

用“分子机械臂”给药物“换房梁”

■本报记者 叶满山

“你知道吗？我们常用的降压药利血平、非甾体抗炎药吲哚美辛、治疗偏头痛的舒马曲坦，甚至抗癌药物长春新碱，这些看似毫无关联的药物，都藏着一个共同的‘分子密码’——吲哚骨架。”在兰州大学天然产物化学全国重点实验室的会议室里，曾会应教授拿起一支笔，在白板上画下一个由六边形和五边形组成的环状结构。“这个像‘云朵’一样的分子结构，是70多种临床药物的核心骨架，也是我们团队钻研6年的‘老朋友’。”

近日，曾会应带领团队与加拿大麦克吉尔大学教授李朝军合作，开发出一种面向吲哚分子的精准骨架编辑新策略——不仅能像“换房梁”一样替换吲哚骨架上的关键碳原子，还能同步完成“精装修”，为药物研发和天然产物合成开辟了新路径。相关论文发表于《科学》。

“云朵”骨架里的大文章

在有机化学的世界里，吲哚骨架有着“明星分子”的地位。它由一个苯环（六边形）和一个含氮的吡咯环（五边形）稠合而成，因结构酷似天空中的云朵，被曾会应团队亲切地称为“分子云朵”。

“别看结构简单，它的生物活性却非常丰富。”曾会应解释道，吲哚骨架广泛存在于天然产物、药物分子和生物活性分子中，从植物中的生物碱到人体内的神经递质血清素，都有它的身影。

据统计，全球临床使用的药物中，超过70种具有吲哚骨架。但传统分子修饰方法，大多只能在吲哚骨架的“外围”做文章，如添加一些化学基团，就像给房子刷油漆、装窗帘，却无法改变房子的核心梁柱。

“如果发现药物的‘骨架’有问题，如活性不够、副作用大，传统方法只能推倒重来，不仅耗时耗力，还会大幅增加研发成本。”曾会应说，这正是团队多年来想要突破的瓶颈。

2020年，曾会应团队正式启动吲哚骨架

编辑研究。彼时，全球分子骨架编辑研究刚刚起步，大多集中在原子插入或删除，还没有人能实现吲哚骨架关键位点的精准置换，更别提同步引入功能基团了。“我们当时就想，能不能找到一种方法，既不破坏吲哚的核心结构，又能精准改造它的关键部位，让‘老骨架’焕发‘新活力’。”曾会应说。

从30%到96%： 一支LED灯照亮科研之路

“一开始，产率只有30%，副产物还无法确定，我每天在实验室重复实验，却看不到希望。”论文共同第一作者、兰州大学博士研究生张铃想起最初的研究，依然历历在目。这位来自贵州的女孩，从本科阶段就加入曾会应课题组，整整5年时间，她的科研生活几乎都在围着吲哚骨架转。

张铃记得，刚接手项目时，师姐留下的实验数据显示，反应产率最高只有30%。“30%的产率意味着大部分原料都浪费了，这样的方法根本没有实用价值。”张铃说，那段时间，她每天要做十几个实验，尝试不同的添加剂、溶剂、反应温度和光的波长，却始终无法突破产率瓶颈。

每当张铃感到迷茫时，曾会应总会耐心开导：“科研路上遇到困难是常态，重要的是找到问题关键。”团队成员也没有放弃，他们一起查阅文献、讨论机理，几乎试遍了实验室里能用的试剂。在一次偶然尝试中，转机出现了。团队发现，反应的关键可能在于某种光源。

“我们当时用的是常见的紫外灯(254nm和365nm)和蓝光灯(405nm)，产率一直上不去。有一天，我突然想到，会不会是波长不合适。”曾会应说，团队随后采购了不同波长的LED灯，从254nm到425nm逐一测试。当他们换上280nm的LED灯时，奇迹发生了——反应产率从30%一下子提升到80%以



曾会应（左一）与团队成员在实验室。
叶满山/摄

上，部分底物产率甚至达到96%。

“那是我最高兴的一天！”张铃兴奋地说，“我们用的就是市面上能买到的普通LED灯，没想到这么一个小小的改变，竟然解决了困扰我们一年多的难题。”更让团队惊喜的是，这种方法不仅产率高，还具备良好的底物兼容性——无论是带有供电子基团、吸电子基团的底物，还是空间位阻较大的底物，都能顺利反应。

但新的挑战接踵而至：反应机理是什么？“我们知道反应能成功，但不知道具体反应过程是怎么发生的。”曾会应说，为弄清楚反应的“来龙去脉”，团队又花了一年时间。他们通过同位素标记实验，用碳-13标记关键碳原子去向，还分离出反应中间体，结合密度泛函理论(DFT)计算，终于揭开了反应的神秘面纱。

原来，团队巧妙利用天然色胺侧链的结构特点，将其设计成“分子机械臂”。在280nm LED灯的照射下，这个“机械臂”会像吊塔一样，将需要置换的碳原子“抓”到指定位置，同时将新的功能基团“送”上去，同步

实现“单碳置换”与“位点功能化”。“这就好比给房子换梁时，顺便把装修做好，既节省时间，又提高效率。”曾会应比喻道。

4步合成的“奇迹”： 从实验室走向药物研发

“如果说产率突破是重要一步，那么将方法用于天然产物全合成或药物分子构建，才是检验真正合成价值的关键一步。”曾会应说，为验证方法的实用性，团队将目光投向一种结构复杂的四环天然产物——单萜吲哚生物碱白坚木胺。此前全球最短的合成路线需要9步，总收率较低。

“我们想，能不能用新方法缩短合成路线、提高合成效率。”曾会应说，2023年的一天，他在回家的路上突然想到一个思路：先做一个简单的模型底物验证可行性。曾会应立即联系张铃，让她尝试合成环己酰胺底物。“我当时还挺紧张的，怕做不出来。”张铃说，没想到实验非常顺利，环己酰胺底物的反应效果很好。

有了模型底物的成功经验，团队信心大增，开始向白坚木胺全合成发起冲击。张铃从简单的化工原料醛出发，一步步构建分子结构。“最关键的一步就是我们的骨架编辑反应，‘分子机械臂’一下子就构建出白坚木胺的核心骨架。”张铃说，最终，团队仅用4步就完成了白坚木胺全合成，创下最短合成路线纪录，并大幅提高总收率。

“这个结果让我们非常振奋！”曾会应说，这意味着该方法不仅在理论上具有创新意义，还能真正应用到复杂分子的合成中，为天然产物全合成提供了新思路。更重要的是，它还能用于药物分子的后期修饰——通过精准改造吲哚骨架，快速优化药物的活性，降低研发成本。

相关论文信息：
<https://doi.org/10.1126/science.aec3587>

探测全球地质资源， 首个“地质星座”来了

本报讯(记者刁雯蕙)近日，2026年中国航天大会在四川成都举行。会议期间，清华大学深圳国际研究生院与中国自然资源航空物探遥感中心、中国科学院大学杭州高等研究院、中国地质大学(武汉)、天仪空间等单位建立战略合作关系，共同建设国际首个地质资源环境遥感卫星星座——地质星座。

地质星座由部署于太阳同步轨道、中低倾角轨道及极地低轨的高光谱、合成孔径雷达、地球物理三个星座系统组成，形成多轨道、多高度、多模式的协同观测网络，构建起全球地质资源环境要素的探测能力，为地质资源勘探、地质环境监测、地质灾害预警提供全要素、全天候、立体化的遥感数据支撑，助力全球可持续发展。

据介绍，地质星座将高精度测量全球地表几何形变，通过低成本、高性能的卫星组网，提供标准化专题数据产品，支撑地质调查、资源勘查、环境监测等多场景应用和产业开发。

汉坦病毒人传人风险较低，公众无需过度恐慌

■王月丹

近日，大西洋上的一艘邮轮出现汉坦病毒聚集感染事件。截至5月5日，病毒已造成3例死亡、1例重症，感染者均出现严重急性呼吸道疾病症状。这一事件让汉坦病毒进入公众视野，也为全球公共卫生防控敲响警钟。

那么，汉坦病毒究竟有多危险？人们在居家或外出旅行时，又该如何做好防护、预防感染呢？

汉坦病毒感染可引发的疾病

汉坦病毒具有严格的宿主特异性，不同类型的病毒对应不同啮齿类动物宿主。目前，全球已发现数十种汉坦病毒基因型，主要宿主为黑线姬鼠、褐家鼠、大林姬鼠、鹿鼠等鼠类。汉坦病毒在鼠类体内长期潜伏携带，鼠类终身排毒，其唾液、尿液、粪便等排泄物中均含有大量病毒，是人类感染的最主要源头。

不过，研究表明，汉坦病毒感染作为传染源的概率极低。尽管存在人传人案例，但此类情况比较少见，一般无需担心人际直接传播引发大规模疫情。针对大西洋邮轮汉坦病毒疫情事件，世界卫生组织明确说明，此次疫情直接人传人的风险较低。

汉坦病毒感染全年均可发生，春季和秋冬季为发病高峰。农民、野外作业人员、环卫工人、仓储管理人员、老旧小区居民等群体，因接触鼠类概率较高，属于高危感染人群。

该病毒感染人体后，主要引发两类严重传染病，分别为肾综合征出血热和汉坦病毒肺综合征。二者感染的汉坦病毒型别和临床症状差异明显，但均属于急性重症传染病，防控难度大、致死风险高。

肾综合征出血热又称流行性出血热，是

我国重点防控的乙类传染病，也是汉坦病毒感染最常见类型。该病潜伏期一般为4至46天，平均7至14天，病情进展迅速，若未及时救治，患者可因急性肾功能衰竭、休克、大出血等并发症而死亡，整体病死率约1%至5%，重症患者病死率更高。

汉坦病毒肺综合征主要表现为美洲地区，此次邮轮聚集感染的表现正是此类型。我国目前少有该类型本土病例报告，但随着国内外人员流动日益频繁，输入性风险持续存在。值得警惕的是，密闭、人员密集环境会加速汉坦病毒气溶胶传播，容易引发聚集性疫情。

疫苗为何无法预防此次疫情

汉坦病毒主要通过呼吸道气溶胶、黏膜、破损皮肤侵入人体。病毒进入人体后，免疫系统会激活巨噬细胞、NK细胞、树突状细胞等免疫细胞，分泌大量I型干扰素、炎症因子等，通过天然免疫方式抑制病毒复制，并识别病毒RNA和包膜蛋白等抗原信号，将其呈递给淋巴细胞，刺激机体产生抗体及抗病毒特异性细胞免疫。

汉坦病毒能够抑制干扰素的信号通路，削弱人体的天然免疫反应，从而让病毒从体内的天然免疫系统逃逸，得以在感染细胞内潜伏和复制，并持续传播，为出现感染症状和加重病情创造条件。

一般来说，汉坦病毒感染约一周后，人体即可产生抗体，其中中和抗体是病毒感染康复和疫苗发挥保护作用的关键。T细胞及细胞免疫在汉坦病毒感染病程中也具有很强的抗感染免疫作用。

然而，在汉坦病毒感染过程中，病毒本身

并不直接杀死细胞而致病，真正导致感染重症的往往是免疫系统功能紊乱所致的炎症因子风暴及相关的免疫病理损伤。

汉坦病毒对人类来说有较强的免疫原性，感染后引发的免疫应答强而持久。自然感染康复后，人体可获得长期甚至终身特异性免疫力，极少出现二次感染。接种疫苗是预防汉坦病毒感染引发传染病的有效手段，但由于汉坦病毒型别较多，彼此之间交叉保护反应较弱甚至没有，只有接种对应型别的疫苗，才能有效预防该型病毒感染。

目前已上市使用的汉坦病毒疫苗主要是由我国和韩国研发的灭活疫苗。这类疫苗均于上世纪90年代获批上市，主要针对亚洲型汉坦病毒。以我国的灭活汉坦病毒疫苗(HFRS疫苗)为例，该疫苗广泛接种后，我国汉坦病毒感染病例由每年数十万例降至两万例以下。不过，该疫苗也有一定局限性，主要表现为中和抗体效价偏低、保护期约3至5年、需定期接种加强针。

截至目前，全球尚无可预防欧美型汉坦病毒的疫苗上市使用，此次邮轮疫情事件中的汉坦病毒型别就是欧美型别，所以无法通过疫苗接种实现有效预防。

除了灭活疫苗，其他汉坦病毒疫苗还包括核酸疫苗、病毒样颗粒(VLP)亚单位疫苗及载体疫苗等，但这些疫苗基本都处于研发或临床试验阶段，仅有个别品种用于野外或战地应急。

如何防控和阻断病毒传播风险

结合汉坦病毒的传播特点与感染危害，病毒防控工作需以灭鼠防鼠、环境整治、个人防护、早诊早治为核心，通过多方联动、全

链条管控，从源头降低感染风险。

首先，加强重点场所的环境清洁与消毒。邮轮、工地工棚、学校宿舍、农贸市场、仓储房、老旧小区等人员密集、易滋生鼠类的场所，要定期开展专项灭鼠行动，科学使用灭鼠药、捕鼠器，同时做好环境清洁，及时清理生活垃圾、杂物堆积，保持室内外干燥整洁，杜绝鼠类食物来源和栖息条件；全面封堵墙角、门窗、下水道等部位的孔洞，安装防鼠网、挡鼠板，防止鼠类进入室内；密闭空间定期开窗通风，空气消毒，减少病毒气溶胶滞留，降低传播可能。

其次，筑牢个人防护这一重要防线。日常生活中要远离鼠类栖息环境，不触碰、不食用鼠类，不直接接触鼠类排泄物及被污染的物品；养成勤洗手的习惯，尤其是接触户外物品、清理杂物后，及时用洗手液或肥皂流水洗手；饮食上做到生熟分开，食物、饮用水密封保存，剩饭菜彻底加热后食用，杜绝食用被鼠类污染的食物和水；野外作业、露营、出行时，穿戴长袖衣裤与密闭鞋袜，减少皮肤裸露；旅行中避免长期处于封闭、人员聚集、空气污浊或存在鼠害的空间，避免吸入环境中的病毒气溶胶。

一旦出现不明原因发热、肌肉酸痛、咳嗽、胸闷、出血、尿量异常等症状，无论有无明确鼠类接触史，都要第一时间就医，并主动告知医生活动轨迹，做到早发现、早诊断、早治疗，大幅降低重症和死亡风险。

汉坦病毒感染可防、可控、可治，公众无需过度恐慌，但绝不能掉以轻心。鼠类是汉坦病毒传播的核心媒介，只有全社会共同行动，做好环境灭鼠、个人防护和健康监测，才能有效阻断病毒传播链条，远离感染风险。

(作者系北京大学基础医学院教授)

发现·进展

四川农业大学

研发牧草单细胞染色质可及性分析平台

本报讯(记者张晴丹)四川农业大学草业科技学院教授黄琳凯团队牵头，研发出以狼尾草为核心的植物单细胞染色质可及性分析平台 scPlantReg。该平台整合端到端分析框架与跨物种数据库，不仅为解析植物细胞类型特异性调控机制提供了全新工具，还可系统收集并标准化分析已发表的植物单细胞染色质可及性数据。近日，相关研究成果在线发表于《自然-植物》。

scPlantReg平台集成自主研发的 Socrates2 单细胞 AT-seq(scATAC-seq)完整分析框架，涵盖9项基础流程与4项下游深度分析模块，可一站式完成数据质控、序列预处理、细胞聚类、类型注释等全链条分析。平台融合标记基因鉴定与机器学习算法 ScATACtor，大幅提升细胞注释的精准度与高效性。

研究团队以狼尾草为研究对象，依托该框架开展热胁迫与多组织 scATAC-seq，从近7万个单细胞中鉴定获得24万余个开放染色质区域，绘制出全球首张狼尾草单细胞开放染色质精细图谱，筛选出1.3万个热响应特异性调控元件。

在数据库层面，scPlantReg已完成8个代表性植物物种、11类组织及发育阶段单细胞数据的标准化整合，搭载7件在线可视化分析工具，支持跨物种对比与调控元件挖掘。该平台的建成与应用，不仅为狼尾草等优质牧草抗逆、高产等优良性状定向改良提供关键靶点，更为全球植物单细胞染色质可及性研究建立了统一分析范式与共享资源平台。

相关论文信息：
<https://doi.org/10.1038/s41477-026-02289-6>

上海交通大学医学院附属瑞金医院等

搭桥手术有了 高级别循证证据

本报讯(记者王昊昊)上海交通大学医学院附属瑞金医院联合中南大学湘雅二医院等全国12家医疗中心，首次通过大规模、多中心、三盲随机临床试验证实，采用中国原创的血管造影衍生血流储备分数(QFR/μQFR)技术指导搭桥手术，可显著改善瓣膜手术合并冠心病患者的临床结局。相关研究成果近日发表于《柳叶刀》。

针对瓣膜手术合并冠心病这一高危人群，用功能学评估指导搭桥手术的临床价值。此前一直缺乏大型随机对照试验的高级别证据支撑，而传统“一刀切”的解剖学决策模式，易导致过度搭桥、手术创伤增大及并发症风险升高等问题，成为制约瓣膜外科精准治疗的瓶颈。

该研究历时5年，共纳入793例拟行瓣膜手术合并冠心病患者，随机分为QFR/μQFR指导组与传统造影指导组。该研究核心获益体现在三方面，一是围术期安全性显著提升，QFR/μQFR指导组术后30天不良事件发生率仅7.8%，较传统组的13.4%显著降低42%，主要获益来自心肌梗死和急性肾损伤的发生风险下降；二是远期预后获益稳定，中位随访27个月数据显示，QFR/μQFR指导组的不良事件发生率仍显著低于对照组，证实该策略可长期降低患者远期心血管事件风险；三是有效避免过度治疗，QFR/μQFR指导组仅56%的患者接受了同期搭桥手术，远低于对照组的98%，人均桥血管数量减半，有效缩短了手术时间，减小了手术创伤，实现了精准搭桥的临床目标。

据介绍，该研究是全球首个证实功能学指导策略在瓣膜手术合并冠心病患者搭桥手术中具有明确临床获益的随机对照试验，填补了国际相关临床指南的证据空白。

相关论文信息：
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(25\)02418-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(25)02418-3)

中国科学院苏州纳米研究所

开发出神经元尺度的 全水凝胶神经电极阵列

本报讯(记者赵宇彤)近日，中国科学院苏州纳米研究所研究员张珺团队突破水凝胶纤维加工极限，成功开发出神经元尺度的全水凝胶神经电极阵列，将水凝胶纤维直径推进至亚微米级别。相关研究成果发表于《物质》。

研究团队从仿生角度出发，设计出与神经元胞体尺寸、力学、含水及三维拓扑高度匹配的全水凝胶电极体系，通过系统对比刚性电极与类神经元水凝胶纤维植入后引发的脑组织异物反应差异，明确了尺寸、模量、弯曲刚度等关键参数对生物相容性的影响，为低免疫神经界面的构建提供了清晰的设计依据。

通过优化湿纺工艺并协同调控拉伸与退火过程，研究团队成功将 PEDOT:PSS 水凝胶纤维直径精准调控至0.94~20 μm的神经元尺度，达到当前一维水凝胶加工的极限水平。得益于精细的分子结构设计，水凝胶纤维呈现出差异可调的干/湿态机械特征，既满足植入人所需的结构强度，又具备与脑组织高度适配的超软特性，其极低的弯曲刚度可大幅缓解电极与神经组织界面的应力集中。有限元模拟与体外动态实验证实，该水凝胶电极能够随组织形变实现共形贴合，几乎不产生剪切损伤，展现出优异的动力学组织适配能力。

研究团队以微创手术将16通道全水凝胶电极阵列植入小鼠运动皮层，术后超声成像显示电极状态稳定，能够在静息、麻醉、觉醒与剧烈运动等多种行为状态下，清晰采集高信噪比的单神经元锋电位，并精准解析神经元放电频率、功率谱密度及峰间间隔分布，完整反映大脑在不同行为模式下的神经活动规律。在连续6个月的单神经元追踪中，电极记录的信号波形高度稳定，信噪比维持在理想水平，通道阻抗波动微弱，成功实现了无免疫干扰、高保真、超长期的慢性神经活动记录，为下一代植入式神经界面提供了全新范式。

相关论文信息：
<https://doi.org/10.1016/j.matt.2026.102798>