



# 作物基因组编辑技术国际发展态势分析

李东巧<sup>1</sup>, 杨艳萍<sup>1,2\*</sup>

1. 中国科学院文献情报中心, 北京 100190;

2. 中国科学院大学经济与管理学院图书情报与档案管理系, 北京 100190

\* 联系人, E-mail: yangyp@mail.las.ac.cn

收稿日期: 2018-09-04; 接受日期: 2018-11-13; 网络版发表日期: 2019-01-17

中国科学院青年创新促进会(批准号: Y180191001)资助

**摘要** 基因组编辑技术是近年来飞速发展的一种对基因组DNA实现靶向修饰的新技术, 主要包括归巢核酸酶、锌指核酸酶、转录激活因子样效应物核酸酶和成簇的规律间隔的短回文重复序列及其相关系统等四类。目前, 基因组编辑技术在模式植物或作物的研究中得到了广泛应用, 一些利用此技术研发的作物品种已获得商业化许可, 预计未来几年基因组编辑作物品种将在全球范围内快速发展。本文综合利用定性调研和文献定量分析的方法, 对作物基因组编辑技术的研发现状、重要国家、重要机构和研究主题进行分析, 研究结果可为我国相关领域未来的研发布局和决策提供参考依据。

**关键词** 作物, 基因组编辑, 归巢核酸酶(MN), 锌指核酸酶(ZFN), 转录激活因子样效应物核酸酶(TALEN), 成簇的规律间隔的短回文重复序列及其相关系统(CRISPR/Cas)

基因组编辑技术是近年来飞速发展的一种对基因组DNA实现靶向修饰的新技术, 相关研究始于20世纪80年代末, 距今已有30年的发展历程。目前, 基因组编辑技术包括归巢核酸酶(meganucleases, MN)、锌指核酸酶(zinc finger nucleases, ZFN)、转录激活因子样效应物核酸酶(transcription activator-like effector nucleases, TALEN)和成簇的规律间隔的短回文重复序列及其相关系统(clustered regularly interspaced short palindromic repeats associated cas system, CRISPR/Cas)等四类<sup>[1-4]</sup>。

基因组编辑技术作为一项重要的新兴前沿技术, 已在生命科学基础理论研究、经济物种的遗传改良以

及人类健康等领域得到广泛应用, 掀起了一场颠覆性的革命。2012和2013年, *Science*分别将TALEN和CRISPR/Cas9技术评为年度世界十大科学进展之一<sup>[5,6]</sup>; 2014年, *Nature methods*将基因组编辑技术评为近十年中对生物学研究最有影响力的方法之一<sup>[7]</sup>; 2015年, *Science*将CRISPR/Cas9技术评为2015年十大科学突破之首(2015 Breakthrough of the Year); 2016年, 麻省理工科技评论(MIT Technology Review)将植物基因精准编辑技术列为当年的十大突破技术(2016 Breakthrough of the Year); 2017年, *Science*将单碱基基因编辑技术评为十大突破之一(2017 Breakthrough of the Year)<sup>[8]</sup>。目前, 基因组编辑技术在模式植物或作物

引用格式: 李东巧, 杨艳萍. 作物基因组编辑技术国际发展态势分析. 中国科学: 生命科学, 2019, 49: 179-190

Li D Q, Yang Y P. Analysis on the international development trends of crop genome editing technology (in Chinese). *Sci Sin Vitae*, 2019, 49: 179-190, doi: 10.1360/N052018-00179

的基础研究中得到广泛应用, 一些利用这些技术研发的作物品种也已获得商业化许可, 预计未来几年基因组编辑作物品种将在全球范围内快速发展<sup>[9~14]</sup>。由于基因组编辑技术显示出巨大优势, 农业跨国企业纷纷调整战略布局, 加大相关领域的各项投入, 力图占领基因组编辑技术在农业领域发展和应用的主导地位。

在此背景下, 本文综合利用定性调研和文献定量分析的方法, 对作物基因组编辑技术的研发现状、重要国家、重要机构和研究主题进行分析, 旨在了解全球作物基因组编辑技术的发展和现状, 以期为我国相关领域的研发布局和决策提供参考依据。

## 1 数据来源及方法

### 1.1 数据来源

本文中的论文数据来自科睿唯安公司的科学引文索引数据库(science citation index expanded, SCIE), 通过基因组编辑关键词+作物的检索策略在数据库中对相关研究论文进行检索, 共获得1237篇研究论文。其中, 作物包括水稻、小麦、大豆、棉花、油菜、玉米、马铃薯、茄子、番茄、白菜、黄瓜等物种, 模式植物包括拟南芥。筛选的文献类型包括article, letter和review, 数据获取日期截至2017年12月31日。

本文中的专利数据来自DI(derwent innovation)和DII(derwent innovation index)专利数据库, 通过基因组编辑关键词+作物的检索策略在数据库中对相关专利进行检索, 共获得2697件专利。

数据分析工具包括数据分析软件(derwent data analyzer, DDA)、可视化分析软件Citespace和社会网络分析软件UCINET。

### 1.2 方法

(1) 统计计量。数据下载后, 将数据导入DDA分析工具中进行数据清洗, 再利用EXCEL和UCINET等工具进行数据分析、统计和图表绘制。

(2) 研究热点分析。CiteSpace是用来分析、挖掘和可视科研文献数据的应用软件, 通过分析寻找学科领域的研究热点, 并以可视化的方法呈现。通过CiteSpace对论文的关键词进行分析、探索和分析作物基因组编辑技术领域的热点主题及其发展趋势。其中节点大小表示关键词的频次, 节点越大, 被引频次越高。

(3) 专利研发主题分析。通过Derwent Innovation平台中的THEMES主题分析功能, 对技术领域的研发主题进行可视化分析, 形成专利主题分布全景图。其中山峰表示相似专利形成的不同技术主题, 白色表示专利集中领域和热点。

(4) 核心专利遴选。通过Innography平台的专利强度评价指标, 对专利进行潜在价值评分。其评分依据来自于专利引证、诉讼数量、权利要求数及长度、审查时间等十余项指标, 从0~100%分为10级, 专利强度越大说明该专利价值越高, 本文中的核心专利是指专利强度在80%及以上的专利。

## 2 作物基因组编辑技术基础研究情况分析

### 2.1 研究论文发文数量年度变化趋势

根据作物基因组编辑发文量的分布特点, 其研究历程大致分为三个阶段(图1)。

1993~2008年为起始阶段。此时, 作物基因组编辑技术的相关研究论文数量较少, 发文量均小于10篇。作物基因组编辑相关研究的首篇文章由法国巴斯德研究所的研究人员发表于1993年, 涉及I-SceI诱导的双链DNA断裂可以提高烟草同源重组频率等内容, 掀开了利用序列特异性核酸酶开展作物基因组精准操作时代的序幕。

2009~2012年为缓慢发展阶段。在此期间, 作物基因组编辑技术相关研究的发文量缓慢增长。相对而言, ZFN技术的发文数量较多, 如2011年的最高发文量达到36篇, 为该阶段研究较热的基因组编辑技术。

2013年至今为技术快速发展阶段。在此阶段, CRISPR/Cas9技术发展迅猛, 其发文量呈指数增长趋势, 2017年的发文量比2013年的发文量增长了近16倍。其中, CRISPR最初是作为细菌的免疫防御系统而被发现的, 其作为一种编辑工具的转折点是始于2012年的一项重要研究成果的报道, 即Jennifer Doudna课题组<sup>[15]</sup>将其改造为高效精准基因组编辑工具并在体外实验中验证成功。在随后不到一年的时间里, 麻省理工学院张锋团队<sup>[16]</sup>和哈佛大学George Church团队<sup>[17]</sup>先后发表了CRISPR/Cas9系统在小鼠和人类细胞中的应用, 从而使该技术实现了在真核生物中的应用。同年, 美国麻省总医院、塞恩斯伯里实验室和中国科学院等机构的研究人员分别利用CRISPR/Cas9技术在双子叶

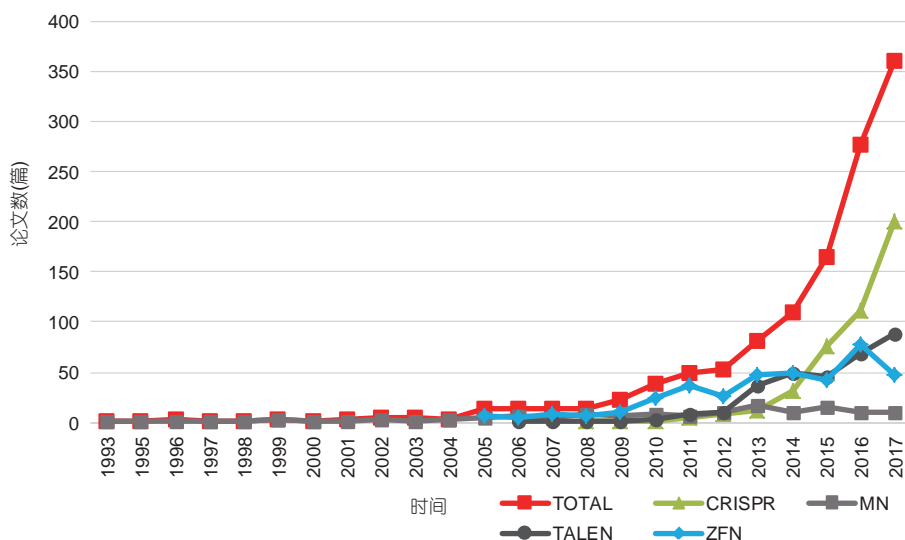


图1 作物基因组编辑技术文献年度分布  
Figure 1 Numbers of crop genome editing papers over time

植物拟南芥、烟草及单子叶植物水稻、小麦中进行基因组修饰. 此后, 世界各国研究人员开始聚焦这个新的研究领域, 掀起了新一代基因组编辑的狂潮.

### 2.2 四种分支技术的研究论文数量分析

从作物基因组编辑技术各分支技术的文献数量来看(图2), CRISPR相关研究的文献量最多, 共447篇, 占总量的36.14%; 其次为ZFN技术, 其相关研究的文献量为387篇, 占总量的31.29%; 文献量排第三的为TALEN技术, 有286篇, 占总量的23.12%; 文献量最少的为MN技术, 有147篇, 占总量的11.80%.

### 2.3 研究主题分析

作物基因组编辑技术研究主题演化结果如图3所示. 1993~2000年, 相关研究热点主要集中在MN技术的作用原理或机制及其在作物中应用等. 例如, 研究发现来自酿酒酵母的I-SceI核酸内切酶可以诱导DNA双链断裂(DNA double-strand break, DSB), 可使同源重组频率提高几个数量级; 此外, 将目标载体通过农杆菌介导的方法在拟南芥、玉米等作物中进行稳定遗传转

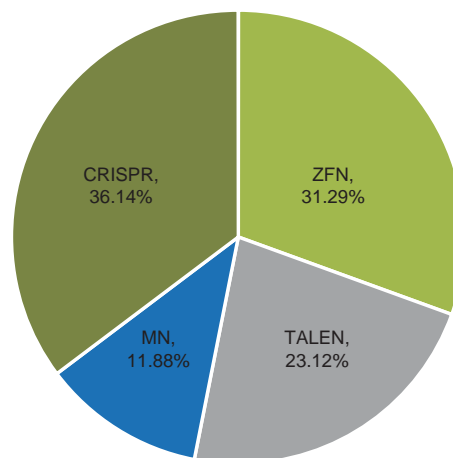


图2 作物基因组编辑技术文献量对比(各分支的文献之间有少量重叠)  
Figure 2 Distribution of papers on different crop genome editing techniques

化, 研究MN技术的功效也是研究热点之一. 2001~2009年, 锌指核酸酶的研究最为活跃, 基因组编辑技术的作用机制研究进一步深入, 包括双链断裂机制、同源重组和晶体结构的研究; 此时, 基因组编辑技术也经历了从在模式作物中研究基因表达转变为在水稻等主要作物中基因突变的功能研究. 2010~2017年

1)各分支的文献之间有少量重叠

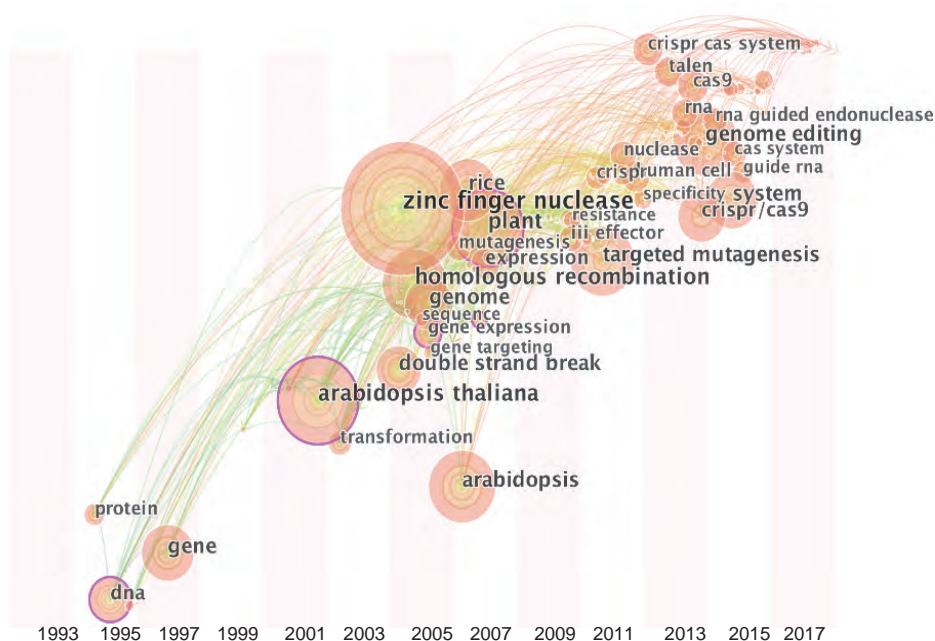


图3 作物基因组编辑技术热点年度分布  
Figure 3 Evolution of research hotspots in crop genome editing

期间,TALEN和CRISPR技术相继出现,基因组编辑技术尤其是CRISPR/Cas9的优化改造和靶向诱变成为该时期的研究热点,具体内容包括对基因组编辑系统中的组成部分,如核酸酶、DNA结合特异性、III型效应子等改进研究,以增强识别特异性。

## 2.4 重要国家分析

从发文量年度变化趋势上来看(图4),以美国为代表的欧美发达国家在该领域具有较强的领先优势,我国后续发展迅速。法国于1993年最早发表了作物基因组编辑技术相关的研究论文,但其后续研究论文数量增长较为缓慢。美国自1996年开始开展了相关领域的研究,此后发文量呈快速增长趋势,并且位居全球前列。日本和德国分别在1997和1998年开始进行相关研究,但是后续研究发文量增长缓慢。我国自2003年开始从事该领域的研究,尽管研究起步较晚,但是后续发展快速,2013年后的发文量几乎呈指数增长,并超越德国、法国和日本,2017年首次超过美国,成为该领域年度发文最多的国家。

从国家合作情况看, TOP20国家合作紧密,形成了一个来往密集的合作网络,其中方框大小代表发文量

的多少,箭头粗细代表共同合作文章的密切程度(图5)。美国处于重要位置,与多个国家均有合作研究。其中,美国与中国合作论文的数量最多(75篇),且主要集中在2011~2017年,研究内容涉及CRISPR-Cas9系统、CRISPR-Cpf1系统和基因沉默等方向。此外,美国和法国的合作研究也较多,共同发表了19篇研究论文,主要集中在2005~2016年,研究内容涉及TALEN鉴定工具、多重靶向基因组编辑、双向转录和阻遏系统等方向。

从发文量排名TOP10国家的四个分支文献量分布来看(图6),美国、德国和法国在4种基因组编辑技术的布局较为均衡,其他国家则有所侧重。其中,中国、日本、英国和韩国偏重在CRISPR技术领域,印度和澳大利亚偏重在ZFN技术领域,加拿大偏重在MN技术领域。

## 2.5 重要机构分析

从发文量排名TOP20机构来看(图7),作物基因组编辑技术的基础研究主要以科研机构 and 大学为主。其中,中国科学院(78篇)、爱荷华州立大学(54篇)和明尼苏达大学(48篇)的发文数量位居全球前三位;排第四

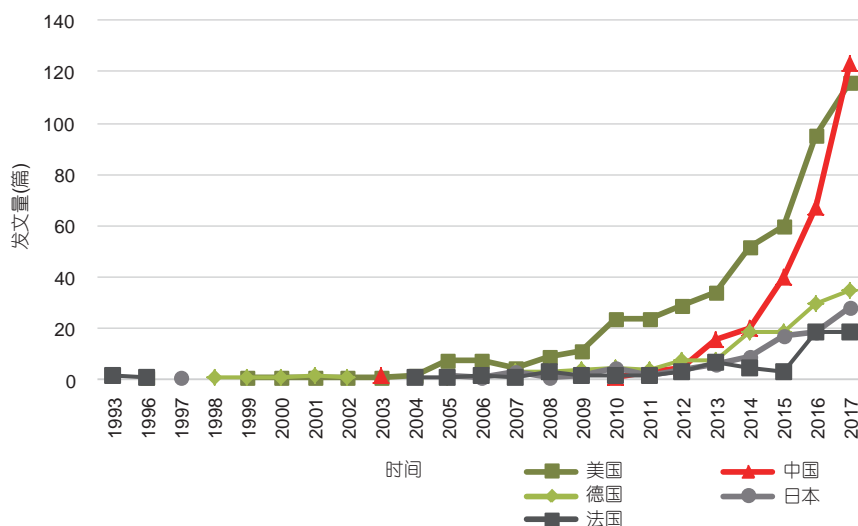


图4 基因组编辑技术发文量年度变化趋势  
Figure 4 Papers of crop genome editing in major countries over time

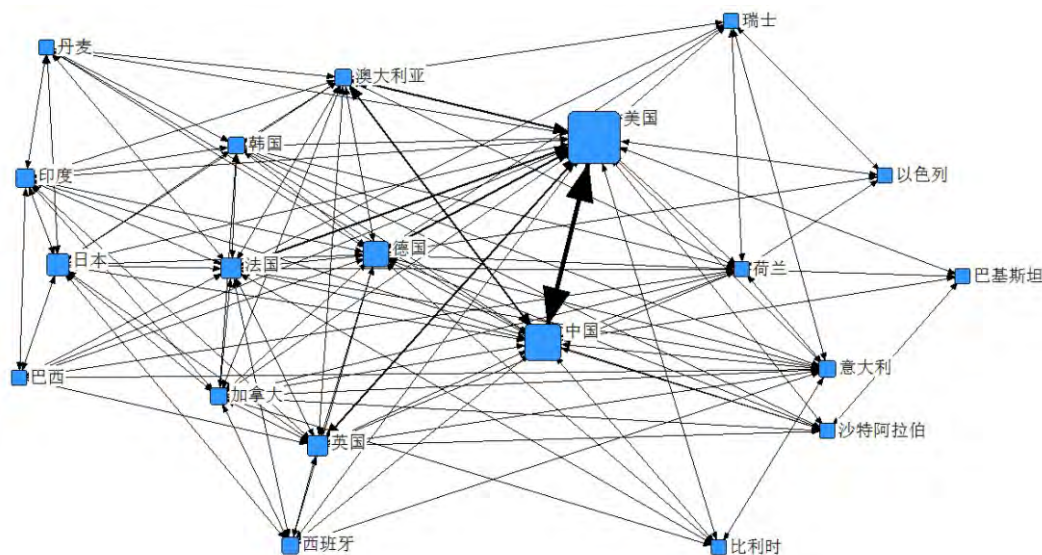


图5 作物基因组编辑技术发文TOP20国家合作网络  
Figure 5 The co-operation network of papers in TOP20 countries

位和第五位的分别是中国农业科学院(30篇)和马普协会(28篇)。尽管中国科学院、美国爱荷华州立大学和明尼苏达大学等机构在作物基因组编辑技术领域的基础研究具有明显优势，但是其侧重的技术分支各不相同。其中，中国科学院在CRISPR、TALEN和ZFN上均开展了相关研究，但是侧重于CRISPR领域，其近年来主要围绕CRISPR和TALEN技术在水稻等作物中的应用开展相关研究。爱荷华州立大学和明尼苏达大学以

合作方式发表了多篇基因组编辑相关的研究论文，是最早从事TALEN技术研究的机构之一，在TALEN等技术上具有领先优势。

从合作关系上看(图8)，TOP20机构合作彼此紧密，中国科学院与美国普渡大学合作数量最多(15篇)，且主要集中在2013~2017年，研究内容涉及CRISPR/Cas系统、CRISPR-Cpf1系统、diRNAs和转录因子等。爱荷华州立大学、明尼苏达大学、哈佛大学、内布拉

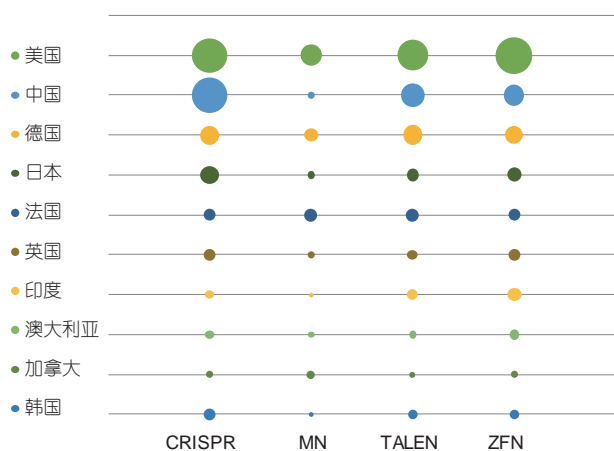


图6 主要国家4种作物基因编辑技术的发文情况  
Figure 6 The papers of different crop genome editing techniques in major countries

斯加大学和加州大学戴维斯分校等美国大学之间的合作关系也较为密切, 主要涉及遗传转化、转录激活因子、定向诱变和CRISPR-Cpf1系统等内容。此外, 日本国家农业生物科学研究所和日本横滨市立大学的合作关系较为密切, 双方在2010~2016年期间共发表了15篇

研究论文, 主要研究TALEN介导靶向突变、精准定向突变和CRISPR/Cas系统等。

### 3 作物基因组编辑技术的技术研发现状

#### 3.1 四种分支技术的专利数量分布情况

从作物基因组编辑技术专利数量分布来看(图9), CRISPR技术的专利数量最多, 达1259件, 占总量的46.68%; 其次为MN技术, 其专利数量达1104件, 占总量的40.93%; ZFN技术的专利数量排名第三, 为978件, 占总量的36.26%; 专利量最少的为TALEN技术, 达751件, 占总量的27.85%(各分支的专利之间有少量重叠)。

#### 3.2 作物基因组编辑技术的重要发展历程

作物基因组编辑技术发展历程如图10所示。其中, MN技术的核心专利出现时间较早, 集中分布在2002~2010年, 并且近年来相关核心专利不再出现。MN技术核心专利主要掌握在拜耳、Collectis和巴斯夫等公司手中, 相关内容主要涉及利用归巢核酸酶进行精确的基因组重编程并开发出工业化生产核酸酶的方法、在预期位点修饰作物基因组的方法和通过同源

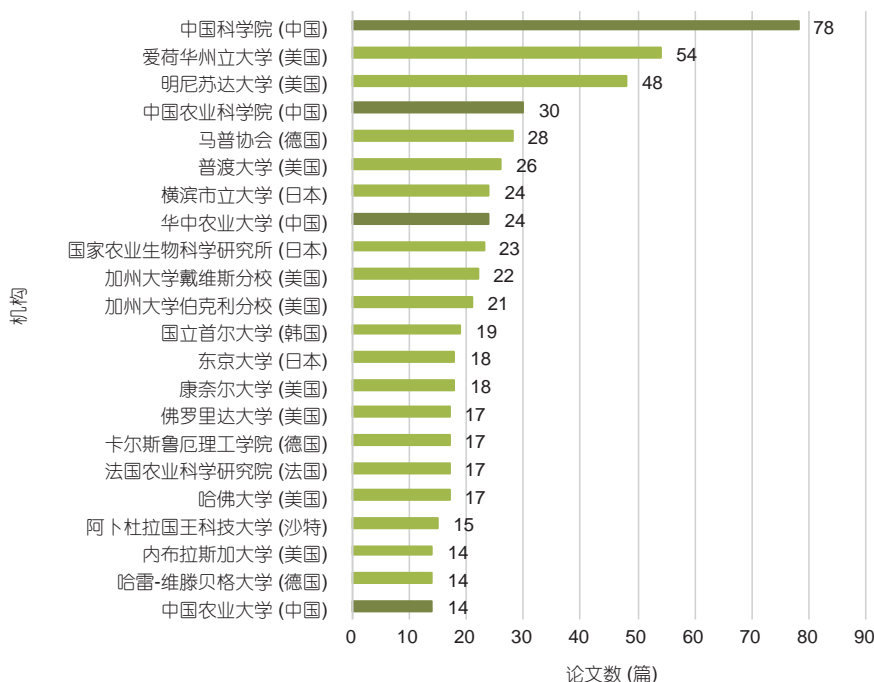


图7 作物基因组编辑技术TOP20发文机构分析  
Figure 7 The TOP20 organizations in paper publication

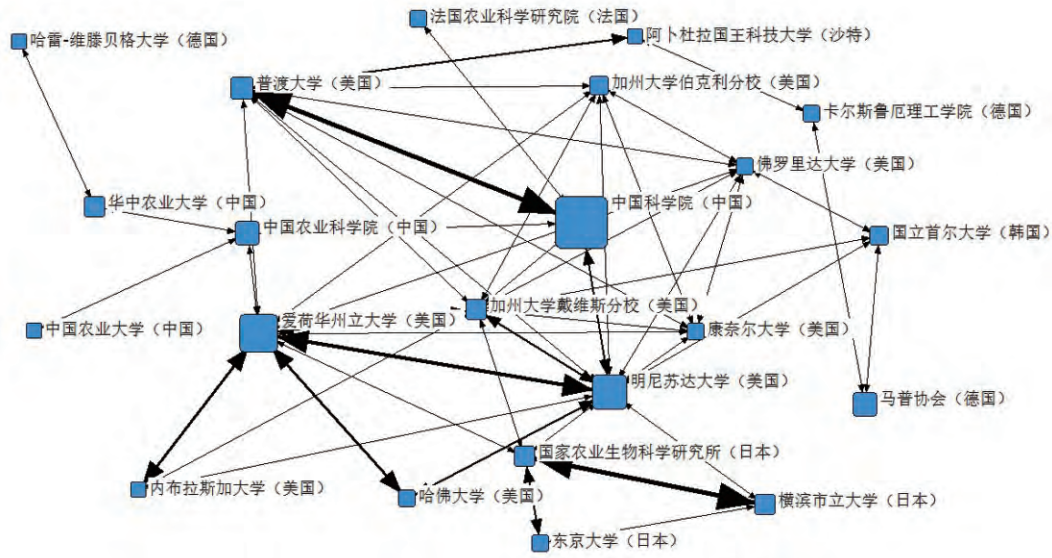


图8 作物基因组编辑技术TOP20发文机构合作网络  
Figure 8 The co-operation network of papers in TOP20 organizations

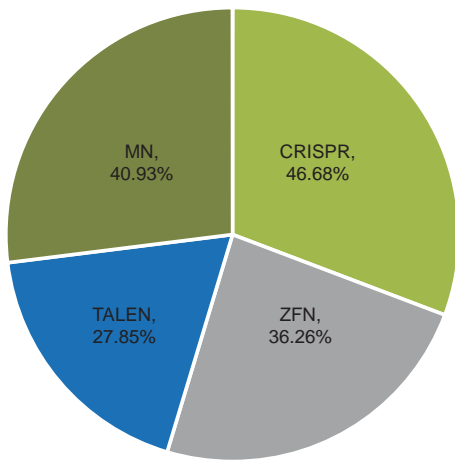


图9 作物基因组编辑技术专利数量对比  
Figure 9 Distribution of patents in different crop genome editing techniques

重组对DNA实现靶向诱变等。

ZFN核心专利集中分布在2003~2008年, 近年来未见该领域的核心专利出现。目前, ZFN技术主要被Sangamo公司掌控, 内容涉及利用锌指核酸酶提高同源重组的方法、利用改造的锌指蛋白调控作物内源基因表达等。

TALEN核心专利主要分布在2009~2012年, 此后无相关核心专利出现。目前, 该技术主要掌握在

2Blades、明尼苏达大学和爱荷华州立大学等公益性机构手中, 并已被授权于多个农业领域领军企业, 如拜耳、杜邦先锋和孟山都等。相关核心专利主要涉及TALEN技术的研发、利用TAL效应子的重复结构域选择性识别靶向DNA序列的方法等。

CRISPR技术核心专利自2013年后才出现, 时间最晚, 主要集中在Broad研究所、加州大学、哈佛大学和CRISPR Therapeutics等机构, 技术内容涉及CRISPR-Cas载体系统和RNA直接靶向DNA修饰调控转录的方法、调控多种靶向核酸以及新的单分子向导RNA等方法、对新型的CRISPR酶及相关体系的研究等。目前, 有关CRISPR基因组编辑技术专利权归属上仍存在诸多争议。其中, Broad研究所获得美国的专利授权, 加州大学伯克利分校获得中国和欧洲的专利授权, Cellectis等其他多方也声称拥有CRISPR的专利权。

### 3.3 技术研发内容分析

专利研发主题的分析表明, 作物基因组编辑技术研发主要涉及基因组编辑技术的方法和应用两大方面(图11)。其中, 红色圆圈代表基因组编辑技术相关的方法, 如CRISPR, TALEN和ZFN等技术, 技术热点涉及利用CRISPR技术靶向修饰位点、CRISPR核酸酶突变体、VI型CRISPR-Cas系统研究等。蓝色圆圈代表基因

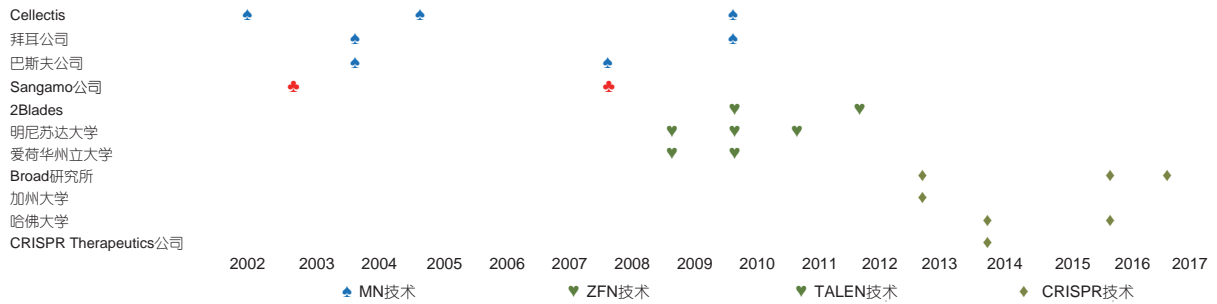


图 10 作物基因组编辑核心技术发展历程  
Figure 10 Evolution of core techniques in crop genome editing

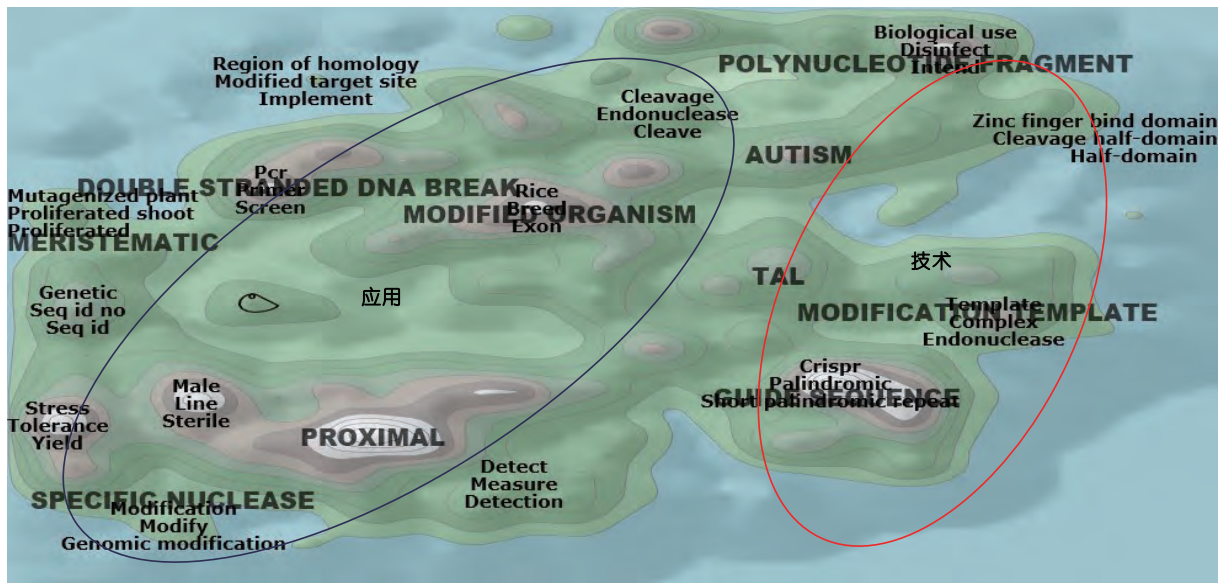


图 11 作物基因组编辑技术专利主题分布  
Figure 11 The theme landscape map of crop genome editing

组编辑技术相关的应用，热点涉及基因组编辑技术应用于雄性不育、抗逆性和抗除草剂等作物重要农艺性状改良研究。

### 3.4 重要国家分析

作物基因组编辑专利申请数量排名前10位的国家依次为：美国、法国、中国、德国、日本、比利时、瑞士、荷兰、韩国和英国(图12)。其中，美国的专利数量最多，达1088件，遥遥领先于其他国家。中国的专利申请数量排名第三位，达225件。从技术分支上看(图13)，美国在4种不同的基因组编辑技术的布局较为均衡，且每类技术专利数量均排名第一；中国则偏重在

CRISPR技术领域；法国和英国偏重在TALEN技术领域；德国和韩国偏重在MN技术领域。

### 3.5 重要专利申请机构分析

从专利数量排名TOP20机构来看(图14)，作物基因组编辑技术的专利申请机构主要来自美国、德国、法国、中国、奥地利和以色列五个国家，并且相关专利申请以企业为主。法国Collectis公司(280件)、美国陶氏益农公司(256件)和Sangamo公司(184件)的专利数量位居全球前三位，在该领域处于领先优势。其中，Collectis的技术研发主要集中在MN技术，陶氏益农的技术研发主要集中在ZFN，CRISPR和MN技术，Sanga-



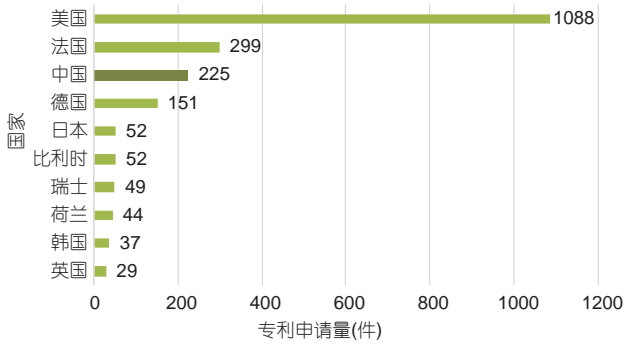


图 12 作物基因组编辑技术TOP10专利申请国家  
Figure 12 The TOP10 countries in patent publication

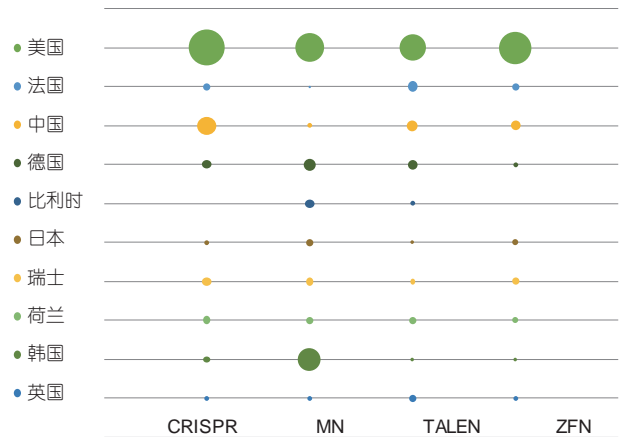


图 13 主要国家4种作物基因编辑技术的专利文献分布情况  
Figure 13 The patents of different crop genome editing techniques in major countries

mo公司则集中在ZFN和MN等技术的研发与应用。

从合作关系上看(图15), 除加州大学和维也纳大学外, 主要专利申请机构的合作网络主要以本国国内机构为主, 合作多以“小团体”形式体现。其中, 美国陶氏益农、Sangamo公司和Sigma-Aldrich公司之间, 哈佛大学、麻省理工学院和Broad研究所之间, 明尼苏达大学和爱荷华州立大学之间各形成3个合作团体。陶氏益农和Sangamo公司之间合作最频繁, 双方在2008~2017年期间共申请84件专利, 研究内容涉及锌指蛋白、靶向修饰及整合外源序列的方法和组合物等。

## 4 作物基因组编辑技术的行业发展现状

### 4.1 农业跨国公司非常重视基因组编辑在作物育种中的应用

作物育种是基因组编辑技术最重要的应用之一, 目前多数重要农业跨国企业通过技术转让和合作方式纷纷进入该领域, 以期在未来利用基因组编辑技术进

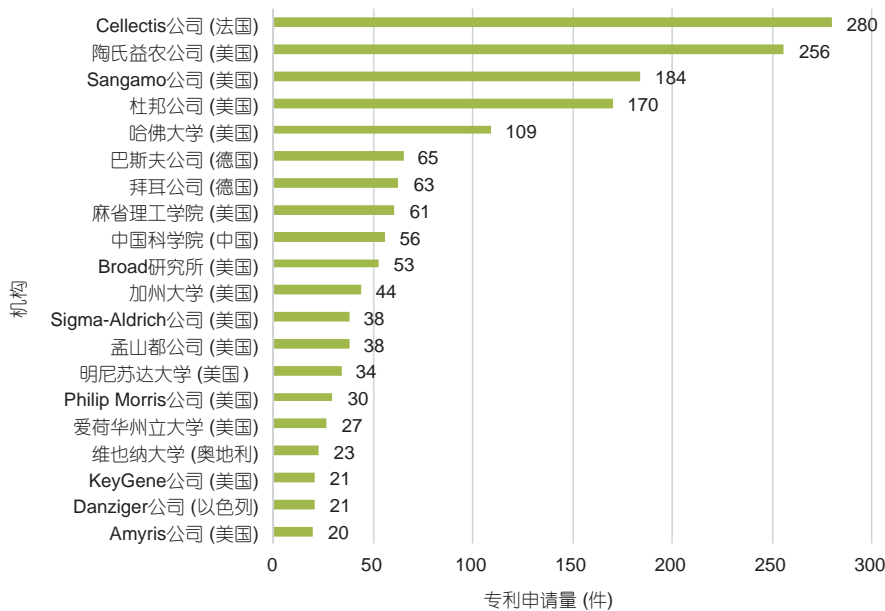


图 14 作物基因组编辑技术TOP20专利申请机构  
Figure 14 The TOP20 organizations in patent publication

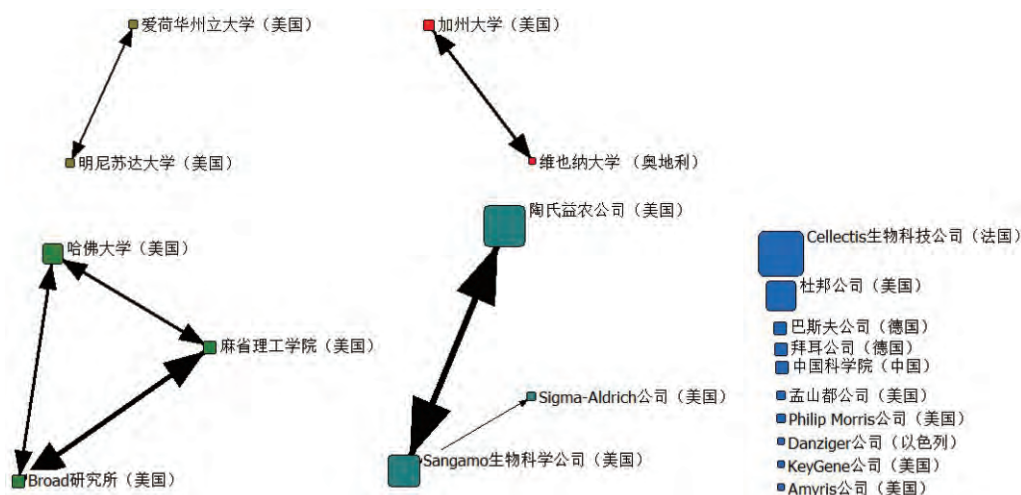


图 15 作物基因组编辑技术TOP20专利申请机构合作网络  
Figure 15 The co-operation network of patents in TOP20 organizations

行农作物品种改良中能占有一席之地. 2015年, 杜邦先锋宣布与维尔纽斯大学签署指导性Cas9基因组编辑技术的许可及多年的研发合作协议, 并获得该大学商用(包括农用)知识产权的独家许可(Vilnius University. DuPont Pioneer Gains Exclusive License for Genome-Editing Technology from Vilnius University). 同年, 杜邦与CRISPR/Cas技术领先开发商Caribou生物科学公司达成战略联盟, 获得CRISPR/Cas技术在主要农作物中的独家知识产权使用权(DuPont. DuPont and Caribou Biosciences Announce Strategic Alliance). 2017年, 孟山都宣布和ToolGen公司就CRISPR技术平台在农业领域的应用达成全球许可协议, 并将ToolGen的CRISPR技术平台整合到孟山都的技术平台中, 进一步扩大其可用于开发先进作物的基因组编辑工具组合(Monsanto. Monsanto and ToolGen Announce Global Licensing Agreement on CRISPR Platform). 2018年, 农业科技公司Benson Hill Biosystems (Benson Hill)新的基因组编辑方法获美国专利商标局的专利授权, 该专利涉及CRISPR 3.0 Cms1基因组编辑核酸酶, 并将进一步扩大该公司的基因组学工具组合(Benson Hill. Benson Hill Biosystems Receives Patent for Novel CRISPR Technology). 同年, 孟山都和农业创业公司Pairwise Plant(Pairwise)宣布达成研发合作协议, 双方将通过基因组编辑技术推动农业创新(Monsanto. Monsanto and Pairwise Announce R&D Collaboration to Accelerate

Innovation in Agriculture with Gene Editing).

#### 4.2 基因组编辑作物商业化产品预计2020年上市

目前, 基因组编辑技术已经应用于育种实践, 并培育出多个作物新品种(品系), 其中一些品种已申请解除转基因管制. 拜耳公司的科学家已利用该技术培育出了具有抗虫性和抗除草剂的棉花品系, 未来该技术还可以用于水稻和大豆品种的改良. 杜邦公司已经获得了CRISPR技术编辑的玉米和小麦新品系, 并将开展相关的大田试验, 并预计到2020年底将会出售用CRISPR技术编辑的种子, 其中基于CRISPR-Cas育种技术研制的糯玉米杂交品种已经进入了现场追踪和监管审查阶段(DuPont Pioneer. DuPont Pioneer Announces Intentions to Commercialize First CRISPR-Cas Product). 中国科学院遗传与发育生物学研究所利用基因组编辑技术, 首次对六倍体小麦中的MLO基因3个拷贝同时进行了突变, 成功获得了对白粉病具有持久和广谱抗性的小麦材料(遗传发育所植物基因编辑技术入选麻省理工科技评论2016年十大技术突破). Cellectis和陶氏益农等公司分别利用了TALEN和ZFN等技术培育出马铃薯和玉米新品种, 并被美国农业部宣布解除转基因生物安全监管(Antonio Regalado. A Potato Made with Gene Editing). 宾夕法尼亚州立大学利用CRISPR/Cas9技术研发出具有抗褐变能力的双孢菇, 获得美国农业部监管的豁免权(Gene-edited CRISPR

mushroom escapes US regulation).

## 5 总结与展望

### 5.1 总结

基因组编辑技术近年来发展迅猛,尤其是TALEN和CRISPR技术相继出现,相关研究的科学论文和专利文献出现井喷式增长,掀起了一股全球基因组编辑研究与应用的高潮。随着技术的不断发展和更替,基因组编辑的研究主题也相应地发生了变化: MN技术的研究逐渐衰弱, CRISPR研究不断升温; 相关研究内容已从生物学机制转向了编辑功能的应用, 研究对象也从烟草、拟南芥等模式植物转向水稻、小麦、大麦等重要农作物。同时, 基因组编辑技术已经应用于育种实践, 并培育出多个作物新品种(品系), 其中一些品种已申请解除转基因监管。多数重要农业跨国企业通过技术转让和合作方式纷纷进入该领域, 以期在未来利用基因组编辑技术进行农作物品种改良中能占有一席之地。

以美国、法国和德国为代表的欧美发达国家是作物基因组编辑技术的发源地, 在这一领域具有较强的领先优势, 其论文数量和专利申请量均遥遥领先于其他国家。其中, 该领域的基础研究主要以科研机构 and 大学为主, 多数机构之间合作往来密切, 中国科学院、美国爱荷华州立大学和明尼苏达大学等机构是主

要的研究论文产出机构。该领域技术研发则以企业为主, 机构合作的开展仅局限于“小团体”之间, Cellectis、陶氏益农和Sangamo是主要的专利申请机构。

我国在作物基因组编辑技术领域的研究虽然起步相对较晚, 但是后续发展快速, 发文量于2017年首次超过美国, 成为该领域年度发文最多的国家。其中, 中国科学院的研究论文数量位居全球首位, 表现较为突出, 在作物基因组编辑技术领域的基础研究具有明显优势。

### 5.2 展望

杜邦先锋、陶氏益农和孟山都等跨国公司在基因组编辑技术的产业化发展进程中起到一定的引领和推动作用, 主要通过与合作方式纷纷进入该领域, 并利用CRISPR等最新基因组编辑技术获得了玉米和小麦等作物新品种, 以期在未来利用基因组编辑技术进行农作物品种改良中能占有一席之地。

我国应当加强创建具有自主知识产权的基因组编辑技术。尽管我国近年来在基因组编辑研究中取得了较大进步, 论文数量和专利数量分别位居全球第二位和第三位, 但由于现有的基因组编辑技术的核心专利基本被国外机构所垄断, 相关产业发展仍受制于人, 因此, 我国未来亟需在相关领域创建具有自主知识产权的原始创新性成果和核心技术。

## 参考文献

- 1 Lin Y R, Zhou S F, Zhu Y W, et al. Genome editing and its application for genetic improvements of plants (in Chinese). *Fujian J Agric Sci*, 2015, 30: 522–527 [林雅容, 周淑芬, 朱义旺, 等. 基因组编辑技术及其在植物遗传改良上的应用. *福建农业学报*, 2015, 30: 522–527]
- 2 Liu Z S. Research progress of crop genetic breeding III. *Crop genetic engineering and genome editing* (in Chinese). *Crop Res*, 2014, 28: 332–337 [刘忠松. 作物遗传育种研究进展III. *作物基因工程与基因组编辑*. *作物研究*, 2014, 28: 332–337]
- 3 Wu L, Wang L, Ren Y, et al. The safety management of genome editing technology (in Chinese). *Biotechnol Bull*, 2014, 11: 84–90 [吴璐, 王磊, 任远, 等. 基因组编辑技术研究进展. *生物技术通报*, 2014, 11: 84–90]
- 4 Xie K, Rao L Q, Li H W, et al. Research progress of genome editing in plants (in Chinese). *China Biotechnol*, 2013, 33: 99–104 [谢科, 饶力群, 李红伟, 等. 基因组编辑技术在植物中的研究进展与应用前景. *中国生物工程杂志*, 2013, 33: 99–104]
- 5 Alberts B. The breakthroughs of 2012. *Science*, 2012, 338: 1511
- 6 2013 Runners-Up. Genetic microsurgery for the masses. *Science*, 2013, 342: 1434–1435
- 7 Shen P, Zhang Q Y, Yang L T, et al. The safety management of genome editing technology. *Sci Agric Sin*, 2017, 50: 1361–1369 [沈平, 章秋艳, 杨立桃, 等. 基因组编辑技术及其安全管理. *中国农业科学*, 2017, 50: 1361–1369]
- 8 Shan Q, Wang Y, Li J, et al. Targeted genome modification of crop plants using a CRISPR-Cas system. *Nat Biotechnol*, 2013, 31: 686–688
- 9 Liang Z, Zhang K, Chen K, et al. Targeted mutagenesis in zea mays using TALENs and the CRISPR/Cas system. *J Genets Genom*, 2014, 41: 63–

- 10 Hu X, Meng X, Liu Q, et al. Increasing the efficiency of CRISPR-Cas9-VQR precise genome editing in rice. *Plant Biotechnol J*, 2018, 16: 292–297
- 11 Zong Y, Wang Y, Li C, et al. Precise base editing in rice, wheat and maize with a Cas9-cytidine deaminase fusion. *Nat Biotechnol*, 2017, 35: 438–440
- 12 Ren B, Yan F, Kuang Y J. A CRISPR/Cas9 toolkit for efficient targeted base editing to induce genetic variations in rice (in Chinese). *Sci Sin-Vitae*, 2017, 47: 1177–1185 [任斌, 严芳, 旷永洁, 等. 水稻靶标基因单碱基定向替换技术的建立. *中国科学: 生命科学*, 2017, 47: 1177–1185]
- 13 Shen L, Hua Y F, Fu L P. Rapid generation of genetic diversity by multiplex CRISPR/Cas9 genome editing in rice (in Chinese). *Sci Sin-Vitae*, 2017, 47: 1186–1195 [沈兰, 华宇峰, 付亚萍, 等. 利用CRISPR/Cas9多基因编辑系统在水稻中快速引入遗传多样性. *中国科学: 生命科学*, 2017, 47: 1186–1195]
- 14 Wang Y L, Meng Z G, Li Y Y. Increased lateral root formation by CRISPR/Cas9-mediated editing of arginase genes in cotton (in Chinese). *Sci Sin-Vitae*, 2017, 47: 1200–1203 [王艳玲, 孟志刚, 李妍妍, 等. CRISPR/Cas9编辑棉花精氨酸酶基因促进侧根形成和发育. *中国科学: 生命科学*, 2017, 47: 1200–1203]
- 15 Jinek M, Chylinski K, Fonfara I, et al. programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. *Science*, 2012, 337: 816–821
- 16 Cong L, Ran FA, Cox D, et al. Multiplex genome engineering using CRISPR/Cas systems. *Science*, 2013, 339: 819–823
- 17 Mali P, Yang L, Esvelt KM, et al. RNA-guided human genome engineering via Cas9. *Science*, 2013, 339: 823–826

## Analysis on the international development trends of crop genome editing technology

LI DongQiao<sup>1</sup> & YANG YanPing<sup>1,2</sup>

*1 National Science Library, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100190, China;*

*2 Department of Library, Information and Archives Management, School of Economics and Management, University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100190, China*

Genome editing technology is an emerging technology that has been developing rapidly for targeted modification of genomic DNA in recent years. It is divided into four categories, to be specific, meganucleases (MN), zinc finger nucleases (ZFN), transcription activator-like effector nucleases (TALEN), and clustered regularly interspaced short palindromic repeats associated Cas system (CRISPR/Cas). At present, genome editing technology has been widely used in the basic research of model plants or crops, and some crop varieties developed with these technologies have been licensed for commercial use. It is expected that the gene-edited crops will develop rapidly worldwide in the coming few years. By comprehensively utilizing methods of qualitative research and quantitative literature analysis, this paper conducts a thorough analysis on the current R&D situation, major countries, key institutions, and their research focuses. These research results can provide significant references for China to make overall arrangements of the R&D initiatives and relevant policy making.

**crop, genome editing, meganucleases (MN), zinc finger nucleases (ZFN), transcription activator-like effector nucleases (TALEN), clustered regularly interspaced short palindromic repeats associated Cas system (CRISPR/Cas)**

**doi:** 10.1360/N052018-00179