



AI 加持,找到延缓帕金森病新靶点

■本报见习记者 江庆龄

帕金森病(PD)是全球第二常见的神经退行性疾病,仅次于阿尔茨海默病。据统计,到 2040 年,全球 PD 患病人数将达 1300 万,其中约一半病人在我国。然而,传统药物和手术治疗仅针对 PD 的症状进行治疗,无法延缓疾病进展。因此,找到 PD 致病的深层原因并开展针对性治疗,不仅是一个科学问题,更是一个社会议题。

复旦大学附属华山医院教授郁金泰团队联合复旦大学脑科学转化研究院教授袁鹏团队、中国科学院上海有机化学研究所研究员刘聪团队,首次发现了 PD 全新治疗靶点 FAM171A2,并找到了潜在的小分子药物,有望在疾病早期对 PD 进行干预,延缓疾病进展。相关研究近日发表于《科学》。

中国科学院院士、复旦大学科学技术研究院院长彭慧胜表示:“这项进展不仅在科学发现上意义重大,还具有临床应用价值,将在很大程度上提高病人的生活质量。”

发现原始创新靶点

既往研究表明,病理性的 α -突触核蛋白是 PD 的关键致病蛋白,当其发生错误折叠并聚集在一起时,会破坏神经元正常功能,导致神经元死亡,而且该蛋白还会像种子一样散播,入侵邻近的正常神经元。当致病蛋白传播到中脑黑质区域时,可致多巴胺能神经元死亡,从而导致动作迟缓、静止性震颤、肌强直等运动症状出现;当致病蛋白传播到大脑皮层时,则会出现记忆力下降等认知障碍症状。

郁金泰介绍:“PD 病人的临床病程长达 10 到 20 年,在典型运动症状出现前,就已经出现了病理性的 α -突触核蛋白聚集的情况,如果能及早发现,就可以更早地对疾病进行干预,延缓疾病进展。”

为此,郁金泰带领团队从大规模人群的全基因组关联分析中发现了 PD 风险基因 FAM171A2,其功能此前从未被报道过。

通过 PD 患者临床样本分析及一系列体内内外实验,研究团队发现并证实了神经细胞膜受体 FAM171A2 蛋白是促进病理性的 α -突触核蛋白传播的关键。在神经元细胞膜上,FAM171A2 像智能识别门一样,可选择性结合病理性的 α -突触核蛋白,并携带其进入神经元,诱导神经元内单体形式的 α -突触核蛋白发生错误折叠,造成神经元死亡和其在神经元间的传播。值得一提的是,当敲除小鼠神经元上的 FAM171A2 时,小鼠帕金森样症状显著缓解。

此外,研究团队利用蛋白质结构预测和虚拟筛选技术,从 7000 余种小分子化合物中成功找



研究人员在实验室。研究团队供图

到一种小分子,可有效抑制 FAM171A2 蛋白和病理性 α -突触核蛋白结合,并抑制多巴胺能神经元对该致病蛋白纤维的摄取。

《科学》杂志审稿人指出,识别病理性的 α -突触核蛋白聚集体的神经受体是 PD 研究领域的“圣杯”,它能提供阻断病理传播并延缓疾病进展的治疗方法。该研究探讨了个至关重要且具有重大意义的科学问题,是一项非常有趣、新颖、重要且具有转化意义的研究。

多学科团队强强联合

“这项研究有望在疾病的临床前期、前驱期和临床期通过靶向抑制原始创新靶点 FAM171A2,阻断病理性的 α -突触核蛋白传播,延缓 PD 进展。开发靶向 FAM171A2 的新药则有助于构建更完善的 PD 标本兼治的治疗新体系。”郁金泰告诉《中国科学报》。

耗时 5 年发现全新药物作用靶点,在郁金泰看来,是多学科深度融合、科研范式创新的必然结果。其间,论文一作、复旦大学附属华山医院博士后吴凯敏,也从一名在读博士生成长为即将出站的科研人员。

“我们确定 FAM171A2 是 PD 的风险因素后,用了一年时间,始终无法探明其调控 PD 进程的具体机制,后来在袁鹏教授的指导下,慢慢摸清了方向。”吴凯敏回忆,“而确定 FAM171A2 是一种神经细胞膜受体的分子和生化实验,则是在刘聪老师的帮助下推进的。”

郁金泰指出:“现代医学研究往往涉及多学科的知识和技术,只有与其他领域的专家合作,互相借鉴并拓宽研究思路,才能取得更好的研究成果。”

近年来,结合复旦大学在 AI for Science(人工智能驱动的科学)方面的布局,郁金泰团队与多个学科团队合作,形成了一支由神经临床医生、AI、数学、脑科学等专家组成的多学科交叉融合创新团队。此次研究中,团队一方面利用 AlphaFold 预测了 FAM171A2 同 α -突触核蛋白的具体结合位点,从而帮助阐明了 FAM171A2 的作用机制;另一方面,利用 AI“一网打尽”可能的分子,从海量分子中快速锁定符合条件的目标,在发现全新分子的同时,大幅缩短实验周期。

“目前,我们正在结合冷冻电镜等方法,解析真实的蛋白和分子结构,同时计划将小分子化合物的种类从 7000 余种扩展至 30000 余种,以期找到更高效、副作用更小的小分子。”郁金泰补充道。

从实验室走向临床应用

“FAM171A2 受体的发现,标志着我国生物医药领域在 PD 的‘原创靶点发现—机制解析—产品开发’这一全链条自主创新道路上实现了重大突破。接下来,需要通过‘产学研医’的结合,将科学突破转化为造福更多病人的治疗手段。”复旦大学附属华山医院院长毛颖强调。

目前,郁金泰团队已申请了基于干预 FAM171A2 治疗 PD 的国际专利,并计划在接下来的几年内,集中力量全面、系统地开展寻找治疗 PD 的小分子药物、抗体以及基因治疗手段的临床前研发工作,并进一步将相关成果推向临床试验和临床应用,进而建立全球首个能够有效阻断 PD 进展的创新性治疗手段。

“这项研究最重要的意义在于,我们‘从 0 到 1’发现了一个全新的蛋白靶点,但距离临床应用还有很多工作需要完成,临床前的概念验证等环节同样十分重要。”郁金泰说。

同时,团队将进一步明确 FAM171A2 蛋白的神经系统生理和病理功能,研究为其他 α -突触核蛋白疾病以及神经退行性疾病寻找新治疗靶点的可能性。

“我们未来的目标是深入研究靶向 FAM171A2 的策略,力争在神经退行性疾病治疗方面作出里程碑式的贡献。”郁金泰期待,通过多方的共同努力,找到应对 PD 等神经退行性疾病的更好方法,为患者及其家庭带来更多帮助。

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1126/science.adp3645>

六部门:推动我国海洋能规模化利用

本报讯(记者冯丽妃)2月24日,自然资源部会同工业和信息化部、中国科学院、国家能源局召开《关于推动海洋能规模化利用的指导意见》(以下简称《指导意见》)联合新闻发布会。

《指导意见》由自然资源部、国家发展改革委、工业和信息化部、财政部、中国科学院、国家能源局联合印发,提出了推动我国海洋能规模化利用的重点任务和政策举措。

《指导意见》提出力争到 2030 年,海洋能装机规模达到 40 万千瓦,建成一批海岛多能互补电力系统和海洋能规模化示范工程,海洋能应用场景不断拓展丰富,形成系列高效、稳定、经济的海洋能技术装备产品,海洋能规模化产业化发展的法律、政策、标准体系和市场环境进一步健全完善,培育一批具有较强技术研发能力和全球竞争力的海洋能规模化开发利用企业。

《指导意见》提出“科学核算、规划引领,创新驱动、迭代优化,试点先行,提升规模,政策引导、市场主导,统筹协调、合力推进”五条原则,

在核算资源潜力、科技创新引领、开展试点示范、产业发展环境、开放合作发展五方面部署了重点任务。

会上,中国科学院重大科技任务局副局长陈亮表示,近年来,中国科学院积极支持研究机构开展海洋能融合应用研究与推广,如中国科学院广州能源研究所研发的“鹰”波浪能供电平台、多型号海洋能供电浮标实现了应用和市场推广。2024 年,中国科学院设立关键核心技术攻关先导专项,聚焦海岛建设开发能源短缺难题,开展波浪能多能互补供电关键技术攻关,为进一步优化海岛能源结构提供技术支撑。

陈亮表示,下一步,中国科学院将围绕落实《指导意见》任务部署,进一步布局海洋能与海水淡化、海上油气平台、防波堤等方面的融合应用,加快开展漂浮式海上风电与波浪能融合发展示范应用,推动“海洋能+”发展模式,将海洋能开发利用打造成为海洋领域新质生产力。

国内首套 360° 无死角船舶之“眼”亮相



工作人员调试船舶“慧眼”。哈尔滨工程大学供图

本报讯(记者温才妃 通讯员霍萍)记者从哈尔滨工程大学获悉,近日,一款由该校智能学院科研团队研发的国内首套可以 360° 无死角观看、监测海面及海洋环境的船舶之“眼”亮相,顺利完成海上无人船舶科研试验项目的目标识别任务。

这款“慧眼”不但在白天能看得远、看得准,在夜晚或大雾等极端海况下,同样表现出色,可以全天候对海上目标进行远距离实时识别与监测。

船舶“慧眼”是研究团队历经 14 年技术攻

关所研制的高分辨率多模全景视觉系统。“该系统聚焦无人化、智能化背景下智能视觉感知系统的关键难题,破解了环境感知、目标探测等技术应用领域‘看不见’‘看不清’和‘看不懂’三大难题。”项目负责人、哈尔滨工程大学智能学院院长蔡成涛说。

据介绍,该系统成功预判并预警了数次因视野盲区所导致的船舶碰撞,已成功应用于科研试验船“海豚 1”,并在多家企业的视觉航海感知系统、拖轮上的视觉自主靠离泊环境感知系统、安防监控系统中得到了应用。

凝聚“微”力量,与国家需求同频共振

■钱韦

中国科学院与“两弹一星”纪念馆,建于北京东北部中国科学院大学雁栖湖校区内的怀柔火箭试验基地旧址,见证了新中国科技事业的艰难起步与辉煌成就。我曾 4 次前往参观学习,每一次都有不同的感悟。

我至今记得,2017 年初次造访时就被老一辈科学家艰苦奋斗的精神所触动。他们在偏远的郊区进行火箭试验,在简陋的条件下做出举世瞩目的成就,令人肃然起敬。2022 年,我带着中国科学院微生物研究所(以下简称微生物所)新任 PI(课题组长)瞻仰纪念馆,再次感受到老科学家们隐姓埋名、甘于奉献的情怀。2024 年纪念馆改造升级后,我又两次到访,漫步于馆内,凝视老一辈科学家的手书、生活用品以及他们用过的手摇计算机等设备,仿佛穿越时空,看到他们争分夺秒、夜以继日攻坚克难的奋斗场景。

“两弹一星”是国家重大需求的象征,老一辈科学家用短短 8 年时间实现了从决定研制原子弹到研发成功的壮举,使中国从落后的农业国迅速崛起,拥有了国际领先的技术,至今仍维护着中国的国家战略安全。

事实上,微生物所发展历史上 3 次大的“飞跃”,每一次都与国家需求同频共振:

20 世纪五六十年代,在戴芳澜、方心芳等老一辈科学家的带领下,新生的微生物所开领域之先,在作物病害防治、酿酒、“人造肉”等工农业生产领域取得突破性成就,为研究所的蓬勃发展奠定了坚实基础。

20 世纪 70 至 90 年代,微生物所坚持服务生产的宗旨,自力更生,在维生素 C、糖化酶、谷氨酸及植物病害防治、军舰除锈等多个方面取得重大进展。特别是 1985 年,维生素 C 二步发酵法以 550 万美元的高价创下当时我国民用技术出口纪录。

在新时期的抗疫科技攻关中,微生物所积极响应国家需求,构建了从病毒机制研究到疫苗、抗体药物开发的完整创新链条。研究所开发的抗体药物和疫苗获全球多个国家的紧急使用授权,为全球疫情防控贡献了“中国智慧”和“中国技术”。

当前,生物技术已成为国际竞争的焦点领域之一,许多国家将关键生物技术视为与芯片同等重要的战略资源。建设生物技术强国,是时代的呼唤,也是我们这一代人的责任和使命。

首先,微生物学作为一门基础学科,在生物制造、生物农业、生物医药、生物能源等领域具有广阔应用前景。生物学的五大特征——繁殖速度快、单细胞为主、易于操作、适应性强、多样性丰富,使其成为生物技术发展的重要基石。

其次,当前国际形势极其复杂,一些国家试图通过“小院高墙”对我国实施技术封锁。面对这样的挑战,我们必须保持清醒的头脑和坚定的信念,以国家重大需求为导向,发展关键生物技术。

最后,我国科研实力仍有待提升,且地区发展不平衡问题突出。我们拿到的科研经费都是国家的税收,是人民辛勤劳动的成果。因此,我



20 世纪 60 年代,微生物所严正(左)和陶增鑫在工厂做维生素 C 绿色发酵实验。微生物所供图

们有责任用自己的科研成果为国家推进乡村振兴和现代化贡献力量。

如何才能作出贡献?一是以国家重大生物需求为导向,紧盯关键核心技术,发展以关键核心技术为导向的基础微生物学研究,解决人民生命健康和经济社会可持续发展的实际问题。

二是改革科研组织模式,推动协同创新。协同创新不是简单的分工合作,或者谁听谁的,而是在创新链上合理布局,形成合力,如概念突破、理论发展、技术转化等不同环节和领域的科学家紧密协作、聚力创新。

三是继承和发扬“两弹一星”精神,像老一辈科学家一样有“干惊天动地事,做隐姓埋名人”的无私情怀,把个人理想融入国家科学事业中。

与国家需求同频共振,微生物所的许多科学家都以实际行动诠释了个人担当。如方荣祥院士为解决马铃薯病毒问题,毅然从流毒病毒研究转向植物病毒研究;郭惠珊研究员目睹新疆农民因棉花黄萎病愁眉不展,从植物病毒学转向病原真菌研究,首创跨界 RNAi 病害防控技术;马俊才研究员从技术员做起,40 年如一日不断开拓,牵头打造了日访问量达数百万的中国生物技术网,牵头建设了国家微生物科学数据中心,并成功吸引世界微生物数据中心落户中国;王奇慧研究员在抗疫科技攻关中,连续半个月昼夜不分地坚守实验室,因过度劳累致高频失聪……

在中国迈向科技强国的关键时期,我们需要兼具国际视野、创新精神与家国情怀的科学家,为中国的科技强国之路注入源源不断的动力。建设科技强国,凝聚“微”力量,我们要挺起腰杆,勇于担当,抢占科技制高点,与国家需求同频共振,为国家和世界微生物学的发展作出实实在在的贡献。

(作者系中国科学院微生物研究所所长,本报记者冯丽妃采访整理)

研究发现中等质量黑洞存在的直接证据

本报讯(记者甘晓)中国科学院国家天文台副教授黄洋联合多家科研机构的研究人员,通过搜寻从球状星团中被喷射的高速星,为“隐匿”已久的中等质量黑洞的存在提供了直接证据。近日,相关研究成果作为封面文章发表于《国家科学评论》。

在宇宙中,由大质量恒星死亡形成的恒星级黑洞存在于每个大型星系中心的超大质量黑洞早已为科学家所知。质量介于二者之间的中等质量黑洞通常被认为是恒星级黑洞成长为超大质量黑洞的关键中间环节,但目前只发现了少数存在争议的候选体。这类黑洞究竟是否存在,一直困扰着天文学家。

科研人员介绍,球状星团被认为是中等质量黑洞最理想的“藏身之所”。早在 20 世纪初,科学家就利用美国哈勃空间望远镜搭载的超高分辨率的太空望远镜影像观测对球状星团 M15 进行了观测,并推测 M15 中心可能存在一个重达

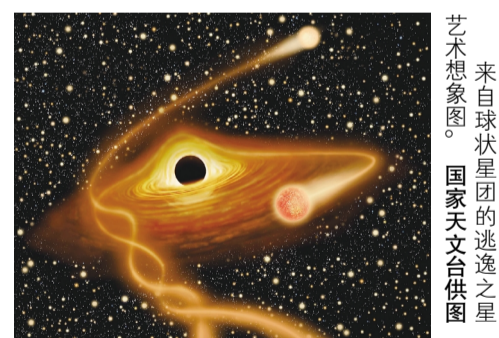
1700 至 3200 个太阳质量的中等质量黑洞。

对此,许多研究团队提出质疑。因此,想要证实 M15 中心存在中等质量黑洞,需要更接近星团中心的观测数据。

在最新发表的论文中,研究团队提出,利用中等质量黑洞可以撕开紧邻它们快速绕转的邻近双星的“引力弹弓效应”(希尔机制),限制中心质量的集中范围。

研究团队基于欧洲航天局“盖亚”卫星和我国郭守敬望远镜的数据,分析了近千颗高速星及银河系百余颗球状星团的轨道演化,发现高速星 J0731+3717 约 2000 万年前以接近 550 公里/秒的超高速从球状星团 M15 中被弹射。同时, J0731+3717 的化学丰度和年龄与 M15 高度一致。

研究团队推测,球状星团中弹射如此高速的恒星,需要一个邻近双星,从数千个太阳质量的中等质量黑洞的一个天文单位附近经过时被强大潮汐力撕开,一颗星被黑洞捕获,另外一



来自球状星团的逃逸之星艺术想象图。国家天文台供图

颗星被高速弹出。这个独特的发现利用引力弹弓效应首次把数千个太阳质量限制在几个天文单位之内,因此不可能是数千个中子星/恒星级黑洞,而只能是一个黑洞,即 M15 中心确实存在一个中等质量黑洞。

业内专家认为,该研究通过发现首颗恒星级星团中引力弹弓效应弹射的高速星,打通了中等质量黑洞存在证据链的“最后一环”。

相关论文信息:
<http://doi.org/10.1093/nsr/nwae347>

“雅典娜”发射在即,计划在月表最南端着陆



本报讯 近日,一项私人太空任务将启动,其目标是到达月球表面最南端。由美国直觉机器公司制造的“雅典娜”月球着陆器,计划于 2 月 26 日搭乘美国太空探索技术公司(SpaceX)的“猎鹰 9”火箭,从肯尼迪航天中心发射升空。

去年,直觉机器公司成为首个成功登陆月球的私人公司,其研发的“奥德修斯”着陆器在月球南极附近着陆。尽管着陆器仍在运行,但“奥德修斯”在着陆过程中发生了倾斜,限制了仪器收集的数据量,导致任务时间缩短。

该公司希望“雅典娜”3 月底的这次着陆能更平稳一些。其计划着陆点位于月球山 Mons Mouton 附近,距离月球南极约 60 公里,这将使“雅典娜”成为有史以来在月球最南端着陆的航天器。如果成功着陆,它将在月昼(约几周)期间运行。随着月夜到来,它将失去电力。

“雅典娜”将携带来自美国国家航空航天局(NASA)和其他私人公司的十多台仪器,并开展相关研究任务。一旦“雅典娜”成功着陆,NASA 的一台仪器将钻入月壤深达 1 米处采集样本,随后分析其中的水沉积物和其他化学物质。NASA 希望了解这些资源是否足够丰富,未来能否供宇航员使用。

几辆小型月球探测车将在着陆点附近工作。比如,日本公司 Dymon 研发的花盆大小的 Yaoki 探测车,重量仅为 0.5 公斤,是有史以来最

轻的月球探测车。由美国太空公司“月球前哨”建造的重达 10 公斤的移动自主勘探平台(MAPP)将创建着陆点的 3D 地图,同时测试由诺基亚建造的 4G 电话网络在月球环境中的功能。MAPP 顶部将搭载一个由美国麻省理工学院研究人员制造的蚂蚁大小的微型机器人,它将在 MAPP 行驶时记录其温度。

直觉机器公司还将部署一个手提箱大小的名为 Grace 的跳跃机器人,它将进行 4 次跳跃,最高跳至 100 米高空,行进约 200 米,最终降落在永久阴影区的深坑中。科学家已发现的证据表明,这些温度不超过 -170°C 的区域含有可用的冰沉积物,但这里从未被直接探测过。Grace 将在这个深约 20 米的坑底扫描约 45 分钟,然后跳出。(文乐乐)