
照照红光就能减肥降血糖？光控基因技术安全吗？

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/30681.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

照照红光就能减肥降血糖？光控基因技术安全吗？

。研究团队在AAV载体中还加入了生产胰岛素和减肥治疗蛋白（TSLP）的基因，让目标细胞能在光控开关的控制下生产这两种药物蛋白。研究结果发现，拥有这些“改造”细胞的疾病模型小鼠（糖尿病、肥胖），在通过照射红光之后，血糖水平降低，体重得到控制。

我们的身体就像一个巨大的“工厂”，细胞在其中忙碌地工作。基因就像是工厂里的“操作手册”，告诉细胞该做什么。随着基因技术的发展，人们已经能够在一定程度上“改写”基因，让细胞制造特定的产物，实现治疗等目的。

有时，我们希望细胞在特定的时候做特定的工作，这就需要一个远程控制系统。光照变化是地球上的生物共同面临的环境，对生命节律等活动有着重要的影响。科学家们发现，光线能够调节一些生物的基因表达，这成了构造基因“遥控器”的灵感。近日，有研究团队开发了新一代红光调控转基因表达控制系统，能够通过红光照射，控制小鼠体内经过基因改造的细胞按需生产胰岛素、抗肥胖药物蛋白，实现减肥、降血糖的目的。

这项研究于2024年11月27日发表在《自然-通讯》（Nature Communications）上，作者是华东师范大学生命科学学院、上海市调控生物学重点实验室、医学合成生物研究中心研究员叶海峰团队。

先前有文章报道耐辐射奇球菌的光敏蛋白DrBphP在红光的照射下，能与纳米抗体LDB3相互作用；而当照射远红光时，这两种蛋白则会分离。基于此，该研究团队将来源于拟南芥、构巢曲霉的光敏蛋白N端结构分别与DrBphP的光敏核心区进行理性组合，生成了嵌合光敏蛋白FnBphP和PnBphP，这两个新生成的蛋白在红光照射后与LDB3结合得更加稳定，再经过基因线路组装开发了REDLIP基因光控系统。

有了光控“开关”，还要想办法将它“安装”到目标细胞中。研究人员们通过一种基因治疗载体（AAV，腺相关病毒）将光控系统基因递送到小鼠的肌肉和肝脏组织，“指挥”它们自行生产出光控“开关”并安装到自己身上。

肌细胞和肝脏细胞本身并不能生产出胰岛素等治疗物质。研究团队在AAV载体中还加入了生产胰岛素和减肥治疗蛋白（TSLP）的基因，让目标细胞能在光控开关的控制下生产这两种药物蛋白。研究结果发现，拥有这些“改造”细胞的疾病模型小鼠（糖尿病、肥胖），在通过照射红光之后，血糖水平降低，体重得到控制。

自然光中也包含红光，可能在不需要治疗的时候激活这些光控细胞。为了解决这个问题，研究团队还开发了一种LED贴片，将这些改造的细胞（如肌肉组织处）遮盖住，只在需要治疗的时候通过智能手机APP开启红光。实验表明每3天只需要光照半个小时即可实现显著体重下降，达到光照减肥的效果。



研究团队开发了一种通过手机APP控制的LED贴片来治疗经过基因“改造”的小鼠。受访者供图

？

这种治疗方式有什么优势？通过基因工程改造细胞安全吗？用在人体上还要克服哪些困难？为了回答这些问题，澎湃新闻采访了该研究通讯作者、华东师范大学生命科学学院副院长、研究员叶海峰。

【对话】

澎湃新闻：光遗传学是什么？相比其它基因调控手段，光调控有什么特点？该研究为什么使用红光？自然界中的光照会影响该系统的表达吗？

叶海峰（研究通讯作者、华东师范大学生命科学学院副院长、研究员）：光遗传学是一种将光学和遗传学技术相结合的新兴学科，简单来说，就是通过在特定的细胞或组织中表达光敏蛋白，使

得细胞或组织在特定光照条件下发生响应，从而能够在光照下控制其生物学活动。

相比其它基因调控手段，光调控的特点包括非侵入性、远程无痕、空间特异性、可调节性强等。

红光具有较高的生物相容性和组织穿透性，能够照射到深层次的器官，比如肝脏组织。自然界中的光是混合光，各个波长的光都存在，我们的实验表明会有一些的干扰。为了解决这个问题，我们开发了一种智能手机控制的LED贴片，它能够很好地解决自然光干扰的问题。

澎湃科技：REDLIP调控系统的本质是什么？研究者是如何对其改造以获得期望的功能的？所有这些基因组的功能都已知且唯一吗？会不会存在意料之外的后果？

叶海峰：它的本质是：我们将来源不同物种的光敏蛋白进行杂交组合，生成一类嵌合光敏蛋白，使其在红光照射后能够与伴侣蛋白LDB3结合的更加稳定，然后经过人工基因线路设计，实现基因调控的目的。

我们在2021年开发了基于拟南芥PhyA的超灵敏红光系统（REDMAP），当时就好奇为什么PhyA与伴侣蛋白结合得这么灵敏，后续我们查阅相关文献，发现相较于来源于细菌的光敏蛋白，真菌（FphA）和植物（PhyA）的光敏蛋白在N端多了一段NTE序列，有研究表明，NTE结构能够维持光敏蛋白在660 nm光照后的构象（Pfr状态）状态，减缓其暗回复，于是我们就将其他物种的NTE结构嫁接到细菌光敏蛋白DrBphP的N端，经过测试，发现确实能够起到减缓其暗回复的效果，换个说法就是提高了光照灵敏度。

这些组件的基本模块功能大都是已知的，但是需要人工理性设计改造并重新拼接组装后才能实现新的生物功能。比如我们用到的光敏蛋白DrBphP，它本身是一种细菌蛋白激酶，在这里我们对其C端的激酶模块进行了删除，但不会影响其响应光的性能，此外来源的酵母的GAL4，它本身既可以结合DNA特定序列还能招募RNA聚合酶，在这里我们仅仅使用了它结合DNA的模块。

澎湃科技：研究使用AAV基因治疗载体将该系统递送到小鼠的肌肉和肝脏组织。能否解释一下这个载体的原理？它是如何使目标细胞生产出胰岛素和减肥治疗蛋白的？

叶海峰：AAV是一种常用的基因治疗载体，根据血清型的不同，能够将外源基因递送到特定的靶细胞或组织中。在这里我们选择的组织是肌肉和肝脏，这两个组织在机体内分裂增殖慢，能够很好地作为“药物仓库”。我们选择8型或者9型AAV，利用REDLIP模块紧凑的特点，将其包装成两个AAV载体，然后感染这两个组织，当需要药物释放时，只需要照射红光，就可以启动胰岛素或者抗肥胖蛋白的表达。

澎湃科技：可否将这个过程理解为“被一种人工感光病毒感染了”？它改变了小鼠本身的基因吗？这种变化能持续多久，会不会影响到其它细胞，会不会遗传？

叶海峰：AAV基因治疗不是感染。它通过将目的基因导入细胞实现。有效时间因AAV载体血清型、组织类型、免疫反应和基因特性等因素而异，从数周、数月数年到数年不等。一般情况下，AAV很少整合进细胞基因组，通常不会遗传，在正常组织内主要对转导的细胞起作用，对其他细胞影响较小。因为AAV不会像慢病毒那样将基因整合到细胞基因组中，因此它不会遗传。

澎湃科技：既然基因治疗有从底层修复的能力，为什么不直接修复代谢疾病相关的基因？感光调控是否多此一举？

叶海峰：这有两个方面的原因。首先，基因治疗虽然能够从底层修复，但是这也存在脱靶的风险，比如基因编辑技术；其次，有些基因必须需要精准的调控，过多的话副作用严重，过少的话起不到疗效，比如很典型的胰岛素或者其它激素类细胞因子等。

澎湃新闻：这种技术若要使用在人体上，是否已经成熟？还有哪些需要解决的问题？安全性上有哪些可能的挑战？

叶海峰：目前光遗传学在人体上的应用仍处于探索阶段，尽管其在小动物模型中表现出巨大的潜力，但要实现对人体安全、高效应用，还需要解决一系列技术、临床和安全性挑战。这些挑战包括基因递送的效率与精准性、光源的深度传递以及免疫反应等方面。

有个令人鼓舞的案例是在2021年，瑞士巴塞尔大学与美国匹兹堡大学团队合作在Nature Medicine上宣布，他们通过光遗传学技术，首次成功恢复了一位盲人的部分视力，这一消息标志着光遗传开始走进临床研究。此外在特定的场景下，比如糖尿病、甲状腺疾病以及与月经周期相关的激素失衡等，光控基因治疗策略也展现出很大的可能性，有望加速基因治疗和细胞治疗从基础研究向生物医学转化研究的进展。

作者：季敬杰 来源：澎湃新闻

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发