



“如果只是一份报告发表的话，仅会获得一些关注。但是当有6份报告同时发表时，这便意味着它是大势所趋。”

当病毒攻击细菌时，细菌会作出以DNA为目标的防御反应，生物学家利用此机理研发基因工程技术。

图片来源：EYE OF SCIENCE

CRISPR 狂潮“来势汹汹”

——革命性基因编辑技术渐成全球科学家新宠

细菌也会生病，这对于乳品业来说是一个潜在的大问题。乳品业通常依靠细菌（诸如嗜热链球菌）生产酸奶和乳酪。嗜热链球菌将牛奶中的乳糖分解为有刺激性的乳酸。但是某些病毒，诸如噬菌体能逐步削弱细菌，进而对在细菌作用下生产的食物的质量或数量造成严重损害。

CRISPR 技术

2007年，来自丹尼斯克公司（一家总部位于丹麦哥本哈根的食品添加剂公司，目前被杜邦公司收购）的科学家找到了一种能增强细菌防御噬菌体能力的方法。这一发现使得杜邦公司能够为食品生产培育更加强壮的菌株。一些基本的原理也被揭示：细菌具备一种有高度适应性的免疫系统，使得它们能击退来自某种噬菌体的多次进攻。

突然之间，不仅是食品科学家和微生物学家，很多领域都意识到细菌免疫系统的重要性，因为它具备一个非常有价值的特性：以某个特定的基因序列为标记。今年1月，4个研究团队报告了这一被称为CRISPR的系统。在接下来的8个月中，许多科研团队利用它来删除、添加、激活或抑制人体、老鼠、斑马鱼、细菌、果蝇、酵母、线虫和农作物细胞中的目标基因，从而证明了这个技术的广泛适用性。

美国哈佛大学的George Church说，生物学家最近开发了一些新方法来精确操纵基因，“但CRISPR的功效和易用性在各方面都更胜一筹”。Church的实验室是首批将该技术应用于人体细胞的实验室之一。

基于CRISPR，科学家构建人类疾病小鼠模型的速度要比之前快得多，研究单个基因则更为快速，能立刻容易地改变细胞中的多个基因，以便研究它们的相互作用。但是今年研究CRISPR的热潮可能会减退，因为这种方法的局限性开始显现。但Church和其他CRISPR的先驱者已经成立了公司，希望利用这项技术治疗遗传性疾病。美国波兹曼市蒙大拿州立大学生物化学家

Blake Wiedenheft说：“我不认为有任何领域的任何例子能够说明这项技术发展得过快。”

蹒跚起步

这种新基因工程工具于1987年被首次报道，一个研究团队在一个细菌基因的一端观察到一个奇怪的重复序列。这一现象当时并未引起太多人的注意。十年后，破译微生物基因组的生物学家经常发现类似令人费解的模式（一个DNA序列紧接着几乎完全相同但以相反方向构造的序列）。这一模式出现在超过40%的细菌和90%的古生菌中。

很多研究人员假定这些奇怪的序列是毫无意义的，但是2005年，三个生物信息学团队报告，间隔区DNA通常和噬菌体的基因序列相匹配，表明CRISPR在微生物免疫中可能发挥了作用。加州大学(UC)伯克利分校生物化学家Jennifer Doudna说：“这是一个非常重要的线索。”而马里兰州贝塞斯达市美国国家生物技术信息中心的Eugene Koonin和他的同事则提出，细菌和古生菌占据了噬菌体DNA之后将其作为RNA分子（能阻止外来DNA的匹配）的一个模板保存起来，就像真核细胞利用一个被称作核糖核酸干扰（RNAi）的系统摧毁RNA一样。

2007年，丹尼斯克团队的Rodolphe Barrangou、Philippe Horvath和其他人证明，他们能通过添加或删除噬菌体DNA相匹配的间隔区DNA，改变嗜热链球菌对噬菌体攻击的抵抗力。在那时，Barrangou（目前就职于美国罗利市北卡罗来纳州立大学）并未充分发挥CRISPR的全部潜能。他说：“我们还不清楚这些元素能否像引人注目的基因编辑技术那样，成为随时可用的技术。”

Doudna与目前就职于德国亥姆霍兹感染研究中心和汉诺威医学院的Emmanuelle Charpentier开展了下一个步骤。它们独立地梳理了各种

和CRISPR相关的蛋白质所发挥的作用，研究间隔区DNA如何在细菌的免疫防御中发挥作用。但是这两名专家很快转而研究依赖一种被称为Cas9的蛋白质的CRISPR系统，因为这个CRISPR系统比其他CRISPR系统更简单。

遭遇噬菌体入侵时，CRISPR会作出反应，此时细菌把间隔区DNA和DNA回文序列转录成一串长的RNA分子。tracrRNA（一个额外的RNA片段）和Cas9一起作用产生crRNA（源自间隔区的RNAs）。Charpentier的团队于2011年将这一发现报告在《自然》杂志上。该团队提出，Cas9、tracrRNA和crRNA一起以某种方法攻击和crRNA配对的外来DNA。

席卷全球

速度并不是CRISPR的唯一优势。Church的团队正在推广TALENs（合成核酸酶）在人体细胞中的使用。在3种类型的人体细胞中，在切割目标DNA方面，CRISPR系统要比TALENs更高效，且能比TALENs处理更多的基因。为了说明CRISPR系统的简便性，Church的团队合成了成千上万的向导RNA序列——可锁定90%的人类基因。

几乎和Church的论文同时出现的一篇独立研究论文（由美国马萨诸塞州博德研究所合成生物学家Feng Zhang和他的同事完成）显示，CRISPR能立刻锁定和切割人体细胞中的两个基因。在和马萨诸塞州怀海德生物医学研究所发育生物学家Rudolf Jaenisch的合作中，Zhang分裂了小鼠胚胎干细胞中的5个基因。

这些工作为培育变异老鼠打下了基础，这是生物医学研究的一个关键工具。一个方法是，将发生突变的老鼠的胚胎干细胞植入一个正在生长的胚胎中。他的团队发现，这能简单地将Cas9信使RNA和两个向导RNAs注入老鼠的卵子或受精卵中。

根据Zhang的CRISPR技术，一个新的小

鼠模型即将在几周内投入测试。Zhang认为，这种方法并不局限于老鼠。只要你能操纵胚胎并重新植入胚胎，你将可以在更大型的动物（甚至灵长类动物）上开展该研究。

在Zhang和Church的报告在线发表3周之后，Doudna的团队和一个韩国研究小组报告称，他们成功利用CRISPR切除了人体细胞的DNA。与此同时，另外一个小组透露，他们利用CRISPR创造出变异的斑马鱼。一系列的研究报告告诫了协同效应，为生物界赢得了广泛的的关注。北卡罗来纳州达勒姆市杜克大学生物医学工程师Charles Gersbach说：“如果只是一份报告发表的话，仅会获得一些关注。但是当有6份报告同时发表时，这便意味着它是大势所趋。”

一年前，当高彩霞看到Doudna和Charpentier的研究报告后，她被他们的理论所折服。高彩霞的团队来自北京市中国科学院遗传与发育生物学研究所，她们已经利用锌指结构和TALENs技术在大米和小麦上进行研究。通过利用CRISPR，她的团队已经成功地令大米的4种基因失去功能，这意味着该技术可以用于改良大米这种重要的农作物。至于小麦，她们剔除了一种基因，使小麦获得了白粉病抗性。CRISPR的进展令人兴奋，高彩霞团队的研究报告发表在8月刊的《自然—生物技术》上，与此同时，还有另外4篇关于CRISPR在植物和老鼠身上的研究成果的报告同期发表。

CRISPR的使用成本很低：免费的软件使得设计向导RNA（用于针对特定的基因）的成本为零，另外只需花费65美元便可以从名为Addgene的基因资源库中获取基因，来设计自己的CRISPR系统。自今年开始，Addgene（共有11个科研小组为它提供了可用于CRISPR系统的DNA序列）已经见证了5000种CRISPR构造的产生。今年7月，Addgene在一周内就收到了（为了设计一种新构造的）100份订单。Addgene的执行董事Joanne Kamens说：“Addgene正在热卖中。”

科学线人

全球科技政策新闻与解析

政事

印度法院叫停水利水电工程



印度最高法院近日决定，考虑到可能带来的深远影响，将暂停修建新的位于北阿坎德邦（喜马拉雅山脉沿线地区）的水电大坝。

6月中旬，该地区遭遇了罕见的暴雨、特大洪水和山体滑坡，造成超过5000人死亡或失踪。一些生态学家和地质学家建议，在某种程度上，水坝和水利水电工程加剧了季风所造成的影响。

法院的调查结果反映了一些担心，北阿坎德邦迅速增长的一大批水利水电工程以及它们对阿拉卡南达河和巴吉拉蒂河（这两条主要支流）并后形成了恒河流域所造成的影响。

法院提及了一项由印度环境部委托的研究，该研究由政府资助的印度野生动物协会（WII）开展。2012年的研究报告指出，在39个被提议的水利水电项目中，有24个项目对阿拉卡南达河和巴吉拉蒂河流域的生物多样性产生了显著影响。研究指出，如果有项目全部完工，一片重要的鱼类栖息地将受到影响甚至消失，流域内87%的鱼类也会受到影响。

WII警告，一些已经被提议项目或已经在建造中的项目将影响雪豹、棕熊、黑熊、西藏狼、麝香鹿等野生动物的栖息地。

目前，在法院的指导下，环境部成立了一个由政府代表、WII代表、印度中央电力管理局代表和印度中央水务委员会代表组成专家小组，研究现存的或正在建造中的水利水电工程所造成的环境影响，以及查明这些水利水电工程是否加剧了6月发生的灾难。该委员会预计会在3个月内报告调查结果。（段融）

欧盟“鲱鱼战争”升级



欧盟近日在与法罗群岛的一场贸易战中打响了重要一枪。双方围绕过度捕捞问题产生争议，欧盟禁止输入该群岛的一些鱼类。

身处争论中心的是利益和美味的鲱鱼。今年早些时候，法罗群岛决定退出一个系统，在这里所有的参加者都设置了一个该物种的可捕捞水平。法罗群岛渔业部之前就宣称，它认为最近鲱鱼改变了其活动范围，以应对环境变化，因此有更多的鲱鱼在该国水域。

该渔业部表示，这意味着法罗群岛需要有更大的捕捞配额。海洋学家Andrew David Thaler称，这一外交摩擦可能“是气候变化直接导致的首个国际争端”。

8月20日，欧洲宣布将禁止进口法罗群岛捕捞产自大西洋和斯堪的纳维亚海域的鲱鱼和马鲛鱼，并且来自该国的一些船只被禁止靠近欧洲港口。“这些措施的执行总是作为一个最后的手段。法罗群岛应该停止过度捕捞。”欧盟专员Maria Damanaki表示。

在采取这项措施之前，法罗群岛政府宣布已经将欧盟告上国际法庭。法罗群岛也表示其愿意进行谈判，并计划于9月2日召开的一次会议上磋商此事。（张章）

人事

荷兰研究人员因学术造假遭雇

荷兰莱顿大学医学中心近日宣布，该中心一位名为Annemie Schuerwagh的研究人员因其学术造假行为被解雇。

Schuerwagh主攻风湿病学，她在一份报告中承认，在一份发表于2010年美国《国家科学院院刊》上的研究中存在数据造假。她承认自己在工作时间外进入实验室，将小鼠抗体添加进人体血液样本中。该中心将撤销这篇已发表的论文及另一篇论文，并暂停一个基于这些欺骗性数据的临床实验。（段融）

当科学研究遭遇利益冲突

——不端行为大爆发使日本学术界面临信誉危机



他在2月辞去了京都府立大学的教授职位。

由另外4所大学开展的调查仍在进行中，不过慈惠医科大学已经在7月30日发布了一份中期报告。该研究委员会检查了慈惠医科大学心脏研究。这项研究在2007年刊登于《柳叶刀》上的一篇文章中，表明在2002年至2004年期间其中的3081名患者中，缬沙坦治疗和常规治疗对血压的影响与京都医科大学研究的结论相似，不过在接受缬沙坦治疗的患者中，中风、心绞痛和心脏病发病率更低。

新的报告指出，“在得出用于分析的最终数据的过程中，数据疑似被操纵”，以及“诺华制药（日本分公司）的一名员工，同时也是大阪市立大学的兼职讲师，显然参与了数据分析”。该员工与诺华制药的联系并没有在京都大学研究发表的任何论文中注明。7篇论文中的6篇已经被追回，包括该研究于2009年在《欧洲心脏杂志》上发表的主要发现。领导该研究的Hiroaki Matsubara并不是诺华制药的员

工，他在2月辞去了京都府立大学的教授职位。然而，上述中期报告发现，在最终分析中，由于有意的数据操纵，关于收缩压数据的12.8%与该大学原有的临床记录不一致。报告还指出，同一个诺华公司的员工操纵了数据分析，不过他否认自己参与其中。同时，包括首席作者Seibu Mochizuki在内的开展该研究的一些医生称，该诺华公司的员工一直负责数据分析，而他们并没有参与。

慈惠医科大学公共关系办公室的Makoto Takahashi表示，Mochizuki目前是慈惠医科大学大

学的客座教授，对所谓的不当行为负有全部责任——尽管尚不明确他是否有意篡改数据，并已要求撤回发表在《柳叶刀》上的论文。

随着研究的进行，Mochizuki知晓了其工作人员与诺华公司的联系，但是“当时对利益冲突的认知并不像现在这样强烈”。Takahashi还指出，Mochizuki对该问题态度松懈，并没有检查论文的最终稿。在最终调查报告发布后，该大学将决定对Mochizuki采取何种行动。

同时，诺华公司也组织外界专家进行调查，于7月29日发布了报告。在报告中，公司证实，于5月离开公司的该名员工，在所有的5项研究中都有不同程度的参与，包括研究设计、研究管理、统计分析以及撰写研究论文。但是调查并没有任何证据显示他曾操纵数据。该员工相信，虽然论文作者并没有坦承他与诺华公司的关系，但是以他的学术水平参与到研究中是可以被接受的。另外，诺华公司还证实，这5项研究都由诺华的捐资项目支持，另一位已经离开该公司的员工也参与了其中一项研究。

同一天，诺华公司的董事长Yoshiyasu Ni-nomiya对引起这些问题并将临床研究结果用于销售推广活动表示歉意。诺华公司和这些大学承诺将加强监管，以杜绝相似的丑闻再次发生。

厚生劳动省的Norihisa Tamura于8月9日设立了一个受他直接监督的委员会，以吸取本次丑闻的教训，确保临床研究的信誉。厚生劳动省研究开发部门副主管Masato Honma表示，考虑到应该采取的正确措施，厚生劳动省将会等待更多的信息被披露，包括剩余3所大学的调查结果。“目前信息仍不充分。”Honma称，“存在欺诈是无可争议的，但是尚不清楚谁需对此负责。”

（张冬冬）