

20年,一个人人类基因组测序成本
从30多亿美元降到100美元

基因组学革命 狂飙到了哪一步?

2023年4月25日是DNA双螺旋结构发现70周年纪念日。70年前科学家的这一发现,将生物学研究带入分子时代。携带着生命遗传信息的DNA,以如是美妙的姿态,于纳米级的空间内,传递着生物世界变化万端、生生不息的奥秘。

对生命科学史而言,2023年还别具意义——80年前,诺贝尔物理学奖获得者埃尔温·薛定谔发表《生命是什么》演讲,吸引了一大批物理学家投身生命科学;20年前,美、英、日、法、德、中6国科学家历经多年努力,共同绘制完成人类基因组序列图,也“绘制”出生命科学史上的一座里程碑。

80年、70年、20年过去,如今,基因组学革命“狂飙”到了哪一步?中国相关领域在世界格局中又处于怎样的位置?“解码生命”的意义何在,又会带来哪些产业风口?记者就诸多热点话题,与多位权威专家学者展开对话。

1943年

埃尔温·薛定谔发表《生命是什么》系列演讲。

1953年

詹姆斯·沃森和弗朗西斯·克里克发现DNA双螺旋结构。

2003年

美、英、日、法、德、中6国科学家完成人类基因组计划。

“生命的奥秘比我们想象的更复杂,但我们摸索到一条路了”

如果没有遗传研究的发展和成熟的基因分析技术,人类不会想到,大象和鼯鼠是一家,鲸和河马是近亲,兔子与人类的亲缘关系比兔子与老鼠的要密切得多,而人类与黑猩猩的基因差异只有1.6%。

生命,在这颗星球的天空、海洋、沙漠、森林处处绽放,而人类对其奥秘的认识,尚如一个孩童刚刚睁开看世界的眼眸。

记者:DNA双螺旋结构发现、人类基因组计划完成,这些标志性事件有着怎样的意义?

贺林(中国科学院院士):这些事件对人类和科学界的影响和价值可以说是划时代的。

以70年前DNA双螺旋结构的提出为例,它实质性地启动了分子生物学时代,使遗传研究深入到分子层面去“解码生命”。自此,人们清楚了解了遗传信息的构成和传递途径。在以后的70年里,以分子遗传学为首的各学科如雨后春笋般出现,一个又一个生命的奥秘从分子角度得到了清晰阐明,并且大大推动了DNA重组技术,开拓了生物工程领域的研究和应用。

杨焕明(中国科学院院士):大约20年前,我拿到人类基因组草图时真的很高兴,因为这是历史性进步,它揭开了人类很多奥秘,是全人类的共同遗产和共同财富。

同时,在草图面前,我也更加明白我们对生物的理解是多么肤浅,我们站在前人的肩膀上,站在新的起点上,看到前方有更辽阔的世界,更多的岔路口,生命的奥秘比我们想象的更复杂,但我们摸索到一条路了。

尹烨(华大集团CEO):人类基因组计划和曼哈顿原子弹计划、阿波罗登月计划,并称为20世纪的三大科学工程。这三大科学工程促进了物理和生命科学发展的范式转变,即从原来的以个人兴趣和假说为导向的小科学运作模式,转向了以大数据和平台为导向的大科学工程模式。

人类基因组计划的成功,使人类第一次得到了自身全基因组结构和序列的完整讯息,使得大量的基因研究有了“导航仪”。

“一个人人类基因组测序的成本,从20年前的30多亿美元,降到今天的100美元”

人类基因组计划1985年提出、1990年正式启动,开始时由美、英、法、德、日5个发达国家参与。1997年11月,出席中国遗传学会青年遗传学工作者讨论会的汪建、于军、顾军、贺福初、贺林、曾益新、顾东风、杨焕明等中青年遗传学家们,齐聚湖南张家界,在数天的会议中坚定了一颗雄心:争取拿到1%的测序任务,赶上人类基因组计划的末班车。

张家界三千奇峰泰然屹立,八百秀水如常流淌,但其间酝酿的这个梦想和之后的各方努力,促成中国成为这一关乎人类的宏伟计划里发展中国家的唯一代表。6国科学家共同努力完成壮举,并构建出“共有、共为、共享”的人类基因组精神,为后续基因组学的发展奠定了核心基石。

而张家界的奇峰秀水,本身就是生物基因的宝库,中国也是生物多样性最丰富的国家之一。在“1%”项目的推动下,国内对家禽、家畜、农作物和真菌、细菌、病毒、寄生虫,以及其他资源生物基因组的测序快箭上弦、万箭齐发。

记者:DNA里蕴藏着怎样的秘密?时至今日,中国基因组学的研究情况发生了怎样的变化?

贺林:DNA能够精确地自我复制,使亲代与子代间保持遗传的连续性;能够指导蛋白质合成,控制新陈代谢过程和性状发育;在特定条件下,能够产生可遗传的变异。它是解码生命的开始。

与20年前相比,中国在基因组学研究领域的国际地位明显提升,与世界同行竞争的能力增强不少。但这是一个你追我赶

的领域,任何“领先”都是没有绝对保障的。另外,基因产业在我国发展迅速,产生的经济效益也相当可观。

贺福初(中国科学院院士):人类基因组计划最大的贡献在于推动核酸测序能力的“超摩尔定律”增长,进而催生了基因组学驱动的生物医学研究范式变革。时至今日,基因组学已迈入“成熟期”。

其他生命组学方面,蛋白质组学仍有“成长的烦恼”,代谢组学“方兴未艾”。因此,我们虽已进入基因组时代,但仍呼唤多组学或生命组学时代的到来。

徐讯(深圳华大生命科学研究院院长):一个人人类基因组测序的成本,从20年前的30多亿美元,降到今天的100美元,成本下降了7个数量级;而时间上,从数年到一天完成,技术的发展让基因组测序越来越容易。

在世界范围看待中国,近20年在基因组学领域的发展历程,可以说是从参与同步。在部分领域,我国已实现自主可控,比如测序仪,并且我国测序仪在通量、精度、性价比上全球领先,获得了全球认可。但单分子长片段测序仪等还需要进一步追赶。

同时也需看到,目前,我国用于蛋白质组检测的高端质谱、用于蛋白质结构解析的冷冻电镜、大多数生命科学的关键试剂盒尚需依赖进口。我们亟待进一步打好生命科学的“地基”,推动高端科研设备、源头核心工具进一步自主可控,推动国产设备不断迭代,不断攻克关键核心技术。

基因组学行业三大风口

业界形成共识,基因组学行业有三大风口:精准医学、未来农业、生物制造。

按目前的医学技术,我们能检测出7000多种基因病变,但能诊断的不足300种,精准医学还有巨大的发展空间;通过改良土壤里微生物的基因,沙漠里也有望长出水稻;生物制造在医学、药物、农业、材料、环境和能源等领域具有广阔的应用前景……

记者:一系列基因组学计划的实施,以及蛋白质组、转录组等的发展,给医学、农业、能源等各个领域带来了怎样的变化?

贺福初:人类基因组计划及后续基因组研究成功催生了“精准医学”概念,开启了个性化医疗的临床实践。但仅凭基因组学难以真正普及“精准医学”,针对此难题,中国科学家另辟蹊径,发展出蛋白质组学驱动的精准医学。

例如,我所在的实验室通过对肝细胞肝癌患者样本蛋白质组的大数据分析,可将同一病理分型的肿瘤进一步分为三个分子亚型,且亚型的分类与预后密切相关,正在进行后续转化研究,以期让更多肝细胞肝癌患者受益。

徐讯:精准医学本质上是通过以基因组为核心的多组学技术,对大样本人群与疾病进行生物标志物的分析、鉴定、验证与应用,从而精确找到疾病的原因和治疗的靶点,实现个性化精准治疗,提高疾病诊治与预防的效益。

在未来农业方面,通过基因组进行定制化精准育种,可适应不同种植环境、农业不同产品的需求。

在生物制造方面,通过合成生物学等基因组读写技术,可以生物发酵等方式实现材料、关键药物成分、能源等生产制造。

吴丽文(湖南省儿童医院神经内科科带头人、医生):作为一名临床医生,我感到基因组学发展非常快,很多现在能诊断的疑难病,放在十几年前,就诊断不出来,甚至会误诊。

我接诊过一个8岁的女孩,运动发育落后,走路、跑步都很弱,后来发展到要靠人背着去上学。她早上起床后或午后状况要好一些,呈现出波动性,我们考虑她属于先天性肌无力综合征,而不是重症肌无力疾病,于是有针对性地给她做了基因检查。结果查出就是基因突变带来的波动性肌无力,而以目前的医疗水平,对这种病症已有非常好的治疗方案,她现在能走能跑能跳,已经过上正常生活。

尹烨:据测算,人类基因组计划带来的投入产出比是巨大的,38亿美元投入带来了数千亿美元的回报。并且该技术的高速发展,带来了物理、化学、数学和信息技术的快速协同发展,并在精准医学、公共卫生、现代农业、能源环保以及生物多样性领域带来全面突破。

医学上,最具标志性的应用当属无创产前基因检测,通过孕妇的外周血即可检出胎儿的染色体结构异常,从而避免了包括唐氏综合征在内的大量出生缺陷的发生,让无数家庭告别“基因悲剧”。

农业上,人类基因组计划草图完成后,大量重要作物的基因组开始不断解密。对中国最具代表性的,当属水稻。我们在国际上率先完成了水稻基因组框架图和精细图,奠定了在亚洲基因组学的地位。2018年,经中国科研团队积极争取,《自然》杂志同意水稻的两大栽培系命名不应为“japonica”和“indica”,而改为“geng(梗)”“xian(粳)”。

据新华社、《中国科学报》