



基因“剪刀” 如何撬动几十亿美元大市场

本报记者 张佳星

柔软的、十几纳米大小,核酸酶的“微观照”更像一大团“棉花糖”。百科上这样介绍它:它的发现和采用,使基因的“编辑”,包括插入、删除、融合等操作成为可能。它内部是“分区”的,有的区管“定位”、有的区管“切割”……

正是这把“棉花糖”样的“剪刀”就要“利刃出鞘”——美国某著名咨询公司近日发布报告称,全

三种手段,各有千秋

“蘑菇有个释放孢子的‘习惯’,之后摘下来的蘑菇就要变黑,拿到市场上也不好卖。”清华大学合成与系统生物学研究中心研究员谢震深入浅出,怎么让它不黑,通过敲除诱发这个“习惯”的基因,“生物活动被阻断了,就不会变黑了,进而延长货架期。”

对自然界一些“拙作”进行“美化”,是人们希望通过基因编辑做到的。

现有的3种基因编辑技术ZFN、TALEN、CRISPR,又是怎么做到编辑基因,改变生物活动的呢?ZFN、TALEN技术可以视为一类,它们是通过外源的蛋白质,进入细胞后找到DNA序列的。“谢震说,“CRISPR技术的‘核心功能组件’则不同,有一部分是RNA序列,另一部分是蛋白质。”

要完成编辑工作,它们的架构和功能都很相似,3种技术中依赖的“核心组件”,都必须拥有“定位”功能和“剪切”功能:ZFN技术中的蛋白叫锌指核酸酶,由于三维结构像人的手指,中间有锌离子而得名;TALEN技术中的蛋白叫转录激活样效应因子核酸酶。

两个核酸酶都有分区,即可特异性识别序列的DNA结合域和进行非特异性切割的DNA切割域。

轻松导航,占据市场最大份额

尽管“定制服务”简易化是趋势,但是定制CRISPR的简便是与生俱来的,因为它由RNA做“向导”,与DNA的“亲近”程度比蛋白质更近一步。

一篇《基因编辑,别忘了还有ZFN和TALEN》的文章去年7月发表在生物技术专业网站生物通上,一个“还”字,让CRISPR这种基因编

辑市场规模将从2017年的31.9亿美元增长到2022年的62.8亿美元,复合年均增长率为14.5%。

产业市场的“全面开花”还只是一部分,“点”的突破仍在基因编辑行业不断产生。美国《科学》杂志近日公布的2017年十大科学突破中,“精准定位的基因编辑”榜上有名,研究人员修改了基因编辑工具,做到“精确到点”的修改,这使得基因“剪刀”在未来可能撬动更大的市场。

在CRISPR技术中,识别特异性DNA序列的工作由“向导RNA”配合完成,而不是由蛋白质单独完成,切割DNA的工作仍由蛋白质完成。

“酶的不同,使得技术的复杂程度和应用范围也不相同,”谢震说,例如“一拖多”的基因编辑工作,即能够一次同时编辑多个基因的任务,CRISPR最容易做到,TALEN困难一些,ZFN却很困难。

构造3种编辑工具的工作非常繁琐,尽管CRISPR相对简单,但是很多研究团队还是希望这种工具“拿来就用”。

为此,专门有研究团队将酶的部件转变成“模块”,按需“组装”就能获得识别特定DNA序列的编辑工具。例如,通过研究者长期的努力,识别每一种三联碱基的64种锌指组合中已有大部分被发现并编撰成目录,这些相关数据也能够在公共的数据库或者文献中被检索到。

也就是说,针对要编辑的不同基因,这3种方法都必须进行“定制”才能“服务”,而随着基因编辑技术的研究不断深入,公共技术平台将积累越来越多的共性研究,“定制化”将变得越来越简单。应用门槛的降低,势必会带来市场规模的进一步扩大。

谢震解释,这方面TALEN相对容易一些,根据已有的TALEN蛋白结合DNA的特性,可以帮助设计出与特定DNA序列结合的蛋白,ZFN是“定制服务”中最复杂的。

正因为CRISPR灵活的“转场”能力,它在各个领域的基因编辑中获得了广泛应用。分析报告中指出,CRISPR有望占据全球市场的最大份额。

这也致使ZFN技术的拥有者Sangamo生物技术公司老总“酸葡萄”般地表示,CRISPR尽管效率高,但在“精确度”上不及ZFN,不能用于医学领域。2017年,该公司组织实施了第一例人体基因改造治疗的临床试验,向血液内注入基因编辑工具ZFN,以期治疗亨特氏综合征。

技术进步,精确度再刷新

“之前是剪刀将双链剪断后,仰仗细胞的自我修复能力以及修补的DNA模板修补基因。现在不剪断,直接让碱基变身。”《科学》杂志2017十大突破中的碱基编辑器,是哈佛大学团队对CRISPR技术的改进,通过核心组件——“酶”的变化实现了编辑功能上的进步。谢震解释称:“原来的Cas9酶的活性丧失了,结合上没有‘剪刀’能力,但与其他蛋白融合能变成使单个碱基突变的酶。”

“最开始他们在自然界找到了这种能定向突变C-T碱基的酶,后来他们自己造了另一

相关链接

三大基因编辑技术

基因编辑是指对基因组进行定点修饰的一项新技术。利用该技术,可以精确定位到基因组的某一位点上,在该位点剪断靶DNA片段并插入新的基因片段。目前主要三大基因编辑技术:人工核酸酶诱导的锌指核酸酶技术(ZFN);转录激活因子样效应物核酸酶技术(TALEN);RNA引导的CRISPR-Cas核酸酶技术。

ZFN技术分两步完成,对DNA进行特异性切割,形成DNA双链断裂区;通过破坏非同源末端连接使目的基因失活,或借助同源重组等方式完成DNA的修复连接,可以使断裂的

事实上,CRISPR技术也已开始在医学诊断和治疗方面开展临床试验。2016年,我国四川大学华西医院就用CRISPR技术删除了肺癌患者免疫细胞中的PD-1蛋白基因,再将基因编辑后的免疫细胞重新注入患者血液中,期望治疗癌症。

“可以通过对蛋白质性质的微调,提高核酸酶的识别能力。”谢震表示,很多提高CRISPR精确度的研究工作正在进行,2016年,谢震团队就在《自然》子刊上发表论文称,他们通过在哺乳动物细胞中合理拆分Cas9蛋白,利用多输入合成基因线路感知不同分子信号,实现了在不同类型细胞中对Cas9/dCas9活性的精确调控,为精确控制CRISPR/Cas9基因编辑工具提供了新的策略。

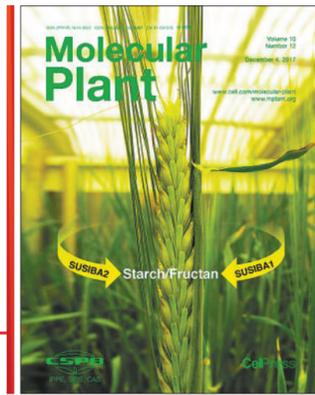
种能够定向突变A-G碱基的酶。”谢震说,“目前要解决的是准确性问题,如果在特定区域存在多个重复的碱基,要突变哪一个是需要确定的事。例如把目标位点5个碱基以内的A全部突变掉,需要精确到单个碱基。”

据报道,基因组编辑技术主要应用在细胞系改造、遗传工程、诊断和治疗等方面。目前细胞系改造占最大份额,基因编辑干细胞疗法的研究认知度高。“基因编辑更像一种底层技术,是实现功能或者产品的渠道和方法,期待它的产品能够早日落地。”谢震说。

封面故事

培育大麦新品种 单基因系统

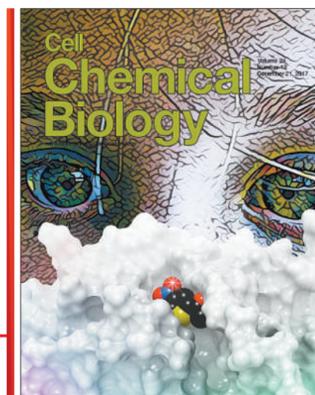
《分子植物学》
2017.12.27



瑞典农业科学大学孙传新(音译)团队研发出一种包含内含子和外显子两种启动子的单基因系统,并证明可以用来对大麦进行育种,定制出富含对人体健康的果糖等营养物质丰富的大麦新品种。碳水化合物不仅是许多开花植物发育的能量来源,更是人类重要的营养成分,这种单基因系统可以完成多种任务,通过自我调控机制,一种启动子感知蔗糖生成过程,另一启动子能协调淀粉和果聚糖的合成,产生功能不同的营养物质。

小分子酶问世 一种可抗癌

《细胞·化学生物学》
2017.12.21



去泛素化酶是一类数量很大的蛋白酶家族,近5到10年成为非常有吸引力的抗癌药物研究靶标。美国哈佛医学院科学团队找到了一种小分子特异性泛素酶家族(USP),其上具有修饰性催化位点,能够用来快速设计出具有高选择性、功能强大的抑制剂,研发全新癌症治疗药物。

三维图谱绘出 骨髓细胞

《自然·生物技术》
2017.12.12



科学家以小鼠为对象,绘制出骨髓细胞和分子的三维图谱,揭示了不同类型细胞中标记物表达、血管和血管周围细胞异质性的神经支配、骨髓及基质细胞的多样性、细胞外基质成分等分布。现在这一完整的三维数据集可免费下载,为骨生物学、血液学、血管生物学、神经科学和细胞外基质生物学研究提供帮助。

我国干细胞临床治疗时代已经开始

第二看台

本报记者 刘垠

“十二五”以来,中国生物产业发展迅速,2015年产业规模超过3.5万亿元;2016年,我国生命科学与生物技术领域的专利申请数量和授权数量,分别为23077件和11562件,均名列全球第2位……

这样的一组数据,源自近日发布的《2017中国生命科学与生物技术发展报告》。

“过去一年中,全球的生命科学与生物技术领域亮点纷呈快速发展。而无论是基础前沿还是转化应用,我国发展速度显著高于全球平均水平。”中国生物技术发展中心副主任沈建忠告诉

科技日报记者,中国近年来发表论文的年均增长率达17.5%,显著高于国际水平。在成果应用方面同样进展颇丰,中国的基因检测服务能力在全球已处于领先地位,达到国际先进水平的超级稻亩产突破1000公斤……

引领+突破+颠覆 创新群体性突破涌现

“生物技术是21世纪创新最为活跃、影响最为深远的技术集群之一,在革命性解决人类发展面临的健康、环境和能源等重大问题方面前景可观。”沈建忠说,兼具引领性、突破性和颠覆性等特征的生物技术,日益成为继信息技术之后新一轮科技革命和产业变革的核心,也是我国必须抢占的科技竞争战略制高点。

“生物技术的引领性,体现在对生物结构、功能、发生和发展规律的揭示。”沈建忠举例说,以脑科学为核心的认知科学,将实现人类对自身认识的革命性变化;以基因编辑技术为代表的合成生物学,将创造一种新的“调控生命”的模式;以干细胞和组织工程为核心的再生医学,将疾病治疗模式提升到“制造与再生”的高度。

生物技术的突破性,则体现在与数理、化学、信息、材料等学科的深度交叉融合,进而带动群体性技术突破,将彻底改变人类生产生活方式。

“通过与信息技术的融合,可穿戴即时监测设备、远程医疗、健康大数据等加速普及应用,改变传统疾病的诊疗模式。通过与农业技术的融合,生物育种促进了动植物品种的改进、抗逆性的增强以及产量提高,全球转基因作物种植面积已占全部耕地面积的12%,帮助农民获益累计超过1500亿美元。”沈建忠说,美国公布的《2016—2045年新兴科技趋势报告》显示,在20个最值得关注的科技发展趋势中,有6项与生物技术相关。

如今,微生物正在越来越多地被用于大宗化学品的生产,综合组织预测,至2030年,35%的化学品和其他工业品将源自生物制造。

“生物技术的颠覆性,表现为对传统生产生活方式甚至国家安全带来的变革。生物技术发展带动形成的新产品、新服务、新产业,将颠覆投资、拼资源、透支环境的发展模式。”沈建忠称,在工业生产方面,生物制造产品比传统石化产品平均节能30%—50%,减少环境影响20%—60%。与此同时,生物安全备受各国政府高度重视,成为国防和军事博弈的焦点。

从“跟跑”到“领跑” 干细胞研究跃居世界前列

显然,生物技术领域已成全球科技创新的热

土。提及其中的亮点,就不得不说到干细胞。

2016—2017年间,仅国家重点研发计划“干细胞及转化研究”重点专项支持的项目团队,在国际顶级学术期刊《自然》《细胞》杂志及其系列子刊上,发表40余篇论文。

“我国干细胞研究已跃居世界前列,个别方向处于‘领跑’地位,在细胞重编程、多能性建立及其调控等研究领域取得了众多有国际影响力的重大成果,在特色动物资源平台、疾病动物模型等方面处于国际领先。”沈建忠说,我国在该领域论文发表数量及专利申请量已连续5年位居世界第二,且拥有了一批自主研发的技术,例如小分子化合物诱导体细胞重编程获得的多能诱导干细胞、人类胚胎早期发育的详尽图谱绘制等。

中国科学院广州生物医药与健康研究院院长、研究员裴端卿表示,随着我国干细胞临床研究监管政策的陆续出台以及前期良好的理论和技术积累,将大大加速干细胞产品的开发进程,使行业进入快速规范发展阶段。

2017年,首批经过备案的胚胎干细胞临床研究正式启动,《自然》杂志对此进行积极正面的报道;去年12月22日,国家食品药品监督管理总局发布《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则(试行)》。“这一系列变化标志着我国全面、有序开展干细胞临床治疗时代已经开启。”裴端卿说。

告读者

2017年十大科学突破中,与生物技术有关的独占7席,基因魔剪、基因疗法……这些生物科学词汇成为老百姓耳熟能详的流行语,生物研究在当前的科学地位不言而喻。

2018年,科技日报《生物科技》版与您见面,开辟专有阵地,纵论生物研究热点、产业动向、技术前沿,让我们共同见证与生物技术和生命科学有关的一个个辉煌瞬间。

(本版图片来源于网络)

