



生物钟先天紊乱!世界首例体细胞克隆猴问世

生物节律基础研究与转化干预找到理想模型,对包括抑郁症、帕金森症等疾病研究及相关药物研发价值不可估量

■本报记者 黄海华

在中科院神经所非人灵长类平台,一只半岁多的猴子最近变得紧张焦虑,总是抱着头躲在繁育箱角落里,看见保育员会害怕地躲避。它是从一只生物节律紊乱的猕猴体细胞克隆而来,如今正显现出相似症状。

这不寻常的一幕,事关药物研发的一道世界难题——没有遗传背景干扰的实验鼠离人太“远”,非人灵长类动物又存在遗传背景差异,难以开展临床前药效评估。今天,上海科学家宣布创建了世界首例生物节律紊乱猴及其克隆后代,论文发表在我国顶级综合期刊《国家科学评论》上。这一科学成果突破了利用活体猕猴体细胞克隆的难关,开启了标准化创建疾病克隆猴模型的新时代,有助于缩短药物研发周期,提高药物研发成功率,将极大地促进生命科学与医学发展。



克隆猴抱紧小毯子寻找一点安全感。均 本报见习记者 董天晔 摄



克隆猴看上去非常警惕。

中科院神经所创新成才环境催生重大成果

“科学家不能做跟着导游跑的游客”

■本报记者 黄海华

从世界上首批体细胞克隆猴“中中”“华华”诞生,到世界上首个生物节律紊乱体细胞克隆猴模型建立,中科院神经所是如何做到的?

“有胆识走别人没走过的路”

中科院院士、神经所所长蒲慕明说,他2009年力主建立非人灵长类研究平台时,曾一度招来种种质疑。一直以来,研发脑疾病药物用的是传统小鼠模型,但小鼠和人相差甚远。创建平台,正是为了让生理和大脑结构都与人接近的猕猴成为有用的动物模型。2012年,蒲慕明又作出一个重大决策,攻关克隆猴技术。尽管从2002年起,全球多家知名研究机构开始了这一研究,但一直没有突破性成果。“当时我并没有十足把握,不过,对于这样重大的科学问题,要有创新的胆识。”

原本计划在2020年完成克隆猴目标,没想到研究员孙强领衔的团队在2017年就实现了突破。这项由中国科学家独立完成的成果,被誉为“世界生命科学领域的里程碑式突破”。中科院神经所成为目前全球唯一掌握克隆猴技术的科研机构。“论文发表后,本来很担心其他国家会迎头赶上,现在做出生物节律紊乱克隆猴,优势进一步拉大了。”

“科学家不能做跟着导游跑的游客,而要有胆识走别人没有走过的路。”在蒲慕明看来,要实现颠覆性原始创新,就需要有攻克重大科学问题的勇气。

“这里有最好的科研土壤”

近年来,研究员张洪钧一直从事生物节律相关研究,让他感到苦恼的是,最常见的实验鼠,不仅昼夜出,而且代谢速率也和人类大不相同。2016年9月,研发团队得到5只生物节律紊乱的基因敲除猴,但由于它们症状程度不一致,依然无法作为理想的动物模型。2017年底,世界上首批体细胞克隆猴诞生后,所里在第一时间就启动了生物节律紊乱猴的克隆工作。

“孙强比我小一岁,我们都是大高个,平时很聊得来,合作起来也非常默契。”张洪钧有时会去非人灵长

类平台做实验,更多时候是孙强和刘真到岳阳路来,每次见面他们都要聊工作,平时则通过邮件交流。

“这里有最好的科研土壤,去国外任何一个实验室都比不上神经所这个平台。”克隆猴团队核心成员刘真说,他博士毕业后,也犹豫过是否要按照“套路”出国。当被告知只要工作出色,所里并不看重是否有留学经历,他决定留下来。如今,30岁的刘真从去年9月起成为神经所最年轻的课题组长。

多年来,神经所有着自己独特的入才评价指标,这对于不断涌现新成果起到了促进作用。“只要表现出工作能力,就算暂时没有做出成绩,所里也可以给予支持。在一篇论文中,就算不是通讯作者,只要做出不可或缺的重要贡献,同样可以算做100%的成果产出。”蒲慕明说,科研人员在25岁到35岁是最有创造力的,要鼓励创新环境,让年轻人尝试重大科学问题。

此次世界首批生物节律紊乱猴及其体细胞克隆猴的相关论文,没有向国际顶尖学术期刊《自然》《科学》《细胞》投稿,而是发表在中国顶级英文学术期刊《国家科学评论》上。该杂志创办5年来影响力上升很快,2017年在全球综合性学术期刊影响因子中排名第六,2018年的影响因子排名有望上升到第三位,仅次于《自然》《科学》。



发表论文的《国家科学评论》封面。

首次利用成年猴体细胞克隆

研究团队首次利用基因修饰方法,得到5只生物节律核心基因BMAL1缺失的猕猴。“猴子表现出害怕人,避免与人对视等精神问题,这些症状以前很难在小鼠身上探测到。”张洪钧说,它们总是蜷缩在猴笼角落里,出现抑郁、焦虑,它们的睡眠也大幅下降,类似于衰老情形。这为模拟人的节律紊乱相关疾病迈出关键第一步。不过,通过基因敲除方法获得的第一代模型猴,容易产生嵌合体,这成为研究的最大阻碍。由于这5只猴的生物节律紊乱严重程度不一致,还无法作为理想的动物模型。

选择睡眠紊乱最明显的猴子提供体细胞,被国际同行评价“首次证实通过体细胞核移植技术可克隆成年基因修饰猴”

2017年底,世界上首批体细胞克隆猴“中中”“华华”诞生在中科院神经所非人灵长类平台。能否利用克隆猴技术,构建出疾病模型猴?

“可以说是马不停蹄,我们很快投入到新的任务中,在国际上首次获得5只遗传背景一致的生物节律紊乱克隆猴。”中科院神经所孙强研究员介绍,最大的一只出生于2018年7月12日,已

脱离人工哺乳,表现出没有安全感地抱着头。最小的一只2018年10月12日诞生,不幸近日感染肺炎去世。

刘真研究员介绍,此次克隆有两个技术突破。第一,不同于“中中”“华华”从流产猴的胚胎体细胞克隆而来,这次选择了1只一岁半、睡眠紊乱最明显的猴子来提供体细胞,被国际同行评价为“首次证实通过体细胞核移植技术可以克隆成年基因修饰猴”。尽管克隆技术路线是一致的,但在效率上略高于“中中”“华华”,这将在很大程度上打消人们对于克隆技术效率的担忧。第二,首次利用基因编辑猴的体细胞得到克隆后代。“中中”“华华”都是野生型猴,从疾病研究的角度来说,不如基因编辑猴的克隆后代,这也回答了“携带有特定基因编辑的体细胞是否可以用来克隆”的疑问。

缩短药物研发周期降低成本

这些脑疾病模型克隆猴,未来将有助于解析脑重大疾病的致病机理,确立预警和早期诊断指标,进行干预和治疗等。

“脑疾病的社会负担越来越大,平均每个脑疾病药物需耗费数十亿美元和10年以上时间,失败率在90%。有了疾病猴模型,有望缩短药物研发周

期,降低研发成本。”中科院院士、神经所所长蒲慕明说。一个药物在临床应用前,需要在动物身上检验安全性、代谢情况和药效评估。通过近亲繁殖20代产生的小鼠,虽然没有遗传背景干扰,但由于和人的差异太大,许多神经类、精神类药物,即使90%在小鼠身上有效果,但到了临床还是无效或有副作用。国际上许多知名药企,每年用约10万只猕猴来做药物安全性和代谢检测,但由于没有合适的非人灵长类疾病模型,很难开展药效检测。“猕猴5到6年才能有一代,无法通过近亲繁殖手段得到遗传背景一致的实验猴,最好的办法就是克隆。”

“现在只是一个起点。”蒲慕明说,接下来将研制系列疾病模型猴,包括抑郁症、帕金森症和阿尔茨海默症等脑疾病,以及免疫缺陷、代谢紊乱、肿瘤等疾病。这些脑疾病模型克隆猴,未来将有助于解析脑重大疾病的致病机理、确立预警和早期诊断指标、进行干预和治疗等。“建立基于疾病模型猴的非人灵长类平台,将成为中国脑计划的一大亮点。”

昨天,中科院神经所和中科院上海药物所签订战略合作框架协议,后者有20多种药物将进入临床,双方将共建非人灵长类药物筛选模型。目前,已有多家制药企业对疾病克隆猴表现出浓厚兴趣。未来,G60脑智创基地将建立相关产业平台。

改革要直击问题要害精准有效

(上接第1版)

会议指出,推进政法领域改革,要坚持党的绝对领导,加强统筹协调和协调推进,加快构建优化协同高效的政法机构职能体系,优化政法机关职权配置,深化司法体制综合配套改革,全面落实司法责任制,深化诉讼制度改革,完善维护安全稳定工作机制,构建普惠均等、便民利民的政法公共服务体系,推进政法队伍革命化正规化专业化职业化建设,推动科技创新成果同政法工作深度融合,抓紧完善权力运行监督和制约机制。

会议强调,自然资源资产产权制度是加强生态保护、促进生态文明建设的重要基础性制度。要健全自然资源资产产权体系,明确产权主体,开展统一调查监测评价,加快统一确权登记,强化整体保护,落实监管责任,完善法律法规,注重改革创新,促进自然资源集约开发利用和生态保护修复。

会议指出,将主体功能区规划、土地利用规划、城乡规划等空间规划融合为统一的国土空间规划,实现“多规合一”,是党中央作出的重大决策部署。要科学布局生产空间、生活空间、生态空间,体现战略性、提高科学性,强化协调性,强化规划权威,改进规划审批,健全全过程监管、监督规划实施,强化国土空间规划对各专项

规划的指导约束作用。

会议强调,绿色技术创新是绿色发展的重要动力,是打好污染防治攻坚战、推进生态文明建设、促进高质量发展的关键支撑。要以解决资源环境生态突出问题为目标,坚持市场导向,强化绿色引领,加快构建企业为主体、产学研深度融合、基础设施和服务体系完备、资源配置高效、成果转化顺畅的绿色技术创新体系,推动研究开发、应用推广、产业发展贯通融合。

会议强调,全面保护天然林,对于建设美丽中国、实现中华民族永续发展具有重大意义。要全面落实天然林保护责任,着力建立全面保护、系统恢复、用途管控、权责明确的天然林保护修复制度体系,维护天然林生态系统的原真性、完整性,促进人与自然和谐共生。

会议强调,党中央支持海南建设国家生态文明试验区,开展海南热带雨林国家公园体制试点,目的是要牢固树立和全面践行绿水青山就是金山银山理念,在资源环境生态条件好的地方先行先试,为全国生态文明建设积累经验。海南省要精心组织,明确任务,落实责任,抓出成效。中央和国家机关有关部门要做好协调指导支持工作。

会议指出,党的十八大以来,我们高举改革大旗,坚持思想再解放、改革再深入、工作再抓实,在更高起点、更高层次、更高目标上推进全面深

化改革,主要领域改革主体框架基本确立,全面深化改革展现了新作为、实现了新突破。要抓紧完成党的十八届三中全会部署的改革任务,多抓根本性、全局性、制度性的重大改革举措,多抓有利于保持经济健康发展和社会大局稳定的改革举措,多抓有利于增强人民群众获得感、幸福感、安全感的改革举措,多抓对落实已出台改革方案的评估问效。

会议强调,改革工作重点要更多放到解决实际问题上来,发现问题要准,解决问题要实。要抓好任务统筹,精准推进落实,加强调查研究,坚持问题导向,画好工笔画,提出的改革举措要直击问题要害,实现精准改革。改革方案落地过程中要因地制宜,逐层细化,精准有效,改什么、怎么改都要根据实际来,不能一刀切。特别是直接面向基层群众的改革,要把抓改革落实同做群众工作结合起来,讲究方式方法,确保群众得实惠。要防止空喊改革口号,防止简单转发照搬中央文件,防止机械式督察检查考核。要处理好政策顶层设计和分层对接、政策统一性和差异性的关系,加强政策解读和指导把关。要强化责任担当,对推出的各项改革方案要进行实效评估,及时发现和解决问题。

中央全面深化改革委员会委员出席,中央和国家机关有关部门负责同志列席会议。

“实现浦江架桥梦想,是赶上好时候”

(上接第1版)经过一轮激烈答辩,专家们一致评价:杨浦大桥设计是合理的,它代表了桥梁技术的杰出进步。因为这么一句话,杨浦大桥通过审查,顺利开工,顺利完成。

到了卢浦大桥,大家觉得可以换种桥型,塑造新景观。所以我选择了自己从没做过的拱桥,又解决了拱桥在软土地基建造,结构计算和施工工艺等难题,设计出“世界第一钢拱桥”。这座大桥获得了国际桥梁与结构工程协会的“杰出结构大奖”。当时协会主席亲自到上海,把铜奖牌贴在卢浦大桥桥下,这座五彩彩虹桥现在成了黄浦江的新景观。

新中国成立之前,茅以升、赵祖康等著名专家曾主持规划了黄浦江越江工程方案,因为种种客观原因没

有实现。新中国成立之后,稳定的社会环境,快速的经济增长,让浦江架桥从蓝图变成了现实。

“中国造桥技术,还远远没有达到极限”

造桥这么多年,我越来越觉得中国造桥技术之所以全球领先,和国家发展息息相关。德国有一家公司,设计了全世界第一座斜拉桥,后来因为在他们国家没有造新桥的机会,所以再也做出更加突出的成就。在国际学术交流会上,很多国外专家都羡慕我的机遇,所以我更要珍惜机会。不管遇到多大的困难,都要尽力去解决。

做总工程师的时候,我夜里常常睡不着觉,反复在想:我设计的这座大桥会不会有什么隐患和难点是我没有想

到的。如果没想到,会不会影响到大桥安全。桥梁工程师一定要对人民的生命财产负责。我们设计的方案可以有缺点,但不能出错。

退休之后,我还是会每天到办公室工作半天,继续桥梁理论研究,希望把目前工程上尚未解决的问题提升至理论层面。平时,也会给年轻人做的方案提提意见。这些年,我们国家的大桥还在不断创新,包括去年通车的港珠澳大桥。中国造桥技术,还远远没有达到极限。

机会留给有准备的人。我常跟年轻人说,一定要超前研究,做足准备,不断创新。创新有风险,哪怕只有20%的风险,也要付出120%的努力去解决,这是我一生从事工程设计得到的经验。

每天语文数学英语物理连着上,寒假只能玩几天……又是一年寒假季,却俨然成了“第三学期”

补与不补,何时不让人纠结

■新华社记者

每天上午补习3小时的数学课,语文、数学、英语、物理4门课一天连着上,寒假只能玩几天……又是一年寒假季,却俨然成了“第三学期”。火爆的寒假补课是弯道超车、培优提分的法宝,还是拔苗助长、令孩子生厌的负担?寒假生活该如何“点亮”?记者在湖北、广东、辽宁等多地进行走访。

平时每天6点半起床的上海一所中学初二女生小马,原本盼望着假期能够睡到自然醒,没有想到从寒假第一天开始,她依旧要6点半起床去上8点半的补习班。“其实我的要求不高,只希望假期能有这么几天,能够睡到自然醒,看看小说,跟同学一起玩,不用再刷几何、力学、文言文这些题。”小马说。

和小马一样,即将迎来“小升初”的上海市民陆女士的儿子,寒假第一天就进入每日补课生活,直到腊月二十七告一段落,春节休息几天后还要继续上课。面对记者发出的寒假里面哪天孩子可以不用上补习班的询问,陆女士说:“好像也就除夕和年初一到初五那几天了,和班级同学相比,我还给他留了几天班呢。”

记者询问几位中小学生家长发现,早在寒假开始前两个月,很多家庭都已经为孩子报好了补习课程,一般春节前上课到腊月二十九,节后初七开始上课,一直到开学,堪称与校内课程和春节民俗的“无缝衔接”。难怪一些中小生抱怨,寒假成了名副其实的“第三学期”。



新华社发

理一天4门课连着上。午饭家长直接点外卖送到教室来,既不耽误时间又放心。

补与不补,家长孩子都纠结

“孩子回家说,班里几个要好的同学都报了寒假培优班,自己要是报不报班,开学后就会被同学落下。”沈阳家长彭女士说,不少家长抱着不愿孩子落后的心态报了寒假培优班。真心不想让孩子补课,可是又不敢不补,成为不少家长的最大纠结。“我同事的孩子也是读初二,人家从初一年级就开始补习物理。”武汉市民游女士的女儿读初二,她担心孩子在1年后的中考难以取得好成绩,提前两个多月就给她女儿报了某知名机构的寒假补习班。尽管精心准备,但游女士心里也没有底:“我也不知道这些补习班能不能帮孩子提高成绩。”

孩子上四年级的广州的刘女士,是大家眼里的“佛系”妈妈,尽管儿子班上其他同学都在早出晚归地培优、补习,她都不为所动,每个假期都是让孩子做完学校布置的作业就算了,但这个学期,“孩子期末数学考了倒数,看来我也必须加入补习大军了。”补课,很多孩子也不买账。“我讨厌上培训班。因为我的同学都在上培训班,也不能和我玩,我不喜欢上完培训班还要写作业,也不喜欢培训班每隔几天的考试检测。”三年级的沈阳小学生洋洋抱怨说。

上补习班,让家长钱包也不轻

松。“培训老师劝孩子寒假上加强班,说是孩子基础好,应该进一步提升。加强班1小时收费每人300元,一个假期20次课就是6000元,平时时贵不少。”沈阳家长张女士说,补不补,都让家长长得费心“掂量”。

多彩的寒假,如何点亮

年年呼吁让孩子过一个正常的假期,但补课仍然年年火爆,孩子假期依旧不轻松。华中师范大学教育学院教授范先佐说,很多培训机构热衷于传递给家长各种压力,而高强度、填鸭式的培训方式,并不符合教育规律,效果很差,甚至会招致孩子对学习的厌烦,补课应该因人而异。

“寒假不能变为课堂教学的延伸。”武汉一所中学负责人表示,对于高年级的学生来说,利用寒假重点补学习弱项未尝不可,但是盲目培优并不可取。家长和孩子不妨一起制定寒假学习计划,既保证适当的自习时间,又鼓励孩子参加一些以培养兴趣为目的的活动,如户外活动、旅游和亲子阅读等。

多位中小学教师认为,孩子只要在正常的中小学课程上学习进度,成绩就不会出现问题。即使孩子一时成绩不好,也应根据情况“对症下药”。为了让学生合理安排时间,度过一个有意义的寒假,江西、山东、江苏、重庆等地的教育部门下达寒假补课“禁令”,严禁中小学和在职教师违规补课,严肃处理“超纲教学”“提前教学”的学科类培训机构,以务实的举措、实际的行为为学生“减负”。

沈阳市辽中区教育局要求,小学1—3年级不布置书面作业,4—6年级经班主任与家长协商后,可布置协商性书面作业;初中7—9年级可根据校情、学情,布置选择性书面作业。鼓励学生参加体育活动、综合实践活动、志愿服务和劳动活动,以小视频或照片等形式记录下来,便于教师评价学生作业完成情况。

(据新华社北京1月23日电)