

# 全球首个！万种原生生物基因组计划启动

## 生物前沿

本报记者 刘志伟  
通讯员 熊奇

近日,全球首个万种原生生物基因组计划(Protist 10000 Genomes Project, 简称P10K)正式发布,旨在绘制万种代表性原生生物基因组图谱,建立一个大规模的原生生物遗传资源数据库。

原生生物是生物五界(植物界、真菌界、动物界、原生生物界和原核生物界)之一,主要是由单细胞真核生物组成的一大类群,包括单细胞

真核藻类和原生动物等,已描述的物种数超过6万种,未知种类难以估量。

据介绍,原生生物分布极为广泛,只要有水的地方,就有原生生物存在。原生生物是水生生态系统重要组成部分,其中的藻类贡献了地球上近50%的光合作用,也是水产动物和人类的优良饲料和营养品,另外,部分甲藻和硅藻疯长会造成河流和海洋有毒藻华,带来严重环境问题。同时,很多原生生物是人、畜禽和水产动物的重要致病性寄生虫,如造成人疟疾的疟原虫、昏睡病的锥虫、鸡球虫病的球虫,造成鱼白点病的小瓜虫等。

目前,在基础生物学研究方面,一些原生

生物作为模式生物作出了重要贡献。例如在嗜热四膜虫中发现的核酶以及端粒和端粒酶分别获得了1989年和2009年诺贝尔奖。然而,已公开发表了基因组数据的原生生物仅400余种。

据悉,该计划由中科院水生所联合西藏大学、河南农业大学、中国农科院兰州兽医研究所、中科院北京基因组研究所和华中科技大学等单位共同发起。中科院水生生物研究所副所长殷站介绍,万种原生生物基因组计划是国际上首次针对原生生物界大规模基因组测序计划。该计划将依托各发起单位保藏的3000多种真核藻类和原生动物种质资源,通过持续的样

品采集和宏基因组数据挖掘,在未来3年完成约一万个原生生物的基因组测序和分析,将包括原生生物全部26个门/类,覆盖超过85%的纲、60%的目的和30%的科属。

开展万种原生生物基因组计划,有助于理解生物多样性形成机制、多细胞生物/有性生殖的起源与演化等重大基础生命科学问题,促进国家科技资源共享服务平台信息互联互通,推动与生态环境保护、营养健康和疾病防治相关原生生物种质资源的挖掘与应用实践。

值得注意的是,该计划将以开放联盟模式运行,国内外有兴趣的研究团队均可加入。

## 封面故事

主持人:本报记者 陆成宽

### 既能抗菌又能消炎 新型水凝胶可治愈创伤



《科学·转化医学》  
2020.1.1

伤口感染会增加全身性并发症的风险,如败血症,而且由于抗菌素耐药性的增加,治疗可能会很困难。瑞典隆德大学的马努基·卜泰等研究人员开发了一种水凝胶,其中含有一种凝乳酶衍生肽,即TCP-25,它可以杀死细菌并减少炎症。水凝胶对金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌和临床分离的体外细菌均有效,并可用于小鼠皮下感染和猪部分伤口感染的治疗。该肽的生物活性裂解片段与人创口液中发现的片段相似。结果表明,这种含抗炎抗菌肽的功能化水凝胶是一种有前途的创面愈合剂。

### 人类微生物组多样性 我们了解得太少



《遗传学趋势》  
2020.1

虽然人类微生物群的结构和功能已经得到了广泛的研究,但其物种内遗传多样性的了解却较少。然而,微生物群的基因突变可以赋予生物学相关的特征,如从食物中提取营养物质、代谢药物、躲避抗生素以及与宿主免疫系统进行交流的能力。这些性状进化的种群遗传过程是复杂的,部分是由于微生物群中的生态和进化力量相互作用。基因组测序的进展,加上生物信息学工具和种群遗传模型,都有助于量化微生物组遗传变异,并推断这种多样性产生进化与宿主性状的关联。美国加州大学洛杉矶分校的加鲁德等研究人员对影响宿主体内和宿主间微生物组遗传多样性的种群遗传力,包括突变、重组、漂移和选择等进行了全面梳理。

### 感染后肝脏代谢变化 与I型干扰素有关



《免疫力》  
2019.12.17

感染引起复杂的宿主反应,与抗病毒防御、炎症、组织损伤和修复有关。奥地利分子医学研究中心的亚历山大·莱凯尔等研究人员假设肝脏作为一个中心代谢枢纽,可能在感染期间协调全身代谢变化。他们用慢性淋巴细胞性腺炎病毒(LCMV)感染小鼠,对肝脏组织进行RNA测序和蛋白质组学研究,并将这些数据与不同感染阶段的血清代谢组学进行整合。广泛的肝脏代谢重新编程发生在感染后早期,与I型干扰素(IFN-1)反应相关。病毒感染引起肝的代谢改变依赖于干扰素 $\alpha/\beta$ 受体(IFNAR1)。这导致精氨酸减少和循环中鸟氨酸浓度增加,导致抑制病毒特异性CD8+ T细胞反应和改善肝脏病理。这些发现证实了I型干扰素诱导的肝脏代谢和尿素循环的调节是一种内源性的免疫调节机制。

# 阻击超级细菌 我科学家从抗菌肽找到思路

本报记者 赵汉斌

近年来,由于广谱抗生素、抗菌药物的大量使用或滥用,各种耐药性细菌或真菌随之大量涌现,每年全球有近100万人死于无法用普通抗生素治疗的细菌感染;同时,由于新型抗菌药物研发能力不足,各种细菌本身耐药基因可横向传播,使现有抗生素的治疗效果大大降低,人类有可能面临无有效抗生素可用的威胁。

为破解这一威胁,全球科学家一直在努力。日前,中科院昆明动物研究所天然药物功能蛋白质组学课题组赖切研究员和张治业副研究员等人设计改造了一种强抗菌活性、高稳定性和低毒性的抗菌肽——ZY4,为应对当前越来越严重的耐药性鲍曼不动杆菌和绿脓杆菌的传播及感染问题提供了良好的候选药物分子,也为设计高效低毒的抗菌肽提供了参考新策略。研究成果在线发表于《美国国家科学院院刊》上。



视觉中国供图

等。由于大部分抗生素对它们无能为力,因而对人类健康构成了极大危害。

2017年2月27日,世界卫生组织(WHO)在日内瓦发表了首份抗生素耐药“重点病原体”清单,这是一份对人类健康构成极大威胁的12种细菌种属目录。WHO指出,制定清单的用意在于指导和促进新型抗生素的研究与开发。

“这份清单是用来确保研发工作面向公共卫生紧急需求的新工具。抗生素耐药性问题不断加重,我们的治疗选用办法正在快速耗尽。如果仅仅依靠市场力量来解决问题,我们最迫切需要的新型抗生素将无法及时开发出来。”时任WHO系统和创新助理总干事玛丽-保罗·基尼博士表示。

## 抗菌肽杀菌快速且很难导致耐药

在世卫组织上述12种“超级细菌”清单中,鲍曼不动杆菌和绿脓杆菌被列为“极为重要”级。“鲍曼不动杆菌和绿脓杆菌典型的特性就是对碳青霉烯类药物耐药,是造成很多重症患者死亡的直接原因。”张治业告诉科技日报记者,对碳青霉烯类抗生素耐药的鲍曼不动杆菌和绿脓杆菌的出现,引起了人们对无法治疗的感染的担忧。

德国蒂宾根大学传染病处处长以及清单制定主要贡献者伊夫琳·塔科利内利教授曾表

示,针对这种病原体优先列表获得的新型抗生素将有助于减少世界各地因耐药感染造成的死亡。继续等待将会带来更多公共卫生问题,并对病人治疗产生很大影响。

中国科学家针对头号“超级细菌”主动出击。抗菌肽是一类具有抗菌活性的多肽类小分子,因其杀菌快速且很难导致微生物耐药等特性,是良好的抗菌候选药物分子。

“我们团队长期从事抗菌肽研究。截至目前,我们通过分离纯化结合基因鉴定及转录组分析等手段,鉴定识别了1000多个来自两栖类、爬行类及昆虫等动物体内的抗菌肽。”张治业告诉记者,近期,他们在天然抗菌肽的基础上,根据课题组多年的研究经验,并结合部分文献的报道,通过氨基酸的替换、结构修饰等手段,设计改造获得了ZY4。

张治业认为,改造抗菌肽的关键问题,是保持其已有的抗菌活性,并最大程度地减小毒性,增强稳定性,同时通过缩短肽链长

的结构功能改造,以提高抗菌活性、降低毒性和成本。ZY4是该团队最近设计改造的抗菌肽,具有强抗菌活性、高稳定性和低毒性。ZY4是一个由二硫键构成的环状肽,在体内具有很高的稳定性,半衰期为1.8小时,对耐药鲍曼不动杆菌和绿脓杆菌显示高效快速的杀菌活性。同时ZY4对这两种细菌的生物膜及滞留菌也有显著的清除作用,其综合抗菌效果明显优于妥布霉素、左氧氟沙星、卡那霉素及头

孢替坦等传统抗生素。ZY4长期使用不易产生耐药性,亚抑菌浓度的ZY4与鲍曼不动杆菌和绿脓杆菌持续作用60天后,ZY4对这两类菌的抑菌作用未见明显改变。

值得注意的是,在小鼠败血症感染模型中,ZY4降低了对绿脓杆菌肺部感染的敏感性,也抑制了绿脓杆菌和鲍曼假单胞菌在靶器官的传播。这些发现表明,ZY4是抗多耐药菌感染的理想候选药物分子。

## ZY4抗菌肽源于自然超于自然

为提升对超级细菌的“作战”能力,科学家们一方面通过研发新型抗生素或抗菌分子,另一方面也改造传统的抗生素,使其活性得到提升或通过不同靶点发挥抗菌活性。遗憾的是,目前仅有少数几个新型抗生素处于临床开发阶段。与传统的抗生素不同,抗菌肽是一类由氨基酸组成的多肽类小分子,具有杀菌快速且很难导致微生物耐药等特性,是良好的抗菌候选药物分子。

“我们通过分离纯化结合基因鉴定及转录组分析等手段,鉴定识别了1000多个来自两栖类、爬行类及昆虫等动物体内的抗菌肽。”张治业告诉记者,近期,他们在天然抗菌肽的基础上,根据课题组多年的研究经验,并结合部分文献的报道,通过氨基酸的替换、结构修饰等手段,设计改造获得了ZY4。

张治业认为,改造抗菌肽的关键问题,是保持其已有的抗菌活性,并最大程度地减小毒性,增强稳定性,同时通过缩短肽链长

度以实现成本最低化;而难点与创新点则在于如何提升抗菌肽的活性和增加特异性,这一方面来自于天然抗菌肽本身的特性,另一方面取决于不同细菌本身的性质,如革兰氏阴性菌和革兰氏阳性菌在细胞壁和细胞膜差别巨大,就可以根据这一特点,针对不同类型的细菌,通过设计改造来优化抗菌肽。

“用类似的方法并结合我们的经验,我们也希望开发出针对其他超级细菌的抗菌肽。”张治业表示,但ZY4作为候选药物分子,走向临床应用还有很长的路要走,还需要提供详细的药理、药效、毒理研究、药代动力学及药理学等用于临床批文的申报;即使拿到了药物临床批文,也须经I期到III期临床研究的考验。“我们的这项研究,其重要意义主要在于为应对当前越来越严重的耐药性鲍曼不动杆菌和绿脓杆菌的传播及感染问题提供了良好的候选药物分子,也为设计改造抗菌肽提供了思路和参考方法。”

# 精准切除微小肿瘤有了新型分子影像探针 这盏能亮十天的“灯”,可以为手术刀导航

本报记者 张盖伦

丁丹把实验室的灯都关掉。黑暗中,试管里的长余辉荧光分子,继续亮着,发出一团红色的光。

这是一种新型长余辉材料,可以用于肿瘤切除手术导航。丁丹管它叫分子影像探针。之前课题组已做过的实验显示,探针可用于精确切除小鼠腹腔转移瘤模型中的微小肿瘤。相关论文近日已发表在《纳米通讯》上。

围绕“聚集诱导发光”(AIE)荧光分子,丁丹带领的课题组已经做了多年研究。结合生物医用高分子材料设计、制备新型分子影像探针,他们正在探索其在重大疾病诊断与治疗以及疾病发生发展机制研究方面的应用。

## 精巧的结合,更长时间的发光

面对恶性肿瘤,切除通常是最为常见的处理方法。不过,仅靠外科医生触诊和目视检查,也无法完全区分出恶性组织和正常组织。有时会误伤,有时又会“错放”。因此,手术刀也需要“导航系统”——荧光探针。探针在肿瘤内进行标

记,肿瘤组织发出光芒,也就是发出“向我开炮”的信号,帮助实现肿瘤的精准切除。

这种荧光探针,必须有长时间的光稳定性,最好能自己发光。

丁丹是南开大学生命科学学院生物活性材料教育部重点实验室、药物化学生物学国家重点实验室教授、博士生导师。其课题组的研究方向,就是新型分子影像探针的设计、制备与生物医学应用。

团队先是瞄准了一种材料——金刚烷二氧杂化丁烷。这是一类经典的化学发光分子,能够长时间发光。但是在水相体系中,它会发出严重的信号淬灭。也就是说,一旦碰到水,其发光时间仅能维持几分钟,发光强度也很低——这不足以完成一次手术导航。

团队一直研究的,则是聚集诱导发光荧光分子(AIEgen)。它的首次发现,要追溯到2001年香港科技大学唐本忠院士团队。AIE是一类新型荧光材料,2016年《自然》杂志将AIE材料的纳米聚集列为支撑“纳米光革命”的四大纳米材料之一。它的细胞毒性低、光学性质稳定,不怕

水,亮度强,但就是在没有实时激发光的情况下不能实现长余辉发光。

能不能把两种材料的优势结合起来?课题组对AIE分子进行了设计,首次合成了一种具有AIE性质的近红外长余辉发光纳米点(AGL AIE dots)。

这是一套连锁反应——在单次外源光激发后,纳米材料中AIEgen产生的单线态氧与前体分子作用得到金刚烷-二氧杂化丁烷,后者会变得非常不稳定,发出黄光;而AIE分子恰恰是吸收黄光,发射近红外光。经化学激发和能量转移等过程,可以实现长达10天以上的自循环近红外长余辉发光。一次打光,十天照亮。

与近红外荧光材料相比,近红外长余辉发光纳米点具有更深的组织穿透能力,更高的信噪比。简而言之,它能让我们把肿瘤组织分得更清楚,看得更清晰。

## 除了导航,还可做体外诊断

利用AIE材料的特性,课题组还有其他创新。丁丹介绍,他们设计出一种荧光响应过氧化亚硝酸阴离子的AIE分子,将其制备成纳米颗

粒。在炎症和肿瘤组织上,都会产生过氧化亚硝酸阴离子的过表达,不过,炎症的pH值更低,肿瘤的pH值则在6.8到7.2之间。课题组制备的这种纳米颗粒,遇到过氧化亚硝酸阴离子会发光;但在酸性条件下,它又“乖巧”地不发光。这样一来,就能实现高选择性、高灵敏和实时地区分肿瘤与炎症。

以此类推,课题组可对AIE分子进行不同设计,让其在遇到需要检测的标志物时发光。这犹如给它装上一扇扇不同的门,只有输入了相应的密码,大门才会打开,透出光亮。

未来,围绕AIE分子,课题组还要做更多文章:开发富含分子内运动单元的长余辉发光有机高分子材料,将探针的设计理念拓展到长余辉发光成像。在生物医学上,可以做动脉粥样硬化等重要疾病的早期诊断,做肿瘤切除手术导航、药物筛选、干细胞示踪等。

近几年来,丁丹团队开始尝试着把技术产业化,并已经选定合作的生物科技公司,计划对检测试剂进行市场调研。团队的目标有两个方向,一个是做分子探针手术导航,一个是做体外检测。