

· 综 述 ·

中国基因技术领域战略规划框架与研发现状分析及建议

丁陈君¹, 吴晓燕¹, 陈云伟¹, 陈方¹, 张志强¹, 陶诚², 沈毅², 杨明²

1 中国科学院成都文献情报中心, 四川 成都 610041

2 中国科学院发展规划局, 北京 100864

丁陈君, 吴晓燕, 陈云伟, 等. 中国基因技术领域战略规划框架与研发现状分析及建议. 生物工程学报, 2020, 36(1): 44–56.

Ding CJ, Wu XY, Chen YW, et al. Analysis and suggestions of current planning frameworks and the status of research on genetic technologies in China. Chin J Biotech, 2020, 36(1): 44–56.

摘要: 文中简要介绍中国政府和中国科学院在基因技术研究领域的科技战略框架, 以及在此指导下, 中国研究人员取得的卓越进展, 并通过文献计量和专利分析的方法揭示中国基因技术研发现状。无论在论文数量和质量, 还是专利申请数量方面, 中国都有了显著提升, 但在国际合作和产学研结合方面仍有待加强。未来中国还需要抓好顶层设计, 加强政府引导和监管, 引入企业和社会的多方投资, 加大科普宣传力度, 预防生物安全和生物安保风险等。基因技术领域的创新和突破将为现代化产业的可持续发展提供主要的技术推动力, 为中国生物经济发展注入新的活力。

关键词: 基因技术, 战略规划, 文献计量, 专利分析

Analysis and suggestions of current planning frameworks and the status of research on genetic technologies in China

Chenjun Ding¹, Xiaoyan Wu¹, Yunwei Chen¹, Fang Chen¹, Zhiqiang Zhang¹, Cheng Tao², Yi Shen², and Ming Yang²

1 Chengdu Library and Information Center, Chinese Academy of Sciences, Chengdu 610041, Sichuan, China

2 Bureau of Development and Planning, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100864, China

Abstract: This article briefly introduces the strategic framework of genetic technology of Chinese government and Chinese Academy of Sciences, and the remarkable progress of genetic technology under this guidance. Using bibliometric and patent analysis methods, we reveal the current status of genetic technology research and development in China. China has made great achievements, both in terms of quantity and quality of academic publications, and quantity of patent applications. However, there are still something need to be improved, such as international cooperation and combination the efforts of enterprises, universities and research institutes. In the future, China will improve top-level planning and government guidance and supervision. In addition, it is also crucial to encourage investment from enterprise and communities, and to broadcast the

Received: April 1, 2019; **Accepted:** September 19, 2019

Supported by: Youth Innovation Promotion Association, Chinese Academy of Sciences (No. 2017220), Capacity Building of Library and Information Project, Chinese Academy of Sciences (No. Y9290001).

Corresponding author: Fang Chen. Tel: +86-28-85235075; E-mail: Chenf@clas.ac.cn

中国科学院青年创新促进会 (No. 2017220), 中国科学院文献情报能力建设专项经费 (No. Y9290001) 资助。

网络出版时间: 2020-01-13

网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.1998.Q.20200113.1208.001.html>

science and technology to the whole society. Moreover, actions have to be taken to reduce the risks of bio-safety and bio-security. The innovation and breakthrough of genetic technology is a key to sustainable development in the bio-industry and bio-economy in China.

Keywords: genetic technology, strategic planning, bibliometric, patent analysis

基因技术是用于一系列与理解基因表达、利用自然遗传变异、修饰基因和将基因转移到新宿主等相关研发活动的技术,是生物技术的核心和关键。早在20世纪70年代末,人类就利用基因技术将人工合成的人胰岛素基因克隆到大肠杆菌中来生产胰岛素。随后逐渐兴起的基因组研究,开启了生物技术研究的大科学运作模式。1990年人类基因组计划在美国正式启动,随后英国、法国、德国、日本和中国也纷纷加入了该计划。人类基因组草图的完成极大地促进了基因工程技术的发展。

随着基因组测序技术、合成生物学技术、基因编辑技术等新兴技术的不断涌现和发展,基因技术也迎来了新的发展时期。各国对基因技术相关领域都作出了新的规划和布局。以美国、英国、中国3个全球主要经济体为例,作为美国生物经济发展战略纲领的《国家生物经济蓝图》提到美国生物经济的增长主要有赖于三项技术的发展:基因工程、DNA测序以及生物分子的自动高通量操作^[1],这3项技术属于基因技术范畴或与之紧密相关。英国政府对生物科技领域一直十分重视,自2010年1月起,英国多个生物科技领域的五年计划中的战略优先发展领域都以基因技术作为核心支撑^[2-3]。中国也已经把基因技术作为生物技术领域前沿技术发展的关键性基础技术进行全方位布局。本文主要论述中国和中国科学院在基因技术研究领域的科技战略框架,以及在这一框架的指导和资助下该领域取得的重要成果。

1 基因技术研究在中国的科技战略地位

1.1 国务院和国家部委的规划布局

《国家中长期科学和技术发展规划纲要(2006-2020年)》^[4](以下简称《纲要》)对基因技术

的顶层设计标志着该领域在国家战略层面的重要意义。《纲要》在农业重点领域中将种质资源发掘、保存、创新与新品种定向培育作为优先主题。与此同时,转基因生物新品种培育、重大新药创制、艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治三项重大专项均与基因技术密切相关。作为八大前沿技术之一的生物技术,其未来深入发展离不开基因组学、蛋白质组学等遗传学基础学科研究的引领作用。《纲要》将靶标发现技术、动植物品种与药物分子设计技术、基因操作和蛋白质工程技术、新一代工业生物技术等新兴技术作为生物技术领域未来发展的重点方向,这也赋予了基因技术新的内涵和外延。在面向国家重大战略需求的基础研究方面,基因技术相关研究也发挥着至关重要的作用,例如人类健康与疾病的生物学基础研究、农业生物遗传改良和农业可持续发展中的科学问题研究。此外,“十三五”国家科技创新规划就基因技术相关研究部署了国家科技重大专项和重大工程。

与《纲要》相比,科技部、发改委等国家部委对基因技术的规划和布局则更为聚焦。科技部发布《“十二五”生物技术发展规划》从基础研究、需要突破的核心关键技术、重大产品和技术体系以及生物技术创新能力建设四个方面对基因技术研究和开发加以前瞻布局和系统规划^[5]。《“十三五”生物技术创新专项规划》将新一代基因操作技术作为需要突破的颠覆性技术提出^[6]。发改委先后制定发布了生物产业“十一五”“十二五”“十三五”发展规划,围绕基因技术相关领域设计了促进产业化发展、创新体系建设、服务平台构建等内容。2018年2月28日,由科技部牵头,16部委启动《国家生物技术的发展战略纲要》的编制工作。该战略纲要聚焦4个部分:在研判中国生物技术及产业发展现状、

分析与国外先进水平存在的差距的基础上,明确经济社会发展对生物技术创新的客观需求,科学分析国际生物技术发展趋势,确定中国未来主攻方向。该战略纲要的编制是从国家战略层面统筹加强生物技术领域顶层设计的重大举措,是贯彻实施创新驱动发展战略、推动中国科技强国建设和实现“两个一百年”奋斗目标战略性部署,将成为中国生物技术中长期发展的战略性行动指南^[7]。

在上述框架的指导下,中国启动了多项意义深远的重大项目,将为科学家提供更有效的生物资源挖掘和改造策略,促进人口健康、生物多样性、进化和生态保护、工农业生产等多个领域的重要基础科研和应用转化。由哈尔滨工业大学牵头的国家重点研发计划精准医学研究重点专项之“中国十万人基因组计划”于 2018 年 1 月启动。该项目将选择十万中国自然人作为研究对象,进行基因组、暴露组、表型组等组学研究,精细绘制中国人基因组变异图谱、中国人多组学健康地图,揭示中国人群特有基因组变异、变异频率及其影响,为个性化医疗与健康提供参比数据资源,对加快推进健康中国的建设具有重要意义^[8]。2017 年 7 月,由华大基因研究院牵头的“万种植物基因组计划”在深圳国家基因库启动。该项目将在 5 年内通过全球的广泛合作、全面的资源搜集以及系统的科学设计和研究,对 10 000 种植物的基因组进行测序,以推进生物多样性、进化、生态保护及各种重要基础科研和农业应用转化问题的研究^[9]。2017 年 10 月,由世界微生物数据中心(WDCM)和中国科学院微生物研究所牵头联合全球 12 个国家的微生物资源保藏中心共同发起的“全球微生物模式菌株基因组和微生物组测序合作计划”正式启动。该计划将在 5 年内完成超过 1 万种微生物模式菌株基因组测序,覆盖超过目前已知 90% 的细菌模式菌株,完成超过 1 000 个微生物组样本测序,覆盖人体、环境、海洋等主要方向,在微生物基因组和微生物组资源共享和挖掘方面建立一套国际标准体系,建立全球权

威的微生物组学参考数据库和数据分析平台,研究微生物组与人体、作物、环境等生态系统的相互作用,发现微生物组与人体健康、农业生产和环境等的物质和信息交流机制,为解决影响中国人口健康、环境污染治理及工农业生产中存在的问题,提供新的理念和颠覆性技术^[10]。

1.2 中国科学院的规划布局

中国科学院作为中国自然科学最高学术机构、自然科学与高技术综合研究发展中心,同样高度重视基因技术的研究和开发。自 2006 年以来,部署了知识创新工程,着重建设“1+10”科技创新基地。其中与基因技术相关的科技创新基地主要有人口健康与医药创新基地、先进工业生物技术创新基地和现代农业科技创新基地。经过 10 年时间的的发展,知识创新工程取得了多项具有国际影响力的重大科技成果,培养和造就了创新型高素质科技人才,为提升中国和中国科学院知识创新能力发挥了不可磨灭的作用。

进入新的历史时期,中国科学院基于当前的经济社会面临的巨大进步和挑战制定了新的科学技术框架——《“十三五”发展规划纲要》^[11]。依据该规划纲要,中国科学院选取了八大创新领域和两类公共支撑平台,并以此为基础凝练 60 项重大突破方向和 80 项重点培育方向,借以优化科技布局,实现跨越式创新。基因技术的相关内容主要在生命和健康领域有所设计和布局,但在能源领域的能源生物技术、海洋领域的海洋生物技术以及数据和计算平台中的基因大数据研究等方面也有所涉及。在体制机制方面,按照“率先行动”计划的发展战略,到 2020 年,中国科学院将三分之一左右研究所建成具有重要影响力、吸引力和竞争力的国际一流科研机构,在部分优势学科领域形成 5-10 个具有鲜明学术特色的世界级科学研究中心,这是中国科学技术跨域发展和创新型国家建设的标志性成果。从目前机构分类改革结果来看(截至 2018 年 2 月 2 日),中国科学院已经在基因技术研究和应用方面

设立了分子植物科学卓越创新中心、生物大分子卓越创新中心、分子细胞科学卓越创新中心、动物进化与遗传前沿交叉卓越创新中心、生物互作卓越创新中心, 以及种子创新研究院等。

在项目设置方面, 中国科学院自“十二五”期间以来, 自主部署和组织实施了“跨所、跨领域、跨学科”的重大科技任务——战略性先导科技专项。该专项分为前瞻战略科技专项 (A 类) 和基础与交叉前沿方向布局 (B 类) 两类。自 2011 年首批先导专项启动以来, 截至 2018 年 3 月 1 日, 中国科学院共启动 A 类先导专项 17 项, B 类先导专项 24 项, 与基因技术应用相关的专项包括分子模块设计育种创新体系 (A 类)、作物病虫害的导向性防控——生物间信息流与行为操纵 (B 类)、动物复杂性状的进化解析与调控 (B 类) 和细胞命运可塑性分子基础与调控 (B 类) 等先导专项。新设立的卓越中心以重大科学问题为核心, 以先导专项等重大重点项目为牵引, 以国家重大科技基础设施为抓手, 解决了一系列关系国家和区域发展的基础性、战略性、前瞻性科技问题, 已成为有影响力的国际顶尖卓越科学中心与人才集聚高地。

综上所述, 中国从国家、相关部委到综合性国立科研机构都十分重视基因技术领域的规划布局, 同时也设置了相应的项目资助, 极大地推动

了该领域的快速发展, 从近几年中国在该领域取得多项世界领先成果方面也可可见一斑。

2 基因技术相关研究国际和中国研发态势分析

2.1 论文分析

2.1.1 数据来源和方法

本节利用 Web of Science 平台中的科学引文索引扩展版 (Science citation index expanded, SCI-E) 数据库, 以 Web of Science 分类下“GENETICS HEREDITY”类别中收录的期刊近 20 年 (1999–2018 年) 发表的研究论文为数据源, 共获得 481 166 篇论文 (检索时间为 2019 年 7 月 19 日)。通过文献计量方法, 分析全球基因技术相关的发展现状、合作情况和中国的研究水平。通过比较中国与英国、美国等国家的基因技术发展的差异, 寻找合作机会。

2.1.2 主要国家科研表现分析

从发表论文数量表现来看 (图 1), 美国排在全球第一位, 共发表论文 182 545 篇, 优势显著, 是排名第二的英国发文量的近 4 倍; 中国排名第三, 共发表论文 40 722 篇。其中, 英国的数据包括英格兰、苏格兰、威尔士和北爱尔兰地区。中国的数据包括中国大陆和港澳地区。

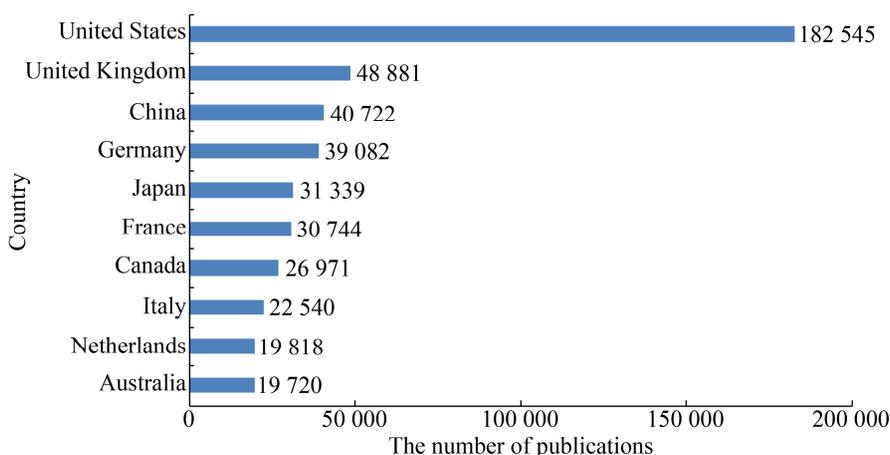


图 1 基因技术研究领域发文量 TOP10 国家

Fig. 1 TOP10 countries by number of publications on genetic technology.

从发表论文数量的增长趋势表现来看(图2),在美英中三国中,中国近几年的发文量增长最为迅速,2013年已超过英国;其次是美国,也表现出总体增长趋势;英国的发文量则基本趋于平稳。未来,随着科技规划的更加合理化,科研投入力度的不断加大,中国在该研究领域的发展有望继续保持良好势头。

从发表高质量论文的表现来看(图3),美国仍然位列第一,共发表高被引论文967篇;英国排名第二,共发表高被引论文347篇;发文量排名第四的德国在高被引论文方面排在第3位;中国的高被引论文发表量为144篇,排在第8位。这一差距说明中国在科研影响力方面与国际先进水平仍存在

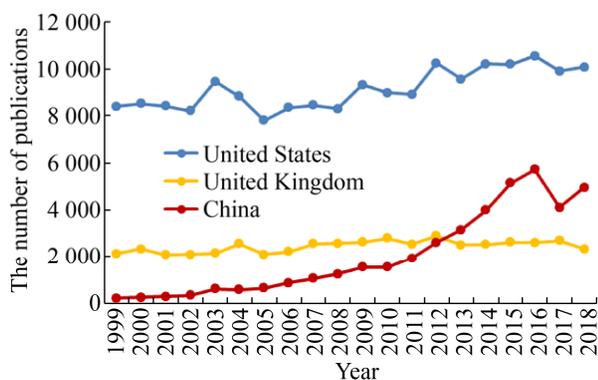


图2 基因技术研究领域中美英三国论文数量年度变化
Fig. 2 The number of publications of China, the USA and UK on genetic technology by year.

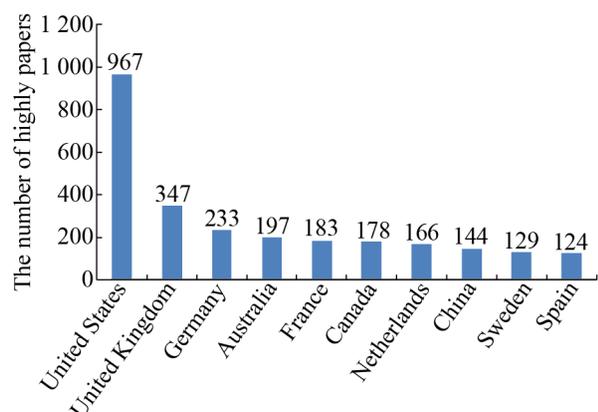


图3 基因技术研究领域高被引论文发表量TOP10国家
Fig. 3 TOP10 countries by number of highly cited papers on genetic technology.

差距。不过,中国的高被引论文数量在近几年已表现出显著增加趋势,与美、英等国的差距逐渐缩小(图4)。

2.1.3 主要研究机构科研表现分析

1) 国际主要研究机构分析:表1显示了全球基因技术研究领域发文量TOP10机构。其中,哈佛大学排名第一,共发表论文8931篇;排在第2和第3位的华盛顿大学和宾夕法尼亚大学分别发表论文5731篇和5347篇;中国科学院排在第4位,共发表论文5237篇,这也是中国唯一进入发文量前十的机构。在发文量TOP10机构中,有5家机构均为美国高校,显示出美国相关研究机构在这一领域的全球引领地位。

2) 中美英代表性研究机构分析:本研究选取中美英各国发文量相对较多的机构中国科学院、哈佛大学和牛津大学为代表性机构,观察这3个机构发表论文数量的年度变化趋势(图5),中国科学院的发文数量增长趋势较为明显,在2012年已大幅超过牛津大学;牛津大学发文数量总体呈缓慢增长趋势;哈佛大学发文数量在1999-2015年期间增长趋势明显,而在2016-2018年间论文数量急剧下降,原因之一可能与该校调整研究布局有关,其二可能是特朗普政府大幅削减科研经费(在2018年财政年度预算中要求削减国立卫生研究院18%的财政

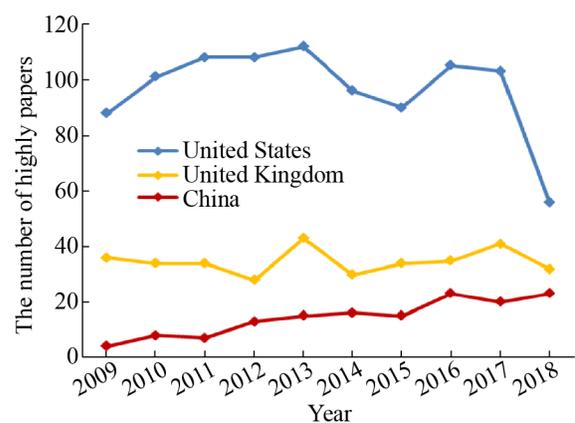


图4 基因技术研究领域中美英三国高被引论文数量年度变化
Fig. 4 The number of highly cited papers of China, the USA and UK on genetic technology by year.

表 1 全球基因技术研究领域发文量 TOP10 机构

Table 1 TOP10 institutions by number of publications on genetic technology

Rank	Institution	Country	Number of publications
1	Harvard University	United States	8 931
2	Washington University	United States	5 731
3	University of Pennsylvania	United States	5 347
4	Chinese Academy of Sciences	China	5 237
5	Oxford University	United Kingdom	5 152
6	Baylor College of Medicine	United States	4 861
7	University of Toronto	Canada	4 833
8	Cambridge University	United Kingdom	4 679
9	Stanford University	United States	4 696
10	University College London	United Kingdom	4 486

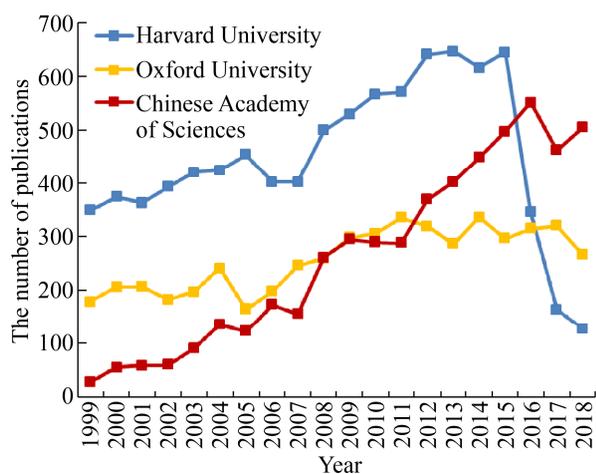


图 5 基因技术研究领域中美英代表性机构论文数量年度变化

Fig. 5 The number of publications of three representative institutions corresponding to China, the USA and UK on genetic technology by year.

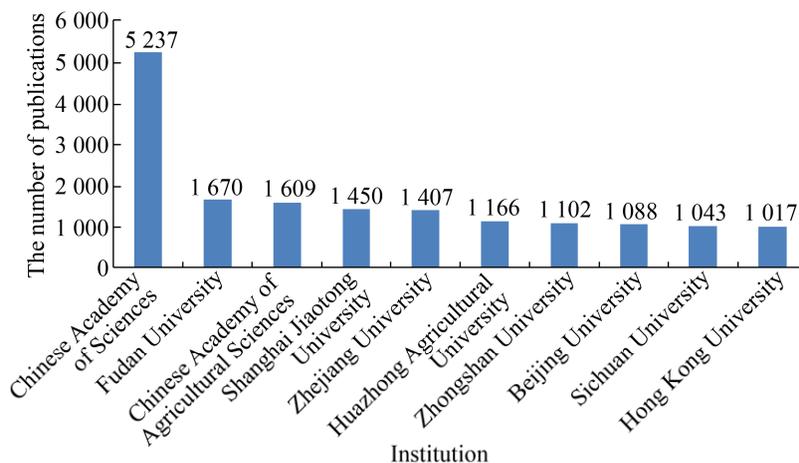


图 6 中国基因技术研究领域发文量 TOP10 机构

Fig. 6 TOP10 Chinese research institutions by number of publications on genetic technology.

预算, 降至 15 年以来最低水平^[11]), 导致科研活动的活跃度下降。此外, “美国优先”政策从一定程度上也阻碍了广大科研合作项目的开展, 减少了科研人员的交流。

3) 中国主要研究机构分析: 中国在基因技术研究领域共发表 40 722 篇论文, 其中中国科学院以 5 237 篇发文量排名首位, 占中国发文量的 12.86% (图 6)。除了中国科学院、中国农业科学院是综合性研究机构以外, 其余 8 家机构均为高校 (图 6)。这 8 所高校在基因技术研究领域的发文量之和约为中国科学院的 1.77 倍。

2.1.4 主要国家合作情况

在发表高被引论文的国家合作网络图 (图 7) 中可见 (仅显示合作论文数量前 25 位国家, 圆圈大小

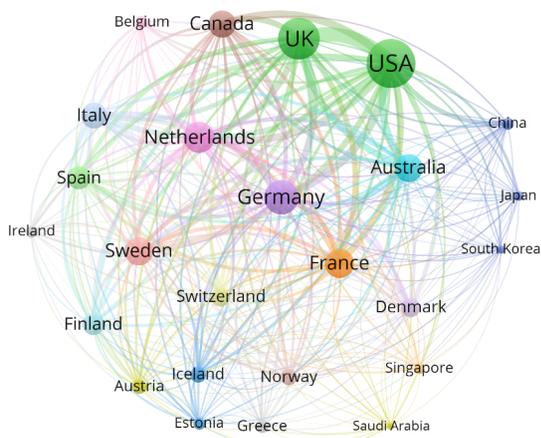


图7 在高被引论文发表国家中,合作强度前25位国家合作网络

Fig. 7 Collaboration network of TOP25 countries with high cited papers by cooperation strength.

代表合作论文数量,国家与国家之间连线代表两国之间论文合作的数量),美国与英国之间的合作关系最为紧密,此外,这两个国家与加拿大、德国、法国、瑞典、荷兰和澳大利亚等也有较强的合作关系。中国共有36篇论文与英国合作,82篇论文与美国合作,而英国和美国之间的合作论文数量达到230篇。

2.2 技术发明专利表现分析

2.2.1 数据来源和方法

本节利用 IncoPat 科技创新情报平台,以“IPC=(C12N15/* OR C07H19/* OR C07H21/*) and PD=[19990101 to 20181231]”为检索式,进行简单同族合并,研究近20年公开的全球基因技术相关专利的分布情况。

2.2.2 年度趋势

近20年公开的全球基因技术专利申请数量共计388306项。从图8可以看出,近20年公开的相关专利数量基本维持在16000项以上,保持较高的专利研发热度。2000–2002年期间,专利申请数量急剧增长,从2000年的16420项增至2002年的26335项;其后,专利数量慢慢降至2007年的16725项;而后又慢慢地回升,2018年公开的专利数量已经达到21947项。

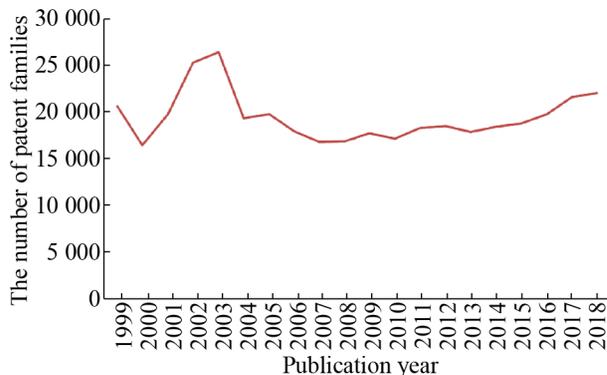


图8 专利家族数年度变化态势图

Fig. 8 The number of patent families by year.

2.2.3 主要专利申请人国别分析

从申请人国别分布来看(图9),来自美国申请人的基因技术发明专利数量最多,占全球总量的46%,几乎占据半壁江山;中国位居第二,占全球总量的17%;再次是日本(占13%)。

从专利申请数量TOP5国家年度的增长趋势来看,由图10可见,21世纪初期,美国、中国、德国和日本的基因技术发明专利申请数量都出现过短暂的急剧增长阶段,然后快速回落。中国出现得较早,在2002年左右,美国出现在2003年左右,日本出现在2006年左右。总体来说,美国相关专利保持较高的产出水平,但2003年之后一直处于下降状态;日本于2005年和2006年出现小高峰之后就逐年下降;中国在2003年回落至772项之后持续快速增长,于2010年赶超日本,2015年和2017年超过美国,而后成为专利申请数量排名第一的国家。德国和韩国的专利申请体量较小,德国整体呈现缓慢衰减趋势,韩国表现出缓慢攀升,至2015年后开始回落。

2.2.4 主要专利申请人分析

从主要专利申请人的表现来看,由表2可知,基因技术发明专利申请数量最多的机构是瑞士罗氏公司,遥遥领先于其他机构。TOP10机构中有6家来自美国,2家来自瑞士,2家来自中国。10家机构中只有2家是研究机构(加州大学和中国科学院),其他8家都是企业。

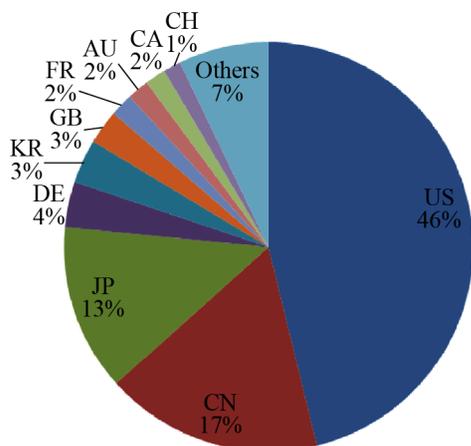


图9 专利申请人国别分布图

Fig. 9 Share of countries by number of patent applications.

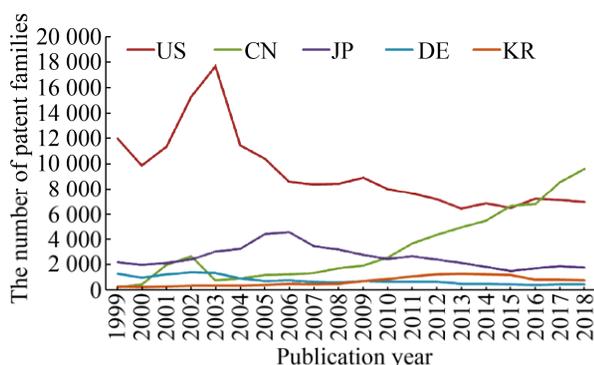


图10 TOP5国家专利家族数年度增长趋势

Fig. 10 TOP5 countries by number of patent applications by year.

表2 基因技术发明专利TOP10申请人统计

Table 2 TOP10 applicants of genetic technology patents

Rank	Applicant	Number of patent applications
1	Roche Pharma AG	6 690
2	Monsanto Technology LLC	4 725
3	Pioneer Hi-Bred International INC	4 701
4	Chinese Academy of Sciences	4 361
5	University of California	3 728
6	Shanghai Biowindow Gene Development INC	3 206
7	Human Genome Sciences INC	2 404
8	Novartis AG	2 125
9	Pfizer INC	2 004
10	ISIS Pharmaceuticals INC	1 976

2.3 小结

通过对基因技术领域论文和专利分析发现，与其他国家相比，中国近几年论文发表和专利申请的增长速度非常快，但在国际科研合作方面还有待加强，需要进一步打开国门，在重视自主创新的同时加强国际合作共享，推动科研创新。此外，中国在该领域的优势科研机构数量不多，论文发表数量进入全球前十的机构仅中国科学院一家，发明专利申请量进入全球前十的机构仅中国科学院和上海博德基因开发有限公司两家。与美国不同，中国主要专利持有人是科研院所，相关企业的研发实力较弱，大量研究成果有待向市场转化。未来，中国应当整合已有研发基础和相关资源，加强企业与科研机构的合作，实现基础研究与产业化应用研究互补，不断提高中国在该领域的综合竞争力。

3 中国近年基因技术研究重要突破

基因工程和合成生物学技术正在彻底改变生命科学研究。基因编辑技术的飞跃式发展，推动基因组的快速、廉价、多重修饰和DNA合成技术等方面的重大突破。本节简要介绍中国科学家在合成生物学、基因编辑技术、动植物基因技术和微生物基因技术的研究和应用方面取得的显著成就。

3.1 前沿交叉技术领域取得一批具有国际影响力的重大成果

合成生物学被认为是一个新兴的研究领域，将为生物技术带来新的机遇。由天津大学元英进研究组^[13-14]、原清华大学戴俊彪研究组^[15]和华大基因杨焕明研究组^[16]分别完成了4条真核生物酿酒酵母染色体的从头设计与化学合成，使中国成为继美国之后第二个能够设计和构建真核基因组的国家。随后，中国科学院分子植物科学卓越创新中心覃重军、赵国屏、薛小莉及中国科学院分子细胞科学卓越创新中心周金秋研究团队在国际上首次成功创建出含有单条染色体的酵母细胞^[17]，成为合成生物学领域的里程碑。此外，中国科学院合成生物学

重点实验室也有多项科研成果发表在 *Nature Communications*、*PNAS*、*Nucleic Acids Research*、*Metabolic Engineering* 等国际著名期刊上。

基因编辑技术使人类能够对目标基因靶位点进行删除、替换、插入等操作。自 2013 年新型基因编辑技术 CRISPR/Cas9 技术问世以来,其在有效、便捷地编辑细胞和模式动物基因方面显现出的优势,使得其获得极大关注。除了应用领域取得多项突破,基因编辑技术本身也在不断推陈出新,科学家不仅开发出 CRISPR/Cas12a^[18]、CRISPR/CasX 和 CRISPR/CasY^[19]等新系统,还开发出基于 CRISPR/Cas 系统的 RNA 编辑技术^[20]。上海科技大学和中国科学院研究团队合作对单碱基编辑技术进行了升级改造,扩大了其应用范围^[21]。南京大学开发出新型基因编辑工具:结构引导的核酸内切酶^[22]。中国科学院神经科学研究所等多个机构合作开发了基于新型脱靶检测技术 GOT1 的基因编辑工具安全性评估的新工具^[23]。中国科学院遗传与发育生物学研究所高彩霞团队在开创了植物基因精准编辑技术的基础上,2018 年又取得了新的研究进展,获得了精准靶向多个产量和品质性状控制基因的编码区及调控区,加速野生植物的人工驯化^[24];实现了小麦、水稻及马铃薯的高效单碱基编辑^[25]。

此外,为了开发人类疾病新型疗法,我国科学家对基因编辑技术进行深入研究。中山大学黄军就团队首次将基因编辑技术应用到人类胚胎中,来纠正胚胎中与遗传性血液疾病 β 地中海贫血相关的基因突变^[26],该研究成果引起了全球的关注。中国科学院动物研究所王皓毅团队利用 CRISPR/Cas9 技术构建更强大的嵌合抗原受体 (CAR) T 细胞,增强小鼠的肿瘤排斥反应^[27]。这些成果足以说明 CRISPR/Cas9 技术在促进癌症免疫治疗方面的潜力。中国科学家领衔的国际研究团队利用基因编辑技术 (CRISPR/Cas9) 和体细胞核移植技术,首次将人的亨廷顿突变基因导入猪,构建了更能准确模拟神经退行性疾病的动物模型^[28]。

3.2 动植物和微生物基因技术应用领域从跟跑、并跑努力迈向领跑

2017 年 11 月 27 日,体细胞克隆猴“中中”在中国科学院神经科学研究所脑科学与智能技术卓越创新中心的非人灵长类平台成功诞生,标志着中国是国际上第一个完成非人灵长类动物体细胞克隆的国家^[29],由此中国在非人灵长类研究领域实现了从国际“并跑”向“领跑”的转变。中国科学院动物研究所周琪团队全球首次创建一种新型干细胞,即大-小鼠异种杂合二倍体干细胞^[30],这是继 *Science* 期刊发表表观遗传跨带传递研究成果之后干细胞领域的又一重大突破,为进化上不同物种间性状差异的分子机制等研究提供了有力工具。赵建国团队利用 CRISPR 技术来培育低脂猪,这种猪可通过燃烧脂肪调节体温,可帮助小猪度过寒冷冬季,也大幅降低了饲养成本^[31]。在植物基因技术方面,李家洋团队培育出高产优质、高抗生物和非生物胁迫的新品种^[32],以满足人口快速增长和耕地同时减少对更多食品的需求。通过对超级稻高产分子机理的研究,研究人员还为有效设计精品超级稻品种提供了实用方法,成功将优质目标基因的优异等位聚合到受体材料,在高产的基础上,显著改良了稻米多个方面的性状^[33]。2018 年,该课题组与四川农业大学研究员团队合作,揭示了调控水稻理想株系主效基因 *IPA1* 既能提高水稻产量又能增强对稻瘟病抗性调控的新机制^[34]。南京农业大学王源超领导研究小组揭示了病原菌攻击宿主的全新致病机制——“诱饵模式”^[35]。这是人类首次在更精准的层面认识这类严重危害植物的病原菌分子机理,为改良农作物的持久抗病性提供了新方向。中国农业科学院研究人员利用基因编辑技术成功建立了水稻无融合生殖体系^[36],这种通过种子进行的无性繁殖方式,可以很好固定杂交优势。在微生物遗传改造方面,中国科学院南海海洋研究所在深海放线菌中发现了具有抗结核杆菌系列活性物质,并通过遗传改造获得高产定向生产新结构、高抗结核杆菌活性的怡莱霉素 E^[37]。该发现可较

好满足人类对新型抗结核药物的迫切需求。在利用微生物细胞工厂生产植物天然产物方面,中国研究人员也获得了多项重要成果,已实现在酿酒酵母中合成人参皂苷^[38]、灯盏花素^[39]等,在大肠杆菌中合成维生素 B12^[40]。浙江大学于洪巍研究组通过在酿酒酵母线粒体中构建异戊二烯合成途径,使细胞工厂产量高达 2 527 mg/L,实现目前异戊二烯在真核细胞中生产的最高产量^[41]。

3.3 基因技术领域创新企业快速成长催生行业高速发展

在取得一系列重大科研成果的同时,中国基因技术领域的科技创业公司也有卓越的表现,特别是在基因检测服务方面高速发展,已经形成一定的国际竞争力。作为全球最大的基因组研究中心,华大基因(BGI)于2017年在深圳证券交易所上市,其杰出成就为全球基因组学的发展作出了重大贡献。同年,专注DNA合成与应用的苏州泓迅生物科技在科创板挂牌,成为国内DNA制造登录科创板的第一股。成立于2011年的药明康德基因中心已发展成为全球首屈一指的基因组学研究服务中心,为多家世界著名制药企业提供测序服务。国内领先的个人基因组公司微基因(WeGene)直接面向消费者的个人基因组服务,用户已超10万人,基因组数据积累已超30万份。此外,迪诺基因、贝瑞基因(Berrygenomics)、金唯智(GENEWIZ)、一脉基因(MyGene)、弘睿康等创新企业在基因技术相关领域都有不俗的表现。

4 结论与发展建议

在国家战略框架的指引下,在多层次的项目资助下,经过科研人员的不懈努力,近几年中国基因技术与开发已取得了举世瞩目的成就,无论在论文数量和质量、专利申请数量以及重大研究成果产出方面都有了显著提升。中国产业界正在蓄势待发,不仅开展跨国合作完成多项宏大的科研任务,在投融资领域也十分活跃,规模不断壮大。未来,

基因技术将朝着更加高效、更加特异、更加精准、更加安全的方向发展,在规划和监管方面将面临更大的挑战,尤其是对于前沿交叉领域的新兴技术,更加需要国家层面的有效监管和政策引导。建议中国从以下5个方面继续加强基因技术相关研究领域的战略规划和布局。

1) 抓好顶层设计,大力支持原始创新

以重大需求为导向,从全球视角抓好基因技术相关研究领域的顶层设计和长远规划,确定战略目标和科学的发展路线图。未来的科技战略框架应更注重有效引导技术的快速发展和理性应用。将基础技术和前沿技术以及与其他学科的交叉融合,发展基础前沿交叉技术作为生命科学大科技规划的重要组成部分和战略制高点,加大研究投入,重点布局,提升原始创新能力。

2) 加强基因技术的引导和监管

基因技术相关领域中新技术和新方法的不断涌现对于中国生物安全管理也提出了新的挑战,亟需建立基于科学证据、明晰合理的监管体系,制定并完善相应的监管政策,建立并健全相关的监管法规。充分利用风险管理的现代科技手段,采取必要措施预防生物安全和生物安保风险,将伦理、社会和法律问题纳入考虑范围,引导基因技术良性发展。

3) 增强国际合作和对话交流

在中国进入全面自主创新的新的历史时期,在提高自身研发水平基础上,加强国际合作和交流是当代科学发展的必然趋势,是建设创新型国家不可或缺的重要途径。充分利用国际合作与交流的渠道,有效整合国际资源,综合借鉴和吸取国外先进经验和最佳实践,取长补短,实现跨越式发展。在合作交流相互了解的同时,扩大中国在基因技术领域的学术影响力,增强中国的国际话语权。

4) 鼓励公私合作投资,推进技术转化

借鉴欧洲发展生物基产业采取的公私合作伙伴关系的模式,进一步发展产学研联合的创新研

究计划, 加强地方性研发活动和公共项目之间的连贯性与协作, 鼓励私营公司参与合作投资, 并适时帮助其主导科技创新过程。加快技术转移转化步伐, 活跃下游市场, 满足企业创新需求, 促进科技与经济的结合。同时, 可借助知识产权专门团队的力量提前进行专利布局, 构筑关键技术专利组合与完善的专利技术保护网, 提高风险防范和竞争能力, 使基因技术领域核心知识产权保护与国际水准接轨。

5) 加强科普宣传, 提高公众认识

鉴于全球对于转基因等基因技术的辩论由来已久, 公众认知问题应得到重视。通过教材影像、专题讲座、场馆宣传等传统科普形式与科普微信、微博、App、AR (增强现实) 等新兴手段的有效整合, 大力提高公众对基因技术相关领域新技术新事物的认知度和接受度。同时也可以开展多层次的对话活动, 提高公众参与度。

随着我国国家创新驱动发展战略的深入实施, 在国务院和各级部委的高度重视下, 未来基因技术必将在制药、医疗、农业、工业和社会应用中发挥更为巨大的作用。

REFERENCES

- [1] White House. National bioeconomy blueprint[EB/OL]. [2019-07-01]. https://obamawhitehouse.archives.gov/sites/default/files/microsites/ostp/national_bioeconomy_blueprint_april_2012.pdf.
- [2] BBSRC. The Age of bioscience strategic plan 2010-2015[EB/OL]. [2019-03-28]. https://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20100304174633/http://www.bbsrc.ac.uk/web/FILES/Publications/strategic_plan_2010-2015.pdf.
- [3] BBSRC. UK's Bioeconomy Benefits from £319 Million BBSRC Investment[EB/OL]. [2019-06-17]. <http://www.bbsrc.ac.uk/news/policy/2017/170411-pr-uk-bioeconomy-benefits-from-319m-bbsrc-investment/>.
- [4] State Council. National guideline on medium- and long-term program for science and technology development (2006-2020)[EB/OL]. [2019-07-09]. http://www.gov.cn/jrzq/2006-02/09/content_183787.htm (in Chinese).
- 国务院. 国家中长期科学和技术发展规划纲要(2006-2020年)[EB/OL]. (2019-07-09). http://www.gov.cn/jrzq/2006-02/09/content_183787.htm.
- [5] Ministry of Science and Technology. 12th Five-year biotechnology development plan[EB/OL]. [2019-06-28]. <http://www.most.gov.cn/fggw/zfwj/zfwj2011/201111/W020111128572620628742.doc> (in Chinese).
- 科技部. “十二五”生物技术发展规划[EB/OL]. (2019-06-28). <http://www.most.gov.cn/fggw/zfwj/zfwj2011/201111/W020111128572620628742.doc>.
- [6] Ministry of Science and Technology. 13th Five-year special plan on biotechnology innovation[EB/OL]. [2019-06-17]. <http://www.most.gov.cn/tztg/201705/W020170510451953592712.pdf> (in Chinese).
- 科技部. “十三五”生物技术创新专项规划[EB/OL]. (2019-06-17). <http://www.most.gov.cn/tztg/201705/W020170510451953592712.pdf>.
- [7] Science and Technology Daily. “National outline for biotechnology development strategy” started to prepare[EB/OL]. [2019-07-01]. <http://scitech.people.com.cn/n1/2018/0301/c1007-29840968.html> (in Chinese).
- 科技日报. 《国家生物技术发展战略纲要》启动编制[EB/OL]. (2019-07-01). <http://scitech.people.com.cn/n1/2018/0301/c1007-29840968.html>.
- [8] Xinhuanet. Harbin Institute of Technology lead to launch the 100,000 genomes project to get a national “health map”[EB/OL]. [2018-03-04]. http://www.xinhuanet.com/local/2018-01/04/c_1122211093.htm (in Chinese).
- 新华网. 哈工大牵头启动十万人基因组计划绘制国人“健康地图”[EB/OL]. [2018-03-04]. http://www.xinhuanet.com/local/2018-01/04/c_1122211093.htm.
- [9] eBiotrade. The 10,000 plant genomes project launched in Shenzhen national gene bank[EB/OL]. [2018-03-04]. <http://www.ebiotrade.com/news/2017-7/201773195637700.htm> (in Chinese).
- 生物通. 万种植物基因组计划在深圳国家基因库

- 宣布启动 [EB/OL]. [2018-03-04]. <http://www.ebiotrade.com/newsf/2017-7/201773195637700.htm>.
- [10] Institute of Microbiology, CAS. Global model microbial genome and microbiome sequencing cooperation plan launched in China[EB/OL]. [2018-03-04]. http://www.im.cas.cn/xwzx/jqyw/201710/t20171012_4872678.html (in Chinese). 中国科学院微生物研究所. 全球模式微生物基因组和微生物组测序合作计划正式启动[EB/OL]. [2018-03-04]. http://www.im.cas.cn/xwzx/jqyw/201710/t20171012_4872678.html.
- [11] Chinese Academy of Sciences. 13th Five-year development guideline of Chinese Academy of Sciences[EB/OL]. [2018-04-26]. <http://www.cas.cn/yw/201609/W020160902357072710740.pdf> (in Chinese). 中国科学院. 中国科学院“十三五”发展规划纲要 [EB/OL]. [2018-04-26]. <http://www.cas.cn/yw/201609/W020160902357072710740.pdf>.
- [12] Sciencenet. The Trump administration's proposed budget for 2018 released[EB/OL]. [2019-07-31]. <http://news.sciencenet.cn/htmlnews/2017/5/377835.shtm> (in Chinese). 科学网. 特朗普政府 2018 预算草案公布[EB/OL]. (2019-07-31). <http://news.sciencenet.cn/htmlnews/2017/5/377835.shtm>.
- [13] Xie ZX, Li BZ, Mitchell LA, et al. "Perfect" designer chromosome V and behavior of a ring derivative. *Science*, 2017, 355(6329): eaaf4704.
- [14] Wu Y, Li BZ, Zhao M, et al. Bug mapping and fitness testing of chemically synthesized chromosome X. *Science*, 2017, 355(6329): eaaf4706.
- [15] Zhang WM, Zhao GH, Luo ZQ, et al. Engineering the ribosomal DNA in a megabase synthetic chromosome. *Science*, 2017, 355(6329): eaaf3981.
- [16] Shen Y, Wang Y, Chen T, et al. Deep functional analysis of synII, a 770-kilobase synthetic yeast chromosome. *Science*, 2017, 355(6329): eaaf4791.
- [17] Shao YY, Lu N, Wu ZF, et al. Creating a functional single-chromosome yeast. *Nature*, 2018, 560(7718): 331–335.
- [18] Zetsche B, Gootenberg JS, Abudayyeh OO, et al. Cpf1 is a single RNA-guided endonuclease of a Class 2 CRISPR-Cas system. *Cell*, 2015, 163(3): 759–771.
- [19] Burstein D, Harrington LB, Strutt SC, et al. New CRISPR-Cas systems from uncultivated microbes. *Nature*, 2016, 542: 237–241.
- [20] Abudayyeh OO, Gootenberg JS, Konermann S, et al. C2c2 is a single-component programmable RNA-guided RNA-targeting CRISPR effector. *Science*, 2016, 353(6299): aaf5573.
- [21] Li X, Wang Y, Liu Y, et al. Base editing with a Cpf1-cytidine deaminase fusion. *Nat Biotechnol*, 2018, 36(4): 324–327.
- [22] Xu S, Cao SS, Zou BJ, et al. An alternative novel tool for DNA editing without target sequence limitation: the structure-guided nuclease. *Genome Biol*, 2016, 17(1): 186.
- [23] Zuo E, Sun YD, Wei W, et al. Cytosine base editor generates substantial off-target single-nucleotide variants in mouse embryos. *Science*, 2019, 364(6437): 289–292.
- [24] Li TD, Yang XP, Yu Y, et al. Domestication of wild tomato is accelerated by genome editing. *Nat Biotechnol*, 2018, 36(12): 1160–1163.
- [25] Zong Y, Song QN, Li C, et al. Efficient C-to-T base editing in plants using a fusion of nCas9 and human APOBEC3A. *Nat Biotechnol*, 2018, 36(10): 950–953.
- [26] Liang PP, Xu YW, Zhang XY, et al. CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human triploid zygotes. *Prot Cell*, 2015, 6(5): 363–372.
- [27] Liu XJ, Zhang YP, Cheng C, et al. CRISPR-Cas9-mediated multiplex gene editing in CAR-T cells. *Cell Res*, 2017, 27(1): 154–157.
- [28] Yan S, Tu ZC, Liu ZM, et al. A huntingtin knockin pig model recapitulates features of selective neurodegeneration in Huntington's disease. *Cell*, 2018, 173(4): 989–1002.e13.
- [29] Liu Z, Cai YJ, Wang Y, et al. Cloning of macaque monkeys by somatic cell nuclear transfer. *Cell*, 2018, 172(4): 881–887.e7.
- [30] Li X, Cui XL, Wang JQ, et al. Generation and application of mouse-rat allodiploid embryonic stem cells. *Cell*, 2016, 164(1/2): 279–292.

- [31] Zheng QT, Lin J, Huang JJ, et al. Reconstitution of *UCPI* using CRISPR/Cas9 in the white adipose tissue of pigs decreases fat deposition and improves thermogenic capacity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114(45): E9474–E9482.
- [32] Zeng DL, Tian ZX, Rao YC, et al. Rational design of high-yield and superior-quality rice. *Nat Plants*, 2017, 3(4): 17031.
- [33] Zhang L, Yu H, Ma B, et al. A natural tandem array alleviates epigenetic repression of *IPA1* and leads to superior yielding rice. *Nat Commun*, 2017, 8: 14789.
- [34] Wang J, Zhou L, Shi H, et al. A single transcription factor promotes both yield and immunity in rice. *Science*, 2018, 361(6406): 1026–1028.
- [35] Ma ZC, Zhu L, Song TQ, et al. A paralogous decoy protects *Phytophthora sojae* apoplastic effector PsXEG1 from a host inhibitor. *Science*, 2017, 355(6326): 710–714.
- [36] Wang C, Liu Q, Shen Y, et al. Clonal seeds from hybrid rice by simultaneous genome engineering of meiosis and fertilization genes. *Nat Biotechnol*, 2019, 37(3): 283–286.
- [37] Ma JY, Huang HB, Xie YC, et al. Biosynthesis of ilamycins featuring unusual building blocks and engineered production of enhanced anti-tuberculosis agents. *Nat Commun*, 2017, 8: 391.
- [38] Wang PP, Wei W, Ye W, et al. Synthesizing ginsenoside Rh2 in *Saccharomyces cerevisiae* cell factory at high-efficiency. *Cell Discov*, 2019, 5: 5.
- [39] Liu XN, Chen J, Zhang GH, et al. Engineering yeast for the production of breviscapine by genomic analysis and synthetic biology approaches. *Nat Commun*, 2018, 9: 448.
- [40] Fang H, Li D, Kang J, et al. Metabolic engineering of *Escherichia coli* for *de novo* biosynthesis of vitamin B₁₂. *Nat Commun*, 2018, 9: 4917.
- [41] Lv XM, Wang F, Zhou PP, et al. Dual regulation of cytoplasmic and mitochondrial acetyl-CoA utilization for improved isoprene production in *Saccharomyces cerevisiae*. *Nat Commun*, 2016, 7: 12851.

(本文责编 郝丽芳)