

聚焦 2023 年世界顶尖科学家协会奖

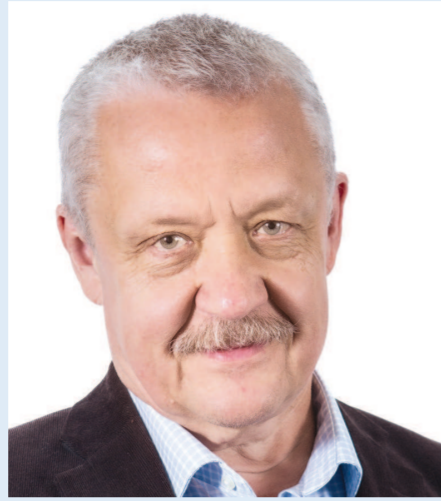
5 位科学家分获 2023 顶科协奖两项大奖

由于在凸优化理论和染色体结构解析方面的贡献受表彰,11月将亲赴上海领奖

智能科学或数学奖



阿尔卡迪·涅米罗夫斯基



尤里·涅斯捷罗夫



卡洛琳·卢格



丹妮拉·罗兹



蒂莫西·J·里士满

生命科学或医学奖

三位科学家分享“生命科学或医学奖”

20 年接力跑,看清染色体极致折叠的精妙

■本报记者 许琦敏

如果将人体一个细胞内的 DNA 拉直,长度超过 1 米;如果把人体细胞内的 DNA 全部展开,其长度差不多是太阳系直径的 2 倍。然而,这 1 米多的 DNA 竟然可以折叠放入直径只有几微米的细胞核。

昨天获得 2023 年世界顶尖科学家协会奖“生命科学或医学奖”的 3 位科学家,通过长达 20 多年的接力跑,终于以 2.8 埃(1 埃为 10⁻¹⁰ 米,即 1 纳米的 1/10)的原子级精度,“看清”了组成染色体的最基础单元——核小体的结构,在人类解析染色体结构的历史上留下了不可磨灭的印记,也为后续开展相关生命活动机理研究和相关医学研究奠定了基础。

“绳珠”绕起 DNA 双螺旋

怎样折叠,才能把拉直逾 1 米、由 30 亿个碱基小“积木”搭起来的长链,放入直径仅相当于一个句号千分之一长度的细胞核中?真核生物能完成这样的极致折叠,必然有自己的秘笈。

早在上世纪 50 年代,DNA 双螺旋结构被发现后不久,科学家就通过 X 衍射研究,发现染色质中具有间隔为 10 纳米的重复性结构。又经过近 20 年的探索,珍·托马和罗杰·科恩伯格在英国医学研究理事会(MRC)分子生物学实验室(LMB),首次记录到了这一精巧的重复性结构——核小体。

一段 DNA 双螺旋链被 4 种组蛋白分子好像线团一样缠绕 1.75 圈,形成八聚体,两端“线头”还会被夹上一段蛋白质,不让线团松散,这就形成了一个核小体。每个核小体又分别通过“线头”相互手拉手,形成一串“绳珠”。DNA 就这样完成了第一阶段的压缩。

核小体的形状类似于一个扁平的碟子或一个圆柱体,此时 DNA 的长度压缩了 7 倍,称为“染色质纤维”。当细胞准备“一变二”进行有丝分裂时,核小体被进一步压缩成染色质,此时的 DNA 压缩包装比达到极致的 8400,其长度只有伸展状态时的万分之一。

这种折叠作用看似简单,可直到现在,人类才真正了解核小体在基因表达

调控中的特殊作用——从这种 DNA 折叠压缩组装机制进化而来的精密分子机制,介导着核小体的存储、游移和移除,以及基因的沉默与激活。而且,组蛋白会通过特定的化学修饰影响基因功能和染色体表观遗传模式。

不过,在核小体刚发现不久的年代里,最直接的挑战就是确定核小体的原子结构。当时,科学家相信,“看清”核小体的蛋白质晶体结构,将揭示染色质功能的本质。

分辨率从 20 埃到 2.8 埃

要解析蛋白质结构,首先就要获得其晶体。

1969 年,出生于意大利、在瑞典长大并求学的丹妮拉·罗兹来到英国 LMB 担任研究助理,随后跟随詹姆斯·杜布瓦(1982 年诺贝尔化学奖得主)攻读博士学位。1976 年,她获得了核小体核心颗粒(NCP)的晶体,这是她在实验室取得的首个研究突破。随后,她获得了 20 埃左右的核小体晶体低分辨率结构。

在解析核小体结构的第一道关卡攻下之际,美国科学家蒂莫西·里士满加入 LMB。里士满在博士期间的研究方向为蛋白质化学与 X 射线晶体学,并对蛋白质折叠非常感兴趣。1978 年,里士满成为 LMB 的博士后研究员。彼时,罗兹开发了体外重构核小体的新方法,获得了更好的衍射核小体晶体。

于是,在两人共同努力下,他们在 1984 年得到了 7 埃分辨率的核小体晶体结构。在这一点分辨率下,核小体终于被初步看清——其核心中的组蛋白八聚体相互交织,组蛋白八聚体上缠绕着双螺旋 DNA 链。要知道,在那个没有同步辐射光、没有冷冻电镜的年代,NCP 的“个头”已经是当时被解析出结构的生物大分子最高纪录的 2 倍。两位科学家可谓完成了一项超难度的研究。

此后,里士满成为一名独立研究员,开始朝着原子级分辨率 NCP 结构的方向努力。1987 年,他来到瑞士,担任苏黎世联邦理工学院生物大分子 X 射线晶体学教

授。在那里,里士满与才华横溢的博士研究生和博士后一起,成功阐明了 NCP 的原子结构。

1997 年,里士满与研究生卡洛琳·卢格一起合作,获得了 2.8 埃的 NCP 结构。这是一个堪称里程碑的成就。在论文中,他们与合作者揭示了核小体的详细结构,为后续大量相关研究提供了理论指导——这篇论文至今仍是蛋白质数据库(PDB)被引用最多的论文,在人类解析染色体结构的历史上留下了不可磨灭的印记。

2002 年,精益求精的里士满又与合作者一起,将 NCP 晶体的结构解析精度提升到了 1.9 埃。

专注与热情不会被辜负

完成核小体原子结构解析后,三位科学家并没有停下探索的脚步,而是以终其一生的专注与热情,将核小体研究不断推向深入。

在里士满的实验室完成博士后研究后,卡洛琳·卢格在核小体和维持染色质完整性因子方面的研究受到广泛认可。同时,她还对核小体的进化起源产生兴趣,深入研究了先于真核生物出现的形式,如巨型病毒、古生菌和细菌中的组蛋白。此外,她的小组还研究了人类 DNA 损伤感受器蛋白 PARP1,致力于改良癌症疗法。

丹妮拉·罗兹在 1987 年获得长聘教职后,作为独立课题负责人继续留在剑桥 LMB,重点研究染色体的性质和功能。她的研究小组在转录因子、端粒(一种与衰老和癌症有关的染色体顶端)结构研究中成绩斐然。2011 年,她转赴新加坡南洋理工大学,成为该校结构生物学研究所所长,并建立了一个专注于端粒生物学研究的卓越科学网络。

里士满坚持不懈将核小体解析结构精度提升到 1.9 埃后,还利用这一研究成果研究了核小体的高阶结构,含核小体的染色质重塑复合体。此外,他的实验室还确定了多个转录因子结合 DNA 复合物的结构,并开发了一种表达系统,用以生产多蛋白复合物。

■本报记者 许琦敏

提到一阶加速算法,或许绝大多数人都没听说过;可说起引发这一轮人工智能(AI)浪潮的机器学习,可谓家喻户晓。而一阶加速算法正是机器学习兴起背后的根本算法之一。昨天在沪揭晓的 2023 年世界顶尖科学家协会奖“智能科学或数学奖”颁给了引发“一阶算法革命”的两位俄裔数学家——阿尔卡迪·涅米罗夫斯基和尤里·涅斯捷罗夫博士,以表彰他们在凸优化理论方面的一系列开创性工作。

优化理论广泛影响世界

俗话说,人生不如意之事十之八九。每当想达成某个目标时,通常都会遇到各种限制。如何用最优的方式平衡理想与现实,寻找实现目标的“最优解”,就成了应用数学的一个重要科学问题,优化理论也应运而生。

过去 30 年,优化理论已发展成为一个对数学以外的领域产生最重大影响的学科,在控制系统、经济学、机器学习、航空航天、工业 4.0、5G 网络动态调整、云调度和金融等领域得到广泛应用,为这些领域的实用算法设计和实际应用提供了概念基础和原理依据。

上海财经大学教授江波告诉记者,“一阶加速算法”是教科书上的提法,顶科协获奖理由中提到的加速梯度法又被成为“涅斯捷罗夫最优一阶算法”。

40 年前,优化理论处于一片混沌,各种复杂算法让人莫衷一是。当时,正处于年富力强的两位俄裔数学家做出了一项里程碑式的工作——发展内点法理论,提出自协调性,将数百个具有复杂证明和彼此间不关联的复杂算法,描述成一个简单而优雅的统一框架。他们的系列研究工作极具洞察力并富有成效,为解决各类问题提供了一系列基准速度和实现这些速率的优化算法。

“其实,当他们完成这一凸优化理论的变革时,并没有意识到这项工作会在机器学习和深度学习产生如此深远的影响。”华东师范大学计算机科学与技术学院副教授王祥丰说,2009 年,在涅斯捷罗夫获得全球运筹学最高奖“冯诺依曼奖”时,这项工作并未出现在获奖理由中。

然而,基础科学的魅力正在于此。两位科学家的研究所引发的“一阶算法革命”,使得优化算法得以应用于现代应用中的大规模问题,并推动了新计算平台的发展,以支持这些算法。

由于凸优化的研究属于应用数学而非纯数学,所以这两位数学家注定与菲尔兹奖无缘,诺贝尔奖同样也没有对应的奖项设置。此次获得顶科协奖,两位数学家都相当欣喜,甚至有些不敢相信。

数学大师异常聪明低调

英语演讲带着浓重的口音,为人低调,甚至不太与人接触,是阿尔卡迪·涅米罗夫斯基和尤里·涅斯捷罗夫给同行的共同印象。

两位获奖者的主要数学训练都在苏联高校中完成,苏联解体后,涅米罗夫斯基远赴美国佐治亚理工学院供职,而涅斯捷罗夫则前往比利时。彼时,有国内同行在欧洲学术会议上遇到涅斯捷罗夫。会后一起聚会聊天时,他们发现涅斯捷罗夫可谓聪明绝顶,有些问题刚出现在其他学者的脑海中,而这位“大神”已经有过深思熟虑。

涅米罗夫斯基出生于莫斯科,曾就读于莫斯科国立罗蒙诺索夫大学机械与数学学院数学专业。在 50 多年的职业生涯中,他与人合作撰写了 6 部研究专著和 150 多篇论文。

江波回忆,自己博士阶段曾在导师组织下,花了整整一个暑假,与同学一起将涅米罗夫斯基撰写的《现代凸优化讲义》认真“啃”了下来。“很少有写给博士生的教材,在后面附有这么多高难度的习题,还没有答案。”他的一位师兄甚至将所有笔记和答案精心整理并装订成册,直到出国前才郑重送给同事。

算法持续进阶优化更高效

据爱思唯尔昨天发布的统计数据,阿尔卡迪·涅米罗夫斯基教授参与发表了 107 篇国际可见论文,这些论文影响了后续 1 万余篇论文的进展,累计被引用超过 1.5 万次。尤里·涅斯捷罗夫教授参与发表了 145 篇国际可见论文,这些论文影响了后续 7600 余篇论文的进展,累计被引用超过 1 万次。

两位教授关于凸优化理论的贡献促进了运筹学、图像处理、信号处理、工程和金融等领域的研究。他们的研究影响了计算机、数学、工程和决策科学等多学科的研究进展,受到了美国、中国、法国、德国和英国等国科学家的关注。

凸优化理论对世界的影响,绝不是完成时,也不止进行时。有学者透露,美国太空探索技术公司(SpaceX)的火箭着陆回收之所以成功率大增,就是因为控制程序中的凸优化算法经过了大量提升。近年来,涅斯捷罗夫教授正在研究高阶算法的高效版本。目前,一些正在实施的三阶算法已成为优化领域最高效的方法。

两位俄裔数学家分享「智能科学或数学奖」

寻找实现目标最优解,引发一场算法革命



2013 年诺贝尔化学奖得主、世界顶尖科学家协会副主席迈克尔·莱维特现场揭晓获奖结果。(本版图片均顶科协上海中心供图)

“生命科学或医学奖”获得者感言传递了什么——

科学,永远有下一座更高的山峰

■本报记者 任荃

“我正在穿靴子,准备攀登一座位于落基山脉的壮美山峰。我完全没有料到会得奖,不用说,这次的登山之旅比预期还要好,因为我脚下有云!”不久前,当卡洛琳·卢格收到世界顶尖科学家协会奖遴选委员会的电话时,她正在登山。与丹妮拉·罗兹、莫西·J·里士满两位相识多年的科研同伴一起分享 2023 年世界顶尖科学家协会奖“生命科学或医学奖”的消息,让她脚下生风。

在卢格看来,做科研和攀登落基山脉很相似,会遇到很多“假山顶”。科学家想要登上山顶,通常会选定一座山峰作为目标,但是登顶之后才发现,真正的山顶在一座、两座甚至是三座“假山顶”之后,还要再爬两小时。“我始终认为我的科学发现之路也是如此——永远有下一座更高的山峰,不应该一直抱着现有的成果停滞不前。因此,我从不动摇封自。”

作为卢格的老师,里士满将一生大部分时间都用在在尽可能详尽阐释核小体的结构上。2019 年退休时,他决定对新的领域展开探索。在位于瑞士苏黎世的家中,里士满对研究量子神经网络

计算技术及其应用很感兴趣。当然,他还会研究最新的蛋白质结构预测技术,对蛋白质折叠的物理基础持续关注。

为了解析染色体的最基本单元——核小体的精细结构,罗兹、里士满、卢格携手走过了一段长达 20 年的接力跑。其中,罗兹和里士满在核小体结构解析方面的最重要突破,都在英国医学研究理事会(MRC)分子生物学实验室(LMB)完成。作为 LMB 名誉课题负责人,罗兹在获奖感言中表示,自己非常幸运能够在自由的环境中开展科研,“在这里,我们基于科学作出决策”。

事实上,大名鼎鼎的 LMB 被誉为“诺贝尔奖得主孵化器”,迄今已孕育出 28 位诺贝尔奖得主,其中包括世界顶尖科学家协会主席罗杰·科恩伯格(2006 年诺贝尔化学奖得主)和副主席迈克尔·莱维特(2013 年诺贝尔化学奖得主)。“这个实验室究竟做对了什么,值得我们思考。”莱维特说,LMB 科研经费充裕,只要科研人员的研究方向得到评审团队认可,就会得到经费支持。更可贵的是,实验室没有等级观念,科学家之间都能平等相待,马克斯·佩鲁茨(LMB 创始人之一)等学界大咖没有一点架子,他们乐

于与年轻人交流讨论,给予指点,甘当后辈阶梯。

当然,“诺贝尔奖得主孵化器”并非一派其乐融融,那里竞争压力非常大。这种压力激励一批又一批青年科学家努力探索、勇于创新,取得了许多开创性的基础研究成果,比如脱氧核糖核酸(DNA)双螺旋结构的发现。

今年恰逢 DNA 双螺旋结构发现 70 周年,罗兹在接受《分子细胞》杂志有关 DNA 双螺旋结构发现 70 周年的专访时表示,“博士毕业后,我和导师詹姆斯·杜布瓦(1982 年诺贝尔化学奖得主)的兴趣走向了不同方向,但他一直支持我。很幸运能在 LMB 工作,这里没有等级制度,可以和任何感兴趣的人合作,至少在当时,英国 MRC 提供的长期经费允许这样做。这让科学家们可以自由探索具有挑战性的问题,而不必撰写研究报告,也不必顶着‘要么发表,要么毁灭’的压力。”

回望核小体原子结构解析之路,三位获奖者反复强调,寻找正确的问题坚持不懈,同时也要尝试打破常规思维,提出新颖的问题,直到找到答案为止。罗兹说:“的确,我们是误打误撞撞到了金子,但事实上我们是在寻找金子。”正如莱维特此前在世

界顶尖科学家论坛上所说,做基础研究就像买彩票,某个研究方向能否收获成功难以预测,“我们要多买几张彩票,能否中奖还要靠机缘巧合”。

有研究显示,约 1/3 的诺贝尔奖获得者是在科研生涯中与其他诺奖得主产生过联系。这种师徒关系、合作关系和“集群效应”说明,无论是一个国家和地区,还是一家高水平科研机构,都需要厚植基础研究土壤、营造良好的前沿探索环境,上海正朝着这个方向努力。

有意思的是,本届顶科协奖两项大奖都带有鲜明的全球化印记。比如,出生于美国的里士满教授曾在英国开展研究,后又在瑞士任教,并获得中国为其颁发的顶科协奖;而获得顶科协奖“智能科学或数学奖”的两位科学家都出生于俄罗斯,后分别在意大利和比利时任教。

对此,莱维特表示:“我非常开心看到科学家们在全球开展自己的研究,这表明科学的确是国际化的,是属于全球的。里士满等教授的研究成果与 DNA 相关,在我看来,DNA 非常漂亮,是大自然的奇迹。我觉得全球科学家就像一长串的 DNA,年长的科学家和年轻的科学家串联在一起,组成了无数伟大的人类智慧。”