



基因组编辑：谁能手握第四代新“剪刀”

文·本报记者 高博

基因组编辑或许是今年最火热的科学概念，不仅因为NgAgo技术争议受人瞩目，也因为基因组编辑造福人类的潜能，超过任何一种现代生物技术。在这一领域前沿，中国

科学家举足轻重。日前举行的中国科协114期新观点新学说学术沙龙上，全国一流的基因组编辑研究者，讨论了这一新技术兴起将带来的冲击。

微生物的剪刀，被人类拿来“咔嚓咔嚓”

CRISPR一次成本也就两美元，而且它上手简单，找个聪明的高中生到实验室学习几个星期也可以学会，就像在电脑上编稿子一样。

中国科协的学术沙龙上，所有专家热衷的技术就是CRISPR。CRISPR本来是微生物为保护自己演化出来的本领。这一系统存在于细菌体内，科学家发现它可以寻找和清除病毒基因；细菌把病毒基因的一小段存储到自身DNA里一个叫CRISPR的存储空间；再次遇到病毒入侵，细菌根据存写的片段识别，切断病毒DNA。

尽管利用细菌免疫系统来编辑基因，并非始于CRISPR。但科学家掌握了对蛋白Cas9的操作技术后，发现复合物在RNA指导下定向寻找目标DNA序列然后切除之的效率是最高的。而且对多种目标细胞都有效。

在CRISPR之前，ZFN（锌指核酸内切

酶）和TALEN（类转录激活因子效应物核酸酶）是最为人称道的两种基因组编辑技术，大家也用它们在拟南芥、斑马鱼和许多生物上做了实验。但CRISPR一蹦出地平线，前两者相形失色。

ZFN和TALEN实验要花费成千上万美元，但CRISPR一次成本也就两美元。而且它上手简单，找个聪明的高中生到实验室学习几个星期也可以学会，就像在电脑上编稿子一样。CRISPR技术迅速蔓延，覆盖生物学界。在各国实验室里，喜得了CRISPR这把微生物赐予的好剪刀，科学家兴奋地埋头在实验室里“咔嚓咔嚓”，裁剪他们心仪的生命密码。

生物学家喊“万岁”，但仍想超越CRISPR

CRISPR并不完美，有脱靶、难以实现单碱基精确编辑之类的缺憾。大家期待更好的技术，“贪婪”地盯着任何可能成为“第四代”的好工具。

2012年来，科学家将CRISPR广泛应用于各种动植物，用来研发新动物品种充当人类疾病研究模型，还用来直接修复基因治疗人类遗传病，四处开花。

CRISPR这么好用，难怪有学者喊出“CRISPR万岁”，但也不是没有人挑战它。

20世纪70年代研究者用大肠杆菌和酵母中的酶去编辑基因，也叫基因打靶，是第一代基因组编辑技术；随后是比它更高效、更普通的第二代基因组编辑技术；第三代基因组编辑技术CRISPR重组率高了许多，而且可做到无痕编辑。会不会有第四代呢？

CRISPR并不完美，有脱靶（目标是修改某一段基因，结果同时修改了另一段）、难以实现单碱基精确编辑之类的缺憾。大家期待更好的技术，“贪婪”地盯着任何可能成为“第四代”的好工具；一批生物学家也在CRISPR的榜样激励

下另辟蹊径，暗中竞赛。其中NgAgo就曾被寄予厚望，尽管后来被许多人称之为无法重复。仍有不少学者坚持声称超越CRISPR的技术是迟早的事。

比如今年9月15日，中国南京大学发表了一项成果，用结构引导的内切酶实现体内外DNA任意序列的靶向和切割。这个新工具在科协学术沙龙上被业内专家称道，认为有较大的优化空间。

另一方面，较早的ZFN和TALEN也不能说被打败，还有改进版技术推出，也陆续有成果发表。

让CRISPR更抓人眼球的，是今年为争夺CRISPR的专利权，几家实验室大打官司，互相诋毁，谁能笑到最后尚未可知。但毫无疑问，基因组编辑技术铺就了一条金光大道。如果一项同样好用的新技术能打破垄断，对生物学家和消费者都是好事。

希望之光，“不治之症”有救了？

CRISPR技术能很有效地改造人类胚胎，当然也引起了“用基因组编辑技术来量身订作完美婴儿”的伦理忧思。科学家表示：为了病人的需要，这些实验有必要进行，但是必须谨慎进行。

“基因组编辑对消费者的好处，典型例子就是：有些病原先治不好，现在可以治好了。”北京大学研究员魏文胜在科协学术沙龙上说。

近一年来基因组编辑应用于医疗的喜讯不断：有医生利用经ZFNs基因组编辑技术改造的细胞株，成功治愈了一个小女孩的“不治之症”——急性淋巴细胞性白血病；还有实验室报告CRISPR可以治疗利伯先天性黑朦病，一种遗传性视力衰退疾病；也有团队利用ZFNs技术定点改造免疫细胞的CCR5基因，企图让人免于感染艾滋病。

另外，2015年中国科学家用基因组编辑清除了细胞中的乙肝，为克服这一顽疾闯出了一条新路。

CRISPR技术能很有效地改造人类胚胎，当然也引起了“用基因组编辑技术来量身订作完美婴儿”的伦理忧思。从现在技术进步的速度，医生会具备这样的能力。但医学伦理未必会容

忍他们做这样的实验。

不久前，瑞典生物学家弗雷德里克·兰纳团队用CRISPR技术精准改造了胚胎DNA做出了精准改变，目标是刚受精几天、还处于发育早期的人类胚胎。兰纳使胚胎中的基因失去活性，以了解它们在早期发育中发挥什么样的作用，希望理解不孕不育和流产的原因。这项实验被批准但仍引起反对。

2015年，中山大学副教授黄军就编辑人类胚胎的β地中海贫血症相关基因，引起世界关注。后来中国另一个团队也尝试编辑人类胚胎以抵御艾滋病毒感染。以上实验使用的是缺陷胚胎；由于接受两个精子包含了一组多余的染色体而不能正常发育。虽然实验获得批准，但事后仍有一个中美联合讨论会议为此举办，表现了科学界对实验伦理的谨慎。而在科协的学术沙龙上，相关科学家表示：为了病人的需要，这些实验有必要进行，但是必须谨慎进行。

剪掉“坏片段”，制造更怡人的农作物

如果仅有一段DNA序列被剪掉，没有外来DNA插入，这种突变与天然突变并无区别。美国农业部已表示基因组编辑农作物不是转基因，不需要监管，可进入商业化进程。

新的基因组编辑技术，让植物育种变得更简单了。比起治疗绝症，更优质的农产品可能会是基因组编辑带给普通人的第一项福利。

如果仅有一段DNA序列被剪掉，没有外来DNA插入，这种突变与天然突变并无区别，那就不是转基因生物。这可能意味着种植基因组编辑的植物不用批准。美国农业部已表示基因组编辑农作物不是转基因，不需要监管，可进入商业化进程。如2016年，美国种植了基因组编辑的蘑菇。使用CRISPR技术剪掉了让香菇变褐色的DNA。新式香菇没有导入外来基因，而是剔除掉“坏片段”，因此不算转基因食品，规避了相关的麻烦。

不仅是地里长的东西可以被编辑基因。美国一支团队用CRISPR改造的酵母菌，得到了牛奶中的酪蛋白，从而生产出非动物来源的奶酪。改造的酵母菌还有希望用来改善啤酒的口味。

在科协学术沙龙上，中国农业大学副教授陈其军列举了一系列美国农业部批准不受监管的基因组编辑加以改良的作物：小麦、水稻、糯玉米、蔬菜、蘑菇、卷心菜……这份名单会越来越长。而经过基因组编辑的马铃薯、玉米等很快会在美国上市。陈其军认为，基因组编辑农作物是否能推广，要看各国监管的宽松程度。

“新的基因组编辑技术可以提供一个非常自由的平台。生物学家的空间非常大。”中科院动物所研究员王皓毅在科协沙龙上说，“相比于美国顶尖实验室，我们的执行力弱可能是一个困难。”

大北农公司的专家杨选也在会上表示，中国实验室执行力比较弱的原因，是实验人员多为学生，面临毕业问题。他认为，企业应该通过服务的方式参与进来，这有利于中国科学家专心做技术。

■ 趣图



英国管道工收藏化石30年 当地为其建博物馆

恐龙博物馆中，并将举行相关展览。66岁的埃切斯原是一名管道工，后来转而投身于化石发掘中。

他将发掘的化石标本都收藏在自家的车库中，但久而久之随着化石数量不断增多，车库已容纳不下。近日，他将这些化石移入当地新建的侏罗纪恐龙博物馆，供众人观赏。

不过，由于化石标本多达2500件，此次展览只能展出约250件，其余标本将继续藏在馆中，将于日后展出。

埃切斯称：“我一直很想展示我的收藏，为此我也花了很多时间和精力，但我没有想到展览的规模竟然如此之大。真是‘世上无难事，只怕有心人’啊！”



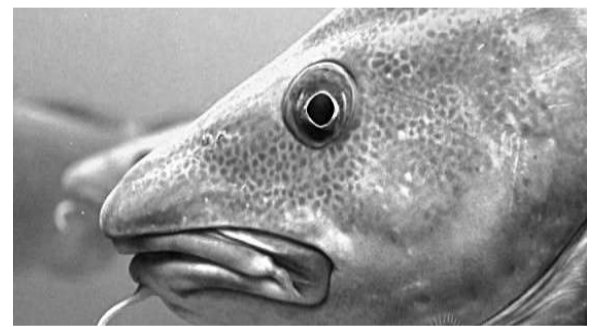
冰岛“雷神” 钻探地下五公里 采集地热能源

目前，冰岛使用“雷神”钻探系统采集地热能源，这个冰岛深度钻探项目装备将在雷克雅内斯半岛钻探5公里深，抵达古老熔岩流。该项目有望制造世界上最新的热钻探洞，其温度达到400—1000摄氏度。

为了抵达地下5公里深的熔岩，“雷神”系统将钻探至两个构造板块之间的分界区，叫做“大西洋中脊”。在这一深度，强烈的压力将炽热水转化成“超临界蒸汽”，它不是液态也不是气体。

钻探并能够钻探到蒸汽流，捕获50兆瓦的能量等级，这一能量可满足5万个家庭的日常需要，相比之下普通的地热钻探采集的地热能量仅是它的十分之一。

冰岛深度钻探项目是在雷克雅内斯半岛钻探5公里深，直抵远古熔岩流。钻探地点位于维蒂火山陨坑，该火山于公元前1724年喷发，当钻头抵达5公里深处蒸汽流温度将高达1000摄氏度。



傻傻自投罗网 气候变化或让鱼类变傻

未知的相互作用

英国埃克塞特大学一项最新研究发现，全球变暖不仅改变着海洋鱼类的生活环境，甚至还影响了它们的生存能力。某些鱼类的生存本能被削弱，有时甚至会傻傻地游向捕食者自投罗网。

埃克塞特大学一个海洋生物学家小组在最新一期《全球变化生物学》杂志上报告说，全球变暖、二氧化碳浓度升高扰乱了鱼类包括味觉、听力和视力在内的感官系统，从而削弱它们的行为能力。比如，闻到捕食者气味，鱼类不知道警觉逃离，甚至还可能循着气味游向捕食者；又比如，正常情况下通过一些声响判断，鱼类会远离一些危险地带，但如今鱼类很可能对这些“声音警示”无感。

研究人员进一步调查发现，鱼类这些“反常”行为与二氧化碳浓度升高影响鱼类大脑处理感官系统信号有关。

据估计，到本世纪末，海洋生态系统的二氧化碳浓度会升高2.5倍。研究小组说，在这种大环境下，鱼类养殖业可能会发挥独特优势。据他们解释，相比于海洋野生鱼类，养殖鱼类生活环境中的二氧化碳浓度通常要高10倍。不过，养殖鱼类都有充足食物以及生活场所，也不必躲避危险的捕食者。

接下来，研究人员将会对养殖鱼类进行进一步研究，这对于理解水生物种如何进化适应气候变暖及二氧化碳浓度变化至关重要。与此同时，鱼类养殖业者也可以借助上述研究成果，通过调节二氧化碳浓度使鱼类生活条件达到最优化。

■ 第二看台

想减肥，这种脑细胞能控制饥饿感吗？

麻省理工学院(MIT)的神经生物学家发现脑内的一种神经胶质细胞在控制食欲和进食行为中扮演着重要的角色。通过动物实验，研究人员发现激活这些细胞会导致暴饮暴食，相反，当这些细胞受到抑制时，食欲也会随之下降。研究人员表示，这些发现或许能帮助科学家开发治疗肥胖和其他食欲相关疾病的药物。这项研究10月18日在线发表在eLife上。

神奇神经胶质细胞

大约十年以前，神经胶质细胞尚被认为是一种仅仅给神经元提供营养支持的细胞，但近年来，神经胶质细胞在大脑功能中的其他作用渐渐被科学家发现，也受到了越来越多人的关注，此项研究就是最新的进展。

“最近几年，科学家发现在一些神经退行性疾病中存在神经胶质细胞的异常激活现象，也有越来越多的证据表明神经胶质细胞在调控神经元功能和介导神经系统疾病中发挥着重要作用。”MIT大脑与认知科学系的冯国平教授如是说道。冯国平是文章的通讯作者之一，也是MIT麦戈文大脑研究所和布罗德研究所斯坦利精神病学研究中心的成员之一。

下丘脑是位于大脑深处的一个杏仁样结

构，一直被认为是控制食欲、能量支出、体温和包括睡眠在内的生理节律等生命活动的中枢。然而，在研究大脑其他区域内的神经胶质细胞时，陈乃燕发现下丘脑内也存在许多胶质细胞的激活现象。

在新加坡生物成像联盟代谢医学实验室和麦戈文大脑研究所从事博士后研究工作的陈乃燕博士是文章的第一作者。陈乃燕说：“我很好奇下丘脑中的神经胶质细胞会做些什么，研究已经表明，在其他脑区，这种细胞具有一些神经调节的作用。”

在下丘脑内，科学家发现了两群调节食欲的关键神经元——AgRP神经元和POMC神经元。AgRP神经元激活进食行为，而POMC神经元则起到抑制食欲的作用。

此前，科学家一直缺乏像刺激神经元一样有效刺激或者抑制这些神经胶质细胞的技术，因此很难深入研究它们在调控食欲和其他脑功能中的作用。实际上，神经胶质细胞占了大脑中所有细胞中的大约一半，它们起着重要的支持作用，是神经元的“缓冲垫”和相互联系的“桥梁”。

激活食欲

在这项研究中，研究人员应用了一种由北卡

罗来纳州大学研发的新技术，研究一种被称为星形胶质细胞的神经胶质细胞。利用这种新技术，研究人员设计合成出了一种特殊的胶质细胞，其表面有一种受体，可以和CNO（一种氯氮平衍生物）相结合。这样，一旦用CNO刺激细胞，就会激活神经胶质细胞。

MIT的研究小组发现，通过这种方法，只需要给予CNO就能激活星形胶质细胞，并且对进食行为产生显著影响。

“我们发现，当给予能够特异性激活这些细胞表面受体的化合物时，小鼠的觅食行为显著增加，”陈乃燕说道，“一般来说，白天小鼠不会吃很多东西，但是当我们用CNO刺激这类胶质细胞时，它们的日间觅食行为明显增加。”

研究人员还发现在短期内(3天)，这些小鼠没有因为吃得更多而体重增加。

“这提示我们，胶质细胞可能同时调控着能量支出神经元的活性，作为摄入过多食物的代偿反应，”陈乃燕解释说，“或许还有很多其他种类的神经细胞同时发挥作用，从而维持能量代谢的平衡。”

反过来，研究人员也发现，当星形胶质细胞的活性受到抑制时，这些小鼠会比正常情况下吃得少。

(来源《环球科学》张银译)