

# 微生物杀菌：破解畜禽消毒产品药残难题

◎本报记者 王延斌 通讯员 井水

在相对狭小的空间内高密度养殖肉鸡，防病是重中之重，但如何防？消毒是答案之一。

元旦过后，山东省泰安市宁阳县乡饮乡驻地，巴夫巴夫农业科技有限公司(以下简称巴夫巴夫)的禽舍里，技术人员正忙着喷洒一种特殊的杀菌试剂。

“这种微生物消毒剂，主要由能够产生多种代谢抗菌物质、环脂肽类或大分子酶类的微生物及其菌液制成。”该技术的中方负责人、齐鲁工业大学(山东省科学院)生物研究所(以下简称生物

所)研究员楚杰向科技日报记者表示，这是一类能有效抑制病原菌并促进动物生长的有益菌。

她强调，将此类生物菌应用于畜禽养殖场的环境消毒，算是国内外首次。

该所向记者提供的一份资料显示，我国畜禽养殖中疫病导致的死亡率约10%—12%，牛2.5%，羊7%—9%，其它家畜为2%，家禽15%—18%。

“禽流感等重大疫情往往需要大范围处理畜禽，每年由此造成的损失可达200亿元。当下，各地普遍采用的化学消毒剂因毒性强、刺激性强、残留多而成为整个产业的痛点。”楚杰认为，为解决畜禽消毒产品药残问题，兽药管

理越来越严格，禁用药品也逐渐增多。如何控制药物残留，如何对畜禽疫病有效防控，成为现代养殖业的新课题。

应运而生的微生物消毒剂，是产学研合作的产物。生物所从白俄罗斯国家科学院微生物研究所引进一种可规模化生产的短小芽孢菌消毒剂菌种及生产技术，并最终实现了低成本规模化生产。畜禽场消毒试验表明，这种微生物消毒技术对空气中大肠杆菌及葡萄球菌的致死率分别达到87%—100%和68%—84%，对地面及物体表面的杀菌效果分别达到81%—95%和63%—97%。

她强调：“该消毒剂可单独使用，不再需要使

用任何化学杀菌剂。”

通过合作，巴夫巴夫引进了白俄罗斯高层次人才埃米莉院士，获批了山东省外专双百人才及泰山产业领军人才项目，更重要的是给企业装上了“新引擎”——植物微生物菌剂的生产及应用。

据楚杰介绍，这一项目落地后，他们组织开展了“微生物消毒剂及其在畜禽养殖场的应用”技术指导与示范培训会，直接培训养殖户200余人次并将新技术进行了示范推广。

“微生物消毒剂具有天然、无毒副作用，无残留等优点，对畜禽养殖场具有较强的抑制和杀灭作用。”楚杰说，“这是一项好技术。”

# 技术“一步到位” 杂交小麦育种产业化再下一城

◎本报记者 马爱平

种植杂交小麦被认为是今后大幅提升全球小麦产量的首选途径之一。据预测，如果杂交小麦推广应用达到杂交水稻同等水平，我国每年可新增小麦产量约1200万吨(按照中国小麦年总产量1.2亿吨，10%增产来估算)，将对保障国家粮食安全具有重大意义。但是，同为世界三大粮食作物之一的小麦，受基因组杂性(异源六倍

体)所限，其杂交育种长期停滞不前。同时，制种成本过高也大大制约着杂交小麦的产业化推广。先正达集团北京创新中心资深研究员吕建团队1月11日告诉科技日报记者，他们与先正达种业科学家蒂姆·凯勒赫尔(Tim Kelliher)团队合作，不久前在《自然·生物技术》发表了一项研究成果：团队开发出首个可商业化使用的父本单倍体诱导技术，这一技术可以大大减少三系小麦(细胞质雄性不育系、雄性不育保持系和雄性不育恢复系)杂交制种成本。

同原有B材料在基因组上并不是百分之百等同。

为此吕建团队开发了一步胞质不育系转育技术。这是基于父本单倍体技术，将不育系开发成父本单倍体诱导系，将待转育的材料诱导父本单倍体，再用单倍体加倍技术实现胞质不育的一步转育。

然而，可用于父本单倍体诱导的基因很少，拟南芥的CENH3基因被公认为是父本单倍体诱导技术突破的关键基因。但是，众多科学家花费了巨大的努力尝试在其他作物上重复拟南芥CENH3基因父本单倍体诱导技术的成功，都以失败告终，以至于科学界一度怀疑CENH3基因的父本单倍体诱导是不是只能在拟南芥上实现。

吕建坚定地认为，CENH3的父本单倍体诱导可以在杂交小麦上实现。他和论文共同通讯作者凯勒赫尔一起，创新性地设计了一对gRNA，只在CENH3基因氮端引入回码突变，不改变编码区和启动子区域，最终实现了7%的父本单倍体诱导率。

位”技术。

“选配小麦不育系材料非常耗时费力，传统方法需要多年多代的杂交选育，工作量巨大，育



视觉中国供图

种成本很高。这项育种技术加速了种质改良，并降低了种子生产成本，可以快速实现不育系的创制，大大加速杂交小麦品种选育的进程，更快捷更省事，可促进杂交小麦在更大范围的利用和推广。”吕建说。

令人惊喜的是，研究人员实现了7%的父本单倍体诱导率，这也是世界范围内首次在真正作物上实现如此大比率的父本单倍体诱导。而此前，另外一个可用于父本单倍体诱导的基因是玉米上的ig1，但只能在玉米上产生1%的单倍体诱导率；同样的基因在小麦上更被证实不能诱导单

倍体。

“7%的诱导率可以说是非常好的开端，是首次在小麦上成功实现，这个效率在商业上具有可操作性。”先正达北京创新中心总裁张蓓说，通过一步胞质不育系转育技术，可以加速小麦杂种优势的基础研究和杂交小麦的推广。

这项技术也为基于CENH3的单倍体基因编辑耦合技术(HI-EDIT)在多种作物中的应用铺平了道路。同样的方法和设计模式或许可以推广到其他没有单倍体诱导系统的作物上。“我们正在大豆、番茄上进行摸索。”吕建透露。

## 拟南芥的父本单倍体诱导在小麦上复制

三系小麦杂交制种技术被广泛应用于杂交小麦生产。在使用三系小麦杂交制种技术时，需要将不是不育系的材料转换成细胞质雄性不育背景，其本质是以新材料的细胞核替换原有雄性不育系材料的细胞核，同时保有原有不育系材料的雄性不育细胞质。但这一项操作让三系小麦杂交制种成本居高不下。

“这在动物细胞上很容易实现，可以通过显微操作将原来细胞的细胞核移出，或是通过化学处理将原有细胞核破坏，然后将新细胞核移植到原有细胞质中。”吕建解释，但是，这一方法不能在作物上实现，是因为显微操作需要破坏植物细胞的细胞壁，而去掉细胞壁的植物细胞很难再生成完整的植株。

传统方法是胞质可育品种(B材料)同现有胞质不育系(A材料)进行杂交再进行5—7代的回交，以保证最终的材料细胞核中绝大部分是来自B材料的基因组。显而易见，这种方法既耗时又浪费资源。

而且，通过上述传统方法得到的最终材料，

## 将杂交小麦育种时间由3年缩短到一年

利用该技术可以将杂交小麦制种原来所用的3年时间(7代)缩短到不到一年时间(2代)。因此这项技术也被称为杂交小麦制种“一步到

# 为治愈人类疑难杂症，这些小鱼以身试药

◎本报记者 王延斌 通讯员 井水

身材修长，全身布满多条深蓝色条纹，成群游动时犹如奔驰于非洲草原的斑马群，这种被称为“斑马鱼”的鲤科动物在齐鲁工业大学(山东省科学院)生物研究所(以下简称生物所)内并不鲜见。

眼下，该所药物筛选重点实验室主任张云和同事们正在忙碌的便是将特定的中草药成分注入斑马鱼体内，通过其透明的身体，观察药物在鱼体内哪些位置、如何作用。他们的想法很明确，利用斑马鱼与人类基因同源性高达87%的特征来解决一些医学难题。

生物所所长刘可春1月10日接受科技日报记者采访时表示：“为治愈人类疑难杂症，我们正通过斑马鱼来挖掘更多中药的潜力。”

用科学数据呈现“说不清、道不明”的中药功效

在生物所的斑马鱼养殖繁育室里，数百个鱼缸养着数不清的斑马鱼。尚在胚胎发育时，它们就被注入了荧光蛋白。在注入实验药物后，科学家可以很方便地观察到其相关部位的细微变化。

去年，这里应用斑马鱼模型，分别对中国中医科学院、山东中医药研究院中药药品的增强免疫活性进行筛选与评价，为中药治疗新冠肺炎提

供了有效实验数据。

在此之前，这里向万里之外的英国提供过斑马鱼筛选服务，应用网络药理学方法发现了新合成的化合物——丹参素冰片酯可通过AKT与MAKP信号通路调控血管生成。这一成果意味着丹参素冰片酯具有治疗心血管类疾病(如心肌梗塞)的应用潜能。

活性成分筛选是创新药物研究的起点和具有决定性意义的一步。

我国拥有1.2万余种中药材，每种药材都含有大量活性成分。长期以来“中药的哪些成分在起何种作用”“它们起作用的科学依据在哪里”等类似问题一直困扰着科学家。如今，生物所药物筛选团队正在努力的方向之一，便是通过斑马鱼试药，让其“现身说法”，将长期以来“说不清、道不明”的中药功效，用科学的实验和准确的数据呈现出来。

“中药古方里包含多种药材，但起作用的是中药制备过程中产生的化合物。哪些成分是有用的、不同成分间怎么搭配，都需要通过筛选来评价。”作为团队首席科学家，刘可春告诉记者，利用斑马鱼这一平台，能加快探索中药有效成分的组合配伍，帮助传统中药与现代医药更好地融合。

药物毒性是药物研发失败的主要原因之一。据统计发现，在药物发现与临床前研究阶段，40%的药物由于安全性问题被淘汰；在临床试验阶段，60%的药物又会因肝脏、心脏或是神经毒性等原因被终止试验。

## 7天

在斑马鱼身上，完成建立疾病模型、给药、收集测试结果等流程，可能仅需7天。而换作其它动物，至少需要几个月。

张云告诉记者，利用斑马鱼试药，可根据其胚胎的畸形率和死亡率，评价该药物的毒性，降低药物的研发风险。

挖掘药物活性成分的新模式动物

环顾全球，斑马鱼作为一种新的模式动物，正被越来越多的科学家用于寻找新的治疗药物的研究。

“斑马鱼的胚胎直径只有3—4毫米，所需

实验剂量极小，这就允许我们一次性做大批量实验并同时观察结果。”在张云眼中，斑马鱼成本低，体积小，易饲养；更重要的是，在斑马鱼身上，完成建立疾病模型、给药、收集测试结果等流程，可能仅需7天。而换作其它动物，至少需要几个月。

转眼间，生物所筛选团队深耕人类疾病斑马鱼模型构建与药物筛选领域已有15年。他们建立起了40多个斑马鱼活性筛选和安全性评价模型，涵盖心血管、肿瘤、骨骼、皮肤等主要脏器组织；同时，形成了以斑马鱼为特色、具有中国自主知识产权的研发技术体系，且被转化为现实生产力。

记者了解到，该所与国际同行合作，围绕中药材中的抗肿瘤活性成分展开大规模筛选，建立了基于斑马鱼模型的中药材抑制血管生成活性成分库。而对中药材活性成分进行筛选有望发现结构新颖的活性成分或组合物，做出创新性成果。

他们为企业提供产品研发与医学检测服务，利用所建立的基于斑马鱼模型的药物安全性评价技术，近三年共完成心、肝、肾等靶器官毒性评价及各类早期安全性评价技术服务200项以上，排除毒性化合物近400个，避免由研发失败带来的间接损失超8000万元。利用斑马鱼活性筛选模型，他们发现了2个中药新复方和30余个新药先导化合物，协助沃华制药完成心舒的工艺改造，并发现了“参枝苓”的新药效。

抗氧化活性是维生素E的160倍

## 团簇酶可靶向治疗神经炎症

科技日报讯(记者陈曦 通讯员焦德芳)日前，天津大学医学部张晓东教授团队成功设计出一类全新的人工酶——团簇酶。团簇酶具有超强催化活性和选择性，对阿尔茨海默症、脑损伤等神经炎症治疗潜力巨大。相关成果1月7日在线发表于国际权威期刊《自然·通讯》。

酶是生物体内一种重要的催化剂，是由活细胞产生的具有催化作用的有机物。酶催化能在常温常压下将化学反应速度提高百倍以上，在医学领域对神经学、肿瘤、生物传感等具有巨大应用价值，也被广泛用于农业、食品、化工等各领域。然而，大部分天然酶制备困难、稳定性差、催化条件苛刻，难以大规模应用。在实验室中合成人工酶是生物化学家最感兴趣也最具挑战性的课题之一。如何设计出具有高催化活性和选择性的人工酶成了全球科学家面临的共同难题。

天津大学团队在国际上首次提出“团簇酶”概念，他们通过单原子调控的方法成功设计出一类具有原子精确结构的人工酶——团簇酶。实验证明，团簇酶具有高催化活性和选择性，其抗氧化活性是天然水溶性维生素E的160倍，是花青素分子的9倍。生物学结果显示，使用团簇酶制剂能有效减轻脑损伤小鼠的神经炎症，显著降低病鼠体内的炎症因子。特别值得一提的是，团簇酶尺寸超小，能通过肾脏自然滤除，这也意味着使用团簇酶药物可以避免对肝肾等器官的副作用损伤。

“团簇酶在生物医学领域，特别是神经科学与工程领域，具有广阔的应用前景。”团队负责人张晓东教授表示，“下一步，我们将继续完善团簇酶的可变性，提升其靶向功能，深入挖掘其对阿尔茨海默症、脑损伤等多种重大神经炎症的治疗潜力。”

## 新型碱基编辑器

## 在微生物中实现任意碱基编辑

◎本报记者 陈曦

作为基因组编辑前沿技术，无需产生DNA双链断裂，也无需供体DNA的参与，实现靶位点的精准点突变，已成为基因编辑的重要研究方向。

开发新型碱基编辑技术实现碱基转换甚至任意碱基变换，在合成生物体系构建、遗传疾病的基因治疗、生物性状修饰等领域具有重要意义。

中国科学院天津工业生物技术研究所张学礼研究员带领的微生物代谢工程研究团队和毕昌昊研究员带领的合成生物技术研究团队联合攻关，设计构建了胞嘧啶脱氨酶-nCas9-Ung蛋白复合物，创建出新型糖基化酶碱基编辑器(GBE)，开发了可实现嘧啶和嘌呤间转换的单碱基基因编辑系统。基于该系统，国际上首次在微生物中实现任意碱基编辑，在哺乳动物细胞中实现胞嘧啶(C)与鸟嘌呤(G)的特异性转换。相关成果2020年12月底发表在《自然·生物技术》期刊。

成功对大肠杆菌和哺乳动物进行碱基转换

据介绍，现有碱基编辑器只能实现嘧啶与嘧啶和嘌呤与嘌呤间的碱基转换，尚没有碱基编辑器实现嘧啶与嘌呤间的特异性碱基转换。传统的胞嘧啶碱基编辑器(CBE)在脱氨酶(AID)的作用下，将DNA单链上的C转变为尿嘧啶(U)，经过多次DNA复制才转化为胸腺嘧啶(T)。

GBE独辟蹊径，利用细胞自身DNA修复系统直接修复该“非常规碱基”，生成特定碱基，实现碱基编辑；将尿嘧啶糖基转移酶(Ung)带到由胞嘧啶脱氨酶形成的尿嘧啶碱基位点，在该位点脱去尿嘧啶，建立无嘌呤/无嘧啶(AP)位点，DNA损伤位点诱导启动DNA修复，从而实现碱基的转变。实验结果表明，GBE碱基编辑器在大肠杆菌中可将C转换为腺嘌呤(A)，编辑特异性平均达到93.8%±4.8%，并实现任意碱基间的变换。

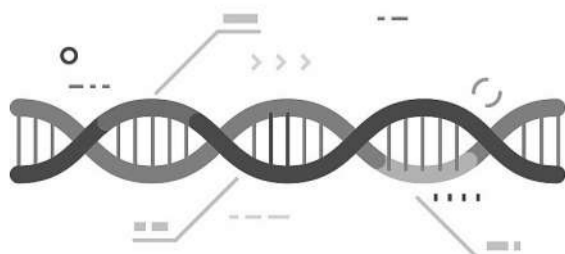
在哺乳动物细胞中，GBE碱基编辑器能够在N20序列的第6位胞嘧啶(C6)处进行高特异性的C到G转换。30个检测位点、23个位点的C-G编辑特异性大于50%，其中2个位点特异性达到90%以上。

直接将目标碱基特异性修改成目的碱基

GBE作为新一代碱基编辑技术，摆脱传统碱基编辑依赖多次DNA复制的缺点，直接将目标碱基特异性修改成目的碱基，进一步完善了碱基编辑系统，填补了现有碱基编辑技术的空缺，在国际上首次实现微生物基因碱基的任意编辑改造，极大提升了基因编辑和合成生物构建能力。

GBE也是第一个可在哺乳动物细胞进行C-G特异性转换的碱基编辑器，具有较高的特异性和较窄的编辑窗口，将为3000多种已知C、G碱基突变引起的人类遗传疾病治疗带来曙光。该碱基编辑技术的突破，进一步提高了我国生物技术的底层技术能力，将为生物产业关键技术的自主创新发挥重要作用。

该研究获得国家重点研发计划、中国科学院重点部署项目、国家自然科学基金以及天津市合成生物技术创新能力提升行动的支持。相关成果已申请PCT专利。



视觉中国供图