

序 言

噬菌体专栏



## 噬菌体：微小却不简单

马迎飞<sup>\*1</sup> 王冉<sup>2</sup> 童贻刚<sup>3</sup>

1 中国科学院深圳先进技术研究院 深圳合成生物学创新研究院 中国科学院定量工程生物学重点实验室  
广东省合成基因组学重点实验室 深圳市合成基因组学重点实验室 广东 深圳 518055

2 江苏省农业科学院 江苏 南京 210014

3 北京化工大学生命科学与技术学院 北京 100029

## Bacteriophage: small but smart

MA Yingfei<sup>\*1</sup> WANG Ran<sup>2</sup> TONG Yigang<sup>3</sup>

1 Shenzhen Key Laboratory of Synthetic Genomics, Guangdong Provincial Key Laboratory of Synthetic Genomics, CAS Key Laboratory of Quantitative Engineering Biology, Shenzhen Institute of Synthetic Biology, Shenzhen Institutes of Advanced Technology, Chinese Academy of Sciences, Shenzhen, Guangdong 518055, China

2 Jiangsu Academy of Agricultural Sciences, Nanjing, Jiangsu 210014, China

3 Beijing University of Chemical Technology, Beijing 100029, China

### 作者简介：



童贻刚，北京化工大学生命科学与技术学院院长、教授、博士生导师，复旦大学学士，军事医学科学院博士，加拿大 UBC 博士后，曾任军事科学院军事医学研究院微生物组学与生物信息学研究室主任，主要从事噬菌体学、微生物学、高通量测序、生物信息学研究，国家传染病重大专项和“合成生物学”国家重点专项项目首席专家；中国援非抗击埃博拉疫情医疗队首席科学家；世界卫生组织新冠肺炎病毒溯源联合团队中方组长；国际病毒分类委员会(ICTV)委员，中国微生物学会医学微生物与免疫学专业委员会副主任委员(兼噬菌体学组组长)。先后发表中英文论文 300 余篇，其中 SCI 论文 230 余篇，在 *Nature* 主刊以第一作者或通讯作者发表研究论文 3 篇，其中关于埃博拉病毒进化规律研究论文被评为 2015 年度中国科学十大进展之一。

\*通信作者：E-mail: Yingfei.ma@siat.ac.cn



王冉, 博士, 博士生导师。江苏省农业科学院党委委员, 农产品质量安全与营养研究所所长、书记。全国巾帼建功标兵, 江苏省有突出贡献中青年专家, 江苏省 333 工程二层次人才, 江苏省六大人才高峰高层次人才, 江苏省“十大青年科技之星”获得者, 江苏省优秀回国人员, 江苏省先进科技工作者。主要从事畜禽产品安全、食源性病原菌污染及耐药风险评估、噬菌体防控耐药菌和动物肠道噬菌体组与肠道健康研究。主持完成国家自然科学基金及科技部、商务部和农业农村部等国家、省部级项目 60 余项。发表学术论文 120 余篇, 出版译著 1 本, 参编著作 4 本。主持获得江苏省科学技术二等奖 1 项(2011 年), 参与获得省部二等奖 2 项、三等奖 2 项。申报发明专利 23 项, 获得授权 18 项。兼任国际噬菌体研究中心(IPRC)主任、国家卫生健康委第二届食品安全国家标准审评委员会审评专家、全国动物卫生风险评估专家委员会委员、国家动物健康与食品安全创新联盟副理事长、国际食品法典委员会(CAC)中国电子工作组成员、中国噬菌体学组副组长。



马迎飞, 博士, 研究员, 博士生导师, 中国科学院深圳先进技术研究院合成生物学研究所微生物组研究室负责人, 现任深圳市合成基因组学重点实验室副主任。2009 年毕业于中国科学院微生物研究所, 获博士学位; 2009–2011 年在美国加州大学圣迭戈分校从事海洋微生物宏基因组学研究; 2011–2015 年在纽约大学医学院参与 NIH 立项的首个肿瘤相关人体微生物组研究。目前实验室主要聚焦噬菌体开展噬菌体的基础和应用研究, 包括: 利用高通量测序技术、开发生物信息学工具从环境和人体宏基因组数据中鉴定噬菌体序列, 研究噬菌体的多样性及其在环境和人体中的功能; 利用噬菌体专一杀灭细菌的特性, 通过合成生物学方法设计合成人工噬菌体, 应用于耐药菌感染的治疗; 在国内较早开展了水产养殖和临床上应用噬菌体防治超级耐药菌的研究。截至目前, 在国际权威刊物 *Microbiome*、*Journal of Virology*、*Environmental Microbiology*、*Applied and Environmental Microbiology* 等期刊上以第一作者或通讯作者发表论文 30 余篇。

**摘要:** 噬菌体是专一感染细菌等微生物的病毒, 是地球上多样性最高和最丰富的生物体, 是生物学研究中重要的模式生物, 同时是抗生素耐药菌的天然抗菌剂。噬菌体研究的相关成果极大地推动了生物学各个领域的发展。

**关键词:** 噬菌体, 噬菌体疗法, 噬菌体合成生物学

**Keywords:** bacteriophage, phage therapy, phage synthetic biology

噬菌体是侵染细菌、真菌、放线菌或螺旋体等微生物的病毒总称, 在土壤、河水、空气或生物体内广泛存在, 是地球生物圈数量最大、遗传多样性最高的物种, 具有重要的生态学功能。噬

菌体没有完整的细胞结构、有相对较小的基因组, 严格依赖宿主进行增殖, 在自然界中长期与宿主共同进化<sup>[1]</sup>。过去 100 多年噬菌体的研究成果极大地推动了遗传学、分子生物学和合成生物学的

发展。同时,噬菌体疗法也成为当前防治日益严重的耐药菌感染最有潜力的方法之一<sup>[2]</sup>。

进入 21 世纪以来,关于噬菌体的研究依然方兴未艾,新研究技术的出现极大地拓展了我们对噬菌体的认识。在人体微生物组学领域,在人肠道中鉴定出了大量新噬菌体,这些噬菌体与多种人体疾病有显著的相关性<sup>[3]</sup>;在噬菌体基础研究领域,获得 2020 年“诺贝尔化学奖”的 CRISPR-CAS9 基因编辑技术就来自细菌抵御噬菌体侵染机制的研究;在临床应用领域,噬菌体疗法已成功救治了很多感染耐药菌的病人<sup>[4]</sup>。鉴于噬菌体的庞大数量和极高的遗传多样性,新时代关于噬菌体的研究必将催生更多有重大科学价值和应用潜力的新发现。

近年来,我国科学家在噬菌体研究领域取得了长足的进步和令人瞩目的成果。如:2021 年 *Science* 发表了天津大学张雁团队与合作者揭示噬菌体 Z-基因组合成多酶系统的研究,该系统通过修饰噬菌体基因组碱基从而帮助噬菌体逃避宿主限制系统<sup>[5]</sup>;2019 年 *Nature Biotechnology* 发表了南京农业大学沈其荣团队利用噬菌体有效防治土传青枯病的研究成果<sup>[6]</sup>;我国多个团队开展了噬菌体疗法在临床上的应用,取得了较好的临床治疗效果。除此之外,还有众多国际一流水平的研究成果,在此不逐一列举。科技部“十三五重点研发计划合成生物学重点专项”也将“人工噬菌体和人工噬藻体及其应用”等项目列为专题研究内容。噬菌体合成生物学研究将对噬菌体基因组的重新设计、编辑、合成赋予噬菌体新的功能与特性,这将有助于设计出新的生物遗传元件,极大地推动我国噬菌体研究在各个领域取得突破性进展。

基于此,作为本期的特邀编辑,我们和国内噬菌体同行们同心协力,协助《微生物学通报》组织出版了“噬菌体专栏”,旨在为噬菌体科研人员搭建一个交流平台。经过严格的同行评议,最终遴选出了有代表性的文章 24 篇,有研究论文和评论综述,内容涵盖了噬菌体组、噬菌体裂解酶、噬菌体合成生物学、噬菌体在农业及养殖业中的应用等领域。这些文章从不同角度展示了国内噬菌体研究领域的重要进展,希望通过本期“噬菌体专栏”进一步增进科研人员的交流,推动噬菌体研究及应用的进一步发展。

## REFERENCES

- [1] Dion MB, Oechslin F, Moineau S. Phage diversity, genomics and phylogeny[J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2020, 18(3): 125-138
- [2] Hemminga MA, Vos WL, Nazarov PV, Koehorst RBM, Wolfs CJAM, Spruijt RB, Stopar D. Viruses: incredible nanomachines. New advances with filamentous phages[J]. *European Biophysics Journal*, 2010, 39(4): 541-550
- [3] Carding SR, Davis N, Hoyle L. Review article: the human intestinal virome in health and disease[J]. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2017, 46(9): 800-815
- [4] Melo LDR, Oliveira H, Pires DP, Dabrowska K, Azeredo J. Phage therapy efficacy: a review of the last 10 years of preclinical studies[J]. *Critical Reviews in Microbiology*, 2020, 46(1): 78-99
- [5] Zhou Y, Xu XX, Wei YF, Cheng Y, Guo Y, Khudyakov I, Liu FL, He P, Song ZY, Li Z, et al. A widespread pathway for substitution of adenine by diaminopurine in phage genomes[J]. *Science*, 2021, 372(6541): 512-516
- [6] Wang XF, Wei Z, Yang KM, Wang JN, Jousset A, Xu YC, Shen QR, Friman VP. Phage combination therapies for bacterial wilt disease in tomato[J]. *Nature Biotechnology*, 2019, 37(12): 1513-1520