



# 世界首只胚胎干细胞“嵌合猴”诞生

■本报记者 冯丽妃 张双虎

经过 5 年科研攻关,中国科学家培育出世界上首只高比例胚胎干细胞“嵌合猴”。

这只“嵌合猴”由食蟹猴(长尾猕猴)的两个基因不同的胚胎的细胞培育而来。11 月 10 日,这项由中国科学院脑科学与智能技术卓越创新中心(神经科学研究所)研究员刘真、孙强和中国科学院广州生物医药与健康研究院研究员 Miguel A. Esteban 研究组合作完成的研究,以封面论文形式在线发表于《细胞》。

“这是该领域长期追求的一个目标。它毫无疑问是迄今除了啮齿类动物之外,利用多能干细胞产生嵌合体动物的最佳实证。”该论文多位审稿人如是评价。

中国科学院院士季维智评价该研究是灵长类多能干细胞多能性研究的一个重要突破,为干细胞多能性研究提供了一个重要平台,也为后续利用干细胞建立疾病猴模型,通过四倍体补偿法产生干细胞猴以及体内构建组织器官打下了重要的基础。

## 闯过“两道关”

胚胎干细胞是生命发育早期的“种子”细胞,具有无限自我复制更新的能力和极强的诱导分化发育潜能。这使得它们在细胞治疗、器官再生、类器官模型构建等方面发挥着重要作用。

如何证明胚胎干细胞具有多向分化潜能呢?一个“金标准”是将取自一个囊胚的干细胞注射到发育中的另一个囊胚内,形成拥有不同基因型的嵌合体。

“理论上,注射的胚胎干细胞具有很强的体内发育潜能,可以为嵌合体不同器官的发育作出很大的贡献。”论文通讯作者刘真在接受《中国科学报》采访时说。

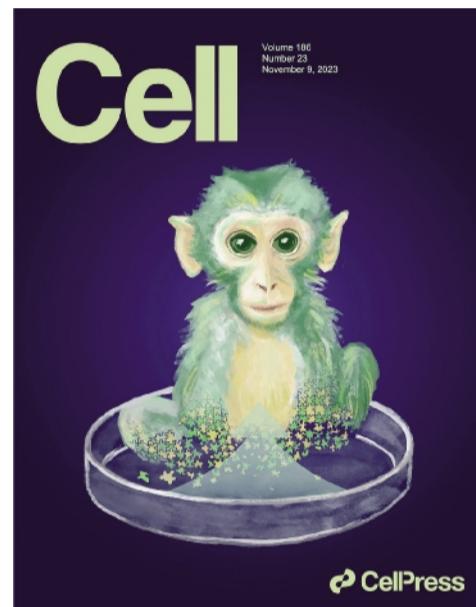
胚胎干细胞的发育多能性已在啮齿类动物中得到了证明。科学家在 1984 年首次实现小鼠胚胎干细胞注射形成嵌合体,于 2008 年成功实现大鼠胚胎干细胞注射形成嵌合体。

构建非人灵长类胚胎干细胞嵌合体技术对生物医药研究具有重要意义,然而相关研究一直进展缓慢。

制造嵌合体,要先把干细胞从囊胚内取出放在体外培养,再把体外扩增培养的胚胎干细胞重新放回囊胚生长发育。“一出一进”之间有两大难关。

第一大难关是如何获得具有高效发育潜能的胚胎干细胞。为突破难关,刘真与合作者选择发育到第 7 天的食蟹猴囊胚分离干细胞,这个时期的囊胚已经分裂出约 100 个细胞,每个细胞都具有非常强的分化发育潜能,但尚未开始出现方向性的分化。研究人员将分离的干细胞放在体外培养,让其保留分裂复制特征,但不再向下分化。

他们最后建立了食蟹猴的 9 个干细胞系,并将其放置在 6 种不同的培养体系下对其“健康”进行把关。通过单细胞转录组、线粒体代谢、全基因组测序等多方面系统评估,研究人员确



当期《细胞》封面。

神经科学研究所供图

与囊胚期的内细胞团或外胚层,仍存在较大差异。”昆明理工大学省部共建非人灵长类生物医学国家重点实验室教授李天晴说。

此次,研究人员使用绿色荧光蛋白标签、基因测序以及其他测试方法,确认了活产猴大脑、心脏、肾脏、肝脏和胃肠道中都含有干细胞来源细胞的组织类型。在不同组织类型中的贡献从 21% 到 92% 不等,在测试的 26 种不同组织类型中平均为 67%。相比之下,那只流产嵌合体猴的平均贡献比例约为 20%。

“这些数据有力地证明了猴子多能干细胞具有在体内分化成各种组织的能力。”论文共同通讯作者 Miguel A. Esteban 对《中国科学报》说,“这项研究加深了对灵长类动物多能干细胞发育潜力的理解。”

研究人员将取自雌性猴子囊胚的干细胞放入雄性胚胎后,发现尽管最终形成的存活嵌合体是雄性,但其血液细胞、皮肤细胞中检测出部分雌性基因。

“这很有趣。”孙强说,“它证明了干细胞的分化潜力,也再次证明了胚胎干细胞确实贡献到了嵌合体猴。”

此外,研究团队在两只嵌合体的胎盘组织中都发现了高比例的胚胎干细胞贡献。考虑到此前小鼠胚胎干细胞几乎不会贡献到胎盘组织,说明灵长类胚胎干细胞可能具有独特的发育全能性。他们在两只嵌合体猴的生殖细胞中也发现了胚胎干细胞的高比例贡献,这为构建修饰模型猴奠定了技术基础。

“利用灵长类多能干细胞生产嵌合体是这一领域长期追求的目标。原则上,这项研究将为相关基础研究和非人灵长类遗传修饰模型的产生开辟新途径。具体来说,利用胚胎干细胞实现基因修饰能力,将使完成目前在受精卵或胚胎阶段使用 CRISPR 技术难以实现的研究成为可能。”一位审稿人如是评价。

## 在“无人区”冒险

作为一名中国本土科学家,刘真从研究生到博士后一直在神经科学研究所工作。他是一名敢于在“无人区”冒险的科学家。

克隆猴是一直以来没被解决的问题,甚至曾被断言不可能解决。2018 年,仍在从事博士后研究的刘真作为第一作者和导师孙强以封面文章形式在《细胞》发表体细胞克隆猴“中中”“华华”。这一科研成果让全球科学界瞩目。

此外,刘真作为第一作者建立的自闭症非人灵长类模型、世界首例生物节律紊乱体细胞克隆猴模型先后发表于《自然》《国家科学评论》等期刊。今年 4 月,他作为通讯作者和团队在《细胞 - 干细胞》发表的体外重构非人灵长类囊胚研究,首次将非人灵长类的类囊胚体外培养至着床后原肠胚时期。英国牛津大学干细胞生物学家 Alejandro De Los Angeles 评论称:“这些发现是干细胞类胚胎模型领域的一个里程碑。”

(下转第 2 版)

## 不可能成功的成功

由于非人灵长类嵌合体培养存在巨大挑战,2012 年,美国科学家在发表于《细胞》的一项研究中曾认为,猴胚胎干细胞不能产生嵌合体,挑战了灵长类胚胎干细胞多能性理论基础。

不过,科学家并未放弃尝试。昆明理工大学的科学家随后证明猴多能干细胞,包括始发态的多能干细胞,能够产生嵌合体,但嵌合率仅为 0.1%~4.5%。“这表明当时所获得的多能干细胞

## 美国国立卫生研究院新院长将赴任



图片来源: TOM WILLIAMS

本报讯 自 2021 年 12 月,担任美国国立卫生研究院(NIH)院长长达 12 年之久的 Francis Collins 卸任以来,NIH 这所美国最大的医学研究机构只有代理院长,其真正的“掌门人”一直未确定。不过现在,美国生物医学研究界终于可以松一口气了。近日,该国参议院投票确认肿瘤学家 Monica Bertagnoli 成为 NIH 第 17 任领导者,她也是该机构历史上第二位女性负责人。

据《科学》报道,Bertagnoli 将在近日宣誓就职,接替 NIH 代理院长 Lawrence Tabak 的工作。

Bertagnoli 于 2022 年 10 月离开美国哈佛医学院及其附属医院,担任美国国家癌症研究所(NCI)所长,后成为 NIH 院长候选人。

NIH 是美国最大、管理科研经费最多的科研机构。作为 NIH 院长的 Bertagnoli 的任何决策,对全美生命科学研究方向、布局,乃至全球生命健康领域发展都有着深远影响。因此,执掌 NIH 并不是一件容易的事。

申长雨表示,下一步,将进一步加快建设知识产权强国,更好服务创新驱动发展;持续完善知识产权制度体系,助力形成支撑全面创新的基础制度;不断提升知识产权转化运用效益,助力构建现代化产业体系;切实加强知识产权全链条保护,助力营造市场化、法治化、国际化一流营商环境;大力加强知识产权公共服务和国际合作,助力畅通国内国际双循环。

我国首次跃居世界科技创新集群第一

本报讯(记者李晨)在 11 月 8 日举行的国务院政策例行吹风会上,国家知识产权局局长申长雨表示,我国在世界知识产权组织发布的 2023 年全球创新指数(GII 2023)排名中位列第 12,拥有的全球百强科技创新集群数量首次跃居世界第一,知识产权大国地位牢固确立。

申长雨介绍,截至 2023 年 9 月,我国有效发明专利和商标拥有量分别达到 480.5 万件、4512.2 万件,2022 年著作权登记量达 635.3 万件。PCT 国际专利申请量连续 4 年位居世界第一。

同时,我国知识产权转化运用也持续加强。“制定实施《专利转化运用专项行动方案(2023—2025 年)》,专利开放许可等制度加快落地。”申长雨说,专利密集型产业和版权产业增加值占 GDP 的比重分别达到 12.44%、7.41%,有力促进了经济高质量发展。

申长雨表示,下一步,将进一步加快建设知识产权强国,更好服务创新驱动发展;持续完善知识产权制度体系,助力形成支撑全面创新的基础制度;不断提升知识产权转化运用效益,助力构建现代化产业体系;切实加强知识产权全链条保护,助力营造市场化、法治化、国际化一流营商环境;大力加强知识产权公共服务和国际合作,助力畅通国内国际双循环。

Bertagnoli 将在近日宣誓就职,接替 NIH 代理院长 Lawrence Tabak 的工作。

Bertagnoli 于 2022 年 10 月离开美国哈佛医学院及其附属医院,担任美国国家癌症研究所(NCI)所长,后成为 NIH 院长候选人。

NIH 是美国最大、管理科研经费最多的科研机构。作为 NIH 院长的 Bertagnoli 的任何决策,对全美生命科学研究方向、布局,乃至全球生命健康领域发展都有着深远影响。因此,执掌 NIH 并不是一件容易的事。

申长雨表示,下一步,将进一步加快建设知识产权强国,更好服务创新驱动发展;持续完善知识产权制度体系,助力形成支撑全面创新的基础制度;不断提升知识产权转化运用效益,助力构建现代化产业体系;切实加强知识产权全链条保护,助力营造市场化、法治化、国际化一流营商环境;大力加强知识产权公共服务和国际合作,助力畅通国内国际双循环。



## 我国最大海缆施工船正式下水

本报讯 11 月 9 日,由国家电网公司自主研发的全国最大海缆施工船“启帆 19 号”正式下水。

“启帆 19 号”船长 108.6 米、宽 37.2 米,排水量 2.4 万吨,相当于一艘“轻型航母”,是我国排水量、海缆装载量最大的海缆作业船。其载缆量达 1 万吨,可装载 75 公里三芯交流 220 千伏海缆,130 公里单芯直流 300 千伏海缆或 2000 公里通信光缆,具备深水海缆敷设与检修作业能力,能够有效提升中国海洋输电装备

和技术水平。

据介绍,在进行水下作业时,“启帆 19 号”采用我国自主研发的拖曳式水喷射设备,通过水喷射出的高压水流,在海床上犁出一条 4.5 米深的沟壑,相较传统埋设型开挖深度更深,从而保护海底电缆免遭船锚或海洋生物的破坏。此外,该船可以抵御 9 级海风,具有全球最强的定位作业能力,能够满足我国所有海上风场的电缆和通信光缆敷设需求。(柯润)



正式下水的“启帆 19 号”。

图片来源:视觉中国

## 量子不确定关系研究获新进展

本报讯(记者刁斐斐)南方科技大学、深圳量子科学与工程研究院教授范清云、深圳量子科学与工程研究院副研究员李正达,南方科技大学研究助理教授毛亚丽与合作者,首次研究获得关于多个物理量测量联合测量的紧致约束关系,并进行了实验验证。相关研究近日发表于《物理评论快报》。

海森堡不确定原理是量子物理的基石,它体现了不同量子测量之间的不相容性,即对于不同物理观测量的测量会相互干扰。

关于两个量子测量之间不相容性的研究已经非常系统和深入,其主要结果已经成为量子信息科学和量子测量的基础。但是关于多个物理观测量的联合测量是长期以来一个悬而未决的问题。

毛亚丽等科研人员自 2019 年以来,对这一

问题进行了深入且持续的研究。他们与中国科学技术大学教授郁司夏合作,系统地发展了理论和优化数值工具,首次发现了多个物理量联合测量误差的紧致下界,以及相应的量子态和实验测量算符,设计了一种具有创新性的最优测量实现方式,并依托光量子比特进行了系统性实验验证。此外,他们还进一步讨论了多物理量连续测量与联合测量的关系。

该成果不仅拓宽了人们对海森堡不确定原理的研究范围、丰富了人们对量子力学的认识,还为深入研究量子精密测量、量子随机数的产生和量子多方关联等量子信息科学的多个方向提供了新工具。

相关论文信息:  
<https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.131.150203>

## “百草枯”有了安全替代品

本报讯(记者张双虎)同济大学附属第十人民医院的研究人员与中国科学院上海有机化学研究所研究人员合作,研发出一种新型无毒农药“双烯双胺”,该农药既保留了除草剂“百草枯”迅速、高效、广谱、成本低廉、对植物根系无毒性等优点,又避免其产生令人望而生畏的毒性。相关研究近日在线发表于《分子植物》。

“百草枯”作为一种快速灭生型除草剂,自问世以来在全球农业领域使用广泛,但其对人畜来说,毒性剧烈且持久,即便少量误服也会危及生命,并且缺少有效解毒剂。全球已有 67 个国家和地区禁用“百草枯”,但相关中毒事件仍时有发生。

作为在“百草枯”中毒救治领域拥有深厚积淀的医疗团队,同济大学附属第十人民医院肾内科主任彭艾团队一直在思考研发一种效果好又

无毒性的除草剂。他们与中国科学院上海有机化学研究所科研人员联合攻关,研发出符合要求的新型无毒农药“双烯双胺”。

“百草枯”之所以除草效果显著,是因为它具有电子传导功能的“联吡啶盐结构”,该结构还是“百草枯”毒性剧烈的原因。于是,研究的突破点便落在构建一个没有电子传导功能的联吡啶盐结构上。通过大量试验与筛选,研究团队找到了一种新型分子——双烯双胺,在施用于杂草前,它不具备毒性,只有在施用后,经阳光照射,被空气氧化,才会转化为“百草枯”。

动物实验表明,双烯双胺不会对小鼠的重要脏器造成损伤,其安全性得到了验证。

相关论文信息:  
<https://doi.org/10.1016/j.molp.2023.10.018>

## 极端天气事件加大入侵物种优势

本报讯(记者冯丽妃)中国科学院动物研究所研究员刘宣与合作者分析发现,极端气候事件可能为非本土物种带来胜过本土物种的优势。相关研究近日发表于《自然 - 生态与演化》。

受气候变化影响,极端天气事件,如洪水、干旱、风暴、热浪、寒潮等的发生频率和严重性都有所增加。动植物要在极端天气事件中存活是个难题。此外,入侵动植物给世界各地的本土野生动植物和生态系统也带来了严重的问题。

刘宣等人对 443 项研究进行了荟萃分析,评估了陆地、海洋和淡水栖息地里 1852 种本土动物、187 种非本土动物在极端天气事件中的反应。他们发现,整体上,与非本土物种相比,本土物种对极端天气的反应更多是负面的,但这些反应根据天气事件类型和栖息地类型有

所差异。

而从非本土海洋动物和本土海洋动物来看,总体上它们对极端天气事件都较不敏感,不过本土软体动物、珊瑚和海葵会受到热浪的负面影响。非本土陆地和淡水动物仅分别受到热浪和风暴影响,而陆地生态系统中的本土动物对热浪、寒潮和干旱都有负面反应,淡水栖息地里的本土动物则容易受到寒潮以外大多数极端事件的影响。

研究人员还分析了极端天气事件的热点地区,发现北美、拉丁美洲、东南亚、澳大利亚西南和新西兰以及北大西洋等地的本土物种尤其容易受极端天气事件影响。

相关论文信息:  
<https://doi.org/10.1038/s41559-023-02235-1>