

## 基因编辑工具的“关键飞跃”

# 科学家成功修改活小鼠肠道细菌基因

**本报讯** 科学家设计了一种基因编辑工具，可以改变活小鼠肠道微生物组中的细菌。相关研究成果近日发表于《自然》。

该工具是一种碱基编辑器，可以修改小鼠肠道内一个大肠杆菌菌落 90% 以上的靶基因。“我们一直梦想能够做到这一点。”法国巴黎生物技术公司 Eligo Bioscience 的联合创始人、合成生物学家 Xavier Duportet 说。

此前，几个研究团队已经使用 CRISPR-Cas 编辑工具杀死了小鼠肠道中的有害细菌。但 Duportet 和同事想在不杀死细菌的前提下，编辑肠道微生物组中的细菌。

为此，他们使用碱基编辑器，在不破坏 DNA 双链的情况下，将一个核苷酸碱基与另一个碱基交换——例如，将一



对小鼠体内的肠道细菌进行基因编辑具有挑战性。图片来源：Robert F. Bukaty

个 A 转化为一个 G。但到目前为止，碱基编辑器还不能对目标细菌群体进行足够有效的修改。

为了克服这些障碍，研究团队设计了一种运载工具，后者使用噬菌体——一种能够感染细菌的病毒来定位在肠道环境中表达的几种大肠杆菌受体。该运载工具携带了一个针对特定大肠杆菌基

因的碱基编辑器。同时，研究人员还改进了该系统，以防止它传递的遗传物质在进入细菌内部后复制和传播。

接下来，研究团队将这种碱基编辑器植入小鼠体内，并用它将产生  $\beta$ -内酰胺酶的大肠杆菌基因中的 A 转化为 G， $\beta$ -内酰胺酶会促使细菌对几种抗生素产生耐药性。在

小鼠接受处理约 8 小时后，大约 93% 的目标细菌已经得到了编辑。

研究人员随后调整了碱基编辑器，使其能够修改大肠杆菌基因，最终产生一种被认为在几种神经退行性疾病和自身免疫性疾病中起作用的蛋白质。在小鼠接受治疗 3 周后，经过编辑的细菌比例约为 70%。在实验室中，研

究人员还可以使用该工具编辑引起肺炎感染的大肠杆菌和肺炎克雷伯菌菌株。这表明该编辑系统可以适应不同的细菌菌株和物种。

德国亥姆霍兹 RNA 感染研究所化学工程师 Chase Beisel 表示，这种碱基编辑系统代表了开发工具方面的“关键飞跃”，能够直接编辑肠道内的细菌。他补充说，这项研究“开启了编辑微生物以对抗疾病的可能性，同时防止了基因工程 DNA 的扩散”。

Duportet 和同事下一步计划开发患有微生物组驱动疾病的小鼠模型，以测量特定的基因编辑是否对其健康有益。

(文乐乐)

相关论文信息：

<https://doi.org/10.1038/s41586-024-07681-w>

## 英国发布

# 首个干细胞培育人类胚胎模型研究指南

**本报讯** 近日，英国剑桥大学研究人员领导的一个工作组发布了一份指南，提出英国应成立专门委员会，监督所有使用干细胞培育的胚胎模型的研究。这是英国首个此类研究指南。

据《科学》报道，该指南旨在消除长期存在的伦理和法律上的模糊性。由于这些模糊性，科学家不确定其工作的界限。基于干细胞的胚胎模型与人类胚胎有相似之处，前者往往用于研究早期发育过程。

“科学家、伦理学家和律师从未就使用这些胚胎模型达成道德共识。”未参与这份指南编写工作的英国伦敦大学学院生物伦理学家 Sarah Edwards 表示。

研究早期人类发育的科学家过去依赖于接受体外受精的患者捐赠的人类胚胎。但这些胚胎很难获得，而且根据相关法律，研究者在体外培养人类胚胎的时间不得超过 14 天（自受精之日起计算）。

因此，近年来出现了一种替代

方案——开发由人类干细胞培育的类胚胎生物结构。这些模型在实验室中创建，可以从单个细胞系中大量生成。它们可用于研究 14 天后的发育过程，因为它们是生物模型，而不是真正的人类胚胎。

尽管如此，基于干细胞的胚胎模型仍带来了重要的伦理问题。例如，目前尚不清楚它们是否最终能发育成可存活的生物体。国际干细胞研究学会 (ISSCR) 于 2021 年发布了胚胎研究指南，其中包括一项建议，即各国应该对某些类型的胚胎模型的工作进行专门监督。然而，英国还没有相应的举措。

新的指南是研究人员、律师、社会学家、生物伦理学家、ISSCR 等团体代表和公众进行两年多协商的结果。工作组的主要建议之一是成立一个监督委员会，审查使用干细胞培育的胚胎模型的每个研究项目。委员会由科学家、立法者、社会学家和生物伦理学家组成，他们应该对一项研究的道德、社会和伦理影响进行充分考

量后，再决定是否予以批准。

这份指南对研究人员在实验室开发胚胎模型的时间没有“一刀切”，这与 ISSCR 2021 年的指导方针是一致的。指南指出，不同的胚胎模型代表不同的发育阶段，它们的发育速度也不同，因此固定的时间限制是不切实际的。但指南规定，胚胎模型永远不应该被允许发育成一个可存活的生物体，也不应该被转移到人类或动物的子宫里。

该指南还敦促科学家通过透明研究和结果分享来建立公众信任。未参与该工作的英国弗朗西斯·克里克研究所干细胞生物学家 Paola Bonfanti 对此表示赞同。“关于在研究中使用干细胞和胚状体的争议仍然存在。”她说，“我们可以模拟胚胎，并不意味着我们可以在培养皿中重造人类。科学家向公众有效地传达这一观点至关重要。”

考虑到使用胚胎模型的研究发展迅速，该工作组表示，指南将定期更新。

(文乐乐)

**据新华社电** 一个澳大利亚研究团队日前报告说，他们发现一种常见细菌能在呼吸道感染期间“关闭”人体免疫系统，从而导致持续性感染。

流感嗜血杆菌是一种常见的人类呼吸道感染病原体，感染这种细菌后，有呼吸道基础疾病者以及老年人等脆弱群体的症状会持续恶化。为研究流感嗜血杆菌的致病机制，澳大利亚昆士兰大学学者领衔的研究团队在实验室培养出鼻黏膜上皮细胞，然后监测其“感染”流感嗜血杆菌 14 天内的相关变化。

结果发现，随着时间的推移，炎症分子的产生非常有限。而通常情况下，人类细胞感染细菌数小时内就会产生炎症分子。炎症是一系列复杂的免疫反应，对保护和修复身体组织至关重要。

随后，研究人员又将活流感嗜血杆菌和死流感嗜血杆菌应用到实验中。结果显示，死流感嗜血杆菌导致炎症分子快速产生，而活流感嗜血杆菌则阻止这种情况的发生。这表明活流感嗜血杆菌减轻人体的免疫反应。

研究人员表示，流感嗜血杆菌能在人体呼吸组织中诱导一种耐受状态，这就相当于它与免疫系统“交谈”，使免疫系统相信它没有威胁。这一发现将有助于开发新疗法，通过帮助免疫系统识别和杀死流感嗜血杆菌来预防相关感染。研究论文发表在美国《科学公共图书馆-病原体》杂志上。

(冯玉婧)

流感嗜血杆菌可「关闭」免疫系统