

## 生物产业不可缺“芯”

工业酶制剂可以称得上是生物产业的“芯片”。在生物技术领域,酶制剂行业算不上利润最高,却是利润潜力最大的。

近些年来,随着社会需求的推进,酶工程产业的发展进程加速,据统计,全世界已发现的酶有3000多种,目前工业生产上的酶制剂有60多种,而真正能达到工业规模的只有20余个系列,大有潜力可挖。

最新的数据显示,未来4年全球工业酶制剂市场价值将以9.1%的复合年增长率继续增长,由2011年的39亿美元增加至2016年的约61亿美元。此外,随着环境和经济社会发展的需求,动物饲

料和乙醇生产领域刺激着全球工业酶市场需求增长,制药业对酶的需求也正快速增长。

实际上,早在1965年,我国酶制剂工业就已起步,在无锡建立了第一个专业化酶制剂厂。而眼下的现实是,我国酶制剂企业多半技术、工艺和装备水平相对落后,面临着产品结构不合理、剂型单一、应用的深度和广度不够等问题,缺乏研发投入和创新能力。而以诺维信、杰能科为代表的国际巨头公司正加大了蚕食这一新兴市场的步伐。

工业酶制剂是当今新的食品原料开发、品质改良、工艺改造的重要环节,具有数十倍甚至上百倍的放大效应。对于新兴的生物产业而言,绝不可缺“芯”。

# 微生物生态修复技术难挑大梁

■李惠钰

8月13日,第30届夏季奥运会顺利闭幕。有谁能想到,6年前位于东伦敦的奥林匹克主体育场“伦敦碗”竟然曾是当地污染最为严重的垃圾填埋场。

为了净化这片“毒地”,伦敦奥组委搬来五台装满各种微生物的土壤清洗机,有毒土壤被放置在这些家伙“肚子”里,经过微生物的降解排毒,一段时间后又可以被重新利用。

“这种利用微生物技术修复土壤的方法,最大的优势就是环境友好、安全生态,不会造成二次污染。”中国科学院生态环境研究中心研究员陈保冬说。

而国内还没有大规模使用微生物技术进行土壤修复,那些被欧美国家抛弃的异地填埋或焚烧手段,在中国仍是主流。

对此,专门从事污染场地修复的高科技企业,杭州大地环保工程有限公司总经理张文辉表示,微生物生态修复技术虽然具有绿色、成本低等优势,但我们国家一些土壤修复项目,大部分都要求在短时间内完成,微生物修复则很难实现。

## “看不见的污染”

近年来,土地“看不见的污染”频频爆发安全事故。

2004年,北京市宋家庄地铁工程建筑工地,由于地处农药厂污染地段,未经处理的土壤中含有大量废气,导致三名工人探井时集体中毒。

2006年,武汉一个地产项目开工,工人在桩基作业时接触到深层之后就出现呕吐、头晕等中毒现象,调查结果是:土地已被农药化学物质严重污染。

2008年,原广州氮肥厂部分地块,未经修复就被规划为经济适用房用地。媒体曝光后,广州市政府只好花费600万元进行土壤修复,这也被称为广州土壤修复第一案。

如今,亟待修复的大地“毒瘤”究竟还有多少?确切答案仍未浮出水面。

此前,北京市环保局曾调查过18家已停产或即将停产的化工企业,发现7处场地受到严重污染,部分场地污染深度可达15米,必须修复才能达到规划用途的环境标准。

世界银行2010年发布的《中国污染场地的修复与再开发的现状分析》报告显示,最近几年工业企业搬迁遗留的场地中有将近1/5



亟待治愈的大地“毒瘤”究竟还有多少?

图片来源:昵图网

存在较严重污染。

大举外迁的工业厂区的确给拥挤的城市腾出了空间,可眼前的现实是,针对这些“毒地”的微生物修复技术却正处于尚未成熟的尴尬境地。

## 生物修复尚未普及

在广东省生态环境与土壤研究所研究员万洪富看来,污染场地的土壤修复是一件十分复杂的庞大工程。

污染场地修复属生态学、土壤学、微生物学、生态毒理学、环境化学、工程学等十几个

学科交叉融合的领域,是当前整个环境科学与技术研究的前沿。

“我国土壤修复技术没有国外那么发达,基本上仍然采用传统的异地填埋和焚烧手段,微生物修复技术还仅仅处于实验室阶段。”万洪富说。

从事土壤生态重建研究的陈保冬告诉《中国科学报》,生物修复技术主要是利用生物有机体,尤其是微生物的降解作用将污染物分解去除。这种技术对比传统物理和化学修复方法,具有生态安全、费用低廉的优点。

然而,微生物修复能成功运作并非易事。张文辉表示,微生物对污染物的降解需

要有一个适应的过程,对比物理、化学方法,微生物修复效率还很低。

“不过,微生物修复不需要多高的运输成本,费用相对低廉,但是它对环境要求却相当苛刻。”张文辉表示,微生物修复只能针对一些特定的污染,比如污泥、垃圾等有机污染。

陈保冬也提到,由于微生物是一种具有生物活性的生命体,本身受环境影响较大,当污染物浓度过高时,生物降解的速率就会受到影响,甚至无法降解。

“虽然实验室研究得出很多令人鼓舞的结果,但是,在将实验室结果放大应用于土壤污染现场时,也往往达不到预期的效果。”万洪富说。

不过,上述专家一致认为,由于微生物修复对环境友好,具有传统方法不可比拟的优越性和安全性,依然具有乐观的市场潜力。

## 需多技术综合利用

目前,我国尚无一部系统的有关土壤保护的法律法规,如何防治、如何界定污染者,以及修复过程和结果的法律认定,几乎一片空白。

不过有消息透露,由环保部牵头制定的《全国土壤环境保护“十二五”规划》已进入国务院审批程序。《规划》出台后,有望在全国大规模开启土壤修复工作,推动土壤修复产业化进程。

采访中,万洪富多次表示,我国还没有关于土壤修复的强制性规定,甚至没有污染场地的调查、风险评估、修复、验收等各方面的标准。

他建议,国家应尽快出台有关污染场地开发利用的强制性规定和硬性指标,制定专门的法律法规来规范土壤污染问题。

“例如,对于工业用地如果再开发利用,必须先做调查和评估,土地修复后才允许使用。另外,还要出台相应的指标体系,对于污染场地的调查、风险评估、修复、验收等各方面都应该有明确的标准。”万洪富说。

万洪富觉得,只有在法规的推动下,绿色环保的微生物修复技术才有可能得以推广实施。

陈保冬则表示,任何修复技术都有自身的特点和特定的应用条件与范围,单纯的某一项技术往往不能从整体上解决问题。

因此,陈保冬建议,土壤修复要想达到更好的效果,需要各种技术的综合利用,微生物修复技术可以作为一种重要的辅助手段。

## 行业协会访谈

# 生物发酵工业转型关键是延长产业链

■本报见习记者 王庆

“以大宗发酵产品为例,成本和利润是一条渐进线,成本不断升高,利润不断降低,将来成一条线了。怎么办?必须延长产业链,生产高附加值产品。”中国生物发酵产业协会理事长石维忱一语道出了我国生物发酵工业转型的关键。

生物发酵产业在生物制造产业所占比重大约80%以上。和生物医药、生物农业一样,生物制造亦是生物产业的重点领域。同时,生物发酵产品已广泛渗透到纺织、造纸等多个行业。

相较于生物医药、生物农业等重点产业,发酵工业低调得多,其行业协会掌门人石维忱并未向《中国科学报》记者宣传本产业的成就,尽管该行业的发展是显而易见的:2011年,我国生物发酵产业产品产量达到2055万吨,产值为2500亿元。而在2005年,两者数据分别为800万吨、400亿元。产品种类也从此前三大类50多种发展到七大类300多种。

石维忱更愿意客观务实分享他对行业发展问题的思考:延长产业链、生产高附加值产品需要生物发酵行业在应用研究、内需拉动、新菌株筛选等方面实现突破。

## 破解内需瓶颈有赖应用研究

和企业联系密切的石维忱非常清楚行业发展的瓶颈:“比如柠檬酸,80%靠出口,而国家在限制以粮食为原料的柠檬酸出口,我们在内需方面就一时茫然了。”

国际上一些国家已将柠檬酸应用于洗涤剂等行业,可以减少污染,也更加安全健康,但国内的洗涤剂行业尽管对柠檬酸也很感

兴趣,但由于生产企业应用研究不够,柠檬酸产品难以满足其应用需求。

“我们在应用研究上做得很不够,怎么配方,怎么做,工艺怎么改造,我们还有很多工作要做,其他诸如酶制剂、酵母等发酵工业产品上也存在类似问题,如何加强应用研究,拉动内需,这是我们亟须冲破的瓶颈。”石维忱说。

事实上,除了传统的食品工业以外,纺织、造纸、皮革等各个行业对酶制剂等发酵工业产品有着越来越多的需求,而这正源于发酵产品在促进其他产业节能减排、转型升级方面的重要作用。

以酶制剂在纺织行业中的应用为例,在传统工艺当中,纺织行业要经过抛光、漂白等多道流程,如果使用酶制剂则可以缩短工艺流程。

据诺维信中国政务事务和公共关系总监何有萍介绍,酶制剂能够加快工艺流程,缩短生产周期,一次完成更多工序。数据显示,采用酶制剂后,纺织厂每生产1吨针织品可节省7万升水,相当于每件T恤衫节约20升水耗。

此外,酶制剂还可以提高纺织产品的质量,比如,不少织物容易“起球”,而利用纤维素酶对织物进行“生物抛光”之后,织物表面凸出的毛羽便被分解掉了。

而我国酶制剂市场却主要被来自丹麦的诺维信所占据,国内酶制剂产业还处在整合阶段,从企业规模和技术实力等各方面都和国际巨头不在一个重量级上。

“这很大程度上是由于应用研究不足,其重要原因在于我国的科研和产业化是脱节的。”石维忱分析道,“我国的研发工作主要

集中在大专院校和科研院所,研究成果往往离产业化较远,多数成果都被束之高阁,企业难以将其转化为产品。”

## 新菌株筛选是基础

应用研究和基础研究之间的关系就好比建筑和地基,建筑可以盖多高,取决于地基打多牢。

在石维忱看来,在基础研究方面,应该尤其重视新菌株的筛选。

“我们自己研究、筛选和发现的原始菌种不够,很多都是对既有菌种的改造、诱变、基因重组,这样就使得知识产权掌握在别人手中,这就好比在制药行业,我们不能只满足于仿制,而努力开发出原研药。”他解释道。

而现实情况往往是,新发现的原始菌株往往转化率有限,这就需要基础研究和应用研究密切配合,将符合市场需求的原始菌株开发成实际产品。

在这方面,酶制剂行业翘楚诺维信的经验或可借鉴。

除了建立品种丰富的菌株库,何有萍向《中国科学报》记者表示,该公司研发成果能够高效转化的重要原因在于:对市场保持足够敏感,严格以市场为导向,市场与研发人员紧密合作。

而国内企业规模较小,研发能力有限。为解决这一问题,石维忱正致力于打造高校、科研院所和企业合作的产业联盟,协会在其中则起到桥梁的关键作用。

前不久,石维忱便通过生物发酵工业协会这一平台组织各地企业和专家召开峰会,

促进项目对接。

## 产业链延至何处

石维忱认为,解决应用研究、内需拉动、新菌株筛选等上述问题的根本目的在于“延长产业链、生产高附加值产品”,而这也正是“十二五”期间我国生物发酵工业转型的关键。

对于产业链应延至何处,他表示,首先,在大宗发酵产品方面,生产生物基材料是重点,比如将乳酸进一步加工成聚乳酸,应用在纺织、医药、农业等领域。

石维忱建议,开展大宗生物基产品的生物技术衍生转化研究,突破生物催化剂活性、催化转化反应体系优化、产品分离制备等关键技术,开发柠檬酸到柠檬酸丁酯、赖氨酸到戊二胺、乳酸到丙烯酸、丙酮酸等衍生转化技术,促进大宗生物基产品的工业化应用与生物制造产业链的形成。

对于糖类产品,比如淀粉糖,可将其进一步深加工为更利于人体健康的功能性产品。

其次,利用酶制剂,替代传统的粮食原料,以木薯、秸秆、菊芋、甘蔗等非粮原料与有机废弃物为原料,集成生物炼制与生物转化技术,发展非粮生物醇、合成气生物醇、生物制氢、车用甲烷等新一代生物燃料生产关键技术,促进生物燃料产业的形成与发展。

此外,功能性配料和发酵制品也是产业链延长的重点,比如食品和保健品中需要的益生元、益生菌等有益因子和功能因子恰恰来自发酵工业,也同样是行业值得关注的增长点。

## 观点

自从20世纪下半叶分子生物学取得重大突破以来,人类就一直梦想着能够用生物制造取代原有的化工产业,甚至能够随心所欲地操纵生物性状,得到我们想要的产品。从理论上讲,这一切是如此完美,既然我们已经对基因组有了全面的了解,并且具备了精细操作某个基因的技术,那么,大自然长期进化所赋予我们的各种生物,比如原生菌、酵母、家蚕等,就可以用来充当生产产品的机器或者车间,工业生产将因此发生翻天覆地的改变。

但实际上,在新世纪过去十多年之后,生物技术所能做的还是很有限。是的,我们的生物制药造出了一些全新的重组蛋白和单克隆抗体药物,有效地攻克了一部分疾病;我们的育种技术不断取得突破,使得农作物具备了各种抗虫抗逆、高产的特征;我们甚至能够人工合成“简单”的生命,直接挑战“上帝”的权威。可是,对于生物体的奥秘,我们所知的还是太少。我们所知的只是零星的片段,是某个一闪而过的镜头,整部电影是怎样的,完整的机制是怎样的,我们还搞不清楚,还在茫茫的黑暗中摸索,理不清头绪。所以,当今世界的很多产品还是要通过传统的化工方法去生产,化工能源依旧是制约我们的瓶颈;转基因食品对人类健康的影响,仍然充满争议;对于复杂的疾病,比如艾滋病、癌症、老年痴呆症等,人类基本上没有办法,而且,最近几年生物制药的创新效率也开始下降,一个又一个新药项目在临床试验的最后阶段被枪毙。

总的说来,目前的生物制造有三条主要的思路。一是改造生物体的性状,人为地缩短进化的时间,制造出人类想要的生物产品,基因工程育种、生物制药、新型工业酶的筛选、人工器官的培育、生命的合成等其实都是遵循这种思路。

二是如何保证生物制造过程的稳定性,如何实现大规模量产。生物制造因为由复杂的生物体充当生产机器,很难精确控制,有时候成功,有时候失败。大规模生产也面临种种挑战,比如,我国的生物制药企业的大规模细胞培养技术与西方国家的药企相比差距较大,由此导致了较高的生产成本,规模生产的生物制品质量也较差,竞争力低下。

三是在现有的天然的或者经过改造的生物材料中,如何最大限度地实现它们的价值,挖掘以前从来没有想到过的新用途。比如近年来科学家频频利用蚕丝作为精密外科手术和眼科手术的缝合线,蚕丝表面的丝蛋白基本不会引起炎症反应,可以被人体很好地吸收。

这三种思路从难度上讲是越来越容易的。第一种思路是想要做出革命性的产品,但前提是生命科学的基础理论要能取得革命性的突破。分子生物学的突破导致了一系列单克隆抗体药物的诞生。但是,科学的发展是有周期的,是脉冲式的,当前科学的发展没有全新的突破,自然而然新药的研发速度就降了下来,生物化工方面也难取得大的进步。在这种情况下,科学家应该花更多的精力在对于生命机制的理性思考上,而不是简单按照过去的经验乱试一气,因为过去的技术突破这口矿井已经被开采完了。火箭能上天在于我们对物理学原理的精确把握,如果对生物学的研究能够更加强调整量化数据和量化分析的话,也许我们能够得到更加精确的生命机制,从而带来给力的产品应用。

第二种思路对中国企业来讲分外重要,坦率地讲,目前我们的科研氛围和教育水准还难以支持我们在世界上作出伟大的创新。但是,我们可以通过学习和努力来缩小与世界最先进科技的差距。在生物制造方面,最现实的办法就是抓住国外大批生物药专利到期的机遇,尽快把生物仿制药做出来,并实现稳定的高质量的大规模生产,这个过程也需要很多的探索,但毕竟已经知道这个问题是有解的,外国同行已经做出来了,付出的努力更有可能得到回报,而且,这种努力也更符合当前的国情。

第三种思路直接放弃了传统的基础材料如橡胶,更多地关注应用。一些天然生物材料比如腱、筋膜、心包、血管、骨头等动物组织被用来生产植入性医疗材料——生物型硬脑膜补片。这种产品可以在开颅手术之后,用于硬脑膜和硬脊膜的修补,加强和扩大,与原来的化学高分子材料相比,效果更好,副作用也更小。中国企业在这个产品上实力很强,在市场上已经完成了进口替代,其中的龙头企业年销售额是可以过亿的。第三种思路看上去有点投机取巧,绕过较难的问题,在容易的问题上花功夫,但实际上也是一种不错的思路,因为把容易的事情做到极致也很大。由于应用效果比较明显,能在商业上取得成功,也可以促进企业加大研发投入,反过来推动基础科研的发展。

今天,我们梦想着可以用生物技术制造我们想要的产品,这个梦想似乎才刚刚起步,并且前路漫漫。但是,只要梦想不灭,笔者相信人类智慧的积累终将攻克这一系列的难题。到那时,也许工业的生物制造会像飞机上天一样成为自然而然的事情;到那时,生物制造的时代就真的来临了。