

科技自立自强之路

从中国科学院天津工业生物技术研究所(以下简称天津工生所)出发,一路往东南走4000米,会来到一个充满“魔法”的地方。

这里是一个工程化测试平台,各类仪器紧凑安放,测试装置轰隆作响。不久后,发酵罐里由二氧化

碳合成的甲醇会与特定的生物催化剂——酶,一个接一个反应,最终化为一管雪白的淀粉。

2021年9月24日,天津工生所在国际上首次实现二氧化碳到淀粉从头合成的重大突破,相关成果在线发表于《科学》。2022年底,它又迈出从实验

室走向生产线的关键一步,建成吨级中试装置,目前正在进行测试。

先“从0到1”,再“从1到10”,在解决人类发展面临的粮食问题上,天津工生所矢志不渝、行稳致远。

1 凭“空”造淀粉,这有可能吗

作为一类重要的高分子碳水化合物,淀粉是农耕文明的核心产品,为人类提供了生存所需的热量。1万多年来,农业种植都是生产淀粉的唯一途径。

然而,植物光合作用能量效率低、生长周期长,可能引发粮食安全问题。为此,科学家探索出了杂交育种、模块育种、分子育种等办法,还建立了人工光合系统。

“这些都没有脱离植物本身的固碳模式,就像跑得再快,本质上还是依靠双脚。能不能跳出这个模式,直接造一辆‘汽车’,把粮食生产送上快车道呢?”2014年的一天,在北京回天津的高铁上,天津工生所创始所长、二氧化碳合成淀粉项目首席科学家马延和这样思考。

作为致力于工业生物发展的科研机构,天津工生所一直以来追求一个重要目标——在工业车间培养生物体,并用其生产农业物质,即实现“农业工业化”。

在天津工生所召开的一次讨论会上,马延和继续脑洞大开:“我们干脆模仿植物,合成一个细胞,让它利用空气中的二氧化碳合成所需物质。那才是真正的‘凭空制造、随心所欲!’”

经过仔细论证,大家一致认为,合成细胞太困难,但在胞外利用二氧化碳合成淀粉或许可以试试。

马延和表示,当今世界正面临气候变化、粮食安全、能源资源短缺、生态环境污

染等一系列重大挑战,科技工作者重任在肩。二氧化碳转化利用与粮食淀粉工业合成,正是应对挑战的重大科技问题之一。

2015年1月,还在美国明尼苏达大学访问交流的天津工生所副研究员蔡韬接到马延和的电话:“所里正计划做凭空制造淀粉的项目。”

“凭空制造?这可能吗?”蔡韬很惊讶,又很兴奋。当时他已加入天津工生所两年多,抱着“做以应用为导向的基础研究”的想法,从传统生物学转向合成生物学研究,并于2014年5月外出访学。

蔡韬深感这个项目意义重大,但要怎么做、能不能做成,心里一直在打鼓。

前期调研结果不容乐观。一听说这个想法,即使是领域内的知名专家也纷纷摇头。“植物光合作用已存在十几亿年,至今还未完全弄清楚系统机制,你们能从头合成?”

大家的质疑不无道理。这是从没有人做成的事,翻遍国内外所有文献,也找不到任何关于合成路径、研究方法的线索。

“可转头想想,植物能做的事,我们怎么就不能做?”马延和说,当时天津工生所已经实现人参、天麻、红景天等一批药用、经济植物有效组分的异源细胞合成,为糖、肉、油脂、蛋白等设计了生物合成的新路线,在变革传统耕作模式方面有了不少积累。

他们如何把梦想变为现实? 凭「空」造淀粉

■本报记者刘如楠

3 三年攻关战,初现“淀粉蓝”

虽然对项目难度早有预估,但实验开始后,困难还是超出了大家的想象。

其中最突出的是酶的问题。每一步的反应都需要酶参与,可依照计算出来的途径,许多酶的组合在现实中从未出现过。

不同于“一把钥匙开一把锁”,同一个酶往往能催化多个反应,这就带来“副作用”。有时,一个底物被多个酶竞争,致使后面的酶没有底物可用;有时,它和不需要结合的底物“一拍即合”,却对需要结合的底物“兴趣寥寥”。

很长一段时间,团队成员都在和这些酶“斗智斗勇”。他们与天津工生所最擅长新酶设计的研究员江会锋团队、最擅长酶进化改造的研究员朱蕾蕾团队合作,对已有的酶进行定向改造,或是从头设计新酶、创建非自然的人工酶,以解决酶的组合优化问题。

时间来到2018年,为期3年的项目即将结题,团队已经实现了碳一化合物到淀粉的合成,却卡在了前一步——从二氧化碳到碳一化合物还原反应中。

当时可选择的路径有两条,一是将二氧化碳转化为甲酸,再将甲酸转化为甲醛;二是将二氧化碳转化为甲醇,再将甲醇转化为甲醛。可无论哪条路,反应得到的甲醛量都不足以支撑后续反应。

那段日子,团队成员都变得异常敏感,怀疑自己做的每一个步骤,猜测是溶液加错、剂量没看准,还是犯了其他低级错误。然而不断重复后,他们不得不面对的事实是,操作没有错误,反应无法推进。

蔡韬已经记不清,当时有多少次与马延和、天津工生所研究员游静讨论甲醛反应量的问题。他在不断讨论中逐渐找到思路——利用甲醇中“氢燃烧”产生的能量驱动产生甲醛的反应,解决甲醛反应中的热力学匹配问题。

2018年7月24日下午,蔡韬在实验室楼上的会议室里,正准备参加中国科学院重点项目阶段评审会,突然接到实验室技术员发来的一张照片。照片中3个试剂管并排,加入最新试验产物的中间试剂管里的碘溶液呈淡蓝色,与左右两边无色试剂管、深蓝色试剂管对比明显。

蔡韬立刻打电话确认,得到肯定答复后仍不放心,一路小跑回实验室。直到亲眼见到试剂管,他才抑制不住地喊道:“太好了!制造路径终于全线打通了!”

那天,大家脸上一改连日来的严肃,挂满了笑容。蔡韬随即向马延和报喜:“这真是我见过最美的颜色”。

至此,二氧化碳从头合成淀粉终于实现了“从0到1”,合成产量达到30毫克/升。

4 所外寻合作,迎高光时刻

项目团队并未就此止步,而是决定继续开展后续研究,与酶“死磕”下去,提高合成速率和产量。

在随后几个月里,他们通过对关键酶的定向改造,解决了途径中限速酶活性低、辅因子抑制、三磷酸腺苷(ATP)竞争等难题。

2018年底,中国科学院重点部署项目“二氧化碳的人工生物转化”结题,项目团队将淀粉合成产量提升8倍,达到200至300毫克/升,远超立项之初的目标。这意味着,二氧化碳合成淀粉项目迎来了2.0时代。

“从最初的‘盲目自信’,到后来被各种困难打击到谷底,直到逐步做出1.0、2.0版本,大家的信心一点点建立了起来。”蔡韬说。

2019年6月24日,在马延和的指导下,蔡韬、江会锋带着最新进展资料,来到中国科学院大连化学物理研究所(以下简称大连化物所)寻求合作。

当时,中国科学院院士、大连化物所研究员李灿团队已深耕20多年,实现了电解水制绿氢、再由绿氢加二氧化碳合成甲醇。如果这条路径能与二氧化碳合成淀粉的生物反应路径耦合,或许能实现新的突破。

听完项目团队的介绍,李灿表现出了极大兴

趣,两个团队一拍即合。

后来,项目团队将李灿团队合成的甲醇带回天津工生所实验室,进行后续合成淀粉实验,发现完全可以正常合成,反应速率与商业甲醇无异。

进一步采用反应时空分离策略,解决化学与生物反应不兼容的问题,建立生化级联反应系统,项目团队将淀粉合成产量提升17倍,达到1.6克/升,实现了不同类型淀粉的可控合成。

二氧化碳合成淀粉的3.0版本出现了,且这一人工途径的淀粉合成速率明显超过玉米淀粉的合成速率。

2021年9月24日,《科学》杂志在线发表了这一成果,团队6年技术攻关终于换来了丰硕的果实。

成果发布后,一下子引爆了学术圈和社会舆论,“二氧化碳合成淀粉”迅速成为热门话题。

国内外专家纷纷表示,该成果是“典型的从0到1原创性突破”;是一项扩展并提升人工光合作用能力前沿研究领域的重大突破,具有“顶天立地”的重大意义;不仅对未来的农业生产特别是粮食生产具有革命性影响,而且对全球生物制造产业发展具有里程碑式意义。

2 革新组织模式,科研建制化

2016年1月1日,中国科学院重点部署项目“二氧化碳的人工生物转化”正式立项。这一项目由天津工生所负责,旨在通过高效利用化学能、光能、电能等多种能量形式,将二氧化碳转化为复杂有机物,同时从中划拨部分资金用于“二氧化碳合成淀粉”的前期探索。

与许多依赖课题组组长负责制的项目不同,二氧化碳合成淀粉项目一开始便以建制化方式展开,采取“总体研究部—特色研究组—平台实验室”三维科研组织模式。

总体研究部负责围绕工程生物学重大科学问题,生物产业关键核心技术,凝练重大科技任务,确定攻关目标。一旦立项,由资深研究员担任首席科学家,并在全所甚至全社会范围聘任“项目经理”。

随后,在马延和、天津工生所时任所长助理王钦宏等的指导下,二氧化碳合成淀粉项目组根据项目目标凝练问题、分解任务,并面向全所招募和组织精锐团队进行协同攻关。

立项之初,项目组除马延和、王钦宏、蔡韬外,只有4位主要技术人员承担实验技术工作。在3年的周期内,他们只做这一个项目,如果有需要则联系所内外科研发团队进行合作。

项目正式启动时,团队成员都感到压力很大。在植物的自然反应中,淀粉合成与积累涉及约60步代谢反应和细胞器间运输,要进行工业生产必须将其简化,同时要保证反应充分、精准。

为此,团队与天津工生所研究员马红武合作,开发出全新的算法,并在6568个生化反应中,对合成路径进行系统挖掘和筛选,计算出了一条最短的合成途径。

这条途径共有9步主反应,大致是先进行化学反应,利用高密度电/氢能将二氧化碳还原为碳一化合物,再进行生物反应,将碳一化合物聚合为碳三化合物、碳六化合物(即葡萄糖)直至长链淀粉分子。

但这只是一条理论的虚拟途径,接下来必须将它变为现实。

论文发表后的那个早上,团队成员的手机都响个不停。除了媒体报道、同行祝贺外,寻求合作的研究团队、生物技术公司、咨询公司也纷至沓来。随之而来的还有人们对这项成果产业化的期待和质疑。

处于信息漩涡的中心,蔡韬兴奋、紧张又担心,心中五味杂陈。“那段时间整个人都很蒙,没有想到会引发这么大的关注。”

后续的科研怎么做?敢不敢做产业化?如果进行工程化测试,投入巨大,万一失败怎么办?大家走到了新的岔路口,必须作出抉择。经过深思熟虑,项目团队终于下定决心——做!

“产业化是我们最初的理想,也是最终的目标。初期爬坡那么艰难,走到一半却不走了,怎么甘心?”马延和说。

2022年8月,天津工生所成立人工合成淀粉研究中心(以下简称淀粉中心),以加速人工合成淀粉工程应用、推动粮食组分车间制造,聚焦解决产业化应用背后的前沿基础科学和应用基础科学问题。

淀粉中心仍采取三维科研组织模式,按

5 全力降成本,推动产业化

总体研究部机制运行,研究所层面提供稳定支持,宽容失败的科研环境,培养甘坐“冷板凳”的核心研发团队。

“前期实践已经说明,三维科研组织模式能够有效克服科研碎片化问题,发挥不同学科优势,集成科研院所、企业的优势研发力量进行高效协同攻关,充分发挥体系化建制化优势。”马延和表示。

目前,淀粉中心已聚集起20人左右的精锐力量,未来将增加至30人左右。

2022年底,二氧化碳人工合成淀粉工程化测试平台建成,百升级、吨级中试装置启动测试。这意味着,整条合成路径第一次走出实验室,进入生产线,科研团队正式朝“从1到10”的目标迈进。

与测试平台建成一同到来的好消息是,“人工合成淀粉关键技术与应用”项目获得中国科学院战略性先导科技专项支持。马延和表示:“这让我们的科研人员再一次充满了信心和底气。”

如今,科研团队的主要攻关目标是“降低成本”,最核心的难题依然是酶。他们希望不

断提高酶的反应效率,让价格昂贵的酶实现循环利用。同时,努力寻找和解决反应规模扩大后可能出现的效率受阻、堵塞不通、相互抑制等问题,不断改进工艺流程。

马延和期待,把淀粉合成的成本降到和农业种植相当甚至更低。“那将会节约90%以上的耕地和淡水资源,避免农药、化肥等对环境的负面影响,缓解农业压力,助力碳中和的生物经济发展。”

前方的路还很长。如今,人工合成淀粉科研团队更加坚信:路虽远,行则将至;事虽难,做则必成。



人工合成淀粉科研团队。

蔡韬(左)与技术人员讨论。



2 革新组织模式,科研建制化

2016年1月1日,中国科学院重点部署项目“二氧化碳的人工生物转化”正式立项。这一项目由天津工生所负责,旨在通过高效利用化学能、光能、电能等多种能量形式,将二氧化碳转化为复杂有机物,同时从中划拨部分资金用于“二氧化碳合成淀粉”的前期探索。

与许多依赖课题组组长负责制的项目不同,二氧化碳合成淀粉项目一开始便以建制化方式展开,采取“总体研究部—特色研究组—平台实验室”三维科研组织模式。

总体研究部负责围绕工程生物学重大科学问题,生物产业关键核心技术,凝练重大科技任务,确定攻关目标。一旦立项,由资深研究员担任首席科学家,并在全所甚至全社会范围聘任“项目经理”。

随后,在马延和、天津工生所时任所长助理王钦宏等的指导下,二氧化碳合成淀粉项目组根据项目目标凝练问题、分解任务,并面向全所招募和组织精锐团队进行协同攻关。

立项之初,项目组除马延和、王钦宏、蔡韬外,只有4位主要技术人员承担实验技术工作。在3年的周期内,他们只做这一个项目,如果有需要则联系所内外科研发团队进行合作。

项目正式启动时,团队成员都感到压力很大。在植物的自然反应中,淀粉合成与积累涉及约60步代谢反应和细胞器间运输,要进行工业生产必须将其简化,同时要保证反应充分、精准。

为此,团队与天津工生所研究员马红武合作,开发出全新的算法,并在6568个生化反应中,对合成路径进行系统挖掘和筛选,计算出了一条最短的合成途径。

这条途径共有9步主反应,大致是先进行化学反应,利用高密度电/氢能将二氧化碳还原为碳一化合物,再进行生物反应,将碳一化合物聚合为碳三化合物、碳六化合物(即葡萄糖)直至长链淀粉分子。

但这只是一条理论的虚拟途径,接下来必须将它变为现实。

论文发表后的那个早上,团队成员的手机都响个不停。除了媒体报道、同行祝贺外,寻求合作的研究团队、生物技术公司、咨询公司也纷至沓来。随之而来的还有人们对这项成果产业化的期待和质疑。

处于信息漩涡的中心,蔡韬兴奋、紧张又担心,心中五味杂陈。“那段时间整个人都很蒙,没有想到会引发这么大的关注。”

后续的科研怎么做?敢不敢做产业化?如果进行工程化测试,投入巨大,万一失败怎么办?大家走到了新的岔路口,必须作出抉择。经过深思熟虑,项目团队终于下定决心——做!

“产业化是我们最初的理想,也是最终的目标。初期爬坡那么艰难,走到一半却不走了,怎么甘心?”马延和说。

2022年8月,天津工生所成立人工合成淀粉研究中心(以下简称淀粉中心),以加速人工合成淀粉工程应用、推动粮食组分车间制造,聚焦解决产业化应用背后的前沿基础科学和应用基础科学问题。

淀粉中心仍采取三维科研组织模式,按

5 全力降成本,推动产业化

总体研究部机制运行,研究所层面提供稳定支持,宽容失败的科研环境,培养甘坐“冷板凳”的核心研发团队。

“前期实践已经说明,三维科研组织模式能够有效克服科研碎片化问题,发挥不同学科优势,集成科研院所、企业的优势研发力量进行高效协同攻关,充分发挥体系化建制化优势。”马延和表示。

目前,淀粉中心已聚集起20人左右的精锐力量,未来将增加至30人左右。

2022年底,二氧化碳人工合成淀粉工程化测试平台建成,百升级、吨级中试装置启动测试。这意味着,整条合成路径第一次走出实验室,进入生产线,科研团队正式朝“从1到10”的目标迈进。

与测试平台建成一同到来的好消息是,“人工合成淀粉关键技术与应用”项目获得中国科学院战略性先导科技专项支持。马延和表示:“这让我们的科研人员再一次充满了信心和底气。”

如今,科研团队的主要攻关目标是“降低成本”,最核心的难题依然是酶。他们希望不

断提高酶的反应效率,让价格昂贵的酶实现循环利用。同时,努力寻找和解决反应规模扩大后可能出现的效率受阻、堵塞不通、相互抑制等问题,不断改进工艺流程。

马延和期待,把淀粉合成的成本降到和农业种植相当甚至更低。“那将会节约90%以上的耕地和淡水资源,避免农药、化肥等对环境的负面影响,缓解农业压力,助力碳中和的生物经济发展。”

前方的路还很长。如今,人工合成淀粉科研团队更加坚信:路虽远,行则将至;事虽难,做则必成。



人工合成淀粉工程化模型。



人工合成淀粉样品。



人工合成淀粉遇碘变蓝。



人工合成淀粉工程化测试平台。
刘如楠/摄

本版图片除标注外均由天津工生所提供