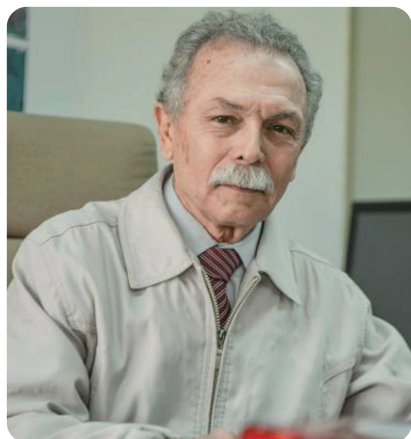


回顾2019年,这些人、这些事在世界科学领域留下难忘时刻

# 中国干细胞学者入选《自然》年度人物



里卡多·加尔旺 Ricardo Galvão 不畏权势的科学卫士

巴西圣保罗国家空间研究所(INPE)在一份分析报告中警告,亚马孙森林砍伐急剧增加。巴西政府据此指控科学家在数据上撒谎,并暗指该研究所负责人加尔旺可能与环保主义者勾结。这一指控令这位72岁的物理学家极为震惊,他决心勇敢地站出来为INPE的科学家辩护,哪怕付出被解雇的代价。

然而,加尔旺却因此成了人们心目中的英雄。圣保罗大学大气物理学家保罗·阿尔塔索高度赞扬了他捍卫科学的坚定立场:“人们都应该像加尔旺这样勇敢地站出来。”

这不是加尔旺与现任政府的第一次冲突。对于INPE通过详细分析卫星图像所发出的森林砍伐警报,官员们一再质疑其准确性。面对政治压力,加尔旺决心代表科学和科学家,始终不渝地承担起保护地球环境的责任。



桑德拉·迪亚兹 Sandra Díaz 全球生物多样性的守护者

今年5月4日,阿根廷生态学家桑德拉·迪亚兹和其他144名研究人员向世界传递了一个关于生物多样性的严峻事实:由于人类活动,100万个物种正在走向灭绝。物种灭绝速度比过去一千万年的平均速度快了几十到几百倍,我们的生态安全网几乎被拉到了极限。”迪亚兹说。

研究报告称,除非各国做出巨大改变,否则将无法实现生物多样性和可持续发展方面的大多数全球目标。

对于涉及科学和政策的重要问题,迪亚兹从不回避。她曾对20世纪生态学的基本原则提出挑战。该原则认为,生态系统要保持并对人类有益,很大程度上依赖于有大量物种共存于其中。“没有大自然,我们无法过上充实的生活。”她表示,如果经济继续以一种破坏性的方式运行,自然和人类需要一种新的经济模式。



约翰·马丁尼斯 John Martinis 首次成功演示“量子霸权”

20世纪80年代中期,著名物理学家理查德·费曼提出利用粒子的量子特性来制造计算机的设计,这种计算机可以做到传统机器不可能做到的事情。

今年10月,物理学家约翰·马丁尼斯朝着费曼的梦想迈出了一大步。他在谷歌领导的一组研究人员让量子系统花费200秒完成了传统超级计算机1万年才能完成的任务,成功演示了“量子霸权”。

马丁尼斯花了17年时间,进行量子计算机硬件Sycamore的技术攻关。目前他还有更多想法,未来的追求目标包括制造更好的量子芯片,以及在系统上开放Sycamore供外部研究人员使用等。他还想开发一种验证真假随机数的方法。他说:“像我这样的物理学家是不会真正退休的,我们还有很多事情要做。”

本周,英国《自然》杂志年度人物揭晓,他们记录着这一年中最重要的科学时刻。

在今年上榜的年度人物中,既有通过实验挑战人类对生死界限思考的神经科学家,也有在量子计算机发展中创造里程碑的物理学家,还有因发现古猿化石而改写人类家谱的古生物学家。每一位年度人物的故事,都讲述着2019年令人印象深刻的科学事件。

## 杨霞溪

今年,北京大学-清华大学生命科学联合中心的邓宏魁教授成为入选《自然》年度人物的唯一一位中国学者。《自然》杂志对他的描述是:“这位中国科学家将CRISPR基因编辑技术安全用于治疗艾滋病和白病的临床研究”。

## 对抗艾滋病病毒,他已奋斗了二十多年

在人类攻克艾滋病病毒(HIV)的道路上,邓宏魁一直在努力。早在1996年,在美国进行博士后研究期间,他就发现了HIV入侵T细胞的主要辅助受体CCR5,这是艾滋病研究领域一项里程碑式的进展。

CCR5能帮助艾滋病病毒HIV-1“溜”进人体,并破坏人的免疫系统。如果少了CCR5的帮助,是否能阻止HIV的入侵与肆虐呢?2007年,“柏林病人”通过接受具有CCR5突变的人造血干细胞移植后,同时治愈了白血病与艾滋病,成为全球首例彻底治愈艾滋病的患者。2019年,“伦敦病人”在接受干细胞移植后病情持续缓解。这说明,修改或者敲除造血干细胞



北京大学-清华大学生命科学联合中心邓宏魁教授接受记者采访。(资料照片)

新华社发

CCR5基因,很可能成为未来功能性治愈艾滋病的策略。

如采用干细胞移植,天然带有CCR5缺失的合适干细胞来源异常稀少,能否在体外人工“制造”出合适的干细胞呢?沿着这一思路,邓宏魁与解放军307医院的陈虎教授合作开始了一段艰苦的探索之路。

## “基因魔剪”带来临床治疗新曙光

“基因魔剪”CRISPR-Cas9技术一出现,邓宏魁就看到了这种基因编辑技术为干细胞治疗带来的新曙光。

经过多年努力,邓宏魁和陈虎合作建立了利用CRISPR-Cas9进行人造造血干细胞基因编辑的技术体系:通过一系列技术优化,实现了极低的脱靶率,并规避了引入外源DNA的风险,使基因编辑方法更加安全可靠。

在此基础上,他们开展了临床前研究,将敲除了CCR5基因的人造血干细胞移植到了艾滋病模型小鼠体内,构建了造血干细胞CCR5基因敲除的人源化小鼠模型。在这个小鼠模型中,他们观察到,CCR5敲除的造血干细胞分化得到的T细胞对于HIV病毒的感染具有抵抗力,证明了这一全新

疗法的安全性和有效性。

临床前试验的结果给予了团队开展临床探索性研究的信心。紧接着,邓宏魁与陈虎及北京佑安医院的吴昊教授团队在严格遵守伦理规范的情况下,获得了免疫匹配的捐献者的外周造血干细胞,并用CRISPR-Cas9对其进行编辑,再将编辑后的造血干细胞移植到患有白血病和艾滋病的患者体内,希望通过模仿“柏林病人”,寻找治愈艾滋病之路。

但为了安全起见,他们在移植时混入了未经编辑的造血干细胞,因此患者体内检测到的基因编辑效率并不高,但经过CCR5基因编辑后的人造血干细胞所产生的T细胞同样表现出一定程度抵御HIV感染的能力。

经过19个月的临床观察,患者的白血病得到缓解,而且基因编辑效果在血液细胞中始终稳定存在,未发现基因编辑造成的脱靶及其他副作用。这初步证明了基因编辑造血干细胞在临床应用中的可行性与安全性,将促进和推动该技术在临床上的应用。

邓宏魁希望开发出将体细胞重编程为多能干细胞的方法,因为多能干细胞更易于编辑,若将其转化为造血干细胞进行移植,就有望实现100%的敲除效率。

## 从“一小步”积累到“一大步”跨越

多年前,邓宏魁在北京大学生命科学学院干细胞和再生生物学实验室里,悬挂过一张阿姆斯特丹在月球表面踩下第一个人类脚印的照片。

“这是我的一小步,却是人类的一大步。”邓宏魁希望学生记住这句话:每天坚持不懈的努力,就是为了能在自己的领域里走出推动人类发展的那一小步。

2013年5月,邓宏魁课题组在美国《细胞》杂志上发表论文,发现促进分化的关键基因可以替代多潜能性关键基因,实现体细胞重编程,并由此与合作者汤超提出细胞命运决定的“跷跷板模型”,为研究细胞命运决定提供了全新视角。同年7月,他又在美国《科学》杂志上发表论文,首次实现完全使用小分子化合物逆转“发育时钟”,让小鼠体细胞重新获得多潜能性,开创了全新的体细胞重编程体系。

这一系列发现,就是邓宏魁带领研究团队积累的无数个“一小步”。这也是科学家通过干细胞技术制备精准编辑过的造血干细胞,为艾滋病患者找到新的治愈之路的科研梦想。

## 让-雅克·穆延贝·塔姆弗姆 Jean-Jacques Muyembe Tshumbe 坚持对抗埃博拉病毒43年



1976年,让-雅克·穆延贝·塔姆弗姆深入今天民主刚果境内的热带森林,调查一种正在迅速爆发并造成大量死亡的不明传染性疾病,但他奇迹般地从未感染到这种后来被命名为“埃博拉”的病毒。

如今,在发现埃博拉病毒43年后,穆延贝正在领导应对这种反复爆发疫情的可怕病毒。他从1995年起开始制定的一些公共卫生措

施,至今仍用于病毒控制行动。这些措施包括与社区公众对话,获得人们信任,让公众了解如何保护自己,在尊重埋葬死者风俗的同时如何将病毒感染风险降至最低等等。

穆延贝还决心要解开最后一个谜团。他的团队一直在收集调查来自病毒扩散区的动物,希望能追踪到疾病在物种间的传播途径,由此找到病毒携带者。

## 约翰尼斯·海尔-塞拉西 Yohannes Haile-Selassie 重大发现改写人类演化谱系



2016年2月,约翰尼斯·海尔-塞拉西在埃塞俄比亚北部沙漠的一个考察点,发现了保存完好的380万年前的头骨化石,它属于南方古猿——已知最古老、最神秘的人类近亲。

这个被称为“MRD”的头骨,是研究人员首次发现的人类远古近亲的完整头骨,之前人们只能从一些骨头碎片中获得南方古猿的一些信息。

海尔-塞拉西被认为是考古领域最有才华的化石发现者之一。他指出,MRD的重要性部分在于它来自化石记录的空白期,它的发现改写了人类进化树最古老分支的演化谱系。对头骨的特征和对一些现存化石的重新分析表明,早期人类进化史比我们想象的更加扑朔迷离。海尔-塞拉西打算重访发现地点,他感觉那里可能还藏着骨骼的其余部分。

## 内纳德·塞斯坦 Nenad Sestan 大脑“复活”实验重新定义生死

美国康涅狄格州纽黑文耶鲁医学院的研究人员在死亡不久的猪大脑中发现了脑电活动,部分大脑“复活”了。塞斯坦敏锐地意识到,这可能会演变为重新定义生死的重大发现。接下来,专家们仔细研究了大脑“死而复生”的潜在伦理含义,例如大脑是否会变得有意识、医生是否需要重新考虑脑死亡的定义等等。

内纳德·塞斯坦的研究结果表明,缺氧(可能发生在中风或严重受伤期间)对脑细胞的损害没有之前想象的那么大。一旦他们确信实验在伦理上的合理性,研究人员将继续这一实验。塞斯坦打算研究大脑“复活”能维持多长时间,以及这项技术能否应用于其他移植器官的保存等。



## 维多利亚·卡斯皮 Victoria Kaspi 追踪快速射电暴的大空侦探



2017年,维多利亚·卡斯皮参与了加拿大氢强度图谱实验(CHIME)——建造一台超高性能干涉射电望远镜,并将其连接到功能强大的计算机上。如今CHIME已成为世界上最强大的捕捉快速射电暴(FRB)的设备,天文学家有望利用它来解决FRB信号起源的难题。

卡斯皮在赋予CHIME强大的FRB探测能力方面发挥了重要作用。该望远镜最初是被设计用

于绘制来自遥远星系的氢排放图的,以寻找有关早期宇宙问题的答案。但卡斯皮一直在思考如何利用CHIME来研究探索快速射电暴,其灵敏度和大视域可能是捕捉FRB的理想选择。今年,她从戈登和贝蒂·摩尔基金会获得了240万美元的资助,用于开发建造“悬臂梁”望远镜,它将安装在距离CHIME约1000公里的地方,成为追踪FRB的大空侦探。

## 上海两论文入选《自然》十佳新闻

日前,英国《自然》杂志“新闻与观点”(News & View)栏目公布了2019年《自然》新闻中的十篇论文佳作,其中来自上海的研究成果有两篇,占了五分之一。这两篇论文分别报道的是复旦大学的亨廷顿舞蹈症新疗法,以及中科院上海有机化学研究所的点击化学新成果。

亨廷顿舞蹈症患者通常中年发病,表现为舞蹈样动作。随着病情进展,患者将逐渐丧失说话、行动、思考和吞咽能力,直至死亡。由于引起该病的变异亨廷顿蛋白中的谷氨酰胺氨基酸残基片段异常变长,复旦大学的科学家们关注到了一种可以利用的机制:细胞通过自噬过程来降解突变后的亨廷顿蛋白。这是一种清理机制。

于是,科学家们假设一种化合物可以令突变的亨廷顿蛋白被吞噬,增强清理效果。复旦大学李朝阳、鲁伯瑛、丁颖、贾义艳等学者组成多学科团队,做了小分子筛选来鉴定候选化合物,并利用野生型亨廷顿蛋白进行反筛选,排除与正常亨廷顿蛋白结合的化合物。最终,他们惊喜地发现了四种化合物,目前已经在小鼠神经系统中获得了功能性提升。这种治疗策略还能对其他涉及多聚谷氨酰胺扩展的疾病打开突破口。



中科院上海有机化学研究所董佳课题组部分成员。

另一篇点击化学的论文来自中科院上海有机所。反应条件简单、产率高、适用于各种化合物,而且具有很强的选择性是点击化学的主要特征。有机所董佳团队发现了一种安全、高效合成常见的硫(VI)氟类无机化合物FSO<sub>2</sub>N<sub>2</sub>(氟磺酰基叠氮)的方法。这种叠氮分子几乎能与任何一级胺反应,就像小分子“魔术扣”,能够方便地“安装”到各种有机分子上,让各种不同的分子非常容易地连接在一起,就像搭乐高玩具一样。据报道,其相应的叠氮化物产率接近100%。团队已造出了一个拥有1224个叠氮化物的库,库里面的化学反应,速度、广泛程度及效率都达到了点击化学的标准。这将为人类发展新能源、新材料、新药,带来更多潜在候选者。

另外八篇入选的论文包括:科学家们为43个国家和地区“画”出了367种渔获物当中的养分和这类疾病流行情况之间的关系图;

海王星第七颗内卫星正式出现,被命名为Hippocamp; 接近室温的超导导体; CRISPR精确编辑基因几乎完全避免了之前的缺陷; 格陵兰冰盖下甲烷释放; 父系线粒体DNA遗传; 能够精确、节能地运动的四足机器人; 科学家在菲律宾发现人类近亲物种,并命名为“吕宋人”。



俯瞰格陵兰冰盖。

齐鸣整理

方陵生编译