

转基因黄河鲤的漫漫征程

经过漫长而严格的审核之后，转基因三文鱼终于在美国上市。而我国自主研发的转基因黄河鲤，似乎距离餐桌还有不短的距离。我国鲤鱼年产量达310万吨，市场对高产优质的品种极为渴求，转基因技术在此中大有可为。转基因黄河鲤有哪些优点，又为何迟迟不得上市？对此我们专门采访了转基因黄河鲤的研发者朱作言院士。

朱作言

中国科学院水生生物研究所研究员，北京大学教授，中国科学院院士，发展中国家科学院院士，《中国科学》和《科学通报》总主编。曾任国家自然科学基金委员会副主任、中国国际科技合作协会会长。



科学世界：转基因黄河鲤有哪些优点？

朱作言：它的主要优点在于生长快速。传统的黄河鲤8个月可长到1~1.5斤（1斤等于500克），而转基因黄河鲤8个月可长到2~4斤，达到上市规格。也就是说，当年繁殖的转基因黄河鲤鱼苗就可以养成上市。这就大大节约了劳动力和固定资产的投入，降低了生产成本和风险。间接来看，生产成本的降低将能够让消费者得到更实惠的产品，这是很显然的。

科学世界：转基因黄河鲤好吃吗？

朱作言：从鱼肉的口感来说，它和传统养殖的鲤鱼并没有差别。人们对口味非常关心，比如土鸡和洋鸡，生长快的洋鸡味道就要逊色些。这是不同品种的差异，当然也与投喂的饲料有关。我们用转基因和非转基因的黄河鲤做过盲测，从志愿品尝者反馈来看，两者味道的确没有区别。

另外，很精确的营养和能量代谢实验表明，转基因鲤鱼的饲料转化水平比一般的对照鲤鱼高18%，也就是说节约饲料。这种高营养转化水平是因为转基因鲤鱼的早期生长阶段，也就是从“青年”到“成年”的阶段大大延长了。这段时间内，它的营养主要用于身体肌肉和骨骼的生长，较少的用于性腺发育。例如雌性鲤鱼2龄性成熟时的卵巢占体重的20.99%，而同龄的雌

性转基因黄河鲤卵巢只占体重的3.94%，相比而言，转基因黄河鲤大大节约了用于生殖生长的能量。这也表明转基因鱼肌肉的比例要比非转基因鱼的高，在可食率上具有明显的优势。

科学世界：您在上世纪80年代就成功研制了转基因鱼，当时工作是如何开展的呢？

朱作言：当时分子生物学仍然处于早期阶段，现在许多常规的试剂乃至技术（如PCR）当时还都没有。第一条转基因鱼转的是人生长激素基因，因为当时没有别的基因可用。我们克隆了基因之后，采用显微注射技术，将基因溶液注射到鱼的受精卵中。注射进去的基因在胚胎发育过程中随机整合，有一定几率整合到基因组里面。各批实验得到的首代（founder）转基因鱼的整合率是不一样的。我们的实验中用DNA印迹法（Southern）放射自显影检测，大概有50%~80%的成功率。因为我们是借用了童第周教授细胞核移植方法，去掉卵膜，非常准确地将基因溶液注射到胚盘的中心部位，效率较高。如果不去掉卵膜就一针打进去，很有可能就注射到卵黄里面去了。不过放射自显影检测出来的结果这么高，是不是都整合进基因组里去了呢？不一定，接着要逐一筛选阳性整合个体，分析转入的基因是不是稳定遗传下去；稳定之后，它们的表达是不是像我们所希望的在一个合适的水平。

科学世界：为何之后要改用“全鱼”的基因？

朱作言：因为从理论上讲，人和鱼在演化上毕竟相差很远，生长激素有一定差别。它们的表达水平、受体、发生作用的信号通路及调控机制等都很难说清楚。此外，转入基因的启动子是小鼠重金属螯合蛋白（MT）的启动子，高表达的话要求养殖水体有一定的重金属离子浓度，显然不适于商业化养殖。还有一个原因，也是我们优先考虑的，就是从实用来讲，公众难以接受。因此，我们花了五六年时间，克隆了草鱼和鲤鱼的生长激素基因和肌动蛋白基因，这是当时第一批被克隆出来的鱼类基因组的基因。我们将草鱼的生长激素基因和鲤鱼肌动蛋



8月龄的转全鱼基因黄河鲤（上）及非转基因黄河鲤（下）



1985年，研究小组开展鱼类转基因工作

白基因的启动子组装后转移到黄河鲤受精卵中，构建了转“全鱼”生长激素基因的黄河鲤。

科学世界：为何要使用草鱼的生长激素基因和鲤鱼的肌动蛋白基因启动子？转入后会对鲤鱼产生什么影响？

朱作言：当时一个朴素的想法是草鱼长得更快。虽然长得快不能简单说仅仅是由于生长激素的作用，但至少这是长得快的鱼的生长激素，用它是不是会好一点？所以就选用了草鱼的生长激素基因。从后来基因序列测定的结果来看，草鱼和鲤鱼的生长激素基因的同源性有92%。

生长激素是下丘脑指令垂体合成的，经过血液循环进入肝脏，促进胰岛素样生长因子（IGF）的表达，然后通过后续环节促进生长。如果鱼体内生长激素水平太高的话，自动反馈抑制将使得垂体分泌的生长激素减少，以维持血液中的生长激素含量稳定。鲤鱼血液周年生长激素含量平均为3.65纳克/毫升，并随季节变化而有规律的变动。因此，简单转移同种鱼完整生长激素基因不会有什么效果。我们把生长激素基因自己的启动子换成了鲤鱼 β -肌动蛋白基因的启动子，以驱动转入的草鱼生长激素合成而不受反馈环路的调控，使得生长激素维持在较高的水平。

但随着基因整合位置和拷贝数的不一样，转基因鱼表现出来的生长性状很不整齐。有的鱼生长激素的水平非常高，达到每毫升七八十纳克，是正常的十几倍，但这样的鱼往往长不大。我们接着进行了非常漫长的筛选工作，选择体型正常、生长快并稳定遗传的家系，这种家系出现的几率是不高的。我国传统上说的“四大家鱼”以及鲤鱼都是野生型的“野鱼”，个体间的基因型各不一样，后代很不整齐，转入了生长激素基因后，后代分离幅度就更大了。我们最终筛选的鱼生长激素水平是正常的2~3倍，周年平均水平为8.06纳克/毫升，实践中证明这是比较合适的，既不造成机体生理代谢失衡，又保持快速生长。

科学世界：较高的生长激素水平对食用安全吗？

朱作言：食用绝对是安全的。首先，人吃的家畜家禽和鱼等都含有生长激素。生长激素主要在血液里，喜欢吃猪血鸭血的人，没有听说有什么问题。还没听说有人喜欢吃鱼血，怎么会有问题？第二，相比血液，生长激素在转基因鱼和非转基因鱼的肌肉里的含量低到检测不出来，食用当然不用担心。再说，海边的人每天都吃鱼，大山里的人半年难得吃一次鱼，如

果因为吃鱼吃进了鱼的生长激素而有害，那海边的人摄入的鱼生长激素量高于山里人的几百倍，结果出现什么问题了吗？第三，也是最根本的科学道理，就是所有肉类食品，经过烧煮加工，其中全部的蛋白质，包括可能存在但检测不出来的生长激素都会变性失活；被人食用后，经过消化系统又会分解为氨基酸。食材中的活性蛋白质经过烹饪或消化后便不复存在，根本不可能进入人的血液。治疗侏儒和矮小病使用人生长激素，必须通过注射才有效，口服没有作用，就是这个道理。

科学世界：转基因鲤鱼对环境会有影响吗？

朱作言：转入生长激素基因的鱼可以吃，科学上毫无问题；而转基因鱼对环境有没有影响却是一个非常严肃的科学问题，也是我们最慎重考虑和花了大力气研究的课题。我们构建了100亩的人工湖泊模拟生态实验系统，这是一个规模大、耗时长、难度高但也很有趣的实验，其结果远远出乎我们预料。这个人工模拟湖泊按比例配置了自然水体的各类动植物和微生物种群，其中鱼类有26种，1万多尾，另外加了转基因鲤鱼。每年4~6次取样检查，一共持续5年。我们在开始的一两年只发现转基因鲤鱼长得快，但渐渐发现捕到的转基因鱼数量一次比一次减少。5年试验结束时，把模拟湖泊的水全部抽干，涸泽而渔，收获了投放进去的各种鱼，特别是大量的鳊鱼（肉食性鱼类），却没有发现一条转基因鲤鱼，这是非常奇怪的。现在分析原因可能是因为它比较贪食，游泳速度慢，被凶猛的猎食性鱼类或者来此越冬的候鸟吃掉的机会更高；也可能是模拟的湖泊不投饵料，对快速生长的转基因黄河鲤来说饲料水平不够，长期营养跟不上。上述结果的真正原因至今还不清楚，但明确的是，第5年最后一次例行检查还检测到了一尾转基因鱼，个体的确很大，但到第5年末干湖时就全部消失了。这个实验结果意味着即使转基因鲤鱼逃逸到野外，也不会形成优势种群。

此外，特别要强调的是，我们准备商业化使用的转基因鲤鱼将是不育的三倍体品种，名为“吉鲤”，就像无籽西瓜一样不能繁殖，可确保水体生态系统的环境安全。

科学世界：那转基因鲤鱼的上市到哪一步了呢？

朱作言：转基因鲤鱼在2000年完成了中试，即中等规模试验审批程序，完成了食用安全性和环境安全性的检验。但后来在程序上一直没有继续推进，也是考虑到在国内转基因作物上市都这么困难，转基因动物上市的难度就可想而知了。

国家规定中试完成之后还有两次试验。一次是环境释放养殖试验，是在规模比较大的封闭养殖环境中开展的试验，要求1万~5万尾鱼、10亩池塘的规模。完成合格后申请生产性规模的养殖试验，要求10万~30万尾鱼、50~100亩池塘的规模。只有完成和通过了这样一系列试验，才能申请安全证书。我们按照现在的进度，申请安全证书还需要五六年。有了安全证书，也不一定能获得生产许可，上市还需要其他的审批。可见，没有任何食品有像转基因食品这样严格甚至苛刻的审批环节；反过来说，也没有任何一种食品具有政府批准过的转基因食品这样安全可靠的科学背景。