

纪伟：追求显微镜的“微”之极限

■本报记者 刘如楠

5月中下旬,筹备3个多月,关于高端科研仪器的香山科学会议顺利召开。参与会议筹备的纪伟一回到研究所,就扎进一间偏僻的平房。这里曾是间锅炉房,由于防震条件较好,被改造成精密光学仪器实验室,也是他最常待的地方。

纪伟是中国科学院生物物理研究所(以下简称生物物理所)研究员,曾是正高级工程师。通常,这两个职称不会同时出现在一个人身上,但在纪伟身上,工程开发和基础研究兼而有之,二者和谐统一。近日,纪伟获得了第五届中国科学院“科苑工匠”称号。

从“慢半拍”到“快半拍”

2015年,纪伟再一次错失发表顶刊论文的机会——国际同行抢先一步发表。

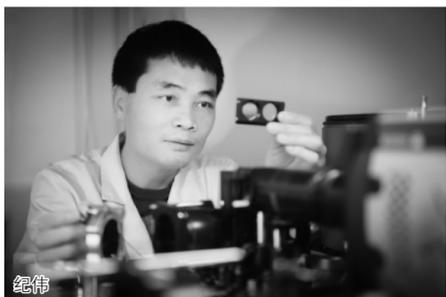
自2010年博士毕业留所工作后,这样的场景已经出现过很多次。该团队的数据刚整理出来,或文章还在审稿中,国际同行的研究成果就已经发表了。

感到十分憋屈的纪伟陷入沉思。他认为,自己的科研思路没问题,团队执行力也很强。多年来,他们团队研制改造的科研仪器,不仅为生物物理所的研究提供支撑,还能填补国内相关领域的空白。然而,每当这些成果拿到国际舞台上较量,总是慢半拍。

“一个重要原因是,我们仪器的关键核心部件需要进口,从有好的科学思路到订购进口零件再到搭建仪器,至少需要半年时间。而国外同行‘近水楼台’,省下了这个时间,于是总领先我们半拍。”纪伟对中国科学报说。

因此,在工作后的9年中,他只发表了几篇“小文章”,没有成果在重量级杂志上发表。

“要想追上国际同行的速度,就要比他们多想一步、多做一步,争取‘快半拍’。”按照这个标准要求自己,纪伟需要付出更多努力。他主动出击,改进国内生产的光电器件,使其用于生物显微成像领域。比如,他与苏州一家激光器厂家磨合了近10年,终于使该厂家的产品基本取代同类型进口激光器。通过这些努



受访者供图

力,纪伟逐渐追回了那半拍。

17世纪,荷兰科学家安东尼·范·列文虎克用自制的显微镜,第一次观察到了单细胞生物,人类从此打开了微生物学的大门。但光学显微镜分辨率因受衍射限制,一直保持在几百纳米,很难突破。

直到300多年后的本世纪初,超分辨荧光显微镜才被发明出来,并获得了2014年诺贝尔化学奖,它使人们可以在几十纳米尺度上观察亚细胞结构。不久后,冷冻电镜单颗粒技术又获得2017年诺贝尔化学奖,这两项技术让人们对于生命科学的认识有了翻天覆地的变化。然而,这仍不能满足科学家日益增长的对细胞原位生物分子观测的研究需要。

“做超分辨显微镜这类高端仪器,对分辨率极限的追求是无止境的。”纪伟说,“生物物理所有个生物大分子国家重点实验室,科研人员从事核酸、蛋白质等生物大分子研究,这些生命活动的基本单元有着复杂精密的组装结构,对分子观察得越清晰,对生命奥秘了解得越深刻。”

多年来,纪伟全身心扑到了对显微镜“微”之极限的追求中。

进一步突破光学显微镜分辨率

与电镜相比,光学显微镜的最大优势是透视能力,如果能精细获取细胞内的三维结构,便能进一步探究其生理病理机制。

这不仅可以满足基础科研的需要,也有助于推动临床医学的进步。

为了突破光学显微成像极限,实现高端科研仪器自主可控,十几年来,纪伟一直致力于单分子定位显微成像技术研究。

在早期复制出获得诺贝尔奖、分辨率为20纳米的单分子定位显微镜,填补了国内空白后,纪伟发现这个分辨率仍不能满足生命科学研究的需要。

“分辨率还能不能进一步提高?”纪伟常常问自己。

在中国科学院院士、生物物理所研究员徐涛的指导下,纪伟带领团队向具有更高分辨率的显微镜技术发起挑战。

在两年多的攻关过程中,纪伟等人面临的最大难题是单个荧光分子发光时间短,无法满足相机高速成像的要求。团队经过反复讨论与实践,又借鉴爆炸物物理实验中的高速摄影策略,最终创造性设计出基于谐振镜的干涉条纹快速切换成像光路。

“这相当于给显微镜装上北斗导航精确定位系统,用几个干涉条纹像‘卫星’一样交叉定位荧光分子,得到高精度的细胞地图。”纪伟说。

2019年,这一干涉分子定位显微镜的研究成果登上《自然-方法》,将基于宽场显微镜的XY方向成像分辨率提升至5纳米以内。后来,他们又将Z方向分辨率也提升至5纳米以内。

“在提高分辨率方面,我们做到了事无巨细,极致追求。”纪伟说,团队经过多年努力,终于做到了国际领先,并围绕这些技术申请多项专利,取得了自主知识产权。

既是“工程师”又是“研究员”

在追求光学显微镜极致分辨率的同时,纪伟带领科研团队双线并行,又在冷冻电镜原位成像方面取得突破。

利用冷冻电镜在“原位”观察分子是近几年新兴的发展领域。这就像人类想了解野

生动物,在自然中观察远比在动物园中观察更真实、更准确,但前者实现起来往往更加困难。

为了实现原位观察,人们发展了冷冻电子断层成像技术,但其电子束只能透过约200纳米的生物样品成像,因此需要对细胞进行冷冻处理。这相当于给冷冻电镜配一把锋利的“刀”,用这把“刀”可以从细胞中切出一张薄片,进而实现研究和观察。

可是,这把“刀”如何能保证精准切出含有目标分子的薄片呢?经过多年实验研发,纪伟团队为这把“刀”装上了“导航系统”,研发出冷冻荧光导航减薄技术。

“茫茫大海中,想找到一个特定的人很难,但如果这个人在夜晚举着火把,我们就能一下子找到他。同样,在细胞内部,想找到特定的分子并进行切片很难,但如果让它发出荧光,我们就能轻松定位,实现精准切片。”纪伟解释。

这项成果又让纪伟多了一项“代表作”。博士毕业至今,他见证着我国高端科研仪器研发从跟跑到并跑,再到部分领跑的过程,更是其中的重要参与者。

在此过程中的2020年,是纪伟“打破常规”的一年。

从那年起,纪伟的头衔从正高级工程师换成了研究员、课题组长,这意味着,他不仅能够作为研究所科研平台人员为基础科研提供支撑作用,也可以成立课题组,带领团队进行高端科研仪器的自主研发和自由探索。

如今,纪伟带领团队正在对已有的显微镜系统进行工程化设计,努力将其打造成稳定易用的产品。

前不久结束的香山科学会议让纪伟很是感慨:“与会专家都觉得高端科研仪器的研发到了一个关键节点,今后需要我们一起努力,使产业生态和产业链越来越完善,真正使我国实现科研仪器技术的自主可控。”

弘扬科学家精神

斑头鸮鹞幼鸟 意外受伤获救

本报讯(记者王昊昊 通讯员周翔宇)近日,湖南衡阳南岳衡山国家级自然保护区管理局救助了一只从树上跌落的猫头鹰幼崽。该猫头鹰学名斑头鸮鹞,是国家二级重点保护野生动物。

经工作人员检查,这只斑头鸮鹞因从高处跌落,救助时生命体征十分微弱,现采取人工喂食、消炎等救助措施,计划喂养一周左右,待其羽翼丰满后带回发现地进行放归。

斑头鸮鹞是鸮形目鸮科鸮鹞属动物,

已被列入《世界自然保护联盟》(IUCN)濒危物种红色名录,栖息于山区、丘陵和平原的林地及农田地区,主要以昆虫和鼠类为食,是农、林益鸟,能除去很大一部分鼠疫病原。

据介绍,为切实加强珍稀濒危野生动物的保护,南岳衡山国家级自然保护区专门建立了野生动物救护站,目前已救助重点保护动物23批次。

工作人员给斑头鸮鹞喂食。 彭辉/摄



一人一事

吴东东：每个生命都值得爱护

■刘淑华 杨敏敏

“长长生命河,漫漫进化路。赛道领跑,破译灵长类遗传密码;协同突破,解析起源与演化历程。洞察生命之树的异彩,为基因发展的未来筑基。”

这是中国科学院昆明动物研究所(以下简称昆明动物所)研究员吴东东获评2023年“云岭最美科技人”称号时的选树词。

而这也是吴东东作为灵长类基因组计划发起人之一所作贡献的真实写照。

拿下“宝藏”主导权

灵长类动物,包括各种猿和猴,是人类生物学上的近亲。由于这种密切的进化关系,研究灵长类动物为了解人类的起源和进化、疾病的发生以及传染病的威胁提供了途径。

灵长类动物是热带生物多样性的关键组成部分,它们发挥着重要的生态系统功能,也在人类社会生活、文化和宗教领域发挥着重要作用。

面对英国“达尔文生命之树项目”、美国“脊椎动物基因组项目”的现状,收集物种基因组资源显得尤为重要。庞大的基因组数据就像一座宝库,能产生这些数据才有挖掘这些数据的优先权与主导权。为此,深知这个道理的吴东东于2018年牵头发起了灵长类基因组计划。

这是一项规模宏大、跨国跨学科的科学探索工程,目标是用10年时间分3期完成地球上已知520多种灵长类动物的基因组测序工作,测定出灵长类每一个物种的DNA序列,绘制灵长类基因组图谱,破译这些人类“近亲”的遗传信息,为灵长类动物的保护和生命科学、医学等领域的发展开辟道路。

计划稳步推进

“因为喜欢进化,所以选择了昆明动物所。”从读书到工作,吴东东来到昆明动物所已有18年时间。如今,他已成长为一名优秀的科研工作者。

在灵长类基因组计划发起后,他迅速带领团队投入相关工作。该计划吸引了国内外多家研究单位的加入。在吴东东牵头带领下,研究团队新产生了来自11个科26个属27个灵长类物种的高质量参考基因组,同时整合另外已公布23个物种的参考基因组,开展了迄今规模最大、物种最全的灵长类比较基因组学研究。

据悉,灵长类基因组计划第一期目前已经完成,解决了灵长类动物进化遗传领域系列重要科学问题,系列成果涵盖了灵长类研究的多个热点领域,厘清了灵长类

动物的系统发育关系,发现了灵长类动物杂交成种事件。

该计划还揭示了灵长类动物的基因组多样性特征及演化历史;解析了灵长类动物大脑、体形、骨骼、感官、食性等复杂性状的演化机制;发现了寒冷与亚洲叶猴社会演化的关系;构建了非人灵长类的基因变异图谱,并推测出部分关键基因突变的潜在功能。

第一期发表的10余篇高水平论文,包括吴东东主导的2篇《科学》、2篇《科学进展》、1篇美国《国家科学院院刊》和2篇《分子生物学与进化》研究论文。

从凝聚力量到携手开拓,从基础科研到医学健康,吴东东领衔灵长类基因组计划,于实干中浇筑合作共赢新基座,于创新中书写进化研究新格局。

突破是为了更好地保护

在吴东东看来,万物有灵,每个生命都值得被爱护。

他介绍,灵长目是哺乳动物中种类最丰富的类群之一,包括16科82属520余种。作为人类近亲,灵长类动物是研究人类起源和演化、疾病发生机理、传染病传播以及疫苗研发的天然动物模型。解析和重构灵长类基因组到现代人类进化过程中的基因组变异图谱,有助于对灵长类动物的保



吴东东

昆明动物所供图

护以及对人类演化的理解和疾病的防治。

“我们的计划不仅有助于对灵长类动物本身的保护和开发利用,也对人类类型和疾病研究具有极大的参考价值。”吴东东说,“灵长类基因组计划是灵长类领域重大基础性原创成果。我们希望破译地球上520多种灵长类动物的基因组,了解它们的基因密码。”

科研突破实属不易,但“总在播种,常常期待,有时收获”。

吴东东表示,他将同团队一起继续探索未知,探寻基因密码的奥妙,为灵长类动物多样性保护、遗传资源的开发和利用等,提供更多的科学指导,也为人类特殊性的起源、进化以及疾病医学研究提供重要的遗传学材料和候选分子靶标。

(作者单位:中国科学院昆明动物研究所)

发现·进展

中国科学技术大学

钙钛矿电池稳态效率 破世界纪录

本报讯(记者王敏)近日,中国科学技术大学(以下简称中国科大)教授徐集贤团队创造了钙钛矿电池性能的世界纪录——认证稳态效率性能达26.7%。该纪录已收录于国际权威太阳能光伏世界纪录榜《太阳能光伏效率表》(第64版)。

这是徐集贤团队继2022年、2023年后代表中国科大第三次更新该世界纪录榜。2023年,团队使反式器件认证效率达26.1%,实现了钙钛矿电池效率超越26%、打破传统正式器件垄断世界纪录的双重突破。本次成果是在此基础上持续攻关的又一引领性突破,对于构建叠层电池具有积极推动作用。

《太阳能光伏效率表》由澳大利亚先进光伏中心联合美国、日本、意大利等多国科学家统一审核和发布,具有近30年历史,其客观性为国际光伏学术界和工业领域所公认,代表了光伏各细分领域的最前沿技术动态,具有重要指导意义。

此次研究是徐集贤团队在新型钙钛矿单结、下一代晶硅-钙钛矿叠层电池方面的最新成果,目前已申请多项核心技术专利,为进一步产业化落地奠定了坚实基础。

中国科学院昆明动物研究所等

发现6个两栖动物 多样性热点保护区域

本报讯(记者沈春蕾)近日,中国科学院昆明动物研究所研究员车静课题组联合国内外研究团队,以两栖动物为研究对象,发现了以南海岭为代表的6个被忽视的中国东南热点山区,并揭示了这些山区两栖动物多样性保护的重要性及紧迫性。相关研究成果发表于美国《国家科学院院刊》。

车静课题组长期致力于两栖爬行动物多样性分类、演化及保护研究工作,其在2015年11月率先创建了“中国两栖类”信息系统,为国内外同行提供了一部数据更新及时的“电子书”。

在前期研究基础上,截至2020年12月31日,车静课题组对621种两栖类、7483条COI分子条形码数据及11745条分布数据开展了深入分析,在隐存多样性、多样性格局和保护空缺等方面,形成了对中国两栖动物多样性格局的一系列新认识,包括物种丰富度、特有度、系统发育多样性及系统发育特有度等多样性指数。

根据物种丰富度的相关标准,车静课题组最终确定了中国两栖类10个热点山区,这些热点区集中分布着59.6%的中国两栖类物种。他们研究发现,中国东南部,即南海岭及周边共6个热点山区在未来保护中更值得关注,这些区域拥有28.3%的中国两栖物种,且物种特有度极高。

研究显示,新发现的中国东南热点区中88.2%的物种受到人类严重威胁,仅有9.7%的物种分布范围受到保护区的高度覆盖。“如果在这6个新发现热点地区扩大保护地范围,将直接惠及43.4%的保护空缺物种和13.0%的部分保护空缺物种。”车静说。

相关论文信息: <https://doi.org/10.1073/pnas.2320674121>

华南师范大学

有氧运动 减轻衰老骨骼肌纤维化

本报讯(记者朱汉斌)近日,华南师范大学体育科学学院教授段锐课题组揭示了有氧运动减轻衰老骨骼肌纤维化并促进骨骼肌再生的调控机制。相关成果发表于《恶病质少肌症与肌肉杂志》。

衰老会对组织修复产生负面影响。在骨骼肌中,肌肉干细胞(MuSCs)的再生能力会随年龄的增长而减弱。虽然已知有氧运动可以延缓这一进展,但其具体机制尚不明确。

该研究以小鼠为模型并采用中等强度的持续有氧运动训练,从9月龄或20月龄运动至25月龄,通过遗传学方法和MuSCs移植实验评估了有氧运动对MuSCs功能和肌肉再生的影响。研究发现,无论是从9月龄还是20月龄开始的有氧运动,均可显著改善衰老导致的小鼠运动能力下降,提高衰老小鼠骨骼肌的再生修复能力。

同时,研究团队发现衰老MuSCs分泌结缔组织生长因子有所增加,其不仅损害MuSCs的再生能力,还促进成纤维细胞增殖,导致骨骼肌纤维化。此次研究发现,有氧运动显示出减弱这种有害影响的能力,这有助于此类运动在老年人中推广。

相关论文信息: <https://doi.org/10.1002/jcsm.13526>

深圳技术大学、南方科技大学

提出耗散操控量子新机制

本报讯(记者刁雯雯)近日,深圳技术大学工程物理学院量子科学团队联合南方科技大学团队提出了利用耗散操控量子扩展—局域转变的新机制。相关成果发表于《物理评论快报》。

耗散在日常生活及自然界中随处可见,如开水散热、电阻发热、大气湍流及地震波衰减等。量子系统与环境的接触无法避免地会引起耗散,这些耗散会导致量子退相干,因此耗散一般是需要抑制的。

在该研究中,科研团队提出将耗散应用于操控具有精确迁移率边的一维准周期系统。基于这类系统中扩展态和局域态相位结构的区别,通过计算系统的动力学及其稳态,研究人员发现选择合适的相位耗散可以驱动系统达到完全扩展或完全局域化的状态,且与初始状态无关。

因此,该耗散可用来诱导扩展态和局域态之间的转变,从而调控粒子的输运行为。这些效果是诸如退相位、能量衰减、粒子数衰减等其他耗散类型不能达到的。这种耗散和迁移率边的结合提供了一种诱导扩展—局域转变和操纵系统输运性质的新方法。

相关论文信息: <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.132216301>