

科技点亮生活 创新改变未来



图 IC

科创新势力

致力攻克由基因突变引起的人类疾病,他们选择在张江创业——

# 化刀为笔 助基因编辑 乘风破浪



面对数万种无解的疑难疾病,被誉为“上帝手术刀”的基因编辑技术,令人期待。位于上海张江的正序生物,几位年轻中国科学家正致力于将基因编辑“化刀为笔”,无需剪断DNA链,直接修改错误遗传信息,并借助创业的洪流让前沿的基因编辑技术尽快走近各种遗传病和肿瘤治疗。

## 四位科学家 携手共创业

如何精准、高效地对基因组进行修饰是生命科学领域研究的重要目标。2020年诺贝尔化学奖授予法国女科学家埃玛纽埃勒·卡彭蒂耶和美国女科学家珍妮弗·安妮德纳,正是因为他们发明了CRISPR/Cas9基因编辑工具。它类似一把标准的“基因剪刀”,使科学家极其精确地改变动物、植物、微生物的DNA。不过,越来越多的研究发现,这把“剪刀”引发的DNA修复很难实现高效稳定的单碱基突变,且DNA双链断裂会引发细胞凋亡和染色体大片段丢失等不可避免的副作用,在临床治疗领域的安全性受到越来越多的关注。

“做博士后时,我研究的是DNA损伤修复。回国开展独立研究工作后,我们从分子机理入手,希望对新型的编辑工具进行开发和优化。恰好,一种新的基因编辑技术Base Editor出现了,我开始了碱基编辑领域的研究。”正序生物的创始人之一陈佳教授,2014年从美国国立卫生研究院博士后回国后,与实验室团队和合作伙伴共同努力,开发出了5大系列、近20种碱基编辑器,包括最新的变形式碱基编辑器。

碱基基因编辑技术,是针对某些单一的碱基错误(即点突变),而不会在DNA中造成双链断裂,可以对DNA进行精确的碱基修复。相较于现有其他基因编辑技术,碱基基因编辑技术犹如“化笔为刀”,有望实现更高的编辑效率和更好的安全性。2019年底,作为“新型碱基编辑治疗遗传性疾病”的项目负责人,陈佳参加了上海科技大学第二届创新创业大赛,点燃了从科研到产品的星星之火。

次年,正值国内生命科学掀起一波新浪潮,作为上海科技大学生命科学与技术学院基因编辑中心主任、研究员,陈佳与一直以来的三位科研合作伙伴,中科院杨力教授、武汉大

学殷昊教授和上海科技大学杨贝教授,联合创立了正序生物。这是一家以新型基因编辑系统“碱基编辑”为基础,开发新型精准基因药物和疗法的科技企业。注重技术创新和研发,攻克由基因突变引起的人类疾病是他们的主要目标;致力成为具有国际竞争力和影响力的企业,也成为四位科学家的共识。

## 创新好生态 安心做研究

企业发展,离不开技术、人才、资本、政策等关键要素。刚刚入选首届“张江百位杰出人才”的陈佳说起自己在职创业的经历时坦言,基因编辑作为一项非常具有转化潜力的科研项目,他在有了科研成果并想进一步成果转化时,就想到了张江。“这里与美国波士顿很像,拥有非常好的技术转化生态。”

张江汇聚了最前沿的生物医药技术、创新型人才、全国乃至国际资本的关注,以及在政策和监管上持续突破与创新。在陈佳看来,这些都为企业的发展提供了良好的产业创新生态。“张江与全球知名的生物医药聚集地有很多的共通点,我们周围有很多药企、投资机构、孵化器,可以很顺利地把实验室里的顶尖科研成果转化为产品。”

作为科学家创业者,陈佳觉得身处良好的创新创业生态中,自己可以更安心地做研究。例如,因为是国内碱基编辑公司,完全没有可借鉴的案例,而企业发展必需的中试空间至少要3000㎡,还要符合药物生产的GMP标准。最终,在张江集团的帮助下,正序生物的中试平台落地张江细胞产业园。

目前,正序生物完成了4000万元天使轮融资以及由礼来亚洲基金和博裕投资共同领投的近3亿元A轮融资,已与上海科技大学签署总金额逾1.7亿元的专利组合全球独占许可协议。 本报记者 马亚宁



## 创新,需要更多思想碰撞

张炯强

200美元一张票,不是一场明星演唱会,也不是篮球、棒球比赛贵宾席,竟是一场学术报告会。这是发生在斯坦福大学的故事。这所大学化学系一年举办一次“威廉姆·约翰逊”学术讲座,只有诺贝尔奖获得者才有资格作会议发言,交流自己对本学科的最新研究,并预测本学科的发展动向。于是,不仅一票难求,且价格不菲。

一名中国教授就钱学森之问——“中国大学为何难出大师”撰文披露了这一案例,并介绍道,斯坦福建校120年间,获得诺贝尔奖人数达30余人,创新能力为全球之最,在这里,拥有了科技创新的“圣殿”硅谷。近期文章在网络转发,再次引发中国大学如何构建创新体系的思考。

大学是知识、人才的聚焦地,是一个国家、一座城市科技创新的源泉。中国目前的名牌大学,缺的不是人力财力。那么,欲构建创新体系,激发创新活力,缺少什么呢?

一所优秀的大学,课程开设不见得与普通大学有多大区别,最大的区别就在学术讲座的层次上。斯坦福大学的每个系科都有自己的系列讲座,不仅质量高,而且频度也密。到这些

大学学习,如果只知道学习课程而不听讲座的话,就失去获取这些名校最宝贵教育财富的机会。反观国内高校,学术报告不少,但学生似乎更在乎课堂,更在乎成绩。

这些年,国内名校如清华、北大等,图书馆永远“爆满”,学生学习热情高涨,但是,我们高校里的咖啡店,仍然冷清。而在国际知名大学,总能看到学生三五成群一组,喝咖啡一起讨论学术早已成为风尚。创新源于思想交流与碰撞,如果一所高校的学子总是独处,无益于创新氛围的形成。一个大学不同学科的人能不能发现共同的兴趣,然后为了共同的兴趣而走到一起,是衡量这所大学的人们的眼光和胸怀的可靠风向标,也是这所大学能不能成为世界一流的重要标志。

诚然,中国一流大学要具有中国特色,不必照抄其他国家。但有些共性仍是值得借鉴的。我们要培养的学生至少有一部分是这样的:没有太多的功利性,在学术最前沿思考问题,专一执着,只想科研一件事。

期待未来我们的名校课堂是这样的:教师上课,不是照本宣科,而是由学生自由提问,甚至反驳教师。我们名校的食堂则是这样的:不是人人刷手机看八卦,而是将手机扔在一边,大家热烈交流探讨,怎么去改造宇宙、改变世界。

## 华理团队研发马来酸博格列汀有望成国产首个长效抗糖药物

作为药物研究的源头创新技术,药物靶标的发现和识别对创新药物研发具有决定作用。但是,通过传统的实验筛选来进行药物靶标识别,效率较低、进展缓慢。

华东理工大学药学院李洪林老师团队以及中科院上海药物所李佳老师团队和蒋华良老师团队所做的“药物潜在作用靶标预测和发现方法”研究,以信息技术来支撑药物新靶标的发现。他们基于该方法合作研发的马来酸博格列汀有望成为中国首个自主知识产权的长效抗糖候选新药。

在中国,有超过1.1亿的成人患有II-型糖尿病,迫切需要临床发现长效抗糖的药物来改善患者的依从性。二肽基肽酶IV(DPP-4)抑制剂是国际上近10年发展起来的新型口服降糖药。令人遗憾的是,我国目前还没有具有自主知识产权的、同类的长效抗糖药物被批准上市。

天然产物具有结构多样性丰富、类药性好等优势,是创新药物、药物候选结构和药物先导结构的重要来源。在与第二军医大学张卫东老师团队共

同发现天然产物——异瑞香新素对DPP-4表现出中等强度的抑制活性后,华理团队以此为起点,再经药物设计,最初仅设计了1个化合物,就将其抑制活性提高了近万倍,获得了代表性化合物HL-011。

后续研究也令人惊喜——他们针对这一类骨架新颖的小分子DPP-4抑制剂,仅仅设计合成了7个化合物,就发现了每周服药一次即可长效抗糖尿病的候选药物马来酸博格列汀(HL-012),在长期降糖效果方面,其部分指标优于仅在日本上市的曲格列汀和奥格列汀。该成果于2020年10月29日获得国家药品监督管理局批准进入药物临床试验,目前临床I期研究即将完成。这也是首个由华东理工大学研究团队自主设计并进入临床的、具有中国自主知识产权的1类新药。

课题组基于药物结合位点信息,建立了世界上最大的基于结构的药物靶标数据库PDTD和药效团数据库PharmTargetDB,药物靶标数量达到5万多个,已成为药物靶标预测和发现的新策略。 本报记者 张炯强



## 口罩消毒残留物会致癌,用前要抖一抖?

**流言:**口罩消毒残留物“环氧乙烷”是一类致癌物质,打开包装后要把口罩在空气中甩一甩,让环氧乙烷数值大幅下降,否则会致癌。

**真相:**环氧乙烷是一种有机化合物,它确实是一种有毒的致癌物,可以用来制作杀菌剂,被广泛地应用于洗涤、制药、印染等行业。

市面上能够购买到的医用外科口罩、N95口罩大部分是通过环氧乙烷消毒蒸汽熏蒸消毒。口罩制作厂家

会在消毒过后,待环氧乙烷挥发后,再进行包装。此外,还会对残留的环氧乙烷进行检测,口罩必须符合国家标准,也就是小于10μg/g才能出厂。

一个口罩,从包装好到送到消费者手里,至少要经历一个月时间,而环氧乙烷易挥发,出厂时已符合国家标准了,再加上这么长时间挥发,存在残留并且危害健康的可能性真的“微乎其微”。切记购买口罩一定要选购正规企业生产的产品。 本报记者 邵阳