

# 我科学家发现新抑制剂,可提高基因编辑精准度

本报记者 陆成宽 通讯员 邹争春

持续存在的 Cas13 核酸酶活性可能导致不可预测脱靶,阻碍了基因编辑技术 CRISPR 的推广应用。来自陆军军医大学陆军特色医学中心等单位的科研人员,发现抑制 Cas13a 核酸酶活性的抑制剂 anti-CRISPR (AcrVIAs),其能够关闭 CRISPR-Cas13a RNA 编辑系统。该研究破解了阻碍 CRISPR 推广应用的难题。相关成果

近日在线发表于《分子细胞》杂志上。

作为一种新兴的 RNA 编辑技术,CRISPR-Cas13 可在不改变基因组的情况下实现靶基因敲低和碱基点编辑,在基因功能解析、疾病诊断、人类疾病靶向治疗等领域具有巨大潜力和广阔应用前景。但是,现有的 CRISPR 还不完美。“一是基因编辑不能自由控制时间和强度,更重要的是持续存在的 Cas13 核酸酶活性可能导致不可预测的脱靶效应,制约了该技术的

推广应用。”陆军军医大学陆军特色医学中心战创伤救治前沿技术研究室主任蒋建新说。

通过建立 AcrVIAs 鉴定的生物信息分析理论和方法,研究人员快速发现了抑制 Cas13a 核酸酶的多个 AcrVIAs。经过体外转录和翻译实验,以及噬菌体菌斑杀伤实验,研究证实了 AcrVIAs 蛋白帮助噬菌体成功逃逸 CRISPR-Cas13a 系统。

“我们在哺乳类动物和人类细胞 RNA 编辑抑制等方面的综合研究证实,这些 AcrVIAs 能够被用作

人类细胞 RNA 编辑的有效抑制剂,这将降低 Cas13 核酸酶活性导致的脱靶效应,改善基因编辑的精准度。”论文第一作者、陆军军医大学陆军特色医学中心战创伤救治前沿技术研究室林平博士说。

新发现的抗 Cas13a,为控制 Cas13a 在基因表达调节、疾病诊断和治疗上提供了一个开关,一旦完成基因编辑,可以即时消除 Cas13a 活性。蒋建新介绍,这一发现将使 Cas13a RNA 编辑器的临床应用更加广泛,编辑更加精确,副作用更少。



视觉中国供图

# 沙漠蝗再次“组团”来袭 杀虫界“明星”生物农药放大招

本报记者 马爱平

据媒体报道,正当世界各国忙于应对新冠肺炎疫情威胁时,东非国家正面临一个新的困扰——大规模蝗虫再次来袭,此次蝗灾的规模是年初首次灾情的20倍。

“从年初至今,沙漠蝗席卷非洲、西亚、南亚。联合国粮农组织再次发布信息,第二波蝗灾已造成东非6个国家(埃塞俄比亚、肯尼亚、索马里、南苏丹、乌干达和坦桑尼亚)约

2000万人陷入严重粮食危机。此外,也门也遭遇了蝗虫侵袭,该国也有1500万人面临相同处境。”中国农业科学院植物保护研究所研究员、国家牧草产业技术体系岗位科学家张泽华在接受科技日报记者采访时表示。

多国再次发生大规模蝗虫灾害,草地贪夜蛾也在威胁着我国粮食安全。在这场防治害虫的阻击战中,除了传统的化学农药等害虫防治措施,生物农药正在逐渐成为杀虫界冉冉升起的明星。

在我国棉花种植区大面积推广应用。”涂雄兵表示,核型多角体病毒在防治甜菜夜蛾、斜纹夜蛾等蔬菜类害虫中发挥了重要作用。还有

印楝素、苦参碱、鱼藤酮等植物源杀虫剂,在防治蚜虫、小菜蛾等不同靶标害虫中均有较好的防治效果。

## 毒性较低甚至无毒,持续作用时间长

生物农药与化学农药相比,主要优势有哪些?

张泽华表示,相比较而言,生物农药有三大优势,一是有效期长。与化学农药相比,生物农药毒性较低或没有毒性,持续作用时间长。例如,2003年至2005年间,在内蒙古锡林郭勒盟太仆寺旗曾连续3年利用绿僵菌防治蝗虫。直到2016年,土壤中仍能检测出存活的绿僵菌孢子在发挥作用,该区域连续10年没有蝗虫大面积发生。

张泽华指出,生物农药还有一大优势,即靶标性好,选择性强,它们只对一种或一类害虫有效,对非靶标害虫没有作用,同时对人类、鸟类、鱼类、蚕类等无害。另外,无残留、对环境友好,也是生物农药的优势之一。生物农药的使用剂量相对较小,害虫不易产生抗药性,

目前还没有关于生物农药使用后害虫产生抗药性的报道。并且它们来源于自然界中土壤、植物或昆虫等,因此还能避免由化学农药带来的环境污染问题。

张泽华告诉记者,以微生物防治蝗虫为例,2000年之前,我国草原蝗虫年均发生面积超过3亿亩,采用绿僵菌等生物防治措施以后,现阶段我国草原蝗虫年均发生面积控制在1.2亿亩以内。并且生物防治比例由2003年的15.4%提高到现在的60%,对保护草原生态环境作出了积极贡献。

“经过实践检验,这种生物防治措施对环境是无害的,在国际上被广泛接受,在我国得到了大面积的推广和应用。并且也已经开始走出国门,服务于哈萨克斯坦、蒙古、老挝等‘一带一路’沿线国家。”张泽华表示。

## 相关链接

## 是什么导致沙漠蝗连年暴发

“2019年2次气旋带来的降雨为蝗虫繁衍提供了有利条件,今年3月大范围降雨促使蝗卵快速孵化,是本次沙漠蝗暴发成灾的重要原因。但自然资源无序开发,砍伐树木作为燃料,烧荒开垦弃耕闲置,导致生态环境破坏,是沙漠蝗暴发的主要原因。”张泽华分析。

非洲大陆的风场特征为沙漠蝗迁徙提供了得天独厚的条件,每年在主要繁殖区之间,从红海两岸、非洲之角到萨赫勒地区、撒哈拉沙漠中心地带,以及尼罗河流域、底格里斯河、幼发拉底河两河流域、印度河流域循环迁徙,使得沙漠蝗遍布非洲大陆每一个角落。

“监测不到位,防控不及时,导致沙漠蝗

连年暴发。由于非洲战乱不断,监测技术力量不足,信息沟通不畅,不能及时预警。”张泽华表示,2019年发生的沙漠蝗残留较多,为今年暴发埋下了“地雷”,第一波蝗灾又未能有效防治,第二波灾害主要来自于第一波沙漠蝗大量产卵,蝗群世代重叠严重,家族中既有成虫,又有若虫,蝗蛹在出土,卵还在孵化,威胁越来越大,防治越来越困难。使沙漠蝗毫无约束地繁殖2代,才导致2020年百年不遇的蝗灾。

由于灾害已经形成,防治可选择的手段不多,化学农药过度使用,大量杀伤天敌,失去自然控制的沙漠蝗暴发成灾。

## 喂食真菌,让蝗虫患上“流感”

那么,生物农药的设计中使用了哪些技术,这些农药是如何消灭蝗虫的?

“生物农药是指生物活体及其代谢产物,包括微生物农药、植物源农药、天敌生物等。目前在防治蝗虫的生物农药中,市场上较多的是对环境无害的微生物农药,包括真菌、细菌、病毒、原生动物等。”中国农业科学院植物保护研究所副研究员、草原生物灾害防治国家创新联盟秘书长涂雄兵告诉科技日报记者。

这些微生物来源于自然界。“例如,我们现在常用的绿僵菌,它是一种重要的虫生真菌,就是从得‘流感’的蝗虫身体中提取出来的。相对于化学农药而言,很多生物农药发挥效果

较慢,一般需要1到2个星期的时间才开始对害虫起作用。”涂雄兵说。

为了提升这些药剂的防治速度和效果,科研人员借助航天诱变、基因工程、分子育种等技术,来提高它们应对蝗虫的毒力。

涂雄兵表示,蝗虫在取食或接触这些真菌以后,就患上了“流行性感冒”,并且这种“流感”会一直持续下去,降低蝗虫的繁殖率、攻击力和寿命。从目前统计数据来看,这种控制手段的防治效果最长可以达到8到10年。还有天敌治蝗的方法,例如在内蒙古地区,采用牧鸡牧鸭治蝗;在新疆西部地区,人工筑巢招引粉红椋鸟治蝗均取得了成功,成为局部地区天敌生物防治的典范。

## 已用于防治棉花和蔬菜害虫

“任何单一技术都不能解决蝗灾的问题,因此要结合生物防治、化学防治、生态治理多项措施,实现害虫种群的长期控制。”张泽华分析,特别是在中、高密度地区,可以采用生物农药为主的持续防治措施,使这些微生物在密集的蝗虫群体中形成疾病流行,通过迁飞又互相携带,实现蝗虫的持续控制,让灾害不再蔓延。

除了针对蝗虫的生物农药,科学家们还在研发哪些生物农药?

“除真菌、细菌等微生物防治蝗虫剂以外,目前市场较多的生物杀虫剂还有苏云金杆菌、病毒、植物源杀虫剂等多种类型。”涂雄兵介绍,其中,苏云金杆菌杀虫剂,也叫Bt杀虫剂,是目前生物农药研究和开发应用最成功的杀虫剂,约占生物杀虫剂总量的90%以上,能防治150多种鳞翅目害虫。

“苏云金杆菌不仅能直接用于害虫防治,同时,还可用于转基因育种技术,例如,转Bt基因抗虫棉育种成功,有效控制了棉铃虫危害,

# 有抗体未必免疫,WHO为何如此警告

本报记者 崔爽

世界卫生组织(WHO)近日发布的最新声明称,没有证据显示感染新冠病毒康复后并拥有抗体的人群可避免二次感染。因此,WHO建议抗体检测只被用于研究目的,而不应当以此决定一个人是否可以安全复工。

其给出的理由是:一方面,抗体检测的准确性尚不明确;另一方面,如果以是否获得新冠病毒抗体作为复工标准,抗体检测为阳性的人可能会忽略公共卫生建议,将会增加疫情传播风险。

## 不是每个被感染者都会产生抗体

新冠肺炎疫情暴发以来,除了核酸检测这一确诊及治愈的硬标准,抗体检测也越来越多地被世界各国采用,尤其是应用在病程中后期

的检测中。据天津某生物科技公司的首席科学家周泽奇介绍,核酸检测是确认感染的“直接证据”,只要核酸检测呈阳性,就可确诊感染;而抗体检测是“间接证据”,如果抗体检测阳性,可以确定被试者已经或曾经被新冠病毒感染,甚至可以通过抗体的不同类型与含量来判断病人的病程。

他表示,核酸检测的优点是早发现早干预早治疗,可以很快发现尚无症状的感染者,并及时防控病情发展,缩短或避免病程恶化,有助于疫情早期防控。相比之下,抗体检测更适用于急性感染、复发感染患者的筛查及大规模筛查。顾名思义,抗体检测要在产生抗体之后进行才有意义,一般情况下感染后十天左右,新冠肺炎病人体内陆续产生IgM、IgG抗体,通过检测血清中是否存在这些特异性抗体,可以判断被试者是否曾被感染。

不过,不是每个被感染者都会产生抗体,有

了抗体也不等于恢复健康。抗体反应的强度取决于年龄、患者体质状况、新冠病毒感染的严重程度等多种因素;患者抗体检测呈阳性也不意味着高枕无忧,具有足够的特异性中和抗体才能形成有效的抗体免疫能力。这也是为什么WHO不建议以抗体检测结果决定是否复工的原因。

## 对抗病毒需要足够量的特异性中和抗体

据周泽奇介绍,一项复旦大学的研究对175例轻度症状康复患者的血浆进行了筛选,175个患者中,尽管病毒核酸性阳性,但30%的人抗体滴度很低,其中10人甚至无法检出抗体。即使出院后再复查,也依然没有抗体检出,这说明他们的康复更多依靠T细胞发生免疫作用的“细胞免疫”。WHO同样在声明中指出,现有研究大多数表明新冠病毒感染者康复之后会拥有对新冠病毒的抗体,不过其中一些人的血液中抗体水平较低。

并且,目前尚无研究显示,新冠病毒抗体可赋予人体避免二次感染的免疫力。

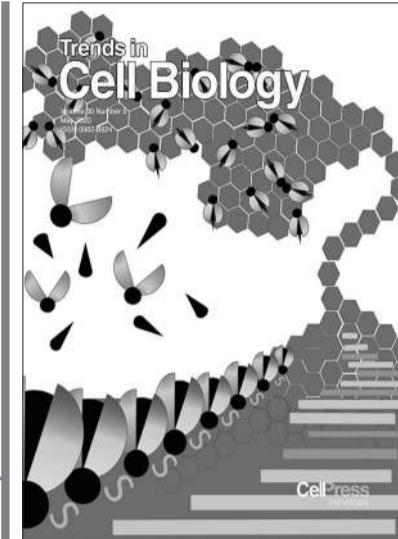
“目前的抗体检测试剂盒可以检测出病人体内是否有抗体存在,但难以判断是特异性中和抗体还是非特异性抗体。而有效的抗体免疫需要足够的、强大的特异性中和抗体。”周泽奇说,如果患者抗体检测呈阳性,但并不拥有足够的特异性中和抗体,依然没有保障长期免疫、免于病毒重复感染与传播的免疫能力。如果碰上病毒感染季节,免疫体质变弱或有基础病等情况,就可能出现二次感染与传播。

“不过,核酸检测的敏感性存在差异,血清学抗体检测是很好的补充手段。”周泽奇表示,中央防疫领导小组已经明确提出,各地尤其是重点疫区,要通过核酸及血清抗体检测进行健康人群的使用流行病学调查。“通过多元化的检测方法的使用,可以有效支持与帮助防疫和复工复产复学,恢复正常生活。”周泽奇说。

## 封面故事

主持人:本报记者 陆成宽

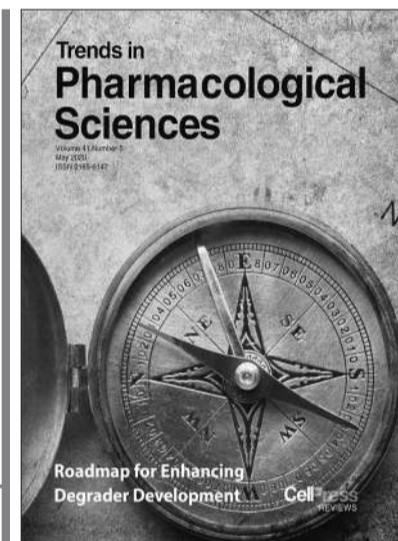
## 事关癌症和病毒感染 这个因子的结构要看清



《细胞生物学趋势》 2020.5

自12年前发现干扰素基因刺激因子(STING)通路以来,由于其独特的激活机制和在癌症、衰老和自身免疫等方面的应用潜力,引起了顶级细胞生物学家、生物化学家和结构生物学家的高度关注。STING通路是一个重要的先天免疫信号级联,负责检测异常胞质双链DNA,该DNA是癌症和病毒感染的一个标志。STING错误激活会加重许多自身免疫和炎症症状。因此,在维持免疫稳态的同时,STING通路对各种威胁的反应速度之快、效果之好、特异性之强是值得注意的。美国斯坦福大学的塞布丽娜·埃尔贡等研究人员回顾了关于STING因子高分辨率结构方面具有重要影响的工作,从而不仅为STING如何进化以区分自身和外来物提供了线索,而且还为开发与STING相关疾病的新疗法提供了可能。

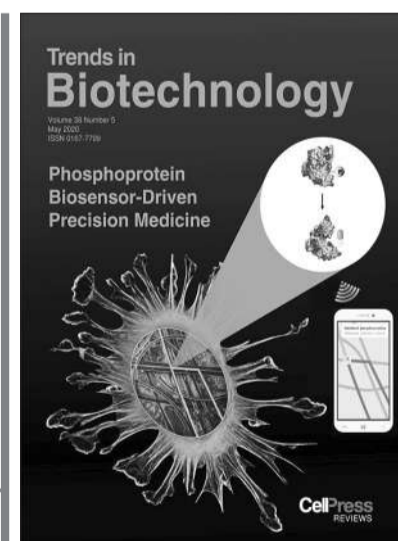
## 小分子药物发展受限 新评估方法或改变现状



《药理学趋势》 2020.5

小分子由于其易用性、制造成本较低和可用于细胞内靶标,一直在药物研发中占据主导地位。然而,与生物制剂相比,小分子药物更有可能在临床试验中失败,它们的发展具有一定局限性。靶向蛋白质降解最近成为一种新的药理学方法,有望克服小分子的局限性,还能保持其关键优势。美国达纳-法伯癌症研究所的米尔卡·科斯提等研究人员使用优势-劣势-机会-威胁(SWOT)框架来批判性地评估这个快速发展领域的现状。他们预计降解分子只是一系列新的靶向模式的开始,这些模式操纵了现有的内源性细胞机制,以化学方式改变生物目标和途径。

## 蛋白质结构细微变化 暗藏药物作用新靶点



《生物技术趋势》 2020.5

当前生物技术的发展正在推动一个重大的转变,即将蛋白质组分析与基因组、甲基组和转录组数据结合起来,以阐明功能效应。对于大多数蛋白质来说,结构和功能是紧密交织在一起的。翻译后的蛋白质修饰(如磷酸化)导致异常活跃的结构,可引起癌症等多种病理状态。因此,蛋白质结构变异分析是确定临床可操作靶点和设计新的疾病诊断和治疗方法的重要组成部分。然而,用现有工具快速和经济有效地研究蛋白质的细微结构变化仍然具有挑战性。澳大利亚昆士兰大学的莫斯塔克·艾哈迈德等研究人员综述了蛋白质结构分析的最新生物传感技术。