

十年“驯”菌，他们送给糖尿病患者一份“礼物”

■本报记者 江庆龄

2018 年，管宁子结束在美国佐治亚理工学院的博士后工作，回国加入华东师范大学教授叶海峰团队，任副研究员。

“你就一门心思做这个课题。”叶海峰给管宁子布置了一个看似不难的任务——负责改造一种可以口服的益生菌，使它能够自行感知葡萄糖变化，并在需要时生产降糖物质。然而，直到今年 8 月 12 日，这项研究成果才正式发表于《自然》。

叶海峰团队利用合成生物学技术对益生菌“大肠杆菌 Nissle 1917”进行改造，在其体内植入特制的“基因芯片”，构建出葡萄糖感知与功能性响应益生菌(GiFT)。口服后，GiFT 可在肠道中短暂驻留，“基因芯片”转录翻译的葡萄糖探测器开始工作，当葡萄糖浓度升高时，“药物生产线”立即启动合成胰高血糖素样肽-1(GLP-1)，待浓度回落，生产线自动“停产”。

在多种糖尿病小鼠模型和自然发生 2 型糖尿病的食蟹猴中，GiFT 可有效改善它们的症状。而对广大 2 型糖尿病患者而言，未来或许无需每天注射胰岛素或服药，只要定期喝一杯定制酸奶，便能有效控制血糖。

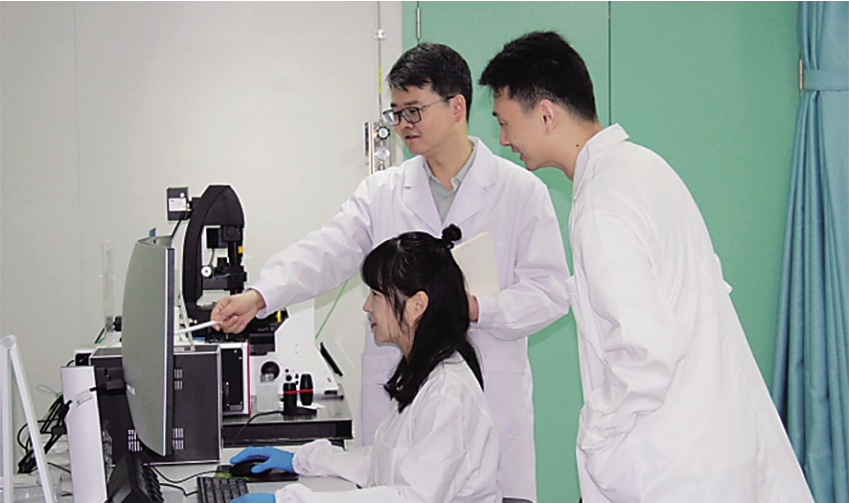
十年历程

叶海峰对糖尿病的关注由来已久。2007 年，叶海峰硕士毕业。抱着学习国外先进生物医学知识和技术的初心，他来到瑞士苏黎世联邦理工学院教授马丁·福塞内格团队攻读博士学位。福塞内格是合成生物学领域开山鼻祖之一，在其团队中，叶海峰的主要研究课题是利用合成生物学和光遗传学方法开发光控基因表达系统，为糖尿病治疗提供新思路。

2011 年，叶海峰作为第一作者在《科学》发表论文。他与合作者将经过改造的哺乳动物细胞植入糖尿病小鼠体内，再用蓝光启动 GLP-1 表达，从而改善小鼠的血糖稳态。这项工作奠定了叶海峰后续的研究基础，也让他开始思考能否利用工程化细胞减轻糖尿病患者长期服药或注射的负担。

回国后，叶海峰团队又陆续开发出由远红光、绿茶成分等外部信号控制的基因表达系统。相关研究颇具创新性，却始终存在一个共同限制，即治疗系统需要外界发出指令，部分方案还依赖工程细胞移植。“我们希望构建一个在生物体内工作的‘感知-响应’系统，实时检测与疾病相关的信号，并自主判断何时需要启动治疗。”他说。

2016 年是叶海峰入职华东师范大学的第三年。实验室运行平稳，他与福



叶海峰(左二)与两位一作管宁子(左一)和孔德强讨论问题。 受访者供图

塞内格团队合作的 3 篇糖尿病相关论文集中发表，其他工作也在稳步开展。此时，叶海峰判断，是时候把多年前的设想变为现实了。

然而，最初的两年并不顺利，团队尝试了多种感知元件和益生菌底盘，却始终找不到合适的组合。叶海峰逐渐意识到，团队虽熟悉哺乳动物细胞的编程改造，但在微生物工程方面积累不足。

因此，当了解到管宁子具有微生物工程改造背景时，叶海峰很快向她递出了橄榄枝。不久后，管宁子带领团队筛选了数十种天然转录调控因子，最终在一种土壤细菌中找到了葡萄糖响应型转录调控因子 HexR。

不过，挑战才刚刚开始。“真正的挑战是让 HexR 被装入一种安全的益生菌后，能在复杂的肠道环境中准确运行。”管宁子说。

原因在于，HexR 并不是一个“装入”细菌后便能直接工作的现成部件。此后很长一段时间，团队就像调试精密仪器一样，反复更换和搭配不同的配套“零件”，寻找能让“药物生产线”准确启停的最佳组合。

2020 年，研究团队终于成功构建出符合要求的 GiFT。接下来，他们又在正常小鼠中验证体内运行和安全性，并在多种糖尿病小鼠模型及自然发生 2 型糖尿病的食蟹猴中验证了治疗效果。加上后续审稿和补做实验，这项工作前后持续了 10 年。

“研究的过程很坎坷，但很有意思。”叶海峰表示，GiFT 构建了一套完整的“感知-响应-调节-反馈”闭环系统，形成自主响应的调控过程。这意

味着未来患者不仅有望告别注射，还能够避免持续高浓度药物带来的全身性不良反应，且有望降低低血糖风险。

三载投稿

2023 年 10 月，叶海峰团队将论文投给《自然》，此后他们迎来了漫长的审稿过程。“最初负责我们这篇论文的编辑还辞职了，中途换了另一位编辑。”叶海峰告诉《中国科学报》。

第一轮审稿持续了 4 个多月，两名审稿人中，一人给予积极评价，另一人则对动物模型、长期疗效、安全性和实验细节提出了一系列问题。

研究人员补充了多种糖尿病小鼠模型，并按照审稿意见新增了一项为期 5 周的非人灵长类动物实验。不过，他们并没有全盘接受审稿人的意见。比如，关于药代动力学的问题，团队就和审稿人来来回回沟通了多次。

传统小分子或蛋白质药物进入体内后，通常可以通过药物浓度随时间的变化描述其吸收、分布和清除过程。而 GiFT 是一个会短暂驻留、感知环境并动态产生治疗性分子的活体系统，传统药代动力学方法难以描述其工作方式。不过，研究人员并未因此而忽略安全性问题。他们系统研究了 GiFT 在小鼠体内的分布、驻留和排出过程。结果显示，GiFT 主要存在于盲肠和结肠，停止给药 5 天后，粪便中的 GiFT 数量就会降至检测下限以下。

8 个多月后，研究人员补完实验后再次投稿。第二轮审稿足足花了 7 个半月，由于对于药代动力学等问题

始终难以达成共识，编辑重新找了 3 位审稿人。

不久后，新的审稿意见返回，审稿人均对他们的工作表示认可——“为糖尿病治疗提出了一种令人鼓舞、富有创新性的新方法”“回应了糖尿病治疗领域一个尚未得到满足的关键需求”。其中一位审稿人甚至表示：“尽管我也一直在探索基于微生物组的糖尿病治疗方法，但这个项目在动物研究方面已经远远超过我此前开展的任何工作。”

一份礼物

团队将改造后的益生菌命名为 GiFT，这个名字包含着叶海峰的期许——“希望它能成为送给糖尿病患者的礼物”。

作为一名在合成生物学领域深耕多年的科学家，叶海峰不仅注重让实验室成果上“书架”，也追求让它们上“货架”。在课题启动之初，团队就将安全、有效、成本纳入了实验设计。

值得一提的是，为判断 GiFT 转化落地的潜力，团队还将其与“减肥神药”司美格鲁肽进行了头对头比较。结果显示，GiFT 组未出现过敏、甲状腺相关指标异常等不良反应，与基础胰岛素联合使用时，也未增加低血糖事件。在胃肠道不适、精神状态等安全性评估中，GiFT 组未发现明显异常。

叶海峰介绍，团队正依托 1 年前成立的公司加速产业化落地。他们与一家美国公司合作，计划将 GiFT 做成能够抵御胃酸的肠溶胶囊，倘若一切顺利，预计两年左右能拿到美国食品药品监督管理局的一般公认安全（GRAS）认证，以保健品形式上市。他同时强调，目前 GiFT 尚不能直接进行临床试验，下一阶段需进一步对 GiFT 进行优化改造，并继续验证菌株的长期安全性。

“GiFT 在成本方面具有显著优势。即便计入研发成本，预计其售价也比现有同类药物低一半。”管宁子表示，相较需要表达、纯化和化学修饰的多肽药物，工程菌主要依靠发酵、离心和冷冻干燥制备，工艺相对简单，原料成本也较低。

“产业化推进也需要更多政府资金与社会资本的支持。”叶海峰表示，“最终，我们希望 GiFT 真正走向临床，为全球数亿糖尿病患者提供一条更安全、更温和、更贴近生命本能的‘中国路径’。”

相关论文信息：
<https://doi.org/10.1038/s41586-026-10909-6>

多部门联合印发《生态保护“十五五”规划》

据新华社电 生态环境部、自然资源部等部门日前联合印发的《生态保护“十五五”规划》提出，到 2030 年，生态空间格局持续优化，生态质量稳步改善，生物多样性丧失趋势得到有效缓解，优质生态产品供给更加丰富，生态系统多样性稳定性持续性不断提升，生态保护与修复监管制度进一步完善，国家生态安全得到有效保障。

这是记者 8 月 11 日从生态环境部获悉的。

这份规划还提出“十五五”时期的多项具体目标，包括自然保护区陆域面积占陆域国土面积比例不低于 18%，生态质量指数(EQI)提升到 86.5，水土保持率达到 74%以上，森林覆盖率达到 25.8%。

规划提出，持续优化生态空间格局，明确生态保护与修复监管重点区域基本覆盖生态保护红线，自然保护区、重要生态功能区、国家重点生态

功能区、生物多样性保护优先区域及“三北”工程区等。

在统筹推进生态系统保护与修复方面，规划部署了推行自然生态系统休养生息、推进生态系统修复和提升城乡生态宜居品质三方面任务。规划对草原、森林、河湖、湿地等保护作出规定，并提出加强原生荒漠保护、推进冰川雪山冻土系统保护，加强典型海洋生态系统保护，严格管控围填海等。同时，规划要求完善城市绿地系统，推动公园绿地开放共享，加强城市湿地生态和水环境修复，加强农村小微水体水环境治理，保护乡村山体田园、河湖湿地原生风貌，深入实施乡村绿化美化，优先采用乡土树种。

规划还部署了全面加强生物多样性保护、强化生态质量监测评估、严格生态保护监督执法、健全生态保护保障体系、深入推进生态文明示范建设等任务。

（高敏）

东北大田并非“增碳必增产”

本报讯（记者冯丽妃）北京大学教授周丰、南京农业大学副教授赵帅翔通过开展大尺度实地调查，打破了“土壤增碳必然增产”的传统认知。研究表明，东北黑土区农户大田的固碳增产效应远不及标准田间试验，单纯提升土壤有机碳(SOC)无法实现粮食稳产增产。相关研究成果近日发表于《自然-食物》。

东北黑土区是我国粮食安全“压舱石”，生产了全国 1/4 的粮食。然而，长期高强度开垦、利用使土壤耕层有机碳含量下降了约 1/3。长期以来，全球田间试验普遍证实，SOC 含量越高，作物产量越高。但这一“固碳增产”关系是否在农户真实的大田生产中成立，一直是未解之謎。

针对这一问题，研究团队组织了一场横跨 1000 公里的东北黑土区玉米主产区样带调查。他们收集了 3 个省份、14 个乡镇、33 个村共 192 户农户的 SOC 与产量配对数据，并结合当地 1200 多组田间试验数据，系统

比较了农户大田与田间试验之间的固碳增产差异以及主要影响因素。

研究发现，在田间试验条件下，SOC 含量每提升 1 克 / 千克，玉米产量可增加 20~40 公斤 / 公顷，两者呈正相关。然而，在农户大田中，SOC 含量仅在低于 10 克 / 千克的区间呈现小幅增产效应，最大增幅不足 5%，整体上两者并无显著正相关关系。这意味着传统认知中的“增碳必然增产”效果在真实的农户生产场景中并不成立。

研究认为，农户大田中未出现固碳增产，主要归因于过量施用氮肥以及秸秆还田、施用有机肥等土壤保护性措施执行不达标。基于此，研究强调，东北黑土区要实现农田固碳与产能协同提升，不能单一依赖提升 SOC 含量，必须同步实施优化施肥方案、推广保护性耕作、加强农技指导等综合配套措施。

相关论文信息：
<https://doi.org/10.1038/s43016-026-01401-5>



最新数据显示，经过十余年系统治理，甘肃敦煌鸣沙山月牙泉最大水深达 4.9 米，水域面积从之前不足 8 亩扩大至现在的 32 亩，创 20 余年来最高纪录。

月牙泉补水采用“十二连湖”自然渗流补水技术，通过河道渗流池蓄水、自然下渗、地下传导补给，完全模拟天然地下水补水路径，补水更柔和、更生态、更持久。“十二连湖”渗水场水域总面积 98 公顷，年引蓄水量 1200 万立方米以上。图为 8 月 11 日无人机拍摄的甘肃敦煌鸣沙山月牙泉景区。

图片来源:李亚龙 / 中新社 / 视觉中国

NASA“大爆炸”为旅行者 2 号“续命”



本报讯 美国国家航空航天局(NASA)的工程师近日找到一个方法，成功减少了旅行者 2 号探测器所需电力，使得这台服役近 50 年的航天设备可以继续进行科学探测工作。

这项代号为“大爆炸”的工程由 NASA 喷气推进实验室完成。研究团队关闭了部分耗电组件，并将其替换为功耗更低的备选方案，同时保证旅行者 2 号维持足够温度，保障设备正常运转。

旅行者 2 号及其姊妹探测器旅行者 1 号是 NASA 研制发射的飞往太阳系外的两台空间探测器，依靠放



已服役近 50 年的旅行者 2 号探测器。 图片来源:NASA

射性同位素热电发生器供电。该装置利用钚元素衰变释放的热量产生电能。随着钚燃料不断消耗，两台探测器每年可用电力都会减少约 4 瓦。

在太空遨游近半个世纪后，旅行者系列探测器如今剩余的电力极为有限。为维持探测器运转，任务控制中心不得不陆续关停各类非必要系统与设备。

每台探测器原本搭载了 10 个仪器，由于电力持续下降，自 2024 年起两台探测器不得不陆续关闭了一些。此次改造节省的电力，预计可以让探测器剩余 3 个仪器至少再工作一年。

NASA 计划对距离地球更远的旅行者 1 号实施同样的节电改造工程，团队预计在未来数月内完成相关操作。

（王方）

潘鲁媛和她的“鱼航员们”

■本报记者 李思辉 实习生 王悟诚

今年，中国科学院第七届科苑名匠揭晓，全院 13 个团队和 7 名个人入选，其中就有中国科学院水生生物研究所(以下简称水生所)高级工程师潘鲁媛。

最初被推荐参评“科苑名匠”时，潘鲁媛还有点不自信。因为她觉得，相对于那些从事量子通信、空间站、风洞等重大研究任务的科学家，她的研究对象“太小了”，只是一些几厘米长、看起来不起眼的斑马鱼。

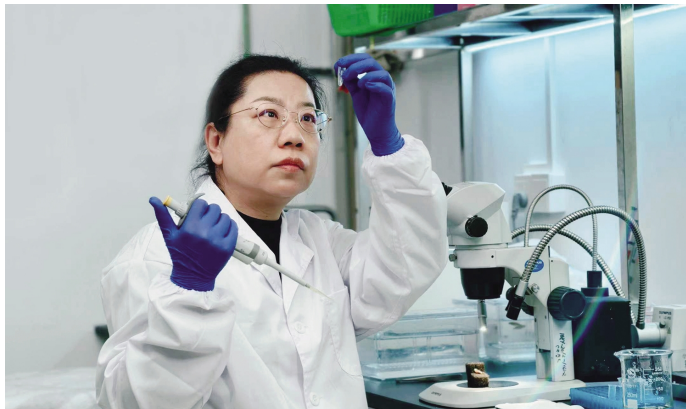
事实上，生命科学研究的各个领域都会出现这些小鱼的身影，一尾尾斑马鱼是科学家用于解决复杂生命科学问题的重要材料。

小鱼，一尾尾带回来

2014 年，潘鲁媛从美国归来，加入设在水生所、成立不久的国家斑马鱼资源中心。

为什么选择来这里？潘鲁媛说，回国求职时，水生所给她留下了很深的印象。她记得初到所里时，一眼便看见研究所旁的东湖。湖水、树影和开阔的环境，让她喜欢上了这里。

当时，国内斑马鱼资源分散在不同高校和科研院所。有的品系只保存在单个课题组的鱼房里，一旦传承中断，管理出现问题或实验室调整，就可能丢失。



潘鲁媛在实验室。 水生所供图

国家级资源库的首要任务就是把这些资源系统收集起来，确认清楚、长期保藏，并在科研人员需要时稳定提供。回国后，潘鲁媛积极承担起这项重要任务。从 2015 年起，她和团队成员开始从全国 30 多家实验室收集资源。他们陆续走访北京、上海、广州、深圳等地的多处实验室鱼房，开展系统的资源收集工作。

现代物流这么发达，为什么非要——上门去取？这是因为有时候一个实验室就需要交接 20 多个斑马鱼品系，不仅邮寄成本高，而且活鱼容易死在路上。

潘鲁媛回忆，团队成员经常拖着带拉杆的保温箱出发，去时箱子是空的，

回程时鱼被装进瓶子里，再一瓶瓶放进箱中。“鱼不重，水很重，一个大箱子装满后可能有 20 公斤。”她说。

研究人员会重新核对收集来的斑马鱼品系，经过再次验证后才记录、保藏，为后续研究工作提供支撑。

截至目前，国家斑马鱼资源中心保藏的斑马鱼资源品系已接近 4000 种，10 年间增长到起初的 10 倍，为国家科研资源平台夯实了基础。

资源，一关关守下来

国家斑马鱼资源中心建设早期，科

研人员面临国内缺少斑马鱼变体资源的困境，很多基础研究因此无从做起。

潘鲁媛曾尝试与国外资源中心沟通资源交换事宜，却止步于讨论阶段。“国外的资源用不了，中国的实验室如果要开展相关研究，就只能自己从头做。”潘鲁媛说。

得益于“基因剪刀”——CRISPR/Cas 技术的兴起，科研人员利用“后发优势”能够更有针对性地选择靶标基因，进行定向编辑，构建出更高质量的基因编辑品系。“我们的目标是让每一个基因都有对应的突变体资源。”潘鲁媛说。

由此，潘鲁媛和团队成员开展“斑马鱼 1 号染色体全基因敲除”计划，从 1 号染色体上的 1333 个基因做起，逐一构建突变体资源，最终建成全球首个基于 CRISPR/Cas 技术的大规模实验动物基因编辑资源冻存库，并向整个斑马鱼研究领域共享所有资源。相关成果入选国家“十三五”科技创新成就展。

（下转第 2 版）

