

膜生物工程若干重要领域及其研究热点

Progress on Membrane Biotechnology Research

赵南明

(清华大学生物膜与膜生物工程国家重点实验室,教授 北京 100084)

膜生物工程(Membrane Biotechnology)是国际上新近发展起来的一门重要交叉领域和边缘学科。Membrane Biotechnology 一词的出现及发展总共才十年左右,以它为题的国际会议至今才举行过三届。因此,有关膜生物工程的定义及其所包含的研究内容迄今尚缺乏权威性的阐述。本文以最近膜生物工程国际会议的有关资料和文献为基础,结合本实验室近年来在膜生物工程领域所进行的研究工作,对当今国际上有关膜生物工程研究的若干热点与前沿作一简扼介绍。

一、膜结构与膜生物材料研究

生物膜主要由脂质与膜蛋白组成。多年来人们对膜脂的结构、相变及其动力学特性已进行了比较深入的研究,但对膜蛋白的结构研究却仍处于起步阶段。这不仅是由于样品制备的困难,也缺乏有效的测量手段。近年来,由于傅里叶红外光谱(FTIR)以及蛋白质的二维晶体组装等技术的兴起,人们对膜蛋白结构的研究正在逐步深入。随着对膜结构的进一步了解,在模拟生物膜结构与特性的基础上,以世界著名英国膜生物学家丹尼斯(Dennis)、查普曼(Chapman)教授为代表的一批学者,已率先开拓了一个有重要应用前景的新领域——膜生物材料研究。当今生物医学材料所面临的重要难题是材料的人体相容性问题,其中最关键的是材料的抗凝血与抗钙化问题。凝血与钙化过程首先发生在材料的表面,而且起始反应总是分子水平的反应,因此生物材料的表面特性至关重要。十年前,兹瓦尔(Zwaal)等曾发现细胞膜外表面的抗凝血性能明显优于内表面。这给人们提供了重要的启示:凝血机制是否与膜的组成及其表面特性有关。我们知道,作为细胞膜基质的磷脂双分子层是不对称的,其外层主要是不带电的PC磷脂,内层主要是带负电的PS和PE磷脂。中性的PC磷脂具有良好的血液相容性这一事实启发我们,可以从分子仿生的角度设

法对生物医用材料进行表面改性使之具有(或类似)天然细胞膜的外膜特性,从而达到改善生物材料相容性的目的。这是将膜结构的基础研究成果应用于膜生物材料研究的一个极有兴味和吸引力的事例。可以预期,符合人体相容性的新型膜生物材料的研究与开发将会在医学和临床上取得广泛的应用。

二、膜融合技术及其应用研究

细胞融合技术不仅是生命科学基础研究诸多领域中的一个重要手段,而且在远缘杂交育种、基因治疗、病毒诊断及单克隆抗体制备等领域也已取得广泛的应用。而细胞融合本身(特别是膜融合)已成为膜生物学及膜生物工程研究的重要课题。自1958年奥卡达(Okada)发现紫外灭活的仙台病毒可以诱导细胞融合以来,细胞融合技术已取得了迅速的进展。除病毒外,还发展了溶血卵磷脂、钙离子及聚乙二醇(PEG)等多种化学方法。但由于上述方法尚存在对细胞损伤大、残存毒性、融合率低、依赖于操作者的经验等缺点,自70年代末以来,一种新的物理融合技术——细胞电融合(Electrofusion)技术迅速崛起。由于这种方法操作简单,无化学毒性,对细胞损伤小,融合率高,已在生物工程的许多领域得到广泛的应用。自1985年以来,本实验室利用自行研制的电融合装置已先后成功地进行了动物细胞、植物原生质体、酵母原生质体以及食用真菌原生质体间的融合,并进一步研究了有关电融合的过程和机制,以及在融合过程中细胞骨架的变化。

三、膜穿孔技术及其应用研究

遗传工程的主要目标之一就是要改良动植物品种,以期获得快速繁殖的良种或得到抗逆性好而又高产优良的作物。为此,各种高效的基因转移方法是重要的关键技术之一。过去人们常用的方法有

生物方法(如应用土壤农杆菌作为外源基因导入植物细胞的载体)和化学方法。但是,这些方法存在许多限制和缺点,转化效率低、宿主细胞受限制、有化学毒性、操作繁琐、转化机制复杂等。例如,农杆菌只能感染双子叶植物(如胡萝卜、土豆等),而不能感染小麦、水稻、玉米等具有重要经济价值的单子叶植物。因此,发展新型、高效、无宿主细胞限制的外源基因转移方法,对于植物基因工程的发展显然十分重要。要将外源基因导入动植物细胞,首先必须克服细胞膜(或壁)的屏障,倘若利用各种物理效应能设法在细胞膜(或壁)上形成若干能可逆性修复的“小孔”,那么外源基因就可能通过小孔被导入动植物细胞。在研究各种物理因素(诸如电、光、刚体微粒等)与细胞膜(或壁)的相互作用的基础上,近年来在国际上一些高效导入外源基因的物理方法,如电穿孔法(Electroporation)、激光微束法、基因枪法等脱颖而出。这些物理导入方法由于无宿主细胞限制、无化学毒性、转化效率高,已在世界各国广泛应用。本实验室在自行研制的仪器上曾先后开展了电穿孔法、激光微束法、基因枪法等导入外源基因的各项研究。特别是近年来我们还在国际上首先发现应用超声法亦可实现外源基因的直接转移,并建立了第一台超声介导基因导入装置。我们与农科院生物技术研究中心合作,首次用超声波法将外源基因导入小麦幼穗愈伤组织,并获得高频率的GUS基因短暂表达以及首次将外源基因(GUS, NPT II)导入烟草叶块,并获得高频率的再生转基因烟草植株,并在子代检测到了外源基因的分离。我们还与北京农业大学生物学院合作利用超声法将外源基因导入小麦幼胚和玉米幼胚。最近我们还与病毒研究所等单位合作进行超声诱导动物细胞的基因转移工作。总之,各种物理因素(声、光、电等)与生物膜相互作用的基础研究为膜生物工程中常用的各项膜穿孔技术提供了基础,同样,各种膜穿孔技术的建立与应用反过来又进一步促进了人们对各种物理因素与生物膜相互作用的本质和机制的探求。

四、人工细胞作为酶、药物及基因载体的研究

早在50年代末著名的加籍华人教授张明瑞(T. M. S. Chang)先生就曾提出了人工细胞(Artificial Cells)的概念,并率先开展了有关人工细胞的研究。这里所说的人工细胞指的是一种接近细胞尺度、具有某些生物学功能的球状高分子胶囊。它由极薄的、具有半透性的人工膜包裹某些生物活性物质组成。许多生物活性物质(诸如酶、多酶系统、蛋白质,甚至具有活性的吸附系统、磁性材料

等)皆可包含在人工细胞中。通过具有半透性的人工细胞膜,胞内的生物活性物质可以从胞外环境获得营养,并可纯化(解毒)外环境的病变细胞,补偿外环境的正常细胞,有些甚至可参与生物体的新陈代谢、血液循环、激素调节、消毒解毒等生理过程。上述人工细胞不仅在治疗人体的免疫系统失调、新陈代谢紊乱、各种药物中毒、体内酶缺乏等方面有重要的应用前景,而且亦有可能利用它来制作人造器官(如人造肝、人造肾、人造解毒器)以及血液替代物等,因此它已受到世界各国的关注与重视。

从广义上说,脂质体(Liposomes)亦是一种人工细胞。它是一种脂质双分子层微囊,结构上类同于生物膜。自60年代“脂质体”命名以来,世界各国以它作为生物膜的结构模式,已对其各种理化特性进行了广泛的研究。用脂质体来包裹药物,由于具有低剂量、高效、低毒性、缓慢释放、本身无免疫抗原活性等优点,一开始就受到国际医药、医疗界的青睐。一时与脂质体有关的生物工程公司在美、欧、日纷纷建立。但不久就发现,在真正进行临床试用时还存在许多重要的困难,因而有关脂质体的应用研究曾一度出现了低谷。但近年来由于在免疫脂质体方面的研究进展以及脂质体在疾病诊断,甚至基因治疗研究方面的进展,有关脂质体研究的热情已在回升。我国许多知名的实验室在脂质体研究方面都曾进行过许多引人注目的工作。本实验室在创建的初期,曾着重于应用多种近代生物物理的方法与手段(诸如小角X衍射、中子衍射、荧光光谱、喇曼光谱、正电子湮灭谱、准弹性光散射、示差扫描量热、顺磁共振、核磁共振等)对脂质体的结构、相变、流动性、多形性、通透性、稳定性等基本理化特性进行了研究,亦对金属离子、微量元素及药物分子对人工膜(脂质体)的相互作用以及药物小分子在膜中的分布和定位进行了一系列的研究。之后,我们着重进行了应用脂质体作为基因及药物载体的研究。例如,与农科院合作成功地实现了脂质体介导的外源基因(CAT)在黄瓜细胞中表达,与医学科学院肿瘤研究所以及北京市肿瘤研究所合作进行了有关靶向免疫脂质体的研究。我们的实验表明,抗人胃癌和抗人食道癌的免疫脂质体均能与各自的靶细胞专一地结合,而相应的免疫靶向脂质体对靶细胞亦有一定的特异性杀伤作用。

五、膜生物传感器以及生物芯片及膜分子器件研究

有关气-液及固-液界面上生物分子平面膜的研究亦是近年来膜生物物理及膜生物工程领域中十分活跃的分支。因为,利用它不仅可作为生物膜最简单的模型来研究膜的有关基本性质(如膜脂

一膜蛋白的相互作用等),而且有关生物分子二维有序化的获得及其稳定性的研究亦可为生物分子功能块的研究提供重要基础。我们知道,生物膜由镶嵌着蛋白质的脂双层组成。这些蛋白质具有多种功能,如选择性的离子通道、酶、激素受体及光驱动的质子泵等。生命现象中许多基本过程(如能量转换、信息传递和物质输运)都是通过它们发生作用的。为了开拓生物膜在诸如传感器、高选择滤波器以及光能转换器等方面的重要应用,首先必须发展一种能在亲水表面上形成大面积人工膜的方法,这就是所谓的LB(Langmuir—Blodgett)技术。在此领域中,有关紫膜以及细菌视紫红质(Bacteriorhodopsin)的研究一直是国际科技界关注的焦点。因为细菌视紫红质具有光驱动质子泵功

能,其原初光异构化过程仅在0.75皮秒内即可完成,是一个极为快速的光能转换器。而且,由于它还具有稳定、易制取并可反复使用等优点,人们对它能在生物芯片中获得应用寄以厚望。虽然要真正实现生物芯片及分子器件的目标尚有许多艰难和漫长的道路要走,但其未来的前景仍然是十分诱人的。此外,若能将生物膜的基础研究与有关工程技术相结合,在近期和中期内研制成一批实用的膜生物传感器仍是可行的。而且上述产品必将在工、农、医以及环境保护领域取得广泛的应用。在此研究领域本实验室不仅已建立起LB膜的实验装置,而且已在蛋白质二维晶体组装及结构分析,以及在具有分子识别功能的膜生物传感器研究方面开展了一系列的研究。(责任编辑 蔡德诚)

随 想

对科学的社会意义的随想

Thoughts on Social Significance of Science

胡海昌

(空间飞行器总体设计部,中科院学部委员 北京 100086)

自从邓小平同志提出“科学是第一生产力”的英明论断以来,科学的力量、科学的社会意义愈来愈受到人们的认识和重视。现代社会活动的各个方面、甚至一般生活的各个方面,无不依赖于科学技术,无不显示着科学技术的力量。

遗憾的是滥用科学技术的力量也能造成巨大的危害,例如环境和生态的破坏、大规模杀人引起的社会集团间的历史性仇恨等等。造成滥用的原因大致有二:

一是缺乏预见性。例如现在科学技术的力量已经如此巨大,其造成环境和生态的改变,小区域只需几年、十来年,大区域也只需十几年、几十年。但因缺乏预见,改变的后果常常出人预料,造成难以挽回的损失。其实科学本来就不仅仅使人有力量,也使人有预见。可惜有些人忽视科学的预见作用,把高瞻远瞩的科学预见置若罔闻,或竟横加批判。

滥用科学技术力量的第二个原因是决策人没有崇高的理想。有力量、有预见,只能保证实践的后果与当初的主观愿望相符,还不足以保证符合人类的利益。例如先进的科学技术不幸被战争狂人所掌握,就会被用于大规模杀人。可见,使决策者有崇高的理想,是保证科学技术造福于人类的首要条件。同时,科技工作者要有责任感和鉴别能力,要自觉

地把自己的聪明才智贡献给具有崇高理想的社会集团。

崇高必须是大公无私的。“公”要大到什么范围才算大公?实际上,这个“公”要随人类实践活动范围的扩大而扩大。历史上曾把为一个部落、一个国家、一个民族、一个阶级谋利益的人视为崇高伟大的人物。现在科学技术高度发达,地球相对地显得愈来愈小了。在即将来临的21世纪,大公就该如李慎之先生在《全球化:21世纪的大趋势》一文(见本刊1993年第6期)中指出的那样,要有全球化的观点,放眼世界,胸怀全球。不仅为全人类谋福利,同时要兼顾到伴随人类一起发展过来的生物群。“众善奉行、普渡众生”,可能是新一代伟人的思想境界。

虽然科学不能自发地产生崇高的理想,但崇高的理想却离不开科学。因为只有符合科学规律的理想才是可实现的理想,否则想得再美好,也不过是劳而无功的空想。

总起来可以说:科学不仅使人有力量,还使人有理想、有预见。没有崇高理想的力量是起阻碍作用的力量,没有预见的力量是盲目的力量,只有既有崇高理想、又有预见的力量才是建设性的力量,才能推动历史飞速前进。(责任编辑 蔡德诚)