



视觉中国供图

从统计数字上看,我国酶制剂在产量和消费量上增长都很快,但是由于我国整体市场体量非常大,因此还有非常大的提升空间。

孙周通
中国科学院天津工业生物技术研究所研究员

我国酶制剂产量大,但技术水平仍需提高

生物制造产业亟待增强版“芯片”

◎本报记者 陈曦

近日,在科技部生物中心组织开展的“绿色生物制造”重点专项2020年度申报项目答辩评审中,6大任务之一的“工业酶制剂与应用”,受到业内普遍关注。

“工业酶制剂是工业生物技术中比较成熟且

有潜力的核心产业,具有数十倍至上百倍的下游市场放大效应,因此被誉为生物制造产业的“芯片”。”中国科学院天津工业生物技术研究所孙周通研究员5月17日接受科技日报记者采访时表示,目前,我国已经进入全球酶制剂生产大国行列,产量提升了,但在性能方面仍与世界水平存在一定差距。未来我国从酶制剂生产大国向强国迈进,还需要拥有更多自主知识产权的创新成果。

味和质量也明显提高。”孙周通表示,比如葡萄酒中芳香化合物萜烯与糖结合,会影响葡萄酒香气,而萜烯从糖中游离出来就能挥发出香气。用β-葡萄糖苷酶作用于各种萜烯葡萄糖苷,能使萜烯游离,强化葡萄酒的香气。

在纺织行业中的一些工艺也会应用到酶制剂,比如棉和合成纤维等织物的经纱在织造前大都先经过浆纱处理,浆料在染制过程中会影响织物的湿润性,并阻碍化学品对纤维的接触,因此织物要经过退浆过程。传统退浆工艺都是用酸碱,而采用淀粉酶进行退浆,可以改性漂白,使织物更加柔软。

随着环境和经济社会发展的需要,动物饲料领域刺激着全球酶制剂市场需求增长。“在我国,对饲用酶制剂的需求也明显增多。特别是2020年我国饲料全面禁止添加抗生素后,很多抗生素都将由酶替代。”孙周通介绍,用木聚糖酶、植酸酶、葡萄糖氧化酶等处理过的饲料,不仅能提高饲料营养价值,还能起到抗病、防病的效果。

30多种。2017年,我国酶制剂产量达到135万标准吨,2013年—2017年我国酶制剂年复合增长率为10%,我国酶制剂市场消费量在全球总量中的占比为9%以上。

“从统计数字上看,我国酶制剂在产量和消费量上增长都很快,但是由于我国整体市场体量非常大,因此还有非常大的提升空间。”孙周通认为。

令人感到欣喜的是,我国酶制剂市场份额在全球的比重已由“十二五”初期的不足10%提升到现在的近30%,产品市场竞争力大幅提升,涌现出一批具有竞争力的本土酶制剂生产企业,比如武汉新华扬、广州溢多利、山东隆大、青岛蔚蓝等。

在饲用酶制剂领域,国内酶制剂的研发水平和发酵工艺不断提高,生产成本持续降低,饲用酶制剂不但完成进口替代,占领了大部分国内市场,而且成为少数几个出口创汇的饲料添加剂品种之一。

据了解,像溢多利这样的龙头企业,目前在海外市场已取得20个国家官方产品注册,销售

网络遍布泰国、越南、马来西亚等60多个国家和地区,在全球各地共取得了18项产品认证。

“尽管在饲用酶制剂方面我国取得了一定突破,但我国大多数酶制剂都存在产量虽多产品却不强的问题。”孙周通解释,“虽然我国通过近几十年的发展,解决了很多酶制剂从无到有的问题,但产品的性能却仍有待提高。比如耐高温淀粉酶国产每毫升效价1万个单位,国际水平是3万个单位;碱性蛋白酶,国产每毫升效价20万个单位,国际水平是40万个单位,性能差距还是相当明显。”

产品性能差的直接后果就是,国产酶制剂企业成本高利润低。数据显示,我国酶制剂制造成本占销售额的70%—80%,而国外仅占30%—35%,企业利润率低于外企的2—4倍,使国产酶制剂整体竞争优势变小。

提高行业竞争力要靠技术研发创新

“要想提高我国酶制剂的市场竞争力,技术研发创新要跟上,要拥有更多自主知识产权的创新技术。”孙周通认为,如果菌种和表达系统一味依赖进口走捷径,随着国外对性能优良的酶编码基因、高效表达体系及绿色应用工艺陆续申请专利保护,我国面临的知识产权风险堪忧。

目前我国在酶制剂方面的创新研究主要围绕提高酶制剂催化性能和高效表达系统这两个问题展开。

孙周通介绍,提高效价就是提高酶的催化性能,通过在大自然中筛选和基于对大数据的挖掘,寻找更加高效的酶,或者通过对酶进行改造,以提高它们的性能。“获得催化性能高的酶后,还需要通过工业化生产出来,因此高效表达系统的构建也至关重要。”孙周通说,通用性强的规模表达体系被国际大型公司视为核心竞争力,这也是我们工业界需要解决的重要问题。

近几年,随着我国在创新研究方面的投入,工业酶制剂领域也取得了不少创新成果。比如

中国农业科学院饲料研究所姚斌研究员团队建立了完整的饲用酶基础研究和产品开发技术平台,解决了饲用酶性能、成本、知识产权和可持续研发等瓶颈问题,使我国饲用酶迅速发展成为一个具有国际竞争力的研究领域和社会经济效益显著的新型产业。

“在某些领域的酶制剂取得突破,让我们看到了希望,但我国酶制剂行业起步较晚,研发技术水平、经验积累、研发资金投入以及生产设备等方面均有不足,制约了我国酶制剂行业的进一步发展。”孙周通表示,下一步,我国要针对国内所需的重要酶种,比如液态酶制剂、蛋白酶等继续加强新技术研发力度,解决工业酶性能改造、低成本生产和应用开发等关键技术问题。同时,我国酶制剂本土企业也需加大研发投入,努力发展具有自主知识产权的创新技术,调整产品结构,提高产品质量。

孙周通最后强调,提升行业整体技术水平、提高国际竞争力是我国酶制剂行业未来发展的重点。

科学家破解特殊DNA合成机制

◎本报记者 陈曦 通讯员 赵晖

近日,天津大学张雁教授联合上海科技大学赵素文教授、美国伊利诺伊大学赵慧敏(音译)教授等,解析了一种特殊DNA的合成机制,并发现了这种特殊DNA遍布全球,大量能感染细菌的病毒(这种病毒也称为噬菌体)都含有这种DNA。

这项发表在《科学》上的重大发现,对生命起源、物种进化、系统生物学的研究具有重要理论意义。科技日报记者5月15日采访张雁时获悉,该成果将在超级耐药菌感染的治疗、绿色无抗生素畜牧饲料和食品保存技术开发、新型纳米材料制备、DNA信息存储等领域,展开广泛的应用前景。

从感染蓝细菌的噬菌体中发现特殊DNA

DNA是生命体的主要遗传物质,决定生物的多样性和特征。生命的遗传信息存储在由A、G、C、T这4种碱基组成的DNA序列中。1953年,美国生物学家沃森和英国生物物理学家克里克解析了DNA的双螺旋结构,发现两条链之间存在特异性的碱基配对。A和T配对形成两个氢键,G和C配对形成三个氢键。4种碱基互补作用的双螺旋结构构成了生命中心法则的基础。

目前唯一的例外是,1977年,科学家在感染蓝细菌的一株噬菌体中发现了由Z、G、C、T组成的DNA。这类特殊DNA用二氨基嘌呤(Z)完全取代正常的腺嘌呤(A),与胸腺嘧啶(T)配对,形成更稳定的三个氢键,极大地改变了DNA的物理化学特征。

44年来,Z的合成机制、生物功能和普遍性一直未得到科学解释。

地球上广泛存在含这类特殊DNA的噬菌体

近日,科学家破解了这个秘密。科研团队找到了催化这一特殊DNA合成的多个酶,不仅涉及Z的合成,还包括A的消除。研究人员通过噬菌体基因组功能注释和同源序列分析发现,多个噬菌体中存在合成Z前体的关键酶PurZ。研究人员在含PurZ的基因簇上发现了两个特异的金属依赖的磷酸水解酶,并发现它们是消除A的关键酶。

通过一系列实验,研究团队还解析了噬菌体Z基因组复杂的生物合成途径。在细菌与噬菌体亿万年的博弈中,细菌进化出了许多防御手段,噬菌体则发展出更多绕过细菌防御的策略,其中最广泛的就是修饰自己的DNA,用Z完全取代正常的A。

尽管DNA测序非常普及,但普通DNA测序手段并不能发现Z的存在。科研团队利用酶水解DNA再进行组分分析的传统方法,证实了地球上广泛存在含这类特殊DNA的噬菌体,蓝细菌的这株噬菌体并不是唯一的特例。研究人员还用最新一代的纳米孔DNA测序技术,对研究结果进行了验证。

可在新材料、信息存储等领域实现应用

“利用发现的特殊DNA合成机制,可实现低成本量产含Z的DNA,并拓展其在新材料制备、信息存储等多方面的应用。”张雁介绍,“我们发现了这种特殊DNA的合成机制,能够实现低成本量产。比如人们通过设计DNA序列,使其在纳米甚至更小的尺度折叠成各种形状,从而作为新材料具有很好的应用前景,这种特殊DNA增加了结构的热稳定性,可以更快、更高效地折叠出特定3D结构的纳米材料。”

而用DNA取代计算机二进制的图片、录像等数据存储,所需空间大幅缩小,据科学推算,几千克的DNA就可以存储目前人类所有的数据。新型DNA的Z碱基还可以使DNA信息存储获得加密、分类等功能。

此外,抗生素滥用引起的超级耐药菌是人类医学面临的重大问题。抗生素在动物饲料以及食品防腐中的滥用也亟须替代。“噬菌体是细菌的天敌,我们发现这种特殊DNA不被细菌的防御机制识别。”张雁表示,替代抗生素的噬菌体疗法受到广泛关注,并且在临床上已有使用。装备了这类DNA的噬菌体对细菌更具杀伤力,作为广谱性杀菌生物制剂在医药、畜牧养殖、食品防腐等领域的应用将具有广阔前景。



视觉中国供图

混合体细胞核移植技术克隆出苏淮猪“龙凤胎”

◎本报记者 金凤

“小猪刚生下来时,走路踉踉跄跄,到处舔妈妈找奶吃,现在慢慢长大了,吃饱了就睡,但调皮时还会打架。”说起刚刚诞生的克隆猪宝宝,南京农业大学(以下简称南农)动物科技学院养猪研究所副教授侯黎明笑得合不拢嘴。

这不是一只普通的猪。5月12日,记者从南农获悉,该校养猪研究所、淮安研究院与江苏省畜牧总站联合,利用混合体细胞克隆技术,进行不同性别的苏淮猪和二花脸猪的混合移植。前不久,3头大白母猪先后顺利分娩,共生下8头苏淮公猪和6头苏淮母猪,且每头受体母猪同时生下“龙凤胎”。

在《国家畜禽遗传资源品种目录(2021年版)》中,苏淮猪和二花脸猪被收录其中。“此次克隆的结果意味着,通过体细胞保存可实现猪遗传资源保护和利用以及优秀种猪群体的扩群。”侯黎明说。

用千余个胚胎克隆出14头苏淮猪公、母后代

苏淮猪是南农作为技术依托单位,在淮安市淮阴种猪场采用杂交育种方法,历经12年持续选育,于2011年育成的国家级新品种。而二花脸猪则是分布在太湖流域历史悠久的高产猪种,单胎最多曾诞下42头小猪,是高产仔性能世界纪录的保持者。

今年1月起,南农养猪研究所黄瑞华教授领衔,养猪研究所所长助理、淮安研究院常务副院

长李平华副教授与侯黎明开始尝试用混合体细胞核移植技术繁育克隆猪。

“这几年,地方猪种和保育猪种受疫病等因素影响,群体数量减少,我们想保护这些优秀遗传资源,最大程度地提升保护和育种效率,所以想尝试不同品种与不同性别的混合移植,看能否产下猪二代。”黄瑞华告诉记者。

“我们选取了4头猪,苏淮猪和二花脸猪每个品种公、母各一头,从它们身上分离培养耳组织的体细胞然后低温冷冻保存。”侯黎明表示,选好“种子”只是第一步。他们又从其他母猪卵巢中获得卵母细胞,体外培养成熟后利用显微操作将细胞核去除,再将两个品种、不同性别苏淮的体细胞分别注射到卵母细胞中,最后将重构胚胎移植到受体代孕母猪输卵管内。最终,每个品种的每个性别培育了大约250个胚胎,共计1000多个胚胎。

什么样的母猪是合适的“受孕妈妈”,也很有讲究。侯黎明介绍,受体母猪的繁育能力要强,最好单胎产仔10—15头,且不能是新手猪妈妈,以避免紧张而影响生产,最好的胎次是2—5胎。猪妈妈的背膘不能过肥,那样不利于生产,太薄又营养不良,背膘最好要13—18毫米。

“移植前,我们选出了断奶后发情的5头猪妈妈,再将1000多个胚胎按照品种和性别分成每份约200个胚胎,分别注入猪妈妈输卵管里,希望能一次性获得两个品种两个性别的克隆小猪。”侯黎明说,经过小心呵护,4月27—29日,5头猪妈妈里,有3头成功受孕分娩共生下了14头苏淮小猪,最重的1.5千克,最轻的0.335千克。

相较于体外受精和人工授精技术,细胞核移植技术不需要精子和卵子的结合,就可以保留供体细胞的所有遗传物质,对个体进行复制。此次克隆混合移植了两个品种,同时获得苏淮猪的公、母克隆后代,这是国内首次。

侯黎明南京农业大学动物技术学院养猪研究所副教授

下一步将研究克隆猪的生产、繁殖性能

“细胞核移植技术,是将供体细胞移入到除去核的卵母细胞中,使供体细胞核在卵母细胞质中含有的蛋白因子作用下被重新编程、分裂并发育成新个体。相较于体外受精和人工授精技术,细胞核移植技术不需要精子和卵子的结合,就可以保留供体细胞的所有遗传物质,对个体进行复

制。”侯黎明介绍,此次克隆混合移植了两个品种,同时获得苏淮猪的公、母克隆后代,这是国内首次。

科研过程向来不会一帆风顺。此次克隆试验没有得到二花脸猪的后代,“这可能是两个品种的胚胎在猪妈妈体内发育时存在竞争,具体原因还需要进一步研究。”侯黎明说。

不过,当看着黑乎乎的小猪从大白猪妈妈肚子里钻出来的时候,侯黎明还是非常开心。那几天,他天天守在猪舍,给小猪喂奶、量体重,收集克隆小猪粪便样品,“下一步,我们会分析克隆猪的生产、繁殖性能,并分析它们肠道中的微生物与作为供体的苏淮猪是否一致。”侯黎明说。

畜禽遗传资源是生物多样性的重要组成部分,是维护国家农业安全、生态安全的重要战略资源。

黄瑞华说,目前他们参与保存的二花脸猪、梅山猪、嘉兴黑猪等猪遗传资源有8个,收集DNA样品3704份、体细胞样品168份、冷冻精液106份,同时为准猪、沙乌头猪、玉江猪及安六白猪现场冷冻保存精液36份。

此次研究的供体苏淮猪猪种,也已被纳入保护。黄瑞华说,他们已抢救性地保存苏淮猪、苏太猪等保育猪种DNA样品约1000份,保存苏淮猪体细胞35份、冷冻精液18份。

“此次苏淮猪公、母猪个体混合克隆成功证明,本次收集的遗传素材具有活体可复制性。不同性别的个体体细胞的混合克隆成功,进一步提高了克隆的效率,为优秀猪个体的扩繁带来了新希望。”黄瑞华说。