

第一篇 基础与理论

第一章 绪论

21世纪以来,现代生物技术的突破性进展正深刻重塑全球经济发展模式和人类社会的文明形态。以现代生物技术为引领的生物资源开发与竞争已成为世界经济的发展战略制高点。在各类生物资源中,微生物资源的应用在革命性地解决人类发展面临的重大问题,如在健康、工业、农业、生物安全和环境治理等方面,已经发挥了巨大的作用,并展现出广阔的前景。随着生物科技革命和产业变革的深入推进,全球已经迈入生物经济和生物安全并行跨越发展的时代,我国生物经济和国家生物安全体系建设处于新的历史阶段。在生物安全重要性更加凸显的形势下,做好病原微生物资源的保藏管理和开发利用工作,是具体落实国家《中华人民共和国生物安全法》和保障国家生物安全的重要环节。

第一节 生物资源概述

生物资源是人类繁衍和发展最基本的物质基础,主要包括动物、植物、微生物有机体及其组成的群落、种群和生态系统。生物资源为人类生产生活提供食物、药品、材料和燃料等必要保障,也是地球上物种多样性和遗传多样性的重要载体,与其生活的环境共同构成了多样性的生态系统和生态过程,对人类生存的气候和环境发挥重要的调节和保护作用。此外,各个年代和地域的生物资源所具备的独特美学、工程学等非物质特性,对多样性的文化发展和人类文明延续具有重要的意义。

一、生物资源定义

生物资源属于自然资源的一种,是自然资源的有机组成部分,具有繁殖、遗传和新陈代谢等生理机能。联合国《生物多样性公约》(以下简称《公约》)将“生物资源”定义为,“对人类具有实际或潜在用途或价值的遗传资源、生物体或其部分、生物群体或生态系统中任何其他生物组成部分”。生物资源除根据动物、植物、微生物资源进行划分外,还可以从生物遗传资源、生物物种(生物体部分)资源、生态系统资源等层面进行划分。

二、生物遗传资源定义

生物遗传资源是生物资源的重要组成部分,是指除人类以外的其他生物或非生物来源的遗传资源。而对于遗传资源,《公约》从国际法意义上赋予其较为权威的定义,即“具有实际或潜在价值的遗传材料”。而“遗传材料”是指来自动物、植物、微生物或其他来源的任何含有遗传功能单位材料。概言之,生物遗传资源是指具有实际或者潜在价值的、来自人类以外其他生物或非生物

任何含有遗传功能单位的材料。由此可见，生物遗传资源包括生物个体、组织、器官，小到细胞、线粒体、基因等。在农业领域，人们也习惯将“生物遗传资源”称为“种质资源”，强调生物遗传资源为育种提供物质材料。农业种质资源（或农业生物遗传资源）包括了农作物、畜禽、水产和农业微生物等类别的所有品种、品系、类型和遗传材料，也包括与该栽培或驯化物种关系密切的野生近缘物种。

生物遗传资源是无形信息和有形载体的统一。生物遗传资源既蕴含动植物、微生物及其他任何遗传材料的遗传信息，也是这些遗传信息的物质载体。生物遗传资源可通过现代生物技术脱离有形载体，以无形信息的形式被传承、传播和利用。由于生物技术的迅猛发展，无形的生物遗传资源，或者称“遗传资源数字序列信息”“基因数据”“遗传信息”等，正在显现出其作为一种新兴的战略性生产要素的资源特征。

三、生物资源特征

（一）可再生性与不可再生性

生物资源不仅为人类社会提供衣食住行等基础物质和良好的生态环境，还可为高产、抗病、节水、环保等优质新品种选育提供丰富的生物材料，为疾病防控、粮食安全提供丰富的基因资源，对维持生态系统的稳定、提升生态承载力和生态系统服务功能具有巨大意义。一方面，生物资源是地球上最丰富的可再生性资源，在自然或人为的条件下，生物具有不断更新、生长和繁殖的能力，能够实现永续利用；另一方面，由于外来物种入侵、生态破坏、过度利用等，致使一些生物资源出现退化、解体、耗竭和消亡的现象，表现出不可再生性，对人类可持续利用生物资源造成不可逆转的影响。据2023年5月22日，中华人民共和国生态环境部和中国科学院联合发布的《中国生物多样性红色名录》显示，虽然我国近500种野生动植物受威胁等级下降，但高等植物受威胁物种有86种因种群数量下降、占有区缩小、发现点减少等原因导致受威胁等级上升，脊椎动物受威胁物种有54种等级上升，生物多样性下降的整体趋势尚未得到根本性扭转。

（二）地域分布不均衡性

所有生物在一般情况下，并非均匀地分布在世界上任何角落，其生长发育受气候、土壤、海拔、水分等因素的影响，每种生物均有其特定的地理生长范围，这显示出生物资源具有明显的地域性。一般来说，生物多样性丰富的发展中国家生物资源禀赋优异，但对资源的利用率较低。而生物多样性相对匮乏的发达国家生物资源禀赋不足，但资源利用率较高。美国和澳大利亚既是生物资源禀赋较高的国家，也是生物遗传资源利用率较高的国家。我国地域辽阔，自然条件复杂多样，生物物种丰富，特有属、特有种多，是世界重要的植物起源中心之一。目前，我国保存的中国种子植物特有属268个，含特有种522种63变种，隶属于78科，其中特有科有8个。因华南、华中、西南大多数山地未受第四纪冰川影响，目前这些地方还保存了银杏、水杉、银杉、珙桐、水松、香果树等其他地区早已灭绝的古老孑遗物种。

（三）科技发展的基础资源

生物资源是人类唯一不可替代的资源，是食品、农业、生物医药科技发展的基础性原材料。生物资源在当今世界资源问题中起着桥梁的作用，并占据中心的地位。拥有和开发利用生物资源的程度已成为衡量一个国家综合国力和可持续发展能力的重要指标。发达国家在工业革命伊始就已经认

识到生物资源的基础性和战略性，长期凭借资金和技术优势，在全球开展动植物、微生物或其他生物原料的收集与筛选活动，据此研制新型药品、培育高产质优的粮食作物等。例如，美国的孟山都公司引进我国野生大豆培育出高产大豆，新西兰引进我国野生猕猴桃培育出占全球市场 40% 的猕猴桃产业，美国生态健康联盟通过国际合作项目等引用我国动物和病原微生物样本及其研究数据。生物资源的占有、开发和保护已经成为全球科技竞争的主要手段之一。

四、我国生物资源现状

我国是世界上公认的生物多样性大国，纵跨寒温带、热带和亚热带的生境组成，复杂的气候，多样的民族文化和悠久的农业文明，造就了极其丰富的生物资源，原产和特有生物资源均位居世界前列。

据《中国生物物种名录 2024 版》记录，我国目前发现记录的物种及种下单元 155 364 个，其中物种 141 484 个，种下单元 13 880 个。动物部分收录 73 862 个物种及种下单元，包括 69 407 个物种，4455 个种下单元，隶属于 18 门 52 纲 246 目 1884 科 14 194 属。其中哺乳动物 694 种、鸟类 1505 种、爬行动物 656 种、两栖动物 656 种、鱼类 5127 种、昆虫及其他无脊椎动物 60 769 种。植物部分收录 47 474 个物种及种下单元，包括 39 897 个物种，7577 个种下单元，隶属于 6 门 17 纲 150 目 544 科 4528 属。其中维管植物 36 055 种，角苔门、真藓门和地钱门等共 3842 种。真菌部分收录 27 807 个物种及种下单元，包括 26 591 个物种，1216 个种下单元，隶属于 10 门 52 纲 188 目 616 科 3249 属。其中担子菌门 10 725 种、子囊菌门 14 987 种，其他真菌 879 种。

现已初步查明，我国拥有粮食和农业植物物种 9631 个，畜禽品种类型 590 种，水产物种 17 447 种，草原饲用植物 6700 余种，中药资源 11 146 种，食用菌 966 个分类单元。据《中国微生物资源发展报告 2016》显示，2001—2015 年，我国菌种保藏中心共 33 个，可共享的保藏菌株达 18 万多株。在全球 78 个《国际承认用于专利程序的微生物保存布达佩斯公约》（简称《布达佩斯公约》）签约国中，我国已经超越日本，成为继美国之后微生物保藏量第二大国家。我国还具有异常丰富的花卉资源，被誉为“世界园林之母”“世界花卉宝库”。

从基因多样性层面来看，我国是水生生物遗传资源最为丰富的国家，是世界上三大农业起源地之一，是水稻、大豆和谷子等八大作物的起源中心之一，是世界栽培植物的四大起源中心之一，是猪、鸡、牦牛、沼泽型水牛等畜禽驯化起源中心之一。农作物遗传资源迁地保存体系初具规模，保存了超过 53 万份种质资源，保存数量居世界第二。药用植物遗传资源迁地保护设施保存的药用植物资源物种数量全球第一。

随着生产发展和科技进步，生物资源作为人类生活和生产的物质基础，已越来越为人类所了解和重视，同时生物资源的承载能力与人类需求间的矛盾也日益尖锐。人类可以利用或可能利用的生物，包括动植物资源和微生物资源等。生物资源具有再生机能，如合理利用和科学抚育管理，不仅能保持资源的生生不息，而且能按人类意志为社会发展做出巨大贡献；若不合理利用，不仅会引起数量和质量下降而导致物种灭绝，甚至影响人类社会的发展。对生物资源的研究已成为当今世界上最受关注和充满活力的领域之一。

丰富多样的微生物为人类解决能源、环境危机提供了重要基础资源；干细胞基于其自我更新和分化潜能，为人类许多重大疾病的根治带来希望。模式动物与实验动物赋予了人类揭示生命本质的

启示和手段,而各类工具酶的应用则是现代分子遗传学发展和基因工程的基础。生物资源是生物产业、现代农业和生命科学研究的源头与基础,生物资源是国家的战略性资源已成为各行各业的共识。

2018年,中华人民共和国科学技术部按照《中华人民共和国国民经济和社会发展第十三个五年规划纲要》《国家创新驱动发展战略纲要》《“十三五”国家科技创新规划》等的总体部署,为加快推进生物技术与生物技术产业发展,特制定了《“十三五”生物技术创新专项规划》(以下简称《规划》)。《规划》指出,现代生物技术的一系列重要进展和重大突破正在加速向应用领域渗透,在革命性解决人类发展面临的环境、资源和健康等重大问题方面展现出巨大前景。

1. 支撑重点领域发展之一就是生物资源 以加强我国战略性生物资源的保护和促进生物资源开发为目标,加强生物资源功能评价及应用转化的研究,挖掘和利用极端环境下特殊生物资源,加大开发力度。力争到2020年,初步建立以战略性生物资源保护、高值生物资源功能评价、特有生物资源挖掘为核心的生物资源转化产业的新型模式与技术创新体系,提升我国在该领域的核心竞争力。

2. 战略性生物资源保护与保藏关键技术 以发展国家生物资源保护和保藏技术为重点,建立和完善我国生物资源管理和质量控制的标准体系,全面盘点、整合和规范国内各类应用生物资源的保藏和保护,建立生物资源材料的交换、备份和共享机制;应用分子标记技术,联合开展生物资源的快速鉴定和具有自主知识产权的资源保护工作,有效扩大生物资源储备和加强开放共享;充分利用我国中医药宝库,发展以组学、合成生物学和系统生物学为特征的生物技术,推动药食同源等健康产业的发展,提升生物资源持续利用的研发与产业转化的核心竞争力。

3. 高值生物资源功能评价与产业转化 应用生物、化学、物理等交叉学科技术进行特殊生物资源的功能及其功能基因的快速鉴定与分析,应用化学工程与生物合成技术对其中产业前景明确的种类加大开发力度,形成具有自主知识产权的新型生物资源产品;开发用于疾病研究的模式动物和微生物资源,形成已揭示化学成分和结构的天然药物等;开发可用于生物能源材料的纤维素降解酶和脂肪合成酶、可用于农作物改良的野生动植物种质资源、可用于工业生物制造(如发酵)的菌株、可用于生态恢复和环境改造的微生物与藻类及具有特殊军事用途的动植物天然产物(如色素)等。

4. 特有生物资源挖掘与利用 以极端环境(包括青藏高原、海洋、沙漠和高辐射等极端生态环境)下动物、植物、微生物资源(包括嗜热、嗜冷、嗜酸、嗜碱、嗜盐、嗜压、嗜金、抗辐射、耐干燥和极端厌氧等微生物)研究为重点,研究建立全国性的极端环境生物资源库与数据库,阐释对生物多样性形成机制、生命极限及其与环境相互作用规律,挖掘具有潜在应用价值的特有生物资源。在开展极端环境下特有生物的资源调查、物种分析及生理生态研究基础上,应用现代生物技术和多种生物资源筛选技术,开发这些特殊生物代谢产物,建立特殊生物在环境保护和人类健康等领域的深度利用技术体系。

“十二五”以来,自然科技资源领域首批共有8个平台通过认定试点纳入国家科技平台体系。截至2012年,我国建成微生物菌种、农作物、林木、野生花卉、药用植物、水生生物、家养动物和人类遗传等8个生物遗传资源共享服务平台,并构建了集成一体的战略生物资源系统,极大地提升了我国战略生物资源收集、保藏、评价、转化与可持续利用的综合能力。2019—2021年,国家科技资源共享服务平台进行了优化调整,提升形成“国家微生物科学数据中心”等20个国家级的科学数据中心和“国家病原微生物资源库”等31个国家级生物种质与实验材料资源库,进一步完

善了我国的科技资源共享服务体系，推动科技资源向社会开放共享。

五、人类遗传资源

随着科学技术的快速发展，现代医学正走在通往精准医学的路上，而个性化治疗是精准医学的核心。人类遗传资源库为健康管理、疾病预防和精准医学提供重要的资源支撑，高质量的人类遗传资源成为革命性的战略资源。

由美国国立卫生研究院（National Institutes of Health, NIH）支持的“精准医学起始队列研究计划”（precision medicine initiative cohort program）在2018年正式启动，参与者包括各种族、不同年龄和性别的患者和健康人。该计划产出的生物医学数据向研究人员广泛开放，促进人类对健康和疾病的生物、临床、社会和环境等相关影响因素的探索，最终目标是为所有人口提供更精确的卫生保健方法。该计划被认为是美国“精准医学计划”（“All of Us” research program）的基石，将遗传、环境暴露、基线数据与疾病联系起来，有可能对家庭、社区、个人的健康产生变革性的影响。

在2018年，国家发展和改革委员会批准国家卫生计生委（现国家卫生健康委）科学技术研究所在北京中关村生命科学园建设国家人类遗传资源中心，目前该中心已经建成自动化、信息化、标准化的现代化大型第三方生物样本库，并于2021年获得中国人类遗传资源管理办公室的中国人类遗传资源保藏行政许可，样本库总存储容量达到4500万份。目前库存样本达到600万份，包含了2000年以来国内建立的多个大型队列研究的珍贵生物样本。

人类遗传资源是一种特殊的生物资源。在国际法领域，人类遗传资源被排除在《生物多样性公约》治理范围之外。但在我国国内制度建设中，《中华人民共和国生物安全法》《中华人民共和国人类遗传资源管理条例》《人类遗传资源管理条例实施细则》等法律、行政法规和部门规章系统规范了人类遗传资源的管理制度。根据《中华人民共和国生物安全法》的规定，人类遗传资源包括人类遗传资源材料和人类遗传资源信息。人类遗传资源材料是指含有人体基因组、基因等遗传物质的器官、组织、细胞等遗传材料。人类遗传资源信息是指利用人类遗传资源材料产生的数据等信息资料。这个法定概念明确将人类遗传资源分为两个部分，即遗传材料和相关的信息资料。

国务院发布的《中华人民共和国人类遗传资源管理条例》（国务院令 第717号）于2019年7月1日起施行。其中规定国务院科学技术行政部门负责全国的人类遗传资源管理工作，其他有关部门在各自的职责范围内负责有关人类遗传资源管理工作；加强保护力度，对重要遗传家系和特定地区人类遗传资源实行申报登记制度；促进合理利用，国家支持合理利用人类遗传资源开展科学研究、发展生物医药产业和提高诊疗技术等；促进管理规范，在采集、保藏、利用和对外提供中国人类遗传资源时，不能危害中国公众健康、国家和社会公共利益，应当符合伦理原则，应当尊重人类遗传资源提供者的隐私权并保护其合法权益，应当遵守中国制定的行政法规和有关规定，并且禁止买卖人类遗传资源。

中华人民共和国科学技术部发布的《人类遗传资源管理条例实施细则》（科学技术部令 第21号）于2023年7月1日实施。该实施细则，是为深入落实《中华人民共和国人类遗传资源管理条例》，进一步提高我国人类遗传资源管理规范化水平而制定的。该细则明确了中央和地方在人类遗传资源管理方面的职责，推动建立一体化的监督管理机制，明晰管理界限，深化“放管服”改革，强化关键环节管控，在坚决维护国家生物安全的前提下，该管的坚决管住、该放的切实放开。同时，在行

政许可、备案、安全审查各个环节完善程序性规定，强化监督检查和行政处罚的具体措施，依法依规保障人类遗传资源管理工作的高效运作。

第二节 微生物资源概述

微生物资源在自然生态系统中广泛分布，约占地球生物量的 17%，具有资源丰富、生长快和易改造等特征，与工业、农业、食品、酿造、医药、能源及环境等领域密切相关。病原微生物作为微生物资源重要的一部分，与人类健康、环境保护和生物安全等密切相关。本节着重介绍微生物资源和病原微生物资源的特征和与人类生活生产的关系。

一、微生物资源

（一）微生物的定义和分类

微生物（microorganism）是存在于自然界的一大群体形微小、结构简单、肉眼直接看不见，必须借助光学显微镜或电子显微镜放大数百倍、数千倍，甚至数万倍才能观察到的微小生物。据估计，微生物大约在 32 亿年以前就存在于地球上。微生物种类繁多、形状各异，有数十万种之多，占地球上所有物种数量的 50%。科学家依据微生物结构、化学组成及生活习性等将微生物分为非细胞型微生物（病毒、类病毒、卫星病毒、卫星 RNA、朊病毒）、原核细胞型微生物（细菌、放线菌、蓝细菌、支原体、衣原体、立克次体、螺旋体）和真核细胞型微生物（酵母菌、霉菌、蕈菌等真菌及单细胞藻类、原生动物等原生生物）三大类。目前，已知的微生物只占微生物总量的 1% ~ 10%，实际利用的微生物不到微生物总量的 0.1%。

1. 非细胞型微生物 这类微生物没有典型的细胞结构，也没有能够产生能量的酶系统，需要依赖其他的活细胞才能生存繁殖。其中最典型的就是病毒。病毒是微生物的主要类群，它们不具有细胞结构并缺少细胞的很多特性，特别是它们不是动态的开放系统，不能吸收养分和排出废物。病毒粒子是非常稳定的静态结构，其每一部分都不能被取代。只有在侵染细胞时，才获得了生命系统的主要特征——复制。与细胞不同，病毒本身没有代谢能力。尽管它们含有自己的基因组，却缺乏核糖体，必须依赖于宿主的细胞合成机制来合成自身的蛋白质。病毒能感染所有细胞，包括微生物细胞。许多病毒能使其侵染的生物致病。病毒的侵染会对细胞产生重要的影响，包括增强细胞生存能力的遗传变化。病毒比细胞小得多，甚至比原核细胞都小得多，最小的病毒直径约 10 nm。

2. 原核细胞型微生物 原核微生物是指一大类细胞微小，遗传物质 DNA 外没有膜结构包围的原始单细胞生物。原核生物分真细菌和古菌两个域，真细菌域的种类很多，包括细菌（狭义）、放线菌、蓝细菌、支原体、立克次体和衣原体等，它们的共同点是细胞壁中含有独特的肽聚糖（无细胞壁的支原体例外），细胞膜含有由酯键连接的脂质，DNA 序列中一般没有内含子。古菌域发现得较晚，虽然它们在某些细胞成分和重要生化反应上与真核生物关系较为密切，但其细胞构造属于原核类型。

3. 真核细胞型微生物 凡是细胞核具有核膜，细胞能进行有丝分裂，细胞质中存在线粒体或同时存在叶绿体等细胞器的生物称为真核生物（eukaryote）。微生物中的真菌、显微藻类、原生动物

及地衣均属于真核生物。真核细胞与原核细胞相比,其形态更大,结构更为复杂。真核生物的细胞质中有许多由膜包围着的细胞器(organelle),如内质网、高尔基体、溶酶体、微体、线粒体和叶绿体等,更为重要的是,它们有由核膜包裹着的完整的细胞核,其中存在着构造极其精巧的染色体,它的双链DNA长链与组蛋白和其他蛋白密切结合,以便更完善地执行生物的遗传功能。

(二) 微生物的应用

在人类科学技术发展漫长的历史中,从远古时代开始,人们就已经自觉地开发利用微生物资源了。出土文物的酒具、甲骨文中的酒字,记载了微生物已进入人类的生产和日常生活之中。到了近代以微生物作为菌种生产抗生素、酶类、核苷酸、氨基酸、有机酸、醇类、单细胞蛋白、生物农药、石油加工产品、多糖、维生素等产品的发酵工业,已成为国民经济建设中重要的组成部分。近年来,由生物技术催生出来的基因重组技术,使得微生物资源的开发利用进入了更加主动的局面。人们可以按照主观意愿,对具有优良性状的微生物,进行某种遗传性状的改造,使其为人类的健康生活发挥作用。

现在,对微生物资源利用和改造所形成的微生物产业,已与动物产业、植物产业并列为三大生物产业。全世界微生物产业的年产值已超过2000亿美元。日本发酵行业的年产值与电器和电子行业的年产值相当。当今的微生物开发利用已涉及医药、化工、能源、食品、饲料、肥料、农药、电子、信息、冶金、石油、轻纺、海洋、环境保护、可降解生物材料、生物医学材料、航天等众多领域,比传统的微生物发酵行业更为广阔和全面。

1. 微生物与食品 人类的生活离不开食品,而食品的制作加工多数少不了微生物。据考古学推测,我国在8000年以前就已经出现了曲蘖酿酒,4000多年前我国酿酒已十分普遍,同时期的埃及人也已经学会烘制面包和酿制果酒。酒(白酒、啤酒和红酒)正是微生物的无氧呼吸的发酵产物。日常生活中松软馒头和面包等都是使用酵母菌等发酵制作的,具有营养与保健功能的酸奶也是由乳酸菌发酵而来。

除了这些,属于微生物的食用菌本身也可作为食物供人类所用。食用菌是一类大型真菌,常见的食用菌有香菇、平菇、木耳、银耳等。食用菌种类繁多,全世界能分辨出12万种左右的菌种,其中有2000多种是可以食用的。中国记录在册的上千种食用菌中,有小部分可以大面积大规模地人工栽培。由于食用菌含有的营养物质不仅具有动物蛋白食品的高营养价值,而且也具有植物性食品的高维生素等特点,许多食用真菌还具有抗癌、降脂和提高免疫力等功效,经常食用能滋补健身,国际食品界已将其列为21世纪八大营养保健品之一。

2. 微生物与环境 微生物作为物质循环中的重要成员,除参与地球的生物化学循环,重要的是能降解和转化环境中的污染物,完成生态系统的物质循环过程。微生物降解环境污染物的能力是其作为分解者分解环境中有机物能力的扩展与延伸,其在环境保护中的作用则是其在生态环境中生态功能的模拟、强化与跃升。

常规的工业废水与生活污水虽然可经过分级处理或耗氧处理,但其中所含的氮元素被氧化为 NO_3^- ,磷元素被氧化为 PO_4^{3-} 。当这些氮磷物质进入水体,其引起的最大问题是水体富营养化,去除N、P是污水处理的重要目标。

(1) 氮去除:生物脱氮的代表工艺流程是缺氧-好氧(anoxic-oxic, A-O)系统。污水流经系统的缺氧池、好氧池和沉淀池,并将好氧池的混合液和沉淀池的污泥同时回流至缺氧池。废水中的

含氮化合物可在厌氧池、好氧池中发生氨化作用，在好氧池中发生硝化作用，回流混合液把大量硝酸盐带回厌氧池进行反硝化作用，氮化物被转化成 NO 和 N₂，从而挥发到空气中，达到脱氮的目的。

(2) 磷去除: 生物脱磷的代表性工艺流程是厌氧-好氧交替系统(anaerobic-anoxic-oxic process, A²/O)。污泥中的细菌在厌氧条件下吸收低分子量的有机物(如脂肪酸)，同时将细胞原生质中聚合磷酸盐异染粒的磷释放出来，取得必要的能量，在随后的好氧条件下，所吸收的有机物将被氧化并提供能量，同时从废水中吸收超过其生长所需的磷，并以聚磷酸盐的形式贮存。通过排放污泥可达到去磷的目的。活性污泥的脱磷细菌主要是不动杆菌属、气单胞菌属、假单胞菌属的细菌。

3. 微生物与医药生产 尽管众多疾病的发生是由病原微生物导致的，但微生物在疾病治疗和促进人类健康方面同样功不可没。微生物在医疗领域应用最为广泛，其比例可占 60%。以抗生素为例，青霉素的发现和应用极大地推动了医学的发展，随后链霉素、氯霉素、四环霉素、红霉素等抗生素不断地被发现并广泛地应用于临床，使得绝大多数细菌性疾病得到了有效控制。目前，获取天然抗生素的方式主要是微生物发酵，现已发现的天然抗生素有 8000 多种，其中大多数来源于放线菌。

此外，用于传染病预防的疫苗，其可分为细菌类疫苗(如卡介苗、炭疽疫苗)、病毒类疫苗(如麻疹疫苗、脊髓灰质炎疫苗)，以及联合疫苗(如吸附百白破联合疫苗)大都来源于微生物或其代谢产物，微生物的本身可以作为疫苗，有灭活疫苗和减毒活疫苗。另外，微生物在基因工程疫苗中也发挥着十分重要的作用。以乙肝疫苗为例，目前乙型肝炎病毒表面抗原主要是由酿酒酵母和汉逊酵母表达而来。可见，微生物在医药生产中占据重要地位。

4. 微生物与饲养业 益生菌是活的微生物，无毒副作用，无残留，是动物养殖产业中很好的抗生素替代品。青贮饲料具有高价值、色香俱全、柔软可口、保存时间长的特性，是反刍动物日粮的主要能量来源。青贮过程中通常会加入抗生素、酸化剂、酶制剂等添加剂来保持或提升饲料的营养价值，为动物机体健康提供保障，避免饲料变质等问题。枯草芽孢杆菌作为新兴起的益生菌添加剂，在青贮中的合理使用不仅可以显著提升饲草青贮品质，还可以避免添加抗生素，响应国家“全面禁抗”号召，具有绿色健康、安全有效的特点。目前，已在各大行业中应用，用以降低成本，提升行业效益，具有很大的发展前景。

5. 微生物与垃圾处理 对农村易腐垃圾进行无害化、资源化处置是当前乡村生态环境保护的研究重点。与垃圾焚烧、填埋相比，好氧堆肥是一种垃圾资源化的有效方式，即在有氧情况下，好氧微生物通过分泌胞外酶将附着在微生物体外的有机物质分解为可溶物质渗入胞内代谢降解，最终代谢产物主要是二氧化碳和水。

6. 微生物与科学研究 微生物在生命科学研究领域发挥着不可替代的作用。微生物资源在物种、代谢产物和功能上的多样性远远超过动、植物资源，而且具有开发链短的优势，因此微生物学研究为生命科学的发展奠定了基础的同时成为了生物技术创新的主力源头。

与结构复杂的动植物相比，微生物具有体积小、生长旺、繁殖快、种类多和分布广等特点。因此遗传背景清楚的微生物(多数为细菌和酵母)常被用作重要的研究对象或模式生物。近代以来，微生物学领域产生了多项重大生命科学发现和划时代的生物技术，引领着整个生命科学的发展，如 DNA 是遗传物质的证明、限制性核酸内切酶的发现、基因调控机制的发现、耐热 DNA 聚合酶催生的聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)技术、全基因组测序(whole genome sequencing, WGS)技术的建立与功能基因组学(functional genomics)的提出等。最近产生的具有

颠覆性质的基因组编辑技术（如 TALEN 和 CRISPR-Cas）和微生物组技术也是从微生物学领域取得突破，并快速辐射到生命科学的其他领域。

与其他产业相比较，现代微生物产业的发展时间尚短，我们目前仅利用了微生物的菌体、代谢产物和基因转移，蕴藏在微生物体内的潜能尚待进一步挖掘。对极端环境微生物的开发利用，还在初始阶段；用某些化工原料为底物经微生物多酶系统转化成微生物产品，仍需进行深入研究、实验和实施；在宇航事业中发掘利用微生物的功能还是巨大的难题。因此，在已经确认微生物是一类重要的生物资源基础上，应该更进一步地深入和扩展对微生物资源的开发利用。

（三）微生物资源特点

微生物是地球上分布最广泛、数量最多和多样性最丰富的生物类群。微生物广泛地分布于我们生存的环境，甚至极端环境中，包括各种生境，如森林、高原、草原、土壤、空气、水域等。极端环境中（包括极端温湿度、极端酸碱度、高压环境、高盐/高渗、极地、深海等）也检测到微生物的存在。分布广泛及生境复杂是微生物显著的特征之一。

基于 35 000 个采样点的高通量分子数据，通过相似律结合对数正态模型预测全球微生物大概有 1.0×10^{12} 种，但目前只有 0.001% 的种类被鉴定。凡有高等动植物生活的地方，必定有微生物的存在，而高等动植物不能生存的严苛环境，微生物也是存在的。我国幅员辽阔，跨越寒温带至热带，地理条件与生态环境复杂，气候变化多样，是全球生物多样性最丰富的国家之一，多样的生境蕴藏着多样的微生物。

微生物的物种多样性、分布广泛性和生境复杂性等特性，为自然界贮藏了多样化的宝贵资源，为研究人员提供了广阔的研究空间，越来越多的人对微生物的研究产生了极大的兴趣。我国自然微生物资源极为丰富，但微生物科技资源匮乏，这已成为我国生物技术和生物产业发展的瓶颈。当前应该以高通量筛选技术为手段，高效筛选、评价具有生物技术开发价值的微生物物种、基因、代谢功能及代谢产物，获得在农业、工业、制药、能源、环保等领域具有应用前景的微生物菌株、复合微生物体系、基因、酶及其他代谢产物，实现微生物资源储备、研究评价和开发利用的有机整合，建立从微生物资源到利用之间的桥梁。

二、病原微生物资源

（一）病原微生物资源的定义和分类

微生物的存在连接了自然秩序和人类生活的方方面面，微生物与人类健康密切相关，多数微生物是无害的，能与寄主和平共存。微生物也是把双刃剑，有时也会对人、动物、植物引起毁灭性的灾害。科学家将对人、动物、植物产生危害或致病的微生物称为病原微生物。对在正常情况下不致病，而在特定的条件下可致病的微生物，称为机会性病原微生物或条件性病原微生物。在自然界中，病原微生物种类很多，主要包括真菌、放线菌、细菌、立克次体、螺旋体、支原体、衣原体、病毒等。病原微生物具有传染性、致病性、传播能力强等特点，一旦感染会引发寄主感染、过敏、痴呆，甚至死亡。病原微生物资源是进行传染病防治、科研、教学、药品和生物制品生产、出入境检验检疫等工作的重要基础和支撑条件，是保障国家社会安全、经济安全和生物安全的国家重要战略资源。

公开数据显示，平均 1 ~ 2 年会出现 1 ~ 2 种新发突发传染病。随着人类活动范围的不断扩大、社会与地理生态环境的不断变化，人类与野生动物、昆虫等媒介动物的接触机会不断增多，传染病

对人类的威胁不是减少了,而是增加了。新发病原体大多是动物源性的。人类分离到的病毒和细菌的种类,远远不足已知病毒和细菌种类的1%。真核生物携带大约8700万种病毒,其中约167万种对人具有致病性。青藏高原旱獭、秃鹫等野生动物,每种可携带400~800“种”细菌,其中至少40~50“种”已知细菌对人是致病的。科学家估计世界上可能存在 10^{12} “种”原核生物,其中主要是细菌。然而,微生物学家正式分离命名的细菌仅有15000“种”左右。那些在自然界长期存在的病原体,一旦突破物种屏障传播到人和家畜,就会造成新发传染病的频繁发生,对人类健康和生命安全带来极大威胁,进而可能造成重大的经济损失,甚至影响社会稳定。

1. 非细胞型病原微生物 病毒是非细胞型病原微生物的典型代表,病毒的基本结构是由核心(core)和衣壳(capsid)构成的核衣壳(nucleocapsid)。有些病毒的核衣壳外有包膜(envelope)和包膜的构成成分棘突糖蛋白(spike)。有包膜的病毒称为包膜病毒(enveloped virus),无包膜的病毒体称为裸露病毒(naked virus)。病毒可以通过吸附宿主细胞,将遗传物质整合到宿主DNA中,并开始进行大量复制,随后释放到胞外来感染更多的宿主细胞。另外,还有一类朊病毒,不含核酸,其主要的致病机制是通过改变正常蛋白质的空间构型来形成具有传染性、致病性,并对宿主细胞具有特异性的非细胞型病原,常导致人或动物的中枢神经系统退化性疾病,死亡率极高。

由于病毒这种特有的结构,使其形态表型有着丰富的多样性,包括冠状病毒、杆状病毒、丝状病毒、球形病毒、砖形病毒和弹形病毒。其中,动物病毒大多呈球形、卵圆形、砖形;而噬菌体病毒的形态则多呈蝌蚪状或丝状;植物病毒多呈杆状、丝状和球状。同时,病毒的大小也参差不齐,为直径20 nm~1.5 μm 。比如,目前认为最小的病毒是猪圆环病毒(porcine circovirus),直径为17~20 nm;而新型冠状病毒(severe acute respiratory syndrome corona virus 2, SARS-CoV-2)及变体则在60~140 nm;目前发现最大的病毒为直径1.5 μm 的阔口罐病毒(Pithovirus)。

在功能表型上,由于病毒没有细胞壁,主要依赖寄生活细胞复制和增殖,因此,对于针对破坏或抑制细胞壁合成、增加细胞膜通透性的抗生素不敏感,而对抑制核酸复制的干扰剂敏感。功能表型数据对研究和防控新发病毒有着极其重要的作用。比如,经研究发现,新型冠状病毒一般对高温、紫外线、消毒剂敏感。高温可以破坏病毒结构,引起失活,紫外线可以使其DNA发生断裂,影响增殖,消毒剂可以分解或破坏其结构,引起失活。由于病毒这种特有的形态结构,吸附宿主细胞是其感染宿主的重要前提。因此,每类病毒都有可以吸附宿主细胞的蛋白结构,这一类结构也是病毒表型差异的影响因素之一。例如,人免疫缺陷病毒I型[human immunodeficiency virus (type 1 virus), HIV-1]是通过与CD4分子和趋化因子受体(CCR5和CXCR4)的相互作用感染靶细胞,也可以通过与趋化因子相互作用的共受体对分离毒株进行表型分类。研究发现,R5和X4变体分别使用CCR5和CXCR4受体,使得它们的致病性和传播性有一定的差异。R5变体可以优先在成人和儿童中传播,并与其传播途径不相关,而X4变体对新感染人群来说更难恢复。这些结果是由于CCR5在病毒传播和宿主的初始感染过程中起着重要作用。因此,利用感染人群的特点,可以分辨出不同变体类型。

2. 原核细胞型病原微生物 原核细胞型病原微生物没有完整的细胞核和细胞器,主要包含细菌、支原体、衣原体、立克次体、螺旋体、放线菌。其中,细菌具有细胞壁、细胞膜、细胞质和核质结构,根据形态学特点可被分为球菌、杆菌、螺旋菌等,主要通过产生内、外毒素来致病。内毒素是细胞壁的脂多糖,只在细菌死亡裂解时释放。外毒素则是致病菌产生的蛋白,毒性强烈,可在细菌生存

过程中释放到宿主体内。

对于原核细胞型病原微生物来说,形态学表型是临床分类的主要手段之一,特别是对于细菌来说,单个菌株及菌落的形态都是物种鉴定的主要标准之一。细菌菌株形态主要有球菌、杆菌和螺形菌。其中,根据细菌分裂的平面和菌体之间排列的方式,球菌可分为双球菌、链球菌和葡萄球菌等;根据大小、长短与粗细杆菌,分为长杆菌和球杆菌等;根据菌体的弯曲,螺形菌又可分为弧菌、螺菌、螺杆菌等。另外,有些细菌还有荚膜、鞭毛、菌毛等特殊结构。一般病原细菌的大小为 $0.5 \sim 10 \mu\text{m}$ 。不同形态的细菌,其菌群的形态也有所差异,例如,球菌菌落特点是小、圆、隆起、边缘整齐,如金黄色葡萄球菌、嗜热链球菌等;杆菌菌落特点是较大、较圆,如大肠埃希菌、沙门菌、乳杆菌等;鞭毛菌菌落特点是大、扁平、形态不规则或边缘多缺刻;荚膜菌菌落光滑、黏稠、湿润(透明蛋清状)。另外,同种的细菌在不同的培养基上,也有不同的表型状态,比如,大肠埃希菌在去氧胆酸盐琼脂上,菌落为红色、周围红色坦盐沉淀,菌落直径 $2 \sim 3 \text{mm}$;而在伊红美蓝琼脂中,呈黑色,有/无金属光泽。根据革兰染色中的反应,可以将其分为革兰阳性(G^+)菌和革兰阴性(G^-)菌,这一特征在细菌检验和药物敏感性测试中,有着重要的作用。

功能表型在病原细菌临床检验、疾病防控和医学研究中发挥同样重要的作用,包括了解细菌的代谢途径、细菌对不同抗生素的敏感性和生物膜的构建。例如,结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*)是引发结核病的病原菌,其形态数据显示它是革兰阳性杆菌,具有长而曲线状的形态,这对于鉴别它与其他病原物种至关重要。它在功能表型方面主要的特征之一是抗酸性,这使其能够在巨噬细胞的酸性环境内存活,是导致慢性结核病的关键。

3. 真核细胞型病原微生物 这类病原体具有复杂的细胞器和核膜,典型的真核病原微生物是真菌和寄生虫。真菌在形态学上呈现丰富多彩的多样性,可以被细分为霉菌、酵母、蕈菌和菌菇等不同的类别。然而,这些真菌并非都是对人类有益的。事实上,真菌有能力引发多种疾病,尤其是在那些免疫功能障碍或低下的患者中,真菌疾病更为常见。

真菌的形态表型为其分类和鉴定提供了重要的线索。主要的形态表型包括菌线体的形态、产孢方式及生长条件等。例如,白念珠菌(*Candida albicans*)具有圆形细胞的特征,并且通常以偶极性分裂的方式进行繁殖。

除了形态表型,真菌的功能表型也对其致病性和疾病表现有重要的影响。主要的功能表型包括耐药性和产毒素种类等。以白念珠菌为例,它可以产生黏液并附着在宿主组织上。对于免疫抑制的患者来说,这种真菌可能会引发黏膜念珠菌病,这是一种严重的真菌感染,需要及时的医疗干预和治疗。因此,对真菌的形态和功能表型的深入研究,对于预防和治疗真菌疾病具有重要的意义。

而寄生虫,尤其是那些单细胞的原虫,尽管结构简单,仅由一个细胞构成,但它们却具备了维持生命活动所必需的全部生理功能。这些微小的生物体有着令人惊叹的生存策略,它们能够寄生在宿主的各种组织和器官中,从而引发一系列疾病。在寄生过程中,寄生虫的形态和功能表型起着关键作用。这些表型特征主要包括寄生虫的体型大小及其与宿主之间的依附方式。以单细胞的疟原虫为例,当其进入人体后,首先选择肝脏作为寄生场所,并开始进行裂体增殖,迅速繁殖出大量后代。经过一段时间的发育,疟原虫会离开肝脏,进入红细胞。在红细胞内,它们继续繁殖并最终定殖在血管细胞中。疟原虫通过利用基因组的多样性及改变宿主免疫系统靶点的表达来逃避宿主的免疫应答,使得宿主难以消除这些寄生虫。这种复杂的寄生过程和对宿主免疫系统的操控使得寄生虫能够

在宿主体内长期生存并引发疾病。

（二）病原微生物资源的开发和利用

微生物资源是国家重要的生物资源之一，要开发和利用必须先做好资源的有效保护、平衡保护与开发利用的关系，才能做好可持续发展。

人类应该研究和挖掘微生物资源，加强微生物，特别是病原微生物的战略资源保藏，不断提升资源保护和利用能力，为保障国家生物安全 and 健康中国的宏伟目标做贡献。随着微生物资源价值的不断增长，根据世界培养物保藏联盟（World Federation for Culture Collections, WFCC）的统计，截至目前，全球 76 个国家或地区的 768 个保藏中心在世界微生物数据中心（World Data Centre for Microorganisms, WDCM）注册，共收集保存各类微生物菌种和细胞资源超过 247 万株。

病原微生物是传染病防治研究的重要基础材料和基本信息来源，是掌握人类重大传染病的过去、现在及未来发展趋势的重要载体。在诸如新发与再发传染病的研究、病原微生物致病机制的研究、病原微生物检测鉴定关键技术及传染病标准化诊断方法的建立、诊断试剂的制备、疫苗的生产、抗感染免疫的基础理论及具体应用的研究，以及药物敏感性试验及抗感染药物的研发中均具有非常重要的作用。

2013 年，国家卫生和计划生育委员会（现国家卫生健康委员会）发布《人间传染的病原微生物菌（毒）种保藏机构规划（2013—2018 年）》，根据疾病控制、科研、教学和生产的需要，规划了 6 家国家级病原微生物菌（毒）种保藏中心。2019 年由国家卫生健康委员会主管，科技部、财政部共同支持成立国家病原微生物资源库。为贯彻落实生物安全法，加快建设菌（毒）种保藏等生物安全国家战略资源平台，建立共享利用机制，为生物安全科技创新提供战略保障和支撑，根据《“十四五”国民健康规划》，国家卫生健康委员会于 2022 年 7 月印发了《人间传染的病原微生物菌（毒）种保藏机构“十四五”发展规划》。规划的重点任务是建设国家中心、构建病原微生物资源标准体系、健全病原微生物共享交流机制及完善保藏监督管理机制。

第三节 国际病原微生物资源利用进展

病原微生物资源作为生物遗传资源的一部分，具有国家战略资源属性，其相较于其他类型的遗传资源又具有特殊性，具体体现在公共卫生风险预防、防范和应对领域。及时共享病原体及其核酸序列数据和相关元数据对于实现早期识别、风险评估，以及制订计划和执行诊断、选择疫苗和治疗方法等对策至关重要。建立公平公正的病原微生物资源惠益分享机制，已经成为确保病原体及其相关数据及时、快速共享的关键要素。在过去的几年里，病原微生物资源研究取得了显著进展。基因组学和生物信息学的迅速发展为我们提供了强大的工具，使得我们能够更深入地理解病原微生物的遗传特性、毒力机制及抗药性的形成机制，为疾病的预防、诊断和治疗提供了重要依据。国际合作的加强促进了病原微生物研究的进展，各国政府、国际组织和科研机构通过建立共享平台和数据交换机制，加强病原微生物的信息共享和协作，加快了新发疫情的应对速度。特别是在新型冠状病毒疫情暴发后，全球各国科研机构和政府部门积极合作，共同研发疫苗、开展临床治疗和加强疫情监测，为控制疫情、减少病毒传播做出了重要的贡献。

随着全球化进程的不断加深和科技水平的不断提升,国际合作将更加密切,病原微生物资源的共享也将更加广泛和深入。通过共同努力,我们有望建立更加完善和公正的病原微生物资源共享机制,促进全球公共卫生事业的可持续发展。未来,我们可以预见,国际合作将在病原微生物研究领域发挥更重要的作用,为人类健康和安全做出更大的贡献。

一、国际病原微生物资源研究简史

国际上对于病原微生物资源的研究与利用的历史,可以简略划分为经验阶段、实验阶段和现代阶段。

(一) 经验阶段

地球上病原微生物的诞生可以追溯到 35 亿年前,远早于人类的诞生,但在远古时代,人类就懂得将微生物作为资源加以利用。这一阶段各国劳动人民凭实践经验利用微生物进行酿酒、发面、制酱、酿醋、沤肥、轮作、治病等。种痘预防天花是人类应用病原微生物生命活动规律在预防疾病保护健康方面的宝贵实践经验。

(二) 实验阶段

1. 形态学时期 17 世纪,荷兰人列文·虎克(Leeuwen Hoek)采用自制的显微镜,从雨水、牙垢等标本中首次观察并描述了各种形态的微生物,证实了微生物在自然界中的客观存在,奠定了关于病原微生物资源研究的基础。

2. 生理学时期 从 19 世纪 60 年代开始,以法国巴斯德(Pasteur)和德国科赫(Koch)为代表的科学家将对病原微生物的研究从形态描述推进到了生理学阶段。巴斯德通过著名的“S 形曲颈瓶”实验证实有机物的发酵与腐败现象均是由微生物引起的,推翻了当时微生物是自然生成的“生物自生论”。随后巴斯德对当时流行的疾病,如蚕病、鸡霍乱、炭疽及狂犬病等病的病原体进行了研究,利用毒力减弱的细菌预防鸡霍乱的传染。把毒力减弱的炭疽杆菌注射给羊,预防羊炭疽病。用狂犬病毒在兔体内经连续传代的方法制备狂犬病疫苗。

英国外科医生李斯特(Lister)受巴斯德工作的启发,推测术后感染也是微生物造成的。李斯特借鉴巴斯德发明的消毒方法,使用苯酚喷洒手术室并采用煮沸法处理手术器械,这为消毒和无菌操作奠定了基础,无菌操作是现代手术成功的一项重要的保障措施。

德国医生科赫在确认引起传染病的病原菌方面做了大量工作。科赫创造了固体培养基,借此可以从标本中分离出单菌落,利于对纯培养细菌分别研究,同时他还建立了染色方法和实验动物感染方法,有利于鉴定各种传染病的病原体。科赫首先论证了炭疽杆菌是炭疽病的病原菌,接着又发现结核病和霍乱的病原菌。科赫提出了确定病原微生物的标准,即著名的科赫法则(Koch postulates),对鉴定病原体起到了重要的指导作用。科赫密切联系临床实际工作,带动的一大批学者相继发现了许多重要的致病菌,开创了细菌学研究的“黄金时代”,同时期,其他学者如俄国学者伊万诺夫斯基发现了烟草花叶病毒,扩大了微生物的类群范围。

1891 年,科赫实验室的德国细菌学家贝林(Behring)通过多次给羊注射少量白喉或破伤风杆菌,在羊身上培育并提纯了白喉抗毒素,发明了血清疗法并为制备类毒素打下基础,这是现代被动免疫治疗的最初阶段。

3. 生物化学时期 20 世纪以来,生物化学和生物物理学的不断发展推动了微生物学向生物化

学阶段转变。

1897年,德国生物化学家布赫纳(Buchner)用酵母菌无细胞压榨汁对葡萄糖进行乙醇发酵获得成功,发现了酒化酶,将微生物学从生理研究阶段推进到生化研究阶段。1929年,英国细菌学家弗莱明(Fleming)从意外污染的青霉菌在固体培养基上可抑制金黄色葡萄球菌生长的现象中发现了青霉素。1940年,英国细菌学家弗洛里(Florey)和钱恩(Chain)对青霉素进行了提取和纯化,成功用于临床感染性疾病的治疗,被医学史上称为“青霉素的二次发现”。青霉素的发现和应用开启了一场从自然界天然菌体中筛选出抗生素的运动,链霉素、头孢菌素、万古霉素、红霉素等天然抗生素相继被发现和应用。

以化学的方法提取、纯化细菌表面荚膜多糖而制成多糖疫苗、多糖-蛋白结合疫苗是预防细菌感染的里程碑。1945年,美国微生物学家麦克劳德(Macleod)等测试了肺炎链球菌荚膜多糖疫苗,并证实了该疫苗对同型感染的保护作用。美国疫苗学家罗宾斯(Robbins)等研发的世界首个Hib结合型疫苗于1987年在美国上市。

(三) 现代阶段

20世纪50年代初,对病原微生物的研究利用进入分子生物学的水平。美国科学家艾弗里(Avery)第一次证实引起肺炎双球菌形成荚膜的物质是DNA。1953年,英国生物学家克里克(Crick)和美国分子生物学家沃森(Watson)建立DNA双螺旋结构,正式开启了分子生物学时代。1952年,美国分子遗传学家赫希(Hershey)和蔡斯(Chase)利用噬菌体侵染细菌实验进一步证明遗传物质是DNA。1956年,美国生物化学家康拉特(Conrat)利用烟草花叶病毒重建实验证明,RNA也可以作为遗传物质。1973年,美国生物技术专家科恩(Cohen)和伯耶(Boyer)构建重组质粒,使重组DNA在大肠埃希菌内复制表达,宣告了重组DNA技术的诞生和基因工程时代的到来。

人类由此开始利用病原微生物改造的工程菌生产药物。1977年,伯耶人工合成生长激素释放抑制素基因,构建表达载体,并在大肠埃希菌细胞内表达成功,得到第一个基因工程的产品。1978年,美国加州旧金山的Genetech医药公司宣布生产出人源胰岛素,世界上第一个基因工程药物诞生。1981年,美国科学家佩斯卡(Pestka)用基因工程方法在大肠埃希菌合成重组人干扰素并批量生产,利用病原菌资源及基因工程技术生产贵重药物全面促进微生物工业时代的来临。

基因重组技术使得获得大量纯抗原分子成为可能,1986年,美国科学家希勒曼(Hilleman)团队利用基因工程技术,用酵母表达出乙肝病毒抗原,研发出了第二代乙肝疫苗。1986年,默沙东公司开发的首个使用基因重组技术生产的Recombivax乙肝疫苗获得美国食品药品监督管理局(FDA)的批准上市。美国科学家韦伯斯特(Webster)首次成功地将基因重组技术应用于制备流感疫苗中,并在1992年成功地将该种疫苗应用于大规模接种。

进入基因组时代后,美国于1994年首先发起微生物基因组研究计划(microbial genomic project, MGP),第一个细菌全基因组DNA测序于1995年完成。21世纪以来,以病原微生物基因组为平台,从全基因水平来筛选具有保护性免疫反应的候选抗原的反向疫苗学,从病原微生物基因序列数据迅速生成候选疫苗以应对突发性大流行病的合成生物学策略,以及mRNA疫苗技术在人群中的首次广泛使用都为未来疫苗的开发提供了新的思考方向。

二、国际病原微生物资源信息合作与共享

得益于测序技术和信息技术发展,数字化形式的病原微生物资源信息为在全球公共卫生健康事件中实现相关病原微生物遗传资源的快速、及时、高效共享提供了极大便利。以下为目前已建立的国际病原微生物资源数据库。

1. 世界微生物数据中心 世界微生物数据中心(WDCM)成立于1966年,隶属于世界培养物保藏联盟(WFCC)和联合国教科文组织下的全球生物资源中心网络(GBRCN),是全球微生物领域最重要的实物资源数据中心。WDCM建设和维护了与微生物资源相关的一系列重要数据库。

2010年WDCM正式落户于中国科学院微生物研究所。在大数据整合技术研究方面,WDCM团队开发了生物资源引用平台系统,利用先进的数据挖掘手段,从全球超过600万已发表的微生物相关文献、专利、核酸序列和基因组中,进一步提取了微生物资源的后续研究和利用的信息,并开发了参考菌株目录。作为一个跨平台参考目录,该目录整合ISO及其他国际标准菌种统一编号,推动了全球菌种资源的高标准应用。

2. Nucleotide 数据库 Nucleotide 数据库由国际核苷酸序列数据库成员美国 GenBank 数据库、日本 DNA 数据库(DDBJ)和欧洲分子生物学实验室数据库(EMBL-EBI)3部分数据组成,这3个组织联合组成国际核苷酸序列数据库协作体,每天交换各自数据库中的新增序列记录实现数据共享。

3. 美国典型培养物保藏中心 美国国家生物技术信息中心(National Center for Biotechnology Information, NCBI)是美国国家医学图书馆(The United States National Library of Medicine, NLM)的一部分,是重要的生物数据库和生物信息资源提供者。NCBI拥有多个子数据库,其中 GenBank 包含病原微生物的核酸序列数据,RefSeq 是参考序列数据库。

4. 法国原核生物标准命名列表 原核生物标准命名列表(list of prokaryotic names, LPSN)是法国学者 Euzéby 经国际系统原核生物学委员会授权,于1997年3月建立的微生物命名数据库。LPSN 按照属水平名称的首字母对微生物的名称进行排序,以方便查找。该数据库包含各细菌模式菌株信息,直接提供16S rDNA fasta 序列。

三、国际新发病原微生物资源的研究进展

近年来,全球范围内不断涌现出各种新的病原体威胁,如埃博拉病毒、寨卡病毒、新型冠状病毒等,这些疾病对人类健康和社会稳定构成严峻挑战。面对新发传染病的挑战,国际社会需要加强合作,加大投入,公开探索因地区、文化和经济地位不同而产生的科学挑战。在这一背景下,世界卫生组织(WHO)积极响应,通过制定多项倡议和推动新的研究方向,协调国际社会共同应对这些新发病原微生物的挑战。作为全球卫生事务的权威机构,其关键作用在于协调卫生领域的研究活动,确定优先事项、推动针对病毒和细菌家族的发现鉴定及开发利用工作,以及绘制流行病的研发蓝图,为全人类塑造一个更安全的未来。

(一) 新发病原微生物的发现与鉴定

不断发现新的病原体和监测已知病原体对于监测现有和未来的大流行风险至关重要,为了战略性地引导与全球科学界对新发病原微生物的合作研究工作,WHO自2015年启动了一项更

新重点病原体清单全球研究战略和准备计划，称为世界卫生组织流行病研发蓝图（World Health Organization Epidemic Research and Development Blueprint, WHO R&D Blueprint），以指导全球在疫苗、检测工具和治疗方法方面的投资和研发工作。在 2022 年 11 月的一份声明中，WHO 采取了一种新的方法来对新发病原微生物进行发现和鉴定。新的方法采用了以病原体家族为中心，将一个家族中的代表性病原体确定为探路者病毒，旨在更快地开发疫苗和治疗方法，并以此缩短适用于同一家族内其他威胁病毒的知识差距。因其能够加快研究速度并鼓励对整个病毒类别（如丝状病毒家族）进行全面研究，近年来这种方法得到了越来越多的认可。这种脱离对单个菌（毒）株的关注增强了我们应对不可预见的菌（毒）株、人兽共患病毒和潜在的“X 病原体”（一种未知病原体，有可能引发严重的全球流行病）的能力。

为了促进这一举措，WHO 正在协调来自 53 个国家的 200 多名科学家独立评估与 30 个病毒科、一个核心细菌群和“X 病原体”有关的证据，共同构建一个由 200 多名国际独立专家组成的知识库。WHO 更新的构成流行病和大流行威胁的重点病原体清单预计于 2024 年上半年公开发布，该清单有望在加强全球卫生安全方面发挥关键作用。

（二）对新发病原微生物的开发与利用

WHO 流行病研发蓝图倡议努力提高全球在关键病原体开发与利用方面的能力，包括提高微生物学、发病机制和免疫学等基础研究，以及抗原设计、疫苗学、先进的试剂和工具的制造 and 开发等应用研究。

1. 基础研究 对病原微生物的基础研究包括深入了解病原微生物的生物学特性、传播方式和抗药性机制，以揭示新的预防和治疗方法。通过基因组学、蛋白质组学等技术，科学家可以发现新的药物靶点，为抗微生物药物的发展提供基础。此外，野外监测也是关键步骤，通过野外监测我们可以及早发现潜在的疫情风险并提供数据支持，以制订有效的应对策略。综合而言，基础研究不仅有助于深化对传染病的理解，还为未来疾病暴发提供更有效的防控措施打下深厚基础。

2. 应用研究 WHO 对新发病原微生物的应用研究领域涵盖多个方面，其中包括抗原设计、疫苗学、先进制造技术及试剂和工具的开发。抗原设计是针对特定病原微生物的蛋白质结构进行精确设计，以实现更有效的免疫识别和应对。在疫苗学领域，科学家们利用病原微生物的生物学特性开发疫苗，通过模拟感染过程引发免疫系统产生保护性免疫应答，从而预防相关疾病的发生。同时，先进制造技术的应用使得疫苗生产更加高效和可靠，如利用基因工程技术生产重组疫苗。为了支持病原微生物研究和疫苗开发，科学家们还开发了各种试剂和工具，包括特异性抗体、检测试剂盒、基因编辑工具等。这些研究不仅推动了疫苗和治疗方法的创新，还为预防和控制传染病提供了重要的技术支持，有助于保障公共卫生安全和全球健康。

3. 特定目标产品简介 WHO 病原体家族特定目标产品特征（target product profile, TPP）是指针对特定病原体家族的疫苗或治疗方法的理想特征和性能的描述，以指导研发工作，促使研究人员开发出更有效、更安全的产品，以应对特定病原体家族引发的疾病。TPP 通常包括对疫苗或治疗方法的所需特性、目标人群、安全性、效力等方面的详细描述，有助于推动针对全球重要病原体的疫苗和治疗方法的研发，提高公共卫生应对传染病威胁的能力。

TPP 的制定是为了满足对新发传染病或已知疾病的流行趋势提供一个全面的框架，描述疫苗或治疗方法的所需特性，包括但不限于预防或治疗效果、安全性、接种方案、生产和分发要求等。在

制定 TPP 时，通常会涉及跨学科的专家团队，包括流行病学家、病原学家、临床医生、生物制剂制造专家等，从而确保 TPP 的全面性和科学性。此外，TPP 还有助于规划临床试验、制定监管政策及评估候选疫苗或治疗方法的有效性和安全性。

4. 疫苗与药物共享 通过数据、试剂、方案和候选疫苗共享倡议，WHO 通过多种举措促进全球疫苗和药物的共享，例如 WHO 流行病研发蓝图、公共卫生紧急情况疫苗候选品，以及知识产权和专利政策等，这有助于确保在应对突发传染病时，疫苗和药物资源可以公平地分配和利用，而不是仅仅集中在某些地区。

5. 应急与响应体系 WHO 正在加强全球卫生应急准备和响应体系的建设，包括提高全球各国的应急响应能力，建立全球应急物资储备和分发系统，以及加强全球公共卫生基础设施的建设等。WHO 建立了完善的应急响应机制，以迅速响应新发病原体引发的传染病暴发。例如，当 2014 年西非埃博拉疫情暴发时，WHO 迅速成立了应急团队，派遣了流行病学家和医疗专家前往受影响地区，提供技术支持和指导。同样，新型冠状病毒感染疫情暴发后，WHO 也启动了全球抗疫行动，协助成员国建立疫情监测系统，提供临床指南，并通过 COVAX 倡议推动疫苗的全球公平分配。

同时，WHO 向成员国提供技术支持和指导，帮助其建立应对新发病原体的能力。在 COVID-19 疫情暴发期间，WHO 为成员国提供了流行病学调查指导、实验室诊断支持，并协助建立了全球卫生紧急事件队伍，支持国家加强应对新型冠状病毒感染疫情的能力。通过与全球疫苗免疫联盟（GAVI）和流行病防范创新联盟（CEPI）等合作伙伴合作，推动了 COVID-19 疫苗的研发和生产。在应急准备与能力建设方面，WHO 支持成员国制订应急计划，并提供相关培训和指导。例如，WHO 在非洲地区开展了埃博拉病毒检测和处理的培训计划，提高了各国医疗机构的应急准备水平。WHO 在新发病原体应急与响应体系方面的综合举措和实际行动，为全球卫生安全提供了重要的支持和保障。

四、国际病原微生物应用前景展望

（一）国际援助与技术转移在发展中国家疾病控制中的作用

国际援助和技术转移为发展中国家提供了必要的资金、资源和技术支持，有助于改善其卫生基础设施、加强医疗服务，并提升疾病控制和预防的能力。国际援助通过提供资金和技术支持，支持发展中国家应对传染病和慢性疾病的挑战。例如，WHO、联合国儿童基金会（UNICEF）及世界银行（WB）等国际组织通过援助项目向发展中国家提供资金和技术支持，帮助其应对艾滋病、疟疾、结核病等重大传染病的控制和治疗。技术转移为发展中国家提供了先进的医疗技术、药物和诊断工具，提高了其诊断、治疗和预防疾病的能力。发达国家和国际组织可以通过技术转移与发展中国家分享疫苗生产技术、药物研发经验和医疗设备的使用方法，帮助其建立更健全的卫生体系。例如，中国在非洲国家开展了多项医疗援助计划，包括派遣医疗队前往非洲国家提供医疗服务和技术支持，以及在非洲国家建设医疗设施和培训医护人员。国际援助和技术转移还可以帮助发展中国家加强传染病和慢性疾病的控制和预防工作。例如，联合国和 WHO 通过提供抗结核药物、诊断工具和培训支持，帮助发展中国家提高了结核病的诊断和治疗水平，有效地降低了结核病的发病率和死亡率。

随着全球卫生挑战的不断演变和技术进步的加速，未来研究人员可以通过定量分析和定性研究方法，探讨援助项目的资金流向、技术转移的实施效果，探索如何优化国际援助和技术转移的设计

和实施,以提高其在发展中国家疾病控制和预防工作中的效果和可持续性,提出更加精准有效的援助政策和项目,优化技术转移的模式和机制,加强发展中国家卫生系统的能力建设等。此外,还可以探讨如何加强国际合作和协调,提高援助项目的整体效能,实现更加有针对性和可持续的援助效果。

(二) 国际合作与病原微生物资源的前景

1. 国际合作促进病原微生物资源的共享与利用 迅速、系统和及时分享具有流行或大流行潜力的生物材料及基因序列数据和相关信息,进而有效预防、防范和应对公共卫生风险是国际社会的共同期盼。通过建立国际性的病原微生物资源库,各国可以共同分享病原微生物的样本和相关数据,加速科学研究的进展。国际合作机构和组织可以共同制定资源共享机制和管理规范,促进全球资源的公平共享和合理利用。未来,科研人员可以利用先进的生物信息学技术和大数据分析手段,对病原微生物资源进行全面的基因组学研究和生物信息学分析,并进行信息共享,为疾病控制和防治提供更加精准和有效的科学依据。

2. 国际合作推动病原微生物资源的创新应用 国际作为病原微生物资源的创新应用提供了丰富的技术和资源支持。各国科研机构通常拥有各自的技术专长和研发资源,加强国际合作可以实现资源共享和优势互补,加速病原微生物资源的应用研究。例如,在疫苗和药物研发领域,国际合作可以整合全球范围内的科研力量和技术平台,加快新药的研发进程,提高疫苗的研发成功率。不同国家和地区面临的疾病威胁和健康挑战各不相同,加强国际合作还可以充分利用全球范围内的病原微生物资源,开展多样化的研究和创新应用。

3. 国际合作加强病原微生物资源应急响应和疫情监测能力 国际合作有助于加强全球卫生体系的应急响应能力,各国政府和国际组织可以通过建立全球疫情监测网络和应急响应机制,共享资源和数据信息,及时识别和应对疫情暴发,保障全球卫生安全。例如,利用基于人工智能的疫情预测模型,对病原微生物的传播规律进行模拟和预测,为疫情防控和应急响应提供科学依据。同时,利用快速检测技术和远程监测系统,可以实现对疫情的及时监测和溯源,帮助及早采取有效的防控措施,遏制疫情扩散。

(编写:张颖 常昭瑞 李颖硕 赵富伟 李梦洁 车艳晴 王多春,审校:魏强)

参考文献

- [1] 中国科学院生物多样性委员会.《中国生物物种名录 2024 版》[EB/OL].(2024-05-24)[2024-12-22].http://www.ioz.cas.cn/gb2018/xwdt/kjyz/202405/t20240524_7170137.html.
- [2] 孙名浩,李颖硕,赵富伟,等.生物遗传资源保护、获取与惠益分享现状和挑战[J].环境保护,2021,49(21):30-34.
- [3] 马一鸣,周晓,田云青,等.生物遗传资源保藏技术与生物安全材料的研究进展[J].应用化学,2021,38(5):482-497.
- [4] 武桂珍.国家生物安全学[M].北京:科学出版社,2023:661-663.
- [5] 陈方.生物经济时代加强生物资源保护利用的问题思考[J].科技中国,2023,8:25-28.
- [6] 姜孟楠,魏强.微生物多样性保护与病原微生物资源保藏[J].生物资源,2020,42(31):322-326.
- [7] 杨蕾蕾,李婷,邓菲,等.微生物与细胞资源的保存与发掘利用[J].中国科学院院刊,2019,34(12):1379-1387.

- [8] 梁卓,褚鑫,曾艳,等.我国战略生物资源大数据及应用[J].中国科学院院刊,2019,34(12):1399-1405.
- [9] 王昊远.生物资源概况[J].科技创新与应用,2017,18:149.
- [10] 中华人民共和国科学技术部.“十三五”生物技术创新专项规划专栏6:14-15[EB/OL].(2017-04-24)[2023-08-27].<https://www.most.gov.cn/tztg/201705/W020170510451953592712.pdf>.
- [11] 何冬梅.云南生物资源保护与开发初探[J].生态经济,2000(11):49-51.
- [12] 王荷生,张懿锂.中国种子植物特有科属的分布型[J].地理学报,1994(5):403-417.
- [13] 石玉林.资源科学[M].北京:高等教育出版社,2006:349.
- [14] 胡波.生物资源的法律保护[J].生态经济,2007(4):147-150.
- [15] 蔡运龙.自然资源学原理[M].北京:科学出版社,2007:25.
- [16] 联合国环境和发展大会.生物多样性公约[EB/OL].(1993-12-29)[2023-08-27].https://baike.baidu.com/item/%E7%94%9F%E7%89%A9%E5%A4%9A%E6%A0%B7%E6%80%A7%E5%85%AC%E7%BA%A6?fromModule=lemma_search-box.
- [17] 李昱莹.《中国生物多样性红色名录》更新近500种野生动植物受威胁等级下降[EB/OL].(2023-05-24)[2023-12-29].https://news.gmw.cn/2023-05/24/content_36581259.htm.
- [18] 高福.推进国家病原微生物保藏中心建设,夯实国家生物安全基础能力[J].中华实验和临床病毒学杂志,2021,35(5):481.
- [19] 徐建国.创新微生物资源研究,保障国家生物安全[J].中华实验和临床病毒学杂志,2021,35(5):482.
- [20] 中华预防医学会.病原微生物(毒)种保藏数据描述通则(T/CPMA 011-2020)[J].中华流行病学杂志,2020,41(11):1791-1797.
- [21] 张羽,马爱进,高利芬,等.微生物资源分子鉴定技术的研究进展[J].中国工程科学,2021,23(5):86-93.
- [22] 秦露露.微生物的应用[J].农村科学实验,2017,3:91-92.
- [23] 张丹,岳华,杨惠兰,等.基于环境微生物资源库快速构建易腐垃圾高效堆肥复合菌剂[J].微生物学报,2021,61(10):3199-3210.
- [24] 韩雪林,张磊,张娟,等.枯草芽孢杆菌在青贮饲料中的应用[J].家畜生态学报,2023,44(11):81-85.
- [25] 王瑾,王永刚,朵建文,等.重金属污染物的微生物修复策略[J].安徽农业科学,2023,51(18):24-28.
- [26] 于梓芑,李宁阳,弓志青,等.食用菌呈味物质及其检测技术、应用的研究进展[J].食品工业科技,2024,45(2):375-381.
- [27] 阮志勇,彭楠,赵述森.微生物资源:发掘、利用、展望与挑战[J].微生物学通报,2023,50(2):785-787.
- [28] 魏强,武桂珍,侯培森.医学病原微生物(毒)种的保藏管理[J].中华预防医学杂志,2009,43(4):331-332.
- [29] 国家科技基础条件平台中心.国家科技基础条件平台发展报告2011-2012[EB/OL].(2014-07-04)[2023-08-27].<https://www.most.gov.cn/ztlz/kjzykfgx/kjzyyjbq/kjzyjcpbq/>.
- [30] 王盼娣,熊小娟,付萍,等.《生物安全法》实施背景下生物遗传资源的安全管理[J].生物资源,2021,43(6):643-651.
- [31] 吴林寰,刘柳,孙清岚,等.中国微生物资源研究现状及未来发展态势分析(英文)[J].微生物学报,2018,58(12):2123-2133.
- [32] 刘柳,马俊才.国际微生物大数据平台的应用与启示[J].中国科学院院刊,2018,33(8):846-852.
- [33] 范国梅,孙清岚,史文聿,等.国家微生物科学数据中心数据资源服务与应用[J].微生物学报,2021,61(12):3761-3773.
- [34] 沈萍,陈向东.微生物学[M].北京:高等教育出版社,2019:38-63,301-306.
- [35] M.T.马迪根,J.M.马丁克,等.BROCK微生物生物学[M].北京:科学出版社,2009:36.
- [36] BAR-ON Y M, PHILLIPS R, MILO R. The biomass distribution on Earth[J]. Proceedings of the National Academy of the Sciences of the United States of America, 2018, 115(25): 6506-6511.
- [37] ABRESCIA N G, B.D., GRIMES J M, et al. Structure unifies the viral universe[J]. Annual Review of Biochemistry, 2012, 81: 795-822.
- [38] SOUSA IP JR, D.S.F., DE PAULA V S, et al. Viral and Prion Infections Associated with Central Nervous System Syndromes in Brazil[J]. Viruses, 2021: 13, 1370.
- [39] KOU Z, L.T. Pithovirus: a new giant DNA virus found from more than 30,000-year-old sample[J]. Virologica

- Sinica, 2014, 29: 71-73.
- [40] DEMEERSSEMAN N, S.V., COSSEY V, et al. SHEDDING A light on ultraviolet-C technologies in the hospital environment[J]. *Journal of Hospital Infection*, 2023, 132: 85-92.
 - [41] ATZRODT CL, M.I., MCCARTHY RDP, et al. A Guide to COVID-19: a global pandemic caused by the novel coronavirus SARS-CoV-2[J]. *FEBS Journal*. 2020, 287: 3633-3650.
 - [42] Cavarelli M, S.G. Phenotype variation in human immunodeficiency virus type 1 transmission and disease progression[J]. *Dis Markers*, 2009, 27: 121-136.
 - [43] NAVEED M, M.S., ABBAS G, et al. The Virulent Hypothetical Proteins: The Potential Drug Target Involved in Bacterial Pathogenesis[J]. *Mini-reviews In Medicinal Chemistry*, 2022, 22: 2608-2623.
 - [44] BOTELLA H, V.J., LEE M H, et al. Mycobacterium tuberculosis protease MarP activates a peptidoglycan hydrolase during acid stress[J]. *Embo Journal*, 2017, 36: 536-548.
 - [45] VALLE AREVALO A, N.C. Interactions of microorganisms with host mucins: a focus on *Candida albicans*[J]. *FEMS Microbiol Rev*, 2020, 44: 645-654.
 - [46] SU XZ, Z.C., Joy DA. Host-Malaria Parasite Interactions and Impacts on Mutual Evolution[J]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2020, 10: 587933.
 - [47] CARTER L L, YU M A, SACKS J A, et al. Global genomic surveillance strategy for pathogens with pandemic and epidemic potential 2022-2032 [J]. *World Health Organization Bulletin of the World Health Organization*, 2022, 100(4): 239.