

先锋科学家采访

毕昌昊博士

基因编辑技术将推动生命科学进入第二次爆发期

基因编辑是一种新兴的、比较精确的能对生物体基因组特定目标基因进行修饰的一种基因工程技术。但现在，科学家们已经不局限于非常辛苦地进行基因剪接，而是开始构建遗传密码，以期利用合成的遗传因子构建新的生物体，合成生物学就此应运而生。作为生命科学在二十一世纪刚刚出现的一个分支学科，合成生物学研究也在这几年得到了快速的发展。

这一次，金斯瑞联合转化医学网采访到了中国科学院天津工业生物技术研究所的毕昌昊研究员，他和我们分享了自己对于合成生物学以及基因编辑方面的见解，并从研究者的视野，对基因编辑的未来、对行业的发展，以及对生命科学领域的从业人员，表达了独到的观点。

为清晰起见，本文对采访内容进行了精简和编辑。

毕昌昊博士

研究员，中国科学院天津工业生物技术研究所

问：毕老师您好，感谢您在百忙之中抽出时间接受这次访谈。您的主要研究方向为合成生物学技术与基因组编辑技术，并且曾去到美国特拉华大学和劳伦斯伯克利国家实验室工作，您能否向我们简单介绍一下目前国内、外合成生物学技术的应用前景呢？

答：合成生物学是一个新出现的科研领域，通过工程化的理念对现有的生命体进行改造和优化，甚至是从头创建人造生命。目前，合成生物学的应用主要是改造微生物去生产某种产品。其中国际上比较有代表性的是，杜邦公司通过大肠杆菌来生产1,3-丙二醇，也就是改造大肠杆菌的代谢途径来合成新的化合物。国内比较有代表性的成果，如我们研究组的张学礼老师，通过改造大肠杆菌来合成丙氨酸。原本大肠杆菌的丙氨酸产量是非常低的，通过合成生物学的方法和技术来改造它的代谢途径，使它能够高效地生产光学纯度高的L型丙氨酸。我们将这个专利转让给了安徽华恒生物，他们上市以后，目前就凭借这项单一的技术，市值已经达到了30多亿人民币。因为之前丙氨酸是化学合成的，现在用大肠杆菌来合成，成本大大降低，因此他们的丙氨酸市场占据了全球市场的70%。这是一个非常典型的合成生物技术应用的例子。

目前很多人也宣称，如CAR-T等技术也属于合成生物学，这个就含有一些争议了。那么总的来说，合成生物学的应用前景还是比较好的。

问：传统的碱基编辑器只能实现嘧啶间和嘌呤间的碱基转换，而您的团队创建的新型糖基化酶碱基编辑器具有很高的特异性，能够实现任意碱基间的变化，您觉得能达到这样的精准编辑，关键点是什么，其中又有哪些难点呢？

答：目前，我们的GBE编辑器还不能一步实现任意碱基编辑，而是在大肠杆菌中，配合ABE和CBE这两种碱基编辑器一起使用，通过多步实现任意碱基编辑。我们还处在科学研究阶段，实际应用的情况还是比较少的，最主要的作用还是在于能在动物细胞中实现C-G、G-C的特异性编辑，这是它主要的创新点和意义。

关键点在于，使用的时候一定要注意它的序列限制性，在需要编辑的位点要有比较高的编辑效率，总之它对序列的要求还是比较高的。

编辑的难点实际上是没有的，在编辑哺乳动物细胞，尤其是高转化率的Hela细胞、293细胞、脂质体转化等都是可以很容易地实现。如果是要构建小鼠模型，也是用相应的载体、慢病毒等就可以实现编辑。

问：很多天然产物具有广泛的医疗保健作用和巨大的经济价值。我注意到您和您的团队在这方面已经开展了一系列的研究，比如说，利用大肠杆菌合成藏红花素，这也是合成生物学技术在实际生产应用中的体现，那么新型糖基化酶碱基编辑器的创建，会对这类研究带来怎样的影响？

答：我们最开始研究基因编辑技术，就是为了更加高效地改造和构建大肠杆菌、酵母细胞等微生物。先前的编辑主要是应用同源重组技术，在基因编辑出现之后，人们开发了很多新的技术，并应用于微生物体中。目前，随着合成生物学技术的发展，相关的领域也变得越来越重要，可以通过改造微生物来合成高价值的产品。我们研究组做的藏红花素就是其中的一个例子，但是目前产量还是比较低的，有待进一步去优化。

问：今年，诺贝尔化学奖授予了两位女科学家，表彰了她们在“开发基因组编辑方法”方面作出的贡献。您觉得这对从事基因组编辑研究的学者、专家，以及相关产业意味着什么？

答：这对我们基因编辑技术研究的从业人员来说，也是受到了很大的鼓舞，这也证明了基因组编辑技术确实十分重要，未来也有很多可以期许的地方。

同时，诺贝尔化学奖授予给了两位女科学家，这对女性的研究人员也是给予了很大的鼓励。去年我们研究所也请到了2018年的诺贝尔化学奖得主弗朗西丝·阿诺德来做报告，当时也被我们研究所的女性老师和学生视为偶像。今年，埃玛纽埃勒·沙尔庞捷和珍妮弗·道德纳获得诺奖，也说明了尤其是在生命科学领域，女性撑起了半边天，在我们研究组里面，女性也占到了一半，我觉得这也是非常好的现象。

对于相关产业，我认为诺贝尔奖带来的影响可能不是很大，也许会吸引更多投资者，来更加关注我们这方面的工作有没有可能实现转化，起到引流的作用。诺奖表彰的科学家一般从事的是纯科学研究，所以往往和产业的联系不是很紧密。

问：另外，您对合成生物学与基因组编辑技术的未来有哪些展望呢？

答：合成生物学与基因组编辑技术是革命性的技术，我希望通过技术的开发，能够让生命科学研究更加简单，便捷，让所有相关的实验室都能运用这些技术。在此基础上，也希望这些基础技术能够推动生命科学进入第二个爆发期。值得一提的是，先前没有这些技术，之后当第一代基因编辑技术，也就是锌指技术和TALENs技术出现的时候，因为这些技术对实验的要求很高，需要大量的合成工作，当时也只有非常专业的实验室才能去做相应的基因编辑。而CRISPR技术的出现带来了一系列的革命，可以让很多实验室做相关的实验，一定会推动生物学以及医学的变革，会直接或间接地产生许多重大的成果，这也是为什么它可以获得诺贝尔化学奖的原因。

而且，目前来说，几乎所有人类遗传疾病都是由DNA突变引起的，甚至部分癌症也发现和基因突变有重要联系。只要是基因突变，就能通过基因编辑或碱基编辑进行纠正，这样就可以从根本上治疗疾病，这在未来也完全是可以期许的。

问：对于正在进行合成生物学与基因组编辑技术研究的年轻学者们，您有什么建议或者期盼吗？

答：对于年轻学者，对于我们自己，首先需要坚持创新。其实我们很多工作由于各种原因，也不可避免地会缺乏一些创新性。那么我们既然选择做科研就需要坚持创新，做别人想不到的东西，需要去尝试去冒险，就算可能会不成功，但是如果有创新性就值得去做。

其次是“尽信书不如无书”。我发现有很多研究人员读了很多论文，但没有发展自己的创造性思维，那很多时候就只能做一些尾随性的研究。这也不是不可以，但是在这个过程中也需要做一些创造性的思考。等自己有了一些思考和想法，再去看书来评估一下自己的想法是不是可能实现。

最后一点就是需要坚持大局观，做“重要的事”。现在科学界有各种各样的研究，但是我们一定要坚持大局观，也就是目前什么最重要，我们能不能在自己的领域，对这些最重要的事做一些力所能及的科学研究。比如说，目前新冠是我们最重要的事，新冠的大流行也说明了，过去科学发展了这么多年，我们也没有发现克服这一流行病的方法，其实这个病毒结构很简单，但是我们也没有能够抑制住这种病毒，这其实也算是科研人员的失职。尤其是我们现在开发疫苗的方法，例如减活疫苗，都是一百多年前的技术了。所以我建议我们的青年研究员坚持大局观，针对这些最重要的事情做一些力所能及的工作。



MolecularCloud
An Open Platform to Transform Biology

MolecularCloud是一个集生物材料共享、研究交流、实验技巧分享等于一体的生物学分享交流平台。

How We Help

- 聚焦知识和前沿进展
- 共享和获取质粒、多肽等生物材料
- 参与热门话题讨论
- 免费学习资源和工具

 www.molecularcloud.org

 support@molecularcloud.org