



杨焱明,浙江乐清人。华大基因理事长和研究员,中国科学院院士,发展中国家科学院(TWAS)院士,印度科学院外籍院士,欧洲分子生物学组织(EMBO)成员。长期从事基因组学研究,带领团队创建了“北京华大基因研究中心”,领衔完成了“人类基因组序列图”和“人类基因组单体型图”的“中国卷”,为我国的水稻、家鸡、家蚕等大型基因组,以及“非典”病毒等微生物基因组的研究做出了重大贡献,为我国基因组学规模化研究的发展起到了重要作用。

## 卷首语 Foreword

科技导报 2012,30 (33)

# 未来基因测序的走向

2012年,距离人类基因组计划正式完成已有10周年。10年间,人类基因组计划(HGP)走过了不平凡的历程。未来,基因测序将涉及更多物种、个体、表型,也将从基础研究走向更为现实的医疗应用。

2001年,来自6个国家的超过3000名技术人员分别在16个测量中心、耗时13年绘制出人类基因组序列草图,所用总资金超过30亿美元。那些年,基于磷酸测序法的“超高通量基因组测序系统”开创了第二代测序的先河,产量达到每天2000万个碱基。

早在参与人类基因组计划1%项目时,我们就有绘制中国人基因组序列图谱的设想。后来基因组测序技术取得新的进步,极大加速了解码生命的进程,成本降低了几个数量级,时间也大为缩短。2007年4月开始的“炎黄一号”项目,到2008年10月份就完成了;2007年10月11日,我们公布首个完整的亚洲人基因图谱,这是第一个亚洲人全基因组序列图谱,也是中国科学家继承国际人类基因组计划1%任务、国际人类单体型图谱10%任务后,用新一代测序技术独立完成的100%中国人基因组图谱。

不同族群有着各自独特的遗传背景,对相同疾病的易感性也可能不一样。只有真正了解基因与疾病的关系,才能根据每个个体的基因进行疾病预测和检测,及早做出预防方案或进行针对性治疗。亚洲人标准基因组序列图谱,就像是为35亿多亚洲人绘制了一份遗传地图,根据这份遗传基因的“地图”,科研人员可以通过对基因突变位点的追踪,更准确地发现与人类主要疾病,例如哮喘、糖尿病、心脏病和癌症等有关的疾病基因,从而提供个性化的疾病预测、预防和治疗。也就是说,一个人拥有了自己的基因“地图”后,就可像查地图一样,把生病的根源找到。届时看病治病,就有的放矢、立竿见影。

基因组测序技术已经走过多年历程,从手动走向自动、从平板凝胶电泳测序仪走向毛细管电泳测序仪,现在已经应用“规模平行标签测序(Multiplexed Parallel Signature Sequencing)”的新一代技术。到今天,测序技术已经发生巨大的变化。现在,我国人类基因组测序效率发展强劲,截至2011年底,华大基因已产生643846GB的数据量,在全球同行中处于领先地位。中国每天的个人基因组测序量可以达到100人,而且这个速度仍在不断提高。也就是说,以这样的速度,不到30年便可以完成所有中国人的基因组序列信息测序。

目前,基因测序的趋势已在向更多物种、更多个体、更多表型上进行。2010年以来,黄瓜、番茄、大白菜、木豆、棉花等大型植物基因组测序和分析相继完成,石蟹猴、裸鼯鼠、仓鼠卵巢(CHO)细胞系、牦牛等动物的基因组研究也逐渐走进我们的视野。于2002年启动的人体肠道宏基因组计划至今已发现人体肠道内微生物的300万到500万个基因,远超过人体本身的2万个基因。我们预测,这些微生物对人体生理、营养和免疫力有重要影响,人体微生物群落的紊乱是导致疾病的主要因素。不仅如此,植物、动物、微生物等生命进化之树中的所有生物都将是基因组分析的对象。

同时,基因测序将从“代表性”走向“多样化”,这对更多个体基因组测序则是解决方案之一。“千人基因组计划”、“万种脊椎动物基因组计划”相继启动,“千人基因组计划”则包含来自全球27个族群的2500个人的全部基因组信息。基因组测序将迈向“人人基因组”的时代。

此外,从基因组到遗传表型发展则是基因测序的另一个趋势。2004年,首个遗传变异图谱在鸡身上实现。这是第一次进行基因多样性的研究。随后,家蚕、大豆、水稻、玉米等多种生物具有特定表型的品系、个体基因组被研究。

基于基因测序技术的不断发展,将使其从基础研究走向农业、医疗的应用研究。基于高通量测序和生物信息学平台,能迅速建立一个“序列标记辅助育种”体系。因此,在农业上,基因测序工作能加快品种改良传统育种。农作物能够更好地适应未来气候和土壤的变化,抗虫、抗病性更好,营养品质也更高。例如,有研究表明,小米基因组的研究用于育种已取得可惜的进展。

在医疗应用上,首先,基因测序是防治单基因病强有力的工具。目前,华大基因已对1000多种单基因病进行了测序,对其中100余种已有了较好的早期基因诊断方法。而癌症和遗传病的早期干预和治疗也有望依赖个人基因组测序工作的完成。已有研究证明,频繁的基因突变与一种肾脏肿瘤的产生有关。未来,癌症治疗由全面的个人遗传信息分析开始。人体基因组及宏基因组测序建立的数据资源则能为各种疾病的关联分析提供详细的基础数据,为解释人类重大疾病发病机理、开展个性化预测、预防和治疗打下基础。此外,早期非损伤产前基因测试检查还能发现患病风险,特别是“先天患型”等染色体疾病为及时提早采取控制措施,有效控制遗传病出生缺陷提供了新的选择。

基因组学关乎人类的未来,从事这一领域研究的科学家尤其要注重科学伦理,在研究方向的选择和研究成果的发布上要慎之又慎。由于基因图谱隐含着每个人与生俱来的“秘密”,如疾病易感性,甚至个性、精神状况,可以说是一个人的生命密码,所以利用得好就可以造福人类。但是密码一旦被他人获知,也可能造成个人在就业、交友、婚姻等诸多方面的问题,甚至基因方面的特征可能被非法利用。因此,基因与人类健康、生活方式和外界环境之间的关系还有许多不为人知的秘密,个人基因组信息的公布需慎重。

科学历来都是一把双刃剑,在造福人类的同时,也可以被用来制造杀人武器。作为21世纪生命科学领域最为重要的学科,基因组学的发展一直对整个生命科学、医学、农业科学和环境科学等众多领域起着极大的推动作用。但同时,警惕恐怖组织和极端势力可能利用基因技术威胁人类生存。基因学家在专注于技术突破的同时,要预想到这项技术可能带来的消极影响,造“矛”的同时,也要造“盾”,以防患于未然。研究什么、如何研究、由谁研究、为谁研究,都是我们应该着眼人类未来要深思的问题。

(华大基因研究院,深圳 518083)