

破译生命密码 第二代测序技术仍为主流

作者 唐芳

在不久前公布的2022年度科学突破奖获奖名单中，开发二代DNA测序技术（NGS）的3位科学家荣获“生命科学突破奖”。归功于高效率的二代DNA测序技术，科学家们得以在第一时间测定新冠病毒基因序列，为人类对抗新冠病毒赢得了时间。

自1977年第一代DNA测序技术（Sanger法）问世以来，基因测序技术经历了第二代高通量测序技术和第三代单分子测序技术的变革，正在冲刺第四代纳米孔测序技术。目前，凭借高通量、大规模、并行测序以及速度快、成本低等显著优势，高通量测序技术已成为全球主流基因测序技术。

那么，以第二代测序技术为主导的我国基因测序产业现状如何？第三代、第四代基因测序技术距离商用化还有多远？对此，《科技日报》记者采访了著名基因组学专家、中国科学院大学教授于军，以及我国主要基因测序仪生产商华大智造公司高级产品经理张陆琪。

高通量测序为全球主流基因测序技术

“生命密码”是一门语言，解读这门语言需要用到基因测序技术。“3位科学家在1998年发明的二代DNA测序技术，也被称作大规模并行测序技术，其更为人们熟知的名字是高通量测序技术。”张陆琪对《科技日报》记者说。自DNA双螺旋结构于1953年被发现，生物学家便认识到，DNA中的A、T、C、G碱基排列信息包含了生物的全部遗传密码。

对于基因测序技术的代际关系，于军打比方说：“一代、二代、三代、四代测序仪并非相互取代的‘改朝换代’关系，就好比小客车、公交车、高铁、飞机都是交通工具，但它们会同时存在，以满足人们不同的出行需求。”

作为全球主流基因测序技术，高通量测序技术的主要应用领域包括无创产检（NIPT）、肿瘤、感染和胚胎植入前遗传学诊断和筛查等。据张陆琪介绍，高通量测序技术包含3种主流方式，分别为桥式PCR扩增与边合成边测序结合

的测序技术、乳液PCR与半导体合成测序技术、以华大智造为代表的DNA纳米球与联合探针锚定聚合技术结合的测序技术。

“以华大智造高通量测序仪的测序过程为例，首先要建库，将待测的DNA碎片化，并将接头添加到DNA片段两端，环化后得到单链环状DNA；其次是扩增，通过单链环状DNA的滚环扩增，将DNA待测序列进行无损复制并形成DNA纳米球；然后是测序，将DNA纳米球固定在阵列化的测序芯片上，通过每轮与特定的酶和荧光探针反应，可发出不同的荧光信号并被高分辨率成像系统采集和识别，从而获得单个碱基序列。重复以上过程数百次，可获得大量DNA片段的碱基序列；最后，通过生物信息处理去重合拼接，获得待测DNA片段的序列。”张陆琪说。

成本下降促进二代测序技术普及

基因测序仪是生命科技领域重要的高端设备和底层工具。基因测序仪生产商作为基因测序行业上游，为行业中下游机构提供核心工具，掌握着基因检测整个行业命脉。

根据《全球及中国生命科学综合解决方案行业报告》数据，全球基因测序仪及耗材市场在过去数年间保持了两位数的增长。预计到2030年，全球基因测序仪及耗材市场将达到2458亿美元的规模，中国基因测序仪及耗材市场将达到434亿美元的规模。

“基因测序行业上游涉及复杂的多学科交叉及大量精密仪器制造和组装，源头性技术及完整的专利布局会构筑较高的技术壁垒。”张陆琪解释道，高通量测序仪是集光学、机械、电子、流体、软件、算法等多个交叉学科于一体的复杂系统，既对单项技术有很高的要求，也对架构设计和系统集成有很高的要求。因此在她看来，高技术壁垒和长期高资金投入，使部分外国企业垄断基因测序仪的研发和生产，国内测序仪研发领域一度存在空白。

实现基因测序相关设备及试剂耗材的国产自主可控，转机出现在2013年。于军介绍说，这一年，华大集团收购了



基因测序行业上游涉及复杂的多学科交叉及大量精密仪器制造和组装，源头性技术及完整的专利布局会构筑较高的技术壁垒。

美国基因测序仪制造商CG公司，通过大量的研发投入，华大集团将原本极为昂贵且形如“黑铁塔”的大型基因测序仪原型机，变成了多款经济可靠且拥有更高性能的桌面型设备，打破了国外垄断。“不过，基因测序行业上游集中度较高，国外厂商抢先占领的市场份额较大，国产基因测序设备制造商存在较大竞争压力。”他直言。

目前行业上游的测序仪生产商主要被Illumina、ThermoFisher、罗氏等跨国巨头垄断，国内基因检测行业头部公司如华大基因、贝瑞基因也有设备和试剂生产。中游为面向终端用户的基因检测服务商，其购买上游公司生产的测序仪器、配套试剂等，为用户提供基因检测服务，从中收取服务费。下游则为基因检测服务使用者，包括医疗机构、科研机构、制药公司和个人用户等。

技术的进步促成了测序成本的下降。华大集团CEO尹烨曾指出，1990年开始的“人类基因组计划”，来自6个国家的约8000个科研工作者用时13年，才完成一个人的基因组测序，耗资38亿美元。而今天，在中国，一天就可以为几百人做基因组测序，每人只需要约500美金。“测序成本下降看似降低了产业市场规模，实则促进了高通量测序技术的普及，从而为基因测序行业快速增长带来机遇。”于军说。

张陆琪也认为，成本下降将催生更多的行业中下游应用场景，不断“扩大”市场规模。此外，精准医疗时代的到来以及肿瘤基因测序服务需求高速增长，将进一步推动行业中下游的发展。随着中游测序服务行业的快速发展，测序服务提供商对测序仪器及试剂耗材的需求也日益提升，有利于扩大行业上游的市场空间。

三代基因测序技术聚焦单细胞

于军指出，完成“人类基因组计划”所用的第一代基因测序技术，通量低、成本高、对人力需求大。随着“人类基因组计划”的完成，测序向着更大样本量、更多数据量、更多物种的方向迅速发展。高通量测序技术可以一次性对几百万到几十亿条核酸分子进行序列测定，终结了漫长、浩大的测序时代，给生命科学相关研究领域和生物医学应用带来了全新突破。“英国、美国等发达国家已经启动百万人量级的全民基因组测序工程，而千万到亿量级的基因组序列检测也已具备可操作性。”他说。

尽管如此，为了完成单分子测序和RNA的直接测序，我们仍需研发第三代测序仪和第四代测序仪。

关于第三代基因测序技术，尹烨曾撰文指出，要了解生命活动的本质，就需要将测序的“分辨率”提高到“单细胞”水平。他认为，现在大部分的基因测序，还是以某一块组织或者血液中成千上万细胞的平均表达状态为研究对象，分辨率较低。事实上，经过10余年的发展，基于单细胞的基因表达调控研究正逐渐成为主流，有些技术甚至已经开始探索真正的“时空单细胞测序”，即以单个细胞为单元，在时间（细胞周期）和空间（器官分布）两个维度进行基因测序研究，记录细胞在原组织中基因表达调控的机制细节。

于军解释说，第四代测序仪能够在单细胞水平和单分子分辨率下直接测定RNA分子的序列，同时识别序列中非直接转录生成的修饰核苷酸。因此，第四代RNA直测技术必须同时利用纳米孔技术和片上拉曼光谱技术，具有极大的挑战性。

于军补充道，如果把第四代基因测序仪与一种交通工具做比较的话，那它就是“上天的火箭”。“第四代测序仪的特点是单分子测序、测序速度快、测序数据能实时监控、方便携带等，这些优点让其成为各国竞相研发的热点。但在准确率方面，第四代基因测序仪还有待提高。”他说。

（本文来源：《科技日报》）

6元芯片黑市卖5000？理想汽车否认

作者 韩忠楠

汽车芯片的短缺危机持续考验着整车企业。

据悉，为了保产保供，很多车企的董事长均亲自带队进行芯片采购，更有车企不惜加价上百倍进行采购。

日前，有媒体报道称，理想汽车从黑市收购了数千片电子驻车（EPB）芯片，该芯片的正常价格约为6元/片，而理想汽车的收购价格高达5000元/片，超出正常价格800多倍。

对此，理想汽车相关人士回应《证券时报》记者称，该信息不属实。

上述人士也强调道，公司确实努力在芯片短缺的情况下尽全力保证芯片供应，在目前芯片供应紧张的情况下，各家车企都会选择在正规渠道购买现货芯片来保证供应，这是一个很正常的行业行为。理想汽车会努力为用户提车提供充足的准备和服务。

尽管理想汽车对上述不实信息进行澄清，但也侧面暴露了一个事实：即芯片短缺的危机，已深度影响到了车企的生产和供货，而这也是当前整个行业面临的共同难题。

多家车企被迫“减配”交付

在芯片短缺的情况下，为了最大化保障产品供应，部分车企只能被迫选择“减配”交付。

10月8日，理想汽车发布关于“理想ONE交付方案沟通”的文件。公司表示，由于马来西亚遭受疫情影响，在不可抗力的影响下，毫米波雷达的芯

片供应严重短缺，影响了理想ONE的生产和准时交付。原定10月至11月交付的用户，可选择交付“1个前向+2个后角毫米波雷达”的3雷达版本，公司计划在12月至春节期间后补齐毫米波雷达。

理想汽车表示，仅安装3个毫米波雷达的车型暂时不开放自动并线和前方横穿车辆预警，其他ADAS功能均可正常使用，理想汽车也已经完成了3雷达车型的测试。如果用户不选择“3雷达车型”，则需等到12月后才能提到5雷达完整版车型。

除了理想汽车外，通用、日产、宝马、奔驰、奥迪、标致、大众等汽车品牌，也分别针对个别车型的配置进行了调整。其中，全新一代标致308取消了液晶仪表盘，日产在个别车型上舍弃了车内导航功能，而奥迪只能为新车交付提供一把遥控钥匙，另一把则需到芯片充足时予以补发；奔驰也提出将在部分车型上进行“减配”方案。

缺芯成全球车企痛点

虽然减配能够在一定程度上稳定车企的新车生产和交付，但仍然解决不了根本，仍有部分车企因芯片短缺出现了停产减产和销量下滑。

日前，理想汽车发布第三季度交付展望公告曾提及，受马来西亚新冠肺炎疫情的影响，公司的毫米波雷达供应商所采用的专用芯片严重减产。由于该芯片的供应恢复不及预期，公司预计2021年第三季度汽车交付量约为245万辆，较之前的25万-26万辆的汽车交付量展望有所下调。

公开数据显示，今年9月，理想汽车的交付量

为7094辆，环比下滑248%，低于销量破万的蔚来和小鹏汽车。而在此前的两个月，理想汽车已凭借理想ONE一款车型蝉联了造车新势力的单月销量冠军。

针对芯片短缺引起的交付量下滑，理想汽车联合创始人兼总裁沈亚楠称，受到芯片供应持续短缺的影响，理想汽车9月交付量有所下降。我们正在采取更多措施，以确保零部件的供应，希望尽可能地缩短用户提车等待周期。

事实上，类似的剧情也曾发生在蔚来发生过，8月，蔚来交付5880辆，环比下滑25.86%。对此，蔚来解释称，由于马来西亚的疫情影响，直接导致蔚来个别零部件的供应严重受限，生产端受到制约，影响了8月的交付量。

日前，特斯拉CEO埃隆·马斯克也在2021年股东大会上表达了来自供应链方面的压力，并希望芯片短缺危机能尽快缓解。

记者注意到，自10月起，全球范围内已有多家汽车工厂暂时停工停产，涵盖了大众、通用、日产、丰田等多家汽车企业，究其核心原因，均是由于芯片短缺。

按照汽车咨询机构AutoForecast Solutions发布的最新数据显示，截至10月10日，由于芯片短缺，全球汽车市场累计减产产量已达934.5万辆，比上一周增加了约25万辆。其中，中国汽车市场累计减产产量已达182.7万辆，占总减产量的19.6%。

芯片资源紧俏引发哄抬价格

“目前在流通环节的汽车芯片资源基本已经枯

竭，汽车芯片的产量直接决定了汽车的生产量，对于企业而言，生产已经不再是按月计划为周期了，甚至是要按周计划和日计划进行排产”。日前，在中国汽车工业协会组织的一场媒体沟通会上，多位行业专家对芯片短缺的危机进行预警，并提醒车企要早作准备。

事实上，为了保供保产，很多车企的董事长不仅亲自带队采购芯片，甚至还不惜花费上百倍的价格，只为能拿到货源。

供需之间的失衡，让汽车芯片的价格一路水涨船高，进价不足10元的芯片，最终成交价可能高达400多元，涨幅达40倍。

针对这类恶意囤积芯片、囤积居奇、哄抬价格的行为，国家市场监督管理总局已在日前出手，依法对三家汽车芯片经销商哄抬价格行为作出行政处罚，处罚总额为250万元。

据国家市场监督管理总局透露，今年以来，汽车芯片生产商、授权代理商等销售芯片价格上涨幅度为10%-15%，个别芯片上涨幅度高达50%。有个别经销商趁机恶意囤积短缺芯片，大幅加价销售，哄抬价格，造成部分汽车芯片价格持续上涨，有的上涨3-10倍，个别上涨达30-40倍。

针对汽车芯片短缺和价格上涨的问题，日前，工业和信息化部党组成员、总工程师、新闻发言人田玉龙明确表示，下一步，工信部将加强协调力度，加强供应链精准对接，使汽车芯片能够在供给能力上全面提升，使汽车行业平稳健康发展。

（本文来源：《证券时报》）