

一石两鸟：白色脂肪中重构有功能的 *UCPI* 降低猪的脂肪沉积同时提高猪的体温调节能力

郑千涛，赵建国

中国科学院动物研究所，干细胞与生殖生物学国家重点实验室，北京 100101



郑千涛 博士

我国是世界上最大的生猪生产和猪肉消费大国，生猪出栏量占世界 51%，国民生活中猪肉消费占肉类消费总量的 64% 左右，因而养猪业对提高我国人民生活水平以及农业产业结构的调整，都具有重要的意义。猪肌肉的发生和脂肪的沉积是影响猪经济性状的主要因素，其中脂肪沉积不但影响肌肉品质(主要是肌间脂肪含量)，同时也影响动物生产效率。据报道，猪在生长过程中沉积 1 kg 的脂肪需要的能量是增长相同重量肌肉摄入能量的近 4 倍，脂肪的过度沉积会降低饲料报酬，增加生产成本，同时食用高脂肪含量的猪肉也不利于人类健康。所以减少脂肪沉积，提高瘦肉率一直是猪育种工作者的主要目标。

哺乳动物主要存在两种脂肪：储存能量的白色脂肪和消耗能量的棕色脂肪。很多研究表明，棕色脂肪可以通过消耗能量来维持体温和抵抗肥胖。而解耦联蛋白 1(uncoupling protein 1, *UCPI*)是棕色脂肪产热和代谢调节系统的必要条件和关键组分。但在进化过程中，现代家猪的祖先在 2000 万年前就发生 *UCPI* 基因的假基因化，进而也缺少棕色脂肪。*UCPI* 基因的缺失导致猪的体温调节能力差，可能是新生仔猪对寒冷环境极其敏感的原因之一，因此仔猪在新生阶段需要提供保暖灯等措施，也消耗了大量的能量。仔猪因寒冷应激造成的死亡，不仅影响了动物福利，更是给寒冷地区的畜牧生产带来了巨大的经济损失。更为重要的是，*UCPI* 的缺失可能和猪易于沉积脂肪相关。

本课题组与中国科学院动物研究所金万洙研究员的团队及中国农业科学院北京畜牧兽医研究所王彦芳研究员的团队合作，利用 CRISPR/Cas9 介导的

非同源重组整合外源片段的方式，获得 *UCPI* 定点敲入(猪内源 *UCPI* 假基因位点)的阳性细胞，经鉴定这种定点整合效率高达 11.5%，进一步通过体细胞核移植构建了 *UCPI* 定点敲入猪(简称 *UCPI* 猪)，实现了 *UCPI* 基因在猪白色脂肪组织的特异表达。同时，*UCPI* 定点敲入公猪与野生型母猪交配，获得 15 头 G_1 代仔猪，经基因型鉴定发现 8 头后代携带 *UCPI* 基因，呈现孟德尔遗传模式，说明基于 CRISPR/Cas9 介导的定点插入的 *UCPI* 基因可以通过生殖系传递同时不影响猪的繁殖性能。

进一步实验结果表明，*UCPI* 猪在急性冷刺激情况(4°C 暴露 4 小时)下的体温维持能力显著优于野生型猪，且来源于 *UCPI* 猪的脂肪细胞呼吸能力强于野生型，表明外源 *UCPI* 基因在猪白色脂肪中发挥了解耦联功能，调节猪的适应性产热使其在寒冷环境下能够更好的维持体温(图 1)。生长性能测定结果显示体重和饲料转化率在 *UCPI* 猪和野生型猪间没有差异，而屠宰实验发现 *UCPI* 猪脂肪率显著降低(减少 4.89%)，背膘厚度显著降低(减少 2.4 mm)，瘦肉率显著增加(增加 3.38%)(图 1)。进一步对 *UCPI* 猪进行活动量和代谢率测定，结果表明 *UCPI* 在猪白色脂肪中的表达对猪的生理活动及日平均能量消耗没有影响。形态学分析发现，*UCPI* 猪的脂肪细胞变小，同时发现其血液中甘油三酯下调而游离脂肪酸含量上升，进一步分子机制解析发现 *UCPI* 基因可以促进脂肪水解从而使脂肪沉积减少。

上述研究内容确认了猪的内源 *UCPI* 基因的缺失，揭示了 *UCPI* 基因对猪脂肪代谢的影响机制，发现 *UCPI* 在猪的白色脂肪中表达，可以减少脂肪沉积，从而增加瘦肉率，同时提高猪的抗寒能力，

为猪的新品种培育提供了良好的素材, 也为通过基因组编辑技术改良猪的数量性状提供了概念验证。该研究成果以“Reconstitution of functional *UCPI* using CRISPR/Cas9 in the white adipose tissue of pigs

decreases fat deposition and improves thermogenic capacity”为题为于 2017 年 10 月 23 日在线发表于 *Proc Natl Acad Sci USA* (doi:10.1073/pnas.1707853-114)。

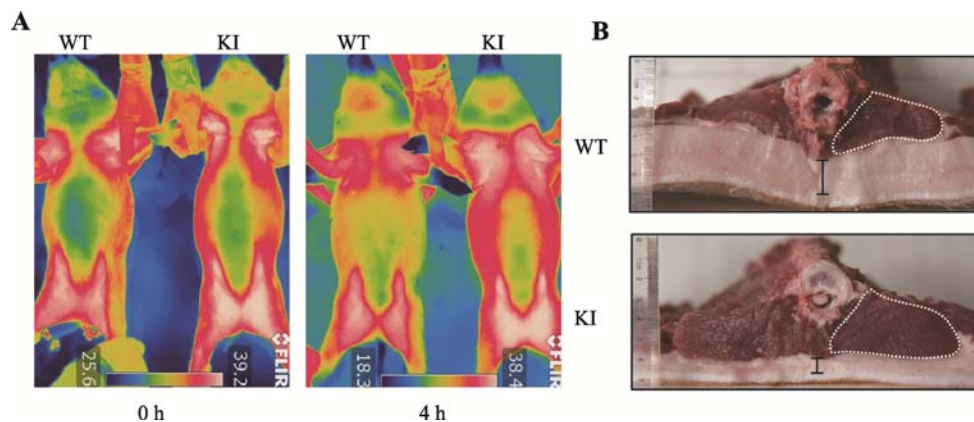


图 1 *UCPI* 基因的重构表达改善猪的体温调节能力和屠宰性状

Fig. 1 Ectopic expression of *UCPI* improves thermoregulation and carcass traits in pigs

A: 红外照相显示 *UCPI* 定点敲入猪在寒冷环境刺激下体温维持能力显著优于野生型猪; B: 屠宰实验显示 *UCPI* 定点敲入猪胴体脂肪率显著降低, 背膘减少, 瘦肉率显著上调。