

克隆猴团队：十年坚守，永不言弃

本报首席记者 许琦敏

在几年后,风景秀丽的松江将可能迎来一大群“猴居民”。就像《西游记》中孙悟空一把毫毛变出来的许多小猴子那样,它们中的很多个体会具有完全相同的遗传物质。它们有一个特别的名字:体细胞克隆猴。科学家希望将它们发展成为脑科学、新药研发的重要实验工具——非人灵长类模式动物。由此,人类生命科学研究将进入崭新的“非人灵长类模式动物时代”。

标志这一时代开启的,是今年 1 月 25 日登上国际著名学术期刊《细胞》杂志封面的世界首批体细胞克隆猴“中中”和“华华”。由于体细胞克隆猴具有一致的遗传背景,可以使科研结果更加可信,并大大减少实验动物的用量。据估计,配合基因编辑技术,这一突破可能让新药研发的临床试验周期大大缩短。

就在登上《细胞》杂志半年之后,中国科学院脑科学与智能技术卓越创新中心与松江区政府签订合作协议,共同创建 G60 脑智科创基地,以非人灵长类模型研发平台为基础,建立脑科学与类脑智能新技术研发平台,脑疾病诊断、药物检测与干预手段产业化平台。

一小时可以测定十种脑功能指标的检测工具集、可以放入大脑的柔性电极、戴在头上即可干预改善睡眠的非侵入头环……未来,这里诞生各种脑智科技产品,将给我们的生活带来意想不到的改变。

或许二三十年后,人们再回望这段历史的起点,会记得在苏州小岛上坚守了十年的这支科研团队,是他们突破了世界上体细胞克隆非人灵长类动物的技术瓶颈,在哺乳动物体细胞克隆史上竖起了又一座里程碑。



保育员带“中中”“华华”(右边两只)外出晒太阳。

(均中国科学院神经科学研究所供图)

敢执牛耳者孙强

出苏州古城西南 40 多公里,或许今后导游在介绍这里时,会提到这样一句话:“这里是世界上首批体细胞克隆猴的诞生地。”

父精母卵,是大家熟知的哺乳动物生殖方式:精子和卵子各携带一半遗传物质,相互结合在一起,形成受精卵并发育成一个新的个体。但体细胞克隆却用“狸猫换太子”的手法,将一个体细胞里的染色体(即 DNA)替换掉卵细胞中的 DNA,再让这个卵细胞用体细胞里的 DNA 完成新个体的孕育。

1997 年,多莉羊的诞生宣告了人类首次成功用体细胞克隆出了哺乳动物。此后,牛、鼠、猪、狗、兔等都被成功克隆。其中实验小鼠是生命科学研究与新药研发最重要模式动物之一,为科学家发现生命奥秘、帮助人类研发新药,立下赫赫功勋。

然而,生命科学发展到 21 世纪,生命科学家,尤其是神经科学家,开始向动物界最神秘、最复杂的器官——灵长类动物的大脑,发起了挑战。因为科学家发现,那些给人类生活质量带来巨大威胁、给社会带来沉重负担的自闭症、阿尔茨海默症、帕金森病等很多精神类、退行性疾病,起病根源多与大脑有关。如果想要研究清楚这些疾病的发病机理,找到合适的预防治疗办法,就必须对大脑进

行更深入的研究。

斑马鱼、果蝇、小鼠,甚至猪、羊、狗的大脑,都无法与灵长类大脑的复杂程度相比,科学家必须在人类的“近亲”——非人灵长类动物中,找到合适的实验模式动物。

这个问题在世界著名神经科学家、中国科学院神经科学研究所所长蒲慕明的脑海中已经盘桓了许久。“这是世界神经科学界共同遭遇的瓶颈,谁能率先突破,就相当于执到了未来神经科学发展的牛耳。”他在很多场合不止一次提到,这将是神经科学走到世界最前沿的一个历史机遇。

这是世界级的历史机遇,却也是世界级的历史难题。

“基因一致性”是实验模式动物最重要的一个条件,但这点在猴子、猩猩等“人类近亲”中实现起来异常困难。有没有别的办法?有!那就是体细胞克隆。因为它可以在体外对细胞进行精准而复杂的基因编辑,并且可以非常容易地复制出一堆具有一模一样基因编码的细胞。这些细胞如果可以长成一只只小猴子,那就是科学家心目中理想的非人灵长类模式动物了!

然而,非人灵长类动物的体细胞克

隆却仿佛是一道难以逾越的障碍,阻止人类解开大脑——这个“上帝的杰作”的奥秘。

本世纪初,美国匹兹堡大学的科研人员,在《科学》上发文,声称用体细胞克隆非人灵长类动物的理想是不可能实现的。当时,俄勒冈大学教授米塔利波夫撰文指出,科学家更应该从人迹罕至的科学道路上发现不寻常的风景。但在 2011 年,他在尝试了 15000 枚猴卵细胞后失败了:他制备的克隆猴在怀孕 81 天后流产。但这已是科学家取得的最好成绩。

中国科学院,谁来肩负起挑战克隆猴这个世界科学难题的重任?2008 年,制备转基因猴失败,刚从西双版纳山上把仪器运下来的孙强,遇到了蒲慕明。

没有留过洋,没有做出转基因猴,也没什么闪亮的人才标签,当时已经 35 岁的孙强,看起来无甚特别之处。但从不以“帽子”取人的蒲慕明却决定让这位胸有理想、心怀热情,还掌握了非人灵长类辅助生殖技术的年轻学者来挑战这个世界级难题。

一次,在海南召开的学术会议上,孙强的报告激起了当时台下神经科学家们的浓厚兴趣。“提问那么热烈,感

觉像一次面试。”孙强回忆,他当时想,如果可以来神经所继续研究猴子,那真是太好了!

“到神经所来做非人灵长类研究平台吧!”2009 年 3 月,蒲慕明向孙强发出邀请。

“可以,但我要带两个低学历的人过来。两个兽医,他们有很丰富的照顾猴群的经验。”孙强只向蒲慕明提了两个条件,另一个条件是平台必须快速启动。从失败的迷茫中重新找到梦想,哪怕这个决定不太成熟、有点冲动,他只想尽快朝着那个方向跑去。

于是,孙强再一次来到了猴场旁边。位于太湖一座小岛上的猴场,有阳光猴房,还有可以开展实验的空间。一间阳光猴房足有 28 平方米,层高 3.5 米,适合猴子在充足的自然光下攀援、跳跃,健康快乐地生活。“这很重要,我们必须保护好动物健康,不然做不出好的实验来。”孙强说,这是他一直坚持的,每个兽医来到他的团队,首先就是要学会如何与猴子“交朋友”。

去基地的小道上没有路灯,就自己带手电筒;没有公交车,团队还买不起汽车,就先骑电瓶车;科研人员没有住宿的地方,就先每天往返克服一下。租下这栋建筑,孙强买来 80 只母猴、8 只公猴,搬来实验设备,中国科学院神经科学研究所非人灵长类研究平台就这样开始了运转。



刘真(左一)与工作人员一起给实验猴做手术。

刘真的勇气

特别强调学生要有科学精神,要有独立思考的能力。

“后来,我才知道孙老师的苦心。”刘真说,制备克隆猴不是自己在实验室就能完成的,每次取卵、每合胚胎植入手术,都需要四五个工作人员配合完成。“我真的很感谢他们,这么多年,他们都不知道我做什么课题,只知道配合我不知做了多少台手术,总在失败,可他们还那么信任我。”

“没有刘真的巧手,克隆猴可能成功不了!”这是孙强在很多场合不断重复的一句话。世界级难题,并非没有解决途径,而是这条路太崎岖,挡住了绝大多数人,直到有人凭借非凡的毅力,在各种机缘巧合之下,冲了过去。

刘真是这样一个幸运儿,但这条崎岖的路,也是难以想象的。进入实验室后,他先用小鼠胚胎练了约半年的实验操作,每天坐在显微镜前,手、脚、眼并用六个小时,几乎优化了实验的每个细节,来达到最好的效果。

色体迅速植入去核卵细胞中,但要尽量减小对卵细胞的损伤;他们尝试了很多种方法,才发现了两种酶具有最高的胚胎发育率……

在 15 秒之内,抽掉一个卵细胞中的染色体,再将一个体细胞注入到这个去核卵细胞中——如此精准、稳定的实验手法,当时实验室只有刘真能做到。最终,在制作了上千个胚胎,经历了无数次失败之后,他们终于迎来了“中中”“华华”的诞生。

2017 年 11 月 27 日、12 月 5 日,是两个值得纪念的日子。不过对孙强和刘真来说,也是充满忐忑的日子。因为就在三个月前,也曾有两只体细胞克隆猴诞生,可不到 30 小时就先后夭折。希望瞬间从巅峰跌落,他们冰冻了两具小小的尸体,以备后续研究。所以,直到“中中”“华华”快满月了,他们才开始向《细胞》杂志投稿。

从投稿到决定发表,只有短短的两三周。今年 1 月 25 日在线发表,2 月 8 日纸质版发表。这对师徒的勇气和执着,十年所付出的辛劳,终于随着这项令世界生命科学界动容的工作面世,得到了回报。

兽医王燕

刚出生时,“中中”“华华”只能在保育箱里生活。今年 4 月,它们就已经可以出暖箱晒太阳了。现在,这对食蟹猴姐妹已经可以和野生猴群一起正常生活玩耍。

“中中更喜欢从背后抱着同伴,所以挺好区分的。”兽医王燕是这篇论文署名的第三作者,可见她在这项工作中的贡献之大。孙强之所以坚持将她从云南带到苏州,因为她照着猴子,已经超越了一般意义上的工作。

在苏州,王燕负责带领一支 10 人的兽医团队,照顾上千只实验猴。“照着猴子,就和照着孩子很像,它们会把我们当朋友。”王燕说,每次去检查月经,母猴都会很配合地竖起尾巴、背转身体;带小猴们晒太阳,它们也总绕着保育员上蹿下跳。她喜欢照顾动物的那种亲切和温馨。从最初的 88 只猴子,到去年的 940 只,兽医必须一年 365 天全年无休地照顾它们:夏天高温超过 35℃,可猴房里没有用空调,他们就每天几次巡视检查,及时发现中暑的猴子;猴子生性好动,有时会从猴房高处摔下来跌伤,甚至大出血,他们要及时救治;护理孕猴和小猴都需要十二分的仔细和耐心……

从一组数据可以看出他们的工作量之大:这十年来,他们平均每月治疗 36 只病猴,疾病类型主要是消化道疾病和外伤;每年总共观察母猴月经 58400 次,每天不低于 160 只,并给每只猴子建立月经档案;给母猴注射超排药物 5848 次,以获得更多卵母细胞;由于 80% 孕猴分娩在晚上,兽医必须轮流值夜班,手

机必须 24 小时开机,去年一年值夜班 255 天;去年共对孕猴进行 B 超监控 1713 次,完成手术 912 台,包括胚胎移植、剖腹产;由于剖腹产母猴不愿带小猴,他们还得每隔两三小时给小猴喂奶……

“如果兽医得不到动物的认同,这些工作根本不可能完成。”孙强说,他要求每个新来的兽医都必须学习王燕的工作方法。

苏州平台的条件很艰苦,直到现在都要靠自己做饭,一开始连住宿的地方都很艰苦,可王燕和兽医伙伴们却没有一句怨言。因为连孙强也和他们一起吃、一起住,带着大家一起攻坚克难。2010 年一个晚上,孙强骑电瓶车去实验室,由于雨大、路黑,孙强摔断了锁骨。但当时正值超排的关键时期,为了不浪费来之不易的猴卵,他硬撑了一个星期把实验做完才去医院。这时,他的锁骨已经错位,不得不重新切断再接上。这让所有人都感动不已。

曾有一度,王燕跟随丈夫离开苏州,回到老家云南,但不久她还是劝说丈夫一起回来了,因为还是喜欢这里大家团结一心的工作氛围。2016 年 7 月,受超强台风厄伯特影响,太湖水位猛涨。平台所在地势比较低洼,很有可能被洪水淹没。当时,所里领导命令平台放弃所有设备立刻撤退,确保人员安全。但平台工作人员将东西搬到二楼,让女性全部撤退,男性全部坚守岗位。最后,好在洪水及时消退,平台有惊无险地渡过了台风之劫。

从云南到苏州,王燕还通过自学,将学历从大专提升到本科,今年还评上了高级职称。今后,平台将会到松江发展,或许将有更广阔的天地,等待着她。

记者手记

如果他们失败了……

习近平总书记在今年的两院院士大会讲话中提到,创新从来都是九死一生。克隆猴的成功,正是经历了“九死”之后迎来的“一生”。当所有的掌声为孙强团队响起的时候,我们是否该想一想,如果他们失败了,他们的命运会如何?

没有海外博士后的留学经历、没有各种人才“帽子”,尽管也有发表在一流学术期刊上的论文,但如果没有克隆猴的成功,可以想象,孙强和刘真今后的科研道路很难再有什么起色。

这就是他们为挑战世界级的科研难题所承担的风险和可能付出的代价。是他们的水平不够吗?当然不是!如果他们选择容易一些的课题,或许早就可以名利双收。尤其是刘真,完全可以选择出国,这条对未来更有保障的道路,而放弃挑战世界级难题的风险。

但他们这么做了,并不完全是因为勇气、热情和执着,更因为有着神经所给予的支持和承诺——只要做出好的工作,出国经历不重要。好的工作,不仅只有耀眼的成果可以显示,还有更多内在的实质:对科学理解的深度、对学科方向的把握、实验设计与施行的水准和能力……

有了这些,哪怕眼前创新还在“九死”的过程中,终有迎来“一生”的希望。哪怕这一代人无法完成,还可以有下一代接力前行。即使真的失败了,“留得青山在”的科研团队还能从别的方向上获得突破。但这一切需要的是宽容失败的环境、不以成败论英雄的评价体系,以及对基础研究长期稳定的资源支持。

我国目前的实力,还无法支持科学家在各个领域全面开花,在这个从优势领域追赶,在学科前沿实现突破的过程中,更需要有鼓励挑战、允许失败的氛围。

正如蒲慕明先生在一次报告中提到,目前我国总体科研实力与欧美国家比起来是有限的,不可能在所有的领域都要去做重大科研突破,所以应该在重要的、已有一定优势的科研领域前占一席之地,“有所为,有所不为”。

然而,这种挑战必然要承担巨大的失败风险。如何设计一种制度,减少这种风险对勇于挑战者的影响,让更多人愿意去闯这些布满荆棘的创新“蜀道”?

科技创新最大的障碍是价值观的障碍。作为世界公认的创新之都,以色列就有宽容失败的文化氛围,无论科研还是创业,失败都不会影响一个人今后的发展道路。当下的中国还缺乏长期扎实的基础研究,科研人员追根究底的精神有所欠缺,很多人就喜欢急功近利地赶出几篇文章来,好赶快申请各种奖项,拿到各种人才“帽子”戴上。这种“保守”显然与国家真正希望获得的创新突破,还有相当大的差距。

我国的科技创新正处于从跟踪向同步发展、逐步领先的过程中。“真正注重解决重大科学问题”的文化和氛围,还需要在很多科研机构、高校中逐步建立。而且,很多重大科技创新的实现不是少数几个实验室能够完成的,还需要大量科研人员不计个人名利,为一个共同的目标协同作战。如何让孙强、刘真这样的人才,不用再在接受重大科技难关挑战时为自己的前途而担心,是一个值得我们的科研管理者深思的问题。