

定量合成生物学全国重点实验室研究员甘海云:

五年磨一剑,攻坚肿瘤“隐秘推手”

国际学术期刊《细胞》在线发表中国科学院深圳先进技术研究院(简称“深圳先进院”)定量合成生物学全国重点实验室甘海云团队的研究成果。该团队首次阐明染色体外DNA(extra chromosomal DNA,以下简称ecDNA)在肿瘤细胞中依赖替代性非同源末端连接(alternative Non-Homologous End Joining, alt-NHEJ)通路实现稳定维持的机制,为30%至50%携带ecDNA的恶性肿瘤治疗提供新方向。深圳先进院合成所研究员甘海云表示:“这篇论文准备了5年。科研是逐渐积累的过程,遇到困难是常态。”这是甘海云自2019年入职深圳先进院以来,带领团队以“干湿实验结合”模式,在表观遗传与肿瘤调控领域取得的重要突破。

从自学编程到跨学科研究

在深圳合成生物研究重大科技基础设施14楼,一幅春联色彩鲜艳,其内容让人忍俊不禁:“横向纵向都拿下,正刊子刊连着发”,横批“成果丰硕”。

而在不远处的办公室内,除了办公设备,也摆放着各类好玩的东西,比如沙发上放着一台打开盒子的无人机,透露出甘海云广泛的生活热情和好奇心、探索欲——甘海云的求学、科研经历也印证了这一点。

甘海云的科研生涯始于东北农业大学的生物科学理科基地班,基地班“本硕博连读”的培养模式,让对科研抱有浓厚兴趣的他坚定了深造方向。

本科到硕士阶段,在开展微生物实验时,甘海云发现,传统手动分析基因表达数据不仅耗时,还易出现误差。“当时国内生物信息还处于很粗糙的阶段,我就在

想能不能用计算机编程来解决这个问题。”带着这一想法,他利用课余时间自学编程工具,尝试编写数据处理脚本来提高分析效率减少误差。这段经历让他逐渐形成“生物+计算机”的研究思路。

博士阶段,甘海云进入中国科学院动物研究所主攻发育生物学方向,师从生物信息领域学者韩春生。当时实验室成员既要做生物实验,还要会生物信息分析,甘海云的时间也随之分为两半。为了精细胞蛋白质质谱相关研究,他常前往相邻的中国科学院生物物理研究所寻求合作。

“不过,研究进展并不如预期顺利。”甘海云回忆说,当时实验仪器偶尔会出现故障,为了完成实验工作,他还在实验室睡过几晚。经过持续一段时间的努力,甘海云成功建立了精细胞的基因

检测和蛋白质质谱分析功能。

2012年,甘海云赴美进入著名分子生物学家、梅奥临床医学院张志国教授实验室从事博士后研究。当时,张志国团队的研究从传统的生化实验开始向高通量发展。初到实验室时,甘海云是唯一掌握生物信息学技能的成员,需统筹所有实验数据的分析与总结,并每周汇报最新的实验进展数据。

“最初半年压力很大,要快速熟悉表观遗传新方向,导师还会让我复现之前别人分析过的数据,确认结果的一致性。”经过半年磨合,甘海云逐渐赢得导师信任,也在这一过程中养成严谨的科研习惯。此后,他在组蛋白遗传与DNA复制耦合机制研究中取得进展,相关成果以共同第一作者身份发表于《科学》。

五年攻坚ecDNA难题,填补理论空白

2019年,甘海云加入深圳先进院,将研究方向聚焦于表观遗传学在肿瘤中的应用研究,其中ecDNA是核心研究对象。

ecDNA于1965年首次被观察到,是存在于癌细胞中的独立于染色体的大型环状DNA分子,其在调控基因表达和维护基因组稳定性方面具有重要作用。彼时,ecDNA已被发现存在于30%至50%的恶性肿瘤中,与肿瘤侵袭性、耐药性相关,但它的复制与维持机制尚未明确,且缺乏标准化的对照细胞模型。

为解决这一问题,团队一方面探索用CRISPR-Cas9技术将染色体上的特定DNA片段剪切环化,复刻天然ecDNA;另一

方面在体外合成与临床患者样本接近的人工ecDNA分子,再导入细胞内。

“我们建立了三组对照实验,对比正常细胞与携带ecDNA的细胞、正常染色体DNA与被剪切成ecDNA的同款DNA、肿瘤细胞与携带ecDNA的肿瘤细胞,像排查线索一样分析ecDNA的复制规律。”

团队通过分析,发现携带ecDNA的细胞对DNA损伤应答关键因子的抑制剂更敏感,这些抑制剂能降低ecDNA含量、杀伤相关肿瘤细胞。进一步研究显示,ecDNA因高复制、高转录特性易发生DNA双链断裂,且依赖alt-NHEJ通路修复以维持环状

结构。

“我们花费近五年的时间构建ecDNA细胞系,确定其在肿瘤中的维持机制,筛选ecDNA维持的相关蛋白,惊喜地发现了这种ecDNA与DNA修复之间的微妙关系,进一步加深了我们对ecDNA的认知,也填补了目前针对ecDNA作为临床药物的理论空白。”甘海云表示。

这一发现后来发表于《细胞》,甘海云是论文唯一通讯作者。

截至2025年,甘海云带领团队在《细胞》《科学》等期刊发表多篇成果,累计引用次数超4000次,并主持了相关国家级项目。

聚焦学科交叉,探索肿瘤潜在靶点

加入深圳先进院后,甘海云与家人逐步在深圳扎根。他平时大部分时间都扑在实验室,在闲暇时也喜欢跟朋友、同事打打羽毛球。稳定的生活,让甘海云对自己的科研方向更为笃定。

谈及表观遗传领域的发展态势,甘海云表示,目前该领域正与合成生物学、系统生物学深度融合。“表观研究已经火了几十年,现在更多结合肿瘤、免疫等方向,还有一些临床药物在针对表观机制研发。我们之前关注表观的生化反应,比如修饰如何产生、去除,现在更想弄清它的直接生物学功能,比如在细胞分裂、分化时的作用。”

对于未来计划,甘海云提到,

将进一步研究alt-NHEJ通路相关靶点,“alt-NHEJ有许多靶点可以研究,我们需要确认哪些靶点效果最好,以及是否需要与其他药物联合使用。有些针对相关通路的药物已经在临床应用,后续可以观察药物对携带ecDNA的肿瘤是否有更好效果。”

同时,团队还在探索合成表观重构技术,尝试选择“干净”的底盘细胞,逐步导入高等生物的表观系统,以解析表观调控机制。

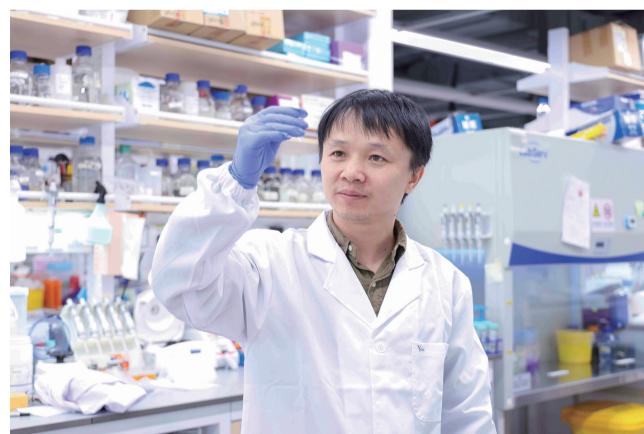
在甘海云看来,深圳先进院为科研提供了良好的交叉创新环境,“我们来这里之前就确定了研究方向,之后利用合成生物学的手段推进,深圳先进院的定量合成生物学平台能快速整合资源,

比如,我们的ecDNA研究就联动了生物信息学、细胞生物学、肿瘤学等多个团队。”

深圳合成生物学发展迅速,让甘海云感叹:“我2019年回来时,相关领域的科研人员还很少,现在队伍已经壮大了很多,不过要实现产业化、得到市场验证,还需要一段时间。”

在甘海云看来,科研需要脚踏实地打好基础,生物学知识、逻辑思维能力都很重要,而且要选择自己感兴趣的方向。

“科研是逐渐积累的过程。科研日常工作主要与无法看清的事物交流。遇到困难是常态,只要不断假设、分析和思考,慢慢就能解决问题。”甘海云称。



本报记者 刘肖勇
通讯员 刁雯蕙
本文图片由通讯员提供