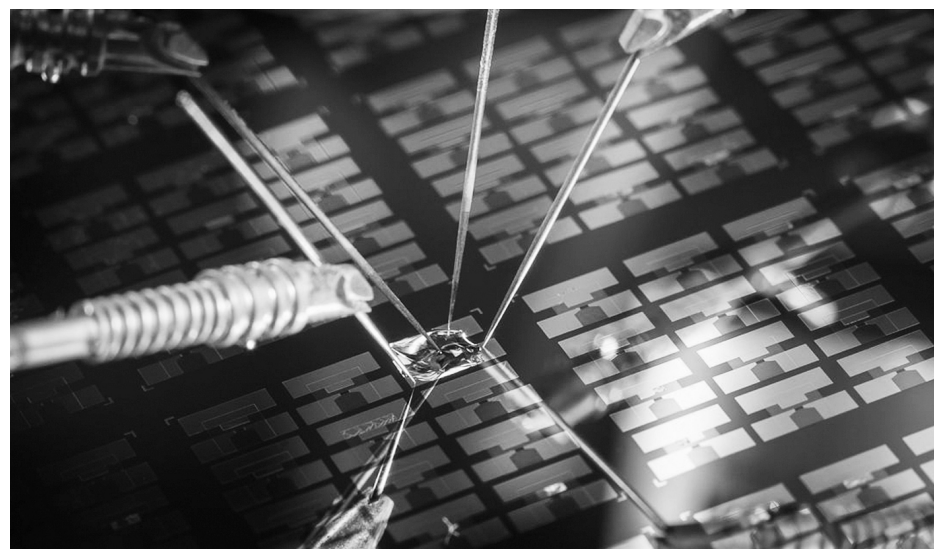
该研究中的装置由安装在硅片上的单层石墨烯组成。美国加利福尼亚大学圣地亚哥分校研究人员通过在石墨烯表面附着连接体分子增强传感能力,最终实现对铅离子的捕获。

科研人员使用了对特定离子具有特异选择性的核酸适配体,即一种短的单链DNA或RNA作为离子受体,通过调整DNA或RNA序列,进一步增强了受体与铅离子的结合力,使传感器仅在与铅离子结合时被触发。

同时,通过研究石墨烯传感器表面在分子尺度的反应过程,科研人员实现了飞摩尔检测极限。他们结合实验与理论研究,监测了连接体与石墨烯表面的逐步黏附、受体与连接体的结合,以及最终铅离子与受体的连接。

通过分析系统的结合能、电容变化、分子构象等热力学参数,科学家发现,这些参数在优化传感器性能方面发挥着关键作用。通过优化热力学参数以及系统设计,研究人员最终创造出这种灵敏度前所未有的特异性检测铅离子的传感器。

目前,这项技术还处于概念验证阶段。“希望有一天能在现实世界中实现它。”论文通讯作者、加利福尼亚大学圣地亚哥分校教



由铅检测传感器芯片阵列组成的硅晶圆特写。图片来源:加利福尼亚大学圣地亚哥分校

授Prabhakar R. Bandaru表示,下一步需要与行业伙伴合作,扩大生产以供商业使用。

“鉴于相对容易制造,我们的最终目标是将它安装在家庭中。”Bandaru说,期待有朝一日,“哪怕水中只存在一个铅离子,也能被检测出来”。(张楠)

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.3c04066>

认识幽门螺杆菌

■杨柳 傅永吉

素酶、空泡毒素、细胞毒素和菌体本身均造成胃黏膜上皮强烈炎症;而这个菌体本身可引起免疫反应,造成胃黏膜甚至全身损伤。根据现有62个国家的资料,全球有超44亿人口感染幽门螺杆菌。非洲感染率最高,约70.1%人口感染;大洋洲最低,感染人口约24.4%。

既然感染率这么高,是不是人人都要检查呢?答案是不一定。一般来说出现以下情况,推荐幽门螺杆菌筛查,即有口臭、反复出现上腹部疼痛、早饱、恶心呕吐、腹胀、反酸、烧心、嗝气以及咽喉部异物感等,或者患者已明确有消化性溃疡、慢性胃炎伴消化不良、胃MALT淋巴瘤、早期胃癌内镜下切除或胃次全切除。另外,有胃癌家族史的患者也在推荐检查之列。

很多人会问,幽门螺杆菌是不是只能通过胃镜检查?是不是只有胃镜才检查得准?很多人害怕做胃镜而不敢就诊。其实,幽门螺杆菌检测有多种方法,目前最常用的有碳13和碳14呼气试验,就是大家常说的“吹气试验”。患

者在医生的指导下空腹服用一粒胶囊(碳13/碳14的对比剂),在服用前和服用后半小时各吹一口气做前后对比即可检测。其他的检测方法还包括抽血检测抗体、粪便检测抗原、胃镜取活检组织和实验室分析等。医生会根据患者症状及具体情况决定采用何种检测方法,大家不必因为害怕而拒绝就诊。

原则上说,所有幽门螺杆菌感染均有治疗必要,而实际临床中,医生并不会对每一位阳性患者进行根除治疗。主要原因在于根除的适应证在不同地区的适用性是不一样的,取决于很多因素,如感染和疾病的流行程度、资源、竞争需求和患者个体因素等,医生需要综合考虑后才能给出治疗方案。目前根据2021年世界胃肠病学组织诊疗指南,常规推荐根除治疗的人群如下:消化性溃疡、胃MALT淋巴瘤、胃黏膜萎缩和/或肠化患者,胃癌切除术后患者,胃癌患者的一级亲属,有意愿治疗患者,功能性消化不良患者。此外,还包括

其他一些高风险人群,如需要长期接受阿司匹林治疗且有上消化道出血和穿孔病史的患者、需要长期服用质子泵抑制剂的食管反流患者、不明原因的缺铁性贫血或特发性血小板减少性紫癜患者。而大众关心的儿童(<12岁)及老年人是否需根除治疗必须由专科医生进行评估。

关于幽门螺杆菌治疗,目前全球很多地方仍将质子泵抑制剂、阿莫西林和克拉霉素的三联疗法作为最常用的一线治疗,但随着抗生素的耐药性增高,根除治疗方案也在不断调整,包括药物联合应用选择以及根除的疗程等。总体治疗分为初次感染治疗和难治性感染治疗,具体怎么治,要到正规医院由专科医生根据患者感染和前期根除治疗的方案进行决策。

根除治疗时,医生通常希望患者做到以下几点:开始治疗前,和医生充分沟通,如实提供自己的病史及服药情况,以便医生给出最适合

幽门螺杆菌1994年被世界卫生组织列为I类生物致癌因子,2017年再次被列为I类致癌物,由此引发了大众前所未有的焦虑,往往“谈菌色变”。今天让我们一起来认识一下幽门螺杆菌。

幽门螺杆菌的发现要追溯到上世纪70年代:1979年4月,澳大利亚珀斯皇家医院病理学家沃伦在一份胃黏膜活检标本中,意外发现了一条奇怪的蓝线。高倍显微镜观察显示,有无数细菌黏附于胃黏膜上皮。由于这种细菌总是出现在慢性胃炎标本中,沃伦意识到,这种细菌可能和慢性胃炎有密切关系。1981年,消化科医生马歇尔参与了研究,发现这种细菌在胃黏膜标本中的检出率竟高达87.1%。对100例胃病患者的内镜检查显示,所有十二指肠溃疡患者胃内都有这种细菌。经过一系列论证实验,马歇尔和沃伦在1984年提出了幽门螺杆菌与胃炎和消化性溃疡的病因学,成为消化病学领域的里程碑,两位科学家也因此获得了2005年诺贝尔生理学或医学奖。

幽门螺杆菌感染者几乎100%有慢性胃炎;95%的十二指肠溃疡和半数以上的胃溃疡是幽门螺杆菌引起的;一部分胃癌、功能性胃肠病、胃黏膜相关淋巴瘤组织淋巴瘤等也与幽门螺杆菌感染密切相关。幽门螺杆菌的威力还不在于它至少有4种“武器”可以对人体造成伤害——尿

的治疗方案;治疗遵医嘱,10~14天,药物有餐前餐后服用之分,需严格遵守;服用过程中可能会出现轻微不适反应,如腹痛、皮肤瘙痒、头痛、大便次数增多或颜色变深等,请及时咨询医生是否需要调整或停药;根除疗程未滿,症状已明显好转,不要自行停药;出现严重不良反应或过敏等,应立即停药并就诊;整个根除治疗期间禁烟禁酒;遵照医嘱在规定时间内完成复查。

人是幽门螺杆菌的唯一传染源,通过人与人之间的口-口、胃-口、粪-口、胃-胃等传播方式扩大感染人群。因此,我们要大力提倡公筷公勺、分餐制,注意手卫生和餐具煮沸消毒,尽可能减少幽门螺杆菌在人与人之间的传播。

幽门螺杆菌杀不掉的会癌吗?这是大家最关心的。现有的研究资料显示,幽门螺杆菌感染的患者确实几乎100%都会发生胃炎,但仅有15%~20%的人会出现慢性萎缩性胃炎持续状态并发生不典型增生,最终约有1%左右进展至胃癌,所以大可不必“谈菌色变”。要注意的是,如果是胃癌高危人群或存在“报警症状”,则要加以重视并按医嘱随访复查。绝大多数患者通过养成良好的生活习惯,定期就诊随访,都有良好预后。

(作者单位:上海交通大学医学院附属第九人民医院)