

人类基因组研究进展及其产业化前景

范 玲

(中国生物工程开发中心 北京 100081)

摘要 人类基因组研究关系到人类生存与健康的各个方面,成为医药生物技术产业创新的重要源头,将产生巨大的社会效益和经济效益。20 世纪末启动的人类基因组计划被公认为是生命科学发展史上的里程碑,随着人类基因组、水稻基因组、拟南芥基因组及其它重要微生物等 50 多种生物基因组全序列测定工作的完成,目前国际基因组研究开发的总体趋势已发生了变化,功能基因组研究成为竞争的焦点。我国在人类基因组研究方面已取得令人瞩目的成绩,如在世界上首次克隆了人神经性高频耳聋、遗传性乳光牙等一批疾病基因,收集、保存了一批宝贵的遗传资源,建立了国家级的、在国际上具有初步竞争实力的人类基因组研究基地等。综述了近年来人类基因组研究、开发现状及我国在该领域所具备的一些工作基础,并对加速我国人类基因组研究提出了一些建议。

关键词 人类基因组 生物新药开发

现代生物技术产业是解决人类面临的健康、食物、能源、环境等重大问题的重要途径,已成为 21 世纪国民经济的支柱产业之一及国际竞争实力的重要标志。人类基因组研究已成为生命科学与生物技术的前沿与知识核心,成为生物技术的发展、新药创制以及医疗、保健产业的重要环节,关系到人类生存与健康的各个方面,将产生巨大的社会效益;同时也将成为医药生物技术产业创新的重要源头,创造惊人的经济效益。

1 人类基因组研究国际现状和发展趋势

20 世纪末启动的人类基因组计划被公认为是生命科学发展史上的里程碑,其规模和意义超过了曼哈顿原子弹计划和阿波罗登月计划。随着人类基因组、水稻基因组、拟南芥基因组及其它重要微生物等 50 多种生物基因组全序列测定工作的完成,目前国际基因组研究开发的总体趋势已发生了新的变化。

1.1 进入后基因组时期,功能基因组和蛋白质组研究成为主要研究热点

随着人类基因组遗传图、物理图的相继完成,基因组序列工作框架图于 2000 年 6 月绘就。

2001 年 2 月,国际著名杂志 Nature 和 Science 分别发表国际公共领域人类基因组合作计划和美国 Celera 公司同时公布的人类基因组图谱,预示着一场以排列人类基因组 DNA 全序列的“结构基因组”的研究阶段基本完成。基因组研究翻开了历史新篇章,一个以破译、解读、开发基因组功能信息为主要研究内容的时代已经开始,即转入对基因组功能的研究。

1.2 围绕生物资源保护与利用和功能基因知识产权的国际竞争日趋势激烈

这一竞争,主要是生物技术与生物资源的上游开发权利之争,实质上是在未来生物产品市场的占有份额之争,是科学大国生物产业源头创新实力上的又一次较量。人类遗传资源是研究人类疾病基因的宝贵材料。近年来国际上在遗传性结肠癌、乳腺癌和糖尿病基因定位与克隆方面的重大进展,及我国 1998 年克隆的高频耳聋疾病基因、2001 年发现的遗传性乳光牙本质致病基因和短指基因都是利用了疾病家系或特殊人群遗传资源。这些成就,特别是我国在致病基因研究中的突破,充分表明病人、家系和基因资源在疾病基因研究中的重要性。

1.3 以功能基因开发为基础的“基因产业”正在形成

基因是新兴生物制药业的源头生长点,以基因组为对象的新技术新方法的拓展、基因结构及其功能的阐明,将是21世纪生物高技术企业开发新产品的的基础,发现和鉴定具有重要功能蛋白的基因,可为新药的开发带来决定性的影响。在某种程度上说,“一个基因可以造就一家生物企业”,结构和功能明确的基因本身可直接产生巨大的经济效益;因此,世界上各大制药公司都在积极地进行组合、或与新兴的生物技术公司建立新的联盟,投入巨资开展人类基因组功能研究及其开发,抢占新药的筛选和研制阵地。譬如,以基因组测序闻名世界的美国 Celera 公司正在加快基因组的应用研究,转向新药的开发。

1.4 基因组研究带动了生物信息和生物芯片等新型学科和产业的发展

美国 HGP 自1990年10月正式启动以来,基因组研究产生了大量的信息,海量信息的分析、加工和利用,促进了生物信息学的诞生和发展。生物信息学不但集中了许多国家政府的投入,而且吸引了全世界不同学科的精英,包括数学、物理、化学、计算机、材料等,同时也推动了生物芯片技术的研究和开发。

1.5 各国政府和企业高度重视,纷纷增加投资力度

由于基因组研究关系到人类生存与健康的诸多方面,可产生巨大的经济和社会效益。因此,在西方发达国家,如美国、日本和西欧等国积极增加资金,加大投入,规模化开展功能基因组研究。以德国为例,在国际合作的人类基因组项目科学家公布人类基因组图谱之际,德国政府进一步加强对人类基因组研究的支持力度,并宣布德国正在建设一个在欧洲乃至全世界都具有领先地位的“全国基因组科研网”。按照这一计划,德国将重新组织国内人类基因组研究的科研力量,以专家委员会的形式将这个领域的顶尖专家集中组成“精锐部队”;德国政府今年为人类基因组的后续研究追加拨款3.5亿德国马克,使政府在3年内对这个项目的总投资达8.7亿马克。

2 人类基因组研究国内研究进展及工作基础

国家“863”计划自90年代初就注意人类基因组研究技术和方法的建立,“九五”期间启动了人类基因组研究的专题项目,国家自然科学基金在1994年启动的重大项目“中华民族基因组中若干位点基因结构的研究”。自1997年起,科技部在专题项目的基础上设立了“重大疾病相关基因结构与功能研究”的“863”计划重大项目 and “人类疾病基因组学”的“973”重大基础研究项目;通过国家科技计划的大力支持,积极带动了部门、地方和企业界对我国基因组研究的投入,中国科学院和地方政府也启动了相应的项目。近10年来,在“863”计划、“973”计划和国家自然科学基金的支持下,我国在人类基因组研究方面已取得相当的成绩,赢得了国际同行的瞩目;收集、保存了一批宝贵的遗传资源;同时,建立了国家级的、在国际上具有初步竞争实力的人类基因组研究基地;初步建立了人类基因组研究的技术体系;凝聚和培养了一支较高水平的研究队伍。

2.1 取得了一批重大研究成果

1999年,我国作为唯一的发展中国家加入国际公共领域人类基因组计划,并顺利完成了所承担的占人类全基因组1%区域测序任务。我国科学家1998年在世界上首次克隆人神经性高频耳聋疾病基因,2001年以来,又克隆了导致人遗传性乳光牙、短指症、遗传性儿童白内障等单基因遗传病的一批疾病基因,并在白血病相关基因分离克隆与功能研究方面取得了突破性进展。目前,已获得了10万多条表达序列标签(EST),克隆了1000多条新基因的全长cDNA。在《Nature Genetics》等国际一流杂志上发表了一批高水平学术论文,申报了一批国家专利。

2.2 收集、保存了一批宝贵的遗传资源

中华民族占世界人口的五分之一,是医疗、保健大国,有丰富的遗传疾病家系资源,我国丰富的人类遗传资源是研究人类疾病相关基因的宝贵材料。“九五”期间在“863”计划和卫生部的支持和协调下,组织全国几十个医学单位、医院和现场,对我国常见的重大疾病展开大规模的现场调查和样品采集。初步建立了遗传资源收集

网络和资源信息库的采集管理系统,并收集、保存了一批血样和组织样本。现已收集家系3059个,DNA(含永生细胞株)样品逾18000份。

2.3 组建了一批国家级基地

随着基因组研究的深入,“九五”期间在科技部等有关地方和部门的支持下,一批国家级基因组研究基地相继建成,包括1998年成立的国家人类基因组研究南方中心、北方中心和中国科学院基因组信息学中心暨华大基因中心,以及企业型的“联合基因集团”等一批基因组研究、开发基地,标志着我国的基因组研究已由过去的分散作业,逐步转入集约化、大规模、高产出的新阶段。

2.4 建立了一批技术平台

“863”计划在“九五”期间,特别注意规模化、高通量技术平台的建设。DNA大规模测序技术,生物信息学、酵母双杂交、规模化蛋白表达等批量筛选功能基因的技术,转基因小鼠和基因剔除术,新药筛选平台技术的组建等已取得了重要进展。

2.5 培养了一支队伍

在科技部等有关方面的大力支持下,我国在人类基因组研究方面,不仅取得了令人瞩目的研究成果,还培养出了一批杰出的学科带头人和一批科技骨干,建立了我国自己的、具有较高水平的研究队伍。

综上所述,尽管我国人类基因组研究与国际相比还存在一定的差距,但从总体上已初步具备了参与国际竞争,实现跨越式发展的基础和能力。

3 人类基因组研究在新药开发中的作用

随着人类基因组草图的绘制完成,人类基因研究的重点已转向功能基因组研究。而人类功能基因组研究的重要目标之一是发现特定基因的生物学功能并鉴定和验证药物的作用靶点,开发基因组药物。针对不断涌现的海量基因序列的原始数据,应用计算机进行科学发现和开展信息服务,发展生物信息产业,并通过生物信息学分析和实验室研究的结合,寻找拥有自主知识产权、具有重要生物功能和开发前景的新基因或基因新功能,提供新药筛选和重新设计的靶标或开拓疾病诊断和防治的新技术新方法。通过源头

创新,扩展和深化医药生物技术的产业化,对生物医药的发展做出巨大的贡献。譬如,1998年的统计,药物基因组学数据收集分析市场与生物芯片测试数据分析市场的销售额分别为10亿和5亿美元;预测在2002年将各自上升至35和40亿美元,增长3.5倍和8倍;通过基因组研究,可发现作为基因药物用的新细胞因子;随着功能基因组和蛋白质组研究的深入开展,人类基因组产业在人口控制、人的健康保健市场的开发中有着广阔的前景和经济、社会效益。

4 我国开展人类基因组研究的几点建议

虽然我国人类基因组研究发展较快,取得了令人瞩目的研究成果,具备了良好的工作基础,但也还存在不容忽视的问题,主要表现在研究经费投入不足,缺乏有效的管理体制以及企业介入不够,因此只能把有限的资金投入在少数重点研究方面,不能形成规模化研究和开发体系。此外,原始创新成果数量较少,不能为医药生物技术产业的发展提供足够的知识和产品。我国虽然在基因测序和疾病基因研究方面具有一定的优势,但在功能基因研究和基因开发研究方面与国际先进水平还有很大的差距,今后应加强这方面的工作。

目前,我国开发的基因工程相关产品使用的基因大多数不具有自主知识产权,绝大多数上市药物为仿制药。我国加入WTO后在知识产权保护方面所承受的压力还将进一步加大。面对严峻的形势,发挥我国遗传资源优势,以人类功能基因组研究为重点,从我国自主克隆的、以及国际公共数据库的人类基因中寻找新药及新药靶点,开发出具有自主知识产权的基因组药物是发展具有我国生物技术医药产业的一条重要途径。

同时,要加强“863”计划、“973”计划等国家各科技计划之间的衔接和配合;调动各研究单位、企业及金融等方面的积极性,形成多渠道的投入体系,国家经费可重点支持基因组研究的前沿技术、公共技术平台,功能基因的产品开发可以企业投资为主;优势集成,有针对性、有重点地建立和完善一批基因组研究基地,并以我们现有的国家级人类基因组研究中心或基地为主,带动

(下转第104页)

[19] Seely R, Winght H, Fry H, et al. Biopharm, 1994, 7:41~ 48

[20] Shibatani T, Kakimoto T, Chibata I. Thromb Haemostasis, 1983, 49: 91~ 95

[21] Grabner R W. 1975, U. S. Patent, 3. 897. 309

[22] Borg H, Lundgren E, Hollenberg M D, et al. Can J Physiol Pharmacol, 1981, 59: 890~ 892

[23] C Scandella, T Petterson. Bioseparation, 1991, 1: 367

Depyrogenation during Downstream Chromatography Process

Crystal Chan
(Amersham Biosciences)

Abstract Regulatory authorities around the world all have strict demand on the amount of pyrogens present in biological products. The main source of pyrogens is endotoxin. Since endotoxins are extremely variable, depyrogenation often face great challenges. This article analyzed the chemical and physical characteristics of endotoxin under different environment and proposed several methods and suggestions on how to remove endotoxins during downstream chromatography process.

Key words Pyrogen endotoxin Lipopolysaccharide Ion exchange Chromatography

(上接第 99 页)

全国人类基因组研究以及医药生物技术产业的全面发展。此外,应进一步加强人类基因组研究的国际合作与交流,通过平等互利的国际合作,引入国外的资金、人才、技术和管理经验;国家应制定相应的政策,积极创造条件,吸引海外优秀人才回国。

“十五”期间我国政府更加重视人类基因组研究,特别是功能基因组研究,“863”计划生物和现代农业技术领域设立了“基因操作技术主题,科技部将“功能基因组和生物芯片研究”列为“十五”期间重点组织实施的十二个重大专项之一。以“加强创新、重点突破,优势集成、构建平台,注重转化、推进产业”为指导思想,并希望通过本专项的实施,能够建立和完善功能基因组,包括疾

病基因、水稻基因和中华民族单核苷酸多态性(SNPs)研究以及生物芯片研究的技术平台,使我国功能基因组及生物芯片研究的整体水平进入世界先进行列;获得一批具有自主知识产权的功能基因和生物芯片产品,并在功能基因及生物芯片研究与开发方面形成我国优势和特色;初步形成以基因自主知识产权为基础的我国“基因产业”和生物芯片新兴产业,为进一步提高我国生物技术研究开发及产业的国际竞争能力提供关键技术和创新产品。

致谢:中国生物工程开发中心徐新来教授、北京大学医学部基础医学院马大龙教授、中国医学科学院基础医学研究所沈岩教授在本文写作过程中给予了大力支持,在此谨表示衷心的感谢。