

## 21 世纪的生物学

# 中国人基因组研究的现在与未来

强伯勤 方福德

(国家人类基因组北方研究中心, 中国医学科学院, 中国协和医科大学, 北京 100073)

人类基因组计划 (Human Genome Project, HGP) 正式启动于 1990 年, 它的初衷是用 15 年时间, 即到 2005 年完成人类基因组全长约 30 亿个核苷酸的全部序列测定. 10 年来, 工作已取得了令人振奋的突破性进展, 人的 22 号<sup>[1]</sup>与 21 号<sup>[2]</sup>染色体的全序列测定已经相继完成; 2000 年 6 月 26 日参加人类基因组国际合作项目的各国于同一个时间正式宣布人类基因组序列工作框架图的完成, 测序工作进入绘制完整序列图阶段, 其测序的精确度要求达到 99.99%. 人们预计, 在 2001 年 6 月将基本完成全序列的测定.

当初, HGP 的任务是分为两个阶段, 即作图与测序. 人类基因组作图方面的工作已基本完成, 遗传图的分辨率已精确到 0.75 cM 左右, 物理图已定位了 52 000 个 STS (sequencing target site), 转录图方面已测定表达序列标签 (EST) 180 万条以上, 全长 cDNA 的克隆工作进展甚速<sup>[3]</sup>. 实际上 HGP 的研究内容比较宽, 按 1998 年 10 月公布的经修订后的人类基因组计划的任务<sup>[3]</sup>, 除人基因组作图 (遗传图、物理图) 与全基因组序列测定以及测序技术的发展之外, 计划还包括: 人基因组序列变异体分析, 譬如单核苷酸多态性 (SNPs) 分析; 大肠杆菌、酵母、线虫、果蝇和水稻等模式生物基因组测序与比较基因组学研究; 功能基因组学和其技术方法的发展、创新; 生物信息学与计算机生物学; 技术培训、以及伦理、法律和社会相关问题的探讨等等.

我国的基因组研究始于 90 年代初由中国科学院洪国藩教授领衔的水稻基因组计划. 人类基因组的研究是在国家自然科学基金资助下, 于 1994 年正式启动的. “九五”期间, 国家高技术发展计划 (即“863”计划)、国家自然科学基金重点资助了该项研究, 同时还得到国家重大基础研究规划项目、中国科学院创新工程与上海、北京等地方政府的积极资助. 近年来, 一些企业或私人投资者, 投

资国内的基因组研究, 项目间的国际合作也在增加.

现就我国人类基因组研究进展、国际发展趋势和我国基因组研究的发展战略作一评述.

## 1 我国的基因组研究进展

当前, 我国的人类基因组研究主要着重于两个方面: 一是人类和模式生物体基因组的大规模序列测定; 另一是功能基因组研究, 重点是疾病基因组学的理论和技术体系的建立.

### 1.1 人类基因组测序正式加入国际合作计划, 在如期完成工作框架图的基础上, 正进入全序列测定的最后工作阶段

我国是在 1999 年提出参加 HGP 国际合作计划的. 经中国科学院遗传研究所杨焕明教授等的积极努力, 同年 9 月在英国举行的第五届国际人类基因组战略会上, 正式确认和划分了中国承担的人类基因组测序的工作区域和工作量, 即 3 号染色体短臂自 D3S3610 标志至端粒 (ter) 区段约 3 千万个碱基对 (30 Mb) 的全序列测定, 简称其为“1% 测序任务”. 在杨焕明教授为首的七人项目执行小组的领导下, 经中国科学院遗传研究所人类基因组中心以及国家人类基因组南方、北方两个研究中心三方科学技术人员的共同努力, 已于 2000 年 6 月如期完成框架图工作. 我们实际投入的反应数为 65.3 万个, 是原计划的 131%; 序列覆盖面积为 27.5 Mb, 达到规定区域的 90% 以上, 其中约 50% 满足了“完成图”的测序量要求. 中国科学院遗传研究所人类基因组中心承担了大部分工作. 目前, 正进入测序的最后阶段.

### 1.2 微生物基因组测序工作进展顺利, 与重要资源相关的生物体基因组的研究正在陆续开展

由预防医学科学院病毒研究所承担的痘苗病毒天坛株基因组 (196 kb) 全序列测定是我国最早完成的一种病毒基因组 DNA 测序工作; 1999 年 6 月

国家海洋局第三海洋研究所、国家人类基因组北方研究中心、上海基康公司和中国生物工程开发中心协作完成了我国对虾白斑杆状病毒基因组 (305 kb) 全序列的测定。我国在国际公共数据库首先注册测序的微生物基因组是福氏痢疾杆菌 (*Shigella flexneri* 2a), 项目由卫生部微生物基因组中心牵头, 其参加单位有预防医学科学院病毒研究所、流行病学研究所, 原北京医科大学, 原上海医科大学, 华北制药集团等, 国家人类基因组北方研究中心主要承担其 DNA 序列的全部测定任务。预计年内将绘就整个序列图。

我国在数据库注册的微生物基因组还有钩端螺旋体 (*Leptospira*) 和表皮葡萄球菌 (*Staphylococcus epidermidis*), 这是有国家人类基因组南方研究中心与中国科学院上海生命科学研究院、预防医学科学院流行病学研究所, 以及原上海医科大学等单位合作的项目, 国家人类基因组北方研究中心参与了钩端螺旋体基因组的部分测序工作, 目前, 该基因组的测序工作已基本完成, 并同步启动了其功能的研究。

中国科学院遗传研究所、中国科学院微生物研究所、中国科学院生物物理研究所协作的嗜热菌基因组全序列测定已告完成; 黄单胞菌是在十字花科植物中传播广泛的一种致病微生物, 广西大学, 国家人类基因组南方、北方两个中心及中国科学院微生物研究所正协作承担基因组全序列测定, 年内也将完成。

中国科学院遗传研究所人类基因组中心暨华大基因公司近期已宣布启动杂交水稻、家猪等重要资源的基因组项目; 血吸虫病是我国南方传播较广、危害甚大的寄生虫病, 血吸虫基因组研究正受到重视。

**1.3 疾病相关基因的研究取得了显著的成绩, 发现了一个新的神经性耳聋致病基因, 白血病相关基因功能研究进展突出**

#### 1.3.1 神经系统等遗传病相关基因的研究

湖南医科大学医学遗传学国家重点实验室, 克隆了编码人类间隙连接蛋白质  $\beta$ -3 (GJB3) 的基因<sup>[4]</sup>, 该基因是 connexin 家族的一员, 其定位于人类染色体 1p33-p35 区域。突变检测显示高频耳聋家系中患者的 GJB3 基因具有的一个错义突变和一个无义突变; 此外, 通过 RT-PCR 法证明 GJB3 在小鼠内耳组织中表达。这些发现显示 GJB3 突变可能是双侧性高频耳聋的致病基因。最近, 通过酵

母双杂交体系的实验表明 GJB3 与 P11 蛋白相互作用。

此外, 在 GenBank 已登录的、包括外生性骨疣致病基因在内的神经系统遗传病相关基因有: OPHN-1 like、Quaking、DDPL、HNKA、HCH、HC1、HC3 等; 在完成家系调查后, 经基因组扫描, 将遗传性弥漫性浅表性光敏性汗孔角化症致病基因精确定位于人染色体 12q23.2-24.1 区域的两个标记 D12S1727 和 D12S1605 之间; 通过家系分析, A1 短指症的致病基因被定位于 2q23-q26 之间; 视网膜色素变性症、乳光牙等致病基因以及典型儿童失神癫痫易感基因的定位与克隆工作正在进行。国内还建立了人类单基因病定位、克隆数据库以及神经系统遗传病家系、病检组织与器官保存库。

#### 1.3.2 白血病相关基因分离克隆与功能研究

完成了在我国发现的两个白血病相关基因 PLZF (201 kb) 及 EEN (45 kb) 基因组水平上的全序列测定, 确定了它们的外显子-内含子结构, 并识别了其 5' 调控序列; 对该二个基因参与白血病特异染色体易位的结构和功能的基础研究, 获得重要进展; 建立了两种与人白血病有相近表型的白血病融合基因 PLZF-RAR $\alpha$  和 NPM-RAR $\alpha$  的转基因小鼠<sup>[5]</sup>, 开展其功能的研究, 确认了融合基因的致白血病作用及基因型与表型的关联性。另外, 通过 cDNA 阵列及减数文库等方法从急性早幼粒细胞白血病 (APL) 细胞株克隆了 12 个受分化诱导剂全反式维甲酸 (ATRA) 调控的新基因; 识别了由 163 个基因参与的一个精细、和谐的 ATRA 分子调控网络 (Lia T X, *et al.* Blood, 2000, 待发表), 有利于阐明 ATRA 诱导白血病细胞的分子机制。

#### 1.3.3 肝癌、鼻咽癌、食管癌等肿瘤相关基因研究

进行了肝癌患者全基因组 LOH/AI 扫描和扩增区的精细定位; 用 17 p 与肝癌相关靶区位点的标志, 建成了 BAC 连续克隆系, 进行了大规模测序, 并在该区域分离肝癌相关基因; 另外, 分离了肝癌与癌旁组织近 35 000 条 EST 序列, 建立了容量为 14 000 个克隆的 cDNA 阵列, 获得了一批在肝癌与癌旁组织表达有差异的 cDNA; 应用大规模癌细胞克隆形成抑制试验及原位杂交技术筛选肝癌相关的 cDNA; 建立了含有 18 000 个克隆的 cDNA 阵列, 并应用于肝癌发生与发展相关的候选基因的

筛选; 克隆了一些在肝癌细胞中表达上调 (如 PEMT2) 或下调 (如 GTPases) 的基因。

在鼻咽癌相关基因研究中, 对 93 例低分化鼻咽癌患者进行了全基因组扫描, 并对部分样本进行了比较基因组杂交 (CGH) 验证, 发现 3 p 和 9 p 的 LOH 频率较高, 并发现 6q25.3 的位点, 若干位点的精细定位正在进行; 收集了 86 个广东人鼻咽癌家系的外周血样本, 经连锁分析发现 4 p 的某区域与鼻咽癌易感基因连锁。在食管癌方面, 开展了癌细胞发生、发展过程中基因表达谱的研究, 筛查其相关基因<sup>[6]</sup>; 国内在胃癌、大肠癌等相关基因研究中, 也获得良好进展。

#### 1.3.4 多基因病相关基因的研究

应用微卫星标记, 对原发性高血压核心家系和患者同胞对进行全基因组扫描, 发现了 8 个与原发性高血压紧密连锁位点, 从对 2 号染色体上相应位点的精细定位, 表明在 D2S132 至 D2S2370 之间的 14 cM 区域内存在与高血压相关基因, 对该区域内 9 个候选基因进行了测序, 寻找其相应的单核苷酸多态性标记 (SNPs); 同时, 开展了隔离人群原发性高血压病人以及原发性低血压家系外周血样的全基因组扫描和高血压病候选基因的 SNP 检测; 建立了高血压相关的血压调控基因数据库, 并从 cDNA 着手, 获得了数个与原发性高血压或其他心血管病相关的新基因 (如 HRG-1, HCY-2, HHLIM, TFAR-19<sup>[7]</sup>等)。

分别对中国的南方和北方人群的 II 型糖尿病患者及其家系或同胞对进行基因组扫描, 发现了在 1、9、12、18、21 染色体上与 II 型糖尿病易感相关的位点, 对其中 1 号染色体的位点进行了精细定位; 9q21 区域显示有一个中国人群 II 型糖尿病的特有位点。

开展了精神分裂症与躁狂忧郁症患者及其家系的样本收集、基因突变及多态性研究; 在 5 羟色胺受体与精神疾病关联研究中, 发现该受体基因第二内含子 VNTR 区域多态性与中国汉族人群精神分裂症及抑郁症相关, 与双相情感障碍无关<sup>[8]</sup>。

#### 1.3.5 重要组织、器官功能基因的大批量 EST 与 cDNA 克隆

从造血干/祖细胞、下丘脑-垂体-肾上腺轴系统、心血管系统、胎脑、胎肝、睾丸等组织获得 5 万条以上新的 EST, 克隆了近千条来自造血、内分泌、神经、心血管、生殖系统、树突状细胞或与发育、分化及信号传导有关新基因的全长 cDNA;

例如: CD34<sup>+</sup> 造血干/祖细胞通过大规模测序, 获新的全长 cDNA 达 297 个; 下丘脑-垂体-肾上腺轴新基因全长 cDNA 250 个; 心脏和血管表达的全长 cDNA 100 多个, 胚胎期中枢神经系统发育相关基因 50 多个, 以及一大批胚胎肝表达的基因和与信号转导、基因表达调控相关的基因。一批有趣新基因的生物功能正在深入研究。

#### 1.3.6 建立遗传资源收集网络, 加强资源的采集、保存和开发利用

在卫生部科教司协助下, 召开了有关遗传资源调查、采集的工作会议, 确定了统一格式、方案 and 标准, 初步建立了遗传资源收集网络和资源信息库的采集管理系统, 并收集、保存了一批血样和组织样本。

同时, 还在建立西南、东北地区 28 个少数民族及南、北方两个汉族人群永生细胞株库的基础上, 开展了我国多民族基因组多样性的比较研究, 揭示了我国南北人群间的差异和关联, 为深入开展基因组多态性研究奠定了坚实的基础。

我国政府部门颁布了《人类遗传资源管理暂行条例》, 有力地促进了互惠互利的国际合作, 同时也遏制了中国遗传资源的非法外流。

#### 1.4 国内的基因组研究基地

在国家科技部, 上海、北京两市的科委及高新技术开发区的支持下, 分别在上海浦东张江高新技术开发区和北京经济技术开发区建立了国家人类基因组南方、北方两个研究中心; 中国科学院在遗传研究所组建人类基因组中心以及早期在上海成立的专门从事水稻基因组研究的中国基因研究中心, 标志着我国的人类基因组研究由各单位分散作业逐步转入集约化、规模化、产业化阶段。近期在国内还诞生了数个民营的研究所和公司, 加盟基因组的研究与开发, 为国内基因组的研究注入新的活力。

#### 1.5 人类基因组相关的伦理、法律、社会问题的研究

人类基因组因每个个体某些等位基因的细微差异而呈多样性, 并或多或少含有“脆弱的”或疾病易感基因, 有可能带来不良后果, 随便公开人们的基因组信息, 会对个人的工作、生育和享受医疗保险等社会权利受到影响。因此, 人类基因组计划将涉及重大的伦理、法律和社会问题列入其研究内容。联合国教科文组织专门设立人类基因组伦理、法律、社会问题委员会委员, 我国的邱仁宗、杨焕明等教授先后任该委员会的委员。

自 1994 年国内开展人类基因组研究起, 就成立了由中国科学院遗传研究所杜若甫教授为主任的中国人类基因组伦理、法律、社会问题委员会 (HGELSIC). 杜若甫先生是从事人类群体遗传和生物多样性研究的著名专家, 该委员会的参加成员除从事基因组研究的专家外, 还有吴汝康、吴 等著名科学家. 委员会的现任 (第二届) 主任是中国社会科学院哲学研究所的邱仁宗教授, 陈竺、杨焕明教授为副主任. HGELSIC 附设于中国遗传学会. 随着基因组研究的深入, 我国政府应成立拥有权威性的国家级人类基因组伦理、法律、社会问题委员会, 并开展必要的研究.

## 2 国际人类基因组研究的发展趋势

正如前面所述, HGP 在基因组作图和序列框架图方面已取得突破性进展, 比预期计划提前完成. 与此同时, 模式生物基因组测序的对象不断扩大, 除酵母、线虫、果蝇和 20 多种微生物 (包括致病菌) 基因组序列测定已被完成外, 小鼠等大容量基因组测序工作正在加快步伐. 功能基因组学包括蛋白质组学的研究开始掀起热潮, 由结构基因组学向功能基因组学的过渡比预想来得更快. 人类致病基因和疾病易感基因以及功能基因定位和克隆倍受重视. 在单基因病基因克隆不断取得新成果的同时, 对肿瘤、心脑血管病、糖尿病、精神神经性疾病等众多复杂性多基因病的基因研究成为突出课题, 这类疾病由于受环境因素和遗传因素的影响, 确定其易感基因相当复杂和困难, 目前这已成为国际竞争的一个热点领域.

从目前至今后一段时期内, 人类基因组研究将主要向如下几方面发展:

### 2.1 大规模测序与比较基因组研究

其目标是继续完成 HGP 尚未完成的任务, 在这方面, 目前人们最为关注的事情有: 一是何时能完成人类基因组全序列图即“完成工作图”; 二是不同种族的 SNP (单核苷酸多态性) 系统目录图. SNP 在决定遗传异质性和个体对内外环境因素的易感性等方面所起的重要作用已日渐突显<sup>[9]</sup>, 因而受到学术界的高度重视; 三是继续完成重要模式生物体基因组序列的测定, 开展比较基因组学的研究, 探讨生物进化; 四是结构信息学和结构-功能关系信息学的建立, 深入研究人类基因组的遗传语言.

同时, 还将应用大规模测序的技术平台, 开展

重要微生物或动、植物生物资源基因组序列测定, 推动生物技术的产业化.

### 2.2 医学基因组学研究

由于人类基因组是决定人类遗传性质、生理特征和病理发生的物质基础, 与人类的进化、繁育和健康密切相关; 人类基因组又是个体差异的遗传决定因素. 人体所表现的众多表型变化, 是研究基因组功能和基因功能的理想对象. 因此, 医学与人类基因组研究特别是功能基因组学研究有着密切的关系. 由分子和细胞水平去阐明基因功能和基因组的功能, 最后还是要归纳到在整体水平的表征, 包括其生理特征和病理表现, 这就显示了医学在人类基因组研究中地位; 同样, 医学也最早得益于基因组研究的成果. 按上述的认识, 这里用了“医学基因组学”名词. 这提法不一定恰当, 想的是能将目前学术界的研究十分活跃的、从基因组学中衍生出的许多新的分支学科领域都被涵盖于医学基因组学之中. 例如环境基因组学 (enviromental genomics). 它是专门鉴定机体暴露在特定环境下的那些显示易感或抵抗性基因的 DNA 多态性. 对环境较敏感的基因有 DNA 修复基因、细胞周期相关基因、激素代谢基因、受体基因、参与免疫和感染反应的基因和信号转导基因等等; 药物基因组学 (pharmacogenomics), 是不同个体的药物反应 (主要指药效与毒性) 差异与 DNA 多态性的关系<sup>[10]</sup>. 即通过 DNA 序列差异的分析, 从基因组水平上深入认识疾病及药物作用的个体差异的机理, 指导和优化临床用药. 除此之外, 新近还出现病理基因组学 (pathogenomics)、生殖基因组学 (reproductive genomics) 和群体基因组学 (population genomics) 等等. 在这个领域, 其研究内容必将进一步扩充.

### 2.3 蛋白质组学研究

蛋白质组学提供了一套在蛋白质水平大规模研究基因功能的有用工具<sup>[11]</sup>. 它分为三个主要的领域: 规模化的蛋白质微量鉴定和他们的翻译后修饰分析, 双向凝胶电泳分离蛋白质谱的应用引起了蛋白质生化和功能分析方法的复兴; “差异显示”蛋白质组学及其在医学研究中的应用; 应用质谱技术或酵母双杂交方法研究蛋白质与蛋白质的相互作用, 蛋白质组学将能提供一个蛋白质相互作用的数据库.

蛋白质分子正确的三维结构是行使正常功能的必要条件. 随着基因组功能研究的深入和蛋白质组学研究的开展, 在结构生物学发展的基础上产生了

结构基因组学, 专门从事高通量、规模化蛋白质三维结构的测定. 新基因越来越多, 当前是着重发展基因高表达体系、高通量的蛋白质纯化技术, 改善蛋白质结晶方法, 和进行规模化的晶体结构的解析.

由于蛋白质比基因更靠近功能一步, 对它的研究可更直接导致生物学的新发现. 同时, 它能为新药的筛选提供靶分子.

## 2.4 基因调控研究

基因表达调控是功能基因组学研究的主要内容之一. 不同条件下基因表达谱的变化是基因组调控的结果. 这种调控直接决定了不同组织细胞中蛋白质组的变化, 进而影响相应的生化代谢通路的作用, 最终引起一定的表型变化. 所以, 欲研究某一特定基因的功能, 就不能不研究其表达的调控方式和机理. 此外, 现已知道, 许多模式生物基因组虽然在长度上比人类的为小, 但所包含的基因数基本一致, 只是少了一些非编码序列和在基因组中所处位置有所不同而已, 这种差异造成它们表达谱的很大不同, 因此, 基因表达谱的差异是基因调控的不同之故.

## 2.5 技术发展

人类基因组研究在技术上最突出的特点是: 高通量、大规模. 针对基因组测序、医学基因组学研究、蛋白质组学、基因表达调控研究和人类疾病的动物模型建立等主要研究领域, 均需建立相应的符合上述技术特点的技术方法平台. 当理论研究深入到一定程度后, 往往“技术发展”成为“瓶颈”和继续发展的关键条件. 因此, 技术发展在人类基因组研究中始终是科学家和决策者重点考虑的一个方面.

遵循上述发展方向, 国际上今后重点发展的研究领域和前沿课题大致有如下一些:

### (1) 人类基因组多样性

包括: 群体基因组学; 人候选基因的重测序; 遗传变异与人类疾病; 应用 SNP 推断群体的渊源和历史; 高容量 SNP 的发现; 染色体变异的起源和结构; 线粒体 DNA 多样性等.

### (2) 基因组信息学

鉴定基因组中的基因; 由序列预测功能; 人-模式生物基因组序列比较; 基因组数据库 (包括蛋白质组和代谢物组数据库); 用生物信息学方法确定宿主与致病因子的相互作用 (病理基因组学) 等.

### (3) 功能基因组学

基因的识别; 基因功能的鉴定; 蛋白质组学 (包括细胞器蛋白质组学和诱导条件下的蛋白质组学); 合成性染色体; 微基因工程小鼠 (遗传分辨); 高通量功能分析; 生殖基因组学; 不同条件下的基因表达谱等.

### (4) 比较基因组学

模式生物、病原体基因组测序, 比较人与模式生物基因组; 重要或特有资源基因组测序等.

### (5) 复杂性状的遗传学

复杂性状多基因疾病相关基因的鉴定; 连锁不平衡作图; 用基因组中的 SNP 探讨疾病; 染色体结构和功能; 遗传易感性实验; 基因诊断和基因治疗等.

### (6) 基因组进化和不稳定性

人基因组中逆转座图谱; 人微卫星、重复 DNA 不稳定性 and 减数分裂重组; 脆性位点等.

### (7) 突变检测

高通量突变检测技术; 高通量基因分型 (genotyping); SNP 检测等.

### (8) 基因表达与调控

疾病状态和病理发生发展过程的基因表达谱; 基因组织特异性表达; 基因族 (gene sets) 表达谱; 染色质结构; 转录调控; 人基因组中选择性剪接等.

### (9) 小鼠疾病模型

对疾病不同易感性的遗传因素的鉴定; 疾病基因在胚胎和成年组织中的表达谱特征; DNA 错配修复与转基因小鼠的遗传不稳定性; YAC 转基因小鼠; 基因剔除疾病模型; 转基因小鼠疾病模型; 诱发突变小鼠疾病模型; 小鼠发育的三维图等; 模式生物.

### (10) 新技术

DNA 测序新技术; 高通量 SNP 检测技术; 突变检测新技术; cDNA 微阵列和基因芯片技术; 微阵列和基因芯片技术; 质谱新技术; 量子点纳晶技术 (quantum dot nanocrystals) 等.

## 3 关于我国人类基因组研究发展战略的思考

毫无疑问, 我国在人类基因组研究方面已经取得了瞩目的成绩, 获得了一批成果, 在国际刊物上发表了一批高水平的论文, 并将推动生物技术产业的发展. 科学家们正努力与国际接轨. 但是, 无须忌讳, 在总体上我国人类基因组研究与国际先进国

家相比还存在较大的差距,主要表现在: a. 缺乏统一规划. 目前,各项目是由不同来源基金的分散资助,组织协调难度大. b. 原创性不够,在多数方面基本上是跟着人家走. c. 技术平台构建较慢,配套程度较低,严重影响研究效率和主体目标的实现. 新的质谱分析技术、蛋白质组研究技术、生物信息学技术、转基因和基因剔除动物技术等技术平台亟待建立、配套和付诸应用. d. 人才和经费投入力度不足. 针对上述问题,我们认为在考虑当前和今后一段时期内我国发展人类基因组研究的发展战略时,要做好以下几件事:

(1) 制订统一规划. 应以国际人类基因组研究的发展作为大背景,结合我国的具体情况,确定我国在这一领域的发展目标和任务. 这种战略决策的正确与否直接关系到我国人类基因组研究的前途,实为至关重要,需要认真对待、集思广益.

(2) 确定主攻方向. 从我国目前所具有的遗传资源、隔离群和疾病材料丰富多样这一特点和有利因素出发,建议将人类基因组功能的研究作为我国人类基因组计划的主攻方向. 围绕这一主攻方向,需要综合基因组多样性、基因组信息学、功能基因组学、比较基因组学、基因表达调控、细胞和整体动物实验及新的理论和技术体系的研究成果,并为解决生物学、医学的理论和实践问题提供实际指导,创造实实在在的科学效益、社会效益和经济效益.

(3) 加强学科交叉. 生物化学家、细胞生物学家、遗传学家、结构生物学家、生物计算机学家等对研究某一新基因功能,其兴趣点不一样,只有把各家的研究结果综合一起,才能全面阐明其功能. 对基因功能的理解应从生物学的不同层次和不同水平出发,加强学科交叉,必不可少.

(4) 改善运作机制. 实行强强联合、优势集成,切实提高工作效率,加强国内外的合作.

(5) 建立支撑体系. 人才和研究经费是两个

最重要的支撑条件,同时,试剂、器材以至小型仪器的自供体系,管理这方面应给予足够的重视.

我们相信,有了正确的方向、目标;科学的运作机制和良好保障体系,经过广大科技工作者的团结协作,不懈奋斗,我国科学家能为人类基因组学研究作出更大贡献,推动 21 世纪生命科学和生物工程的发展.

## 参 考 文 献

- 1 Dunham N, Shimizu B A, Roe S, *et al.* The DNA sequence of human chromosome 22. *Nature*, 1999, **402** (6761): 489~ 495
- 2 Hattori M, Fujiyama A, Taylor T D, *et al.* The chromosome 21 mapping and sequencing consortium, The DNA sequence of human chromosome 21. *Nature*, 2000, **405**: 311~ 319
- 3 Collins F S, Patrinos A, Jordan E, *et al.* New goals for the U. S. Human Genome Project: 1988-2003. *Science*, 1998, **282**: 682~ 689
- 4 Xia J H, Liu C Y, Tang B S, *et al.* Mutations in the gene encoding gap junction protein  $\beta$ -3 associated with autosomal dominant hearing impairment. *Nature Genetics*, 1998, **20** (4): 370~ 373
- 5 Cheng G X, Zhu X H, Men X Q, *et al.* Distinct leukemia phenotypes in transgenic mice and different corepressor interaction generated by promyelocytic leukemia variant fusion genes PLZF-RAR $\alpha$  and NPM-RAR $\alpha$ . *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, **96**: 6318~ 6323
- 6 Zhang W H, Bailey-Wilson J E, Li W D, *et al.* Segregation analysis of esophageal cancer in moderate high incidence area of northern China. *J Human Genetics*, 2000, **67** (1): 110~ 119
- 7 Liu H T, Wang Y G, Ma D L, *et al.* TFRA 19, a novel apoptosis related gene cloned from leukemia cell line TF-1, could enhance apoptosis of some tumor cell induced by growth factor withdrawal. *Biochem Biophys Res Comm*, 1999, **254**: 203~ 210
- 8 刘万清, 顾牛范, 贺 林等. 5-羟色胺转运体基因 VNTR 位点与双相情感障碍的关联分析. *中华医学遗传学*, 1998, **15** (6): 345~ 347
- 9 Liu W Q, Gu N F, He L, *et al.* *Chin J Med Genet*, 1998, **15** (6): 345~ 347
- 9 Risch N J. Searching for genetic determinants in the new millennium. *Nature*, 2000, **405**: 847~ 856
- 10 Roses A D. Pharmacogenetics and the practice of medicine. *Nature*, 2000, **405**: 857~ 865
- 11 Eisenberg D, Marcotte E M, Xenarios I, *et al.* Protein function in the post-genomic era. *Nature*, 2000, **405**: 823~ 826