



改革开放先锋 创新发展引擎

中科院改革开放40年标志性成果巡礼

在“脑海”中突破进取

■本报记者 李晨阳

2017年底,“中中”和“华华”两个可爱的小猴子降临人世,标志着中国率先开启了以体细胞克隆猴作为实验动物模型的新时代。这是继2016年建立食蟹猴自闭症模型后,中科院脑科学与智能技术卓越创新中心再一次取得非人灵长类模型领域的重要原创成果。

还是在2016年,该卓越创新中心成功绘制了更精确的人脑功能分区图谱,即人类脑网络组图谱,为实现脑科学和脑疾病研究的源头创新提供了重要基础。

如今,上述成果共同入选“中科院40年40项标志性重大科技成果”,跻身“面向世界科技前沿”的15项成果之列。

非人灵长类模型领跑全球

“这些成果入选,是因为它们证明中国科学家在生命科学一些领域中,是能站在世界前列的。”中科院院士、脑科学与智能技术卓越创新中心主任蒲慕明对《中国科学报》说,“世界上很多国家、很多研究机构都曾试图完成这些工作。令他们意外的是,中国学者率先做出来了。”

2016年,仇子龙和孙强团队在世界上首次建立了携带人类自闭症基因的非人灵长类动物模型——食蟹猴模型,构建了非人灵长类自闭症行为学分析范式,为观察自闭症的

神经科学机理研究提供了一扇重要窗口,为深入研究自闭症的病理与探索可能的治疗干预方法奠定了重要基础。

但这种方式获得的模型还不能算真正意义上的动物模型,真正的模型需要基因背景一致。在这种需求下,“中中”和“华华”应运而生。

在它们之前,非人灵长类动物的体细胞克隆是个世界性难题。美国、德国、日本、新加坡和韩国等多家科研机构不断探索和尝试,但始终未能成功。

“一个主要的限制因素,是供体细胞核在受体卵母细胞中的不完全重编程,导致胚胎发育率低。”中科院神经科学研究所非人灵长类研究平台主任孙强说,“另外,非人灵长类动物胚胎的操作技术不完善,这些都影响了实验的成功。”

在孙强的带领下,研究团队攻克多项技术难关,不仅获得了世界上首个体细胞克隆猴,也开启了一个崭新的时代。

为人类脑疾病研究开辟新路

与其他哺乳动物类群相比,非人灵长类动物的克隆和基因改造有着极其重要的科学意义。

小鼠、大鼠等最常用的实验动物,在身体结构和生理生化上与人类的差异还是比较明显。尤其是神经系统的差异,远大于其他系

统。人类很多疾病,特别是脑疾病,之所以一直没有很好的治疗方法,一个重要原因就是用小鼠做疾病模型并不合适。

“因此,我们迫切需要用非人灵长类动物构建更多疾病模型,同时用克隆或其他手段快速建立种群,让这些实验动物在疾病研究领域发挥更大的作用。”食蟹猴自闭症模型研究者、中科院神经科学研究所研究员仇子龙对《中国科学报》说。

蒲慕明解释,动物实验需要使用遗传背景相同的动物。在小鼠等常用的实验动物中,人们通过多代近亲繁殖得到了许多稳定遗传的品系。但对灵长类动物显然不能那么做。另外,从科研伦理的角度考虑,也必须降低实验用灵长类动物的数量。

“而体细胞克隆技术,恰恰可以在较短时间内产生一批遗传背景一致的个体,从而大大降低了实验动物的消耗量,这个意义非常重大。”蒲慕明说。

展望未来,孙强表示:“后面要做的事情还有很多。比如提高克隆猴技术本身的效率,以及利用克隆技术实现模型猴的构建等。”

实现人类脑图谱百年突破

经过6年的努力,中科院自动化所脑网络组研究中心蒋田仔团队联合国内外其它团队,成功绘制出全新的人类脑图谱:包括246

个精细脑区亚区,以及脑区亚区间的多模态连接模式。

在此之前,学界最常用的脑图谱还是100多年前,德国神经科学家Brodmann在单个人的尸体组织标本上利用细胞构筑绘制的脑图谱。而蒋田仔等人的这项成果,不仅比传统的Brodmann图谱精细4-5倍,具有客观精准的边界定位,更重要的是,它还是首个宏观尺度上的活体全脑连接图谱。可以说,他们打破了延续100多年的传统脑图谱绘制思想,引入了全新的思想和方法。

蒋田仔表示,为了让这项技术更好地进入临床应用,人类脑网络组图谱未来将向以下三个方向重点发展:基于更精细的图谱寻找不同神经精神疾病的早期诊断、预后判断、疗效评价等方面的生物标记;在不同尺度上验证图谱中不同区域在情绪、记忆等人类认知行为中的功能环路,建立脑功能图谱;用语言、认知等相关方面的图谱来指导在类脑研究中新建立的计算模型。

据蒋田仔介绍,上述3项入选研究都是在中科院B类战略性先导科技专项“脑功能联结图谱与类脑智能研究”的支持下完成的。

2012年这一先导专项启动以来,在Nature、Science、Cell等权威期刊发表论文,代表性成果入选“中国科学十大进展”“中国科学十大科技进展新闻”“中国十大医学进展”和“中国科学院‘十二五’标志性重大进展”。

“脑科学与智能技术卓越创新中心是中科院最大、最复杂的卓越中心,包含了34个共建单位。除了各个研究所外,还包括大学、医院和企业单位。”蒲慕明说,“我们正努力把100多个实验室联合在一起,组成有效率的团队,期待未来做出更多更好的成果。”

国家先进计算产业创新中心落户天津

据新华社电 12月25日,获国家发改委批复,由中科院旗下高性能计算领域领军企业中科曙光牵头,联合多家产业上下游企业、科研院所和知名高校作为核心单位共同组建的国家先进计算产业创新中心在天津滨海新区启动建设。

据悉,该创新中心将以“集约化建设、多元化投资、共享化服务、市场化运作”为特点,致力于先进计算技术研发应用平台、科技成果转移转化平台、知识产权运营平台、公共服务共享平台、双创空间和投融资平台和人才服务平台六大平台建设。

中科曙光总裁历军介绍说,创新中心是

集技术研发、人才、资金、成果转化、运营、服务等为一体的科技创新公共服务平台,建成后重点对接专业领域各级创新研发平台,立足突破先进计算领域核心技术,解决我国信息产业面临的“卡脖子”难题,培育具有国际竞争力的产业集群和区域经济体,为信息技术产业的创新驱动发展和网络强国的建设奠定坚实基础。

记者了解到,国家先进计算产业创新中心预计于2021年建成,并计划逐步在北京、天津等重点核心区域和海外实现多区域布局,共同构建“小核心、多平台、大网络、广覆盖”的紧密耦合式政产学研协同创新生态网络。(周润健)



12月26日上午,随着“新时代号”盾构机刀盘徐徐启动,由中铁十四局集团承建的南京长江第五大桥A3标长江隧道工程胜利始发掘进,标志着开挖直径达15.46米的国内直径最大公路盾构隧道进入主体施工阶段。视觉中国供图

新型金属—DNA材料实现高效核酸递送

本报讯 近日,中科院国家纳米科学中心李乐乐课题组在DNA纳米生物技术用于核酸递送的研究中取得新进展。相关研究成果发表在《德国应用化学》杂志上。

作为一种功能性生物大分子,DNA已被广泛用于分析化学、医学诊断和疾病治疗。由于DNA难以穿过细胞膜且易被降解,如何实现DNA有效递送成为该领域发展的关键。

传统方法面临着制备困难、效率低和安全性差的问题。发展简单、高效的组装方法以构建多功能DNA纳米结构是DNA纳米技术领域的一大难题。

研究人员受传统金属—有机配位化学的启发,首次提出利用金属配位驱动自组装构建DNA纳米结构的新概念,发明了一种自组装合成DNA纳米结构的新方法

学,构建了一类新型DNA纳米材料——金属—DNA纳米结构,并表明该体系可用于细胞及活体水平高效核酸递送。

研究表明,作为新颖的、无载体的核酸递送系统,金属—DNA纳米结构可将核酸药物有效地递送到不同的细胞中,并且在体外和体内均发挥高效的生物识别和药效作用。

该工作展示了金属配位驱动的自组装在合成DNA纳米材料方面的潜力,为DNA纳米结构的构建开辟了新的方法学。该类金属—DNA纳米材料将会极大地推进DNA纳米生物技术和金属配位化学领域的发展,还将有助于设计多功能生物材料,应用于生物传感、生物成像和药物/基因递送。(柯讯)

相关论文信息:

DOI: 10.1002/anie.201810735

科学家构建基因编辑工具研究恶性疟原虫

本报讯 分子水平的遗传操作是研究恶性疟原虫病理学以及抗药机制的重要工具。中科院上海巴斯德研究所陆斌研究组利用CRISPR/dCas9系统,在恶性疟原虫中成功构建了基于表观遗传修饰的新型基因编辑工具。相关研究成果于12月24日在线发表于《美国国家科学院院刊》。

疟原虫是引起疟疾的真核病原微生物,其中恶性疟原虫的感染致死率最高。当前对疟原虫的研究急需发展一种高效简便的基因编辑工具。

Cas9的两个关键酶活性位点被突变后的dCas9保留了结合DNA功能,但是失去了切割DNA的功能。将dCas9与一些表观遗传修饰因子相偶联,可以高效地对特定基因进行转录水平的调节。

研究人员分别将dCas9与恶性疟原虫乙酰转移酶(PfGCN5)和去乙酰酶(PfSir2a)融合表达。在特异性sgRNA的引导下,dCas9重组蛋白可以在靶基因的转录起始位点(TSS)附近特异性调节染色质组蛋白乙酰化修饰水平,从而控制该基因表达的沉默或激活。

运用此新型CRISPR/dCas9技术,该团队分别对恶性疟原虫感染人体红细胞的两个关键基因PfPR4和PfEBA-175成功地进行了表达调控,并诱导出相应的感染表型的变化。

该研究成果为恶性疟原虫基因编辑提供了新的有效的遗传操作工具,为恶性疟原虫功能基因组学研究提供了强大的遗传操作系统。(柯讯)

相关论文信息:

DOI: 10.1073/pnas.1813542116

高端显微镜的国产路

国家重大科研装备研制项目“超分辨显微镜”通过验收

■本报记者 丁佳

“现在做生物的,都盯着《科学》《自然》,仪器只要用最好的,眼里没有国产进口之分;做医生的,更是绝对不希望因为仪器而延误病人的诊治。可大家传统观念里都觉得,国产仪器不好用。国产要真正替代进口,面临着很大压力,这怎么破?”

浙江大学教授王平抛出的这个问题,中国科学院苏州生物医学工程技术研究所(以下简称苏州医工所)想要给出答案。12月26日,苏州医工所承担的国家重大科研装备研制项目“超分辨显微光学核心部件及系统研制”通过验收,标志着我国具备了高端超分辨光学显微镜的研制能力。

白天不懂夜的黑

在当今生物学和基础医学研究中,高/超分辨光学显微镜的作用是至关重要的,尤其是10-100纳米尺度的超分辨显微光学成像,更是取得原创性研究成果的重要手段。

例如,在微生物学研究中,科学家通过对微生物活体动态进行超微观测,能够揭示许多重要的生命现象;在神经生物学领域,科学家需要动态观察神经突

触的形成和变化,以揭示高级神经活动及神经病变的亚细胞结构功能;而在医学领域,更需要依赖超分辨光学显微镜去观察病毒入侵细胞的机制等。

然而,光学专家和生物学家之间,却似乎一直有一条看不见的鸿沟。这种割裂,苏州医工所所长唐玉国有着切身体会。在来苏州之前,他在中科院长春光学精密机械与物理研究所工作多年。他坦言,“以前我们做光学的是埋头做自己的,并不懂生物学家对高端显微镜有多么渴求。”

苏州医工所是中科院唯一一家以生物医学仪器、试剂和生物材料为主要研发方向的研究所,在与大量生物领域专家接触后,唐玉国意识到,我国对光学显微镜特别是高端光学显微镜的需求极其旺盛。

但现状是,我国虽然是显微镜消费大国,但自己只能生产中低端产品,高端仪器基本依赖于进口,这已经严重制约了我国生物学和基础医学等相关前沿领域的创新研究。

鱼与熊掌如何兼得?

历时5年攻关,苏州医工所科研人员全面突破

实行更加积极、开放、有效的人才政策

百名院士解读习近平科技创新思想

实行更加积极、更加开放、更加有效的人才政策,以识才的慧眼、爱才的诚意、用才的胆识、容才的雅量、聚才的良方,把党内和党外、国内和国外各方面优秀人才集聚到党和人民的伟大奋斗中来,鼓励引导人才向边远贫困地区、边疆民族地区、革命老区和基层一线流动,努力形成人人渴望成才、人人努力成才、人人皆可成才、人人尽展其才的良好局面,让各类人才的创造活力竞相迸发、聪明才智充分涌流。

——《决胜全面建成小康社会 夺取新时代中国特色社会主义伟大胜利——在中国共产党第十九次全国代表大会上的报告》(2017年10月18日),《人民日报》2017年10月28日

学习札记

十九大报告中,习近平多次重申了人才的重要性。体制机制顺,则人才聚、事业兴。从现在到2020年,是全面建成小康社会的决胜期,在我国社会主要矛盾发生变化的情况下,要实现精准发力,就要从人才政策领域做起,积极主动为人才松绑,深化人才体制机制改革,有效激发各类人才创新创业的热情与活力。

近几年,国家实施的“千人计划”等高层次人才引进政策,为急需、紧缺的特殊人才的引进培养,为加快我国科技事业的创新发展提供了强大的支撑。然而也应该看到,我国人才制度与机制在适应经济社会发展需求方面仍显滞后。为此,国家应当继续打造优良的环境凝聚人才,完善人才服务体系,构建统一开放的人才资源市场体系,给科研人员更多的自主权。针对中西部地区、基层地区招人难、留人难的问题,中西部城市要结合产业升级转型的需求,以更有针对性的条件、更开放的胸怀、更适宜的环境引才留才,要进一步扶持高层次人才创新创业,进一步加大对科技人才的支持与激励。

——郭应禄
郭应禄,中国工程院院士、北京大学第一医院名誉院长。主要从事微能量医学研究。

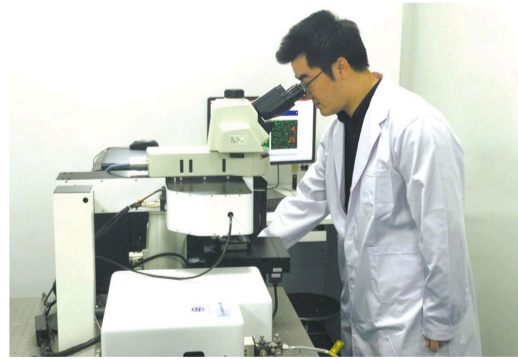
融会贯通

站在新时代,迈向新征程,实施人才强国战略,需要有爱才的诚意、用才的胆识、容才的雅量以及育才的良方,更需要通过制度创新、深化改革,创建更加积极、开放、有效的人才培养和激励机制。

大国角逐,人才先行。积极、开放、有效的人才政策需要聚集党内外、国内外各方面优秀人才,不断完善人才引进机制,畅通人才成长路径,最大限度发挥党管人才工作的指导、引领和辐射作用,为科研人员提供施展抱负的机会、增长才干的空间。要注重培养青年科技人才,进一步深化科技体制改革,以更加开放、包容的心态鼓励创新发展,为科研人员创造公平、公正,有利于科技创新的生态系统。

要鼓励引导人才向边远贫困地区、边疆民族地区、革命老区和基层一线流动,就要帮助人才做好长远发展规划,为主动扎根基层的人才提供完善的保障措施,免除他们的后顾之忧。同时要建立健全人才激励机制,建设人才智库,以城市活力激发人才智力,以优惠的激励政策鼓励人才脱颖而出,科学推进人才工作。

(本报见习记者高雅丽采访整理)



科研人员正利用双光子-STED显微镜观察样品。本报记者丁佳摄

大数值孔径物镜、特种光源、新型纳米荧光增强试剂、系统集成与检测等关键技术,已经申请90余项国家发明专利,其中获得授权30余项,并研制出了激光扫描共聚焦显微镜、双光子显微镜、受激发射损耗(STED)超分辨显微镜、双光子-STED显微镜等高端光学显微镜整机。

以双光子-STED显微镜为例,它将双光子显微技术和STED显微技术有机融合在一起,不仅可对较厚的样品进行深层成像,还能对感兴趣的区域进行超高分辨成像。

“双光子和STED两种显微镜市场上都已经有了仪器销售了,但它们都有着各自的优缺点,双光子显微镜能看到样本中深层结构,但看不了尺度100纳米以内的细节结构;而STED显微镜成像分辨率能达到50纳米,但成像深度很浅。”苏州医工所研究员张运海说。(下转第2版)