

借力现代生物技术：

传统发酵食品产业谋升级

■本报见习记者 王庆 实习生 罗甜甜

白酒、酱油、食醋、泡菜、腐乳……这些都是生活中再熟悉不过的食品。超市货架上丰富的选择种类，不难反映出它们所属的传统发酵行业竞争之激烈。

可以说，谁在产品质量和风味上做得更好，谁就有可能赢得更多的消费者。

目前，传统发酵行业正面临一场转型升级的突围。其中，现代生物技术成为传统发酵食品企业纷纷借力的重要支撑。

增长背后存隐忧

据不完全统计，目前，全国固态发酵食品企业共计 45000 余家，规模以上企业 4000 余家。仅以固态发酵食品的几个主导产品为例，2011 年，我国白酒、酱油、食醋产量分别为 1025.6 万千升、662.5 万千升和 330 万千升，相比 2010 年分别提高 15%、11%和 32%。

2011 年，上述产业共实现总产值约 4200 亿元，约占当年国内生产总值的 0.9%，利税总额达 1500 亿元，直接就业人数 150 余万人，间接带动上下游相关产业规模 10000 亿元以上。

泸州品创科技有限公司副总经理敖宗华向《中国科学报》记者表示，仅以四川省为例，固态酿造产业年产值达 1000 亿元，占四川食品工业总产值的 45%，占四川全省 GDP 总量的 8%左右。

然而，增长的背后，则是该行业多年来难以克服的一系列问题。

据江南大学教授、国家固态酿造工程技术研究中心副主任许正宏介绍：原料利用率偏低、生产过程较为粗放、生产效能偏低等问题已成为影响我国传统发酵食品产业健康可持续发展的瓶颈。

其中，在发酵过程中起着分解、利用、转化食品原料，改变食品物化性质，代谢产生营养物质、风味物质和功能成分等重要作用的微生物的功能，对其研究不深入、工业应用性能差等问题则尤为显著。

“参与传统发酵食品酿造的微生物达数十种乃至数千种，大多数微生物的功能不甚明确，而且多为天然野生型菌株，合成产品能力及工业应用性能不高，导致原料利用率偏低、产品质量存在隐忧等问题。”许正宏说，“相比之下，一些发达国家的企业已经走在了我国的前面，在菌种改良、工艺优化以及副产物综合利用技术等方面进展迅速。一些发酵食品跨国公司纷纷抢滩中国市场。”

复杂的生物加工过程

面对外国企业的竞争压力，如何才能提升我国传统发酵食品工业水平？

多位业内专家表示，需要创新应用现代微生物学，尤其是近年来发展起来的分子微生物学等研究手段、先进的生物过程工程与装备技术以及现代化的检测与控制策略，系统优化固态发酵工艺并进行集成示范。

“传统发酵食品实际上是一个复杂的生物加工过程，其原料来源丰富，产品成分复杂，大多是多菌种参与的开放发酵体系，我们首先要认识它的复杂性。”许正宏说。

既然是多菌种的混合发酵，就需要搞清发酵微生物群落结构及其功能之间的关系。

这首先关系到如何增强不同的功能微生物在混菌发酵中的表现力，“好比多菌种是一个乐队，每个微生物会发挥不同的功能，需要有指挥家去调控它们，让它们各自发挥更大的作用并统筹协调，才能奏出和谐乐章。”许正宏说。

其次，就是如何提高传统发酵食品品质。许正宏解释道：“正是因为它是一个开放的体系，所以也可能有一些不好的微生物在这个体系发挥作用，可能会影响产品的品质，所以我们要了解这些微生物并尽可能控制它们的影响力。”



产品生产线

我国益生菌工业瓶颈待解

由于在人类营养和健康上的积极作用，益生菌已被广泛应用于食品、功能性食品、膳食补充剂、药品、化妆品、饲料等多个领域。

日本的益生菌制剂已形成产业规模，欧洲益生菌制品种类繁多，美国起步较晚但发展迅速。

而我国益生菌制剂却更多应用于乳制品中，产业发展面临瓶颈。

目前，中国缺乏自主研发的菌种。以发酵剂为例，大多进口自国外，这就承受着较高的经济成本。

尽管国内规模较大的益生菌制剂企业也在努力进行自主知识产权的菌种研发，但其过程对时间和资金都是很大的消耗。

此外，本土益生菌工业缺乏发酵工艺制备技术，这也限制了企业对某些菌种的产业化生产。

对于上述问题，企业应努力获得自主知识产权的菌株和发酵工艺技术，积极与科研院所合作，开发自有菌株及发酵制备技术，还应建立创新平台，转化科研项目。

本周看点

栏目主持：黄明明 邮箱：mmhuang@stimes.cn

开栏的话：

生物技术是古老的，又是现代的。从最原始的认识生物体和人类的生物行为，到生物技术的点滴呈现，如今，生物技术已逐渐渗透到社会生活各领域——医疗治理的针对性、轻化工行业的环保性、食品用品的安全需求、农业的更高产和绿色。

满足传统产业替代需求、改善社会生活，现阶段的生物产业特征越发显现。而在这一进程中，以基因组学、蛋白质组学、合成生物学、分子生物学等为代表的前端基础研究更将给生物领域带来革命性的突破。

本期开始，生物周刊将开设“本周看点”专栏，针对每周生物技术领域的重大进展，从技术的突破及其可预见性影响角度点评，诚约专业人士投稿。

千人基因组图谱想说爱你不容易

■曾庆平

从“人类基因组”到“千人基因组”

近 20 年来，基因组“大科学”不断推出“大手笔”：1990 年 10 月 1 日人类基因组计划启动，2000 年 6 月 26 日人类基因组测序工作草图绘制完成，2003 年 4 月 14 日人类基因组全部测序任务宣告完成；2007 年 12 月 19 日，被誉为人类“第二基因组计划”的人类微生物组项目启动；2008 年 2 月，千人基因组计划启动。

“千人基因组”与人们熟知的“人类基因组”有何关系呢？千人基因组计划将分析 2500 人（来自非洲、亚洲、欧洲和美洲的 14 个民族）的基因组，包括每个人的全基因组测序、外显子目标序列捕获和单核苷酸多态性分型，而人类基因组计划只测定了 5 位健康自愿者（包括 3 位女性和 2 位男性，分别为非裔美国人、西班牙裔墨西哥人、中国人和高加索人）的基因组混合序列。人类基因组计划注重人类基因组的共性，而千人基因组计划强调个体基因组的个性，但最终成果都是绘制人类基因组图谱。

人类基因组图谱按精细程度分为 4 个层次：第一层次是以染色体位点交换率绘制的遗传连锁图谱，或简称连锁图谱；第二层次是以染色体位点辐射断裂率绘制的细胞遗传图谱；第三层次是用分子杂交或扩增等方法绘制的物理图谱，包括指纹图谱、限制性片段长度多态性（RFLP）图谱、随机扩增多态性 DNA（RAPD）图谱、扩增片段长度多态性（AFLP）图谱、序列标签位点（STS）图谱、表达序列标签（EST）图谱、单核苷酸多态性（SNP）图谱；第四层次是用全基因组测序技术绘制的序列图谱。

遗传图谱或细胞遗传图谱都是分辨率较低的基因图谱，给出的是基因标记之间的相对距离；物理图谱是分辨率较高的基因图谱，显示的是基因标记之间的绝对距离。当然，分辨率最高的基因图谱当属序列图谱，每个核苷酸依次排列。目前，基因作图的发展趋势是将多种作图技术结合起来绘制综合图谱。以基因序列为主体，结合遗传图谱、细胞遗传图谱和物理图谱的综合图谱已经面世。

把基因序列通译为“字典”

已经有了人类共同的基因组综合图谱，为什么还要开展个体基因组测序和分析呢？据千人基因组计划项目相关人士介绍，无论民族还是地域，人与人之间超过 99% 的基因都相同，罕见变异发生的频率仅为 1%或更少，但这些变异与癌症、心脏病、糖尿病等重大疾病都有关系。如果绘制出一张涵盖低频突变位点的高分辨率人类基因变异图谱，将有助于探索人类疾病中表型与基因型之间的特定联系。

衡量基因组图谱是否有价值以及价值有多大，关键是看它们被“注释”的程度，基因序列属于结构基因组学范畴，而基因注释属于功能基因组学范畴。如果将人类基因组计划与千人基因组计划作一个比较，那么可以说人类基因组计划的完成是印刷了一部生命的“天书”，而千人基因组计划的完成就是把这部“天书”重印或再版一次，只不过其间作过重大修改。为什么把人类基因组图谱视作“天书”呢？因为基因序列与生物表型的关系目前并没能一一对应起来。形象地说，基因序列恰如一本火星文小说，没有几个地球人能读懂！怎样才能破解人类基因组序列所代表的生物学意义呢？当然必须有一本把基因序列通译为生物表型的“字典”，尤其需要有一本能注释



曾庆平 现为广州中医药大学教授，美国植物生物学者学会会员，曾留学芬兰赫尔辛基大学，从事过转基因研究、合成生物学研究、病原基因诊断及 DNA 疫苗研究、分子病理学和分子药理学研究。

基因变异的“字典”。基因变异包括能改变表型的“有意义”变异与不改变表型的“无意义”变异，但将基因变异通译成疾病风险的“字典”还没有完全编撰出来。

依靠基因组图谱真的能看病吗

医生根据病人症状看病可以如实告诉病人的发病情况；遗传学家根据婴儿染色体进行产前诊断可以把婴儿已经患有遗传病或即将发生遗传病的情况告诉孕妇；基因测序工作者根据基因图谱预测疾病风险只能把将来患病的可能性告诉被测试者，至于发不发病就说不定了，因为还取决于基因与环境相互作用。

理论上，如果基因“有问题”，意味着先天异常，必须更换基因才行。可是，以目前的医术及伦理准则，任何人都不能为你更换基因（实施基因治疗）！因此，当你知道自己的疾病风险后，要么从此背上沉重的心理包袱，寝食难安，甚至惶惶不可终日，要么更加珍惜自己的身体，从此远离吸烟、酗酒及其他不良生活习惯。

尽管个人基因组序列差异甚微，但其他由基因组衍生的数据，如转录组学、蛋白质组学、代谢组学、离子组学、相互作用组学、表观遗传学数据等，在不同个体中差异巨大，而且在各种疾病的关联性上比基因组学数据有更显著意义。然而，这些数据的数据采集难度大、成本高、耗时长，预计不可能在短期内投入实际应用。此外，基因组学数据固然有精细之优点，但缺点也很突出，那就是“见树不见林”，不易“窥一斑而知全豹”，捡了基因那个“芝麻”，丢了病源这个“西瓜”。

拥有贮存个人基因组序列数据的“健康风险身份证”是否有必要？基因组序列数据无疑是健康档案的重要参数之一，但用它来诊断或治病还嫌不够。除非是常规诊断方法无法确诊的病例，一般没有必要求助于个体化基因组图谱！如果将来把各种血液、细胞、生理、生化、病理指标连同基因水平的数据一起集成在一张“电子卡”里，倒是可能成为真正具有疾病诊断和治疗价值的“健康身份证”！

“千人基因组计划”发布更高精度遗传变异图谱

本报讯（记者黄明明）由中、美、英等国共同发起的大型国际合作项目“千人基因组计划”最新研究成果 10 月 31 日在《自然》在线发表。该协作组公



布了 1092 个高分辨率人类基因组遗传变异整合图谱，媒体称此举将为迎接个体化医疗时代的到来奠定基础。

国际“千人基因组计划”已于 2010 年完成了“千人基因组计划”第一阶段的任务，对于人群携带 5%以上的基因变异，绘制出了覆盖度 95%的基因多态性图谱。依据这项成果，科学家们能够分析这些突变在不同人群中会产生怎样的危害。

第二阶段则是集中于对更大规模的人群中低频突变的研究，尤其是低频点突变和结构变异，以便鉴定出更多的功能变异标志。这项工程的一个主要目标是鉴别不同人种间的罕见突变。研究人员对以下人群进行了全基因组测序：尼日利亚约鲁巴人、中国北京汉人、日本东京人、源于西欧或北欧的美国犹他州居民、肯尼亚 Luhya 人、来自非洲的美国西南部人、意大利 Toscani 人、来自墨西哥的洛杉矶人、中国南方汉人、西班牙利比里亚人、英格兰和

苏格兰的英国人、芬兰人、哥伦比亚人和波多黎各人。

此次最新的研究报告中，协作组结合全基因组测序、外显子目标序列捕获和 SNP 分型等技术构建了变异图谱。通过开发新的方法对多种不同算法和不同来源的数据进行整合，最终协作组成功地绘制出了高分辨率和高精度的单体型图谱，其中包括 3800 万个单核苷酸变异位点，140 万个插入 / 缺失位点以及超过 1.4 万个大片段缺失。这些数据资源涵盖了不同种族人群基因组中携带 1%以上的突变，其中覆盖度达 98%以上。

据悉，华大基因在本次研究成果中，主要承担了全部中国人（包括北京汉族人和南方汉族人）的样本收集、8 个种族 272 个个体的全基因组测序、11 个种族 375 个个体的外显子测序以及数据分析中关于插入 / 缺失和结构变异的检测和分析。此外，华大基因还参与了数据质控和协调等工作。