

科学研究动态监测快报

2017年 10月31日 第10期(总第230期)

生物科技专辑

中国科学院成都文献情报中心

中国科学院成都文献情报中心
邮编: 610041

地址: 四川省成都市一环路南二段16号
网址: <http://www.clas.ac.cn/>

目 录

热点观察

工业生物技术全球研发态势分析..... 1

战略·规划

美国能源部宣布高达 880 万美元的藻类技术创新项目..... 4

美国能源部大力投资海藻生物燃料项目..... 5

研究·开发

最新基因回路设计策略推进合成生物学研究..... 6

工程菌展现电子元件制造潜力..... 7

张峰组利用 CRISPR/Cas13a 靶向哺乳动物细胞 RNA..... 7

新开发的 RNA 开关激活基因较自然激活强千倍..... 8

美研究者用合成生物学方法生产衣原体疫苗..... 8

蓝藻与细菌配合高效生产生物塑料..... 9

德国研究人员改进面包酵母代谢以提高产量..... 10

利用致病菌酶标记蛋白实现靶向..... 10

新法合成苔藓虫素有望治疗癌症和 HIV..... 11

美初创公司利用二氧化碳生产鱼饲料..... 11

合成生物学家发现微生物促进胰腺癌耐药性..... 12

中科院上海有机所完成复杂聚酮天然产物仿生合成..... 12

中科院上海生科院基于肠道共生菌阻断蚊子传播疟疾..... 13

产业·市场

合成生物技术新药获 FDA 孤儿药认证..... 14

工业生物技术全球研发态势分析

工业生物技术致力于把生命科学发现转化为实际的产品、过程、系统和服务，以满足社会的需要，是人类模拟生物体系实现自身发展需求的高级自然过程。以卓越生物催化剂为核心研究的工业生物技术是继医药生物技术、农业生物技术之后全球生物技术发展的“第三次浪潮”，经过十余年的发展，全球工业生物技术部门在创新研发、经济增长和环境改善等方面取得了里程碑式进展验证了工业生物技术在可持续增长方面的潜力。

1 国际工业生物技术发展格局

早在 2007 年，美国在《2007-2012 年农业法案》中就前瞻性地提出将主要通过发展可再生能源、生物基产品和可持续发展的新型生物质原料，以减少美国的温室气体排放、减轻美国对外国原油的依赖。其后，以美国能源部、农业部和国防部为主，在推进生物燃料、生物基产品与材料方面的投资逐年呈增加趋势，并在技术研发和应用方面不断获得突破。2015 年，美国发布《生物工业化路线图：加速化学品的先进制造》，提出了生物学工业化的发展愿景。2016 年美国农业部的研究报告指出，2014 年生物基产品行业为美国经济贡献了 3930 亿美元和 422 万个就业岗位。

欧盟地区格外重视工业生物技术发展对缓解气候变化的积极作用，普遍认同工业生物技术有利于打破资源消耗周期、节约能源和原材料、促使经济可持续增长，并在欧洲战略能源技术计划中将生物燃料的炼制列为重要发展方向之一。2009 年 10 月，欧洲生物技术工业协会发布了题为《生物技术：减轻气候变化的革命性技术》的报告，指出发展生物技术是气候变化解决方案的支撑点，工业生物技术将为欧洲工业带来革命性变化，促使工业向可持续方向发展，并实现到 2030 年减排 10~25 亿吨的目标。2015 年 9 月，欧盟发布《生物经济之道：欧洲工业生物技术繁荣发展路线图》，看好工业生物技术产品市场前景。欧洲生物产业协会（EuropaBio）2016 年 9 月发布的研究表明，工业生物技术为欧盟提供了 48.6 万个全职工作岗位，创造了 316 亿欧元的产值。

欧洲地区三分之一的生物技术公司位于英国，英国政府始终对工业生物技术研发活动给予积极支持，将工业生物技术和生物精炼的研究作为优先发展的领域，并重点优先发展合成生物学创新研究，以英国生物技术与生物科学研究理事会（BBSRC）和工程与自然科学研究理事会（EPSRC）牵头投入大量资金发展生物经济。据 BBSRC 报告，2014 年英国生物经济总附加值（GVA）约为 2200 亿英

磅，共提供了 520 万个就业机会，占英国 GVA 总量的 13.6%，与建筑和金融服务业的数量相当。

我国《国家中长期科学和技术发展规划纲要（2006-2020 年）》将工业生物技术作为未来着力发展的战略高技术，先后制定发布了生物产业“十一五”、“十二五”、“十三五”发展规划，加快促进生物技术与生物产业发展，并针对生物制造、生物基产品、生物质能、轻工业等重要部门制订发布专项规划，围绕生物制造重大技术需求布局国家重点研发项目，在重大化工产品的先进生物制造、微生物基因组育种、工业酶分子改造等核心技术，以及工业生物催化技术、生物炼制技术、现代发酵工程技术、绿色生物加工技术等关键技术上取得重要突破。2017 年出版的《中国生物产业发展报告 2016》指出，当前我国广义生物产业规模已达到约 4 万亿元。

2 全球工业生物技术领域研究论文分析

为了观察过去十年中工业生物技术基础研究与技术创新发展态势，本节利用工业生物技术领域核心主题词和专利分类系统，基于 Web of Science 检索平台，开展了 2006-2016 年期间全球工业生物技术领域研究论文计量分析（数据更新日期：2017 年 10 月 18 日）。如图 1，2006-2016 年，全球工业生物技术领域在 SCI 收录期刊上发文量总计 403,348 篇，美国是发文量最多的国家，发文量达 94,272 篇，占总量的 23.5%；其次是中国，发表研究论文 64,429 篇，占总量的 15.1%；再次是德国、日本和印度。

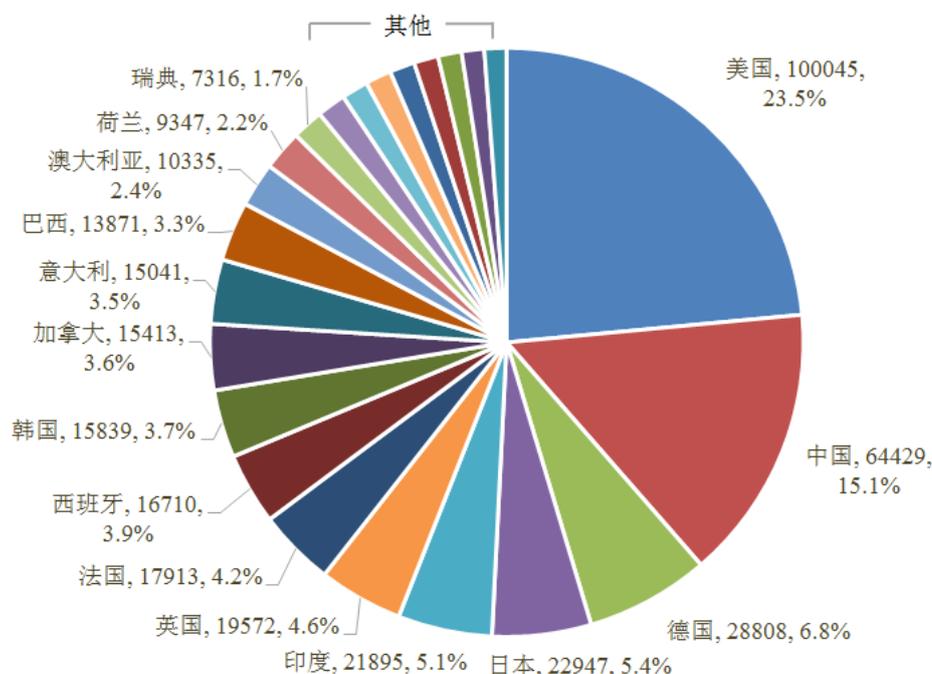


图 1 全球工业生物技术领域研究论文发表国家分布 TOP10（2006-2016 年）

从各国发表论文年增长趋势（图2）来看，美国和中国的发文量呈现快速的增长趋势，但美国发文量增长趋势近三年明显放缓，而中国的增长趋势依然很迅猛，其年均复合增长率达 20.9%(美国为 6.1%)；中国 2016 年发文总数达到 11,266 篇，超越美国（2016 年发文 11,072 篇）成为年度发文量排名第一的国家。

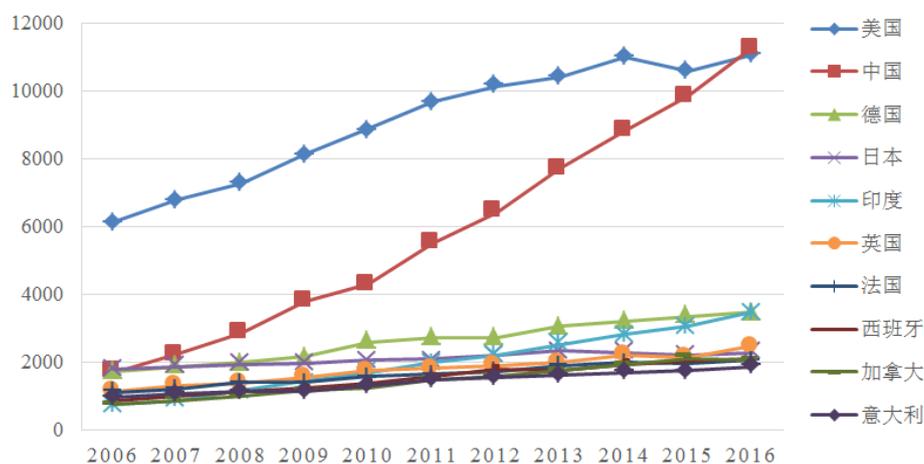


图 2 TOP10 国家发表研究论文数量趋势（2006-2016 年）

3 全球工业生物技术领域发明专利分析

2006-2016 年，全球工业生物技术领域专利申请量总计达 515,677 件，主要受理国专利公开的数量如图 3 所示。中国专利总数达 120,586 件，占总数的 23.4%，位居全球第一，其中来自中国专利申请人的申请占 80.6%；其后依次是美国（93,027 件，18.0%）、日本（73,675 件，14.3%）。

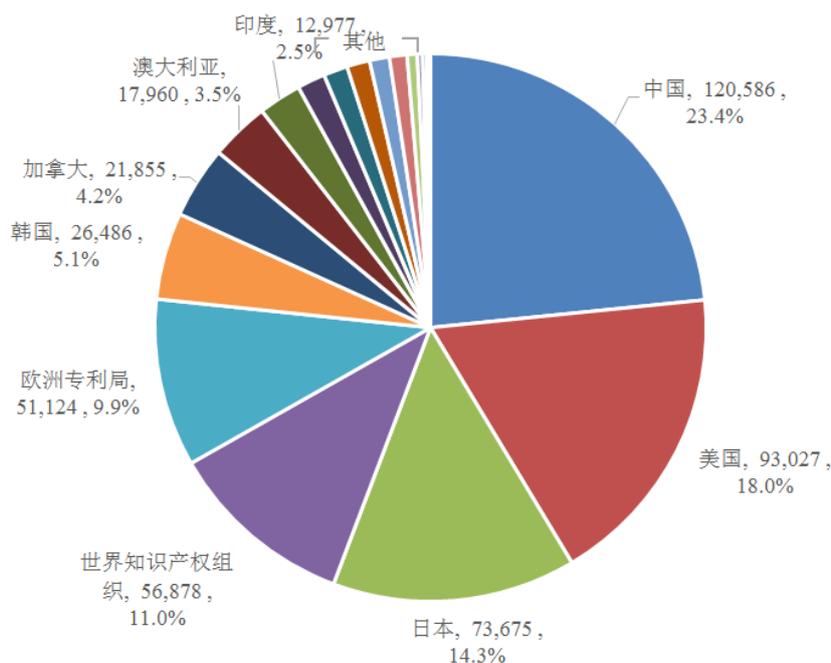


图 3 全球工业生物技术领域专利受理国分布 TOP10（2006-2016 年）

从图 4 可以看出，与全球 TOP10 的专利受理国相比，中国的专利申请量呈逐年显著攀升趋势，年均复合增长率达 18.7%，自 2012 年开始，一跃成为发明专利最多的国家。

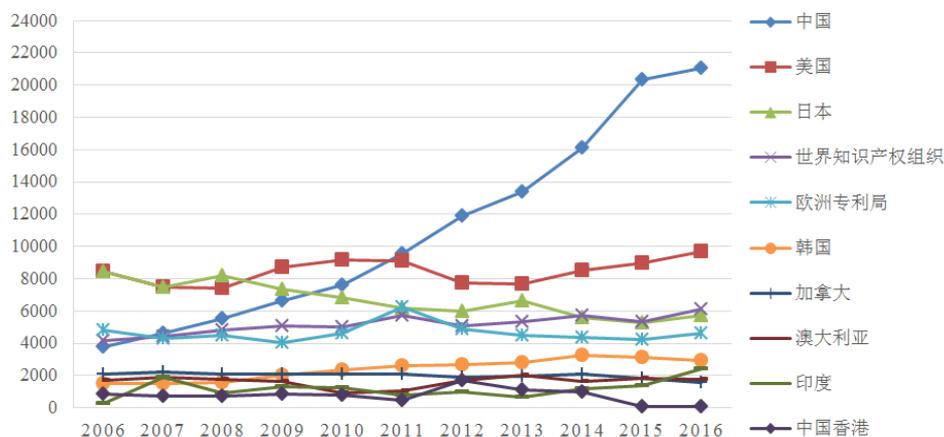


图 4 TOP10 受理国公开专利申请数量趋势 (2006-2016 年)

4 小结

2006-2016 年，在全球工业生物技术领域发表研究论文数量最多的美国和中国，其次是德国、日本和印度；在工业生物技术领域的发明专利中占主导的是中国专利，其次是美国专利和日本专利。由此可见，中国在工业生物技术领域的基础研究和技术创新表现出了良好的追赶势头，至 2016 年论文总数居世界第一，专利申请数量位居世界第一且领先优势明显，学科影响力不断提高。

中国工业生物技术领域正面临新的发展机遇，关注前沿研究的交叉与融合，构建全面互动的全链条产业技术创新体系，加快完善产业集群建设和新业态的培育，将有力提升中国生物工业的核心竞争力，打造中国绿色经济的新动能，推进我国生物科技强国建设进程。

陈方 吴晓燕 分析撰写

战略·规划

美国能源部宣布高达 880 万美元的藻类技术创新项目

近日，美国能源部宣布从藻类燃料及设施（Productivity Enhanced Algae and ToolKits）项目中选择四个子项目，投资 880 万美元。这些项目将开发高效的工具和技术来提高藻类生物物质的生产力、降低其成本。该项目累积投资超过 1600 万美元，将支持发展生物经济、帮助创造就业机会、刺激创新、提高生活质量、以及实现国家能源安全。

此轮资助的四个项目包括：

1. 位于科罗拉多戈尔登的科罗拉多矿业学院：该学院与 Global Algae Innovations、太平洋西北地区国家实验室、科罗拉多州立大学合作，将利用先进的定向进化方法结合高效太阳能模拟生物反应器来提高野生藻类菌株的产量。

2. 位于加利福尼亚圣地亚哥的加利福尼亚大学圣地亚哥分校：该大学将开发基因工具、高通量筛选方法、育种策略来开发优良菌株。Triton Health and Nutrition, Algenis Materials 和 Global Algae Innovations 是其主要的工业合作伙伴。

3. 位于俄亥俄托莱多的托莱多大学：该大学与蒙大拿州立大学和北卡罗来纳大学合作，将在高盐高碱、不添加浓缩二氧化碳情况下培养微藻，以提高生产力。

4. 位于加利福尼亚利弗莫尔的劳伦斯利弗莫尔国家实验室：该实验室利用生态工程藻类将溶解的有机物矿化、改善二氧化碳吸收、去除多余的氧气。

美国能源部能源效率与可再生能源办公室（EERE）致力于加快研发能源效率和可再生能源技术的创新解决方案，提高美国的能源安全和经济活力，同时保护我们的自然资源。生物能源技术办公室（BTO）则将协调与行业、学术界和国家实验室等合作伙伴的合作，共同开发藻类生物燃料技术的平衡研究方案，为 EERE 的使命作出贡献。

陈方 检索 吴晓燕 编译自 <https://www.energy.gov/eere/articles/energy-department-announces-88-million-innovations-algae-technology>

原文标题：Energy Department Announces up to \$8.8 Million for Innovations in Algae Technology

美国能源部大力投资海藻生物燃料项目

美国能源部的高级研究项目能源计划（Advanced Research Projects Agency-Energy, ARPA-E）正在全球范围内开展，在大型藻类研究鼓舞新能源项目（Macroalgae Research Inspiring Novel Energy Resources, MARINER）下建立大型的藻类农业。

近日，美国能源部向两家夏威夷企业投资 150 万美元，推动以海藻为基础的生物燃料的发展。其中，位于檀香山的 Makai 海洋工程公司获得 100 万美元，用于创造模拟海洋模型，帮助研究人员确定离岸海藻养殖系统的正确设计和估计成本，促进离岸海藻农场设计。位于凯卢阿的 Kampachi 农场获得 50 万美元，用于开发一个离岸海藻生产农场，并测试不同的海藻收获方法以寻找最有效的收获模式。

这些投资认可了夏威夷在研究和开发可再生能源方面所做的创新工作，资金将评估开发海藻作为能源的可行性，并探索如何利用当地资源来满足夏威夷的可再生能源目标。

除此之外，在马萨诸塞州，森林洞海洋研究所（WHOI）获得了 ARPA-E 高

达 570 万美元的资金，进一步推动海藻的工业规模种植。370 万美元将用于制定糖海带（*Saccharina latissima*）的育种计划，利用最前沿的基因测序和基因组资源进行最准确和最有效的选择性育种。世卫组织则提供 200 万美元用于发展自给自足的水下观测系统，以长时间监测这些大型海藻农场，而无需人为干预。

美国海藻生物能源正处于如火如荼地开发中。预计在未来几年内，美国市场就会看到更清洁、更环保的海藻生物燃料。

陈方 检索 吴晓燕 编译自：<https://oilprice.com/Alternative-Energy/Biofuels/New-Tech-Could-Turn-Seaweed-Into-Biofuel.html>
原文标题：New Tech Could Turn Seaweed Into Biofuel

研究·开发

最新基因回路设计策略推进合成生物学研究

近日，《自然-微生物》杂志报道，美国伊利诺伊大学研究人员构建了一种整合模型框架，实现了基因回路行为的准确预测，可提高合成回路设计的有效性，其在医疗和生物技术应用方面具有巨大的前景。

科学家已经开发出可以对活细胞的功能、性能和行为进行编程的合成基因回路，这种工程基因回路可用于生成自定义动态、重建内生网络、感测环境刺激并产生有价值的生物分子。但目前大多数回路通过试错法构建，依赖于设计师的直觉，效率较低。

伊利诺伊大学研究者使用大肠杆菌作为模型宿主，构建了一个可定量描述和预测基因回路行为的整合模型框架，涉及动态资源划分、多层次回路宿主耦合以及外源性回路的详细动力学模块。研究者证实，框架能够捕获和预测大量关于宿主和简单基因过表达的实验数据。研究者应用该平台来研究一种生长调节反馈回路时发现，其动力学模型被宿主回路耦合大量改变。研究团队在单细胞动力学、群体结构、空间生态学等多尺度上揭示了这种触发器开关行为。虽然该框架是以大肠杆菌为模型宿主建立的，但它有潜力被广泛用于其他多种宿主生物。

这项工作进一步推动了基因回路行为的定量认识，促进了基因网络设计从试错法建设转向理性正向工程。通过系统地阐述关键的细胞过程和多层回路宿主相互作用，进一步揭示了定量生物学，以更好地了解复杂的细菌生理学。

陈方 检索 吴晓燕 编译自 <http://www.labonline.com.au/content/life-scientist/news/new-gene-circuit-design-strategy-to-advance-synthetic-biology-1434054346>
原文标题：New gene circuit design strategy to advance synthetic biology

工程菌展现电子元件制造潜力

近日,《自然-生物技术》杂志上报道了杜克大学的研究者设计了一款细菌压力感受器。通过基因回路控制细菌群体在特定位置表达蛋白质,将细菌打印在一个表面上,加工出的金蛋白质小圆顶,就形成了压力传感器。

这一基因回路的大致原理是:蓝色基因产生一种蓝色的蛋白质,维持自身基因活力并激活绿色和紫色的基因,绿色基因可生产一种化学物质,当这种化学物质浓度达到某一数值时,其粘附在紫色蛋白质上,可激活红色和灰色基因:灰色基因使蛋白质形成外部结构,红色的基因则制造出一种破坏蓝色的蛋白质,把这一过程关闭。

研究者先用喷墨打印机将细菌打印在薄膜上,将薄膜放置在营养液中,使细菌生成菌落。这些菌落的大小和形状可以通过调控薄膜孔径来控制不同的营养物质通过。工程菌所制造的结构往往在外围而不是内部,可能是因为化学物质浓度过高时也会引起系统关闭。其结果是在膜上形成一个微小的圆顶状结构。研究者将抗体粘附在形成的圆顶上,再将其与纳米金颗粒连接,就形成了金蛋白质小圆顶。两个完全相同的膜放在对面,用一个灵活的垫圈分开。当压力被施加到细胞膜上时,金圆顶相互接触,形成电路。电流的存在表明压力被感知。随着压力的增加,越来越多的黄金相互接触,电流也会增加。

研究者还可以通过调节细菌的生长,让外部结构对压力有不同的敏感性。将它们串联起来,就可能形成细菌电子触摸设备,能够感知手指推到表面的位置。

这种技术是否比传统的制造技术有优势还是一个未知数。但这个系统真正优点是它将传统材料与复杂的化学物质混合在一起,对这些化学物质利用是除生物系统以外的一次大胆的尝试。

陈方 检索 吴晓燕 编译自: <https://arstechnica.com/science/2017/10/researchers-print-bacterial-to-make-an-electronic-pressure-sensor/>
原文标题: The E in E. coli now stands for electronics

张峰组利用 CRISPR/Cas13a 靶向哺乳动物细胞 RNA

博德研究所张峰课题组于 2017 年 10 月 4 日的《自然》杂志上发表论文称,他们证实了 Cas13a 酶能够特异性地降低哺乳动物细胞中的内源性 RNA 和报告 RNA 水平,这将为开发监控 RNA 的工具提供可能,进而促进 RNA 结合蛋白与 RNA 相互作用等方面的研究。

研究者证实 Cas13a 在细菌中是非特异性 RNA 切割酶,而在人细胞系中,Cas13a 仅靶向切割 gRNA 指定的 RNA,其他的 RNA 均保持完整。研究者利用细菌 *Leptotrichia wadei* 的 Cas13a 酶(经证实能最高效地切割 RNA 靶标),构造出双质粒 RNA 靶向 CRISPR 系统,该系统在不同的质粒上表达 gRNA 和 Cas13a。

在人细胞系中，这种 CRISPR/Cas13a 能高效地切割报告质粒中转录的 RNA 和三种内源性基因转录的 RNA。在体外培养的水稻原生质体中，这种靶向系统也能够起到类似作用。研究者还构建了一种缺失核酸内切酶活性 Cas13a，它能够结合到序列特异性的单链 RNA 上，但不会对其进行切割。Cas13a 偶联荧光蛋白，可以在细胞中追踪 Cas13a 结合的 RNA 从细胞核迁移到细胞质中。

这项研究证实 Cas13a 系统可编程的 RNA 靶向能力，能够被用来抑制细胞 RNA 靶标、结合和富集 RNA，并且通过序列特异性的结合对细胞内的 RNA 进行成像。这种 RNA 靶向 CRISPR 系统具有一系列的潜在应用价值。

吴晓燕 <https://phys.org/news/2017-10-crispr-tool-rna-mammalian-cells.html>
原文标题：New CRISPR tool targets RNA in mammalian cells

新开发的 RNA 开关激活基因较自然激活强千倍

2017 年 10 月 19 日，《自然-资讯》杂志报道了美国西北工业大学研究者开发制作的基因 RNA 开关，其能够精确调节基因表达，效率是自然基因开关的好几千倍，这对疾病的诊断治疗及关于基因功能的科学研究有着重大意义。

研究者使用计算设计方法，通过分子编程了一种前期发现的小转录激活 RNA——STAR（Small Transcription Activating RNA），然后使用一种算法（西北工业大学校友 Joe Zadeh 开发）来优化特定应用的 STAR，再由外部公司使用算法的结果构建一个物理的 RNA 片段，研究者就可以将该 RNA 片段在实验中使用。实验证明该 RNA 开关是没有 STAR 存在的自然存在基因开关的 9000 倍。研究者正在将这项新工具继续扩展应用于更多领域。

这项研究对于诊断应用尤其重要，由于 RNA 可用于检测其他 RNA 链，因此 STAR 可用于诊断 RNA 病毒。RNA 开关还可以用于代谢工程、调节 RNA 网络等。科学家如果可以精确调节基因表达，他们可以关掉病因和疾病的基因，并转而增强健康和免疫系统的基因。

吴晓燕 编译自 <https://phys.org/news/2017-10-newly-genes-thousands-nature.html>
原文标题：Newly developed switch activates genes thousands of times better than nature

美研究者用合成生物学方法生产衣原体疫苗

近日，美国劳伦斯利弗莫尔国家实验室（LLNL）在 *Journal of Biochemistry* 杂志上发表文章，描述了一种无细胞生产衣原体疫苗（主要外膜蛋白 MOMP）的方法，是世界首个利用树状聚合纳米脂蛋白（telodendrimer nanolipoprotein, tNLPs）颗粒在无细胞环境下生产衣原体膜蛋白的方法，对抗原结构复杂的疫苗的开发具有重要意义。这项工作是与加州大学戴维斯分校和 Synthetic Genomics 公司合作完成。

衣原体感染是较常见的传染性疾病，可以抗生素治疗，但复发导致的治愈率很低，接种疫苗是防治衣原体感染的重要步骤。但衣原体特异性 MOMP 的错误折叠，使实验室制备这种复杂的蛋白质非常困难。该研究组开发了一种专利技术，该技术产生了高产量、高免疫原性的衣原体 MOMP，是 MOMP 生产技术的重大突破。

这种方法是从大肠杆菌中获取所需的合成工具（富集的核糖体和转化机制），再添加了一些重要组分（如 RNA 聚合酶），在细胞外创造了蛋白质生产的环境，利用 tNLPs 在反应过程中进行自组装，以产生支持 MOMP 蛋白功能状态的脚手架，从而实现疫苗的合成。

这种无细胞方法不会产生大肠杆菌的 MOMP 毒性，因此能够产生更多的 MOMP。该方法简化了生产与纳米颗粒相关的重组蛋白质的其他方法的许多步骤，大大缩短花费的时间。研究者表示该方法不仅适用于衣原体，还可用于其他难以产生抗原的其他细菌和疾病（包括癌症），对疫苗的开发具有重要意义。

陈方 检索 吴晓燕 编译自 <https://www.technology.org/2017/09/12/using-synthetic-biology-for-chlamydia-vaccines/>
原文标题：Using synthetic biology for chlamydia vaccines

蓝藻与细菌配合高效生产生物塑料

近日，密歇根州立大学的研究者将蓝藻与细菌结合，能够更加高效、便宜地制造出可降解的生物塑料，研究成果发表在《代谢工程》期刊。

研究人员改造了一种天然产生糖的蓝藻菌株，使它们不断地将糖排入到周围的盐水中，这些盐水中含有天然的细菌，可以从分泌出的糖中得到营养，并制成生物塑料。因此，蓝藻菌株在光合作用和制造化合物方面表现出色，同时天然细菌又可以将糖转化为生物塑料。根据研究者的数据，蓝藻与细菌组合后的其生产速度增长了 20 倍，其处理过的生物质中含有近 30% 的生物塑料，比蓝藻菌株单独工作时的产量要多 4 倍，同时，这一系统的维护成本也相对更低。在生物塑料生产过程中，收获产品（包括收集和再利用微生物）是一个最常见的技术瓶颈，研究者将蓝藻菌株放在水凝胶的珠子中，这样就实现了在每次收获后都能重复使用。同时，在该系统中，天然产生塑料的细菌能够竞争性抑制其他污染性细菌获取糖，减少了人为干预，降低了运作成本。

研究人员接下来将继续提高这一系统的生产力，同时尝试与其他细菌结合，来制造出更便宜的绿色生物产品，如燃料、芳香剂、染料和药物等。

郑颖 检索 吴晓燕 编译自 <http://www.biofuelsdigest.com/bdigest/2017/10/28/super-cyanobacteria-and-its-sidekick-power-duo-produces-bioplastic-faster-and-cheaper-than-ever-before/>
原文标题：Super cyanobacteria and its sidekick – Power duo produces bioplastic faster and cheaper than ever before

德国研究人员改进面包酵母代谢以提高产量

近日，据《自然-化学生物学》报道，德国法兰克福歌德大学的研究者提出了一种新的机制，将原料糖通过转运蛋白直接递送到所需的酶，引导面包酵母的新陈代谢，使原料糖可以被更有效地使用。

微生物（如面包酵母）类似于一个微型工厂：原料（通常是糖）通过转运蛋白携带，在酶的帮助下经过多个阶段进行转化代谢，但该过程存在多种竞争酶消化糖，因此往往会产生很多副产物。

研究者建立了一种“支架蛋白”，使其结合转运蛋白，然后作为所需酶的对接站，利用酶中的识别码使其停靠，在转运蛋白的附近积累所需的酶，利用这种方法，细胞就可以像输送带一样定向处理原料糖，而使竞争性的酶没有机会转化原料糖。研究者表示，通过最小化副产物木糖醇的产生，木糖可以被更有效地转化为乙醇。

研究者在解释这个新过程的意义时表示，该基本原理可以用于制造各种糖衍生产品，如生物燃料、合成材料或药物。这一概念可以使生物技术过程在生态和经济上更加可持续，因为有效的糖利用是这一过程的基本要求。

吴晓燕 编译自 <http://news.bio-based.eu/german>

-researchers-boost-metabolism-of-bakers-yeast-to-improve-yields/

原文标题：German researchers boost metabolism of baker's yeast to improve yields

利用致病菌酶标记蛋白实现靶向

近日，瑞典默奥大学的研究者将致病菌嗜肺军团菌（*Legionella pneumophila*）的两种酶 AnkX 和 Lem3 转化为蛋白质化学修饰的有用工具。这种蛋白质功能化的新方法可以用于研究蛋白质的功能以及开发对抗疾病的新药物。

这项新技术是基于一种叫做磷酸化的酶促反应，该磷酸化过程是由蛋白质 AnkX 催化，利用一种叫做 CDP-胆碱的有机小分子将磷酸胆碱基团转移到宿主细胞蛋白上，进而操纵细胞功能。军团杆菌就是通过磷酸化感染后的宿主细胞，使其转化为适合增殖的环境。这将导致严重肺炎的爆发。

因为细胞内细菌的化学反应与人类细胞的化学反应有很大的不同，不会与人类细胞的酶产生重叠反应，因此可以使用这种来自细菌的酶用于生物化学、细胞生物学等领域。AnkX 识别蛋白质中的短氨基酸序列而不是靶蛋白质的三维结构，只要加入正确的氨基酸识别序列，任何蛋白质都可以被 AnkX 修饰和标记；将蛋白质与合成制备的 CDP-胆碱类似物相结合，就可以利用一系列有用的化学、生物手段可逆地功能化感兴趣的蛋白质。

研究者表示，这个方法潜在的医疗用途是能够选择性地标记抗体，实现使用

特定的药物对癌细胞进行靶向性杀灭,可以减少由常规癌症治疗方法所带来的多种毒副作用。

陈云伟 检索 吴晓燕 编译自 <https://phys.org/news/2017-10-enzymes-dangerous-bacteria-important-tools.html>

原文标题: Enzymes from dangerous bacteria turn into important tools for protein chemistry

新法合成苔藓虫素有望治疗癌症和 HIV

2017年10月13日的《科学》期刊上,美国斯坦福大学的研究人员公开了一种简单、高效制造苔藓虫素(bryostatin)的方法,其有望治疗癌症、阿尔茨海默病和 HIV。新合成的药物足以继续开展临床试验来测试苔藓虫素的疗效。

苔藓虫素的结构发现于1983年,因其来自一种名为棕色苔藓虫的海洋动物,因此被命名为苔藓虫素-1。但是苔藓虫素-1难以获得,研究表明棕色苔藓虫在靠近赤道的温暖海域中,仅在一年中的特定时间、在深度超过10英尺的深处合成苔藓虫素。当时科学家们在14吨棕色苔藓虫中成功提取了仅18克苔藓虫素。而实验室合成苔藓虫素需要57个步骤,且效率不高。

该研究团队具有几十年研究苔藓虫素类似物的经验,在两年的努力下开发出一种仅需29个步骤的合成方法,产率为4.8%,合成效率比从棕色苔藓虫中提取效率高出上万倍。

研究人员现已合成2克以上的苔藓虫素-1,扩大生产规模后有望每年合成大约20克,足以满足临床需求和研究需求。

在今年9月底,研究团队还报道了一种苔藓虫素-1类似物能够有助唤醒潜伏的 HIV 感染细胞,使其更容易受抗 HIV 药物或免疫系统攻击。接下来,研究者还将开展关于攻克 HIV/AIDS 病毒的临床试验。

吴晓燕 编译自: <http://science.sciencemag.org/content/358/6360/218>

原文标题: Scalable synthesis of bryostatin 1 and analogs, adjuvant leads against latent HIV

美初创公司利用二氧化碳生产鱼饲料

据报道,美国 NovoNutrients 公司开发了一种利用二氧化碳生产鱼饲料的方法。

该公司开发了新的微生物,使用合成生物学方法生产特定营养素、维生素和益生菌,可以用作饲料中的成分。该生产过程发生在帮助气体溶解于水的管道中,使用二氧化碳以及其他工业排放物来饲养微生物(类似于海洋中靠近气体通风口生长的微生物),该微生物与其他物种被一起安置在“微生物工厂”中,可以使整个过程更加高效,直接为生产鱼粒料的公司提供蛋白质。因此生产管道可以直接连接到水泥厂等工业排放口,另一端直接进入相邻的鱼粉厂,系统可以通过太阳

能供能。同样的过程也可以用于牲畜饲养。

其他公司也在尝试以各种方式制造鱼粉替代品，例如养昆虫加工成蛋白粉或者使用大豆和谷物来代替鱼粉中的蛋白质，而 NovoNutrients 等多家公司正在使用生物反应器来生产营养更均衡的氨基酸混合鱼饲料（更接近于大鱼吃小鱼）。

NovoNutrients 的方法是一种将工业废弃物和温室气体转化为有价值产品的方法。典型的水泥厂一年可排放一百万吨二氧化碳，NovoNutrients 可将其转化为五十万吨蛋白粉。

陈方 检索 吴晓燕 编译自 <https://www.fastcompany.com/40480856/this-startup-turns-climate-pollution-into-fish-feed>

原文标题：This Startup Turns Climate Pollution into Fish Feed

合成生物学家发现微生物促进胰腺癌耐药性

近日，《科学》杂志报道了美国哥伦比亚大学的研究新发现：胰腺肿瘤中的细菌（瘤内细菌）会使常用的化疗药吉西他滨（gemcitabine）的效果降低。

研究者发现某些细菌表达的酶类能将癌症化疗药物吉西他滨代谢为非活性形式。将细菌接种到在小鼠体内生长的肿瘤后，肿瘤就会对 gemcitabine 产生耐药性，给小鼠注射抗生素后，70%的小鼠可以恢复对化疗药物的敏感性。研究者将生物学和数据统计结合起来分析了可能影响化疗药物的微生物。研究首先在结肠癌模型中发现细菌通过长同工型胞核嘧啶核苷脱氨酶（cytidine deaminase, CDDL）能将吉西他滨（2,2-双氟脱氧胞苷）转化为 2,2-双氟脱氧尿苷，该酶最早发现于 γ 蛋白菌（Gammaproteobacteria）中。经过验证发现，在结肠癌模型中，瘤内 γ 蛋白菌通过表达 CDDL 来抵抗吉西他滨的作用，当联合使用抗生素环丙沙星后，这种药物抵抗就会消失。由于胰腺导管腺癌最常见的化疗药物就是吉西他滨，研究也证实正是由于瘤内细菌的作用使胰腺癌产生了耐药性。从计算模拟到实验验证，再到化验 113 名人类 PDAC 患者的癌症组织。研究人员发现 86 名（占比 76%）患者细菌检出阳性，并且主要都是 γ 蛋白菌。

本次研究从微生物代谢出发，探寻了化疗药物发生耐药性的重要原因，这将再次拓宽对抗癌症的道路。

吴晓燕 编译自 <http://science.sciencemag.org/content/357/6356/1156>

原文标题：Potential role of intratumor bacteria in mediating tumor resistance to the chemotherapeutic drug gemcitabine

中科院上海有机所完成复杂聚酮天然产物仿生合成

兰卡杀菌素家族是具有十七元大环内酯结构的聚酮肽杂合类抗生素。Lankacidin A 已被广泛用于猪密螺旋体痢疾的预防和治疗；该家族天然产物还对布氏锥虫和伯氏疏螺旋体有显著杀灭作用，有望在非洲锥虫病以及莱姆病等人畜

共患寄生虫病的防治中得到应用。虽然兰卡杀菌素家族天然产物可通过生物发酵大量获得，但是由于其化学结构对酸碱较为敏感，限制了基于后期化学衍生化的半合成策略的实施，难以深入开展构效关系研究。1993年 Kende 小组首次实现了 lankacidin C 的全合成，路线冗长（线性最长 34 步，总 46 步）。2000 年，Williams 小组完成了脱羧家族成员 lankacyclinol 的全合成（线性最长 25 步，总 39 步）。

中国科学院上海有机化学研究所洪然课题组近期完成了兰卡杀菌素家族 lankacidinol 和 lankacyclinol 的仿生全合成。研究团队受到生物合成路径中独特的大环构建策略的启发，针对现有化学合成策略中 C3 羰基的氧化态调整及保护基操作过于繁琐的问题，采取了预置 C3 和 C18 位氧化态以及氮原子取代基的 Mannich 大环化策略，设计使用四个从商品化原料出发可快速大量获得的手性模块，通过可靠的六步反应，克级规模地制备了长链亚胺前体。在前期分子间模型反应探索的最优条件下，该化合物在非极性溶剂中建立热解平衡，产生的 N-酰基共轭亚胺中间体被长链碳端的 β -酮基- δ -戊内酯结构单元捕获，立体选择性地形成目标分子核心结构的 C2~C18 键。最后通过细心地优化脱除硅基保护基条件，可以选择性地合成两个天然产物，并在此过程中首次发现了 lankacidinol 在酸性条件下 C7-OH 的立体选择性 1,5-转位平衡现象。该仿生合成工作的完成为进一步探索 lankacidin 家族天然产物的生物合成机制和构效关系提供了有力支持。该研究工作发表在《美国化学会志》(JACS)。

吴晓燕 摘编自 http://www.sioc.cas.cn/xwzx/kyjz/201709/t20170929_4866523.html

中科院上海生科院基于肠道共生菌阻断蚊子传播疟疾

2017 年 9 月 29 日，《科学》在线发表了王四宝研究组与美国约翰霍普金斯大学合作的研究成果，研究首次发现了能在按蚊中代代相传的肠道共生细菌，成功构建了抗疟效应分子的高效分泌表达系统，攻克了驱动抗疟基因快速散播到整个蚊群的关键难题，为从源头上阻断疟疾传播提供了新“武器”。

王四宝研究组成立于 2012 年，主要研究蚊虫和肠道微生物协同抗疟的机制。在最新的研究中，王四宝研究团队从按蚊体内分离到兼具垂直和水平传播能力的沙雷氏菌属新菌株 AS1。深入研究发现，该共生菌不仅能由雄蚊通过交配水平传播给雌蚊，还可通过粘附在卵壳表面经雌蚊产卵垂直传给后代蚊虫，实现在蚊群中代代相传。此外，该共生菌可以在不同种类按蚊间传播。经过多年努力成功构建了抗疟效应分子高效分泌表达系统，使 AS1 成为活菌“疫苗”或抗疟药物的双重载体，能在多种按蚊肠道内高效特异地抑制或杀灭疟原虫，使按蚊成为无效疟疾媒介，从而在源头上切断疟疾传播。同时，该共生菌不影响蚊虫寿命，具有生

态环境安全性。这项研究为抗疟基因快速散播到整个蚊群提供了安全高效的驱动系统，解决了如何驱动抗疟基因扩散到整个蚊群的巨大挑战，使肠道共生菌介导的阻断疾病传播新策略从实验室走向实际应用成为可能，具有广阔的应用前景。该项研究成果也为其它蚊媒传染病（登革热、寨卡等）和植物虫媒病害的防控开辟了新的思路。

吴晓燕 摘编自：http://www.sippe.ac.cn/news_more.asp?id=5251

产业·市场

合成生物技术新药获 FDA 孤儿药认证

2017 年 10 月 24 日，美国食品药品监督管理局（FDA）认定 Synlogic 公司开发的 SYNC1618 为治疗苯丙酮尿症（PKU）的孤儿药，Synlogic 计划于 2018 年初向 FDA 提交调查性新药申请（IND），为苯丙酮尿症的患者和家庭提供新的治疗方案。

孤儿药又称罕见药，用于预防、治疗、诊断罕见病的药品。药物被认定为孤儿药，将会得到相应的优惠政策（包括审批和上市）。

Phe 是人体必需氨基酸，其积聚在血液和脑中，则是有毒的，苯丙氨酸羟化酶（PAH）是代谢 Phe 的肝酶，苯丙酮尿症（PKU）由编码 PAH 的基因缺陷引起。目前的 PKU 疾病管理涉及严格的饮食蛋白质限制，消耗无 Phe 蛋白质补充剂。目前唯一批准的药物 Kuvan[®]，也不能消除对饮食管理的需要。药物 SYNC1618 可以通过口服方式在肠道中起作用，以补偿功能障碍的代谢途径并具有全身作用。

Synlogic 是一家新型生物药物公司，主要利用合成生物学的工具和原理，对益生菌微生物进行基因工程改造，开发能够提供由于疾病而丢失或损坏的关键功能的药物。合成生物药物旨在清除与特定代谢疾病相关的毒性代谢物，并有潜力显着改善患者的疾病症状。Synlogic 的主要产品是用于治疗尿素循环障碍（UCD）和苯丙酮尿症（PKU）等罕见遗传疾病的合成生物药物。该公司接下来还将利用其平台制造用于治疗更常见的疾病（包括肝病、炎症、免疫疾病以及癌症）的合成生物药物。

陈方 检索 吴晓燕 编译自 <http://www.businesswire.com/news/home/20171024005557/en/Synlogic-Receives-Orphan-Drug-Designation-SYNB1618-Synthetic>

原文标题：FDA grants Orphan Drug Designation to SYN1618, Synlogic's preclinical-stage drug candidate for the treatment of PKU

《科学研究动态监测快报》

《科学研究动态监测快报》(以下简称《监测快报》)是由中国科学院文献情报中心、中国科学院成都文献情报中心、中国科学院武汉文献情报中心以及中国科学院兰州文献情报中心和中国科学院上海生命科学信息中心分别编辑的主要科学创新研究领域的科学前沿研究进展动态监测报道类信息快报。按照“统筹规划、系统布局、分工负责、整体集成、长期积累、深度分析、协同服务、支撑决策”的发展思路,《监测快报》的不同专门学科领域专辑,分别聚焦特定的专门科学创新研究领域,介绍特定专门科学创新研究领域的前沿研究进展动态。《监测快报》的内容主要聚焦于报道各相应专门科学研究领域的科学前沿研究进展、科学研究热点方向、科学研究重大发现与突破等,以及相应专门科学领域的国际科技战略与规划、科技计划与预算、重大研发布局、重要科技政策与管理等方面的最新进展与发展动态。《监测快报》的重点服务对象,一是相应专门科学创新研究领域的科学家;二是相应专门科学创新研究领域的主要学科战略研究专家;三是关注相关科学创新研究领域前沿进展动态的科研管理与决策者。

《监测快报》主要有以下专门性科学领域专辑,分别为由中国科学院文献情报中心编辑的《空间光电科技专辑》等;由中国科学院成都文献情报中心编辑的《信息技术专辑》、《生物科技专辑》;由中科院武汉文献情报中心编辑的《先进能源科技专辑》、《先进制造与新材料科技专辑》、《生物安全专辑》;由中国科学院兰州文献情报中心编辑的《资源环境科学专辑》、《地球科学专辑》、《气候变化科学专辑》;由中国科学院上海生命科学信息中心编辑的《BioInsight》等。

《监测快报》是内部资料,不公开出版发行;除了其所报道的专题分析报告代表相应署名作者的观点外,其所刊载报道的中文翻译信息并不代表译者及其所在单位的观点。

版权及合理使用声明

《科学研究动态监测快报》(以下简称《监测快报》)是由中国科学院文献情报中心、中国科学院成都文献情报中心、中国科学院武汉文献情报中心以及中国科学院兰州文献情报中心和中国科学院上海生命科学信息中心按照主要科学研究领域分工编辑的科学研究进展动态监测报道类信息快报。

《监测快报》遵守国家知识产权法的规定,保护知识产权,保障著作权人的合法权益,并要求参阅人员及研究人员遵守中国版权法的有关规定,严禁将《监测快报》用于任何商业或其他营利性用途。读者在个人学习、研究目的中使用信息报道稿件,应注明版权信息和信息来源。未经编辑单位允许,有关单位和用户不能以任何方式全辑转载、链接或发布相关科学领域专辑《监测快报》内容。有关用户单位要链接、整期发布或转载相关学科领域专辑《监测快报》内容,应向具体编辑单位发送正式的需求函,说明其用途,征得同意,并与具体编辑单位签订服务协议。

欢迎对《科学研究动态监测快报》提出意见与建议。

生物科技专辑:

编辑出版:中国科学院成都文献情报中心

联系地址:四川省成都市一环路南二段16号(610041)

联系人:陈方 陈云伟 丁陈君 郑颖 吴晓燕

电话:(028) 85235075

电子邮件: chenf@clas.ac.cn ; chenyw@clas.ac.cn ; dingcj@clas.ac.cn ; zhengy@clas.ac.cn ; wuxy@clas.ac.cn