

细胞工程：如何解构基因

合成生物学家向重写更复杂生命基因组进军

在典型的实验室条件下，大肠杆菌菌株 JF1 看起来彼此没有什么区别——都表现为琥珀色琼脂板上的少量黄色菌落。但若将菌落置于红光、绿光或蓝光波段中，它们的细胞则会将培养皿中的化学物质转变为色素，这种模式与它们接触的光的颜色相匹配，会产生一种温和而模糊的图像，让人们想起上世纪 70 年代的宝丽来胶片。

美国麻省理工学院的 Christopher Voigt 创建了驱动这种变化的复杂基因电路，他的实验室在今年 5 月报告称利用该系统重建了荷兰艺术家 M. C. Escher 构思的蜥蜴的五彩缤纷的几何图。他表示，做这项研究只是因为它的趣味性，这是一种展示最先进的合成生物学的方法。但这并不容易，这个电路含有 18 个质粒和 32 个常规元素，它们覆盖了 4 个被称作“质粒”的小电路 DNA 分子和 46198 个 DNA 碱基对。它会对红光、绿光和蓝光分别作出回应。“如果你把它们加在一起，那么将是一项非常复杂的工程。”Voigt 说。

这并非唯一的案例。合成生物学充满了类似甚至更加复杂的项目。合成和编辑 DNA 技术的进步已经使得成本下降，同时带来更高的精确性，帮助生物学家从零开始或重新设计微生物基因组，例如大肠杆菌、啤酒酵母等。现在，合成生物学家正在严肃地讨论重新设计包括人类在内的更复杂生物的基因组，尽管其中仍有许多障碍和挑战。

编辑障碍

如果不出问题的话，一个超大块的基因可在两周内被整合及验证。健康测验和“调节”“在这一点上比实际构建花费的时间更长”。纽约大学兰贡医学中心的 Jef Boeke 说。

到目前为止，他表示，每个被完成的染色体仅显示出少量引人注目的“故障”。其中一些来自于基因组注释错误，另一些则是由密码子替换造成的，例如改变二级 RNA 结构。

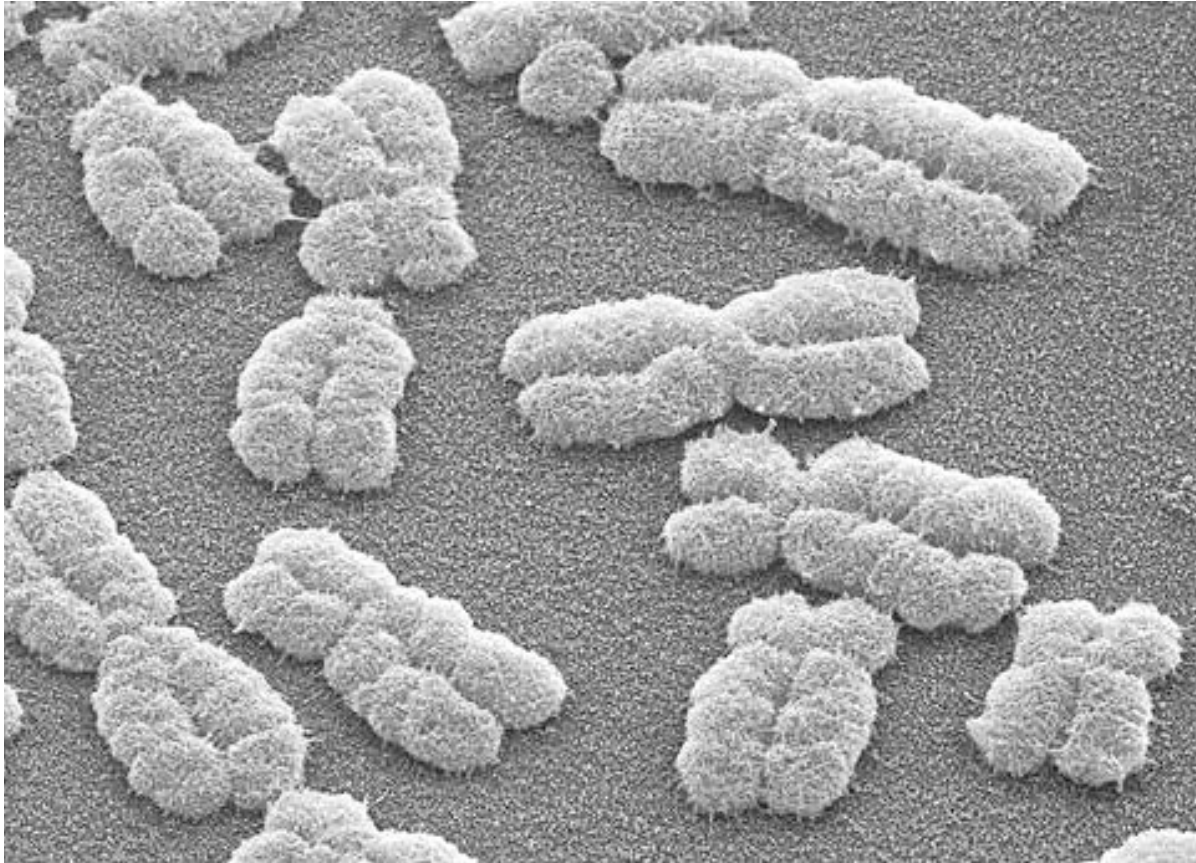
在大多数情况下，酵母在冲压之下会滚动。但突然出现的小故障表明了更大规模的编辑项目——基因组编写计划(GP-write)所面临的挑战，它旨在重写更加复杂的真核细胞的基因组。

除了大规模(30 亿个碱基对)层面的明显问题，人类基因组的大小也比酿酒酵母大两个数量级，而更复杂生命的基因组注解程度更低。另外还有其他挑战。国际合成基因组酵母计划(Sc2.0)和其他基因组改写计划倾向于避开基因的调控区域，但在更复杂的生命体如真核生物中，这些通常距离它们影响的基因较远，其图谱可能尚未得到充分绘制。因此，研究人员可能不知道改写哪个片段以及不改动哪些片段。另外，如此大规模的基因组改变会如何影响核染质的结构并进一步影响基因表达也尚不清楚。

在实践层面，染色体大小的 DNA 分子如果不打破就很难操作，目前尚无有效方法可以将它们传输到大多数真核细胞中。即便科学家可以传输 DNA，它们可能也难以将其融入

“合成和编辑 DNA 技术的进步已经使得成本下降，同时带来更高的精确性，帮助生物学家从零开始或重新设计微生物基因组。”

扫描电子显微镜下的人类染色体。
图片来源：科学图片图书馆



基因组中，因为大多数类似基因不能像酵母那样进行同源重组，而且它们更加缓慢的生长拖延了每个实验步骤。

此外，还需要考虑合成 DNA 的成本。哈佛大学怀斯生物工程研究所生化学家 Pamela Silver 带领的团队因为在鼠伤寒沙门氏菌领域的研究工作获得了来自美国国防高级研究计划局的资助，这使该团队可以在 DNA 合成方面商洽较为有利的价格。但她表示，如果按照每个碱基对 0.10 美元计算，她的项目将要花费 100 多万美元；对照来看，人类基因组将要花费相当于此数百倍的资金。

然而，哈佛医学院遗传学家 George Church 表示，技术赶上人们的雄心只是时间问题。“我想，随着时间的发展，构建大规模基因组将会变得越来越容易。”

精准编写

到目前为止，基因组重新编辑要在很大程度上遵循大自然的“秘方”。但最终，生物学家希望能够赋予其一些新功能。

若干新项目，包括大肠杆菌和鼠伤寒沙门氏菌研究，均聚焦基因组重编码，其中从基因组移除的密码子可被自由地用于其他用途。英国剑桥 MRC 分子生物学实验室合成生物学家 Jason Chin 已经在操纵基因遗传方面做了广泛的工作。他表示，这样的重新编码可以推进蛋白质编辑，更不必说是设计、测试和合成来自单体的新化学聚合物，而非标准的氨基酸。其他潜在的应用包

括生物抑制(阻止实验室外有机体的释放)和基因隔离(保护机体不受病毒感染)。

对很多专家来说，现有技术提供了他们需要的所有编辑基因的力量。位于马萨诸塞州剑桥的公司 eGenesis 正在用基因编辑工具 CRISPR 将猪转变为可移植器官来源。该公司共同创始人 Luhan Yang 解释说，其想法是利用 CRISPR 减少猪基因组，从而除去可能会引发人体免疫反应的序列编码蛋白。而新的基因编码蛋白有助于让猪器官符合人类需求。“我们认为数十个基因编辑可能就足够了。”她说。

然而，实际上这些基因组编辑研究没有任何一项已经建造了连续延伸的染色体大小的 DNA 分子。大多数商业 DNA 合成供应商依赖于已使用了数十年的合成生物学方法，它们已经不适用于制作长度超过 200 个核苷酸的分子。Church 的团队像绝大多数追逐基因组合成的团队一样，分层地装配了 DNA。它购买了预算制作的 2 千~4 千碱基长的基因片段，利用同源重组在酵母中将其装配为 50 千碱基长的模块，然后将这些完成的片段转入大肠杆菌中。该团队随后删除了大肠杆菌基因组相应的区域，并检测了生成的细菌菌株的健康程度。

Ostrov 表示，重编码过程非常顺利，尽管出现了一些小问题。“这些基因组中拥有特殊的信息。”Chin 说，它可以在实验中被破译。

电路城市

其他研究人员在开发基因电路，从而赋予

基因组新的功能。

在总体上，这些电路，如 Voigt 的图像捕捉细菌菌株，是由更简单的设计积累的，利用了叫作转录因子的蛋白质作为正面或负面的输入和输出信号。马萨诸塞州波士顿大学生物医学工程师 Wilson Wong 利用插入或删除 DNA 片段的重组酶进行设计——一种叫作 BLADE (通过 DNA 切除的布尔逻辑和算术)的设计策略。

Wong 说，BLADE 可以让研究人员规避让电路彼此相连的困难，这需要一个电路的输出强度与下一个电路的预期输出强度相匹配。

在一项展示中，Wong 和团队创建了布尔逻辑检查表——一个约 10 千碱基长的基因电路，根据 6 个重组酶是否存在，它可以转变为任何 16 个潜在的逻辑门之一。

Wong 的团队仅利用一支铅笔、一张纸就设计了这个电路。但最终，合成生物学家希望能够利用硅元素建立自己的设计。Voigt 与波士顿大学电子工程师 Douglas Densmore 合作，开发了一个叫作 Cello 的工具使这成为可能。研究人员在一种叫作 Verilog 的程序语言中对基因—电路设计进行了具体化，Cello 制作让它们起作用的 DNA 序列。

尽管它们看起来有些简单，Voigt 说，但微生物基因组展示了精细基因控制令人难以置信的潜力。“我们几乎被自然界存在的事物戏弄。”他说，但通过将基因编辑技术、基因组分析和精巧设计的工具综合在一起，研究人员正在逐渐再平衡其比例。(晋楠编译)

科学线人

全球科技政策新闻与解析

互联网揭露非法鲨鱼捕捞



被捕捉到的虎鲨。图片来源：Greg Lovett

现在，海洋研究人员发现了一个追踪“游钓”的新数据源：互联网。很多捕鱼者喜欢在互联网留言板上吹嘘自己捕到多少鱼。而针对 1000 多个帖子的分析显示了非法捕捞的情况。

商业过度捕捞导致许多海洋生物种群数量的下降。但研究人员怀疑那些为消遣或运动进行的钓鱼也威胁了一些濒危物种，尤其是鲨鱼。国际自然与自然资源保护联合会的红色名录显示，全世界 1/4 的鲨鱼物种濒临灭绝。

早在 2004 年就有研究揭示，尽管垂钓者在美国海域捕捞的鱼只有 4%，但他们从墨西哥湾捕获的鱼约有 64% 是濒临灭绝的鱼类，其中包括鲨鱼。但相关精确数字很难获得。“由于人们不认为这是重要因素，因此缺乏数据。”新研究负责人、迈阿密大学鲨鱼生态学家 David Shiffman 说。

“我认为是时候深入了解垂钓者的影响了。”卡尔顿大学鲨鱼生态学家 Steven Cooke 说。

佛罗里达州是垂钓爱好者聚集地，钓鲨鱼尤其受欢迎。因此，Shiffman 团队一直在努力收集这里的垂钓者的“成绩”。这些人在海边、防洪堤，甚至在船上进行垂钓。

研究人员下载了人们 2009 年至 2015 年在“南佛罗里达鲨鱼俱乐部”上发的帖子。该俱乐部是一个大型的网上论坛，垂钓者会在上面分享经验和猎物。“这是一个收集数据的低成本、简易方法。”Shiffman 说。相关论文近日刊登于《渔业研究》。

研究人员计算了垂钓者提及捕获物种、保护问题、钓鱼技术和其他观点的帖子。他们还分析了相关图片，估算被捕获的濒危鲨鱼的数量。结果显示，这些帖子共提到捕获 1527 头鲨鱼，其中 620 头是受保护物种，例如柠檬鲨。

Shiffman 表示，这项研究“试图揭露一个大规模的社会范围内的问题”，如果利用传统方法，可能需要数年时间，而互联网则大大缩短了工作量。

(唐一尘)

美海洋地震学家担心失去科考船



马库斯朗塞特号面临预算危机。图片来源：Bob Vergaras

马库斯朗塞特号是一艘著名的科考船。但由于美国国家科学基金会(NSF)预算紧缩，这艘船可能有了另一个家：一家纽约造船厂。去年，马库斯朗塞特号只在海上航行了 128 天。

这艘长约 70 米的船属于 NSF，由哥伦比亚大学拉蒙特—道尔蒂地球观测站(LDEO)负责运行。该船能牵引两长串浮筒声接收器，当一系列气枪在水下发射时，这些设备能捕捉大洋底和海洋沉积物层的地震波反射。研究人员能利用这些反射建立俯冲带等结构的 3D 图片。而这些区域正是板块构造的连接处，易发生大地震和海啸。

而失去马库斯朗塞特号的帮助令海洋地震学家十分懊恼。这艘船的运营成本为 1350 万美元，但 NSF 只能支付 1000 万美元。于是，8 月 21 日，NSF 评估了相关建议，并指出如果一个学术机构或企业愿意接管马库斯朗塞特号，只需要给 NSF 1000 万美元，或者有人愿意出 350 万美元填补预算缺口，“那就太好了”。

如果没有人愿意接手，马库斯朗塞特号将被拍卖。“在现在的预算状况下，这艘船很难再运行。”NSF 海洋学部主管 Richard Murray 说，“如果这样下去，最终结果将是船被绑在码头上，而不是以不同的方式被使用。”

日前，美国众议院支出小组委员会公布的一项法案显示，2018 年 NSF 将获得 73 亿美元，较 2017 年的支出水平下降了 1.8%。华盛顿大学海洋地震学家 Douglas Wiens 表示，再加上该机构计划削减其海底地震仪，美国对海洋地壳成像的能力正处于严重倒退的边缘。“它给依赖这些设备的科学家制造了很多麻烦。在大多数情况下，没有其他方法能做他们的研究。”

此外，得克萨斯大学海洋地震学家 Nathan Bangs 指出，还有一些地球学家也使用海洋地震数据来了解地球内部重建，马库斯朗塞特号的问题也会给他们造成困扰。“不过，一些地球学家还没有意识到该情况。”(张章)

“骨头游戏”就此打住

考古学家呼吁停止囤积古代骨头样品

3 名考古学家在一封日前发表于《自然》杂志的信件中指称称，利用来自古代人类和动物的 DNA 记录过去的努力已变成一场残酷的“骨头游戏”——只有少数遗传学实验室囤积着珍贵的样品。

科学家呼吁对富含 DNA 的骨头样品实行更加严格的管理制度，以确保它们能被多个研究团队获取并用于开展研究。他们列举了以色列新成立的一个中心作为例子。该中心将充当全国性的信息资源库，管理来自考古地点的动物骨头，以便很多研究人员能获得到样品用于遗传分析。

“目前，这些资源面临着很大的压力。”上述信件共同作者、德国基尔大学考古学家 Cheryl Makarewicz 表示，“问题在于资源不够分配。”

Makarewicz 和同事尤其担心内耳中的一部分骨头，即颞骨，因为它含有特别丰富的古代 DNA。“对这些罕见样品的争夺导致囤积现象的出现。再加上为了进行 DNA 分析而破坏样品，再现研究成果变得非常困难。”

Makarewicz 和同事在信件中写道，“这同时阻止了和控制此类样品获取的极少数研究组没有关联的科学家开展研究。”

与此同时，Makarewicz 表示，为未来一代的科学家保存好样品也非常重要，因为他们可能发明出更好的方法来提取经过第一批测试后仍保留在样品中的 DNA，而且诸如同位素分析等其他技术也会随之改善。

在过去的几年里，遗传学家从全球各地的考古遗址收集了上百个样品，其中很多是颞骨，并且将其用于通常会引起轰动的古代基因组学论文。这些论文描绘了农业、语言和鲜为



颞骨含有极其丰富的古代 DNA。图片来源：Balázs G. Mende, Lab. Archaeogenetics, RCH HAS

人知的文化的扩散。

“这种情况有点像当时美国西部的狂热开发局面。若干研究古代 DNA 的实验室每天都会同世界各地的博物馆打交道。”丹麦自然历史博物馆进化遗传学家 Eske Willerslev 表示。2015 年，Willerslev 团队发表了首个古代基因组研究，对 100 多个样品的 DNA 进行了测序。该研究描绘了一次起源于俄罗斯和乌克兰草原的

铜器时代大规模迁移。

美国哈佛大学医学院人口遗传学家 David Reich 和另一位著名的古 DNA 研究人员表示，保存考古样品至关重要。不过 Reich 介绍说，他的实验室对骨头进行了取样，从而使对骨头的破坏最小化，并且打算将残余部分在 1 年内还回去。他同时表示，实验室愿意分享来自颞骨样品的多余骨头粉末，产生的数据也可以免费

(宗华编译)