

那些让我们自豪的创新

——《科学美国人》评选出2014年十大科技成就(一)

本报记者 房琳琳 综合外电

预测哪个科学发现能改变未来世界,说实话,是个愚蠢的游戏。谁知道未来会怎样?然而,每年都有那么一大串新发现,比如最快最便宜的基因组编辑工具的到来,让我们激动得不能自持。

跟以往一样,今年的《科学美国人》评选出最震撼的十大成就,包含了对活细胞重新编程和渲染实验室动物让其透明的工具;用声波和唾液赋予电子能量的方法;能纠正视觉缺陷的手机屏幕;在超导研究领域产生重要影响的乐高玩具那样的原子结构,等等。

一、基因精灵

——基于细菌“记忆”的DNA编辑技术可能颠覆医学界,但也有“失控”隐忧

上世纪70年代,基因工程勃兴。生产胰岛素的博野基因技术公司,对大肠杆菌基因进行修改,使之变成了一个人工合成基因。在实验室,研究人员使用转基因老鼠来研究疾病。但早期的方法有两大局限——不精确和难以规模化。

到了上世纪90年代,研究人员克服了第一个局限,他们可以剪切DNA特殊位置的蛋白质,这对随机在细胞中插入DNA并希望产生有用的突变来说,是个巨大的进步。然而,他们还须为每个目标DNA序列设计并定制一个全新的蛋白质,这个工作是个消耗时间且十分艰巨的工作。

此后两年,一群来自瑞典和加州的科学家在细胞的遗传机制中发现,科学家可以用前所未有的速度编辑基因组。不久,哈佛大学和麻省理工学院的科学家团队证明,该技术可以用于进行多个细胞基因修改。

已经加速了的基因修改技术,对遗传学和医学领域产生了深刻和有益的影响。科学家可以在几个星期内改变实验室动物基因,此前这项工作需要一年完成。其他研究人员用该技术探讨治疗艾滋病、老年痴呆症和精神分裂症等疾病。然而,该技术使基因改造如此容易和便宜,一些伦理学家预计可能会产生很多负面影响。

这个技术叫做CRISPR,日本研究人员在上世纪80年代后期研究这个技术。该技术作为基因编辑工具获得成功的迹象并没有显现,直到安德娜和夏邦吉埃的团队找到解决方案——利用一个叫做Cas9的蛋白质。

两位科学家2011年在波多黎各的一次科学会议上碰面。他们有很多相似之处,他们的团队都在研究细菌如何防御病毒,所做工作都确认了细菌能够对过去侵入者的DNA产生的“记忆”来防止再次被病毒攻击的机制。

会后不久,两位科学家决定“会师”,夏邦吉埃实验室寻找链球菌属细菌所使用单个蛋白质Cas9来切割穿透细胞壁的病毒的证据,而安德娜则让伯克利实验室投入寻找Cas9工作的机制。两个实验室都意识到Cas9可能对基因编辑有帮助,基因编辑是用酶作为分子剪刀的基因工程,能够在DNA双螺旋的特殊位置找到突破口,之后细胞可以修复这个突破口,有时合并科学家放置在细胞核中的新的基因材料。

当两位科学家开始合作,最先进改变基因的技术是自定义一种可以找到并剪切所需DNA目标的酶。换句话说,每个基因修改,科学家必须专门制作一个新的蛋白质。

但他们俩意识到,Cas9作为用在免疫系统中的链球菌属酶,能雇佣RNA来将之导向到目标DNA。Cas9-RNA结合体可以用弹开DNA的方法探测目的地,看起来很随机,直到找到最有希望的位置为止。

这种弹跳是Cas9酶每次在搜索同样的DNA序列的“信号”,Cas9会在RNA和DNA分子相匹配的时候实施“剪裁”,基因编辑有可能由此变得更简单、更便宜、更高效。

经过几个月的合作之后,这个团队取得重大突破。有一天两人会讨论一个想法,他们认为在链球菌属细菌中,Cas9使用了两个RNA引导其到侵略者DNA的正确位置。但如何能简化这两个使者,而不损害其作为单独使者时具有的有效性?

他们最终实现了预期目标,当2012年8月17日该成果发表出来的时候,全世界该领域的科学家立刻意识到其巨大的革命性潜力。

去年,研究人员将CRISPR·Cas9用在比细菌更复杂的植物和动物细胞上,在哈佛大学,遗传学家乔治·丘奇用CRISPR技术改变了人类细胞的基因,为治疗疾病带来全新的可能性。

不足为奇的是,大量资金涌入这项工作。艾迪塔维尔医药公司以4300万美元的风险投资来发展一个基于CRISPR的新药。今年4月,在巴塞尔和伦敦投资2500万美元的CRISPR治疗公司也在瞄准类似目标。为实验室提供实验用品的公司则已经转型成为为全球用途提供用CRISPR技术改造或定制的小鼠、大鼠和兔子了。

如果客户需要一个实验用小鼠来研究帕金森疾病与新的可疑基因或特殊突变之间的关系,他会有好几种选择。从事CRISPR技术的科学家可以将目标基因关闭来采用一个突变,或者关闭这个基因然后在这个位置插入人类基因。与此前的基因编辑技术不同,CRISPR技术使得研究人员能快速地同时对细胞进行多个基因修改。

在投入商用之前,研究人员和企业家对新技术的应用抱有美好的期待。比如,可以在怀孕早期调整可能出现的唐氏综合征异常染色体,或者把灭绝了的生物重新“唤醒”。

有人觉得很可怕,这一点也不奇怪。7月份,哈佛团队发表的用CRISPR技术消除蚊子的论文引发了强烈讨论。伯克利创新基因组计划组里,安德娜专门召



DNA编辑技术



可调节视力的屏幕(示意图)

集了一个小组,研究CRISPR技术应用的伦理问题。

6月份,麻省理工学院的研究人员报告说,用CRISPR技术治愈了成年小鼠的酪氨酸血症,这是一种罕见肝脏疾病。

8月份,斯坦福大学的病毒学家卡迈勒·哈利利和他的同事使用CRISPR技术,从几个人类细胞中切除了导致艾滋病的HIV病毒,被感染的细胞转换成了未感染的细胞,且未受感染的细胞液受到了CRISPR的保护,“你可以称它为基因疫苗。”哈利利说,“如果两年前你问我,能否精确地从人类细胞中切除HIV病毒?我会说这是一个艰巨的任务,但是现在,我们做到了。”

二、可重新编辑的细胞

——通过挤压来控制它们

如果能按照我们的“命令”来制造细胞,它们可能制造胰岛素、攻克肿瘤或者做其他有助于人类的事情。但是“劫持”一个细胞并不那么容易。目前的方法是用病毒穿透细胞壁,但同时带来永久性的伤害。

2009年,来自美国麻省理工大学的研究人员“偶然”解决了这个难题。研究人员本来正在研究用微型腹腔镜水枪将大分子和纳米材料注入分子的方法。简单来说,他们正在尝试将一种可能在保持细胞生命的同时改变细胞行为的东西放置到细胞内部。

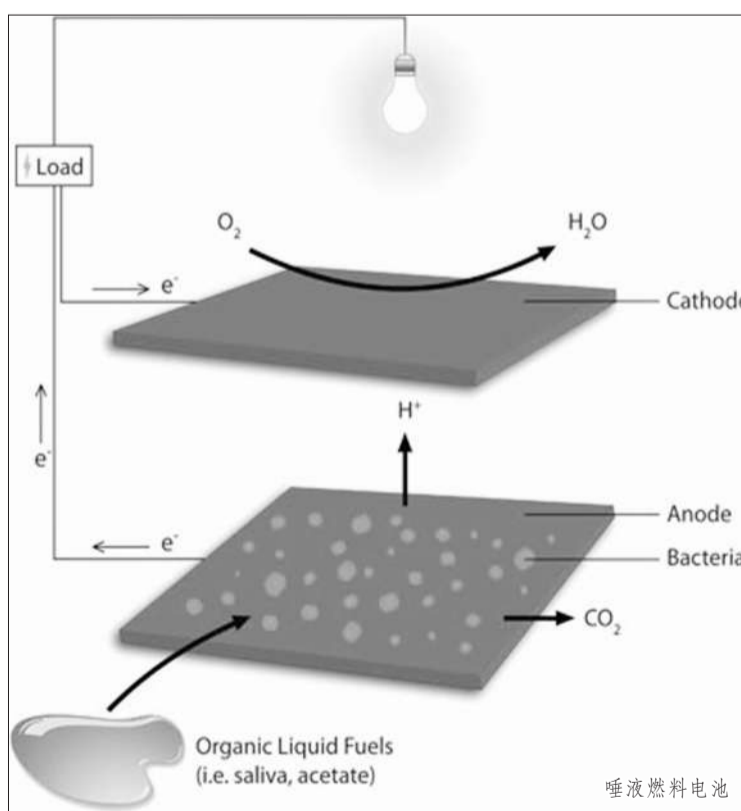
化学工程师阿尔曼·沙瑞注意到,一些被上述方法操作过的细胞,在变形的瞬间,外部材料得以进入到细胞内部。“如果让细胞足够快地变形,就可以打破细胞膜的屏障。”沙瑞说,水枪就显得太粗暴了,他们需要一种更“温柔”的细胞挤压方法。

沙瑞在两个人领导下工作,一个是微注射领域开创者克莱维斯·詹森,另一个是生物技术先驱,发明能让细胞流在硅玻璃芯片腐蚀的通道上的罗伯特·S·朗格。通道逐渐变得狭窄,越来越小,直到比细胞间距离还要狭窄。这样就能获得“挤压”了的细胞,从而迫使它们通过通道。

在这个过程中,临时的“孔洞”在细胞膜上生成



全身透明的实验室老鼠



唾液燃料电池

物实验室将老鼠大脑切成薄片,并为了用计算机渲染成3D效果图慢慢将这些二维碎片的图像拼接起来。业余时间,她会去看看身体世界的展览。她对展览上“塑化”的人类循环系统特别着迷。她突然想到,她在实验室里做的大部分事情都可以用同样的方法更有效地完成。

“组织清除”已经开展了一个多世纪,但是现有的方法包括将组织样本浸泡在溶液中的做法,不仅效果很缓慢,还通常会对标记细胞的荧光蛋白造成破坏。

为了创造一个更好的方法,当时还是学生的格雷丁纳鲁和同事专注于替换那些让组织看起来不透明的脂肪分子。为了保持这些组织被破坏,替换的材料必须与脂肪分子的结构很相近。

第一步是让老鼠安乐死后,通过心脏将甲醛泵入其体内;接下来去除皮肤层并在老鼠血管中注入丙酮酰胺单体、白色、无味结晶化合物单体创建一个支持性水凝胶网络,取代了脂质,清理了组织。不久,他们就能在两週之内获得一个透明老鼠的身体标本。

此后,他们用透明老鼠绘制了完整的神经系统图。透明体让识别周边神经尤其是极其微小的神经束成为可能,他们还注入老鼠尾巴的病毒进行荧光标记,进而绘制出了到达老鼠大脑跨越血脑屏障的病毒扩散图。“相对于一片一片本地地寻找,这简直就是看见了全部。”格雷丁纳鲁说。

这个过程减少了人类犯错的机会,让实验室工作进展迅速,产生更丰富的数据,还能减少对实验室动物的需求量。格雷丁纳鲁将这种凝胶解决方案提供给了需要它的每个实验室。她的下一步是用这个技术寻找、绘制并深入了解细胞和干细胞。

四、唾液燃料电池

——唾液可能成为医疗设备的可再生能源来源

阿拉伯国王科技大学电子工程学教授穆罕默德·穆塔法·侯赛因,为制造超微装置贡献了几乎他所有的业余时间,他着手开发一个丰富的可再生能源电源,可用于从极远的地方净化水或诊断疾病的机器,他不可避免地从小入手。比如说,微小的微生物燃料电池可能是个自然的起点。但用唾液为燃料电池供电却并非自然而然的选择。

这个利用唾液的点子来自侯赛因的同事贾斯汀·E·冈科,当时是他办公室的博士候选人。那时候,冈科正在尝试制造一种血糖监测设备,它需要电源足够小,能到达糖尿病患者体内胰腺附近。微生物燃料电池通过给细菌喂食有机物(唾液中含有很多)来产生电荷进而变成电能的,这个方案自然成为冈科研究项目的备选。

他们两个人用了一种高导电电极,装满了吃唾液的细菌,在几个星期之内他们就产生了近一个微瓦特(百万分之一瓦特)的电。

1微瓦是非常非常小的电量,但是足够为实验室芯片、糖尿病工具和血糖监测工具供电了。侯赛因正在与能3D打印人造器官的公司合作,将他的燃料电池植入到人造肝脏中去,那里也有大量的液体可提供燃料。他说,这只是长期规划的简单起步,他的目标是在贫穷国家用发电厂有机废物生产供海水淡化装置使用的电能。

五、视觉矫正屏幕

——自动适应使用者视力的智能手机和iPads屏幕

在美国,40%四十岁以上的人需要在阅读时带上眼镜,而在80岁以上的人群中的比例更是高达70%。“当我们越来越老,屈光错误在我们的生命中扮演越来越重要的作用。”斯坦福大学电子工程系助理教授高登·维茨斯坦说。

但是眼镜和隐形眼镜并不总是很理想。比如说,如果你是远视眼,你不需要在开车的时候戴眼镜也能看清楚交通状况,但是你确实在读取转速表或者GPS导航的时候需要戴眼镜。维茨斯坦说,在这种状况下的最佳解决方案,莫过于有一个专门为你“戴”上眼镜的视觉调节屏幕。

维茨斯坦和他在麻省理工大学和加利福尼亚伯克利大学的同事发明了这样一种屏幕。视觉调节显示屏对标准高分辨率智能手机或平板电脑有两个调整方案。第一个是将低成本的、布满针孔的透明胶片覆盖在屏幕上,另一个是算法编程智能手机或平板电脑,它能测定使用者与屏幕的相对位置,根据使用者的指示,扭曲被投影的图像。

随着畸变图像在透明的屏幕胶片穿过针孔矩阵,硬件和软件同时作用在屏幕上产生能够针对眼睛误差作出的调整,输出一种看起来易碎的图片。这种屏幕能矫正近视、远视、散光和更复杂的视力问题。研发团队在八月份温哥华举办的国际图形图像学术大会上提前发布了他们的工作成果。

对少数用户的非正式测试表明该技术很成功,维茨斯坦说,但是未来还需要大范围的研究来进一步改进它。在这个过程中,研究人员还计划开发一种切片,能用于手动调整屏幕的焦距。维茨斯坦说,这个技术可能对发展中国家的人们是个福利,相较于处方眼镜,他们对手机设备的获得更容易。

(未完待续)

三、透明的生物

——一项对身体世界颇有启发的方法能加速生物医药研究

五年前,薇薇安娜·格雷丁纳鲁正在一个神经生