

# “猎手”们如何追踪丙肝病毒

## ——解读2020年诺贝尔生理学或医学奖成果

据新华社 人类的生存发展史也是一部与病毒的“斗争史”。肝炎就是人类长期面临的最严重健康挑战之一。

所幸的是,经过几代科学家的探索,人类已摸清几种肝炎病毒的“全貌”,并开发出有效的预防和治疗手段。今年诺贝尔生理学或医学奖就授予了在发现丙型肝炎病毒方面做出卓越贡献的三位“病毒猎手”——哈维·阿尔特、查尔斯·赖斯和迈克尔·霍顿。

血源性肝炎具有高发病率和致死率,每年造成全球百万人以上死亡,还会引发肝硬化和肝癌,给患者带来更多难以忍受的长期病痛。尽管酗酒、环境毒素以及自身免疫系统疾病等因素也会导致肝炎,但最主要病因还是病毒感染。

早在20世纪40年代,科学家就发现了两种主要的病毒性肝炎。其中,甲型肝炎主要通过被污染的水或食物传播,病程较为急性,对病人长期影响相对较小;而另一种肝炎主要通过血液和体液传播,会导致慢性感染,最后发展为肝硬化和肝癌,是更严重的威胁。这种慢性肝炎还特别“狡猾”,会悄悄感染健康人,多年后才引发严重并发症。

20世纪60年代,美国科学家巴鲁克·布隆伯格发现乙型肝炎病毒会导致后一种血源性肝炎,并因此获得1976年诺贝尔生理学或医学奖。但是,病毒性肝炎的病原体研究似乎还有一块“缺失的拼图”。当时,阿尔特正在美国国立卫生研究院研究经输血感染肝炎的病人。他有了令人担忧的新发现:排除了甲肝病毒和乙肝病毒感染后,仍有大量肝炎病例存在,这是否意味着还有未知的病原体?

阿尔特和同事进一步研究发现,这些肝炎患者可以把疾病传染给黑猩猩——人类之外唯一的易感宿主,

这种未知病原体还具有病毒的特征。他们因此定义这种慢性病毒性肝炎为“非甲型非乙型”肝炎。这也是阿尔特被授予今年诺贝尔奖的主要成就。

接下来,明确鉴定出这种新型肝炎病毒至关重要。科学家为此努力了10年,传统病毒“猎捕”方法均以失败告终,直至霍顿通过对感染者血清抗体的分析成功确认了新型病毒的存在。霍顿和同事发现,这是一种新型的核糖核酸(RNA)病毒,命名为丙型肝炎病毒。慢性肝炎患者体内存在的相关抗体也表明,这正是之前那块“缺失的拼图”。

而第三位获奖者赖斯的贡献在于回答了另一个重要问题:仅病毒本身就能引发肝炎吗?为解答该问题,科学家需要研究病毒是否能够复制并引发疾病。赖斯和同事怀疑,丙肝病毒基因组末端一个未知区域可能对病毒复制起重要作用。利用基因工程技术,赖斯制造了包含这一未知区域的丙肝病毒RNA变异体,并将其注射到黑猩猩肝脏中。随后,黑猩猩血液中检测出病毒,其病理变化也与人类慢性肝炎患者相似。

至此,“猎手”们找到了丙肝病毒导致血源性肝炎的全部证据。

评奖委员会当天在新闻公报中说,得益于三位获奖者的发现,如今已可以通过高灵敏度血液检测来发现丙肝病毒,基本消除了许多地方的“输血后肝炎”,大大改善了全球健康状况。他们的发现还加速了抗丙肝病毒药物研发,并在人类历史上首次治愈了丙肝,为在全世界人口中根除这种慢性肝炎带来希望。当然,为实现这一最终目标,还需要国际合作,在全世界范围内推进血液检测并提高抗病毒药物的可及性。 ■彭茜

# 重写生命密码的工具

## ——解读2020年诺贝尔化学奖成果

据新华社 2020年诺贝尔化学奖7日授予两名女科学家,以表彰她们在基因组编辑方法研究领域作出的贡献。这里的基因组编辑方法,指的正是当下热门的CRISPR/Cas9基因编辑技术。

脱氧核糖核酸(DNA)是重要遗传物质,它呈螺旋缠绕的双链结构,在DNA链条上含有遗传信息、具有某种功能的DNA片段就是基因。基因编辑技术可以断开DNA链条,对其进行改动,然后重新连接,就像人们写作时编辑文字那样。由于对DNA链条有剪辑操作,因此该技术被形象地称为“基因剪刀”。

基因编辑技术早在20世纪90年代就已出现,但曾经非常耗时,甚至难以完成。利用CRISPR/Cas9基因编辑技术,可在几周内时间改变生命的密码——DNA。

CRISPR全名为“成簇的、规律间隔的短回文重复序列”,是细菌防御病毒侵入的一种机制。2012年法国科学家埃玛纽埃勒·沙尔庞捷和美国科学家珍妮弗·道德纳发表研究指出,她们开发出CRISPR/Cas9基因编辑技术。这项技术随后成为生物医学史上第一种可高效、精确、程序化修改细胞基因组包括人类基因组的工具。这种技术就是以核糖核酸(RNA)做向导,把Cas9酶带到相应的位置,然后用这种酶切割病毒DNA。

相比此前的技术,CRISPR/Cas9技术具有成本低、易上手、效率高等优势,使得对基因的修剪改造“普通化”,因此风靡整个生物学界。科学界普遍认为,这是21世纪以来生物技术方面最重要的突破。这一技术曾三度入围美国《科学》杂志年

度十大突破,并且在2015年被该杂志评为年度头号突破。

就像在科学领域时常发生的“偶然”那样,“基因剪刀”的发现过程也出乎意料。沙尔庞捷在研究化脓性链球菌时,发现了一种未知分子——tracrRNA。她的研究显示, tracrRNA是细菌的古老免疫系统“CRISPR/Cas”的一部分,能够通过切割病毒的DNA来使病毒“缴械”,从而消除其危害。

沙尔庞捷2011年发表了上述研究成果。同年,她与道德纳开始合作研究。在一次具有划时代意义的实验中,她们对“基因剪刀”进行改造。在天然形式下,这种“剪刀”能够识别出病毒中的DNA。但是沙尔庞捷和道德纳发现能对“剪刀”施加控制,这样一来就能在任何预先设定的位置切割任何DNA分子。一旦DNA被切割,那么重写生命的密码就变得简单了。

此后,“基因剪刀”技术的利用次数呈爆炸性增长。在基础科研领域,随着这一技术的应用,涌现出很多重大成果。例如植物研究者开发出能够耐霉菌、害虫和干旱的作物;在医学领域,与该技术相关的癌症新疗法临床试验正在开展,治愈遗传性疾病有望成为现实。

总的来说,“基因剪刀”技术为生命科学研究开启了一个新时代,并从很多方面造福人类。诺贝尔化学奖评选委员会7日在新闻公报中说:“这个基因编辑工具拥有巨大能量,会影响到我们每个人。它不仅在基础科学领域引发了变革,还产生了很多创新性成果,并将带来具有独创性的新治疗方法。” ■张晓茹



# “抗体鸡尾酒疗法”是何原理

据新华社 美国总统特朗普2日凌晨在社交媒体上说,他和夫人梅拉尼娅的新冠病毒检测结果呈阳性。当天晚些时候,白宫医生肖恩·康利说,特朗普接受了“抗体鸡尾酒疗法”。

康利在一份声明中说,在特朗普被确诊感染新冠后,作为预防措施,特朗普接受了美国再生元制药公司的多克隆抗体治疗,单剂量8克。此外,他还服用锌、维生素D、法莫替丁、褪黑素及阿司匹林。

这种抗体鸡尾酒疗法是什么原理?效果如何?

据再生元制药公司官网介绍,这种名为REGN-COV2的疗法是由两

种单克隆抗体 REGN10933 和 REGN10987 构成,旨在阻断新冠病毒感染人体的过程。这两种抗体以非竞争方式与新冠病毒刺突蛋白的关键受体相结合,二者组合使用,可降低变异病毒躲避单抗治疗的能力。

9月29日,再生元制药公司公布了该疗法临床试验的早期结果。结果显示,这种疗法降低了病毒载量,缩短了新冠非住院患者症状缓解的所用时长。对于自身对新冠病毒未产生有效免疫应答的患者,该疗法的效果最为明显。

再生元制药公司最初招募了275名新冠非住院患者参与试验。这些患者被随机分成3组,分别接受了单

次8克剂量(高剂量)的抗体鸡尾酒疗法静脉注射,单次2.4克剂量(低剂量)的该疗法静脉注射,以及安慰剂。治疗前,研究人员对患者进行相关血清检测,以确定他们自身是否已产生抗体。

试验结果显示,接受安慰剂的血清阴性患者症状减轻的中位时间为13天,接受高剂量疗法的患者为8天,接受低剂量疗法的患者为6天。两种剂量的抗体鸡尾酒疗法均耐受性较好。

再生元制药公司表示,除了对新冠非住院患者进行临床试验外,其科研人员正对住院患者使用抗体鸡尾酒疗法的效果进行研究。 ■谭晶晶

# 他们“看到”了黑洞

## ——解读2020年诺贝尔物理学奖成果

据新华社 2020年诺贝尔物理学奖颁给了三位获奖者,因为“他们发现了宇宙中最奇异的现象之一——黑洞”。

英国物理学家罗杰·彭罗斯证明黑洞是广义相对论的直接产物。德国科学家赖因哈德·根策尔和美国科学家安德烈娅·盖兹则发现,在我们银河系的中心,有一个看不见的、质量极大的天体控制着周边恒星的轨道,目前对这个天体的唯一解释就是一个超大质量黑洞。

爱因斯坦提出的广义相对论颠覆了传统的空间和时间概念。他的方程式预言了黑洞的存在:大质量的天体会使空间弯曲、时间减慢,一个超大质量的天体甚至能吞噬光线,从而形成一片“绝对黑暗”的空间,这就是黑洞。值得一提的是,爱因斯坦本人并不相信黑洞真的可以存在。

然而,在爱因斯坦去世10年后,彭罗斯用巧妙的数学方法论证了黑洞可以形成,并对其进行了详细描述:在黑洞的核心隐藏着一个奇点,它的时空曲率无穷大,密度也趋于无限大。一旦物质开始坍塌,就没有什么能阻止坍塌的继续,所有物质只能沿一个方向走向奇点。这是一条通往时间尽头的“单行道”。

彭罗斯这篇开创性的论文发表

于1965年1月,至今仍被认为是自爱因斯坦以来对广义相对论最重要的贡献。现在,黑洞的中心存在奇点已成为科学界的普遍认识。

黑洞引力非常强大,甚至连光线也无法逃逸,没有光线射出的边界称为“事件视界”。直接窥视黑洞是不可能的——黑洞所有的秘密都藏在它的事件视界内。但是,星星为孜孜以求的科学家们指明了方向。

利用恒星的轨道作为向导,根策尔和盖兹提出了迄今最有说服力的证据,证明银河系中心隐藏着一个看不见的超大质量天体。

100年前,美国天文学家哈洛·沙普利首先确定了银河系的中心,即射手座(又称人马座)方向。但直到20世纪90年代,随着更大、更先进的天文观测设备出现,科学家们才得以对银河系中心进行更系统的研究。

根策尔和盖兹分别领导一个研究小组,自上世纪90年代初以来一直试图透过尘埃云观测银河系中央一个名为“射手座A\*”的区域。根策尔小组最初使用位于智利的新技术望远镜(NTT),而后使用位于智利帕拉纳尔山上的甚大望远镜(VLT)。而盖兹小组则使用位于美国夏威夷冒纳凯阿山上的凯克天文台。

近30年来,根策尔和盖兹的团队不断完善观测技术,追踪观测区域内众多恒星中一批最亮恒星的运动轨迹。其中一颗恒星在不到16年的时间内完成了围绕星系中心的完整运行,科学家们得以绘制出它的完整轨道。

两个研究团队在数十年如一日的观测后得出一致结论:银河系中心存在一个质量非常大且看不见的天体,在不超过太阳系的空间中聚集了约400万个太阳的质量,使周边恒星急速旋转。对这个看不见的天体,目前唯一合理的解释就是它是一个黑洞。

2019年4月10日,由全球8台射电望远镜组合而成的“事件视界望远镜”项目拍摄到人类历史上第一张黑洞照片。被拍到的这个黑洞位于一个名为M87的星系中央,其质量是太阳的65亿倍。在不久的将来,银河系中央的黑洞“真容”可能也会显露。

诺贝尔物理学奖评委会主席戴维·哈维兰德在颁奖仪式上表示,今年获奖者们的发现为研究致密和超大质量天体开辟了新天地。但这些奇特的物体仍然提出了许多有待进一步解答的问题,并激发未来的研究。他说:“不仅有关于它们内部结构的问题,还有关于如何在紧邻黑洞的极端条件下测试我们的引力理论的问题。” ■罗国芳