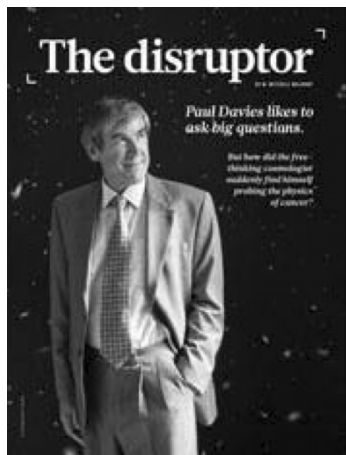




物理学破解癌症难题

韩龙 石磊 / 编译



戴维斯说,他仍然记得改变了他职业生涯的那个电话是 2007 年 11 月的某一天打来的。当时他正坐在位于坦佩市的亚利桑那州立大学的小型套房办公室里,他的“超越中心”研究室也在其中。

身为理论物理学家、宇宙学家和天体物理学家的戴维斯,还有一个“著名科普作家”的头衔,戴维斯出版了 19 本科普著作,内容都来自他在

物理学和宇宙学方面的训练:宇宙是如何产生的?为什么物理学定律适用于生命?时间是什么?还有,生命是怎么开始的?但是这个特别的电话与此毫无关系。打电话的人是位于马里兰州贝塞斯达市的美国国家癌症研究所(NCI)的副所长安娜·巴克(Anna Barker),她解释说,她需要戴维斯在“抗击癌症”方面的帮助。巴克说,40 年来为攻克癌症,政府已投入了几十亿美元,但是癌症的存活率仍几乎没有改进。现在她希望物理学家能带来一些激进的新思路,并请戴维斯在 NCI 的研讨会上做一个主题演讲来解释这些想法。

戴维斯直到那一刻才模糊地知道有 NCI 这个机构,他说:“但我的确对癌症毫无了解。”

巴克回答说:“没关系,我们只是寻找新的见解。”

戴维斯说,接着他就着迷了。“如果它只是‘给

我们另一束光线’,我不会这么感兴趣,”他说。“另一束光线”指的是 X-射线、粒子束、磁共振成像和许多其他的物理学家已提供给医学领域的工具。但是,现在是一个可产生全新概念和思维方式的机遇,戴维斯说:“那太令人兴奋了。”

全新研究

那个令人兴奋的机遇让 65 岁的戴维斯着手进行一项几乎全新的事业,而这个年龄正是大多数学者考虑退休的时候。巴克最初的研讨会促成了由 12 个物理学-肿瘤学中心组成的网络于 2009 年底成立。现在戴维斯是其中一个中心的负责人,并且是“物理学遇到癌症”总体项目的主要参与者。癌症研究带给他一个新的领域,在这个领域中他锻炼了自己的才能——问一些能产生思考问题新方式的“愚蠢”问题,很多同事都认为这是戴维斯最大的天赋。位于新泽西州的普林斯顿大学的生物物理学家罗伯特·奥斯汀(Robert Austin)说:“保罗有时会犯错,但是他不害怕问一些能帮助找到问题核心的非常幼稚的问题。”奥斯汀也是另一个中心的负责人。戴维斯提出的问题涉及的范围很广,从癌细胞转移(当肿瘤细胞分开并迁移时,是因为它们的粘性发生了某种物理变化吗?)到亚原子物理学(癌症是否受到生物分子内部量子效应的影响?)“我经常开玩笑说,我从事癌症研究的主要优势就是,我没有受到这门学科任何已有知识的阻碍,可以无拘无束地思考”,戴维斯说。

准确地说,戴维斯提出的一些天真问题有时让生物学家吐血[明尼苏达大学莫里斯分校的生物学家保罗·迈尔斯(Paul PZ Myers)在博客中对戴维

本文作者:米切尔·沃德罗普(M. Mitchell Waldrop),《自然》杂志编辑。

斯今年初的一个提议回复时写道：“唉！物理学家！”当时，戴维斯认为肿瘤是对原始遗传机制的回归，而原始遗传机制提前确定了多细胞生命出现的时间]。“但是，批评戴维斯的人没有欣赏到他们这个‘破坏者’的价值。”生物物理学家斯图亚特·林德赛(Stuart Lindsay)说，他在亚利桑那州立大学的物理学-癌症中心与戴维斯紧密合作。“需要像戴维斯这样的人，不断地唠叨，问一些‘颠覆性’的问题，使人们用新的视角看一下他们的假设。”

戴维斯说，他一直在问他能记起的问题。回想二战后伦敦郊区的经济在他1946年出生后的几年里一直处于紧缩状况，那对孩子的成长来说真是一个乏味之地。“没有玩具，没有钱，我们自娱自乐——因此不得不充分利用想象力。”他解释说。

戴维斯说，也许那就是他对流星雨和天文学如此着迷的原因。“我喜欢这一事实，即只是抬起头，你就能进入那一仙境。”或许，那也是他在十岁时就对原子着迷的原因，原子似乎体现了宇宙复杂性背后隐藏的秩序。几年后，他说：“我记得受到了这一事实的打击，即大脑是由原子组成的，而原子遵循物理学定律，因此我们如何才能拥有自由的意志？”16岁时，他给自己设定了人生航向：立志成为一名理论物理学家，用一生的时间来设法回答这些“深奥的问题”。

戴维斯开始探索这样一个问题——当空间和时间被重力弯曲时，量子论如何起作用？他20世纪60年代末成为伦敦大学学院的博士生，后来成为伦敦大学国王学院的一名讲师。从博士生到讲师，他都在思考这个问题。“非常小和非常大之间，量子力学和整个宇宙之间，都存在着联系。”戴维斯解释说。最终，他总结了在这个领域取得的成就，作为共同作者合编了一本经典专著：《弯曲空间中的量子场》(Quantum Fields in Curved Space, 1982年出版)。但是即使在那时，他的兴趣也没有被轻易限制——他开始寻找另一个平行的兴趣点。20世纪70年代初，英国学术刊物《物理通报》邀请戴维斯写一篇通俗文章来论述一个存在已久的难题，该难题他在博士论文中已提及，即：时间为什么似乎仅在一个方向上流动？——朝着未来，尽管大多数物理定律在此问题上没什么差别。文章发表后，一位出版商请戴

维斯就这个论题写一本书，然而他以“我仅勉强通过了英语课”婉拒了。

爱上写作

不过，戴维斯发现他喜欢上了通俗的写作方法，而且有了一个诀窍。戴维斯早期的课题反映了他在纯物理学和宇宙学方面的研究，后来又涉足黑洞物理学、力的统一和量子论，这些折射出他广泛的兴趣。1980年，他来到英国纽卡斯尔大学物理系工作，当时该系中一半的力量都在研究地球物理学。受环境的熏陶，他开始了解我们这个地球上生命的漫长历史，发现自己不可阻挡地被另一个大问题吸引住了：生命如何是可能的？在无生命的宇宙中，在纯粹自然法则的作用下，这么复杂的生命是怎么出现的？戴维斯在他的畅销书如《宇宙蓝图》(The Cosmic Blueprint, 1987年出版)中探讨了这个问题。1990年他转到澳大利亚阿德莱德大学(University of Adelaide)工作后，又在专著如《我们是宇宙中的唯一吗？》(Are We Alone? 1995年出版)中阐述了地外生命的哲学内涵。同时，他的另两本书《上帝和新物理学》(God and the New Physics, 1983年出版)和《上帝的精神》(The Mind of God, 1992年出版)，披露了他愿意从事关于宗教和科学的对话。这些努力促成他荣获了1995年度约翰·坦普雷顿奖，获奖原因是他在宗教方面取得了进步。戴维斯承认，拿这个奖让他受到反宗教科学家的大量批评。

“我担心，周围没有足够的像保罗·戴维斯这样的问‘颠覆性’问题的人。”

但是，戴维斯从来没有因受到批评而停止提出“刺激性”的问题。例如，20世纪90年代，他开始怀疑地球和火星是否可能共享一个生物圈。受远古小行星撞击的影响，受撞击行星产生大块被“炸松”的岩石，这些岩石携带着可繁殖的微生物作为陨石光临另一个行星，有这种可能吗？戴维斯说：“大多数人以相当直率的措辞认为这纯属无稽之谈。”在2004年，他不止一次地怀疑生命是否起源于我们这个行星，我们地球上是否有基于完全不同的生化原理的外来物种世系，这些物种或许甚至没有DNA或RNA。那些外来物种中的一部分是否可能今天仍存活着？那个问题促使大批天体生物学家到恶劣环

境中寻找另类生命形式，例如位于加州的莫诺湖。也正因为此，戴维斯成为去年一篇备受争议的论文的顾问和共同作者，该论文声称发现了一种细菌，它用砷而不是磷制造 DNA，这打破了对生命遗传物质的传统认识。

2004年，亚利桑那州立大学校长迈克尔·克罗（Michael Crow）联系到了戴维斯，克罗一直赞成用更深入的学科交叉方法来改革目前大学中以系为基础的等级制度。克罗说：“戴维斯似乎是学术界中能对现状进行‘震动型’思考的为数不多的思想家之一。他是能在不同的学科交叉处思考的博学的人，其‘颠覆性思考’颇具个性。”克罗在位于悉尼的麦考瑞大学同戴维斯见了面，当时戴维斯已帮助该校于2001年建立了澳大利亚天体生物学中心。克罗说，他们要为戴维斯建立一个中心，他能够在这个中心里自由地从事所有感兴趣的研究。

戴维斯说，提供的这个条件实在太好了，无法拒绝。2006年9月，他前往亚利桑那州立大学工作，担任“科学基本概念超越中心”的主任。仅过了一年多，安娜·巴克就打来了电话。

问题清单

一旦戴维斯签名决定要在物理学-癌症研讨会上发言，他就必须想清楚要说什么。他知道不能告诉经验丰富的癌症研究人员如何进行研究，相反，他做了自己“最擅长”的事：列出了一张“愚蠢”问题的清单。

首先，物理学到底能否为癌症研究出点力。跟同事的谈话再加上自己阅读的一点资料，使他确信物理学能为癌症研究做贡献！他说：“令我惊讶的是，我了解到物理作用力能影响基因表达。”拉伸、挤压等很多作用力都能达到此目的。

戴维斯还了解到生物学家很少把细胞当成一个物理实体考虑。他说：“看看像‘癌细胞转移发生在何处？’这样的问题吧。”肿瘤倾向于把自己转移到别的器官，难道仅仅是因为血液从初始部位流过该器官？尽管所有的生物物理作用力都倾向于把肿瘤细胞粘在一起，但到底是什么使肿瘤细胞在初始位置突然分开并变得易于移动？他把这些问题都加进了清单中。

其次，生物学家现在能非常详细地探究细胞——几乎能逐个分子地进行研究，这令戴维斯深感震惊！不过他说，那种非常的能力往往欺骗癌症研究者将注意力集中于个别基因和所有其他出错的片段，而不是这些片段如何形成一个复杂的整体。他说：“这就像通过测定每件商品和每个城市中的每一笔交易，来试图运行全美国的经济。”当然，比较新的学科——系统生物学一直在尝试用整体的、全面的观点看问题。但即便如此，戴维斯说，也没有几个癌症生物学家熟悉非线性系统分析、网络理论或任一由数学家和物理学家在过去几十年里开发出的用来处理复杂系统的其他工具。

他说，“这些问题都是非常非常基础的。我无知的程度令人尴尬。”

但是，当研讨会于2008年2月26日在弗吉尼亚州阿灵顿市召开时，戴维斯的报告很受欢迎。巴克记得自己非常高兴，“他提出了一个很好的观点，生物学家在这个层次上往往都没有考虑过。”听众中的癌症研究人员都非常善于接受新观点，奥斯汀回忆说，他也出席了研讨会。尽管很多生物学家反对物理学家参与到他们的领域，奥斯汀说：“肿瘤学界的人士非常欢迎，他们知道自己遇到了一个大问题。”

2008年12月，美国国家癌症研究所（NCI）制定了大致的计划，在未来5年中为12个物理学-肿瘤学中心提供大约200万美元/中心的经费资助，并发出邀请，招聘能主持中心工作的人才。每个中心将从以下四个方面选择一个来考虑癌症：物理学，进化论，生物信息处理，复杂系统。

亚利桑那州立大学的生物设计研究所于4年前成立，该所的研究人员率先提出了申请。华盛顿大学医学中心和西雅图弗雷德·哈钦森癌症研究中心的合聘胃肠病学家威廉·格雷迪（William Grady）同意担任这个项目的高级科学家。但是按照NCI的规定，该项目申请需要一个物理科学背景的负责人。

戴维斯把自己描述成一个勉强适合那个角色的入伍者。他说：“我不是一个天生的管理者。”但是，每次他表示“我没有可信度”时，同事们就会指出他在多次研讨会上被大家广泛接（下转第35页）

那些正在研发疫苗或其他作用于免疫系统(例如单克隆抗体)的介质的的大型制药公司,阿德雷姆说。这些公司包括位于瑞士巴塞尔的诺华(Novartis),和总部设在巴黎的赛诺菲·安万特(Sanofi-aventis)。

怎样得到工作机会

对于那些有兴趣在系统生物学领域工作的人而言,在系统生物学和免疫学两个领域都要积累经验,阿德雷姆建议免疫学毕业的学生花些时间在系统生物学实验室里,而生物统计学家和生物信息学家这样的定量研究专家,则应该学一点免疫学。古哈萨库塔拥有生物物理学的博士学位,在申请 Dendreon 的工作前,花了六个月的时间进行阅读和学习免疫学。美国加州大学欧文分校等机构,也开始开设研究生课程,将系统生物学的培训与生物学的特殊领域相结合。

与其他领域相比,系统生物学实验室招聘了大量专职科研人员,比博士后的薪水高,工作也更有保障。以阿德雷姆的实验室为例,它雇佣了13个研究型科学家,这一设置旨在促进长期的合作。

申请者们会发现,在这个交叉学科领域研究中,团队协作和突破性思考的能力十分重要。特别是在业界,系统免疫学家们每天都要同化学家、药理学家和临床试验设计人员交流互动,这些能力因此更受珍视。古哈萨库塔还指出,业界似乎更加具有转化研究经验的科学家。

许多生物学家畏惧科研需要计算机的那一面,而计算机科学家也为生物学方面的问题所困扰。但是要在系统免疫学领域取得成功,“这两类群体都要准备走出自己的舒适区”,阿德雷姆说。

正是这种冒险的特质,使得伊斯拉尔松能在乔萨贝尔的实验室工作,能让她有机会对付系统免疫学的问题。伊斯拉尔松和她的同事,一个计算生物学家,正在进行数据计算。当他们完成任务后,伊斯拉尔松将开始学习使用软件,探寻人体基因中哪些会离群。她的工作永远不会无聊,伊斯拉尔松说,“每一天,都有新鲜的东西。”

[资料来源:Nature][责任编辑:彦隐]

(上接第38页)纳,并坚持说“你已经得到了很多”。当NCI于2009年10月宣布当选的12个研究中心时,亚利桑那州立大学名列其中。

从那时起,戴维斯开始注重发挥其强项:他一年为物理学-肿瘤学界的研究者举办了3次研讨会。目标就是引发新的合作、新的实验和新的思考,主题包括“从彻底疯狂到富有成效的全部方式”,林德赛说。癌症中的量子效应可能在前一个范畴中失败了,后一个范畴可能包括染色质物理学、细胞核中DNA和蛋白质的质量。

位于马里兰州巴尔的摩市的约翰霍普金斯大学的肿瘤学家唐纳德·科菲(Donald Coffey)说:“他不允许人们把你的理论与我的理论进行‘枪战对决’,仅仅是进行很多批判性思维:‘这是什么意思?这意味着么?’这些是引起轰动的会议。我受到极大启迪,有许多东西需要思考。正是因为戴维斯的人格魅力,这一切才发挥了作用。”

非同凡响

当然,人们拭目以待的是,花费数百万美元的物理学-癌症研究是否能取得成功。这些中心现在仅开始创作其第一篇论文,林德赛说:“目前还没有任何惊天动地的发现。”包括对癌细胞和染色体的力学性质进行多方面研究的几篇论文,和戴维斯就激怒迈尔斯的观点写的一篇正式文章,刊登在今年2月份出版的《物理生物学》杂志上。奥斯汀(Austin)说:“我担心,周围没有足够的像保罗·戴维斯这样的问‘颠覆性’问题的人。我也担心我们将变得因循守旧,在抗击癌症中再次失败。我真的很讨厌这种想法:10年后我们发现一无所获。”

戴维斯并不担心,他乐于一直问那些“颠覆性”的问题。对此,他是这样解释的。他说:“我母亲根本不懂科学。”事实上,他们是他们家庭中第一个上大学的人。“但是,我母亲喜欢说,她希望我能用科学做两件事。”一件是造一个帮助做家务活的机器人——这件事戴维斯将不得不留给别人完成了,但另一件就是**找到治疗癌症的方法**。

“我最终做出一些有用的东西,我的母亲将非常高兴。”

[资料来源:Nature][责任编辑:彦隐]