

人类基因组研究的成果和趋向

庚镇城

(复旦大学遗传研究所,教授、博士生导师 上海 200433)

[摘要] 本文概述了人类基因组的概念、实施基因组计划的科学技术前提,阐释了成果的主要内容,尤其是从中获得的9点重要的新认识,进而指出了今后在学术和应用两方面的主要内容。

[关键词] 人类基因组 遗传学 生命科学 生物进化 [中图分类号] Q3 Q81

生物学上有一个规定,对已发现的生物种类都要给予一个国际统一的、以拉丁语表述的学名。我们人类的学名是 *Homo sapiens*——智人。这是分类学奠基人、瑞典大博学家林耐 (Carl Von Linne, 1707—1778) 在《自然系统》(1758年)一书中给我们命名的。*Homo* 是人类的属名, *sapiens* 是人类的种名。*sapiens* 在拉丁语中是聪慧的意思。何谓“聪慧”? 林耐的解说是,“能认识你自己”。这就是说,人类区别于其它动物的根本特征在于人类具有认识自身的本领。这句话其实是承袭了苏格拉底 (Sokrates, 469~399BC) 对人的认识的名言。

人类基因组计划在2003年4月14日大功告成。这是人类在认识自己的前进道路上史无前例的伟大飞跃,也是遗传学发展过程中的又一座伟大丰碑。对人类基因组研究作一番简略的回顾(止于2003年上半年),对于迎接21世纪生命科学的多歧的异彩纷呈的发展是会有益处的。

一、基因组 (Genome) 概念及实施人类基因组计划的科学技术前提

Genome 这个术语是德国著名植物学家、遗传学家温克勒尔 (Hans Winkler, 1877—1945) 在1920年创造的,由基因 (gene) 和染色体 (chromosome) 两词缩合而成。此术语过去常被译为染色体组。温克勒尔将配子中含有的半数性染色体称为一个染色体组。温克勒尔创造此术语与他长期从事孤雌生殖或单性生殖 (parthenogenesis)、嫁接嵌合体 (chimera) 和人为多倍体等研究有密切关系。随着遗传学的进步,Genome 一词的内涵也发生演变。1930年日本著名的植物遗传学家木原均 (1893—1986) 赋予基因组概念以新的功能性内容。他规定:维持生物正常生活所必需的最少数量的染色体为一个染色体组,如普通小麦 (*Triticum aestivum*) 的体细胞有21对42条染色体。木原均通过他创立的染色体组分析方法成功地阐明了普通小麦是异源六倍体,即由A、B、C 3个染色体组组成,每个染色体组是7条染色体。木原均进而阐明了形成普通小麦的进化途径。

现在基因组一词则用于表示配子 (卵或精子) 中全部DNA分子的碱基顺序。规定生物物种特征的遗传信息全部蕴藏在基因组中,换言之,基因组是生命的遗传信息库或设计蓝图。人的基因组即为人的遗传信息库或设计蓝图。基因组的实体是细胞核中的染色体,确切地说是构成染色体的脱氧核糖

核酸 (DNA)。DNA 分子由脱氧核糖、磷酸和腺嘌呤 (A)、鸟嘌呤 (G)、胸腺嘧啶 (T)、胞嘧啶 (C) 4种碱基构成。脱氧核糖与磷酸相间排列,构成DNA分子的骨架;碱基则按着各个物种固有的遗传信息所规定的顺序,连接在DNA骨架的糖分子上。

在人的细胞中有23对、46条染色体。其中22对是常染色体,1对是性染色体 (女性为两条X染色体,男性为1条X染色体和1条Y染色体)。人的基因组由22条常染色体和X、Y两条性染色体共24条染色体组成,其DNA的全部碱基数为30亿。基因组通过生殖而世代传承。

由于测定碱基序列装置自动化程度的不断提高和测定碱基序列化学反应的改良,迄今已完成包括病毒、微生物、多细胞动物和植物在内的600余种生物的基因组测序工作。

人的基因组比 λ 噬菌体 (48.5Kb, 61个基因)、动物病毒SV40 (5Kb, 5个基因)、人的线粒体 (16.5Kb, 40个基因)、大肠杆菌 (4.6Mb, 4300个基因, 1997年完成)、酵母 (12Mb, 5800个基因, 1996年完成)、线虫 (97Mb, 19099个基因, 1996年完成)、果蝇 (116Mb, 13601个基因, 2000年完成)、小鼠 (*Mus musculus*, 2500Mb, 估计3万个基因, 2002年12月完成概要图, 2003年全部完成)、拟南芥菜 (115Mb, 25498个基因, 2000年完成) 等生物的基因组要大得多 (注: Kb=1000碱基; Mb=100万碱基)。但是,人的基因组并不是最大的,有不少生物特别是植物,其基因组比人的基因组要大。

人的各条染色体的长度不同,最长的染色体是第1号染色体,其DNA长度约8cm;最短的染色体是第21号染色体,其DNA长度约1.6cm。若将人的46条染色体中的DNA分子连接起来,其长度近2m。构成成年人身体的细胞数目约60兆,其DNA总长度约达120兆m。120兆m是个天文学数字,相当于从地球到太阳系中最远的行星冥王星往返几次。人的遗传信息就记录在这样长的DNA链子中。人的各个细胞所含的基因组原则上是相同的,但在不同发育状态和不同种类的细胞中,基因却可处于不同的状态。如有的基因处于“开”的状态,有的则处于“关”的状态。

人类基因组计划 (Human Genom Project) 于1991年正式启动,其目的在于测定人类基因组全部DNA的碱基序列以及探明其中所包含的基因、排列顺序及其功能。

人类基因组计划之所以能够启动,在于上世纪70年代后一系列作用于DNA的酶特别是限制酶的

发现,以及相继开发出的若干重要技术。它们为实施人类基因组计划提供了必要的科学技术前提。

1956 年美国生物化学家科恩伯格 (Arthur Kornberg 1918—) 发现了当时人们认为是使 DNA 进行复制的酶,称之为“DNA 多聚酶”,并因此而荣获了 1959 年度诺贝尔生理学医学奖。嗣后了解到科恩伯格所发现的酶是 DNA 修复酶。真正作用于 DNA 复制的 DNA 多聚酶是在 1971 年发现的。

在科恩伯格的发现之后的 16 年间,人们相继发现了许多作用于 DNA 的酶,诸如:使 DNA 端与 DNA 端连接起来的连接酶;将核苷酸附加到 DNA 末端上的末端转脱氧核苷酰酶;将双螺旋链拆开的解螺旋酶,等等。在所发现的酶中,相对说来,最有用的酶要算是限制酶。瑞士分子生物学家阿尔伯 (Werner Arber, 1927—) 在研究细菌遭受病毒感染后如何进行自身防卫的工作中,发现了细菌具有能够将入侵病毒的 DNA 链切断和分解的酶,从而保障了自身的安全。这种酶被称为限制酶。阿尔伯所发现的限制酶是 I 型限制酶,它可以无差别地把 DNA 切断。而美国分子生物学家史密斯 (Hamilton Othanel Smith, 1931—) 在 1970 年从流感病毒 (*Haemophilus influenzae*) 的 Rd 株中发现了另一类限制酶,可以在特定的碱基顺序部位将 DNA 切断。上述这些作用于 DNA 的酶成为后来开展 DNA 重组技术 (即基因工程) 和测定基因组碱基序列的有用工具。1971 年美国分子生物学家内森斯 (Daniel Nathans, 1928—1998) 在研究 SV40 病毒 DNA 的结构与功能时,首先利用限制酶成功地将 DNA 切断。阿尔伯、史密斯、内森斯 3 人于 1978 年获得了诺贝尔生理学医学奖。

在上世纪 70 年代开发出的重大技术中,有两项对基因组研究是特别重要的。其一是 1972 年两位美国学者伯格 (Paul Berg, 1926—) 和科恩 (Stanley Cohen, 1922—) 所确立的 DNA 重组技术即基因工程技术。伯格在 1972 年用生物化学方法将 SV40 病毒和大肠杆菌的基因制成了重组体,系国际上首次进行的 DNA 重组实验。科恩则将大肠杆菌中的两个具有不同抗药性的质粒 (质粒存在于细菌细胞中,是染色体外较小的环状 DNA 分子,含少量基因) 重组到一起,形成杂合质粒,然后将此杂合质粒引进到大肠杆菌中去,结果发现它在那里能够继续复制并表达出双亲质粒的遗传信息。1974 年科恩和波耶将非洲爪蛙的一段 DNA (目的基因) 插入到质粒 DNA 中去,然后将此重组 DNA 引进到大肠杆菌中去,通过培养使大肠杆菌大量繁殖,结果也得到了目的基因的许多拷贝。这就是人们常说的 DNA 克隆技术。运用这种技术人们就可以得到大量高纯度的目的基因,于是对目的基因进行详细的分析成为了可能。不言而喻, DNA 克隆技术对于生物学发展具有划时代的意义。同时这种技术在医疗和食品领域中也显示出广阔的应用前景。4 年之后的 1978 年,即运用这种技术在细菌中产生出人的胰岛素。其二是两个测定 DNA 序列的方法在 1975 年内相继问世。美国分子生物学家吉尔伯特 (Walter Gilbert, 1932—)、马克萨姆 (Allen Maxam) 创立了用化学药品在碱基序列的特定位置将 DNA 切断,然后对片断进行测序的方法。另一个测定 DNA 碱基

序列的方法是由英国生物化学家桑格 (Frederick Sanger, 1918—) 设计出来的。桑格是位非常卓越的生物化学家,早在 1955 年就研究出胰岛素分子的氨基酸顺序,1958 年获得诺贝尔化学奖。桑格的测定 DNA 碱基序列的方法设计得十分巧妙,妙在合成了具有变异结构、能够阻止 DNA 合成反应的 A、T、G、C 4 种特殊的核苷酸。分别地将它们与欲测序的 DNA 链、很短的 DNA 引物、4 种普通的核苷酸和 DNA 多聚酶混合到一起,就会合成出由特殊的 A、T、G、C 阻断的各种不同长度的 DNA 片断。经加热和骤冷处理使双链 DNA 变成单链,然后走电泳予以比较,就可以了解欲解读的碱基序列和与之互补的序列。桑格的方法很受人们青睐。因为根据他的方法测定碱基序列的工作,可由机器自动地进行。测定 DNA 碱基序列技术的成熟同样使生物学发生了革命性变化。伯格、吉尔伯特、桑格 3 人由于在 DNA 重组和测定 DNA 碱基序列方面的卓越成就,获得了 1980 年度的诺贝尔化学奖。桑格乃是第二次获此殊荣。科恩则在 1986 年荣获诺贝尔生理学医学奖。

由于 DNA 重组技术和碱基测序技术的确立,于是从 70 年代后半期起,关于人的基因的研究便迈入蓬勃发展的阶段。用手进行 DNA 碱基序列的测定,1 周大概只能解读 1 000 个碱基左右。80 年代初,加州理工学院的胡德研究组设计出运用桑格方法测定碱基序列的自动化仪器。由于是机械操作,测序速度大大加快,信赖程度也大大提高。1998 年开发出更加高效的毛细管型 DNA 自动测序仪,每台每日可解读 100 万个碱基。

美国分子生物学家马利斯 (Kary B Mullis, 1944—; 1979 年曾研究出合成寡核苷酸的技术) 和塞基 (R.K.Saiki) 于 1988 年开发出能使 DNA 片断迅速大量增幅的多聚酶链反应法 (Polymerase chain Reaction, PCR)。它也是一项使分子生物学飞跃发展的重要技术。在 PCR 法发明之前,克隆某特定 DNA 片断是一项十分费力的工作,而且结果也未必稳定可靠。PCR 法发明之后,即使是极其少量的 DNA 也可以在很短时间增幅出大量拷贝来,结果也稳定。理论上讲 1 次可增幅几十万倍到 100 万倍。PCR 法实在是一种过去连想都不敢想的新奇技术,马利斯因此项发明而获得 1993 年度的诺贝尔化学奖。

上世纪 80 年代后期,酵母人工染色体 (yeast artificial chromosome, YAC) 载体和细菌人工染色体 (bacterial artificial chromosome, BAC) 载体先后确立。前者可使含 ~2 000Kb 碱基的 DNA 片断在酵母中增幅;后者可使碱基数少一些的片断增幅,平均在 150Kb,但结果稳定。同时,计算机技术的飞速发展也成为顺利实施人类基因组计划的保障条件。比如,美国学者文特 (J.Craig Venter) 及其合作者开发一种很有效的称之为“散弹枪式测序” (Shotgun sequencing) 的新方法。这种方法可以同时使用 10 来种限制酶将整个基因组裂解成很多零散的小片断,然后分别测序,测序速度自然加快。他们利用这种方法在 1995 年完成了具有 180 万碱基序列的流感嗜血杆菌 (*Haemophilus influenzae*) 的基因测序工作。流感嗜血杆菌的基因组长度为以往解析成功的最长基因组的 10 倍。但是散弹枪式测序法并不能

记录各个片断的位置。把 DNA 片断正确连接起来的工作则是依靠信息科学的手法,运用计算机来完成的。随着计算机程序的不断改进,计算机已经能够解读出 1 条 DNA 链的全部碱基序列,而且能够在碱基序列中找出基因的位置,它的起始处和终端处。如今已有一批从事“干实验台研究”(dry bench research)的信息科学学者,他们不做生物实验,而是运用计算机从浩瀚无垠般的碱基数据中寻觅出有意义的信息来。

二、人类基因组研究的启动和两步走战略

上世纪 80 年代初期,国外曾有学者提议搞清人类基因组的全部碱基顺序,但当时这种提议是不切实际的,未得到学界的普遍响应。人类基因组计划被认真讨论是在 1985 年加利福尼亚大学圣克鲁斯分校召开的专题讨论会上,美国能源部(Department of Energy,DOE)首先提出倡议。1986 年 DOE 在圣菲的聚会上进一步强调该主张。同年,著名病毒学家、诺贝尔生理医学奖获得者达尔伯科(Renato Dulbecco,1914—)在《科学》杂志上发表文章,积极倡议实施人类基因组计划。同年 5 月美国冷泉港研究所在举行“人的分子生物学”讨论会时,辟了一个专门讨论“人类基因组计划”的分会。会上,华生(James Dewey Watson,1928—,1953 年和克里克提出 DNA 双螺旋结构模型,奠定了分子生物学发展的基础,1962 年获得诺贝尔生理医学奖,正是这一伟大发现才使人类基因组研究成为可能)和吉尔伯特积极主张开展人类基因组研究。会上美国遗传学家博特休泰因(现为斯坦福大学人类基因组中心的主任)和辛格尔(卡内基研究所所长)当时则持怀疑和反对的态度。两派之间进行过激烈的争论,结果华生一派占了上风。1986 年以后,美国人类基因组计划向着实施的方向迈进。

1988 年在日内瓦郊外的莱蒙湖畔,召开了为成立推动各国研究者协作的民间性组织——人类基因组组织(Human Genome Organization,HUGO)的会议。1988 年美国开始了试验性计划(pilot project)。1990 年,美国 NIH 与 DOE 发表了以 5 年时间制成精度为 100Kb 的人类基因组图的计划,确定当年的 10 月 1 日为美国正式实施人类基因组计划的起始日期,华生担当美国该计划的负责人。

人类基因组计划在欧洲,是由英国从 1989 年开始的,领导者是著名的分子遗传学家布伦纳(Sydney Brenner,1927—)和萨尔斯顿(John E. Sulston,1942—)。两人在线虫发生学、线虫基因组测序和细胞凋亡研究方面取得了卓越成就,共同荣获了 2002 年度的诺贝尔生理学医学奖。法国在 20 世纪 90 年代初期并没有真正意义上的人类基因组计划,但是若干一流的研究机构,如著名的免疫遗传学者多塞(Jean Dausset,1916—,1980 年获诺贝尔生理学医学奖)创建的人类多态性研究中心(CEPH)和在法国肌肉营养不良协会(AFM)支持下成立的基尼屯研究所等,都开展了这方面的工作。

在日本,早在上世纪 80 年代初期,东京大学教

授和田昭允就提出建立对人类基因组进行大规模自动测序工厂的想法,并且和日立、富士写真 film、精工电子等几个大企业订立了开发测定 DNA 序列自动化装置的项目。1987 年,和田在《自然》杂志通信栏上发表了日本有望实现对基因组的基本部分进行自动化测序的文章,给各国特别是美国以很大的刺激,促进了美国基因组计划的成立。但是和田计划中途夭折,停顿了近 3 年后才实际启动。日本基因组计划的领导者是松原谦一(大阪大学名誉教授)。

1991 年人类基因组计划启动时,人们只了解六七百个基因,不足当时估计的 10 万个基因的 1%。要达成基因组计划的目标,其难度是可想而知的,学者们只能采取“从测绘染色体地图到测定碱基序列”的两步走战略。第一阶段测绘染色体地图用了近 6 年的时间。染色体地图又分基因连锁图(即遗传学图)和物理图。所谓基因连锁图,通俗言之,就是找出制约人类身体性状或疾病的基因在染色体上的相对位置。研究的方法是采用早年摩尔根学派所创立的经典方法,即对大的家系或特定群体成员中的基因重组现象进行分析,根据其重组频率测定出基因之间的相对距离。相对距离是以“1%摩尔根”(centiMorgan,cM)为单位的。缜密研究的结果,人的全部基因组为 3 300cM。但是,基因的相对距离并不与实际碱基数相等或呈平行关系,重组频率因基因在染色体上所处的位置不同而迥异。

人的基因组中有许多部位存在着由 20~30 个碱基组成的短序列的多次重复或 2 碱基序列(CA 或 GT)的多次重复。由于它们重复次数不同而形成多态。前者称为小卫星(minisatellite)多态;后者称为微卫星(microsatellite)多态。它们是绘制遗传学图的有用的 DNA 标记。美国犹他州有许多一夫多妻制的摩门教的大家系,且教会保存着他们的完好家谱,是进行遗传分析的好材料。美国遗传学家雷怀特对此进行了深入研究。法国人类多态研究所亦收集了上述大家系及其它许多大家系的 DNA 样品,用上述 DNA 多态标记从事连锁分析,并向各国研究者提供 DNA 样品。基尼屯研究所开展了大量微卫星的连锁分析。1994 年,法国魏森巴赫研究组完成了约 3 000 个微卫星定位的遗传学图,同年年底完成了由 6 000 个 DNA 标记定位的遗传学图,达到了“平均 1cM1 个 DNA 多态标记”的人类基因组计划的要求。在建立物理图谱的工作中,法国学者丹尼埃尔科恩研究组做出了重要贡献。他们运用 YAC 得到了大量人的 DNA 克隆片断,然后对应于基因组上的 DNA 多态标记,用一个个克隆了的 DNA 片断,把人的基因组全部覆盖起来,1993 年 12 月完成了此项工作。此种由 DNA 片断连接起来的“地图”就称为物理图。1997 年完成了平均 50Kb 间隔的 STS(sequence-tagged site,由数百碱基序列标记的位置)的人基因组的物理图。同时期,日本学者制成了人基因组的“cDNA 图”。

染色体地图完成之后,第二阶段的任务——测定基因组碱基序列的工作便提到日程上来了。

1996 年 2 月,在大西洋的百慕大岛召开了由英国维康基金会(Wellcome Trust)和美国 NIH 联合举办的、华生牵头的第一次人类基因组测序工作的国

际会议,美国、欧洲、日本的数十名研究者参加。会议讨论了国际合作开展人类基因组测序工作的一些问题,确定2005年完成测序工作(10年计划);还规定各国研究组不论测定哪条染色体以及完成的量,都要立即向公共数据库登录;并且决定要无条件地供世人使用数据。此即百慕大原则。这样做的目的在于互通情报、加快测序工作,以促进对致病基因的研究,如乳腺癌基因BRCA1就是在国际研究组产生的数据基础上发现的。另外,国际组织采取以BAC为单位的测序方法,确立所谓“一个克隆接一个克隆”(clone by clone)的测序战略。百慕大会议后,各国研究组就在百慕大原则的指导下开展工作。百慕大原则今天已成为国际合作解析其它生物基因组时必须遵循的原则。

1998年5月,文特在其私人的基因组研究机构的基础上投入几亿美元,建立起民营的高科技风险企业——塞莱拉基因组公司(Celera Genomics)。塞莱拉公司具有300台自动测序仪和处理能力,仅次于美国国防部的计算机系统,成为与人类基因组国际合作组织竞争的强劲对手。该公司使用“全基因组散弹枪”(whole genome shotgun)方法,即首先将整个基因组裂解成许许多多的片段分别测序,然后由计算机将诸片段连接整合起来进行工作。文特宣称用3年的时间可独立完成人类基因组的测序和解析工作。这一宣言给人类基因组国际合作组织以很大压力,迫使国际合作组织不得不加快工作步伐。也正是在此激烈竞争的背景下,国际基因组联合体才在2000年6月发布了人类基因组的草图和要求提前两年完成任务。此外,文特不受百慕大原则的约束,声称可以独占基因组数据以谋取利润。文特的这种意图遭到国际基因组的许多领导人的反对,甚至于克林顿总统和布莱尔首相亦在2000年3月14日发表了“人类基因组的序列是人类的共同财产”的联合声明,指出人类的遗传信息不可独占。塞莱拉公司的股票因此而暴跌。

1999年,中国科学家也加盟到人类基因组的国际合作组织中去,承担第3号染色体的部分测序任务。

三、人类基因组草图的发表和碱基序列测定工作的最终完成

2000年6月26日,由美、英、日、德、法、中6个国家16个研究组3000多位科学工作者组成的国际人类基因组测序联合体(International Human Sequencing Consortium)和塞莱拉基因组公司,同时分别宣布完成了人类基因组的草图。人类基因组是关系到人的发育、生理、医学、进化的庞大的信息宝库。它的完成标志着人类在认识自身的前进路上实现了一次伟大的飞跃。完成测定的碱基数为2.72Gb(G:giga,10亿),占整个基因组的92.7%(覆盖率);未测序的间隙为6094个;数据精度为99.9%~99.99%。其中,美国研究组完成的工作量约为65%,英国22%,日本7%,德国、法国各2%,中国1%。国际人类基因组测序联合体的论文“人类基因组的初测序与分析”(Initial sequencing and analysis of the human

genome)发表在2001年2月15日出版的《自然》杂志上。1953年华生和克里克发表的DNA双螺旋结构模型的历史性论文不足1000个词,而国际人类研究组的这篇文章竟长达62页。量上的这种巨大变化正是生命科学在半个世纪中飞跃发展的生动写照。塞莱拉基因组公司的题为“人类基因组的序列”(The Sequence of the Human Genome)的论文发表在2001年2月16日出版的《科学》杂志上。

至2003年4月14日,人类基因组24条染色体的测序工作终于完成。美、英、日、德、法、中6国科学家分工合作的情况见表1。要说明的是,此表援引自2003年4月的文献,故只反映了那时以前的研究情况。染色体番号有※者,表示该染色体在2003年2月前已被解读完了,且有论文发表。

国际人类基因组合作组织测定的碱基数为2.90Gb、覆盖率为98.8%。覆盖率未能达到100%,是因为在人类基因组中存在着用现行技术不能稳定克隆化的领域。数据精度高于99.99%,其概念是所测的10万个碱基序列中没有发生1个碱基错误。完成人类基因组碱基序列的测定,不过是刚刚站在理解人的生命本质的起跑线上,即便日后将存在于碱基序列中的基因都搞清楚了,也不意味着研究可以终止了。要探明基因表达的分子机制、各个基因和蛋白质的生理功能,直至完全了解生命运营的过程,还有很漫长的路要走。

四、人类基因组的特征

基于对第22、21号染色体和Y染色体的碱基序列的研究,遗传学家对人的基因组获得了若干重要的新认识。

第一,人的基因数意外地少。由于人体的结构与功能具有高度复杂性,过去遗传学家估计人该有10万个基因。可是从序列草图来看,基因总数大概只有3~4万个。国际人类基因组合作组织推测为31000个到32000个。塞莱拉公司估计人的基因数最低为26000个,最高为39000个。根据日本学者矢田哲士开发的被认为是当今精度最高的DIJIT的计算机基因预测系统的测算,人的基因数为34000个。随着今后研究的深入,还可能发现若干个基因。迄今人们对基因的功能有大体了解的不过13000个基因左右。

线虫体长不足1mm,由不足1000个细胞组成,而人体由60兆个细胞组成。人体的结构与功能比线虫不知要复杂几百倍,可是人的基因数目仅不过是线虫或果蝇的基因数的2倍多些,比原来的估计数要少得多。这为数不算多的基因又是怎样支撑起结构与功能都极为复杂的人体呢?显然,我们不能仅从数目上来看问题。其实,在人的基因组中存在着非常复杂的调控系统,如位于基因上游的启动区域(promoter)及位置不定的增大区域(enhancer),可在时间、空间和数量上对基因表达的开关进行调控,形成不同的蛋白质。蛋白质修饰也是造成蛋白质多样性的原因之一。现在有一种时兴的称之为选择型拼接(alternative splicing)的理论。这种理论认为一个基因并非只形成1种mRNA,而是可以形成多种mRNA。同一个基因内的外显子,可根据发育

表 1 人类基因组测序工作分工、协作表

染色体 番号	大小 (Mb)	主要完成单位	协作单位及 工作量	完成 年份
1	263	英国桑格研究所	美国州立华盛顿大学 (50Mb)	2003
2	255	美国私立华盛顿大学	美国系统生物学研究所 (极少部分)	2003
3	214	美国贝伊拉医科大学 (15+130Mb)	中国科学院(40Mb)、州立 华盛顿大学(50Mb)	2003
4	203	私立华盛顿大学	桑格研究所(2Mb)、美国斯 坦福大学基因组中心 (11Mb)	2003
5	194	美国能源部联合基因组 研究所、斯坦福大学人类 基因组		2003
6	183	桑格研究所		2003
7	170	私立华盛顿大学 (140Mb)	私立华盛顿大学、系统生 物研究所(30Mb)	2002
8	155	美国麻省理工学院 white head 医学科学研究所	日本庆应义塾大学 (10Mb)、德国耶拿大学(很 少一部分)	2003
9	145	桑格研究所	麻省理工学院 white head 医学科学研究所(2Mb)、德 国 GBF(3Mb)	2003
10	144	桑格研究所	基因组治疗公司(美企业, 35Mb)	2003
11	144	日本理化学研究所基因组 科学总合研究中心 (85Mb)	系统生物学研究所(极少 一部分)、桑格研究所 (6Mb)、麻省理工学院 white head 医学科学研 究所(60Mb)	2003
12	143	贝伊拉医科大学		2003
13	114	桑格研究所		2003
14※	109	法国国立测序中心	系统生物学研究所(7Mb)、 华盛顿大学(3.7Mb)	2002
15	106	麻省理工学院 white head 医学科学研究所	系统生物学研究所(10Mb)	2003
16	98	美国能源部联合基因组 研究所、斯坦福大学人类 基因组中心	桑格研究所(1Mb)	2003
17	92	麻省理工学院 white head 医学科学研究所	德国马克斯普朗克研究所 (1.5Mb)	2003
18	85	麻省理工学院 white head 医学科学研究所(60Mb)	日本理化学研究所基因组 总合研究中心(25Mb)	2003
19	67	美国能源部联合基因组 研究所、斯坦福大学人类 基因组中心		2002
20※	72	桑格研究所		2001
21※	39	理化学研究所基因组总 合研究中心、庆应义塾大 学、耶拿大学、马克斯普 朗克研究所、GBF		2000
22※	34	桑格研究所、庆应义塾大 学、美国俄克拉荷马大学		1999
X	164	桑格研究所(100Mb)、贝 伊拉医科大学(35Mb)	马克斯普朗克研究所, (2Mb)耶拿大学(1Mb)	2003
Y	27	私立华盛顿大学		2002

GBF: GENOME Build Framework—German Research
德国基因组技术中心

的需要形成不同的组合,如有时外显子 1、3、5 进行组合,有时 1、2、4 进行组合,由此便会产生出多种 mRNA,于是就形成多种蛋白质。

第二,基因的大小不等。最小的基因只有 1 000

个碱基左右,大的基因则有 200 万个碱基。从前人们一向认为基因是连续的,基因中的碱基都参与为蛋白质编码;但是 1977 年发现基因不是连续的,而是分段的,由“外显子”(exon,含有遗传信息的段落)和“内含子”(interon,不含有遗传信息的段落)相间排列组成。现在发现,基因中所包含的外显子和内含子的数目参差不齐,有的基因只含 1 个外显子,有的却含 54 个外显子。外显子含有的碱基数也相差悬殊,最小的外显子只有 8 个碱基,最大的有 7 600 个碱基。顺便提一下,在第 22 号染色体的两个大基因的内含子中还发现有小的基因潜藏着。这是一个很新奇的现象。它有无普遍性、形成的机制和生物学意义,均有待深入研究。

第三,基因在基因组中的分布密度极其不均。如在第 21 号染色体中,在过密的区域,在 100 万个碱基序列中有几十个基因集结;而在被称之为“基因沙漠”的过疏区域,在长达 700 万个碱基序列(约为大肠杆菌组的 2 倍长)中才只有 5 个基因零星存在。学者对这种现象还不能给予合理的解释,推测与基因进化有关。

第四,在人的基因组中除了为信息 RNA (mRNA) 编码的基因外,还存在着很多转录成各种 RNA 的基因。其中:有 500~1 300 个基因为转移 RNA (tRNA,搬运氨基酸的 RNA) 编码;150~200 个基因为核糖体 RNA (rRNA,核糖体为形成蛋白质的“车间”) 编码;有~50 个基因为细胞核内低分子 RNA (sno RNA,其作用关系到 mRNA 的拼剪) 编码;有~100 个基因为核小体 RNA (snoRNA,其作用在于对 rRNA 加工) 编码。基因组中转录成各种 RNA 的基因数目是因人而异的。

第五,基因一般是纵向垂直传递的,即按着亲传子、子传孙的方式进行,可是学者们意外发现在人的基因组中有 200 多个基因与细菌的基因极其相似,而在线虫、果蝇、酵母的基因组中则没有这样一些基因。一种颇为合理的见解是:人类的远祖在屡遭细菌感染过程中,细菌的一部分 DNA (基因) 融入到我们人类的染色体中。这种现象在分子进化学上称之为水平转移;也许由另外的机制所致。对此还有待深入研究。

第六,在人的基因组中大约 80% 的基因与无脊椎动物的基因表现出很高的相似性或称同源性,约 20% 与脊椎动物的基因表现出很高的相似性。这说明支撑人体生命运营的很多基因与其它动物是共同的。例如在发生、分化过程中发挥着极其重要作用的体节化基因群(homeotic gene cluster),在人与果蝇之间表现出很高的同源性,不过这种基因群在人的基因组中变得复杂化了。在果蝇的基因组中体节化基因群为 1 套,含 8 个基因;而在人的基因组中则为 4 套,共有 39 个基因。这种情形是祖先型基因在进化过程中通过不断的重复而产生的。与酵母、线虫、果蝇的基因组相比较,人类基因组中除许多致病基因外,主要是保障免疫系统、脑中中枢神经系统发育的基因有显著的增加。

第七,在人类基因组中,包含大量碱基重复序列。如在人的 22 号染色体的 3 400 万个碱基中,为蛋白质编码基因的碱基序列只占 5% 左右,而 45% 为碱基重复序列。在 Y 染色体中回文结构和重复序

列的分布更为广泛和显著。重复序列有长有短,从300个碱基到7000个碱基不等。有的序列重复几十次,有的甚至重复几十万次。而在其它生物的基因组中,碱基重复序列所占的比例则低得多。如在线虫基因组中重复序列占7%、果蝇只占3%。在人的基因组中频繁出现的重复序列可分为4类:长的散在成分(Long interspersed element, LINE, 例如LINE1、LINE2、LINE3);短的散在成分(Shot interspersed element, SINE, 例如Alu、MIR、MIR3);长的末端重复(Long terminal repeat, LTR, 例如ERV1、ERV2、ERV3);转座子(transposon)。在人的基因组中,SINE出现得最频繁。Alu是300个碱基左右的SINE,在人的基因组中出现30万次,且存在于G+C含量高的DNA区域中。而LINE则存在于G+C含量低的DNA区域中,它们的分布表现出规则性。一些例子表明,LINE可导致基因功能低下、产生癌或血友病等,是基因组中的令人可怕的存在。另外发现,染色体的近着丝点(pericentromeric)区域和近端粒(subtelomeric)区域普遍由大的DNA断片重复所致,在这些部位所看到的重复现象较之酵母、果蝇、线虫要频繁得多。过去重复序列被认为是“自私”序列。其理由是它在进化过程中,曾发生过“随机”的位置移动与数目增多,而与DNA的诸功能似无关系,但是这些看法现在正在改变。有的学者推测,重复序列在人类进化的过程中,可能与保持染色体的稳定性有关,也可能与染色体发生断裂、易位有关。重复序列的位置移动,可能还具有促进基因组重新编排和创建新基因的作用。另外,重复序列可以作为“路标”,帮助我们追溯人类进化的历程。重复序列的生物学意义还有待深入研究。此外,还有功能完全不明的序列。过去不少学者认为遗传密码以外的序列是“垃圾”(junk),今天这种观点正在发生改变,认为它们是亟待破译的“基因组密码”。

第八,在真核生物的基因组中普遍存在着伪基因(pseudogene),人的基因组也不例外。如:人的第21号染色体有225个(真)基因、59个伪基因,两者之比约为4比1;第22号染色体有545个(真)基因、125个伪基因,两者之比也约为4比1。可见在人的基因组中伪基因的数目是相当可观的。伪基因的定义是:在碱基序列上与真正基因相似,但是失去了基因功能,即不能进行转录,故又被称为“死亡了的基因”。其生成原因有如下说法:基因重复是进化的前提,原本有功能的基因在重复过程中若出现差错,形成不具功能的基因,即为伪基因。如此说来,伪基因系进化的副产物(分子进化中立理论的创始人木村资生就是这样主张的)。另一种主张认为,mRNA由于反转录酶作用形成互补性DNA,然后又插入到基因组中去。

第九,我们每个人都是有个性化的,而SNP是构成个性的遗传基础之一。个性表现在身体特征、姿态、行动、性格、聪明程度、心理素质、对疾病的敏感性、寿命长短等各个方面。个性一般是有复杂的遗传基础的。人类基因组研究表明,基因的数目和基因的排列顺序全人类是相同的,没有个人差别。黑猩猩的基因数目与基因排列顺序也与人类几乎相同。但是,相同基因中的碱基序列存在着个人差别。在人的基因中一个碱基由另一个碱基置换的现象

是很普遍的。这种现象称为单个核苷酸多态(single nucleotide polymorphisms, SNP)。估计在人的整个基因组中有300万个SNP,迄今已发现140万个。SNP是构成个性的遗传基础之一。由于SNP在基因内的位置不同,可分为:编码SNP(coding SNP,引起翻译领域内氨基酸残基置换),沉默SNP(silent SNP,不引起氨基酸置换),内含子SNP(interon SNP,存在于内含子中,也不引起氨基酸置换)和调节SNP(regulator SNP,在转录领域上流,参与对基因表达的调控)。编码SNP和调节SNP可直接影响基因的功能,SNP研究具有重大的理论意义和应用价值。

五、今后的研究趋向和重点

人类基因组的知识为今后人类生物学的多方面发展提供了最根本和最坚实的基础。“后基因组时代”(国外有的学者不同意这样叫法)的研究,大致可以分为两块。一块是学术性研究,其终极目标在于从不断破译的基因组信息中逐渐达到对人类自身的更深理解。另一块是应用性研究。

学术性研究领域又可分为两部分。一部分是从基因水平阐明分化、形态形成、成长、生殖、行为、性格、语言、思维等特征的形成过程,即关于人的个体发育的研究。发生遗传学研究在模型动物之一——线虫(*Caenorhabditis elegans*)身上取得了辉煌的成就。线虫的生命周期为3天。线虫的成虫是雌雄同体的,由959个细胞组成。这959个细胞数目是固定的,没有个体差异。线虫的身体是透明的,利用诺尔斯基微分干涉显微镜已观察到每一个细胞的发育命运,绘制出详细的细胞谱系,并了解了基因在发育过程中表达的情况。通过对人基因组的不断研究和与其它动物基因组作比较研究,科学家终究也会有一天能把人的发育过程阐明得清清楚楚,使人类终于达到认识自己的境界。话虽如此说,可是研究起来却有相当大的难度。特别是若想了解胎儿发育阶段中基因表达的样式,不论从技术上说,还是从伦理上说,都几乎是不可能的。可是通过基因组的比较研究,却有望解决此难题。这里举一个例子。小白鼠一向是遗传学研究的好材料,人们已积累了许多突变品系,从4个小白鼠近交系中已得到了8万个SNP。人的所有基因在小白鼠身上几乎都有。根据小白鼠的基因在其个体发育中的表达情况,我们可以间接地类推出人的发育情况,找出体质特征变化以及疾病敏感性等的遗传基础。

学术性研究的另一部分是关于人类系统发育的研究,即探讨人类的起源和之后的发展轨迹。过去只有古人类学家从事这方面的研究。从1856年最早发现尼安德特人(*Homo sapiens neanderthalensis*)的头盖骨,到最近找到生存在600~700万年前的后中新世的人科(Hominid)的最早成员——“乍得人”(Sahelanthropus tchadensis)的骨头,古人类学家积累了大量化石资料,并从中得到了许多重要的研究成果。古人类学今后也是探讨人类进化的极其重要的科学部门。上世纪50年代,DNA生命观得到确立,特别是分子钟理论(E.Zuckerkandl and L.Pauling, 1965)提出之后,人类学又迎来了一片新的曙

光。线粒体是真核生物的细胞器之一,具有独自のDNA,哺乳类的线粒体DNA大约由17 000个碱基对构成(人的线粒体DNA为16 569bp)。线粒体DNA呈环状。与核DNA不同,线粒体DNA只由母亲一方传给子女,即母系遗传。线粒体DNA的另一特点是它的突变率比核DNA高出10~100倍,因而是研究进化的好材料。1987年美国人类学家威尔逊和他的女学生坎(R.L.Cann & A.C.Wilson)根据对分布于世界各地的134个个体的线粒体DNA研究所得到的结果,提出“夏娃”假说,即认为现代人系是大约20万年前从非洲某个群体起源的。

Y染色体为男人专有,由父亲传给儿子、儿子传给孙子,“万世一系”。Y染色体也是研究人类进化的好材料。理由是:Y染色体上的基因数目少;Y染色体在群体中的数量,与常染色体相比为4:1,Y染色体上的突变相应地也要少;从性成熟年龄看,男性迟于女性,在长达千万年的时间长河中,Y染色体经历的世代数要比常染色体经历的世代数少,因而Y染色体上积累的突变量相应地比较少;人类每代人形成精子或卵子时,都要进行减数分裂,常染色体必定发生基因重组,而Y染色体则不然。如果Y染色体本身不发生突变,其男性子孙就会继承和祖先一样的Y染色体;相反,祖先Y染色体发生了某种变异,如果不是致死的,在其后继者的Y染色体上也会保存这种变异。如Y染色体出现有利的突变,持有者会比其他男性留下更多的子孙。由于适应度高,该Y染色体就会逐渐固定在群体中。Y染色体的以上特征给人类进化的研究带来了便利。

通过对Y染色体多态性的研究,可以推测人类进化过程中发生的变化和人和种、民族之间的系统关系。国内外学者,如乔布林与泰勒—史密斯研究组、金力研究组等已在这方面取得了有意义的成果;前不久,美国MIT的佩奇(D.C.Page,2003)研究组完成了Y染色体碱基的测序工作,Y染色体今后就更有资格成为寻找“亚当”的有力工具。

人所以成为“人”,是因其有别于其它动物的根本特点:从体质上看,在于人的体毛很少、直立姿势和发达的大脑;从行为上看,为两足步行、具有说话和高度思维的能力,并以此为基础产生了进行社会活动的的能力。当然,体质特征与行为特征是紧密相关的。如,语言能力和高度思维能力与发达的大脑密切相关,而发达的大脑又在于人有能够支撑其重量的呈直立姿势的骨骼。又如,婴儿出生时头盖骨未封闭,因而出生后脑仍可以成长,说明脑的发育动力与脑的成长相关。人的诸多特征,当然都是有遗传基础的。若问这些遗传基础是什么,仅与小白鼠的基因组作比较是得不出答案的,因为两者之间的差别太多了,而两者的共同项则仅限于具有脊椎、胎盘和哺乳行为。若把人的基因组与人类亲缘关系最近的黑猩猩的基因组作比较,则可能得到有意义的线索。较之黑猩猩,人的最显著特征要算有说话和高度思维的本领。人的说话能力与发达的大脑语言中枢、听觉有密切关系,与喉头位置也有密切关系。黑猩猩与人的婴儿时期的喉头位置均偏高,限制了复杂声音的产生。随着人婴儿的成长,喉头与颈椎的相对位置向下转移,于是可以说出复杂的话语来。人与黑猩猩在发育上的差别,当然是由

基因决定的。据2002年《科学》的文献报告,人和黑猩猩两者基因组的碱基差别,平均仅为1.23%。相对说来,便于找到两者在遗传上的差别。

人类基因组得到破译后,人们最为期待的是将基因组的知识尽早应用到医药业方面。人类疾病多种多样,不外由遗传因素或环境因素或两者共同作用所致,呈现非常复杂的情形。遗传疾病有6 000多种,其中1 100~1 200种疾病的致病基因已为人们所了解。血友病、亨廷顿舞蹈病等系由1个基因所致。癌、糖尿病、心血管疾病、高血压、痴呆症等,既受多个基因制约,又与环境因素有关。外伤、中毒则纯属环境因素所致,与遗传无关。现在,人们总是在发病或出现早期征兆之后才去医院作检查;而今后若搞清各种致病基因及其发病机理,人们就可以在发病之前及早地进行基因诊断,从而可采取有效的预防及治疗措施。

近来,“量体裁衣”(tailor made)或“个性化”(personalized)医疗的说法在国外文献上很时兴,这是因为基因存在着个人差别。如前所述,这种差别大多由基因中单个核苷酸的多态,即SNP所造成。SNP与个人的罹病性、药物敏感性等特征密切相关。如在乙醛脱氢酶基因中,由于碱基的置换,有一个密码子中的碱基存在多态,或为GAA,或为AAA。GAA的持有者对酒精不敏感,具有酒量;而AAA的持有者则对酒精敏感,不能饮酒了。又如有一种名为家族性淀粉状变性的遗传疾病,是上世纪50年代由一位葡萄牙医生在一个家族中发现的。当时只知道这种病是由一种称之为淀粉状蛋白(amyloid)的不溶物质在体内积累引起的,使手、脚、心、肝等脏器产生功能性障碍。到1978年,才搞清楚该淀粉状蛋白是一种名为转甲状腺素(Transthyretin, TTR)的血清蛋白。1984年,日本学者佐佐木裕之发现正常型TTR和变异型TTR的差别,只不过是第30个氨基酸编码的密码子中发生了1个碱基置换。正常人的密码子为GTG,而患者的密码子为ATG。以此发现为契机,关于这种疾病的治疗取得了进步。然而,并非每一个SNP都直接和疾病相关。研究表明,许多生活习惯性疾病,如糖尿病、心脏病、哮喘、癌等,是与若干SNP的特定组合有关。目前,科学家正利用各种方法,包括可一举查明成千上万个基因突变的DNA芯片技术,揭示各种遗传病的机制;而发病机制一旦被揭示,医学将发生革命性的变化——由笼统的、一般化的医疗转变为针对性的、个性化的医疗,这将会大大地提高治愈率。

现在市场上销售的药物,几乎都是基于过去的经验与知识制成的,同样的药物,效果时常参差不齐,有人服了有效,有人服了则不太有效、甚至无效。原因就在于人的基因型有所不同。同样道理,药的副作用也是因人而异。1994年美国因药物副作用而入院的患者多达200万,其中10万人因药物副作用(包括医疗失误)而死亡。SNP研究清楚之后,药物的开发也将迈入到以人为本的新时代,即可针对不同的基因型,设计出不同的药物来。不言而喻,这将会大大提高人民的健康水平和延长人的寿命。由于这种美好理想的驱动,同时也受巨大商机的引诱,当今许多科学家把精力放到解析SNP的研究上。冰岛共和国已立法举国进行SNP探索,旨在解析SNP

与遗传病的相关性。冰岛所以从事这样的事业,原因是冰岛是一个非常理想的群体。它的人口较少,全国只有 30 万人左右;其次是遗传均质性很高,大多数居民是 10 世纪时少数海盗移居到冰岛后遗留下来的子孙;更主要的原因在于教会保存着冰岛几代人的各种记录资料,包括照片和患病的记录。但冰岛仅靠本国的力量是难以完成这样庞大的分析工作的,于是在几年前和瑞士的罗奇制药公司签订了合作研究协定,试图从冰岛人的 DNA 样本中发现新的 SNP 类型,从而造出新药来。

最后需要特别指出的是,基因组的研究必须回答,是进化还是“上帝”的特殊创造的问题。生物进化论者认为:生命是地球上物质世界发展的必然产物,人类是从低级的生命类型逐渐进化而来的;最原始的基因组出现在地球上的瞬间便是生命起源的时刻;人的基因组是在经历了漫长的进化过程之后,在大约 500 万年前才由某种古灵长类的基因组演变而来。可是,“特创论”者则认为世上万物包括生命乃至人类在内都是“上帝”创造的;而埋藏着人类全部遗传信息的基因组也是“上帝”赋予人类的。

如前所述,人的基因组由 24 条染色体组成。在人类基因组的研究中,第 22 号染色体是首先被解读的,由英国桑格研究所、日本庆应义塾大学和美国俄克拉荷马大学、华盛顿大学等 4 个研究单位近 200 名研究人员共同完成的。论文“The DNA sequence of human chromosome 22”刊登在 1999 年 12 月 2 日出版的《自然》杂志上。22 号染色体由 3 400 万个碱基构成,含 545 个基因。虽说这不过是人类基因组的一部分,但由于它是首先被破译成功的,其意义极其重大。人们不仅由此窥视到人的“生命设计图”的一角,而且坚定了最终揭示基因组全貌的信心。这一成就就在一些具有宗教信仰的学者看来,简直可以和“上帝”创造人类的起始瞬间相匹敌。该期《自然》杂志的封面选用了文艺复兴的巨匠之一意大利画家、雕刻家、建筑师和诗人米开朗琪罗(Buonarroti Michelangelo,1475—1564)所绘的“创造亚当”那幅壁画的一部分。那一部分表现的是耶和華用饱含精力的手指伸向亚当,而亚当则将左臂伸向“上帝”。根据宗教传说,正是在这惊天动地的瞬间,亚当才从“上帝”那里获得了无穷的活力。《自然》杂志编辑作这样的选择,无疑是寓意深长的。

2000 年 6 月 26 日人类基因组草图宣告完成。为宣传此大成就,日本“Newton”杂志编辑部 and 美国冷泉港研究所共同筹划,在 2000 年 7 月出版了一本由华生等美国著名学者撰写的专辑。在该专辑的封面上有以醒目的大字写的一句话:“一切是从 DNA 开始的”神的设计图”,而其中“神的设计图”5 个字尤其大。

上述事例清楚地表明,关于人的基因组和其它生物的基因组的形成及进化的问题,必须深入研究,给出唯物论的答案。在未得到科学的令人信服的说明之前,“特创论”的思想仍然会在一些生物学家的头脑中游荡。

科学总是一把双刃剑。基因组的知识既能给人的健康长寿、择偶、优生优育、发挥特长等许多方面带来益处;同时,基因组(可以说是个人的最大隐私)的被曝光,也会在保险、就业、婚姻等方面引发一系列社会矛盾和伦理问题。倘若有一天克隆人的技术突破了禁忌,并且和基因组的技术、知识结合起来,是会复制出各式各样的人来的。基因组的破译在若干年代之后,带给人类的究竟是福还是祸?福与祸,孰轻孰重?今天是无法评断的。但是科学技术是第一生产力,它的发展是任何人也阻挡不了的。人类只有顺应科学发展的潮流不断地提高自己的智慧、理性、社会公德与责任感,再加以法律约束、因势利导,才能使科学技术更多地为人类造福。

参考文献

- [1]The DNA sequence of human chromosome 22.Nature, 1999,402:489~495
- [2]The DNA sequence of human chromosome 21.Nature, 2000,405:311~319
- [3]Initial sequencing and analysis of the human genome. 2001, Nature,409:860~921
- [4]神佳之.ヒトゲノム——解读かウ应用・人间理解へ——.岩波新书,2001
- [5]清水信义. ヒトゲノム=生命の设计图さ読む.岩波书店,2001
- [6]服部正平. ヒトゲノム配列の完全解读.日文杂志,科学,2003(4)
- [7] ヒトゲノム解读完了,その先は? 日文杂志,科学,2003(4)

(责任编辑 王宏章)

科技动态

防止脑血栓的新技术

据英国《新科学家》2004 年 1 月 31 日报道:为了防止体内脱落的凝块流向脑血管,以色列 MindGuard 公司奥费·约德法特领导的科研小组研究了一种凝块“转移器”。它是一个管状细网,通过手术将它植入脖子两边颈动脉分叉处通向面部的血管内管状细网安放在血管分叉的地方,血液中的凝块只能通过网状转移器流向面部的血管,不会流到通向脑部的血管,因为凝块被网孔只有 300 微米的细网管堵住了。凝块流向面部造成的危害比流向脑部造成的危害要小得多。病人甚至不必担心这些凝块会损坏面容,因为面部的供血要好得多,不会造成什么危害。

英国牛津大学防止脑血栓研究所的负责人彼得·罗斯韦尔对以色列科学家研制的这一装置倍加称赞,认为

很有实用性,可以为高危脑血栓病人提供替代抗凝块药物的治疗方案,因为服用抗血凝块药物有时可能引起血管出血而造成生命危险。但罗斯韦尔也告诫说:转移器本身是否会引起血凝块的形成,还应进行大量试验才能排除;另一个问题是,这种网状细管是否会堵塞和限制到达脑部的血流。但约德法特说,他们用猪脑进行过彻底的试验,表明不会发生这种问题。

2003 年底,科研组通过腹股沟把第一个“凝块转移器”植入到一位 80 岁妇女的颈动脉分叉处。这位老太婆被诊断有高度的中风危险,在植入这种凝块转移器后,3 个月没有出现中风,并健康地生活着,说明这种技术是安全的。

(刘先曙)