

“复活”还是“改造” 基因编辑能带回灭绝物种吗?

潮声 | 执笔 谢丹颖 张 苗



研究人员进行化石DNA提取等工作。

视觉中国

恐龙,前些年大热的美剧《权力的游戏》中冰原狼的原型,已在地球上消失万年之久。

最近,美国科洛萨尔生物科学公司对外宣称:他们通过克隆和基因编辑技术成功培育3只恐狼幼崽。

恐狼是更新世时代(约公元前180万年至公元前1万年)的顶级掠食者之一,活动范围曾覆盖北美大陆全境,南至委内瑞拉、北至加拿大。这种体重与成年男性相似的大科动物,与常见的灰狼血缘关系最亲,但体型更大。在末次冰期结束时(约公元前1.25万年),它们神秘消失了……

同时,许多业内专家认为,该公司宣布的成果与真正的物种复活存在差别。美国《时代》杂志的封面用醒目的红色删除线划去“EXTINCT”(意为“复活”)二字,将这场生物“复活”事件推向舆论中心。一场关于技术伦理与生态风险的大讨论就此展开。

这是“去灭绝”的福音,还是就此打开了“潘多拉魔盒”?倘若一个生态系统因被人类干扰,又是否应由科技“弥补”?

尝试:从化石到生命的“逆向”探索

“‘复活’恐狼,实质上是对现代灰狼基因的一次精准‘修改’。”杭州启函生物科技有限公司创始人兼首席执行官杨璐菡告诉记者。美国科洛萨尔生物科学公司的创始人、哈佛大学医学院遗传学系教授乔治·丘奇是杨璐菡的导师,杨璐菡则是该公司的顾问。

杨璐菡博士阶段参与的研究,是通过基因编辑技术,将猛犸象抗寒基因植入亚洲象基因组,试图培育出适应极寒气候的“类猛犸象”。这为恐狼项目奠定重要技术基础。

“‘复活’猛犸象面临两大难题:一是古生物基因组的碎片化修复,二是克隆代孕的可行性。”杨璐菡说,相较之下,“复活”恐狼选择了一条更现实的路径:依靠保存下来的古DNA,破译恐狼关键性状基因,用“基因剪”对现代灰狼14个关键基因实施20次编辑,并以现存犬科动物为代孕载体,“唤醒”恐狼部分生物学特征。

对于这次其技术的进展,杨璐菡称“堪比复原一本被撕碎的古籍”。在她看来,如今虽有出土大量恐狼骨骼,但毕竟都是跨越万年的“远古碎片”,化石中的DNA因长期侵蚀,已断裂成数百万个碱基片段。

就像在几万块拼图碎片中寻找零星线索,试图构建出完整的画面,无异于大海捞针。“不可否认,与十几年前的‘猛犸象复活计划’相比,‘复活’恐狼具有显著技术优势。”杨璐菡解释,研究团队从1.3万年前的恐狼牙齿和7.2万年前的头骨中提取DNA,通过高通量测序拼接出的基因组信息完整度更高。团队也并未“大动干戈”,选择全基因组复活,而是通过与狼、豺和狐狸等犬科动物基因组进行比较,锁定一些决定恐狼独有特征的基因位点,进行精准编辑。通过更高效的克隆技术,家犬充当代孕母亲,生下3只“新一代”恐狼。

争议:复活灭绝物种,还是改造现代灰狼

尽管3只幼崽很好地呈现白色厚毛、强健下颌、更大体型等恐狼特征,但

科学界对“复活”的定义仍存分歧。

瑞典斯德哥尔摩大学古生物学家洛夫·达伦直言,现有技术只能让新生物“形似”而非“神似”恐狼,“基因组中仅0.07%的基因被修改,它们更像是具有恐狼外观的现代杂交狼”。

“说恐狼完全复活,肯定是不严谨的。”生物学博士、深圳华大基因科技有限公司CEO尹烨告诉记者,恐狼和灰狼的祖先,约600万年前就已“分道扬镳”。用灰狼做基因模板,就好比用黑猩猩的基因组模板来重构人类,“尽管人和黑猩猩的基因只差2%—4%,但很明显,两者是完全不一样的。”此外,根据系统发育分析:相比灰狼,恐狼和非洲野犬亲源性更高。

也许,严格意义的“复活”并不存在。作为科洛萨尔生物科学公司首席科学官,贝丝·夏皮罗对恐狼工程进行描述时,用的也是“去灭绝(de-extinction)”一词。

贝丝·夏皮罗曾公开表示,具体的操作过程中,保障“安全”居于首位。以恐狼的白色皮毛为例,团队查阅早期文献发现,在控制毛发色素沉积的三个关键基因发生突变后,一些灰狼会失明或失明。因此,团队果断转而参考健康的白毛家犬的基因特征,“稳妥”地给3只幼崽披上华丽的白色“大衣”。

同时,“复活物种”这一概念需要足够多的个体数量支撑,目前仅有的3只小狼显然不够。科洛萨尔生物科学公司也明确:这3只小狼将会在美国某生态保护区度过一生,避免成为入侵物种,影响现有生态系统的平衡。

至于网上随之掀起的讨论:复活恐龙还会远吗?

恐狼灭绝于万年之前,而恐龙则灭绝了6600万年之久。两者灭绝的年代根本不是一个量级。此外,DNA到底能存多久?根据经典测量,DNA的半衰期是521年,即便在理想状态下,保存条件非常好,DNA完整的理论寿命也只有680万年。事实中,我们能解读的DNA,时间上限基本不超过150万年。

也就是说,复活恐狼堪比复原一本被撕碎的古籍,复活恐龙就相当于复原早已烧成灰烬的那一本。可能性微乎其微。

简单理解,如果从化石中拿古

DNA出来直接复活恐龙,这做不到,“但还是可以寄希望于合成生物学,有底层模块,搞清楚构建规则,也知道差异,就可以像拼乐高一样去做了。”尹烨说,“但能不能做是一回事,该不该做,是另一回事。”

实际上,今天所有的鸟都是恐龙的后裔,鳄、龟、鳖,包括科莫多龙也都是恐龙的近亲。

据公开信息,不光是猛犸象、恐狼,渡渡鸟、袋狼都是科洛萨尔生物科学公司“反灭绝”的目标。多年以来,在公司百余名科学家的努力下,部分项目也有了进展——近来,他们曾宣布在老鼠身上应用了复活猛犸象的技术,创造出了一种毛茸茸的金色长毛老鼠。但他们也强调,最终目的是开发新技术,并将其添加到一个不断丰富的工具包中,以帮助保护濒危物种免于灭绝。

站在科技与伦理的十字路口,这场“生命回归”实验,意味着更多的生机和活力,还是打开了不可预知的生态“魔盒”?答案难以言尽。或许,地球并不需要人类扮演造物主。

狂想曲:“复古”或渺茫,“救今”更可期

“复活灭绝物种的研究,必须建立在全球最严格的技术与伦理审查框架之下。”杨璐菡强调,恐狼项目的意义,更在于“打开了大家的想象”,其建立的“靶向基因编辑+建立新的性状”技术体系,已衍生出三大应用方向:濒危物种的基因库修复、抗逆作物开发,以及人类罕见病治疗,“这一技术的发展,受益的不只是‘远方’的物种,更将改变‘身边’——也就是你我的生命质量。”

如今,基于“启函高通量基因编辑技术平台”,杨璐菡所带团队开发的代号为QT-019B、QT-019A、QT-119A等双靶点通用型CAR-T细胞产品,已展现令人激动的早期临床数据。未来,这在治疗难治性自身免疫性疾病中或将扮演颠覆式创新者的角色。其中不少基因编辑技术,都与恐狼“复活”息息相关。

过去的药物精度像是“霰弹枪”,基因编辑后的药物就是“高倍率狙击枪”,能精准命中每一个病人的致病因子。

的确,相较欧美,国内相关技术起步较晚,但伴随科研投入和利好政策支持,我国细胞选择、基因编辑效率等底层技术,以及在克隆技术领域的积累,已能与国际领先水平并驾齐驱。

比如,2024年,云南农业大学魏红江教授团队联手安徽医科大学第一附属医院,完成了世界首例活体人异种肝移植手术,而此次肝脏、肾脏的供体,均来自一头69公斤、经过8处基因改造的医用猪;同年,西北农林科技大学奶牛种业创新团队在奶牛良种繁育方面也取得了新突破,成功培育出“克隆奶牛”,这一成果标志着我国在该领域的研究达到了国际先进水平……

在浙江,临海市物源养殖场(仙居花猪省级保种场)日前也传出好消息,研究人员利用冻存5年体细胞克隆纯种仙居花猪6头,有公有母。

作为优良的地方种猪,仙居花猪在1982年就被列入国家畜禽遗传资源名录。但2023年的一场猪瘟,使得这一种群迅速处于濒危状态,“当环境变化或不可抗力因素产生,通过体细胞克隆技术帮助恢复活体对地方猪种质资源的保护和开发利用就具有重要意义。”浙江省畜牧技术推广与种畜禽监测总站种畜禽监测科科长刘莉君说,如今,他们已采集原产浙江11个地方猪品种的精液和体细胞冷冻保存,实现品种、家系全覆盖,确保地方猪遗传资源不丢失。

这场种质保卫战,还能继续往前追溯:2018年,浙江在全国首次成功复苏繁育了20年的冷冻胚胎羊和30年的冻精羊;2020年,利用冷冻保存的岷县花猪精液和金华猪体细胞,成功克隆恢复金华猪血统;2021年,克隆恢复兰溪花猪血统,不断将生物保种技术从理论推向应用;2022年,开始省级畜禽遗传资源库建设,保存全省特色畜禽品种的体细胞资源,以及冻精、胚胎、血液等遗传物质,为全省优良畜禽种质资源的保护建立全方位的安全体系……

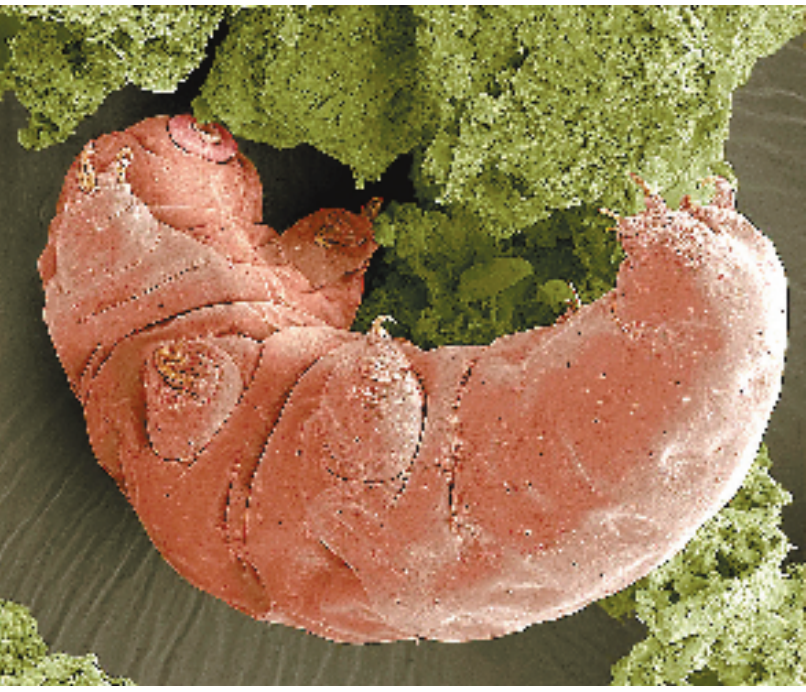
“目前,我们也有在尝试,将基因编辑技术应用于畜禽育种家育种上。”在刘莉君看来,恐狼“复活”既是技术的胜利,更是人类对自然认知的深化,“如何在基因技术领域,保持创新活力的同时,坚守生态伦理底线,或将是决定未来生物科技走向的关键。”



经基因编辑改造的“恐狼”幼崽。视觉中国

西湖大学科学家施展“雕虫小技” 为小小的水熊虫“文身”

本报记者 林 婧 通讯员 张 弛 冯晨希



扫描电镜下的水熊虫。

视觉中国

你听说过给虫子“文身”吗?

西湖大学仇旻团队最近干了一件“异想天开”的事——他们利用冰刻技术,在显微镜下为一只身长仅0.5毫米的水熊虫“雕刻”了波点“文身”。这项成果不仅登上了《自然》杂志4月的“最佳科学图片”,还被《科学》《发现》等37家海外科学媒体争相报道。

这场微观世界“艺术革命”中呈现出精妙的微纳加工,为微生物传感、仿生器件和活体微型机器人等领域开辟了新路径。

冰刻引发奇想

传统的电子束光刻,是制造芯片的核心技术之一。

它的原理是先将一种叫“光刻胶”的材料均匀地涂抹在基片上,再以可以输出高速电子流的电子束为“刻刀”,在光刻胶上刻制需要的图案,并用化学试剂洗掉图案部分的光刻胶,得到一个“镂空”的模具。接着,用金属材料“填”满模具,再用化学试剂洗掉所有光刻胶,最终形成我们所见的电阻器、电容器、晶体管等电子元件。

在这一过程中,光刻胶是尤为关键的材料,它对涂抹方式和被涂抹的材料都有极为严格的要求和限制。

于是,锐意进取的科学家们开始寻找替代材料——一篇提出“电子可以在冰上划出纳米级别线条”的文章给予了仇旻灵感,一个关于“冰刻”的研究计划自此萌发。2012年开始,仇旻团队开始尝试用“冰”代替光刻胶,到2018年研发出国内首台“冰刻”系统。

在-140℃左右的真空环境下,“冰”能够在原材料表面形成“纳米薄膜”,并经过电子束的加工可以做出简单的三维结构。同时由于“冰”的独特性,电子束可以直接将“冰”气化,规避了用化学试剂洗胶的风险和污染。

两年后,“冰刻”系统优化至2.0版本,仇旻团队成功在头发丝千分之一粗细的尺度上,完成了“冰刻加工”。一次组会,研究员赵鼎提出:“如果用‘冰刻’技术在蚂蚁头上刻个‘王’字,它回到蚁穴后会怎么样?”

这引起了团队所有人的兴趣,但对于精确至微纳米尺度的工艺加工而言,蚂蚁还是稍显庞大。体长在0.1毫米至1.5毫米内,能在-273℃到151℃的极端环境中存活,号称“地表最强生物”的水熊虫进入了研究团队的视野。

“水熊虫是我们觉得成功率最高的生物。”这项研究的第一作者、年仅27岁的西湖大学博士研究生杨治蓉说。

“雕虫”并非小技

最初在杨治蓉眼里,为水熊虫“文身”,“好玩”多于“挑战”。但活体实验的巨大难度,让她在第一步就卡住了:

想要展开实验,首先得诱导水熊虫进入隐生状态。此时的水熊虫像是一团,以便于给它“裹”上一层特制的纳米冰膜,进行电子束雕刻。待电子束将指定区域的纳米冰膜转变为常温稳定的固体图案“刻”在水熊虫身上,再将水熊虫放回适宜环境,等待其苏醒。

然而在实操中,杨治蓉发现水熊虫其实非常脆弱,“脱水太快、氧气不足、空气流动过猛都会导致实验失败。”

一波波“死于非命”的水熊虫令她反复试验、反复崩溃。直到2023年

底,一个平凡的午后,透过显微镜,杨治蓉看到水熊虫缓缓舒展蜷缩的身体,短小的四肢划出浅浅的波纹。

“终于活过来了!”可惜,她很快又发现,虫子活了,“文身”没了。

“后来发现是我们没有采用合适的观测器。”杨治蓉解释,因为水熊虫是碳基生物,碳元素含量高,同时“文身”也含有大量碳,在普通观测器下难以显示二者的区别。于是,为了观测“文身”,杨治蓉需要将水熊虫进行化学固定和干燥,之后用扫描电子显微镜进行观察。

新的问题产生了:水熊虫只有0.5毫米,并且经过固定和干燥后十分脆弱,如何在转移过程中不损伤到虫子和“文身”呢?

“我们花了三个月给它搭建了一个‘安全座椅’。”杨治蓉和学校显微平台的老师一起想出一个办法:先用滤纸将水熊虫包成一个小包,等待干燥后再从小包取出来。整个过程都需要操作人员盯着显微镜进行操作,一不留神、手一抖虫子就可能“不见”或者“四分五裂”。“现在我的手稳当得堪比外科医生。”杨治蓉笑着说。

电子显微镜下,“文身师”杨治蓉拍下了“世界上最小的‘文身’作品”。紧接着,她和团队证明这种为水熊虫量身定制的“碳质文身”即使经过拉伸、溶剂浸泡和干燥处理,依然牢固如初。

纳米丈量世界

给虫子“文身”有什么现实意义?

其实,这个问题早在5年前就被抛给了仇旻团队。当时,仇旻便表示,冰刻技术不是一个热门的研究方向,全世界做冰刻的实验室也仅有两个。“但这是一项令人激动的新技术。这样的探索,有可能带来很大的突破,也有可能什么都没有,但这正是基础研究的意义和乐趣所在。”

正如,诺贝尔物理学奖获得者理查德·费曼曾以诗意的远见预言微观世界的无限可能:在针尖上镌刻整部百科全书的设想。如今梦想照进了现实,毫不起眼的水熊虫登上了《自然》网页头条,科学与想象力的碰撞迸发出绚丽的火花。海外科学媒体把这项将半导体制造与生物学结合的突破性技术视为打开生物微观世界的新大门,或将开启纳米级医疗设备甚至活体微型机器人的新时代。

“你可以畅想任何可以借助这个研究成果完成的事情。”杨治蓉对此充满信心与希望。比如可以用“冰”刻出更复杂的图案,比波点更复杂的光栅,甚至有特定功能的电路。

未来,“科幻”也将照进现实:科学家在细菌表面做上感应元件,制作成微生物传感器实时监测体内病变或环境毒素;通过磁性金属文身,控制微生物的运动轨迹,将药物送达靶点;甚至可以在蜜蜂的复眼表面雕出纳米级光栅,研究昆虫如何感知紫外线……

1989年美国斯坦福大学搬走原子团“写”下斯坦福大学英文名称;1990年美国国际商用机器公司在镍表面用36个氩原子排出“IBM”;1993年,中国科学院北京真空物理实验室自如地操纵原子成功写出“中国”二字……回想纳米技术诞生以来,科学家们留下了各种“微观涂鸦”。它们推动着人类突破技术的边界,向微观世界的更深处探索。

而在仇旻团队的故事里,那只水熊虫或许才是这个故事最伟大的主角——它以渺小之躯,承载着人类对未来的宏大梦想。“我觉得可以叫它‘无名’。”杨治蓉思索一番说道,“感谢那些无名帮助过她的人,也感谢这只无名的小虫。”