



扫二维码 看科学报 扫二维码 看科学网

主办:中国科学院 中国工程院 国家自然科学基金委员会 中国科学技术协会

总第 7964 期 2022 年 2 月 23 日 星期三 今日 4 版

科学网 www.sciencenet.cn

侯建国调研中科院成都分院

本报讯(记者高雅丽)2月21日,中国科学院院长、党组书记侯建国在中科院成都分院调研并召开座谈会。中科院党组成员、秘书长汪克强陪同调研。

上午,侯建国一行实地调研了成都分院新园区及中科院在蓉单位科研与办公新址,赴中科院成都信息公司,了解重点产品研发及应用情况,看望和慰问员工代表。之后,侯建国主持召开座谈会,听取成都分院系统院属单位在党的建设、院党组部署贯彻落实、重大成果产出、人才队伍建设、新园区整体搬迁等方面工作进展汇报,围绕贯彻落实院工作会议精神和“基础研究十条”、实施“十四五”规划、加强基础研究和关键核心技术攻关、加强基层党组织建设等工作开展研讨。

侯建国指出,当前国家经济社会发展对科技创新提出新的更高要求,各单位领导班子成员要提高政治站位,认真贯彻落实习近平总书记对中科院提出的“四个率先”和“两加快一努力”目标要求,对照院党组关于“定位”“定标”的部署安排,结合本单位特点和实际,明确自身发展定位和努力方向,抓好研究所层面“定事”“定人”,确定改革创新发展新任务、新举措;要强化使命担当,切实增强责任感、紧迫感,发挥领导班子的“头雁”作用,加强协同配合,保持良好发

展态势,谋划未来长远发展;要以新园区投入使用为契机,统筹推进建设与管理运行,用好增量资源,通过科研条件的显著改善推动改革和人才队伍建设,“筑巢引凤”,加大引进国内外优秀人才,加快打造西部创新人才高地。希望各单位更好发挥国家战略科技力量主力军作用,为国家经济社会和区域发展做出应有贡献。

下午,侯建国一行调研中科院光电技术研究所,了解科研平台建设与重大任务研制进展情况,听取研究所工作汇报。他希望研究所领导班子成员进一步以党建工作为引领,通过加大改革释放创新活力,通过抓好攻关任务提升体系化建制化能力,通过加强基础研究增强发展动力,推动研究所持续健康发展。

在成都期间,2月20日,侯建国与四川省委书记彭清华进行会谈,双方围绕推动成渝地区双城经济圈建设,打造具有全国影响力的科技创新中心,就深化重大科技基础设施、重大科研平台打造、高端人才培养、科技创新交流等方面合作,推动更多科研成果在川落地转化,引导和驱动更多优质创新要素向四川聚集等交换了意见。四川省常委、常务副省长罗文参加会谈。21日,侯建国与四川省常委、成都市委书记施小琳进行了会谈。

“盐桥”牵线：围剿“癌症之王”

■本报记者 李晨

胰腺癌被称为“癌症之王”，是一种最依赖KRAS基因突变的肿瘤。如何开发有效的KRAS抑制剂，是临床药物治疗上的迫切需求。

日前，《细胞—发现》在线发表了清华大学药学院教授张永辉团队和湖北大学生命科学学院教授郭瑞庭团队的合作研究成果。他们发现了一款靶向KRAS-G12D的长效抑制剂，并通过晶体学研究揭示其独特的双态靶向结构基础。这为抗胰腺癌药物研发提供了新思路。

挑战“不可成药”魔咒

“尽管现代医学的发展使很多癌症可控甚至治愈，但胰腺癌由于难诊断、难治疗，成为科学家尚未攻克癌症之一，因此被称为‘癌症之王’。”论文通讯作者张永辉在接受《中国科学报》采访时说，胰腺癌是一种恶性程度极高的消化系统肿瘤，也是实体瘤中致死率最高的癌症类型之一。

可以说，胰腺癌是最依赖KRAS基因突变的肿瘤类型之一，约90%的肿瘤中携带着KRAS基因突变。KRAS蛋白能给予细胞指令促进其生长或分裂。如果因为遗传物质突变导致KRAS蛋白在某些细胞中过度激活，这些细胞就会不受抑制地进行分裂，这就是癌症的开始。

KRAS基因来自于著名的RAS家族，这个家族中的NRAS、HRAS和KRAS突变引起的癌症占所有人类癌症的近1/4，几乎覆盖了所有癌症类型，每年在全球造成100万人死亡。其中，KRAS突变占所有RAS突变的85%，是最常见的致癌基因。而胰腺癌的KRAS突变型中，G12D最为普遍，约占胰腺癌的36%。因此，临床上迫切希望开发出有效的KRAS-G12D抑制剂。

然而，笼罩在KRAS基因突变上空的是“不可成药”“无药可靶”的魔咒。

论文共同通讯作者郭瑞庭解释道：“我们在药物研发时，会仔细观察靶蛋白的结构，寻找能结合两个关键位点的化合物。具有‘深口袋’结构的靶蛋白是比较理想的，使药物进入其中，并与多

个位点结合，从而发挥药效。”

然而，KRAS蛋白体积小、表面光滑，像一个闪亮光滑的小球，缺乏传统小分子药物可以结合的“深口袋”结构，一度被认为是“不可成药”的靶标。此外，它在激活状态下与三磷酸鸟苷(GTP,细胞中的能量载体之一)结合紧密，增加了抑制处于激活状态下的KRAS蛋白的难度。

挑战KRAS-G12D“不可成药”的魔咒，是摆在科学家面前的一道难题。

一座设计精巧的盐桥

“胰腺癌常见的致癌性KRAS-G12D突变体抑制剂的研发一直进展不佳。”张永辉说，最近的研究探索了多种靶向KRAS-G12D的方法，可是这些分子都不能有效靶向KRAS-G12D。

不久前，美国安进公司开发了针对KRAS-G12C的抑制剂，它可以共价结合KRAS突变体第12位上的半胱氨酸C12。该抑制剂已经获得美国食品药品监督管理局批准，可用于治疗携带KRAS-G12C突变的非小细胞肺癌患者。这让科学家看到了研发胰腺癌KRAS成药的希望。

为了进行精准的药物设计，他们首先弄清了KRAS-G12D的三维结构。

“我们仔细研究了KRAS-G12D的晶体结构。假设突变体第12位天冬氨酸的羧基基团在生理条件下脱去质子，这个时候我们就可以引入烷基胺基团，该基团与羧基部分形成‘盐桥’的相互作用。这种强的盐桥相互作用，本质上与前面提到的KRAS-G12C抑制剂和半胱氨酸之间的共价作用是类似的。”郭瑞庭介绍，盐桥即离子键，指带相反电荷离子之间的相互作用。基于盐桥的策略，他们设计合成了一系列化合物，利用核苷酸交换、ITC分析、抗细胞增殖实验对其体外活性进行了表征，最终层层筛选得到两个优势化合物——TH-Z827和TH-Z835。

“这两个化合物对KRAS突变型胰腺癌细胞具有良好的抑制活性，在胰腺癌异种移植小鼠体内也观察到了肿瘤体积显著减少。”张永辉说。

那么，这两个化合物究竟是如何发挥抑制作用的呢？

晶体学研究揭示独特作用机制

论文共同第一作者、湖北省部共建生物催化与酶工程国家重点实验室研究员杨钰介绍，在KRAS蛋白中有一个核苷酸结合位点，可与二磷酸鸟苷(GDP)或GTP结合。KRAS蛋白就在与GDP结合的“不活跃”状态和与GTP结合的“活跃”状态之间循环转换。

“这两种状态的转换区域象有很大差异，迄今为止，没有一种KRAS-G12C抑制剂能够有效靶向KRAS活性状态。”杨钰说。

郭瑞庭告诉《中国科学报》，这项研究解析了3个抑制剂分子与KRAS-G12D的晶体结构，结果发现，这些G12D抑制剂的结合模式与G12C抑制剂截然不同，有着独特的结构作用机制。

杨钰说，他们在TH-Z835的晶体结构中观察到，其与第12位天冬氨酸之间形成了盐桥作用，并借助盐桥在光滑的KRAS表面“挤开”一个“口袋”一样的结构。KRAS-G12D抑制剂就此结合在这个“口袋”里面，同时与周围多个重要氨基酸形成关键氢键作用。

郭瑞庭认为，基于上述机理开发的抑制剂可以针对性地与KRAS-G12D突变体结合，使它不再向细胞发出生长或分裂指令，也就是KRAS突变蛋白失活了，而正常的KRAS蛋白没有受到影响，从而达到靶向抑制癌症的目的。

“这些在晶体结构中观察到的独特作用机制，解释了我们同时靶向活性态和非活性态KRAS方面取得的成功：空间碰撞使G12C抑制剂无法靶向GTP结合态的KRAS-G12C，而我们的G12D抑制剂通过形成盐桥，获得了足够的空间来同时靶向活性态和非活性态KRAS-G12D。”郭瑞庭说，这项对KRAS突变型胰腺癌细胞和异种移植模型小鼠的研究，对抗癌药物研发具有深远的医学意义。

相关论文信息：
<https://doi.org/10.1038/s41421-021-00368-w>



《自然》近日，《自然》对“可能在未来一年对科学产生影响”的7项技术进行了综述。这7项技术分别是完整版基因组、蛋白质结构解析、量子模拟、精准基因组调控、靶向基因疗法、空间多组学、基于CRISPR的诊断。

完整版基因组

在2021年5月发表的一篇预印本论文中，端到端(T2T)合作组报告了第一个人类基因组的端到端序列，为广泛使用的人类参考基因组序列GRCh38增加了近2亿个碱基对，并完成了人类基因组计划的最后一章。

GRCh38于2013年首次发布，是一个很有价值的研究工具，也是绘制测序序列的支架。但它们不够长，不足以清晰地绘制高度重复的基因组序列。

长达长测序技术被证明是既有规则的“改变者”。这一技术由美国太平洋生物科学公司和英国牛津纳米孔技术公司开发，可在一次读取中对数万甚至数十万个碱基进行排序。2020年，当T2T合作组首次重组单独的X染色体和8号染色体时，太平洋生物科学公司的测序工作进展已经可以让T2T合作组科学家检测到长片段重复序列的微小变化。这些微妙的“指纹”使长而重复的染色体片段变得容易处理，基因组的其余部分很快归位。牛津纳米孔技术公司平台还捕获了许多调节基因表达的DNA修饰，T2T合作组能在全基因组范围内绘制这些“表观遗传标记”。

蛋白质结构解析

过去两年，实验和计算方面的进展让研究人员以前所未有的速度和分辨率确定蛋白质结构。

英国DeepMind公司开发的AlphaFold2结构预测算法依靠深度学习策略，从折叠蛋白质的氨基酸序列推断其形状。自2021年7月公开发布以来，AlphaFold2已应用于蛋白质组学研究，以确定在人类和20个模式生物中表达的所有蛋白质结构，以及鉴定Swiss-Prot数据库中近44万种蛋白质的结构。

同时，冷冻电镜的改进也使研究人员能用实验方法处理最具挑战性的蛋白质及其复合物。2020年，两个团队获得了1.5埃以下的结构分辨率，确定了单个原子的位置。一种名为冷冻电镜断层扫描的相关技术也相当令人兴奋，这种方法可以在冰冻细胞的薄片上捕捉到自然发生的蛋白质行为。

量子模拟

量子计算机以量子比特形式处理

数据。多个研究团队已成功将单个离子用作量子比特，但它们的电荷使其难以进行高密度组装。

法国国家科学研究中心的Antoine Browaeys和美国哈佛大学的Mikhail Lukin等物理学家正在探索另一种方法。研究小组使用光学镊子在精密排列的2D和3D阵列中精确固定不带电的原子，然后用激光将这些粒子激发成大直径的里德堡原子，使其与附近原子纠缠。

短短几年时间里，技术进步提高了里德堡原子阵列的稳定性和性能，量子比特数量也从几十个迅速扩展到几百个。Browaeys估计，这种量子模拟器在一两年内就可能商用。这项工作也为量子计算机更广泛的应用铺平了道路。

精准基因组调控

尽管CRISPR-Cas9技术拥有强大的基因组编辑能力，但它更适用于让基因失活而非修复。美国哈佛大学化学生物学家刘如谦指出，大多数基因疾病需要的是基因修正而非基因破坏。为实现这一目标，刘如谦团队已经开发了两种很有前景的方法。

第一种方法被称为碱基编辑，它将催化受损的Cas9与一种酶结合，这种酶有助于一种核苷酸向另一种核苷酸的化学转化。不过，目前只有特定的碱基—碱基转换可以利用这种方法实现。第二种方法被称为引导编辑，它将Cas9与逆转录酶相联系，并使用一种经过修改的向导RNA，以将所需的编辑内容整合到基因组序列中。通过多阶段生化过程，这些成分将向导RNA复制到最终取代目标基因组序列的DNA中。

重要的是，这两种方法都只切割一条DNA链。对细胞而言，这是一个安全性更高、破坏性更小的过程。

靶向基因疗法

基于核酸的药物可以在临床上产生影响，但其可应用的组织仍有诸多限制。大多数治疗需要局部给药或患者体内提取细胞进行体外处理，再移植回患者体内。

腺相关病毒是许多基因疗法的首选载体。动物研究表明，仔细挑选合适的病毒，结合组织特异性基因启动子，可以实现局限于特定器官的高效药物递送。然而，病毒有时很难大规模生产，还会引起免疫反应，破坏疗效或产生不良反应。(下转第2版)

《自然》·2022年值得关注的七项技术

学者发现首例鳄鱼足印化石

本报讯(记者崔雪芹)近日,《远古世界》在线发表了中国科学院古脊椎动物与古人类研究所研究员邓涛团队的最新成果。在该研究中,该所外籍博士生凯泽和多国学者联合报道了世界第一例鳄鱼足印化石。

2018年,邓涛和越南科学与技术研究院研究团队在越南的那阳遗址展开了野外工作。研究团队在这里发现了100多件化石以及多种脊椎动物的化石材料。其中,研究者在始新—渐新统那阳组材料中发现了一件在化石表面保存的足印化石。这一独特的遗迹化石类型组合此前尚无记录。

研究者使用CT技术、扫描电子显微镜(SEM)以及能量色散X射线谱(EDS)等,对这件化石的内外形态以及多个地化指标进行了研究。结果显示,那阳化石材料中的化石和足印可能都是始新世的鳄鱼留下的。

相关论文信息：
<https://doi.org/10.1016/j.palwor.2022.01.010>



那阳始新统鳄鱼踩在粪便上的复原图 张宗达供图

电子领域首次构建 暂态宇称时间对称系统

本报讯(见习记者王昊昊)湖南大学电气与信息工程学院教授杨鑫课题组与华中科技大学教授祝雪丰、同济大学教授祝捷合作,利用第三代功率半导体器件——碳化硅MOSFET,首次在电子领域构建了暂态宇称时间(PT)对称系统。该系统以半导体器件开关瞬态作为触发,通过损耗调制避免了经典PT对称结构对增益/损耗的严苛要求,通过参量演化在奇点发现了一种反常的损耗诱导的最大阻尼特性。相关论文在线发表于《物理评论快报》。

PT对称是描述微观物体运动基本理论的量子力学中的概念。传统量子理论认为,实际系统必须是厄米系统,即具有实本征值。1998年,美国科学家Carl M. Bender和Stefan Boettcher发现存在一类非厄米—哈密顿算符,它们的本征值也为实数并满足几率守恒。自此,PT对称在光学、声学、电学领域造就了大量颠覆性成果。

以往的PT对称结构往往针对强迫振荡模式,未涉及暂态振荡模式,且对增益与损耗都有较严苛的要

求。杨鑫课题组利用第三代电力电子开关器件低损耗的特点,构建了开关耦合振荡电子系统,依据系统开关状态进行了等效电路变换,通过暂态向量法以及Laplace变换,成功在开关振荡暂态过程中构建了隐藏的PT对称哈密顿算符。

研究人员从所构建PT对称电子系统频域和动态特性分析中展示了相移过程特征向量的正交性。更重要的是,课题组提出的暂态PT电子系统无需对激励源进行复杂的预先调制,通过损耗调制在暂态PT系统的奇点诱导了最优振荡抑制,从而使得第三代半导体器件开关速度快和损耗低的优势得以完全发挥,对于大功率高功率密度变换器装备的研制有重要意义。此外,课题组也打破了经典PT对称电子系统中物理参数对称的要求。

研究人员表示,该成果将进一步拓展PT对称理论的适用领域,在电子系统电磁干扰抑制、耦合系统暂态分析、机械减振降噪等领域具有良好的应用前景。

相关论文信息：
<https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.128.065701>

汤秋鸿：从“萍水相逢”到“知水善用”

■本报见习记者 田瑞颖

水是生命之源，汤秋鸿是站在源头观察人类活动的人。

极端降水、高温热浪……自然灾害背后，人类究竟扮演怎样的角色？如何在洪涝等灾害中保护人类？从“萍水相逢”到“知水善用”，20多年来，中国科学院地理科学与资源研究所(以下简称中科院地理资源所)研究员汤秋鸿打开了水与人类之间的又一个“盲盒”。

“我喜欢挑战”

1997年，还在读高二的汤秋鸿，抱着试一试的心态参加了当年高考，并填报了清华大学。由于没想到能考上，他便委托别人帮忙选了专业——水利。得知考上，汤秋鸿惊喜之余也有些纠结，因为对所报专业不够了解，心里“没底”。

“去！”短暂犹豫后，喜欢挑战的汤秋鸿决定试一试。就这样，他走进了清华大学水利水电工程系，并响应国家重大需求，在三峡大坝等水利工程建设中得到了历练。

时代的发展催生了新的科学需求。水利工程在发挥重要作用的同时，也面临水资源过度开发导致河流湖泊干涸等生态环境问题，水水资源研究逐渐成为国家新的重大需求。

做水利工程师，还是做科研解决新问题？临近大学毕业，不少同学选择了前者，虽然汤秋鸿想选择科研，但并不确定自己是否真的适合。“我喜欢挑战，凡事喜欢试一试。”这一次，他的挑战和尝试彻底将人生带向了科研的道路，而他的科研引路人正是时任清华大学教授胡和平。

有一次，汤秋鸿与导师前往塔里木河考察，发现塔里木河有严重的径流散耗现象，越到下游，河水越少，直至下游断流。仔细研究后，他们找到了造成塔里木河下游断流的“真凶”——上游农田灌溉过度修建导致的过度引水。这项研究也为汤秋鸿日后将人类活动引入水文模拟研究奠定了重要基础。

汤秋鸿告诉《中国科学报》，起初自己也会被编程等技术分析上的工作难住，但随着难题

的攻克，他慢慢产生了更多兴趣，并开始享受科研的过程。

随后，汤秋鸿又前往日本东京大学攻读博士学位。当时，国际上对自然环境变化的水文响应研究较多，而系统考虑人类活动影响的研究则很少。为了更全面深入地理解水循环及水资源演变，他开始将人类用水活动引入陆面水文模型，并在回国后将该成果发展成全球尺度分布式水圈水文模型DBH。该模型既考虑了自然因素对陆地水循环在全球尺度下的影响过程，又考虑了人类用水活动等区域尺度下的重要过程。

DBH模型还作为跨部门影响模型比较国际计划中来自中国的代表模型，为联合国政府间气候变化专门委员会评估报告提供了气候变化影响评估结果，被国际学术界广泛使用。(下转第2版)

