

视觉中国

研究结论再次反转 健康人类胎盘不存在微生物

本报记者 李禾

微生物组分布于人类机体的许多器官中,这一肉眼看不见的群体,甚至决定了人类对营养的摄取以及抵御疾病的能力。因此,在过去几十年,了解微生物如何塑造人类健康和成长

发育的研究极为热门。微生物究竟是在什么时候“定居”在人体内的?《自然》日前在线发表的来自英国剑桥大学一个团队的最新研究表明,健康的人类胎盘是没有微生物的。这一结论被普遍认为是继2014年以来最大的一次反转。

剑桥大学的研究团队分析了来自537名女性的胎盘样本,是经阴道分娩或通过剖腹产分娩得到的。既有健康的孕妇也有不怎么健康的孕妇,这是迄今为止用于此类研究最大数量的样本。

剑桥团队用人体中未发现的细菌,即沙门氏菌来刺激组织,作为阳性对照,然后提取DNA。其中80个样本,研究人员使用了16S rRNA基因测序和宏基因组分析。宏基因组又称元基因组或生态基因组,是指与人类共生的全部微生物的基因总和。也就是说,16S rRNA测序是针对所有细菌保守的基因部分,宏基因组分析则是测出样品中微生物遗传物质的所有序列,然后对应到特定菌种。

对于其余样品,研究人员并行使用两种不同的DNA提取试剂盒,然后对每种样品进行16S测序,比较两种试剂盒的结果。

该研究发现了多种微生物的存在?其实不然,用不同的试剂盒和试剂批次测序时,研究人员找不到始终存在的微生物物种。比如阴道杆菌,在顺产的孕妇胎盘样本中存在,但剖宫产的不存在,这说明这些微生物是在分娩时附着在胎盘上,而不是在分娩前就生活在胎盘里的,分娩过程中的感染才是微生物的来源。同理,研究发现胎盘中存在的一

些与阴道炎症有关的微生物,也是在分娩过程中“得到”的。

除了分娩时从外界获得,微生物还可能来自胎盘的处理过程,研究人员收集胎盘是在盐溶液中洗涤再冷冻的,整个过程同样也有微生物污染。再就是来自于提取DNA的过程,甚至是来自于测序仪。在对不同实验时间、操作人员、试剂批次和测序仪都进行记录,研究人员确定这些微生物污染不是来自于不同时间、人和设备之间的差异,而是普遍存在的。这也证实了以前的报告:DNA提取试剂盒中存在相对丰富的微生物群;同时意味着,胎盘中所谓的微生物组其实都来自于分娩后。

在剑桥大学的研究中,无乳链球菌是胎盘中唯一可以发现的细菌,在5%的样本中发现了它的存在,而且并非来自环境污染。无乳链球菌是一种致病菌,可能导致新生儿败血症、肺炎和脑膜炎,它的存在意味着胎盘在孕妇体内时发生了感染。也就是说,除非发生了感染,胎盘应该是无菌的。而在正常生理条件下,婴儿从胎盘中获得微生物的可能性极小。

论文作者之一、剑桥大学的生殖生物学家查诺克·琼斯说:“总的来说,结果表明健康胎盘中没有微生物,除非它被感染了。”

人体微生物组关注热度不断增加

我国也在加大对微生物的研究,如中国科学院重点部署项目“人体与健康微生物组共性技术研究”暨“中国科学院微生物组计划”2017年底启动。中国科学院微生物研究所所长刘双江研究员曾表示,微生物组的关注热度在不断增加。其中,对人体健康微生物组关注最大,特别是在消化道微生物组方面,已发现肠道微生物组与糖尿病、肝病、肥胖症、精神疾病等具有相关性,还进一步提出了消化道微生物组菌群平衡对

身体健康具有重要影响的新理念。

不过,如何建立人类宿主与其微生物组的共生关系仍然是一个有趣但争议巨大的议题,剑桥大学的研究也为其他人体器官或组织中微生物组的研究设定了基准,比如肺部、血液等器官或组织是否也携带少量微生物?然而,查诺克等研究人员表示,阴性结果很难得到确凿证明,因此,胎盘到底有没有微生物,还需开展进一步的研究。

婴儿首次接触微生物是在何时

怀孕后,人类胚胎开始形成一个重要的器官,那就是胎盘。胎盘既是胚胎的生命线又是监护者,会把母亲血液中的氧气、营养和免疫分子输送给发育中的胎儿,同时还是阻隔感染的屏障。1个多世纪以来,医生一直认为,像胎儿和子宫一样,胎盘也是没有微生物的,否则就是哪个地方出了问题。而断奶后的婴儿拥有一个完整的微生物组,复杂程度与成人的相当。

美国得克萨斯州休斯敦贝勒医学院副教授谢斯特·奥高及同事2014年在《科学·转化医学》杂志上报告说,他们的研究表明,尽管并非每个胎盘都含有可检测到的细菌DNA,但很多胎盘中都有发现。

奥高等研究发现,婴儿出生时肠道内就有微生物群落存在,但与孕妇阴道中的微生物群落并不匹配,因此推测新生儿肠道内的微生物

群落存在其他来源,最有可能就是胎盘。

奥高等人还利用宏基因组鸟枪测序法,分析320个来自捐赠的胎盘的微生物组成,发现胎盘中有大约300种微生物存在,不过水平较低。为了获得这些微生物功能的深度图像,研究人员对样本的一个子集做了全基因组测序。在该子集大多数样本中,他们发现,胎盘中数量最多的是肠道中常见的、不致病的大肠杆菌,两种口腔菌种:普雷沃氏菌、奈瑟菌的数量也相对较多。当他们将胎盘中的微生物DNA与在身体其他部位常见的进行比较时,结果发现与口腔微生物种类最为吻合。

奥高猜测,口腔微生物可能首先“溜”入孕妇血液中,然后迁徙到胎盘中“定居”。研究还发现,早产胎儿与足月产胎儿的胎盘微生物群落组成存在明显不同,这可能说明胎盘微生物群落与早产之间存在关联。

健康胎盘中到底有没有微生物

其实,奥高等人的研究一经发表,就引发了巨大争议。一些研究人员认为,胎盘微生物的痕迹是“研究中使用的DNA提取工具包上的污染物”。美国宾夕法尼亚大学佩雷尔曼学院的研究团队在无菌纱布、试剂、DNA净化包和其他日常使用的设备上找到了微量DNA痕

迹,而他们最终从6个胎盘样本中提取的细菌DNA与其在提取样本工具包上发现的DNA无法相互区分。同样,在剑桥大学研究团队看来,2014年的研究是有缺陷的,他们的研究表明,之前研究认为胎盘中存在的细菌来源于实验室污染,以及分娩过程中的转移。

绘制基因组图谱 开启蒙古马经济性状的分子水平研究

第二看台

福荣 本报记者 张景阳

近日,国际知名期刊《科学》子刊《科学进展》刊出论文《优化的从头组装家驴基因组》,该论文的研究引入了新的基因组组装技术,将驴基因组组装到亚染色体水平,对内蒙古农业大学马属动物研究中心芒来教授团队关于家驴基因组的研究成果进行了对比,其分析结果再次验证和肯定了芒来教授团队在马属基因组研究方面的基础性和引领性成果。

近年来,芒来团队成功绘制出蒙古马和普氏野马等马属动物的基因组精细图谱,从全基因组学层面对马属动物的毛色、耐力、肠道菌群、精子形成以及马匹传统产品酸马奶等进行了系统研究,相关成果已在国际期刊发表。

基因序列揭示马的经济性状

蒙古马分布广、影响大,它的血脉渗透到国内外许多马种。作为马种遗传资源,蒙古马有着重要的保种价值。芒来带领团队以马属动物为研究对象,利用转录组测序、小分子RNA测序、编码区注释及富集分析等技术,筛选出了马属动

物重要经济性状相关的基因及miRNA。

据介绍,miRNA是在真核生物中的一类内源性的具有调控功能的非编码RNA,其大小约为20—25个核苷酸。miRNA参与生物体各种各样的调节功能,包括发育、病毒防御、造血过程、器官形成、细胞增殖和凋亡、脂肪代谢等等。团队科研人员告诉科技日报记者,他们首次获得了迄今为止最完整的马的Y染色体序列图谱,揭示了罗伯逊易位和染色体局部重排的可能机制,并且还发现了两种重复序列对基因组的不稳定性具有较大影响。

研究过程中,团队发现了两个马种肠道菌群的16个门和75个属,其中5个门和30个属存在显著差异;筛选出与蒙古马精子生成相关的2万多个差异基因,531个差异miRNA及近500万个piRNA,功能注释后发现,差异基因和miRNA、piRNA靶基因的功能主要集中在精子发生、雄配子生成、精子细胞发育等相关生物学过程;此外,他们还通过对不同发酵时期的酸马奶进行转录组测序,筛选了6万多个融合性特异基因,差异基因主要与氨基酸转运代谢等相关生物学过程具有密切联系。

“马基因组测序计划的启动与实施,给马学理论研究提供了新的开端,但完成基因组测

序仅仅是基因组计划的第一步,更大的挑战在于弄清基因组序列中所包含的全部遗传信息以及基因功能。”芒来表示,对马基因组进行高质量的注释,是对马经济性状进行分子水平研究的基础。

建立马属动物种质资源库

马基因组研究公布一段时间后,由于驴基因组数据的空缺,限制了马和驴种内与种间遗传变异模式的研究。2015年,芒来团队在《自然》子刊《科学报道》发表论文《家驴基因组及其快速基因组型化的印记研究》,发布了世界上第一次高质量、完整的家驴基因组,迈出了驴基因组研究和马属动物演化研究中的关键一步。

芒来介绍说:“我们发布了世界上第一个高质量、完整的家驴基因组,筛选出1292个驴快速进化的基因,筛选了毛色形成相关的231个差异显著基因,经富集分析后发现差异基因功能主要集中在酪氨酸合成、代谢等方面;筛选到了1102个与耐力相关的差异基因及248个差异miRNA,功能注释后发现差异基因和miRNA与肌肉结构发育、肌肉组织发育、肌肉收缩和肌肉细胞分化等运动相关功能具有密切联系。”

近日,国际知名期刊《科学》子刊《科学进展》刊出论文《优化的从头组装家驴基因组》,该论文

对芒来团队关于家驴基因组的研究成果进行了引用和参考。“马快速进化的基因富集在心脏循环、神经管发育、感光细胞的维护与核糖体合成等途径。而驴快速进化的基因主要富集在有氧呼吸、脑发育、淋巴细胞分化的调节、三羧酸循环和乙酰-CoA的分解代谢过程。”芒来告诉记者,这一研究结果揭示了马属动物的性格、运动能力、能量代谢和免疫力方面的特征。

通过这些基础研究,团队推动发展了马属动物基因组学、马属动物饲养学、马属动物繁殖学、马属动物育种学等领域的知识储备,有步骤地尝试将理论用于实践,促进马属动物研究、实践和应用领域自主创新能力的提升。

“一系列世界领先的研究成果也促使我们有了新的研究计划:2030年,我们会将目前的实验室建成国家重点实验室,2035年,建立较为完备的中国马属动物种质资源库,同时建立以马学教学科研为总旨的马属动物遗传育种与繁殖科学观测实验站。”芒来说。

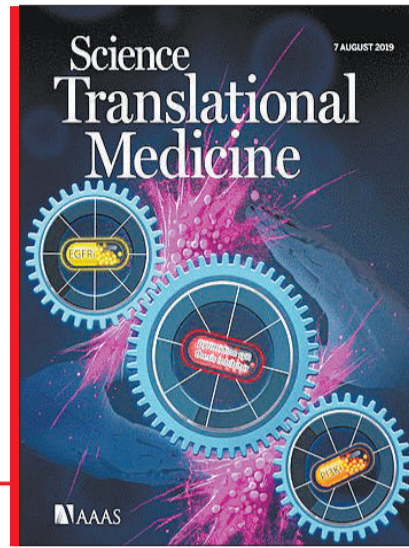
截至目前,芒来团队在马属动物运动、繁殖、肠道微生物、营养、精子形成机理等5大科研领域,做了大量开创性研究工作,取得瞩目成绩,使蒙古马退化得到有效遏制,为打造“精品”蒙古马奠定了基础。

封面故事

主持人:本报记者 陆成宽

靶向干细胞代谢有助于 胶质母细胞瘤治疗

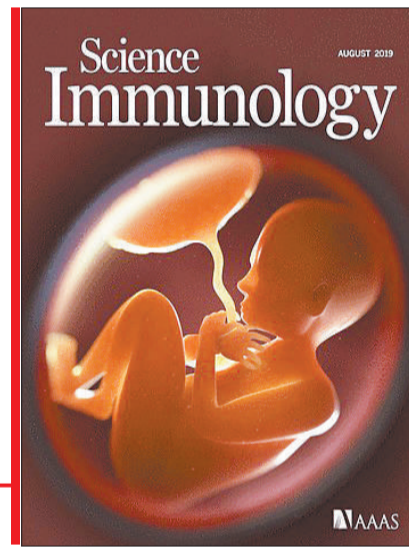
《科学·转化医学》
2019.8.7



胶质母细胞瘤(GBM)是一种最具侵袭性的成人脑癌。胶质母细胞瘤干细胞(GSCs)与肿瘤的发生和治疗耐药有关,了解胶质母细胞瘤干细胞的代谢变化有助于开发新的治疗策略。美国加州大学圣地亚哥分校医学系的王修兴(音译)等人研究发现,胶质母细胞瘤干细胞中嘧啶生物合成上调,与胶质母细胞瘤患者的肿瘤分级相关。这种代谢变化对胶质母细胞瘤干细胞的维持是必要的,与小鼠模型中的单一治疗相比,使用药物联合靶向嘧啶合成和肿瘤特异性驱动突变可提高存活率和抑制肿瘤生长。靶向代谢重编程与突变特异性,可以改善胶质母细胞瘤患者的临床治疗效果。

这个适配蛋白可防止 自然杀伤细胞功能受损

《科学·免疫学》
2019.8



自然杀伤细胞(NK)是机体重要的免疫细胞,可以帮助哺乳动物抵御病毒感染和癌症侵袭,同时局部作用于子宫以支持妊娠。美国辛那那大学医学院的安娜·斯利兹等研究人员在小鼠身上使用化学诱导筛选技术,确定Gab3是自然杀伤细胞启动和响应细胞因子的外周扩增所需的支架蛋白。由于自然杀伤细胞功能受损,Gab3突变小鼠在控制肿瘤和成功妊娠方面表现出缺陷。研究表明,Gab3是实现自然杀伤细胞功能所需的适配蛋白。

人类活动影响 新西兰鸟类宏观进化

《当代生物学》
2019.8.5



自从人类殖民化以来,大量的岛屿鸟类已经灭绝或濒临灭绝。虽然消失或受到威胁的鸟类物种的数量经常被量化,但人类对岛屿生物多样性影响的宏观进化后果很少被测量。自人类到达以来,新西兰的鸟类有一半已经灭绝。德国柏林自然博物馆的路易斯·瓦伦特等研究人员利用古生物学和DNA信息,为新西兰陆生鸟类编制了一个年代久远的系统发育数据集。研究人员模拟了一系列由人类引发的灭绝场景,发现要恢复自人类在新西兰定居以来消失的物种数量需要大约5000万年。研究认为,人类今天做出的保护决定,将对未来数百万年内的物种生存产生影响。