

* 科技与社会 *

遗传学——为民造福^{*}

赵寿元^{**} 谈家桢

(复旦大学 上海 200433)

摘要 文章从遗传学的角度阐述了以基因为基础的农业、医药、环境保护三个方面的研究与发展。

关键词 遗传学, 基因

今年 8 月在北京召开的国际遗传学大会的主题是“遗传学——为民造福”,就是要通过学术交流和国际合作,使遗传学研究成果服务于提高全人类的生活质量这一崇高目标。为实现这一目标,从遗传学的角度需开展以下三个方面的研究。

1 以基因为基础的农业

“民以食为天”,粮食是人类生存的基础。从全球来看,粮食生产依然是个严重问题。平均每人每天至少需 2 200 卡热量才能维持生命,全世界现在还有 10% 的人口生活在这一水平线之下。而且随着人口的不断增长,可利用的土地日益减少,于是有人提出了“人类最终能不能养活自己”的问题。回答应该是肯定的。人类必能延续下去,而且要在高质量的生活条件下延续下去。在实现这一目标过程中,需要各领域的科学家通力合作。在这方面,遗传学家大有作为。

培育新的品种是提高粮食和经济作物产量和品质的核心问题。遗传改良 (Genetic improvement) 是使粮食生产与人口保持同步增长的最有效途径。遗传学的作用是发展以基因为基础的农业育种系统。

1.1 建立种质资源库

显花植物起源于 1.5 亿年前,部分野生植物在人工选择的强大压力下变成了栽培作物,同时也使野生植物的遗传多样性发生了改变,使群体的遗传基础逐渐变窄。前苏联遗传学家瓦维洛夫第一个注意到与谷物的相近植物可作为改善谷物产量和品质的基因来源。因此需广泛收集种子,包括具有多种优良性状的栽培品种、古老的野生品种以及突变品种的种子。目前全世

* 谈家桢院士在第 18 届国际遗传学大会上发言的简缩稿,已经作者审阅

** 复旦大学教授

收稿日期:1998 年 8 月 10 日

界已有 700 多个栽培种子收藏库,保存着 2 500 万份登录品种,其中很多是非栽培的野生作物种子。建立种质资源库的目的在于可从中寻找和筛选出与提高产量、优化品质相关的基因。如中国的杂交水稻是国际产量最高的品种之一,但在低产的野生水稻中又发现了两个数量性状基因座(QTL),每个基因座可望使杂交水稻的产量再提高 17%左右。

1.2 发掘被禁锢的遗传增产潜力

目前,巨大的遗传增产潜力还被禁锢在种质资源库中,与高产、优质、抗逆等性状相关的基因还未被识别、分离和利用。传统的杂交选育新品种,耗时费力,收效很慢。因此有必要大力开展对重要经济作物和家畜禽类的基因组研究。如研究水稻、小麦、玉米、棉花、猪、牛等基因组的作图、测序和新基因克隆。大力提倡在平等互利的基础上开展国际间的协作,利用在人类基因组研究过程中发展创立的各种新技术,加快克隆基因的进度,使这些基因尽早地从种质资源库的禁锢中解放出来,为农业增产服务。同时,建立共同的数据库,使全世界的科学家都能分享研究成果,共同为人类的高质量生存延续作出努力。

1.3 发展和完善新的育种系统

以基因和基因组为基础的育种系统正在迅速地发展,已显现出比传统育种技术更大的优越性。以生物个体为生物反应器,有效地表达外源基因的转基因技术,在作物和家畜的育种中都已收到成效。如转基因的番茄、烟草和棉花以及羊和牛等,不仅对农业增产有显著效果,而且为药物生产开拓了一条崭新的发展道路。体细胞核移植入去核卵母细胞后的胚胎发育,既是重大的基础理论研究,又是全新的育种途径。其它如植物单细胞育种、人工种子和家畜的胚胎分割等都已行之有效的育种方法。尽管如此,以基因和基因组为基础的育种系统还处于初创阶段,在技术上还存在许多不足,如操作复杂、成功率低、外来性状不能稳定遗传等,都有待进一步完善。

2 以基因为基础的医药业

早在遗传学奠定在科学基础之上的时日起,人们就已开始认识到疾病和遗传之间存在着某种关系。1903 年法拉贝尔(Farabel)报道了短指(趾)畸形家系,1909 年加罗德(Garrod)在《先天性代谢差错》一书中总结了自 1899 年以来对尿黑酸尿症所作的研究,指出某些疾病与支配某一代谢途径的酶活性有关,并发现有些患者是近亲婚配的子女。以后随着细胞遗传学和分子遗传学的发展,特别是近年来开展的人类基因组作图、测序和识别基因等方面取得的成果,医学界已越来越认识到,不论是器质性疾病还是功能性疾病,都有必要在基因水平上去探究其病因,以此为基础设计新的治疗方案,发展新的药物。除此之外,人类正常的衰老和死亡,也是受到基因的调节和控制,也是以基因为基础的一种表型。因此,不论是防治疾病还是延缓衰老都可以从基因这个层次上来研究解决问题。

2.1 单基因病与多基因病

随着传染性疾病如天花、鼠疫、霍乱等在全球范围内得到控制,基因突变引起的疾病越来越

越引起人们的重视。它基本上可分两类,一类是单基因疾病,即单个基因的突变是疾病发生的必要和充分条件。另一类是多基因疾病,即有多个基因参与疾病的发生。多基因疾病的病因又可分为两种类型。其一,一种多基因疾病可以还原为许多种同样表型的单基因疾病。也就是说,一种多基因疾病是由许多个不同的单基因引起同种症状的总称,如苯丙酮尿症、脆性染色体智能低下(FMR-1,FMR-2)等单基因的突变都会造成智力低下的症状,因此,智力低下症这种多基因疾病可以分别从单基因突变来研究其病因。其二,是多个基因中的任何一个基因对于疾病的发生既不是必要条件,也不是充分条件。这也就是数量性状基因座(QTL)的概念。QTL的遗传效应所涉及的是可能存在的倾向性(Probabilistic propensities)而不是预先确定的编程(Predetermined programming)。这些多基因的效应可以是叠加,也可以是互换地作用于一种疾病的发生;而且每个基因的效应大小不一。目前和今后一段时间内,研究诸如哮喘、高血压、糖尿病、心血管疾病等多基因疾病的基因病因,将是医学遗传学的热点,也是人类基因组特别是基因组功能研究的一个重要方面。

多基因疾病的研究还将涉及人的行为异常的遗传基础。如精神分裂症患者亲属中的发病危险率为13%,对照群体只有1%。领养子女的研究结果也证实这一结论。以前认为是由环境影响造成的自我中心主义孤独症(Autism),现在也被认为是一种可遗传的精神性疾病。至于语言障碍、惊恐症、阅读不能症、记忆能力等都在一定程度上受基因的影响和控制。即使是人类的非先天性的正常行为,如自尊、对社会的态度等也都有证据表明是受到遗传的影响。这意味着,遗传学研究终将会深入到以神经系统为基础的人的意识活动领域中,从而全面地揭示和认识一个人的生理和心理、本能和有意识行为、简单模仿和创造性思维等的遗传本质。

2.2 基因与癌

从遗传学角度可将人体癌症划分成两类,一类是遗传的癌综合征,即由生殖细胞中已突变的癌基因所引起的,目前已被鉴定出20多种,但这只占癌症患者的1%。另一类是体细胞突变的癌症,即在体细胞中的基因受到多种因素的作用后发生突变引起的。从理论说,这种癌症是不遗传的。癌症的发生是两次基因突变的结果。因此,如果一个人从双亲处遗传了一个或二个与癌症发生有关的突变基因,则他将比没有遗传到突变基因的个体容易患癌症,因为他的体细胞转化为癌细胞所需的基因突变次数将少于其他人。从这个意义上说,即使是散发性的体细胞突变引起的癌症,也有遗传的倾向,这种患癌的素质(Predisposition)或易感性(Susceptibility)是遗传的。人们因生活习惯、饮食结构、环境条件和遗传背景等的差异,对不同的癌症表现出不同的易感性,形成不同癌症的高发区。近30年,科学家在癌症的研究方面投入了大量精力,遗传学家在这个领域中发挥了举足轻重的作用。在已有的工作基础上,注意研究遗传性癌综合征中有关突变基因的功能,研究受累基因在细胞内信号传导途径中的作用,更多地识别出癌症发生中的受累基因及其功能,必将大大加速对癌症受累易感性的机制的认识,有利于预防、检出和治疗癌症。

2.3 基因与寿命

生物体的衰老和寿命是受许多因素决定的。一般认为,生物体的代谢能力,抗逆境能力起重要作用,但是,近年来对一些模式生物如线虫、果蝇、酵母所作的研究,发现基因控制着衰老

过程。在果蝇群体中,系统地选择晚生育(late reproduction)的个体,成功地获得了寿命长的品系。这些果蝇的代谢能力明显提高;此外,有的体内抗氧化物酶(antioxidant enzymes)的活力提高,有的则表现为对饥饿、干燥、酒精蒸汽和高温的耐受能力均高于对照组。这些抗逆境的能力分属于不同的代谢途径。因此,衰老有多种机制,延长寿命的途径绝不止一种。研究果蝇的结果表明,衰老和寿命是多基因控制的。线虫(*C. elegans*)是在完成发育后主要在生殖以后开始出现衰老的。现已成功地揭示出与线虫的衰老和寿命有关的基因与基因间相互作用的途径,至少有6个基因参与作用。一些基因突变后可延长寿命6倍。这表明生物体存在与寿命长短相关的单个基因。

人类有一种早衰综合征(Werner's syndrome),这是一种罕见的常染色体隐性遗传病。患者在儿童期的情况都很正常,在青春期间生长延缓,以后很快就出现衰老。这种综合征可看作是衰老的一种模型,现在这种病的基因已经克隆,基因编码1432个氨基酸,同DNA螺旋酶(DNA helicases)有很高的相似性,由此推测DNA代谢发生缺陷可能是病人出现早衰的复杂过程中的一个因素。这个例子说明,人类单基因突变可能也是衰老的机制之一。事实上,细胞每分裂一次,染色体端粒DNA就缩短一些,这与细胞的寿命密切相关;线粒体基因组随衰老进程而发生缺失,导致很容易受到氧化作用的损伤;载脂蛋白E异构体等位基因apoE4及其调控区中的单个核苷酸置换,与易患冠心病和早老痴呆症有关,由此可知等位基因与寿命较短有关;载脂蛋白E的另一种异构体等位基因apoE2有引起高甘油三脂血症的效应,可是这类基因在长寿者群体中的频率很高。

总之,衰老和寿命是由遗传和环境相互作用决定的。环境因子的作用是随机(stochastic)的,而对环境作用反应的能力则是遗传的。与衰老有关的基因或是参与细胞的生存和损伤修复,或是参与对老年性疾病的患病易感性。因此,可从单基因遗传和多基因遗传两种研究策略来探究衰老和寿命的遗传机制,揭示出相关的基因,做到尽可能地消除寿命的限制因子。

2.4 基因与治疗

疾病的诊断、治疗与基因之间的关系日益密切。由于基因突变或病原体感染的疾病,一般都能在基因水平上加以确诊,基因诊断将成为医院的常规诊断手段。疾病的治疗也将在很大程度上依赖于对相关基因的功能的认识。直接的体细胞基因治疗的首选对象仍将是恶性肿瘤和艾滋病,然后将逐步在别无他法治疗的致命的遗传性疾病中实施。以病毒为载体的转体内(ex vivo)治疗途径的长期安全性和有效性,在近期仍是一个令人瞩目和关注的问题。

基因治疗是力图以正常基因功能取代或补偿异常的或已丧失的功能。器官移植是用完整的器官来取代丧失机能的器官,这个看似与遗传学无关的医学界的研究热点,实质上也离不开以基因的功能为基础。同种异体移植的免疫排异反应与基因有关,异种器官移植更需在基因水平上修饰免疫原的性质,至于以克隆技术提供合适的移植器官,也许将是21世纪解决足够数量的供移植用器官的一个途径。

治疗疾病的最常用的方法是使用药物。药物生产将逐渐从化学药物转向生物药物,从直接杀伤外源病原体转向调整生物自身功能。这样,将能大大降低由于使用药物而引起的不良反应。这就是要发展以基因表达调控和细胞内信号传导途径为基础的生物技术制药工业。同时,近年来药理遗传学(Pharmacogenetics)研究表明,不同人群中某些基因座(locus)的等位基因

(allele)频率不同,导致同一种药物在不同人群中有不同的疗效。这提示人群中与药物代谢有关的某些基因的不同等位基因,对药物会产生不同反应。因此,今后即便是化学药物的设计,也需考虑到药物投放地区的人群的遗传背景。

3 以基因为基础的环境保护

维护全球生态平衡,保护人类生存环境免遭破坏,是包括遗传学家在内的所有科学家的共同责任。遗传学家将在环境保护、生物资源持续利用、生物多样性的保护中发挥积极作用。

随着全球工业和交通运输事业的迅速发展,环境污染已成为社会公害,并直接影响到人们的健康。在环保技术中,可采用基因诱变方法,选育出能分解污染物并使之变为能量来源的菌种;可通过生物技术来清除水体中的石油、有机物等污染物;利用特殊菌种的发酵将工农业生产和人类生活产生的各种废物转变成能源、可再次利用的原材料以及肥料;培育出富集金属的特殊菌种既可清除环境中汞、镉等重金属的污染,同时也可用于采矿,特别是开采贫矿。至于以基因突变为指标,检测环境中有害物质的危害程度,更是目前环境检测常用的灵敏而高效的方法。

在保护生物多样性包括保护有机体多样性、遗传多样性和生态系统多样性方面,遗传学家主要考虑挽救和保护濒危生物物种和保持种群内等位基因多态的频率。群体遗传学家、生态遗传学家、进化遗传学家乃至分子遗传学家都已联合致力于生态环境和生物多样性保护的研究。近年学术界讨论的用个体克隆技术,抢救一些即将灭绝的动物物种,未尝不是一种应急的有效措施。

从1900年重新发现孟德尔遗传法则以来,遗传学经历了将近一个世纪的发展,遗传学几乎与生命科学的各个学科都形成了交叉学科,生命科学各个学科所研究的生命现象最终都可在基因水平上来探究其底蕴。生命来自基因,基因是生命活动的基础。遗传学是生命科学的基础学科。与人类生存、健康、长寿有关的生物学措施和应用技术,必定是以基因理论为依据。可以说,在未来的世纪中,只有从基因出发,才能理解生命科学所研究的生命现象。