

探索与发现

新鲜事

# 下一代基因编辑技术方兴未艾

■刘霞

美国食品药品监督管理局(FDA)本月稍早时间宣布,批准CRISPR/Cas9基因编辑疗法 Casgevy 上市,用于治疗12岁及以上镰状细胞贫血病患者。这是FDA批准的首款CRISPR基因编辑疗法。而11月16日,Casgevy已在英国获批上市。

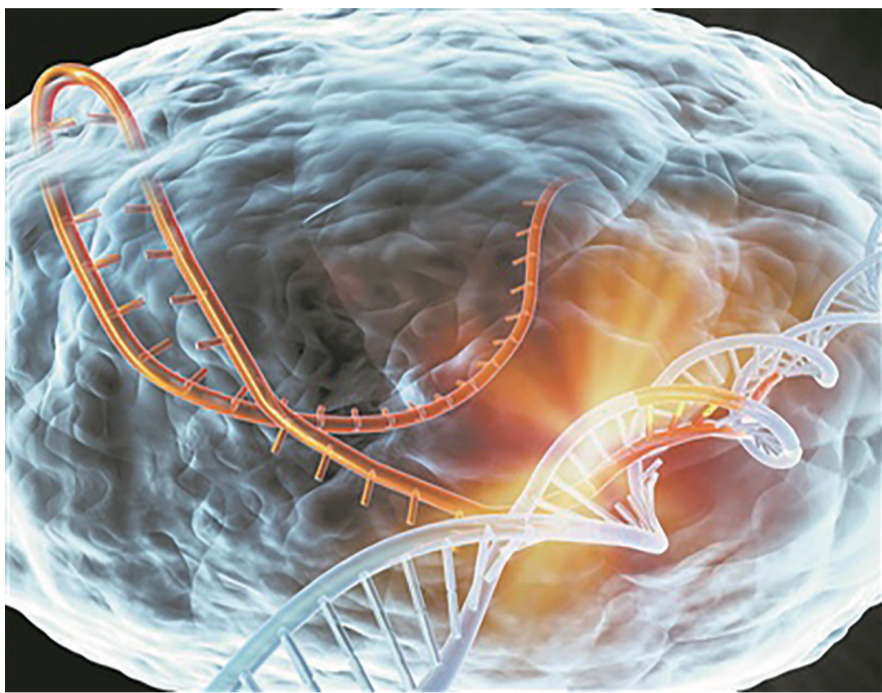
美国初创公司Prime Medicine首席执行官基思·戈特斯迪纳表示,CRISPR/Cas9被认为是CRISPR 1.0,其开创了基因编辑新时代,但局限性也非常明显。目前已有一批CRISPR 2.0新技术问世,能以比CRISPR 1.0更精确、更通用的方式编辑DNA。荷兰鲁汶大学呼吸系统疾病和胸外科实验室肺病专家玛丽安娜·卡隆则表示,CRISPR 1.0基因编辑疗法获批,为下一代基因编辑技术走上舞台中央奠定了基础。

## 碱基编辑

毫无疑问,CRISPR/Cas9基因编辑具有跨时代的意义,但在临床治疗中也存在难以克服的安全隐患。由于核酸酶在编辑时需要首先切断DNA双链,这个过程中如果出现任何错误,无论是错误识别碱基序列导致的脱靶效应,还是DNA双链断裂本身导致的细胞凋亡或癌变,都可能让基因编辑成为孕育危险的“温床”。

鉴于此,2016年,哈佛大学刘如谦教授团队提出了全新的碱基编辑理念。碱基编辑技术可在不切断双链DNA的情况下,将基因组序列上的某个碱基转变成其他碱基。如将A转换为G,或将C转换为T等。历经多重迭代和更新,最新技术不但能实现碱基的改变,还可精准地在基因组中插入或删除DNA序列,为更安全修改人类基因组提供了强有力的工具。

碱基编辑的巨大应用前景催生了一大批初创公司。麻省理工学院张锋



博士等人联合创建的Beam医药公司已有两款碱基编辑疗法进入临床开发阶段:BEAM-101用于治疗镰状细胞贫血病和β地中海贫血;BEAM-201用于治疗急性髓系白血病。此外,Verve医药公司的碱基编辑疗法VERVE-101也已完成首位患者给药。这是全球首个体内碱基编辑的人类临床试验,其通过单次给药,在肝脏中灭活PCSK9基因表达,以持久降低导致疾病的LDL胆固醇的水平。

## 先导编辑

碱基编辑也有“先天不足”。它只能改变某些DNA序列,而不能将大块DNA序列插入基因组内。鉴于此,“先导编辑”技术于2019年应运而生。其

无需依赖DNA模板,有潜力将任何DNA单碱基转换成其他单碱基,而且还能有效实现多碱基的精准插入与删除。原则上,75000种已知致病性人类遗传变异89%都可修复。

卡隆指出,先导编辑比碱基编辑更灵活,因为它可靶向并校正基因组中的几乎任何位点。历经多年研究,科学家通过设计更好的酶,提高了先导编辑的效率。

Prime Medicine公司计划明年获得FDA的许可,启动先导编辑治疗慢性肉芽肿性疾病(一种遗传免疫疾病)的临床试验。

研究人员正在突破这项技术的界限,设法将更大的DNA片段插入基因

组中的靶点。美国麻省理工学院生物工程师奥玛·阿布达耶指出,这为替换整个基因打开了大门,使科学家更容易开发出治疗囊性纤维化等遗传疾病的疗法。未来,科学家或许可用新基因取代有缺陷的基因拷贝,而不是纠正每个突变,为患者提供个性化疗法。

## 表观基因组编辑

除改变基因本身的序列外,CRISPR系统还可通过改变表观基因组,来调控基因的表达方式,包括对DNA进行一系列化学修饰,以影响基因的表达活性。

目前表观基因组编辑技术不如碱基编辑那么受追捧。Tune医药公司首席执行官安德鲁·詹茨指出,部分原因在于科学家认为表观基因组编辑后会随着细胞分裂而被清除,但这是一个常见的误解,表观基因组编辑的效果可非常持久。

今年5月,Tune公司提供了数据,表明可关闭非人类灵长类动物体内的PCSK9基因,而不改变DNA序列本身。詹茨表示,他们的表观遗传编辑工具靶向PCSK9基因并增加其DNA甲基化,关闭其表达,进而降低胆固醇的水平,这一效果至少持续了11个月。

詹茨指出,与一些必须每隔几周或几个月重新给药的RNA药物相比,表观基因组编辑的优势可能在于其更具持久性。此外,这种治疗不改变DNA,在一定程度上可以缓解监管机构对CRISPR/Cas9疗法安全方面的担忧。

Tune公司希望使用表观基因组编辑关闭抗病毒治疗也可能潜伏在细胞中的病毒DNA,从而治疗乙型肝炎病毒感染者。

(据《科技日报》)

## 研究发现舌头也可用于身份识别

英国研究团队借助人工智能的最新分析发现,每个人舌头表面的乳突都有其独特性,可作为一种生物识别特征。这一研究结果有助于更好地了解舌头表面的生物构成及人类味觉等的差异性。

人类的舌头是一个高度复杂而精巧的器官。舌头表面有很多小的乳突(又称舌乳头),帮助舌头完成味觉、说话、吞咽等任务。比如,菌状乳突包含味蕾,而丝状乳突与舌头的纹理和触感有关。此前人们对于菌状乳突的味觉功能研究较多,但对于这两种主要乳突在个体之间的具体差异却了解较少。

来自英国爱丁堡大学和利兹大学的研究人员日前在英国《科学报告》杂志发表论文介绍,他们首先训练人工智能模型学习从不同舌头的乳突三维显微扫描图像来分析舌头的生物特征。随后,他们采集了15个人的舌头树脂模型,将2000多幅不同的单个乳突的细节图像数据输入人工智能工具加以分析。

借助拓扑学分析,人工智能模型可以判断乳突类型(准确率约为85%),绘制不同类型乳突在舌头表面的位置地图。研究人员说,他们在数据分析中发现,这15个人的舌头乳突都是各不相同的,实际上仅凭单一乳突就可以大致判断出这来自哪个人,准确率约为50%。

研究人员称,这次的研究结果可以帮助人们更好地了解舌头的复杂结构,还可应用于分辨个人的食物偏好、为特殊需求人士开发个性化的替代食物,以及口腔癌早期诊断等。

(据新华社电)

## 你知道吗

### 人造智能角膜也可以具有感觉能力

近日,南开大学电子信息与光学工程学院教授徐文涛团队设计并概念验证了一种具有感觉的人造智能角膜,让人造角膜距离人类原生角膜更近了一步。该研究成果近日发表于国际学术期刊《自然·通讯》。

角膜是眼睛的“镜头”,据统计,全球约有上千万人因角膜疾病失明,而角膜移植是治疗这类疾病的有效方法。但由于角膜供体有限,许多需要角膜移植的患者只能在黑暗里等待。近年来,研究人员开发的Boston型和MICOP型等多种类型的人造角膜已经应用于临床治疗,这些人造角膜可以承担人类原生角膜的保护和光折射等功能,但不具备触觉感知能力,无法实现角膜反射。因此,开发具有感觉的人造智能角膜,对解决角膜供体紧缺、治疗角膜疾病具有重要意义。

徐文涛教授介绍,其团队已经将人造智能角膜装备于机器人进行概念验证,它不仅可模仿眼轮匝肌的收缩,像人类原生角膜一样具有保护、触觉感知和光折射功能,并且拓展了光感知和环境交互能力,为眼睛在光强度不断变化的环境中提供了额外的自适应保护,比传统人造角膜更加智能。

(据《中国妇女报》)

## 人鼻中发现新型抗生素物质

■张佳欣

德国图宾根大学研究人员从人类鼻子中发现了一种新的抗生素物质,可用来对抗病原体。这种名为epifadin的分子是由表皮葡萄球菌的特定菌株产生的。他们将epifadin归为一类前所未有的新型抗菌化合物,它可杀死微生物,也可作为开发新型抗生素的先导结构。研究论文发表在12月18日的《自然·微生物学》杂志上。

人类的鼻子、皮肤和肠道既有良性

细菌,也有致病细菌。这些微生物共同生活在微生物群落中。如果微生物群变得不平衡,病原体可能会增加,人体就会生病。表皮葡萄球菌自然存在于几乎所有人的皮肤和鼻部微生物中。

研究人员发现,表皮葡萄球菌的特定菌株能够产生活性物质epifadin,以便与其“竞争对手”微生物抗衡。事实上,epifadin不仅可对抗局部与表皮葡

萄球菌竞争的细菌,还可有效对抗来自其他栖息地的细菌,例如来自肠道的细菌和某些真菌。

epifadin对潜在的病原体金黄色葡萄球菌特别有效,后者是医院获得性感染的一种主要致病菌。在实验中,epifadin杀死了病原体金黄色葡萄球菌,其通过破坏细胞膜来摧毁敌对的细菌细胞。

epifadin的化学结构极不稳定,该物质的活性只有很短的几个小时,因此

epifadin主要具有局部效应。这降低了对微生物群造成附带损害的可能性,而这种损害在目前广谱抗生素治疗中很常见。

研究人员表示,还需要更多的研究来发现epifadin或其衍生物是否可用于治疗。例如,产生epifadin的表皮葡萄球菌是否会在鼻黏膜和皮肤的其他地方定植,从而抑制金黄色葡萄球菌等病原体的生长。(据《科技日报》)

科技与新知

## 生成式AI大模型:有望实现生命从头设计

□王琳琳 刘传波



本版图片来源:IC photo

12月8日,谷歌发布最强AI 3个模型。其中,Gemini Nano是一个更轻便的版本,可在安卓设备上原生离线运行。谷歌首席执行官将其描述为“人工智能模型的一次巨大飞跃”。而最近发表在国际顶级期刊《自然》上的论文《用可编程生成模型理解蛋白质空间》也引起科技界轰动。这篇文章用生成式AI大模型生成了自然界中从来没有存在过的蛋白质分子,并经实验验证获得了蛋白质的三维分子结构。

为什么这项研究会引起科技界的轰

动?首先,之前的研究只能设计跟天然蛋白近似的结构。也就是说,之前蛋白质的设计仅局限于自然界中已存在的蛋白质序列。事实上,蛋白质可能存在的序列是已发现的蛋白质分子的亿万倍。如果想实现蛋白质某一个功能,但是天然蛋白不存在近似结构,那就无法精确设计。比如,想设计一个雪花型蛋白质,可没有相似天然蛋白结构,无从下手。现在采用生成式AI大模型则突破了这一限制,可以设计任何结构的蛋白质。采用以前的方法设计的蛋白质要么无法折叠,要么能

折叠但结构错误,导致没有生物功能,而采用AI大模型预测的蛋白质均能折叠并都有功能,证明了新设计方法的准确和强大。

这次研究证明了可以利用AI大模型有效探索巨大的构象空间,理论上蛋白质构象空间的构象个数比宇宙中所有的原子个数都要多。在这样的空间寻找某种构象曾被认为是不可可能的,而现在AI大模型却可以得到指定的构象,可以类似在一片大海里寻找某个特殊的水分子。

更为重要的是,我们可以利用这种生成式AI模型“编辑”蛋白质结构和功能,实现高效的蛋白质分子设计。当具有能力可以设计蛋白质分子及分子间相互作用,我们也同时具有能力,可以从头设计生命体内的物质结构与信号传递,有望实现生命从头设计。

可以预期AI大模型辅助的蛋白质的可编程从头设计,我们将以前所未有的方式操控生物分子,引发一场生命科学领域的创新革命,直接促进生命科学领域研究及人类的医疗健康产业的发展,有望对癌症、艾滋病、衰老、老年痴呆症等重大医疗难题提供治疗方法。我们可以利用蛋白质制造纳米级别的新工具,并且与我们身体完全相容,使其对人体副作用最小化。这些新工具可以是新药物、新疫苗、新的疾病疗法,甚至是新材料。它们完全来源于与人体化学构成相同的氨基酸作为材料。

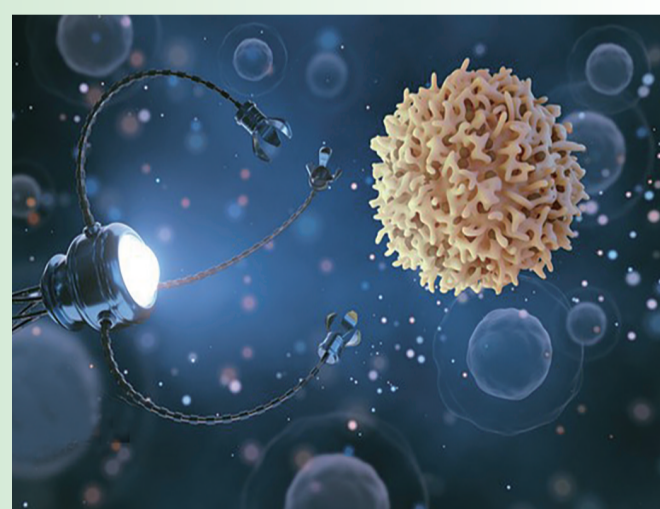
如果想设计一种能够在体内识别癌细胞的蛋白质,这种蛋白质需要具备特异性识别癌细胞靶点的功能。我们可以通过确定癌细胞靶点的结构和结合面,并使用生成式AI模型设计出这样的蛋白质得到氨基酸序列,可以合成出编码这个新序列的基因,并且在免疫细胞中表达。这样免疫细胞就具有了识别癌细胞的能力,可以特异性地消灭癌细胞,并且不会损伤正常细胞。我们也可以根据其他疾病的致病机制,设计相应的蛋白质分子,阻断甚至治愈这些疾病。当具有了蛋白质的从头设计能力之后,我们就可以做更多之前无法想象的事情。

但是,应该清醒地认识到,目前机器学习与深度学习依然存在一些问题。尽管神经网络可以通过大量的数据和观测结果学习到隐含的规律与法则,并利用这些规律与法则生成新数据,但相比于从第一性原理计算得到的结果还充满不确定性,并且无法估计生成结果的准确性。因此,虽然生成式AI大模型逐渐展现出从语言、图像到设计分子的巨大潜力,但我们依然需要保持谨慎乐观的态度。在最终实现利用生成式AI大模型从头设计生命的理想之前,依然还有很长的路需要去探索、试验和完善。

(据《科普时报》第一作者系吉林省科普创作协会会员、吉林省科学技术工作者服务中心助理研究员,第二作者系吉林省科普创作协会会员、中国科学院长春应用化学研究所博士)

## 磁驱纳米机器人集群可用于体内溶栓

■吕平



本版图片来源:IC photo

近日,武汉科技大学张耀宇等联合武汉理工大学材料复合新技术国家重点实验室官建国教授和方立志研究员团队,探索新的溶栓方法,将一种通过在磁性粒子表面修饰类肝素分子刷的磁性纳米粒子静脉注射进入血管,通过血液循环输送,磁富集到血栓位置前端,然后在交变磁场作用下组装成纳米机器人集群,导航运动到血栓位置,通过运动靶向药物溶解和机械力的协同作用实现安全高效溶栓。

该研究证明,纳米机器人集群可以快速向血栓部位输送溶栓药物,并深入血栓,通过机械破坏和靶向药物输送的协同效应有效溶栓,且具有生物安全性——为生物医用纳米机器人提供了一种合理的类肝素聚合物分子刷界面设计策略,并为生物医用纳米机器人的药物递送和靶向治疗提供了一个通用平台。此外,该纳米机器人集群也可望用于治疗更具有挑战性的血栓性疾病,如脑梗死和肺栓塞。

(据《中国妇女报》)