海洋里的生物宝藏远不止鱼虾蟹藻这些常规海产品,生命科学正在帮助人类深度挖掘海洋的更大潜力——海洋生物活性物质。此类物质可应用于生产酶制剂、农用生物制剂、药物、功能性食品和保健品,甚至能源……

生命科学深挖“蓝”色宝藏

——海洋生物活性物质产业化现状与挑战

■本报记者 王庆

一提到人类能从海洋生物中获得什么好东西,你首先想到的可能只是龙虾、海参、鱿鱼等,但这些产品都可以通过捕捞或养殖获得。

而海洋的生物宝藏却远不止这些。

生命科学领域的科研人员正在深度挖掘海洋生物开发的可能性——海洋生物活性物质。它们可被用于生产酶制剂、农用生物制剂、药物、功能性食品和保健品,甚至能源……

海洋生物活性物质的利用比常规海产品要复杂得多,比如海洋药物从发现到产业化可达10年以上。生命科学要做的,就是让心急的人们早日“吃上”海洋生物活性物质这块“热豆腐”。

“用活”海洋生物

所谓海洋生物活性物质,是指海洋生物体内所含有的对生命现象具有影响的微量或少量物质,主要包括海洋药用物质、生物信息物质、海洋生物毒素产生物和功能材料等海洋生物体内的天然产物,以萜类、皂苷、甾类、多肽、多糖、蛋白质等结构类型存在。

科学技术需要“活学活用”的理念在海洋生物活性物质研发中可谓得到了充分体现——这些物质能够应用于生物酶、药物、农用生物制剂、食品等领域。

中科院南海海洋研究所研究员孙恢礼告诉《中国科学报》记者,海洋是工业生物酶资源的重要宝库。由于海洋环境的特殊性,从海洋微生物中往往能够找到拥有优良特性的新颖生物酶。海洋微生物的特色酶类主要包括嗜热酶、嗜冷酶、嗜压酶以及其他极端酶类。

美国国家癌症研究所科学家戴维·纽曼认为,海洋中的生物物种丰富多样,无论形体大小、质地软硬抑或速度快慢,都能生存下来,这说明它们具有自我保护和抵御疾病的能力。特别是那些体内含有生物活性分子、能够通过化学方式来保护自己的海洋物种,很可能蕴涵丰富的药物资源,极具开发价值。

近些年的进展也确实验证了纽曼的判断。中科院《2013高技术发展报告》显示,从2008年开始,全球每年从海洋生物中分离出的活性化合物有1000多个。目前,已有7种药物来源于海洋生物,包括4种抗癌药物,1种抗病毒药物、1种止痛药物和1种针对混合型高脂血症药物。

图片来源:昵图网

海洋生物活性物质中提取的药物不仅可以治疗人类疾病,而且还可以用于农业和畜牧业中。国家生化工程技术研究中心(北京)研究员杜昱光对《中国科学报》记者表示,例如几丁质、壳聚糖等具有多种功能活性的多糖均在海洋中大量存在,由此制成的生物活性物质产品可减少农作物化学农药和化肥的使用,有助于解决养殖业中抗生素滥用的问题。

此外,成分丰富的海洋生物活性物质还被应用于食品工业等领域。科学家甚至正在尝试从其中提取生物质能源。

生命科学带来的改变

海洋生物活性物质能被“用活”,离不开生命科学的巨大推力。

上述报告显示,分子技术革命从根本上改变了海洋生物活性物质分离提取策略。随着基因组学、蛋白质组学等组学的不断涌现,研究人员不仅可以对海洋天然产物长期存在的疑问进行解答,阐述海洋天然产物多样性的产生机制,进行基于生物合成机制的工程改造,从而产生新的天然产物,还可以利用基因组学进行目标导向的天然产物挖掘。

传统的生物活性物质研究方法可以概括为“活性筛选——提取分离——结构鉴定”,中科院南海海洋所研究员张长生对《中国科学报》记者表示,基于基因组学技术的生物活性物质的发现,是利用生物信息学先预测出生物活性物质的生物合成基因簇,随后预测出具体的理化性质,再进一步通过生物学和化学的手段鉴定出目标产物。这种方法目的性强,所获取的化合物大多数为新化合物。

自2000年开始,美国穆尔课题组报道第1例海洋放线菌生物活性物质肠球菌素的生物合成以来,海洋微生物活性物质合成机理的研究逐步发展成新的热点。迄今已有30多种海洋微生物活性物质的合成基因簇得到了克隆和鉴定,科学家从中发现了众多具有新颖催化机理的工具酶。

研究人员通过基因阻断、回补、异源表达等分子生物学手段,获取了众多的中间产物和衍生产物,其中部分产物表现出更好的抗菌、抗病毒和抗肿瘤等生物活性。

“这些生物合成基因簇和新颖工具酶,为利用组合生物合成技术生产更多的生物活性物质奠定了基础。”张长生说。

停留在发现阶段的尴尬

相对国外而言,我国开展海洋生物活性物质合成机理的研究起步较晚,但进步较快。仅在2011年~2012年,以中科院南海海洋研究所为主导的科研人员已经公布了5种海洋生物活性物质的生物合成途径。

今年初国务院出台《生物产业发展规划》强调,加快海洋生物活性物质的开发应用,发展工业用酶、医用功能材料、生物分离材料、绿色农用生物制剂、创新药物等海洋新产品。

然而,在现实层面,各种新技术不断涌现,但海洋生物活性物质产业化道路并不平坦。

“目前发现的很多具有新结构、新活性的化合物都停留在发现阶段。”张长生说,“部分活性好的海洋天然产物含量低、稳定性差,难以进行结构鉴定和高通量活性筛选,人们将此形象地描述为‘在死亡之谷里穿行’。”

而要将海洋生物活性物质开发成新药,道路则更加漫长艰难。即使部分品种进入到临床评价阶段,还需要确定化合物的活性机制和作物位点,进行体内毒性和活性评价、药物性能鉴定等。这些需要天然产物研究、有机合成研究、分子生物学等方面研究人员密切合作。

“如果光靠个别研究机构单打独斗的话,产业化是很难的。”张长生认为,“需要将各方面力量有机地联合起来,形成合作机制。一旦合作机制建立起来,研发和产业化就会容易得多。”

他还指出,与发达国家生物技术企业热衷研发不同的是,我国海洋生物活性物质研发目前尚缺乏企业的参与。

为此,他建议国家通过建立相关科研机构,将各方面的研究人员集中在一起,达到资源整合和优势互补,并加强学术研究机构与企业之间的合作。

纳米生物材料系列报道

生物传感器的纳米“开关”

■本报记者 李惠钰

纳米技术的介入为生物传感器的发展提供了无穷的想象空间。

近日,据国际知名期刊Advanced Materials(《先进材料》)报道,中国科学院化学研究所光化学院重点实验室赵永生课题组利用高比表面积的一维纳米材料,制备出一种更加灵敏的电化学发光纳米生物传感器。该项研究也为低维纳米材料制备生物传感器提供了重要的理论和实验依据。

赵永生对《中国科学报》记者表示,随着科技的进步,传感器和光学元件都将趋于小型化和集成化。有机低维纳米材料由于其独特的结构和新颖的物理、化学性质,在生物传感、纳米光子学领域中展现出广阔的应用前景。

纳米材料提高检测性能

从细菌到人,所有生物都在使用“生物分子开关”来监测环境。此类“开关”,即由RNA或蛋白制成、可改变形状的分子。这些“分子开关”的诱人之处在于:它们很小,足以在细胞内“办公”,而且非常有针对性,足以应付非常复杂的环境。

受到这些天然“开关”的启发,纳米生物传感器应运而生。

据赵永生介绍,生物传感器是用固定化的生物体成分,如酶、抗原、抗体、激素等,或者是生物体本身的细胞、细胞器、组织等作为传感元件制成的传感器。

按所用分子识别元件的不同,生物传感器可分为酶传感器、微生物传感器、组织传感器、细胞器传感器、免疫传感器等;按信号转换元件的不同可分为电化学生物传感器、半导体生物传感器、测热型生物传感器、测光型生物传感器、测声型生物传感器等。

其中,电化学生物传感器由于具有体积小、分辨率高、响应时间短、所需样品少、对活细胞损伤小等特点,广泛应用于医药工业、食品检测和环境保护等领域。

如今,纳米技术的介入更是为电化学生物传感器的发展提供了新的活力。

赵永生称,纳米材料具有小尺寸效应、表面效应、量子尺寸效应及宏观量子隧道效应等,使得其表现出奇异的化学、物理性质。

例如常见的碳纳米材料,特别是碳纳米管、石墨烯等,就表现出优良的力学性能、导电性能、表面性能及独特的电化学性质。

此前,研究人员就曾用琼脂糖将葡萄糖氧化酶和连接了二茂铁的单壁碳纳米管固定在玻碳电极表面,实现了对葡萄糖的快速灵敏检测。碳纳米管的引入还能够显著提高电化学敏感膜中电活性物质的氧化还原可逆性,同时消除了溶解氧对测定的干扰。

在赵永生看来,纳米材料应用于电化学生物传感器领域后,不仅提高了传感器的检测性能,而且提升了传感器的化学和物理性质以及它对生物分子或细胞的检测灵敏度,检测时间也得以缩短,与此同时还实现了高通量的实时分析检测。

低维有机材料成新宠

在电化学纳米生物传感器的研究中,电化学发光由于具有较高的稳定性和较低的背景信号,其在检测中的应用也成为科学家的兴趣点。

通过电化学氧化和还原的纳米材料,在电极表面可以和共反应剂反应,从而产生电化学发光。

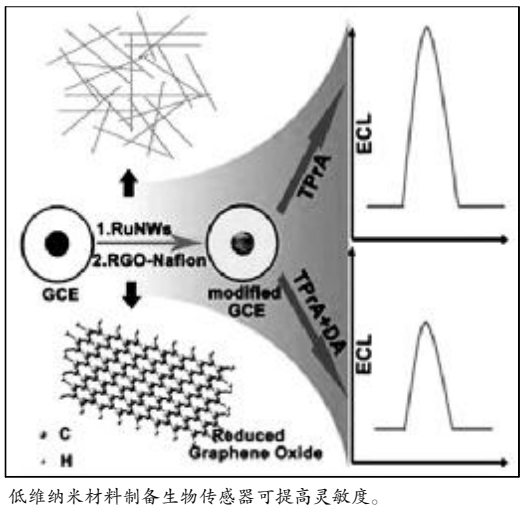
赵永生课题组的研究人员在电化学发光传感体系中引入低维纳米材料——钌联吡啶纳米线作为发光探针修饰电极,并通过还原氧化石墨烯有效增强电化学发光,实现了对生物分子多巴胺的高效、灵敏检测。

赵永生表示,与此前报道的利用石墨烯—壳聚糖修饰电极在抗坏血酸和尿酸的共存下检测多巴胺(5×10^{-6}M到2×10^{-4}M)相比,上述传感器对多巴胺的检测具有更宽的检测范围(1×10^{-5}M到1×10^{-12}M)。

“而这也说明低维纳米材料使传感器的灵敏度更高、尺寸更小、响应更快,以及对被测样品的需求量更少。”赵永生说。

此后,为了降低反应试剂的消耗,简化实验设计,该课题组又制备出有机核/壳纳米结构的可再生纳米生物传感器。

研究人员用9-二苯乙炔基蒽、10-二苯乙炔基蒽(BPEA)单晶纳米线作为芯层,用对H_2O_2敏感的过氧草酸酯衍生物CPPO作为壳层,通过化学发光实验证明了壳层对H_2O_2气体有超灵敏和高选择性的响应。



低维纳米材料制备生物传感器可提高灵敏度。

在此基础上,研究人员还利用核壳之间的消逝波耦合有效地放大了纳米线与H_2O_2气体的化学反应,构筑了有机核/壳纳米结构的光波导传感器,从而实现了对H_2O_2气体的快速、高灵敏、高选择性的原位检测。

“这项研究进一步凸显了利用高比表面积的一维纳米材料制备生物传感器,可以提高传感器的灵敏度。”赵永生说,下一步,他们还将利用一维纳米材料构建纳米光子学生物传感器相关器件,实现纳米材料、光子学以及生物学三者的完美结合。

未来发展趋势

随着纳米技术和生物传感器交叉融合的发展,越来越多的新型纳米生物传感器涌现出来,如量子点、DNA、寡核苷酸体等纳米生物传感器。

在赵永生看来,未来纳米生物传感器的发展方向应该是集成多功能、便携式、一次性的快速检测分析机器,它可以广泛用于食品、环境、战场、人体疾病等领域的快速检测。

例如,食品和饮料中病原体或者农药残留成分的快速灵敏检测;环境中污染气体或者污染金属离子等远程检测和控制;人体血液成分和病原体的快速实时检测,以及战场生化武器和爆炸物的快速检测。

但新一代纳米生物传感器同样面临诸多挑战,如更高灵敏度、特异性、生物相容性、集成多种技术、检测方法简化、制备工艺、批量化生产、成本效益等。

对此,赵永生表示,分子自组装加工工艺简单可控,可以实现快速复制,而且成本较低,对生物传感器的发展有很重要的促进作用,有利于高灵敏度、低成本、一次性纳米生物传感器的发展。而生物分子自组装技术更值得关注,它具有天然的生物兼容性、优异的结合性能,或将成为生物传感器发展的另一个全新领域。

本周看点

栏目主持:黄明明 邮箱:mmhuang@stimes.cn

新闻背景: 根据世界卫生组织统计,2011年全球糖尿病患者高达3.46亿人,因糖尿病致死者为350万人。

长期以来,糖尿病的病因一直不明。《细胞·代谢》6月4日推出“聚焦免疫代谢”专辑,重点关注炎症与肥胖及糖尿病的关系。这是继“炎症诱发肿瘤”的观点被公认后,“炎症诱发糖尿病”的理念在学术界再次赢得共识。

慢性低级炎症是肥胖与各种代谢疾病相联系的关键纽带,Ⅱ型糖尿病已被确认为是一种炎症性疾病。因此,今后Ⅱ型糖尿病的治疗将不仅仅是降糖,更是抗炎与降糖齐头并进,药物与非药物相得益彰。这无疑将在糖尿病及其他代谢疾病领域掀起一场巨大的医学革命。

糖尿病的“因”与“困”

■曾庆平

糖尿病分型的相对性

简单来说,糖尿病就是血糖无法进入细胞内分解和转变而引起的代谢疾病。血糖进入细胞需要借助胰岛素与胰岛素受体的相互作用,而胰岛素合成不足或胰岛素受体敏感性低,都不能让血糖有效进入细胞。

因此,糖尿病被分成两大类型:胰岛素合成缺乏的Ⅰ型糖尿病和胰岛素受体敏感性缺陷的Ⅱ型糖尿病。一般认为,Ⅰ型糖尿病为自身免疫性,在很大程度上受遗传控制,所占比例低(10%),不易预防,但可用胰岛素进行有效治疗;Ⅱ型糖尿病为代谢性,也可能存在遗传易感性,多与肥胖及多坐少动等生活方式有关,在患者中占绝大多数(90%),不能通过药物完全治愈。

不过,两种类型的糖尿病仍然存在某些共性:两者都涉及免疫系统功能紊乱,而且最终杀伤胰岛素合成的胰岛β细胞的机理相同(胰岛炎),导致Ⅱ型糖尿病常伴有胰岛素缺乏症。如果说Ⅰ型糖尿病是胰岛β细胞受到免疫攻击而“自杀”所致,那么Ⅱ型糖尿病可以说是脂肪细胞、肌肉细胞等被异常免疫激活后胰岛素受体等受到损害的结果。

胰岛素抵抗与瘦素抵抗

在生理条件下,人体有一套维持自身能量平衡的精准调控机制。以葡萄糖为例,若血糖太高,胰岛β细胞就分泌胰岛素,促进葡萄糖转变成脂肪,减少能量消耗;若血糖太低,胰岛α细胞就分泌胰高血糖素,促进脂肪转变成葡萄糖,增加能量利用。除了胰岛素—胰高血糖素,人体还利用瘦素调节脂肪的作用。当脂肪组织增殖到一定程度时,就会分泌瘦素刺激下丘脑,上调α-黑素细胞刺激素表达,同时下调神经肽Y和Agouti相关肽表达,导致食欲下降及能量消耗加快。

瘦素之所以能发挥作用,是因为瘦素受体酪氨酸的磷酸化,瘦素抵抗则源于瘦素受体酪氨酸的脱磷酸化,这与胰岛素—胰岛素受体相互作用类似。从进化的角度而言,无论是胰岛素抵抗还是瘦素抵抗,都赋予生物以生存优势,因为脂肪贮备可以帮助生物度过饥荒。因此,生理性胰岛素抵抗及瘦素抵抗是进化形成的有利性状,应与病理性胰岛素抵抗及瘦素抵抗的有害性状严格区分。

肥胖诱导炎症:让优势演变成劣势

饥荒年代已成过去,人类进化形成的抗饥饿生存优势已逐渐体现不出来,而丰盛的食物和可口的饮品却让人变得越来越肥胖,由此诱发慢性、非感染和不可控性炎症。

人体中分布着白脂与褐脂两类脂肪组织,前者无线粒体,只能贮存脂肪,后者有线粒体,可以消耗脂肪。随着年龄的增长,褐脂组织逐渐减少,过多的内脏脂肪无法“自燃”,于是只能调动免疫系统予以清除。这就是肥胖导致炎症的根本原因,也是Ⅱ型糖尿病在中老年人中频发的重要理由。

瘦人的内脏脂肪组织中巨噬细胞为抗炎表型,分泌白介素-10和白介素-1受体拮抗剂;胖人的内脏脂肪组织中巨噬细胞为促炎表型,分泌肿瘤坏死因子-α、白介素-6等。抗炎巨噬细胞可以促进局部及全身的胰岛素敏感性,而促炎巨噬细胞则诱导病理性胰岛素抵抗,其发生的可能机理是胰岛素受体被异常修饰而失活。

感染性及非感染性炎症

对于感染与Ⅰ型糖尿病的关系,目前存在两种截然相反的看法。有人认为病原体感染可以诱发Ⅰ型糖尿病,因为发现柯萨奇病毒感染胰岛细胞后,可以将其表面抗原暴露于β细胞外,引起免疫系统的异常攻击。相反,有人认为病原体感染能增强抵抗力而不会诱发Ⅰ型糖尿病。

在3万名新生儿及儿童中进行了一项为期15年的研究显示,共有61名少儿被诊断为Ⅰ型糖尿病。虽然从中找到若干与Ⅰ型糖尿病相关的自身抗原及基因,但并未发现病毒感染诱发Ⅰ型糖尿病的任何证据。

不过,目前尚不能排除病原细菌感染诱发Ⅰ型糖尿病的可能性,因为分节丝状菌在K/BxN小鼠中成功诱发自身免疫病,而Ⅰ型糖尿病就是一种自身免疫病。

而对于Ⅱ型糖尿病,如果认同它是炎症性疾病的结论,那么有必要分别从感染因素与非感染因素两个方面寻找炎症发生的证据。虽然还不能确定感染与Ⅱ型糖尿病之间的因果关系,但肠道微生物菌群可能会通过促进肥胖间接诱发Ⅱ型糖尿病。

Ⅱ型糖尿病治疗如何用药

既然炎症是诱发Ⅱ型糖尿病的罪魁祸首,那么Ⅱ型糖尿病的治疗应该以抗炎为主,并辅以降糖。应该指出,炎症既可源于病原体感染或肠道菌群失调,也可能受非感染性因素(如肥胖)所诱发。若是前者,就必须抗感染或调节微生物菌群;若是后者,就要减肥(运动和限食),而不是吃药。换言之,Ⅱ型糖尿病是完全可以预防的。

不言而喻,利用炎症缓解或消除肥胖诱发的Ⅱ型糖尿病实际上是身体的一种“自洁”措施,单纯采用抗炎药手段无疑只能治“标”(抑制炎症),而不能治“本”(铲除炎症根源)。因此,Ⅱ型糖尿病的干预措施绝不仅仅是控制炎症表象,更是要彻底根除导致炎症的内脏脂肪。重要的是,过度使用抗炎药抑制正常免疫功能可能导致感染甚至致癌。

显然,避免Ⅱ型糖尿病及其他代谢疾病发生的关键是“少吃多动”,防止内脏积累过多脂肪而诱发炎症。可是,像这种可以通过药物(降糖、抗炎)与非药物(如运动、限食、改善微生态)缓解的代谢疾病,为什么人们却偏爱采用药物治疗呢?Ⅱ型糖尿病是否存在过度医疗现象?这值得深思。 **(作者系广州中医药大学教授)**