中国科学 C 辑:生命科学 2008 年 第 38 卷 第 10 期: 879 ~ 881
www.scichina.com life.scichina.com
《中国科学》杂志社
SCIENCE IN CHINA PRESS

专题

·编者按·

基因组学在中国——从计划到实践的 10 年

在国家人类基因组南方研究中心成立 10 周年之际, 我们集中发表一些与基因组研究相关的综述. 抛砖引玉, 为的是集思广益, 探索基因组学今后在中国的发展方向和趋势.

早在 20 世纪 80 年代末, 中国高技术研究发展计划(“863”计划) 支持复旦大学构建以染色体跳步文库(chromosomal jumping library)为基础的人类基因组物理图谱, 以支撑疾病基因的定位克隆. 这可能是中国最早的一个与人类基因组相关的国家项目. 1991 年以后, 上海复旦大学、瑞金医院和肿瘤研究所, 均陆续获得“863”计划的一些资助, 利用分子遗传学手段, 开发基因组技术; 利用医学遗传学方法, 研究人类遗传相关疾病(包括肿瘤). 与此同时, 北京的中国医学科学院基础医学研究所等单位也自主研究开发了在建立人类基因组物理图谱中起关键作用的稀有切点限制性内切酶(如 *Not* I 和 *Sfi* I 等)及其对基因组大片段的剪切分析. 自此, 中国科学家对人类基因组的研究工作就像“星星之火”那样起始了.

20 世纪 90 年代初, 以完成人类基因组全序列测定和注释为核心任务的人类基因组计划在美国的领导下兴起, 而中国最初的响应是参加由日本牵头的国际水稻基因组计划. 个中理由, 显而易见. 首先, 中国是一个发展中的社会主义大国, 粮食安全是国家的首要考虑, 而稻米则是中国人民最主要的粮食. 其次, 水稻是基因组不大(约 400 Mb)的二倍体作物, 是很好的模式单子叶植物. 第三, 中国在水稻的基础和应用研究方面有比较好的积累, “杂交水稻”更是“绿色革命”的范本. 从这些思想出发, 国家和上海市共同支持从英国 Sanger 实验室回国的基因测序专家, 中科院上海生物化学研究所的洪国藩研究员牵头, 走上了中国水稻基因组研究和测序工作的漫漫征程.

与此同时, 有远见的中国医学遗传学家们依然在努力推动中国人类基因组研究工作的启动. 时任国家自然科学基金委员会生命科学部主任的吴旻院士, 力荐基金委设立关于人类基因组的重大项目, 获得当时主管生命科学部的基金委副主任梁栋材院士的积极支持, 设立了中国人类基因组第一个重大项目“中华民族基因组若干位点基因结构的研究”. 与此同时, 中国的医学遗传学研究逐步接受基因组学的研究思路, 利用基因组学技术, 在疾病相关基因的鉴定和研究, 特别是白血病、实体瘤(肝癌、肠癌和鼻咽癌)和遗传性疾病(如耳聋)的相关基因克隆、鉴定等方面及时开展了一系列工作, 获得了可喜的突破. 另一方面, 在人类基因分型和多态性检测、cDNA 克隆和测序等技术的建立和发展方面也取得了实质性的进展. 所有这些成功, 一方面增强了中国科学家对进一步开展人类基因组研究的信心; 另一方面, 也让人们认识到中国人类遗传资源丰富(56 个民族和大量相对隔离人群), 基因组服务对象庞大(10 多亿人口), 如果我们有智慧地、积极地给予开发利用(当然首先是要研究), 我们将有能力(也有义务)通过人类基因组的研究, 对人类, 特别是东方人群的健康医疗事业作出重要的贡献.

正是在这样的科学背景和历史背景下, 1997 年 7 月, 谈家桢院士上书中央, 呼吁保护我国遗传资源, 建议成立中国基因组研究中心, 得到党中央国务院的高度重视. 江泽民总书记亲自批示: “人无远虑、必有近忧, 我们得珍惜我们的基因资源”. 1998 年 3 月 4 日, 由科技部、上海市政府、浦东新区、张江高科技园区和上海地区六家研究机构组建的上海人类基因组研究中心成立. 1998 年 10 月 29 日, 中心被正式命名为“国家人类基因组南方研究中心”(简称南方中心), 成为在浦东新区张江高科技园区落户的首个国家级研究中心, 由陈竺院士任中心主任(2002 年起由赵国屏任执行主任). 同年, 以强伯勤院士为主任的“国家人类基因组北方研究中心”在科技部和北京市的共同支持下成立. 中国科学院也在遗传研究所成立了以杨焕明为主任的“华大”基因组中心. 连同在此之前为水稻基因组研究而由中国科学院和上海市共同建立的“国家基因研究中心”, 中国形成了北京和上海各有两个基因组中心的基本工作框架, 也将人类基因组工作和水稻基因组工作相连接, 大大推动了水稻基因组工作的进展.

国家第九个五年计划(1996 年 ~ 2000 年)期间, 是中国基因组研究崛起、奋斗和成功的五年. “九五”

之初，“863”计划生物领域专家委员会审时度势，及时将人类基因组研究列为重点，随后迅速将其上升为重大项目．专家委就基因组测序和功能基因(全长 cDNA)鉴定两个方面，提出了“两个百分之一”的目标，并组织建立国家人类基因组研究中心予以实施．在获得了基因组测序的“百分之一”份额后，又会同中国科学院，及时加强对测序项目的支持．与此相协调，1998 年开始的国家重点基础研究发展计划(“973”计划)，又将对“疾病基因组学理论和技术体系的建立”列为首批资助项目之一，由陈竺、强伯勤院士共同主持. 2004 年，“973”计划继续支持了陈竺主持的“多基因复杂性状疾病的系统生物学研究”项目．

中国的人类基因组计划充分体现了中国特色．从研究内容来看，除了上述的“两个百分之一”，还切实加强了以利用中国人类遗传资源(建立中国疾病遗传资源收集的网络)鉴定疾病相关基因(定位和克隆疾病基因)为核心的疾病基因组的研究工作；及时开展以人类健康为目标的功能基因组研究(包括生物信息学、转录组学、蛋白质组学、结构基因组学的研究乃至模式动物和生物芯片的技术平台建设等等)；充分利用人类基因组研究的技术优势和资源优势，将基因组测序和研究工作推向水稻以外的其他植物、微生物(特别是医学和农业的致病微生物以及重要的工业微生物)和昆虫(家蚕)与寄生虫(日本血吸虫)．其中，日本血吸虫的基础序列数据登录于上海研发公共服务平台科学数据共享网站(http://biodb.sgst.cn)向全世界公布，并以此为基础与国际曼氏血吸虫合作组共享数据，共同研究．这表明中国基因组信息技术在与国际接轨的方向上，迈出了重要的一步．这样，中国虽然在基因组测序方面起步稍晚，但是在功能基因组研究方面，基本赶上了国际的潮流；而基因组研究的成果，也有力地推动了中国生命科学和生物技术的发展．

从资助政策和研究基地建设来看，中国一方面采用了组织重大科学项目和成立基因组中心这样的国际通用模式；另一方面，又根据实际情况，对基因组中心的运行探索了多种不同的模式，以推动各个部门以多种渠道给予经费支持．利用这些在国家项目引导下的多元资助模式，中国在以设备、经费、人力等相对贫乏的条件下，迅速整合国家到社会各个层面的资源，调动一切可以调动的积极性，保证了项目的开展和中心的发展．以南方中心为例，历经十年创业发展，在完成一系列国际和国家重大基因组项目的过程中，中心锻炼了队伍，提高了能力；同时，通过其影响力的“扩散”，在上海张江地区成立了一批新的“组学”以及与系统生物医药相关的研发中心．通过与理事单位和兄弟中心的合作，南方中心正在实现从以测序和基因分型服务为主的平台技术中心向从事以基因组学、分子遗传学和系统生物医药学为核心的前沿创新和科学技术转换研究的研发中心的转变；并通过不断提升自身综合竞争能力，进一步强化系统生物学研究平台的技术创新和服务功能，继续促进生物医药研究成果和知识产权的形成和转化．

总之，在过去短短的 10 年间，中国的人类基因组、水稻基因组两个国家重大科技项目以及由此在中国逐步实施的一系列基因组和功能基因组的测序和研究工作，无论就其规模、质量和对学科交叉的影响而言，还是就其独特的组织形式和积极的国际合作而言，都是中国生命科学研究和生物技术开发的一次跨越性发展．长期以来，特别是从 20 世纪 50 年代到 70 年代，这样 20 多年的时间里，中国的遗传学和分子生物学是落后于国际的总体发展水平的．除了历史的因素之外，主要是先受到“李森科主义”的影响，后又遭到“文化大革命”的冲击．在这一困难的时期中，比较幸运的是，在中国生化学家和有机化学家的通力合作下，蛋白质化学和核酸化学获得了较快的发展．牛胰岛素的全人工合成和结构解析以及酵母丙氨酸 tRNA 的人工合成，都达到了当时国际上领先的水平．

相对我国的情况，20 世纪 50 年代到 70 年代，国际上生命科学的发展逐渐被遗传学和分子生物学占据了潮头．当然，这里最为核心的是 DNA 双螺旋结构的确定和遗传信息从 DNA 经 RNA 向蛋白质流动的“中心法则”的建立．然而，在中国，当时除了谈家桢先生等少数科学家一直坚持摩尔根学派的基本理念外，这些学科的发展是明显滞后了．这也可能是中国生命科学的发展在相当一段时间内远远落后于国际趋势的诸多原因之一．但是，进入 20 世纪 90 年代，中国生命科学工作者终于在“科学的春天”来到之际，抓住了人类基因组计划这个历史机遇，赶上了国际生命科学发展前沿，实现了历史的跨越！

基因组研究，特别是人类基因组研究和人类基因组计划，是涉及人类重大发展关键，追求重大科学数据积累和重大科学发现，在完整而长远的科学目标指引下的，多学科交叉、多技术综合的有组织、有

计划的大科学研究和大科学工程. 第一次将这样的“大科学”概念引入中国的生命科学领域, 是一场革命. 由于人类基因组计划的实施, “大科学”和“小科学”之间的联系已经并正在日益加强. 在今天这样的基因组时代, 没有一个在从事分子生物学、生物化学和细胞生物学的“小科学”研究的科学工作者可以说他们未从人类基因组计划和人类基因组研究所产生的海量数据中受益! 仅从上海地区的一些例子来看, 从事生殖系统分子生物学、信号转导、免疫学、微生物学、脑功能、进化遗传、白血病发病机理, 以及许许多多、各个领域的生物学家都或多或少、或大或小地从事着与基因组相关的工作. 当然, 与基因组相关的其他“组学”的兴起, 又进一步推进了“大科学”与“小科学”的紧密结合. 这样的结合给生命科学和生物技术发展所带来的深刻而长远的影响, 只能说是“革命”!

中国的人类基因组研究为中国生命科学的学科交叉研究翻开了新的篇章. 基因组学的兴起, 依赖的是学科交叉, 其中特别显著的有几点. 一是与技术科学的结合, 使 DNA 测序技术在 40 年的时间里, 出现了一次又一次的革命性变化, 使测序的能力从最初的 4 个碱基的λ噬菌体的 cos 位点, 到今天对上千人基因组的重新测序. 二是与计算数学和计算机技术的结合, 产生了生物信息学, 为基因组研究提供数据的收集、管理、注释、分配、服务的工作; 更形成了数据分析的技术平台. 三是与数学和统计学结合, 形成了计算生物学学科, 大量利用基因组数据, 结合其他“组学”数据和生物学数据, 进行数据的挖掘和相关分析, 为实验科学提供假说, 为系统生物学研究提供模型. 主要受生物信息学和计算生物学的推动, 复杂生命系统的运动规律正在被分析和理解. 在中国, 近年来兴起的各种“组学”平台技术乃至科学和社会文化, 都强烈地感受到人类基因组计划的影响.

人类基因组学研究和基因组测序, 以其“大科学”“大工程”的宏伟气势, 以前所未见的力度, 推动着国内和国际的科学合作. 人类基因组计划对中国而言, 是在生命科学领域里的一次“思想解放”. 它使中国的生物学家认识了靠什么“引领学科前沿”, 什么叫“国家战略需求”; 它激起了中国生物学家敢于挑战重大科学问题和勇于投入国际竞争的豪情壮志; 它也教育了中国生物学家善于组织科技队伍, 精于统筹协调, 实施重大科研项目. 在 20 世纪 90 年代初, 中国人类基因组研究的领军人物们就有这样的理念: 下一个世纪, 中国将成为基因组学和生命科学的领头国家之一. 但是, 如果今天不开始实施基因组计划和开展基因组研究, 我们将在 10 年后失去在生命科学领域的话语权. 我们的起步虽小, 然而未来的收获将是巨大的. 中国的生命科学工作者, 以 10 年坚持不懈的奋斗, 实现了中国人类基因组计划的主要目标, 实践了自己的承诺.

回顾是为了更好地前进. 国际人类基因组计划在完成了测序和 HapMap 计划之后, 开始进入对人类疾病和人类表型进行相关研究的攻坚阶段. 人类基因组的起始, 就是对肯尼迪时代肿瘤计划失败反思的结果; 而人类基因组的成功, 最后也还是要看其对攻克肿瘤和其他人类复杂疾病所能发挥的作用. 与此同时, 由于大科学计划的推动, 技术创新和产业化, 生物信息学等交叉学科的发展, 也都为这实质性的飞跃准备了条件. 本期所刊的综述文章中的一部分, 就是从基因组测序、分型到功能基因检测技术和生物信息学分析技术等技术角度, 分析了基因组学进一步发展的趋势及其影响. 这些文章的另一部分, 则是从肝癌、免疫和环境与工业微生物等方面, 向我们展示了基因组研究为生命科学和生物技术的各个层面所带来的变革及其影响. 综合这两个方面, 可以清楚地看到, 相对于 10 年前, 我们是成长起来了, 我们的能力和经验都远胜于当年, 我们的队伍远强于当年. 同时, 也可以看到, 我们所面临的挑战也远胜于当年, 我们所面临的困难更不亚于当年. 如果我们能正确地总结历史的经验教训, 大胆谨慎把准方向, 团结一心组织队伍, 民主集中改善管理, 艰苦奋斗探索真理, 我们应该有条件取得更大的成就. 但是, 如果我们或固步自封, 或妄自菲薄, 那么, “行百里者半九十”, 痛失时机的可能性依然是存在的.

“子在川上曰, 逝者如斯乎, 不舍昼夜. ”让过去的辉煌成为鼓舞我们前进的动力, 让过去的教训成为教育我们聪明的课本. 中国是一个发展中的社会主义大国, 中国是一个从百年积贫积弱中崛起的大国, 中国需要它的基因组学为中华民族的复兴作出历史性的贡献.

陈竺　　赵国屏

上海市–科技部共建疾病与健康基因组学重点实验室, 国家人类基因组南方研究中心