



客户端:青岛观



客户端:观海新闻

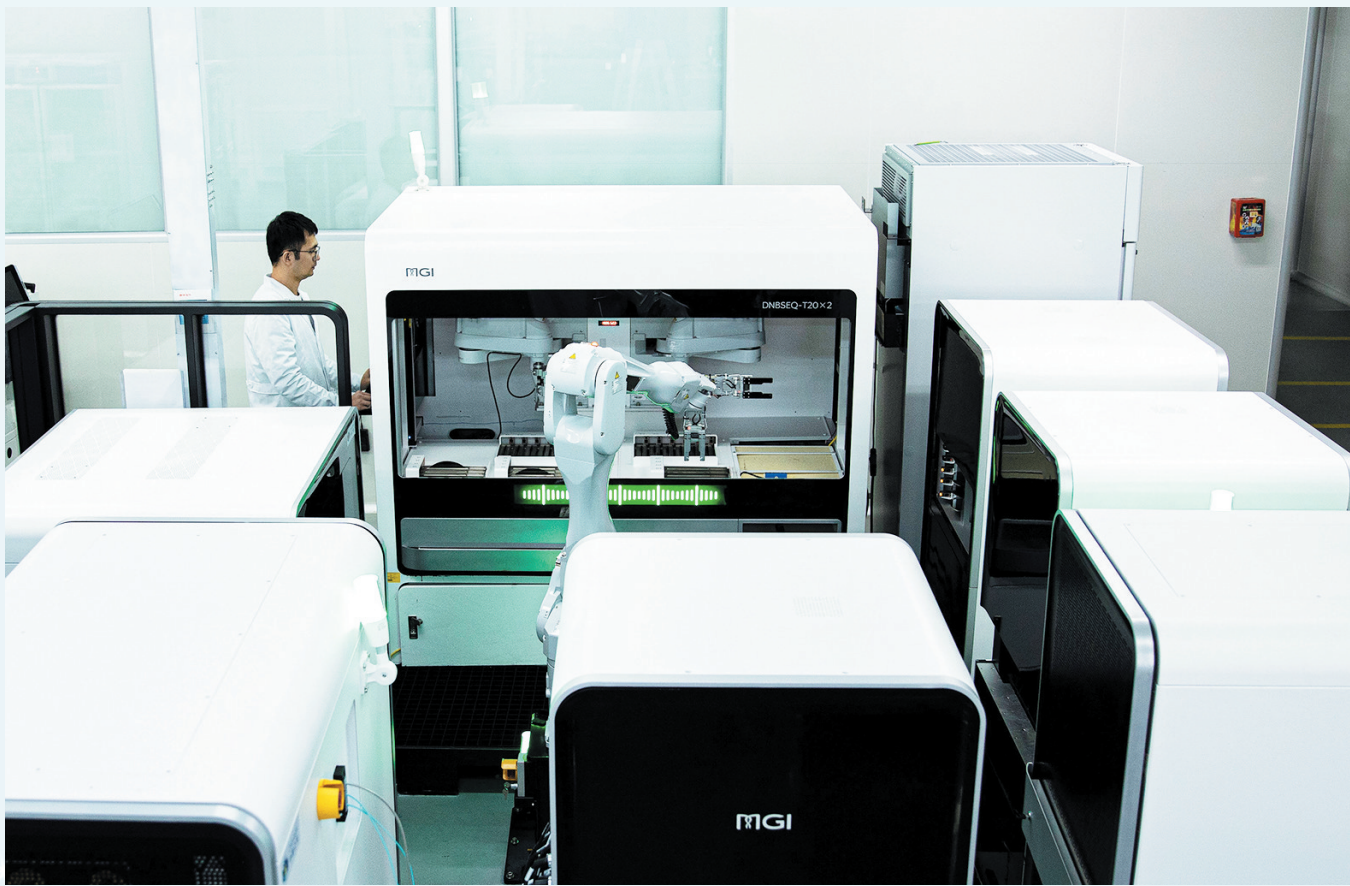
# 青岛日报 聚焦

主编 赵波 美编 李飞 审读 王岩 排版 王婷

“三大海洋生物基因组计划”已完成873个水生物种的测序和分析,基因测序工作对全球贡献度达28%,占中国贡献的49%

## 破译“蓝色基因”,青岛解码海洋未来产业

□青岛日报/观海新闻记者 李勋祥



■科研人员利用先进基因测序仪开展基因组学研究。



■国家海洋渔业生物种质资源库已建成运行。



■青岛华大基因研究院科研人员开展基因组学研究。

从70年前发现DNA双螺旋结构,到20年前绘制人类基因组,基因组学研究一路突飞猛进。时至今日,随着基因测序工具与技术的不断进步,基因组学研究已迈入“成熟期”,催生了亲子鉴定、精准医学、基因育种等越来越多的应用场景,基因组学中下游产业得到快速发展。

在基因组学研究领域,拥有天然蓝色基因的青岛不仅关注“人”,更关注“海洋生物”。今年3月,青岛破译迄今最大动物基因组图谱——南极磷虾基因组图谱,登上国际顶级学术期刊《细胞》封面,引起全球关注。这是青岛在该领域的最新代表成果,也是青岛海洋生物基因测序能力位居全球第一的佐证。

青岛开展基因组学研究,实力为何强?青岛解码生命,为何聚焦“海洋”?青岛开展海洋生物基因组学研究,走到了哪一步?青岛开展海洋基因组学中下游产业应用,如何引领产业发展方向?

### 研发生产先进测序仪,不断拓宽基因测序边界

今年是DNA双螺旋结构发现70周年,该发现将生物学研究带入了分子时代。今年也是人类基因组计划完成20周年,该计划完成了人类基因组序列图绘制,使人类第一次得到了自身全基因组结构和序列的完整信息。

技术装备革新,推动基因测序实现里程碑式突破。21世纪初完成的第一张人类基因组图谱,耗资38亿美元,历时13年。而如今,伴随着基因测序仪通量的明显提升以及测序成本的大幅降低,青岛每天可以完成超百人的基因组测序,且单人全基因组测序成本可降低至数百元。

为实现核心工具的自主可控,并不断降低测序成本,2013年,华大集团收购美国一家测序仪企业,开启“先利其器”的破冰之路。经过多年探索布局,2016年,华大集团成立深圳华大智造科技股份有限公司(以下简称“华大智造”),加快自主研发和量产基因测序仪,并逐渐研制出T系列、G系列、E系列三大系列测序仪产品,打造高、中、低通量全覆盖的应用生态矩阵。

“2016年以来,华大集团着力打造‘南深圳,北青岛’的战略布局。2017年,华大基因北方中心在青岛启用,青岛华大基因研究院同时挂牌。2019年,华大智造子公司青岛华大智造成立,开展T系列、E系列相关基因测序仪产品的研发生产。”华大集团山东区域负责人、青岛华大基因研究院院长刘俊年介绍,青岛华大智造生产的DNBSEQ-Tx系列、DNBSEQ-E系列基因测序仪,不断拓宽基因测序边界,为基因组学研究奠定了坚实基础。

在青岛华大智造研发生产基地内,可以看到各种型号的基因测序仪。一台体积巨大的DNBSEQ-Tx系列测序仪,由试剂模块、存放模块、光学控制模块等组成,犹如10台电脑主机拼成一个方形,而围聚在中间的机械臂则不停地不同模块间转动、操作,读取载有组织切片的基因测序芯片信息。这就是超高通量基因测序仪工作时的基本情景。

另外一台体积较大、被称为“超级生命计算机”的MGISEQ-T7,外观像一台横过来的三门冰箱。这台超高通量的基因测序仪,日产出数据达6TB。“一个人的高质量全基因组数据量大约100G,而MGISEQ-T7一天可以测6TB数据,也就是说,该测序仪一天可以测六七十人的全基因组数据。”刘俊年说。

但这并不是基因测序仪的工作极限。今年2月,被誉为“超级测序工厂”的超高通量测序仪DNBSEQ-T20×2发布,再次刷新业内通量和单例成本纪录,该测序仪每年可完成高达5万人的全基因组测序(每天超百人)。近日,该测序仪在全球范围内收获了首个企业用户订单。这意味着,解码生命的步伐正进一步加快,为基因科技诊断基因病变、服务精准医学等产业发展提供了更多可能。

### 三大海洋生物基因组计划均进入二期实施阶段

青岛开展基因组学研究,有先进的基因测序仪支撑,更有顶尖的科学家团队聚拢。

“随着华大基因北方中心在青岛启用,2017年元旦,我带领团队成员来到青岛。之后,聚焦海洋微生物、海洋无脊椎动物、海洋脊

椎动物,联合中科院海洋所、中国海洋大学、中国水产科学研究院黄海水产研究所(以下简称‘黄海所’)等国内外科研机构发起‘全球海洋微生物基因组计划’‘万种软体动物基因组计划’‘万种鱼基因组计划’,海洋生物基因破译不断走向深入。”青岛华大基因研究院主任科学家范广益说。

为什么要针对海洋生物开展基因组学研究?在范广益看来,海洋是世界上最大的生物圈,地球上80%的生命都是在海洋中发现的。海洋中存在最为多样化、复杂和古老的生命形式,众多科学难题有望在解码蓝色生命中得到答案。

“当然,获取海洋生物资源,有时受限于获取权限,有时受限于工具和成本,比如科考船出海一天就可能耗费十几万元,这并不是青岛华大基因研究院能够单独承担的。”范广益坦言,“青岛集聚了全国最为雄厚的海洋科研力量,开展海洋生物基因组学研究是其中的一个研究方向,这是在青岛能够建立三大海洋生物基因组计划的关键原因。”

目前,“全球海洋微生物基因组计划”一期综合研究内容已经初步完成。范广益透露,该研究有诸多亮点。比如,生物分类一般包含界、门、纲、目、科、属、种七个主要级别,他们在研究海洋微生物过程中,发现了一些新的门,这是一个非常重要的成果。此外,发现了一些特殊的海洋微生物基因片段,具备研发抗生素的潜力;还发现了一些海洋微生物含有能够降解PET塑料的酶,后续可以考虑应用于工业生产。

与海洋微生物不同,海洋无脊椎动物的基因组往往复杂、巨大,因此破译难度极大。“南极磷虾就是一个代表。南极磷虾基因组是迄今最大动物基因组图谱,约为人类基因组的16倍,且具有高重复的特征。由于其超大且复杂的基因组结构特征,国际上此前一直未能实现破译。”黄海所研究员邵长伟说,借助于青岛华大智造研发生产的先进测序仪器,经多年与青岛华大基因研究院联合攻关,他们最终取得突破,并通过基因解析,揭示了南极磷虾适应极端环境和群体历史演化的分子基础。相关成果今年3月登上《细胞》封面,成为“万种软体动物基因组计划”中的一个最新成果。

相较前两个计划,“万种鱼基因组计划”开始时间最早,成果也最多。例如,研究人员已在《细胞》杂志上发表非洲肺鱼基因组的研究成果,从不同角度和不同演化节点揭示了脊椎动物从水生到陆生的演化之谜。范广益表示,“万种鱼基因组计划”一期综合研究也已有初步成果,该研究将在更广的层面解析海洋物种水陆转换、器官发育等重大科学问题。“我们发现,把鱼的某些基因序列敲除,它的腮就不发育了。后续,我们将不断研究鱼的基因序列与器官发育的关系,为人类某些器官的疾病溯源研究提供基础借鉴。”范广益说。

当前,以青岛院校为代表的青岛力量,已破译全球多种重要海洋生物基因组,已完成873个水生物种的测序和分析工作。据青岛华大基因研究院统计,从测序平台的先进性、测序物种的数量、测序物种的数据量以及论文发表的数量和水平等角度来看,青岛海洋生物基因测序能力位居全球第一,对全球贡献度达28%,占中国贡献的49%。

范广益告诉记者,三大海洋生物基因组计划分三期共10年进行,一期、二期各3年,三期4年,目前三大海洋生物基因组计划都已进入二期实施阶段。与此同时,他们计划今年发起

“极地海洋生物基因组计划”倡议,针对极地藻类、微生物、哺乳动物等海洋生物及生态开展研究,揭示更多海洋生物生命奥秘,助力海洋生物资源开发利用。

### 加快破译海洋生物密码,带动海洋未来产业发展

如果说三大海洋生物基因组计划当前主要属于海洋基础研究,诸多研究成果让青岛在海洋科技界“出圈”,那么,青岛开展海洋基因组学中下游产业应用,推动并引领海洋种业发展,则让青岛解码蓝色生命“出圈”又“出彩”。

中国工程院院士、黄海所研究员陈松林带领团队利用基因组编辑技术,着力解决半滑舌鳎养殖业中的关键问题,带动产业大幅度提升发展,就是一个范例。

半滑舌鳎是我国特有的名贵海水鱼类,自2002年实现人工繁育突破后,迅速成为一种重要的养殖鱼类。不过,自然生长状态下的半滑舌鳎,雄鱼生长慢、个体小,一直影响着产业发展。“雄鱼为何不长?其奥妙在哪里?”陈松林回忆说,这是他当时不断思考的问题。

从分子生物学层面解析半滑舌鳎,陈松林找到了答案。从2009年开始,他带领团队经过5年努力率先在国际上完成了半滑舌鳎全基因组测序,这是我国完成全基因组测序的第一种鱼类。通过分析和实验验证,发现了半滑舌鳎雄鱼“长不大”的基因。又经4年摸索研究,最终在2017年攻克关键技术,成功敲除“长不大”的基因并将鱼苗养大,使雄鱼的生长速度提高了4倍以上,创造了让半滑舌鳎雄鱼长到雌鱼大小的奇迹,开创了海水养殖鱼类基因组编辑育种先河,引领了产业发展。

无独有偶。中国工程院院士、中国海洋大学教授包振民利用基因组选择育种技术,推动我国水产生物分子育种技术走上国际前沿,也是一个范例。

基因组选择育种技术,是将表型选择变为基因型选择,不再关注生物的大小、体重等表型特征,而是从基因组水平上分析其性状,特别是抗病性等,从而实现定制化精准育种,满足不同养殖环境的需求。近年来,包振民带领团队率先建立了贝类分子辅助育种和全基因组选择育种等分子育种技术体系,育成世界上首个贝类新品种“蓬莱红”以及“蓬莱红3号”“海益丰12号”“海大金贝”等多个高产抗逆扇贝新品种,引领了贝类乃至水产育种的发展趋势。

“我们开发的低成本高通量基因分型技术,已应用于农作物、畜禽动物、水产生物等物种的遗传分析,被160多位国际著名学者评价为‘水产分子育种的重大改进和首选技术’。”包振民说。

这些成果突破,依靠海洋科技支撑,也得益于海洋生物种质资源的收集保藏能力。在黄海所,我国规模最大的海洋渔业生物种质资源库建成运行。走进这座资源库,可以看到海洋渔业生物基因资源库、细胞资源库、微生物资源库、活体资源库、群体资源库。科研人员把半滑舌鳎等海洋渔业生物从基因到群

体“成体系”保存,并持续开展开发利用工作。在中国海洋大学,科研人员完成多种贝类的精细基因组图谱绘制,建立了全球最大、种类最多的基因组综合数据库,使我国成为掌握贝类基因资源最多的国家。

保藏、研究能力还将继续增强。在华大基因北方中心,以“三库三平台一中心”为核心的国家海洋基因库(筹)已全面投入运营,海洋生物样本储量达20余万份,数据存储达1.5PB,是全球最大的综合性海洋基因库。在加快“去筹”的同时,今年将完成马里亚纳海沟环境与生态项目2000余份深海环境样本测序分析工作,累计产出150TB极端生命数据,完成深海生命数据库升级;2022年,自然资源部国家深海基因库、国家深海大数据中心、国家深海标本样品馆等国家深海“三大平台”在青岛启动建设,目前已作为“蛟龙探海二期”内容纳入国家重大工程项目清单。三大平台的建设,将促进青岛加快形成深海生物资源采集、保藏分析、基因提取和数据服务的全链条技术保障能力,带动深海开发、基因技术等海洋未来产业发展。

一边保存,一边开展基因测序、研究,一边开展基因编辑、应用,青岛正走在海洋生物资源“存读写”的前沿阵地,加快破译更多海洋生物密码,更好造福人类健康和产业发展。

■南极磷虾基因组图谱登上《细胞》封面。

■在“万种鱼基因组计划”下,青岛已测序的部分鱼类标本。韩星 摄