

热点评析

美国《Science》杂志评出2011年十大科学突破 ——人类微生物组研究的新突破

郭礼和 朱丽华

本刊上一期(中国细胞生物学学报 2012; 34(4): 398–400)介绍了美国《Science》杂志评出的2011年十大科学突破中关于“清除衰老细胞可以延缓衰老性疾病的发生”的内容, 本期重点来介绍“人类微生物组研究的新突破”。“人类微生物组(human microbiome)”是指生活在人体内所有微生物(包括原核微生物、病毒和真核微生物在内的)的总和。

在人体的体表及其与外界相通的腔道, 如皮肤、毛发和指甲、口腔和消化道、鼻腔和呼吸道、泌尿和生殖道等部位都有大量的微生物存在, 其中一部分为长期寄生的微生物, 在人体免疫功能正常时, 它们表现为无害, 通常称这些微生物为正常菌群。

正常菌群对人体有益无害, 而且是健康身体所必需的。它们由相当固定的微生物种群组成, 有规律地定居于身体一些特定部位, 成为身体的一个组成部分。正常菌群数量巨大, 大约为 10^{14} 。在长期的进化过程中, 通过个体的适应和自然选择, 正常菌群中的不同种类之间, 正常菌群与宿主之间, 正常菌群、宿主与环境之间, 始终处于动态平衡状态, 形成一个互相依存、互相制约的系统。因此, 人体在正常情况下, 正常菌群对宿主表现是有益的, 不会致病。

除正常菌群外, 还有一种称为过路菌群, 又称外籍菌群, 由非致病性或潜在致病性菌群所组成。它们来自周围环境或宿主其它部位, 在宿主身体存留数小时、数天或数周。如果正常菌群发生紊乱或机体免疫功能下降, 过路菌群就可乘机在短时间内大量繁殖, 从而引起疾病。所以, 正常菌群和/或过路菌群的存在、变异及多样性和我们人类的健康和疾病有着密切关联。通过全面了解这些微生物, 就能够知道如何保护我们的生存环境、如何实施卫生防疫、如何安全用药以及如何治疗疾病等,

使我们的生活质量得到提高。

“人类微生物组计划(human microbiome project, HMP)”是美国国立卫生研究院(NIH)提出的一个重大研究项目, 于2007年12月9日宣布投入1.15亿美元正式启动。该项目作为NIH共同医学研究路线图(Common Fund's Roadmap for Medical Research)的一部分, 在项目正式启动之前, 这个计划已经酝酿了两年之久。在项目启动之后, 又有中国、日本及多个欧盟国家宣布参加该计划, 目前已形成有十多个国家参加的国际研究组织。

HMP使用新一代DNA测序仪对人类微生物组DNA进行测序, 是“人类基因组计划”完成之后的一项规模更大的DNA测序计划。“人类微生物组的基因组”也被科学家称为“人类第二基因组”, 但它所含有的基因数量和复杂程度要远远超过人类基因组。例如, 人的消化道微生物组基因数量要比人类基因组大100多倍。HMP计划集中研究人类消化道、口腔、阴道、皮肤和鼻通道等五个组织器官内可培养和不可培养的细菌、古细菌、真菌、寄生虫和病毒的基因组, 建立各种技术、数据和资源库, 然后再广泛分析人体内其他的微生物菌群, 最终绘制出人体不同组织器官中微生物群落的基因组图谱, 解析微生物菌群结构变化, 从而有助于全面、深入研究微生物的变异以及这种变异对健康和疾病的影响。

为了大规模扩展HMP测序工作, NIH资助了许多的美国测序中心, 包括: Human Genome Sequencing Center; Baylor College of Medicine, Houston; Washington University Genome Sequencing Center; Washington University School of Medicine, St. Louis; The J. Craig Venter Institute, Rockville, Md; the Broad Sequencing Platform, Broad Institute of MIT/ Harvard, Cambridge, Mass等单位。

2010年5月21日, 美国J. Craig Venter Institute等

单位的研究人员首先以“人类微生物组参照菌株跨越联盟(the Human Microbiome Jumpstart Reference Strains Consortium)”的名义,在《Science》杂志上公布了“人类微生物组参照菌株基因组目录(A Catalog of Reference Genomes from the Human Microbiome)”^[1],报告了对178种菌株的基因组进行测序的研究结果,预测了547 968种蛋白多肽,每个菌种含有30 867种多肽,其中有29 987种多肽是不同的,差异约占97%。这一研究结果表明,人体内的微生物具有惊人的多样性,为未来的研究工作提供了重要的线索,也为自然环境中的微生物进行大规模基因组测序提出了标准化方法。研究人员目标要为人体寄生的至少900种菌株制作出参照基因组序列,上述研究只是为实现这一目标作出的部分结果。其他研究人员若要试图从自然环境中对大量的微生物基因组做研究的话,这些数据可以作为他们的参考。

2010年6月,美国Forsyth研究所向HMP提供了100多份口腔细菌株,许多菌株已经通过鉴定,研究数据、资料和菌株可以向公众开放。向公众公布的“人类口腔微生物组数据库”将会对人类社会发展重大贡献,不仅对口腔和齿科的医生和研究人员将有所帮助,而且对普通医学和传染病领域的研究也会有促进作用。

2011年5月,HMP通过“人类微生物组数据分析和协作中心(HMP Data Analysis and Coordination Center, DACC)”公布了690种微生物宏基因组(megagenome)鸟枪法测序和由健康人得来的5 034种微生物16S rRNA测序所得来的结果。6月份又对数据库进行了扩充,包括所有与人类相关的参照基因组,以及最初几轮宏基因组测序的样品。2012年1月,数据库进行升级,加入参照基因组、宏基因组鸟枪法和16S rRNA等序列数据。

2011年人类微生物组又获得了不少新的研究成果。首先,来自欧洲分子生物学实验室(EMBL)以及国际MetaHIT联合会的科学家共同发现人类肠道微生物菌群可分成三种类型^[2]。他们对欧洲四国(丹麦、法国、意大利和西班牙)的22名人员粪便菌落DNA样品进行了测序,随后他们将研究延伸到95名丹麦人和154名美国人。然后对实验数据进行整理和综合,发现肠道的细菌种类,可以分成三大类:拟杆菌属、普氏菌属和瘤胃球菌属。每个人的消化道都含有这三种类型的肠道细菌,但每个人都有一种自己

的主导菌,这与此人来自哪个国家或地区并无关联。追踪研究这些菌落时,发现主导菌的成因和生长与宿主的饮食有关,也就是与人们是否喜好高蛋白饮食或素食的习惯有关。虽然不能利用肠道菌的类型来判断个人的特异体征(例如体重、年龄、性别),但利用基因和活性分子的差异能够达到这一目的。例如,有12个基因与年龄有明显关系,有3个活性分子与体重相关,表明微生物的基因和分子标志物可用于临床诊断。

研究人员指出:过去的18个月,可能就是基因组遗传病学的学科诞生时期。在这段时间里该领域发表的文献至少有十几篇了。随着基因组测序技术的进步,研究传染病的起源和病原微生物的动态演变将变得极为方便。传统的测序方法是将目标DNA序列导入到大肠杆菌细胞内,先进行分子克隆,然后分离目标DNA进行测序。现在只要你得到目标DNA序列,就可以用很多种方法来获得基因序列数据。在将来,单分子测序技术将会有更大的突破,基因组遗传病学也就可能会跟着兴盛起来。

下面就肠道菌群与人类正常生理和疾病关系作简要介绍。

正常人的肠道菌群,主要为厌氧菌,少数为需氧菌,前者数量约为后者的100倍。存在于肠道的正常菌群为类杆菌、乳杆菌、大肠杆菌和肠球菌等,尚有少数过路菌群,如金黄色葡萄球菌、绿脓杆菌、副大肠杆菌、产气杆菌、变形杆菌、产气荚膜杆菌、白色念珠菌等。人体肠道的正常微生物,如双歧杆菌、乳酸杆菌等能合成多种人体生长发育必需的B族维生素(如维生素B1、B2、B6、B12)、维生素K、烟酸、泛酸等,还能利用蛋白质残渣合成许多非必需的氨基酸(如天门冬氨酸、丙氨酸、缬氨酸和苏氨酸等),参与糖类和蛋白质的代谢,同时还能促进铁、镁、锌等矿物元素的吸收。这些营养物质对人类的健康有着重要作用,一旦缺少会引起多种疾病。

正常菌群有许多重要的生理功能:(1)具有菌群之间的生物拮抗作用,正常菌群在人体某一特定部位黏附、寄生和繁殖,形成一层菌膜屏障。通过拮抗作用,达到抑制和排斥过路菌群的入侵和繁殖,调整人体与微生物之间的平衡状态的作用;(2)具有免疫调节作用,正常菌群能刺激宿主产生免疫及清除致病菌;(3)排毒作用,如双歧杆菌能使肠道过多的革兰氏阴性杆菌下降到正常水平,减少内毒素的吸

收; (4)抗肿瘤作用, 能降解、清除体内的致癌因子, 激活体内抗肿瘤细胞因子的释放等; (5)抗衰老作用等。肠道菌群除了上述功能之外, 对人体还有营养调节作用, 防御糖尿病、高血压、高血脂等疾病的发生。B族维生素和非必需氨基酸对人类的毛发具有重要的作用, 缺少这些营养元素会导致头发脱落或毛发发黄、分叉、容易折断等现象。

在正常情况下, 这些微生物互相依存、互相制约, 保持一定的数量和比例, 维持微生态平衡。如果这种平衡受到破坏, 肠功能就会受到影响, 严重的就会患病。微生态平衡时, 正常菌群通过产生细

菌素、抗生素和其它代谢产物, 阻止过路菌群入侵, 保持自身的营养、免疫、消化等的稳定。过路菌群入侵和大量繁殖会造成微生态平衡失调, 引起这些的病因主要是饮食受污染, 慢性病、癌症, 药物和抗生素不合理应用等。对肠内微生态失衡者, 补充双歧杆菌或膳食纤维, 可以达到治疗效果。

由此可见, 保持肠道菌群的微生态平衡对我们的健康有着重要的意义, 也就不难理解“人类微生物组计划”为什么会成为国际社会的一项重大研究任务了。