大变活猴不是梦

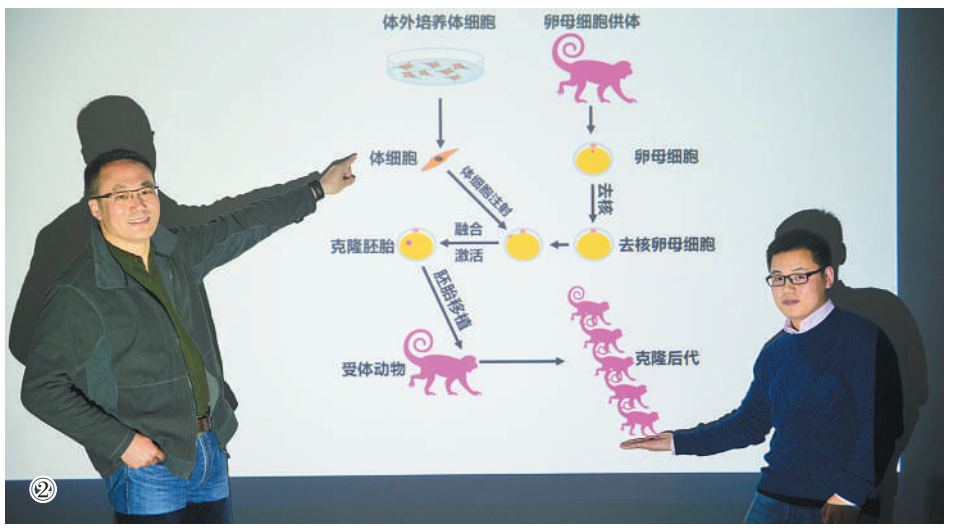
——克隆猴“中中”“华华”诞生记

经济日报·中国经济网记者　沈　慧

热点追踪

在《西游记》中，孙悟空拔下一根汗毛，吹口气，随即变出上百只一模一样的小孙悟空。如今，这看似遥不可及的神话正在成为现实——2017年11月27日，世界上首个体细胞克隆猴“中中”在我国诞生；同年12月5日，第二个体细胞克隆猴“华华”又“横空出世”。1月25日，它们的故事登上国际权威学术期刊《细胞》封面，这意味着中国科学家成功突破了现有技术无法克隆灵长类动物的世界难题

“中中”“华华”这两只备受瞩目的小猴子是对可爱的“姐妹花”，她们的基因都来自同一个流产的雌性猕猴胎儿。“‘中中’‘华华’的出世意味着我国在国际上首次实现了非人灵长类动物的体细胞克隆，同时也标志着我国将率先开启以猕猴作为实验动物模型的时代。”中科院院长白春礼表示。



图① 克隆猴“中中”和“华华”在中科院神经科学研究所非人灵长类平台育婴室的恒温箱里得到精心照料。　（新华社发）

图② 中科院神经科学研究所孙强研究员（左）和刘真博士介绍克隆猴相关情况。　本报记者　沈　慧摄

图③ 刘真博士在实验室借助显微设备对卵母细胞进行“去核”操作。　（新华社发）

神奇的体细胞克隆技术

有部分体细胞可以在体外实现无限增殖，进而得到无数体细胞，这为非人灵长类动物体细胞克隆奠定了技术可行性

体细胞是一个相对于生殖细胞的概念，它是一类细胞，但不同于生殖细胞，其遗传信息不会遗传给下一代。

“体细胞是执行特殊功能的，比如红细胞是执行运养功能的，免疫细胞是执行免疫防御功能的，它们都不具有发育的特性。但是，有部分体细胞可以在体外进行培养实现无限增殖，进而得到无数的体细胞。”2012年，随着体细胞克隆猴研究项目启动，中国科学院神经科学研究所研究员孙强率领以博士后刘真为主的团队开始了长达5年的不懈努力。

在此之前，体细胞克隆技术一度风光无限。1997年，首个体细胞克隆动物“多莉”羊出生；随后，利用体细胞克隆技术不仅诞生出包括马、牛、羊、猪和骆驼等在内的大型家畜，还诞生了包括小鼠、大鼠、兔、猫和狗在内的多种实验动物。然而，与人类最为相近的非人灵长类动物体细胞克隆难题，却一直没有攻克。

2003年，权威学术期刊《科学》曾发表美国匹兹堡大学医学院研究人员的一篇论文，论文称，用现有技术克隆灵长类动物“是行不通的”。2010年，美国俄勒冈灵长类研究中心的著名科学家米塔利波夫率领团队成功移植了克隆猴胚胎，但胚胎仅发育至81天，最后以流产告终。

“近20年来，美国、中国、德国、日本、新加坡和韩国等多家科研机构在此方面不断探索和尝试，始终未能成功。”白春礼解释，究其原因，一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；二是用作受体的卵母细胞数量有限，并且非人灵长类动物胚胎操作技术尚不完善，两方面因素叠加致使非人灵长类动物体细胞克隆屡屡失败。

困难不言而喻，探索的脚步却并未就此停滞。“传统医药实验大量采用小鼠，一个重要原因是：鼠类可快速近亲繁殖。但药物研发通常使用的小鼠模型和人类相差甚远，在小鼠模型上花费巨大资源筛选到的候选药物用于人类患者后，很多无效或有不可接受的副作用。”在白春礼看来，如果没有克隆猴，就很难建立模拟人类疾病的动物模型，诸如阿尔茨海默病、自闭症等脑疾病，以及免疫缺陷、肿瘤、代谢性疾病的研究也无法顺利有效开展。

可见，克隆猴成为体细胞克隆技术领域众所周知的重大未解难题，全世界都在期待它的重大突破。按照中国科学院前瞻性战略部署，在中国科学院院士、神经科学研究所所长蒲慕明的带领下，孙强研究团队向非人灵长类动物的体细胞克隆发起了进攻。

真正有用的动物模型

体细胞克隆猴能在一年内产生大批遗传背景相同的模型猴，这是制作人类疾病动物模型的关键技术，可减少个体间差异对实验的干扰，将有效提高药物研发成功率

天道酬勤，两只精灵般的猕猴相继出生，在非人灵长类研究领域，中国实现了从国际“并跑”到“领跑”的华丽转身。

喝彩纷至沓来。“来自中国科学院的科研人员们公布了体细胞核移植和化学重编程产生的克隆猕猴出生后头一个星期内的生长情况。相似的技术20年前曾经用来制备多莉羊，但是，这一次来自上海的科学家利用聪明的化学方法和操作技巧，攻克了多年来导致克隆猴失败的障碍。这是许多专家一直认为不可能实现的重大技术突破。”国际细胞治疗协会主席、医学科学家约翰·拉斯科如是评价。

在1月24日举行的成果发布会上，一向深沉稳重的孙强忍不住数次哽咽：一年365天，300多天不着家，没有周末没有节假日，5年间究竟失败了多少次，又熬过了多少个通宵，他早已记不清。但是，非人灵长类动物体细胞克隆技术难度之大，却让他记忆犹新。

以胚胎操作为例，作为受体的卵母细胞，必须先把其细胞核“摘除”，才能容纳体细胞的细胞核这个“外来户”。但与其他动物不同的是，猴子的卵母细胞不透明，“去核”操作非常困难。为了能在“去核”过程中做到快速准确，减少对卵母细胞的损害，刘真苦练技术好几年，最终娴熟到平均10秒取出一个细胞核。

咬定青山不放松，翻越一座座科学研究上的“高山”，孙强团队终于成功突破了这个生物学领域的前沿难题。“‘中中’‘华华’的诞生首先证实了猕猴可以用体细胞来克隆，其次证实了猕猴可以成为真正有用的动物模型。”蒲慕明介绍，体细胞克隆猴的重要性在于，它能在一年内产生大批遗传背景相同的模型猴，这是制作脑科学研究和人类疾病动物模型的关键技术。而且，由于克隆猴遗传背景相同，可减少个体间差异对实验的干扰，进而大大减少实验动物使用数量。

“建立于1929年的美国杰克森实验室，是全球最大的模式动物研发基地和销售公司，为国际生物医学界培养并出售七千多种基因编辑小鼠品系。当体细胞克隆猴技术成熟后，未来，我国也可建成以非人灵长类为模型的主要研发基地和产业链。”蒲慕明说。

白春礼表示，体细胞克隆猴的成功诞生，突破了生命科学研究和人类疾病研究中急需的非人灵长类动物模型制作的关键技术，实现了在较短时间内（一年）大量生产遗传背景高度一致的非人灵长类实验动物和疾病动物模型，必将极大促进生命科学基础研究和转化医学的发展研究。除了在基础研究领域具有重大意义外，此项成果也必将为解决我国人口健康领域的重大挑战做出贡献。

他相信，体细胞克隆猴的成功，以及未来基于体细胞克隆猴的疾病模型创建，将有效缩短药物研发周期，提高药物研发成功率，使我国率先发展出基于非人灵长类疾病动物模型的全新医药研发产业链，有力推动我国新药创制与研发，助力“健康中国2030”目标的实现。

“梦梦”有望月底出生

第三个体细胞克隆猴“梦梦”可能会在本月底出生，届时，科学家将重点“生产”一批针对不同疾病模型的克隆猴，以加快相关新药研发进程，造福社会

“‘中中’‘华华’的诞生，进一步巩固了中国科学家在我国即将启动的灵长类全脑介观神经联接图谱国际大科学计划中的主导地位。”蒲慕明说。

然而兴奋之余，一些质疑也随之而来：克隆猴已经出来了，克隆人是不是离我们已经不远了呢？对此蒲慕明表示，中科院开展克隆猴研究的目的不是为了克隆人，而是为了建立动物模型来更好研究脑科学基本问题，治疗一些疾病，科研人员不考虑对人类进行相关研究。

“任何科学发现都是双刃剑，既有可能带来巨大进步，也有可能造成一系列危机，核能、基因编辑都是典型的例子。”蒲慕明认为，生命科学的伦理问题不仅仅需要科学家注意，更需要政府部门以及整个社会大众的共同参与，“值得指出的是，对于新生技术，要重视，但不要害怕”。蒲慕明说。

孙强透露，顺利的话，第三个体细胞克隆猴“梦梦”可能会在本月底出生，与“中中”“华华”团聚。目前，科学家们已经研究获知很多脑疾病的基因突变基础。下一步，他们将重点“生产”一批针对不同疾病模型，如阿尔茨海默病、自闭症等的克隆猴，并在其基因里插入相关疾病的突变基因进行针对性研究，以加快免疫缺陷、肿瘤、代谢性疾病的新药研发进程，造福社会。

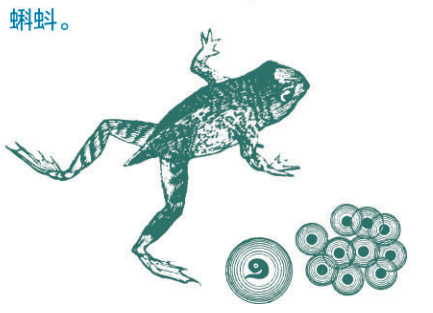
克隆技术的发展历程

1952年

科学家证明，他们能把细胞核从一枚青蛙卵子中取出，然后把另一个青蛙胚胎细胞的细胞核注入这个卵子中，并让这个卵子孵化为一条蝌蚪。这种“核转换”可以把一个动物的基因注入一个卵子，这条蝌蚪就是提供了细胞核的那个胚胎细胞的克隆产物。

1975年

科学家成功使用成年青蛙的体细胞细胞核代替胚胎细胞细胞核注入抽去细胞核的卵子中，孵化出了蝌蚪。



1986年

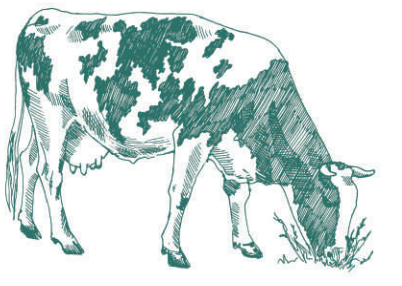
首次使用胚胎细胞细胞核克隆出绵羊。

1997年

“多莉”诞生，它是第一只使用成年动物体细胞克隆的绵羊。

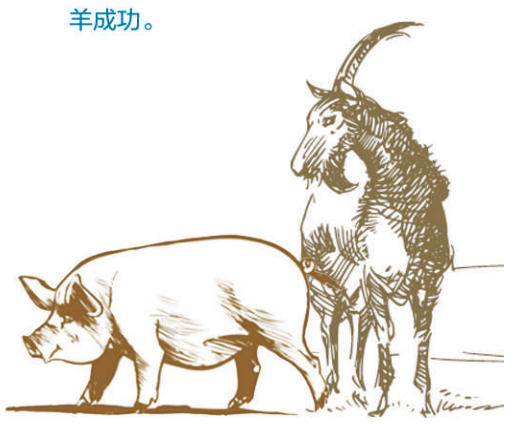
1998年

科学家使用取自同一只成年老鼠身上的细胞克隆出数代、共50多只老鼠。同年，源自同一头成年奶牛的8头克隆小牛诞生。



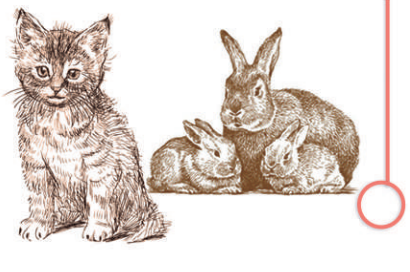
2000年

使用成年动物体细胞克隆猪和山羊成功。



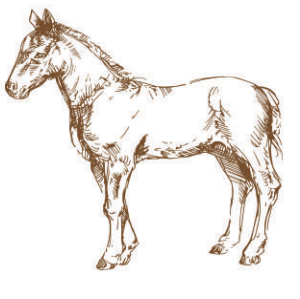
2001年

使用成年动物体细胞克隆猫和兔子成功。



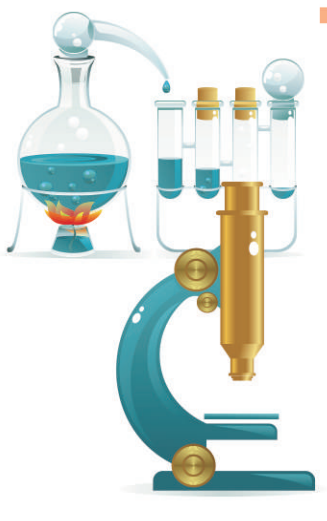
2003年

使用成年动物体细胞克隆马、骡、大鼠成功。



2005年

使用成年动物体细胞克隆狗成功。

2007年

使用成年动物体细胞克隆狼成功。