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

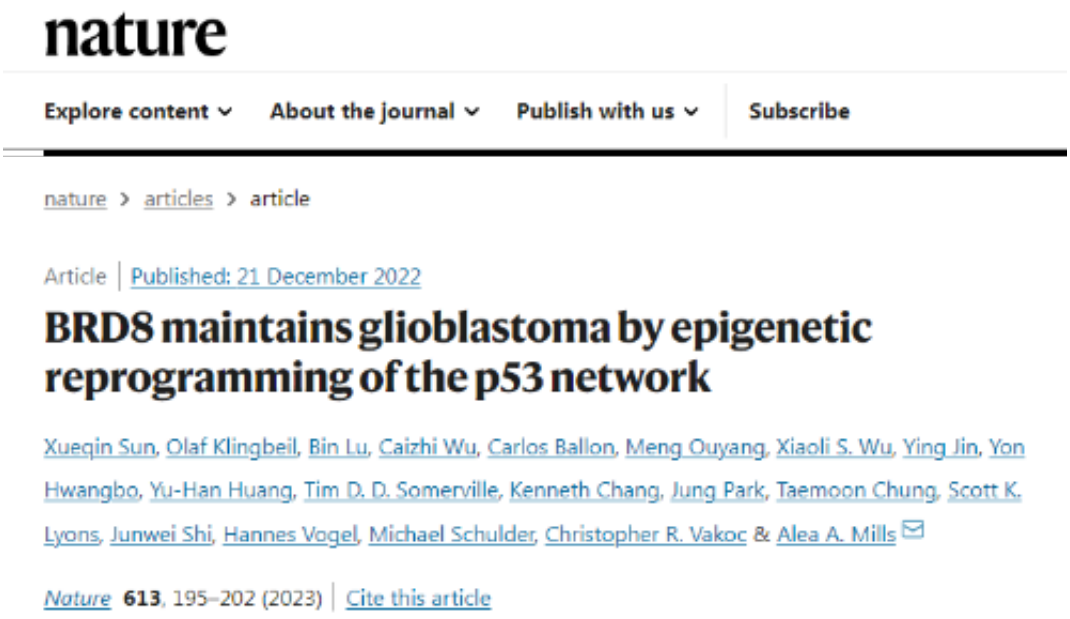
本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

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。


nature

Explore content ∨ About the journal ∨ Publish with us ∨ Subscribe

nature › articles › article

Article | Published: 21 December 2022

BRD8 maintains glioblastoma by epigenetic reprogramming of the p53 network

Xueqin Sun, Olaf Klingbeil, Bin Lu, Caizhi Wu, Carlos Ballon, Meng Ouyang, Xiaoli S. Wu, Ying Jin, Yon Hwangbo, Yu-Han Huang, Tim D. D. Somerville, Kenneth Chang, Jung Park, Taemoon Chung, Scott K. Lyons, Junwei Shi, Hannes Vogel, Michael Schulder, Christopher R. Vakoc & Alea A. Mills

Nature **613**, 195–202 (2023) | Cite this article

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。

BRD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。

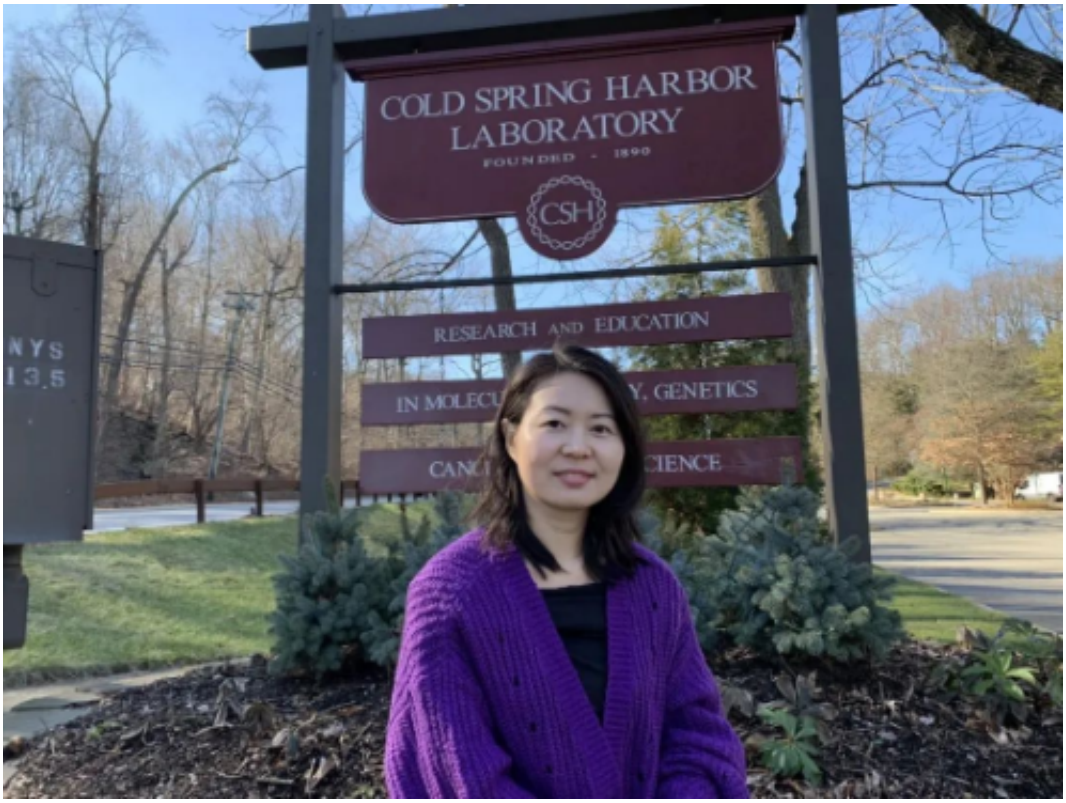
但即便是这样一篇稿件，在投稿过程中也遭遇过重重阻碍。2020年9月稿件被投到《自然》杂志后，由于疫情以及中途更换编辑等原因，差不多有一年的时间都在等待。

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转发