

美国转基因大西洋鲑产业化对我国的启示

胡炜, 朱作言

(中国科学院水生生物研究所, 淡水生态与生物技术国家重点实验室, 武汉 430072)

摘要: 2015 年 11 月 19 日, 美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准了转全鱼生长激素基因 (*gh*) 大西洋鲑为第一种可供食用的转基因动物产品, 从而取得世界转基因动物育种研究与产业化的历史性突破。经过了长达 20 年的严格审核, 转 *gh* 大西洋鲑才获准产业化, 不仅充分说明了对包括转基因鱼在内的创新产业的管理决策尤其需要尊重科学规律和客观事实; 而且表明基础研究只是产业创新的因素之一, 转基因知识的科学普及与企业的积极参与是推动高新技术发展和创新产业形成不可或缺的重要条件; 高屋建瓴地制定我国基因改良农业品种市场准入的条例和操作细则已经刻不容缓。

关键词: 转基因; 大西洋鲑; 产业化; 启示

中图分类号: S965.232 文献标识码: A

Enlightenments for China from the Industrialization of the Transgenic Atlantic Salmon in the US

Hu Wei, Zhu Zuoyan

(State Key Laboratory of Freshwater Ecology and Biotechnology, Institute of Hydrobiology, Chinese Academy of Sciences, Wuhan 430072, China)

Abstract: On November 19, 2015, the US Food and Drug Administration (FDA) approved the “all fish” growth hormone (*gh*) transgenic Atlantic salmon for public consumption, which is significant as this species is the first genetically engineered livestock approved for human consumption and is considered as breakthrough of transgenic livestock breeding research and livestock industrialization. The US FDA made this landmark decision after 20 years rigorous bio-safety assessment of the transgenic salmon. This development reveals that all the management decisions in pursuing innovation in industry should follow the scientific method and be based on objective facts. It also reveals that basic research is one of the factors involved in industrial innovation. Both the scientific research behind the creation of this transgenic product and the active participation of the business sector have become increasingly important components for promoting the development of new high-level technologies and innovative industries. Furthermore, it is an urgent demand to strategically make the regulation and standardize its industrialization guidelines for agricultural genetically modified organisms.

Keywords: transgenic; Atlantic salmon; industrialization; enlightenments

收稿日期: 2016-04-27; 修回日期: 2016-05-05

作者简介: 胡炜, 中国科学院水生生物研究所, 研究员, 研究方向为鱼类遗传育种与生殖发育调控; E-mail: huwei@ihb.ac.cn

基金项目: 中国工程院重点咨询项目“水产养殖业十三五规划战略研究”(2014-XZ-19-3); 国家自然科学基金杰出青年基金(31325026)

本刊网址: www.engingsci.cn

一、转 *gh* 基因大西洋鲑产业化突破及其影响

1994年,美国食品药品监督管理局(FDA)批准转基因延熟保鲜番茄进入市场销售,成为世界上第一个商业化的转基因食品。1996年,转基因作物开始大规模商业化种植,种植面积为 $1.7 \times 10^6 \text{ hm}^2$,此后的发展极为迅速。据国际农业生物技术应用服务组织(ISAAA)的统计,2014年全世界有20个发展中国家和8个发达国家种植了转基因作物,种植面积高达 $1.815 \times 10^8 \text{ hm}^2$,占全球人口的60%以上,约40亿人。其中美国种植的转基因作物面积最大、增长最快,占全球种植面积的40%。不仅如此,美国还种植了世界上最多的转基因作物种类,其大豆、玉米和棉花三大作物中,转基因品种的种植面积分别为94%、93%和96%。美国杂货制造商协会的统计数据表明,美国市场上含有转基因成分的加工食品约为75%~80%,转基因作物及其加工产品已成为美国人日常生活中不可或缺的食品。

2015年全球范围内共批准136项转基因作物产业化,涉及91个品种。尤其值得关注的是,2015年11月19日,美国食品药品监督管理局批准了水丰技术公司(AquaBounty Technologies)的水优三文鱼(AquAdvantage salmon)即转全鱼生长激素基因(*gh*)大西洋鲑(以下简称转*gh*大西洋鲑)为第一种可供食用的转基因动物产品^[1],这是世界转基因动物育种研究与开发应用的历史性突破,将成为转基因动物产业化的典范,对今后转基因动物的研发产生深远的影响。

二、转 *gh* 大西洋鲑的研发与产业化历程

1989年,在加拿大政府财政资金资助下,加拿大学者Hew等人将绵鳎(Ocean pout)的抗冻蛋白(AFP)基因的启动子和终止子与大鳞大马哈鱼(Chinook salmon)的生长激素基因cDNA重组后构成的全鱼生长激素基因导入大西洋鲑(Atlantic salmon)中,获得转全鱼*gh*大西洋鲑,一年龄转*gh*大西洋鲑为对照鱼平均体重的2~6倍,最大个体体重达到对照鱼的13倍^[2]。转*gh*大西洋鲑只需18个月就能达到商品规格,而且由于生长期缩短,降低了因寒冷低温而造成的养殖风险,转*gh*大西洋鲑显现出很高的商业化应用价值。随后,研发转*gh*

大西洋鲑的3名学者与产业界合作成立了水丰技术公司,从此,由水丰技术公司而不是研发者自身开始了漫长的转*gh*大西洋鲑产业化历程。

由于缺乏可参照的转基因动物产业化安全评估的管理程序与法规条例,也无转基因动物产业化的先例可循,美国食品药品监督管理局与水丰技术公司进行了长达20年的审慎评估与沟通,包括技术磋商、规则制定、开放公众评议等科学评估和法律程序等方面。1995年,水丰技术公司尝试以新药的动物试验向食品药品监督管理局申请水优三文鱼的产业化。2003年,水丰技术公司按食品药品监督管理局的规则提交了水优三文鱼的监管研究报告。值得注意的是,2006年,水丰技术公司在伦敦证券交易所另类投资市场(London Stock Exchange Alternative Investment Market,又称高增长市场)上市,并成功获得3千万美元的风险投资,用于支持开展水优三文鱼转基因的分子特征、生产性状的遗传稳定性、食用安全评价、环境安全评价及其对策等方面的研究工作与产业化。2009年,美国食品药品监督管理局确定了转基因动物食用安全性评价标准,即今后所有转基因动物在进入市场之前,将被按照普通药物的评价标准进行安全评估。同年,水丰技术公司根据美国食品药品监督管理局的评价标准完成了水优三文鱼的食物安全评价。2010年,美国食品药品监督管理局认为水优三文鱼与普通大西洋鲑具有同等安全性,可以放心食用,并发布了水优三文鱼的食物安全评估报告草案供公众评议。美国食品药品监督管理局开展水优三文鱼能否产业化的审查活动需要支出费用,但是,2011年6月15日,美国众议院通过了一项农业支出法案的修正案,该修正案禁止美国食品药品监督管理局2012年就此支出相应的费用。渔业在阿拉斯加州的经济和社会构成中具有举足轻重的地位,美国大部分的鲑鱼来自于阿拉斯加,因此阿拉斯加州的议员提出该修正案的原因不言而喻。6月16日,水丰技术公司发表声明,指出美国食品药品监督管理局对水优三文鱼的食用安全性和环境安全性进行了严格的科学评价,水优三文鱼的安全性毋庸置疑。美国的国民健康和安全监管政策建立在科学研究的基础上,少数议员无视客观研究结果的蛮横行为是完全错误的。2012年5月,食品药品监督管理局完成了水优三文鱼对生态环境影响的评估草案,同年12月,按照

转基因动物食品的管理法规,食品药品监督管理局将拟批准水优三文鱼食用的文件进行为期3个月的网络公示,以收集社会各界的意见。鉴于日常生活中充满了食品药品监督管理局批准的转基因食品或由转基因原料加工制作的食品,而且当时美国公众已经安全食用这些食品长达18年,美国公众主要是担忧水优三文鱼是否具有潜在的生态风险。因此,美国食品药品监督管理局主要是收集公众关于水优三文鱼对生态环境影响的反应。2014年,加拿大环保部批准水丰公司可以生产水优三文鱼卵用于商业化销售。但是,在收集公众意见的3个月期限截止后,美国食品药品监督管理局长达3年没有关于水优三文鱼产业化的信息,原因在于美国食品药品监督管理局公布水优三文鱼的评估文件后,面临着强大的社会压力。联合署名反对水优三文鱼产业化的包括上百万的公众以及300个环保组织,还有40位国会议员口头表示反对食用水优三文鱼^[3]。美国食品药品监督管理局仔细分析了收集到的这些反对意见,认为转 gh 大西洋鲑鱼的安全评估已经涵盖和解决了环保组织和公众所担心的问题。比如,针对人们对转基因三文鱼生态风险的担忧,水丰公司一方面建立完善的养殖、安全防护、逃逸预警、废水管理等设施,通过物理方法隔离养殖水优三文鱼;另一方面,由于三倍体鱼的性腺败育,因此水丰公司还采用物理、化学和生物等多种手段培育出全雌的三倍体转基因三文鱼,养殖全雌的三倍体水优三文鱼能确保对生态环境没有影响等。

因此,美国食品药品监督管理局认为转 gh 大西洋鲑鱼的安全性和生态安全性应以客观的科学评价结果为准则,虽然面临着强大的舆论压力,但是2015年11月19日,美国食品药品监督管理局仍然发表公告宣布转全鱼 gh 大西洋鲑和普通大西洋鲑一样可供人类安全食用。至此,继世界上第一例转基因植物产品在美国被批准上市21年后,第一例转基因动物的产业化准入同样在美国取得历史性的突破。

三、中国的转基因鱼育种研发现状

转基因鱼育种是一项诞生在中国的高新技术,中国科学院水生生物研究所于1985年培育出世界首批转基因鱼,建立了转基因鱼理论模型,为世

界所公认^[4]。随后培育出具有完全自主知识产权的转全鱼 gh 基因鲤(冠鲤)^[5,6],并于2000年首次系统完成冠鲤的中间试验。与对照鲤比较,在同等养殖条件下,冠鲤不同家系的生长速度提高约42%~114.92%;养殖冠鲤当年就可达到上市规格,缩短了一半的养殖周期,降低了养殖的时间成本和劳动强度,还降低了养殖过程中可能因缺氧、疾病等导致的风险;而且冠鲤的饵料转化效率比对照鲤提高约17.1%~18.2%,降低了养殖的饲料成本。此外,冠鲤的性腺指数仅为同龄对照鲤的1/4,可食肌肉多。因此冠鲤具有优良的养殖性状。

就冠鲤的食品安全而言,按照国家I类新药的毒理学实验规范和实质等同性原则,武汉大学基础医学院、中国疾病预防控制中心营养与食品安全研究所进行了冠鲤的营养学、毒理学和致敏性研究,系统评价并证实冠鲤与对照鲤具有同样的食用安全性^[7-10]。就冠鲤的生态安全而言,我们不仅进行了冠鲤生物学特性和种群适合度参数的全面细致分析,而且提出了构建人工模拟湖泊评价其生态安全的新策略。中国科学院水生生物研究所设计和构建了一个面积约为6.7 hm²,具有防洪、防逃、防盗等安全设施齐备的人工模拟湖泊。该模拟湖泊不进行任何的人工投喂,放养了12个科的23种鱼,其中65.2%为鲤科鱼,鱼类区系组成具有中国长江中下游湖泊的代表性^[11]。从分子、个体、种群和群落等不同水平,全面系统评价了冠鲤投放到该人工湖泊后对生态环境的可能影响,发现在鲤鱼自然分布的水域,冠鲤的生态风险不会高于对照鲤。

与转 gh 鲑鱼的研发和生物安全性评估比较,冠鲤的食品安全和生态安全评价不仅完全符合美国食品药品监督管理局、世界卫生组织与联合国粮食及农业组织审批转基因动物的法规要求,而且生态安全评价的相关研究更为超前,实验更为充分,数据更为详尽。不仅如此,中国科学院水生生物研究所还与湖南师范大学合作,通过倍间杂交研制出100%不育的三倍体吉鲤,具有完全的生态安全性^[12];而人工诱导三倍体转 gh 鲑鱼的效率最高为99.8%。从技术的角度而言,食用安全、生态安全、品质优良、具有完全自主知识产权的吉鲤产业化条件已经成熟。

近年来,中国科学院、国家农业部所属研究所以及高校的一大批科研人员,相继在草鱼、鲤鱼、

半滑舌鳎等重要养殖鱼类基因组解析和功能基因组分析^[13-15]，重要经济性状相关基因发掘、内源基因精细编辑和外源基因高效导入以及高产、优质、抗病、抗逆的多种转基因经济鱼类新品种培育等方面，均取得了一系列重要进展和突破。但遗憾的是，中国学者在世界上率先培育出的转基因鱼产业化仍然举步维艰，包括转基因鱼在内的转基因生物产品甚至被妖魔化。

四、水优三文鱼获准产业化的启示

（一）尊重科学，以科学为依据对包括转基因鱼在内的创新产业进行决策

转 *gh* 大西洋鲑获准产业化经过了长达 20 年的安全性科学评估，这一漫长、艰难而又富有创新的产业化历程，充分体现了管理决策对科学的尊重与维护。美国食品药品监督管理局在批准水优三文鱼产业化上有严格的程序，做出的决策非常慎重。不可否认，美国也存在对转基因的争议，食品药品监督管理局面临着经济、社会、文化、宗教信仰，甚至还有政治等因素反对转基因的巨大压力，食品药品监督管理局充分考虑并分析了民意中的不同意见，但是没有迎合和迁就其中非科学、非理性的反对意见，而是以科学为依据，对包括转基因鱼在内的创新产业进行科学决策。

（二）基础研究只是产业创新的因素之一，高新技术的产业化离不开企业的积极参与

水优三文鱼的产业化获准还充分说明基础研究只是产业创新的因素之一，要推动创新产业和高新技术的发展与应用，离不开有战略眼光的企业和产业界的积极参与。加拿大学者研制出转 *gh* 大西洋鲑后，随后的产业化进程及相关研发工作完全由水丰技术公司主导，在没有转基因动物产业化先例可循的情况下，水丰技术公司一方面与食品药品监督管理局进行了长达 20 年的技术磋商、规则制定、开放公众评议等科学评估和法律程序等方面的沟通，建立客观、科学的评价原则和程序；同时，水丰技术公司还通过资本市场获得 3 千万美元的风险投资，并先后投入超过 1 亿美元用于水优三文鱼后期的研发。毋庸讳言，如果没有水丰技术公司从社会对三文鱼养殖产业迫切需求良种的前瞻考虑，如

果没有其对水优三文鱼产业化坚持不懈、甚至是不计成本的全方位投入，转 *gh* 大西洋鲑可能仍然只是静静地游躺在科学家的实验室中。

（三）科学普及与高新技术研发同等重要，对于转基因的产业化不可或缺

水优三文鱼的产业化还启迪我们，科学普及与高新技术研发同等重要，高水平科学素养的公民有期盼创新的内在驱动力和易于接受创新的秉性。如果公众对转基因技术及其产品缺乏了解，就很容易被某些耸人听闻的谣言所蛊惑，从而担忧和排斥转基因产品，甚至对转基因产品产生虚幻的恐惧。比如人们闻“激素”而色变，但人们担忧的实质上是不易分解的固醇类激素，而水优三文鱼和冠鲤所转移的鱼类生长激素是一种蛋白质，经过烹调加工和胃肠消化后，生长激素就分解为氨基酸而作为营养被人体吸收，不会有激素的生理功能。但公众和消费者不可能成为每个领域的专家，人们对于新生事物需要一定的时间去了解，因此科研人员不仅要潜心科研，而且还需要把科学的道理教给媒体，准确地传播给大众，转基因研发迫切需要政府部门、科研机构、媒体和社会全面客观地宣传和引导。

（四）高屋建瓴地制定我国基因改良农业品种市场准入的条例和操作细则已经刻不容缓

我国自主研发出的诸多转基因动植物优良品种处于产业化突破的前沿，迅猛发展的基因编辑技术将掀起世界范围内基因改良农业品种的新浪潮。但是，我国基因改良农业品种的产业化管理的相关制度建设非常滞后于科学研究的发展。就转基因鱼优良品种的产业化而言，根据《农业转基因生物安全管理条例》和《转基因生物安全评价管理办法》，经过严格、科学的生物安全评价，获得农业转基因生物安全证书后，必须进行水产养殖新品种的审定，转基因鱼的产业化进程才能向前推进。但是，现行的《中华人民共和国渔业法》《水产原、良种审定办法》《水产苗种管理办法》和《中华人民共和国水产行业标准——水产新品种审定技术规范》等均缺乏可操作的用于指导转基因鱼品种审定的内容。包括转基因鱼在内的基因改良农业新品种如何进入市场，面临着无标准可循，无办法可依的窘境。

因此, 高屋建瓴地制定我国基因改良农业品种市场准入的条例和操作细则已经刻不容缓。

参考文献

- [1] Ledford Heidi. Transgenic salmon leaps to the dinner table [J]. *Nature*. 2015; 527: 417–418.
- [2] Du S J, Gong Z Y, Fletcher G L, et al. Growth Enhancement in transgenic Atlantic Salmon by the use of an all fish chimeric growth-hormone gene construct [J]. *Bio-Technology*. 1992; 10(2): 176–181.
- [3] 王大元. 美国转基因三文鱼商业化的启示 [J]. *科学通报*, 2016, 61: 289–295.
Wang D Y. Implications of US GMO salmon approved for commercial food use (in Chinese) [J]. *Chin Sci Bull*. 2016; 61: 289–295.
- [4] Zhu Z, Li G, He L, et al. Novel gene transfer into the fertilized eggs of gold fish (*Carassius auratus*) [J]. *J Appl Ichthyol*. 1985; 1: 31–34.
- [5] Wang Y, Hu W, Wu G, et al. Genetic analysis of ‘all-fish’ growth hormone gene transferred carp (*Cyprinus carpio* L.) and its F1 generation [J]. *Chin Sci Bull*. 2001; 46: 1174–1177.
- [6] Zhong C G, Song Y L, Wang Y P, et al. Growth hormone transgene effects on growth performance are inconsistent among offspring derived from different homozygous transgenic common carp (*Cyprinus carpio* L.) [J]. *Aquaculture*, 2012, 356–357(4): 404–411.
- [7] Liu Y M, Zhang W Z, Yong L, et al. An assessment of androgenic/antiandrogenic effects of GH transgenic carp by hershberger assay [J]. *Biomed Environ Sci*. 2011; 24(4): 445–449.
- [8] Yong L, Liu Y M, Jia X D, et al. Subchronic toxicity study of GH transgenic carp [J]. *Food Chem Toxicol*. 2012; 50(11): 3920–3926.
- [9] 刘玉梅, 张文众, 雍凌, 等. 转生长激素基因鲤鱼的雌激素样作用研究[J]. *中国食品卫生杂志*, 2010, 22: 385–389.
Liu Y M, Zhang W Z, Yong L, et al. Estrogenic effect of growth hormone gene transgenic carp on immature rats [J]. *Chin J Food Hyg*. 2010; 22: 385–389.
- [10] 张甫英, 汪亚平, 胡炜, 等. 摄食转“全鱼”基因黄河鲤小鼠的生理和病理分析[J]. *高技术通讯*, 2000, 10(7): 17–19.
Zhang F Y, Wang Y P, Hu W, et al. Physiological and pathological analysis of the mice fed with “all-fish” gene transferred yellow river carp [J]. *Chin High Technol Lett*. 2000; 10(7): 17–19.
- [11] 胡炜, 汪亚平, 朱作言. 转基因鱼生态风险评价及其对策研究进展[J]. *中国科学 C 辑: 生命科学*, 2007, 37: 377–381.
Hu W, Wang Y P, Zhu Z Y. Progress in the evaluation of transgenic fish for possible ecological risk and its containment strategies [J]. *Sci Chin Seri C-Life Sci*. 2007; 50(5): 573–579.
- [12] 于凡, 肖俊, 梁向阳, 等. 转生长激素基因三倍体鲤鱼的快速生长与不育特性[J]. *科学通报*, 2010, 55(20): 1987–1992.
Yu F, Xiao J, Liang X Y, et al. Rapid growth and sterility of growth hormone gene transgenic triploid carp [J]. *Chin Sci Bull*. 2011; 56(16): 1679–1684.
- [13] Wang Y P, Lu Y, Zhang Y, et al. The draft genome of the grass carp (*Ctenopharyngodon idellus*) provides genomic insights into its evolution and vegetarian diet adaptation [J]. *Nat Genet*. 2015; 47: 625–631.
- [14] Xu P, Zhang X, Wang X, et al. Genome sequence and genetic diversity of the common carp, *Cyprinus carpio* [J]. *Nat Genet*. 2014; 46(11): 1212–1219.
- [15] Chen S L, Zhang G J, Shao C W, et al. Whole-genome sequence of a flatfish provides insights into ZW sex chromosome evolution and adaptation to a benthic lifestyle [J]. *Nat Genet*. 2014; 46: 253–260.