

掌握大家系基因资源是研究人类基因组的根本策略 ——简论积极保护我国“人的遗传资源”

On the Protection of China's "Human Genetic Resources"

王钦南

(国家自然科学基金委员会生命科学部, 研究员 北京 100083)

李冬娜

(海南医学院 海口 570005)

争夺基因的实质

人类基因组计划实施以来在基因组作图、信息库建立和有关测试技术均取得举世瞩目的进展,创造了人类现代科学的辉煌。

1995年,美国等国家的科学家绘制出完整的人体基因组遗传图,标志着人类基因组计划第一期任务超前完成,研究重心将转向最终目标:对人的DNA 30亿个碱基对的序列测序,以及对全部大约10万个基因进行定位、鉴定、分离并阐明其结构和功能^[1-4]。人类的疾病无不与基因有关,而70%的疾病是多基因病,用现代生物技术克隆致病基因并揭示其功能,有重大的科学意义和经济效益。分子生物学发展到今天,不但研究疾病易感性和个体差异要涉及基因功能,开发新药物也必须研究相关基因。因此,今后对多基因病的研究将异军突起,定位和克隆多基因病相关基因的研究将形成新的竞争焦点,世界性的基因争夺战也以此拉开了序幕^[5]。

人类基因组“人人皆有,与生俱来”,且全人类仅此一套。根据现在的认识水平,普遍认为,在人类的全部基因中与人重要疾病有密切关系并有开发价值的仅有1%。这1%基因的主要价值在于:可藉以阐明生命现象的本质和疾病发生的机理;可藉以实施基因治疗;可藉以生产基因工程产品。其它绝大部分基因的功能尚不清楚。但一旦得到有用的基因并破译其密码,就可获得专利,获得产权,也就是有了对相关疾病进行基因治疗的可能性和生产生物制品的权利。目前,在欧美若发现一个新的有用基因,转让费就高达数亿美元。

大家系是获取基因之本

目前,患遗传疾病的大家系和隔离群是克隆基

因的主要材料和前提。获取大家系基因自然就成为研究基因组的首要任务。如对哮喘基因重要位点的定位,就是得益于在南大西洋一个岛上和中国浙江象山分别找到了患哮喘病的大家系;芬兰一个具有典型“始祖效应(Founder effect)”的大家系目前已被用来对12种疾病的相关基因进行克隆。另外,对家族性非息肉型结肠癌(HNPCC)的易感基因、I型糖尿病(非胰岛素依赖型, IDDM)易感基因的定位和乳腺癌易感基因(Brcal)定位和分离,也都是从患有上述疾病的大家系中得到的。以上事实说明,发现并拥有大家系,就是如今人类遗传学研究之根本。因此,收集、分离大家系基因是研究人类基因组的根本策略。

争夺基因的特点

目前,一些发达国家的实验室、公司以各种形式,深入到发展中国家的人的原始群落、隔离群、大家系中寻找克隆多基因疾病的资源,这是争夺基因的主要方式。最近,印度科学家提出,应制止发达国家以“合法”或非法手段掠夺发展中国家的遗传资源,这一呼吁得到了全世界主流科学家的理解与支持,印度政府也采取了相应的防范措施。我国由于地理、历史、经济、传统等原因,形成了56个民族,包含有许多隔离群和大家系。这些大家系已成为全球瞩目的分离人类重要基因的宝贵资源。国外某些实验室、公司和研究机构敏感地觉察到这一点,已把“手”伸了进来,通过“合作”的方式来收集我国的人的遗传资源。

1996年7月19日《Science》杂志宣称美国哈佛大学与中国大陆6个医学中心签定协议,可以取得两亿中国人的血样和DNA标本(to get access to 200M people),其主要目标是鉴定和分离复杂遗

传病的相关基因,还披露,要用 600 万个中国人 DNA 标本来搜寻哮喘基因^[6]。同时,“Bioworld Today”报道,Sequana 公司已从中国东南沿海某地轻而易举地获取哮喘病家系数以百计的个体标本^[7]。这说明我国的人类遗传资源正在外流,而且这种趋势在蔓延,这就意味着中国人重要疾病相关基因的资源随时有被他人获取和占有的危险。对此,应该引起我国政府和科学家的极大关注。采取防止基因资源非法外流的措施。

另一个严峻事实是:国际上基因专利已经实行,所有已知功能的基因及其片段都将受专利保护,如不尽快采取断然措施,保护自己的专利基因,那么,下个世纪我国的生物工程产业,特别是医药行业将有步“北洋水师”后尘之危机,除非出巨资购买别人的专利,否则就没有权利生产自己需求的药物。这将带来巨大的经济损失并永远处在被动的局面。因此,只有集中我国自己的力量迅速开展研究,才能发挥我国的资源优势。应当清醒地认识到,目前稳定的大家系的资源优势是暂时的,随着改革开放、人口流动、计划生育、民族间的通婚等,将逐渐改变家系的质量和特征,使大家系越来越少,并将在不长的时期内逐渐消失。因此,收集大家系基因资源是摆在我们眼下的刻不容缓的战略任务。机不可失,时不再来。

保护我国人类基因资源的对策

根据人基因组计划研究趋势和我国面临人类遗传资源外流的严峻局面,我们应珍惜我们的基因资源,为此建议:

1. 制定整体方案,实施资源产权立法

有关部门应对我国人类遗传资源尽快实行立法,积极开展产权法宣传,加强知识产权教育,树立产权保护意识;设立专门管理机构,对有关人类遗传资源和其它生物学资源的输出或国际合作归口审批,以控制资源非法外流;推进国内遗传资源的保护、收集和储存,并进行相应的研究;促进平等互利的国际合作。

2. 增加对基因组基础研究的投入

人类基因组研究是具有战略性的重大课题,应纳入国家科技发展规划,加大投资力度,稳定资助规模,集中优势力量,重点开展研究。美国政府对人类基因组计划从 1990 年启动开始,平均每年投资两亿美元,计划 15 年投资 30 亿美元,同时,企业的投资远大于政府的资助。在我国,人基因组研究主要由国家自然科学基金委员会主持并支持,“八五”以来自然科学基金资助有关人类基因组计划的面上项目 42 项、重点项目 2 项、重大项目 1 项、专项基金 7 项,总计人民币 1 170.30 万元,投资总额仅为

美国的 1/800,与其它国家,例如日本、欧盟相比差距也很大,大约为一些西方国家政府投资的 1/100,为国内水稻基因组研究投资的 1/2,而人的基因组规模(3×10^9 碱基对)大约是水稻(4.5×10^8 碱基对)的 7 倍。对人基因组研究的投资强度太低,无法开展规模性的研究,零敲碎打,形不成气候。因此,增加投资是完全必要的。除国家计划投资外,还要特别鼓励和吸引国内企业对人的基因组研究的投资,制定对投资者的优惠政策,营造投资渠道,形成投资合力和互补。应以现有几个相关的国家重点实验室和部门开放实验室为骨干力量,进一步联合中国科学院、中国医学科学院以及高教系统等科研、教学的优势单位和人才,重点开展:

(1) **中国人遗传大家系(遗传病家系)的收集、保存和利用的研究。**我国是基因大国,有许多隔离群和大家系,特别在少数民族中存在典型遗传性状,这些性状无论是正常的、带病的,是遗传病、癌症,还是常见病,都是克隆相关基因的极其珍贵的材料,形成我国研究多基因病的特殊的潜在优势。

(2) **建立中国各民族永生细胞库,开展人的基因组多样性研究。**生物遗传多样性保护和保存一直受到科学界和各国政府的重视。人的永生细胞株可随时用于对人类基因组多样性的研究,是认识进化、种族血缘、衍变,以及生、老、病、死等生命活动本质的金钥匙,是战胜疾病、克服生存障碍(太空、深海)的永恒财富。

(3) **新的功能基因,特别是重要疾病相关基因的鉴定、定位与克隆,以及结构和功能的研究。**其研究成果将成为 21 世纪生命科学的资源库,可大大促进生命科学的发展。仅从医学角度看,5 000 多种与遗传有关的疾病,如恶性肿瘤、心血管疾病以及遗传易感性多基因病等,可能由此得以预防、早期诊断和治疗。从中涌现出的各种新技术同样也适用于农业、工业和环境科学等。

此外,还要充分利用国际基因数据库中的信息,建立以全基因组连锁分析为中心的高起点的定位技术;提高对基因组分析及基因克隆的能力,形成我国基因克隆、诊断和治疗的研究体系。如果国家投资能跟得上,比如每年投资 2 个亿,到 2005 年有可能分离得到 1 000 个左右基因(分析 1 对碱基平均按 5 元,分离一个基因平均按 80~100 万元人民币计)。就有可能使我国由基因资源大国变为基因研究大国。这不但能大大提高我国生命科学研究的整体水平,有力地遏制中国人类基因组资源的外流,同时,可望在基因药物开发、基因治疗和基因研究等方面取得重要进展。

3. 积极开展国际合作

人类基因组计划是项全球性跨世纪的合作研究,开展国际合作显得尤其重要。(下转第 10 页)

梁 1 号(湘糯梁 S×湘 10721)通过了湖南省审定。该组合在湖南、四川、贵州等 10 多个省、市试种、示范 2 500 余公顷,比三系杂交高粱增产 10% 以上。表现早熟高产、优质、抗性好、品质好、适应性广、再生能力强。两系法杂交高粱技术已基本配套。

2. 两系油菜 湖南省作物所用温敏不育系湘 1S 所配组 7 个组合,在 1995 年的品比试验中,比常

规对照良种增产幅度达 20%,1996 年小面积试种示范显示出较强的优势。

3. 两系小麦 湖南农大选育的两系杂交小麦,如 E 优 137,表现在用种量少(每亩 3kg 以下),生长势强,分蘖旺盛,增产显著(20% 以上),品质较好(面筋含量高,上白粉率高)。

4. 两系棉花 用雌雄性异熟系配制的两系杂

表 5 若干实用水稻光温敏不育系

光温敏不育系	亚 种	鉴定时间	鉴定省份	不育临界温度(℃)	类 型	主要利用地区	不育基因来源
培矮 64S	Javanica	1991	湖南	23.5	高温不育型	湖南广东江西广西四川	农垦 58S
7001S	Japonica	1989	安徽	24	长日高温不育型	安徽湖北	农垦 58S
GB028S	Japonica	1996	辽宁	23	长日高温不育型	辽宁	农垦 58S
5088S	Japonica	1992	湖北	24	长日高温不育型	湖北	农垦 58S
安湘 S	Indica	1994	湖南	24	高温不育型	湖南福建	安农 S
810S	Indica	1995	湖南	24	高温不育型	湖南	安农 S
香 125S	Indica	1994	湖南	23.5	高温不育型	湖南	安农 S
测 64S	Indica	1996	湖南	23.1	高温不育型	湖南	安农 S
蜀光 612S	Indica	1996	四川	23	高温不育型	四川	农垦 58S
gd2S	Indica	1995	广东	23	高温不育型	广东	农垦 58S

交棉异优 3 号和异优 6 号,1996 年在品比和示范中比对照常规棉增产 30% 以上,最高亩产皮棉 206kg,创湖南省单产最高纪录。

两系法杂种优势利用已经显示出广阔的应用前景。笔者深信两系法在未来的杂种优势利用中将占据重要地位。我们对两系法杂交水稻提出了一个超高产育种目标,并争取在下世纪初实现,即每公

顷日产量达到 100kg 稻谷,短生育期品种 100 天左右,产量达到 10 000kg/ha;中熟组合 120 天左右,产量达到 12 000kg/ha;150 天的迟熟组合,产量达到 15 000kg/ha。我们相信各学科相互交流,将有利于促进农作物两系法杂种优势利用的进一步发展,为下一个世纪的作物增产增值作出越来越大的贡献。
(责任编辑 刘先曙)

(上接第 25 页)

“八五”期间,自然科学基金资助的“中华各民族基因组中若干位点基因结构的研究”重大项目,启动了中国人的基因组计划,经过近 4 年的努力,该重大项目达到或超过了预期目标。它之所以能在总体上获得理想的进展,除了在策略上突出我国资源优势,直接选择分离重要致病基因作突破口以外,在很大程度上得益于国际合作与交流。通过合作与交流,可以不断带来该领域中最新的进展信息,汲取新的学术思想,引进新的技术,及时调整研究方向和研究内容,这些对重大项目目标的实现和研究的深入发挥了极其重要的作用。

鉴于我国遗传资源丰富,而经济实力和研究力量的规模和水平相对较弱,加强国际合作,引进国外的新技术,吸收外资的投入,对加快研究工作的步伐和深度是非常必要的!

我们对人类遗传资源立法、实行产权保护是合

理的,但保护不同于保守更不是封闭,而是在平等互利、成果共享的原则基础上积极开展有益于合作双方或多方共同利益的研究,在奉献的同时分享研究成果。

主要参考文献

[1]Rosales C,O'Brien V, Kornberg L, et al. Biochim —Biophys—Acta, 1995, 1242:77—98
[2]Meredith J E, Fazeli B, Schwartz M A. Mol Biol Cell, 1993, 4:953—961
[3]Streuli C H, Bailey N, Bissell M J. J Cell Biol, 1991,115:1383—1395
[4]Juliano R L,Varner J. A. Curr Opin CellBiol, 1993, 5:812—818
[5]Cohen J. Science, 1997,275:767—772
[6]Holden C. Science, 1996,273:315
[7]Craig, C. Bioworld today, Oct. 26, 1995

(责任编辑 蔡德诚)