

·科学人物·

第十三届中国青年女科学家奖得主系列报道

“逮捕”病毒DNA者

她揭开细菌免疫系统 CRISPR 的工作原理,为这一基因组编辑技术在工业、农业、医药和生物技术等方面的应用提供了重要的理论依据。

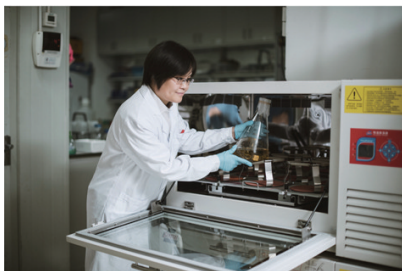
在山东出生成长的王艳丽,骨子里透着一股山东人特有的朴实和勤奋,又隐隐有一股低调的冲劲儿。1992年,王艳丽初次离开山东,赴武汉大学就读微生物及免疫学专业。在此地,她开始真正领略科学的魅力,也坚定了在科研道路上走下去的决心。现在真正成为了一名科学家,身为中国科学院生物物理研究所研究员的王艳丽笑言:“科学家比农民工还要辛苦,虽然不是重体力劳动,但工作时间每天都很长”。尽管如此,对于她来说,科研仍然其乐无穷。至于如何在做实验、发论文、申请基金的缝隙中做到专注,王艳丽说,重点是“要集中火力解决一个方面的事情”。

被结构生物学吸引

王艳丽的主攻方向是结构生物学,她进入这个领域是从博士阶段正式开始的,虽然不算早,但一进入就被深深地吸引了。她说:“结构生物学非常有趣,自然界中很多难以解释的事情,在对其分子进行结构解析之后便会豁然开朗。”

科学家们在研究细菌基因的过程中发现,细菌会“了解”之前见过的病毒,并在将来更好地抵抗感染,这源自其自身的获得性免疫系统——CRISPR。细菌把病毒的一段DNA像“通缉犯”一样存在自己的基因组里,当病毒再次进犯,细菌便能迅速从“数据库”中制作出一段RNA作为“通缉犯画像”,并“分发”给名为Cas9蛋白质的“巡逻警察”。Cas9蛋白质开始扫描细菌内部,将每一段DNA与“通缉犯画像”进行对比,一旦发现完全吻合的DNA,它便“逮捕”并切除病毒DNA使其失效,避免细菌再次受到攻击。

科学家们很快意识到,CRISPR系统意味着细菌能够高效地对自己的基因组进行编辑,在此基础上,他们将能研发出一种全新的基因工程技术。因此,瞄准分子生物学和结构生物学的王艳丽决心彻底搞明白CRISPR系统的作用机理。



中国科学院生物物理研究所研究员 王艳丽

“CRISPR系统分为2大类,细分为6个类型和19个亚型,Cas9蛋白质属于第二大类。”王艳丽详细介绍道,“我主要研究的是Cas蛋白质结构更为复杂的第一大类,它们首先被发现,并且分布最广,在CRISPR系统中占到约90%,具有很强的代表性。”

“解构”CRISPR系统,却不愿随波逐流

经过数年努力,王艳丽在CRISPR系统的结构生物学领域取得突破性进展,揭示了CRISPR系统从感染的病毒中获得免疫原性的分子机制和通过小向导RNA分子降解病毒核酸的机理,为CRISPR技术在工业、农业、医药和生物技术等方面的应用提供了重要的理论依据。

阐明了CRISPR系统的作用机理,自然就可以帮助细菌抵御病毒的入侵。有些细菌一旦生病也会给人类带来巨大的损失。“比如我们生产酸奶都会用到嗜热链球菌,它能够把奶中的乳糖分解成乳酸,带来独特的口感,可是噬菌体却会让这些细菌“生病”,极大地影响酸奶的生产质量。”王艳丽说,“倘若是工业微生物或医学微生物受到感染,造成的损失就更加无法估量了。”

与此同时,可编程的CRISPR技术由于其易用性和通用性,使其在医学、农业等研究领域具备无穷无尽的应用潜力。2016年6月,美国批准了CRISPR基因治疗方案进行人体临床测试。1个月之后,四川大学华西医院也声称将开展全球首例使用CRISPR基因编辑技术的临床试验,以尝试治疗肺癌。一切都进入了快车道。

近几年,CRISPR/Cas9技术的狂潮

席卷全球,世界各地的实验室纷纷用它进行基因改造,并催生了上千篇文章的发表。“我最开始决定研究CRISPR时,整个国际上相关领域的论文还不到50篇,我还没发现在哪个领域内,有哪种技术能够像CRISPR这样发展得如此迅猛。”但身处浪潮之中的王艳丽并不想随波逐流,她希望能像以前一样扎扎实实地做研究,“CRISPR/Cas9的确是革命性的技术,但仍只是第一代工具,存在一些不足和限制,还有更多的工具尚待开发。其他Cas蛋白质也有作为基因组编辑工具的潜质,在未来也可能成为Cas9的有力补充,进一步丰富基因组编辑技术的工具箱。”

王艳丽深知科研不能急功近利,要稳扎稳打:“做研究就像破案,自然界中有很多难以想象、无法解释的现象,必须一环扣一环地去破解、去推理,不能自作聪明、自以为是。”

CRISPR技术带来了无穷的想象空间——人类也许能治愈HIV及其他逆转录酶病毒,或是清除隐藏在DNA中的致命性家族遗传疾病。但强大的CRISPR技术也并非万无一失,基因编辑可能如愿消除某种疾病,却也有可能诱发错误。人类对于基因组乃至生命科学的了解仍只是冰山一角,必须像王艳丽这样,以谦逊、谨慎、敬畏的态度投身基因研究,才能真正为人类带来福音。

作为一名女性科研工作者,王艳丽说自己不喜欢“把‘女科学家’单独拿出来说事儿”,但她不讳言,在科学领域中,女性与男性相比仍处于天平翘起的一端,其原因是在职业发展的更高阶段,女性“坐在第一排”的意愿似乎越来越弱。因此,她认为,对于需要坐得住冷板凳的科研工作者来说,执着且专注的态度更加重要。“做科研需要极强的决心,需要努力去做。别的行业应该也都是如此。无论从事哪个行业,希望大家在作出选择之后,都能努力坚持到底”,王艳丽如是说。

稿件支持:中国科协组织人事部

(责任编辑 李娜)