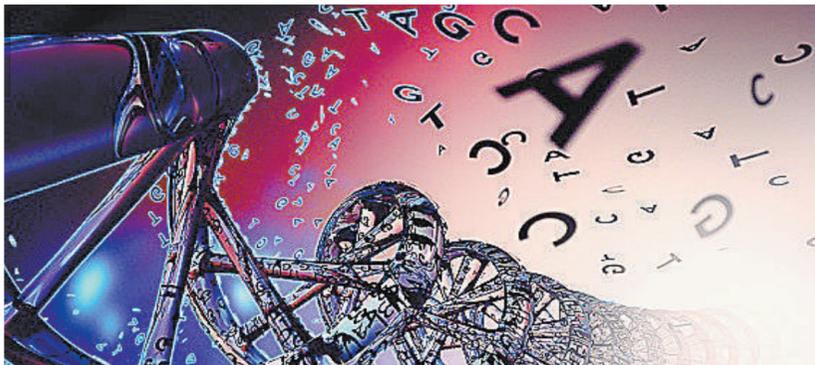


# 这一年，我们探知生命也荡涤心灵

本报记者 张佳星



生物技术给了人类一双堪比上帝的手——

决定物种“走向”的生命密码逐渐被认知和掌控，人类因此有了更强大的延长生命、改变性状、治愈疾病的能力。“人类基因组计划”之后，人们开始尝试再造生命，酵母的染色体因合成生物学从无到有，成果在今年发布；除了DNA、RNA、蛋白质等展现了被低估的潜力，在中国人类蛋白质组计划的研究中，科学家在今年提出蛋白质分型能够在癌症治疗中“对症下药”；分子水平上对生物体的检测、改写的工作也因为高端仪器、光电技术的变革性创新实现了上百倍的效率提升，成为技术创新发力的“倍增器”。

无论微观精度上的精进，还是宏观高通量的扩展，生物技术的能量在今年实现了指数级增强。恰是此时，仍能保持对生命的敬畏尤显重要，能做但有选择地去做，是一个对“科学情商”的巨大考验。

## 首例基因改造人？ 生物黑客的荒唐事不止于此

今年伊始，一位36岁的前NASA研究员成为全球首例正式公开的基因改造人，他声称改造了自己的DNA，通过自行设计的基因疗法，赋予自己超强的臂力。不只如此，他还出售基因编辑工具，并发布了一套免费的使用指南，指导人们如何利用他提供的人门级工具，来进行自身的基因改造。

以他为代表的群体被称为“生物黑客”，他们发明方法、创造攻击，从而降低利用酶、质粒、病毒等媒介对自身进行基因改造的门槛。

4月底，一名生物黑客界的红人在美国华盛顿特区死亡，据猜测其死亡原因是他在今年2月举行的生物黑客会议上，给自己注射了一支未经FDA临床测试的疱疹治疗基因药剂。

被称为“基因剪刀”的CRISPR/Cas9技术，由于其使用非常“傻瓜”，教程遍地，瞬间成为可以随意编辑特定基因的流行工具。科学爱好者可以自由学习使用，

在家就能进行基因编辑，因而成为了生物黑客的至宝。通常来说，生物黑客会选择自己试药，或者在法律边缘试探，例如，出售类似肌肉增长的基因材料，并特意标注不可注射的警告，至于如何使用材料那是买家自己的事。

对基因的随意编辑很可能带来巨大的公共危机，有报道称，已经绝迹的马痘病毒甚至被重新合成出来。

未经批准的业余生物学家，可能会释放出新的病原体或造成其他不可控风险。这个群体大多在监管范围外，且对于他们的道德约束也不够强，因此这类研究的风险可能远高于正规科研。

——娄春波 中国科学院微生物研究所研究员

## 克隆猴“破石而出” 为中国脑科学研究助攻

1月24日，中国科学院举行新闻发布会，宣布我国在国际上首次实现了非人灵长类动物的体细胞克隆。世界上首只体细胞克隆猴“中中”于2017年11月27日诞生，10天后第二只克隆猴“华华”诞生。国际权威学术期刊《细胞》北京时间1月25日以封面文章形式在线发布该成果。

克隆猴的诞生突破了3大难题：熟练去核、细胞程序的精准把控以及使体细胞核担任生殖细胞的角色。如果说前两者需要“滴水石穿”的功夫，后者则需要“拨云见日”的机缘。有学者发现，让体细胞担任生殖细胞完成胚胎发育的主要障碍之一是，克隆胚胎基因组上大量H3K9三甲基化的存在。因此，在克隆猴的培育工作中，孙强团队注射了相应的去甲基化酶，并同时使用了此前科学家在其它哺乳动物中使用的组蛋白去乙酰化酶抑制剂，大大提高了克隆效率，最终获得成功。

“中中”“华华”带着使命诞生——由于很多人类的脑疾病低等动物没有，克隆猴能够提供脑疾病的

研究模型，从而助力脑科学研究。这也是克隆猴为什么会出身于神经研究领域。

有了克隆猴，中国将率先建立起可有效模拟人类疾病的动物模型。未来可在一年时间内，培育大批遗传背景相同的模型猴。这既能满足脑疾病和脑高级认知功能研究的迫切需要，又可广泛应用于新药测试。

在11月4日的腾讯WE大会上，中国科学院院士、中科院神经科学研究所所长蒲慕明表示，马上会公布一批新的克隆猴，它们带着自闭症基因，将作为自闭症研究的模型动物。

科学家进行人脑疾病研究直接研究人脑是一方面，以非人灵长类动物的脑作为研究对象也是非常重要的，因为和人类相近的猴子会患相似的神经疾病。

——段树民 中国科学院院士、浙江大学医学部主任

## 哈佛大学撤稿 干细胞修复心脏研究转向

10月，美国哈佛大学医学院宣布，曾在该机构任职的皮耶罗·安韦萨有31篇论文因造假需要撤稿。安韦萨曾被认为开创了心肌细胞再生的新领域，他声称心肌细胞可以再生，致使全球许多地方的科研人员都按照安韦萨的描述，将大量资源投入到利用干细胞修复心脏的研究中。

有调查显示，我国多位学者此前就对安韦萨提出的c-kit阳性心脏干细胞的临床应用价值提出质疑。近年来，中科院上海生物化学与细胞生物学研究所研究员周斌研究组对c-kit阳性心脏干细胞进行遗传谱系示踪，结果发现所谓的“心肌干细胞”极少贡献心肌细胞。该课题组认为，他们的研究结果显示成体心脏干细胞不存在。

长期以来“心肌梗死或心肌受损后不能有效自我修复”是科学界的共识，因此如何修复受伤的心肌，成为科学家攻克的难题。但“心脏干细胞”这条路走不通，其他干细胞仍存在希望。有潜力用于治疗心脏病的干细胞，远不止c-kit阳性心脏干细胞这一种。

心脏细胞的性质决定了通过分化修复是不现实的。而过去证明“有效”的实验结果有可能是通过施加例如“旁分泌”的影响，而非真的是干细胞变成了心肌细胞。

——马跃 中科院生物物理所研究员

## 测序仪破纪录 一天完成60例全基因组测序

10月25日，深圳华大智造科技有限公司发布其自主研发的最新超高通量基因测序仪MGISEQ-T7。一天可完成60例个人全基因组测序，是目前全球日生产能力最强的基因测序仪。而人类第一次完成全基因组测序的“人类基因组计划”耗时13年、花费38亿美元，最新款机型的测序和处理能力是它“鼻祖”的上亿倍，这使得测序成本大大降低，只需百元美金。

资料显示，先前的测序仪最多只能支持两张芯片同时运行，而T7的4联芯片平台采用独特的芯片搭载技术，可实现4张芯片进行完全独立的测序流程，如同4台测序仪同时进行工作，且芯片间互不影响，可24小时无休运转，每天最多可产出6Tb数据。

测序仪的更快、更准、更便宜，让百万规模的人群基因组学研究成为可能，并持续推动医学向精准化不断靠近。《细胞》杂志也在今年10月发布了最大规模中国人基因组学大数据研究成果，这标志着我国正在迈出“百万人群基因组大数据研究”的重要一步。

测序量级的迅速放大、测序成本的快速降低让基因测序实现了“平民化”。在高通量测序技术的支持下，基因测序帮助越来越多的患者得到有效救治。

——尹烨 华大基因首席执行官

### 专家点评

## 直指药物研发 多个人源关键蛋白结构获高分辨率解析

2018年6月底到9月初，短短70天内清华大学颜宁团队在顶级学术期刊《科学》上连发3篇论文，其中一篇为人源电压门控钠离子通道的结构。在克服了蛋白表达纯化和冷冻样品制备等多个技术瓶颈后，人源骨骼肌钠通道蛋白结构获得了精度高达3.2埃的电镜结构，这是在世界上首次揭示了电压感受结构域、

越清晰地了解蛋白质的精细结构，越能够参透生命体的运转；越清晰地知道哪个原子出了问题，越可能设计药物有的放矢地干预，以达到治疗效果。

——杨茂君 清华大学生命科学学院教授

离子选择筛、快速失活原件等关键功能单元的结构。同期，清华大学施一公团队解析了酵母剪接体激活前结构以及人源肾相关蛋白的复合物结构。

在重大疾病和慢性疾病的防治诊疗与药物研发方面，清华大学还首次解析了呼吸链超复合物的三维结构，为人类攻克线粒体呼吸链系统异常所导致的疾病提供了良好开端。自从二十多年前首次解析了呼吸链复合物4结构之后，科学家们先后解析了40多个复合物4的晶体结构，全是13+13的二聚体。然而清华大学杨茂君团队获得了改写教科书的发现：晶体内存在一个“爱逃跑”的亚基，会让一些复合物4从超复合合物中解离，并出现在蛋白胶上的复合物单体中。

## 精准医学“新指针” 蛋白质组阶段性成果公布

3月，中国人类蛋白质组计划公布的第一阶段部分成果显示，蛋白质可以为临床科学提供重要而全面的信息，有可能成为未来对胃癌患者开展精准医疗的直接依据。相关论文发表在《自然·通讯》上。

由于同一基因可编码多种蛋白质，不同蛋白质的构象变化也会产生不同功能的蛋白，因此蛋白质组的研究相较于基因组的研究复杂得多。军事科学院

这项研究通过蛋白质组的高精度分辨，发现了与预后相关的分子分型。下一步针对不同类型肿瘤，我们就能够做精准的诊断和治疗，也就是精确诊断之后实施靶向性精准治疗。

——贺福初 中科院院士、军事科学院副院长

军事医学研究院、北京大学肿瘤医院等联合研究团队从2451例胃癌样品中筛选出满足研究要求的癌和配对的癌旁组织样本，鉴定到肿瘤细胞及肿瘤微环境所有可能表达的蛋白。通过对胃癌与癌旁组织全蛋白表达谱进行聚类分析，他们将弥漫型胃癌分为3个与生存预后和化疗敏感性密切相关的分子亚型，筛选出23个与预后相关的胃癌候选蛋白药物靶标。

摸得了瓷器活，必须有“金刚钻”！该研究同时推动了蛋白质科学研究基础设施的发展，建立了目前世界上速度最快的蛋白质组鉴定方法，创立了世界首个蛋白质组一站式海量数据分析云平台，在国际上首次解析了十余个复杂蛋白质复合物的超微结构。11月29日蛋白质科学研究(北京)国家重大科技基础设施通过国家验收，成为该领域首屈一指的国家级大平台。

## 重新设计生命 人工创建单染色体真核细胞

8月2日，《自然》在线发表我国科学家覃重军研究团队与合作者首次人工创建了单染色体的真核细胞的成果。以覃重军研究组为主的研究团队完成了将单细胞真核生物——酿酒酵母天然的16条染色体人工创建为具有完整功能的单条染色体。

合成生物学将基因工程化为一个个“生物元件”

酵母三分之一基因与人类同源，但天然酵母具有32个端粒，研究起来困难重重，人造的“单染色体”酵母则只有两个端粒，是一个很好的研究模型。

——覃重军 中科院上海植物生物生态研究所合成生物学重点实验室主任

将生命通路设计为电子通路中的“程序”，实现对完成生物学功能的基因线路的重塑，进而重新设计生命。该成果表明，合成生物学不仅仅是简单地“临摹”生命密码，而是通过设计使得天然复杂的生命体系可以通过人工干预变简约。

研究人员介绍，让16个染色体全部首尾相接，成为一条完整的染色体，关键是在连接时必须同时删除两个端粒和一个着丝粒，否则就会不稳定，马上发生断裂。CRISPR-Cas9编辑技术帮助研究团队很好地完成了这项操作。

人工改造的酵母细胞没有表现出重大的生长缺陷。对于单染色体酵母的鉴定结果表明，其表现出与野生型几乎相同的转录组和表型谱，但通过减数分裂有性繁殖后代减少。

## 只需一周注射一次 抗艾手段取得多个突破

6月5日，前沿生物药业(南京)公司正式对外宣布，其研制的1类新药注射用艾可宁新药注册申请已获国家药品监督管理局批准。艾可宁是一种人类免疫缺陷病毒(HIV-1)融合抑制剂，以GP41为靶点，GP41是HIV蛋白的一个全新区域，机理上可有效抑制绝大多数HIV，包括耐药病毒。艾可宁像门栓一样，牢牢锁住HIV表面膜蛋白与T细胞间的通道，抑制HIV在人体内的复制和传播。人体血液白蛋白的半衰期是2-3周，新药与白蛋白结合，可以把药物半衰期从小时延长到12天，患者

只需一周注射一次。

——谢东 前沿生物董事长、首席科学家

10月12日，武汉科技大学生命科学与健康学院张同存、顾湘江两位教授收到国家知识产权局发明专利证书，发明名称是“一种治疗HIV感染的嵌合抗原受体的重组基因构建及其应用”。

专利使用CAR-T疗法，通过采集患者的血液，分离出T细胞，在体外运用基因工程手段重新设计CAR-T细胞，并大量扩增到数十亿、上百亿个，然后输回患者体内。该CAR-T细胞在体内能特异识别并摧毁被HIV感染的细胞和血液中HIV，可与抗HIV药物联合应用。

