
8年博后发首篇Nature论文

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/21982.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

8年博后发首篇Nature论文。

在著名的分子生物学圣地——美国冷泉港实验室做博士后的第8年，孙雪琴发表了她的第一篇《自然》(Nature)论文。

她的研究揭示了一种1年生存率不到50%、5年生存率锐减为5%的致命癌症，如何用神秘的机制突破人体天然抗癌防线。更令人关注的是，她发现的这个关键机制可以通过药物进行干预逆转，未来可能用于修复癌症细胞中受抑制的天然抗癌功能。

在接受《中国科学报》采访时，孙雪琴回顾了自己漫长的研究历程。在这个过程中，她收获的绝不仅仅是一篇《自然》论文而已。

最凶险的癌症，如何突破人体天然防线？

多形性胶质母细胞瘤(英文简称GBM)，是一种最普遍、最致命的原发性脑癌。它不仅凶险得让医生叹气，也神秘得让科学家挠头。而这种肿瘤最大的秘密之一，就是它能逃过著名的癌变克星——p53基因的追杀。

可怕的癌细胞，最初是由正常细胞受到损伤后变异而来的。而p53是人体抵御肿瘤的天然防线，当细胞严重受损时，它就会激活细胞潜在的自杀程序——凋亡，让这些潜在的危险细胞死掉而不是黑化。因此，几乎所有肿瘤的出现，都伴随着p53基因的突变和失活。

但多形性胶质母细胞瘤是个例外。科学家发现，在超过7成的胶质母细胞瘤里，还保留有正常的p53基因。

直觉告诉我，在这些胶质母细胞瘤中，一定有一些不为人知的东西，在阻止p53消除肿瘤细胞。孙雪琴对《中国科学报》说。这就是她过去几年中，一直试图解答的科学问题。

为此，她和同伴们在30多个癌症细胞系中进行了CRISPR基因编辑筛选，初步的研究结果让她把目光聚焦在表观遗传调控上。所谓表观遗传调控，就是指在基因序列本身没有发生变化的情况下，通过DNA甲基化、组蛋白修饰，染色体结构变化等作用，给这些基因穿靴戴帽，从而影响它们的功能发挥。

在这个基础上，孙雪琴等人进一步开展筛选，终于锁定了一个含有BRD结构域的特殊蛋白质BRD8。

BRD8是一类具有特殊序列和结构的溴结构域，这个大家族里有至少61个成员，其中一些已经研究很深入了。溴结构域与多种疾病，包括癌症的发生和发展都密切相关。目前已有很多靶向溴结构域的小分子药物正在进行临床试验。然而，这个BRD8的溴结构域对人类而言还相当陌生。

接下来，他们揭示了BRD8在肿瘤形成过程中隐秘的作用机制：在胶质母细胞瘤中，BRD8的溴结构域能和一种特定的组蛋白变体H2AZ结合，让承载特定基因的染色体像线团一样紧缩起来，阻止p53进入并且调控目标基因。

这种前所未见的机制，就像上了一把锁那样，把p53拒之门外，让它无法正常发挥作用。孙雪琴说。更让她欣喜的是，由于表观遗传修饰具有可逆性，这种机制的揭示，也为用药物治疗胶质母细胞瘤指出了一条道路。

我想这篇论文之所以能得到《自然》杂志的青睐，大概也是因为这两点：第一，揭示了一种从未被报道过的新机制；第二，它为人们攻克这种非常凶险、非常难以治疗的癌症，带来新的希望。孙雪琴说。

导师：这是我22年来看到最好的手稿之一

孙雪琴忘不了那天，她把论文初稿拿给自己的导师、冷泉港实验室癌症中心教授Alea Mills。

Mills在读完文章后，惊喜地对孙雪琴说：这是我在冷泉港任职22年来读到的最好手稿之一！

要知道，Mills在冷泉港担任癌症基因发现和癌症生物学T32博士后培训项目主任达10年之久，并且是癌症分子病理学研究组的常设成员。来自她的高度评价，让孙雪琴感到十分振奋。

那么，作为一个非英语母语的研究者，孙雪琴是如何写出漂亮的初稿呢？

第一，不论是中文写作还是英文写作，逻辑都是一篇文章的灵魂和精髓。第二，你要广泛阅读，注重积累。我会经常在脑海中做一些注释，比如这个意思用英语可以如何表达。这是很花时间的笨功夫，但你记得多了、用得多了，它就会变成你自己的表达。孙雪琴说。

但即便是这样一篇稿件，在投稿过程中也遭遇过重重阻碍。2020年9月稿件被投到《自然》杂志后，由于疫情以及中途更换编辑等原因，差不多有一年的时间都在等待。

3位审稿人中，有2位审稿人非常欣赏这项工作，但有1位审稿人不断提出新的修改意见。对此，孙雪琴接受了她认为有价值的建议，对其他的则以实验结果和文献数据据理力争。最终，在《自然》编辑邀请的一位第三方专家公证下，这篇稿件成功见刊了。

这个过程同样让Mills教授印象深刻。她说：孙的处理方式非常有说服力。

尽管几经坎坷，但在孙雪琴看来，每一步都是值得的。她在补实验的过程中产生的大量数据，尽管没有放进这篇《自然》论文中，但也为未来的新研究奠定了基础。

漫漫长路，难并收获着

孙雪琴 受访者供图

你觉得自己的科研路走得顺利吗?听到记者的这个问题时，孙雪琴短暂地迟疑了一下。

一方面，她从武汉大学硕博连读毕业后，来到著名的冷泉港实验室做博士后，科研平台一直非常优越。而她先后遇到的两位导师，也都给了她有力的支持。

但另一方面，她在冷泉港做博后，已经7年半了，预计会在满8年时出站。在这期间，她和同样做博士后的丈夫一起养育着两个孩子。这无疑是一段漫长而充满挑战的时光。

很难简单地说，我到底顺不顺。她最终平静地回答到。

在武汉大学时，她是黄赞教授课题组第一批毕业的博士生之一，全程参与了实验室的建设。如今她在参加求职面试的时候，面对你第一年如何建立自己的实验室这个问题，可以非常自信而有条理地回答。

读博士期间，她努力学习各种技术，锻炼出了强大的动手能力。在这次发表的工作中，她之所以能解决许多实验操作上的难题，特别是突破BRD8无法用大肠杆菌表达这个传统瓶颈，也得益于扎实的科研基本功。

在冷泉港做博士后的8年时间，相较于在国内做博士后的多数同龄人，确实显得有点长。但她说：在这里，我有机会与不同领域的优秀科学家开展富有成效的合作，并从中受益匪浅。除了已经发表的这篇《自然》外，她还有好多项重要工作正在投稿和研究过程中。

这不是一条容易的路，也不是一条可以用顺利或者不顺利来概括的路。但好在孙雪琴回顾起来，发现过去这些路，没有一步是白走的。

她告诉《中国科学报》，自己正在面试一些顶级科研院所的教授职位，期待着能为科学做出更多有影响力的贡献。(来源：中国科学报 李晨阳 卜金婷)

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41586-022-05551-x>

作者：孙雪琴等 来源：《自然》

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发