

# 微生物基因组研究及其对生命科学的影响

阚凤玲 陈文新

(中国农业大学生物学院微生物系 北京 100094)

## MICROBIAL GENOMIC RESEARCH AND ITS IMPACT ON BIOLOGICAL SCIENCE

Kan Fengling Chen Winxin

(College of Biological Science, China Agricultural University, Beijing 100094)

关键词 微生物基因组, 模式生物, 生命科学

中图分类号: Q111 文献标识码: A 文章编号: 0001-6209(2000)03-0331-33

微生物基因组研究是人类基因组计划(HGP)的一部分,主要含有以下三类<sup>[1]</sup>:人类基因组计划中的“模式生物”(model organism),即重要病原微生物和对阐明生物学基本问题有价值的微生物。自1995年流感嗜血杆菌(*Haemophilus influenzae*)的全基因组序列完成以来,微生物基因组研究范围不断扩大,目前已达100多项(<http://www.tigr.org>,1999/5/19),已完成测序的微生物25个,其中19个已发表。微生物基因组研究对人基因组计划及微生物学,甚至整个生命科学都产生了巨大影响。

### 1 为人类基因组计划和“后基因组”研究起“模式作用”

在HGP的前五年里(1990~1995),主要是进行物理图谱的构建,以指导测序。1995年,流感嗜血杆菌的测序应用了新的技术和方法——全基因组随机测序法(shotgun sequencing),即将巨大的基因组DNA片段用机械方法随机打断,并插入适当载体进行测序,然后利用TIGR(The Institute for Genomic Research)的Assembler软件,将大量的序列片段组装成一个基因组。虽然这种方法使测序的精确度从99.99%降到99.90%,但耗时短,且大大降低成本<sup>[2]</sup>。所以,TIGR的领导人Venter指出细菌基因组测序的成功“抬高了世界对人类基因组测序的赌注(raised the ante worldwide for sequencing the human genome)”,并于1998年宣布了震动人类基因组研究领域的计划:他们将在3年时间内通过随机测序法完成整个人类基因组的序列测定<sup>[3]</sup>。

目前,在已完成的微生物基因组序列中,仅有二分之一的基因是已知功能的。即使是遗传背景了解得最清楚的大肠杆菌,仍有36%的基因是孤儿基因(功能未知基因)。因此,认识基因与基因组的功能将成为“后基因组”研究的一个重点。在“后基因组”研究中,已完成基因组研究的微生物也必然起到“模式”作用。被称为“实验室载重马”(laboratory workhorse)的一些菌株,如大肠杆菌(*Escherichia coli*)、枯草芽孢杆菌(*Bacillus subtilis*)等全基因组序列的完成,将对研究基因与功能之间的关系特别有帮助。酿酒酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)作为最简单和唯一完成全基因组测序的真核生物,将为真核生物提供了一个很好的研究基因和基因组功能的模式。酿酒酵母基因组中有30%~35%,约2000个基因属孤儿基因,阐明这些基因的功能,将大大推进对最简单的单细胞真核生物生命过程的认识,因而引起了众多遗传学家的重视。欧洲已在1996年1月建立了名为EUROFAN(European Functional Analysis Network)的研究网络,目的是系统地分析酵母中发现的新基因的功能<sup>[4~5]</sup>。

作者简介: 阚凤玲(1968-),女,河北省滦县人,中国农业大学生物学院在读博士生,研究方向为根瘤菌系统分类

收稿日期:1999-04-14,修回日期:1999-06-01

© 中国科学院微生物研究所期刊联合编辑部 <http://journals.im.ac.cn>

## 2 为微生物学、医学和免疫学的研究提供了新思路和新方法

许多致病菌全基因组序列的完成为研究它们的致病机理,研制专一性的新药或疫苗奠定了基础。梅毒螺旋体(*Treponema pallidum*)是梅毒的致病菌,在所有已测序的病原菌基因组中,是用传统的微生物学方法最难研究的一个,它不能在培养基上生长。由于“它非常清楚如何躲避免疫系统”,到目前为止还没有疫苗出现,它的全基因组序列揭露了它的诡计和弱点,对研制疫苗并最终战胜这一疾病是非常重要的<sup>[6]</sup>。Lyme 病(一种关节炎)的病原物——*Borrelia burgdorferi* 是一种螺旋体,微生物学家和医学家对它都很陌生,它的全基因组序列有助于更清楚地了解 Lyme 病的致病机理<sup>[7]</sup>。幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*)是引起胃溃疡和胃癌的病原菌,某些公司正在利用它的全基因组序列来设计药物和疫苗<sup>[8]</sup>。Richard Moxon 利用流感嗜血杆菌的基因组信息,正在全面系统地研究它的脂多糖(LPS)变化对其致病的影响<sup>[9]</sup>。引起“白色瘟疫”——结核病的结核分支杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*)全基因组序列,有助于发现新的策略并战胜它<sup>[10]</sup>。正在研究的病原菌基因组还包括 *Plasmodium falciparum*(导致疟疾)、沙门氏菌(*Salmonella*)和其它重要的人类病原菌。英国生物技术和生命科学研究院(The U. K. Biotechnology and Biological Sciences Research Council)宣布将资助 Sanger 中心对链霉菌(*Streptomyces*)进行测序<sup>[11]</sup>。链霉菌虽然不是病原菌,却是一个重要的抗生素资源。

酿酒酵母基因组计划的完成,不仅对生物技术、食品工业将产生有利的影响,在医学领域,也具有重要意义,这是由于在酵母基因组中发现了许多与人类基因同源的基因。如酵母 11 号染色体上有两个基因分别与人类肾上腺性脑白质营养不良症(adrenoleukodystrophy)决定基因和人类着色性干皮病(xeroderma pigmentosum)基因同源<sup>[12]</sup>。此外,一些酵母的突变型可以被异原 cDNA 库所互补。如人类神经纤维瘤(von Recklinghausen neurofibromatosis) *nf1* 基因的 cDNA 可以补偿酵母的 *ira2* 基因突变,表明两者功能上的相似<sup>[13]</sup>。Bassett 等指出,目前基因库中大约有 15% 的人类全长 cDNA 序列在酵母中有同源的基因<sup>[14]</sup>。研究这些基因在酵母中的生理功能,同其他蛋白质的相互作用,将有助于了解这些疾病的发病机理,采用酵母双杂交系统还可能发现参与这些疾病的新基因。

## 3 微生物基因组数据对 Woese 的生命树提出了挑战

细菌的系统发育学研究取得突破性进展主要归功于 Woese 的艰苦工作,今天, Woese 的系统发育树已被广泛接受,他的生命“三域”的观点,也随 1996 年产甲烷球菌(*Methanococcus jannaschii*)全基因组的完成而得到证实<sup>[15,16]</sup>。此后完成的其它古生菌全基因组序列与产甲烷球菌有类似的特点。但随着新的微生物基因组的测序并与真核生物(如酵母)基因组的比较,对 Woese 的生命树提出了怀疑<sup>[17]</sup>,特别是生命树中关于“三域”关系的论述。

首先,并不是所有基因的进化都以相同的速度和方式进行,所以从某一个基因(如 rRNA)得到的进化树很可能与另一个基因的不同。以前人们倾向于将 rRNA 树等同于生命树,但从全基因组来看,很快会遇到来自于其他基因与 rRNA 树不一致的生命树。另外,假如现在的系统发育树是正确的,那么无法解释在真核生物 34 个科(family)中,当回溯到早期细胞进化时,有 17 个科的蛋白质似乎是来自细菌,而只有 8 个科与古生菌表现出更大的相似性。在酵母基因组中,与细菌匹配的基因是与古生菌匹配基因的两倍。

随着更多基因组序列的完成及新软件的开发,将使人们追踪不同基因遗传性的能力得到提高,更多地发现“三域”间的联系,从而对进化能有一个更好的、整体的理解。

## 4 微生物基因组研究为生命科学开辟了新的研究领域

微生物基因组的研究为生命科学开辟了新的研究领域,如生物信息学、比较基因组学等,也带来了新的工作方法和思路。如果能得到足够大的致病菌基因组数据库,通过比较基因组就可以弄清是否存在某些控制“病原物”以人为寄主的专一性基因,而这些基因的蛋白产物可能是非常好的疫苗或药物靶位点<sup>[11]</sup>。通过比较微生物的基因组,人们还可以很容易得出哪些基因是某些特定功能所必需的,从而

进一步了解微生物与环境的统一、微生物的分化发育等,同时也为研究生命的起源、进化和细菌系统发育学带来契机。而比较基因组学要依赖于生物信息学的发展,才能找到一种有助于基因组比较的方法,从而了解整个基因组所蕴涵的全部信息。

### 参 考 文 献

- [ 1 ] Smith D J. *Trends in Biotechnology*, 1996, **14** :290~293.
- [ 2 ] Noway R. *Science*, 1995, **269** :468~470.
- [ 3 ] Venter J C, Adams M D, Sutton G G, *et al.* *Science*, 1998, **280** :1540~1542.
- [ 4 ] Oliver S. *Trends Genet*, 1996, **12** :241~242.
- [ 5 ] Wach A. *Yeast*, 1996, **12** :259~265.
- [ 6 ] Pennisi E. *Science*, 1998, **281** :324~325.
- [ 7 ] Barbour A G, Zuckert W R. *Nature*, 1997, **390** :553~555.
- [ 8 ] 陆德如. *微生物学报*, 1997, **37** (4) :323~325.
- [ 9 ] Ash C. *Trends in Microbiology*, 1997, **5** (4) :135~139.
- [ 10 ] Young D B. *Nature*, 1998, **393** :516.
- [ 11 ] Pennisi E. *Science*, 1997, **277** :1432~1434.
- [ 12 ] Dujon B. *Nature*, 1994, **369** :371~378.
- [ 13 ] Ballester R. *Cell*, 1990, **63** :851~859.
- [ 14 ] Bassett D E J. *Trends Genet*, 1995, **11** :372~373.
- [ 15 ] Morell V. *Science*, 1996, **273** :1043~1045.
- [ 16 ] 陈文新. *微生物学报*, 1998, **38** (3) :240~243.
- [ 17 ] Pennisi E. *Science*, 1998, **280** :672~674.

## 欢 迎 订 阅      欢 迎 刊 登 广 告

\* \* \* \* \*

《微生物学报》创刊于1953年,双月刊,112页,双月4日出版。是以微生物学基础研究和应用基础研究以及高技术创新为主的综合性学术刊物,反映我国微生物研究领域中最最新成果,促进国内外学术交流,为我国的经济建设服务。

报道内容:我国普通微生物学、工业、农业、医学、兽医微生物学、病毒学、免疫学以及与微生物学有关的生物工程等方面的高水平的研究成果。设有研究论文、研究简报和小型综述等栏目。

读者对象:国内外从事微生物学研究以及与微生物学有关的科研、教学及相关企业科技人员。

《微生物学报》历史悠久,发行量大,内容涵盖面广,是中国自然科学核心期刊,被国内外一些著名的文摘刊物和数据库收录。该刊发行和交换到40多个国家和地区。多次被评为优秀科技期刊,深受国内外广大读者的好评。

主办单位:中国微生物学会,中国科学院微生物研究所

编 辑:《微生物学报》编辑委员会

地 址:100080 北京市海淀区中关村北一条13号 电话:(010)62630422

出 版:科学出版社(北京)

国内统一刊号:CN11—1995 国际刊号:ISSN 0001—6209

订 购 处:全国各地邮局 邮发代号:2—504 定价:17元/册

国外发行:中国国际图书贸易总公司(北京309信箱) 国外发行代号:BM67

广告经营许可证:京东工商广字第0706号