

复旦科普译丛

伦理观解读人类基因组

〔英〕让·弗朗西斯·马蒂编著

申宗侯 瞿涤 涂涤 主译

復旦大學 出版社

导摇摇言

让弗朗西斯·马蒂摇教授

人类遗传学的诞生

摇摇19世纪的后半期,在科学变革的中心地带产生了人类遗传学。它已经迅速形成一门涉及人类最本质的崭新的刚刚起步的学科。然而遗传学已经存在了很久,正如夫妇们长久以来都知道他们的孩子拥有母亲一样的眼睛和父亲一样的耳朵。只要相似、相像受到关注,一定特征代代相传的观点就能够被迅速接受。几个世纪以来,遗传性状的传递与血缘和历史相关,这并不缺少事例证明。其中一个例子就是血友病,它追随着维多利亚女王时代直至其灭亡。19世纪,拉马克的理论、达尔文的观察结果以及孟德尔的工作唤醒了遗传学。19世纪初,摩根再次发现了遗传法则,而他对黑腹果蝇的研究作

为遗传法则的成果闻名天下。所以说遗传学是颇有历史渊源的。

人类遗传学是崭新的科学

摇摇尽管人类遗传学出现不久,而且仅仅在最近才在它的适当位置(包括医学领域)成为一个学科。但是大量的因素已经共同作用,使其完善。首要因素是新知识的出现。例如 1953年发现了 DNA 的分子结构,1956年发现了人类染色体的数量,1959年第一例对染色体的三体性发现确立了第 1 个染色体相关疾病的诊断,随后出现了细胞遗传学和分子生物学的技术进步。正是在这个时期,明确建立了特定的已鉴别基因和遗传性疾病之间的关系。

摇摇与此同时,全民健康需求上也呈现出翻天覆地的变化。由于传染病治疗和新生儿护理的进步,儿童死亡率大大降低。人们的目光转移到畸形的发生率、先天缺陷和影响 1950 年新生儿遗传性疾病上。自从避孕方法的出现,解决了迄今为止夫妇们最关心的问题——控制孩子的数量。因而预防和关注遗传性疾病成了一个新的

焦点。随着生育数量问题的解决,父母们自然地将注意力转移到生育质量上。由于人们有了反映新需求的因素,出现一个新的思想观的转变。

人类遗传学刚刚起步

摇摇然而人类遗传学似乎也是一个刚起步的学科。除了一些很少的例外,它仍然没法步入治疗的王国。奇妙的是,它要求了解过去、解释现在,并预测将来。在这一方面,遗传学家有点像现代的星相家,他们对基因序列的研究代替了水晶球。

摇摇因此我们所处的状况是遗传学家经常需要为尚未存在的病人或是假想疾病的侵袭作出预测。他们测定还未出生的孩子身体状况或一个预知命运的必然性。如果将此与一个世纪前出现的医学微生物学的发展进程作一个相似的比较,将是很有意义的。细菌发现之后几十年产生了疫苗和抗生素。与此相似,随着基因的发现,我们可能需要一个世纪去研究目前所面临的遗传医学,而后我们无疑也需要几十年去学习怎样有效地预防和治疗遗传性疾病。

摇摇最后 ,遗传学的一个更加显著的特征是它跨出了个体医学的领域 ,而聚焦于夫妻、家庭 ,有时甚至是整个人群 ,这是由于他们共享相同的基因。由于整个家庭通常会被有病基因所涉及 ,所以这再也不仅仅是医生和病人一对一的对话问题。因此遗传学的一个重大举措是使以下两方面得到微妙精确的平衡。首先是个人拥有的合法权利要求保护 ,具有与他有关信息的隐私权 ;而与此同时 ,社会为了对抗疾病或预测疾病并寻求对全社会的保护 ,同样有权获得这些个人信息。也就是说 ,一方面是保守医学秘密的神圣职责 ,另一方面是有迫切的义务帮助身临险境的个人。

遗传学和人性

摇摇在历史上 ,因为政治目的而使遗传学偏离轨道。遗传学与政治的结合导致了痛苦的回忆 ,产生了极度的疑虑 ,并提出了无数的警示。因此 ,可以理解政治家为何不愿意去解决这些非常困难的问题了。“遗传学”、“优生学”、“种族灭绝”这些词既然位于反人性罪行这个概念

的源头 ,无疑产生了历史的人性的问题。摇摇然而遗传学也在精神角度涉及了人性。它包括的大部分观点注意到了生命和死亡 ,也就是人的最基本的特征。人们曾经寻求更好地理解他是谁 ,他从哪里来 ,将到哪里去这些答案。无论男人还是女人 ,内心都有一个愿意希望得到永恒。但很快发现应付死亡的惟一方法是生育。随后 ,很明显地 ,不孕和畸形问题成了遗传学发展道路上的拦路石 ,它使遗传学无论在起因还是在治疗上都站到了根本问题的交叉路口上。超越身体和道德的苦难而占上风的形而上学也就不可避免。

人类基因组计划

摇摇正是在这种情况下 ,测定人类基因组全部序列的计划被提到了议事日程。这是一个非常惊人的事业 ,它可以与人类征服太空的阿波罗计划相媲美。这是一个梦想 ,希望能解读生命巨著或基因程序的隐喻。但同时也会伴有这样一个错误观点 :生命是一个预先写好的故事 ,并遵守计算机程序规则。无疑 ,这些表达助长了

一个可怕的尚未根除的误解——把遗传学当成了意识形态的一种新形式。然而可喜的是,事实截然不同,尽管还有大量在可预见的未来不能解决的问题,人类基因组测序的最新结果是相当可靠的。

基因的鉴定

摇摇首先是基因鉴定的程序:遗传学家耐心地绘制从海藻到人种的 阅读图谱,然后揭开它的语言密码,求证基因密码的普遍特征。用这些方法证明了生物界的普遍特征,并使之统一为一个整体。从现在起,人类在宇宙中的地位,甚至更深一步人类在生物界中位置问题被分别提了出来。在基因鉴定之后,随着人们认识到人类基因和非人类基因是如此相似以至混淆,人类基因和非人类基因的分界线这个问题又重新出现了。是否人类基因从根本上与非人类基因不同呢?

摇摇随后,遗传学家经过分离基因,尝试鉴定基因,发现了一些有利的基因和一些不是很有利的基因,并提出了包含两类问题的目标。一方

面如果孤立地思考问题 ,错误地判断环境对序列突变和基因表达调控的真正效果 ,将成为一个错误趋势。因此第一类问题强调在自然环境指导下研究基因是相当重要的。另一方面是选择和淘汰的问题 ,也就是保留最好的基因而去掉不是很有利的基因。但如果仅仅是在基因方面 ,这种选择和淘汰是非常危险的。因为如果自然施行选择压力 ,由人类控制的选择还能施压于自然吗?生态系统是稳定平衡的 ,所以 ,问题变成了物种多样性和物种选择的竞争。

摇摇人类基因组的测序工作接近完成 ,有关的最新数据又揭示了一些更深层次的新问题。事实上 ,人类只有 ~~猿~~ ~~四~~ ~~四~~ ~~四~~ 个基因 ,这已推翻了原有的观点。人类的复杂性与其基因数目无关。人类的基因数目只比果蝇或线虫多一点。我们面前展开了一个新的研究领域 ,我们要寻找一个人类无限复杂性起源的更好解释。这是一个基因组学的新天地 ,它研究基因的相互作用、非编码 ~~阅~~ ~~粤~~ 各自的角色、转录机制(转录组)以及蛋白质本身(蛋白质组) ,可能还有其他目前我们没有发现的现象。

基因的所有权

摇摇至少像有关基因鉴定的问题一样,基因潜在的所有权也必然产生争议。由生命物质的专利权而导致的问题是众所周知的,而且争论也远远超出了由于文化差异而导致的文化分歧。现在已经有大量关于发现和发明的讨论:“发现”是使已经存在的东西从无知变为有知,而“发明”衍生于才智、创新以及丰富人类文明的成就。深一层的问题是谁能够获得就其性质而言已经存在的生命物质的所有权。是否能用垄断的商业权利控制生命物质,也就是我们共同生命遗产的一部分?这似乎不可接受,特别是对知识的强行占有也是劫持未来的一种形式。由此产生了一种有组织的经济依赖的新形式,并且加深了产业化国家和发展中国家不平等的鸿沟。在其他方面,一旦产业财富的猿个附加问题——创新、发明和产业应用被实施,专利权也就明显变得合乎逻辑,甚至是必需的。

基因的用途

摇摇基因的用途必须首先由传统尺度来调节,它超越了所有一般意义的指示器,有众所周知的规则:关于基因是否有用,对能治愈人类疾病的持肯定态度,如果基因使人生病则否定它。我不赞成这种观点,因为它把由“基因操纵”一类表达得出的预测扼杀在摇篮中。当然这些表达中用词的选择欠妥当,有一些词使民众认为人类可能陷入改变生命本质的诱惑,而且并不总是以人类健康为目的。没有人能够忘记,人们从来也没有限制用实践来检验所获得的知识,即使是以后可能会被放弃的实验。

摇摇在这篇文章里,大胆地提出了“有疗效的”这个神奇名字。当它只是从其他细胞引入基因从而获得有疗效的物质如胰岛素、生长激素和干扰素时,没有一个人抱怨。他们甚至带着一种特殊的赞叹,欢呼一种制药工业新形式的诞生。当基因为了治疗目的被导入植物或动物时也没有遭到太多的谴责。作为人类白蛋白或凝

血因子来源的疫苗植物或基因修饰动物已经被完全接受。举个例子,只要动物伦理学规则受到重视,用于人类异种心脏移植的基因修饰猪同样也能被接受。

公摇摇布

摇摇所有有价值问题的详细分析来自不同专家的观点,所以我们得到了这场讨论的明确看法并已高度重视。医生、科学家、法律专家、哲学家和政治家都从不同的立场确立了他们的论点。这使社会各界的公民和社团,包括受疾病折磨的人群都活跃起来。在伦理学领域中尽量客观地公布这些问题是非常重要的。只有这样,能被人类社会所接受,反映人类思想和尊重人类尊严的一般方法才可能产生。正是这类措施构成了伦理问题的基础。

摇摇许多国家已经采取法律手段拟订了不同领域的有关生物学、伦理学的指导原则。但是在贸易和竞争充斥的世界,普遍原则是必须的,而国家法律显然不足。一些世界组织将对这些问题加强经济手段。虽然这些手段是法制化

的 ,但即使赋予它们远远超越单一经济方面而在包括哲学的、道德的、抽象的特征——人类追寻理想的驱动力方面 ,仍然是不足的。

摇摇联合国教科文组织或欧洲议会理事会一类的组织旨在支持人类权利 ,他们的职责是拟订关于在科学发展和人类尊严之间寻找一个和谐结合点的文件。他们的总体目标是时刻提醒人们科技进步应该服务于人类 ,人类不应该成为科技进步的工具。摇摇苑年在欧洲议会的赞助下策划了关于人类权利和生物医学的奥维亚多会议 ,其目的是为生物医学、伦理学拟订一个基本参考框架。议会的生物医学伦理学管理委员会(摇摇)就一份关于一些特殊问题如人类克隆、器官移植或者胚胎研究的附加草案展开了讨论。保护基因组免遭商业利用 ,并建立一个关于基因组用途框架的建议最近也被欧洲议会理事会采纳了。

摇摇正是在这个思想框架中 ,公开化通过简单的教育方式更容易进入人类基因组关键信息的多样化局面。这样每个人在这场争论中确立他们自己的思想 ,并充当一个活跃的角色。

摇摇比林斯博士以关注下列一系列问题作为开

端 :什么是人类基因组 ? 为什么测定人类基因组序列 ? 在什么限度下我们能够深入探索已经认识的关于人类基因组的问题 ? 此后 ,拉卡特纳教授回顾了从遗传学到基因组学、基因特征和人类多样性的进步以及组成人类遗传学伦理规则的因素。杜斯教授追寻预测医学概念的出现以及它与遗传学相联系的发展 ,强调了不能违反的伦理学限制。马纳郎歇教授描述了对基因治疗的渴望 ,分析了对这个医学新分支可能采取的不同措施。福乃斯和波洛克博士关注基因组学和药物工业以及它们的全部进展 ,论述了人类基因组开发的产业方面内容。克诺潘斯教授看到了人类基因组最有争议的方面 ,也就是属于个人财产还是共同遗产。最后 ,莱西教授考虑了人类尚未涉足的领域。

摇摇我想这些论述应该能给读者一个标准 ,去评价在基因科学领域中的大量成就 ,为病痛者和他们的家庭带来的希望 ,以及仍待解决的许多问题和挑战人性的伦理问题。

(徐莺莺摇范恺谊摇申宗侯译)

什么是人类基因组

保罗·比林斯博士和
索非娅·科廖波洛斯女士

摇摇与所有的遗传研究相同,人类遗传学也寻求解释两种现象:第一,为何我们与先辈以及我们彼此之间很相似,代代相传并且十分显著;第二,尽管我们之间很相似但又各不相同,其差别能传递给后代,使我们对疾病的易感性不同,赋予我们多样性,使我们适应自然选择及不断进化。如果说近代人类遗传学研究刚刚只有短短的150年历史(从重新发现孟德尔定律,这些定律在个人特征及家族遗传中的应用以及出现基因这一术语开始算起),则其研究的深入、细致程度和展现给我们的美好前景是十分激动人心的。

摇摇本章将综述人类遗传学最新信息,并概括介绍为何人类基因组成为引起公众极大兴趣论题的原因。我们将回答以下几个基本问题:

摇摇员援什么是人类基因组？

摇摇圆援人类遗传学与基因组学之间有何区别？

摇摇猿援为何进行人类基因组序列测定？

摇摇源援什么是比较基因组学？

摇摇缘援在使用获得的人类基因组信息时有何局限性？

摇摇上述问题的解答能使读者对本章论题以及它对生物学和医学的重要性有一个基本的认识。

什么是人类基因组

摇摇基因组(~~早藻燥藻藻~~)这一术语的真正起源尚有争议,但大多数学者认为它是基因或基因型(~~早藻藻燥藻早藻燥藻藻~~)与染色体(~~糟燥燥燥燥燥藻~~)两个单词的缩合。随着研究的深入,科学术语的含义也会有所改变,但基因最基本的定义仍然是一种通过它的生物化学组成而能够传递信息给子代细胞的遗传单位。染色体是细胞中储存基因的显微结构,因此基因组最简洁的定义就是“基因之家”,即所有基因聚集的地方。

摇摇几乎所有的人类细胞都含有两个不同的基因组,较小的基因组位于产生能量的细胞器线

粒体之中,它的信息主要是通过卵细胞传递给后代,因此可用于研究母系家谱。人类线粒体基因组的完整遗传图 and 全序列已于 1981 年公布于世(魏世渊等,1981年)。

另一个非常大的人类基因组位于细胞核,它包含大约 30 亿碱基对,父母亲各提供一半。脱氧核糖核酸(脱氧核糖核酸)是组成基因的遗传物质,由一连串的腺苷酸、鸟苷酸、胞苷酸和胸腺苷酸构成的脱氧核糖核酸单链通过碱基配对形成双螺旋。因为它由两条碱基互补的单链构成,经过高度保真的半保留复制可以从一个受精卵分裂成长为含有数万亿细胞的成年人体。脱氧核糖核酸中的核苷酸序列可以通过转录传递给化学组成与之类似的核糖核酸(核糖核酸),核糖核酸通过核糖核酸参与蛋白质合成。蛋白质赋予细胞结构和功能,它们参与新陈代谢及其他各种生命活动。

人类基因组含有分布在 22 条染色体上的 3 万 ~ 4 万个基因(瓦茨曼等,1981年;国际人类基因组测序联合会,1990年)。由 30 亿碱基对组成脱氧核糖核酸单拷贝,提供用于合成蛋白质组(人体所有的蛋白质)的信息。人体至少含有 3 万种不同的蛋白质(瓦茨曼等,1981年)。蛋白质的

总数目和蛋白质之间复杂的相互作用类型及其产生的各种生物学功能并不单纯由基因组中的基因编码。细胞内蛋白质的含量和活力受到各种因素的影响,例如调控蛋白质、药物、营养和温度以及基因组本身的调控组分。因此,基因组本身并不是人类生命活动的“蓝图”,它只是一整套单纯蛋白质和其他非蛋白质物质的编码者。这样,基因组编码的物质才共同构成必要的引导正常人体发育和发挥功能的基础。

摇摇人类基因组中大约只有1%的基因直接编码通过核糖体合成蛋白质的信息(沃森等,1990年;陈桢等,1990年)。其余的基因组序列目前尚未知有何功能或者只是与转录调控有关。最近有资料表明,基因组中的非编码序列,即所谓的“垃圾基因”可能在细胞对环境的应激作出应答时可以重组,并在人类基因组中移动。人类基因组本身也就可以说是一种细胞内的、能应答环境变化的细胞器。

摇摇目前两个独立的研究集团几乎已完成了人类基因组全序列的测定(沃森等,1990年;陈桢等,1990年)。他们的结果惊人地相似,其原因一方面是由于使用共同的研究对象,另一