

造福人类的基因工程

THE MANIPULATION OF GENES FOR THE BENEFIT OF MAN

保罗·S·赛弗德

由各种微生物引起的疾病和瘟疫曾在人类历史上造成很大的祸害。但微生物在人类历史上也扮演着其它正面角色。许多世纪以来，人类所享用的若干食品和酒类都要依靠微生物的生长和繁殖。四十年代中期，人类开始发现，许多微生物的活动可用于工业制造过程中的若干重要化学反应。此外，最重要的用途是利用微生物生产许多通用的抗菌素。一般而言，微生物学家利用的是自然生存的微生物，但有时也选用变种的细菌或真菌株系以促进所希望利用的微生物活动。

自从1973年以微生物研究为基础的脱氧核糖核酸(DNA)重组技术问世以来，微生物的使用有了新的发展。被称为“遗传学工程师”的生物学家加入了工业行列。他们的目标是要用改造微生物的遗传物质的办法操纵生物化学反应，生产某些迄今不可能生产或难以大量生产的物质。在各大大学及工业部门的实验室中，科学家们正在改造各种细菌和酵母菌来制造胰岛素、干扰素、人类生长素等各种生物分子。这些应用是35年来对遗传及生物信息传递的分子基础进行大量研究的结果。利用同样技术，科学家们希望能造出光合作用率极高的、或者能够破坏某些污染环境的石油化合物的微生物。他们还希望改造出一些能够固定空气中氮的植物，或改造一些植物和微生物，使之成为人类可食用蛋白质的来源。遗传工程技术还被用来增产抗生素、维生素、酶和一些药品，这些药品以往都是通过微生物作用制造的。通过DNA重组方法，可大大增加原有各种微生物的可利用性。科学家们现在已不必等待自然的恩赐，也不必依赖偶然找到一种稀有的生命体，他们靠自己就可改造生命体，获得所寻求的生命活动。

利用DNA重组方法去造福人类的远景是没有止境的。正象我们能控制和操纵微生物、植物和实验动物

的基因一样，我们无疑也会有能力去操纵人本身的基因，从而直接影响人本身的各种遗传能力。不久的将来，对于如何应用这些有效的新技术去矫正人的某些遗传缺陷——例如采用“更换基因治疗法”——会受到很大重视。原则上，糖尿病、镰刀形红细胞贫血症(sickle cell anemia)、 β -地中海贫血症(β -thalassemia)、苯酮尿症(phenylketonuria)，以及其它不断地被发现的、因缺少某一重要基因产物而造成的人类疾病，都可以用这种技术去矫正。治这些病的老办法是补充那种缺少的化合物(例如糖尿病用胰岛素治疗)，这些老办法可用更换病患者的遗传信息来取代，一劳永逸地治愈各种遗传缺陷。不过，应用DNA重组技术去操纵人的基因，需要进一步加强基础研究并发展这些有潜力的方法，还须了解有关调节遗传信息的所有分子水平的细节。

遗传信息贮存于细胞内的DNA分子上。DNA是构成染色体的基本分子。细菌细胞里只有一个染色体，遗传信息贮存在单条的DNA长分子中。高级的植物、动物和人的细胞含有许多染色体，DNA分子的数量比简单的细菌多许多倍。无论一个细胞中含有多少DNA，所有DNA都由腺嘌呤(A)、鸟嘌呤(G)、胸腺嘧啶(T)及胞嘧啶(C)组成。这四种碱基化合物沿DNA链的排列次序即构成一种化学密码，而这种密码就成为该细胞各种活动的指令。编码的方式是使用A、T、G、C四种核苷酸，每三个组成一组，每组特异对应一种氨基酸。细胞内进行各种功能的大分子是蛋白质。蛋白质是由廿种不同的氨基酸作单线排列组合而成的。DNA的密码提供了细胞合成蛋白质时所需要的氨基酸排列信息。所谓基因，就是载有合成一个蛋白质所需密码信息的DNA分子的片断。遗传工程的技术主要也就是DNA重组的技术：分离基因

(DNA片断), 将它们从一种细胞转移到另一种细胞, 复制新的DNA, 指令细胞合成我们期望获得的蛋白质。要注意的是, 到目前为止, 并不是所有基因都可分离出来, 也不是所有已分离的基因都能在它原居细胞以外的细胞中成功地合成蛋白质, 但现代化遗传学工程师正朝这些目标努力。

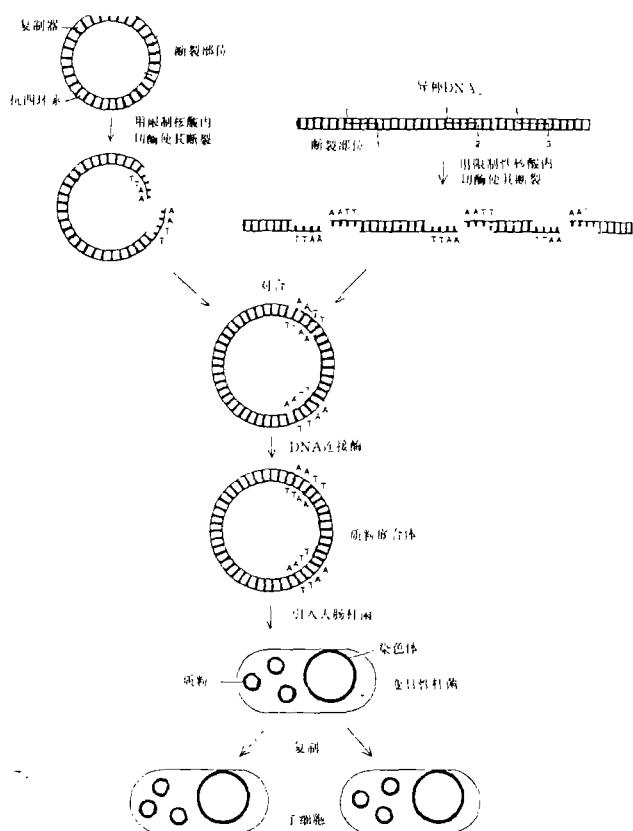
在DNA重组技术的工业应用方面, 一个直接的目标是改造一种微生物, 使它能够合成一种人类的基因产物, 例如胰岛素。使用微生物的好处是它们具有高速繁殖的特性, 可能产生大量的胰岛素, 大大有利于普及使用这类贵重的药物。目前使用的微生物, 大都是一种普通的肠内细菌——大肠杆菌 (*Escherichia coli*)。这种微生物之所以有用, 是因为对于它的遗传学和分子生物学特性, 在过去数十年已进行过大量的基础研究。为了使大肠杆菌具有合成人类蛋白质如胰岛素的能力, 必须从人类细胞分离出天然合成胰岛素的DNA (或者在实验室中合成它) 并将其移入细菌细胞。当细菌细胞分裂繁殖时, 会复制加入的DNA。由于细菌有高速繁殖的特性, 可以产生大量的胰岛素DNA。这一过程被称为基因克隆繁殖 (genecloning)。

过去十年中的几项关键性发现使人类基因可能实现。首先是发现了某些细菌含有一些小的遗传单位, 它们并不是染色体的一部分, 被称为质粒。在大肠杆菌中, 这些质粒引导细胞内多种活动, 包括该种细菌抵抗抗生素的能力。这种质粒可以被分离出来, 在试管中使它与其它DNA组合, 而且可再引入其它细菌细胞中, 为该新寄主细胞所摄取并复制合成蛋白质。要使质粒与其它分离的人类DNA在试管中组合成功靠的是另一项重要发现, 就是发现了一些限制性核酸内切酶 (restriction endonucleases), 这些酶可以在DNA的一些特定部位进行切割, 产生一些小的DNA片断。因此有可能把含有成千基因 (长链DNA) 的染色体断裂成一些只含一个或少数几个基因 (对应一个或数个蛋白质的DNA片断) 的染色体。如果应用限制性核酸内切酶来断裂人类染色体, 这种较小的片断就能插入细菌的质粒。该质粒现在已成为人类遗传信息的媒介者。可以把此质粒再引入细菌细胞。在细菌细胞中, 此质粒被复制, 复制成的基因包括引进的人类基因, 可能具有蛋白质合成的功能。

并非所有插入细菌质粒的人类基因都能够释放它的遗传信息, 进行蛋白质合成。这里有一个很基本的问题并且这是全世界的有关实验室集中研究的一个问题。它涉及某些开关机制 (switching mechanism), 接通后细胞的译码器就能辨认新基因的边界并精确地表达该基因的信息, 合成蛋白质。虽然有这些困难, 相信这些开关机制不久将被详细了解, 使插入质粒运载体的所有基因都能够具有这种功能。

DNA重组法和遗传工程有可能提供为人类服务的新生命类型。许多方法已经应用于商业生产, 如胰岛素、干扰素及某些病毒疫苗等。正在来临的分子时

代的许多成就将有赖于继续大力探索在每种类型细胞中遗传物质的功能特性。



附图将异种DNA与质粒并接, 并随质粒引入大肠杆菌中。用限制性核酸内切酶断开质粒的一个部位。此部位不妨碍质粒中与复制或抗四环素有关的基因 (左上)。该酶能识别的核苷酸序列也存在于其它DNA中, 所以该酶也能断裂一个异种DNA, 大约是在随机基础上每4,000到16,000个核苷酸对中断裂一个。异种DNA同质粒DNA的并接是靠互补碱基对 (A与T, G与C) 之间的氢键, 新的复合分子的愈合则是靠DNA连接酶。此DNA嵌合体含有完全的质粒和异种DNA的断片, 借转化而被引入大肠杆菌。靠质粒的复制功能, 该异种DNA得到复制。

(上接第50页)

后 记

曾听一位朋友感慨地说: “西方国家发展尖端科技真是不遗余力。就说SLAC吧, 加速器、计算机、图书馆、复印机, 设备是多么齐全, 难怪人家国力这样强大了”。富国强兵的道理当然大大地超出了我所知的范围, 但听了这位朋友的高论, 感到这或许是不够全面的说法。很希望读者在读完本文之后, 不要得到类似的印象。尖端科技固然重要, 其与国家富强与否的关系到底有限, 若只注意到了尖端科技的“现象”, 而忽略了或许还有其它方面“本质”的存在, 则即便培养出一些尖端科技来, 也只是供以观赏的暖房中的花朵, 得不偿失。