

# 清华“魔镜”为中国生命科学赢得宝贵先机

## 助力我国蛋白质结构研究的清华大学冷冻电镜平台,扬优势也在补短板

本报记者全晓书、李宓、高蓓

生命离不开蛋白质。从调节生理功能的激素、参加营养代谢的酶,到输送氧气的血红蛋白、抵抗疾病的抗体,都是以蛋白质作为基本材料。如何使用和发展先进的技术手段来观测这些纳米级别的小小世界,一直是科学界聚焦的前沿领域。

2011年,中国开始筹建国家蛋白质科学研究设施,清华大学作为该设施的一个重要基地,在过去十年里建成了世界上最大的冷冻电子显微镜(以下简称“冷冻电镜”)平台。借助这一优势,中国科学家在蛋白质结构研究领域取得了很多举世瞩目的成就。

比如,施一公团队对细胞核内负责遗传的剪接体进行了一系列研究,成果连续登上国际顶级期刊;隋森芳院士团队将植物捕获光能的蛋白质复合体的重要结构解析出来;杨茂君团队对线粒体呼吸链复合物的三维重构为研究呼吸作用提供了新视角。

“人体里有几十万种不同的蛋白质、核酸以及它们所形成的复合体,它们就像一台台很小的分子机器。如果能够搞清楚它们由哪些零件组成,以及这些零件如何装配,对于理解分子机器本身怎样工作,以及如何维修故障机器,都有重要意义。”清华冷冻电镜平台主要建设者、清华大学生命科学院院长王宏伟说。

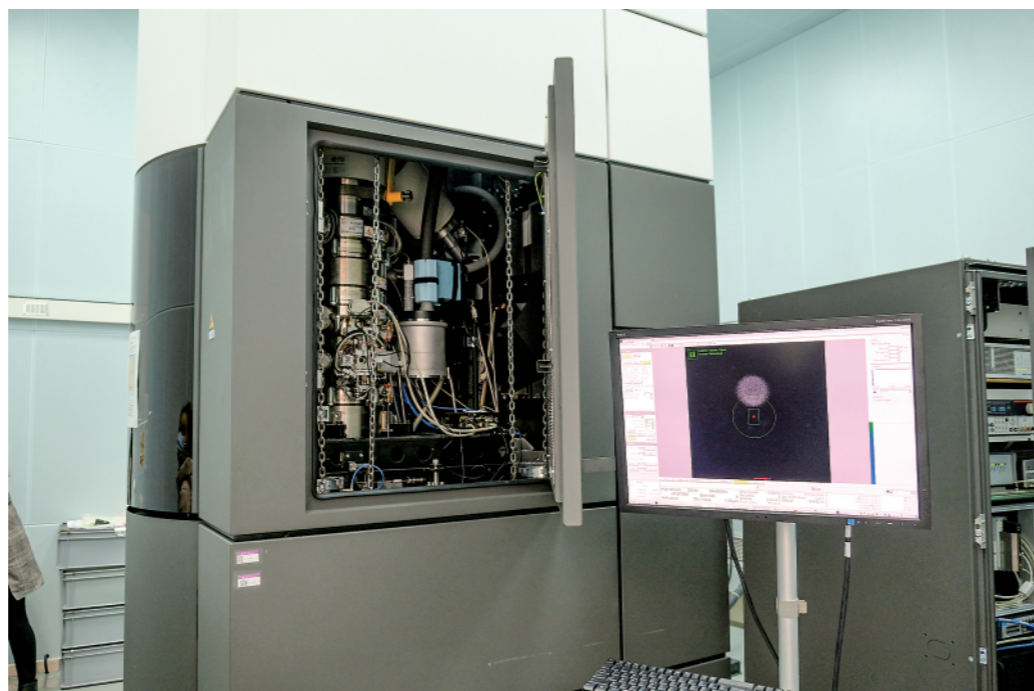
尽管冷冻电镜现在已成为蛋白质研究的主流手段,但在本世纪头十年里还是一门不被完全看好的小众技术。正是在这一时期,清华决定起步建设冷冻电镜平台,为中国生命科学的发展赢得了宝贵先机。

“现在看来,这是一个非常重要的决定,对于过去十年我国在冷冻电子显微学这个领域处于世界上较为领先的地位,发挥了十分重要的作用。”王宏伟说。

### 冷冻住生命的奥秘

上世纪三十年代,世界上第一台电子显微镜问世,科学家自此可以观察到细胞内部结构。然而,在观察蛋白质大分子等天然状态的生物样本时,电子显微镜却无能为力。

王宏伟解释说,生物样品含水,但电子显微镜内部一般为高真空状态,生物样品放置其中,



图为清华大学高端冷冻电镜设备。 本报记者吴梦摄

水分会很快蒸发,其天然结构就会随之发生变化。“这就好比我们观察木乃伊,看到的并不是人体的天然状态。”

上世纪七八十年代,科学家逐渐发展出冷冻电镜技术,但离成熟应用还有很大差距。结构生物学家更多使用X射线晶体学,但很多复杂大分子物质难以获得晶体,可借助这种方法进行精细结构分析的生物样品相对较少。

过去十几年,冷冻电镜技术不断进步,犹如向厚重的生命迷雾投下了一束光。其“近原子级别”的分辨率让承担生命活动的蛋白质逐渐从“黑匣”中露出真容。

秘诀就在“冷冻”二字。“我们把生物大分子溶液滴在直径只有3至4毫米的金属载网上,形成一层非常薄的水膜,然后在毫秒之间把它冷冻到液氮温度(-196℃以下)。因为速度非常快,生物样本里的水分无法结晶,也来不及蒸发,而是形成一层薄冰。我们再把这样的样本保持低温放置在电子显微镜下观察,就可以获得它们的内部结构了。”王宏伟说。

医学科学院肿瘤医院院长赫捷建议,要加强健康教育,引导、监督家庭成员改变不良生活习惯,进一步普及戒烟、限酒、合理膳食、适量运动、保持心情舒畅等健康的生活方式,把住癌症入侵的第一道门户。

### 日常体检不等于防癌体检,早诊才能早治

早诊早治是癌症的二级预防。15日,江苏省肿瘤医院推出了视频版《防癌宣传册》,把检查要点“唱”成了歌词:“肠癌筛查靠肠镜,宫颈刮片年年查,B超钼靶查乳腺,胃癌还需胃镜筛,低剂量CT筛肺癌。”

“要注意的是,防癌体检与日常体检不是一码事,不能认为做过日常体检,就能把癌症防住了。”江苏省肿瘤医院党委书记冯继锋告诉记者,防癌体检首先要通过问卷等方式,发现各类肿瘤的高危人群,再针对不同的癌种,采用不同的筛查手段,并及时通过手术或其他方法干预。

李宽介绍,国家癌症中心已经编写了《家庭防癌指南》和《癌症预防与筛查指南(科普版)》,接下来将推行全民癌症防控自助工程,方便民众通过小程序或App自我测评是否属于癌症高危人群,了解生活中存在哪些高危因素,如何降低患癌风险,去做哪些适宜的筛查。

### 家庭成员更要关怀癌症病人

“癌症防控不仅需要政府和专业机构的努力,也需要每个家庭的参与。”国家卫健委疾控局副局长吴良有说,家庭是社会的细胞,要倡导家庭防癌理念,宣传健康家风,有效降低癌症带来的家庭负担和社会危害。

癌症的三级预防就是指病人患病后进行规范治疗,改善生活质量,延长生存时间。《家庭防癌指南》提出,当家中有人被诊断为癌症时,家庭要全力支持其树立战胜癌症的信心,其他家庭成员要与患者多沟通交流,帮助缓解压力、疏导情绪、正确面对。在康复阶段,癌症患者更需要家人的陪伴与关爱。

“家庭是最好的康复场所,家属的情绪直接影响患者的情绪,家庭成员有责任为患者提供宽松的心理环境,鼓励患者参与到力所能及的家庭活动与社会活动中去,使其逐步回归到正常的工作和生活。”赫捷说。

2017年,三位发展冷冻电镜技术的科学家被授予诺贝尔化学奖,奠定了这一技术的主流地位。新冠疫情暴发以来,科学家们凭借冷冻电镜技术对新冠病毒的一系列三维重构,让这一前沿技术更为大众所了解。

清华大学王新泉和张林琦团队借助冷冻电镜,解析出新冠病毒表面刺突蛋白受体结合区一些关键氨基酸位点的突变,对于分析这些突变对新冠病毒毒性和感染能力的影响具有重要意义。

“根据这些位点突变,科研人员可以评估、改造或设计药物和疫苗,使其特异性更强。长远来讲,利用已知蛋白质结构,科学家甚至有希望研发出更加广谱的抗病毒药物。”王宏伟说,服务现代生物制药,是冷冻电镜技术发展的一个重要目标。

### 一辈子一次的机会

回忆起十年来回国建设冷冻电镜平台的经历,王宏伟由衷感慨:自己的所得一直超出期望。

2001年赴美做博士后,2009年成为耶鲁大学助理教授并组建独立实验室,王宏伟原本可以沿着既定的轨道早一步实现自己的学术梦想。2009年底,王宏伟回国探亲,在母校清华遇到了时任清华大学生命科学与医学研究院副院长施一公教授和自己的导师隋森芳院士,两位邀请他回国建设一个世界顶级冷冻电镜中心。

2009年,亚洲首台冷冻电镜在清华安装落成。但这项技术的走向尚不明朗。西方同行甚至质疑,冷冻电镜设备未来有没有人用?

“确实,我经过认真的思考。一个世界顶级的冷冻电镜中心,对我有很大的吸引力,可能是一辈子才有一次的机会。”这位从1996年进入清华读博就一直从事冷冻电镜研究的科学家回忆说。

2011年,王宏伟辞去耶鲁的工作,回到清华。

告别已经开展的课题和成熟的科研团队,王宏伟回国后面对的工作千头万绪。“刚开始没人,我就从技术员到平台主管一个去;跟学校协商人员设置、编制数目、待遇薪酬;去厂家选型采购冷冻电镜设备……”

2014年,清华基地冷冻电镜设备基本到位,中国一跃成为这一领域的领头羊。而更令王宏伟高兴的是,恰恰就在这一时期,冷冻电镜技术从硬件到软件的多方面突破大大提升了这一技术的效率和精度。

在技术革新浪潮带动下,清华冷冻电镜平台主管雷建林教授开发了一套数据自动收集软件。“之前,研究人员要坐在显微镜前一张一张手动去拍照片,每一张都要人工调好相关参数。一个项目收集一套数据,需要拍摄几百到上千张照片,科研人员在显微镜前一坐就要好几天。”王宏伟说。

“现在,只要花两三个小时挑选样品、设置参数,后边的事情就可以全部交由计算机自动完成,不仅提高了效率,而且显微镜的稳定性也更强。”王宏伟说。

### 花时间磨自己的刀

目前,清华冷冻电镜平台共有十多台设备,包括4台300千伏的高端设备,所有设

# 妙手“育心”,帮孩子解开“千千结”

## 专家呼吁家校医联动开设学生心理健康必修课程,构建预防处理机制

本报记者周畅、王菲菲、王莹、赵叶苹



### “育心”工程不容忽视

在强调体育、德育之外,多名教育工作者、心理专家、医生呼吁,尽快加强“育心”工程建设。

强化班主任、家长、心理咨询师的知识普及和技能提升,提高对学生心理问题的识别及干预能力。海南省人民医院心理咨询科副主任康延海建议,从学校层面,定期给家长和教师尤其是班主任开设专业的心理健康辅导课,让老师和家长能够及时发现异常情况,反思自身的一些行为是否加剧了学生的心理负担。

同时,加强对学校心理咨询师的培训和督导,尤其是结合大量案例分析,让心理咨询师有真正辨别、处理问题的能力。由于班主任往往是与学生接触最多、最了解学生变化的老师,基层建议单独建立德育工作职称评定序列,与工作量和责任相匹配,引导班主任开展更多对学生和家长的心理健康普及等活动。

开设学生心理健康必修课程,通过教材和课程设计,给予学生正面积极的引导。海南大学心理健康教育中心主任吴九君等多名基层心理健康工作者建议,开设学生心理健康必修课程,并在其他课程教材中植入相关内容,帮助青少年了解心理学知识,掌握一定的自我心理调节方法。

“给学生开设心理健康必修课,就好比给他们打了一针心理‘疫苗’,这针心理‘疫苗’打得越早越好。”吴九君说,心理必修课可以告诉学生们,如何面对挫折,用心理学的方法教学生正面积极思考。

引入第三方公益组织及专业力量,构建家庭、学校、社会联动的预防处理机制,守护学生的身心健康。专家建议将心理健康检查列入学生每年常规检查项目,建立科学的学生心理档案。整合医疗机构与教育系统资源对学生进行综合干预,降低学生“心病”的发生率。

教育人士建议,应在学校、家长之间建立专业且相对中立的调解方,如可进一步发挥各区心理健康辅导中心(心理热线)职能,还有基层教育工作者建议,发挥社区、第三方公益组织的力量,构建家庭、学校、社会联动的预防和危机处理机制,共同守护学生的身心健康。

### “我们不是戏多”

孩子的心理问题实际是和社会和家庭问题的缩影。随着生活条件的改善,物质满足已经不能给新一代青少年带来幸福感,他们的心理需求更加凸显,但目前家长或者学校的基础教育无法关照到每一个同学,加上“在学校教育和求职等竞争中脱颖而出才是成功”的观念,使得大多数青少年承受了巨大的精神压力。

而在出现心理问题后,家庭、学校、社会对青少年的支持和帮助却非常有限。一些抑郁症患者坦言,生病后他们最希望得到家人的理解,但往往等来的却是,“每个人都会遇到挫折,为什么就不行!”“你就是戏多!”有的家长对抑郁症有偏见,往往孩子状态很差了才会选择就医。

山西晋中市太谷区太谷中学校长康琳反映,一些家长不仅意识不到或不愿意承认孩子有心理疾病,并反感老师说,直到发生极端情况,甚至耽误治疗于预后时。

“这些孩子会感觉到很痛苦,但没有人能帮他们。”安徽省合肥市第四人民医院儿童青少年心理科主任医师钟慧说。

“很多孩子是发出信号的。”安徽省合肥市青少年心理研究会会长林林说,作为父母,更应关注孩子的行为,这是在寻找情绪的出口,是无声的信号。

### “落灰”的心理咨询室

心理咨询室里,沙盘是落灰的、门是上锁的,咨询老师大部分精力放在在行政事务

新华全媒+

国家癌症中心将推行全民癌症防控自助工程,方便民众通过小程序或App自我测评是否属于癌症高危人群,了解生活中存在哪些高危因素,如何降低患癌风险,去做哪些适宜的筛查

新华社北京4月15日电(记者陈席元、徐鹏航)生活中哪些不良习惯可能致癌?癌症的三级预防是什么?为什么说家庭是防癌抗癌的重要环节?2021年全国肿瘤防治宣传周15日在京启动,10位院士共同倡议,呼吁公众关注家庭在防癌抗癌中的重要作用,鼓励家庭成员相互关爱。

### 癌症的三级预防,家庭是第一关

4月15日至21日是第27届全国肿瘤防治宣传周,今年的主题是“健康中国健康家——关爱生命 科学防癌”。在启动仪式上,张伯礼等10位院士共同发出倡议,推广家庭关爱的理念,呼吁以家庭为单位,家庭成员相互支持,共同践行健康文明的生活方式。

为什么要重视家庭对防癌抗癌的作用?国家癌症中心癌症早诊早治办公室副主任李宽研究员告诉记者,癌症具有家族聚集性,有些通过遗传引起,有些则受行为影响,例如肝癌就与HBV和HCV病毒感染有关,并呈现明显的家族聚集性;肺癌的发病风险也与家庭成员是否吸烟有关。

“长期不健康饮食、吸烟酗酒、缺乏运动,家庭氛围不和谐等,都可能成为癌症的诱发因素。”中国医学科学院肿瘤医院脾胃外科主任医师赵东兵说,“要密切注意身体发出的危险信号,也就是和以前不一样的症状,家庭成员之间要互相提醒,及时就医。”

国家癌症中心等机构的研究显示,约45%的癌症可以通过改变不良生活方式得到有效预防。而在癌症的三级预防中,一级预防就是病因预防,即针对肿瘤发病的危险因素采取预防措施。

中国科学院院士、国家癌症中心主任、中国

# 有癌更有爱

聚焦全国肿瘤防治宣传周