

关系多种疾病，科学家首次看清细胞表面“看门酶”

■本报记者 江庆龄

2002 年，麦格司他(miglustat)在欧盟获批，用于治疗部分 1 型代谢病成人患者。此后 20 多年间，艾格司他(eliglustat)等靶向同一关键酶的药物陆续获批或进入临床试验。这些药物针对的疾病大都与体内糖鞘脂堆积有关。它们采用的策略是“底物减少疗法”，通过抑制尿苷二磷酸葡萄糖神经酰胺葡萄糖基转移酶(UGCG)减少糖鞘脂合成，从而缓解病情。

UGCG 位于整个糖鞘脂合成网络的入口，是决定数百种糖鞘脂的“生产线”能否开启的“看门酶”。然而，UGCG 的药物作用机制尚不明确。

近日，中国科学院上海药物研究所研究员徐华强团队联合上海交通大学医学院附属瑞金医院副研究员吴灿荣团队、临港实验室研究员蒋轶团队等，在《自然》发表论文，系统揭示了 UGCG 的整体架构、底物识别、催化反应及药物抑制机制。

难以看清的“总闸门”

人体由数十万亿个细胞组成，每个细胞都穿着一件外衣——细胞膜。这件外衣上点缀着不同装饰，其中糖鞘脂既是细胞膜的结构成分，又起到“徽章”的作用，参与细胞识别与黏附、信号传导等过程，也影响着神经系统和免疫系统的正常运作。

“糖鞘脂代谢异常可以直接导致代谢病、法布里病、泰－萨克斯病等溶酶体贮积病，也与帕金森病等神经退行性疾病以及代谢性疾病、肿瘤的发生发展相关。”徐华强告诉《中国科学报》。

人体内已经发现 400 多种结构各异的糖鞘脂，其中大多经过同一个关键起点——UGCG 把 1 个尿苷二磷酸葡萄糖(UDP－葡萄糖)分子“贴”到神经酰胺上，生成葡萄糖基神经酰胺(GlcCer)。

“GlcCer 正是绝大多数糖鞘脂共同的‘原坯’。”徐华强形象地解释，UGCG

就像整条生产线的总闸门，决定神经酰胺是留在原地还是被送进庞大的糖鞘脂加工网络。UGCG 的活性稍有变化，就会对细胞膜的组成和信号产生显著影响。

然而，过去很长时间，科学家只知道 UGCG 做了什么，却不知道它长什么样、具体怎么干活。

这和 UGCG 的特性有关。UGCG 个头不大，又深深嵌在高尔基体膜中，难以纯化和稳定观察。更棘手的是，它要处理的是两种性质截然不同的原料。亲水的 UDP－葡萄糖存在于细胞质，疏水的神经酰胺则藏在“油性”膜中，传统技术手段很难“看清”UGCG 将这两种分子凑到一起完成反应的过程。

徐华强团队借助冷冻电镜技术，结合定量酶学实验、定点突变、药理分析和计算机分子动力学模拟，捕捉到完整人源 UGCG 在 8 种不同工作状态下的分辨率结构，还原了 UGCG 完整的工作流程。

3 个答案和 1 个意外发现

“这项工作可以概括为解答了 3 个难题，还有 1 个意外发现。”吴灿荣总结道。

首先，水里的 UDP－葡萄糖和油里的神经酰胺如何相遇？

团队解析了 UGCG 不同状态下的结构后，发现 UGCG 具有三次跨膜结构。它用几段跨膜螺旋把自己锚定在膜上，真正干活的催化中心恰好位于细胞质与膜的交界处。得益于这种结构特点，UGCG 形成了两条不同的“进料通道”。UDP－葡萄糖从细胞质一侧进入亲水口袋，神经酰胺则从膜内侧“横向”滑入疏水通道，两条通道最终在催化中心汇合。

“水相中的糖和膜里的脂能够实现空间对接，在水－油交界面完成加工。”吴灿荣补充说，“UGCG 对不同长度的神经酰胺反应表现不同，进一步印证了神经酰胺从膜侧进入的模型。”

其次，UGCG 是否像许多糖基转移

酶一样，需要金属离子稳定带电的中间产物呢？

出人意料的是，无论是在反应体系中加入镁离子、锰离子，还是用螯合剂把金属“扣走”，UGCG 的催化效率都相差无几。

原来，UGCG 进化出了一套纯靠蛋白质自身完成催化的办法。3 个带正电荷的精氨酸残基共同形成电荷网络，直接“兜住”UDP－葡萄糖上带负电的二磷酸基团。位于两种原料交汇处的天冬氨酸残基(Asp236)则负责“激活”神经酰胺，使反应得以发生。

最后，UGCG 周围的“油脂邻居”会不会影响它干活？

研究团队发现，一种叫磷脂酰丝氨酸(PS)的膜脂能明显改变 UGCG 活性，而其他几种常见膜脂则没有这种效果。PS 会“挤进”神经酰胺原本使用的疏水通道，占着位置却不参与反应，从而给 UGCG“踩下刹车”。

“这提示我们，对于 UGCG 这类‘住在膜里’的代谢酶来说，膜脂成分可能也参与调节糖鞘脂的合成速度。”蒋轶表示，“这为理解细胞如何把膜的成分和代谢联动起来提供了新线索。”

在解析 UGCG 结构的过程中，团队还意外发现了一个具有物种特异性的调控元件——位于催化口袋附近的第 196 位酪氨酸残基(Y196)。Y196 就像一道门闩，当 UGCG 与 UDP－葡萄糖结合时向上翻转，使通道相对收窄；当神经酰胺进入时，它向下转动，为脂质底物让出空间。

值得一提的是，在哺乳动物演化过程中，这个位点从一个较小的丝氨酸逐渐变成较大的酪氨酸，并在灵长类中稳定保留为酪氨酸。

“如果把人 UGCG 的 Y196 换回丝氨酸，酶对神经酰胺更亲和、反应更快，说明这个门闩起适度限流、精细调节反应速度的作用。”蒋轶强调，这并不意味着灵长类拥有另一套糖鞘脂合成路线，

只是展现了一种更精细的进化调控，即灵长类靠 Y196 这一个残基的差异，微调了口袋的形状和酶的工作节奏。

药物用不同方式“掩上门”

综合分析所有实验结果后，徐华强团队提出了 UGCG 完整的“工作循环”模型。UDP－葡萄糖从细胞质一侧进入亲水口袋，神经酰胺从膜内侧横向滑入，Y196 及周围区域随之发生构象变化，为反应搭好“舞台”。糖基转移反应完成后，副产物 UDP 被释放到细胞质中，生成的 GlcCer 则留在膜中，等待进入后续加工流程。

在此基础上，他们进一步解析了 UGCG 与多种代表性抑制剂结合的结构，试图看清药物究竟如何把这道“总闸门”关小。

研究结果显示，相关抑制性药物虽然都能减少 GlcCer 生成，但“下手”的位置并不相同。其中，艾格司他等主要堵住 UGCG 的疏水通道，让神经酰胺无法正确就位。麦格司他则结合在更靠近 UDP－葡萄糖口袋的位置，扰乱糖供体一侧的工作。

可见，UGCG 内部存在多个与两条底物通道相对应、可供药物结合的区域，为解释不同抑制剂在效力和选择性上的差异提供了直接的分子依据。

“这对新药设计很有意义。”徐华强指出，过去开发 UGCG 抑制剂主要靠大量化合物筛选和反复试错，现在可以直接比较不同药物的结合方式和选择性，从而更有针对性地设计出药代动力学、组织分布和适应证各不相同的新型药物。

徐华强同时强调，UGCG 位于糖鞘脂代谢网络上游，抑制过强或作用范围过广，可能干扰糖鞘脂正常的生理功能。怎样将这道“闸门”关得恰到好处、让药物准确到达需要调节的组织，仍需进一步研究。

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41586-026-10927-4>

全球首款一体化在线实时高光谱成像微系统问世

本报讯(记者赵宇彤)中国科学院院士、北京理工大学教授张军团队在国际上首次提出光谱专用计算原创概念，首创片上光谱计算全新架构，自主研发出全球首款一体化在线实时高光谱成像微系统，解决了高光谱成像在线实时解析难题。近日，相关研究成果发表于《科学》。

研究团队接连攻克高密度数据流硬件加速、光谱专用计算芯片制备、轻量化人工智能(AI)光谱重建网络等系列关键技术，完成从理论探索、芯片研发到整机制备的完整工程闭环，自主研发全球首款一体化在线实时高光谱成像微系统。审稿人评价该成果为“体系结构的深度优化”“意义重大的技术进步”“罕见的工程成熟度”。

光谱作为光最重要的信息维度之一，包含丰富的物质属性信息，被称为“光基因”和“光指纹”。应用场景的不断升级，迫切要求感知终端就地完成光谱重建、物质识别与信息研判，实现“感知即解析、采集即决策”。

研究团队跳出通用 CPU(中央处理器)/GPU(图形处理器)的路径依赖和经典冯·诺依曼时分计算架构束缚，开创性提出类数据域并行计算

方法，将完整光谱计算图直接映射到芯片硬件物理空间，构建分布式硬件算子构成的连续数据流通道，彻底消除计算流水线闲置气泡，完成高光谱成像从“离线后置处理”到“片上原位在线实时计算”的跨越，开辟出下一代集成化、嵌入式高光谱视觉系统全新技术路线。

依托该原创架构，研究团队自主研发全球首款一体化在线实时高光谱成像微系统——HyperVision。整套设备集成自研光谱专用计算芯片 HyperN 与宽带光谱成像传感器 Hyperspec1，搭配大容量电池模组与高清显示屏，具备体积小、重量轻、功耗低、续航长、智能强等优势，无需外接供电、不依赖外部算力集群，在可见－近红外宽波段稳定输出视频级实时高光谱成像画面。

HyperVision 打通了高光谱成像技术从实验室理论到轻量化便携装备、实时在线感知应用的全链条，重新定义了机器视觉感知能力边界，为空地遥感、智能驾驶、智慧农业、精准医疗等战略新兴领域和新质产业赛道打开了全新想象空间。

相关论文信息：<https://doi.org/10.1126/science.ad8268>

研究人员从稀土矿渣中直接提取癌症治疗核素

本报讯(记者王昊昊 通讯员夏文辉)记者近日从南华大学获悉，该校核科学技术学院教授韦悦周团队近期从稀土矿渣中直接分离得到高纯度的阿尔法核素钍－212 及其前体核素钍－228，并成功实现了单批次从公斤级稀土矿渣中分离提取 158 微居里的钍－212/ 钍－212。该成果日前通过了中国同位素与辐射行业协会组织召开的“从独居石加工钍渣提取医用阿尔法核素钍－212 及钍－228 技术研制”项目科技成果鉴定会。专家认为，该成果有望推动我国医用阿尔法核素自主供应，保障核医疗产业链安全。

钍－212 半衰期为 10.6 小时，是目前全球最具应用前景的靶向阿尔法治疗核素之一，可用于乳腺癌、胰腺癌、前列腺癌等多种恶性肿瘤的精准治疗。但目前钍－212 提取工艺复杂、产量低、价格高，其靶向药物很难推广应用。

韦悦周团队通过向钍渣溶液中加入一种特殊的阴离子，让钍－212 形成“阴离子络合物”，利用自主研发的多孔二氧化硅负载型阴离子交换树脂，像磁铁吸铁钉一样将其从含 20

多种大量金属杂质的溶液中精准“识别”并“抓取”出来。

经检测，团队提取的钍－212 产品核素纯度高达 99.9%，钍离子低于 1ppm(百万分之一)，其他约 20 种金属杂质离子均低于 0.1ppm，单次回收率 >90%，钍－228 单次回收率 >85%。该工艺具备向中试放大推进的条件。

据介绍，多年来，国内独居石加工产业积存了足量钍渣，目前作为放射性固废封存管理。该研究表明，仅需约 10 吨钍渣即可提取 1 居里的钍－212，理论上可供 66 名癌症患者治疗使用。同时，钍渣料液放置衰变约 4 天后可再次提取，如此循环利用多次。若每年反复处理 50 吨的钍渣，可制备 365 居里的钍－212，可供约 2.4 万名癌症患者使用。

除了钍－212，团队独立开发的材料和技术还能从钍渣中直接分离提取钍－228。钍－228 半衰期为 1.9 年，经衰变生成钍－212，因其半衰期较长，适合远距离输送，可为国内外钍－212 核药制备提供充足的原料保障。

目前，团队已申请 6 项发明专利，并计划在 2 至 3 年内实现大规模生产。

智能化工大模型 3.0 Pro:从“懂知识”到“会干活”

■本报记者 孙丹宁

8 月 31 日，中国科学院大连化学物理研究所(以下简称大连化物所)联合科大讯飞股份有限公司、阿里云计算有限公司等共同研发的智能化工大模型 3.0 Pro(以下简称 3.0 Pro)正式亮相。

作为我国化工行业首个大模型的最新迭代版本，3.0 Pro 不再满足于“能理解、会回答”，而是向工程师身边那个“能规划、会执行、可验证”的智能工程伙伴“转型”。

“3.0 Pro 实现了从‘专业知识问答模型’向‘化工任务智能执行系统’的重要跨越，为化工研发、工程设计和生产运行的智能化提供了新型技术底座。”大连化物所研究员、智能化工大模型团队负责人叶茂说。

难以跨越的“死亡之谷”

化学工业是国民经济重要的基础性行业，产品涵盖衣食住行等领域，也是实现能源结构调整、“双碳”目标以及推进新型工业化重要基础。然而，传统范模式下化工行业过程技术研发面临多重挑战。

“化工行业具有对象复杂、尺度跨度大、数据类型多、工程约束强等特点。一个催化反应要从实验室走向工厂，需要经历实验室小试、中试、工业试验等环节，动辄就是数十年。”叶茂介绍，无数在实验室表现出色的“好苗子”，倒在了被业内称为“死亡之谷”的中试阶段。

传统研发范式下，工程师依赖经验、试错和实验，每一个工艺参数的优化、每一次流程的调整都需要时间和资金投入。如果能构筑出“实验室－虚拟工厂－实体工厂”新范式，实现中试环节“数字化先行”，将大幅节省时间和资源。

现有通用大模型虽然能够完成知识问答和生成文本，但缺少专业知识、科学机理约束、多模态解析能力和任

务执行能力，难以构建支撑化工研发、设计与生产全流程的智能底座，无法驱动行业范式变革。工程师需要的不是一台“问答机器”，而是能理解需求、拆解任务、调用工具、完成计算并输出可执行方案的智能助手。

正是基于这样的诉求，在中国工程院院士、大连化物所所长刘中民指导下，大连化物所团队早在 2016 年就致力于将人工智能(AI)技术应用于化工技术开发。

2024 年 3 月，大连化物所和华为技术有限公司在前期合作基础上，联合大连理工大学软件学院、翰林中科洁净能源创新研究院等，开发了智能化工大模型 1.0。这个初代版本实现了化工知识的快速检索、化工流程工艺的自主设计和优化，初步展现了缩短研发周期的潜力，为实验室成果快速走向工业化提供可能。

“这个版本是智能化工大模型的起点，为后续升级和优化奠定了很好的基础。”叶茂回忆。更为重要的是，大连化物所多年积累的丰富化工应用场景和海量研发数据，在模型训练和优化方面发挥了重要作用。

此后，团队便踏上了持续推进智能化工大模型技术迭代的征程，2.0 版本、3.0 版本相继问世，每一次升级都在能力的深度和应用的广度上实现突破。直到 3.0 Pro 正式亮相，标志着智能化工大模型正式迈入“认知＋执行”深度融合的全新阶段。

从“智能助手”到“工程伙伴”

相较于此前版本，3.0 Pro 突破了传统大模型以知识问答和内容生成为主的应用模式，构建了“大模型－智能体－专业技能与工具－应用场景”4 层技术体系。

其中，智能化工大模型作为认知核心，承担专业知识理解、多模态信息解析、方案生成和任务规划；智能体作

为执行主体，围绕任务目标完成流程分解、工具调用、结果校验与动态调整，形成贯通认知、推理、规划、执行和验证的闭环能力。

“举个例子，当工程师提出一个流程设计或工艺优化的需求时，我们的模型不仅能够理解用户意图，还能自动拆解出需要计算哪些物性参数、调用哪些模拟软件、进行哪些工程设计等，并对计算结果进行分析与校核，最终形成解决方案和建议。”叶茂解释道。

而这种强大的执行能力建立在庞大的专业工具库之上。目前，3.0 Pro 集成了超过 400 个化工智能体和工具，基于百亿词元(Token)级化工专业语料开展持续预训练，采用数十亿 Token 级高质量问答数据开展监督微调，为执行复杂化工任务提供专业支撑。

在化工领域多维体系测评中，3.0 Pro 的文本问答准确率和多模态问答准确率分别达到 81.96%和 80.75%，综合得分较 3.0 版本相对提升 20.2%和 31.4%。

数据之外，更本质的变化在于定位升级。“3.0 Pro 不再局限于‘给出答案’，而是针对具体化工任务组织形成解决方案，从辅助知识获取的‘专业助手’进一步升级为具备与专业人员协同完成复杂任务能力的‘智能工程伙伴’。”叶茂说。

“一步到工厂”的新范式

从开发之初，叶茂和刘中民团队就瞄准了化工核心技术场景。对他们而言，赋能真实行业应用，才是智能化工大模型的根本使命。

“AI 的快速发展为传统研究领域带来了新的机遇与挑战。”刘中民说，“因此，发展智能化化工，实现新技术开发‘从实验室一步到工厂’，是当前及未来化工领域内必争的科技制高点。”

(下转第 2 版)

8 月 31 日，记者从中国科技馆获悉，2026 年暑期，全国科技馆持续迎来参观热潮，据不完全统计，累计接待观众超 3000 万人次，开展教育活动及展品体验类活动超 10 万场。各地聚焦展陈创新、内容升级、馆际联动、服务优化四大维度，全面提升全民科普服务质效。

9 月，全国科普月如约而至，科普盛宴将持续加码。全国科技馆体系将联动开启“科技馆巡游记”直播活动，各地场馆同步推出“科学之夜”、科学大舞台等特色活动。

图为百名新疆青少年在南京科技馆开启科普研学之旅。

本报记者高雅丽报道 南京科技馆供图



抗体销售网站近 1.9 万张图像系伪造



本报讯 为了让潜在买家放心，销售研究用抗体的公司通常会在产品目录中提供验证图像，以证明产品与广告宣传一致。但据《科学》近日报道，一项最新分析显示，来自 15 家公司的近 1.9 万张图像曾被篡改或伪造。

美国西北大学的 Reese Richardson 近日在其博客上公布了这一发现，令一些依赖抗体开展实验的科学家深感震惊。

“这无疑是抗体领域遭遇的最严重的科学欺诈事件。”美国加州大学戴维斯分校的 James Trimmer 表示。不过，加拿大不列颠哥伦比亚大学的 Philip Barker 指出，Richardson 的研究并未揭示抗体是否真正发挥了预期作用，即使图像被人改变，也不代表抗体本身有问题。

目前，全球有 300 多家公司销售约 350 万至 480 万种研究用抗体。这些抗体是神经科学、细胞生物学、分子生物

学及其他领域用于标记和追踪蛋白质的基本工具。如果抗体无法正常发挥作用，可能使研究者白白浪费资金和时间，甚至发表错误结果，误导其他科研人员。

今年早些时候，Richardson 发现几乎所有问题图像都来自赛默飞世尔科技公司，但有一例来自另一家公司艾博抗。随后，他将搜索范围扩大到更多公司和更多抗体。卖家网站上大多数图像显示的是蛋白质印迹的结果。在蛋白质印迹中，若在与目标蛋白分子量相对应的位置出现一条狭窄的条带，则可初步证明该抗体结合了正确的靶标。

很多科学家表示，一些图像处理方式，如裁剪和添加注释，是可以接受的。但 Richardson 发现的那些修改，许多是在调整图像对比度时显现出来的，这是不可接受的，因为这种修饰是为了掩盖瑕疵。Richardson 指出，另一个问题是多张图像显示相同的背景，但条带位置不同，表明存在剪切和粘贴的痕迹。

艾博抗的发言人回应称：“每一张验证图像，无论由艾博抗自行生成还是由合作伙伴提供，在发布前都会经过科

学家的审核。”赛默飞世尔科技公司的发言人则表示：“我们正在进行审查，目前未发现对抗体性能或基础科学数据造成影响的证据。”

美国埃默里大学的 Richard Kahn 表示，这一发现凸显了加强抗体相关教育的重要性。使用者“往往认为只要抗体是商业化的，就一定经过了验证”。研究人员最终需要承担起确保自身工作准确性的责任。

(李木子)



图片来源:PKUJIAHE/ISTOCK