

合成生物学的现实挑战

■本报记者 王庆



合成生物学标志性人物文特尔(左)与其合作者史密斯 图片来源:百度图片

人们似乎正走在成为“造物主”的康庄大道上。

如今的合成生物学正成为各国争抢的科技高地。去年11月,英国政府宣布,将向相关研究机构提供2000万英镑资金,发展合成生物学技术,鼓励合成生物学技术商业化。今年2月,科学家开发出一种新方法,可以将微生物工厂新组件的制作时间从原来的2天缩短为6个小时,向着新工业革命又迈进了一步。

但理想很丰满,现实很骨感。那么,“造物”何以成为可能?能给我们带来什么?还有哪些挑战?

何以可能

“合成生物学的提法已出现了一百多年,但真正实现突破则是最近10年的事。”科技部基础研究司司长张先恩说。

所谓合成生物学,即综合利用化学、物理、分子生物学和信息学的知识和技术,设计、改造、重建或制造生物分子、生物体部件、生物反应系统、代谢途径和过程,乃至细胞和生物个体。

其中,美国生物学家文特尔是最具标志性的人物。他于2010年在实验室中重塑“丝状支原体丝状亚种”的DNA,并将其植入去除了遗传物质的山羊支原体体内,创造出历史上首个“人造单细胞生物”。此前,这位科学奇才已在合成生物学研究领域获得了一系列突破。

当然,合成新的生命并非个人英雄主义行为。文特尔们能够成功有赖于一系列技术的支撑。

中科院《2013年高技术发展报告》指出,DNA测序技术、DNA合成技术和计算机建模是支撑合成生物学发展的关键技术。

近年来,大量物种的全基因组测序,为合成生物学家构建功能组件的底盘生物体系提供了丰富的遗传信息。快速、廉价的测序技术也促进了新的系统和物种的识别与解析。

随着DNA合成技术的快速发展,生命体系合成对象已从原核生物发展到酵母等真核生物。

相比于其他工程领域的研究对象,生命体是高度动态、灵活、非线性、不可预测的。“因此,在如此复杂的生命体系中以工程化的设计,获得特定的生物器件或人工生命系统,既是合成生物学的核心科学问题,也是复杂的技术问题。”中科院院士、国家人类基因组南方研

究中心执行主任赵国屏作为第一作者在《合成生物学技术新进展》一文中表示。

据了解,研究人员正在采用系统建模和仿真技术开展合成生物学研究。例如,美国能源部联合生物能源所开发的计算机辅助设计模型和模拟RNA分子,可使工程生物元件或“RNA器件”用于控制微生物基因表达。

此外,标准生物元件库的建设与底盘生物的构建也促使创造生物在阳光下逐渐走进现实。

“合”以致用

合成生物学之所以令科学家如此兴奋,也是因其巨大的现实意义。“它对整个生物技术产业都会有很大影响。”中国工程院院士杨胜利说。

“合成生物学对于我们的人口健康、国家安全、可持续发展而言都是很关键的技术平台。”杨胜利表示,“生物化学、分子生物学、代谢工程等通过合成生物学工程化的手段,可以转化为各种各样的应用,例如生物传感器、石

化产品、材料、药物、农业和再生医学等,全方位地推动生物产业的发展。”

为突破资源环境对经济发展的制约,以生物基产品替代石油基化工产品已成为国际竞争的制高点。

随着合成生物学与人工生物合成技术的发展,人们将像合成化学品一样,根据需要设计、重组并优化新的生物合成途径,生产出各种各样的化合物。

加利福尼亚大学的柯林斯实验室,通过对来自巨大芽孢杆菌的细胞色素酶进行改造,实现了青蒿素的半生物合成。该实验室利用合成的蛋白脚手架,将与代谢途径相关的酶类在空间上相连接,优化了代谢通量,使产物的生产率显著提高。

近年来,壳牌、巴斯夫、拜耳等跨国公司斥巨资发展生物化工产业。一批中小型生物技术公司在风险投资的支持下,也建立了许多新的化学和药物化合物的生物合成途径,并开发出相应的生物制造技术。此类合成生物相关研发产品分布在化

学、医药、能源、食品等多个领域。

何为瓶颈

合成生物学的应用前景虽然壮阔,但前路并非坦途。

据杨胜利回忆,有一次,工程院讨论什么是工程科学领域具有颠覆性的技术,杨等人提议合成生物学。时任中国工程院院长徐匡迪问杨胜利,合成生物学到底怎么做?杨胜利说,其目标就像电子工业一样,用元件、模块组装成各种生物。徐匡迪反问,生物是活的,能不能做到?

“这就是合成生物学最大的挑战。”杨胜利说。

生物要像机器一样可以“组装”,那么必须解决元件的标准化和适配性问题。

杨胜利表示,目前生物元件还未实现标准化,功能和稳定性难以预测,对其复杂性的理解也远远不够,诸多元件之间尚无法匹配,这些都成为合成生命个体的困难。

张先恩认为,突破上述瓶颈的另一大挑战便是合成基因的成本问题。“人类基因组计划完成以后,目前基因测序的成本已下降到过去的一百万分之一,但合成基因的成本下降并不多。成本的下降有赖于合成技术方法的突破。”

此外,合成生物学还面临伦理、安全、法律等方面的问题。杨胜利呼吁,合成生物学一定要吸取转基因技术推广过程中的教训,将安全性、伦理学问题放在产业发展的前面进行先导性的研究,监管也应同时跟上。

对于我国合成生物学研究亟待解决的问题,张先恩指出,在研究思路,我国还限于传统生物技术的模式而不是合成生物学方法来考虑问题,因此在解决问题的系统性、效率方面有差距;在人才方面,工程、计算机、物理学背景的科研人员介入不够,主要还是生物学家在操作;在研究工具方面,主要方法、技术仍然是国外的,缺少自主创新;在资助体系上,企业来源少,国家财政投入渠道多但缺乏分工,总体资源不足。

对于我国合成生物学的发展路线,他表示,工业生物技术是合成生物学的火车头,我国合成生物学以工业生物技术为开端,逐渐渗透到医药、农业、能源等领域。目前科技部已会同相关机构制定我国的合成生物学发展路线图,正在对其进行完善和明确分工过程。

纳米生物材料系列报道

骨骼虽为人体最大的组织器官,却最易引起缺损。在我国,每年因骨折、骨肿瘤等骨科疾病造成骨缺损或功能障碍的患者就超过300万人。随着纳米与生物技术在医用材料领域的不断渗透,患者看到了“断骨再生”的曙光。

纳米科技破译人骨“密码”

■本报记者 李惠钰

从高分辨电子显微镜和原子力放大镜检查,人体骨骼有一套非常精巧的结构:一束束胶原蛋白与一层层纳米级羟基磷灰石晶体,极为均匀、有序地“镶嵌”在一起。这种多层复合的自组装结构,也让骨骼兼备硬度和抗弯能力。

在清华大学材料科学与工程系教授崔福斋看来,通过纳米技术获得与天然骨中晶体尺寸相同的纳米级羟基磷灰石,并与胶原蛋白均匀复合,就成为仿生人工骨材料研究的关键。

人骨的高科技“替身”

骨骼虽为人体最大的组织器官,却最易引起缺损。在我国,每年骨科疾病患者超过300万人。骨缺损成为仅次于输血的,需求量极大的同种异体组织移植。

在接受《中国科学报》记者采访时,崔福斋表示,当前,骨缺损的治疗方法为自体骨、异体骨、异种骨和人工骨移植,但无论采用哪种方法都存在弊端。

目前,自体骨可谓移植的“金标准”,在全球每年约200万例骨移植手术中,使用自体骨为移植材料的约占45%。不过,这种以牺牲自身健康部位骨组织为代价的“以伤治伤”的手段,在崔福斋看来只是“拆东墙补西墙”的做法。

而来自体外的移植骨,如其他人体的同种异体骨,或牛骨、猪骨等异种骨,移植到人体后,又会有交叉感染及免疫排斥反应的风险。以金属、陶瓷或高分子材料制造的传统人工骨,因其力学特性、生物活性、生物可降解性等,都与天然人体骨相差甚远,同样会给患者带来痛苦。

人骨在体内处于不断降解、重建的过程,骨髓中的羟基磷灰石也都是纳米大小的颗粒。由于大块的羟基磷灰石无法降解,在体内就永远是异物,因此就需要将其制成纳米尺度,并与胶原蛋白组装混合在一起。

“人骨在体温下自组装出这种复杂的结构,但之前没人知道其组装密码。我们就是要找到这种自组装的物理化学参数组合。”崔福斋对记者说。

为了制备出成分、结构和功能都与人体高度相似的仿生骨再生修复材料,崔福斋的

研究团队根据仿生的思路,在体外模拟生物矿化和自组装过程,历经约10年研究,首次在国际上研制出人骨的最佳“替身”——纳米晶磷酸钙羟基磷灰石修复材料。

据介绍,这种骨修复材料的孔隙率可以约为80%,孔隙大小主要分布在100-500微米。X射线衍射、原子力显微镜和高分辨率透射电镜研究结果表明,该材料中羟基磷灰石晶粒尺寸约为30纳米,生长在胶原纤维间隙,而且,羟基磷灰石晶体的c轴择优取向与胶原纤维轴平行,这些特征都与天然人体骨的成分和纳米结构相同。

值得一提的是,除了成分与结构与天然人体骨高度相似之外,材料的力学性能也能按需要做成人骨松质骨或皮质骨相接近,因此具有良好的可塑性。

点亮“断骨再生”曙光

崔福斋告诉记者,他们的研究目前仍在继续,“从四肢骨到脊柱再到颌骨,材料的使用范围越来越广,我们还将不断提高材料的性能,研发更多适合于各种缺损组织的剂型、形状”。

而随着纳米与生物技术在医用材料领域的不断渗透,国内在骨科纳米生物材料领域的研发热情也在日益高涨,这也让患者看到了“断骨再生”的曙光。

崔福斋称,骨折手术所使用的骨钉、骨板等固定物,大多都是由钛合金等金属材料制成,待骨头愈合后,还需要对患者进行二次手术将其取出。而一些进口的聚乳酸固定物,虽然能够在体内慢慢降解,但由于其降解产物是酸性液体,同样会对人体造成危害。

为此,武汉理工大学教授李世普研究团队将聚乳酸骨钉、骨板类植入性医疗器械进行改进,并加入纳米颗粒大小的羟基磷灰石。由于羟基磷灰石体内降解物呈偏碱性,能与聚乳酸降解产物的降解物产生中和效应,从而有效降低降解物对人体产生的刺激。

需要强调的是,羟基磷灰石是人骨无机质的主要成分,它赋予骨抗压强度,是骨组织的主要承力者。据崔福斋介绍,四川大学教授李玉宝研究团队在不降解的高分子材料中也添加一些纳米颗粒的羟基磷灰石,由

于强度的增加,这种材料适用于体内某些需要承重的骨修复。

此外,碳纳米管和碳纳米线因其优越的细胞相容性、机械和电子性能,也成为骨组织材料研究的热点,并促进纳米医用材料的实际应用。

行业标准亟待制定

不过,在科学家展现纳米技术灿烂前景的同时,纳米材料的安全性也备受质疑。对于骨科纳米生物材料来讲,植入到人体后,是否也会存在安全隐患?

对此,崔福斋强调,对于游离状态的纳米颗粒,进入人体后可能会穿透细胞进入大脑,或者经过血管屏障进入人体的重要器官,从而产生毒性。而对于植入人工骨来说,并非如此,因为其中的纳米磷酸钙都不是游离状态的纳米颗粒。

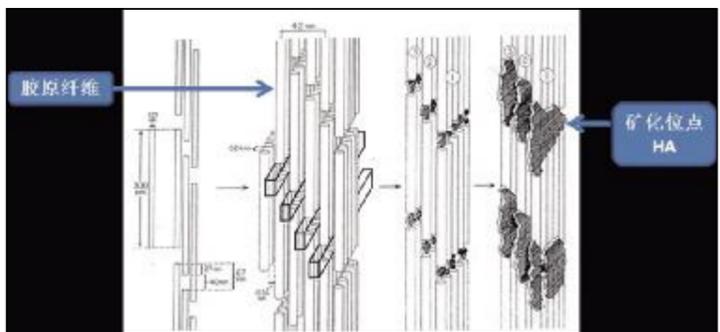


拔牙窝填充塞



颈椎间融合器

人体骨骼超微结构图



本周看点

栏目主持:黄明明

邮箱:mmhuang@stimes.cn

新闻背景:5月23日出版的《自然》杂志推出一篇关于肥胖与睡眠的专文。5月7日在线发表于《细胞研究》杂志的一篇论文报告了褐色脂肪移植的减肥效果。早在2009年,《新英格兰医学杂志》发表的3篇论文因揭示褐色脂肪奥秘而入选《时代周刊》当年的“十大医学突破”。

人们以为,只有吃得多吃动得少才会发胖,但不知道睡眠不足也能导致肥胖。还有人认为,胖人脂肪当然多,瘦人脂肪肯定少,而不太了解皮下脂肪与内脏脂肪的区别。女士减肥的目的是为了让自己更苗条,殊不知脂肪也分好与坏。本文将带您走出肥胖及减肥的几个认识误区,让您明白并非人人都需要减肥,而且也不是越瘦越健康。

被“误读”的肥胖及减肥

■曾庆平

误区一: BMI 正常, 健康状况就 OK

衡量体重的一个重要指标是身体质量指数(BMI),又称体质指数或体重指数,其计算公式为:体重(千克)除以身高(米)的平方(kg/m²)。

虽然BMI校准了体重与身高的关系,但也容易被误读。例如,BMI未区分男女,也未考虑体重组成,更无法判断超重是否系健康骨骼或肌肉所致。那些肌肉发达的运动员或健身者可能被错误地判定为BMI超值,而正常BMI者脂肪含量可能偏高。

为了弥补BMI的不足,可以用腰围和腰围臀围比来确定脂肪沉积的程度。凡腰围超过102厘米,腰臀比超过0.95的男性或腰围超过88厘米,腰臀比超过0.85的女性,都可以判定为腹部脂肪沉积过多,俗称“大肚腩”。

当男性的体重身高比超过53.6%,患心血管病风险增大,若超过58.2%,患心血管病风险极度增大;当女性的体重身高比超过49.2%,患心血管病风险增大,若超过54.1%,患心血管病风险极度增大。

误区二: 肥胖是不健康的代名词

生活中经常见到许多肥胖但健康长寿的人,比如美国20多岁的年轻人中有51.3%的超重者及31.7%的肥胖者身体健康健康,这说明肥胖并非绝对不健康。如何确定肥胖与健康的关系呢?通俗地讲,健康的肥胖是“该胖的地方可以胖,不该胖的地方不能胖”。人体中能胖的部位是皮下组织,因皮下脂肪不会诱发炎症,属于“良性”脂肪,而人体中不能胖的部位是内脏(肌肉、肝脏、心脏、胰腺),因内脏脂肪可以诱发炎症,属于“恶性”脂肪。

有人对正常体重、超重、肥胖但对胰岛素敏感、肥胖但对胰岛素抵抗等4组研究对象的健康状况进行了比较,结果发现对胰岛素敏感的肥胖者很少出现早期动脉硬化现象,其胰岛素敏感性度及血管健康程度几乎与正常体重者相同,而且骨髓肌和肝脏脂肪沉积少。因此,健康的肥胖是指对胰岛素敏感的单纯皮下脂肪性肥胖。

误区三: 瘦人体内脂肪很少

中国有句俗语:千金难买老来瘦。因此,很多老年人都羡慕别人瘦削的身材。可是,外表瘦削的老人体内并不一定没有隐藏不健康的脂肪。假如他们很少运动,且多有身体不适,那么就可能有“代谢肥胖”之虞。这些人的BMI正常,但体内脂肪比例超标(男性高于14%-17%,女性高于21%-24%),他们患早期糖尿病风险增加4倍,患高血压或心脏病风险增加2倍。

如何判断体内脂肪是否超标呢?一个最简单的办法是目测脖子的粗细(排除缺碘所致“粗脖子病”)。一项3300名51岁以上男女参加的研究显示,脖子越粗,心血管代谢风险就越高。若脖子增粗3厘米,血糖水平将大幅升高,而对人体有益的葡萄糖蛋白的胆固醇明显减少。采用计算机断层扫描(CT)和核磁共振成像(MRI)等先进技术,还能准确测量体内脂肪的分布及其含量。

误区四: 睡得越多, 长得越胖

对那些因运动太少而发胖的人而言,这句话似乎不无道理。可是,一项有1000多人参与的研究表明,睡眠时间从8小时缩短到5小时,BMI平均增加3.6%。在人体内,脂肪细胞产生的“消瘦激素”莱普亭传达饱胀信号,胃分泌的“饥饿激素”胃瑞林传达饥饿信号。睡眠不足时,莱普亭水平下降,胃瑞林水平升高,让人胃口大开,尤其喜欢油腻食品及甜品。脂肪细胞的莱普亭水平与胰岛素刺激的葡萄糖吸收能力成正比,胰岛素敏感性降低使莱普亭分泌减少,导致食欲和体重的双向增加。即使是年轻健康者,若一连4晚每晚只睡4个半小时,其胰岛素敏感性可降低30%,相当于代谢性衰老10-20年!

慢波睡眠与葡萄糖调节激素(如生长激素)分泌同步,在代谢上睡眠质量与睡眠时间同样重要。假如让一个自愿者每晚睡7-8小时,但连续数晚打断慢波睡眠,那么就如同每晚只让他睡4个小时一样。

误区五: 脂肪秘密可以增肥, 但不可能减肥

体内既有储存能量的白色脂肪组织(WAT),也有消耗能量的棕色脂肪组织(BAT)。BAT因含大量富铁线粒体而呈褐色,它可通过解偶联反应将ATP转化为热量,也就是能“燃烧”脂肪。新生儿体内BAT最多,成人体内也有BAT,但随年龄增长而减少。低温可以提高BAT的活性。让24名研究对象在较低温度(16℃)的房间里停留两小时,然后研究CT观察BAT的代谢情况。结果发现,几乎所有研究对象的BAT活动均加快,平均增长15倍。年龄越大,体形越胖,BAT就越少。这个实验启发人们,只要适当调低室内温度,就能促进BAT的代谢而有助于减肥。它也让人联想到,生活在寒冷极地的居民,只要多在户外活动,就不会至于过度肥胖。不幸的是,寒冷会刺激人的食欲,反而会让人因吃而肥!

于是,人们设想用药物刺激BAT的活性或直接移植BAT来达到减肥的目的。最近在小鼠中开展的BAT移植实验发现,BAT可以明显抑制高脂饮食诱导的体重增加,改善胰岛素抵抗,提高机体的能量代谢,而且将肥胖导致的脂肪肝恢复到正常水平,为新一代抗肥胖及治疗糖尿病的药物研发开辟了新途径。

(作者系广州中医药大学教授)