

DOI: 10.3724/SP.J.1005.2008.00255

## 简悦威

郭晓强

解放军白求恩军医学院生化教研室, 石家庄 050081

Department of Biochemistry, Bethune Military Medical College, Shijiazhuang 050081, China

1953 年, 沃森和克里克 DNA 双螺旋模型的提出标志着分子生物学的诞生, 从而使生命科学研究进入到分子时代, 同时推动了整个生命领域的发展。进入 70 年代, 限制性内切酶、重组 DNA 技术以及 Southern 印记等的出现使分子生物学技术进入了一个新阶段, 更为重要的是这些技术还改变了传统的疾病诊断, 也使遗传病的诊断进入分子水平, 其中 1974 年的产前诊断和 1978 年限制性片段长度多态性的出现更是推动了该领域的迅猛发展, 而这些技术是由华裔遗传学家简悦威(Yuet Wai Kan)博士来完成的。

1936 年 6 月 11 日, 简悦威出生于中国香港, 父亲是香港东亚银行的创始人, 因此家庭条件非常优越。由于第二次世界大战期间日本占领香港, 因此简悦威的中学被迫中断, 直到战争结束后才进入 Wah Yan 学院并于 1952 年完成学业。简悦威的哥哥和姐姐们当时已进入商业、银行业、保险业和法律业等领域, 此时他的父亲建议选择医学作为职业, 从这时起简悦威就开始进入到科学的殿堂。

1958 年, 简悦威从香港大学获得医学学士, 随后两年在玛丽女王医院内科完成了住院医师实习。受到当时香港大学医学院两位著名教授的影响, 简悦威决定放弃传统的医学道路(临床医生), 而是进入美国开始一些科学研究, 他选择的方向是血液学。简悦威首先来到波士顿布瑞格汉姆(Peter Bent Brigham)医院, 跟随加德纳(Frank Gardner)进行工作, 在这里真正激发了简悦威的科研兴趣。简悦威随后来到匹兹堡大学跟随麦耶斯(Jack Myers)进行了一段时期的临床方面研究, 又来到麻省理工跟随著名蛋白质研究专家英格拉姆(Vernon Ingram)学习血红蛋白的结构和性质, 英格拉姆在蛋白质研究方面成就卓著, 50 年代首次发展了肽指纹技术, 并首次在蛋白质水平上阐述了血红蛋白的单一氨基酸变异可导致功能的破坏(后来简悦威则开发了更简洁的基因检测方法), 这段时间的学习使简悦威对血液病的基础知识有了深入理解。

简悦威离开麻省理工后又来到加拿大蒙特利尔, 在这里获得跟随劳温斯坦(Louis Lowenstein)进行血液学训练的机会, 也正是这次训练奠定了将来的研究兴趣。在蒙特利尔, 简悦威有机会在临床上接触到一个特殊病例, 这是一个存在缺陷的早产儿, 该患儿出生不久就由于严重贫血而夭折, 这种疾病在当时被称为 $\alpha$ -地中海贫血, 但只是对该病的临床表现有一些描述, 而详细情况及发病机理却知之甚少, 因此简悦威认为对这种病的研究将具有



简悦威  
(Yuet Wai Kan, 1936—)

十分重要的意义, 这在随后成为他科研的主要内容。简悦威加入前导师加德纳在宾夕法尼亚大学新建的实验室工作一段时间后, 收到布瑞格汉姆医院工作期间的同事内森(David Nathan)的邀请, 希望加入到波士顿儿童医院内森所在的实验室进行地中海贫血的研究, 对这种疾病已充满兴趣的简悦威很高兴能够获得这样的机会, 因此欣然答应。

1970 年, 简悦威成为哈佛医学院儿科学的助理教授, 同时还加入波士顿儿童医院开始自己对地中海贫血的研究。简悦威应用当时新开发的技术研究了不同地中海贫血发生情况下蛋白质合成情况<sup>[1]</sup>, 从而帮助确定了地中海贫血的类型, 为进一步对该病的研究奠定了基础。简悦威尽管在该领域取得了巨大的成功并且也建立了自己的实验室基础, 但是 1972 年还是辞去了这里的工作而接受了位于西海岸的加州旧金山的一个职位, 成为旧金山总医院血液科的主任, 同时还作为加州大学旧金山分校医学和实验医学系医学副教授(最终于 1977 年成为教授)。

20 世纪 70 年代, 分子生物学的基础已经基本建立, 并且一系列新技术也层出不穷, 如逆转录酶和限制性内切酶等的发现, 基因工程和 Southern 印记等的发明使分子生物学进入到第二个发展的黄金期, 简悦威也敏锐地捕捉到这些信息并成功将这些新进展应用于自己的科研当中, 从而取得了令人瞩目的新成就。多则(Andree Dozy)是简悦威在儿童医院工作期间加入实验室, 并跟随简悦威一起来到旧金山工作, 正是在他的协助下简悦威的实验室取得了大量的研究成果。简悦威在加州大学期间, 有机会跟随毕绍普(Michael Bishop)和瓦姆斯(Harold Varmus)(两位科学家由于在原癌基因方面的发现而分享了 1989 年的诺贝尔生理与医学奖)熟悉了当时才发现不久的逆转录

酶,并且将该酶应用于地中海贫血病人的基因结构研究,因此从蛋白质水平的研究转向了 DNA 方面。

简悦威和多则及其他同事对地中海贫血的研究发现在新生儿患者血液中往往缺乏球蛋白,因此他们推测可能是基因的结构缺陷最终导致翻译过程无法完成所引起,应用逆转录酶获得了球蛋白的cDNA,并使用该cDNA对地中海贫血患者的DNA进行杂交,发现其基因确实存在缺失并导致最终的损伤<sup>[2]</sup>,这是第一次在人类疾病中发现的基因删除现象。

简悦威和同事还立刻将这个重大发现应用于临床测试,不久就遇到一个曾经生产过地中海贫血婴儿的孕妇,并且怀疑再次分娩出患病婴儿。简悦威等使用从孕妇羊水中获得的细胞进行了DNA测试,结果发现该孕妇这次所怀胎儿不存在球蛋白的基因缺陷,因此也不会患上严重贫血,可以放心分娩<sup>[3]</sup>。这是人类第一次应用DNA技术实现疾病诊断,并且开创了产前诊断的新领域。

简悦威和同事使用限制性内切酶Hpa I对正常人和镰刀型贫血病人的DNA进行切割,电泳分离后利用球蛋白cDNA进行检测。结果发现正常人球蛋白基因位于一个大约7.6 kb的片段内,与此相对应在镰刀型病人DNA中却出现一个大约13 kb的大片段,并且发现这是由于在镰刀型贫血病人的球蛋白基因下游序列(编码区外侧)的一个单核苷酸发生突变,从而丧失了Hpa I的切割位点而造成的大片段出现,进一步研究显示这种突变(又被称为多态性)与镰刀型贫血之间存在极大的相关性<sup>[4]</sup>,不久简悦威就将该现象应用于镰刀型贫血的产前诊断并获得成功。

随后对另外一些镰刀型贫血的病人DNA研究发现,大多数病人都存在该特异片段,而且其他类型的贫血如地中海贫血也存在基因片段多态性,因此根据不同的多态性可以对不同的贫血进行诊断。尽管该方法在疾病诊断中存在的问题(它没有直接鉴定靶基因的突变),但这为RFLP(restriction fragment length polymorphisms)技术的出现和广泛应用奠定了基础,并且为疾病相关的未知功能基因的鉴定提供了重要的方法,目前被广泛应用于进化和药理遗传学等的研究之中。

镰刀型贫血和地中海贫血的DNA产前诊断为医学遗传学的发展发挥了巨大的推动作用,特别是简悦威1978年的论文<sup>[4]</sup>代表了医学遗传学史上具有里程碑意义的发现,该论文已被引用几百次以上,成为该领域的奠基之作。简悦威由于一系列的成就而获得了重大的国际声誉,1991年由于在临床诊断方面的开创性贡献而独享了具有美国“小诺贝尔奖”之称的拉斯克临床医学研究奖。此外简悦威获得的荣誉还包括美国血液学协会的Dameshek奖(1979年),美国人类遗传学协会的艾伦奖(1984年),加拿大的盖德纳国际奖(1984年),美国的Waterford生物医学奖(1987年),美国内科学院奖(1988年),美国的Warren Alpert基金会奖(1989年),瑞士的Helmut Horten研究奖(1995年),中国香港的邵逸夫生命科学和医学奖(2004年),中国生物学家在美协会授予的终身成就奖(2006年)等。简悦

威1981年当选英国皇家学会会员(这是第一位获此荣誉的华人),1986年当选美国科学院院士,此外还是台湾中央研究院院士(1988年)和中国科学院外籍院士(1996年)。简悦威1980年获得香港大学的医学博士,此外还是多所大学的荣誉博士,如意大利卡利亚里大学荣誉医学博士(1981年),香港中文大学荣誉理学博士(1981年),香港大学荣誉理学博士(1987年)。1983年,简悦威成为加州大学旧金山分校医学系的血液学讲座教授,1984年还成为实验医学系分子医学和诊断学部的主任,并且从1976年开始还成为著名的霍华德休斯医学研究所(HHMI)的研究员。简悦威还是我国多个大学的荣誉教授,包括香港大学、浙江大学,原第一军医大学、第四军医大学和西安交通大学等。简悦威曾担任美国血液学协会的主席,目前还是美国国家科学奖章总统委员会的成员。

1964年,简悦威与Alvera Limauro在波士顿结婚,目前在旧金山居住。简悦威还在继续着自己的科学研究,除了进行DNA测试外,还研究使用不同的遗传学方法对地中海贫血和镰刀型贫血等进行诊断,目前还在开展利用基因治疗和干细胞治疗来进行人类遗传性疾病的实验,如利用基因疗法来纠正镰刀型贫血<sup>[5]</sup>。简悦威由于在医学遗传学领域的卓越贡献被大家所认识,因此被认为是获得诺贝尔奖的热门人选,如饶毅教授所预测的21项可能获得诺贝尔奖的成就中就包含简悦威的成就(注:该预测部分成果已于2002年、2003年、2006年得到验证),同时也被认为是最可能弥补华人科学家未获得诺贝尔生理与医学奖的遗憾。可以肯定的是简悦威的成就绝对值得荣获诺贝尔医学奖,但考虑到主要集中在技术应用上获得诺贝尔化学奖也未尝没有可能,尤为一提的是发明Southern印记的萨瑟恩爵士也未曾获诺贝尔奖(他获取化学奖的几率较高),他们分享荣誉的可能性很大。自1993年PCR技术和核苷酸定向突变获得诺贝尔化学奖以来,分子生物学技术领域还未获颁奖,因此这项成就在近几年获得诺贝尔奖的几率极高。无论是否获奖,简悦威教授为遗传学的发展做出的卓越贡献值得大家的了解,特别是作为华人科学家在分子生物学领域的成就更值得每一个中国人为之骄傲。

## 参考文献(References):

- [1] Nathan DG, Lodish HF, Kan YW, Housman D. Beta thalassemia and translation of globin messenger RNA. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1971, 68(10): 2514-2518. [\[DOI\]](#)
- [2] Taylor JM, Dozy A, Kan YW, Varmus HE, Lie-Injo LE, Ganesan J, Todd D. Genetic lesion in homozygous alpha thalassaemia (hydrops fetalis). *Nature*, 1974, 251(5474): 392-393. [\[DOI\]](#)
- [3] Kan YW, Golbus MS, Dozy AM. Prenatal diagnosis of alpha-thalassemia. Clinical application of molecular hybridization. *N Engl J Med*, 1976, 295(21): 1165-1167.
- [4] Kan YW, Dozy AM. Polymorphism of DNA sequence adjacent to human beta-globin structural gene: relationship to sickle mutation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1978, 75(11): 5631-5635. [\[DOI\]](#)
- [5] Chang JC, Ye L, Kan YW. Correction of the sickle cell mutation in embryonic stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(4): 1036-1040. [\[DOI\]](#)