

·文献计量学·

DNA 测序技术领域的相关政府投入分析

傅俊英 赵蕴华[△]

(中国科学技术信息研究所 北京 100038)

摘要 DNA 测序技术是遗传工程的核心技术之一,发展快速和低成本的基因测序技术成为研究焦点。美国、欧盟等发达国家和地区大力支持 DNA 测序技术的创新研究,并投入了大量的科研经费。在美国,国家卫生研究院(NIH)下属的国家人类基因组研究院(NHGRI)、美国能源部(DOE)以及美国科学基金委(NSF)等机构是进行 DNA 测序技术相关项目经费分配的主要政府部门。DNA 测序作为生命科学研究的关键技术也是欧盟框架计划资助的重要内容之一,其以多个欧洲国家间合作以及产学研合作的形式开展。中国在 DNA 测序技术领域也开展了一些研究。

关键词 DNA 测序技术;政策;政府投入

中图分类号 Q523 **文献标识码** A **文章编号** 1673-6273(2012)05-958-06

Analysis on Governmental Investment in DNA Sequencing Field

FU Jun-ying, ZHAO Yun-hua[△]

(Institute of Scientific and Technical Information of China, 100038, Beijing, China)

ABSTRACT: DNA sequencing is one of the key technologies of genetic engineering, and developing rapid and low-cost gene sequencing methods has become research focus. Developed countries and regions like USA and EU are strongly supporting innovative researches on it, and have invested a lot of research funds. In the USA, National Human Genome Research Institute (NHGRI) under the National Institute of Health (NIH), Department of Energy (DOE) and National Science Foundation (NSF) are the major governmental administrations that perform fund distribution. DNA sequencing is also one of the important fields funded by European Framework Programme as a core technology of life science, which is practised by model of cooperation between many European countries, and cooperation among universities and industries. There are also some projects on DNA sequencing in China.

Key words: DNA Sequencing; Policy; Governmental Investment

Chinese Library Classification(CLC): Q523 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2012)05-958-06

前言

DNA 测序技术是遗传工程的核心技术之一,在促进现代生物学和生命科学的发展中扮演着举足轻重的角色^[1]。1983 年酝酿,1990 年正式启动的人类基因组计划,以及后来启动的人类基因组单体型图计划、人类癌症基因组计划、千人人类基因组测序计划等重大项目的实施,都极大地促进了 DNA 测序技术向高效率、低成本、高通量和高精度的方向发展^[2]。可以预见,由此衍生的个性化医疗将会形成巨大的产业^[3],这对更快、更好的基因组测序技术也产生了非常强劲的需求^[4]。如何实现个体基因组 DNA 序列的快速、有效、低成本测定,已是当今国际基因组科学及其应用所面临的重要挑战之一,也是我国生命科学和医学发展面临的又一次大的机遇,这还关系到在将来竞争激烈的 DNA 测序产业,中国的技术及产品在世界的影响和 market 占有情况。由于 DNA 测序技术在生命和医学领域研究中

的重要意义,美国和欧盟等发达国家都对该领域投入了巨额资金,开展了大量的科研项目,本研究主要对以上国家和地区在 DNA 测序技术领域的重要政府资助项目进行分析,以剖析世界主要国家政府部门在 DNA 测序技术领域研究的支持情况;同时研究了中国的相关情况。以期提供比较详实的全球资助情况,给中国相关部门的决策和科研人员的研究提供参考。

1 美国对 DNA 测序技术的研究资助情况

美国国立卫生研究院(National Institute of Health, NIH)、美国能源部(Department of Energy, DOE)以及美国国家科学基金委(national science foundation, NSF)是美国向各科学研究机构进行 DNA 测序技术相关项目经费分配的主要政府部门。

1.1 美国国家人类基因组研究院

NIH 下属的国家人类基因组研究院(National Human Genome Research Institute, NHGRI)是美国资助 DNA 测序技术的主要国家政府部门。其根据 DNA 测序技术的发展情况,在新千年之初提出在 2009 年实现“测定一个哺乳动物序列的费用降低至 10 万美元”的近期目标,以及约在 2014 年“测定全基因组序列的费用降低至 1 千美元或更低”的远期目标^[5],并为此向各研究机构提供了大量的经费支持。其中最重要的项目是 2004 年启动的“千元基因组”和“10 万元基因组”计划,到 2008

作者简介:傅俊英(1972-),女,博士,副研究员,主要研究方向:生物技术领域。E-mail: fujunying@istic.ac.cn, Tel: 13520742773

△通讯作者:赵蕴华(1967-),女,硕士,副研究员,主要研究方向:科技情报研究。E-mail: zhaoyh@istic.ac.cn, Tel: 13910757599

(收稿日期:2011-04-19 接受日期:2011-05-22)

年的4年期间已资助了近1.2亿美元进行DNA测序技术相关研究^⑨。通过分析相关项目支持情况,可以发现:

①美国NHGRI根据不同的DNA测序技术内容及其发展前景,将其分成“千元基因组”和“10万元基因组”两类项目。“千元基因组”项目以纳米孔为研究核心,表明该技术最有希望提高DNA测序的速度和降低测序成本,另外还包括单分子测

序技术等;“10万元基因组”项目主要包括焦磷酸测序方法、聚合酶克隆测序技术等;而合成测序研究同时出现在两类项目中,表明该技术对于实现近期目标和远期目标可能都有裨益。

②美国NHGRI的“千元基因组”和“10万元基因组”项目的经费分配比例有了明显变化,表明美国把研究重点越来越多地集中于更具有研究前景的远期目标上(图1)。

■ “1000美元基因组”项目(\$1000 Genome) ■ “100000美元基因组”项目(\$100000 Genome)

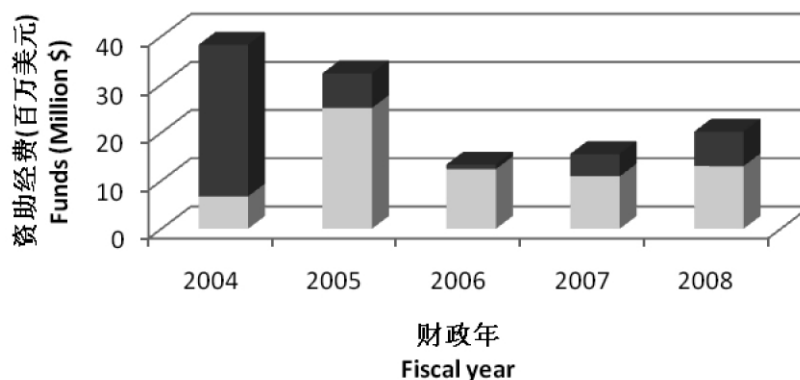


图1 2004~2008年NHGRI“千元基因组”和“10万元基因组”项目经费支持情况

Fig.1 Funds of “\$1000 Genome” and “\$100000 Genome” supported by NHGRI from 2004 to 2008

③大学院校和企业是美国NHGRI支持的DNA测序技术项目的主要承担者。企业在其中所占的比例逐年有所变化,在2004年项目启动之初最高,企业拥有的NHGRI经费达到54.9%。可见,在DNA测序技术领域,企业的地位和作用不可

忽视,特别国家支持的项目经费可作为企业R&D投入的启动资金,而在该产业中引导产生较好的创新激励机制,优化创业发展环境(图2)。

■ 科研院所(Institute and Univ.) ■ 企业(Enterprise)

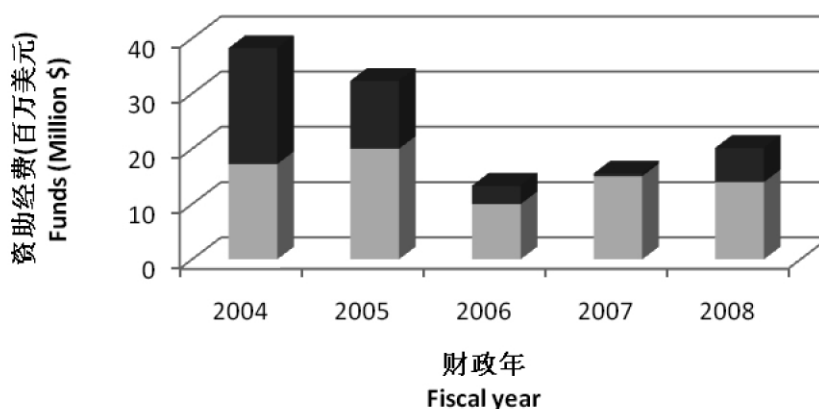


图2 2004~2008年NHGRI项目经费支持在科研院所和企业间的分配情况

Fig.2 Fund distributions between institute and university, and enterprise supported by NHGRI from 2004 to 2008

④获得NHGRI资助的DNA测序技术项目最多的科研院所是亚利桑那州立大学和哥伦比亚大学。图3中所示的大学院所是美国DNA测序技术领域研究中的佼佼者。

⑤获得2004~2008年NHGRI资助的DNA测序技术项目经费最多的科学家是哈佛大学的Golovchenko, Jene, 共计845万美元(图4)。

⑥除了美国的科研院所,许多企业也获得NHGRI资助的

DNA测序技术项目经费,它们均为美国DNA测序技术产业中的中坚力量。其中获得最多的企业是454生命科学公司,达到700万美元。可以看到,占领了DNA测序仪主要市场的三家公司中,454生命科学和Illumina公司获得了政府的研究支持,而另一家占领了DNA测序市场很大份额的ABI公司没有获得相关支持(图5)。

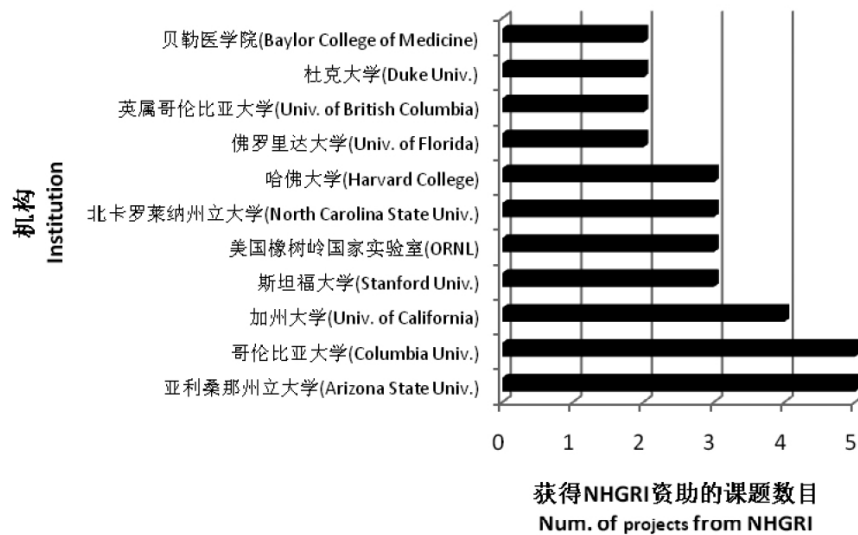


图 3 2004 ~ 2008 年获得 NHGRI 经费支持的科研院所情况

Fig.3 Major institutes that gained funds from NHGRI from 2004 to 2008

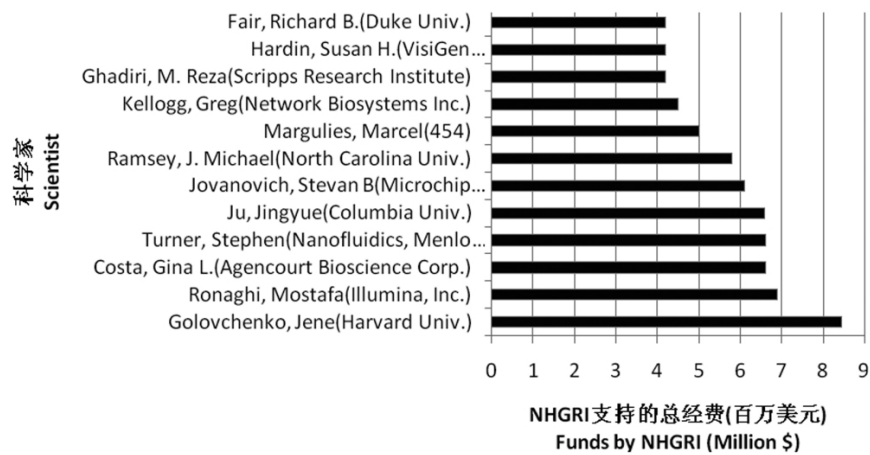


图 4 2004 ~ 2008 年获得 NHGRI 经费支持最多的 12 名科学家

Fig.4 Top 12 scientists gained funds from NHGRI from 2004 to 2008

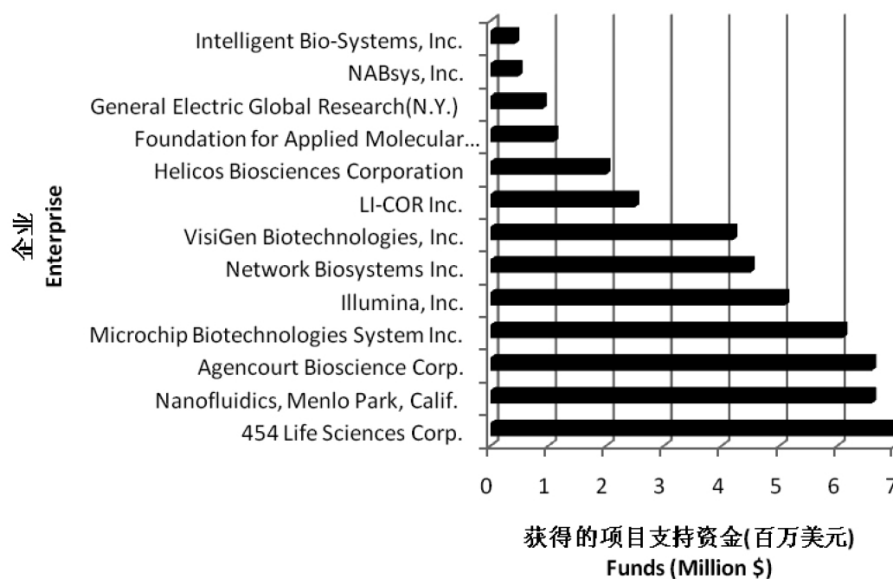


图 5 2004-2008 年获得 NHGRI 经费支持的企业情况

Fig.5 Top 12 enterprises gained funds from NHGRI from 2004 to 2008

1.2 美国国家科学基金委

美国科学基金委(National Science Foundation, NSF)是美国议会于 1950 年建立的独立的联邦机构,旨在促进科学的发展;增进国家健康水平、繁荣和福利,保障国家安全等。NSF 的年预

算在 60.6 亿美元左右,其下发的研究经费占到提供给美国院校开展基础研究支持的 20%。NSF 在 DNA 测序技术领域也开展了许多基础性研究^[7](表 1)。

表 1 2000~2008 年 NSF 开展的 DNA 测序技术主要项目
Table 1 DNA sequencing related projects released by NSF from 2000 to 2008

Serial number	Project	Institution	Principal investigator	Funds (Million \$)	Research year
1	Acquisition of High Capacity DNA Sequencing System	Univ. of Nebraska	Michael Fromm	0.71475	2008-2011
2	A novel Lab-on-Tip nanomechanical platform for single molecule DNA sequencing	Univ. of Nebraska	Yong Xu	0.106	2006-2009
3	Acquisition of Instrumentation for a DNA Sequencing and Analysis Core Facility	Wayne State Univ	Christopher Kvaal	0.105455	2004-2007
4	DNA Sequencing and Translocation Studies using Electrically-Addressable Nanopore Arrays	St. Cloud State Univ	Xinsheng Ling	1.55	2004-2009
5	DNA Sequence Detection Using Novel Solid-State and Soft Nanopores	Brown Univ	Xinsheng Ling	0.1	2003-2004
6	Fluorescence Imaging Chip System for Massive Parallel DNA Sequencing	Columbia Univ	Jingyue Ju	0.504581	2001-2004
7	Electronic DNA Sequencing with Ion Channel Research	Lehigh Univ	Marvin White	0.071	2000-2002
8	MicroInstrument for Rapid DNA Sequencing Via Nanopores	Univ. of Maine	Scott Collins	0.15	2000-2003

1.3 美国能源部

美国能源部(Department of Energy, DOE)通过其科学办公室下属的生物和环境研究(Biological and Environmental Research, BER)来支持结构生物学、基因组学、低量辐射对健康的影响等基础研究。人类、动物和微生物 DNA 序列可增进对正常和非正常生物学功能的基因和环境基础的理解,而随着科学工具和资源的发展,将使蛋白结构、基因的 DNA 序列及其功能,以及满足 DOE 需要的生物技术的发展更加可行。BER 支持的生命科学研究在上世纪末开展了许多 DNA 测序基础研究工作,并大部分由大学院校来完成^[8]。

DOE 资助课题的时间偏早,其与美国 NHGRI 近年资助的课题相比,研究内容有了明显的变化,DOE 支持的 DNA 测序技术研究以(多层柱)毛细管凝胶电泳和激光激发荧光检测、以激光解吸质谱法为代表的质谱仪研究、流式细胞仪技术、引物、

探针和标记物等为主要研究内容。而 NHGRI 以纳米孔技术、单分子测序技术、焦磷酸测序方法和聚合酶克隆测序技术等研究内容为主。

2 欧盟对 DNA 测序技术的研究支持情况

欧盟框架计划(Framework Program, FWP)从 1984 年开始实施至今,已发展成为欧洲范围内最大的科研计划^[9]。FWP 旨在支持欧洲工业的科学与技术基础,以帮助其在关键技术领域与世界市场上的对手竞争,尤其是与美国和日本的竞争。DNA 测序作为生命科学研究的关键技术也是 FWP 资助的内容之一。特别是 2008 年支持的 READNA 项目,研究经费达到 1.574 千万欧元,而 FWP 提供其中近 1.2 千万欧元(表 2),其研究目的是让人类基因组测序费用降到 1000 欧元^[10]。

表 2 第六、七欧盟框架计划资助的 DNA 测序技术项目
Table 2 DNA related projects released by 6th and 7th framework programme

Serial number	Research area	Coordinator	Contact person	Fund (Million)	Research year	Participant countries
Seventh Framework Programme (7 th FWP), 2007-2013						
1	REvolutionary Approaches and Devices for Nucleic Acid Analysis, READNA	Commissariat à l'énergie atomique, CEA	May, Elizabeth	11.99 (up to 15.74)	2008 ~ 2012	Germany, UK, Netherland, France, Sweden, Denmark, UK, Ireland,
2	NanoTools for ultrafast DNA sequencing	Institut za fiziku, Serbia	Radomir, Zikic	2.17 (up to 2.84)	2008 ~ 2011	Switzerland, Germany, Israel

Sixth Framework Programme (6thFWP), 2002-2006

1	Array based sequencing-by-synthesis Integrated polymer-based	Frankfurt Univ., Germany	Engels, Joachim	0.573922 (up to 1.02)	2005 ~ 2008	Sweden, Esthonia, Lithuania
2	micro fluidic micro system for DNA extraction, amplification, and silicon-based detection	Intracom sa telecom solutions, Greece	Blionas, Spyridon	2.95(up to 4.49)		Greece, UK, Ireland, Spain, Czech, France
3	Nano-biotechnical components of an advanced bioanalytical microarray system	Universitaet Bremen, Germany	Blohm, Dietmar	2.08 (up to 3.12)		Netherland, Germany, Czech, Danmark

分析上述的欧盟框架计划项目的资助情况,可以发现:

① 欧盟框架计划项目以多个欧洲国家间合作的形式开展。该计划本身就具有协调各成员国科研政策的纽带作用;而且,各成员国也有振奋精神、加强合作、建立科技共同体的强烈愿望,同时他们也有科技合作的传统。这种合作让欧洲实力雄厚的工业和科技的创新能力发挥到最大,使得欧盟实施科学技术研究计划可能获得重大发展。

② 欧盟框架计划项目多以产学研合作的形式开展。如 READNA 项目的研究者所在的机构包括 10 个研究机构,3 个小型或中型公司,3 个大型公司。像牛津纳米技术、应用生物系统和飞利浦研究等著名机构都参与了该项目研究。

3 中国对 DNA 测序技术的研究支持情况

3.1 863 计划情况

2006 年,中国科技部在“十一五”863“生物芯片、仪器和试剂”重点项目中,对低成本快速人类全基因组的测序技术和相关仪器的研究进行了重点支持^[14]。

该项目提出了“1 万人民币全基因组测序”的目标,要求针对功能基因组研究的需求,以及未来个体化医学和用药的需求,发展具有自主知识产权的高通量、低成本和快速 DNA 测序技术,形成全基因组覆盖率高、单个 DNA 片段的测序长度大的人类基因组再测序创新技术平台。在未来的 5 年中,发展出相应的 DNA 测序模板芯片、试剂和相关的 DNA 测序仪,并争取实现产业化。

项目研发经费需由参加企业提供配套经费,配套经费与国拨经费的比例应达到或超过 1:1,项目拟支持的国拨经费控制额为 8500 万。项目支持年限为 4~5 年。

3.2 国家自然科学基金委资助情况

国家自然科学基金委官网上公开了自 1999 年至今的项目资助信息,检索发现,目前已有 15 项 DNA 测序技术相关项目获得资助^[15]。其中东南大学获得的资助次数最多,共有四项,其次为中国科学技术大学,共获得了两项资助。东南大学的陆祖宏和中国科学技术大学的王延梅各获得两项相关课题资助。陆祖宏不仅获得的相关课题资助较多,还是 BIOSIS Previews (BP) 数据库收录的 DNA 测序技术领域发表论文的中国高产作者之一。

3.3 国家创新基金项目资助情况

为了扶持、促进科技型中小企业技术创新,经国务院批准,国家科技部设立了用于支持科技型中小企业技术创新项目的

政府专项基金,简称“创新基金”^[16]。

根据科技部网上公开信息,在 DNA 测序技术领域,仅于 2004 年资助大连市莱恩科技有限公司进行了“嵌入式基因序列识别及分析系统”的研究,资助金额为 20 万元(20042122020279)。

4 结论

为了解全球在 DNA 测序技术领域的相关政策以及课题资助情况,本文对此进行深入分析,发现世界各国都清楚地认识到发展快速、低成本的人类及其他生物基因测序技术的重要性,尤其是美国、欧盟等发达国家和地区极力鼓励 DNA 测序技术的创新研究,并提供了大量的科研经费支持。在美国,NIH 下属的 NHGRI、DOE 以及 NSF 等机构是进行 DNA 测序技术相关项目经费分配的主要政府部门。欧盟框架计划已发展成为欧洲范围内最大的科研计划,DNA 测序作为生命科学的关键技术也是 FWP 资助的内容之一,其以多个欧洲国家间合作以及产学研合作的形式开展。其中最大的 DNA 测序研究相关 FWP 项目是 2008 年支持的 READNA 课题。中国在 DNA 测序技术领域也开展了一些研究,特别是 2006 年科技部在 863“生物芯片、仪器和试剂”重点项目中,对低成本快速人类全基因组的测序技术和相关仪器的研究进行了重点支持,但支持的力度远低于欧美等发达国家。

现代医学和药学的发展趋势为个体化医药,关注人类基因组的个体化差异,寻找人类不同个体性状的复杂基因型,特别是复杂疾病易感性、预后和药效的个体差异的基因型,正在成为医药界的研究热点,而这些研究和应用的规模将直接取决于 DNA 测序成本的降低。目前,高通量低成本的 DNA 测序产业正在全球兴起。随着低成本快速 DNA 测序产业的发展,DNA 测序市场将会爆发性地增长。如果以 1000 美元测序成本和全球 60 亿人口来估算,人类个体化基因组的容量为 6 万亿美元,我国的市场容量将达到 10 万亿人民币。这还不包括各种与人类相关的病原微生物和人类疾病基因组的表达差异等临床诊断的需求,而这部分的市场容量更大。同时,个体化人类基因组带动的相关生物技术产业(如医学、制药和农业等)将会像微电子技术给信息产业带来的变革一样,将会有数万、数亿倍的带动效应。新一代测序仪市场竞争非常激烈,其中,美国公司是大赢家,而欧洲正在开始追赶,希望能够分到一定的市场份额。而中国在技术设备研发方面一直不够重视,经费资助以及鼓励措施亦远远不足,科研机构 and 高等院校也没有意识到设备

研发的重要性,企业也不愿意投资进行仪器设备的开发制造。因此,中国的设备生产水平总停留在小离心机、小聚合酶链式反应(PCR)仪、摇床和培养箱等技术水平和工艺水平均不高的小型设备上,同时,需要花费大量的国家科研经费用于采购国外的先进科研设备。现在,面对全球巨大的DNA测序新兴产业,中国如果开始重视科研设备研制技术的积累,那么在该技术领域和产业中还可能占有一席之地。否则,中国将与这个世界同步发展的机会失之交臂。

参考文献(References)

- [1] 邱超,孙含丽,宋超. DNA 测序技术发展历程及国际最新动态[J]. 硅谷,2008,(17):127,129
Qiu chao, Sun han-li, Song Chao. Process of DNA sequencing and the latest international development[J]. Silicon Valley, 2008,(17):127,129 (In Chinese)
- [2] 周晓光,任鲁风,李运涛,等.下一代测序技术:技术回顾与展望[J]. 中国科学:C 辑,2010,(1): 23-37
Zhou Xiao-guang, Ren Lu-hua, Li Yun-tao, et al. Next generation sequencing technology: a technology review and future perspective[J]. Sci China Life Sci, 2010,(1): 23-37(In Chinese)
- [3] 陆祖宏,吕华,肖鹏峰,等.快速低成本全基因组 DNA 测序技术[J]. 中国生物医学工程学报,2008,27(2): 182-186,190
Lu Zu-hong, Lv Hua, Xiao Peng-feng, et al. Ultra-low-cost and rapid human genome DNA sequencing[J]. Chinese Journal of Biomedical Engineering, 2008, (4):182-187,190(In Chinese)
- [4] 于聘飞,王英,葛芹玉.高通量 DNA 测序技术及其应用进展[J]. 南京晓庄学院学报,2010,(3):1-5
Yu Pin-fei, Wang Ying, Ge Qin-yu. High-fluxed DNA sequencing technology and its application development[J]. Journal of Nanjing Xiaozhuang University, 2010,(3):1-5(In Chinese)
- [5] National Human Genome Research Institute. NHGRI seeks next generation of sequencing technologies. <http://www.genome.gov/12513210>. 2009,11,4
- [6] National Human Genome Research Institute. Funded grants and grant history. <http://www.genome.gov/11008124#al-4>, 2009, 11, 5
- [7] National Science Foundation. Award search. <http://www.nsf.gov/awardsearch/piSearch.do?searchType=piSearch&page=1&QueryText=DNA+sequencing&PIFirstName=&PILastName=&PIInstitution=&PIState=&PIZip=&PICountry=&Restriction=2&Search=Search>, 2009, 10, 20
- [8] Office of Biological and Environmental Research.Mission. http://www.er.doe.gov/ober/ober_top.html, 2009, 11, 12
- [9] 张熠,李宁. 欧盟框架计划项目经费申请中存在的问题和建议[J]. 农业科技管理,2006,25(4):71-73
Zhang Yi, Li Ning. Problems developed in the application of European Framework Programme and suggestion[J]. Management of Agriculture Science and Technology, 2006,25(4):71-73(In Chinese)
- [10] REvolutionary Approaches and Devices for Nucleic Acid Analysis. READNA. <http://www.cng.fr/READNA/>, 2009, 10, 21
- [11] 中国生物技术发展中心.863 计划生物和医药技术领域项目申报指南.<http://www.most.gov.cn/tztg/201010/P020101021680516097297.pdf>, 2009, 10, 22
China National Center for Biotechnology Development. Application guide for 863 programme biotechnology and medicine field. <http://www.most.gov.cn/tztg/201010/P020101021680516097297.pdf>, 2009, 0, 22(In Chinese)
- [12] 国家自然科学基金. 国家自然科学基金项目综合查询.http://159.226.244.28/portal/proj_search.asp, 2009, 11, 05
National Natural Science Foundation of China. Query of NSFC funds.http://159.226.244.28/portal/proj_search.asp, 2009, 11, 05 (In Chinese)
- [13] 科技部科技型中小企业技术创新基金管理中心. 科技型中小企业技术创新基金的基本特征及性质.http://www.innofund.gov.cn/intro/se_list_01.htm, 2009, 11, 10
National New-High-Tech Innovation Service Center. Basic characters and property of small- and medium-sized Sci-Tech enterprises innovation Fund.http://www.innofund.gov.cn/intro/se_list_01.htm, 2009, 11, 10(In Chinese)
- (上接第 971 页)
- [31] Hight MR, Nolting DD, McKinley ET, et al. Multispectral fluorescence imaging to assess pH in biological specimens [J]. J Biomed Opt, 2011, 16(1): 016007
- [32] Kulesa PM, Teddy JM, Smith M, et al. Multispectral fingerprinting for improved in vivo cell dynamics analysis[J]. BMC Dev Biol, 2010, 10: 101
- [33] Luckl J, Baker W, Sun ZH, et al. The biological effect of contralateral forepaw stimulation in rat focal cerebral ischemia: a multispectral optical imaging study[J]. Front Neuroenergetics, 2010, 2:19
- [34] Gruppette S, Chetty S. Theoretical study of multispectral structured illumination for depth resolved imaging of non-stationary objects: focus on retinal imaging[J]. Biomed Opt Express, 2011, 2(2): 255-263
- [35] Draganski B, Martino D, Cavanna AE, et al. Multispectral brain morphometry in Tourette syndrome persisting into adulthood [J]. Brain, 2010, 133(Pt 12): 3661-3675
- [36] Bautista PA, Yagi Y. Localization of Eosinophilic Esophagitis from H&E stained images using multispectral imaging [J]. Diagn Pathol, 2011, 6Suppl. 1:S2
- [37] Manning HC, Shay SD, Mericle RA. Multi-spectral molecular imaging of capillary endothelium to facilitate preoperative endovascular brain mapping[J]. J Neurosurg, 2009, 110(5):975-980
- [38] Zhou L, El-Deiry WS. Multispectral fluorescence imaging [J]. J Nucl Med, 2009, 50(10):1563-1566