前沿

天津生物技术所生物质能源利用合作研究取得重要突破

《科学》杂志近日在线发表了中科院天津工业生物技术研究所研究员田朝光在生物质能源方面的最新研究进展。中科院天津工业生物技术研究所研究员田朝光课题组与美国加州大学伯克利分校合作,从纤维素降解真菌粗糙脉胞菌 Neurospora crassa 基因组中克隆鉴定了两个纤维二糖、寡糖转运蛋白 CDT1 和 CDT2,并通过代谢工程,将粗糙脉胞菌 CDT1、CDT2 及葡萄糖苷酶整合到酿酒酵母(S. cerevisiae)中,该工程酵母能够利用纤维二糖、寡糖进行乙醇发酵。该研究表明,纤维二糖、寡糖的直接转运利用是自然界纤维素真菌糖代谢的基本途径之一。该研究结果在酵母中的成功运用,为生物燃料的生产和生物质能源大规模利用的实现提供了重要的新思路。真菌降解木质纤维素是自然界碳循环的重要一环,是生物质能源利用研究的重要线索。粗糙脉胞菌是目前研究最为透彻的模式丝状真菌,有超过 80 年的研究历史,积累了大量的研究资源。同时,该菌降解纤维素能力非常强,能够利用木糖、纤维二糖、寡糖等组分,因此是研究纤维素降解、生物质糖代谢分子机理及生物质能源利用的理想体系。目前生物质能源利用中存在的重要瓶颈是生物质降解后葡萄糖对纤维素酶的反馈抑制和生物质各类组分的共同发酵。

印度培育出富含蛋白质的转基因土豆

印度国家植物基因组研究所 9 月 20 日在美国《国家科学院学报》上报告说,他们培育出一种转基因土豆,其蛋白质和氨基酸含量均明显高于普通土豆。这种转基因土豆比普通土豆的蛋白质含量高 35%至 60%,其赖氨酸、酪氨酸以及硫的含量也有显著提高。研究人员用转基因土豆喂食老鼠和野兔后,未发现不良后果。研究人员说,无论是在发展中国家还是在发达国家,土豆都是非常重要的非谷物食品。转基因土豆可以增加以土豆为基础的食物的价值,为人类健康带来更多好处。研究人员介绍说,这种转基因土豆可能相对容易被人体接受,因为培育这种土豆使用的外来基因来自另一种可食用植物——苋菜。苋菜是一种种子很小的阔叶植物,苋菜的 AMA1 基因非常重要,可以使苋菜及其种子富含蛋白质以及几种基本氨基酸。印度研究人员将 AMA1基因植入几种土豆的基因组中,终于在两年后培育出一种富含蛋白质的转基因土豆。

我国科学家在 ACE2 基因治疗研究领域获突破性进展

日前,国际著名的《美国国家科学院学报》全文发表了山东大学教育部和卫生部心血管重构和功能研究重点实验室张运院士团队撰写的论文《血管紧张素转换酶 2 以血管壁细胞作为靶标减轻动脉粥样硬化病变》。在论文中,张澄和董波博士在国际上首次证明,ACE2 过表达可抑制实验兔的动脉粥样硬化的早期病变,其细胞机制是 ACE2 抑制了血管平滑肌细胞的增生和游移,改善了血管内皮细胞的功能,减轻了血管壁细胞的氧化应激和炎症反应,其分子机制是 ACE2 下调了血管壁细胞的 ERK-p38、JAK-STAT 和 AngⅡ-ROS-NF-κB 信号通路,但上调了血管壁细胞的 PI3K-Akt 信号通路。上述研究,为应用 ACE2 基因治疗动脉粥样硬化提供了崭新的途径。

数据

2020 年

彭博社新能源财经近日发布报告称,到 2020 年,使用工厂废料及城市垃圾生产的生物燃料可能取代欧盟过半的汽油消费。这份报告显示,到 2020 年欧盟 27 国可能生产 900 亿公升的新一代乙醇,约合 240 亿加仑,这占到预期汽油消费总量的 65%。

60 个

日前召开的“2010 年航天工程育种论坛”的数据显示,截至今年 5 月,我国已育成并通过国家或省级鉴定的新品种达 60 多个,并在农业生产中大规模推广应用,在提高农作物产量、改善农产品质量、优化农作物抗性方面取得了实质性成果。

3 亿美元

在近日举行的苏台生物医药合作高峰会上,台湾的 20 个生物医药项目签约落户泰州医药城。其中,16 个为产业类项目,4 个为合作类项目,项目总投资约 3 亿美元。与此同时,由台湾工业总会和泰州医药高新区共同负责开发建设的海峡两岸(泰州)生技产业园,也在泰州正式揭牌。

第三军医大学医学检验系教授邹全明表示:

幽门螺杆菌疫苗力争早日上市

□龙九尊

在防治幽门螺杆菌(Hp)感染方面,滥用抗生素的不足正逐步呈现。超级细菌的出现加重了科学家们的担忧,寻找更为安全有效的应对方案成为科学家们追求的目标。

幽门螺杆菌由澳大利亚的 B.Marshall 及 R.Warren 于 1983 年发现,并因此荣获 2005 年度诺贝尔医学或生理学奖。经 20 余年国际广泛研究证实,Hp 是人类上消化道疾病的重要致病菌,为慢性胃炎、胃溃疡及十二指肠溃疡的主要病因。

目前临床上主要使用二连或三联抗生素治疗 Hp 感染。但存在明显不足:耐药菌株产生、易复发与再感染、毒副作用与费用较高、无法达到群体防治效果,无法有效控制 Hp 传播与感染。

“因此,疫苗对于预防与控制 Hp 感染具有十分重大的意义。”第三军医大学医学检验系(药学院)教授邹全明在日前举行的第二届全国健康科技高层论坛中指出。此前,第三军医大学完成首个 Hp 疫苗Ⅲ期临床试验。

9 月 21 日,邹全明回复记者邮件时表示:“该疫苗的研发一直是以产学研方式与重庆康卫生物科技有限公司进行合作研究。在获得新药证书后,企业正积极推进产业化,力争早日上市,服务大众健康。”

邹全明说,Hp 疫苗蕴藏着巨大的经济效益和社会效益,早在 20 世纪 80 年代就有 Hp 疫苗动物模型研究的相关报道。“20 余年过去了,现在全世界 Hp 疫苗的研究正处于方兴未艾、激烈竞争的研发阶段。”

Hp 亚单位疫苗是主攻方向

邹全明介绍说,目前,Hp 疫苗主要分为全菌疫苗、亚单位疫苗(基因工程疫苗)、活载体疫苗和 DNA 疫苗。

Hp 全菌疫苗方面,用病原的裂解产物作为免疫原接种机体以产生免疫保护性,是较为传统的免疫学方法,对 Hp 也不例外。邹全明介绍,科学家试验结果发现,Hp 全菌疫苗不仅能预防 Hp 感染,而且具有治疗 Hp 感染作用。然而,由于 Hp 全菌粗抗原中成分复杂,虽然具有包括了绝大多数 Hp 保护性抗原优势,但也存在着明显的毒副反应,尤其存在潜在致癌因子及与人体同源的免疫组分,要将其作为免疫应用于人体尚存在较大的困难。

Hp 亚单位疫苗一直为疫苗研究的主攻方向与热点,特别是基因工程技术的发展有力推动了重组蛋白抗原的研究和制备水平。邹全明说,目前经筛选并在动物模型中得到验证的 Hp 保护性抗原有数种,包括全菌抗原、尿素酶、粘附素、空泡毒素、毒素相关抗原,过氧化氢酶、热休克蛋白及其他一些蛋白成分。

其中,尿素酶被认为作为 Hp 疫苗抗原具有显著的优势。尿素酶在 Hp 定植感染过程中有分解尿素、中和胃酸的作用,对于 Hp 的致病性具有重要意义。邹全明说,根据文献统计,选择尿素酶作为疫苗抗原的研究报道中占 Hp 疫苗研究文献总数的 70%以上,因此,在实施上尿素酶已成为 Hp 疫苗的首选亚单位抗原。

此外,用热休克蛋白(Hsp)作为 Hp 疫苗保护性抗原的有效性和安全性尚需进一步研究;空泡毒素和细胞毒素相关抗原作为 Hp 疫苗保护性抗原具有较高可行性,然而,如何既要避免作为 Hp 主要致病因子的空泡毒素和细胞毒素相关抗原的病例损害作用又要保持其抗原性是需要解决的一大难题;建立针对粘附素这些抗原的免疫保护机制也是 Hp 疫苗的一个研究方向,但是,目前的研究还多集中于分子学和致病机制方面,尚有待在动物模型中进行免疫学评价。除此之外,目前对于 Hp 疫苗免疫原的研究除了集中于以上数种抗原外,尚有一些工作把注意力放在了其他一些抗原成分上,也取得了不错的效果。

在 Hp 活载体疫苗方面,邹全明说,有关试验结果表明,异源活载体表达系统尚存在技术不足,表达量太低,目的基因失活或丢失等,难以获得理想结果。

Hp DNA 疫苗方面,邹全明介绍说,核酸疫苗主要由保护性抗原及真核表达载体构成,而保护性抗原的筛选是构建核酸疫苗的关键,包括 DNA 疫苗和 RNA 疫苗。目前研究较多的是 DNA 疫苗,可诱导机体产生全面的免疫应答,既有预防作用,又有治疗作用,而且生产简便,免疫持续时间长,无需使用佐剂。目前的报道均认为其可较好地诱导出循环抗体,但能否诱导出黏膜抗体尚需进一步深入研究。

第三军医大学完成首个 Hp 疫苗Ⅲ期临床试验

邹全明说,正是由于大量的有关幽门螺杆菌疫苗的研究,使得该疫苗的研制得到了迅猛的发展,部分研究工作已先期进入了临床试验阶段。

由邹全明团队自主研制的口服重组 Hp 分子内佐剂疫苗,早于 2004 年完成了Ⅰ、Ⅱ期临床研究。结果表明,口服重组 Hp 疫苗对人体具有良好的安全性,同时能有效刺激人体产生血清特异性 IgG 抗体、唾液特异性 sIgA 抗体、胃肠道特异性 sIgA 抗体。在此基础上,于 2006 年完成了该疫苗的Ⅲ期临床试验,共对 5000 余名志愿者进行了预防感染效果的系列定期观察和检测。结果证实,试验疫苗安全性良好,疫苗预防 Hp 感染保护率为 72%,特异性抗体阳性率为 85%。

“该疫苗为国际上首个完成Ⅲ期临床试验的 Hp 疫苗,随机双盲的设计、规范翔实的临床试验为 Hp 疫苗的最终研制成功奠定了坚实的研究基础。”邹全明表示。

保护率有进一步提高的空间

“虽然 Hp 疫苗研究已取得了突破性进展,但在保护率方面仍然有进一步提高的空间。”邹全明认为,未来研究应主要围绕几个方面进行。

一是充分利用已完成测序的 Hp 基因组信息和蛋白组学以及生物信息学技术挖掘筛选特异性更高、保护性更强的抗原。

二是找到安全性高和更能激发人体胃肠道黏膜免疫的佐剂。

三是利用纳米等现代生物制药技术,研制靶向、释缓的疫苗投递方式,增加有效性维持时间。

四是从细菌、宿主两方面研究清楚 Hp 感染与免疫的机制,为 Hp 疫苗研制提供完善的理论基础。

幽门螺杆菌疫苗临床试验进展情况一览表

疫苗类型	研究者	研究进度	评价
重组 urease+LT	Oravax Inc.,Cambrige	MA PhaseⅡ	较好的保守性抗原、免疫原性和耐受性需要佐剂、多剂服用
表达 urease 的减毒沙门氏菌	Oravax Inc.,Cambrige	MA PhaseⅠ	无需佐剂、服用简单、未产生明确的体液或黏膜免疫反应
灭活全菌细胞抗原 +LTR192G	Antex Biologics Inc.,	MD PhaseⅠ	较全的免疫性,制备困难,交叉反应性、安全性待考察
灭活全菌抗原	Antex Biologics Inc.,	MD PhaseⅡ	较全的免疫性,制备困难,交叉反应性、安全性待考察
重组 UreB、LTB 融合疫苗	第三军医大学	PhaseⅠ、Ⅱ、Ⅲ	安全性好、制备方便、较高的保护率

生物基材料产业发展面临新形势

□陈国强

在几个五年计划和“863”计划支持下,我国生物基材料包括聚羟基脂肪酸酯(PHA)、聚乳酸(PLA)、丁二酸丁二醇共聚物(PBS)、二氧化碳共聚物(PPC)、对苯二甲酸 1,3- 丙二醇共聚物(PTT)、生物乙烯(Bio-PE)和淀粉基材料等都取得了长足发展。

其中 PHA 形成了生产企业 5 个,年总产能超过 1.5 万吨,提供了国际市场上所有 PHA 类型,使我国 PHA 产业化种类和产量都处于国际领先地位,此外,我国还形成了世界第二的 5000 吨 PLA 年产能、年产 1 万吨 PBS 的生产能力、世界第一的年产 1 万吨二氧化碳共聚物(PPC)和 2 万吨以上淀粉基材料的能力,同时有 2 万吨的 1,3- 丙二醇产能提供给 PTT 合成。

目前我国已将生物产业列为战略性新兴产业。生物基材料作为生物产业的重要组成部分,在此背景下,把生物基材料作为战略产品来开发,使其成为我国特色产业,做大做强我国 PHA、PLA、PBS、PPC、PTT、生物 PE 和淀粉基材料产业,对整个生物产业的发展具有重大的意义。下面对这几种生物基材料分别进行分析讨论。

聚羟基脂肪酸酯(PHA)

经过几个五年计划攻关以及国家自然科学基金的支持,我国在微生物合成可降解聚酯 PHA 领域已取得了重要进展,于 1999 年在世界上首次成功地进行了新型聚酯、3－羟基丁酸和 3－羟基己酸共聚物(英文简称为 PHBHHx)的工业化生产。在医用材料领域,我国研究人员首次发现 PHBHHx 具有比传统医用材料聚乳酸 PLA 好的生物相容性、机械性能和加工性能,已经拥有了一系列 PHA 作为新一代生物医用材料的知识产权,包括 16 项专利申请,其中 3 项授权专利。此外,我国成立了许多与 PHA 生产和应用有关的公司,现有的一些大型发酵企业也参与了 PHA 的产业化工作。然而,由于投入经费的短缺,我国无法形成系列的应用开发,使许多专利技术不能为我国所有。

虽然 PHA 研究和产业化取得了一些进展,但必须看到,目前 PHA 生产成本还高于以石油原料为基础的塑料,大量研究工作必须集中在提高原料转化为 PHA 的效率及发现新 PHA 材料上。PHA 作为生物医用材料方面,我国微生物、分子生物学、发酵工程、化学工程和高分子、材料科学领域的科学工作者通过 3 个五年计划的奋斗,使 PHA 作为生物医用材料的总体水平已经不在发达国家之下。由于目前绝大多数 PHA 单体结构都是国外发现的,给我们的产业化带来一些障碍,我国在新型 PHA 发现方面的创新性还有待提高。

在 PHA 近十几年的研究热潮中,虽然生产和应用方面的主要技术专利仍掌握在美、欧、日等发达国家中,但我国这几年在这方面的研究取得了长足进展,在生产方面掌握了一些具有自主知识产权的菌种和后期工艺,特别是近两年在组织工程生物材料研究方面取得了较好的研究成果,已有多项相关专利处于申请公开期,这些为 PHA 作为我国有自主知识产权的生物材料的产业化打下了良好基础。我国是世界最大的发酵大国,有大量发酵能力,不需要重新建设发酵设备就能形成规模生产,已能生产多种 PHA 产品。目前需要集中力量,在短时间内做大做强一种性能优良的 PHA 材料,并使其形成产业链。

聚乳酸(PLA)

随着不可再生石油资源的日益短缺,PLA 价格也将水涨船高,碳减排的压力迫切要求使用天然原料的产品,PLA 产品作为石油基塑料产品的替代物,将会成为市场和资金追捧的热点。在强大需求的带动下,PLA 用量将会大幅提升,从而产生规模经济效应。随着科研力量的投入,PLA 生产成本将会持续下降,进一步促进需求,市场应用将会得到拓展,预计在 2011 年左右,PLA 产品的普及使用将进入高速发展期。目前国际乳酸需求一直以年平均 5%～8%的速度持续增长,加之 PLA 对原料乳酸的需求量急剧增长,对 L- 乳酸的需求量将不断增加,整体乳酸市场前景也看好。有专家预测,如果聚乳酸的发展顺利,在 2020 年之前世界聚乳酸产量将至少需要 1000 万吨,这为我国乳酸行业提供了良好的发展空间。

另一方面,乳酸也向着高光学纯度 L 型、D 型乳酸技术的方向发展。同时,目前成熟的生产工艺是由玉米等谷类为碳源,采用细菌发酵法生产 L－乳酸,用碳酸钙等中和剂控制发酵液 pH 值,然后用硫酸中和,产生大量硫酸钙沉淀,使工艺繁复,而且带入大量杂质和染菌,使产品纯度下降。而新技术用一种厌氧菌发酵,加氢氧化铵控制发酵液 pH 值,采用膜分离技术与清液单罐细菌连续发酵耦合工艺生产 L－乳酸,以玉米为碳源,用湿法工艺制糖液,发酵液经微滤除菌丝体后用膜澄清,一般电渗析提纯,再经双极膜电渗析,最后用高真空蒸馏得到纯 L－乳酸,光学纯度≥96%,转化率≥95%,提取收率≥90%,工艺简单,投资不高,能耗低,无废渣废水排放;其次,乳酸的原料来源也从粮食作物逐步向非粮农作物及秸秆转化。

丁二酸丁二醇共聚物(PBS)

PBS 产业面临的主要形势是,对降解塑料日益增长的巨大需求与十分有限的产能之间的矛盾。在提高性能的同时降低成本、实现材料差别化,以满足不同用途的需要,从经济利益、税收政策导向、社会效益导向等多角度提高企业使用生物降解塑料的积极性,使生物塑料(包括 PBS)产业在经济转型和升级的关键形势下抓住机遇,培育具有自主知识产权的关键技术、一批素质过硬的生物材料研发、产品设计、市场推广和技术服务队伍、具有国际竞争力的生物材料品牌。

二氧化碳共聚物(PPC)

2008 年全国塑料消耗已经达到人均 46 千克,超过世界平均水平(40 千克),中国已经成为塑料生产大国,但同时也面临发达国家生物降解等绿色壁垒的限制,国家发改委也从 2008 年 6 月开始实施限塑令。“十二五”期间,随着国家可持续发展战略进一步落实,以生物降解塑料为代表的环保材料产业将快速发展,并开始对我国塑料产业的结构调整和优化产生重要影响。预计到 2015 年,随着国内几条二氧化碳基塑料生产线的顺利投产,将有 30 万吨的生产能力,并通过低碳经济和环保两个理念,真正成为重要的生物降解塑料品种。

对苯二甲酸 1,3－丙二醇共聚物(PTT)

近年来,生物柴油产业在发达国家取得迅猛发展,大量副产物甘油的利用日益引起注意,利用粗甘油生产 1,3- 丙二醇将有效提升生物柴油的竞争力,增加甘油附加值。国务院办公厅 2007 年 4 月转发了发改委《生物产业发展“十一五”规划》,这是中国第一次将生物产业作为国民经济和社会发展的一个重要战略产业进行整体规划部署,其中有生物能源、生物基材料与微生物制造 3 个专项,并且对生产原料、关键技术与工艺、示范企业、产业化、市场激励等作了明确的阐述。根据《可再生能源中长期规划》,“到 2020 年……生物柴油年利用量达到 200 万吨”,生物柴油产业的发展将推动我国 1,3- 丙二醇和 PTT 的产业化。

我国 PTT 聚酯虽然发展较晚,但是在 1,3- 丙二醇的生物转化技术方面打破了杜邦等跨国企业的技术壁垒,在好氧发酵、工业放大、代谢工程以及分离提取技术方面取得了突破,形成了具有自主知识产权的 1,3- 丙二醇制造技术。但是杜邦、壳牌、日本帝人等企业垄断了 PTT 聚合技术,几乎囊括了现有的所有 PTT 合成专利,这将严重制约 1,3- 丙二醇发酵及其与对苯二甲酸的高效共聚的产业发展。

生物乙烯(Bio－PE)

国内基于木薯、甜高粱和木质纤维素等非粮原料的生物乙醇产业将得到长足发展,除了作为燃料使用外,生物乙醇下游产品链的良性、稳定开发也具有重要意义。Bio-PE 作为生物乙醇最重要的下游化工产品已经得到了足够重视,并已实现产业化,而聚乙烯作为最重要的高分子材料,在国外也即将实现生物质原料的工艺路线,从而使聚乙烯也成为生物基材料。国内社会经济的可持续发展,国家一系列重大基础设施建设的实施和建筑产业的稳定发展,保证了 PE 工业的快速发展,但 PE 需求仍将保持高度的对外依存度。全球性石油资源的日益枯竭和非理性震荡,国内石油替代战略的深入实施,环境保护的日益重视,生物乙醇和 Bio-PE 下游产品的进一步延伸,聚乙烯产品的市场需求和重要的石油替代作用,使发展生物基聚乙烯这一最大的生物基材料成了社会、经济可持续发展的必然要求,也是开展节能减排技术研究和发展低碳经济的基本国策和必然要求。

陈国强 清华大学生命科学学院教授

淀粉基材料

宏观政策支持产业的发展基本上有了政府的支持:生物技术已经列入《国家中长期科学和技术发展规划纲要》,《促进生物产业加快发展的若干政策》已经由国务院批准实施,温家宝总理也多次强调要发展和培育生物产业,其中包括生物制造产业。相对于普通塑料,来源于可再生资源的淀粉基材料可降低 50%～80%石油资源的消耗,减少我们对石油资源的依赖。如果替代 100 万吨传统塑料,则可以至少减少 200 万吨的石油消耗,减少二氧化碳排放量约在 300 万吨以上。现在一些发达国家对一些进口物品的包装提出了一些更新要求,即规定不能使用不可降解的材料包装货物,而生物基生物分解塑料的出现有利于突破这些贸易壁垒。

罗氏诊断中国医学及生命科学教育研究基金成立

本报讯 罗氏诊断中国医学及生命科学教育研究基金成立启动仪式 9 月 17 日在上海举行,该基金由教育基金和研究基金两个部分组成,由全球著名体外诊断企业罗氏诊断产品(上海)有限公司出资创立并颁发。基金中的教育基金部分是面向全国重点医科院校学生颁发的奖学金,至今已开展 7 年,覆盖国内 14 所高校,惠及 400 多名学子,是中国诊断领域首个由企业颁发、历史最悠久的奖学金项目。而在教育基金的基础上增设的研究基金,则用于奖励在中国检验医学领域有突出创新性研究的科研工作者。该基金共计人民币 100 万元,期限 5 年,是中国诊断领域首个面向国内广大科研人员的奖励基金。启动仪式上,56 位来自 7 所高校的优秀学生获得了 2010 年度教育基金。

罗氏诊断中国医学及生命科学教育研究基金评审委员、首都医科大学临床检验诊断学系主任康熙雄教授说:“检验医学通常被定位为‘医疗辅助’的角色。事实上,检验医学已经进入了更深层次的发展。尤其近年来,我国的检验医学水平与国外检验医学相比差距已缩小了很多,甚至在有些方面走在了国际的前列。其中,科研人员的创新能力是实现诊断发展、提升诊断价值的保证,希望基金能继续激励更多青年科研人员致力于中国诊断事业的发展和创新。”

据了解,新启动的罗氏诊断中国医学及生命科学教育研究基金将首先在首都医科大学、四川大学华西临床医学院等 8 所全国重点医科院校内评选。罗氏诊断大中华区总经理黄柏兴先生表示:新基金的设立不仅体现了罗氏诊断对中国市场的承诺,更体现了对人才的重视,作为中国体外诊断领域的领先者,罗氏诊断有义务为促进中国医学和生命科学领域优秀人才的培养、支持中国医学教育事业和科研创新力量的发展作出自己的贡献,希望在国际诊断领域能听到更多来自中国科研人才的声音。2010 年是罗氏诊断进入中国的第 10 年,10 年来罗氏诊断在中国市场获得了长足发展。 (潘锋 徐燕锋)