



视觉中国供图

编者按 2001年2月15日，由中、美、日、德、法、英等6国科学家和美国塞莱拉公司联合绘制的人类基因组草图及初步分析结果，在国际期刊《自然》上正式公布。基于人类基因组草图，计算生物学、精准医学、生物技术产业等不断发展，让更多人因此而受益。

在人类基因组草图发表20周年之际，本报推出专版，回顾这一伟大科学工程，并细数我国在这一领域做出的努力、取得的成果。

探索生命奥秘的里程碑

——写在人类基因组草图发表20周年之际

◎本报记者 张晔

现在，距离人类基因组草图公布已经过去20年。2001年2月15日，中、美、日、德、法、英等6国科学家和美国塞莱拉公司联合发表“人类

基因组计划”的结果——人类基因组草图及初步分析，这也是有史以来最准确、最完整的脊椎动物基因组序列。

人类基因组草图的绘就，不仅是人类探索生命奥秘的一个重要里程碑，也成为遗传医学和生物技术产业开启的标志。

“人类基因组计划”破译“生命天书”

上世纪50年代以后，随着分子遗传学的发展，人们进一步认识了基因的本质。从此，人类就幻想着有朝一日能解开遗传基因密码，彻底改变对一些疾病的预防、诊断和治疗的方式，甚至实现对基因的改造重组。

但是，想要破译这本蕴藏着生命奥秘、决定人生老病死的“天书”并不容易。人类基因组约含6万到10万个基因，由约30亿个碱基对组成，分布在细胞核的23对染色体中。

“到今天为止我们还不能够对一条染色体进行直接测序。”南京医科大学生物信息系主任汪强虎教授说，“人类基因组计划”实际上就是由复杂到简单，再由简单回归复杂的一个过程。

汪强虎告诉记者，“人类基因组计划”在对人类基因组进行测序时采用了两种策略：一是层次测序策略，即先把基因组拆分成大片段并一一克隆，然后再将各个克隆片段分别打碎成小片段，测序后再组装拼接起来，这是6国科学家所采取的策略；二是美国塞莱拉公司提出并采用的全基因组鸟枪法，这种方法绕过大片连续克隆系统

的构建，把基因组直接打散成小片段并随机测序，然后利用计算机算法进行组装。

以今天的眼光来看，2001年公布的人类基因组草图显然还有很多不足，但是它对人类分子生物学的发展起到了巨大推动作用。

在人类基因组测序刚起步的时候，用的是凝胶电泳法，基本上还是手工操作的。20世纪90年代中期，毛细管电泳技术的诞生，使得测序的速度大大加快，这种仪器一天就可以测出100万个碱基对的序列。而塞莱拉公司提出的全基因组鸟枪法，则更加简单、高效且成本低廉，发展成为目前通行的测序方法的雏形。

“目前，第三代测序技术纳米孔测序已经诞生。”汪强虎介绍，它靠检测单个DNA分子通过膜上的纳米孔时电流的变化，对DNA进行测序。“纳米孔测序技术可以获得包含数十万个碱基对的‘超长读取’，这样的长度可以跨越覆盖整个重复区域，从而绕过了一些复杂的挑战。”汪强虎告诉记者，测序技术的长足进步，让那曾经被认为十分棘手的重复序列检测，变得易如反掌。

测序只是个开始还有“缺口”待补

破译人类遗传密码不仅被认为是达尔文时代以来生物学领域最重大的事件，同时也被认为是人类历史上最重要的科研工程。

按照设想，碱基对测序完毕之后，科学家将分析碱基对如何组成基因以及各种基因有什么功能。弄清全部基因的位置、结构和功能，将为

人类征服多种疑难杂症铺平道路。

但是，当人类基因组测序完成10年之后，人们设想的精准医疗并没有如约到来，科学家还在不断为人类基因组序列“打补丁”，同时，参考基因组还需要不定期地更新，这项工作由基因组参考联盟(GRC)负责，2013年，GRC发布了最新

版基因组计划，并形成了严密的保护体系。而我国基因组测序市场发展迅速，但在“重应用、轻研发”的倾向下，国内测序仪研发领域一度存在空白。

为此，国家《“十三五”生物技术创新专项规划》提出，要突破包括基因测序技术在内的若干前沿关键技术，支撑基因测序技术等新一代生命组学临床应用技术、生物大数据云计算技术和生物医学分析技术等重点领域的发展。

1999年，华大集团(以下简称华大)因“人类基因组计划”而成立。近年来，以华大旗下华大智造为代表的国内企业，通过坚持自主研发，成功实现基因组测序相关设备及试剂的自主可控。

2013年，华大斥巨资收购了美国三大高通量测序仪制造商之一的CG公司。经过引进、消化、吸收、再创新的完整过程后，华大智造已成为全球三家能自主研发并量产临床高通量基因测序仪的企业之一，自主研发的测序仪不仅能够比肩美国同级产品，还在部分关键指标上领先，使得测序仪真正实现了中国智



到今天为止，我们还不能够对一条染色体进行直接测序。人类基因组草图的绘就是一个里程碑，但在探索人类自身奥秘的进程中，这只是一个开始，未来之路并不平坦。

汪强虎
南京医科大学生物信息系主任

的人类参考基因组GRCh38。

去年，美国国立卫生研究院(NIH)宣布，终于获得了人类X染色体的完整的、无间隙的、端对端的序列信息。

汪强虎认为，人类基因组图谱的绘就是一个里程碑，但在探索人类自身奥秘的科学进程中，

它仅仅是一个开始，未来之路并不平坦。

对于科研工作者来说，潜在的挑战依然存在。比如，1号染色体和9号染色体的重复DNA片段比X染色体上的要大得多。科学家接下来计划继续努力弥合更多未知的“缺口”区域。

承担1%的任务换来技术飞速进步

值得注意的是，在号称“生命天书”的人类基因组序列草图中，1%的工作——3号染色体上的3000万个碱基对的测序工作由中国完成。

汪强虎说，这1%得来并不容易，像德国和法国这样的发达国家也只是承担了约2%—3%的任务，而且中国是唯一一个参与其中的发展中国家。

当年，在被誉为生命科学“研究圣地”的英国桑格基因组研究中心门前曾贴着一张海报，上面写着：“buy one or get one free?”意为即使要花钱，也必须选择参与进来，而不是等待一个免费共享的结果。这句话极大地触动了杨焕明、汪建等科学家。

1997年11月，中国遗传学组青年委员会第一次会议在张家界召开，在这次会议上，杨焕明、汪建等人商量要加入“人类基因组计划”，推动中国基因组科学的发展。在中国科学院和国家南方基因组中心同行以及中国科学院遗传所的大力支持下，中国科学院遗传所人类基因组中心

1998年8月成立，并于次年6月正式向美国国立卫生研究院提出中国加入“人类基因组计划”的申请。1999年7月8日，“人类基因组计划”网站公布了中国1%申请成功的消息。

杨焕明、汪建等人带领的团队联手向这一生命科学的高峰发起冲刺。中国专家组每天测序量达到200万对碱基，在不到半年的时间里，他们就保质保量并提前完成了任务。这充分体现了中国对人类所负的责任，也体现了我国参与国际科研重大项目的积极态度。汪建曾对媒体表示：“中国虽然只做了1%，但意义重大。中国科研人员在测序过程中，不仅增加了设备，而且培养了技术。”

通过参与“人类基因组计划”，中国科学家得以在短时间学习并追赶发达国家的先进生物技术，又先后完成了水稻基因组、SARS冠状病毒的基因组研究，以及对熊猫、家猪、家鸡、家蚕等动物基因组的测序工作，使我国的基因组研究得以跻身世界前列。

造，打破了国外垄断。

将每10亿碱基对测序成本降至5美元

有数据显示，2008到2016年间，全世界基因组数据每隔7个月翻一番，超越了摩尔定律的发展速度。

从“人类基因组计划”耗费30亿美金13年完成一个人的基因组，到如今各国正在推进的十万、百万乃至千万人级大规模基因组科研项目，高通量测序技术的飞速迭代使得这些生命数字化工程从天方夜谭变成现实。

精准地分析解读人类基因密码需要庞大数据库的支撑，这对基因组测序通量(即单位时间内获得的基因组数量)提出了更高的要求。

华大智造紧跟“超高通量”“小型化”的发展趋势，建立了全系列多型号产品矩阵。目前，公司已建立自主可控的源头性核心技术体系，形成以“DNBSEQ测序技术”“规则阵列芯片技术”“测序仪光机电系统技术”等为代表的多项源头性核心技术，在提高测序质量和降低测序成本方面具有较为显著的优势。

以华大智造超高通量测序仪DNBSEQ-T7为例，其具有快速、灵活、超高通量的测序性能优势，堪称“超级生命计算机”，各项参数指标达到全球第一，并将每Gb(10亿个碱基对)的测序成本降低至约5美元。

以基因组测序技术造福全人类

基因科技要如何造福全人类?除了不断创造基因科技的应用场景，其基础是需要以高通量、高精度、高性价比的工具平台支撑大人群、大样本、大数据资源的累积，实现基因组从基础科研到临床研究到普惠大众的转化应用，让精准医疗、精准农业和精准健康更快走进人们的生活。”华大智造CEO牟峰说道。

2019年6月，基于自主测序技术DNBSEQ-TM和相关建库技术，华大智造面向全球发布“高清”基因组“676”标准，开启了基因组测序的“全高清”时代。同年，华大宣布参与“阿联酋全民基因组计划”当中。该计划的目标是运用大规模人群基因组数据，为阿联酋人民建立个性化治疗的国民医疗卫生体系。汪建表示：“华大的全自动样本制备、超高通量的测序仪器及分析服务，成为了该计划的核心技术支撑，这个项目的样板效应也促进多个国家和华大接触，筹划各自的国家基因组计划。”

“项目中产出的数据质量很令人满意。”瑞典皇家工程院院士、瑞典皇家理工学院教授马塞厄斯·乌伦对华大测序仪给予高度评价。

目前，华大智造测序仪在全球服务累计超过1000个用户，足迹遍布全球50个国家和地区，凭借自主开发的DNBSEQ测序技术，实现了基因组测序设备的国产化替代。

基因测序技术的前世今生

- 1953年▶ 詹姆斯·沃森和弗朗西斯·科克瑞克提出DNA双螺旋结构，认为“生命是有序列的，可以数据化表达”。
- 1964年▶ 美国康奈尔大学研究人员首次分析了酵母的核苷酸序列。
- 1965年▶ 罗伯特·哈利耗时7年完成了丙氨酸的tRNA测序。
- 1977年▶ 链终止法测序技术和化学裂解法测序技术问世，前者能把长度只差一个核苷酸的单链DNA分子区分开，后者优势在于，所测序列来自原DNA分子而不是酶促合成所产生的拷贝。
- 1979年▶ 科学家提出用电脑程序对测序结果的拼接进行处理，奠定了鸟枪法测序的理论基础。
- 1983年▶ 美国科学家凯利·穆利斯发明了PCR技术，可利用扩增技术，对微量DNA进行测序。
- 1986年▶ 荧光标记测序法诞生，该方法利用4种荧光物质对DNA上4种小分子进行标记，发出的荧光被检测系统识别后会翻译成DNA序列。
- 1987年▶ 美国应用生物系统公司(ABI)推出第一台商业化DNA测序仪ABI 370A。

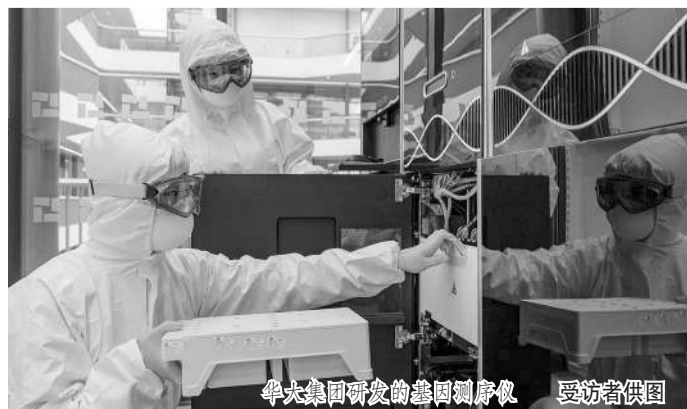


ABI推出的新版测序仪 图片来源:ABI官网

- 1990年▶ 美国正式启动“人类基因组计划”，提出双端鸟枪法测序技术。
- 1995年▶ ABI推出第一台毛细管电泳测序仪Prism 310，该测序仪每天可以测量5000到15000个碱基对，成为“人类基因组计划”的重要设备。
- 1997年▶ Molecular Dynamics公司推出MegaBACE1000测序仪，该设备每天测序量可达到2.5万到5万个碱基对。
- 1998年▶ ABI推出毛细管测序仪Prism 3700，初步实现规模化测序，每天测序的碱基对数量达到5万到10万个。
- 2000年▶ 第一个商业化二代测序方法MPSS问世。
- 2005年▶ 罗氏收购并推出改进版的小型化二代测序仪，通过检测荧光信号的有无和强弱来测定DNA序列。
- 2008年▶ Helicos公司推出第一台单分子测序仪HeliScope，将单次测序的碱基对数量提高到21G—35G(G为10亿)。
- 2011年▶ Illumina推出桌面型测序仪MiSeq系列，个人基因组测序降至4000美元。
- 2012年▶ Life Technologies推出基于半导体技术的台式高通量测序仪。
- 2014年▶ 英国牛津纳米孔技术公司推出一款采用纳米孔测序技术的掌上测序仪MinION，单次可测量含15万个碱基对的基因片段。
- 2017年▶ 华大智造推出MGISEQ-2000测序仪，具有小巧、精简等特点，10小时即可自动完成样本加载和测序。
- 2019年▶ 华大智造发布高精度基因组“676”标准，开启了基因组测序“全高清”时代，将极大推动个性化医疗的发展。



MGISEQ-2000测序仪 图片来源:华大集团官网



华大集团研发的基因测序仪 受访者供图