

中国基因组研究奠基人于军:

人类基因组计划是我的生命

证券时报记者 李瑞鹏

于军, 纽约大学医学院生物医学科学博士, 师从台湾中研院院士孙天教授; 博士后研究追随美国“人类基因组计划”的领导和设计者之一, 著名基因组学家、美国科学院院士 Maynard V.Olson。

1993年, 于军参与“人类基因组计划”这一里程碑式的伟大科学计划, 也成为早期参与计划的唯一华人, 他在导师 Maynard V.Olson 的全力支持下, 促成了中国科学家参与“人类基因组计划”。

日前, 证券时报记者获得了独家专访于军的机会。从下乡知青到参与人类基因组计划, 从回国推动中国基因组研究到参与组建华大基因公司, 于军首次向媒体披露往事。

从知青到基因学者

1978年, 于军被吉林大学化学系生物化学专业(5年制)录取, 自此, 他5年“下乡知青”的人生开始转变。

1983年, 于军毕业并考上了中科院生物物理所研究生, 同时被推荐参考出国留学项目: 康奈尔大学的吴瑞教授发起的 CUSBEA (China-US Biology Examination and Application)。最终, 他获得了这个到纽约大学医学院攻读生物医学科学博士学位的机会。

于军到达纽约的那一年(1984年), 正好遇上美国乃至世界的生物学界酝酿一件前所未有的大事——启动“人类基因组计划”。这一计划旨在测定人类基因组的全部 DNA 序列, 一次性解决分子生物学家梦寐以求的结果: 了解人类所有与癌症相关的基因。这是在美国总统尼克松提出“向癌症开战”近10年后, 由一代具有远见卓识的科学家们推动下发起实施的。

从那时起, “人类基因组计划”成了于军科学生涯关注的焦点, 它的产生过程、规模、进展、动向等一直就是我的呼吸和生命。”于军说。

1990年, 于军完成学业, 并获全美泌尿疾病研究协会“博士学者基金”, 留在纽约大学医学院任研究助理教授。

1992年的一天, Maynard V.Olson 博士亲自来到纽约大学, 请于军到他的实验室参与共同建立“人类基因组计划”所需要的关键技术, 并领导具体研发和实验工作。于军欣然接受, 放弃了几个其他高校和科研单位更优惠的承诺和待遇。

1993年, 于军辞去在纽约大学医学院的研究助理教授职位, 加入了以 Maynard V.Olson 实验室为主体组成的“华盛顿大学基因组研究中心”。“人类基因组计划”的实际操作就从最初的十几个实验室开始, 进而走向规模化。

于军延续了 Olson 的物理图谱制作原理, 来自计算机、物理和数学领域的几位博士同事共同创立了当时世界上最严谨、最精确、最系统的基因组物理图谱制作方法——多酶完全水解物理图谱, 还将其用于规模化物理图谱制作, 并为基于克隆的 DNA 测序提供直接材料。

不久, 于军又开始生物信息学研究, 在数据获取和分析的实际工作中逐渐认识到了基因组学作为一门大科学、大科学的真正含义。

基因组学首先是一门大科学。它的复杂性和对新技术的要求, 要求很强的团队合作精神和不同领域科学家的共同努力。它的信息含量(人类基因组含30亿信息符号), 需要规模化、高速解读; 它的统一性(每个生命都有其特定的基因组)和它的特殊性(每个生命都有它唯一的基因组)决定了它成为生命科学的基础或基本生物学信息。

谈及基因组学的“大”, 于军解释, 在基因组水平, 有数以百万计的真核生物物种和数以千万计的原核生物物种要测序, 还有每一个人类个体——个性化医疗的基本数据——基因组要测序; 在表观组学(epigenomic; 脱氧核糖核酸、染色体结构与功能的解读)和核基因组(ibogenomics; 核糖核酸与功能的解读)水平, 每一个不同细胞也要测序(人体有约1013个细胞)。

据介绍, 基因组学的基本定律和科学发现将从根本上改变生命科学诸



1978年, 于军被吉林大学化学系生物化学专业(5年制)录取

1983年, 于军本科毕业并考上中科院生物物理所研究生

1984年, 于军到纽约大学医学院攻读生物医学科学博士

1990年, 于军完成学业, 留在纽约大学医学院任研究助理教授

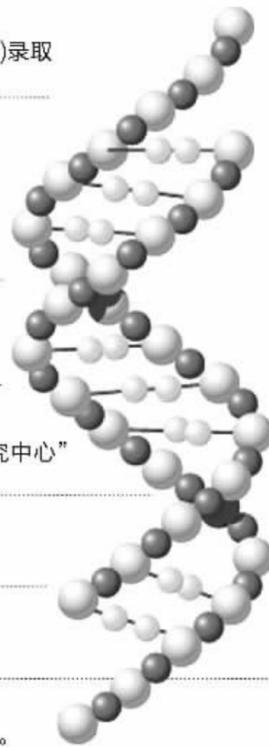
1993年, 于军加入了以Maynard V.Olson实验室为主体组成的“华盛顿大学基因组研究中心”

1998年, 于军回国, 应邀担任中科院遗传所人类基因组研究中心副主任

1999年, 于军参与组建华大基因公司

2003年, 于军代表中国科学家参加了在华盛顿举行的“人类基因组计划”完成庆祝仪式。

同年, 于军受中科院之托, 组建了中国科学院北京基因组研究所



张常春/制图

多学科的研究方法和策略, 在未来的几十年里它的意义将逐渐被科学家及大众所认知和理解。包罗万象的生命, 决定了基因组的复杂性; 基因组信息的系统性, 决定了生命科学研究的系统性。

随着科学技术飞速发展, 启动“人类基因组计划”的时间日益临近。

1984年我刚到美国时, 一个博士候选人要用近一年时间来解读2000个碱基对; 而两年后, 一年就可以测2万个碱基对了。”于军说。1993年, 自动化基因测序仪诞生, 推动“人类基因组计划”进入了实质性的运作阶段。

早期, 法国、日本、德国等都积极参与了由美国和英国启动的“人类基因组计划”。英国积极揽了1号染色体的测序, 这是人类基因组最大的一条染色体。法国科学家参与这项计划时, 为了筹集项目资金, 曾通过电视宣称此项目对人类的重大意义, 并直接向民众募集资金。

奠基中国基因组研究

“人类基因组计划”进程之快, 出乎所有人预料。短短几年里, 酵母的基因组被解读, 线虫的基因组被解读, 果蝇的基因组被解读, 拟南芥的基因组被解读……更多的基因组则正在进入作业线。小鼠、大鼠、水稻、玉米等大型基因组也紧接着被列入国家和企业的基因组测序计划。

中国的科学家将如何面对这一新的发展领域? 中国要不要参与“人类基因组计划”? 中国要不要建立基因组学技术平台? 中国的基因组研究计划是什么? ——这些问题一直在于军的脑海中挥之不去。

我的老师 Maynard V.Olson 一直支持我把所学的东西带回中国, 推动中国基因组学的发展。在他的心中, 科学没有国界, 科学研究的目的是造福全人类。”于军说。

1997年, 于军应邀参加了在湖南张家界召开的由中国遗传学会青年委员会组织的遗传学研讨会, 向国内的遗传学界同行详细地介绍了“人类基因组计划”的进展和前景。

1998年, 于军接受时任遗传发育所所长的陈受宜和副所长朱立煌的邀请, 回到他的“娘家”——中国科学院, 应邀担任中科院遗传所人类基因组研究中心副主任。

同年, 于军开始为国内基因组学研究培养人才, 并积极协调在“人类基因组计划”已经分配完的任务中“匀”

给中国一小部分。最终, 他以测定鼻咽癌易感基因的名义, 向美国负责3号染色体测序的 Richard A. Gibbs 要了短臂末端的30兆(30 Mb)碱基, 也就是人类基因组测序工作的1%。中国科学家们由此接到了真正的任务, 为正式参加这一计划铺平了道路。

1999年, “华大基因”(BGI) 成立。同年, 中国项目组接到了第一批11台DNA测序仪, 真正启动中国的“人类基因组计划”的“武器”到位。当11辆大卡车拉着机器缓缓驶进位于北京空港开发区B区的“华大基因”, 实验室里一片沸腾。

2003年, 于军代表中国科学家参加了在美国首都华盛顿举行的庆祝仪式, 与美国、英国、法国、德国、日本等国的科学家一道, 为共同完成“人类基因组计划”而激动和欢呼。此时, 距离1953年美国科学家 James D.Watson 发布 DNA 双螺旋模型已经过去了整整半个世纪。

结缘华大基因

1993年, 于军将全家从纽约搬到西雅图时, 与在华盛顿大学做博士后研究的汪建相识。此后, 汪建回国和朋友创立了临床检测试剂公司 CBL。于军将“人类基因组计划”带回中国的想法得了汪建的全力支持。于军在寻求合作者时又通过汪建认识了时在丹麦工作的杨焕明。杨焕明的研究方向是人类遗传学, 有利于回国后的学术对接和科学普及。

1998年, 杨焕明、于军与汪建在中科院遗传所成立了人类基因组研究中心并出任中心的正、副主任。来自中外的200多位科学家参加了中国科学院遗传所基因组中心的揭牌仪式。鼓励于军把所学带回中国的 Maynard V.Olson 也参加了这次揭牌仪式。美国权威《科学》杂志还发出了基因组中心成立的消息并刊载了照片, 称这是一支潜在的基因组学研究力量。中国科学院和遗传所对“人类基因组计划”中国项目也给予了最快和可能的支持: 院长基金”和“所长基金”。

但当时体制仍无法满足完成人类基因组计划中国部分所需要的资金和人员。为了解决这个问题, 1999年9月9日, 杨焕明、汪建和于军三人组建了华大基因。从此, 华大基因成为了中国基因组研究除中科院之外的另一个平台, 并发展壮大至今。

目前华大基因在基因组测序工作规模方面已经成为世界第一, 被被誉为基因组测序领域的“富士康”。于军在华盛顿大学基因组研究中心培养的那批科研人员至今仍是华大基因的骨干力量。

公司制的华大基因为了完成科研工

作, 不仅依靠中科院的传统体制申请国家科研资金支持, 还联合其他科研院所、地方政府、各大高校等机构, 以获得科研资金的支持。华大基因分别在北京空港科技产业园和杭州组建了南、北“华大基因”, 一同完成了“1%”的人类基因组测序计划, 也完成了水稻和家蚕等基因组计划。这些成就的取得无疑与杨焕明、于军和汪建的紧密合作息息相关。

2008年, 华大基因获深圳市政府的邀请, 迁址深圳盐田区, 开始向产业化、规模化发展。不过, 于军没有“随军南下”, 原因是他觉得自己是中科院培养的留学生, 更想把所学和精力交还给“娘家”中科院, 更愿意留在中科院从事基础研究和教育工作。

从1998年回国工作后, 于军先后主持了“人类基因组计划北京部分(1%计划, 任首席科学家)”、“中国杂交水稻基因组计划”(1999年启动)、“家蚕基因组计划”、“鸡基因组多态性研究计划”等多项大型基因组研究计划, 提出了一系列基因组学的新概念和系统理论, 为中国的基因组学的起步和发展奠定了坚实的基础, 也确立了中国基因组学研究在国际上的地位。

2003年, 于军等受中科院之托, 组建了中国科学院北京基因组研究所。

推动基因测序仪国产化

“工欲善其事, 必先利其器。”众多基因组基础研究归于技术、方法和工具的开发, 其中最主要的是 DNA 测序仪和计算机。

测序仪的发展推动基因组学研究向应用方向发展, 人类基因组测序的速度和费用都实现显著优化。“人类基因组计划”的最初预算是30亿美元——等于每一个核苷酸的测定就要花1美元。随着测序技术的更新和发展, 一个人类基因组的测序价格从2006年的1亿美元降到2008年的100万美元。由于各类“下一代”测序仪的问世, 测定一个人的基因组已经到了今天的1000美元左右。然而, 中国还是没有自己的测序仪, 精通这一技术的于军一直在耿耿于怀。

于军对测序仪的研究始于2008年与中科院半导体所时任副所长俞育德的合作。后来半导体所经“千人计划”引进的周晓光博士的加盟更加快了合作进程。在科学院500余万元项目的资助下, 于军的团队就在短短的3年里研制出第一台实验室样机。两年后, 生产型也问世, 并将成果成功地转让给了企业。

在第二代和第三代(单分子)DNA测序仪的研发上于军颇有信心。他说, 目前的测序仪都各有优缺点, 不能完全互

相取代, 只能是既竞争, 又相辅相成, 为新一代仪器的研发提供了最好的土壤。

于军半开玩笑地说: 如果几年前再能得到科学院以外的一点国家支持的话, 我们早就用上自己的仪器了, 关键是我们自己人也不相信我们能够做出自己的测序仪来。”于军遗憾其团队没有得到足够的支持, 很多好的想法“胎死腹中”。

谈到未来, 于军非常乐观。他师从细胞生物学大家——台湾中研院院士孙天教授10年, 同时也寻求突破和开辟新的研究领域, 并大步走进分子生物学。而后, 又师承“人类基因组计划”的“设计师”Olson 博士十数载, 从技术到科学, 走进基因组学与生物信息学。回国后, 他开启了表型可塑性研究从虫到杂交水稻, 重回细胞生物学, 提出“五流同悟”将基因组生物学分为信息流、操作流、

从基因组生物学到精准医学

证券时报记者 李瑞鹏

2011年, 著名基因组学家 Maynard V.Olson 博士参与起草的美国国家智库报告《走向精准医学》正式发表。24年前, 他还参与起草了另一个划时代智库报告《测定人类基因组序列》。他是唯一的一位科学家参与了这两个报告的撰写, 宣示智库对科研路线和策略连续性的重视。《走向精准医学》提出了通过遗传关联研究和与临床医学紧密接轨, 来实现人类疾病精准治疗和有效预警。

一个成功标志是2011年《Science》杂志转化医学报道的案例。这个例子报道了美国一对龙凤胎的“童话故事”: 他们从小就患了遗传性的肌无力, 与英国科学家霍金得的是一类病。幸好, 龙凤胎的父亲从事生物技术领域工作, 决定检测孩子和全体家人的基因。结果揭示了龙凤胎的基因缺陷: 多巴胺的分泌系统障碍。如今, 补充了所需多巴胺类药物, 龙凤胎已经在大学里正常地学习和生活。

基因正在走进每个人的生活, 影响着每个人的命运。安吉丽娜·朱莉通过基因检测发现未来患有乳腺癌80%的概率, 她做了乳房切除手术。乔布斯在患有胰腺癌后也做了基因测序, 但由于太迟, 没有扭转身体状况。

近期在美国, 一度遭人遗弃的基因疗法目前已经成为热门领域。去年

分室流、平衡流和可塑流, 并建议五流平行思考和研究), 贯通生命科学的信息、物质、操作、分层与行为, 理解生命的发生、传承和演变。在不断创新技术和思想的基础上, 他已将实验室的研究手段推向单细胞和单分子, 研究细胞的异质性——遗传因素不变时, 真核与原核细胞的个体群体行为。

于军的梦想是在中国启动一个与“人类基因组计划”相当规模的大科学项目, 即“哺乳动物表现-核算组计划”, 并以此来带动中国科学的高速发展和生命科学的新研究方向。这个计划的目的是全面解读生命“操作流”的信息和分子机制。这部分机制是由DNA、RNA和蛋白质等共同参与, 但是没有简单地记录DNA序列里面。他说, 解读“可塑流”的项目正在酝酿, 比如认知可塑性的规模化研究将由“连接组”开始。

10月, 从事基因疗法业务的费城火花治疗公司(Spark Therapeutics)从费城儿童医院处筹得5000万美元, 有望在短短两年内推出针对某种遗传性失明的新疗法。2013年以来, 美国已经有11家企业从风险资本家和公开市场筹得至少6.18亿美元。投资者中不乏顶级的风险投资公司, 业内的顶尖人才也被吸引到这个一度被视为注定要失败的领域。

于军自2006年起一直担任中国科技部国家重大科学研究计划(973计划)的首席科学家, 并承担、参与多个国家及省部级重大项目研究。2006年至2010年, 担任科技部重大科学研究计划“以细胞为单元的人类基因转录组与蛋白质组的关联性研究”项目首席科学家; 2011年至2015年, 担任科技部国家重大科学研究计划“小型猪和小鼠等医学实验哺乳动物模型建立与基础数据集成”项目首席科学家。

Olson 博士已经退休了。他的学生和博士后们, 包括曾任中国科学院北京基因组研究所所长的于军、现任美国NIH基因组研究所所长的 Eric Green、在 Broad 研究所任职的 Andy Gnerke、加拿大的 Gene Wong、UCSF 的 Pui Kwok 等都在继承他的衣钵, 光大他的思想, 让基因组学以最快的步伐走向精准医学、走向满足社会需求的种种公益和商业运行。