



新时代 青年先锋

解开一道难住诺奖得主 的题

段佳：前沿科学探路者，生命密码开锁人



26岁，在许多学生还在读博的年纪，段佳已经是拥有独立实验室的研究员了。

1996年出生的她是中国科学院最年轻的课题组长、博士生导师。2021年，当导师徐华强找到她希望能攻坚GPCR信号转导领域的难题时，她一度怀疑自己是不是那个“天选之人”。

事实证明，导师的眼光毒辣。诺奖实验室多年没攻克下来的难题在段佳手下迎刃而解。她所攻克的GPCR激酶GRK调节难题，是几十年来困扰科学界和制药界的关键突破，为不治之症的治疗方案提供更多可能。

青年报首席记者 范彦萍
本版均为受访者供图

GPCR信号转导领域是药物研发领域的基础核心之一，癌症、心脏病、糖尿病、阿尔茨海默病等危害人类健康的重大疾病都与GPCR密不可分。但由于GPCR信号是动态的，其转导复合物难以稳定，这成为长期困扰该领域研究的难题。

这些年来，解码激酶GRK如何实现GPCR信号发挥“指挥官”作用的机理研究吸引了全球顶尖科研团队参与，其中包括2012年诺贝尔化学奖得主布莱恩·科比尔卡的实验室。在找到段佳前，徐华强所在的课题组已经啃了10年硬骨头。

徐老师之所以对段佳青睐有加是有缘由的。

早在读博期间，这个外表看似柔弱的女学生便闯入了糖蛋白激素信号转导研究难题这个“无人区”。糖蛋白激素受体是一类极其不稳定的蛋

白，几十年来都没有被攻克。彼时的她在没有可参照的案例或资料的情况下突围。段佳的理念是，“如果已有的经验不能用，那就去探寻新的道路”。

在最开始的七八个月，她一边查阅大量文献，一边不断筛选所有可能的条件反复试错。通过对大量临床案例的观察和研究，她发现这类蛋白在患者中存在非常多的天然性基因突变，正是因为这些基因突变，导致了一系列相关疾病的发生。这一观察成果给了段佳逆向思维灵感，她把一些基因突变引入到了野生型的蛋白当中，发现天然性基因突变可以很好地稳定这类蛋白，从而解析它的信号转导过程。

基于这个发现，她系统性攻克了糖蛋白激素信号转导领域一系列科学难题，填补了糖蛋白激素受体结构研究领域的空白，

建立起人们对复杂糖蛋白激素调控人体生理过程的系统认识，阐明自身免疫性抗体作用于糖蛋白激素受体引发疾病的病理机制。基于这项研究成果，她又开展了用于治疗甲状腺相关眼病的药物研发，为这类疾病治疗提供新的选择。

即便彼时的段佳仿若一颗冉冉升起的科研新星，但当导师徐华强找到她，想要说服她挑战诺奖实验室都碰了壁的课题时，她婉拒了。这对师生的对话颇有戏剧性。“徐老师，诺奖实验室都没做出来的课题，我能行吗？”“我想了很久，你就是那个天选之人。”“这话您跟多少人说过？”“我保证你是最后一个。”

尽管硬着头皮接下了这个烫手的山芋，但内心深处，段佳不觉得别人十几年都没做出来的研究自己就能攻克。

破局时刻：攻克GPCR领域重大科学问题

段佳将GPCR比喻成阀门，阀门打开后，如何精准地指挥水到缺水的地方灌溉，是一个世界难题。此前这个阀门是一开全开，一关全关，即开闸后，有的地方原本不缺水，也会被淹。这就导致GPCR药物既能治疗疾病，也会产生副作用。

GPCR激酶（GRK）就是这个阀门的“指挥官”，过去由于不知道GRK作为调控GPCR偏向性信号的“指挥官”是如何工作的，因此无法基于“指挥官”去设计偏向性药物，这也是一直困扰科学界和制药界的世界级难题。

“这是因为GPCR激酶（GRK）化学反应是瞬间完成的，且极不稳定，很难捕捉。怎么利用现有的实验手段，对高度瞬时的反应过程做观察是令很多研究人员望而却步的难点。”段佳

介绍说。

在人体中，至少有800多个GPCR都受GPCR激酶（GRK）调控，GPCR虽然长得相像，但可能有的与GRK关系“亲密”，有的则关系“疏远”。经过层层筛选，段佳选择NTSR1作为研究对象。

得益于她此前创新性研发的NanoBiT交联技术（纳米钩），使得GPCR动态信号实现静态化，突破性解决了长期以来GPCR信号转导复合物不稳定的技术难题，降低了对GPCR信号的研究门槛。目前，利用该技术解析的GPCR结构已超过100个，发表相应高水平文章超60篇。该技术得到广泛应用和认可，极大推动整个GPCR结构研究领域快速发展，为后续指导药物设计与开发打开方便之门。

该研究中还用到了一个非常传统但在GPCR领域并不常用的技术——化学交联技术。通

常一名熟手会将化学交联剂的工作浓度控制在1~5毫摩尔每升，作为该技术的小白，段佳对说明书上推荐的浓度表示质疑，她将大跨度的浓度梯度都试了一遍，最后发现最合适的交联剂浓度竟然只有10微摩尔每升。这个数值远低于推荐浓度。

“在看论文的时候，当导师看到我写的这个浓度时，也觉得我写错了，和我反复确认。”这次实验给了段佳很大的启发，“在做科研时，要打破固有思维。经常有人说这个不行，那个不行。我反倒认为不是不行，也许是此前做实验的人没做出来，而不是方法不行。”

连闯三关后，段佳成功揭示了GPCR激酶如何发挥作为“指挥官”的详细分子机制，为偏向性药物的设计提供了指导模板。

青春答卷：深耕前沿科学，服务新药研发

段佳的这项研发成果发布后，引发了国内外科学家的广泛关注和高度好评，“解决了GPCR信号转导的问题，就等于在不治之症的治愈上向前迈进了一大步！”“这是细胞信号转导里程碑式的成果！”诺贝尔奖实验室团队也主动联系段佳所在的研究团队，期待继续探讨世界级难题破解过程。

“通过细致观察发现蛛丝马迹，将复杂问题抽丝剥茧，再不断推理验证找到答案，是探索前沿科学的乐趣所在。”有题就有解，在解题过程中，段佳确立了“深耕前沿科学，服务新药研发”的青春航向。

研究员有一套晋升机制。通常，从助理研究员到副研究员到正研究员到课题组长要历经10年。研究成果发表3个月后，26岁的段佳被破格晋升为正研究员，拥有了独立的实验室、场地、人员等。

有人觉得她太年轻，对于外界的一些看法，段佳并不在乎，“术业有专攻。也许有人比我年长、阅历比我多。但年轻意味着有更多时间和机会。我认为，科研人员要趁年轻时积极挑战科学问题，这个岁数的人最有创造力，勇于挑战权威。”

谈及破题成功的秘诀，她的回答看似有些老套却不乏经典，“要学会干一行爱一行。因为热爱，所以专注。”同事们眼里的她喜欢将一件事做到极致，不轻易服输。

在段佳心里，真正的科研绝不局限于发论文，而是要服务于大众，为人类的健康和发展服务。GPCR研究是一个充满挑战和机遇的领域，段佳戏称自己是解读生命密

码的开锁人，不断揭示GPCR这个微观世界的奥秘，为治疗多种疾病开辟新路径。作为年轻的博士生导师，她将继续积极投身科教实践和青年工作，带领团队努力取得更多“从0到1”的成果，为人类健康带来新的希望。

