



从“微生物组”到“微生物群系”: microbiome 译名变化背后应是研究思路与手段的彻底变革

赵立平^{1,2*}

1. 上海交通大学, 上海 200240;

2. Rutgers University, New Brunswick 08540, USA

* 联系人, E-mail: liping.zhao@rutgers.edu

收稿日期: 2023-01-10; 接受日期: 2023-02-10; 网络版发表日期: 2023-04-26

为了反映中国科学院学部第117次“科学与技术前沿论坛”的研讨成果, 本专辑中使用了“微生物群系”作为“microbiome”的中文译名, 而不是大家耳熟能详的“微生物组”。Microbiome有关研究是一个方兴未艾的国际前沿领域, 既孕育着重大的理论突破, 也预示着广阔的应用前景。为什么在大家已经普遍习惯了使用“微生物组”作为“microbiome”的中文译名的今天, 要改称为“微生物群系”?

我从1990年开始研究肠道菌群与宿主健康的关系。那个时候, 我们用“肠道菌群”来对应翻译“gut microbiota”这个术语。当时, 还有一个词“gut microflora”也很流行, 同样也是指肠道内的共生微生物, 中文也是翻译为“肠道菌群”。2004年, 我开始参与国际微生物生态学会(International Society for Microbial Ecology, ISME)的工作, 学会的理事会成员一致认为“microflora”本意是“微小植物区系”, 反映的是把细菌看做微小植物的陈旧分类学观念, 因此, 应该停止使用microflora一词。我们在学会的官方文件和旗舰期刊*The ISME Journal*中全面停止使用microflora。目前已经基本看不到这个词了。就在microflora一词被microbiota替代的同时, microbiome一词在国外文献中开始流行起来, 并逐步超过microbiota的使用频率。Microbiome这

个词的出现, 并不是简单地用一个新词代替原来大家熟悉的术语, 而是预示着一个新的学科领域出现。Microbiome也的确不负众望成为当前最热门的国际前沿研究领域之一。如今, 我们建议把“microbiome”中文译名从“微生物组”改为“微生物群系”, 更预示着microbiome研究观念和手段的重大变化。本文以人体共生微生物研究为例, 回顾与microbiome有关的科学名词的中文译名形成和变化的过程, 相信对于整个研究领域的发展具有重要意义。

2004年初夏, 我受上海市科学技术委员会国际合作处的委托, 赴德国巴登-符腾堡州(简称“巴符州”)斯图加特大学与Rolf Schmid教授商量安排上海-巴符州科技合作项目, 碰巧遇到了在那里讲学的法国图卢兹大学的Pierre Monsan教授。交谈中, Monsan教授得知我做肠道菌群后, 马上告诉我, 法国农业科学研究院的Dusko Ehrlich教授在筹备一个国际会议, 讨论发起一个新的国际大科学计划, 要对人体共生微生物进行全面测序。他们希望中国能够加入这个国际大科学计划, 但苦于不知道中国有谁在做相关的工作。听完我的报告后, Monsan教授认为我应该和Ehrlich教授取得联系, 代表中国参加2005年10月在巴黎召开的圆桌会议。随后, 经Monsan教授介绍, 我与Ehrlich教授取得联系。

引用格式: 赵立平. 从“微生物组”到“微生物群系”: microbiome译名变化背后应是研究思路与手段的彻底变革. 中国科学: 生命科学, 2023, 53: 746–750
Zhao L P. Microbiome: another -ome or actually a biome? (in Chinese). *Sci Sin Vitae*, 2023, 53: 746–750, doi: [10.1360/SSV-2023-0026](https://doi.org/10.1360/SSV-2023-0026)

2005年5月, 我赴巴黎访问了法国农业科学研究院的Dusko Ehrlich和Joel Dore两位教授, 进一步了解了他们提出该项目的核心思路: 在2003年人类基因组计划(Human Genome Project)完成人类基因组序列图的背景下, 我们需要考虑对人体共生微生物的基因组进行测序, 因为这些微生物可能对人体健康具有非常重要的作用. 另外一个现实的原因是, 为了完成人类基因组计划, 参与国都建设了很大的测序中心. 在人类基因组计划完成后, 这些测序中心需要新的大量测序项目, 而人体共生微生物是一个不错的候选对象.

2005年10月27~29日, 应会议组织单位法国农业科学研究院的邀请, 我去巴黎参加了这个国际大科学计划的圆桌会议“Roundtable on International Human Metagenome Project”. 会议在宏伟典雅的法国科学院大楼内进行, 美国、英国、法国、中国、日本、澳大利亚等13个国家的80余名代表出席了会议. 国际上著名的基因组研究机构, 如美国国立卫生研究院(National Institutes of Health, NIH)下属国家人类基因组研究所(National Human Genome Research Institute, NHGRI)、美国基因组研究所(The Institute for Genomic Research, TIGR)、美国能源部联合基因组研究中心(The US Department of Energy (DOE) Joint Genome Institute (JGI))和英国的维康桑格研究所(Wellcome Sanger Institute)等都有代表出席. 会议围绕对人体内共生微生物进行全序列测定的核心议题, 针对测序策略和方法、项目对医学和健康领域的作用和影响、项目对生物技术产业的作用和影响以及经费筹集和国际研究活动的协调与组织等4个方面, 进行了两天的充分讨论和交流.

参加这个巴黎圆桌会议之前, 我们在时任中国科学院副院长的陈竺院士的支持下, 邀请杨胜利、赵国屏、李兰娟等专家做了讨论. 大家都认为, 参与这个正在酝酿中的国际大科学计划对于中国相关学科的发展非常重要. 我们决定组织一个中国的联盟, 由我代表联盟而不是以个人身份去参加会议. 联盟的英文名称为China Consortium for Human Gut Metagenome (metaGUT). 在确定联盟中文名称的时候, 我们讨论了metagenome的中文译名. “meta-”是起源于希腊语的前缀, 本意是“综合”和“超越”. “meta-”作为前缀放在genome之前, 成为一个对大量不同的基因组进行综合研究的词. Metagenome这个词最早在1998年由Jo Handelsman和Bob Goodman等人提出, 标志着摆脱培养技

术的限制, 直接对微生物群落的结构和功能加以研究的时代的到来^[1]. 当时也有人将“metagenome”译为“宏基因组”, 这种译法将meta的本意理解为“宏大”. 我们认为, metagenome更多地强调对人体内所有共生微生物的综合测序和研究, 中文译名强调“综合”比强调“宏大”更贴近metagenome的本意. 考虑到meta-analysis一词中的meta与metagenome中的meta都有综合的意思, 而“meta-analysis”中文译作“元分析”, 我们决定将“metagenome”译为“元基因组”.

随后, 我代表由上海交通大学、国家人类基因组南方研究中心和浙江大学等单位组成的“中国人元基因组联盟”参加了“国际人类元基因组计划圆桌会议”. 时任中国科学院北京基因组研究所所长杨焕明研究员也派代表出席了会议. 会议起草发布了“人类元基因组计划巴黎宣言”, 准备尽快成立国际联盟, 作为协调这一宏大科学计划的国际组织. 我应会议组织方邀请将负责协调中国地区的人类元基因组计划相关的活动.

2006年春季, 陈竺院士应邀访问了法国农业科学研究院. 法方表达了围绕元基因组开展中法双边合作的强烈愿望. 随后, 在中国科技部国际合作司的积极协调下, 时任法国总统的希拉克在对华进行最后一次国事访问时, 签署了《中法肠道元基因组合作声明》. 2007年, 在中国科技部国际合作司和上海市科学技术委员会国际合作处、中国国家自然科学基金委员会以及“863计划生物技术领域”的支持下, 中国的第一个肠道元基因组项目metaGUT以中法双边合作的方式启动^[2]. 在所有的官方文件、项目申请书和中文论文中, 我们都是用“元基因组”一词代表与“metagenome”完全对等的概念.

国际人类元基因组计划圆桌会议之后, 2007年, 法国农业科学研究院牵头组织启动了欧盟第七科技框架计划项目之一: 人体肠道元基因组学(Metagenomics of the Human Intestinal Tract, metaHIT), 获得2000万欧元的支持.

美国NIH对该领域的发展也非常重视, 经过充分的讨论和酝酿, 于2007年投入1亿2千万美元启动了Human Microbiome Project (HMP). 美国同行使用了一个不同于metagenome的概念, 也就是microbiome来代表人体共生微生物. HMP和metaHIT论证、筹备期间, 我除了因签证原因耽误的会议外, 以咨询专家的身份参加了所有活动. 记得2005~2007年间, 在中欧、中美之

间出差有十余次。在讨论国际联盟的名称时，大家一致同意使用microbiome一词，而不是metagenome。其中一个很重要的原因是metagenome会把这个研究领域局限在以测序为主的基因组的范畴里，而使用microbiome就可以更好地把功能相关的研究也包括进来。因此，2008年，联盟成立大会在位于德国海德堡的欧洲分子生物学实验室(European Molecular Biology Laboratory, EMBL)总部召开，大会正式将联盟定名为International Human Microbiome Consortium (IHMC)^[2]。我和中国科技部国际合作司欧洲处邢继俊处长分别代表中国的学术界和官方资助机构加入联盟的执行委员会。所有这些活动都需要我们给microbiome一个中文译名。我们几乎毫不犹豫地一致同意将“microbiome”翻译为“微生物组”。我当时对“微生物组”这个译名也颇为得意。我甚至还对microbiome的后缀做了分析，认为是“-ome”，即“总和”的意思，前面加一个词，就代表某某事物的总和。microbiome就是所有微生物的基因和产物的总和。所以，将“microbiome”翻译为“微生物组”是非常贴切的。

从2005年“国际人类元基因组计划”的设想被提出，到2008年“国际人类微生物组联盟”正式成立，国际学术界掀起了用基因组学和代谢组学等组学技术研究microbiome的热潮^[3]。2008年，上海交通大学、浙江大学、国家人类基因组南方研究中心、中国科学院武汉物理与数学研究所的研究人员与英国帝国理工医学院的国际代谢组学技术奠基人Jeremy Nicholson教授合作，经陈竺院士推荐，在《美国科学院院刊》上发表研究论文，把菌群结构分析与尿液代谢物组成分析相结合，实现了肠道中特定微生物种类与尿液代谢物分子之间的关联分析^[4]。被《自然评论：微生物学》杂志的研究亮点栏目誉为建立了发现微生物组中“谁在干啥活”的技术平台。这项研究开创了把元基因组学和代谢组学技术相结合研究微生物组的先河。有不少学者把研究microbiome的组学技术合并称为microbiomics，这说明他们也是直接把microbiome当作一个以-ome为后缀的组学词汇在使用。因此，当时我们认为将“microbiome”译为“微生物组”能反映出国际学术界对这个概念内涵的诠释和理解。

以大规模测序和生物信息分析为核心的基因组学技术使人体共生微生物的研究摆脱了培养技术的局限，取得了重大进展。PubMed数据库收录的含有“mi-

crobiome”一词的文献在IHMC成立的2008年仅有611篇，2022年达到了26985篇，总数则已经超过13万篇。中国科学家为该领域的发展做出了重要贡献。

2010年《自然》杂志以封面文章的形式发表了华大基因王俊博士牵头的metaHIT的研究成果：对124个欧洲志愿者粪便菌群的深度元基因组测序，共发现330万个肠道微生物的基因。这是第一次对肠道微生物组的基因组成进行了编目，使人们对人类菌群的基因组成和功能有了基本认识。这个比人的自身基因组大十倍的微生物组被誉为“人类第二基因组”^[5]。2012年《自然》杂志再次刊登华大基因王俊博士牵头的糖尿病人与健康人的肠道菌群对比研究。通过元基因组测序，报道了糖尿病人肠道菌群中有害菌的多样性和丰度显著高于健康人的特征^[6]。2014年，《自然》杂志刊登了浙江大学李兰娟院士牵头的肝硬化病人与健康人肠道菌群的元基因组对比研究，同样发现病人的肠道菌群中有害菌的丰度和多样性显著高于健康人群^[7]。2018年，《科学》杂志刊登了由我牵头的用高膳食纤维饮食干预糖尿病的研究论文。通过元基因组测序和分析发现，高膳食纤维饮食选择性地升高了15株短链脂肪酸产生菌构成的一个有益菌的功能群(guild)，同时压低了47株产生吲哚、硫化氢和内毒素的有害菌构成的功能群。这个结果表明，压低病人肠道中的有害菌可以改善疾病^[8]。

随着microbiome研究在国内外得到的蓬勃发展，“微生物组”这个中文译名也几乎成了家喻户晓的新科技名词。

虽然基因组测序和分析技术的广泛应用使microbiome的结构和功能研究取得了巨大进展，但是，从基因组学的观念和思路出发，以“基因”为对象，用基因组学的方法和软件流程研究microbiome，恰恰也限制了人们对microbiome更深入的认识，也延迟了microbiome成果进入临床应用的进程。可谓是“成也萧何，败也萧何”。为什么这么说呢？

一个非常重要的因素是大量microbiome的基因功能无法被注释。目前的元基因组测序已经从人体microbiome中发现了超过3亿个基因。有近60%的microbiome的基因无法在现有的数据库中找到最近邻居，因此，无法注释其功能。这些无法被注释功能的共生微生物的基因被称为microbiome中的遗传暗物质，在目前的基因组学框架内无法做进一步分析。这种以基因

为基本结构和功能单位, 依赖现有的数据库进行microbiome研究的策略长期占据主流地位. 但是, 有超过一半的基因不能注释功能, 因此也就不能参与后续的进一步分析. 剩余可以注释功能的基因受限于数据库中的数据质量, 很多功能注释的质量也存疑. 因此, 目前用基因组技术对microbiome的研究虽然带来了巨大的进步, 但却是一幅不完整的图像. 如果大部分基因不能被注释功能的问题得不到很好的解决, microbiome领域的进一步发展就很困难.

从把“microbiome”正式翻译为“微生物组”算起, 至今已经超过15个年头. 为什么现在要把“microbiome”的中文译名改成“微生物群系”呢? 这样做正是为了通过正本清源, 恢复microbiome作为生态学概念的地位, 来寻求microbiome领域超越基因组研究的进一步突破.

首先, 原来词汇学的分析是错误的. microbiome并不是一个-ome为后缀的组学词汇. 从词汇学的角度看, microbiome是由micro-和biome两个部分组成的. Biome是生态学的概念, 是指一个生境或者区域内所有动植物的总和, 中文多翻译为“生物群系”. 在biome前面加micro-这个代表微生物的前缀, 合起来的microbiome是指一个特定生境内所有微生物的总和. 因此, microbiome是一个生态学词汇, 不是一个组学词汇. 从词汇学的角度就字面意义进行翻译, 应该译为“微生物群系”, 而不是“微生物组”.

其次, microbiome最早提出来的时候就是作为生态学概念来使用的. 首次定义microbiome的是从事植物病害生物防治研究的三位学者J.M. Whipps, Karen Lewis和R.C. Cooke. 1988年, 他们在一本关于植物病害生物防治的专著中提到^[9]: microbiome是一个生态学的框架(ecological framework); 他们认为, “Microbiome is a characteristic microbial community occupying a reasonably defined habitat which has distinct physical-chemical properties. Microbiome not only refers to the microorganisms involved but also encompasses their theatres of activity.” (microbiome是一种典型的微生物群落, 它占据着一个具有明确的理化特性而且边界足够清晰的生境. microbiome不仅是指该生境中的全部微生物, 而且囊括它们所有的活性). 因此, microbiome是一个生态学概念, 不是一个“组学”的概念.

最后, 不再将microbiome看作是一个由很多微生

物的基因组构成的“微生物组”, 而是要将其看做一个“微生物群系”. 这是用组学方法研究microbiome中一个非常重要的范式转变(paradigm shift). 如果microbiome是微生物群系, 它最基本的结构和功能单位就是“基因组”, 不是基因, 也不是“种”“属”或者“科”之类的分类单元. 这是因为, 一个基因组代表一个独特的微生物. 这个基因组的拷贝数反映这个微生物的丰度. 当微生物通过竞争、合作等生态互作在生态群系中的丰度发生改变时, 它们的基因组种类和拷贝数就会发生变化. 当微生物的细胞数量升高或者降低时, 它们基因组中的所有基因会以完全一致的方式变化, 不允许有例外. 因此, 单个基因不具有自主的生态学行为, 而是完全受制于它所在的基因组. 同一个功能基因如果被两个相互竞争的细菌携带, 其丰度的变化就完全相反, 例如, 对人体健康非常重要的短链脂肪酸的产生基因就是被生态行为差异很大的细菌携带. 因此, 通过元基因组测序得到所有微生物基因的编目以后, 不能直接以基因为单位研究其变化与疾病的关系, 而是要把所有的基因都回归到其所在的基因组中后, 以基因组为单位去研究每个细菌与疾病的关系. 有了这个对microbiome基本构成单位的新认识, 人们在应用基因组学技术研究microbiome时就会发生研究策略的根本变化. 通过元基因组深度测序获得原始序列数据后, 要进行基因组的从头组装, 拼接出完整的基因组, 经过冗余后, 得到基因组的编目作为microbiome最基本的特征变量进行分析和研究.

我把这种以基因组为基本单位, 把microbiome作为生态群系来进行研究的策略归纳为四个支柱.

(1) 微生物学支柱. 当从元基因组原始测序数据出发, 拼接出完整的基因组后, 不应该把基因组按照“种”“属”“科”等分类单元进行归并来达到降维目的. 这是因为细菌的功能是菌株专一性的. 同一个种内不同的菌株可以有高达30%的基因不同^[10]. 因此, 把基因组作为基本变量不应该再以分类单元进行降维.

(2) 生态学支柱. 微生物群系中的成员不是孤立存在的. 不同成员相互之间通过生态互作形成生态功能群这样的功能单元. 同一个生态功能群中的成员虽然分类地位可能差异很大, 但是它们会相互协助, 形成一个功能单元, 共同进退. 因此, 在统计学上, 同一个功能群里的微生物会表现出“共丰度”(co-abundance)的生态行为特征. 通过对基因组的共丰度行为

分析可以发现微生物如何组织成不同的生态功能群。然后再分析研究各个生态功能群与疾病的关系^[11]。这种不按分类单元降维，而是按照生态学行为进行降维的方法应该成为microbiome研究的主要方法。

(3) 无监督分析支柱。前面提到过，虽然microbiome领域最近15年取得巨大进展，获得了大量的数据。但是，现有数据库中积累的microbiome数据远远不足以使人们对自己的测序数据进行完整的高质量注释。因此，应该摆脱对数据库的依赖，直接用基因组做变量通过无监督的人工智能学习模式来研究和发现与疾病相关的生态学模式，如生态功能群^[11]。

(4) 因果求证支柱。找到与疾病相关的生态学模式(如功能群)以后，需要进一步证明它们与疾病的因果关系^[12]。菌群移植、分离培养、基因敲除和悉生动

物等大家熟悉的证明因果关系的研究策略都应该全部调动起来，不仅要证明这些功能群与疾病的发生发展存在因果关系，阐明功能群形成的分子机制，而且要充分阐明关键功能微生物通过与宿主细胞的分子对话加重或者改善疾病的分子机制。这样得到的生态学模式有望成为全新的生物标志物和干预的靶标在疾病的诊断、预防、治疗和康复中发挥有效作用。

因此，将“microbiome”译为“微生物群系”，是恢复其作为生态学概念的本源地位的需要。将microbiome视为生态系统也将完全改变人们用大规模测序和多组学分析方法研究这个复杂体系的策略和技术路径。相信随着越来越多的研究者将生态学的概念引入微生物群系的研究中，一系列的理论进展和技术突破将不断出现，会令人目不暇接，美不胜收。

参考文献

- 1 Handelsman J, Rondon M R, Brady S F, et al. Molecular biological access to the chemistry of unknown soil microbes: a new frontier for natural products. *Chem Biol*, 1998, 5: R245–R249
- 2 Mullard A. Microbiology: the inside story. *Nature*, 2008, 453: 578–580
- 3 Sun W. Study on human microbiome, decoding the second genome of human body—interview with Professor Liping Zhao who worked at School of Life Science and Technology, Shanghai Jiao Tong University (in Chinese). *Science Times*, 2008-05-06(4) [孙玮, 人类微生物组研究, 解密人体第二基因组——访上海交通大学生命科学技术学院教授赵立平. *科学时报*, 2008-05-06(4)]
- 4 Li M, Wang B, Zhang M, et al. Symbiotic gut microbes modulate human metabolic phenotypes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105: 2117–2122
- 5 Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*, 2010, 464: 59–65
- 6 Qin J, Li Y, Cai Z, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*, 2012, 490: 55–60
- 7 Qin N, Yang F, Li A, et al. Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis. *Nature*, 2014, 513: 59–64
- 8 Zhao L, Zhang F, Ding X, et al. Gut bacteria selectively promoted by dietary fibers alleviate type 2 diabetes. *Science*, 2018, 359: 1151–1156
- 9 Whipps J, Lewis K, Cooke R. Mycoparasitism and plant disease control. In: Burge M, ed. *Fungi in Biological Control Systems*. Manchester: Manchester University Press, 1988. 161–187
- 10 Zhang C, Zhao L. Strain-level dissection of the contribution of the gut microbiome to human metabolic disease. *Genome Med*, 2016, 8: 41
- 11 Wu G, Zhao N, Zhang C, et al. Guild-based analysis for understanding gut microbiome in human health and diseases. *Genome Med*, 2021, 13: 22
- 12 Zhao L. The gut microbiota and obesity: from correlation to causality. *Nat Rev Microbiol*, 2013, 11: 639–647

Microbiome: another -ome or actually a biome?

ZHAO LiPing^{1,2}

¹ Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240, China;

² Rutgers University, New Brunswick 08540, USA

doi: 10.1360/SSV-2023-0026