

科技自立自强之路

1 不拘一格用人才

2009年,36岁的孙强徘徊在人生的十字路口。彼时他是华东师范大学的一名讲师,牵头开展的“973”项目子课题“猴生殖生理和转基因猴构建研究”刚刚结题。为了这个项目,他在云南西双版纳纳了4年与猴相伴的生活。在那里,他成功构建了首批中国食蟹猴,但直到离开也没有做出转基因猴,这让他感到遗憾和懊恼。

接下来,该向何处去呢?就在这时,孙强收到了一个特殊的邀请。中国科学院神经科学研究所(现为中科院脑科学与智能技术卓越创新中心,以下简称神经所)研究员罗振草请他前往海南三亚,参加所里举办的一场小型研讨会,并围绕他在西双版纳开展的试管猴工作做学术报告。

孙强的报告被安排在倒数第二个、时任神经所所长蒲慕明的报告之前。就在报告开始前,孙强突然接到通知:蒲慕明的报告因故临时取消,他可以“讲得久一些”。

孙强没想太多,按部就班地做完报告,然后进入交流环节。台下坐满了神经所的领导和学术骨干,他们纷纷向孙强提出问题。这个“交流环节”竟持续了约半个小时,甚至比他的报告时间还长。事后孙强才意识到,这哪里是报告呀,根本就是一场“面试”嘛。

2009年,对蒲慕明和他领导下的神经所而言,同样是意义重大的一年。在神经所建所10年后,他们获得了来自中国科学院的稳定支持,并建立了神经科学国家重点实验室。也是这一年,他们决定再向前一步,开展非人灵长类动物——主要是猴类研究。由于猴类具有与人类最接近的大脑,它们在脑科学发展、神经退行性疾病研究和治疗等方面将发挥至关重要的作用。

大局已经布下,谁是那个最适合被委以重任的人?蒲慕明开始在全国范围内寻找研究灵长类动物的人才。恰巧中国科学院院士、神经所研究员段树民担任了孙强参与的上述“973”项目的评审委员,对这位在云南扎根数年的北方汉子印象深刻,便向蒲慕明进行推荐。

那场特殊的“面试”过去几个月后,孙强受邀来到神经所。当着神经所各位课题组长(PI)的面,蒲慕明阐述了他对研究所和国家重点实验室整体布局的思考,以及发展非人灵长类动物研究的计划。讲完这些后,他看着孙强,郑重地问:“你愿不愿意在这里做猴子研究?”

孙强心中一动,他心心念念的灵长类动物研究,有机会继续做下去了。但他还是有些顾虑:神经所对PI的考评非常严格,而猴子研究周期长、难度大,也许很长一段时间都看不到成果,短期内很难达到相应的考核标准。于是他提出,不进入研究员序列,也不当PI,而是从高级工程师做起。蒲慕明答应了。

2 一对师生的十年之约

2009年6月1日,孙强正式入职神经所。如果在寸土寸金的上海开展灵长类动物研究,就得从头打造实验动物养殖和实验基地,这不仅要花费海量经费,还意味着要经历漫长的建设和审批。

孙强不想等那么久。他知道,在离上海不远的苏州太湖西山岛上,有一家具备猴类资质的实验动物公司——苏州西山中科实验动物公司。于是他租用这里的空间和设备,又从过去工作过的西双版纳猴场“挖”来两名熟练的技术人员,就这样开始了新工作。

孙强至今记得起步时期的艰难。2010年国庆假期的一个雨夜,他身披雨衣,骑着电瓶车,准备把一管试剂送到实验室冷藏。岛上没有路灯,四下阴沉沉的。突然,迎面驶来的货车投来一道强光,瞬间他什么都看不到了,轮底一滑,摔在路边。

孙强忍着剧痛把试剂送到实验室,才发觉左臂已经动弹不了了。第二天一早,同事把他送进市里的医院,医生诊断为锁骨骨折,需要尽快手术。

听到这个结果,孙强的第一反应却是实验怎么办?

当时,整个团队除他之外都是兽医,很多涉及精细操作的实验只能由他完成。如果打上钢板,手臂至少七八天不能活动。但猴子的取卵实验正在关键时刻,一刻也不能耽误。

想来想去,孙强决定先回实验室将实验全部做完后再来住院。一个骨折手术,被硬生生拖延了10天。

幸运的是,后来,他等到了一个绝佳的帮手。山东小伙刘真在神经所读硕士期间,加入了孙强带领的灵长类研究团队。他能吃苦、爱琢磨、敢想敢干,很快成长为团队里的骨干。

2013年,刘真即将硕士毕业。见刘真有继续读博的打算,孙强问他愿不愿意做一个很难的课题、一个很可能需要长期奋战的课题。

“需要多长时间?”刘真问。“干到我退休!”孙强故作严肃地说,说罢忍不住笑了,“至少也得10年。”

“10年就10年!”刘真接招了。

这个课题,正是“体细胞克隆猴”。

中国最有名的猴子,除了孙悟空外,大概就是“中中”“华华”了。

2018年初,这两只小猴睁着懵懂的大眼睛,登上国际期刊《细胞》封面,成了举世瞩目的大明星。作为全球首例体细胞克隆猴,它们的诞生开启了实验动物的崭新

时代。

在《细胞》网站上,这篇论文的点击率和下载量迅速创下历史纪录。其影响力就像当年的克隆羊“多莉”一样,很快“席卷”世界各地的网络、电视和报刊。

那段时间,《细胞》杂志编辑 April Pawluk 从美国乘

飞机到中国交流,在去波士顿机场的路上,出租车司机听说她的目的地是上海,立刻兴奋地问:“那你听说过克隆猴吗?”

然而在此之前,谁又能想到这样一项轰动性、爆炸性的成果,会来自一个近乎“小透明”的课题组呢?

他们在「无人问津」的小岛 培育出举世瞩目的克隆猴

■本报记者李晨阳徐可莹



▲体细胞克隆猴“中中”和“华华”。
▼研究人员在操作体细胞克隆猴相关实验。

3 步步惊心!“中中”“华华”诞生记

那几年里,孙强带着7人左右的小团队驻守在西山岛上,仿佛成了遗世独立的“透明人”,“领域里都快忘记我们这些人的存在了”。

而传奇,正在与世隔绝的寂寞中暗暗酝酿。

随着脑科学领域的飞速发展,科学家越来越不满足于大/小鼠、兔子、狗等传统实验动物模型。这些动物的神经系统特别是大脑的复杂度,远远不能与人类相比。近几十年来,以阿尔茨海默病为代表的各类神经系统疾病药物研发,一旦进入人体临床阶段便屡屡宣告失败,这更让人们意识到开发非人灵长类动物模型的必要性和紧迫性。

理想的实验动物模型要有清晰、统一的遗传背景。为此,人们让小鼠不断进行近亲交配产生稳定的纯合遗传品系。但对生育周期长、每胎个数很少的猴子,这么做既没效率,也不现实。科学家试图用可行的方法得到遗传背景统一的实验用猴,体细胞克隆技术就是其中之一。

对今天的人们来说,“克隆”早已不是什么新鲜词汇。自1996年克隆羊“多莉”诞生以来,世界各国已经成功打造出克隆牛、克隆猪、克隆猫等克隆动物。然而在克隆猴子的过程中,科学家却屡屡碰壁。

1999年,美国俄勒冈国家灵长类研究中心的科学家首次利用早期胚胎卵裂球细胞作为核供体,得到了胚胎细胞来源的克隆猴。但早期胚胎细胞与体细胞差异极大,其本身就具有发育的全能性,而且无

法在体外培养扩增,在应用上非常受限。后来,俄勒冈国家灵长类研究中心的米塔利波夫团队继续挑战体细胞克隆猴技术,但一直没能攻下这座“堡垒”。

刘真接下这个课题的时候,就知道这是一块“硬骨头”。孙强和他,一个是没什么名校背景的高级工程师,一个是调剂入学的专业硕士,两个名不见经传的“小透明”真的能实现国内外领域“大牛”都没搞定的目标吗?

在实践中,刘真很快发现,这项技术的关键“卡点”在于灵长类动物的胚胎非常“娇气”,对克隆中必需的细胞核移植操作耐受性很低。再加上猴子作为实验动物非常贵重,相较其他动物排出的卵细胞数量很少,资源有限加上成功率极低,才让诸多知名团队铩羽而归。

仔细复盘前人的经验教训后,刘真认为,当下正是开展这项工作的最佳时期。随着人们对哺乳动物胚胎发育机制越来越了解、单细胞测序等技术越来越成熟,他们有机会用新方法解答老问题。

“最关键的是要去做。做了不一定成功,不做则根本不可能成功。”他这样想。刘真花了3年时间,把体细胞核移植技术练得炉火纯青。他能快速无损地将卵细胞内的细胞核移除,并促进供体细胞核与去核卵细胞融合,连蒲慕明都夸赞他“有一双巧手”。

刘真和同伴们还总结出一系列操作要点:克隆成功率与细胞核来源密切相关,其中来自成纤维细胞的细胞核成功率

最高;在完成细胞核移植后,需要引入表观遗传调控,适当“激活”和“关闭”影响胚胎发育的基因,以保证胚胎发育时间不早也不晚;将克隆胚胎移植进母猴子宫后,也要特别细心呵护。

然而,即便步步小心,依旧步步惊心。2017年,在突破一个关键技术难点后,首批20多只母猴终于成功怀孕。可是研究人员的高兴劲儿还没过去,这些母猴就先后流产了。虽然有两只小猴经剖腹产出生,但因为先天不足,只活了一星期便去世了。

屡战,屡败;屡败,屡战……刘真已经习惯了这样的循环。但当他“离成功已经那么近了,却还是失败”时,还是体会到了前所未有的沮丧和难过。

直到2017年底,一只健康的小猴出生了。刘真看到它的第一眼,就感到“很有活力”。12天后,另一只小猴呱呱坠地,它和“姐姐”有着完全相同的细胞核基因,外表自然也一模一样。

成了!成了!孙强和刘真在赶写论文的时候,突然意识到,这两只小猴还没有名字。他们决定向蒲慕明征求意见。

蒲慕明看着两位面露欣喜的科研骨干,说:“要不你们一人起一个,叫‘强强’和‘真真’?”

孙强和刘真连连摇头。蒲慕明又想了一下,说:“‘中中’和‘华华’如何?”这一次,众人齐声叫好。

4 “世界第一”的秘密

重大突破!世界第一!关于体细胞克隆猴的研究工作得到学术界高度评价。

国际细胞治疗学会主席 John Rasko 说:“这是许多专家认为不可能实现的重大技术突破……利用智慧的化学方法和操作技巧,中国科学家攻克了多年来导致克隆猴失败的障碍。”

《细胞》出版社首席执行官、《细胞》杂志主编 Emilie Marcus 评价:“该成果是一项令人兴奋的重要工作,这是全世界科学家花了20年时间才达到的技术里程碑,有潜力引发动物研究的革命并有助于研发治疗人类疾病的新方法。”

荣誉纷至沓来,赞美源源不断。在孤岛上苦苦经营多年的“小透明”课题组,突然之间成了全世界关注的焦点。面对蜂拥而至的媒体,孙强和刘真不得不一遍遍讲述他们

的故事。

但孙强坦言,他并不喜欢这种感觉。相比镁光灯下的繁华纷扰,西双版纳的“猴山”、太湖之上的“猴岛”,才是他的舒适区。

2018年7月,刚满30岁、毫无海外留学背景的真真被正式聘任为神经所研究员。他被视为本土优秀青年科研人才的典范,不断有研究机构邀请他去作报告、讲座。但刘真很快发现,自己并不习惯“兜售”什么“成功经验”。渐渐地,他很少再接受此类邀约,只想在实验室里安心科研。

如今,1500多只模式猴已从苏州西山岛转移到上海松江。经过这些年的发展,西山岛完成了使命,已不再荒凉。这些模式猴承担着针对阿尔茨海默病、癫痫、失眠、天使综合征、脆性X综合征等诸多脑部疾病的多项关键实验任务,成为我国乃至全世界科学家攻克神经生物学疑难杂症的一座重要样本库。

像大多数涉及灵长类动物的实验那样,这些研究工作从一开始就面临着国内外关于科研伦理的审视和担忧。对此,他们早已做好准备。早在2005年,当时神经所所在的中国科学院上海生命科学研究所,就成立了由伦理学专家、生物学专家、医学专家和社会人士组成的生命科学伦理委员会,对相关研究进行严格的审查和监督。

1999年,蒲慕明回国创建神经所时,中国在脑科学领域还比较落后,发展举步维艰。在接下来的10多年里,中国科学家逐渐从“跟跑”过渡到“并跑”。2017年,“中中”和“华华”的诞生,像一匹突然闯出的

黑马,宣告我国在非人灵长类研究领域实现了由国际“并跑”到“领跑”的转变。

但蒲慕明很清楚,这距离他的目标——为中国在世界脑科学界奠定领跑地位,依然有很长一段距离。他说:“要成为一个领域的领跑者,就要有更多科研无人区的‘探险家’。特别是年轻人,初生牛犊不怕虎,他们有闯劲儿。”蒲慕明时常鼓励年轻人,一定要勇于冒险,敢于瞄准最重要的科学目标。

在某一年的年会上,蒲慕明给大家讲述了一个学术故事。一位国外科学家早曾在一家鼎鼎大名的科研机构求学。他的导师是非常有名的学者,拥有强大的资源和平台,却迟迟没有下定决心去攻克领域内的一个经典难题。而故事的主人公虽然初出茅庐、白手起家,但坚定地瞄准这个他眼中最为重要的科学问题,苦心孤诣,最终交出了漂亮的答卷,并凭借这一成果获得诺贝尔奖。

听着这个故事,台下的孙强和刘真仿佛忘却了所有的艰难和疲惫,只感到未来的人生充满无限可能。

这对师生一如既往地守着非人灵长类研究平台这块宝地,时不时再给世界抛出一些新的惊喜。

2019年,世界首批生物节律紊乱体细胞克隆猴模型诞生,标志着中国正式开启了批量化、标准化创建疾病克隆猴模型的新时代。2023年,首批高比例胚胎干细胞来源的嵌合体猴出生,为建立基于猴胚胎干细胞嵌合体的基因打靶和模型构建技术奠定了基础。

“天下事有难易乎?为之,则难者亦易矣;不为,则易者亦难矣。”成为“世界第一”的秘诀,不外如是。



「中中」「华华」登上《细胞》杂志封面。

中国科学院脑科学与智能技术卓越创新中心供图