



主管单位:中国科学院

主办单位:中国科学报社

学术顾问单位:

中国人体健康科技促进会

国内统一刊号:CN11-0289

学术顾问委员会:(按姓氏笔画排序)

中国科学院院士 卞修武

中国工程院院士 丛斌

中国科学院院士 陆林

中国工程院院士 张志愿

中国科学院院士 陈凯先

中国工程院院士 林东昕

中国科学院院士 饶子和

中国工程院院士 钟南山

中国科学院院士 赵继宗

中国工程院院士 徐兵河

中国科学院院士 葛均波

中国工程院院士 廖万清

中国科学院院士 滕皋军

编辑指导委员会:

主任:

张明伟

夏岑灿

委员:(按姓氏笔画排序)

丁佳 王岳 王大宁 计红梅

王康友 石炳毅 朱兰 朱军

孙宇 闫洁 刘鹏 祁小龙

安友仲 吉训明 邢念增 肖洁

谷庆隆 李建兴 张思玮 张海澄

金昌晓 贺涛 赵越 赵端

胡学庆 胡珉琦 栾杰 钟时音

薛武军 魏刚

编辑部:

主编:魏刚

执行主编:张思玮

排版:郭刚、蒋志海

校对:何工芳

印务:谷双双

发行:谷双双

地址:

北京市海淀区中关村南一条乙3号

邮编:100190

编辑部电话:010-62580821

发行电话:010-62580707

邮箱:ykb@stimes.cn

广告经营许可证:

京海工商广登字 20170236 号

印刷:廊坊市佳艺印务有限公司

定价:2.50 元

本报法律顾问:

郝建平 北京灏礼默律师事务所

# 《细胞》:基因打靶技术助力解码人类基因组

●本报记者 张双虎 ●黄辛

“人类基因组早被测序,但其功能至今深藏不露,这严重妨碍了疾病诊治。”上海科技大学生命学院教授池天说,“21世纪生物医学的重要任务就是解码人类基因组这部‘神秘天书’。”

近日,池天团队在《细胞》在线发表论文,报道了一种崭新的小鼠基因打靶技术 iMAP,并快速鉴定了 90 个基因在 39 种组织的基本功能,构建了世界首张小鼠微型“扰动图谱”。该基因解码技术为破解人类基因组密码提供了“神器”。

## 革命性的 iMAP

“iMAP 融合了 Cre-loxP 和 CRISPR-Cas9 技术。”池天介绍说,“其通过药物诱导,能在小鼠全身敲除 100 个基因,但每个细胞只能随机敲除一个,从而将小鼠转化为嵌合体动物。”

野生型动物各细胞基因组相同,而嵌合体则由携带不同基因组的细胞构成。iMAP 嵌合体可快速普查 100 个靶基因在全身各种细胞中的基本功能,同时也能通过简单的交配繁殖衍生出 100 个传统的单基因敲除品系,从而大大降低后者的制备成本。

作为概念验证,池天团队检查了 90 个基因敲除后,分别对 39 种器官/组织/细胞的存活、扩增或细胞分化的影响描绘了全球第一张“扰动图谱”。虽然这张图谱只是全基因组图谱的雏形,但已提供了大量难以用其他技术轻易获得的宝贵信息,更为描绘全基因组图谱奠定了基础。

目前,单细胞生物学的领军人物 Aviv Regev 已与池天酝酿发起“单细胞扰动图谱计划”。他们准备在全球范围内联合多个实验室,利用 iMAP 在单细胞水平描绘小鼠全部 2 万个蛋白编码基因在全身各组织的扰动图谱。

“这一图谱将成为生物医学研究史上的一个重要里程碑——此后,探索小鼠任何基因的基本功能会像查找基因序列一样简单,而不再动辄花费多年心血。”池天说。

该图谱将成为生物医学研究的分水岭。除了鉴定蛋白编码基因的功能,iMAP 还可用于解码基因组任何其他序列,探索“老药新用”和筛选药物靶点

等。iMAP 也有推广到其他模式生物的可能性,有水稻专家已经计划利用 iMAP 改良水稻品种。耶鲁大学一位国际著名免疫学家给池天团队的贺信中预言,“iMAP 将变革众多领域。”

## 八年科研“马拉松”

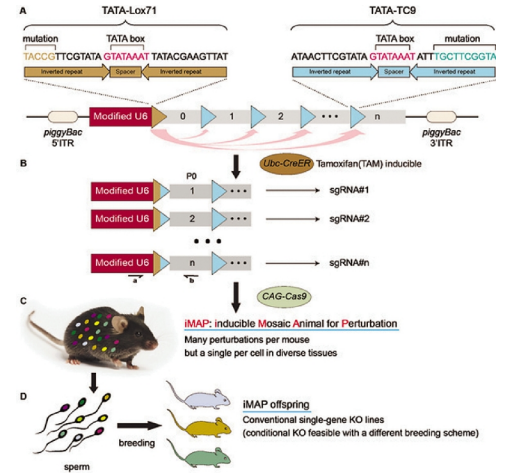
iMAP 功能强大,但其诞生的背后却是一场长达八年、历经六届学生前赴后继努力的科研“马拉松”。

2014 年,池天还在耶鲁大学时,CRISPR 基因编辑技术就已问世,而池天又熟悉 Cre-loxP。他突发奇想,试图融合这两种技术,但同事并不看好。“有人不屑一顾,有人直呼疯狂,大多心存疑虑。”池天回忆,“这也不奇怪,因为 iMAP 太新了,是 0 到 1,没有主流技术可以直接对标。就如同当年 PCR(聚合酶链式反应)概念萌芽后,甚至初步结果出来后,在美国 Cetus 公司内部仍然遭到冷遇一样。这好像不可思议,但其实不难理解。”

iMAP 的研发过程充满了艰辛和曲折。“我们踩了很多坑,有些坑很诡异。”为避免同行重蹈覆辙,这些失败的实验,部分已于两年前以预印本形式发表。经耶鲁大学博士后 Ravinder Kaundal 和上海科技大学生命学院 2014、2015、2016 级研究生陈玉鑫、毛少帅、刘波等人的努力,直到 2018 级博士生荆征宇加入课题组时才终于曙光初照,但道路依然坎坷。“我们的研究工作很少有可以参考的文献,研究期间遇到各种困难,好在最后成功了。”荆征宇回忆。

“我在耶鲁大学启动过其他数个像 iMAP 一样的高风险课题,但都因经费原因夭折了。而上海科技大学鼓励教授勇于坐冷板凳,耶鲁大学教授、诺奖得主 James Rothman 也表示这所大学适合我。”池天补充说,“所以我叮嘱学生,课题必须做到底,论文非顶刊不发。”

iMAP 研发过程可谓“山高路远坑深”,但审稿过程却相当顺利。今年 2 月 15 日投稿,3 月 10 日得到反馈,3 月底补完实验,5 月 12 日论文就被“原则上接收”,6 月 21 日被正式接收。从论文



iMAP 原理

受访者供图

“原则上接收”到正式接收这一个多月里,团队在期刊编辑的要求下,反复修改打磨论文,力图清晰展现 iMAP 革命性的一面。

## 要“坐得起冷板凳”

“静待花开终有时,不要去羡慕别人取得的成果,相信每一朵花开的背后都是你提前埋好了种子。”刘波这样分享他的科研感悟。

在充满挑战的科研生活中,荆征宇对自己的博士生涯做了一个总结。“我不仅学习了如何去解决一个问题,还发现科研本身就是一件非常有趣的事。虽然其过程总是伴随许多失败和挫折,但保持激情和投入足量的时间后,总会有所收获。”

而对博士生张校铭来说,实验的过程比结果更重要,“解决难题、不断简化流程、建立起一套新的体系……整个过程中我感受到自己能力的提升,这是我一直追求的。”

“宝剑锋从磨砺出,梅花香自苦寒来。”陈玉鑫非常怀念团队众志成城攻克难题的那段时光——池天老师富有冒险精神和探索精神,研究团队不畏艰难、通力合作,最终促成了 iMAP 的诞生。

“做得了钢铁侠,坐得起冷板凳。”池天引用上海科技大学校长江绵恒对该校首届研究生的新生寄语,“一剑八年,证明我们‘坐得起冷板凳’。上海科技大学有优良的双创基因,我们因此也‘做得了钢铁侠’,剑击病魔,造福人类。”

相关论文信息:<https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.06.039>