

猕猴白化病基因的研究

*

张亚平

(昆明动物研究所细胞与分子进化开放研究实验室 昆明 650223)

关键词 白化猕猴, 酪氨酸基因

常见的人白化病作为一种隐性遗传病, 目前还没有治愈的办法。虽然白化病没有象癌症一样的致死性危害, 但也给患者带来了生活上的不便和持续性的痛苦。由于对这类遗传病病理等方面的研究难以在人体上直接进行, 有关药物的开发也需要在恰当的实验动物身上进行临床前实验, 因此寻找白化病的动物模型, 尤其是灵长目动物模型, 对攻克人类白化病无疑具有重要的意义。同时, 一些珍稀的白化动物具有很高的观赏价值, 深受人们的欢迎, 研究这类动物的白化基因, 对其繁育工作也有指导作用。

自 80 年代起, 我所白寿昌先生等对猕猴白化现象进行了深入的研究, 经数年反复试验终于在 1998 年成功地繁育出一只白猴“珍珍”。繁殖研究结果表明, 猕猴白化病与人白化病一样属常染色体隐性遗传。在此工作的基础上, 我们课题组运用分子生物学方法确定了猕猴白化病基因, 并深入探讨了该疾病基因起源的时间。

我们以珍珍和来自河北省的康康两只不相关的白化猕猴个体作为研究对象。它们的毛发、皮肤、指甲为白色, 虹膜浅蓝色, 完全透明, 视网膜缺乏色素, 表型特征类似于 OCA1 型(眼皮肤型白化病 I 型)的白化人, 还有对光不敏感、持续性眼球震颤、斜视、畏光等症状。

我们采用候选基因分析法进行研究, 用 PCR(多聚酶链合反应)扩增了酪氨酸酶基因, 并得到了所有 5 个外显子的 DNA 序列数据。为了追踪家系遗传, 我们同时也对康康的亲本和子代个体进行了实验和分析, 结果表明康康的子代表型正常。令人兴奋的是, 在康康和珍珍 DNA 序列外显子 1 的 552 碱基位置处(蛋白序列第 184 密码子)都发现了胞嘧啶脱氧核苷酸(C)被线嘌呤脱氧核苷酸(A)所取代, 本应编码丝氨酸的密码子被替代为终止密码子。康康亲本和子代个体在此位点呈现杂合(C/A), 酪氨酸酶的合成在此位置被中断很有可能是猕猴白化的病源所在。为了进一步确认 552 位点的替代并不是猕猴群体中的多态现象, 我们对 30 个无关的正常猕猴个体进行序列测定, 发现所有个体中都没有 552 位点的突变。为了扩大样本检测量, 我们设计了两种引物, 这两种引物仅 3' 端一个碱基有差异, 分别为 C 和 A, 用来特异扩增正常的和突变的模板。用优化 PCR(聚合酶链式反应)的方法对 63 个几乎覆盖了全国各地的正常猕猴样本进行筛选, 同样没有突变等位基因被检测到。考虑到这一突变发生在酪氨酸蛋白重要的功能区域, 即与铜离子结合的部位, 人、猕猴和鼠序列比较显示此位置的氨基酸残基

* 昆明动物研究所副所长, 研究员

收稿日期: 2000 年 7 月 14 日

是完全保守的。以上情况说明, 这个 $C \rightarrow A$ 突变是导致猕猴白化的根源。从而我们确定了酪氨酸酶基因是猕猴白化病基因。

在研究中我们还发现了有趣的现象: 珍珍和康康来自不同的区域, 珍珍的父亲老歪在云南被发现, 康康则是在河北发现的。但是这两个无关个体除同时发生了上述 552 位点的突变外, 还同时发生了相同的错义突变 $930C \rightarrow G$ (鸟嘌呤脱氧核苷酸), 这难道仅仅是巧合吗? 552 无义突变在 93 个对照样品中没有出现, 所以此突变的频率可能低于 0.005。在自然群体中 $930C \rightarrow G$ 的突变频率约为 0.016。因此无义突变在两个不同的染色体上同时独立发生的频率将会低于 $0.016 \times 0.005 = 0.0008\%$, 其发生的可能性极小。因此更合理的解释是, 这两个个体中的 $552C \rightarrow A$ 突变是由同一个祖先白猴传下来的。根据该基因的进化速度和基因变异情况推算, 这个白猴祖先可能生活在 80 万年前。换言之, 猕猴白化病基因大概起源于 80 万年以前。

我们的研究查明了灵长目动物猕猴白化病基因的位置及其遗传规律, 揭示了该病的发病机理, 为人白化病的研究提供了有效的动物模型, 为攻克这种遗传病创造了有利条件, 也为这类白化动物的科学繁殖奠定了基础。国际权威刊物 *Mutation Research* (《突变研究》) 发表了这一成果。

———— * ————— * ————— * —————

* 简讯*

世界计算机大会在北京召开

本刊讯 第 16 届世界计算机大会于 8 月 21 日上午在北京国际会议中心隆重开幕, 国家主席江泽民出席大会并发表了讲话。

本届大会为期 5 天, 主题为“2000 年后的信息科学与技术”, 集中探讨了信息技术在新世纪的发展脉络及其对社会的深刻影响, 讨论的问题涉及芯片设计自动化、软件理论与应用、通信、信息与网络安全、智能信息处理、信号处理、现代教育中的信息与通信技术、企业管理中的信息技术等领域。大会设立了由国内外大学生参加的青年论坛和著名学者参加的先驱者论坛, 会议期间还举办了主题为“因特网技术和商务应用”的第 16 届世界计算机大会展览会。

世界计算机大会每两年一届, 是隶属于联合国教科文组织的国际信息处理联合会最重要的活动, 被誉为 IT 界的奥林匹克。这是世界计算机大会 30 年来首次在发展中国家召开。本次大会由国际信息处理联合会主办, 中国电子学会承办。来自世界各国的 2 000 余名信息技术专家和企业家参加了这次大会。

(晓岩)