最新发现

1月24日,5只生物钟紊乱体细胞克隆猴登上我国综合英文期刊《国家科学评论》封面,标志着中国体细胞克隆技术走向成熟,实验用疾病模型猴批量克隆"照进现实",全球实验动物使用数量有望大幅降低,药物研发驶入"快车道"。

▲节律紊乱的克隆猴宝宝 中科院神经所供图

这5只克隆猴失眠了

世界首例生物节律紊乱体细胞克隆猴模型在中国诞生

失眠是种病

雄鸡报晓,向日葵清晨开放……自然界中的大部分生物,从简单的单细胞生物到复杂的哺乳动物,都拥有按时间节奏调节自身活动的本领,称之为生物节律。

生物节律对生物体维持健康的生理状态至关重要。生物节律紊乱与睡眠障碍、阿尔茨海默氏病等神经退行性疾病,抑郁症等精神类疾病,糖尿病,肿瘤,以及心血管疾病等密切相关。

现代生活让人的作息时间很难遵循体内的生物钟,加班、出差,甚至玩手机,越来越多的人面临着生物钟紊乱的困扰,这使得对生物节律的研究显得更加紧迫而重要。

可在实验室里,相关研究的进展却并不顺利。传统研究使用的动物模型主要是小鼠、果蝇等动物。但这些传统模型有着很大的缺陷,它们与人类的昼夜活动周期、脑结构和代谢速率等存在明显差异。

中科院院士、中科院神经所所长蒲慕明认为,这也是当前脑疾病药物研发进展缓慢、失败率始终居高不下的重要原因。"现在临床前药物检测所用的动物实验模型都是小白鼠,但是小白鼠跟人差异巨大,对小白鼠有效的药,对人往往没用。"

因此,人们开始寄希望于跟人类最为接近的非人灵长类动物——猕猴等大型动物开始进入科学家的视野。

一代"失眠"猴

在中科院战略性先导科技专项(B类)"脑认知与类脑前沿研究"等项目的支持下,中科院神经所研究员张洪钧、孙强、刘真等合作,首次利用CRISPR/Cas9方法,敲除了猴胚胎中的生物节律核心基因BMAL1,在2016年中旬繁殖了一批BMAL1缺失的猕猴(简称:"敲除猴")。

"半年后小猴断奶,我们就从多个方面开始观察它们的生物节律。"该所研究实习员仇佩缘说,他们给敲除猴戴上了"小米手环",随时监测它们的昼夜活动情况。

结果发现,这些敲除猴不再按照24小时的周期活动,在夜间活动明显增多,这说明它们可能出现了失眠问题。

随后,研究人员通过手术,在敲除猴背部皮下埋入了记录脑电和肌电的设备,之后分析其睡眠周期发现,敲除猴的浅睡眠和熟睡期都明显减少。

另一方面,通过血液样本的测定,研究人员进一步发现,敲除猴体内帮助进入睡眠的褪黑素分泌较少。

而血液分析也表明,敲除猴大多数节律基因表达异常,与炎症、睡眠障碍、抑郁等相关的基因表达水平也显著上调。

"从敲除猴的行为上看,它们不但昼夜活动紊乱、睡眠障碍,还表现出类似焦虑和精神分裂症的症状。"张洪钧说。

研究人员发现,当把普通小猴放到一个新的环境中时,它们会表现得很好奇、很兴奋,会到处蹦蹦跳跳地探索;但敲除猴看上去却很"担忧",一直蜷缩在一个角落里,看到有饲养员过来,便抱着头躲闪,一副很紧张的样子。

张洪钧认为,这是很明显的抑郁和焦虑的表现。

然而,是不是敲除掉跟节律相关的基因就大功告成呢?科学家发现,事情远远没有那么简单。

失眠"五兄弟"

中科院神经所研究员孙强表示,使用基因编辑技术获得的基因敲除猴并不"完美"。

这是由于这些猴子不光遗传背景不一样,还属于"嵌合体",也就是体内不同细胞的基因型有差异,它们表现出上述症状的严重程度并不一致,因此不能算是理想的动物模型。

为此,中科院脑科学与智能技术卓越创新中心研究团队采集了一只睡眠紊乱症状最明显的BMAL1敲除猕猴的体细胞,试图通过此前掌握的体细胞克隆技术,做出基因敲除克隆猴。

尽管此前已经有了克隆"中中""华华"的成功经验,但科研人员仍然担心此次实验能否成功。

"'中中'和'华华'使用的胎猴体细胞来自尚未出生的小猴,细胞'年轻',活力也强。但就是这样,克隆的成功率还不到1%。"刘真坦言,基因编辑猴所用的细胞要"老"得多,加上基因编辑技术本身就会对细胞的DNA造成一些损伤,他们一直担心,经过这么一番"折腾",克隆的成功率会再度下降。

"克隆猴成本高昂,如果由此制造基因编辑猴的成功率太低,很可能会因为成本问题而让这项技术长期停留在纸面上。"他说。

但结果让他们松了一口气。研究人员获得了5只BMAL1基因敲除的克隆猴,从而在国际上首次成功构建了一批遗传背景一致的生物节律紊乱猕猴模型,并且成功率与"中中"和"华华"克隆实验相当。

蒲慕明认为,这一成果表明,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,为脑认知功能研究、重大疾病早期诊断与干预、药物研发等提供了新型高效的动物模型。"相信这一成果的应用有助于缩短药物研发周期,提高药物研发成功率,促进生命科学和医学发展,加快我国新药创制与研发进程。" (科技日报)

趣味科普

蒙娜丽莎的凝视被过度解读了

人人都知道,达芬奇名画《蒙娜丽莎》中的女子似乎会回视观察者的目光,无论观察者从何处看向这幅画,蒙娜丽莎的目光似乎都会追随着自己。

但这种说法其实并不正确,蒙娜丽莎的目光其实并不会追随观察者四处移动。

一项新研究发现,蒙娜丽莎的视线其实落在观察者右侧15.4度的位置,远远超出了一般能让你感觉"有人在盯着我看"的角度范围。该研究作者、德国比勒菲尔德大学感知心理学家格诺特·霍斯特曼恩指出:"她并没有盯着你看。"

这说来有些讽刺,因为画像或照片中人物似乎会追随观察者移动的现象恰恰就叫"蒙娜丽莎效应"。霍斯特曼恩表示,这种效应是的确存在的。如果画像或照片中的人物直视前方,那么就算某人站在一定角度外观察这幅画,也会觉得画像或照片中人物正在盯着自己看。只要观察者偏离的角度不超过5度,就会发生蒙娜丽莎效应。

这对观众与荧屏人物的互动具有重要意义。如果你想让坐在房间右侧的观众感觉屏幕上的人物正在看向自己,可不要真的让人物把视线投向那个方向,否则观众会感觉这名人物没有看向房间里的任何人。要想达到这种效果,其实应当让人物直视前方。

霍斯特曼恩与该研究的共同作者、比勒菲尔德大学计算机科学家塞巴斯蒂安·洛斯一起研究了这种效应在创造人工智能"替身"中的应用。在这一过程中,霍斯特曼恩曾盯着蒙娜丽莎看了许久,最后终于意识到了一个问题。

为确保不是自己的原因,研究人员找了24名受试者,让他们在电脑屏幕上观察《蒙娜丽莎》的图片。他们在观察者与屏幕之间放了一把尺子,让受试者指出尺子与蒙娜丽莎目光的交汇处标的是哪个数字。

为检验画面中的其它元素是否会影响观察者对蒙娜丽莎目光的感知,研究人员对画面做了放大处理,有时观察者可以看到蒙娜丽莎的整个面部,有时只能看到眼睛和鼻子。另外,为计算蒙娜丽莎目光的角度,研究人员在实验进行到半途时,还会改变尺子到屏幕的距离。这样就能得出两个交汇点,让他们可以计算出角度。

研究结果显示,受试者均认为《蒙娜丽莎》中的人物并没有直直望向自己,而是稍微看向自己的右侧。

"蒙娜丽莎视线的角度明显超出了一般能让你感觉别人在盯着你看的角度范围。"霍斯特曼恩指出。

那么,为什么人们总相信蒙娜丽莎的目光会追随观察者四处移动呢?霍斯特曼恩对此并不确定,不过他认为,人们都有受到关注的欲望,所以会认为画中的女子正盯着自己看。 (叶子)