

极端微生物：不可估量的资源

■本报记者 李惠钰



极端微生物新颖的代谢产物展现出广阔的应用前景。

图片来源:新华每日电讯

早在 2003 年,科学家在 2400 多米的深海中发现了一种奇特的微生物,它们长期生存在含铁、硫等矿物的深海热溢口附近,在 121℃高温时仍具有繁殖能力。这株名为“菌株 121”的古菌,也是当时已知最为耐热的生命。

如今,微生物承受的温度极限将进一步刷新。科学家发现,同样来自深海热溢口的另一株极端嗜热甲烷古菌“菌株 116”,在 20 MPa 高压条件下,其生长的温度极限可由原来的 116℃提升至 122℃。

恶劣环境为何能成为极端微生物的最佳栖息地?它们到底具有怎样特殊的生命形式?又会对现代生物技术带来何种变革?近日,中国科学院微生物研究所研究员向华向《中国科学报》记者分享了这其中的奥秘。

探索生命的极限

在美国黄石国家公园,接近沸点或酸度极强的泉水中仍然有生命顽强存在,大量种类不同的嗜(酸)热微生物聚集在这里,其产生的色素也让泉水呈现出不同色彩,从而形成一道独特的风景线。

近年来,科学家在深海、火山、冰川、盐湖等极端环境中又陆续发现了多种新的生命形式,一些具有独特基因类型的极端微生物在这些“生命禁区”中繁衍生息。

据长期从事极端微生物研究的向华介

绍,绝大多数古菌、部分细菌和某些真菌都是极端微生物。按照环境适应性分类,极端微生物主要包括嗜热菌、嗜冷菌、嗜盐菌、嗜酸菌、嗜碱菌、嗜压菌、极端厌氧菌等。有些超级极端微生物还可适应多种极端环境,如嗜酸热、嗜盐碱等。

目前,科学界已发现的支持极端微生物生长的最高温度极限为 122℃,pH 值最高达 11,最低为 0,压强达 130 MPa(相当于 13000 米水深)以上。而随着研究的不断深入,微生物生存的各种环境极限还将会被不断地刷新。

向华对记者表示,由于细胞的复杂性及其功能的差异,各种生物能承受的温度范围也有所不同。50℃以上,溶氧、水分等就无法满足动植物的生命需求;62℃以上,真核生物细胞器功能会丧失;75℃以上,叶绿素开始降解,通常不再有光合作用;100℃以上,细菌的细胞膜结构就会被摧毁。

同样,保持生物活性的温度也一般不能低于 -18℃,否则细胞内就会形成冰晶,继而损毁细胞结构,最终导致生物大分子功能的丧失。

奇特的是,在 -50℃到 150℃这一温度的两极附近,却仍发现有古菌生存的迹象。“因此,生命极限的边界通常由具有特殊细胞结构及代谢能力的极端古菌界定。”向华说。

向华解释称:“嗜热古菌之所以耐高温,原因在于它具有特殊的细胞膜结构、热稳定的蛋白组及受保护的基因组。同时其生活方式多为化能自养,通过摄取无机物等简单物质就可以产生能量。而嗜冷古菌耐低温的原因则是其胞内具有防冻剂功能的相似相容性物质,它可以保护胞内蛋白不受损伤。另外,嗜冷古菌由于蛋白柔韧性较好,因此在极低温度下仍可生活。”

而对于嗜盐古菌,由于其细胞具有泵入钾离子、排出钠离子的选择能力,能以细胞内积累高浓度钾离子来对抗外界高渗环境,同时胞内蛋白已全面适应高钾环境,因此在饱和盐浓度下仍然具备鲜活的生命力。

除此之外,另一种能够在高强度辐射环境下生存的抗辐射球菌也颇具吸引力。“一般人吸收辐射剂量 10Gy 就会致死,而抗辐射球菌在 20kGy,即人致死剂量的 2000 倍下依然能很好地生存。”

向华表示,抗辐射球菌对电离辐射、紫外线和一些 DNA 损伤剂都具有极强的抵抗能力,这种超强抗辐射的作用机制也与其 DNA 损伤的高效修复、对活性氧自由基的有效清除以及特殊的物质结构(如色素等)和生存方式有关。

更有趣的是,一些嗜盐古菌也具有类似的抗辐射能力,显示不同微生物具有适应特定环境的趋同进化。

广泛的应用前景

据记者了解,数十年前极端微生物还是非常稀缺的研究材料,全球只有少数几个研究小组能够获得此类资源。如今,尽管它们依旧神秘,但很多极端微生物都已成为常规的生物工程的研究材料,其新颖的代谢产物也展现出广阔的应用前景。

极端微生物合成的各种酶类,就是工业应用关注的焦点。

据了解,低温酶由于酶催化反应的最适温度较低,可以在卫生要求较高的食品、药品加工等领域大显身手。而嗜热酶因其具有酶制剂的制备成本低、动力学反应快、能耗低、产物纯度高等优点,也广泛应用于分子生物学研究、环境保护、能源利用等领域。

“目前,已形成产业的主要是高温 DNA 聚合酶和一些洗涤剂用极端酶,全球年产值都在数亿美元。”向华表示,在聚合酶链式反应(PCR)中,由于嗜热菌耐热 DNA 聚合酶“Taq”的使用,才使 PCR 的专一性、收得率、灵敏度以及操作简便性和自

动化程度都有了明显的提高。而高温酶在生物质处理方面的潜力还须进一步挖掘。

值得一提的是,由多种细菌和某些嗜盐古菌在一定条件下产生的一类胞内聚合物——聚羟基脂肪酸酯(PHA),因其具有生物可降解性及组织相容性等特点,也是目前生物材料开发研究的热点。

PHB 和 PHBV 是 PHA 最为常见的两种类型,其中,PHBV 比 PHB 具有更好的材料性能。不久前,向华研究组还首次发现 CO₂ 直接固定进入 PHBV 进行贮存的新途径。通过进一步遗传、代谢及发酵工程优化,嗜盐古菌有望成为生产 PHBV 最为价廉物美的“细胞工厂”。而对极端嗜盐古菌相关特殊途径的深入研究,还有望开发出高附加值的医学生物材料。

除此之外,极端厌氧产甲烷古菌还是地球上唯一可生物合成甲烷的生命形式,广泛分布于各种厌氧环境中,其在沼气发酵、有机废物、废水厌氧降解产甲烷过程中都起到关键作用。

同样,其他一些极端微生物也具有巨大的应用潜力。例如,利用嗜酸耐热菌进行生物冶金,可将贫矿和尾矿中金属溶出并回收;嗜盐碱菌及其功能基因可用于盐碱地的修复;抗辐射微生物用于核污染环境治理等。

产业化之路漫长

在向华看来,极端微生物代表了生命的极限适应能力,这种奇特的生命形式也为科学家在研究生命起源、寻找地外生命等方面带来许多重要启示。而如果极端微生物的生存机制和代谢能力能够成功应用的话,也有望改变整个生物技术领域的面貌。

不过,“虽然极端微生物为生物产业发展提供了很多可能性,但自然界的这些功能,并不意味着就可以直接拿来用。”向华对记者称,虽然我国目前已经掌握了极端微生物的部分机理,但离大规模产业化开发还有较为遥远的距离。

“譬如,对于企业来说,过去的发酵罐主要针对普通菌种,而如果涉足极端微生物,就要面临着改造设备工艺等难题。”在他看来,从基础研究到产业化,这之间还有许多复杂的问题需要解决。

向华觉得,应用基础研究仍然是产业化开发的关键和前提,如果国家对此能有更长远的规划和部署,并加强支持力度,将会有力促进极端微生物科学研究及下游开发的发展进程。



品今的金融梦：藏金于民

■本报记者 潘锋

“关于长期规划,很简单,那就是在三年内实现集团上市。也就是说,要把品今的牌子挂到市场上,让更多的人有机会来了解我们,以便最终实现‘藏金于民’的梦想。”北京品今控股集团总经理刘洛威对记者谈起未来的发展时,简单而又充满能量。

北京品今控股集团(以下简称品今集团)是在中国投资市场私有化发展的背景下应运而生的一家大型投资型集团企业,自 2008 年诞生伊始,就致力于贵金属投资市场的开拓,目前已经形成以贵金属为主、多向发展的金融投资体系,并积极与国际接轨,率先将“现货黄金”和预付机制引入中国,引起了同行的高度关注。

为保障市场多元化发展方针得以顺利推行,以品今集团为控股方,统领旗下公司进行统一战略部署,从多角度共同推进开发市场。目前,旗下已拥有多家子公司:品今(北京)投资基金管理有限公司、北京品今贵金属经营有限公司、北京品今文化传媒有限公司、中金兴业投资担保有限公司。除青海、西藏、台湾外,全国均有品今的分公司,品今集团的加盟合作经营商户已经超过 260 家。

刘洛威提到的“藏金于民”,指的是在增加政府储备的同时,开启民间的黄金投资和黄金消费,这既是我国最近几年的黄金政策,也是品今集团的金融梦想。由于黄金是同时具有商品属性和货币属性的特殊产品,“藏金于民”不仅可以给老百姓增添投资的新渠道,还发挥着国家经济安全、金融安全的重要作用。也可以说“藏金于民”是一项利国利民的事业,“藏金于民”是全体国民的一种责任,既对国家经济负责,也对自身财产安全负责。不仅可以给老百姓增添投资的新渠道,还发挥着国家经济安全、金融安全的重要作用。

关于黄金投资,中国市场面临的最大问题在于很多老百姓的思想还没有跟国际接轨。一方面,人们拘泥于传统观念,将手中投资集中于股票、房产、土地等资产项目上或是购买更具美观意义的铂金,没有意识到黄金也是一种可以增值的资产;另一方面,即使有意识投资,由于目前没有相关的黄金投资指导服务,也因缺乏相关的专业知识而止步。

“其实,与股票相比,黄金的风险性要小得多,至少不会业绩变脸,不会退市,即便股市崩盘了,黄金的价值仍然存在。虽然黄金短线或许仍有下跌的可能,但黄金的收藏价值又可以使人们忽略价格上的损失。黄金既可作为投资品也可作为收藏品,这是股票所无法比拟的。黄金的保值、增值功能,特别是规避风险的功能是任何投资产品都不可替代的。”刘洛威总经理分析说。

“假设有一块 AU49 的金条放在大家面前,很多人并不知道可以把它用来投资,或者说不知道如何进行投资。”面对这样的形势,刘洛威认为,有必要进一步普及黄金投资意识,让更多老百姓了解黄金投资的相关基础知识,黄金的投资品种及其特点,黄金的定价机制等。需要掌握黄金投资的基本分析手段和价格走势的技术分析方法。同时,投资者还要对自身的风险承受能力、投资需求、赢利预期等做到心中有数。虽然中国老百姓对此还不甚熟悉,但投资热情却是有目共睹的。

在这样的环境下,品今集团在开展业务时必然面临着诸多障碍,对三年上市的目标也有着重大影响。要解决这个问题,主要还得依靠人的力量。刘洛威透露,就全国范围而言,品今集团将在最近两年内将人员规模扩充到一万人。就拿北京市场来说,现在拥有 1000 名左右的员工,计划在明年 6 月份扩充到 2500 名左右,甚至突破 3000 名也有可能。

提到人才管理,品今集团为所有员工提供了很好的“梦想通道”。因为不只企业需要梦想,企业的员工也同样需要梦想。在培训的过程中,会不断根据“狼性原则”的机制进行淘汰,只有那些对产品接受能力强、心理素质高又有着独立思考的员工才有机会留下来,从而进入到品今集团的职场晋升通道,更好地去追求自己的职业理想。刘洛威认为,只有这样,才能将所有的精神和气场一致对外,形成更强的团队作战能力,实现团队和个人的双赢。

经过集团和员工的多年努力,品今集团已经取得了不俗的成绩,先后获得多项荣誉,包括中国质量万里行中国优秀民营企业、企业诚信评价证书、中国黄金协会理事单位、中国金融行业协会会员单位、长城金银精炼厂特许经营商、“诚信中国,诚信示范单位”、全国诚信经营十佳示范单位、中国黄金制品行业最具公信力品牌、“中国质量,服务,信誉 AAA 级示范单位”、中国黄金交易最具竞争力十佳价值品牌、第七届创建“全国诚信单位光荣榜”上榜单位等等。

除了三年上市,刘洛威还披露了品今集团的宏观愿景:将会在全国范围内进一步拓展业务,预期将会在全国范围内建立综合服务网点,除在一线城市进一步建立分公司以外,也将在全国二三线城市进行试点,实现开发、生产、运营、服务的产业链整体,力争成为最专业的大型综合投资集团。

■ 聚焦生物仿制药

生物仿制药 vs 化学仿制药:复杂在“生物”

■王守业

同是治病救人,并且又都是仿制药,但生物仿制药和化学仿制药却明显不同。相比于化学仿制药,生物仿制药主要有“两高”特点:技术门槛高、投资门槛高。一般认为生物仿制药通常研发需要 8-10 年,而化学药仿制药研制需要 3-5 年。

世界最大的仿制药公司之一、著名跨国药企诺华旗下的山德士认为,一种典型的化学仿制药的仿制成本为二三百万美元,而对于生物仿制药而言,这一数字则高达 0.75 亿~2.5 亿美元,两者相差约百倍。

从结果上看,两者区别在研发所需的时间和金钱成本不同。而造成两类药差别的原因在哪里,值得探讨。

原研生物药与化学药的区别

要想了解生物仿制药和化学仿制药的差异,首先需要弄清楚原研生物药和化学药的差别。小分子化学药通常是化学合成的,而大分子生物药则通常是生物合成的。源头的不同就直接造成两者在结构、成分、生产方法和设备、知识产权、配方、保存方法、剂量、监管方式以及销售方式均有不同。

与合成的小分子化学药相比,生物药在分子大小上要大一百至上千倍。比如抗体药分子量高达 15 万道尔顿,而化学药通常不到 1000 道尔顿。有报道将小分子化学药的大小比作一辆自行车,而生物药的个头则相当于一架飞机,其实两者的区别不仅仅是分子大小的差别。更重要的是,生物药的分子结构要远比化学药复杂。

相似还是仿制?

由于生物药具有更大的分子量和复杂的结构,生物药的表征面临很大挑战。但由于上述特点,即使目前全世界最先进的仪器设备全用上,也不可能将生物药的仪器特性完全表征清楚。这些特点也注定生

物仿制药不可能完全和原研药一模一样,即使是同一家公司生产的同一种生物药,不同批次也会有差异。即使是同一批次,在储存、流通的过程中,生物药(尤其是蛋白质类药物)的结构和活性也不可避免地会有所变化。

对于生物仿制药生产商而言,由于知识产权保护等多种原因,原研药公司所采用的生产工艺甚至是所采用的细胞系都会不清楚,这就更导致生物仿制药与原研药不会一样。另外,对于生物药而言,其生产及流通过程更加复杂,要求也更高,有许多步骤,细胞培养的条件(温度和营养)、产品的加工、纯化、储存和包装等各个环节都会影响产品的生产,整个过程中的微小差别都可能会对最终产品的质量、纯度、生物特性以及临床效果产生较大影响。

正由于上述种种原因,虽然化学仿制药的英文是 generic drug,但是生物仿制药并非是 biogeneric,而是 biosimilar,因为生物仿制药只可能与原研药“相似”(similar),绝不可能一样。正是由于这个原因,中国有业内人士认为 biosimilar 应该被译为生物相似药,而非生物仿制药。

然而对于传统的小分子化学药而言,一般都有非常确定而且稳定的化学结构,

现有的分析方法(比如红外、核磁共振、X-射线衍射、质谱等)足以将其化学结构完全搞清楚。总的来说,生物药的生产对于其生产条件的要求远比化学药苛刻,当然生产成本也更高,而且生物药的临床前和临床阶段的研发成本也更高。

监管差别

基于此,监管机构(尤其在欧美)要求生物仿制药生产商提供足够的临床数据,这也导致生物仿制药在获批上市前的仿制成本往往比化学药高上百倍。也正是由于生物仿制药高昂的仿制成本和生产成本,一般生物仿制药和原研药相比,只能降价 10%-30%,而化学仿制药则可高达 80%甚至更高。所以,化学原研药一旦专利过期,就会受到仿制药的猛烈冲击,而化学仿制药也会很快抢占市场;生物原研药则在专利过期后,其销量受仿制药的影响较小。生物药和化学药的另外一个重要区别是它们的免疫原性,几乎所有的治疗性蛋白都会在人体内产生抗体。它们会通过中和和内源性因子而降低活力甚至诱发严重的副作用。

上市后的监管同样有区别。化学仿制

生物仿制药、化学仿制药与原研生物药之比较

过程	原研生物药	化学仿制药	生物仿制药
生产制造过程	通过细胞或生物体生物合成	化学合成	通过细胞或生物体生物合成
	对生产过程的变化敏感:昂贵的特定生产设施	对生产过程的变化不大敏感	对生产过程的变化敏感:昂贵的特定生产设施
	很难重复性生产	易于重复性生产	很难重复性生产
临床实验过程	包括 I-III 临床实验	通常只需 I 期临床实验	包括 I-III 临床实验
	上市后仍需进行药品安全监测(IV 临床)	审批时间更短	上市后仍需进行药品安全监测(IV 临床)
监管过程	需要证明“可比性”	在欧美,注册过程简化	需要证明“相似性”
	目前,不要求自动替代	允许自动替代	不允许自动替代

(表格系根据英文文献制作,格式和内容略有改动。)