

9月25日,美国霍华德·休斯医学研究所(HHMI)珍妮莉亚研究园的高级组长王萌团队迈出了长寿研究的一大步。他们发现了体细胞如何把环境信号传达给生殖细胞,继而传递给后代的秘密,并在《科学》以论文形式发表了揭示秀丽隐杆线虫长寿跨代遗传机制的研究。

这项研究是一场持续了五六年的持久战。这段时间里,王萌作了一个不寻常的决定:在2022年,从无需考核、资源充足的美国贝勒医学院Robert C. Fyfe 讲席教授、HHMI 研究员,转而成为珍妮莉亚研究园的高级组长——一个每7年需要考核一次的岗位。很多人不解,究竟是怎样的信念让她作出这样的选择。

就像对马拉松长跑的热爱一样,这位研究长 寿与衰老的科学家给出的答案是,她要跑出自己 的节奏。

### 一个分子侦探故事

谈到秀丽隐杆线虫的时候,王萌不禁嘴角上扬,眼睛里放出光来,那盈盈笑意给人春风扑面的感觉。

秀丽隐杆线虫是长度约 1 毫米、全身透明的虫子。在这个 小生物的帮助下,王萌致力于解 开衰老与长寿的谜团。

这项发表于《科学》的研究 始于一个意外发现。

一直以来,对于跨代遗传, 科学家关注的是生殖系统,但很 多跨代遗传的现象发生与环境 改变息息相关。当环境改变时, 尤其是发生和饮食相关的饥饿 反应时,最先强烈感受到变化的 是体细胞,而生殖系统应是受到 高度保护的。王萌经常感到困惑:最先对饥饿产生反应的躯体 与负责遗传的生殖系统之间存 在隔离,这时候跨代遗传是如何 发生的?尤其是像长寿信号这样 的躯体获得性特征,是如何跨代 传递给后代的?

2015年,王萌实验室的另一项研究成果发表于《科学》。他们发现了溶酶体中存在一种调控脂肪代谢的酶,其在肠道中的高表达可显著延长线虫寿命。将拥有这种溶酶体脂酶基因的长寿线虫和野生型线虫杂交后,在王

萌实验室从事博士后研究的张庆昊意外发现,其 后代在缺失转基因的前提下仍然表现出跨代长 寿优势,寿命延长18%。

这个意外发现让他们敏锐地猜测,在亲代线 虫中,这种溶酶体脂酶触发的信号可以诱导"长 寿表观记忆"的形成。

他们最终解开了谜团:当线虫处于易长寿的环境里,它的肠道会生成一种叫组蛋白 HIS-71的信号使者。这个小使者能突破肠道和生殖系统之间的关卡,钻进卵母细胞,然后在里面"写下"一条"长寿指令"——这条指令不会改变基因本身,却能像记忆一样传给后代,所以即使后代乃至于跨代中没有长寿基因,也能活得更久。

这是一个分子侦探故事,细节清晰、逻辑完整,同时也是一场持久战。王萌和张庆昊都想把这个谜团彻底解开。尤其是张庆昊,在王萌实验室搬到珍妮莉亚研究园后,为了不影响研究进程,他留守在贝勒医学院长达两年多。在好奇心的驱动下,他们摸索了很多不同的方法,最终成功打通了这个信号通路的上下游,把谜底真正挖掘了出来。

他们的工作有点"慢",但在王萌心里,耐心

**性科研赛道** 

跑

就是捷径。她说:"我们很多工作都是这样,像是解谜。很多线索摆在那里,但你不知道谜底,不知道它的完整图景。你不断地发掘新的证据,推倒曾经做过的假设,从各个方向摸索,到最后你就发现,所有的线索突然指向了同一个方向。那时就像到了过山车的顶点一样,所有的证据带着你越来越快地接近谜底。这时你会发现,原来之前所做的努力都是有意义的。"

这种"慢"也给了王萌不一样的回馈。一次在 美国杜克大学作完学术报告后,有学生听众告诉 她,她实验室的文章曾经被当作研究范文,供学 生学习怎么做实验设计、怎么把机理讲完整。王 萌很有感触,原来自己的工作不仅仅给予读者知 识,还能帮助新手建立一种做研究的风格,影响 他们从事科学的态度。

在实验室,王萌很庆幸有志同道合的学生和博士后研究人员。张庆昊就是其中之一。审稿人没有提到的问题,他想到了,然后去设计实验,主动挖掘、求证。

如今,张庆昊即将人职浙江大学基础医学院。王萌在朋友圈感慨说:"有趣的实验现象需要一双慧眼的留意,机制才会被抽茧剥丝地挖

掘出来。"

### 一开始就与长寿结缘

王萌的科研生涯,从一开始就与长寿和衰老 结下不解之缘。

在美国罗切斯特大学读博期间,她通过果蝇的一个突变基因发现了一条调节长寿的新信号通路。那也是一项由意外发现引发的研究。

在研究生轮转期间,王萌做了一个和应激反应有关的果蝇课题。整理果蝇瓶子时,她发现正常果蝇已经全部寿终正寝了,某个基因突变的果蝇还有很多只存活,并且看起来很健康。于是,她就在轮转结束后,把这个现象告诉了导师。尽管这并非课题组本来的研究方向,但在商量后他们打算深入研究这个突变体。

最终,他们解释了应激信号通路是如何和营养信号通路相互作用,从而对长寿产生影响的。两篇相关研究论文分别发表于《发育细胞》和《细胞》

多年后,王萌意识到,这些工作之所以成功,一个很重要的因素是遇到了很好的导师。导师给予她足够的空间,让她在新的方向上自由发展。如今,她也把这种风气带到了自己的实验室。

从美国哈佛医学院的博士后工作开始,王萌研究的模式生物从果蝇转向线虫。

为何会有这个转变? 王萌解释,线虫是通体透明的,可以在荧光标记后直接观察到大分子的生理变化;线虫的寿命很短,只有两三周,可以极大缩短研究周期;而且线虫是很好的高通量研究模型,可以在短时间内同时筛选很多条件,处理和分析大量数据。

她的博士后导师是 2024 年诺贝尔生理学或 医学奖的获得者、哈佛医学院遗传学教授加里· 鲁夫坎,也是一位研究兴趣广泛、鼓励自由创新 的导师。

不过,线虫研究的短板也是显而易见的。因为离转化医学很远,他们获取项目支持的难度远超以小鼠和人类为研究对象的方向。尽管线虫研究并不需要过多的经费,但他们还是会遇到困境。她有时也会跟团队成员开玩笑:"哪天实验室开不下去了,我就想办法弄一台显微镜回家,把车库改装了,在里面继续做实验。"

说这句话的时候,她没想到后来因为新冠疫情,实验室在很长一段时间内处于封闭状态。她不得不弄了一台显微镜,搬回家里继续做实验。回想起这段经历,她有点佩服自己:"即便在那种情况下,我想的仍是怎么能运一台显微镜回家。"

### 一项尚无人涉足的"手术"

平时一有时间,王萌总喜欢在实验室做点什么,哪怕只是把转基因线虫从一个盘子转移到另一个盘子,或者给这些线虫拍照。即使是一个小时的实验操作,她也会特别满足。

对此,儿子小时候很不理解,问她:"妈妈,你干这么多工作,不累吗?为什么不能多陪我玩会儿?"她给了一个无比简单的回答,让小朋友瞬间就理解了:"妈妈在实验室做实验,就跟你在家里玩乐高一样,不累。"

王萌深知自己的热爱所在。由于现在外出开会、讲座比较多,她经常遗憾不能有充裕的时间待在实验室做研究。

王萌的科研天赋早在研究生期间就已显露,她尤其擅长找到新的突破点。她的第一篇果蝇研究论文,聚焦"细胞自主调节",即细胞自身内部的调节活动,她的导师也建议她继续沿着这个方向深入。但她觉得:寿命调节是个体反应,应该会有不同的器官参与,是不是有未知的细胞非自主



王萌在实验室。

受访者供图

调节机制?如果把果蝇的各种器官,尤其是大脑解剖出来研究会怎么样呢?

为验证这个想法,她开始摸索一项尚无人涉足的"手术":在显微镜下用镊子解剖果蝇成虫的完整大脑。成年果蝇仅2.5毫米长,其大脑只有针尖那么大,她必须一只手固定果蝇头部,另一只手迅速剥离脑壳——动作稍慢或力度过大,果蝇的大脑形态就会改变,柔软的皮层就可能被破坏。

解剖完果蝇,王萌还要继续染色观察,完工就是半夜了。当她看到玻璃皿中漂浮的果蝇大脑显示出染色结果的时候,她难以抑制兴奋之情。这个研究也就是那篇发表在《细胞》上论文的核心内容。

她的导师也很震惊,直夸王萌的手太稳了, 完成了一项其他人从未有过的操作。王萌说,自 从她毕业后,导师的课题组里就再也没有谁能做 这个"手术"了。

过了很多年,在王萌多次学术报告之后的交流中,还有人提及:"原来那篇《细胞》论文是你做的呀,当年就觉得是很漂亮的工作!"

王萌的科研天赋,不仅在于稳定的双手,更 在于她乐于琢磨并改进现有方法。

读博期间,当系里买了新仪器,她就会是第一个吃螃蟹的人。她还会摸索新的方法,分享给他人。博士后工作期间,她需要定量检测特定基因的表达水平,实验指南要求用数万条线虫提取核酸,操作烦琐、时间漫长,但王萌却觉得有优化空间。她花了一周反复摸索,最终把线虫数量从数万条减到数百条,还验证了方法的可靠性。后来,她的新方法不仅在自己课题组沿用,还被其他实验室借鉴。

这并非多么巨大的创新,但能帮助很多人。

## 一切为纯粹科研

"落子无悔。"王萌一直相信这句话。

她很早就打算学生物学专业,当年在石家庄一中读初中时,她遇到了一位出色的生物老师。 那位刚刚从大学毕业的老师教了她很多知识,有 些是课本上都没有的。她意识到,这些正是她想 做的事情。

高三时,王萌获得一个保送清华大学的机会,但她拒绝了——因为那不是她想读的专业。这让她的父母很是着急——万一高考考不好呢?班主任也劝她,生物系毕业出路很窄。王萌的答复是"不后悔"。她还是去参加了高考,在1997年被北京大学生物系录取。

对于这个异于常人的决定,她只是觉得当年自己的心比较大。

她另外一件心大的事情,则是跳槽到珍妮莉 亚研究员。

其实早在 2018 年,王萌就已成为 HHMI 研究员,但她还是决定在 2022 年全职加入珍妮莉

亚研究园,因为这里有她更渴望的环境。这里的研究氛围很纯粹,科研人员不用,甚至不被允许去申请政府机构的基金,珍妮莉亚研究园提供所有的支持。她终于得到解放,可以把更多的时间投入实验室。

不仅如此,珍妮莉亚研究园还很重视开发新实验方法,有着非常友好的多学科交叉环境。这也是吸引王萌的地方。

至于王萌对长寿与衰老研究的执着,除了科研本身的吸引力,还藏着原生家庭的温暖印记。她的奶奶和外婆都是高寿老人,尤其是她的奶奶,活到了100岁。去世前几周体检时,医生还在惊讶老人的心脏像是50多岁人的心脏。她们也都是无疾而终。

王萌就想,若能把长寿的秘密揭示出来,就可以让更多人享受到这样的人生,而不仅仅属于像她的奶奶和外婆那样少数"中彩票"的幸运儿。

如今王萌对长寿和衰老的兴趣,已经远远超 出了家庭成员的影响,"到目前为止,还没有什么 别的事情比科学发现更有趣"。

#### 一贯主张跑出自己的节奏

王萌的科研动力早已不再是发表论文,而是 为了把问题弄清楚。

她在作学术报告时也不再展示已发表论 文的期刊,尽管她有不少论文发表在知名期刊 上。每当王萌作完报告,就会有学生或博士后 问她:"您的论文发表的期刊很好,为什么不展 示出来呢?"

王萌会告诉他们,报告中给出了 PubMed 数据库的文献编号或者论文的 DOI 编号,"如 果你想了解我们的工作,它能让你更快找到这 些文献"。

这并不是王萌的个人原创,而是她所在的 HHMI 的一贯主张,后者甚至要求来作报告的人 都要如此操作。 HHMI 一直鼓励成员及时将其研究成果

在预印本公开分享。最近,该机构的评审工作都开始以预印本为依据开展了,这也省了王萌每次屏蔽论文目标发表期刊的麻烦,"对我最大的影响就是终于不用再心疼发文章时的出版费了"。 王萌太认同这样的规定了。科学家的工作本

不应该因为研究人、小鼠抑或线虫而分高低,也不应该因为发表在哪个级别的刊物而分贵贱。但现实是,发表研究线虫的文章确实要难一些。

她认同 HHMI 的倡议,要让科学回归科学, 而非顶刊崇拜,希望其他人逐渐接受这样的理念 和做法。

发表《科学》论文已是寻常事,王萌反而对于有人在小红书上介绍这项最新研究激动不已。读到那个"我命由我不由天,但可能由爷爷午餐"的帖子,她在朋友圈写道:"为了看自己文章的报道,专门下载了小红书,不得不说这报道写得真是生动有趣啊!"

想到这个研究涉及的是卵母细胞,她不无调侃地说道:"'姥姥午餐'可能更准确些。"

王萌还是一位马拉松爱好者。2022年,她在美国休斯敦马拉松实现了个人突破,Personal Best(个人最好成绩)是3小时34分——这一成绩成功达标美国波士顿马拉松的参赛资格,而参加波士顿马拉松正是全球跑者梦寐以求的顶级荣誉之一。

在长跑的赛道上,她从不追随配速员,只想 奔跑在自己的节奏里;在科研的赛道上,她同样 如此。

她说:"如果总是看着别人,你可能会失去自己。就像跑马拉松,你只要心中有自己的目标,把握住自己的节奏,做到享受过程就可以了。"

# 读博5年,学会了与焦虑共处

# ■本报记者 王兆昱

一个深夜,复旦大学化学楼实验室,博士生 张璐正在对斑马鱼进行显微注射操作。一个手 滑,斑马鱼的眼睛"蹦"了出来。瞬间的惊悚和长 期积压的疲惫交织,让张璐的情绪骤然失控,又 哭又笑,吓坏了一旁的师兄。

这滑稽又心酸的一幕,是张璐5年博士生涯 最真实的一个缩影。自2020年起,她的生活轨迹几 乎固定在实验室与宿舍之间。在无数个看不到终点 的深夜里,她一次次捡起失败,独自坚持下去。 直到前不久,张璐终于迎来博士期间首个主

要成果的发表。为了这一刻,她记不清哭过多少次。如今文章已经发表,是否"如释重负",有"轻舟已过万重山"之感? 27岁的张璐只是淡淡一笑:"无论走到人生的哪个阶段,我都不觉得未来会比读博更轻松。但读博教会了我一件事——如何与焦虑共处。"

## 彩虹指路,精准手术

外科医生做手术,就像在大雾天开车。面对"血肉模糊"的人体组织,主刀医生要精准分辨病灶部位,弄清要切除的肿瘤和不能碰的血管、神经,任何一个微小失误,都可能造成难以估计的术后创伤。

这项于 8 月 27 日发表在《自然 - 光子学》 上的成果,恰似一幅清晰、多通道、实时的人体 导航地图,让医生在手术台上穿过"浓雾",抵 达目标。

张璐告诉《中国科学报》,新研究相比目前医生常用的方法——用小分子荧光染料单独标记出肿瘤,实现了三大突破。

一是常规荧光染料处于可见光区或近红外 一区,光的穿透能力不够强,仍像蒙着一层"薄雾"。尤其是深层的人体组织,更显模糊。新研究 则将成像窗口推至近红外二区,这是一个被证实"生物透明"的成像窗口,不管"浓雾"还是"薄雾",在这里都彻底消散了。

二是新研究利用稀土"铒"的配合物,实现了"多通道"成像。多通道意味着不是仅标记出肿瘤,而是区别标记出所有的组织结构。酞菁铒配合物看起来就像个"三明治",酞菁配体负责光的吸收,中间的"夹心"铒离子负责光的发射。团队对配体进行了一系列改造,同时保持铒元素不变,从而开发出一种新型分子调色板,并将其命名为"镧系彩虹(Lanbow)"。从此,"赤橙黄绿青蓝紫",不同结构各有不同美丽的颜色,尽收医生眼中。

三是新研究引入了人工智能模型,使这张人体地图"动"了起来。每秒钟的成像数据都能被即时、动态地处理,手术台上的任何变化都能丝滑地反馈给医生。

# 学科交叉,知易行难

依托复旦大学 AI for Science(人工智能驱动的科学研究)的学科交叉生态,将化学与人工智能深度融合,是这项研究的最大亮点。

除张璐外,论文另一位共同第一作者是复旦 大学计算与智能创新学院博士生程日。通讯作者 则是张璐的两位导师——复旦大学化学系教授 张凡、青年研究员王尚风,以及计算与智能创新 学院教授颜波、青年研究员谭伟敏。

然而,学科交叉,知易行难。尤其是合作伊始,学科间的"语言不通"是最大的挑战。

"前两次开会沟通有一种'驴唇不对马嘴'的感觉。"张璐回忆,化学团队熟悉染料的化学性质和成像的逻辑,但不知如何向计算机背景的伙伴精准描述想要的效果。直到双方互相学习了对方

学科的知识,磨合了几个星期,才逐渐把沟通的效率"提上来"。

这种磨合的阵痛,在研究快要收尾时达到了

顶峰。 2024年8月,复旦大学的大多数师生都在享受暑假,张璐却一直没有休息。为了完成整个研究最后一张图的实验,她和远在老家的程日联

手攻关。他们需要将构建好的深度学习神经网络融合在一个软件里,最终实现动态成像的输出。然而,意外出现了——激发光源和相机始终无法同步,导致数据紊乱,效果极差。

"那会儿时间特别紧。如果当晚没有调试成功,第二天一早染料的信号就会减弱,就要全部重来。"张璐回忆,尽管她和程日都非常努力,但连续四个晚上都没有做成这个实验。

第五个晚上,将近夜里12点,一直以来积压的疲惫和挫败感让张璐在实验室里哭了起来。这已经是她读博的第四年,看着身边同学纷纷发表论文、准备毕业,而这个她从博一就开始做的课题,到现在还看不到终点。

但哭不能解决问题,张璐很快冷静下来。 擦干眼泪后,她这个计算机基础非常薄弱的化 学"直博生",开始硬着头皮一点点研究代码 库。经过多番沟通和尝试调整代码后,问题终 于得到解决。

每个在别人眼中炫酷、前沿的学科交叉研究,背后都是枯燥、琐碎甚至令人崩溃的技术 难题。

# 迟来的"正反馈"

这个课题贯穿了张璐博士生涯的始终。 刚进组时,课题组里的师姐开发出一种稀土



铒的配合物。在两位老师——张凡和王尚风的指导下,张璐兴致勃勃地研究起了铒配合物体系,一口气合成出六七种新的铒配合物。

一次组会上,她向大家展示了这一系列新的 铒配合物。张凡敏锐地提出:"既然合成了这么 多,能不能把它用起来,构成一个荧光分子调色 板?"由此,后续的设想一步步铺开。

在做科研的世界里,失败是常态,"正反馈" 反而是一种奢侈品,这或许已是科研人默认的游戏规则。张璐也不例外。

"如果一定要说一个数字,我做过的所有实验大概只有 20%能体现在最后的文章里。"张璐笑了笑,"这是实验学科的普遍现象。"

除了实验失败的常态,投稿的路上也充满 荆棘

自今年开始投稿以来,这篇文章先后被拒稿 4次。中间有一次"被拒稿"让张璐印象尤为深刻——在投稿《自然 - 方法》后,期刊编辑虽然拒绝,但给了团队一次修改和重新投稿的机会。

在导师的悉心指导下,张璐花了很多时间精心修改了文章的切人点和叙事方式,补充了相关实验,怀着期待再次投稿,却又一次收到了拒稿信。

"毕不了业"的担忧如影随形。张璐看着身边

张璐(前排右一)和实验室成员。

的同学都有产出,自己却一直"死磕"一个课题看不到终点,就好像一场没有里程标志的马拉松,不知道自己跑了多远、还要跑多久。

受访者供图

偶然的一天,张璐刷到一句话,"比较是偷走幸福的贼"。从那一刻起,她决定不看周围的人在干什么,而是专心把这篇文章做出来。

"如何与焦虑共处?这是我在读博期间学到的最重要的事。"张璐告诉《中国科学报》,在老师的建议下,她会去跑跑步放松一下。每当她感到疲惫时,看到实验室一起工作的兄弟姐妹,她都会再次充满力量。

和读博一样,"人生是大型的试错,无意中的 正确是上天的奖励"。张璐总结,读博让自己做事 的能力提升了,对结果的期待降低了,"这样就不 会受太多伤"。

目前,张璐仍在推进手头上的另一个课题, 为博士毕业做准备。 对她而言。成果的发表不过是毕业的通行

对她而言,成果的发表不过是毕业的通行证,未来的路依然漫长。

"每个人就像电影《浪浪山小妖怪》里的小妖怪,推不倒人生的万重山。"张璐说,"我们能做的,仅是背起小小的行囊,走过这段属于自己的平凡之路。在路上,学会与自己和解、与焦虑共存。"