

# 细胞工厂开辟生物经济绿色通道

■本报记者 李惠钰 ■许静

当现代工业化进程与日渐枯竭的化石资源产生剧烈冲突时,细胞工厂的出现为通往生物经济时代打开了一条绿色通道。

细胞工厂是指利用细胞生命的代谢机能来实现物质的加工生产,这些细胞包括微生物细胞、动物细胞、植物细胞,其中以微生物细胞应用最为广泛。

对于细胞工厂的发展前景,业界专家普遍表现出积极的态度。记者在采访中了解到,细胞工厂为实现生物化学品、生物材料和生物能源等可持续生产提供了可能,并将成为一种新的制造技术典范。

## 优势显现

中国科学院天津工业生物技术研究所副所长孙际宾对《中国科学报》记者表示,因为细胞工厂可以用可再生碳资源代替不可再生的石化资源,其环境效益和经济效益十分显著。

如微生物细胞可以利用纤维素、淀粉、油脂等为养分原料,生产甲烷、乙醇、葡萄糖、丁二酸等工业中间产物,为现代化学工业体系提供原料。

“石化资源的形成需数亿年,秸秆等生物质的生长周期是几个月,生物质可用于规模化工业生产。”孙际宾说。

丁二酸是塑料材料PBS的合成单体,传统上通过石油炼制获得。细胞工厂现在能够以秸秆或木薯为原料,一步发酵产生丁二酸,同时成本大幅度下降。目前,全球共有五大团队从事研发生产丁二酸,2015年年产量预计将达50万吨。

简而言之,建立细胞工厂的核心生产模式,把原来一系列化工多罐式的反应通过生物一体式得以实现,从而缩短传统石油化学产品生产的工艺流程。最终减少原油资源的消耗,降低投资成本,减少环境污染。

经济合作与发展组织的报告显示,2008年全球生物制造产业规模870亿美元,年增长率达30%。至2030年,35%的化学品和其他工业品将出自工业生物制造。可以说,继医药和农业之后,工业生物技术已掀起“生物技术的第三次浪潮”,而这很大程度上依赖于具有重要工业应用性能的微生物细胞工厂及酶的开发。

## 发展历程

孙际宾称,以系统生物技术解析工业微生物的机理,进而以合成生物技术设计



构建技术平台对细胞工厂的研究至关重要。

图片来源:百度图片

和创造符合工业化需求的微生物,最终才能使微生物在工业环境下大量生产我们希望的产品,继而实现原料替代,打通生化合成路线。

在他看来,生命科学正在向着系统化、定量化的方向发展。基因组学、系统生物学和定量生物学及计算生物学的发展,在为生物体的改造利用提供了前所未有的知识环境。

清华大学教授、“973”合成生物学项目首席科学家林章凛向《中国科学报》记者介绍了细胞工厂的发展历程。上世纪90年代前,人们基本依赖从自然界筛选有用的菌株;90年代加州理工的Bailey教授提出了代谢工程,即通过基因工程改造细胞中有用的代谢途径。

林章凛强调,基于系统生物学,本世纪初开始出现的合成生物学,则为更加全面、定量和可预见地设计、改造细胞工厂带来了革命性的机会。

如美国加州大学伯克利分校的Keasling教授运用合成生物学实现了抗疟疾药物前体青蒿素的微生物合成,并因此诞生了合成生物学相关的第一家上市公司Amyris,这对

生物技术产业具有里程碑的意义。

在章凛看来,合成生物学的产业其重要性是很明显的。从国际范围看,通过合成生物学构建更高效的细胞工厂,可以用来生产更多的化学药品、精细化学品及部分材料、大宗化学品,在我国,基于细胞工厂的微生物发酵产业产值高达2000多亿元。

## 构建最优技术路线

简单来讲,细胞工厂的技术路线包括计算设计最优合成途径,实验室构建并优化该合成途径,通过筛选优化细胞性能,最后用组学技术分析鉴定其遗传机制和代谢瓶颈,实现细胞工厂的进一步优化。

天津工业生物技术研究所研究员张学礼强调:“优化是细胞工厂产业化的关键。”首先要测序微生物全基因组,并对基因进行功能注释,用计算机模拟分析代谢网络模型,进而预测细胞生理属性、遗传改造后的代谢应答,然后模拟筛选待遗传改造的靶点基因。

然后,运用DNA合成技术或DNA片段组装技术,就可以创建出最优的合成途

径。目前,国际上已研发出新一代基于芯片喷墨打印的DNA合成技术,喷墨打印机将化学合成的DNA片段嵌入到微小的玻璃芯片表面,能够将DNA合成的错配率降低到0.19碱基/Kb。

张学礼表示,合成途径的优化还体现于基因改造。如伯克利分校教授Keasling开发出基于基因间隔序列文库的转录后调控技术,协同调节多个基因合理表达,显著提高了青蒿酸合成途径的效率。他们在微生物中引入甲羟戊酸合成模块和青蒿酸合成模块,构建出可高效合成青蒿酸的人工细胞。

## 瓶颈待解

如果把细胞工厂比作一辆车,模式细胞就是车辆的底盘。而现在,研究比较多的、有用的“底盘细胞”却很少。

“现在主要是大肠杆菌和酵母细胞,而且这两种细胞都有各自的缺点。”林章凛说,“未来可能要创造出具有特殊用途的多种底盘细胞。”

在他看来,由于我们对于细胞基因组的功能了解依然不够全面,也导致细胞工厂设计上的困难。

另外,现在设计合成途径的能力还是比较弱,精确改造基因组的技术手段也有限,大片段基因的组装不够精确,对现有基因组调控的改造手段也不够好。

孙际宾则表示,筛选具有优良性能的菌株,过去是实验室筛选,现在是计算机模拟设计。但国内对于细胞计算机模拟、分析、整合、设计等领域的研究还不够。

“我们通过测量生命组分、模拟生命过程来理解生命,而创造生命需要设计生命蓝图,合成生命物质、创造生命细胞。在理解生命和创造生命之间却存在巨大的鸿沟。”孙际宾说。

张学礼则表示:“创造新酶,创造新产品,实现从无到有的目的,是相当困难的。”有些化学品微生物不能合成,但存在天然生化反应,科学家的任务就是发现新生化途径,设计新的酶,使微生物能够合成这类化合物。

在他看来,构建技术平台对细胞工厂的研究至关重要。其中,高通量筛选和系统生物学是发现平台,发酵工程和合成生物学是交付平台。

对此,林章凛也提出:“未来细胞工厂的发展依赖于合成生物学,我们应该在国际科学技术竞争的格局下建立相关技术能力,同时发展原创技术,并尽快推进产业化,从而形成科技与产业互相推动的良性循环。”

## 本周看点

栏目主持:黄明明

邮箱:mmhuang@stimes.cn

新闻背景:第二军医大学解剖学教研室教授张传森,与其带领的课题组成员贺敬虎博士等人研究发现,氢气生理盐水对动物溃疡性结肠炎有治疗作用。该文章最近在线发表在美国《外科手术研究》杂志上。

## 点评

# 氢气有望治愈溃疡性结肠炎?

■孙学军

## 一类常见且难治的疾病

1973年,世界卫生组织医学科学国际组织委员会正式将溃疡性结肠炎命名为慢性非特异性溃疡性结肠炎。



孙学军 第二军医大学教授,长期从事气体生物学效应教学和科研工作,最近几年致力于氢气医学应用研究,在国际上发表相关学术SCI论文60余篇。

溃疡性结肠炎病因尚未完全阐明,主要是侵袭结肠黏膜的慢性非特异性炎症疾病,常始于左半结肠,可向结肠近端乃至全结肠以连续方式逐渐进展。临床特点为有持续性或反复发作的黏液血便、腹痛,并伴有不同程度的全身症状,但不应忽视少数只有便秘或无血便的患者。

认识溃疡性结肠炎,必须注意与另一个类似疾病克罗恩病的区别,两者都属于炎症性肠病,都是以反复发生的肠道溃疡为特征,患者常表现为腹泻、黏液血便及腹痛,并且症状很相似,有时医生都很难明确对两种疾病作出鉴别诊断。溃疡性结肠炎与克罗恩病最大的不同是发病部位,克罗恩病可能影响到消化道的各个部分,如食管、胃、小肠、结肠,溃疡性结肠炎则局限在结肠。

整个消化道从口腔开始,接下来是一段很长并且弯曲的部分,最后到达直肠。这中间有很多消化器官,起着传递并消化吸收食物的作用。

了解这些解剖结构就比较容易理解炎症性肠病了。溃疡性结肠炎是肠壁的黏膜层受损,由于黏膜层出现慢性弥漫性炎症,因此病变肠壁的黏膜层看不到正常的黏膜,多呈连续性病变,肠壁的固有肌层无明显受累,因而溃疡一般不深,不太会引起穿孔、瘘管或狭窄、梗阻。溃疡性结肠炎犹如墙壁粉刷层的破坏剥落,由于越近肛门病变越重。克罗恩病则为全肠道的病变,也就是说整个墙壁多被破坏,因此溃疡很深,容易穿透肠壁引起穿孔、瘘管,全肠壁增厚或疤痕的形成,容易引起狭窄或梗阻。

药物治疗溃疡性结肠炎并没有特效方法,可通过药物促使结肠病变愈合,也可以缓解腹泻、直肠便血和腹痛等症。治疗的两个基本目标是消除症状和维持无症状的状态。

## 氢气是一种理想的抗炎物质

最近几年,大量研究表明氢气是一种非常优质的生物抗氧化物质,其特点是在不影响功能性活性氧的前提下,中和产生毒性的活性氧,学术界将这种作用称为选择性抗氧化物质。

目前,氢气是唯一被证实具有选择性抗氧化特征的化学物质。随着研究的深入,科学家们逐渐认识到氢气具有更多生物学作用,例如可以对抗细胞坏死、细胞凋亡和炎症反应,例如对脓毒症、急性胰腺炎、肝炎等具有治疗作用;可以影响各类细胞信号分子,对哮喘和皮肤过敏具有治疗作用。

截至今日,动物实验已经证明氢气对50多种疾病具有治疗作用,初步临床研究也证明,氢气对糖尿病、代谢综合征、中风早期损伤、帕金森病、类风湿关节炎、恶性肿瘤放疗副作用、血液透析副作用等10多种疾病具有治疗价值。

虽然早就有大量研究发现氢气可以治疗各类炎症性疾病,但过去没有研究直接证明氢气对溃疡性结肠炎是否具有作用。

考虑到该疾病病理生理学特点,氧化损伤和炎症是核心关键问题,而氢气对氧化损伤和炎症都具有明显的治疗作用。从理论上分析,氢气对溃疡性结肠炎应该具有理想效果。

一些非学术信息提示,饮用氦水对溃疡性结肠炎有非常理想的效果,许多患者也单纯依靠这种方法完全纠正了长期困扰多年的病痛。

而在这一最新研究中,贺敬虎等研究人员采用经肛注射乙酸的方法制备溃疡性结肠炎动物模型,然后通过腹腔注射氢气生理盐水进行治疗,治疗时间为2周。通过大便特征、体重、大体解剖、组织病理学、免疫组织化学分别对溃疡性结肠炎的典型改变进行观察。

研究结果发现,氢气治疗组和非治疗对照组比较,动物的溃疡性结肠炎的各类指标均显著改善。说明氢气可治疗溃疡性结肠炎。

把氢气用于人类疾病的治疗拥有非常多的优点,例如这种气体分子非常小,可以扩散到身体任何部位;氢气非常容易经过皮肤和呼吸释放,几乎不会出现任何残留;氢气也没有被发现且理论上也不可能产生任何毒性作用。使用氢气治疗疾病,可行的方法包括通过喝氢气水、呼吸含氢气混合气体、局部气体扩散和注射氢气溶液等方法。在这些方法中,喝氢气水最为方便。考虑到氢气的安全性,以及在许多疾病中的治疗价值,溃疡性结肠炎患者可以尝试这种手段。

当然,这一研究仅属于动物实验,仍无法明确氢气对人类这一疾病是否确实有效,回答这一问题需要继续开展相关临床研究来确定。

## 行业协会访谈

# 科技服务“盘活”生物医药全产业链

■本报记者 王庆

在研发投入和风险不断加大、技术转移与合作已成常态的背景下,如今的生物医药企业对自身业务难以再“大包大揽”,不得不借助越来越多的外部资源,专业的科技服务机构应运而生。

作为该领域的资深人士,中国医药科技成果转化中心主任芮国忠认为,充分依靠市场机制,大力发展科技服务业,培育科技服务产业新模式,是有效提高我国科技创新能力和产业竞争力的必然选择。

## 科技服务面向全产业链

芮国忠在生物医药科技成果转化领域有着近30年的实战经验。在这位“老将”看来,应围绕促进创新技术最终产业化发展和应用来提供技术转移服务,这一服务应贯穿从研发到产业化的各个环节,覆盖全产业链。

目前,生物医药领域的科技服务,按照业务结构可以分成7大类,主要包括技术研发、创新孵化、技术转移、科技金融、科技咨询、科技信息和中试生产服务等。

由于各类科技服务机构所拥有的资源、专业能力和经验等不同,服务内容和模式也各不相同。在芮国忠看来,第一类应是研发服务,主要包括临床前研发服务、临床研究服务、临床试验和注册申报服务等。

有别于常规的CRO(医药研发服务提供商),芮国忠表示,中国医药科技成果转化中心探索的是一条“集成研发服务”之路。“我们没有自己的实验室。”芮国忠对《中国科学报》记者说,“我们做研发服务尤其是临床前研发服务的模式,主要就是整合具有临床前技术平台、技术资源的机构等,对国内的实验室进行整合利用,这是我们研发服务的特点。”

第二类则是技术转移服务,包括针对国内项目的技术转让服务、针对国外技术的技术许可服务,以及技术并购服务。芮国忠解释道,这属于技术的商业化合

作,在整个技术转移过程中是非常重要的行为。“没有技术的商业化过程,就没有技术的产业化应用。因此,做技术转移一定要研究市场行为,要找商业化合作本身的规律。”

此外,科技服务还包括科技咨询服务、科技金融服务以及科技信息服务等。

## 支撑和引领产业发展

在记者此前的采访过程中,许多生物医药业内人士都表达过“有技术,难转化”的焦虑和“有资本,缺项目”的苦恼。

掌握着技术或资本的每个个体,就像被蒙住双眼共处一室,要么相互找不到对方,要么无法携手走出这产业化困局的密室。而科技服务机构所做的,就是帮助这些个体有机整合在一起,从而盘活生物医药产业。

芮国忠表示,研发服务直接作用于创新,推动了技术纵向转移的过程,促进技术从实验室到中试,再到最终的产业化。

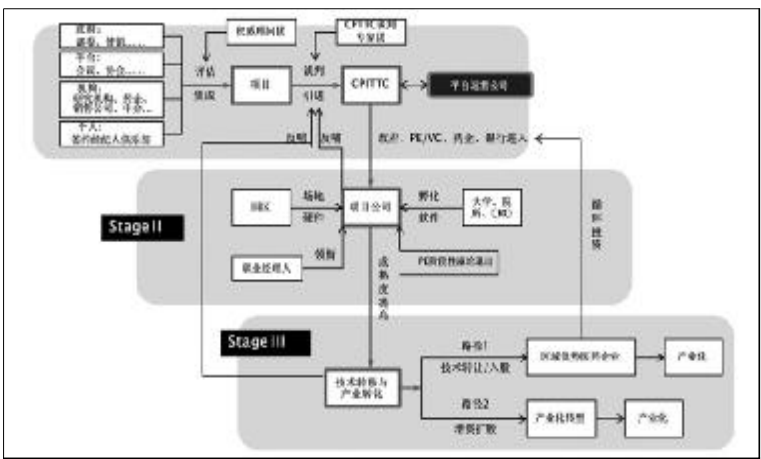
而技术转移服务则有助于促进生物医药技术的商业化合作,为培育、规范技术商业化合作的行为起到一定的示范作用。

“市场本身是配置资源的有效手段,然而目前中国的技术市场比较混乱,不像产品市场那样有国家严格的监督。”芮国忠解释道,“可是没有规范、成熟的医药技术市场,就不可能催生发达的医药产业,也不可能产生真正的创新。”

在促进技术转移方面,中国医药科技成果转化中心为技术的商业化合作搭建了一系列平台,如交易会、项目洽谈会、相关网站和杂志的推广等。同时,该中心还对技术商业化合作进行研究,指导有关合作方的技术转移行为。

此外,科技服务的作用还体现在推动科技与金融资本的融合、技术和产业资本的融合。“科技和资本、产业的结合是比较难的,没有适当的融合,前面的创新都将前功尽弃。”芮国忠说。

近年来,中国医药科技成果转化中心已成功推动了口服重组幽门螺杆菌疫苗、吗替



生物医药国际技术转移集成孵化与产业化路径。

麦考酚酯分散片和氟比洛芬酯注射液等项目的集成研发、技术转移和产业化。

## 探索集成转化新模式

芮国忠认为,中国作为新兴医药市场的典型代表,必将成为承接全球生物医药产业链技术转移的高地。目前,他正与团队成员一起探索我国生物医药国际技术转移集成孵化和产业化的新模式。

芮国忠认为,首先要创建高端平台,引进高端项目。这就需要对接现有国际合作伙伴渠道进行梳理,建立多方位可持续发展的项目合作渠道,进行高效的项目集成。通过政府、专业平台、合作机构等各种渠道,集成境外具有独立创新知识产权、已经完成前期研发的生物医药项目,建立国际合作项目数据库和信息发布平台。

随后,要对项目进行专业化评估,再进行项目合作的商业谈判和引进。