刚建组就闯入陌生领域，5年后他交出了一项重磅发现

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/42366.html

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

刚建组就闯入陌生领域，5年后他交出了一项重磅发现。文《中国科学报》记者 刁雯蕙

做科研这条路，在深圳湾实验室研究员唐啸宇眼里，或许并没有标准答案。2018年，唐啸宇结束在美国Scripps海洋研究所的博士后工作。那时，他已经在海洋微生物天然产物领域取得了一些不错的成绩，回国或许有更好的机会。他却去了波士顿，进了一家合成生物学公司。

用他的话来说，这可能是一条“ 弯路 ”，但这段经历让他在后续研究方向的选择上打开了思路。

2020年，唐啸宇回国加入深圳湾实验室。又一次，他走出了舒适区：在继续开展微生物天然产物研究的同时，又将研究拓展到肠道微生物与疾病机制这一新方向。经过近5年的努力，唐啸宇团队与中山大学中山医学院赵文婧团队合作，发现了肠道共生菌产生的一种名为十五烷酸（C15:0）的天然小分子——它可以促进循环胆固醇清除，并显著减轻小鼠动脉粥样硬化。

这一发现为理解肠道菌群与心血管疾病之间的关系及未来干预策略提供了新的思路。该项研究成果于10月7日发表在《自然》杂志。审稿人评价：“ 这项研究的结果有望产生直接而重要的医学影响。 ”



▲唐啸宇。

悬而未决的问题

人类的肠道微生物菌群种类繁多，总计有超过百万亿个细菌，这些菌群对促进生长发育、维持人体正常的生理活动具有重要作用。其中，拟杆菌门是人类肠道菌群的重要组成部分，其包含多种常见的肠道共生菌。它们不仅对维持肠道健康至关重要，还与多种疾病息息相关。

此前，科学家发现，与健康人群相比，心血管疾病患者肠道中部分拟杆菌的丰度往往降低。但这些菌群变化与疾病之间究竟是什么关系，又通过什么分子机制影响宿主，仍然缺乏清晰答案。

2020年，唐啸宇结束在美国的工作，决定回国发展，加入深圳湾实验室。当时，他刚刚成立课题组，正在思考应该如何布局研究方向。在一次学术沙龙上，唐啸宇和中山大学中山医学院教授赵文婧讨论起了这个问题。“我们意识到，这是一个必须依靠学科交叉才能回答的问题。我擅长微生物天然产物和药学，而赵老师团队擅长医学微生物学和动物实验，结合双方的研究优势，或许能找到新的突破口。”

双方一拍即合，决定合作开展研究。研究团队首先从人群队列入手，在比较健康人与心血管疾病、动脉粥样硬化或脂代谢紊乱患者之后，进一步观察到包括单形拟杆菌在内的部分拟杆菌在患者中的丰度降低。随后，研究团队建立了动脉粥样硬化的小鼠模型，观察补充单形拟杆菌后，相关症状是否缓解。研究结果显示，补充拟杆菌后，小鼠病变得到缓解，动脉粥样硬化进程延缓。

“这提示我们，菌少了，它产生的有益代谢物可能也会减少，从而影响胆固醇代谢，促进动脉粥

样硬化。”唐啸宇解释。



▲唐啸宇（左后排第三）研究团队团队。

在上千个分子中找到答案

发现拟杆菌如何发挥作用只是第一步，研究团队面临的更大挑战是：如何找到拟杆菌产生的真正起作用的分子。

“人体肠道就像一个庞大的天然药厂，肠道微生物每天都在产生成百上千个小分子。我们希望从这些微生物中找到更多具有生物活性的天然物质。”唐啸宇回忆。

研究团队利用经典天然药物化学方法，在培养皿中将拟杆菌培养出来后，在发酵液中提取拟杆菌产生的代谢物，再利用色谱技术分离，将不同组分加入肝细胞中进行活性测试，观察细胞对荧光标记的低密度脂蛋白胆固醇摄取能力的变化，最后利用质谱和核磁技术进一步追踪到具体的分子。经过一年的时间筛选，研究人员最终将目光锁定在十五烷酸（以下简称十五酸）这一奇数链脂肪酸上。

研究团队在人群样本中观察到，血脂异常人群血清和粪便中的十五酸水平低于健康人群。进一步研究显示，十五酸能够直接结合并抑制胆固醇合成的关键酶HMGCR，而这种酶也是他汀类降胆固醇药物的作用靶点。研究人员还观察到，十五酸在减少胆固醇合成的同时，有助于肝脏清除血液中的低密度脂蛋白胆固醇，也就是人们常说的“ 坏胆固醇 ”。

另外，在动脉粥样硬化小鼠模型中，补充十五酸改善了血脂水平，并减少了动脉中的斑块。当研究人员削弱这种肠道细菌产生十五酸的能力后，细菌对小鼠的保护作用也明显减弱。团队还分析了人群的血液、粪便样本中的十五酸分子水平，发现在血脂异常人群与健康人群中存在差异，且十五酸水平与多项心血管代谢指标相关。

“ 人体内其实存在很多这样的‘ 好分子 ’，其中一些就来自与我们共生的肠道微生物。饮食、生活方式以及菌群组成的变化，都可能影响这些微生物来源分子的水平，而它们与疾病之间的关系值得进一步研究。 ”唐啸宇说道，未来，希望进一步评估这一分子的转化潜力，包括营养干预以及与现有治疗手段联合应用的可能性。目前，团队正在布局该研究的临床转化工作。



▲唐啸宇。

做科研“没有标准答案”

回国之前，唐啸宇在合成生物学公司Ginkgo BioWorks工作了两年。此前，他主要研究海洋微生物天然产物，而产业界的经历让他逐渐意识到，科研不应局限于自己熟悉的领域和方法，更重要的是围绕真正的问题寻找解决方案。

这一思路也促使他后来在天然产物与生物合成研究之外，进一步拓展到肠道微生物与疾病机制研究。

“刚回国建组的时候，其实资源都很有限。最稳妥的做法当然是把所有精力都集中在自己最熟悉的方向上，这样更容易快速产出。但我们还是决定拿出一部分精力，去探索一个自己并不熟悉的问题，当时并不知道最后能不能做出来。”唐啸宇回忆，深圳湾实验室不仅鼓励自由探索，也强调以科学问题为导向，对短期成果没有过多的考核压力。对于一些尚难获得外部经费支持但经过内部评估具有科学价值的新方向，实验室也愿意给予早期支持，这让年轻PI有机会真正把一些具有不确定性的想法做下去。

这项研究历时近5年，也是唐啸宇回国建立课题组后从零开始探索的一个新方向。研究横跨化学、药学、医学、分子生物学、生物信息学等多个学科，团队成员常常需要边做边学、边学边解决。

与此同时，深圳湾实验室所在的光明科学城集聚了不同学科背景的科研团队，也为这种跨学科合作提供了便利。“很多问题不是一个实验室能够独立解决的，关键是能不能找到合适的人一起做。”唐啸宇说。

在唐啸宇看来，做科研并没有标准答案，也没有一条标准的道路。相比于追求论文发表，找到并解决真正重要的问题更为重要。“现在，我们团队在持续深耕已有研究方向的同时，也会拿出20%至30%的精力和资源去探索一些新的问题。只要问题足够重要，无论它来自基础科学、临床还是产业，我们都愿意去尝试。”

谈到未来的工作规划，唐啸宇表示，团队将继续从人体共生微生物中寻找具有重要生理功能的活性分子，解析其与心血管及代谢性疾病的关系，并探索由此产生的新干预策略。

相关论文信息：

https://www.nature.com/articles/s41586-026-11142-x

文中图片均为受访者提供

作者：刁雯蕙 来源：科学网微信公众号

更多 科学进展 请访问 https://www.iikx.com/news/progress/

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发