

饶子和委员:主动出击 破解病毒药靶

代表委员抗疫记

陈曦

“这次没有皱眉,而且我们是主动出击,快速反应。”第十三届全国政协常委、天津市科协主席、中国科学院院士饶子和回忆起2003年非典暴发之初,中科院领导找他进行SARS病毒蛋白(主蛋白酶)结构的研究时,他的第一反应是皱眉头。而这次,饶子和的“底气”来自于17年来团队始终和病毒“过招”,多年的科研积累,让他在这次和新冠病毒的较量中占据先机。

自今年1月至今,他领衔的应急科研攻关团队成功解析出新型冠状病毒的两个重要靶点——主蛋白酶和RNA依赖的RNA聚合酶的三维结构信息,为开发针对新冠肺炎的药物奠定了重要基础。这两项研究,3月先后在权威期刊《自然》和《科学》上发表。

17年磨一剑和病毒“硬杠”

2003年非典暴发之时,饶子和临危受命,克服各种困难,组成了一支富有战斗力的“SARS研究小组”,仅3个月就在世界上解析

了首个SARS病毒蛋白(主蛋白酶)的三维空间结构,为抗SARS药物研发提供了关键结构依据。

自那以后,饶子和及其在中科院、清华大学、南开大学、上海科技大学的团队,就和冠状病毒“硬杠”上了。今年1月初,当新冠病毒初露端倪之时,饶子和就敏锐地捕捉到熟悉的“气味”,并且主动出击,开始了与新冠病毒的第一回合较量。

在拿到新冠病毒样本的一周时间内,饶子和/杨海涛课题组就已经测定表达新冠病毒3CL水解酶(Mpro)也就是主蛋白酶的高分辨率晶体结构。

“主蛋白酶就像一个手艺精湛的裁缝,通过它的‘魔剪’,将新型冠状病毒复制必需的两条超长复制酶多肽(pp1a和pp1ab)精准地‘剪’成多个零件(如RNA依赖的RNA聚合酶、解旋酶等等),然后进一步组装成一台庞大的复制转录机器,启动病毒的复制。”饶子和介绍说,“SARS病毒的主蛋白酶之前已经被我们‘破解’,而且我们从非典后,一直没有停止对冠状病毒的研究,因此此次面对新冠病毒,我们可以快速看清它的真面目。”

当全国战“疫”打响之时,饶子和院士团队已经初战告捷。春节前夕,团队就在全世

界率先公布了新冠病毒主蛋白酶的精细三维结构信息,并实现与国内外同行实时共享。

解密病毒为新药研发指明方向

“抗新冠病毒有3个重要的药靶,一个是主蛋白酶,我们已经破解。另外两个靶点中的‘RdRp(RNA依赖的RNA聚合酶)-nsp7-nsp8复合物’是冠状病毒复制/转录机制的又一关键核心。”饶子和介绍,新型冠状病毒在入侵细胞后,便开始大量复制和克隆。RNA聚合酶作为复制机器的核心部件,是病毒得以大量繁衍的关键,因而是最重要的抗病毒药靶之一。破坏该核心设备的功能,就能阻止病毒的“传宗接代”和数目扩增,达到最终的治疗目的。

“当时瑞德西韦被认为是一个在新冠肺炎的治疗中极具前景的临床药物。但由于RdRp三维结构完全未知,因此瑞德西韦如何精确靶向RdRp的机制不明了,这都为进一步开发更有效的抗病毒药物设置了重重障碍。”饶子和说。

“之前从没有人破解出来,我们研究SARS病毒的时候也没能破解它的RdRp,所以解析新冠病毒RdRp三维结构是我们的一个最重大的目标。”饶子和介绍,他们通过冷

冻电镜破解RdRp的三维结构,虽然团队的技术水平很高,但是要把表达蛋白复合物做出来,还是有很大的难度。“只能靠反复实验,失败了再继续,没有捷径可走。”

春节只在家待了一天,大年初二一早饶子和就返回上海的实验室。“解析主蛋白酶的时候还能安稳睡觉,研究RdRp靶点的时候真是连续失眠多日,每天脑子里想的就是RdRp。”饶子和说,整个团队为了早日破解这个难题,也是通宵达旦地进行实验,并经常召开联合攻关会,反复讨论。

说起饶子和当时的着急程度,团队成员后来开玩笑说,饶老师当时急得连实验室里的苍蝇都“骂”了个遍。

最终经过上百次实验,饶子和院士团队率先在国际上成功解析新型冠状病毒RdRp近原子分辨率的三维空间结构,首次揭示了该病毒遗传物质复制机器核心“引擎”的结构特征。

看清病毒的结构,为的就是找到“破解之术”,饶子和院士团队的研究成果,为开发抗新冠肺炎的特效药开辟了新途径。饶子和表示,该结构的坐标与全世界共享,希望能和国内国际的科研人员合作,尽快开发出针对新冠肺炎的特效药,早日战胜这个人类共同的“敌人”。

曹志冬

信息化科技抗疫急先锋

本报记者 陆成宽

“您白天什么时间过来都可以,我随时都在办公室。”日前科技日报记者预约采访时,中国科学院自动化研究所副研究员曹志冬很爽快地说。

1月20日至今,曹志冬一直奋战在疫情防控科研攻关一线。作为新冠肺炎疫情防控信息化专班专家组成员,他所做的工作对快速追踪疫情动态、计算新冠病毒传播特征、评估疫情风险、预测疫情趋势、推演疫情后果发挥了重要作用。

新发疫情防控的关键是精准掌握敌情

约好上午9时30分开始采访,记者到达时,曹志冬已经工作了近3个小时。疫情暴发后,早晨6时多到办公室,晚上10时多离开,是曹志冬的工作常态。“疫情严重时,除了回家睡觉,我基本都在办公室处理疫情数据和建模分析。”他说。

曹志冬可谓传染病疫情研究领域的一位老兵。10多年来,他一直致力于非典(SARS)、甲流、手足口病、季节性流感、登革热等新发突发传染病疫情研究。新冠肺炎疫情暴发后,他很快加入新冠肺炎疫情防控工作攻关队伍。

“我对传染病疫情相关信息很敏感,出现不明原因肺炎病例后,我就一直密切关注。”曹志冬说,疫情防控科研攻关不只是在实验室里对病毒本身进行研究,新发疫情防控的关键是精准掌握敌情。他形象地比喻道,开展应急攻关,我们首先需要知道,新冠病毒到底是大力士,还是“弱鸡”。

由于新冠病毒和SARS同属冠状病毒,疫情刚暴发的时候,无论是管理人员,还是普通群众,都在比较它俩谁更“毒”。新冠病毒的传染性比SARS强吗?致死率比SARS高吗?新冠肺炎疫情的严重性会超过非典疫情吗?

在曹志冬看来,准确地判断新冠病毒的传播力与致死率,科学评估新冠肺炎疫情的潜在危害能力,对制定科学的防控策略至关重要。“最开始我们对新冠病毒传播力的判断,主要是基于国家卫健委1月16日至20日公布的确诊数。”曹志冬说。

人生第一次在办公室过除夕

事实上,那5天每日的确诊数并不是特别多,1月20日累计确诊不到300例。在普通人看来,这种病毒的传播力可能并不强,但是曹志冬当时就看出了潜在的危险。“虽然那5天的确诊人数并没有很多,但是确诊患者的增加速度却可以用迅猛来形容。”他说。

有了这个判断之后,曹志冬迅速行动,全力投入科技抗疫应急保障工作。1月22日,他与合作者利用疫情传播动力学模型,基于新冠肺炎疫情数据与北京和广州非典型疫情数据的模拟计算实验,发现新冠病毒传播能力和总体危害性均显著高于SARS。

看到这个结果,曹志冬有点忐忑,他担心误判新冠肺炎疫情发展趋势。因为他知道,疫情传播动力学模型对疫情趋势预测的准确性与数据量密切相关,而此时的数据并不多。

曹志冬不得不慎之又慎。为了求严谨,他又等了两天。“接下来公布的确诊数与模型预测相符。”这让曹志冬对自己的预测结果更加自信。

“我要把这个发现上报。”使命感让曹志冬暗下决心。

“1月24日是除夕,那一天我至今印象深刻,那是我人生第一次在办公室里过除夕,年夜饭都没吃,大概到夜里12时多才把报告写完。”谈起第一份报告,曹志冬依然很激动。

1月25日,《中科院专家估算2019新型冠状病毒传播力比非典约高40%》这篇

除夕夜撰写的报告正式上报。

及时向国家有关部门发出预警

然而,报告提出的观点与当时的主流观点并不相同。当时,世界卫生组织(WHO)和欧美公共卫生专家的主流观点认为新冠病毒的再生数为1.4—2.5,我国专家在《新英格兰杂志》发表的论文也认为新冠病毒的再生数只有2.2。这就意味着新冠病毒传染性不比SARS高。

“在不少人还认为新冠病毒传染性比SARS弱的时候,我们的这一重要发现,及时向国家有关部门发出了预警,为科学决策提供了支撑。后续事实也证明我们发现的正确性与前瞻性。”曹志冬强调。

不仅如此,1月29日和31日,曹志冬与合作者又撰写了《2019新型冠状病毒感染肺炎疫情研判与预测分析》和《2019新型冠状病毒感染肺炎疫情研判与预测分析II》。这两份报告系统阐述了新冠肺炎疫情的传播特性与危害潜力,科学测算出武汉“封城”前的暴发规模及武汉感染病例输入全国各地的数量,对武汉、湖北和其他省市新冠肺炎疫情形势与风险作出研判,更重要的是对各地新冠肺炎疫情未来发展趋势作了科学预测。相关结论均得到后续疫情发展验证。

截至目前,他已完成73期疫情预测简报,并提交20多份专题研究报告。

如今,虽然湖北保卫战、武汉保卫战取得决定性成果,全国疫情防控阻击战取得重大战略成果,但是曹志冬的工作依然没有结束,国外疫情在蔓延,“我还要根据国外疫情动态风险变化及时进行估计和形势研判,密切监测并分析我国疫情反弹的各种征兆及潜在影响要素,并撰写各种专题研究报告,为国务院联防联控机制和科技部疫情应急工作组提供决策支持。”曹志冬说。

科技日报社启用新版新闻记者证的声明

按照国家新闻出版署有关要求,科技日报社已完成2019年新闻记者证换发工作。自2020年6月1日起,我社记者正式使用新版新闻记者证,原旧版新闻记者证收回,同时废止使用。现将新版新闻记者证持有人员名单公告如下,公开接受社会监督。

公示时间:2020年6月1日至6月10日,如有问题,可向有关部门反映。 监督举报电话:010-58884172 010-83138953

科技日报社 2020年6月1日

新版新闻记者证持有人员名单

马树怀 马爱平 王飞 王江 王郁 王春 王小龙 王心见 王延斌 王学武 王俊鸣 王祝华 王健高 王海滨 王婷婷 亓科伟 毛黎 尹传红 尹宏群 邓国庆 左常春 龙跃梅 叶青 回学科 史诗 史俊斌 付丽丽 付毅飞 句艳华 冯卫东 冯国忠 华文婷 朱丽 朱彤 乔德华 刘昊 刘垠 刘艳 刘莉 刘峰 刘霞 刘义阳 刘传书 刘志凌 刘园园 刘海英 刘康君 江耘 许茜 许志龙 杜华斌 李山 李禾 李剑 李艳 李萍 李彬 李丽云 李宏策 李国敏 杨仓 杨雪 吴长锋 何此 何强 冷文生 冷德照 张克 张晔 张浩 张琦 陈晶 陈强 张蕊 张玉曼 张佳星 张爱华 张梦然 张盖伦 陆成宽 陈丹 陈萌 陈超 陈瑜 陈磊 陈曦 陈小染 陈和利 邵萃 林莉君 罗冰 岳靓 金凤 周维海 房汉廷 房琳琳 项铮 赵汉斌 赵英淑 郝晓明 胡木成 胡兆珀 胡德元 胡唯元 侯佳 侯萌 侯静 侯慧友 洪星 聂蓉蓉 徐珍 徐琳 曹丙利 常丽君 崔爽 郭桥 寇勇 彭东 葛进 董映壁 蒋寒 程刚 谢开飞 雍黎 管晶晶 翟玉梅 翟冬冬 滕继濮 操秀英 薛严 翟剑

科普公益 爱在“六一”

“六一”儿童节来临之际,“声望爱耳公益计划——听力万里行”向新疆和田墨玉县两名贫困家庭听障儿童对口捐赠助听器及相关产品,为“听力万里行”公益活动注入“扶贫保民生”的时代内涵。据悉,“听力万里行”系列公益活动由致公党中央妇委会与声望听力全国连锁服务机构联合发起,直接服务弱听人士,定期举办科普讲座,开展免费检查等义务服务。

图为听障儿童助听器对口捐赠活动以“远程云验配”演示方式进行。

本报记者 洪星摄



新冠肺炎重症患者血清存在独特分子变化

本报记者 刘园园

我国科学家在新冠病毒研究方面又有新发现。

科技日报记者5月31日从西湖大学了解到,该校生命科学学院郭天南研究员带领的蛋白质组大数据实验室,与合作团队一起对新冠肺炎患者血液中的蛋白质和代谢物分子进行了系统检测。

他们发现新冠肺炎重症患者的血清中存在多种独特的分子变化,并找到了一系列生物标志物,这有望为预测轻症患者向重症发展提供导向。相关研究成果在《细胞》杂志在

线发表。

“全球范围内,新冠肺炎确诊病例已达几百万。然而,目前我们对其认知主要停留在临床症状和影像学特征层面,对疾病在微观分子层面的改变知之甚少。”郭天南说。

郭天南团队与其他团队合作,对99份经病毒灭活处理的血清样本进行了安全处理和质谱分析。根据现行临床诊断标准,这些血清被分为对照(健康)组、疑似但实为普通流感组、新冠病毒感染轻症组、新冠病毒感染重症组。

研究人员采用高分辨率质谱设备和机器学习的方法,取得了样本的蛋白质组和代谢

组谱图,对血清样本中蛋白和代谢物的相对浓度进行了全景式测定,从而揭示:重症患者体内存在多种独特的分子调控。

研究显示,与对照(健康)组、普通流感组和轻症组相比,新冠肺炎重症患者的样本中出现了93种特有的蛋白表达和204个特征性改变的代谢分子,其中50种蛋白与患者体内的巨噬细胞、补体系统、血小板颗粒有关。

他们还发现,在新冠肺炎重症患者体内,有100多种氨基酸及100多种脂质均出现显著减少。研究人员认为这可能是病毒迅速扩增导致的消耗,从而为临床医生监控病情和

制定调整治疗方案提供了一定参考。

此外,郭天南团队在质谱分析数据的基础上,使用机器学习方法“沙里淘金”,筛选出重症患者特征性的22个蛋白质和7个代谢物。研究人员分析,血清样本成分符合这一组合的患者,很可能是重症患者,或有很大可能性发展为重症病例。

“这项研究表明,利用血清蛋白和代谢物生物标志物预测新冠肺炎重症患者是有可能的。研究数据还揭示了新冠肺炎的分子病理生理学特征,有望助力研发抗新冠病毒疗法。”郭天南表示,研究结果还需要在更多的独立临床队列中验证。

《科学家精神·爱国篇》新书首发

(上接第一版)李明强强调,出版“科学家精神丛书”是弘扬科学家精神、塑造学术作风的重要举措之一。要以这套丛书的出版发行为契机,把握宣传规律,用更生动的表现形式讲好科学家的小故事,在全社会掀起大力弘扬科学家精神、加强作风学风建设的新高潮,积极营造良好科研生态和舆论氛围。科技部还将

进一步优化科研管理、改进科技评价制度,加快推进各项治理措施落地,主动为科学家做好服务。希望广大科技工作者紧密团结在以习近平总书记为核心的党中央周围,以优良的作风学风坚持不懈进行科技攻关,在新时代把老一代科学家的精神发扬光大,创造出属于新时代的更加辉煌的科学家精神。

科技部科技监督与诚信建设司司长戴国庆介绍了“科学家精神丛书”编辑出版情况。他透露,《科学家精神·爱国篇》出版后,将在全国科技活动周、科技列车行等活动中,加大宣传推广力度,向科技部定点扶贫县开展图书捐赠活动等。

来自高校、科研院所、出版、医疗等领域

的专家代表结合本单位工作实际,深入交流了弘扬科学家精神的体会与建议。与会专家认为,《科学家精神·爱国篇》一书的出版发行正当其时,对筑牢科技界共同的价值观念和思想基础,激励和引导广大科技工作者接力精神火炬等,具有重要意义。

(详细报道见今日第七版)

(上接第一版)

“对外而言,国际上有很多非政府组织可以开展合作,产业联盟的形式有助于国际组织开展合作。”中国生物技术股份有限公司沈心亮研究员认为,对内而言,联盟组织将有助于加强业内信息共享,并发挥不同单位所长,将高校、企业、院所等整个产业链条上各单元的优势有机结合起来,共同推动疫苗研发。

不仅如此,联盟的集合还是疫苗技术路线“互补”的契机。

局,是极具前瞻性的,因为不同技术路线的疫苗有自己的优缺点,在临床使用时有很强的互补性。”英博说,联盟的协作有助于发挥不同技术路线疫苗的优势。通俗地说,一个人可能在不同时期打不同的疫苗,或者不同年龄、身体状况的人打不同的疫苗。疫苗面对的公众有不同的情况,一旦一种疫苗在一定条件下不适用,则由另一种备选疫苗作为“后手”。例如业界担心的ADE(抗体依赖增强),一旦出现这种情况,将有另一种疫苗作为补充和完善。

安全、有效的新冠疫苗或许将走“混搭”路线,几种技术路线互相补充、序贯免疫的研究和实践,都需要不同的科技创新主体共同协作。

在联盟的框架下集体发力,还有助于新技术的落地应用。目前全球在研的新冠病毒疫苗有100多种,就在研发疫苗的比例而言,重组蛋白疫苗和核酸疫苗占比较大,但我国目前仍未批准这两类新型疫苗开展临床试验。

“新型疫苗的落地,需要更多部门的配合,在联盟的框架下,如果形成常态化机制,那么新型疫苗将可以更快地在疫苗生产领域内被国内熟悉和认识。”英博表示,疫苗联盟

形成的平台和机制,将有利于整个疫苗产业的研发和生产创新。

为此,疫苗产业技术创新战略联盟发出倡议:共同推进疫苗科技攻关,做好疫苗研发保障,保证疫苗应用安全,实现更多路线疫苗研制成功;加强疫苗全产业链建设,推进现有疫苗技术和产品的优化升级,构建更广泛的疫苗合作平台;推进疫苗研发国际合作,积极融入全球创新网络,加强新冠疫苗研发相关信息交流与合作,助推全球抗疫科研协作,加速推进新冠疫苗研发进程。