

历经十年打磨,我国在生物医药领域首个国家级大科学设施全面启用,5年内将实现“三个1000” 转化医学上海设施掀开面纱,“未来医疗”触手可及

■本报记者 沈淑莎

生物样本在管道中“穿梭”,从放到取全程“脱手”;每块地板都能感知步态,病人摔倒会自动报警;每秒呼出的二氧化碳量后台全知道,80多项参数精确监测人体代谢……在转化医学国家重大科技基础设施(上海)(以下简称“转化医学上海设施”),“未来医疗”触手可及。

转化医学上海设施是继上海光源、上海蛋白质中心后第三家落户上海的国家级大科学设施,也是我国在生物医药领域首个国家级大科学设施。从去年12月19日落成投运,到今年2月研究型病房全面启用,历经十年打磨的转化医学“国之重器”正在掀开它的神秘面纱。

转化医学就是要打破基础医学与药物研发、临床诊治之间的固有屏障,在其间建立起直接关联,打通“从实验室到病床、从病床到实验室”的双向过程。据透露,该国家级大设施将推行一批全新体制机制,计划在“十四五”期间实现“三个1000”:即累计开展临床研究1000项、新增科学家及培养人才1000名、受试药品及医疗器械产值1000亿元以上。

在看不见的地方,临床生物样本“忙得飞起”

在瑞金医院转化医学大楼地下一、二层,“深藏”着一座千万数量级的生物样本库——人体组织、血液、代谢物等被分门别类地放置在-80℃的“生物冰箱”中。

样本是生物医药研究的基石与关键,有了它,诊断标志物、药物靶点开发等才能成为“有源之水”。躺在冰箱里的生物样本并非在“沉睡”,事实上,它们每天都“忙得飞起”,只不过人们无法察觉这里的忙碌——通过转化医学大楼内的气动物流系统,样本经由四通八达的管道被科研人员取用,甚至无需打开“冰箱”大门。

“这是全球首家实现全气动传输、深低温存储、可扩展的生物样本自动化存储运送体系。”瑞金医院学科规划与大设施管理处副处长林靖生说,一开始,与他们合作的外国设备供应商只能做到单台“冰箱”的气动传输,转化医学上海设施的科研人员根据样本库建设要求,与对方一同攻克技术难关,从一台推进到三台,最终实现了10台冰箱的气动联网,“我们还预留了接口,未来增加的冰箱也能连入整个气动体系中”。

有了这套气动物流系统,科研人员只要将处理好的样本放入桌上一个打印机大小的机器中,在计算机控制下,临床生物样本就可方便快捷地在实验室与样本库之间自动传输、存取和整理。存取之间,转化医学研究也随之“提速”。

这批样本产出的“科研利息”不容小觑。据悉,该样本库将支持高通量基因组学、转录组学、蛋白组学等生物研究,助力新药研发。

“入仓”两小时,80多个代谢指标全掌握

人体代谢又称“人类生存实验室”,可对人在静息、日常、运动等各种状态下进行精确的能量代谢监测。目前,全球共有50台人体数字化代谢检测仓,其中10台在瑞金医院转化医学大楼内。不久前,这里接收了一批患有二型糖尿病的受试者。科研人员利用传感器与深度学习算法,分析生活方式与疾病之间的关联,在此基础上,未来可为患者定制个性化饮食、运动、精神等健康处方。

科幻片爱好者应该对代谢仓并不陌生,这是一个精密而温馨的空间。当仓门关上后,受试者便进入一个完全气闭的空间,由瑞金医院与斯坦福大学计算机视觉实验室合作研发的人工智能系统,将精确记录受试者在代谢仓内的一举一动,精确到每一口呼出的二氧化碳量。“入仓”两小时后,代谢仓就能收集80多个精确代谢指标,从中或许能找到行为

▶生态环境模拟代谢仓内容。
▼百万级气动式自动化生物样本存储系统。
本版图片除注明外均由本报记者 邢千里摄



与相关疾病的关系。

代谢仓还引来了宇航员、深海探测队员等特殊职业人群的关注。10个代谢仓中,有一间是环境模拟代谢仓,它可测试低氧、低氧、噪音等极端条件下人类的生存状态。林靖生形象地解释说:“如果想要知道自己能不能爬得了穆朗玛峰,到这里来体验一下,心里就有底了。”

在打造世界最大的代谢仓群过程中,转化医学上海设施积累了大量关于医疗人工智能的经验。比如,衡量代谢仓好坏的最重要指标是测量二氧化碳的精确度,空间越大,精确测量越难实现,因此国外的代谢仓基本是箱体。利用精密传感设备和人工智能算法,“上海设施”将代谢仓做到了“屋”的大小,却仍能保持对二氧化碳浓度的精确测量,达到国际领先水平。

目前,一个面积约20平方米、装

备国产设备的代谢仓正在建设中。林靖生表示,相关技术进一步集成后,代谢仓有望在社区“健康小屋”落地,为疾病早发现、早干预提供量化参考。

每一块地板都智能,智慧病房现雏形

引导机器人细心回答你住院时的每个问题,智能病床记录下你睡眠时的各种姿态,静脉注射配药机器人完成日常药品配置操作……在覆盖全院的5G技术加持下,转化医学大楼内的300张临床研究床位,几乎就是一座未来医院的模样。

在这里,所有床位都通过智能设备及信息化技术组成“多功能智慧临床研究集群”,每个床单元具备自动感知、临床数据自主采集功能。“从踏入病房的那一刻起,地板就在记录

你的体重、步态,一旦有人跌倒,护士台马上就能收到信息。”林靖生介绍说。

这里的床旁空间也做了特殊设计,将手术臂与设备带功能“二合一”,集成为三面智慧吊臂。在靠近病患的一面有插座、数据线接口,而另两面则集成了四个医用气体口、托盘等。这一创新设计由转化医学上海设施科研人员与企业共同研发,拥有自主知识产权,在这里积累一定量的临床数据后,有望成为未来医院的“标配”。

汇聚创新的“未来感”在转化医学上海设施随处可见:结算机器人、三维上肢反馈机器人、5G磁控胶囊胃镜系统等新发明、新设备,都将在这里走完投产前的“最后一公里”。以结算机器人为例,它装备有条码阅读器(POS机),每日“巡逻”后,若有病人需要结账,即可照腕带上的条形码完成“床边支付”,免去了排队结账的烦恼。

打通连接基础医学与临床医学创新之路

■本报记者 沈淑莎

转化医学国家重大科技基础设施(上海)按照“先行先试”原则于2013年立项,2016年启动全面建设,2019年初闵行基地试运行。去年底,瑞金医院转化医学大楼启用,标志着首个国家级转化医学大设施正式落成并投入运营。今年1月,肿瘤、代谢性疾病和心脑血管疾病三级学科临床研究平台正式对外开放,启动相关临床研究项目,入住临床研究患者。截至3月26日,转化医学上海设施临床验证平台总体床位使用率达到72.44%,提前完成试运行目标。

转化医学上海设施创造性地采用了“双基地、多平台”模式。“双基地”即由上海交大闵行基地与瑞金基地两部分组成,多平台则汇聚了标准化生物样本库、临床资源深度分析与挖掘平台,生物标记物与新药研发平台,诊断试剂与仪器平台、分子病理与影像技术研究平台、临床研究型病房等六大平台。

目前,瑞金基地的临床研究平台已对外开放,转化医学服务空间延伸至5.4万平方米的转化医学大楼之外;交大基地已先后完成了生物标记物与新药研发分系统的工艺性能验收,后续设施分系统与子系统的验收工作正紧锣密鼓地展开。

转化医学上海设施还整合了诸多优势资源。比如,先进影像中心就是与联影医疗共同设立的推进大型影像设备研发的机构,目前正在研究国内首台套质子重离子装置;而对接生物医药高地的张江也与转化医学大设施互设了办公室;他们还与上药集团、罗氏制药等知名药企、跨国公司签订战略合作协议,加速打通转化医学的“最后一公里”。

未来,“双基地”“多平台”还将在高质量人才队伍建设机制、仪器设备开放共享机制、产学研协同机制、国际合作交流机制等方面继续探索,共享共建。打通一条从临床实践到基础研究、医药产品和技术开发,再回到临床实践的转化医学创新之路。

中外科学家联合团队首次采用全新测序组装技术构建灵长类动物“完美基因组”

“父归父,母归母”,基因新研究将推动精准医疗

■本报首席记者 许琦敏

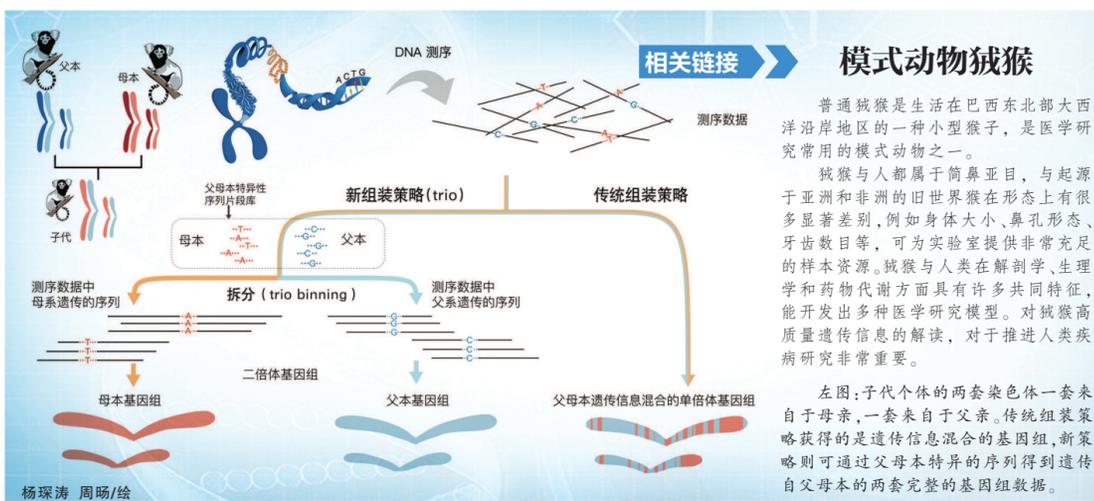
父母孕育出的生命,还能截然分清哪些遗传信息来自父亲,哪些来自母亲吗?以我国科学家为主导,一个中外科学家联合团队首次采用全新方式,对猕猴这一非人灵长类模式动物的全基因组数据进行了组装和分析,获得了两套完美的同源染色体(分别来自父亲和母亲)基因组,为高质量基因组分析找到了新方法,也为进入“完美基因组”时代提供了一个范例。该成果近期发表于国际权威学术期刊《自然》杂志。

从“马赛克”变成“清一色”

众所周知,正常人的体细胞内有46条23对染色体。“但传统方法在测序后只能组装出22条常染色体,以及X、Y两条性染色体,总共只有24条。”论文第一作者、深圳华大生命科学研究院与丹麦哥本哈根大学联合培养的博士生杨琛涛说,由于染色体分子太大,所以测序时无法直接测整条染色体,只能分段测得数据,再通过算法将这些数据组装起来。

灵长类动物的染色体是成对存在的,一条来自父亲,一条来自母亲,成对的两条常染色体演化起源相同、序列相似,但又存在遗传差异。杨琛涛说,在DNA测序数据组装时,算法有时无法区分DNA上某些有差异的区域,只能随机保留其中一条的数据。因此,目前大多数基因组研究往往只能得到一套父母本遗传信息混合的基因组,类似于由两种颜色拼成的马赛克图案。

能不能将这些被算法混淆不清的基因组信息弄清楚呢?“我们在猕猴基因组测序中首次尝试了新方法。”论文共同第一作者、深圳华大生命科学研究院副研究员周畅介绍,他们同时为猕猴及其父母进行了基因组测序,“利用被测个体的父母本的测序数据进行遗传信息区分,我们的算法可以完美地将两条同源染色体分别



组装出来。”最终,两套染色体级别的父母本单倍体基因组的单碱基精确度分别达到99.996%和99.998%。

透露猕猴演化独特信息

“这是一个很大的进步,相关方法未来可以应用到更多物种的分析中。”杨琛涛表示,如果考虑到所有类型的遗传变异,目前一般得出的杂合率结果被远远低估了。另外,研究团队发现,来自父亲的种系突变是来自母亲的两倍,这可能与卵细胞和精子的形成过程中细胞发生复制分裂的次数不同有关。

研究团队还在对猕猴生物学进行分析时,获得不少有趣的发现。

例如,他们发现,猕猴的Y染色体上比人多出了一段雄性特异性序列,而且一些参与人类精子形成的基因在猕猴中丢失或者失去功能。又如,猕猴的Y染色体上

一些对精子形成过程至关重要的基因发生了丢失或假基因化。这一现象可能与猕猴一夫一妻制的婚配方式导致雄性个体精子竞争的降低有关。

研究团队还发现,在人和猕猴之间,大部分与大脑相关的基因是高度保守的。这在一定程度上解释了为何猕猴可以作为研究人类神经疾病模式物种的遗传学基础。

此外,他们也发现了一些与猕猴身体大小、繁殖特征、饮食习惯相关的基因受到了正选择。“在这些基因中,有些基因与其体型缩小有关,有些基因则与猕猴特殊的以树胶为食的习性有关。”周畅说。

助力精细疾病研究

“2021年是人类参考基因组草图序列公布20周年,但如何构建参考基因组序列仍是当前基因组研究的重点攻关领域。”论文通讯作者,深圳华大生命科学研究院、中国

模式动物猕猴

普通猕猴是生活在巴西东北部大西洋沿岸地区的一种小型猴子,是医学研究常用的模式动物之一。

猕猴与人同属于灵长目,与起源于亚洲和非洲的旧世界猴在形态上有很多显著差别,例如身体大小、鼻孔形态、牙齿数目等,可为实验室提供非常充足的样本资源。猕猴与人类在解剖学、生理学和药物代谢方面具有许多共同特征,能开发出多种医学研究模型。对猕猴高质量遗传信息的解读,对于推进人类疾病研究非常重要。

左图:子代个体的两套染色体一套来自于母亲,一套来自于父亲。传统组装策略获得的是遗传信息混合的基因组,新策略则可通过父母本特异的序列得到遗传自父母本的两套完整的基因组数据。

科学院昆明动物研究所及丹麦哥本哈根大学的张国捷教授认为,基因组中包含大量与健康、疾病和表型相关序列,对这些序列的研究有助于基因组序列的准确性。

近几年,随着基因组序列功能研究的日益深入,生命科学界对获得更高质量基因组的需求不断增加。“我们对二倍体物种完美基因组序列提出了新的标准,即二倍体细胞中的两套基因组应分别独立组装到染色体水平并含有极少的测序漏洞。通过本次研究,我们论证了实现这一目标的可行性。”张国捷表示,高质量的猕猴基因组也为利用该物种作为动物模型的医学研究提供了重要遗传数据。

未来20年,精准医学是人类基因组学的一个主要发展方向。该研究显示了新测序组装技术的极大潜力,它可为科学家提供非常精准的基因组数据支持,在此基础上,科学家可以进行更为精细的疾病相关研究。



精准代谢组学研究中心病房内景。