

科学家发现,肠道中的一些微生物竟与深海碳循环有关

抗菌抗肿瘤,藻类或可变废为宝



纤维素、果胶、褐藻多糖等海藻多糖是一类重要的细菌营养源,也是海洋食物网的主要成分,是驱动海洋表面和有机碳等深海物质能量循环的重要因素。拟杆菌被认为是藻类多糖的主要降解者,在海洋碳元素生物地球化学循环过程中扮演着重要角色。

7月初,《环境微生物》期刊发表了中国科学院海洋研究所研究员孙超岷课题组关于深海冷泉拟杆菌可通过降解藻类多糖促进深海营养和碳循环的最新研究成果。

深海微生物是如何在物质能量代谢和碳元素生物地球循环中发生作用的?深海冷泉拟杆菌降解藻类多糖的机制是什么?除了降解藻类多糖,深海冷泉拟杆菌如何在促进深海营养循环中发挥作用?

带着这些疑问,记者采访了孙超岷课题组。

多糖是深海碳循环重要组成部分

“全球初级生物量净产量的大约一半来自海洋,主要是由小型海洋浮游植物贡献的。”孙超岷说,海洋浮游植物只占全球植物生物量的1%,但却完成了全球一半的光合作用。

孙超岷课题组研究认为,二氧化碳进入海水体系后,浮游植物通过光合作用,吸收海水中的二氧化碳进而生长繁殖,将其由无机碳转化为生物体内的有机碳。作为初级生物量,复合碳水化合物是陆地和海洋生态系统中微生物的普遍能量来源,它们大多以多糖的形式存在。

多糖是细胞壁和细胞内能量储存化合物的结构成分,是深海碳循环的重要组成部分。海藻中将近50%的成分都是多糖。大量含有各种多糖的藻类植物和动物残骸会从上层海洋沉降下来直至深海底部。孙超岷解释,在沉积过程中,部分颗粒有机碳经上层微生物的分解又转化为水中的有机碳,进入海洋再循环,大部分则被沉积埋藏在深海里,为深海沉积物中的多糖降解微生物提供了重要的有机碳源。

“这些沉积在海洋深层地下的复杂多糖大多是难以降解的多糖,例如果胶、纤维素和半纤维素。”孙超岷说,因此,微生物介导的多糖降解是海洋碳循环中的一个重要过程。

拟杆菌被认为是多糖主要降解者

拟杆菌被认为是多糖的主要降解者,它们广泛地分布于人类肠道、近岸海域、海洋沉积物和其他环境中。

以往研究者推测,拟杆菌的多糖降解能力,可能来源于其中的一种独特的多糖降解机制,即在它们的基因组中含

有大量的多糖利用位点(PULs,polysaccharide utilization loci)。

“在大部分拟杆菌门成员的基因组中,碳水化合物降解酶排列在PULs的基因簇中。第一个含有淀粉利用系统(Sus)的PUL是在人类肠道细菌多形拟杆菌中发现的,而Sus操纵子被认为是多糖降解所必需。”孙超岷说,在这个操纵子中,蛋白因子转运蛋白和碳水化合物结合蛋白的同源物必不可少,被认为是PUL的标志物。PULs中含有许多编码碳水化合物酶的基因。

这些PULs还包含一个编码表面多糖结合蛋白和一个转运蛋白的串联基因。孙超岷认为,在它们共同作用下,多糖最初结合到外膜蛋白上,并被胞外碳水化合物酶切割成寡糖,寡糖通过外膜转运蛋白从外膜转运到周质中。在周质中,寡糖受到保护,免受其他细菌的利用,并进一步降解为单糖,然后由特异的转运蛋白运输并穿过细胞质膜进入细胞质被利用。

拟杆菌降解不同多糖的机制已经在人类肠道中进行了研究,孙超岷说,另有研究表明,人类肠道细菌可以从海洋细菌中获得编码碳水化合物酶的基因,这可能是人类肠道微生物碳水化合物酶多样性的一个原因。

“拟杆菌门是继变形菌门和蓝细菌门之后最丰富的海洋细菌群,是藻类衍生碳水化合物化合物最重要的分解者,积极驱动海洋碳和营养循环。然而之前深海拟杆菌的纯培养物很少。因此我们需要获得深海拟杆菌的纯培养物,来进一步研究它们在深海碳元素的生物地球化学循环中所起的作用。”孙超岷说。

深海冷泉中富含硫化氢、甲烷、其他碳氢化合物和含有各种多糖的动物残骸,在这些极端条件的驱动下,冷泉环境中形成了一个独特的微生物群落,其中包含多种多样的古菌和细菌。

“因此,研究深海冷泉中拟杆菌降解多糖的机制具有重要意义。”孙超岷说,在本研究中,他们团队首先通过扩增子测序分析了深海冷泉中拟杆菌的丰度,发现与其他环境中类似,拟杆菌是深海表层沉积物的主要类群。拟杆菌门中的细菌编码碳水化合物酶的基因数量明显高于变形菌门和绿弯菌门中的细菌,表明拟杆菌门是碳水化合物降解甚至深海冷泉环境中碳循环的主要参与者。

许多拟杆菌已经从普通环境中分离出来,然而很少有从深海环境中获得的纯培养物。

“我们将深海沉积物样品接种到添加各种多糖的基础培养基中,并在28℃恒温培养箱中厌氧富集一个月,然后将富集的样品转接到含有固体培养基的厌氧管中,挑选并培养具有不同形态的单个菌落。”孙超岷说,不出所料,大多数培养的菌落被鉴定为拟杆菌,其中菌株WC007被鉴定为一个新物种。这种策略在将来可能有助于从其他环境中分离拟杆菌。为了深入了解菌株WC007降解多糖的能力和机制,

研究团队对菌株WC007基因组进行了PULs的预测和注释,发现基因组中存在大量多糖降解利用位点,之后利用基因组学、转录组学和代谢组学深入研究了菌株WC007对纤维素的降解和利用机制。

“海藻多糖是一种重要的细菌营养源和海洋食物网的主要构成部分,也是海洋表面和深海碳循环的关键因素。”孙超岷说,鉴于海藻多糖在海洋碳循环中的重要性,他们团队推测容易降解的多糖被海洋表面的需氧微生物利用,然后这些难降解的多糖聚集成颗粒碎屑,从透光表面向深海沉积物中沉降。一旦碳水化合物衍生的颗粒到达深海底部,像菌株WC007这样的高效多糖降解菌会首先通过外膜转运蛋白识别胞外多糖或寡糖,然后通过位于细胞质膜上的特定蛋白复合物提供能量,将这些降解物(如寡糖)吸收到周质中。然后,激活并释放碳水化合物酶,将寡糖切割成单糖和二糖,之后将其运输到细胞质中进行代谢和产生能量,以促进细菌生长。同时,一些裂解产物可以供其他细菌吸收利用,这可以极大地促进深层生物圈中的碳和营养元素循环。

将藻类变废为宝

研究认为,微生物可以通过固定或者释放CO、CO₂、CH₄以及对各种有机碳的降解与转化作用,直接控制全球碳源的转换和碳形态的转化,进而影响氮、硫、磷等其他元素的生物地球化学循环。孙超岷介绍,微生物驱动的深海碳循环是各元素生物地球化学循环的核心部分,主要包括碳固定、碳降解、甲烷循环及其他碳循环途径等,其中有机碳的降解是促进全球碳循环的重要途径。

相应地,孙超岷课题组还发现纤维素不仅可以促进拟杆菌的糖类和氨基酸代谢,还可以促进其尿素循环和甲烷代谢。“因此,多糖可能是深海沉积物中多糖降解细菌的主要营养来源,这些异养微生物降解多糖是深海碳循环的一个关键过程。”孙超岷说。

浒苔是一类绿藻,而浒苔绿潮在我国黄海已连续爆发多年,成为严重的海洋生态灾害。

从2008年6月中旬开始,大量浒苔从黄海中部海域漂移至青岛附近海域,而今年浒苔的爆发量更是达到了近年来的一个新顶点。孙超岷说,考虑到浒苔是一类漂浮型藻类以及海洋的开放性环境,要想采用诸如除草剂之类的药物防治浒苔难度极大。

“除了从根本上改善水质,从源头上减少浒苔的生物量,还要积极发展浒苔的高值化利用。鉴于浒苔含有大量的碳水化合物,我们将尝试用分离到的拟杆菌去降解浒苔多糖,以期产生有抗菌、抗肿瘤等特殊生物学功能的寡糖衍生物,并开发相应的多糖降解工具酶,从而将浒苔变废为宝。”孙超岷说。

据新华社

“重组人溶菌酶”或成抗生素替代物

业界认为,“重组人溶菌酶”是绿色、环保、生态型的新产品,不存在抗生素滥用形成的耐药性,有望跃升为全新的替代抗生素和弥补抗生素缺陷的药物。

在国家“863”“十五”“十一五”等多项重大专项科研经费的支持下,奇龙生物科技研发团队历时15年,自主创新、艰苦攻关,全面掌握了基因重组人溶菌酶的工艺及奥秘。完成了“重组人溶菌酶”药品的研究开发,取得发明专利13项。

该科研团队采用先进的酵母分泌型真核细胞,运用基因重组生物工程技术,通过工艺创新,成功实现了生产高表达、高活性和纯度99.8%以上的人源性“重组人溶菌酶”。经中国科学院、中国医学科学院、中国农科院、中国军事医学科学院、中国疾病预防控制中心等多家权威机构试验和认证,认为“重组人溶菌酶”具有杀菌(包括耐药菌)、抗病毒(HIV、HPV、HSV、SARS)、抗炎症、化痰、镇痛和免疫调节等多种作用,此举意味着我国成为世界首个掌握基因重组人溶菌酶技术的国家。

据介绍,溶菌酶是世界上几乎所有生物都具备的非特异性免疫因子,人类体内也存在广泛分布,唾腺细胞、泪腺细胞、造血细胞等大多数细胞均可产生人溶菌酶,其依靠自身的生理防御功能识别、破坏和排除各种细菌、病毒、损伤细胞和肿瘤细胞等。

当前临床使用的溶菌酶主要是蛋清溶菌酶,作为异源蛋白,其在人体内会形成一些副作用,如过敏、排异反应。而人溶菌酶则不然,它本身就是人体内的一种蛋白质,自然比其他溶菌酶更安全。但天然人溶菌酶来源极少、产量极低,且价格昂贵,因此人溶菌酶的广泛应用只能寄希望于基因重组技术。

目前,全球顶级科研机构都在利用基因重组技术实现人溶菌酶的研究开发。但是国外至今没有产品问世,奇龙生物公司开发生产的“重组人溶菌酶”专利技术走在了世界前列。业界认为,“重组人溶菌酶”不存在抗生素滥用形成的耐药性,有望跃升为全新的替代抗生素和弥补抗生素缺陷的药物。

2020年12月,中国科学院武汉病毒研究所与广州奇龙生物科技有限公司科研团队合作试验,发布了一组抗新冠病毒的实验数据:10000单位浓度下“重组人溶菌酶”对新冠病毒抑制率为99.6%。相关制剂无细胞毒性,适合喷于面部及口鼻黏膜,以达到杀灭病毒、阻断其复制扩散的目的。这是国家级实验室首次运用生物工程制品对新冠病毒进行实验。

今年4月29日,一份来自中国农科院哈尔滨兽医研究所国家非洲猪瘟专业实验室的实验报告显示,用“重组人溶菌酶”对非洲猪瘟病毒进行灭活,其抑制率在5000单位和10000单位浓度下分别为83.01%和98.96%。该项实验应用取得了良好的效果,表明“重组人溶菌酶”有望成为阻断非洲猪瘟病毒的重要手段之一。

业内专家指出,“重组人溶菌酶”是绿色、环保、生态型的新产品,不但在制药领域,而且在化妆品原料领域、在食品防腐剂领域、在动物饲料添加剂领域都有广阔的应用价值,预计每年有上千亿以上的市场。

据新华社