

处在起步阶段的生物仿制药已开始在全球制药行业引起广泛关注。最新调研报告显示,2012~2016年,全球对生物仿制药的需求复合年增长率将增长约8%。其中,2011年低分子肝素生物仿制药销量占全球生物仿制药市场的44%。

据介绍,生物仿制药的研发时间通常需要8-10年,比化学仿制药的3~5年长得多,堪比原研药。研发经费通常需要1亿~2亿美元,远高于化学仿制药的100万~500万美元。

合作和投资是推动全球生物仿制药市场发展的主要动力。特别是亚太地区的国家,在半管制或无管制的市场环境下,生物仿制药的开发和商品化更为活跃。

不过,对于那些欲进入生物仿制药行业的跃跃欲试者来说,其所面临的挑战也同样巨大。首先,生物仿制药的研发与产业化难度较大,不仅需要储备足够的技术,还需要有足够资金支持和耐心的等待。此外,技术短板和监管法规尚未明确也是桎梏国内生物仿制药研发的两大因素。

本土微生物杀虫剂产业谋突围

■本报见习记者 王庆 实习生 罗甜甜

近年来,拜耳、巴斯夫、孟山都等一直以化学农药“独步江湖”的国际巨头们,开始纷纷进军生物农药产业,微生物杀虫剂成为其重点发展领域。

日前,先正达与诺维信达成了微生物农药 Taegro 的全球独家经营与销售协议。前者为世界知名农业科技巨头,后者则为全球酶制剂龙头企业。

中国农业科学院植物保护研究所副所长邱德文对《中国科学报》记者介绍,微生物杀虫剂在国内研发较早,产量较大,我国具有得天独厚的微生物资源,微生物杀虫剂市场前景广阔。然而,该产业的发展还需突破缺乏规模化生产关键技术、易受环境因素影响、产品剂型化水平低等瓶颈。

“老将”受青睐

微生物杀虫剂可谓生物农药界的一员老将,早在上世纪50年代,以苏云金芽胞杆菌(Bt)为代表的微生物杀虫剂就已经实现了工业化生产。

所谓微生物杀虫剂,即由微生物活体制成的一类生物农药,主要种类包括细菌杀虫剂、真菌杀虫剂、病毒杀虫剂等。

据统计,截至2010年3月,我国微生物杀虫剂生产厂家已达171家,产品约261种。

“现有种类中,发展较快的是细菌和真菌杀虫剂。”邱德文对《中国科学报》记者表示,“这些公司传统上有防治对象专一、选择性高、对环境友好等优势。”

目前,以微生物杀虫剂为代表的生物农药正在受到国际农业科技巨头们的青睐。

例如,拜耳公司收购了生物农药公司 AgroGreen 的坚强芽孢杆菌技术,并且作为生物杀线虫种子处理剂推出市场。该产品是拜耳去年设定销售峰值为10亿欧元的六个原药产品之一。

“几乎所有的国际知名农药企业都将触角伸向了微生物杀虫剂领域。”国家生物农药工程技术研究中心主任杨自文对《中国科学报》记者表示,“这些公司传统上以化学农药为主业,但是化学农药残留对人体和环境都有较大危害,随着人们生活质量的提高,对身体健康和环境保护的需求更加强烈,而这正是低毒、低污染的生物农药的优势所在。”

据美国市场调查与咨询公司 Markets&Markets 发布的《2012-2017 全球生物农药市场趋势与预测》报告显示,2011年全球生物农药市场价值达13亿美元,有望在2017年达到32亿美元,在2012年到2017年期间,复合年增长率将达15.8%。

产业化遇难题

我国在生物农药,特别是微生物杀虫剂方面已有建树,在 Bt 菌株选育、发酵生产工艺、产品剂型和应用技术等方面均有突破,尤其是液体深层发酵技术,发酵水平达到6000IU/μL 以上,噬菌体灭菌率在1%以下,两项指标均达国际先进水平。

然而在微生物杀虫剂研究和产业化领域,我国仍然面临一些难题。

首先,规模化生产关键技术缺乏突破。“虽然已经



国际巨头纷纷进军生物农药产业,微生物杀虫剂成为重点发展领域。

图片来源:浏阳网

开发、登记了不少品种,但生产水平缺少突破性进展,尚达不到多参数、优化精确控制生产。”邱德文说。

在生物农药剂型研制上,杨自文表示,对其稳定性、分散性、粘附性、渗透性以及保护剂、增效剂等开展的多层次研究不足,缺乏更加高效稳定的剂型。

据了解,我国生物农药的剂型仍以水剂、可湿性粉剂、乳油等为主,这些剂型技术含量难以比肩国外发达国家产品的剂型,田间防治效果也因剂型短板而受到不利影响。

邱德文指出,尽管多数微生物杀虫剂专一性较强,但作用速度缓慢,容易受紫外线、雨水等环境影响,推广应用也因此备受阻碍。

此外,绝大部分微生物企业为中小型企业,自主研发能力比较薄弱,抵御市场风险的能力较低。

核心技术待突破

事实上,我国在微生物资源方面具有得天独厚的优势。

“只要国外报道微生物杀虫剂的新产品,中国专家总能‘按图索骥’,找出中国地方菌株,生产相似甚至相同的产品。”邱德文说,“这不仅反映了中国的丰富资源,还反映了中国科学家深厚的学术积累,两者结合,为我国发展微生物杀虫剂提供了坚实基础。”

“跨国公司生产的微生物杀虫剂价格昂贵,很难占领中国市场。”杨自文认为,在生物农药方面,我国只要技术水平赶上发达国家,生产成本往往会较低,在国际原料市场具有明显的竞争优势。

例如,湖北康农农业有限公司生产的苏云金芽胞

杆菌杀虫剂在黑龙江用于防治玉米螟,用药面积达300余万亩,单次使用防效可达75%以上,使用二次的防效达到90%以上,并不亚于国外超高效化学农药的防效。

“由于 Bt 杀虫剂不伤害天敌,安全无残留,不易产生抗药性,其生态效益是化学农药无法比拟的。”杨自文说。

对于我国微生物杀虫剂应选择的发展方向,他认为,一是高毒力菌株选育,针对不同靶标筛选特异性高毒力菌株;二是将微生物杀虫剂与一些低毒的农药或者增效因子混配,以增强使用效果。

“此外,微生物农药的后加工处理过程中加入安全型辅助剂,使产品不被紫外线和氧化等作用所破坏,能维持一定货架期和特定的物理特性。”杨自文补充道。

目前,国家生物农药工程技术研究中心正在着力打造新药创制核心技术平台,主要包括多功能中试平台、产业化平台,以及温室评价平台。

该平台一期投资规模达8000万元,占地30亩,包括多功能智能温室及配套用房、中试(GMP)车间等设施,可为生物农药、生物肥料等相关企业提供综合性研究、中试、开发评价技术服务。

“生物技术是相通的,在中试平台上不仅可以开发生物农药,还可以服务于兽药和生物医药的研制。”杨自文介绍说,“产业化平台将有助于实现微生物杀虫剂的低成本、智能化生产,同时可助推其他发酵产品的规模化生产。而借助温室评价平台,研发人员便可在各种生态条件下对农药效果进行全面深入的评估分析,使推出的生物农药产品更具有针对性和市场竞争力。”

本周看点

栏目主持:黄明明 邮箱: mmhuang@stimes.cn

新闻背景

早在今年7月20日,英国《自然》杂志就曾透露,欧盟即将批准荷兰 UniQure 公司的基因治疗产品 Glybera 上市。近日,欧盟正式通知 UniQure 公司,批准该产品在欧盟 27 个成员国使用,此举首度开启欧洲基因治疗临床应用的先河。之后,在11月8日出版的《自然》杂志(2012年491卷7423期)的“七天热点”(Seven days)栏目又对此进行了背景性介绍。

据报道,这款基因治疗产品是一种携带脂蛋白酯酶基因(LPL)的腺(病毒)相关病毒(AAV)载体,可用于治疗家族性高乳糜微粒血症——因缺乏有功能的 LPL 基因而不能代谢血

液中脂肪颗粒,并引起严重腹痛、致死胰腺炎的遗传病。该病在全球的发病率约为1/10⁶~2/10⁶。专家认为,尽管欧盟已首先例放行该基因治疗产品,但它仍属特例,基因治疗产品还应继续观察,短期内不宜全面放开。

围绕基因治疗产品安全的争论已经持续多年,美国至今没有批准任何基因治疗产品用于临床。但是,中国早在2004年初就为“今又生”(Gendicine)颁发了世界上第一张基因治疗新药证书,而欧盟此次正式批准首个基因治疗产品进入欧洲市场也给出了一个积极的信号:经过审慎评价和严格审查的基因治疗产品是安全的。

点评

人类基因治疗产品首度叩开欧洲大门

■ 曾庆平

人类的某些疾病可以归因于人体自身基因的缺陷或病原基因产物与体内的相互作用。也就是说,这些疾病都直接或间接地与基因有关,或者说它们属于基因功能疾病。

其中,内源性基因病可称为“原发性基因病”,如遗传病;外源性基因病可称为“继发性”或“获得性基因病”,如艾滋病等。因此,基因功能疾病最终都可以通过对基因的人工操纵达到治愈目的。

不过,目前还只能对单个缺陷基因进行人工改良,若有一朝一日能把艾滋病整合基因组从人的染色体上切割下来,则将是人类最终战胜艾滋病的胜利时刻。

堪称“分子微手术”

开展基因治疗必须具备一整套工具,包括基因“剪刀”,即限制性内切核酸酶,可用来“剪裁”基因片段;基因“浆糊”,即连接酶,可用来“嫁接”基因片段;基因“车”(载体),如良性病毒或转座子等,可用来把基因“搬运”到待修补的位置。

一般来说,基因治疗药物是一种预先构建好了的基因载体复合结构,只要它进入细胞后随机插入或定点整合(基因打靶)到染色体上,就能合成出该基因编码的正常蛋白质(酶),从而纠正原有突变基因合成的异常蛋白质(酶)所导致的功能缺陷。

随着人类功能基因组研究的不断深入,已有越来越多疾病的相关基因被发现,并且很多已被分离出来,这无疑推动了基因治疗研究的迅速发展。

其次,基因治疗策略多种多样,而且日益成熟,其中利用正常基因代替缺陷基因的“基因修复”策略一直是探索的重点。近年来,开展了基于“基因钝化”与“基因活化”策略的反义核酸封闭有害基因表达与核酶剪切有害基因的研究,以及自杀基因的应用。

另外,基因治疗产品的给药方式不断创新,既有纳米颗粒包裹药物或基因枪轰击的“活体”给药法,又有先提取骨髓细胞后导入治疗基因再输入体内的“离体加活体”给药法。

成功与风险并存

基因治疗分为两种不同类型,即体细胞基因治疗和性细胞(精子或卵子)基因治疗,后者面临更多的伦理道德问题,反对呼声很高,阻力也很大。例如,著名的“魏斯曼壁垒”主张,遗传信息只能从基因到细胞,而不是相反。

同时,基因载体选择与基因表

达控制技术作为基因治疗的难点仍未取得突破,其中利用基因修饰病毒作为基因载体存在较大的安全风险。

例如,1999年9月,年仅18岁的美国高中生因患腺苷脱氨酶(ADA)缺陷症而接受重组腺病毒介导基因治疗后死亡(“杰辛格事件”);2002年10月4日,法国卫生产品安全管理局宣布停止先天性免疫功能缺陷症基因治疗的临床试验,因为治疗中使用的逆转录病毒载体激活了细胞癌基因(LMO2),使其中一位受试者出现血癌样疾病。

事实上,Glybera 最初从人用医药品委员会(CHMP)和欧洲医药机构(EMA)先进治疗委员会(CAT)所获得的都是负面评价,但他们通过对27位病人3次治疗的疗效再评价,终于在今年6月获得CAT认可,随后也得到CHMP的背书。

然而,基因治疗投资大、风险高、市场小,很大程度上限制了基因治疗技术从实验室走向临床。比如,最初涉足 Glybera 产品的荷兰阿姆斯特丹分子治疗药物公司就未能坚持到最后,而改由 UniQure 出资继续开发,才得以最终获准上市。

从实验室走向临床

从1972年Friedmann和Roblin首次提出基因治疗的设想以来,人们对基因治疗的认知经历了从禁锢到狂热再到逐渐理性的过程,基因治疗研究也从盲目到规范,再到开始尝试从实验室走向临床。

1990年9月,美国国家卫生研究院(FDA)批准首例人类基因治疗临床试验,此后全世界共实施了1700多项基因治疗临床试验,累计超过数千人接受过各种形式的基因治疗。2006-2011年间,成功实施基因治疗的病例包括:视网膜疾病Leber氏先天性黑蒙症,X染色体连锁重症联合免疫缺陷症、腺苷脱氨酶-重症联合免疫缺陷症、肾上腺皮质增生症、慢性髓细胞白血病和帕金森病等。

近几年,西方大众传媒推出了多部以基因治疗为题的科幻片,如电视剧系列剧《末世黑天使》(2000)、电影《猩球崛起》(2011)、小说《下一次》(2006)等,它们对基因治疗大多持想象、杜撰、讥讽、嘲弄的态度。

尽管如此,随着人们更深入和更科学地开展基因治疗的基础研究与临床实践,基因治疗无疑将成为攻克各类难治性遗传性疾病的有力武器。

(作者系广州中医药大学教授,美国植物生物学者协会会员)

我科学家主导完成全球首个梨基因组解析

本报讯(记者黄明明)由南京农业大学梨工程技术研究中心、深圳华大基因研究院、浙江省农业科学院等多家科研院所合作完成的砀山酥梨基因组研究成果于11月13日在《基因组研究》(Genome Research)上发表。全球首个梨基因组的成功解析及其基因组层面的功能研究将为培育高产、优质和抗病的新品种梨奠定坚实的遗传学基础,同时也为该物种的基础生物学研究提供宝贵的资源。

在这项研究中,研究人员对砀山酥梨进行了全基因组测序,并组装得到高质量的基因组图谱,砀山酥梨基因组大小约为512Mb,共包含42812个蛋白编码基因,其中28.5%的基因在表达的时候有多种剪切形式。

研究发现砀山酥梨基因组包含大量的重复序列,并具有高度多态性。正是由于其高相似性重复序列及高杂合度,常用的WGS(全基因组鸟枪法)测序组装策略不适用于砀山酥梨基因组。因此,研究人员选择了“BAC to BAC”的组装策略。砀山酥梨基因组中重复序列约有271.9Mb,约占到全基因组的53.1%。与苹果基因组比较发现,造成二者基因组大小差异的主要原因是转座子含量的不同,而两个物种基因区的共线性关系非常高。

在对梨与其他蔷薇科植物的比较基因组及进化分析中,研究人员发现,梨与苹果、草莓都经历了14000万年双子叶植物所共有的古六倍化事件,并发生了一次全基因组复制事件。之后大约在3000到4500万年前,梨和苹果又经历了一次全基因组复制事件。而梨与苹果的分化大约发生在540万到2150万年前左右。此外,染色体进化研究表明,有九条祖先染色体不仅是苹果亚科的起源,也是整个蔷薇科植物的祖先。同时该研究还在梨基因组中共鉴定出396个与抗病相关的R基因,发现超过30%的R基因都富集在特定的基因组区域,表明抗病基因的进化可能与基因家族的串联复制和分化相关。梨基因组序列为梨属植物的生物学研究提供了



砀山酥梨 图片来源:百度百科

宝贵的新资源。在这项研究中,梨基因组及相关的转录组数据揭示其石细胞形成、糖分积累以及香气形成和释放等重要生物学过程提供了重要的分子机理。研究发现,很多SFB基因在梨的S-基因座表现出串联重复,这可能与其自交不亲和性相关;木质素合成相关基因家族的大量扩张以及HCT、C3H,和CCOMT等基因家族的高表达使其累积了大量的G-木质素和S-木质素,木质素沉积进而促进石细胞形成;与山梨醇代谢途径相关的S6PDH、SDH以及SOT基因家族的扩张在蔷薇科植物更为明显,这与糖分的累积相关,同时也再次证明了梨与苹果的共同起源说。此外,α-亚麻酸代谢途径与梨的香气形成相关。

华大基因该项目负责人王志文表示:“梨基因组图谱绘制工作采用了BAC to BAC的策略,这将为高杂合、高重复的基因组提供一个解决方案。该基因组

的完成为蔷薇科植物进化机制提供了更多的数据支持,同时有助于推动基于基因组的分子育种,培育出口感更佳的梨。”

相关链接

中国是梨属植物的中心发源地之一,也是全球第一产梨大国,年产量约占世界总产量的60%以上。梨在我国分布非常广泛,遍布大江南北,种植面积仅次于苹果和柑橘,而且成为众多梨产区国民经济收入的重要支柱。但多年来梨的分子层面的研究相对滞后,从而限制了其功能基因的挖掘以及分子育种技术的发展,成为桎梏梨产业发展的瓶颈之一。具有500多年培育历史的砀山酥梨(Pyrus bretschneideri)是目前中国及全球栽培面积最大的品种。