

## Transgeniczne zwierzęta w rolnictwie i medycynie — dobrodziejstwo czy zagrożenie

*Stanisław J. Rosochacki*

*Lech Zwierzchowski*

Instytut Genetyki i Hodowli Zwierząt

Polska Akademia Nauk

Jastrzębiec

### 1. Wprowadzenie

**B**adania nad transgenezą u zwierząt mają już ponad 18-letnią historię. Początkowo, traktowane wyłącznie jako podstawowe, obecnie coraz bardziej nabierają cech badań praktycznych, mogących zmienić oblicze takich dziedzin działalności człowieka jak medycyna czy rolnictwo. Pierwszymi transgenicznymi zwierzętami uzyskanymi przez naukowców (1) były myszy. Do tej pory myszy pozostały najcenniejszym (i najłatwiejszym do uzyskania) modelem doświadczalnym. Jednak genetycznie zmodyfikowane zwierzęta gospodarskie mają przewagę nad myszami transgenicznymi z wielu ważnych powodów, takich jak: ich rozmiar, relatywnie długi okres życia, fizjologiczne podobieństwo do ludzi, a także możliwość ich wykorzystania jako zwierząt modelowych do badania chorób genetycznych. Prowadzone są zatem także liczne badania nad

transgenezą u dużych zwierząt gospodarskich. Uzyskanie takich zwierząt, chociaż możliwe, jak się okazało, jest trudniejsze i o wiele bardziej kosztowne niż uzyskanie transgenicznych myszy. Amerykańskie Ministerstwo Rolnictwa (US Department of Agriculture) oszacowało, że wytworzenie transgenicznej świni, owcy czy krowy z działającym transgenem kosztuje odpowiednio: 25 tys., 60 tys. i 300-500 tys. dolarów (2). Jednakże, ostatnio obserwuje się wyścig różnych ośrodków badawczych, ulokowanych głównie przy firmach farmaceutycznych lub biotechnologicznych, które spodziewają się uzyskać znaczne dochody ze sprzedaży farmaceutyków — białek leczniczych wytwarzanych przez transgeniczne zwierzęta. Trwają też intensywne badania nad możliwością zastosowania transgenezy w rolnictwie, w tym także w hodowli zwierząt. Transfer genów i klonowanie zarodków mogą znacznie przyspieszyć postęp w hodowli i doskonaleniu zwierząt gospodarskich, a nawet zastąpić w przyszłości tradycyjną selekcję.

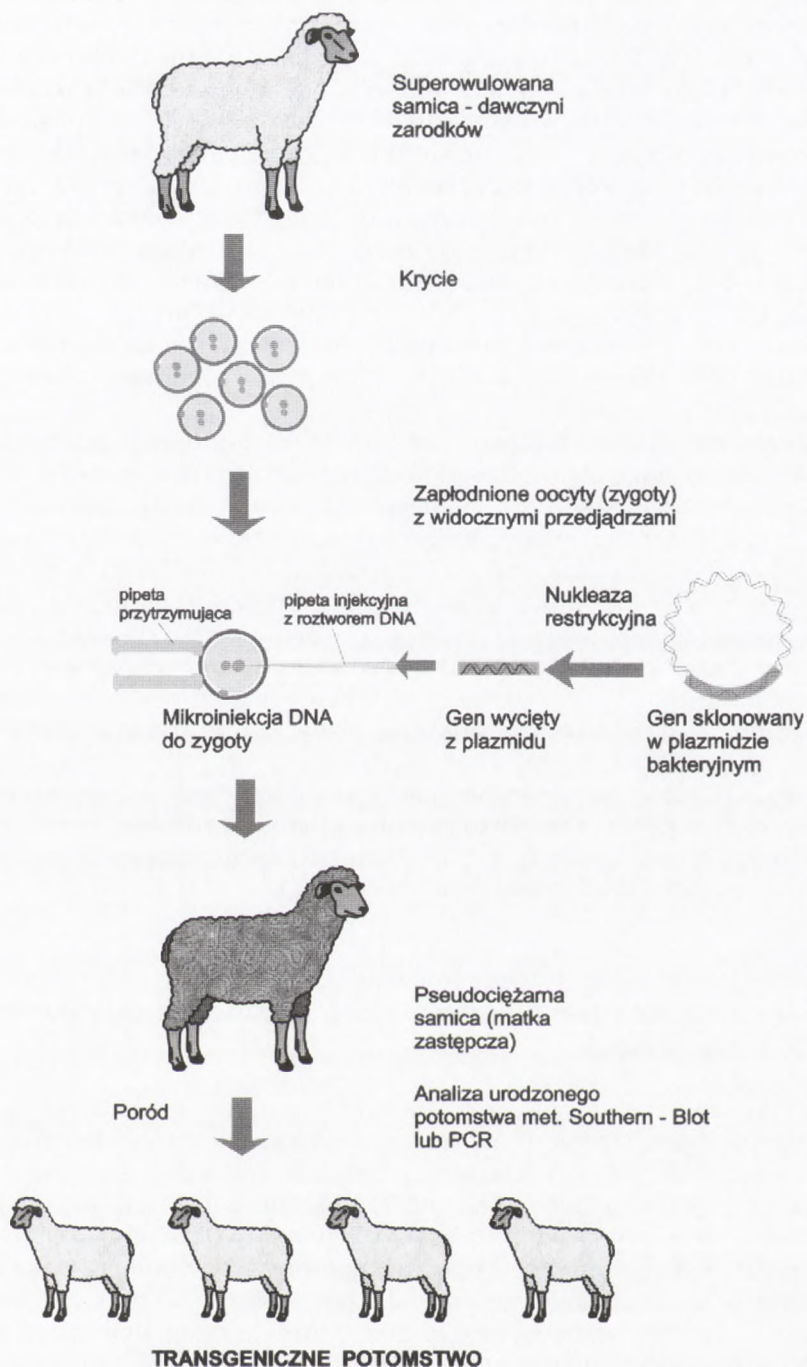
Najważniejsze etapy badań, w rezultacie których doprowadzono do uzyskania transgenicznych zwierząt gospodarskich przedstawiono w tabeli 1.

TABELA 1  
NAJWAŻNIEJSZE OSIĄGNIĘCIA NA DRODZE DO UZYSKANIA TRANSGENICZNYCH ZWIERZĄT GOSPODARSKICH

Rok	Autorzy	Osiągnięcie
1980	Gordon i wsp.	uzyskanie pierwszych transgenicznych myszy
1982	Palmiter i wsp.	pierwszy fuzyjny gen wprowadzony do genomu myszy; uzyskanie na drodze transgenezy wyraźnego efektu fenotypowego — zwiększone tempo wzrostu u myszy wyposażonych w szczurzy gen GH z promotorem mysiej MT
1985	Hammer i wsp. Brem i wsp.	uzyskanie pierwszych transgenicznych zwierząt gospodarskich — królików, świń i owiec z ludzkim genem GH połączonym z promotorem mMT
1986	Zhu i wsp.	uzyskanie pierwszych transgenicznych ryb (ślizów) wykazujących zwiększone tempo wzrostu pod wpływem ekspresji genu ludzkiego GH z promotorem MT
1987	Simons i wsp.	uzyskanie transgenicznych myszy wytwarzających w gruczole mlecznym obce gatunkowo białko (owczą $\beta$ -laktoglobulinę)
1987	Gordon i wsp.	uzyskanie transgenicznych myszy wytwarzających w gruczole mlecznym ludzkie białko o działaniu leczniczym (aktywator plazminogenu)
1988	Simons i wsp.	uzyskanie transgenicznych zwierząt gospodarskich (owiec) wytwarzających w gruczole mlecznym ludzkie białka o działaniu leczniczym ( $\alpha$ -antytrypsyn i IX czynnik krzepliwości krwi)
1989	Salter i Crittenden	uzyskanie pierwszych transgenicznych ptaków — kur wyposażonych w gen białka otoczki wirusa alv 6; kury te wykazywały odporność na zakażenie wirusem ptasiej leukozy
1991	Krimpenfort i wsp.	uzyskanie transgenicznego bydła — buhaja z genem laktoferyny człowieka; wytwarzanie ludzkiej laktoferyny w gruczole mlecznym krów
1992	Zhu	uzyskanie pierwszych transgenicznych ryb o znaczeniu gospodarskim (karp) wykazujących zwiększone tempo wzrostu pod wpływem ekspresji genu ludzkiego GH z promotorem MT



## 2. Metody stosowane do uzyskiwania transgenicznych zwierząt



Rys. 1. Schemat uzyskania transgenicznych zwierząt gospodarskich.

Najpowszechniej stosowaną techniką wprowadzania nowej informacji genetycznej do genomu zwierząt jest mikroiniekcja DNA do męskiego przedjądrza zygoty (rys. 1). Z nielicznymi wyjątkami tę właśnie technikę wykorzystywano do uzyskania transgenicznych zwierząt gospodarskich. Inne metody stosowano rzadko, a ich skuteczność nie została jeszcze sprawdzona. Sklonowane DNA próbowano, np. „wstrzeliwać” bezpośrednio do tkanek zwierząt. Do tego celu wykorzystano specjalne „armatki genowe”, nadające znaczną szybkość kuleczkom złota lub innych metali opłaszczonych DNA, a nawet specjalną strzykawkę (*jet injector*) używaną powszechnie do szczepień. Metody bezpośredniego wprowadzania DNA do tkanek i komórek somatycznych, chociaż wygodniejsze i tańsze niż mikroiniekcja do przedjądrza zygoty, pozwalają tylko na uzyskanie przejściowej, lokalnej ekspresji obcego genu. Dlatego nadają się one raczej do testowania nowych konstrukcji genowych, a w przyszłości może znaleźć także zastosowanie w terapii genowej.

Wykorzystanie plemników jako nośnika obcej informacji genetycznej byłoby niewątpliwie najprostszym i najbardziej naturalnym sposobem uzyskiwania transgenicznych zwierząt. Doniesiono już o uzyskaniu transgenicznych myszy z oocytów zapłodnionych *in vitro* transformowanymi genetycznie plemnikami (12). Trwają prace nad wykorzystaniem tej techniki u zwierząt gospodarskich. Również technika modyfikacji genomu spermatogonii, jako nośnika transgenu, ich hodowla *in vitro*, a następnie wykorzystanie do zapłodnienia może znaleźć w przyszłości zastosowanie w biotechnologii (13).

Obecnie duże nadzieje wiąże się z możliwością wykorzystania klonowania do szybkiego, a być może także tańszego, wytwarzania transgenicznych zwierząt. Obecne geny można wprowadzić do rosnących *in vitro* komórek, np. płodowych fibroblastów, a następnie jądra tych komórek transplantować do enukleowanych oocytów w celu uzyskania klonów transgenicznych zwierząt. Doniesiono już o uzyskaniu tym sposobem transgenicznej owcy wyposażonej w gen IX czynnika krzepliwości krwi (14).

### 3. Cechy produkcyjne zwierząt, które można zmodyfikować dzięki transgenezie

Planuje się wykorzystanie transgenicznych zwierząt gospodarskich zarówno w rolnictwie jak i poza nim, np. w medycynie. Na drodze transgenezy można zmienić wiele cech produkcyjnych zwierząt. Najważniejsze z nich to tempo wzrostu i produkcja mięsa oraz wydajność mleczna i jakość mleka. Próbuje się także zwiększyć wydajność produkcji wełny oraz poprawić jej jakość, a także nadać zwierzętom odporność na choroby. Również przyszłość medycyny będzie w znacznej mierze zależała od postępu w zakresie zwierzęcej transgenezy. Transgeniczne zwierzęta gospodarskie będą wykorzystywane jako „żywe bioreaktory” do produkcji ludzkich białek o działaniu leczniczym w gruczole mlecznym (15), we krwi (16), a nawet w moczu (17). Transgeni-



czne zwierzęta, głównie świnie, mogą także służyć jako dawcy narządów do przeszczepów dla ludzi, tj. do ksenotransplantacji (18).

#### 4. Zwiększenie tempa wzrostu zwierząt

Jednym z celów zastosowania transgenezy w hodowli zwierząt jest zwiększenie produkcji mięsa. Aby to osiągnąć próbuje się manipulacji w obrębie genów kodujących hormony białkowe związane z regulacją wzrostu. Impulsem do podjęcia takich prób było uzyskanie w 1982 r. przez Palmitera i wsp. „gigantycznych” myszy (3), wyposażonych w szczurzy gen hormonu wzrostu (GH), połączony z promotorem genu mysiej metalotioneiny (MT). Wysoka ekspresja szczurzego hormonu spowodowała przyspieszenie tempa wzrostu transgenicznych myszy; zwierzęta te były 2-krotnie większe niż normalne. Transgeniczne myszy przekazywały obcy gen swojemu potomstwu, które również charakteryzowało się zwiększonym tempem wzrostu. Podobne doświadczenia przeprowadzono w innych laboratoriach wykorzystując geny ludzkiego, bydłęcego lub owczego hormonu wzrostu. Transgeniczne myszy rosły na ogół znacznie szybciej niż kontrolne, lecz równocześnie wykazywały, w różnym stopniu, zaburzenia płodności i inne zmiany patologiczne. Uzyskano także szybko rosące myszy transgeniczne wyposażone w gen ludzkiego czynnika uwalniającego hormon wzrostu — GRF (4) lub gen insulinopodobnego czynnika wzrostu — IGF-I (19) połączone z promotorem metalotioneiny. Ekspresję genów połączonych z tym promotorem można było dodatkowo zwiększać przez podawanie zwierzętom w wodzie pitnej soli cynku lub kadmu — jonów metali, które pobudzają ekspresję naturalnego genu metalotioneiny. Pozwoliło to, do pewnego stopnia, kontrolować ekspresję wprowadzonego genu.

Do transformacji genetycznej myszy stosowano także konstrukcje genowe, w których gen GH łączono z promotorami genów elastazy, białka wiążącego kwasy tłuszczowe (FABP) lub karboksykinazy fosfoenolopirogronianu (PEPC). Zastosowanie promotora PEPC pozwalało na regulowanie ekspresji podłączonego genu GH poprzez zmiany poziomu żywienia białkami i węglowodanami (20).

Podobne techniki próbowano wykorzystać do wytworzenia szybko rosnących transgenicznych świń, owiec i bydła, aby zwiększyć w ten sposób produkcję mięsa. Jednakże, doświadczenia przeprowadzone na zwierzętach gospodarskich dały niejednoznaczne wyniki. Hammer i wsp. (1995) (4) oraz Brem i wsp. (1995) (21) uzyskali po raz pierwszy transgeniczne króliki, owce i świnie wyposażone w gen ludzkiego hormonu wzrostu (hGH) połączony z promotorem metalotioneiny. Chociaż u większości transgenicznych zwierząt wprowadzone geny podlegały wydajnej ekspresji, nie zaobserwowano u nich zwiększonego tempa wzrostu. W innym, podobnym doświadczeniu Weighart i wsp. (1990) (22) opisali przyspieszony wzrost, poprawę wykorzystania paszy i zmniejszenie zawartości tłuszczu u transgenicznych świń wyposażonych w geny świńskiego lub bydłęcego hormonu wzrostu. Większość transgenicznych zwierząt była jednak nieplodna i wykazywała liczne zaburzenia chorobowe, takie jak artretyzm, owrzodzenie żołądka i dużą podatność na infekcje.



Przyspieszony wzrost, i to bez niekorzystnych efektów dla zdrowia zwierzęcia, obserwowano u transgenicznych królików z ludzkim genem GRF przyłączonym do promotora genu mysiej metalotioneiny (23).

W przypadku owiec technika transgenezy dała zdecydowanie negatywne wyniki (24). Transgeniczne owce, wyposażone w geny bydłęcego lub ludzkiego GH chorowały na artretyzm i cukrzycę i żadna z nich nie przeżyła nawet roku. Podobne objawy chorobowe obserwowano także u owiec wyposażonych w homologiczny (owczy) gen hormonu wzrostu połączony z owczym promotorem genu metalotioneiny. Świadczy to o tym, że przyczyną zaburzeń jest nadmierna ekspresja genu hormonu wzrostu, a nie obecność obcego gatunkowo białka.

Okazało się, że nie tylko geny hormonów tzw. osi somatotropowej (GH, GRF, IGF) mogą być wykorzystane do stymulacji wzrostu u zwierząt transgenicznych. Sutrave i wsp. (1990) (25) wykazali, że myszy wyposażone w kury onkogen *c-ski* charakteryzują się hipertrofią mięśni szkieletowych i zmniejszoną zawartością tłuszczu. Mechanizm takiego działania genu *c-ski* nie jest jasny; jego produkt jest prawdopodobnie białkiem regulacyjnym (czynnikiem transkrypcyjnym) wpływającym na ekspresję genów białek mięśniowych. Ten sam onkogen wykorzystano do wytworzenia transgenicznych świń (26), uzyskując u kilku z nich wyraźną hipertrofię mięśni, głównie szynki i mięśni przednich nóg. Inne zwierzęta, wręcz przeciwnie, wykazywały atrofię mięśni.

Doświadczenia z genem *c-ski*, a także z innymi genami związanymi z regulacją wzrostu, świadczą o tym, że nie można wyników uzyskanych na zwierzętach modelowych — myszach, królikach — przenosić bezkrytycznie na gatunki zwierząt hodowlanych, gdyż mechanizmy regulacji wzrostu mogą się u nich znacznie różnić.

Badania nad wykorzystaniem transgenezy do przyspieszenia tempa wzrostu prowadzi się także na rybach. W licznych laboratoriach wytworzono transgeniczne karpie, pstrągi, łososie i inne gatunki ryb wyposażonych w geny hormonu wzrostu różnych gatunków zwierząt i człowieka, uzyskując niekiedy dość znaczne zwiększenie tempa wzrostu. Uzyskane przez nas transgeniczne karpie wyposażone w ludzki gen hormonu wzrostu (27), były w wieku jednego roku średnio o 30% cięższe i o 6% dłuższe niż ich nietransgeniczne „rodzeństwo”. U ryb zaobserwowano „rekordowy” efekt transgenezy na tempo wzrostu. Transgeniczne łososie wyposażone w homologiczny gen hormonu wzrostu, ale dołączony do promotora genu białka przeciwzamarzaniowego AFP (*antifreeze protein*) węgorzycy amerykańskiej albo metalotioneiny łososia były przeciętnie 11-13 razy cięższe niż ryby nietransgeniczne, a największy transgeniczny osobnik przerósł swoje nietransgeniczne rodzeństwo aż 37-krotnie (28,29).

Z przytoczonych danych wynika, że zastosowanie transferu genów do uzyskania szybko rosnących zwierząt gospodarskich napotyka na liczne trudności. Czynniki decydującymi o wydajnej ekspresji wprowadzanych genów są: konstrukcja używanego do transferu materiału genetycznego (np. obecność intronów, długość i jakość stosowanego promotora), miejsce integracji w genomie, liczba kopii zintegrowanego genu, orientacja włączanego genu,



kointegracja z genem podlegającym wydajnej ekspresji czy metylacja genu lub promotora. Największą trudnością techniczną jest niewątpliwie niska wydajność transgenezy i niekontrolowana ekspresja wprowadzonych genów, prowadząca do nadekspresji genu GH i do związanych z tym zmian patologicznych u zwierząt. Trudności te będzie można przezwyciężyć opracowując nowe konstrukcje genowe, umożliwiające kontrolowaną ekspresję wprowadzonych genów hormonów osi somatotropowej — GRF, GH i IGF-I, a także poprzez opracowanie metod wczesnego monitorowania skuteczności transferu genów, np. w zarodkach hodowanych *in vitro*.

Obecne techniki transgenezy dają zadowalające wyniki w przypadku ryb, u których wzrost można znacznie przyspieszyć nie powodując, jak się wydaje, żadnych niekorzystnych efektów.

## 5. Transgeneza gruczołu mlecznego

### 5.1. Transgeniczne „bioreaktory”

Gruczoł mleczny jest atrakcyjnym celem dla inżynierii genetycznej. Jest on czymś w rodzaju naturalnej fabryki białek, które są syntetyzowane w ogromnych ilościach i wydzielane na zewnątrz, co umożliwia ich odzyskanie bez konieczności zabijania zwierzęcia. Dlatego gruczoł mleczny mógłby być idealnym „bioreaktorem” do produkcji obcych gatunkowo, np. ludzkich białek o działaniu leczniczym. Jako bioreaktor gruczoł mleczny przewyższa rekombinowane bakterie, w których można produkować jedynie proste białka, nie wymagające skomplikowanej obróbki potranslacyjnej. Gruczoł mleczny jest miejscem potranslacyjnej modyfikacji białek, która bardzo często jest niezbędna dla ich biologicznej aktywności. Może to być np. tworzenie mostków dwusiarczkowych, gama-karboksylacja reszt kwasu glutaminowego, glikozylacja reszt azotowych lub tlenowych. Gruczoł mleczny, jak się wydaje, może być także miejscem amidacji syntetyzowanych tam białek (30). Wykazano jednak, że nie zawsze obce gatunkowo białka syntetyzowane w gruczole mlecznym transgenicznych zwierząt podlegają prawidłowym modyfikacjom potranslacyjnym. Na przykład tylko ok. 1/3 ludzkiego białka C wytwarzanego przez transgeniczne myszy i świnię jest aktywna biologicznie (31,32). Prawdopodobieństwo prawidłowej modyfikacji potranslacyjnej białka można zwiększyć wprowadzając dodatkowy gen, którego produkt — enzym — uczestniczy w modyfikacji białek. Wprowadzenie do genomu transgenicznych myszy wytwarzających ludzkie białko C dodatkowego genu furyny, enzymu modyfikującego na drodze specyficznej proteolizy białka krwi, pozwoliło na zwiększenie ilości aktywnego biologicznie białka C wytworzonego w mleku (33).

Produkcja aktywnych biologicznie peptydów w mleku zwierząt transgenicznych (34) może mieć wiele zalet w porównaniu do syntezy chemicznej. Skala chemicznej syntezy peptydów jest ograniczona wielkością reaktora, dopływem surowców, utylizacją odpadów i kosztami oczyszczania. W odróż-



nieniu od tej metody, techniką transgenezy można, przy znacznie mniejszych nakładach, produkować duże objętości mleka zawierającego pożądany materiał biologiczny. Produkcja biologicznie aktywnej kalcytoniny łososia — peptydu wymagającego amidacji na C końcu — w mleku transgenicznych królików (34) wskazuje, że badania rozwijają się bardzo pomyślnie, co stwarza nadzieję na wykorzystanie biotechnologii do produkcji także innych peptydów o działaniu terapeutycznym, np. insuliny, leuprolidu, amyliny, hirulogu i integrityliny (35).

W badaniach nad produkcją heterologicznych białek w gruczole mlecznym najpierw wykorzystano myszy jako model doświadczalny. Pierwsze myszy transgeniczne wytwarzające obce gatunkowo białko w gruczole mlecznym uzyskali uczeni z Edynburga — Simons i wsp. (1987) (6). Wybrane do badań myszy wytwarzały owczą  $\beta$ -laktoglobulinę, białko które nie występuje normalnie w mleku gryzoni. W wielu laboratoriach od tego czasu uzyskano wiele transgenicznych zwierząt: myszy, królików, owiec, kóz, bydła, a nawet świń, do których genomu wprowadzono obce geny białek mleka lub konstrukcje genowe wyposażone w promotory genów białek mleka. Niektóre z tych zwierząt są zdolne do wytwarzania dość znacznych ilości obcych gatunkowo, głównie ludzkich, białek w gruczole mlecznym (15).

Chociaż uważa się, że małe zwierzęta, np. transgeniczne króliki mogłyby być opłacalnymi producentami ludzkich farmaceutyków, to jednak produkcja aktywnych biologicznie białek w gruczole mlecznym krowy, owcy lub kozy dałaby najlepsze rezultaty, gdyż ilość mleka wytwarzanego przez te zwierzęta jest nieporównywalnie większa. Króliki mają jednak tę zaletę, że ich mleko zawiera trzy razy więcej białka niż mleko krowie, a łatwość uzyskania, hodowli i rozmnażania transgenicznych królików czyni je atrakcyjnym obiektem dla biotechnologii. Oblicza się, że przy wydajności ekspresji ludzkiego białka rzędu 1 g/l mleka, do produkcji 4 kg czynnika krzepliwości IX (tak szacuje się zapotrzebowanie w USA na to białko lecznicze) trzeba będzie wykorzystać 1 transgeniczną krowę, 13 owiec, 7 kóz, 10 świń lub 714 transgenicznych królików (36). Do wytworzenia 21 kg antytrombiny III trzeba by już użyć 3 transgenicznych krow lub aż 3750 transgenicznych królików. Względędy ekonomiczne, a także skala trudności technicznych zadecydują jakie zwierzęta będzie łatwiej wytworzyć i następnie hodować — transgeniczne krowy czy króliki. Porównanie efektów transgenezy u różnych gatunków ssaków przedstawiono w tabeli 2.

Nie tylko gruczoł mleczny transgenicznych zwierząt może być miejscem syntezy obcych gatunkowo białek. Badania nad produkcją ludzkich białek we krwi zwierząt także mają już dość długą tradycję. Uzyskano np. transgeniczne świny wytwarzające w komórkach krwi około 9% ludzkiej hemoglobiny o zdolności wiązania tlenu identycznej, jak dla hemoglobiny z krwi człowieka (16). Wskazuje to na możliwość produkcji na dużą skalę ludzkiej hemoglobiny na drodze hodowli transgenicznych zwierząt domowych.



TABELA 2  
WYDAJNOŚĆ TRANSGENEZY: PORÓWNANE GATUNKÓW

„Statystyka” transferu genów	Myszy	Króliki	Świnie	Owce, kozy	Bydło
średnia liczba zarodków transplanta- nych na 1 biorczynię	15	20	15	4	5
% implantowanych zarodków	70	60	40 – 60	40 – 60	50 – 80
% urodzeń w przeliczeniu na transplan- towane zarodki	10 – 20	10	5	15	10
% integracji transgenu	15	10	10 – 15	5 – 10	5 – 10
% wydajności transferu genów	2 – 8	1 – 5	0,5 – 1	1 – 2	0,5

W swoim, dość bulwersującym, doniesieniu z 1998 r. Kerr i wsp. wykazali (17), że bioreaktorem może być także pęcherz moczowy transgenicznych zwierząt. Wytworzyli oni transgeniczne myszy z genem GH człowieka, wyposażonym w promotor genu uroplakiny II, które produkowały w moczu do 500 ng/ml ludzkiego białka. Autorzy, nie bez słuszności, argumentują, że pęcherz moczowy jest lepszym bioreaktorem niż gruczoł mleczny, gdyż umożliwia wykorzystanie zwierząt obu płci, a nie tylko laktujących samic, a ponadto w moczu jest niewiele białek, co pozwoli na łatwiejsze oczyszczenie produktu transgenu.

## 5.2. Zmiana składu mleka na drodze transgenezy

Innym kierunkiem badań nad transgenezą gruczołu mlecznego jest zastosowanie inżynierii genetycznej do modyfikacji składu mleka. Można będzie w ten sposób uzyskać bardziej wartościowy produkt spożywczy, lepiej nadający się do przerobu w przemyśle mleczarskim. Aby doprowadzić do tego, planuje się zwiększyć lub zahamować ekspresję jednego lub kilku genów białek mleka, wprowadzić dodatkowe, albo „ulepszyć” istniejące geny.

Planuje się wykorzystanie transgenezy do poprawy jakości i zmiany składu mleka krów, owiec i kóz. Modyfikacji składu mleka można dokonać poprzez wprowadzenie nowych lub „poprawę” istniejących genów białek mleka. Możliwe jest zwiększenie syntezy kazein, albo przez wprowadzenie dodatkowych genów, albo przez „ulepszenie” sekwencji promotorowych, które kontrolują ekspresję istniejących genów kazein.

Zmiana składu białek mleka może zwiększyć wartość odżywczą mleka lub poprawić jego właściwości jako surowca w przetwórstwie (15). Można będzie m.in. poprawić jakość serów poprzez zmiany w strukturze I-rzędowej (sekwencji aminokwasów) kazein, np. przez wprowadzenie dodatkowych miejsc cięcia przez enzymy proteolityczne lub dodatkowych miejsc fosforylacji. Można również zwiększyć odporność mleka na podwyższoną temperaturę wprowadzając do genomu zwierzęcia dodatkowe geny kazeiny  $\kappa$ . Wytworzone w ten sposób



dodatkowe cząsteczki kazein będą stabilizowały micelle kazeinowe. Projektuje się „humanizację” mleka krowiego, przez zastąpienie, przynajmniej częściowe, białek krowich przez ludzkie. Uważa się, że mleko krowie wzbogacone o ludzkie białka będzie lepszym produktem odżywczym dla dzieci. Planuje się wzbogacenie mleka krowiego w białka o działaniu przeciwbakteryjnym i obronnym, w celu ochrony krów przed zapaleniem wymienia (*mastitis*) i ochrony cieląt przed zakażeniami bakteryjnymi. Będzie można także obniżyć zawartość tłuszczu w mleku przez unieczynnienie genu któregoś z enzymów uczestniczących w biosyntezie lipidów, a także zwiększyć proporcję tłuszczów nienasyconych, zdrowszych dla konsumenta. Obniżenie produkcji tłuszczu przez laktujące krowy mogłoby dodatkowo przynieść korzyści ekonomiczne. Synteza tłuszczów jest bardzo kosztowna energetycznie. Szacuje się, że obniżenie stężenia tłuszczu w mleku krowim z 3,8 do 2% zmniejszyłoby o 22% wydatki na paszę potrzebną do wytwarzania mleka (36).

Jedną z możliwości modyfikacji składu białek mleka, mającą potencjalne zastosowanie praktyczne, jest redukcja stężenia laktozy, która wpływa niekorzystnie na jakość serów i innych produktów mleczarskich, np. lodów; ponadto nie jest ona tolerowana przez niektórych ludzi jako składnik pożywienia. Zawartość laktozy w mleku można obniżyć, np. przez unieczynnienie genu  $\alpha$ -laktoalbuminy (białka mleka uczestniczącego w syntezie laktozy) lub przez wprowadzenie genu  $\beta$ -galaktozydazy, enzymu rozkładającego laktozę na galaktozę i glukozę. Te możliwości są obecnie testowane na zwierzętach modelowych — myszach i królikach (37-39). Planuje się także obniżenie zawartości w mleku  $\beta$ -laktoglobuliny, białka, które jest głównym alergenem mleka, przyczyniającym się do powstawania uczuleń na mleko krowie, przede wszystkim u dzieci.

## 6. Trudności w badaniach nad transgenezą

Pomimo kilkunastu lat badań nad transgenezą, których wynikiem są już tysiące (a może i miliony) transgenicznych myszy, postęp w wytwarzaniu transgenicznych zwierząt gospodarskich nie jest bynajmniej oszałamiający. Jednym z najpoważniejszych problemów napotykanym w pracach nad transgenezą u zwierząt jest brak ekspresji wprowadzonych genów. Aby uniknąć niepotrzebnych kosztów i straty czasu, nowe konstrukcje genowe, przed ich zastosowaniem u dużych zwierząt, często testuje się na transgenicznych myszach. Okazuje się jednak, że ekspresja genu u zwierząt laboratoryjnych nie zawsze koreluje z późniejszą ekspresją u zwierzęcia gospodarskiego.

Jedną z podstawowych trudności na jaką napotyka się przy uzyskiwaniu transgenicznych zwierząt gospodarskich jest niewielka ilość zarodków dostępnych do mikroiniekcji DNA, szczególnie w przypadku zwierząt, które rodzą zazwyczaj tylko jedno młode, np. bydło. Można tę trudność ominąć wykorzystując zapłodnione *in vitro* oocyty pozyskane z rzeźni. W ten sposób uzyskano transgeniczne krowy wytwarzające w mleku ludzką erytropoetynę (40) i bydło (buhaja) z genem ludzkiej laktoferyny (10). W takich uzyskanych *in*



*in vitro* zarodkach, przed ich przeniesieniem do zastępczych matek, można dodatkowo metodą PCR oznaczyć płeć genetyczną i markery genetyczne (np. genotyp kazeiny  $\kappa$ ). Zwiększy to znacznie prawdopodobieństwo uzyskania transgenicznych zwierząt o pożądanej płci, np. samic wytwarzających ludzkie białka w gruczole mlecznym lub szybko rosnących samców, a także zwierząt o pożądanym genotypie.

Jednak kluczem do uzyskania szybkiego postępu w transgenezie, jak się wydaje, jest opracowanie nowych, lepszych konstrukcji genowych zapewniających specyficzną tkankowo i regulowaną ekspresję wprowadzonych genów.

Teoretycznie obcy gen, zintegrowany w genomie transgenicznego zwierzęcia, powinien się dziedziczyć zgodnie z prawami Mendla, tak jak inne geny. Nie ma jednak jeszcze żadnych danych pozwalających przewidzieć jak takie geny będą się zachowywały w większych populacjach zwierząt gospodarskich, i czy z jednego transgenicznego zwierzęcia będzie można w rozsądnym czasie uzyskać stado (lub przynajmniej stadko) transgenicznego potomstwa. W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach modelowych — transgenicznych myszach wyposażonych w gen *lacZ* — wykazano, że chociaż u poszczególnych zwierząt gen dziedziczy się zgodnie z prawami Mendla, to większa populacja myszy wykazuje tendencję do odrzucania obcej informacji genetycznej w kolejnych pokoleniach (41). U zwierząt gospodarskich charakteryzujących się dużym odstępem międzypokoleniowym szybkie uzyskanie transgenicznego potomstwa jest niemożliwe. Pewną nadzieję na przyspieszenie postępu w tej dziedzinie daje możliwość klonowania transgenicznych zwierząt. W laboratorium I. Wilmuta w Roslyn k. Edynburga po raz pierwszy sklonowano owcę ze zróżnicowanych komórek gruczołu mlecznego, a nawet wykorzystano metodę klonowania do wytworzenia transgenicznej owcy z płodowych fibroblastów transfekowanych *in vitro* genem IX czynnika krzepnięcia krwi człowieka (14). W laboratoriach amerykańskiej firmy biotechnologicznej Genzyme Transgenics Corporation uzyskano w podobny sposób pierwsze transgeniczne cielęta wyposażone w gen ludzkiej albuminy krwi (na podstawie doniesień prasowych).

## 7. Bezpieczeństwo badań nad transgenezą

Transgeniczne zwierzęta gospodarskie są w zasadzie całkowicie bezpieczne dla otoczenia. Prawdopodobieństwo ich przedostania się do środowiska jest minimalne, gdyż nie są one zdolne do przeżycia i rozmnażania się poza gospodarstwem rolnym czy fermą hodowlaną. Wręcz przeciwnie, wprowadzenie do hodowli, np. wysokowydajnych transgenicznych krów czy świń byłoby dla środowiska korzystne. Takie zwierzęta zużywałyby mniej paszy, wytwarzały mniej odchodów czy, w przypadku krów, mniej metanu przyczyniającego się do powstawania efektu cieplarnianego w atmosferze. Wykorzystanie zwierząt transgenicznych jako „żywych bioreaktorów” pozwoliłoby z kolei zmniejszyć ilość szkodliwych zanieczyszczeń emitowanych do środowiska przez tradycyjny przemysł farmaceutyczny i chemiczny.



Transgeneza, a także klonowanie w zastosowaniu do zwierząt hodowlanych może się jednak przyczynić w jakimś stopniu do dalszego zmniejszenia bioróżnorodności tych zwierząt; zwiększy się liczba zwierząt o identycznym genotypie. Jeżeli okaże się, że opłaca się hodować zwierzęta transgeniczne albo wysokowydajne zwierzęta pochodzące z klonowania, każdy będzie chciał je mieć w swoim gospodarstwie. Trzeba jednak powiedzieć, że różnorodność zwierząt hodowlanych jest już w tej chwili bardzo mała. Po prostu, ze względów ekonomicznych, rasy wysokowydajnych zwierząt hodowlanych (często pochodzące po nielicznych, wybitnych samcach), szybko wypierają te o niższej wydajności. Rzadkie już, ale cenne ze względu na rezerwę genetyczną zwierzęta hodowlane (np. polskie bydło czerwone) jest i powinno być objęte programami hodowli zachowawczej. W zachowaniu unikatowych genotypów powinny pomóc także rozwijane obecnie techniki zamrażania zarodków.

Wykorzystanie transgenezy do zwiększenia tempa wzrostu i produkcji mięsa, jak się wydaje, jest obecnie mało realne. Jedynymi zwierzętami, u których transgeneza mogłaby już obecnie przynieść realne korzyści produkcyjne, zwiększając znacznie tempo ich wzrostu, są ryby. Łososie i karpie transgeniczne, wyposażone w geny rybiego hormonu wzrostu połączone z rybimi promotorami metalotioneiny albo białka AFP (*all fish gene constructs*) mogłyby już teraz pojawić się na naszych stołach (byłyby one na pewno tańsze niż zwykłe łososie). Paradoksalnie, ze wszystkich zwierząt transgenicznych mających potencjalne znaczenie komercyjne, właśnie tylko ryby mogą stanowić zagrożenie dla środowiska. Po przedostaniu się do otwartych wód mogłyby one wyprzeć rodzime gatunki, czy odmiany tego samego gatunku. Dlatego prowadząc doświadczenia na transgenicznych rybach należy zachować daleko idącą ostrożność, albo stosować metody uniemożliwiające niekontrolowane rozmnażanie się zwierząt, np. produkcję sterylnych krzyżówek towarowych transgenicznych ryb.

Czy produkty pochodzące od transgenicznych zwierząt mogą stanowić zagrożenie dla konsumentów? Wydaje się, że nie większe niż produkty pochodzące od normalnych zwierząt. Jeżeli transgeniczne zwierzę będzie wytwarzało jakiś produkt występujący naturalnie w przyrodzie, to nie ma powodu przypuszczać, że będzie on niebezpieczny dla konsumenta. Podobnie „spożywanie genów” nie jest niczym szczególnym. Z każdym pożywieniem, czy to zwierzęcym czy roślinnym zjadamy DNA, a zatem i geny. Nie tylko nie szkodzą nam one, ale stanowią ważny składnik naszej diety. Oczywiście wszelkie nowe produkty, nie występujące w przyrodzie, np. białka o całkowicie nowej sekwencji aminokwasów, muszą być przetestowane przed dopuszczeniem na rynek. Ale dotyczy to wszelkich produktów, nie tylko produktów biotechnologii. Life Science Institute of Europe zaproponował trójstopniową klasyfikację nowych produktów spożywczych, otrzymywanych metodami biotechnologicznymi: klasa I — jest to pożywienie w zasadzie nie różniące się od tradycyjnego; klasa II — pożywienie wystarczająco podobne do tradycyjnego; klasa III — produkty znacznie różniące się od pożywienia tradycyjnego. Zakres i rodzaj wymaganych badań żywieniowych i toksykologicznych powinny zależeć od klasy, do której to nowe pożywienie zostało zakwalifikowa-



ne, z najbardziej restrykcyjnymi wymaganiami dla klasy III. Oszacowanie, czy zmienione metodami biotechnologicznymi pożywienie nadaje się do konsumpcji, opiera się na: 1) obecności alergenów, 2) wartości odżywczej nowego produktu w porównaniu do pożywienia tradycyjnego, 3) w odniesieniu do produktów pochodzących z organizmów transgenicznych — obecność substancji toksycznych u dawcy lub u biorycy genu (42).

Ocena właściwości technologicznych produktów zwierzęcych, np. mięsa i mleka pochodzących od zwierząt transgenicznych to jeszcze sprawa przyszłości. Dotąd, tylko produkty pochodzące z transgenicznych roślin zostały dopuszczone na rynek konsumencki; produkty pochodzące od zwierząt transgenicznych jeszcze nie pojawiły się na rynku, dlatego trudno jest oceniać ich właściwości technologiczne. Mięso od transgenicznych świń lub bydła nie powinno różnić się zasadniczo od zwykłego mięsa. Będzie ono przypuszczalnie „chudsze”, co powinno korzystnie wpłynąć na jego wartość odżywczą i cechy technologiczne. Także zmiana składu mleka, jak się wydaje, może poprawić jego właściwości przetwórcze i polepszyć jakość wytwarzanych z niego serów. Mleko krowie uzupełnione o ludzkie białka będzie na pewno lepszym pożywieniem dla niemowląt, a zwiększenie proporcji nienasyconych kwasów tłuszczowych też przyczyni się do poprawy wartości dietetycznej mleka.

Każdy produkt biotechnologiczny, a zatem także mięso i mleko, powinien być źródłem korzyści ekonomicznych, takich jak:

- a) wzrost wydajności,
- b) redukcja kosztów produkcji,
- c) poprawa jakości produktów,
- d) obniżenie ryzyka związanego ze zmienionym genetycznie pożywieniem,
- e) stworzenie nowego produktu lub nowej „niszy” handlowej.

W odniesieniu do produktów spożywczych, innowacje biotechnologiczne mogą prowadzić do wydłużenia czasu przydatności do spożycia, poprawy koloru, smaku, zawartości tłuszczu i jego składu, poziomu białka lub jego struktury (np. składu aminokwasowego).

Osobną kwestię stanowi oznakowywanie produktów biotechnologii. Przewodnictwo amerykańskie nie nakłada na producenta czy handlowca takiego obowiązku, chyba że produkt zawiera nowe, nie występujące w przyrodzie składniki, albo składniki potencjalnie alergogenne (np. gluten obecny w transgenicznych ziemniakach). Problemy związane z alergicznością produktów transgenezy są obecnie szeroko dyskutowane i badane. Zgodnie z nowymi zaleceniami, badania te dotyczą: źródła przenoszonego materiału genetycznego, ciężaru cząsteczkowego produktu białkowego, sekwencji aminokwasów homologicznych do znanych już alergenów, zachowania się potencjalnego alergenu w produktach spożywczych, np. stabilności podczas ogrzewania i obróbki, reakcję na zmiany pH, trawienie przez proteazy. Taka charakterystyka nowo powstałego produktu pozwala określić prawdopodobieństwo jego alergiczności. Obecnie, badanie produktów pochodzących z organizmów transgenicznych na ich ewentualną alergiczność, stosuje się głównie dla tych produktów, dla których znane jest ryzyko alergiczności, lub gdy nastąpiła istotna zmiana składu pożywienia, np. transfer alergenu z orzechów brazylijskich do soi (43).



Nie ma konieczności podawania na opakowaniach sposobu uzyskiwania danego produktu. Można jednak dobrowolnie zamieszczać informację, że dany produkt jest wytworem biotechnologii. W Europie, takie kraje jak Dania, Niemcy, Grecja, Luksemburg, Holandia, Portugalia i Hiszpania, chcą stosowania oznaczeń na produktach zmienionych biotechnologicznie, a Belgia, Francja, Irlandia, Włochy i Wielka Brytania są przeciwne takim oznaczeniom (44).

## 8. Społeczny odbiór, a akceptacja badań nad transgenezą

Badania nad transgenezą, tak jak wszystko co dotyczy biotechnologii, mają swoją specyfikę. Mogą się one spotykać (i spotykają się) z protestami organizacji ekologicznych, czy nawet całych społeczeństw. Obawy przed zagrożeniami dla środowiska ze strony zwierząt czy roślin transgenicznych są zazwyczaj mocno przesadzone, i mają się nijak do zagrożeń wynikających z tradycyjnych technologii, ze strony przemysłu chemicznego, czy nawet motoryzacji. Działa tutaj typowy efekt lęku przed nieznanym, zresztą lęku niekiedy umyślnie podsycanego. Przykładem może tutaj być wrzawa jaka powstała wokół transgenicznych karpia, a jaką udało nam się wytworzyć razem z kolegami z Zakładu Ichtibiologii i Gospodarki Rybackiej w Gołyszcu (27). Wyraźnie próbowano, za pośrednictwem środków masowego przekazu, wywołać coś w rodzaju psychozy strachu, a badania nad transgenezą próbowano przedstawić nie tylko jako niebezpieczne dla środowiska, a w ogóle jako naganne z punktu widzenia etyki i moralności (patrz raport Greenpeace'u — „Bawiąc się w Pana Boga”).

Organizacje ekologiczne różnych krajów dość aktywnie protestują przeciwko wprowadzaniu na rynki produktów zwierzęcych mogących pochodzić ze zmienionych metodami biotechnologii zwierząt. Protestuje się niekiedy także przeciwko prowadzeniu takich badań w ogóle. Równocześnie faktem jest, że takie badania są prowadzone we wszystkich rozwiniętych krajach, a produkty pochodzące z transgenicznych roślin są stopniowo wprowadzane na rynki. Potęgami w zakresie badań nad transgenezą są nie tylko potężne USA, Wielka Brytania, Niemcy czy Francja, ale nawet mała Holandia, Węgry i Izrael. W Szwajcarii, kraju uważanym dotychczas za raczej konserwatywny i niechętny biotechnologii, w powszechnym referendum większość obywateli wypowiedziała się za dopuszczalnością genetycznej modyfikacji organizmów, w tym także za dopuszczalnością badań nad transgenezą u zwierząt. Także i w Polsce zainteresowanie tego typu sprawami wzrasta i można się spodziewać pytań ze strony społeczeństwa, czy nawet protestów (rzeczywistych, a nie inspirowanych z zewnątrz) przeciwko ewentualnym zagrożeniom związanym z biotechnologią. Już teraz pojawiają się w Polsce głosy, na razie niechętnych biotechnologii naukowców, podważające konieczność, a nawet sens badań nad biotechnologią roślin i zwierząt (45; U. Sołtysik, II Workshop „Krajowy program bezpieczeństwa biologicznego”, 18.01.1999, IHAR, Radzików). Jednak w środowisku naukowców przeważa akceptacja dla prowadzenia tych badań (46), a także panuje przekonanie, że badań nad biotechnologią i sto-



pniowego wprowadzania na rynki produktów biotechnologii nie da się zatrzymać.

Oczywiście, biotechnologia, a szczególnie inżynieria genetyczna, podobnie jak i inne nowe technologie, wymaga bardzo ostrożnego podejścia. Jednak propozycja aby w jej przypadku odstąpić od fundamentalnej zasady założenia „niewinności — dopóki вина nie zostanie udowodniona” (47, U. Sołtysik, II Workshop „Krajowy program bezpieczeństwa biologicznego, 18.01.1999, IHAR, Radzików), jak się wydaje, jest zbyt daleko idąca. Podobnie jak w sensie prawnym udowadnianie niewinności może trwać w nieskończoność (przysłowiowe udowadnianie, że nie jest się wielbłądem), tak i udowodnienie, że zastosowanie biotechnologii ani obecnie ani nigdy w przyszłości nie sprowadzi żadnego niebezpieczeństwa, jest niemożliwe. Takie żądania przeciwników biotechnologii są bardzo niebezpieczne, i w gruncie rzeczy mają na celu całkowite jej zablokowanie.

Dopuszczenie produktów pochodzących od zmienionych genetycznie organizmów powinno zależeć od właściwości samego produktu, a nie od procesu produkcyjnego, w którym produkt wytworzono. Przed komercjalizacją nowego produktu żywnościowego wymaga się od producentów określenia czy produkt ten jest wystarczająco podobny do już istniejącego, obecnego na rynku. Na razie, jak się wydaje, jeszcze żaden produkt pochodzący od transgenicznego zwierzęcia nie został dopuszczony ani jako lek ani jako produkt spożywczy (na rynek amerykański dopuszczono mleko pochodzące od krów stymulowanych rekombinowanym hormonem wzrostu — rBST). Czy konsumenci zaakceptują nowe, zmienione biotechnologicznie pożywienie? Odpowiedź na to pytanie zależy w dużej mierze od postępowania samych producentów zmienionej żywności i od ośrodków opiniotwórczych, np. mediów informacyjnych. Po badaniach przeprowadzonych w Wielkiej Brytanii w latach 1993, 1994 i 1996 stwierdzono (42), że istnieje powszechna akceptacja dla produktów roślinnych pochodzących z biotechnologii, natomiast nie ma jej dla zmienionych biotechnologicznie produktów pochodzących od zwierząt. Podobne wyniki dał inny sondaż przeprowadzony wśród mieszkańców Unii Europejskiej (48). Jest to, jak nam się wydaje, tylko kwestia czasu; transgeneza u zwierząt jest jak na razie znacznie mniej zaawansowana niż tego typu badania prowadzone na roślinach. Wiadomo jednak, że leki wyprodukowane przez transgeniczne zwierzęta — „żywe bioreaktory” są już poddawane testom klinicznym i zapewne niebawem pojawią się na rynku farmaceutycznym.

Obecnie, w okresie intensywnej propagandy zdrowego żywienia i „ekologicznej” żywności, społeczeństwo chce wiedzieć, czy nowe techniki produkcji nie wpływają w sposób negatywny na żywność. Tak było np. z mlekiem od krów traktowanych rBST, gdy żywieniowcy dość absurdalnie podejrzewali, że tak produkowane mleko jest „genetycznie zmodyfikowane za pomocą jakichś biotechnik”. Wydaje się, że różne produkty otrzymane za pomocą biotechnologii spotkają się z odmiennym stopniem akceptacji. Około 80% respondentów różnych sondaży jest skłonnych zaakceptować metody biotechnologii, jeżeli ich celem będzie np. obniżenie zawartości tłuszczu w pożywieniu (49). Również, jeżeli konsument będzie przekonany o bezpośredniej (żywnościowej) albo



pośredniej (środowiskowej) korzyści z biotechnologii, to akceptacja dla jej wytworów bardzo wrażliwa. Zaproszenie społeczeństwa do dyskusji na temat nowych technologii stosowanych w rolnictwie niewątpliwie będzie miało wpływ na społeczny odbiór biotechnologii. Publiczna dyskusja na temat korzyści i zagrożeń związanych ze stosowaniem biotechnologii może zmienić spojrzenie konsumentów na ewentualne ryzyko płynące z nowych technologii i zwiększyć akceptację dla tych metod. Konsumenty chcą mieć swój udział zarówno w decydowaniu o ryzyku jak i w ocenie korzyści płynących ze stosowania nowych technologii; chcą także uczestniczyć w podejmowaniu decyzji.

## Literatura

1. Gordon J. W., Scangos G. A., Plotkin D. J., Barbarosa J. A., Ruddle F. H., (1980), Science, USA, 77, 7380-7384.
2. Wall R. J., (1997), Nat. Biotechnol., 15, 432-433.
3. Palmiter R. D., Brinster R. L., Hammer R. E., Trumbauer M. E., Rosenfeld M. G., Brinberg N. C., Evans R. M., (1982), Nature, 300, 611-615.
4. Hammer R. E., Pursel V. G., Rexroad C. E., Jr., Wall R. J., Bolt D. J., Ebert K. M., Palmiter R. D., Brinster R. L., (1985), Nature, 315, 680-683.
5. Zhu Z., Xu K., Li G., Xie Y., He L., (1986), Kexue Tongbao Academia Sinica, 31, 988-990.
6. Simons J. P., McClenaghan M., Clark A. J., (1987), Nature, 328, 530-532.
7. Gordon K., Lee E., Vitale J. A., Smith A. E., Westphal H., Hennighausen L., (1987), Bio/Technology, 5, 1183-1192.
8. Simons J. P., Wilmut I., Clark A. J., Archibald A. L., Bishop J. O., Lathe R. L., (1988), Bio/Technology, 6, 179-183.
9. Salter D. W., Crittenden L. B., (1989), Theor. Appl. Genet., 77, 457-461.
10. Krimpenfort P., Rademakers A., Eyestone W., van der Schans A., van der Broek S., Kooiman E., Platenburg G., Pieper F., Strijker R., de Boer H., (1991), Bio/Technology, 9, 844-847.
11. Zhu Z., (1992), *Generation of fast growing transgenic fish: Methods and mechanisms*, in: *Transgenic fish*, Eds. C. L. Hew, G. L. Fletcher, 92-119, World Sci. Pub. Co., Singapore.
12. Lavitrano M., Camaioni A., Fazio V. M., Dolci S., Farace M. G., Spadafora C., (1989), Cell, 57, 717-722.
13. Brinster R. L., Zimmermann J. W., (1994), Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91, 11298-11302.
14. Schnieke A. E., Kind A. J., Ritchie W. A., Mycock K., Scott A. R., Ritchie M., Wilmut I., Colman A., Campbell K. H. S., (1997), Science, 278, 2130-2133.
15. Zwierzchowski L., (1998), Biotechnologia, 2, 33-56.
16. Swanson M. E., Martin M. J., O'Donnel K. O., Hoover K., Lago W., Huntress V., Parsons C. T., Pinkert C. A., Pilder S., Logan J. S., (1992), BioTechnology, 10, 557-559.
17. Kerr D. E., Liang F., Bondioli K. R., Zhao H., Kreibich G., Wall R. J., Sun T. T., (1998), Nature Biotech., 16, 75-79.
18. Hammer C., Linke R., Wagner F., Diefenbeck M., (1998), Int. Arch. Allergy Immunol., 116, 5-21.
19. Mathews L. S., Hammer R. E., Behringer R. R., D'Ercole A. J., Bell G. I., Brinster R. L., (1988), Endocr. J., 123, 2827-2833.
20. Gurney A. L., Park E. A., Liu J. S., Giralt M., McGrane M. M., Patel Y. M., Crawford D. R., Nizielski S. E., Savon S., Hanson R. W., (1994), J. Nutr., 124, 8 Suppl., S1533-S1539.
21. Brem G., Brenig B., Goodman H. M., Selden R. C., Graf F., Kruff B., Springmann K., Meyer J., Winnacker E.-L., Kräusslich H., (1985), Zuchthygiene, 20, 251-252.
22. Weighart M., Hoover J. L., McGrane M. M., Hanson R. W., Roltman F. M., Holtzman S. H., Wagner T. E., Pinkert C. A., (1990), J. Reprod. Fert., Suppl., 41, 89-96.



23. Rosochacki S. J., Smirnov A., Kozikova L., Sadowska J., Jefimov A., Zwierzchowski L., (1992), *Anim. Sci. Pap. Rep.*, 9, 81-90.
24. Nancarrow C. D., Marschall J. T. A., Clarkson J. R., Murray J. D., Millard R. M., Shanahan C. M., Wynn P. C., Ward K. A., (1991), *J. Reprod. Fertil.*, 43, Suppl., 277-291.
25. Suttrave P., Kelly A. M., Hughes S. H., (1990), *Gene Dev.*, 4, 1462-1472.
26. Pursel V. G., Suttrave P., Wall R. J., Kelly A. M., Hunges S. H., (1992), *Theriogenology*, 37, 278. (Abstr.).
27. Rosochacki S. J., Białowąs H., Członkowska M., Guskiewicz A., Kossakowski M., Sadowska J., Siadkowska E., Żebrowska T., Szumiec J., Zwierzchowski L., (1993), *Anim. Sci. Pap. Rep.*, 11, 47-58.
28. Du J. S., Gong Z., Flether G. L., Shears M. A., King Mm.J., Idler D. R., Hew C. L., (1992), *Bio/Technology*, 10, 176-181.
29. Devlin R. H., Yesaki T. Y., Donaldson E. M., Du S. J., Chan W. K., (1995), *Can. J. Fisheries Aquatic. Sci.*, 52, 1376-1384.
30. Eipper B. A., Stoffers D. A., Mains R. E., (1992), *Annu. Rev. Neurosci.*, 15, 57-85.
31. Lee T. K., Drohan W. N., Luboń H., (1995), *J. Biochem.*, 118, 81-87.
32. Drohan W. N., Zhang D-W., Paleyanda R. K., Chang R., Wróbel M., Velander W., Luboń H., (1994), *Transgenic Res.*, 3, 355-364.
33. Drews R., Paleyanda R. K., Lee T. K., Chang R. G., Rehemtulla A., Kaufman R. J., Drohan W. D., Luboń H., (1995), *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 92, 10462-10466.
34. McKee C., Gibson A., Dalrymple M., Emslie L., Garner I., Cottingham I., (1998), *Nat. Biotechnol.*, 16, 647-651.
35. Kelley W. S., (1996), *Bio/Technology*, 14, 28-32.
36. Wall R. J., Kerr D. E., Bondioli K. R., (1997), *J. Dairy Sci.*, 80, 2213-2224.
37. Raczowska M., Zwierzchowski L., Żebrowska T., Malewski T., Went D. F., (1995), *Anim. Sci. Pap. Rep.*, 13, 193-203.
38. Hübscher K. J., (1990), *Diploma MSC thesis*, Institut für Nutztierwissenschaften, Zürich, Switzerland.
39. Stinnakre M. G., Vilotte J. L., Soulier S., Mercier J. C., (1994), *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 91, 6544-6548.
40. Hyttinen J. M., Peura T., Tolvanen M., Aalto J., Alhonen L., Sinervirta R., Halmekyto M., Myohanen S., Janne J., (1994), *Bio/Technology*, 12, 606-608.
41. Kownacki M., Sobczyńska M., Zwierzchowski L., (1998), *J. Anim. Breed. Gen.*, 115, 149-155.
42. Calvo M. D., Peris J., Ramon D., (1998), *Food Sci. Technol. Inter.*, 4, 1-4.
43. Nordlee J. A., Townsend J. A., Thomas L. A., Bush R. K., (1996), *New England J. Med.*, 334, 688-692.
44. Lloyd-Evans L. P. M., (1994), *Trends Food Sci. Tech.*, 5, 363-367.
45. Grzybowski G., (1998), *Prace i Materiały Zootechniczne, Zeszyt Specjalny*, 9, 7-48.
46. Twardowska-Pozorska A., Twardowski T., (1998), *Biotechnologia*, 4(43), 20-47.
47. *Citizens Guide to Biotechnology*, (1995), *A Project of the Canadian Institute for Environmental Law and Policy*, May.
48. Przystański A., Suchocki B., Twardowski T., (1988), *Biotechnologia*, 1(40), 29-42.
49. Hoban T. J., (1996), *J. Food Distrib. Res.*, 27, 1-10.

## Transgenic animals in agriculture and medicine

### Summary

One of the most important issues in the use of transgenic technology in animal breeding is production of meat. For that purpose growth enhancing DNA sequences are introduced to the genome of pigs, sheep, cattle, rabbits and fish. The structural elements of the introduced genes



usually GH, GRF or IGF-I, which are combined with the regulatory elements. In the case of transgenic swine, the higher growth rate, and the lower fat content were achieved by using these gene constructs. However, a number of such swines were sterile and had some other pathological problems. Similar and even more serious problems, were noticed in the case of transgenic sheep up. To date, most transgenic livestock projects focused on enhancing growth in farm animals by overexpressing growth hormone have led to pathological changes in transgenic farm animals; only in transgenic fish no such problems have been encountered. Fast growing transgenic trouts, carps and salmones carrying the so called „all fish gene constructs” could be used even right now as food.

Another goal in transgenic livestock projects is manufacturing of biologically active human proteins in the mammary gland. Transgenic sheep, goats, pigs and cows which produce human pharmaceuticals in their milk have been obtained. Some of such proteins undergo clinical trials. In another arena, it is planned to modify the milk of ruminants in order to obtain better product, which will be used in the dairy industry. It is possible to introduce more copies of milk protein genes into the genome, „improving” the existing genes, or to inhibit the expression of some genes — thus reducing or eliminating the production of unwanted proteins. Another way to modify milk composition is the so called „humanisation” of cow’s milk by changing the proportion of cow’s to human proteins. So far, all these modifications in the area of milk proteins are done mostly on laboratory animals and the introduction of these possibilities to farm animals would be desirable.

Except for fish, transgenic farm animals are relatively safe to the environment; the probability of transgenic animals surviving and reproducing out of farms is rather very low. On the contrary, introduction of highly productive farm animals (cows, pigs) to breeding would be profitable to the environment and so called „transgenic bioreactors” would also cause decrease of chemical or pharmaceutical industry contamination to the environment. For consumers, the products obtained from transgenic animals should be safe. „Transgenic” products, which normally exist in the nature, are not more unsafe than their natural counterparts. There is a clear consumer demand for testing all new products which normally do not exist in the nature, i.e. proteins with totally new amino acid sequence, before their introducing into the market. However, this is also valid for all novel food products, not only those obtained by biotechnology.

**Key words:**

transgenic animals, biotechnology, „transgenic bioreactors”, safety, meat production, dairy products.

*Adres do korespondencji:*

Stanisław J. Rosochacki, Instytut Genetyki i Hodowli Zwierząt PAN, Jastrzębiec, 05-551 Mroków.