

工业生物技术的发展现状及未来趋势^{*}

邢雪荣 刘 斌

(中国科学院生命科学与生物技术局 北京 100864)

摘要 工业生物技术是大规模采用生物体系生产人类必需的能源与化学品的先进技术,面向资源、环境、能源、人口与健康、材料和农业等领域的可持续发展,工业生物技术已经成为“生物技术发展的第三次浪潮”。本文综述了近年来国际工业生物技术领域的主要发展现状、研究热点和未来趋势。

关键词 工业生物技术, 生物能源, 生物材料, 生物基产品



邢雪荣博士

1 前言

在 19—20 世纪,人类的化学工业文明取得了辉煌成就,其主要特征是以化石资源为物质基础。化石资源是储量有限的不可再生资源,正走向衰竭。

据估计,可开采石油储量仅可供人类使用约 50 年,天然气约 75 年,煤炭 200—300 年。进入 21 世纪,面临化石资源不断枯竭、环境污染日益加剧的严重局面,转向以可再生生物资源为原料,可再生生物能源为能源,环境友好、过程高效的新一代物质加工模式是必然趋势,这种加工模式的核心技术就是工业生物技术(Industrial biotechnology)。

20 世纪后半叶开始,分子生物学的突破性成就引发了现代生物技术发展的三次浪潮。第一次浪潮主要体现在医药生物技术

(也称为红色生物技术, Red biotechnology)领域,其标志是 1982 年重组人胰岛素上市。第二次浪潮发生在农业生物技术(也称为绿色生物技术, Green biotechnology)领域,其标志为 1996 年转基因大豆、玉米和油菜相继上市。以 2000 年聚乳酸上市为标志的工业生物技术(也称为白色生物技术, White biotechnology)已成为生物技术发展的第三次浪潮,推动着一个以生物催化和生物转化为特征,以生物能源、生物材料、生物化工、生物冶金等为代表的现代工业体系的形成,在全球范围内掀起了一场新的现代工业技术革命。2003 年,白色生物技术已影响全球 5% 的化学品市场(约 500 亿美元的市场值)。据有关专家预测,至 2015 年,全世界的化工行业将有 1/6 的产值源自白色生物技术,金额高达 3 050 亿美元。

工业生物技术是指以微生物或酶为催化剂进行物质转化,大规模地生产人类所需的化学品、医药、能源、材料等产品的生物技术^[1]。它是人类由化石(碳氢化合物)经济向生物(碳水化合物)经济过渡的必要工具,是解决人类目前面临的资源、能源及环境危机的有效手段。

^{*} 收稿日期: 2007 年 4 月 20 日

生物技术在工业上的应用主要分为两类,一是以可再生资源(生物资源)替代化石燃料资源;二是利用生物体系如全细胞或酶为反应剂或催化剂的生物加工工艺替代传统的、非生物加工工艺。

工业生物技术的核心是生物催化(Biocatalysis)。由生物催化剂完成的生物催化过程具有催化效率高、专一性强、反应条件温和、环境友好等优势^[2]。美国能源部、商业部等部门预测:生物催化剂将成为21世纪化学工业可持续发展的必要工具,生物催化技术的应用可在未来的20年中使传统化学工业原材料、水和能源消耗减少30%、污染物排放减少30%。世界经合组织(OECD)指出:“工业生物技术是工业可持续发展最有希望的技术”^[3]。

2001年,OECD在一些国家和地区进行了生物技术用于改造传统工业的21个试验。试验主要是测试生物技术对传统重污染工业的绿色改造效率:在改造纸浆和造纸行业方面,生物技术能减少漂白过程中10%—15%的氯排放量,并且将漂白过程中的能量消耗降低40%;在改造纺织业方面,生物技术可以减少14%—18%的水消耗量,与用水有关和空气散热方面的费用减少50%—60%,漂白过程的能源消耗也将降低9%—14%;塑料产品生产在改造方面,用生物有机原料替代石化原料,能够减少20%—80%的对石化资源的需求,而且产品是可自然降解的“绿色塑料”;生物技术用于化学制药行业,例如维生素B2的生产过程中,能够减少80%的CO₂排放量,减少67%的污水排放量。将生物技术用于头孢类抗生素的生产,能够减少50%的CO₂排放量,节约20%的能源消耗,节水75%。

中国高度重视工业生物技术的发展,2005年9月,由国家科技部中国生物技术发展中心组织了“首届国际生物经济高层论

坛”在北京召开。在2006年颁布的《国家中长期科学和技术发展规划纲要》中把“新一代工业生物技术”作为“前沿技术”列入规划。工业生物催化和生物转化的研究,是中国参与生物技术国际竞争的一个难得的机遇和切入点,也是我国生物技术应用研究的一个战略重点^[4],其最终目标是通过生物学、化学和过程科学的交叉,建立以生物催化和生物转化为基础的新生物加工体系^[5]。

2 国际工业生物技术研究热点和未来趋势

当前生物催化和转化技术具代表性的研究热点包括以酶法生产甜味剂阿斯巴甜、L-苯丙酸、抗菌素中间体6-APA、D-对羟基甘氨酸和1,3-丙二醇等。作为生物材料的代表产品聚乳酸,目前已有多家公司大规模生产。2000年全球以生物法生产的可再生的生物能源——液体燃料已近1 000万吨。

2.1 工业生物催化剂改性和提高

生物催化剂是生物催化和转化技术的核心。生物催化剂快速定向改造新技术已被用于上百个酶的进化,大大提高了生物酶的活性和效率。如枯草杆菌蛋白酶E在有机溶液中(60%DMF)的活性提高了170倍;β-内酰胺酶的耐抗菌素cefotaxime浓度提高了32 000倍;卡那霉素核苷酸转移酶在60—65℃的热稳定性提高了200倍。今后生物催化剂的研发与改进需要追求如下目标:性能更好(包括选择性、热稳定性、溶剂耐受性等)、催化范围更广、催化功能更多、催化速度更快、生产成本更低。这些目标可具体量化为:酶的温度稳定性提高到120—130℃、酶活性比现有的在水或有机溶剂中其活性增加100—10 000倍、产率提高10—100倍、酶转化率达到现有化学催化剂的水平;耐久性达到几个月至几年;提高了固定化酶或微生物的活性。近年来,这方面的研究工作主要集中在极端微生物、未培养

微生物、共生微生物、非水相催化、分子定向进化、合理化设计等。

2.1.1 极端微生物

极端微生物的研究和应用已成为国际热点,高温 DNA 聚合酶、碱性酶、碱性纤维素酶、环糊精酶及极端采油菌已在产业上产生了重要影响。极端微生物研究涉及嗜高温菌、嗜低温菌、嗜盐菌、嗜极端 pH 菌等。嗜高温菌主要应用于食品工业和洗涤剂工业;嗜低温菌有助于提高热敏性产品的产量;嗜盐菌由于在高盐浓度下稳定而被用于含盐体系催化剂。现已筛选出 30 多属中的 70 多种嗜高温菌。最近的研究集中在与工业生物催化相关的极端酶的认定上,这些酶包括:酯酶/脂肪酶、糖苷酶、醛缩酶、胍水解酶/酰胺酶、磷酸酯酶、消旋酶等。

2.1.2 未培养微生物

传统的依赖培养的筛选方法损失了绝大部分微生物资源,其原因是占群落中绝大部分的微生物不能培养。宏基因组学(metagenomics)研究可以绕过微生物分离培养这一步,直接分析微生物的遗传组成并开发微生物的基因组以用于生物技术^[6]。现已开始建立的宏基因组 DNA 文库,大大增加了在特定环境中微生物宏基因组的分析,特别是未培养微生物的代谢特点及相互作用的认识。

2.1.3 非水相酶催化

非水相酶催化反应对一些传统化学催化困难的过程具有重要意义。通过改变溶剂和相条件,可以得到不同空间结构和光学特性的聚合物。尽管非水相体系有诸多优点,但是酶在有机相中由于分子间键能的变化,容易发生结构重排而失活。为了提高酶活性和使用寿命,可采用化学修饰、表面改性、固定化等多种方法,业已取得显著的成果。

2.1.4 催化剂改造的方法学

自然界的酶都是在自然生理条件下进

化而来的,当其应用到条件迥然不同的非生理条件下的工业制造过程中,往往稳定性、活性或溶液的兼容性差,因此必须对生物催化剂进行适当改造以适应实际工程的需要。酶的改进技术主要集中于以下两种方法:(1)基于酶结构和催化机理的理性分子设计;(2)基于随机突变、DNA 重排等技术的定向进化,如:易错 PCR(Error-prone PCR)和 DNA 改组(DNA shuffling)技术^[7]。

2.2 功能基因组学与代谢工程

代谢工程是在对细胞(包括微生物、植物、动物乃至人体细胞)内代谢途径网络系统分析的基础上,进行定向的、有目的地改变,以更好地理解 and 利用细胞代谢进行化学转化、能量传递和超分子组装。代谢工程可在细胞与分子水平上认识和改造细胞^[8]。代谢工程的核心与功能基因组密切相关。通过对不同细胞菌体进行遗传改变并观察识别所产生的生理响应,代谢工程工作者取得经验并能找出基因组-生理学(或基因型-表型)之间的关系,从而进一步开展代谢工程研究。根据功能基因组(转录组、蛋白质组及代谢组)信息,可以进行代谢网络重建、优化及设计,进而通过代谢工程改进细胞菌体性能^[9]。

2.3 系统生物学

随着后基因组时代的到来,“系统生物学”这一学科的重要作用受到特别强调。根据系统生物学原理,充分利用不断增加的基因组(序列)数据及生物信息学工具,有机结合转录组学、蛋白质组学,特别是代谢组学进行代谢工程研究,结合生物信息学和计算生物学的研究,达到改造和控制细胞性质、提高底物利用及产品收率、促进工业生物技术发展的目的。

工业微生物基因资源、生物催化剂多样性是工业生物技术发展的基本动力。实现生物催化多样性的关键基础在于探索微生物

(酶)催化功能的多样性,这需要大力研究催化功能基因多样性、微生物(酶)的多样性原理、发掘工具和理论。目前,可以便利地通过互联网获得许多关于生物催化的数据库,例如: University of Minnesota Biocatalysis/Biodegradation Database 提供了应用于环境和工业生物技术领域的许多重要酶和代谢途径。

尽管生物催化技术的前景非常广阔,但它的发展还受到现有生物技术发展水平和研究水平的制约。目前已定性的酶有 3 000 多种,其中商品酶有 200 种左右,而工业上应用的酶仅有 50 多种,至于大量工业生产的酶只有 10 多种,说明酶工程仍然是一门年轻的学科,既预示着有广阔的发展前景,同时也需要加强基础研究。

2.4 未来发展趋势的特点

世界各国在工业生物技术研发领域,不仅制定了近期及长远的发展规划,还在政策和资金上给予资助。目前工业生物技术的发展趋势有以下特点:

(1) 传统的以石油为原料的化学工业发生变化,向条件温和、以可再生资源为原料的生物加工过程转移;

(2) 利用生物技术生产有特殊功能、性能、用途或环境友好的化工新材料,特别是利用生物技术可生产一些用化学方法无法生产或生产成本高以及对环境产生不良影响的新型材料,如丙烯酸酯、壳聚糖等;

(3) 利用生物生产工艺取代传统工艺,如生物可降解高分子的生产;

(4) 传统的发酵工业已由基因重组菌种取代或改良;

(5) 生物催化成为化工产品合成的支柱。

3 国外主要工业生物技术领域的研发现状

目前,国际范围内的工业生物技术研究

开发领域主要集中于生物能源、生物材料和其它生物基产品三大方面。

3.1 生物能源(Bioenergy)

生物能源主要包括生物乙醇、生物柴油、沼气、生物制氢等。为保障石油安全,美国、加拿大、欧盟、日本等国家在生物燃油的政策扶植和研发投入方面比较领先,取得了显著的社会效益和经济效益。

生物乙醇和生物柴油统称为生物燃油,是指从生物中提取燃油。与矿物燃油相比,生物燃油具有可生物降解、无毒性、对环境无害。并广泛可从可再生资源(例如粮食、油籽、糖类作物及其它植物)中提取的特点。生物燃油正成为储量日趋减少、价格逐年上升、对环境污染较重的矿物燃油的替代燃油。燃料乙醇是目前应用较广泛的生物燃料,是理想的汽油替代品,已在一些国家和地区广泛使用。美国联邦政府在 2001 年开始提出“生物质能是一种值得探索和推动的替代能源”。目前,生物乙醇对美国运输燃料的贡献约为 2%(另有约 0.01%的贡献来自于生物柴油)。美国能源部拟定将于 2025 年以生物燃油替代 30%液体运输燃料、以生物基化产品取代 25%化石原料制品。2003 年 5 月 14 日,欧盟委员会通过第 2003/30/EC 号指令,即“促进运输生物燃油生产指令”。该指令要求生物燃油消费量在 2005 年必须占各成员国汽车燃油消费总量的 2%,到 2010 年达到 5.75%。美国主要以玉米为原料生产乙醇,巴西以甘蔗为原料,欧盟成员国主要以小麦或大麦为原料。

生物柴油产业发展也非常迅速,美国、加拿大、巴西、日本、澳大利亚、印度等国都在大力发展生物柴油。欧盟是世界上最大生物柴油生产和消费地区,欧盟成员国主要以油菜为原料生产生物柴油,2000 年,生物柴油和生物乙醇约占欧盟柴油和汽油消费总量的 1%,2003 年生物柴油产量已超过 143

万吨。

同时生物丁醇等新型生物液体燃料也在开发过程中。

3.2 生物材料(Biomaterial)

广义的生物材料可以理解为一切与生物体相关的应用性材料或由生物体合成的材料。按其应用可分为生物工程材料、生物医用材料和其它生物材料。而按生物材料来源可分为天然生物材料和人工生物材料,有些材料兼具天然和人工合成的特性。狭义的生物材料指生物医用材料,即能够用来制作各种人工器官和制造与人工生理环境相接触的医疗用具和制品的材料。

目前,由生物合成的聚乳酸(PLA)和聚羟基脂肪酸酯(PHA)是生物材料的典型代表,因其良好的性能及同时兼具生物工程材料和生物医用材料应用特性而成为近年来研究最活跃的两种生物材料。

聚乳酸(PLA)是性能优异的功能纤维和热塑性材料,具有优异的成膜、成纤维能力以及生物可降解性,可用来做包装、纺织和医用材料。聚乳酸的生产主要是通过生物法将葡萄糖转化成乳酸,然后再通过化学法进行高分子聚合反应,生成聚乳酸。2001年Cargill Dow公司年产14万吨聚乳酸的工厂投产(产品商标为Nature Works™)。2005年Nature works的销量达到10万吨。日本JVC公司、三菱公司、富士通公司以玉米塑料(聚乳酸)生产DVD光盘、电池包装以及电脑外壳等等。玉米塑料制成的一次性餐盒、水杯,使用后经过堆肥,可在较短时间内完全降解为二氧化碳和水。预计2020年的聚乳酸全球需求量将达到1150—2300万吨^[10]。

聚羟基脂肪酸酯(PHA)是微生物合成的一种细胞内聚酯,是一种天然高分子生物材料,因为PHA兼具良好的生物相容性能、

生物可降解性和塑料热加工性能,可作为生物医用材料和生物可降解包装材料,已成为生物材料领域最为活跃的研究热点。日本理化研究所构建的一株基因工程菌的PHA产率可占细胞干重的96%。利用混合菌群发酵廉价底物可显著降低PHA的生产成本。聚-β-羟基脂肪酸酯(PHB)是某些微生物处于非平衡生长状态下(如缺乏氮、磷、镁等)细胞内合成的一种储藏型聚酯。PHB具有高熔点、高结晶度、高相对分子质量及拉伸强度大等性质,与聚丙烯大致相同,但PHB更耐紫外线,不易引起炎症,生物相容性好,另外,PHB由微生物细胞制造,完全不含重金属等有毒物质,是极“洁净”的塑料,因此可作为新的生物医学材料,英国ICI公司已研制PHB作为无需拆除的外科材料。在PHB制备技术方面,目前的工作重点是构建高表达的基因工程菌,同时可插入噬菌体热敏溶解基因,使工程菌易于裂解而释放PHB。此外,还可通过转基因植物生产PHB,美国麻省理工学院、密西根州立大学与维也纳大学合作,正在着手研究萝卜、甜菜以及粮食作物土豆、玉米等转基因植物,以使植物像合成淀粉那样合成PHB,开辟新的生物塑料生产途径。目前PHA中的PHB以及羟基丁酸与羟基戊酸的共聚物PHBV,分别由奥地利林茨化学公司(Chemie Linz AG)和英国帝国化学工业公司(ICI,现在称为Zeneca)于20世纪80年代就已实现。

PTT纤维材料是聚对苯二甲酸丙二醇酯纤维的简称。Du Pont公司和Genecor公司以葡萄糖为原料,通过生物法合成1,3-丙二醇,并开发了聚合工艺。生物法的生产成本低于石油化工路线。采用1,3-丙二醇与对苯二甲酸进行缩聚,制造的聚酯PTT纤维材料具有良好的抗腐蚀性,又具有尼龙66的弹性,且更容易印染。2003年,Du Pont公

司年产 4.5 万吨 Sorona 切片 (PTT) 的工厂投产。到 2020 年全世界 PTT 的需求量将约为 100 万吨。

3.3 其它生物基产品 (bio-based products)

目前, 以生物质为原料, 运用生物质炼制技术 (Biomass refinery) 进行生物加工, 可生产大宗化学品、精细化学品、医药中间体和各种清洁能源等, 其中包括酶、香料、化妆品、润滑剂、抗生素、杀虫剂、植物生长催化剂、氨基酸、维生素、抗氧化剂以及其它化学制品等。

世界上的主要生物技术公司及其产品包括: 德国 F. Hoffman-L-Roche 公司生产核黄素 (维生素 B₂)、德国 / 奥地利 BIOCHEMIE 公司生产 7- 氨基头孢烷酸、荷兰 DSM 公司生产抗生素头孢氨苄、日本田边制药公司 (Tananbe Seiyaku) 运用生物加工过程生产氨基酸、日本三菱丽阳公司 (MRC) 酶法合成丙烯酰胺、英国 Avecia 公司生产 S- 氯丙酸、英国 CIBA 公司酶催化合成丙烯酸、英国巴辛屯公司 (Baxenden) 酶催化合成聚酯、美国 Cargill Dow 公司生产各种聚合物等。预计到 2020 年, 全世界将有 50% 的有机化学品和材料产自生物质原料。

生物技术在不同工业领域的应用, 不仅可提供大量廉价、环境友好的化工原料和产品, 而且还将改变某些产品的传统工艺, 甚至一些不为人所知的性能优异的化合物也将被生物催化所合成。现代生物技术的发展必将有力地推动工业生物技术的变革和进步, 并产生巨大的经济效益和社会效益。

4 我国工业生物技术的发展现状及思考

中国工业生物技术是国际上发展较早、产业规模最大的领域之一。近年来, 在微生物资源、基因组学、蛋白质组学、代谢工程、酶蛋白分子进化等研究领域呈现出快速增长的良好势头。产业技术水平与产品产量也

呈快速增长趋势, 如丙稀酰胺、谷氨酸、柠檬酸、维生素 C、青霉素等产品的产量已进入世界的前例; 又如丙稀酰胺、维生素 C、1,6-二磷酸 - 果糖、黄原胶、L- 苹果酸等产品的技术水平已达国际先进或领先; 在生物能源方面也取得了较大的进展, 如目前我国酒精产量为 300 多万吨, 仅次于巴西、美国列世界第三。但是我国生物技术的研究和产业技术总体水平与世界先进水平仍有较大的差距, 国外代谢工程菌的工业化成功例子虽然不多, 但在我国尚无一例代谢工程菌株进入中试试验。由于国外已积累了较丰富的构建及使用代谢工程菌株的经验, 未来 5 年内预期将会有一批产品至少在中试规模用工程菌生产。我国相关大学和研究机构虽已开展了一些微生物功能基因组、代谢工程等的研究, 但大多数研究仍停留在前期的单基因操作阶段, 而生物能源、生物材料和精细化学品的生物制造的研究和技术水平落后于发达国家 10—20 年。无论是原始创新的基础研究, 还是技术创新性研究, 整体水平都落后于发达国家, 因此急需加强与工业生物技术相关的应用基础和技术开发的研究。

建设“先进工业生物技术创新基地”是中科院知识创新工程三期的重大战略举措之一, “基地”将发展成为我国工业生物技术自主创新的支撑核心, 行业共性技术和高端人才的集散地和科技成果的辐射源。“基地”正在以“从基因组到工业产品”的能力建设为基本特色, 围绕生物能源、生物材料和生物基化学品的开发以及绿色生产加工过程, 以关键核心技术和重大产品为重点, 建设先进的工业生物技术研发体系。针对“技术集成示范”和“培育关键技术”两个层面部署重要方向项目, 推进南北工业生物技术与市场的发展和发育, 交联国内外生物技术网络, 实现技术、人才、资源 and 管理的优化集成。

当前,工业生物技术已成为工业可持续发展的核心,正推动着一个以生物催化和生物转化为特征,以生物能源、生物材料、生物化工和生物冶金等为代表的庞大的现代工业王国的形成,以及一场以化石为原料的工业经济迈向生物经济的现代工业技术革命的到来。中国正处于全面建设小康社会、迈向中等发达国家的關鍵发展时期,应针对自身社会经济发展的战略需求,充分挖掘能源植物资源和极端环境微生物资源的特色,发挥传统工业生物技术产业的优势,把握新一代工业生物技术创新发展的机遇,形成可持续发展的自主科技创新能力,形成我国工业生物技术综合性研发基地和国际化企业集团,以此带动形成规模化经济示范区。

主要参考文献

- 1 Gavrilescu M, Chisti Y. Biotechnology-a sustainable alternative for chemical industry. *Biotechnology Advances*, 2005, 23: 471-499.
- 2 李祖义, 吴中柳, 陈颖. 生物催化产业化进展. *有机化学*, 2003, 23(12): 1 446-1 451.
- 3 OECD. The application of biotechnology to industrial sustainability. Paris, 2001.
- 4 中国生物产业发展战略研究课题组. 抓住机遇积极推进我国生物产业的发展. *宏观经济研究*, 2004, 12: 3-7.
- 5 朱跃钊, 卢定强, 万红贵等. 工业生物技术的现状与发展趋势. *化工学报*, 2004, (55): 1 950-1 956.
- 6 Lorenz P, Eck J. Metagenomics and industrial applications. *Nature Reviews Microbiology*, 2005, 3(6): 510-516.
- 7 孙志浩, 柳志强. 酶的定向进化及其应用. *生物加工过程*, 2005, 3(3): 7-13.
- 8 李寅, 曹竹安. 微生物代谢工程: 绘制细胞工厂的蓝图. *化工学报*, 2004, 55(10): 1 573-1 580.
- 9 Bansal A K. Bioinformatics in microbial biotechnology: a mini review. *Microbial Cell Factories* 2005, 4:19.
- 10 熊靛. 玉米塑料和它的 玉米 们. *中国科技财富*, 2006, 3.

Current Status of the Development and Future Trends of Industrial Biotechnology

Xing Xuerong Liu Bin

(Bureau of Life Sciences and Biotechnology, CAS, 100864 Beijing)

Industrial biotechnology is an advanced technology using biological system in large scale to produce the necessary energy and chemicals for human. Geared to the sustainable development of the fields such as resource, environment, energy, population and health, materials, and agriculture, industrial biotechnology has become "the third wave of the development of biotechnology". This paper makes an overview on its main current status of development, hot point of study, and the future trends.

Keywords Industrial Biotechnology, Bioenergy, Biomaterials, Biobased products

邢雪荣 中国科学院生命科学与生物技术局工业生物技术与产业化处处长, 副研究员。1965年11月出生。1999年在中科院植物研究所获植物生态学博士学位。多年从事土壤学和植物学研究, 在国内外刊物上发表多篇学术文章。2001年调入中科院机关从事科研管理工作, 目前负责中科院“先进工业生物技术创新基地”办公室全面工作。