



图中从左至右分别是Gene Meyers、Jane Rogers、Robert Millman（上图）、John Sulston和Todd Taylor。

参加生物学有史以来竞争最为激烈、进展速度最为快速的一次科研竞赛会是一种怎样的感觉？《自然》（*Nature*）杂志的欧洲高级通讯员Alison Abbott采访了几位人类基因组测序大赛的参与者，让他们来向我们介绍一下各自的感受以及正在面临或者将要面临到的各种挑战和困难。

许多人一直认为1998年5月标志着人类基因组大赛正式开始。当时，Craig Venter宣布他们在美国马里兰州罗克维尔建立的测序公司——Celera公司能够在两年之内完成人类基因组测序的工作。至此，进展缓慢的由公共资金资助的人类基因组计划项目（Human Genome Project）终于迎来了第一个挑战者。

鸟枪测序法发明人

Venter打算挑战传统的测序方法——Sanger测序法。Gene Myers因此被招募到了Venter的麾下。

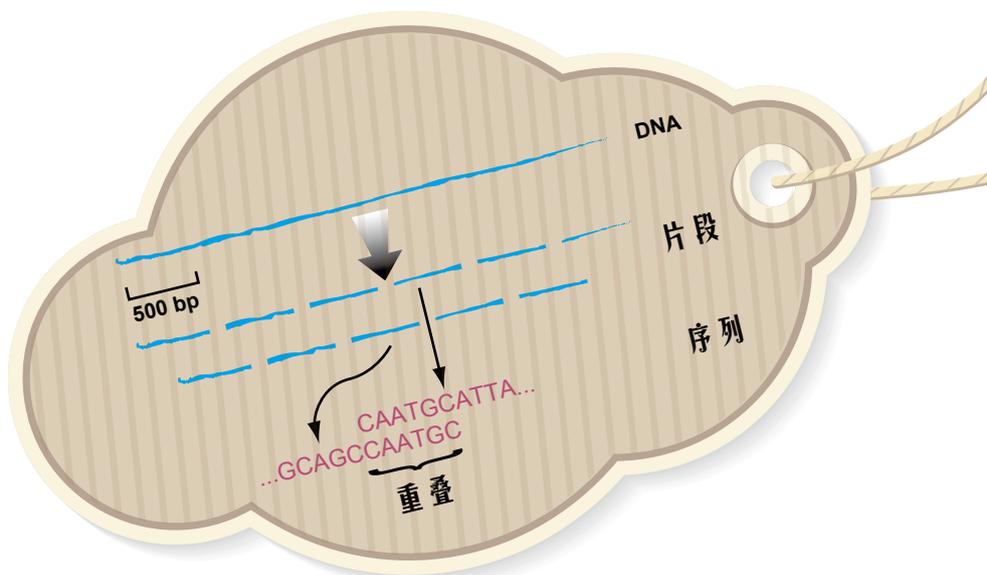
Myers曾是美国亚利桑那大学（University of Arizona）的一名数学家。他发明的全基因组鸟枪测序技术可以将基因组分解成一个个的小片段，然后再将这些片段重新拼接起来。不过他从未成功地将这项技术应用到人类基因

组测序工作当中。人类基因组全基因组鸟枪测序工作要求序列片段“无缝连接”，而Myers的算法出错率太高，因此不适合用于全基因组测序工作。

不过Myers到了Celera公司之后不到1年，就完成了黑腹果蝇多达1.2亿个碱基对的全基因组测序工作。相关文章发表在2000年的《科学》（*Science*）杂志上（E. W. Myers et al. *Science* 287, 2196–2204; 2000），这也标志着他们的全基因组鸟枪测序技术是真的有用的。接下来，他们很快就把下一个目标锁定到了人类基因组测序工作上。现在Myers等人的鸟枪测序法已经成为了基因组测序工作中的标准方法。

2002年，Myers离开了Celera公司，开始寻找新的发展方向。最终他把目标锁定在神经信息学领域，这个领域可以让他发挥数学方面的专长。

随着显微技术和遗传技术的不断发展，现在通过开启或关闭某个（些）基因的表达来观察神经元的活动已经成为了可能。对活体小鼠大脑进行这种实验能够让生物学家们以前所未有的精细层面来观察小鼠大脑的发育过程，如果这项技术真能获得成功，那么生物学家们还能获得大量高分辨率图像。Myers在美国珍妮莉娅法姆研究院（Janelia Farm Research Campus）对这个难题发起了挑战。Myers说：“测序工作就是序列在哪，去测就行了。神经系统或者发育器官的细胞模型实验虽然乍看起来困难重重，令人望而却步，但是仔细研究之后你会发现，这其实并没有想象中的那么高不可攀，还是非常有可能实现的。”



巨大工程的管理者

工程浩大的人类基因组计划项目是生物学家们第一次试图涉足所谓“大科学（big science）”的领域。大科学需要大量的金钱与大规模的团队合作等。这也正是Jane Rogers在英国剑桥附近的维尔康姆基金会桑格研究所（Wellcome Trust Sanger Institute）主持人类基因组计划工作时所遇到的问题。

1998年，Rogers还只是桑格研究所顶级科学家团队中的一员。当时她极力游说维尔康姆基金会的管理者，希望他们增加桑格研究所的科研预算（增加一倍），让Rogers等人能够对人类基因组三分之一的序列进行测序。同年，当时维尔康姆基金会的高级管理人员Michael Morgan在美国纽约冷泉港实验室举办的基因组年会上向在座的诸位科学家宣布了他们增加桑格研究所科研预算的决定。当时整个科学界都因为Venter参加了基因组测序竞赛而倍感沮丧，Morgan带来的消息无疑让在座的科学家们看到了希望。Morgan回忆说：“当时真是不可思议，每一位在座的研究人员听到我宣布的消息后全都站起来了，我感觉我们拯救了世界。”

Rogers回到英国之后，便开始说服甚至强迫桑格研究所的科学家们不要再各自为政，应该相互协作，共同参与到整个研究所的大项目当中来，并共同遵照研究所统一的标准方法和流程来工作。不过说服过程受到了很多情绪方面的阻力，因此Rogers也采用了一些外交手段。

Rogers是少数几位参与到人类基因组计划的高层当中的女性之一，她对所谓的“大科学”深有体会。完成了主要的测序工作之后，桑格研究所将主要的工作重心转移到由首席研究员领导的与人类健康有关的基因组研究工作当中。不过，Rogers还在四处游说英国的生物技术和生命科学研究委员会（UK Biotechnology and Biological Sciences Research Council），希望他们能够提供资金帮助建立一个植物、动物和微生物基因组测序中心。Rogers现在领导了委员会去年在英国诺里奇设立的一家基因组分析中心的工作，不过现在这份工作的管理难度一点都不亚于当初管理人类基因组项目时的工作难度。

专利先锋

Robert Millman在1999年加入Celera公司，负责领导公司知识产权部门。随后，他发现自己进入了专利代理人的天堂。Millman的主要工作是负责从人类基因组序列、组成基因、相关分析软件及算法等等业务中筛选出合适的产品去申请专利。

Millman在早期是一名街头艺术家，在空余时间会玩玩脱逃术表演之类的把戏。他在Celera公司的工作同样充满了挑战。他非常乐于和Venter一起向美国国会游说，帮助国会起草有关基因专利方面的法律法规。学术界普遍都对Venter没有专注于人类基因组研究而去开公司这件事表示不满。Millman回忆道：“虽然Venter表现得像个坏孩子，但是他并不总是那么相信专利的力



量，也没有让我赚到多少钱。” Millman发现他陷入了一个两难的境地，在Venter的学术准则和他自己的商业动机之间无从选择，他认为公司就应该更加积极主动地去申请专利。

最后，Millman为150个基因和蛋白申请了专利。这些基因和蛋白都很有可能成为药物作用的靶标。同时，Celera公司还为大量与疾病相关的SNP位点以及基因组鸟枪测序技术申请了专利，不过这些专利中没有一项是完全由Celera公司独自开发的。Millman 2002年离开了Celera公司。当时，他表示再也不想听到什么组学之类的东西了。

很明显，Millman改变了他的观念，现在他主要投身到各种新兴的生物技术公司。比如2004年他加入了美国Alnylam制药公司。该公司主要的业务是利用RNA干扰技术来对各种基因施加调控。目前Millman就职于总部设在美国马萨诸塞州波士顿的MPM风险投资公司。他主要为从事实验胚胎学（epigenetics）和干细胞研究的公司提供资助。是否能为基因申请专利目前还存在争议，不过现在已经不能单单再为基因序列申请专利了，在申请的时候还必须同时提供相关的基因功能和用途等信息。Millman仍然还是那副打扮，喜欢穿色彩多样的服饰，还留着一头红色的马尾辫。偶尔他也有穿上紧身衣骑单轮脚踏车的冲动。

自由斗士

每当Celera公司向他的股东发布好消息，称他们赢得了人类基因组测序大赛时，John Sulston都会跑到电视上说“这不是真的”。Sulston回忆说：“我其实是被迫称为媒体明星的。” Sulston从未直接参与到人类基因组测序工作当中，不过他当初在桑格研究所时所从事的线虫测序工作为人类基因组计划打下了良好的基础，现在，他成为了一名最富正义感的政治和科学斗士。

Sulston争取确保每天都将最新获得的人类基因组序列数据发布到公共领域，并为此在1996年的百慕大群岛召开的人类基因组测序战略会议上尽最大努力促成制定了一套准则，该准则至今仍然被世界各地大部分的基因组研究团体所采纳。同时，Sulston也彻底阻止了Celera公司1999年设下的“阴谋”。当时Celera公司并没有准备按照公共准则尽早发布序列信息。现在回想起来，Sulston仍然觉得当初的那些行动是正确的，他说：“否则，我们今天拥有的生物学数据库可能都不会存在，一切数据都将为一家美国公司（Celera）独占。激烈竞争将造就疯狂、甚至是失去理智的时代。”

Sulston就生物资源所有权的“斗争”仍未停止。现在已经从桑格研究所名誉退休的（即人已经退休，但头衔仍然保留）Sulston还在英国曼彻斯特大学科学、伦理和创新研究所（University of Manchester's Institute for Science, Ethics and Innovation）担任兼职教授。该研究所雇佣了专利律师参与到生物学中有关专利归属权问题的激烈争夺战当中。这些归属权问题包括哪一些生物材料的捐赠者能够得到补偿以及该得到多大的补偿等等。Sulston认为，生物学的科研进展令生物技术公司得以最大限度地造福人类，但同时应有一套良好的监管措施，以防止从事基础科学研究的科研工作者也变成“偷偷摸摸”、充满专利意识的商人。

外交翻译官

1998年，当Todd Taylor从美国迁居日本时，还是一名非常抢手的分子遗传学家。不过后来他抓住了一次机会，成为了日本横滨RIKEN基因组研究中心（该中心是日本为了参与人类基因组计划而专门新建的）里的一名生物信息学家。此后，Taylor就开始了几近疯狂的研究工作。

RIKEN中心与另外一间日本科研机构以及两队德国科研团体一起，主要展开对人类第21号染色体的研究工作。很快，Taylor就发现他成为了中心里对外交流的英语“外交官”。他可以在国际会议上用英语发言交流，甚至有时还会处理一些比较棘手的“国际问题”。

随后，他们又得到了新的任务，开始对人类第11号染色体和第18号染色体开展测序工作，Taylor还发表了两篇《自然》（*Nature*）的论文。”

Taylor现在已经是一名非常知名的生物信息学家了。目前他供职于RIKEN高级科学研究所（RIKEN Advanced Science Institute），即以前的RIKEN基因组研究中心。Taylor的团队从以前的70人精简到现在的20人，他们现在的主要工作之一就是与国际人类微生物组协会（International Human Microbiome Consortium）合作，开发一套分析软件，专门对寄生于健康日本人体内消化道中的微生物进行分析。不过Taylor认为这样的一些国际合作都没法与人类基因组计划相提并论。他认为人类基因组计划是一名科学家一辈子只能遇到一次的机遇，绝对不容错过。仅仅用“我们都希望能够再次合作”这样的字眼，是不足以表达我的心情的一——事实上，我简直是迫不及待地想要抓住这个难得的机会！

原文检索：

Alison Abbott. (2010) THE HUMAN RACE. *Nature*, 464:668-669.

 筱玥/编译

三、

基因组测序技术发展史

2000年，当研究人员宣布成功获得第一份人类基因组草图时，世界三大主要数据库，即美国生物技术信息中心（US National Center for Biotechnology Information）的GenBank数据库、欧洲分子生物学实验室（European Molecular Biology Laboratory, EMBL）的核酸序列数据库和日本DNA Databank数据库内储存的基因序列数已经达到了80亿个碱基对。这三大数据库会定期将它们的数据与国际核酸序列数据库协作体（International Nucleotide Sequence Database Collaboration, INSDC）共享。在这之后，即后基因组时代的第一个十年里，又增加了2,700亿碱基对的基因序列数据，几乎是每18个月，数据库里的数据规模就会增加一倍。不过这与全世界科研人员们发现、进行过分类并储存在Trace archive和Sequence Read Archive（SRA）数据库中的原始DNA序列数据比起来只能算是小巫见大巫。