

本刊记者/李娜

转基因动物时代悄悄“逼”近?

近几年转基因植物领域争议此起彼伏,尤其2009—2010年的转基因主粮之争更是颇具代表性。相比之下,转基因动物领域似乎平静许多,但事实上,这个领域的科学家们并没有放慢脚步。

生物反应器领域最先突围

国内转基因动物研究可圈可点。1984年中国工程院院士**朱作言**率先培育出转基因鱼。之后上海交通大学医学遗传研究所**曾溢涛**研究员在转基因羊、转基因试管牛方面,东北农业大学生命科学学院**刘忠华**教授在转基因克隆猪方面都曾做出开创性工作。中国农业大学**李宁**教授成功培育出的转人乳基因奶牛,更被业内评为最接近产业化的转基因动物研究成果。

据悉,转基因动物主要在4个领域具有重要研究价值:人类疾病模型、动物遗传育种改良、作为生物反应器为人类生产药用蛋白等高价产品、人体器官移植供体。就应用情况来看,国际上仅有为数极少的利用牛羊乳腺作为生物反应器而获得的目标产品得到了商业化应用(详见《科技导报》2011年第12期“转人乳基因奶牛是否会突破防线?”),其余领域研究均处于实验阶段。

据刘忠华教授介绍,在动物遗传育种改良方面,中国农业科学院畜牧研究所、李宁教授科研团队、刘忠华教授本人的团队等,在转基因动物的肉质改善、抗病、营养成分提高等方面均获进展,“现在我们可以看到基因对性状的改变,也能得到转基因个体,但是目前还无法推向应用,主要困难是需要长期的安全性评估以及保证转基因遗传表达的稳定性。”

在人类疾病模型研究方面,刘忠华教授告诉《科技导报》,中国科学院广州生物医药与健康研究院**赖良学**研究员的团队、李宁教授的团队分别在舞蹈症、遗传性耳聋方面取得进展,目前也都处于实验阶段,今后有望进入临床应用。

人类器官移植供体研究主要集中在转基因猪上,因为猪的器官大小、结构和

功能上与人体器官最为相近。关于目前进展,刘忠华教授告诉《科技导报》,“如果使用1~10的赋值评价,那么转基因猪作为人体器官供体的研究目前处于3~4的阶段,继续推进还面临一些问题,但至少也迈出过关键性一步”。所谓“关键性一步”,是指赖良学研究团队采用敲除 α -1,3半乳糖转移酶基因的胎儿成纤维细胞作核供体,成功获得 α -1,3半乳糖转移酶基因敲除猪,从而消除了猪作为人类器官供体的一个主要障碍。据介绍,因灵长类动物体内植入该转基因猪器官后可存活较长时间而引发轰动,该研究因此入选美国年度科学进展。

体细胞核移植法受青睐

转基因动物研究领域主要使用三大技术:原核注射法、体细胞核移植法、胚胎干细胞介导法,各具优势与不足。

据刘忠华教授介绍,原核注射法在小鼠中应用非常成功,但在大动物的细胞核注射中成功率较低,从而导致成本升高,使这种技术性价比较低;另外原核注射法是外源基因的随机插入,细胞内部情况难以控制,基本相当于将外源基因送入黑匣子,导致人工筛选困难。

而体细胞核移植法,是以动物体细胞为受体导入外源基因,再以这些体细胞作为核供体进行动物克隆,即外源性基因定点地整合到体细胞的基因组中,再结合体细胞核移植技术可生产精确的目的转基因动物。“这种技术在细胞水平层面可控性好,但由于技术较为复杂,所以对人员操作技能和水平要求较高。”

胚胎干细胞介导法是从早期胚胎的内细胞团经体外抑制分化培养建立起来的多能细胞系。当胚胎干细胞被注入囊胚后可参与包括生殖腺在内的各种组织嵌合体的形成。“目前只能在小鼠中实现,去年才有大鼠的相关报道。其他的大动物如牛、羊、猪均无与小鼠相同的细胞系,所以胚胎干细胞介导法并不适用。”

有人曾提出,体细胞核移植法将有望

成为21世纪创建遗传工程动物的主导技术。刘忠华教授非常认同这种观点,他认为这种路线可控性最好,他的研究团队目前选择的正是此种技术。本刊上期报道李宁教授的研究成果使用的也是同种技术路线。

技术难度和安全风险限制

转基因动物时代正在悄悄到来吗?其实,转基因技术本身的难度和安全风险是转基因动物研究面临的两大难题。

据资料显示,转基因动物研究技术困难主要表现在制作转基因动物的效率低,基因整合机制不清,转基因在宿主基因组中的行为难以控制。转基因在插入宿主基因组的过程中可能导致内源基因的破坏或失活,也可能激活原本处于关闭状态的基因(尤其是癌基因)。其结果将导致转基因阳性个体出现不育、胚胎死亡、四肢畸形等异常。另外,大部分转基因表达水平较低,有的几乎难以检测。

另外,据中国科学院动物研究所**赵建昆**研究员介绍,目前转基因大动物研究中胚胎干细胞缺乏、基础生物学研究的相对不足如鉴定基因困难、大动物繁殖周期长成本高等都是制约研究进展的因素。

转基因动物的安全性也是不可回避的话题。比如转基因动物携带外源基因,释放到环境中可能造成“基因污染”,危及生物多样性安全。转基因动物器官移植可能会增加“人兽共患”病的传播机会,而转基因动物生产的食物有可能使食用者发生过敏反应。

刘忠华教授在接受《科技导报》采访时,始终抱持严谨态度。他认为虽然目前一些技术障碍没有彻底解决,但是随着研究的不断深入,技术困难会逐步消解。对于公众最为关注的安全问题,他认为一方面要考虑大众接受度和尊重大众知情权,科学家也要多做有效的相关科普宣传;另外一方面要在立法允许、范围可控的前提下进行实验,转基因动物的安全性才能得到更好保证。■