



Xia Jiahui

夏家辉

人类与医学遗传学专家。1937年2月6日出生于湖南省桃江县。1961年毕业于湖南师范学院。中南大学教授、博士生导师,中国医学遗传学国家重点实验室学术委员会主任。我国现代人类与医学遗传学新技术的开拓者之一,我国“临床细胞遗传学”的奠基者之一。率先在我国研究人类显带染色体技术,在世界上最早将人类睾丸决定基因(TDF)定位于Yp11.32带。首创了显微切割、PCR基因定位克隆技术。是国际上最早用显带技术研究肿瘤的学者之一。在我国率先开展了遗传资源的收集、保藏与利用。1998年成功地克隆了人类耳聋疾病基因(GJB3)。获国家级科技奖7项,卫生部一等奖4项。发表论文300篇,出版著作21部。1999年当选为中国工程院院士。

爱中华,争世界第一

1972年我冒着风险在一位老校长(老红军)的支持下恢复研究工作,开始研究人类与医学细胞遗传学。我在“建立先进技术是基础,服务于临床是目的,通过特殊病例开展基础理论研究,由于在材料上独特、在技术上先进,其研究成果就能够达到国际先进水平,得到国内外公认,同时不断提高教学与医疗水平”的思想指导下,1972年摸索建立了国际上1971年发现的人类染色体G显带技术,1979年摸索建立了

国际上1977年发现的人类染色体高分辨技术,并结合国内的实验条件,在方法学上作了重大改进。1976年用G显带技术发现了一条与鼻咽癌相关的标记染色体t(1;3)(q44;p11),1981年用高分辨技术在国际上最早将人类睾丸决定基因(TDF)定位于Yp11.32带,引起了国内外的重视。其研究成果分别于1978年获全国科学大会奖,1981年和1985年获国家卫生部一等奖、国家科技进步二等奖。

1984年12月12日接国家卫生部通知,要求我筹建医学遗传学国家重点实验室,为此,在1984年到1985年我对加拿大、美国15个相关实验室进行了考察,考察结论是:在细胞遗传学方面,我室已处国际前沿;但在分子遗传学研究方面至少相差国外十年。这使我认识到,在分子遗传学方面如果我室沿用外国人现有的研究方法,是赶不上的,是不能完成国家的建室任务的;要赶,首先必须在方法学上有创新;同时,实验室要在本学科领域代表国家在国际讲坛上占有一席之地,就必须在国际前沿最活跃的分子遗传学研究领域开展研究工作,在国际一流杂志上发表文章。为此,1984年以来,我一方面为筹建医学遗传学国家重点实验室而往返奔波于国内、外各有关单位和实验室,另一方面带领实验室骨干夜以继日地为在实验室内建立成套的分子遗传学实验技术,为了在中国本土上克隆遗传病的疾病基因而顽强拼搏着。十多年如一日,我以“正直、责任、良心”为室训,从自己做起,教育青年人把个人的兴趣、前途与祖国、中华民族的崛起融为一体。1991年以来,我既为自己的学生邓汉湘、张灼华等3人能参与国际竞争、在国外实验室参与克隆和研究相关的疾病基因,在*Nature*、*Science*、*Cell*等国际一流杂志上以第一作者发表论文而高兴;更为何时能在中国的本土上,用自己实验室的名义在国际一流杂志发表有关克隆遗传病疾病基因的论文而忧心忡忡。我获得的国内、外资助越多,越感到自己的责任沉重。我经常向学生算账,国家

计委为建立重点实验室于1989年投入了120万美元,1996年评估后又投入400万元,实验室通过竞争承担了卫生部、国家教委、国家“八五”攻关、国家“863”、国家自然科学基金各类课题共29个,获得资助560.1万元,加上美国史克必成(SB)公司1996年投入236万美元,以上共计达3 914.9万元,这些钱不管来自国内还是国外,都是源于中华民族这一条根,都凝集了劳动人民的血汗,而作为代表中国的医学遗传学国家重点实验室,面对国际“人类基因组计划”的实施,每年近百个人类遗传病的疾病基因被克隆、被专利保护(到1998年11月20日国际上已克隆遗传病疾病基因890个),我中华民族占世界人口的五分之一,是医疗、保健大国,却没有拿到一个遗传病的疾病基因……因此,“抢疾病基因”变成了实验室每时每刻的核心话题,几乎占据了我与实验室骨干成员生活中的一切。我深知基础研究只有世界第一,我从每一次残酷竞争中总结经验、锤炼信心。1986年我提出了将1985年由美国Kary B. Mullis发现的PCR技术(1993年获诺贝尔化学奖)与80年代初建立的染色体显微切割技术相结合,建立定点克隆基因的技术,并与博士生邓汉湘经过一年多的反复思考,于1988年3月向国家提出了基金申请,申请研究经费30万元,但评审者以“申请经费太大,无力资助”为由,予以否决;当时的同行专家们认为,夏家辉拿120万美元,钱够多了……可他们哪里知道,我拿的是仪器设备费,科研经费是要靠自己的课题争取的……以致形成了在1986年至1990年五年内,我室的科研课题经费仅仅申请到5万元的状况,为此,我夜不能眠。为了强迫入睡,我最多一次性服19片安定。

国内申请失败,我和学生邓汉湘只好利用国外的条件于1989年首先在日本建成了该技术。随后,我们用该技术先后在国内开展了“睾丸决定基因(TDF)”、“遗传性多发性外生性骨疣遗传病(EXT)”疾病基因的克隆,经过近5

年的努力,虽然发表论文20余篇,其研究成果获得了卫生部一等奖和国家科学技术进步二等奖,然而,在国际竞争中我们迎来的却是一次次的失败。1990年当我们用显微切割、PCR、微克隆技术构建好Yp11.32带的DNA文库、克隆睾丸决定基因时,哈佛大学的Berta教授等宣布已克隆了这个基因,并邀请我们于1991年10月在华盛顿召开的第8届国际人类遗传学会上发言,参加由他组织的专题讨论。在华盛顿会议上,我决定将家系收集与基因克隆工作马上转到“外生性骨疣病”的基因克隆上。从1991年9月到1995年10月的整整4年中,我率领实验室20多位研究生和技术人员,每周工作七天,每天工作12小时以上,为了解决实验中的一些技术难题,曾十余次封闭,吃、住在实验室。不幸的是,正值我们1995年克隆到位于染色体8q24位点与“外生性骨疣病”可能相关的2个克隆时,*Nature Genetics*在1995年10月第11卷发表论文,美国的Jung Ahn等已克隆到EXT1疾病基因;由于EXT病涉及位于8号、11号、19号染色体上的三个基因,因此我们立即转到克隆位于11号染色体的EXT2基因上,更可惜的是,当我们于1996年9月拿到EXT2基因准备投稿时,*Nature Genetics*在1996年9月第14卷又发表论文,美国的Dominique Stickens等克隆了EXT2基因。基础研究只有世界第一,我们的文章只好投国内杂志发表。在数次竞争失败的情况下,我开始考虑放弃以显微切割、PCR的技术为主的策略,另辟蹊径。

1995年底在北京“863”课题进展汇报会上,在与有关科学家讨论国际人类基因组项目的进展中,基于我所学的“生物学专业”的根基及长期的思考,我突然萌生了利用国际“人类基因组计划”研究所积累的信息资源,以进化的理论为基础,在计算机上进行同源分析,筛选新基因的想法。经过近半年的摸索,终于在1996年7月成功地建立了以计算机分析为基础的“基

因家族——候选疾病基因克隆”新方法,并用这一方法在不到两年的时间内抢先在国际上克隆了 M6ba、Atrophin-1 样基因、Ataxin-2 样基因、DMGDHL1、GJB3、GJB5、MPZL1 等 7 个与遗传疾病相关的基因,在国际基因库作了登记。1998 年 3 月,我们克隆了间隙连接蛋白 β -3 基因(GJB3),并用染色体原位杂交技术将其定位在 1 号染色体短臂上。随后,我们对实验室收集的 42 个相关疾病家系进行突变检测,5 月 28 日终于从浙江和湖南两个神经性耳聋家系中发现了该基因突变,从而确定了 GJB3 是决定人类遗传性神经性高频性耳聋的疾病基因。

我高兴到了极点,我们夜以继日地撰写论文向 *Nature Genetics* 作了投稿(1998 年该刊 IF 为 40.361, *Cell* 为 38.686, *Nature* 为 28.833, *Science* 为 24.386)。我也冷静到了极限,我没有同意作任何的报道与宣传,因为,我认为这是实验室花了人民 3 914.9 万元所获得的一点回报,有愧于国家和民族;同时我也认为作为一个科学家,一定要遵循国际惯例,让同行专家对结果作出客观的评价;国际权威专业杂志刊登,才是真正地得到了国际的认可。经过三次修稿,于 1998 年 11 月 16 日收到编辑部的通知,决定在 1998 年 12 月期、20 卷上发表我

们的论文“Mutations in the gene encoding gap junction protein β -3 associated with autosomal dominant hearing impairment”,同时在通知中指出,编辑部将在 11 月 30 日美国东部时间 17 时在网上传布有关该研究的新闻,并要求在他们发布新闻之前,我们不要向外界作任何报道。

在新闻中,该编辑部称:湖南医科大学医学遗传学国家重点实验室夏家辉教授等的这些发现为细胞通讯的重要性以及这些介导细胞通讯过程的亚单位是如何在不同的细胞类型中发挥作用的提供了依据。在同期杂志上,编辑部不但将该基因“Connexin connections”作为本期封面头条,还刊登了关于该基因研究的评论文章“One connexin, two diseases”。国际权威著作 *OMIM Home* 立即作了收录。

这是在我国本土上克隆的第一个遗传病疾病基因,是我国克隆遗传病疾病基因的零的突破。经过从 1972 年到 1998 年整整 26 年的追求,我终于第一次圆了冲出亚洲、走向世界的梦,我深感第一步的艰难,但我更知道继续前进的重要。不辜负党和人民的重托,让广大病人及其家庭成员受益,是我和实验室骨干的最终目标。