

基因变异是疾病祸首?

■本报记者 胡珺琦 马佳

为什么有些人抽烟喝酒一辈子不得病,而有些人远离烟酒却被癌症找上门?这个问题虽然“老掉牙”了,但却总被人提起。近些年,一个新词“SNP”被人们认识,却又让人有些摸不着头脑。它和基因检测疾病有关,也有可能在未来某一天完整地回答上述那个“老掉牙”的问题。

目前,人们普遍认识的基因与疾病的关系,就是通过个人DNA的检测,观察是否存在染色体异常、对应基因有突变,或者基因表达程度有问题,从而判断疾病是否发生。

已知的比如地中海贫血、唐氏综合征、色盲、结肠癌、乳腺癌等都与一些易感基因有关。尤其是乳腺癌,一个女性如果发现携带BRCA1或者BRCA2这种基因,在70岁以前她有65%的几率患乳腺癌。因此,BRCA1和BRCA2基因检测在发达国家作为一项预防乳腺癌的手段早已进行。这两种基因就是因为基因序列上发生SNP,而使携带者易患乳腺癌。

大部分疾病和基因的关系尚不清楚,但与SNP有着密切的关系。

单个核苷酸的变化

中国科学院北京基因组研究所教授甄二真在接受《中国科学报》记者采访时,首先揭开了SNP的神秘面纱。

SNP是英文single-nucleotide polymorphism缩写,一般译为“单核苷酸多态性”。单核苷酸多态性是基因组中基因序列上单个核苷酸的变化。在我们的认识中,往往会把基因中的一些与疾病有关的变化解读为变异,但甄二真在采访中解释道,事实上,这种变化是保持生物多样性的正常现象,就好像人类血型的变化。

甄二真说:“血型是人类红细胞所带抗原和血浆所含抗体的变化,包括A、B、O和AB四个常见血型。具体比较两个人,血型的不同,称为红细胞携带抗原的‘多态性’。”

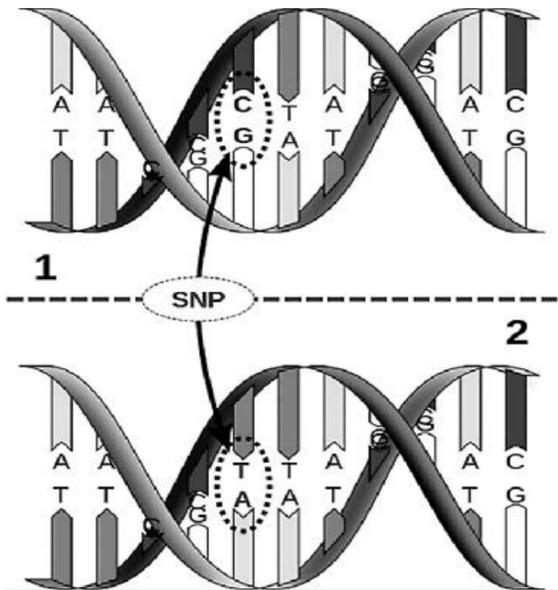
而SNP(单核苷酸多态性)是在人类基因组碱基序列上,单个位点的碱基(CGTA)变化。这种基因序列的变化类似于血型的变化,例如最常见的是CG变化,可以变化为TA、GC和AT。“所以比较两个人的某一小段基因序列上每个核苷酸,也可以呈现单个核苷酸的变化,我们就称其为SNP”。

因此,“如同血型是指人类血液的一种红细胞抗原的变化,是人类血液中存在的一样;单核苷酸多态性是指基因序列上单核苷酸的变化,是人类基因序列存在的现象。目前估算在人类的2万~3万个基因中有大约300万个SNP。”甄二真说。

这个微小而数量庞大的变化与疾病有着怎样的关系,是很多基因与疾病的研究者长期关心的问题。

某种联系

迄今为止,最大规模的关于SNPs与疾病的关系的研究是2007年报告的WTCCC(Well-



SNP(单核苷酸多态性)是在人类基因组碱基序列上,单个位点的碱基(CGTA)变化。

图片来源:甄二真供图

come Trust Case Control Consortium)项目,该项目对14000名患者和300名正常人做了研究,发现了一些SNPs与一些疾病有某种联系。甄二真告诉《中国科学报》记者,例如具有上皮生长因子受体基因的某些SNPs的人群,发生非小细胞肺癌的机率高于普通人群。流行病学研究也发现了非小细胞肺癌与吸烟和饮酒之间的相关性。

甄二真依然举了血型与疾病关系的例子。他说,流行病学研究发现胃癌在A型血人群中发病率最高,而在O型血人群中发病率最低;B型血人群中卵巢癌发病率高于其他血型的人群;还发现O型血人群中皮肤鳞状细胞癌的发病率比其他血型人群低14%,皮肤基底细胞癌发病率低4%。“这告诉我们,血型是正常人类血液抗体的变化,但是与疾病的发生机率存在某种关系。”

中国科学院北京基因组研究所副研究员聂凌虎给《中国科学报》记者举了一个例子,肿瘤抑制基因p53,这种基因是目前研究最为广泛和系统的抑癌基因之一。野生型p53参与了DNA损伤修复、细胞周期调控、细胞凋亡及抑制血管生成等过程。而p53基因的突变、缺失及灭活在癌症的发生和进展过程中起着关键性的作用。

目前为止,在肝癌、大肠癌、肺癌、胃癌、宫颈癌等多种癌症患者血清中发现了p53抗体。也就是说,突变后的p53将展现其邪恶的一面。“但这并不意味着,只有突变后的p53才与个体患病机率有关。”聂凌虎指出。

事实上,即便是野生型的p53,p53基因密码子72由于具有SNP,导致了所编码氨基酸的不同,既可编码精氨酸(Arg),又可编码脯氨酸

(Pro)。也正因此,正常人携带的基因型可分为Arg/Arg纯合子、Pro/Pro纯合子与Pro/Arg杂合子的三种。

“目前,学界无法确定,带有精氨酸等位基因纯合子的个体与带有脯氨酸等位基因的个体谁更容易患癌。只能说,p53基因密码子72的多态性与某些癌症的发生存在相关性。”聂凌虎说,这一定程度上可以用来解释,为什么有的人吸烟喝酒却依然长寿。

不过,聂凌虎强调,在国内和国外对p53基因密码子72单核苷酸多态性和癌症易感性的相关性研究有许多不同的结论。

内因、外因的共同作用

虽然目前学界还无法清楚地了解SNP与癌症或者其他疾病之间的具体联系,但是通常,如果得知了自己携带有某种相关的SNP,对于疾病的预防有很大的帮助。

甄二真说:“有些人会得某种疾病,而有些人却不会。我们知道A型血并不直接引起胃癌;同样,上皮生长因子受体SNPs也不直接引起肺癌。”这与“外因”有着很大的关系。

如果说血型或者SNPs所反映的是人的遗传因素,是“容易”或“不容易”患某种疾病的内因,那么环境因素则是与内因共同作用的外因。

甄二真举例,人类除了遗传病,其它常见的疾病,例如癌症、冠心病或糖尿病等,是在内因和外因共同作用下发病的。比如,A型血的人和O型血的都爱吃腌制食品(环境因素),则A型血的人的胃癌的机会远远高于O型血的人。同样,遗传了上皮生长因子受体基因某些SNPs的

人吸烟(环境因素)的话,患肺癌的机会远远高于没有遗传这些SNPs的人。

不过,甄二真强调,目前绝大多数这些内因、外因与疾病之间关系的具体病理生理过程还不清楚,但大至可以用血管紧张素(AGT)基因与高血压的例子来帮助理解。

高血压与高盐饮食有关系。遗传了AGT基因中某个位点CG-AT单核苷酸变化(SNP)的人,食用与其他人一样含盐量的饮食即可引起高血压。因为具有这种SNP的人(内因),对食物中的盐含量很敏感(外因),使用对其他人来说正常的盐量,就可以增加血液中血管紧张素的含量,引起血管紧张度增加。由于饮食习惯有家庭聚集性,加之遗传因素,高血压也常常表现为家族性。

“在这个研究已经比较清楚的个案中,可以看出,如果这个家族降低食盐量,就去掉了环境因素,就可以预防高血压的发生。SNPs、吸烟和肺癌的关系也是同样的道理。”甄二真说。因此,尽管大多数SNPs与疾病发生的病理生理过程还不清楚,“但凡是流行病学上已经证明与某种疾病有关的环境因素要尽量避免,有关系的生活习惯必须改正,去掉了外因,就可以基本预防这些疾病。”

检测还不靠谱

如今,人类基因组基本测序已经完成,学界更多的将注意力转向对变异的评价上。在人类基因组中大概有1000个碱基就有一个SNP。一份完整的人体SNP图谱如果与人类基因组序列、物理和遗传图谱结合起来,可以在序列变异、疾病关联基因、种族遗传和基因组扫描等方面作出进一步研究,将会对疾病的深入了解、诊断方法和新型有效的治疗方法的发展产生深远的影响。

甄二真表示,目前对于SNP的研究,学界确实希望未来能够找到正常人中某个变异与疾病的确切关系,包括环境因素到底如何起到共同作用,未来是否能够在诊断与治疗疾病上发挥作用。

但是,利用SNP寻找致病基因并没有想象的简单。聂凌虎在接受《中国科学报》记者采访时表示,SNP数量巨大,而且,人们并不清楚它的每一种变异到底是好是坏。

因此,他指出,SNP与疾病的关联分析并不是它唯一的应用领域。SNP导致了人体许多表型差异,它还可以用于群体遗传学及法医学等领域。

因为,SNP被认为是一种能稳定遗传的早期突变,尤其是Y染色体非重组区的单核苷酸多态(Y-SNP)遗传稳定。Y-SNP呈父系遗传,具有种族地理特异性,是研究人类父系迁移、进化的理想遗传标记。而且,其种族和地区特异性特征,还能在法医学领域用于推测生物学检材的人种或地理来源,从而为法庭科学的案件调查提供帮助。

“不过,即便如此,SNP并不是唯一的个体化差异的来源。”聂凌虎坦言。

科学史话

物理学的一些伟大发现,多次彻底改变了人们对自然的认识。当这些发现成为应用工具,人类的生存痕迹就更加容易被雕刻于自然的历史画卷当中。

阿基米德的杠杆原理就是其中之一。按照杠杆原理而产生的滑轮,虽然只被定义是一种简单机械,却在相当长的一段时间里构建着人类的基本生活。

而由滑轮逐渐衍生出的更复杂机械,则可以说彻底改变了人类的生活方式。

公元前10年,古罗马建筑师维特鲁维斯(Vitruvius)曾在其建筑手册里描述了一种起重机械。这种机械有一根桅杆,杆顶装有由两个定滑轮和一个动滑轮组成的滑轮组,由绳索固定桅杆的位置,用绞盘拉动通过滑轮的绳索,以吊起重物。

起重机:构建现代世界的巨人

■芮厘

范围和工作效率上很有限。工业革命让起重机的历史脱胎换骨。18世纪中后期,英国人瓦特改进和发明蒸汽机之后,为起重机械提供了动力条件,将人力从这庞然大物中解放出来。

1805年,格兰工程师伦尼为伦敦船坞建造了第一批蒸汽起重机。1846年,英国的阿姆斯特朗把新堡船坞的一台蒸汽起重机改为水力起重机。20世纪初,欧洲开始使用塔式起重机。到1933年,有些起重机已装上了活动式起重臂。

随着工业时代的到来,移动式的起重机也应运而生,经过上百年的发展,移动式起重机已经派生出汽车起重机、履带式起重机、全地面起重机等庞大的分支。

到20世纪初,欧洲人发明了汽车起重机,采用载重卡车底盘,搭载桁架臂或箱型液压伸缩臂,能在普通道路上行驶和作业;具有结构紧凑、快速转移、受场地限制较小、价格低廉等特点。而全地面起重机(All Terrain Crane)于上世纪60年代发源于欧洲,它采用专门设计的多轴全轮驱动底盘,油气悬挂、液压减震,可实现全轮转向、全桥驱动;搭载桁架臂或箱型液压伸缩臂。

不过,不论起重机的材料、动力、底盘、吊臂如何发展,滑轮,依然是这个庞然大物的根本。如今我们生活的这个钢筋水泥的世界,已然离不开这个巨人的肩膀。



根据维特鲁维斯的图纸制作的起重机模型。图片来源:谷歌图片

求证

“电子眼”能否给失明者一个多彩世界

■本报记者 魏刚

对于每一个视觉正常的人来说,面对多彩的世界已经习以为常,但是对于失明者来说,多彩的世界也许只是梦中的童话。

很久以前,科学家就探索如何让失明者看到世界,在众多研究中,逐渐接近实现的当属人工视觉技术。

近日,山西被挖眼男童的悲惨遭遇,也让人们再次把目光转移到人工视觉的进展上。9月10日,小斌斌在深圳接受植入义眼手术,约一个月后植入“义眼片”,希望两至三个月后使用“电子眼”重新看世界。

这里的“电子眼”指的就是人工视觉。那么人工视觉技术有怎样的原理?这项技术进展怎样?这项技术真的能让失明者复明并看到彩色的世界吗?

北京大学物理学院现代光学研究所教授张家森告诉《中国科学报》记者,人工视觉就是通过体外摄像机和眼内植入的电路芯片把图像转换成电流刺激视神经,帮助失明者恢复视觉。

据报道,人工视觉的研究最早始于上世纪50年代。1956年,美国科学家塔斯克(Tassiker)发现在视网膜下植入光敏硒电池,可产生光感。60~70年代,科学家通过一系列实验观察到视觉系统能被外界电刺激激活。对原发性视网膜色素变性研究发现,即使感光细胞受到破

坏,视网膜内层组织仍存在具有功能的神经细胞来传递和处理信息。到80~90年代,科学家开始进行人工视觉刺激器的研究。目前,人工视觉刺激器主要包括视网膜刺激器、视皮层刺激器和视神经刺激器。

但是,张家森认为,与听觉这样单一通道的感觉器官不同,人眼是极为复杂的感觉器官,目前最先进的数码相机在对现实世界的还原上仍然与人眼存在巨大差距,人眼的分辨率超过世界上像素最高的相机。因此,人工视觉的分辨率恐怕不及人眼。此外,摄像头是靠镜头分辨色彩的,而视神经则有独特的色彩分辨模式,两者之间的转换是非常困难的,所以,人工视觉很难还原真实世界的色彩。

在北医三院眼科主任医师、教授王乐今看来,人工视觉还处于研究阶段,真正投入临床应用,至少要到20年后。因为将光信号转换成电信号再传入大脑中,是个极其复杂的过程。目前,国外曾有学者将人工视觉应用于临床试验,但被植入人工视觉的失明患者仅仅能够看到障碍物,并不能分清物体的形状和颜色。

今年2月获得美国FDA批准的仿生人工视觉系统也只是让失明者看清光与影,可以区分物体的轮廓,但无法看到彩色的世界。

而即使是只能分清物体轮廓的人工视觉技

术也不是针对所有失明者都有效的。北京大学工学院生物医学工程系研究员李长辉告诉《中国科学报》记者,如果患者的视神经没有被破坏,加一个传感器,把光信号转换成电信号刺激视神经,理论上是可行的。但是,人的视神经并不是一根,而是有几万根,究竟刺激哪一根视神经可以实现对颜色的感觉,哪一根视神经可以实现对明暗的感觉,哪一根视神经可以实现对形状的感觉,目前还说不清。而且,当眼球被外力摘掉后,视神经的对应关系也被破坏了。

不过,北京大学人民医院眼科副主任医师石璇在她的一篇文章中介绍,国内科学家正在研制一种“电子视网膜”,通过手术,在失明者的视觉系统里植入一个只有5毫米大小的电子刺激器,这种“电子视网膜”能代替视网膜,把外界世界传来的光信号“翻译”成生物电脉冲序列,成为大脑视觉处理器能接受的信号。这样,即使失明者失去眼球,仍然可以通过植入视觉假体恢复视力。

尽管如此,“电子视网膜”能否适应人体内的环境以及“电子视网膜”的寿命都是要进一步考虑的问题。

尽管人工视觉技术还有很长的路要走,但是随着科技发展,相信有一天,它将像假肢、人工耳蜗一样,让失明者也可以饱览世界的美丽。

数字

250吨:巨型飞艇

美国一家开拓型航空公司为了彻底改变货运的全球市场,希望重新让在空中消失了75年的飞艇飞上天。

由美国全球航空公司研制的Aeroscraft采用创新技术制造,这些创新技术能让飞艇更好地控制它的飞行,以避免第一代齐柏林飞艇经历的那些安全问题。该公司称,它的第一艘飞艇将于2015年年中与消费者见面,载重66吨的齐柏林飞艇每年租金将会超过2500万美元,而一艘载重250吨的版本将会需要5500万美元。

2亿元:最大白钻

一枚号称“全球最大白钻”的罕见珍宝,将于10月7日在香港苏富比公开拍卖。一旦成交,估价超2亿元的“白富美”钻石将刷新白钻拍卖的世界纪录。

据了解,这枚白钻足有一颗鸡蛋大、重118克拉,其估价高达3500万美元,约合人民币2.14亿元。这颗白钻是2011年在非洲南部发现的,原金刚石重达299克拉。此前白钻领域的最高拍卖纪录由一颗101克拉的梨形钻石保持,它于去年春天在日内瓦以2670万美元的价格成交。(芮厘)

1.5小时40分钟

9月20日,我国首架自主知识产权电动飞机——RX1E锐翔双座电动轻型飞机,在第二届沈阳法库国际飞行大会上举行新品发布仪式。

这款轻型运动飞机最大巡航速度可达150公里每小时,最高升空距离3000米,最大起飞重量为480公斤,可满足两个人乘坐。

RX1E改变了轻型飞机以航空燃油或者汽油为燃料的惯例,而以蓄电池为能源,每充1.5个小时的电,就可以上天飞行40分钟。(芮厘)