

合成生物学: 持续升温 “造物”尚早

■本报记者 李惠钰 赵广立

日前,中国中医科学院中药研究所首席研究员屠呦呦凭借发现青蒿素获得本年度诺贝尔生理学或医学奖。因为青蒿素这种抗疟疾特效药的出现,全球数以百万计的生命得以拯救,而这还要归功于另一个幕后英雄:一种方兴未艾的技术——合成生物学。

青蒿素是从青蒿中提取的有过氧基团的倍半萜内酯药物。可惜的是,野生青蒿的青蒿素含量普遍过低,导致青蒿素提取产量低,无法满足医疗需求。而科学家利用合成生物学手段,在大肠杆菌和酵母中合成出青蒿素的前体物质“青蒿酸”,大幅增加了青蒿素产量。

合成生物学的魔力也让人类难以抑制成为“造物主”的冲动。“一个最理想的状态是,你想要什么细胞,我就能给你造出什么细胞。”中国科学院广州生物医药与健康研究院院长裴端卿这样描述着一幅未来细胞制备的场景。

当然,就目前来看,要想做到随心所欲地制造细胞还为时尚早。

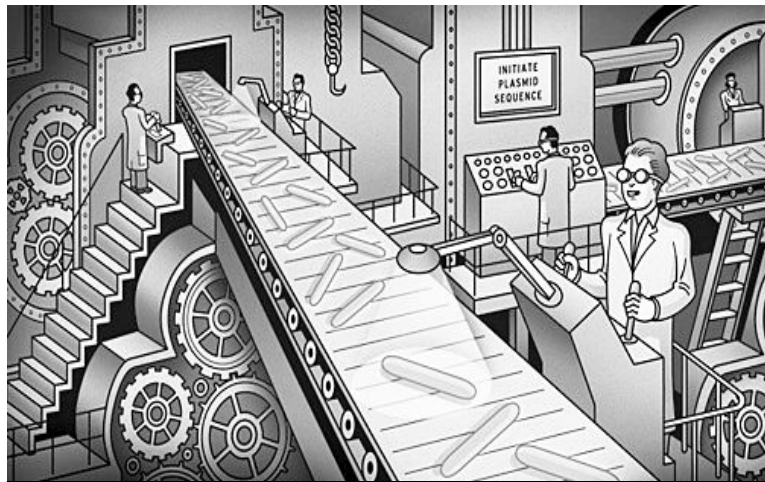
全新的“造物”时代

植物如何使用水、空气和阳光来为自身提供能量,就像人类如何利用各种零件组装电子产品一样充满想象力。如今,生物工程师正在撰写新代码,希望利用生物学的强大力量设计出新技术来制造细胞,从而将生物学从无法预知的领域带入可预测的“细胞工厂”。

合成生物学就是利用人工合成的方法,对现有、天然存在的生物系统进行重新设计和改造,通过人工方法创造自然界不存在的“人造生命”。

“我们每个人都是由10¹⁴个细胞的细胞组成的,但是总体都是由一个细胞来的,这个细胞就是受精卵,它经过十月怀胎变成婴儿,这是个不可逆的过程。”在裴端卿看来,每一个细胞都有自己的命运,决定了它的基因组结构以及调控规律。

但是,他认为,当把这种不可逆的过程变为可逆,也就是说通过设计一套全新的、更有趣的方案,打破“所有细胞都从以前的细胞来”的传统说法,随心所欲的造出一个新细胞来,那将是一项非常有意义的工作。



应该从工程化的高度来看待基因,看待模块,把它做成标准化零件,就如同各种不同的机械配件。
图片来源: www.chinahightech.com

合成生物学就在落实着这项工作。而进入数据化时代后,海量信息积累在那里,合成生物学甚至可以上升到工程学的范畴。

“我们会从工程化的高度来看待基因,看待模块,把它做成标准化零件,就如同各种不同的机械配件一样,也如同拼图一样可以摆出各种图片。”在接受《中国科学报》记者采访时,中科院院士、武汉生物技术研究院院长邓子新形容道。

可以说,与基因工程把一个物种的基因延续、改变并转移到另一个物种的做法不同,合成生物学的目的在于建立人工生物系统,让它们像电路一样运行。

“合成生物学发展至今,实际上对应用科学将更为有的放矢,具有能够更理性地进行人工改造和设计的高级思维,这将对今后的生命科学产业产生革命性的推动和发展。”邓子新说。

代谢网络是生命之根

可以预见的是,合成生物学有望生产出一些超常规的产品,甚至再造各种不同的器官、组织,这种技术给未来指明了一条提高工业生物技术竞争力、降低生物制造成本、改造生命体的可能的道路,在医药、能源、农业、环保等产业都具有惊人应用潜力。

目前要想做到随心所欲制造细胞还为时尚早。正如邓子新所述:“今天进入了合成生物学时代,并不意味着就可以按照我们的意向把什么东西都拿来合成、进行人工的想象,它还需要许多基础研究的积累,比如代谢组学等。”

邓子新告诉记者,人类的整个生命活动都要经过一系列的代谢过程,这张复杂的代谢网络必须研究到位后,我们才可以随心所欲地人工设计组织器官、人工设计全新的化合物。

邓子新认为,合成生物学构成了应用代谢科学的高级技术集成,合成生物学的繁荣亟待建立成熟的代谢科学体系实现创新转变。从宏观到微观全面地了解细胞是怎么发生作用,才能构建新的生物体系,才能从基础科学研究发展到实用科学研究。

“代谢科学将成生命动能核心驱动力和新一轮大科学计划的聚焦点。所以代谢科学是生命之根,才能催现代合成生物学产业。”邓子新说。

不过,对于合成代谢网络而言,在异源宿主中均需要确保编码代谢途径的多个基因的协调与平衡,所以,对代谢网络相关基因及调节元件的合理筛选仍然是一个挑战。

“面对目前海量的数据库,如果不能对基因进行细致的分析和分类,就不能够加以利用,做成合成生物学模块。不能为我们所用,某种

程度上就是废物。”邓子新说。

生物元件亟待标准化

基本生物元件的组装使得生物合成路径成为可能,但是,组装生命远不像组装电路那样简单。合成基因电路构建完毕并载入细胞之后,就有可能对宿主产生非预期的影响,许多生物元件不相兼容,这就给组装生命带来挑战。

美国加州大学旧金山分校合成生物学家克里斯·沃伊特就曾遇到过这样的问题。沃伊特将从枯草芽孢杆菌中提取的一些基因零部件装配成一个开关系统,目的是让某些基因在化学刺激下作出反应,激活某种基因表达。

于是,他将这个基因电路送入大肠杆菌,结果在显微镜下发现这些细胞都变得病恹恹的,每天的表现也都不一样。他发现,生物电路的某个部件打乱了大肠杆菌的自然基因表达,也就是说,生物电路设计本身没有问题,只不过某个部件是不兼容的。

业内人士的共识是,生物要想像机器一样可以“组装”,那么就必须要解决元件的标准化和适配性问题。

“我们要分别了解在各个不同方面利用的时候的基因特点,所以我们要做成标准化的产品,就像电视、手机要用到标准的产品一样,我们要做出兼容的生物零件,使它成为更有效率、更有利用价值的功能化的模块。”邓子新说。

在发现标准化合成生物元件的过程中,也有很多的方法和原则。比如,可以在已知生物基因组中发掘生物合成路径并加以利用,或者可以从头设计从未有过的新的合成途径。另外,也有专家称,开发标准化的表达系统和基因转移系统也很重要,因为这会使表达元件在不同的生物体中转移,能使得合成的分子来源于不同生物,具有不同的生物活性。

“合成生物学也是现在生物学比较理想的状况,在植物、微生物领域都有可能实现生物产品的人工设计。这是高速发展的领域,因为处于发展初期,社会期待值很高,从孵化、催化阶段,真正走向产业化应用,还需要相当长时间的积累深化。”邓子新说。

博雅六年 不忘初衷

——率先通过全球胎盘体细胞认证

■本报记者 王珊

起初,许晓椿只是想打造一个平台,让科学家“阳光”地富起来。起初,面对中国的干细胞乱象,许晓椿也只是想创建一家公司,做“别人不做的事情”。

这是许晓椿创建博雅干细胞和博雅控股集团的动力,却在不知不觉中融入了公司的血液,成为了公司的发展理念。

在这两大理念的支撑下,6年之后的博雅控股集团已经高速发展成为一家生命健康产业领域的具有广泛影响力的产业集团,业务领域涵盖干细胞技术、再生医学、肿瘤生物治疗、新药研发、基因检测与功能医学、疾病模式研究、医疗健康管理、动物克隆技术八个核心领域,拥有30多家全资和控股下属企业。

博雅六年,砥砺前行,不忘初衷。

从干细胞3G到4G技术的转变

2015年6月的一天,一个好消息振奋了博雅控股集团旗下博雅干细胞的每一位员工。这一天,全球干细胞存储权威制定者——美国血液银行协会(AABB)公布,来自中国的博雅干细胞成为通过胎盘体细胞(间充质干细胞)认证的机构。这是博雅干细胞自2012年在中国率先通过美国血液银行协会AABB标准、世界卫生组织NRL标准和美国病理学会CAP标准以来又一个重大的进展。

美国血液银行协会是全世界最高水平的血液银行及输血业务标准指针的最终认定组织单位,把输血医学及治疗的发展提升作为目的。获得胎盘间充质干细胞的国际最高认证,意味着博雅已跻身国际高端干细胞机构行列。

得知好消息的时候,博雅控股集团董事长许晓椿很激动,他仿佛看到干细胞领域新存储时代的到来。

近些年来,虽然脐带血干细胞技术已逐渐发展成熟,但另一个问题却在逐渐凸显——脐带血存在量不足的问题。新生儿围产组织中脐带血的总量约为50毫升,这个量决定了它的先天不足——只够用于4岁左右、体重在30公斤以下的患病孩童。

不够用怎么办?按照过去的处理措施,医务人员会把3份或者4份不同人的脐带血混在一起使用。但这种做法很可能会带来严重的免疫性疾病。

2013年7月,欧洲干细胞移植协会(EBMT)执行主席Dr.Farge在Blood杂志上发表文章,回顾了过去12年欧洲国家用脐带血做的736例移植手术的情况,她当时就已经提出,脐带血的混合使用,会导致患者免疫性疾病的概率大大高于常人。

许晓椿将这归纳为脐带血干细胞的“带宽”限制,所谓“带宽”就是干细胞量的问题。

手机技术从3G到4G,带来的不仅是带宽的跨越,更是手机新媒体产业的一次升级。这也是目前许多研究机构开始将目光瞄准胎盘的原因,这可是一个干细胞的储量库,其中的干细胞占据了整个围产组织干细胞总量的85%~90%,而与之相对的脐带血干细胞仅占据了5%的份额。如果能够从胎盘中获得干细胞,就会彻底地解决干细胞量的问题(好比是手机带宽的一次跨越)。

“脐带血干细胞技术就像手机的3G技术,虽然相对更早和成熟,但是有着严重的先天缺陷,就是‘带宽’不足。而胎盘干细胞技术完全可以解决‘带宽’问题,来自胎盘的干细胞的量足够满足一个成人治疗使用。从脐带血干细胞技术到胎盘干细胞技术的升级,就像手机中3G到4G技术的跨越。”许晓椿说,虽然胎盘技术问世更晚,但是日后必将在干细胞领域带来巨大的变革。

作为一项新技术,要想获得国际的认证很难,事实上在博雅通过此项技术认证之前,全球尚没有任何一家机构通过了AABB认证。“AABB协会从美国派专业人士来到我们的实验室,与我们实验室人员同住,观察每一个实验步骤。”许晓椿说。AABB不仅对实验室的硬件有着严格的标准,对实验室的软件和管理更有严苛的要求。

从AABB官网上查询可知,目前全球注册在案的临床级干细胞库约600多家,截至目前通过AABB认证的临床级干细胞库为142家(约23%),其中同时通过脐带血造血干细胞和间充质干细胞技术认证的只有13家。这不到2%的13家顶级干细胞机构中既包括赫赫有名的美国国立健康研究院(NIH)、哈佛医学院、约翰斯·霍普金斯大学医学院、梅奥医疗集团等,也

包括了中国的博雅干细胞库。而今年6月,博雅率先成为这13家机构中同时通过全部围产组织干细胞国际认证的临床级干细胞库。这意味着博雅不仅代表了围产组织行业中的高质量标准,同时在全球也处于领先地位。

“一个行业的标准很重要,尤其是在医疗健康领域,关注的是可复制性、安全性和有效性。中国干细胞领域在这几方面都是非常缺乏的。”许晓椿说,博雅希望通过努力能够让更多中国干细胞研究机构像博雅一样标准化和规范化,从而促进产业的健康发展。

引领产业新风向

在中国,干细胞领域受到越来越多的关注。其中,“乱”字当头。

2012年4月,《自然》杂志发文批判中国干细胞乱象,并声称中国的法规被设置得混乱,直到现在全国各地的企业仍在向患者收取高达数千美金的费用,并提供未经验证的治疗。事实上,《自然》杂志已经连续多年撰文批评中国的干细胞治疗现象。

2009年干细胞在起步之初似乎已经对当今的乱象有所预见。这一年,原卫生部将干细胞治疗归类到了3类医疗技术,定义为“高风险”,在使用前须获得技术审核委员会的批准。而在当时,中国干细胞公司的数量就超过了100多家。

“干细胞公司的AABB标准就像是制药业的GMP标准,在上世纪80年代以前只要是企业,就可以生产药品,并不需要标准,所以大大小小的乡镇都有规模不一的制药企业。”许晓椿说,直到上世纪80年代中期,在一些行业领军企业的推动下,中国才有了第一版的制药行业的GMP标准。

那时,许晓椿就在想,能否在干细胞领域也建立这样一家公司来引领行业的发展并最终影响整个行业向规范化的道路前进呢?这个想法成为许晓椿成立博雅干细胞科技有限公司最坚定的理念:“我想建立一家与全球所有顶级干细胞公司站在同一水平线上的企业。”

然而,在中国混乱的大形势下,要想独树一帜又谈何容易。创新,许晓椿说,这是赢得胜利的关键。从集团成立的那一刻起,博雅就非常注重技术的创新与规范,按照国际最高标准来打造博雅。

“在很多技术领域,我们强调与国际全面接轨,在局部领域引领国际同行1~2年。”许晓椿说,博雅多次在国际内率先采用先进技术,包括全程冷链监控和全自动分离制备,博

雅仍然是中国的干细胞库中率先拥有这些技术的企业。

也就是这些在研发上的大量投入,使得博雅的首席科学家团队2012年获得国家创新团队奖项,博雅控股集团也在这一年荣获了CCTV中国年度品牌。

除此之外,博雅还注重跟国内外研究机构的合作。目前,博雅旗下有30多家全资和控股企业,承担了大量的国家级的科研项目。2012年,博雅联合北大分子医学研究所联手打造了北大博雅转化医学研究中心。这是目前质量标准较高,规模较大的一个灵长类研究中心,专门从事心血管系统和代谢系统的疾病病理的研究。

“现在国外的研究机构想要开展干细胞研究最终都会找到博雅,因为我们可信,大家的发展理念也很一致。”许晓椿说。

从成立到现在已经有6年的时间,而当期和博雅干细胞一起诞生的不少生物医药企业,如今已经烟消云散,始终坚持高标准、严要求的博雅却在对自己价值观的坚守中生存了下来。看着博雅6年来的变化,许晓椿很开心,“品牌不是一个结果,而是一种过程”。许晓椿感慨,特别是对于生物医药企业来说,在各方面规范不完善之际,一定要有做诚信企业的良心,不能急功近利。

今年7月20日,就在博雅成立6周年之际,博雅干细胞集团正式更名为“无锡北大博雅控股集团有限公司”,简称“博雅控股集团”。

“干细胞只是博雅的第一个产业化项目,博雅是在生命领域具有多个产业链的集团企业,还涉及到成人免疫、动物克隆等重要领域的研究。”许晓椿说,更名有一定的象征意义,干细胞就像博雅的第一级火箭,已经走向成熟,目前第二级火箭已经准备就绪,三级火箭也即将点燃。

刚成立的时候,许晓椿希望把博雅打造成一家千亿级的生命产业公司,确定这个目标时,他心里还有点犯嘀咕。“但现在我们已经设定的目标越来越远。”许晓椿说,“希望大家从博雅身上看到的是一家企业可以通过创新带来无限价值。”

让科学家富起来

2012年,北京大学分子医学研究所与博雅控股集团联手成立了北大博雅转化医学研究院,所长肖瑞担任北大博雅转化医学研究院首席科学家,并承担了多项国家“973”“863”项目。

快讯

肿瘤易复诊大数据公司成立

本报讯10月9日,医疗互联网企业青岛百洋健康网络科技股份有限公司(以下简称“百洋健康”)正式宣布,与贵州益佰制药股份有限公司(以下简称“益佰制药”)共同出资设立贵州百洋益佰肿瘤易复诊大数据有限公司,并推出全新肿瘤疾病诊疗管理平台“肿瘤易复诊”。

百洋健康网COO、青岛易复诊网络科技有限公司总经理胡加跃表示,肿瘤易复诊将借助现有易复诊平台开展肿瘤病人相关的垂直应用的探索和推广。肿瘤易复诊平台将能够为医院、医生、患者、企业及政府相关部门提供共享的信息交换与支持服务,并为政府的医保控费、医院病种科研、患者康复等提供数据帮助。(李木子)

鼻咽癌筛查列入癌症防治三年行动计划

本报讯日前,国家卫生计生委发布了其联合16部门制定的《中国癌症防治三年行动计划(2015-2017年)》(以下简称《计划》)。《计划》中提出,截至2017年,将以包括鼻咽癌在内的八大癌(肺癌、肝癌、胃癌、食管癌、大肠癌、乳腺癌、宫颈癌、鼻咽癌)为重点,扩大癌症筛查和早诊早治覆盖面,重点地区、重点癌症早诊率达到50%。

鼻咽癌筛查标志物Rta,经国家食品药品监督管理局批准用于鼻咽癌辅助诊断及相应临床管理。经中山大学附属肿瘤医院、福建省肿瘤医院、广西壮族自治区肿瘤医院临床验证,Rta检测有着较好的灵敏度与特异性。(李惠钰)

2015衰老与疾病研讨会将召开

本报讯记者近日从生物谷获悉,由其主办的“2015衰老与疾病研讨会”将于10月22日在上海召开。

目前有关衰老原因与机制的学说可分为两大类:一类认为衰老是机体生活过程中发生的不可逆损伤积累的结果,包括蛋白质合成、体细胞突变、线粒体自由损伤累积等;另一类认为衰老是由遗传确定的程序过程,每种生物的生命都在遗传基因中按照出生、发育、成熟、衰老、死亡这一过程有序地进行,有着自己在遗传上的“生物钟”。

该研讨会将邀请众多从事人体衰老方面基础研究的专家对上述衰老学说进行探讨,包括原卫生部北京老年医学研究所副所长杨泽、中山大学抗衰老研究中心教授孙阳洲、上海交通大学Bio-X研究院教授李保界、杭州师范大学衰老研究所所长刘俊平等。(李勤)

2014年,博雅控股集团与中国科学院广州生物医药与健康研究所合作成立了广州中科博雅干细胞科技有限公司,负责运营中科院南方干细胞库,并着手推动建立国家级地中海贫血综合治疗平台。

2014年,博雅控股集团投资入股生命顶级的克隆技术研究机构——韩国秀岩秀岩生命研究所,并与之联合成立威海博雅秀岩生命科技有限公司(以下简称“博雅秀岩”),韩国前国家首席科学家黄禹锡出任博雅秀岩CEO。

2015年,博雅控股集团与吴阶平基金会共同成立国家级干细胞临床科研基金,共同推动中国干细胞临床应用研究。

就在前不久,博雅控股集团还和《科学》杂志联合设立了全球干细胞和再生医学领域的首个大奖,以表示对创新力量的支持。

不难看出,博雅控股集团的六年期间,一直致力于和科学家的合作,并对其科研提供了大量的支持。

许晓椿希望将博雅打造成一个可以让更多人获得财富的平台。“一个人的成功不算成功,只有让一群人、一代人成功,那才是真正的成功。”许晓椿说。

回到中国创业之前,许晓椿在美国待了17年。

在拿到美国华盛顿大学医学院免疫学博士学位以及美国埃默里大学商学院高级工商管理硕士学位后,他曾先后担任美国辉瑞制药集团资深科学家和项目经理及两家美国纳斯达克上市公司研发总监职务。

在那里,他发现,美国的科学家在生活上比中国的科学家更加富有,生活得也“体面”。“我的美国老板不光学术做得好,一到夏天,还可以开着游艇去地中海度假,《国家地理》杂志的人还要全程跟拍。那个时候我不禁想,这个科学家真是值得当!”许晓椿说。

而在中国,“大学老师更多地被称为穷酸教授,他们的孩子愿意当选秀明星、当歌星,却唯独不愿意当科学家”。许晓椿曾经见过很多科学家的孩子都不愿意当科学家,孩子们的回答让许晓椿很痛心:“因为我的父母就是科学家,他们穷了一辈子。”

这样的话,中国的科研就完了。许晓椿开始思考怎么样能够让中国的科学家“阳光”地富起来。“我想尽量帮助更多的科学家将他们创造的社会价值变成世界的财富,让更多人觉得,科学创造是一个值得追求的东西。”许晓椿说,“博雅就是这样一个个平台,让更多的人能实现自己的梦想和价值。”