

“剪刀”背后的无名英雄

为 CRISPR 技术作出重要贡献的研究生博士后引人注目

当 Blake Wiedenheft 开始研究微生物时,他的工作目标遥远而模糊。他的博士研究项目是采集美国黄石国家公园的温泉样本,然后在实验室建立人工模型并研究生活在那些不宜居的水中的微生物。“我们希望了解生命如何在沸腾的强酸中生存。”他说。

随着时间推移,Wiedenheft 对微生物如何规避病毒变得日益感兴趣。他阅读了相关资料,遇到了一个叫做 CRISPR 的特殊细菌免疫系统。2007年,他认识了加州大学伯克利分校分子生物学家 Jennifer Doudna,发现后者和他有着同样的兴趣。Doudna 邀请他加入了实验室。接下来的5年,Wiedenheft 研究了 CRISPR 系统的结构和生化特征,并在《自然》杂志以第一作者形式发表了论文。

今天,CRISPR 已经成为全世界范围内的分子生物学家众所周知的一个名字。研究人员在热切地使用该系统在生命王国中嵌入或删除基因组中的 DNA 序列。CRISPR 正被用于生成经过基因编辑的新作物品种以及未来有一天可用于治疗人类遗传疾病的疗法。Doudna 和其他在该领域做出开创性工作的领衔研究人员已经成了科学领域的“明星”:他们的报道出现在新闻报纸、名人纪录片中,并有传言认为他们将是诺贝尔奖有力的竞争者。“当初进入实验室的时候,只有我一个人在研究 CRISPR。”Wiedenheft 说,“但当我离开实验室的时候,几乎所有人都再研究它。”

然而,Wiedenheft 远没有获得像导师一样的名气,其他坐着“冷板凳”辛苦工作从而让 CRISPR 基因编辑得以实现的研究生和博士后也是如此。他们当然也会从工作中有所收获,比如导师的支持和反馈以及令其他人垂涎的技能。但是当他们的计划在这个竞争高度激烈的领域安身立命、转变为独立科学家时,却也碰到了过渡期中的阵痛。

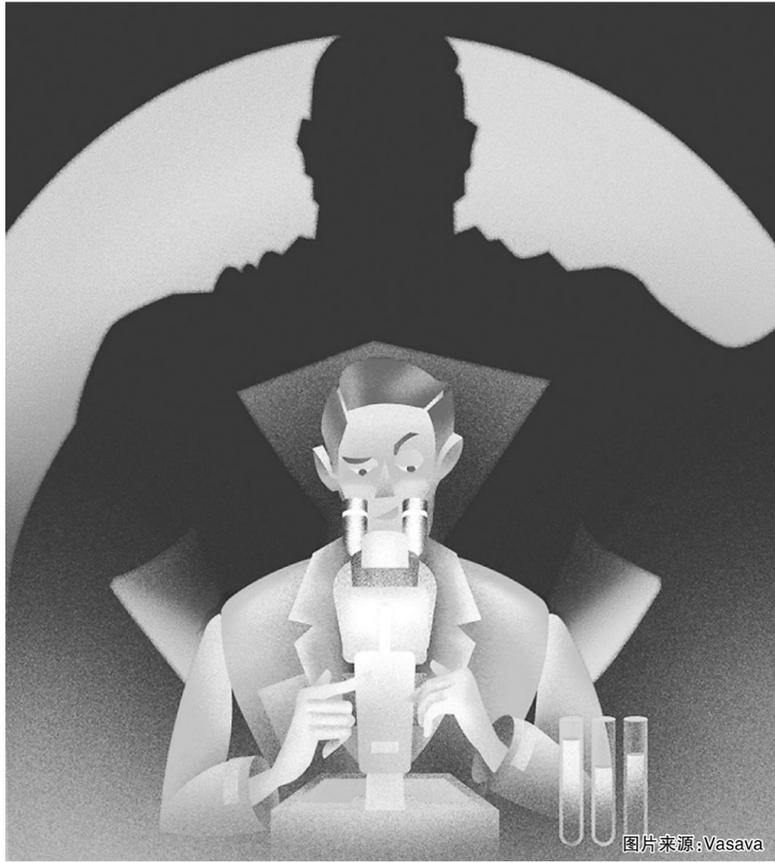
荣誉“雷池”

CRISPR-Cas9 基因编辑的历史已经成为一个存在激烈争议和高风险专利战争的话题。研究人员和研究所都在横冲直撞、野心勃勃地确保他们能够获得从学术论文到新话题的利益。“我收到了律师的很多电话,询问我在什么时候做了什么。”Wiedenheft 说。

今年1月,麻省理工学院-哈佛大学罗德研究所所长 Eric Lander 因为“CRISPR 英雄”的描述而被卷入“雷池”,随后引来极大争议。一些人说,这个称号边缘化了一些研究人员的贡献,并指出该研究所被卷入了一场谁发明了 CRISPR-Cas9 的专利纷争。

但是对于波士顿哈佛大学医学院遗传学家、该领域先驱之一 George Church 来说,看到将关键发现归功于他本人而不是他的博士后和研究生让他感到心情沉重。“Eric 提到我的名字太多次了。”Church 说。

Lander 表示,在“英雄”的故事中,并没有有意为之的轻视。对于关键文章中的数十名其他共同作者,他非常谨慎。“但是我不知道如何收集材料以及通过9页纸来讲故事。”他补充说,如果这篇文章确实有什么,那就是扩大了



图片来源:Vasava

CRISPR 的聚光灯范围;当时,大多数讨论主要聚焦于该领域的3名主要贡献者,而他的文章则突出了17名主要参与者,并承认还有其他很多人。

尽管有其导师的强烈倡议,但是 CRISPR 背后年轻发现者得到的关注度仍然太少。Church 实验室的年轻研究人员赞扬导师坚定的支持,还有他给实验室带来的独特研究氛围。Doudna 也强烈支持她所辅导的科研人员。“让年轻科学家得到他们应得的荣誉非常重要。”她说,“他们确实在推动科学事业的发展。”除此之外,学术论文通常也会说明每位作者对研究的贡献。

但是那些细节经常会错过,因为广泛来讲,科学领域的荣誉会归功于实验室的领导人,而随后而来的奖项也是如此。“这是这套体系运行的方式,我接受我在这个系统内的角色。”Doudna 实验室的另一名成员 Martin Jinek 说。

有时,人们可能会注意到第一作者,但却是以一种毫无意义的方式,Doudna 实验室此前的一名研究生、现在担任加州伯克利卡里布生物科学公司总裁的 Rachel Haurwitz 说:“他们可能会说那是 Martin Jinek 在 2012 年的论文”,但

是没人知道 Martin Jinek 是谁。”

弄潮前沿

对于很多处于职业早期的科学家来说,在这样一个炙热的领域作研究具有明显优势。作为一名生物工程领域的博士后,Prashant Mali 曾帮助 Church 实验室启动 CRISPR 项目。他是 2013 年该实验室发表的一篇相关论文的共同作者之一,该文章展示了 CRISPR-Cas9 可用于人体诱导干细胞基因组编辑。

这项发现让 CRISPR 热潮达到最高点,随后 Mali 在当年底就借着这股热潮走进了就业市场。“我确实获得了很多认可。”他说。最终他在加州大学伯克利分校尘埃落定,并继续研究干细胞发育以及开发基于 CRISPR 的工具。

他承认这一领域的激烈竞争是必须付出的小代价。他的实验室刚成立一年半,在这个竞争环境中仍然过于幼小,但他表示,竞争是不可避免的。“很明显,肯定会有很多好想法出现重合。”

CRISPR 也向 Luhan Yang 打开了大门, Yang 也是 Church 实验室 2013 年在《科学》上发表论文的共同作者之一。在文章发表后不久,该实验室就被若干名研究器官移植的研究人员签约。他们希望知道基因编辑是否可以用于编辑猪的器官,以避免引发人体内的免疫应答。Yang 抓住了这一机会。

猪基因是逆转录病毒基因的温床,因为担心这些逆转录病毒可能在人类宿主中被重新激活,很多研究人员在 20 世纪 90 年代末期离开了这一研究领域。Yang 推理认为逆转录病毒测序彼此之间如此相似,通过一项 CRISPR-Cas9 实验或许就可以立即敲掉它们。她和另外 3 位共同作者现在拥有针对单个 CRISPR-Cas9 实验的全世界最大的测序数量:62。

目前,Yang 正在筹集资金与 Church 共同成立一家叫做 eGenesis 的公司,从而进一步推动相关研究。“George 经常给我提供机会锻炼领导能力。”她说。

扩大领奖台

在与 Church 实验室相隔的查尔斯河对面,研究生 Le Cong 与导师、布罗德研究所生物工程学家 Feng Zhang 正在深夜里并肩工作,他们在哺乳动物细胞内进行 CRISPR 基因编辑。当 Cong 加入进来时,Zhang 仍是一名刚建立实验室的青年科学家。当他们开始进行 CRISPR 项目时,Cong 负责检测酶和反应条件,设法了解它们是否可在人体细胞内发挥作用,那时这些工作距离成功非常遥远。

但是 Cong 愿意冒险。他和 Zhang 此前曾利用另外一种不同的基因编辑技术 TALENs,并将其用于哺乳动物细胞,他认为即便 CRISPR 项目失败了,他依然能够因为早期的研究正常毕业。不过,他永远不需要尝试那种可能性了。

2013 年,Cong 和研究生同事 Fei Ann Ran 作为共同作者,在《科学》上发表的一篇论文表明,该系统可以在哺乳动物细胞内发挥作用,这篇文章与 Mali,Church 团队的成果发表于同一时间。

正因为如此,Cong 得到的建议是,他可以跳过博士后阶段,直接走上教职岗位。但他担心这样做可能会限制他的发展,他可能会被别人打上“CRISPR 学者”的标签。“我觉得这样的标签会让我不舒服。”他说,“我希望自己不仅可以开发技术。”取而代之的是,他选择了另一个博士后领域,现在他正在开始教师工作,并计划实验室将研究过敏和自身免疫紊乱。

Cong 表示,对于自己被排除在媒体对 CRISPR 的大篇幅报道之外,而报道焦点则集中于 Zhang 为中心,他并没有怨言。“我认为我也得到了认可。”他说,而且 Zhang 在科学界对他也非常慷慨无私,给予他很多支持和荣誉,并鼓励 Cong 接替他的位子。

当然,CRISPR 背后有着许许多多这篇文章难以涵盖的无名英雄。然而,在这一领域之外,溢美之词和各种荣誉仍旧是围绕着首席科学家。“我们需要建立新的方式,扩大领奖台。”Lander 说,“科学发现仅归功于一个或者两个人的观点过于迂腐。”(晋楠)

科学线人

全球科技政策新闻与解析

尼日利亚紧急响应 脊髓灰质炎来袭



2013 年一个尼日利亚儿童正在服用脊髓灰质炎疫苗。图片来源:ZUMA Press Inc

近日,尼日利亚政府宣布启动一项大规模疫苗接种行动。有消息称,野生型脊髓灰质炎病毒已导致该国博尔诺州两名儿童瘫痪。而此时正值尼日利亚和全世界庆祝摆脱脊髓灰质炎两周周年之际。另外,尼日利亚邻国也在准备进行大规模疫苗接种,以防止出现新病例。

这次暴发并没有让那些长期与该病毒抗战的人感到太惊讶。由于种种原因,博尔诺州的疫苗接种未能全面普及,而且当地的武装动乱也让脊髓灰质炎监督工作力不从心。“人们担心脊髓灰质炎可能潜伏在博尔诺州和索马里等不安定地区。”美国疾控中心(CDC)脊髓灰质炎根除行动负责人 Steve Cochi 说。

Cochi 还提到另一个因素:自满。尼日利亚已经从脊髓灰质炎高发国家名单中被划去。“当一种疾病似乎消失后,政治承诺很快便随之消失。”他说。世界卫生组织(WHO)消灭脊髓灰质炎计划负责人 Michel Zaffron 也指出,“这是一个重要提醒,告诫全世界还不能自满,因为我们尚处于消灭脊髓灰质炎的边缘。”

Zaffron 表示,4岁半的 Aisha 是首个新病例,另一个患者是一个 12 个月的男孩。CDC 科学家很快测序了这两个病例感染的病毒。它们与 2011 年出现在该州的一种脊髓灰质炎病毒有密切关系。这证明该病毒在当地潜伏 5 年又开始流行。

不过,WHO 表示,该组织有信心同尼日利亚政府进行强有力的协作,迅速采取应对措施,彻底消灭该国的脊髓灰质炎。具体步骤包括进行大规模的免疫,加强预警监测系统以及早发现病毒。截至目前,今年全球仅报告了 21 例野生型脊髓灰质炎病毒感染病例,而 2015 年同一时间出现的病例数为 34 例,只有巴基斯坦和阿富汗两国报告存在脊髓灰质炎病例。据 WHO 预测,该病毒将在 2019 年被完全根除。(张章)

美科学家称 亚马逊“临界点”将至



Thomas Lovejoy 图片来源:Slobodan Randjelovic

亚马逊地区正面临新一轮开发浪潮。巴西和秘鲁等亚马逊国家认为,广阔的雨林和河流能为其提供所需的能源和自然资源。数以百计的基础设施——水坝、公路、铁路、管道等,正在被规划。美国弗吉尼亚州乔治·梅森大学生物学家 Thomas Lovejoy 表示,随之而来的森林砍伐不仅威胁着这里的生物多样性,还影响了亚马逊作为世界最大陆地碳汇的作用。

Lovejoy 是美国国务院和白宫为促进该国和其他国家的科技合作而任命的 5 位科学使者之一。他计划利用自己的新角色促进人们对亚马逊地区的气候动力学的理解,从而减少森林砍伐,阻止这里从一个“净碳汇”向一个“净碳源”过渡。

在接受《科学》杂志采访时,Lovejoy 表示,“不协调的基础设施和水循环之间存在交集。通过蒸腾作用,亚马逊雨林制造了自己一半的降雨。而森林砍伐会破坏这里的水循环,进而影响到气候体系。2005 年,2010 年和当前的干旱,正是潜在临界点的标志。”

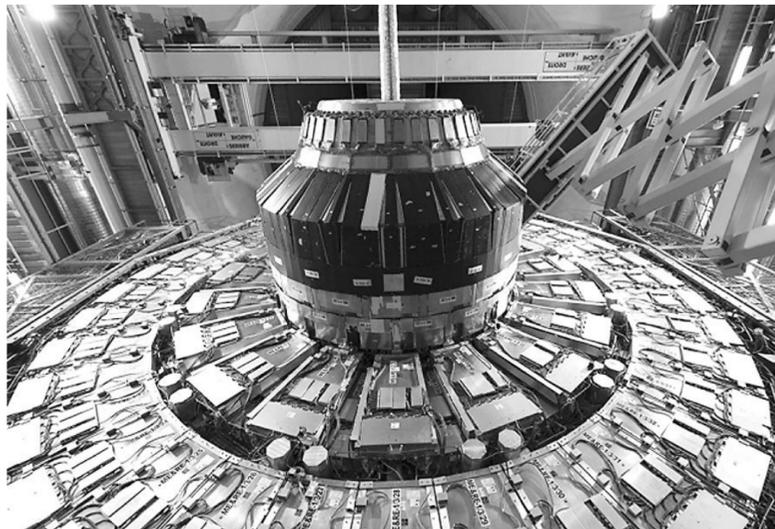
有统计显示,由于人为因素,从 2003 年 8 月到 2010 年 8 月,巴西亚马逊地区的热带雨林减少了约 20 万平方公里,而与 400 年前相比,亚马逊热带雨林的面积整整减少了一半。据分析,如果继续无节制地破坏亚马逊雨林,到 2020 年,雨林将达到退化的临界点,水土流失将达到最强级别,泥石流等自然灾害将会更加频繁,并且每年将有超过 0.3 万平方公里的 20 厘米厚表层土被冲入大海。

“有预计称,森林砍伐达 40% 是临界点。我认为合乎情理的是,当雨林砍伐约为 20% 时,临界点就会到来。”Lovejoy 说。他还表示,对于亚马逊地区开发而言,如何设计可持续的基础设施和更好地理解生物多样性分布格局十分重要。

实际上,为了保护亚马逊雨林,早在 2011 年,巴西亚马逊研究所就提出了“REED 机制”,即“减少砍伐森林和森林退化导致的温室气体排放”。巴西还将进一步保护亚马逊地区的生态环境,以防止乱砍树木、乱开采矿和无计划农业占地等行为。(张章)

中国、日本,还是 CERN

下一台大型强子对撞机花落谁家



大型强子对撞机是否发现了粒子物理学标准模型之外的现象还有待观察。

图片来源:Harold Cunningham/Getty

后再作决定。

日本高能加速器研究机构(KEK)总干事 Masanori Yamauchi 表示,这意味着该专家组尚未被建造 ILC 应当无须顾及 LHC 发现了什么的论据所说服。Yamauchi 作为 ICHEP 专家组成员,参加了一场关于未来设施的研讨会。“这就是它们的声明背后隐藏的立场。”

如果 LHC 发现了新现象,它们将为 ILC 研究添加更多“素材”,并且将大大强化建造高精度机器的理由。

美国物理学家早就支持建造直线对撞机。Yamauchi 介绍说,由 MEXT 和美国能源部组成的联合小组正在讨论减少 ILC 开支的方法。目前,预估的 ILC 开支为 100 亿美元。虽然将开支

减少约 15% 是合理的,但在正式同意建造 ILC 之前,日本还需要来自其他国家的资助承诺。

紧紧追随日本的是一个中国团队。在发现希格斯玻色子的几个月后,由中科院高能物理研究所所长王贻芳领导的一个物理学家团队提出了在本世纪 30 年代建造对撞机的计划。该对撞机也受到国际社会的部分资助,并且聚焦对希格斯玻色子和其他粒子进行的精确测量。

这台 50~100 公里长的环形正负电子对撞机不会达到 ILC 的能量,但它需要创建一个通道,使质子-质子对撞机(和 LHC 相似,但要大很多)以显著降低的成本建造出来。

王贻芳在 ICHEP 上介绍说,他和团队将继续研发该项目,同时其他筹资渠道也保持开放。目前,该团队计划集中精力提高国际社会对该项目的兴趣。

未来,利用中国正负电子对撞机作为大型质子-质子对撞机基石的选择会影响到 CERN 建造周长为 100 公里的环形机器计划。直到本世纪 30 年代中期,CERN 将会一直忙于提高 LHC 质子束密度而非能量的升级。届时,中国或许已经有了建造质子-质子对撞机的合适通道,从而使 CERN 更难获得针对“超级 LHC”的资助。

在 ICHEP 上,CERN 总干事 Fabiola Gianotti 提出了一个过渡想法:通过到 2035 年左右建立新一代超导磁体,将 LHC 的能量加大到超出现有设计。Gianotti 表示,这将有限提高 LHC 的能量——从 14 兆兆电子伏(TeV)增加到 20 TeV。如果 LHC 在 14 TeV 发现了新的物理学现象,那么这将拥有强有力的科学证据。同时,其 50 亿美元的开支将由 CERN 常规预算之外的经费支付。(宗华)