

· 科技评述 ·

Nature 2020 年十大科学发现解读

[编者按] 2020年12月14日, *Nature* 杂志公布了其评选出的2020年十大科学发现, 其中包括: 冷冻电镜突破、压力导致白发的原因、南极臭氧法逐渐恢复、银河系中的快速射电暴等等。这十大科学发现中, 有2篇论文发表于 *Science* 杂志, 其余12篇均发表在 *Nature* 杂志上。为了让广大读者深入了解这些成果背后的科学故事, 本刊特邀相关领域的知名专家对其进行解读, 以促进科学界的学术交流。

1 打破物质—反物质镜像对称性

T2K 合作组报告, 他们可能发现了轻子违反“粒子—反粒子镜像对称性”(也称为 CP 对称性)。轻子 CP 破坏可以通过中微子来寻找。中微子共有三种“味道”, 由它们所对应的带电轻子(电子、缪子、陶子)决定。它们能在飞行中从一种味道变为另一种。如果 CP 对称性守恒, 从缪子中微子到电子中微子转换的振荡概率, 将与从缪子反中微子到电子反中微子转换的概率相同。在 T2K 实验中, 中微子(或反中微子)穿过地球, 飞行 295 公里, 然后被日本神冈实验室的地下探测器探测到。实验测量了缪子中微子到电子中微子转换及其反中微子转换的振荡概率, 结果在 95% 的置信水平下排除了 CP 守恒。这可能是我们第一次发现宇宙中物质—反物质不对称性起源的迹象。

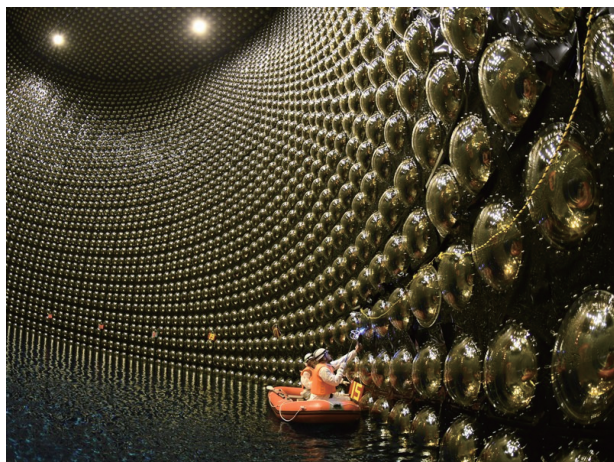


图1 日本超级神冈探测器(T2K 实验的远点探测器)
(图片来源:神冈实验室/东京大学宇宙线研究所)

专家点评:



曹俊 中国科学院高能物理研究所研究员、副所长。从事中微子实验物理及探测技术研究。自2003年起参加大亚湾反应堆中微子实验, 先后负责物理、软件和中心探测器, 领导物理分析发现新的中微子振荡, 现任大亚湾合作组共同发言人。江门中微子实验的提出者之一, 任合作组副发言人。获国家自然科学基金一等奖等奖项。

宇宙起源于138亿年前的一次大爆炸。关于宇宙起源和演化, 迄今我们有许多坚实的证据和结论, 但同时也有很多未解之谜, 其中一个就是“物质—反物质不对称性”, 或者称为“反物质消失之谜”。

在宇宙诞生的极早期, 能量转化为物质, 根据粒子物理理论, 正、反物质粒子应该成对产生, 是一样多的。但我们现在的宇宙中, 跟正物质相比, 反物质几乎可以忽略不计。一般相信, 在宇宙诞生后约 10^{-12} 次方秒发生了什么, 导致了宇宙正反物质的不对称。1967年, 前苏联“氢弹之父”萨哈洛夫(A. Sakharov)提出了形成宇宙正反物质不对称的三个条件: 存在重子数不守恒过程、电荷对称性和电荷—宇称(CP)对称性破坏、偏离热平衡。这三个条件原则上在粒子物理标准模型中都可以得到满足, 但具体发生机制还不清楚。

绝大多数粒子物理过程是 CP 对称性守恒的。在存在三代夸克的情况下, 会出现 CP 不守恒的情况(2008年诺贝尔物理学奖)。美国和日本因此建造了 Babar 和 Belle 实验装置, 测量了夸克中的 CP 不守恒情况。CP 破坏效应的大小跟三个混合角以及 CP 相角都有关系。实验发现夸克的三个混合角都非常小, 因此, 总的 CP 破坏效应也很小, 跟解释宇宙正反物质不对称性所需要的效应相比, 小了一百万倍。二十年前发现的中微子振荡现象(2015年诺贝尔物理学奖)带来了新的希望。中微子振荡也会带来 CP 不守恒, 日本超级神冈实验、加拿大萨德

伯里实验、中国大亚湾实验分别测出了中微子的三个混合角,都远远大于夸克中的混合角。这样,假如中微子的 CP 相角也很大,就可以产生大的正反物质不对称性,这个机制被称为轻子生成机制,是目前看来最自然的解释宇宙反物质消失之谜的机制。

T2K 实验利用日本散裂中子源的加速器产生缪中微子束流,射向 295 公里外重达 5 万吨的超级神冈中微子探测器。在飞行过程中,有一小部分缪中微子会自发地转变成电子中微子,即中微子振荡。改变束流上聚焦磁铁的电流方向,可以分别产生中微子或者反中微子束流。如果 CP 破坏不为零,正、反中微子的振荡几率将不同,这样可以直接观测到中微子振荡引起的正反物质不对称性。

2011 年,刚投入运行的 T2K 实验首次观测到了缪中微子转化为电子中微子的迹象,说明中微子混合角 θ_{13} 可能很大。但不幸的是,当年日本“3·11”大地震损坏了它的加速器,无法得到确定的结果。次年 3 月,中国大亚湾实验率先发现了跟 θ_{13} 关联的第 3 种中微子振荡模式。2014 年,T2K 的数据量达到了 2011 年的 4.6 倍,也得到了 θ_{13} 不为零的确定性结果。更有意思的是,T2K 与大亚湾测量中微子振荡的物理原理和方法都不相同,跟反应堆中微子实验(主要是大亚湾)测得的精确的 θ_{13} 值结合后,T2K 在同一篇论文中首次表现出了对 CP 破坏的探测潜力。其后几年,T2K 数次发表 CP 破坏的测量结果。2020 年,T2K 在 *Nature* 上发表结果,采用的数据量达到了 2011 年的 20 倍,其中一半是中微子数据,一半是反中微子数据。通过比较正、反中微子振荡,得到在 95% 的置信水平下 CP 不守恒,且倾向于 CP 相角很大。这可能是我们第一次发现宇宙中正、反物质不对称性起源的迹象。

T2K 实验计划运行到 2026 年,其数据量还将加倍,如果幸运的话,也许能得到 CP 不守恒的关键证据(即达到 99.7% 的置信水平)。

不过,更可靠、更精确的测量需要下一代中微子实验。正在建设中的下一代中微子实验有中国的江门中微子实验(JUNO),美国的沙丘实验(DUNE)和日本的顶级神冈实验(Hyper-K)。江门中微子实验将利用从大亚湾实验积累的技术优势,主要采用反应堆中微子,主要目标是测量中微子质量顺序和精确测量三个振荡参数,不能测量 CP 破坏。加速器中微子实验 DUNE 和顶级神冈可以比较正、反中微子振荡的差异,从而测量 CP 破坏。在未来 20 年,我们应该能确定中微子 CP 破坏的大小,向理解宇宙起源跨出坚实的一步。

2 南极臭氧层逐渐恢复

20 世纪 80 年代中期,科学家在南极上空发现了春季大气臭氧层空洞,这揭示了人类制造的臭氧消耗物质(ODSs)对大气层的威胁。位于海拔 10 到 20 公里处的南极臭氧层空洞还会影响南半球大气环流,进而影响地表的气候。最明显的一个影响是,夏季的高速气流开始向极地移动。高速气流是行星尺度的大气环流现象,地球上为数条环绕的高速气流带。1987 年的《蒙特利尔议定书》及其随后的修正案禁止了臭氧消耗物质的生产和使用。因此,大气中臭氧消耗物质浓度正在下降,臭氧层已经出现初步的恢复迹象。Banerjee 等人的研究指出,自臭氧层开始恢复以来,空洞相关的环流效应已经停止。以前曾有人注意到这种环流效应停止的趋势,但 Banerjee 等人首次正式将其归因于《蒙特利尔议定书》的影响。

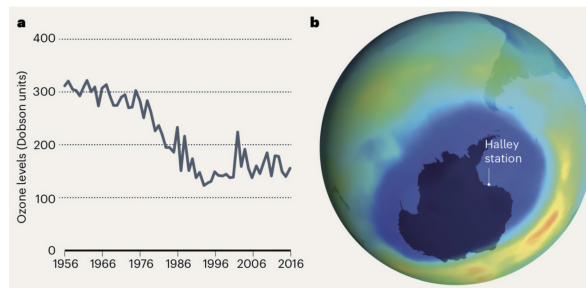


图2 (a) 南极 Halley 站观测的臭氧柱总量时间变化序列; (b) 2010 年 9 月 10 日的南极臭氧柱总量空间分布图 (图片来源: *Nature* 官网)

专家点评:



田文寿 兰州大学教授,科技部重点领域创新团队负责人,国家“万人计划”科技创新领军人才,国家杰出青年科学基金获得者。主要从事平流层大气化学与气候相互作用以及平流层—对流层相互作用方面的研究,发表各类期刊论文 120 余篇。

20 世纪 70 年代,Paul Crutzen、Mario Molina 和 Sherwood Rowland 等人提出氮氧化物和人类排放的氯氟烃(CFCs)化合物会破坏臭氧层。1985 年,英国科学家首次观测到了南极臭氧空洞,引发了广泛的社会关注,随后世界各国政府于 1987 年签署《蒙特利尔议定书》,对近 100 种能引起臭氧损耗的人造化学品的生产和消费做出了全球性的限制。目前南极臭氧总量已不再持续下降并开始缓慢恢复,而臭氧长期损耗引起的气候变化也在近年来出

现了明显“停滞”，这是人类保护地球环境、积极干预气候变化的一个成功范例。为了表彰 Paul Crutzen、Mario Molina 和 Sherwood Rowland 的杰出贡献，他们于 1995 年被授予诺贝尔化学奖。

自从南极臭氧空洞被发现以来，大量学者研究了南极平流层臭氧损耗对对流层天气气候的潜在影响。南极臭氧损耗通过辐射冷却使得南极平流层极涡变冷变强，并通过平流层对流层耦合延伸到对流层，造成了自 1980 年以来南半球环状模的正趋势，进而对南半球高纬度乃至中低纬度地区的天气气候都产生了广泛的影响。在高纬度地区，南极臭氧损耗引起了南极大陆温度和降水的显著异常。在中低纬度地区，南极臭氧损耗造成哈德来环流圈展宽，南半球的副热带急流、雨带及干旱带向南极方向移动。观测和模式模拟均表明，南半球副热带急流的向极移动与副热带的变湿密切相关。此外，南极平流层臭氧损耗甚至会影响南半球海洋环流和海冰的变化。

近年来的研究表明，由于《蒙特利尔议定书》的实施，南极平流层臭氧自 21 世纪以来不再持续下降且开始缓慢恢复。2020 年，Banerjee 等人首次发现，南极平流层臭氧长期损耗导致的南半球气候变化趋势出现了“停滞”，甚至有微弱的“反转”趋势。Banerjee 等人的研究结果提供了一个非常明确的信号，即人类可以通过国际合作积极影响地球气候。《蒙特利尔协定书》的实施使得与臭氧损耗有关的气候变化速率放缓，这是国际社会应对全球环境变化挑战的成功经验。这一研究结果也启示我们，限制危险化学物质的排放和改变商业惯例是减轻人类活动影响全球气候的有效方法之一。从这个意义上讲，这一研究成果入选 *Nature* 2020 年“十大科学突破”并不意外。此外，Banerjee 等人的发现进一步为平流层的变化会影响到对流层的气候提供了非常重要的证据。

国内早期的研究曾利用卫星和台站观测的南极臭氧资料分析了南极地区尤其是中国中山站的臭氧变化特征，并评估了平流层氯、溴等卤化物和平流层温度对南极臭氧空洞的影响，这些研究揭开了国内学者对南极臭氧的研究序幕。1998 年，中国科学院大气物理研究所开展了关于南极臭氧空洞气候效应的数值试验，指出南极平流层臭氧损耗不仅会影响南半球气候，也会影响到北半球，使全球气候产生明显变化。近些年，随着气候系统模式的发展和平流层大气研究逐步受到重视，越来越多的国内学者开始关注平流层臭氧变化及其气候效应。我国学者发现自 21 世纪初以来春季南极平流层开始出现显著的变暖趋势，这正是由于臭氧恢复造成的。此外，国内学者近些年还针

对北极平流层臭氧的气候效应做了大量研究，指出北极平流层臭氧变化可以通过化学-辐射-动力耦合显著影响北半球的大气环流和降水。尽管国内学者在极地平流层臭氧变化及其气候效应方面取得了很多进展，但是相比国际上的同领域的相关研究，国内在这个领域研究的引领性和前瞻性还需要不断提升。

《蒙特利尔议定书》实施所带来的南极平流层臭氧恢复及其引起的气候变化只是刚刚开始出现在观测证据中。随着臭氧损耗物质的减少和大气中温室气体浓度的增加，Banerjee 等人发现的南半球气候变化趋势“停滞”现象以后是否还会持续？臭氧恢复所产生的气候效应是否与臭氧损耗导致的气候变化可逆对等？这些问题非常值得我们关注。

3 考古学与基因组学交叉，推动认知人类社会发 展进程

爱尔兰都柏林三一学院的 Cassidy 等人研究了农耕社会的社会结构，重点研究了被埋葬在石隧墓(欧洲的一种通道式巨石墓葬建筑)中的古代贵族。纽格莱奇墓(Newgrange)是爱尔兰最著名的石隧墓，也是该国最著名的史前墓地之一，由复杂的工程技术建造而成，墓室在一条很长的石砌通道的尽头。在陵墓入口上方有一个像窗一样的开口，在一年中白天最短的那天(冬至)，这个开口可以让阳光照进墓室。研究人员对墓中发现的古代人类遗骸进行了 DNA 分析，揭示了一场罕见且出人意料的乱伦事件。大约 5000 年前埋葬在纽格兰奇墓室的一名男子是一桩乱伦婚后的后代：他的父母要么是兄弟姐妹，要么是父母与子女。这一发现让研究小组推测，与这座宏伟陵墓有关的贵族们可能是通过乱伦来维持其血统。



图3 爱尔兰纽格莱奇墓(图片来源: *Nature* 官网)

专家点评:



叶凯 西安交通大学电信学部自动化学院教授、博士生导师。主要从事基因组结构变异检测、表征和功能研究。开发了Pindel、MSIsensor-pro等系列变异检测软件,揭示结构变异驱动肿瘤发生发展和物种新性状演化的规律。以通讯作者在*Science*、*Nature Communications*、*Genome Research*等刊物发表研究论文。

从古至今,人类从未放弃过对自身的研究。每个时期,全球不同地域总会因时代特性表现出不同的社会性,其社会阶层的格局形成到演化规律总是人类的研究热点。由于人类社会早期缺少长期保存文字或图像的技术,所以考古专家通常使用特定的考古学手段了解、挖掘早期社会形成、形态发展、历史轨迹及社会特点。2020年,考古学家联合基因组学专家采用全基因组测序方法对欧洲新石器时代政治权力分布和传承有了更加清晰的认知。他们使用基因组测序技术解析了爱尔兰纽格莱奇墓中的44具遗骸,发现埋葬于5000年前的一个男子是一级乱伦所产生的后代,即他的父母要么是亲兄妹,要么是母子或者父女。研究人员也在150公里外的墓穴中发现该男子的亲属,揭示在新石器时代海洋性大规模殖民取代中石器时代小规模分散部落的过程中,统治阶层精英出现,并采用世袭制保持特定家族长期统治。在人类社会尚没有发展出来更加高级的制度以动态调整统治阶层的早期阶段,在极少数统治家庭内部,通过乱伦生育血统纯正的后代,能稳固阶层并将权利统治合法化。该研究创新性的采用基因组测序技术,分析比较欧洲各地新石器时代基因型和饮食结构,揭示人类社会早期统治阶层形成的证据,被*Nature*选为2020年“十大科学发现”。该研究除了对人类社会认知意义重大,文章中所展现的多学科交叉联合攻关,从数据中进行创新性解读的研究思路对当今大数据当道的科研环境下十分具有启发性。

该研究通过基因组学来突破对人类社会认知,或许可以称为社会认知基因组学,预计未来会从以下几个方向深入探索:(1) 多地域联合分析。在全球范围组成国际联盟,分析比较同一时期不同地区人类社会演化历程,将同时期各个地区动植物特征也纳入整合分析,揭示环境、人类、社会三者特定地区相互影响的规律。由于欧洲考古研究发达,本论文结合前沿基因组测序技术,首次揭示人类社会

早期特征,而在全球其它地区,尤其是同为世界文明发源地的亚洲地区数据非常有限,阻碍了我们认知人类社会在全球范围内的演化进程。(2) 多时间点比较分析。未来研究人员将更加精细化确定各个样本年代,更加细致地纵向比较同一个地区,但是处于不同年代的环境、人类、社会特征,揭示人类社会形态前后更迭的规律。(3) 关联多地域和多时间点分析。将全球人类社会作为一个动态发展的整体研究其演化,揭示人类迁徙过程中的基因流、伴随人类迁徙或者贸易的动植物基因流、宗教和组织形态的社会“基因”流三者之间时空关系。

我国考古领域因数千年历史文明发展有着极大优势,基因组领域研究亦十分活跃,但二者之间却缺乏交叉融合,故类似于本论文的原创新性研究缺乏合适土壤。试究其因,考古学家想要更加详实的考古证据,要借助基因组研究专家对相关原始基因层面数据的分析结果支持,基因组专家的分析结果也需要考古学家的专业知识来赋予科学价值或现实意义。而现实问题在于,在当前知识大爆炸的时代,我国任何领域大数据的产生者和拥有者,往往是一个领域的顶尖专家,非精通各个领域的通才;可能发掘数据最大价值的研究人员往往无法获取该数据,甚至根本不知道该数据的存在。如何在当今全球科技竞争日益激烈、多学科交叉优势显著的形势下,激发我国学者以前沿问题为导向,组织多学科交叉攻坚小组,产生数据并深度解读数据,这是我国科研管理部门和各学科学者需要共同思考的问题。

4 利用卫星绘制树木地图

Brandt等人的论文报道了他们对覆盖西非西撒哈拉和萨赫勒地区超过130多万平方公里的高分辨率卫星图像的分析结果,他们绘制了大约18亿棵树木的位置和大小。在此之前,科学家还从未在如此大的区域内绘制出如此精细的树木地图。商业卫星已经开始收集数据,能够捕捉到大小在1平方米或以下的地面物体。陆地遥感领域因此即将迎来根本性的飞跃:从侧重于综合景观尺度的测量,到有可能在大范围或全球尺度上绘制每棵树的位置和树冠大小。这一进展无疑也将根本性地改变我们思考、监测、模拟和管理全球陆地生态系统的方式。

专家点评:



黄华国 北京林业大学教授,博士生导师,林业定量遥感团队创始人,北京林业大学发展规划处副处长。长期从事林业遥感基础理论和应用研究,自主研发国际领先的三维遥感机理模型 RAPID,主编《林业定量遥感:框架、模型和应用》教材。连续主持4项国家自然科学基金。曾入选北京市科技新星和教育部新世纪优秀人才。现任 *Forest Ecosystems*、《遥感学报》、《遥感技术与应用》编委。

2020年10月,哥本哈根大学的研究人员领衔在 *Nature* 发表了一篇极有创意的论文,被 *Nature* 评为“2020 十大科学发现”之一。研究人员利用2005—2018年间的11 128幅高空间分辨率卫星图像,对西非130多万平方公里的地区进行孤立木制图,绘制了大约18亿棵树冠的位置和大小。用卫星遥感图像分割单木并不稀奇,但这应该是世界上首次大规模、高分辨率、全覆盖的孤立木制图。从技术层面看,尽管该方法在更大范围、更复杂地形、更密集树冠等条件下的适用性还有不足,但这一突破无疑是林业遥感领域的一项重大技术进步,对推广高分辨率卫星应用、推动深度学习技术等意义重大,将成为林学和生态学研究的一大利器,也有望实现全球单木信息提取。从科学层面看,该发现对理解非成林单木的结构和生态功能意义重大,将突破长期基于样地进行森林研究的尺度局限,并深远地改变我们对陆地生态系统的思维模式、建模方法和管理理念。

自1999年第一颗亚米级分辨率商业卫星 IKONOS 成功发射以来,高空间分辨率民用卫星遥感图像(简称“高分图像”)不断涌现,全球覆盖能力显著增强,为大范围提取单木参数提供了数据基础。然而,由于高分图像价格昂贵,成像几何复杂,树冠形状多样,地形和光照条件多变,单木分割算法精度不高等因素,长期以来单木信息提取仅停留在极小区域的实验阶段。面向对象分类概念的提出,尤其是德国 eCognition 软件的推出,突破了传统商业遥感软件单纯基于光谱信息进行影像分类的局限性,大大提升了高分图像的目标识别精度;但是, eCognition 的操作仍然需要大量人为干预,大范围的应用推广仍然受限。

定量遥感的出现和发展为理解太阳光经过大气、到达森林内部、穿过大气再到达卫星形成图像的全过程提供清晰准确的物理模型,并能实现大范围的森林高度、密度、叶绿素、氮素等参数的反演。目前,三维的单木结构和林分反射率建模已经较为

成熟。但是,单木层次的定量遥感反演研究还非常匮乏,仍然未能解决单木分割的推广问题。

人工智能尤其是深度学习的出现,使得图像解译自动化成为可能。日新月异的深度学习技术,不断改变着遥感的定性分类模式,也深刻冲击着定量遥感的像元尺度反演研究。以卷积神经网络 CNN 为例,不断发展的 FCN、U-net、Mask R-CNN 等网络框架很好地实现了目标识别、图像分割、实例分割、参数反演等功能。在这篇论文中,11 128幅高分图像数据量巨大,正是借助了 U-net 网络,才得以实现快速而准确的单木分割。可以说,长期积累的高分图像大数据,插上深度学习的翅膀,从孤立木这个特殊的视角,才共同完成了这个漂亮的飞跃。

需要注意的是,论文中提到能检测的最小树冠大小是 3 m^2 。为什么呢?目前常见的亚米级高分图像一般能识别 $0.5\sim 0.8\text{ m}$ 的小目标。该论文中使用的传感器较多,空间分辨率不统一但是图像均重采样到 0.5 m 。考虑到树冠的不规则性,取任意一个像素周围 3×4 个邻居像素作为一个最小树冠,其面积为 3 m^2 。该方法能否推广到国产高分图像呢?目前,我国高分二号卫星最高分辨率为 0.81 m ,那么孤立木的最小识别大小约为 7.9 m^2 。在图像边缘,分辨率会更粗一些,这样看来,利用高分二号容易漏掉小的单木。2020年7月发射的高分辨率多模综合成像卫星,是我国第一颗 0.5 m 分辨率敏捷智能遥感卫星,将为我国未来地表单木制图提供重要支撑。

但是,我们也要清醒地认识到,孤立木的识别是深度学习较为擅长的方面,所以效果较好。但是,浓密森林中的单木分割仍然面临很大挑战,目前仍然需要大量地面样地,结合抽样调查等技术才能得到一些密度估算值。如果将该论文方法推广到全球,还需要进一步在复杂地形、高密度森林等环境下测试。目前,可以优先考虑在西部干旱和半干旱区进行试验,比如黄河流域的生态脆弱区,为黄河流域高质量发展提供参考数据。

未来在技术上可将二维的位置和冠幅进一步扩展到三维的高度和体积,需要综合激光雷达技术、多角度遥感和立体测绘技术,为更加精准的估测林木的生态价值提供支撑。此外,深度学习的机理性偏弱,未来的一个方向将是有机结合三维辐射传输模型和深度学习,充分利用三维辐射传输模型提供大量训练样本,减轻人工勾绘样本的工作量,增加样本数量,进而提升深度学习的训练效率、稳健性和精度。

5 潜伏的 HIV 病毒被“激杀”

导致艾滋病的 HIV 病毒可以长期“潜伏”在宿主细胞中,几乎不进行转录,因此不会被免疫系统发现。在 *Nature* 杂志 2020 年 1 月同期发表的两项研究中,报道了被称为“激活并杀死”(Shock and Kill)的治疗策略,旨在扭转这种潜伏期,通过增加病毒基因的表达(激活),使被感染细胞更容易被免疫系统消灭(杀死)。两组研究人员都描述了在动物模型中的干预措施,这可能是迄今为止报道的最有效的激活手段,而且是可重复的。Nixon 及其同事使用了一种名为 AZD5582 的药物,用于激活转录因子 NF- κ B——HIV-1 基因表达的主要刺激因子。McBrien 等人则将两种免疫干预措施结合起来,先通过抗体疗法耗竭 CD8 T 细胞(降低病毒转录水平的免疫细胞),再进行 N-803 药物治疗,该药物可激活 HIV-1 的转录。除了这些进展,这两项研究还展示了用药物逆转病毒潜伏相关的概念和技术挑战。

专家点评:



张林琦 清华大学医学院教授,万科公共卫生与健康学院副院长,北京协和医学院兼职教授,清华大学艾滋病综合研究中心主任,非洲科学院首位中国籍院士。主要从事艾滋病病毒与免疫系统相互作用关系、抗艾滋病病毒药物和疫苗的研发、以及抗新发突发传染病的单克隆抗体和疫苗的研发等。国家杰出青年科学基金获得者、“长江学者”特聘教授、“新世纪百千万人才工程”国家级人选。发表 SCI 论文 120 余篇,Elsevier2014—2016 年中国高被引学者感染和免疫专业第一名。国家重点基础研究发展计划、国家“十一五”、“十二五”科技重大专项首席科学家,国家自然科学基金委员会和盖茨基金会“全球大挑战艾滋病疫苗研发”基金获得者。

发表 SCI 论文 120 余篇,Elsevier2014—2016 年中国高被引学者感染和免疫专业第一名。国家重点基础研究发展计划、国家“十一五”、“十二五”科技重大专项首席科学家,国家自然科学基金委员会和盖茨基金会“全球大挑战艾滋病疫苗研发”基金获得者。



李杨阳 清华大学生命学院博士研究生,目前从事艾滋病免疫治疗等相关工作。

Nature 发布的 2020 年十大科学发现之一“潜伏的 HIV 病毒被“激杀””引起了大家广泛的关注。从 1981 年艾滋病(AIDS)被发现至今已过去了 40 年,但艾滋病依旧无法被完全治愈。20 世纪 90 年代,美籍华裔科学家何大一博士首次提出将 3 种及以上的抗逆转录病毒药物联合治疗(HAART),使得大部分病人体内的病毒载量能够在几个月的时间内降至检测不到的水平。这一治疗模式的推广使得

艾滋病从不治之症变成较为可控的慢性疾病,极大降低了艾滋病的死亡率。但是随后科学家发现 HAART 仍不能够完全清除 HIV 病毒达到治愈,因为 HIV-1 感染后可以整合进入细胞的基因组中,在短时间内建立潜伏病毒库。这群潜伏病毒细胞几乎不转录或表达 HIV 的 RNA 和蛋白,不能被宿主的免疫系统以及抗逆转录病毒药物(ART)所识别清除。一旦停止治疗潜伏病毒库很快就会被激活再度产生新一轮的感染。潜伏感染库主要为静息状态的 CD4 T 细胞,研究发现这群潜伏细胞只占 CD4 T 的百万分之一,并且平均的半衰期为 44 个月,所以完全清除潜伏库达到治愈几乎不可能。

目前针对清除病毒潜藏库的策略主要有以下几种,第一种“激活和清除”,利用潜伏逆转试剂(LRA)激活潜伏病毒库产生 HIV 的 RNA 和蛋白,再利用免疫细胞和 ART 进行清除感染细胞;第二种“封闭和锁定”,联合潜伏促进试剂(LPA)与 ART 药物通过诱导表观遗传沉默抑制转录,并促进“深潜伏期”状态,阻断或限制治疗中断后的病毒反弹;第三种利用核酸酶 CRISPR 技术敲除细胞中整合的完整 HIV 前病毒,使得中断治疗后病毒无法反弹。“激活和清除”是研究最多的功能性治愈策略,目前有非常多种类的潜伏逆转试剂在体外潜伏感染细胞模型中验证出可以激活 HIV 库,主要包括组蛋白去乙酰化酶抑制剂,溴蛋白抑制剂,蛋白激酶 C 激活剂,细胞因子,以及 Toll 样受体激动剂等。但是目前上临床的潜伏逆转试剂药物效果都不理想,只能检测到细胞内相关的 HIV RNA 升高,但是血浆中的 HIV RNA 未明显上升,组织中的静息 CD4 T 细胞也未被证明激活,“激活和清除”的策略遇到很大的阻碍。

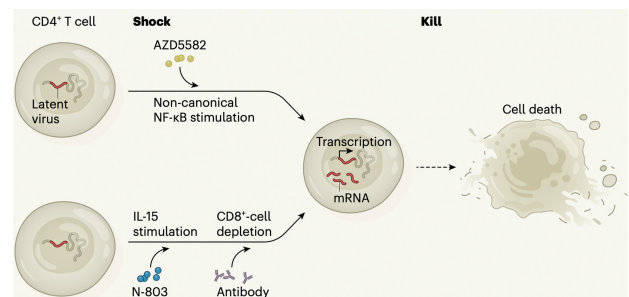


图 4 “激活和清除”策略示意图(图片来源:Nature 官网)

2020 年同期在 *Nature* 发表的两篇论文分别报道了两种不同的潜伏逆转试剂,在第一项研究中,Nixon 研究组发现了一种药物可以通过非经典信号通路激活转录因子 NF- κ B,进而逆转 HIV-1 基因的转录表达,他们将这种药物命名为 AZD5582。AZD5582 相较于通过经典途径激活 NF- κ B 的 PKC 激动剂诱导的基因数量降低 5~10 倍,更加特异且

持久地驱动 NF- κ B 转录。在 BLT 人源化小鼠感染模型中,单剂量的 AZD5582 可以诱导小鼠组织器官中的静息 CD4 T 细胞 HIV RNA 增加,并且在血浆中也能检测到 HIV RNA 的反弹。在恒河猴 SIV 感染模型中,55%的恒河猴接受了 10 次 AZD5582 治疗显示持续性的病毒血症反弹。虽然检测静息状态的 CD4 T 相关 SIV RNA 有显著性的升高,但是遗憾的是 SIV DNA 病毒库未明显降低。

第二项研究中,McBrien 研究组设计了一种白细胞介素-15(IL-15)超级激动剂 N-803,是由突变的 IL-15,二聚体 IL-15 受体 α 和抗体 IgG-Fc 组成的融合蛋白,比 IL-15 的活性高至少 25 倍,并且提高了体内安全性和生物利用度。在 SIV 感染经过 ART 治疗的恒河猴模型中,研究组结合了两种免疫干预,第一种是利用 IL-15 超级激动剂 N-803,另一种是利用 MT807R1(anti-CD8 α)抗体清除 CD8 T 细胞。他们发现单独使用 N-803 不足以激活体内的潜伏病毒库,但是将 CD8 T 耗竭和 N-803 联合使用,14 只恒河猴 100%检测到血浆中病毒大于每毫升 60 个拷贝,并且淋巴组织中 SIV RNA 有显著提升,同时在停药后 N-803 能够促进 CD8 T 细胞的增殖重建。研究组在 HIV-1 感染经过 AR 治疗的人源化小鼠模型中,也得到了相似的结果,耗竭 CD8 T 细胞后加入 N-803 治疗,有 87.5%的人源化小鼠显示出病毒重激活,并且在脾脏和胸腺中的 HIV RNA 显著增加。但是遗憾的是分析恒河猴模型在中断 ART 治疗后依旧病毒很快反弹,并且 SIV DNA 细胞水平没有下降,推测可能是缺乏针对重激活的感染细胞的 CD8 T 细胞介导的清除。

这两项工作报道的 AZD5582 和 N-803 在小鼠和恒河猴感染模型中,能够产生迄今为止最为强效和可重复的病毒反弹,并且没有显示出明显的临床副作用,让我们对 ART 治疗中 HIV 潜伏病毒库的逆转机制和应用有了新的认知和理解。但遗憾的是因为 HIV 整合进入宿主基因并形成潜伏病毒库的机制非常复杂,受到插入基因位置,表观遗传等影响,潜伏病毒细胞各有特点因人而异,可能只有部分潜伏库细胞对于单一的 LRA 药物激活较为敏感。目前应用实验的方式很难测定响应 LRA 药物激活的潜伏库比例,如果贡献病毒 HIV RNA 反弹的只是小部分潜伏库细胞,剩下对于 LRA 药物不敏感的潜伏库可能成为优势的细胞群被保留下来难以清除。最为重要的是,我们应用“激活和清除”的策略最终希望能够检测到潜伏病毒库相关标志物的减小,这是此策略能否达到艾滋病功能性治愈的最关键的治疗终点,但是两项研究单独应用 AZD5582 或

者 N-803 与 CD8 T 耗竭的方式,研究者未检测到相关组织中 HIV DNA 有明显减少。这两项工作的主要目的是研究药物对于潜伏病毒库的逆转情况,缺乏后续“清除”重新激活的 HIV 感染细胞的手段。并且 CD8 T 耗竭的方式在一定时间内有可能损害免疫系统对于 HIV 细胞的清除。下一步的研究关键点需要将 LRA 药物激活与免疫杀伤相结合,例如 HIV-1 广谱中和抗体, HIV CAR-T 或 CAR-NK 等免疫治疗的策略。2018 年 Borducchi 研究组报道利用 TLR7 激动剂 GS9620 联合 HIV 广谱中和抗体 PGT121 在恒河猴模型上实现了延长 ART 中断后病毒反弹的时间,显示出激动剂和免疫治疗联合达到功能性治愈的可能。总的来说, Nixon 以及 McBrien 两个研究组的工作发现了更为强效、稳定且安全的潜伏激活剂,同时对于“激活和清除”策略机制带来了新的理解,期待在之后的临床试验中能够取得相似的优异结果,进一步实现艾滋病治愈的目标。

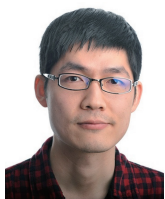
6 摄食偏好的脑进化机制

一种学名为 *Drosophila sechellia* 的果蝇只以有毒的诺丽果柑(*Morinda citrifolia*)为食。与其他喜欢各种水果的果蝇相比,是什么让这个物种如此挑食? Auer 等人利用基因组编辑工具 CRISPR-Cas9 破解了这个谜题。他们发现,相比其他果蝇, *Drosophila sechellia* 体内表达气味受体 22a 蛋白(Or22a)的感觉神经元格外丰富,而 Or22a 氨基酸序列的微小变化正是果蝇 *Drosophila sechellia* 偏爱诺丽果的关键原因。他们还发现了其他几种可能导致这种简单行为转变的演化改变。即使是喜欢臭水果的小小果蝇,也能有力地揭示大脑如何演化出复杂的行为。



图 5 一种专门取食具有毒性和恶臭食物的果蝇
(图片来源: Nature 官网)

专家点评:



潘玉峰 东南大学生命科学与技术学院教授、博士生导师,国家优秀青年基金获得者。主要以果蝇为动物模型研究本能求偶行为的分子与神经机制,以及不同本能行为(求偶、打斗、取食、睡眠等)如何互作并选择性输出的调控机制。研究成果发表在 *Cell*、*Nature Communications*、*PNAS*、*eLife* 等杂志上。

Nature 杂志评选的2020年“十大科学发现”包含一项关于果蝇摄食行为的基础研究,让人耳目一新,为什么小小果蝇取食的秘密竟能入选年度十大科学发现呢?

动物的行为在特定自然环境下发生适应性的改变,这种行为改变的机制研究有助于深刻理解动物行为包括人类行为如何产生和进化。尽管进化论已经深入人心,但是行为进化的机制鲜有深入研究,它需要比较某种行为如何在同一物种或者相近的不同物种中出现分化,以及研究这种行为分化产生的分子和神经机制。

黑腹果蝇(*Drosophila melanogaster*)是研究行为调控机制的经典动物模型,比如获得2017年诺贝尔生理学或医学奖的分子机制就是利用这一果蝇模型发现的。近年来,随着CRISPR/Cas9基因编辑技术的广泛应用,以往仅在黑腹果蝇这一模式动物中使用的各种遗传学工具也开始应用于其他果蝇物种之中,特别是那些基因组已经完成测序的果蝇物种中,这为深入研究两个或多个相近物种的行为如何进化提供了理想的动物模型。以摄食行为为例,其中一个果蝇物种(*Drosophila sechellia*)具有独特的摄食偏好:该果蝇主要取食一种有毒的、具有恶臭的腐烂水果(*Morinda citrifolia*, 俗称诺丽果、呕吐果),而与其在进化上十分接近的果蝇物种,包括黑腹果蝇,均以更为常见的水果(比如香蕉和葡萄等)为食。*D. sechellia*果蝇的这种独特的摄食偏好可能来源于几十万年前其生活的印度洋塞舌尔群岛上存在丰富的诺丽果,而缺乏其他果实,使其进化出独特的摄食诺丽果的神经和代谢系统。

在以上背景下,瑞士洛桑大学的Richard Benton教授系统比较了三种果蝇物种(*D. melanogaster*, *D. sechellia*和*D. simulans*)的摄食偏好,并通过同时在这三种果蝇物种中构建大量转基因突变体和遗传标记与操控的工具,发现了摄食偏好的脑进化机制。他们的主要发现包括:(1)鉴定到感知诺丽果的独特气味(主要包含各种甲酯类)的感觉神经元及其表达的嗅觉受体蛋白Or22a,并发现缺失Or22a蛋白使得各种果蝇丧失了感知诺丽果气味的能力;

(2)*D. sechellia*果蝇的Or22a蛋白与其他果蝇物种的Or22a蛋白序列高度保守,但是存在几个氨基酸的突变;这些突变,特别是其中一个氨基酸的突变足以更改果蝇对诺丽果气味的不同反应,揭示了这种行为进化中的主要分子机制;(3)*D. sechellia*果蝇不仅进化出对诺丽果气味更为敏感的Or22a蛋白,其表达该蛋白的感觉神经元数目也是其他果蝇物种的约两倍之多;(4)*D. sechellia*果蝇处理嗅觉信息的更为中枢的神经元也发生了投射上的改变,这可能使得其对该气味由厌恶变为喜好。这项研究揭示了摄食偏好的进化体现在多个尺度上:从嗅觉受体蛋白的单个氨基酸的突变,到表达该受体蛋白的神经元数目的改变,再到整合该感觉刺激的中枢神经元的投射变化。

该研究令人惊叹的地方在于其对行为进化机制研究的深度和广度。研究者在三种果蝇物种中同时构建了大量转基因工具,并平行研究各物种的摄食行为调控,把摄食偏好的进化机制深入到单基因和单神经元的尺度,同时从感觉系统扩展到中枢整合系统。尽管目前对动物行为调控的机制研究取得了许多进展,也包括我国很多学者在本能行为、学习记忆、遗忘、抑郁症、自闭症等调控机制上的突出贡献,但往往都局限于某一模式动物的研究,只能解决行为在该物种中“如何调控”这一问题;而Benton教授的这项工作将激发更多针对不同物种间的行为进化机制的研究,以解决行为“如何进化”以及“为什么进化为现状”这些更少触及的科学问题。

7 银河系中的快速射电暴

发表在2020年11月*Nature*杂志上的三篇论文报道了对一个快速射电暴(FRB)现象的探测,显示其来源位于银河系内。有趣的是,快速射电暴伴随着X射线的爆发。这一发现是通过综合了多台太空望远镜和地面望远镜的观测结果得出的。顾名思义,“快速射电暴”是指一种瞬态的无线电波明亮脉冲,爆发持续时间约为毫秒级。研究者于2007年首次发现了这一现象,由于存在时间很短,使得探测它们并确定其在天空中的位置变得异常困难。这是第一个被探测到具有除无线电波外辐射的快速射电暴,也是该现象在银河系内的首次发现。这三项观测也首次证实了磁星是快速射电暴的来源之一,这是目前唯一被观测验证的可产生快速射电暴的天体。值得一提的是,其中一篇论文来自中国的研究团队,共同第一作者为北京师范大学的林琳、北京大学张春风和国家天文台王培,观测结果则是来自中国“天眼”——500米口径球面射电望远镜(FAST)。

专家点评:



李 蔚 国家天文台研究员,现任突破基金会聆听计划指导委员,FAST首席科学家。命名了氢气窄线自吸收(HINSA)方法,发现了星际氧气分子,组织发现FAST首个新脉冲星、首个新快速射电暴,为FAST监测河内快速射电暴论文的共同通讯作者。

快速射电暴(FRB)是一个出人意料的全新领域。其在2007年被首次发现,2013年被确认并获得公认命名FRB,2017年才完成首例定位和宿主星系的红移测量揭示了其宇宙学起源。2017年的突破被美国天文学会称作“自LIGO引力波测量之后天文学最重大的发现”。

快速射电暴的起源至今未知。这一神秘现象持续约千分之一秒的时间,释放太阳辐射一天甚至一年的能量,既可能孕育了新的基础物理或天体物理也有潜力成为探索宇宙的有力工具。自2007年Lorimer等人在重新处理Parkes望远镜对大小麦哲伦云天区脉冲星巡天数据时发现第一个FRB(FRB010724),现今已探测到数百例FRB,有十几例被定位到能够确认其宿主星系。FRB的宇宙学起源得到了天文界公认。少量FRB源被探测到重复暴发。那是否所有的FRB都会重复暴发呢?2020年3月举办的国际FRB专题研讨会上,与会专家就上述问题进行了非正式投票,结果接近一半一半。这体现了人类对于这一现象的知识缺乏。

2020年11月4日,*Nature*杂志发表三篇论文,报道了首例银河系内的快速射电暴。这三项最新观测证实了极强磁场中子星(磁星)是快速射电暴的来源之一,三篇论文分别来自加拿大氢强度测绘实验(CHIME)望远镜、美国STARE-2望远镜以及我国500米口径球面射电望远镜(FAST)。其中前两篇为发现论文,第三篇为后随监测。这一结果使得磁星成为目前唯一被观测验证的可产生FRB类暴发的天体,为揭开与FRB有关的种种谜题奠定了基础,是一个里程碑式的成就。

磁星是高度磁化的特殊中子星。2020年4月28日,CHIME和STARE-2望远镜首次在银河系内磁星软伽马射线暴源SGR J1935+2154探测到了明亮的毫秒级射电脉冲暴发FRB 200428,追踪到磁星与FRB之间的联系。我国学者使用FAST从4月下旬开始监测并结合了国际多波段设备,例如费米卫星伽马暴监测器(Fermi-GBM)、光学BOOTES望远镜及我国慧眼卫星硬X线调制望远

镜(Insight-HXMT)。在源X、软伽马射线暴发活跃期,特别是29个软伽马射线暴对应的精确时间节点上未探测到任何射电辐射。FAST的测量结果结合CHIME和STARE-2的探测,覆盖了8个数量级的亮度空间,在毫央斯基流量阈值上给出了这一河内FRB源迄今最严格的射电流量限制,提供了重要物理约束,对研究FRB起源和物理机制,起到重要的推动作用。中外研究团队通过几个不同角度的叙事,共同讲述了一个FRB起源的故事。磁星是人类首次证实可产生FRB的天体,FRB与SGR暴发具有较弱相关性,反映宇宙中致密天体在不同波段爆发必须依赖于极其特殊的物理条件,推动进一步研究磁星FRB的辐射几何和供能机制,为理解FRB物理起源指出了切入点。

快速射电暴的发现出人意料得晚。大型望远镜的各种射电巡天已经进行了半个多世纪,而这一个厘米波段宇宙中最亮的瞬变源,甚至用量产的电视天线都有可能探测到。宇宙的魅力在于其无尽的可能性。FAST的历史最强绝对灵敏度使其在射电瞬变源方面具有重大潜力。FAST已经发现至少5个新快速射电暴源,探测到上千次FRB重复暴发,正在为揭示这一宇宙中神秘现象的机制、推进这一天文学全新的领域做出独特的贡献。

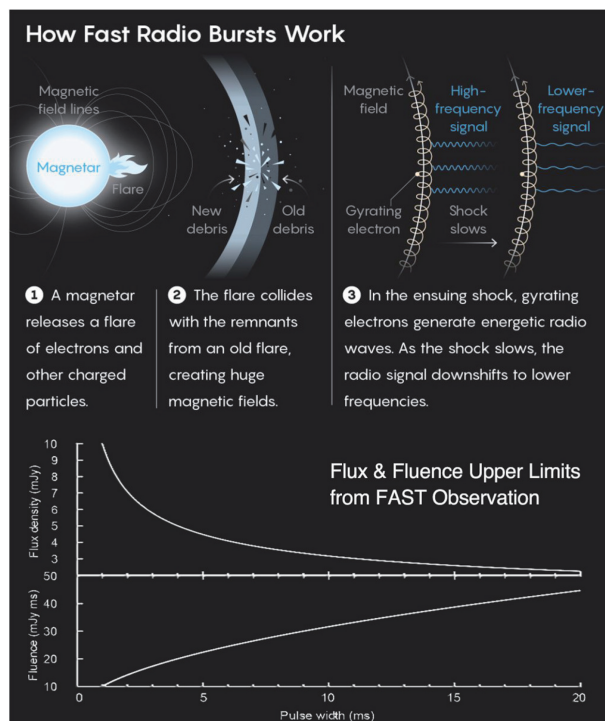


图6 上:磁星发射快速射电暴过程示意图(图片来源:Columbia University Department of Physics);下:FAST观测流量限制(图片来源:Lin et al. 2020, *Nature*, 587, 63)

8 冷冻电镜达到原子分辨率

结构生物学的一个基本原理是,一旦研究人员能够以足够的分辨率直接观察到大分子,就有可能理解其三维结构与生物功能之间的联系。在 2020 年 10 月 *Nature* 杂志同期发表的两项研究中,Yip 等人和 Nakane 等人报道了迄今为止使用单粒子冷冻电子显微镜(cryo-EM)的方法获得的最清晰图像,首次确定了蛋白质中单个原子的位置。两个小组使用的硬件都经过改良,突破了以往 cryo-EM 成像在分辨率上的限制。随着这些技术的发展,cryo-EM 图像信噪比的提高将扩展冷冻电镜技术的适用性。也许这些技术的融合将使 cryo-EM 的结构测定达到甚至超越 1 埃(0.1 纳米)的分辨率——这在过去几乎是不可能实现的成就。

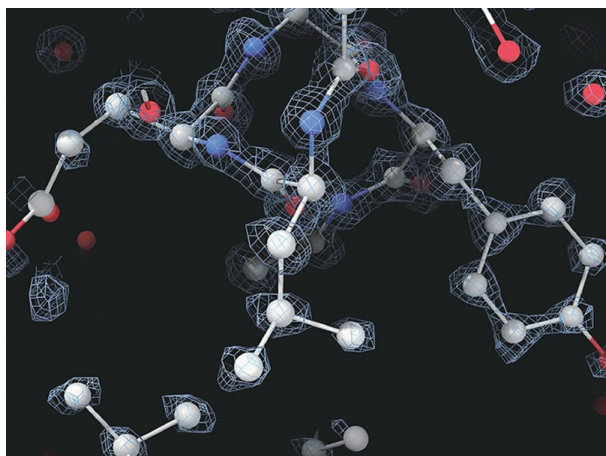
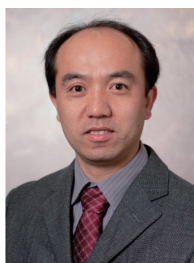


图 7 冷冻电镜(图片来源:Nature 官网)

专家点评:



王宏伟 清华大学生命科学学院教授,博士生导师,国家蛋白质科学研究(北京)设施清华基地常务副主任,北京市结构生物学高精尖创新中心常务副主任,北京市生物结构前沿研究中心常务副主任。主要研究方向为冷冻电子显微学和生物大分子复合体的结构与分子机理,致力于开发更高效、更高分辨率的冷冻电子显微学技术与方法。承担科技部重点研发计划、国家自然科学基金重点项目等。突破性研究成果发表在 *Nature*、*Cell*、*Science* 等高水平学术期刊。

著名物理学家理查德·费曼在他 1959 年的著名演讲 *There's Plenty of Room at the Bottom* 中提出:要让生物学进展的更快,我们应该把电子显微镜改良 100 倍,以看到更精细的生物结构,从而回答更多生物学的基本问题。那时候的电子显微镜可以达到

的最佳分辨率在 1 纳米,还不足以分辨出微观世界里的单个原子,要应用电子显微镜分辨生物结构中的原子则困难更大。

在费曼演讲后的半个多世纪里,结构生物学发展非常迅速。科学家实现了对生物大分子结构的原子分辨率解析,但并不是应用电子显微镜,而主要是应用 X 射线晶体学与核磁共振波谱学技术。X 射线晶体学利用 X 射线穿过高度有序的生物大分子三维晶体会发生衍射的原理来解析晶体中分子的结构,其关键要求是获得高度有序的三维晶体。核磁共振波谱学通过测量生物大分子中特异的原子核自旋状态对高能磁场响应的变化来解析溶液中分子的结构,需要较高浓度的样品进行较长时间的数据采集,主要适合于解析分子量相对较小的生物大分子。电子显微镜通过对微小物体的直接放大成像进行结构观察,具有诸如样品需求量小、适合分析多种结构状态的优势,但是应用电子显微镜解析生物样品高分辨结构面对几个主要技术困难,包括:生物含水样品如何保持在高真空的电子显微镜中,生物分子的结构在高能电子辐射下如何有效保持,生物结构在电子显微镜成像中的微弱信号如何有效提取等。

从 20 世纪 70 年代以来,科学家们经过多年持续的努力建立了冷冻电子显微学技术。该技术通过将生物含水样品迅速冷却到液氮温度下把样品包裹在玻璃态的冰中,从而将生物大分子的结构固定在冷冻前一瞬间液体中的状态。这种冷冻在液氮温度下的生物样品一方面可以在电子显微镜内的高真空中得以保持其含水状态,另一方面抗电子辐照损伤的能力得到了提升,因而可以使用电子显微镜对其结构进行观察。电子显微镜自从被发明出来,经过几十年的持续改进,其成像能力得到了很大的提升,在本世纪初就已经突破了 1 埃的成像分辨率,可以对无机材料结构进行原子水平的分析。这得益于一系列电子显微光学器件与计算机控制软件的革新和改进,比如场发射电子枪、多级聚光镜、稳定的物镜系统、球差矫正装置、能量过滤器等。但是,要使用电子显微镜解析冷冻生物样品的高分辨率结构,还需要解决生物大分子结构信号提取的技术难题。冷冻生物样品在电子显微镜下成像需要使用比无机材料低的多的电子辐照剂量,导致图像的信噪比很低。这一直是阻挡冷冻电子显微学在结构生物学领域发挥作用的主要难题。

过去的近 20 年里,两方面的技术革新大大地推进了冷冻电子显微镜的结构解析分辨率,如今成为

了结构生物学最有力的研究手段。一个是直接电子探测装置的发明。直接电子探测装置实现了对显微镜中的电子直接响应从而记录数字化的电子显微像,提高了图像信号的高效率传递。这种装置还可以实现对同一样品区域高速多帧的图像采集,从而通过数字图像处理消除样品漂移产生的信号损失,提升图像的质量。多帧图像的采集可以对样品电子辐照强度的情况进行分析,在生物冷冻样品的电子显微镜观察中尤其重要。另一个技术革新是新型冷冻电镜图像处理软件算法的发明。几十年来发展起来的基于统计的图像处理算法对于提高冷冻电子显微镜生物大分子图像的信噪比具有重要的作用,逐渐发展成为单颗粒冷冻电镜方法。本世纪初,概率统计的概念被引入到单颗粒冷冻电镜领域里来,很快被发现很适合于解决冷冻电子显微图像的低信噪比问题,从而迅速在冷冻电子显微图像处理的很多方面得以应用。以上两项技术革新恰逢其时,相辅相成,将冷冻电子显微镜的分辨率解析能力在短短的2~3年里即从8~10埃推至3~4埃,实现了冷冻电子显微学的“分辨率革命”。自从2013年高分辨率的TRPV1结构被发表以来,单颗粒冷冻电镜方法解析出的近原子分辨率结构数目呈指数上升,分辨率也逐年提高。更为重要的是,很多以前应用X射线晶体学和核磁共振波谱学无法解析的复杂生物大分子复合物在冷冻电子显微镜下都很快被解析出高分辨率结构了。若干极其重要的生物学过程的本质机理在冷冻电子显微镜下被揭开了它们的神秘面纱。冷冻电子显微学距离直接观察到生物大分子中的原子只有一步之遥了。

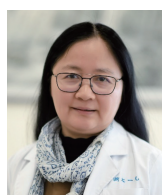
2020年的两个工作打开了通向原子分辨率冷冻电镜时代的大门。与前面的多次突破类似,这一次仍然得益于电子显微镜技术的革新。两个工作分别证明了性能更好的电子枪、球差矫正装置、能量过滤成像系统、图像处理软件算法可以有效地提升冷冻电子显微镜对生物大分子结构的解析分辨率。在1.2埃的分辨率下,单颗粒冷冻电镜方法不但清晰地解析出了蛋白质分子中每一个氨基酸中碳原子、氧原子、氮原子的空间位置,而且定位了氢原子的空间坐标。虽然应用晶体衍射技术,人类已经可以在亚埃的分辨率下观察到氢原子,但这是首次应用单颗粒冷冻电镜观察到非晶体状态中生物分子的氢原子,具有更重要的生物化学意义。过去,科学家们基于晶体学的经验,一直以为单颗粒冷冻电镜的分辨率需要突破1埃的分辨率才可能实现观察到氢原子的目标,但

实验证明,冷冻电镜技术在1.2埃的分辨率下即可。费曼60多年前的梦想今天可以说基本实现了。应用原子分辨率冷冻电子显微学,我们可以对最接近于生物环境的分子结构进行精细的揭示和分析,并与它们的功能紧密结合起来,理解这些生物大分子的结构变化及其调控机理。在此基础上,我们将可以更广泛地开展结构生物学研究,更深入地揭示生命现象的规律,更有效地开发新型药物分子。

9 I型干扰素缺乏会导致新冠重症化

2020年9月在线发表于*Science*的两篇论文中,Zhang等人和Bastard等人阐明了影响感染新冠病毒后是否发展为重症的一个关键因素——干扰素尤其是I型干扰素(IFN-I)的缺乏。这种缺乏可能由不同原因导致,比如编码关键抗病毒信号分子的基因发生遗传突变,或由于抗体与I型干扰素结合并使其“中和”。I型干扰素缺乏如何导致危及生命的重症COVID-19?最直接的解释是这种缺乏导致病毒不受控制地复制和传播。另一方面,I型干扰素缺乏也可能对免疫系统功能有其他影响。IFN-I诱导通路基因突变的个体将从提供干扰素的治疗中受益。此外,那些对IFN- α 和IFN- ω 具有中和性抗体的人也可能受益于治疗中提供的其他类型的干扰素,如IFN- β 和IFN- λ 。

专家点评:



方向明 教授、博士生导师,浙江大学医学院副院长,长江学者,国家杰出青年科学基金获得者,万人计划领军人才。主要从事急重症患者围手术期救治的临床与基础研究。在国家自然科学基金重点项目、“十二五”国家科技支撑计划等20余项基金资助下,发表学术论文200余篇,分别于2011年、2019年获得国家科学技术进步二等奖。

由SARS-CoV-2引起的新型冠状病毒肺炎(COVID-19)大流行,已导致全球超过280万人死亡,给人类社会造成前所未有的冲击,严重威胁全球人类健康,同时也将生物医学研究推向科学研究的最前沿。最近,美国洛克菲勒大学Jean-Laurent Casanova等研究人员发现:I型干扰素(IFN-I)缺乏可导致重症COVID-19;重症COVID-19的患者中,至少有10.2%的患者会产生攻击自身免疫系统而不是与病毒抗争的“内鬼”抗体;有3.5%的重症COVID-19患者的IFN-I相关抗病毒防御基因存在突变。这些发现揭示了COVID-19致病并危及生命

的部分机制,这有可能改变公共卫生机构对疫苗接种分配策略,并为重症 COVID-19 治疗指明新的方向,无疑作为 *Nature* 2020 年“十大科学发现”。

流行病学研究已明确重症 COVID-19 感染的三个风险因素:男性,老年人和伴随有其他疾病。但即便考虑这些因素,个体间依旧存在较大的临床差异。如何降低重症新冠肺炎的死亡率、提高治愈率?如何让 COVID-19 患者得到“定制化”的治疗?探索并阐明 COVID-19 感染和疾病进展相关的精确分子机制,是防治重症新冠肺炎的根本途径。

IFN-I(包括 IFN α 和 IFN β)是病毒感染早期抗病毒斗争的重要先锋。IFN-I 于 60 多年前由 Isaacs 和 Lindenman 在实验中首次发现,具有先天的、快速的抗病毒活性。IFN-I 以自分泌和旁分泌方式作用于宿主细胞,诱导其表达各种干扰素刺激基因(ISG),提高细胞抗病毒活性。同时 IFN-I 也是天然免疫系统和获得性免疫系统之间的中间桥梁。当病毒入侵细胞时,IFN-I 会立即产生强烈的局部反应,触发感染细胞产生攻击病毒的蛋白,并且招募大量免疫细胞至感染部位并提醒邻近未感染的细胞准备防御战斗。因此 IFN-I 能否正常发挥功能将直接影响 COVID-19 肺炎的进展,IFN-I 的功能缺失将导致危及生命的病毒感染。COVID-19 感染过程中 IFN-I 为何会功能失效?如何针对 IFN-I 功能障碍进行治疗?这些都是 COVID-19 治疗中的关键问题。

2020 年 9 月 24 日在线发表在 *Science* 杂志上的两项研究对此进行了相关阐述,解释了某些人群中 COVID-19 的病情为何如此严重。Bastard 等对来自世界各地的 987 名重症患者的血液样本进行分析,发现 10.2% 的患者中存在攻击和中和患者自身 IFN-I 的抗体,且这部分患者血液中干扰素水平极低甚至检测不到。进一步相关实验证实,自身抗体使干扰素失去作用,暴露在具有 IFN-I 抗体中的细胞未能抵御 SARS-CoV-2 的侵袭。而在 663 例轻度或无症状的 SARS-CoV-2 感染患者中,没有发现相应的自身 IFN-I 抗体。Zhang 等研究人员对 659 名新冠肺炎危重患者和 534 名患轻度或无症状的对照患者进行了 DNA 测序,发现 3.5% 的危及生命的 COVID-19 患者存在 IFN 基因相关的遗传缺陷,而缺乏干扰素相关基因的细胞更容易受到 SARS-CoV-2 感染。

这两项研究为 COVID-19 感染的重症化的预警提供了重要的生物标志物和高危遗传标记。根据人群 IFN-I 相关基因突变及 IFN-I 自身抗体检测,甄别有可能发展为重症 COVID-19 的高风险个体,然后进行重点防治,避免暴露或优先接种疫苗在这一

阶段是非常重要的。其次,IFN-I 的自身抗体可能是在 COVID 感染过程中产生的,因此把握干扰素的给药时机直接关联预后,应及早给予干扰素治疗。第三,自身抗体对 IFN-I 应答的抑制可能是 COVID-19 肺炎恶化的重要机制,通过血浆置换削弱自身抗体,将有益于预后。第四,使用恢复期血浆治疗时必须进行自身抗体检测,避免使用包含自身抗体的血浆。最后,目前的研究表明,重组 IFN- β 治疗无法使体内具有自身抗体的患者受益,而对于携带 IFN-I 基因突变,而不是 IFNAR1 或 IFNAR2 突变的患者则可以改善预后。这些发现将为 COVID-19 的精准医学和个性化治疗提供新思路。

内源性干扰素缺乏是新冠肺炎发病机制的关键决定因素,突显了在 COVID-19 感染时进行干扰素治疗的潜力。我国多个研究团队也在干扰素病毒防治领域取得重要研究进展:侯云德院士(被业界尊称为“中国干扰素”之父)成功研制我国首个基因工程药物—重组人干扰素 α 1b,这种改良的干扰素不仅具备良好的抗病毒作用,而且不会引起过度炎症反应,大大减少了干扰素的副作用,为临床治疗 COVID-19 提供了重要候选药物;陈薇院士团队在非典疫情期间研发的“重组人 ω 干扰素”,获准进入临床,许多医护人员使用重组人 ω 干扰素喷雾剂,有效地预防了非典病毒感染;在中医临床研究中,清肺排毒方配合干扰素 α 治疗 COVID-19 具有明确效果,证明中国传统医学在重大疫情防治上发挥越来越重要的作用。雄关漫道真如铁,而今迈步从头越!

10 压力导致头发变白

这是 *Nature* 杂志“新闻与观点”栏目在 2020 年读者浏览最多的一项研究报道。目前对压力对头发变白的相对作用尚不完全清楚。头发的颜色由黑色素细胞决定,这些细胞来自于毛囊凸起部分的黑色素干细胞(MeSCs)。这篇发表于 2020 年 1 月 *Nature* 杂志的论文是哈佛大学许雅捷团队的成果,第一作者是张兵博士。研究报告称,在压力引起的“战斗或逃跑”反应中,交感神经系统的神经元会释放出神经递质分子去甲肾上腺素;在极端应激或高水平去甲肾上腺素暴露下,黑色素干细胞的增殖分化显著增加,导致黑色素细胞大量迁移,远离毛囊隆突区,但由于没有替代的干细胞,便导致头发变白。这项研究将有助于了解压力如何影响其他的干细胞,也为寻找阻止和逆转压力的方法提供了线索。

专家点评:



胡 霁 上海科技大学研究员,博士生导师,教育部“长江学者”特聘教授,中国神经科学会应激神经生物学分会副主任委员,中国神经科学会认知神经生物学分会副主任委员。主要从事应激的生物学机制研究。以通讯作者在 *Nature*、*Neuron*、*Current Biology*、*Cerebral Cortex* 等国际学术期刊发表系列论文。获中国科学院教学成果二等奖(唯一完成人),重庆市科技进步一等奖(第二完成人)。

获中国科学院教学成果二等奖(唯一完成人),重庆市科技进步一等奖(第二完成人)。

长期以来,我们将压力应激经历与头发变白现象联系在一起解释头发快速变白的原因,但针对这一现象发生背后的生物学机制尚不完全清楚。来自哈佛大学团队发表于2020年1月 *Nature* 杂志的研究成果,对这一令人着迷的现象进行了深入的探讨,并入选 *Nature* 杂志2020年“十大科学发现”。

头发的颜色由称为黑色素细胞的细胞决定。黑色素细胞由“定居”于毛囊内的黑色素干细胞分裂而成。随着年龄的增长,这些干细胞逐渐消失。“衰亡”的黑色素细胞不再有新的细胞更换。那么从毛囊中长出的头发就会缺少色素,进而形成白发。而压力引起的全身各器官组织的变化中,头发加速变白成为了较为明显的组织变化之一,也成为该课题研究很好的入手点。这项研究通过精神压力引起白发这个现象,从黑色素干细胞入手,通过一系列巧妙、严谨的实验设计,深入地探讨了精神压力是如何通过影响成黑色素干细胞大量的增殖迁移,进而导致头发变白。该研究的重要意义在于:首次在细胞和分子层面清晰地证明了压力应激导致白发的生物学机制,一方面为了解压力如何影响我们身体外周器官的变化提供了很好的研究范例;另一方面,在压力应激如此复杂的当今社会,为寻找如何阻止和逆转压力导致白发的方法提供了有力线索,具有重要的参考价值。

研究者以黑色小鼠为研究对象,发现轻度短期疼痛、心理压力和运动受限三种不同的压力模式都会引起黑色素干细胞的显著丢失和毛发变白。研究者推测了压力引起毛发变白的可能的三种机制:免疫攻击、皮质酮和去甲肾上腺素。首先,研究者使用免疫系统缺陷的小鼠和皮质酮受体基因敲除小鼠,在压力模式下,这两种小鼠依旧会毛发变白,排除了免疫系统和应激激素一皮质酮的参与。最终,研究

人员将焦点聚焦在了去甲肾上腺素。通过将去甲肾上腺素注射到未受压的小鼠皮肤下,发现其能引起黑色素干细胞死亡,最终导致毛发白化。表明去甲肾上腺素是压力诱发毛发变白的关键。研究者通过摘除小鼠肾上腺,但小鼠毛发在压力模式下依旧变白,排除了肾上腺来源去甲肾上腺素对毛发的影响。至此,与压力应激非常密切的交感神经系统释放的去甲肾上腺素成为了关键的因素。研究者们证明了毛囊隆起区域是由交感神经元高度支配的,交感神经伸入每个毛囊,并在压力刺激下释放去甲肾上腺素。当研究人员追踪用荧光蛋白标记的黑色素干细胞时,他们发现黑色素干细胞的增殖和分化在极端压力或暴露于高水平去甲肾上腺素下显著增加,这导致黑色素细胞从隆起处大量迁移,在压力模式刺激几天后,毛囊中所有的黑色素干细胞基本都“丢失”了。而一旦它们消失,黑色素细胞就无法得到更换,从而色素生成受阻,无法使头发着色,最终导致长出的新毛发变为白色,并且这种损害是永久性的。

我国在压力应激领域的研究非常活跃,许多团队在压力应激的生物学机制方面已经发表了很多高水平的研究成果,但研究相对集中在中枢神经系统。近些年来,国内的一些研究团队相继在压力应激下,中枢神经系统调节外周免疫、骨代谢等方面取得了一些代表性成果,但中枢如何影响外周系统或器官的功能变化尚待系统开展研究,并深入挖掘。随着越来越多不同学科背景学者对压力应激这个领域的关注,中枢神经系统如何通过压力应激影响外周免疫、皮肤衰老、骨质疏松、肿瘤的发生发展等领域将取得更多新的突破性进展,这将为全面理解压力应激的生物学机制提供崭新的视角。

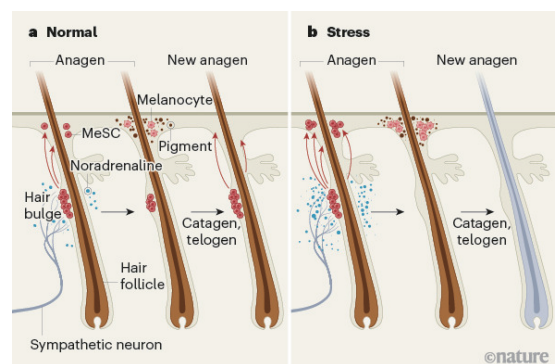


图8 黑色素干细胞与应激(图片来源: *Nature* 官网)

Interpretation of *Nature's* Top 10 Remarkable Discoveries from 2020

(责任编辑 张强)