

科学思路与成果

——从马传染性贫血病毒研究引起的思考

SCIENTIFIC THOUGHT AND SUCCESS

方福德

在人类和动物界,发生疾病的现象真是太繁杂了,以致有时看起来简直变幻莫测。这恰恰说明我们对疾病的认识多么有限。对疾病缺乏认识的原因主要是对发病原因不了解。不知道病因,当然很难谈得上准确、及时的诊断和治疗,充其量只能做些治标不治本的事情。除此之外,也有另一种情形:疾病发生的原因是知道的,但就是找不到有效的治疗和预防办法,此种情形说明我们对发病的规律性还没有很好地掌握,因而陷入盲目性,甚至束手无策。本文只就马群中发生的一种奇怪的疾病——传染性贫血症谈一谈我自己是怎样去认识,去思考,去研究的,得到了一些什么结果,有什么有指导意义和应用价值的启示。文中也涉及到当前人类面临的一种恶性疾病——艾滋病,并就其有关问题一并略作讨论。

在北美,每年都有大量的马死于一种由马传染性贫血病毒引起的疾病。虽然人们很清楚地知道上述病毒就是罪魁祸首,但是拿不出任何办法来对付它。无独有偶,在人类,一种可怕的疾病正在世界上蔓延,特别搅得西方世界日夜不得安宁,它就是艾滋病。现在已经证实,艾滋病也是由一种病毒所致。不幸的是如何对付这种病毒,科学家却一筹莫展,至今仍找不到有效的治疗和预防方法。科学家并不是没有去攻打这类“医学堡垒”,他们可以说是殚精竭虑,不惜一切去战斗。他们花巨资去作流行病学调查,从大量化学药和植物药中筛选有效药物,他们也已试过医学界公

认的对付病毒的锐利武器——疫苗,等等。所有这一切努力,迄今仍然收效甚微。至此,人们应该问一个“为什么”了。为什么?以笔者之见,看来主要在于我们的思路可能有些问题。在号称“知识爆炸”的现今,使我们在科研中多少有些习惯于采用现成的理论、学说、概念和常规的工作路线;习惯于根据文献资料作些逻辑推理,而往往不自觉地缺少深一层的科学反思和独创精神。科学史本身一再证明,科学家最重要的素质是科学的思索,没有这种思索,其他的一切都谈不上。

笔者出于对这类疾病的兴趣,试图从现代分子生物学的角度,在分子水平上打开一条通往制服这类疾病的道路。我首先选择马传染性贫血病毒作为突破口。考虑到借用美国的研究条件可能会更快地拿到成果,我于1985年初来到美国从事马传染性贫血病毒在致病过程中抗原性变异的研究。刚到美国时,我的美国同事刚刚在整体实验中观察到,如果把该种病毒注入受试马体内,很快就会致病,但病马的症状表现得反复无常,在不同时期,病马体温明显地出现若干个发烧高峰,最后死亡。我们知道,病毒是一种比细菌还小得多的颗粒,其结构也极为简单,只由一层外壳(蛋白质组成)包着它们的遗传物质核酸(马传染性贫血病毒属逆转录病毒,其遗传物质为核糖核酸)而成。一种如此简单的病毒,究竟凭借着什么本领使被感染的马反复无常地产生病状并最后导致死亡呢?这是整个科研思路的重要起始点。按照常规

方福德 (Fang Fu-de) 中国医学科学院基础医学研究所助理研究员,兼大连理论医学研究所副研究员,

现在美国哈佛大学Dana-Farber癌症研究所任客座助理教授。

的思路,人们比较容易考虑到病毒基因组先整合到宿主细胞基因组中,然后再利用宿主的现成条件去表达病毒基因的产物及进行自我复制。或者,把病毒作为异物看待,当其侵入机体后,机体排斥性反应失常等等。如果仅仅只是作常规的考虑,我们就不可能深入认识马传染性贫血病毒致病过程中所引发出来的反复无常的症状的原因。因此,在研究思路需要走另外的路径,即考虑存在着一种新的致病机制的可能性。“病毒抗原性变异”的可能性就在这种思考中作为新的机制提了出来。为了检验这种机制是否存在,需要在不同层次上用实验加以验证。首先是体内实验。当我们把病马第一个发烧高峰期的血清分离出来,并与用作感染的原初病毒的表面抗原作免疫学反应(中和试验)时,竟看不到任何反应的迹象,而第二个发烧高峰期的血清与第一个发烧高峰期病毒表面抗原及原初病毒的表面抗原亦均无反应。类推,其他发烧高峰期彼此之间均不存在免疫交叉反应。这使我们在整体实验中初步获得了病毒抗原性变异的证据。进一步鉴定确定,该病毒表面抗原包含两种蛋白质,都带有糖基。一种叫gp45,一种叫gp90。若把这两种蛋白质降解为肽的形式,再分析肽的谱型,发现某些肽在整个发病过程中连续地在变化着。这一结果与整体实验的结果是一致的,但在层次上向深层推进了一步,使我们在蛋白质水平上看到了一个粗线条的变化轮廓。在分子生物学概念上,蛋白质并不是遗传物质,乃是遗传物质表达的最终产物。既然蛋白质的结构有了改变,其根源显然在于与之相对应的遗传物质(核酸)的改变,即基因结构的改变。当我们把病毒核酸降解至寡核苷酸的水平,进行指纹图谱分析时,果然看到了某些寡核苷酸随病情变化而改变的事实。寡核苷酸图谱的改变为我们勾画出了该病毒表面抗原基因改变的草图。在此,判断上述改变的“量”和“质”是至关重要的。科学实验的重要特征是用“量”和“质”来描述事物的。对“量”和“质”把握程度不同,往往直接影响研究质量,甚至会发生“差之厘毫,失之千里”的后果。在上述的工作中,我们非常仔细地分析“量”和“质”的变化,最后得出基本的估计,即发生在蛋白质水平和基因水平上的改变不是全部性的,而只是局部性的,其中可能性最大的是点突变。欲证明这种估计正确与否,最有力的直接证据是测定病毒表面抗原基因的核苷酸序列(即一级结构)和gp45及gp90的氨基酸序列。为此,我们采用基因工程的方法获得了这些表面抗原基因,并把它们的一级结构全部测定出来。如果以原初病毒作为比较的基准物,可以清楚地看到,在发病过程中的任一

阶段、任一时间点上,病毒表面抗原基因均发生了点突变,点突变的程度、位置和类别彼此不同。与之相对应的表达产物——gp45和gp90的氨基酸序列也发生了相应的改变。至此,我们比较系统地在不同层次上阐明了病毒抗原性变异的分子基础,搞清了它的机理。

应该说,这一工作本身所获得的结果虽然有限,但却含有新意,它是新的科研思路所得到的成果。进一步说,它还具有一定的理论意义和实际应用的价值。在理论上,它可能预示基因的点突变是达到抗原性变异的有效途径和普遍规律。突变无疑需要能量,象病毒这样简单的个体,自身并不具备完善的能源系统。在这种情况下,它一方面必须进行自身的点突变,以避免被跟踪追击;一方面又必须节省能量,以消耗最少的能量来从事一切必须的活动,以达到最终的目的,因此最好的途径是进行小规模、多样化的改变,不必对整个基因进行大改组。这也许正是病毒进行自我保护的本能,不过它符合最低耗能的规律。点突变是一种重要的生物学现象,在某些情况下,会产生出好的结果,在另一些情况下也可能产生不好的结果,如使人类罹致疾病,使动植物产生病变等。现在我们尚不完全明白,在生物界为什么有的个体会在特定基因的一定位点上发生点突变。在这里,考虑能量状态是十分重要的。能量状况与基因的结构(包括一级结构和空间结构)密切相关,当二者达到合适的匹配时点突变就会发生。因此,我们似应当把目前通用的“结构——功能”的研究概念扩大到“能量—结构—功能”的概念。后者更接近生物体内的实际运作机制。

此外,在人们的现有概念中,病毒进行自我复制是确定无疑的事情,而且这种复制是以它原来基因的版本全盘复制的。从马传染性贫血病毒的研究中则看到,其表面抗原基因处于经常性改变之中,这至少说明存在一种不完全复制或非全盘复制的机理,这就进一步开阔了我们的视野。从上述研究中得到的新思路、新启示某些实际应用可能具有一定的指导作用。我们发现,在马传染性贫血病毒的表面抗原基因中,有一个区域(核苷酸序列)在病毒致病过程中始终不发生任何改变。因此,这一段序列可用作制备抗马传染性贫血疫苗的基础,因为这段基因序列所产生的多肽可能具有通用的抗原性。说来很巧,当我们把马传染性贫血病毒基因组的核苷酸序列(包括表面抗原基因、核心结构蛋白基因和聚合酶基因的序列)和人艾滋病病毒基因组序列一起输入计算机进行比较时,很惊讶地发现二者竟在很大部分序列上是相同的。与此同时,美国也有一些研究小

组发现,艾滋病病毒侵入人体后也产生抗原性变异过程。这是迄今人类未能征服艾滋病的关键性原因。艾滋病病毒在致病过程中其表面抗原基因中也有一段核苷酸序列是不改变的。因此,我们的研究结果也为艾滋病的防治提供了理论和实验依据。如果用基因工程的方法把马传染性贫血病毒或人艾滋病病毒表面抗原基因中那段不改变的序列拿出来,再与合适的载体连接,并促其表达与这段序列相对应的多肽链,有可能制备出有效的疫苗。我们研究小组由于进行了上述一系列颇具新意的研究工作,不久前又得到了一笔巨额的科研经费(150万美元),用于抗人艾滋病病毒疫苗的研究和制备。就研制疫苗而言,我们的思路有三条:1. 利用不发生点突变的那段基因序列进行基因重组和表达,以获得相应的多肽,已如上述。2. 直接由合成机合成与上述不变序列相对应的多肽来试制疫苗,此法可能在分离、纯化所需的多肽的方面减少很多困难(第1条途径就有这类困难),它也省去表达这一步,在技术上得到了简化。此外,在缩短研制周期方面也有明显优点。3. 制备多元疫苗,即将各种变异的病毒表面抗原基因用合适的方式连接起来,并与适当的载体重

组。这样的重组体表达出来的产物将是多种抗变异病毒的蛋白质,因而可获得多元疫苗。可以想见,多元疫苗在提高抗病毒的成功率上具有很大的优势,因为它可以在不同的时间点上阻止病毒继续变异,只要病毒不处于最后时间点之后,都可被消灭。值得指出的是,这些途径看起来象是实际应用性和技术性问题,但实际上它更包含着一种新思路、新理论的探讨。因为研制这类疫苗本身就包括理论的探讨和实际制备过程,二者交叉在一起,很难区分开来。而新思路、新理论的突破,必将为某些疫苗的研究打开全新的前景。

大自然赐给人类优越的环境和条件,同时也给人类带来疾病。近年来,随着科学的进步,人类对有些疾病的防治能力显著增强,使不少疑难疾病更突出地困扰生物医学工作者,给他们留下了一段追赶的距离。不过一旦人们认识疾病的思路符合客观规律时,征服疾病的日子也就快来到了。象马传染性贫血病毒和人艾滋病病毒产生抗原性变异的现象,在数年前还鲜为人知,对它们的防治更无从下手,如今不是在理论探讨上已理出个头绪,在实践上已知道如何去做了吗。

科技动态

美国发展第三代核武器

1987年2月3日在美国内华达州沙漠试爆的一个核装置,威力很小,约等于40吨TNT,只有投在广岛那颗原子弹的0.2%的威力。如果这个核装置放在太空的一个一端封闭的短管子内,管子内还塞满数以千计的金属子弹,那么其威力将变得惊天动地。普通威力的核爆炸已足以将金属子弹和管子化为气体,但这个低当量的核装置则可以将子弹喷射开来,使它们的速度达到高速来福枪子弹的100倍。这些子弹可以用来对付迎面射来的导弹,在弹头还未发射之前即把导弹摧毁。

第一代的核武器是在40年代和50年代初以核裂变原理制成的原子弹。为了提高爆炸的威力,科学家又根据核聚变的原理制造成第二代核武器——氢弹。现科学家积极研究的第三代核武器,则着重精细和对付目标的能力。

目前实验的数种新武器中,有一种是以产生微波为主的炸弹,可在太空爆炸,然后产生微波将敌人的指挥中心的电路系统和电脑晶片摧毁。另一种炸弹可以将核爆的威力集中在一个很小的目标。

一种目前还在实验阶段的先进太空炸弹称为“EXCALIBUR”,可大量提高核爆的X射线。科学家的主要构思是利用这些X射线作为激发激光的能量,然后以激光摧毁在太空飞行的敌人导弹。但泰勒认为微波更为理想。微波的波长比X射线长,可干扰电器系统。跟X射线不同的地方是,微波可以从太空穿透大气层抵达地面。

国际电话电报公司和堪浓公司的电机工程师卡贝利说,一个十倍百万吨级核装置在太空爆炸,所产生的微波可以把半径2 000英里范围内的任何未加保护的电子和电器线路变成废物。因为不是所有导弹都安装在容易瞄准的井状地下仓库内,所以微波是对付敌人机动性导弹的有效方法。

第三代核武器的另一项技术是把炸弹造成固定的形状,以便爆炸威力集中于某几个方向。譬如,把一枚核弹造成盘状,核弹的大部分爆炸威力将凝聚成两个相反的锥形方向,足以摧毁某个特定目标,不殃及整个城市。