

## 上科大教授谈诺奖：回放 CRISPR，思考 CRISPR

上海科技大学生命学院 2021/1/13



© Nobel Media. Ill. Niklas Elmehed.

**Emmanuelle  
Charpentier**

Prize share: 1/2



© Nobel Media. Ill. Niklas Elmehed.

**Jennifer A.  
Doudna**

Prize share: 1/2

卡罗林斯卡学院诺奖委员会昨天宣布将 2020 年诺贝尔化学奖授予 Emmanuelle Charpentier, Jennifer A. Doudna 以表彰他们发展了一种基因编辑的方法

供稿 | 白云, 陈佳

编辑 | 盛伟豪, 李佳欣排版 | 穆能江校对 | 李秋凝, 吴松辉

就在昨天进行的 2020 年诺贝尔化学奖官宣仪式上，Emmanuelle Charpentier 和 Jennifer A. Doudna 因为发现了目前最先进的基因技术工具之一，CRISPR/Cas9 基因剪刀而获此殊荣。基于这种“剪刀”，研究人员可以极其精确地修改动物、植物和微生物的 DNA。这是一项对基础生命科学研究起着革命性影响的技术：它正在帮助科学家和医生们开发全新的癌症治疗手段，甚至连治愈遗传病也成为了可能。

正如诺贝尔化学委员会主席 Claes Gustafsson 所说，“这种潜力无限的遗传工具，最终可能影响到我们每一个人。它不仅推动着基础科学的革新，催生了创新型农作物，甚至还促进了医学领域里开创性新疗法的诞生。” [1]

CRISPR 作为目前各生物实验室最常用的工具之一，能够登顶诺贝尔奖对各位与之朝夕相处、一路见证其发展的生物领域研究人员而言，可以说是早有预知。我院助理教授白云老师曾于 2010 年 4 月到 2015 年 12 月在 Jennifer A. Doudna 的实验室从事科研工作。昔日导师 Jennifer Doudna 荣获 2020 诺奖，白云老师也不禁回想起之前在 Doudna lab 的时光。同时我院副教授陈佳老师长期从事 DNA 修复与基因编辑相关的研究，借着 CRISPR 获奖的契机，对这一领域的发展书写了科普文进行总结。

## 写在获悉 Jennifer 得诺奖的傍晚

白云

说实话，Jennifer 得奖并不让人感到惊讶。从我还没有离开 Doudna lab 的 2015 年起，大家就开始暗暗地等着这一天了。所以，真的看到消息的时候，我的反应基本就是：“嗯，今年终于轮到啦！”

在 Doudna Lab 做博后期间，旁观 CRISPR 从一个小众领域起步，“相对缓慢”地扩张，再到“爆发”这一全过程，着实是非常难得和有趣的经历。在我的记忆中，2010 年刚

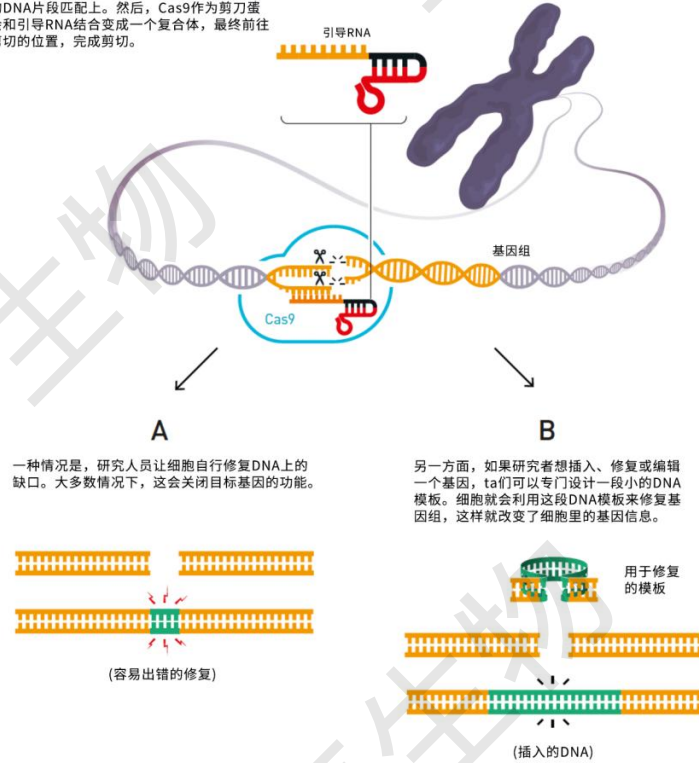
加入 D-lab 之时, 实验室貌似只有一个博后和一个博士生是完全投入在 CRISPR 方向的(这里不排除有谁被我忘了的可能性)。那时, Martin Jinek 是在做 RNA processing 项目的同时也兼做一些 CRISPR 的工作。在 Jennifer 和 Martin 对 Cas9 (那时候叫 Csn1) 产生兴趣后, Martin 带着一个来自德国的短期访问学生 Michael Hauer (Michi) 一起系统地优化了 Cas9 蛋白的纯化条件, 这些工作为功能研究打下了重要的基础。我至今还清晰地记得, Michi 在他的告别聚会上给我们展示了巨大的一罐他晾干的 Cas9 SDS-PAGE 胶。如果世事能够被提前预知, 那这个罐子应该被好好地保存和收藏。在初始功能实验显示了 Cas9 系统的巨大潜力后, 本来就非常勤奋的 Martin 工作更加拼命, 以至于我们这些吃瓜的 labmates 在那段时间不时地担心他身体能不能撑得住。当然, 众所周知, 结果是好的, 一切都是值得的。

Cas9 的文章刚发表在《Science》时, 很多人对于这个系统的应用前景是持怀疑态度的, 毕竟真核细胞的 DNA 环境比原核细胞要复杂得多。记忆里, D-lab 早期一些应用方面的合作项目并没有得到合作者们特别的重视, 过后回想, 真的非常可惜。后来, 三篇 Cas9 的应用文章同期发表, 拉开了如火如荼的 Cas9 应用开发竞赛的序幕。

再之后, 当人们意识到 Cas9 的应用是多么简单直接、多么容易被滥用时, 很多人开始担心这项技术在没有严格监管的情况下会对人类的发展造成怎样的影响。这也正是作为 Cas9 系统发现人之一的 Jennifer 一直非常关注和重视的问题。相关的问题非常复杂, 在这里不做讨论, 仅简单地希望这项技术在未来能够在正确的人手中为人类带来最多的福祉。

## CRISPR/Cas9基因剪刀

当研究者想要用基因剪刀编辑一段基因组的时候，ta们会人工构建一段引导RNA，这段RNA会和需要剪切的DNA片段匹配上。然后，Cas9作为剪刀蛋白，会和引导RNA结合变成一个复合体，最终前往需要剪切的位置，完成剪切。



© Johan Jarnestad/The Royal Swedish Academy of Sciences

## “上帝”的魔剪：基因编辑

陈佳

北京时间2020年10月7日下午，诺贝尔化学奖（也被戏称为诺贝尔“理综奖”）有了新科获奖者，两位CRISPR女神：来自美国加州大学伯克利分校的Jennifer Doudna和德国马普研究所的Emmanuelle Charpentier。诺贝尔奖评审委员会给出的获奖理由是：“开发了一种基因编辑方法”。如果对生命科学前沿进展稍有了解的话，可能或多或少都听过“基因编辑”、“基因魔剪”、“CRISPR”这几个词汇。为什么基因编辑在近几年内如此火爆，屡屡入围Science、Nature杂志的年度十大榜单，又在其广泛应用的短短几年后就获得诺奖委员会的青睐，一举拿下化学奖呢？背后的原因其实也很简单——一旦人们拥

有了基因编辑的能力，就仿佛进入了“上帝模式”，可以对物种的基因组 DNA 进行定向改造。

大部分物种的生命信息，都是编码在基因组 DNA 中的，之前人类只能解读这些编码，却不能改写这些编码。一旦某个编码出错，就有可能导致基因突变而引起人类疾病。这类疾病往往会遗传给下一代，所以叫做遗传性疾病。由于人类之前无法改变基因组的编码序列，绝大部分的遗传性疾病都是不可治愈的，常规的治疗方法不仅费用很高，而且有多种副作用。在人类拥有了基因编辑技术之后，理论上就能够通过矫正引发疾病的基因组 DNA 突变，彻底治愈这一类疾病。其实除了治疗遗传性疾病之外，基因编辑的作用十分广泛，在生命科学基础研究、生物技术开发、农林技术开发以及医药研发等领域都有着非常重要的应用。

追根溯源，早期的基因编辑技术其实在上世纪 80 年代就出现了，但当时的技术较为粗糙，造价高、周期长、效率低，难以开展大规模的应用。而 CRISPR 技术的出现彻底颠覆了基因编辑领域的版图。作为第三代基因编辑技术的 CRISPR，一经面世便以不受物种限制、容易操作、可以同时靶向多个基因、以及可以高通量制备、造价低等优势超越了 ZFN 和 TALEN 这两代基因编辑技术，迅速吸引了全世界的关注。

但仔细探究起来，CRISPR 的研究历史也很长，最早也可追溯到上世纪 80 年代，它的发展史也是一部众人拾材火焰高的历史，在此过程中很多杰出的科学家都做出了巨大的贡献。那为什么是两位女神受到了诺奖委员会的垂青呢？本人的愚见，应该是两位女神在关键的时间揭示了 CRISPR 作为基因编辑工具最重要的那一步。在 CRISPR 被发现后的较长的时间内，人们对它的认知是作为细菌的免疫系统，用来抵抗外来的寄生物（别看细菌这么小，也有自己的寄生物）。随着研究的深入，越来越多的数据提示，CRISPR 有可能被用来定向切割 DNA。而恰恰是两位女神，不仅首先发表论文在试管内毫无疑问的证实了 CRISPR 确实能够定向切割 DNA，而且把整个机理解释得清清楚楚；同时还发明了后来大名鼎鼎的 sgRNA（单

一导向 RNA)。在两位女神的工作发表之后，更多的科学家在 CRISPR 基因编辑领域发表了重量级的论文，其中包括著名的华裔双子星：张锋和刘如谦 (David Liu)。在众多大神共同努力下，把基因编辑领域推到了史无前例的高度。

目前，CRISPR 作为基因编辑工具已经被应用于多种遗传性疾病的基因治疗当中。尽管 CRISPR 在这方面的应用才刚刚进入临床实验阶段，但 CRISPR 强大的功力与基因编辑领域的迅猛发展使我们相信，后续将会有许多重大的疾病不断被 CRISPR 以及基于 CRISPR 平台的高阶基因编辑技术（如 Base Editing 碱基编辑技术、Prime Editing 导向编辑技术和单碱基 RNA 编辑技术等）所攻克。因此，CRISPR 英雄们拿奖的路可能才刚刚开始。让我们为 Jennifer 和 Emmanuelle 两位女神喝彩，也期待其它大神们在今后斩获更多奖项。

不论是起步记忆的回放，还是发展征程的思考，CRISPR 发展的道路与许许多多前沿的技术一样，历经无数位科学家们的不断思考、打磨与突破。或许前辈们过往也曾有踟蹰路上的心情，但不懈地前行后迎来最终的荣耀时，我们看到的是，回忆起的不是路长，而是一往无前的决心和永不松懈的求知力量。

文中插图: Illustrations © Johan Jarnestad/The Royal Swedish Academy of Sciences Prize announcement. NobelPrize.org. NobelMedia AB 2020. Wed. 7 Oct 2020.

<https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2020/prize-announcement>

-完-

欲了解更多信息，请登录**正序生物官网**：

[www.correctsequence.com](http://www.correctsequence.com)

**联系我们：**

投资合作: [IR@correctsequence.com](mailto:IR@correctsequence.com)

商务合作: [BD@correctsequence.com](mailto:BD@correctsequence.com)

媒体垂询: [PR@correctsequence.com](mailto:PR@correctsequence.com)



Website



WeChat