



科兴研发人员正在疫苗原液车间工作 受访者供图

如果没有对新冠病毒的基因组信息和蛋白质结构等方面的基础研究，我们对新冠病毒为何会致部分人群死亡、致病性为何增强或减弱等就会一无所知，对新冠肺炎的预防、诊断、治疗，以及疫情防控也就无从下手。

**高强**  
科兴首席运营官、北京科兴中维生物技术有限公司总经理

## 科兴宣布投入100亿元支持基础研究、创新研发及产业化——

# 让基础研究为生物技术创新提供原动力

◎本报记者 马爱平

基础研究是生物技术创新的关键和源泉。日前，科兴控股生物技术有限公司（以下简称科兴）与中国科学院生物物理研究所（以下简称中科院生物物理所）签署战略合作协议，在疫苗和药物研发等生命健康相关领域开展合作。

## 基础研究为疫苗研发“保驾护航”

对于此次合作，科兴董事长、总裁兼CEO尹卫东表示，公司将依托中科院生物物理所在以蛋白质结构研究为基础的新靶标发现和疫苗药物设计等方面的科研优势，结合自身在疫苗研制、产业化等方面的优势，在重点领域推进研发协同和技术融合。

“不论是国家层面的发展规划，还是中国科学院和中科院生物物理所的发展规划，都明确要求将基础研究和国家需求深度融合。中科院生物物理所将全力支持产学研用深度融合，打好关键核心技术攻坚战，提高创新链整体效能。”中科院生物物理所所长许瑞明表示。

“我们始终将基础研究跟我们的产品开发和生产结合到一起。”科兴首席运营官、北京科兴中维生物技术有限公司总经理高强在接受科技日报记者采访时表示，基础研究为生物技术创新引

## 基础研究是做好原创产品的重要条件

高强认为，基础研究是做好原创产品的一个最重要条件，如果没有基础研究，想做出一个原

双方约定在协议期内，科兴总计投入5000万元资金，与中科院生物物理所共建“前沿技术与新型疫苗药物”联合实验室，推进联合项目的成果转化，设立“科兴生命科学奖”，鼓励和支持中科院生物物理所优秀科研人员和研究生的科研工作。

2月21日，科兴对外宣布，将在未来5年投入100亿元，支持生物医药领域的基础研究、创新研发以及产业化落地。

来了“源头活水”。

此前，科兴与中科院生物物理所合作，解析了大量小RNA病毒的结构，这些病毒包括肠道病毒EV71、甲肝病毒(HAV)、CA16病毒等。这些病毒结构的解析，对科兴疫苗的质量控制、工艺优化都起到了重要作用。

2014年，科兴与来自中科院生物物理所、天津大学、中国食品药品检定研究院的科研人员合作，从三维结构角度阐述了甲肝病毒的进化关系。该研究对于进一步解析甲肝病毒灭活疫苗的免疫原性和保护机理具有重要意义，为抗肝炎病毒药物的研发提供了理论指导和方向。

有了病毒结构和免疫机理等基础研究的“保驾护航”，科兴正齐头并进地开展多种病毒疫苗的研发，包括EV71疫苗、CA16疫苗和多种联合疫苗等，以及新冠广谱疫苗。

创产品或想做一个好的产品，将无从谈起。“疫苗产品开发会涉及到很多方面的基础

研究，包括蛋白质组学、基因组学和分子互作等，这些基础领域的研究结果在整个疫苗研究过程中都有用到。众所周知，新冠病毒一直在变异，如果没有对新冠病毒的基因组信息和蛋白质结构等方面的基础研究，我们就会对新冠病毒为何会致部分人群死亡、致病性为何增强或减弱等相关问题一无所知，对这种疾病的预防、诊断、治疗，以及疫情防控就会无从下手。”高强说。

目前，新冠疫情防控所采用的手段跟基础科学研究的成果是密不可分的。比如，新冠病毒现在在阿尔法、贝塔、德尔塔、奥密克戎等多种变异株，这些名字大多数人都听说过，但这些变异株

## 投入100亿元加速产学研布局

自党的十九大报告明确提出建立“产学研深度融合的技术创新体系”以来，科兴一直在加速产学研布局。

2022年1月，为支持沈阳药科大学发展，科兴无偿援建的沈阳药科大学生命科学与生物制药学院细胞试验中心实验室正式验收。

2022年2月18日，科兴与香港中文大学达成联合组建P3级生物实验室的意向协议，将共同开展传染病学、免疫学、微生物学等领域的基础研究工作。

2022年2月21日，科兴对外宣布，将在未来5年投入100亿元，支持生物医药领域的基础研究、创新研发以及产业化落地。

“这100亿元主要侧重于两大方面。一是与生物相关的基础科学研究方面，二是与公共卫生相关的技术研究方面。侧重于这两个方面，是因为疫苗研发和制造有一定的相关性。”高强表示。“单纯想把一个基础研究转化成产品是非

是基于什么分类的，还要靠科学家对病毒的基因组进行研究。

“对我们来说，要做一个疫苗或者一个药品，基因组学的基础研究很重要。”高强说，“比如研究病毒疫苗，如果没有基因测序的方法，我们就无法了解病毒的基因序列，也就没有办法判断这个病毒今年、明年或10年以后是否发生变异。得益于基因组学相关的基础研究的投入和进展，我们现在才能很快地知道病原体与疾病流行的关系以及病原体会发生哪些功能进化。”

高强强调，基础研究非常重要，但是让基础研究落地、尽快实现成果转化，还需要一个过程。

常难的。基础研究是在某一个点上进行深入的研究，它是一个点状的科学。但是对一个产品来说，它是一个面上的问题，需要把很多点组合起来才能变成一个产品。所以将基础科学研究成果转化成产品的过程中，最重要的是多方协作把点状的科学研究成果组合到一起，一个点状的科学研究结果‘孤身奋战’很难形成产品。”高强特别强调。

实际上，科兴未来5年投入100亿元，正是一种将更多资金布局到基础研究及其转化的举动。

“短期之内可能很难出产品，但我们更看重长期效应。一个医药产品进入市场，最快周期也要5年-10年时间。但是我们希望这种对基础科研的投入，能够带动一部分从事基础研究的科学家，花一部分时间跟精力去考虑他的研究成果怎么能更好转化成产品，做一些更接近市场的科学研究。”高强表示。

## 人工融合酶有望用于工业生产

自然界中大部分的P450酶都需要一个能够与之匹配的还原酶来提供电子以发生催化反应，这对于后续的应用也是一个难题。为了实现工业应用，寻找天然的自给自足型P450酶或者索性构建高效的自给自足型P450人工融合酶成为科研工作者关注的焦点。

“我们将P450tol和CYP116B46的还原酶结构域融合，构建出自给自足型人工融合酶，其活性、稳定性和半衰期都获得了很大的提升。”李爱涛说。

不仅如此，P450tol-CYP116B46还可以催化丙基苯在近末端或苄基位区域选择和立体选择羟甲基化，这些羟甲基化产物中，有些是非常重要的药物中间体，如安非他命、司立吉林和组蛋白酶K抑制剂的组成成分。目前，P450tol和CYP116B46的融合是世界上首例报道的稳定性和活性均大幅提升的人工融合酶，未来有望应用于工业生产中。

基于P450tol的三维结构，郭瑞庭团队使用蛋白质工程的手段理性设计和改造，使其反应能够更多地朝向对人类有益的方向发生。

“未来，随着结构生物学、人工智能、酶定向进化等发展，通过理性设计和改造，获得更多新的具有重要功能的酶来造福于人类，将会是一个重要的研发方向，我们也将继续致力于更多P450tol人工融合酶的构建。”郭瑞庭说。

## 研究进展

## 两种代谢工程新策略 构建生产类胡萝卜素的细胞工厂

科技日报讯（记者马爱平 通讯员马昕怡 马永硕）近日，中国农业科学院深圳农业基因组研究所黄三文团队在《自然·通讯》发表论文称，他们与美国麻省理工学院科研团队合作，通过代谢工程新策略构建了高效异源生物合成类胡萝卜素的细胞工厂。该研究为在细胞工厂生产高价值化合物提供了参考。

近年来，随着合成生物学的飞速发展，利用微生物设计和创建人工合成细胞，发酵生产植物天然产物，已作为一种绿色高效的新型生产模式被科学界及工业界认可。但是微生物异源生物合成天然产物的效率经常受到酶调控的影响。酶底物抑制效应是限制化合物产率的主要因素之一。当底物浓度过高，超过某个阈值时，会触发底物抑制效应，从而降低酶反应速率，影响目标化合物的合成。

科研人员以解脂耶氏酵母异源生物合成β-胡萝卜素为例，报道了两种不同的解除酶底物抑制的代谢工程策略。研究首次发现番茄红素环化酶具有底物抑制效应，高浓度的底物番茄红素对该酶有强烈抑制，成为限制解脂耶氏酵母中类胡萝卜素生物合成的主要瓶颈。第一种策略是针对番茄红素环化酶的蛋白质工程。改良后的突变体Y27R可以完全解除底物抑制并且不降低酶活性，使得β-胡萝卜素产量显著增加且选择性达到98%。第二种策略是建立香叶基焦磷酸合酶介导的流量控制器，调控代谢流量，限制番茄红素合成速率，将其浓度控制在抑制水平之下，同时在不触发底物抑制的前提下，确保足够多的代谢流量用于目标化合物合成，获得了与第一种策略相似的β-胡萝卜素滴度和选择性。两种代谢工程策略被证明同等有效地解除了底物抑制，能够高效生产β-胡萝卜素，最终使得β-胡萝卜素的产量达到了39.5克/升。

## 与一种转录因子形成回路 “植物胰岛素”让作物产量更高

科技日报讯（记者马爱平）近日，中国水稻研究所水稻生物学国家重点实验室张健团队与胡培松院士团队合作，在《分子植物》发表论文称，他们首次揭示了“植物胰岛素”6-磷酸-海藻糖(Tre6P)调控水稻碳源分配与籽粒产量的机制，为作物高产遗传改良提供了新思路。

糖是能量和细胞碳骨架的供体，也是调控作物生长发育的重要信号分子。近年来，植物中的6-磷酸-海藻糖被发现具有类似胰岛素的功能，可通过促进源-库转运等形式反馈调节糖水平，维持糖稳定。6-磷酸-海藻糖广泛参与调控植物的生长发育与逆境响应等生理过程，并表现出极大的改良作物产量的潜力。在玉米中异源表达水稻6-磷酸-海藻糖磷酸酶基因(OsTSP1)，可让玉米产量提升9%-49%。直接喷施可吸收的6-磷酸-海藻糖前体，亦可使小麦增产20%。然而，6-磷酸-海藻糖如何与其他能量调控因子互作协调碳源分配，科学家还不清楚。

研究团队在水稻中鉴定了一个糖诱导表达转录因子OsNAC23。该转录因子可直接抑制6-磷酸-海藻糖中磷酸酶基因的转录，促进6-磷酸-海藻糖的累积。与野生型相比，超表达该转录因子的植株，其源器官中6-磷酸-海藻糖含量上升，促进光合速率、碳源的源-库转运以及穗、种子等库器官发育，大幅提升植株单株产量。进一步研究显示，该转录因子能与6-磷酸-海藻糖、能量饥饿感受器形成一条正向调节回路来维持水稻碳源分配和籽粒产量。

该研究团队在主栽品种南粳46等3个背景中过量表达OsNAC23基因。多年多地的区试结果表明，相较于野生型，其在生长期表现出典型的青秆黄熟的高产性状，有效穗数和千粒重显著增加，产量提升8.7%-16.1%，为利用6-磷酸-海藻糖相关基因改良作物产量提供了优异的基因资源和应用示范。

## 添加生物炭 有助土壤消毒后微生物恢复

科技日报讯（记者马爱平 通讯员欧阳灿彬 方文生）近日，中国科学院植物保护研究所土壤有害生物防控创新团队联合多组学分析和同位素标记法，揭示了生物炭调控熏蒸剂消毒后土壤微生物群落恢复及土壤氮代谢的机制。相关研究发表在《危险材料》上。

熏蒸剂消毒在土传病害防控、耕地质量提升方面发挥着重要作用，近年来，土壤有害生物防控创新团队开展了系列研究，明确了熏蒸剂消毒对土壤微生物群落及生态功能的影响。研究表明，土壤消毒对微生物多样性及群落结构的影响因熏蒸剂种类及土壤类型而异，细菌和真菌多样性及丰度在2个月内可恢复至对照水平。熏蒸剂消毒抑制或促进土壤微生物途径关键基因的表达，干扰土壤碳、氮、磷元素的循环，从土壤微生态角度揭示了熏蒸剂消毒通过改变土壤有效氮、磷存在形态及数量的“肥料效应”及增产机制。

在上述工作的基础上，科研团队联合应用宏基因组分析技术及氮氧双同位素标记法，发现在使用熏蒸剂消毒后的农田混入生物炭，能有效促进氮循环过程氧化细菌(AOB)、氨氧化古菌(AOA)、亚硝酸盐还原型(nirS/K)等功能微生物的恢复，促进铵态氮和硝态氮的消耗，从而加速土壤氮代谢进程，氧化亚氮排放由反硝化过程转变为硝化细菌的反硝化途径。该研究结果为消毒后土壤微生态的恢复及土壤生态功能的定向调控提供有效途径。

# 绿色高效合成苯甲醇，这种酶能做到

◎本报记者 陈曦

苯甲醇是一种重要的中间体，能用于化学、制药和聚合物工业中许多不同化合物的商业制备。目前苯甲醇的工业生产主要利用甲苯作为原料，通过化学法生成，该过程繁琐且会生成大量副产物而污染环境。因此，如何发展苯甲醇的绿色高效生产方法一直受到工业界和学术界共同关注。

近日，湖北大学生命科学院、省部共建生物催化与酶工程国家重点实验室李爱涛教授、陈纯琪教授和郭瑞庭教授团队合作，成功解决了这一难题。他们首次解析了一种特殊的“万能酶”P450tol及其复合体晶体结构，并基于此构建了一种活性和稳定性均明显提升的人工融合酶，实现了苯甲醇的高效绿色生物合成，相关研究成果发表于国际期刊《催化作用》。

## 迄今唯一可天然催化甲苯生成苯甲醇的酶

酶，这种地球生命中最强大的化学工具，通过理性设计和定向进化手段，展现出了在生物催化领域的强大功能。其中，细胞色素P450酶能够识别多种底物（参与生化反应的物质），因此也被称为“万能酶”。而利用基因工程改造P450酶来量身定制化学反应过程和生产工艺，成为一个热门研究方向。

李爱涛从甲苯降解菌中鉴定了一种特殊的P450酶，并将其命名为P450tol。它能以甲苯为

底物，生成专一的产物苯甲醇，成为迄今发现的唯一可以天然催化甲苯生成苯甲醇的酶。

目前苯甲醇通用的工业生产采取两步法，以甲苯为原料，需要用到剧毒的氯气和强碱氢氧化钠，并产生有毒副产物。“之所以会这样，是因为传统化学合成过程中，绕不开C-H键官能团化。”李爱涛解释，由于C-H键具有较高的解离能，通常具有较高的热力学稳定性和较低的化学反应性，因此，C-H键官能团化是传统化学合成中一个极大的难题。

因此，李爱涛发现的P450tol让人们看到了生物合成苯甲醇的希望。然而P450tol三维结构信息的缺乏，限制了P450tol的相关研究与未来应用。

## 配体结合方式使反应更精准高效

要改造高效的P450tol，必须揭开酶结构的面纱。由于2020年郭瑞庭团队首次解析了一种自给自足P450酶的全长晶体结构，李爱涛选择与郭瑞庭团队合作，顺利解析出P450tol的空结构以及底物甲苯及产物苯甲醇的复合体结构。这些结构信息表明，P450tol能帮助甲苯通过一步反应生成苯甲醇，且反应没有副产物。

陈纯琪介绍，P450酶的活性区都会带一个血红素分子参与催化反应，我们解析的P450tol也不例外，底物甲苯位于由一系列疏水的氨基酸组成的口袋中，甲苯的甲基朝向血红素中心的铁离子，两个氨基酸(F329和A279)分别位于底物的两侧，牢牢钳住了甲苯的苯环，甲苯前方还有

## 湖北大学团队首次解析了一种特殊的“万能酶”P450tol及其复合体晶体结构，并基于此成功构建一种活性和稳定性均明显提升的人工融合酶，首次实现了苯甲醇的高效绿色合成。这种酶还可用来合成其他药物中间体，造福人类。

一个氨基酸(V326)负责固定整个甲苯的位置，这样催化反应就可以精确的发生在苄基位，而不是其他位置，如此精巧地反应也只有这种“万能酶”可以做到了。

“此外，我们也观察到了一个非常有意思的现象，甲苯或苯甲醇并不能将P450tol的活性区完全占据，还有一些多余的空间，所以我们猜测P450tol或许可以结合比甲苯或苯甲醇更大一些的底物。”陈纯琪表示，复合体结构与团队推测的一致，P450tol也可以与一些卤代甲苯形成复合体，且可以精确地在苄基位发生羟甲基化反应。所有这些结果都显示，配体会以有利于反应发生的方式结合并参与反应，这也使酶的反应更精准而高效。