

# CRISPR/Cas9 技术,路在何方?

本报记者 刘霞 综合外电

## ■新视野

CRISPR/Cas9 这项新技术使人们能更精准地对 DNA 代码进行控制,引发了遗传学和细胞生物学领域的革新,科学家们对它寄予厚望,希望借助它的力量,治疗包括癌症在内的疾病并进一步解开人类细胞身上笼罩的谜团。

但这一基因编辑技术也引发了科学家们的忧虑。据美国趣味科学网站报道,有科学家担心,这一新工具是否会导致父母预定“设计婴儿”?在病人身上使用是否会导致无法预知的危险后果?鉴于这项技术可能会被滥用或错用,因此,资深科学家撰文呼吁暂停某些与这项技术有关的新研究,直到制定出相应的伦理指导方针。

### 编辑 DNA 来治愈疾病

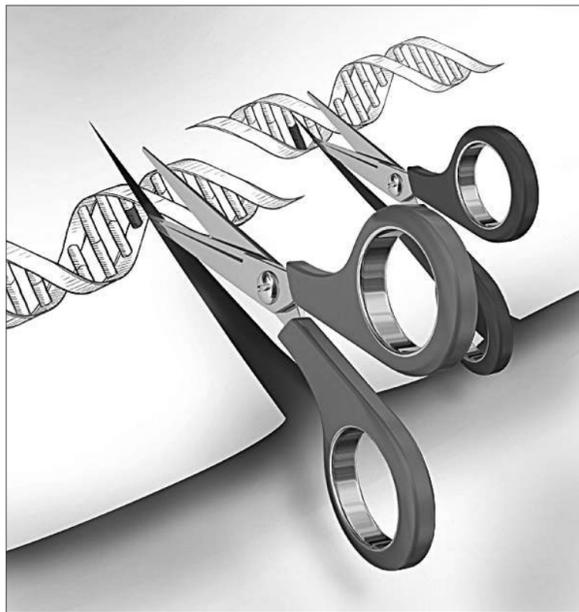
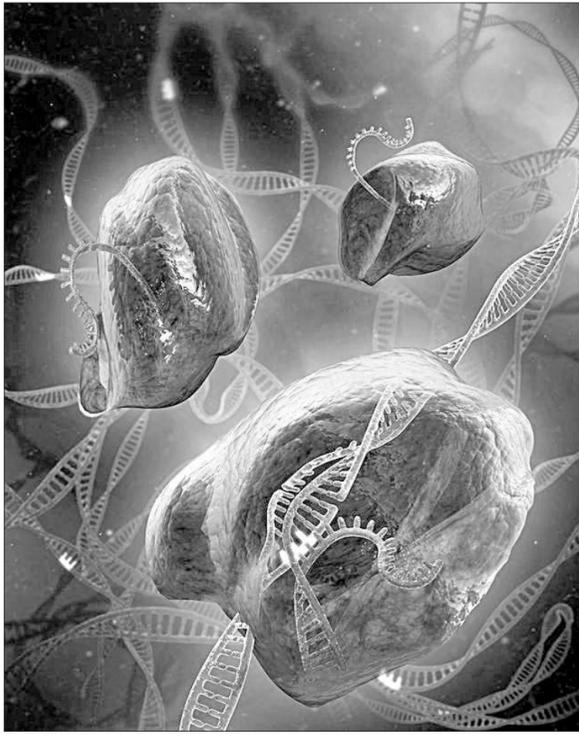
尽管大多数人类疾病都由(至少部分由)我们 DNA 内的变异造成,但目前的治疗方法针对的是这些变异的症状而非遗传根源。例如,囊性纤维化会导致肺部充满过量的黏液,造成这一疾病的“罪魁祸首”就是单个 DNA 变异。

然而,目前治疗囊性纤维化的方法强调的是缓解甚至消除症状,主要做法是尽量减少肺部黏液并对抗感染,而非纠正这个变异本身。这是因为对拥有 30 亿个碱基对的人体 DNA 进行修改并非易事。而且首个基因治疗药物“Glybera”也不涉及修改病人的 DNA,该药物由荷兰生物科技公司 UniQure 研发制造,主要用于治疗脂蛋白酯酶缺乏遗传病(LPLD)患者,目前,该药物在欧洲仅限于治疗罹患消化障碍的病人。

所谓基因编辑技术,是指对 DNA 核苷酸序列进行删除和插入等操作,换句话说,基因编辑技术使人们可以按自己的意愿改写 DNA 这本由脱氧核苷酸写成的生命之书。然而长期以来,科学家们只能通过物理和化学诱变、同源重组等方式来对 DNA 进行编辑。但这些方法要么编辑位置随机,要么需要花费大量人力物力进行操作。因此,能够方便而精确地对 DNA 序列进行编辑,一直是科研工作者的梦想。

2012 年,一种名为“CRISPR/Cas9”的 DNA 剪切技术横空出世,让科学家们看到了希望。CRISPR 被称为“规律间隔成簇短回文重复序列”,是在一些细菌基因组内存在的一系列成簇排列的 DNA 序列,是源于细菌及古细菌中的一种后天免疫系统。科学家们发现,这些重复序列和很多能够侵入细菌的噬菌体的 DNA 序列相同。进一步研究发现,这些序列在被转录成为 RNA 后,能够和细菌产生的一类称为 CRISPR 关联蛋白(Cas9)的蛋白质形成复合体,对 Cas9 蛋白起到导向作用,因此这段 RNA 也被称为导向 RNA(gRNA)。当复合体检测到入侵的 DNA 和 gRNA 序列一致时,Cas9 蛋白就能够切割入侵的 DNA,达到防御的目的。

与以前效率低下的 DNA 编辑方法相比,新出现



正在生物体内发挥功能的 CRISPR/Cas9 系统

的基因组编辑工具 CRISPR/Cas9 提供了一条捷径。它就像一个 DNA 剪刀手,剪开特定 RNA 序列指向的地方,从而开启细胞 DNA 的修复过程——要么使某个导致肿瘤疯长的基因“缴械投降”,要么对受损基因(比如导致囊性纤维化的变异)进行修复。

虽然很多 CRISPR/Cas9 系统需要多种蛋白的参与,但在很多细菌的细胞内,只需要一种内切酶——Cas9 就够了。Cas9 内切酶在向导 RNA 的指引下能够对各种入侵的外源 DNA 分子进行定点切割,由于 Cas9 系统优异的指向性和特异性,其问世就获得了科学家们的青睐。

这一技术发展迅速。2014 年,研究人员发现了利用 CRISPR/Cas9 治愈小鼠中一种罕见肝脏疾病的方法。2015 年 3 月 10 日,在《自然通讯》杂志上的一篇研究论文中,美国萨克生物研究所的科学家们也发现,可以通过这种方法切除人类免疫细胞中 HIV 病毒插入的基因,阻止 HIV 进入血液干细胞,向研发出药物迈进了一步。

另外,美国斯坦福大学的科学家们则利用这一技术构建了可在自然寿命的非洲青鳉鱼中研究衰老的平台。研究人员希望这些鱼能成为了了解、预防

及治疗老年疾病的一种有价值的新模型,研究发表在 2 月 12 日的《细胞》杂志上。

目前该技术已经成功应用于人类细胞、斑马鱼、小鼠以及细菌的基因组精确修饰。

### 引发伦理争议

随着这项技术不断取得进步,对胚胎内的基因进行修改面临的障碍也在慢慢消失,为所谓拥有特定相貌或智力的“设计婴儿”打开了大门。

伦理学家们担心,让父母能够选择胎儿的特征可能会带来很坏的结果。而且,由于我们对疾病和基因之间关系的理解还存在诸多不足,即便我们能进行毫无瑕疵的基因手术,也不知道 DNA 的特定变化在一个活人身上会如何表现出来。最后,对诸如胚胎等生殖细胞进行编辑可能会永久性地将已经改变的 DNA 引入基因库中,遗传给后代。

CRISPR/Cas9 系统自身也存在一些缺陷,比如进入细胞后,有可能在非目标位点进行酶切,从而导致脱靶,如此可能会引发癌症而非治愈癌症,这对于临床应用来说也是一大败笔。

俗话说,人红是非多,技术也没能逃过这个命

运。在一项项激动人心的研究结果出来的同时,关于是否应该对人类胚胎进行编辑的争议也不断升级。一些人认为,对胚胎进行基因编辑前景光明,因为它可以在婴儿出生前消除破坏性的遗传疾病;另一些人则认为,这样的研究跨过了道德底线;今年初,科学家在《自然》杂志上发表评论文章,呼吁停止使用基因组编辑工具对人类生殖细胞进行改造。他们认为,利用现有技术对人类胚胎进行基因组编辑,由于对生殖细胞的改造是可以遗传的,因此可能会对后代产生无法预测的后果,而这些技术的滥用可能引起愤慨,继而波及这些工具在医疗领域的使用。

无独有偶。今年 3 月份,因担心可能产生的不良后果,包括诺贝尔奖得主戴维·巴尔的摩、著名遗传学家乔治·彻奇、CRISPR 技术的共同开发者詹妮弗·当娜在内的科学家以及法律、伦理和医学方面的专家,在《科学》杂志上发表评论文章,强烈反对利用 CRISPR 基因组编辑技术对人类生殖细胞进行修饰。他们指出,CRISPR/Cas9 基因组编辑技术的简单高效突然让精确的人类生殖细胞编辑成为可能。他们还提议举行一次国际会议,讨论使用这一快速发展的技术的社会、法律和伦理问题。

不过,他们也承认,CRISPR/Cas9 技术风险与回报之间的权衡将倾向于有利人体健康。他们写道:“讨论的关键在于基因组的改造是否能治疗或治愈严重疾病,如果可以,是在什么情况下。”

为了管理风险,他们还提议采用标准化的基准测试来确定脱靶效应的频率和严重程度,并开展适当的风险评估;他们呼吁全球各方代表,包括遗传学、法律和生物伦理学的专家、政府机构、私人团体以及公众,来讨论基因组改造的问题并制定政策。

尽管因为伦理原因要求某一研究暂停的情况很罕见,但也并非孤例,此前的重组 DNA 技术也遭遇了同样的命运。在 1975 年的阿希洛马会议(Asilomar Conference)上,分子生物学家们就重组 DNA 技术的道德底线问题进行了讨论,最终在安全标准上取得了共识,签名保证不让人工基因改造的生物对公众造成威胁。《科学》论文的几名作者也曾经参与过阿希洛马会议。

阿希洛马会议现在仍然被广泛认为是一个适当且负责的措施,它既强调了技术的安全性和符合伦理,也没有阻碍技术进步的步伐。结果证明,DNA 重组技术并没有最初所担心的那样危险。而现有证据表明,在 Cas9 的问题上,我们可能没有那么幸运。阿希洛马会议另一个重要的遗产是,促进了专家和公众的公开讨论。CRISPR/Cas9 技术或许可以借鉴这一点。

### 理想与现实的差距

尽管这些人呼吁在严苛的伦理准则制定之前,应暂停某些 CRISPR/Cas9 方面的研究。但一个月之后,一个中国研究团队的报告再次将这项技术推到了风口浪尖。

今年 4 月份,中山大学副教授、基因功能研究员黄军就领导的研究团队在《蛋白质与细胞》杂志上发表论文称,他们利用 CRISPR/Cas9 技术,对不能存活的人类胚胎进行了编辑,试图修改人类胚胎中可能导致 β 型地中海贫血(β-thalassemia)的基因。

结果表明,科学家们的担忧并非空穴来风。在实验中,这一方法基本上干掉了五分之一的胚胎,在存活的细胞中也只有一半的 DNA 发生了变化,而且,即使这些 DNA 已被修改的细胞也只是一小部分,疾病变异被修复。黄军就团队表示,实验结果说明从基因编辑到基因治疗技术,中间有明显的障碍,在达成任何临床应用之前,仍有很多问题要研究清楚。

前国际干细胞研究学会主席、哈佛大学生物学家乔治·戴利也是《科学》论文中的一员。他表示,这是世界上首例运用 CRISPR/Cas9 技术修改人类胚胎基因的尝试,是个里程碑,也是个警告,这一研究结果给那些认为基因编辑能完全消除疾病基因的人提出了严厉的警告。

现在,围绕着 Cas9 的狂热和喧嚣都太多,很容易让人忘记,这项技术出现还不到 3 年时间。

## 仅需两匙盐和一杯水

# 新型环保“盐水灯”照亮偏远无电区

## ■大观园

科技日报北京 8 月 24 日电(记者华凌)菲律宾可持续替代照明公司(SALI)的一支创新团队,开发出既环保又安全的新型“盐水灯”,仅靠两匙盐和一杯水就能照明。这种照明方式可以替代煤油灯、蜡烛和电池蓄电等照明来源,为偏远无电区,特别是在海岛生活的人们带来福音。

据该公司官网称,这种灯仅需一杯水和两大匙盐,一天可点亮 8 小时,其使用寿命至少可维持半年。此外,该盐水灯还配置 USB 接头,使用者在手机没电的紧急情况下,可利用这种灯的电力为移动设备充电。

据物理学家组织网报道,该公司联合创始人和 CEO、德拉萨大学工程学教员之一爱莎介绍,这种

新型靠盐水电发的灯,以贾法尼电池(Galvanic Cell)的科学原理作为制取电池的科科学基础。其利用将电解质改为盐溶液的方法,不仅制成了无毒溶液,还避免了因蜡烛翻倒或者灯打翻而引起的火灾悲剧事件。

这种“盐水灯”除了能让缺乏电力来源的偏远地区多一种照明来源外,居住在邻近海岸地区的人们也能利用海水来供给照明。因为对于他们而言,盐的成本根本不是问题,而海水的盐度恰好可以点亮这种灯,因此住在海边的人们可以用储藏在瓶子里的海水作为灯的电源。

目前,该公司还没有对外公布这种灯的价格,仍在做相关的成本分析。不过,已在其官网上开放预售,这种灯将在今年年底或明年早些时候问世。该公司表示,目前首要的任务是先与目标社区及非政府组织或基金会合作,最先让缺乏电力照明的偏远地区获得最安全与便利的基本生活品质。

这种灯十分适用于菲律宾 7000 多个岛屿,以及大部分不通电的海岛。该公司称其工作不仅是在做一个产品,还是一次切实而环保的社会行动。

新型环保“盐水灯”照亮偏远无电区(下图),还可为手机充电(左图)。

## 多伦多举办 2015 年改装车节

8 月 22 日,加拿大 2015 年改装车节在多伦多举行,数百款来自加拿大和美国的改装车型为车迷集中展示了有关汽车音响、发动机及车身改装等方面的最新设计与技术。图为观众在改装车节上参观。

新华社发

