主编 / 赵路 编辑 / 李惠钰 校对 / 何工劳、唐晓华 Tel:(010)62580616 E-mail:news@stimes.cn

站在“风口”，他始终“看向未来”

■本报记者 王兆昱

2018 年，中山大学药学院一名研一学生因“做实验很痛苦”而“鼓捣”起代码。彼时，人工智能（AI）制药尚未进入大众视野。23 岁的他在攻读硕士期间发表的第一篇论文，竟是国内最早使用生成式 AI 进行药物分子设计的研究之一。

2024 年，这名研究生已成为上海交通大学助理教授，他叫郑双佳。在 AlphaFold 研发者摘得诺贝尔化学奖之际，郑双佳带领团队研发出 DynamicBind，在 AlphaFold 静态结构预测的基础上进行动态复合物结构预测，代表了 AI 制药未来的发展方向。

近日，在 2024 未来科学大奖周活动中，郑双佳作为 2024 “亚洲青年科学家基金项目-生命科学研究员”出席。与他对话，能感受到这位青年科学家的目光始终“看向未来”。

“超越”AlphaFold 的工作

“近年来，AI 制药逐渐引发学术界和资本市场的高度关注。我在 2017 年 AI 制药发展早期就开始从事相关研究。”郑双佳说。

郑双佳向《中国科学报》介绍，传统药物设计有三大核心步骤。第一步是发现“靶点”并阐明生物机制；第二步是在给定“靶点”的基础上，通过虚拟筛选和优化，设计出潜在候选药物；第三步是将候选药物从细胞或动物实验推及人体临床试验，完成最终研发。

这个过程非常缓慢且费用昂贵——平均耗时 10 年以上，花费 26 亿美元。

而 AI 研究正在改变这一现状。“生成式 AI 几乎已经渗透到传统制药的每一个环节。”郑双佳说。该团队聚焦临床前药物研发阶段，通过 AI 技术从化学空间中筛选优质起始分子，并对其进行多轮优化，效率得到显著提高。

DynamicBind 是郑双佳颇为自豪的成果之一。据介绍，DynamicBind 的核心是预测小分子与蛋白的相互作用，在药物领域的应用价值远超仅能预测蛋白质单体结构的 AlphaFold。通过引入“动态”模块，DynamicBind 可以揭示蛋白结构中的“隐蔽口袋”。这些口袋在特定条件下才会开启，而 AlphaFold 的静态预测无法捕捉到它们。

将 DynamicBind 投入应用后，郑双佳团队惊喜地发现，他们所尝试的近 20 个药物“靶点”中，85%的靶点都能找到不错的苗头化合物，筛选成功率远高于传统计算化学方法及高通量实验方法。

“使用多尺度深度学习方法解码生命、编码药物。在这一过程中，我们对生命的本质有了更深的理解。”郑双佳说。对于 AI 与生物学的融合，他希望通过智能化工程方法，创造出具有特定功能的生物系统。

机缘巧合，站上“时代的风口”

郑双佳自称是“一个幸运的人”。

2017 年，22 岁的郑双佳进入中山大学药学院攻读硕士学位，师从教授徐峻。后者是国内第一批做计算化学和化学信息学的专家之一。

“做实验对我而言是一件很痛苦的事。”郑双佳坦言，做实验的感觉“有点随机”，而使用数学或计算机的方法感觉更加“理性”。就这样，在徐峻的实验室，郑双佳开启了“一直写代码”的硕士生涯。

一开始，导师让郑双佳用传统算法进行分子设计。在此过程中，郑双佳发现了一个崭新的研究方向——AI。2017 年，德国明斯特大学的 Marwin Segler 等人发表了世界首篇利用 AI 进行分子设计的论文。当时，郑双佳所在的药学院几乎无人学习 AI，更谈不上应用 AI，而他却对此产生了浓厚兴趣。

2018 年底，郑双佳在化学信息学领域顶刊发表攻读硕士期间的首篇论文。这是中国最早使用生成式 AI 进行分子生成的工作之一。

在徐峻实验室的 3 年里，郑双佳参与了药物“从设计到转化”的过程。作为“领域小白”的他，由此了解了制药的关键问题，也为之后的产学结合打下良好基础。

谈及读博的经历，郑双佳非常感谢博士生导师、中山大学计算机学院教授杨跃东。作为一位优秀的计算生物学专家，他让郑双佳受到了充分的交叉学科训练。

2019 年，机缘巧合下，郑双佳遇到人生中重要的创业伙伴——从美国麻省理工学院（MIT）计算机系博士毕业归国的李成涛。他们年龄相仿、理念相同。凭着“初生牛犊不怕虎”的劲头，郑双佳很快作为创始成员加入刚刚成立的星药科技。

“甭管传统药物研发有多难，干就完了！”郑双佳笑着说。

从 2020 到 2023 年，郑双佳一直担任星药科技副总裁。而创业并未影响郑双佳的学术研究。从读博至今，他一直将科研与产业转化相结合。“在学校里做传统科研，是找准一个点不断深入，直到开辟新课题；我做研究更期望它能转化、能应用。”郑双佳说，他的工作大部分不是为了发论文，而是在做有意思的技术时“顺便”发论文。

聚集小伙伴，做想做的事

2023 年初，郑双佳收到美国哈佛大学、MIT 等顶尖高校的博士后录取通知书，同时也收到上海交通大学“长聘教轨助理教授”录取通知书。他最终选择在国内任教职，并保持与海外实验室的合作。

郑双佳直言，与美国相比，国内在支持青年科研工作者方面表现出更大的灵活性和潜力，这给了他施展抱负的空间。“我希望通过底层技术创新，为 AI 制药的未来探索出更多可能，而不是仅仅局限于当下热点。”

在组建实验室时，郑双佳认为，要聚集一群有想法的小伙伴，给定一个有意义的方向，大家就会“自己动起来”，形成一种良好的氛围。“让聪明人在一起做有趣的事。”

如何发现“聪明”人？在实验室的主页上，郑双佳暗藏了一些“小玄机”。想申请的学生如果能够读懂，就会按照提示发出邮件，接收到邮件的郑双佳自然能够“心领神会”。

作为“初出茅庐”的 PI，郑双佳在获得 2024 亚洲青年科学家基金后，感激之情溢于言表。“作为天使基金项目，亚洲青年科学家基金会提供了不菲的资金。对于早期 PI 来讲，可以帮助我们更灵活地招一些优秀的学生，做一些更灵活的科研。”

郑双佳鼓励同龄的青年人员，做自己最热衷的事，不必勉强“死磕”不适合自己的领域。在他看来，风是机遇，更是积累的结果。“等风来”——风来时，他早已做好了起飞的准备。

发现·进展

中国科学院上海药物研究所等

中国人群首个急性髓系白血病组学全景数据库问世

本报讯（见习记者江庆龄）中国科学院上海药物研究所研究员李佳团队、研究员谭敏佳团队、研究员周宇波团队及海军军医大学第一附属医院血液内科主任医师杨建民团队，对 101 名中国急性髓系白血病（AML）患者来源的样本进行了全面的多组学分析，建立了中国人群的首个基因组、转录组、蛋白质组、磷酸化蛋白质组与体外药敏数据的 AML 组学全景数据库，并整合分析了 AML 的分子特征与临床结果，基于体外药敏数据揭示了多类耐药相关标志物，为 AML 提供了潜在的诊断和治疗策略。相关研究结果近日发表于《科学通报》。

AML 是高异质性血液恶性肿瘤，特征为骨髓髓系细胞增多和成熟细胞减少，占白血病的 28%，5 年生存率仅为 31.7%。AML 患者的一线治疗是以蒽环类药物和阿糖胞苷为主的诱导化疗。近年来，一些分子靶向药物已获批治疗 AML，但仍面临临床响应率低、易复发耐受等挑战。

目前，多项研究收集并建立了 AML 的多组学数据库，为 AML 突变的分布和频率、亚克隆结构、疾病过程中的克隆进化以及疾病的表观遗传景观提供了全新视角，也为临床提供了更多的潜在治疗靶点与治疗方案。然而，当前仍缺乏更全面的多组学特征与药物敏感性相结合的研究。

研究团队对 101 名中国 AML 患者来源的样本进行了全面的基因组学、蛋白质组学和磷酸化蛋白质组学分析，并基于无监督聚类和 AML 的蛋白质组学数据，将 AML 样本分为 S-Ⅰ、S-Ⅱ和 S-Ⅲ 3 类亚型。尽管三者没有显著的预后差异，但 S-Ⅰ型患者在诱导化疗后可测量到残留病灶（MRD）较高，表明治疗后清除效率较低、疗效较差。此外，异基因造血干细胞移植（Allo-SCT）并未延长 S-Ⅰ型患者的生存期，而 S-Ⅱ和Ⅲ型患者明显受益于 Allo-SCT。这些结果表明，Allo-SCT 可能是 S-Ⅱ和Ⅲ亚型的潜在治疗策略。

相关论文信息：https://doi.org/10.1016/j.scib.2024.11.020

国内首座商用堆同位素研发平台落地

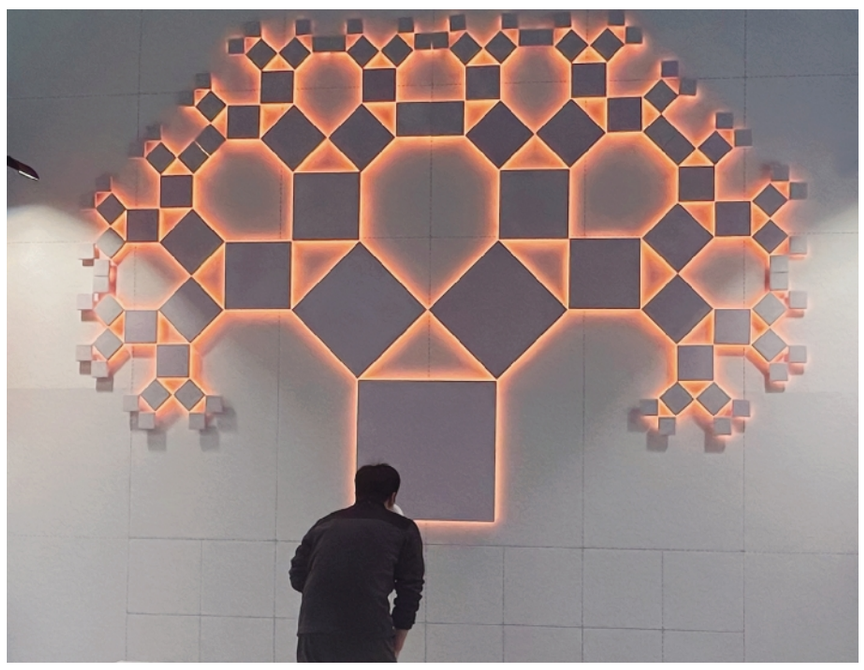
本报讯（记者韩扬眉）近日，记者从中核集团获悉，秦山核电重水堆同位素辐照试验平台顺利完成热试，宣告国内首座商用堆同位素研发平台正式落地，标志着秦山核电已成功解锁在重水堆上开展钇 -90 等多种放射性同位素辐照试验的关键能力。该平台打开了国内商用堆短半衰期医用同位素研发和生产的大门，为医用同位素国产化及放射性药物研发开辟了一条新途径。

医用同位素作为核医疗的基础与核心，在恶性肿瘤、心脑血管等重大疾病的诊断和治疗中发挥着越来越突出的作用。

2023 年 4 月 3 日，国家核安全局正式批准秦山核电利用辐照试验装置进行钇 -90 辐照试验；4 月 23 日，项目团队连续奋战近 120 小时，圆满完成装置安装、冷态调试及系统标识作业；2024 年 12 月 14 日，随着首根钇 -90 靶件顺利出堆，装置热态试验成功完成。

据悉，该平台具备在线自动装卸同位素辐照靶件的能力，结合重水堆中子通量高、稳定运行时间长的特点，可以长期、稳定、灵活地开展医用同位素研制和小批量生产工作。

“刘徽星”命名！“殊方同致 数铸文明”展览启幕



一名观众吹气点亮“毕达哥拉斯树”。 高雅丽 / 摄

本报讯（记者高雅丽）12 月 23 日，以联合国教科文组织刘徽诞辰 1800 周年纪念活动为契机，中国科学技术馆联合山东省科学技术协会、滨州市人民政府（刘徽故里）、中国科学院紫金山天文台共同举办“殊方同致 数铸文明”展览启幕暨“刘徽星”命名仪式活动。

刘徽是我国魏晋时期著名数学家。据介绍，“刘徽星”最初由紫金山天文台盱眙观测站于 2007 年 11 月 5 日发现，编号为三六一七一二号。2024 年 9 日，经紫金山天文台申请、国际天文学联合会正式批复，这颗小行星被命名为“刘徽星”。

此次启幕的“殊方同致 数铸文明”展览，采用互动展品、艺术作品、文物典藏、图文影音等多元化方式，彰显中国数学为世界文明发展贡献的智慧。

中国科学技术馆展览设计中心副主任潘希鸣表示，展览实现了科学与艺术的结合，让数学原理变得可视化、可触摸、可操作。“毕达哥拉斯树”展品发掘了数学当中的勾股定理原理，被做成了一个大型的艺术化装置，“观众吹气就能点亮这棵树”。

该展览将在中国科学技术馆展出至 2025 年 3 月，后续开启全国巡展。

哈尔滨工业大学

“囱灵结构”共价有机框架纳滤膜制备成功

本报讯（记者孙丹宁）近日，哈尔滨工业大学教授邵路团队通过单宁酸异相成核策略，制备出具有囱灵结构的共价有机框架纳滤膜。该成果实现了共价有机框架材料的可控堆叠和形貌设计，制备的纳滤膜可以实现多种有机溶剂的高效分离。相关成果发表于《科学进展》。

共价有机骨架膜由于精准的拓扑结构和有序的纳米孔道，展现出高效的溶剂渗透能力和低能耗优势，被视为突破传统分离膜局限的理想材料，在资源回收和环境修复等领域具有重要应用潜力。然而，2D 共价有机骨架膜材料在成膜过程中易出现不规则的堆叠及晶界缺陷，阻碍无缺陷共价有机骨架膜的形成。

尽管通过调节反应条件或引入特殊官能团可在一定程度上优化纳米尺度的结构和层间堆叠，但宏观上共价有机骨架膜材料的时空排列和形貌控制仍未实现。为此，基于反应扩散动力学的囱灵模式设计被认为是有前景的策略，可实现共价有机骨架膜的空间精准调控，从而进一步优化其性能并推动实际应用。

该研究中，团队提出采用单宁酸作为异质成核位点，通过调控反应 - 扩散动力学，在均相溶液中原位合成具有囱灵结构的共价有机骨架膜。单宁酸通过席夫碱反应生成定义的反应前驱体，增加反应速率并减小扩散速率，在满足囱灵结构设计条件的同时，通过空间位阻和电荷排斥，将共价有机骨架膜晶体转变为均匀分散的球体，最终形成孔径均匀的薄膜。

该研究制备出的共价有机骨架膜成功实现了超快速、低能耗的有机溶剂纳滤。

相关论文信息：https://doi.org/10.1126/sciadv.adr9260

这个“晕”让原子核更“透明”

■本报记者 叶满山

近日，中国科学院近代物理研究所（以下简称近物所）依托兰州重离子加速器冷却储存环实验平台，采用首创的“磁刚度识别等时性质谱术”，对一系列奇特原子核的质量进行了精确测定。

这一研究不仅填补了原子核质量数据领域的多项空白，还开创了一种揭示原子核中是否存在质子晕结构的新方法。相关论文发表于《物理评论快报》。

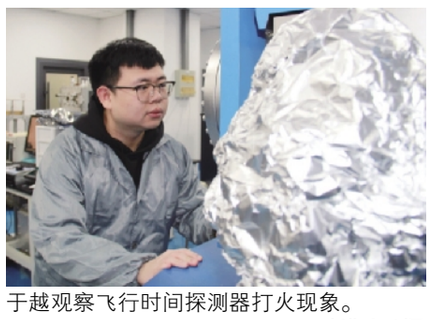
步入原子核研究大门

2020 年，正在西安交通大学读大三的于越参加了近物所的夏令营。参观原子核质量测量实验室后，他萌生了一个强烈念头。出于对宇宙奥秘的好奇，于越决定毕业后跟随近物所实验核物理中心首席科学家张玉虎，投身原子核质量测量研究。

“年轻人总是对未知世界充满好奇，正是这种好奇心让我选择了原子核质量测量的道路。”从那一刻起，于越便与原子核结下了不解之缘。

原子核，这个构成物质的基本单元，其内部结构既复杂又神秘。它是构成物质世界的基石。长期以来，科学家一直努力通过各种技术手段探索原子核真相，揭示宇宙万物的运行规律。而对原子核质量的精确测量，是探索过程中的重要一环。

参与该研究的近物所副研究员邢元明对此深有体会：“原子核有很多独特的性质，而质量是所有性质中最基本的。通过测量原子核质量可以揭示其内部结构的奥秘。对原子核的浓厚兴趣，一直激励着我们团队从事原子核质量测量的研究工作。”



于越观察飞行时间探测器打火现象。 叶满山 / 摄

晕核：一种奇异的原子核

通常情况下，原子核半径会随着核子数的增加而增大。但 1985 年，实验核物理学家 Tanihata 等人在美国伯克利国家实验室发现了一个奇怪现象：仅有 3 个质子和 8 个中子的锂 -11 的大小，竟然和拥有 82 个质子、126 个中子的铅 -208 差不多。

科学家进一步研究发现，原来是锂 -11 的两个中子松散地结合在其余核子周围，形成光晕般的中子晕，使得锂 -11 的半径特别大。至此，锂 -11 成为第一个经实验观察到的典型晕核。

“晕核的发现展示了原子核的多样性，拓展了我们对原子核的认知。”邢元明介绍，作为一种奇特的原子核，晕核自发现起就引发了核物理学家的关注。

自锂 -11 的中子晕被发现后，又有多个晕核相继被发现。这些晕核主要包括单核子晕核和双核子晕核，都是较轻的、靠近滴线的弱束缚核。所谓弱束缚是指随着质子数或中子数的增加，原子核对外层的质子或中子的束缚作用减弱，原子核也变得不稳定起来。弱束缚的原子核中会出现一些奇特的物理现象，比如晕现象。由于晕核有助于加深人们对核子相互作用的理解，所以晕核的发现吸引了众多理论学家采用各种模型对其进行研究，并预言未知的晕核。

原子核由中子和质子构成，晕核也分为中子晕核和质子晕核。但在此前研究中，中子晕发现得相对较多，而质子晕发现得极少。这是由于质子间的库仑斥力作用，使质子晕的形成条件比中子晕更为苛刻，并且通过实验识别质子晕核也存在极大挑战。目前，经实验确认的质子晕核只有 3 个——硼 -8、氮 -12 以及氖 -17，此外还有若干可能存在争议的质子晕候选核。

镜像能量差揭示质子晕结构

于越、邢元明所在的近物所原子核质量测量团队，采用首创的“磁刚度识别等时性质谱术”，对硅 -23、磷 -26、硫 -27 和氩 -31 等奇特原子核的质量进行了精确测量，并将硫 -28 的质量精度提高了 11 倍。

这些高精度的质量数据不仅填补了原子核质量数据的多项空白，还帮助确定了磷、硫和氩 3 种元素的质子滴线，结束了长期以来的争论。这些珍贵的原子核质量数据可以帮助全世界的核物理学家更加深入地了解原子核内部结构和相互作用规律。

在获得高精度的原子核质量数据后，原子核质量测量团队并没有止步。

在张玉虎的带领下，他们进一步提取了一种叫作“镜像能量差”的物理量，这一物理量基于镜像核质量差值计算得到，反映了一对镜像核之间核子结合能力的差异。如果质子数较多的原子核具有质子晕结构，而中子数较多的镜像核没有晕结构，即使消除库仑能的差异，它们之间仍会呈现出镜像对称性破缺，进而在镜像能量差上体现出差异。

基于这一新方法，团队发现部分新测质量的原子核中确实出现镜像对称性破缺现象。这一发现背后的原因是这些原子核中可能存在质子晕结构。通过进一步的理论计算和分析，团队支持了磷 -26、27，硫 -27、28 等传统质子晕候选核中存在质子晕的结论，并首次提出氩 -31 可能是一个新的双质子晕核。

“这项工作堪称实验和理论团队之间深度合作的典范。”邢元明说，“我们能取得这项成果，得益于北京大学、安徽大学、兰州大学的核物理理论团队的支持，尽管有的理论计算结果未在论文中展示，但他们的贡献不容忽视。”

邢元明表示，核物理学家今后可以将高精度原子核质量用作探测同位旋对称性破缺和揭示质子晕结构的灵敏探针，这有望促进人们对原子核晕结构的进一步研究。

于越表示，原子核质量测量工作触及对原子核最基本性质的研究，不仅与奇异核结构有关，也对核能利用、核医学、核天体物理等领域有重要意义。

相关论文信息：https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.133.222501

中国农业科学院农业基因组研究所等

多组学分析揭示东西方猪表型差异巨大的原因

本报讯（记者李晨）近日，中国农业科学院农业基因组研究所研究员唐中林、易国强团队与荷兰瓦赫宁根大学教授 Martien A. M. Groenen 课题组合作，通过对不同品种的猪基因组、转录组和甲基化组数据进行整合分析，解析了猪复杂性状形成和表型分化的遗传基础，揭示了中外品种猪骨骼肌生长发育和产肉性状差异形成的表观调控机制，为加强猪的遗传改良提供了宝贵资源。相关研究在线发表于 *iMeta*。

自然选择和人工选择的综合作用促成了全球约 600 个不同猪品种的形成。尤其是在过去 100 年里，西方猪种因体重、生长速度和肌内脂肪含量等经济性状被强烈选择，相比东方猪种呈现显著差异。研究猪驯化和育种背后的遗传变化和选择机制具有重要的生物学、医学和经济价值。

该研究通过整合 9 个高质量猪基因组和 1081 个重测序数据集，构建了全面的猪泛基因组和遗传变异数据集。该数据集识别了与脂肪沉积、肌肉生长和免疫功能相关的选择性扫描信号及基因，为育种提供了遗传标记。结合 27 个肌肉发育阶段的转录组和甲基化组数据，研究揭示了东西方猪种肌肉生长差异的表观遗传机制。研究发现，人工选择影响 DNA 甲基化和基因调控，从而影响肌肉生长和肉质。

研究表明，脂肪型猪种和瘦肉型猪种之间猪肉产量的巨大差异归因于骨骼肌发育的异时性，人工选择是肌肉生长的关键驱动力，尤其是对于产前肌肉的发育。研究结果为东西方猪的（表观）遗传及表型分化提供了新见解，并发现了一些未来猪育种和人类生物医学研究的重要潜在候选基因。

相关论文信息：https://doi.org/10.1002/imt2.250

社址：北京市海淀区中关村南一条乙 3 号 邮政编码：100190 新闻热线：010－62580699 广告发行：010－62580707 传真：010－62580899 广告经营许可证：京海工商广登字 20170236 号 零售价：1.00 元 年价：218 元 工人日报社印刷厂印刷 印厂地址：北京市东城区安德路甲 61号