

微生物资源专栏

编者按语:我国作为世界微生物资源大国,有计划地开展系统、深入的微生物资源调查和利用评价研究,制定我国微生物资源保护和持续利用对策,是一项加快国民经济建设刻不容缓的重大基础研究项目。为了较系统、较全面地向读者介绍有关微生物资源方面研究,本刊从第1期起,开办了由教育部微生物资源重点实验室撰写的“微生物资源”专题专栏,以期引起读者关注。

微生物资源研究值得重视*

徐丽华** 李文均 崔晓龙 文孟良 李铭刚 李一青 姜成林

(教育部微生物资源重点实验室 云南省微生物研究所 昆明 650091)

刘志恒

(中国科学院微生物研究所 北京 100080)

摘要:对微生物资源的重要性,特点,未知微生物资源,极端环境微生物资源,微生物基因资源,微生物资源开发利用的几项新技术做了简要介绍。

关键词:微生物资源,开发利用

中图分类号: Q93 **文献标识码:** A **文章编号:** 0253-2654 (2003) 01-0106-03

微生物是一类重要的自然资源。微生物资源的开发利用已产生了巨大的社会和经济效益。微生物生产的青霉素是20世纪重大的发明之一,她带动了其它抗生素及生物活性物质的寻找和发现,促使抗生素工业的形成。目前全世界青霉素的年产量达5万吨左右。制剂产值约40亿美元。青霉素和其他抗生素对人类保健事业的贡献,无论怎样形容都不为过。我们很难想象,没有青霉素类药物,世界将是什么样子。但是,我们不能不看到,对微生物资源的重要性的认知远远不及对动植物资源那样普及,保护微生物资源的意识更是和者甚寡。

1 微生物资源的特点

物种繁多:迄今我们所认识的真菌达7万多种,细菌5,000多种,放线菌3,000多种。可见,微生物是一类物种丰富的生物资源和基因资源。生长繁殖速度极快:有的细菌繁殖一代,仅需20min。由于这一特点,微生物产品可以在人工控制条件下,实现大规模生产。这是目前栽培的任何农作物都无法比拟的。比较容易大幅度提高产率:相对而言,微生物的基因组小得多,拷贝数比较少,比较容易通过基因操作,大幅度提高产率。微生物资源开发利用不会有灭绝物种之虞:一些动植物资源的不合理开发

* 国家自然科学基金资助项目 (No.30270004, No.30260004)

Project Granted by Chinese National atural Science fund (No. 30270004, No. 30260004)

科技部基础研究重大项目前期研究专项 (No.2001CCC00600)

* * 联系人 Tel: 0871-5034139, Fax: 5173878, E-mail: lihxu@kml69.net

收稿日期: 2002-12-18

利用导致物种的减少,甚至绝灭,造成严重的环境问题。但是微生物资源的开发利用不存在这个问题。从严格意义上讲,我们只要得到一个活菌体,就可以在短时间内无穷克隆。因此,微生物资源的开发利用本身不会导致物种减少和环境破坏。但是,由于环境的改变和恶化(如温泉开发成旅游区,原始森林被毁坏等),许多赖以生存的微生物在人类还没有认识它之前就悄悄灭绝了。例如,25年前,我们在某地很容易分离到游动放线菌。现在,在同一地点取样、用同样的方法就分离不到它们了。因此,微生物资源的保护仍然是一个值得引起重视的问题。

2 未知微生物的资源

如果从巴斯德研究酵母发酵,算人类有意识利用微生物资源的开始,至今已有 100 多年的历史。20 世纪 50 年代以后,则是大规模开发利用微生物资源的黄金期,并且取得了极为辉煌的成就。80 年代以后,由于分子生物学技术的发展,一些学者才惊奇地发现,原来我们所认识到的微生物仅仅是实有数的 1% ~ 10%,甚至不到千分之一^[1]!例如,目前我们所知道的真菌仅占 5%,实际可能有 150 多万种,所知道的细菌仅占 12%,实际可能有 4 万种。我们用纯培养不依赖法检测天然土壤的细菌,结果发现有新“科”一级的物种存在,说明未知新物种确实很多,只是我们未分离到它们而已。如果说我们所认识的微生物资源仅占实有数的 10%,那么,实际被人们利用的可能还不到 0.1%。因此,革新研究方法、分离方法,发现未知微生物,是微生物资源开发利用的首要前提之一。所以,我们说微生物是一类开发潜力无穷的可再生资源。

3 极端环境微生物资源

Woese^[2]及其同事们对甲烷菌、嗜盐菌的研究,发现了第三类生物——古菌,从而推动了极端环境微生物资源的研究。由于适应极端环境的结果,微生物必然具有特殊的代谢类型,并产生特殊的代谢产物。这些代谢类型和产物完全可以被人们利用。而 PCR 技术的发明,是由于从高温微生物中发现了热稳定 DNA 聚合酶才得以实现的。云南省微生物研究所从 80 年代初期就开始了温泉高温菌资源的研究,发现大量新的高温微生物资源。近几年,该所从新疆、青海样品中发现一个嗜盐菌放线菌新属^[3],嗜冷链霉菌新种一个^[4],嗜盐放线菌新种 6 个,嗜碱放线菌新种 4 个。中国科学院微生物研究所在极端环境微生物资源方面做了许多出色的工作,他们从云南腾冲热泉发现了一株高温菌,并与华大基因研究中心完成了全基因组测序。可以说,极端环境微生物资源是一个广阔的未知世界。1999 年云南省微生物研究所主持召开了“第一次极端环境放线菌生物学国际学术讨论会”,推动极端环境放线菌资源的研究。相形之下,我国极端环境放线菌资源的研究还刚刚起步。

4 微生物基因资源

微生物是一个巨大的基因资源库。当今,生物工程的起点仍然是寻找和发现新的生命形式和现象。在人类基因组和后基因组完成和启动后,人们正面临如何应用组合化学、组合生物合成、代谢途径工程、基因移动、蛋白质组和基因组的定向进化等生物技术,寻求和发现下一代化学治疗剂和代谢活性物质,在这一目标中微生物仍然是最大的潜在生物资源。对于那些目前还不能纯培养的微生物,可以利用分子生物学技术,提取环境中的混合 DNA,或分离不同大小的基因组片段,或单基因,在超低温下保存,建立微生物资源基因库。然后我们就可以从中分离功能基因,进行基因重组、改造和高效表达。

5 几项新技术的发展

高通量筛选技术 (High throughput screening HTS) 是将各种模型固定在 96 孔甚至 360 孔板, 进行自动稀释、加样, 并用机器人读结果, 用计算机记录、计算、整理分析实验结果, 使筛选从繁重的劳动中解放出来, 实现了筛选的快速、准确、微量、重现性高和大规模化, 一个星期可以筛选上万个样品。组合生物化学 (Combinatorial biochemistry) 和组合生物合成是将已知或未知化学结构的化合物, 与不同种类的微生物共培养, 由于发生了化合物的修饰、转化, 极大的增加了化合物的多样性, 与高通量筛选技术相结合, 大大提高筛选的效率。最近发展起来的高通量分离技术, 是将高分辨高压液相色谱、气相色谱仪与质谱仪及各种检测系统连用, 通过各种软件与大型数据库比较, 使化合物的分离、检测、分析实现了自动化, 使已知化合物的早期淘汰变得比较容易。但是, 目前还未实现高压液相色谱仪与核磁共振仪的连用, 不过为期可能不远了。到那时, 即使未拿到纯的化合物, 也能知道它的结构。这些技术, 加上基因操作技术, 大大加速了微生物资源开发利用的过程。过去开发一个新药上市, 平均需要 10 年以上时间、3 亿美元投入。现在可以大大缩减。

参 考 文 献

- [1] 姜成林, 徐丽华编. 微生物资源开发利用. 北京: 中国轻工业出版社, 2001.
- [2] Woese C R. Bacterial evolution. *Microbiol Review*, 1978, **51**: 221 ~ 271.
- [3] Cui X L, Mao P H, Zeng M, *et al*. *Int J Syst Evol Microbiol*, 2001, **51**: 357 ~ 363.
- [4] Li W J, Zhang L P, Xu P, *et al*. *Int J Syst Evol Microbiol*, 2002, **52**: 1695 ~ 1699.
- [5] Alan T B, Alan C Q, Goodfellow M. *Microbiol and Molecular Biol Reviews*, 2000, **65**: 573 ~ 606.