

科技视点·“关键核心技术攻关记”之三

打破垄断,推动高通量基因测序技术普及

解码生命有了国产利器

本报记者 谷业凯

基因序列的不同决定了生物多样性和人在这个世界上的表现形式。解码基因的奥秘,离不开先进的基因测序仪器。然而,我国基因检测产业仍处于跟跑阶段,上游的测序仪器基本上依赖进口,核心技术被少数外国企业把持。

2018年,深圳华大智造科技有限公司(以下简称“华大智造”)发布了一款我国自主研发的超高通量基因测序仪——“MGISEQ-T7”。这是目前全球单日生产产能最强的基因测序仪,其单日数据产量可达6TB,6台机器可在1年内完成10万人的基因组测序工作,每GB数据的测序成本全球最低。

华大智造是全球第三家自主研发并量产临床级高通量基因测序仪的公司,它是如何从无到有、从弱到强的?



图为实验人员在进行测序作业。

华大智造供图

就能找到新的诊断和治疗疾病的方法。

通过技术引进和集成创新,把“黑铁塔”转化成桌面式产品

就像信息处理离不开计算机一样,大规模读取生命“源代码”需要先进的技术设备。在基因测序产业,作为上游基础设施的基因测序仪,为相关应用提供了关键的技术支撑,但它的生产制造难度极大。

“基因测序仪是光学、机械、电子、流体、化学、物理、分子生物学、信息软件等多学科的结合,测序仪的研发生产,需要融合很多新技术。”牟峰说。

人口基数大、大数据的应用,是我国基因产业发展优势。近年来,我国基因测序市场发展迅速,但“重应用、轻研发”倾向,使我国在测序仪研发领域上基本一片空白。

与此同时,个别外国企业在测序仪研发领域专利众多,形成了严密的保护体系,获得了市场垄断地位。华大基因一度是世界基因测序仪市场上的最大买家。

转折发生在2012年。当时一直购买某国外品牌测序仪的华大基因忽然发现,试剂耗材的报价一下涨了几倍,不仅新仪器难以购买,厂家也不再维修旧仪器。

华大智造执行副总裁刘健说,我们虽然拥有很多进口的测序仪,但对测序仪的处置却没有完全自主权,国外厂商规定的一些条款也不合理。

“我们曾希望将基因组计划中获得的技术和成果向医学临床转化,但得不到仪器所属企业的许可和支持。”蒋慧说。

2013年,测序仪器制造商CG公司计划出售。这家公司拥有先进的生化测序原理和

技术,但彼时CG公司面临困境:研发的超大型设备虽然拥有极高的通量,但每台售价高达1200万美元,极为昂贵,且与当时技术应用的趋势不符,市场不买账。

抓住时机,华大智造收购CG。“最初,我们拿到CG的样机重达2吨,是个名副其实的‘黑铁塔’。”蒋慧说,为了让产品进入更多研究机构和临床应用,后来做了很多技术和理念上的转变,把“黑铁塔”转化成了轻巧的桌面式产品。

在此基础上,华大智造持续创新:开发了DNA纳米球、联合探针锚定聚合技术和单管长片段建库技术;找到了万里挑一的测序酶,使生化反应时间缩短到1分钟内……

依托自有技术路线,研发出一系列测序核心技术和产品,用户扩大到16个国家和地区

目前,华大智造累计投入研发经费超过50亿元,在一大批关键核心技术上取得突破,实现了测序技术源头式专利布局,申请技术专利580余项,其中PCT专利80余项。此外,成功研发出相匹配的测序试剂、材料、生化反应体系等一系列的核心技术和产品。

“比如,在关键测序技术方面,传统的PCR(聚合酶链式反应)测序方法是把DNA双链像筷子一样分开,再用每根筷子去复制,1变2,2变4……最终完成指数级的扩增。但这种方法也存在问题,只要一个环节出错,后面都会出错。”华大智造测序仪产品经理汪婧婧介绍,“我们研发的DNA片段滚环扩增方式始终‘复印’的是原版DNA,就像用转笔刀

削铅笔一样,能有效消除扩增错误的积累,提高了测序的准确度。”

另一方面,华大智造研发了新一代单管长片段建库技术,可获得长达300KB的长片段基因组信息,对于推动高精度基因组测序在科研和产业领域应用具有重要意义。

依托自有技术路线,自2015年以来,华大智造基因测序仪的全球装机量已超过1100台,覆盖16个国家和地区,用户超过300家;发表高水平科研论文300余篇。哈佛医学院基因组研究中心主任乔治·丘奇说:“有了核心技术,华大智造能够实现测序价格可负担,且测序错误率基本为零。”

谈及公司的创新基因,牟峰认为:“我们成立3年,有员工近千人,研发人员比例超过50%。他们既有生命科学方面的专家,也有光学、机械等专业的专业人才,融合创新能力强。”

目前,华大智造在上游仪器、试剂、软件三方面均有研发和生产能力,这在国际上极为少有。2017年,华大智造与中科院长春光机所投资成立了长光华大基因测序设备(长春)有限公司,开展基因测序仪等仪器设备的研发生产。“我们相信跨界的技术应用会改变这个行业,高度重视技术在创新过程中的融合。”刘健说。

“现代科技的发展实践表明,谁在工具上率先实现了突破,谁就能获得科技的先发优势。”牟峰说,“过去在很多领域我们都是跟随,但是在生命科学时代,我们在一开始就与世界基本同步,所以更要尽快补齐关键核心技术短板,做出引领性的成果。”

当年,杨焕明和同事们参与了人类基因组计划,并承担了1%的测序任务,就是这“1%”,使我国成为这一划时代科学创举中唯一的发展中国家。“1%测序项目”使我国具备自己的、接近世界水平的基因组的强大实力,相信我们通过进一步的自主创新,将为21世纪生物技术产业的发展带来光明和希望。”杨焕明说。

创新谈

我国的创新事业正逢大有可为的历史机遇,也处于爬坡过坎的关键时期,尤其需要凝聚广泛的思想共识,熔铸坚实的精神支撑,激发创新的力量

前不久,随着长征三号丙运载火箭拔地而起,第四十五颗北斗卫星成功飞向太空,为我国北斗二号卫星系统的建设画上了圆满的句号。

北斗是中国人的骄傲,是国家的名片。随着核心部件国产化率逐步提高至100%,以及一系列技术瓶颈被相继克服,我国北斗发展之路越走越自信,实现了航天技术的新跨越,昂首屹立于世界卫星导航强手之林。

北斗的成功秘诀是什么?北斗三号卫星首席总设计师谢军说过一番话:怀揣北斗报国情,一代又一代北斗人接续拼搏二十载,练就了一支技术精湛、作风过硬、开拓奋进的人才队伍,传承经验和文化,铸就了“自主创新、团结协作、攻坚克难、追求卓越”的北斗精神,携手塑造了中国北斗这个响当当的品牌。创新者的亲身经历证明,自主创新事业的突破离不开创新的思路、高效的组织、精细的管理,更少不了精神。

“任务虽有期,但北斗精神永存。北斗人将来无论在何处,都会以北斗人的高标准、严要求,将北斗精神传承下去。”北斗二号任务团队的肺腑之言表明,创新者最看重精神财富,最希望精神财富能够长久传承。

中国载人航天工程总设计师周建平院士曾说,没有特别的精神,就没有特别的业绩。的确,如果没有“两弹一星”精神,怎么会有大漠深处的惊天动地?没有载人航天精神,中国人的身影如何能映照浩瀚太空?没有探月精神,月球车也很难星际飞驰30万公里之遥,在古老的月球背面自如行走。

精神无形,却能让人负重前行。回眸创新征程,钱学森、朱光亚等一代科学大师以身报国,在新中国一穷二白的基础上打下大国科技坚实的基础;王选院士立足创新前沿,“逆流而上”“九死一生”攻克汉字激光照排技术;中国大飞机人矢志攻关,用近十年时间将一款国产大客机送上蓝天。

可以说,咬定原始创新不放松、着力突破关键核心技术,在这些大大小小、热气腾腾的创新场景中,少不了最朴素的情怀、最厚重的精神。

当前,我国的创新事业正逢大有可为的历史机遇,也处于爬坡过坎的关键时期,尤其需要凝聚广泛的思想共识,熔铸坚实的精神支撑,激发创新的力量。通过弘扬创新精神,并不断赋予和丰富新的时代内涵,创新之舟定会更加自信从容地驶向未来。

以坚实的精神支撑激发创新的力量

余建斌

随着测序技术的快速发展,基因测序在临床和科研上都有着广泛的应用

我们的生命来自于一个如针尖般微小的受精卵细胞,经过50到60次的指数级复制,增至约100万亿个细胞。除极少数复制错误,几乎所有细胞里的DNA都完全一样。

DNA是由4种不同的碱基“A、T、C、G”根据不同的序列组成的双螺旋结构。如同“0、1”作为信息的基本单元一样,“A、T、C、G”作为生命的“密码”,为人类认识生命打开了一扇大门。

可是,人类基因组包含30亿个碱基,约2.5万多个基因,如果将这30亿个碱基的序列印刷成册,以每页3000个印刷符号计,将有100万页!

上世纪90年代启动的人类基因组计划,旨在通过测出人类基因组DNA的30亿个碱基对的序列,破译人类的全部遗传信息。经过10多年的努力,耗资30亿美元,人类基因组计划才宣告完成。

之后,随着测序技术的快速发展,基因测序的耗时和成本明显下降。华大集团执行董事、华大智造首席执行官牟峰告诉记者,如今,完成一个人的全基因组测序只需不到1天的时间,成本也只要不到600美元。基因测序的时代已经到来。

“基因测序技术在临床和科研上有着广泛的应用。”华大智造首席运营官蒋慧介绍,比如唐氏综合征是我国发生率很高的出生缺陷之一,35岁以上的育龄妇女一般要做羊水穿刺来检查染色体核型,但羊水穿刺有一定感染甚至流产的风险。采用基因测序技术可通过无创方式进行唐氏综合征等几种染色体异常的筛查,能在低风险条件下避免发生出生缺陷。

专家介绍,临床上可以通过检查基因的序列,与健康人的参数进行对比,判断这些序列是否改变,进而找出可引起疾病的变异基因;相关技术在肿瘤治疗、寻找传染病致病病原、指导个体化用药等方面有明显效果。

华大集团理事长杨焕明院士曾担任国际人类基因组计划中国协调人,他这样评价基因测序的意义:有了人类基因组图谱,人类对自身就会有比较全面的了解。了解了基因,

创新故事

人因产业聚,产业因创新强

本报记者 喻思南

在江苏省南通市,当地人告诉记者这么一个现象:近年来,全市人口总体上呈现外流趋向,在9个区县中,唯有港闸区逆势上扬,连着好几年增长。

人因产业聚,产业因创新强。人缘何到港闸来,这里做对了一篇大文章。

不求大求全,向科技要含金量

说起港闸区发展思路,区委书记黄卫锋告诉记者:港闸区面积小,包含长江水域在内,也不过152平方公里,“摊大饼”没有空间,拼土地没有资源,需优化存量;港闸区南接上海、苏州等地,这些地区一些产业布局比较成熟,如果盲目跟风,重复建设,体现不出比较优势,要巧做增量。

以往粗放增长方式行不通,怎么向科技要含金量,港闸区曾面临不小困惑。

先天的短处,辩证地看,何尝不是发展的长处。寸土寸金的现实倒逼他们走“精明增长”的路径,向创新要密度;产业无法与周边强市正面比拼,何不做好配套,实现共赢。

港闸区区长曹金海说,基于自身情况,港闸区制订了新的产业发展行动计划。依托原有基础、分析行业前景,重点聚焦电子信息 and 智能装备两大产业;找准特色,不求大、不求全,又在产业的细分领域中切入。瞄准半导体在汽车上的应用,就是这一理念的实践。

在恒润科技的车间,工人正在紧张有序地调试设备。它是国内汽车电子行业的知名企业,在无人驾驶的高级驾驶辅助系统、车联网关键设备T-BOX生产上领跑行业。

据了解,一年后,港闸区将成为恒润科技最重要的制造基地。”这里对产业理解深,相

关配套好,方圆1公里左右还有格陆博、易康泰科等链条上的相关企业,行业能够资源共享、集聚发展,非常方便。”恒润科技南通基地负责人王剑说。

过去,港闸区以船舶制造著称,而今,像恒润科技这样的“小而精”“小而新”的企业处处开花。

一根蚕丝蕴含无限可能。南通新帝克公司深耕蚕丝研发,高端的钓鱼线卖出比金子还贵的身价;南通宝钢制品公司专注线材制品制造,桥梁缆索、弹簧钢丝的品质做到了世界第一,探索进入“无人区”。

保持定力,看现在更看未来

2010年上海市北高新(南通)科技城(以下

简称“市北科技城”)落户港闸区。在它的核心区,有两块产业用地开满了格桑花,每逢节假日或周末,周边居民纷至沓来,留影赏玩。

前不久,一家上海市的制药企业来洽谈,希望在市北科技城安家。这家企业能带来的利税十分可观,然而,因为要“一张蓝图绘到底”,坚持主导产业,打造集聚效应,市北科技城婉拒了对方一片热忱。

有感科技则享受了完全不同的待遇。这家提供无线充电解决方案的创新型公司,拥有世界领先的电动汽车大功率无线充电技术。2017年,当公司到处为项目找地皮时,市北科技城张开了怀抱,保障了项目用地需要。

市北科技城经历过数据下滑的阵痛,近10年后,这种咬定青山、放水养鱼的做法到了收获的时节。这片土地成了港闸区高新技术产业的高地,拥有企业190余家,仅电子产业板块的财税贡献就超过1亿元。

“做创新、培育产业,看现在更看未来。墙头草、顺风倒,没点远见、没有定力恐怕不行。”黄卫锋说,“我们追求的是一代比一代优,产业一年比一年强。”

近些年,在通吕运河两岸,港闸区打造的绿带长廊,成为市民休闲娱乐的好地方;中心城区知名商户鳞次栉比,一天到晚,好不热闹。“好生态、好配套,又有了留住人、吸引人的好产业,你说来港闸区的人多了,不是很正常吗?”黄卫锋说。

新闻速递

2019数字经济大会在廊坊举行

本报电 由人民日报社《中国经济周刊》主办,廊坊市政府、中国经济研究院等单位承办的2019数字经济大会,日前在河北省廊坊开发区京津冀大数据创新应用中心举办。

本届大会围绕数字新蓝海、数字时代如何构建新生态等主题,就数字经济如何支撑高质量发展进行了研讨。中国互联网发展基金会理事长、人民日报社原副总编辑马利,国务院发展研究中心原副主任侯云春,国家信息中心副主任周民,中国互联网网络信息中心主任曾宇等人参会。(李斐然)

OPPO启动5G星火计划

本报电 OPPO日前在北京启动5G星火计划,联合北京移动、上海联通、深圳电信三家运营公司,为用户提供5G网络体验。据介绍,这是首个由中国手机品牌发起的5G用户测试计划,将从全国招募体验者,让他们切身体验5G网络,并收集反馈,进一步优化5G终端。经过多年发展,OPPO在5G标准、硬件产品迭代、应用场景探索等方面取得了诸多进展。(陈璐瑶)



在日前举行的2019年全国科技活动周主场活动中,由科技日报社、中国平安发起的“科普实验室”首次对外展示了“AI不孤独——科技素养提升计划”。

图为江西永新县烟水小学的学生通过视频连线,与北京西什库小学的学生实时互动,一起体验“月球探秘”项目。

谷业凯 周维海摄影报道

本版责编:喻思南