

# 静悄悄的革命

## ——聚焦“基因剪刀”奠基人的科研历程

除了电脑,Emmanuelle Charpentier的办公室一无所有。但穿过走廊,她的实验室里人来人往。6个月前,Charpentier搬到德国柏林。她用几周时间就重新开始研究工作,但别的事情她决定暂缓行动。“我们都决定尽可能快地开展研究。”她说。

Charpentier的工作间也是其科学生涯的折射——她似乎总是搬家,以便保证科研能继续进行。现年48岁的她在过去20年间曾供职于5个不同国家的9个研究所。“我总是需要自己‘白手起家’。”她说。但Charpentier在法国巴黎巴斯德研究所的博士生导师Patrice Courvalin说:“她的资源非常丰富,她甚至能在荒岛上建一个实验室。”

流动的生活方式似乎没有阻碍这位微生物学家的研究。Charpentier因基因编辑技术CRISPR-Cas9而闻名于世。该技术变革了生物学研究人员操作和理解基因的能力。

到今年,她已经获得10项久负盛名的科学奖项,并正式出任德国马普学会感染生物学研究所所长。2013年,她与同事联合创立了基因疗法公司“CRISPR治疗”。在获得巨大成功的同时,Charpentier也深陷关于CRISPR-Cas9技术的专利之战中。

但聚光灯下的生活并不适合Charpentier。“法国哲学家Jean-Paul Sartre曾说,获奖会让你转变成机构。我只是试着继续工作,并保持脚踏实地。”她似乎做到了。近日,Charpentier在《自然》杂志发表了一篇论文,揭示了一个被证明比CRISPR-Cas9更有效的CRISPR系统的机制。Charpentier在同事眼中是一个热情、谦逊和有紧迫感的人。“她是一个身材娇小的人,但意志力坚强。”CRISPR治疗首席执行官Rodger Novak说。

### 推动医学发展

在巴黎附近的一个小镇长大的Charpentier有一个明确的目标:推动医学发展。父母支持她的理想,但没有给她任何指导。Charpentier也曾学习钢琴和芭蕾舞,但她更倾向学习医学,并最终走上生命科学研究道路。

从巴黎第六大学本科毕业后,她决定在附近的巴斯德研究所攻读博士学位。她的博士项目包括分析细菌DNA片段。这些片段游戏在基因和细菌间,使耐药性得以传播。

Charpentier回忆道,自己的部门在这所历史悠久的研究所里是“年轻和有趣的”部分。她喜欢在圣热纳维耶芙图书馆学习,“我认为已经找到了自己的天地。”她说。

Charpentier希望能在巴斯德研究所建立一个实验室,于是,她选择到国外进行博士后研究,以积累经验。“我是一个典型的上世纪90年代法国学生,我计划在短暂留学后,一直在祖国工作。”

后来,她选择到美国洛克菲勒大学微生物学家Elaine Tuomanen的实验室工作,致力于研究肺炎双球菌。这种微生物是肺炎、脑膜炎和败血症的主要致病菌,与运动遗传因子有特殊的单向转动关系。

Charpentier进行了一系列艰苦实验,以找出病原体如何监控和阻止相关元素,以及如何抵抗万古霉素。一开始,她对要前往遥远的纽约

“我并未改变,我也不会变。我成为了能让自己站在这里的科学家。”

Emmanuelle Charpentier  
图片来源:Peter Steffen/DPA/PA



感到恐惧,但到达洛克菲勒大学后,她发现自己没那么恋家。

之后,她又来到田纳西州孟菲斯市,并进入纽约大学皮肤细胞生物学家Pamela Cowin的实验室。在那里,Charpentier开始接触哺乳动物基因。Cowin记得Charpentier是她第一个不需要时刻照看的博士后。“她能按计划工作。她努力、严谨和细致。”她说。

很快,Charpentier就发现,制作转基因小鼠比操纵细菌更难。她花费两年时间,撰写了一篇控制毛发生长的论文。从此,她渴望开发出一款更好的遗传编辑工具。

在纽约完成了另一个博士后项目后,Charpentier意识到自己需要更独立并回到了欧洲。而在美国的经历让她更认同自己是欧洲人,而非仅是法国人,于是她选择了奥地利维也纳。2002年,她来到这里的一所大学,并依靠不算稳定的短期经费运行了一个小实验室。

“我必须自力更生。”她说。然而,“我想要理解细菌的每个生化过程是如何被规定的”。最终,她揭示了小RNA分子在基因调节方面的重要性,并开始了针对各类细菌的不同项目。Charpentier保证了持续获得经费。

### 反其道而行之

Charpentier也是在维也纳开始关注CRISPR的。在21世纪初,这是一个颇有前途的领域:只有少量微生物学家关注这个新发现的名为CRISPR的DNA长链。通过复制入侵基因的DNA,并将其插入细菌的延伸部位,在该病毒再次入侵时,细菌能识别出这种病毒,并攻击病毒切下其DNA。不同的CRISPR系统有不同的组织进攻方式;当时所有已知的系统都包含CRISPR RNA。

Charpentier希望能识别出化脓性链球菌基因囊产生调控RNA的位点。于是,她与马普学会

感染生物学研究所分子微生物学家Jörg Vogel展开合作。Vogel开发出大比例描述基因RNA的技术。他赞同描绘化脓性链球菌,并到2008年测序了这种细菌产生的所有微小RNA。

研究人员首先注意到,这种名为“反式激活CRISPR RNA (tracrRNA)”的微小RNA的丰富性。从其在基因中的序列和位置,研究人员发现它很有可能涉及一种之前并未被描述的CRISPR系统。

Charpentier和同事开始大量研究该系统,并发现它只有三大构成部分:tracrRNA,CRISPR RNA和Cas9蛋白质。这令人惊讶:“其他CRISPR系统只包含一个RNA和许多蛋白质,没人想到会有两个RNA。”Charpentier说。

该系统还异常简单,Charpentier意识到有一天它可能成为有力的基因编辑工具。如果这些成分能被控制,CRISPR可通过剪下坏DNA并用正确的序列替换它,直接修复有缺陷基因。

但该CRISPR系统是如何工作的?Charpentier怀疑这两个RNA可能相互作用,直到Cas9蛋白质进入到病毒中的特定DNA序列。这一理论是激进的,该类型的研究一般主要研究蛋白质而非RNA。但Charpentier“总是寻找意想不到的东西”,Tuomanen提到,“她是一个反文化人”。

### 行走在路上

Charpentier回忆道,说服她的年轻学生跟着她的直觉走,并完成检测RNA是否相互作用的主要实验非常困难。最终,维也纳大学硕士生Elizta Deltcheva自告奋勇接受了这项工作。

到2009年6月,Charpentier再次搬家。她认为自己需要寻找更多支持。“我需要能集中精力到大的好项目中。”她说。于是,她来到经费相对充足的瑞典Umeå微生物研究中心。这里的极夜让她忘了时间,更专心研究。

2009年夏天,她仍往返于奥地利和瑞典。这时,Deltcheva告诉她,实验有了结果。“我非常非常开心。”Charpentier说。Vogel则认为这是“一个紧张时刻,我站在路边,讨论什么时间发表论文最合适”。

之后在2011年的美国微生物学会会议上,Charpentier遇到了加州大学伯克利分校的结构生物学家Jennifer Doudna,Charpentier立刻就被她迷住了,“从第一眼看到她,我就喜欢上了她的干练。”

两位女科学家开始了合作,进入了CRISPR系统研发的第二个关键阶段——Cas9如何剪切DNA,随着其背后的秘密被解开,研究人员发现这一系统确实可以用于靶向基因组,修改序列,这一技术也开始像旋风一样,席卷了世界各地的各大实验室。

之后,Charpentier作出两项重要的决定。首先就是她最初梦想——为推动医学做点什么。她联系了巴黎一家医药公司赛诺菲,尝试共同组建公司,探索人类疾病的基因治疗方法。就此CRISPR治疗成立了。

第二个决定是她搬到德国,成为汉诺威医学院的一位教授,并最终进入了马普学会,专心致力于基因调控的基础研究。

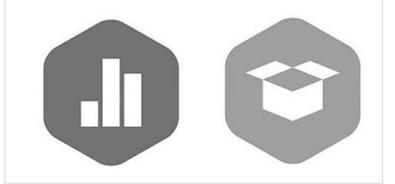
回顾过去,Charpentier感叹她的生活也许本来不需要如此艰难,现在有许多资助帮助年轻的科研人员创立自己的独立实验室,虽然她已经部分实现了最初的梦想,但她的脚步并未就此停止,“我并未改变,我也不会变。我成为了能让自己站在这里的科学家,这也是我希望成为的科学家。”她说。

但还是有一些东西已经发生改变,Charpentier不再是局外人:她已经成为CRISPR“小圈子”快速扩展后的权威人士,无数的团体邀请她去演讲,而她不断想做的事情就是继续报告一些完全不同却很重要的发现,她说,“对此我已经作好了准备”。(张章)

### 科学线人

全球科技政策新闻与解析

### 数字徽章激励科学家共享数据



公开数据徽章(左)和公开材料徽章(右)被用于标识数据或研究材料公开可用的论文。  
图片来源:Open Science Collaboration

一项为期17个月的试验获得的结果显示,在让科学家公开分享其研究背后的数据方面,涉及奖励彩色徽章的数据共享运动是一种效力惊人的激励。

2014年,《心理科学》杂志宣布,将为相关数据或研究材料公开可用的论文奖励徽章,并且在研究论文的顶部以蓝色或橙色图标的方式进行标识。该杂志时任总编辑Eric Eich从约3年前社会心理学家Brian Nosek提出的一条建议中获得了该想法。当时,Nosek正在美国弗吉尼亚州夏洛茨维尔市建立开放科学中心(CoS)。该中心致力于增加研究的公开性和可重复性。

CoS的研究人员独立检查了《心理科学》上每篇文章关于数据可用性的声明。他们还核实了4本其他心理学期刊上每篇文章的数据可用性。研究结果发表于《科学公共图书馆·生物学》杂志。

到2015年上半年,在《心理科学》上声明数据可用的论文占比上升到40%左右,而4本其他心理学期刊的相关数据保持在10%以下。

在2014年7月~2015年5月发表的171篇合格论文中,有43篇因开放数据收到了徽章,尽管CoS研究人员发现,并非所有文章都以一种让其他科研人员很方便使用的方式,真正实现全部相关数据的可用。不过,CoS项目协调员Mallory Kidwell表示,和资源可被获取的单纯声明相比,徽章是数据可用性的更好指标。Kidwell领导了这项要分析近2500篇论文的工作。“当某个人申请徽章时,会有一种责任感在里面。”她说。

Nosek承认,无法证明徽章本身会增加共享。《心理科学》询问了被接收论文的作者是否想通过让研究资源可用赢得徽章,因此光是询问可能会产生影响。不过,Nosek认为,这种结合很重要——本期刊声明重视数据和材料的共享,并评估科学家是否这样做,然后公开标识出符合要求的论文。

肯塔基大学信息学家Youngseek Kim将徽章视为一种增加数据共享的创新性方法。他表示,共享数据的选择受到预期行为规范的严重影响,而徽章有助于增加这种期望值。(徐徐)

### 巴西科技部降级 激怒研究人员



在接任总统后,Michel Temer将巴西科技部降级。  
图片来源:Adriano Machado

已经承受了大规模经费缩减的巴西科学家,正在抗议另一项打击:该国科技部被代理总统Michel Temer降级。在参议院弹劾投票将Dilma Rousseff从总统职位上驱逐下来后,Temer于5月12日接管了巴西政府。

Temer的首要行动之一是宣布将科学技术与创新部(MCTI)同处理电信和网络监管事务的部门合并。几天前,Temer便开始暗示要采取这项令一些巴西研究人员愤怒的举措。5月11日,由巴西科学促进会(SBPC)和巴西科学院(ABC)领导的13个科学协会给Temer写了一份信,警告说此次合并将“不利于该国科学和技术的发展”。研究人员表示,它将会损害MCTI的权威性,而MCTI的支柱是过去30年来对巴西科学和创新提供联邦资助的支出。ABC院长Luiz Davidovich则认为,此项举措“是一种倒退”。

当Temer首次向当地媒体暗示,他可能任命一位信奉神学论的福音派主教领导科技部时,科学家的担忧便随之而来。这条建议致使SBPC和ABC均请求Temer在最终的改革中放过该机构。“不幸的是,科技部通常成为每一届新政府进行讨价还价的筹码。”圣保罗大学研究部主任José Eduardo Krieger表示。

过去16个月里,巴西产生了3位科技部长。每个人的任命似乎都是出于政治目的,而非任何特定的专业知识。去年1月,Rousseff选择了该国共产党(Rousseff的中左翼工人党最密切的同盟)中公开声明的气候怀疑论者Aldo Rebelo。此后,Celso Pansera接任科技部长。Pansera的提名被视为吸引Temer所在巴西民主运动党的投票而进行的尝试。自2016年4月起,MCTI前任副部长Emília Ribeiro成为科技部长。

Pansera承认,如此高频率的人员调整不利于科研。“这会产生很多不连续性。”(宗华)

# 眼见为“虚” 渐行渐“真”

## 一大波虚拟现实设备正成为科学家的帮手

使虚拟现实(VR)成本大幅削减并改变其性能的设备,对科学家和游戏玩家均产生了影响。正在试验一种头盔显示器的研究人员表示,这些设备拥有作为一种研究工具而产生广泛应用潜力。

VR可让用户体验到一个由电脑产生的三维世界。在该领域工作了20年的西班牙巴塞罗那大学计算机专家Mel Slater介绍,自上世纪80年代起,关于VR的炒作热潮反复出现,但这一次有所不同。多亏了最初用于智能手机和视频游戏图形的技术,这些头戴式设备的性能如今可同花费上万美元的高端设备相媲美。Slater表示,它们精致、价格实惠并且对用户友好,足以成为实验室的一个重要部分,而不是仅有少数研究人员能接触到的工具。

一个令科技新闻界目瞪口呆的设备是Oculus Rift。它由位于美国加州门洛帕克市的“脸谱”下属初创公司——Oculus VR生产,售价为600美元。不过,操作它还需要售价超过1000美元的高端计算机。由智能手机生产商HTC和索尼生产的价格类似的设备,有望在今年面市。谷歌和三星生产的更便宜套装,会将智能手机变成更加基本的VR设备。

在英国伦敦大学学院领导一个虚拟环境团队的计算机专家Anthony Steed表示,如今,即便没有专门的仪器资助,一家实验室也能购买VR设备。

在一年多的时间里,Steed和Slater一直利用HTC和Oculus设备的早期原型开展试验。他介绍说,其性能和更加高端的设备相同,并且正变得越来越好。同时,新设备轻到足以使穿戴时间延长,并且能对用户的移动迅速作出反应,从而防止使用VR时出现的晕动病。“两三年前,我们用来开展研究的实验室要花费10万欧



Oculus Rift虚拟现实设备的售价在600美元左右。

图片来源:Michael Bowles/REX/Shutterstock

元才能建立起来。现在,我们用约4000欧元便能做到。”Slater表示。

多年来,Slater一直同心理学家合作开展VR试验,包括一项测试在白人通过虚拟方式居住在黑人体内后,其持有的偏见如何发生改变的试验。

近日,Slater和牛津大学临床心理学家Daniel Freeman及其合作者发表了一项表明VR有助于治疗偏执狂患者的研究。偏执狂患者通常会避开拥挤的场所,因为他们感觉其他人想

要伤害自己。这项试验性疗法试图通过让人们访问诸如拥挤的电梯或者地铁等虚拟环境,教导他们降低防御心理并相信别人。

其他研究则尝试利用VR治疗创伤后应激障碍以及对高度或蜘蛛的恐惧。这些试验利用了昂贵且高端的设备,但一些参与其中的研究人员表示,如今他们计划开始利用消费者使用的头戴式设备。

这些头戴式设备不仅变得更便宜,而且装

配起来更加简单。“这是一种开箱即用的体验。”Steed说。Freeman则表示,如果更大规模的研究证实上述疗法有效,病人便能借来这些设备并在家里使用它们。

华盛顿大学神经学家Elizabeth Buffalo也在考虑如何使用Oculus Rift。她的团队利用猴子研究呈现在屏幕上的互动环境。Buffalo表示,创建3D环境的头盔式设备会产生更加让人身临其境,也因此更加自然的体验,但现有的产品太大了,以至于无法戴在猴子头上。“我们正尝试利用Oculus做到这一点。”

Slater介绍说,创建复杂的虚拟环境还需要专业化的计算机技能。不过,鉴于一些用于辅助视频游戏公司的软件可免费试用,并且很多实验室将工作外包,目前花费正在下降。在南澳大利亚大学研究人机交互的Mark Billinghurst表示,一项被称为增强现实(AR)的相关技术也能用于实验室,帮助研究人员实现数据集的可视化,但微软正打算研发一种被称为HoloLens的更复杂AR头戴式设备。“有了像HoloLens这样的AR技术,研究人员便能轻易地看见叠加到其面前真实桌子上的复杂虚拟数据集,并且能和桌子对面的人脸对脸地讨论数据。”Billinghurst介绍说。

在北卡罗来纳大学教堂山分校研究虚拟环境的计算机专家Mary Whitton认为,在此类系统追踪用户移动的方式以及用户如何用手动虚拟世界进行互动方面,仍有很大的改善空间。不过,Whitton说:“我很开心地看到,人们以从未想到的方式使用着我们建造出来的东西。”(宗华)