

谈谈人类基因组研究计划

李宣海

(上海第二医科大学医学科研处, 上海 200025)

陈竺*

(卫生部人类基因组重点实验室, 上海 200025)

[摘要] 人类基因组研究计划对国际生物学和医学的发展已经并继续发挥着重要的作用。为了增强我国在这个研究领域的国际竞争能力, 促进研究成果的不断涌现, 国家自然科学基金委员会对人类基因组研究计划给予高度的关注, 并支持该研究在国内的实施。

[关键词] 人类, 基因组, 研究计划, 进展

80年代后期兴起的人类基因组研究计划(Human Genome Project, HGP)是当前国际生物学、医学领域内一项最引人注目的研究计划。其目的是要确定人类DNA的总体结构, 弄清大约10万个左右人类基因的结构、功能及其染色体定位, 从而在整体上认识人类遗传信息的组成、功能和调控方式。人类基因组研究计划的意义是不言而喻的, 它不仅可以使科学家发现所有人类基因病(包括各种单基因和多基因遗传性疾病和肿瘤)有关的基因, 从而对疾病的病因和病理研究、诊断、预防乃至治疗产生巨大的作用, 而且可以破译正常生命运动的全部密码, 从而推动整个生命科学领域基础和应用研究的发展。

1985年, 美国科学家首先提出了人类基因组计划。从1987年到本世纪末, 该计划将得到美国政府总共30亿美元的资助, 预计用15年时间完成这项可与载人登月的阿波罗计划和生产原子弹的曼哈顿计划相比的宏伟工程。英、法、意、荷、丹麦等国也不甘落后, 出巨资组织多国多中心联合研究。日本把人类基因组研究项目纳入国家“人体前沿科学计划”, 并以大规模专项巨款投入。此外, 前苏联、印度、巴西等国也积极组织力量争取加入国际合作。由于各国政府的大力支持, 使人类基因组研究计划已成为全球性的最重大国际合作研究计划。

人类基因组研究在全世界范围内展开已经是第八个年头了。研究任务主要有二: 一是染色体DNA的大片段克隆、排序和核苷酸顺序分析; 另一是全部基因的顺序识别及功能研究, 包括突变与疾病的研究。现在世界各主要实验室在人类基因组研究方面已取得很多令人振奋的成果: 在以YAC(酵母人工染色体)克隆为基础的物理图谱研究方面, 已完成了人第21号染色体长臂第18号染色体, 人X染色体YAC图谱已超过90%及Y染色体常染色质部分。大规模的DNA测序还处于设备和路线的建立与完善阶段。现在已在X和第21染色体经克隆

本文于1995年1月23日收到。

* 1994年度“国家杰出青年科学基金”获得者。

YAC-Cosmid-Prasmid 路线用自动测序仪以随机测序方式进行大规模测序试验。迄今,已测序人类基因组 DNA 总长度约 29 638 075 bp, 加上 cDNA 总数为 35 588 275 bp, 占基因组的 1.1%。美国 TIGR (The Institute of Genomic Research, Maryland, USA) 估计人类基因的总数约为 65 000 个。到目前为止,已在基因组定位的基因座位 (loci) 有 31 048 个;已定位的基因有 3 216 个;已克隆基因 3 103 个 (~3%);已测序 (包括部分测序) 基因 1 495 个 (~1.5%)。除此之外,在致病基因的分离方面,以定位克隆为代表的分子生物学新技术已分离得到了数十种重要人类遗传病的新基因。由于 cDNA 代表着基因的编码顺序,所以目前已有的一些实验室开始大规模 cDNA 测序。迄今, cDNA 已测序总数为 191 834 个 EST (Expressed Sequence Tag), 以平均长度为 300 bp, 总长度达 5 950 200 bp。预计在近二三年内可将完成全部人 cDNA 的测序。一旦完成它们在物理图谱上的定位,我们将得到一个人基因组的表达图谱 (Expression Map) 或外显子图谱 (Exon Map), 这将大大推进人类基因组关于基因识别与定位的研究。分析仪器的自动化对于研究的推进作用是很明显的,现在不仅有自动化顺序分析仪,而且有的实验室已经设计制造了菌落列陈点布自动机、DNA 指纹图分析自动联合机、顺序分析反应自动工作站、大型 PCR 仪、复式 DNA 合成仪等。信息学是近几年发展最快的一个学科,它也大大地推进了人类基因组的研究,现在主要的数据库有: GDB (Genome Data Base), EMBL (European Molecular Biology Laboratory), Data Library, NCBI (National Center For Biotechnology Information), Gene Bank 等,它们收集了世界上基因研究的成果,并向全世界研究者提供信息。

人类是一个高度复杂的遗传学群体,以认识人类自身为目标的人类基因组研究 (HGP),当然也包含了对人类不同种族遗传多样性的比较研究。我国人口约占世界的 22%,有 58 个民族,以及若干遗传隔离群。除汉族外,我国的少数民族大多分布在西南、西北、东北及华南等边缘地区。由于民族文化背景、生活习惯的差异,以及民族间较少或严禁通婚,形成了遗传学上相对隔离的人群。这些民族或隔离群的基因组是认识人类遗传多样性不可多得的材料。以建立永生细胞株的形式保存这些民族的基因组,进而研究我国包括汉族在内的不同民族间的基因组结构差异,并与世界上其他人种的基因组进行比较,不仅对于人类学和社会学 (阐明人类进化和我国各民族起源、迁徙、划分等) 的研究具有重大的意义,而且对生物学的研究 (基因进化、基因的结构和功能) 以及医学的研究 (重要致病基因和疾病易感基因的分离、鉴定、及其在基因诊断和治疗中的应用),均具有特殊的意义,由此所获得的资料将成为国际人类基因组研究的重要组成部分。1993 年 7 月,我国国家自然科学基金会决定将中国人类基因组计划“中国不同民族基因组中若干位点基因结构比较研究”列入国家自然科学基金重大项目 (共投资 300 万人民币),并利用我国多民族多人口的优势,与全球人类基因组计划挂钩,以带动我国生命科学的发展。

“中国不同民族基因组中若干位点基因结构比较研究”主要从事三个方面的研究:中国不同民族基因组的保存;建立和改进人类基因组研究中的新技术;对中国人基因组若干位点致病基因或疾病相关基因的研究。从我国的国情出发,整个研究规划分近、中、远期三个目标。就近期目标而言,首先是 (1) 保存若干具代表性少数民族的基因组以及挽救若干濒临灭亡的少数民族基因组,利用我国在民族基因组资源方面的独特优势,争取各个方面的协作和资助,从而在国际人类基因组研究计划中占据有利地位,为分享人类基因组的世界性研究成果创造

条件；(2) 在组织我国人基因组研究这一大目标下，启动国内人类生命科学界的大协作，建立与人基因组计划有关的各种基本技术，以促进我国人类遗传学、分子遗传学和分子生物学总体水平迅速提高；(3) 通过在基因组若干位点上的协作攻关，力求短时间内在1到数个重要疾病的致病基因分离及（或）基因治疗方面取得实质性的突破。近期目标的实现，将提高我国基因组研究在国内外的学术地位，从而为实现在我国建立HGP这一中期目标，并争取达到下世纪初使我国成为国际HGP中居于领导地位的国家之一的远期目标，奠定坚实的基础。

“中国不同民族基因组中若干位点基因结构比较研究”是由中国医科院基础研究所强伯勤研究员（中国科学院院士，53岁）和上海第二医科大学卫生部人类基因组研究重点实验室陈竺研究员（博士生导师，42岁）牵头承担。参与项目的主要成员有17位（涉及全国12个研究单位），除3位是60岁以上外，均由55岁以下的中青年科学家组成，其中有7名是小于45岁，已获博士、硕士学位的青年科学家。该重大项目，将国内各分散从事人类基因组研究的优势力量组合为一体，集各单位专业、人才、技术、条件等优势，形成全国集团作战的整体优势。因此，这不仅有利于我国在人类基因组研究和国际的接轨，而且也有利于我国建立一支在国际上真正具有竞争实力的生命科学基础研究队伍，为我国将在人类基因组研究领域达到国际先进水平奠定基础。

COMMENTS ON HUMAN GENOME PROJECT

Li Xuanhai

(Shanghai Second Medical University, Shanghai 200025)

Chen Zhu

(The key Laboratory of Human Genome, Ministry of Public Health, Shanghai 200025)

Abstract Human Genome Project has been playing an important role in developing Biology and Medicine in world. For increasing the ability of our international competitiveness and getting more achievements in this research field, Human Genome Project has been paid much attention to and is accordingly supported by NSFC.

Key words human, genome, project, advance