

# 追寻1093个肠道耐药基因的日夜

## 抗生素滥用:国人肠道微生物耐药基因比高

■本报记者 王静

9月的北京,终于迎来了秋高气爽的好天气。这几天,中科院微生物所博士生杨犀的心情,正如这惬意的天气一样,变得明亮起来。

两年多来,每天走进实验室,他要面对计算机屏幕上成千上万个肠道微生物不同基因的组合条码,分辨其不同之处,并提取相同的点。这一度让他和师兄胡永飞以及导师朱宝利烦闷之极。

直到刚刚过去的8月底,枯燥的组合字母终于放射出喜悦的光芒。他们在国际上首次鉴别出人体肠道中的1093个耐药基因,研究成果在《自然-通讯》杂志上发表。

### 驱散耐药迷雾

“人体肠道中栖息着种类繁多的微生物,其数量超过人体自身细胞的10倍以上。这些微生物的基因组蕴含着大量的遗传信息,被学术界称为‘人体的第二个基因组’。但这些基因组作为耐药基因的‘储存库’并未明晰,因而成为我们努力的方向。”

### ■ 简讯

#### 现代农业与资本发展国际论坛在京召开

本报讯9月6日,第四届(北京)现代农业与资本发展国际论坛在京召开。论坛以“创新·品牌·资本”为主题,下设主论坛、专题论坛、食品安全倡议和价值评选等板块。

论坛主办方表示,近年来,我国一方面农业科技创新成果不断涌现,另一方面金融资本在不断寻求值得投资的项目,该论坛就是要打造重要的农业科技交流平台和投融资服务平台,在两者间架起对接的桥梁。

据了解,今年年初,我国12家部委联合发布指导意见,首次明确将“农业产业化”列为需要推进企业兼并重组的重点行业,支持农业产业化龙头企业通过兼并重组、收购、控股等方式,组建大型企业集团。(郑金武)

#### 航空器客舱卫星宽带通信服务应用在即

本报讯日前,“中国卫星应用产业技术交流会暨成果展览会”在京举行。小卫星遥感联盟成员单位——中国卫星通信集团(简称中国卫通)推出了航空器客舱卫星宽带通信服务,并向观众进行了现场模拟效果演示。

据了解,中国卫通开发的航空器客舱卫星宽带通信系统,采用成熟的卫星通信技术,利用现有在轨Ku频段卫星资源,并按照航空飞行要求进行整合集成,建立统一的航空器客舱卫星通信平台,为民航提供客舱卫星宽带通信服务。该系统有望于明年开始投入商业化应用。(郑金武)

#### 广州越秀区建成首个生态低碳环保小区

本报讯近日,广州越秀区东山街新河浦“生态低碳环保示范社区”通过专家组验收。

据了解,2011年,越秀区环保局率先制定了广州市首个生态低碳环保小区创建方案和考评标准,并于同年10月在越秀区东山街新河浦社区启动了创建工作。

越秀区环保局局长杨喜中表示,新河浦创建全市首个生态低碳环保社区,倡导低能耗、低消耗、低开支等低碳生活方式,将为越秀区生态低碳环保示范社区的有效探索提供典型示范作用。(朱汉斌 刘文学)

#### 青年科学家哈尔滨研讨海洋科学

本报讯近日,“海洋工程基础研究青年科学家论坛”在哈尔滨举行,220余名相关领域的青年专家学者参会。

论坛由国家自然科学基金委工程与材料科学部主办,突出3大特点,即“开先河”——国内海洋工程学科首次针对青年专家的专门论坛;“层次高”——长江学者、国家杰出青年科学基金获得者、重点项目负责人等海洋工程学科的顶尖专家为论坛打造精品报告;“覆盖面广”——200余名青年专家学者就海洋工程学科领域的130余个课题进行了讨论。(张好成 唐晓伟)

#### 中外合作研发煤矿瓦斯防治新技术

本报讯由太原理工大学和山西兰花瓦斯瓦斯抽采设备公司承担的“南非HS瓦斯主动抽采系统性能研究及在中国煤矿的推广应用研究”项目,日前获得重大技术突破,为我国煤矿(煤尘)爆炸防治开启新篇章。

据悉,通过与南非HS设计与工程有限公司合作,该项目研发的主动抽采技术可在1毫秒内探测到爆炸的发生,准确识别伪信号,同时使抽采装置的总响应时间小于10毫秒,抽采峰值持续时间大于1000毫秒,从而在极短时间内抑制瓦斯爆炸。(程永生 史文利)

朱宝利回忆说,很快他们便得到了国家自然科学基金委和北京市科委的支持。

胡永飞是朱宝利的助理研究员。他告诉记者,两年前,为了弄清人体肠道微生物的耐药基因,课题组与华大基因合作,获得了丹麦、西班牙和中国162位健康人的肠道微生物的元基因组。据此,课题组首先建立了一个含有400万个人体肠道微生物基因的数据集。

作为朱宝利的博士生,杨犀走进实验室的第一项任务就是,在胡永飞的指导下从该数据集中鉴别耐药基因。

“两年多来,我们的很多精力都用在鉴定方法的研究和确保方法的正确上。从海量的基因数据库中摸索一套可靠的鉴定方法,成为摆在我们面前的最大难题。”胡永飞说。

当他们在国际上首次鉴别出了1093个耐药基因的图谱后,又将其分成149个不同的耐药基因型,进行深入分析。研究发现,中国人肠道中含有70个耐药基因型,丹麦人45个,西班牙人49个。

随后,课题组在对耐药基因单核苷酸多态性进行分析后发现,中国人肠道耐药

基因之所以不同于丹麦人和西班牙人,一方面是因为后两者同属欧洲国家人口,差异可能产生于肠道内细菌群的不同;另一方面,可能因不同地域抗生素使用不同所致。

### 四环素耐药最普遍

课题组在分析中还发现,无论哪个国家人群,四环素耐药基因型的丰度都很高。为此,他们构建了3个健康人肠道元基因组的Fosmid文库(20万克隆),并利用不同的抗生素对文库进行筛选。结果证实,具有四环素抗性的克隆数比例最高。

与此同时,课题组对欧洲20个国家近10年抗生素的使用情况进行了统计分析。结果显示,一直以来,四环素类抗生素在动物中的使用量,包括在畜牧养殖中的使用量显著高于其他抗生素,而临床上使用量很少。他们据此推测,人体肠道微生物中的耐药基因,尤其是高丰度的耐药基因,可能与滥用抗生素的使用量相关。

不过,让朱宝利遗憾的是,他们没有拿到中国抗生素使用情况的官方数据。

### 与超级细菌斗争

抗生素滥用是全球面临的风险。2010年,科学家分离出对所有抗生素均具有耐药性的超级细菌——NDM-1。这引发了人们的普遍担忧:死亡会不会在某一天突然袭来?

不过,在朱宝利看来,两年多过去了,虽然超级细菌不断“作案”,但他现在认为“并没有那么可怕”。

“所谓耐药基因,是指细菌慢慢适应药物环境后,能与药物的遗传信息结合产生变异。具体而言,是指NDM-1能分解目前人类制造的所有抗生素,再经重组、不断复制扩张后产生抗药性。因此,使用抗生素越多的人或动物,体内细菌的适应性越强。”胡永飞介绍说。

朱宝利向记者阐述了一种对抗耐药性的新思路:“虽然超级细菌有能力链接各种抗生素的基因,但其体积也会随之增加,达到一定程度后便不堪重负。如果每隔一段时间更换一批新的抗生素,轮番上阵与耐药基因对抗,抗生素应该也能继续发挥较好的保护作用。”



9月10日,江苏省连云港供电营业厅工作人员在向客户演示微信查阅用电信息的方法。当日,国家电网公司系统首个电力微信平台在江苏省全面推开。用电客户通过微信平台可查询电费账单、缴费记录、停电信息、实时电量等信息。 CFP供图

## 关键技术得以攻克 LED行业持续发光

### 国家半导体照明工程十年成就斐然

本报讯(记者彭科峰)今年是我国启动“半导体照明工程”十周年。近日,中科院半导体照明研发中心主任李晋闽向《中国科学报》记者介绍说,我国在基于GaN基LED的白光照明技术方面已取得突飞猛进的发展。在350毫安的工作电流下,白光LED的发光效率从2004年的20流明/瓦提高到2013年的150流明/瓦。

据了解,半导体照明的能源消耗只有普通白炽灯的1/10,但其寿命可达10万小时以上。据估算,如果半导体照明能占领我国1/3的照明市场,每年可节电2000亿度,相当于两个多三峡电站的发电量。

2003年,在时任半导体研究所所长李晋闽的建议下,科技部经过深入调研和组织,

正式启动“国家半导体照明工程”。2004年,数十家企业和科研单位联合开展半导体照明关键技术攻关。2006年,经过两年的筹备后,中科院半导体照明研发中心正式成立。

李晋闽介绍说,中心在深紫外LED研究方面结出了累累硕果。2008年,中心成功制备国内首支发光波长在300纳米以下的深紫外LED器件,实现了器件的毫瓦级功率输出。“十二五”以来,在“863”项目支持下,由中科院半导体所牵头,国内优势单位参与,目前已成功将深紫外LED的输出功率提高到接近4毫瓦(20毫安电流下)。

同时,研发中心在LED产业的核心——MOCVD装备核心技术开发方面

进展顺利,初步研制出48片生产型MOCVD设备,为实现产业化开创了良好局面;研发出HVPE生长系统,并在推广型立式HVPE系统上开发出HVPE GaN自支撑衬底的生长技术。

在推动高科技成果转化方面,中科院半导体照明研发中心也成就斐然。在与中心进行技术合作的两大企业中,中材集团入股的扬州中科半导体照明有限公司和另一家湖南企业的生产规模均进入国内前五强,销售额达到十几个亿。

“下一步,我们将加大研发力度,加快推动LED产业核心生产设备的国产化,争取抢占半导体照明产品技术、标准的制高点。”李晋闽表示。

### ■ 视点

#### 我国海洋技术和工程装备在高端领域落后国外15年

### 加强海洋装备建设时不我待

本报讯(记者同洁)就中国的海洋技术和工程装备而言,与国外相比,主要是高端领域差距比较大。一般认为,中国要落后15年左右。“首届中国(上海)国际海洋技术与工程设备展览会日前在上海举行。国家海洋技术中心主任罗续业表示,中国发展海洋经济,建设海洋强国,实际上重要的是海洋技术,而海洋技术就体现在工程装备上。

调查显示,目前国内市场上使用的海洋工程设备高端产品大部分要依靠进口。虽然我国在海洋装备方面投入很大,但与发达国家相比,差距依然存在。以刚刚闭幕的上海国际海洋技术与工程设备展为例,罗续业介绍说,其母展——英国(伦敦)国际海洋技术与工程设备展览会已举办了40

多年,来自中国大陆的参展商最多的一次只有两家。此次上海的展览共吸引了来自20多个国家的190余家展商参展,中国的公司有60家左右,这其中又有一半以上是国外产品的代理公司,真正拥有自主知识产权的国内公司不到30家。展览主办方励展博览集团中国区CEO王国洪也坦承,在将展会带到中国之前,他们做了充分的市场调查,也是根据中国海洋工程装备市场的巨大需求看到了将来发展的可能性。

据国家海洋局发布的《2012年中国海洋经济统计公报》显示,2012年全国海洋生产总值达5万亿元,比上年增长7.9%,生产总价值国内生产总值的9.6%。国家海洋技术中心副总工程师、产业化处

处长唐军武曾表示,现在中国是海洋大国,海洋科技领域有着巨大的发展空间和广阔的市场前景。其中,海洋装备市场约为1500亿元,市场潜力巨大。

伴随着海洋经济进入快速发展期,中国亟须在海洋核心技术、核心装备的制造领域寻求突破。“蛟龙”号总设计师徐芑南认为,随着近年来建设海洋强国战略的提出以及发展海洋经济规划的进一步实施,我国海洋工程技术在逐渐提高,“蛟龙”号就是一个例子。“蛟龙”号的研制使中国深潜技术有了很大的跨越,其中很多技术有望进行产业化,同时实现了很多关键设备的自行研制,有利于促进整个海洋工程产业的发展。”

徐芑南同时表示,“蛟龙”号目前正在进行的

### 发现·进展

## 新抑制剂联合用药可显著杀伤结直肠癌细胞

本报讯(记者张楠)近日,

中科院强磁场科学中心刘青松课题组与美国哈佛大学医学院研究人员,针对在多种癌症中表现异常的激酶DDR1,合作开发了一种新型抑制剂DDR1-IN-1,并应用高通量筛选技术和组合药理学的方法,发现该抑制剂和另一种激酶抑制剂GSK2126458联合用药后,对结直肠癌细胞的杀伤能力显著增强。相关成果已在《自然-通讯》杂志上发表。

DDR1激酶是一种与细胞增殖、分化、黏附、迁移和侵袭等多种细胞功能有关的受体酪氨酸激酶,主要在人体多种组织的表皮细胞中表达。最新研究发现,DDR1激酶的过度表达和功能获得性突变可增加肿瘤模型动物的致癌性,而敲除DDR1激酶的基因会抑制肿瘤的发生和转移。这些证据表明,DDR1激酶很有可能是一个抗癌药物开发的

靶点。此次研究团队利用片段式药物组合设计的方法,设计开发了靶向DDR1激酶的小分子化合物DDR1-IN-1和DDR1-IN-2。在对这两种化合物进行一系列体外生化水平测试后,研究人员发现两者对DDR1激酶的自磷酸化均具有抑制作用,且DDR1-IN-1对DDR1激酶具有很高的选择性。应用高通量筛选技术,将DDR1-IN-1分别和200多个激酶抑制剂进行组合药理学筛选后,他们发现PI3K/mTOR双抑制剂GSK2126458可明显增强其对结直肠癌细胞增殖的抑制作用。这表明,DDR1在癌症发生发展中可能与其他信号通路共同起作用。

相关专家表示,该研究为进一步揭示DDR1激酶在人体内的生理和病理功能以及验证DDR1是否可作为抗癌药物开发的靶点奠定了基础。

## 高粱基因组存遗传变异

### 为粮食作物育种改良提供宝贵遗传资源

本报讯(记者黄明明)近日,来自澳大利亚昆士兰大学、深圳华大基因研究院等机构的科研人员,对重要粮食饲料作物——高粱进行了全基因组测序及分析。该研究比较了44个高粱品种的基因组序列,发现高粱基因组中存在大量的遗传变异,为今后高粱及其他粮食作物的育种改良提供了宝贵的遗传资源,也为解决全球日益严峻的粮食问题奠定了重要的科研基础。相关成果发表在《自然-通讯》杂志上。

来自中澳两国的科学家通过对44株不同来源的高粱样本,包括地方品种、改良品种和野生杂草材料,进行了全基因组重测序及分析,并首次对拟高粱进行了全基因组测序。研究发现,高粱与拟高粱

都存在丰富的遗传多样性。通过比较分析,科研人员还发现不同的高粱品种在基因组中存在复强烈的种群结构差异和复杂的驯化历程。

研究人员对高质量的单核苷酸多态性(SNP)进行了鉴定分析,发现约83%的SNP分布在基因间区,而编码区相对较为保守,含有较少的SNP位点。野生杂草材料的SNP数量显著高于地方品种和改良品种,这说明遗传多样性在高粱驯化和改良的过程中存在下降的趋势。他们还进一步鉴定了基因组中与驯化和改良相关的基因。此外,在高粱基因组中还发现了大量的拷贝数变异、基因缺失和获得事件。这些遗传变异的发现,为高粱的改良和驯化提供了重要的科研依据。

## 首台智能化掘进钻车河北试制成功

本报讯(记者高长安 通讯员解然)记者9月8日从河北科技大学获悉,该校与石家庄煤矿机械公司合作研发的计算机自动控制自动定位掘进钻车日前试制成功。该设备将钻车的定位找孔过程改为计算机自动控制,实现了一键钻孔作业,并可远程遥控作业,定位迅速、准确,智能化程度高,作业效率和安全性大大提高。据悉,这是我国首台智能化掘进钻车。

河北科技大学机械工程学院院长刘恩福介绍说,设备研发涉及多个前沿技术领域,具有自校数据一键自动存储功能,提高了效率;通过人机交互系统,可在计算机上实时显示钻臂位置和钻进情况,适用于煤矿、冶金、水电、铁路等部门的巷道、隧道的掘进及其他工程作业。

智能控制技术等,以实现钻车钻臂全方位数字控制作业。

与此同时,研究人员还先后完成了数控掘进钻车双臂多自由度数学建模,应用粒子群优化算法,实现运动学正解和反解运算;通过三维仿真软件建模和分析,对钻车钻臂运动进行了合理规划,完成钻车双臂的干涉校验。

他们还选择先进的可编程计算机控制系统,实现了钻臂角度、位移的精确控制,并具有自校数据一键自动存储功能,提高了效率;通过人机交互系统,可在计算机上实时显示钻臂位置和钻进情况,适用于煤矿、冶金、水电、铁路等部门的巷道、隧道的掘进及其他工程作业。

河北科技大学机械工程学院院长刘恩福介绍说,设备研发涉及多个前沿技术领域,具有自校数据一键自动存储功能,提高了效率;通过人机交互系统,可在计算机上实时显示钻臂位置和钻进情况,适用于煤矿、冶金、水电、铁路等部门的巷道、隧道的掘进及其他工程作业。

是深海资源及其周边生态环境的调查,这只是第一步,关键是要把这些海底资源开采回来。这就需要研制诸如可在四五千米深的海底作业的挖掘机、把开采出的矿产运送到海面的水泵等很多高端深海工程装备来为开发服务。

据了解,我国已开始加大对海洋技术和工程装备方面的投入,并在一些科技专项上安排了相当一部分资金,研发自主品牌的技术和装备。罗续业介绍说,像水下自动机器人、遥控水下机器人、水下潜航器、海啸浮标等关键性设备在过去十年里很多已用于业务系统。而更先进、设备现代化程度更高的大洋二号科考船,已经获批并即将开建,深海运载器也正在研发中。