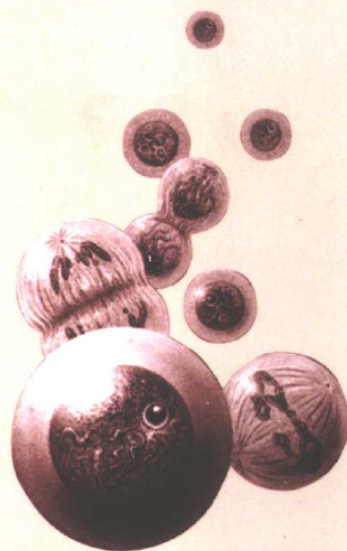


基因的革命

Revolution Of Gene

白玄 柳郁/编



中央文献出版社

基因的革命

白玄 柳郁 编

中央文献出版社

目 录

导 言 面对一个生物的世纪

20 世纪是物理学的世纪，21 世纪是生物学的世纪，对这个判断，人们很快就会有切身的感受，为了更好地面对这个生物世纪，就请从基因、从人类基因组计划开始吧……

第一章 寻找基因

人类最初是通过黄色和绿色的豌豆感受到基因的存在，这要归功于孟德尔在他的植物园中的实验；随后，摩尔根用长不过两毫米的黑腹果蝇得出染色体是携带基因的最佳工具；终于沃森和克里克建立了双螺旋的基因（DNA）模型……

孟德尔和他的黄色绿色的豌豆	(9)
摩尔根和他的黑腹果蝇	(29)

沃森、克里克和 DNA 双螺旋结构模型	(44)
一 DNA 双螺旋结构发现的前奏	(44)
二 DNA 双螺旋结构模型的发现	(53)

第二章 走入基因

英国历史学家圣比德的著作，是英格兰在 8 世纪前唯一真实的资料来源，曾经对人类短暂的生命提出一个强而有力的比喻。他说：“生命就象是冬夜里坐在餐桌前，你和郡长与乡绅共享大餐。突然看到一支小麻雀轻盈地飞进大厅，从一个门飞进来，然后又很快地从另一个门飞出去。在它短暂停留在屋内的这段时间，丝毫没有受到寒风怒吼的影响，但是这段平静时光像闪电一样，一瞬即逝，于是麻雀在冬天的寒风中飞来又飞回去，消失在你的眼前。人类的生命也像是这样，之前是什么，之后又会有什么，我们都一无所知。”

圣比德的比喻着重在宗教含义，但是生物学上却有另一翻解读。基因有它自己的记忆，解读基因可以为我们带来希望，能够看穿这个短暂、受到局限的生命厅堂，看到厅外的世界，知道在人类生命出现之前的点滴，基因能测未来的情况。

什么是基因	(72)
染色体是基因的载体	(80)
DNA 是基因的化学实体	(100)
基因概念的现代理解	(112)

遗传密码·····	(124)
中心法则·····	(127)
基因的调控·····	(133)
历史的指纹——基因故事·····	(142)
一 寻找人类的祖先·····	(142)
二 揭示国家或民族的起源·····	(143)
三 走出人种理论的误区·····	(144)
四 追溯疾病的起源·····	(146)
五 了解民族和疾病的差异·····	(147)
克隆——生命的产生有了不同的可能性·····	(149)
基因工程——改造生命的创举·····	(160)

第三章 创世纪的工程 ——人类基因组计划解读

我们为何要刺探自己体内的一小段文字，虽说它可能小得惊人？我们一定要这般狂妄自大吗？为什么不能放过这段文字，不去解读？

“好奇心”是一个理由，但“谦逊”是更好的理由，而“敬畏”又更胜一筹。演化过程耗费约四十亿年的时间，才写成今日各种生物体内所拥有的DNA序列。而我们即将有能力阅读它们，方式几乎就和阅读我们人类所发明的书本一样。这幅远景有多么惊人啊！

何为人类基因组·····	(169)
人类基因组计划进程·····	(175)

四张图：物理图、转录图、遗传图、序列图·····	(181)
基因组工业的前景·····	(194)
基因大战·····	(198)
1%，中国的测序任务及其意义·····	(207)
基因组测序完成以后·····	(214)
一 功能基因组学·····	(214)
二 疾病的基因组学·····	(219)

第四章 意义与机会

我们对基因的了解日新月异。而了解基因，使我们得以不再受宿命的主宰。这是解放我们的工具，开了科学之窗，让我们得以探究灵魂。是的，我们天生由某种基因组成，但那并不表示我们无法控制自己的命运。任何科学家，或者观察入微的父母，都不相信我们天生就如白纸，全靠后人的硬件和后天添加的软件，问题不是先天“或”后天，而是先天“和”后天。其实，回应后天的教养，正是我们的天性。

医学领域的革命·····	(225)
一 基因诊断、检测和生物芯片·····	(225)
二 基因药物治疗·····	(238)
三 器官复制与再生·····	(241)
四 基因改良·····	(247)
基因探明人类老化原因，长命千岁不是梦·····	(253)
对农业的根本性影响·····	(263)

畜牧业的革命性影响·····	(272)
世界的全面重塑·····	(277)

第五章 基因——财富计划

人类基因组计划的的最终实现，并不只是一个简单的生物学上的事件，也不只是一个表明人类对自身的认识有重大突破的哲学事件。它还是一件重大的经济事件，一个开启新的经济时代的标志。

我们即将跨入生物经济的时代·····	(281)
基因是生物技术世纪的“绿色黄金”·····	(291)
抢滩基因新大陆——一场新的圈地运动·····	(299)

第六章 问题与终极挑战

人类愈来愈了解生命遗传资讯的本质、功能与其调控方式，并且已如火如荼地介入改造生命的动作。

人类只不过是这个星球上来自共同祖先的几百万种生物之一。每一种生物必然扮演它特定的角色与功能，构成一个复杂多彩，共存共荣且互相竞争的生态体系。

然而人类用以介入改造生命的基因工程技术，正如一把锐利的双刃宝剑，稍有不慎，很容易会伤害到人类自己的尊严，甚或破坏自然界的生态系统。我们每一个人都有权利，也有义务了解“生命复制”的议题，同时提出我们自己的看法。

丧失基因隐私权与基因歧视·····	(305)
商业利益的争夺·····	(310)
生命的唯物化·····	(315)
意义的迷失·····	(318)
环境与遗传污染·····	(325)
优生学与种族歧视·····	(328)
人类的种族安全面临潜在危险·····	(330)
结尾：人类的智慧、勇气和力量·····	(331)
 参考书目·····	 (333)
后记·····	(335)

CON

导 言

NO

面对一个生物世纪

20 世纪是物理学的世纪, 21 世纪是生物学的世纪, 对这个判断, 人们很快就会有切身的感受, 为了更好地面对这个生物世纪, 就请从基因、从人类基因组计划开始吧……

OF

THE

2000年6月26日，美国、英国和中国的国家领导人都宣布了历时近十年的人类基因组计划已经完成。世界各大媒体都以相当的篇幅报道了这一伟大的历史事件。将这项计划与20世纪著名的原子弹计划和阿波罗登月计划相提并论。

自从上个世纪孟德尔提出遗传规律，20世纪在基因遗传学方面有无数的科学家在攻克这一人类生命之谜。20世纪中期，沃森和克里克发现了DNA双螺旋结构，人类从分子生物学的水平上逐步了解基因。70年代，以遗传工程为首的一系列生物技术的迅速发展，使人类更加了解生物技术在未来科学中的强大生产力。但是，在没有了解所有基因的位置和功能，只知道几千个基因在染色体上的位置，用这样的生物手段，仍然达不到完全了解生物体内部的巨大任务。即使后来的克隆技术创造出如此神奇的后果，但是，人们还是要对整个基因组探索个究竟。

已知我们的生命、疾病都与这个小小的基因上承载的信息有关。那么，是零敲碎打，还是组织国际合作，一劳永逸地对人类基因组进行全部测序，就成为摆在科学家和政府前面的重要任务。

1985年，美国科学家雷那多·杜伯克首先提出人类基因组计划，1990年，美国政府正式启动这一计划。后来，英国、法国、日本、德国，最后是中国，共同参与了这一伟大的计划。

为了宣传这一科学工程的意义，各国政府和科学家都做

了大量的努力，使民众了解基因组测序工作对未来的巨大影响。有关基因革命和生物技术带来的许多社会和伦理问题也在西方社会的许多层面上广泛讨论。相比较而言，我国在这方面的宣传因为参与得比较晚和科学普及工作的薄弱，许多人是在新闻发布后才从各种提法不一的新闻媒介中逐步开始了解人类基因组计划的。

在人类基因组计划的实施过程中，无数正直的科学家在和利欲熏心的私营公司的较量中，以崇高的精神维护了人类基因组计划的公正与开放，也以新的理念塑造了国际人类基因组计划（HGP）精神。

国际合作的人类基因组计划 1997 年形成的《人类基因组宣言》，经过联合国教科文组织的批准，成为历史上第一个有关科学研究的宣言。它充分反映了“人类基因组计划”可能对经济、伦理、法律及社会方面的诸多影响，因其迫切性和严肃性成为人类在 21 世纪这个生物世纪中的一部分准则。它确立了四项基本原则：人类的尊严与平等、科学家的研究自由、人类和谐、国际合作。

中国科学家在 1998 年参与了这项计划，他们不仅以自己的努力完成了这一里程碑式的工作中的 1%，而且在这个过程中力争使中国的基因组科学与国际保持同步。他们还以焦虑的心情和顽强的努力，向中国人民介绍未来生物世纪的重要特点。

正是在他们这种焦虑和急迫的心情激励下，我们整合各方资料，编辑起这本书，其中有历史的回溯，有基因组计划实施过程中科学家的讲述。我们的目的是提供比前一时期的新闻报道更深入一层的知识和情况，使读者也像我们一样迫切

地感觉到生物世纪的紧迫问题。

20 世纪是物理学的世纪，21 世纪是生物学的世纪，对这个判断，人们很快就会有切身的感受，为了更好地面对这个生物世纪，就请从基因、从人类基因组计划开始吧！

S
I
G

第一章

寻找基因

人类最初是通过黄色和绿色的豌豆感受到基因的存在，这要归功于孟德尔在他的植物园中的实验；随后，摩尔根用长不过两毫米的黑腹果蝇得出染色体是携带基因的最佳工具；终于沃森和克里克建立了双螺旋的基因(DNA)模型……

11
3

C
5

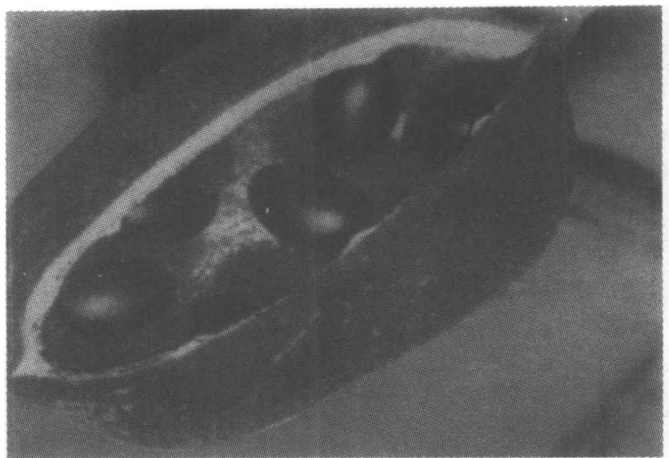
1
1
1
1
1

孟德尔和他的 黄色绿色的豌豆

孟德尔，1822 年生于奥地利海赞多夫一个贫穷的农民家庭里。1843 年他进布尔诺的修道院当了一名修士。他原本攻读科学学位，但是却没有完成学业，因为他和达尔文、盖尔顿一样，都饱受忧郁症之苦，无法一次就工作好几个月。虽然如此，他始终没有放弃手边的实验，最后终于发现，遗传信息是透过简单规则传递下去，而这个规则就是基因的文法。不过他到了晚年，却受到行政部门的压力，无法继续实验，成为现代科学的先例。于是，遗传研究搁置了将近半个世纪。

孟德尔提出一个观念上的突破，他不像生物学界的前辈，只专注于研究特质的遗传，如身高、体重，反而注重推理运算。他也是第一位认真算数学的生物学家，因此才有了

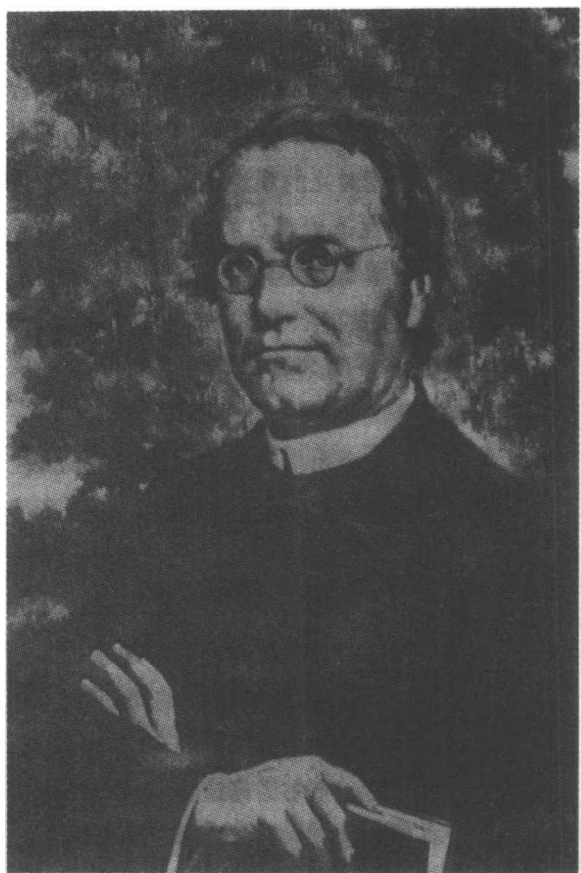
伟大的发现。



豌豆荚，孟德尔在提出遗传因子假说时，并不清楚遗传因子在生命体中的具体对应物是什么

豌豆和其他园艺植物一样，都有所谓的纯种品系（true - breeding line），在这个品系里，每颗豌豆看起来都一模一样。至于不同品系，就会有不同特质，例如种子外形，有的是圆形的，有的却是皱折的；而种子颜色，可能是黄色或绿色。豌豆还有另一个优势，就是每一株豌豆都有雄性和雌性器官，只要用画笔轻轻一刷，就可以传授雄蕊花粉，让雌蕊受精。即使是同一株植物的雄蕊花粉，也一样可以用这种近似植物乱伦的过程，我们称之为自体受精（self fertilization）。

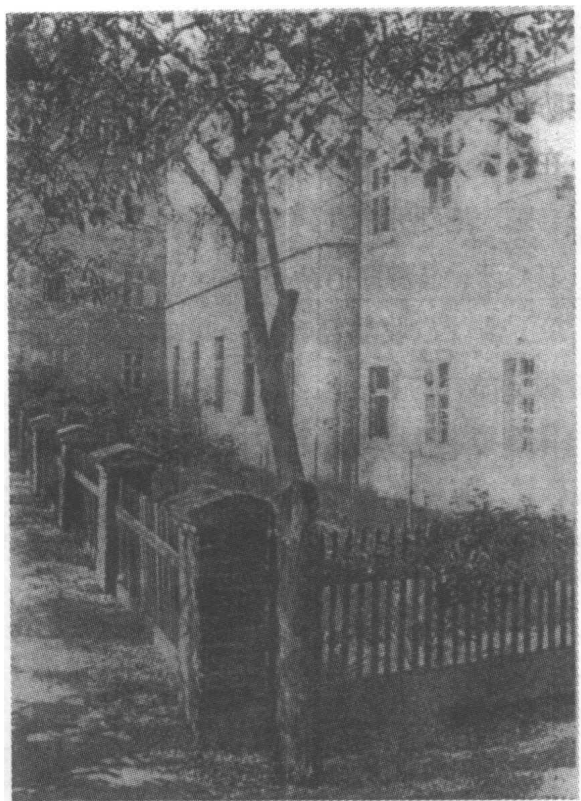
孟德尔将黄豌豆的花粉（等于雄性的精细胞），加入绿豌豆花的雌蕊里，结果在下一代豌豆中，发现有趣的事情：下一代的豌豆，并没有如预期般地出现混合的颜色，反而只



现代遗传学的奠基人孟德尔，他首次提出了“遗传因子”的概念

我们可能不能确实地知道，地球上的生命在何时及如何地出现，不过，大约40亿年之后，地球充满了各种形态的生命，由显微镜才能看到的细菌到大鲸鱼，和高耸入云的大树，浩瀚无边的森林。然而，各种生命的起源是什么？尤其是，谁是我们的亲戚和我们古代的祖先。那能认识到自我，对自己历史贪求无厌的好奇理性人类，是如何能脱颖而出？为此，我们必须再回到基因，用它来协助我们，求得答案。

汤玛士·李



孟德尔的实验园地

几乎每本小说、每个戏剧或是每幅艺术作品，都脱离不了性、老和死亡的三角纠葛，其实这三者，还有我们的存在，是一体的不同面，代表了基因在传递过程中的错误，也就是代表了突变。人类绝对不是完美祖先经过不断退化的遗留物，而是演化的产品，是一群成功的、错误的组合。遗传学解决了我们最古老的一个疑惑：为什么人会退化，人类种族却不会呢？就某个层面来说，人类的救赎就在基因里。

Steve Jones

像父母其中一方，全部都是黄色豌豆。如果两个品系的“血液”真的混合在一起，那么第二代豌豆，应该是黄、绿色的综合色，结果显然没有。

实验的第二个步骤，就是让第一代黄豌豆（就是黄豌豆和绿豌豆交配后的下一代）自体受精，用同一株植物的花粉，让雌蕊的卵细胞受精。后来出现令人意想不到的结果：两种原来的颜色，黄色与绿色，同时在下一代豌豆中出现。也就是说，不管导致绿豌豆出现的物质是什么，它的作用都持续发生，尽管中间隔了一代全部都是黄豌豆。这个结果，完全不符合父母的特质会混合在一起的理论，遗传的机制似乎是透过粒子，而不是流体。

孟德尔的实验还没有结束，他在每一代豌豆中，都加入一些黄豌豆和绿豌豆。结果发现，第一代豌豆，也就是两个纯种品系交配而成的下一代，全部都是黄色的；到了第二代，也就是第一代黄豌豆自体受精所产生的下一代，黄豌豆和绿豌豆的出现比例是三比一。于是，孟德尔从这个简单的实验结果中，演绎出遗传学的基本规则。

他认为，豌豆颜色是由一对因子（也就是后来知道的基因）控制，每株长大的豌豆都有两个控制颜色的因子，一个是来自花粉，另一个则来自卵细胞。在受精时，也就是当花粉碰到卵子时，另一株新植物诞生了，这个新植物体内也有这两个因子，其中豌豆颜色，就是由这两个基因决定。在原始纯种品系中，所有豌豆都带有两个“黄色”或是两个“绿色”基因。在纯种品系间交配后，每个子代，都会产生和他们父母完全相同的新家族。

一个纯种品系的花粉，和另一个不同纯种品系的卵子结

合后，产生了体内含有不同因子的新植物，这两个因子分别来自父母。在孟德尔的实验中，虽然所有豌豆看起来都是黄色的，但是每株黄豌豆体内，都隐藏一组可以产生绿豌豆的隐性因子。换言之，黄色基因掩盖了绿色基因，于是我们称黄色基因为显性基因（dominant gene），绿色基因为隐性基因（recessive gene）。

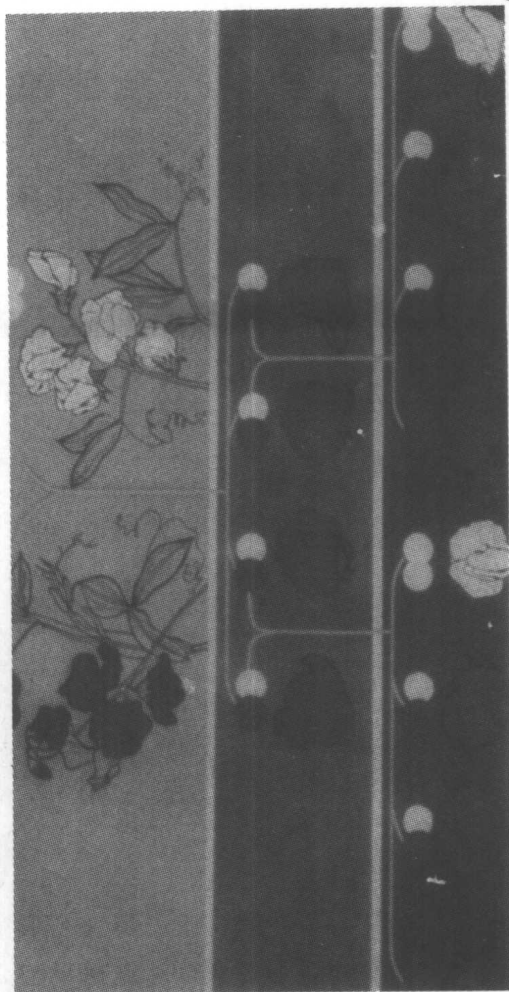
同时拥有这两种基因的植物，会产生两种花粉或卵子。其中一半的花粉或卵子，带有产生绿豌豆的基因指令；另一半的花粉或卵子，则带有产生黄豌豆的基因指令。因此，当两种植物交配的时候，花粉和卵子就有四种不同的基因组合方式：四分之一的受精卵是黄色加黄色，四分之一是绿色加绿色，另外四分之二，也就是一半，是黄色加绿色。

孟德尔的实验已经证实，带有黄色基因加绿色基因的植物，长出来的豌豆是黄色的；而黄色加黄色，自然也是长出黄豌豆；只有两个基因都是绿色的植物，才能长出绿豌豆。因此，第二代豌豆的颜色比例，就是三个黄豌豆比一个绿豌豆。孟德尔就是根据他发现的这个比例，发展出遗传的基本规则。

孟德尔还利用许多其他不同特质做交叉实验，如花朵颜色、植物高度、豌豆形状等等，结果发现，所有实验结果都符合这个三比一的比例。此外，他还拿一些不同特质的豌豆做配对实验，例如，用生长出黄色而表面平滑豌豆的植物，跟其他会长出绿色而表面有皱折的豌豆交配，结果还是符合他的法则。而且，豌豆颜色的遗传，完全不受形状的遗传影响。于是，他又据此演绎出另一项推论：每一种遗传特质都是受到单一基因的控制，而不是相同基因的不同变化，无论



基因的革命



孟德尔进行过的豌豆杂交试验。豌豆杂交后显现出显性和隐性性状，孟德尔称之为“分离现象”

科学图片

遗传学为下个世纪提供了很大的希望。但是有许多问题有待继续研究，并且应采取一些适当的保护措施以使基因革命得以成功。

杜邦公司董事长兼总经理
小查尔斯·欧·豪利戴

[illegible]

孟德尔的实验记录

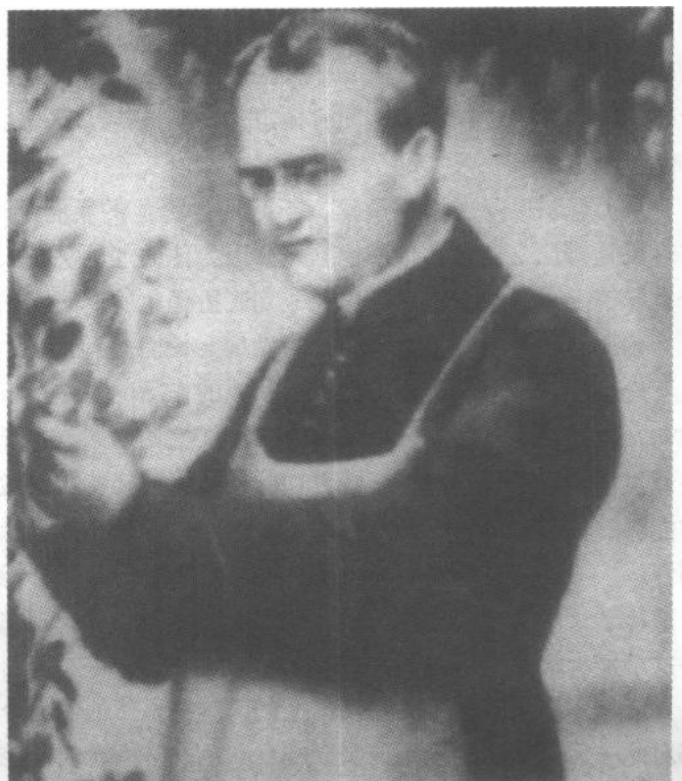
关于社会行为遗传基础的许多知识将被及时积累，通过分子遗传工程来改变基因复合体和通过克隆快速筛查的技术可能也具备了……人这一物种可以改变其本性。它将选择什么，它是否会维持原样，在一个仓促草率拼凑而成的、部分过时的冰川时期的适应性的基础上摇摆，或者它会向着更高的智力和创造性奋力前进，伴随更强——或更弱的情感反应能力，社会性的新模式可以安置于各种各样的琐碎中。从遗传上模拟白手长臂猿的近乎完美的核心家庭或和谐的蜜蜂群体是可能的。

是相同特质的不同形式（如颜色的黄或绿），或者是完全不同的特质（如豌豆的颜色与形状），都是以分离的实质单位做为遗传基础。孟德尔是第一位证明子女并非是由父母综合、平均而成的生物学家，同时他也是证明遗传基于歧异而非基于相似的第一人。

从孟德尔以降的生物学家，不断地讨论他的实验结果，并且反复辨证，偶尔还指控他欺诈，因为他的理论实在太契合实际情况。这些生物学家争论，到底孟德尔所谓的因子是什么东西，并且推测，为什么他的发现会长期被人忽略。姑且不论孟德尔理论长年隐讳的原因，他的作品倒是在二十世纪初，同时被好几位培育植物的专家重新挖掘出来，并且很快地发现，孟德尔定律符合几百项的动植物遗传特质。孟德尔能够一举纠正前辈学者多年的谬误，靠得当然是他的天分和好运。毕竟在科学史上，没有任何一门科学的起源，能够像遗传学这样直接追溯到个体，而孟德尔的作品，到现在还是这个庞大学科的基础。

孟德尔解决了达尔文在理论上的两难，虽然他们两个人都对此一无所知。无论是控制绿豌豆颜色的基因，或是控制白皮肤的基因，更不管是多稀有的基因，都不会因为出现许多其他基因的复制，而遭到稀释。相反地，这个基因在经过代代相传之后，仍然可以坚持不变，而且只要有机会占到优势，很可能就会蓬勃发展，成为常见的基因。

科学家重新发现孟德尔定律后不久，就引用这些定律来诠释人类遗传型式。当然，生物学家不可能在人类身上，进行繁殖实验，因为需要太久的时间；而是改为依赖过去尝试过的实验，来研究人类性事。他们利用家谱（family tree）



孟德尔

或系谱 (pedigrees), 进行研究工作。有些系谱充满想像、十分奇特, 竟然追溯到亚当做为他们的祖先。通常遗传学者可以运用的资料, 只有少数几代而已。但是实际上, 只要有一两代, 就可以追溯到好几百年前。

人类的第一份系谱出版于 1905 年, 这份系谱显示, 挪威的一个小村庄的村民, 都有短手掌和短手指的遗传特征, 而且家族中有明显的遗传模式, 没有任何一代是漏网之鱼。

换言之，如果任何人有短手指的遗传特征，他的父母、祖母，乃至曾祖父母，每一代直系血亲的长辈中，都至少有一个人拥有相同特征。如果这样的人跟一个没有这种遗传特征的人结婚，那么他们生下来的孩子，大约一半会有这种遗传特征，另外一半则是正常的。如果这些没有受到影响的孩子，又跟正常人结婚，他们的下一代就完全正常，这个遗传特征就会在这个家族的分支中消失。

这样的遗传模式，就是我们所说的显性基因遗传，只需要一个基因（就像黄色豌豆的例子），就可以显现其影响。大部分带有短手指特征的孩子，都是正常人与有这种遗传特征者联姻的结果，因此他们体内控制短手指特征的一对基因，分别来自父亲与母亲，一个是正常的，一个是不正常的。因此，他们本身的精子或卵子也有两种形式，一半是正常的，另外一半是不正常的，在他们结婚生子后，至少将有一半的孩子，带有造成短手指特征的基因。于是正常人与有短手指特征者结婚后，生下来的孩子也出现短手指的机率，就是二分之一。至于双方都正常的夫妻，就绝对不可能生出短手指的孩子，因为他们两人都没有这种会造成短手指特征的基因。

不过其他的遗传特征，却并非如此直截了当，因为受了隐性基因的影响。隐性基因的遗传，必须从父母亲双方，各遗传一个因子，才能显现其影响。通常父母亲中，只有一方带有一个隐性基因，从外表上看起来完全正常，也不知道他们会生出带有遗传特征的孩子。有时候，他们生下带有遗传特征的孩子，看起来更像是远房亲戚或是先祖，在孟德尔之前，生物学界对于这样的孩子感到相当困扰，不知道他们形

成的原因，有时候称他们是“返祖的实例”（throwbacks），有时候又说这是由于“隔代遗传”（atavism）的缘故。不过现在我们都知道，他们只不过是遵循孟德尔定律，刚好从父母双方各遗传到一个隐性基因，而他们父母亲则各自只有一个隐性基因。

隐性基因遗传最典型的例子，就是白化症（albinism）。在英国，大约几千名儿童中，才会有一个白子。白子的眼睛、头发和皮肤没有任何色素。在英国之外的其他地区，白子的现象则更普遍。在北美印地安人中，白子出现的机率大约是0.67%。根据圣经“以诺书”（the Book of Enoch，这是圣经中一个真伪可疑的章节）记载，诺亚本人也是白化症患者，若果真如此，诺亚的后裔倒没有显示出有这种基因遗传迹象。

几乎所有白子的父母亲，肤色都是正常的，他们身上的基因，一定有一个是隐性白子基因，再配上另一个显性而可提供完整色素的基因。白子的父亲的精子中，有一半带有隐性白子基因。如果带有这种隐性基因的精子，和一个带有隐性白子基因的卵子，结合受精，那么这个孩子身上就会有二个隐性基因，因此就成为白子。在这样的婚姻中，生下白子的机率大约是四分之一。但是每次怀孕都一样有四分之一的机率生下白子，并非如有些父母所想的，生了一个白子之后，就一定会连续生下三个正常孩子。

其实豌豆的遗传规则，也适用于人类遗传模式。只不过生物学的规则很少如此单纯简单，因此我们对于人类遗传学研究史上，不断发现打破孟德尔遗传定律的例外情况，早就司空见惯。

		雄配子			
		RY	Ry	rY	ry
雌配子	RY	RRYY	RRYy	RrYY	RrYy
	Ry	RRYy	RRyy	RrYy	Rryy
	rY	RrYY	RrYy	rrYY	rrYy
	ry	RrYy	Rryy	rrYy	rryy

孟德尔的独立分配律

两对以上的基因遗传时,各个基因之间,并无固定联系。在形成配子时,能自由分离。在受精作用也能自由配合。

由于每个基因都有祖先，所以只要把这些遗传变异类型拼凑起来，就能拼出一幅历史图像，而且比任何其他来源还要完整。每个基因都是祖先传递的遗传信息，拼凑起来就是人类演化的完整版。因此每个人都是活化石，身上携带的记录可以追溯到人类的起源，甚至还要更久远。《物种起源》中最有名的一句话，就是希望『为人类及其起源带来一些启发』。现在所有生物学家都能接受达尔文的说法，同意人类和其他生物有共同祖先，其实这都要归功于 DNA 提供的证据。

Sieve Jones

举例来说，基因未必一定是显性或隐性。像某些血型，两种基因都会表现出来，例如同时拥有 A 型和 B 型血液基因的人，他的血型就是 AB 型，两种血型的特征都包含在内。如果更进一步研究到分子遗传，显性和隐性基因的概念，更是要一笔抹煞。我们现在可以轻而易举地指认出，在 DNA 碱基的排序中，哪里发生了变化。因为两个基因都正常的人，跟一个 DNA 链正常，而另一个 DNA 链不正常的人，以及跟两个 DNA 序列都发生变化的人，是截然不同的。分子生物学让我们可以直接观察基因的行为，而不必像孟德尔那样，凭藉着下一代的遗传情况，来猜测到底是怎么回事。

另外一个让孟德尔大吃一惊的现代生物研究成果，就是发现一个基因可能控制几种特质。例如，镰状细胞血红蛋白的变异体，就有好几种副作用：带有两个这种变异体的人，可能会出现脑伤、心脏衰竭或骨骼畸型等症状。相反地，有些特质，如身高体重，则是由许多基因共同控制。此外，孟德尔提出的遗传比例，有时也会改变，很可能是因为其中一个基因型 (genotype)，或是其他的基因型，是属于致命基因，或是比较占优势。

凡此种种，都表示遗传研究已经成为一门复杂的学科。但是，有一些人还是经常使用孟德尔定律，来说明人类和其他生物的遗传现象，而这些遗传看起来都是直截了当的。然而，在生物学界重新挖掘出孟德尔定律后，他们开始期待这些定律，能够解释所有想像得到，以及一些难以想像的家族遗传模式。于是冗长的系谱问世了，这些系谱号称可以说明，坏脾气的突然爆发，都是因为一个显性基因作祟，或是

可以解释哪些基因会让人想要出海，那些基因会造成漂泊癖（drapetomania，病理学上称呼逃亡的奴隶）。即使到了今天，还是有人凡事都要求一个简单的解释，只不过他们都不是生物学家罢了！大部分的遗传学家，都曾经因为太过相信孟德尔学说可以解释一切，企图以简御繁，结果吃了不少苦头。

孟德尔当时只是将遗传因子，视为父母传递给子女的遗传单位，并没有细究遗传因子的成分，也没有说明到哪里找这些因子。于是其他科学家开始质疑，这些到底是什么东西？

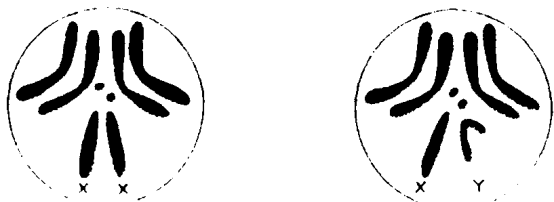
摩尔根和他的黑腹果蝇

1909年，美国遗传学家摩尔根在寻找繁殖实验的对象时，找到了不起眼的果蝇，他的选择启发了后世的遗传研究。他在黑腹果蝇身上所做的实验，更是绘制人类基因图的第一步。

摩尔根（1866 - 1945 年）出生于美国肯塔基州的一个并充满着传说的古老大家庭。他从小爱好收集标本，包括剥制的鸟、鸟卵、蝴蝶、化石等等。他除了担任过布林马尔学院的生物学教师、斯坦福大学的客座教授以外，他一生的学术生涯主要有两个时期：从 1904 年到 1928 年的哥伦比亚时期和 1928 年到 1942 年的麻省理工学院时期。

果蝇形体小，长度不过两毫米，从卵到幼虫到蛹再到成虫，一个周期大约只需 10 天，每头雌蝇可产卵几百，而且饲养方便，这些都有利于研究工作的进行。果蝇有几千种，

摩尔根用作研究材料的果蝇称为黑腹果蝇。它是世界各地到处可见的一种，凡是有水果的地方往往就有它的踪迹。



果蝇的染色体

果蝇大部分的遗传特质，都是遵循简单的孟德尔定律运作。但是摩尔根却发现，有些怪异的遗传模式，并不像孟德尔的研究那么清楚。例如，在豌豆的交叉实验中，父母亲哪一方带有绿色或黄色的遗传因子，并不会影响到下一代的颜色变化。也就是说，不管雄绿雌黄或是雄黄雌绿，交配结果都是一样的。但是果蝇的某些遗传特质，却有不同结果。因为某些特定基因，例如让眼睛从红色变成白色的基因，就必须看是来自父亲或是母亲，才能决定对下一代有没有影响。如果白眼父亲和红眼母亲交配，所有后代都是红眼。如果是相反情况，也就是白眼母亲与红眼父亲交配，结果就会不同，他们生的儿子都是白眼，而女儿则全都是红眼。不同性别的双亲带有特定基因，竟然会影响到后代子孙的外貌，连摩尔根自己都大吃一惊！

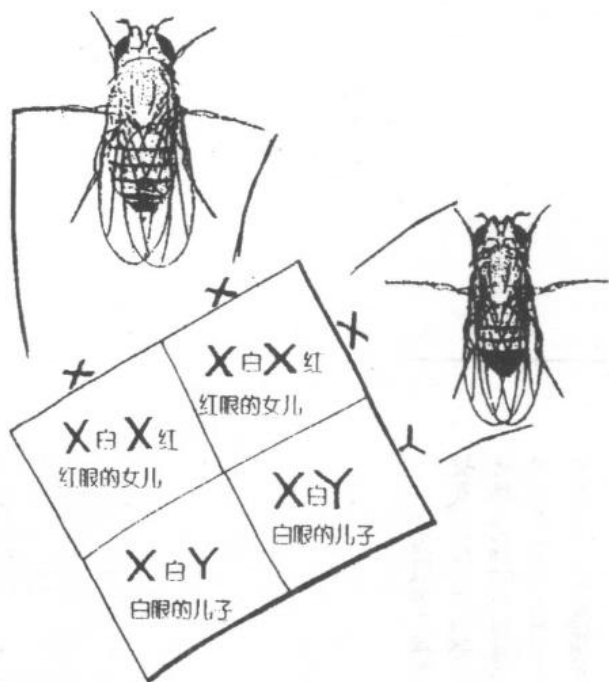
摩尔根知道雄性果蝇和雌性果蝇，在另一方面也有差异。细胞核的染色体都是成双成对的两股黑线，两性的染色体大部分是相似的，其中只有一对性染色体不一样。雌性有两个大的 X 染色体；而雄性则有一个大的 X 染色体和一个



美国生物学家摩尔根。他创建了现代基因理论，因此获得 1933 年度诺贝尔医学和生理学奖

基因是地质时代的居民：基因是永世长存的。

——
道金斯

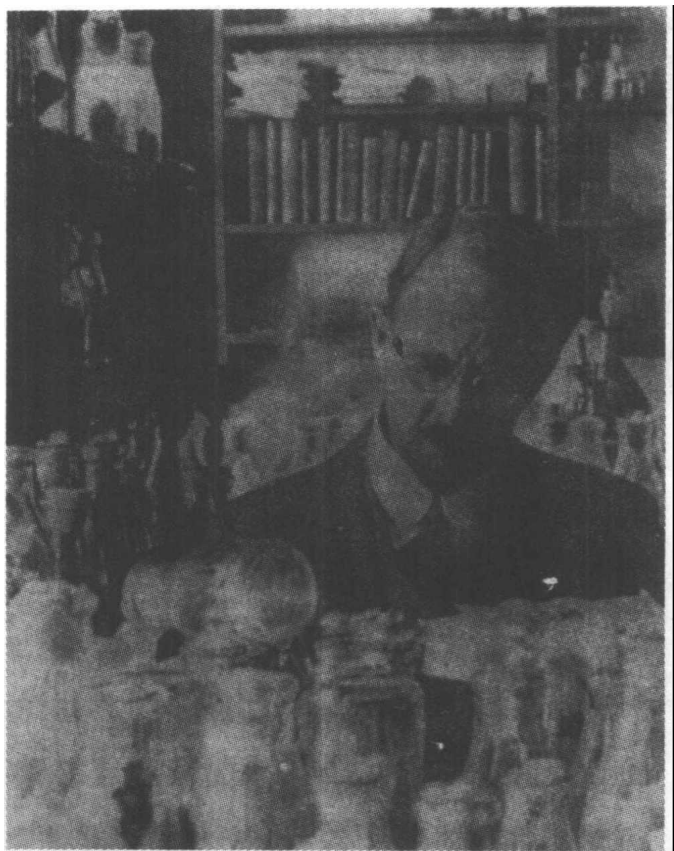


摩尔根注意到一些重要的现象。眼睛颜色的遗传方式跟 X 的一样。儿子从它们的母亲得到 X (及它们眼睛的颜色), 从父亲那得到 Y; 女儿从双亲各得到一个 X。Y 染色体似乎并没有改变眼睛颜色的基因, 所以在 X 染色体上的任何基因就会发展出它的效果。由于红眼是显性的, 红眼父亲和白眼母亲就会产生红眼女儿和白眼儿子。

作为遗传工程最近进展的结果，（生物物种）应当被看成是基因的寄存处，这些寄存的基因有可能发生转移。物种不仅只是自然书库中的一本硬皮精装书，同时也是一本活页书。它的每一页都是基因，都可以转移或改造成为其他精神。

——托马斯·艾斯纳

小一点的 Y 染色体。

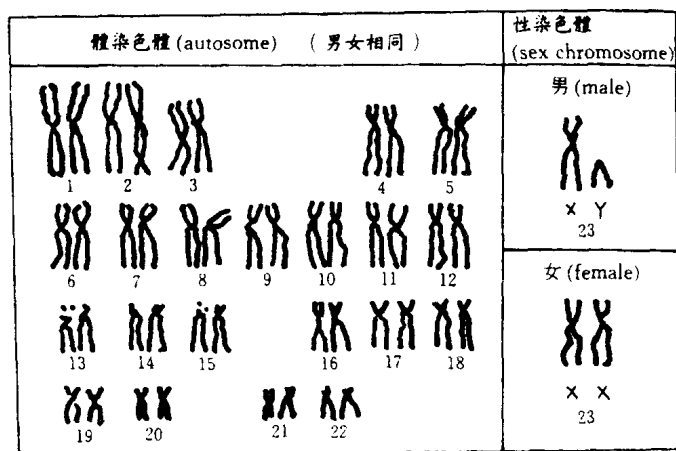


被饲养果蝇的牛奶瓶包围着的摩尔根

此外摩尔根还发现，果蝇眼睛的颜色是跟着 X 染色体遗传的。雄性果蝇身上只有一个 X 染色体（是从母亲一方遗传来的，父亲提供的是 Y 染色体），所以看起来都像母亲。而雌性果蝇则有一个从母亲遗传来的 X 染色体，以及从父亲遗传来的另一个 X 染色体。于是在白眼雌蝇和红眼

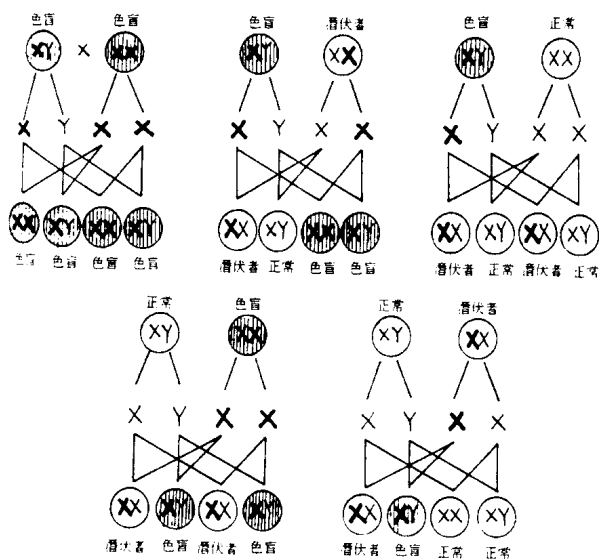
雄蝇的交配中，所有雌性后代都有一个带着“白眼”的 X 染色体，以及另一个“红眼”的 X 染色体。正如同孟德尔的推测，后代的眼睛颜色会和父母的一方相同，在这个例子中，是红色眼睛。

控制眼睛颜色的基因和 X 染色体，恰好有着相同遗传模式，因此摩尔根推断，控制眼睛颜色的基因，一定就在 X 染色体上，他把这种遗传模式，称为“伴性遗传”（sex-linkage）。由于染色体在精子和卵子中的数目，只有在其他细胞中的一半，因此染色体就像孟德尔所假设的因子，是携带基因的最佳工具。



男女两性染色体之异同

同样模式也发生在人类身上。每个人的细胞内都有四十六个染色体，其中四十四个是成双成对的，共有二十二对；但是性染色体 X 和 Y 却与众不同。由于 Y 染色体上基因很少，因此孟德尔的显性与隐性基因理论，不适用于男性。而



人类色盲遗传模式图

基因是……一种隐喻，一种以具有社会意义的方
式定义个人特征和相互关系的便利工具。当然，基因
也被用来解释健康和疾病。但是，基因同时被用于谈
论犯罪和责任，权力和特权，智力或情绪状态等方面
的问题。基因已经变成了超基因，被应用于判断社会
系统中的道德或正确性，以及探究可能塑造人类未来
的力量。

X 染色体上的任何基因，不管在女性身上是隐性或显性，都会在男性身上显现影响力。

例如，人类的色盲遗传模式，就跟果蝇眼睛颜色的遗传如出一辙。如果色盲男性与正常女性结婚，生下来的孩子都不会受到影响。但是如果色盲女性和正常男性结婚，通常会把色盲遗传给儿子，而不是女儿。因为所有男性的身上，只要有不正常的 X 染色体，都会显示出其影响力，但是在大部分女性的身上，这个隐性基因会被另一个正常的显性基因遮蔽，因此男孩比女孩容易成为色盲。

其他的先天缺陷也有相同的遗传模式，例如杜氏持续性肌肉萎缩症（Duchenne muscular dystrophy），是一种导致肌肉组织萎缩的疾病，病童多半在三岁就出现病征，到了七岁就要在腿上加装支架，十一岁开始坐轮椅，通常都不会活到二十五岁以上。因为导致这种疾病的基因，也是跟性别遗传有关，所以跟色盲一样，也是男孩比较容易罹患这种病。看着自己儿子因为肌肉萎缩而死亡的父母，还得忍受另一番锥心刺骨之痛，因为其他儿子也有二分之一的机会，可能罹患这种遗传性疾病。

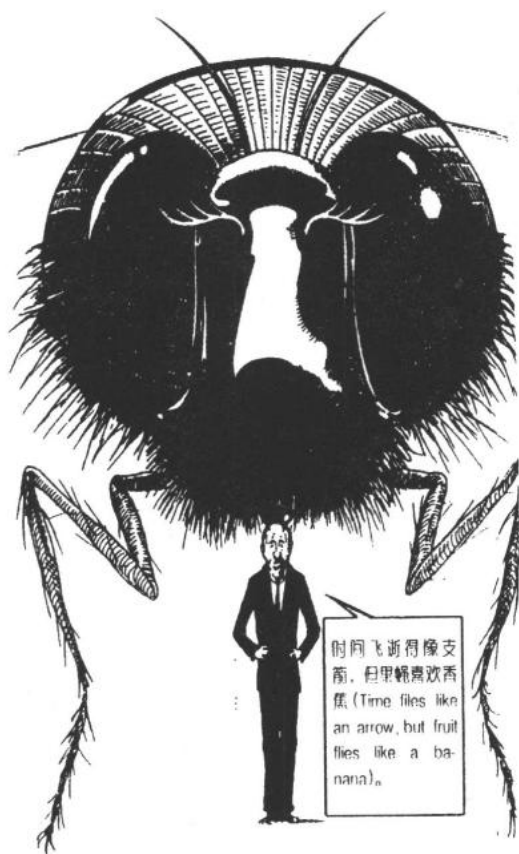
性联遗传造成两性之间一些有趣的差异。由于女性有两个 X 染色体，而男性只有一个，因此女性的资讯比男性多。人类对红色的感应，有两种不同接收因子，正因为这个接收因子在 X 染色体上，因此许多女性都有两种接收因子，各自对光谱上细微差异有不同的敏感度，而男性却只能局限在一个接收因子。所以，就颜色而言，女性比男性能获得更大范围的感官经验。

虽然女性可以用不同眼光来看这个世界，但是性联遗传

也造成许多潜在问题。通常，任何人只要多了一个像 X 染色体这么大的染色体，就足以致命，更何况只要一个 X 染色体上的资讯，就足以造就一个人（至少可以造男人），那么女性又是如何适应两个 X 染色体呢？这个答案出人意料，女性体内几乎每个细胞的两个 X 染色体中，一定有一个是关闭的。这个过程最早是由遗传学家莱昂（Mary Lyon）发现的，因此就称为“莱昂化”（Lyonization），最适合说明莱昂化过程的例子就是猫了。花斑家猫（tortoiseshell cat）的斑杂毛色，是由一小撮黄毛和一小撮黑毛混在一起形成的。所有花斑家猫都是母猫，她们是从父母的一方遗传到黑毛基因，然后从另一方遗传到黄毛基因。毛色基因是性联遗传的，因此发育中的小猫，有一半的皮肤细胞，关闭带有黑毛基因的 X 染色体，而另一半的皮肤细胞则关闭带有黄毛基因的 X 染色体，结果就变成黑黄两色毛夹杂在一起。至于斑点的大小，就各有不同了。

同样情况也发生在人类身上。举例来说，如果一名妇女生了一个先天色盲的儿子，那就表示，她的基因里两个红色接收因子当中，一定有一个正常，另一个不正常。当一道细微红光或绿光，扫描过她的网膜时，她辨认颜色的能力，会随着光线扫过不同细胞群而改变，大约有一半的时间，可以清楚地辨别颜色，其他时候，就跟她色盲儿子一样，分不清红光与绿光，这是因为在每个颜色感官细胞中，有不同 X 染色体被关闭，有时候关掉正常染色体，有时候关掉带有色盲基因的染色体。

两性的遗传模式，还有另一个重要差别，是跟粒线体基因有关。当卵子受精的时候，卵细胞内的细胞质，包括粒线



摩尔根选了不起眼的果蝇作为研究对象。果蝇的拉丁学名为 *Drosophila, melanogaster*, 或黑肚子的爱蜂蜜者, 对它的生活方式形容是很贴切的

这是一个信息时代，生物信息可能是我们正在破译和试图改变的最为有趣的信息。这是一个该如何进行的问题，不是一个要不要进行的问题。

——比尔·盖茨

体在内，大部分都传送到发育中的胚胎，但是精子却没有粒线体。粒线体的 DNA 有一套自己的遗传模式，都是从母系遗传，包含了世界母亲的历史，完全不受男性的干扰。英国女王伊丽莎白二世的粒线体 DNA，并不是从维多利亚女王（Queen Victoria）遗传来的，而是从与维多利亚女王同时期，但是比较没有名气的夏洛琳（Anne Caroline，1881 年去世）遗传来的，这是因为维多利亚女王是伊丽莎白二世的父系祖先。至于一些因为粒线体基因出错，而产生的遗传疾病，如视神经损坏导致的失明，自然也是由母系遗传的。母亲把基因传给儿子和女儿，但是只有女儿会传递到下一代，这种遗传模式跟性联遗传的方式，就有很大差别。

这就是遗传游戏的规则，而其他部分都是分子生物学，比较偏重机械而不是物理。至于基因的真实成分到底是什么？这个问题一直到科学家发现，从一个菌落（bacterial colony）中，萃取出一种变异物质（transforming principle），将它送入另一个不同形状，但是相关的菌落中，可以改变后者的形状之后，才找到答案。这个变异物质，就是 DNA。人类在很多年以前，就在沾满脓血的绷带上找到 DNA，这种实验听起来恶心，不过 DNA 却是生物学上非常重要的物质。

沃森、克里克和 DNA 双螺旋结构模型

自摩尔根以来，随着遗传学的进一步发展，人们迫切想要了解基因的功能是否仅限于世代之间遗传信息的传递和表达。基因自身的化学成分是什么？基因是怎样作用于有机体而表达生物性状的？细胞分裂时又是如何实现自我复制……等等。诸如此类问题，从本世纪 20 年代起，随着对基因的物质结构、生化功能、物理性质和基因作为遗传信息携带者和传递者，作为控制遗传性状的发育单位和突变单位等方面知识的增长而提到解答的日程上来了。

一 DNA 双螺旋结构发现的前奏

1935 年，著名理论物理学 N·玻尔的学生 M·德勃留克，

从物理学角度探讨了基因的物理性质和其对细胞的作用。他认为，基因之所以世代相传而维持其结构不变，在于染色体象非周期性晶体结构那样，与周围的原子或分子相联结，所以具有相对的稳定性，由于其不同部分排列上的特殊性，就有可能蕴藏着特定的遗传信息。十年后（1945），物理学家薛定谔在《生命是什么》一书中，发挥了德勃留克的观点，指出“……一个活细胞的最重要部分——染色体纤丝——可以恰当地称之为非周期性晶体”，它是“生命物质的载体”（薛定谔：《生命是什么》上海人民出版社1973年版，第5-6页），他还认为：染色体应是实现个体发育以及表达生物全部性状的“密码正本”、“每套染色体都含有全部密码”（同上书第72页）。染色体上的基因则是一种生物大分子，它发生变化或发生突变，起源于原子的重新排列时形成的同分异构体分子。正是基因这种大分子结构“提供了各种可能的（异构的）排列，在它的一个很小的空间范围内是以体现出一个杂交的‘决定’系统”（同上书第67页），这就是说原子排列上的差异形成了遗传密码。他想到用莫尔斯的点 and 横符号代表基因活动情况（即表示遗传密码的表达情况）。薛定谔的这些观点在多大程度上影响到遗传学领域，从而引起该领域发生革命性的变化是难以估计的。本世纪30年代以后，德勃留克转到对噬菌体遗传信息传递的研究上面，还有一些人对遗传信息的研究过分集中到蛋白质大分子活动的研究上了，忽视了生化反应中基因的效应，所以有关遗传信息活动的研究在生物物理领域中一时间得不到显著成效。

大约与薛定谔《生命是什么?》一书刊出的同时，1944

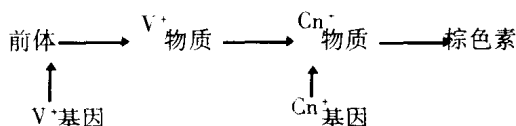
年，细菌学家艾维里及其同事麦克劳德和麦卡蒂等从事于肺炎球菌转化工作的研究。这项工作先前曾由英国医生兼细菌学家格里菲斯研究过（1929），格氏发现把加热杀死过的有毒型细菌（S型）同无毒型细菌（R型）同时注射到老鼠体内，从老鼠血液中只分离出S型细菌，这种情况表明R型细菌从S型细菌中得到某种物质，使无毒性的R型细菌转化成为具有有毒性的S型活性细菌。但他不了解转化的机制是什么，所以并不了解自己发现的意义。艾维里等人重新进行这项实验时紧紧抓住主要矛盾，把注意力集中到转化机制上，他们从SⅢ型肺炎球菌中分离出活性的转化因子，进而弄清了这种因子的化学特性，它们是“一种高度聚合，而且很粘滞的DNA钠盐”（艾维里等：《对引起肺炎球菌类型转化的物质化学特性的研究》，载《遗传学经典论文选集》，科学出版社1984年版，第107页），这就明确了核酸（至少是脱氧核糖核酸类型的核酸）带有转化和遗传的特性。这种转化因子是使肺炎球菌SⅢ型起着转化功能的基本单位，可以比喻为一个基因。然而这项发现在正统的细胞遗传学的巨大影响下被冲淡了，并且限于从生化途径探讨基因特性，把注意力只集中于基因怎样控制生物代谢过程的，所以还没有象后来那样确定基因就是DNA生物大分子。

到了1951—1952年，海尔希和蔡斯用放射性³⁵S标记噬菌体蛋白质中的半胱氨酸和甲硫氨酸，用³²P标记DNA中的磷酸，再用³²P和³⁵S去感染细菌细胞，经分离后发现噬菌体内含³²P的DNA进入到寄主细菌内，这表明只有DNA分子与新噬菌体的复制有关，而含有³⁵S的蛋白质氨基酸则留在噬菌体空壳内，由此证明DNA是实实在在的遗传物质。

如果说上面的研究专门着重研究基因作为遗传物质是遗传信息的承担者和传递者，反映了“信息学派”研究的特点的话，那么，研究基因是如何起作用的，或专门着重研究基因的功能问题，则是生化学派的主要课题，而这两者都是为研究基因的物质结构和生化特性作准备的。

从生化途径研究基因的功能，出发点在于去认识基因是怎样控制或调节生物代谢问题。或者说，用于研究和确定细胞的核酸大分子与其他分子间的相互作用问题，即确定DNA大分子和蛋白质（酶）之间的相互作用。早在1908年，英国医生A·伽罗德对黑尿症的研究写出了著名的《代谢的先天性缺陷》一文，阐述了这种疾病起因于基因突变所引起的一种酶缺失症，即在正常的生化代谢中间某一点上因基因突变引起尿黑酸氧化酶的缺失，引起代谢故障，从而产生黑尿症。这种事使伽罗德相信：一个基因的变化以某种方式影响到体内代谢时某种特定的化学产物。遗传学家如缪勒、赖特和霍尔丹等人都认为：基因以一定方式控制着生物细胞的代谢过程。后来人们陆续了解到，起着特定催化作用的酶，起到了使前后两个相关分子间的代谢反应达到平衡状态。由于酶催化的特异性，从底物到最后产物，它的代谢途径或经过的步骤，有的达数十种之多。代谢途径中的中间分子产物要由前面的那个酶催化产生，它的反应步骤是单向平衡，其中只要有一个步骤发生问题，就会影响到以后的过程和最后产物。明显的例子是：1936年，遗传学家比德尔和伊费里斯在移植果蝇幼虫眼时发现眼睛颜色色素依照芽体和受体的遗传组成而发生变化，色素分子不仅由移植体的基因来控制，并且还受到色素体在合成途径中得到的外来物的影

响，证明了眼睛色素的合成是经过若干个中间产物来实现的，它的合成过程是：



V^+ 和 Cn^+ 两种物质决定着眼睛的颜色，如果眼色是朱红色，表示缺少这两种物质之一 V^+ ，如果眼色是朱砂色，表示缺少 Cn^+ 物质，而 Cn^+ 物质是以前体 V^+ 为前导体的，即朱砂眼自己不能提供所缺少的 Cn^+ 物质，如果两者都缺乏，那么，生化途径就中断，显示出白眼。由此推断：果蝇眼睛颜色的产生经过了由基因控制的若干个步骤，如果其中某个基因发生突变，代谢途径在该处受到抑制，某种性状也因此受到影响。然而，由于果蝇是高等动物，在实验中受显性和隐性基因的相互干扰，影响实验效果，要真正了解基因在控制代谢过程中的作用，还需要有更多更好的实验材料。

用什么样的材料才合适呢？比得尔和塔特姆认为，选择的实验材料要有这样的优点：繁殖条件要求简单，可以在人工培养条件下进行大量繁殖；这种材料具有繁殖速度快的有性世代的特点，成体为单倍染色体，突变型都能在表型上出现，突变体易于区别。他们终于在真菌中找到了链孢霉这种最合适的实验材料。他们借助链孢霉的生化反应去探究基因功能问题，比得尔和塔特姆这样认为：“从生理遗传学观点来看，一个生物体的发育和功能主要是由一个完整的生化反应系统构成的，这些生化反应以某种方式受到某些基因的控制，据推测，这些基因本身就是这个系统的一个部分，它们

或者是以酶的方式直接起作用，或者是决定着酶的特异性，从而控制或调节这个系统中的特异反应”（G.W. 比得尔等：《链孢霉生物化学反应的遗传控制》，载《遗传学经典论文集》，科学出版社 1984 年版，第 90 页）。鉴于过去的实验无论对植物的花青甙色素、酵母的蔗糖发酵，或者对果蝇眼睛色素变化的研究都因材料上和方法上的局限性，只能选择具有明显表型的个体当实验材料，而对它们的生化反应难以分析和辨认，所以比得尔和塔特姆用链孢霉当作研究对象是十分睿智的。

他们制定研究链孢霉的方法是：第一步，用 X 射线诱发链孢霉突变，并假定“如果菌体必须完成某种化学反应才能以一种特定的培养基中生存下来，那么一个不能完成这种反应的突变体，在这种培养基中显然会死亡……如果在这种培养基中加入这个遗传阻断反应的主要产物突变体就能生长的话，突变体就能保存下来”（同上书第 90 页）。根据上述假定，他们把用 X 射线处理过的单孢子培育物，先置于完全培养基中，然后再置于基本培养基中，使一个失掉合成任何一种必须物质能力的菌株，只能生存于含有必须物质的培养基中，而不能生存于缺少必须物质的基本培养基中，形成一个生化突变型菌株。因为它们与正常菌株的生化差别就在于不能合成某种必须物质，所以，下一步的工作则是对形成的孢子作遗传分析，这个过程应用了比较方法，即利用几个不同的突变菌株，在培养基上补足它们各自不同的需要物，分别补加某种氨基酸、维生素或核苷酸……等等，然后作断代培养，以鉴别各该突变菌株生长时必须的某种物质。

判断生化代谢发生缺陷的关键是：由菌株从完全培养基

到基本培养基中的继代培养来确定的。某菌株需要某种氨基酸，就在基本培养基中添加该种氨基酸，用这种方法鉴别该突变型菌株在合成该种氨基酸时的缺陷，证明它不能完成这一步生化反应。再用这类突变型菌株与野生型菌株杂交，经分离后就显示出因单个基因发生突变，出现了突变的表型。由此可推测一个基因的功能相当于一个特定的酶的作用。基因本身决定酶的特异性，因此也控制或调节着该过程的特异反应，基因发生突变就导致了酶的突变，或者说，酶的特异性是由基因所包含的某种信息决定的。比德尔和塔特姆据此提出“一个基因一个酶”的假说。这个假说虽然说明了基因在遗传中的作用和功能，但问题是有一些基因指导合成的物质并非是酶，而是象血红蛋白或胰岛素之类的蛋白质。此外，一个基因一个酶的结论亦是归纳推理的产物，前提虽然是真的，结论未必也真，因为确实存在这样的事实，一个基因是否只决定一个酶，抑或一个基因可以指导或决定多种酶的产生，或者由若干个基因决定一个酶……如此等等，比德尔和塔特姆的假说是无力解释这些问题的。所以后来有人提出一个基因决定一个多肽的假说。

1944年，索勃和霍洛维茨对突变型链孢霉需要依赖精氨酸供给才能存活的代谢反应作了遗传和生化分析，进一步明确了生物细胞内生化合过程的全貌，证明基因突变与特定的酶的存在或不存在有密切关系。基因决定多肽链氨基酸排列顺序的工作则是在DNA双螺旋结构模型提出后，由美国分子生物学家英格拉姆对镰状红细胞的研究后确定的。

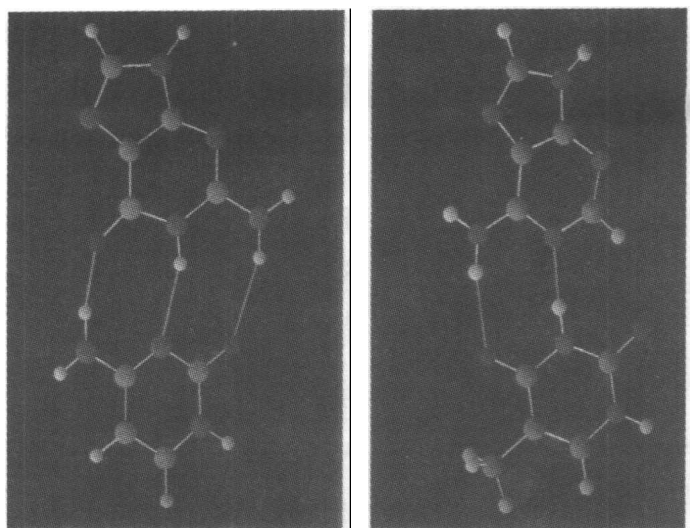
建立DNA双螺旋结构的第三个知识来源，则是晶体分子X衍射分析技术的发展和建立有关模型，即结构化学的

兴起。特别是从本世纪 40 年代以来有关蛋白质化学结构模型建立后，进而对基因形态结构（化学结构）所作的研究和分析所得到的启示。主要借助于 DNA 双螺旋立体化学的最适构型照片和 X 衍射资料的证据。

由于把 X 衍射晶体技术应用于结晶蛋白质和核酸上，对认识有机大分子的性质和推定它的三维结构起了重要作用。这个工作在 30 年代就开始了。英国生物化学家阿斯特伯里等人利用 X 衍射方法取得了有关蛋白质结构的许多资料，并计算出蛋白质中相邻原子间的距离和相邻键的夹角，弄清了键角内各原子呈线形排列的方式，称为 β 构型。纤维蛋白的原子排列则较为复杂，有效多的折叠或较多致密，称为 α 构型。到了 50 年代初，鲍林和考雷等人提出 α 构型的多肽呈螺旋型，他们制作了许多 α 构型蛋白质模型，计算了键长和键夹角，单一的多肽链在自身基因之间借助氢键折叠成螺旋型。他们还计算出这种螺旋每圈有 3.6 个氨基酸，各圈间的距离为 $5.4\text{\AA}$ ，借助氢键来维持它的形状。鲍林建立蛋白质的 α 螺旋模型应用了结构化学的规律！他所发现的 α 螺旋结构不是仅仅依靠研究 X 衍射图谱，主要方法是探讨了蛋白质大分子内原子间的相互关系，并且建立了一组象玩具似的分子模型，这种模型对了解蛋白质三维结构内在联系及其功能起到十分重要的作用（参见 L.D. 沃森：《双螺旋》中文版，第 29—30 页）。大约与鲍林提出蛋白质 α 螺旋结构模型的同时，伦敦大学金学院的威尔金斯及其同事富兰克林正用 X 衍射方法进行着 DNA 的研究，他们拍摄了当时最好的 DNA 衍射图，积累了大量分析资料，为 DNA 模型的建立提供了极重要的根据。

建立 DNA 双螺旋模型的第四个知识来源，就是有关 DNA 本身的历史知识。最早确定 DNA 物理性质的是 1869 年米歇尔提出的“核素”，19 世纪末，细胞学家如 O. 赫特维希和威尔逊等人曾推测染色质的组成成分可能就是核素，赫特维希还推测核素可能承担着性状的传递职能。此后，柯塞尔系统地研究了核酸的分子结构，发现这类分子存在着两类核酸，一为脱氧核糖核酸（即 DNA），另一类是核糖核酸（RNA）他把核酸水解，分离出各有四种含氮碱（即腺嘌呤、鸟嘌呤、胞嘧啶，以上三种二类核酸都有，此外，DNA 还含有胸腺嘧啶，RNA 含有尿嘧啶）。1911 年，莱文等人进一步发现核酸里有五个碳原子组成的糖分子（在 RNA 中为核糖，在 DNA 中五碳糖缺一个氧原子，称脱氧核糖）。其后，又发现核酸的磷酸组分。于是由一个含氮碱基一个磷酸和一个脱氧核糖共同组成了一个核苷酸。莱文等人还对核酸作定量分析，测定四种含氮碱基的克分子数相等，莱文由此推测在一切生物来源的 DNA 中四种碱基数是等量的，这意味着核酸是由固定和重复排列的核苷酸组成，所以不论核酸的来源如何，它们的成分总是相同。根据这种推论，便认为核酸不可能携带极复杂的遗传信息，它们仅仅是简单的线性排列的四核苷酸多聚体。莱文的四核苷酸说从此成了核酸的生化范式，以致影响到 1944 年艾维里已明确证实 DNA 是遗传物质时，人们还不把它看成是遗传物质。

1952 年，美国生物化学家查哥夫应用理化分析和测量技术证明四种核苷酸的含量是不等的，DNA 不是由四种核苷酸单调重复排列的多聚体，四种碱基在 DNA 中的相对数



DNA 的碱基配对

量因物种不同而有其特异性，即在不同的物种中 DNA 含量各不相同。他进一步测定了嘌呤和嘧啶的总的克分子比为 1。而腺嘌呤与胸腺嘧啶、鸟嘌呤与胞嘧啶的克分子量之比也大都是 1。这表明 DNA 四种碱基是两两互补；此外，它们依次作顺序排列，这意味着储存遗传信息的编码。但是，有关 DNA 传导遗传信息、控制或调节生物的生化反应、表达生物性状、以及实现自我复制等问题，只是在彻底弄清 DNA 三维结构（基因的具体形态）后才有可能解答。

二 DNA 双螺旋结构模型的发现

模型是人为摹似自然现象物态相似的一种认识方法，它是对自然界宏观客体或微观世界客观对象的模仿。依据客观

对象的规模和大小，人们借助有关理论的指导，可以按比例缩小或放大原型的尺寸制造模型，可以间接地研究原型的规律。在生物界用动物等实物模拟人的生理生化或病理过程，以弄清人的生理或病理机制。但是，模拟自然现象的模型无论是缩小或放大，都能近似或比较近似地再现对象实体，符合原型的规律。通过思维设计放大的微观模型，需要严格验证，必须将模型与用理化手段取得的实物图象或用其他方法来检测，以证实模型的确实性。从这个意义上讲，模型是对自然现象的一种人为仿制品。

模拟自然现象的模型，它的作用在于：第一，给人以感性直观的明晰性、简洁性的认识。第二，使人们直接研究参与构成模型各种因素及其矛盾关系，找出它在模型中的作用和由此产生的种种效应，并将这种认识应用到原型上，第三，根据这种认识，用来解决原型中出现的种种问题。所以模型在人们认识自然和解决问题过程中起到了中介的作用。

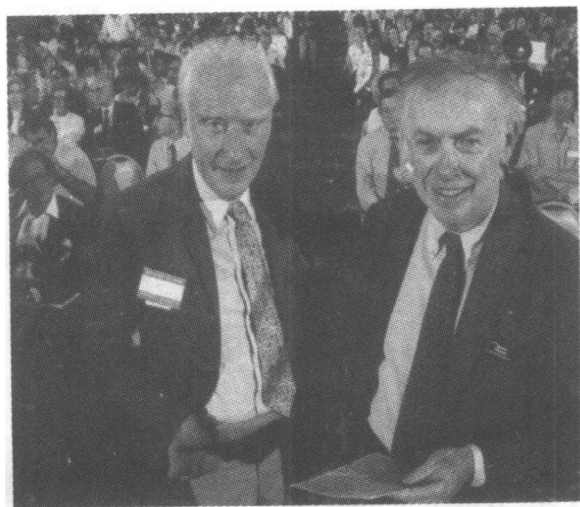
任何模型都是解决实际对象中出现的种种问题而制造的，水库模型为求得相似条件下有关因素的各类参数，据此可作为实际设计的参考根据。建立 DNA 模型时需要考虑这个模型的设计不是单纯地建立它的化学结构，还要考虑它必须具备遗传物质的生物学特性。按照这个要求，这个模型至少要解决这样一些问题：第一、模型要反映出具有携带和传递遗传信息的功能；第二，模型能说明 DNA 自我复制机制；第三，模型能说明引起生物突变的原因；第四，模型必须符合化学规律，特别是要符合查哥夫规则。总之，这个模型应是实实在在的基因的反映或基因的模式。沃森和克里克正是出于这种认识，提出了 DNA 双螺旋模型。



1953 年的某一天，沃森和克里克看出来对那由 X 光所产生的图案的最佳解释：DNA 具有双螺旋的形状——一个有点像螺旋的构造体。突然之间，一切都变得很清楚

在沃森、克里克和同事们第一次解读 DNA 后，二十多年内，那一度如谜般的分子，我们染色体的核心和基因的要素，变成科学最强而有力的工具。

——汤玛士·李



克里克(左)和沃森解释了遗传物质结构。沃森手拿他们第一次描述 DNA 双螺旋的历史性科学文献影本

〔生物分子〕以比非生物分子复杂得多的模式聚集在一起，这种聚集是按照程序，即一套套指导发育的指令而能会『兴奋地』颤动、跳动和搏动着，放射出温暖的『生命』之光，但这些性质都是偶然出现的。生命物质的中心内容不是火，不是温暖的呼吸，也不是生命的火花。它是信息、字和指令……如果你想了解生命，别去想那些颤动着和跳动着胶体物质和分泌物，而是要从信息技术角度去考虑。

——生物学家 道金斯

50年代初,人们已普遍肯定DNA是生物的遗传物质。为搞清楚DNA的机制,需要先弄清楚DNA的化学组成和它的三维结构。这两者对了解基因(DNA)的性质是个关键问题。

1951年春天,沃森在那不勒斯参加生物大分子会上看到威尔金斯的DNA结晶体X衍射图象,给他以极深刻的印象,他认定了这张照片将能成为“解决生命奥秘的钥匙”(沃森:《双螺旋》,中文版第20页)。这张照片表明DNA是一种可用简单方法来测定的有规则的结构,因为它能结晶。这就解除了沃森原先认为基因有异常不规则结构的思想顾虑。

在这之前,美国的鲍林已成功地建立了蛋白质X螺旋结构模型,鲍林建立这个模型时不完全依靠X衍射图谱,他更着重探讨原子间的相互关系,制造了一组分子模型(沃森称它象儿童玩具的模型),然后用X衍射图数据来检验模型的效果,并从理论上证明这两者的一致性。鲍林制造模型的举动引发沃森和克里克也想用同样方法来建立DNA分子结构模型。沃森说:“我们看不出为什么我们不能用同样的方法解决DNA问题!我们只要制作一组分子模型,开始摆弄起来就行了”(同前书第30-31页)。当鲍林建立蛋白质 α 螺旋模型时,探讨每条蛋白质多肽链都由自身基团间的氢键自主地折叠成螺旋状的情况,他注意到每条氨基酸借助氢键连接起来,并固定在各自的位置上。这个发现至少成为启发沃森等人在探讨DNA分子多维度时的重要方法。

沃森和克里克初步设想:因DNA是结晶聚合体,它可能是一种含有许多核苷酸并作有规则直线排列的东西,因为

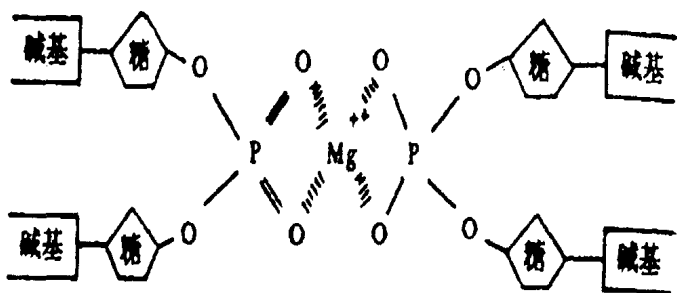
DNA 的糖和磷酸骨架是非常有规则的，这种情况能最好解释 DNA 分子结构。可是威尔金斯根据 DNA 衍射图谱指出：DNA 分子直径比一条单一核苷酸链直径大，所以 DNA 分子可能是一个包括有几条绕在一起的多核苷酸链的复杂螺旋。



在卡尔迪什实验中手中拿着咖啡杯交谈着的沃森（前）和克里克（后）

此后，沃森和克里克认识到 DNA 分子的特异性应是碱基的差别，而它的糖和磷酸都是共同的，核苷酸之间的联系只与糖和磷酸相关。于是他们又假设有一种相同的化学键联结着所有的核苷酸，它的分子结构表现为糖和磷酸的有规则性和碱基顺序不规则性的混合体（作这样的安排为的是体现基因的多样性）。但克里克认为制作模型先要弄清楚 DNA 分子核苷酸链的数目，从衍射图谱上看，可能是两条、三条

或四条多核苷酸链。于是他们设想 DNA 是以糖和磷酸骨架为中心、多核苷酸链排列在外面的结构。51 年冬天，他们着手建立模型，先把模型搭成几条多核苷酸链围绕着糖和磷酸骨架的形状，并假定多核苷酸链之间借助盐键联结起来。理由是盐键的“两价正离子如 Mg^{++} 可以维系两个或更多的磷酸基团”（同前书第 54 页）。但是因这个设想在 DNA X 衍射图中没有看到两价正离子的镁或钙，所以假定镁或钙离子嵌进了糖和磷酸骨架中，他们专门设计了模型中磷酸二脂链形状，制作成由三条多核苷酸链纠缠在一起的螺旋模型，并确定沿螺旋轴每隔 $28\text{\AA}$ 绕一周。他们当时认为这个设计图案和 X 衍射图谱相符，并且还用富兰克林的定量分析法加以验证，螺旋参数的选择与富兰克林提出的数据相吻合。



但是，以糖和磷酸骨架为中心的模型，要把参差不齐的碱基排列和组装在这个骨架上，问题就大了。由于原子堆集过密，组装的结果既不符合化学规律，也构成不了 DNA 有规则的模型，这个模型是失败的。

他们继续通过各种途径，把探讨建立模型的工作再深入一步。沃森转入对 TMV（烟草花叶病毒）的研究，这项工作启发他对生物晶体结构的螺旋有对称的想法。他进一步思

考查哥夫测定的 DNA 化学特性（即由查哥夫测定的腺嘌呤和胸腺嘧啶、鸟嘌呤和胞嘧啶的克分子量比值都是 1，总的嘌呤和嘧啶的克分子量的比值也相同），这表明两类不同碱基之间可能是互补配对，他猜测 DNA 分子结构的基本组成形式就是配对的。当时，和他们相识的化学家格里菲斯曾提到，“基因复制是在互补表面交替形成基础上进行的”（同前书第 78 页），这个提示意味着遗传学家和物理学家们曾设想过的，基因复制是正本和负本的互补。格里菲斯计算过一个 DNA 分子碱基的相互吸引力（弱相互作用），计算结果表明：它们是不同类碱基间的相互吸引力，这表明“腺嘌呤和胸腺嘧啶的平面应该粘在一起的”（同前书第 79 页），这种情况也适用于鸟嘌呤和胸腺嘧啶的互补。这个计算结果给查哥夫提出的不同类碱基配对互补的规则提供了有力佐证。

1952 年，富兰克林用 X 射线拍下了 DNA 分子结构的 B 型照片，经威尔金斯鉴定，证明只有螺旋结构才能出现交叉形的反射线条，这张照片还可精确确定 DNA 分子多核苷酸链数目。沃森根据 B 型照片就 DNA 应是单链、双链、三链或三条以上的核苷酸链形成螺旋的事进行苦心推敲。B 型照片给他的启示和测得的数据使沃森联想起生物界繁衍配对的现象，预示 DNA 分子结构也可能是配对成双链的构型。所以他决定要做一个双链的模型。

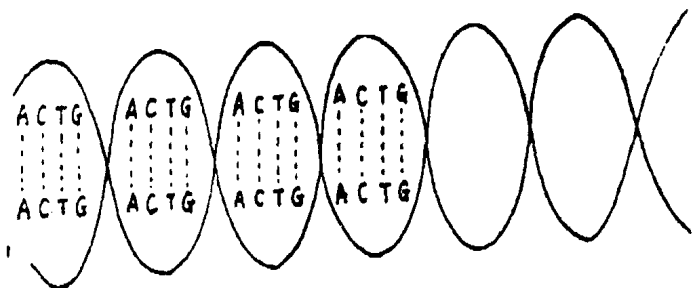
现在需要解决三个问题：第一，DNA 碱基是怎样排列的？是有规则排列还是无规则排列？从 X 衍射图谱来看，螺旋每隔 $34\text{\AA}$ 重复一次，表示了碱基沿螺旋轴方向完全旋转一周的距离，这个距离表示了螺旋角度最合适的键角角度，它预示着碱基应是有规则的排列。还有，富兰克林曾推

测 DNA 磷酸和糖骨架在外部，碱基在骨架中心。如果碱基是有规则的排列，那么它应该表明每个核苷酸糖—磷酸基团都有完全相同的三维结构。但是，碱基是不相同的，连接的多核苷酸的碱基顺序也不可能有规则，若把大大小小的碱基拼在一起，外部的糖—磷酸骨架就会变形。这是一个难题，如果不能解决，螺旋模型就建立不起来。

第二，多核苷酸又是如何联结在一起的？靠什么力把碱基连接起来？沃森和克里克长久以来未曾考虑过氢键的作用，他们过多地考虑金属离子盐键的作用，在鲍林建立蛋白质 α 螺旋结构模型和明确指出氢键的连接力作用时，他们仍然在离子键上打转转。然而根据 X 衍射图，双链碱基间的连接是靠很多不规则的氢键完成的，在理论上，戈兰德和约尔丹提出碱基间能形成相连氢键的理论。这样，才使他们明白碱基上一个或几个氢原子可以移位形成相连的氢键，而正是这种氢键才能把同一个分子中的碱基连接起来。

第三，要解决碱基间的键合问题，哪个碱基与哪个碱基键合？这个问题一度把沃森引入歧途，沃森经过长期思索得不到答案。有一次他无意中画出腺嘌呤结构时，突然想到同类碱基间可能形成两个氢键，并实现键合。更重要的是他也曾设想在嘌呤碱与嘧啶碱之间可能也形成氢键，并把二者连接起来。这个推测是构成双螺旋结构模型关键的一步。但是，当时他更热衷于设想 DNA 分子都是由相同碱基的双链构成，每个 DNA 分子都可能是同类碱基配对的双链，而两条链则是由同类碱基对的氢键将它们连接起来，互相缠绕在一起形成螺旋结构。这个构型按沃森的想法可能说明复制问题，他设想两条链的其中一条可能是合成时另一条的模板，

基因就是这样复制的，他设想模型如图：



这个模型虽然可解释生物遗传上的若干问题，但是同类配对的方法解决不了不规则的碱基顺序问题。这样做，整个模型由于碱基大小不一，就会显得凹凸不平，而且完全不符合查哥夫的等量规则。由此看来，同类配对的双螺旋结构模型的设想也是行不通的。

在此情况下，沃森用纸板制成碱基模型，来回拼凑，移来移去突然发现通过二个氢键维系的一个腺嘌呤同一个胸腺嘧啶的形状，竟然同一个鸟嘌呤和一个胞嘧啶联系的形状相同。这个发现无疑是一个重大突破，但当时他错误选择了碱基的互变异构体（醌醇式），这种结构的碱基间不能形成氢键。美国晶体学家多纳休及时指出了这种错误，并指出通常情况下四种碱基都以酮式结构存在而不是醌醇式结构，后者却因两个碱基间距离过远而无法形成氢键。

沃森和克里克吸取了失败教训后，就改进了他们的方法。沃森用硬纸剪成的碱基模型作了多种配对的可能尝试，采用碱基的酮式结构后，发现由二个氢键联系的腺嘌呤和胸腺嘧啶对的形状，和以同样方式维系的鸟嘌呤和胞嘧啶对的形状相同，这种互补的联系不仅能形成氢键，还表明 DNA

螺旋的直径是一样的，这种互补关系还正好说明了查哥夫提出的两类碱对 1:1 的对等关系。因此，他们认定了 DNA 核苷酸链只有两条。此外，有关 X 衍射图谱表明，两条链应呈螺旋形的，其直径约为 $20\text{\AA}$ ，相邻核苷酸间的距离是 $3.4\text{\AA}$ ，旋转一周（正好十个核苷酸）为 $34\text{\AA}$ ，根据这些情况，他们制成了 DNA 金属立体模型。沃森和克里克指出：“在这种结构中两条链围绕着一共同的轴线缠绕，并通过核苷酸碱基之间的氢键彼此连接起来……。两条链都是右手旋转的螺旋，但原子在糖—磷主链上的顺序是反方向的，并成对地垂直于螺旋轴线。糖和磷酸基在外侧，而碱基在内侧（沃森、克里克：《核酸的分子结构》，载《遗传学经典论文选集》，科学出版社 1984 年版，第 148 页），全部结构象沿轴心旋转的梯子，形成了一个特定的螺旋模型。根据计算和分析，这个模型既符合 X 衍射图谱有关结晶分子的各个数据，又和立体化学的原则一致。沃森和克里克终于建立生命史上具有巨大意义的基因（DNA）模型。人们把这个发现誉为分子生物学新时代的开端。

DNA 双螺旋结构作为遗传物质，它的生物学特性在以后若干年中陆续得到证实，这种特性具体表现在 DNA 的功能上。确定 DNA 的基本功能大致有以下几个方面：第一，它的自我复制机制。沃森和克里克在制作 DNA 模型时已经想到 DNA 的自行催化的繁殖机制。由于双螺旋的对称性，它们的互补性质十分明显，当基因增殖时两条链分开，每条链实现自我复制，即各自成为配对物的模板，借助其互补特性形成新的双链，构成了新的 DNA 分子链。沃森和克里克提出：“……我们的脱氧核糖核酸模型实际上是一对样板。

这两条样板是彼此互补的。我们假定，在复制之前氢键断裂，两条链解开并彼此分离。然后，每条链都可以作为样板，在其上形成一条新的互补链。这样我们最后得到了两对链，而此前我们仅有一对链，而且在复制过程中，也是严格符合碱基对顺序的”（沃森：《双螺旋》，中文版第 155 页）。这种复制称半保留复制，即原先的链保留，而后分开来分别到子分子中成为新链的模板。1958 年，梅塞尔森和斯塔耳证明 DNA 的复制确如沃森和克里克所描述的是一种半保留的复制机制。

第二，DNA 指导蛋白分子的合成。蛋白质是按照 DNA 分子的结构合成的，所以 DNA 是蛋白质合成时的模板。它的实现分两个步骤，第一步，DNA 先转录到特殊的核酸——信使核糖核酸（mRNA）单链上。因为核苷酸是专一配对的，信使核糖核酸上的碱基排列顺序同 DNA 上的碱基排列顺序互补配对，mRNA 就成为了 DNA 的“副本”。这就是说 mRNA 的核苷酸排列顺序是 DNA 核苷酸排列顺序的翻板。每三个核苷酸组成一个“密码子”，对应于某一种氨基酸，即三个核苷酸决定一个特定的蛋白质氨基酸。第二步，这条 mRNA 移到细胞质的核糖体里（rRNA），借助既能识别 mRNA 密码子又能识别氨基酸顺序的转移核糖核酸（tRNA）单链“翻译”成蛋白质氨基酸。由于每个 tRNA 都有一个特定的“反密码子”，能识别遗传密码，它的另一端和特定的氨基酸相结合。处在核糖体内的 mRNA，由每个特定的 tRNA 携带着某种氨酸，借助反密码子在 mRNA 上找到自己的位置，按照 mRNA 核苷酸排列顺序，把不同的氨基酸排列起来组成多肽（蛋白质或酶）。

由此可知，从 DNA 到蛋白质是一个单向的信息流。沃森在从事 DNA 结构模型设计时已想到基因指导蛋白质合成过程，当时，他记下了 DNA→RNA→蛋白质这样单向性流动公式，表示遗传信息从 DNA 传到蛋白质的作用过程。这种遗传信息传递过程称为“中心法则”。后来，梯明等人发现了“反向转录酶”，可指导 RNA 中的信息转录到 DNA 上，表明 DNA 与 RNA 之间在少数情况下可以发生逆转。但是，核酸指导蛋白质合成的法则依然是正确的。

第三，基因突变的分子基础是 DNA 核苷酸排列顺序发生了变化。早在 1949 年，鲍林曾推测镰状红细胞贫血症的起因是血红蛋白多肽链内部发生变化所致。1957 年，英格拉姆证明镰状红细胞贫血症是因为在血红蛋白分子中的 β 链上，第六位上的谷氨酸突变成缬氨酸造成的，如果追溯组成谷氨酸的密码，它是 GAA，突变成缬氨酸后密码子为 GUA，其中的 A（腺嘌呤）变成了 U（尿嘧啶），正是这个碱基发生了突变才引起氨基酸成分的变化，从而引起了镰状红血球贫血症。以后，人们了解到：通过核苷酸碱基的代换，或者通过核苷酸碱基的添加或缺失，发生碱基序列的变化，从而引起基因突变，并影响到有机体表型以及有机体生理生化反应等方面的变化。

总之，DNA 双螺旋结构模型在揭示生命的基本问题上已取得了极其辉煌的成就。由于 DNA 双螺旋的发现，现在知道：基因就是 DNA 分子上的多核苷酸片段，它决定特定的多肽链氨基酸顺序，即指导蛋白质或酶的合成，是实现基因自我复制和发生突变的基本单位。这样的单位也叫一个“顺反子”，基因就是一个“顺反子”。

随着时代的进展和科学的发展，基因从假定中的“泛生子”和承担专一遗传作用的“种质”，到孟德尔实验中推导出的遗传因子，再到摩尔根通过果蝇杂交后代中出现的重组频率推导出基因的重组的存在，把基因落实到染色体上作直线排列的颗粒。但自 DNA 双螺旋结构模型建立后，人们终于找到了遗传和发生变异的实在物，找到了生物的遗传和变异的机制。(张乃烈)

S
I
C

第二章

走入基因

英国历史学家圣比德的著作，是英格兰在 8 世纪前唯一真实的资料来源，曾经对人类短暂的生命提出一个强而有力的比喻。他说：“生命就象是冬夜里坐在餐桌前，你和郡长与乡绅共享大餐。突然看到一支小麻雀轻盈地飞进大厅，从一个门飞进来，然后又很快地从另一个门飞出去。在它短暂停留在屋内的这段时间，丝毫没有受到寒风怒吼的影响，但是这段平静时光像闪电一样，一瞬即逝，于是麻雀在冬天的寒风中飞来又飞回去，消失在你的眼前。人类的生命也像是这样，之前是什么，之后又会有什么，我们都一无所知。”

圣比德的比喻着重在宗教含义，但是生物学上却有另一翻解读。基因有它自己的记忆，解读基因可以为我们带来希望，能够看穿这个短暂、受到局限的生命厅堂，看到厅外的世界，知道在人类生命出现之前的点滴，基因能测未来的情况。

Steve Jones

I
S
C
F
I
I
F
E

1953年4月25日，900个字改变了世界，这些字是由詹姆斯·沃森（James Watson）和弗朗西斯·克里克（Francis Crick）所撰写的简短报告书，它被刊登在名为《遗传》（Nature）的著名科学杂志上。他们开始这么写着：“我们想提供有关DNA（脱氧核糖核酸）结构。此结构有通俗的特色，具有许多生物趣味。”他们也谨慎地下了以下的结语：“我们注意到，我们主张的特定配对，有可能是基因要素的模仿机制。”

多年之后，1991年，沃森在《重组体DNA》第二版书内写着“没有任何物质像DNA般重要……如果我们希望在未来，同时生命的全部奥秘也能够纳入生物学家的掌控之中，那么加速探讨DNA的秘密，是有其必要性的。”

这是沃森还是个25岁的剑桥大学准博士班学生时所写的文章，《遗传》被视为有所保留的经典名作。后来成为诺贝尔桂冠诗人和世界著名科学家的瓦特林，在40年后的言论，也未超出此范畴。

何以DNA——一个纯粹分子——的结构与作用，会认为与全部生命的奥秘有密切关联？所有全部的细节，都留给了未来的生物学者。不过，沃森和克里克也分析过，令人惊异的单纯和美妙对称的分子，显示有可贵的秘密存在于生命极中心——基因里。

什么是基因

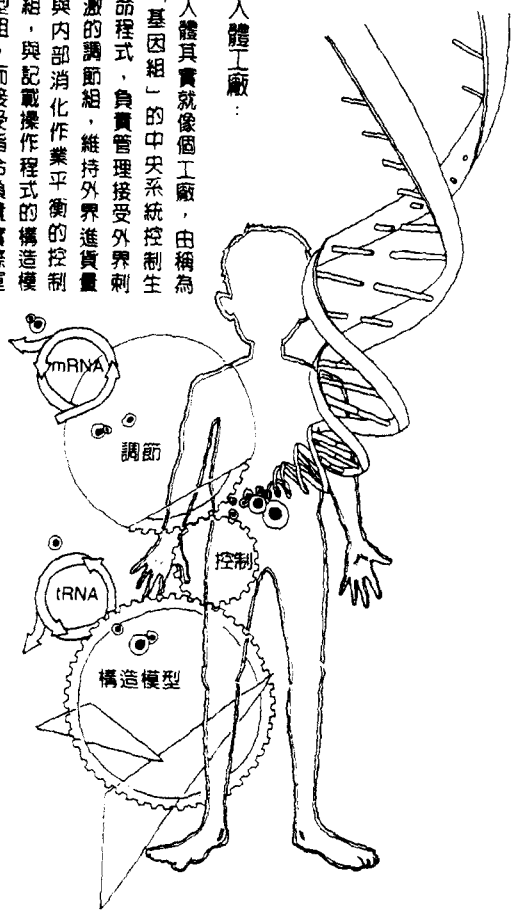
基因是 DNA 分子上含特定遗传信息的核苷酸序列的总称，是遗传物质的最小功能单位。

基因一词是英语“gene”的音译，是“开始”、“生育”的意思。它源于印欧语系，后变为拉丁语的 gens（氏族）以及现代英语中 genus（种属）、genius（天才）、genital（生殖）等诸多词汇。1909 年，丹麦学者约翰逊提出基因这一名词，用它来指任何一种生物中控制任何遗传性状而其遗传规律又符合于孟德尔定律的遗传因子。

在孟德尔定律发现之前，人们对生物遗传曾提出了诸多的说法。如普遍流行的融合遗传论就认为双亲的遗传物质在子代中像血液一样混合，被稀释且不能分开，但孟德尔的实验结果则相反，现代隐性基因并不在杂交子一代中消失，它

人體工廠：

人體其實就像個工廠，由稱為「基因組」的中央系統控制生命程式，負責管理接受外界刺激的調節組，維持外界進貨量與內部消化作業平衡的控制組，與配載操作程式的構造模型組，而接受指令負責實際運作的則是為數眾多的蛋白質。



人类这个物种在和生命本身相提并论时，显得极为年幼：我们全部都是数十万（或许甚至数百万）年前，行走在地表的远祖人类的后代。现存每一个人的DNA里头，都含着来自某一特定族谱系统的特定片段。同时又能肯定的是，我们所找到的DNA序列全都和过去某一段历史、某一个血系分支有关。我们必须准备把个体的序列和某物种成员的共通序列，都看成是一种文学形式，去接近它们；就好比去接近一所典藏著珍贵、深奥、重要书籍的图书馆。

——波拉克

所决定的性状还能在子二代中出现。据此孟德尔提出了“遗传颗粒”学说。20 世纪初叶孟德尔理论在许多动植物中得到了进一步的验证。最有代表性的是 1910 年美国科学家摩尔根发现果蝇的白眼性状的伴性遗传现象，即白眼性状始终在雄性果蝇中出现，第一次把一个特定的基因定位于一条特定的染色体（决定性别的性染色体）上，使遗传学和细胞学终于殊途同归。有人曾对此作了一个形象的比喻：若将孟德尔学说比作是从生物雄壮的交响乐中分解出七个音符，那么摩尔根的染色体遗传理论则不仅证实了六弦琴上六根琴弦的存在，而且证明了这七个音符就是从这只六弦琴上发出来的。

孟德尔学说和摩尔根的基因论都把基因看作是一个界限分明的独立遗传单位，甚至到本世纪 50 年代初人们在对基因的化学本质（核酸）及 DNA 双螺旋结构有了明确认识后，仍然认为基因是不可分的基本遗传单位，如同当初人们认为分子是物质的基本粒子一样。这种观念直到 1957 年才得到纠正。

著名遗传学家本泽尔在经过 10 年艰苦工作，取得了三大发现后提出了全新的基因概念，于是彻底冲破了经典基因不可分的观念。他认为：（1）作为基因的单位，可以精确到单核苷酸或碱基水平，称为突变子。（2）作为交换单位，同突变单位一样，仍以单核苷酸为基本单位，称为互换子。（3）作为功能单位，基因也是可分的。本泽尔的功劳不仅在于提出了全新的基因概念，而且把“基因”作为一种概念引入到遗传学实验中来了。本泽尔把突变子或互换子像绘制染色体图一样排列在基因图谱上，这是遗传学上一次从宏观到

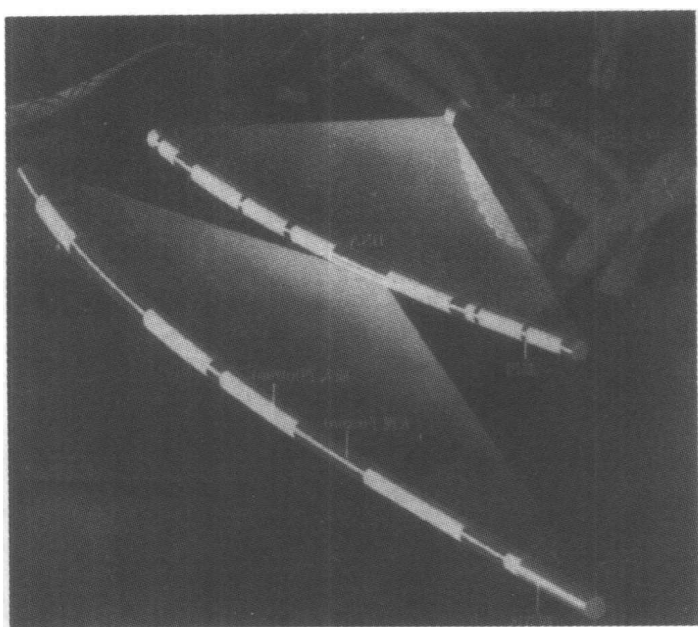
微观的飞跃。

1969年，夏皮罗等人从大肠杆菌中分离到乳糖操纵子并使它在离体条件下转录。证实了一个基因可离开染色体而独立发挥作用。1970年，梯明发现了仅以RNA作为遗传物质的逆转录病毒，提示遗传物质不仅仅是DNA，也可以是RNA，从而使中心法则内容得到扩展。

时隔20年后的1977年，人们又在猿猴病毒（SV₄₀）和腺病毒（AdV）中发现某些基因中存在内部间隔区，间隔区的顺序与基因所决定的蛋白质序列没有任何关系——这使科学家们大吃一惊。随后，基因的这种可分割、不连续的现象在酵母tRNA基因、果蝇的rDNA基因、人的胶原蛋白基因中也得到了证实。这样基因的概念中又多了一项新内容：基因结构具有不连续性。因为这是生物界尤其是真核生物中普遍存在的现象，为便于称呼，人们把这种分裂基因中能实现遗传信息表达的部分称为外显子，而不表达部分称作内含子。

1980年法国科学家斯洛宁姆斯基在酵母线粒体DNA的研究中证实，一个基因的内含子可能是另一个基因的外显子，也就是说，内含子也可能是具有功能的，剪接酶并没有把它们带到死亡中去，生物界中DNA的所有成员可能没有废料。

与基因分裂或不连续性的概念相反的是基因的重叠性。1977年桑格等在噬菌体 ϕ X174DNA中和1978年菲尔斯等在SV₄₀DNA中均发现了几个基因共用同一段DNA序列的情况。虽然这种现象在自然界并不普遍，但至少说明基因确实存在着阅读框架的重叠现象，这体现了生物的“节约”原



染色体、基因和 DNA

起初，我们很难理解『深度时光』(deep time)的真实性。深度时光的意思是，这个星球的历史可以回溯到上百亿年前，而生物已经在这颗星球上存在了几十亿年。

环顾周遭千变万化的复杂生物，不由令人宁可相信这是一个奇迹。而『DNA像一本书』的观念使得我们可以假想：天择好比深度时光里的一名作家，以大约每几世纪一个字母的速度，为今日我们身处其中的所有生物撰写指令手册。正如同分析地表岩层化石，能够提供高山与海洋在形成之初、以及过去数十亿年变化的真实历史纪录一般，我们对DNA序列的分析，也将能为年代同样久远的生物演化过程，提供直接的证据。要不了多久，自然史博物馆就会实地展出原只是理论中可能的DNA图书馆。而这座图书馆的典藏范围则从现代版涵盖到古代，以及相当意料之外的化石中的DNA。

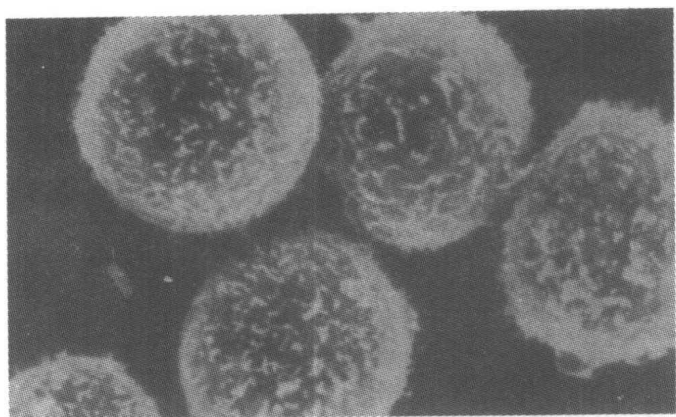
则。

对经典的、近代的以至现代的基因概念的挑战还不止这些。比如，一个基因一个多肽假说，在相当长的时间被证明是正确的，可是近年来发现一些基因绝不产生任何蛋白质或者多肽，而仅产生 RNA，各种 tRNA、rRNA 基因就是这样。因此人们只有加以补充：基因的功能在于决定蛋白质或核酸。但是这仍不能解释一些事实：DNA 中确实存在一些片段，它根本不产生任何物质而仅以位置或结构起作用。例如，操纵区和启动区，它仅起识别蛋白质（酶）的作用，由引来开放或关闭它“下属”的活动。而另一些基因，如假基因，眼下甚至还看不出有什么作用。这样就很难从产物上给基因下一个统一的定义。

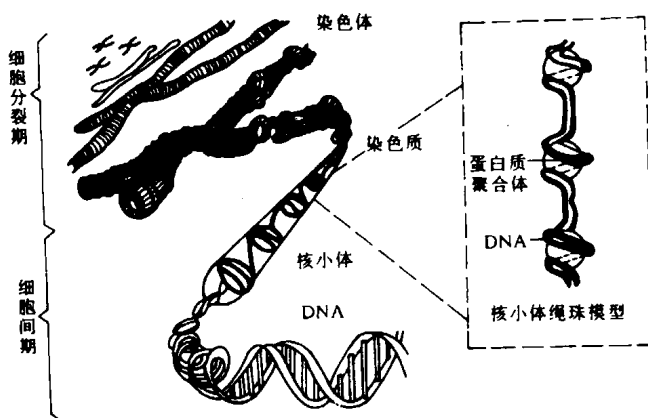
本世纪 70 年代末，在大肠杆菌中发现了一种奇特的现象，基因可以在染色体及染色体外的 DNA 之间往返“飞行”。其实这种基因的跳跃现象在 50 年代初就被一位女科学家麦克琳托克在研究玉米组织分化现象时发现，只不过她的发现当时并未引起人们的普遍关注而已。随后不久基因跳跃现象又在人的免疫球蛋白基因中得到了证实，这样人们才充分意识到基因的稳定性是相对的。医学家们还进一步设想或许基因的这种不稳定性可能与癌症和传染性疾病也有很大关系。麦克琳托克作为首次发现基因不稳定性的人，于 1983 年获得了诺贝尔生理学及医学奖。（赖立辉）

染色体是基因的载体

19 世纪后半叶，在细胞学说的启迪下，人们认识到研究细胞的结构和生理，是阐明生命现象（包括生殖和遗传在内）的捷径，此外，随着物理学和化学的发展，当时已有较好的显微镜、切片机和各种化学染料为细胞学的研究提供了十分有利的条件。于是，生物学家相继发现和描述了细胞的有丝分裂和生殖细胞在成熟过程中的减数分裂等。这些发现把人们的注意力集中到染色体上来。早在 1882 年，德国细胞学家弗鲁门（W·Flemming, 1843 - 1915）在研究细胞分裂时，发现核中有容易染色的部分，并把它称之为染色质。其后，1888 年，德国解剖学家沃德耶（W. Waldeyer, 1836 - 1921）正式把弗鲁门发现的染色质称之为染色体。从此之后，有关染色体的研究报告层出不穷。人们发现同一物种所

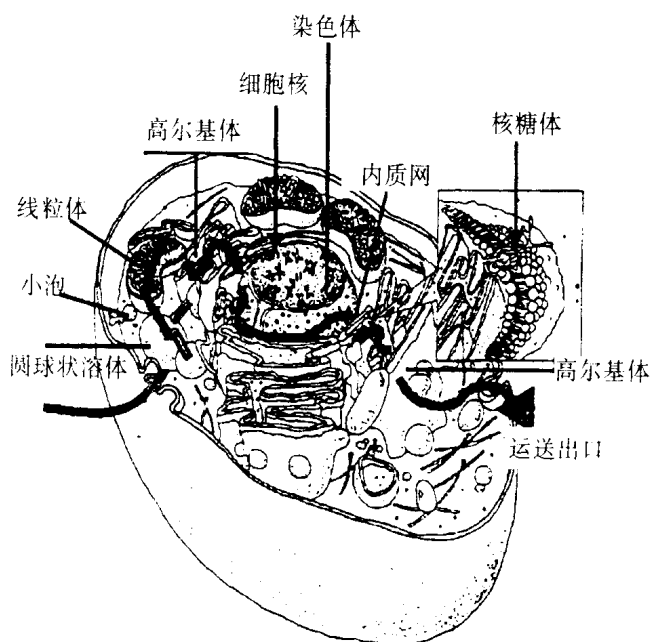


人体淋巴芽球细胞。生物学家将核的基因拷贝到细菌里大量地培育出了这种细胞。

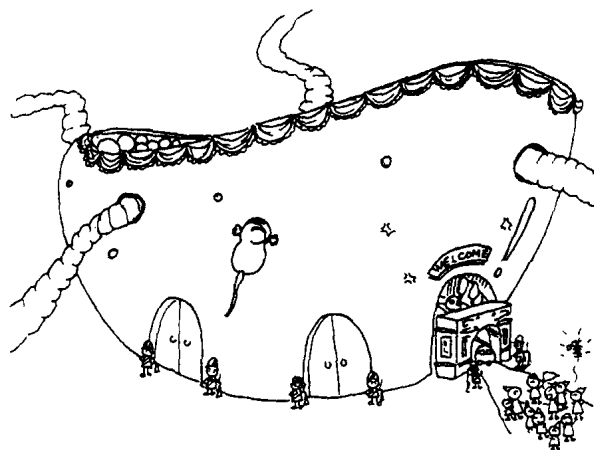


染色质和染色体的结构

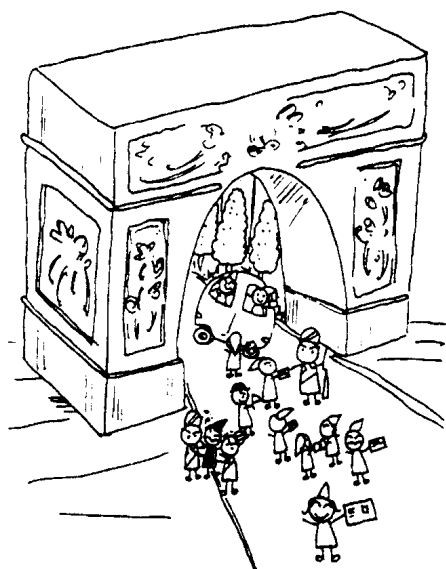
有个体的染色体对数是相同的、稳定的，并且在许多生物体同一个核内不同染色体对的大小、形态也有明显的区别，从



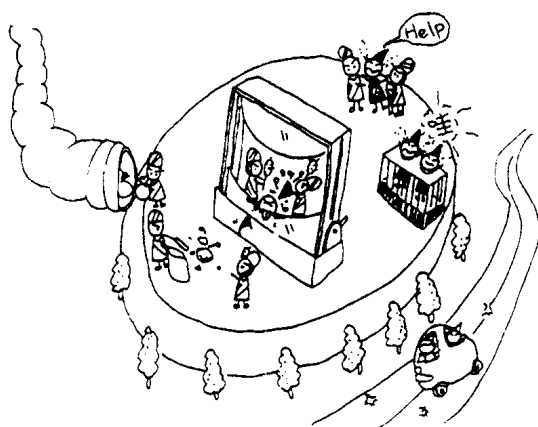
细胞内部



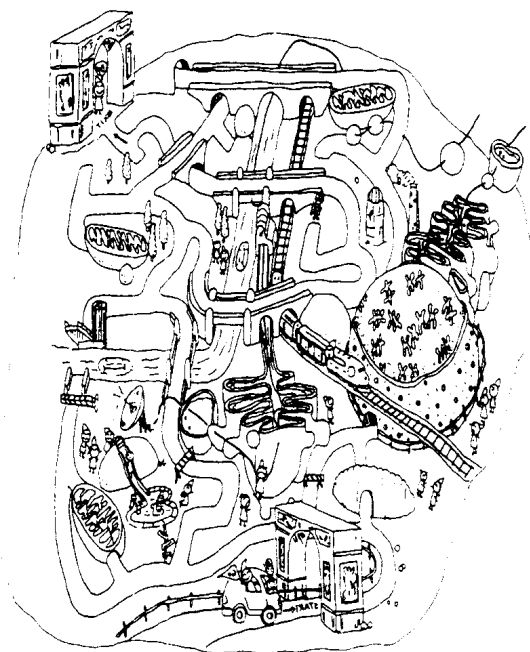
导游要带领我们去游览“细胞城”，细胞膜城墙外有很多看起来好像是运输管道、接收信号用的天线，也好像是侦测器或电眼之类的东西



进城之前，要先挂识别证，以免被细胞城内的警卫系统误把我们当做入侵者看待。城主为我们准备的圆形小包厢，正在城内等着我们呢！

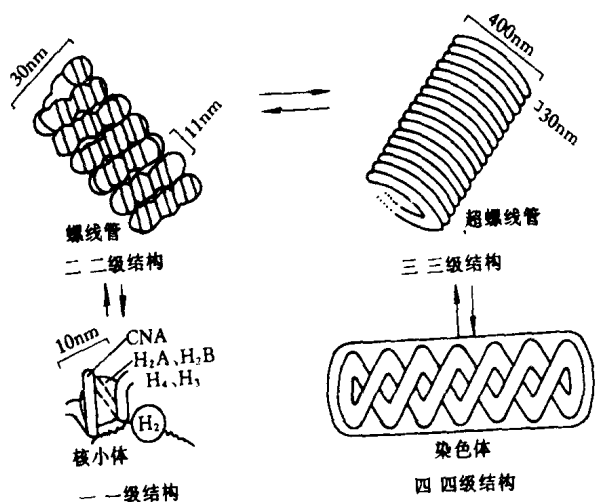


没带识别证的访客，下场就是被送往集中营中五马分尸，再转变为细胞城内的粮食。



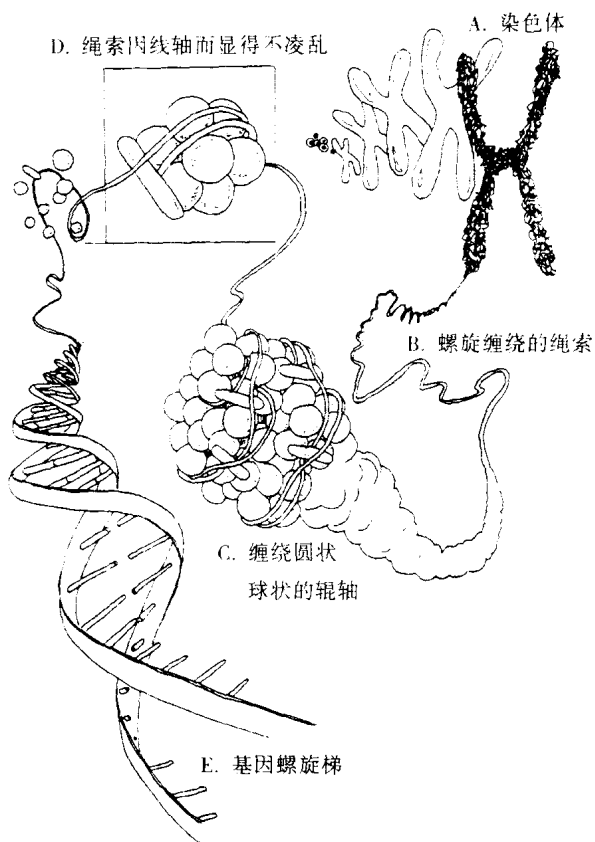
细胞像一座浸泡在水世界里的迷宫城堡

而提出了染色体的个性和连续性的假设。特别是染色体在细胞分裂过程中的行为更引人注目。它使人们联想到遗传基因的变化和高等动植物在有性生殖过程中染色体的行为是平行的或一致的。比如说，基因的体细胞中是成对的，染色体在体细胞中也是成对的；基因在生殖细胞中是成单的，染色体在生殖细胞中也是成单的；不同对的基因可以在分离过程中

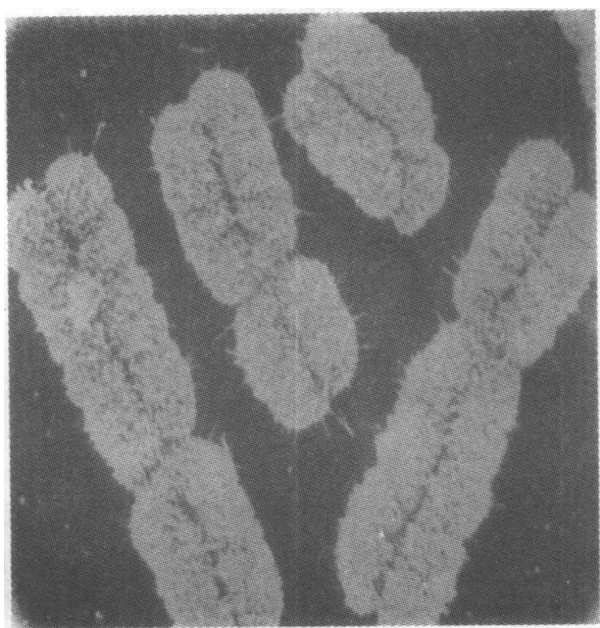


从染色质到染色体的回收结构模型

自由组合，同源染色体的减数分裂过程中也恰好是随机分配的。就是说，基因的分离和分配，对应于减数分裂期间生殖细胞内染色体的分配和四分体的形成。按此理解，杂种后代 (F₁) 在形成配子时，同源染色体分离，产生了数目相等的两类配子，一类只含基因 A，另一类只含基因 a，假定所有配子受精的机率相等。这些配子的核将随机结合，那么会产生 4 种组合，即 AA、2Aa 和 aa。当 A 代表显性，a 代表隐



染色体解构图: 从 A 到 E, 是染色体结构不断局部放大的示意图。



人类的染色体

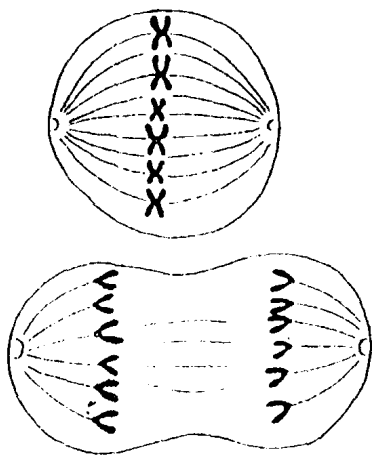
性时，这就表现为孟德尔的分离定律。这样，孟德尔所发现的遗传定律，就可以从生殖细胞形成期间染色体的行为来理解。正如美国细胞学家萨顿（W.Sutton, 1877 - 1916）在他的《遗传和染色体》（1903 年）一文中所概括的：父本和母本的染色体联合成对及它们在减数分裂中的分离构成孟德尔定律的基础。就是说，在雌雄配子形成和受精过程中，染色体的行为与孟德尔遗传因子（即基因）的行为是平行的，只要假定基因是在染色体上，分离定律和自由组合定律的表现就会得到解释。



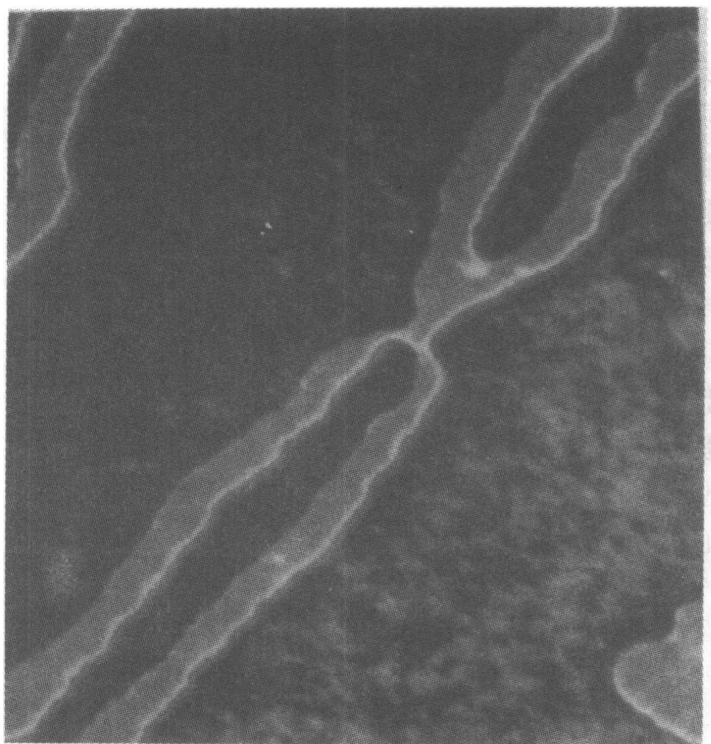
染色体显微结构模式图

萨顿的概括在当时并没被多数人认同。持不同意见的人认为，基因和染色体那种相互关系最多不过是彼此同时发生而已，把孟德尔的基因同染色体相提并论显得有点似是而非。美国的生物学家摩尔根（T·H·Morgan, 1866 - 1945）就持有这种看法。因此他试图用实验来解决这个问题。1910 年，他选用果蝇作材料进行性别决定的遗传学实验。一天，他偶然发现在培养瓶里有一只雄果蝇的身上出现了一个细小而明显的变异，即它与通常的红眼果蝇不同，而是具有白眼性状。接着，摩尔根把那只雄果蝇同它的红眼姊妹一起饲养，看看会有什么变化，结果他发现所有的杂种一代都是红眼的。如果将 F_1 近交（指

亲缘关系极近的个体之间杂交),那么所产生的 F_2 ,有红眼的,也有白眼的,它们之间的数量比例是 3:1。这个实例表现得如同典型的孟德尔式的基因一样。有趣的是, F_2 的白眼果蝇全部都是雄性个体。以后的多次交配表明,白眼几乎总是出现在雄性果蝇身上,但偶尔也会出现一只白眼的雌果蝇。这使摩尔根想到,决定红眼和白眼这两种性状的基因很可能总是与决定性别的染色体成分联系在一起,即可以设想这个白眼基因位于 X 染色体上,而 y 染色体上没有它的等位基因。摩尔根把这种伴随着决定性别的染色体而遗传的现象,叫做伴性遗传。伴性遗传的发现,首次把一个特定的基因(如决定果蝇眼睛颜色的基因)和一个特定的染色体(X 染色体)联系起来,从而用实验证明染色体是基因载体。



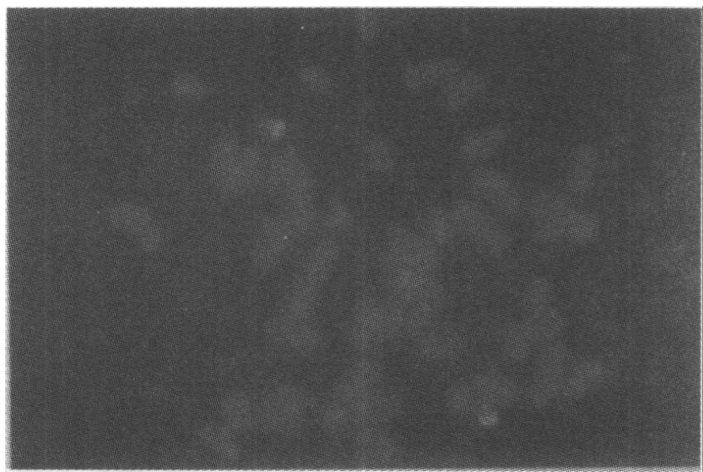
就像孟德尔假设的遗传因子一样,染色体会分裂,而且会分散在下一代中——这已经是染色体和基因也许互有关系的线索!



染色体的显微放大照片

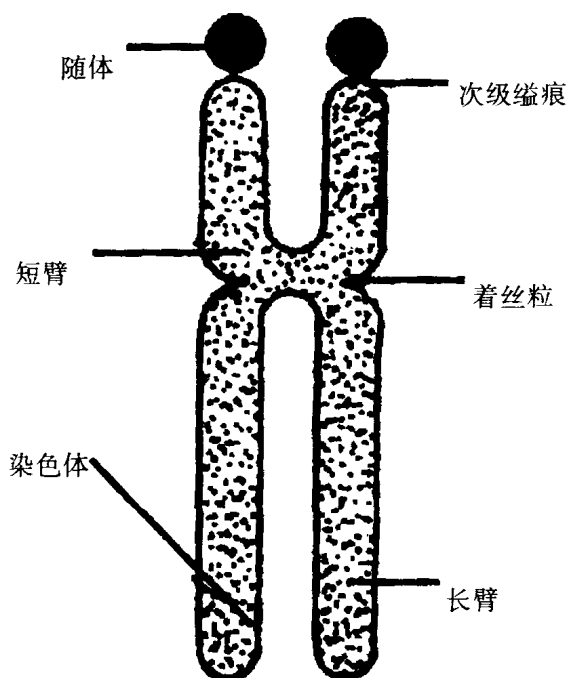
此后，摩尔根还进一步研究了在同一条染色体上的基因的传递规律。他选用黑体残翅（用 bv 表示）的雄果蝇和灰体长翅（用 BV 表示）的雌果蝇杂交，得到的 F_1 全是灰体长翅的。然后他用 F_1 的雄果蝇和隐性亲本（ bv ）回交，按照分离定律和自由组合定律，本应预期得到 4 种类型的后代，即 BV 、 Bv 、 bV 和 bv 。但是，实验的结果只有两种类型，即灰体长翅和黑体残翅。摩尔根是这样解释他的实验结果的。他说：如果假定 B 和 V 这两个基因在同一条染色体

上，b 和 v 这两个基因在相对的另一条染色体上，上述的遗传现象就可以解释得通了。就是说，不同染色体上的基因虽然可以自由组合，但在同一条染色体上的基因（比如 B 和 V，b 和 v），它们总是在一起，就不能自由组合了。摩尔根把这样的遗传现象，叫基因的连锁。



正常人体的 21 号染色体

连锁基因是不是完全不能交换呢？实验证明也不是这样，像雄果蝇那样的完全连锁是罕见的。在大多数的情况下，每个基因连锁群并不是永远紧紧地连锁在一起的，相对基因之间有可能出现某些交换。比如说，在上面的试验中，如果不是用 F_1 的雄果蝇而是用 F_1 的雌果蝇与隐性亲本回交，那么就可以得到 4 种类型的后代，不过交换类型的数目要比预期的少得多。它们的比例是：BV. (0.42)，Bv(0.08)，bV(0.08)，bv(0.42)。其中交换类 Bv 和 bV 之间只占 16%。因此摩尔根把他的发现叫基因的连锁和互换定律。

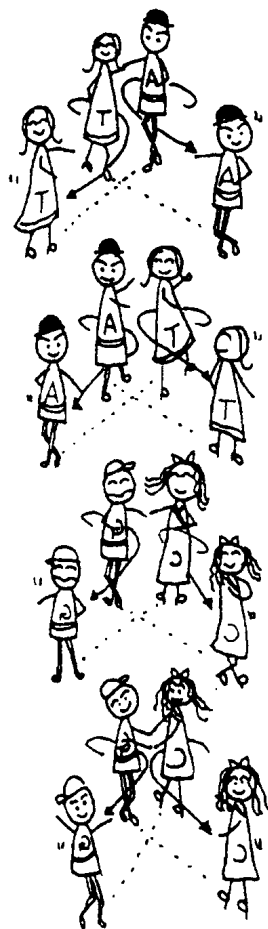


染色体模式图

基因的连锁和互换是生物界普遍存在的现象。并且实验证明，两对性状不管杂交时怎样组合，对于同一连锁群的两个特定基因之间的交换率，总是一个常数或不变的定值。例如，实验测得果蝇的黄体基因和白眼基因的交换率是1.2%，白眼基因和翅脉二裂基因之间的交换率是3.5%，黄体基因和翅脉二裂基因之间的交换率是4.7%。由此可知，黄体基因和白眼基因的交换率加上白眼基因和翅脉二裂



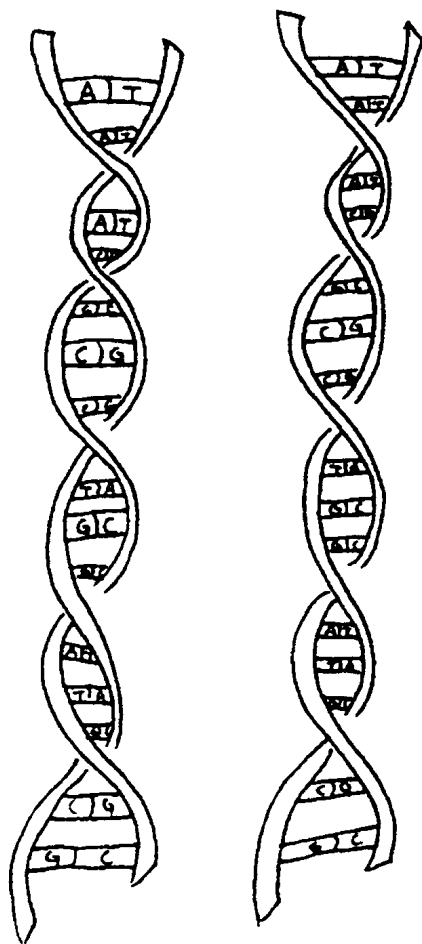
生命的华尔兹:染色体的复制(一)碱基之舞



(二)本尊各自分开,旋转一圈,转出分身



(三)新舞伴加入,配对



(四)复制完成,形成双股双螺旋

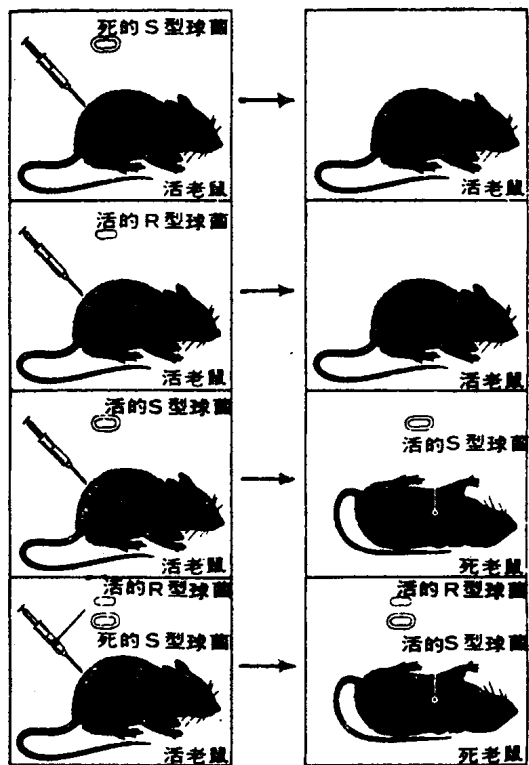
基因的交流率，恰恰等于黄体基因和翅脉二裂基因的交流率。也就是说，在同一连锁群内的三个基因之间的交流率，只要知道两个数值，就可以推知第三个数值一定是前者的和或差。如果拿一定的交流值作为长度单位，同时假设两条染色体在它们的任何基因位点之间都可能产生交流，交流值和基因之间的距离成正比例。那么我们画出来的基因分布图将是一条工整的直线。由此可以推知，基因在染色体上是按一定的次序和距离作直线排列的。

摩尔根和他的同事们把杂交研究同细胞学结合起来，以令人信服的实验证明基因存在于细胞染色体上并作有规律的传递，从而建立了染色体遗传理论（或细胞遗传学）。他在1926年发表的《基因论》一书中，对20世纪头30年遗传学发展的巨大成果作了如下的概括：基因论认为个体上的各种性状都起源于生殖质里的成对要素（基因），这些基因相互联合，组成一定数目的连锁群；认为生殖细胞成熟的时候，每一对的两个基因依孟德尔第一定律（分离定律）而彼此分离，于是每个生殖细胞只含一组基因；认为不同连锁群里的基因依孟德尔第二定律（自由组合定律）而自由组合；认为两个相对连锁群的基因之间有时候也发生有秩序的交流；并且认为交流率证明了每个连锁群里诸要素的直线排列，也证明了诸要素的相对位置。

DNA 是基因的化学实体

细胞遗传学确定了染色体是基因的载体，但是，对于基因的化学本性还是几无所知的。比如，基因究竟是什么化学物质，它在遗传传递中到底如何发生作用？这些问题在摩尔根时代还不能作出确切的回答。但是，摩尔根毕竟触及到了这个问题。他在《基因论》的末尾总结部分，讨论到基因不属于有机分子一级时，他根据计算基因的大小来估计，认为基因不能当成一个化学分子；基因甚至可能不是一个分子，而是一群非化学性结合的有机物质。然而他并不排除这样的假设：“基因之所以稳定，是因为它代表着一个有机的化学实体。”

在寻找基因的化学实体上，细胞化学起着重要的作用。细胞化学的研究表明，染色体作为细胞结构的一个基本组件，它主要是由蛋白质和核酸这两类化学物质组成的。那么



格里菲斯的实验

在人类生命科学研究的分水岭上，需要走过9个里程碑：

第一步：识别基因。

第二步：研究基因所表示的蛋白功能。

第三步：找出哪一个基因在什么条件下在何种类型的细胞中表达。

第四步：找出哪一种蛋白在什么条件下在何种细胞中出现。

第五步：找出蛋白间相互作用，或者哪种蛋白和哪一部分DNA相互作用。

第六步：确定蛋白的工作机理。

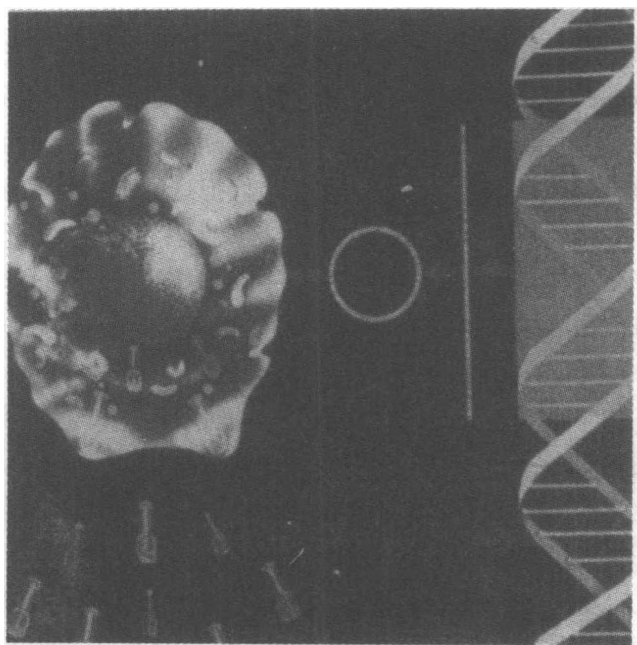
——米歇尔

遗传物质究竟是蛋白质还是核酸?按照传统的观念,蛋白质作为生命物质的主要成分和一切生命现象的体现者,它不仅普遍存在于生物界参与所有的生命过程,而且它的化学结构也有多样性和可塑性,似乎很适于作遗传物质。然而科学实验却否定了这种看法,确认核酸是遗传物质,蛋白质不过是它的产物。

认识到核酸是遗传物质(或基因的化学实体)有一段漫长的历史过程。早在1928年,英国的细菌学家格里菲斯(F. Griffith, 1881-1941),用肺炎球菌做实验时发现了一个令人惊异的现象。当他把大量已经杀死的能致病的S型肺炎球菌(外形有荚膜,在培养基上形成的菌落是光滑的),与少量活着的不能致病的R型肺炎球菌(外形无荚膜,在培养基上形成的菌落是粗糙的)混合在一起,注射到试验动物体内的時候,令人惊异地发现这些试验动物都得病死了,并从它们的体内分离出许多S型的肺炎球菌。人们把这种由R型的肺炎球菌转化为S型肺炎球菌的现象,称之为转化现象。为什么会发生这种转化现象呢?当时人们推想一定是S型肺炎球菌的某些物质被R型肺炎球菌吸收了,使它转变为S型肺炎球菌。但是,这是什么样的化学物质?当时还不清楚。

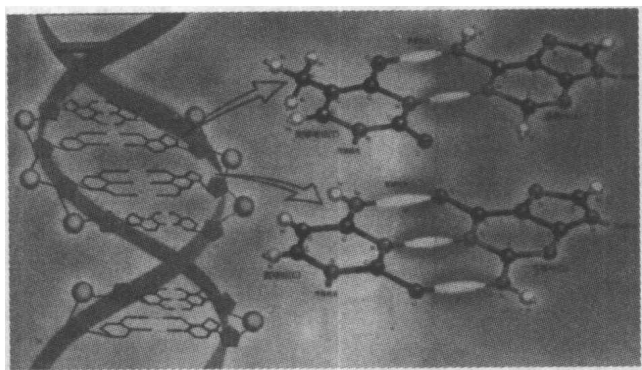
1944年,美国的生物化学家艾弗里等做了一个体外实验查明,原来是S型肺炎球菌里的脱氧核糖核酸(简称DNA)这种化学物质在转化现象中起作用。他们先把S型肺炎球菌磨碎用水抽提,发现这种抽提液中有蛋白质、DNA、脂肪和糖类等化合物。然后将抽提液放进培养基(一种人工配制的适合细菌营养要求的混合物)中,并用它来培养R型肺炎球菌,结果发现在培养基里产生S型肺炎球菌。这与格里菲斯所看到的转化现象一样,因此可以考虑在这种抽提液中确实存在着

某种促成性状转化的因子。但这种因子是蛋白质,还是DNA,或是其他物质。为了弄个明白,艾弗里等人对这些物质逐一做了研究。当他们从S型肺炎球菌中抽取出提纯的DNA,放到R型肺炎球菌的培养基上时,结果在那里发现了S型肺炎球菌,而用蛋白质或其他物质的抽提液代替DNA时,并没有发生这种现象。当他们在DNA的抽提液里加些蛋白酶时,并不影响实验结果,但若加进DNA酶时,转化现象便消失了。由此可见,不是别的物质,正是DNA在转化舞台上担任着独特的角色——遗传物质的角色。



噬菌体将其DNA注入细菌,产生大量小噬菌体

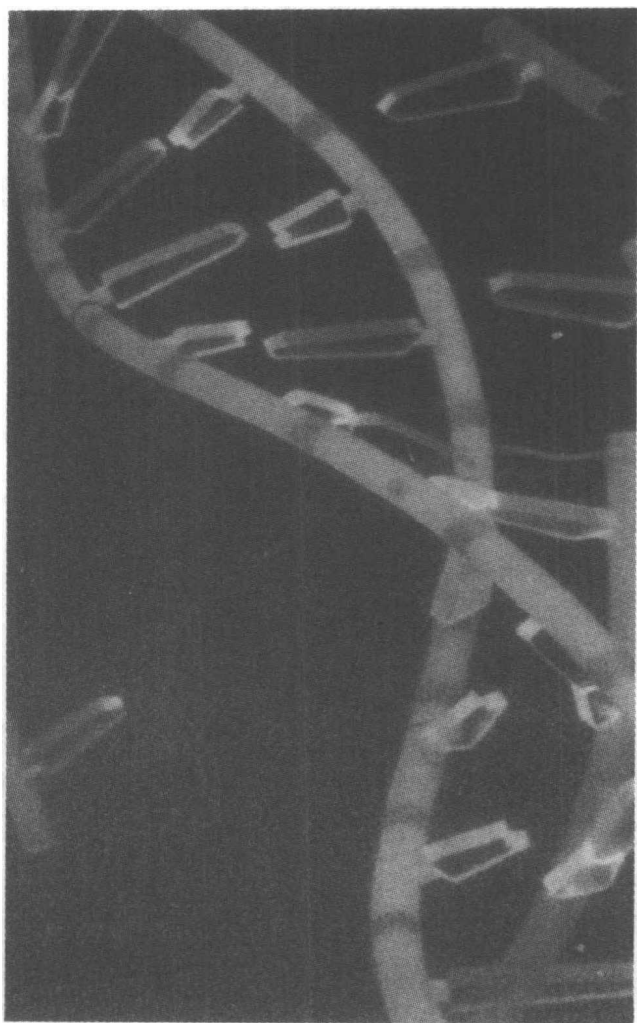
1952 年，赫尔希 (A·D·Hershey, 1908 -) 和蔡斯 (M·chase, 1927 -) 继艾弗里等人之后，又做了一个权威性的实验。他们用³²P 和³⁵S 分别标记噬菌体（寄生在细菌体内的病毒）的 DNA 和蛋白质的部分，然后用标记过的噬菌体去感染细菌，发现当细菌被感染时，噬菌体的 DNA 进入寄生细胞，而其蛋白质外壳却留在外边，并且进入寄生细胞的 DNA 能够复制出同原来一样的噬菌体。这个实验进一步确证 DNA 是遗传物质或基因的化学实体。



DNA 和碱基对

既然 DNA 是遗传物质，那么它本身有什么条件可以充当这个角色呢？这就要讲到 DNA 的化学组成及其结构了。DNA 是核酸的一种。核酸最早是 1869 年由瑞士的青年化学家米歇尔 (F. Miescher, 1844 - 1895) 发现的。他为了想搞清楚细胞核的化学性质，用盐酸处理脓细胞；以稀碱分离出核，经沉淀后分析其中的成分，发现氮和磷的含量特别高。由于这类物质是从细胞核中分离出来的，又都表现为酸性，故人们把它叫做核酸。后来，经过许多科学家的研究，终于

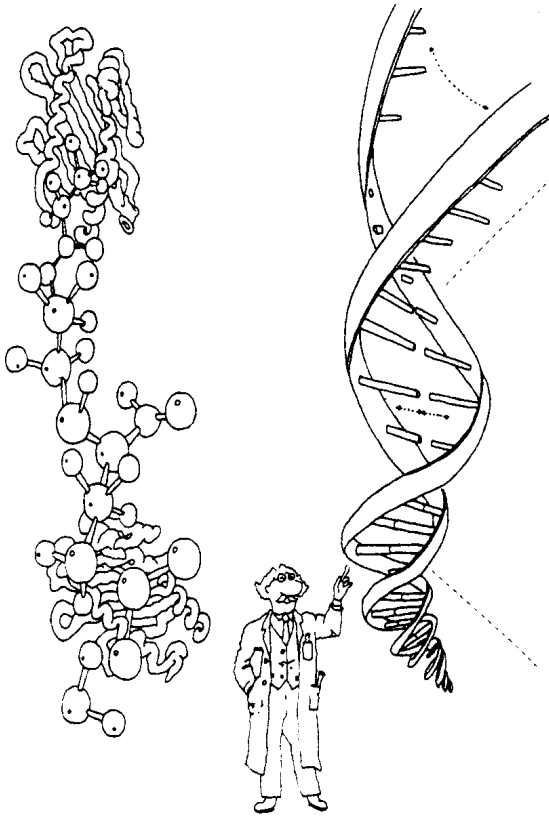
搞清楚核酸是由核苷酸作为基本单位组成的聚合物。核苷酸本身也是比较复杂的化合物，它是由戊糖、碱基和磷酸三个



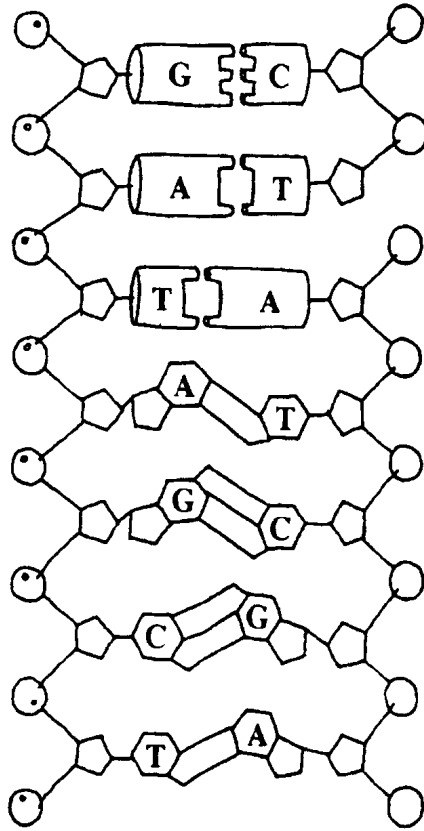
DNA 由四种碱基组成

部分组成的。根据组成核酸的核苷酸中戊糖种类的不同，可将核酸分成两大类，即核糖核酸（简称 RNA）和脱氧核糖核酸（简称 DNA）。前者的戊糖部分是核糖。后者是脱氧核糖。除了糖组分不同外，这两类核酸中所含的碱基种类也不完全相同。RNA 含腺嘌呤（用 A 表示），鸟嘌呤（用 G 表示）、胞嘧啶（用 C 表示）和尿嘧啶（用 U 表示）。DNA 则含 A、G、C、T（胸腺嘧啶）而没有 U。实际上，DNA 和 RNA 的碱基只有一个不同，即在 RNA 中 T 为 U 所代替。核苷酸按²⁵S 所含碱基不同，分别叫腺苷酸（AMP）或脱氧腺苷酸（dAMP）、鸟苷酸（GMP）或脱氧鸟苷酸（dGMP）、胞苷酸（CMP）或脱氧胞苷酸（dCMP）、尿苷酸（UMP）和脱氧胸腺苷酸（dTMP）等。这些核苷酸是通过脱水缩合作用而成为聚合物的。在核酸分子中，核苷酸的排列是有一定顺序的，这种核苷酸的线性序列就是核酸的一级结构。虽然组成 DNA 或 RNA 的核苷酸只有 4 种，但是由于它们排列顺序的不同，便可构成核酸分子的多样性。假定一个核酸分子是由 100 个 4 种不同核苷酸组成的。那么它就可能提供 4^{100} 这么多种不同的排列顺序。

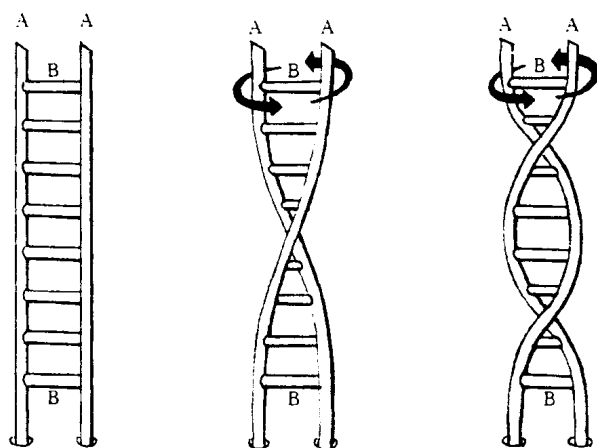
在没有搞清楚 DNA 的三维结构（或空间结构）之前，要想从其化学本性来说明它的遗传职能，是很困难的。这个问题亟需解决。1953 年，沃森（J.D.Watson, 1928 - ）和克里克（F.H.C.Crick, 1916 - ）应用物理学、化学的新技术和生物学研究的新成果，运用综合的观点，把自己的创造性工作同前人的研究成就结合起来，提出了 DNA 分子双螺旋结构模型，成功地解决了 DNA 的三维结构问题。他们认为，DNA 是由两条多聚脱氧核苷酸链围绕一个中轴旋转



DNA 的构造和分子模型



DNA 的构造和分子模型



DNA 构造之模型

A——磷酸和脱氧核糖

B——嘌呤类和嘧啶类

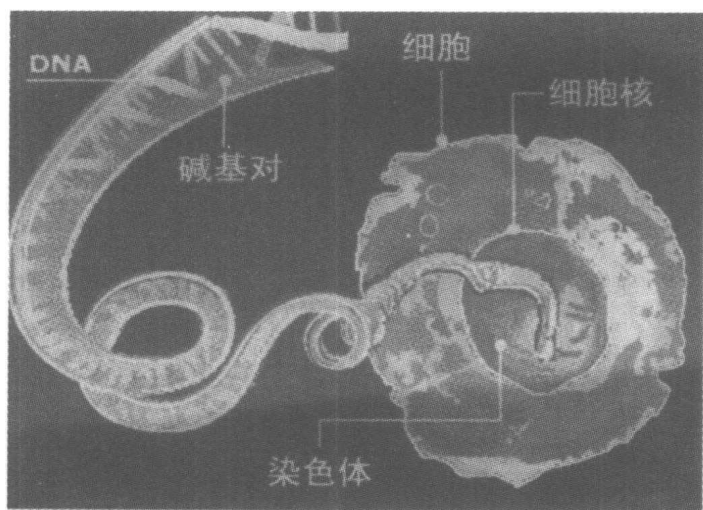
而形成像麻花那样的螺旋结构。在这个结构中，磷酸和脱氧核糖组成的主链在外侧，碱基在内侧，两链间的碱基通过氢键相互连接，并且有一定的规律，即 A 配 T，C 配 G，每对碱基处于同一平面，不同碱基对互相平行，而和中心轴垂直。图 3-5 是 DNA 分子双螺旋结构模式图。(A) 是以骨架形式展示出来的 DNA 模型。(B) 是 DNA 的填充空间模型。

很明显，这样一个分子模型包含有相当大的生物学意义。它首次为生物的生殖和遗传提供了化学基础。正如沃森和克里克所说的，“DNA 双螺旋模型的碱基特异性配对的原则，立即展示出遗传物质可能有的复制机制。”还提出，“倘若得知配对链的一侧碱基的实际顺序，人们就可以写下另一侧的碱基的精确顺序。因此可以说，一条链是另一条的互补链，正是这一特征提示着 DNA 分子为什么会自我复制。”

沃森和克里克的预言，不久（1958 年）便为梅塞尔松（M. Meselson, 1930 - ）等人的工作所证实。1963 年，美国科学家凯恩斯（Cairns）还用电子显微镜和放射自显影技术相结合的方法，成功地拍摄到大肠杆菌 DNA 复制过程的图象，从而直接证明沃森和克里克对于 DNA 复制推测的正确性。

基因概念的现代理解

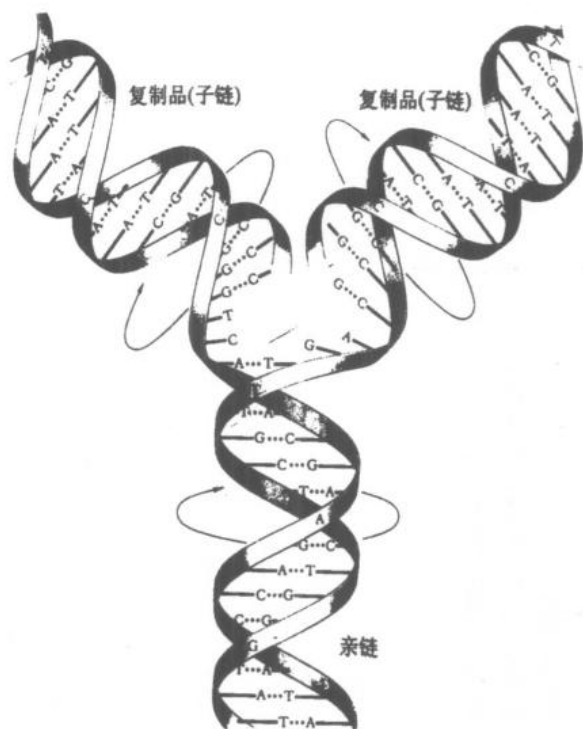
验明 DNA 是基因的化学实体并确定它的双螺旋结构和复制机制是划时代的事件，它使经典遗传学的基因概念发生了深刻的变化。按照经典遗传学的理解，基因是抽象的、不可分的遗传单位。而 DNA 被确定为基因的化学实体之后，基因却是个实实在在的化学分子，基因的概念被定义为 DNA 的一个有遗传功能的片段，这个片段带有通常为蛋白质和 RNA 编码的一个遗传信息单位。或者说，基因就是一个具有特定的连续的核苷酸线性序列。以噬菌体 MS₂ 为例，它是由 3569 个核苷酸组成的单链 RNA 分子（在一些生物中 RNA 也可作为遗传物质），共有三个基因，分别负责 A 蛋白、外壳蛋白和 RNA 复制酶的合成，称之为 A 蛋白基因、外壳蛋白基因和 RNA 复制酶基因。现在已经搞清楚，在 MS₂RNA 分子的开头有由 129 个核苷酸组成的先导序列，



碱基对按一定排列组成了 DNA，DNA 上具有遗传效应的片断叫基因，整条绳状的 DNA 组成了染色体。一个体细胞中有 46 条成对的染色体。

生命的现象是多么绚烂多姿，生命的奥秘是那么无穷无尽。研究基因组所在基因，就能揭开生命的根本奥秘。可以把『人类基因组计划』的目标比喻成建立生命的元素周期表，元素的数目是有限的，但组成的物质是无限的，基因的数目是有限的，而生命现象又是无限的。

——摘自《生命大解密》



DNA 分子的自体复制箭头表示螺旋方向

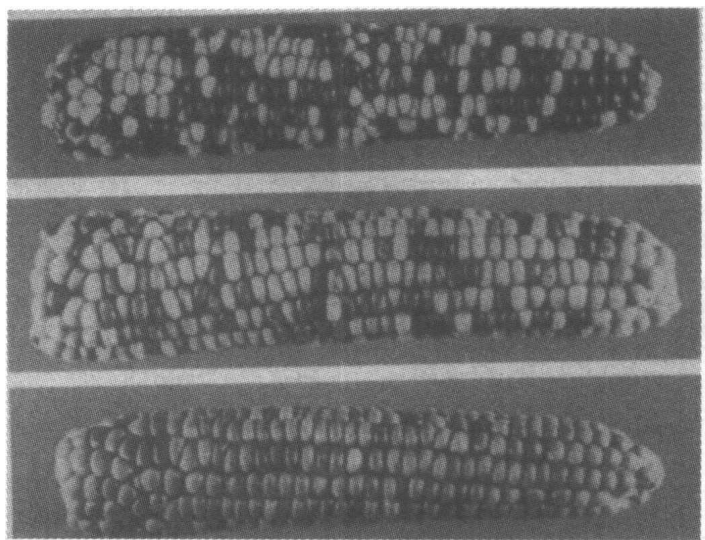
人类的CZV序列是人类的真谛，这个世界上发生的
一切事情，都与这一序列息息相关。

——生物学家、诺贝尔奖获得者 杜伯克

接着依次是 A 蛋白基因（含 1179 个核苷酸）、外壳蛋白基因（含 390 个核苷酸）和 RNA 复制酶基因（含 1635 个核苷酸）在 A 蛋白基因和外壳蛋白基因之间有一个间隔区（含 26 个核苷酸）。在外壳蛋白基因和 RNA 复制酶基因之间也有一个间隔区（含 36 个核苷酸）。最后是由 174 个核苷酸组成的终末序列。先导序列、终末序列和两个间隔区的核苷酸是不表达的，即不能转译为蛋白质。

按照上述的现代基因概念，不仅完全可以解释经典遗传学所能解释的一切。而且还能解释经典遗传学所难以解释的一些现象。例如，经典遗传学解释不同性状差异的原因，只能答之以“不同的基因”，而现在却能用 DNA 或 RNA 链核苷酸顺序如何改变导致产生不同的蛋白质来说明；还有突变不只可解释为基因的变化，而且还可以用 DNA 链的重排和它的效应来说明；再有经典遗传学不能回答基因为何能一次又一次地复制，而现在却可以用 DNA 的自体复制功能来说明。此外，从现代遗传学的观点来看，不能互换进一步分割的，或负责突变的 DNA 的也可能只包括一个核苷酸对，所以在功能单位内可以进行互换或发生突变的，有时可能只涉及到功能单位的一个小区段，如血红蛋白的点突变。因此，基因作为功能单位、突变单位和重组单位并不是三位一体的。也就是说，基因作为功能单位，它指的是一个具有特定的连续的核苷酸序列，而突变可以是其中的一个或者几个核苷酸对，并不一定是整个基因。至于交换，在一个基因组（指生殖细胞中的染色体数目）中的任何两对核苷酸之间，都是有可能发生遗传物质的交换或者重组的。因此，基因不是不可分的而是可分的。

除此之外，实验还证明基因是可以移动的，这种移动不限于传统的等位基因之间的交换，而还可以在同一条染色体不同区段和不同染色体之间的非同源区段移动。早在 40 年

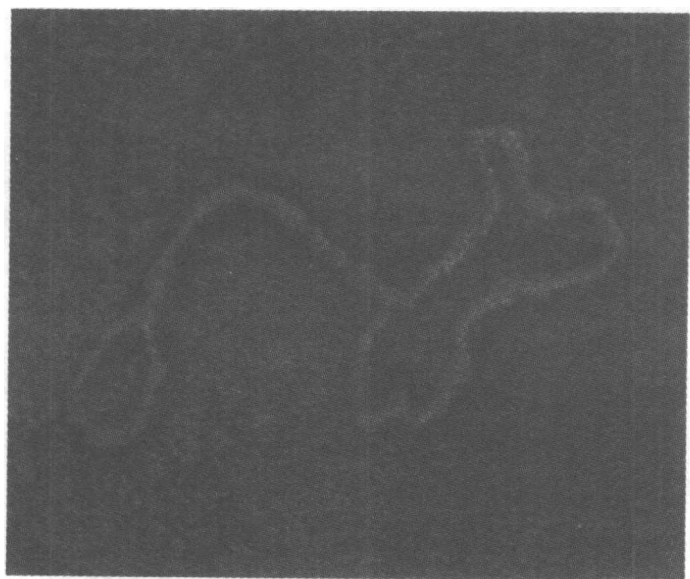


上图:基因内的稳定突变形成的无色和紫色籽粒。

中、下图:跳跃基因造成的不稳定突变造成的染色籽粒。

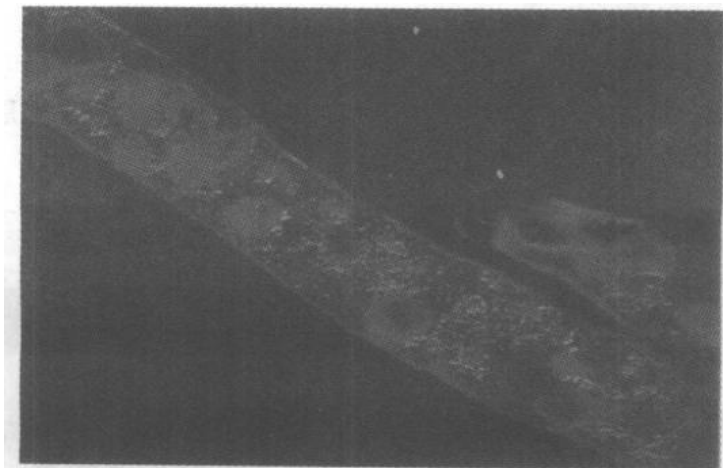
代，美国遗传学家麦克林托克（B. McClintock, 1902 - ）在研究玉米籽粒颜色的高频变异时，就已注意到了基因可以移动的现象。她在研究过程中发现，玉米籽粒的颜色很不稳定，有时籽粒上会出现一些斑斑点点。为什么会有这种现象？她提出了一个全新的概念来解释，认为遗传基因是可以移动的。她把这种可移动的基因叫做控制因子或转座子（现在多称跳跃基因）。这些跳跃基因能在玉米不同的染色体上从一个位点转移到另一个位点，有时像一个新奇的生物学开关一样，开动或关闭基因。比如说，当玉米染色体上产生紫

色的基因 SG 附近插入一个跳跃基因 DS 时，它即以一定的速率关闭 SG，使其籽粒不能产生紫色而成黄色。当 DS 从 SG 附近跳开后，SG 的抑制便解除，随即恢复紫色。DS 也可受另一个跳跃基因 AC 的作用。当 AC 离 DS 不远时，它可阻止 DS 的作用，同样可以解除 DS 对 SG 的抑制。如果 DS 跳到离 AC 很远的地方时，或者 AC 本身跳开后，则 DS 即不受 AC 的作用，DS 又对 SG 起抑制作用。这些跳跃基因跳动得如此之快，以致使得受它们控制的颜色基因时开时关，于是玉米籽粒上便出现斑斑点点。由此可见，跳跃基因与传统的基因概念不同，它本身虽不表达某种性状，但却可以引起颇为广泛的遗传效应。尽管麦克林托克的这一发现是很了不起的。但却没有引起当时人们的关注。



麦克林托克发现跳跃基因，改变了传统遗传学对基因的认识

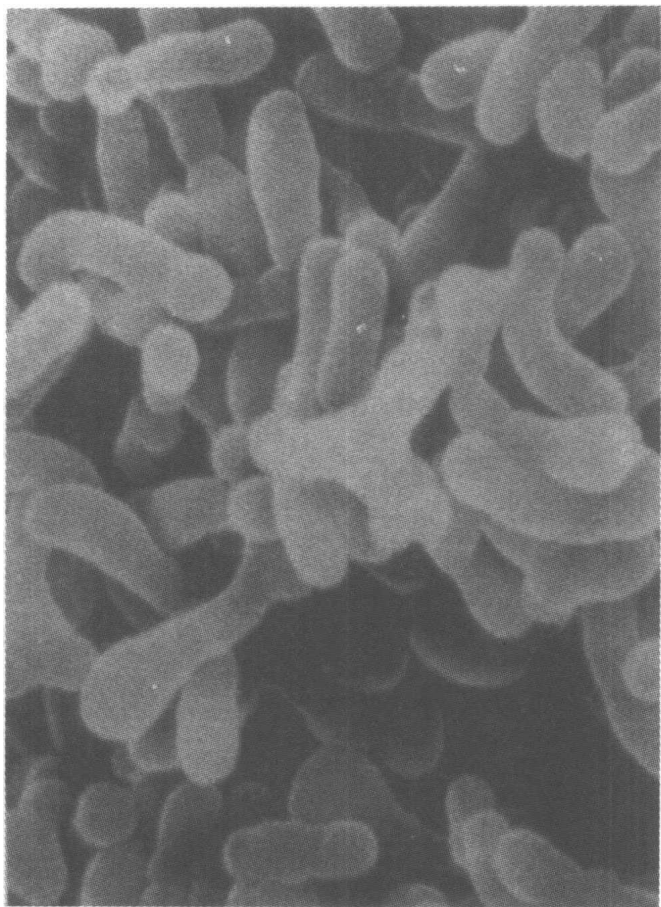
大约过了 20 年，美国的梅勒米（Malamy）、德国的焦敦（Johdan）和英国的夏皮罗（Shapiro）等人分别用分子生物学方法，在微生物遗传学的研究中，也发现了类似当年麦克林托克所提到的转座子时，跳跃基因的概念才为人们所普遍接受。跳跃基因的概念，使人们认识到功能上相关的各个基因，并不一定以紧密连锁的形式存在，它们可以分散在不同染色体或者同一染色体的不同部位上，因此极大地丰富和发展了现代基因概念。



结核杆菌上 DNA 的显微照片

此外，近半个世纪的遗传学研究表明，除了核基因外，还有核外基因，即存在细胞质里面的基因。例如，细胞质中的某些细胞器，像质体、线粒体和叶绿体等就含有各自的 DNA。这些 DNA 的作用与细胞核内的染色体基因很相似，于是人们把它们叫做核外基因。受核外基因控制的遗传，它的表现与核遗传不同。人们通常把它叫做细胞质遗传。细胞

质遗传与核遗传的差异，首先表现在它总是表现为母系遗传。所谓母系遗传指的是用具有相对性状的亲本杂交，不论正交或反交，其 F_1 总是表现母本性状的遗传方式。这是因



在合成 DNA 时起关键作用的 DNA 聚合酶

为卵细胞含有大量的细胞质，而精子所含的细胞质却很少。特别是精子在受精过程中，进入卵细胞的主要是细胞核。因

此，受精卵的细胞质就主要来自卵细胞了。所以细胞质遗传总是表现为母系遗传。其次，细胞质遗传杂种后代的遗传行为不符合经典遗传学的三个基本规律，即既无一定的分离比例，也不存在自由组合和连锁与互换的关系。这是由于在细胞分裂过程中，细胞质不像核染色体那样进行有规律的分离和组合。细胞质里的基因复制后的细胞分裂时，不是平均地而是随机地分配到子细胞中去的。细胞质遗传现象的发现，扩大了核遗传的概念。实验证明，有许多生物的某些性状（如草履虫的放毒与否）是由核内基因与核外基因共同决定的，如草履虫释放毒素的核外基因，也要有相应的核内基因的存在才具有复制、增殖和传递的功能。

关于基因怎样发生作用的问题，遗传学家曾为此而感到困惑不解，但生物化学的进展却使人们顿开茅塞，认识到基因的作用可能与酶有关。因为在生物体内所有的生物化学过程都必须有酶的参与，在酶的催化下进行的，如果缺少某种酶一定的生物化学反应就不能进行，如没有淀粉酶，淀粉在生物体内就不易分解等。由此遗传学家猜想到基因对性状发育的控制，也很可能是通过酶的作用来实现的。40年代，美国遗传学家比德尔（G·W·Beadle, 1913 - ）和塔特姆（E·L·Tatum, 1909 - 1975）以红色面色霉这种微生物为材料，进行一系列的生化遗传学实验，查明在红色面色霉的生物合成中，每一阶段均受到某一基因的支配，当这个基因因突变而不活动时，则中断了这种酶反应。例如当控制合成精氨酸的基因发生突变时，这一品系的红色面包霉就不能合成精氨酸，说明在生物合成过程中酶的反应是受基因支配的。根据这个事实，比德尔和塔特姆在1946年提出了“一个基

因一个酶”的理论，把基因与酶的关系作为基因怎样发生作用中的一个关键性论点鲜明地提出来了，但它却没有去探索基因的化学本性和基因究竟怎样导向酶的形成这样一些重大的问题。不过 50 年代分子生物学诞生之后，对这些问题的研究就有了答案或新的进展。

遗传密码

当 20 世纪 40 年代，人们认识到 DNA 是遗传物质，而蛋白质是基因的产物时，就开始研究这两种生物大分子之间的联系。1953 年夏天，基于如下两点认识提出了遗传密码的设想。

第一，在 DNA 多核苷酸链上核苷酸碱基的确切的序列代表了基因的遗传信息

第二，任何基因的信息内容除了代表给定的多肽的一级结构（即氨基酸排列顺序）之外，不可能有任何其他的东西。

这样，就把多核苷酸链上的核苷酸碱基序列与多肽链上的氨基酸序列联系起来了。通常把核酸分子（RNA）上单核苷酸序列与多肽链上氨基酸序列联系起来的讯号，称之为遗传密码。就像打电报中阿拉伯数字的排列决定文字的“电

码”一样，不同的碱基排列顺序，就起到了遗传密码的作用。60年代，分子遗传学的研究表明，核酸分子中每三个碱基编成一个密码子（三联体），决定一个氨基酸。例如，GGU，GGC，GGA和GGG都是甘氨酸的密码子。1966年，克里克根据当时已经取得的成果，排出了一个遗传密码表。

遗传密码表

第二字母

		U	C	A	G	
第 一 字 母	U	UUU } 苯丙氨酸 UUC } UUA } 亮氨酸 UUG }	UCU } UCC } 丝氨酸 UCA } UCG }	UAU } 酪氨酸 UAC } UAA 终止信号 UAG 终止信号	UGU } 半胱氨酸 UGC } UGA 终止信号 UGG 色氨酸	U C A G
	C	CUU } CUC } 亮氨酸 CUA } CUG }	CCU } CCC } 脯氨酸 CCA } CCG }	CAU } 组氨酸 CAC } CAA } 谷氨酰胺 CAG }	CGU } CGC } 精氨酸 CGA } CGG }	U C A G
	A	AUU } 异亮氨酸 AUC } AUA } 蛋氨酸 AUG }	ACU } ACC } 苏氨酸 ACA } ACG }	AAU } 天冬酰胺 AAC } AAA } 赖氨酸 AAG }	AGU } 丝氨酸 AGC } AGA } 精氨酸 AGG }	U C A G
	G	GUU } GUC } 缬氨酸 GUA } GUG }	GCU } GCC } 丙氨酸 GCA } GCG }	GAU } 天冬氨酸 GAC } GAA } 谷氨酸 GAG }	GGU } GGC } 甘氨酸 GGA } GGG }	U C A G

UAA、UAG、UGA 是链的终止密码。AUG 用作链的起始密码，在大肠杆菌它是甲酰蛋氨酸。如在蛋白质链当中则代表甲硫氨酸。

这个表有如下的特点：第一，几乎所有的氨基酸都有一个以上的密码子，只有甲硫氨酸和色氨酸仅由一个密码子表示；第二，密码有明显的结构，同一氨基酸的同义码几乎都

在同一方格中（有 6 个同义码的例外），因此一个密码子与另一个密码子的区别仅在其第三个核苷酸中的最后一个；第三，密码表中有三个无字义的密码子，即 UAG、UAA 和 UGA，它们全都不代表任何氨基酸。

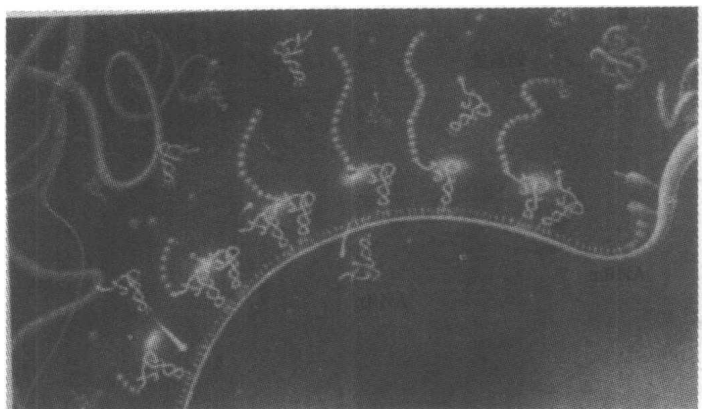
70 年代末，比利时肯定大学的菲耳斯（W.Fiers）以噬菌体 MS₂ 为材料，对遗传密码表作了精确的验证。他分析了 MS₂ 外壳蛋白的 129 个氨基酸的顺序，又分析了决定外壳蛋白的基因的 390 个核苷酸的顺序，发现它们两者之间的关系完全符合密码表上的规定。

现在已查明，遗传密码在整个生物界都是适用的。因此，遗传密码的阐明继细胞学说之后，又一次具体地证实了有机界的统一性，在分子水平上进一步揭示了有机体产生、生长和构造过程的秘密，并在生物体内的化学变化中增加了信息量的变化的新概念，使生物学的内容更为丰富多彩。

中心法则

前面已经提到 DNA 分子有自我复制的功能，通过复制能把原有的遗传信息原封不动地保留下来，保证了遗传信息的世代相传。但是，核酸分子和其他化学分子一样并不是一成不变的，在体内外各种因素的影响下，它们经常都在变化中。因此，在核酸分子复制自体的过程中，如果发生碱基的缺失、增加、取代或重组等情况，那么核酸分子的这种变化就会反映到遗传密码或生物性状的变异中来。例如，在控制血红蛋白合成的密码中，如果 GAA 或 GAG 中的碱基发生变化，A 变成了 U 或者 U 取代了 A，那么 GAG 和 GAA 就变成了 GUU 或 GUG，这样由它们所控制合成的氨基酸也就由原来的谷氨酸变成了缬氨酸，从而影响到整个血红蛋白分子的正常生理功能，发生镰形红血球贫血症。由此可见，通过核酸分子中所携带的遗传密码的变化，就使生物体具有

无限变异的潜能。



蛋白质依照信息 RNA 带来的 DNA 遗传指令进行合成

DNA 作为基因的化学实体，仅仅有复制和变异还是不够的。它还应当能够指导蛋白质的合成，使蕴藏在自身的遗传信息转变为生物体的各种性状。这是一个非常关键或核心的问题。分子遗传学的研究表明，DNA 作为蛋白质的合成的模板并不是直接参与蛋白质的合成，而是通过一个中介物——RNA 来起作用的。也就是说，DNA 分子所携带的遗传信息，首先要通过转录，把它记录在 RNA 分子上，然后再通过 RNA 这个直接模板去指导蛋白质的合成。所谓转录，是在 RNA 聚合酶的催化下，以 DNA 为模板合成 RNA 的过程。转录时，DNA 双螺旋解开，然后以其中的一条链为模板。这条链能为 RNA 和蛋白质编码，因此叫做编码链。在 RNA 聚合酶的作用下，编码链根据碱基互补配对的原理，进行 RNA 链的合成。所合成的 RNA 分子很快脱落下来，这时 DNA 双螺旋中解开的区域又重新螺旋化，恢复

原来的状态。转录是在核酸内部发生的信息转移过程，其结果是在 DNA 分子的不同部位合成出三种 RNA，即 mRNA、rRNA 和 tRNA。它们被合成后即从细胞核转移到细胞质中，各起着不同的生物学作用。mRNA（信使 RNA）含有合成蛋白质所需要的信息，是细胞蛋白质合成的直接模板。rRNA（核糖体 RNA）和细胞中原有的一些蛋白质结合形成核糖体，核糖体的作用好像“装配机”，是细胞蛋白质合成的“车间”。tRNA（运载 RNA）形似三叶草，在它的一端（上面为 ACC 一端）可与特定的氨基酸结合，另一端则带有和 mRNA 所携带的碱基互补的碱基，即如果 mRNA 上的碱基顺序是 CCC，那么 tRNA 上的碱基顺序则为 GGC。tRNA 的作用就是把细胞中游离的氨基酸运送到核糖体上，在那里按照 mRNA 的秩序排列连接起来，最终完成蛋白质的合成。

接下来是核酸分子中的遗传信息如何转变为生物体的各种性状（即合成各种各样的蛋白质）。换言之，核酸分子中的核苷酸顺序如何转变为蛋白质分子中的氨基酸顺序。在这里，遗传密码起着关键的作用。人们把这个遗传信息从核酸流向蛋白质的过程，即以 mRNA 为模板合成蛋白质的过程，叫做翻译或转译。转译与转录不同，它是发生在核酸和蛋白质两类不同分子间的化学过程，转译的结果不是产生核酸分子而是合成蛋白质分子。转录和转译的区别可用如下图式表示：

DNA 的一条链：T—A—C—A—A—G—

↓ 转录

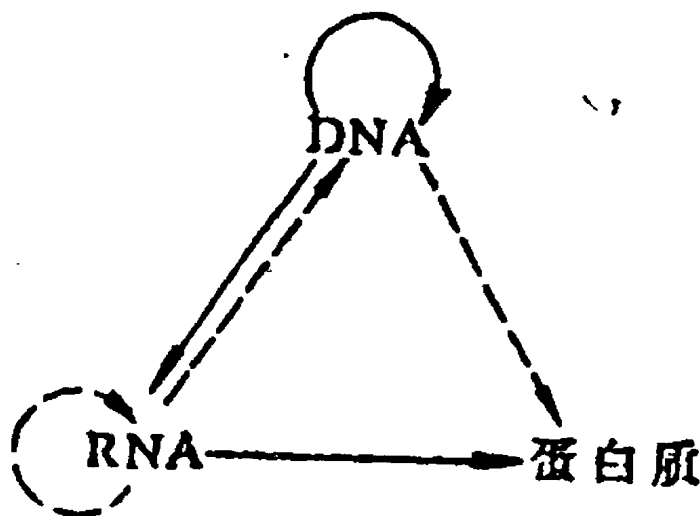
mRNA：A—U—G—U—U—C—

↓ 转译

多肽链：甲硫氨酸—苯丙氨酸—

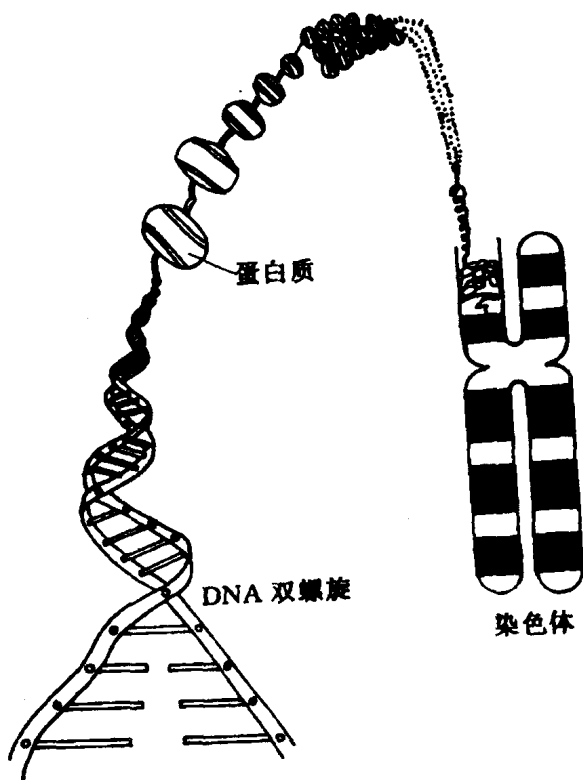
通过转录和转译这两个生物学过程，细胞内的蛋白质合成就完成了。1958 年，克里克把遗传信息由 DNA→mRNA→蛋白质的传递过程，叫做中心法则。中心法则说明遗传信息在两类不同的生物大分子之间的转移都是单向的、不可逆的，只能从 DNA 到 RNA，从 RNA 到蛋白质。这两种信息的转移在所有生物的细胞中都得到了证实。70 年代以来，在深入研究 RNA 病毒致癌机理过程中，美国的科学家特明（H·Temin, 1934 - ）和巴尔蒂姆（D. Baltimore, 1938 -

）分别在 RNA 肿瘤病毒中发现和证实有一种反向转录酶的存在。在这种酶的参与下，这种病毒可以用 RNA 为模板，反向地合成 DNA，然后再以这段病毒 DNA 为模板，互补地合成 RNA。这是 RNA 病毒复制的另一种形式。根据这个事实，人们把中心法则作了修改为下图的形式。



中心法则示意图

这里遗传信息的转移可以分为两类。一类用实线箭头表示，包括 DNA 的复制、RNA 的转录和蛋白质的转译。另一类用虚线箭头表示，包括 RNA 的复制、RNA 反向转录为



DNA 到染色体的变化图解

DNA 和从 DNA 直接转译为蛋白质。前一类信息转移普遍存在于所有生物细胞中，后一类信息转移只在 RNA 病毒中存在。至于遗传信息从 DNA 到蛋白质的转移，只是一种理论上的可能性在活细胞中迄今尚未发现。

中心法则的实质是遗传信息，一旦转移到蛋白质分子之后，就不能再从蛋白质分子中转移出来。这是因为核酸和蛋白质的分子结构完全不同，在核酸分子之间的信息转移可以通过碱基互补配对来实现。但从核酸到蛋白质的信息转移则需要通过极为复杂的转译机构来完成，而这个机构迄今所知是不能反向转译的。中心法则合理地说明了在细胞的生命活动中，蛋白质和核酸这两类生物大分子的联系和分工。核酸的功能是储存和转移遗传信息，指导和控制蛋白质的合成，而蛋白质的主要功能则是进行新陈代谢活动和作为细胞结构的组成成分。所以拉马克的获得性遗传是没有科学根据的。

从全面看，固定 DNA 控制着蛋白质的合成，决定着蛋白质的遗传性质，但是核酸分子自身的复制、转录等生物学功能的发挥，也是离不开蛋白质（特别是酶）的控制的，离开了蛋白质或有关酶的参与，核酸分子的复制、转录等生理过程也不能进行。因此，在生物体中，蛋白质和核酸就是这样形成了一种既相互联系又相互制约的自动控制体系，不断地进行自我复制、自我更新，使生命的存在、延续和发展成为可能。

基因的调控

按照中心法则，有机体的发育也就是 DNA 分子中所包含的遗传信息，在一定条件下的表达。或者说，有机体的个体发育是按照在 DNA 分子中以某种方式预先制定的指令（遗传程序）而进行的。这些指令在适当的条件下能促使一个细胞或某些细胞群正好在特定的时间和位置（空间）发生分化。由此看来，DNA 所包含的遗传信息是有机体发育的内在根据，而体内的生理状态和各种环境因素则是发育的必要条件。至于在发育过程中，某个细胞究竟表达全部遗传潜力的哪一部分，那就要看哪些基因是开着的，哪些基因是关闭的。大约在 50 年前，生物学家就意识到在发育过程中，细胞分化时要打开一些基因，关闭另一些基因，才有可能让来自同一个受精卵增殖的细胞，有的发育成肺，有的发育成心脏，有的却发育四肢……很明显，在这里就有基因表达的

调控问题。

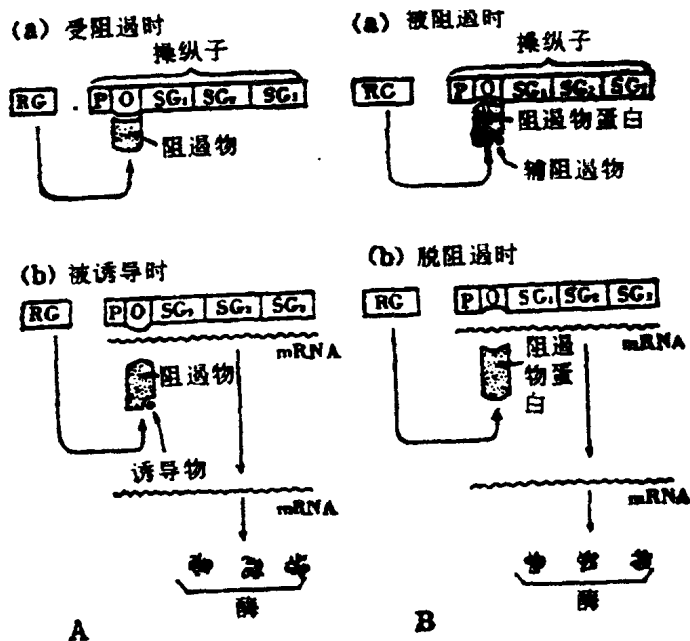
早在 40 年代,美国遗传学家麦克林托克在研究玉米籽粒颜色的高频变异时,就已注意到了基因的调控问题,用转座子学说来解释玉米籽粒颜色的遗传不稳定现象,首次提出基因调控模型,初步揭示了有机体如何设计安排基因活动的奥秘。此外,在 40 年代还有比德尔和塔特姆在 1946 年提出的一个基因一个酶的理论,阐明基因是通过酶来控制性状发育的,进而把人们的注意力引向基因和酶的关系上来。

1961 年,法国生物学家雅各布(F·Jacob, 1920 -)和莫诺(J·Monod, 1910 - 1976),在研究大肠杆菌半乳糖代谢的调节机制时,提出操纵子学说进一步发展和深化了基因通过酶起作用的机理,从分子水平上创建基因调控模型,为揭示有机体的发育和细胞的分化等开拓了新思路。

按照操纵子学说,基因可分为几种类型,一是结构基因(用 SG 表示),它含有关于蛋白质结构的信息;二是调节基因(用 RG 表示),它具有调整结构基因活性的作用,能制约一种在正常情况下压制结构基因活性的阻遏物(一种小分子蛋白质)的形成;三是操纵基因(用 O 表示),它本身不能产生什么物质,但一旦跟阻遏物结合,结构基因就不能有转录作用。此外,还有一个启动基因(用 P 表示),它是接受 RNA 聚合酶的所在,是 RNA 聚合酶活动的起点,RNA 聚合酶就是从这里开始使结构基因进行转录的。所谓操纵子就是指一系列在作用上密切相关而排列在一起的结构基因和操纵基因的总和。操纵子的开关,是与调节基因和操纵基因的作用分不开的。

举例来说,大肠杆菌能将乳糖分解为葡萄糖和半乳糖。

催化这一生物化学反应的酶有半乳糖苷酸、乳糖透过酶和乙酰化酶。它们受控于相应的三个结构基因（分别用 SG_1 、



诱导酶(A)与阻碍酶(B)形成过程的示意图

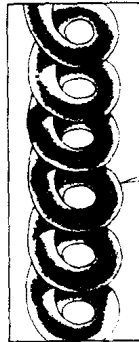
RG—调节基因;P—启动子;

O—操纵基因;SG1、SG2、SG3—结构基因

SG_2 、 SG_3 表示)。当培养基里没有诱导物——乳糖存在时,由调节基因所产生的阻遏物便与操纵基因结合,阻止或干扰RNA聚合酶与启动基因的结合,从而使结构基因形成mRNA的转录过程不能进行,乳糖代谢所必需的三种酶也就不能合成。当培养基里有诱导物乳糖存在时,它便立即与阻遏物结合,使其构型发生改变,失去原有的作用,这时操纵基因便开放,让RNA聚合酶结合到启动基因上,结构基因产



1. 人類的染色體
(人類有23對染色體)

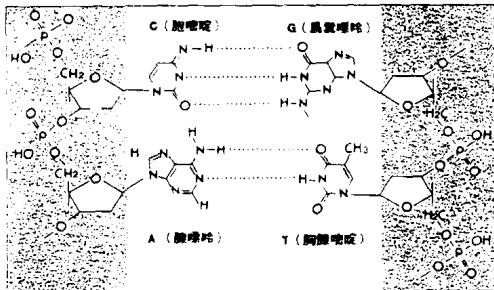


2. 染色體細部
(染色體由長絲狀的核
體纖維層層纏繞而成)

(1 Å 等於10的負8次方公分)



3. 核體纖維
(核體纖維由 DNA 盤
捲在組織蛋白上，再覆蓋而成)



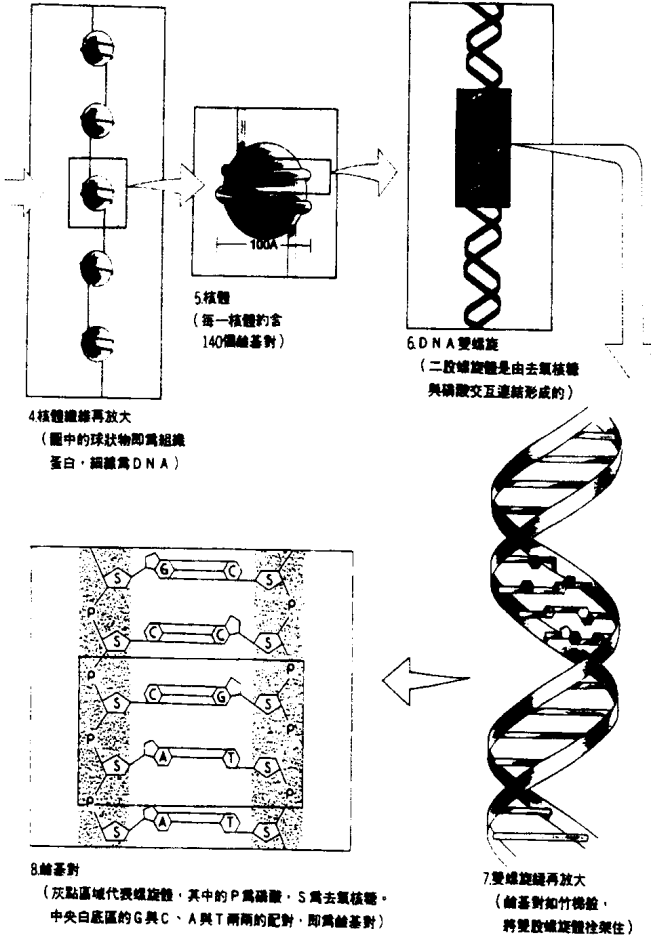
9 遺傳訊息

(A 一定與 T 配對，C 一定與 G 配對。)

A、T、G、C 四種鹼基的排列組合，決定了遺傳訊息)

(繪圖：陳立宏)

染色体与 DNA 双螺旋构造、遗传讯息



生 mRNA 的转录过程和三种酶的合成就正常进行。一旦乳糖用尽，阻遏物又发生作用，重新关闭 RNA 聚合酶的通道，使结构基因的转录过程停止，酶的合成也随之告终。后图是操纵子开关的示意图。(A) 示诱导酶形成过程。(B) 示阻遏酶形成过程。

雅各布和莫诺的操纵子学说，用一套调节控制系统来解释细胞为什么在一定的条件下能按需要启动或关闭某些基因。这对于我们了解基因如何通过酶的作用控制性状的发育，是很有帮助的。但是后来发现操纵子学说对于真核生物并不适用。因此对于真核生物的基因调控还是有待研究的课题。

像细菌等原核生物，它们的结构比较简单，既没有各种细胞器，也没有核膜，它们的遗传物质——DNA 或 RNA，是完全裸露在细胞质中的，谈不上什么染色的结构。因此，在原核生物那里，遗传信息的转移，从转录到转译是同时进行的，有时甚至复制、转录和转译是三位一体的。此外，它们的基因为数很少，并且功能相关的基因往往是紧密相连的。所以它们的基因调控均可用操纵子学来说明。

真核生物就不一样了，它们不仅有各种细胞器，而且有核膜把 DNA 包围起来并形成结构复杂的染色体（由 DNA、蛋白质和少量的 RNA 组成）。因此，真核生物在实现遗传信息的传递和表达等方面要比原核生物复杂和完善很多。比如说，真核生物的转录和转译，是分别发生在细胞核和细胞质中，这两个过程在时间上和空间上都是分开的，并且它们的转录和转译均有专用的“机床”，其产品亦需进行各种加工和修饰后，才能输送到细胞质中去。此外，真核生物的基

因为数众多，从受精卵到完整的有机体，要经过复杂的分化发育过程，除了那些为了维持细胞的基本生命活动所必需的基因之外，其他不同组织的细胞中的基因总是在不同的时空序列中被活化或受阻遏。因此，真核生物的基因调控有染色体 DNA 水平上的基因调控、转录水平上的基因调控和转译调控等，是相当复杂的。目前生物学家正在深入地研究真核生物基因调控的奥秘。

此外，由基因调控模型使人们想到，有机体的发育和细胞分化的过程也是受基因调控的。现代生物学已阐明，多细胞有机体在胚胎发育时，生殖细胞中的全部基因都被复制并传递给各个子细胞，但大部基因没有得到表达。哪些基因得到表达决定于这个细胞在身体内的位置、所处的发育阶段以及当时的外在环境。最近几年的研究表明，每个细胞内的活性基因（开着的基因）与非活性基因（关闭着的基因）都有其特定的图式，并且这种图式会随着发育过程的进行经历顺序的变化。据英国剑桥分子生物学实验室的研究，一种透明的线虫在其胚胎发育过程中，有一组基因在控制细胞分化的时间顺序上起着关键的作用。他们把这组基因叫做时序基因。时序基因中的某些突变，可以改变细胞谱系的发育过程，使它们比正常个体提早或推迟进行。此外，1983 年巴塞尔大学生物学中心的研究者，对果蝇的胚胎发育进行研究，发现果蝇中许多控制空间结构的基因都具有一段共同的 DNA（含有一个独特的碱基顺序），他们称此为同源框。当含有同源框的基因转译成蛋白质时，同源框就会发生一段氨基酸链并连结到 DNA 双螺旋上去。当这个蛋白质与特定基因的 DNA 结合上之后，它就能使这些基因打开或关闭。如

果这组基因遭到突变，成虫体节长出的结构便会出现差错，本该是长触角的位置却长出足来。后来，有人在蛙、鸡、鼠等其他生物体内，也发现了类似同源框的序列。这样，同源框的发现就为研究基因如何调控有机体的发育提供了一个重要的立足点。

由此看来，要想深入了解基因调控的机制，一个很重要或很关键的课题就是要搞清楚包含在 DNA 分子中的密码原本或测定其全核苷酸排列的顺序。从 60 年代起就有不少科学家从事这方面的工作。如菲耳斯从 1965 年开始研究噬菌体 MS₂RNA 的结构，终于在 1975 年搞清了 MS₂ 的全核苷酸序列。继他之后又有不少的科学家测出了噬菌体 ϕ X174DNA 的全核苷酸序列，以及病毒 SV₄₀ 和噬菌体 fd 的全核苷酸序列。

80 年代又兴起了对人类基因组的全核苷酸序列的分析。这是一项国际性的大科学计划。现在普遍的看法是人的基因组估计拥有大约 10 万个基因，含 30 亿个核苷酸对。要测定如此庞大的全核苷酸序列显然并非易事。美国准备用 15 年的时间，花 30 亿美元将其完成。一旦把人类基因组的核苷酸序列搞清楚了，人们就可以绘制出一幅清晰的人类基因组图谱，并按图索骥，从简单的 DNA 来预测人的性状，分析哪些基因发生了突变，基因结构发生了什么样的改变，突变基因在哪条染色体上和处于什么位置，等等。这样，不仅对人的遗传本性和发育程序一目了然，而且还可以研究正常的基因是怎样工作的，不正常的基因又是怎样引起疾病的，等等。难怪有人把人类基因组分析比喻为彻底了解人体自身奥秘的“阿波罗”计划。

但是，也不应该忽视人类基因组分析所提供的只是一份遗传蓝图，性状发育的可能性，它并不可能完全可靠地预测所有性状的前景，因为许多性状（特别是与行为和认识有关的性状）是由遗传和环境相互作用所决定的，环境的变化可以导致遗传相似的个体沿着迥然不同的道路发育。因此，解释遗传信息的表达，如果不充分考虑这一点也是不全面的。（钟安环）

历史的指纹——基因故事

地球生物过去，是生命有机体几亿年进化的历程。在所有这些生命有机体的细胞内，长期潜伏着 DNA 分子的浓密螺旋要素，透过它，我们能够听到历史的回声。下面的几则小故事就是例子。

一 寻找人类的祖先

在基督教和神话传说中，亚当和夏娃是人类的始祖。那么，在现实生活中，人类究竟有没有共同的母亲？要回答这个问题，基因和基因组研究也许能够提供令人信服的根据。

早在 1987 年，英国权威的《自然》杂志发表了美国加州大学伯克利分校研究人员的一篇论文，该论文的结论之一是：人类共同的母亲是存在的，这就是“夏娃”。根据科学

家的调查和推算，人类共同的母亲夏娃很可能生活在 20 万年前的非洲。研究人员的依据就是基因。人体细胞的细胞质中存在着线粒体，其中也包含 DNA，即线粒体 DNA，这是一种特殊的基因。这种基因只能从母亲遗传给女儿。根据这一特点，研究人员研究了许多种族的妇女，包括非洲人、亚洲人、高加索人、澳大利亚人、北美土著人和新几内亚人，结果发现，所有女人的线粒体 DNA 基因图谱在某一段或一些位点上都很相似或者完全一样。这证明她们都有亲缘关系，很可能她们的染色体（即 DNA）出自同一女人，而这个女人就是《圣经》中的夏娃。

还有的研究人员根据古尸骨骼和 DNA 测试认为，人类的共同母亲生活在 100 万年前的非洲。当然，进一步的人类基因和基因组研究将会深入地令人信服地阐明人类的共同祖先是谁。

二 揭示国家或民族的起源

是谁最先成为澳大利亚的殖民者并建立和发展了这个国家，目前比较一致认可的事实是：1788 年英国的菲利普船长率领 1044 名军人和囚犯在澳洲东海岸悉尼港登陆并建立殖民地。然而，最近基因研究的结果揭示，在 1788 年前的几十年间，西方殖民者早已定居在澳大利亚了。

澳大利亚的西澳洲首府珀斯的查尔斯一加德纳医院的生物化学专家对一种遗传病的基因追踪证明，最早定居在澳洲的西方殖民者是荷兰人，时间是在 1712 年（并非如史书所载的是英国人，时间在 1788 年）。研究人员发现了一种罕见

的皮肤病，追溯到一对荷兰夫妇身上，他们患病的年代是1688年，当时这对荷兰人居住在南非。由于该病具有遗传性，合理的解释是只有在南非的荷兰人的后代才有可能罹患此病。但奇怪的是，研究人员却在澳洲西部的土著人中发现了这种疾病。研究该病的生物化学家里克·罗西比较了患该病的南非荷兰人和澳洲土著人的遗传基因，从而证实了他们的疾病来源于同一祖先：在他们的患病基因图谱上，有缺陷的基因处于同一位置。

那么如何解释这两种远隔千山万水的种族会具有同一疾病的致病基因呢？有一个史实可以说明问题。据史书记载，1712年，荷兰东印度公司的“旗舰”号轮船在澳洲西海岸卡尔马里地区以北的鲨鱼湾触礁沉没，当时船上有70多人侥幸脱险登上了澳洲大陆。他们当中有一些人是来自南非的荷兰人，并有人患有上述罕见的皮肤病。他们与当地的土著人结合并度过了余生，自然将这种病遗传给了当地的土著人。

另一种说法是，当时南非是荷属殖民地，荷兰船上有许多南非荷兰人船员，其中有人患有这种罕见的皮肤病。在18世纪初叶至中叶，许多荷兰船只在澳洲西海岸失事，一部分侥幸登上澳洲大陆的人与当地土著人通婚并生存了下来，其中携带上述有缺陷基因的人，把这种罕见的皮肤病遗传给了他们的后代。因此，澳大利亚科学家从事的基因研究的初步结论证明，澳大利亚的殖民历史应当向前推至1712年。

三 走出人种理论的误区

在人类的相互歧视、残杀甚至种族清洗中，往往伴随着

荒谬的人种理论蛊惑人心、欺世惑众，作为这种残暴兽行的依据。例如希特勒的雅利安人种优越论，就曾为纳粹屠杀犹太人的残暴罪行制造舆论。直到今天，许多国家的白种人中仍流行着白种人优越于有色人种的论调。

然而，美国斯坦福大学的人类基因研究者卢卡·卡瓦利·斯福尔扎教授，通过近 50 年的基因研究证实：“世界本是一个家庭”。人种之间的基因差异极小或者很相似；而每个人的基因差异要远比不同种族间的人的基因差异大得多。在近 50 年的时间中，卡瓦利·斯福尔扎和同事搜集了近 2000 个部族的人种的血样、毛发，从中提取细胞基因作描图分析。

通过对众多种族的基因描图分析和血液中白细胞表面抗原、抗体和其他蛋白质（它们都是个体基因组成的遗传标记）的分析归纳，卡瓦利·斯福尔扎得出了种族之间基因差异很小的结论，甚至揭示了一些人种之间的亲缘关系。例如，澳大利亚土著人和非洲撒哈拉沙漠以南的非洲人在身体形状和肤色等方面很相似，过去人们曾认为，他们有着较亲密的血缘关系，但基因研究表明，他们的血级相距最远。澳大利亚土著人和他们的近邻东南亚人有着更近的血缘关系。欧洲人和非洲人在外表上的区别，只是他们各自在迁移后适应当地气候的结果。

多少年来，欧洲人凭借自己在殖民时代几乎征服了全世界的事实认为，白人比所有的人种都优越。然而，卡瓦利·斯福尔扎的基因研究对这一理论做出了否定。研究证明，欧洲白种人的基因 65% 来自于亚洲人，35% 来自于非洲人，是亚非人种的杂交种族。因此，欧洲白种人就是亚非人。在

白种人和亚非人的血管里流淌着相同的血液。

卡瓦利·斯福尔扎的基因研究还证明，非洲是人类的出生地和全球移民的出发点。导致今天的非洲人和其他人种的差异的原因是久远的年代的不同生活导致了人们基因的变异。这与上述人类的共同母亲源自非洲是特途同归的结论。

四 追溯疾病的起源

无论多么凶险难治的疾病，只要找到了病因，就为征服这种疾病奠定了基础。而追溯疾病的根源则是查找病因的有效方法之一。基因研究能够有效地寻找到疾病、特别是遗传疾病的根源。

1495年9月的一天，在法国加莱海峡边的威尔瑞埃夫罗伊镇附近的一个风景秀丽的小村庄里，教堂响起了哀婉凄凉的钟声。村子里的人们聚集到教堂为一对名叫杰夫里和玛丽的老人举行葬礼。然而人们不会想到，斯人去矣，可他们却给后人遗留下一种遗传病的致病基因。

漫长的岁月过去了。1991年5月，法国国立人口统计研究所的研究人员安德列·查文特里应巴黎精神病医院的埃弗里教授之邀，共同研究调查躁狂抑郁型精神病患者的发病情况。两人合作研究后不久发现，DNA某一基因片段不仅涉及精神病，而且与青光眼和糖尿病有关。有精神病的家庭成员中患糖尿病和青光眼的人也比普通人多。在调查中研究人员发现了一大家族遗传系特别引人注目，可以上溯到15世纪，其祖先就是杰夫里和玛丽夫妇。研究人员查到了这个

家庭记录在教堂的家庭遗传系，即族谱，又通过基因描图分析，在眼科专家的协作下，证明了杰夫里夫妇患有青光眼，并把青光眼的致病基因遗传了下来。他们的后代在漫长的几个世纪中有 100 多人患有青光眼，另外有几千人携带有青光眼的致病基因，但未表现出症状。最后，研究人员通过基因分析确定了青光眼在染色体上的位点。这为将来防治青光眼打下了基础。

五 了解民族和疾病的差异

基因研究如今在揭示民族差异和疾病的异同方面扮演着越来越重要的角色。当人们从历史、居住地、语言等方面难以确定一个民族时，基因研究就成为一个重要的判断依据。

过去人类学家认为，南非的克瓦桑族可能是人类最古老的种族之一，因为在他们的语言中有倒吸气的语音，这使得语言学家认为他们是人类最原始的祖先的直接后裔。但美国斯坦福大学的基因研究表明，克瓦桑族是非常古老的西亚人与非洲人的混血种族，他们的融合地点是埃塞俄比亚和中东。这说明克瓦桑族人并非是人类最古老的种族之一。

美国斯坦福大学的学者对美洲土著人的基因分析还表明，三类土著人有着不同的基因，而且其语言也有区别。在南北美洲占统治地位的印第安人只有 O 型血（血型可作为基因分类的一种标志）；住在阿拉斯加和美国西南部的土著人（讲 Na-dene 语）大部分是 O 型血，但也有 A 型血；阿拉斯加和加拿大的因纽特人，同世界其他地区的人们一样，具有 A、B、O、AB 这 4 种血型。这可以说明他们是不同时

期到美洲定居的亚洲人。

同样，对于难于辨别起源和种族的人群，例如印度洋、马来半岛和菲律宾的短小黑人，将来也可通过基因分析了解其来源并归入相应的民族。

基因和基因组计划在帮助了解人类疾病的同一性和差异性方面也有重大贡献。上文所述的追溯遗传病的起源可以看作是疾病的同一性，而致病基因的差异则造成了千差万别的疾病和易感染某一疾病的不同人群。例如，蒙古族很少患腥红热；地中海贫血在中国云南的傣族和景颇族中发病率最高，约5.51%；中国人鼻咽癌发病率较高；欧美人多患囊性纤维变性。除了发病的客观环境外，上述疾病（包括许多疾病）都可以在不同民族的基因位点上找到差异，即病因，这就为将来的临床诊断和治疗奠定了基础。（张田勤）

克隆——生命的生产有了不同的可能性

“克隆”是从英文“Colone”音译而来是无性繁殖的意思。在生物学领域有了个不同层次的含义。

1. DNA 克隆也叫分子克隆，其含义是将某一特定 DNA 片段通过重组 DNA 技术插入到一个载体（如质粒和病毒等）中，然后在宿主细胞中进行自我复制所得到的大量完全相同的该 DNA 片段的“群体”。

2. 细胞克隆是指由一个单一的共同祖先细胞分裂所形成的一个细胞群体。例如，使一个单一细胞在体外的培养液中分裂若干代所形成的一个遗传背景完全相同的细胞集体即为一个细胞克隆。又如，在脊椎动物体内，当有外源物（如细菌或病毒）侵入时，会通过免疫反应产生特异的识别抗体。产生某一特定抗体的所有浆细胞都是由同一个 B 细胞

分裂而来，这样的一个浆细胞群体也是一个细胞克隆。

3. 个体克隆是指基因完全相同的两个或更多的个体组成的一个群体。例如，两个同卵双胞胎即为一个克隆！因为他/她们来自同一个受精卵细胞，遗传背景完全一样；通过细胞核移植所得到的一个遗传背景完全相同的动物或植物也是一个克隆，如1998年英国科学家将小鼠卵丘细胞的细胞核移植到去除了细胞核的卵母细胞中后，得到了20多只发育完全的小鼠，这些小鼠群体就是一个克隆，又如从一棵胡萝卜中的两个以上体细胞发育而成的胡萝卜群体也是一个克隆，因为它们的遗传背景完全相同。而为大家所熟悉的、同是英国科学家将关于“克隆”最广为人知的是英国科学家维尔穆特领导的小组，运用克隆技术，于1997年成功地“复制”出的第一只绵羊“多利”。

伊恩·维尔穆特博士是英国爱丁堡罗斯林研究所的胚胎学家。他1945年生于英格兰中部城市沃里克附近的汉普顿·露塞的地方，曾就读于诺丁汉大学，导师是世界著名生殖学专家埃里克·拉明。毕业后他进入了胚胎学领域，一直从事动物的基因技术研究。1971年，他去剑桥大学达尔文学院深造，二年后获得博士学位，他的博士论文题目是《关于猪精液的冷冻技术》。毕业后，赴苏格兰的爱丁堡市罗斯林动物繁殖研究所。该所是由政府和爱丁堡药物蛋白质有限公司共同资助的独立的动物研究机构，以后该机构逐渐演变为罗斯林研究院。

20多年来维尔穆特博士一直在从事于生殖科学研究。1973年就用冷冻胚胎培育出第一头小牛。一头母牛一生能够产下的小牛一般为5到10头。通过把取自肉质和奶质最

好的母牛的胚胎冷冻起来，在解冻以后植入其他母牛的体内，维尔穆特博士使养牛的农民能够大大提高牛的质量。

1986年，维尔穆特博士在爱尔兰参加一次会议期间，在酒吧偶然听到人们在谈论某位科学家利用已经发育的胚胎培育出了一头羊，这使他确信有可能克隆大型家畜。

终于，维尔穆特博士率领了由12名科学家组成的小组，完成了一项令世人瞩目的科研项目。

哺乳类一般都是有性繁殖。哺乳类的卵细胞最先是由卵巢中的卵原细胞发生而来的。卵原细胞具有双倍的遗传物质，即为二倍体细胞。它经过数次分裂，最终成为单倍体（只含体细胞一半的染色体）的成熟卵细胞。但是，这种卵细胞还不可能发育成为一个新个体的，它必须受精（与含有同样只有单倍染色体的精子结合），重新成为双倍体的受精卵，才能继续发育下去，形成一个新生命。

“克隆绵羊”的培育与克隆其他哺乳动物的培育过程是同样的，首先要取得成熟的卵细胞。当今，科学家们采用了“超数排卵技术”，给成年母羊注射孕马血清促性腺激素及人绒毛膜促性腺激素。这样在它们的卵巢中一次便会有更多的卵成熟与排放。当排卵时，工作人员可通过手术或腹腔镜取出这种成熟的卵细胞备用。

卵细胞由细胞核及细胞质两部分组成。卵细胞很小，一般只在80~100微米之间。科学工作者在操作时，必须靠一种注射仪的帮助，在放大几十倍条件下，用特制的极细玻璃管刺入卵内，将卵细胞核吸出。该卵便成为一个无核细胞了（卵已无核遗传物质）。然后进行“核移植”，一般用于核移植的细胞核多为胚胎分裂球的细胞核（分裂球的每个细胞

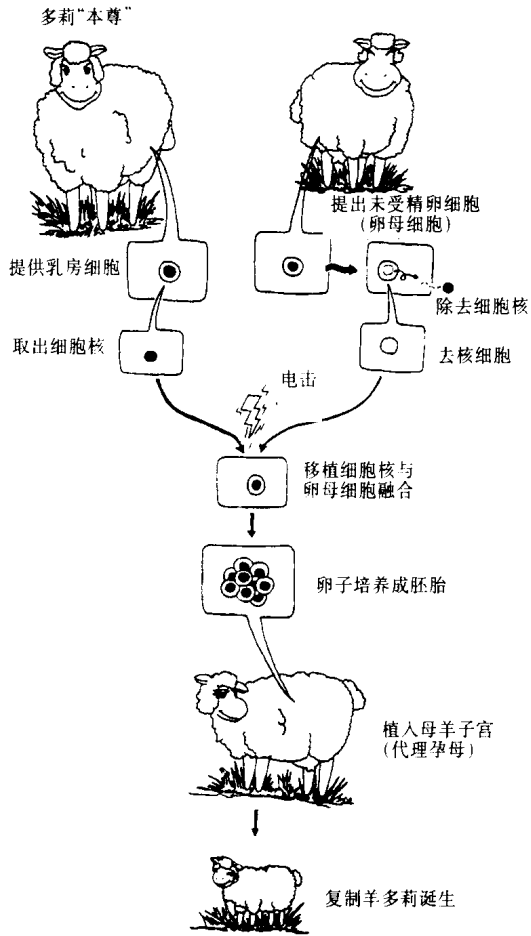
核本来就具有分裂和增殖的能力)。但是,用这种细胞(或称胚胎)分离切割所得到的个体并不能称为“克隆个体”。

为什么呢?一是因为“多利”用的不是胚胎细胞的细胞核,它用的是“体细胞(乳腺细胞)的细胞核,进行核移植,而分裂并发育成新的个体。按照发育生物学的观点,成年体细胞是一种“定向”了的,一定程序上分化了的细胞,即这种细胞性质已经定型,是哪种类型的细胞或组织就是哪种类型的细胞或组织,正如乳腺细胞只能发育成乳腺组织一样,不可能“再回头”,重新获得“全能性”。可是“多利”的体细胞即使“方向已明”,在一定条件下,仍然具有“全能性”。

二是由于移入卵内的是体细胞,不仅含有双倍的染色体,而且由此产生的后代细胞的染色体是该体细胞的遗传拷贝,因而由此发育而成的个体的遗传性质与核供体的亲本是一致的。

这里概括地说一下“多利”出世的过程:从产于芬兰的一只6岁的塞特母羊的乳腺中提取一块本身没有繁殖功能的普通细胞组织,在特殊条件下培养6天,使这些细胞的细胞核进入休眠期;通过显微操作的方法将一个未受精的卵子的遗传物质去除;通过细胞融合将乳腺细胞的细胞核导入到去除细胞核的卵子中,形成重组胚;将重组胚移到合适的供体绵羊的输卵管中,经过几天的体内发育,从输卵管中取出发育良好的胚胎,再移植到合适的受体母羊的子宫中,最后由它产下羊羔。

我们从“多利”的产生过程可见它是未经过精子与卵细胞结合的受精过程,属于无性繁殖,因此称之为“克隆绵



克隆羊多莉的诞生过程

生物技术行业的发展成功，取决于它满足社会需要的能力，比如让原始数据迅速出现在互联网上。基因遗传技术的进步，比原来的设想提前了4至5年时间，并正以每18个月翻一番的速度发展。很多科学家正试图把这些数据合并到计算机模型中，以便帮助判断哪种方法及药物的治疗和控制效果更好。

哈佛医学院教授

乔治·切奇

羊”。“多利”这个美妙的名字是维尔穆特借用了他所喜欢的乡村歌手多利·帕顿的名字。

生活中应用无性繁殖的植物、动物是很多的，比如植物的扦插、嫁接、块茎繁殖长出的后代也都是克隆。

在自然条件下，由于许多植物本身就适宜进行无性繁殖，因此它们很容易克隆。在动物中，这种无性繁殖方式多见于无脊椎动物，比如原生动物的分裂生殖等等。但是，对于高等动物，出于在自然状态下它们一般只能进行有性繁殖，如果要使它们进行无性繁殖，科学工作者必须经过一系列复杂的操作程序。

目前克隆哺乳动物的方法由简单到复杂有以下几种：

(1) 胚胎分割。

胚胎分割在很多国家都认为是“克隆”，但这并不是严格意义上的克隆。将未着床的早期胚胎用显微手术的方法一分为二，一分为四或更多次地分割后，分别移植给受体体内让其妊娠产仔。由一枚胚胎可以克隆为两个以上的后代，遗传性能完全一样。目前用胚胎分割法已克隆出小鼠、家兔、山羊、绵羊、猪、牛和马等。

(2) 胚胎细胞核移植。

胚胎细胞核移植技术要比胚胎分割技术进了一步。它是用显微手术的方法分离未着床的早期胚胎细胞，将其单个细胞导入去除染色体的未受精的成熟的卵母细胞，经过电融合，让该卵母细胞质和导入的胚胎细胞核融合、分裂、发育为胚胎。把该胚胎移植给受体，让其妊娠产仔。目前知道的胚胎细胞核移植克隆的动物有小鼠、兔、山羊、绵羊、猪、牛和猴子等。

(3) 胚胎干细胞核移植。

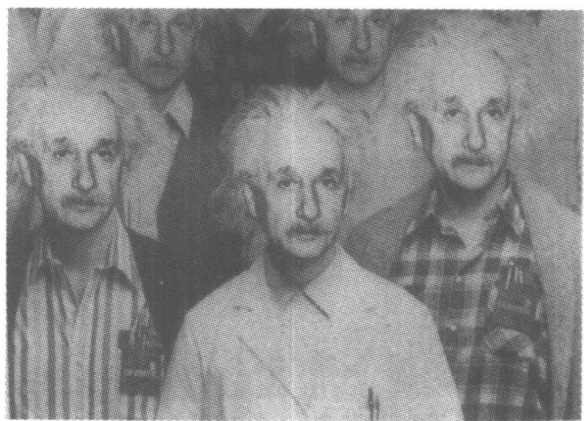
将胚胎或胎儿原始生殖细胞经过抑制分化培养，让其细胞数成倍增多，但细胞不分化，每个细胞仍具有发育成一个体的能力。把该单个细胞利用以上核移植技术，将其导入除去染色体的成熟的卵母细胞内克隆胚胎，经移植至受体，妊娠、产仔、产生克隆动物。

(4) 胚胎嵌合。

把两枚胚胎细胞（同种或异种动物胚胎）嵌合，共同发育成为一个胚胎，称为嵌合胚胎。再将该胚胎移植给受体，妊娠产仔。如该仔畜具有以上两种动物胚胎的细胞则称之为嵌合体动物。如同类黑鼠和白鼠胚胎细胞嵌合，生下黑白相间的花小鼠。不同种的绵羊和山羊胚胎细胞嵌合，可生下绵山羊，既有绵羊的特征，又有山羊的特征。目前嵌合体动物有小鼠、大鼠、绵羊、山羊、猪和牛等；种间嵌合体动物有大鼠-小鼠嵌合体，绵羊-山羊嵌合体、马-斑马嵌合体，牛-水牛嵌合体。

(5) 体细胞核移植。

把动物体细胞经过抑制培养，使细胞处于休眠状态。采用以上核移植的方法，将其导入去除染色体的成熟的卵母细胞克隆胚胎，经移植受体，妊娠产仔，克隆出动物。比如克隆绵羊“多利”。它是从一只成年母绵羊的乳腺中取出一个本身并没有繁殖功能的普通细胞，将这个细胞的基因分离出来备用；然后，再取出另一只母绵羊的未受精的卵细胞，将这个卵细胞的基因取出，换上第一只母绵羊乳腺细胞的基因，再将这个基因已被“调包”的卵细胞放电激活，使其开始像正常的受精卵那样进行细胞分裂；当细胞分裂进行一定



爱因斯坦能够被克隆出来吗？

生物技术革命已经点燃了一场哲学上的风暴性大火，其巨大影响将延续到21世纪。在此过程中，政治如通常那样正在施加影响。工业时代的政治斗争在从左到右的对立派别之间展开，而在新兴的生物技术世纪，即将形成的政治斗争将开创一个新的竞争格局：以信奉生命内在价值的人为一极，信奉生命利用价值的人为另一极。

——里夫金

阶段、胚胎已经形成后，再将这个胚胎植到第三只母绵羊，经过正常的妊娠后产下“多利”。这项技术目前仅此一家获得成功。

克隆绵羊的诞生是生物工程技术发展史上的一个里程碑。它标志着生物学世纪提前到来。克隆绵羊“多利”的问世突破了利用胚胎细胞进行细胞核移植的传统方式，可以使科学家们拥有一项新的非常有效的技术，来深入研究一系列重要的生物学问题，在理论上和应用上都具有重大意义。
(赵学漱)

基因工程——改造生命的创举

基因工程是人工进行基因切割、重组、转移和表达的技术，是在分子水平上对生物遗传作人为干预。

1973年，美国斯坦福大学教授科恩从大肠杆菌里取出两种不同的质粒。它们各自具有一个抗菌素药基因，“裁剪”下来，再把两个基因“裁剪”下来，再把这两个基因“拼接”在同一个质粒中。新的质粒叫“杂合质粒”。当这种杂合质粒进入大肠杆菌体内后，这些大肠杆菌就能抵抗两种药物，而且这种大肠杆菌的后代都具有双重抗药性。这表示“杂合质粒”在大肠杆菌的细胞分裂时也能自我复制。它标志着基因工程的首次胜利。1974年，科恩又把金黄色葡萄球菌的质粒（上面具有抗青霉素的基因）和大肠杆菌的质粒“组装”成杂合质粒，送入大肠杆菌体内，使这种大肠杆菌获得了对青霉素的抗药性。这说明，金黄色葡萄球菌质粒上

的抗青霉素基因，由杂合质粒带到大杆菌体内，更重要的是表明外来基因在大肠杆菌体内同样也发生作用（专业上称为表达）。

科恩又将非洲爪蟾的 DNA 与大肠杆菌的质粒“拼接”，获得成功，拼接后的杂合质粒进入大肠杆菌，产生了非洲爪蟾的核糖体核糖核酸（rRNA）。两栖动物的基因能在细菌里发挥作用，也能在细菌里不断复制的事实说明，基因工程完全可以不受生物种类的限制，而按照人类的意愿去拼接基因，创造新的生物。

科恩随后以 DNA 重组技术发明人的身份向美国专利局申报了世界上第一个基因工程的技术专利。科恩的实验首次打破了不同物种在亿万年形成的天然屏障，他的成功标志着任何不同种类生物学基因都能通过基因工程技术重组到一起，人类可以根据自己的意愿定向地改造生物的遗传特性，甚至创造新的生命类型。科恩获得专利技术的消息引起了全球轰动，在短短几年中，世界上许多国家的上百个实验室开展了基因工程的研究。

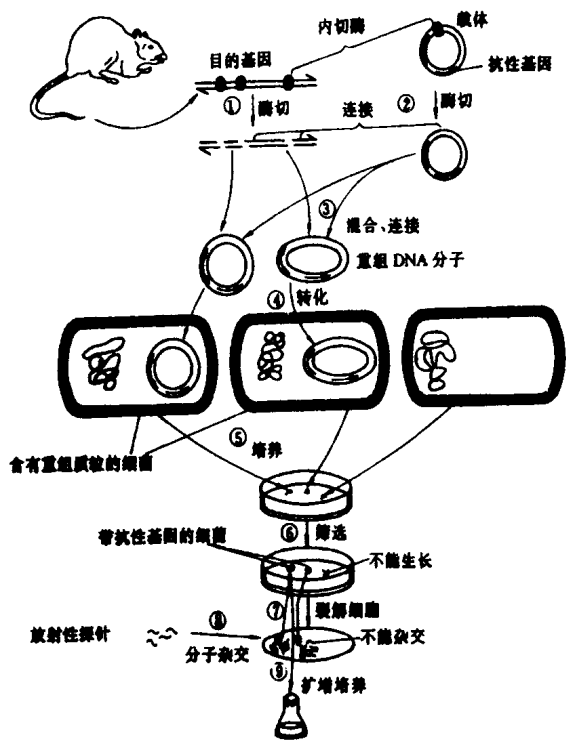
随着科恩及其同事利用重组 DNA 技术从哺乳动物基因组中切割了一个基因，植入大肠杆菌获得成功后。投资家鲍勃·斯旺森说服博耶成立遗传技术公司——世界上第一家利用重组 DNA 技术制造蛋白质用于治疗人体疾病的公司，它于 20 世纪 70 年代在美国诞生，生物工程从此步入产业化。

基因工程一般包括四个方面的基本内容：一是取得符合人们的要求的 DNA 片段，这种 DNA 片段被为“目的基因”；二是将目的基因与质粒或病毒 DNA 连接成重组 DNA（质粒和病毒 DNA 称作载体）；三是把重组 DNA 引入某种

细胞（称为受体细胞）；四是把目的基因能表达的受体细胞挑选出来。DNA 分子很小，其直径只有 20 埃，约相当于五百万分之一厘米，在它们身上进行“手术”是非常困难的，因此基因工程实际上是一种“超级显微工程”，对 DNA 的切割、缝合与转运，必须有特殊的工具。首先，要把所需基因——目的基因从供体 DNA 长链中准确地剪切下来。1968 年，沃纳·阿尔伯博士、丹尼尔·内森斯博士和汉密尔·史密斯博士第一次从大肠杆菌中提取出了限制性内切酶能够在 DNA 上寻找特定的“切点”，认准后将 DNA 分子的双链交错地切断。人们把这种限制性内切酶称为“分子剪刀”。这种“分子剪刀”可以完整地切下个别基因。自 70 年代以来，人们已经分离提取了 400 多种“分子剪刀”，其中许多“分子剪刀”的特定识别切点已被弄清。有了形形色色的“分子剪刀”，人们就可以随心所欲地进行 DNA 分子长链的切割了。由于限制性内切酶的发现，阿尔伯、史密斯和内森斯共享 1978 年诺贝尔生理和医学奖。

DNA 的分子链切开后，还得缝接起来以完成基因的拼接。1976 年，科学家们在 5 个实验室里几乎同时发现并提取出一种酶，这种酶可以将两个 DNA 片段连接起来，修复好 DNA 链的断裂口。1974 年以后，科学界正式肯定了这一发现，并把这种酶叫做 DNA 连接酶。从此，DNA 连接酶就成了名符其实的“缝合”基因的“分子针线”。只要在用同一种“分子剪刀”剪切的两种 DNA 碎片中加上“分子针线”，就会把两种 DNA 片段重新连接起来。

把“拼接”好的 DNA 分子运送到受体细胞中去，必须寻找一种分子小、能自由进出细胞，而且在装载了外来的



基因工程的基本步骤

我们几乎已进入了所谓的基因未来第一阶段，此阶段可使我们清楚了前所未有的基因，由微生物至人类的生物密切运作——藉由此，以便得到增加控制生命的潜能。……

但是，沿着此线路，可能也有危机潜伏。此科技遗传技巧内有危险吗？在无意中，对个人、社会或其他生物界，可能做怎样无可挽回的伤害？当分子科学移出实验室，进入诊所、农场和家庭时，已引起了什么样的争论？

知识不一定会产生力量，但它确实是在对科学与社会接触界面的问题上决定性决策时，是必备的先决条件。我们面临着比工业革命更具冲击力的变化。……

汤玛士·李

DNA 片段后仍能照样复制的运载体。

基因的理想运载工具是病毒和噬菌体，病毒不仅在同种生物之间，甚至可以在人和兔培养细菌细胞转移。还有一种理想的载体是质粒。质粒能自由进出细菌细胞，当用“分子剪刀”把它切开，再给它安装上一段外来的 DNA 片段后，它依然如故地能自我复制。因此，它是一种理想的运载体。有了限制性内切酶、连接酶及运载体，进行基因工程就可以如愿以偿了。

把目的基因装在运载体上，运载体将目的基因运到受体细胞是基因工程的最后一步。一般情况下，转化成功率为百万分之一。为此，遗传工程师们创造了低温条件下用氯化钙处理受体细胞和增加重组 DNA 浓度的办法来提高转化率。采用氯化钙处理后，能增大体细胞的细胞壁透性，从而使杂种 DNA 分子更容易进入。目的基因的导入过程是肉眼看不到的。因此，要知道导入是否成功，事先应找到特定的标志。例如我们用一种经过改造的抗四环素质粒 PSC100 作载体，将一种基因移入自身无抗性的大肠杆菌时，如果基因移入后大肠杆菌不能被四环素杀死，就说明转入获得成功了。

0110
1010
0110
1010
1010
1010

第三章

创世纪的工程—— 人类基因组计划解读

我们为何要刺探自己体内的一小段文字，虽说它可能小得惊人？我们一定要这般狂妄自大吗？为什么不能放过这段文字，不去解读？

“好奇心”是一个理由，但“谦逊”是更好的理由，而“敬畏”又更胜一筹。演化过程耗费约四十亿年的时间，才写成今日各种生物体内所拥有的 DNA 序列。而我们即将有能力阅读它们，方式几乎就和阅读我们人类所发明的书本一样。这幅远景有多么惊人啊！

何为人类基因组？

人类基因组是人类的遗传物质（其化学本质是脱氧核糖核酸，简称 DNA），包含所有的基因序列及非基因序列。人类基因位于染色体上，有三类，它们分别编码为蛋白质、转运核糖核酸和核糖体核糖核酸，其中编码为蛋白质的基因大约有 10 万个，它们在表现各种生理作用和生命现象中起决定性作用，是最重要的一类基因。

现在已经知道，人类的生老病死、喜怒哀乐，甚至生态环境和生物进化等都与基因密切相关。所以，著名的诺贝尔生理学与医学奖获得者杜伯克曾说：“人类的 DNA 序列是人类的真谛，这个世界上发生的一切事情都与这一序列息息相关，包括癌症在内的人类疾病的发生都与基因直接或间接有关……”

现在的基因概念更加具体了，它是 DNA 分子中一段能

表现生理功能的序列。由于基因与人类生活和生存关系最为密切，出于人类对自身的关心，对人类基因的研究和应用始终成为基因研究的中心，特别在医学领域。临床医生经常会遇到这样的情况：在某些家族中徘徊着某种疾病的“幽灵”，使这些家族内部一代一代发生着某种相同的疾病。现已清楚，这个“幽灵”就是致病的基因。致病基因是由正常基因经变异而形成的。由于此类疾病具有明显的遗传性，故称为遗传病。现已发现由致病基因引起的遗传病有 6000 余种，它们也称单基因病，因为主要的致病“幽灵”——致病基因只有一个。阐明单基因遗传病的基因原理是基因研究的重大突破。随后，人们很快明白，实际上人类所有的疾病都是基因病，除上述单基因病外，还有多基因病，如恶性肿瘤、心脑血管病、精神神经性疾病、糖尿病、风湿病、免疫性疾病等等，另外还有获得性疾病，由病原微生物侵入人体所致，如艾滋病、乙型肝炎、结核病等等。更重要的是，科学家发现，不论单基因病还是多基因病，在发病过程中实际上都涉及很多基因的作用，只是被涉及基因的作用有主有次，有前有后。这一发现使科学家在基因研究的观念上发生了根本性变化，认为欲搞清任何一种疾病发生发展的机理或某种健康状态的机理，必须从基因组层面上搞清涉及疾病或健康状态的所有基因的变化规律，而不只是研究某个基因。由此孕育出人类基因组计划这一伟大的科学工程。科学家认为，人类基因组计划是与曼哈顿原子计划、阿波罗登月计划并称的人类科学史上的重大工程。该计划于 1990 年首先在美国启动，后有德、日、英、法、中等国的科学家先后正式加入。



人类基因组工程将绘制出人类的全部基因图谱

翻开古代希罗多德绘制的地图，即使错误百出，我们仍能理解，百张地图都是绘图者耗尽心血画出来的。这些地图不仅显示了当时城市的规模和位置，还揭露人类移居的路径。此外，这些地图甚至正留下了先人的记录。人类遗传连锁图也不例外，它可能掌握着可能解开人类许多疾病之谜的钥匙。对现在医学院的学生而言，遗传学在他们的事业中，将扮演关键性的角色，每个人手上都应该有这么一张完整的地图。

Steve Jones

人类基因组计划的产生与“肿瘤计划”的搁浅是分不开的。美国从 70 年代起启动了“肿瘤计划”，但是，不惜血本的投入换来的是令人失望的结果。人们渐渐认识到，包括癌症在内的各种人类疾病都与基因直接或间接相关。测出基因的碱基序列，则是基因研究的基础。这时，科学家们面临两种选择：要么“零敲碎打”地从人类基因组中分离和研究出几个肿瘤基因，要么对人类基因组进行全测序。1986 年 3 月，杜伯克在美国《科学》杂志上发表了一篇题为《癌症研究的转折点：测序人类基因组》的文章，这篇短文后来被称为人类基因组计划的“标书”。杜伯克说，正确的选择是对人类基因组进行全测序，这样大的项目也应当由世界各国的科学家携手完成。

杜伯克以高瞻远瞩的眼光提出的“人类基因组计划”，在世界范围内产生巨大反响。由于人类基因组计划规模太大，在美国，引起了广泛的争论，有人说，人类基因组计划是用纳税人的钱开玩笑，30 亿碱基对是 30 亿美元排出来的等等。当时，连现在用的测序仪还没有出世。因此有人说，应该先搞小的基因组，比如细菌、果蝇；或者搞经济价值大的像猪、羊等。

再者，在人类基因组计划出现的时候，其他计划，比如肿瘤计划、克隆计划、基因表达、神经活动的研究等都面临突破，因此很有可能成为科技的“花魁”。但是在激烈的辩论中，人类基因组计划不断完善，决策部门不断考虑各方意见，最后认为人类基因组计划是最重要的。因为人是最重要的，社会对人也最关切。人类在进化和与疾病作斗争的过程中，对自身的遗传变异和疾病有了较大的积累，也为研究自

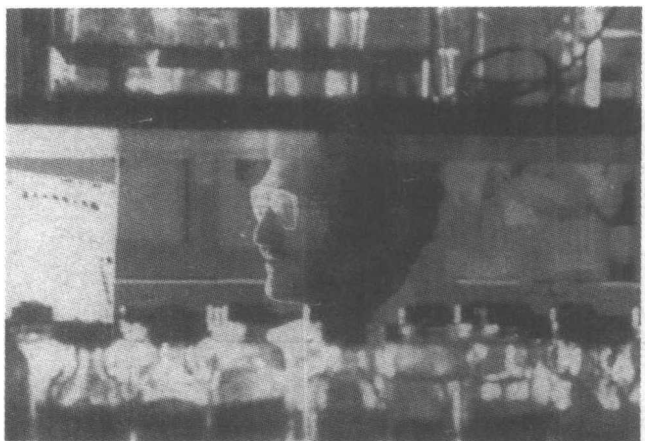
身提供了材料；人类基因组问题解决了，可以直接运用于解决其他生物基因组问题；另外，从人类基因组计划获得的经济价值最大。

美国政府为了使普遍民众了解人类基因组计划，印发了不少小册子，诸如《人类基因组计划有多大》、《了解我们的基因》。使人类基因组计划成为美国历史上规模最大参与人数最多的科学普及工作。人类基因组计划的目标也经过反复讨论，数易其稿，最终对每一部分都有定质、定量、定时的具体目标。

人类基因组计划进程

1984年12月，美国犹他大学的魏特受美国能源部的委托，主持讨论了DNA重组技术及测定人类整个基因组DNA序列的意义。1985年6月，美国能源部提出“人类基因组计划”的初步草案。1986年6月，在新墨西哥州讨论了人类基因组计划的可行性，随后美国能源部宣布这个草案。在纽约冷泉港讨论会上，诺贝尔奖金获得者吉尔伯特以及伯格主持了“人类基因组计划”的专家会议。1987年初，美国能源部与国家医学研究院为人类基因组计划下拨了启动经费550万美元。1987年总额年1.66亿美元。

1987年，美国开始筹建“人类基因组计划”实验室。1989年，美国成立“国家人类基因组研究中心”，诺贝尔奖金得主、DNA分子双螺旋结构模型的提出者詹姆斯·沃森担任第一任主任。

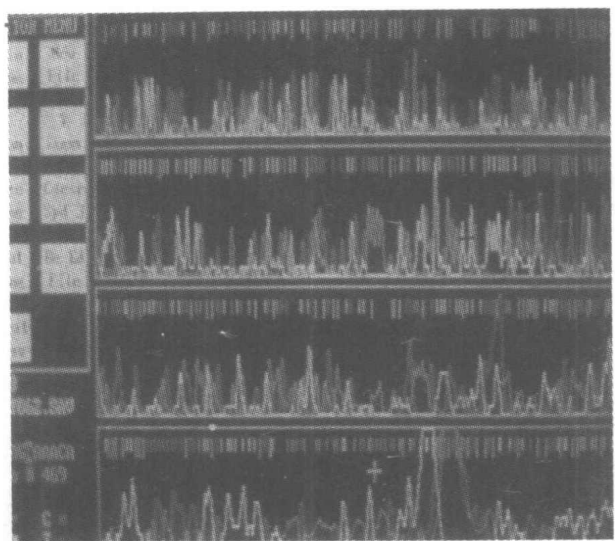


美国“人类基因组研究组织”负责人查尔斯·肯特在实验室里

1990年，美国国会批准美国的“人类基因组计划”在10月1日正式启动。其总体规划是准备在15年内至少投入30亿美元，进行对人类的基因组分析。

1993年，美国对这一计划做了修订，主要内容包括：人类基因组的基因图的构建与序列分析；人类基因的鉴定；基因组研究技术的建立；人类基因组研究的模式生物；信息系统的建立。这其中的最重要的任务就是人类基因组的基因图构建与序列分析。最重要的是这样几张图：遗传图、物理图、序列图，最优先考虑、必须保质保量完成的是DNA序列图。

除了美国以外，世界其他国家也开始了基因测序工作。值得注意的是英国。1989年2月，英国开始了人类基因组计划。它提出全国协调、资源集中的任务。全国有关的实验室统一从“英国人类基因组资源中心”获得免费实验技术和



人类基因组是一本著作，但并不是一本圣书。就像来自六个圣经版本的同一行文字所显示的，即使是被数百万人信奉不渝的字句，若经仔细审视，会发现其中竟也含有许多同样有效的版本。由此观之，企图要找出单一组、犹如圣典般的人类基因组，好让我们将它的对偶基因视为是最完美、最神圣或是最出类拔萃的，这样的希望岂不是更加微乎其微？

——Robert Pollack

实验材料服务。自 1993 年开始，伦敦的桑格中心成为全世界最大的测序中心，它独立完成了人类基因组 30% 以上的测序任务。

法国对人类基因组计划的贡献在 3% 左右。它的“国家人类基因组计划”于 1990 年启动，由科学研究部委托国家科学医学科学院制定。1983 年年底，诺贝尔奖金获得者道赛特以自己的奖金建立了人类多态性研究中心。法国民众至少捐助了 5000 万美元。人类多态性研究中心和相关机构为基因组研究，尤其是第一代物理图与遗传图的构建做出了不可磨灭的贡献。

日本对人类基因组测序的贡献占了 7%。是在美国的推动下于 1990 年开始的。此外，加拿大、丹麦、以色列、瑞典、芬兰、挪威、澳大利亚、新加坡、前苏联和东德也都开始了不同规模、各有特色的人类基因组研究。

中国的人类基因组计划于 1993 年开始，成为国家自然科学基金委员会、国家高技术计划、和国家重点基础研究计划共同资助的“重大项目”。由著名遗传学家组成了这个项目的顾问委员会，由中青年科学家组成学术专家委员会；还有一个“中国人基因多样性委员会”和“社会、法律、伦理委员会”，另有一个秘书处负责国际联络、国内协调与日常事务。

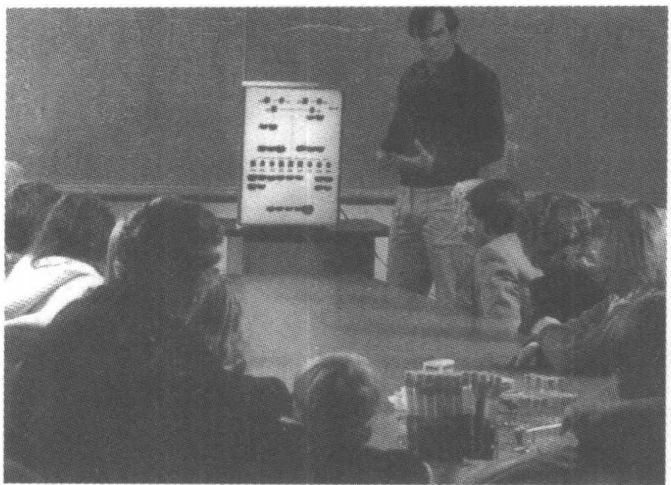
我国是一个人口大国，占世界人口总数的 22%，而且还是多民族的群体。我国丰富的人群遗传资源是研究人类基因多样性、人类进化和人类相关疾病基因的宝贵材料。据中国人类基因组计划南方组首席科学家陈竺院士介绍：“根据我国的实际情况，中国的人类基因组计划初期目标主要是充

分利用我国丰富的遗传资源，进行基因多样性和疾病基因识别的研究。在过去的几年中，中国组织了一批高水平的医学中心和遗传学领域内的国家和部门重点实验室，建立了全国性的遗传资源收集和保存网络，引进和建立了包括遗传和物理作图、大规模 DNA 测序、基因定位、克隆、突变检测和生物信息学等在内的较完整的基因组研究体系。也获得一批重要的研究成果。在基因多样性领域，建立了多民族人群的 DNA 样品库，对中国南、北 30 个民族和人群的遗传关系进行了研究，并与世界 15 个参考人群进行了比较，研究结果显示，中国人群可以分为南、北两个大组，两者之间有明显的基因融汇；东亚人群可能起源于东南亚，而东亚现代智人与其他各大洲现代人群都起源于 10-20 万年前“走出非洲”（通过对现代各人种间线粒体 DNA 的研究，各国人种都有较亲缘的关系，国外的一些科学家认为，所有现代人类的祖先，都是 13-20 万年前才走出非洲，遍布世界）的群体。另一方面，疾病基因的研究也取得实质性的进展，克隆出遗传性高频耳聋的致病基因，定位了若干单基因疾病的染色体位点。在白血病和某些实体肿瘤相关基因的结构、功能研究方面。取得一批具有国际影响的成果。近年来，在多基因疾病的定位方面也取得初步成功。此外，一些实验室在人类功能基因研究方面也实现了突破，已经获得来自血德-免疫、神经-内分泌、心血管系统以及肝脏的 EST10 万多条，克隆了 1000 条以上的新基因的全长 cDNA。”

四张图：物理图、转录图、遗传图、序列图

“人类基因组计划”是解读人的基因组上的所有基因，共分析 24 个染色体 DNA 分子中的四种碱基对。30 亿个碱基对是一个很长的序列，为了更好地搞清这个长序列，需要有其他辅助工作配合。在“人类基因组计划”中，分为两个阶段：DNA 序列图以前的计划和 DNA 序列图计划。序列图以前的计划包括物理图、转录图、遗传图。

人类基因组的物理图有两个要素：一是序列，二是位置。在如此长的序列中，物理图就像地图一样标明各个序列的路标。通过分子杂交的办法，利用 DNA 双链互补特点，一个 DNA 片段杂交在这个位置，“说明这个位置的结构与它相似，就是这个位置的标记，这是以序列作为标记的位置。”



科学家结合电子显微镜和遗传学,能做出基因之物理图谱。

物理图还有更重要的作用,有了前面标志的序列位置,就可以将克隆的 DNA 片段,一个一个接起来。据中国人类基因组计划负责人杨焕明教授说:“如果两个克隆的 DNA 片段,都含有某一路标的序列,就说明这两个片段的一部分是重叠的。我们整个基因组的 DNA 就是由这些相互重叠的 DNA 片段全部覆盖。换言之,这些 DNA 片段,就是我们人类基因组这一区域的代表,这些片段的克隆就是我们研究这一区域的实验材料。”

物理图的绘制需要用遗传工程的手段来解决,70 年代以来遗传工程所产生的技术,在制作物理图时被利用上了。其中最主要的是克隆技术和分子剪刀。

克隆技术简单说就是不经过亲代的交配,以一个个体的自身为模板复制一个自我的过程。DNA 的分子克隆以生物体的细胞为载体,随着细胞的克隆自身也克隆出来。现在使



科学家正在研究人体 21 号染色体上的基因片断，荧光板所显示的是基因图。

分子生物学的新工具早已能够大幅改变人体基因组，而且不论好坏，它不仅能改变我们，也让我们有能力改变我们的子孙。不过这项快速降临到我们身上的新能力，却好比『才刚弄懂某种外语的几个单字，就马上着手改写它的古籍，改写之前，甚至还没能了解这些古籍完整的含意』。人类基因组解读计划书之后的任务，不只在于转译基因组的内容，或是单单了解细胞如何读取自己的DNA，同时还必须以某种全面分析一本大部头书的技巧，来翻译、来了解我们自己身体内DNA的含意。

波拉克

用的技术是 DNA 片段克隆，就是说，在塑料试管里，克隆出长几百个乃至几十万个碱基对的片段，这是基因工程的基本技术。

做 DNA 片段克隆需要一种“载体”，最早人们采用质粒作为 DNA 片段的载体，它把一段段 DNA 拼接起来，实现自我复制。后来，又有了病毒载体、酵母载体和细菌载体。有的运载量大，有的功能稳定，有的制造容易。使 DNA 片段的复制手段多样化了。

基因剪接是基因工程最基本的一种手段，长长的 DNA 分子是一条条链，最短的第 22 号染色体也有 3000 万个核苷酸。如何把他们剪开呢？这就要用分子剪刀了。这种剪刀就是酶。它能把 DNA 从内部切开并能识别特殊的序列。

剪刀有两种，一种是万能的，在任何地方都能剪，另外一种是在特殊的地方剪开，这种剪刀叫做限制性内切酶。现在已经发现的内切酶已经有 300 多种。有趣的是不同的内切酶切开的链子刀口不同。在两条链子组成的 DNA 中，有的内切酶能把片段的切口切成平头，有的切成楔头，易于重新黏结。

除了剪开 DNA 分子的酶，还有黏结 DNA 分子的酶。有了这些工具，就可以进行基因剪接了。

人类基因组计划要完成的另外一个图谱就是转录图。我们说在人类大约有 7-10 万个基因。但这么多基因中，只有 1%-5% 的基因是指导蛋白质编码的。因为各种生命的现象都是通过蛋白质来表现和实现自己的功能的。因此，抓住了这些能编码蛋白质的 DNA，就大致抓住了人类的基因，这就是转录图所要做的事情。

人的每个细胞里所有的 DNA 决定将近 10 万个基因，那么在每一种组织的细胞中，只有 10% 的 DNA 能表达。

转录是表达的第一阶段，DNA 转录后，成为只有一根链的 RNA，这个 RNA 携带信息，所以他被称为 mRNA，RNA 根据遗传密码决定蛋白质。因此抓住这些携带信息的 mRNA 就成为重要任务。可以说，转录图是基因图的雏形。

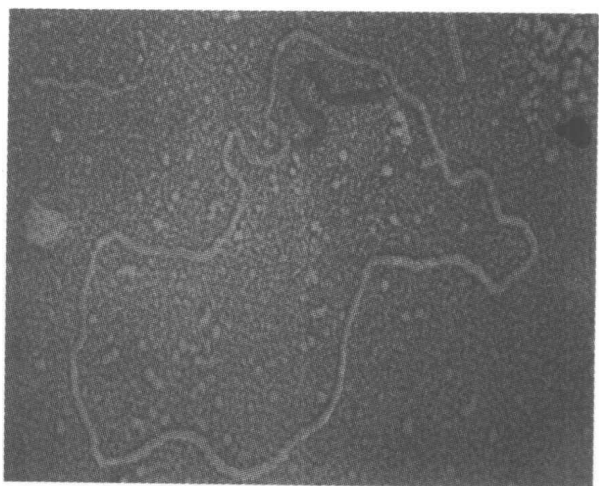
在人类基因组计划中，DNA 片段的部分序列，被称为可表达的标签序列，到目前为止，在国际合作的人类基因组计划中，这些 cDNA 片段已经被发现了 160 万，这 160 万个经过分析和剪接，至少已经代表了上万个不同基因的部分 DNA 序列。

由于转录图中的这些基因是有表达功能的基因。再者，转录本身是有组织与时间特异性的，它来源于已知的某一生育阶段的某一组织，因此可以绘制出在正常条件下基因表达的数目、种类及结构、功能的信息。将来还可以了解不同组织在不同水平、不同表达、不同时间内的表达，这样有了正常和异常的转录图，就可以在此基础上构建基因表达谱了。

由于这种转录的 DNA，可以为 DNA 序列鉴定哪些部分是编码 DNA 提供可靠的信息，而且这是序列分析中效益最高、收获最快的方案，再者，它本身就有经济价值，可以为基因诊断或基因克隆作为工具，因此转录图的构建和 cDNA 片段的分离竞争是十分剧烈。美国私人公司在这方面提出共达 40 多万个 cDNA 片段的专利申请。

遗传图是根据经典遗传学的原理，结合现代分子生物学的进展，以现象来追踪本质的重要工具。

经典遗传学的精髓是遗传分析，在基因和表现之间发现



为所有的人体 DNA 测序的第一步是建构粗略的“基因图谱”，作为进一步研究之参考点。照片图中所示为四位祖父母亲及九个小孩所构成的完整家谱，研究者说明追查其基因传承如何有助于制作图谱。这项研究在犹它州盐湖城进行，摩门教徒皆拥有极详尽的家谱。

我敢说，要是我们活得够久，有朝一日能回顾的话，二十世纪后半将会被冠上『DNA时代』而非『原子时代』的封号。才不过四十年前，沃森和克里克还刚刚用锡棒和厚纸做出DNA模型，发现了掌握所有遗传性质的法则；这些碱基配对的法则，使得DNA能够进行完美的自我复制。沃森的一生可以说是涵盖了整个DNA时代。几年前，他把人才和所需经费筹措起来，进行全面性的人类DNA定序，就是所谓的『人类基因组解读计划书』。

——波拉克

遗传的联系。经过基因组的分析，人们发现一个基因一定在基因组中有其位点，这个位点至少有两个等位基因，一个是正常的，一个是不正常的。如果这个不正常的基因不表达，这个人还是正常的，仅仅是一个携带者。这个位点和全部基因组的遗传标记存在着距离问题，如果位点接近，就会发生交换，距离较远的，交换的频率就高。科学家采用一个遗传标记，来检查家系中这个遗传标记的位点是否与致病位点发生交换。靠物理图就可以在这个遗传标志的相应距离找到这个基因。虽然疾病的原因很复杂，但是利用遗传图就可能分离到这个基因。因此，在遗传图中，家系是一个重要分析对象。序列中的差异就成为最好的“遗传标记。”

物理图、转录图和遗传图都是序列前计划，这些图的绘制，都是为人类基因组的序列图作准备，只有序列图完成了，才能将人群内序列的差异，作为密度最高的遗传标记来完善遗传图，因此序列图是人类基因组计划中的最重要部分。

中国参加人类基因组计划的科学家在《生命大解密》一书中详细讲解了人类基因组序列图的绘制工作是如何进行的：

人类基因组 DNA 序列图的绘制工作，可以做这样的比喻：假说人们只穿 4 种颜色的衣服，红、黄、白、黑，“人类基因组计划”就相当于把世界上 30 亿人所穿的衣服都搞清楚，而且注明位置顺序，如所在的国家、城市、街道、楼房、房间。人类基因组 DNA 序列图的绘制，是在上述 3 张图的基础上，采用了“分而胜之”的“克隆到克隆”的策略。科学家用已在代表人类基因组中不同区域定好位置的标

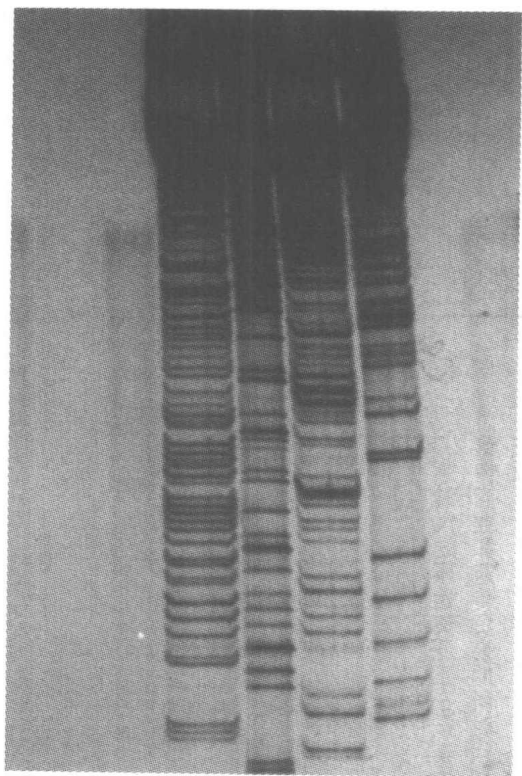
记，即遗传图的“遗传标记”和物理图的“物理标记”，来找到对应的人类基因组“DNA 大片段的克隆”。这些克隆都已经知道是相互重叠的。再分别用机器测定每一个克隆的 DNA 顺序，再把它们按照相互重叠的“相邻片段群”装搭起来。

为了测定这些大片 DNA 克隆的序列，要将这些 DNA 克隆按遗传图与物理图的标记，确定在基因组中，切成 1~2000 核苷酸长的小片段，再“装”到一种质粒“载体”上，送进细菌中克隆，大规模地培养细菌，再从细菌中提取这些“克隆”的 DNA。在我国的“北京中心”，工作人员每天要制备 5000~1 万个克隆的 DNA 作为测序“模板”。这些 DNA 要质量上很纯，数量上准确，还不能相互混杂。

模板制备好了，就要进行测序。第一步是“测序反应”。现在使用的方法是“酶终止法”。简单地说，是以要测的 DNA 为模板，重新合成一条新链，分别用不同颜色的荧光物质标记上。这样，如果一段序列的一个位点上 A，就将代表 A 的荧光物质标记在 A 的后面，由此类推。这样就形成了长度相差一个核苷酸的新的 DNA 链，而结尾一位则可以用荧光颜色来决定是：或 A、或 T、或 C、或 G。

测序反应做好后，第二步是上“自动测序仪”分析。现在的机器主要有两类，一类是“凝胶电泳”，另一类为“毛细管电泳”，它们都能将长度仅相差一个碱基的 DNA 片段一一分开，由于不同的片段尾巴的核苷酸已标有不同颜色的荧光染料，可以很直观地读出 A、T、C、G 的序列。

这些“序列”通过电脑加工、检查质量，再用一些特殊的电脑程序，将相互重叠的序列装搭起来。要确定每一位置



替人体基因组定序是一个浩大工程。像这张由 DNA 之凝胶所曝光之 X 射线底片，能让科学家决定三百个左右碱基之 DNA 片段序列。解决人体 DNA 至少需要一千万份这类凝胶。因此，科学家的第一步是发展能自动化的迅速定序法。

我们正处在世界历史的一场伟大变革中，一场从物理学和化学时代转变到生物学时代、从工业革命转变到『生物技术世纪』的伟大变革。化石燃料、金属和矿藏这些工业时代的原始资源正在被基因所取代。对一个沉浸于遗传商业和遗传贸易的新时代而言，基因就是它的原始资源。

——里夫金

上的核苷酸，至少要测定 5~10 次。如果中间有“空洞”，还要将这些“空洞”用各种技术“补”起来，最后形成一个大片段克隆的完整序列。这些序列片段再根据“相邻片段群”的信息装搭起来，就组合成了一个染色体区域，一个染色体完整序列。

现代的基因组技术是分子生物学、遗传学、遗传工程技术、生物信息学的综合。由于整个生命科学已进入“以序列为基础的时代”，大规模基因组测序、组装与分析技术已成为生物产业最重要的“龙头”、上游技术，这是一个国家的国力、技术能力、新的科研型企业的管理能力、人的素质的最集中的表现。”

基因组工业的前景

一个基因的克隆，就能形成一个基因的产业，这不是天方夜谭。大多数外国医药公司，都在向基因方面投入巨资，而且规模扩张非常快。比如一个肥胖病的基因转让费就要1.4亿美元。

由于人类基因组计划，已经形成了一个人类基因组工业。到了这个阶段，高等生物被用来作为生物反应器。这些生物的基因组很复杂，如果把外来的遗传工程基因放进去，他们会产生免疫反映，排斥外来基因。但是外来基因与本身基因组的基因之间会产生相互作用，外来基因的产物蛋白质也可能会影响这个生物的很多反应。因为在生物发生器中的某些基因需要高度表达，这就必须了解这个生物反应器的整个基因组，了解基因与基因之间的关系，因此产生了基因组产业。

基因组工业最成型的技术中有转基因技术。比如用牛、羊、猪当作生物反应器，来生产人的红细胞促生素。用鸡生产人的血清白蛋白。这是把人的血清白蛋白基因的结构部分接到鸡的血清蛋白上，使原来鸡蛋的血清蛋白大部分变成人的血清蛋白。这样能生产人的血清蛋白的鸡自然比普通的鸡高出许多。

转基因技术还可以把牛变成转基因牛，可以用它来生产出和人奶相同的牛奶，也可以生产出红细胞生长素。目前全世界所用的红细胞生长素只有几公斤，但是一头转基因牛年产就能达到 60—80 公斤。目前转基因的牛羊已经从奶里提取出了几种人的基因产物。

转基因技术还可以生产出人的器官。在医学史上，20 世纪的突出进展就是器官移植技术。随着外科技术和免疫技术的发展，现在人类可以进行各种各样的器官移植。比如角膜、肾、心脏、肝。备用的人体器官成为紧缺商品，世界上数以万计的人等待着器官移植。在这种情况下，科学家想出了把人的器官转移到另一种动物身上的办法。让它长出人的器官。最早用猪来进行这种生产，因为猪和人类在进化上是近亲，猪的心和肾和人的心、肾的构造差不多。大小差不多，而且生长期只有 10 个月。过去说人蠢是猪心，现在转基因的猪心要被用来进行人的器官移植了。当然要真正做到这一点，还要解决异种心脏的排斥问题，必须把猪的心脏也换成人的，不要把猪的心脏发育、功能有关的基因也换成人的。

在植物方面，转基因的各类水果、粮食已经出现，美国已经搞了“食品基因组”，一方面要把动植物的基因组搞清

楚；二是在此基础上，寻找出新的种质，也就是说，要找出新的基因资源。人类在 20 世纪开始的绿色革命，目的是寻找新的物种来生产足够多的粮食养活全人类，现在的食物基因组计划，将使人吃得更好。并解决人口增长、农业资源相对缺乏、生态环境恶化，彻底改变农场的定义。

在今年五月份北京高科技讨论会生物科学的讨论中，有科学家用形象的画面展示出未来鱼类生产的前景，在北京郊区的几百公顷的土地上建立的养渔场，采用基因技术，可以使它满足全北京市上千万人口的吃鱼问题。

随着人类基因组计划的发展，也使得原先技术发展方向不明的生物芯片技术得到了新的动力，在为人类基因组计划服务的过程中，它为自身的发展开辟了广阔的前景。

克隆技术是在前两年得到突破性进展的生物技术，英国科学家克隆出第一头羊，以后又有其他动物被克隆出来。华裔科学家杨向中说：“克隆技术对下一个世纪生活方方面面的影响，在医药、卫生，因此，在美国有人把生物技术和原子能技术相提并论。但克隆技术一方面给人类带来利益，另一方面是恐怖。中国人关心的是克隆出来的人在辈分上怎么算，西方人关心的是克隆人和上帝作对。克隆技术是可以复制出一组动物、植物和微生物的技术。原来我们插下一根树枝就可以成活，这是一种克隆。在人类，同卵双生也是一种克隆，因为遗传信息是一样的。克隆在自然界本来就存在，直到 1997 年，英国出现了多利羊，大家对克隆才有所了解，成为家喻户晓的动物。对动物克隆研究来说是一个福音。”

杨向中还说：几年前，提出 2003 年，我们人类身上有多少基因，基因图谱，基因的定位就会实现。几个月之前，

科学家就人类基因组的工作进展神速，克林顿说今年年底，人类基因组的定位将要完成，但就在几周之内，美国的一个公司宣称人类所有基因的测序几周之内将被定位，我们知道基因的位置虽然很重要，但是更重要的是这些基因是干什么用的。克隆技术将在研究基因的功能方面发挥重要作用。研究可以治病的基因。

珍稀动物保护组织来信祝贺科学从动物皮肤细胞克隆，为珍稀动物保护带来好消息。现在不管你是赞成克隆还是反对克隆，将来克隆肯定要影响到人类生活的方方面面。

人类基因组计划以后还要带动其他生物基因组计划的发展，比如中国已经开展的水稻基因组计划，由于人和所有动物、植物、微生物都是远亲近戚，人类基因组计划在研究人类这一最高级、最巨大、最复杂的生物基因组的一整套策略、技术，都可以用来研究所有其他生物的基因组。

也正因为如此，生物革命的发展，改变了生物资源的存在形态。原先要搞到一个品质好的生物品种，比如良种牛，或者某种珍贵植物，需要出口或走私。现在则用 DNA 技术与基因分析、克隆技术将这头好牛，或者珍贵植物的 DNA 克隆出来就行了。只要把这些牛测个序，或者只测量和长肉有关的相关区域，就可以通过互联网传回国。到目前为止，我国的一些生物资源就这样无声无息地流失掉了。

基因组测序技术，将个体的生物资源升级为 DNA 资源和基因组信息资源。对每一个民族的生物资源保护与开发，都是一种新的挑战。

基因大战

由于基因巨大的经济利益，它立刻引来了许多贪婪的目光。人类基因组计划巨大的经济价值，使得在人类基因组研究进程中，有过两次逆流，几乎彻底倾覆了人类基因组的研究计划。但是由于坚持人类基因组计划精神的主流科学家的正义态度，使得人类基因组计划在斗争中不断加速，演出了一场主流科学家和私营公司之间的激烈竞争。

人类基因组计划的第一仗就是专利战争。专利对近代科学的发展起过巨大的促进作用，这是对科学家知识产权的保护，也保证了公众对发明的了解和运用。但是，人类基因组为每个人所共同拥有，不是哪一个人的专利，因此著名人类遗传学家福格尔谴责“基因专利”是全人类的一场噩梦。

由于基因研究投入巨大，克隆一个疾病基因就要投入上亿美元。其潜在的商业利润也惊人，按照有投入就有回报的

商业逻辑，对功能明确的基因有人申请专利，但是更有人对功能尚不明确的基因也要实行专利。现在已经颁布了 1200 个人类基因的专利，已经造成了既成事实。只能在转让费和专利期限上讨论问题。

因为人类基因是有限的，发现一个就少一个，因此，基因资源的争夺是残酷的争夺。失败者只有用别人的专利进行生产。而没有专利，就无权进行生产。

如果基因序列也被允许专利，其后果是严重的。信息垄断所导致的结果，只能是几家大公司主宰，谁要是享用这些信息，都要向他申请许可。

在人类基因组计划的进程中，发生过两次逆流。这两次逆流都与新的测序仪的发明有关。我们知道，人类基因组计划测序开始时，连测序机都没有，到了 1992 年，PE 公司推出新的测序仪 ABI373，一次能读出几百个核苷酸序列，这样就可以大规模地分析 EST。因此，美国国家医学研究院的一个科学家便申请专利，而且得到了前任院长的支持。1991 年，美国国家医学科学院递交了第一个 EST 的专利申请。这一举措立刻遭到美国主流科学家的反对。在强大的压力下，专利申请被撤消。但是美国的一家公司“史必公司”却用巨资支持这位科学家与世界基因组组织的科学家作对。由此出现了两大阵营。在道义论争的同时，史必公司凭借其经济实力与世界基因组组织的科学家对抗。他们在投入巨资加速专利的生产，并且建立起自己的 EST 数据库，与公众数据库抗衡，并且几次领先。同时在一些第三世界国家建立生产 EST 的分实验室。

国际基因组组织的科学家也以最快的速度分离 EST，

使公共基因库的 EST 序列日益增多，而且将测出的序列尽快上网，造成公开的既成事实。同时靠法律手段、舆论工具、道义力量据理力争。

在专利申请上，也是一波三折。美国专利商标局 1997 年曾经考虑给 EST 颁发专利。舆论大哗。美国国家医学研究院强烈表示反对。1994 年，美国国家医学研究院在撤回将近 7000 个 EST 的专利申请时，明确表明，对功能与实用意义不明确的不完整或完整的基因序列申请，不符合公众健康与科学的最大利益。对专利商标局的 EST 的实用价值的定义，进行全面抵制，认为这将会给科学家能否尽早享用序列信息带来问题。

世界基因组组织强烈要求专利商标局撤回 EST 专利的决定。美国的一些科学家与史必公司决裂。所有序列一经测出，立即公开，公共数据库的扩增速度保持正常。

1998 年，随着新的测序工具的出现，出现了第二次逆流。5 月 11 日，PE 公司推出了新一代的“毛细管测序仪”，使测序的工作提高了许多倍，自动化程序也高级得多。但是这家公司首先将 300 台机器自己使用，并且投资 3 亿美元，让原来那位美国国家医学研究院的科学家专门成立了赛来拉公司，号称要在 3 年内用新的方法完成人类基因组计划的全部序列。他们说，他们只要几百个基因的专利，但是在发布的时间上和对序列的垄断上他们采取拖延的态度。他们拒绝在 24 小时内公布所有数据，表示要把数据分析完了，选择出最重要的基因为自己所用，然后对这些选择出的基因索价年使用费至少为 500 万美元。

国际基因组组织的科学家奋起抵制这一做法。他们认

为，赛来拉公司的新策略所用的基因装配，用的是全球科学家几十年心血的遗传图、物理图，他们免费从国际公开数据库中得到这些信息，本身就不公平。再者，如果国际基因组计划就此流产。10年的心血将付之东流，许多人才会流向赛来拉公司。他们将在这个领域内肆意妄为。因此，他们一方面是计划得以继续，向政府申请经费，加速研究，与赛来拉公司竞争。

据美国《时代周刊》的一次民意调查，72%的民众不赞成几个公司“自己出钱”，完成人类基因组测序并专利重要基因，美国国会经过多次激烈辩论，听取了主流科学家的意见，保证了对HGP的继续支持。

值得注意的是，曾蓄意破坏HGP，孤立美国主持正义科学家的PE公司，专门派出各种身份的人，到有意参与“人类基因组计划”的发展中国家游说，也同样到过中国。说什么“即使全球合作，也都斗不过我们公司”，“参加测序，等于白花钱”，“数据反正是白用的，干嘛还花钱参加”……居然真影响了一些国家的决策者。

争论还在继续，1999年9月1日，在“人类基因组计划”有关“工作框架图”的最后一次策略会议的前两天，“赛里拉”居然宣布自己已完成人类基因组测序的90%，它的股票一日暴涨50美元，上升幅达29.5%。实际上他们的数据，是目前难以装搭的原始数据，离“工作框架图”相差甚远。但从另一方面，却反映了民众对人类基因组数据潜在价值的认同。

尽管“人类基因组计划”的所有资助者、所有参与的实验室，都一致同意并许诺：“人类基因组计划”的数据，应

该“平等、免费”分享，并签订了“百慕大原则”：所有数据都应在 24 小时内公布，但“赛里拉”等公司肯定不会就此罢休，因为，“人类基因组计划”的科学意义与经济意义实在太重大了，争持不会停止。

人类基因分离与研究的最终价值是人类疾病的预测、诊断与治疗；基因功能的鉴定，关键是与疾病等表型的联系，这就决定了基因分离—应用这两头都需要与疾病挂钩。疾病家系、人群、患者的遗传材料，成了具有科学、经济意义的基因资源。而拥有这一资源的发展中国家，成了争夺基因的“狩猎场”。

印度科学家首先挺身而出，给印度政府施加压力，要求以行政措施保护印度的基因资源。我国基因资源外流情况，比起印度，有过之而无不及。

据《今日生物世界》报道，美国西夸纳公司已取得中国一个很大的哮喘家系，随后多次宣扬这一家系的价值，以配合宣传他们的工作。中国这一家系的外流，国内学术界至今仍蒙在鼓里。

要说基因资源，中国是首富。一是中国的人多，病也最多；二是中国人几代同堂，没有天灾人祸不动窝，少数民族多生活在偏远的大山里，形成的家系最多最纯。一些基因资源掠夺者把目光投向了我国。

据美国权威的《科学》杂志 1996 年报道：哈佛大学“群体遗传学计划”，要在中国研究包括糖尿病、高血压、肥胖症、早发心脏病、关节炎、精神分裂症与传染病在内的几乎所有“文明病”。这一计划要用 2000 万中国人的血样及 DNA 样本，因为中国可提供廉价研究材料，巨大的人口可

以使科学有鉴定功效细微的基因。这一计划要通过6个中国医学中心，而这些中心（不管刚挂牌，或还没有挂牌）的主任则是美国这一项目的负责人，他们声称将扩大经费，而多个药物公司赞助的筛选600万中国人以研究哮喘基因的项目已经上马。

中国预防医学科学院与美国BMI等公司合作，以研究“膳食、生活方式和慢性消耗性疾病的关系”为题，在我国收集血样与有关流行病学方面的资料，计划采集50万人的血样与所有个体的体检、临床数据。此协议写道：“本项工作产生的全部知识产权全部归BMI所有，包括版权、专利、商标注册。”中方明确声明：“本项目所涉及的知识产权将为BMI所有。”为了吸引投资者和遵循国际商业惯例，此点必须在协议中清楚地表明。由于在这一商业活动中，中方并未投资，因此在知识产权方面不可能要求平等。

印度政府正计划通过立法，来限制外国研究者与药物公司获取该国的生物资源。如果没有“国家生物多样性管理委员会”批准，将具商业价值与生物资源有关的标本、数据输入国外，将受严厉惩罚，处以5年的监禁或3万美金罚金。

冰岛国会为制止掠夺遗传资源的“生物海盗”，反对“直升飞机式研究”或“取了血样便跑”的研究，立法制止人类组织样品出口。外国公司要想以冰岛人群进行研究，只能在该国国内进行，或保证让冰岛“免费”享受所有研究成果。

美国政府通过外交途径，转告外国政府：美国人在美国以外采集人类基因资源，并没有得到美国政府的批准与资助，只是个人行为。

联合国教科文组织于1995年成立了“国际生物伦理委员会”。经3年讨论，反复修改，起草了《关于人类基因组与人类权利的国际宣言》，简称《人类基因组宣言》。1997年11月11日，经“联合国教科文组织”第二十九届会议通过。1998年11月27日又经“联合国大会”批准，成为名副其实的 international 文件。

《人类基因组宣言》是历史上第一个有关科学研究的宣言。它的发表，充分反应了“人类基因组计划”可能对科学、经济、伦理、法律及社会方方面面的影响，以及就这些问题讨论的迫切性与严肃性。《宣言》被比拟为1948年《人权国际宣言》与《纽伦堡法典》，其宗旨是保护人类的基因组。

《人类基因组宣言》有4条基本原则：人类的尊严与平等，科学家的研究自由，人类和谐，国际合作。

为保护发展中国家的权益，《人类基因组宣言》在历史上第一次提出与发展中国家进行国际合作、“南北合作四大原则”。由于本书（指《生命大揭密》）作者授权解释与此有关的条文，因此特别强调这一部分。

1. 全面解释人类基因组研究的风险与利益，防止滥用。人类基因组的研究是把“双刃剑”，由于科学认识暂时的局限性以及对技术的渴望，发展中国家的决策者与民众有可能忽视风险，在立法方面滞后。因此，决不允许以“帮助发展”、“技术领先”的名义，在发展中国家进行在发达国家不允许的实验，转嫁风险，把发展中国家作为“侏罗纪公园”的实验场。

2. 以提高发展中国家进行人类生物学与遗传学研究能

力为宗旨。考虑到发展中国家的特殊问题与需要。特别是解决他们的研究能力，不能搞假合作、真掠夺特殊人群与患者的遗传材料。

对于发展中国家，提供特殊材料，是一个民族对科学发展的贡献，不能“持物自居”拒绝国际合作，而耽误这一疾病的研究。“资源换技术”，在迫切需要技术的时候是可以考虑的。但国际间的合作，要考虑是否有助于提高本国的研究能力。本国的科研人员，有对自己的资源进行开发、利用的优先权。

在发展中国家取得资源，一定要服从该国该地的有关法律与管理法规。特别要尊重“知情同意”的权利，不能利用当地人民对科学暂时的不了解，以任何名义、手段，甚至与地方当局合作，从当事人那里骗取遗传材料。

3. 国际合作应有利于发展中国家对科学技术成果的分享。由于历史原因、经济能力的限制，发展中国家对人类基因组研究没有投入，在研究规模与速度上比不上发达国家，甚至至今还没有参与，但人类基因组是全人类基因遗产与财产，因此，这绝不能影响发展中国家分享“人类基因组计划”成果的权利。只有这样，才能促进全人类的和睦和整体进步。

4. 促进发展中国家与发达国家自由交换科学知识与信息。科学家相互自由交换科学知识与数据，是科学发展的根本保证，也是科研与应用的基本保证，由于人类基因组信息对全人类的重要性，更突出了自由交流的意义，保证不扩大发达国家与发展中国家在科学上的差距。

《人类基因组宣言》事关全球各国，影响千秋万代。因

此，“联合国”要求所有成员国采取措施，通过各种手段，向民众、特别是科学决策者传播《宣言》的原则条文，提高整个社会对基因研究中可能涉及人类尊严的关切程度，促进这些原则的实施。

1%，中国的测序任务及其意义

中国在国际人类基因组计划中承担了1%，这是人类3号染色体短臂上的一个约30MB区域的测序任务，该区域占整个人类基因组的1%。说起这个计划的实施，没有人能比参与这项工作的中国科学家更有发言权，现在就看看他们对这件事情的全面描述：

中国参不参与序列图绘制的国际合作，已讨论了10年。如果认同人类DNA序列图是“重中之重”，关系到21世纪我国生命科学与生物产业的基础建设，不参与序列图绘制，这一步拉开了，将眼巴巴地使我国永远失去参与的机会。

苦头我们已开始吃了，如对虾病毒基因组测定忍痛让人。一步被动，势必长期被动，全局被动，耽误国是。历史将证明，中国建立大规模的基因组序列图构建系统，只是时间的问题。越晚，我们民族付出的代价就越大。不做，就是

我们的失职。历史将要追究所有人的责任，包括讨论中持不同意见的双方。因此，我国的决策部门，所有相关的研究人员，一直在沉重地、痛苦地思考这个问题。

最终中科院遗传所的“人类基因组中心”（简称北京中心）于1998年8月11日开张。1999年2月决定搞大规模基因组测序，4月预运行，以创造加入“国际测序俱乐部”的条件。7月7日在国际人类基因组测序协作组登记，申请加入“国际测序俱乐部”。

1999年9月1日，在伦敦举行的第五次人类基因组测序战略会议上，作为新的成员，北京中心与已为人类基因组做出的卓越贡献的15个中心一起讨论战略，商议标准，界定区域，分析面临的问题，一起分享喜忧。占世界人口20%的中国，负责测定人类基因组序列的1%。

“国际测序俱乐部”听取了北京中心关于实验室面积、设计规划、设备类型及实际运行情况的数据统计；人员组成及素质、技术培训与实际运作等方面的情况介绍，以及依据设备、试剂、人员的实际投入与产出等所有数据做出的详尽预算。北京中心自信地宣布：保证中国科学院及其遗传所、中国中央政府及其他有关部门、地方政府和其他各种来源及中国民众对这一项目的财政支持，全额经费绝对能及时到位。

滴水穿崖，非一日之功。北京中心的关键设备运行情况与国际同行并驾齐驱，令人信服地说明中心人员已掌握全部的技术关键与细节，以及世界级中心的管理与动作。北京中心自豪地展示了自己测定的难度最大，投入最大，意外最多，准确率最高的区段，以及已递交的4个片段628Kb数

据。这些数据，已使中国成为递交人类 DNA 序列数据最多的 6 个国家之一。北京中心对与国际同行同步，即在 2000 年春末完成“包干”区域的测序充满信心，并保证一半以上的序列达到“终图”的质量标准。

北京中心最后表示：在研究过前四次“战略”会议文件的基础上，保证恪守 HGP 精神，特别是有关数据的即时公布与免费分享的原则。北京中心还重申反对人类基因组基本信息专利的立场，保证不保留任何数据，不申请类似的专利。

由于中国注册较晚，原定会议程序并未列入。为中国代表能及时与会，北京中心几位国际顾问四处联系，出谋划策。主要负责人最后通过越洋电话，当即决定邀请中国代表与会，各国代表纷纷祝贺。会场上数位代表或以旧交之了解，或以目睹之事实称赞中国的进步。HGP 精神感人至深。在国内，基因组学界的前辈们谆谆教导，有关领导语重心长：“志在必得”兄弟院所真诚合作，地方政府鼎力支持，同仁同道倾囊相助。

截至 1999 年 2 月 13 日，北京中心已投入了 28 万余个测序反应，已完成申报投入 50 万个反应的一半以上，累计测定了 110Mb 的序列，相当于把这一区域测了 3 次。按国际标准，已递交国际数据库 16.5Mb 的一致性序列，已完成了“工作框架图”的 55%。2000 年春末完成“工作框架图”完全有把握。国家人类基因组北方与南方中心也参与了这一项目。

除了完成“工作框架图”的任务外，北京中心已建立了完成单个 BAC 的序列组装的能力，已完成组装并递交了 6

个完整的 BAC 的 DNA 序列, 合计长度约 0.9Mb。并建立了将几个 BAC 的序列组装成一个连续片段的能力, 能将 10 个 BAC 克隆序列组装成 1.1Mb 的大片段。另外, 建立了数据分析与基因鉴定的能力。24 小时内, 在内部网络中完成全部数据的初步分析。

“1% 项目” 尽管还会有争议, 但它的意义, 已逐步显示:

1. 显示了中国领导人与决策者的高瞻远瞩与英明果断。

中国参与国际“人类基因组计划”, 正如国际同行与海外留学生所说的, 充分显示了我国新一代领导人与决策者, 对全球科技格局的了解和参与国际合作重大课题的新思维与新策略。中科院以 1000 万人民币的投入, 创造了又一个“中国第一”, 成为中国的 HGP 中最具影响与实际产出最明确的主要部分。而我国以 500 万美元的投入, 进入五强国历时 10 年、总投资达 50 亿美元的 HGP 行列。这种在关键时刻所表现的远见卓识、决策的果断与经费到位的快速, 都是前所未有的。

2. 改变了国际人类基因组研究的格局, 提高了人类基因国际合作的形象, 受到了国际同行, 特别是参与“人类基因组计划”的各个中心以及发展中国家的欢迎和称颂。

国际合作、公众支持的“人类基因组计划”已历时 10 年, 一直受到美国私人公司的挑战。国际“人类基因组计划”负责人一直希望提高国际合作的形象, 而由于“人类基因组计划”投入巨大、技术复杂, 使英、美、日、德、法之外的其他国家, 望而却步, 采取了“你成我拿, 你干我看”的观望态度。多数国家, 特别是发展中国家, 一方面基于

HGP 对人类本身的认识与生物产业发展之攸关，在道义上力争共享人类基因组序列信息的权利；一方面由于不能直接参与而没有实际的发言权。

正在这个时候，中国的参与，无疑受到国际“人类基因组计划”团体与发展中国家的一致欢迎。真正参与并分担实际任务的其他 15 个中心的负责人，无不致电致信表示欢迎，至诚之心溢于言表。

在联合国教科文组织“国际生物伦理委员会”第六次会议上，我国委员，本书（指《生命大解密》）作者之一的杨焕明先生，作为发展中国家惟一真正参与“人类基因组计划”的代表，深感地位的改变：国际“人类基因组计划”负责人，希望我国代表多为 HGP 精神呼吁；发展中国家又希望我国能在“人类基因组计划”中多为他们争取权益。

“人类基因组计划”接近完成，各个国家讨论“人类基因组计划”的层次已达到国家最高领导人，我们这一地位将更加令人注目。

3. “1% 项目”，使我国理所当然地分享“人类基因组计划”的全部成果与数据、资源与技术，拥有有关事务的发言权。

国际“人类基因组计划”的宗旨是全球合作的跨国项目。不参与，就不能直接获得资源与技术；不参与，就不可能有发言权；不参与，就随时有失去分享数据的危险。

北京中心数次派人员直接到美国最大、自动化程度最高、生物信息学最为先进的中心参观学习。所到之处，无不受到主要负责人亲自接待，具体介绍 5~6 个小时，并帮助培训掌握最核心的技术。我们测序的所有 BAC 克隆，都来

自国际标准化文库，所有的 BAC 信息都是由他们免费提供的。

国际“人类基因组计划”所受到的挑战，带来了我国在“人类基因组计划”有无发言权的问题。如这次与美国私人公司“赛里拉”的谈判，事关世界各国能否继续分享人类基因组序列信息的大局。国际人类基因组中心的负责人向我们通报了情况并诚言：我们向您许诺，没有经过您参加的会议的讨论，我们不会做出任何决定。如果没有“1%项目”，这种情况是不可想象的。

4. 建立了我国自己的、接近世界水平的基因组研究实力。

通过参与而分享了国际人类基因组的资源与技术，我国在短短的6个月内，走过了别人积累10年的历程，缩短了可直接比较的差距。中国科学院遗传研究所人类基因组中心日产数据2Mb，相当于世界上最强的两个中心在1993年的年产量。我们已建立了一支训练有素的能打硬仗的队伍，建立了有自己特点的全套系列与技术，积累了世界级大规模中心的运作管理经验，奠定了进一步发展的坚实基础。

我国信息产业的上游——软件与硬件，已受制于人，我们民族已在为此付出代价。资源基因已成为一个国家发展的战略资源。争夺这一资源的“世界大战”已经打响。

2000年1月13日，企图垄断基因组信息的赛里拉公司宣布：在中国的台湾与上海同时登陆。在台湾，他们得到了政界首要的支援，计划投资一亿美元。在上海，他们收购了原先以“测序服务”注册的外资公司 GeneCore 的95%的股份。赛里拉公司的头头公开声称：得到中国富甲天下的动

物、植物与人类的遗传的多样性资源，是赛里拉公司扩大国际商务与基因组信息的基础。无疑，赛里拉公司此举是有“远见”的：一方面，以掌握了中国丰富的生物资源为宣传，直逼坚持“平等分享”原则的国际“人类基因组计划”；另一方面，以雄厚的资本：一期投资3亿美元，现股票市场估价80亿美元，与强大的技术实力：拥有300台毛细管测序仪，号称“天下第三”的超大型计算机，妄图实际控制中国的生物资源的梦想。

中国的信息产业已失“源头”又缺实力，正在走以市场换技术求发展的路子，我国的生物产业，再也不能重蹈“以资源换技术”的覆辙。

通过“1%项目”，我们已完全具备与赛里拉等公司，在速度与成本上的竞争能力。“1%项目”已成为对付“赛里拉”掠夺我国生物资源的桥头堡。

建立我国的基因组测序的强大实力，与“赛里拉”等公司抗争，是保护、发展、利用我国丰富的生物资源的重要前提。由于参与了“人类基因组计划”，随着“1%项目”的完成，我们与“赛里拉”的抗争，不但不会影响我国的开放形象，相反，会进一步增进国际同行的理解与信任。

“1%”为21世纪的中国生物产业带来了光明和希望；历史将证明“1%”在中国科技史上的意义。（见杨焕明等著《生命大解密》）

基因组测序完成以后

一 功能基因组学

当前，随着结构基因组学向染色体完成序列图的目标顺利进展，以揭示基因组的功能及调控机制为目标的功能基因组学已提上议事日程。美国 HGP（人类基因组计划）1998—2003 年的新目标，除了完成基因组全序列测定之外，还有人类 DNA 序列变异、全长 cDNA 克隆、发展全基因组水平功能分析的技术、模式生物体等属于功能基因组学范畴的内容。一般认为功能基因组研究包括的核心科学问题有：基因组的多样性；基因组的表达及其时、空调节；模式生物基因组研究等。还应指出，生物信息学也是对功能基因组学数据进行储存、分析和发掘的基本手段。

1. 基因组多样性的研究

人类是一个具有多态性的群体。不同群体和个体在生物学性状以及在对疾病的易感性/抗性上的差别,反映了进化过程中基因组与内、外环境相互作用的结果。开展人类基因组多样性的系统研究,无论对于了解人类的起源、进化和迁徙,还是对于生物医学均会产生重大的影响。已知人类基因组 DNA 序列中最常见的变异形式是 SNP,在全基因组中估计有 $3-10 \times 10^6$ 个。与罕见的单碱基变异所不同的是,SNP 等位位点的频率应等于或高于 1%。当 SNP 位于基因的编码序列中即称为 cSNP。若 cSNP 引起蛋白质重要部位氨基酸的变异,可导致其功能改变;位于基因调控序列中的 SNP 则可能影响基因表达的剂量。故这两种 SNP 的生物学意义更为显著,是基因组中决定人类表型多样性的核心信息。另一方面,SNP 因连锁不平衡(LD)所形成的单倍型,也可用于关联研究来确定与之连锁的生物学性状相关序列。目前,已发展了多种自动化和批量化检测 SNP 的技术,其应用范围十分广泛,包括连锁分析与基因定位;疾病的关联研究;多基因疾病的基因定位;个体识别和亲子鉴定,发病机理的研究;以及研究生物进化,生物间相互关系等。前曾述及,Celera 的人类基因组测序计划包括了 SNP。针对此种情况,1999 年国际上 10 家大药厂与三家研究机构建立了 SNP 协作组,以后又吸引了信息技术产业的数家大公司参与,对 24 个来自世界不同群体的个体,进行 SNP 的随机筛选,计划到 2001 年获得 30 万个 SNP,其中半数得到定位,从而将整个基因组分隔为 5-50Kb 长度的 LD 片段。目前,该计划进展顺利,所发现的 SNP 在人群中测试的成功率为

94%，已有 41, 200 个 SNP 向公共领域公布。

值得指出，目前已发现的大多数 SNP 属于全球人群中随机频率较高的变异，因而也就是人类进化早期阶段（约 10–20 万年前“走出非洲”的时刻）的“老”的 SNP（约占全部 SNP 的 85%），这些 SNP 的 LD 程度较低。已知不同人群间的 SNP 频率可以有相当大的差别，某些 SNP 甚至呈现群体专一性（两者相加约占全部 SNP 的 15%），选择这些更为“年轻”的、具有群体特异性的 SNP，可能更适合基于 LD 的关联分析。

在基因组多样性研究方面，一个近年备受医学界和制药工业界关注的新领域是药物基因组学（Pharmacogenomics）。药物的疗效和副作用受到机体多种因素的影响，尤其是药物代谢酶、转运体、受体和其他药物靶点蛋白，而编码这些蛋白的基因在不同个体间又存在着遗传多态性，其基本形式也是 SNP。药物基因组学就是要阐明个体间在药物代谢和效应方面发生差别的遗传基础，促进新药的发现，并根据个体的遗传背景来优化药物治疗方案，亦即“个体化治疗”。这一研究同时也能使某些药物找到合适的治疗人群。

2. 基因组的表达调控和蛋白产物的功能

基因转录表达谱及其调控的研究

一个细胞的转录表达水平能够精确而特异地反映其类型、发育阶段以及反应状态，是功能基因组学的主要研究内容之一。为了能够全面而不是孤立地评价全部基因的表达，需要建立全新的工具系统，其定量敏感度应达到 1 个拷贝/细胞，定性敏感度应能够区分剪接方式，还须达到检测单个细胞的能力。近年来发展的 DNA 芯片以及微量 RNA 探针

制备技术已基本达到了这些目标。目前,应用 DNA 芯片或 cDNA 微阵列技术检测基因组表达谱的主要瓶颈,已经是如何设计新的软件和算法,对生物芯片所产生的大量信息在生化通路和调控网络的水平进行分析和整合。

蛋白质表达及其功能的大规模研究(蛋白质组学, Proteomics)

蛋白质组学研究的定义是在生命体或细胞的整体水平研究蛋白质的表达和修饰状态。目前一般使用的技术路线,是提取细胞的蛋白质,利用标准化的双向凝胶电泳分离后,用质谱仪对各个蛋白点进行分析,根据多肽的特征分析并与蛋白质数据库进行比较,鉴别蛋白质的类型和检测其修饰状态(如磷酸化和糖基化)。为此,已发展了一些新的仪器系统如 MALDI-TOF(时间飞行质谱)或 electrospray(电子喷射)。此外,也有人在设计和制作各种蛋白生物芯片。蛋白质组的另外一个重要工作内容是建立蛋白质相互作用的系统目录,目前较常用的手段是格式化、规模化的酵母双杂交体系。

3. 模式生物体作为功能基因组学工具

比较基因组研究

如前所述,在人类基因组的研究中,模式生物体的研究占有极其重要的地位。模式生物体的基因组结构相对简单,但是它们的核心细胞过程和生化通路在很大程度上是保守的。通过比较和鉴别进化不同阶段生物体的基因组信息,将进一步加深对人类基因组结构和功能的了解。如表 1 所示,从整体上看,随着进化程度的从低到高,即从原核生物到真核生物、单细胞生物到多细胞生物、节肢动物到哺乳类,基

基因组的信息含量由小到大，基因数量由少到多，平均基因长度由 1Kb 到 30Kb。其中，基因的平均长度可能是基因组功能复杂度最重要的指标。例如，线虫作为仅 1,000 个细胞的动物，有约 18,000 个基因，而果蝇的细胞数要多十倍以上，却只有 13,600 个基因，仅从基因数目上看很难理解这种“倒置”现象，但是，按每个基因的平均长度，则线虫为 5.3Kb，而果蝇为 10Kb。

功能缺失突变和转基因的研究

识别基因功能最有效的方法可能是观察基因表达被阻断后在细胞和整体所产生的表型变化。在这方面，基因剔除术（knockout）模式生物体成为特别有用的工具。目前，国际上已实现了对酵母所有基因的缺失突变体构建。随着线虫和果蝇基因组测序的完成，也可对这两种生物展开类似的研究。小鼠作为哺乳类中代表性的模式生物，在功能基因组学研究中占有特殊的地位。到 2000 年 3 月 17 日为止，已产生的小鼠基因剔除或其它突变模型已达到 2,282 种。近年来发展的条件化基因剔除术，已达到对任何基因在不同发育阶段和不同器官、组织的选择性剔除。除了用同源重组技术制造基因剔除生物，也可用化学诱变剂或插入突变方法随机诱导模式生物体的基因突变，对产生表型变化者利用快速基因定位法识别致病基因。例如，德国科学家率先应用突变诱导剂 ENU 对斑马鱼和小鼠胚胎干细胞（ES 细胞）进行大规模随机致突变和表型筛查，取得了很大成功。德国还建立了在小鼠 ES 细胞水平进行随机插入突变的合作网络。此外，近来也有人利用组合化学方法尝试针对蛋白质的化学“剔除”试剂，用来激活或失活各种蛋白质。

上述的功能缺失突变分析手段固然十分重要，但也存在着若干限制因素。如许多基因在剔除后并未产生明显的表型改变，可能是这些基因的功能为别的基因所代偿。因此，在模式生物引入基因的高表达，观察对调控网络的影响，也是研究基因功能的重要手段之一。

二 疾病的基因组学

1. 从“定位克隆”到“定位候选基因”

HGP 的直接始动因素是要解决包括肿瘤在内的人类疾病的分子遗传学问题，因此与人类健康密切相关。另一方面，6 千多种单基因遗传病和多种大面积危害人群健康的多基因疾病（如肿瘤、心血管病、代谢性疾病、神经—精神类疾病、免疫性疾病等）的致病基因和相关基因，代表了具有一定生物学冗余性的所有人类基因中，结构和功能完整性至关重要的那一部分。因此，疾病基因的定位、克隆和鉴定，是 HGP 各种竞争中居于核心的部分，也是 HGP 启动以来在社会上显示度最大的成就。

90 年代之前，绝大多数人类遗传性疾病的生化基础未知，无法用表型—蛋白质—基因的传统途径进行研究。在 HGP 的遗传和物理作图带动下，出现了“定位克隆”的全新思路，导致了包括囊性纤维化、亨廷顿舞蹈病、遗传性结肠癌、乳腺癌等一大批重要疾病基因的发现，为这些疾病的基因诊断和未来的基因治疗奠定了基础。随着人类基因组序列工作草图的问世，所有人类基因很快就会被精确地定位于染色体的各个区域。因此，一旦某个疾病位点被定位，即可

从局部的序列图中遴选出结构、功能相关的基因进行分析，这就是“定位候选基因”的策略。

2. 多基因病

当前，多基因疾病已成为疾病基因组学研究的重点，多基因疾病不遵循孟德尔遗传表型—基因型的规律，难以用一般的家系遗传连锁分析取得突破。过去数年中，已发展了受累同胞对分析、关联研究和连锁不平衡（LD）分析、基于家系背景的连锁不平衡分析（尤其是家系传递/连锁不平衡分析，transmission/disequilibrium test, TDT）等多种方法，结合 MS 和 SNP 等高度多态性标志的应用，对家系和人群进行疾病相关位点在基因组中的定位。一般认为，隔离人群或较均一的人群可能是进行多基因性状定位研究较理想的群体，已知多基因疾病是由多个微效基因的累加作用和某些环境因子作用所致，估计参与多基因疾病发病原理的基因可达 3—20 个，这些基因的 SNP 及其特定组合可能是造成疾病易感性最重要的原因。因此，选择相对隔离人群，对疾病相关调节通路的候选基因或通过基因组定位所限定的候选基因进行 SNP 的关联研究，可能是多基因疾病发病原理取得突破的希望所在。

3. 疾病相关基因的网络概念

从生物大分子互作和网络调控的结构模式来研究和分析疾病基因的作用，是当前疾病基因组学研究的另一个特点。即使是在单基因疾病，基本的分子发病学原理也是由于疾病基因蛋白产物结构—功能的缺损或改变，阻碍或干扰了在特定生化通路中的生物大分子相互作用；而多基因疾病发生和发展更是多基因或多通路间平衡失调的结果。这样一种认识

突破了以往“一个基因一种病”的模式，既能更深入透彻地了解疾病病理生理过程及其影响因素，又为利用调节网络设计药物或基因治疗提供了新的思路。

4. 基因组信息与环境相互作用

绝大多数人类疾病是基因组信息与环境因子相互作用的结果。1997年美国提出了环境基因组学计划（EGP），其目的是要了解环境对人类疾病的影响和意义。由于人类遗传的多态性，不同个体对环境致病因素的易感性也有差异。针对与环境中物理、化学或生物因素发生相互作用蛋白的编码基因（如DNA修复机制、氧化-还原反应及病毒受体蛋白等），识别其基因组多样性和结构-功能关系，将有助于发现特定环境因子致病的风险人群，并制定相应的预防措施和环境保护策略。（陈竺：《人类基因组研究现状及发展》）

NO
HI
G

第四章

意义与机会

我们对基因的了解日新月异。而了解基因，使我们得以不再受宿命的主宰。这是解放我们的工具，开了科学之窗，让我们得以探究灵魂。是的，我们天生由某种基因组成，但那并不表示我们无法控制自己的命运。任何科学家，或者观察入微的父母，都不相信我们天生就如白纸，全靠后人的教养塑造成人，关键在于我们天生就有硬件和后天添加的软件，问题不是先天“或”后天，而是先天“和”后天。其实，回应后天的教养，正是我们的天性。

——哈然、柯普蓝

IN
S
C
F
L
I
F
E

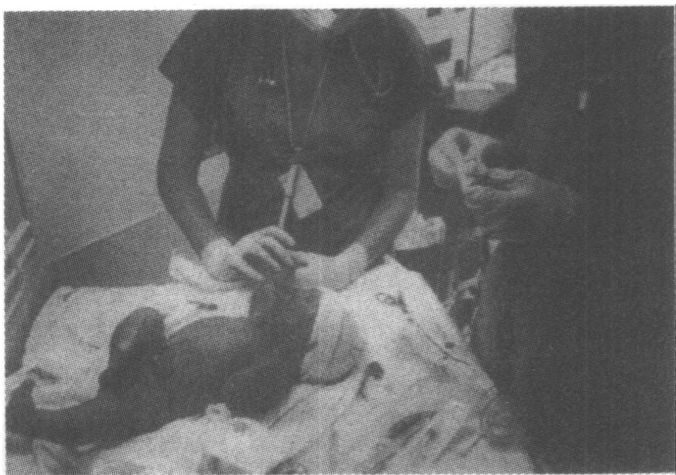
医学领域的革命

人类基因组计划的确立，最重要的意义是在于加深我们对人类自身的认识，从而提高我们的生存质量。它的直接体现就是医学领域的革命。这些革命都包括哪些内容呢？

一 基因诊断、检测和生物芯片

随着人类基因组计划的不断推进，用不了几年，人们将看到一份描述人类自身的说明书，它是一本完整地讲述人体构造和运转情况的指南，届时危害人类健康的 5000 多种遗传病以及与遗传密切相关的癌症、心血管疾病、关节炎、糖尿病、高血压、精神病等，都可以得到早期诊断和治疗。另外，一个新生儿出世时，如果法律允许，他的父母愿意的话，可以拿到孩子的基因组图。这张图，将记录一个生命的

全部奥秘和隐私。它不但能显露出这个孩子成年后，是不是一个色盲，大概长多高，会不会秃顶、发胖，还可准确地告诉父母：是什么病，会在什么时候可能要这孩子的命。



医生们正在为一名出生三天的患儿更换体内基因

据基因专家杨焕明讲，将来，测一个人的全部基因序列不那么昂贵时，看病就方便多了。把人的基因图记录在一个光盘上，诊断时，医生先打开光盘，首先检查几个可能的“候选基因”，并把重要区域、重要基因、重要位点搞清楚；再看看需要注意什么，因为基因组的“情况”不同，某种药物有人用就灵验，有人用就不灵验，甚至会有生命危险，针对个体差异，医生开出“特效药”就行了。

利用基因技术筛查各种遗传病症也已经或将要实施。

DNA 芯片是一项革命性的新技术。医生将利用 DNA 芯片对某人的基因组编排进行扫描，得到他或她的各项具体遗传资料，它对人的未来的精神和身体健康状况的检测评估可

谓一清二楚。DNA 芯片是把上千个不同的 DNA 片段放在硅芯片上。这种芯片上标记着遗传差异，可为医生整理和分析个体的现有疾病和潜在疾病提供有价值的线索。

目前已有的筛查实验项目，包括乳腺癌、唐氏综合征、亨廷顿舞蹈症、脆性 X 综合征、囊性纤维化、GM₂ 神经节苷脂贮积症变异型 B（旧译家族性膜性痴呆）、高歇氏病以及镰状细胞贫血等等。

对于胎儿的基因检测现在也已经可以进行。

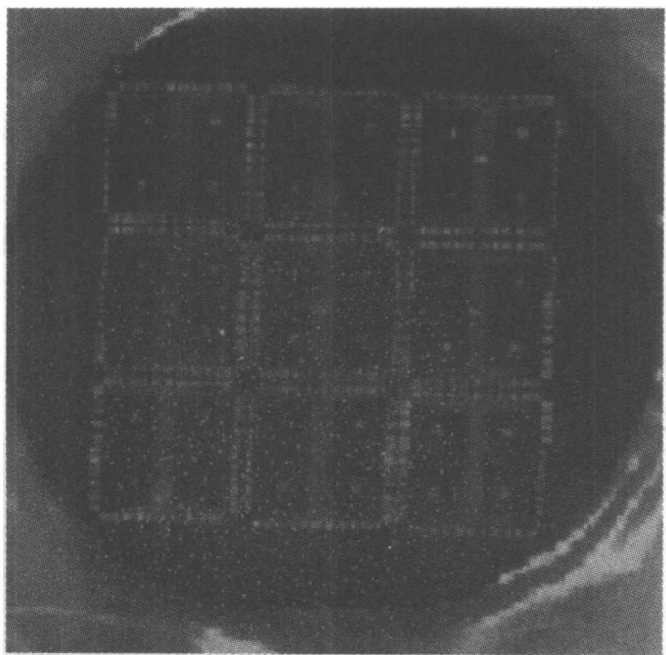


检测胎儿的遗传基因有利于遗传疾病的早期诊断和治疗

虽然在受孕前挑选基因的困难度极高，目前不太可能做到，但是，成功受孕后，要知道受精卵的基因组合结果，却是很容易办到的。只要在怀孕三个月左右，抽取羊水或极微量检体细胞，进行 DNA 分析或染色体形状与特征分析即可

判断。

目前已有许多产前检验及先天性遗传疾病的常规检验，在各大医院及诊所实施，如地中海型贫血、镰刀形红血球疾病筛检、苯酮尿症、戴萨克斯症等等。可以预知的是随着对疾病基因的了解愈多，产前筛检的项目会更完整，无法治愈的先天性残疾人口会愈来愈少。



生物芯片

基因研究、检测的一个重要工具就是生物芯片。生物芯片的运用可以说是生物科学的一次革命。关于这个问题，请看我们对清华大学生物芯片研究中心主任程京博士的采访：

生物芯片研究中心在清华大学生命科学研究中心的楼上，这是一个相对封闭的单元，由微电子、生物、化学和材

料几个学科的科学组成的小组在这里紧张地工作。

在主任的办公室里，程京博士向我们介绍了生物芯片的有关情况。他说：“简单地说，生物芯片是一些器件，这些器件很小很轻，上面可以放上很多的生物分子，可以把生物分子排成阵列放上去进行分析。有了各种类型的生物芯片以后，再加上过去20年其他方面做的工作，像泵、阀门，加热冷却器件和一些分析器件，就可以做一些集成，把我们原来要占几层楼的生物实验室集成到一个很小的器件上去，对人和生物样品进行分析。生物芯片本身分析对象不是电讯号，我们可以把微电子技术与生物技术结合起来，在电脑上分析这些信息。”

听了他的介绍，我们好奇地请求他能否让我们看一看生物芯片，他从柜子里拿出一个精致的小盒，盒子里放着拇指大小不同类型的生物芯片，形状有些像我们熟悉的CPU芯片，但是有些是玻璃制的，他说：“从生物芯片来看，有主动式和被动式两种类型。被动式生物芯片仅仅是一个小型的实验平台，没有电路等装置，不能做比较高级的复杂的分析工作，是一个简单的由大到小的器件。主动式生物芯片则是除了采样以外，而且能做比较复杂的分析工作，主动式生物芯片和被动式生物芯片在材料上有所不同，由于材料科学在过去几十年的进步以及在微电子技术方面的技术成熟，因此现在的生物芯片大多是用硅作芯片的片基，只有一些是玻璃做的。”

他拿起一个玻璃制的芯片，说：“这是一个玻璃制成的体外受精生物芯片，我们看到玻璃上刻有很多回路，有直角的，有弯角的，在上面放很多精子，在一个特定位置放一个

卵子在显微镜下，可以看到精子的活动特点，精子直行，在活动到直角刻痕的时候不会拐弯，就死在那里，而在弯曲处可以挣扎通过。在这个“马拉松”似的长途跋涉中，精子活动也有分工，有打掩护的，有冲锋的，这些都是我们原来不知道的现象，经过这个被动式的生物芯片的取样观察分析以后，我们对生命的形成有了更深的认识”。

我们原先的印象是生物芯片将以往许多庞大的生化分析设备缩小，对此程京博士进一步介绍说：“确实，生物芯片技术可以把生命科学研究中许多不连续的分析过程，比如样品制备、化学反应和分离检测，移植到芯片中使其连续化和微型化。原来这些各自分离的分析设备要占用很多层楼。在分析速度成千上万倍提高的同时，所需样品的量也成千上万倍减少。生物芯片的一个好处是它的兼容性，它不像有的生物仪器和分析仪器，一次只能做一种分析，除此以外别无他用。生物芯片是一个平台，没有太多歧视性，它是开放的。另外，生物芯片的设计都是并行设计，可以同时做很多事情，不像原来有的仪器一次只能完成一项测试，它可以一次进行多个测试，取得成千上万的数据。从量的关系上来看，生物芯片从宏观世界进入到微观世界，在微米、纳米级的线路上，将原来的生物实验装置很慢的生物分析处理过程，加速到只有几秒钟的过程。”

那么这个过程是如何集成到一个芯片上去的？程京博士说：“这个问题比较复杂，不是一两句话可以说清楚的。”他拿起一片被称为“主动式”的生物芯片说：“在这片生物芯片上，硅基上布排着电路，然后通过焊接工艺封装。”在这块芯片的外面还套着一个塑料器件，他解释说“因为生物芯

片分析的是液体的生物样品，因此在生物芯片外面还套有一个流体通道，流体由光学系统进行检测，形成一个完整的回路。这个流体通道是一次性使用的。”

“如果我们观察一个生理检测的生物芯片，就可以发现上面有很多点，在显微镜下可以看见一个个方阵，有进口和出口。生物样品经过这些节点时，就可以得出很多信息。”

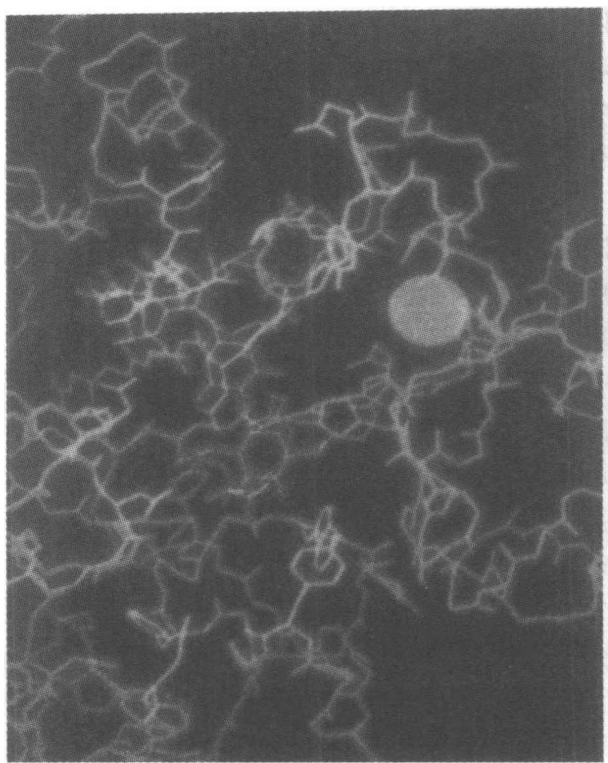
谈到生物芯片的第二次“硅革命”时，程京博士认为生物芯片所用的材料是很广泛的，如同电子计算机开始也并不是硅基，只是由于半导体材料的发展，人们对硅的认识加深了，用得多了，硅才成为电子集成电路的主要载体。

程京博士指着这一盒生物芯片说：“在这些生物芯片中，有些是研究用的，有些是医学检测用的。有的芯片可以将肿瘤细胞分离出来，这样对肿瘤的诊断和疾病的诊断，可以一次拿到很多分析结果”。

“作研究用的芯片，我们可以称为“锅碗瓢盆”，以前一般是从国外进口，不仅价格贵，而且由于在美国需求量大，他们优先考虑本国的需求。而这些东西我们自己完全能做出来，我认为工具性的东西如果依赖于别人，在一些情况下会受制于人。再者我们如果靠别人的信息做研究，但是别人产生的信息依赖的是自己的工具。

“在疾病诊断生物芯片上，清华大学已经用自己的专利在美国成立公司，这是一个产业化过程，靠我们自己的专利，产品的附加值很大”。

我们从最近的报道中知道生物芯片主要是实验手段上的革命，程京博士为我们展示了生物芯片的广阔应用前景。生物芯片对人类的好处首先是医学上的，他说：“将来我们甚



人类将可能用蛋白质生产生物芯片

至可以有一些很小的“傻瓜型”分析仪，可以携带在身上，携带者按说明书的指示自己取样，这个分析仪就可以告诉你身体出了什么问题，然后通过因特网将这些数据传送给医生，这样就不必到医院里检查了，这样的话，有可能将来医院的检验科将会消失。再过几年，我们就可以实现远程诊断和治疗。如果解决了生物兼容性问题，将来可以将生物芯片

植入人体，通过芯片了解人们的身体健康状况，变现在的治疗医学为将来的预防医学。这是生物芯片对医学的贡献。”

程京博士在美国读过犯罪诊断学，他说：“生物芯片在犯罪诊断学上用途也很广泛，现在犯罪取样都是在现场取样带回实验室分析，这种取样方式很容易出错，一是取样带回的过程中可能搞错，另外在回实验室的途中可能污染，导致分析结果出错，用生物芯片的仪器可以在现场随时进行分析，尽快取得结果。”

“生物芯片在国防上的用途也很多，美国在 90 年代初对伊拉克发动战争以后，士兵中出现了一些生理症状，开始不明显，后来越来越强，他们称为海湾综合症。美国对此很重视，投入巨资研究生物武器的预防，在战争中，你不可能将生物实验室搬到战场，如果能有这样一个小东西，可以对战场上的空气、水、和大量生物进行检测，就可以得出结论，采取措施，否则一旦进入污染区就来不及了。另外，在战场上对残骸的鉴定也需要生物芯片技术，在第二次世界大战期间和后来的战争中，都有大量的士兵遗骸需要鉴定，需要向家属有所交代。原来采用的方法都是血样鉴定。但是战场上血肉模糊，非常容易出错。用生物芯片技术就可以解决这些问题。”

去年中国的宇宙飞船“神舟”遨游太空以后，空间科学院曾邀请程京参观过这艘飞船，狭小的太空仓给他留下深刻的印象。他说：“生物芯片技术在空间科学上用途也很广泛。太空实验受到载重的影响，太空仓都设计得很小，不可能把在太空进行科学实验所需要的分析仪器全部带上去，只能在返回回收以后进行分析，这样的成本是很高的。如果采用生

物芯片技术，可以在太空进行分析研究工作，成本开销少，研究效果也非常好”。

程京博士最关心的还是药品检测生物芯片。他说：“中医药是老祖宗传下来的宝贝，我们自己用得很有效，但是就是进入不了国际市场，问题出在我们达不到国外的检测要求，比如在美国的国家检测局有很多要求要一项一项回答清楚，他们也知道中医有效，但是西医是实验科学，中医是实践科学。我们的中药要进入世界市场，就要达到这些要求，我们国家也提出中医药的现代化。可是中医是一个复杂的系统，甚至连制药时的火候都很严格。我们现在用生物芯片来看，可以得到许多重要数据，一次就可以得到成千上万的信息，这样就可以建立起量化分析的概念。”

“不仅中药有这种需要，西药也有这种需要。在合成化学出来以后，人们可以合成数不清的合成物，必须能快速地将它们筛选出来，认清那些是可以开发的，因为我们国家也在开发新药。另外，过去有很多成药被“枪毙”了，这些药一开始临床使用时还很好，在分批实验时，在十人组、百人组还没有问题，到万人组时可能就会有问题，一定的群体会对这种药的反应很大，在人类基因组计划研究出来之前，人们也搞不清原因，只能废除不用。有了生物芯片以后，我们就可以把这个群体分离出来，说明这种药对绝大多数人有效，可以不废除。比如将来每个人可以有一张卡片，里面存储他的药物信息，一刷卡就可以知道他对哪些药有反应。这样因人给药，从药品生产的前期和后期，市场都很大，而且造福人类，这就是药品经济学。生物芯片将会在其中起了巨大作用”。

在美国留学的时候，程京博士看过一部科幻电影，里面有一个医生，手里拿着一个手电筒一样的东西对着病人照射，病人的身体和生理数据就这样全部都收集在电脑里。虽然科幻带有幻想成分，仍然是有一定科学依据的。他认为，这个情景生物芯片将来能实现。

程京博士告诉我们，生物芯片技术到今天已经经历了三个时期，最早是 70 年代英国伦敦帝国理工大学的一位教授在日本做博士后的时候，对一个色谱进行分析时产生的想法，当时就是想从密度上对分子分析设备进行缩小，这是一个简单的由大到小的过程。到了 80 年代末，前苏联国家科学院生物研究所所长采用完全不同的思路，用一块玻璃板，通过组合的方式，把分析对象分成一段段的序列。到了 90 年代，出现了组合化学的概念，在美国硅谷有一群科学家商议，可以通过芯片技术把肽链合成出来，在芯片上一段段生长，在生产过程中采用了修改过的光化学技术，这样的组合就比俄国人在玻璃板上的做法集成度更高。后来他们又想到为什么不能把微电子技术结合进来，将各种各样的分析过程加以整合，从而随心所欲地控制分析过程。现在的生物芯片都是按并行的路子在做，目的在于应用。

在首届工程院讨论会上，有不少研究基因组计划的科学家谈基因研究与生物芯片，还专门提出了基因芯片的概念，我们就此询问了生物芯片和人类基因组计划的关系，程京博士说：“可以说基因组研究的需求大大推动了生物芯片技术的发展。在基因组计划之前，生物芯片技术就有了，但是由于需求不明，进展不快。到了 90 年代初出现了技术瓶颈，当时不知道生物芯片出来以后会怎么样。1995 年以后局面

开始明朗，在开始的时候，基因组计划和生物芯片关系不大。但是人类基因组计划不是我们的最终目标，基因组计划研究清楚遗传的结构以后，还有一个如何应用的问题，我们必须知道基因组的功能是什么，这就是后基因时代，在这个时代需要行之有效的技术手段来分析这些基因，这个时候生物芯片的优势就突显出来了，可以说是生物芯片大展宏图的时候。另外，人类基因组研究只是一方面，世界上的生物体太多了，除了人类基因组计划以外，还有水稻基因组，这是中国基因研究的一个重点，其他生物的基因组研究可以说无穷无尽。生物芯片的产生和使用，使得研究工具突飞猛进。如果说基因组研究是一座宝藏，生物芯片就好比功能强大的采掘机，而且在这个领域中，谁先发现新的基因，谁就拥有了知识产权，就能因此获得巨大的利润。”

至于生物芯片产生以后带给基础科学的研究课题，程京博士说：“生物芯片从大到小以后，很多规律也就变了，原来的宏观理论到了微观层面也就不再适用。现在做生物芯片是先制造出来用了再说，将来在基础研究上有大量工作要做。去年我到加州理工大学了解到美国政府为此投入了几十个亿，准备在 20 年内取得一些定律性的成果。”

程京博士 1997 年从美国回国的时候，正是生物芯片研究的鼎盛期。“现在想起来，可能回来得早了一点。在美国作博士后，每年必须要出三个专利，但是这个专利你只有发明权。我想专利的发明也不是时时都有的，发明一个就少一个，与其给别人做，不如回来自己做，都是我们中国的嘛！而且在美国专利保护意识很强，有些人仅仅有个想法也保护，而且是‘宇宙性的保护’，有些专利在我国根本不予通

过的，他们也保护起来。我们国家的专利制度就很严格，和欧洲比较相似。我在美国的时候就有了回国做的想法，也联系一批志同道合的人，在我们这个中心里，有不少都是辞去美国的工作回来做事的人。开始各种条件没完善，也许水平有一点往下掉，但是过了一段时间水平又会提上去，因为这批人的水平和素质在那里。”

生物芯片技术现在在世界的发展情况如何呢？程京博士说：“现在世界生物芯片的发展格局还不是很明朗，很多投资公司像撒豆子一样投资，因为他们也不知道真理在谁的手中。至于中国国内，现在有 20 多家在研究，像复旦大学等等，大概搞生物芯片的公司有 4、5 家。”

“我们清华的这个研究中心一开始就没有把目标定在国内，我们觉得在国内争没意思，我们应该在国际上竞争。最近我们在美国创办了一家公司，用我们清华的专利技术，前景很好。”

程京博士从美国回来以后不久，国家科委就在香山召开过一次会议，这次会议与以往的科学规划会议有所不同，中国驻美使馆科技处要求国家科委注意研究生物芯片技术，所以准备时间非常短。程京博士说，在那次会上，许多老科学家都是第一次听他们这些小青年说生物芯片。国家科委也专门立下研究项目。“这次朱总理听讲座的时候，朱丽兰部长说科委很早就关注生物芯片技术。朱总理开玩笑，关注是关注了，就是动静不够大。”程京博士说，目前国家准备成立国家级的生物芯片研究中心。

对生物芯片研究和开发国家应该采取何种政策，程京博士说，首先是人才，美国在生物芯片上投资已有 30 多亿美

元，台湾是花钱买技术。我们应该采取不同的做法，因为有了人才，就有了技术和专利，而人才在世界上是公开的。

现在这个过程中工艺非常重要，因为工艺是国家技术能力的基础部分，如果工艺成本太高，就不值得推广，实现不了产业化。这也是我们公司面向国际的一个原因。

二 基因药物治疗

利用基因技术制造的药物和疫苗已经使全世界 2.7 亿人受益。这是美国生物技术产业组织近日发表的调查报告的估计。虽然第一个医药生物技术产品问世还不到 20 年，但成果是令人吃惊的。

生物技术这个年轻产业所取得的进展表明，它在开发治疗心脏病、早发性痴呆症、帕金森氏病和癌症等疾病的药物和手段方面具有很大潜力。迄今投放市场的生物技术药物和疫苗已接近 100 种，还有 350 多种处在最后的临床实验阶段。

现在，许多常规药物已经被基因剪接药物所取代。在治疗美国的 340 万糖尿病患者方面，遗传工程方法生产的人胰岛素完全取代了从牛和猪身上提取的天然胰岛素。每年有 20 万肾透析的病人使用 Amgen 公司生产的红细胞生成素。这种基因剪接产品，能刺激红细胞的生长，减少输血的风险。Genentech 公司生产的组织纤溶酶原激活物 (tPA)，能溶解血栓。Avonex 公司和 Betaseron 公司生产的 β -干扰素，已被用来治疗多发性硬化病。肺原酶 (DNase) 也已经用来治疗囊性纤维化病人的肺淤血。



基因治疗

遗传工程药物领域的研究人员说，上述遗传工程药物仅仅是将展现在我们面前的许许多多希望的开端。一些遗传工作实验室的科学家正在用新方法改变某些携带人类致死性病原体的昆虫的遗传性状，使它们变成无害的传染媒介。美国变态反应与传染病研究所的研究人员用遗传工程方法改变蚊子的遗传性状，使它们没有能力传播严重疾病。

科学家们声称，他们正在进行的动物模型研究，可以为治愈某些长期以来被认为是不治之症的疾病提供新的希望。1997年5月，约翰斯·霍普金斯大学几位博士李世进（Se-

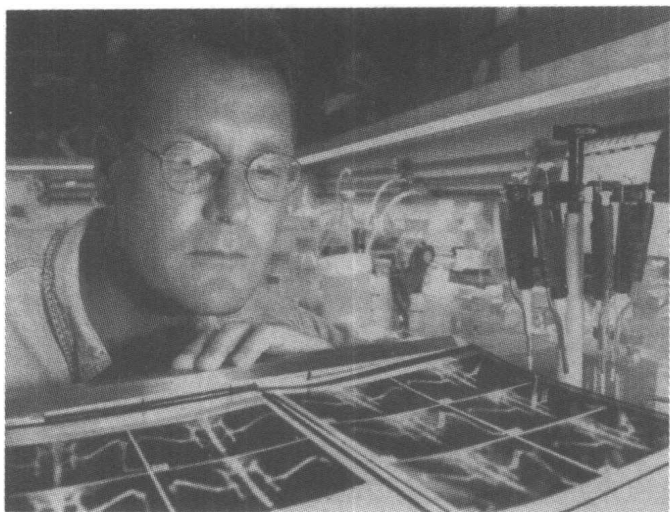
Jin Lee), 劳勒 (Ann M. lawler) 和麦克弗伦 (Alexandre McPherron) 的报告称, 他们发现了一个调控小鼠肌肉生长的基因。位于 MetaMorphix 公司希望, 这项研究将为治疗某些肌肉性疾病如肌营养不良, 以及由艾滋病和癌症引起的肌肉萎缩提供新的希望。

更令人震惊的是, 1997 年 5 月, 日本的一个研究小组报道, 他们已经成功地把人类染色体整条移植进小鼠的遗传密码。这一突破性成果意味着将来可以用无性繁殖和遗传工程来大批量地生产动物, 并用这些动物制作数量不受限的医药产品如人类抗体等。在高浓度的情况下, 这些抗体可能使肿瘤萎缩, 杀灭病毒和细菌。

还有人考虑, 可以利用操纵生命的功夫, 来改造生物体如细菌、酵母菌或动、植物细胞等, 把人们期望的基因密码加入, 然后大量培育这些改造过的活体细胞, 使其源源不断地生产我们需要的物质。用这种方式所制造出来的产品会随着人类“基因组”被解构、掌握得愈彻底, 而会有愈来愈多的产品问世。

低等生物的细菌细胞, 毕竟与人类细胞不同, 由“基因工作细菌”制造出来的药物, 尚需经繁复的再加工程序, 除去有害的杂质, 包括可能的毒素、病毒或菌体, 与分子构造的重整等, 才有可能成为商品。否则, 如果这类基因工程产品不慎含有致死或致癌成分, 应用在强制性疫苗接种用途的制剂时, 后果就不堪设想。

因此, 也有人考虑直接把动物体细胞进行改造, 并且加以大量培育, 此种把动物细胞直接当作“活体制药工厂”有其极具吸引力的优点, 如安全、蛋白质结构与功能可以保



美国加利福尼亚的一名科学家正在通过 X 光照片研究老鼠的骨头,比较骨质的密度。他们发现一种蛋白质能够改变骨头的密度,以老鼠做实验品可以发现,注射这种蛋白质之后,骨质密度明显增加。科学家们希望,通过这个发现能够催生治疗骨质疏松症的药物,这种疾病在全球都很流行,在美国共有 2800 万患者。(见《南方周末》)

证,后段加工程序较容易控制等,可是成本高昂及培养基质原料来源(如血浆)不易获得等,也是很大的问题。

另外,也可以利用动物体直接当制药工厂,譬如说,可以把一些人类需要的特定化合物的基因,注入牛或羊的乳腺细胞中,如荷尔蒙、凝血因子,细胞素等,让动物体在分泌乳汁时,也可以同时生产我们要的东西,那么只要把那杯牛/羊奶喝下,就可以顺便把治疗的药物吸收进去。

三 器官复制与再生

由于基因,使人们设计和制作人体组织和器官成为可能。

利用自己的细胞复制一副全新的器官，来移植替换因疾病或意外事件所造成的已濒临损坏的器官，对人类是一件益事，据英国巴斯大学科学家发展出无头青蛙胚胎的基因改造技术，仅留下有需要的特定部位，加上心脏及血液循环系统，创造出无头青蛙。此一技术如继续发展下去，不难想象终有一天，科学家可以利用人工子宫中的胎盘，培育出心脏、肾脏、肝脏等人体器官。由于复制出的器官基因组和细胞所有主完全相同，因此应不会有移植时白血球的排斥问题。器官复制事实上可以想成比较正面的“选择性的复制”而其前提是必须知道细胞如何掌理分化程序，如此我们才能正确地开启基因开关，并关掉不需要动作的部分，让细胞照我们设定的途径，制造出我们需要的器官。

利用器官复制技术已经给很多人解除了痛苦。一位 16 岁男孩因 60% 以上的体表烧伤而收入加利福尼亚大学在圣迭戈的医院，烧伤科的医生们用 Advanced Tissue Sciences 公司在实验室里培养和生长的皮肤覆盖患者的烧伤部位，治疗 47 天后患者痊愈出院。

研究人员希望超越器官移植的思维，进入器官制作时代，并且已经开始研究制作心脏瓣膜、乳房、耳朵、软骨、鼻子以及身体的其他部件。对这一新领域贡献最大的两位科学家兰格（Robert Langer）和瓦坎蒂（Joseph P. Vacanti）博士说：“我们的想法不是简单的移植而是要制作器官。”据里夫金介绍，他们第一次携手合作是在 1984 年，当时瓦坎蒂是哈佛大学医学院的外科医生，兰格是麻省理工学院的化学工程师。这项技术的理论比较简单，其过程瓦坎蒂和兰格阐释如下：“研究人员用计算机辅助设计和制造方法，把



基因工程培育出的转基因奶牛的乳腺能够分泌十分贵重的药品

正常情况下需要几十万年的过程，现在一夜之间就可完成。生命的遗传与发育机器正在被操纵，人们正在生产着改变了属性的新生物。

——美国哥伦比亚大学生物化学荣誉教授，查加夫原则的发现者 查加夫

一定形状的塑料放入模拟特定组织或器官结构的精密构架床。模拟的构架用化学物处理以帮助细胞黏连和增殖，然后“种入”细胞。当细胞分裂和组合时，塑料降解，最后只留下黏附的组织。这种新的永久性组织即可为病人植用。”

波士顿的 Organogenesis 公司夸口，他们只需要从包皮上取下几个细胞，就可“制造出 16000 平方米的皮肤”。类似于 Organogenesis 的其他公司的实验也证明，功能性器官可在聚合物构架内由几个细胞培养生成。按照兰格和瓦坎蒂的说法：“细胞非常善于组织自身的再生，能在三维立体培养中使用相同的细胞外信号相互联系，指导器官在子宫内的发育。”

美国密执安大学的化学工程师穆尼 (David Mooney) 和卡罗来纳医学中心的马丁 (James Martin) 博士，正在从事实验室培养妇女乳房的研究。他们希望不久就可以向三维立体的乳房架内种植乳房细胞，然后植入妇女胸部。这些制作的细胞将在构架中生长，直到生长成一个新的活乳房。

美国各地的研究人员，还在从事用人的细胞制作人类肺、心、肝和胰腺等器官的各种实验。在波士顿儿童医院，哈佛医学院组织工程系主任奥陶洛 (Anthony Atala) 博士，在玻璃培养瓶里培养人的膀胱。他的研究小组从一位 10 岁男性患儿身上取得膀胱细胞，植入三维立体结构的塑料构架内，让这些细胞在实验器皿中按照设定的构架生长。奥陶洛的这项研究，已经获准进行临床试验，然后，把这个实验室培养长成的膀胱移植进那位年轻病人的体内，创造第一例组织工程器官人体移植手术。细胞生长所用的构架最终将会被病人体内的酶所破坏，只遗留下有正常生理功能的人类膀

胱。除此之外，奥陶洛的研究队伍，还进行着实验室里培养人肾脏的工作。这一领域里的研究人员们预计，到2020年，将有95%的人体部件可以用实验室里生长的器官置换。

兰格和瓦坎蒂说，在21世纪，用遗传工程手段制作的活组织结构将取代用塑料和金属制造的骨和关节假肢。“这些活体植人物，”研究人员声称，“将与周围组织衔接无缝，排除感染和戴假肢的诸多烦恼不便。”研究人员已经在实验室里用聚合物结构来制作鼻子和耳朵，并已把它们移植到动物身上。科学家们预测，更复杂的人体部件如手、臂等等，也可以根据病人的不同需要在聚合物构架里生长制作。最后的障碍“是神经组织无法再生”。至今还没有人能够培养人类神经细胞。但是，这个领域的大多数科学家都有信心，将在不久的将来跨越这一障碍。

“器官再生”与“器官复制”是不一样的，器官复制是在个体外复制，制成后再移植回来，需要动繁杂的外科手术，成本及风险都比较高。“器官再生”系在自体内发生，如同某些低等动物如蝾螈，断了四肢或尾部还可以再生回来。但高等动物却没有这个能力，人体大多数的细胞由于高度分化的结果，只能执行某一特定功能，因此不再具有分裂增生的能力。虽然这些不同细胞都含有全套相同的基因组，但除了须扮演的特定功能部分开启外，其余都是开关状态。

一个人如果因为意外丧失手足、眼睛，“再生”将能弥补这个遗憾。如果我们能够全盘了解细胞分化的程序，并有办法去控制，如果失去一个眼球，是不是可以启动眼睛周围的细胞开始分化、生长，重新获得一个与原来完全一模一样且功能齐全的新眼球呢？这都是未来生命科学家可以着力的

地方。

四 基因改良

基金疗法最终会用在改良上。

据科学家介绍，人类所有的疾病在某种意义上都是基因病，“病不病”的可能性，在孩子出生前就已绘在基因的蓝图上了，因此，父母可以在孩子出生前，要求通过遗传分析进行风险预测，因此生个健康、聪明的宝宝不难。通过基因技术，使每个个体都能够健康和聪明，这就是一种基因改良。

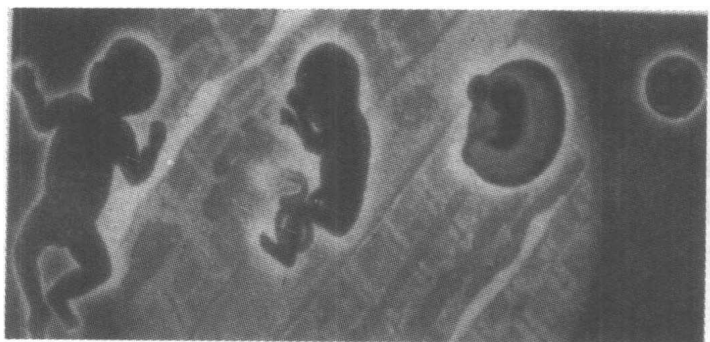
现在很多医生相信，肥胖是病，并且对健康有重大威胁。要赶流行时尚，第一要素就是要苗条。过重多半是不运动加上过食所致，1/3的美国人过重。中国肥胖的人也与日俱增，如果能在基因里安排快速新陈代谢的因子，保持身材苗条将会容易很多。

这实际上也是一种基因改良。关于防止肥胖，科学家的研究已经有了重要的发现。

美国科学家发现，改变储存脂肪的基因可以防止肥胖。美国新泽西州医学和牙科研究大学的科学家们在老鼠身上进行了6个月的试验，发现一种遗传基因能够生产储存脂肪的新细胞。对这种基因进行干预使之变异后，老鼠即使吃高脂食物也不会增加体重。有的科学家曾担心，储存脂肪的细胞一旦改变，脂肪可能会聚集在肝上。但是，科学家们在对老鼠进行试验时没有发现这种副作用，并确信对人的试验可以取得同样效果。科学家们最近将开始对人进行试验，如果能

用药物改变造成肥胖的基因，就可以彻底解决肥胖问题。

基因改良从技术上来讲似乎已不是什么大问题了，但人们对基因改良的认识却还不尽一致。



利用基因技术可以在胚胎阶段修改致病基因

从生物学的角度看，基因没有好坏之分，没有高低贵贱之别。一个人长得如何，身体的状况如何，都是大自然千百万年演进的结果，也没有好坏之分，没有高低贵贱之别，在这一点上我们坚决反对种族歧视、基因歧视。主张尊重、平等和宽容。

但是，整个人类不对人体的差别做价值判断，却无法阻止个体对之作价值判断。无法无视个体在其价值判断基础上的生命追求，包括对外貌、智力、心理的选择与希图。特别是现在这样一种价值多元化与商业利益无所不在的时代。

对于这一点伦理学家和生物学家的想法是一致的。伦理学家帕伦斯说：“若以为允许用在治疗上，不许用在外表改良上，那就大错特错。”

生物学家也认为：“基因改良一定会发生。国会不会通



在美国有家长提出“错误生产”的诉讼案。这些父母都因孩子在出生前没检查出什么毛病而生下有基因缺陷的小孩，就连小孩自己也提出控告“获得治疗费用”。

基因组草图的完成无疑是科学的重大发展，但必须想到它可能引发的问题，「弗朗肯斯坦」式的怪物一旦产生就是灾难，谋取幸福与通往深渊的力量都在人类手中，迷失的道路与希望的道路引导人类走到今天。黑格尔说，悲剧就是两种普遍力量或理想的不可避免的冲突与碰撞。人类遭受苦难，然而，人所代表的理想却不因此而毁灭。在基因层面对自身的认识又一次深化了那个古老的问题：「我们从哪里来？我们向何处去？」

过法律，不准你治疗秃头。”

对这个问题有些学者表现得过于敏感和过于绝对化。有的社会伦理学家担心，基因治疗会减少人类文化的多样性？比如，梵高有非常严重的精神病，假设我们在梵高还未出生时就发现他有精神病的基因，而将他流产，就不会有梵高了；如果梵高出生后作了基因治疗，那么，基因治疗后的梵高也许会考大学、读研究生，但他还是那个取得了非凡的绘画成就的梵高吗？

是的，我承认残疾人和精神病人也有很高的价值，我们应当尊重他们，理解他们，并对他们对人类的贡献表示敬意。不能用优劣对他们的生存状态进行价值判定。但是，我们同样应当理解这些疾病给他们带来的痛苦，无论是从精神上还是在肉体上，我想，这些也是他们不愿如此的。我喜欢凡高的绘画，欣赏他的人格、情操，但我绝不愿意为了欣赏到这些画而赞同医生有能力从基因水平上治疗、避免他的精神病而放弃这种努力。人类文化的多样性并不能以我们自觉地使一部分人的肉体与精神痛苦为代价，如果这样的话是否有些过于残忍了呢？我们固然不能说有残疾是劣生，但我们不妨扪心自问，我们哪个人愿意身体有残疾呢？由于我们人类的无能为力，有的人身体有了残疾，这是一件不幸的事。做为残疾者本人要接受这个事实，不消沉，不悲观，努力抗争，全社会的人应当鼓励他们，尊重他们，平等地对待他们。但当由于科技的发展，人类有条件避免残疾的有的时候，我们为什么不能消灭残疾，让每个人都健康自如地象正常人一样的生活呢？

我想，拥有健康的身体是每个人的最基本的愿望，人类

的一切发展都应当落脚在个体的健康发展上，这是我们思考问题的一个出发点。

遗传学从艺术上学到两个主要观念，一是自然并不完美，二是人有能力有义务导自然于完美，导人类于完美。实际上绝对的完美是不存在的，而且完美的标准也是不统一的。如何解决这个问题？我想，一方面是科学的引导；一方面将这种判断、选择的权力交给每一个个体，由个体自身去依据自己的认识理解去选择。实际上现在人们已经在这样做了，只不过是通过外科手术。象隆鼻、割双眼皮、丰唇、隆乳、拉皮、丰颊，特别是减肥。当每个人都能自我感觉到外表优美、健壮从而带来内心的愉悦和自信时，我们的人类是不是会变得更和谐更美好呢？

总之，对基因改良的意义、价值，不要因噎废食，而是要科学地引导，去弊取利。

基因探明人类老化原因，长命千岁不是梦

英国政府负责协调基因研究工作的科学家说，随着人类在基因密码研究方面的进展，死亡也受到科学的挑战。这位科学家预言，人类寿命很可能在不久的将来被大大延长，而且具有达到 1200 岁的潜力。国家人类基因组北方中心负责人顾军博士说，可以说，人体的疾病都与基因有关。比如一些人到中年会秃顶，年老会得糖尿病，这都与基因有关。记录着人体奥秘的基因密码公布后，人就变成了一个“透明”体，医学家可以预测出何时会得疾病，得什么病，由哪些基因致病，从而用基因诊治，人的寿命由此会大为延长。人类基因组博士张猛说，不少科学家认为人的寿命与细胞的周期分裂有关，而基因研究可以计算出细胞的寿命，从而为人体“算命”提供科学依据。

一项最新发表在美国《科学》杂志上的研究发现：有60种基因与人的衰老有关。

看来，人类千百年来探求长寿的努力都没有抓住问题的根本，都没有从基因的层面上探求长寿之道。那么基因与人的寿命到底是一种什么关系，为什么说抓住了基因就算掌握了长寿的秘诀，圆了人类几千年的梦想，人类又是如何探索基因与寿命的关系的呢？我们来看看哈默和柯普蓝的介绍。

一般人认为，如果父母亲都长寿，那么子女也较可能长寿。许多科学实验证实，长寿可能和遗传有关。1934年，在约翰霍普金斯医学院一项破天荒的研究中，两位姓波尔（Pearl & R.W. Pearl）的科学家，访查了一群九十岁以上的人，证明他们的祖先多半很长寿。四十年之后，该校新一代的科学家继续追逐这群人的子女，发现他们也都很长寿。

究竟遗传与长寿有什么样的关系？最好的例证来自一个双胞胎实验。针对1870至1900年出生的2872名丹麦双胞胎所作的调查发现，同卵双胞胎的死亡年龄比异卵双胞胎接近，显示出基因的影响。不过影响并不很强：长寿的遗传性在男性约为26%，女性约为23%，而决定人能活多久的变数，大部分是在于看来毫不相关的个人因素而非家族因素。就是这还算普遍的长寿遗传性，也可能分布在很多不同的基因上。有庞大的数字不禁令人却步，尤其第一手资料又那么少（自有遗传学以来才只有几个世代而已）。

但有些人依然不畏困难，想要找出衰老的基因。1976年，罗斯（Michael R·Rose）在英国瑟克斯大学作遗传研究

生的时候，开始在牛乳瓶中培养他的“家族”。他在瓶中装满营养物质，放了两百双受精的雌果蝇进去。五周后，果蝇已到达生育期的尽头，罗斯收集了依然健康且有生殖力的果蝇的卵，养育新一代。再过五周，他又收集了最长寿果蝇的卵，不断重复这样的过程，每一次都选择最长寿果蝇的子孙。果然如他所预期的，新一代的果蝇都活得比上一代的稍微长久。

如今罗斯已经培育出百万双果蝇，而且这些果蝇还在继续繁殖，经过长寿的筛选。罗斯现在有加州大学厄文分校五十名研究助理协助他作这个研究，目前他所培育的果蝇寿命已经是祖先的两倍，而且还在持续增加。如果他们是人类，寿命就已经达 140 岁了。罗斯称这些寿命长达 120 天的果蝇为“马撒拉果蝇”（Methuselah）。马撒拉是圣经中一位寿星的名字，他活了 969 岁。

罗斯的实验说明了两个重点。第一，基因在衰老的过程中举足轻重，长寿的果蝇并不是因为医药进步、保健制度或是汽车安全带而延长寿命的，他们和其他果蝇的不同只在于基因，而且罗斯是以培养而非干预的方式“自然”生成的；第二，衰老基因的数量必然非常庞大，如果只是少数几个基因，那么罗斯的实验老早就可以结束了，因为只需几个世代就可以选择出最优良的基因。罗斯依然在培育长寿的果蝇，意味着依然还有许多尚未找出的衰老基因库，而要找出这些基因，必须先了解衰老基因如何运作。

艾默瑞大学医学院的华勒斯博士（Dr·Doug Wallace）曾展示细胞老化的幻灯片。24 岁时的细胞在幻灯片上不但紧绷，而且展现了完好的色带。33 岁时，色带依然清楚，

但边缘已经开始模糊了。随着年岁增加，色带开始松坠退化，在最后一张 94 岁的幻灯片中，可以看到原先的色带已经完全消失，只剩下一片朦胧。这些幻灯片展现了年岁如何侵蚀了包含在粒线体的 DNA。我们以 16569 个碱基的粒线体基因组展开生命，但随着我们老化，细胞分裂，总有错误、省略和删除。而由于失去的 DNA 不能取代，因此人到了 80 岁，就几乎没有任何基因组能保持原封不动了。

众所周知，复印过多遍的文件很难阅读，人类的衰老也有着相同的道理，细胞在经过多次复制之后便很难准确地识别它的基因，这也导致了和年龄有关的疾病的发生，如：乳腺癌、骨质疏松症、老年痴呆症等。

就象被弄污的复印件，劣质的基因在复制过程中会出现错误，也就是说，衰老的细胞丧失了精确复制自身的能力，就如同癌细胞不能停止繁殖一样。衰老曾被认为是由于细胞停止分裂所造成，新的研究发现衰老是由于细胞的再造过程中失去质量控制所致。

一项受试者包括一个 7 岁、一个 9 岁、两个 37 岁、三个 90 岁以上人，以及两个分别为 8 岁和 9 岁的患有早衰疾病的孩子研究，通过 DNA 显微排列技术，科学家发现在较老的人体细胞中有 1% 的基因已经发生了改变。而一种罕见的基因失调导致早衰孩子的过早衰老。如果接下来的研究可以确认这一组基因确实影响人的衰老，也许阻止这种基因作用的药物将被研究出来，而人类将不会对衰老有过多的担心。

失去 DNA 是另一种更普遍的退化过程——氧化——的迹象。每一个人体细胞每天都使用约一兆分子的氧气，但并

非所有的氧气都是好的。含有自由基这种未配对电子的氧气，是人体内最活泼也最具破坏性的毒素。由于自由基多带一个负电，因此会胡乱把自己依附在多种不同的分子上，它们攻击 DNA、蛋白质和脂质，造成皮肤上的老人斑，也破坏细胞的修复和再生。

氧气和金属结合时，称作生锈，而当由氧气生成的自由基攻击人体细胞时，就称作老化。我们赖以维生的呼吸，其实也使我们的身体生锈，因此等于屠杀自己。我们年轻健康的时候，细胞能够修复和取代自由基所造成的破坏，但当氧气攻击修复和取代的机制时，我们的细胞新陈代谢和造成突变的 DNA（包括导致癌症者）就容易受损。

氧化的老化理论可以预言：促进自由基产生和破坏的基因，会加速老化，而阻止自由基或增进细胞保护自己能力的基因，就能延长寿命。学者已经在一种非常不可能的生物身上测试这种理论：一种小虫。

这种以细菌为食的圆虫只有一毫米长，是雌雄同体，亦即可以自行授精，只活九天。它的基因至少有四成和人类相同，而它短暂的生命也可以极度压缩的形式，反应出人类的寿命。这种虫在衰老的过程中，最先是丧失生殖力，接着动作逐渐延缓，保证自己不受氧化伤害的能力也衰退，DNA 中累积了错误和改变，尤其是在粒线体 DNA 上，接着死亡到来。如果细心培育，可以产生一群超级小虫，能够有五倍于一般的寿命，相当于人类活到 350 年左右。这是借着结合数种和衰老有关的不同基因而达到的。

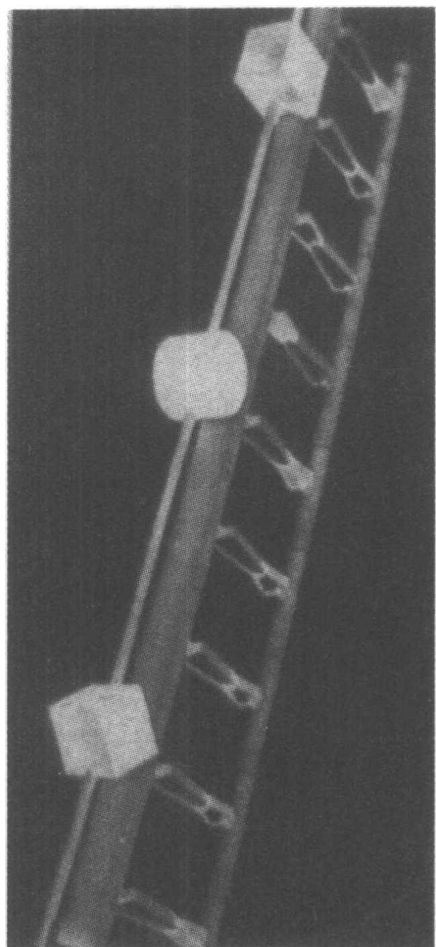
第一个延长寿命的突变，在名为“年龄一”（age-1）的基因中发现。这个基因的突变异种寿命是正常圆虫的两

倍，而且在年轻时期和其他圆虫一样健康活泼，繁殖力强。这种变种老化时，不论丧失行动能力的速度或是粒线体DNA突变的累积，都比其他的虫慢得多。

科学家想要了解，这些虫得以长寿是否因“年龄一”基因保证他们免受自由基之害，因此让这些虫暴露在高密度的氧气或是制造自由基的化学物质中。变种虫的确在几方面表现得比一般虫子更强健，他们更能抵抗自由基、热度及紫外线（制造自由基）。变种的细胞促进两种酵素的量：过氧化氢酶和过氧化物歧化酶（superoxide dismutase，即SOD），而这两种酵素能够把有毒的自由基转为较温和的分子。因此，拥有“年龄一”基因的虫，的确更能抗氧化。

另一种变异也减缓了这种虫的生理时钟。拥有这种称作“时钟”基因的虫，发育较一般的虫慢，生活的步调也较慢。他们的一切都放慢速度：胚胎的发育延迟了，细胞的分化得花更长的时间，动作和游泳步调慢吞吞，甚至排便也放慢了速度，死亡亦然。他们的寿命增加了一半以上，仿佛这些虫生活在时间减缓的另一个世界。对于这种延长的寿命，一种可能的解释是基因减少了自由基的累积，或是增加了分解毒素的酵素累积。

甚至正常的虫对生命的步调，都比人类有更高的控制力。在遭逢旱灾或饥荒时，虫子可以蛰伏进入冬眠期，等情况改善再恢复正常生活。某些基因突变促进了这种冬眠的状态，使寿命加倍，在冬眠期，虫子不吃不动（也不会累积由自由基而来的损害），但依然存活。学者让冬眠期长和生理时钟慢的虫杂交，培育出寿命长达一般虫五倍的虫子，破了纪录。



在 DNA 中可能存在决定生物体寿命的“寿命钟”

也许，发现衰老基因最重要的结果，是明白了哪些是不可能改变的，哪些身心的衰颓是不能避免的，而我们的晚年也可以藉医疗的进步、健康的生活，以及积极的想法而更愉快。

——Dean Hamer
Peter Copeland

在虫子中所发现的延长寿命基因很重要，因为它们和氧化压力相关，这是和造成人类衰老相同的机制。

科学家们不光研究虫子，还研究老鼠。欧洲肿瘤研究所的科学家说，通过实验表明，只要去除一种控制细胞修复功能的基因，就可以使普通老鼠的寿命延长。

进行该项研究的负责人佩利奇说，科学家早已发现，在衰老过程中，细胞会因氧化反应而受损。在过去的实验中，研究人员发现了一种控制 P66SHC 蛋白的基因，它就如同一个电源开关一样，当它接通时，P66SHC 蛋白就可以及时修复受损细胞，反之，则受损细胞死亡。他解释说，去除这种基因，P66SHC 蛋白便可经常处于“接通状态”，使因氧化而受损的细胞迅速获得修复。他说，他和他的研究人员培育出的去除这种基因的老鼠，其平均寿命较一般老鼠高出 35%。

通过以上的介绍，我们知道人类在探索长寿的道路上已经迈出了决定性的一步，不同的试验、研究，已经从多个角度对寿命与基因的关系做了有很高价值的发现。人类寿命的大幅度延长已经不是遥不可及的事了，个体的长生千岁不再是梦想。

但是，人活得越长就一定越好吗？人类的新陈代谢是自然的规律，也是历史的规律。人不光是生物学意义上的个体，还是人类社会的一员，还要从全人类种族社会的角度看问题。这一点科学家已有所体悟。基因学家杨焕明说：要不了多少年，人便可以根据“基因图”调整自己的生活方式，使自己处于最佳的生命环境中，这样活 150 岁不成问题。现在，科学家已经可以拨动人体的生物钟，如果“生物钟”问

题攻克了，人可以活到 500 岁。。当然，科学的发展要有利于人类的进步，人类过于追求长寿，对人类本身没有好处。所以，科学家还要负起人类的整体责任，有的事不可以做。

对农业的根本性影响

基因工程技术在农业上已经产生或即将产生根本性的影响。

基因技术可以在以下方面发挥作用：

1. 改善农作物对抗恶劣环境的能力

·抗恶劣环境——如抗霜害、耐旱、耐热、耐碱的新品种。

·抗病害——如抗菌、抗虫、抗杀草剂的基因工程新品种。

2. 提升农作物的品质与产量

·耐储运及后熟控制——如蕃茄、香蕉等浆果类产品之品质提升及成熟度控制。

·含“补药”的农产品——米饭也可当“药”吃，萝卜可以当“人参”卖等，未来这些都不再只是梦想。

据《日经产业新闻》报道，日本农业生物资源研究所成功地将玉米的光合酶的基因植入水稻细胞中，从而为培育生长快、产量高的“超级稻”提供了可能。

玉米中有三种与光合作用有关的酶，即“PEPC”、“PPDK”和“NADP—ME”，光合作用要比水稻强，能够在瘠薄的土地上生长。该研究所用转基因技术把玉米的这三种酶的基因分别植入水稻细胞中去，培育出了三种转基因水稻新品种。室内栽培的结果表明，这些新稻种的光合作用大大高于一般水稻。

从理论上说，玉米的光合酶能够提高玉米对二氧化碳的利用率，增加它的淀粉含量，而且还能够使其有效地利用土壤中的水分和氮肥，提高产量。

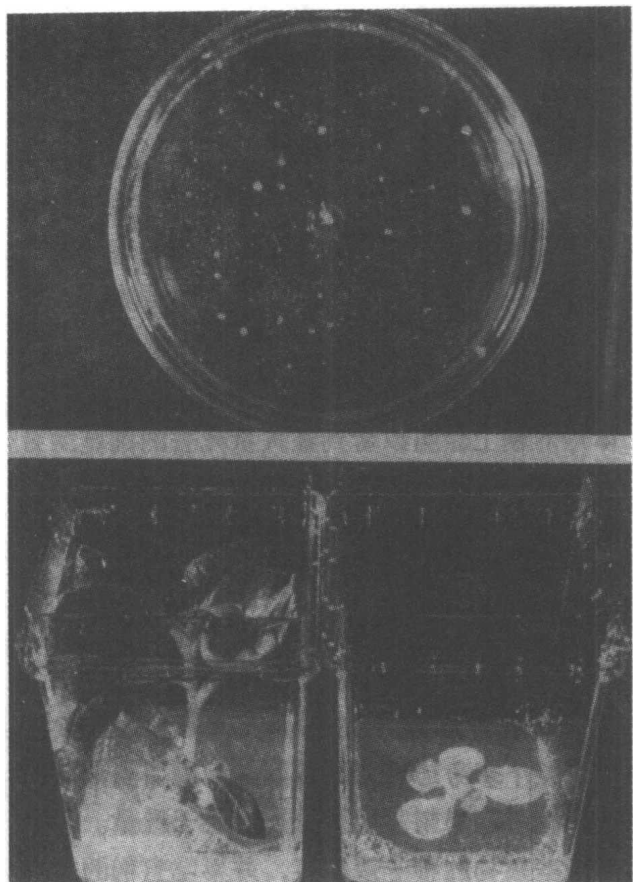
该所计划把玉米的上述三种光合酶的基因同时植入水稻中，以培育光合作用更强、生长快和产量高的“超级稻”。

美国科学家最近还分离出一种能够加速植物生长的基因，这一成果对于提高作物产量和作物育种具有重要意义。

据美国《科学》杂志报道，这种名为 FT 的新基因是由美国加利福尼亚州萨克尔研究所的生物学教授德勒夫·威格尔等人识别并分离出来的。威格尔研究小组利用遗传工程方法对一种名叫拟南芥的植物进行改造，插入了这种新的基因，结果培育出了含有 FT 基因的拟南芥种子。

科学家发现，FT 基因含有的一种蛋白与另一种拟南芥蛋白 TFL1 极其相似，而 TFL1 基因对于植物开花过程起阻碍作用。如果加强 FT 基因的表达就能使植物提早开花，反过来如果加强 TFL1 基因的功能就会推迟植物的开花时间。威格尔说，他们已经把 FT 基因插入烟草植物里，提早了烟

草的开花期。



转基因烟草

上在含卡那霉素的培养基上由转化细胞长成的集落
下在含卡那霉素的培养基上由这种集落长成的植株
(左)和未经转化的细胞所“长成”的“植株”(右)

威格尔研究小组还发现，与早先发现的导致植物提早开花的 *LEAFY* 基因相比，基因 *FT* 不仅仅可以提早植物的开花期，还可以加速植物枝叶的生长和发育。该小组计划利用

这种基因来培育转基因水稻。

除了提高农作物的性能，加快生产速度，利用基因技术还可以消灭害虫。

英国科学家用转基因技术培育出一种果蝇，其雌性后代因具有基因缺陷将无法生存。这种方法可望用于消灭果蝇和其它侵害农作物或传染疾病的害虫。

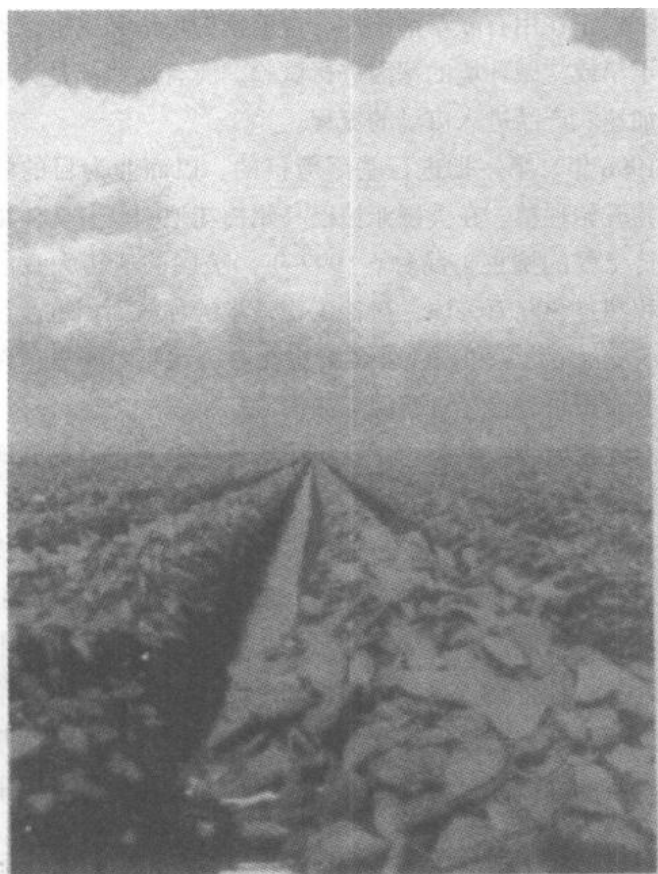
美国《科学》杂志发表报告称，英国牛津大学和曼彻斯特大学的科学家在果蝇体内设置了一个“基因开关”。它对雄性果蝇没有影响，但会在雌性果蝇体内起作用。具有这种基因的雌性果蝇，必须从食物中摄取足量的四环素，否则就会无法消化吸收食物营养，最终导致免疫机能失调而死亡。

科学家说，如果将这种转基因雄性果蝇大量投放到自然界中，它们与野生雌性果蝇交配后，产生的雌性后代将遗传这种致命基因，难以存活。经过一定时间，野生果蝇的数量就会显著减少。科学家正在研究用这种方法消灭地中海果蝇和传染黄热病的伊蚊。

由于一般只有雌性害虫会对农作物和人畜产生较大危害，向自然环境中投放大量雄性转基因害虫，并不会加重虫害。

1996年，美国佛罗里达州释放出第一只遗传工程昆虫——捕食螨。佛罗里达大学的研究人员希望这种螨能捕食损害莓和其他作物的螨类。加利福尼亚大学的科学家们，则把一个致死基因导入红棉铃虫，一种引起棉田每年损失上百万美元的鳞翅目毛虫。这种致死基因在棉铃虫的子代开始激活，在其损害棉花、交配和繁殖之前的早幼棉铃虫阶段就被杀死。这个项目的研究人员托马斯·米勒（Thomas Miller）

和珀洛坎（John Peloquin）希望把这种遗传工程棉铃虫幼虫大量培育为成虫，然后把它们释放到环境中与野生型棉铃虫蛾交配，其后代都将因为携带致死基因而大批死亡。这是一种新的虫害控制方法。



蛋白质工程大大提高了植物光合作用的效率

基因技术在农业方面潜力巨大。据介绍，在农业方面，生物工程产品趋于部分取代由石油化工方法制造的农用化学

物。科学家们正忙于设计研制新粮食品种。这些新品种可以直接从空气中吸取氮，而不是像现在的庄稼这样需要施用化肥。还有一些正在进行的实验，探索把某一种系的理想遗传性状转入另一种系，以提高植物的营养价值、产量和质量。科学家们正在用有除草剂抗性、帮助抵御病毒和虫害，以及适合干旱或盐碱环境的基因进行试验，所有这些都是为了提高和加速农产品进入市场的流程。

1996年，第一批进行基因剪接的、以商业为目的的粮食作物开始种植。在美国亚拉巴马州棉花地中，有3/4以上是遗传工程的抗虫害品种。1997年，美国的遗传大豆的种植面积超过300万公顷，遗传工程玉米的种植面积也超过了140万公顷。化学和农业公司希望在今后5年时间里，在绝大多数农田里种上经过基因剪接的农作物。

有几家生物技术公司正在组织培养这一新的研究领域里探索，目标是到21世纪时能把更多的农业生产转移到室内。20世纪80年代后期，位于美国加利福尼亚州的一家生物技术公司 Escagenetics（现已倒闭）宣布，他们在实验室里用植物细胞培养方法，成功生产出了香子兰。香子兰是美国最受欢迎的一种香料，在美国销售的冰淇淋中有1/3是香草冰淇淋。但是，香子兰生产成本昂贵，它必须人工授粉，并要求在采集和加工的过程中格外小心。现在，科研人员应用基因剪接技术，通过分离基因和解译产生香草味的代谢途径，使香子兰可以在细菌培养槽内生长，在实验室里大量生产香子兰，而不再需要豆荚、苗木和土壤，也不需要农民来栽培和收获。

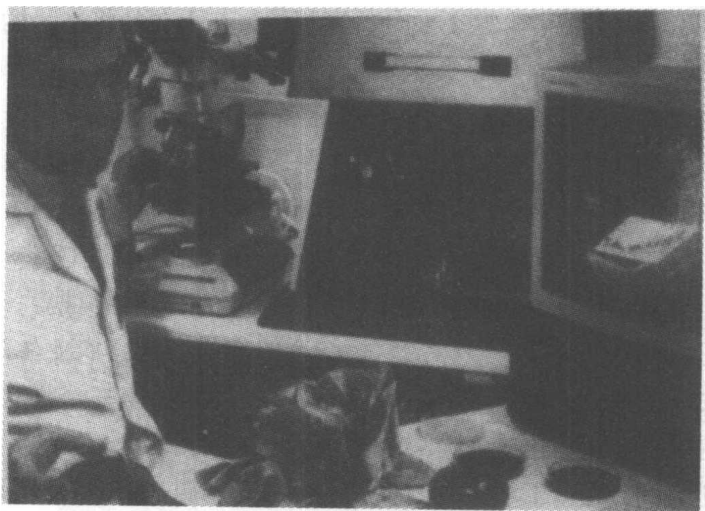
研究人员用组织培养方法在实验室里成功生产出了柑橘

和柠檬的囊泡。一些工业分析家相信，在不久的将来，橘汁将可以直接在大培养缸里“生长”，不需要再去种植橘树。美国农业部的科学家，已经把松散的棉花细胞浸在含营养液的培养缸里让其生长。因为这种是无菌条件下生长的，没有微生物污染，故可以直接用来制作无菌棉纱。

已故的罗戈夫（Martin H·Rogoff）和罗林斯（Stephen L·Rawlins）是前美国农业部的生物学家和科研管理者，他们预见将来会以农田和工厂相结合的方式来进行农业生产。农田里种植终年不断的生物量（biomass）农作物，收获后用酶把它们转化成为糖溶液，然后把这些糖溶液用管道输送到城市的生产工厂。它们将被用作营养来源，以便通过组织培养大量生产浆（pulp）。这类浆可以根据需要重组或制作成为不同的结构和形状，以模拟传统“土地生长”形式的农作物。按照罗林斯的说法，这是一种新型的农作物生产工厂，将进行高度自动化生产，只需要很少的工人。

英国一家证券公司的罗伯特·弗莱明认为，基因工程将会使种子成为今后有利可图、有发展前途的生意。由于看到了这一转移的来临，大型的化学公司，如英格兰的皇家化学实业公司，英荷壳牌集团，美国的蒙桑托公司，瑞士的桑多兹公司，法国的罗纳—普朗公司，已经在过去的十年中花费了 100 亿美元购买种子公司。

利用基因转移可以提高小麦产量。据赵学漱先生介绍，我国著名育种家李振声用禾本科草和小麦杂交，使有益基因转移。经筛选后，培育出新的小麦品种，具有高产且抗病的特点。此小麦品种已在我国西北地区推广，效果很好，每年产量得到很大提高。



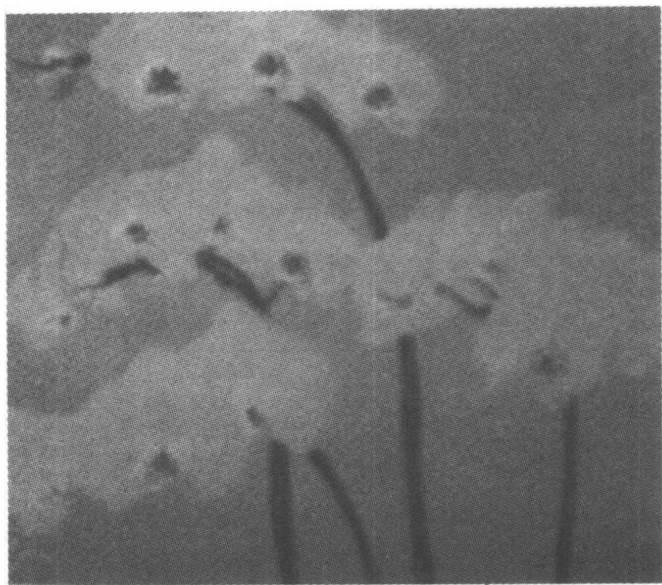
科学家通过对蔬菜的基因技术改造培育出新的优良品种

我国还首创将人工合成的抗菌肽体基因，以农杆菌为载体导入水稻细胞里，得到六种抗白叶粘病细菌病害的株系。导入抗菌肽基因的水稻，其抗细胞能力可以代代相传。

英国《自然》杂志，英国广播公司，英国《每日电讯报》等于1997年2月报道了我国旅英工作的罗达博士在世界上首次发现了一种控制花形状基因。高等植物花的形状大致分为规则型和不规则型两种。常见的喇叭花属于典型的规则型，兰花则属于不规则型。科学家们认为不规则型花是由规则型的花经过千百万年的进化形成的。高等植物花型的研究对揭开植物进化之谜具有重要意义。

罗达博士在过去10年中对金鱼草进行了研究，发现金鱼草中一对称为CYC和DICH的基因对花形状的形成起着关键的作用。当它们发挥作用时，金鱼草的花就发育成不规则型；当它们发生变异而无法发挥作用时，金鱼草的花就发

育成规则型。



用生物技术培育的观赏花卉蝴蝶兰

罗达博士在实验中利用一种称为“转座子”的跳跃基因，这种基因在活动时可以插入到金鱼草的基因中，使插入部分的金鱼草基因失去活力。罗达博士和他的同事们用这种方法培育了8万株金鱼草，从中筛选出了花形状变异为规则型的植株。通过分析跳跃基因插入金鱼草基因的位置，他们终于发现了这一对控制花形状形成的基因。

花形状基因的研究对生物技术和生物基础理论均具有重要意义，它可以揭示基因如何控制生物发育，以及植物主体形成基本结构的分子机理。同时，这一研究还具有非常重要的商业应用价值，利用它可望培育出许多形状独特的珍奇花卉。

畜牧业的革命性变革

伴随着农业正在出现的许多变化，畜牧业也发生着革命性变革。研究人员正在开发具备提高食品产量特点的遗传工程“超级动物”。他们还在创造一种转基因动物，这种动物可以用来作为生产医药产品的“化学工厂”，也可以为人类器官移植提供原料。澳大利亚阿德莱德大学的科学家们，已经开发出一个遗传工程新品种猪。与普通猪相比，饲养这个新品种的效率要高 30%，并且可以提前 7 周上市销售。澳大利亚联邦科学与工业组织已开始生产遗传工程绵羊。这种绵羊也比普通绵羊的生长速度快 30%。目前，他们给这种绵羊导入另一种基因，以提高羊毛的生长速度。

在美国威斯康星大学，科学家们通过改变孵化雌火鸡的基因提高火鸡的产蛋量。与非孵化雌火鸡相比，孵化雌火鸡产蛋量要少 $1/4 \sim 1/3$ ，在一般鸡群中其比例接近 20%。由

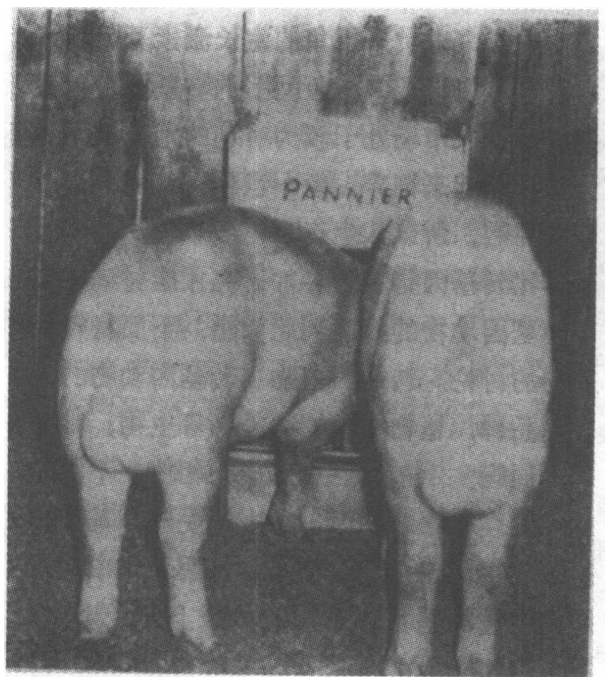
于“孵化影响产量并使成本增加”，研究人员急于制止雌火鸡的“孵化天性”。生物学家通过控制生成催乳激素基因，限制了雌火鸡的正常“孵化天性”。这种新型遗传工程火鸡不再表现出孵化这一母性本能，从而使产蛋量增加。



优良品系的基因是农业的大生意。大桶内装的是“超级牛”的精液，以液态氮保存，用于人工受精计划。受精的胚如用此法保存。

畜牧业方面的许多前沿研究出现在“制药”这一新领域。研究人员把禽和畜类转变成“生物工厂”、生产药物、医用产品和营养补充剂。1996年4月，Genzyme Transgenics公司宣布，一只携带BR-96抗体生成基因的转基因山羊出生，取名格雷斯（Grace）。BR-96抗体是由施贵宝公司研制开发的一种单克隆抗体，可以运送共轭的抗癌药物。预期到格雷斯1岁时，它可以生产4千克多实验用抗癌药物。而Genzyme公司也正在准备试验一种可以生产抗凝血药物——抗凝血酶的转基因山羊。还有一些类似于Genzyme的公司，也希望将来能用转基因制药动物作为药物生产工厂，其费用只有化学生产工厂的一半。Genzyme公司总裁指出，该公司新建的造价1000美元的生产治疗高歇氏病药物的工

厂，不久可能会被 12 只山羊所取代。顺便说一句，格雷斯目前的身价高达 100 万美元，是有史以来最贵的山羊。



接受了牛的生长激素基因的转基因猪

1997 年 2 月，位于美国弗吉尼亚州的 PPL 制药公司宣布，一头名叫罗西（Rosie）的转基因牛犊诞生。这头奶牛的奶中含有为人体提供必要氨基酸的人 α -乳蛋白，从而可以给不能吮奶的早产婴儿提供丰富的营养。美国科罗拉多州博尔德的 Somatogen 公司，也制造出了能生产血红蛋白的转基因猪。

1997年2月22日,这种新的制药技术又朝商业用途迈进了一大步。52岁的苏格兰胚胎学家威尔马特(Ian Wilmut)等宣布,他们成功地克隆了历史上第一只哺乳动物——一只名叫“多利”(Dolly)的绵羊。威尔马特把成年羊体细胞的DNA“装入”正常绵羊卵细胞以取代卵细胞的DNA,把这种卵置于体外培养,然后移入另一只母羊的子官。“多利”的诞生是新兴生物技术时代的一个里程碑。它使人们有可能大规模生产精确拷贝的哺乳动物,这些拷贝的动物与其原版毫无二致。

在宣布“多利”的诞生不久,威尔马特与美国PPL制药公司坎贝尔(Keith Campbell)博士领导的科研小组合作,又成功地克隆出第二只名叫波利(Polly)的绵羊。这只绵羊的生物密码中含有一个改造过的人类基因。研究人员在胎羊细胞中加入了一个人类基因,让细胞在实验平皿中生长,然后再用增强的细胞克隆出绵羊。这项实验甚至让有些通常出言谨慎的科学家大为吃惊。正如美国普林斯顿大学的分子遗传学家西尔弗(Lee Silver)博士说:“‘多利’之后,尽管每个人都期待着这将会发生,但都认为它会是5~10年以后的事情。”

以往,人们只是可以根据精确的数量定义标准,有目标和高效地把无生命的物质和能量转化成物品。当遗传操作与克隆技术结合之后,科学家可以定量地衡量标准、可预测性和效率,根据需求制造并大批量生产各种动物。农业、制药和化学公司计划大量订制和克隆动物,用作生产各种药物和医用产品的化学工厂。肉食加工业也对克隆技术发生兴趣。如果能够按照精确的肥一瘦比例标准大批量生产,将有助于

实施严格的质量控制，而这在过去都是不可能的事情。

从克隆动物那里还可以大量获取人类器官移植所需的器官。大批量生产精确的动物复制品，使生物工业所特有的质量控制得以实现，这是外源性器官移植成为生物技术世纪的一项主要商业的必要前提。生物技术公司如 Nextran 和 Alexion 等，正在把人类基因导入动物胚胎的种系内，以使动物的器官更好地与人类基因组匹配，减少发生异体排斥的可能性。Nextran 公司已经在进行用转基因猪的肝脏帮助治疗急性肝衰竭的临床 I 期实验，病人同时也在等待合适的人的器官供体。这种体外治疗方法是把猪的肝脏放入容器并置于床边，医生通过病人的腿部静脉将血液泵入猪的肝脏，然后经颈静脉把血液再泵回到病人体内。据 Nextran 公司总裁马文·米勒（Marvin Miller）估计，这种转基因猪肝脏的商业价值每个高达 1.8 万美元。在美国每年就有 10 万以上的病人因不能及时获得人类器官而死亡，所以外源性器官的商业市场非常大。华尔街的投资公司 Salomon Brothers 估计，到 2010 年，全世界将有 45 万人受益于外源性器官移植。新兴的器官工业的市场价值可能会超过 60 亿美元。（参见里夫金：《生物技术世纪》）

世界的全面重塑

基因技术除了在医药医疗领域、农业畜牧业领域产生革命性的变革外，还在林业、能源、环境、采矿等许多行业产生重大影响。它对人类的生活产生了广泛的影响，在某种程度上解除了我们的一些恐惧和忧虑，解决了许多曾经困扰我们的问题。

在林业领域，人们在寻找可以导入树种的基因，使得树木能速生、抗病，更适合冷、热及干旱。据报道，Calgene公司分离到一种控制植物纤维素形成的酶的基因，希望通过增加这种酶来创造出细胞壁中纤维素含量高的树种，为纸浆和造纸工业发明一种更加有利可图的“摇钱树”。

在能源领域，利用基因技术，人们尝试用可再生的资源来代替传统的已经日趋减少的煤、石油和天然气。譬如，用从糖和粮食中提取的乙醇来用做机动车所用的动力燃料，这

一前景是鼓舞人心的。因为，粮食和糖不象石油，是可以再生的，似乎是取之不尽的，这就为解决人类迟早要发生的能源危机开辟了新路。

在清洁环境中生物技术也提供了优良的工具。人们的思路是，用生物体特别是微生物清除或治理有害的环境污染物。据介绍，研究人员正在用遗传工程霉菌、细菌和藻类等作为“生物吸收”系统，来捕获包括汞、铜、镉、铀和钴等在内的污染金属和放射性元素。

在采矿业，人们已经开发了新的微生物来替代采炼矿石的机器和矿工。对于用常规方法难以提炼的粗矿石，微生物将提供更经济的粗炼和加工方法。……

以基因为基础的生物技术对我们生活的影响是全面的，有些技术刚刚开始运用，有些还只是一种可能性。不管怎样，基因带给我们的前景是诱人的，特别是在财富的创造方面，都给人们提供了巨大的机会。这是下一章的主题……

21
C

第五章

21

9

C

F

1

1

1

1

基因——财富计划

人类基因组计划的最终实现，并不只是一个简单的生物学上的事件，也不只是一个表明人类对自身的认识有重大突破的哲学事件。它还是一件重大的经济事件，一个开启新的经济时代的标志。

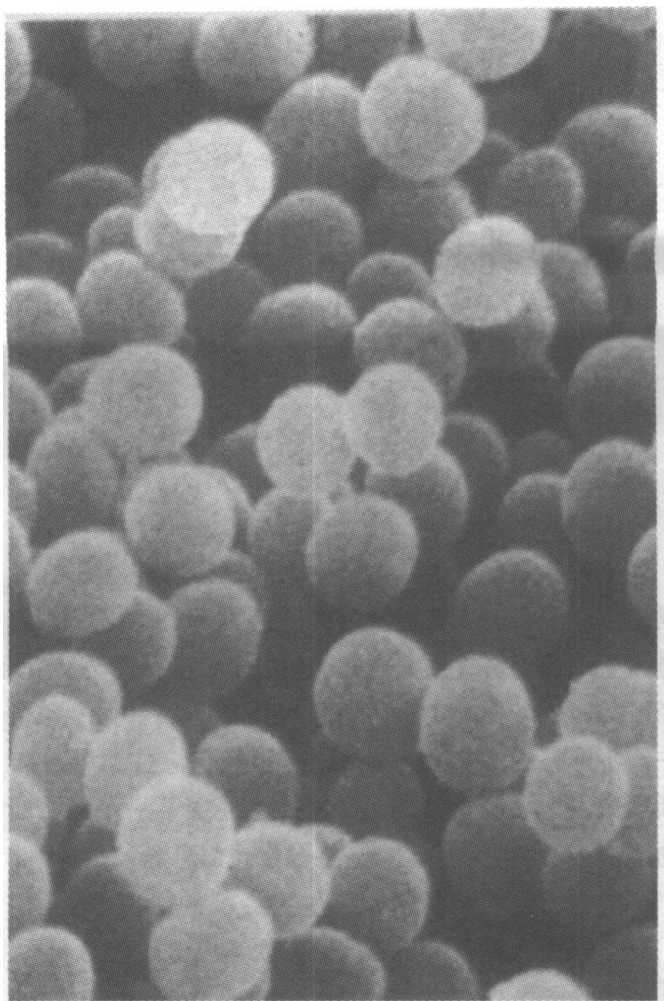
我们即将跨入 生物经济的时代

人类社会在度过了长达数十万年狩猎采集经济之后，进入到 1 万年左右的农业经济时代。英国于 18 世纪 60 年代最先进入了工业经济，而美国在 20 世纪 50 年代率先走完了工业经济的历史进程，走上了信息经济的道路。据专家分析，这一经济形态的“寿命”为 75 年至 80 年，在 21 世纪 20 年代渐渐失去活力。届时，人类将准备迎接下一个经济时代：生物经济。2020 年，“生物”将取代“信息”。

事实上，我们已经跨入了生物经济的门槛。早在 1953 年，克里克和沃森鉴定出 DNA 双螺旋结构，就揭开了生物经济的序幕。

里夫金说：历史上的伟大经济变革，总是发生在多种技术和社会力量聚结，并创造出一种新的“运作构架”之时。现已有 7 股力量构成了生物技术世纪的运作构架。这 7 股力

量的聚结，就构成了一个新的经济时代的框架。

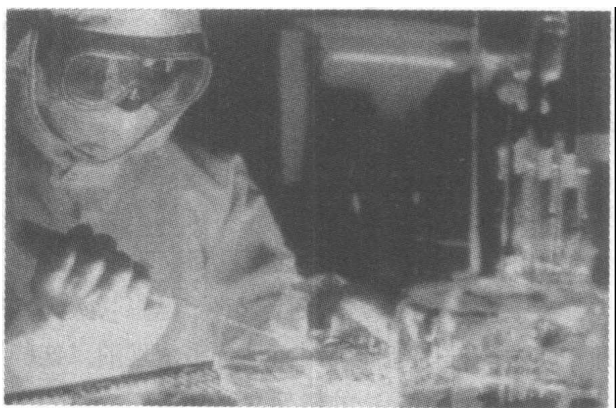


金黄色葡萄球菌。1974 年美国斯坦福大学教授科恩曾以它的质粒为材料成功地进行了不同物种的基因重组。

首先，分离、识别和重组基因的能力使建造基因库成为

可能，并有史以来第一次把它们作为未来经济活动的主要资源。重组 DNA 技术和其他的生物技术，又使科学家和生物技术公司得以根据特定的经济需要去寻找、操纵和开发遗传资源。

第二，由于基因、细胞株、用遗传工程方法创建的组织、器官和生物体，以及用来改造它们的工艺皆可以获得专利，所以开发这类新资源已被引入市场以获得商业利益。



科学家正在进行人工合成基因的研究

第三，商业与贸易的国际化，使得用实验室遗传育种这类人工生产的、旨在取代自然进化路线的生物工业二次“创世纪”，来重新播种地球生物圈成为可能。全球生命科学产业已经开始对地球上许许多多的生物资源产生前所未有的影响。在新兴的生物技术市场上，从农业到医药等生命科学的各个领域，正在大型“生命”公司的伞盖之下结为一体。

第四，人类基因组大约 10 万个基因的作图与测序，遗

传筛查的新突破，包括 DNA 芯片和体细胞基因治疗等，以及指日可待的人类卵、精子和胚胎细胞的遗传工程，都为全面改变人类种系和一个商业驱动的优生社会的诞生铺平了道路。

第五，大量以人类行为为遗传基础的新的科学研究，偏倚自然而轻视教化的新社会生物学，都为广泛接受新生物技术提供了一个文化环境。

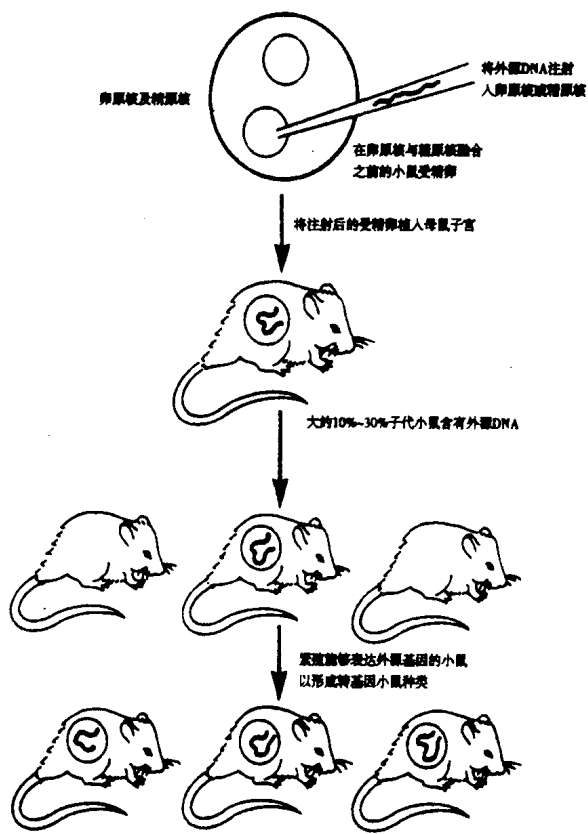
第六，计算机为构成生物技术经济的遗传信息的管理和交流提供了工具。世界各地的研究人员都在使用计算机来破译、调取、分类和组织遗传信息，创造着一个新的用于生物工业时代的遗传资本储存库。计算机技术和遗传技术正融为一体，创造着一个新的强有力的技术实在。

第七，有关进化的新的宇宙观，新技术和新的世界经济与自然并不矛盾的观点，开始向新达尔文阵营挑战。新的观点认为，我们用来重组经济和社会的新思想其实是自然本身的原理和实践的推广延伸，因而是合乎情理的。这些思想为生物技术世纪提供了合法的框架。

生物技术世纪带来了一种新资源，一整套改造人类和自然的新技术，新的刺激贸易的商业保护形式，通过国际贸易市场在全球重新播种人工育种的产物，新的优生科学，新的社会学，组织和管理遗传水平上的经济活动的新的交流工具，新的宇宙观等。总之，基因，生物技术，生命专利，全球生命科学产业，人类基因的筛查和修补，新的文化思潮，计算机，以及进化论的修订等等，正开始重塑我们的世界。

里夫金认为，新的遗传工程革命的核心是效率与速度。自然的生产与循环已不足以满足改善不断增加的人口的生活

基因的革命



利用受精卵制备转基因小鼠的步骤

新的遗传工程革命的核心是效率与速度。目前认为，自然的生产与循环已不足以满足改善不断增加的人口的生活水平之需要。为了补偿自然的缓慢步伐，必须发现新的方式去设计制作微生物、动物和植物的遗传蓝图，把它们加速转化成为有价值的商业产品。……我们的最终目标，是用远远超越自然生长规律的速度来生产生物材料，至少与工业时代相匹配的增长曲线把它们转化成为经济资源。

……
里夫金

水平之需要。为了补偿自然的缓慢步伐，必须发现新的方式去设计制作微生物、动物和植物的遗传蓝图，把它们加速转化成为有价值的商业产品。设计制作的遗传蓝图可以使树木更快地生长成材；加工遗传指令可以把当地畜牧品种改造成为迅速生长的“超级动物”；重新设计粮食作物的遗传信息，可以提高粮食产量。美国政府（现已解散的）技术评估办公室的一项研究表明，生物工程“能在改善生物系统的速度、效率和生产力等方面发挥主要作用”。我们的最终目标，是用远远超越自然生长规律的速度来生产生物材料，以可与工业时代相匹敌的增长曲线把它们转化成为经济资源。

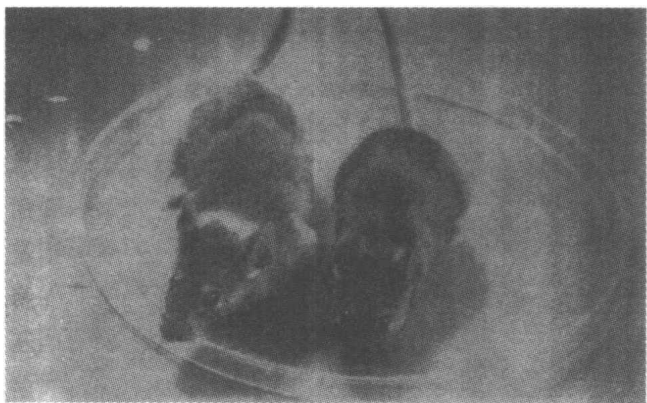
或许一些历史学学者可能会争辩说，人类早在以农业为生活方式的新石器时代早期就已经开始关心提高生物资源的质量和生长速度。即使如此，我们仍有理由相信，遗传工程不是简单的从程度上而是从性质上改变生物资源，从观念上改变和重新组织我们与生物界的关系，虽然遗传工程背后的动因可追溯到远古时代，但技术本身却有着许多崭新的性质。为了进一步理解这一点，我们必须鉴别传统的修修补补手工技术与现代遗传工程之间的区别。

人类对动物和植物进行驯养、繁殖和杂交已有 1 万多年的历史。但是，在这类实践的漫长历程中，自然界生物物种的界限一直约束和限制着人类的所作所为。尽管大自然偶尔允许我们跨越生物物种界限，但这种越界行为总是受到严格的限制。动物的杂种通常是不孕的（如骡子），而植物的杂种并非真正的纯育。正如著名的园艺学家伯班克（Luther Burbank）以及他的许许多多先驱者们所领悟的那样，当在

生物体或生物物种水平上进行各种改良工作时，受到了某些内在因素的限制。

遗传工程超越了所有生物物种界限的限制。它对生物体的加工制作不是在物种水平而是在基因水平上，作业单位已不再是生物体而是基因，由此而带来的意义是十分深远和广泛的。

首先，当我们跨越自然的生物交配界限重组遗传性状时，整个关于物种是具有独特性质并可分别辨认的实体这一概念，就成了一种过时的主张。以下 3 个例子说明了遗传工程正在使我们与自然的关系发生引人注目的变化。



接受大鼠生长激素基因的转基因小鼠(左)和正常小鼠(右)

1983 年，宾夕法尼亚大学兽医学院的布里斯特（Ralph Brinster），把人促生长素基因引入小鼠胚胎并使其得以表达，从而使小鼠的生长速度和体积都两倍于其他小鼠。这些“超级小鼠”还把其人促生长素基因传递给了它们的后代。

其中有一个种系的小鼠，在经济若干代的传递之后，至今仍然存活并继续有人促生长素基因的表达。这个人类基因已经被永久地装配进这些动物的遗传结构。

1984年，英格兰的科学家把绵羊和山羊的胚胎细胞融合，并将其植入代孕动物，从而使代孕动物生产出绵羊山羊嵌合体。在人类历史上，这是首次把两种完全无血缘关系的动物物种成功地“融合”。

1986年，科学家们把分离到的萤火虫发光基因，引入烟草植物的遗传密码，烟草的叶子因此而发光。

这样的成果即使用最尖端的常规育种技术也无法取得。但是在生物技术实验室里，各种基因的重组几乎都是可能的。新的遗传技术使我们得以越过自然界限，组合遗传材料，把所有的生命转化为可制作的化学材料。这种全新的生物制作方式，改变着我们与自然的关系。我们开始从化学家的角度来看待生命，生物体不再博得我们的关注或尊重。我们对自然的看法及兴趣愈来愈多地着眼于构成生物体的遗传蓝图的数以千计的化学组成。

我们掌握了识别、储存和操作生物体化学蓝图的新能力，就会在自然界中扮演新的角色。自开天辟地以来，我们是第一批制作生命的工程师。我们开始重新编制生物体的遗传密码，以适应文化和经济的种种需要或欲望。我们承担起了二次“创世记”的使命。这是一个合成造物的世纪，旨在满足高效率和生产力的要求。

面对着在我们身边发生的生物技术革命，面对着即将到来的生物技术世界，中国没有别的选择，不能等待，不能避让，更不能错过。只能迎接，只能抓紧，只能奋力追赶时代

的步伐。

据介绍,目前,全世界正在花费数以亿计美元的经费,用于寻找标记和识别生物圈中各种生物的基因及其功能,已经收集了大量的植物、动物和人类的遗传信息,并储存在基因数据库内,作为即将来临的生物技术世纪的主要原始资源。

生物技术的开路先锋是数百家新型生物工程企业,象 Amgen, Organogenesis, Genzyme, Calgene, Mycogen 和 Myriad 公司,它们在为历史上第二次最伟大的技术革命开拓道路。几十家大型跨国公司包括 Du Pont, Novartis, Upjohn, Monsanto, Eli Lilly, Rohm and Haas 和 Dow Chemical 等也投入大量资金进行生物技术方面的研究。

据介绍,几乎每一个生命科学领域,都在紧张地制定开发方针。从长计议地更新设备、招募人员等,都在紧锣密鼓地进行,目的是为了抢先把新的遗传商品引入经济,使文明社会准备品尝生物技术时代的第一批成果。

仅在美国,现在就已经有 1300 家生物技术公司,年总收入达 130 亿美元,雇员超过 10 万人。所有这些,仅是这场经济和技术革命的头 10 年中所取得的进展,而这场革命还要持续几个世纪。诺贝尔化学奖得主,美国赖斯大学的柯尔(Robert F.Curl)曾向他的许多科学界同事宣布:“20 世纪是物理学和化学世纪,而 21 世纪无疑将是生物学世纪。”新的生物技术实际上已然在重塑每一个领域。

中国的政府和企业一定要意识到这样一种转变,以超前的意识发展中国的生物经济。尽管中国的资金没有人家多,人均自然资源也比人家少,但中国受过专业训练的人多,智力资源多,这是我们发展生物经济的优势。

基因是生物技术世纪的“绿色黄金”

随着改造生命的技术日益成熟，人类基因组解读得更彻底，各种前瞻性科技都在朝着生物技术产品的方向汇集。

“基因”潜藏无限的商机与利益。某些药厂已成功地使用重组基因工程技术，制造高价药物，如治疗侏儒症的人类生长激素（hGH）、治疗贫血症的红血球生成素（EPO）、用来急救心脏病发作的人类组织胞浆素原活化剂（tPA）与治疗糖尿病的胰岛素等，这几种药物就创造出年销售额 130 亿美金（1995 年全美估算值）的市场价值。

基因就是金钱。基因就是财富。基因是新的财富之源。

基因是生物制药产业的源头、生长点和制高点，源于基因的技术拓展将是 21 世纪制药企业开发新品的基础。随着“人类基因组计划”的进展，已兴起并将兴起更多的基因组

产业，其前景要比彩电、冰箱、汽车甚至电脑大得多。比尔·盖茨说，下一个创造出更大财富的人将出现在基因领域。

目前，世界上各大制药、化工和农业公司都在积极地进行改组、合并和建立新联盟，以通过基因相关的研究和开发加强自己的竞争实力。美国所有的医药公司，都往这上投资。西夸克治疗公司一宣布克隆到了哮喘病基因，股票一下涨了好多倍。美国的家长们，为了让自己的矮孩子长高，就给孩子注射一种生长素的基因药，一年要花5万美元，连续5年。

靠基因获取财富，还可举两个小例子。据介绍，多年以前，科学家们发现了一种生长在墨西哥南部山林中的稀有多年生玉米品系。在3块很小的土地上，只长着数千棵这种多年生玉米品系，发现这个品系时农民和伐木工们正准备用推土机把它们推平。后来发现这一新的玉米品系，可以抗御枯叶真菌。枯叶真菌曾是美国玉米的严重灾害，农民当年的损失过20亿美元。遗传学家和育种公司的专家们估计，这种新发现的抗枯叶真菌品系的商业价值，每年可达数十亿美元。

在马达加斯加热带雨林中发现的玫瑰色长春花，是基因公司潜在商业利润的另一个生动例子。几年前，研究人员发现了一种有独特遗传性状的稀有长春花植物，可以作为药物用来治疗某些癌症。Eli Lilly 制药公司把它开发成为药物，正在获取巨大的利润——仅在1993年销售额就达1.6亿美元。

除了以基因技术为基础进行生产加工能获取财富以外，获取有关的专利也是一个重要的源泉。

获得某种特殊细胞系或基因的专利或者使用权，很可能在将来得到很大的商业回报。AMGEN 公司，1997 年曾转让一个与神经中枢疾病有关的基因，净赚 3.92 亿美元。洛克菲勒大学，因为申请了一个肥胖病基因专利，迄今已有 1.4 亿美元进账。

记者马克分析道：基因产业的基础是基因资源，基因是有限的，发现一个少一个，谁先发现谁都可以申报专利，后来者要想使用就得交纳高昂的专利使用费。正如金银铜铁石油煤炭的价值不同，基因的价值也不同。有的基因决定人的高矮胖瘦英俊丑陋，有的决定人的生老病死性格气质，谁申报了经济价值大的基因专利，比如抗艾滋病的基因，他接下来要考虑的问题就是如何花钱了。

CELERA 公司有着狮子的力量和鬣狗的贪婪，它甚至想把人类基因组序列图也申请专利，这种剥夺他人探矿权的企图自始至终遭到了各国政府和主流科学界的强烈抵制，参与人类基因组计划的科学家采用完成一批公布一批的办法，使 CELERA 公司无法申请专利。为与 CELERA 抗衡，人类基因组计划的完成时间从 2005 年提前到了 2001 年 6 月。

但基因的最终发现仍是争取专利的，CELERA 与其它跨国公司已经争分夺秒地投入到了基因专利大战中。

据里夫金介绍：最近几年来，企业争先恐后申请人类基因组专利，呈现出强劲上涨的势头，很大程度上是因为人们正在迅速测定和绘制构成人类基因组的大约 10 万个基因。往往是刚刚完成基因测序，“发现者”马上申请专利，甚至经常是在尚不知道基因的功能或作用之前，就忙着申请专利。1991 年，NIH 人类基因组研究计划当时的一位课题负

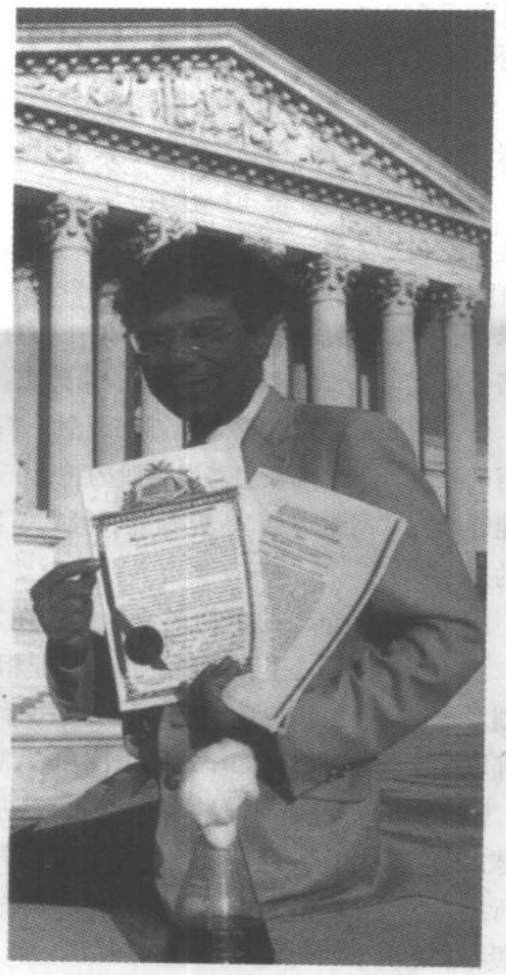
责人文特尔 (J·Craig Venter) 辞去政府职务, 加盟一个由风险投资者投资 7000 多万美元的基因组公司。与此同时, 文特尔和他的同事们申请了 2000 多个人脑基因的专利。从事人类基因组计划的许多研究人员, 对此十分震惊和忿怒, 指责文特尔企图从由美国纳税人出资的研究成果中获取经济利益。其中有些科学家愤怒的原因, 是因为文特尔在根本不知道这些基因的功能之前就匆忙申请专利。诺贝尔奖金得主、DNA 双螺旋结构的发现者之一、美国人类基因组计划前领导人沃森 (James Watson) 博士, 称这是“十足的精神错乱”。但是, 文特尔、其他许多科学家和基因组公司, 仍然在继续热中地追求自己的目标, 尽可能多地申请人类基因组专利。预期在不到 10 年的时间里, 遗赠给我们人类的大约 10 万个基因, 将全部受到专利的保护, 成为制药、化学、农业和生物技术公司的独有知识产权。给专利拥有者带来巨大的财富。

谈到基因与财富, 就不能不谈到股票。

在美国, 当第一家遗传工程企业的股票上市时, 投资者蜂拥而上争相购买。Genetech 公司有 100 万股的股票以每股 35 美元的价格上市, 股市开盘的 20 分钟之内, 股票就猛涨到了每股 89 美元。到下午股市收盘时, 这个初出茅庐的生物技术公司, 就集资了 3600 万美元, 资产评估达到了 5.32 亿美元。令人震惊的是, 这家公司并无一种产品上市。有位市场分析专家说: “我已经在 (美林投资公司) 工作了 22 年, 还从来没有见过这种事情发生。”

1998 年 5 月刚刚成立的 Celera 公司, 就是与人类基因组计划竞争并数据领先的基因公司, 股价已经超过了微软,

查克拉芭蒂在美国高等法院外手持专利证书，使生物技术有合法记录并促使其商业化。查克拉芭蒂面前的圆锥瓶是他的发明，经遗传改变之细菌能“吃”油渍。许多其他微生物也已申请专利。



这确实值得人们关注。

由于科学家宣告人类基因密码草图已完成，数十家新创

基因工程公司目前正在积极开发基因的各项功能，并试图趁着这股“基因热”上市筹资。目前，华尔街已掀起一股基因公司公开发行的股票的热潮。

今年以来，已有 8 家生物科技或与基因相关的企业正式挂牌，股价表现不赖。另有多达 17 家基因公司预定今年内上市。据纽约投资调查公司统计，迄今上市的 8 家基因工程公司共筹资 8.4 亿美元，目前股价均在发行价之上，而且走势稳健，让承销商为之振奋。这些基因公司的企业家和华尔街股票承销券商，运用的正是 90 年代初期生物科技公司 and 前两年网络公司上市筹资的老套路：抓住股市热点，乘势出击。

中国的股市受这种重大利好的刺激，“基因板块”也有不俗的涨幅。人们都在想着网络股的神话，希望基因生物股票能够续写“网络神话”。究竟能否续写，我们看看胡鹏先生的观点：

应该承认，今天的生物产业无论是在发展速度和规模上，还是给人的信心上都不能与信息产业相比。人类基因组计划对普通老百姓的影响也远不及互联网，就如同 70 年代的互联网无法与当时遍布全球的电网和铁路相比一样。

但是，就在上个月，纳斯达克指数一周内惨跌 25%，全球震惊，也促使人们对爆炸式发展的互联网市场中的泡沫进行反思。正当网络股缩水，进入阵痛式的调整阶段时，生物股稳步上升。

仍以塞莱拉公司为例，以一己之力与国际人类基因组计划作对，微软、亚马逊等公司恐怕只能叹为观止。这也就难怪，尽管克林顿和布莱尔呼吁公开基因组信息的讲话后塞莱拉公司股票一度严重受挫，但不久即告上扬，其市值更是初

创时的数十倍。

有人说，人类基因组计划是生命科学的“圣杯”，是生物技术在 21 世纪起飞的跑道。基因组计划得到的仅是遗传序列，但却是全面寻找有价值的遗传信息的前提。中科院遗传所人类基因组中心副主任于军教授的比方再确切不过了：“我们的测序工作就是在编一部字典，是在为以后写文章服务。”从“识字”到“写文章”的距离究竟有多远，实在很难说。但生物学家们确信，有了“字典”，加上他们的创造力，定会佳作迭出，用不了多少年，生物产业必会成为新经济新的代言人。

有人说，网络并不产生财富，它只是节省财富，未来的生物产业则可以创造出真正的财富。

信息产业和生物产业无疑都是高科技的产物，但就创造财富而言，可以说前者“节流”后者“开源”。从这个意义上讲，生物学家完全可以谱写出更精彩的“生物神话”。

今天的基因组计划将如何改变我们的未来？生物学家如何谱写新版的“网络神话”？范特教授说的一句话是最好的答案：“破译基因组密码的意义就如同在刚发现电的那个时代，没有人能想像出个人电脑一样。”

生物股票的前景是诱人的，但为什么中国股市上的生物股票却乍暖还寒呢？何晓晴将之归为三个原因：

首先，人类基因组工作草图的绘制完成，仅是人类生物学上的一场基因革命的开始，企业要实现其商业价值还有很远的路要走。正如计算机网络给人类经济社会带来了革命性的变化一样，由 HGP 所掀起的生物技术革命也将给全球经济带来无限商机。但是专家认为，经过再三核实的基因组

图，至少还要再过两年才能完成。即使到了那个时候，其技术间隙以目前的技术仍无法填补，或者说，有更多的问题人类一时还无法掌握，有待于下一代继续攻克，也许需要 100 年才能大功告成。当然不排除已经获得的研究成果可以开发其商业价值，但基因技术产业的发展需要良好的成果转化机制、风险投资机制、人才激励机制等，在这些方面，我国目前还存在较大差距。

其次，中国的生物制药尚处于起步阶段，在资金投入、新药开发能力、技术水平及产业化程度等方面都远远落后于一些发达国家，对 HGP 研究成果的利用也不例外。我国“九五”期间“863”计划、攻关计划、自然科学基金等在生物技术与生命科学领域年经费合计约 4~5 亿元，尚不及美国一家中等公司一年的研发投入。1998 年中国生物技术药品的产值不足 10 亿元，估计 2000 年生物技术药品产值可达 45 亿元人民币，但也占不到中国整个药品市场的 3%。至于对基因类新药的研制，则还刚刚开始。这些说明，我国在与基因研究相关的生物制药领域，无论是技术基础还是经济基础都非常薄弱，还缺少发展基因产业的良好条件。

第三，目前上市公司中具有真正现代意义的生物技术公司不多，而能利用 HGP 研究成果的更是凤毛麟角。不可否认，已有某些先知先觉的上市公司开始投身生物制药及基因研究领域。然而，基因技术高投入、回报时间长的“高门槛”也让一些上市公司望洋兴叹。有的公司涉足基因领域，并没有进行认真的可行性研究，仅仅是图一个时髦的概念。他们在踏进基因领域后，才知道投入基因产业是多么艰难，并非每家上市公司都有强大的技术能力和经济支撑实力。

抢滩基因新大陆 ——一场新的圈地运动

如同工业时代控制矿物燃料和贵金属有助于控制国际市场一样，生物技术时代控制地球遗传资源的经济和政治力量，将对未来的世界经济产生极大的。

专家指出，在未来岁月，地球上正在收缩变小的基因库，将成为不断升值的资产。一些跨国公司和政府，已经看守并搜寻“绿色黄金”的新大陆，希望发现将来有市场潜力的微生物、植物品种和人的稀有遗传特征。一旦发现所期望的遗传特征，生物技术公司就可加以修饰制作，并申请专利以保护他们的新的“发明”。

就象英国历史上的圈地运动一样，一场新的圈地运动——对地球上遗传资源的私人占有已经如火如荼地开始了。人们将国际上把进化了数百万年的生物遗传蓝图转化为私有

知识产权的努力，既代表着 500 年来商业化历史的完成，也标志着大自然留下的最后公有疆的终结。

许多发达国家的大公司，到发展中国家进行生物勘探，然后通过修饰、制作植物的基因构成等方法，将遗传资源转变为可以标价上市的商品。这种不付任何代价的商业性圈占已激起了发展中国家的反对。

生物产业的两个典型特点是资源依赖性与资源信息化。这使生物资源成为继国土资源之后可供再争夺再占有的战略资源。人类基因组计划所发展起来的战略与技术使生物资源由原先的群体种质资源转变为序列进而信息化，又使它的保护更为困难。科学家们告诫，不认识到这一点，就有可能使我们的生物资源流失，生物产业失去源头，生物技术因为没有“资源基因”而成为无米之炊。事实上，不少国外大公司已在抢滩中国大陆的基因资源。

1997 年 7 月，中国遗传学泰斗谈家桢教授致函国家领导人：“我国人类基因资源流失情况已十分严重，如再不采取有力措施，我国基因资源将被掠夺殆尽，很快变成外国公司的专利。”

我们看几则国外公司抢滩中国基因大陆的事例：

今年 1 月，美国塞莱拉公司开始了大规模攫取我国基因资源的行动。在台湾，该公司得到了政界和商界的协力支持，计划投资 1 亿美元，建立台湾的生物基因资源序列资料库。在上海，该公司收购了 GenCore 公司 95% 的股份，并公然声称，“获得中国富甲天下的植物、动物与人类遗传资源多样性，对塞莱拉攫取遗传信息是至关重要的。”

中国人口多、民族多、病种多，基因资源的确称得上是

世界首富。由于民族文化背景、生活习惯差异遗传学上相对隔离的人群最多最“纯”；此外，疾病谱特别广，既有发展中国家高发的传染病或某些遗传病，又有因生活方式改变而引起的“富贵病”。因此，中国人群的基因组样品既是认识人类遗传多样性不可多得的材料，也是发现疾病相关基因的源泉。觊觎中国基因资源的绝不仅仅是塞莱拉公司，近几年来，与基因资源外流有关的事件时有发生，有的出现在研究领域，有的甚至惊动了警方、告到了法院。

1997年，美国《科学》杂志报道说，美国西夸纳公司获取了浙江某山村哮喘病家族的致病基因，随后又大肆宣扬该基因的价值如何如何，以达到其商业目的。遗憾的是，西夸纳公司是如何从这个山村中盗走基因的，我们至今不明不白。

同样在1997年，哈佛大学推出了一个所谓的“群体遗传学计划”，在中国研究包括糖尿病、高血压、肥胖症在内的各种“富贵病”。哈佛大学打着国内某机构合作研究的幌子，“有机会、有权利、有途径”使用中国这一巨大的遗传资源库。难以预料的是，今后我们究竟要为此付出多少专利转让费。

1998年3月，由国外机构资助、以“高龄老人健康长寿监测”为名，进行了一次面向中国万名老人的采血活动。随着活动的开展，有关人士揭发了事实真相，同时上书有关单位，要求停止这项活动。后来，该活动的反对者将支持者告上公堂，依法制止了万名老人基因的流失。有关专家认为，国外机构打着公益调查的幌子，企图掠取中国高龄老人的“长寿基因”，这些基因一旦流失到国外，我们在未来的

损失可能高达百亿美金。

2000年4月，科技部公布了一起私带人类遗传资源材料闯关被查获的案件。北京某生物技术公司未经批准，私自托人携带有关人体肿瘤组织切片及组织中珍贵的遗传资源材料，企图侥幸闯关运往国外，被北京海关人员查获。（赵彦：《抢滩基因新大陆》）

这些触目惊心的事实提醒人们，一定要珍惜我们的遗传资源。

建立在基因技术上的新产生，对每个国家、每个企业和个人都是一种严峻的考验。同时也提供了一个前所未有的巨大的机会。基因财富既同传统的财富有相同的地方，也有新的特点。相同之处在于它们都需要将技术转化为商品，都有专利权之争，都要占有资源。但它的专利与资源却不是每个人或企业都意识到的。在专利和资源被少数人占有后，很多人可能会一无所有，甘为人宰。这是基因财富的特殊性。但一旦你拥有了专利和独有资源，财富的河水就会将你淹没，这是基因财富的残酷与诱人之处。

面对基因财富，你计划好了吗？

21C

第六章

11

2

3

4

5

6

7

8

问题与终极挑战

人类愈来愈了解生命遗传资讯的本质、功能与其调控方式,并且已如火如荼地介入改造生命的动作。

人类只不过是这个星球上来自共同祖先的几百万种生物之一。每一种生物必然扮演它特定的角色与功能,构成一个复杂多彩,共存共荣且互相竞争的生态体系。

然而人类用以介入改造生命的基因工程技术,正如一把锐利的双刃宝剑,稍有不慎,很容易会伤害到人类自己的尊严,甚或破坏自然界的生态系统。我们每一个人都有权利,也有义务了解“生命复制”的议题,同时提出我们自己的看法……

丧失基因隐私权与基因歧视

人类基因组草图的完成和今后科学家的进一步研究将提供出人体的细节，使我们充分了解和认识自身。在草图中绝大多数基因看起来是标准的复制品——人类中的每一个个体分享着 99.9% 的相同的基因组成，每个个体的惟一性是由剩下的 0.1% 造成的。当科学可以在基因上揭示人与人的不同，人类的隐私就到了基因层面，这 0.1% 就构成了人类的基因隐私。

要获得一个人的全套基因组，事实上非常容易，只要一滴甚或更少的血液，甚至一根毛发都可以派上用场。《侏罗纪公园》从琥珀里的蚊子血复制出恐龙，绝对是有其理论基础的。换句话说，如果一个有心人想要全盘或部分了解你个人版权的基因组内容时，简直易如反掌。如果不去讨论如何管制的话，我们都将生活在一个毫无隐私权保障的社会。我们会因为基因资料内容的曝光，变成一个透明人。

基因研究的长期目标就是给每个人创造一个基因身份证，人们可以通过基因肖像明白自己的健康面临什么危险，什么样的治疗是最有效的。但是，正如基因研究已经展示的，基因可以提供的信息太多了，不仅仅是揭示疾病的产生，也决定着头发的颜色、胖瘦、视觉甚至是某种人格特征。事实上基因研究已经使人类有了这样的自知——“没有哪种习惯是不受基因影响的。”

于是，人们不能不担心，在这个商业化的时代，有一天某个公司就会获得基因信息技术，然后有一天管理人员的挑选标准就变成了由基因特征进行选择，保险公司恐怕有一天要通过基因信息来挑选客户。精明的商人希望基因档案为他们干任何事，这实在令人恐惧。人们需要保护自己，不让别人知道自己的基因隐私。

传统的医疗记录只能透露现有状况，但包含基因信息的医疗记录却可能透露未来的状况。美国马里兰州一个银行家1993年取得其房屋贷款客户的医疗记录，发现有些房贷客户诊断出患有癌症，随即取消给这些人的贷款。若有基因资料，银行可能取消更多人的贷款。

具有讽刺意味的是，基因科学努力学着辨认及治疗若干遗传性疾病，保险公司却利用这些信息为证据，拒绝偿付投保人治病费用。有这样的案例：基因检验出有些儿童所患的病是遗传性的，保险公司便不肯付医疗费，说这是“投保前已存在的情况。”

这样就很自然地产生了由于基因隐私权的丧失带来的新的社会歧视风潮——基因歧视。对于被检测出存在有基因缺陷的人来说，他们有可能受到来自各方面的歧视。如保险公



基因的隐私如何保护?

基因不会造成罪犯，但环境也不会，唯有基因和环境、天性和特质一起作用，才会造成犯罪的后果。

——Dean Hamer
Peter Copeland

司不愿意为他们在医疗、意外伤害、人寿等方面作保，用人单位也不会愿意接收他们，以避免届时可能不得不为治疗其因基因缺陷而引发的疑难病症付出巨大的花费等。有报道说，某些研究机构正着手建立所谓的“智力基因库”，但引起了激烈的争论。

科学家们指出：从基因的角度来说，所有人都不是十全十美的，任何人身上都带着或多或少的某些基因的缺陷，对每个人来说，发病的机率都是一样的。因此，没有正常基因组与异常基因组、“健康基因”与“疾病基因”、好基因与坏基因之分。迄今所知的大部分疾病有关的某个基因存在方式——等位基因，对人类的生存都是有意义的。特别是常染色体隐性的那些疾病的有关基因。因此，遗传患者为人类承担了难以避免的痛苦，他们更应受到尊敬与照顾，他们也可以为人类做出很大的贡献。任何“优生”、“劣生”的观点都是没有科学根据的，更是不符合人性的。

商业利益的争夺

由于看到人类和生物基因遗传信息中蕴涵着巨大的经济价值，而且也是 21 世纪生物技术、制药工业、农业、环保的知识和创新的主要源泉，因此许多大企业纷纷介入基因的研究，一个紧密的铁三角正隐隐浮现——“生物医学研究所”加“生物技术产业”加“新药研发”。未来这个铁三角极有可能成为基因研究的最大赢家。在如此紧密的共生关系中，生物医学研究固然能改变、指引企业的发展方针，反过来，企业为了它自身的利益同样可以影响，甚至主导生物医学的研究方向。原本单纯的研究在金钱的强力攻势下，走上了邪路。失去了自主性的科学研究，不只是成果，连研究本身都将沦为企业财团的牟利工具，后果堪忧。

另外，在商业利益的驱使下，专利权的阴影也挥之不去。美国的 CELERA 公司出于商业目的，力图获得基因组



你的基因到底属于谁的呢?似乎并不是你自己。现在替新发现的人类 DNA 申请专利是件平常的事。但那些提供基因的人并不会获利,只有药厂会获利。

达尔文的物竞天择、适者生存的进化论将不再适用。因为，生物技术使弱者同强者一样生存和繁殖后代，人类进化过程已经完成，起码在西方发达社会是如此。人类的生活方式以及人类改变世界的能力，已经会构成达尔文进化论的三个因素——突变、自然选择和无一定规则的人口变化——不复存在。

生活在城市的结果是基因互相混合和平均化，即使素质优秀的基因，也会因为掉在这个大池塘里混杂之后而消失了。这意味着强者不一定占据优胜地位。

——伦敦大学教授 琼斯

基础数据的专利，或在相当长时间内封锁有关数据，违背了公众的利益。

2000年2月16日，美国主要从事人类基因测序和商业化开发的人类基因组科技股份有限公司 HGS 宣布，它向美国专利和商标局成功申请了一个在 HIV（艾滋病病毒）感染中起关键作用的基因的专利，而在艾滋病研究领域做出了巨大贡献的科学家，却因在专利申请上比 HGS 晚了一步而无法享用基于 CCR5 基因的有关专利。这一事实令科学家们“倒抽了一口凉气”。此外，一些美国专利的保护范围甚广，实际上是允许各家公司垄断性地使用某物种的动物。莱德申领的专利，包含了所有含有癌症诱发基因的动物种系。一些化学和制药公司也获有涵盖主要农作物的专利。前 W·R·Grace 公司的子公司 Agracetus，现在的 Monsanto 公司，就获得了一项“涵盖所有含重组基因结构（即遗传工程）的棉花种籽和植物”的专利。这项专利遭到了其它公司的反对，因为他们担心这项专利会给予一家跨国公司前所未有的对世界主要农作物的控制权。

1994年 W·R·Grace 公司又向欧洲专利局申请并获得了第二个涵盖范围甚广的专利。这项专利是保护它“开发的把基因引入任何大豆品种的技术。”如同上述棉花专利，这项专利也在企业界和科技界引起了一片混乱。国际植物遗传资源研究所所长霍廷（Geoffrey Hawtin）博士，表示了他本人及他的许多同事的愤怒。他警告说：这类专利覆盖了一个物种的所有遗传工程类别，不管是什么基因或如何导入，把支配和控制我们在田园里种植何种作物的权利，完全放在一个发明者的手里。只要大笔一挥，无数农民和科学家的研究，

将可能在一个经济劫持的法律行动中荡然无存。

企业圈占基因库资源并把基因转化为商品的行为，正在遭到南半球人民的反对。世界上许多遗传资源都生长在这些国家，因为它们处在南半球的热带生态系统，它们将西方国家企业的这种行为称为“生物剽窃”或生物殖民主义：这些企业出资的基因勘探者穿越南半球，寻找稀有和不寻常的而且可能有商业价值的基因或遗传性状，这种勘探的回报十分可观，这种情况不仅发生在南半球，在广大的发展中国家都遇到了类似的问题。

遗憾的是，专利法只是酬劳那些在实验室里做出创新的个人。世代以来的集体努力，统统被称为“先有技术”而不予考虑。在第三世界的许多国家看来，生物技术公司是在免费获取几千年的民间经验。公司们蚕食遗传多样性，以获得遗传财富的慷慨赏赐。他们把遗传资源加以轻微的修饰制作，然后用专利形式保护起来，再以高价出售。有史以来，所有这些产品都曾在农民和村庄之间免费共享或自由交换。

生命的唯物化

随着基因组解读工程的不断深化，生命的奥秘不断地向人们展露，随之，人类改造生命的技术也愈来愈精进，当科技进展到完全可以控制及改造生命时，有能力施行的人简直就是创造了创造亚当和夏娃的上帝的化身了。

扮演了上帝之手的大自然本身创造的生命，已经让我们的世界纷扰不休了，如果更多的扮演上帝的角色的力量大打出手的话，我们的世界将变成什么样子呢？

我们曾对生命充满着敬畏之情。

我们曾经毫不怀疑生命的独特性，我们都在命定的身体里活出自己的样子。因为“自然”及“机会”，生命才会如此灿烂，如此多样化。

我们总是期望活得更好，所以有人会去算命、改运、消灾祈福，甚至算好良辰吉日，剖腹让我们的孩子出世等等。

但让我们想像一下，当人类可以控制及改造生命时，这个“生命”代表的是什么意思？它跟我们去订制一个商品又有多大差别呢？

我们可以按自己的心意订制孩子的长相、性别和性格，我们可以修改自己的身体状况，所有人都可以健康而美丽。“生命”物质化到“商品”的层次，当“按神的旨意”出生的“自然人”转变为按“我的旨意”改造出来的“人造人”，我们如何再为“生命”定义？

未来学家奈斯比特在他的新书《高科技高思维》中描绘了这样的一个未来：市面上出现了人工设计的品牌婴儿，可供父母采购；其余的孩子都长一个样子。每代人以基因改造方式决定流行的特征，如身高、脸型、腰与臂的比例等。做父母的可能选定一款俊男美女，如蒙娜丽莎、芭比娃娃等做自己孩子的标准。做女儿的到了十几岁时则可能对父母大表不满，不是因为他们给取的名字不好，而是说他们给选的脸孔不对。做儿子的则抱怨爸妈当初为什么替他买了足球天分，而没有买篮球特长。

读到这里，我们总会有一种“人何以为人”的感慨。中国社会科学院哲学所邱仁宗将这种现象称为“将人客体化”了。他认为：科学技术的发展已使生老病死的人工安排逐渐代替了自然安排，甚至有种倾向：社会问题也靠基因解决，这是非常可怕的。科学如同才华横溢的球员，而伦理学则是场上的裁判，激情四射可能会导致足球场上出现一些过火的举动，这时就需要通过规则来进行规范。而生命伦理的基本原则就是：尊重、不伤害、有利、公正。对于基因治疗，如果是治疗和预防疾病，是可以的。而对于非医学的目的，比

如说改变容貌、高矮、头发的颜色等等，则应另当别论。

但现实并不理会理论家的批评，它寻着自己的逻辑前进，甚至连法律也强化了这一现象。

1971年，在美国工作的印度微生物学家查克拉巴蒂向美国专利局商标局（PTO）申请一种微生物的专利。这种微生物设计用来吞噬泄露到海洋中的石油。PTO拒绝了这项申请，理由是活的生物不可授予专利。但当查克拉巴蒂上诉到法院时，却获得了胜利。

关税与专利上诉法庭的多数法官认为：“实际上微生物……有生命这一事实无法律意义。”

美国PTO再次上诉到美国联邦最高法院。1980年美国最高法院以5:4的微弱多数，宣布查克拉巴蒂胜诉，授予了第一个遗传工程生命的专利。

里夫金在他的《生物技术世纪》一书中对此十分感慨：“从此以后，遗传工程生物就像计算机或者其他机器一样，都被看作是发明。如果查克拉巴蒂的微生物可以获得专利，为什么其他的遗传工程生命形式不能申请专利保护？对我们的子孙后代来讲，这意味着他们将会认为世界上的所有生命都是发明，这将使神圣与世俗的界限，生命内在价值和利用价值的界限统统消失，生命本身被降格为一种客观状态，没有任何可以区别于纯粹的机器的独特或基本品质。”

意义的迷失

当生命成为一种发明、成为一种专利、成为一种人自身能够随意更改其走向，可以将其延长也可以缩短的唯物化了的纯粹客体之后，生命的价值、意义问题就立即凸显出来了。

沈宏非在一篇《越少完美 越多自由》的文章中，明显地流露出人类的这种困惑。他说：凭藉基因技术把人类的寿命延长至 200 岁，500 岁，甚至 1200 岁，无疑揭开了全人类“新生活”的序幕。不过，“新生活”并不等同于幸福生活。首先，所谓幸福都是相对的，相比较而言的。如果人人都活千岁，个体的幸福还是等于零。其次，无需有 1200 岁，就是 200 岁的平均寿命，也势将令人口以几何级数增长。即使 50 年之后，世界各国在人口及老龄化的压力下都开始自觉地推行一胎化政策，依然无助于改变地球上 people moun-

tain people sea (人山人海) 的可怕景观。人满为患啊！人口暴涨带来地球资源的空前紧张，空间的压迫，能源的紧缺，换言之，除了个个长寿之外，人类的生活质量非但未有改善，反而以下行过山车的速度滑落，陷入全面的恶化。

6月24日，也就是六国科学家宣布人类基因组工作草图已绘就的前两天，住在台北市龙江路的104岁人瑞胡秋生，于自宅悬梁自尽。报导说，104岁的胡老太太与儿孙三代同堂，老太太经常独自一人留在家中，平常和儿孙辈少有言语沟通，可能因年纪太大而轻生。

前年开始，自杀成为台湾地区十大死因之一，年龄愈高，自杀死亡率愈高，70岁以上自杀人数增幅逾两成。

不过，科学家会立即予以驳斥：以人类的生物学本能，从来就没有“活腻了”这回事。在“年纪大而产生轻生念头”的背后，是胡老太一大堆的老年性疾病，例如重听及经常性神经痛，是这些疾病造成了她行动和沟通的障碍。如果胡老太晚生二三十年，基因技术一定会对这些疾病作出预测并且将其提前消灭。届时，这样的悲剧不但完全可以避免，胡老太还将过上四世同堂甚至八世、十世同堂的幸福生活。再说，火星上可能有水；再说，就算人类向外太空拓殖的努力全部泡汤，那么，因地制宜，利用基因技术把人的正常体积预设为缩小到1/10，地球上的“实用面积”不就扩大了10倍以上吗？

我发现，无论我怎样千方百计地进行自我安慰，科学总能无情地立刻就提供出一个近乎完美的解决方案，因此我的焦虑无法排遣，我只能衷心地希望，纪念人类破译基因图谱100年的那一天，在同一家医院里，申请注射“生命延长

剂”的人龙会比申请安乐死的行列略长一些。

“一个离不开的天堂就是地狱”——100年后，仍然信奉“好死不如赖活着”的人群除外，如果这种信条也是一种基因的话。

根据基因图谱，人类可以自行设计自己和自己的下一代，个性、智力甚至信仰等人类的各种品质，全部都可以归结于基因并且进行预设。即使法律禁止这样做，人类依然有权预知个人由基因图谱所决定的先天性病灶，防患于未然，并且藉此延长自己的寿命。

有幸的是，疾病得以提前防治，不必要的痛苦从此可以解除；不幸的是，强大的基因技术可以预知的事物，并不仅仅是疾病。

“乐趣”以及“找乐”，即使是这样可怜的精神活动，也是人类赖以生存并且获得“生趣”的必需。大部分的“生趣”皆建筑在对未知事物的猜测之上，建筑在事物的不稳定、差异、偶然性以及或然率之上。因此，首先完蛋的是我之大乐——足球，基因技术若有幸未被某些公司和个人所垄断而成为全人类的公共资源，那么每一个国家，每一个球会都可以利用基因技术创造出速度、体能、技术以及身材容貌上堪称色艺俱佳的超级球星，每一支球队都能排出守门员在内的阵容，球场上则坐满了比查尔斯王子还要绅士的超级基因球迷，文化、风格和个体的差异被彻底消灭，大家都处在同等水平，足球也不再是“圆”的。当然，除了终于能看到中国国家队跟意大利国家队互射十二码往还100多回合未分胜负、最后要抽签决定生死这一幕还算值得之外，这样的世界杯盛事，在我长达500岁的幸福球迷生涯中，别说能躬逢

100回，未过半场我已高呼退票。

我怀疑，一切的比赛游戏以及大部分具有此种性质的活动，都将不复存在。在大部分空闲时间里，我们只会不时地透过互联网检索一番基因图谱，一脸的麻木不仁。

卡尔维诺笔下的梅达多子爵在战场上有一种嗜好：“在敌人来袭之前想象，并在敌人现身之后验证他们是否合乎自己的想象，是极大的乐趣。”其实，这种乐趣并不止于对敌人的想象，还包括对自己，包括被他人想象。既然我们聪明到可以预知自己，那么还有什么是不可预知的呢？无知者无畏，不幸我们将不再无知，我们无所不知，无畏到近乎无赖，无赖到足以将生命中的所有不可预测性扼杀在萌芽状态。

基因科技对于人类的另一大贡献是“完美”。这又危及到我之另一大乐，饮食。已经有越来越多的人嫌吃饭浪费时间，并且为如何挑选合适而有益健康的食物而烦恼不堪。用不了60年，基因技术就能创造出“完美”的食品，这种“食品”、姑且称之为“基因大补丸”，只要吃上一颗，不但足以果腹，还可以延续生命。

拜拜了，厨房！永别了，饭店！再也不用为饮食而烦恼了！欢呼声中，只有我在绝望地哭泣。是烹饪使我们成为人类，有了文明，当然它不完美，它带来快乐和安慰，也制造了数不清的麻烦。无论如何，纯粹为生存为健康的饮食，将使人类倒退至蛮荒状态。在我这样一个以“百年制”为世界观的饕餮者看来，人世上没有十全十美的事物，最起码，不应该有十全十美的食物。鲥鱼多刺，海棠无香，这难道可以成为我们不再喜爱它们的理由吗？

“越少完美，就越多自由。”这是英国作家阿多斯·赫胥黎揭示的一个真理。

1932年，赫胥黎在小说《美丽新世界》（Brave new world）中为我们展现了公元2532年的人类生活情境。这个年份，大约正是基因技术的黄金时代，因此，我们可以想象，未来的世界，既不是“黑客帝国”，也不是茫茫一片的“水世界”，而正是由基因统治的“美丽新世界。”

在这个“新世界”里，人类一概经由基因控制孵化，又被分为劳心、劳力、创造、统治等四大种类，称为 α 、 β 、 γ 和 δ 四种。赫胥黎不仅天才地预测到“基因乌托邦”社会的诞生，而且还替人满为患的世界提供了一个不无“环保”的管治方案，即：人类终于为垄断基因工程技术的商业公司和政治人物所统治，每一个人从胚胎起就被养育在瓶子里，并且终生受到“制约”的管治。“制约”是基于基因技术的一种机制，可以满足所有的欲望，将“基因乌托邦”里的每个人都维持在“快乐”的常态。

在人类与生命的关系史上，从麻醉药、发现血液循环系统，到显微镜、预防疫苗、X光、遗传学以及器官移植，科技的每一次进步都极大地改善了人类的生存状况。可是，这些进步始终与生命的本质没有直接关联。这一次可好了，终于弄到人类自己的头上来了，这一次——套用王菲的歌词：“这一次是自己而不是谁。”每一个人都要面对或回答这样一个问题：“人类自身将会变成怎样？”

没有现成的答案，答案只存在于过去。赫胥黎的答案是：“我们之属于自己的程度，不超过我们的所有物之于自己。”中国的古代智慧是：“生年不满百，常怀千岁忧。”翻

译成现在的话语，就是“活在当下”。列侬把它唱了出来：
Imagine all the people Living for today.

“当下”诚可贵，永远（或曰更多的“当下”）价更高。我依然无法说服自己，我能够想到的最“当下”的办法，就是假定基因技术能早日普及，而且普及到像我小时候排队种牛痘那样，医生追逐着我们非一人一针不可的话，我还是愿意活下去，并且愿意活到 1000 岁的。

不过，1000 岁高龄、满脸睿智的我，仍然没有完成这样的一道老习题：活下去，并且健康，但这是为了什么？恐怕再也不会有答案了。因为这一次的问题并不在于“上帝死了”，而在于不仅“上帝死了”，就连尼采也“死”了，解读生命意义的工作，从此将由哲人转到基因科学家手中。科学本身并不可怕，但是，只要那掌握科学的人像我们一样无法回答“我是谁，从哪里来，到哪里去”，那么，基因技术非但无助于意义和答案的寻求，反过来却把 100 年的孤独延长到 1000 年。而为了不断满足人类不断增长的需求，我们将在无休止的异化劳动之中越陷越深，越陷越久。

在这样一个伤感的“当下”，让自己快乐起来的方法，就是放下千岁之忧，想一想赫胥黎提出的另一个假说：“乌托邦似乎比我们过去所想象的更容易到达了，而实际上，我们发现自己正面临着另一个痛苦的问题：如何去避免它的最终实现？”

当然，意义的暂时迷失，不等于意义的永久迷失。人类对自身意义的探求是无止境的。特别是当新的事物突然闯入我们的生活，而且这种事物改变了几千年来人类对生命的认识时，暂时的迷失是正常的。人类有能力有信心重新建立新

的意义观、价值观，在不断的新的发现与探索中，百折不挠，永远前进，实现人类整体的强大与个体的幸福的价值确认。

环境与遗传污染

20 世纪 80 年代末,美国国立变态反应与传染病研究所的研究人员,为了找到一种适合艾滋病研究的动物模型,通过微注射技术将人类艾滋病病毒基因转入小鼠胚胎。小鼠出生后,体内所有细胞都表达了人类艾滋病病毒。科学家第一次成功地将侵袭人类的病毒遗传指令转移进另一动物的遗传密码中。同样重要的是,许多此种小鼠的后代携带艾滋病病毒。

批评家警告人们可能出现的这样一种可能性,一些小鼠因不知何种原因从实验室跑到开放的环境中,与正常老鼠交配,会在动物界产生一个新的可怕的艾滋病滋生地。

一位科学家通过研究指出,由小鼠携带的艾滋病病毒可能会与其他鼠病毒结合,结果造成一种新的更具致病性的艾滋病病毒——一种“超级”艾滋病病毒。新的超级艾滋病病毒株具有新的生物学特性,“包括比正常病毒扩增得更迅速,

并侵袭新的细胞类型”。更可怕的是，这一新病毒或许通过“新的途径”来传播，包括通过空气传播。

事实上，值得引起人们高度重视的是，释放到环境中的每一种遗传工程生物都对生态系统构成潜在的威胁，而且，遗传污染已然出现，并很可能在这个行将到来的生物技术世纪蔓延，破坏环境，使生态系统失稳，减少地球上生物多样性的剩余储备。这种最新形式的污染还可能给许多地球动物物种和人带来严重的、潜在灾难性的健康风险。

最先被基因改造的植物，是抗杀草剂的小麦及一些粮食作物，它们可以在喷灌杀草剂的土壤中免于跟杂草竞争肥力，农夫也可以省下除草的辛劳与耗费。但杀草剂毕竟是化学药剂，它会残留在作物内、土壤内，甚至进到水源，引起天择演化等负面的效果。这和滥用抗生素引起抗药性的道理是一样的。

英国的权威科学杂志《自然》今年5月刊登了美国康奈尔大学副教授约翰·罗西的一篇论文，引起世界关注。论文说，抗虫害转基因玉米“BT玉米”的花粉含有毒素，蝴蝶幼虫啃食撒有这种花粉的菜叶后会发育不良，死亡率特别高。有消息说，在美国艾奥瓦州进行的野外试验也获得了同样的结果。科学家认为，植入BT基因使玉米能够产生杀伤害虫的物质，从而具有抗虫害能力，但也因此而具有了毒性，可能对生态环境造成不利影响。

可以使人类对生物生命进行“任意修改”的转基因技术引起了人们的广泛注意和争论。

转基因植物是把来源于任何生物甚至人工合成的基因转入植物。这可能是自然界无法发生的，人们也无法预测基因

进入一个新的遗传背景中会产生什么样的作用。转基因动物，一是将正常人的基因片断导入动物体内，让这种基因的哺乳动物体内表达，并通过该动物分泌的奶或其他组织，提取获得具有活性的分泌物质，获得大最廉价的珍稀药物；另一方向是利用转基因动物培养人体器官，解决人体器官移植供体短缺问题。

利用转基因技术人为地打破自然界世代沿袭的性状平衡，究竟会带来什么样的后果？是改造自然还是破坏自然？是造福人类还是给人类带来灾难性的毁灭？

从本世纪 80 年代世界上第一例转基因植物的诞生，到目前全世界大约 2780 万公顷的转基因作物，到利用转基因动物生物反应器大量生产医用蛋白，人类将最新的生物技术应用于医药、食品、农业领域以摆脱自然对传统作业的限制。1998 年 8 月，英国阿伯丁的罗威特研究所教授普兹泰发现老鼠食用转基因土豆之后免疫系统受到破坏，普兹泰进一步推论，很多消费者也象被用于试验的老鼠一样食用没有经过严格鉴定的转基因食品。该消息的发布，使世界各国如日中天的转基因热潮蒙上了一层阴影。

科学家们开始担心，由转基因技术创造出来的新型遗传基因和生物可能会有害于人类。它们可能对生态环境造成新的污染，即所谓的遗传基因污染，而这种新的污染源很难消除。转基因农作物和以此为原料制造的转基因食品对人体的影响也尚未定论。

目前，转基因农作物的安全性问题在日、美、欧等地已经成了一个社会问题，消费者团体掀起了相当规模的反对转基因农作物和食品的运动。

优生学与种族歧视

人类基因研究的最大野心，在于探索人体基因的“所有奥秘”。然而，在这么做的同时，研究成果是否会成为主张优生学人士用以排除异类的藉口？例如擅自以控制智力或某些行为的基因，来区分人为的优劣等级。更极端的，甚至可能引发新的种族、性别歧视。

目前，科学家对于和疾病无关的人类基因，了解仍十分片面、贫乏，因此这类问题尚不足虑；但是，随着人类DNA秘密逐步显露，产生这项争议的可能性将愈来愈大——这绝非天方夜谭。

1930年代希特勒掌权时的德国，大肆屠杀犹太人，我们都知道那是一个惨绝人寰、泯灭人性的人类历史的悲剧，而且恐怕也是执行的最彻底的优生政策。

希特勒及其幕僚团队，承袭一些优生学家“除杂草，播

良种”的优生运动，恶质政治与科学结合，进行极其残暴而且天真的“国家及种族净化”政策。首波被锁定除去对象是犹太人。原因是他们讨厌犹太人，怕犹太人比他们聪明。

于是，超过百万以上的犹太人被处以枪杀、毒氯、火焚、施打毒液等酷刑而命丧黄泉。在这场以“种族净化”为名的血腥屠杀中，连德国人本身也不能幸免。凡是生理或心理上有缺陷的德国人，起先是被迫绝育，继之赐予“安乐死”。他们把理想的“伟大人种”定义为“高个子，金发碧眼”的特征，所有不符合这类标准的人都不配住在德国，甚至“不值得活下去”。而最可笑的是，他们仅仅根据“鼻子的形状”及“讲话的腔调”作为判断是否为德国裔的特征。

类似三〇年代那种泯灭人性的偏激优生政策，我们当然不希望再度发生，但人种之间的相互歧视，至今还存在着。美国虽然宣称是民族的大熔炉，但即使从林肯解放黑奴以来，种族问题仍是美国最敏感而头痛的问题。前几年的辛普森杀妻案，就因为牵涉到种族问题而变得异常受人瞩目，判决结果甚至可能引起暴动。

区分特定“种族”“宗族”“家族”基因特性的技术，以目前的科技已不算是太困难的事。但难保这个世界上某个国家，某个政策、某个族群或组织，再度掀起狂妄的优生政策，尤其是当生命被“唯物化”以后，电影上虚构的有关于人类灭绝的故事，走下银幕，变为现实，不是不可能的。对此我们必须警惕。

人类的种族安全 面临潜在危险

这个世界之所以会如此复杂多彩，就是因为“异质性”。由于每个生命，每个物种的独特性，才显示它的多样化与可爱。有人相貌丑，才有所谓的漂亮与帅气；有人弱智，才显得有人聪敏；有人羸弱，才能衬托出强壮；有人高傲，才有谦虚和蔼的可贵等等。倘若因为生命可以复制，或基因改造的成功，造成大多数同质性高的群体，美貌和聪敏将不再有独特的价值。

更重要的是，目前现存的所有物种之所以能活存下来，主要是由于“基因的多元性”。“环境”是影响生物发展极为关键的重要条件，而基因相同最可怕的地方就是，当环境突然改变或发生无可抵御的流行疾病时，同质性基因立刻变成物种灭绝的主因。恐龙的灭种就是最好的证明，同质性过高绝非生物之福。

结尾：人类的智慧、勇气和力量

旧的问题解决了，新的问题随之出现，人类就是在这样不断解决旧问题迎接新问题的挑战中不断前进的。

但历史的经验也在不断地提醒我们，面对科学技术的每一次重大进步，切不可盲目乐观。恩格斯给予人类的告诫是人们常听常新的：“我们不要过分陶醉于我们对自然界的胜利。对于每一次这样的胜利，自然界都报复了我们。每一次胜利，在第一步都确实取得了我们预期的结果，但是在第二步和第三步却有了完全不同的、出乎预料的影响，常常把第一个结果又取消了。”“因此我们必须时时记住：我们统治自然界，决不像征服者统治异民族一样，决不像站在自然界以外的人一样，——相反地，我们连同我们的肉、血和头脑都是属于自然界，存在于自然界的，我们对自然界的整个统治，是在于我们比其它一切动物强，能够认识和正确运用自

然规律”。

生物技术所涉及到的的是大自然的核心——生命。因此，对于这样一种涉及到人类自身生存与毁灭的问题，我们绝不可掉以轻心，不经意中，把潘多拉的盒子打开。

当然，正如前面我们讲的，我们人类总是在不断地解决一个又一个的问题中前进的。问题总是不断产生的，机遇也就不断出现。挑战随时都有，但人类以他的智慧、勇气和力量一定能战胜挑战，向着新的世纪大步前进。

参考书目

《生物技术世纪》，杰里米·里夫金著，上海科技教育出版社 2000 年 5 月版。

《创造生命的生物工程》，赵学湫编著，地震出版社 1999 年 1 月版。

《生命大解密》，杨焕明等著，中国青年出版社 2000 年 4 月版。

《伟大的创举、精细的操作——基因工程》，盛祖嘉编著，湖南教育出版社 1999 年 10 月版。

《图解当代科技》，高潮、甘华鸣主编，红旗出版社 1999 年版。

《牛顿现代科技大百科》（生物技术），牛顿出版公司出版。

《DNA 的语言：给下一轮太平盛世的基因备忘录》，波

拉克著，杨玉玲译，天下文化出版公司 1997 年版。

《第二命运：基因、天性与命运的关系》，狄恩·哈默、彼得·柯普蓝著，庄安琪译，大块文化出版公司 1998 年版。

《命运之舞》，steve Jones 著，刘泗翰译，先觉出版公司 1999 年版。

《你能懂——生命复制》，吴宗正、何文荣著，大块文化出版公司 1998 年版。

《遗传学》，Steve Jones 著，Borin Van Loon 画，广州出版社 1998 年 6 月版。

《基因发现的逻辑》，张乃烈著，社会科学文献出版社 1993 年版。

《2000 生物技术中国论文集》，中国经济出版社 2000 年 5 月版。

《人类基因组计划的现状及发展》，陈竺，“2000 生物技术中国”论坛会议论文。

后 记

基因的革命是一场改变人类命运的革命，生物世纪的来临也是不以人们意志为转移的历史必然。面对这一对中国人来讲似乎有些陌生的突然变化，“了解”似乎应该是第一位的事情。我们应该从什么是基因开始，了解人类基因组计划；了解这一成就将会带给我们的各种影响；了解生物技术时代带给我们的各种机遇和问题，理性地加以把握和应对，这是每一个即将进入新世纪的人所应做的，也是我们编写此书的目的所在。

需要说明的是，我们在编写本书过程中参阅了海内外出版物中大量的相关的材料和图片，包括互联网上的材料，大部分都已署名，有些恕未能一一注明，已列参阅书目附后。在此我们向作者、翻译者和出版者表示感谢。也希望有关作者见书后同出版社联系。

编者