



从病原微生物学科领域理解生物安全的基础与前沿

焦健^{1*}, 马新勇²

1. 中国科学院科技战略咨询研究院, 北京 100190;

2. 中国科学院学部工作局, 北京 100190

* 联系人, E-mail: jiaojian@casisd.cn

收稿日期: 2021-03-22; 接受日期: 2021-07-06; 网络版发表日期: 2021-09-14

纵观近代生命科学的发展, 19世纪的突出成就是细胞学说的提出和达尔文进化论的诞生; 20世纪则是DNA双螺旋结构的发现、遗传密码的破译、遗传工程学和分子生物学的创立等^[1]. 这些里程碑式的成果带领着生命科学开始从宏观切入微观、从细胞水平跨越至分子水平. 此后, 在人类基因组研究计划完成的“后基因组”时代, 新的学科生长点不断涌现, 一系列新兴生命科学领域和新兴生物技术方向, 如雨后春笋般纷至沓来^[2]. 在这当中, 病原微生物领域虽然仅仅是生物学领域的一个分支, 但进入21世纪以来, 其发展十分迅速、关注度也日益提升, 已经成为生物学、医学、农学乃至生物安全领域的研究热点和前沿.

纯粹意义上的病原学(Etiology)一般是指专门研究人体疾病形成原因的学科, 包括研究生理或心理方面医学问题的形成因素, 以及预防、诊断和治疗途径等, 是医学的一个基础学科^[3]. 而在这当中, 病原微生物通常也作为主要的研究对象. 因此, 本文探讨的范畴除了涉及病原因素之外, 还包括微生物本身及其与动物(人体)、植物的相互关系, 可以视为是广义上的病原微生物学科(Pathogenic Microbiology)领域.

1 人类与病原微生物的博弈

病原微生物一直与人类的发展史和科技史并存. 由于病原微生物的变异和耐药性问题, 人在生老病死的过程当中, 与病原微生物的博弈从未间断. 一方面, 人类的发展历程始终与瘟疫同行, 如曾在世界各个地区出现的鼠疫、霍乱、流感、SARS肺炎疫情、埃博拉病毒疫情、中东呼吸综合征冠状病毒、2019新型冠状病毒、口蹄疫病毒、禽流感病毒等^[4~8]. 这些由病原微生物导致的生物安全事件, 对人类社会、经济、文化、人口产生了深远的影响, 有的也给农业、畜牧业等造成过巨大损失. 另一方面, 病原微生物也可以成为人类利用的工具, 为某些病原微生物的检测、耐药性临床测试、抗生素和药物的生产、有害昆虫的防治以及人体免疫系统的激活和发育等, 提供重要的资源、思路和途径. 例如, 基于病原微生物的核酸序列, 可采用高通量宏基因组检测技术对样品中的病原微生物种群及其耐药性进行检测; 还可结合多种分子生物学技术对其开展溯源研究, 有助于人们更深入地了解病原微生物多样性的起源和进化, 为其流行监测、综合防治等提供重要的信息资料和科学依据. 当今, 无论是合成生物学还是表观遗传学, 无论是

引用格式: 焦健, 马新勇. 从病原微生物学科领域理解生物安全的基础与前沿. 中国科学: 生命科学, 2021, 51: 1593–1596

Jiao J, Ma X Y. Understanding the basics and frontiers of biosafety from the perspective of pathogenic microbiology (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2021, 51: 1593–1596, doi: [10.1360/SSV-2021-0058](https://doi.org/10.1360/SSV-2021-0058)

基因编辑技术还是传统的基因沉默技术, 无论是实验用途还是医学用途的细菌、真菌、病毒等基本生理小种, 各类微生物仍然作为诸多研究领域的基础工具和重要载体。

由此可见, 病原微生物与人类亦敌亦友, 人们越来越意识到对微生物本身的研究以及微生物与寄主之间的相互作用关系, 对生命科学、医学、农学及其相关科学技术的发展至关重要。2007年, 美国国立卫生研究院正式启动了“人类微生物组计划”。直到今日, 这项由美国主导, 中国、日本和多个欧盟成员等十几个国家参与的国际性合作任务, 将使用新一代测序技术开展人类微生物组DNA的测序工作。这项大科学计划被视为人类基因组计划的延续, 其目标是通过绘制人体不同组织和器官中微生物元基因组图谱, 解析微生物菌群结构变化对人类健康的影响^[9]。可以预见, 人类微生物组研究计划最终将帮助人类在健康评估与监测、新药研发和个体化用药以及慢性病的早期诊断与治疗等方面取得突破性进展。

2 动植物与病原微生物的相互关系

动物作为重要的生物资源, 在保持生态平衡、生物多样性、公共卫生安全等方面发挥着重要作用。然而, 动物携带着大量病原微生物, 尤其野生动物是许多传染性人兽共患病原的自然宿主或易感宿主。例如, Morse研究团队^[10]曾调查发现, 5万种脊椎动物携带的病原微生物中, 仅病毒就有约100万种。再如, 鸟类可携带并传播多种类型的禽流感病毒、禽结核病、沙门菌病或弓形虫病等病原^[11]; 啮齿类动物会引发鼠疫、肾综合征出血热、钩端螺旋体病、鼠型斑疹伤寒、恙虫病等疾病。此外, 目前发现的38种冠状病毒中有16种与蝙蝠相关, 如中东呼吸综合征冠状病毒^[12]。在新发的人类传染病中, 从动物感染到人类的病原微生物占比达75%~80%^[13]。可见, 从长远来看, 动物与病原微生物的共生关系或将导致动物源性新发传染病的防控变成不可避免的“新常态”。当人类在面对人兽共患病原的巨大威胁时, 应主动采取措施, 及时确定动物源性病原微生物并阻断其传播^[12]。比如, 可通过构建中国动物病原微生物本底信息数据库, 加强高风险宿主动物病原微生物监测, 开展动物病原微生物预测、流行病学、跨物种

传播和风险评估等研究, 同时借助高通量测序、纳米生物技术、反向遗传学技术、反向病原学技术和人工智能识别等技术和策略, 科学、系统、便捷、快速地开展动物病原微生物的筛查、识别、监测和评估。

植物与病原微生物的协同进化过程, 可以说是一场没有硝烟的军备竞赛。与人一样, 植物生活的环境中时刻面临着形形色色的微生物, 如细菌、卵菌、病毒、真菌等, 病原微生物无时无刻不尝试着对植物的“侵略”。尽管植物不具有像人和动物那样逃跑的能力, 但在长期的进化过程中, 植物形成了特有的抗病机制或天然免疫系统。为了突破植物的免疫防御系统, 病原微生物进化出复杂的侵染方式以感染植物, 通过向植物分泌各种效应因子, 如有毒次级代谢产物、效应蛋白、胞外酶等, 病原微生物侵染相关基因受到精细地调控以确保其侵染成功。植物为应对病原微生物的侵染不断完善其天然免疫体系, 目前被广泛认可的植物防御机制是四个阶段的Zigzag模型^[14]。第一阶段, 植物跨膜模式识别受体识别病原微生物相关的分子模型, 如细菌鞭毛蛋白, 并引发病原微生物相关分子模型诱导的免疫反应(PAMP-triggered immunity, PTI), 以抑制病原微生物的进一步定殖和扩散。第二阶段, 病原微生物为了继续侵染, 向植物体内分泌效应蛋白干扰PTI反应过程, 引发了效应蛋白诱导的植物易感反应。第三阶段, 植物也不会坐以待毙, 进化出多种抗病蛋白直接或间接地识别病原微生物的效应蛋白, 并引发效应蛋白诱导的免疫反应(effector-triggered immunity, ETI)。ETI是一种更强烈的免疫应答反应, 通常在病原微生物侵染位点伴随产生超敏反应现象。第四阶段, 在植物与病原微生物的协同进化即自然选择过程中, 病原微生物通过分泌其他类型的效应蛋白或修饰原有的效应蛋白以突破植物的防御体系, 而植物也不断进化出新的抗病蛋白以应对新型的病原效应蛋白, 持续向前推进着这种反复的协同进化过程^[15]。关于植物与病原微生物互作系统的研究, 在农作物的抗病育种上尤其具有重要意义。栽培作物, 如水稻、小麦、大麦、玉米、大豆和各种蔬菜水果等, 其生物多样性远远低于野生品种, 致使农作物的抗病能力也远远低于野生植物。病害会导致农作物减产, 甚至绝收, 从而造成重大的经济损失, 并威胁国家的粮食安全。

3 学科交叉: 病原微生物与生物安全研究领域的研究和前沿

当前, 生物安全已经上升到国家安全的层面, 生物安全事件的应对急需相关科技能力的支撑, 在这当中我国病原微生物研究领域仍需要进一步加强。从2021年颁布的《中华人民共和国生物安全法》中, 可以获知生物安全研究领域的基本内涵和边界, 主要包括八个方面^[16]: 一是防控重大新发突发传染病、动植物疫情, 体现对人民生命健康的呵护; 二是研究、开发、应用生物技术, 重点在于推进生物技术的健康发展; 三是保障病原微生物实验室生物安全; 四是保障生物资源和人类遗传资源的安全; 五是防范外来物种入侵与保护生物多样性, 以确保生态安全; 六是应对微生物耐药, 以保障人类和动物的生命安全; 七是防范生物恐怖袭击和防御生物武器威胁; 八是其他与生物安全相关的活动。由此可见, 这里体现了广义“生物安全”的理念, 也蕴含着病原微生物与生物安全研究领域共同的研究热点和研究前沿。病原微生物领域作为基础学科领域, 所采用的研究策略和技术体系, 所产生的基础理论和方法论成果, 可作为共同的知识基础适

用于生物安全的多个研究方向。

实质上, 病原微生物与生物安全研究领域的交叉, 更多体现的是相关知识体系的融合, 是知识、技术、方法的集成, 是不同思维、观点、理论的碰撞, 两者共同促进了新知识的产生和新学科生长点的涌现, 共同推动了传统学科的发展, 并已经成为相关学科领域发展的主要驱动力之一。

4 结语

当前病原微生物学科领域的发展, 越来越呈现出多学科相互渗透、高度综合以及系统化、整体化的发展态势, 学科交叉已经成为这一大类研究领域的时代特征。在此背景下, 病原微生物学科领域的前沿研究方向包括(但不限于): (i) 病原致病与自组装机理; (ii) 病原结构免疫学; (iii) 病原的监测和示踪技术; (iv) 病原的传播和预警机制; (v) 病原高通量检测新技术; (vi) 病原的溯源研究; (vii) 疫苗研发技术; (viii) 病原耐药机制与新药研发; (ix) 动植物与病原微生物的互作机制; (x) 病原代谢物的合成与调控机制。

参考文献

- 1 Zhao G. The development track of genetics and its enlightenment in the 20th century (in Chinese). *Bull Biol*, 2003, 6: 58–61 [赵刚. 20世纪遗传学的发展轨迹及其启示. *生物学通报*, 2003, 6: 58–61]
- 2 Jiao J, Fan K L, Hu Z G, et al. Research status and key scientific issues of nanobiology (in Chinese). *Sci Sin Vitae*, 2020, 50: 778–787 [焦健, 范克龙, 胡志刚, 等. 纳米生物学的研究现状与关键科学问题. *中国科学: 生命科学*, 2020, 50: 778–787]
- 3 Zhou X J, Tong Y, Zeng X P. Pathological and epidemiologic research progresses of Zika virus (in Chinese). *Int J Virol*, 2020, 27: 521–524 [周小洁, 佟颖, 曾晓凡. 寨卡病毒的病原学与流行病学研究进展. *国际病毒学杂志*, 2020, 27: 521–524]
- 4 Zhang X B, Pan W Y, Chen L L. The progress of diagnosis methods for SARS-CoV-2 infection (in Chinese). *J Virol*, 2021, 37: 428–434 [张雪冰, 潘纹玉, 陈丽丽. 新型冠状病毒实验室检测方法研究进展. *病毒学报*, 2021, 37: 428–434]
- 5 Zhang Z, Bai W F, Wang Z A. Analysis of the binding mechanism of SARS-CoV-2 S protein to ACE2 receptor protein based on bioinformatics (in Chinese). *Biotechnology*, 2021, 31: 56–64 [张珍, 白威峰, 王中安. 基于生物信息学分析SARS-CoV-2 S蛋白与ACE2受体结合机制. *生物技术*, 2021, 31: 56–64]
- 6 Wang Y H, Dong X, Yang M J, et al. Development of a method for CRISPR-based nucleic acid detection of the Ebola virus (in Chinese). *J Pathog Biol*, 2021, 16: 125–130 [王彦贺, 董雪, 杨明娟, 等. 基于CRISPR的埃博拉病毒核酸检测方法的建立. *中国病原生物学杂志*, 2021, 16: 125–130]
- 7 Yan L N, Zhao Z X, Sun P L, et al. Current status of Middle East respiratory syndrome vaccines (in Chinese). *J Pathog Biol*, 2021, 15: 359–363 [燕丽娜, 赵忠欣, 孙培录, 等. 中东呼吸综合征疫苗研究进展. *中国病原生物学杂志*, 2021, 15: 359–363]
- 8 Deng F, Qi X, Yu H Y, et al. Molecular characteristic of the hemagglutinin of highly pathogenic avian influenza A H5N6 viruses in live-poultry market, 2017–2019, Southern China (in Chinese). *Microbiol China*, 2021, 48: 516–523 [邓斐, 祁贤, 余慧燕, 等. 2017–2019年我国南方地区高致病性H5N6亚型禽流感病毒血凝素蛋白分子特征分析. *微生物学通报*, 2021, 48: 516–523]

- 9 Liu S J, Shi W Y, Zhao G P. China Microbiome Initiative: opportunity and challenges (in Chinese). *Bull Chin Acad Sci*, 2017, 32: 241–250 [刘双江, 施文元, 赵国屏. 中国微生物组计划: 机遇与挑战. 中国科学院院刊, 2017, 32: 241–250]
- 10 Morse S S, Mazet J A, Woolhouse M, et al. Prediction and prevention of the next pandemic zoonosis. *Lancet*, 2012, 380: 1956–1965
- 11 Han L F, Li X. Healthy city and perfect urban ecological planning strategy analysis (in Chinese). *Sci Technol Rev*, 2020, 38: 26–33 [韩林飞, 李响. 健康城市与完善的城市生态规划策略探析. 科技导报, 2020, 38: 26–33]
- 12 Qin T, Ruan X D, Duan Z J, et al. Carrying out wild animal microbial research for the response of new infectious diseases in the future (in Chinese). *Dis Surv*, 2021, 36: 209–213 [秦天, 阮向东, 段招军, 等. 开展野生动物微生物研究应对未来新发传染病. 疾病监测, 2021, 36: 209–213]
- 13 Chen X P, Dong Y J, Guo W P, et al. Detection of *Wolbachia* genes in a patient with non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Microbiol Infect*, 2015, 21: 182.e1–182.e4
- 14 Han C Z. Advance in theory of interaction between plant and pathogen (in Chinese). *J Henan Agric Sci*, 2012, 41: 5–8 [韩长志. 植物与病原菌互作理论研究进展. 河南农业科学, 2012, 41: 5–8]
- 15 Liu Y Q, Hou S W. Research progress in protein phosphorylation in plant-pathogen interactions (in Chinese). *Bull Bot*, 2019, 54: 168–184 [刘雅琼, 侯岁稳. 蛋白磷酸化修饰在植物-病原微生物互作中的作用研究进展. 植物学报, 2019, 54: 168–184]
- 16 Wang P D, Xiong X J, Fu P, et al. Evaluation and supervision of gene editing in context of implementation of the Biosafety Law of the People's Republic of China (in Chinese). *Chin J Oil Crop Sci*, 2021, 43: 15–21+2 [王盼娣, 熊小娟, 付萍, 等. 《生物安全法》实施背景下基因编辑技术的安全评价与监管. 中国油料作物学报, 2021, 43: 15–21+2]

Understanding the basics and frontiers of biosafety from the perspective of pathogenic microbiology

JIAO Jian¹ & MA XinYong²

1 Institutes of Science and Development, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100190, China;

2 Division of Academic & Cultural Activities, Bureau of Academic Divisions, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100190, China

doi: [10.1360/SSV-2021-0058](https://doi.org/10.1360/SSV-2021-0058)