

中国基因组学研究进展与发展态势

冷方伟*

(中国科学院生物物理研究所, 北京 100101)

摘要 20 世纪 90 年代初, 以完成人类基因组全序列测定和注释为核心任务的人类基因组计划在美国的领导下兴起。自 1999 年中国加入人类基因组计划到现在的 10 年时间里, 中国基因组学得到了快速的发展, 建立了先进的基因组学技术平台, 并出色完成了多项重大基因组科学研究项目, 对我国生命科学各个领域的发展产生了重要影响。结合我国基因组学研究现状, 《中国科学 C 辑·生命科学》(*Sci China Ser C-Life Sci*) 2009 年第 1 期发表了我国基因组学专题, 综述了基因组测序、分型, 功能基因检测技术和生物信息学分析技术, 以及肝癌、免疫和环境与工业微生物的基因组学研究等方面的研究工作。

关键词 人类基因组计划, 基因组学, 基因组测序, 基因分型, 肝癌, 免疫, 病原菌

学科分类号 Q751

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2010.00645

在国家人类基因组南方研究中心成立 10 周年之际, 《中国科学 C 辑·生命科学》(*Sci China Ser C-Life Sci*) 2009 年第 1 期发表了专题“Human Genomics in China—Ten years endeavors: From planning to implementation”^[1], 回顾了我国基因组研究的发展历程, 展示了中国人类基因组计划近 10 年来对我国生命科学各个领域的深刻影响, 并评述了我国基因组学的研究现状及发展态势。该专题包括 7 篇综述, 内容涉及基因组测序、分型, 功能基因检测技术和生物信息学分析技术, 以及肝癌、免疫和环境与工业微生物的基因组学研究等方面。

早在 20 世纪 80 年代末, 中国科学家即在国家高技术研究发展计划(863)的支持下开展了早期的人类基因组研究计划。随着我国人类基因组研究的逐步深入, 人们逐渐认识到中国人类遗传资源的丰富与珍贵, 为保护我国遗传资源, 自 1998 年起, 国家在上海和北京相继成立了上海人类基因组研究中心(后正式命名为人类基因组南方研究中心), 国家人类基因组北方研究中心和 华大基因组中心, 连同在此之前为水稻基因组研究而由中国科学院和上海市共同建立的“国家基因研究中心”, 中国形

成了北京和上海各有两个基因组中心的基本工作框架, 大大推动了我国基因组学的发展。1999 年 9 月, 我国获准参加人类基因组计划(HGP), 成为继美、英、日、德、法之后第六个国际 HGP 参与国, 短短两年时间里, 中国科学家就出色地完成了所承担的测序任务, 让全世界为之瞩目。对中国生命科学工作者而言, 人类基因组计划是一个挑战, 更是一次难得的历史机遇, 经过努力, 中国基因组学终于改变了相当一段时间内远远落后于国际趋势的局面, 赶上了国际基因组学发展前沿, 实现了历史的跨越, 短短的 10 年间, 中国的人类基因组、水稻基因组两个重大科技项目以及由此在中国逐步实施的一系列基因组和功能基因组测序与研究工作^[2-5], 其规模、质量, 以及独特的组织形式和积极的国际合作, 都是中国生命科学研究和生物技术开发的一次跨越发展。中国基因组学的快速发展, 对我国生命科学其他领域产生了广泛而深刻的影响, 无论是分子生物学, 细胞生物学, 生物化

* 通讯联系人。

Tel: 15210555422, E-mail: fangweihaha7@gmail.com

收稿日期: 2010-11-24, 接受日期: 2010-11-30

学, 还是免疫学, 微生物学, 遗传学, 各个领域, 各个研究方向的生物学家都或多或少、或大或小地从事着与基因组相关的工作。

本期专题的第一部分从基因组测序、分型到功能基因检测技术和生物信息学分析技术等角度, 分析基因组学进一步发展的趋势及影响。由 Teng 和 Xiao 撰写的述评 *Perspectives of DNA microarray and next-generation DNA sequencing technologies*^[6] 评介了国内外基因芯片和第二代测序技术的研究现状和应用前景。作为两种重要的高通量基因组学研究技术, 基因芯片与高通量 DNA 测序技术对于揭示基因组的结构与功能起着重要的推动作用, 基因芯片技术以其高度并行性、多样性、微型化和自动化的特点, 在功能基因组、系统生物学、药物基因组的研究中得到了广泛的应用, 第二代测序技术凭借其庞大的测序能力^[7], 已应用于基因组(包括测序和表观基因组学)以及功能基因组学研究的许多方面, 而这两大技术的联合使用, 必将引领生命科学快速发展。基因分型技术是多基因复杂性状疾病的遗传性研究的重要手段之一, 述评 *Development and application of genotyping technologies*^[8] (Shi, Wang 和 Huang) 结合国家人类基因组南方研究中心的发展和项目, 评介了基因分型技术的革新与发展, 以及国内外复杂性状疾病遗传研究的突破和进展。

专题的第二部分从肝癌、免疫和环境与工业微生物等方面, 向我们展示了基因组研究为生命科学和生物技术的各个层面所带来的变革及其影响。肝癌是世界上常见的恶性肿瘤之一, 而新发肝癌的 40% 发生在中国, 严重危害着中国人民的健康^[9]。本期专题有两篇述评聚焦肝癌, 由 Han 撰写的述评 *Recent progress in genomic research of liver cancer*^[10] 结合国内外肝癌发病情况和中国科学家的研究工作, 综述了肝癌发生所涉及的基因组变异, 展示了肝癌基因组研究进展及主要趋势。研究发现, DNA 序列以外的调控机制(表观遗传学)异常在肿瘤的发生、发展过程中也起到非常重要的作用, 而在多种表观遗传学机制中, DNA 甲基化和 microRNA 与肝癌发生的关系得到了最为深入的研究^[11-15], 述评 *Current progress in epigenetic research for hepato-carcinogenesis*^[16] (Huang) 评述了 DNA 甲基化和 microRNA 在肝癌研究中的相关进展, 有助于我们深入了解肝癌的发病机理, 为后续研究和药物开发奠定了基础。基因组学发展至今, 深刻地

影响着免疫学的发展, “组学”研究的兴起和功能基因组学的实施开启了免疫组学的研究大门^[17], (Li H, Li J, Zhao 和 Wang) 在述评 *Current research status of immunology in the genomic era*^[18] 中结合相关领域的研究进展, 论述了基因组学对基础免疫学, 免疫病理学以及免疫治疗中的疫苗设计的影响, 并探讨了免疫组学在基因组学研究策略支持下的发展趋势, 对把握基因组学和免疫学的前沿交叉学科有一定意义。同样, 基因组学的发展也极大地促进了病原菌的相关研究, 基因组序列信息的积累, 有助于深入理解病原菌的生理特性、进化及其抗生素耐药机制, 述评 *Genomic research for important pathogenic bacteria in China*^[19] (Yang 等) 评介了基因组学发展对人类病原菌研究的影响, 并详细论述了国内重要病原菌的基因组研究现状。第七篇述评 *Research progress in genomics of environmental and industrial microorganisms*^[20] (Wang, Liu 和 Zhou) 综述了我国环境与工业微生物基因组学研究的进展。在环境问题日益突出的今天, 环境与工业微生物因维持生态圈中能量和物质循环的重要角色得到了广泛的重视, 随着高通量测序技术和元基因组学方法的出现, 国际上的微生物基因组研究进入了高通量和高产出的阶段, 我国的环境与工业微生物基因组学研究也快速发展起来, 通过对各种极端环境微生物的研究, 发现了众多与环境和工业应用密切相关的代谢途径^[21]、遗传功能和生物酶^[22], 而国内多项元基因组计划的相继启动, 必将使我国在环境和工业微生物基因组研究领域取得更大的突破。

10 年前, 国家人类基因组南方研究中心在上海浦东张江高科技园区正式成立, 作为国家在人类基因组研究开发领域的重要基地, 中心面向国际基因组研究的科学前沿和我国生物医药发展的重大需求, 先后承担和参与了人类基因组测序, 水稻 4 号染色体测序, 黑猩猩 22 号染色体测序, 日本血吸虫基因组测序, 功能基因组与生物芯片, 人类重大疾病的蛋白质组学研究等 80 多个重大项目, 为中国和世界基因组科学的发展做出了突出贡献。与南方中心同时期成立的华大基因组中心(1999 年), 在我国基因组学发展过程中也同样做出了重大贡献, 先后参与了国际人类基因组计划中国部分(1%)、国际人类单体型图计划(10%)、炎黄一号等多项具有国际先进水平的科研工作, 同时建立了大规模测序、生物信息、克隆、健康、农业基因组等

技术平台, 拥有强大的测序能力及基因组分析能力. 近些年, 华大基因通过开展广泛的国际国内科技合作与交流, 启动了国际千人基因组计划, 中丹复杂代谢疾病研究计划, 大规模桑蚕基因组重测序计划、黄瓜基因组计划、国际大熊猫基因组计划、人肠道元基因组研究计划等一系列大型科学研究项目, 积极推动着中国和世界基因组学的发展, 奠定了中国基因组学在国际上的领先地位.

如今, 国际人类基因组计划在完成了测序和 HapMap 计划之后, 开始进入对人类疾病和人类表型进行相关研究的攻坚阶段, 新的机遇再次摆在了我国生命科学工作者的面前, 相信发表在 *Sci China Ser C-Life Sci* 上的有关中国基因组学的专题论文将有助于我们了解相关领域的研究现状与发展态势, 对中国基因组学的进一步发展有所促进.

参 考 文 献

- [1] Chen Z, Zhao G P. Human genomics in China--ten years endeavor: from planning to implementation. *Sci China C Life Sci*, 2009, **52**(1): 2-6
- [2] Sasaki T, Matsumoto T, Yamamoto K, *et al.* The genome sequence and structure and rice chromosome 1. *Nature*, 2002, **420** (6913): 312-316
- [3] The Rice Chromosome 1 Sequencing Consortium. In depth view of structure, activity, and evolution of rice chromosome 10. *Science*, 2003, **300**(5625): 1566-1569
- [4] The International Human Genome Sequencing Consortium. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*, **409**(6822): 860-921
- [5] International Human Genome Sequencing Consortium. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature*, 2004, **431**(7011): 931-945
- [6] Teng X, Xiao H. Perspectives of DNA microarray and next-generation DNA sequencing technologies. *Sci China C Life Sci*, 2009, **52**(1): 7-16
- [7] Schuster S C. Next-generation sequencing transforms today's biology. *Nat Methods*, 2008, **5**(1): 16-8
- [8] Shi J, Wang Y, Huang W. Development and application of genotyping technologies. *Sci China C Life Sci*, 2009, **52**(1): 17-23
- [9] 陈万青, 邹小农, 张思维. 中国肝癌死亡率地理分布分析. *实用肿瘤学杂志*, 2008, **22**(3): 201-203
Chen W Q, Zou X N, Zhang S W. *J Practical Oncology*, 2008, **22**(3): 201-203
- [10] Han Z. Recent progress in genomic research of liver cancer. *Sci China C Life Sci*, 2009, **52**(1): 24-30
- [11] Schagdarsurengin U, Wilkens L, Steinemann D, *et al.* Frequent epigenetic inactivation of the RASSF1A gene in hepatocellular carcinoma. *Oncogene*, 2003, **22**(12): 1866-1871
- [12] Matsuda Y, Ichida T, Matsuzawa J, *et al.* p16(INK4) is inactivated by extensive CpG methylation in human hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 1999, **116**(2): 394-400
- [13] Liu J, Lian Z, Han S, *et al.* Downregulation of E-cadherin by hepatitis B virus X antigen in hepatocellular carcinoma. *Oncogene*, 2006, **25**(7): 1008-1017
- [14] Kubo T, Yamamoto J, Shikauchi Y, *et al.* Apoptotic speck protein-like, a highly homologous protein to apoptotic speck protein in the pyrin domain, is silenced by DNA methylation and induces apoptosis in human hepatocellular carcinoma. *Cancer Res*, 2004, **64**(15): 5172-5177
- [15] Wong C M, Lee J M, Ching Y P, *et al.* Genetic and epigenetic alterations of DLC-1 gene in hepatocellular carcinoma. *Cancer Res*, 2003, **63**(22): 7646-7651
- [16] Huang J. Current progress in epigenetic research for hepatocarcinogenesis. *Sci China C Life Sci*, 2009, **52**(1): 31-42
- [17] Klysik J. Concept of immunomics: a new frontier in the battle for gene function. *Acta Biotheor*, 2001, **49**(3): 191-202
- [18] Li H, Li J, Zhao G, Wang Y. Current research status of immunology in the genomic era. *Sci China C Life Sci*, 2009, **52**(1): 43-49
- [19] Yang R, Guo X, Yang J, *et al.* Genomic research for important pathogenic bacteria in China. *Sci China C Life Sci*, 2009, **52**(1): 50-63
- [20] Wang L, Liu B, Zhou Z. Research progress in genomics of environmental and industrial microorganisms. *Sci China C Life Sci*, 2009, **52**(1): 64-73
- [21] Feng L, Wang W, Cheng J. Genome and proteome of long-chain alkane degrading *Geobacillus thermodenitrificans* NG80-2 isolated from a deep-subsurface oil reservoir. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, **104**(13): 5602-5607
- [22] Bao Q, Tian Y, Li W. A complete sequence of the *T. tengcongensis* genome. *Genome Res*, 2002, **12**(5): 689-700

The Recent Progress of Genomics Research in China

LENG Fang-Wei*

(Institute of Biophysics, The Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101)

Abstract In the early 1990s, focusing on the total sequencing and annotation of the complete human genome as its core mission, the Human Genome Project (HGP) was initiated under the leadership of the USA. Since China joined the HGP in 1999, the genomics in China developed rapidly in the past ten years, establishing several genome centers with advanced technology platform, and organizing many grand scientific projects. The development of genomics lead to an unprecedented development in life science research and biotechnology development in China. To display the progress of genomics research in China, the first issue of *Sci China Ser C-Life Sci* (2009) organized a series of reviews focusing on this special topic. Some reviews analyze the future trend of genomics research and its scientific impact based on the technical perspectives of genomic sequencing, genotyping and functional genomics, while the others present the significant change of research strategy and technology brought in by the HGP with respect to liver cancer, immunology, and medical, environmental and industrial microbiology.

Key words HGP, genomics, genomic sequencing, genotyping, hepatocarcinoma, immunology, microbiology

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2010.00645

*Corresponding author.

Tel: 86-15210555422, E-mail: fangweihaha7@gmail.com

Received: November 24, 2010 Accepted: November 30, 2010