

· 科技评述:2020 年诺贝尔奖评述 ·

浅谈 2020 年诺贝尔化学奖与基因编辑技术

周 卓 魏文胜*

北京大学 生物医学前沿创新中心,北京未来基因诊断高精尖创新中心,北京大学—清华大学
生命科学联合中心,蛋白质与植物基因研究国家重点实验室,北京大学 生命科学学院,北京 100871

2020 年 10 月 7 日,瑞典皇家科学院将 2020 年诺贝尔化学奖授予了美国加州大学伯克利分校的 Jennifer Doudna 和德国柏林马克斯·普朗克病原学研究室的 Emmanuelle Charpentier,以表彰她们开发了一种新的基因组编辑方法:CRISPR/Cas9 (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats/CRISPR-Associated Protein 9)。

Doudna 于 1964 年出生在美国华盛顿特区,是著名的结构生物学家和 RNA 研究专家。在哈佛大学获得博士学位后,Doudna 加入了核酶的发现者 Thomas Cech 的实验室从事核酶的晶体结构研究。1994 年起,Doudna 先后在耶鲁大学和加州大学伯克利分校建立了自己的实验室,主要研究蛋白和核酸复合物的结构及功能。2005 年,Doudna 结识了伯克利的环境科学家 Jillian Banfield。Banfield 对一些极端环境微生物进行了测序,她告诉 Doudna,很多微生物中存在着大量名为 CRISPR 的重复序列,但其功能未知。很快,CRISPR/Cas 被证明是一类细菌的适应性免疫系统,能对入侵的噬菌体的 DNA 进行靶向切割。Doudna 对这一系统产生了浓厚的兴趣,开始利用冷冻电镜技术等手段来研究 CRISPR/Cas 复合体的组成及作用机制。

Charpentier 于 1968 年出生在法国奥尔日河畔瑞维西(Juvisy-sur-Orge),在法国巴斯德研究所获得博士学位后,Charpentier 辗转于五个国家的多所不同的研究机构;她先后在美国洛克菲勒大学、纽约大学等学校从事博士后研究,又相继在奥地利维也纳大学、瑞典于默奥大学、德国汉诺威医学院、马普研究所等机构建立自己的实验室。作为一位微生物学家,Charpentier 对在细菌中起调控作用的 RNA 的功能及机制很感兴趣。通过与 Jörg Vogel 等人合作,Charpentier 对酿脓链球菌进行了大规模的 RNA 测序



魏文胜 北京大学生命科学学院教授,北京大学生物医学前沿创新中心、北京未来基因诊断高精尖创新中心及北京大学—清华大学生命科学联合中心研究员,北京大学基因组编辑研究中心主任。致力于发展基于基因组编辑技术的高通量功能基因组学、开发新型基因编辑技术并应用于基因治疗,研究癌症、感染等重大疾病发生机制,为发展高效治疗手段提供新的药物靶点和思路。

分析,结果表明,在该细菌的 CRISPR 位点附近存在一类丰度很高的小 RNA,称之为 tracrRNA。进一步研究发现,酿脓链球菌 CRISPR 系统仅由 Cas 蛋白、CRISPR RNA 和 tracrRNA 三个部分组成。Charpentier 敏锐地意识到,这个构成如此简单的系统,很可能可以改造成为对基因组进行定点编辑的工具。

2011 年 3 月,Charpentier 在波多黎各举行的美国微生物学学会会议上遇到了 Doudna,共同的兴趣促使两位科学家决定立刻开始合作研究。2012 年 6 月,*Science* 杂志在线发表了两人的合作成果:利用重组的 Cas9 和体外转录的 crRNA 及 tracrRNA 成功实现了对纯化 DNA 的精确切割。值得注意的是,同年 9 月,立陶宛科学家 Virginijus Siksnys 等也在 *PNAS* 杂志发表了类似的结果。随后,美国科学家张锋和 George Church 等人证明了 CRISPR 系统可以在哺乳动物的基因组上进行精确编辑。从此,CRISPR 技术作为一项新型基因编辑工具得到确立。

生物体的性状主要是由基因序列决定的,对基因序列进行精确的操作可以定向改变生物体的性状,从而实现基因功能研究、基因及细胞治疗、动植物分子育种、微生物定向改造等目的,这是无数科学家孜孜以求的目标。在 CRISPR 技术发明以前,人们尝试了多种基因编辑技术,包括归巢内切酶

收稿日期:2020-11-26;修回日期:2021-02-24

* 通信作者,Email: wswwei@pku.edu.cn

(Homing Endonuclease, HEs)、锌指核酸内切酶 (Zinc Finger Endonuclease, ZFN) 和类转录激活因子效应物 (Transcription Activator-Like Effector Nucleases, TALENs) 等, 但组装的复杂性限制了这些技术的大规模应用。CRISPR 技术的使用非常简单, 只需在生物体内转入向导 RNA 和 Cas 蛋白, 即可在几十亿个碱基中迅速地找到目的基因序列, 并对其进行高效、精确的改造; 这种易用性显著加速了人类改造与监测自然界中物种性状的能力, 获得诺贝尔奖实至名归。

以 CRISPR 为代表的基因编辑技术在生命医学研究、工农业生产的各个层面已经展现出革命性的推动力。首先, 基因编辑为一些目前无法治愈的疾病提供了全新工具。全球目前有 7 000 多种由于基因突变造成的遗传病, 一些单基因遗传病, 如镰刀形贫血病、亨特氏综合征、杜氏肌营养不良等等, 目前尚无治愈手段, 基因编辑技术则有可能将致病基因修复为正常基因, 从而解决患者终身用药的现状。对于癌症、肝炎、艾滋等重大疾病, 基因编辑技术也提供了治愈的可能性。基因编辑技术还将推动我国原研药物的开发及制药行业产业升级。基因编辑能够使人们大规模的研究基因的功能, 从而迅速发现疾病药物靶点, 加速新药的开发, 突破国外大型药企制造的产业壁垒。另外, 基因编辑技术有利于保证国家的粮食安全。我国是农业生产大国, 正面临传统育种局限性的巨大风险。基因编辑技术能够通过在不转入新的外源基因的前提下, 为动植物、微生物提供优良性状, 提高农业生产效率。基因编辑技术还能够为监测和治疗一些具有重大公共卫生意义的传染性疾病, 如新型冠状病毒、寨卡病毒、埃博拉病毒、高致病性禽流感病毒、超级细菌等病原体引起的疾病提供高效的手段。此外, 基因编辑由于能够修

改生物的底层密码, 从而可以通过基因驱动 (Gene Drive) 等方法改变整个种群的遗传特性, 因此可能威胁生物安全, 被美国情报机构列入了“大规模杀伤性与扩散性武器”威胁清单。综上所述, 基因编辑技术的发展在国民健康, 经济发展和国家安全等领域中具有重要意义。

近年来, 我国涌现了一大批从事基因编辑的科学家, 在基因编辑的应用领域取得了一系列优秀的成果, 包括率先利用基因编辑技术建立了猴、猪、羊、兔、鼠等多种动物模型, 为重大疾病研究和经济动物育种提供了新的手段; 率先在水稻、小麦、玉米等多种经济植物中成功实现了基因编辑; 率先开展了癌症、单基因遗传病等重大疾病 CRISPR 治疗的临床实验; 率先利用基因编辑技术在不能存活的人类三核受精卵中进行遗传矫正等。同时, 我国科学家还在底层及延展型基因编辑技术的研究方面取得了进展, 包括率先建立原创型 RNA 编辑技术、新型碱基编辑技术、高通量基因编辑技术等。在基因编辑机制研究方面, 我国科学家解析了多个 Cas 蛋白及其与 RNA 复合物的晶体结构, 为理解和优化 CRISPR 系统提供了重要依据。总体看来, 我国在基因编辑技术的应用中处于国际先进水平, 但在底层基因编辑技术的原始创新方面与国际先进水平还存在显著差距, 基因编辑技术的产业转化能力也有待加强。

目前的 CRISPR 技术并非完美, 其编辑的精准性和安全性还有待进一步提高, 未来可在多个方面加强研究, 如发展具有新特性的底层核酸编辑技术, 包括针对 DNA 和 RNA 的编辑技术等; 改造和完善现有的基因编辑系统, 包括扩展编辑的适用范围, 提高编辑效率, 降低脱靶效应, 提高体内递送效率等。相信通过我国科学家的不断努力, 基因编辑的研究和应用水平将迈上新的台阶。

A Brief Introduction to Nobel Prize in Chemistry 2020 and Gene Editing Technology

Zhou Zhuo Wei Wensheng*

*Biomedical Pioneering Innovation Center, Beijing Advanced Innovation Center for Genomics,
Peking-Tsinghua Center for Life Sciences, State Key Laboratory of Protein and Plant Gene
Research, School of Life Sciences, Peking University, Beijing 100871*

(责任编辑 姜钧译)

* Corresponding Author, Email: wswei@pku.edu.cn