



分子设计育种的科技问题及其展望概论

景海春^{1,3}, 田志喜^{2,3}, 种康^{1,3*}, 李家洋^{2,3*}

1. 中国科学院植物研究所, 北京 100093;
2. 中国科学院遗传与发育生物学研究所, 北京 100101;
3. 中国科学院大学, 北京 100049

* 联系人, E-mail: chongk@ibcas.ac.cn; jyli@genetics.ac.cn

收稿日期: 2021-06-21; 接受日期: 2021-07-13; 网络版发表日期: 2021-10-18

国家自然科学基金委员会-中国科学院联合项目(批准号: L192400064, XK2019SMC008)资助

摘要 粮食是人类生存之本,也是社会发展和国家稳定的基石.未来世界粮食安全依然面临挑战.分子设计育种是解决未来粮食供应安全的重要途径,但是目前分子设计育种在理论、技术以及规范化方面还存在诸多瓶颈.本文针对未来农业和粮食生产的需求,归纳了我国和全球面临的粮食安全问题、育种技术的发展历程和我国分子设计育种取得的成绩,提出了未来分子设计育种的发展趋势,探讨了我国分子设计育种面临的瓶颈和对策.同时,围绕分子设计育种科技创新中亟需解决的问题,提出了面向2035年的战略布局,以期为我国未来农业的发展提供重要借鉴与参考.

关键词 粮食安全, 作物, 分子设计育种, 多维组学, 新型生物技术

粮食供应安全不仅是中国,也是世界所有国家极为关注的重大战略问题.种业是保障粮食安全的基础,也是制约未来农业发展乃至社会发展的关键要素.随着社会的发展和农村经济体制改革的深化,我国农业生产正经历着生产方式的变革性改变.为了满足未来农业的需求,对农业生产的主体——作物也提出了新的要求和挑战.

科学技术的进步是产业发展的有力保障.20世纪50年代至今,矮化育种、杂交育种推动了作物育种革命,作物产量大幅度提高.随着高通量组学技术的发展和运用,优异种质资源形成规律、新基因挖掘与功能解析、产量品质和抗性等重要性状形成的分子机制

研究取得了重大进展,分子设计育种等现代科学理论与技术得以发展和不断完善.下面就分子设计育种的国内外研究现状、未来发展趋势、我国面临的瓶颈等进行阐述,并提出相应的对策和2035年的战略布局.

1 国内外研究现状

1.1 全球粮食安全依然面临挑战

粮食为人类提供了最根本的需求,是决定社会发展的关键因素.通过人类的不懈努力,全球粮食生产能力持续提升,尤其是第二次工业革命以后,世界粮食总产量有了大幅提高.以中国为例,主要粮食作物

引用格式: 景海春, 田志喜, 种康, 等. 分子设计育种的科技问题及其展望概论. 中国科学: 生命科学, 2021, 51: 1356-1365

Jing H C, Tian Z X, Chong K, et al. Progress and perspective of molecular design breeding (in Chinese). *Sci Sin Vitae*, 2021, 51: 1356-1365, doi: 10.1360/SSV-2021-0214

——水稻的年产量从1950年的5700万吨(年人均约100 kg)增加到2020年的2亿多吨(年人均约140 kg)。然而,在世界粮食总产不断提升的同时,饥饿和营养不良问题仍然持续困扰着亿万民众,粮食安全问题依旧存在。当前世界两大特征影响未来粮食安全:(i)人口数量增加、中等收入群体占比上升和膳食结构变化带来的全球食物安全问题^[1]。到2050年,世界人口预计接近100亿,比2020年增加近20亿;中等收入家庭占比将由7.8%上升到9.7%,高等收入家庭占比将由3.2%上升到5.6%;与此同时,膳食结构中,动物性蛋白需求大幅度增加,随之产生的植物类的饲料需求剧增,同时,生产、加工、运输、存储和消费习惯带来的食物浪费十分严重。这些变化深刻影响着全球食物安全,据测算,食物总量需要增加一倍才能满足100亿人的吃饭问题^[2]。(ii)全球变化深刻影响着农业的发展。全球范围内,灾害气候频发、耕地资源减少、水资源变得越来越匮乏,这些都从不同的层面要求提高食物生产效率^[3,4]。

2020年《世界粮食安全和营养状况》^[5]估计,2019年饥饿人数近6.9亿,新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-19)疫情导致可能饥饿人数新增超过1.3亿。同时,人类生活方式和食物消费的改变导致了隐性饥饿现象的出现,高昂的粮食成本和低收入致使30亿人无法吃上健康、有营养的食物^[6]。在撒哈拉以南非洲和南亚,57%的人口无法支付健康膳食的成本(国际贫困线为日均1.90美元),欧洲、亚洲和北美洲也同样包括这类人群或食物不足人群。与此同时,全球有3800万五岁以下儿童超重,肥胖已在成人中呈全球蔓延趋势。面临如此严峻的人口、资源和气候灾害问题,全球粮食安全依然面临挑战^[7~11]。

1.2 育种技术发展

种子是农业的“芯片”,良种对我国粮食增产的贡献率超过40%^[12]。世界生物育种技术发展已经历了三个主要阶段:原始驯化选育(1.0时代;通过人工选择,优中选优,将野生种驯化为栽培种并进一步选育为优良品种与种质)、常规育种(2.0时代;包括杂交育种、诱变育种、杂种优势利用等育种方法。杂交育种是通过父母本杂交并对杂交后代进一步筛选,获得具有父母本优良性状的新品种新种质;诱变育种是人为利用物理、化学等因素,诱发亲本材料产生突变,从中选

育具有优良性状的新品种新种质)、分子育种(3.0时代;将分子生物学技术手段应用于育种中,通常包括分子标记辅助育种、转基因育种和分子模块育种等)。现在正在向设计育种或智能化育种(4.0时代;将基因编辑、生物育种、人工智能等技术融合发展,实现性状的精准定向改良)发展。纵观育种技术发展历程,每一次技术的革新都与基础理论的突破密切相关。对不同作物的原始驯化选育可以追溯到数千年至上万年前,但真正意义上的科学育种并由此发展起来的农业产业始于孟德尔遗传定律的重大发现。最早的育种研究论文可以追溯到1905年Biffen^[13]发表的关于小麦育种的研究。20世纪30年代的玉米杂交育种和20世纪60年代矮秆绿色革命基因的成功应用成为杂交育种的里程碑。常规育种在过去近百年对农业的发展起到了巨大的推动作用,但常规育种存在育种周期长、遗传改良实践效率偏低的缺陷,整个育种周期一般需要8~10年^[14]。1953年,DNA双螺旋结构的解析标志着生命科学进入分子水平阶段。而基于分子生物学理论的分子育种发源于20世纪90年代初,得益于DNA分子标记技术的开发和转基因生物育种技术的发展,特别是以功能分子模块和可遗传操作为特征的分子模块育种,大大增加了育种的目标性,明显减少了育种周期,品种培育效率得到大幅度提升。2005年后,以新一代测序、基因组编辑、单倍体制种等为代表的新型技术的出现,全面改写了作物育种的理论与策略,分子设计育种应运而生。分子设计育种将生物遗传学理论与杂交育种相结合,基于对控制作物重要性状的关键基因及其调控网络的认识,利用基因组学、表型组学等多组学数据进行生物信息学的解析、整合、筛选、优化,从而获取育种目标的最佳基因型,最终高效精准地培育出目标新品种^[15]。分子设计育种彰显出比传统杂交育种更为突出的优越性,尤其是整合了基因组编辑技术,可将育种周期缩短至2~5年,大大提高了育种效率,已经成为作物育种新发展方向^[14]。

上述不同育种发展阶段,在理论与技术探索方面有着不同的特征。对全球4万篇作物育种文献的分析表明(图1),在人工选择与常规育种的时期,论文的数目极少,仅有91篇,且增长缓慢。转基因生物育种与分子标记辅助育种技术的出现也带来了科技论文的增加,1991年发文量突增至355篇并逐步增加到2005年的851篇。自2006年后,科技论文出现直线快速增长阶段,

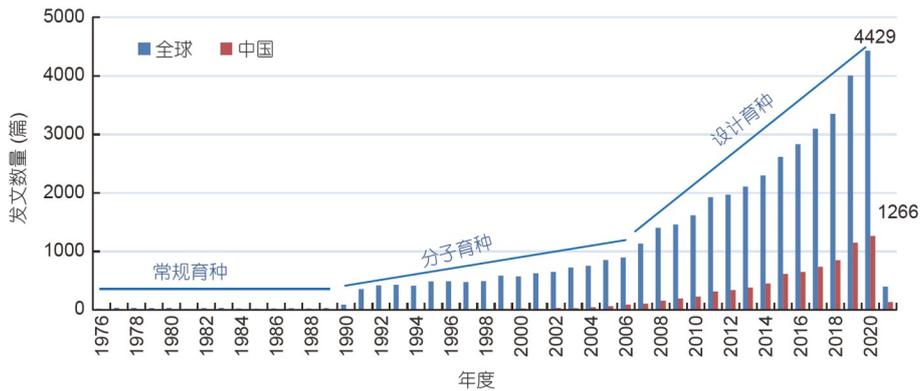


图1 全球不同作物育种阶段论文数量变化趋势(Pubmed). 作物育种大致分为经典人工选择与常规育种、分子育种(包括转基因育种)和分子设计育种等阶段. 每个阶段的都蕴含着理论与技术的突破, 体现在科技论文发文数量增长上的不同特征

Figure 1 Global research status of crop breeding at different stages (Pubmed). Crop breeding is roughly classified into classical artificial selection and conventional breeding, molecular breeding, transgenic breeding and molecular design breeding. There are theoretical and technological breakthroughs at each stage, which is reflected by an increasing number of scientific and technological publications

充分反映了新理论与新技术带来的全面科技创新与知识信息大爆炸. 中国现代作物育种尽管起步晚于西方, 但发展迅速, 尤其自2003年, 我国科学家倡导并率先发展了以水稻为模式的作物育种基础理论与技术研究, 中国成为水稻等作物育种技术及其理论研究的引领者. 迄今, 我国作物育种科技论文已达7967篇, 位居第二, 仅次于美国的10690篇.

1.3 我国分子设计育种最新进展

近10年来, 我国先后启动了多个分子设计育种相关的项目, 如中国科学院启动实施的战略性先导科技专项(A类)“分子模块设计育种创新体系”、“种子精准设计与创造”项目, 科技部启动实施的“七大农作物育种”项目. 通过项目实施, 我国在作物基因组、水稻理想株型、水稻杂种优势、养分高效利用、作物-微生物互作、作物基因组编辑和分子改良等方面均取得了一系列突破性成果, 在部分研究领域已经处于世界引领地位^[16,17].

我国是较早启动植物基因组研究的国家. 自1998年参与国际水稻基因组测序计划以来, 我国科学家先后主持和参与了水稻、番茄、大豆、马铃薯、油菜、棉花、黄瓜、小麦、苜蓿等主要粮食作物和经济作物的全基因组测序和功能注释, 并呈现出从参与到主导、从研究非主粮作物到主要作物、从研究地区性作物到全球性作物的态势, 在植物基因组学研究领域已处于国际领先地位. 利用基因组学分析手段, 在水稻

种质资源演化、重要农艺性状的全基因组关联分析方面取得了一系列重要成果. 由我国科学家主持的小麦基因组测序的完成和基因组精细图谱的绘制^[18~21], 为世界科学家对小麦生长发育和遗传改良的基础研究奠定了重要基础. 最近, 我国在泛基因组研究方面也取得了一系列重要进展, 如在大豆和水稻中实现了图结构基因组的构建, 使得对基因组信息的认知从一维转变为二维, 将开启基因组研究的一个新方向^[22,23].

在植物激素和生长发育信号研究领域, 独脚金内酯控制作物分枝和株型建成的信号途径研究取得了重大突破, 分离鉴定了水稻理想株型的主效基因*IPA1*^[24], 揭示了其调控水稻株型形成的分子机理^[25], 这是该研究领域的一项奠基性重大发现. 在作物应对生物和非生物胁迫的响应机制研究领域, 挖掘了水稻抗褐飞虱等抗虫基因, 发现水稻感受低温的重要基因*COLD1*及其人工驯化选择的SNP赋予粳稻耐寒性的新机制^[26]. 在植物光合作用研究领域, 解析了植物光系统II、光系统I与捕光天线超分子复合物(LHCI)等蛋白质结构, 阐明了光能吸收、传递和转化机制, 揭示了叶绿体蛋白转运新机制^[27]. 在植物生殖发育研究领域, 我国科学家发现了植物受精过程中雌雄配子体信号识别和水稻雄性不育的调控机制. 在资源利用效率研究方面, 我国科学家发现决定水稻氮利用效率的氮高效基因*NRT1.1B*, *GRF4*, *NGR5*, *OsTCP19*等^[28~31], 有望推动氮素高效利用新品种的培育, 为我国粮食安全和生态安全提供重要的基因资源.

我国科学家在世界上率先实现对水稻、小麦、玉米、大麦等农作物重要农艺性状的基因组编辑, 成功实现了水稻、玉米和小麦等重要农作物的定点突变、替换、插入、单碱基点突变、精准过表达等各种基因组编辑操作. 首次建立植物CRISPR/Cas9基因组编辑技术体系^[32,33], 建立了DNA-free转化的安全作物基因组编辑育种技术. 利用基因组编辑技术创制了抗白粉病小麦^[34]、香米^[35]、高维生素C生菜^[36]、不同糖分草莓^[37]等新种质, 构建了作物高通量育种技术^[38], 建立了抗病毒育种新方法^[39], 实现了四倍体水稻的快速定向驯化^[40]和番茄的从头驯化^[41]. 最近, 我国科学家揭示了护卫CRISPR-Cas的全新毒素-抗毒素RNA系统^[42]. 这些理论和技术的积累为我国未来新作物的创制打下了良好基础.

在分子设计品种培育方面, 水稻重要农艺性状的分子模块理论及其育种应用上取得的成果尤为突出, 走在了分子设计育种的前沿. 2015年以来, 中国科学院李家洋团队与合作者利用“水稻高产优质性状形成分子机理及品种设计”理论基础和品种设计理念, 成功培育出高产、优质、高抗的“中科发”系列和“嘉优中科”系列等新品种, 为水稻和其他农作物的精准高效分子设计育种起到了示范与引领作用. 中国农业科学院万建民研究团队利用粳稻品种Asominori为背景、籼稻品种IR24为供体的65个染色体片段置换系(chromosome segment substitution lines, CSSL)开展水稻粒长和粒宽性状的QTL分析, 根据QTL分析结果设计出大粒目标基因型, 并提出实现目标基因型的最佳育种方案, 于2008年选育出携带籼稻基因组片段的大粒粳稻材料^[43,44]. 同时, 小麦、大豆等作物的分子设计育种也取得了一定的进展. 中国科学院成都生物研究所小麦研究团队通过耦合抗条锈病分子模块、无芒性状分子模块和矮秆分子模块育成了抗倒、抗病、优质、无芒、适宜机械化收割的小麦新品种“川育25”. 2016年, 通过耦合大粒分子模块和抗条锈病分子模块, 该研究团队培育出“科麦138”, 使得产量比对照品种提高超过10%, 被列为四川省主导小麦品种. 通过导入糯性分子模块和低PPO分子模块培育出“中科糯麦1号”, 实现了优质、高产、抗病等多个优良性状的有机结合. 这些小麦新品种的推广, 对我国西南地区小麦升级换代起到了引领作用^[45]. 中国科学院遗传与发育生物学研究所田志喜团队将大豆四粒荚分子模块*ln*导入不含该模

块的大面积主推底盘品种“中黄13”和“科豆1号”中, 培育出四粒荚比例和产量都明显增加的“科豆17”等系列大豆新品种. 中国科学院东北地理与农业生态研究所刘宝辉团队结合分子模块育种理念, 通过将早熟模块*el-as*导入底盘品种中, 选育了中早熟、高油、高光效、高产品种“东生77”, 早熟、高油、高产品种“东生78”和高油高产品种“东生79”^[46]. 最近, 中国农业科学院黄三文团队^[47]利用基因组学大数据进行育种决策, 建立了杂交马铃薯基因组设计育种流程.

2 未来发展趋势

分子设计育种是结合多学科交叉实现的新型育种方式, 是未来作物育种的不二选择, 它的精准性、高效性都将带领作物育种进入一个新的时代.

2.1 新型生物技术将不断颠覆育种理念

传统杂交育种技术从本质上是以染色体重组交换为基础, 通过相关基因优化组合来创造优良品种的过程, 但是存在重组交换频率低、重组位点分布不均、有害等位基因连锁等弊端. 近年来出现的以CRISPR/Cas9系统为代表的基因组编辑技术极大地拓宽了动植物育种的方式方法, 使“无重组育种”成为可能, 从而揭开了动植物育种的新篇章. 基因组编辑技术利用位点特异性核酸酶在生物基因组定点突变, 科学家可以根据设计蓝图在作物基因组已有基因的特定位置上改变、添加或者删除DNA序列. 基因组编辑技术不仅可以快速优化组合天然变异, 且可以引入人工合成变异, 从而拓宽了相应的作物表型变异. 基因组编辑技术因其操作简便迅速在作物育种中迅速得到应用. 在美国, 利用基因组编辑技术培育的抗褐变蘑菇、苹果与马铃薯均已上市. 基因组编辑技术也培育出高omega-3不饱和脂肪酸含量的亚麻荠品种. 美国政府已明确指出, 不会对基因组编辑作物实施区别于传统作物的特殊安全监管, 因此, 大量基因组编辑改良作物将会以越来越快的速度出现.

另一项代表性的新遗传工程技术是合成生物学. 合成生物学根据实际应用需求, 从头或者重新设计并制造生物模块、生物系统和生物机器. 目前, 科学家已可以通过合成生物学技术从头合成噬菌体, 从而创造生命; 在细菌以及酵母中, 合成生物学研究也在积

极开展. 在作物育种中, 合成生物学可以成为基因组编辑技术的重要补充, 通过人工染色体技术, 有可能实现数百个基因构成的遗传网络的整体改造. 虽然在植物中人工染色体尚未出现, 这一领域将是未来遗传工程技术发展的重要方向.

此外, 其他新型技术的发展也将改变未来分子设计育种的理念和方法. 例如, 基于作物与微生物互作的跨界改良是国际生物技术改良的又一前沿热点. 人们已从根系和叶系微生物的描述迅速实现培养重组作物根系和叶系微生物群落组成, 提高农作物抗病虫、逆境、营养高效的能力, 从而提高作物产量的转变.

2.2 大数据科学在遗传研究和育种决策的重要性不断提升

动植物遗传育种研究本质上是发现基因型和表型的关联, 传统杂交育种主要依靠表型观察和育种家经验进行选择, 不仅周期长, 也难以形成标准化、高效的育种体系. 基因组学、分子生物学、影像学、遥感信息学、大数据科学尤其是人工智能领域的迅速发展, 将推动育种科学发展以高维数据收集挖掘为基础、以大数据建模预测为指导的智能化育种技术体系. 近年来, 大数据科学向育种领域呈现出快速渗透和融入的趋势.

在遗传变异检测方面, 大数据科学提升了变异检测的效率和准确性, 并在筛选功能变异中起到巨大作用. 第三代单分子测序技术以及基于第二代测序技术的深测序项目产生了大量数据, 植物遗传变异检测目标已从单个SNP转向了结构变异和插入/缺失的等位变异. 在作物表型采集方面, 随着基因型鉴定技术的发展, 植物表型采集迅速成为遗传研究的瓶颈, 因此高通量自动化表型采集技术成为未来作物科学发展的必然趋势. 自动化表型采集技术主要依赖影像学以及遥感技术从田间或者温室采集数字化图像, 经过人工智能技术翻译成人类所能理解的植物表型信息. 图像数据的传输、存储、管理、翻译是实现这一技术的关键.

而对遗传变异和作物表型全面准确的鉴定, 准确地描述两者间线性或非线性关系是绘制未来作物设计蓝图的关键. 在利用基因型-表型预测模型育种方面, 国际研究呈现出单基因模型向多基因模型、线性模型向非线性模型、低维数据向高维数据转变的特点. 农作物性状可分为单一基因控制的简单性状和多基因控

制的复杂性状. 前者可通过分子标记辅助育种模型MAS(marker-assisted selection)实现高效率育种选择. 然而, 很多重要农艺性状都是多基因控制的复杂性状, 只能通过全基因组选择技术(Genomic selection)利用个体间亲缘关系矩阵进行高效的性状预测和个体选择. 国际育种公司如先锋(现Corteva Agriscience)、拜尔-孟山都已广泛采用全基因组选择技术进行育种实践. 目前, 国际上正在尝试在全基因组选择模型内加入其他多组学数据, 并利用人工智能模型准确预测相关遗传位点, 为作物精准设计提供靶位点.

整合数据信息存储管理、可视化、共享是实现智能高效遗传研究和育种决策的基础. 针对未来作物生长发育的基本规律和功能基因组学、染色体结构的认知和表观遗传学调控及编辑、作物与相关生物的互助与拮抗、作物表型组学和遗传转化体系的建立以及作物大数据算法、数据挖掘、分析管理技术, 高效率基因组编辑技术和合成生物学等领域的基础性研究已经成为各国抢占的制高点.

2.3 分子设计育种的底盘材料由主粮作物逐步趋于多元化

据估计, 到2050年, 主要作物的产量需要以每年2.4%的速度增长, 才能满足粮食供应需求. 然而, 目前四种主要作物(玉米、水稻、小麦和大豆)的增长率仅为预期增长率的1/2左右^[2]. 为了进一步实现可持续农业, 开发高农业资源利用效率(高肥料利用率和水利用率)和抗逆性(生物和非生物)的作物, 改善作物营养品质是育种的重要方向^[48]. 因此, 利用分子设计育种, 对现有的优良作物品种进一步改良, 培育出综合性状更为优良的未来作物是将来作物育种的重要方向.

主要农作物的驯化始于大约12000年前, 在漫长的驯化选择历程中, 植物逐渐失去其野生祖先种的遗传和生理特征, 形成符合人类阶段性需求的栽培品种^[49]. 据估计, 超过2500个物种、跨越160个科的作物已被驯化或半驯化^[50]. 然而, 只有150种植物在某种程度上得到了商业栽培^[51]. 随着绿色革命技术的推广, 全球粮食供应的趋同性日益增加^[52]. 从遗传多样性的角度来看, 这种趋同性已经成为现代农业的潜在威胁, 因为其导致疾病发病率的增加, 使得植物有可能无法应对未知的环境变化. 从长远来看, 气候变化可能是农业的达摩克利斯之剑. 二氧化碳浓度增加、温室效应和

气温升高不仅直接影响作物生长发育, 限制作物产量, 而且还带来更频繁的极端天气条件, 严重影响农业生产. 此外, 尽管每年的气候变化似乎很小, 但当达到不可预测的阈值时, 这种模式可能会发生剧烈变化, 主要作物可能无法适应. 因此, 除了利用分子设计育种改良现有良种作物外, 为了应对未来全球气候变化和社会发展, 需要培育所谓的“智能作物”, 包括对野生或半野生植物的从头驯化或再驯化, 除了高产和优质外, 还需要他们能够抵御环境极端天气条件, 快速适应气候变化.

2.4 分子设计育种基础研究进入战略性竞争阶段

未来植物育种的制约因素很大一部分来自于如何绘制作物设计蓝图, 即编辑什么位点、合成什么样的染色体等问题. 因此, 世界主要发达国家都在积极部署面向未来作物的基础研究. 基础研究和核心关键技术是动植物遗传改良的“芯片”, 是优良品种培育的核心竞争力. 发达国家政府不断深化已有基础学科布局, 同时大力拓宽基础研究的领域和方向.

美国在植物基础研究领域进行了系统性前瞻性布局, 在作物功能基因组学和生长发育的基本规律研究领域推出了iPlant, PGRP(Plant Genome Research Program)和BREAD(Basic Research to Enable Agricultural Development)等计划, 旨在农作物功能基因组学以及以作物为对象的生长发育基本规律研究上占领先机; 同时推出了CEE(Chromatin and Epigenetic Engineering)项目, 希望在植物染色体微观结构认知和基于基因组编辑技术的表观遗传学编辑和作物改良上抢占制高点. 美国科学院(《2030年推进粮食与农业研究的科学突破》, 2018年)^[53]明确指出, 美国未来十年的科学突破方向将集中于基因组学和精准育种. 同时, 美国农业部(《美国农业部科学蓝图: 2020~2025年科学路线图》)也提出, 基因组设计是未来农业创新的重要新兴领域.

2016年, 欧盟宣布启动“地平线2020”计划的一个新项目G2P-SOL, 目标是组建一个全球性研究联盟来保存和复活茄科四大植物番茄、马铃薯、辣椒和茄子的基因资源. 英国JIC(John Innes Centre), EI(Earham Institute), 剑桥大学, NIAB(National Institute of Agricultural Botany)等联盟推出了ISP计划(Designing Future Wheat Institute Strategic Programme), 支持小麦新品种的开发, 为未来农业提供优良的小麦品种, 用以解

决诸如全球粮食需求等重大问题. 英国《农业与粮食安全研究战略框架》也将利用基因组学开展设计育种作为未来发展的主要目标. 法国农业部与教研部(《农业-创新2025计划》)将法国未来农业育种创新的重点方向定位于作物与畜禽的全基因组选择. 2019年, 俄罗斯通过了《2019~2027年联邦基因技术发展规划》, 将主要目标定位于加速发展包括基因组编辑在内的基因技术; 同年, 启动了耗资17亿美元的重大项目, 用于研发新型基因组编辑作物和动物新品种.

3 我国面临的瓶颈与对策

我国是世界人口大国, 第七次全国人口普查结果表明全国人口已达141178万, 约占世界人口的18.6%. 对一个14亿人口的大国来说, 保障粮食充足供应始终是国家安全的头等大事, 也是农业农村现代化的前提. 据预测, 中国人口规模将在2030年左右达到14.5亿的峰值^[54], 要想满足国人吃饱吃好的小康需求, 需要进一步提高粮食单产和品质.

同时, 我国耕地面积占比较小, 仅为世界耕地总面积的8%左右. 由于人口多耕地少的基本国情, 我国为保障粮食安全付出了巨大的生态代价. 例如, 农业用水占水资源消耗总量的60%, 化肥、农药、除草剂、抗生素的使用量占世界总量的30%~50%, 资源与生态环境承载能力已到极限, 生态安全面临严重威胁^[55]. 加之当今极端气象灾害频发已成常态, 这些对农业生产造成极大的威胁. 培育减投增效、减损促稳的作物新品种是保障我国粮食供给的重大需求.

分子设计育种的指导思想是耦合和优化优异等位变异的分子模块, 最大优势地发挥分子模块群对复杂性状的非线性叠加效应, 有效实现复杂性状的精准改良. 分子设计育种将会大幅度提高作物育种的理论和技术水平, 带动传统杂交育种向高效、定向化发展. 但是, 目前分子设计育种还面临以下三方面的主要瓶颈.

3.1 复杂性状的精细调控机理不清

育种4.0时代的标志是能够快速、合理和精确地将任何已知的优良等位基因组合到理想的组合中^[11]. 为了实现育种4.0的目标, 我们需要为未来的分子育种设计制定一个路线图, 通过识别引起作物变异的特定

优异等位基因, 清除有害变异, 并应用新的尖端技术, 如先进的基因组测序手段、大数据深度学习、高通量表型平台、精确的基因组编辑工具和合成生物学方法来完成未来作物的分子设计育种。

一般来说, 重要农艺性状是由多个数量位点控制, 并且不同农艺性状之间存在一定程度的相关性, 并经常发生模块化调控。这种复杂性造成了传统杂交育种的主要障碍^[56,57], 而未来分子设计育种的最大挑战之一一是打破不同性状之间不必要的连锁, 特别是作物产量和非生物或生物抗逆性相关的性状。未来育种4.0的关键方案就是合理设计具有高产、优质、高抗等综合性状优良的作物^[58,59]。为了实现这一目标, 阐明农艺性状形成的枢纽基因及其调控网络是极其重要的^[60,61]。另一方面, 我国作物种质资源信息系统中, 能被分子设计育种直接应用的信息还很有限。有效的生物信息学方法和工具从海量信息数据库中快速获取有用的基因和基因序列、亲本携带的等位基因、基因与环境互作信息, 是利用生物信息学方法进行分子设计育种所必需的。分子设计育种需要精确地预测不同亲本杂交后代在不同生态环境下的表现以提供可靠的信息支撑。这些都需要国家资助机构和全球合作的持续支持进行不断的完善和改进。

3.2 基因组编辑亟需政策支持

在生物育种技术中, 基因组编辑技术是当前的前沿技术, 也是全球种业正在竞争的制高点, 是现代育种技术的“4.0时代”的核心。虽然广泛的科学共识已经认为转基因作物对消费者的风险并不比传统农产品更大, 但在一些国家, 转基因作物的推广受到严格限制^[62]。在我国转基因作物释放大田需要按照《农业转基因生物安全管理条例》法规审批。现有的法规是基于产品产生过程来界定监管范围。目前多数基因组编辑技术需要通过转基因手段完成“工具”转入, 但是不同于传统转基因技术产生的产品, 其形成的最终产品可不含外源DNA片段, 只是编辑目标生物自身特定基因组序列。随着基因组编辑在过去10年的快速发展, 基因组编辑作物是否应该同转基因作物一样受到严格管控在国际上引发争议。由于基因组编辑工具引入的DNA序列改变的精确性, 有人建议基因组编辑作物应该受到基于产品的监管, 而不是基于过程的监管。美国、日本等国家已对基因编辑的农作物豁免转基因产

品监管程序。最近, 英国已经声明将放宽针对基因编辑农作物和动物的法规。因此, 作为一项变革性的新兴技术, 基因组编辑在我国也亟需政策加持, 以推动新技术产品产业化发展。

3.3 健全分子设计育种知识产权体系

分子设计育种是各种多学科技术的集合, 是育种的高级阶段。精准的分子设计育种可以通过对局部基因组遗传信息的精准替换或修改, 可实现特定性状的大幅度提升。但是, 由于分子设计育种对原有底盘品种的基因组信息修改不够广泛, 在品种审定中受到限制, 且在知识产权保护方面还不明晰, 作为未来育种的重要理论和技术, 我们应及时建立健全分子设计育种的知识产权体系, 把我国前期基础研究成果及时转化为产品, 以提升我国乃至世界粮食生产水平。

4 面向2035年的战略布局

分子设计育种技术的全面发展和推广对于保障我国粮食安全生产, 实现农业可持续发展具有重要的战略意义。分子设计育种面向2035年的战略布局必须要结合我国农业发展的实际国情和切实需求, 围绕农业科技创新中亟需解决的问题, 明确我国农业科技发展的主攻方向。

4.1 核心种质资源演化规律

针对我国农业生物种质资源多样性与演化规律不清的科学问题, 应用多重组学、泛组学、人工智能和系统生物学等技术方法, 解析主要农业生物核心种质的全景多维组学特征, 揭示农作物从野生种到地方品种再到现代品种发展过程中重要性状的形成与演化规律, 挖掘优异性状形成的关键调控基因, 解析其参与的调控网络, 系统研究重要单倍型、结构变异、表观变异在驯化和重大品种培育过程中的演变路径, 揭示重要基因在驯化和重大品种培育中的传递规律, 阐明种质资源驯化和改良中的遗传调控机理。

4.2 复杂农艺性状精准调控网络解析

针对我国农业生产上面临的主要问题, 以主要农业生物为研究对象, 利用遗传资源材料和大数据, 综

合运用组学、遗传学、系统生物学和计算生物学等手段, 解析产量、品质、抗病耐逆、养分吸收利用等复杂性状的调控因子与分子网络, 研究复杂性状的基因组变异与表观变异规律及其应对环境变异的机制, 建立复杂性状的精准控制理论, 获得可用于优质高产、资源高效、环境智能响应和品质健康型种子精准设计育种的分子网络。

4.3 关键分子设计育种技术与品种培育

针对未来农业生物分子设计的所面临的关键技术瓶颈, 研发种子精准设计与创造亟需的变革性、颠覆性技术, 构建种子精准设计的技术体系。同时针对我国农业农村现代化对粮食安全、绿色发展、健康生

活、极端气候响应和战略新兴产业发展的重大需求, 精准培育和创造增产提质、减投增效、减损促稳的新型农业生物, 实现对现有品种的跨越升级, 引领精准农业发展。

4.4 快速驯化理论与新作物创制

针对未来对新型作物的需求, 广泛收集和发掘优异野生种质资源, 通过解析和比较不同作物驯化的遗传变异规律, 明确不同作物驯化的共有规律, 阐明新型作物驯化所必需的基本元件。针对未来作物目标性状, 设计、优化、筛选靶向基因, 设计作物的理想基因型, 通过植物再生、遗传转化等手段方面的, 实现作物从头驯化, 创造新作物。

致谢 感谢中国科学院遗传与发育生物学研究所曹晓风院士的审阅和斧正, 感谢中国科学院植物研究所李珂博士、遗传与发育生物学研究所张敏博士在文献查询和材料整理方面给予的协助与支持。

参考文献

- Hickey S, Lavers T, Niño-Zarazúa M, et al. The Politics of Social Protection in Eastern and Southern Africa. Oxford: Oxford University Press, 2019
- Ray D K, Mueller N D, West P C, et al. Yield trends are insufficient to double global crop production by 2050. *PLoS ONE*, 2013, 8: e66428
- Kalkuhl M, Braun J V, Torero M. Food Price Volatility and Its Implications for Food Security and Policy. Amsterdam: Springer, 2016
- National Council US. Advancing the Science of Climate Change. Washington DC: National Academies Press, 2011
- FAO, IFAD, UNICEF, WFP and WHO. The state of food security and nutrition in the world 2020. Rome, 2020
- Nair M K, Augustine L F, Konapur A. Food-based interventions to modify diet quality and diversity to address multiple micronutrient deficiency. *Front Public Health*, 2016, 3: 277
- Foley J A, Ramankutty N, Brauman K A, et al. Solutions for a cultivated planet. *Nature*, 2011, 478: 337–342
- Gerland P, Raftery A E, Sevčiková H, et al. World population stabilization unlikely this century. *Science*, 2014, 346: 234–237
- Godfray H C J, Beddington J R, Crute I R, et al. Food security: the challenge of feeding 9 billion people. *Science*, 2010, 327: 812–818
- Tilman D, Fargione J, Wolff B, et al. Forecasting agriculturally driven global environmental change. *Science*, 2001, 292: 281–284
- Wallace J G, Rodgers-Melnick E, Buckler E S. On the road to breeding 4.0: unraveling the good, the bad, and the boring of crop quantitative genomics. *Annu Rev Genet*, 2018, 52: 421–444
- Sun Q, Yan Y F, Shen H B. Analysis on the scientific and technological innovation of seed industry at home and abroad (in Chinese). *China Seed Indust*, 2013, 9: 4–6 [孙强, 严永峰, 沈海波. 国内外种业科技创新浅析. *中国种业*, 2013, 9: 4–6]
- Biffen R H. Mendel's laws of inheritance and wheat breeding. *J Agric Sci*, 1905, 1: 4–48
- Gao C. Genome engineering for crop improvement and future agriculture. *Cell*, 2021, 184: 1621–1635
- Peleman J D, van der Voort J R. Breeding by design. *Trends Plant Sci*, 2003, 8: 330–334
- Zuo J R, Qi X Q, Lin R C, et al. Achievements and advance in chinese plant sciences in 2019. *Chin Bull Botany*, 2020, 55: 257–269
- Gu H Y, Zuo J R, Qi X Q, et al. Achievements and advances in the plant sciences field in China in 2020. *Chin Bull Botany*, 2021, 56: 119–133
- Ling H Q, Ma B, Shi X, et al. Genome sequence of the progenitor of wheat A subgenome *Triticum urartu*. *Nature*, 2018, 557: 424–428
- Ling H Q, Zhao S, Liu D, et al. Draft genome of the wheat A-genome progenitor *Triticum urartu*. *Nature*, 2013, 496: 87–90

- 20 Luo M C, Gu Y Q, Puiu D, et al. Genome sequence of the progenitor of the wheat D genome *Aegilops tauschii*. *Nature*, 2017, 551: 498–502
- 21 Zhao G, Zou C, Li K, et al. The *Aegilops tauschii* genome reveals multiple impacts of transposons. *Nat Plants*, 2017, 3: 946–955
- 22 Liu Y, Du H, Li P, et al. Pan-genome of wild and cultivated soybeans. *Cell*, 2020, 182: 162–176.e13
- 23 Qin P, Lu H, Du H, et al. Pan-genome analysis of 33 genetically diverse rice accessions reveals hidden genomic variations. *Cell*, 2021, 184: 3542–3558.e16
- 24 Jiao Y, Wang Y, Xue D, et al. Regulation of *OsSPL14* by OsMiR156 defines ideal plant architecture in rice. *Nat Genet*, 2010, 42: 541–544
- 25 Song X, Lu Z, Yu H, et al. IPA1 functions as a downstream transcription factor repressed by D53 in strigolactone signaling in rice. *Cell Res*, 2017, 27: 1128–1141
- 26 Ma Y, Dai X, Xu Y, et al. *COLDA1* confers chilling tolerance in rice. *Cell*, 2015, 160: 1209–1221
- 27 Qin X, Suga M, Kuang T, et al. Structural basis for energy transfer pathways in the plant PSI-LHCI supercomplex. *Science*, 2015, 348: 989–995
- 28 Liu Y, Wang H, Jiang Z, et al. Genomic basis of geographical adaptation to soil nitrogen in rice. *Nature*, 2021, 590: 600–605
- 29 Wu K, Wang S, Song W, et al. Enhanced sustainable green revolution yield via nitrogen-responsive chromatin modulation in rice. *Science*, 2020, 367: eaaz2046
- 30 Li S, Tian Y, Wu K, et al. Modulating plant growth-metabolism coordination for sustainable agriculture. *Nature*, 2018, 560: 595–600
- 31 Zhang J, Liu Y X, Zhang N, et al. *NRT1.1B* is associated with root microbiota composition and nitrogen use in field-grown rice. *Nat Biotechnol*, 2019, 37: 676–684
- 32 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
- 33 Feng Z, Zhang B, Ding W, et al. Efficient genome editing in plants using a CRISPR/Cas system. *Cell Res*, 2013, 23: 1229–1232
- 34 Wang Y, Cheng X, Shan Q, et al. Simultaneous editing of three homoeoalleles in hexaploid bread wheat confers heritable resistance to powdery mildew. *Nat Biotechnol*, 2014, 32: 947–951
- 35 Xu Y, Lin Q, Li X, et al. Fine-tuning the amylose content of rice by precise base editing of the *Wx* gene. *Plant Biotechnol J*, 2021, 19: 11–13
- 36 Zhang H, Si X, Ji X, et al. Genome editing of upstream open reading frames enables translational control in plants. *Nat Biotechnol*, 2018, 36: 894–898
- 37 Xing S, Chen K, Zhu H, et al. Fine-tuning sugar content in strawberry. *Genome Biol*, 2020, 21: 230
- 38 Liu Q, Wang C, Jiao X, et al. Hi-TOM: a platform for high-throughput tracking of mutations induced by CRISPR/Cas systems. *Sci China Life Sci*, 2019, 62: 1–7
- 39 Ji X, Wang D, Gao C. CRISPR editing-mediated antiviral immunity: a versatile source of resistance to combat plant virus infections. *Sci China Life Sci*, 2019, 62: 1246–1249
- 40 Yu H, Lin T, Meng X, et al. A route to *de novo* domestication of wild allotetraploid rice. *Cell*, 2021, 184: 1156–1170.e14
- 41 Li T, Yang X, Yu Y, et al. Domestication of wild tomato is accelerated by genome editing. *Nat Biotechnol*, 2018, 36: 1160–1163
- 42 Li M, Gong L, Cheng F, et al. Toxin-antitoxin RNA pairs safeguard CRISPR-Cas systems. *Science*, 2021, 372: eabe5601
- 43 Wan J M. Perspectives of molecular design breeding in crops. *Acta Agronom Sin*, 2006, 32: 455–462
- 44 Wang J, Wan X, Crossa J, et al. QTL mapping of grain length in rice (*Oryza sativa* L.) using chromosome segment substitution lines. *Genet Res*, 2006, 88: 93–104
- 45 Fu X D, Liu Q, Li Z S, et al. Research achievement and prospect development on wheat genome (in Chinese). *Bull Chin Acad Sci*, 2018, 33: 25–30 [傅向东, 刘倩, 李振声, 等. 小麦基因组研究现状与展望. 中国科学院院刊, 2018, 33: 25–30]
- 46 Tian Z X, Liu B H, Yang Y P, et al. Update and prospect of soybean molecular module-based designer breeding in China (in Chinese). *Bull Chin Acad Sci*, 2018, 33: 915–922 [田志喜, 刘宝辉, 杨艳萍, 等. 我国大豆分子设计育种成果与展望. 中国科学院院刊, 2018, 33: 915–922]
- 47 Zhang C, Yang Z, Tang D, et al. Genome design of hybrid potato. *Cell*, 2021, 184: 3873–3883.e12
- 48 Tian Z, Wang J W, Li J, et al. Designing future crops: challenges and strategies for sustainable agriculture. *Plant J*, 2021, 105: 1165–1178
- 49 Diamond J. Evolution, consequences and future of plant and animal domestication. *Nature*, 2002, 418: 700–707
- 50 Meyer R S, Purugganan M D. Evolution of crop species: genetics of domestication and diversification. *Nat Rev Genet*, 2013, 14: 840–852
- 51 McKell C M. Genetic resources of unexploited native plants. *Plant Mol Biol Rep*, 1983, 1: 89–94
- 52 Khoury C K, Bjorkman A D, Dempewolf H, et al. Increasing homogeneity in global food supplies and the implications for food security. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111: 4001–4006
- 53 National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. Science Breakthroughs to Advance Food and Agricultural Research by 2030.

Washington DC: The National Academies Press, 2018

- 54 National Council CHN. National population development plan (2016–2030) (in Chinese). 2017, http://www.gov.cn/zhengce/content/2017-01/25/content_5163309.htm [国务院. 国家人口发展规划(2016-2030年). 2017, http://www.gov.cn/zhengce/content/2017-01/25/content_5163309.htm]
- 55 Li W H, Kui C S, Rong M X, et al. Study on strategies for the sustainable development of China's agricultural resources and environment (in Chinese). *Eng Sci*, 2016, 18: 56–64 [李文华, 成升魁, 梅旭荣, 等. 中国农业资源与环境可持续发展战略研究. *中国工程科学*, 2016, 18: 56–64]
- 56 Klingenberg C P, Badyaev A V, Sowry S M, et al. Inferring developmental modularity from morphological integration: analysis of individual variation and asymmetry in bumblebee wings. *Am Natist*, 2001, 157: 11–23
- 57 Chen Y, Lübberstedt T. Molecular basis of trait correlations. *Trends Plant Sci*, 2010, 15: 454–461
- 58 Wollenweber B, Porter J R, Lübberstedt T. Need for multidisciplinary research towards a second green revolution. *Curr Opin Plant Biol*, 2005, 8: 337–341
- 59 Pingali P L. Green revolution: impacts, limits, and the path ahead. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109: 12302–12308
- 60 Kumar A, Pathak R K, Gupta S M, et al. Systems biology for smart crops and agricultural innovation: filling the gaps between genotype and phenotype for complex traits linked with robust agricultural productivity and sustainability. *OMICS-J Integrat Biol*, 2015, 19: 581–601
- 61 Jansson C, Vogel J, Hazen S, et al. Climate-smart crops with enhanced photosynthesis. *J Exp Bot*, 2018, 69: 3801–3809
- 62 Friedrichs S, Takasu Y, Kearns P, et al. Meeting report of the OECD conference on “Genome Editing: Applications in Agriculture—Implications for Health, Environment and Regulation”. *Transgenic Res*, 2019, 28: 419–463

Progress and perspective of molecular design breeding

JING HaiChun^{1,3}, TIAN ZhiXi^{2,3}, CHONG Kang^{1,3} & LI JiaYang^{2,3}

¹ Institute of Botany, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100093, China;

² Institute of Genetics and Developmental Biology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China;

³ University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China

Food is the most fundamental demand for human beings and the key factor that determines social development. In the future, world food security is still facing challenges. Molecular design breeding is an important approach to solving the problem of future food security. However, there are still many bottlenecks and problems in the theory, technology and standardization of molecular design breeding. To face the demand of future agriculture and food safety production, we summarized the food security problems that China and the world are facing, the development course of breeding technology and the achievements of molecular design breeding in China. We also pointed out the development trend of molecular design breeding in the future, and discussed the bottlenecks and countermeasures faced by molecular design breeding in China. In the end, focusing on the key questions in the scientific and technological innovation in future molecular design breeding, we laid out suggestions on the strategic planning of molecular design breeding towards 2035. The review provides important insights for future agricultural science and technology development.

food security, crops, molecular design breeding, omics, new biological technology

doi: [10.1360/SSV-2021-0214](https://doi.org/10.1360/SSV-2021-0214)