

细胞工厂的美好愿景

目前,85%的研究与发展集中于医药生物技术,只有5%~10%的研发投入在工业方面。从经济合作与发展组织(OECD)2030年生物经济的报告看,届时35%的化学工业产品将来自工业生物制造。未来的生物技术,将有75%的经济贡献与环境效益来自工业和农业上的应用。

生物炼制是以生物可再生资源为原料生产能源与化工产品的新型工业模式。科学家对于生物炼制的美好设想是,通过生物炼制逐步取代传统石油炼制,对于降低化石资源消耗、最终实现工业原材料来源的战略大转移,促进经济社会的可持续发展。

5年前,生物炼制细胞工厂应运而生。其目的是推动工业生物技术基础应用的突破和创新跨越。目前,从微生物糖代谢和转化的分子基础、细胞代谢网络的结构和动态特征分析、代谢途径的分子调控和功能效应、细胞功能的环境应答和适应机制、模式细胞工厂的设计和构建5个方面,业界对生物炼制细胞工厂的构建进行了较完整的探索。

而今,细胞工厂的概念在中国不断得到专家群体和相关领域的认可,我国在国际代谢工程领域的地位也大幅提升。真正实现以细胞工厂作为支撑生物经济发展的核心,进而推动工业经济逐步走向生物经济,是细胞工厂的美好愿景。

生物质精炼重塑造纸业未来

■本报见习记者 王庆 实习生 罗甜甜

在百度的新闻页面若以“造纸厂”为关键词进行搜索,会得到相关报道数十万条,其中充斥着有关这个行业高能耗、高污染报道。近些年,中小造纸厂被迫关停的消息也不时见诸报端。

然而,这远非造纸行业的全貌;相反,新兴的生物质精炼技术正雕琢着原本粗放的造纸产业。在传统造纸业的主流程序下,其多元化、精细化的未来逐渐浮现。

中国造纸学会理事长陈学忠日前表示,作为高效、低污染、低能耗的生物技术,生物质精炼将使传统的制浆造纸企业转型成为生物精炼企业,不光生产纸浆、纸和纸板,还生产生物质材料、化学品、生物能源等。

造纸业的“冰火之歌”

随着电子媒体的兴起,书写纸和新闻纸的市场需求有所下降,互联网降低了纸张在全球范围内的使用率,现在很多企业的内部沟通都是依靠电子邮件,而不是纸张。电子商务和电子签名的出现也在一定程度上影响了纸张的使用。

日本造纸联合会公布的全球主要国家造纸业统计数据数据显示,今年上半年,欧美主要国家的纸与纸板生产继2011年之后再次跌破同比水平。近些年欧洲纸业联盟(CEPI)主要国家的业绩下滑明显。美国纸业主要品种的业绩已风光不再。与在严寒中寻求突围的欧美纸业相反,近些年中国、俄罗斯、印度等发展中国家造纸产业发展迅猛。

“从规模上讲,中国造纸产业已超过美国。”中国制浆造纸研究院教授级高级工程师冯文英对《中国科学报》记者表示。

近10年来,我国造纸产业发展之迅速,从统计数据上便清晰可见。

国家统计局数据显示,2002年,我国规模以上造纸企业2587家,工业总产值(当年价)1398亿元,利税总额140.1亿元,资产总计2240亿元。2011年,我国规模以上造纸生产企业2620家,工业总产值(当年价)6911亿元,利税总额557亿元,资产总计6990亿元。

然而,快速增长背后是隐忧。陈学忠表示,传统的制浆造纸工业的特点是耗用大量的生物质原料和化学品,产品单一,主要生产纸浆、纸和纸板。

此外,高能耗、高污染以及产能过剩亦成为笼罩在本土造纸行业头顶挥之不去的阴云。

转型生物质精炼厂

无论是业绩下滑的欧美造纸产业,还是发展与隐忧并存的国内纸业,都面临着转型之困。而日趋成熟的生物质精炼技术正成为业内的共同期望。

生物质精炼主要是指将植物资源中的主要成分(纤维素、木素和半纤维素)经过一定的处理转化成高附加值的产品、能源和化工产品等。

中国制浆造纸研究院项目工程师徐明对《中国科学报》记者表示:“在生物质精炼这一概念出现之前,造纸行业其实很早就已经开始注重综合利用,比如在制浆造纸的同时生产一些化学品,并实现能源回收,有的造纸厂可以实现能源自给。”

而随着生物质精炼技术的发展,传统制浆造纸企业有望转型为集约化的生物质精炼厂,在利用木材等生物质原料生产纸浆产品的同时,还可以生产出更为精细、多元的产品,例如高附加值的生物质燃料和化学品,如乙醇、碳纤维、聚合物等。

据了解,世界纸业巨头之一的芬欧汇川集团正在芬兰建设以木材为基础生产第二代生物柴油

“作为高效、低污染、低能耗的生物技术,生物质精炼将使传统的制浆造纸企业转型成为生物精炼企业,不光生产纸浆、纸和纸板,还生产生物质材料、化学品、生物能源等。”

研发人员正在进行纸样检查。
芬欧汇川公司供图

的生物精炼厂,设计年产能10万吨。与传统的化石燃料相比,其生物柴油产品将使运输业的温室气体排放量减少80%。

本土主要纸业公司之一,山东太阳纸业更是另辟蹊径,投资3000万元建立分厂,从事木糖醇相关衍生品生产。

通过生物质精炼技术还可将废弃物制成板材。“纸箱中含有不少塑料成分,直接焚烧处理会产生有害气体,但这些塑料可被处理成黏合剂,代替含有有毒物质甲醛的胶黏剂,和纸质成分一同被制成‘木塑复合板’,可以在家具或其他板材上,更为环保。”冯文英说。

大规模产业化有难点

据多位业内专家介绍,造纸企业转型为生物质精炼厂,目前大多还处在实验室研究、中试或产业化示范阶段,大规模产业化依然存在一系列障碍。

芬欧汇川(中国)有限公司公司关系和企业总监袁晓宇对《中国科学报》记者表示,首先是原料的获取,哪些品种适合作为生物精炼的原料,如何有效收集和运输,怎样降低成本,这些因素都要统筹考虑,必须保证原料以较低的成本实现源源不断的供给。

“以原料运输为例,存在一个收集半径,超过

一定距离,成本就会大幅上升。”袁晓宇说。徐明指出,以造纸为基础,实现多元化、精细化的生物质精炼,还存在检测手段和生产技术方面的问题。

与徐明同项目组的研究人员段超进一步解释道,与造纸有关的检测技术早已成熟完备,而生物质精炼需要对更多生物质成分进行精细检测和解析,因此也需要检测技术和设备的丰富和改善。

在生产技术方面,“造纸生产线原本已经是完整独立的,要想转型为生物质精炼生产线,就不可避免地对原有设备和设备进行改造,有的甚至需要另建分厂,这就需要相应的设备、人才和管理。”徐明说。

段超对《中国科学报》记者表示,造纸业相关科研人员目前努力的方向就是在原有造纸生产线的原则上,通过尽可能少的改变获得最大的效益。

对于如何破解上述问题,徐明表示,由于生物质精炼所涉及的领域越来越广泛而细致,因此需要各种技术的交叉,以及各个科研和产业领域的合作与融合。

“从纵向上,需要自上而下打通农业、与生物质精炼结合的造纸产业、包装印刷业等一系列产业,形成大的产业链。”徐明说,“从横向上,生物质精炼需要设备制造产业的支持,与材料、食品、化工、能源甚至信息、制造等产业相联系,并催生出更多新兴产业。”

本周看点

栏目主持:黄明明 邮箱:rmhuang@stimes.cn

新闻背景:11月13日,新创刊的《eLife》杂志发表了北京生命科学研究所(通讯作者)北京大学(第一作者)中国医学科学院和中国协和医科大学的20位共同作者撰写的学术论文,题为《钠离子-牛磺胆酸共转运多肽(NCTP)是人乙型肝炎病毒(HBV)及丁型肝炎病毒(HDV)的功能受体》。

据北京大学教授饶毅介绍,在该文发表当天,德国科学家就写信给通讯作者李文辉,赞扬中国学者的工作将“会改变乙型肝炎病毒领域今后如何作研究,有助

于开发很多病人需要的药物”。第二天,法国科学家也致信李文辉,祝贺他带来乙型肝炎病毒领域的重大突破。

国内一位传染病专家在新浪微博留言称,仅仅是“一篇文章而已”。科学网上也有几位具有相关知识背景的博主对实验结果提出质疑,更有人直言:不必急于“表功”。

姑且抛开这个发现的功过是非不谈,作为医生或患者,他们最关心的是,究竟它能给人类的健康带来什么?

点评

乙肝病毒受体发现前瞻:阻截“特洛伊木马”之战?

■曾庆平

中国科学家一举破解困扰了病毒学界近半个世纪的超级谜题,首次发现乙型肝炎病毒及丁型肝炎病毒颗粒前表面抗原-1(Pre-S1)结构域与肝细胞膜上NCTP受体结合而侵入肝细胞,而此前只知道乙肝病毒受体是羧肽酶D。毋庸置疑,中国人采用国内工作平台查明乙型肝炎及丁型肝炎受体肯定是医学科学领域,尤其是病毒学研究领域的重大突破,值得庆贺,也值得期待。

“墙内开花墙外香”事出有因

国外BioScholar网站引述来自美国西南大学的该论文评议编辑Zhi-jian J Chen的话说:中国研究团队完成了“堪称绝佳的系列实验”,他们破解了树鼩细胞的整套RNA序列,构建了其编码的全部蛋白质的数据库,所有这些工作使之在肝炎研究领域实现了一次突破。

国际乙型肝炎研究领域的顶尖科学家、德国海德堡大学教授史迪芬伍博士认为:“这一突出成果对乙型肝炎病毒研究领域的影响不可低估”,“将改变乙型肝炎病毒领域内现行的研究模式,将可能帮助乙型肝炎新疗法的发现而为乙型肝炎人造福”。

目前在美国洛克菲勒大学的中国学者孔晓飞虽然承认“这是一个有意义的研究”,但他追问这项研究“是独一无二”的开创,还是众多研究发现之一?同时,他也从专业角度对实验细节提出几点质疑。

中国科学院生物物理研究所的徐文则对该文所解答的“乙型肝炎病毒为何既能感染人又能感染树鼩但不感染猴”存疑。他反问道,就NCTP中一段序列的同源性来说,“大鼠的比树鼩的更像人的,为什么大鼠不能感染乙型肝炎病毒呢?”

树鼩肝细胞的NCTP是否等同于人肝细胞的NCTP?NCTP是乙型肝炎及丁型肝炎的唯一受体吗?人乙型肝炎能感染远缘的树鼩但不感染近缘的猴是进化上的巧合还是反常?

这个发现之所以备受关注,是因为它原本就是世界难题。当世人“踏破铁鞋无觅处”之时,中国人真的破解了吗?唯一让躁动沉淀以及真相浮现的是时间!

病毒受体发现指导新研发:艾滋病的启示

让我们先撇开受体是否独一无二之问,究竟它的发现对临床上治疗病毒性肝炎有无指导作用?换言之,既然找到了受体这个“门”,是否只要“封门”就万事大吉了?在回答这个问题之前,让我们先看一个经典案例。

当年在艾滋病病毒结合淋巴细胞的受体CD4被发现的以后,人们曾乐观地认为:只要用CD4吸引艾滋病病毒gp120与之结合,就能降低艾滋病病毒感染力。体外研究表明,CD4确实能抑制T细胞适应菌株感染人培养细胞,但临床试验结果却不理想。

原来,除主要受体CD4外,艾滋病病毒感染还需要辅助受体。幸运的是,人们不仅如愿发现两个辅助受体——CCR5和CXCR4,而且还找到两个相应的配体——趋化因子RANTES和SDF-1α。理论上,只要给艾滋病病人注射趋化因子,就能下调辅助受体表达,也就不会让艾滋病病毒侵入淋巴细胞了。

于是,先后研制了重组天然型趋化因子和截短型RANTES(9-68)以及

修饰型甲硫氨酸RANTES和氨基氧戊烷RANTES,后来还开发出各种无炎症副作用但仍能结合辅助受体的小分子化合物,如ALX40-4C、T22、AMD3100、TAK-779。

可是,多年过去了,这些药物并没有在艾滋病的治疗上派上大用场。即便后来各大跨国制药公司推出五花八门的受体拮抗剂,如Progenics的PRO140、先灵葆雅公司的Virologic、葛兰素史克的Aplaviroc、辉瑞公司的Maraviroc等,但仍未能取代逆转录酶抑制剂和蛋白酶抑制剂组成的“鸡尾酒”抗艾药。

究其原因,还在于人们用过于机械的眼光看待病毒与细胞的互动,殊不知病毒抗原蛋白与细胞受体蛋白是彼此共同进化的。“道高一尺,魔高一丈”,高加索人中的Delta 32缺陷基因携带者,虽能抵御CCR5为受体的巨噬细胞嗜性艾滋病感染,但却不能阻挡CXCR4为受体的T细胞嗜性艾滋病病毒侵入。

以如此之高的基因突变率,病毒抗原蛋白的进化显然比肝细胞受体更快,它们通过“换钥匙”的方式“开后门”应该轻而易举,恰如手中握着“万能钥匙”的管家可以随意进入主人的任何房间一样。

新药研发价值有限

只要给新生儿正确接种乙肝疫苗,就能将乙肝病毒的母婴传播率从20%-90%减少到5%-10%。凡强化接种3次乙肝疫苗的成年人,免受乙型肝炎感染的比率高达85%-90%。可是,乙型肝炎病毒至今仍在世界上广泛流行,2010年中国的乙型肝炎感染者累积高达一亿两千万人。这就凸显出加快研制抗乙型肝炎新药的必要性和紧迫性。

目前常用的抗病毒药物(包括抗乙型肝炎病毒药物)主要是核苷酸类似物,如拉米夫定、阿德福韦、替诺福韦、替比夫定和恩替卡韦等,它们都只能抑制病毒复制而不能干扰病毒与受体结合,而其最大弊病是易诱导耐药性,导致慢性肝炎不治而变成肝硬化和肝癌。

乙型肝炎像艾滋病病毒一样能“躲进”细胞内成为“特洛伊木马”,病毒复制抑制剂都是“亡羊补牢”,只有病毒侵入抑制剂才能“未雨绸缪”。因此,研发能干扰病毒-受体结合的药物无疑具有创新性和有效性,因为它们能阻止乙型肝炎病毒进入肝细胞后整合到染色体上,但这样做会不会走当年艾滋病药研发的老路呢?

要避免出现这种结局必有以下前提。首先,NCTP是乙型肝炎感染肝细胞的唯一受体,而且病毒-受体结合须表现出严格的特异性和超常的亲性和,否则守得住“前门”,却守不住“后门”。其次,乙型肝炎病毒PreS1中个别氨基酸的替换不会使病毒转而利用新的受体,以免乙型肝炎偷偷从“旁门左道”溜进肝细胞,让原本有效的抗病毒受体-受体结合药物迅速失效。另外,给药浓度要足够高,最好是靶向肝细胞给药,否则将会“挂一漏万”。

纵观抗病毒药物研发历史,还没有见到一种真正有效而实用的病毒结合抑制剂问世。同时,乙型肝炎除嗜嗜性外,还存有泛嗜性(感染多种细胞类型),这是利用受体封闭阻断乙型肝炎病毒感染的最大难题。尽管如此,此次乙型肝炎受体的发现填补了一项世界空白,对于了解病毒入侵细胞的分子机理大有助益,其价值可能更多地体现在科学上而不是临床上。

(作者系广州中医药大学教授,美国植物生物学者协会会员)

基因组研究显示:猪与人“如此相似”

■郭康

通过迄今为止规模最大的猪基因组研究,科学家发现猪拥有很强的适应能力,容易被食物诱感和驯化,这些特征都与人类非常相似。而且,猪具有与人类相同的与很多人疾病有关的基因和蛋白质变异。这一成果近日刊登在了《自然》杂志上。

在奥威尔的经典小说《动物庄园》中,猪和人类几乎一模一样。根据上述研究,《动物庄园》无意间“不幸言中”了猪和人的“相似性”。

事实上,猪与人类具有许多共同之处。它们遍及世界各地,它们的适应能力强,具有侵略性,常常破坏自己的栖息地。它们易受食物引诱,容易驯化,但当条件允许时它们会恢复野生生活方式。

然而,这并非令人哭笑不得的坏消息。该研究意味着,对人类而言,猪可能会有更大的用途之地——提供更优质的肉食,帮助人们抵御疾病。

美国农业部猪基因组测序计划的早期支持者、内布拉斯加大学副校长格林说:“令人兴奋的

是,现在这些家猪的基因组序列可通过公共领域免费获得,以促使将更强大的方法运用到家猪饲养和猪肉改善。它还将推动猪作为生物医学研究的模型,改善人类的健康。”

研究显示,猪拥有与人类相同并且与很多人类疾病有关的基因和蛋白质变异,例如阿尔茨海默病、帕金森症以及肥胖症。科研人员认为,通过进一步研究,猪的基因可以孕育出新疗法,对抗这些疾病。

该项目首席研究员、荷兰瓦赫宁根大学的马蒂恩·格罗内教授表示:“我们发现了很多与人类疾病有关的基因变异,进一步证明猪是一个非常宝贵的生物医学模型。”

分析人士指出,在进行药物和治疗测试等一些研究时,猪可能为人类测试提供有用的预测模式。研究报告共同作者、伊利诺大学的舒克说:“我们现在能够用猪来研究遗传疾病,包括利用基因改造动物来拟定人类疾病模式。”

这项研究也揭示了人类如何驯化第一批家猪以及如何饲养猪以获取猪肉背后的一些秘密。现代家猪的祖先最初出现在东南亚,逐渐迁移到欧亚大陆。猪拥有敏锐的嗅觉,能够嗅探出微小的气味差异,但它们的味觉很差。猪的苦味受体基因少于人类,对甜味和肉味的感知也与人类截然不同。

此外,对于猪的饲养和其肉质的改善,该项研究同样或将产生深远影响。

美国农业部国家食品与农业研究所主任Sonny Ramaswamy说:“这一研究有助于我们了解遗传机制,推动生产优质猪肉,提高饲养效率和抗病能力。这方面的知识最终能够帮助生产者饲养高品质的猪,降低生产成本,促进可持续发展。”

有分析人士认为,排定猪的基因序列,也可能有助于培育新一代的超级猪种,使它们繁殖力更大,抗病能力更强,用较少的饲料生产更多的肉。