

研 生 理 惠 生 命

二〇一九年世界科技发展回顾·生物技术

科技日报社 国际部

生物技术和生物医药研究一直是英国的传统强项,2019年仍然是成果纷呈的一年。10月7日,彼得·拉克里夫爵士获得诺贝尔生理学或医学奖,标志着英国科学家在全球细胞研究领域的建树。

在生物医药领域,牛津大学科学家完成了世界首例基因治疗手术,为治愈老年性黄斑变性眼疾带来了希望。爱丁堡大学研究人员通过分析DNA信息,在理论上可以预测一个人比平均寿命活得更长还是更短;此外,该校研究人员通过对母鸡基因进行改造,使其产下的鸡蛋中含有某些人体蛋白质,为生产人类健康所需的蛋白和治疗疾病找到了非常经济的途径。

由英国、丹麦等多国研究人员组成的研究团队,通过基因测序技术发现了一种对抗生素产生耐药性的超级细菌治疗方法,为解决抗生素耐药性问题开辟了新途径。

利兹大学研究发现,维生素D可以干扰黑色素瘤细胞的行为,从而为有效治疗这种较为普遍的皮肤癌带来了希望。剑桥大学研究人员从一种治疗眼疾的药物中发现某种活性成分,可以有效治疗恶性淋巴瘤且无副作用。

英国剑桥大学研究人员在今年2月设计出一种新的机器学习算法来寻找药物,其效率是目前行业标准的两倍,促进了利用人工智能开发药物技术的发展。

在人体重要器官研究领域,牛津大学拉德克利夫医学系的研究人员开发出一种有效观察心脏跳动的新方法,利用在海洋珊瑚中发现的一种蛋白质,来观察促使心脏跳动的钙流动,并利用这种方法揭示了遗传错误对心脏发病造成的影响。剑桥大学科学家团队发现,通过快速冷却动物和人类供体心脏,可减少一种会损害移植后组织的化学物质。这一发现或能推动研发新药,来抑制移植器官中琥珀酸盐的累积,进而达到改善移植效果的目标,未来则有望改进捐献器官的保存。

伦敦大学学院公布的一项研究显示,每天睡眠不足7小时或超过9小时均会对视觉记忆和反应时间等认知功能产生负面影响。另外,该校研究发现,在绘画、陶艺或弹钢琴等具有创造性的消遣活动上花费时间,会对我们的健康和情绪产生有益影响。

在农业生物技术方面,牛津大学与剑桥大学的研究人员利用合成生物学技术,设计出植物与其根际细菌之间的分子信号通路,有助小麦和玉米等非豆类作物实现固氮,对改善营养不良土壤的作物产量以及减少大田化肥使用量有着巨大的应用前景。

伦敦理工学院与爱丁堡大学研究人员发现,利用基因编辑技术对鸡细胞蛋白进行改造,可有效阻止禽流感病毒在鸡群中的传染和传播,为阻止禽流感病毒大规模爆发找到了新方法。华威大学研究人员发现了一种新型聚合物低温保护剂,不仅可以减少低温保存细胞所需的有机溶液,而且在解冻后能够获得更多更健康的细胞,显著提高了细胞的冷冻效果和安全性。



预防禽流感。 图源:视觉中国

巴西政府支持战略性领域的研究和创新,目前具有世界级的研究成果有:为国际人类基因组数据库提供的数据库第二位;甘蔗、柑橘和甘蔗病害的基因分析研究世界领先;转基因技术领域如棉花的抗虫性、芸豆的抗药性、大豆免疫除草剂的研究效果明显;对抵抗热带疾病疫苗的开发与世界水平同步。

巴西生物技术应用飞速发展,特别是转基因大豆、玉米、棉花等作物种植面积大幅度增长,产品贸易立法也已出台。

2019年,巴西加大了生物医药领域发展的力度,计划在5年内投入30亿美元,鼓励生物技术在人类健康、食品安全、工业产品和环境质量等领域的应用。巴西生物制药公司具有很强的创新性意识,目前创新型药物约占巴西整个生物制药市场的46%。

巴西政府把清洁能源列为国家发展战略。利用甘蔗生产生物燃料,研发和生产规模处于世界领先地位,生物柴油的生产也在稳步上升,占全国47%的能源供应来自可再生能源。生物燃料这个庞大的产业链已成为拉动巴西就业和增长的强大引擎。最新研究表明,由于应用各种绿色能源并实施大力保护热带雨林的措施,近四年来,巴西二氧化碳约20亿吨。

为扩大生物燃料的覆盖率,巴西政府计划在未来五年内投资约60亿美元建设新甘蔗种植园和乙醇工厂。巴西科技部还将投入数亿美元用于生物燃料技术研发,将生物燃料的原材料拓展到秸秆等农林废弃物,积极探索使用纳米技术突破第二代生物燃料的生产瓶颈。

英国 完成世界首例基因治疗手术 找到解决耐药性问题新途径

英国 田学科(本报驻英国记者)

基因编辑技术热度不减,且不断取得新的突破。麻省理工学院—哈佛大学博德研究所张锋团队发现了第三个可编辑人类细胞基因组的CRISPR-Cas系统——CRISPR-Cas12b系统,相比Cas9,其对靶序列具有更高的特异性;加州大学伯克利分校杜德纳团队则开发出小型CRISPR基因编辑工具CasX,其很可能成为Cas9的有力竞争对手。

在基因编辑技术突破方面,博德研究所团队研发出的先导编辑技术,可避免DNA双链断裂,原则上可以修正89%的人类已知致病基因变异,未来可期。

在基因编辑辅助工具研发方面,加州大学伯克利分校和克莱蒙特学院凯克研究所合作团队将基因编辑技术与纳米电子学相结合,创造出新型手持设备“CRISPR-Chip”,可在几分钟内检测出特定基因突变,或会成为推动基因编辑技术发展的利器。

在基因编辑技术应用方面,乔治亚大学研究团队首次将基因编辑技术用于爬行动物,利用CRISPR-Cas9创造出白化小蜥蜴;坦普尔大学和内布拉斯加大学团队开发出一种联合疗法,尝试将药物治疗与基因编辑技术结合,杀死小鼠体内的艾滋病病毒。这些应用尝试表明,基因编辑技术的潜力仍有待开发。

美国科学家在细胞、蛋白质等领域的科研成果也十分丰硕。发现了新的细胞燃料输送途径,增进了对烟酰胺核苷酸输送机制的理解;首次在细胞外“重演”了细胞分裂,进一步洞悉了细胞日常活动的物理过程;鉴定出了会改变药物活性的细菌酶,确定了二者间的因果关联;找到了细胞外烟酰胺核苷酸转移酶,发现其具有的“返老还童”作用……这些发现增进了人类对自身疾病和衰老机制的理解,将进一步推动生命科学的发展。

艾滋病研究方面,不仅在艾滋病病毒相关命名准则发布19年后首次确认了一种新毒株,还找到了消灭患者体内隐匿的艾滋病病毒的潜在治疗靶点;埃博拉病毒研究方面,在人体细胞中发现抗埃博拉病毒的蛋白,开发出可对抗所有已知埃博拉病毒的药物MBP134。

2019年,美国还发生了两起严重的公共卫生事件。上半年的麻疹疫情,让人们开始关注疫苗接种的重要性;下半年的电子烟相关肺炎风波,则引起关于电子烟安全与否的讨论。



果蝇侧面图。 图源:视觉中国

2019年俄罗斯在生物技术领域的研究成果精彩纷呈,亮点突出。由俄罗斯、瑞士、英国、美国和芬兰的科学家组成的研究小组发现了使艾滋病病毒分子失活的机制,即新型杂环硫化物可作为抗病毒药物,并可将这些药物用于具有类似特征的各种病毒性疾病的治疗。该成果的重要性在于一种药物可以治疗不同的疾病,如癌症、艾滋病等。此外,在研究过程中,科学家还发现了具有高抗病毒活性,不会“毒害”普通身体细胞的药物。

俄罗斯国立核研究大学莫斯科工程物理学院和其他国内外科研机构一起,开发出借助硅纳米粒子进行光学诊断癌症的新方法。俄罗斯库尔恰托夫研究所纳米、生物信息、认知、社会技术中心与俄联邦国家预算科学机构“中央核结构生物学研究所”,在已知抗结核抗生素D-环丝氨酸基础上,研制出疗效和安全性更好的新剂型——环丝氨酸-PF。

俄罗斯科学院生物医学问题研究所发现,与那些留在地球上的果蝇相比,重返太空的果蝇在失重条件下的繁殖效率要高许多。该研究所细胞生物物理实验室主任伊琳娜·奥格涅娃称,俄罗斯没有进行过在太空中受孕的实验,美国科学家也不会冒孩子健康风险开展这样的实验。

俄罗斯科学院溶液化学研究所开发出一种处理织物的新技术,使其具有抗菌和抗真菌的特性。俄科学家与葡萄牙和法国同行,基于对端粒酶反转录酶(TERT)基因突变片段的测定,开发了一种早期诊断膀胱癌的新方法。俄医学家制造出世界上第一种治疗过敏性鼻炎的基因工程药物,这种鼻喷雾剂不仅能消除流鼻涕和打喷嚏之类的不适症状,还能治疗鼻粘膜炎症。俄罗斯喀山联邦大学在两个基因基础上研制出可治疗脊髓损伤的基因药物,该革命性研究成果可以防止神经元死亡,刺激血管和神经纤维生长。

俄联邦储蓄银行开始测试指纹支付系统,共在20个网点安装了特殊设备。用户只需在生物识别终端进行注册,之后便可以提交指纹或面部信息,所有操作均有密码保护,一个生物识别样本只能绑定一张卡。

美国 基因编辑技术热度不减 公共卫生事件引发关注

美国 刘海英(本报驻美国记者)

正常组织随着年龄增长发生基因突变和癌变的机理被阐明。京都大学和东京大学的研究小组详细解析了食道癌基因突变,发现随着年龄的增长,食道癌中经常发现的基因突变细胞会在食道上皮中逐渐增加,而且癌症中最常发生异常的TP53基因和染色体异常细胞的比例也明显增加,由此成功查明老年人罹患癌症的部分机理。

首次直接观察到进入DNA中的抗癌药物。日本大阪大学研究小组利用单分子量子测序仪,直接观察到了DNA中的核酸类似物型抗癌药,同时还成功确定了碱基序列。此举有望查明抗癌药进入DNA中并改变DNA功能的机制,从而开发出新型抗癌药。

艾滋病病毒从人类防御机制中逃脱的机理被揭开。日本横滨市立大学等机构的联合研究小组发现HIV病毒侵入人体后,免疫细胞被逐渐破坏,通常不会感染的病原体感染并引发各种疾病。研究证明,宿主PIM激酶是控制Vpx对SAMHD1作用的病毒调节因子,通过阻碍PIM激酶能够有效阻断HIV-2的复制。

研究发现STEMIN1基因普通细胞可直接转变为干细胞。金泽大学、名古屋大学组成的研究小组,从苔藓类植物中发现了一种能够将植物体内的间叶细胞直接转化为干细胞的诱导转录因子。STEMIN1基因在干细胞形成过程的离体叶片中被激活,同时发现STEMIN1及其两个同源基因的缺失推迟了叶片切除后干细胞的形成。这些结果表明STEMIN1在藓类中开启干细胞形成的内在机制。该发现将有助于进一步从分子层面上阐明陆生植物中干细胞形成的机理。

阿尔茨海默病β-淀粉样蛋白沉积机理被揭开。东京大学的研究小组,使用计算化学对β-淀粉样蛋白的聚集结构进行了拓扑分析,在其疏水核区域首次发现此前从未被关注到的弱电子相互作用,从而揭示了β-淀粉样蛋白沉积的起源。此外,β-淀粉样蛋白的β-股间除了常规的氢键维系外,也由于这些弱电子相互作用的存在而形成更为牢固的网状结构,最终促成β-片层的稳定存在。



HIV病毒示意图。 图源:视觉中国

2019年,德国在脑科学研究方面取得重要进展。马克斯·普朗克脑研究所科学家利用人工智能方法,通过高空间分辨率重建了小鼠桶状皮层89个神经元的形态特征及其连接,揭示了迄今为止最大的哺乳动物神经网络,有可能带来生物智能研究的突破。

马普学会研究人员发现,大脑岛叶皮层后部的神经细胞负责处理负面感觉和情绪,进而影响动物的行为。乌尔姆大学研究人员首次从阿尔茨海默病和淀粉样蛋白血管病患者脑组织中分离出β淀粉样蛋白原纤维的结构。慕尼黑工大研究人员发现谷氨酸在活跃神经元周围的持续聚集可导致神经元遭受过度的病理性刺激,首次阐释了阿尔茨海默病早期重要神经功能障碍的原因。

在癌症检测和治疗方面,埃尔朗根大学研究人员建立癌症早期筛查新方法,通过检测血液,可早期诊断皮肤黑色素瘤复发后复发的风险程度,也适用于健康人群的乳腺癌、结肠癌以及淋巴瘤等各种癌症或肿瘤的早期筛查。柏林夏里特医学院领导的联合团队开发出可判断前列腺癌性质的早期诊断工具,通过分析前列腺癌细胞演变的全过程,帮助医生确定最佳治疗方案。此外,德国科学家还研发出能早期诊断白血血复发的快检方法。

在新药和疫苗研发应用方面,德国研发的抗结核新药被批准上市,该药与贝达喹啉和利奈唑胺组成BPaL方案,可针对广泛耐药结核或无法耐受治疗的耐药结核病患者。汉诺威医学院等研发出一种能有效治疗神经性皮炎的新药。明斯特大学等研制出能有效应对几乎所有人类乳头瘤病毒(HPV)亚型的二代疫苗和防止HPV入侵人体细胞的隔离霜。弗劳恩霍夫协会研究人员研发出用电子束辐照快速生产灭活疫苗的新工艺,有望革新灭活疫苗的传统方法。

其他方面,于利希研究中心研究人员借助超级计算机JURECA,建立了快速简便检测血液红细胞变形性和分离僵硬红细胞的新方法。杜塞尔多夫大学的科研人员发现衣原体感染人类细胞的新机制。亚琛工业大学等科研机构的科研人员发现GPR161突变患儿童髓母细胞瘤。马普学会研究人员研究分析出14种与全因死亡率相关的血液生物标志物。柏林工业大学的研究人员通过编码大肠杆菌获取可医用贻贝超级生物胶,可用于伤口和骨折愈合。

日本 癌症机理研究获新突破 干细胞形成机制被阐明

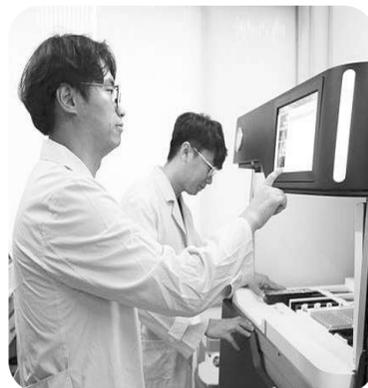
日本 陈超(本报驻日本记者)

来自巴斯德研究所等法国科研院校的科学家们成功恢复了DFNB9耳聋小鼠的听力。患有DFNB9耳聋的个体缺乏编码otoferrin基因,而otoferrin是一种对于听觉感觉细胞突触中传递声音信息必不可少的蛋白质。

通过在成人DFNB9小鼠模型耳蜗内注射该基因,科学家们成功地将听觉突触功能和听力阈值恢复到接近正常水平。该发现为DFNB9患者的未来基因治疗试验开辟了新的途径。

来自巴斯德研究所的科学家发现,古老病毒或许参与了急性炎症防御反应,从而诱发多发性硬化症的发生。在人类进化过程中,一些古老病毒能够插入到人类DNA中,古老病毒的激活并不会对应出感染现象,但当机体面对急性炎症现象时就会对应一种特殊的防御反应。

法国赛诺菲公司开发出一款三特异性抗体,不但能够与癌症相关抗原和激活T细胞的受体相结合,还能够与T细胞表面的另一个靶点相结合,从而延长T细胞的抗癌活性。此外,赛诺菲对美国生物技术公司Synthorx进行收购,试图通过此举推动其在癌症治疗领域的发展。



图为韩国生命工程研究院遗传基因定制型医疗研究团研究小组的研究人员正在分析遗传基因的碱基序列。 图源:韩国生命工程研究院提供

《自然》杂志12月封面刊登“亚洲基因组10万倡议”研究成果,使韩国在基因测序领域的发展受到瞩目。该项目于2016年启动,研究工作由多个国家的科研机构和企业组成的联合体承担,目标是建立10万亚洲人的基因数据库,被认为有望推动亚洲精准医疗研究。

韩国产业通商资源部和大田市政府计划在2022年前投资140亿韩元,开展“振兴基因医药产业、构建遗传基因分析系统”项目。韩国蔚山科学技术院基因组研究所一个研究小组也将对1万名蔚山市民的遗传基因进行分析,以绘制韩国人标准基因组。

2019年5月,韩国总统文在寅宣布建立最多包含100万份基因序列数字标本的国家生物大数据中心的宏大计划。根据该计划,韩国政府将向民众征集基因数据,以及医疗记录和健康信息,将收集的数据保存在国立中央人体资源银行,用来研发定制型新药和新型医疗技术。韩国生命工程研究院此前也公布了一个“体现健康生活与生物经济的全球领导者”的中长期发展计划。

以色列研究人员首次成功以病人自身的组织为原材料,3D打印出全球首颗拥有细胞、血管、心脏和心房的“完整”心脏,这在全球尚属首例。

首次找到可能完全治愈癌症的方法。新的癌症治疗方法被称为多靶点毒素,可同时对每种癌细胞使用几种癌症靶向药的组合,并结合特异性杀死癌细胞的强效毒素。

以色列特拉维夫大学开发出一种新型纳米疫苗,用于对抗最具攻击性的皮肤癌——黑色素瘤。该方法已被测试并证明能有效预防实验鼠体内黑色素瘤的发展,以及治疗由黑色素瘤引起的原发性肿瘤和转移。

以色列希伯来大学研究小组发现了一组基因,它们能够将小鼠皮肤细胞转化为构成早期胚胎的全部三种细胞类型:胚胎细胞、胎盘细胞和胚外组织(如脐带)细胞。

法国 成功恢复了耳聋小鼠听力 开发出一款三特异性抗体

法国 李宏策(本报驻法国记者)

韩国 基因测序领域发展受瞩目 建立国家生物大数据中心

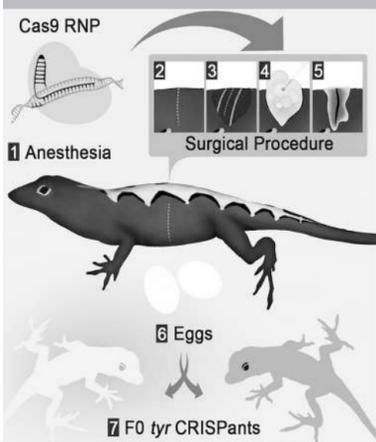
韩国 邵举(本报驻韩国记者)

以色列 3D打印完整心脏成功 找到治愈癌症新方法

以色列 毛黎(本报驻以色列记者)



白化小蜥蜴。 图源:物理学家组织网



基因编辑小蜥蜴示意图。 图源:《细胞报告》杂志网站