

零距离

这个研究所有许多 世界第一 办公桌上摆着速效救心丸

动物模型研究:另一个与新冠病毒较量的战场

种菜 不要想

中青报 中青网记者 胡宁

秦川的猴子发烧了没有?

2003年非典疫情期间,科研攻关团队上上下下都在焦急等待着这个问题的答案。中国医学科学院医学实验动物研究所所长刘江宁研究员回忆说。

秦川是中国医学科学院医学实验动物研究所所长,也是国家部署的科研攻关五大主攻方向之一——动物模型方向的攻关负责人。在她的研究领域,这不是一只普通的猴子,而是标准化的动物模型。

在遏制传染病千钧一发的时刻,用于研究的猴子是不是像人一样感染了,意味着动物模型的成败。这决定着后续感染机制、传播途径的研究,以及疫苗和药物研发等能否按正规程序进行。必须要经过严格系统的动物实验之后,拿到该数据才能获批进入临床试验阶段,这是疫苗和药物研发的一个铁律。

距离非典疫情17年后,新冠肺炎疫情暴发,再次将动物模型研究工作推到了大前头。

简单地说,动物模型就是让动物得上人的病。刘江宁说。

通过让动物得上新冠,研究所完成了诸多全球第一。全球第一个科学证实了新冠病毒受体和致病病原体,揭示了病理特征,在国际上率先构建了动物模型。全球第一个可以按照科学程序研发新冠疫苗的国家,评价了国家部署的80%疫苗,第一时间将该技术和标准提供给世界卫生组织,被各国科学家和欧美疫苗研发机构采用,国内外第一个上市的疫苗都在这里完成评价工作。

为此,这两年除夕他们都在研究所度过。为了给疫苗和药物研发做好关键性的支撑工作,他们始终与病毒及其变异赛跑。

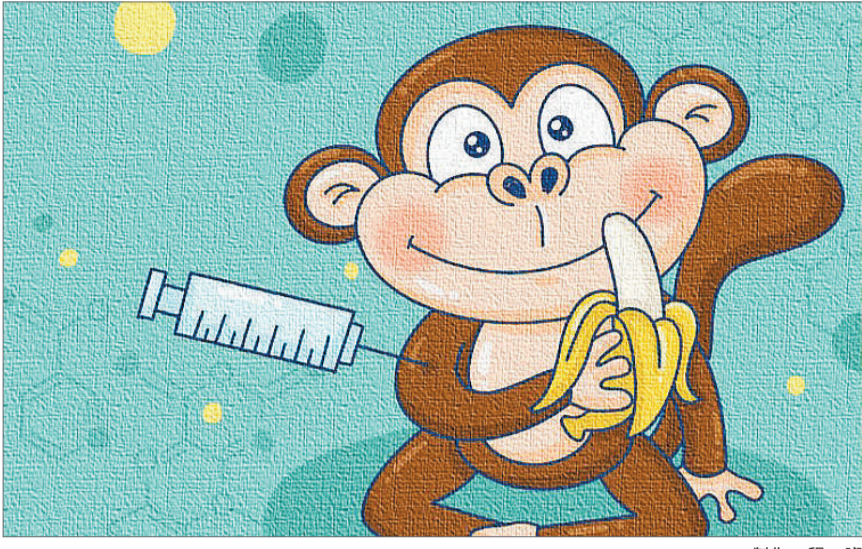
这是没有硝烟的战场,出现任何失误都是贻误战机。刘江宁说。

对新冠的认知,不是仅靠观察得来的

2020年2月28日,世界卫生组织(简称WHO)组织了一场由多国科学家参与的动物模型专班的会议。刘江宁记得很清楚,就在10天前,他们的新冠小鼠和恒河猴模型刚刚被科技部认定为全世界最早完成的新冠动物模型。

那场会议汇集了美国、荷兰、法国、英国等国家著名的传染病研究专家。有人提出,要用猴子或金黄色小鼠建立动物模型,还有人讲到,他们要从液氮中复苏SARS期间做出来的小鼠模型。

会上,大多数国外专家的分析还停留在实验设计阶段。请示有关部门后,秦川教授分享了她们团队的实验结果。感染动物模型后,新冠病毒在体内是怎么复制的,哪些部位有病毒,免疫规律如何,什么时候产生



制作:程琛

抗体,最重要的是第一次向全世界展示感染了新冠肺炎的肺,它的病理是什么样的,秦川都在报告中一一讲述。

当时的场景,刘江宁用特别震撼来形容。他还记得,秦川教授讲完之后,与会专家沉默了大概3秒钟,有人称赞这是不可思议的成果。因为他们还在想实验设计,而我们已经做完了,我们也把方法提供给了WHO。刘江宁说,后来,各国完成的动物模型也基本与我们的相似。

动物模型是国家部署的科研攻关五大主攻方向之一。中国医学科学院医学实验动物研究所是主持单位,是目前为止国内唯一一家长期专门做人类疾病的动物模型研究,为医学和药学发展提供幕后科技支撑的机构。

2020年1月22日,科技部启动了新型冠状病毒科技攻关的第一批应急项目,动物模型构建课题也在其列。在此之前,研究所已经启动了生物安全防护三级实验室,动物模型是一项基础性研究,传播途径研究、致病力研究、致病机制研究、免疫研究、药物评价、疫苗评价等方面都需要它。

在我国,动物模型研究的历史大致可以追溯到上世纪80年代。2003年的非典,是检验学科发展的一次重大契机。选择哪种动物,是首先要解决的问题。当时,秦川带领团队尝试了多种实验动物。最终,ACE2转基因小鼠和猴子应运而生。

ACE2又名血管紧张素转化酶2,是SARS病毒入侵细胞的受体。鉴于SARS病毒与新冠病毒的相似性,基于一系列科学分析,研究团队推断,它也可能是新冠病毒的受体。而当时,研究所保存着17年前培育完成的活的人ACE2转基因小鼠。

事实证明的确如此。2020年1月下旬,从拿到新冠病毒到成功完成新冠动物模型,用全世界最快的速度,秦川团队就完成了新冠动物模型。ACE2小鼠和恒河猴。

要证明新冠病毒是引发肺炎的主要病原,也不能仅靠临床的观察,科学确定病原

的最后一步,就是要在人ACE2转基因小鼠身上进行单因素实验,看看感染的小鼠是否可以重现新冠肺炎病人感染后的大部分临床症状,然后从感染小鼠体内重新分离出活的病毒和病毒的特异性抗体。

疫苗和药物的安全性和有效性也要经过动物模型的检测,以避免直接用于人身上产生不良后果。在实验中,科学家们还要分别在第1、3、5、7天分别分析病毒学、免疫学和病理学指标,从而动态再现病毒感染复制、体内分布、排毒、病理发生、免疫发生的过程。这些,正是动物模型的优势所在。

找到病变最严重的时间点之后,评价疫苗和药物都将在那个时间点的作用效果作为参考指标。在疾病最严重的时候,如果病毒被抑制了,病理损伤也被缓解了,那就证明疫苗有效。刘江宁介绍说。

选择动物,从来都不是一件容易的事情

动物不是人,这个看起来显而易见的判断却昭示着实验动物学科诞生以来一直面临的难题。

医学领域最大的问题是研究工具和应用对象不一致,刘江宁说,动物是迄今为止最理想的可以代替人类做医学研究的工具。

因此,有人将动物模型称作是“活的天平”,是药物和疫苗研发的试金石。临床试验难做,是因为人与人的个体差异很大。动物模型要避免这个问题,就需要实验动物标准化。刘江宁介绍,全国实验动物标准化技术委员会秘书处设在中国医学科学院医学实验动物研究所。

为了保证质量,实验动物的微生物、遗传、环境、营养饲料标准是强制性的,不执行就无法获得从事这个行业的许可证。实验人员的技术也要标准化,仪器及其操作都不能随意。实验动物还涉及生物安全,动物的福利和伦理也被国际上提到了学术道德的高度。怎么照顾这些动物,保证实验人

员和动物双方的基本权益,都是这套标准规定的内容。

2005年至今,这套标准已经建立了181项,其中83项是国家标准。

即便做到以上全部,让动物得上人的病还是不容易。病原感染存在天然的物种屏障。比如新冠,自然状态下的小鼠不会感染,但是有了ACE2蛋白受体的小鼠会。

非典疫情对中国动物模型领域的发展是一次检验,也是一次机会。在被频繁询问猴子发烧了没有之后的17年间,研究所培育了366个品种品系的病原敏感动物。

这些动物对病原的敏感谱已经覆盖了我们从非典到现在近20年来,我们国家发生的高致病病原体,刘江宁说。其中包括埃博拉、新中东呼吸综合征等没有传过来但是具有一定威胁的病原体。

这是一种战略储备。刘江宁解释说:基础研究还是很重要的,长期扎实的基础研究才能在关键时刻节省时间,尤其对传染病而言,时间就是生命,没有基础研究,传染病来了只能走弯路。

2020年,研究所新成立了国家人类疾病动物模型资源库。过去,用小鼠(做研究的)不做猪,用猪的不做小鼠。刘江宁介绍,但是我们要以人的疾病为中心,每种动物都要跟人比,看看哪个动物能够模拟人疾病的哪一点,就去使用它。

选择动物,从来都不是一件容易的事情。很多人会觉得都用猴子吧,进化上比较接近。实际上不是这样的。刘江宁举了皮肤病的例子,研究皮肤病,猪和小鼠从进化上来说,应该选猪。但是小鼠黑白交配生下灰色小鼠,黑猪白猪交配生出花猪。而黑人和白人结合的孩子肤色是介于二者之间的,说明单纯从进化上选择动物解决不了医学问题。

在此基础上,不囿于研究工具的限制,能让动物模型发挥更大的效用。刘江宁介绍,这种比较医学的理念指导下,研究一种疾病可能会用上百种动物模型。比如糖尿病,I型糖尿病的根源是胰腺出了毛病,我们要看哪种动物的胰腺和人的特点更接近。II型糖尿病是胰岛素耐受或者胰岛素抵抗,我们再看用哪种动物的跟它最相近。这被称作是“动物模型的精准化”。

这里的办公桌上摆着速效救心丸

研究所一层的一间看似普通的会议室,门上被贴上了“新冠科技攻关临时指挥部”几个字。屋子正中摆着一张长条会议桌。过去一年多,几乎所有大事件的报告、每天的信息汇总,都发生在这张桌子旁。

这张桌子上摆着的物件诉说着过去一年多来研究者经历的日子。核桃、小饼干和一些文件材料码成一排放在桌子上。还有消炎药和不止一瓶速效救心丸,当研究任务极端紧迫和不容有失时,有人需要这

个小药粒儿帮助克服高强度工作带来的心脏不适。

从2020年1月底至今,除了出差,刘江宁每天晚上10点前从没下过班。把1年当成两年过。刘江宁笑笑说。过去1年,因为长期吃盒饭少运动,体格偏瘦的他得上了中度脂肪肝。在传染病面前,他们将之视为一场与新冠病毒的战斗。

实验操作对人员的技术操作要求很高,由于动物对新冠病毒并不易感,生物安全防护三级实验室里的病毒是高度浓缩的病毒。最危险的过程是解剖,解剖的时候动物肺里含有高量的病毒。冒着暴露和感染的风险,每一个操作都要符合规范,万分小心。由于感染了病毒,动物容易烦躁,此时它们可能出现的抓咬行为也需要研究人员谨慎应对。

幸好刘江宁和同事们经过了专业的培训,但他们担心的首先是动物模型能不能做出来,做出来可靠不可靠,最后证明它可靠。评价疫苗时,到底用什么标准来说明这个疫苗有没有效果,标准能不能经得住历史的考验,在动物模型上有效的疫苗到了临床上是否还有效,动物模型上无效的疫苗是不是冤枉人家了?有没有错杀,有没有放过,这两个对疫情来说都是不可饶恕的罪过。

直到国内外给出的反馈证明,动物实验的结果与临床试验结果高度吻合。这份担心才渐渐被放下。

研究人员的付出最终取得了成效。仅就疫苗来说,国家部署的80%疫苗,全球第一个进入临床实验的疫苗、第一个紧急使用的疫苗、第一个上市的疫苗都在这里评价。目前国际上批准上市的4个疫苗,有3个在这里评价。当前全球进入三期临床实验的疫苗,有1/3在这里完成评价。

新冠病毒突变,给研究者提出了新的挑战。病毒突变之后与之前相比,它的毒力是否增加了,传播力是否增强了,这是大家最关心的两个问题。现在的疫苗和药物有没有效果,是我们第三个要回答的问题。

如此重要的动物模型,想取得成效绝非一夕之功。此次中国的动物模型在应急科研及时发挥关键作用,也仰赖此前的积累。

最近,美国研发新冠疫苗实验猴紧缺引发了讨论。实验动物作为一种战略资源,再次吸引了人们的眼光。

刘江宁认为,在医学实验动物资源这种战略保障领域,我国应建立国家中心,长期稳定地支持资源建设和创新。

传染病面前容不得侥幸。宁可备而不用,不可用而无备。刘江宁说。

只有如此,当传染病对人类发动突然袭击时,科学才能第一时间成为守护人民群众生命安全的最强战力。



2021年2月27日上午,月球样品001号见证中华飞天梦,展览开幕式暨捐赠入藏仪式在中国国家博物馆举行。视觉中国供图

中青报 中青网记者 邱晨辉

时隔两个多月,嫦娥五号从月球带回的月壤,终于和公众见面了。2月27日,嫦娥五号月球样品001号正式入藏中国国家博物馆,这让渴望近距离一睹月壤真容的公众大呼过瘾。

这份对外展示的月球样品重为100克,被装置于一个水晶容器里,内部造型由地球、中国地图、月球、月壤等组成。不过,其中的月壤究竟由哪些物质组成,却并非肉眼可见。

按照中科院国家天文台专家的说法,所谓月壤,就是覆盖在月球表面岩层外几米到十几米厚的松散土壤,主要由岩石碎屑、矿物碎屑、玻璃质颗粒和粘合集块岩等物质组成,颗粒质地极其微细,但却像刀尖一样锋利。

这也是为什么前不久嫦娥五号月球样品在北京人民大会堂首次公开亮相时,放大6倍能看到其中有大量玻璃渣。事实上,早在嫦娥四号的研究里,就发现月球有玻璃状的一种物质,它主要是在撞击事件中,岩石受到高温、高压影响产生熔融之后凝固的一种玻璃状态。

在这种情况下,如果还有网友抱着用月壤种菜的想法,那可能就要失望了。月壤成分主要由氧、硅、铁等元素构成,和地球土壤的区别在于缺乏有机质、水和空气,并且多了氦-3,因此无法直接用来种菜。

当然,在月球上直接种菜的想法也不现实。按照农业专家的说法,光照、水、温度、空气、土壤和养分是植物生长所需的六大要素。而月球表面的环境极为恶劣,高宇宙辐射、高真空还有极端温度,这些都不利于植物生存。

在科幻电影《火星救援》中,男主角在滞留火星期间,通过自制肥料改造火星土壤,成功种植土豆获得食物供给。月壤是否也能被改造并种出植物来呢?这倒是有可能的。

按农业专家的说法,理论上讲,只要提供植物生长所需的有机物、水、氧气和阳光等,就可以种植土豆等作物。目前月壤要实现种菜,就要经过改良,添加人畜粪便或动植物腐烂后的有机物等有机质和适量水,这样一来基本上就可以种植出蔬菜。

换句话说,用月壤种菜,就必须对其组分进行调整和改良,以增加其土壤有机质、水分和必要的矿物质盐类,而且还需要增加必要的氮、磷、钾等肥料以及一些必要的微生物,而这些既是月壤中所缺乏的,又是植物生长所必须的物质。

撇开无法直接种菜不说,月壤依然大有可为。比如,前文提到的氦-3,这是一种未来有可能进行核聚变发电的清洁能源。有研究显示,100吨氦-3所能创造的能源,相当于全世界一年消耗的能源总量。

截至目前,科学家发现,长期的太阳风给月壤注入了大量的氦-3。月壤中含有100万到500万吨的氦-3,大概是地球含量的百万到千万倍。

目前,我们还无法获取这么多的月壤和相关资源。下一步,我国将发射嫦娥六号、嫦娥七号,其中前者计划在月球南极进行采样返回,后者计划着陆月球南极,进行一次对月球地形地貌、物质成份、空间环境综合探测任务。那时,不管是进行月球改造种菜,还是氦-3资源的开发利用,我们都望收获进一步的答案。

第一作者

给4亿年前古鱼做CT 科学家有了重要发现

中青报 中青网记者 邱晨辉

一条4亿年前的古鱼,与包括人类在内的现代有颌类动物会有什么关系?

前不久,中国科学院古脊椎动物与古人类研究所朱幼安、卢静、朱敏领导的中国、澳大利亚、英国和瑞典学者组成的国际合作研究团队,通过对一块4亿年前的鸭嘴古鱼化石标本深入研究并获得重要进展,该成果论文在国际学术期刊《当代生物学》上发表。

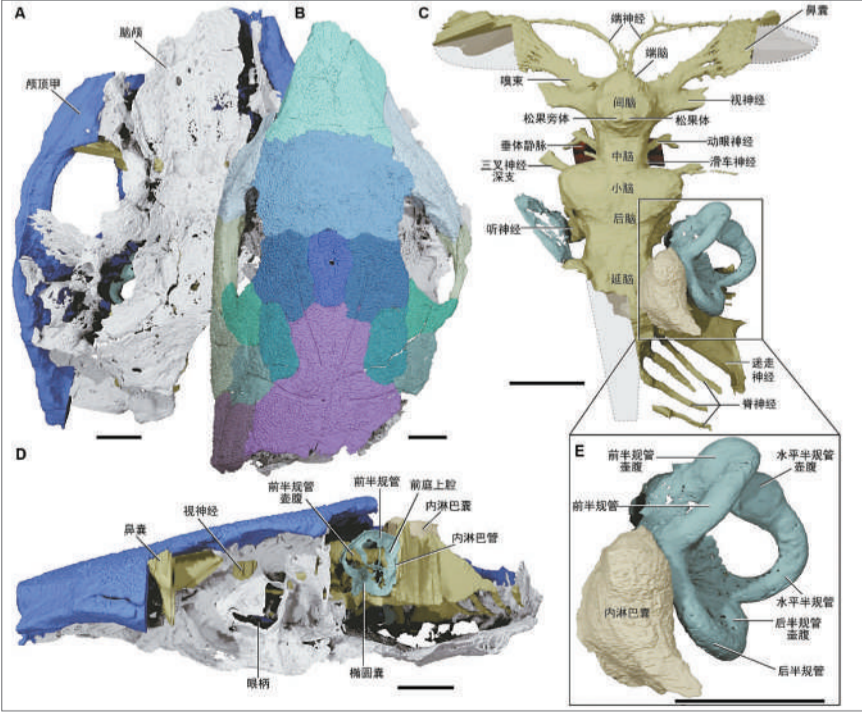
这一中外科学家最新研究发现并提出有颌脊椎动物早期演化新框架,认为鸭嘴古鱼与包括人类在内的现代有颌类动物,是生物进化史上最近的亲戚。

远古亲戚

据论文第一作者朱幼安介绍,大多数脊椎动物,包括人类自身均属于有颌类,即有颌的脊椎动物。从颌的起源,到现代有颌类最近共同祖先出现之间,为一群被统称为“盾皮鱼类”的早期有颌类所填充,现代有颌类共同的身体蓝图,以及许多重要器官特征的起源,都需要到中间去寻找。

布林达贝拉鱼,就是一种中等体型的盾皮鱼类,生活在4亿年前澳大利亚东部的陆架浅海礁区。1980年,澳大利亚学者认为布林达贝拉鱼是一种很原始的古鱼类。不过,受限于当时技术手段,该鱼的内耳半规管和内淋巴系统等细节,无法确切得知。

最新的国际合作研究中,朱幼安等人应用高精度CT扫描数据,对两件新的布林达贝拉鱼头部标本扫描和研究后发现,正是在过去不可知的区域内,隐藏着十分重要的信息。布林达贝拉鱼内耳的上部和下部界限分明,前后半规管以发达的总脚和椭圆囊上腔相连,这与之前所知的其



上图:鸭嘴古鱼化石标本的CT重建,显示其颅顶甲、脑颅、脑腔和内耳迷路结构。

右图:鸭嘴古鱼(前景中央)和其他史前鱼类复原图。画面上方的大白鲨和人类潜水员为现代有颌脊椎动物的代表。

他,盾皮鱼类内耳十分不同,而与有颌类相似。

事实上,这一系列特征可以在包括人类在内的大部分现代有颌类中找到。

朱幼安说。

据他介绍,此次研究发现,布林达贝拉鱼拥有发达的内淋巴囊,该内淋巴囊向内通过一垂直小管与内耳前庭相连,向外又由穿透颅顶的内淋巴管与外界相通,这与现代有颌类,特别是与软骨鱼类模式基本一致,进一步支持了布林达贝拉鱼与现

代有颌类较近的关系。

新假说

学界对最早期有颌类演化关系的争论由来已久。

传统观点认为,盾皮鱼类形成一个自然类群,近年来,许多学者认为,盾皮鱼类只是许多最早期有颌类的集合,代表了从无颌的甲胄鱼演化到硬骨鱼软骨鱼之间一系列的中间状态。



论文通讯作者卢静说,合作团队除对布林达贝拉鱼内耳进行研究外,还通过CT扫描数据,对布林达贝拉鱼颅顶甲骨片做了重新订正,并认为一些过去归为布林达贝拉鱼自有的特化性状,实际上可以与现代有颌类比较。

根据这些新加入的数据,合作团队详细厘定有颌类特征矩阵,对其进行的分析结果发现,基于最简约假设的系统演化树与之前假说有较大区别。在新提出的假说中,盾皮鱼类确实不能构成一个单系

或自然类群。

卢静说,布林达贝拉鱼的最新研究,展现出对过去经典标本的重新认识和对现有早期脊椎动物演化框架的冲击。近期,在我国发现了大量保存完好的志留纪(距今约4.4亿至4.19亿年)有颌鱼类,它们已经非常接近颌起源的时间和系统演化节点。

后续的深入研究将提供全新资料,有望在颌的起源、有颌类早期演化框架等一系列重大科学问题上取得重要突破。卢静说。