

从CRISPR/Cas9到NgAgo 基因编辑技术 “哪家强”

文·本报记者 罗朝淑

5月2日,《自然》系列顶刊《自然生物技术》(《Nature Biotechnology》)在线发表了一项关于基因编辑技术的研究成果,并被评价为“具有带来技术和产业变化的潜能”。这项成果不是来自麻省理工,也不是来自哈佛、斯坦福,而是出自河北科技大学一位名不见经传的副教授韩春雨和他的团队。

“该成果属于‘中国创造’的尖端生物技术,不仅打破了外国基因编辑技术的专利垄断,而且还有

自己的特点和优势,研究水平可与国际一流大学同领域教授的工作相媲美。”中国科学院动物研究所研究员李伟博士认为,韩春雨创造的这一基因修饰新技术,未来的应用前景非常明确也非常广阔。

“但是作为一种新的工具,可能还需要在应用的过程中不断的去完善去打磨。”李伟说,“就像切肉一样,一开始我们拿砍刀去切,后来发现还能把刀做的更加精细,更加小巧,这样可以切出更好的效果来。”

横空出世的DNA剪刀

长期以来,科学家们只能通过物理和化学诱变、同源重组等方式对DNA进行编辑。但这些方法都不够方便和精确,直到2012年,CRISPR/Cas9让科学家们看到了希望

对于这项轰动了中国生物界的研究成果,韩春雨所在单位——河北科技大学5月6日在其官网上贴出如是介绍:“该研究成果找到了对基因组位点编辑范围更广的基因编辑工具。该工具完全不同于以RNA为导向的CRISPR/Cas9基因编辑技术;这种从细菌来源的Argonaute(简称NgAgo),利用短链DNA作向导,真正实现了了对基因组的任意位置进行切割,将基因编辑的可能性推入了更广泛的境地。”

自从科学家发现生命的遗传密码主要存在于DNA双螺旋结构以来,人类就开始幻想着能通过这些基因编辑技术,对DNA核苷酸序列进行删除和插入等操作。

“换句话说,人们想要通过基因编辑技术来改写DNA这本‘生命的无字天书’,就像用电脑编辑一篇word文件,可以利用鼠标和键盘等手段进行编辑。”李伟说。然而长期以来,科学家们只能

通过物理和化学诱变、同源重组等方式对DNA进行编辑。但这些方法都不够方便和精确。直到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被称作“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的蛋白质形成复合物,起到导向作用,因此这段RNA也被称为向导RNA。当复合物检测到入侵的DNA和向导RNA序列一致时,Cas9蛋白就能够切割入侵的DNA,结合细菌沉默病毒等入侵者的遗传信息的关键部分,达到防御病毒等目的。

CRISPR展现“惊人实力”

它就像一个DNA剪刀,剪开特定RNA序列指向的地方,开启细胞DNA的修复过程,由于Cas9系统优异的指向性和特异性,一问世就获得了科学家们的青睐

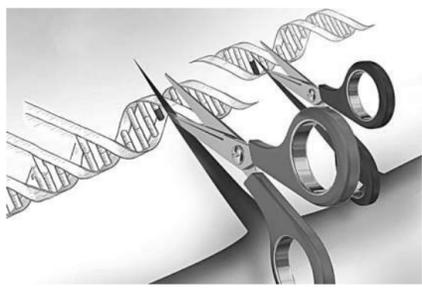
与以前效率低下的DNA编辑方法相比,新出现的基因组编辑工具CRISPR/Cas9提供了一条捷径。它就像一个DNA剪刀,剪开特定RNA序列指向的地方,开启细胞DNA的修复过程。由于Cas9系统优异的指向性和特异性,一问世就获得了科学家们的青睐。

科学家们认为,CRISPR可能是自20世纪70年代生物技术时代开启以来出现的最重要的基因工程技术。CRISPR系统具有搜索和替换DNA的双重功能,可以让科学家们通过替换碱基,轻松的改变DNA的功能。在过去的研究中,科学家们已经证实,利用CRISPR可以治疗小鼠的肌肉萎缩、罕见肝脏疾病,使人类细胞免疫HIV

等惊人的功能。

2015年7月,一个韩国科学小组利用CRISPR RNA引导的工程核酸酶修复了两个频发的大的染色体倒位——它们导致了近一半的重症血友病A病例。这是第一次证实可以用可编程核酸酶纠正患者染色体倒位和其他大型的染色体重排。

复旦大学生命科学学院遗传工程国家重点实验室的研究人员,也通过CRISPR/Cas9技术进行特定基因敲除,快速、高效地构建了血友病乙模型小鼠,以期与血友病乙的研究提供更加便捷的途径。甚至还有研究者用CRISPR成功治疗了患有遗传性肝病和肌营养不良的动物。



与以前效率低下的DNA编辑方法相比,基因组编辑工具CRISPR/Cas9提供了一条捷径。它就像一个DNA剪刀,剪开特定RNA序列指向的地方,开启细胞DNA的修复过程。

北京市服务业扩大开放综合试点

科技日报讯(实习生姬文)5月11日,北京商务委举办了国家服务业扩大开放综合试点批复一周年新闻发布会。2015年5月5日,国务院批复同意北京市开展服务业扩大开放综合试点(以下简称“试点”)。一年来,商务部等国家各部委大力支持试点工作,公安部推出支持北京创新发展的20项出入境政策措施,国家食药监局提出支持食品药品监管及产业发展的12项措施等。

北京市商务委员会党组书记、主任闫立刚

说:“在培育新动能方面,试点催生了服务业六大重点领域新业态不断涌现。在探索新模式方面,试点积极对接高标准国际贸易规则体系,激活服务业新供给。在构建新机制方面,试点着力推动资源高效配置,加快释放要素新活力。”

闫立刚强调,下一步北京市服务业扩大开放综合试点将继续认真落实任务清单,积极做好阶段性评估,引导服务业扩大开放先行先试政策在重点区域集中展示投放,不断拓宽试点的深度和广度,为国家服务业对外开放积极探路先行。

多款创新孵化产品助力廊坊“双创”

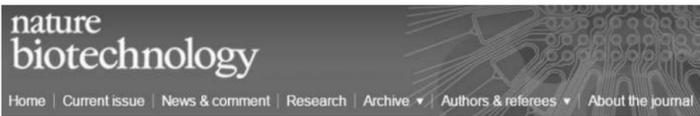
科技日报讯(记者滕继彦)2016中国·廊坊国际经济贸易洽谈会将于5月18至21日在河北廊坊举行。据了解,2016“创新中国峰会”、“创新中国”走进廊坊创业大赛、创客和创意空间展、“双创”与金融对接洽谈会等系列活动中的突出“双创”元素,早已让此次盛会备受世界关注。

作为“5·18经洽会”的暖场项目,2016“创新中国峰会”将建设具有全球影响力的创新合作的全球对话。届时,来自美国哈佛商学院、以色列特拉维夫大学、中澳国际干细胞研究中心、中国科学院、中国工程院、清华大学的顶级专家学者将聚焦创新,发出最具影响力、最具前瞻性的创新声音,为加快科技成果转化、产业化、

商业化指明方向。

尤其值得一提的是,在此次盛会上,首次与美国国际数据集团、知名创业服务平台“创业邦”开展深度合作,引进“创新中国”这一品牌,举办“创新中国”走进廊坊创业大赛活动,围绕互联网领域征集创业者参赛。

首次设置的创客和创意空间展区,将汇集中关村、南开大学、太库、朕谷、宏泰9号咖啡、三河兴远高科、中信国安创客、香河机器人港、大厂游戏中心、华航e创空间等30余家机构。多个全球首款创新孵化产品,如可折叠电动三轮车、智能人形机器人、智能行李箱等将齐聚亮相,吸引众人眼球。



home > advance online publication > abstract

ARTICLE PREVIEW

view full access options >

NATURE BIOTECHNOLOGY | RESEARCH | ARTICLE

DNA-guided genome editing using the *Natronobacterium gregoryi* Argonaute

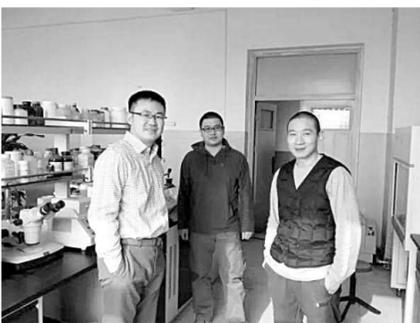
Feng Gao, Xiao Z Shen, Feng Jiang, Yongqiang Wu & Chunyu Han

Affiliations | Contributions | Corresponding author

Nature Biotechnology (2016) | doi:10.1038/nbt.3547

Received 03 June 2015 | Accepted 21 March 2016 | Published online 02 May 2016

Citation | Reprints | Rights & permissions | Article metrics



5月2日,《自然》系列顶刊《自然生物技术》在线发表了一项关于基因编辑技术的研究成果,这项成果出自河北科技大学一位名不见经传的副教授韩春雨和他的团队。

图为韩春雨(右)与其合作者沈晓(左)、高峰(中)。

令人担心的问题不止一个

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

随着对CRISPR/Cas9系统的研究深入,该技术现已广泛地应用于生物领域的各个方面,在动物基因功能和转基因动物研究等方面,提供了简易、实用的基因组定点编辑技术。

然而,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。

“CRISPR脱靶效应常被人们挂在嘴边,这也是该技术最大的隐患之一。但脱靶效应并不是CRISPR唯一令人担心的问题。”李伟透露,目

新工具的新亮点

在整个生物界基因组编辑技术一枝独秀的情况下,韩春雨另辟蹊径,找到了一种全新的基因组编辑工具NgAgo,为基因组编辑应用提供了更好的技术和更加多样化的选择

NgAgo是*Natronobacterium gregoryi* Argonaute这一短语的简称。韩春雨团队就是利用格氏嗜盐碱杆菌(*Natronobacterium gregoryi*)的Argonaute蛋白实现了DNA引导的基因组编辑,并发现NgAgo作为一种DNA介导的核酸内切酶,适合在人体细胞中进行基因组编辑。简而言之,之前的方法是通过RNA寻找替换序列,而新技术通过DNA作为向导寻找替换目标。

“在需要编辑的基因组上,CRISPR/Cas9系统需要19个配对的碱基,并且这19个碱基后面必须紧邻一个特殊的碱基序列。”李伟介绍。

“Cas9的‘取材’范围有限,NgAgo的优势之一,就是大大扩充了基因编辑的取材范围。”韩春雨在接受媒体采访时表示,“在新技术帮助下,地球上大部分生物的基因都可成为基因编辑工具,这意味着基因编辑技术受限更小,便利性更大。”

此外,新的基因组编辑工具精确性更高。李伟

前,研究者往往只能借助病毒载体把编码Cas9的DNA带入细胞。也就是说,Cas9完成切割任务之后细胞仍会继续生产这种蛋白。这种情况下,就算是特异性非常高的Cas9也可能发生脱靶,机体也可能对其产生免疫反应。

“传统基因疗法面对的许多难题,也是CRISPR前进的障碍。比如,基因编辑的细胞会死亡,患者需要进行多次治疗。病毒载体的递送能力限制着基因编辑的效力。CRISPR研究者往往需要两种病毒载体将CRISPR组分送入细胞,大大降低了效率和成功率。”李伟说。

介绍,NgAgo要结合24个碱基,比Cas9结合的19个碱基要长5个碱基,理论上其精确性会提高1024倍。

“DNA编辑技术就相当于word中的‘查找’‘替换’工具,如果需要替换的是‘的’‘地’‘得’这种高频文字,那么有可能会把不需要替换的地方也替换了,但如果要找‘一种DNA介导的核酸内切酶’这样的词组,则不太可能找错。”李伟说。

韩春雨团队的研究发现,NgAgo-gDNA系统对向导序列-靶序列错配容忍度很低。目标DNA序列上任何一个碱基的变换都会降低NgAgo的切割效率,如有三个错配则会使其完全失活。这在另外一个机制上提高了NgAgo使用的精确性。

李伟认为,在整个生物界基因组编辑技术一枝独秀的情况下,韩春雨另辟蹊径,找到了一种全新的基因组编辑工具NgAgo,为基因组编辑应用提供了更好的技术和更加多样化的选择。

掌阅电子书带来阅读体验“大”不同

科技日报讯(记者林莉君)近日,手机阅读品牌掌阅正式发布第二代电子书产品——iReader Plus,硬件上全面升级,把6.8英寸大屏与轻薄机身融合,给消费者带来“大”不同阅读体验。

尽管目前占据电子书市场主流的是6英寸电子书屏,掌阅“逆市而行”力推6.8英寸大屏,视觉面积比6英寸大30%,分辨率达1080×1440。对此,掌阅联合创始人贾生亭表示,在欧美市场,很多小说读物往往设置成小开本、口袋书,但在国内,大开本则比较流行,而掌阅选择6.8英寸的尺寸也是为更加符合国人的阅读习惯。

随着电子书制作的日益精品化,越来越多新书附带了大量的图片和表格,还有丰富的图文混排,进一步增加屏幕尺寸可以为用户带来更好的阅读体验。此外,iReader Plus采用了飞思卡尔IMX6SL芯片组,性能强功耗低,属于现在规格最好的阅读器芯片,从而可以保证高分辨率下流畅的翻页体验。

据今年4月刚刚发布的《2015年度数字阅读白皮书》显示,去年,中国数字阅读用户规模达到2.96亿,接近六成用户每天都会进行数字阅读,数字阅读对推进“全民阅读”的作用日渐凸显。

“互联网+宁波红帮裁缝”面世

科技日报讯 5月10日,传承了宁波红帮裁缝精湛技艺的互联网企业——“拇指衣橱”项目在宁波正式启动。宁波红帮裁缝首次高调对接互联网+,获得业界和市场的关注。

2015年中国网络购物市场交易规模3.8万亿,服饰类占比超20%。一方面是巨大的市场需求,一方面是消费方式的升级换代,越来越多的人已不再满足于工业化、流水线上生产出来的服装,“撞衫”成了让人很恼的事。个性化、精品化、私人定制的衣服成为很多人的追求。

诞生于红帮裁缝故乡宁波的“拇指衣橱C2F男装个性化定制生态系统模式”,颠覆了传统服装

制造业F2C模式。消费者通过在线上APP或线下体验中心参与设计想要的服装,到工厂端工业4.0的个性化柔性生产供应链定制,再到线上APP或线下体验中心享受免费售后服务,实现了到工厂的最短路程。该项目还建立线下服务体验中心,把跨界模式、粉丝社群经济模式、免费形象设计、免费量体、免费咖啡、终身免费干洗熨烫和修改、场景化服务等模式结合起来,实现私人订制。

据了解,“拇指衣橱”的40人互联网团队来自各大互联网公司的精英构成,裁缝团队则由国内知名的红帮裁缝带领,量体师团队则由设计师和高级版师组成。(杨斌)

新知

0.65亿年前小行星原爆点岩石层 或将揭晓恐龙灭绝之谜

0.65亿年前,一颗大型小行星撞击地球,很多专家认为这是导致恐龙灭绝的原因。近日,科学家经过数个星期撞击地点的深度挖掘,最终挖掘到小行星撞击地球的“原爆点岩石层”,并指出这场灾难很可能导致地球75%生物灭绝消失。英国帝国理工学院地球物理学家乔安娜·摩根说:“这很可能是地球过去1亿年里最重要的事件。”

该碰撞地点位于现今尤卡坦半岛附近,于上世纪80年代首次被发现。碰撞形成了直径约200公里的希克苏鲁伯陨坑。隐藏在陨坑中的是一个“山峰环”,残留的环状山峰提供了小行星坠地地球所发生的一切,并记录了小行星撞击之后发生的状况。

在钻探的数个星期里,研究小组提取了陨石坑的岩石层样本,这有助于揭晓该地区曾经经历的地质变化。研究报告合著者、美国德克萨斯大学奥斯汀分校地球物理学家肖恩·古利克说:“小行星撞击地球产生巨大的爆炸,其威力远大于原子弹。碰撞释放的热量非常强,穿过森林在碰撞地点数百公里之外形成大火,多数专家认为地球上75%生命会在此次灾难中灭绝,其中包括恐龙。”

从“山峰环”提取的岩石样本有助于揭晓此次灾难事件之后生命如何恢复,古利克说:“我们采集的石灰岩和岩石样本包含着碰撞事件之后的生物化石,它们是幸存生物体的最佳证据。”研究小组还抵达了山峰环顶部,发现了石灰岩之下较厚的熔岩层,暗示着当小行星撞击地球时形成了巨大的海啸。古利克指出,如果任何微观生物体幸存在碰撞地点附近,未来将发现它们的化石标本。今年6月,研究小组还计划将岩石芯送往德国一家实验室进行深入分析。

越图

四川发现 恐龙足迹群落 以“刘慈欣”命名



日前,由中国地质大学、美国科罗拉多大学等多国研究机构组成的恐龙足迹联合研究团队宣称,他们在四川省泸州市古蔺县桂花乡石庙沟发现了大面积的恐龙足迹群落。这对研究早白垩世恐龙的分布、演化、行为等方面有着非常重要的意义。该成果近日发表在古生物期刊《白垩纪研究》上。

“石庙沟的足迹非常与众不同,极具多样性,除了周遭常见的蜥脚类、鸟脚类,三趾型兽脚类足迹之外,还有罕见的驰龙类足迹和翼龙类足迹,这表明在早白垩世时期,此地的恐龙非常繁荣”,领衔研究的中国地质大学邢立达博士表示。

考察队还在石庙沟发现了一种全新的鸟脚类足迹,“它看上去非常特别,也非常萌,就像一个小猫小狗的足迹”。专家表示,足迹很显然属于鸟脚类恐龙留下,其形态与卡利尔足迹非常相似,但又具有鸟脚类足迹的特征,所以科学家将其鉴定为一个新的遗迹种。

考察队的专家将这个新物种的种名赋予了著名科幻小说作家、雨果奖获得者刘慈欣,命名为“刘慈欣卡利尔足迹”,以感谢刘慈欣对增强公众对科学兴趣方面的巨大贡献。“刘”对这个荣誉感到非常高兴,并称自己对恐龙学一直有浓厚的兴趣。他表示,古蔺的恐龙遗迹穿越漫长的时间保存到今天,并被古生物学家发现,这本身就是一个充满科幻色彩的奇迹,这个遗迹把我们带回亿万年前的世界,让人浮想联翩。

“作为一名科幻作家,很高兴能用自己的名字命名这个遗迹,并感谢这个赠予。希望遗迹能够得到很好的保护和研究,为我们提示更多远古地球生命的奥秘”,刘慈欣表示。

鳄鱼靠“第三只眼” 无需移动头部 便能洞察水面猎物



最近,来自澳大利亚的科研人员发现,鳄鱼具有超级视觉能力,根本无需移动头部就能扫描水面事物变化。借助这项能力,鳄鱼能够敏锐观察到猎物并悄然对它们发动攻击。

科研人员研究了河口鳄、澳大利亚淡水鳄、盐水鳄和淡水鳄的眼球,研究发现,鳄鱼具有独特的捕猎技术,取决于它们“最小化暴露位置”。它们栖息在水面之上等待捕猎时机,除了眼睛和部分鼻子露出水面,身体完全潜入水中。这种独特的捕猎技术与鳄鱼视网膜中心的凹缝有关,这是眼球后方的受体区域。

对于人类和其它动物来讲,视网膜中心凹缝仅是一个较小的圆形斑点,但是研究人员发现鳄鱼的视网膜中心凹缝则呈一个较长的条纹结构。细长结构的视网膜中心凹缝能够显著提高鳄鱼外部视力的“空间分辨能力”。这种特殊视觉能力使它们能够在头部移动幅度最小的情况下,眼球移动到极限。该研究报告发表在近期出版的《实验生物学杂志》上。

3名女大学生 “禁闭”10天 体验登陆火星



美国北达科他大学的3名女学生日前进入校园内充气模拟太空舱,逗留10日,测试封闭空间对航天员的身心影响,完成了模拟登陆火星的体验。

据悉,该校过往曾进行2次同类测试,但参与者全部是女生却属首次。3人在测试过程中没法接触阳光,她们分别负责研究封闭空间对性格、情绪及睡眠规律的影响,并观察植物生长情况。研究之余,她们还在舱内为美国女歌手萨琳娜·戈麦斯的新专辑主打歌拍摄MV,并为过生日的亲友制作了蛋糕。