生物毒素力助新药研发提速

□李惠钰

“以毒攻毒”是我国传统的中医概念，在我国第一部医书《黄帝内经》中就有利用有毒中药治病的记载。毒素与药物犹如孪生兄弟一样紧密相连，只是因为使用剂量和用途的不同，而发挥着不同的临床作用。

中国科学院昆明动物研究所研究员，生物毒素专家张云在接受采访时表示，生物毒素因其极高的生物活性，目前已广泛应用于分子生物学、生理学、药理学和各种人类疾病的临床诊断治疗中，成为蛋白质基础理论研究、生物学研究、天然创新药物开发及生物农业技术应用的良好材料。

生物制药领域成果显著

到底什么是生物毒素？简单来说，生物毒素就是植物、动物、微生物所产生的对其他生物物种有毒害作用的化学物质，也称为自然毒素。

国际上对生物毒素的研究最先源于对公共医疗健康的保护意识，由于各种陆生和海洋剧毒物种包括毒蛇、毒蝎、毒蜘蛛、毒蜂、毒蛾和海葵等，对人体活动造成了极大的危害，因此，迫使科研工作者投入到对生物毒素的研究。

进入21世纪的生命科学时代后，新型生物毒素的开发与应用在国际生物科学研究中更显活跃，天然生物毒素已成为在细胞与分子水平上解析生命现象的必备的“分子探针与解密器”，带动了当今国际生命科学领域中最具有挑战性的诸如结构生物学、分子生物学、神经生物学、血液学以及分子毒理学等各个学科的发展。

我国在生物毒素特别是在动物毒素的研究上成果显著，据张云介绍，中国科学院昆明动物研究所、湖南师范大学、中国科技大学、同济大学、上海大学、武汉大学和军事医学科学院等科研单位对我国特有的芋螺、蜘蛛、蝎、昆虫、蛇及蛙类多肽毒素积累了众多研究成果，充分证实了我国这些有毒动物的毒液是各种特异性膜通道及受体阻断剂和调制剂的珍贵资源，并有巨大的药用前景。

“可以说生物毒素对生物医学和创新药物研制开发所作的贡献‘功不可没’。”据张云介绍，中科院昆明动物所的研究人员以眼镜蛇多肽神经毒cobra toxin研制的用于镇痛的国家新药“克洛曲”已广泛用于临床，该药具有镇痛效果强，药效时间长，成瘾性小等特点；湖南师范大学与北京大学未名生物工程公司合作研究的N-型钙通道抑制剂HWAP-I作为具有很强镇痛作用的国家一类新药，已完成临床前研究，获得进入临床试验批文；军事医学科学院从芋螺中发现的专一性N-型钙通道抑制剂SO-3，镇痛活性高于临床药物MVIIA，目前即将完成临床前试验；上海大学相关实验室针对东亚钳蝎多肽毒素的系统动物疼痛或镇痛行为学模型研究，表明我国蝎毒中含有多种致痛、镇痛或致癫痫、抗癫痫的作用于钠、钾通道的活性成分。

中国科技大学生命科学学院副院长滕脉坤在近日举行的第十届中国生物毒素学术研讨会上表示，近几年我国在毒素的结构功能、致病机制、纯化与分析、药物开发等方面的研究水平已不断提高，国际影响力逐步增强。2009年科技部还启动了首个关于毒素与药物的国家“973”项目——我国特有产毒动物多肽毒素基础与应用基础研究，进一步促进了我国生物毒素领域的研究与发展，以及毒素研究人才的培养。

动物多肽毒素潜力巨大

多肽毒素选择性作用于细胞膜通道及受体，已成为研究膜通道和受体结构、功能的极重要且不可替代的分子探针，为此，国外大学和科研机构纷纷投入巨资开展动物多肽毒素的研究。

“以法国Latoxan公司为例，目前专营约200种蛇、蝎、蛙、蜘蛛和其他节肢动物的毒液，40多种相关膜通道多肽毒素。天然或基因工程重组膜通道多肽毒素不仅国际市场价格昂贵，而且购买十分困难。”张云说。

多肽毒素用于新药发现和利用已展现出强大的应用价值和经济、社会效益，据张云介绍，目前全球已有40余种多肽毒素实现商品化，至少有10种以上动物多肽毒素成为临床应用的新药。如美国FDA分别于2004年和2005年批准了具有极大市场前景的镇痛新药Ziconotide（商品名Prialt）和治疗II型糖尿病新药Exenatide（商品名Byetta），它们分别是来源于芋螺和蜥蜴的多肽毒素。此外，至少有30种以上动物多肽毒素进入临床实验或临床前实验阶段，极有可能成为又一批动物多肽毒素新药。

动物多肽毒素是新药研制的重要天然药物资源，有望成为世界上前景巨大的新型生物药品与技术产业。在我国，相关科研院所在动物多肽毒素研究方面已具有较强的技术平台和扎实的研究积累，但是仍然有许多问题需要解决。

对此，张云建议，第一要加大生物毒素的研究投入，通过学科交叉和人才队伍培养，充分挖掘我国生物多肽毒素的自然资源，构建多肽毒素资源库和数据库，系统地开展多肽毒素与膜通道及受体相互作用机制研究；第二要建立专一的具有创新药物前景的多肽毒素先导药物库，用于膜通道及受体鉴定或相关人类重大疾病的治疗；第三要开展临床前药理药效学研究，为催生多肽毒素生物产业并进入国际市场，以及推进多肽毒素药物的临床应用奠定科学基础。

除此之外，由于我国对有毒动物药用资源的无序开发利用以及国外的大量收购，导致有毒动物药用资源遭到严重破坏，尤其是伴随着生态环境的不断恶化，很大数量的产毒药用动物物种已被世界自然保护联盟列入濒危物种“红色名单”。因此，及时有效地保护、挖掘和利用我国产毒动物多肽毒素资源已迫在眉睫。

生物医用材料：免疫隔离好帮手

□李惠钰

据中国最新糖尿病流行病学调查结果表明，在年龄≥20岁的中国人群中，糖尿病和糖尿病前期患病率分别高达9.7%和15.5%。以此推算，目前中国大约有9240万成年人患有糖尿病，有1.482亿人处于糖尿病前期。

由于通过注射胰岛素治疗糖尿病的效果一般，细胞移植治疗有望成为控制糖尿病并发症的最佳方法，但是，细胞移植后人体往往会产生免疫排斥反应。因此，如何通过良好的生物材料进行物理法免疫隔离成为科研人员研究的重点。

由中科院大连化学物理研究所研究员马小军领导的生物医用材料工程研究小组，从上世纪90年代开始就从事免疫隔离材料的研究，目前已将生物高分子材料通过聚电解质络合反应形成生物微胶囊膜，成功实现免疫隔离。

优异的性能实现免疫隔离

目前对糖尿病尤其是Ⅰ型糖尿病患者的治疗大多以胰岛素注射为主，通过泵或注射器进行每日分次注射，可是治疗效果不佳，患者的依从性差。而胰岛组织或细胞移植治疗将是控制糖尿病并发症、提高患者生存质量的最佳治疗手段。

但是，细胞移植治疗技术在应用于临床前仍然有两个关键问题需要解决：一是如何获得可用于治疗疾病的细胞来源；二是如何解决细胞移植后人体所产生的免疫排斥反应。

马小军对此表示，细胞来源有望随着干细胞组织工程、工程细胞以及具有安全性异种细胞研发的迅速发展在近期内得以解决，而免疫排斥则可通过物理法免疫隔离得以克服。

微胶囊规模化制备系统

生物微胶囊作为细胞移植免疫隔离的工具，它的基本原理在于微胶囊的膜是多孔性的，由于孔径的大小可以调控，因而对不同大小或不同性质的物质的透过也具有选择性。

具体而言，就是将人体内对微胶囊里的细胞有害的抗体及补体类大分子阻隔在微胶囊外，只准许细胞生存所需要的营养物质进入微胶囊，这样就保证了所移植的微囊化细胞可以在病人体内长期存活，同时还准许细胞分泌的药用物质扩散出微胶囊，从而起到治疗的作用。

例如，将胰岛细胞放在微胶囊内植入糖尿病患者体内，囊内的胰岛细胞就可以长期根据人体的需要，释放胰岛素及其他有用的物质，起到治疗糖尿病的作用。如果将肾上腺髓质细胞放在微胶囊内植入帕金森氏病人体内，囊内的肾上腺髓质细胞也可以释放多巴胺及其他有用物质，同样起到治疗作用。

“总的来说，就是把能分泌其他药用物质的细胞放在微胶囊内，然后移植到相应的患者体内，囊内的细胞就可以长期地根据人体的需要释放药用物质，从而起到治疗相应疾病的作用。”马小军说。

疗效在多项试验中得到证明

据马小军介绍，细胞移植用微胶囊的直径一般是在0.2~0.4毫米，内部包埋了针对不同疾病的活体细胞，可以直接采用注射器注射的方式进行移植，并且安全、简便、损伤小。

“多项实验证明，以微胶囊作为免疫隔离工具的细胞移植技术有望成为新的临床治疗手段。”马小军说。

早在1991年，中科院大连化学物理研究所就与加拿大多伦多大学合作，成功地进行了世界上第一组对7只自发性糖尿病猴的微囊化猪胰岛细胞的移植治疗试验，试验结果表明，在不用胰岛素注射的情况下，血糖水平维持在正常范围达120至804天，其他症状也得到良好的纠正。

1998年又与解放军总医院合作，进行了世界第一组移植治疗帕金森病氏病样猴的试验，将微囊化牛肾上腺髓质细胞一次性植入猴脑纹状体内，可纠正帕金森病的异常行为，作用时间超过24个月，其他生理生化指标也得到良好的纠正。

在人体实验上，还与解放军总医院合作进行了18例微囊化牛肾上腺髓质细胞一次性植入顽固性癌痛病人脊髓蛛网膜下，可在数小时内产生镇痛作用，精神和食欲好转，在无需使用免疫抑制剂的情况下，部分病人停止使用止痛药已持续超过数百天。

产品有望在“十二五”期间步入临床

海藻酸钠和聚氨基酸是生物微胶囊制备的两种基本材料，目前，移植级的海藻酸钠国家标准已经颁布。

马小军表示，大连化物所已经在进行规模化生产设计，产量将实现100公斤/年；采用基因工程技术规模化生产的聚氨基酸达到年产10吨水平，材料纯化和生产均具有完全知识产权，现有的材料产量可以满足百万人移植的需求。

目前，微胶囊规模化制备系统与工艺也已研发成功，单机可实现生产粒径为300um的微胶囊300ml/hr，按照100000个细胞/ml算，每位患者需要50万个细胞/份，单机可实现60人份/小时生产能力。

针对细胞源的问题，2010年4月美国NIH、FDA已经启动微囊化SPF猪胰岛移植治疗I型糖尿病（T1DM）的临床试验的方案和细节设计，而澳大利亚、新西兰、俄罗斯三国已率先启动微囊化猪胰岛治疗T1DM的临床试验。

在我国，2010年5月国家药监局已经启动微囊化细胞产品制备标准的起草工作，相关产品的生产工艺控制、评价标准已初步确定。

“微囊化细胞移植产品极有可能在“十二五”期间步入临床，成为治疗众多神经内分泌疾病及基因缺损性疾病的新技术。”马小军说。

示范工程进展

废弃油脂如何华丽变身

山东生物柴油集团棉籽油转化生物柴油实现规模生产

□李木子

据专家预测，到2012年，世界柴油需求量将从38%增加到45%；国际新能源网也曾报道称，2005~2015年世界生物柴油市场将增长26%，2015年产值将达到6200万美元。可以说，在全球柴油供应量严重不足的今天，生物柴油显现出广阔的发展空间。

在第五届中国生物产业大会上，年产10万吨棉籽油转化生物柴油示范项目被国家发改委授予生物领域“国家高技术产业化示范工程”牌匾。据了解，该项目由山东生物柴油集团有限公司与郑州大学、聊城大学化工研究所合作，通过实验研究出棉籽油转化生物柴油酯交换反应的最佳控制参数和指标，开发出一种固体碱复合催化剂和一种串联式固定床反应器，使生物柴油生产工艺更加先进可行，加快了反应速度，降低了生产成本，并实现了连续化生产，为生物柴油的开发利用和规模化生产提供了技术支撑和应用示范。

据山东生物柴油集团董事长方正介绍，该项目实现规模产业化后，年生产生物柴油将达到10万吨，可以替代10万吨石化柴油，减排二氧化碳25万吨，实现年新增销售收入6亿元，利税6580万元。

工艺技术不断升级

目前，生物柴油主要的生产原料大多为各个精炼油厂的植物油下脚料，据方正介绍，以植物油生产生物柴油在生产设备工艺上主要有三类，第一类为釜式高温生产工艺，这种工艺的反应温度要求在260℃~330℃之间，由于反应温度及精馏温度较高，因此生成的焦质量大，从而造成生物柴油易氧化、质量不稳定。

第二类为连续式“管式”高温生产工艺，这种工艺采用管式反应器，反应时间短、反应过程返混严重，因此必须在380℃高温下进行，又因酯化反应较难控制，单程转化效率低，从而造成生物柴油的质量相对不稳定，焦质产率较高。

而该项目采用的是第三类釜式超低温反应精馏工艺，将生物油脂与甲醇反应，并使用氢氧化钠作为触媒，在酸性或者碱性催化剂的条件下发生酯交换反应，生成相应的脂肪酸甲酯，再经洗涤干燥即得生物柴油。

方正表示，该生产设备工艺的特点是采用釜式反应器，酯化反应完全，转化率较高，反应温度只有70℃，能耗低，反应物无焦质生成。

除此之外，项目在生产工艺上还采用国内成熟的碱催化酯交换法。这种生产工艺适用于以多种原料生产生物柴油的要求，克服了传统生物柴油合成工艺存在的原料适应性差、工艺流程复杂等缺陷，同时具有广泛的原料适应性、成品率高、质量稳定等特点。

方正还表示，考虑到棉籽油等生物质原材料的价格因素的影响，在项目的建设过程当中，科研人员还对设备、工艺进行了改造延伸，不仅能用棉籽油作为原材料，酸化油、地沟油、泔水油等非生物质油也可用于该项目的生产。

发展循环经济 扩大产能规模

在“资源为王”的时代，发展循环经济，摆脱资源依赖是企业发展转型的目标。生产生物柴油所使用的是动植物油脂，其原料供应不会枯竭，而充分利用植物油下脚料生产生物柴油，不仅提高了花生、大豆、油菜等主要油料作物和经济作物的附加值，又提高了农民种植油料作物的积极性。

“项目的开发提高了植物油的利用率，也拉长了经济产业链，增加了经济效益，并且对推动我国生物能源的技术创新和产业创新有一个很好的示范作用。”方正说。

据2011年1~3月份的统计显示，该项目共生产生物柴油9600吨，实现产值7680万元，实现利税750万元。目前，该项目已新建生产车间的建筑面积为3428平方米，原料池5600立方米，完成罐区16000立方米，购置仪器设备118套，成功实现棉籽油转化生物柴油的规模化生产，为我国能源结构调整提供了技术支撑和应用示范。

资讯

甘肃“十二五”发展特色生物制造业

本报讯 从甘肃省发改委获悉，“十二五”期间，甘肃将大力推广生物制造产品在环保、食品、轻工、化工、纺织等领域的应用，形成特色生物制造产业。

据悉，甘肃省发改委日前召集该省科研机构、大学、企业共20多家单位的人士召开了“战略性新兴产业系列座谈会——生物制造领域专题会”，对甘肃生物产业基础和特色、生物制造发展方向等方面进行探讨。

专家们提出，在“十二五”期间，甘肃应当重点发展马铃薯、玉米、酿酒原料、畜产品等特色优势农牧产品的精深加工和农业废弃物综合利用，开发复合氨基酸液、木糖、低聚异麦芽糖、食用叶蛋白、生物蛋白饲料、变性淀粉、硫酸软骨素、凝血酶、卵磷脂、脑磷脂等高技术产品，研制生产一批功能性、保健性、绿色环保食品、新型高档食品添加剂、生物降解材料，扩大、丰富、延伸马铃薯、玉米、酿酒原料、畜产品等资源的产业链，建设一批生物制造产业基地。大力提高生物制造技术水平，积极推广生物制造技术在轻工、化工、纺织、冶金等领域的应用，形成特色生物制造产业。

甘肃省发改委表示，甘肃生物制造产业已经形成了传统生物制造和现代生物制造相结合的发展格局，生物质资源的潜力巨大，乳酸链球菌素、生物酶制剂、变性淀粉等部分产品和生产技术处于国内领先地位，具有发展生物质基材、乳制品、糖工程、酶制剂、天然食品添加剂、特色资源深加工技术和废弃物资源化利用的优势和条件。

据悉，为充分发挥该省生物质资源优势，努力提高生物质产业发展水平和生物质基材产业经济规模。8月17日，由甘肃圣大方舟马铃薯变性淀粉有限公司联合甘肃省科学院生物研究所等8家单位发起成立的甘肃省生物质基材产业联盟正式成立。 （胡马）

中国发酵工业协会更名为“中国生物发酵产业协会”

本报讯 中国发酵工业协会近日宣布，从2011年9月1日起，中国发酵工业协会正式更名为“中国生物发酵产业协会”。自此，该协会将以中国生物发酵产业协会名义对外办理各项业务。

据悉，国家民政部于今年3月30日发函批准中国发酵工业协会更名为中国生物发酵产业协会，并要求协会为提高我国生物制造的技术水平，促进生物发酵产业的产业化发展作出积极贡献。

协会理事长石维忱表示，更名后的中国生物发酵产业协会将进一步发挥好政府、企业和科研机构之间的桥梁作用，更好地服务于会员单位，推动产业技术进步，促进产品创新与市场拓展。同时，随着我国生物经济的大发展，协会将逐步扩大产业服务领域，促进业内外乃至国内外之间的交流与合作，多方位推动我国生物发酵产业的发展。

中国发酵工业协会成立于1991年。20年来，协会为推动发酵行业全面发展作出了积极的贡献，并在业界和社会上产生了广泛影响。

生物发酵产业是基于现代生物技术发展起来的高技术产业，是以微生物制造为主，包括酶制剂、氨基酸、有机酸、酵母、淀粉糖（醇）、抗生素、维生素、特种功能发酵制品和香精香料等行业，其产品广泛应用于食品、医药、饲料、造纸、皮革、纺织、化工、日化、能源和环保等领域，在我国社会和经济生活中具有不可替代的作用。中国生物发酵产业协会下设八个分支机构，包括生物技术中心以及氨基酸、有机酸、酶制剂、酵母、淀粉糖、多元醇、特种功能发酵制品等七个专业分会。 （胡马）

天然零卡茶饮料符合国家游泳队食品安全标准

本报讯 安徽省滁州市人民政府、美国张博士天然零卡饮料食品集团、加拿大GLG生命科技集团、中国甜菊协会等，近日在北京联合举办“为小岗实现小康，为中国引领零卡”发布会暨中国国家游泳队与张博士天然零卡签约仪式。国家体育总局游泳运动管理中心主任李桦和张博士天然零卡集团总裁郑英杰分别代表国家游泳队和张博士零卡在合作协议书上签字。根据协议，未来两年张博士天然零卡茶饮料系列成为国家游泳队唯一指定茶饮料。

甜菊为原产于巴拉圭的菊类草本野生植物，是一种重要的农业生物资源。甜菊糖是从甜菊中提取的纯天然、高甜度、无热量的新型天然糖源，其甜度是蔗糖的300~400倍，热值仅为蔗糖的1/300，是目前已知最理想的天然无热量糖源。作为一种纯天然、零热量的新型糖源，2008年12月18日由美国食品药品管理局（FDA）批准可以根据需要无限量使用。

张博士零卡集团是全球第一家在完全掌控甜菊农业种植和工业加工全部高端技术基础上，又率先推出天然零卡系列饮品的企业，包括天然零卡茶饮料、零卡维他命营养饮料等。李桦表示，中国游泳队对运动员的食品安全有着严格的标准，张博士天然零卡茶饮料产品具有纯天然、零热量的特点，产品质量符合国家游泳队的食品安全标准；同时，张博士天然零卡集团国际化企业的影响力和发展理念与中国游泳队在国际舞台上不断取得突破，为国争光的发展目标相一致，双方的合作必将在推动中国游泳事业的发展过程中发挥重要作用。 （潘锋）