

安徽实验动物信息

ANHUI LABORATORY ANIMAL INFORMATION

2022 年第 4 期总 48 期

安徽省实验动物学会

2022 年 6 月 24 日

目 录

[工作动态]

合肥诺明药物安全研究有限公司成为我省首家通过国际 AAALAC 认证的研究机构..... 1

[业界动态]

让伦理观念融入科技发展的血脉..... 3

[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二十二——实验用果蝇的标准化.....6

责任编辑：田军 刘骅 周宁

电话：0551-63368779

地址：合肥市梅山路 81 号

邮编：230031

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

工作动态

合肥诺明药物安全研究有限公司成为我省首家通过国际 AAALAC 认证的科研机构

2022 年 6 月 14 日，合肥诺明药物安全研究有限公司顺利通过国际实验动物评估和认可管理委员会（国际 AAALAC）的“完全认证”（Full Accreditation），成为安徽省首家同时在毒理、药理、药代和新药筛选研究业务领域一次性通过多种属实验动物（小鼠、大鼠、豚鼠、兔、犬等）国际 AAALAC 认证的实验动物机构，填补了我省通过该项国际认证的空白，标志着其在实验动物管理方面得到了国际认可。

AAALAC 认证是国际实验动物质量和生物安全水准的象征，在实验动物管理界拥有国际认可的权威性和质量标准，并成为参与国际交流、科研合作和竞争的重要基础条件。通过 AAALAC 认证，不仅体现了对动物福利的承诺，更重要的是体现了讲求伦理的实验室动物管理工作的里程碑和基准，从而提高生物医学研究成果的社会性及公众的认可度。对于首次申请的单位，认证结果分为 4 种，即完全认证(full accreditation)、有条件的认证(accreditation with condition)、临时认证(provisional status)、不予认证(withhold accreditation)。前两种情况授予“认证证书”。目前，我国目前通过认证的单位约有 70 余家。

2022 年 3 月 7 日，国际实验动物评估和认可管理委员会（国际 AAALAC）评审专家组对合肥诺明药物安全研究有限公司进行了首次申请认证的现场评估。专家们充分肯定了机构的实验动物管理和使用工作，对人员的培训、动物设施

运行、动物护理、人员安全防护以及 IACUC 的运作给予了较高评价和充分的肯定。

合肥诺明药物安全研究有限公司是一家集药效学评价、药代动力学评价和毒理学评价为一体的综合技术服务平台。平台自获得省科技厅颁发的实验动物使用许可证以来发展迅速，2013 年获得国家食品药品监督管理总局颁发的 GLP 认证批件，该平台也是国家“重大新药创制”科技重大专项十二五项目《企业创新药物孵化基地建设》的子项目之一，此次获得国际 AAALAC 认证，将有力推动合肥诺明药物安全研究有限公司药物非临床评价综合实力。同时，也将对提升我省实验动物福利和伦理水平、推进动物实验的质量起到引领和示范作用。



国际 AAALAC 认证证书

(合肥诺明药物安全研究有限公司 供稿)

业界动态

让伦理观念融入科技发展的血脉

自现代科学诞生之日起，科技伦理便是科学文化内生的重要组成部分。“伦理”通常是指“人与人相处的各种道德准则”，包含价值理念和体现价值追求的行为规范。“文化”反映的同样是对值得提倡和仿效的观念、行为的社会选择和历史积淀，因此伦理成为社会文化的核心内容。

科技伦理是科学文化的重要组成部分

科学技术作为人类理性实践的结晶，对人类社会的发展产生越来越深刻的影响，其产生和发展始终伴随着伦理观念、社会文化的演变。近代科学技术是伴随着理性精神、人文精神的兴起和传播而崛起的，通过发现和应用新知识为人类谋幸福是近代科学兴起的原动力之一。

1627 年，近代科学的奠基者之一弗朗西斯·培根在其著作《新大西岛》中就畅想，科技发展的目的是充分解放人类自身，不断增进人民福祉。

此后，科学技术迅猛发展，对社会的影响越来越广泛。科技伦理逐渐成为学术界、管理者和社会公众普遍关注的重要问题。

科技伦理成为当代全球议题

核武器的出现及使用引发了人们对现代科技伦理议题的讨论。起初，科学家团体探讨核战对人类文明的威胁。之后，参与主体与议题逐步扩大。“寂静的春天”让人们反思化学污染对环境的影响。切尔诺贝利、博帕尔等事故，以及臭

氧层空洞、气候变化、克隆技术的伦理争议等让科技伦理反思成为全球议题。进入 21 世纪，基因技术、合成生物学、人工智能等新技术不断试探着伦理的底线，开始触及人类学、自然哲学和技术哲学层面的更深层次的问题。

科技以前所未有的程度渗透进人类社会，甚至对政治、文化等产生深刻影响。当科学技术的探索与应用符合伦理规范，被引导至向善、负责任的方向，会更好地促进社会发展和人类福祉提升。倘若科学技术探索和应用打破了伦理底线，则可能给社会造成巨大危害。

在科技发展浪潮之下，世界各国普遍加强了对科技伦理治理的重视。联合国于 1975 年通过《利用科学和技术进展以促进和平并造福人类宣言》，指出科学技术发展对于世界发展和人类完善的重要性。联合国教科文组织 1999 年通过了《科学与利用科学知识宣言》，强调科学道德和科学家的社会责任。美国、欧盟、日韩等也持续加强立法与监督，建设和完善科技伦理治理体系，例如美国自 1995 年后逐渐形成了国家伦理委员会建制。

我国加强科技伦理治理意义重大

我国加强科技伦理治理也存在紧迫性和必要性。一是我国高质量发展的必然要求，关系到我国更高质量发展和社会繁荣。二是建设世界科技强国，实现科技自立自强的内在需求。三是全球科技治理之中，科技伦理是重要组成部分。近些年，个别伦理失范事件为我国科技伦理治理敲响警钟。例如 2018 年贺建奎“基因编辑婴儿”事件引起学界哗然，舆论轰动，更引发了全社会对科技伦理问题的高度关注与警觉。

作为负责任的大国，中国必须建立良好的科技伦理治理体系，倡导科技向善发展、负责任发展。

我国政府和科技界高度关注科技伦理治理问题。1988 年，国家科学技术委员会推动发布了《实验动物管理条例》，2003 年会同卫生部发布《人胚胎干细胞研究伦理指导原则》；国务院 2007 年发布《人类器官移植条例》；卫生主管部门 2007 年和 2016 年发布和修订《涉及人类的生物医学研究伦理审查办法》等。

党的十八大以来，我国科技伦理治理提上新高度。2019 年 7 月 24 日，中央全面深化改革委员会第九次会议审议通过了《国家科技伦理委员会组建方案》，我国科技伦理治理体系建设全面展开。在此背景下，2022 年 3 月《关于加强科技伦理治理的指导意见》出台，为新时代我国科技伦理治理指明了方向。

四方面发力为新时代科技文化铸魂塑形

当前，科技创新的组织形式产生了深刻变化，引发科技伦理新动向。一方面，传统的科技伦理问题仍待解决。另一方面，科技伦理问题进入了更加深入细微的层面，更多的新技术参与到科技研发活动中，为科技伦理带来新变量。应科技伦理治理新形势变化，我国可从 4 个方面发力，全面推动科技伦理的敏捷治理、前瞻性科技伦理治理体系建设，为新时代科学文化铸魂塑形。

一是重视价值引领，突出科技向善理念。汇聚共同价值观，提升中国科技界价值凝聚力，推动科技界形成良好的科技伦理氛围。二是加强伦理规范和制度建设，强化学术共同

体的伦理规范性。各学科领域学会、协会依据中央关于科技伦理治理的精神，根据具体问题进行细化，形成各自领域的伦理指导准则并落实为可行性路径。三是厚植科学文化土壤，推动公众理解关注科技伦理问题。加强宣传阵地建设，以多样性的科学传播渠道、平台和形式推动公众理解科学和科技伦理，使科学文化融入社会文化的精神内核。四是走向世界，积极参与国际科技治理。加强对外科技交流，积极设置议题，推广中国经验，参与科技伦理国际交流合作，为促进人类命运共同体的福祉作出更大贡献。

(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 之二十二—实验用果蝇的标准化

摘要：黑腹果蝇（*Drosophila melanogaster*）是 100 多年前由 Thomas Hunt Morgan 引入，作为模式生物进行科学研究的(Morgan, 1910)。此后，随着遗传学方法的发展，果蝇引领了许多生物学新发现(Bellen et al., 2010)。如今，果蝇已经被广泛用于各个生物学领域，包括人类疾病和治疗方法的研究(Pandey and Nichols, 2011)。

编者：资源增量是实验动物科技发展的核心任务，是实验动物对生命科学研究提供支撑和服务的基础和保障。自上世纪 80 年代以来，我国老一辈实验动物科学家苦心孤诣，在实验动物资源研发工作中取得的多项开创新成果。

1988 年《实验动物管理条例》发布实施，在实验动物工作规范化、法制化管理，保障实验动物和动物实验的质量，推动我国科技发展和民生保障等方面发挥了重要作用。特别是在实验动物资源标准化、新品种/品系开发和动物模型创制方面，取得了令人瞩目的成果。

为此，借“科技资讯”之窗，陆续推出我国实验动物专家在此领域所作的工作及取得的应用成果。

实验用果蝇的标准化

倪健泉 清华大学医学院基础医学系

黑腹果蝇 (*Drosophila melanogaster*) 是 100 多年前由 Thomas Hunt Morgan 引入, 作为模式生物进行科学研究的(Morgan, 1910)。此后, 随着遗传学方法的发展, 果蝇引领了许多生物学新发现(Bellen et al., 2010)。

如今, 果蝇已经被广泛用于各个生物学领域, 包括人类疾病和治疗方法的研究(Pandey and Nichols, 2011)。

一、果蝇的主要生物学特性

1、基本生物学特性

果蝇成虫身长约 2-2.5mm, 雌性约重 1.4mg, 雄性约重 0.8mg(Ong et al., 2015)。在 10°C-30°C 温度区间果蝇可以生存, 温度越高, 其生命周期越短(贺争鸣等, 2016.5)。25°C 培养条件下, 果蝇生命周期 (从胚胎发育到成虫) 约 10 天, 其中胚胎、幼虫、蛹分别经历约 1d、5d、4d(张鹏飞, 毛玉蕊, 杨绕华, 孟琳琳, 王进忠, 魏艳敏, 2010)。羽化后 24 小

时内果蝇即可交配，交配后雌果蝇每天可产卵达 100 枚。条件适宜、营养充足的情况下，果蝇寿命可达 2-3 个月。

2、果蝇的饲养和遗传学操作

根据日常需要，果蝇可饲养于培养管或培养瓶中，底部放置玉米面、白糖、琼脂、抗生素等制备的培养基(王霞，乔欢欢，潘丽霞，任兴杰，孙锦，徐荣刚，刘鲁萍，贺争鸣，倪建泉,2016)。由于目前尚无有效的冷冻并复苏成虫或幼虫的方法，因此世界上各大果蝇资源中心以及 1800 多个果蝇实验室的种质资源保存都采用持续将成虫转移到新鲜培养基的方法。实验室种质保存可将果蝇饲养于 18℃、60%湿度、12h/12h 交替光照的培养箱或房间，则其生命周期可达 20 天左右，可一个月传代一次。实验用果蝇饲养于 18℃/25℃/29℃、60%湿度、12h/12h 交替光照的培养箱或房间，可利用不同温度实现不同实验目的（例如控制 Gal4 表达量、控制 Gal80ts 表达等）。实验完成后，将废弃果蝇连同培养管或培养瓶放入-20℃冰箱冷冻过夜，保证果蝇全部死亡后，可作为普通实验垃圾处理。

进行遗传学操作时，传统方法是使用乙醚或乙醚与乙醇混合物将果蝇麻醉后再进行，但是存在麻醉效果不好、昏迷时间短、复苏率低、对人体安全性差等问题。目前大部分果蝇实验室采用高压二氧化碳气体，经过减压阀处理后，通过麻醉枪和通气麻醉平板进行果蝇麻醉处理。同时配套使用壁式加湿系统对二氧化碳进行预加湿，避免操作过程中静电的影响。该方法操作简单，对果蝇无伤害，且去除二氧化碳后果蝇复苏迅速。

3、果蝇基因组及染色体

果蝇是最好的遗传学研究工具之一。一方面，果蝇基因组仅由四条染色体组成，遗传学操作简单；而且果蝇基因组已经全部进行了测序和注释(Adams et al.,2000)，遗传背景清楚。另一方面，果蝇拥有成熟、强大的遗传学工具体系和品系资源，比如 Gal4/UAS 系统、嵌合体技术、近年来发展起来的基因组编辑和基因激活技术，以及转基因干扰品系资源库等，这是其他模式生物望尘莫及的。果蝇基因组编码 14000 多个基因，其中 95% 的基因集中在 X、II 和 III 号染色体上(Emameh et al.,2015;Ong et al.,2015)。这些基因与人类高度同源：50% 以上的果蝇基因与人类同源，而 75% 以上的人类致病基因能在果蝇中找到同源物(Emameh et al.,2015;Sun et al.,2013)。果蝇基因不仅与人类基因序列保守，功能上也具有非常高的相似性。比如，参与基因表达和代谢调节的许多果蝇蛋白质与人类对应物具有密切的相似性。此外，基因组分析显示，果蝇中很多重要生化途径的生物合成网络与人类具有良好的对应关系(Ong et al.,2015)。一百多年以来，利用果蝇进行生物医学研究做出了许多开创性的发现，例如干细胞微环境的概念最初就是在果蝇中提出的。

二、实验用果蝇的要求

实验用果蝇一般需从国际公认的果蝇资源中心订购，如美国的 Bloomington Drosophila Stock Center、日本的 NIG、以及我国的清华大学果蝇中心，以保证基因型正确、遗传背景清晰、无微生物（细菌、霉菌、螨虫等）污染。引入果蝇后，需对果蝇的表型进行确认，必要时可结合 PCR、测序等

方式进一步确认。此外，将果蝇饲养于合适温度和湿度条件，保证其长势良好。使用前，需要经过正规的隔离检查，保证无污染后方可放入实验室正式使用。我国目前尚无针对实验用果蝇的技术规范和明确规定，相关规定参照国家检验检疫总局发布和实施的《实验动物引种技术规程》和《实验动物质粒控制要求》等文件。

三、实验用果蝇的应用研究

果蝇饲养容易、生命周期短，与其他短世代模型生物相比，却拥有更多的组织和细胞类型，以及丰富的、方便观察的表型和个体行为，因此为生命发育、成体健康、个体行为甚至进化等科学问题的探索提供理想的材料。此外，百余年来积累的遗传学方法和资源为众多生物过程的研究提供了巨大的便利。利用果蝇进行的研究使我们在遗传学、细胞和发育生物学、神经生物学和行为学、分子生物学、进化学和人口遗传学，以及其他领域取得了长足的进步(Hales et al., 2015)。

利用模式生物进行生命科学研究最终目的是服务人类，帮助预防和治疗人类重大疾病。果蝇不仅在基础研究领域至关重要，加深了我们对于众多生物过程中信号通路和分子机制的理解，而且在生物医学领域也为人类疾病的干预策略提供了重要的参考依据。利用果蝇，研究人员建立了许多人类重大疾病模型，并用于探究发病机理和采取措施。例如，随着老年人口比例增加，全世界神经退行性疾病发病率逐年增加，给家庭和社会带来巨大的负担。针对此问题，通过过表达人源显性可遗传疾病基因，建立了一系列神经退行性疾病的果蝇模型，包括阿尔兹海默症、帕金森综合征和亨廷顿

舞蹈症。这些疾病模型不仅能够在组织和细胞水平上模仿人类的主要病理特征,还能通过幼虫和成虫的嗅觉学习、求偶、攻击和昼夜节律等行为从系统水平模拟人类神经退行性疾病的功能退化(Fernandez-Funez et al.,2015;Rincon-Limas et al.,2012)。利用这些模型进行的研究,不仅加深了人们对于疾病发生发展过程的理解(Bodai et al.,2012;Campesan et al.,2011;Fernandez-Funez et al.,2015;Varga et al.,2014),而且为探索疾病的治疗方法做出了巨大的贡献(Jansen et al.,2014;McGurk et al.,2015)。

除了神经退行性疾病,在果蝇中建立模型并进行深入研究的人类疾病还有免疫类疾病如哮喘、病原菌感染疾病、金属中毒等(Calap-Quintana et al.,2017;Lestradet et al.,2014;Roeder et al.,2012),代谢类疾病如肥胖及糖尿病、高糖饮食引发的心血管疾病等(Na et al.,2013;Teleman et al.,2012),肿瘤如眼睛肿瘤、肠道肿瘤、卵巢肿瘤等(Bennett et al.,2015;Eliazer et al.,2011;Kirilly and Xie,2007;Markstein et al.,2014;Richardson and Portela,2018;Song and Lu,2011;Sonoshita and Cagan,2017;Yang et al.,2017),以及衰老、皮肤病等其他疾病研究(Bohnekamp et al.,2015;Brandt and Vilcinskas,2013)。果蝇疾病模型不仅可以在细胞和分子水平上很好地模拟人类发病机制,而且利于进行行为学观察和统计学分析,其强大的遗传学工具和品系资源更是为揭示参与疾病的基因、信号通路、开发疾病治疗方法并应用到人类提供了极大的便利。

四、实验用果蝇种群的建立与意义

近二十年来基因组学的发展一方面使人们得到了各物种全基因组序列，另一方面对于这些零碎化的基因序列及其功能的认识 and 解读却远远不足。作为研究最深入的多细胞生物和可靠的人类疾病模型，果蝇中表型明确的基因也仅仅占其基因组编码基因的约 15%(Perkins et al.,2015)。因此，大量功能未知的基因和信号通路及其相互之间的作用关系仍需我们去探索。

百余年来，果蝇在各生物医学领域的研究经久不衰，除了其自身生物学特性外，最突出的优势便是一百年来果蝇研究积累的强大的遗传学工具及品系资源。例如，转基因 RNAi 技术的出现使得我们可以及其便利地实现体内单个基因的表达调控。为了更加便利地实现全基因组任何一个基因的表达调控和研究，果蝇全基因组水平的转基因 RNAi 品系也应运而生，它们存在于奥地利的 VDRC (<http://stockcenter.vdrc.at/control/main>)、日本的 NIG (<http://www.shigen.nig.ac.jp/fly/nigfly/index.jsp>)、美国的 BDSC (<https://bdsc.indiana.edu/index.html>) 和中国的 THFC (<http://fly.redbux.cn/>)。这些品系涵盖了绝大部分果蝇基因，能够满足大部分研究人员需要。以 BDSC 为例，她拥有 11000 多个基因的转基因 RNAi 品系，覆盖了 71%的果蝇编码基因(Perkins et al.,2015)。在 RNAi 品系的技术原理方面，VDRC 和 NIG 主要是利用前两代果蝇转基因 RNAi 技术构建的长链 RNA 干扰品系，BDSC 主要是利用第三代转基因 RNAi 技术构建的短链发卡 RNA 干扰品系。清华果蝇中心 (THFC) 在原有 8000 余株从 TRiP 引进的品系外，又利用自主研发的新一代转基因干扰技术构建了 3000 余株与人类高度同源基因及重大疾病基因的

新转基因干扰品系 (Qiao Huanhuan et al., Nature Communications, accepted)。与原有前三代 RNAi 技术构建的品系相比, 这些新品系降低了与 Gal4 杂交前的本底表达, 提高了 RNAi 诱导后的基因敲低效率, 并且实现了一次性敲低多个基因, 因此尤其适合那些高表达、高拷贝的基因以及蛋白质复合体的研究。

近几年来, 基于 CRISPR/Cas9 系统的基因组编辑技术及基因转录激活技术有了长足的进步, 使得果蝇基因表达调控方式更加多元化, 为基因功能的研究提供了新的选择。其中, 基于 CRISPR/Cas9 的基因编辑技术可以实现高效的基因突变、插入和同源重组(Ren et al., 2013; Ren et al., 2014a; Ren et al., 2014b)。清华大学果蝇中心与哈佛医学院合作研发的 CRISPR/dCas9 介导的 VPR 及系列 flySAM 系统, 可实现高效的基因原位激活。随着果蝇遗传学新技术的不断更新, 配套的全基因组果蝇品系资源也成为新的迫切需求。实际上, 将 Gal4/UAS 系统与 CRISPR/Cas9 技术结合, 可以实现组织特异性的基因敲除或基因激活, 并且其特异性单纯地由 sgRNA 决定, 因此适用于高通量、全基因组的基因增强品系的构建(Ewen-Campen et al., 2017; Jia et al., 2018; 徐荣刚, 王霞, 王芳, 孙锦, 毛德才, 乔欢欢, 贾豫, 朱芮葆, 彭嫖, 刘鲁萍, 倪建泉, 2018)。目前, 哈佛医学院 TRiP 中心正在陆续构建覆盖全基因组的基因突变和基因激活的 sgRNA 品系, 通过与阻止特异性 Gal4 杂交, 即可在后代果蝇中实现高效的基因突变或激活 (<https://fgr.hms.harvard.edu/trip-crispr-toolbox-fly-stocks>)。不久的将来, 研究人员将可以通过 BDSC 果蝇中心轻松查询和订购所需 sgRNA 转基因果蝇品系, 实现

目的基因的敲除或激活。这些果蝇品系资源将与转基因干扰品系结合使用，为果蝇研究提供重要的技术资源，使各个领域研究达到事半功倍的效果。

参考文献详见：国家实验动物专家委员会简报 2018 年第 42 期

(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
