

□□ 农民日报·中国农网记者 雷少斐

最近，甘肃润牧生物工程有限公司湖羊养殖场里传来了好消息。

这家养殖场利用绵羊基因组育种芯片“华羊芯”，开展湖羊新品系的选育，短时间内显著提升了湖羊的繁殖率和产羔能力，湖羊产羔率、饲料转化率分别提升了27.7%、8.9%，尾脂降低了6.5%。

这些数据让兰州大学草地农业科技学院反刍动物研究所教授王维民和他的团队感到很振奋。他们用了9年时间，研发出了“华羊芯”育种芯片，能够在羔羊一出生就检测其是否携带特定基因，预测其未来的生长潜力，而不再需要经历漫长世代的选育。还规避了传统育种中误差较大的弊端，提升了选育的准确性。

作为国内首款基于大规模基因组选择参考群的高性能绵羊基因组育种芯片，“华羊芯”怎样实现比肩国际的重大突破？如何帮助企业选出最好的羊？如何改变我国肉羊品种生产性能落后的局面？带着这些问题，记者探寻了“华羊芯”从研发到应用的整个历程。

都是基因在“操控”

到过内蒙古和新疆牧区的人，可能会对蒙古羊的大尾巴和哈萨克羊的肥臀印象深刻。这些羊的尾巴和臀部脂肪多达十几公斤，看起来圆滚滚、沉甸甸，走动时左右摇晃、上下颠簸。事实上，善于奔跑的野绵羊的尾巴原本十分短小，人类经过很长时间才选育出这些肥尾羊，满足对油脂的需求。

而今，科学家发现羊尾的大小其实是基因在背后“操控”，例如与脂肪囤积相关的基因变异，影响了尾部肥瘦。我国已有研究者利用相关基因突变，快速选育出了短尾的新疆细毛羊，满足当前对短尾绵羊的需求。因为长尾易引发感染性疾病，还可能降低羊毛品质。

羊角的差异，也与基因突变有关。近代育种者觉得羊角既耗营养，又为羊群管理带来安全隐患，偶然发现某些绵羊表现为无角性状，便用这些绵羊与已有品种进行杂交，选育出无角绵羊。已有研究发现，这些无角绵羊都是在特定基因上发生了突变。

绵羊的所有特征差异，都能够从基因变异的角度得到解释，这让基因组选育成为可能，能够极大缩短育种时间。

在过去，动物新品种的选育可能要跨越千百年，而今，基因密码像散布于生命丛林的小径，指引人类快速抵达育种目标。伴随这股不可阻挡的科技潮流，国际上畜禽育种进入了基因组选育时代。

传统的动物育种师要靠观察来选育品种，不仅要明察秋毫，还必须坚持不懈。而在基因组选育时代，利用基因组育种芯片就能识别携带特定基因的羊群，高效选育出绵羊良种。

“没有金刚钻，别揽瓷器活。”基因组育种芯片就是开展基因组选育工作的“金刚钻”。

2009年，首张绵羊芯片由美国科技公司因美纳推出。此后几年，美国、新西兰等国家又相继推出高密度基因组育种芯片，加速推动羊育种进入基因组选育时代。

基因组育种技术在国外羊育种以及国内猪、禽、牛育种中应用进展迅速，但是我国羊种业基因组选择技术研发及推广仍相对滞后。

王维民团队在持续关注着全球育种技术的发展，意识到要跟紧基因组选择的技术趋势，必须尽快研发育种芯片。而研发基因组育种芯片，首先需要弄清哪些基因变异影响着羊的高矮胖瘦、生老病死等特征差异。

虽然科学家已经发现了某些基因与绵羊特征的关系，如影响羊尾大小、羊角有无的基因突变，但这不过是冰山一角。

如果把DNA比作螺旋形的梯子，构成梯子台阶的是一种叫碱基对的物质，正是这些碱基对导致了绵羊的差异。而绵羊体内有26亿-30亿个碱基对，其中已观测到的遗传变异位点有几千个，随着技术进步这一数值可能还会更大。

更困难的是，基因与表型很少表现出一一对应的关系，要分辨出特定基因的影响非常困难。遗传密码并不像简单的计算机程序，能在每台计算机上完美地复现。

因此，要找到影响绵羊特征的基因突变，并开发出育种芯片，注定是一条复杂曲折的漫漫长途。

在羊群中寻找答案

茫茫草原上，一只羊的足迹难以寻查，但是一群羊却走出了一条清晰的牧道。基因序列的影响规律，无法通过一只羊揭示，却能够在羊群中找到。

通俗地说，可以养一大群羊，观察记录每只羊生长过程中的各种性状，如能吃多少料、能长多少肉、能产几只羔，再检测它们的基因序列，通过统计学分析，寻找基因和表型之间的关联性。按照专业说法，是要建立大规模参考群体，为育种芯片的研发提供可靠的数据支撑。

但是，建立大规模参考群体是一个无比艰辛且漫长的过程，也是基因组育种芯片开发中的最大难题。

早在2012年，兰州大学反刍动物研究所和甘肃农业大学动物科学技术学院的师生们已经在西北探索养殖湖羊。最初目的是为选育适合舍饲养殖的品种，却为育种芯片的研发打下了基础。

湖羊产于太湖地区，源于早期北方移民南下带去的蒙古羊，适应了南方气候和舍饲环境，具有繁殖率高、生长速度快的优点。兰州大学反刍动物研究所所长李发弟等人多次到江浙等地考察，将湖羊引入甘肃。

南方的“小绵羊”到北方，能适应吗？一时间质疑声四起。

“湖羊此前确实没有在西北地区扩繁成功，原因

「华羊芯」何以选出最好的羊？



王维民团队在实验室测定湖羊相关性能。

资料图

国内研究团队用了9年时间，研发出了“华羊芯”育种芯片，能够在羔羊一出生就检测其是否携带特定基因，预测其未来的生长潜力，而不再需要经历漫长世代的选育。还规避了传统育种中误差较大的弊端，提升了选育的准确性。



甘肃省民勤县湖羊养殖场里，王维民团队在测定湖羊性能。

资料图



王维民团队在展示养殖的湖羊。

资料图

是早期饲养管理、养殖技术都不成熟。而如今养羊的设施设备改善、饲养技术进步，足以抵御环境的影响，例如羊舍条件的改善，能够让湖羊度过西北的寒冷冬季。”

在实际养殖过程中，团队还是遇到了一些挑战。“最大问题就是羊羔死亡率过高。”王维民回忆，团队之前接触的绵羊品种都是单胎，羊羔出生后不用人管也能成活。而湖羊繁殖率高，一胎甚至能产四五只，一些羊羔出生后没有人照料，不久就死了。

这让研究团队犯了难，不断尝试改进饲养方法，提高母羊的营养水平。还化身“奶爸”“奶妈”，加强羊羔的早期护理，很快提升了羊羔的成活率。

养好羊的同时，更重要的是做好生长性状的观测记录。一年四季，研究团队持续监测着湖羊的呼吸心跳、生理指标、行为学指标等，以评估湖羊的生长性能、繁殖能力等性状。为了观测湖羊的消化特征，兰州大学和甘肃农业大学的师生们每晚熬夜蹲在羊圈旁，盯着数每只羊反刍了多少次。

经过两年多的驯化，研究团队掌握了湖羊的生长和繁殖规律，证明了湖羊适合在西北地区大规模舍饲，打消了各方的质疑。

2015年开始，研究团队正式开启育种芯片研发，逐步扩大湖羊养殖规模，以积累更多数据，“绘制”湖羊基因组遗传变异图谱。团队中更多年轻人加入养羊的队伍中，接力把这项“苦差事”做下去。

九年测了万只羊

位于河西走廊东北部的甘肃省民勤县，是沙漠和绿洲的交汇处，是“蚂蚁森林”梭梭树种下的地方，也是研究团队养了万余只绵羊的地方。

张煜坤和他的同学们从兰州大学坐5个多小时的大巴来到这里，通常连续住上4个月，把一批湖羊养到出栏。

“每天很充实也很规律，早上8点进羊圈采集数据，测量每只羊的体重、体尺等性状，有时还要测羊只体温、采集血样和粪便，一上午能采集30-40只羊的数据。中午12点开始做饭，蔬菜是养殖场外空地上种植的，肉蛋来自隔壁的养猪场、养鸡场，米面粮油是每个月去15公里外的民勤县城买来的。下午要去给羊添料，把饲料背到羊圈里，一袋饲料有40公斤，饲料库到羊圈有200米左右。晚上的时间用来看文献、写论文。”张煜坤描述着在养殖场的日常生活。

与屠宰测定时的辛苦相比，这些日常工作不值一提。

每年1月和8月，一年中最热和最冷的时期，是羊群出栏屠宰的时候，也是研究团队在民勤工作的“重头戏”。王维民带上兰州大学反刍动物研究所的全部学生、几位热心帮忙的老师，还有从甘肃农业大学“借”来的十几位学生，一行四五十人，到民勤与“驻守”养殖场的团队成员汇合。

屠宰当天，凌晨4点就要起床，“出门还是一片漆黑，抬头能看到满天的繁星，像是坠落一样，离我们很近很近，仿佛伸手就能够到。”张煜坤回忆。

民勤冬天最冷能到零下25℃，但是大家不敢穿太厚，因为忙起来很快就会觉得热，再脱衣服容易感冒，一般都是穿着一件旧棉袄，外面再套个迷彩服。而夏天比冬天更让人难受，要穿着厚厚的防护服，戴2-3层口罩，又热又闷，很多人会自备藿香正气水，以防中暑。

屠宰过程中要收集记录很多性状的关键数据，有一套复杂的操作流程，需要团队分工配合、通力协作。

最考验体力的环节是把屠宰后的羊吊挂起来，2个强壮的男生把100多斤的羊举起，挂到近2米高的横杆上，累得气喘吁吁、大汗淋漓。最考验耐心的环节是采集消化道微生物，羊有4个胃、3段大肠、3段小肠，不同部位的微生物不同，意味着要采集消化道10个部位的残留物，这些残留物在胃里还叫食糜，在大肠里就臭烘烘的了。给各个内脏器官称重也是个考验心理的活儿，负责这项工作的同学往往全身是血。

为了做好安全防护，屠宰过程还安排一位老师担任安全员，检查每个人的防护装备穿戴情况和消毒工作，如果有成员操作过程中手指受伤了，立刻展开包扎救治。

忙碌之后也有快乐的时刻。“王维民老师会问大家想吃什么，羊肉管够，但是连着几天吃羊肉会腻，就想换换口味，就有人提议吃泡面，吃完泡面大家又说想吃杭州小笼包，王老师都会满足大家的需求。”张煜坤笑着说。

张煜坤曾在4个月的时间，参与了300多只羊的养殖和性能测定，“这还不算多，我的同学张德印、李晓龙、徐丹和马宗武人均完成了600多只羊的性能测定。还有赵源、程江博和杨晓斌几位同学曾经忙到腊月二十九，才从羊场返乡过年。”

为了提高测定效率和测定通量，民勤肉羊性能测定中心不断改进测定设施设备，新建了测定舍，研发了配套的表型组智能化测定装备，大幅提升了性能测定效率，加速了更大规模参考群体的建立。

“9年时间里，我们累计投入23.5万人时，构建规模达10318只羊的基因组选择参考群，测定了饲料转

化率、生长速度、尾脂重、肌内脂肪等性状的299个指标，摸清了影响这些重要经济性状的关键基因。研究过程中，累计获得了80万条表型数据和78TB的基因组数据，绘制出包含2000万个高质量遗传变异位点超高分辨率的湖羊基因组遗传变异图谱。这是目前国内性状记录最全、遗传变异最丰富的绵羊基因组选择参考群体。”王维民说。

羊圈外“升级打怪”

羊圈里的工作很艰辛，羊圈外的工作同样充满挑战。

2015年研究团队采集完第一批湖羊的基因组数据，在分析数据时遇到困难。“200多只羊，数据就有2TB，我们当时还不具备大数据分析的能力。”王维民说，团队尝试借助第三方数据分析公司的力量，但是这些公司对羊育种缺乏了解，并不能针对要解决的育种问题提供个性化分析服务。

面对一堆宝藏，却不知如何挖掘。正当王维民茫然无措的时候，看到有一个出国访学的机会，顿时感觉柳暗花明，“那就出国去学习！”

经过一年的国外学习，王维民掌握了基因组大数据分析的方法，面对上万只羊的海量基因组数据也有了底气。

自主创新的每一步都面临着未知和困难。在国内外同行的支持和帮助下，研究团队走上了“升级打怪”的道路，每位成员都在学习基因组育种的前沿技术。有人去了中国农业大学参与T2T基因组组装项目，有人去了武汉大学学习面向农业的计算机视觉和深度学习，还有人去了上海海洋大学学习表观和单细胞测序。张煜坤则去了华中农业大学，花了3个多月时间专门学习育种芯片设计。

“芯片设计是一个‘去糟粕留精华’的过程，要尝试各种方法，找到最优的数据模型，在千万个基因组遗传变异位点里挑选出几万个，最大限度提升基因组预测的准确率。”张煜坤说，这个过程曾让他压力很大。

“刚开始我对芯片设计知识了解很少，当时的实验室里大家都很忙，我感到特别迷茫，后来经常去听实验室组织的汇报讨论，读了一些老师推荐的参考文献，才慢慢找到研究门路。”张煜坤说，团队其他成员的学习之路也都并不轻松。

除了研究中的重重挑战，团队还曾面临缺乏经费的窘境。

2019年，研究处于“千羊基因组计划”阶段，长期

且持续的投入令研究经费逐渐“捉襟见肘”。恰逢此时农业农村部启动国家畜禽良种联合攻关工作，湖羊选育及其新种质创制列入了联合攻关任务，育种芯片研究才得以继续开展。

2021年，参考群规模已突破“千级”，但与羊种业发达国家的万级甚至十万级相比，仍存在较大差距。因此，团队在“千羊基因组计划”的基础上，进一步扩大品种类型和群体规模，实施包括多品种、多生产方向的“绵羊双万羊基因组计划”。更多的品种和更大的规模意味着需要更多经费支持。幸而，团队联合国内9家羊种业优势单位成功揭榜国家重点研发计划项目“绵羊新品种新品系培育及良繁”，才有了持续经费支持。

2023年6月底，绵羊育种芯片研究设计工作终于完成，可以生产芯片产品了。

芯片生产中再次面临难题。以往芯片产品通常是一块手掌大小的玻璃片或金属片，像一个棋盘一样，上面镶嵌着基因信息。这种固相芯片产品生产技术要求高，长期为国外企业垄断。此外，固相芯片产品成本很高，每只羊的检测费用达到300元。即便请国外公司生产固相绵羊育种芯片，其高昂的价格也会让芯片买家——肉羊育种企业望而却步。

正当王维民在为固相芯片的高成本而一筹莫展时，了解到河北有一家企业能够生产价格更低的芯片产品。这家企业就是石家庄博瑞迪生物技术有限公司，其研发出了基于“靶向测序基因型检测技术”的液相芯片，为“华羊芯”的生产提供了条件。

“液相芯片把原本需要固定在硅基上的生物探针，溶解到小液滴里，检测时更加方便灵活，将绵羊DNA样本加入试剂中，就能检测出是否存在特定的基因变异。”博瑞迪公司创始人张嘉楠说，液相芯片技术打破了国外固相芯片垄断，降低了基因组育种芯片生产成本，每只羊检测成本降低到150-200元。

2023年6月，王维民团队与博瑞迪公司和天津奥群公司展开合作，研发出一款包含45052个具有代表性、全局性、功能性遗传变异位点的45K基因组液相芯片“华羊芯”。为了满足不同市场需求，还推出了10K及1K等适用于不同应用场景的系列育种芯片。

业内专家认为，“华羊芯”是适用于本土湖羊基因测定的液相芯片，建立了适于我国绵羊育种的、具有完全自主知识产权的基因组育种技术体系，让我国在绵羊基因组育种领域实现从落后追赶到比肩国际。

2023年的7月，王维民团队把“华羊芯”带到了国家重点研发计划“畜禽新品种培育与现代牧场科技创新”项目考核现场，向大家展示芯片检测的数据和性能，得到了会上专家和企业的认可。

那段时间，愉快的氛围萦绕在团队每个人身上，“我们感觉到一种久违的放松，终于把这件事情完成了。”王维民说。

绵羊育种有了新利器

羊羔出生后，只需要采集2毫升的血液，就能通过芯片预测这只羊未来的生长情况，王维民称这个过程为科学“算命”。

“华羊芯”推出后，王维民向许多肉羊企业介绍推荐。有一家企业负责人很感兴趣，寄来了500多只小羊的血液样品，要求用芯片预测未来体重最大的是哪只羊。

面对企业出的考题，王维民团队利用“华羊芯”检测了小羊的血样，预测了每只羊体重增长潜力，把几百只羊全部排了序。4个月，这批羊长到了6月龄，体重最大的那只羊正是“华羊芯”预测的那只羊。这个结果让这家企业很惊叹，也让研究团队更有底气了。

“‘华羊芯’能帮助企业选出最好的羊。”王维民在向育种企业和养殖场推广芯片时，会这样告诉他们。芯片不仅能够预测体重等外在表型，还能检测以前活体无法测量的一些性状，例如羊肉的大理石花纹情况、肋骨数目、体内脂肪重量等，这些特征代表着羊肉产量和品质状况，影响着肉羊养殖的经济效益。

国内一些大型羊场主动跑来橄榄枝。目前“华羊芯”在天津奥群牧业有限公司、甘肃润牧生物工程有限公司、甘肃羊如祥农业有限公司、甘肃居佳生态农业有限公司等企业近万只羊只的选育中得到推广应用。2023年，“华羊芯”市场订单就达到6.9万张。

我国作为全球第一大肉羊生产国和消费国，2023年出栏了超过3.3亿只羊，但是肉羊生产性能却远低于羊业发达国家，单产水平只有澳大利亚的64%。造成差距的根本原因是缺乏高产品种。“华羊芯”等基因组育种芯片的应用，有助于加快肉羊良种的选育，提升我国肉羊产业生产效率。

“基因组育种技术是大势所趋，企业一旦使用这些先进技术，就会发现妙不可言。”天津奥群牧业有限公司总经理林春建认为，如果“华羊芯”在国内种羊场得到大规模应用，将极大加快绵羊遗传进展和新品种的选育，提升肉羊种业技术水平。

然而，“华羊芯”的推广应用依然任重道远。研究团队在推广芯片的同时，还肩负着普及先进育种技术的责任。

“要加速芯片推广，不仅要为肉羊企业提供基因检测服务，更重要的是提供配套技术支持，例如提供选种选配方案。目前大型企业有足够的技术和技术力量根据基因检测数据制定选种选配方案，但是很多中小育种场、养殖场技术力量薄弱，缺少数据分析能力，需要相关研究机构或芯片提供商为其制定遗传评估方案，才能真正用好基因组育种芯片。”林春建站在肉羊企业的良好角度分析。

要保证芯片的持续适用性，还需要不断迭代升级，研究团队计划将“华羊芯”每年更新一版。研究团队下一个更加宏伟的目标，要实现湖羊基因组选择育种5年内突破10万只。“我们会尽全力推动我国绵羊种业科技自立自强，让中国餐桌装更多的中国肉。”王维民对此信心满满。