

老鼠不脏 实验难做

有菌模型或更适合人类疾病研究

在2月一个温暖的早晨, Mark Pierson 驱车20分钟来到美国明尼阿波利斯的一家大型宠物店。作为明尼苏达大学的免疫学家, Pierson 经常到这里买小鼠。这次 Pierson 想要体型较小的小鼠, 因为它们通常比较年幼, 而且可能都携带了他想要的东西: 细菌。

这些小鼠即将进入美国监控最严密的实验室, 这里通常研究肺结核和基孔肯雅病毒等危险病原体。这些从宠物店购买的小鼠虽然可能不会造成严重的人类感染, 但它们携带的病原体会对实验室中数百只其他小鼠造成严重威胁。

它们很快就有了新室友, 每只都会与一群黑色的实验室小鼠混养在一起, 共享食物、水、窝, 以及最为重要的——病原体。之前, 这些实验小鼠一直被饲养在一个极其洁净的环境中, 没有接触过大多数病原体, 所以其中一些在和宠物店小鼠混养后会生病、死亡。活下来的实验小鼠将形成类似于野生小鼠的强大免疫系统, 同时可能也更接近人类。

Pierson 的做法实际上并不符合实验室规则。50多年来, 科学家一直在努力使实验室小鼠变得更洁净。现在的大多数实验室消毒动物的笼子、水和食物。明尼苏达大学的免疫学家、Pierson 所在实验室的负责人 David Masopust 指出, “我们竭尽全力避免小鼠接触到自然环境中的感染”。这些努力很有成效: 随着病原体等复杂因素得到控制, 小鼠实验的结果变得越来越稳定。

但大量研究表明, 这种洁净度是有代价的——啮齿动物无法建立健全的免疫系统。这些纯净的实验小鼠不再是人类免疫系统的可靠模型, 因为人类生活在充满微生物的世界里。因此, 一些在小鼠模型上大获成功的新疗法和疫苗可能不适用于临床。虽然目前没有明确证据将临床试验的失败归因于实验小鼠过度干净, 但 Masopust 认为洁净的人造环境一定有影响。

根据一项研究的估计, 90% 进入临床试验的药物会失败。Masopust 说: “你不得不怀疑, 过度洁净的实验环境可能对实验产生了影响, 令人被误导。”

Masopust 等人正在开发带菌模型, 以便更好地模拟免疫系统在自然界中的建立过程。但饲养这些带菌小鼠可能会有风险。密苏里大学微生物组研究人员 Aaron Ericsson 指出, 宠物店里的小鼠携带大量病菌, 最可怕的就是这些小鼠可能造成大规模感染。

加点细菌

Masopust 在十多年前就开始考虑小鼠洁净度带来的问题。实验小鼠的免疫组成与人体的免疫组成之间存在的巨大差异令他感到震惊。当时, 许多研究人员认为这是遗传学上的差异造成的, 但 Masopust 怀疑, 部分原因可能在于实验小鼠的生活环境。

为了找到答案, Masopust 开始比较实验室小鼠、宠物店小鼠以及谷仓里野生小鼠的免疫组成。在实验室小鼠的血液中, 抗癌和抗感染的记忆 T 细胞, 即接触过病原体的免疫细胞非常少。而这些记忆 T 细胞则广泛存在于人类、野生小鼠和宠物店小鼠的各个组织中。总体而言, 实验室小鼠的免疫系统似乎非常“原始”, 更接近人类婴儿而非成人的免疫系统。



图片来源: Gosia Herba

Masopust 怀疑感染史具有重要作用。因此, 他认为可以通过将实验室小鼠暴露于感染因子下诱导其免疫系统发生变化。如果实验室小鼠的问题在于过于洁净, 那么或许可以试着让它们变脏。

他将一只宠物店小鼠放入一个装有几只实验小鼠的笼子里。实验小鼠会感染上宠物店小鼠携带的各种病原体。与 Masopust 合作的明尼苏达大学免疫学家 Stephen Jameson 指出, 这种混养方式“会让传统实验室小鼠更贴近人类可能具有的正常免疫过程”。

然而研究人员遇到的一大难题是不知道该在哪里养这些带菌的小鼠。Masopust 说: “我最不想的就是污染同事的小鼠。”当他第一次与动物饲养人员讨论这一实验时, 大家都很紧张。

但幸运的是, 明尼苏达大学当时正准备在 Masopust 的实验楼里建造一个高度隔离的实验室——专为生物安全三级 (BSL-3) 研究而设计, 这意味着它能够安全地隔离人类致病菌。同时, 它也可以防止带菌小鼠将病原体传播给其他小鼠。

Masopust 等人设法申请到了一个房间。现在, 这个房间里共有 500 只小鼠, 每只笼子里混养着几只洁净的实验室小鼠和一只脏兮兮的宠物店小鼠。在与宠物店小鼠混养一个月后, “变脏”的实验小鼠开始表现出很多与野生小鼠和宠物店小鼠一样的免疫特征。它们比实验小鼠具有更多的分化记忆 T 细胞, 并且还发育出了组织驻留记忆 T 细胞。

来自野外

其他研究人员则从宠物店以外的地方寻找脏小鼠。马里兰州糖尿病、消化和肾脏疾病研究所 (NIDDK) 免疫学家 Stephan Rosshart 驱车几百公里去马厩捕捉野生小鼠。

Rosshart 于 2013 年加入了 NIDDK 免疫学家 Barbara Rehermann 的实验室。二人仔细阅读微生物组相关文献, 发现微生物组对免疫系统有巨大的影响, 但大多数论文都是基于两种实验小鼠的对比研究: 一些携带来自实验室的微生物组, 另一些完全没有微生物组。Rosshart 想知道如果他给实验室小鼠添加野生小鼠的微生物组会发生什么, 或许这将保留实验室小鼠的遗传背景, 但却使其生理更接近野生小鼠。

Rosshart 对野生微生物组供体有特殊的要求: 成年小鼠, 与实验室小鼠基因相似, 没有病原体从而不会污染美国国立卫生研究院的其他小鼠。每天早上, Rosshart 都会开车去 3 到 10 个谷仓, 检查 100 多只捕鼠器, 然后将抓到的小鼠带回研究院。随后, 他会解剖这些小鼠, 并且保存它们的组织和粪便。到了晚上, 他沿原路线捕捉更多小鼠。

最终, Rosshart 一共处理了 800 多只小鼠, 他和同事从中选出 3 只遗传背景适当且没有病原体迹象的小鼠。他们将这几只小鼠粪便中的微生物转移到怀孕的无菌小鼠身上。当后者分娩时, 它们会将微生物传给幼崽。该团队将这些小鼠与从已消毒的实验室环境中获得微生物组的无菌小鼠进行了比较。

虽然更“野生”并不总会带来更强的抗感染能力, 但带菌小鼠模型让研究者很兴奋。这些“脏”小鼠使研究者能够探索在正常小鼠模型中无法发现的保护性免疫的不同机制。

广泛应用

但研究人员还不知道哪些模型最适合用于研究哪些问题。例如, 在 Masopust 的研究中, 每组实验小鼠获得不同的病原体组合。而在 Virgin 的设计中, 小鼠则获得了明确的一组病原体, 但其对免疫系统的影响并不明显。

英国爱丁堡大学的免疫学家 Eleanor Riley 指出, 这些模型都不能完全复制大自然中的真实情况。她说: “我认为我们需要更多与生态学家和动物学家合作, 共同研究现实环境, 如果单纯采取简化的方法会存在一定风险。”

另一方面, 虽然野生微生物组模型解决了许多有关病原体接触的问题, 但正如 Rosshart 所知, 捕获野生小鼠是极其麻烦的事情。

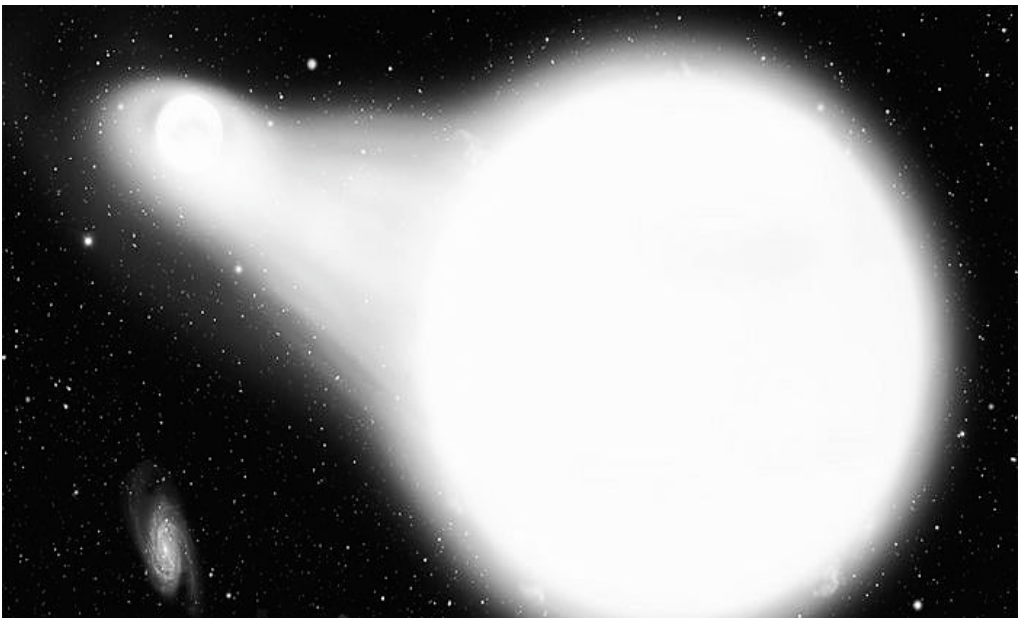
带菌小鼠模型是否比标准的实验小鼠更能代表人类的状况, 进而为药物开发提供更好的测试基础, 还有待进一步观察。

其他实验室也开始饲养“脏”小鼠。去年 12 月, 西雅图贝纳罗亚研究所免疫学家 Daniel Campbell 获得了一笔资助, 用于构建带菌小鼠模型。Campbell 表示构建混养小鼠模型非常具有挑战性, 但是值得。他说: “我认为很多人都会感兴趣, 并且愿意进行相关尝试。”

(唐一尘编译)

天空中最快的星

研究发现其或为另一星系入侵者



快速移动的白矮星可能是两颗白矮星合并前刚好发生的超新星爆发的“幸存者”。

图片来源: DAVID A. AGUILAR/CFA

理论。当白矮星吸收来自伴星的物质直到其变得足够重从而将核心处的碳原子核融合时, 热核爆炸便会被触发。但伴星的身份一直扑朔迷离。在一种情景下, 白矮星从普通恒星那里“窃取”物质。而在 Shen 最青睐的情景下, 两颗白矮星在合并前会相互旋转在一起并且加速。其中一颗获得多到足以爆发的物质, 另一颗则像奥运会链球比赛中的球一样被释放到太空中。

为寻找这些“幸存者”, Shen 带领的团队仔

细分析了盖亚卫星针对拥有最高横向运动的恒星的调查结果。随后, 他们将这些候选恒星同位于加州、加那利群岛和南非的地面望远镜进行了核对, 从而对恒星类型进行分类并且获得其失去的径向速度。在 24 小时内, Shen 团队发现了可能刚好符合要求的 3 颗白矮星。其中一颗以每秒 2400 公里的速度移动。这使其成为银河系中移动最快的天体之一。近日, 研究人员在一篇发表于预印本库 arXiv 的文章中报告了这些发现。

该团队还让这些恒星“倒回”至 10 万年前。其中一颗可追溯到附近超新星残骸——此前爆发产生的碎片云, 从而加深了两者之间的关联。“从观测上说, 这是一个很棒的结果。” 俄亥俄州立大学天体物理学家 Kris Stanek 表示。不过, 他认为, 理论学家仍需要更多时间考虑 Shen 提出的情景。

另一个由荷兰莱登大学研究人员 Tommaso Marchetti 带领的团队也分析了盖亚卫星数据, 以寻找符合另一种银河系暴力事件的快速移动的恒星。4 月 27 日, 他们在 arXiv 上报告称发现了 28 颗这样的恒星, 其中一些正加速离开有巨大黑洞潜伏的银河系中央。理论上, 这种黑洞的强大引力能扰乱离得太近的双星系统, 从而使一颗恒星以每秒约 1000 公里的速度飞驰离去。这足以逃脱银河系自身的万有引力。

不过, 在 Marchetti 发现的恒星中, 有两颗可追溯到银河系外的 LMC。另一颗被称为 HVS3 的恒星提供了更加明显的例子。它被发现于 2005 年, 并且被怀疑靠近 LMC。英国萨里大学天文学家 Denis Erkal 领导的团队在一篇 4 月 26 日发表于 arXiv 的文章中称, 盖亚卫星数据显示, HVS3 来自 LMC 核心。它穿行速度非常快, 以至于可能被一个属于 LMC 但此前未被探测到的中央黑洞踢出。

“这个结论很重要。”帮助分析盖亚卫星数据的剑桥大学博士生 Douglas Boubert 说。天文学家知道所有大型星系都拥有大黑洞, 但并不清楚有多少像 LMC 这样的小星系也拥有大黑洞。寻找更多从 LMC 中被喷射出来的天体将有助于测量黑洞, 并且可能证实 Boubert 的“驱动嫌疑”理论: 银河系中相当多的超高速“恒星”来自一个完全不同的星系。(宗华编译)

科学线人

全球科技政策新闻与解析

英国强力资助机构 初具规模



Mark Walport 掌舵英国研究与创新理事会, 这是监管每年 60 亿英镑研究经费的政府机构。

图片来源: Tim Scrivener

英国新成立的统一资助机构发布了第一个战略大纲。这份期待已久的文件让英国研究人员得以深入了解这个庞大的资金机构将如何运作, 该机构掌握着 60 亿英镑的预算。

英国研究和创新理事会 (UKRI) 是该国这几十年来研究政策中的最大变革的核心。从 2015 年开始, 英国政府开始实施一项计划, 把原来用于研究和创新提供公共资助的 9 个机构整合到一个机构之下。它还承诺将对科学开支做出空前支持, 并让一批有影响力的前公务员掌舵该机构运行。

5 月 14 日发布的 UKRI《战略计划书》中明确表示, 该机构将负责实现政府雄心勃勃的研发支出目标, 从制定产业战略着手, 希望借此投资科研, 提振英国经济。它还概述了一项叫作“战略优先基金”的新资金来源, 该基金将支持跨越不同学科边界的研究, 以及与政府需要息息相关的研究。它还让资助者能够对新出现的研究需求迅速作出反应。此外, 该文件还介绍了一项早期职业资助计划, 该计划将为青年科学家提供最多可达 7 年的资金支持, 让他们有时间和空间解决重要问题。

但该计划书回避了一个问题, 资金在该庞大机构的各组成部分之间将如何分配。研究人员热切地期待这方面的细节, 因为他们担心一些学科可能会被淘汰。

UKRI 首席执行官 Mark Walport 说, 该机构现在的工作是就如何最好地花费研究资金向政府提供建议。他表示: “我们不会一夜之间突然爆发一场革命, 也不会让资金大幅波动。”

Walport 补充说, 研究人员可能不会看到他们的日常工作会发生任何立即的变化。但随着时间的推移, UKRI 将开始审查各个研究委员会的拨款申请程序, 以了解如何最好地协调它们。

此次计划书的公布标志着长达 1 年的过程的开始, 其中包括与研究团体和更广泛的公众进行磋商, 从而对该机构如何运行制定更详细的计划。

谢菲尔德大学科学政策研究员 James Wilsdon 表示, 目前尚不清楚 UKRI 将如何让研究人员和创新人员参与到其全面战略的发展中。但他补充称, 英国科学将首次拥有可以与政府政策制定者进行对话的统一声音, 这对于实现其雄心勃勃的支出目标至关重要。(冯维维)

美任命神经学家 掌舵能源部科学办公室



位于华盛顿特区的美国能源部总部。

图片来源: DOE

美国总统唐纳德·特朗普 5 月 18 日宣布, 将提名能源部 (DOE) 技术商业化项目的一名高级官员, 也是前总统巴拉克·奥巴马领导下的一名白宫工作人员, 领导 DOE 的 60 亿美元的科学办公室。该办公室是美国物理科学的主要资助机构, 并支持由学术和商业研究人员广泛使用的一系列设施。

Chris Fall 在夏洛茨维尔弗吉尼亚大学获得神经科学博士学位, 现为 DOE 高级能源研究计划署 (ARPA-E) 首席副主任, 该机构负责促进将有潜力的研究成果转化为商业产品。

在加入 ARPA-E 之前, Fall 曾在 6 年时间里担任过海军研究办公室的各种职务, 其中包括在奥巴马领导下的白宫科学技术政策办公室 (OSTP) 工作过 3 年。据白宫的一份声明称, 他在 OSTP 曾担任国防项目助理主任, 随后担任国家安全和国际事务司代理主管。他是为数不多的从奥巴马时代的 OSTP 官员顺利过渡到特朗普政府的官员之一。

据白宫透露, Fall 曾获得伊利诺伊州埃文斯敦西北大学凯洛格管理学院的工商管理硕士学位。Fall 还是“芝加哥伊利诺伊大学生物工程和解剖学及细胞生物学部”的一名教员, 曾在加州大学戴维斯分校理论动力学研究所和纽约大学神经科学中心做过博士后。DOE 网站称: “Fall 的科研范围包括研究神经元能量生成的弹性, 以及测量和建模细胞能量生成和细胞信号系统之间的耦合。” (晋楠)