

两位陈国强教授日前在上海一个论坛上相遇，他们一位是中科院院士、上海交通大学医学院院长、白血病研究领域专家，这场论坛的主持人；另一位是清华大学生命科学学院教授，这次的特邀报告人。他们的相聚，是名副其实的“医学遇见工程学”；而这一遇见，开启了一个前沿而有趣的话题。



清华陈国强遇到交大陈国强，讲述了一个耐盐细菌的神奇故事

未来生物制造带给医学更多可能

■本报首席记者 唐闻佳

“大家好，我叫陈国强。因为这个名字，很多病人给我打电话，问我怎么治疗白血病。我是一个理工科教授，不是医生。之所以一直接到这样的电话，现在大家已经知道原因了。也正因为如此，我决定开始研究医学。”

清华大学生命科学学院教授陈国强，应上海交大医学院院长陈国强之邀，来沪参加“医学遇见工程学”论坛。他的开场白非常吸引人，而他的报告内容更为精彩，让我们领略了一个可能引领未来生命科学发展的新方向——PHBHHx 和它的衍生物。

这串字母听起来很复杂，但它堪称“生命神器”：可以促进细胞再生；

可以补脑，改善老年痴呆症状；还能减少钙流失，其衍生物目前已作为针对航天员骨质疏松的候选口服药物，随“天舟一号”飞到太空，以检测它在微重力环境下的体外药效。

PHBHHx 其实是一种细菌合成的聚合物材料。换言之，它是一种微生物材料。经过一系列纯化加工，它被做成了纺织品、杯子等生活或工业用品。但最令科学家兴奋的是，由于它有很好的生物相容性和生物降解性，其医用价值被逐渐开发出来。这种微生物材料对组织的修复作用明显，一旦它在再生医学领域的应用取得突破，生命的定义很可能将被重写。

当医学遇到工程学，清华陈国强教授为我们预见了具有更多可能性的未来。

验证，成为合格的微生物底盘



不少微生物能生产一种名叫 PHA（聚羟基脂肪酸酯）的塑料。过去 30 年的技术不断成熟，已可以实现 PHA 的大规模发酵生产，将 PHA 制作成各种化学制品。艾丁湖里获得的两株耐盐细菌，被证明都能生产生物塑料 PHA。

成功获得两株在恶劣环境下依然顽强生长的耐盐细菌后，科学家需要选择一种大宗产品，来验证这些嗜盐菌能否成为“下一代生物制造”的微生物底盘。

把它们做成什么呢？“塑料，还是制成塑料吧！”陈国强感觉，这符合当前减少“白色污染”成灾的巨大需求。

不少微生物能生产一种名叫 PHA（聚羟基脂肪酸酯）的塑料，它有多种结构。过去 30 年的技术不

断成熟，已经可以实现 PHA 的大规模发酵生产。

我们都知道，PHA 可以制成各种化学制品，包括纸杯、食品袋、纺织品等。不过，现有的生物制造技术无法使 PHA 制造成本降低到能与石油基材料竞争的水平，所以，迫切需要发展新一代生物制造技术，使 PHA 能与石油基材料（塑料）在成本上进行竞争。

不要怀疑，你所用的纸杯、食品袋、纺织品，是石油经过一系列工艺

意外之喜，潜力无限的医用价值



用于开发软骨修复材料、神经导管、人工食道，改善老年痴呆病情，减少钙流失……嗜盐细菌的医用价值令科学世界遐想连篇。

“这个 PHA 由于是生物合成的，具有生物相容性和生物降解性，加上良好的机械和加工性能，它被赋予了巨大的医用价值。”陈国强说，与 PLA、PLGA、PCL 等传统医用植入材料相比，嗜盐细菌制造的 PHA 具有更好的医学性能。

目前，PHA 中的 P4HB 已经作为手术缝线，在美国批准进入了临床。此外，由于 PHA 具有多种结构，还被看好用于开发软骨修复材料、神经导管、人工食道等。

在陈国强开展的一项有关体内降解的动物实验中，PHA 家族中的一种微生物材料——PHBHHx，通过皮下植入体内，6 个月后，与传统植入材料 PLA、PHB 相比，只有它保持了原型；也只有它的组织相容性最好，接触面没有炎症。

这说明，这种微生物材料具备与体内组织相容的特性，应用性能优于常见的 PLA、PHB。

能否将它用于开发软骨修复材料、神经导管、人工食道？陈国强的实验继续往前推进。

在有关软骨修复材料的动物实验中，PHBHHx 多孔支架植入动物体内软骨破损处，16 周后，科研人员欣喜地观察到，破损软骨完全长好。并且，这种材料 80% 的分子量在植入修复软骨的过程中降解。

前期，作为支架材料，让软骨长上去；后期，自动降解，排除了今后排异的可能。PHBHHx 的这些特性，使其成为医生梦寐以求的软骨破损修复的完美支架材料。

在作为神经导管的动物实验中，陈国强团队再次收获惊喜。实验 1 个月后，PHBHHx 神经导管成功地促进了神经的再生。电生理分析证明，神经导管促进了神经功能的恢复。并且，它在体内的降解情况良好。

在他们开展的作为人工食道的动物实验中，这一材料植入体内 53 天后，食道再生成功。

“我们开始探究它如此快速促进组织再生的机制，结果发现，在培养过程中，它产生的降解产物——3-羟基丁酸（3HB）促进了细胞的生长。”陈国强说，这种微生物材料能快速促进组织（软骨、神经、食道）再生，并较为长久地保持植入骨架的机械性能和形状，其降解产物 3HB 是促进细胞快速生长的原因。

这是一个新线索。那么，是否意味着获得 3-羟基丁酸，就能用于促进细胞生长呢？这给下一步再生医学的应用开发，提供了无限可能。

与此同时，这个团队还发现，3HB 在动物实现中，竟改善了老年痴呆小鼠的各项记忆指标。科研人

处理制成的。而现在，科研人员希望这个底盘材料由细菌来接盘。

陈国强团队发现，他们成功获得的两株具有高度适应性的耐盐细菌，都能产生生物塑料 PHA。它们距离成为下一代生物制造技术的“接班人”又进了一步，因为这些能在海水中快速生长的细菌，至少解决了现有生物制造需要大量耗费淡水

的缺点。如今，海水可以代替淡水，参与生物制造了。并且，Halomonas TD 的操作不需要在无菌条件下进行。因为本身高盐、高碱的特性，让它不易被染菌，可实现无灭菌发酵，可连续培养，这意味着生产制造成本将大大降低。

“嗜盐细菌 Halomonas TD 是一个可以满足未来生物制造要求的底盘细胞。下一步就是工程改造了。”陈国强发现，国内外已有 20 个生产和应用 PHA 的企业，PHA 的应用包括药品与化学、食品与养殖、生物移植、工业等，拥有现成的企业意味着开发可以进一步提速。

员发现，3HB 的衍生物 HBME 能有效提升阿尔兹海默症模型小鼠的空间学习记忆能力，修复实验小鼠的认知功能损伤，还能够减轻小鼠的焦虑症状。

进一步研究发现，HBME 下调了 ApoE（载脂蛋白，阿尔兹海默症的遗传危险因素）和 Casp3（介导细胞凋亡的重要蛋白）的基因转录。

收获还不止这些，研究表明，3HB 还能够降低血清钙浓度，减少血液中的钙流失、促进钙沉积。换言之，它具有对抗骨质疏松的潜力。目前，3HB 已作为针对航天员骨质疏松的候选药物，随“天舟一号”货运飞船飞到太空，开展体外试验。

随着研究的深入，陈国强团队发现的线索越来越多，也越来越令人振奋；3HB 及其衍生物 HBME 能作为一种补充能源替代葡萄糖，为细胞提供正常生理活动和生存所必需的能量；HBME 能保护线粒体功能，修复氧化损伤，这让它与抗衰老联系在一起；它们通过下调 ApoE 和 Casp3 的基因转录水平，改善神经元功能，抑制神经细胞凋亡。

当然，HBME 作为治疗阿尔兹海默症的候选药物，优势也十分明显。它穿越血脑屏障的能力更强，而且副作用小（微生物生产、生物体内物质）、生产工艺简便（转化步骤少）。

潜力无限，那安全性如何呢？陈国强团队以健康小鼠为研究对象，给予 3HB 的单酯衍生物，在给药剂量大达每公斤体重每小时 2.14 克时，观察到轻度胃肠道不适，未见其他毒副作用。从动物实验看，怀孕大鼠从妊娠早期全程接受灌胃，给予每公斤体重每小时 2 克 3HB 的单酯衍生物处理，未见胎盘受到任何不良影响。从肝脏实验看，3HB 在体内代谢后，最后分解为二氧化碳和水。

这些实验无疑显著增加了 3HB、HBMB 的成药潜力。尽管一切还在动物实验阶段，但这个工业生物技术的探究之旅无疑已打开生命探索的新大门。

陈国强表示，“新的工业生物技术可以制造出各种材料和药物，从未来工业生物技术看医学，将给我们很多展望的新空间和值得期待的新可能。”

科技快讯

从泥土中提取出古人类 DNA

不需要古人类骸骨，研究人员就从尘土中识别出了古 DNA。这项技术为探索史前史带来了一个新方法。

骨骼和牙齿不再是我们了解已经灭绝的人类近亲的唯一方式了。在没有明显可辨遗骸的情况下，研究人员首次从古人类居住过的洞穴尘土中，获取了他们的 DNA。这项技术为探索史前史带来了一个新方法。

德国马克斯·普朗克演化人类学研究所遗传学家维维亚娜·斯隆和分子生物学家马提亚·迈耶带领的一支团队，通过从欧洲和亚洲一些洞穴中搜集的沉积物，完成了对尼安德特人和另一个人族类群——丹尼索瓦人的线粒体基因组测序，并在《科学》杂志上发表了他们的研究成果。

澳大利亚科廷大学的演化生物学家迈克尔·邦斯对此评论道：“从尘土中就能提取出大量古人类 DNA，这件事非常激动人心。”

斯隆和迈耶并非解码远古尘土的第一人。为了研究史前环境中的动植物，丹麦自然博物馆的古遗传学家埃克斯·维勒斯特夫早在 2003 年就开创了这一方法。通过这项技术，他和他的团队向世人表明，格陵兰曾经森林密布。但斯隆和迈耶是最先在古人类 DNA 领域应用这项技术的人。

从尘土中“钩取”DNA

从尘土中分离出远古人类的遗传物质并不容易。相较于动植物、真菌和微生物，土壤中能找到的古人类 DNA 极其稀少。此外，样本里掺杂进来自人类挖掘者的 DNA，也是常有的事。

为提高成功率，斯隆和迈耶的团队决定从曾经发现过尼安德特人或丹尼索瓦人遗骸或工具的遗址采集沉积物。他们勘察了 7 个洞穴，其中有 2 个在西伯利亚南部地区。

团队运用了“钩出”线粒体 DNA 的技术来分析沉积物样本，这是由于哺乳动物线粒体 DNA 在细胞中的含量要比核 DNA 更丰富。研究者只分析了那些多见于古 DNA 化学损伤的短序列，以确保他们检验的不是来自现代的遗传物质。

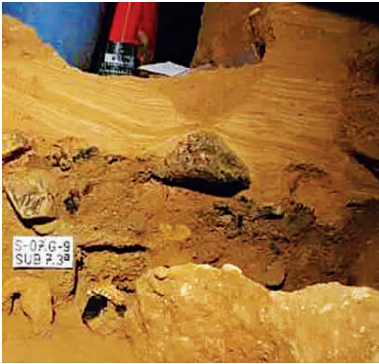
团队从其中 4 个遗址中取得了 9 个远古人族个体的线粒体基因组，完整程度各有不同。尼安德特人的 DNA 在所有 4 个洞穴中都存在，但是丹尼索瓦人的序列只出现在了西伯利亚南部的 1 个洞穴里，这也是这个神秘种群被首次发现的地方。

确定年代是个难题

确定这些古人类生活的年代是个棘手的问题。粘附于尘土上的 DNA 会被水流带走，尔后渗入遗址的土壤之中，最后出现在含有更为古老的物质的地层里，这就有可能会让测定其年代的努力付诸东流。因此，研究人员试图证明他们获取的 DNA 尚未移位到更古老的地层中。在西伯利亚的 Chagyrskaya 洞，研究人员在含有动物骨骼和石器工具的地质层中，发现了大量动物 DNA，而在没有任何人类或其它动物存在迹象的较古老的地层中则一无所获。他们提出，这意味着古人类 DNA 可能还没有在地质层之间发生移动。

但英国华威大学的演化遗传学家罗宾·阿勒比对这种说法并不信服。他认为，研究者之所以能从一些遗址找到大量 DNA，正是因为许多不同物质已经发生混合，并沉积在某一地层。他表示，“你可以通过尘土来鉴定古人类的存在，但要测定他们的年代，仍然是个问题。”

DNA 的确切来源也仍不明朗。斯隆认为，体液、粪便、毛发和骨骼都有一定可能性。无论来源是什么，能从土壤中找到古人类 DNA 意味着，对那些存在远古人居住过的迹象、但却找不到明显遗骸的考古遗址，现在可以通过基因手段进行勘探了。举例来说，斯隆的团队就从采自比利时 Trou Al'Wesse 洞的土壤中，鉴定出了尼安德特人的 DNA。之前，考古学家曾在那里发现过很可能出自尼安德特人之手的工具，但从未发掘到过骸骨。



在西班牙“埋骨地道”遗址，研究者从这里的沉积物中提取到了尼安德特人的 DNA。

（摘自 Nature 自然科研）



缘起，寻找一种“超级细菌”

人类在大工业文明中已经推进了好几个世纪，我们享受着工业文明的成果，整齐划一的批量化生产，满足全球人口快速增长后的大量生活需求。而与此同时，人们也愈发意识到其弊端。

化工制造的缺点在于需要高温、高压、石油原料、易燃易爆、气味难闻，优点在于反应快、转化率高、过程持续、耗水不多、产物浓度高、产物回收容易，一句话，就是成本低。和它相比，生物制造的优点是水相反应、常温常压、农产品为原料、不燃不爆、一般没有难闻气味，缺点是反应过程慢、原料转化率低、高能耗、易染菌、过程不连续、大量耗淡水、产物浓度低、产物回收困难、设备投资大。科学家在寻找下一代生物制造技术，目标就是解决现有生物制造的缺点。

现有生物制造最大的缺陷，是制造过程需要大量耗费淡水。这让它在很多地方变得不可持续，因为大家都知道，淡水资源十分珍贵。

怎么办？转动手头的地球仪，你会找到一个新答案——海水！地球上 70% 的表面被海洋覆盖，地球上 97% 的水是海水，这是从没有被利用的发展生物制造的“潜力股”啊。

且慢，目前用于生物制造的所有工业微生物都不能在海水中生长！陈国强说起一段儿时回忆：在海边长大的他，有一个朴素的生活智慧，小伙伴们只要打架了，一身皮肉伤，就去海里洗洗，伤口很快就好了。

这是为什么？因为细菌没法在海

