

中国科学院脑科学与智能技术卓越创新中心 非人灵长类研究平台

1 平台介绍

中国科学院脑科学与智能技术卓越创新中心非人灵长类研究平台是集科学研究与服务为一体的研究型平台，成立于2009年6月。先期通过租用苏州西山中科实验动物公司的实验空间和动物设施起步，经过十余年的建设和发展，平台已经成为国际领先的非人灵长类实验动物繁育、保种、模式动物构建和人才培养的研究单位。

2019年9月，平台开始启用位于上海市松江区佘山镇强业路500号的研究基地。

该基地拥有可饲养2 000只食蟹猴和恒河猴以及1 000个小鼠笼位的动物设施，可开展猴辅助生殖、模型构建和表型分析的实验室及配套宿舍、餐厅等生活设施。

平台主任孙强研究员自扬州大学实验动物教研室攻读硕士研究生学位（1996—1999）起即开始从事实验动物管理和模式动物构建及相关技术研究工作。2005年博士毕业后作为973项目子课题“猴生殖生理和转基因猴构建研究”负责人，开始从事非人灵长类实验动物相关研究工作，并于2007年获得中国首批“试管食蟹猴”。2009年6月入职中国科学院神经科学研究所负责筹建非人灵长类研究平台。2018年晋升为研究员、博士生导师，并获得国家杰出青年基金资助，入选科技部中青年科技创新领军人才、中组部“万人计划”，荣获2018年谈家桢生命科学创新奖，2019年国务院政府特殊津贴，2020年药明康德生命化学研究奖学者奖。现任中国实验动物学会灵长类实验动物专业委员会常务理事，上海市实验动物学会理事，上海市实验动物学会生物安全专业委员会委员。

平台员工（含硕博研究生及博士后）合计30余人。兽医团队具备精湛的兽医技术操作能力，3人拥有执业兽医资格证书，3人具备美国实验动物协会的实验动物技师（ALAT）资质，其余人员均经过专业技术培训，并获得上海市实验动物培训记录卡。



2 研究方向

2.1 非人灵长类模式动物构建及相关技术研究

平台已经建立并优化了基于慢病毒转染的转基因猴及基于分子核酸酶的基因编辑猴构建技术，并得到了多种不同的非人灵长类转基因和基因编辑动物模型。平台将继续致力于构建啮齿类实验动物模型无法解决的人类疾病相关的非人灵长类动物模型，并对已有动物模型进行繁育扩群和保种工作，同时积极尝试开展包括但不限于急性诱导和基于类器官的非人灵长类模式动物构建研究，力争实现快速、高效、精准地构建非人灵长类模式动物，并推进现有非人灵长类实验动物模型的应用研究。

2.2 猴克隆胚胎重编程机制研究

2018年1月，平台在国际上首次成功地突破了体细胞克隆猴这一生物学前沿性难题。之后，又首次利用该技术成功构建世界上首批节律紊乱*BMAL1*基因敲除克隆猴。针对克隆猴出生率低、影响猴克隆胚胎发育的表观调控机制尚不清楚等难题，平台将继续挖掘猴体细胞重编程的表观调控机制，以期发现影响猴克隆胚胎发育障碍的原因，从而提升猴体细胞核移植的效率。

2.3 猴生殖生理与卵巢衰老研究

恒河猴和食蟹猴都为有月经周期和单胎生殖的实验动物，它们是研究女性生殖生理及卵巢衰老的理想模式动物。鉴于非人灵长类实验动物在女性生殖内分泌及生殖生理上的优势，尝试使用平台的老龄猴开展卵巢衰老与围绝经期生殖生理变化规律的研究。

2.4 非人灵长类动物辅助生殖技术研究

提升非人灵长类动物的繁殖效率，不仅可以促进非人灵长类实验动物在生物医学研究领域的应用，也对特殊疾病（如肿瘤）条件下生殖能力的保存具有指导意义。平台先后建立了基于猴精巢异种移植和激素注射的成熟加速技术，缩短了雄性食蟹猴的性成熟时间。平台将继续致力于开发新的非人灵长类辅助生殖技术，并结合基因编辑和群体遗传学将其用于模型构建和特色育种等工作中。

2.5 实验动物福利和动物实验伦理

为了更好地提升实验动物设施管理水平和动物福利，并普及动物实验伦理，平台将探寻可促进实验动物健康、减少实验动物应激和疼痛的科学方案和方法，开展微生物与宿主关系、配对饲养与减少动物应激等研究工作。



3 主要科研成果

平台主要从事非人灵长类生殖生理和模式动物构建研究，在转基因和基因编辑猴构建、食蟹猴加速成熟和体细胞克隆等研究领域取得了一系列原创性研究成果。在 *Cell*、*Nature*、*Cell Research*、*Nature Communication*、*Molecular Therapy*、*PNAS*、*National Science Review* 和 *Nucleic Acid Research* 等国际学术期刊发表多篇SCI论文。近年来，团队在非人灵长类模式动物构建领域取得了如下重要成果：

(1) 应用慢病毒转染的转基因猴构建技术，获得了具有人自闭症表型的转基因猴 (*Nature*,

2016)；该工作分别入选了2016年度中国科学和中国生命科学十大进展。

(2) 开发精巢异种移植和外源激素刺激的猴成熟加速技术，缩短了非人灵长类传代时间，并提早得到 *MeCP2* 转基因猴和 *PRRT2* 基因编辑猴的子代 (*Cell Res*, 2016; *Natl Sci Rev*, 2021)。

(3) 建立并优化了基于分子核酸酶的基因编辑猴模型构建技术，获得了多种猴模型 (*Cell Res*, 2017 & 2018; *Natl Sci Rev*, 2019)。

(4) 利用核移植技术在国际上首次获得体细胞克隆猴 (*Cell*, 2018)，并进一步利用该技术成功构建了世界上首批节律紊乱的 *BMAL1* 基因敲除克隆猴 (*Natl Sci Rev*, 2019)。该工作分别入选了2018年度中国科学和中国生命科学十大进展。

(5) 利用单碱基编辑技术成功构建可以模拟临床点突变的小鼠模型 (*Nat Commun*, 2018)，在此基础上进一步利用碱基编辑技术获得模拟 *STXBP1* 基因临床 R292H 突变的早发癫痫 (EIEE) 猴模型，该模型猴具有 EIEE 特征性脑电图并表现出癫痫行为 (*Mol Ther*, 2022)。

4 内外服务

平台自成立以来，不仅为本中心，还为包括中国科学院动物研究所、北京大学、复旦大学、上海交通大学、上海科技大学、华东师范大学等多家单位提供各种有关小鼠和非人灵长类实验动物相关的服务或实验辅助工作。目前，平台可提供的主要服务工作包括：(1) 动物寄养和兽医辅助工作；(2) 转基因和基因编辑动物模型构建（小鼠和猴）；(3) 小鼠体外受精，单精子注射和胚胎移植净化。详细信息可参阅平台网站 <http://www.cebsit.cas.cn/ggpt/yjpt/lzlyjptsz/jyjs/>。

图文：任琦

审核：孙强