

顽皮的“中中”和“华华”

图片来源：新浪科技



1997年2月，英国 Roslin 研究所伊恩·维尔穆特公布了“多莉”羊的诞生。

“多莉”诞生22年之后，和人类最为接近的灵长类动物食蟹猴的克隆体诞生。这一次，突破性成果发生地是中国。

这次成果更像是克隆领域发展的一项集成

# 自称“土鳖一代”的团队借助国内外成果弯道超车

## “克隆猴”技术难点

“多莉”诞生至今已有超过20种哺乳动物实现克隆，其技术均为体细胞核移植。该技术原理并不复杂，研究人员将一种体细胞培养后注入去除遗传物质的卵子，通过人工方法激活后再移植到代孕母体发育成个体。

而克隆的核心在于，如何让已经高度分化的体细胞重新变回分化前的状态，这种类似“时光逆转”的反自然过程被称为“重编程”。中国科学院院士季维智提到，“克隆难点就在于体细胞，科学家要解决的一个基本的科学问题就是，如何把高度分化的细胞变成多能性，具备像精子一样的功能。”

根据孙强的介绍，克隆猴主要有三

个难点。首先是细胞核不易识别，“去核”难度大。其次，克隆过程中，体细胞的细胞核进入卵细胞时，需先“唤醒”卵细胞，然后才启动一系列发育“程序”，但卵细胞容易提前激活。最后，体细胞克隆胚胎的发育效率低，绝大多数克隆胚胎都难以正常发育，往往胎死腹中。

在孙强团队的研究中，团队利用猴胎儿成纤维细胞进行核移植，将79枚克隆胚胎(处于二细胞期至囊胚期)移植入21只代孕母猴中，最终4只代孕成功的母猴有两只流产，剩下两只正常怀孕超过140天，然后通过剖腹产手段获得两只存活的猴，即“中中”和“华华”。

## “中中”和“华华”诞生的垫脚石

体细胞重编程的难以控制，使得动物克隆效率极为低下，长期停留在1%以下的水平。

对于此次克隆猴的成功，未曾走出国门留学、自称“土鳖一代”的孙强率领的团队毫无疑问是功臣，其中诸多媒体争相报道的即是论文第一作者刘真博士耗时3年训练的快速“去核”、“注核”的本事。

对于孙强团队的成功，季维智表示，“显微操作的时候技术熟练是条件之一，另一个成功的关键在于他们找到了体细胞去甲基化、乙酰化的合适配方。”谈及体细胞的去甲基化、乙酰化，绕不开孙强团队成功的垫脚石。

克服表观遗传修饰障碍的转机出现在2014年。华裔科学家、美国哈佛医学院教授张毅实验室的研究发现，在体细胞核移植实验中，组蛋白H3K9me3的修饰

所介导的转录沉默是阻挡细胞重编程进行的“屏障”，加入去甲基化酶Kdm4d就可以使得重编程效率大大增加。

随后的2016年，上海同济大学的高绍荣团队也发现，联合使用去甲基化酶Kdm4b和Kdm5b能极大提高小鼠克隆胚胎的囊胚率及出生率。而早在2006年，日本理化学研究所RIKEN的Wakayama团队则发现TSA能提高小鼠克隆效率，TSA就是一种乙酰化酶抑制剂。

由此看来，“中中”和“华华”的诞生实际上并不是单个实验室的成果，更像是克隆领域近几年发展的一项集成。高绍荣在点评该成果时也表示，“离不开科学家们长期以来对克隆胚胎重编程机制的研究”。也正是基于科学家近年来的突破性进展，季维智才认为，“克隆猴确实只是一个时间问题了。”

## 2000年后美国基本“偃旗息鼓”

中国此番获得全球首例克隆猴，被称为“弯道超车”。

曾经克隆猴领域的领跑者当属美国。曾被科学界认为最可能第一个克隆出猴子的即是美国俄勒冈灵长类研究中心的著名科学家美籍哈萨克斯塔科学家沙乌科莱特·米塔利波夫。

早在2007年，米塔利波夫团队在《自然》发表成果：利用细胞核转移技术，成功用猴子皮肤细胞克隆出胚胎，并提取出两个干细胞系。这是人类首次以体细胞克隆的方式获得灵长类胚胎。

2010年，米塔利波夫率领团队更是成功移植了克隆猴胚胎，但胚胎发育至81天，以流产告终。这也是在孙强团队完成克隆之前，全球离实现克隆猴距离最近的一项研究。

然而，除了米塔利波夫团队，美国在克隆研究的巅峰期之后又如何看待这项研究？季维智和赖良学都提及，“近十几年来，美国已鲜有实验室研究克隆猴。”

针对克隆猴近十几年来在美国遇冷的现象，中国科学院广州生物医药与健康研究院华南干细胞与再生医学研究所副所长赖良学认为，“猴子毕竟是灵长类动物，成本很高，不像其它实验一样，各种方法、技术都去试。如果一段时间试不出来，经费又用完了，很多实验室可能也就停掉了克隆实验。”

不过，在季维智看来，经费、甚至猴子资源都不是美国近十几年来在克隆猴方面遇冷的根本原因。“这些有一定影响，但关键是美国的兴奋点没有放在克隆上面了，而是转向了基因编辑等其他领域。”

此番克隆猴的出现，会在全球范围内再次刮起一场克隆风吗？让我们拭目以待。

综合新浪科技、澎湃新闻



世界首条克隆狗像“老爸”。图片来源：新文化报