

报效祖国，感恩父母

阳春三月，过完年，每个人的心情十分愉悦，同事们三五知己在一起总是要谈起春节的感受。是啊，每逢春节临近，我们所的许多同事们乘火车、坐飞机、搭汽车、自驾车，如小鸟般从京城散去，奔向祖国的四面八方，百鸟回巢，回到他们出生的地方、回到亲人的身旁，那里有父母、有兄弟姐妹、有一大串的亲戚、有同学朋友、有悦耳的乡音、有浓浓的亲情。在推开熟悉的家门那一刻，一切旅途劳顿、一切曾经有过的困惑与烦恼，都烟消云散了，一家人喜滋滋、乐呵呵、欢声笑语、嘘寒问暖、其乐融融、温馨幸福。

春节，也叫过年，“有钱没钱，回家过年”，年年岁岁，周而复始，大江南北，长城内外，车流滚滚，人如潮涌，春节大迁徙，已经成为一道亮丽的风景线，彰显着中华民族礼仪之邦的精髓。无论有多远，无论有多忙，无论贫穷与富有，无论高官与平民，都挡不住回家的脚步，孝敬父母是心的呼唤，感恩父母是人间的美德。

我们所年轻人多，来自祖国各地，莘莘学子，聪颖勤勉，笃行不倦，满腹珠玑，多年寒窗苦，走进了象牙塔，胸有报国之志，常怀感恩父母之心。每个人从小学、初中、高中、大学、研究生、博士生、进入中科院的实验室，从懵懂的少年成长为国家科研所的研究人员，在科学的殿堂里，设计自己的人生目标，追逐人生的理想，探索科学的真谛。在漫长的求学过程中，每个人都经历了艰辛与奋斗、进取与收获，承载了重托和希冀。

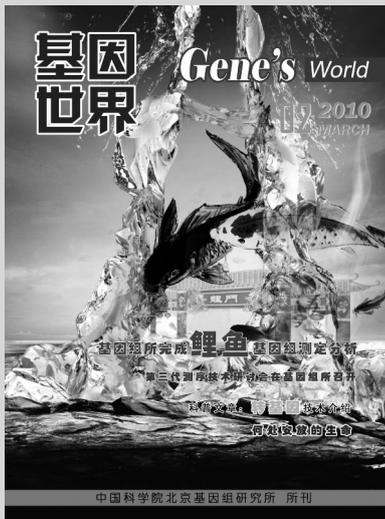
当我们回首求学成长中的往事，每一个人最难忘的就是父母之恩，那种教子心切，倾其所有，期盼儿女前程似锦的舐犊之情让我们永远铭记于心。如今，我们在国家级的研究所里成为科技工作者，此时，我们可曾扪心想过，如何回报父母天恩。“乌鸦反哺，羊羔跪乳”，动物尚且如此，何况人乎。其实，父母祈望儿女的要求很简单：离家近的，常回家看看；离家远的，经常打个电话问候一番；每逢假期，回家团聚；工作闲暇之余，接父母来北京转转，看看天安门、故宫、颐和园、长城……

著名作家毕淑敏曾经写过一篇“孝心无价”的短文，文中写道：“我相信每一个赤诚忠厚的孩子，都曾在心底向父母许下“孝”的宏愿，相信来日方长，相信水到渠成，相信自己必有功成名就衣锦还乡的那一天，可以从容尽孝。可惜人们忘了，忘了时间的残酷，忘了人生的短暂，忘了世上有永远无法报答的恩情，忘了生命本身有不堪一击的脆弱。”

报效祖国，感恩父母，是我们每一个人必须时刻谨记的人生准则。

中国科学院北京基因组研究所 所刊

Beijing Institute of Genomics, Chinese Academy of Sciences



所刊

二〇一〇年3月 总第十四期

主 编:杨卫平
责任编辑:张玉琪 徐 磊
封面设计:徐 磊

地 址:北京市朝阳区北土城
西路7号国恒基业大
厦G座

邮 编:100029
电 话:010-82995363
传 真:010-82995373
网 址:www.big.cas.cn
电子信箱:xulei@big.ac.cn

刊首语

所情所务

- 4 何岩书记到基因组所调研 综合办
- 6 基因组所召开2010年度职工大会 所工会
- 7 第三代测序技术专家研讨会在基因组所召开 任鲁凤
- 8 北京基因组研究所召开春季学位委员会会议 研究生办
- 8 基因组与生物信息平台召开2010年度工作会议

科研学术

- 9 下一代测序技术:技术回顾与展望 于军等
- 19 基因组所完成鲤鱼基因组初步测定分析 王绪敏
- 20 《GBP学报》2010年第1期内容推介 学报编辑部
- 22 DNA甲基化的研究进展 徐 玮
- 24 沙门氏菌基因组学研究概述 胡海岩
- 26 近期《科学》、《自然》内容精选 本刊选稿

党团园地

- 28 春之声——“两会”热点关注 党 办

- 30 走进蔚蓝的海洋世界 范红媛
——记基因组所“三八”妇女节纪念参观活动

科普之窗

- 32 何处安放的生命 马丽娜
34 转基因技术介绍 刘万飞

成长博览

- 38 国家动物博物馆游记 李心正
40 科苑生活感想 王均云
42 印象北京 吕翎娜

趣味天地

- 44 祝您健康:慢餐进行时 本刊编辑
43 趣味英语:抓住你生命中的那颗星 本刊选稿





何岩书记到基因组所调研

3月16日下午,中国科学院党组成员、北京分院党组书记何岩,北京分院党组常务副书记项国英率领分院各部门负责人,到北京基因组研究所进行了工作调研。

分院领导一行首先参观了基因组所设立于大厅之中的测序资源、计算资源、数据库资源液晶数字管理展示系统,计算机机房,测序机群,部分实验室及行政管理办公区。随后与研究所领导班子成员及所内相关职能部门负责人进行了座谈。

座谈会上,基因组所所长吴仲义首先向分院领导做了研究所科研进展和科研规划的全面汇报,他从研究所发展和定位、优先学科研究领域、人才队伍建设、资助项目及研究成果、支撑平台建设、发展策略和国家合作等六方面介绍了研究

所一年多以来的发展情况。

基因组所党委书记、常务副所长杨卫平从研究所历史沿革、党建创新活动、领导班子建设、干部队伍建设、基本建设、存在问题等方面做了综合汇报。副所长韩斌也谈了自身对于基因组所未来发展的想法与体会。

何岩书记在听取所领导班子的汇报后表示,对基因组所在较短时间内取得的建设进度表示欣慰。他着重指出,基因组学是一门前沿的学科,基因组所自组建以来得到院领导非常多的关注和支持,目前基因组学进入快速发展时期,从学科角度以及国家层面都非常重视生命科学的相关研究,基因组所应抓住历史机遇,寻求更大、更快的发展。针对研究所存在的问题,何岩提出了五点建议:

一、继续加强学科布局,紧密结合院“创新2020”规划,做好具有战略性、基础性重大项目准备工作,针对重大项目的建立、组织实施,提出建议方案,引导国家、引导科学院做出重大方案的布局和建议,使基因组所在承担重大项目方面起到重要作用。

二、在体制机制创新方面,探索新形势下的新型管理模式,基因组所作为一个年轻的研究所,应结合研究所实际,努力建立一整套科学的、完整的新型管理模式,希望基因组所在体制机制创新方面做出更多新的尝试和布局。

三、加强研究所的文化建设,在领导班子、科研管理骨干文化背景较为多元化的条件下,加强文化建设,要在人员的思想精神层面提出更多的要求,倡导价值观和科学精神的统一,同时,加强对年轻科研人员的引导和教育,凝练出符合研究所实际情况的核心价值观以及文化氛围。

四、加快人才建设步伐,首先抓住国家制定“十二五”规划的有利时机,在研究所制定规划时将人才建设作为重中之重纳入体系,在未来五年

结合科学布局加大人才引进力度,并按规划完成引进人才任务,实现目标。同时,还要加强对青年科研人员的培养,创造各种优越条件、采取有效措施,弥补人才不足的局面。

五、加强党组织的 leadership 建设,使党组织在研究所的发展中更好的发挥政治核心,组织监督的重要作用。研究所党委应参与到研究所发展当中,更好地调动科研人员工作的积极性,保障科研目标的实现。同时,更好地加强对年轻党员的思想教育和引导,使他们能够更好的成长和发展成为研究所的科研管理骨干,为研究所的发展贡献更大的力量。

最后何岩希望基因组所能继续保持良好的发展态势,争取在国内外基因组学领域更加具有影响力,为生命科学发展发挥更大更好的作用。

基因组所各职能部门,党团、工会的相关负责人参加了调研座谈。分院各职能部门有关领导陪同调研。

综合办公室
3月17日





基因组所召开 2010年度职工大会

3月9日,中国科学院北京基因组研究所召开首届职工大会,所领导班子成员、第一届工会(职代会)职工代表、各项目组与平台的PI、中级职称以上科研人员、各职能部门人员等百余人参加了大会,大会由所工会主席肖景发同志主持。

吴仲义所长首先作了题为“我们未来三年的机遇、选择与策略”的工作报告,从机遇、选择、策略三个层面畅谈了研究所未来的发展方向。他指出:基因组学已经进入了科学假说驱动的新时代,大规模基因组测序是生物学发展以来的重大突破,使我们能够有机会解决过去很多悬而未决的问题。基因组所也因此启动了肿瘤基因组学研究、畜养动植物基因组学研究及人类基因组变异研究等一系列研究项目。目前,与芝加哥大学及Life Technology(SOLiD测序仪)形成一个初步合作协议,即成立肿瘤基因组研究的战略联盟,力争在三年内将中国肿瘤基因组学带到国际领先的地位。最后,吴仲义所长表示,生物研究革命已悄悄来临,我们已经做好了各方面准备,共同迎来研究所的新发展。

接着,于军副所长介绍了研究所开展第三代测序仪研发项目的进展情况及重要科学意义,汇报了正在进行的国际合作项目——“中沙椰枣基因组计划项目”的进展情况。韩斌副所长介绍了水稻基因组研究项目进展情况,并详尽的汇报了在水稻基因组学研究方面国内外的基本状况、技术方法和发展趋势等。

党委书记、常务副所长杨卫平作了题为:“基因组所2009年度运行情况、财务和基建工作报告”,报告分为三部分。首先向全体参会人员发放了“2009年度研究所运行情况简表”,采用图文并茂的方式,逐一对工作简表中的研究所各机构人员状况、科研项目进展情况、经费使用情况、成果与贡献等工作,用直观的图表数据进行了详细全面的总结。其次,介绍了研究所永久所址基建工作方面的进展情况和下一步工作目标,从四个方面认真抓好落实,即立项启动、工艺设计、形成决策机制和做出工作计划。根据研究所的特点,制订了科学严谨的《基因组学实验楼设计工艺要求书》为今后的总体设计和施工工作打下良好的基础。建立科学、高效的决策机制,成立了研究所基建工作小组,以“基建工作简报”的方式推进基建工作扎实的开展与落实。最后介绍了研究所2009年财务决算情况,对2010年财务预算情况作了详细的分析和展望。杨书记指出:研究所工作已经走向正轨,但未来压力与挑战并存,需要大家更加不懈的团结和努力,为研究所的发展贡献应有的力量。

大会的最后,所工会向参加大会的职工发放了“研究所发展意见征集表”,征集大家对研究所发展的建议和意见,使每位职工都能为研究所的发展献计献策,为建设一个高效、和谐、奋进的研究所而共同努力。

所工会
3月10日

中科院第三代测序技术专家研讨会 在基因组所召开

重点实验室 任鲁风



2010年2月1日,在中国科学院生命科学与生物技术局的主持下,“中科院第三代测序技术专家研讨会”在北京基因组研究所召开。中科院基础科学局、高技术研究与发展局、计划财务局、半导体所、生物物理所、物理所、化学所、上海生科院、国家纳米中心、大连化物所、中国水产科学院黑龙江水产所等不同学科方向的多家研究单位的院士、专家参加了会议。国家自然科学基金委局长孟宪平和生物技术发展中心处长邱宏伟作为专家受邀出席了会议,会议由中科院生物局局长张知彬主持。

基因组所副所长于军、半导体研究所副所长俞育德以及相关项目人员向与会专家介绍回顾了几代测序仪的研发历程、关键技术及技术发展对生命科学研究所起到的推动意义,并就第三代

测序技术的研发设想和前期基础进行了全面分析和汇报。

与会的二十余名院士、专家和学者对此项工作的前瞻性给予了高度评价,并就该计划的实施提出了殷切的建议和期望。专家指出,第三代测序技术是目前国际上的研发热点,而由我国自主研发第三代测序仪具有十分重要的意义,第三代测序仪的研发必定是一个跨学科跨专业的系统工程,

需要集成多个部门和跨学科的合力,组织联合攻关,争取掌握知识产权和创新技术,赶超世界水平,领先科学前沿。基金委孟宪平局长和生物技术发展中心邱宏伟处长就国家有关部门的相关支持方式做出了介绍和建议。

最终,与会专家联合签署了“第三代测序技术研讨会”专家意见,并共同就此项目的推动和实施提出了倡议,呼吁相关部门对此项目进行充分重视和支持,并予以引导和组织攻关,尽快完成从单纯引进到集成创新的过程,并为原始创新阶段的早日到来奠定基础,促成我国生命科学研究水平的整体提升。同时建议此项目融合更多学科领域的研究工作,以多学科的研发力量共同进行攻关,加速本项目的研发进程。

北京基因组研究所召开春季学位委员会会议

2月26日,中国科学院北京基因组研究所春季学位委员会在研究所二楼会议室召开,会议由学位委员会主席于军副所长主持,学位委员会委员胡松年、方向东、雷红星、刘江、刘斯奇、王前飞、杨运桂、曾长青、赵永良研究员出席了会议。

会议审议了我所春季申请学位的8名候选人的学位授予资格,形成我所学位委员会的学位授予意见并上报院学位委员会。

本次会议的另一个重要议题是对申请我所研究生导师的几位候选人的资格进行审议,为我所遴选了一批新的研究生导师。

此外,会议还讨论了我所研究生自主命题科目的考试大纲的修订方案、研究生招生宣传及硕转博考核等议题。

研究生办公室

2月26日

基因组与生物信息平台召开2010年度工作会议

2010年1月22日~24日,中国科学院北京基因组研究所“基因组与生物信息学平台”在怀柔召开了2010年度工作会议。所长助理、平台主任胡松年研究员以及平台各部门负责人和五十余位科技人员参加了会议。这是该平台自2009年成立以来首次召开全体人员大会,会议的中心议题是总结2009年的工作完成情况,部署2010年的工作任务。

会议首先传达学习了研究所最新颁布的《2010年平台运行方案及管理办法》。胡松年研究员从平台定位、运行方法、财务管理、人事管理、项目管理、成本核算与绩效考核等方面,对平台运行方案及管理办法逐项的进行了诠释和布局。同时,对今后平台的发展做了阐述:要求各部门在高效、高质完成任务的基础上,以科学研究为主,要服务于研究所的重大科研项目及科研项目组,从而促进研究所科研成果的产出。胡松年的讲话使每位员工对平台今后的发展方向和运行管理办法有了充分的了解,明确了工作职责,对未来发展充满信心。

随后,核酸部负责人张兵,生物信息部负责人赵文明,科学组负责人吕雪梅分别就本部门2009年度的工作情况做了总结。同时,与会人员重点对2009年的科研项目完成情况进行了总结与讨论,包括取得的成果,采取的技术路线,得到的经验和教训,存在的问题等等。在这个基础之上,详细的讨论了平台2010年项目的具体执行方式,包括项目进项、立项、执行、项目汇报、项目总结等事宜,希望通过流程的改善,促进平台的各项目高质高效的完成。

平台成立一年来,Solid、Solexa、454、3730等各种测序仪都已经产出数据并逐步运行稳定,大型计算和存储资源已经建立,各类数据处理流程已逐步得到完善。2010年对平台来说将是十分重要的一年,要高度认识基因组学在当今世界的发展趋势,在生命科学领域的前沿与基础地位,平台作为基因组所核心的科研部门,担负着服务与支撑的轴心作用,要加强管理,协调配合,为研究所的发展做出贡献。

基因组与生物信息平台

1月25日

下一代测序技术: 技术回顾与展望

(上)

周晓光, 任鲁风, 李运涛, 张猛, 俞育德, 于军

摘要:在过去的 30 年中,作为最重要的生物医学研究手段之一,DNA 测序技术的数据产出能力呈指数增长,而且这一技术本身也演变成为一个面向工程学和物理学的新技术领域.本文分析了下一代测序仪的技术特点,并对其未来的发展以及应用进行了前瞻性的展望.预期在刚刚出现的技术中,有些技术假以时日能够发展成熟,实现 1000 美元基因组和 100 美元基因组的目标.同时建议中国科学家在这场对科学研究以及社会医疗保健体系都将产生深远影响的运动中发挥积极的作用.

DNA 测序技术自发明以来就一直在推动分子生物学发展方面起着至关重要的作用^[1].从早期 Frederick Sanger 的手工测序,以及基于 Sanger 法开发的第 1 代自动化测序仪,到目前的下一代测序平台,这一领域已经发生了巨大的变化^[2].有人甚至将基因组测序技术的发展与半导体技术的发展相提并论,这也不无道理^[3]——在过去的数十年中,每经过几年,测序速度就呈指数增长,与半导体工业发展的摩尔定律(Moore's law)非常相似^[4].这种高速的发展,如图 1 所示,从根本上改变了人们研究所有生命蓝图的方式.并且推动了基因组学及其分支乃至其他密切相关学科的创立与发展,诸如比较基因组学、生物信息学、系统生物学以及合成生物学.某种程度上,DNA 测序技术的进展已经使生命研究的基本元素发生了转变——从单一、局部的基因或基因的片段转变成整个基因组.反过来,这种转变又需要更加强大的测序技术来支持.测序技术与其应用之间的协同关系使得两者的发展在可预见的未来内保持这种趋势,并且由于其对个体化疾病诊断与治疗具有确定性的推动作用而加速.本文回顾

了测序技术的演进,分析几代测序技术的优点与缺点,并对这一领域可能的发展方向做出了预测.为便于讨论,根据技术的进展,将测序技术分为具有不同亚代的 3 代(表 1).尽管根据技术进展将其划为不同世代有些武断,但是这种方法还是能够体现每个阶段的关键技术进展.

1 技术回顾与近期发展

1.1 第 1 代测序技术——荧光标记的 Sanger 法

在第一台全自动测序仪出现之前,使用最为广泛的测序方法就是 Sanger 在 20 世纪 70 年代中期发明的末端终止法测序技术. Sanger 也因此获得 1980 年的诺贝尔化学奖^[5].他的发明第一次为科研人员开启了深入研究生命遗传密码的大门.原来的方法主要依靠手工操作,难以自动化.例如,它利用放射性同位素标记引物来进行 DNA 梯状成像,操作十分不方便.要使用双脱氧核苷酸分别做 4 个末端终止反应,然后采用平板凝胶电泳技术,用 4 条电泳道来分离 4 个反应所得产物,费时费力,试剂消耗也大,这些都严重限制了测序的通量.因此,对于开发非放射性的第一代

测序技术势在必行。

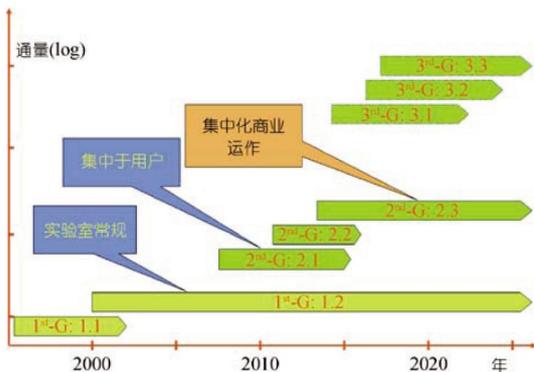


图 1 测序技术发展时间轴

(1) G1.1. 最早版本的第 1 代测序仪是 20 世纪 80 年代中期在 Cal Tech 的 Leroy Hood 实验室发明的^[6]。这一测序仪通过修改 Sanger 法得以实现。最关键的改变是采用具有颜色的荧光染料代替同位素标记。4 种双脱氧核苷酸终止子被标记上不同颜色的荧光基团。另外，与最初的 Sanger 法不同，荧光基团是标记在终止子上，而不是在引物上。这种不同颜色标记的方案可以实现一个反应管中同时进行 4 个末端终止反应。采

用聚丙烯酰胺凝胶分离，并通过计算机荧光检测系统分析梯状反应产物。这些改进极大地提高了测序速度，减少了测序过程中的人为干扰。

次年，利用 Leroy Hood 实验室的技术，ABI 推出了第一款半自动 DNA 测序仪 ABI 370^[7]。在随后的 20 年中，测序仪的性能得到了极大的提升。但基本工作原理直到最近才有所改变。

(2) G1.2. 第 1 代测序仪的第 2 个版本出现在 20 世纪末。这一版本的测序仪，其测序速度与质量得到了进一步的提高。这主要归功于两方面的工作：第一，平板电泳分离技术被毛细管电泳所取代；第二，通过更高层次的并行化使得同时进行测序的样本数量增加。使用毛细管替代平板凝胶取消了手工上样，降低了试剂的消耗，提升了分析的速度。另外，紧凑的毛细管电泳设备的形式更易于实现并行化，可以获得更高的通量。ABI 3730 测序仪和 Amersham Mega-BACE 分别可以在一次运行中分析 96 个或 384 个样本。这一代测序仪在人类基因组计划 DNA 测序的后期阶段起到了关键的作用，加速了人类基因组计划

表 1 测序技术发展路线^{a)}

代次	第 1 代		第 2 代			第 3 代	
版本	1.1	1.2	2.1	2.2	2.3	3.1	3.2
Sanger 法	ABI	ABI/GenoME MS					
SBS			Illumina				
SBL			ABI/Polonator G.007	Complete Genomics			
SBP			Roche				
平台	SM-SBS	FD				Helicos Pacific Biosciences/VisiGen	?
		FE					
	SM-SBL						
	SM-SBP						
纳米	孔						PoC
	刀						PoC
	石墨烯						PoC

a) SBS: 合成法测序(sequence-by-synthesis); SBL: 连接法测序(sequence-by-ligation); SBP: 焦磷酸测序(sequence-by-pyrosequencing); SM: 单分子 (single molecule); FD: DNA 固定化 (fixed DNA); FE: 酶固定化 (fixed enzyme); PoC: 概念验证 (proof-of-concept); ?: 预期可能出现的技术

的完成.而且由于其在原始数据质量以及序列读长方面具有的优势,这些测序仪今天还在使用之中.通过几十年的逐步改进,第1代测序仪的读长可以超过1000 bp,原始数据的准确率可以高达99.999%,测定每千碱基序列的成本是0.5美元,每天的数据通量可以达到600000碱基.不论这些数字如何令人印象深刻,第1代测序技术在速度和成本方面都已达到了极限.由于其对电泳分离技术的依赖,使其难以进一步提升分析的速度和提高并行化程度,并且难以通过微型化降低测序成本.因此,需要开发全新的技术来突破这些局限.

尽管如此,第1代技术是不会很快消失,它将与新的若干代测序平台并存.这些久经考验的方法可靠、准确,且已形成规模化,特别是在PCR产物测序、质粒和细菌人工染色体的末端测序、以及STR基因分型方面,将继续发挥重要作用.

1.2 第2代测序技术——循环阵列合成测序法

所谓下一代测序方法,包括大量基于不同技术的方法.尽管从模板文库制备、片段扩增到测序,这些方法所采用的技术与生物化学相当多样,但是都采用了大规模矩阵结构的微阵列分析

技术——阵列上的DNA样本可以被同时并行分析.此外,测序是利用DNA聚合酶^[8]或连接酶^[9]以及引物对模板进行一系列的延伸,通过显微设备观察并记录连续测序循环中的光学信号实现的.

在一般性描述中,下一代测序技术的几个关键特点是显而易见的:第一,通过有序或者无序的阵列配置可以实现大规模的并行化,以提供高程度的信息密度.理论上,只有光的衍射极限会限制并行化的提高(即用来检测独立光学事件的半波长).这极大地提高了总的测序数据产出通量;第二,不采用电泳,设备易于微型化.相对于第1代测序技术,样本和试剂的消耗量得以降低.

(1)G2.1——下一代测序仪.所有的下一代测序平台遵循了类似的工作流程,如图2所示,都要经过克隆扩增以加强测序过程中的光学检测灵敏度.3种广泛使用的商业化平台是Illumina的Genome Analyzer,罗氏454基因组测序仪以及AB Life Technologies的SOLiD系统.它们基本都是在20世纪90年代末被发明和开发出来,在2005年前后商业化.Polonator G.007是最近刚刚实现商业化的新设备,该仪器最初由哈佛大学George Church实验室开发,现在由Dover

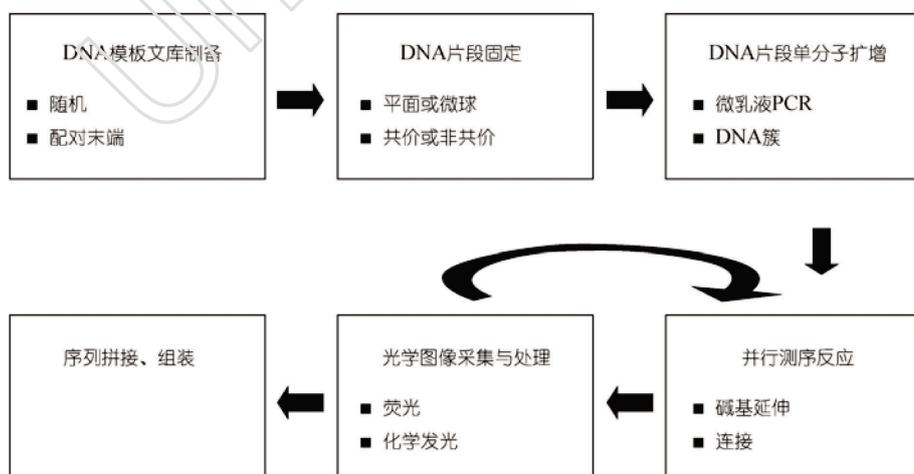


图2 第2代测序技术工作流程

Systems 公司制造。Complete Genomics 公司最近推出了基于其专利技术的测序服务平台,但该公司并没有表示要在市场销售这一设备。这些仪器都采用了合成测序法,只是在 DNA 阵列的排布、DNA 簇扩增,以及基于酶的测序生化反应方面存在差异。首先,构建 DNA 模板文库。通过随机打断基因组 DNA 获得 DNA 文库片段(长度为数十到数百碱基),或者构建控制距离分布的配对末端片段。在双链片段的两端连上接头序列,然后变性得到单链模板文库,并固定在固体表面上。固体表面可以是平面或是微球的表面。克隆的扩增通过以下几种方式之一进行,如桥式 PCR^[10]、微乳滴 PCR^[11]或原位成簇^[12]。在芯片上形成 DNA 簇阵列的 DNA 簇或扩增微球,利用聚合酶或者连接酶进行一系列循环的反应操作,通过显微检测系统监控每个循环生化反应中产生的光学事件,用 CCD 相机将图像采集并记录下来。对产生的阵列图像进行时序分析,获得 DNA 片段的序列。然后按照一定的计算机算法将这些片段组装成更长的重叠群。

(i) Illumina Genome Analyzer。单链文库片段的扩增是通过所谓“桥式扩增”过程实现的^[13]。单链 DNA 两端加上非对称的接头,并利用两端的接头将片段固定在芯片表面形成寡核苷酸桥。芯片具有 8 个独立的道。每条道的表面均可固定寡核苷酸。固定了寡核苷酸桥的芯片放置于流通池内。经过多个 PCR 热循环,成千上万的复制产物制备出来,每一簇都分别固定在芯片表面一个单一的物理位置上。流通池中芯片表面的 8 个道中,每条道上都可以独立产生数百万这样的簇(这样,可以在一个反应中对 8 个不同的文库并行测序)。然后,测序引物杂交到扩增产物中的通用序列上,开始测序反应。Illumina 公司的测序仪采用合成测序法,使用荧光标记的核苷酸以及可逆的终止子。在每一轮测序循环中,标记不同荧光基团的 4 种核苷酸以及 DNA 聚合酶同时加入

流通池通道中,按照碱基互补配对的原则进行 DNA 链的延伸。每个核苷酸的 3' 羟基是被封闭起来,以防止额外的延伸。采集荧光图像,碱基特异的荧光标记揭示了这一轮中新加入核苷酸是什么,也就获得模板中这一位置的 DNA 序列。然后,打开 3' 端,继续进行下一轮反应。这一过程重复多次,到 50 个循环,产生 50 个碱基的 DNA 序列。该平台的测序通量是传统平台(第 1 代测序仪)的数千倍。其主要的缺点是由于光信号衰减和移相的原因使得序列读长较短。由于要记录每个 DNA 簇的光学信号,每一簇中所有 DNA 链的延伸保持同步至关重要。但是,测序中每一步化学反应都可能失败,例如不能将荧光标记物切掉,或者未能去除封闭基团。这将导致一个簇中的一些 DNA 链过长,而另一些 DNA 链可能没有同步延伸,进而引起信号衰减或荧光信号相位移。此外,错误率是累积的,即 DNA 链越长,错误率越高。这些都限制了读长的增加。

(ii) Roche 454 Genome Sequencer。454 测序仪利用微乳滴 PCR (emulsion PCR, emPCR) 来生成扩增产物^[14]。将固化引物的微球与单链 DNA 文库模板以及必要的 PCR 反应化合物一起混合,微球与文库片段的比例适当,以确保大多数微球结合的单链 DNA 分子不超过一个。水溶液与油混合形成油包水结构乳滴。每个乳滴都是一个进行后续 PCR 反应的微型化学反应器。经过多轮热循环,每个微球表面都结合了数千个相同的 DNA 拷贝。然后富集微球,转移并放置到刻有规则微孔阵列的微孔板上。每个微孔只能容纳一个微球。微孔板被安装成为流通池的一部分。其中一面可以通过测序反应的化合物,另一面则与 CCD 光学检测系统的光纤部件相接触。碱基测定采用边合成边测序,利用焦磷酸法产生的光学信号来进行检测^[15]。通常所说的焦磷酸测序法是利用 ATP 硫酰化酶和荧光素酶。在三磷酸

核苷结合到 DNA 链上的时候释放焦磷酸, 通过 ATP 硫酰化酶和荧光素酶产生一系列级联反应, 导致生物化学发光放出光信号。测序是顺次向流通池中加入 4 种 dNTP 中的一种。每个微孔之中有或是没有光信号释放出来分别表明 dNTP 连接到片段上或者不是互补的核苷酸, 这样也就确定了 DNA 模板上的互补碱基。焦磷酸测序的主要优势是它的速度和读长——将近 500 碱基。与这里讨论的其他下一代测序技术不同, 除了 DNA 聚合酶反应所需化合物, 焦磷酸测序法并不需要额外的化合物用于 DNA 链的延长, 例如, 并不需要去掉标记基团或解除终止子的封闭, 这就降低了化学反应出现意外的几率。导致移相的主要原因如 DNA 链提前终止或者延伸不同步出现的几率较少。但是这种非同步的处理方式也赋予焦磷酸测序技术一个局限, 由于没有终止基团可以停止 DNA 链的延伸, 在测定同核苷酸聚合物区域时, 如一连串的 GGGGGG, 焦磷酸测序会遇到问题, 不得不依靠光信号的强度来推断同聚核苷酸的长度, 这就容易产生错误。因此, 这一技术平台主要的错误类型就是插入-缺失, 而不是碱基的替换。454 的另一个缺点是由于它依赖于包含一系列酶的焦磷酸检测, 与其他下一代测序技术相比, 其试剂价格相对较高。

(iii) Life Technologies SOLiD System. 与 454 的情况相同, SOLiD 系统也采用了微乳滴 PCR 与微球相结合的策略来扩增 DNA 模板。打破微乳滴后, 扩增微球被收集、富集并固定在一个平的玻璃基板上形成一个无规则的阵列。它的边合成边测序采用的是连接反应而不是上述平台所采用的聚合反应^[16]。另外, 它采用了双碱基编码策略来协助检测错误。一段与 DNA 文库模板连在微球上的接头序列互补的通用引物杂交到接头区域上, 然后进行一系列连接反应。每个连接反应都发生在延伸链和有荧光标

记的变性八核苷酸探针池中的探针(荧光标记在第 8 碱基上)间。八核苷酸探针池设计成在核苷酸的碱基识别位点, 其第 1 和 2 位的碱基与特定的荧光颜色有明确的对应关系。连接反应后, 获取荧光图象。接下来, 在第 5 和 6 位碱基之间切开八核苷酸, 将最后 3 个碱基以及荧光基团去除。接下来每一轮连接反应都可以获得延伸链上第 1 和 2 位碱基的信息(即模板序列的第 1~2, 6~7, 11~12, 16~17, 21~22, 26~27 以及第 31~32 位上的碱基)。7 轮连接反应后, 已经扩增的链变性脱落, 系统重置。第 2 个引物结合到接头区域。第 2 个引物在 DNA 模板上的起始位置与第 1 个引物相比提前一个碱基。接下来有另外 7 轮上述连接循环。这样就可以读取一组新的位置 0~1, 5~6, ……等的信息。这一过程继续进行。重置后所用的引物都比上一个引物提前一个碱基, 直到所有位置上的序列信息均被读取。这种方法虽然听上去较复杂, 但实际上, 整个系统都是在计算机控制下自动运行。由于每个碱基都被测定了两遍, 即在两个独立的连接反应中被测定, 这个方法使该测序技术具有可以确定错误识别碱基的优点^[16]。该技术主要的缺点是序列读长相对较短。这也是由于同一簇扩增产物中存在移相造成的。

(iv) Polonator G.007. Polonator 是另外一款使用连接测序技术的下一代测序仪。它采用的是单碱基探针, 而不是上述双碱基编码的策略。测序是通过在结合到经微乳滴 PCR 扩增的 DNA 簇上的通用引物与九碱基探针之间的一系列连接反应进行的^[9]。每次连接反应, 将一个九碱基探针池与 DNA 连接酶一起加入, 以进行引物-探针连接。九碱基探针池中包括很多荧光标记的变性寡核苷酸探针。荧光标记与每个读取位置对应(即荧光颜色与读取位置的碱基相对应)。每次连接之后获取荧光图像。然后, 延伸的引物——探针链经变性进行系统重置。接

下来，对下一个读取位置进行引物与第 2 个九碱基探针池之间的连接。这一重置—连接—获取图像的过程重复进行，直到所有位置的信息被读取。

这一系统中，系统重置后，并不需要进行连串的连接反应，因此测序错误也不累积，这是该系统的一个优点。但是，这就使引物间可能的读取位置受到限制，读长更短。这一缺陷在某种程度上可以通过在文库序列中使用多重锚定位置来扩展读取区间。与其他商业化的下一代测序仪相比，Polonator 的价格明显低得多，而且是一个开源的技术平台，就是说它允许最终用户变更并且改进测序操作或化学试剂。

(v) Complete Genomics. Complete Genomics 所采用的连接测序方法基本与 Polonator 相同。只不过它采用了独特的设计，增加芯片表面 DNA 簇的密度，以降低试剂的消耗^[17]。为了增加读长，在基因组片段两侧加上了多个(4 个)接头以形成环状 DNA 模板^[18]。模板序列通过环形 PCR 扩增，以获得包含源于模板序列的两百个拷贝的串联体。这种串联体折叠成球状结构，被称为 DNA 纳米球(DNB)。每个球自动聚集在水平基质表面的黏性(活化)点上，形成高密度的纳米球阵列。纳米球不会黏在芯片上活化点中间的区域，这样就形成了一个规则排布的纳米球矩阵。因为纳米球可以更加有效的利用三维空间，与 DNA 簇或者微球相比，纳米球可以形成密度更高的阵列。这一技术还取消了在其他下一代测序仪中都使用的流通池^[19]。

该测序技术采用的方法与 Polonator 相近，即连接测序，使用单碱基读取特定位置信息。Complete Genomics 创造了组合探针锚定连接(combinatorial probe-anchor ligation, cPAL)的方法。cPAL 的变性寡核苷酸探针库中的探针用荧光标记，4 种不同颜色的荧光分别与给定位置上 4 种不同的碱基相对应。读取每一个位置，

都有一个单独的探针库。根据碱基互补配对原则，一个特定的探针库与锚定序列在读取位置处连接起来，通过荧光颜色对应读取相应的碱基信息。每次读取后，探针与锚定序列复合体被洗去。另一个锚定序列与模板杂交，针对另外一个位置的探针库加入循环。这一过程重复进行直到读取所有位置的信息。最近 Complete Genomics 通过测定 3 个人类基因组，展示了其测序的准确度以及成本效益^[20]。

由于没有使用 AB SOLiD 系统的连续性探针，使得该技术具有一些优点。首先，没有记忆效应，前面连接循环中产生的错误不会带到后面的循环中，具有更高的容错能力；另外，每个循环中连接产量不高，降低了如探针以及锚定序列等试剂的用量。但是，由于寡核苷酸探针的长度限制(9 个碱基)，从每个锚定序列位置获得的读长依然很短。对每个文库片段，使用 4 个锚定位置以获取全部序列。

与第 1 代测序仪相比，以合成测序为基础的下一代测序平台速度显著提高，成本明显降低。每台设备每天产出千兆碱基的序列不足为奇。但是，除了罗氏的 454 平台之外，读长短成了下一代测序平台的致命伤。这主要是由于 DNA 簇中存在的光学信号移相造成的。应运而生的单分子测序技术是解决这一问题的一种方案。

(2) G2.2——单分子测序(SMS)。为克服下一代测序平台读长较短这一主要缺点，经过努力，开发出了单分子测序平台，通过在单一 DNA 分子组成的阵列上进行合成测序。在一个限定的表面上，使用单个分子可以增加独立分析的 DNA 片段的数量。因此，可以使数据产出量更高。当然，这也意味着不再需要昂贵的 DNA 簇扩增步骤了。这将进一步降低测序的成本。但同时也带来了一些新的挑战，主要是集中在单分子水平光学信号的检测方面。主要的问题是要降低非检测特异性的背景干扰，例如

没有参与到实际化学反应中的游离荧光分子。有几种不同的办法试图解决这一问题。基本的原则都是将检测局限在测序反应发生的实际位置附近，例如使用消逝波。下面介绍一些已经开发或正在开发中的平台。

(i) Helicos HeliScope. Helicos Biosciences 公司开发的 HeliScope 遗传分析系统是近来市场上最早出现的单分子测序仪器。它以 Quake 集团的工作为基础^[21]，在单个分子上边合成边测序。构建的单链 DNA 文库未经扩增，没有规律地排列在平面基板上。每个测序循环中，DNA 聚合酶和 4 种荧光标记的核苷酸中的一种流入，按照模板序列延伸 DNA 链，阵列中发生了碱基延伸反应的 DNA 链就会发出荧光，并通过 CCD 记录下来。经过洗涤，延伸了的 DNA 链上的荧光物质被切除并被移走，便可以进行下一轮单个碱基的延伸，荧光标记的切除以及图像的获取。在焦磷酸测序中，每个重复的循环是不同步的，阵列中的一些链可能延伸到前边，一些可能落在后面，甚至根本没有延伸。而在这里，每条链都是独立操作的，根本不用考虑移相的问题。但是这也意味着，焦磷酸测序法所遇到的同核苷酸寡聚物对 HeliScope 也是问题。与 454 不同，单分子操作可以让人们通过动力学控制酶的反应，降低 DNA 链延伸的速度，在 dNTP 被洗掉前，减少两个连续碱基连接在链上的可能^[22]。如前所述，检测是单分子测序技术所面临的一个关键挑战。HeliScope 利用了一项被称为全内反射显微镜 (total internal reflection microscopy, TIRM) 的技术。只有靠近流通池反应表面很薄的一层空间内的荧光集团才能被消逝波所激发产生荧光^[23]。这有助于降低荧光背景。尽管有精密的光学仪器，捕捉单分子事件仍然是个挑战。因此，与成簇检测为基础的测序仪先行者相比，该平台的原始数据准确度明显较低，主要的错误类型是缺失。但是，

双向测序策略可以显著提升准确率。单分子意味着可以在测序结束后，去掉延伸链，将模板重置为最初的状态。从而可以利用远端的接头，从相反的方向进行另一次测序，生成同一模板的第 2 个序列信息。重复的序列可以用于去除缺失错误，因而，相对于单向测序显著提高了准确率。

(ii) VisiGen. VisiGen 生物技术公司，目前是 Life Technologies 的一部分。该公司一直致力于研发一种单分子的合成测序仪^[24]。

概括地说，他们加工了一种蛋白质纳米装置来实时观察和记录 DNA 聚合酶合成 DNA 的过程。这是通过荧光供体和受体之间的荧光共振能量转移 (fluorescence resonance energy transfer, FRET) 实现的。在荧光共振能量转移过程中，只有在附近存在能量供体时，受体分子才会在激发状态下发出荧光。在他们的设计中，每一个 dNTP 分子的 γ 磷酸上携带一个具有特定颜色的荧光受体基团，而 DNA 聚合酶经过修饰，在其活性位点附近携带一个荧光供体基团。在 DNA 碱基延伸的时候，一个与模板配对的碱基被 DNA 聚合酶捕获，并使荧光受体基团靠近供体基团。荧光能量转移发生，发出相应颜色的荧光。一旦结束，荧光基团作为焦磷酸的一部分被 DNA 聚合酶释放。这样在本质上当核苷酸连接起来的同时协同地产生了一个荧光的爆发。通过记录和分析时序的荧光爆发就构建了 DNA 序列信息。值得注意的是在去除荧光标记或是切除封闭基团时，整个过程是没有停顿的，这确实是一个实时的过程，意味着其工作速度极快，要考虑到光学记录装置能否跟上这一速度。为了进一步降低背景的干扰，他们也采用全内反射显微镜作为荧光检测设备。而且，与 Helicos 的平台不同，这套系统将 DNA 聚合酶固化在基质表面上，而不是固定 DNA。这样 DNA 链的延长就不受限制。固定酶而不是 DNA 的另一个

好处是当 DNA 延长时，可以将核苷酸连接控制在很小的检测空间范围内，即 DNA 链增长时荧光不会超出检测范围。尽管 Life Technologies 公司没有公布仪器的性能，但估计它的速度很快，且读长较长。理论上，读长只是由 DNA 聚合酶的处理特性决定的。实际上，其他因素，如 DNA 聚合酶上携带的荧光供体的光漂白作用也会限制读长。据报道，Life Technologies 公司正在开发一种量子点荧光标记以解决这一问题。

(iii) Pacific Biosciences. Pacific Biosciences 公司致力于开发一种新的测序技术——单分子实时技术 (single molecule real time, SMRT)^[25]。这一单分子合成测序技术依赖于被称为零级波导 (zero mode waveguide, ZMW) 的纳米结构来实时观察 DNA 的聚合^[26]。该结构在一片薄金属膜上蚀刻出数以千计直径数十纳米的亚波长小孔，并将金属膜附着在透明的支持基质上。由于每个小孔的尺寸低于光的波长，所以当光线从透明一侧照射时无法透射，并且在每个小孔的底部形成指数衰减的消逝波，这样创造了一个很小体积的检测空间。每个小孔底部固定一个聚合酶分子。在测序过程中，由固定的酶根据单链 DNA 模板合成双链。每次加入一个碱基，聚合酶捕获具有荧光标记的 dNTP（也是标记在 γ -磷酸上），并将其带到检测区间，产生荧光光曝。光曝的荧光颜色就揭示了模板上的互补碱基。通过连续实时的监控每个波导孔的荧光光曝，就快速测定了每一个孔内 DNA 模板的序列。PacificBio 的技术在高速测序、长序列产出和低成本方面有着巨大的潜力。但是，与其他单分子测序平台一样，实时检测单个分子对于提高原始数据准确率是一个挑战，并可能成为一个障碍。如前所述，可以通过对同一样品进行重置后进行多次测序来减少误读。另外，当前的 CCD 技术也限制了同时观察零级波导的最大面积。聚合酶所占据的零级波导比例较低（约

30%）也限制了可用的波导数量^[27]。所有这些都成为提高 SMRT 技术数据通量的限制。尽管有这些限制，预计在 2010 年推出的第一个版本的设备的序列读长将不低于 1500 个碱基，一次测序只要 15min，每次测序的实际成本不超过 60 美元。当这些技术问题都被解决的时候，预计未来版本的设备每天可能产出 100G 的数据，而序列读长将达到 10 万碱基。

(iv) Mobious Nexus I. 除了宣布他们打算开发一款单分子测序仪之外，到目前为止，Mobious Biosystems 公司并没有透露关于其 Polykinetic Sequencing 技术的很多细节^[28]。该技术利用了聚合酶在 DNA 合成时的天然化学方式。当聚合酶按照模板，将碱基连接到 DNA 链上时，它首先需要测试溶液中某一碱基以确定其是否与模板碱基相匹配。如果不匹配，则马上将该碱基释放。如果匹配，聚合酶将抓住它，并继续进行耗时的步骤，将核苷酸连接到 DNA 链上。Mobious 的合成测序方法就是利用匹配与不匹配碱基在这一步骤所需时间的差异进行检测。按照顺序，每次在反应体系中加入 4 种核苷酸中的一种，通过测定 DNA 聚合酶（固定在基质表面上）抓住核苷酸以及完成聚合的时间，可以推断出该核苷酸与模板是否匹配。检测聚合酶的构象变化就可以来记录这一过程中的时间差异。VisiGen 所采用的使用配对的供体和受体的荧光共振能量转移策略也可用于这一检测。荧光的主要问题是荧光基团的光漂白。为解决这一问题，Mobious 利用酶的构象改变时电磁性质发生变化的特性，通过离子体共振光谱，核磁共振等进行检测^[29]。除去单分子测序本身的原因，这种方法所带来的一个优点是由于没有使用荧光标记核苷酸，试剂成本降低的空间更大。

1.3 第 3 代测序技术——直接测序

在所有上述第 2 代测序技术中，序列都是在荧光或者化学发光物质的协助下，通过读取

DNA 聚合酶或 DNA 连接酶将碱基连接到 DNA 链上过程中释放出的光学信号而间接确定的。除了需要昂贵的光学监测系统，还要记录、存储并分析大量的光学图像。这都使仪器的复杂性和成本增加。依赖生物化学反应读取碱基序列更增加了试剂、耗材的使用，在目前测序成本中比例相当大。直接读取序列信息，不使用化学试剂，对于进一步降低测序成本是非常可取的。在一个正在发生突破瓶颈巨变的领域内，很难准确预测未来将发生什么。但是，最近几个领域大量的研究工作表明未来新一代的测序平台将在其中产生。

(1) 非光学显微镜成像。常言道“百闻不如一见”，确定 DNA 序列的最直接方法之一就是核苷酸(主要是碱基)的空间线性排列方式可视化。如果一个 DNA 链的图片具有足够高的分辨率，可以将 DNA 链上的 4 种碱基区分开来，那么序列将非常容易被读出。这正是目前显微镜领域科研人员所努力实现的。这一设想是借助具有原子水平分辨率的非光学显微镜，如扫描隧道显微镜 (STM)、原子力显微镜 (AFM) 等^[30,31]。尽管非常有限，但还是有一定的进展。最近，日本大阪大学的研究小组发现，在一条拉长的 DNA 链上，利用扫描隧道显微镜的图像，根据独特的电子指纹，可以将鸟嘌呤与其他 3 种碱基区分开来^[32]。另外一些团队一直积极地致力于使用原子力显微镜来记录将每个碱基紧密连接的环拉开所需力的大小，以区分不同的碱基^[33]。而 ZS Genetics 公司致力于使用电子显微镜直接测序。为了解决天然 DNA 分子在电子显微镜下对比度不足的问题，他们在聚合酶合成新 DNA 链时加入更重的元素^[34]。在电子显微镜下观察就可以获得的更重的 DNA 并确定其序列。

(2) 纳米孔。本研究注意到另外一个非常活跃的领域是利用纳米孔结构进行测序。顾名思义，纳米孔就是直径在纳米尺度的小孔(1~2

nm)。通常是利用固态物质或者生物分子制成的小孔。这种想法是在电场驱动下，当线状 DNA 分子通过小孔时，通过一些物理手段来确定碱基的序列。在全球，许多公司和组织，如 Agilent, DNA Electronics, IBM, NabSys, Oxford Nanopore Technologies, Sequenom 等都在进行纳米孔测序的开发，但采用的方法不同。

所有以纳米孔为基础的测序技术都面临两个关键的挑战 [35]: (i) 区分 4 种核苷酸的速度要与 DNA 运动的速度相称; (ii) 控制 DNA 通过纳米孔的速度。初步尝试测量离子电流的波动——单链 DNA 分子通过纳米孔时，堵塞纳米孔而造成电压的波动，但迄今为止，成效甚微。计算和实验表明，仅仅测量通过纳米孔离子电导率是不可能提供识别 DNA 分子中每个核苷酸所需要的分辨率^[36]。纳米孔通道长度通常为 5 nm，可以容纳十多个碱基，这一尺寸对于测序所需要的分辨单个碱基引起的电流变化过长。尽管离子电流测量还不能区分单个碱基，但其可以很容易地辨别单链与双链 DNA^[37]。NABsys 公司与 Brown 大学的一个团队合作，利用这一性能来开发一种杂交测序法——杂交辅助的纳米孔测序方法 (hybridization assisted nanopore sequencing, HANS)^[38]。将基因组 DNA 随机切割成大约 100 kb 左右的片段，制成单链并与六寡聚核苷酸探针杂交。然后驱动结合了探针的基因组文库片段通过可寻址的纳米孔阵列。通过每个孔的离子电流均可独立测量。追踪电流的变化确定探针杂交在每个基因组片段上的精确位置。利用基因组片段上杂交探针的重叠区域将基因组片段文库排列起来，建立一组完整的基因组探针图。利用计算机算法，获得完整的基因组序列。但确定杂交位置的精确度和一致性还需要进一步验证。为了提高纳米孔的灵敏度以确定不同的碱基，科研人员也在尝试其他方法，包括在纳米孔内嵌入电子探针^[39]。他们期望仅靠纳米孔两侧的隧道电

极在每个碱基被驱动通过纳米孔时能够记录特征性隧道电流。计算机模拟以及成功用于揭示原子水平特性的扫描隧道显微镜的经验都让本课题组对这一工作持乐观态度。但制作这种纳米尺度的装置并不简单。对这一问题，另一个创造性的解决方案是发展化学功能的纳米孔，而不是嵌入固态电极。Lindsa 及其同事提出了在核酸通过纳米孔时，使用两种化学探针分别与磷酸基团和碱基基团形成氢键的设想。与磷酸基团作用的探针起到捕获核酸的作用，而与碱基作用的探针起到识别的作用^[40]。针对 4 种不同的核苷酸，需要 4 种不同的探针。另外一些研究团队正在开发一种固体纳米孔——生物孔 (Biopore)。其中一个团队利用改造了 MspA 蛋白质构建了生物纳米孔，用以分析单链 DNA 分子^[41]。他们证实单链 DNA 分子可以通过这个生物孔。Oxford Nanopore Technologies 与牛津大学合作，正设计另外一种基因工程蛋白质纳米孔。通过遗传工程改造，他们已经可以构建一种将氨基化环糊精 (Aminocyclodextrin) 配体共价连接到位于脂双层膜中的 α -溶血蛋白内生物纳米孔^[42]。最近，他们证实驱动 4 种核苷酸单磷酸 (dNMPs) 通过生物孔，通过纳米孔的电流将分别减少到 4 种不同的状态，每种状态都与一种核苷酸单磷酸相对应^[43]。将这一机制与外切酶将核苷酸从 DNA 链上切除并释放出来相结合，提供了另外一种纳米孔测序技术。为了做到这一点，至关重要是外切酶的固定方式，以确保切除下来的核苷酸单磷酸能被严格单一地运送并通过纳米孔。

除了碱基的检测，控制 DNA 的运动以及通过纳米孔的速度也是非常重要和具有挑战性的。DNA 高速移动通过纳米孔具备了开发超高速测序方法的可能。但是，如果 DNA 链通过孔隙速度过快，用来确定每个碱基的时间就非常短。在 DNA 随机运动以及 DNA 分子与纳米孔表面非特异作用的情况下，这种情况还可能更加严重^[44]。

所有这些增加了 DNA 分子转位通过纳米孔速度的不确定性。尽管可以通过降低温度、增加溶液黏度、降低纳米孔的偏好性等降低 DNA 通过的速度，但速度的变化还是一个问题。对于克服这一困难有种种设想。其中之一是想法是将某种类型的进行性酶 (Processive Enzyme) 加入与通过的 DNA 链结合^[45]。这将显著降低移动的速度。最近，IBM 宣布了其纳米孔装置，被称为 DNA 晶体管^[46]，将纳米孔嵌入金属层中，形成可以通过调控将 DNA 分子捕获在纳米孔内的金属介质结构。计算机模拟表明，经过周期性的门电位的开关，每次将一个碱基通过纳米孔是可行的，这就给探测通过的核苷酸留出了充足的时间。

(3) 石墨烯和碳纳米管。石墨烯是由碳原子构成的二维晶体，碳原子排列与石墨的单原子层一样。非常稳定并具有非常良好的导电性，非常适合制作核酸测序用材料。有种设想是在石墨烯上打出一个大约 1 nm 宽的缝隙^[47]，引导 DNA 分子垂直通过缝隙。当 DNA 通过时，缝隙两边的石墨烯边缘可以作为电极来确定核酸的序列。除了在石墨烯上打出这样一个缝隙是一种挑战之外，控制 DNA 的运动、移动的方向以及通过缝隙的速度同样是不小的障碍。由于其独特的电物理特性及其纳米尺度的结构，虽然到目前为止还没有开发出任何装置，但是碳纳米管 (CNT) 在高速 DNA 测序中已经表现出了巨大的潜力。已经有工作表明，碳纳米管表面同 DNA 分子之间可以高度的互相作用，甚至是与序列特异性相关^[48]。长的基因组单链 DNA 可以缠绕在一条单壁碳纳米管上，形成一个稳定的 DNA-碳纳米管复合物^[49]。

计算机模拟表明，引入的 4 种核苷酸表现出独特的局部密度^[50]。这是碳纳米管可以单独或者与其他技术整合作为电测序的候选材料。这些设想还停留在理论验证阶段。

(下一代测序技术展望见下期)



鲤鱼基因组 初步测定分析完成

重点实验室 王绪敏

2010年3月,中国科学院北京基因组研究所运用新一代高通量测序技术以及高性能的生物信息分析,完成了鲤鱼基因组初步测定与分析工作,获得了鲤鱼基因组高覆盖的基因组数据。“鲤鱼基因组计划”是基因组所与水产生物应用基因组研究中心和黑龙江水产研究所联合开展的研究项目,目前项目进展顺利,是我国鱼类第一个全基因组测序计划,也是世界上第一个鲤科经济鱼类基因组计划。

本项目主要依托于基因组所基因组及生物信息学平台第二代高通量测序仪进行测序分析工作,该平台拥有13台新一代高通量测序仪(SGLiD、Solexa和454测序仪)、3台3730xl,1台3130xl的测序规模,拥有超过10万亿次/秒的计算能力和大于1000TB的存储。目前已经完成部分454shotgun文库段测序,总体数据已经达到4倍的覆盖度,完成部分组织转录组的工作,为基因组注释提供参考。目前该项目正在加紧进行生物信息学的分析,预计将比计划提前完成鲤鱼基因组框架图的工作。

科学家希望通过鲤鱼基因组测序及其序列分析为研究养殖鱼类的生长、发育、繁殖、遗传变异、疾病、与环境的相互用(包括抗逆能力)及其遗传改良提供重要的参考甚至指导信息。通过鲤鱼基因组的研究,可以获得与经济性状相关的基因,与疾病的发生及免疫相关的基因等,为鲤鱼的遗传育种提供基础。

随着人和其它主要动植物基因组的破译,模式动物和经济动物基因组计划方兴未艾,越来越多的鱼类被提上议程,世界各国的科学家相继完成了一些鱼类的基因组测序和分析工作,大都以本区域或者本国的鱼类产品为主,例如日本完成的青鲈鱼,挪威和加拿大共同完成的大西洋鲑等。作为我国鱼类中分布最广、品种最多、产量最高的鲤鱼基因组计划的开展,是我国水产科研步入现代科学先进行列的标志性事件,将对我国乃至世界水产业的发展产生重要的影响。

《基因组蛋白质组与生物信息学报》

2010年第1期内容推介

(一)分子进化计算软件KaKs_Calculator 2.0

在分子进化中, K_a (nonsynonymous substitution rate) 和 K_s (synonymous substitution rate) 作为评估不同进化距离物种的直系同源基因之间或者同一物种内的旁系同源基因之间选择压力的基本进化动力学参数, 对于理解 DNA 序列水平的进化分歧和达尔文自然选择的作用具有重要意义。随着测序技术水平的提高和海量基因组数据的产出, 基因组进化分析对计算方法和软件也提出了新的要求。

在中国科学院北京基因组研究所基因组科学与信息重点实验室于军研究员的指导下, 博士生王大鹏、张宇宾等所在小组于近期升级开发了评估分子序列水平选择压力的软件——KaKs_Calculator 2.0。这次升级是在 1.0 版本的基础上进行的扩展与完善, 整体上采取“工具箱”的策略, 分别由核心模块和扩展模块整合而成。

核心模块侧重于同源序列的 K_a 和 K_s 值的评估。它在原有的 7 种计数方法、1 种极大似然方法和 2 种基于模型选择和模型平均的方法的基础之上, 增加了 7 种 γ 系列新方法。这些方法分别在原有的核酸替代模型的基础上引入了序列不同位点原始突变率的变异参数, 并且已被证明在特定情况下会比原有方法具有更加精确的评估值。新版本总共有 17 种选择压力(非同

义替代率和同义替代率)的计算方法, 可以广泛应用于不同亲缘关系物种间的进化动力学研究; 同时, 可以通过比较来评估基于不同模型的各种方法在计算进化生物学中的性能和各种进化参数的引进对解决具体生物学问题带来的不同影响。

扩展模块着力于解决序列正选择位点的检测问题。编码 DNA 序列的绝大部分位点由于功能约束而趋于保守, 选择压力会随位点发生变化, 基于整个基因的 K_a/K_s 计算对于检测受到适应性选择的位点是不够的。我们采用移动窗口的策略, 通过计算窗口范围内序列承受的选择压力来检测正选择信号; 需要特别指出的是, 用户可以设定窗口大小和位移步长, 灵活选择适合于特定同源基因集合的预设参数。

该软件由 C++, java 和 R 语言撰写, 可以同时读入存于单个文件的大规模的数据进行批量处理, 并可在 Windows 和 Linux 两个平台上运行。下载网址: <https://sourceforge.net/projects/kakscalculator2/>。

文章全文发表在《基因组蛋白质组与生物信息学报》2010 年第 1 期, 网上全文可在 Elsevier 出版集团的 ScienceDirect 数据库(www.sciencedirect.com/science/journal/16720229)浏览下载。

(二)磁珠微卫星富集文库的构建

微卫星由于分布广泛,具有丰富的多态性、共显性等特点而被广泛应用于分子遗传学、法医学、生态学等各个领域,因此对于微卫星位点的识别是各学科研究的迫切需要。在中国科学院北京基因组研究所基因组科学与信息重点实验室胡松年研究员的指导下,博士生耿佳宁、李克欣等开发了一种利用构建磁珠富集文库来获取新物种或者稀有物种的微卫星位点的方法。

本文构建的磁珠富集文库方法具有高效富集微卫星 DNA 的作用,我们在传统的富集方法的基础上做了一些改进,具体改进和方法的优缺点如下:

首先,用超声破碎基因组 DNA 是本方法的一个主要的改进。传统富集文库的构建常用酶切的方法得到基因组 DNA 片段,其片段长度依赖于基因组 DNA 的 G+C 含量和酶切位点的分布,因而得到的片段有偏向性,而且在基因组上分布也不均匀。当然,也有一些研究者注意到这个问题,并且提出了用多种内切酶共同切割基因组 DNA 的方法。此方法可以产生比较理想的片段,得到足够的侧翼序列来设计引物,但是如果用多酶切会产生不是平端的酶切产物,产物需要进行末端补平。而且这个方法可以产生多拷贝的一些片段,克隆后有很大一部分克隆含有相同的插入片段,因此减少了有用的微卫星位点的数量。而本文采用超声的方法可以克服酶切方法的这些不足,还可以根据实验需要的 DNA 片段大小选择超声的条件,并且用超声的方法可以节省时间,对温度也没有特定要求,且由于是随机切割,不会完全损害某一类微卫星。只要控制一定的功率和时间,片段大小就基本确定,不需要进行预实验。

杂交是本方法改进的另一个步骤。本文的方法用了二次杂交,第二次的杂交温度比第一次提高了 2-3 度。采用严格的二次杂交,可以去除第一次杂交中的非特异 DNA 片段,明显提高了阳性克隆率。在文库构建过程中,杂交、亲和捕捉得到单链 DNA 之后进行了一次 PCR,而且对 PCR 的循环数也做了严格的预实验,挑选合适的循环数,这样就避免 PCR 扩增改变基因组本身的微卫星位点的含量和各种类型微卫星之间的比例关系。这些改进使得我们能够高效、快速构建出稳定性好的微卫星富集文库。

通过构建微卫星富集文库和对微卫星位点多态性验证,最终筛选出高原鼠兔的 13 对多态性信息含量较高的微卫星位点。同样,也得到了中国地鼠 16 对高度多态的微卫星位点。分析结果表明我们建立的富集文库流程能找到用于遗传学、生态学等领域的多态性微卫星标记,并且可以通过多态性分析软件进行后续的种群遗传学和生态学分析。

当然我们建立的磁珠富集文库的方法也有缺点,这个方法容易破碎 AT 区域,而且在我们构建的几个文库中没有找到 GC 重复的微卫星位点。造成 GC 位点不容易得到的原因可能是我们杂交的温度没有调整好或者是 GC 区域存在着二级结构,所以我们的方法有待进一步完善。

文章全文发表在《基因组蛋白质组与生物信息学报》2010 年第 1 期,网上全文可在 Elsevier 出版集团的 ScienceDirect 数据库(www.sciencedirect.com/science/journal/16720229)浏览下载。

学报编辑部

2010 年 3 月

DNA 甲基化的研究进展

06 级硕博生 徐玮

一、DNA 甲基化简介

DNA 甲基化是最早发现的修饰途径之一,是表观遗传学的重要组成部分。DNA 的甲基化位点可随 DNA 复制而稳定的遗传。

DNA 甲基化主要形成 5-甲基胞嘧啶和少量的 N6-甲基腺嘌呤(N6-mA)及 7-甲基鸟嘌呤。5-甲基胞嘧啶常见于基因的 5'-CG-3' 序列。大多数脊椎动物基因组 DNA 都有少量的甲基化胞嘧啶,主要集中在基因 5' 端的非编码区,并成簇存在。

脊椎动物基因的甲基化状态有三种:持续的低甲基化状态,如管家基因;去甲基化状态,如发育阶段中的一些基因;高度甲基化状态,如女性的一条失活的 X 染色体。

DNA 甲基化的作用主要是通过对基因组特定位点的甲基化或去甲基化,引起 DNA 构象、DNA 稳定性、染色质结构以及 DNA 与蛋白质相互作用方式的改变,从而对转录水平进行抑制或激活,最终实现对维持正常细胞功能、遗传印记、胚胎发育以及人类肿瘤发生等的调控作用。

对 DNA 进行甲基化可通过持续性 DNA 甲基转移酶 (DNM T1) 和从头甲基转移酶(DNM T3a、DNM T3b)两种方式来实现,前者作用于仅有一条链甲基化的 DNA 双链,使其完全甲基化,可参与 DNA 复制双链中的新合成链的甲基

化;而后者可甲基化 CpG,使其半甲基化,继而全甲基化,它们可能参与细胞生长分化调控。

DNA 去甲基化的方式也有两种:通过核因子 NF 粘附甲基化的 DNA,可使粘附点附近的 DNA 不能被完全甲基化,从而阻断 DNMT1 的作用。此外,通过去甲基酶的作用,将甲基集团移除,也可以实现去甲基化。

二、DNA 甲基化生物学作用的研究进展

DNA 甲基化在维持正常细胞功能、遗传印记、胚胎发育过程中起着重要的调控作用。

基因组 DNA 适当的甲基化是胚胎正常发育所必须的,研究表明,缺少任何一种甲基转移酶都可导致小鼠胚胎的发育失败。

在等位基因的抑制调控中,其中一个等位基因的印记控制区是甲基化的,导致该等位基因成为隐形基因,其性状不被表达。

DNA 甲基化与肿瘤发生息息相关。基因组整体甲基化水平降低和 CpG 岛局部甲基化水平的异常升高,可导致基因组的不稳定,如染色体的不稳定、原癌基因的表达和可移动遗传因子的激活等,以及抑癌基因的不表达。科学家们对 DNA 甲基化与肿瘤发生方面已经做了大量细致的研究,证明 DNA 甲基化状态的改变是导致肝细胞癌、结直肠癌、胃癌、膀胱癌、卵巢肿瘤等多种

癌症发生的重要因素。

此外,还有大量研究表明,DNA 甲基化与非肿瘤疾病的发生也有着密切的关系。如整体基因组 5' 端甲基化胞嘧啶百分含量明显减少,基因组 CpG 岛发生低甲基化、抑癌基因 p53 和起保护所用的雌激素受体的高甲基化以及细胞间黏附分子 1、血小板衍生生长因子基因等促动基因的低甲基化是导致动脉粥样硬化的重要原因;系统性红斑狼疮的发病机理可能为药物诱导 T 淋巴细胞 DNA 低甲基化、细胞因子释放聚集并启动 B 淋巴细胞分化,导致自身抗体产生,免疫复合物沉积;DNA 甲基化也同样参与了精神分裂症和一些增龄性疾病(如阿尔茨海默病、糖尿病等)的病理机制。

除了上述动物体内的生物学功能之外,DNA 甲基化还具有许多植物学意义。如通过 DNA 的甲基化可以抑制外来 DNA 和转座因子的转录,降低由重组或非等位基因之间的转座而导致基因组破坏的可能性,从而提高植物对病原的抗感染能力;在植物的生长发育过程中,DNA 甲基化水平的不足或降低可导致生长发育受阻或异常;另外还有实验表明,去甲基化程度与促进开花的效果呈正相关,甲基化水平降低对开花具有促进作用;此外,DNA 的甲基化还可导致植物转基因的沉默现象。

三、DNA 甲基化研究方法进展

随着研究的深入,科学家们开发出了一系列 DNA 甲基化的检测方法。在实际应用中,应具体问题具体分析,根据自己的研究目的和实验条件,选取经济、简便、准确的方法,达到理想的实验效果。

在基因组整体水平的甲基化检测方面,主要

有高效液相色谱柱法、氯乙醛法、免疫化学法和 SssI 甲基转移酶法等。

在特异性位点的 DNA 甲基化的检测方面,有直接测序法、荧光法、DNA 微阵列法、甲基化敏感性限制性内切酶-PCR 法、甲基化特异性的 PCR 法、甲基化特异性多连接依赖性探针扩增法、结合重亚硫酸盐的限制性内切酶法、结合重亚硫酸盐处理和单核苷酸引物延伸的 Ms-SnuPE 方法、甲基化敏感性单链构象分析法、甲基化敏感性解链曲线分析法、甲基化敏感性斑点分析以及甲基化敏感性变性梯度凝胶电泳法等。

在寻找新的甲基化位点方面,有制性标记基因组扫描法、MBD(甲基化结合区)柱层析法、联合甲基化敏感性限制性内切酶的 MBD 方法等。

四、讨论和展望

目前对甲基化的研究主要集中在肿瘤发生方面。由于 DNA 甲基化具有基因特异性及肿瘤特异性,随着 DNA 甲基化检测水平的日益提高,DNA 甲基化的检测有望成为诸多肿瘤早期诊断、病情进展、患病风险评估等的重要的分子生物学诊断方法。此外,由于甲基化状态的可逆性,可以使某些基因重新表达,恢复正常的生长调控功能,这也为靶向去甲基化治疗肿瘤疾病提供了可能性。

DNA 甲基化同样对非肿瘤疾病的预测、治疗及新药研发具有指导作用。

在植物方面,DNA 甲基化还有着广阔的发展空间,比如通过特定基因甲基化的人工诱导或消除,人工调控植物的生长发育,对提高抗灾性和结实率等具有重要的指导意义。

相信随着 DNA 甲基化研究的日益深入和细化,其上述的生物学作用会一一实现。

沙门氏菌基因组学研究概述

06级硕士生 胡海岩

1884年,美国病理学家 Daniel Elmer Salmon 首次发现猪霍乱杆菌,因而将本属菌命名为沙门氏菌(*Salmonella*),属肠细菌科,由一群抗原构造和生物学性状相似的革兰阴性杆菌组成。沙门菌菌体大小在(0.7~1.5 μm) \times (2.0~5.0 μm)左右,无芽胞,一般无荚膜;除鸡白痢沙门菌和鸡伤寒沙门菌外,大多有周身鞭毛。沙门菌病在公共卫生学上具有重要意义,因其可广泛感染哺乳类、鸟类、爬行类、两栖类、鱼类、昆虫等动物;临床上可引起胃肠炎、伤寒和副伤寒等疾病。据世界卫生组织统计,每年全世界约有16百万伤寒病例,死亡达60万;急性胃肠炎病例13亿,死亡达30万。

沙门菌是肠杆菌科细菌中分类最复杂的一个属。根据 Kauffman-White 提出的血清型分类方法,沙门菌可分成 A、B、C1、C2、D、E1~E4、F、G、H I 等血清群,这些血清群进一步可细分成 2500 种左右的血清型。血清型分类的主要依据是 O 抗原、H 抗原和 Vi 抗原。O 抗原为菌体抗原,成分为脂多糖,其多糖侧链部分决定了 O 抗原的特异性。H 抗原为鞭毛抗原,成分为蛋白质,对热不稳定。沙门杆菌的 H 抗原分为第 1 相和第 2 相:第 1 相特异性高,又称特异相;第 2 相特异性低,通常为数种沙门杆菌共有,称非特异相。具有第 1 相和第 2 相 H 抗原的细菌称为双相菌,仅有一相者称为单相菌。Vi 抗原因其编码毒力相关基因而命名,由聚-n-乙酰-d-半乳糖胺糖醛酸组成,仅存在于 Typhi, Paratyphi C 和 Dublin 三个血清型中。

1973 年 Crosa 等人通过 DNA-DNA 杂交实验发现,绝大多数血清型可认为是同一个物种,只有 Bongori 与之不同,所以将沙门菌属分为 *Salmonella enterica* 和 *Salmonella bongori* 两个种。根据 *S. enterica* 内各个分支生化特性的不同,又可将其细分

成几个亚种。其中,亚种 I 型感染温血动物,其余亚种均感染冷血动物。亚种 I 型包含 1400 多种血清型,绝大部分都有广泛的宿主范围,即可感染包括人在内的多种温血动物。但是,这些血清型在感染人和其他动物时表现出的临床性状并不相同。例如, Typhimurium 在感染小鼠时能引起类似伤寒的症状,但感染人类时通常只引起胃肠炎而不会引起伤寒。另有若干血清型相对可感染的宿主范围较窄。例如, Choleraesuis 主要感染猪,是养猪业中引起仔猪副伤寒的主要病原,但 Choleraesuis 也可以感染人,症状为败血症; Dublin 主要感染牛,但也可引起人胃肠炎、败血症等。一般把这些情况称为该血清型“适应”某种宿主。还有少数几个血清型只能专一地感染某一种动物,即有“宿主特异性”。例如, Typhi、Paratyphi A 只能感染人类并引起伤寒症, Gallinarum、Pullorum 只能感染鸡,分别引起鸡伤寒和鸡白痢。

根据目前得到全基因组序列的菌株来看,沙门菌基因组大小为 4.6~4.9 Mbp 左右,有 7 个 rRNA 操纵子,所含基因个数大致在 4000~5000 之间,与同为肠杆菌科的大肠杆菌在进化关系上极为接近,以 Typhimurium LT2(沙门菌的模式菌株)和 K-12 substr. MG1655(大肠杆菌的模式菌株)两株菌为例,通过序列同源性比较发现,两者共同拥有约 3300 个基因(约占整个基因组的 75%),且这些基因在基因组中的共线性程度极高;这些共有基因的同源性中值为 80%。

细菌基因组从功能上大致可分为核心基因组和附属基因组。核心基因组的基因编码那些执行细菌基本细胞活动功能的蛋白,如转译、代谢和结构等等。附属基因组往往是一些水平迁移组分,这些基因编码的功能或许不是细菌生命活动所必需

的,但可赋予细菌适应多变环境的能力;也有一些水平迁移基因是“自私基因”,仅仅为复制自己的基因而传播,并不赋予宿主细菌任何益处。致病岛(pathogenicity island)就是典型的附属基因组成分,大小在几 kbp 到几百 kbp 之间,其特点是两侧一般具有重复序列和插入元件,通常位于细菌染色体 tRNA 位点内或其附近。致病岛的 GC 含量与宿主菌染色体的 GC 含量常有明显差异,表明它并不通过垂直遗传完成传递,而是以水平迁移的方式进入基因组。但是,往往由于本身缺乏某些元件,致病岛不具备单独水平迁移的能力,而需要在辅助噬菌体的帮助下完成转移。致病岛通常编码分泌性蛋白或表面蛋白等毒力因子,因此致病岛的迁入迁出有时就可造成病原菌有毒株和无毒株、强毒株和弱毒株的转变。

目前在沙门菌中已报道十几个沙门菌致病岛(Salmonella Pathogenicity Island, SPI),部分为实验证实,部分仅为序列预测,且部分已被证明与致病直接相关。通过芯片杂交实验发现,SPI1~SPI5, SPI9 和部分 SPI6 基因存在于所有 *Salmonella enterica* 亚种 I 中,其中,SPI1 和 SPI2 是沙门菌最重要的两个致病岛,也是目前研究最彻底的两个致病岛。SPI1 存在于整个沙门菌属,SPI2 只存在于 *S. enterica*,在 *S. bongori* 中缺失。Michael Hensei 等人提出过一个假说,认为沙门菌从大肠杆菌分化而来,并将沙门菌的进化分为三个阶段:在第一阶段,沙门菌通过质粒或噬菌体介导的水平转移获得了 SPI1 致病岛,并从大肠杆菌中分化出来;在第二阶段,沙门菌通过点突变等机制分化成 *S. enterica* 和 *S. bongori* 两个谱系,*S. enterica* 通过水平转移获得了 SPI2 致病岛,而 *S. bongori* 无此致病岛;进入第三阶段后,*S. enterica* 进一步分化,形成亚种 I、II、IIIa、IIIb、IV、VI、VII 等多个亚种,*S. enterica* 亚种 I 对温血动物的宿主适应性成为此阶段的显著特征。

所有 *S. enterica* 亚种 I 的菌株都高度相关,目前已通过多位点酶电泳法和芯片杂交等方法证实,而且,*S. enterica* 亚种 I 中已有 16 个菌株获得全基因组测序,两两之间共享的基因数目均在

3500 个以上,基因平均相似度均在 97% 以上;同一血清型内不同菌株的相似度更高。以 Typhi 为例, Typhi 是引起人类伤寒症的最重要的血清型,因此获得了广泛普遍的重视和研究。通过比较已获得全基因组序列的两个菌株 CT18 和 Ty2,发现两者间差异基因的数目不足 100 个;而 Boyd 等人通过芯片杂交的方法发现,不同 Typhi 菌株间的基因差异主要集中在 IS 因子、原噬菌体序列等水平迁移基因。

尽管沙门菌各血清型的基因组组成大致相仿,但染色体结构却不尽相同。通过脉冲场凝胶电泳(pulsed field gel electrophoresis, PFGE)和基因组序列比对的方法比较不同血清型不同菌株的基因组,可发现染色体水平的重排现象,且这些重排均由 *rrn* 操纵子和 IS200 介导。沙门菌基因组内固定含有 7 个拷贝的 *rrn* 操纵子和零至若干个拷贝的 IS200,这些重复序列的存在为染色体重排提供了可能性。绝大多数细菌的染色体含有一个复制起始位点(*OriC*)和终止位点(*Ter*),两个位点总在环状染色体上呈 180° 分隔,即基因组结构处于平衡状态;这种平衡被认为最利于细菌的生长,反之基因组失衡会造成细菌生长速度的减缓和适应能力的下降。刘树林等认为外源基因迁入沙门菌基因组后打破了染色体的平衡,因此染色体需要经过多次重排后重新回到平衡状态。目前发现,广宿主范围的血清型,如 Typhimurium,染色体结构总是非常稳定,很少观察到重排现象;而窄宿主范围的血清型,如 Typhi、Paratyphi C、Pullorum,染色体结构很不稳定,重排非常频繁,这种现象是否和沙门菌宿主性直接相关,原因还不得而知。

近年来随着新一代高通量测序仪的发展,对细菌大规模的测序成为了可能。应用 SOLID、solexa、454 等新型测序方法,一方面可以对更多的伤寒沙门菌和非伤寒沙门菌测序,比较其异同并从中寻找决定伤寒症性状的关键因子;另一方面,通过对广宿主沙门菌和窄宿主沙门菌测序,同样可以用比较基因组学的方法寻找决定宿主范围的关键因子,使人类能够更有效的对抗沙门氏菌引起的肠道疾病。

近期《科学》内容精选

《科学》



科学家首次测绘“一家三口”基因组

3月10日《科学》杂志内容精选

美国研究人员首次为一个四口之家进行了全基因组测序,这种以家庭为单位的基因组分析将为遗传学及相关疾病研究提供更多有价值的信息。

来自美国“系统生物学研究所”的研究人员在10日发布的一份新闻公报中说,他们与基因组测序公司合作,一对夫妻和他们的两个孩子进行了全基因组测序。这家的两个孩子都患有米勒综合征(一种罕见的颅面发育紊乱)和原发性纤毛运动障碍(一种肺病),这两种疾病都是常染色体隐性遗传病。

通过对这一家四口进行基因组测序,研究人员更精确地锁定了与米勒综合征相关的4个基因。参与研究的戴维·加拉斯说,“我们可以看到所有的基因变异,包括那些比较罕见的,可以构建出染色体每一个片段的遗传特性,这对于相关疾病的研究十分关键”。

“系统生物学研究所”在新闻公报中介绍说,对整个家庭进行基因组测序可以从中获得更多的遗传学信息,识别那些较为罕见的基因变异、更准确地找到与某些疾病相关的基因等,而且还可以对比识别出测序中的一些差错,大大提高测序准确度。

研究人员介绍说,在全基因组测序领域,对两个毫不相干的人进行基因组对比能够得出许多有用的研究信息,但如果以一个家庭为单位,那么测序数据会更加准确,从而帮助研究人员理解不同的基因变异在相关疾病的诊断、治疗和预防中可能扮演的角色。

随着个人基因组测序的技术难度和成本不断降低,研究人员得以尝试更多的测序模式,比如这次的家庭测序。研究人员认为,家庭测序将成为今后基因研究和疾病治疗方面的一个新工具,以后甚至每个人的医疗档案中都会包含家庭基因组信息。

此外,在这次家庭测序中,研究人员还第一次估算出两代人之间的遗传变异率,即基因组从一代人到下一代人的遗传过程中会发生多大程度的改变。结果发现,从父母到孩子的基因变异率仅为之前医学界预期的一半。

基因改良:一种新的作弊方式

2月5日《科学》杂志内容精选

在运动中通过服用禁药来作弊,通常可因为药理学和生理学的进步而达到目的。但随着新的基因改良方法的出现,研究人员呼吁科学界告诫运动员与这些非常不完善且危险的技术有关的可能出现的危险。在一篇文章中,Theodore Friedmann及其同事重点介绍了基因疗法和其他基因改良方法将会使或已经使国际性的竞赛运动(如奥运会)变得复杂。文章作者讨论了用来探测运动员中进行基因操纵的某些强有力的新方法。World Anti-Doping Agency会考虑应用其中的某些方法。他们还对互联网上针对希望提高运动成绩的运动员所作的行销活动进行了曝光。基因疗法的市场行销已经出现在互联网上,而其广告则聚焦于这些治疗将如何“改变肌肉的基因”或“激发你的会增加肌肉的基因物质”。Friedmann及其同事坚称,这种市场行销是一种对那些希望在运动中不要掺有基因改良的人来说令其感到非常担心的事件,而科学家们在这些事情中也绝非只是旁观者。他们说,全球的市场已经准备满足那些希望提高运动成绩的药物的市场需要,它们将不可避免地纳入那些未经测试及没有监管的产品,并会夸大其效果。人们将依赖科学界来维持并执行有关基因疗法技术的临床研究之国际性伦理法则。

近期《自然》内容精选

《自然》



非洲古老部落人的基因组序列

2月18日《自然》杂志内容精选

本期 Nature 发表了来自纳米比亚喀拉哈里沙漠的一个土生土长的采猎者和来自南非的一个班图人的完整基因组序列, 同时还有来自喀拉哈里沙漠其他三个采猎部落的蛋白编码区域。对可能是已知最古老现代人类分支的遗传变异进行分析, 将有助于了解人类多样性, 帮助将南部非洲人包括在医学基因组研究项目中。最初观察结果包括这样一个事实: 就核苷酸取代而言, “布须曼人”(Bushmen) 彼此之间的差异似乎要超过与典型亚洲人和欧洲人的差异。更值得推测的是, 这些基因组之间的变异体以及现有数据可能表示, 他们的基因为了适应农业生活方式而发生了变异。本期封面图片所描绘的是喀拉哈里沙漠南部觅食的“布须曼人”, 研究人员获得了该部落人群完整基因组序列。

关于癌症基因组研究的两篇论文

2月18日《自然》杂志内容精选

本期两篇文章为不断增长的癌症基因组数据增添了更多内容。Dignell 等人分析了一组 746 个可以公开获取的癌症细胞系中大量同型(纯合子)基因删除。结合有关同样基因半合子删除的信息, 这些数据表明, 癌症中所发现的很多删除反映了一个基因位于基因组中的一个脆弱点, 而不是其失去会产生选择性生长优势的隐性癌症基因。Beroukhim 等人发表了有关 3000 多个人类原发癌标本体细胞版本数量变异的迄今最大的数据集。很多改变是多种肿瘤类型共有的。功能实验表明, 凋亡基因 MCL1 和 BCL2L1 发挥了致癌基因的作用, 这两个基因与很多癌症中所见的扩散有关。

导致基因表达随机性的原因

2月18日《自然》杂志内容精选

1925年, Timoféeff-Ressovsky 和 Romaschóff 独立发现, 有相同突变体等位基因的个体可以表现出突变表现型或者野生表现型, 这个特性被称为“不完全外显率”。自那时以来, 人们意识到, 在遗传上相同的生物个体即使在相同环境中也会表现出不同特征, 而且基因表达也有随机性。近年来, 人们对微生物的这种基因表达“噪音”进行了定量研究。现在, AlexandervanOudenaarden 及其同事将定量方法延伸到了一种多细胞生物, 即线虫。利用单 mRNA 分子计数技术, 他们发现了调控胚胎中小肠细胞生成的基因所发生的突变怎样导致其他基因水平及所产生的表现型出现更大随机性, 尽管基因型相同、环境条件也固定不变。这项工作还反映了基因调控网络会怎样使不同突变更加稳定、强健。

导致肥胖症的基因突变

2月4日《自然》杂志内容精选

肥胖症是一种具有高度遗传性的疾病, 但迄今所报告的遗传关联性只能解释身体质量指数遗传变化的很小一部分。两个小组报告了染色体 16p11.2 上所发生的基因删除, 它们也许可解释所谓“高外显率”突变中部分“缺失的遗传性”。这类突变很罕见, 但一旦存在, 就会以非常高的频率被与严重肥胖症联系起来。这跟与临床症候联系不是很密切的更为常见的基因缺陷形成对比。Bochukova 等人在 300 个患有严重早发性肥胖症的患者身上发现了罕见的复发性版本数突变体, 它们是由涉及包括 SH2B1 (已知参与“莱普亭”和胰岛素的信号作用) 在内的几种基因的删除造成的。这些患者很多还患有神经发育症。Walters 等人在 31 个患有一种以前未被识别出的极端肥胖症患者的染色体 16p11.2 上识别出至少 593 个千碱基对的删除。他们用来识别病灶的策略 (利用数量较少的、表现型较好的极端表现型人群进行研究, 继之以定向全基因组关联研究和“populationcohort”研究) 有望作为一种手段, 来识别更具普遍性的复杂代谢疾病中“缺失的遗传性”。



——“两会”热点关注

三月的北京,乍暖还寒,一年一度的“两会”——十一届全国人大三次会议和全国政协十一届三次会议分别召开。3月5日,人大开幕,温家宝总理代表国务院向大会作政府工作报告。2009年是我国应对国际金融危机冲击、保持经济平稳较快发展的关键一年,温总理说:“过去的一年,极不平凡,令人振奋”。而2010年将是中国经济最为复杂的一年。中国经济的走向决定于中国政府和中国人民,决定于信心和力量,也决定于乐观和冷静。从温总理的报告中,人们听出了精神,也看到了前景。

着力保障和改善民生

今年的两会继续热议民生,住房、医疗、教育等仍然是需要攻坚的难题。温总理在政府工作报告中说,“改善民生是经济发展的根本目的”。只有着力保障和改善民生,经济发展才有持久的动力,社会进步才有牢固的基础,国家才能长治久安。为此政府将做好以下重点工作:千方百计扩大就业;加快完善覆盖城乡居民的社会保障体系;改革收入分配制度;促进房地产市场平稳健

康发展;加快推进医药卫生事业改革发展;做好人口和计划生育工作。

在报告中,温家宝充满深情地说:“我们所做的一切都是要让人民生活得更加幸福、更有尊严,让社会更加公正、更加和谐。”这个冬天多雪、寒冷,但“尊严”一词在这样的日子里如阳光般温暖着人心。幼有所教,老有所养,学有所用,劳有所得,病有所医,住有所居,这些都是人民的尊严。在两会之前的网上交流中,对于城镇居民最关心的房价问题,温家宝深有感触。他说:“我也知道所谓‘蜗居’的滋味。因为我从小学到离开家的时候,全家5口人只有9平方米的住房。当然,时代不同了,我们应当按现在的条件来改善群众的住房。”无论是网上交流,还是政府工作报告,温家宝都反复重申要坚决遏制部分城市房价过快上涨势头,满足人民群众的基本住房需求。有了这样清醒的认识和庄重的承诺,我们对坚守岗位的本届政府,仍然抱有极大的期望;对民众生活的幸福与尊严,抱有极大的期望;对刚刚六十初度的共和国在新的起点上重新出发,抱有极大

的期望……

大力发展科学技术

作为科研人员,我们非常关注科技方面的方针政策。政府工作报告把全面实施科教兴国战略和人才强国战略作为2010年的主要工作任务之一。报告指出,教育、科技和人才,是国家强盛、民族振兴的基石,也是综合国力的核心。大力发展科学技术,要认真贯彻自主创新的方针,全面推进创新型国家建设。加快实施科技重大专项,着力突破带动技术革命、促进产业振兴的关键科技问题,突破提高健康水平、保障改善民生的重大公益性科技问题,突破增强国际竞争力、维护国家安全的战略高技术问题。前瞻部署生物、纳米、量子调控、信息网络、气候变化、空天海洋等领域基础研究和前沿技术研究。深化科技体制改革,着力解决科技与经济脱节的问题,推动以企业为主体、市场为导向、产学研相结合的技术创新体系建设,促进科技资源优化配置、开放共享和高效利用。要大力实施知识产权战略,加强知识产权创造、应用和保护。进一步激发广大科技工作者和全社会的创新活力。

关注科学技术、关注科学家

在政协会议上,全国政协委员、中纪委驻中科院纪检组原组长王庭大做了题为《全社会都要关注科学技术、关注科学家》的发言。他说:“我在一个城市的两所中学、两所小学的学生中进行了理想职业问卷调查,在9个可选择的职业中,科学家的职业竟排在第七,这样的结果让我无语,让我哽咽……”

政协会议开幕那天,王庭大特意站在人民大会堂门口仔细观察,看看今年都有哪些委员们被记者围堵。结果不出他所料,在刘翔“领”

着一群记者在广场上疯跑的同时,科技界的大家却少有记者问津。

“科学技术是第一生产力,人才资源是第一资源,科学家是重要的人才,当前这两个第一没落到实处。‘全社会都要关注科学技术、关注科学家’,这个内容的提案我要年年提!”王庭大激动地说道。

为提高全社会对科学技术和科学家的关注,王庭大建议,首先要加强宣传,形成舆论氛围,如加大对科技和科技工作者的宣传、筹建国家科学网站、设立科学公园等;其次,要注重教育,要在传授科学知识的同时,向孩子们宣传科学家的事迹、科学家的精神,让科学家成为孩子们心目中的偶像;再次,要适当提高科学家的社会地位和福利待遇,要让科学家有更多的时间、更多的精力去从事科研,还要宽容失败,鼓励科研人员自由探索、勇于创新。

“一年之计在于春”。今年是国家“十一五”规划和中科院知识创新工程三期的收尾之年,也是“十二五”规划和我院“创新2020”计划的前瞻布局之年,任务繁重而艰巨。让我们借“两会”的春风,抓住机遇,努力拼搏,开拓进取,为科技创新事业做出新的更大的贡献!

党委办公室

2010年3月





走进蔚蓝的海洋世界

——记基因组所“三八”妇女节纪念参观活动

今年的3月8日,是国际劳动妇女节100周年的纪念日。一百年前,1909年3月8日,美国芝加哥女工因要求男女平等权利而举行示威,次年8月在丹麦哥本哈根召开的国际第二次社会主义者妇女大会上决定,为了促进国际劳动妇女的团结和解放,以每年3月8日为国际妇女节。从那以后,在每年的这一天,世界各大洲的女性同胞,不分国籍、种族、语言、文化、经济和政治的差异,共同庆祝节日的到来。在新中国成立后,妇女解放运动进入了新的发展阶段,铲除了男女不平等,妇女受压迫的经济根源。在我国的宪法以及有关选举、劳动、教育和婚姻家庭等一系列法律、法令中,都贯彻了男女平等的原则,并且特别注意保护妇女合法权益的问题。妇女在政治、经济、文化、社会各方面和家庭生活中,地位发生了根本的变化。

我们基因组所女性职工占到了研究所职工总数的一半以上,她们是研究所发展的重要力量,研究所领导一直十分关注女性职工工作情况及身心健康。3月8日下午,所工会、妇委会组织

安排所内80余名女职工冒着初春的小雪,赴北京海洋馆进行了参观游览,为大家准备了节日礼品,让全所女性科研职工尽情放松心情,度过一个愉快的“三八”妇女节。

雪后的北京海洋馆与往日相比,少了几分喧嚣,多了几分寂静。远远望去就像一个巨大的蓝色海螺静静地趴在白色沙滩上,等待着游人一探究竟。当大家快步走入这个巨大“贝壳”后,对其内部的景象感到惊奇和震撼。

惊奇之一:“雨林奇观”——步入其中,蜿蜒曲折的小道、飞流直下的瀑布、淙淙流淌的小溪,神秘的塑像、古老的小桥、耳边的虫鸣鸟吟,使人仿佛置身于神秘的亚马逊原始森林。随着自然地势的变化起伏,20多个大小不一的展示缸好似颗颗散落的珍珠巧妙地镶嵌在森林与岩缝中间。浓郁的热带雨林风光,让人流连忘返。大家在这里观赏到了包括:七彩神仙鱼、玻璃鲶、红龙、锦鲤、射水鱼、神仙鱼、食人鱼等众多稀有鱼类。

惊奇之二:“海底环游”——从南中国海下潜,经过西太平洋、印度洋、红海、地中海、到大西

洋,海底隧道好像如歌的行板,轻柔平缓地把我们带入静谧而瑰丽的海洋世界,色彩斑斓的水中视觉效果、如梦似幻的海底氛围,超大弧形的展示窗掀开海洋神秘的面纱,展示了地球上最具代表性海域的观赏鱼类,可谓一次奇妙的环球海洋旅行。长吻鼻鱼、海葵、海马、六斑刺鲀、珊瑚、石斑鱼、石头鱼、鲀科鱼、小丑鱼等不停的在水中穿梭,引来了大家众多的合影、观望和欢笑。

惊奇之三:“中华鲟馆”——中华鲟是一种在长江中孕育、大海里成长的神奇鱼类,是中国特有物种,属国家一级重点保护动物,被誉为“水中的大熊猫”。在北京海洋馆的国宝中华鲟馆里,透过号称世界最长的展窗里人们可真实地看到中华鲟这一古老物种及其繁殖生活的长江流域景观,另外,馆内富有趣味的科普知识展板系统地介绍了中华鲟神秘而极具魅力的一生。

惊奇之四:“海洋剧院”——这里展现了浓郁、浪漫的夏威夷海滨风光,可容纳 3000 多位观众的大型室内动物表演剧场,是人气最高、欢乐声最响的地方。碧波荡漾的动物表演池宛如一颗璀璨的蓝宝石熠熠生辉,精彩绝伦的海洋动物表演,在如潮的掌声中开始,在快乐的欢呼中沸腾。

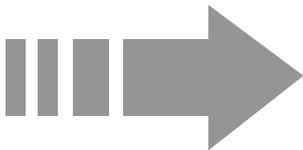
表演引人入胜,特别是海豚集体出场时,水下五条黑影以惊人的速度如鱼雷一般从入口冲向对面,来到水池中央分成两批腾空而起,带起一串串晶莹的水珠,在阳光的照射下熠熠生辉,闪闪发光。总之一句话,真漂亮!除了水中的海豚表演,还有可爱的海狮套圈、倒立展示,由憨态可掬的海狮表演的模仿秀不时地引起观众的阵阵笑声。

在北京海洋馆,大家观赏到了奇妙多姿的海洋生物,变幻无穷的海底隧道、妙趣横生的海豚、海狮表演,这些都让人目不暇接、留连忘返。一个下午的参观,我所女同胞们放松了心情,远离了喧嚣的都市,摆脱日常工作与生活中的种种压力与烦恼,全身心地投身到大自然以及海洋的宁静清新、自由平和的怀抱中,无拘无束地畅游在蔚蓝的海洋世界。使大家深刻地感受到大自然的美好与珍贵,保护我们赖以生存的自然环境就更加义不容辞。

大家表示:这个“三八”节我们过得很愉快!

妇委会

范红媛



何处安放的生命

科普小组 马利娜

在蓝色的天空,或是广袤的大地,或是深邃的海洋,你能看到,或者听到,那就是生命。生命无处不在,在你视力所能及的范围,也在你所不能及的范围。它可以是静谧的,静谧得让你感觉不到它还存在;它可以是喧嚣的,以至于所到之处,风起浪涌。比如说病毒。

每个生命都有自己所谓的归宿,鸟儿是属于天空的,鱼儿是属于海洋的,而病毒,它无处不在。谈到病毒我们无不色变,那是因为曾经的SARS, H5N1 流感,以及尚未偃旗息鼓的H1N1。除此之外还有爱滋病毒,埃博拉病毒……它们的出现在于对另一些生命的威胁,他们的生活方式称为寄生,因为它们无法单独生存,只能依附于其他生命,也就是宿主。

无论是细菌还是高等生物,无论是植物还是动物,病毒的宿主无处不在。只要有宿主的地方病毒都会存在。每种病毒都有自己特有的寄主,细菌的病毒特称为噬菌体,还有动物病毒,植物病毒。病毒不需要细胞结构,一份遗传物质再加上外面包裹的保护蛋白足以让他们生活得很惬意。吃穿不愁,因外在宿主的体内什么都有,甚至有时连遗传物质复制的酶都从宿主那里获取。他们有和相应宿主类似的复制系统,有能够特异感染宿主的致病蛋白,有很高的繁殖以及变异的能力,所以,它们看起来无所不能,以至于让宿主饱受其害。一种病毒治疗方法的攻破是让人很欣慰的事情,而一旦病毒产生了变异,那将会造成巨大恐慌,比如最新发生的这些病毒,H5N1, H1N1。其实它们原本没有那么可怕,并且不感染人类,而变异后的后果我们都已经领教到了它们的厉害。

如此庞大的生命为何会惧怕病毒?就在病毒肆意的时刻我们不得不去思考生命为何会这样?而这样的生命方式又蕴藏着什么样的奥秘?关于病毒起源的探讨不仅可以帮助我们很好防御病毒,同时也可以深入了解生命的进化。而这个问题也一直是科学界探讨的热点。

宿主拥有庞大的遗传物质,在宿主体内有许多像病毒一样的被蛋白包裹的遗传物质,染色体就是一团包裹了蛋白的遗传物质,那么是否可以认为病毒是宿主遗失的一部分呢?这个假设可以解释很多问题,比如病毒的宿主特异性,病毒如果是宿主染色质的一部分,那使用宿主本身的复制系统也是理所当然了。这个假设其实回答了两个问题,首先病毒在宿主之后产生,然后两者的关系是自己而不是异己。同样也可以解释另外一个问题,就是关于病毒的分类问题。我们传统上将物种分为三类,也就是进化树上的三个分支,真细菌,古细菌,真核生物。当谈到病毒归类的时候,它是否应该是第四个分支呢?而如果把它作为第四个分支的话,病毒与病毒之间实际上差异太大,以至于找不到遗传上的共同特征。那么如此看来按照之前说的假设,即病毒来源于宿主,这样就可以解释为什么它们会那么多样化了。

而实际上随着研究的深入发现有些病毒可以有自己的复制酶,比如T4噬菌体,它的T4 DNA聚合酶不同于它的宿主大肠杆菌。除此之外科学家们还发现不同病毒的外壳蛋白有些是共有的,也就是说如果病毒分类按照它们各自宿主划分的三个分支里的话,理论上这些病毒应该无重合之处。那么既然如此,病毒来自于宿主的说

法显然已有些站不住脚。Forterre 博士提出了另一个假设,即病毒原始生命,先于它们的 DNA 宿主,并且是因病毒的出现推动各个分支 DNA 宿主的演化。

理解 Forterre 博士的这一假设之前我们需要了解关于进化的另一个假设。RNA 是最原始的生命形式,它的产生推动了 DNA 的产生。为什么会有这个假说呢?我们知道在细胞中,DNA 只是作为遗传物质存在,而 RNA 不仅可以作为遗传物质,它还可以作为催化生命过程的酶而存在。那么这样就很容易想象在生命形成之前酶的存在很必要,如果这样的话,一种既可以作为遗传物质又可以当酶的物质很有可能就是最原始的生命形式,因此认为 RNA 比 DNA 要古老,并且比蛋白古老。RNA 形式的宿主最初出现,并且演化出遗传和代谢机制,而在这时 RNA 病毒开始出现,利用宿主获得能量达到自身的繁殖。这些 RNA 病毒很可能就是目前 RNA 病毒的祖先,例如流感病毒,HIV。而实际上 RNA 是很不稳定的相对于 DNA,并且 RNA 形式的病毒在宿主体内所面临的防御更多,宿主可以通过 RNAi 将 RNA 病毒的遗传物质失活,并且很容易将病毒基因组切割。DNA 形式的病毒则不会遭遇这样的待遇,因此 RNA 病毒为了利于自身的生存而进化成双链 DNA,这被看作是 RNA 世界向 DNA 世界进化的转折点。

按照 Forterre 博士的假设, RNA 病毒存在于它们的 RNA 宿主体内的时候为了使自身生存下来需要进化成 DNA 形式的病毒,因为这种形式最稳定,复制的时候不容易出错,并且可以较好地逃避宿主攻击。这样在长期进化过程中随着遗传物质的转移 DNA 片段被很好地固定下来并且逐渐变长,染色体 RNA 部分却越来越小。如此一来,宿主也变成了 DNA 形式,至于病毒,只保留了一部分 RNA 病毒。因为高等复杂的生物对遗传物质的要求更高,而病毒则不是,所以当它的宿主都被替换成了 DNA 形式的时候,它仍然可以保留一部分 RNA 形式。

这个假设提出后遭到了部分科学家的质疑,

其中包括 Penny,他认为 RNA 宿主如果在变成 DNA 形式之前就是复杂生物简直是不可能的,因为 RNA 系统太不稳定而无法支持复杂的生命系统。也有支持者,比如 Koonin,同时他也对于生命的起源进行了修饰和补充。他认为遗传上的三个分支并非单独进化而来,因为古细菌和真核生物拥有十分相似的复制系统,因此它们两个分支是从同一个祖先进化而来。另外他认为生命原来发生于一个共同液体环境中,每一个包裹遗传物质的团可以实现一种功能,许多这样的团聚集在一个体系中变可以实现更多不同功能。而被包裹的这些物质就是 RNA,因为它可以最快的实现复制遗传。久而久之一些重要的团被筛选出来共同作用,它们的遗传物质也集中在一起,这便形成了病毒,地球上最早的生命。

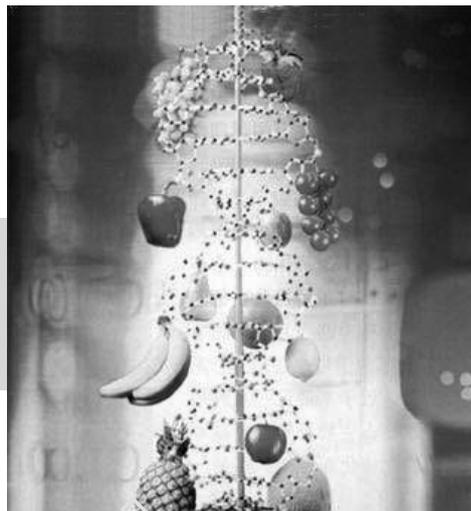
关于对病毒的探讨一直没有停息,因为它太简单,可以让人一目了然,而它又太神秘,以至于仔细想想它甚至可以担当起生命起源的重任。小病毒,大智慧,真的不简单啊。其实病毒不单单只有坏处,关于它的蛋白外壳的结构一直是一件很奇妙的事情,以至于可以借鉴到建筑学上。病毒感染宿主细胞的机理也被当成基因治疗,以及基因功能研究的工具。即便是这样,病毒的坏处还是让人胆战心惊。伴随着我们进化的病毒究竟应该给予它一个如何的定位?这仍将是大家关心的问题。鉴于目前我们所了解的这些病毒仅限于对人畜,或是一些重要植物致病的病毒,实际只是很少一部分。对于病毒的探讨未来还有很多道路要走。

主要参考文献

- Zimmer,C.(2006).“Did DNA Come From Viruses?” *Science* 312(5775): 870-872.
- Ash, C., S. Hurtley, et al. (2006). “Paradigms in the Viroisphere.” *Science* 312(5775): 869.
- Robinson, N. P. and S. D. Bell (2007). “Extrachromosomal element capture and the evolution of multiple replication origins in archaeal chromosomes.” *Proc Natl Acad Sci U S A* 104(14): 5806-11.

转基因作物的认识

科普小组 刘万飞



2010年1月30日，中央1号文件提出，“继续实施转基因生物新品种培育科技重大专项，抓紧开发具有重要应用价值和自主知识产权的功能基因和生物新品种，在科学评估、依法管理基础上，推进转基因新品种产业化”。这引发了公众对转基因粮食作物的激烈评论。那么什么是转基因技术？转基因技术是如何发展的？转基因食品安全吗？下面就让我们来一一介绍。

转基因技术的概念

转基因技术是指将人工分离和修饰过的基因导入到生物体基因组中，使其表达，从而引起生物体性状的可遗传的修饰。转基因植物是指基因组中含有外源基因的植物。构建转基因植物的方法是提取某生物具有特殊功能（如抗病虫害、增加营养成分）的基因片断，通过转基因技术加入到目标植物当中，从而培育高产、优质、抗病毒、抗虫、抗寒、抗旱、抗涝、抗盐碱、抗除草剂等作物新品种。而我们经常提到的转基因食品，通俗的讲，就是以转基因生物为直接食品或为原料加工生产的食品。目前我国的转基因植物有二十多种，其中转基因大豆、马铃薯、烟草、玉米、花生、菠菜、甜椒、小麦等进行了田间试验，转基因

棉花已经大规模应用，转基因水稻和玉米也于2009年被批准可以进行商业化种植。

转基因的研究历史

国外发展历史

转基因的研究已有几十年的历史。1973年，第一个基因重组的细菌问世（大肠杆菌表达沙门氏菌的基因）。1978，Genentech公司宣布获得了可以生产人胰岛素蛋白的大肠杆菌。1983年，世界上第一例转基因植物——一种含有抗生素药类抗体的烟草在美国成功培植。1993年，世界上第一种转基因食品——转基因晚熟西红柿正式投放美国市场。1996年转基因玉米首次实现商业化种植。1996年，世界转基因作物种植总面积为170万公顷。2002年，全球转基因农作物种植面积已扩大到5870万公顷。到2010年将有30个国家的1500万农民种植转基因作物，全球种植转基因作物的面积将达到1.5亿公顷。转基因作物目前主要种植在美国、阿根廷、加拿大、中国、巴西和南非。国际上获得转基因植株的植物已有超过35个科120多个种，它们主要集中在七大类农作物上，即：大豆、玉米、棉花、油菜、马铃薯、南瓜、西葫芦和木瓜。美国是世界上对于转

基因作物商业化态度最为积极的国家,也是批准转基因作物环境释放数量最多的国家。欧盟在1998年批准了Bt玉米的商业化,这一年西班牙、德国和法国开始商业化种植Bt玉米,这也是唯一在欧盟实现商业化种植的转基因作物。随后其他一些欧洲国家也相继加入到商业化种植Bt玉米的队伍中来。有专家分析认为,除了宗教上的原因和欧盟消费者的态度之外,这在很大程度上是由于欧盟在转基因作物的研发上落后于美国。

国内发展历史

1997年,我国批准了第一个转基因植物耐贮藏番茄商品化生产,成为第三个将转基因番茄投放市场的国家。1999年经国务院批准,科技部、财政部联合启动了“国家转基因植物研究与产业化专项”,共资助课题116个。这一政策促使我国成为世界第四大转基因植物种植国家。目前,中国正在研究和开发的各种转基因生物物种已超过100种,涉及动物、植物、微生物基因200多个,若干作物品种已具备了产业化条件。

转基因玉米和水稻



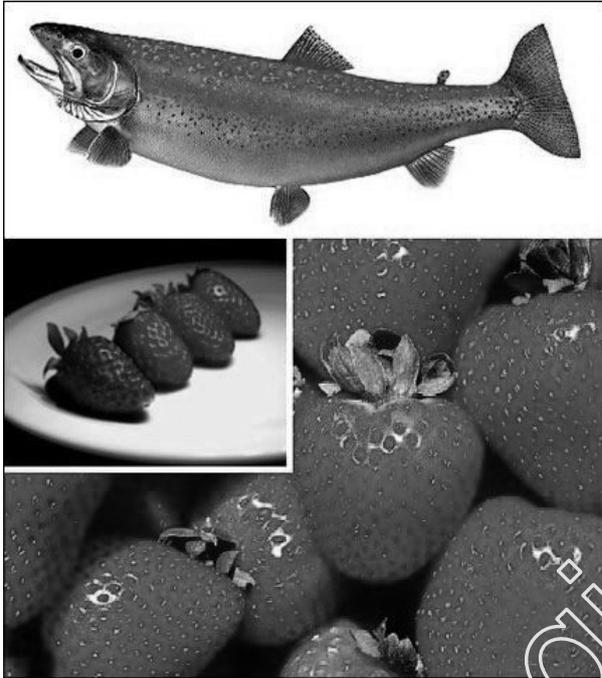
2009年,农业部批准了两种我国拥有自主知识产权的转基因粮食作物的商业化种植。这两种转基因粮食作物就是转植酸酶基因玉米和转Bt基因水稻。下面我们就以转基因玉米和水稻为例,来加深我们对转基因作物的认识 and 了解。

玉米中含有丰富的磷,但是这些磷绝大部分都是以植酸的形式存在的。在发芽的时候,它会合成植酸酶,把植酸分解成肌醇和磷酸,从而利用其中的磷。但是在玉米种子中的植酸酶含量非常低。转植酸酶基因玉米就是利用转基因技术把一个外源合成植酸酶的基因导入玉米基因组中,并让这个基因在玉米籽粒中表达,使玉米籽粒含有大量的植酸酶,植酸酶通过代谢可以释放玉米籽粒中丰富的磷。现在,按照上述专利生产的转植酸酶基因玉米已经初步显示出了它的优异特性。这种玉米的籽粒中含有大量植酸酶,在加工成饲料之后仍然保留了大部分活性,鸡或猪吃下去之后,这些植酸酶在其胃中就可以把植酸水解,放出可供鸡和猪直接吸收利用的磷酸来,大大提高了磷的利用率。这样不仅不用再在饲料中额外添加磷酸氢钙,从而节省了成本,又可以增进鸡、猪对铁、锌等矿物质元素的吸收,而且还有效地减少了鸡、猪粪便对环境造成的污染。植酸酶会促进人类等哺乳动物吸收磷元素,所以不会对人体产生危害。

转Bt基因水稻就是在水稻中引入抗虫基因,使水稻分泌一种叫做Bt蛋白的物质(实际上叫做杀虫晶体蛋白)。这种蛋白的基因称为BT基因,BT基因编码出来的东西叫做原毒素,原毒素开始是没有毒性的,只有当目标昆虫吃了以后,虫的中肠里面有一种碱性的蛋白酶去消化原毒素。碱性酶会切除原毒素蛋白的一部分,切除后这个蛋白就变成了对鳞翅目害虫(螟虫)有毒的

蛋白,将害虫毒死。人的消化器官是酸性的环境,强酸性,原毒素到了人的消化器官,就像普通蛋白一样,消化成氨基酸或短肽等并通过小肠被吸收了。

转基因作物的安全性



随着玉米、水稻等主要粮食作物转基因品种商业化种植的推广,人们对转基因作物食品安全性的担忧越来越多。目前,公众对转基因食品担忧的因素有:吃了转基因食品,动植物的基因会被转移到人体中;一些抗虫蛋白虫子吃了要死,人吃了怎么样?转基因食品可能产生新的有害物质或过敏源;自身能制造杀虫毒素的转基因作物,毒素可能伤害其他生物,或进入食物链威胁家畜与人类健康;转基因作物可能与野生亲缘作物杂交,造成“基因污染”;抗虫害的转基因作物,可能导致对其毒素有抵抗力的害虫获得生存优势,成为新的“超级害虫”……

对于上述质疑,专家给出了解释:几乎任何食品都含有基因,但是基因进入人体后,都会被酶分解破坏成小分子,不可能将外来遗传信息带

到人的基因组里。从这个角度上说,转基因食品与传统食品并没有差别。有一些转基因,它是抗虫、抗病的,它这个基因来自于一种毒蛋白基因,人们很担心,这是完全可以理解的。所以,每一种转基因作物的生产都是经过国家严格的安全评审的。在我国,转基因作物的生产需要通过转基因作物的安全评价,包括实验研究、中间试验、环境释放、生产性试验和申请生产应用安全证书五个阶段。这些转基因作物安全评价项目,排除了转基因作物可能带来的各种危害。农业部审批发放的转植酸酶基因玉米和转抗虫基因水稻安全证书,分别经过了长达6年和11年的严格评价,这既是对科学家转基因生物技术研究工作及成果的评价与肯定,也是对人民安全的负责。

加强农业转基因生物安全管理,也是推进转基因技术研究与应用的重要保障。为此,我国政府出台了一系列政策来加强转基因生物的管理。1996年,农业部发布了《农业生物基因工程安全管理实施办法》。2001年,国务院颁布了《农业转基因生物安全管理条例》,对在中国境内从事的农业转基因生物研究、试验、生产、加工、经营和进出口等活动进行全程安全管理。2001年1月,包括我国在内的113个国家在加拿大签署联合国《生物安全议定书》,明确规定,消费者有对于转基因食品的知情权,转基因产品越境转移时,进口国可以对其实施安全评价与标识管理。经农业转基因生物安全管理部际联席会议成员单位推荐,农业部组建了农业转基因生物安全委员会、全国农业转基因生物安全管理标准化技术委员会,35个检测机构通过国家计量认证和农业部审查认可。

在加强安全管理的同时,政府还加大了科研投入。2006年,我国将转基因生物新品种培育重

大专项列入《国家中长期科学和技术发展规划纲要》(2006—2020年)。2008年7月,国务院批准启动了转基因生物新品种培育重大专项。2009年6月,国务院发布《促进生物产业加快发展的若干政策》,提出“加快把生物产业培育成为高技术领域的支柱产业和国家的战略性新兴产业”。2010年中央1号文件提出,“继续实施转基因生物新品种培育科技重大专项,抓紧开发具有重要应用价值和自主知识产权的功能基因和生物新品种,在科学评估、依法管理基础上,推进转基因新品种产业化”。这些政策对于我国转基因技术的发展、转基因生物的商品化生产以及解决我国的粮食问题、提高我国粮食产品的国际竞争力等有非常重要的意义。

总结与展望

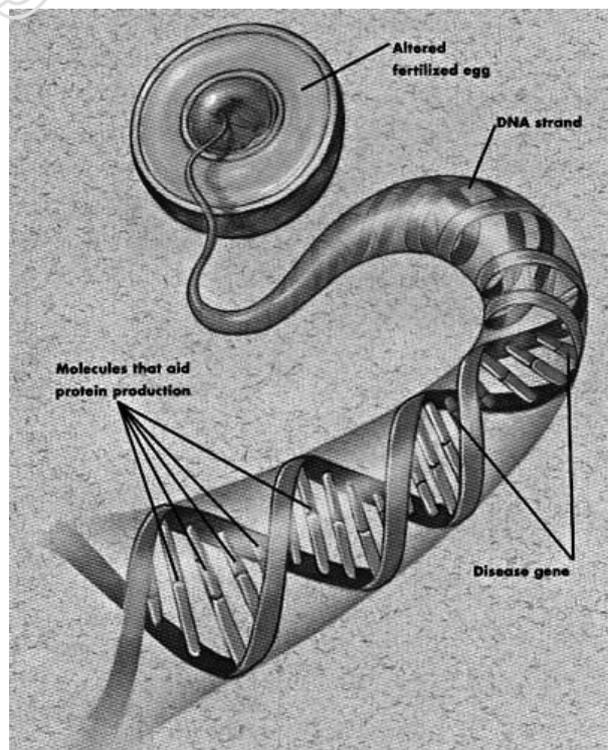
转基因技术是一种新的尖端生物技术,在提高粮食产量、减少农药使用、生产含有更多营养成分的健康食物方面有巨大潜力。公众存在担忧情绪,主要是怕它被错误地利用。与任何食品一样,转基因食品的安全性需要慎重对待和严格管理,转基因作物对生态环境的长远影响也需要更多的跟踪研究。面对转基因食品,我们需要的是严谨的科学态度,而不是简单地给予偏见或排斥。

正如袁隆平院士所说:利用生物技术开发农作物育种是今后的发展方向和必然趋势,转基因技术是分子技术中的一类,因此必须加强转基因技术的研究和应用。对待转基因食品,特别是可直接食用的转基因品种应持科学慎重的态度,但也不能简单拒之。

转基因育种是目前国际上普遍采用的新技术。转基因技术可增加作物的抗性,有效防止病虫害,大大减少化学杀虫剂使用,减少生产成本,

降低环境污染及对其他昆虫和人畜的伤害。同时,也可以培育优良的作物品种,改善土地生产能力。通过转基因技术,可以在传统技术的基础上增加新技术,提高育种水平,使新的品种增加一些传统育种技术解决不了的性状。今后利用生物技术开展农作物育种是农业科技的发展方向 and 必然趋势。面对国际上竞争日益激烈的转基因市场,我国应充分利用转基因新技术培育环境友好、资源节约、有利健康、高产优质的转基因作物品种,在科学评估、依法管理基础上,推进转基因新品种产业化。

面对各国对转基因技术的重视和对转基因作物商品化、产业化的推广,我们一方面要利用传统技术进行研究,另一方面需要突破传统的转基因技术,通过对各种生物的基因组测序、转录组分析和蛋白质组研究来鉴定各种目标基因、外源基因,实现转基因技术从“钓鱼”到“撒网”的转变。可以说,转基因技术的突破将直接引领各国在转基因市场上的优势。





国家动物博物馆游记

资产与基础设施建设处 李心正

冬日的北京,来自贝加尔湖的寒风将天空清洗得干干净净,阳光毫无遮拦地照射在大地上万物上,一切都是那么明亮而清新……

这是一个出行的好日子,我们来到了中国科学院动物研究所国家动物博物馆。它坐落于京城北四环外的中国科学院北郊园区院内,著名的国家游泳馆“水立方”的西北方向1公里处。

远远望去,博物馆整体呈方形,端庄而大气。一组平行的玻璃幕墙纵贯上下,活泼而不凌乱。灰白色的大理石外立面与园区其他建筑和谐统一,尽显阳刚之气和知性之美。

刚刚通过检票口,目光便被吸引到了正前方的中厅,一副巨大的蓝鲸骨架悬挂在空中,梭状的体型动感十足,只见它侧面双鳍开展,似乎正在广阔无垠的海水中徜徉。蓝鲸的下方是一副亚洲象的骨骼,体态强悍,头微微上扬,左足迈出,似乎正在带领它的子民游荡于山林之间。

中厅的右侧是濒危动物展厅,动物标本造型各异、栩栩如生。威风八面的东北虎、动若闪电的云豹、顽皮可爱的金丝猴、憨态可掬的大熊猫等

多种动物聚集在这里,让参观者大饱眼福,真可谓幸事。然而,想到它们因为遭受人类的猎杀和入侵而正在从我们共同生活的地球上消失,不禁感到难过和惭愧。

沿着濒危动物展厅的参观通道往前走,便到了鸟类展厅。入口处的鸟类迁徙路线示意图展示了一种宽宏、壮阔的场面:鸟类为了迁徙可以飞越珠穆朗玛峰,可以折返于地球两极之间。当我们为人生的目标、做事的动力和毅力而发愁的时候,眼前的场景难道不是一种莫大的激励吗?玻璃橱窗内,各种各样的鸟儿都在向我们打招呼,然而,要确定哪个才是日常所见的小麻雀、大喜鹊和黑乌鸦却不是一件容易的事。最后,只能借助于文字说明了。在我们看来,同一个科或同一个属的鸟类没有太大的区别,但是分类学家却可以从它们的形态、习性、分布,及遗传方面发现差异,找到特有性状,唯一地标示某个物种,从而奠定后续研究的基础。

出了鸟类展厅,拾级而上,就到了蝴蝶展厅。这里展示着来自世界各地的2200多种精美蝴蝶

标本,其中有 10 个国家的国蝶。在这里,眼睛不够用,生怕漏了哪儿没看到;在这里,大脑的内存不够用,生怕眼睛看到了,但没有被大脑存储进去;在这里,赞美的词汇不够用,生怕赞誉程度不够而影响到蝴蝶的美丽。人们常常形容蝴蝶是“会飞的花朵、大自然的舞姬”,其实它比花更绚烂,比舞姬更飘逸,简直就是世间万千美丽造化而生的精灵。

昆虫展厅在蝴蝶展厅的对面,面积大概只有后者的 1/3,但是密密麻麻的标本表明,这里的物种并不少。外形奇特的东西总是容易引起人的注意。虎甲便是一例,约 60 毫米长,30 毫米宽的身躯在昆虫当中算是庞然大物了,加上铠甲一样厚重发亮的外壳,和前端分叉的粗圆的触角,外形相当彪悍。吸引眼球的还有以警戒色示人的蜡蝉和蛾子,它们的体节颜色艳丽、色调对比强烈,翅膀扑满银色粉末,顿时制造出一种恐怖的气氛。

动物与人展厅是本次参观的最后一站。这里用最直观的方式展现了人与动物的同源性,以及动物在人类社会历史发展中做出的牺牲和在当前生产、生活、医疗、科研等方面做出的贡献。在



生产力飞速发展的今天,当人类以主人的姿态出现在地球的各个角落,肆无忌惮地开发各种资源,并习惯于大量消费物质财富的时候,和人类一路共同走来的动物朋友正在一个个地从这个星球消失,大自然孕育亿万年所创造的神奇和美丽也正在逐日消减。这不能不说是一种悲哀!

当我们以感恩的心情结束参观,走出博物馆大门时,万千动物的鸣叫和呐喊似乎还在继续,回眸蓝鲸,那梭状的骨骼似乎化作了钟锤,敲击着每个人心中的大钟,警示我们:地球只有一个,保护地球,保护生物多样性,就是保护人类自己。

回顾 2009,人类已经在行动。12 月 7-18 日召开的哥本哈根世界气候大会尽管没有达成实

质性协议,但是包括中国在内的世界各国仍然在为落实“巴厘路线图”而作努力。我们相信,只要每个人都能做到“节能减排”,我们与动物共同的家园——地球的未来将依然美丽和绚烂。



科苑生活感想

09 级硕士研究生 王均云

似水流年悄然从指缝间溜走,年轻的岁月总是这样流淌得不知不觉。当我蓦然回首时,才真正的明白什么叫光阴似箭,青春易逝。转眼间,我来科苑也已两个月了,心中不免也有些唏嘘感叹,暂且用这些笨拙的文字记录下岁月流逝下的点点滴滴。

与大多数孩童一样,童年时我就曾梦想成为科学家,高中文理分科时选择了理科,因为喜欢做实验的感觉。那种感觉,就好像事情的每一步都看得见,都能掌控,而且,错了还可以重来。生活若是能像试管那样透明就好了,可惜不然,许多时候,我们都无法控制生活,所以喜欢在实验室的生活,单纯沉静。

曾经的大学生活是斑斓多彩的,来到这片校园之前,我也曾想象过研究生的生活,她应该是白色的。因为我最先想到的是白色的实验服,那种整天沉浸在实验室与世无争的纯粹与纯洁,来到科苑后又见到了那高耸的大楼,静谧的校园,我不禁想到了象牙塔,因为象牙塔也是白色的,所以感到整个生活就好像它所折射的光:纯净而自由。

刚来的时候,太多新生活扑面而来,新鲜而灿烂,热情而紧张。多彩的记忆里,有开学报到时的忙碌与紧张,新生开学典礼上的感动与自豪,有第一次见到知名教授的激动与欣喜,初读文献时的痛苦与困惑,有参加香八拉拉练时的兴奋与愉悦,有参加英语考试时的紧张与不安……

对我而言,科苑的学习生活是紧张而有序的,在这里我可以聆听到我所景仰学者的报告,接触到国际前沿的学术课题,感受到大师们的人格魅力,折服于他们对科学的热情和执着。这里,几乎每周都有知名学者前来作的学术报告,公寓、食堂前的海报栏里都有信息发布,只要留心你就会发现。

由于选了较多与数学相关的课程,刚开始上课时还不适应,觉得要学习的东西特别多,后来慢慢的就好了。在这里,既可以听到院士专家的谆谆教诲,又可以领略到青年学者的指点江山;跟老师讨论问题时,会看见他们脸上会心的微笑;开始习惯光顾学校里的图书馆,也常常在科苑 BBS 上呆到很晚……

说到健身,科苑运动场所并不是很多,虽然有些乒乓球台和篮球场,但唯一缺憾的是没有一个像样的足球场,这令广大足球迷不能释怀。颇感欣喜的是地下健身房,虽然里边设施不很健全,但总归聊胜于无,每周也去几次,倒不是纯粹为了健身,娱乐的成分多一些。

自新生开学的那天起,我就对那刻于石头上苍劲有力的校训记忆深刻,“博学笃志 格物明德”,我们科苑的学生不仅要具有坚实的知识和精湛的技艺,还要有远大的抱负,高尚的情操和心忧天下的胸怀。

研究生教育不同于本科化,不仅仅是大学的延续,更是大学学习的升华,因为更注重科学思维的训练、独立的科研能力,具有创新性科研人才的培养,因此我们要能够批判性的阅读文章,探索性的思考问题。中科院有着得天独厚的资源,这里有学术造诣精深的大师,一流的科研实践条件,开放的对外交流环境,这一切无疑对我们学生的发展和成才提供了优越的条件。

回想去年的这个时候,我正在曲园安静的图书馆里为理想而刻苦拼搏,而今晚我却坐在玉泉路宿舍的电脑旁敲打着文字,不由得想到了我那美丽的大学,亲爱的朋友。有风的夜轻轻走过,秋夜的风似乎已经有些冷意了。我望着对面灯火阑珊的教学楼,心中有一种既熟悉又陌生的感觉。去年此时,我正全力以赴的为考研而奋斗着,梦里一遍遍的地憧憬自己未来的生活。那些彩色的岁月,凝成水晶,在忙碌充实的日子里,它们是我的骄傲,也是我的慰藉。凤凰涅槃的喜悦深深地写在脸庞。众里寻她千百度,今天,终于走进她的怀抱。当我踏进朝思暮想的校园时,内心平静下来,没有往昔想象的激动,也许经历了一年的风雨洗礼,我已经脱去了年轻的幼稚,在时间的匆匆流淌中我慢慢地学会了成熟。

夜的灯火阑珊,在很远的地方,投射到心里便形成了秋的温暖。人,是不会感到岁月的流逝,除非某个画面勾起他对往事的回忆,正如现在的我。是啊,秋风又是一年,没有谁可以阻挡住它的步伐。易逝的都已经散去,未消的早已沉淀在心里,便也收拾好自己的心情,直面那冉冉升起的朝阳。

忽然从梦中醒来却不知:此日,究竟是去年所憧憬的今日还是今日所怀念的去年。时光总是这样,无限轮回,却又总是令人捉摸不透。

恰如记忆在每一个人记忆中总有一段难以割舍的感情,纵使多年过去,时间悠然,草木皆非。但发生的那些喜乐伤悲,都封存在记忆中,它让我们深刻地记住那一年燕南飞,那一年秋风萧瑟,那一年青春在我们的擦拭下窗明几净,花开永不凋零。

印象北京

09级硕士研究生 吕翎娜



几经辗转，我终于来到了心仪已久的北京，梦圆北京中科院。记得重拾梦想的踌躇，再度拼搏的勇气，时运未卜的徘徊，如今已然成为内心最珍贵的回忆。刚刚进京，不论是宽广的马路还是幽深的胡同，亦或是访文物古迹，游景山秀水，无一不叫我心情澎湃，欣欣然陶醉于其中。我捧着老北京糖葫芦一边走街串巷，一边慨叹着北京历史积淀下的深厚的文化底蕴，暗自庆幸当初对梦想的不懈坚持和追求，最终得以让我站在中国的心脏感受她每一次心跳。

北京的大学城是我要造访的第一个地方。我选择了堪称中国最高学府的清华和北大。怀着无比神圣的心情，我踏入了清华的校园。怎一个美字了得！其校园的大气磅礴之美中不乏湖光山色的自然之美。清华拥有海纳百川的博大胸襟，吸引着一代又一代的天之骄子和慕名而来的四海宾朋。如果说清华是一代女皇武则天，那么北大则是东方的雅典娜，集智慧和灵秀于一身。进入北大校园，扑面而来的是静谧和成熟的气息，展现着不加粉饰的清水芙蓉之美。同样的建筑风格，清一色的城墙灰色在这片土地上错落有致的绵延开去，独领一家之风骚。我好喜欢北大的沉稳，人静，物静，仿佛一草一木的随风摇曳都是矜持而含蓄的。感受着两所高校完全不同的秉性，我深受感动。随后的日子里，我还兴致勃勃的爬长城，游北海，看北京胡同，闻香山红叶……我迫不及待地想了解北京，融入北京，恨不得把自己化为一滴雨深深地渗透进入古都大地。

北京的浓厚人文气息是另一大特色。在科院的校园里，素不相识的人也会很和气地在四目相对的瞬间报以微笑；公交车和地铁里的乘务员会很和蔼耐心地解答，认真负责地工作；楼管阿姨

热心体贴的帮助让我们这群异乡求学的学子们倍感温暖；就算是图书馆里的工作人员都能平易近人地提醒同学们：天凉了，记得加衣服……所有的一切温情，很快消除了我的陌生感，让我积极融入这样的和谐氛围之中。

来到北京才发现自己的孤陋寡闻，才发现自己原来欠缺的东西很多。坐在明净敞亮的教室里，每天都能聆听科院资深教授的深入浅出的讲课，体味他们对问题的独到见解，此外，每周都有很多著名大家在各大高校做巡回讲座。第一次如此近距离的和各位大师级人物直接对话不免令我心情振奋，每一次新知识的获取都为我注入了新的活力。我乐此不疲地奔波在各大高校的报告厅之间，累并快乐着……

北京的生活节奏很快，从交通线路的工作时间就略见一斑。公交地铁承载着这座城市忙碌的上班族从暮光初现到夜半深更，每次乘车都会体会到这个城市隐形的压力。不论是抓紧时间休憩人们，或是忙碌地翻看着公文资料的白领，亦或眉宇间透露着专注看书的学生，都让我懂得，身在北京，每一个人都要更加努力地生活，包括我自己。

退去初到京城的新鲜和兴奋，我知道自己要想真正融入这里必须全方位地提升自己，在汲取知识养分的同时更要吸收北京深厚文化的精华，科院门口“博学笃志，格物明德”的石碑赫然可见，它时刻提醒我，这里是中国科学院研究生院，严谨治学、踏实努力、奉献科研是我们的责任和奋斗目标。丢掉往昔的浮躁和不安，练就处变不惊的恬然，相信未来的日子将会是充实而丰富的！



慢餐进行时

近日，所里组织职工开展了一年一度的健康体检工作，很多熟悉的同事的体重都超标了，由此所引发的脂肪肝、高血压等富贵病的患病问题也越来越明显，在体检最后的中医调查显示，大家的运动及锻炼时间不断缩短，由生活、工作的忙碌所带来的各方面压力不断增加。另据《中国青年报》调查，现今社会 84% 的人认为自己生活在加急时代，其中 71.1% 的人称“精神高度紧张，压力大”是让他们着急上火，易患疾病的主要原因。

为此我们倡导大家要静下心来，慢慢的感受生活，健康的饮食和运动。与此同时，一场“慢生活”的革命正在悄然兴起。其中打响“第一枪”的就是慢饮食。当“快餐”与“垃圾食品”越来越威胁人类健康时，慢餐逐渐发展成为一种新的“饮食文化”，成为人们长寿的关键。

一项统计显示，现代人已从 40 多年前每餐咀嚼 900~1100 次、用时 20~30 分钟，下降为目前的每餐咀嚼 500~600 次、用时 5~10 分钟。61.23% 的人花在早餐上的时间最少；43.31% 的人“每天最短一餐”仅用 5 分钟；即便“最长一餐”，65.71% 的人也只用了不到半小时。那么，慢餐究竟该怎么吃？《中国居民膳食指南》中提倡大家不要暴饮暴食，建议用 15~20 分钟吃早餐，中、晚餐则用半小时左右。每口饭菜应咀嚼 25~50 次，每顿饭吃 30 分钟左右，才可以给饱食中枢足够的兴

奋时间，使人产生饱腹感，避免发胖。中老年人癌症发病率较高，与咀嚼能力差有一定关系，而如果每口饭咀嚼 30 次左右，基本上可以消除食物中的致癌物。同时，坚持细嚼慢咽对降低餐后高血糖有益，坚持慢餐，血糖、胆固醇、血压会相应降低。在以长寿著称的地中海地区，人们一顿晚餐可以吃三四个小时。这也被认为是当地人的长寿秘诀之一。有研究证实，唾液腺在分泌唾液的同时，还会分泌一种腮腺激素。它可以被机体重新吸收进入血液，具有抵抗机体组织老化的作用。而细嚼慢咽则可以刺激唾液的分泌，延缓机体衰老，女孩子们还可以通过频繁咀嚼锻炼面部肌肉，减少皱纹的产生。

另外，除了细嚼慢咽，慢餐还有其他内涵：放慢饮食速度，静心地享受每一道美食将给我们的身心带来更多的愉悦感与放松感；我们中餐的烹饪方式历来讲究精心细致、营养搭配，属于现在国际流行的“慢餐”方式。而源于国外的炸鸡之类的洋快餐食品因为制作方便、快捷而成为现今社会流行的“快餐”。而这些快餐往往高热量、高脂肪，缺乏营养，且极易导致肥胖。所以大家下班后不妨少些洋快餐，亲自回家烹饪几道美食，与家人细细品尝，相信这样的“家餐”一定在带给我们健康的同时，也能给我们带来更多的欢乐与温馨！

本刊编辑

经典美文欣赏：

抓住你生命中的那颗星

Catch the star that holds your destiny, the one that forever twinkles within your heart. Take advantage of precious opportunities while they still sparkle before you. Always believe that your ultimate goal is attainable as long as you commit yourself to it.

Though barriers may sometimes stand in the way of your dreams, remember that your destiny is hiding behind them. Accept the fact that not everyone is going to approve of the choices you've made. Have faith in your judgment. Catch the star that twinkles in your heart and it will lead you to your destiny's path. Follow that pathway and uncover the sweet sunrises that await you.

Take pride in your accomplishments, as they are stepping stones to your dreams. Understand that you may make mistakes, but don't let them discourage you. Value your capabilities and talents for they are what make you truly unique. The greatest gifts in life are not purchased, but acquired through hard work and determination. Find the star that twinkles in your heart?for you alone are capable of making your brightest dreams come true. Give your hopes everything you've got and you will catch the star that holds your destiny.

本刊选稿