

·科学论坛·

人类基因组计划推动下的美国生物 医药技术发展及启示

王 谦 罗长坤 刘东海 王卫东 韩世新

(中国人民解放军第三军医大学,重庆 400038)

[摘 要] 通过对美国有关医药机构的学术访问,并结合文献报道,分析了 HGP 的最新进展及发展趋势和美国生物技术的发展方向,认为美国未来生物医药技术将在 HGP 推动下迅猛发展;对生物医药的研发和成果转化,应在重视吸引风险投资的同时,充分重视生物医药技术的战略性研究和生物医药学科交叉与综合的体制化建设。

[关键词] 人类基因组计划,生物医药技术,管理

为深入了解 21 世纪初国际上生物医学和生物技术的发展趋势与动态,学习借鉴国外的先进管理方法和经验,我校于 2001 年 7 月 13 日至 8 月 3 日组团到美国进行了学术访问。现结合文献将有关美国生物医药技术发展与管理概况报告于后,供同道参考。

1 关于人类基因组计划研究进展及发展趋势

1.1 人类基因组计划(HGP)的最新进展

本次考察的美国国立卫生研究院(NIH)和美国基因组学研究所(TIGR)是最早开展人类基因组研究的科研机构(后者已转向基因功能的研究)。目前得出的有关人类基因组研究结论要比去年“更加准确、清晰、完整”。2000 年 6 月 26 日宣布的人类基因工作草图所反映的是几万条片段链的情况,需要进一步“拼接”;而现在公布的“人类基因组图谱”则反映的是几千条片段链的情形。到人类真正完成基因组图,应该是 46 条完整的长链。

据考查了解,目前人类基因组研究有以下主要发现^[1,2]:第一,人类遗传基因数量比原先估计的 10 万个基因少很多,大约只有 3 万至 4 万个蛋白编码基因。第二,人类基因组中,基因分布不均匀,部分区域基因密集,部分区域则基因“贫瘠”。第三,

35.3%的基因包含重复的序列。这说明 Junk-DNA 也起重要作用,应该进一步研究。第四,人类 99.9% 的基因密码是相同的,而差异不到 0.1%。

关于人类基因的数量,国际人类基因组小组的结论与塞莱拉公司的结论并不相同。前者认为^[1],人类有 3 万至 4 万个基因;后者则认为^[2],人类有 2.6 万至 3.8 万个基因。但两家机构公布的数据都在误差范围内,均有极高的科学价值。由于 DNA 是遗传物质,它通过 RNA 传递遗传信息,而 RNA 是以 DNA 一条链为模板“转录”合成而来。因此估计有 98% 的 DNA 起结构上的调控作用,只有 2% 的 DNA 带有制造蛋白质的指令。现在两大科研小组的数据是从 DNA 水平上得出的,而“人类有 10 万多个基因”则是从 RNA 水平推测得出的结论。所以,这些数据不能推翻“人类有 10 万个基因”的说法。

此外,研究表明,基因变异大多发生于男性;以前认为毫无用处的“Junk DNA”其实有实际作用;目前投放市场的药物,只针对人体 483 个生物“目标”,而通过基因组测序,则可为新药研制提供数千个新的“靶标”。所有这些,都为人类了解自身生命现象和攻克疑难病症开辟了新的天地。

1.2 人类基因组研究的发展趋势

(1) 生物信息学

美国人类基因组计划实施五年后的总结报告

本文于 2001 年 11 月 5 日收到。

中,对生物信息学作了以下的定义:生物信息学是一门交叉学科,它包含了生物信息的获取、处理、储存、分发、分析和解释等在内的所有方面,它综合运用数学、计算机科学和生物学的各种工具,来阐明和理解大量数据所包含的生物学意义。这种科学数据的急速增长和海量积累,在人类的科学研究历史中是空前的。据估计迄今为止生物学数据库已达 500 个以上,仅登记在美国 GenBank 数据库中的 DNA 序列总量已超过 140 亿碱基对。当前生物信息学研究的主要方向^[3]:①序列比对(Alignment);②结构比对;③蛋白质结构预测,包括二级和三级结构预测;④计算机辅助基因识别;⑤非编码区分析和 DNA 语言研究;⑥分子进化和比较基因组学;⑦序列重叠群(Contigs)装配;⑧遗传密码的起源;⑨基于结构的药物设计等等。此外,如基因表达谱分析,代谢网络分析,基因芯片设计和蛋白质组学数据分析等,将逐渐成为生物信息学中新兴的重要研究领域。

生物信息学不仅具有重大的科学意义,而且具有巨大的经济效益。生物信息产业在 1998 年已经达到 10 亿美元,而到 2002 年估计可增长到 2000 亿美元以上。NIH 已向美国国会建议投资 160 亿美元在美国建立 5—20 个生物信息学中心。美国出现了大批的基于生物信息学的公司,实施了许多生物信息学研究计划,主要与药物设计,基因工程药物,生物芯片,代谢工程与化学工程密切相关。

(2)大规模测序与比较基因组研究

其目标是继续完成 HGP 尚未完成的任务。一是何时能完成人类基因组全序列图即“完成工作图”;二是不同种族的 SNP(单核苷酸多态性)系统目录图。SNP 在决定遗传异质性和个体对内外环境因素的易感性等方面所起的重要作用已日渐突显,因而受到学术界的高度重视;三是继续完成重要模式生物体基因组序列的测定,开展比较基因组学的研究,探讨生物进化;四是结构信息学和结构-功能关系信息学的建立,深入研究人类基因组的遗传语言^[4]。

(3)蛋白质组学的研究

蛋白质组学提供了一套在蛋白质水平大规模研究基因功能的有用工具。它分为三个主要领域:规模化的蛋白质微量鉴定和它们的翻译后修饰分析,双相凝胶电泳分离蛋白质谱的应用引起了蛋白生化和功能分析方法的复兴;“差异显示”蛋白质组学及其在医学研究中的应用;应用质谱技术或酵母双杂交方法研究蛋白质与蛋白质的相互作用。蛋白质组

学将能提供一个蛋白质相互作用的数据库。由于蛋白质比基因更靠近功能一步,对它的研究将直接导致生物学的新发现。

(4)基因调控研究

基因表达调控是功能基因组学研究的主要内容之一。不同条件下基因表达谱的变化是基因组调控的结果。这种调控直接决定了不同组织细胞中蛋白质组的变化,进而影响相应的生化代谢通路的作用,最终引起一定的表型变化。所以,欲研究某一特定基因的功能,就不能不研究其表达的调控方式和机理。现已知道,许多模式生物基因组虽然在长度上比人类的为小,但所包含的基因数基本一致,只是少了一些非编码序列和在基因组中所处位置有所不同而已。这种差异造成它们表达谱的很大不同,因此,基因表达谱的差异是基因调控的不同所致。

2 美国生物医药技术的发展方向

人类基因组测序(精细图)的初步完成,标志着后基因组时代的到来。这是对人类科学史划时代的贡献。它将对生命科学、医学、生物信息学、生物医药工业产生巨大的推动作用和深远影响。许多以化学药为主的医药企业逐步转移到以基因药为主的企业。当前生物医药产业正向第三次浪潮冲击。

第一次浪潮是 20 世纪六、七十年代重组蛋白质药物的开发成功。如人胰岛素、生长激素和促红细胞生长素等。在 FDA 目前批准的 77 种生物药中,有 66 种是重组蛋白质药物。与化学合成药相比,早期开发的蛋白质周期较短,成功率较高。从 1982 年到 1989 年,蛋白质新药上市的平均开发周期为 5 年,而同期的化学合成新药为 11 年。然而,随着生物新药的开发越来越进入未知的领域,生物药的开发周期,从进入临床试验到获得批准首次上市,已经从 80 年代的平均 53 个月增加到 1995—1999 年的平均 73 个月。重组蛋白质新药在第一个十年有 13 种新药进入市场,在第二个十年的中期达到高峰。仅 1996 年就有 11 种重组蛋白质新药批准上市。虽然此后上市的速度逐年有所减缓,但随着基因组后时代对基因功能研究的进展,重组蛋白质新药将继续是生物药业开发的重要组成部分。

第二次浪潮是人源化单克隆抗体药物。Kohler 和 Milstein 于 1975 年发明了单克隆抗体技术,为生物医药的发展开辟了新的途径。但是,直到 1993 年还只有一种鼠单克隆抗体被批准用于临床。经过近 20 年的不懈努力,单克隆抗体的人源化有了几大改

进,基本上克服了人体的免疫排斥,使抗体药物终于在20世纪90年代实现了突破,掀起了生物医药业的第二次浪潮。1994年Centocor的Reopro一种血小板表面受体的单克隆抗体片段被批准用于临床来预防治疗血栓形成,是抗体药突破的标志。此后已有9种抗体药被批准上市。在2001年已被批准及预期会被批准的10多种生物新药中,又有5种是属于抗体类药。据估计,目前有100多种抗体类药物在临床试验中,其中1/3左右已进入III期临床。这些都表明一个以抗体为主的生物医药业发展高潮正在到来。特别是最近英国剑桥大学的Dr Karpas^[5]已成功筛选出一个人骨髓瘤细胞系,经与人B细胞融合后,能稳定高产地产出百分之百的人抗体。这一重大技术突破克服了以前技术的不足之处,使人类有可能筛选出由人类免疫系统所产生的最有效的治疗性抗体,并有可能在整体水平上研究所有的人产生的抗体,建立人类抗体库即免疫或抗体基因组学的研究。

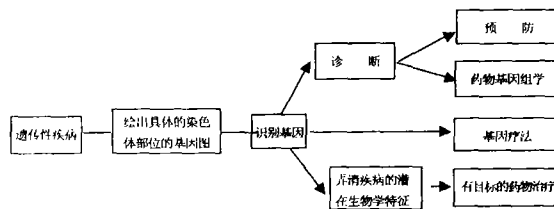
生物医药技术的第三次浪潮——基因组药物及基因治疗药物。蛋白质药物和抗体药物都是基因表达的产品。直接用基因来治疗疾病是生物医药发展的另一条重要途径。1991年NIH对先天性ADA缺失的女孩首次进行基因治疗的临床试验。然而,至今除了1998年批准的反义寡核苷酸用于治疗艾滋病(AIDS)的CMV病毒感染外,还没有真正的基因治疗药被批准上市。据不完全统计,目前已有近一百种基因治疗药在临床试验中,其中有40多种在I期,20多种在I期至II期,约30种在II至III期,4种在III期。在未来十年内,随着HGP的完成,基因载体(或药物)、用药途径、药物选择、表达调控等关键领域将会取得重大进展,加上越来越多与疾病有关的功能基因将为基因组药物的研究发现广阔前景。基因治疗药及基因组医药作为第三代生物医药必将掀起生物医药工业发展的第三次浪潮。

3 美国生物医药研发及管理的启示

3.1 未来生物医药技术将在HGP的推动下迅猛发展

从人类基因组获取的种种信息必须用来识别在一般遗传性疾病中起着主要作用的基因。今后将开发出调节疾病相关的途径的小分子药物,可以刺激或阻滞某种致病机制的药物已在开发及应用。例如STI-571可以阻滞 bcr-abl 激酶的活性, bcr-abl 是一种蛋白质,由9号及22号染色体的易位引起的,这种

染色体易位是慢性粒细胞白血病(CML)的主要病因和特征。STI-571可阻滞 bcr-abl 激酶活性使不明确酶解物磷酸化,从而使重症CML病人在早期临床试用中获得很好的疗效。基因组研究也可以预测病人对药品的反应情况,涉及药物代谢或作用的基因变异是与病人有无反应相关的。估计今后10年内,许多药品将证实这种相关性。药物基因组学将允许医师开方更加个体化。美国国家人类基因组研究所所长Collins^[6]认为,今后5—7年我们将发现很多常见病的主要遗传基因,10年内会看到基于基因图的个体化预防用药。其过程见下图。



遗传性疾病诊断和治疗的步骤

3.2 生物医药的研发和成果转化必须十分重视吸引风险投资

在生物医药的研发阶段引入风险投资或建立风险投资基金,是美国生物医药迅速发展的成功经验。我们参观的Forward Ventures投资公司是生物医药谷知名的投资公司,主要投资方向是蛋白质药物、单克隆抗体药物、基因组药物和基因治疗药物。他们的主要做法是设立或利用风险投资基金,选择有一定基础和前景的项目,建立研发实验室或公司,对项目进行研发、孵化,进而完成风险投资及成果转化,然后在机会成熟时将公司转手或上市,抽回资金,获取巨额利润。从美国圣地亚哥生物医药谷的做法和经验来看,一个新药要取得成功,且投资少,见效快,取决于4个方面的因素:一是风险投资者的眼光,看准项目潜在的经济效益,投资越早越好,投资越早,投入越少。二是要有懂行的研发管理者,这是风险投资进入实施阶段的关键所在。因此,选择合格的研发管理者就显得非常重要了。三是要有风险投资基金的介入或国际著名的大企业参与,解决经费的来源问题。四是要有良好的投资环境。这种有目的选择项目,利用风险投资,将项目孵化、成熟后再投入市场,获取巨额回报的科技成果转化模式值得学习、探索、研究。

3.3 应加强生物医药技术领域的战略性研究

对具有战略性、带动性和原创性的生物医药关

键技术,应超前考虑,重点投入。由于 HGP 的实施及完成,产生了一系列的新兴学科和新兴技术,如生物信息学、蛋白质组学、功能基因组学、结构基因组学、基因组医学、分子基因组学、药理基因组学、临床基因组学等学科,新兴技术包括高产率、自动化、微量化的 DNA 测序技术、数据及图象分析技术、基因组数据及分析软件、生物芯片技术、高通量基因或药物筛选技术、高通量蛋白质及抗体实验技术和生产技术等。尤其是其中的生物信息学及其技术发展十分迅猛,因为它涉及新基因的筛选及功能预测,药物设计,基因组药物的开发,高度自动化的实验数据的获得、加工和整理,以及分子进化的研究等等,学科的交叉性和综合性强,带动性和辐射性大。同时,生物信息学既是一门新学科、交叉学科,又是一个新的技术平台。人类科学史研究表明,科学数据的大量积累导致重大的科学发现。如数十种元素和上万种化合物的积累,导致了元素周期表的发现。有理由认为,今天生物学数据的巨量积累也必将导致重大生命科学规律的发现。因此,对于这样的一些新兴学科、交叉学科和新的技术平台,应当及时部署,尽早启动,争取在新一轮生物医学和生物医药技术的国际竞争中占有一席之地。

3.4 生物医药的学科交叉与综合正在走向体制化

生物医药的学科交叉,正随着 HGP 的发展不断

走向深入,如生物信息学,就需要与数学和计算机科学的交叉。

美国斯坦福大学在生化学家施普利奇和诺贝尔奖得主朱棣文倡导下,决定投资 1.2 亿美元建立生物科学与其他学科交叉的 Bio-x 研究中心。该中心由 45 名来自不同学科领域的专家领衔,其中 2/3 来自本校,1/3 从校外聘请,其目的就是要真正实现生物学与其他学科的有效交叉,共同推动生命科学的发展。随着生命科学的不断发展,这种学科交叉的体制化、实体化趋势将会显得越来越重要,对生物医药技术的发展将产生重大的推动作用。

参 考 文 献

- [1] International human genome sequencing consortium. Initial sequencing and analysis of the human genome[J]. *Nature*, 2001, **409**(6822): 860—921.
- [2] Venter JC, Adams MD, Myers EW. The sequence of humors genome [J]. *Science*, 2001, **291**(5507):1304—1351.
- [3] 张春霆. 生物信息学的现状与展望[J]. *世界科技研究与发展*, 2000, **22**(6):17—20.
- [4] 张伯勤,方福德. 中国人类基因组研究的现在与未来. *生物化学与生物物理学进展*[J]. 2000, **27**(5):455—460.
- [5] Karpas A, Dremucheva A, Czepulkowski BH. A human myeloma cell line suitable for the generation of humern monoclonal antibodies. *PNAS*, 2001, **98**(4):1 799—1 804.
- [6] Collins FS, McKusick VA. Implications of the human genome project for medical science[J]. *JAMA*, 2001, **285**(5):540—544.

THE DEVELOPMENT OF AMERICAN BIO-MEDICINE TECHNIQUE DRIVEN BY HGP AND ITS INSPIRATION

Wang Qian Luo Changkun Liu Donghai Wang Weidong Han Shixin

(The Third Military Medical University, Chongqing 400038)

Abstract Through academic visit to some American medical units and investigation of literature reports, the latest progress and development of HGP and the trend of American bio-technique development were analyzed. The following conclusion were drawn: 1. The American bio-medicine technique will swiftly develop driven by Human Genome Project in the future; 2. The same attention should be paid to the strategic research of bio-medicine technique and systematic construction of the intercross and comprehension of bio-medicine subjects as well as to the introduction of venture investment in the research and development of bio - medicine and achievements transformation.

Key words Human Genome Project Bio-medicine Technique Management