

# 2019年,生物进展赋予人类“超能力”

本报记者 张佳星

站在12月的门槛上,2019年即将过去,不舍之余,回望是为了更好地前行。

对于生物技术的理解,大多数人或开始于、或还停留在人类基因组计划(HGP)对人类基因组的破译,迎面而来的2020年,正是这个计划启动的30周年。

HGP是人们能探究生命在大分子层面究竟发生了什么的早期,HGP之后的30年,人们掌握的生物科技从“钻木取火”阶段大步迈进,光、电、磁、核等互相协作、验证的“超能力”。

生命之书,千奇百怪的分子、百转千回的机关、错综复杂的机制……先是一点一点勾画,后又成片成片展现,最精巧又妙不可言的机器轰鸣从推测、间接证明到能够直接呈现在人类的视野中。

同时,人类获得越来越大的能量,细微至单个碱基、单个功能基因的编辑,宏大至一个生命的人工再造……

尽管如此,学界却给出了“变化不大”的评语。12月19日,在中国最高医学学府中国医学科学院的“由心讲堂”上,中国工程院院士、北京大学第三医院院长乔杰说,今年是《自然·医学》杂志创刊25年,受邀表达对25年来生物科技进展的看法时,科学家们纷纷表示:25年太短暂、变化不大;精准医学还在途中……

已知越多,未知的边界越大。从这个角度看,对于生物科技进展的评价也是一个哲学问题。

## 1 追问生命的最初 人类胚胎着床过程首次被解析

每个细胞其实有着不同的基因组,即便是来自同一个人。

随着单细胞测序技术的成熟和精度越来越高,科学家们最在意的无疑是人类生命起源时,1颗受精卵“从哪里来”“到哪里去”。

8月22日,《自然》杂志登载了北京大学汤富酬与乔杰联合团队研究的最新突破,他们通过体外模拟人工受精卵着床,利用高精度单细胞测序技术,在人类历史上首次解析人类胚胎着床过程。团队对6—12天胚胎细胞群中的所有单细胞一一详解,进行转录组和DNA甲基化组动态变化过程的重构,再现了人类胚胎着床过程中细胞里发生的“故事”,为每个细胞“做记录”,并汇集成为生命最初调控网络的理解。

12天之后又会发生什么?由于伦理的限制,体外培养人类胚胎不得超过14天,科学家转而用与人相近的非人灵长类动物进一步研究。

借助深耕多年建立的非人灵长类动物胚胎体外培养系统,中国科学院动物研究所等单位的研究人员将受精卵的研究推进至受精后20天,体外重现非人灵长类动物胚胎原肠运动。

研究发现,在体外培养胚胎发育的第12—16天还能观察到原始生殖细胞,这些特征之前人类胚胎体外培养所未观察到的。

结合单细胞转录组测序分析,这项研究第一次提供了灵长类动物早期胚胎发育中羊膜细胞的基因表达特征,并重新定义了灵长类动物早期胚胎多种细胞类型。研究发表在10月31日的《科学》杂志上。

相较而言,啮齿类动物生命的最初不会受困于材料的获得。8月8日,《自然》杂志发表中科院分子细胞科学卓越创新中心(生化与细胞所)景乃东等多位科学家成功绘制的小鼠早期胚胎发育过程中同时包含时间、空间信息的高精度细胞“成长轨迹”三维立体图,发现一部分内胚层细胞极有可能“越过”上胚层直接来自于原始内胚层,原本被认为沿不同分化路径而来的中胚层和外胚层细胞,则可能有着共同的“前身”。

专家点评:

精细的绘制会传递更多的信息,比如卵细胞和精子的交互次数不同,决定了生殖过程中,生殖细胞出现异常的概率不同,能够让人们分析真正会影响到下一代的遗传信息,从而指引诊断和治疗。

——中国工程院院士乔杰

## 2 从头再造一个生命 国家合成生物技术创新中心开建

11月11日,科技部通过官网宣布,原则同意《国家合成生物技术创新中心建设方案》。中心由中科院天津工业生物技术所牵头建设,目标是突破我国医药、食品、石化等领域产业技术瓶颈,抢占全球生物技术与产业发展制高点,推动社会绿色可持续发展。

人才引进和梯队建设无疑是合成生物学落地起步的“先头部队”。12月16日,中国科学院天津工业生物技术研究所发布招聘信息,其体外合成生物学中心招聘2名博士后。

而要实现“重点突破工业酶和核心菌种自主构建和工程化应用的技术瓶颈制约,引领构建未来生物制造新的技术路径”的目标,急需原创性基础研究。

2018年,我国科学家团队在酵母再造领域发表了多篇突破性论文。对于酵母等生物的染色体能够基于预设目的进行调整,既不影响它们的生命进程,还能高效地实现目标。今年的药明康德生命化学研究杰出成就奖颁发给了天津大学副校长元英进

进。他的团队不仅精准控制合成型单倍体和二倍体酵母基因组重排,还能创造单条融合染色体酵母。

通过“与门”开关的设计,结合酵母细胞生活史开发多轮迭代基因组重排技术,经过5轮迭代重排,实验证明可以使细胞工厂产品的胡萝卜素产量提升38.8倍。相关技术可大幅加速生产菌株的快速进化,解析基因组结构变异与功能发现之间的关系,提升能源医药化学品的生产合成。

专家点评:

我们对合成生物学的探索将不仅仅是人工基因组的化学合成再造,还将向着自动化和智能化迈进。最近,我们已经使用合成DNA成功存储了一段视频,也成功地读取了其中的信息。未来,合成DNA作为信息存储和读取的介质将给更多交叉学科带来发展的契机,提供研究拓展的灵感和方向。

——天津大学副校长元英进

## 3 草地贪夜蛾入侵我国 全基因组测序响应突发事件

2019年1月,草地贪夜蛾由东南亚侵入我国云南、广西,200余万亩粮食产区受害。草地贪夜蛾繁殖能力是一般害虫的2—5倍,迁移能力极强,一晚能飞100公里……

情势所迫,与它的斗争,必然包括时间战。为了避免粮食生产安全遭到危害,需要通过基因组学等加深对该物种的认识,从根源上进行防治。

草地贪夜蛾的入侵使得全基因组测序要能跟上突发事件的紧张节奏。

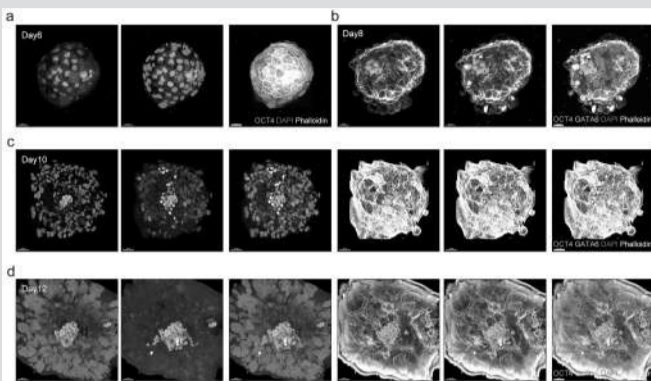
这是一场与物种繁衍入侵竞速的战斗。据介绍,国内多个单位共同成立研究小组从5月21日接到任务指令2个小时后,确定了项目实施方案和样本来源。次日,他们在广州采到了样本,同时来自云南的样本送达深圳,当天就着手DNA提取等工作;第5天,实现单管长片段全基因组测序数据下机,5K大片段和WGS上机测序以及转录组上机;第10天,完成了物种鉴定和第一版雌雄两个基因组组装;第15天,转录组数据下机,完成组装补洞和开始基因组注释;第25天——6月15日,发布两个染色体水平的基因组,确定侵入我国草地贪夜蛾亚型和可能来源,文章正式在BioRxiv发表。

对于全基因组的从头测序,我国自主研发的测序设备已经将时间周期从经年累月缩短到数日,而基因测序技术的快速响应将给农业、医学等带来的变化也正在显现。

专家点评:

不是所有的测序都是获得完整的基因组序列,目前绝大部分测序是对特定区域的测序。从头测序难,难点在于获得尽可能长的序列进行组装。但从头测序好,可以检测所有类型的结构变异,无需与参考基因组进行比对,得到的是基因组的“绝对值”。“绝对值”越普及,将更有助于帮助个体进行复杂疾病的诊断和预测。

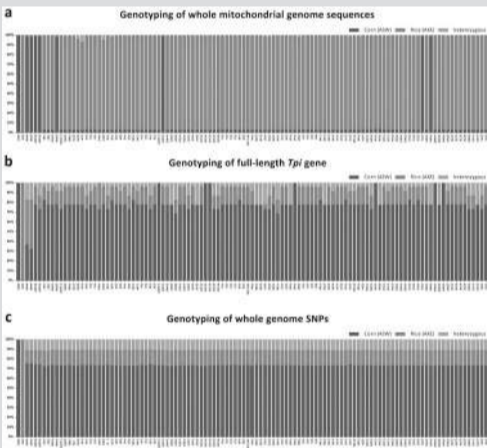
——华大智造COO蒋慧



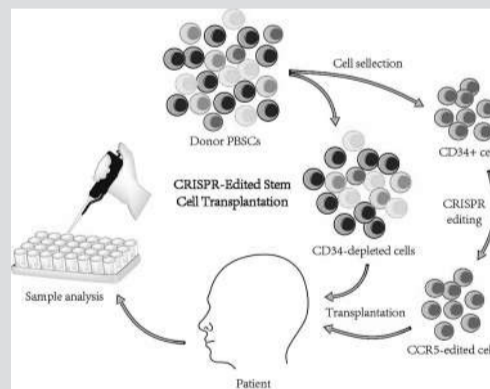
人类胚胎体外模拟着床生长过程(第6—12天)。图片来源:北京大学生命科学学院官网



合成生物学不断拓展,众多工业领域将升级换代。视觉中国供图



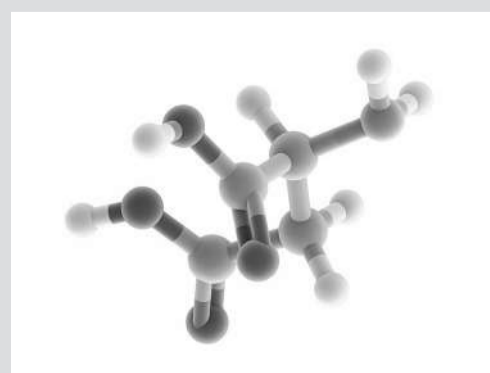
草地贪夜蛾入侵,我科学家25天内快速测序其基因组并确认其来源。图片来源:中国农业科学院官网



基因编辑“功能性治愈”艾滋病的操作流程。图片来源:北京大学生命科学学院官网



日本科学家计划将人体细胞插入大鼠胚胎以培育人体器官。图片来源:《自然》官网



科学家人工合成两对新碱基。视觉中国供图

## 4 抗艾研究现曙光 我学者探路CRISPR技术治疗艾滋病

《自然》不久前发布2019年度十大人物,北京大学教授邓宏魁因将CRISPR基因编辑技术应用于成年艾滋病患者入选。

9月12日,《新英格兰医学杂志》在线发表了我国学者这项“以基因编辑技术之长,补‘柏林病人’之短”的探索——邓宏魁教授与解放军总医院第五医学中心陈虎教授、首都医科大学附属佑安医院吴昊教授等团队合作,利用基因编辑手段在人体造血干细胞中失活CCR5基因,并将编辑后的干细胞移植到HIV(艾滋病病毒)感染合并急性淋巴细胞白血病患者体内,这在世界上尚属首次。

其间,基因编辑的造血干细胞能够在患者体内存活并从“少数外来者”繁衍为“绝对多数的原住民”,是治愈艾滋病的关键。它证明了基因编辑后的造血干细胞在人体中是安全的,并且能够存活下来,甚至有可能“逆境繁衍”。这一结论给艾滋病患者希望、为临床研究给出“可为”的示范。

在接受科技日报记者专访时,邓宏魁表

示,最担心它们活不下来,如果基因编辑后的干细胞难以在体内存活,那么患者的生命会有危险。正因为以患者为先,研究团队选择了更为保险的基因编辑干细胞占比输注的方案。

自贺建奎事件以来的一段时间,基因编辑技术险些就此止步临床,叫停基因编辑的临床试验和应用的呼声此起彼伏。患者为先还是科研为先?这恐怕是尊重患者知情权之外,临床试验伦理的锥心之问。

专家点评:

通过基因编辑敲除成体造血干细胞CCR5基因,再将编辑后的细胞移植到艾滋病患者体内成为了“功能性治愈”艾滋病的新策略。有必要强调的是,这里面提到的基因编辑技术的应用是以体细胞为靶标,与“贺建奎事件”中以生殖细胞和生殖为目的来编辑CCR5基因,是完全不同的目标。

——清华大学艾滋病综合研究中心主任张林琦

## 5 快速止血有新招 神奇“胶水”在动物模型上“试身手”

心脏打孔,鲜血喷涌而出,挤上Matrix Gel(网胶),再用一束紫外光进行照射,几秒钟内,血止住了。Matrix Gel的核心成分是明胶和光敏剂分子修饰的透明质酸,有了它,在无缝合的状态下,创口也能完美闭合。

凝胶的工作发表在5月的《自然·通讯》上,团队负责人浙江大学教授欧阳宏伟说,Matrix Gel是通过FDA认证的天然蛋白和多糖进行改性而来,具有很好的生物相容性,临床投入前景可期。

同样是凝血,还有一些科学家将目光投入到自然的凝血因子中。凝血过程是平衡的过程,几种凝血负调控因子的存在,会防止凝血过度。中国科学院昆明动物研究所研究员团队最近发现血浆转铁蛋白与纤维蛋白原、凝血酶、凝血因子XIIa和抗凝血酶以不同的亲和力相互作用以维持凝血系统平衡,并在小鼠动脉粥样硬化发病模型中得到证实。相关研究发表在近期的《细胞研究》上。

另一种神奇的多肽小分子ZY4,在和鲍曼不动杆菌和绿脓杆菌持续“较量”60代后,抑

菌作用仍不会明显改变。狡猾的抗药细菌,在它的面前变成了如来掌中的孙悟空,任凭百变也逃不出手心。而抗菌肽ZY4的动物实验表明其可以显著抑制鲍曼不动杆菌和绿脓杆菌在体内的扩散及绿脓杆菌引起的肺部感染和炎症。

ZY4不是天然就有,而是超过1000个抗菌肽的“强强联合”,赖研究员团队通过设计改造获得了具有强抗菌活性、高稳定性和低毒性的抗菌肽ZY4。相关研究发表在12月16日的《美国科学院院报》(PNAS)上。

专家点评:

全新功能的蛋白发现需要两个必备条件,一方面活性肽和活性蛋白的量的积累,一方面形成相关动物模型和平台对功能进行解析筛选。越来越多新肽的功能在不断发现和被证实,比如有毒物种的一些肽拥有抗氧化作用,而一些抗菌肽也在逐步进入临床试验。

——中国科学院昆明动物研究所研究员姚永刚

## 6 DNA故事或将改写 美科学家创建两对新碱基

如果要讲地球上DNA的故事,一定会用“盘古开天地以来”开篇。然而这4个碱基的故事在今年被改写,改写它却不是“上帝之手”。

今年2月,美国科学家首次合成出包含8个碱基的DNA。实验表明,合成DNA能像天然DNA一样存储和转录信息。史蒂文·本纳领导的团队,通过调整普通碱基——鸟嘌呤、胞嘧啶、腺嘌呤和胸腺嘧啶(G、C、A、T,其中A与T配对,C与G配对)的分子结构,创建出两对新碱基:S和B、P和Z。新碱基的形状与天然碱基类似,但结合方式不同。随后,他们将合成碱基与天然碱基结合,得到了由8个碱基组成的DNA。配对、螺旋、同源重组甚至中心法则……

这些4碱基DNA拥有的属性8碱基DNA一个也不落。这一成果首次系统性证明了合成碱基与天然碱基可彼此识别并结合,且形成的双螺旋能保持稳定。其他新碱基对在开发中,创建含有10个乃至12个碱基的DNA结构成为可能。

专家点评

新研究令人兴奋,但距离真正的8碱基合成遗传系统还有很长的路,一个关键问题是,合成DNA是否可被聚合酶复制,因为这决定了有丝分裂和遗传。

——英国剑桥大学合成生物学家菲利普·霍林格

## 7 人类器官“借腹”扩繁 日批准用动物胚胎培育可移植器官

人类胚胎的一部分将在代孕动物的子宫中生长。

这波操作今年3月获得了日本政府的许可。据《自然》杂志报道,日本东京大学、美国斯坦福大学的生物学家家中启光计划将人类诱导多能干细胞(iPS细胞)植入小鼠和大鼠胚胎,并将胚胎植入实验动物体内。从“活工厂”源源不断生产出可用于移植的人类器官。

据报道,日本在制度上许可的理由是针对器官移植捐赠率低及易出现排斥反应的现状,预计将为糖尿病等开启治疗新方向。器官移植的短缺,有人尝试让人类器官“借腹”扩繁,有人尝试让动物器官被人接纳。多项研究利用基因编辑的方法经过多个基因改造后可使得猪器官“显得无害”,在移植后避免人体免疫排斥、血液凝块以及其他免疫攻击。

是否真的无害?研究者正在尝试将其移植到非人灵长类动物上做临床前试验研究。有报道戏称:唐僧借八戒的器官,先问悟空。

专家点评

几年前,我们有点像George Church(声称几年内能实现跨物种异体移植的外国学者)一样乐观,因为我们已经得到了肺脏和肾脏缺陷的猪,唯一要做的是找到理想的人的干细胞,让它们在猪体内长出人的肺脏和肾脏。但这几年的反复试验发现,事情远远没有当初想象的那么容易,人的细胞和猪的细胞之间不能很好互动。

——南京医科大学特聘教授、江苏省异种移植重点实验室主任戴凡