

英国打造超级实验室

欧洲最大生物医学研究中心在争议中启航

15年前,Paul Nurse有一个他现在称为“愚蠢的主意”。这位曾获得诺贝尔奖的遗传学家提议将英国伦敦两家最大的生物医学研究中心合并在一起。他建议在位于伦敦南部格林威治半岛的千禧巨蛋(周长1千米、高52米的开放式展览中心)里建立一个巨型实验室。“这是疯狂的,因为这里不是作为一个研究所而建设的。它收效甚微。”

实际上,Nurse的主意在别处有了收获:距伦敦市中心西北约10公里的地方。今年11月,他将打开弗朗西斯·克里克研究所的大门。这家研究所甚至比 he 最初的预想更野心勃勃。2021年,这家耗资7亿英镑、占地9.3万平方米的研究所将全功率运行,届时将有1600位科学家和工作人员在这里工作,它将成为欧洲最大的单一生物医学实验室。

Nurse和英国政府将克里克研究所标榜为给予英国科学的馈赠:它将作出开创性的发现、吸引全世界无数优秀年轻科学家来到英国,并促进英国生物产业的繁荣。“这里将会相当不同。我觉得不是每个人都意识到这里都放了些什么。”Nurse说。

如果能够奏效,这个有些“古怪”的科学基础设施将指导其他国家在未来建设自己的实验室。但也有人质疑克里克研究所是否值得冒险。他们警告称,该中心将会成为一个吞噬公共和私人研究经费的黑洞,并将扩大英国科学的贫富差距。“这是一只投资巨鳄。它必须成功,不然我们还能做什么?”英国萨塞克斯大学科学政策专家James Wilsdon说。

雄心壮志

可以说,克里克研究所的诞生是必然的。到上世纪90年代末,英国两家最受欢迎的生物医学研究所需要找个新家。国家医学研究所(NIMR)坐落在伦敦北部一个二战前的建筑里,设施已经老化。这里的一些设备由慈善机构皇家癌症研究基金(后更名为英国癌症研究中心——CRUK)资助。当提议建立千禧巨蛋巨型实验室时,Nurse正担任该中心主任。

2003年,Nurse离开英国出任美国洛克菲勒大学校长。但他并没有放弃自己的“疯狂”想法。2006年,一份极具影响力的政府评估(Cooksey报告)认为,该国“存在未能收获公共在健康研究领域投资应产生的全部经济、健康和社会福利的风险”,并且呼吁增加资助者之间的合作和更大的生物医学研究创新。

因此,时任NIMR所长Keith Peters评估了Nurse合并两家研究机构的建议。Peters选中了伦敦北部的一块地,位于大不列颠图书馆和圣潘克拉斯火车站之间。为了支付新中心的相关费用,他把附近的伦敦大学学院和维康信托拉了进来;之后伦敦大学国王学院和帝国理工学院也加入,每家机构捐助了400万英镑用于支付建造费用。这些大学也会为克里克研究所的研究人员提供设施,尤其是物理学家和工程师,并允许该机构使用它们的附属医院。

克里克研究所的资助者们希望看到这里的成果走向临床。研究人员涉及从干细胞到流行病的各个领域,他们将能使用药物筛检机器人、高性能显微镜和超过20万只动物,大多数是老鼠和斑马鱼。

该研究所将在最初几年迅速发展。NIMR和CRUK的伦敦研究所(LRI)的90多个团队领导将成为克里克研究所的首批入驻者,并将



克里克研究所

图片来源:Annthea Lewis

于明年年初入驻新机构。另外约120个团队领导职位将由新招募的年轻研究人员占据。

来自NIMR和LRI的已经获得永久职位的研究人员还将保留该职位,但当他们退休后,享有终身职位的团队领导将缩减2/3。Nurse表示,员工流动率将让克里克研究所遵循干细胞或基因组编辑等最新的研究趋势。“不断振兴革新的研究所能避免过于保守和僵化。”

摸着石头过河

“温和的无序”是Nurse对自己所希望的克里克研究所未来的描述。这里的研究人员不属于任何学部或部门,他们在超级实验室中的办公位置取决于他们使用的核心设备是什么。在Nurse的愿景中,研究人员将形成针对微生物学等的基层兴趣小组。“大多数人认为这是疯狂的,但我认为这令人非常兴奋和激动,因为这里的组织结构将由下往上。”Nurse说。

诺奖得主、科罗拉多大学生物化学家、霍华德·休斯医学研究所(HHMI)前所长Tom Cech表示,其他国家的科学资助者将密切关注克里克研究所。他也有一些不同寻常的冒险经历。在Cech的任期内,HHMI开设了生物科学研究所珍利亚农场研究园区,该园区团队规模很小、取消了终身职位,并强调跨学科研究。

“如果没有人做这些实验,那么问题仍然处于假设状态。像珍利亚农场和克里克研究所这样的实验,对社会很重要。”Cech说,因为它们能够激发作研究的新方式。

克里克研究所的支持者还希望该机构能通过架设实验室和市场间的桥梁而成为英国经济引擎。Nurse的副手、首席运行官David Roblin曾在医药巨头辉瑞担任研发主管,并也

曾在小型生物技术公司供职。“虽然我是一个产业科学家,但我并不会让它成为一个制药公司。”Roblin说,“克里克研究所是一个发现型研究所,并对产业转化非常感兴趣。”

Roblin正试着吸引制药公司让研究人员入驻克里克研究所,以便加速成果的临床转化率。但与私人公司不同,这里的所有发现都将公开报道。而且知识专利也将属于克里克研究所。

即便在一个充斥着玻璃和钢筋超级建筑的城市里,克里克研究所也将是一个壮观的地标性建筑。1999年被授予爵位的Nurse表示,他的员工有时称这里为“Paul爵士的大教堂”。

该研究所的内部令人感觉十分巨大。为了方便人们定向,不同楼层的墙壁被刷上了不同的颜色,并且还开发了智能手机App。“我想我们是蓝色的,但我不记得了。”一位将于明年搬到这里的科学家说。这里的4层地下楼层将放置电子显微镜等敏感设备。

与其他许多新实验室一样,克里克研究所也鼓励研究人员间的互动。每个地上楼层研究中心周围布满了会议室、咖啡区和“协同空间”。“这是我感到最兴奋的事情之一。”从NIMR搬到这里的发育生物学家James Briscoe说。

但也有人认为免疫学家与物理学家喝咖啡并没有必要。而克里克研究所的规模则是另一个症结所在。“每个人都相信科学变得更大且资金更密集。”曼彻斯特大学科学与技术政策专家Flanagan说,“但有一些证据表明,小群体比大鳄更有效率。”

连锁反应

Nurse表示,克里克研究所将作为英国的科学孵化器;他希望那些离开这里的研究人员也能为该国大学贡献自己的聪明才智。“我半

开玩笑地说,他们应该爱上住在这里的人。”他说。

但批评者表示,Nurse在年轻的伦敦人面临的严峻经济挑战方面表现得油嘴滑舌。这里的博士后甚至首席研究员都无法在研究所附近买一间公寓。而且他们怀疑,克里克研究所是否将成为Nurse和政府认为的那种孵化器。“它可能会这样,但没有事实上的理由证明它为何将这样。”布里斯托大学细胞生物学家David Stephens说。

还有人担忧克里克研究所将变得“大而不倒”——它的公私资助者会将其置于其他优先事项的前面。除了7亿英镑的建设成本,该研究所将有每年1.5亿英镑的年度预算,这些钱将出自政府的医学研究委员会(MRC)、CRUK和维康信托。而一个平稳甚至缩水的政府科学预算也会放大这些担忧。“一个研究所分掉一大部分钱会让其他人更难吸引经费。”Stephens说。

但Nurse表示,这些投诉是没有理由的“恐怖故事”,出自那些担忧自己经费的科学家之手。他认为克里克研究所的规模能帮助它进行世界级研究以及确保经费支持。

但现实会怎样?评估克里克研究所最终会成功或失败将十分困难。很快将进入研究所的研究人员已经是科学领军人物,并将继续进行高水平工作。但这还不够,Cech表示,克里克研究所是否成功,应由它能否作出大学研究人员用同样经费难以作出的成果来判断。

而Nurse也承认克里克研究所的结构可能无法达到其崇高目标。“我认为我们有合理的机会。”他说。但他也愿意改变。“如果我们缺乏部门会带来混乱,那么我会举白旗,并说‘好,我们将做其他对的事情’。”他说,“我不是偏执狂。”(张章)

科学线人

全球科技政策新闻与解析

荷兰法庭要求政府以更大力度应对气候变化



在作出有利于Urgenda环境组织的裁决之后,法庭中充满了欢快的气氛。图片来源:URGENDA

在让很多法律专家感到吃惊的一次裁决中,荷兰的一所法庭在6月24日宣布,要求政府显著加强其在抵制气候变暖中的作为。这个位于海牙的地方法院判决,到2020年,荷兰必须使二氧化碳排放量比1990年的水平减少25%。而目前的政府政策是减少17%。

这家法庭裁决的是由一家叫作Urgenda(“迫切”“议程”)的环境组织针对政府提出的诉讼案。这件诉讼案认为全球变暖是对人权的侵犯,荷兰政府必须做更多事情予以阻止。

环境组织欢呼这次裁决是一次地标性的法律事件,并将在其他地方引起同样的行动。但是法庭并未具体指出政府必须采取哪些措施实现这一目标,这一裁决结果迅速引起了5年内实现25%的减排目标是否可行以及这样做是否会损害荷兰经济等讨论。

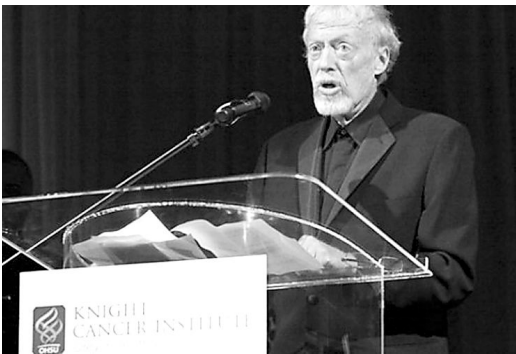
这家法院坦言,该机构在气候变化方面缺乏科学专业知识,但是它并不真的需要相关知识,因为审判的并非科学本身。荷兰政府并未就气候变化方面的国际科学共识进行争议和辩解。此次裁决大量依赖于来自政府间气候变化专门委员会和其他国际组织报告中的引语、表格和数据。该法庭采用了日益增长的共识,即显著减少二氧化碳排放量对于阻止让温度升高超过2℃十分必要,应该把到2020年使二氧化碳排放量减少25%~40%作为一个开端。

该国政府曾争辩说,荷兰不可能单凭自身就做出如此大规模的碳排放量削减,但法庭并未接受这一理由。该法庭还表示,即便荷兰的温室气体排量不足全球排量的0.5%也不是合理的理由。

此次的Urgenda案件受到《正义革命》一书的启发,律师Roger Cox在该书中主张,考虑到政界似乎很难解决这一问题,法律界应该以更加积极的姿态参加到反对气候变化的议程中。

而荷兰政府也被法院要求支付Urgenda环境组织的法律诉讼费用,估计约为13522欧元。目前,政府并未表明是否要对此次裁决进行上诉。(红枫)

美一大学将用10亿美元开展癌症研究



慈善家Phil Knight和妻子Penny的集资挑战将助力美国俄勒冈医科大学新癌症探测研究。图片来源:俄勒冈医科大学

美国波特兰俄勒冈医科大学正准备看看10亿美元将在多大程度上推动癌症探测研究。该校6月25日宣布,该校在由鞋业大亨Phil Knight和妻子Penny于2013年发起的挑战中获胜,此前Knight曾表示将为该校提供5亿美元的捐款,其前提是该校可以筹集到同样数目的款额。

俄勒冈医科大学筹集到的捐款来自于1万多名捐助者,包括俄勒冈州联邦政府——曾表示将提供2000万美元用于建设新研究大楼。俄勒冈州医科大学癌症研究所所长、此前曾接受过Knight捐助的Brian Druker将引领新研究项目,这项为期10年的项目将聚焦于区分致命和两性肿瘤以及在早期阶段捕捉到威胁生命的癌症。

目前,针对常规癌症的测试,包括乳房X光检查和前列腺特异抗原的血液测试,均可能错过致命肿瘤或是导致对良性肿瘤进行不必要的过度治疗。曾领导血液癌症药物格列卫研发的Druker,计划对该领域进行探查以搜寻出一些潜在的——目标,包括在血液或其他分子标记如尿液、粪便或唾液传播肿瘤基因的靶标。

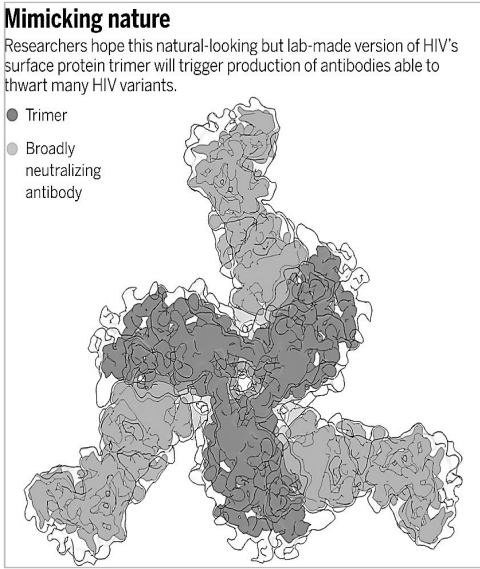
“我不确定,我们对要探测的目标在生物学上有确切的了解。”Druker说,“这不可能是‘一刀切’的方法,但我們希望,就像我们在研发格列卫时所做的那样,通过了解其生物机制,可以建立一种模式,然后这一领域的其他人也会加入进来。”

除了常见癌症以外,Druker表示,该项目将重点针对胰腺癌和卵巢癌,但如果研究人员发现了检测其他罕见肿瘤的好方法,该项目也将对开发罕见癌症的检测方法开放。

据悉,全部资金中将有一半被用于招募和建立一支25~30人的研究团队。其中5000万~7000万美元将用于资助一个“主任创新基金”,以引入任何一种可能出现的新技术。Druker希望,十年之后可以预留出2.5亿美元的捐款。(鲁捷)

设计蛋白质 抵御艾滋病

科学家尝试“哄骗”免疫系统制造广泛中和抗体



图片来源:Andrew Ward

部分过程,因为该过程在罕见情况下会收获能产生艾滋病病毒bNAbs的细胞。在一篇发表于《科学》的文章中,由来自斯克里普斯研究所的David Nemazee和William Schief领导的团队描述了如何利用特制的艾滋病病毒表面蛋白gp120片段推动成熟过程。两年前,他们在《科

学》杂志上首次描述了这一理念。最新研究表明,这种纳米粒子确实能绑定到生殖系B细胞上,并使后者走上能够分泌具有指示bNAbs特征抗体的成熟细胞之路。

抗体是一种Y形蛋白,在Y的每个“手臂”上都拥有被称为重链和轻链的部分。在从被感染者体内分离出的艾滋病病毒bNAbs中,轻链的一个特定区域非常短。纳米粒子的免疫原会导致拥有缩短了轻链区域的抗体出现100多倍的增加。“这个消息令人振奋。”国立卫生研究院疫苗研发中心主任何John Mascola表示,没想到会出现这种结果。Schief表示,他的团队目前想研发一种不同的免疫原,以期给予一剂强化注射后,能在重链引发像bNAbs一样的特征。

另外两篇文章的成果显示,另一种艾滋病病毒蛋白复合体或许能“诱骗”已经在制造bNAbs的B细胞产生更多潜在版本的抗体。这种正在考虑的粒子是密布于艾滋病病毒表面的3种gp120蛋白的复合物。在其“天然的”形式下研究这种三聚物是一项巨大挑战,因为它在没有附着在病毒粒子上时便会分开。不过,来自纽约威尔康乃尔医学院的John Moore已经知晓了如何使类似天然形式的三聚物保持稳定。现在,Moore、同样来自威尔康乃尔医学院的Roger Sanders和一个庞大的合作者团队将这些天然三聚物注射进兔子和猴子体内。正如他们在《科学》杂志上所报告

的,由天然三聚物引发的抗体是有效的,而且至少在试管中消灭了艾滋病病毒的一个顽强分离物。不过,这项测试在其他实验室制造的三聚物中失败了。

下一步将研究首先注射一种不同的免疫原启动B细胞成熟过程然后注射三聚物是否会产生适用广泛且有效的抗体。发表于《细胞》杂志的文章显示,此类组合拳是有可能的。纽约洛克菲勒大学Michel Nussenzweig实验室培育出B细胞基因重组的小鼠,生成了表现出一些bNAbs特征的抗体,而这和初始免疫原可能会做的事情类似。通过和Moore、Sanders、Schief合作,Nussenzweig发现,三聚物随后刺激B细胞产生了仍然拥有更多bNAbs特征的抗体。

Mascola表示,最终gp120纳米粒子可能会充当最初的“引子”注射剂,督促正确的生殖系B细胞采取行动。随后可能给予一剂天然三聚物的注射作为进一步的强化。“一种成功的疫苗研制方法将既需要正确的生殖系信号,又要在某个时刻给予一些种类的三聚物免疫原使抗体成熟。”Mascola说,它们形成了一个平台的两部分。

还有,仍然没有人知道哪些免疫原能指引产生bNAbs的B细胞完成这些艰难的步骤。“你不得不面对现实:并没有研制艾滋病疫苗的捷径。”Mascola说,“但我们应当重视所获得的任何成功,并且更好地前行。”(宗华)

绕开研制艾滋病疫苗最大障碍的方法或许不远了。艾滋病病毒之所以能战胜候选疫苗以及人体自身防线,是因为它变异得非常快,从而避免免疫反应。十年前,一些研究人员着手研究一种有着根本上区别的疫苗研发策略:如何“哄骗”免疫系统制造一类罕见而强大的广泛中和抗体(bNAbs),其能消灭几乎每一个艾滋病病毒的变种。如今,3个不同的小组已朝着这个目标迈出了至关重要的步伐。

很多被艾滋病病毒感染的人会天然地产生bNAbs,但它们通常在最初感染的数年后才出现。这意味着它们在帮助抑制病毒方面几乎起不到作用。不过,一些在猴子身上开展的试验已经证实,向未感染猴子体内注射bNAbs能阻止其感染艾滋病病毒。近日,在两篇在线发表于《科学》和一篇发表于《细胞》杂志的文章中,研究人员描述了在激发免疫系统制造bNAbs的两种不同方法上取得的进展。

尽管没有一种方法将直接促成艾滋病疫苗的研制,但它们极大地提升了信心:使正确的病毒片段(免疫原)以正确的顺序排列,能引导产生抗体的B细胞走上分泌这些全能型免疫系统分子的路径。“我们真的开始看到,合理的疫苗设计能发挥作用。”位于美国加州圣地亚哥斯克里普斯研究所免疫学家Dennis Burton表示。他也是在线发表于《科学》杂志的两项研究的共同作者。

所有3项研究都试图逆转B细胞成熟的