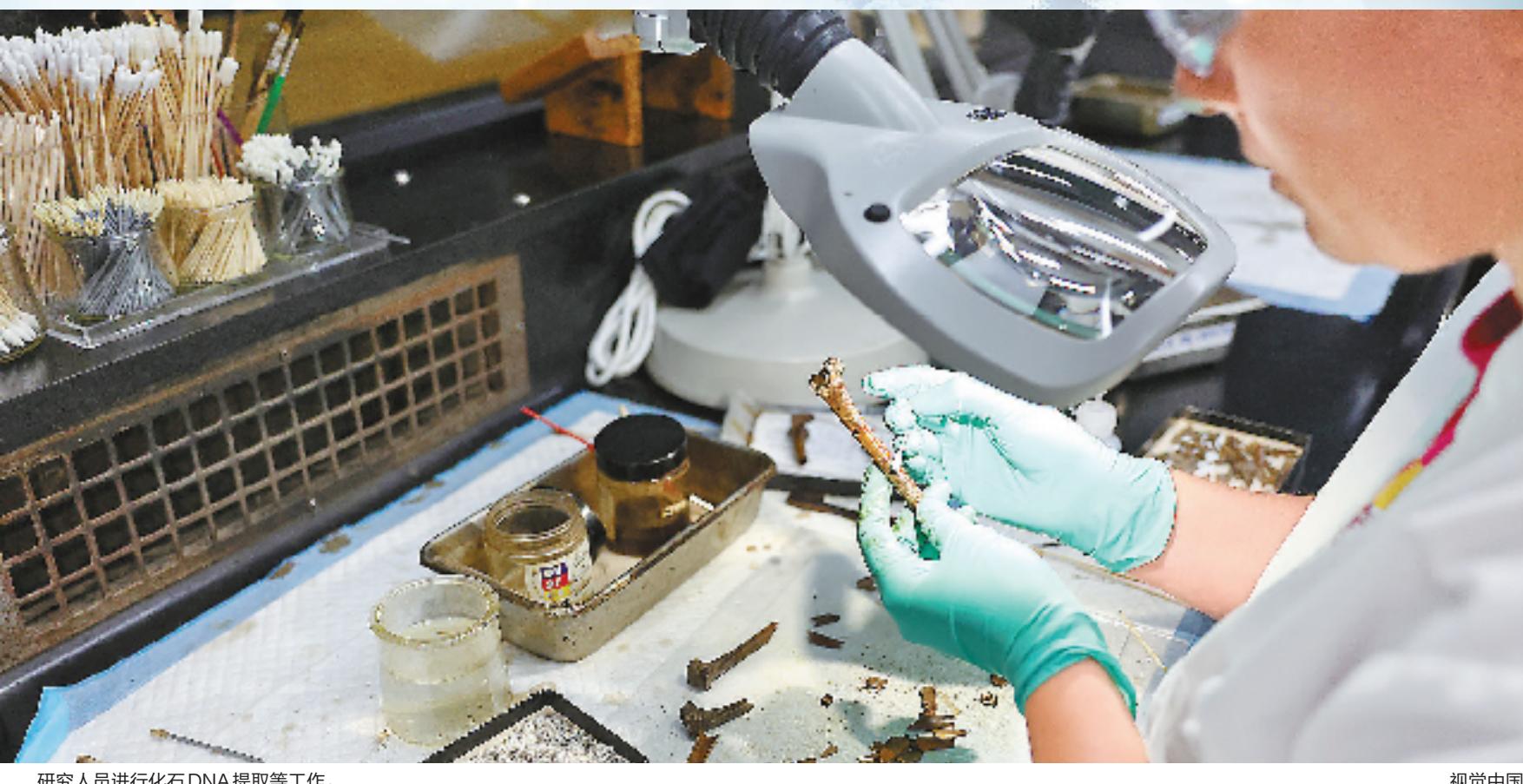


“复活”还是“改造” 基因编辑能带回灭绝物种吗?

潮声 | 执笔 谢丹颖 张苗



研究人员进行化石DNA提取等工作。

恐狼,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犬科动物,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家,贝丝·夏皮罗对恐狼工程进行描述时,用的是“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聪。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。事实上,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,如果从化石当中拿古

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,部分项目也有了一定进展——近来,他们曾宣布在老鼠身上应用了复活猛犸象的技术,创造出了第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,已经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性创新者的角色。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次基因改造的医用猪;同年,西北农林科技大学奶牛种业创新团队在奶牛良种繁殖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,临海市畅源养殖场(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,利用冷冻保存的嵊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,开始全省特色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,我们也在尝试,将基因编辑技术应用于畜禽育种家禽育种上。”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。”

“过去,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。”

就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。

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。

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