

我国应参与人类基因组计划

We Should Take Part In the Human Genome Project

王钦南

(国家自然科学基金委员会生命科学部,教授

北京 100083)

人类基因组计划(Human Genome Project, HGP)象旋风席卷全世界,影响极大,倍受科技界和产业界关注。这是美国继曼哈顿原子弹研制和阿波罗登月之后又一巨大工程。其目的是绘制人类自我认识的大蓝图。这一创举得到了政治家和企业的理解和支持,也获得了足够的经费,且进展顺利,并已取得了鼓舞人心的成就。

基因组和人类基因组计划

生物体由细胞组成,组成生物体的每个细胞具有相同数目的染色体即基因组。基因组中贮存着生命活动的全部信息,是生命发生、分化、发育、遗传和进化的物质基础,是生命之源。

人的每个体细胞均含 46 条染色体,分为两套,一套来自母亲,一套来自父亲。除一对决定性别的染色体称性染色体(女性为 XX,男性为 XY)外,其余 22 对染色体两两相同,称之为常染色体。因此,人的基因组应含有 24 条染色体,每条染色体均由 DNA 大分子组成。DNA 分子又由核苷酸组成。各染色体所包括的核苷酸数量不等,最多的为 2.5 亿对核苷酸,最少的为 0.5 亿对核苷酸,总共约 30 亿对核苷酸。其中贮存着使人从受精卵开始,发育分化成一个完整有机体的全部信息,估计约有上万个基因决定着人的各种性状,诸如身高、肤色、发色、疾病,甚至智商等。人类基因组计划的目的就是要利用现代的先进技术解析其中的信息密码,绘制出人类自我认识的精细蓝图。

人类基因组计划由美国著名分子生物学家、诺贝尔奖获得者雷诺特·杜伯柯(Renato Dulbecco)于 1986 年提出,最初的目的是寻找有关癌症的依据,之后才扩大为全部破译 DNA 核苷酸顺序,定出上万个基因在染色体上的位置,建成人类自身的遗传信息库。这无疑是一项跨世纪的宏伟计划,因为其研究成果将成为 21 世纪生命科学的资源库,可大大促进生命科学的发展。从医学角度看,5 千多种

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。与之相关的学科也将得到加速发展。

国际人类基因组计划的形成过程

人类基因组计划刚提出时不乏反对意见。经过两年的论证,首先在美国基本上取得了共识,认为这是一项具远见卓识的基础研究,通过它能确保美国未来在生物、医学等领域继续领先的地位。1987 年,美国国会正式通过了这项计划,并于 1988~1990 年间拨款 1.62 亿美元用于计划的启动。从 1991 年第一个五年计划开始,平均每年拨款 2 亿美元,预计用三个五年计划或稍多点时间总投资 30 亿美元完成此计划。英、法、意、荷兰和丹麦等欧洲国家也不甘居人后,拟出巨资开展多国、多中心联合研究。据不完全统计,至 1992 年底,上述国家在这方面的投资总额已超过 3 亿美元。日本政府也将人类基因组计划研究纳入国家的“人体前沿科学计划”,1991~1992 财政年度已拨款 0.33 亿美元。此外,前苏联、印度和巴西等国政府也组织了力量,伺机挤入人类基因组计划的研究行列。

鉴于人类基因组研究是全球性的课题,需要国际间的广泛合作,于是在 1988 年成立了国际性的人类基因组组织(Human Genome Organization, HUGO),美国约翰·霍普金斯医学院维克多·马克希柯(Victor McKusick)教授为首任主席,现任主席是英国癌症研究基金会的瓦特·鲍姆(Walter Bodmer)爵士。该组织在国际范围内起协调和联系作用,并组织各种有关学术活动。据了解,美国虽提倡国际合作,但仅资助在美国无法独立进行的研究项目。法国则对国际合作持积极态度。

目前,国际人类基因组组织正会同联合国教科文组织(UNESCO)协调并组织第三世界国家加入该

计划。1992年5月,来自十几个发展中国家的科学家在巴西举行了第一次人类基因组南北会议,我国科学家也应邀参加。下一次会议计划1993年在泰国举行,1994年召开的第三次会议很有可能在我国举行。南北会议的目的是发动和联合第三世界国家的研究力量,充分利用不同民族及各种遗传隔离群体的遗传多样性(Genetic Diversity),全面开展人类基因组计划。通过合作研究,可以缩小发展中国家与发达国家间的差距,促进科学的繁荣和发展,使从这一计划中所带来的辉煌成果能为全人类所共享。同时这也是发展中国家参与全球性国际大协作的一次良机。

人类基因组计划的研究目标和进展

人类基因组计划的主要目标是:

1. 绘制人类基因组遗传连锁图谱;
2. 绘制人类基因组的物理图谱;
3. 确定人全部的DNA序列。

遗传连锁图谱是指利用基因的连锁和交换,通过传统的细胞遗传学方法和现代的某些技术,将有限的基因确立在染色体上的大概位置而绘成的图谱。图谱单位(图距)以分摩(CM)表示,规定基因的交换率1%为1分摩,大约相当于1 Mbp(兆碱基对)。人的基因组全长约33 000分摩。所谓物理图谱是指在DNA序列中的相应位置上有可辨认的标志,或称界标。随着研究层次的深入,物理图谱越来越精细,从亚显微结构水平的染色体区带标志已到了分子水平的碱基对数量标志。然后将遗传连锁图谱和物理图谱统一起来,最终达到准确解析人类基因组遗传信息密码的目的。

在计划实施过程中,有关的新技术和方法将得以发展和改善,如基因文库的构建、脉冲电场凝胶电泳、大尺度的基因克隆、染色体的微切割,以及用于进行DNA序列分析等用途的机器人操作系统等。

现在,科学家们已将模式生物——酿酒酵母的第3号染色体的DNA全序列测序完毕,绘制成了人的Y染色体和21号染色体长臂的高密度物理图谱。结果表明,在Y染色体上存在着与性别分化和生育有关的基因,而在21号染色体长臂上,有被确认处于第四位死因的与老年性痴呆症相关的基因。美、法两国科学家联合已绘制出了除Y染色体外其余23条染色体的遗传连锁图谱,完成了某些重要的致病基因的结构分析和基因克隆,如与老年痴呆症相关的基因,与结肠癌、胃癌和腺癌相关的家族性息肉瘤基因等。

现在,基因诊断正向规范化、简单化和商品化方向发展。用于基因治疗的骨髓细胞和肌肉细胞的

基因载体日臻成熟,且已被社会接受并得到法律的认可。1992年美国对基因治疗遗传病的民意调查结果表明,89%的人表示赞同。政府也批准了对20多种疑难病症进行基因治疗和临床试验,如由T细胞或B细胞缺乏免疫功能引起的重症复合免疫缺陷病、代谢遗传缺陷所引起的苯丙酮酸尿症、半乳糖血症、尿素循环中的酶缺陷症、血红蛋白病中的镰刀形红细胞贫血和地中海贫血、血浆蛋白病中的血友病、由钠钾三磷酸腺苷酶基因缺陷引起的高血压症、抗胰蛋白酶基因缺失引起的肺气肿和帕金森氏综合症等。我国在血友病B的基因治疗方面也已取得重大突破。

人类基因组计划实施的意义及其应用前景已为很多人所认识,人们投资兴趣大增。据统计,1990~1991年两年间,美国在股市上集得有关资金达57亿美元。有报道说,美国已先后注册了六个基因治疗公司,且某些重要的遗传性疾病的基因已申请专利,如纤维性囊肿症致病基因、杜氏肌肉营养不良症(DMD)致病基因、亨廷顿舞蹈症(HD)致病基因等,预计今后将会有更多的致病基因获得专利。所有这些,都应引起我们的注意和思考。所以,我们应早日把人类基因组计划提到议事日程上来。

1992年10月在法国举行的人类基因组国际年会上的报告表明,原定的阶段性目标进展顺利,均提前和超额完成,这极大地鼓舞和增强了科学家们如期完成人类基因组计划的信心。

我国人类基因组计划开始启动

人类基因组的研究在世界范围内已全面展开,所取得的成就也越来越使人们认识到这项计划的伟大意义。面对这种挑战,我们理该有所行动。

我国人口占世界人口的22%以上,有56个民族和众多的遗传隔离群。人类基因组计划中若没有中华民族的数据,显然是一个巨大的缺陷。1991年底,世界著名的人类遗传学家联名在《Genomes》杂志上撰文呼吁,要求对人类的遗传多样性立即进行世界范围内的调查和保护,否则人类基因组计划将永远失去这次机会。生物的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,人类自身的遗传多样性更应受到重视!这也是人类基因组计划中的一项重要研究内容。研究的结果将帮助我们认识人类进化,种族衍变,以及生、老、病、死等生命活动的本质。所以我国科学家应不失时机地参与这次国际大协作,占据相应的地位,分享世界性的成果,以提高我国的生命科学研究水平,造福于人民。印度、巴西等第三世界国家就是基于这样的认识和目的而积极争取参与这次国际大协作的。欧美等发达国家的学者深知中国科学家勤劳、智慧、研究能力和

学术水平与他们相比毫不逊色,对中国学者参与这项计划一直寄予厚望。

我国已拥有数家国家重点实验室,它们均可承担相应的工作,如复旦大学基因工程和分子遗传学实验室、中国科学院分子生物学实验室、上海癌基因和相关基因实验室、中国医学科学院肿瘤分子生物学实验室、实验血液学实验室、医学分子生物学实验室、中国预防医学科学院分子病毒学实验室、湖南医科大学医学遗传学实验室等。国家自然科学基金委员会、国家科委和卫生部相继资助了有关项目。“八·五”期间,国家科委投资2300万元开展水稻基因组研究,这为我国开展人类基因组计划研究打下了一定的基础。此外,我国在血友病B的基因治疗、食管癌发病机制和防治等方面作出了很有特色的成果,得到了国际同行的广泛赞誉。法国巴黎人类多态性研究中心(CEPH)主任丹尼尔·科恩(Daniel Cohen)教授今年初访华时对中国学者在低投资条件下做出这么大的成绩感到惊讶。所有这些为以后开展国际合作奠定了基础。我国在技术贮备方面也取得可喜进展,如人染色体高分辨带型分析、显微切割和PCR扩增等,已初步形成了结构合理的研究队伍,其中有长期从事分子生物学、细胞生物学和人类遗传学研究的骨干科学家,有造诣深厚的学术权威,有学成回国的年富力强的中青年学者,也有技术精湛操作娴熟的技术人员。

“中国不同民族基因组中若干位点基因结构的比较研究”已列入国家自然科学基金委员会“八·五”期间第二批重大项目,形成了“中国人的基因组计划”。今春,上海和北京的科学家从法国引进了一套人工酵母染色体文库,将为我国人的基因组DNA大片断分析和开展国际性合作开创新的局面。

我国的人基因组研究的目标和内容

根据我国的特点,我们制定了有效的目标,即

(上接第30页)

体积、功耗等众多方面更具有竞争力。正因为如此,光子集成受到格外重视,成为当前光子学的重要发展方向。

综上所述不难看出,利用光子技术形成的诸多器件或系统在响应速度、传输容量、存储密度,以及在微型化、集成化程度方面,或者说在信息科学领域所关注的几个重要指标上都显示出明显的优势。因此可以说,光子工程与光子产业的潜力是巨大的,前景是诱人的。科学家们曾经指出,下个世纪的三大产业将是生物工程、材料科学与光电子,就是说,已成为时代标志的光子学产业也将是其中的最重要的部分。

有条件地收集、保存不同民族的基因组,研究民族间基因组的结构及其差异,并分析差异的遗传学意义,查明我国若干重要疾病致病基因和易感基因的分布特征,为以后进行基因诊断和治疗提供理论依据。

研究内容包括:

1. 基因组收集和保存,收集并保存我国西南、东北若干民族或隔离群(包括具有特异标志的民族大家系)的基因组,如单基因遗传病、多基因遗传病和染色体畸变个体的细胞培养和建株,为人类基因组计划提供充分而有特色的DNA样本。

2. 建立和改进用于基因组研究的新技术,如定点突变分析,大尺度DNA片段的分子克隆,特有基因文库构建等。构建1~2个中国人基因组YAC库、粘粒(Cosmid)和P₁噬菌体等克隆载体。此项研究可通过技术培训,统一标准与国际同类研究接轨。

3. 中国民族致病基因、易感性基因与正常人生长、发育和衰老相关基因位点的比较。对特定区带测序,形成2~3区带图谱。测序中心负责制图、测序、汇集、储存以及分发中国人基因组数据信息。这样的研究成果必将在国际人类基因组计划中占有一席之地。

我国人基因组研究计划的实施,可望弄清我国若干民族在若干基因位点的差异以及致病基因和易感基因在不同民族中出现的频率,为基因诊断和基因治疗奠定基础,也为我国民族学研究提供生物学依据,以促进和提高我国人类遗传学、神经生物学、医学和生物技术的总体研究水平,稳定生命科学基础研究,培养一批跨世纪的生命科学研究人才,分享国际人类基因组计划的研究成果。

(责任编辑 刘先曙)

需要反复提及的是,光子与电子是一对具有高度互补性的自然伙伴,电子能态的改变导致光子的发射,而光子被物质吸收时又引起电子能态的变化,等等。光子学与电子学的关系也是如此,实际上它们总是相互依赖、相互补充、相互渗透、相互结合和相互促进的。正是这种依赖、补充、渗透、结合和促进才不断地为社会与文明创造出一个个硕果。上面曾多次提到的“我们将迎来一个光子时代”,这决非意味着电子学将过时。电子学与光子学,连同它们结合的产物——光电子学永远是为社会创造财富和文明的亲密伙伴。

(责任编辑 刘先曙)