

# 2020年诺贝尔化学奖解读基因剪刀都能“剪”什么?

10月7日,瑞典诺贝尔奖委员会宣布,将2020年的诺贝尔化学奖授予法国女科学家埃玛纽埃勒·沙尔庞捷和美国女科学家珍妮弗·道德纳,以表彰她们发明基因修饰方法CRISPR-Cas9,也就是人们通常所说的基因剪刀。

## 两位获奖科学家做了什么?

很多细菌的细胞里有一种适应力免疫系统叫作“CRISPR-Cas”,它可以使细菌侦测到病毒DNA并消灭它。CRISPR-Cas系统中,有一种叫CRISPR-Cas9的蛋白质,它能够以特殊的方式寻找、剪断并最后消除病毒DNA。

CRISPR-Cas9是一种目前比较精确,而且切割速度较快的基因剪刀,利用这把剪刀可以对动物、植物和微生物的DNA进行有目标性的编辑加工(剪切、删除、位移和增加等),从而治疗疾病,尤其是遗传病,并且获得人们想要的作物和生物产品。

今年的诺贝尔化学奖授予沙尔庞捷和道德纳,是因为她们证明了CRISPR-Cas9基因剪刀的准确和有效。

沙尔庞捷首先是在对人类造成极大伤害的细菌化脓性链球菌的研究中发现了一种以前未知的分子tracrRNA。研究表明, tracrRNA是细菌古老的免疫系统CRISPR-Cas的一部分,该系统通过切割噬菌体的DNA而解除其武装,从而抵抗噬菌体DNA入侵细菌。2011年,沙尔庞捷发表了她的研究成果。

也就是在同一年,沙尔庞捷与具有丰富RNA知识的资深生物化学家道德纳合作,获得突破性的成果。在2012年6月发表的论文中,两位女性科学家介绍,她们的团队纯化了Cas9蛋白,发现它是双RNA引导的DNA内切酶,并首次在体外(试管中)证明使用Cas9的CRISPR系统可以切割任意DNA链,说明CRISPR-Cas9在活细胞中有修改基因的能力。同时,她们简化了基因剪刀的分子成分,创建了CRISPR-Cas9基因剪刀,因此更易于使用。这是最早把细菌天然免疫系统转化为CRISPR-Cas9的基因剪刀,并具有任意切割基因的功能。

后来,沙尔庞捷和道德纳又用CRISPR-Cas9基因剪刀成功编辑了大肠杆菌的基因,结果表明CRISPR-Cas9比起之前的其他基因剪刀更有效和准确。基因剪刀不止一种,而是有很多,此前很多科学家也发现和研发了多种,如ZFNs和TALENs,这些基因剪刀都没有CRISPR-Cas9好用。

## 一大批科学家对此都有贡献

事实上,CRISPR-Cas和CRISPR-Cas9的发现和发明都并非只有获奖者两个人的贡献,而是一大批科学家不断研究、相互印证的结果。

美国的《细胞》杂志曾发文回顾过CRISPR技术的早期发展过程及其所在地,同时美国麻省理工学院-哈佛大学博德研究所所长埃里克·兰德也对CRISPR-Cas基因编辑技术的发明过程有过总结。从1987年日本学者石野良纯团队的偶然发现,到后来西班牙科学家弗朗西斯科·莫伊卡、荷兰科学家范德欧斯特等人的一系列工作,在发明CRISPR-Cas9这种高效简单的基因组编辑技术的道路上,做出贡献的科学家名单可以列出长长的一串。

特别值得一提的是,2013年1月,麻省理工学院教授、华裔科学家张锋和哈佛大学医学院教授乔治·邱奇同时在《科学》上分别发表论文,证明CRISPR-Cas9可以编辑哺乳动物细胞基因,而且成功地编辑了小鼠和人类细胞的基因。几周之后,道德纳实验室也发表了类似的结果。

因此有人认为,张锋也有可能因为发现CRISPR-Cas9可应用于人类细胞而获得诺贝尔奖,并且张锋与道德纳等人在过去曾打过多起关于CRISPR-Cas9技术应用的专利官司,双方各有胜负。而且石野良纯首先发现了CRISPR-Cas9也可能获奖,另外西班牙的莫伊卡最先认识到CRISPR-Cas9的重要性,并且对其从结构到功能的揭示都有卓越贡献,也应当获奖。

但是,在诺贝尔奖委员会看来,所有人在发现CRISPR-Cas9基因剪刀的过程中都没有沙尔庞捷和道德纳贡献大,只有她们二人的成果才是最关键的核心贡献。所以此次的诺贝尔化学奖授予的不是初创者,也不是扩展者,而是给了研发出最关键核心技术的人。



2020年诺贝尔化学奖获得者埃玛纽埃勒·沙尔庞捷(左)和珍妮弗·道德纳(右)

## 基因剪刀有广泛的用武之地

CRISPR-Cas9作为一种比较精准而高效的基因剪刀在各个领域,如生物、医学、农业、化学等方面有着广泛的用武之地。这种基因剪刀可以用来删除、添加、激活或抑制其他生物体的目标基因,包括人、老鼠、斑马鱼、细菌、果蝇、酵母、线虫和农作物细胞内的基因,因此,它是一种用途极为广泛的生物技术。

在农作物方面,人们可以利用这一基因剪刀来生产抵抗霉菌、害虫和干旱的农作物,而且已经产生了多种成果。2019年,肯尼亚国际热带农业研究所科学家雅因达拉·特里帕斯团队就采用基因剪刀CRISPR-Cas9剪切了一种大香蕉基因组中的病毒DNA,使其不再让香蕉产生条纹病。与未经编辑的大香蕉相比,经过编辑的大香蕉有75%没有出现香蕉条纹病毒症状,这也意味着即便暴露在干旱压力下,也能让香蕉不受病毒的危害,实现保产和增产。

在改造动物基因方面,基因剪刀也表现出了重要的价值。中国南京医科大学生殖医学国家重点实验室等机构的研究团队利用CRISPR-Cas9基因剪刀,首次在全球创造和孕育了两只靶向基因编辑猴。创造靶向基因编辑猴的目的是建立猴子疾病模型,用来模拟人类,试验药物和治疗遗传病,从而降低药物研究和以人做试验的风险。研究人员利用CRISPR-Cas9基因剪刀修改了3个基因。这三个基因分别是,调节代谢的基因Ppar- $\gamma$ 、调节免疫功能的基因Rag1、调节干细胞和性别决定的基因。研究人员在180多个单细胞期猴胚胎中同时靶向编辑了这3个基因,然后对15个胚胎的基因组进行测序,结果发现其中有8个胚胎显示出两个靶基因同时突变的证据。这两个基因就是调节代谢的基因Ppar- $\gamma$ 和调节免疫功能的基因Rag1。此后,研究人员将这种经过遗传修饰的胚胎转移到代孕母猴体内,其中一只母猴分娩出了一对孪生猴。对这对孪生猴的基因组进行检测后发现,它们的DNA中确实存在两个突变的靶基因,因此把这两只猴称为靶向基因编辑猴。

2014年,美国贝勒医学院张普民团队也采用CRISPR-Cas9基因剪刀制造出了能够产生人类白蛋白的基因编辑猪。2016年初,包括张锋在内的多个研究机构的团队利用CRISPR-Cas9基因剪刀来治疗动物的杜兴氏肌肉萎缩症遗传病,结果提高了它们的预期寿命和生活质量,这显然是为治疗人的杜兴氏肌肉萎缩症进行动物试验。

此外,邱奇团队也正在利用CRISPR-Cas9基因剪刀来大量编辑猪的基因,去除猪的基因中对人有害的微生物,让其生长为可以为人类所用的器官,以解决人体器官移植供不应求的问题。

## 基因剪刀“剪”不好可能脱靶

CRISPR-Cas9基因剪刀同样存在短板和缺陷,最大的短板是它可能脱靶,即这一基因剪刀可能会在DNA错误的位置进行剪切,或脱离原有的设计目标,造成意外伤害。如果是用于治疗人的疾病,就有可能产生不可预料的严重后果。

2018年9月,《自然方法》期刊发表一篇文章指出,在对小鼠的试验中,CRISPR-Cas9系统确实能够成功矫正引发失明的基因,从而治疗小鼠的失明。但是,有两只接受基因剪刀治疗的小鼠的基因组中存在超过1500个单核苷酸突变以及超过100处更大基因片段的缺失和插入。这便是脱靶造成的后果,而且可能危及小鼠的生命。

CRISPR-Cas9基因剪刀固然有巨大的应用前景,但是在应用时还有巨大的风险,需要由人类的伦理和法律来监管。

### 【链接】

## 女性获奖的突破

今年的诺贝尔化学奖获奖者都是女性,这次获奖是诺贝尔自然科学奖历史上第一次在一个年份的一种奖项由女性囊括,可谓前所未有的。女性获奖是每年诺贝尔奖的焦点话题之一,今年同样可能成为热议。一个显而易见的现象是,在诺贝尔自然科学奖获奖者中,尽管近年来女性获奖人数增多,但占比还是太少。但是,只要投身于科学的女性逐渐增多,女性获奖也会越来越多。正如今年获奖的沙尔庞捷在获奖后说,“我希望,这将给那些愿意踏上科学道路的年轻女孩们传递积极的信息,向她们表明,女性科研工作者也能通过她们进行的研究脱颖而出。”

沙尔庞捷1968年生于法国奥尔日河畔瑞维西,1995年在法国巴黎的巴斯德研究所获得博士学位。她目前担任德国马克斯·普朗克感染生物学研究所所长。

道德纳1964年生于美国华盛顿,1989年从美国哈佛大学医学院获得博士学位。她目前是美国加利福尼亚大学伯克利分校教授,以及美国霍华德·休斯医学研究所研究员。

(据《北京日报》)