

客观地认识动物克隆问题

Objective Considerations on the Animal Clone

刘 标

(国家环保总局南京环境科学研究所 南京 210042)

曾 青

(南京农业大学农学系 南京 210014)

要获得遗传物质完全相同的生物体,必须应用克隆技术。克隆(clone)即无性繁殖系,指单一的亲代细胞通过无性繁殖而产生的一组细胞。克隆动物是把动物的细胞核转移到成熟的去核卵细胞质内而发育成的动物个体,它可分为胚型克隆和无性克隆两种。

胚型克隆动物是指用早期胚胎细胞核作供体移植、克隆所形成的动物。其主要克隆方式有胚胎分割、胎细胞核移植、胚胎干细胞核移植、胎儿成纤维细胞核移植和胚胎嵌合。目前世界上已经完成了对小鼠、家兔、山羊、绵羊、猪、牛、马等动物的胚胎分割克隆;用胚胎细胞核移植技术克隆成功了小鼠、家兔、山羊、绵羊、猪、牛和猴子等动物;用胚胎干细胞核移植法分离克隆出小鼠胚胎干细胞系,获得克隆小鼠;1996年,英国用胎儿成纤维细胞核移植法克隆出3只山羊;在胚胎嵌合研究方面,目前的嵌合体动物有小鼠、大鼠、绵羊、山羊、猪和牛等,种间嵌合体动物有大鼠—小鼠嵌合体、绵羊—山羊嵌合体、马—斑马嵌合体、牛—水牛嵌合体。

无性克隆动物是指用体细胞核作供体移植、克隆所形成的动物。将动物体细胞抑制培养使其休眠,经核移植导入去核成熟卵母细胞、克隆胚胎,再移植给受体而得到克隆动物。

胚型克隆动物与无性克隆动物是两种完全不同的概念。因为早期胚胎细胞是通过有性过程(精子与卵细胞结合)形成合子而产生的原胚细胞,其细胞核没有分化,细胞核中的基因组双亲各半,同受精卵差异较小;而无性繁殖后代的基因组仅来自于单亲,其细胞核已经高度分化。这一差别在理论上具有完全不同的意义,在技术的难度上也有很大的区别。

一、动物无性克隆研究的国际进展

1962年,英国科学家约翰·戈登(John Gurdon)用紫外线破坏了非洲爪蛙的卵细胞核,将蝌蚪小肠细胞的细胞核植入该无核卵细胞中,结果,这个“重组卵细胞”发育成了一个正常的爪蛙。戈登的研究证明了已经高度分化的动物体细胞核在卵细胞的环境中,仍然可以保护细胞核全能性,回复到它在

分化上的原始细胞状态,并再分化发育成一个完整的个体。此后,用核移植技术又成功地对鱼类和其它两栖动物复制出与供核个体完全相同的克隆,而通过核移植技术克隆更高等的动物则存在着技术上的障碍。

1997年2月,美国《科学》杂志报道了一则震惊世界的消息:英国罗斯林研究所的伊恩·维尔穆特在经过247次失败后,将绵羊乳腺上皮细胞核移植到去核的卵细胞内,无性繁殖成功了“无父无母”的克隆绵羊多莉,开创了哺乳动物无性克隆的先河!哺乳动物无性克隆的成功,不仅证明了一个高度分化的哺乳动物体细胞核也具有全能性,同时也说明了胚胎发育早期卵细胞质对细胞核的功能起着重要的调节作用,这是对哺乳动物体细胞全能性理论的重大突破。

自从克隆羊多莉降生之后,动物无性克隆研究进展迅速。

1998年4月,克隆羊“多莉”通过有性生殖生出了小羊,证明克隆动物同样可以进行有性繁殖。罗斯林研究所与PPL公司还宣布克隆出世界上第一头带有人类基因的转基因绵羊“波莉”。

1998年1月,美国威斯康星大学的科学家宣布,他们从绵羊、猪、老鼠和印度恒河猴等哺乳动物的耳朵表皮细胞中取得体细胞核,将其分别植入牛的卵细胞中培育。从培养情况看,这些细胞分裂状况良好,并形成70个这些动物的初期克隆胚胎。这项成果的真正意义在于证实了基因表达是可以重新编排的,不同物种的基因在牛卵细胞中都要经历基因重新表达的过程,牛卵细胞中负责基因表达的“分子机器”与其他哺乳动物相同或相似,牛的未受精卵中藏有协助其它动物胚胎成长所需的化学成分,不同动物的细胞是可以相容的。因此,有可能利用一种哺乳动物的卵细胞来作为其它哺乳动物基因的“通用受体”。

1998年6月,美国高等细胞技术公司的科研小组发现了更为有效的克隆技术及其新用途:他们在克隆牛之前转移了牛细胞的遗传基因,特别是转移了使牛容易感染“疯牛病”的基因,从而保证在克隆动物的同时,通过基因转移来改变动物的遗传特性,更快捷地按照要求培育动物后代以及消除某些疾

病。据悉,他们已经用此新技术培育出3个牛胚胎^[4]。

1998年7月,以夏威夷大学的日本著名科学家柳町隆为首的国际科研小组利用成年母鼠的体细胞,采用其发明的“微注射”新克隆技术培育出3代共50多只克隆鼠。目前,克隆鼠身体健康,均可再次克隆,这是人类首次用克隆动物再次克隆出克隆动物。该项新技术与克隆多莉技术的主要区别是,克隆过程的遗传物质不经过培养液的培养,而是直接用物理方法注入卵细胞,并采用化学刺激法代替电刺激法来重新对卵细胞进行控制,而且该技术的成功率高达3%。7月23日,PPL公司宣布将与培育出克隆鼠的有关单位达成商业合作协议,联合培育可用于器官移植的克隆猪。

1998年7月5日,日本石川县畜产综合中心应用与克隆羊多莉相同的技术,利用成年牛的体细胞首次得到两头克隆孪生牛;7月30日,该中心又得到一头克隆肉牛。这证明克隆技术不仅可以应用于克隆羊,而且可以应用于其他哺乳动物。1998年5月,日本北海道雪印乳业公司的科研人员从一头刚生完小牛的荷兰种黑白花母牛的初乳中取出乳腺细胞,然后把乳腺细胞的细胞核移植到去除了细胞核的未受精卵中,经过2个月的培育,再将这种胚胎移植到多头代孕母牛的子宫里,7月末确认这些母牛已经怀孕,预计将有3头新克隆牛出世。如果这一克隆技术获得成功,不但对提供体细胞的成年牛没有任何伤害,而且也避免体细胞细菌感染的问题,将为优质奶牛的批量克隆奠定更坚实的基础。目前,日本大约有17头克隆肉牛出生和约10头克隆奶牛在妊娠中。

1998年8月19日,新西兰科学家用一种稀有奶牛的体细胞培育出克隆牛“爱莉斯”,这是科学家首次成功地利用克隆技术挽救稀有动物的实验。

毫无疑问,随着时间的推移,无性克隆实验涉及到的哺乳动物种类将会越来越多,动物无性克隆技术也将日益完善,并应用于商业化生产。

二、动物克隆引起的世界性反响

科学是把双刃剑,科学发展在为社会造福的同时,也给人类带来诸多的负面影响。1998年1月6日,哈佛大学生物学家理查德·锡德宣称将进行克隆人试验。据说锡德正在克隆自己,他打算把他的体细胞核与捐献者提供的卵子结合,再把重组细胞发育成的胚胎移植到他妻子的子宫中。锡德希望今后每年有500个克隆人诞生,他的计划遭到了美国官方和科学界的普遍反对,并在全世界引起了一场关于克隆人和对克隆技术的激烈争论。

美国总统克林顿认为:“考虑到我们共同的信念和人性伦理,‘克隆人’会引起严重的不安”。1997年2月24日,克林顿下令“国家生物伦理学咨询小组”在3个月内提供一份关于克隆技术在法律和伦理方面的意见。但是,公众担心有人在90天内可能制造出一个克隆人,于是克林顿3月4日发布总统令,宣布禁止克隆人的研究,并要求国会立即立法,以阻止科学家进行克隆人的试验。此外,意大利、法

国等官方机构也立即表示反对进行克隆人的研究。德国司法部重申:德国政府禁止克隆人体胚胎计划,谁在德国从事这样的研究,谁就会受到法律的惩罚。阿根廷议会甚至拟议对从事可能导致克隆人研究的科学家判处最高10年的徒刑。1997年3月11日,世界卫生组织和欧盟科学研究的负责人都发表声明或谈话,明确表示反对克隆人的研究。1998年1月12日,欧洲议会中的19个成员国共同签署了禁止克隆人协议,这是世界上第一个国际性禁止克隆人条约。

而日本科学界许多人认为,过分严格地限制克隆技术会妨碍科研发展,但在不孕症方面无限制地利用克隆技术则十分危险。日本厚生省科学审议会、文部省科学审议会生物科学分会和克隆牛委员会主张加速克隆技术在家畜领域的进展,但禁止将此技术应用于人。日本文部省学术审议会在1998年7月28日提交的关于克隆研究的报告中认为,培育人的克隆个体与国家禁止的培育生殖细胞遗传基因属于同一性质,要加强对克隆技术的管理,不仅要严禁克隆人,而且要禁止有可能与克隆人有关的研究,如向去除细胞核的未受精卵移植人的体细胞或者胚胎遗传物质的研究。但这是国家的方针还是法律法规尚未明确。日本经济新闻1998年11月7日的报道:据调查,80%的日本人赞成克隆技术大量生产优质牲畜,但93.5%的人反对将克隆技术应用于人类,原因是克隆人问题涉及到伦理道德和人类的尊严。即使对于不育夫妇使用克隆技术生育后代的问题,也有67.3%的人表示反对。

在英国,虽然公众强烈反对人体克隆研究,即使是人体备用器官复制的实验也同样遭到拒绝,但是克隆羊之父维尔穆特于今年1月19日在英国BBC电台宣布将立即开始实施克隆人体胚胎计划:从克隆人体胚胎中提取干细胞,用干细胞来培育各种含人体基因的器官,用于治疗早老性痴呆、帕金森氏病等器官性疾病。该国两个高级专家委员会也已经要求政府制定相关法律,以便开展该项工程。继20年前首创试管婴儿实验和去年首次利用体细胞培育出克隆羊“多莉”后,英国可能将是第一个公开进行人体胚胎克隆的国家。

三、动物克隆的利弊分析

克隆技术的科学意义与潜在的经济效益十分巨大。

首先,这项技术为科学家更深入地研究一些重要的生物学问题提供了有效的手段,包括若干疾病的发病机理,建立重要疾病的基因模型等。其次,它能克服动物种间杂交繁殖障碍,使异种动物借腹妊娠、产仔,创造出新的物种和培育良种;加快珍稀动物繁殖,挽救濒危动物(如大熊猫),标志着用无性繁殖技术复制更高等的动物已经完全可能,为动物育种带来革命性突破;甚至克隆人在理论上也更具有现实性,这将为不育夫妇带来福音。第三,动物无性克隆技术将为我们对动物进行遗传改造提供新的途径。例如克隆出生长快的抗病转基因动物,使

转基因动物批量生产重要的生物药物；为人类提供移植用的动物器官和细胞等。

同时，克隆技术也有很多负面影响，具体表现在以下几个方面：

克隆技术对世界的最大冲击无疑是担心克隆人会不会造成社会混乱。从理论上讲，克隆人是完全可行的。但人们不免设想，那些有钱或有权的人会不会通过克隆而“再生”，企图永远地拥有金钱和权力！如果爱因斯坦和莫扎特等天才、希特勒等战争狂人或其他一些严重危害社会安定的人也通过克隆技术而出现在世界上，这个世界会不会充斥着成群的恶魔和天才？现存的一切社会规范会不会被打乱，甚至人类将处于毁灭自己的危险之中？这种恐怖的前景是人们最担心的事情。

其次，克隆人将使人类社会现存的道德伦理体系面临崩溃的危险。克隆人可以没有父亲，也可以没有母亲，那么克隆人到底算不算人？克隆人与产生他（她）的遗传物质的提供者、卵子细胞质的提供者及与怀孕生育他（她）的人之间是什么关系呢？而且，从理论上讲可以批量生产某一种克隆人，这种做法是否道德？人类作为地球的高级生灵的尊严何在？在克隆人的挑战面前，现存的社会道德和伦理关系势将变得极其脆弱。

第三，克隆会降低生物种群的遗传多样性，这将产生严重的后果。遗传多样性是生物种群生存、进化和发展的基础，遗传多样性的降低将损害生物种群适应环境变化的能力，最终使该物种走向灭绝。在人类农业发展历史中，单种栽培引起某种疾病大规模爆发的教训历历在目。克隆人如果真的流行于世，其结果就很可能不仅仅是社会规范或者伦理道德方面的难题，而可能是人类的灾难了！

四、客观地认识克隆人问题

全球关于“多莉”的争论热潮已经过去了。但是，与此相关的社会、伦理、道德方面的问题必然会长久存在，有可能永远也不会达成一致的看法。对于克隆人研究，世界绝大多数国家和国际组织几乎异口同声地表示“反对”或“禁止”，但这些做法到底能在多大程度上延缓或者阻止克隆人的出现呢？事实上，当我们冷静下来，客观地分析克隆人问题之后，就会发现上述绝对禁止的做法既不科学，也不现实。

首先，当科学技术已经能够熟练地克隆任何高等动物时，在技术上就不存在克隆人的障碍，所以，只限制对克隆人的研究，而不限制动物克隆技术，从技术上是毫无意义的。在市场导向的经济社会，从供需角度看，只要有需求，就会有供应。即使道德上要求科学家不要应用这方面的技术，而且99%的科学家都会因道德上的理由自我限制，仍然可能有1%的科学家会为了金钱而去尝试。克隆人技术在某些国家被禁止，并不表示在全球都能控制其发展趋势。美日等国虽然明令不准用政府资金从事克隆人研究，但并不包括私人资金在内，也没有禁止克隆人体细胞或人体组织，更何况美国政府还资助俄勒冈州的科学家克隆猿猴研究，该研究的成

功对于人类的意义就是显而易见的事情了。毫无疑问，分散在世界各地的科学家已经在进行克隆人的工作，而且还将继续进行下去。美国普林斯顿大学的分子生物学家斯尔佛认为，目前科学界已经在克隆人方面投入巨资，5年内世界将会出现第一个克隆人。

其次，虽然欧美很多先进国家都反对克隆人，德国和英国甚至立法禁止，但是动物克隆技术与核武器技术不同，没有一个政府有能力阻止克隆人的出现。1998年1月，一位俄罗斯政府官员表示：“俄罗斯不应禁止克隆人”，因为“人类无法回避克隆人问题”，关键是要“用法规进行严格的控制和管理”。而且，科学无禁区，任何阻止科学进步的企图都是徒劳的，克隆技术的发展和克隆人的出现都是不可避免的。

第三，人类所取得的每一次科技进步都会给人类带来麻烦甚至灾难，但人类的理智和能力最终能够成功地驾驭自己的命运。人类自己制造的原子弹早已可以多次毁灭地球和消灭人类，计算机人工智能的不断发展和日益完善可能会具有比克隆人更加恐怖的前景。1978年，当第一个试管婴儿“路易斯”在英国诞生时，也一度在世界上引起轩然大波。20年后的今天，试管婴儿并没有造成当初想象的那样严重后果，目前全世界试管婴儿的总数目也只有30万。可见，即使克隆人技术已经发展成功，以科学方式克隆的人类仍然属于特殊环境下的极少数，有什么理由对克隆人问题忧心忡忡呢？

第四，应该以科学的态度对待动物克隆问题，人们在看到它的负面影响的同时，也应该看到动物克隆技术的种种优点。锡德认为：“公众认为克隆人名声很坏，而这种看法并不正确。克隆人看上去同别的孩子没有什么两样，并不是怪物。实际上，克隆人仅仅是让不能生育的夫妇有一个孩子的另一种方法，克隆技术只不过是人类生育的另一种先进技术。人类传宗接代都希望一代比一代优秀，如果父母借助基因和克隆技术让新生代去除哮喘病、肥胖症或者糖尿病这类不利的遗传基因，这对于社会就是好事，相信没有一个政府会反对人民有这样的选择”。况且，即使克隆人真的成为现实，也不会造成公众所想象的那样严重后果。因为克隆人仅仅是遗传物质与其原来的个体相同，而人的音乐、绘画等才能及性格（如希特勒的战争狂人性格）、嗜好、信仰等特征在很大程度上是后天形成的，与其所生长的环境有很大关系。众所周知，遗传物质相同的同卵双胞胎，在不同的生长环境中会形成具有不同能力和性格的个体。即使克隆出了“希特勒”，在不同的出生时间和成长环境中也不太可能变成战争狂人。所谓的由成群的恶魔和天才充斥的社会仅仅是人们的恐惧和担心，是没有科学根据的。

第五，关于克隆人所引起的人类伦理道德困惑，不是在短时间内所能解决的，但必然能够最终得到解决。从人类社会发展的历史看，伦理道德的更新一般滞后于科技和社会的发展，但伦理道德因素从来都无法阻挡科学技术向前发展。随着克隆人的出现，现存人类伦理道德关系的某些方面必然要进行深刻的调整。

五、关于用克隆技术挽救濒危动物

自克隆羊诞生之后,科学家就一直希望能利用这种技术克隆出已经濒临灭绝的哺乳动物,比如白鳍豚和被称为动物活化石的大熊猫。但是用克隆技术挽救濒危动物面临着很多难题。

首先,现有的克隆技术往往需要很多该动物的卵细胞,而与之相矛盾的是,越是稀有的动物,其卵细胞也就难以得到。多莉就有3个妈妈:一个提供乳腺细胞,一个提供未受精卵,一个负责将胚胎“抚养”成小羊羔。虽然美国已经在异种克隆方面做了很多工作,但是,无法从初期实验的顺利进展中推断是否能最终获得圆满的结果,迄今为止通过这种方法复制动物还未成功。即使复制成功,由于采用的是不同种动物的卵细胞,克隆出的动物是否会与原动物有所不同,也有待于实验的进一步证实。

其次,濒危动物不仅仅数量少,其濒临灭绝的主要原因是其生殖方面存在的问题,而生殖问题又是克隆技术能否成功的关键。大熊猫数量稀少,目前对其繁殖过程还存在许多解不开的谜团,例如受精卵在大熊猫子宫中需要多长时间才能着床,目前人类还无法通过试验来获得这些数据。再比如白鳍豚,不仅数量比大熊猫还少,而且还是水生生物;而将胚胎植入子宫中的技术难度是陆生动物所不可比拟的。

再者,克隆还会导致濒危动物的遗传多样性下降,可能使其走向灭绝。

据1998年8月25日《参考消息》报道:日本所克隆的10头牛已经死亡5只,这说明无性克隆技术还有待于进一步完善。在克隆技术还不太成熟的今天,只能认为克隆技术是保护濒危动物的有效手段之一,但指望克隆技术能使濒危动物彻底摆脱困境却是不现实的,从理论上讲也是不可能的。濒危动物保护工作依然任重而道远。

六、我国动物克隆研究的现状

目前,我国在胚型克隆动物方面取得了许多成就。已经用胚胎分割法克隆成功了小鼠、家兔、山羊、绵羊、猪,该技术已经成功地应用于畜牧业生产;在胚胎细胞核移植方面,我国已经完成了对小鼠、家兔、山羊、绵羊、猪、牛的克隆;在胚胎干细胞核移植方面,已经分离出小鼠胚胎干细胞系,获得小鼠、家兔和山羊等的嵌合体动物。1998年8月,中国科学院发育生物研究所与扬州大学合作,从发育32天的转基因羊胎儿身上分离出体细胞,建立细胞系,将其细胞核移植到去核卵母细胞中,最后将其移植到寄母羊的输卵管中,有3只寄母羊分别在移植后的25天、32天、40天怀孕成功。目前,该小组正在有序地进行从转基因羊身上用皮肤和其他组织进行克隆,据悉,前期工作进展顺利。

在哺乳动物无性克隆方面,中科院动物所等单位将无性克隆技术应用于大熊猫的保护工作中。1997年3月,我国克隆大熊猫的计划第一次正式对

外公布。为了克服大熊猫数量和卵子资源少及繁殖困难等诸多技术难题,我国克隆大熊猫采用的是比克隆羊和克隆牛等同种克隆技术难度更大的异种克隆技术,这种方法可以不需要大熊猫的卵细胞,只取大熊猫体细胞中的遗传物质,借用别的动物来孕育大熊猫,而且实验所采用的大熊猫体细胞主要取自做大手术的或刚刚死去的大熊猫,不会影响健康大熊猫的正常生活和繁殖。不久前,这项研究已取得重要的阶段性成果——将大熊猫体细胞植入去核后的兔子卵细胞中,培育出了大熊猫的早期胚胎;目前正对下一个关键问题胚胎“着床”进行攻关。为了尽可能小地对大熊猫的遗传多样性产生不利影响,我国挽救大熊猫计划采取以自然繁殖为主、无性克隆为辅的总体战略,将自然繁殖与无性繁殖相结合,以无性繁殖促进自然繁殖。

总之,我国在哺乳动物无性克隆动物方面虽然取得了一些进展,但总体科研水平远远落后于美、日等先进国家。

七、关于对我国克隆动物的原则的思考

如今,我国已经在植物克隆的研究开发以及牲畜动物克隆方面取得了很大成绩,为在动物无性克隆方面尽快赶超世界先进水平打下了坚实的基础。为了迅速改变我国在高等动物无性克隆方面的落后地位,促进我国国民经济的快速发展,提高我国的科学技术水平,国家应排除一切可能的干扰,从政策上坚定地支持克隆技术,加强对动物克隆技术的研究开发的投资力度,尽快制定国家发展动物克隆技术的目标、方向和战略。

赶超世界先进水平并不是唯一的目的,真正目的是让动物克隆技术为我国的现代化建设服务。针对我国人口多、科技产业化水平低的现状,我国的克隆研究应重视将克隆技术应用于人体医学科技领域的研究;鼓励克隆技术为畜牧业发展、生物医药开发作出贡献。

在联合国《濒危野生动植物物种国际贸易公约》列出的640种世界性濒危物种中,我国占156种,约为总数的1/4,形势十分严重,应鼓励将克隆技术应用于珍稀动植物物种的保护。

应分析研究动物克隆技术的利弊两重性。为应对克隆技术对人类伦理道德提出的挑战,要加强科学伦理学、科学法学的研究,以确保人类社会的健康发展。

对于克隆人问题,卫生部和中科院的一些官员或科学家已经公开表示“坚决反对利用克隆技术进行克隆人实验”,甚至“禁止将克隆技术应用于人体无性繁殖的一切研究”。但笔者认为这种消极政策是不足取的,因为这样只能使我国的克隆人研究水平落后于其他国家和地区。国家对克隆人问题的原则应该是:对用于医疗等正当目的的克隆人的研究和应用进行严格的管理和控制;禁止商业目的和其他不良目的的克隆人研究;认真研究克隆人问题,立即开始制定克隆人方面的政策和技术规范。

(删去8篇以报纸报道为主的参考文献)

(责任编辑 肖庆山)