带着一瓶DNA南下 他开启了中国鱼类基因工程研究

■本报记者 孙滔

1977 年 3 月初，武汉的清晨仍充满寒意。

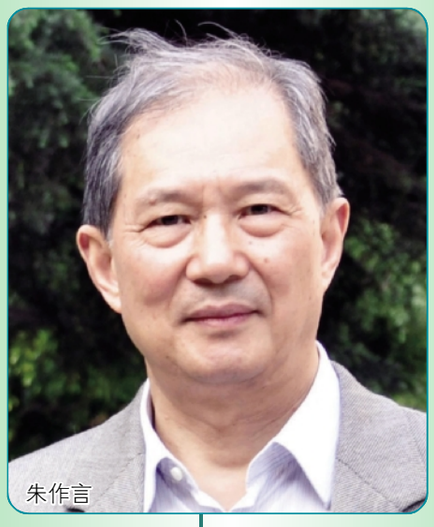
36 岁的朱作言和两名年轻助手，从武昌大东门火车站挤上南下的列车。他们身边堆满了大大小小的箱子，里面装着显微镜、显微注射装置、化学试剂和各种易碎仪器。最特别的是一只保温瓶，瓶里塞满冰块，冰层中保存着从一种耐寒冷水鱼——内蒙古瓦氏雅罗鱼体内提取的脱氧核糖核酸（DNA）。

这瓶 DNA 承载着一个大胆的设想。朱作言想把瓦氏雅罗鱼 DNA 注入鲮鱼受精卵，从而让温水性的鲮鱼拥有耐寒性，避免其在寒潮发生时大量死亡。

火车抵达广州后，三人顾不上休息，又匆匆转乘长途汽车。汽车在泥泞崎岖的山路上颠簸了一整夜，直到第二天上午 9 点，才抵达广东省兴宁县鱼苗场合水水库分厂——当时华南重要的鲮鱼繁育基地。

近半个世纪后，在武汉东湖边的办公室里接受《中国科学报》记者采访时，85 岁的朱作言依然记得那段旅程。“颠颠簸簸整整 16 个小时，我们抱着显微镜的箱子，一夜没合眼。”

这段颠颠簸簸的经历，在今天被认为是中国乃至全世界转基因鱼研究的起点。



朱作言

手工实验室

到达兴宁县鱼苗场，真正的难题才刚刚开启。

做显微注射，受精卵培养液的水质十分关键。鱼苗场没有蒸馏水，朱作言只好现场烧水。不知为什么，那里的井水蒸馏后配成培养液，受精胚就是活不了，只能去河里取水，沉淀、过滤、再蒸馏后情况才有所改善。

更精细的工作，是拉玻璃显微注射针。

朱作言和同伴带去了在武汉预制的玻璃管，放到微型酒精灯上加热，待玻璃软化后，凭手感迅速拉开崩断。比头发丝还细的玻璃微管前端形成一个细小斜口，便可用作显微注射针。

“那时候没有拉针器，都是手拉的，完全凭感觉。”朱作言说。

他们还得做一种调整受精卵方位的“发圈”，以出生一周内婴儿的头发为材料，圈成一个环，将头发两端放入玻璃管中，再灌蜡固定。实验人员用它拨动去除卵壳后的鱼卵，使胚盘朝上，排成阵列，以便注射针依次一枚一枚地刺入。

看似粗粝的手工活背后，是高度精细的控制。显微针管吸入带蓝色标记的 DNA 溶液，针尖刺入受精卵胚盘，注射推进器微微施压，见到蓝色溶液刚进入卵内便立刻抽出，转向下一枚的注射。这个过程全手工操作，一气呵成，灵巧、丝滑且精准。

这套经典发育生物学的硬功夫，来自中国科学院动物研究所童第周先生的言传身教。

朱作言 1965 年从北京大学生物系毕业后，进入中国科学院水生生物研究所（以下简称水生所）工作。1973 年至 1976 年，他赴京参与了童第周主持、与水生所合作的鲤鱼与鲫鱼细胞核移植研究。1977 年，他成为这位中国实验胚胎学先驱的关门弟子。

朱作言和同伴在兴宁鱼苗场工作了两个多月，最终将实验鱼苗和对照鱼苗各 200 多尾带回武汉，养在水生所几平方米的实验池中。

冬季来临，当水温降到 8℃左右时，全部对照组和大部分实验组的鱼在 3 天之内死亡，大部分实验鱼也相继翻起了白肚。然而，约 5%的实验鱼在低温中继续存活，直到近半个月后、水温降至 6℃以下时才陆续死亡。这个结果让朱作言兴奋不已。

“这不会是偶然现象，一定有统计学意义。”他意识到，一种鱼的总 DNA 进入另一种鱼体内后，确实能够像细菌间的 DNA 转导一样，对后者的性状产生影响。更重要的是，他从中看到了一个更大的可能：如果未来能找到控制某种特定性状的基因，再将其定向转入目标物种，就有可能建立一种全新的定向育种技术。

不久之后，朱作言去北京读研究生、出国学习。由于种种原因，那批材料未能整理成论文发表。

从转细胞核到转基因

朱作言的转移基因念头，并不是凭空产生的。

童第周研究的是“核质关系”。他把一种鱼的细胞核移入另一种鱼的去核卵细胞中，希望借此理解细胞核与细胞质如何共同塑造生命性状。

朱作言很快成为课题组里最熟练的操作者之一。但越熟练，他越能感受到这项技术的局限。核移植操作复杂、成功率极低，即使最好的实验人员操作，成活率也不过 5%左右；更重要的是，获得的性状能否稳定遗传给下一代，仍是一个悬而未决的问题。

于是，一个新的念头在朱作言脑海中浮现：既然决定生物性状的是基因，为什么不直接改造基因来育种？

这并不是对童第周研究路线的否定，而是沿着导师开辟的道路继续向前——从细胞核移植，走到基因的定向层面。

然而，要走到这一步，首先要拿到目标基因。但在 20 世纪 70 年代末，基因克隆技术在国际上刚刚兴起，对国内科研人员而言遥不可及。

1980 年，朱作言获得赴英国进修的机会。他的目标异常明确：学会基因克隆。起初，在英国皇家学会安排下，他进入英国南安普敦大学的一间实验室。不久后他发现，这里主要开展细胞培养和化学诱变研究，并不具备基因克隆能力。

“我寝食难安，这么下去，拿什么回报国家？”多年后回忆起那段经历，朱作言仍记得当时的焦虑。

当时，全世界真正掌握基因克隆技术的实验室屈指可数。3 个月后，他设法转到了英国伦敦帝国癌症研究基金会（ICRF）罗伯特·凯曼（Robert Kamen）实验室。

凯曼十分欣赏这位目标明确的中国年轻人。每天清晨，朱作言来到实验台前，总会看到一张导师留下的纸条：当天要做什么实验、培养基如何配制、下一步该如何推进，都写得清清楚楚。在凯曼的指导下，朱作言系统掌握了分子克隆技术。后来，他又随导师前往美国波士顿，参与人胰岛素基因和促红细胞生成素基因的克隆研究。

凯曼甚至为他办理了留美工作的 H-1 签证。但朱作言从未认真考虑过留下来，甚至不懂何为“H-1 签证”。

他谢绝了导师的挽留，按期回国。同行者带回国的往往是彩电、冰箱等当时紧俏的生活用品，朱作言的行李几乎全是实验设备和耗材。其中包括国内实验室难得一见的冷冻冰箱、小型台式离心机、移液器、离心管以及各种实验配件。货物运到上海海关时，工作人员打开箱子，发现里面全是叫不上名字的实验器械。

“我回来是要做研究的。”朱作言说，“这些东西比电视机重要得多。”

与这些设备一起带回中国的，还有一份特殊的“行李”——美国科学家迪恩·哈默（D.H. Hamer）赠送给朱作言的基因构建体金属硫蛋白启动子驱动的人生长激素基因，以及一句赠语“希望早日在宴会上吃到你的超级大鱼”。

24 平方米的开局

1983 年回到武汉后，朱作言的转基因鱼研究从一栋筒子楼里的两间小实验室起步，其总面积不过 24 平方米。

1984 年春天，正值鲫鱼繁殖季节。朱作言将金属硫蛋白启动子驱动的人生长激素基因注入鲫鱼受精卵，每枚鱼卵注射的溶液仅有 1 至 2 纳升——几乎看不见的一点液体。

他在等待两个答案：第一，外源基因能否整合进入鱼的遗传系统；第二，人生长激素基因能否促进鱼的生长。

很快，分子杂交实验给出了肯定答案：外源基因已经成功进入鲫鱼基因组。几个月后，部分实验鱼明显生长更快。这是世界上首次实现鱼类外源基因转移，消息传出后，引起国内外学术界关注。

1985 年，他们第一篇相关论文受邀发表在德国《应用鱼类学杂志》创刊号上。

1990 年，美国《纽约时报》报道了朱作言团队的鱼类基因工程研究；1991 年，美国《世界科学年史》将中国两项现代生物技术突破收入其中：一项是童第周开创的鱼类细胞核移植研究，体现了对“核质关系”的探索；另一项正是朱作言开创的转基因鱼研究，代表了通过特定基因进行精准遗传操作的新方向。

这是一个足以载入史册的突破。但多年后回忆这项工作，朱作言却异常平静。“如果我不做，别人也会做出来，只是时间早晚的问题。”他说，“时代在前进，这是时代的产物。”

然而，实验室里的成功只是开始，真正困难的问题随之出现：这样的转基因鱼，能不能成为未来的养殖品种？

最初使用的人生长激素基因，并不是一个理想的养殖方案。朱作言团队很快意识到，外源基因构建中的部分元件来自人类，并不适合作为食用鱼推广。能不能让转入鱼体的基因全部来自鱼自身？

朱作言提出了“全鱼”基因转移策略。从 1996 年开始花了 4 年时间，从头构建鲤鱼、草鱼基因组文库，克隆鲤科鱼类基因，并最终建立了全部遗传元件来自鲤鱼和草鱼的“全鱼”生长激素基因转移系统。此后，快速生长转“全鱼”生长激素基因鲤——冠鲤诞生了。

实验结果令人振奋。与普通鲤鱼相比，冠鲤不同家系的生长速度提高约 42%至 114.92%，养殖周期缩短一半，当年即可达到商品规格。更重要的是，它保留了传统鲤鱼的品质。冠鲤的口感与普通黄河鲤并无二致。

不过朱作言很清楚，证明鱼长得快并不难，真正困难的是证明它安全。

为了证明其安全性，朱作言团队花了 20 多年的时间。

他们参考国家 I 类新药毒理学实验规范和实质等同性原则，将样品交由独立的营养学、毒理学等专业实验室开展评价，而不是由研发者自己完成全部检测。朱作言对此有一个朴素的判断：“我们自说自话、自吹自擂，别人也不信。”

相比食用安全，生态安全更复杂。朱作言的学生、现上海海洋大学校长胡炜说，转基因鱼可能带来的生态风险，集中在两点：一是它逃逸后是否可能凭借快速生长优势成为优势种群，改变原有生态结构；二是是否可能通过繁殖产生基因漂移。

对此，朱作言团队探索了一条此前没有先例的道路。他们依傍山体建设了约 100 亩人工模拟湖泊，设置防洪、防逃、防盗等安全设施，按照长江中下游湖泊生态系统特点，投放 12 个科、23 种鱼类，构建了一个接近自然环境的实验系统。

在这个“人工湖泊”中，他们从分子、个体、种群到群落多个层面，对冠鲤可能产生的生态影响进行了长期观察。历经约 8 年的研究显示，冠鲤的生态风险并不高于普通鲤鱼。

与此同时，团队还与鱼类繁殖和育种专家、中国工程院院士刘筠合作，培育出百分百不育的三倍体吉鲤，从源头降低基因漂移风险。与传统通过物理或化学方法诱导三倍体不同，这种通过远缘杂交获得的三倍体能够实现百分百不育，避免了人工诱导过程中难以完全一致的问题。胡炜说，这也是朱作言团队“从生态风险评价走向风险控制”的重要一步。

“你不做鲤鱼，照样有鲤鱼吃”

朱作言当然希望，这条经过基因改造的鱼最终能够上市，但现实并不如人意。

很长一段时间里，围绕转基因技术的激烈争议，成为转基因鱼上市的重要障碍。朱作言积极参与科学传播，也接受媒体采访，解释转基因鱼研究的科学原理和安全评价。

他很清楚，这不是一个单靠科学家努力就能解决的问题。“我们考虑过第一个上市，但这是有点书呆子气的想法。”朱作言说。

事实上，团队并非没有尝试过产业化。他们曾与企业接触，也有国内企业表现出较高兴趣，但最终因各种原因没有继续推进。

2002 年，美国转基因三文鱼研发企业水丰科技曾专程来武汉，希望探索合作可能。由于鲤鱼在美国市场需求有限，合作未能走向深入。

2015 年 11 月，美国批准转基因三文鱼上市。这一消息让长期关注国产转基因鱼研究的人五味杂陈。朱作言的大学同学、曾任中国水稻研究所生物工程系主任的王大元，替这位老同学着急：作为世界鱼类基因工程研究的先行者，朱作言距离产业化终点并不远，却没有成为最先“撞线”的人。

朱作言的反应，却比很多人想象的更平静。在他看来，转基因三文鱼能否成功，并不是技术问题，而是市场需求问题。一项技术即便可行，如果解决的不是一个“非它不可”的问题，就很难产生真正强烈的社会需求。

多年后回头看，朱作言甚至认为，当年选择快速生长转基因鲤作为突破对象，或许并不是最优选择。因为鲤鱼长得快，虽然有经济价值，但并没有改变人们有没有鱼吃的问题。

他说了一句很朴素的话：“你不做鲤鱼，照样有鲤鱼吃。”这句话背后，是他对科技创新逻辑的一次重新认识。50 年前，他曾带着一瓶 DNA 南下广东兴宁，希望解决鲮鱼耐寒问题。如今再回望，他认为，那类能够解决产业痛点的问题，可能比单纯提高生长速度更有价值。

因此，当今天有人谈论基因编辑技术时，朱作言总会提醒后来者：不要为了证明技术能力而改造那些“可有可无”的对象，而应该寻找那些“不用这项技术，就无法解决的问题”。这也是现在国家强调的，即科技创新和产业创新深度融合。

转基因鲤上市未果后，朱作言团队也开始调整方向。

他的第一位博士生汪亚平后来转向草鱼抗病毒育种，希望解决长期困扰水产养殖业的草鱼出血病问题。如今，这项研究已经与大型养殖企业紧密结合。

对于这条最终没有走向市场的鱼，胡炜并不认为它只是一次未完成的产业尝试。在他看来，冠鲤更重要的价值，是让科学界和公众认识到，面对新技术，安全评价、科学普及和管理制度同样重要。

回望几十年的探索，朱作言研究的意义并不只在于培育了一条鱼。他是世界鱼类基因工程领域的开拓者，完成了世界首例鱼类外源基因转移，推动鱼类遗传改良从传统育种走向现代生命科学体系。而且，他所创建的转基因技术，已成为鱼类基因功能研究的通用方法。

从周光召手里接过重担

朱作言投入心血的，并不只有鱼。

如果说职业生涯前 30 年，他一直在回答“如何改变一条鱼”的问题；那么后 20 年，他面对的是另一个更复杂的问题——如何让中国的科研拥有自己的学术生态。

这段缘分，早在 20 世纪 70 年代便已结下。

当年参与童第周团队核移植研究时，朱作言的部分研究成果便发表在中国科学院主办的《中国科学》和《科学通报》（以下简称“两刊”）上。他没有想到的是，自己职业生涯的下半场会和“两刊”结下莫大的缘分。

进入 21 世纪后，随着中国科研快速发展，越来越多的中国学者接受国际学术训练，并习惯将重要成果发表在国际主流期刊上。“两刊”的影响力逐渐受到挑战。

曾经代表中国科学最高水平的学术期刊，有的影响因子甚至只有零点几。“两刊”编委会秘书长彭斌回忆，当时不仅组稿难，邀请主编和编委也越来越困难，很多工作靠的是老科学家的责任感和感情支撑。

朱作言说，那是一种“无可奈何花落去”的感觉。而在他看来，问题还不只是一本期刊的兴衰。如果中国科研成果的发表和评价长期依赖国外期刊，形成“两头在外”的局面，那么中国科学不仅缺少自己的学术积累和表达平台，也需要持续承担发表、获取和传播科研成果的成本。

当时真正意识到这一点并愿意承担责任的人并不多。

在朱作言记忆中，时任“两刊”主编的周光召院士经常强调，“两刊”是“中国科学的一面镜子”，也是“一面旗帜”，绝不能放弃。

2005 年，周光召提出一个重要设想：将“两刊”纳入中国科学院学部平台运行和管理，以推动改革发展。2008 年 3 月，“两刊”理事会成立，改革正式启动。

按照最初安排，当时 79 岁的周光召将担任总主编。但在会议上，这位中国科学技术界的重要领导者却提出，自己年事已高，应该让年轻人来干，并推荐朱作言担任总主编。

此时的朱作言，已经担任过一届《科学通报》执行主编，同时负责中国科学院学部科普与出版相关工作。面对来自老领导的信任和托付，他感到压力巨大。

“接受的任务就是使命。”后来朱作言回忆，“总要有人往前走一步，一定要竭尽所能。”

从那以后，“两刊”的改革发展成为朱作言的重要任务。多年后，周光召不止一次对他说：“选对了。”

“在必要的时候，得挺身而出”

理念要变成行动，第一步是走出去。

2009 年起，“两刊”走进科研院所活动启动。朱作言带着编委和编辑团队，从武汉出发，先后走访南京、西安、成都、天津、广州、厦门、香港、台湾等地。每到一处，他们拜访高校和科研院所，组织学术报告、座谈交流，拜访重要科学家。朱作言不是挂名出席，而是能去尽去、能讲就讲。

有人把这种做法戏称为“期刊推销员”。朱作言并不回避这种说法：“是不是说厚着脸皮去找人？的确是这样。”因为他知道，坐在编辑部，是等不到最好的稿件的。

在朱作言看来，仅靠拜访和感情联络不足以扭转局面，还需要制度上的改变。其中一项最具争议的改革是，推动中国科学院院士候选人的代表作中，至少有一篇发表在中国优秀期刊上。

在中国科学院内部，这一建议引发过很大争议，有人提出不要把发表所在期刊与院士候选资格关联起来。但经过学部主席团认真研究，最终通过了这一改革方案。

朱作言也清楚“这个提议显然强加于人”，但在当时的环境下，他认为必须有人迈出这一步，“在必要的时候，得挺身而出”。

与此同时，朱作言推动了期刊内部管理改革。在他接手“两刊”时，主编和编委更多被看作一种荣誉，部分编委已经不在科研第一线，稿件处理周期较长。

朱作言的判断很直接：不能由总主编用一把尺子决定所有稿件，必须让各辑主编真正负起责任。“就像包产到户一样，各辑实行主编负责制。”他说。

每一辑期刊既有学术责任，也有运行责任。与此同时，编委会逐渐年轻化，要求主编和编委必须活跃在科研第一线。这并不是否定老科学家的贡献。上任后，朱作言曾与彭斌一起拜访各辑主编，逐一沟通。

十多年后，“两刊”的国际影响力逐渐提升。但朱作言不认为这是个人功劳。“没有中国整体科学水平提升，不可能有这么多好的期刊出现。”

2022 年底卸任“两刊”总主编时，《中国科学》杂志社赠送给他一本特别制作的图文集。扉页上一副对联写道：“八十载春秋俯首，为国计民生竭力；二十年风华倾心，与中国科学同行。”

从 2002 年担任《科学通报》执行主编算起，朱作言与“两刊”相伴整整 20 年。

①

②

③

实验室里的朱作言（图②左一、图③右）。 受访者供图

平淡，以及不平凡

今年 5 月和 8 月，记者两次走进朱作言位于武汉东湖边的办公室。85 岁的他都会提前在那里等待。

第一次采访结束时，他站起身，望向窗外的浩荡东湖，说了一句让很多人意外的话：“我很少接受媒体采访谈自己，我这一生应该说非常之平凡、非常之平淡。”他的学生汪亚平并不认同。仅看转基因鱼研究和“两刊”改革，就显然不是一个平淡的人生。更何况，朱作言还曾担任水生所所长、中国科学院学部科普与出版工作委员会主任、国家高技术研究发展计划（“863”计划）专家委员会委员和国家重点基础研究发展计划（“973”计划）专家顾问组成员等职务。

此外，朱作言还在担任国家自然科学基金委员会副主任期间，推动评审国际化，邀请海外华人学者参与基金评审；调整学科资助布局，使免疫学、发育生物学、表观遗传学等国际活跃的前沿学科获得及时的支持；扶持经典分类学科，避免传统学科和人才传承断档。

在朱作言看来，科学家只是站在时代需要的位置上，完成自己该做的事情。他说：“只要这份努力没有让中国期刊差距继续拉大，让中国科学在某些时候不至于更加受制于人，就已经有意义了。”

无论是办期刊、推改革，还是从事科研管理工作，朱作言都不觉得自己是一个激进的人。他这样评价自己：“有的人无为而治，有的人守正创新，有的人勇往直前。我则是在守正创新和勇往直前中间，再往前一点点。”

社址：北京市海淀区中关村南一条乙 3 号 邮政编码：100190 新闻热线：010－62580621 广告热线：010－62580726 发行热线：010－62580707 广告经营许可证：京海工商广登字 20170236 号 零售价：1.00 元 年价：218 元 工人日报社印刷厂印刷 印厂地址：北京市东城区安德路甲 61 号