

安徽实验动物信息

ANHUI LABORATORY ANIMAL INFORMATION

2019 年第 3 期总第 30 期

安徽省实验动物学会

2019 年 5 月 7 日

目 录

[工作动态]

安徽省实验动物学会在四所高校开展科普讲座进校园活动..... 1

[业界动态]

2019 年实验动物技术人员专业水平评价考试在西安顺利举办..... 3

[会议通知]

第十五届中国实验动物科学年会（2019.昆明）征文通知..... 4

[综合资讯]

写在《实验动物管理条例》发布实施三十周年系列四—国家科技支撑计划:大鼠等基因工程动物人类疾病模型研究与服务体系构建
..... 7

责任编辑: 田军 刘骅 周宁

电话: 0551-63368779

地 址: 合肥市梅山路 69 号

邮编: 230031

E-mail: 945651787@qq.com ahmulh@163.com 632333919@qq.com

工作动态

安徽省实验动物学会在四所高校开展 科普讲座进校园活动

4月23-24日，安徽省实验动物学会在“世界实验动物日”期间，联合斯贝福（北京）生物技术有限公司在我省四所高校成功举办“实验动物及其政策与法规”科普宣传活动。本次活动邀请了军事医学科学院战大伟教授和北京唯尚立德生物科技有限公司孙常宏博士进行专题科普讲座。讲座分别在安徽农业大学、中国科学技术大学、安徽医科大学和安徽中医药大学四个分会场举行，四所高校实验动物中心负责人、学校相关学院的科研及管理负责人及从事动物实验的教师和学生参加了此次讲座。

战大伟教授从实验动物政策法规与伦理福利、实验动物在医学中的应用及动物实验设计中易出现的问题和注意事项等方面作了生动而深刻的讲座，并与现场师生进行了热烈互动。北京唯尚立德生物科技有限公司孙常宏博士讲授《基因编辑技术在模式动物中的应用》，从基因编辑小鼠的技术、饲养、繁育基础和规则、保种等方面为现场师生解疑答惑。

本次“实验动物及其政策与法规”科普宣传活动的成功举办，对我省实验动物工作及科学研究起到了积极的推动作用，同时让广大师生认识到实验动物在医学、生命科学、农业科学、畜牧科学、制药学等科研领域中的重要作用。



安徽农业大会会场



安徽中医药大学会场



中国科学技术大会会场



安徽医科大学会场

(安徽农业大学 谢忠稳供稿)

业界动态

2019 年实验动物技术人员专业水平评价考试 在古城西安顺利举办

2019 年 4 月 12 日，中国实验动物学会在西安交通大学继续教育基地举办了实验动物技术人员专业水平评价考试，本次考试面向全国范围内的实验动物技术人员，包括实验动物助理技师、实验动物技师、实验动物技术专家三个等级的水平评价，来自全国各地的共 47 位考生参加了考试。

考试包括理论知识部分和实际操作部分的内容，严格依据《实验动物从业人员专业水平评价管理办法（试行）》、《实验动物技术人员专业水平评价实施细则（试行）》进行。实验动物从业人员资格等级认可工作委员会委员魏强教授和谭毅教授代表工作委员会对本次考试的全程进行监督。

中国实验动物学会将在全国范围内继续开展“实验动物技术人员专业水平评价”工作，对考试合格的考生颁发专业水平评价证书，该证书全国范围内通用，是实验动物行业从业人员岗位能力的证明，可作为岗位聘用、任职、定级和晋升职务的重要依据。

2019 年 6 月和 10 月将在苏州大学继续教育基地和中国医学科学院医学实验动物研究所继续教育基地分别开展，欢迎实验动物行业技术人员关注和参与。

（转自《中国实验动物信息网》）

会议通知

第十五届中国实验动物科学年会（2019•昆明）

征文通知

由中国实验动物学会主办、云南省实验动物学会承办的“第十五届中国实验动物科学年会（2019•昆明）”将于 2019 年 9 月 21—24 日在云南省昆明市昆明花之城豪生国际大酒店举行。本次年会主题为“创新实验动物科技，驱动生命科学发展”。届时国内外实验动物科学及相关领域专家共聚于此，聚焦实验动物科学领域的热点、难点，探讨实验动物与人类健康、实验动物科学的创新与发展，了解学科研究动态和最新进展，提高学术交流水平和促进不同学术思想融合，为广大实验动物科学、生命科学领域的科技工作者提供从国际到国内、从理论到实践的综合学术信息交流平台。中国实验动物科学年会是我国实验动物科学领域规模最大、水平最高的学术盛会，在这里，您将了解到前沿的学术理论和先进的科学技术，是您与同行相互交流、相互合作、共同提高的极好良机。欢迎广大实验动物和动物实验以及与生命科学相关领域的科技人员、教学人员、管理人员、科技产品研发人员踊跃参加！我国实验动物科学事业的发展，离不开您的参与和支持！我们衷心地期待与您相聚在美丽的春城——云南昆明，共襄盛会！

一、会议形式与内容

1、大会报告：邀请国内外顶尖的专家、学者就实验动物科学及其相关学科的发展与展望、前沿与热点、理论与技术等方面做特邀报告。

2、专题报告：以实验动物各专业领域的研究内容进行学术交流。

3、学术沙龙：就实验动物科学发展中的关键问题进行学术研讨。

4、科普讲座：邀请实验动物科普专家举办实验动物科普知识讲座等。

5、技术培训：举办“实验动物福利操作技术规范培训班”、“实验动物标准宣贯培训班”（培训通知另发，可选择性参加，参加者将授予中国实验动物学会继续教育学分）。

6、墙报交流：会议期间同时进行墙报论文交流。7. 产品展示：同期举办“实验动物设备及动物实验相关产品展示会”（招商公告另发）。

二、会议时间与地点

会议时间：2019 年 9 月 21—24 日 会议地点：云南省昆明市昆明花之城豪生国际大酒店（昆明市盘龙区金瓦路 8188 号，电话：0871-65036999）

三、会议日程与安排

2019 年 9 月 21 日（周六） 培训班注册报到

2019 年 9 月 22 日（周日） 年会注册报到、培训班授课

2019 年 9 月 23 日（周一） 开幕式、大会特邀报告

2019 年 9 月 24 日（周二） 专题分会场报告

四、会议征文与要求

（一）会议交流

1、近 2 年公开发表或未公开发表过的研究论文（已公开发表的请注明期刊名称，年，卷，期），研究报告、综述均可向会议投稿。

2、论文提交形式为全文或摘要（摘要限 800 字以内），只提交摘要的论文将不能参加优秀论文评选。

3、论文排版按照《中国比较医学杂志》格式排版，以 Word 文档提交。

4、会议只接受电子版论文，不接受纸质版论文。论文需注明姓名、出生日期、工作单位、联系电话，方便会务组联系。

5、会议论文是否安排现场交流，需经年会学术工作委员会认定，并以邮件、电话通知为准。

（二）墙报交流

1、会议接收墙报论文。

2、墙报论文的规格与要求：论文中应写明题目、作者、单位。文中包含实验目的、方法、结果（图表）、结论等。规格大小 90cm*120cm（限一版），表达形式简洁美观，图文并茂，以 PDF 或 JPG 格式提交。

（三）其他事项

1、所有提交的会议论文版权归中国实验动物学会所有，并送交相关数据库收录，论文是否现场交流、是否公开发表、是否提交相关数据库收录，以及涉及保密或其他知识产权问题，请特别注明。

2、年会将组织专家进行优秀论文评选，并颁发优秀论文证书。

3、征文截止时间：2019 年 7 月 31 日 4. 论文提交：（以下方式任选一种即可）

（1）登录 <http://conference.calas.org.cn/>，进入“个人中心”，点击“论文提交”。

（2）发送邮件至：lasc@calas.org.cn（邮件主题：2019 年会论文）。五、会议收费注册类型 参会代表 学生 8 月 20 日前注册 1600 元 1000 元 8 月 20 日后注册 1800 元 1200 元 培训班 800 元/班注：中国实验动物学会会员或云南省实验动物学会会员在上述费用基础上优惠 100 元。

六、会议咨询与联系

中国实验动物学会： 010 -67763674

云南省实验动物学会： 0871-65195511

其他会议信息请关注年会后续通知及学会官方网站、微信公众号等。

中国实验动物学会网站：<http://www.calas.org.cn>

（转自《中国实验动物信息网》）

综合资讯

**写在《实验动物管理条例》发布实施三十周年
系列篇之四——国家科技支撑计划:大鼠等基因工程动物人
类疾病模型研究与服务体系构建**

为深入贯彻党的十八大和十八届二中、三中、四中全会精神，落实党中央、国务院决策部署，加快实施创新驱动发展战略，按照深化科技体制改革、财税体制改革的总体要求和《中共中央 国务院关于深化科技体制改革加快国家创新体系建设的意见》、《国务院关于改进加强中央财政科研项目 and 资金管理的若干意见》（国发[2014]11 号）精神，2014 年 12 月 3 日，国务院以国发[2014]64 号印发了《关于深化中央财政科技计划（专项、基金等）管理改革方案的通知》（以下简称《方案》）。

该《方案》根据国家战略需求、政府科技管理职能和科技创新规律，提出了新的科技计划体系，将我国现有的各类中央财政科技计划（专项、基金等）整合形成五类科技计划（专项、基金等），即：国家自然科学基金，国家科技重大专项，国家重点研发计划，技术创新引导专项（基金），基地和人才专项。五个方面的科技计划（专项、基金等）纳入公开统一的国家科技管理平台，中央财政加大支持。因此说，“大鼠等基因工程动物人类疾病模型研究与服务体系构建”（2015BAI08B00，2015 年 4 月-2017 年 12 月）成为我国最后一批国家科技支撑计划的项目。

2018 年 7 月 2 日和 7 月 31 日，分别在南京和北京对该课题和项目进行了验收。专家组听取了课题和项目负责人的汇报，审查了自评价报告和技术报告，经过质询和讨论，一致通过验收，并对课题和项目完成情况给予高度肯定。

一、项目（课题）基本情况

江苏省科学技术厅是项目组织单位。该项目包括三个课题：

1. 心血管疾病相关基因的大鼠基因剔除模型建立

（2015BAI08B01）

课题承担单位：武汉大学

2. 代谢性疾病及神经疾病相关基因的大鼠基因剔除模型建立 (2015BAI08B02)

课题承担单位：南京大学

3. 利用 GWAS 数据筛选建立灵长类代谢异常家系 (2015BAI08B03)

课题承担单位：中国人民解放军军事科学院. 军事医学研究院实验动物中心

二、项目（课题）取得的主要成果

经过近三年的研究，取得的主要成果包括：

课题一：心血管疾病相关基因的大鼠基因剔除模型建立

围绕我国在生命科学和人口健康发展领域的战略部署,以我国人口健康发展战略以及传染病、新药研发等国家的实际需求为出发点,依托现有实验动物基地,开展大鼠疾病模型研究,建立了相关模型的分析平台及流程。以服务人类多基因复杂疾病研究、新药创制与安全评价为重点,优化基因工程技术,建立规模化的条件性基因剔除大鼠制备平台及心血管疾病的大鼠模型;整合并形成了一套大鼠品系的资源数据库。从而推动建立了资源及应用标准化的国家示范基地,实现我国基因工程大鼠资源保种、种质供应和相关表型分析信息的共享。该项目的实施为生命科学、医学、药学等领域的创新与发展提供有力支撑条件。

1. 心血管疾病基因工程大鼠品系的创建

围绕心血管疾病,构建了 113 个基因剔除/基因敲入大鼠、转基因大鼠、人源化 KI 大鼠、常用大鼠疾病模型品系,并建立了大鼠资源库;构建了 10 种常用的心血管系统疾病大鼠模型,并得到了标准化数据方案;

完成了 36 种基因工程大鼠的表性分析，建立了大鼠心血管疾病的分析标准；完成了与已有的大鼠资源整合，建立了 158 组基因工程大鼠比较医学信息数据库；建立了 2 个条件剔除大鼠模型研究团队与技术平台，形成了每年 50 种基因剔除大鼠制备能力；建立了 2 个基因工程大鼠模型的保种基地，形成了每年 2500-3000 只以上的基因工程大鼠模型供应能力，并推广到生命科学、医药研究领域；动物模型和技术平台服务全国 200 家以上科研单位，产业化规模超过 3 千万人民币。

2. 创新性

在技术创新方面解决了现有基因编辑的技术缺陷，以蛋白质注射，取代了原有 mRNA 或质粒注射，使得毒性较低；以突变的 Cas9，取代了原有的野生型 Cas9，脱靶率低；以优化的 mut-Oligo，取代了原有的单链 DNA 模板，提高了制备效率；以电转染方式，取代了原有的显微注射，可批量生产。建立了基因敲除大鼠规模化开发的技术平台，开发了上百种大模型，促进了我国疾病基础研究和新药研发事业提升。

此外，在心脏方面研究发现 TRIM8 在心肌肥厚病理过程中的重要作用。在血管方面研究发现 IRF3 缺失可防止载脂蛋白 E 基因敲除小鼠动脉粥样硬化。利用高效液相色谱-质谱联用

(LC-MS/MS) 平台，检测近 100 份心脏组织样本和近 50 份血浆样本，分析再灌注后心肌局部和循环血中的花生四烯酸代谢谱的变化。

3. 在成果转化、产业化等方面取得的效益

课题研究成果在湖北省及北京、上海、南京等地的科研单位及医疗机构取得了应用，在课题执行期间，共支持了 200 个单位的科研人员应用，为我国生命科学、医学等研究领域提供了实

验动物支撑,在一定程度上缓解了我国基因工程动物资源缺乏的压力,推动了各地人类重大疾病的基础研究,科研应用价值与社会效益显著,获得了好评。人类重大疾病动物模型的研发与应用对推动生命科学和生物技术的发展、提高人民健康水平产生了重要的社会意义。

课题二:代谢性疾病及神经疾病相关基因的大鼠基因剔除模型建立

以服务人类复杂疾病研究、新药创制与安全评价为重点,开展代谢与神经系统疾病相关的基因工程大鼠模型研究,在3年中共完成200多个基因工程大鼠品系的创制。在品系构建过程中,大鼠ES细胞打靶以及ZFN、TALEN、CRISPR/Cas9等基因编辑技术都得到了应用,并对这些技术特别是CRISPR/Cas9技术在基因敲除、条件性敲除、基因敲入大鼠模型构建中的应用进行了优化,实现基因敲除大鼠一次成功率为100%,条件性基因敲除大鼠模型构建的一次注射成功率由原来的2%-4%提高为现在的60%左右。同时也大大降低了该技术在编辑过程中的脱靶几率。这些优化对技术本身的推广应用、大鼠和其他基因工程模式动物的研发都具有重要意义。

本课题还建立了多个组织特异性表达的cre大鼠品系和报告基因品系,极大丰富了我国大鼠资源,对大鼠在研发中的广泛应用起到了推进作用。创制的大鼠品系将整合并上传至“国际遗传小鼠资源库(International Mouse Strain Resource)”以及“中国遗传工程大小鼠资源共享联盟(Chinese Mouse and Rat Sharing Consortium)”,可供全球科研人员以及生物医药企业查询分享,为生物医药研发的提供实验动物资源。

本课题所针对已构建品系的不同特点,课题组还开展了生理生化特征的综合评估和系统分析,初步建立了大鼠代谢与神经疾病模型的表型分析体系以及开展表型分析的标准化流程。建立的一系列 SOP 确保了实验操作的规范性以及实验结果的可比性。建立的一系列技术方法和标准化流程,为未来新模型的开发、保存提供了保障。

1. 代谢和神经疾病基因工程大鼠品系的建立

围绕着严重威胁人类健康的代谢与神经系统疾病,利用 ES 重组、ZFN、TALEN 和 CRISPR/Cas9 等基因编辑技术,研制了具有自主知识产权的代谢与神经系统疾病相关基因工程大鼠模型近 206 个品系(包括基因敲除大鼠 171 个,条件性敲除/基因敲入大鼠品系 21 个,转基因大鼠品系 14 个);建立了大鼠模型代谢及神经系统表型分析技术,包括:大鼠代谢功能(血糖耐受、胰岛素耐受、产热、摄食、运动等)与神经系统功能(运动、成瘾、、生态等指标,及其与国内外同类技感知、学习记忆等)的分析标准,开展了创制大鼠品系的表型分析工作;建立具有四倍体补偿能力的大鼠胚胎干细胞;通过“国际遗传小鼠资源库”以及“中国遗传工程大小鼠资源共享联盟”实现共享。在课题实施期间,为国内 20 多家单位提供大鼠模型制备、表型分析及药物筛选工作。

2. 创新性

通过优化 CRISPR/Cas9 技术,提高了大鼠基因组编辑效率并降低脱靶率。通过探讨和研究新的载体构建方式、选择不同成熟期的受精卵及比较不同的显微注射方式,实现 CRISPR/Cas9 技术在基因敲除大鼠品系构建中的成功率达到 100%,将基于 CRISPR/Cas9 技术的同源重组或原位插入大鼠模型构建的一次

注射成功率提高到 40%以上（提高至少 10 倍）。该技术的优化使得每年项目的数量提高 3-5 倍，项目平均周期缩短到 6 个月左右。

课题构建了多个组织特异性 Cre 工具鼠和人源化突变敲入大鼠，这些都是我国乃至世界范围内十分重要的实验动物资源。为小鼠模型的应用和发展开拓了新的方向。

3. 成果转化、产业化等方面取得的效益

本课题所建立的具有自主知识产权的疾病动物模型，及相关技术标准和技术分析体系，为系统分析代谢与神经系统疾病模型提供了实验材料和技术标准。这些成果的共享也为科研机构或生物医药企业在疾病发病机制研究、药物研发和评价，提供技术支撑和基本参数，预期会有广泛的市场需求。

课题三：利用 GWAS 数据筛选建立灵长类代谢异常家系

本课题的核心目标是为 T2D 疾病研究及药物研发提供最类似于临床的 NHP 疾病动物模型。①以人 T2D 的关联基因/SNPs 为基础，利用生物信息学进一步在基因组上挖掘与这些遗传位点相互作用的靶点，并将这些靶点映射到猴基因组，绘制 T2D 疾病相关基因/SNPs 网络精细图谱。②通过猴群监测和检测，筛选 T2D 自然发病猴以及相同条件的正常猴，对病-健样本特定基因组靶点进行高通量测序，筛选与 T2D 关联的 SNPs（遗传标志），并利用关联 SNPs 建立猴 T2D 遗传风险评估模型。③对于 T2D 高风险且表观正常动物个体进行诱导干预，根据诱导干预结果，一方面验证/修正易感动物的遗传标志；另一方面优化干预手段，形成 T2D 模型动物制备程序。最终利用遗传标志从中青年猴群中筛选具有正常繁育能力的易感动物，建立 T2D 易感动物种群，

实现灵长类 T2D 模型动物的快速和规模化制备,填补国内外 T2D 灵长类模型动物生产供应空白。

1. 筛选与 T2D 高度关联的 SNP, 并建立 T2D 易感猴群的技术研究

利用人 2 型糖尿病 (type 2 diabetes, T2D) 的遗传数据, 通过生物信息学分析, 挖掘到可能人 T2D 关联的基因组片段共 276 个, 将其映射到食蟹猴基因组, 映射片段 275 个; 对 275 个特定靶点采用均衡病-健样本进行高通量测序, 发现 99 个 SNPs (23 个位于基因的启动子区) 与猴 T2D 关联。其中, 20 个 SNPs 已在人 T2D 中被证实, 另外 79 个为新发现的猴 T2D 关联 SNPs; 利用 99 个关联 SNPs 建立猴 T2D 遗传风险评估模型, 模型的预测结果与动物实际表型一致性为 79.64%; 其中关联程度最高的 30 个 SNPs 评价结果与 99 个 SNPs 评价结果基本一致。进一步对两种遗传预测模型的风险系数进行分段统计, 结果发现, 当风险系数在 0.4-0.6 之间时, 预测结果与动物实际表型差异较大 (一致性约为 62%-65%); 而当风险系数 ≤ 0.4 或者 ≥ 0.6 时, 预测结果与动物实际表型的一致性显著提高 (大于 80%)。基于上述分析, 确定了 T2D 易感猴的评价标准为: 对 99 个 SNPs 位点进行测序, 当 99-SNPs 和 30-SNPs 的风险系数同时 ≥ 0.6 , 该动物为 T2D 易感个体; 当两种模型获得的风险系数同时 ≤ 0.4 , 该动物为 T2D 不敏感个体。

利用该标准对所测试的 167 只猴进行分析, 预测结果与实际表型的一致性超过 85%。利用该标准从所测试的表观正常猴中挑选 T2D 高风险动物 8 只 (99-SNPs 和 30-SNPs 的风险系数同时 ≥ 0.6)、中度风险动物 6 只 (99-SNPs 或 30-SNPs 的风险系数为 0.4-0.6) 和低风险动物 13 只 (99-SNPs 和 30-SNPs 的风险

系数同时 ≤ 0.4), 同时饲喂高能量饲料 32w。结果发现, 高风险动物在 20w 左右出现高血糖表型, 最终 6 只猴出现糖尿病病变 (75.0%, 6/8), 1 只猴虽然血糖值仍在正常水平, 但糖耐量受损 (12.5%, 1/8), 而另 1 只猴糖代谢正常 (12.5%, 1/8); 6 只中度风险动物, 1 只出现糖尿病病变 (16.7%, 1/6), 3 只仅表现糖耐量受损 (50.0%, 3/6), 2 只动物糖代谢正常 (33.3%, 2/6); 而 13 只低风险动物, 糖代谢全部正常。

最后, 测试了 334 只中青年繁殖猴, 99-SNPs 高风险动物 103 只, 30-SNPs 高风险动物 115 只, 99-SNPs 和 30-SNPs 风险系数同时 ≥ 0.6 的动物 86 只 (雌性 75 只; 雄性 11 只)。根据雌雄动物的基因型, 组成了 10 个繁殖单元。

2. 创新性

首次获得了 99 个猴 T2D 关联 SNPs, 且 99-SNPs 和 30-SNPs 的预测准确性超过 80%; 建立了 T2D 易感猴筛选标准及模型动物制备技术体系; 利用所建立的 T2D 易感猴筛选标准, 分别在国内两个饲养群的猴子进行诱导干预实验, 8 只 T2D 高风险 (包括本中心动物 3 只) 猴, 6 只出现高血糖症状。

3. 在成果转化、产业化等方面取得的效益

T2D 猴是最类似于临床的模型动物, 本课题建立的 T2D 猴遗传标志、筛选标准、诱导干预方法、易感种群, 使得 T2D 模型猴的规模化生产供应成为可能, 从而将对 T2D 研究及药物开发提供强有力的条件和技术支撑。

课题在研究中, 创建了增强型基因组关联分析 (targeted Regulatome-wide association study, tRAS) 方法: 即利用性状 (疾病) 的遗传数据, 通过连锁不平衡、空间共定位等生物信息学方法, 挖掘与已知遗传数据相互作用的染色质片段 (特别是

位于基因表达调控区的片段），从而获得的 SNPs 多为功能性 SNPs，而非传统 GWAS 的标签性（Tag）SNPs，因而提高了评估的准确性。

此外，本项目共发表科技论文 54 篇，申请国内发明专利 19 项。

三、结语

通过本课题的实施，培养研究生 27 名，技术服务人员 60 名，培养了一批从事人类疾病动物模型研发、评价、质量控制的技术服务团队。该研究团队联合具有优势的研究实验室，建立一系列大鼠品系构建、大鼠表型分析的标准化流程，完成了基因工程大鼠大规模生产平台的建设，并建立了相应的资源共享机制。利用现在遗传学技术建立了 T2D 易感猴筛选培育技术，为实现灵长类动物 T2D 模型的生产和供应，为 T2D 疾病研究和药物研发提供条件和技术支撑。项目的实施所取得的成果推动了动物资源标准化和产业化进程，为生物医学的基础研究和创新发展提供技术支撑平台，为相关领域的新药研发和安全性评价提供技术保障，为示范基地和产业化大平台的建设奠定了基础。

（转自《中国实验动物信息网》）

报：省民政厅、省科协、省科技厅

送：理事长、本会各位领导、常务理事、理事、会员
