

来自自主创新一线的报道

□ 本报记者 沈则瑾

打造国际一流的蛋白质科研平台

——国家级重大科技基础设施上海设施建设纪实

2014年4月,我国生命科学领域中第一个综合性的国家级重大科技基础设施——蛋白质科学研究(上海)设施通过了工艺测试,进入开放试运行阶段。这一被称为“上海设施”的科技基础设施预计于今年年内正式面向多用户、多领域开放。5月末的一天,记者走进上海设施以及同步筹建的国家蛋白质科学中心·上海(筹)(简称上海中心),一睹这一国家级重大科技基础设施的先进水平和科研人员的创新风采。

十年期盼 终成现实

2011年6月22日,对上海中心主任雷鸣博士来说是刻骨铭心的日子。这一天,当时还是美国密歇根大学医学院教授的雷鸣和老同学、美国哈佛大学医学院教授周界文博士通话,一手签下回国协议,参与建设上海设施。

卖了在美国的房子,结束了实验室的工作,雷鸣带着妻子和两个年幼的孩子到上海赴任,全身心投入到这个令他引以为傲的巨大工程,开始将项目从方案变成现实的艰难征程。

为什么上海设施有如此大的吸引力?雷鸣告诉记者,在上海设施建设之前,我国有物理、工程、材料等领域的综合性基础设施,唯独没有生命科学领域的,而生命科学是目前国际上发展最迅速、最热门的学科之一,早在十多年前,蛋白质科学研究就开始了生命科学领域的一场世界性角逐。那时,我国在蛋白质科学研究领域虽然已取得一批达到国际一流水平的研究成果,但整体上仍落后于国际先进水平。基础设施建设滞后,是制约其发展创新的关键因素。一批著名科学家纷纷建言,我国应加快建设综合性的国家级蛋白质科学研究设施。

十年奔走呼吁,唤来了2008年11月将“蛋白质科学研究设施国家重大科技基础设施项目”列入国家计划,在北京和上海各建一个。

2010年12月,上海设施在浦东张江高科技园区内动工建设,总投资7亿元,项目总建筑面积3.3万平方米。当时,38岁的雷鸣在美国生活了十七八年,正在思考下一个十年是继续留在美国,还是回国做更有意义的事情。上海设施宏大的远景深深吸引了他,他和周界文一商量,决心携手回国。

在雷鸣看来,上海设施的意义绝不仅仅是又建了一个研究所。他常常问自己,上海设施和上海中心独特之处在哪里?如何在既定框架内实现更多创新?

上海设施2008年立项,2014年建成,这段时间里国际上蛋白质科学研究飞速发展。钱还是这些钱,物价指数居高不下,仪器设备需要升级,建成后的上海设施要达到世界最高水平,资金捉襟见肘。让雷鸣特别自豪的是,他的团队在追求设备先进性上下了很大功夫,将每一分钱都用到极致,不仅没有超支,设备先进性也得到先后来这里考察的世界最著名的十多位诺奖得主和各国科学家的一致赞赏。

为了将上海设施建设得比那一大本设计方案制定的标准更高,雷鸣和他的团队殚精竭虑日夜苦干,听不到一句抱怨,所有人劲往一处使,这样的氛围让雷鸣非常感动,是他回国工作的意外收获。

按照原先的设计方案,解析蛋白质结构是“手工作坊”式的,虽然也能完成技术指标,国际上也都是这么做的,但雷鸣和他的团队不甘心先进的上海设施有一个角落不那么先进,他们想大胆尝试搞成自动化系统。雷鸣一个清华校友也是干这行的,公司总部在美国,听说后对雷鸣说这根本不可能,太复杂了,只能手工做。

雷鸣说:“我太为自己的团队骄傲了,都不是搞自动化的,却自行设计了一套‘高通量自动化克隆构建系统’,一个配备先进的规模化蛋白质制备系统,5套大型自动化装置组成,软件控制、硬件设备和生态应用结合,实现了整个大规模蛋白表达过程的自动化。”“手工作坊”一跃成为“智能工厂”。

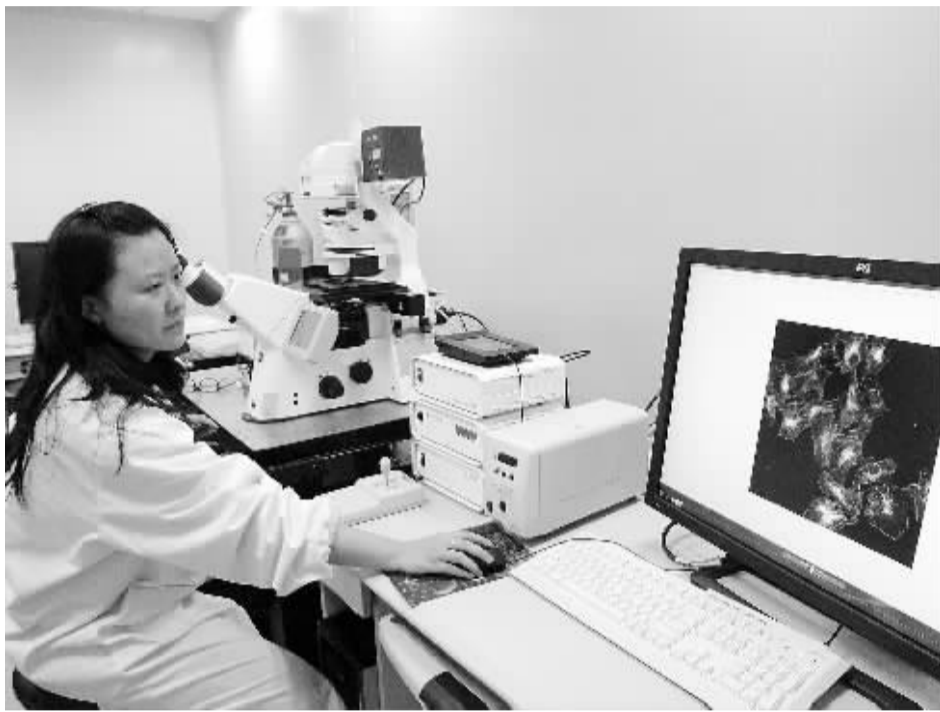
在高通量克隆构建实验室,技术员牟波告诉记者,传统人工正常做实验,手工操作一天每人最多完成十几个基因克隆,利用这套系统规模化蛋白质制备系统,一天可完成960个基因克隆,试剂耗材升级后,可提高到3840个,极大地提高了生物实验效率,降低了出错率。

仅有高通量自动化克隆构建系统不足以支撑上海设施的世界一流水平,下面记者再“秀”几件:

“高精度激光双光镊系统”是上海中心独家研制的一套系统。设备的所有零部件都购自现成,组装后却有了超强功能。光镊实验室技术主管任煜轩告诉记者,依靠这套系统,激光是“镊子”,能研究蛋白质如何折叠、变形。

国内第一台最高磁场强度的核磁共振设备,主要用来测试蛋白质的溶液结构,类似于给蛋白质做CT。周界文带着研究人员开展了核磁共振新技术的开发和新方法学的研究。目前新方法的主体研究已完

从“手工作坊”到“智能工厂”



技术人员操作显微成像系统。

何 弦 摄

成,正进入软件测试阶段,对推广核磁共振技术在结构生物学领域的广泛应用有重要意义,特别是对依托高场核磁共振设施进行大蛋白质的结构测定过程将更加可行。

质谱分析实验室由13台质谱分析仪组成,是全国目前最大、分析器最全的质谱分析平台。这个实验室在上海中心质谱系统主管黄超兰的主持下,已自主研发了一系列国内其他实验室尚不具备的研究手段,吸引了全国各地甚至美国的诺奖获得者的研究组等多家科研单位前来合作,在短短半年间已有超过70多个合作项目在进行。

上海中心还自主研发了一套科研物资管理系统,所有实验室的研究人员都可通过ID登录系统下单购买实验试剂、耗材,资金从课题组经费账户中扣除,而上海中心则能以“团购”方式,拿到最优价格的材料。“这是一个网上采购平

台,监控能力强大,完全杜绝了课题组经费使用中的跑冒滴漏问题”。雷鸣说他的初衷是精简管理人员,现在该系统已获国家计算机软件著作权,除管理上海中心物资外,还兼管筹建中的上海科技大学的物资,不久有望在中科院其他研究院所推广。

雷鸣说,这里的每一套系统都拥有知识产权,即便是设备提供商要用,也得来和他谈合作。他更想让人知道的是,这些创新系统改变了蛋白质科学研究的方式,不仅完全可以发展为一个全新的产业,还能为上海乃至中国在未来二三十年攀上全球与蛋白质相关的生物产业制高点。

目前上海中心已有两个系统模式稍作改变,就能成为产生巨大经济效益的生物技术公司。雷鸣说,他特别想将这些创新成果变成推动国家和上海社会发展经济转型的新兴产业。

许琛琦研究组在阐明人体免疫机制方面取得突破性进展,首次证明钙离子能够改变脂分子功能来帮助T淋巴细胞活化,提高T淋巴细胞对外来抗原的敏感性,从而帮助机体清除病原体。

周界文研究组在研究重要离子通道蛋白p7的精细空间结构以及p7与抑制剂金刚烷胺类药物相互作用的分子机理方面也取得重大突破,相关研究成果将大大推动新一代抗丙型肝炎病毒治疗手段的研发。

雷鸣、张荣光研究组的研究论文首次在原子水平上解析了端粒酶的结构,第一次从原子层面对脊椎动物端粒酶复合物中蛋白质-RNA的相互作用进行了描述。

周兆才研究组研究发现原癌蛋白YAP的一个天然拮抗剂蛋白—VGLL4,并在蛋白质晶体结构解析的基础上发展出一个针对YAP的多肽类抑制剂,为以胃癌为代表的肿瘤治疗提供了新的策略和途径。

雷鸣介绍,集成了先进仪器、设备、手段的上海中心最大的创新应该是让这些人才感受到这里真正需要他们,建设一套有效机制,让科研人员大胆梦想“做有创新的技术”。“有创新就能衍生出一个又一个高科技公司的雏形。”这是雷鸣和他的同事们的目标。

创新团队成果频出



技术人员正在操作高精度激光双光镊系统。

范海巍 摄

“黄超兰一个人的价值就是一个公司”,雷鸣这样评价这位知性优雅的女科学家。回国才一年的黄超兰原先是美国 Scripps Research Institute (斯克里普研究所)的资深科学家,是雷鸣和周界文两次去美国圣地亚哥把她请回来的。

上海中心有十多位这样国际一流的蛋白质研究领域的科学家,其中3人入选“千人计划”,他们中的一些人是雷鸣请来的,另一些人是上海设施的远景而来,每一个都是顶尖人才。雷鸣说他们的价值远胜过他和他的团队倾注了无数心血的上海设施,“上海设施可以重建,这批人才不可多得”。

上海设施不仅仅是一个供科学家使用的科研平台,更是一个具有强大科研能力的科学中心。仅在上海设施试运行期间,上海中心各研究组就已获得了包括中科院战略性先导科技专项和国家重大科学研究计划项目在内的多项重大课题,相关研究成果已在《自然》、《癌细胞》等国际著名学术刊物上陆续发表。



新技术

抗生素A201A首次实现全合成

本报讯 记者余惠敏报道:中国科学院上海有机化学研究所生命有机化学国家重点实验室俞颛课题组近期完成了核苷类抗生素A201A的首次全合成。该合成采用线性合成策略,通过对5个模块的糖苷化和酰胺化完成拼接。这种线性和模块化的合成策略也为A201A类似物的发散性合成研究提供了可能。

A201A是一个结构独特的核苷类抗生素,其中含环外烯醚的呋喃糖单元从未在其他天然产物中出现过。该抗生素由美国礼来公司于1976年从链霉菌中分离得到,对革兰氏阳性菌和大多数厌氧性革兰氏阴性菌显示出强烈的抗菌活性。2012年,中国科学院南海海洋研究所鞠建华课题组从南中国海海底获取的放线菌株中又意外地分离得到A201A,并对其独特的生物合成途径开展了研究。

新动态

俄罗斯拟于2030年开发月球

本报讯 俄罗斯不久前出台《俄罗斯月球计划草案》,目的是要在本世纪中叶在月球上建造适宜人类居住的生活基地和矿产资源开采的月球试验场。

根据“月球计划”,俄罗斯到2040年前的月球开发分三步走。第一阶段从2016年至2025年,向“地球的卫星”发射《月球-25》、《月球-26》、《月球-27》、《月球-28》自动星际工作站,其主要目的是确定含有水状冰和其他挥发化合物的月球极地土壤成分及物理化学性质,在月球南极区域为试验场和永久基地选址。第二阶段从2028年至2030年,进行载人非着陆月球轨道科学探险。第三阶段从2030年至2040年,包括:宇航员到访月球试验场和部署第一批由月球物质构成的基础设施。(董碧娟)

新成果

人工繁殖成功长江珍稀特有鱼类



三峡集团公司中华鲟研究所近日宣布长江特有鱼类圆口铜鱼人工驯养繁殖成功。圆口铜鱼是一种河流回游型鱼类,是长江上游珍稀特有鱼类保护区标志性物种。这标志着该所已成功掌握了圆口铜鱼的人工繁殖的关键技术。图为人工繁育的长江圆口铜鱼鱼苗。

新华社发

新发明

利用太阳光线生产“太阳能”燃油

本报讯 据科技部网站报道,一个叫做欧洲SOLAR-JET的研发团队利用太阳光线提供的高温能量,以水和二氧化碳作为原材料,在世界上首次成功实现实验室规模的可再生燃油全过程生产,其产品完全符合欧盟的飞机和汽车燃油标准,无需对飞机和汽车发动机进行任何调整改动。

这个研发团队由欧盟第七研发框架计划(FP7)提供220万欧元资助,瑞士苏黎世联邦技术学院总协调,欧盟多个成员国科技界和工业界共同参与,从2011年6月开始研制工作。该团队研制设计的“太阳能”燃油原型机,主要由两大部分组成:第一部分利用集中式太阳光线聚集产生的高温能量,辅之具有自主知识产权的金属氧化物材料添加剂,在自行设计开发的太阳能高温反应器内将水和二氧化碳转化成合成气,其主要成分为氢气和一氧化碳;第二部分根据费-托原理,将高温合成气转化成“太阳能”燃油。(沈 慧)

新产品

云南自主研发3D打印机亮相



中船重工集团昆明七零五所近日在昆明举行“圆梦云南 打印未来”3D打印技术高新产业集群发布会,推出3D打印系列产品,并向公众演示了3D打印流程及各类现场成型的实用产品。图为参观者在观看3D打印产品。

新华社记者 陈海宁 摄

建筑设计师的3D打印梦

本报记者 杜 铭



3月,当“众筹”这种融资方式对很多人来说还是个陌生词汇时,北京原点智汇科技有限公司CEO袁大伟的一个决定,已经创造了众筹的国内纪录:短短3个小时,筹款就突破了100万,“最后经过我们确认的有486万,远远超过当初180万的目标”。这个结果让袁大伟觉得“幸福来得太突然了”。

得到网友热烈“捧场”的是袁大伟和同事们开发的一款专门为设计师量身打造的3D打印机。这种AOD 3D打印机更加智能化,界面更加友好。它把设计师的打印体验放在首位,注重与设计师思维习惯和技能的融合,创造出机器与设计师的

无缝对接,真正让设计师不再为3D打印耗费精力,也不需要成为3D打印专家。

毕业于清华大学建筑学院,又曾在国内排名前三的北京市建筑设计研究院担任建筑设计师的袁大伟发现,现有的3D打印机操作复杂,打印体验非常糟糕。要想使用好这些3D打印机,设计师首先要变成半个3D打印专家。难道没有一款专为设计师打造的3D打印机?袁大伟想试一试。

于是,2012年8月袁大伟辞职了。“我们一共三个人,就在十六七平方米的客厅里开始创业。房子是租来的。”

在一个讨论3D打印的QQ群里,袁大

伟和两个人聊得很投机,就决定去上海找他们。“买完了机票,我的口袋里还剩下不到100块钱。”袁大伟回忆道。在去机场的路上,袁大伟给一个平时不常联系的同学打了个电话,借了3万元,才不至于到上海后“身无分文”。在上海聊了一天,这两个人就决定跟袁大伟一起创业。

“有一天我发现微信上不知怎么多了个联系人,后来一聊发现是清华学机械的研究生,我们就在清华附近的饭馆一起吃了个饭,然后他就加入了创业队伍。”这样的事例还有很多。志同道合,让一群热爱3D打印、有志于创业的年轻人走到了一起。

袁大伟相信,自己的团队在3D打印这个新兴领域创业的优势在于“更懂设计师”。“我学了10年的设计,我的团队里很多人也是设计师出身,更加理解设计师的思维方式,以及他们的需要。”

现在,袁大伟的3D打印机和国外的产品价格是一样的,这份自信来自于“我的优势在于高附加值的售前、售后服务。”精益求精的他们,慎言“成功”二字,希望在新一轮融资后不断完善自己的产品,在设计院中全面普及3D打印技术,甚至把软件做得像苹果手机APP一样简单易用,让3D打印离大众不再遥远。