

感染组学在探索新的抗微生物药物中的应用

黄胜和^{1,2} 徐 铃¹

(1. 南方医科大学分子生物学研究所 广州 510515; 2. 美国南加州大学洛杉矶儿童医院 美国加州洛杉矶 90027)

〔摘要〕 在现代医学界,研制新的抗感染药物是一个急迫的任务。由于生物基因组测序的成功,以及各种高通量技术和计算机工具的发展,可以对微生物病原体及其宿主之间的相互作用进行综合性的总体研究,这就构成了感染组学的研究内容。感染组的特征反映出病原体和宿主之间的相互作用,为探索新的抗微生物药物提供了有价值的资料。着重阐述了感染组学及其在探索抗微生物药物中的应用。

〔关键词〕 感染组学 基因组 蛋白质组 糖组

〔中图分类号〕 R915

〔文献标识码〕 A

〔文章编号〕 1000-7857(2005)03-0044-05

INFECTOMICS IN THE EXPLOITATION OF NEW ANTIINFECTIVE AGENTS

HUANG Sheng-he^{1,2} XU Qian¹

(1. Institute of Molecular Biology, Nanfang Medical University, Guangzhou 510515, China;

2. Los Angeles Children's Hospital, South California University, CA 90027 USA)

Abstract: The generation of new anti-infective agents has emerged as an urgent issue in modern medicine. The availability of genome sequences, and the development of various high-throughput techniques and computational tools offer holistic and integrative strategies for dissecting the interplay between microbial pathogens and their hosts (infectomics). The identification of small-molecule modulators of biological functions is the key activity in modern drug discovery. This review focuses on infectomics and its application to antimicrobial drug discovery.

Key Words: infectomics, genome, proteome, glycome

CLC Number: R915

Document Code: A

Article ID: 1000-7857(2005)03-0044-05

1 序言

以前未有历史记载的感染性疾病在世界上的连续出现,以及旧有病原体的再度出现,将加剧感染性疾病可能在21世纪全球爆发的危机。由于抗微生物药物的广泛滥用,医学上另一个重要问题是微生物对抗微生物药物的抗性日益增强。目前,由于医学的进步、临床治疗手段的增强,病人的康复率越来越高,寿命延长的老人以及免疫缺陷病人的数目也越来越多,他们易受非致病性微生物所引起的感染。当今基因组测序和微阵列技术的发展,能够对解决这些医学上的主要问题提供总的、综合性的防治策略。

2 感染组学特征是发现新抗微生物药物的生物学源泉

感染性疾病的基本问题是如何对受感染时微生物病原体及其宿主之间的相互作用进行总体性的分析^[1]。微生物感染的发生是由宿主—微生物相互关系(包括宿主—病原体、宿主—共生菌、病原体—共生菌的相互作用)的性质决定

的。这些相互关系的平衡是人体健康所必需的,是由微生物及其宿主的基因组控制的^[1]。许多生物的全基因组顺序的阐明使我们能对预防性和治疗性感染组学进行总体研究。微生物及其宿主的感染组学特征反映了病原体及其宿主之间的相互作用,从而提供了探索新的抗微生物疗法的极有价值的策略。

2.1 微生物病原体的感染组学特征

在微生物发病机制的发生和进化过程中,基因的获得和缺失以及点突变都是引起微生物病原体或共生菌出现和进化的主要原因。因此,引起感染性疾病的微生物病原体通常具有以下区别于共生菌株的特征^[1]。这些特征构成了基因型和表型感染组的结构基础。

2.1.1 致病岛(Pathogenicity island, PAI)

微生物可获得基因并在其内部形成致病岛。在微生物毒力发展过程中,常见有基因的获得。这种为病原体的染色体所存在的区域称为致病岛(PAI)。PAI常为染色体上很大的区域(50~200kb),且常有和染色体的其它区域不同的 GC

收稿日期: 2004-09-09

作者简介: 黄胜和,男,1950~;美国加利福尼亚州洛杉矶日落大道4650号南加州大学儿科副教授,中国南方医科大学客座教授,主要研究领域为感染组学、中枢神经系统感染与血脑屏障;E-mail: shuang@hsc.usc.edu, shuang@chla.usc.edu

徐铃,男,1924~;中国南方医科大学分子生物学研究所,教授;E-mail: xhqian@fimmu.com

含量。在遗传上,PAIs 可能很不稳定,这是由于其旁侧有重复序列、IS 元件或 tRNA 位点可作为它们整合和切出的靶点^[4]。PAIs 已在若干致病菌中发现,包括致病性大肠杆菌、*Citrobacter freundii*、幽门螺杆菌、鼠伤寒沙门氏菌和 *Yersinia pestis*^[1]。最近,在脑膜炎性大肠杆菌中发现了 1 个 PAI,含有 *ibeA*(GimA),能进入血脑屏障(BBB)^[3]。GimA 除了 *ibeA* 之外,还编码了 14 个新的基因,组成 4 个操纵子,即 *ptnIPKC*、*cglDTEC*、*gcxKRCI* 和 *ibeRAT*。

2.1.2 黑洞(Black Holes)

因基因的丧失和基因组的降解,可促成微生物的致病性^[4]。如前所述,基因组内加入 PAIs 是微生物转变为病原体的主要机制。然而,微生物毒力的发展往往是多因素的,除了获得基因之外,尚有其它机制可促使病原体的发生。最近发现,基因的丧失或基因组某个有关抑制毒力区域的丧失(即“黑洞”的形成),可以促使共生性微生物形成病原体。例如,志贺氏杆菌(细菌性痢疾的病原体)与其密切相关的共生菌 *E. coli* k-12 就在于前者的基因组中缺失某些能抑制毒力的基因。赖氨酸脱羧酶(LDC)和 *OmpT* 均存在于 *E. coli* k-12 菌株中,但不存在于志贺氏菌株中。当将编码 LDC 和 *OmpT* 的基因 *cadA* 放入弗氏志贺氏菌 2a 中时,毒力即减弱,肠毒素的活性和细胞内散布均大为减少。在结核分支杆菌和尿道致病菌 *E. coli* 536 株中发现有很大的基因组缺失。将著名的 *E. coli* 0157:H7 的 EDL933 株的基因组与大肠杆菌 K12 的 MG1655 株相比较,发现后者有 234K-岛(0.53Mb),而在前者中没有。这些结果均显示出,微生物不但能获得毒力基因,也能通过失去基因而转变成病原体。

2.1.3 微变异(基因内点突变和小的缺失或插入)并产生致病性

由于微变异而使无毒力基因产生基因多态性,也能使共生菌株转变为病原体。最近证明,有若干毒力的蛋白质与共生菌株的对应蛋白质有很高的同源性(90%以上)^[5],好几种细菌蛋白质均是如此(包括能使 *E. coli* K1 侵入脑中内皮细胞的蛋白质 *IbeB*、*YijP*、*AslA*、*OmpA*)。多至 95% 以上的大肠杆菌分离株均表达 1 型菌毛(*fimbria*),亦称为甘露糖敏感性(MS)菌毛。*FimH* 是一种 30-kDa 的凝集素样蛋白质,存在于 1 型菌毛的尖端,负责大肠杆菌的 MS 粘性表型。所有 *fimH* 等位基因均能编码并介导与三甘露糖结构高水平结合的亚基^[6],但是与单甘露糖残基的结合力在 *FimH* 的各种变异体中可相差 15 倍之多。1 型菌毛的 *FimH* 凝集素的遗传变异能将大肠杆菌的向性(*tropism*)转变为有泌尿毒性的表型。

2.1.4 微生物表型感染组的特征

微生物表型感染组是在一个感染周期中,当病原体暴露于多因素的、动态的环境条件下时发生的^[1]。不同的微生物病原体具有它们各自的基因组编码的不同感染组,并在感染宿主时表现出来。同一病原体在同一宿主不同组织中可表现出不同的感染组。感染组的这些特征可被用于探索抗微生物的药物。目前我们常常只是分析单个或少数几个基因来研究人类感染性疾病。但是最近用 DNA 微阵列和蛋白质组学分析可以总体性地检测微生物基因在某些环境条件下或在其宿主中的表达形式。例如,孕妇中多达 90% 的原发性鼠弓形体感染不能用现有的方法检出,因为现有方法完全根据血清学筛选试验和 PCR^[6]。而在艾滋病人中,鼠弓形体引起的脑内病灶往往是致死的重要原因。目前急需对

该病进行早期诊断,以便给予有效的治疗。用二维电泳术,将孕妇和患急性弓形体病的非孕妇,以及有潜伏感染的病人血清样本的蛋白质组进行比较免疫印迹分析,则可见在 7 个斑点处的 7 个抗原是可能的诊断标记,并可能有助于区分急性和潜伏性感染^[6]。同样的方法亦曾用于鉴定幽门螺杆菌的抗原,并可应用于诊断和治疗^[7]。

2.2 宿主的感染组学特征

我们对宿主防御系统的了解还不够详细,但是对于一些模型动物防御基因研究资料的分析可以帮助我们找到人类的同系物。此外,受病原体感染的宿主中,感染组的改变,包括 mRNA 和蛋白质的表达形式,有固定的范型。故这些感染组就可以用来区别不同的感染原和不同的致病机理,宿主基因的表达方式就可以用作感染性疾病的诊断标志。DNA 和蛋白质微阵列技术使我们能获得细胞内基因表达形式的全面信息。例如,人 cDNA 微阵列已被用于全面检测宿主对病毒(如 HIV、柯萨奇病毒)、细菌(如鼠伤寒沙门氏杆菌、绿脓杆菌和单核细胞增多性李斯特氏菌)、寄生虫(如鼠弓形体)的反应^[1]。人包皮成纤维细胞对鼠弓形体感染的反应可以用含有约 22 000 个基因的人 cDNA 微阵列进行检测。可以预期,对病原体引起的宿主感染组的全面检测,必然要比仅仅检测传统的、诸如细胞因子的炎症标志,更为特异得多。

对于昆虫类,例如黑腹果蝇的先天性免疫的遗传研究可以对人类提供一些线索。果蝇,像其它无脊椎动物一样,完全依靠先天性免疫来对抗侵入的微生物,而没有获得性免疫^[8]。对一般的微生物产物,例如内毒素和肽聚糖的检测乃是先天性防御系统的基本功能之一。这些产物能被一类称为范型识别受体(Pattern-recognition receptors, PRRs)所识别。最近证明在其它动物体内也有编码同源性受体的基因大家族^[8]。例如,在哺乳动物中,有果蝇清除受体(Scavenger receptors)的 2 个同系物(dSR-CI)、CD36 家族的 9 个成员、肽聚糖识别蛋白(PGRP)家族的 11 个成员、革兰氏阴性结合蛋白(GNBP)的 3 个成员和若干凝集素^[9]。

遗传研究证明,在果蝇和哺乳动物中 Toll 信号系统是对抗真菌和细菌的免疫反应的重要介体。通过果蝇和人的基因组比较分析,迄今已发现了某一族中约 10 个相关的分子,称为 Toll 样受体(TLR)。TLR 蛋白似乎代表了一族保守的先天性免疫识别受体;在哺乳动物中,它们的功能是作为 PRRs,用以识别微生物成分。许多细菌和真菌产物,例如脂蛋白,已证明是 TLR 的配体。TLRs 与细胞因子 IL-1 和 IL-18 的受体有很高的同源性。而这些受体是和哺乳动物、昆虫,甚至植物中的保守的信号途径相关连,能引起细胞的激活,从而刺激先天性免疫防御。TLRs 在炎症反应时也能识别所引起的内源性配体^[10]。

在人和小鼠的许多基因顺序之间有紧密的同源性。在许多染色体区域中很多相同的基因仍保持着相同的排列次序^[11]。应用人的物理图数据和小鼠的遗传图进行比较,可见在 2 个图上有 1 416 个位点的小鼠/人的同源性,已建立起 181 个保守的连锁群。例如,小鼠的 NRAMP1(Natural resistance-associated macrophage protein 1)已被证明在抗分支杆菌感染的宿主抗性中起重要作用,而 NRAMP1 的人的同源物(NRAMP1)亦已被克隆和鉴定。小鼠 NRAMP1 和人的 NRAMP1 有明显的序列同源性(85%相同和 92%类似)。高

度的序列同源性、在启动子区域中存在同源性调节元件和有类似的组织表达范型,均提示 NRAMP1 在小鼠和人有类似的功能^[12]。

3 探索新的抗微生物药物的感染组学方法

全基因组顺序的信息,伴以计算机作为工具,提供了感染组学的基础。发现和应用抗生素以控制感染性疾病是现代医学的一大成就;然而对抗生素的抗性愈来愈大乃是现代医学急待解决的问题。

3.1 基因组的方法

全基因组 DNA 微阵列的分析可用来比较结核疫苗株(BCG)、结核分支杆菌 H37Rv、幽门螺杆菌和甲氧西林—抗性金黄色葡萄球菌(MRSA)的变异株的基因组。这些资料提供了有关这些人体病原体进化的新信息,以及设计改进诊断学和抗微生物剂的更合理的途径。例如,MRSA 始终在临床上是一个棘手的问题,因为它会在医院内感染,并因为大多数 MRSA 菌株仅对万古霉素易感,因此较难控制。MRSA 菌株的来源是一个有争议的问题。从 DNA 微阵列分析所得到的资料证明,MRSA 菌株是多次独立地发生的,主要通过 mec 元件的侧向转移(Lateral transfer)进入甲氧西林易感性的前体而产生。这个发现无疑解决了在金黄色葡萄球菌范畴内的一个长期争议的问题^[13]。某些介导抗生素抗性的独立因子或蛋白质亦已被鉴定出来。这些病原体的微阵列资料无疑将能提供许多可能的抗微生物的靶标。在将来,综合应用全基因组筛选和传统的筛选策略将为药物的发现提供革命性的变化。通过对基因组的比较分析并使用强大的生物信息学工具,已发现 E. coli 的 18 个主要的基因是大环内酯和喹诺酮的分子靶^[14]。

用基因组方法寻找新疫苗的优点是:此法不依靠对任何蛋白质功能的知识,并且能进行全面的搜索。例如,应用脑膜炎双球菌血清型 B(MenB 株)基因组来鉴定可能的候选疫苗。首先用生物信息学分析法扫描其基因组,寻找表面相关蛋白,包括跨膜区、前导肽、已知表面蛋白质的同源物、脂蛋白标记、外膜锚定特征序列和宿主细胞结合区(例如精氨酸—甘氨酸—天门冬氨酸(RGD)三肽)等。从总计 2 158 个 ORFs 中,找到 7 个蛋白质作为疫苗候选物。在所有 31 株受试的脑膜炎双球菌中,这 7 个暴露于表面的蛋白质都是保守的,目前这些疫苗候选物正进入临床前期试验。用作为结核分支杆菌、肺炎双球菌、Porphyromonas gingivalis 和幽门螺旋杆菌的新疫苗的全基因组搜索也已开始进行。这些例子表明,用全基因组分析和扫描的方法是很有效的。

高通量化学和基因组学的迅速发展,使化学基因组学在寻找新的药靶和建立新的治疗学中成为一门新兴学科。应用化学治疗学可以用小的、人工合成的、对一定的基因靶高度特异的分子来进行生物功能分析和发现新的药物前导物。这个新的学科能在多数“组学(Omics)”的靶上同时处理大量不同的化合物。

3.2 蛋白质组的方法

蛋白质组代表一个细胞对环境刺激的反应,因而提供了其功能变化更直接的信息。因此,研究新药物时,在受感染时利用蛋白质组学对蛋白质的表达和修饰进行全面监测是必要的。蛋白质组学方法主要包括 3 个方法:二维凝胶电泳技术(2-DE)、蛋白质微阵列和活性蛋白质形式(Activity-

based protein profiling, ABPP)^[15]。

3.2.1 二维凝胶电泳技术(2-DE)

首先在 2-DE 凝胶上辨别和鉴定蛋白质斑点。蛋白质可用基质激光解吸附电离作用(Matrix-assisted laser desorption ionization, MALDI)和质谱术(MS)进一步鉴定。应用 MS 和计算机技术可以在一块凝胶上鉴别出几千个斑点来。应用 MALDI-MS 和专门的软件即能进一步鉴定出所要的蛋白质。蛋白质组学已被用于病原体 and 受感染的宿主细胞蛋白质表达形式的比较分析。结核分支杆菌的毒性株和减毒疫苗株的蛋白质表达形式即可用 2-DE 和 MS 进行比较。可见在 1 800 个蛋白质斑点中,有 6 个以前在结核分支杆菌基因组研究中所没有发现的新的基因产物。蛋白质组学和基因组学的联合已用于鉴定枯草杆菌和革兰氏阳性病原菌中的未知的调节子和蛋白质^[16]。2-DE 和 MALDI-TOF(Time-of-Flight)-MS 的联合已成功地用于对 Hep-2 细胞中肺炎衣原体(Elementary body, EB)和 HeLa 299 细胞中沙眼衣原体网状体(RB)的感染组分析。在肺炎衣原体中有一些新的发现,例如在其蛋白质组学图中有产能的酶类和 III 型的分泌蛋白质。在沙眼衣原体中发现有新的 7-kDa RB 蛋白质,在肺炎衣原体中则没有。但 2-DE-MS 法亦有一些不足之处。当用全细胞的溶胞产物进行分析时,2-DE-MS 的分辨能力有限^[17]。用无机 32P 在活体内标记蛋白质是研究蛋白质磷酸化的常用方法。可将正常的和受感染的细胞在无机 32P 中培养并制成溶胞产物,以分析在各种细胞感染组中蛋白质磷酸化有何不同。蛋白质磷酸化状态的变化可用 2-DE 和放射自显影术检出;较大的和疏水的蛋白质的溶解度较小,可能造成困难。

3.2.2 蛋白质微阵列法

蛋白质可被固定在固相平面上或毛细管系统中制成微阵列。某些免疫学稳定的 HIV-1 病人的 CD8 T 淋巴细胞能分泌一种可溶性因子,称为 CAF,能抑制 HIV-1 的复制。通过蛋白质芯片技术,发现一群分泌的蛋白质(α -防御素 1、2 和 3),被鉴定为 CAF^[18]。CAF 的活性可被对人 α -防御素特异的抗体所中和。HIV-1 在体外的复制亦可被人工合成的和纯化的 α -防御素所阻断。含有疟原虫表面蛋白质的微阵列已用于研究寄生虫病^[19]。有两型蛋白质芯片:第一型含有疫苗中大多数恶性疟原虫抗体,以研究其在动物和人体中发挥保护性免疫作用的能力;第二型则含有预计被分泌或暴露于疟原虫表面的重组蛋白质。这些蛋白质很可能能够直接和血清抗体反应,作为天然获得性免疫的靶。初步结果显示,微阵列化的含疟原虫抗原的蛋白质芯片所检出的免疫反应与以前用 ELISA 和免疫印迹法测试同一组血清所得的结果相一致^[19]。如果能保留蛋白质的天然结构和活性,基因的动态活性即可用蛋白质微阵列直接测得,而用 DNA 微阵列则不能。

3.2.3 活性蛋白质扫描(ABPP)法

ABPP 是一种化学蛋白质组学的方法,是将高通量化学和蛋白质组学融合起来,以阐明药物的靶,从而产生新的治疗学。在此法中,靶向某一类的酶或蛋白质家族众多成员的活性化学探针,可用来在复杂的蛋白质组中直接评价候选药物的活性。ABPP 法的优点是能够在其天然环境中测试蛋白质或酶,避免了重组表达、纯化和建立特异的测定方法。在传统的寻找新药物的过程中,在发现前导物之前,首先要

确定此蛋白质的功能和搞清其生物学作用,而用蛋白质组学方法时则不需要如此。传统方法往往要求一条线性步骤:蛋白质—蛋白质功能—确立药物的靶—建立测定方法—高通量筛选(HTS)—前导物的确定等等。而 ABPP 法则可用大量的不同化合物同时测试许多蛋白质组中的靶。所以,在 ABPP 法中,靶的确定是在 HTS 之后。总之,ABPP 法有很多优点,包括提高研究的产出率、增加前导物的数量、缩短鉴定从基因或蛋白质到前导物的时间等。

为找寻可能的药物靶而进行筛选可逆性酶抑制剂时,应用化学蛋白质组学方法可以节省大量的人力、物力。例如,以小分子探针用化学蛋白质组方法进行筛选,已成功鉴定出恶性疟原虫的主要的半胱氨酸蛋白酶,它是恶性疟原虫存活所必需的。已证实,falcipain 1 是侵入性裂殖子期仅有的活性蛋白酶,所以用 falcipain 1 特异性抑制剂即可阻断寄生虫侵入宿主的红细胞。这证明了 falcipain 1 在侵入宿主细胞中的特异作用,也开创了抗疟疾治疗学的新的靶^[20]。

3.3 糖组的方法

碳水化合物是糖蛋白、糖脂、糖胺聚糖和蛋白聚糖的关键性成分,它们都是糖的耦合物,负责细胞间识别、粘附和信号传递。细胞的糖耦合物对于正常的组织生长和修复、细菌和病毒侵入宿主机体,以及肿瘤细胞的移动等都是必需的。碳水化合物结构对宿主微生物相互作用是必要的。许多微生物利用宿主细胞的糖耦合物作为受体或辅受体。它们在结构上的多样性和选择性在微生物感染的向性上起着重要的作用。另一方面,微生物多糖是其许多主要的抗原结构的重要成分,并可被其宿主细胞所识别。例如,多糖是 E. coli 病原菌的 O 和 K 抗原及内毒素的主要结构。已证明,微生物抗原模拟宿主成分的结构,从而逃避了宿主的免疫防御系统。因此,微生物病原体及其宿主的糖耦合物中糖组的阐明和鉴定,对于研究微生物的发病机制和改进诊断与治疗方法都是很重要的^[21]。

4 微生物组(Microbiome)的应用^[22]——防治微生物感染的生态学方法

人体从生到死都是和一个巨大的、复杂的、变动着的微生物集团良性共存的。我们的大多数共生菌居住在我们的胃肠道(GI)中。人体内存在着丰富的菌群丛,有 500 种以上不同的细菌。其中某些微生物有重要的健康功能,包括刺激免疫系统、保护宿主免受细菌和病毒的侵犯,以及帮助消化等。肠道菌群对人的体内稳态是必需的,在出生后即迅速建立起来,并在一生中保持相对稳定。在内环境和来自食物的抗原和微生物的外部攻击之间,GI 粘膜提供了一个保护界面。

某些环境因素能引起正常菌丛的组成和作用发生改变。这些因素包括抗生素的应用、免疫抑制疗法、放疗、卫生和营养不均衡。所有上述因素都可能减弱宿主的防御,以致引起感染性疾病。所以,进食有益的活菌(益生菌, probiotics)和刺激益生菌的生长(益生原, prebiotics)均可刺激宿主免疫系统对抗病原体^[23]。常用的益生菌有乳酸杆菌和双歧杆菌。已证明有效的益生原是果糖寡糖、菊粉、半乳糖果糖和半乳糖寡糖。这些寡糖都能使肠道菌群的组成向更有益的方向转化。最近的研究提示,应用乳酸细菌(Lactic acid bacteria, LAB)作为活的载体,由于其安全性、能存留在天生的菌群中、有佐剂的性质和具较低的原毒性,

故有希望能将药物、抗微生物制剂和疫苗送达一定的宿主病灶中。

5 结论

人类和许多微生物病原体的全基因组顺序的阐明,以及计算机工具的迅速发展,对抗微生物药物的发现和发展产生了巨大的影响。感染性疾病的治疗中最基本的问题是发展能抑制微生物的感染性和增强宿主抵抗力的药物。计算机科学、“组学”方法、药物化学和感染性疾病的传统学科的融合是治疗性和预防性感染组学中最急待解决的问题。化学感染组学是指在新的抗微生物药的发现和发展中应用化学“组学”(基因组学、蛋白质组学和糖组学),这将大大加速抗感染药的研究。感染组学不但能大大革新研究微生物发病机制的方法,而且可以创新对感染性疾病的处理,深化对新的病原体的认识,解决目前对抗生素抗性的危机,扩大疫苗候选物和可能的抗微生物药靶的范围。对微生物感染性疾病的预防和治疗,亦将最后进入整体性解决的时代。

参考文献(References)

- [1] Huang SH, Triche T, Jong A Y. Infectomics: genomics and proteomics of microbial infections[J]. *Functional and Integrative Genomics*, 2002, 1(6): 331~344
- [2] Ochman H, Moran N A. Genes lost and genes found: evolution of bacterial pathogenesis and symbiosis [J]. *Science*, 2000, 292: 1 096~1 099
- [3] Huang S H, Jong A. Cellular mechanisms of microbial proteins contributing to invasion of the blood brain barrier [J]. *Cell Microbiol*, 2001, 3: 277~287
- [4] Maurelli A T, Fernandez R E, Bloch C A, et al. “Black holes” and bacterial pathogenicity: a large genomic deletion that enhances the virulence of *Shigella* spp and enteroinvasive *Escherichia coli* [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95: 3 943~3 948
- [5] Sokurenko E V, Chesnokova V, Dykhuizen DE, et al. Pathogenic adaptation of *Escherichia coli* by natural variation of the FimH adhesion[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95: 8 922~8 926
- [6] Jungblot P R, Jimmy-Arndt U, Zeindl-Eberhart E, et al. Proteomics in human disease: cancer, heart and infectious diseases [J]. *Electrophoresis*, 1999, 20: 2 100~2 110
- [7] Jungblot P R, Bumman D, Haas G, et al. Comparative proteome analysis of *Helicobacter pylori*[J]. *Mol Microbiol*, 2000, 36: 710~725
- [8] Medzhitov R, Janeway C A. Self-defense: the fruit fly style[J]. *Pro Natl Acad Sci USA*, 1998, 95: 429~430
- [9] Rubin G M, Yandell M D, Wortman JR, et al. Comparative genomics of the eukaryotes[J]. *Science*, 2000, 287: 2 204~2 215
- [10] Aravind L, Dixit V M, Koonin E V. Apoptotic molecular machinery vastly increased complexity in vertebrates revealed by genomic comparisons[J]. *Science*, 2001, 291: 1 279~1 284
- [11] Petumen I, McKusick V A. Genomics and medicine. Dissecting human disease in the postgenomic era[J]. *Science*, 2001, 291: 1 224~1 229
- [12] Qureshi S T, Skamene E, Malo D. Comparative genomics and host resistance against infectious diseases [J]. *Emerg Infect Dis*, 1999, 5: 36~47

经济全球化条件下的猪种遗传改良及可持续发展

陈瑶生¹ 王 翀¹ 李加琪¹ 刘海良²(1. 华南农业大学动物科学学院 广州 510642 2. 农业部全国畜牧兽医总站
北京 100026)

〔摘要〕 我国作为世界上第一养猪大国,种猪质量却长期落后于养猪业发达国家,优良种猪长期依赖进口。综合分析了国际上猪育种的最新发展趋势,探讨了制约我国猪育种的主要因素,并针对目前国内种猪遗传评估的现状,提出了未来我国猪育种的基本策略和措施,以应对经济全球一体化对我国养猪业的强烈冲击。

〔关键词〕 猪遗传改良 遗传评估 联合育种 〔中图分类号〕 S821.2

〔文献标识码〕 A

〔文章编号〕 1000-7857(2005)03-0048-04

PIG GENETIC IMPROVEMENT AND SUSTAINABLE
DEVELOPMENT UNDER ECONOMIC GLOBALIZATIONCHEN Yao-sheng¹ WANG Chong¹ LI Jia-qi¹ LIU Hai-liang²

(1. School of Animal Science, South China Agricultural University, Guangzhou 510642, China

2. National Animal Husbandry & Veterinary Service, Ministry of Agriculture, Beijing 100026, China)

Abstract: China is the largest country of pig production in the world, but the quality of its breeding pig has been dropping behind that of the developed countries for a long time, and its breeding stock has been depending on import. In this paper, based on reviewing new developing of international pig breeding research, the main factors for pig breeding in China were discussed. In order to confront the severe competition for pig production under economic globalization, the basic strategies and principles for near future pig breeding in China were suggested for the present situation of pig genetic evaluation.

Key Words: pig genetic improvement, genetic evaluation, union breeding, breeding company**CLC Numbers:** S821.2**Document Code:** A**Article ID:** 1000-7857(2005)03-0048-04

我国是世界养猪第一大国,但猪的核心种质群在全球种猪市场却没有立足之地,长期处于“引种→维持→退化→

再引种”的不良循环。在 21 世纪全球经济一体化快速发展的情况下,这种局面如不改变,将严重制约我国养猪业的发

收稿日期: 2005-05-20

基金项目: 农业部 948 重大专项(滚动)(2004-Q3)、广东省科技攻关重大专项(2003A2010601)、广东省自然科学基金(990732)

作者简介: 陈瑶生,男,1962~;华南农业大学动物科学学院,教授,主要研究方向为动物遗传育种与繁殖;E-mail: yschen@scau.edu.cn

- [13] Fitzgerald J R, Sturdevant DE, Mackie S M, Gill SR, Musser J M. Evolutionary genomics of *Staphylococcus aureus*: in-sights into the origin of methicillin-resistant strains and the toxic shock syndrome epidemic[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98: 8 821~8 826
- [14] Rosamond J, Aisop A. Harnessing the power of the genome in the search for new antibiotics[J]. *Science*, 2000, 287: 1 973~1 976
- [15] Speers A E, Adam G C, Cravatt BJ. Activity-based protein profiling in vivo using a copper(i)-catalyzed azide-alkyne [3 + 2] cycloaddition[J]. *J Am Chem Soc*[J]. 2003, 125: 4 686~4 687
- [16] Grifantini R, Bartolini E. Mzzi, et al. Previously unrecognized vaccine candidates against group B meningococcus identified by DNA microarrays[J]. *Nat Biotechnol*, 2002, 20(9): 914~921
- [17] Graves P R, Haystead T A. Molecular biologist's guide to proteomics[J]. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2002, 66: 39~63
- [18] Zhang L, Yu W, He T, et al. Contribution of human alpha-defensin 1, 2, and 3 to the anti-HIV-1 activity of CD8 antiviral

factor[J]. *Science*, 2002, 298: 995~1 000

- [19] Bacarese-Hnilton T, Bistoni F, Crisanti A. Protein microarrays: from serodiagnosis to whole proteome scale analysis of the immune response against pathogenic microorganisms [J]. *A supplement to Biotechniques*, 2002, 24~29
- [20] Greenbaum D C, Baruch A, Grainger M, et al. A role for the protease falcipain 1 in host cell invasion by the human malaria parasite[J]. *Science*, 2002, 298: 2 002~2 006
- [21] Seeberger P H. Automated carbohydrate synthesis to drive chemical glycomics[J]. *Chem Commun (Camb)*, 2003, 21: 1 115~1 121
- [22] 黄胜和,徐铃. 感染组学(Infectomics):对感染性疾病的总体性和综合性研究[J]. 国外医学分子生物学分册, 2003, 25:(增刊)
- [23] Isolauri E. Probiotics in human disease [J]. *Am J Clin Nutr*, 2001, 73: 1 142~1 145
- [24] Björkholm B, Lundin A, Sillén A, et al. Comparison of Genetic Divergence and Fitness between Two Subclones of *Helicobacter pylori*[J]. *Infect Immun*, 2001, 69(12): 7 832~7 838

(责任编辑 李慧政)