

专论与综述

基 因 工 程

中国科学院上海生物化学研究所遗传工程组

基因工程,是分子生物学领域中一门新兴的分支。它的中心是研究分子水平基因人工重组的技术。它与生物化学、遗传学等学科,与工业、农业、医学和国防都有密切关系。因为它是一种崭新的物生造改的手段,所以近数年来,这方面的研究进展迅速,在国际上受到特别注意,投入基因工程研究领域的队伍也日益庞大。

多年来,人们在阶级斗争、生产斗争和科学实验的实践中,不断积累经验,对改造生物有了一定的认识,掌握了一些规律。人们已经用物理、化学或生物学的方法改变了一些遗传性质,并取得了一定的实用效果。但是,其结果往往是不能控制的,而且需要经过繁多的筛选手续。是否可以更有目的地控制这种改变,更简捷地取得预期的效果呢?例如,使基因缺陷病得到校正,使粮食作物自行固氮,使微生物能够产生更多的珍贵药物……等等。分子生物学的迅猛发展为实现此种设想提供了可能性——即从直接干预遗传的基本物质入手,掌握其结构、功能的内在规律,从而准确控制其性质成为可能,这就是基因工程。基因工程可以使人类在变革生物特性的实践中,打破局限性,增加主动性,减少盲目性,提高定向性。它不仅可以在接近种属间转移遗传物质,而且还开辟了一个远缘杂交的新天地。因此,萌芽初放的基因工程,必能不断地取得突破,成为自然科学技术中具有极为重要意义的新领域。

从遗传性谈起

一粒种子,在一定条件下,可以发育成长为一棵植株。它的品种、性状和母株相同。这就是遗传性。在这小小的种子里,是什么东西起

着这么重要的决定性作用呢?而且这种东西不仅能携带生物体基本性状的全部信息,并能代代相传下去,这信息本身又必然是以非常精炼的方式储藏在种子内,且具有相当的稳定性,不轻易因外界环境的影响而变化。这样,遗传物质基础的奥秘在自然科学中就成为重要的课题之一。

大约 50 年前,有一个意想不到的实验结果颇引人深思,一种有毒的肺炎双球菌,经过高温处理,就失去致病能力,如果将它和另一种无毒的肺炎双球菌混合后,再注入老鼠体内时,老鼠却生病而死亡。从致病鼠体内还分离出来活的有毒的肺炎双球菌。这个恢复了的致病能力是怎样产生的?又是由什么物质引起的呢?当时不了解。又过了十多年,有人发现,自上述有毒的肺炎双球菌里抽提出来的一种物质同样可以使无毒类型菌转化成为有毒菌。这种物质即是 DNA。这样就从实验上,第一次直接证明了遗传的物质基础是 DNA。

现在人们已很清楚,生物的遗传特性决定于染色体 DNA 链上的核苷酸的排列顺序。由于所负载的信息量很大,染色体 DNA 的链是很长的。例如,大肠杆菌的染色体 DNA 就有四百万个碱基对(4,000Kb, Kb=千碱基对),人的则长达二十九亿个碱基对(2,900,000Kb)。可以想象,要研究这样一种大分子是非常困难的。不过,近年来已有大量实验证明,在这种特别长的分子上存在着一段段的功能单位,它们分别表达某一种或某一组特性,称之为基因或基因组(也叫操纵子)。例如,大肠杆菌的乳糖操纵子就是一个基因组,它包括三种酶蛋白的结构基因和起调节控制作用的操纵基因与调节基

因。

70年代以后,陆续发现了一些“限制性内切酶”。现已证明,它们是对付 DNA 大分子的极为有用的工具酶。这种酶只在一定的核苷酸排列顺序之间起作用,因此可以简便地得到仅包含某些基因或基因组的 DNA 片段,进行观察研究。限制性内切酶的另一个重要特点是多数可以产生“粘性末端”。即是,在酶解时,DNA 二条链不是在同-一个地方断开,因而所产生的 DNA 片段两端都带有数个碱基长的单链尾巴。二条对应的单链末端具有氢键配对的顺序。在适当的条件下,它们可以通过氢键配对再聚拢,故称之为“粘性末端”。各种限制性内切酶所要求的特异核苷酸顺序不同,长短也不同。因此在 DNA 链上切开的位点就各不相同。这就决定了酶的专一性。专一性不同的酶作用于同一染色体 DNA 时,所产生的 DNA 片段不论在区段的多少和大小或单链末端的顺序和长短都是各具特色的。而同一种限制性内切酶对不同来源的 DNA 作用后,所产生的 DNA 片段在区段和大小方面虽不相同,其单链末端的顺序和长短却都是一样的。因此有条件可以将不同来源的 DNA 片段通过其对应碱基之间的氢键集合到一起。再经过 DNA 连接酶的作用,将切口接合起来而成为一个完整的段。这是使基因工程具有现实性的基础条件之一。通过这种体外剪接的人工操作步骤,才可以将具有一定遗传特性的 DNA 片段转移给另一个生物体。

为了达到遗传特性转移的目的,往往先将某一特异的基因片段在体外先安装到一种特定的载体 DNA 上。在后者的保护作用下,此片段可以高效率地进入受体细胞,并在其中经过复制、转录和翻译,而表达出此特异基因片段所具有的功能。整个过程可以简单图解表示(图1)。

初步成果

目前,在利用分子基因工程的手段来改造遗传特性的工作已取得了一些初步成果。工作做得最多,结果最明确的是细菌之间的基因转

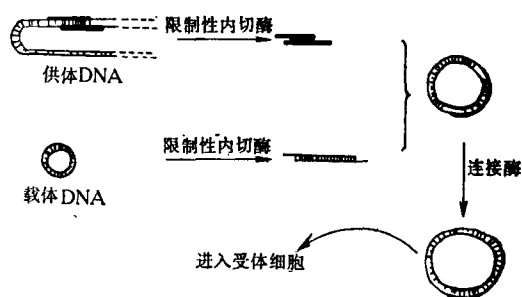


图1 基因重组示意图

移。因为细菌有繁殖快、类型多、代谢背景较清楚等有利条件。此外,不少细菌的细胞质中还含有质粒。质粒是一种染色体以外的 DNA 成分,包括性因子(F-因子),抗药性因子(R-因子)和大肠杆菌素源因子(Col-因子)等。它们的分子量较小,为环状,可以较自由地出入细菌细胞,还具有独立复制的能力。所以细菌是良好的基因工程实验材料。本身可作供体或受体,质粒则可做载体。作载体用的材料还有简单噬菌体(如 λ),也具有容易进入细胞、容易在细胞内繁殖等优点。有关真核细胞的基因工程的研究虽进行得不多,但也有所突破。现在根据原核和真核细胞之间各种不同的转移方式(见表1)分别讨论如下。

1. 原核细胞之间的基因转移

即从细菌到细菌的基因转移。在这类实验里,供体是细菌,提供带有特殊遗传性的 DNA 片段包括:细菌抗药性质粒,细菌基因的和噬菌体基因的片段等。载体常用的有抗四环素质粒pSC101,大肠杆菌素源因子 ColE1 和噬菌体 λ 的某些变种。它们的分子量较小,经限制性内切酶作用后只形成一个或几个切口,减少了实验的复杂性。受体则用的几乎都是大肠杆菌C。因为大肠杆菌C有个特点,即这种菌株里没有足以降解或修饰外来 DNA 的酶。而一般菌株因含有这种防御性的酶就会使转移失败。转移的结果可以根据不同对象所具有的特性加以鉴定。如抗药性可用含该药物的培养基来检查,噬菌体可用噬斑形成来检查,营养缺陷性也可作为检查指标。在这些认识的基础上进行了一系列实验。例如,有人将来自大肠杆菌的抗四

表 1 原核细胞之间的基因转移

供体供给的片段	载 体	受 体
大肠杆菌 R6-5 片段	pSC101	大肠杆菌 C
大肠杆菌 RSF1010	pSC101	大肠杆菌 C
金色葡萄球菌 p1258 片段	pSC101	大肠杆菌 C
大肠杆菌 pSC50	pSC101	大肠杆菌 C
大肠杆菌 ColE1	pSC101	大肠杆菌 C
ϕ 80pt190(trp ⁺)	ColE1	大肠杆菌 (trp ⁻)
大肠杆菌 ara, leu 基因片段	ColE1	大肠杆菌 C
pSC105	ColE1	大肠杆菌 C
araC 蛋白基因片段	ColE1	大肠杆菌 C
λ gua ⁺ , bio ⁺ , thy ⁺	ColE1	大肠杆菌 C
RSF1010	ColE1	大肠杆菌 C
大肠杆菌 F'lac 片段	金葡质粒片段	大肠杆菌 C
大肠杆菌 R6-5 片段	金葡质粒片段	大肠杆菌 C
TnA	RSF1010	大肠杆菌 C
pVH103 (ColE1- λ trp)	RK2	大肠杆菌 W3110 Δ trpE5
大肠杆菌染色体片段	λ gt- λ c	大肠杆菌 C
大肠杆菌连接酶基因片段	λ gt- λ c	大肠杆菌 C
P ₄ DNA 片段	λ gt- λ c	大肠杆菌 C
λ trp ⁺ E 基因 ⁺	λ DNA 片段, E 基因 ⁻	大肠杆菌 trp ⁻
λ gua ⁺ , bio ⁺	λ dv1	大肠杆菌
lac ⁺	λ dv1	大肠杆菌
大肠杆菌 r-蛋白基因片段	λ dspc	大肠杆菌 (紫外照射)
肺炎克氏杆菌固氮基因片段	PI	大肠杆菌
大肠杆菌抗氯霉素基因片段	PICM	黄色球粘细菌

环素质粒 pSC101 和抗新霉素及磺胺的质粒 (R6-5 片段) 在体外经过限制性内切酶 EcoRI 各自切断后, 再彼此连接在一起, 成为一个新的环形质粒。当将它转入大肠杆菌 C 内, 并在含四环素和新霉素的培养基中培养后, 可以看到既抗四环素, 又抗新霉素的菌株生长。用抗四环素质粒 pSC101 和抗链、氯霉素的质粒 pSC50 做类似实验, 也得到相同结果。结果表明, 遗传特性的转移是成功的, 生物的特性是可以按照人们的要求而加以改造的。甚至依照生物自然进化规律至今还没有过的生物品种, 也有可能通过这种手段创造出来。

用大肠杆菌素源因子做实验材料时, 可以利用它在复制时需要 DNA 聚合酶 I 的性质来检查。例如有人将大肠杆菌素源和抗四环素质粒 (受氯霉素抑制) 连接在一起, 转入缺少 DNA 聚合酶 I 的变种大肠杆菌中, 然后在加有氯霉

素的培养基中培养, 观察到有复制表现。这说明在所形成的新质粒中, 两种来源的质粒, 经过转移后, 相互补足了原来各自的不足, 而且新质粒可以利用二个亲本复制子的不同复制机制。

有趣的是, 在用大肠杆菌素源因子作载体的情况下, 因为这种质粒不受染色体的严格控制, 当加入氯霉素使染色体合成蛋白质的作用停止时, 这种质粒还能继续复制。而且每个菌体中 ColE1 质粒的复本数目, 可增加十倍乃至百倍。这种放大作用已被利用于色氨酸合成酶基因和 araC 蛋白 (阿拉伯糖代谢的调节基因所生成的调节蛋白) 的增殖放大。

另有一些实验则是以噬菌体作为载体, 将包括某基因的 DNA 片段转移给受体菌。这种转移方式原是自然界存在的一种过程, 叫做转导。利用这种过程, 可以有目标地转移某种特性。已经诱变分离得到一些噬菌体的变种, 如噬菌体 λ gt- λ C, 若将其 DNA 链中的 λ C 段去掉, 长度减小, 即不再能使大肠杆菌产生噬斑。假若代替 λ C 接入一段外源 DNA 片段, 补足了所需长度, 再去感染大肠杆菌时, 又能形成噬斑。已有人利用这种噬菌体将大肠杆菌的染色体片段转移至另一大肠杆菌, 观察到有噬斑生成。不久前, 还有人将带有大肠杆菌核糖体蛋白质基因的噬菌体 λ dspc 分出, 使其感染受紫外线照射过, 已失去合成蛋白质能力的菌体, 观察到有 48 种核糖体蛋白质的合成。这些结果都明确表明, 实现了基因转移。

利用噬菌体 P1 转移固氮基因的例子, 在第三节中再谈。

2. 真核细胞到原核细胞的基因转移

能否将真核细胞的遗传物质跨种属界限转移给原核细胞呢? 这在经典的杂交育种中是不可想象的, 而分子基因工程的进展已将变为现实。这条通路的开创可以为工业发酵生产生物制剂的设想开辟一片美好的前景。有些由生物体提取的药物, 受原料、设备和制备手续的限制, 不能大量供应。如果能将产生这种药物的有关基因转入细菌体内, 并使之表达, 则可进行发酵生产, 既提高了供应量, 又降低了成本, 可以充分

表 2 真核细胞到原核细胞的基因转移

供体供给的片段	载 体	受 体
牛痘 DNA		大肠杆菌原生质体
SV40 DNA		大肠杆菌无细胞体系
多瘤病毒 DNA		感受态枯草杆菌
牛痘亚病毒实体		枯草杆菌
爪蟾 18S, 28S, rDNA	pSC101	大肠杆菌
果蝇 DNA 片段	λ gt- λ c	大肠杆菌
果蝇 DNA 片段	pSC101	大肠杆菌
果蝇 DNA 片段	ColE1-RsF1010	大肠杆菌
果蝇 DNA 片段	ColE1	大肠杆菌
果蝇 18S 及 28S rDNA	ColE1	大肠杆菌
鼠线粒体 DNA	pSC101	大肠杆菌
海胆组蛋白基因片段	pSC101	大肠杆菌
酵母醇解酶基因片段	λ gt	
兔珠蛋白 β 链基因片段	pCRI	大肠杆菌
兔珠蛋白 mRNA	微-ColE1	大肠杆菌
HeLa 细胞, BSC 细胞 LA9 细胞的线粒体 DNA	质 粒	
升血压肽结构基因	质 粒	

满足人民保健的需要。

有些人认为病毒基因和宿主真核细胞有些接近, 将这类工作也列入真核到原核的基因转移。如将牛痘和 SV40 的 DNA 转入大肠杆菌, 和将多瘤病毒和牛痘亚病毒实体转入枯草杆菌的工作, 结果都观察到病毒外壳蛋白质或病毒颗粒的合成。在这些工作中, 所用的供体是动物病毒, 其 DNA 易于提纯, 而且基因比较简单。但还不是真正的真核基因, 而且转移手段也是一般的转化。

在分子水平上得到的一些成果, 都是鼓舞人的。如 1974 年有人将爪蟾基因中相于 18S 和 28S 核糖体核糖核酸的 DNA 片段, 通过限制性内切酶剪切的手段, 和 pSC101 质粒连接起来, 再转化到大肠杆菌中去。结果这个包括真核和原核 DNA 片段的重组 DNA 竟能够在原核细胞中稳定地复制。同年, 有人利用 λ 的短缺变种 λ gt- λ c 将果蝇的 DNA 片段引入大肠杆菌, 可以见到噬斑形成。所应用的果蝇 DNA 片段有千种之多。现已由其中分离到 18S 和 28S rDNA 的片段。不久前有人利用限制性内切酶 EcoRI 成功地把老鼠线粒体 DNA 和 pSC101 质粒连接在一起, 引入大肠杆菌, 由电镜观察(异源杂

交双链法)和重经二种限制性内切酶 EcoRI 和 Hind III 作用后的琼脂糖凝胶电泳分析, 证明有杂交体存在, 此杂交体能够复制, 转录, 并进行一些意义尚不清楚的简单肽链翻译。最近, 还有人用兔的珠蛋白 mRNA 合成双链 DNA 后, 再与质粒 pCRI 接在一起, 或将兔的珠蛋白 mRNA 插入质粒微-ColE1, 二者经转入大肠杆菌后都可以增殖。以上几个生动的实例, 都证明来自真核的遗传物质可以进入原核, 并且表现一定程度的活性。这说明真核和原核之间的远缘杂交并不是绝对不可能的, 种属界限可以用人工的方法打破。

3. 原核细胞到真核细胞的基因转移

从原核到真核转移的例子不多(表3)。所作

表 3 原核细胞到真核细胞的基因转移

供体供给的片段	载 体	受 体
f α DNA		烟叶
T ₃ DNA		酵母线粒体无细胞体系
T ₃ DNA		大麦细胞原生质体
大肠杆菌、枯草杆菌、根癌病 土壤杆菌等 DNA 片段		拟南芥(硫胺素缺陷型)
α -D-半乳糖-1-磷酸-尿苷 酸转移酶基因	λ	半乳糖血症患者的成纤维 细胞
半乳糖操纵子基因	λ	番茄愈创组织的单倍体 细胞
乳糖操纵子基因	ϕ 80	番茄愈创组织的单倍体 细胞
乳糖操纵子基因	λ plac5	桐叶槭细胞
β -半乳糖苷酶基因	λ plac	人皮肤成纤维细胞
半乳糖操纵子基因	λ dv	SV40

的工作基本上是利用噬菌体的转导作用, 将菌体的某些基因转给真核细胞。如 1971 年曾有人作过这样的实验: 有一个患半乳糖血症的病人, 由于缺乏半乳糖代谢所需的一个酶—— α -D-半乳糖-1-磷酸-尿苷酸转移酶(可使半乳糖-1-磷酸转变成尿苷酸-2-磷酸-半乳糖), 血液中有半乳糖堆集。取此病人的成纤维细胞作组织培养, 向其中加入带有此酶基因的大肠杆菌噬菌体 λ , 可以见到成纤维细胞中有此酶合成。而当以缺少此酶基因的大肠杆菌噬菌体 λ 感染此种细胞时, 却检查不出此酶合成。1974 年对另外几株此种细胞作同样试验, 酶活力有所恢复的占 68%, 最高的酶活力恢复达正常细

胞的35%。1973年有人用番茄愈创组织的单倍体细胞作组织培养，当以乳糖或半乳糖作为培养基的碳源时，细胞即枯死。但若先用带有乳糖基因的 $\phi 80\text{plac}^+$ 或带有半乳糖基因的 λpgal^+ 处理后，即能够在以乳糖或半乳糖为碳源的培养基中存活和生长。这表示噬菌体起了媒介载体的作用，将外来的，具有新特性的遗传物质传给了番茄细胞，改变了番茄细胞的新陈代谢。此外，1974年有人报道拟南芥的硫安素缺陷株可以吸收细菌(大肠杆菌，枯草杆菌，根癌病土壤杆菌等)的DNA，而在无外源硫胺素的条件下生长、传代。目前，将原核基因转移给真核细胞困难还比较多，尚无利用工具酶作转移的工作报道。但是，在解决实际问题上，这类工作具有重大意义。例如，现在已有不少实验室正在致力于将固氮基因转移给农作物的研究。水稻、小麦等主要粮食作物如果能够像固氮细菌一样，本身具有固氮作用，不再需要外加氮肥，则可以大量节约化肥投资和人力。1972年有人作过细菌之间固氮基因转移的尝试，并获得成功。他们是将肺炎克氏杆菌中的固氮基因通过噬菌体 P1 转移给大肠杆菌，使原来没有固氮能力的大肠杆菌获得固氮能力。这在固氮基因转移的工作上，是个很大的进展。今后如何过渡到转移给植株，尚有待进一步的研究。

4. 真核细胞之间遗传物质的转移

关于真核之间遗传物质的转移(表4)，曾多方面作过不少试验，但至今尚未建立起可靠的基因工程技术，都是用简单的转化手段进行的。如1957年曾轰动一时的用北京鸭作的工作，是将呋叽鸭的肌肉DNA通过注射方式，转给北京小鸭，使北京鸭的表现型发生了类似呋叽鸭的变化。遗憾的是，这个结果始终未能重复。1961年有人用正常骨髓DNA去处理由镰刀状细胞贫血症患者取得的细胞，观察到可以产生正常血红蛋白。1970年有人用蚕作实验材料，将黑眼黑卵蚕的DNA注射给白眼白卵蚕，也见到表现型的变化。但这个结果也未能重复。无产阶级文化大革命以来，我国科学工作者，用鱼进行了一系列实验。其中包括将鲫

鱼精巢和肝脏的DNA注射给金鱼卵，都见到表现型的变化，而且能遗传，实验可以重复。此外，还有将鼠精子转给中国田鼠，由抗血清反应检查出转移成功的例子。以上多是用表现型不同的同种属动物作的转移。

表4 真核细胞之间遗传物质的转移

供体供给的片段	载体	受体
DNA:		
肖普氏乳头状瘤病毒		人
呋叽鸭肌肉DNA		北京鸭
人(同型血红蛋白A)骨髓DNA		镰刀状细胞贫血症患者骨髓细胞
黑眼蚕DNA		白眼蚕
鲫鱼精巢或肝DNA		金鱼卵
鼠精子		中国田鼠肺成纤维细胞
RNA:		
(动物→动物)		
鼠肝 mRNA		腹水癌细胞
鼠肾 mRNA		腹水癌细胞
鼠胰 mRNA		腹水癌细胞
兔及鼠珠蛋白 mRNA		爪蟾卵
鲫鱼 mRNA		金鱼卵
人成纤维细胞干扰素 mRNA		鼠无细胞体系
人成纤维细胞干扰素 mRNA		爪蟾卵母细胞核糖体无细胞体系
(植物→动物)		
TMVRNA		爪蟾卵母细胞
矮牵牛 mRNA		爪蟾卵
(动物→植物)		
鼠脑 mRNA		麦胚无细胞体系
鼠干扰素 mRNA		麦胚无细胞体系
副甲状腺 mRNA		麦胚无细胞体系
脑下垂体瘤的膜上 RNA		麦胚无细胞体系

另外，有不少用 mRNA 作的工作。如六十年代有人用正常鼠肝、肾和胰 mRNA 注射于腹水癌，可依次合成相应于原组织所特有的蛋白质——白蛋白，L-氨基酸氧化酶和淀粉酶等。我国科学工作者，将鲫鱼卵 mRNA 注射于金鱼卵，可达到用 DNA 注射的同样效果。卵的 rRNA 或肝的 mRNA 则都无此种作用。关于动、植物之间遗传物质的交换也有一些报道。如 TMV 的 RNA 可以在爪蟾卵母细胞中进行翻译。前不久有人将由一种自花授粉的矮牵牛中抽提出的 mRNA 注射于爪蟾卵中，检查出有此种植物特有的蛋白质的合成。这两个例子都

是植物性状在动物细胞中得到表现。以植物细胞来表达动物遗传信息的工作有：鼠脑 mRNA 在麦胚无细胞体系中合成了管状蛋白(Tubulin)和肌动蛋白，用鼠干扰素 mRNA 在麦胚体系中合成了有活性的干扰素，和用副甲状腺素 mRNA 和脑下垂体瘤的膜上 RNA 在麦胚体系中合成了副甲状腺素前体和生长激素前体等例。以上这些由 mRNA 引入外源蛋白质的结构信息，在表达中是否经过反转录过程还不清楚。

上述四种转移类型不仅有操作难易，情况掌握多、少的差异，在转移成败的最后关键问题上，即转移后的活力表现，也有显著不同(见图2)。总的来说，原核之间的转移在已进行过的

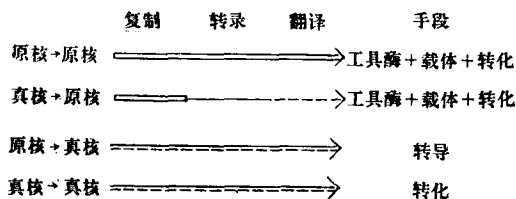


图2 基因转移后的活力表现

一批实验中，是可以充分表达的。新的DNA可在受体内复制、转录，最后翻译成相应的蛋白质，因而使受体增加了新的性质。从真核到原核，由分子基因工程要求看，虽能确知新的基因被细菌细胞所接受，但一般只达到复制的阶段。用鼠线粒体所作的实验，开创了将哺乳动物基因转移至细菌中去的首例，而且已经可以转录，是又进了一步。只是所合成的一些多肽，分子量小，既不是鼠的某种蛋白质，也不是其片段。用 HeLa 细胞(人)、BSC-1 细胞(猴)和 LA9 细胞(鼠)的线粒体作供体，或用酵母作供体，通过基因转移的手段，据称已获得相应的线粒体和酵解酶。从原核到真核，则都是利用噬菌体的转导作用。虽然在活力方面是可以充分表达的，但受基因选择的限制，还远远未能达到“自由运用”的程度。真核之间遗传物质的转移，仅有少量在转化水平上转移成功的例子。转移结果，活力可以达到翻译的阶段。假若能突破真核之间基因转移的技术关，即可顺利开展“基因

治疗”，这对遗传病患者将是多么大的喜讯！

此外，利用限制性内切酶，将复杂的染色体DNA切成具有一定切口末端的许多小片段，分别转入细菌后，可以建立起一套“基因库”，存储备用。“入库的”基因可以和细菌一起很容易地增殖放大。再用酶切的方法又可以很方便地将某一特异基因片段分离取出，而得到大量的此种片段。这对染色体基因进行系统深入的研究将是个重大的突破。目前，用此方法研究染色体DNA结构、功能的工作实际已经开始。如，果蝇的18S和28S rDNA就是这样分出来的。又如，应用这种方法已将大肠杆菌K-12的性因子分成具有不同功能的片段。海胆组蛋白的基因图也因之初步提出，其不同的组蛋白成分的基因混杂位于一个7000碱基对的重复单位中。这种方法现在还受检查方法的限制。但是，因为它对阐明生命秘密是个极为有力的新手段，因此可以设想，不久必将有很大发展。

工作进一步开展的几个关键问题

基因工程在有目的地改造或创造生物新品种这个总目标方面，虽然已经开辟了一些途径，但要达到自由运用的水平，还有不少的困难需要克服。不坚持打一系列硬仗，胜利是不会轻易到手的。

譬如，如何将具有某种遗传特性的基因片段分离出来？这个片段如何识别和鉴定？目前已经能够拿到的特定基因片段，还只是有限几个。包括：(1) 爪蟾、海胆的 rDNA，(2) 爪蟾的 5SDNA，(3) 珠蛋白(兔、鸭、人)的 mDNA，(4) 小牛晶状体蛋白的 mDNA，(5) 羽毛角蛋白的 mDNA，(6) 面包酵母的丙氨酸 tDNA，(7) 大肠杆菌酪氨酸的 tDNA 及其启动子区和终止区，(8) 牛核糖核酸 A 的 S 肽基因，(9) 血管紧张素 II 的基因，(10) 大肠杆菌乳糖操纵子基因，(11) 噬菌体 λ 的操纵子，(12) fd RF DNA 的启动子，(13) λ 的启动子，和 (14) 海胆组蛋白基因等。其中 (1)，(2) 是利用 GC 含量与总体 DNA 有显著差别而经密度梯度超离心分离得到的。(3) 至 (5) 是利用反转录酶，以 mRNA

为样板,酶促合成的。(6)至(10)是在体外用化学方法或酶促方法合成的。(10)至(14)是利用一些特殊性质(如利用基因在染色体上排列方向相反的二种噬菌体,操纵基因与阻遏蛋白结合后或启动子与RNA聚合酶结合后不受脱氧核糖核酸酶作用的性质等)分出需要的片段。在这些方法中,超离心法要求DNA片段本身具备特殊的碱基比例和特殊的密度,反转录法以取得纯mRNA为先决条件,化学合成或酶促合成则需要预先知道DNA片段中核苷酸的排列顺序。在具体应用上都有一定的限制。而且反转录中所用的mRNA,在体内存留时间较短促,存在量很少,化学合成目前还是繁重艰巨的工作。所以,总的看来,基因的分离、提纯还是开展基因工程工作的一个大难关。

工具酶中的限制性内切酶,根据现有资料,虽已达五十余种,但大多数的特异性尚不清楚,或专一性不够强。目前具有实际应用价值的仅有数种。如果能掌握更多的、特异性各不相同的限制性内切酶,则无疑可以大大加速基因工程工作的进展。

在基因工程中,人们时常首先考虑结构基因,但显然还有操纵基因,调节基因的作用问题。也就是说,被转移的基因在新的受体中,对原有的一套调节控制机制的依赖程度,对新条件的适应程度,如何才能使新的特性在受体中照常表达等,也是需要努力突破的重点。

另一方面,近数年来基因工程的一些成果,在国际生物学界引起了一场轩然大波。原因是应用基因工程的手段创造出的一些新的生物品种,与人的健康关系密切。如1974年有人将金黄色葡萄球菌内的抗青霉素的质粒和大肠杆

菌的质粒进行重组,再引入大肠杆菌时,就使大肠杆菌获得了这种对青霉素的抗药性,于是扩大了抗药性的传播范围。另一方面,动物DNA片段可能夹带有内源肿瘤病毒核酸的顺序,因而在重组时,会传给常用受体菌——大肠杆菌,使之可能成为传播肿瘤的媒介。因此,国外有些科学家大力鼓吹禁止、限制这类研究,引起社会各界人士的议论。我们认为,事物都有两面性,问题在于如何对待。是因为这类工作具有可能的危害性而固步自封,阻碍科学的进展呢?还是使矛盾在统一和斗争中,推动事物的进展,利用其有益于人类的一面,控制和限制其有害于人类的另一面,以战略上藐视困难,战术上重视困难的原则作为指导方针,使造福人类成为矛盾的主要方面呢?这是以消极态度或积极态度对待这门学科的问题。目前,在那些宣传“危害”调子最高的国家,其实并未停止或延迟工作的进行。大量投资者有之,申请专利者亦有之。就危害而言,还不仅是技术问题,可以想像,帝国主义、社会帝国主义总是企图把一切新技术,像原子能一样,用作战争武器,对世界人民进行讹诈,恫吓。但是任何新式武器都不可怕,胜利一定属于人民。我们坚决反对利用基因工程的手段制造新型生物武器。同时,也决不会丝毫放松我们的警惕性。对此我们是要认真对待的。

科学的进步是在不断地与人斗,与天斗,与地斗的斗争中获得的。我们相信,在党的正确领导下,有社会主义制度的优越性,广大科研人员克苦钻研,努力奋斗,一定会在这一新的科学领域中作出新的贡献。

[本文于1976年5月13日收到]

科 技 消 息

国外转载中国合成胰高血糖素的消息

胰高血糖素是一种在葡萄糖代谢的控制中起重要作用的激素。1975年第6期英文版《中国科学》发表了中国科学院上海生物化学研究所人工合成蛋白研究组《用片段固相缩合法全合成结晶胰高血糖素》的报道,这是该研究组继1965年合成胰岛素以来,经过无产阶级文化大革命取得的又一项新成就。