

人类认识的微生物还不足1%,微生物群体及其功能的形成过程和机制,以及驱动微生物群演化的动力等在很大程度上还是一个“黑箱”。

中国微生物组计划蓄势待发 两年三千万,深挖微生物“黑科技”

本报记者 刘垠

“项目执行期为两年,总投资三亿元人民币,14个研究单位、30个研究团队投身其中。通过这一‘种子计划’的实施,为‘中国微生物组计划’做好预研工作。”在1月12日接受科技日报记者采访时,中国科学院微生物研究所所长刘双江研究员说,希望在人类代谢性疾病并发病和中草药调控肠道微生物方面有所突破,相关成果可为人类面临的健康、农业、环

境等问题提供解决方案。

刘双江所说的“种子计划”,是指2017年12月20日启动的“中国科学院微生物组计划”。项目由中科院微生物研究所牵头,整合中科院上海生命科学研究院等中科院下属研究所和北京协和医院14家机构,联手攻关“人体与环境健康的微生物组共性技术研究”。

那么,何为微生物组,它和人类的生存与发展有什么关系?与国际巨头同台竞争,我国微生物组路线图如何规划?记者就此展开采访。

超乎想象 孕育解决人类问题的关键技术

众所周知,青霉素的发现延长了人类寿命。挖掘、利用好一种微生物,带来的福祉可不仅如此。

所谓微生物组,是指一个特定环境或者生态系统中全部微生物及其遗传信息的总和。近年来,科学家们越来越认识到微生物组研究的重要性,认为其孕育着解决人类面临的包括健康下降、环境恶化等问题的关键技术和方案。

“微生物组在地球生态系统和人类健康中的作用超乎想象,它不仅将帮助我们克服当前面临的生存挑战,还能提供未来的生存之道。”刘双江说,人类认识的微生物还不足1%,微生物群体及其功能的形成过程和机制,以及驱动微生物群演化的动力等在很大程度上还是一个“黑箱”。

中科院微生物组计划,全称为中科院“人

体与环境健康的微生物组共性技术研究”,将为了了解这些未知世界提供新的机遇,为呼之欲出的中国微生物组计划的诞生发挥先导和引领作用。

中科院微生物组计划下设5个课题,分别聚焦人体肠道微生物组、家养动物肠道微生物组、活性污泥微生物组的功能网络解析与调节机制,创建微生物组功能解析技术与计算方法学,以及建设中国微生物组数据库与资源库。

中科院院士、中科院上海生命科学研究院研究员赵国屏此前表示,微生物组研究是一个来源于应用的课题,之前更多的是进行微生物组结构和表型的研究,随着中科院微生物组计划的实施,将更多地关注功能和机理研究,同时实现微生物组研究的共性、关键技术的突破。

聚焦健康 探寻“人类第二基因组”调控机理

中科院微生物组计划,将聚焦人体肠道、动物肠道和活性污泥微生物组相关研究,是基于国家需求、微生物组科技前沿和百姓需

求而定。

肠道微生物群体是人体一个尚未被充分认知的“器官”,肠道微生物基因组总被称为



“人类第二基因组”。研究发现,人肠道中栖居多达1000种微生物,每个人肠道中平均有160种微生物物种,肠道微生物组基因数量是人体自身基因数量的数百倍,其细胞数量是人体自身细胞数量的10倍,这些微生物与人体生理状态、健康水平、药物疗效特别是中草药疗效等密切相关。

“作为国际研究的热点,微生物组与心血管、免疫、精神,特别是肥胖、糖尿病等代谢性疾病相关。肠道菌群失调,是推动肥胖、糖尿病等代谢疾病发生与发展的重要因素之一。”刘双江告诉记者,当前各类微生物组研究中存在的普遍问题是,只知道相关性,不知道因果关系。科学家们还不清楚肠道微生物在人体内做了什么,它们的喜怒哀乐与人类的生老病死是什么关系,大规模人群的健康预防应该怎样着手也还没弄清。

相关性是发现机理的基础,掌握机理后才

弯道超车 明晰国家层面的研发路线图

正是由于微生物组在推动科学和技术进步中的潜在价值和重要意义,美国、加拿大等国家和欧盟先后启动各类微生物组计划或项目,聚焦微生物组研究。

2007年底,美国国立卫生研究院宣布投入1.15亿美元启动“人类微生物组计划”,以解析微生物群落结构变化对人类健康的影响;2016年,美国启动国家微生物组计划,意在开发微生物的潜在应用。

欧盟在微生物组方面的前瞻布局也不甘人后,2008年,斥资2120万欧元启动人类基因组计划;2016年,“肠道微生物组学联合行动计划”出炉。

“中国在微生物组领域的研究并不晚,2007—2014年间,973和863计划约投入7000多万元,分别攻关肠道微生态的基础研究和技术研究。”在刘双江看来,我国在微生物组研究主要聚焦人体,当前必须把微生物研究提高到国家战略高度,“中国在微生物资源、生态环境多样性、人群多元化、中草药医疗健康等方面,具有优势和特色,但没有统筹布局研究计划和项目,要从国家层面强化微生物在解决人类健康、环境保护、能源等重大问题方面的作用。”

值得注意的是,2017年7月,50多位院士专家支持中科院微生物所倡议,向国家建议尽快启动中国微生物组计划,并得到积极回应。

而在2016年12月召开的香山科学会议第

能发展科学调控干预的办法。刘双江说,科学上新的调控策略和干预手段的发现,除了解决科学问题,还能创造新的技术和应用,帮助人类社会健康发展。

有科学家猜测,中药与肠道微生物之间关系非常密切,它被认为是一种前药,经过肠道微生物“加工”后发生效果,而其药效又是通过影响肠道微生物实现的。目前虽然有一些证据佐证,但发扬和光大中国的中草药事业和产业,需要更多的科学证据。

“通过中科院微生物组计划,有望将中药与肠道微生物之间的作用机制阐释清楚。”刘双江透露,中科院微生物研究所刘宏伟研究员团队,在对灵芝的研究中发现了“抗代谢综合征新分子GA7”,具有减肥、降糖、降脂和心血管保护多重药理学作用;其作用机制,与肠道微生物有关。这一自主知识产权的新药候选分子,已于2017年7月转让给企业做临床研究。

582次学术讨论会上,与会专家达成共识,认为“是时候启动中国自己的微生物组计划”,以使我国在这一战略竞争领域占据有利态势。

“缺乏总体系统设计,这是我国微生物组研究面临的一个核心问题。”赵国屏一席话道出与会者心声。目前我国微生物组研究尚未实现对重大问题跨领域、跨部门的联合合作,在资源与数据方面没有真正实现共享。同时,在研究方法和技术方面,学科交叉不够,大数据处理和数据分析技术欠缺,更缺乏相关人才。

2017年,刘双江和赵国屏在中国科学院院刊发表题为《中国微生物组计划:机遇与挑战》的文章,提出了部署中国微生物组计划“国家需求导向、科学假设驱动、技术创新支撑”的基本原则,并建议设立中国微生物组计划国家重点研发计划。希望通过中国微生物组计划的实施,主导国际大科学计划并强化我国在相应领域的国际话语权,显著提升我国科技创新和科技成果转化能力,催生一批基于颠覆性技术的战略性新兴产业。

“中科院微生物组计划的实施,希望能初步阐明肠道微生物与宿主营养代谢的关系和机制;获得若干能够用于家养动物肠道免疫调控的关键功能菌群,发展新的养殖模式如少用抗生素等。”刘双江说,届时将更多收集、挖掘微生物组数据,培育和壮大微生物组研发的人才队伍,为中国微生物组计划的实施打下基础。

封面故事

解析肿瘤迁移新测序方法

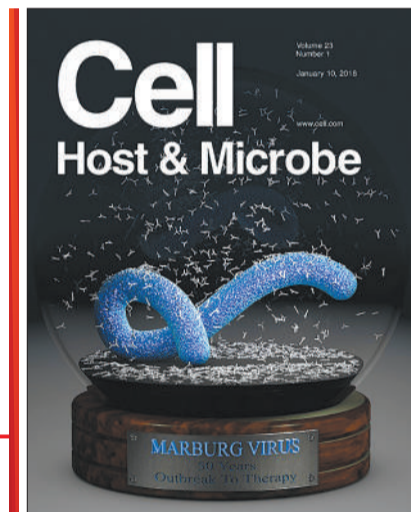
《细胞》 2018年1月11日



研究人员开发了一种空间解析单细胞基因组测序方法,来分析乳腺癌患者体内的克隆入侵模式。封面图像描绘了一名早期乳腺癌患者乳房导管结构内包裹的单个细胞(圆圈)。在导管内,有四种不同基因型的主要肿瘤克隆,其中三种克隆会穿过导管的基底膜并迁移到邻近组织中,并在那里扩散形成侵袭性肿瘤块,这个过程被称为多克隆入侵。

被发现五十年 马尔堡病毒

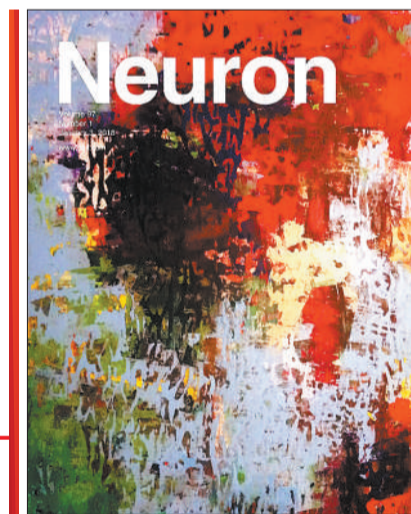
《细胞·宿主与微生物》 2018年1月10日



1967年,几位实验室工作人员感染重症出血热,一种名叫马尔堡的病毒得以被发现。但验证正身已经50年了,人类还没有找到对抗该病毒的疫苗和治疗性药物。最近,有科学家通过动物模型证明,一种人类抗体MR191能保护动物免受马尔堡病毒的感染。本期封面研究,进一步揭示了MR191的晶体结构,发现该抗体含有一种糖蛋白受体,能够优先于宿主受体与马尔堡病毒结合,从而有潜力用于研发防御该病毒的疫苗。

两个视觉通道 一个细胞内

《神经元》 2018年1月3日



本质上,光敏性视网膜神经节细胞(ipRGCs)通常与非成像功能(如昼夜节律光照)和皮质下靶(如下丘脑)相关;而颜色编码视网膜神经节细胞——包括蓝色/黄色色觉细胞,与皮层和色觉有关。我们一般认为,这两者不会出现在同一个细胞内,但最新研究表明,在新发现的一种ipRGC亚型中,这两个视觉“通道”出现在了同一个细胞内。

10年内合成任何生命? 华大的底气源自哪里

第二看台

本报记者 龙跃梅

“未来5—10年,我们可以化学合成任何生命。”在近日召开的2017深商大会上,华大基因集团董事长汪建称,未来人造生命的进展可能比人工智能还快,并不是开玩笑。

该言论引发了外界的关注。到底汪建所说的人造生命是怎么回事?科技日报记者对此进行了了解。

人工合成酵母菌获重大突破

其实,早在去年3月,作为基因组合成领域的科学里程碑项目,“人工合成酵母基因组计划(Sc2.0 Project)”在国际合作组的通力协作下,取得了新的突破性进展。国际协作组已宣布完成2号、5号、6号、10号和12号这5条染色体的从头设计与全合成,并从多个方面进行了深入分析,最终获得与普通酵母菌高度一致的人工合成酵母菌。该重量级成果在国际权威杂志《科学》上以封面、专刊形式同时发表7篇论文。

什么是“人工合成酵母基因组计划”?据介绍,该计划旨在实现人工合成真核生物酿酒酵母的全部16条染色体(长约14Mb),意味着酵母的生命源代码可以达到完全由人工编写。该项目由中国、美国、英国等国家的多个研究机构参与合作。其中,来自华大、清华大学、清华大学的科学家团队完成了其中的4条,占完成数量的66.7%。中国团队参与该项目得到了科技部国家863计划“合成生物技术”重大项目的大力支持。

华大作为中国的代表团队之一,主导了2号染色体的从头设计与全合成(长770Kb)。2号染色体合成论文的第一作者、深圳国家基因库合成与编辑平台负责人沈明表示:“酵母基因组项目的实施使得我们在快速掌握基因组合

成相关技术的同时,也搭建了完善的大规模高通量合成生物学平台。作为国家基因库的公共平台,对整个产业和技术的发展将起到重要的推动作用。”

未来,国际协作组将会继续完成剩余染色体的设计合成,然后将所有的人工设计合成的染色体放到同一个酵母细胞里面,实现基因组水平上完全完全的人造酵母。此外,还将会利用所设计的元件对人造酵母进行改造和筛选,进一步挖掘它的应用价值。

合成生物学平台已初具规模

那么合成生物在华大有哪些进展?深圳国家基因库是华大生命科学研究院(原“华大基因研究院”)负责建设和运营的国家公益性支撑平台,华大生命科学研究院院长、深圳国家基因库执行主任徐讯指出,合成生物学是国家基因库构建的“三库两平台”中的“写”平台,目前已初具规模。人工酵母染色体的合成是此平台发展中的标志性成果和重要突破,为“基因组合成2020计划”重大目标的实现奠定了基础。他透露,多细胞生物的设计合成将是更大的挑战,需要解决的技术瓶颈包括超大基因组的全合成、基因组移植替换及复活技术等。“基因组合成2020计划”将在未来3—5年实现四大突破,包括模式动物、植物及重要微生物等的基因组设计合成。

他表示,希望通过此类重大基础性计划,进一步践行国家基因库“共享、共有、共为”的理念,通过“大联盟、大合作、大资源”推动大科学项目进展,持续保持深圳在生命科学领域的全球引领性地位。

让新技术更好造福人类

中科院院士、华大生命科学研究院理事长杨焕明认为,尽管酵母只是单细胞的生物,植物和人类的基因是多细胞的,但目前生物产业最重要的是发酵产业,重新设计整个酵母将对发酵工业,包括遗传工程、药物、食物的生产都将产生深远影响。

记者得知,人造酵母新生命的诞生,标志着合成生物学里程碑式的突破,这个领域的快速突破,将对生物制造、医药、能源、环境、农业等领域,带来颠覆性发展。

一边是“人造生命”带来的光明前景,一边也有隐忧。“化学合成的人造生命带来的伦理问题、道德问题、宗教问题和法律问题会更大,但不管你喜不喜欢,它都来了。”汪建这一番话,也让很多人关注新技术带来的新问题。

记者采访了几位生物领域的专家,他们认为,科学技术是一柄双刃剑,在给大家的生活带来美好的同时,也可能埋下隐患。要在严格的监管、规范之下,让新技术更好地造福人类。

三维神经元 生物打印

《神经科学趋势》 2018年1月



生物打印是一种方法,通过这种方法,细胞负载的生物链被图案化,创建出复杂的组织结构。最新研究在神经组织工程的背景下讨论最先进的生物打印方法。通过生物打印获得三维神经元构造,科学家可以控制细胞微环境,并准确复制生物神经组织的空间模式。

(栏目供稿:本报记者 刘霞)

(本版图片来源于网络)

