

2013年, 容易在即将博士毕业之际, 读到了一篇令她“惊艳”的论文。

论文作者是美国国家科学院院士、得克萨斯大学西南医学中心教授 Steven L. McKnight。这篇论文的插图上有许多色彩鲜艳的蛋白组成的圆形, 给容易留下了深刻印象。那时, 她并不知道这种生物大分子聚集并发挥功能的状态, 叫作“相分离”。

“我读过不少论文, 但这篇文章让我耳目一新。因为在这些不同颜色的圆形图像背后, 蕴含着一种非常新颖的基因转录调控机制, 以极简的形式阐释了生命的一些基本规律, 很优美。”正是因为这篇论文, 容易次年便进入 McKnight 的实验室, 从事博士后研究工作。

2020年, 容易出站后回国加入清华大学, 任生命科学学院副教授、研究员。2024年, 她凭借在生物相分离领域令人印象深刻的工作和对未来研究的规划, 入选亚洲青年科学家基金项目生命科学研究员。

在日前接受《中国科学报》采访时, 容易讲述了自己和生物相分离这个饱受争议的研究领域一起成长的故事。

“分离焦虑”

进入 McKnight 实验室的前一两年里, 容易觉得自己在做一个“非主流”的研究。没想到做着做着, 这个方向火了。

2016年前后, 多家知名学术期刊连续发表了多项生物相分离领域的研究成果, 引发众多同行的关注。论文中描述的一些生物大分子可以自发聚集, 在细胞内形成特殊的“相”。之前也有研究者观察到这种现象, 但是从来没有从这个角度去思考、挖掘。

那么生物相分离, 到底是研究什么现象?

早在 2009 年, 德国科学家 Anthony Hyman 等人在《科学》上发表的一篇文章, 介绍了他们在观察线虫胚胎细胞时, 看到一些在显微镜下会发光的小点, 但不是固体, 而是有别于周围其他液态区域的特殊液滴。这些名为“P 颗粒”的小点在胚胎发育中发挥了重要作用。这篇论文后来被视为生物相分离领域的开山之作。

相分离, 原本是一个物理化学概念, 指两种及以上成分形成的混合物, 在一定条件下会分离为不同的相。这一过程就像将充分混合的油与水静置一段时间后, 二者逐渐划分界限, 逐步分离成水层和油层一样。

从某种角度讲, 相分离在生命体中无处不在。蛋白质、核酸、多糖等生物大分子都是典型的高分子, 而高分子体系本来就更容易形成相分离。但一部分科学家相信, 生物体内的相分离, 并不仅仅是一种简单的理化现象, 它还发挥着重要的生物学功能。这些随时都在聚合又解离的生物大

她的「非主流」研究方向火了

■ 本报记者 李晨阳 袁小华



容易

受访者供图

“我的目标是成为一个更好的人, 做出可以让自己骄傲的科研成果。长远来看, 任何领域的兴衰都是自然规律, 很平常。能够在风云变幻中坚持走自己认为正确的路, 不断挑战自己, 挖掘更多潜力, 这种感觉简直太棒了!”

分子, 不仅不是“乌合之众”, 还像叶绿体、线粒体等精细结构一样, 发挥着相当于细胞器的功能。

如果这是真的, 将为生命科学领域打开一扇新世界的大门。容易当初被未来导师的那篇论文打动, 也是因为隐隐看到了这种激动人心的可能。

但也有一部分科学家对这个概念并不感冒。他们认为这些所谓实验证据, 大多是定性而非定量的, 还有不少是用模棱两可的技术得出来的。

《科学》在 2021 年特别刊登了一篇文章 Sloppy science or groundbreaking idea Theory how

cells organize contents divides biologist(《草率的科学还是突破性的创想? 关于细胞物质组织的理论分裂了生物学家》), 文章诙谐地把这场学术争议戏称为“分离焦虑”。

在争议最大的那几年, 容易和她的老师、同事们曾饱受质疑: 你们为什么要研究这种现象? 好在导师 McKnight 有一颗“大心脏”, 一方面顶住了大部分来自外界的压力, 另一方面教育他的学生们: “在别人质疑你之前, 你要反复考量自己的结果和结论, 这样才能拿出经得起讨论和检验

25 岁博士生手握 7 项世界专利

■ 本报见习记者 杜珊妮

“Sometimes something wonderful happens to someone! 美好的事情有时会发生在某个人身上。”10 多年前, 还是初中生的姜凯议偶然从一本小说中读到了这句话, 彼时的他没想到, 这句话竟在多年后成为他人生的真实写照。

如今, 25 岁的姜凯议即将获得美国麻省理工学院(MIT)生物工程博士学位, 手握 7 项世界专利, 不仅在《科学》《自然-生物技术》等国际期刊发表了多篇论文, 而且由他参与孵化的基因编辑生物技术公司获得数亿美元融资。

近日, 美好再次“如期而至”, 姜凯议以第一作者身份收获了他的第二篇《科学》论文。他所在的研究团队开发出高效蛋白进化方法 E-VOLVEpro。这项跨学科研究将人工智能(AI)与生物工程紧密结合, 大幅提高了生物实验效率, 推动了 AI 模型在生物领域的应用。



姜凯议

受访者供图

跳过折叠变化

传统生物学研究倾向于循序渐进地从蛋白质序列入手, 逐步探讨其如何折叠成三维结构, 继而研究这些结构如何相互作用, 并最终实现特定的生物功能。而解析蛋白质的折叠与功能关系, 一直是生物学研究的核心难题。

近些年, 谷歌 DeepMind 开发的 AlphaFold 在解决蛋白质折叠问题上有了质的飞跃。但是, 人体每个细胞内有超过 4000 万个蛋白正在表达, 它们往往协同工作, 而非单独完成任务。

“这些蛋白质之间如何协同决定生物现象? 它们折叠之后折叠会发生什么变化? 这些问题是目前 AI 算法没法解决的。”姜凯议告诉《中国科学报》。

姜凯议意识到, 如果从折叠变化入手, 可能更节省 10 年甚至更长时间才能找到答案。与其停留在这个“卡点”, 不如干脆跳出传统思维框架, 跳过折叠变化, 一步看到最后。

为此, 姜凯议开发了 AI 算法驱动蛋白质进化框架 EVOLVEpro。它结合蛋白质语言模型(PLMs)和回归模型, 可通过少量实验数据快速改进蛋白质活性。

大语言模型(LLMs)以“预测下一个词”为核心, 即根据已有文本信息预测下一个最有可能的词语。因此, AI 工程师在开发蛋白质的生物大模型时, 会借鉴这一逻辑预测下一个最可能的氨基酸。

然而, 在姜凯议看来, 这一逻辑在生物进化中并不适用, 因为进化不追求个体蛋白质的最优解, 而是群体适应性的平衡。“过于‘优秀’的蛋白质可能会消耗更多能量, 反而不利于整个群体生存。”

姜凯议等人在研究中放弃了解码, 选择直接在高维空间中进行线性回归, 利用高维空间中的信息推测并寻找更高活性的蛋白质。

研究团队通过对 6 种蛋白质进行测试, 验证了 EVOLVEpro 在 RNA 生产、基因组编辑和抗体结合应用中的表现和有效性, 真正取得了诸如抗体进化效率提高 40 倍等实验成果, 证明 EVOLVEpro 优于当前的方法。

挑战一群聪明人

高效进化 RNA 聚合酶是这项研究的亮点之一。

起初, 姜凯议的目标很简单, 用算法进化出比自然界的 RNA 聚合酶更好的版本即可。然而, 他的导师却将实验要求推向了一个更具“野心”的高度——直接对标美国生物技术企业莫德纳公司花费数年时间精心优化的蛋白酶突变体。

“这相当于我要用这个算法 PK 人类最聪明的一群生物工程师花了三四年时间想出来的解决方案。”姜凯议说。

当时, 莫德纳公司改造的突变体已经比自然界的突变体胜出四五十倍, 显然, 超越并非易事。

尽管在接受挑战后, 姜凯议仅用一个月就开发出在各个维度上都完胜自然界的 RNA 聚合酶, 但距离突破目标还有很长的一段路要走, 这其中面临非常多的挑战。

例如, 在进行 RNA 聚合酶的进化实验时, 培养细菌、表达酶、纯化蛋白……每一步都极其耗时且繁琐。“一名博士生努力一周, 可能只能纯化两到三个蛋白, 工作量非常大。”姜凯议说。但在这项研究中, 他用时两个多月共纯化了 60 个蛋白。

这样的效率, 仅靠传统方法几乎不可能实现。姜凯议想到了此前在另一篇文章中应用过的无细胞表达的高通量筛选系统, 其无

须细胞表达即可生成蛋白。但是, 这套系统工具的实验环境存在高浓度杂质, 例如镁离子和盐, 会对蛋白的性能产生意想不到的影响, 从而带来误导性的实验结果。

为避免偏差, 在每一轮进化筛选后, 姜凯议都会挑出最佳突变体, 用烦琐的传统方法再次进行纯化, 然后在正常的镁离子和盐浓度环境中重新表达。“如果没有这些校准工作, 那么这个实验可能就彻底跑偏了。”

严谨的科研态度, 使实验数据在面对工业级突变体时, 拥有了足够的竞争力和可信度。最终, 历时 5 个月, 他和团队利用 E-VOLVEpro 成功进化出一种比莫德纳公司突变体性能更优的 RNA 聚合酶。

7 年积累与沉淀

这是一项贯穿姜凯议整个科研生涯的研究。在美国读高中时, 得益于学校附近诸多的生物研究机构, 数理化成绩优异且好奇心强的姜凯议开始了对生物领域的探索。

2017 年, 他进入美国莱斯大学攻读生物工程学位, 并遇到了科研生涯的启蒙导师 Caleb Bashor。Bashor 从事合成生物学研究, 师承被誉为“美国合成生物学之父”的 James J. Collins。当 Bashor 第一次向姜凯议介绍自己的科研目标——“有一天要像编程硅基的电脑一样编程碳基的生物”时, 这个概念如同火花, 彻底点燃了姜凯议对生物研究的热情。

自那时起, 姜凯议便成了 Bashor 实验室的常客。姜凯议渴望利用高效准确的工具预测实验结果, 从而推动科研成果的实际应用。正是在这样的背景下, 开发 EVOLVEpro 的想法悄然萌生。

彼时, AI 还未发展“出圈”, ChatGPT、AlphaFold 等革命性 AI 技术也尚未问世。作为一名拥有生物学背景的本科生, 姜凯议与 AI 原本应该是两条不相交的平行线。但碰巧的是, 他身边几乎全是学计算机科学的“朋友”。

于是, 一节计算机科学课都没上过的姜凯议在与朋友的日常交流中, 逐渐掌握了支持向量机(SVM)、卷积神经网络(CNN)、深度学习框架 Transformer 等领域的知识。

2021 年 8 月, 姜凯议进入 MIT 攻读生物工程博士学位, 并加入哈佛大学医学院助理教授 Jonathan Gootenberg 和 Omar Abudayyeh 的实验室, 开启了科研生涯新篇章。

同年, 美国互联网公司 Meta 的 AI 蛋白质团队 ESM 也在美国《国家科学院院刊》发表了首个生物的大语言模型 ESM1b。紧跟 AI 研究发展的姜凯议敏锐地意识到, 机会来了。

然而, 由于该模型表现不佳, AI 浪潮仍未

的成果。坚持回答好生物学问题是最重要的。”

在导师的保护和指导下, 和生物相分离研究一起成长的容易, 没有承受太多的“分离焦虑”, 她逐渐成长起来, 并坚定了在这个研究方向做下去的信念。

探索没有触及的问题

2020 年, 留学多年的容易回到祖国。刚入职清华大学时, 新盖的实验楼还是空空荡荡的。她带着第一批研究生从零开始建设实验室, 就连实验室的图纸都是他们自己画的。

需要另起炉灶的, 不仅是实验室, 还有容易的研究方向。出站前, McKnight 叮嘱她: Be independent(要独立), 勇于探索一些过去没有触及的问题。容易思来想去, 最终选择了研究神经系统中的相分离。

神经细胞是生命体中最独特的细胞之一。它们看起来像一棵棵张牙舞爪的小树, 树枝的部分叫“树突”, 树干的部分叫“轴突”。用专业术语讲, 这样的细胞是有“极性”的, 其结构和成分表现出均匀的状态——这很容易让人联想到相分离中生物大分子的空间特异性分布。

而许多困扰人类的神经系统疾病, 也和相分离关系密切。例如阿尔茨海默病中“臭名昭著”的 β -淀粉样沉积, 就是一种蛋白质的固相聚集; 而近年来备受关注的渐冻症, 涉及的多个关键基因都经历了从可逆相分离到不可逆相分离的转变。

容易始终记得 McKnight 的科研理念: 只做两类研究, 要么是能改写教科书的, 要么是能转化成药物造福人类的。她希望通过生物相分离研究, 为人类对抗神经系统疾病探索一条新道路。

2023 年, 容易课题组主导的科研成果登上了《细胞》。当时他们敲除了 ATXN2 和 ATXN2L 两个基因后, 小鼠原本所具有的 24 小时昼夜周期规律便无法维持, 而这两个蛋白的相分离在细胞节律振荡的维系过程中发挥着极为关键的作用。

很多有趣的研究还在进行中。但对容易来说, 她想做好的不仅仅是发表更多的论文。

事实上, 近 10 年才开始加速发展的生物相分离领域, 还远算不上成熟。2021 年《科学》发表的那篇文章就指出, 有科学家质疑, 不同的人使用相分离研究中常用的荧光漂白恢复技术, 会出现同一种分子的恢复时间从几秒到几分钟不等的情况。他们认为这样的技术无法真正用于确认相分离的过程。

2021 年, 容易与清华大学副教授李丕龙在《自然-化学生物学》上发表观点文章, 系统梳理了相分离的研究方法, 并总结了相分离研究中的常见误区, 希望为更多研究人员提供参考。

“学界对生物相分离领域的质疑, 一个很重要的原因就在于工具、技术和方法的缺乏。很多

时候, 我们还在沿用传统的细胞生物学研究方法。但是生物相分离的研究, 必须回到生物体内, 回到不受伤害的生命结构和不受干扰的生命活动中去。这对研究者是很大的挑战。”容易说。

在这次亚洲青年科学家基金项目的申请中, 她在未来研究规划中写下了这样的目标: “希望能融合物理、化学等多学科知识, 开发更多的工具, 深入研究生物相分离相关的机制、功能以及在疾病诊疗方面的应用价值。”

这条路很难, 但她决心全力探索。

“盲目乐观”

在容易身上, 往往看不到那种“什么年龄必须做什么事”的执念, 和那种被人生进度条驱赶的焦虑感。

她在得克萨斯大学西南医学中心从事博士后研究一做就是 6 年, 可谓“超长待机”。事实上, 做到第 3 年时, 她就发表了不错的文章, 可以出站找工作了。“但我在这里很开心, 还想向导师学习更多东西。于是我留下来, 继续跟着他做很多充满挑战的事情。”她说, “我从来不觉得这是浪费时间, 我感到自己一直在成长。”

回国后, 容易依旧按照自己的节奏, 做着喜欢的事。科研之外, 她喜欢艺术, 喜欢从书本里汲取营养。当被问到科研工作是否遇到过“低谷”时, 她笑道: “没有低谷期, 至少在主观意义上没有。”然后又说道: “科研工作者的目标是理解大自然最根本的科学规律。所以我们像侦探一样, 提出假设后设计实验, 以验证或者推翻假设。过程中的反复和挫折都是很正常的, 只有耐心解决每一个问题, 才能接近事实的真相。”

在容易的实验室里, 各位“侦探”从来不缺天马行空的想法。她和学生们最近还在讨论, 能否从生物角度去实现科幻小说中的一些设定。

容易性格的养成, 得益于她足够“佛系”的父母。她的父母似乎永远对女儿抱有一份莫名的信任, 相信她可以做好各种事情。容易调侃说, 正是这份“莫名信任”, 赋予了她“盲目乐观”。以至于她在有段时间怎么都无法获得蛋白质结晶时, 想的却是“如果我这么努力都做不出来, 世界上应该没有人可以做出来”。结果没多久就被“打脸”了。

这样的容易, 笑起来总是格外舒展: “我的目标是成为一个更好的人, 做出可以让自己骄傲的科研成果。长远来看, 任何领域的兴衰都是自然规律, 很平常。能够在风云变幻中坚持走自己认为正确的路, 不断挑战自己, 挖掘更多潜力, 这种感觉简直太棒了!”

或许正是这种性格, 让容易免于“分离焦虑”, 在生物相分离这个饱受争议又充满魅力的领域, 快快乐乐走下去。

看“圈”



栏目主持: 雨田



王存玉 加盟北京大学临床医学高等研究院

北京大学医学部新闻网近日发布的消息显示, 中国工程院外籍院士、美国国家医学院院士王存玉已经出任北京大学临床医学高等研究院院长一职。

王存玉曾任美国加州大学洛杉矶分校(UCLA)牙学院副院长、口腔生物学和医学系主任、讲席教授。同时他也是 UCLA 工程学院教授, 肿瘤研究所和干细胞研究中心的成员。王存玉关于 NF-KB 转录因子调控癌细胞死亡和耐药的理论具有里程碑意义; 首次发现了三个组蛋白甲基化酶表观遗传调控成人干细胞的功能和命运。

北京大学临床医学高等研究院成立于 2023 年 8 月, 是北京大学独立类实体研究机构, 是集技术研发、成果转化、临床应用和人才培养为一体的综合性临床科技创新机构。



邱利民 任浙江师范大学校长

日前, 浙江师范大学官网“现任领导”栏目更新显示, 邱利民已任浙江师范大学校长。

邱利民曾任浙江大学生竺可桢学院常务副院长、能源工学系副主任, 能源与动力国家级实验教学示范中心主任、求是学院院长兼党委副书记等职务, 并于 2024 年 1 月担任浙江师范大学副校长(主持行政工作), 党委副书记。

他主要从事低温制冷机、大规模气体液化分离与 LNG 冷能利用、大功率电子设备高效冷却等基础与应用研究工作, 曾先后留学日本、德国、美国等, 在各国国际著名低温实验室从事研究工作。



祝效华 任西南科技大学校长

近日, 西南科技大学官网的消息显示, 祝效华已任西南科技大学校长。

祝效华主要从事油气井管柱力学、井下工具和岩石破碎学方面的理论与应用技术研究。他曾任西南石油大学机电工程学院院长助理、副院长, 发展规划处副处长, 机电工程学院院长, 副校长。

西南科技大学坐落四川省绵阳市, 是四川省人民政府与教育部共建高校、四川省人民政府与国家国防科技工业局共建高校, 被教育部确定为国家重点建设的西部 14 所高校之一。