

功能基因组学研究 A Study on Functional Genomics

方福德

(中国医学科学院基础医学研究所, 教授 北京 100005)

功能基因组学概述

20 世纪有三大科学工程: 曼哈顿原子弹计划、阿波罗人类登月计划和人类基因组工程计划。人类基因组研究发端于 1990 年启动的美国“人类基因组计划”(HGP)。HGP 的科学目标是绘制遗传图和物理图, 并于 2005 年最终获得人类基因组 DNA 全序列。此即通常所称的“结构基因组学”时代。世纪之交实施的这项宏伟的科学计划以其鲜明的前沿性、先进性和带动性, 将使生命科学成为 21 世纪的主流科学, 并将成为新技术、新产业的基础和生长点。世人对之寄予厚望。

HGP 启动以来, 在构建遗传连锁图、物理图、测序和基因识别等方面取得了重要进展, 前二项任务已提前完成。现已有微卫星 DNA 标志 6 000 多个, 覆盖 4 000cM, 分辨率达 0.7cM 以下。最近, 在第四代遗传标志——单核苷酸多态性检测方面亦有望突破, 这将进一步提高分辨率。物理图是确定各遗传标志之间的物理距离的图谱, 目前已建立 15 086 个序列标志位点, 分辨率为 19kb。转录图已获得 200 多万个表达序列标签(EST), 可组成 5 万个特异性基因序列。许多种模式生物(包括 20 多种致病微生物)基因组全序列测定工作已完成或接近完成。基因定位, 特别是多基因疾病相关基因定位的技术路线已初步建立, 但有待改进。大规模 DNA 测序技术已基本建立, 可望在 2003 年提前完成全序列测定。

另外, 由于结构基因测序的突破, 以功能基因鉴定为中心的“功能基因组学”应运而生。一个以破译、解读、开发基因组功能为主要研究内容的时代即将开始。在“基因专利化”的推动下, 基因产物与表型相关的功能鉴定已进入“大规模、高通量”的新阶段。各种具有基因组学特点的全基因组扫描、突变检测、差异显示等新技术日新月异。具有时代性的工业化技术(机器人、信息技术、大规模集成)正在形成崭新的生命科学研究手段的体系。目前, 已

被定位和克隆的基因总数约 2 万个, 其中与疾病相关的基因近千个。现状表明无论离克隆全部人体基因(约 10 万个)还是克隆疾病相关基因, 均尚有较大的距离。在疾病相关基因的研究中, 由单基因病向多基因病的重点转移已成为必然趋势, 研究难度也越来越大。

在考虑“功能基因组学”研究策略的过程中, 我国科学家逐渐形成了这样的理论认识: 关键是功能标志及其研究模型体系的确立。作为功能的主要标志就是表型。表型与基因型具有一定的内在联系。疾病状态和发病过程则是最显著的表型。因此, 以人类基因组为大背景研究疾病状态和发病过程中基因型变化规律将是揭示基因组功能奥秘的最佳突破途径, 可由此率先建立“疾病基因组学”的理论和体系, 并使“功能基因组学”在实质上得到具体体现和理论的升华。

“功能基因组学”研究具有巨大的科学意义, 也具有显然的应用前景和社会、经济效益。各种疾病尤其是重大疾病, 在发生发展过程中涉及生物学过程的方方面面, 故“功能基因组学”研究将为人们深入理解人类基因组遗传语言的逻辑构架、基因结构与功能的关系, 个体发育、生长、衰老和死亡机理, 神经活动和脑功能表现机理, 细胞增殖、分化和凋亡机理, 信息传递和作用机理, 疾病发生发展的基因及基因后(如病生理、病理过程)机理以及一切生命科学问题提供了共同的科学基础。

“功能基因组学”研究在科学上的优势在于可更加明确地揭示: 人类所有疾病或健康状态都是与基因直接或间接相关, 每种疾病都有其相应的致病基因或易感基因存在, 疾病发生过程则是相关基因与内外环境相互作用的结果。这种当代的新疾病观突破了传统的疾病观, 并将深刻改变生物医学研究格局。同时, 由于“功能基因组学”也与信息科学、材料科学、计算机科学以及数、理、化等基础和应用学科密切联系, 故也必将推进这些不同学科的交叉融合, 刺激相关学科的发展。

“功能基因组学”是理论与实际紧密结合的典

范科学。致病基因或疾病易感基因的鉴定和克隆,可用于全新原理的诊断(如基因诊断)、治疗(如基因治疗)和预防(如基因预防)方法的设计和创立。例如,许多疾病都有共同临床症状,但可能有不同病因及发病机制,因此对治疗和药物的反应也是不同的。人群对药物不同反应的遗传学分析已成为未来病理学和药理学的重要方面,并将出现药物遗传学和药物基因组学(pharmacogenetics & pharmacogenomics)。特别是以基因组研究为基础发展起来的基因组工业,是生产新一代创新药物的重要途径,同时也将带动起一批高新工业技术产业(如自动化、信息、材料、微电子、仪器、生物芯片、纳米技术、计算机等)向新的领域拓展,还可直接为农、畜牧业的高产高质提供实际指导。所有这一切,将创造不可估量的社会效益和巨额利润。正因如此,近几年来全球范围内诱发了愈演愈烈的基因专利之争以及疾病家系、特殊隔离人群和染色体改变材料等遗传资源之争。

我国是一个遗传资源大国,人口多,疾病谱广,疾病家系、隔离群和染色体改变方面的材料资源丰富。这一资源优势大致可保持15年左右。如果有好的思路,使我们有充分的余地选择突破口,我们将有可能为“功能基因组学”理论与技术体系的建立做出特有的贡献。

我国国家自然科学基金委员会于1993年启动了重大项目“中华民族基因组中若干位点基因结构的研究”,与863计划中有关项目相配合,开展了我国的基因组研究。其研究策略不是沿袭发达国家作图测序的道路,而是突出我国人口与临床的资源优势,以重大疾病相关基因和功能基因的结构为主要研究对象,收集、保存了一批样品和各民族遗传资源,建立了较完整的基因组研究技术;克隆了一批致病基因及其相关基因的DNA;培养了一批高层次研究人才;以国家重点实验室为基础形成了若干研究基地。这些,均使我国的基因组研究正迈向一个实质性的发展阶段。

人类疾病相关基因研究中的重大科学问题

1. 人类疾病相关基因的识别、鉴定和克隆

基因识别、鉴定和克隆是研究基因功能的基础。当前人类的许多重大疾病,如肿瘤、心血管疾病、神经精神疾病都属于基因或基因组病。对有关致病基因或易感基因的鉴别定位、克隆,其突变和功能检测以及中国人群基因多态性图谱等都是未来生物医学的基础和药物基因组学病理和药理学的基础。人类基因组遗传图的完成势将大大加快疾病基因的识别与克隆。这项研究包括以下主要内容:

(1) 基因组信息学研究与服务 建立公用的基因组信息数据库和分析软件,并收集、储存和分析有关信息,以便为基因组结构与功能的预测及发现新基因服务,并开展基因组比较研究、基因组结构复杂性分析和遗传语言破译等基础研究。

(2) 中国人重大疾病(也包括虽稀有,但有科学研究价值的疾病)的相关基因的识别和克隆 采用现有的以生物学原理为基础的技术路线,结合我国丰富的家系和群体生命资源材料开展识别、鉴定和克隆中国人疾病相关基因研究,重点在有科学研究价值的某些重大疾病的稀有相关基因,同时也对那些具有重要生物学功能的基因进行识别和克隆。

(3) 识别和克隆疾病相关基因的新策略、新方法和新技术 研究并推广应用人类基因识别和克隆策略、方法和技术的创新,如诱导克隆策略、克隆与疾病相关的内外环境因素、致病因素和药物治疗因素的反应基因、以cDNA为切入点直接克隆功能基因等,目的在于加快疾病相关基因识别和克隆速度。

2. 疾病相关基因的结构与功能

包括以下主要研究内容:

(1) 人类基因突变体的系统鉴定 通过对随机人群基因编码序列的筛选,编制人类基因的常见突变体目录,提供与疾病易感性相关的功能信息。

(2) 全基因组表达谱的编制 采用定量生物学技术和计算机技术编制正常和病理状态下基因在特定细胞和组织中的表达谱,以及治疗条件下的基因表达谱、细胞在不同发育阶段的基因表达谱。定性区分选择性剪接的形成和检测单个细胞的基因表达。

(3) 基因-功能关系的鉴定 建立以基因同源重组为原理的定时、定位基因敲除(即人工定向删除某一基因)的动物模型,并利用定位转移外源基因的转基因动物,检测靶基因在模式生物中生物学功能的改变,以了解特定基因的功能。建立暂时性或可逆性破坏基因表达的系统,以鉴定特定基因的功能,并判断基因结构和功能的关系。

(4) 基因相互作用网络图的编制 采用双杂交体系、三杂交体系、激酶蛋白质靶和锌指蛋白DNA靶检测等技术,尝试编制基因相互作用网络图。从蛋白质空间构型分析及蛋白质数据库分析,推测和揭示特定基因的结构与功能的关系。

(5) 与疾病防治相关的基因的研究 研究课题有基因置换和修饰、基因诊断、基因治疗、基因预防、基因工程新型载体、器官移植、基因工程疫苗、抗生素基因工程、药用植物基因工程、蛋白质工程、合理药物设计和筛选、特异性调控和专一性表达系统、多基因表达系统、具有翻译后加工能力的表达

论同行评议和科技成果的鉴定

On the Peer Review and the Appraisal of Scientific and Technical Achievements

张彦¹ 汪丽莉

(苏州大学社会学系, 教授¹ 苏州 215006)

近一个时期, 人们纷纷呼吁要重视科技成果的转化。的确, 实施科教兴国战略, 没有科技与经济的有效结合, 实际上是不可能的。影响我国科技成果转化的一个重要障碍发生在科技成果评价这个环节上, 即如何鉴定科技成果的价值以及科技人员的表现。当前阻碍我国科技进步的主要因素仍然是体制和机制问题。以论文多少论英雄, 科研到出样品、评奖为止, 光开花不结果, 科技的第一生产力功能难以充分释放出来。

一、问题的提出

在科技界, 如何鉴定和评价一项科技成果是很重要的。这是因为在知识生产中, 科技成果是科技工作者心血的结晶。鉴定和评价科技成果的有效性、可靠性、科学性及其价值, 是对知识生产者创造性劳动的一种仲裁。评价是承认的基础, 舍此我们就不能判定发现者和发明者的成果以及他们贡献的大小。

目前, 科技成果鉴定方面的问题出自“同行评议制”。所谓同行评议, 是指由从事某领域或接近该领域的专家来评定一项工作的价值或重要性的一种机制。目前, 同行评议制在我国运用甚广, 在许多单位、部门、高校甚至被作为唯一采用的科技评价模式。

系统等。

3. 与疾病防治相关的基因表达的调控 包括以下主要研究内容:

(1) 信号传导与基因表达的相互作用机制 研究特定基因表达的信号传导控制机理以及基因表达与信号传导通路之间的相互影响及调控机制。重点涉及跨膜信号在细胞中特定基因开、关状态下的内传通道和该基因的表达对信号传导通路活性的影响, 同时鉴定参与活化基因的关键因子激活的靶分子, 以及研究靶分子修饰对通道基因转录的顺式和反式调控产生的影响及其调控机制。

同行评议意味着由专家共同体充当评价、鉴定成果的“仲裁人”。同行评议属非个人决策, 因而是一种社会学机制。社会学早已阐明同行评议在科学研究领域进行评估的地位和作用, 这就是它明确了科学共同体对选择和评价理论成果的权威作用。一项理论研究成果的取得, 个体和集体所起的作用往往是复杂的, 所以最终的评价显然不能依据哪几个权威发话, 也不能来自科学系统之外的力量, 只能靠科学系统本身。新理论、新发现要获得接受和确认, 必须由科学群体作出判断和裁决。无论在库恩的范式理论中还是在默顿的规范理论中, 人们都被告示, 科学共同体充当理论成果、选择的“仲裁人”的角色。

但是, 在科技界以同行审查为基础的社会学机制是否也适用于对技术成果的评判? 在科学管理中, 对这个问题的回答将有助于澄清下面一系列问题: (1) 同行评议是否是唯一的评价模式? (2) 同行评议的适用范围是什么? (3) 同行评议应如何规范操作? (4) 科技成果鉴定的最终标准是什么?

二、同行评议的局限性

同行评议最早始于专利申请中的查新。1474年威尼斯共和国首先实行专利制度, 它在对发明者提出的新发明、新技艺等进行审查以决定是否授予其

(2) 内含子在基因选择性表达调控中的作用

从基因结构入手, 探讨与基因特异性表达有关的顺式作用元件间的相互作用、位置效应, 反式作用因子及其相互作用对基因特异性表达的调控机制。

(3) 与疾病防治相关的组织和器官特异性表达的调控 研究与靶基因组织和器官特异性表达调控有关的顺式元件、反式因子及特定的激活信号, 研究病理状态下靶基因组织、器官特异性表达过程中转录因子与 DNA 的相互作用的规律, 研究靶基因表达的时空程序、定量调控和多重诱导机制。

(责任编辑 蔡德诚)