



Marc Lipsitch(左)

图片来源:KENT DAYTON

# 病毒研究:福兮? 祸兮?

## 科学界就病原体实验潜在风险展开激烈辩论

2014年7月,美国哈佛大学流行病学专家 Marc Lipsitch 正在与其他担忧病原体实验的专家一起思考对策。病原体实验可能会制造出致命新型病毒,一旦病毒从实验室泄漏,将造成大范围的传染病甚至恐怖分子用作生化武器。Lipsitch 和同事希望说服政府停止病原体实验。但 Lipsitch 的努力带来了意外的结果,许多记者打电话询问研究室对停止病原体实验的看法。Lipsitch 说:“这对我们来说是一个千载难逢的机会。”

Lipsitch 的小组的确抓住了这次机会。他们成立了一个名为剑桥工作组(CWG)的机构并拟出了一份声明。他们认为,可能制造出新型流行病毒的病原体实验必须在充分权衡利弊之后才能予以放行。CWG于7月14日将声明发表并获得了媒体的大量关注,有近300名研究者在声明上署名。几天之后,互联网上发起了一场针锋相对的行动,声称病原体实验有科学的管理并且能为公众带来巨大福利。美国国家科学院将于年底组织一场研讨会,届时将充分讨论病原体实验的潜在风险。

Lipsitch 一直在反对病原体实验的前列,此时他准确把握住了机会。例如,今年早些时候,Lipsitch 发表了一篇批判文章,认为应当选择更加安全的实验代替危险的病原体实验。他与同事特别强调,随着开展病原体实验的实验室越来越多,潜在风险也越来越大。虽然 Lipsitch 对病原体实验的态度特别消极——希望取消所有的类似实验,但开展病原体实验的研究者也承认,正是因为有 Lipsitch 的不解反对,才促使他们联合在一起,就病原体实验问题达成共识。

荷兰伊拉斯姆斯大学医学中心病毒学家 Ron Fouchier 说:“我很感谢 Lipsitch 以及其他人对病原体实验的关心,希望年底的研讨会能够客观讨论此事,让会谈更具有建设性。”

斯坦福大学微生物学家兼 CWG 成员 David Relman 说:“Lipsitch 是一位思想非常深刻的人,我相信他有能力以更平和的心态和不偏不倚的态度对待病原体实验问题。”

### 研究和安全性的平衡

2001年9月发生在美国的炭疽攻击促使

联邦政府投入大量资金用于生物安全,一大批生物防卫实验室如雨后春笋般出现,美国政府也为相关研究建立了一套安全条例。各大期刊的编辑在刊登相关文章时也会三思而行,因为这些研究成果既可以用于造福民众也可以被恐怖分子利用进行生物恐怖袭击。

3年前,Fouchier 的实验室改变了 H5N1 禽流感病毒,使得病毒能够杀死感染的人类,并且更易于在哺乳动物间传播。不久之后,另一名研究者、美国威斯康星大学的 Yoshihiro Kawaoka 也开展了类似实验。两位研究者分别将研究成果发表在《科学》和《自然》杂志上,认为其科研成果能帮助人们更好地抵御禽流感侵袭。

今年44岁的 Lipsitch 致力于探究如何在病原体实验和科研安全之间找到一个平衡点。一方面,H5N1 的研究者认为,他们的基因修补技术能够增强病毒传播的能力,帮助疫苗开发者确定哪些是对人类有益的变异,还能促使官员注意到危险的新型流感病毒。另一方面,病原体研究的危害在于,如果都像 Kawaoka 和 Fouchier 那样增强病原体的能力,一旦发生泄漏,无论是意外的还是蓄意的,都将导致大量的人感染甚至死亡。

Lipsitch 和其他研究者甚至对病原体研究带来的益处持怀疑态度。2000年早期的一份研究显示,H1N1 型病毒可能会发生某种变异从而对抗病毒药物达非产生抗性。但实际上,这种变异只会发生在实验中,自然条件下的 H1N1 型病毒不会发生这种变异,因此这会危害到病毒自身的健康。Lipsitch 认为,H5N1 型病毒研究也是如此,除非研究者认定某种病毒类型在未来有极高的可能性在外界暴发,否则在实验室中选取这种病毒进行研究没有意义。

### 意外事故

Lipsitch 检查了研究 H5N1 以及其他种类病毒的实验室的安全措施后认为,泄漏风险没有得到应有的重视。在美国,病原体研究基本上被严格限定在安全等级最高的实验室中,即生物安全等级3级(BSL-3)和生物安全等级4级(BSL-4)的实验室。这些实验室有专门的研究区,所有员工必须穿着特制的类似宇航服的防护服,将全身保护起来。但是,Lipsitch 通过研

究政府的数据发现,美国生物安全实验室发生过许多意外,在2008年到2012年间,每年有100起至275起意外可能导致病原体泄漏,换句话说每周都会发生2到4起意外事故。许多研究者怀疑1977年暴发的H1N1型流感就是实验室泄漏造成的。

Lipsitch 曾经运营过一家生物安全等级2级(BSL-2)实验室,他说:“我知道生物安全这个话题非常乏味,但是如果你认真考虑病原体泄漏可能造成的危害时,就会理解我为什么如此坚定地要求取消病原体研究了。”

这份意外事故数据让 Lipsitch 坚信,可能造成大范围污染的病原体研究的安全性并没有得到保障。2012年6月,Lipsitch 与其他3位研究者将总结后的观点发表在《科学》杂志上,认为目前的病原体研究有极大风险,要求美国政府设立新机构重新评估这些研究的风险和益处。

《科学》杂志上的文章刊登后不久,针对病原体研究的争论就不再热门,H5N1 型病毒的研究最终获得通过。但是,Lipsitch 没有放弃,今年早些时候,当他发现 Fouchier、Kawaoka 及其他研究者正在增强病毒的能力时,他再次提出了取消病原体研究的建议。尽管一些病原体研究是美国政府严格审查通过的,但 Lipsitch 仍然认为应当慎重考虑研究风险,至少应当考虑由谁来审查这些研究的资金申请。

Lipsitch 和耶鲁大学流行病学家 Alison Galvani 提出,病原体研究不仅风险极大,还是不必要的。他们于5月20日在《公共科学图书馆—医学》发表文章,详细列举了可以替代病原体研究的途径,例如利用电脑模型或更温和的病毒确定重要的基因突变。这篇文章还总结了近期的实验室意外数据——如果全美有10家BSL-3实验室连续运营10年,发生病原体泄漏的几率将接近20%。现在,美国共有1100家BSL-3实验室注册登记,这一数字几乎是2001年的3倍。

Lipsitch 的文章在媒体和科学界引起了极大的反响,并招致了激烈的反对。Fouchier 说,Lipsitch 的文章夸大了泄漏风险,并指出在过去7年里美国只发生了11起非致命性的感染,而且没有一起与病毒有关。Kawaoka 认为,如果病原体研究只针对温和的病毒,并将研究数据直接用在感染性强的病毒上,将会产生有误导性

“即便是世界上管理最严格的实验室一样也会出错。”

的科研结果。哥伦比亚大学的 Vincent Racaniello 将 Lipsitch 比喻为“十字军”,他撰文称 Lipsitch 的文章无论是伦理、科学性还是关于泄漏的观点都是站不住脚的。作为回应,Lipsitch 的支持者、宾夕法尼亚大学生物伦理学家 Nicholas Evans 撰文回击称,Racaniello 的文章充斥着对 Lipsitch 的人身攻击。

### 争论白热化

围绕病原体实验的争论在6月中旬进入白热化阶段。美国疾病预防控制中心(CDC)一家高安全规格的生物防卫实验室在处理炭疽病毒时操作不当,可能已导致数十名工作人员感染。几天后,Lipsitch 在《纽约时报》发表了一篇评论,题目是“炭疽?这不是问题”。他在文中写到,真正的威胁来自正在进行的病原体实验的实验室。

数周后,美国国立卫生研究院(NIH)的一个冰箱内发现了上世纪50年代遗忘的装有天花病毒的小瓶子。无独有偶,不久后,CDC 负责人 Thomas Frieden 召开记者会透露,一个 CDC 实验室在运输一种低致病性禽流感病毒样本时,由于员工操作失误,将这种病毒与传染性极强的 H5N1 病毒混合在一起。对此,Frieden 决定暂停一些病原体研究,并取消转运病毒的计划,重新审查生物安全隐患。这透露出一个非常明确的信息:即便是世界上管理最严格的实验室一样也会出错。

Lipsitch 和 Galvani 认为病原体研究没有意义,因为它不具有很高的科学价值。不过,虽然这些研究不能用于评判自然条件下病毒的基因突变,但确实能够说明一些“问题”,例如为何原本只在鸟类身上传播的病毒突然能够感染哺乳动物。

目前很难推測支持病原体研究的一方和反对病原体研究的一方最终会达成什么样的协议。Kawaoka 和 Fouchier 希望反对者能够认真考虑实验室采取的安全措施,并对病原体研究予以放行。一些研究者提出通过技术手段解决问题,例如通过基因测序工程确保实验病毒不会在人体内进行复制。另一些人则认为应当建立更加完善和强力的审查机制,对相关研究予以监督。(段歆滢)

### 科学线人

全球科技政策新闻与解析

### 政事

## 新报告敦促美实验室开展区域合作



加州劳伦斯伯克利国家实验室 图片来源:ROY KALTSCHMIDT

“思想全国化,行动地区化。”这是一份新研究对美国能源部(DOE)17个国家科学实验室提出的要求。报告指出,这些实验室应在区域层面更多地参与到经济发展、创新和技术商业化中来。

报告得出结论,到目前为止,DOE 实验室未能积极充分地抓住将联邦政府资助的研究转化为新产品与服务的机会,尤其是在州和地区层面。报告的作者——来自布鲁金斯研究所都市政策项目、信息技术与创新基金会清洁能源创新中心(CCEI)——提出了15条提高实验室和社区联系的建议。包括给实验室管理者更大的对资金的控制权,以在当地建立经济伙伴关系;建造校园外的微型实验室以吸引当地企业;向中小型公司提供研究援助。该报告还呼吁使目前的联邦技术转让和商业计划更灵活且富有弹性。

该报告的共同作者 Mark Muro 正在帮助一个建于冷战期间的联邦实验室系统适应21世纪的全球经济和全球挑战。Muro 说:“关于竞争力和创新力的比拼时刻在变化,美国需要寻求最大的投资回报率。关键在于,我们要不断更新现有的实验室。”共同作者、CCEI 的 Matthew Stepp 表示,实验室最初的使命就是开发新能源技术,回答主要的科学难题,或向科学家提供昂贵的研究设备(例如粒子加速器)。但他指出,加大地区参与度和国家利益之间并不存在矛盾。加大与各地之间的联系反而能够最大化地提升国家利益。

作者希望进行一次全美范围的讨论,明确 DOE 实验室的职责——尤其是不应只局限于核武器上。其他团体也发表过一些报告批评 DOE 实验室的运作、管理和商业化项目,DOE 监察人员也建议实验室体系需要一次根本性改革。去年,能源部部长 Ernest Moniz 宣布,他希望详细了解实验室的管理系统并成立两个内部小组以提供变革建议。国会也成立了独立的委员会以审查美国能源实验室的有效性,该委员会于9月15日在弗吉尼亚州亚历山大市举行了第二次会议。

Muro 和 Stepp 表示,这些行动帮助该报告获得了来自决策者的支持。“很多人开始关注到这些问题。一些实验室内部已经开始酝酿改革;一些实验室管理者表示愿意更多地参与到区域性经济中并正在寻找相关手段。”(段歆滢)

### 人事

## 葡萄牙银行家接手欧洲研究政策工作



Carlos Moedas 图片来源:葡萄牙政府

近日,葡萄牙中右翼政府国务卿 Carlos Moedas 被任命为欧盟委员会研究、科学和创新专员。如果欧洲议会批准该任命,他将接替 Maire Geoghegan-Quinn 的工作,在这个欧盟委员会最高级别的职位上供职5年。

Moedas 将负责监督“地平线 2020”项目经费的使用情况,该项目是欧盟出资 800 亿欧元的研究项目。欧盟委员会候选主席 Jean-Claude Juncker 已经将提升卓越欧洲科学和监管国家研究政策等工作分配给 Moedas,要求确保“委员会的建议和行动基于科学证据”,并且更多关注应用研究。

葡萄牙非营利研究中心“WavEC——离岸可再生能源”研究员 Marco Alves 表示,现年 44 岁的 Moedas 表面上并没有任何研究政策经验,但他似乎能很好地理解科学研究。Moedas 在里斯本大学高等技术学院获得土木工程专业学位,Alves 也曾就读于此。在转入银行和金融领域前,Moedas 曾是一位工程师。2000 年,他进入美国哈佛大学商学院攻读 MBA,之后成为银行家。2008 年,Moedas 成立了自己的投资公司。

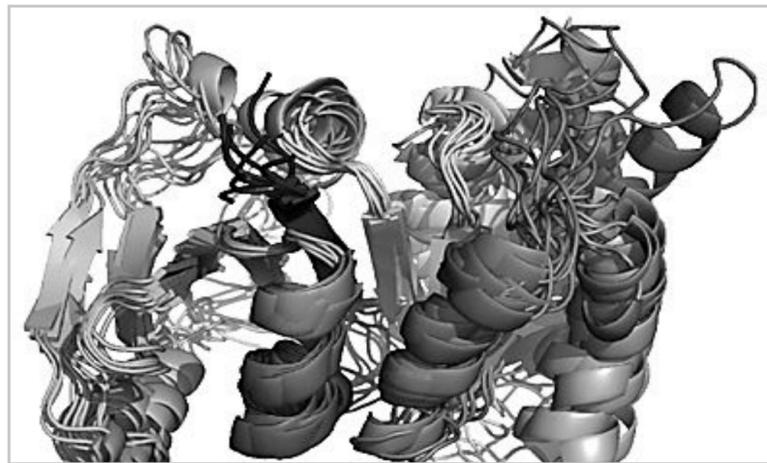
Alves 表示,当开始管理葡萄牙政府的内务时,Moedas 逐渐成为著名人物。2011 年~2014 年,他负责监管该国的“经济调整计划”。这是一个经由欧盟委员会批准的援助和改革项目,欧洲中心银行和国际货币基金组织帮助葡萄牙渡过了经济危机难关。

欧洲研究大学联盟总干事 Kurt Deketelaere 提到,Moedas 在政府和私人企业方面的实践经验让他成为该职位强有力的候选人。作为研究专员,“我们实际需要的不是一位顶级科学家,我们需要的是能倾听、有常识、可塑造愿景并让事情发生的人。”Deketelaere 说。

但也有人对此不那么热情,例如葡萄牙社会学家 Marisa Matias。以 Moedas 的专业背景而言,Matias 担忧人文科学等“重要研究领域”可能会被忽视,Moedas 会更倾向于“有利可图”的学科。(张章)

# 绘一张身体蛋白质折叠的图谱

——《科学美国人》对话拉斯克奖得主



图片来源:阿贡国家实验室

绑定未折叠蛋白质以及使它们可溶解,直到其能正确成熟。我们正站在巨人的肩膀上——我是指数年前同样获得拉斯克奖的助理分子伴侣作用的研究,还有其他一些研究人员。

当你在 1993 年第一次进入该领域时,你希望能找到什么?

Walter: 我们希望找到允许细胞的一个成分与其他部分交谈的分子机械。我们研究了酵母菌,并质疑细胞的一个成分是如何知道其他成分在做什么的?这让我们进入了发现模式。这是一个非常简单的问题,开始我们也有了简单

的答案。但随着研究的深入,这个问题变得更加复杂和丰富多彩。从单细胞有机体中获得的发现能直接用于人体生理学,我们从酵母菌那里获得的几乎所有东西都能用于人体。

在这些细胞中你发现了什么?

Walter: 我们利用有能力适当折叠蛋白质的细胞和发生该过程的通路发现了细胞机械。我们绘制了通路的各个分支,所有事情比我们希望的更令人激动。这几乎是纯粹的好奇,我们没有任何先入为主的观念。你是如何绘制出发生了什么的?

对于诺贝尔奖观察者而言,这又是一个推测的季节。2014 年拉斯克奖于近日揭晓。久负名望的拉斯克奖被誉为“美国诺贝尔奖”,也堪称诺贝尔奖风向标。拉斯克基金会宣布,有 86 位拉斯克奖获得者之后又获得了诺贝尔奖,其中 47 位出现在最近 30 年。

今年,日本京都大学的 Kazutoshi Mori 和美国加州大学旧金山分校的 Peter Walter 因发现身体如何修复畸形蛋白而摘得拉斯克基础医学研究奖桂冠。法国格勒诺布尔约瑟夫·傅立叶大学的 Alim Louis Benabid 和美国埃默里大学的 Mahlon DeLong 获得拉斯克临床研究奖,他们开发出针对帕金森氏症的深度脑刺激。因发现了 BRCA1 乳腺癌风险基因以及开发出一种辨识家庭成员的 DNA 分析法,美国华盛顿大学研究员 Mary-Claire King 被授予拉斯克特殊成就奖。

日前,Walter 对《科学美国人》杂志讲述了这一发现的重要性及其对基础研究的热忱。

内质网中,大约 1/3 的蛋白质被修改、折叠和装配。如果出现错误,结果是什么?

Walter: 内质网是蛋白质变成细胞分泌物或被嵌入质膜道路上的测重站。未折叠的蛋白质会对细胞产生压力。现在,你有了发出出不适当信号和变得劣质的细胞——可能会损害有机体。细胞会试着建立保持平衡的能力,然后建立能量和需求之间的平衡。

如果平衡无法达到,细胞就会凋亡。例如,色素性视网膜炎就是一种遗传性蛋白质错误折叠性疾病。蛋白质无法适当折叠,整个细胞就会受挫,于是细胞自己凋亡。

什么能阻止未折叠蛋白淹没整个系统?

Walter: 细胞内有多种名为分子伴侣的机制,保护蛋白质免受不成熟的相互作用,并能