

# 微生物基因组研究

陆 德 如

(第二军医大学医学生物技术和分子遗传研究所 上海 200433)

人基因组计划(Human Genome Project, HGP)是一项国际性的研究计划,其目标是要把人基因组大约 10 万个基因,30 亿对核苷酸定位和序列分析,是一项可与“人类登月计划”相比拟的空前浩大的工程,它的实施对医学和人类认识自身有着划时代的意义,它的完成对人类疾病的控制有极其重要的作用。要完成这样的项目,如果用传统的方法来进行,几乎是不可思议的,而各种自动化的大规模基因分析技术和计算机为基础的信息处理技术不断出现,大大加快了基因组分析的进程。对微生物基因组进行分析,在人基因组计划中仅是作为一种“模式生物”(model organism),用它们来试验方法,验证工作战略来考虑的,但许多药厂、生物技术公司发现,这些信息对新药和疫苗的研制十分有用,分子遗传学家也发现,这些信息对搞清一些悬而未决的如物种起源、进化等重大生物学问题很有帮助。加之,细菌的基因组只有人基因组的千分之一,花上百万美元,在几个月内就可把有上百万核苷酸的细菌基因组全部搞清,因此许多机构竞相开展这方面的工作,并取得了很大的进展。现将这方面的进展作一简要综述。

## 1 概况

微生物基因组研究可分以下三类<sup>[1]</sup>。

### 1.1 人基因组计划中的“模式生物”

大肠杆菌(*Escherichia coli*):该工作主要在美国 Wisconsin 大学 Blattner 实验室进行。至今,4.7Mb 的基因组序列已有 3.6Mb 完成,其余的 1.1Mb 即将完成。

流感嗜血杆菌(*Haemophilus influenzae*):该工作由诺贝尔奖金获得者 Smith H O 领导的 John Hopkins 大学小组和 Venter J C 领导的基因组研究所(The Institute for Genomic Research, TIGR)完成的,结果发表于 1995 年 7 月 28 日的《*Science*》。整个基因组有 1.8Mb,包含 1743 个基因。该工作最大的特点是事先对基因组的基因图一无所知,完全是随机分析基因组的亚克隆,共进行了 28643 个序列分析反应,这是一个开创,为其它细菌基因组分析铺平了道路。

支原体(*Mycoplasma genitalium*):这也是由 Smith 和 Venter 领导的小组完成的,但增加了一位 North Carolina 大学的支原体专家 Hutchison C A。工作从 1995 年 1 月提取第一份支原体样品开始到 1995 年 8 月发出论文稿,仅花了 7 个月时间。这是已知独立生命体中基因组最小的一个,共有 0.58Mb,有 482 个基因,可以说,这是维持一个独立生命体所需的最小基因数。

啤酒酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)<sup>[2]</sup>:该工作有上百个实验室的 600 余位科学家参与,仅欧共体国家就有 80 余个实验室参加。至 1996 年 6 月,已全部完成 15Mb,16 条染色体,5885 个基因的核基因组序列分析,历时十年,全部资料贮存于美国 Stanford 大学 Bostein 实验数据库,面向公众。

## 1.2 重要病原微生物

由于病原微生物耐药性的大量产生, 现有的抗生素正在逐渐失去作用, 所以许多药厂和生物技术公司寄希望于利用基因组分析资料来设计和寻找新的抗菌药物和疫苗。要达此目的, 首先要对有关病原菌的基因组进行分析, 主要的有以下各种微生物。

**幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*):** 这是引起胃溃疡的病原菌, 有人认为是与胃癌也有关系, 该工作在基因组治疗公司 (Genome Therapeutics corporation, GTC) 进行, 现已完成 1.7Mb 的全基因组分析。由于这是商业性的, 数据未发表。一些药厂正在有偿使用这些数据, 如 Glaxo-Wellcome 公司利用它来设计小分子药物和疫苗, Schering-Plough 公司则利用它来发展新的广谱抗生素。

**结核分枝杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*):** 这是引起结核病的病原菌。该工作主要在英国 Cambridge 大学的 Sanger 研究中心进行。

**金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*):** 这是引起伤口感染, 特别是医院内感染的主要微生物, 有些菌株几乎能抗所有的抗生素, 是当前研究抗菌药物的主要目标之一。其基因组分析在人基因组科学公司 (Human Genome Sciences, HGS) 进行。

此外, 化脓链球菌 (*Streptococcus pyogenes*)、梅毒螺旋体球菌 (*Treponema pallidum*) 和淋病奈瑟氏球菌 (*Neisseria gonorrhoeae*) 等的基因组也有人在进行研究。

## 1.3 对阐明生物学基本问题有价值的微生物

这类微生物很广泛, 目前最有代表性的是对古细菌甲烷球菌 (*Methanobacterium jannaschii*) 的研究<sup>[3]</sup>, 其基因组也是由基因组研究公司和 Illinois 大学等合作完成的, 结果发表在 1996 年 8 月 23 日的《Science》上, 其结果对理解生物进化非常有意义。其它正在被研究的还有枯草芽孢杆菌 (*Bacillus subtilis*), 硫化叶菌 (*Sulfolobus*) 等。

## 2 启示

从发表的文章看, 当前的进展是令人鼓舞的, 甚至具有划时代的意义, 主要表现在以下三个方面。

### 2.1 技术上的重大突破

七十年代开始序列分析的时候, 仅能分析上千对核苷酸序列, 面对上百万对核苷酸的基因组, 只能望洋兴叹。而现在由于自动化分析技术和相应的信息技术的发展, 现在已能分析上千万核苷酸对的酵母基因组, 甚至有几十亿核苷酸对的人基因组也在分析。

### 2.2 研究重点由点到面

过去只能分析个别基因或单个生命现象, 而现在可对一个生物的全部基因进行序列分析和比较, 可得出整个生命活动的全部分子基础。例如对支原体基因组的分析, 可以看出, 一个独立生命体至少需要多少基因, 其中多少基因是负责调控的, 多少基因是与 DNA 复制蛋白质合成有关的, 并可与其它微生物进行比较, 从而可更深入更全面的了解整个生命活动的规律。

### 2.3 为一些研究工作开拓了新路

过去生物进化的研究一直停留在对化石的分析和推论上, 进展很慢。这次对古细菌甲烷球菌基因组分析结果的发表轰动了整个学术界。序列分析发现该细菌的翻译、转录和 DNA 复制功能的基因序列与酵母和其它真核生物十分相象, 而且还有组蛋白, 使 DNA 形成染色体结构, 但在代谢途径上又与细菌十分相象, 说明古细菌和细菌的代谢都是从中心途径进化来的。由此, 人们提出了生物界可分为三大类的学说, 即古细菌、细菌和真核生物, 而不是原来的原核和真核。估计, 这仅仅是一个开端, 在其它领域中新的突破还会不断出现。