



中国脑计划如何“有所为”

专家呼吁重视非人灵长类脑认知研究

■本报记者 李惠钰

“我们无法忍受人类仍旧对大脑如何工作知之甚少。”20多年前,DNA双螺旋结构发现者之一、诺奖得主弗朗西斯·克里克曾如此抱怨。时至今日,人类大脑对于科学家而言,仍然还是一个尚未打开的“黑箱子”。

为揭开大脑谜团,脑科学研究成为各国科技发展的“兵家必争之地”,我国也将“脑科学与类脑研究”上升为国家战略。在去年的全国两会上,全国政协副主席、科技部部长万钢表示,脑科学与类脑研究等重大项目实施方案编制已经开始,预计两年内将会启动实施。

脑计划被认为是比人类基因组计划更伟大的工程,中国如何取得这一工程的话语权?在3月11-12日于深圳召开的香山科学会议第588次学术讨论会上,“非人灵长类脑与认知”成为科学家讨论的焦点。

“有所为,有所不为”

脑科学被称为是理解自然和人类本身的“终极疆域”。欧盟率先启动“人脑工程”后,美国、日本紧随其后启动相关脑研究计划,我国为争得这场竞赛的人场券也在积极谋划“中国脑计划”。

然而,我国虽然可以在语音识别、脑组织显微成像等个别领域“领跑”国际,但在神经科学整体研究上,相比欧美的深厚积淀也只能算踟蹰学步。想要进入脑科学“领跑”梯队尚需时日。大会执行主席、中科院上海神经科学研究所所长蒲慕明认为,中国脑科学计划要遵循“有所为,有所不为”的原则,既要在重要前沿领域与先进国家竞争,又要发挥自身优势,在某些领域做到世界领先,最终主导大型国际合作计划。

在他看来,中国脑科学研究的先天优势是种类和数量非常丰富的灵长类动物和丰富的脑疾病样本,在非人灵长类转基因动物研究及脑疾病模型研究方面,我国已走在世界前列。因此,非人灵长类脑认知科学研究是中国必须要抓住的机会。

“国内的猕猴研究基础是我们走向全面理解人类认知功能非常重要的一步。未来的方向是要把非人灵长类大脑网络和它的结构、功能搞清楚,最终理解人类大脑功能和神经基础。”蒲慕明表示,作为模拟动物,猴类可用于研究在灵长类才出现的脑结构和功能及演化机制,为解析人类高级认知功能的神经环路结构和工作原理提供必要的实验材料。

北京师范大学李武教授认为,猕猴和人类拥有高度相似的视觉系统,非人灵长类视觉系统是智能化信息加工的理想模型,深入揭示跨脑区、多层次、多线程的信息加工原理对于构建



非人灵长类脑认知科学研究是中国必须要抓住的机会。

图片来源:百度图片

和完善类脑的人工智能计算模型将有重要指导作用。

中科院上海神经科学研究所研究员王征也表示,非人灵长类模拟动物一直被默认为是与人类脑功能结构较为接近的物种,以此来构建脑疾病模型具有天然优势,不仅可以筛选脑疾病药物,也有助于探索和研发新一代生理、物理治疗手段。

“本世纪生物科学最重要的就是搞清大脑图谱,针对灵长类大脑图谱的精准解析,恐怕只有我们中国可以实现。我们的优势给了我们前所未有的契机,如果能够做起来,中国就会在这方面做到‘国际领跑’。”蒲慕明说。

瞄准主要突破口

中国脑计划可以概括为“一体两翼”:一体是以理解大脑的认知基础为中心,两翼分别是脑疾病诊断、治疗和类脑智能技术的发展。要想“两翼”丰硕,研究就要有所侧重。

蒲慕明表示,非人灵长类研究的意义及总体目标是解析高级脑认知功能的神经基础及演化机制、脑重大疾病机理和诊断干预手段的研发以及解析宏观图谱的真实意义,近期最有可能有重大贡献的方向就是绘制细胞类型图谱、神经联接图谱和神经元活动图谱。

大会执行主席、深圳先进技术研究院一麻省理工学院麦文义联合脑认知与脑疾病研究所

研究员王立平根据与会专家的讨论结果,将可以应用于非人灵长类图谱解析用的关键技术凝练为七个方面:基因编辑及干细胞技术,遗传学标记与神经环路示踪技术,透明脑与快速光学成像及MOST技术,单细胞转录组技术,光、电、磁等神经调控技术,活动图谱技术,灵长类脑认知范式的建立。

中国科学院院士、美国科学院外籍院士、香港科技大学副校长叶玉如以及中国科学院院士、中国医学科学院基础医学研究所教授强伯勤也认为,这些方法交叉应用于非人灵长类脑认知研究将成为未来脑科学发展的重要趋势之一。

对于非灵长类基因编辑,大会执行主席、昆明理工大学灵长类转化医学研究院教授季维智表示,利用基因编辑从灵长类胚胎发育早期乃至个体,围绕影响神经发育和相关疾病的致病机理开展研究,是探索脑功能的有效途径。但他也指出,利用基因编辑技术在灵长类实现基因敲入至今仍是难题,加之人们所担忧的脱靶效应问题等都需要学界加强合作,寻求突破。

双光子显微成像技术是近年发展起来的用于研究活体情况下大脑功能活动的一种重要的光学成像技术,尤其适合活体组织深部成像,可以在动物认知行为的同时,以单个细胞的分辨率监测脑皮层数千个神经元的群体活动,也可以利用树突成像或结合光遗传学技术,研究脑

皮层精细的神经线路,都给脑认知神经科学研究提供了前所未有的新视角。

北京大学生命科学学院唐世明实验室就在清醒猴认知行为条件下,实现了稳定时间超过6个月的双光子成像。在他看来,清醒猴双光子成像技术在系统神经科学研究特别是脑高级认知的神经机制研究上,有极大的应用潜力。

而对于以猕猴为代表的非人灵长类动物,最为经典的试验方法就是利用行为训练的手段让猴子学会某种具体的感知、动作或认知任务,然后用电生理的手段同步记录神经细胞电活动,由此建立行为和神经活动的关系。

清华大学医学院生物医学工程系教授王小勤表示,这些经典方法仍存在局限,如常用行为训练模式大部分基于人类行为来设计,绝大部分试验都在单个动物上完成。而新开发的神经细胞无限记录技术和高通量计算手段,使得在多个非人灵长类动物的大脑同时研究社会行为的神经机制变为可行。

直面发展挑战,形成共识

面临巨大机遇的同时,非人灵长类研究的挑战也前所未有,科学家对非人灵长类脑认知研究领域的骨干人才短缺的焦虑表现得尤为突出。

“最聪明的学生很少到做猴子的领域来,这是非常现实的。这个领域出成绩非常难,四五年才出一篇文章,高校允许它存在吗?不可能。”某高校教授一脸无奈。此研究领域有特殊的高技术要求,认识猴子认知过程的时间要求导致研究过程漫长,在国内常规的评审体系中,难免因“论文质量和数量”而处于劣势,与会科学家们呼吁社会理解此研究领域的规律。

在此次学术讨论会上,根据目前国内灵长类研究的基地和团队基础来建设国家级灵长类研究中心,逐步强化人才培养和培训,也获得专家普遍认同。研究中心不仅做脑与认知,还要覆盖灵长类生物学,促进基础医学和转化医学研究,各个区域根据自身研究基础和特色协调发展;同时加强实验动物伦理的规范要求、社会宣传和科普教育。

中国脑计划要想在未来取得突破,不仅取决于个人实验室的努力,还取决于来自不同学科的大型研究团队的合作。“长远来讲,我们希望提出一个框架,能够加强境外合作,包括香港优势研究力量的参与等。同时加强国内优势团队合作,为谋划由我们中国人主导的脑科学领域国际大科学合作计划做好准备。中国脑计划还应与国家重大需求和重大工程结合,比如‘上天入海’等;理论模型研究的引入对于理论框架的建立也非常重要。”王立平在概述与会专家的共识性的想法时总结说。

前沿点击

记忆T细胞产生之谜初步揭晓

当一种特定的病原体首次攻击身体时,免疫系统中的T细胞协助抵抗它的感染。在清除这种感染后,一些抵抗这种病原体的T细胞会转化为“记忆”T细胞并记住这种病原体,且准备好保护身体免受未来的再次感染。

之前的研究已发现记忆T细胞是身体保持长期免疫力的关键,但这些细胞的数量和质量会随着时间的推移而下降,从而使得一些人更有可能再次受到感染。如今,在一项新的研究中,来自美国密苏里大学医学院的研究人员鉴定出在记忆T细胞中运行的一种分子机制,经操纵后,这种机制可能在体内产生和维持更多的记忆T细胞。这一发现有望能够改进疫苗接种和癌症免疫疗法。相关研究结果近期发表在《美国科学院院报》上。

论文通信作者、密苏里大学医学院分子微生物学、免疫学和外科学副教授Emma Teixeira博士说:“疫苗和当前的一些基于T细胞的肿瘤疗法依赖于产生记忆T细胞,从而给病人提供完整和持久的结果。我们发现利用分子或遗传策略可能能够增强在记忆T细胞中运行的一种重要的分子机制——NFkB-Pim1-Eomes轴,从而有助于让当前的疫苗或肿瘤疗法更加有效。针对特定的病原体或癌症复发,这可能有助于降低疫苗再接种的次数。”

在之前的一项发表在《科学》期刊上的研究中,Teixeiro和她的同事们研究了两组小鼠:一组小鼠具有正常的T细胞,而在另一组小鼠中,它们的T细胞上的病原体识别受体发生突变,从而破坏NFkB信号。她让这两组小鼠感染上单核细胞增多性李斯特菌,即一种经常与人类所患的食物传染疾病相关联的细菌。尽管这两组小鼠都同样很好地抵抗这种病原体感染,但是第二组小鼠因NFkB信号受到破坏而不能产生记忆T细胞来抵抗未来的感染。

“我们当前的研究强调了NFkB和Pim-1信号在维持T细胞记忆质量中发挥着意想不到的作用。这些结果首次展示了在感染期间,NFkB信号如何调节记忆T细胞产生。鉴定出两种这样的分子靶标可能有助于设计更好的疫苗策略和肿瘤免疫疗法。”Teixeiro说。

根据Teixeiro的说法,即便这种病原体被大量地杀死,当T细胞正在转化为记忆T细胞时,它们仍然需要持续的NFkB信号。在这个时间点上,即便在产生记忆T细胞之后,不能够维持NFkB信号会导致在这种感染后产生的记忆T细胞群体丢失。(盛夏)

酷技术



撞不倒的电动车

汽车撞倒两轮电动车,似乎只有一个结果:电动车被撞烂,无情碾压,甚至电动车车主的生命安全,都有可能受到极大威胁。

但在美国,有人却发明了一辆永远撞不倒的电动车Lit Motors C-1,准确来说它是一辆只有两个轮子的电动汽车。不论你从哪个角度撞它、撞它,它就是坚决不倒。

凭借炫酷的外形,满满的黑科技,一经问世,它就夺得旧金山TC Disrupt评选亚军。也许你还在疑惑,它到底用了怎样的黑科技,才能让这样一辆看似普通的小车屹立不倒?秘密就在于陀螺。

Lit Motors C-1巧妙地利用两个每分钟高速运转达到5000~12000转的陀螺仪,稳稳地保持车身平衡。只是平衡安全还远远不够,这还是一辆绿色环保的电动汽车,采用特斯拉电池,满电可行驶320公里,最高时速160km/h,0到100公里提速仅需6秒。

环保、快速、稳定之外,它还兼顾安全与智能,多处安全气囊确保万无一失。电动车窗,语音控制,全车智能控制系统,当今轿车的卖点与特色,它全都具备。坐在车中,如果你说有点冷,它会主动升温;如果你想听音乐,它会根据你的习惯做出选择;

(贡晓丽)

如果你想就近找一个餐馆,它也会给出建议并预先规划路线,完全实现了与互联网的无缝对接。

自动调平悬架功能,不仅大大提升了驾驶安全性,而且不像一般的两轮代步工具,车停了得用脚撑地或放下车撑保持平衡,C-1停车即走,它会主动保持平衡。集如此众多功能于一体,整车也仅仅宽40英寸,重800磅左右,并且可供两人乘坐。相对于普通轿车,它可以自如地在拥挤的路况下穿梭。

实际上最初Lit Motors C-1只是它的缔造者Danny Kim的一个纯手工作品。Kim自小就笃信,把一件事做好的最佳办法:就是自己动手做。因而从创意、设计到研发,他全部亲力亲为。Kim带领着十几人的小团队,日复一日地实验摸索,到各种环境中试驾,为此又多次受伤,但却依旧没有阻止他前行的脚步与热情。

近十年的尝试与打磨,这一小公司在旧金山TC Disrupt拿出的作品一鸣惊人。如今连苹果也开始接触他们,洽谈并购事宜,所以如果某一天你看到苹果第一辆汽车,竟是两轮“摩托车”,可千万别错愕。

基因检测商业化待考

■本报记者 李惠钰

曾经高端大气的基因检测,如今随着费用的降低逐步融入大众的生活。不论是孕产妇、新生儿、癌症病人甚至每一个普通人,都或多或少会接触到它。

今年两会也出现了多项与基因检测相关的提案,全国人大代表、泰州市常委陆春云建议,加强基因检测在肿瘤学上的应用,将靶向治疗基因检测纳入肿瘤特效药医保支付范围;全国政协委员、中国科学院院士贺林呼吁国家重视遗传咨询职业化发展,让能读懂“基因天书”的人更多、更快地涌现。

据预测,未来全球将有约60%的人进行基因测序,测序数据井喷的时代即将到来。不过,在业界人士看来,基因检测虽然前景广阔,但商业化仍然待考。

从科幻到人间

基因测序可以预知未来的你是怎样的,比如你是否会得老年痴呆?是否会长胖?到底能活多久?首度基因首席执行官唐元华甚至用“一种新形式的算命”来形容这个行业。

3月9日在京召开的一场未来医领领袖——基因测序主题沙龙上,来自科研界、企业界、投资界的人士,都对基因测序的市场潜力及商业化前景寄予厚望。

中国科学院北京基因组研究所研究员胡松年表示,基因测序整个过程中有两大最关键的部分,一个是测序仪,一个是超级计算机。特别是随着第二代测序技术的飞速发展,使得测序成本急剧下降,测序效率大幅提高。目前,第三代测序仪也已经登台亮相,测序成本还将更低。

中科院计算机技术研究所副研究员赵屹表示,测序成本的继续下行以及不断扩大的市场渗透率,促使医疗卫生领域蕴藏了超过600亿元的市场。按10%为数据分析解读费用,每年将有60亿元市场份额。

在赵屹看来,基因检测将是比治疗更大的蓝海市场,未来,个人基因组测序以及癌症基因检测可以像今天的常规体检一样普及,按每年1亿人进行检测,分析解读1000元/次来算,每年市场空间约1000亿元。

赵屹分析,目前,基因测序产业上游(测序仪生产商、测序试剂耗材生产公司、基因捕获试剂生产公司)基本被国外企业垄断,中游(测序服务

公司、生物信息公司、基因检测公司、第三方临检所)则兴起了大量的创新公司,市场最具潜力的主要集中在下游,即各大医院、体检机构及大众消费领域。

爱康国宾就已将基因检测列入体检项目之一,“基因检测就是掌握内因,调控外因,主动管理健康的源泉与根基。”爱康国宾体检投资副总经理李晖表示,基因检测让健康管理实现:先知、先见和先行,从内因的角度掌握疾病危险因素,确定遗传缺陷与风险,找到隐藏在体内的“炸弹”。

“基因检测能够检测出遗传的易感基因型,检测准确率99%以上。”在李晖看来,基因检测在未来健康产业占主导趋势。

从科学到商业化

目前,基因检测在美国应用的最为成熟。美国每年有400万~500万人次接受基因检测;通过基因检测加预防性手术,美国家族性结肠癌的发病率已经下降了90%左右,结肠癌治愈率达到了70%。

赵屹介绍,国内外基因检测技术在临床上已经应用于肿瘤靶向治疗、药物基因组、遗传病诊断以及病因微生物诊断等研究上。例如,患肝胆管癌的女性患者一般存活率很低,治疗方案也比较有限,科学家通过基因测序发现BRAF基因突变,患者使用了达拉非尼和曲美替尼这两种专门针对BRAF基因突变的药物后,肿瘤快速缩小同时伴随着症状的持续改善。

可以预见的是,揭示并理解“人体与疾病、疾病与药物、药物与机体代谢”之间的关系,实现个性化精准治疗,基因测序将成为必要途径。面对这样一个极具吸引力的市场,爱挑剔的资本方虽然将触角伸向了这一领域,但仍相当谨



基因测序数据井喷的时代即将到来。

图片来源:百度图片

慎。有着生物学博士背景的达晨创投投资副总裁林正伟就觉得,基因测序发展火热,但仍意味着泡沫很大。

林正伟表示,基因测序成本足够低可以催生新的市场和商业模式,但在测序仪技术革新的同时,市场存量也非常大,这也意味着,中国已经购买的测序仪都变成折旧成本,这种现象值得反思。

在监管机制上,国内政策出台也经常比较滞后。“滞后就会出现什么问题,经营行业用于临床的产品没有拿到证书就用了,政府一旦颠覆一下子就能把你弄死。”林正伟说。

另外,弘晖资本创始合伙人王晖还曾对记者表示,“基因检测项目仅有少数成熟领域达到真正商业化的阶段,而这类项目在技术上同质化高,竞争激烈,目前融资规模和估值水平大大超过商业本质。”

据他分析,美国基因检测技术在很多新兴领域临床实践也在验证中。从临床价值来看,除去遗传病筛查和少数靶向用药等用药指导的基因检测,临床干预手段与检测结果还存在很大的差距。

不过,资本仍然偏好基因检测的医疗方向,在林正伟看来,遗传病及癌症的基因检测就很靠谱。