

掌控身体认知自我,全基因组破译只是开始

# 解码生命,中国科学家从未缺位

本报记者 张佳星

入选2017年中国科学十大进展的“人工合成酵母基因组”展现了“人类之手”操控遗传密码的能量。“人类从认识自然到根据自然的规律重新设计自然,人工合成酵母基因组项目是一个重大突破。”中国科学院院士杨焕明这样评价合成生物学的发展对于生命科学研究的意义。从1999年加入人类基因组计划、获得1%的测序任务,到2017年参与第一个全合成真核生物基因组的工作,中国在基因领域始终拥有被认同的国际话语权。

基因测序与合成、干细胞、克隆猴……我国在突破性成果上成绩斐然;在基础体系构建也毫不松懈——我国符合国际规范的临床级人胚胎干细胞资源库的建立工作得到了国际学界的认可。中国科学院院士、中科院动物研究所所长周琪表示:“有了自己的临床级胚胎干细胞系,我国干细胞临床及转化研究将有序规范推进。”

## 光影档案



2000年,媒体对人类基因组1%测序工作的报道。



中国科学家团队完成了人工合成酵母基因组计划项目的66.7%,成果于2017年在《科学》杂志上发表。



2017年底,在中国诞生的世界上首只体细胞克隆猴“中中”和第二只克隆猴“华华”。

## 参与“计划”:从1%开始,我们一直在努力

“那个时候,人们相信,一旦基因组密码被解开,人类就有了掌控自己身体状况的能力。”“人类基因组计划”,又被形象地称为“生命登月计划”,彼时还在继续学业的深圳华大智造科技有限公司副总裁蒋慧,谈到由6个国家参与、耗时13年、花费38亿美元的这一巨大生命探索工程,仍能忆起当时人们对它的渴望与憧憬。

1992年,在人类基因组计划启动的第3个年头,杨焕明、汪建、于军等中国学者开始讨论,想把人类基因组计划引入到中国。“他们当时在美国能接触到人类基因组计划最新的进展和动态,有着敏锐的直觉和判断。”蒋慧说,中国学者认识到中国在这个国际计划中不能缺位。

要揽瓷器活,先有金刚钻。1994年,在吴旻、强伯勤、陈竺、杨焕明的倡导下,由国家自然科学基金会和863高科技计划支持,先后启动了“中华民族基因组中若干位点基因结构的研究”和“重大疾病相关基因的定位、克隆、结构和功能研究”。1998年在国家部委的领导和推动下,南北方基因组中心先后成立。

1999年7月,中国在国际人类基因组计划注册成功,得到完成人类3号染色体短臂上一个约30Mb区域的测序任务,该区域约占人类整个基因组的1%。

“区域的选择基于我国当时疾病谱以及相关医学应用的考

虑。”蒋慧说,在申请的过程中,除了科学实力的因素,还需要在国际合作与对话中表明国家主体地位。

时间走过20年,人们尝试借用电子信息技术思维思考生命的本质——

基因能不能工程化为一个个“生物元器件”?生命通路能不能像电子通路一样完成“程序”?人类能不能重塑一条能完成生物学功能的基因线路直接“种”入细胞,甚至全部从头合成?

这一切最终被证明完全可行。基因组合成领域的科学里程碑项目——“人工合成酵母基因组计划(Sc2.0 Project)”由中、美、英、法、澳等国的多个研究机构参与合作,在严格的伦理审查下进行。截至2017年3月,来自华大、天津大学、清华大学的中国科学家团队完成了已合成的6条染色体中的4条。

“研究团队设计了许多特殊的基因‘元件’,增加了人工设计的‘开关’,简化了编码。”蒋慧说,这项工作充分展现了人类对于基因组的编写能力已接近于计算机语言的可用性。该国际合作项目牵头人杰夫·伯克(Jef D. Boeke)教授表示,中国团队的加入,为这项庞杂的计划带来了高通量的平台和极具创造性的科研团队。

## “修整”规则:助力生命的种子茁壮成长

2017年5月31日,《自然》杂志刊登了一篇题为《中国进行的胚胎干细胞临床前试验》的文章,列举了我国针对帕金森病和老年性眼病黄斑变性所做的干细胞治疗探索。文章在评述中写道,中国2015年为确保干细胞在临床中符合伦理的安全有效应用发布了新规则,这些试验是新规则下进行的首次胚胎干细胞临床前试验。而在此之前中国没有明确的监管框架,许多公司利用监管漏洞经营未经证实的干细胞疗法。

干细胞因其全能性被形象地誉为生命的“种子”。文中提到的新规则,是指国家食品药品监督管理局(CFDA)和国家卫生和计划生育委员会2015年8月联合发布的干细胞临床研究规范。周琪解释,新规的一个关键点在于,干细胞研究要按药品和生物制品的相关规范来管理,而不是以前的第三类医疗技术。

“干细胞应当被认为是一种活的药品。”周琪表示,按照药品审评审批,意味着要使用符合临床标准的干细胞,并且在人类疾病动物模型体系中完成了长期的有效性和安全性评估,才能获批开展临床试验,随后开展1、2、3期临床试验,经临床审评审批方

可获得上市资质。这为干细胞进入临床设置了规范性、合规性的准入门槛。

“每个干细胞研究者都希望看到干细胞应用于临床治疗。”周琪说,除了制度建设,中国还必须要有自己的临床级干细胞系。

九层之台,起于累土——临床级干细胞系的建立是一切转化应用的基础。我国首家临床级干细胞库——北京干细胞库储备着大量的临床级可用干细胞系。北京干细胞库不仅仅建立了我国符合标准的临床级干细胞库示范,而且积极推动国际干细胞临床研究的标准化工作。目前北京干细胞库是致力于推动人干细胞临床应用的国际干细胞组织(ISCF)秘书处驻地。“它是一所默默无闻辛勤耕耘10年的研究机构,自2007年成立以来,没有发表过一篇关于干细胞基础研究的论文,按照现有的体制机制,这里的科研人员难以获得评定职称的机会,但自主干细胞系为中国发展严格、规范的干细胞临床治疗打下基础。”周琪说。

## 中国脑计划的“神助攻”:克隆猴破解黑洞

脑是器官之王,脑的研究是生命科学的重中之重。近10年来,中国科学家在脑活动观测技术、模式动物的培育以及人脑库建设上取得瞩目成绩。

“在欧盟的相关脑科学研究机构中心大楼,进门就会看到华中科技大学骆清铭团队做出的鼠脑联接图谱。”中国科学院院士、中科院神经科学研究所所长蒲慕明表示,我国全脑介观神经联接图谱相关技术,在世界范围内也具有不可替代性。

骆清铭团队历时16年创制的显微光学切片断层成像技术是近年来我国自主的技术突破之一,高通量电镜、三维成像领域的中国创造屡见不鲜。2017年11月27日,世界上首只体细胞克隆猴“中中”在中国诞生;12月5日第二只克隆猴“华华”诞生。

“为什么克隆猴是由神经科学家领导的团队克隆出来的呢?”中国科学院院士、浙江大学医药学部主任段树民解释,很多人类的脑疾病低等动物没有,克隆猴能够助力脑科学研究。

蒲慕明表示,未来克隆猴将有可能培育成为某个疾病模型用于研究脑,成为脑科学研究的“神助攻”。

尽管由于技术手段受限,人类目前对于大脑的认知仍是割裂的、不系统的、片段的,但是中国学者在技术手段、研究基础上的准备,正是为即将到来的中国脑计划以及脑科学认知上的突破“厉兵秣马”。

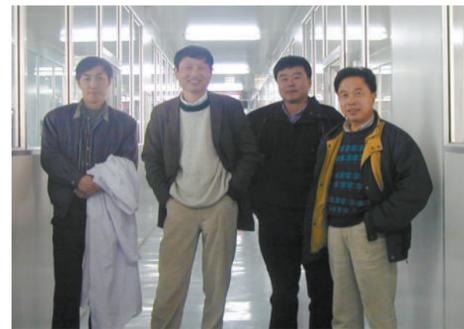
## 亲历

### 一台众筹的测序仪 开启读取基因“天书”历程

本报记者 张佳星

“就算砸锅卖铁,也要圈个1%。”20多年前,现任华大集团董事长的汪建和其他3位科学家心心念念要加入人类基因组计划中,他们“砸锅卖铁”凑齐200多万元,买来了敲开人类基因组计划的第一块“敲门砖”——毛细管自动第一代测序仪ABI377。

1997年11月20日,在中国遗传学会青年委员会第一次会议上,于军、汪建、杨焕明和刘斯奇等几位科学家商量,要加入人类基因组计划,推动中国基因组学的发展。于军认为,中国如不抓紧时间加入这一竞争中去,有可能失去最后的机会。会议后不久,杨焕明、汪建、于军拿出了自己的全部身家购买测序仪,并在这台仪器上放了三根玉米棒子,来寓意干事业要有“穷棒子精神”。



砸锅卖铁买来“敲门砖”的科学家们,在简易的工作环境下开始了人类基因组1%测序的工作。

这台凑钱众筹的测序仪宛如引路的“火把”,在它的引领下,中国的基因测序产业发展起来。读取生命“天书”,是为了人类健康。完成基因组测序后华大开始将基因组计划中获得的技术和成果向医学临床转化,他们感到了测序仪带来的“不自主”。

“使用的仪器设备是国外进口的,要推进临床就需要获得仪器所属企业的许可和支持。”深圳华大智造科技有限公司副总裁蒋慧说,但是合作方并不太热心,合规性受到质疑,在发展的进程中受到“掣肘”。

2013年,美国在基因测序领域排名第三的Complete Genomics有出售计划,华大决定抓住这个机会,通过收购解决专利问题,实现核心工具能力自主化和可控。

“那个时候我们拿到的样机重达2.3吨。”蒋慧回忆,被收购企业只提供测序服务,并没有将测序普及化的商业推广计划,因此也没有跟进相关的技术探索。

又黑又又重的“黑铁塔”怎么能够普及到医院、学校、院所等科研机构中去呢?必须进行设备集约化研发。2013年,在对技术进行转化与再创新之后,华大团队开发了可投入产业化应用的临床测序仪BGISEQ-1000,改变了我国生物科技企业在长期处于基因测序产业链中下游的格局。

2015年10月,华大发布第一款自主研发的桌面化测序仪BGISEQ-500,2016年获得国家食品药品监督管理局批准,可应用于临床疾病基因检测。

2016年深圳华大智造科技有限公司正式成立,专注于测序仪的研发和产业化,此后连续发布小型台式测序仪并获得临床许可认证。目前我国批准可用于疾病基因检测的高通量测序仪有一半来自华大。“国产桌面化测序仪使得患者在医院本地就可以得到检测结果,加快了疾病诊断效率。”

21年来,华大在测序技术的迅猛发展中从未掉队。2018年10月,全球日生产能力最强的基因测序仪MGISEQ-T7在华大诞生,全新一代机型的测序和处理能力是它“鼻祖”的上百倍,这大大降低了测序的成本,从30亿美元到百元美金,基因测序也因此不再“高冷”,成为普通人可及的技术。

测序仪的更高通量,正在推动百万人群的基因组学研究。日前,国际权威学术杂志《细胞》上发布了最大规模中国人基因组学大数据研究成果,这标志着我国正在迈出“百万人群基因组大数据研究”的重要一步。

“我们希望测序能力的量级能够迅速放大,让普通人快速享受。”深圳华大基因科技有限公司首席执行官尹烨表示,成本的降低让基因测序不再是有钱人的特权。

他介绍,就在今年,华大援助广西巴马县完成了6万份地中海贫血的检测样品,耗时仅用一个月,平均费用只有100元/例。技术的可及性,使得基因测序能够迅速得到扩展,让更多患者获得精准个性化的救治。

(本版图片除标注外来源于网络)