



视觉中国

# 让“马凡”不再麻烦 碱基编辑器为单个细胞做手术

本报记者 张佳星

基因突变所引发的“蝴蝶效应”，被“马凡综合征”展现得淋漓尽致。

一个关键基因里的碱基突变，相继致使多位中外运动健将猝死——1984年的中国男篮运动员韩鹏山、1986年的美国女排运动员海曼、2001年的四川排球运动员朱刚、2012年的“小姚明”男篮队员张佳迪、2017年的中国男排主力陆飞……

这些运动员都是“马凡综合征”患者，到目前为止，尚无特效药可以救治。“马凡综合征”患者被形象地称为“蜘蛛人”，因为他们会拥有细长的手指、脚趾，去世时直接原因为多发性肌梗塞、动脉血管瘤等，实际上却是可遗传的基因突变作祟。病症的复杂、狡猾、难辨识，使得

过去人们对它知之甚少——2001年关于朱刚离世的相关报道写到，他被查出患有心脏血管瘤，此前并无此类症状。文中充满了对他离世原因的难以理解。

17年过去了，随着分子生物学的发展，人们对这个善于潜伏的基因病，已经一无所知、无从下手，进入到尝试治疗的阶段。日前，《分子治疗》杂志刊登了广州医科大学附属三院（简称广医三院）生殖医学中心教授刘见桥团队的研究成果，他们利用碱基编辑技术，直接进行胚胎层面的致病基因单碱基“改写”，并实现了对带有致病基因胚胎的高比例修复。

现在，胞嘧啶碱基编辑系统“登场”，会否给每5000人就有1例病患的“马凡综合征”带来希望？

## 不断裂基因，就可修“坏”如新

“很多人认为，碱基编辑像电脑中字符的“改写”操作，但其实并不是。”团队带头人刘见桥教授介绍起被视为遗传类疾病有效治疗手段的分子生物学技术时说，对基因中碱基的编辑不是对碱基的“擦除”再“嵌入”的操作，而仅仅是对碱基团分子上的一个氧原子的结合或者去除。

想了解碱基编辑的运作，首先要了解决定基因密码的A、T、C、G（决定遗传信息的四种碱基的名称）的“真容”。从化学分子简式的外形看，嘧啶类的T（胸腺嘧啶）、C（胞嘧啶）很像，不同之处在于一个氨基的有无，而这个氨基如果存在，与它配对的碱基就是G（鸟嘌呤），如不存在，配对的碱基就是A（腺嘌呤）。

“换句话说，C‘切’掉一个氨基就能变得与T非常相似，‘骗’过遵循互补配对原则的既定程序，在生成互补链时将引来A而不是G。”刘见桥解释，因此脱氨引发了一系列后续程序的变化，随着DNA的复制，C就会被T替换。

这就好像一个“由”字，切掉上面的短竖，就变成了“田”字，随后用“由”组词就变成了用“田”组词，关键字的改变，势必会对整个生

命的密码传递“语义”产生关键性影响。

有能力拿掉短竖的“魔刀”是一种被称为胞嘧啶脱氨酶的物质，由华人科学家刘如谦（David Liu）等人发现，2016年他们在《自然》上发表了此项研究，表明人体内存在着一种酶可以完成该工作，并将其与向导序列“拼插”在一起创造了会识别“靶子”序列的碱基编辑器，也因此发明了对基因进行更精确编辑的“手术刀”。2017年他们再次发表论文，表明找到了另一把可以进行逆操作的“手术刀”，使得人们对碱基的编辑能够“双剑合璧”，覆盖全部4种碱基。

“这个系统不需要对DNA双链进行断裂。”刘见桥说，相较于需要对DNA双链进行断裂的CRISPR/Cas9基因编辑技术，进行单个碱基编辑更加安全。他解释道，用基因编辑技术在正常胚胎中修复突变基因，还要仰仗生命体本身的一个特征“同源重组”。即先在目标位点断裂DNA双链，接着利用提供的同源模板，通过同源重组修复对突变位点进行“掩盖”，其中DNA聚合酶高效与否，直接决定了错配率。而单个碱基编辑的系统，直接对突变位点碱基进行操作，受影响的因素少，理论上更安全。

存在于细胞内的蛋白酶Caspase（半胱天冬酶）是细胞凋亡的最终执行者，可以把细胞分解为细小的碎片。当一个细胞大限将至，外界的信号通过与细胞表面的蛋白质受体接触，将死亡信号传递到细胞内，线粒体释放出细胞色素c，激活半胱天冬酶，从而瓦解掉细胞。

# 细胞凋亡如何推进？以触发波的“名义”

第二看台

实习生 刘雨亭

在我们体内，每天都有许多新细胞产生，相应地，也有大量旧细胞死去。为了维持体内各组织细胞的适宜数量，其新生与死亡需要达到动态平衡。细胞凋亡，一种由基因精确控制的程序性细胞死亡机制，在这方面则发挥着重要的调控作用。此外，它还能清除无用的细胞，促进人体发育，例如在胚胎期手指和脚趾的形成。可以说，细胞凋亡无时无刻不在体内运作。

存在于细胞内的蛋白酶Caspase（半胱天冬酶）是细胞凋亡的最终执行者，可以把细胞分解为细小的碎片。当一个细胞大限将至，外界的信号通过与细胞表面的蛋白质受体接触，将死亡信号传递到细胞内，线粒体释放出细胞色素c，激活半胱天冬酶，从而瓦解掉细胞。

距离很“长”，死亡信号要从细胞一端传到另一端

此前有研究发现，在细胞内的死亡信号分

子，即激活的半胱天冬酶，总是从一个或几个分散的发源点，传递到各个角落，使细胞达到全局一致的凋亡状态。但具体的传播过程，一直未有实验能够揭示。一个很自然的假设是扩散现象，即分子在某特定区域产生，并向低浓度区域转移，直到均匀分布。一般的体细胞，直径不会超过20微米，死亡信号通过扩散只需要几秒钟，就能从细胞一端传递到另一端。然而，由于扩散速率会随浓度差的减小而逐渐衰减，对于一些大体积的细胞，如可长达20厘米的大腿肌肉细胞，信号的传递得要耗费几十年时间，人体的寿命也不过如此。扩散的理论在这儿就不通了，那么，细胞内信号的长距离传递又是如何实现的？

美国斯坦福大学医学院的两位科学家程昱和詹姆斯·费雷尔的一项最新研究，解开了生物学上的这一谜题——死亡信号以触发波的形式在细胞内传递。

触发波是一种自我增强的反应——扩散波，区别于简单的扩散，其传播速度恒定，信号强度不会衰减。如果将扩散现象看作是动物在森林中觅食，那么触发波则是星火燎原。动物的力量会逐渐消耗，行走速度也越来越慢，而

## “认定”突变位点，才能更“精准”编辑

“马凡综合征”目前尚无特效药救治，主要通过手术纠正病变，但也只能减轻症状。“马凡”圈有个名人叫常继国，他成立关爱中心为病友答疑解惑、提供帮助。他因眼睛问题不得不多次手术，从1977年至今即使先后做过4次手术，但右眼的视力最终也没保住。

作为一种遗传病症，“马凡”不光症状麻烦甩不掉，遗传规律也很“麻烦”。“如果父母之中任何一人是纯合突变，就是100%遗传。”刘见桥解释，“马凡”的遗传是显性遗传，也就是说一个生命个体中成对的染色体（等位基因）中只要有一个变化，症状就会表现出来。这意味着，只要一方是患者，最低也会有50%的遗传几率。

“科研始于临床，每5000人会有1人患有‘马凡综合征’。作为广东省最大的生殖医学中心，我们中心曾接诊过不少病患。”刘见桥回忆，有一位男性患者，已婚但未生育。可他哥哥又生育了一个“马凡综合征”的孩子，他很困扰，因此希望通过第三代试管婴儿技术实现生

育一个正常孩子的愿望。

经临床检验中心的测序，研究人员发现该患者为单碱基突变，且两条等位基因只有一条发生了突变。详细数据显示，该患者FBN1基因在7498位发生了一个点突变，碱基本应是T，却突变成了C。

刘见桥团队于是设想，是否能够开展相关的研究，从基因编辑层面去实现突变点的修复，从而达到基础医学到临床医学的跨越。

在进行编辑前，他们先做“预试验”，通过制作含有相关突变的细胞模型，用以构建合适的实验条件，以提高基因编辑修复此突变的可能性。“实验各个环节的设计要求非常高。”刘见桥表示，在单细胞上完成高效、精准的基因编辑对实验中的各个细节要求严苛。就如同分别摸清细胞和酶的脾气，才能最终帮助胞嘧啶脱氨酶“认定”突变位点，结合并反应。

“一个有效、安全、稳定的反应体系是提高修复疾病突变的效率、防止脱靶的前提。”刘见桥说。

## 获得发明者认可，应用尚待时日

由于是在人类生殖细胞上的医学实践，必须格外谨慎。整个研究经广医三院伦理委员会批准，所有相关的临床和实验程序均在广医三院生殖医学中心进行。

在获得“马凡综合征”个体捐献者知情同意的情况下，研究团队获得了患者的血液和精液样本。而与之形成受精卵的卵细胞，是来自临床上废弃的未成熟卵母细胞。团队首先将未成熟的卵母细胞进行体外成熟后，用其与“马凡综合征”患者捐赠的单个精子通过显微操作注射的方法进行结合，经过体外培养获得了含有杂合致病突变基因的胚胎。

这时，经过验证、拥有高效精准编辑能力的胞嘧啶碱基编辑系统“登场”。

他们通过显微操作对18个胚胎进行编辑，

结果获得了16个呈现出完全正常基因型的胚胎。通过深度测序和全基因组测序对16个修复胚胎进行的安全性鉴定表明，没有脱靶事件的发生，也就是说，一些表面看来拥有与“魔刀”结合特点的位点，并没有受到相同的修改，证明所用到的修复此位点的系统安全可靠。

针对这项研究，碱基编辑器发明人刘如谦评价道，很好地展示了如何使用碱基编辑器来修正一个众所周知的点突变。

“该研究对具有此类致病突变的患者提供了一种可能的治疗方案，证明了碱基编辑技术的基因治疗潜力。”刘见桥介绍，不过因伦理问题和相关法律法规的限制，以及研究可靠性、安全性的验证等，何时才能临床应用，尚须等待一段时间。

## 封面故事

### 精子生成中基因表达 转录组图谱揭示



《细胞研究》  
2018.9

哺乳动物的精子生成是一个高度复杂且受到严密调控的细胞发育过程。目前对哺乳动物精子生成的研究仍然存在着许多制约因素。北京大学生命科学学院汤富酬教授课题组联合中国科学院生物化学与细胞生物学研究所童明汉研究员课题组、李劲松研究员课题组，创新性地将精子生成同步化方法与生殖细胞特异性荧光标记相结合，分离获取了不同发育阶段的高纯度小鼠生精细胞，并应用高精度单细胞转录组测序技术，绘制出小鼠精子生成过程的转录组精细图谱。该工作系统揭示了精子生成中基因表达调控的动态变化，筛选、验证了不同发育阶段的关键调控因子，证实了不同发育阶段精子细胞与卵细胞结合后产生的胚胎具有不同发育潜能，并系统总结了精子生成过程中RNA可变剪接的动态变化、减数分裂性染色体失活(MSCI)等多种关键生物学事件的核心规律。

### 社交学会何时去 有蹄类动物通过



《科学》  
2018.9.7

大型有蹄类动物的迁徙遍及各大洲，激发了人们对这些动物如何知道何时离开以及去哪里的好奇心。美国怀俄明大学生态学系科学家布雷特·杰斯莫团队，将区域灭绝的几种北美有蹄类动物重新引入，来确定它们在迁徙中的学习能力。重新引入的大角羊和驼鹿种群没有像历史上的种群那样迁徙，但这次新建立的种群能够更好地追踪环境中植被的出现，并且进行越来越多的迁徙。研究证明，新引入的动物能通过社交了解周围环境并分享信息。

### 有助于改善哮喘 重塑呼吸道神经结构



《科学·转化医学》  
2018.9.5

哮喘是一种广泛存在的慢性呼吸道疾病，其特征表现为呼吸道阻塞、炎症和高反应性，支气管收缩和咳嗽等症状范围从轻度间歇性到重度持续性。其中嗜酸性粒细胞性哮喘最常见，呼吸道中的嗜酸性粒细胞能改变神经功能，使病情恶化，但其是否影响呼吸道的神经结构，目前尚不清楚。本期封面文章的研究表明，在严重嗜酸性粒细胞性哮喘患者的标本中，呼吸道神经支配增加，并且与症状严重程度呈正相关；小鼠中嗜酸性粒细胞增多会增加呼吸道神经支配并引发支气管收缩和气道高反应性。这些结果表明，呼吸道神经支配的结构重塑有助于改善嗜酸性粒细胞性哮喘的症状。

(本栏目主持人:陆成宽)

(本版图片除标注外来源于网络)

扫一扫  
欢迎关注  
生物圈1号  
微信公众号

