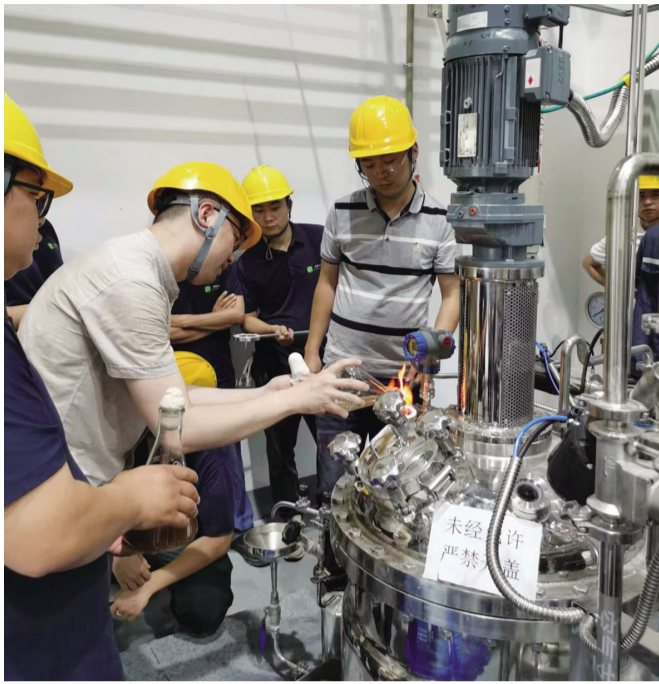


掌握发酵这门『艺术』

他们让瘦土变沃土

■本报记者杨展



研究团队进行规模化发酵接种操作培训。受访者供图

升性能。”

其中，定向改造就好像“基因编辑手术”，可以精准敲除无效的副产物相关的非必需基因，同时过表达关键限速酶的基因，在“一减一增”中提升聚谷氨酸的合成效率与产量。

得到优势菌种后便要对其进行发酵放大。闫志英打了个比方，就像把好的鸡苗放到农场里“养大”，发酵就是养微生物，让它越养越多。“得到的产品也分两类，‘肉鸡’活菌和‘鸡蛋’代谢产物。聚谷氨酸属于代谢产物，是生物刺激素，可直接刺激根系，起效较快。”

摇瓶，是一切的起点。通常，闫志英团队会在250毫升三角摇瓶内装入适量培养基并灭菌，随后在无菌操作台用接种环挑取改造后的菌种接入。摇瓶被放入摇床后，在一定温度条件下振荡培养，摇动带入氧气。瓶口罩着棉塞，透气且防杂菌。

两到三天的时间里，摇瓶内由澄清变浑浊，泛起细密泡沫，散发出发酵气味：微生物“活”了，正在大量繁殖。

每次实验，一个条件往往要同时做多个平行摇瓶，确保数据可靠。一个批次跑完，研发人员会取样检测 γ -聚谷氨酸产量，然后调整碳源、氮源、pH值或温度，再播下一批。

这是个花费心力的过程，其间经历无数次调试。有时候一个参数要折腾十几批摇瓶，才能找到那个“刚刚好”。

正是在这250毫升的空间里，闫志英团队初步敲定了原料配方：用哪种豆粕、葡萄糖加多少等。培养基组分确定后，他们便转向5升、50升乃至100升的小试发酵罐进行验证。

发酵是一门“艺术”

从毫升级摇瓶到升级小试罐，体积逐级增大，难度也随之攀升。

传统化工靠化学催化剂，条件稳定则结果可控。但生物是活的，涉及海量酶促反应，环境或操作稍有变化，稳定性就受影响。这正是生物放大的难点。

“摇瓶是相对静态培养，靠摇晃让液体接触空气获得氧气。罐子内部直接通气加搅拌，单单是这一点就完全不同。”闫志英团队成员、成都生物所副研究员姬高升说，同样的菌种和培养基，进了罐子可能长得慢、产量低，甚至不“干活”，“所以我们得重新摸索参数”。

他打了一个比方，微生物不像小猫、小狗，饿了会叫，不舒服会蔫。“你看不见它的表情，怎么知道它处在什么状态？”因此，精密监控发酵过程，就能在合适阶段给予最适宜的环境支持，实现全周期精准养护。例如，通过分析尾气可知呼吸强度：呼吸快，代谢活性强，可诱导合成目标产物；呼吸弱，可能原料短缺，得赶紧补料。

为了监测更多微生物的成长状态，研究人员还会动手改造小试罐。“标准发酵罐能满足常规生产，但对过程研究不够清楚。”姬高升会根据需求加装质量流量计、罐体称重仪、尾气分析仪、近红外光谱仪等在线监测装置。

“这样一来，我们就能获得更多直接参数，还能衍生出更多数据。”姬高升指出，科研需要理解机理，了解越清楚，对发酵把握越准，研发效率就越高。“但是，目前人类对生物过程的认知还十分有限。”

姬高升还指出，微生物发酵尤其是代谢产物生产，并非一味提供最优条件即可。对于 γ -聚谷氨酸这类次级代谢产物，不同阶段对环境的需求差异显著。“我们发现，其生长阶段需要‘舒适区’促进增殖，产物合成阶段则要施加‘胁迫’条件才能诱导分泌。若继续‘养尊处优’，菌体反而‘不思进取’。”

“发酵是一门与微生物共同创作的艺术，非单一科学的量化框架所能界定。”姬高升引用了一位国外学者的话。

“挑食”的微生物

小试之后的中试阶段是成果转化极为重要的“过渡期”，也是阻碍众多生物制造项目走向市场的“鬼门关”。

“搞科研的如果不太了解生产实际，

成果终究落不了地。搞生产的如果没有专业技术指导，也容易迷失方向。”闫志英说。

γ -聚谷氨酸项目的合作方是一家拥有高塔复合肥生产线的传统化工企业。2015年，企业负责人与闫志英在一次会议上相识。当时企业正面临转型压力，想向生物制造进军，闫志英团队也希望将成果推向市场。双方一拍即合。

中试面临的第一道关仍然是发酵放大。小试的最优工艺无法直接复制到吨数级的大罐中。成都生物所助理研究员许力山举例介绍：“小试转速可达600转/分钟到700转/分钟，而5吨中试罐最高只有150转/分钟。通气量、罐压、搅拌桨叶……每一项调整都可能使人罐的微生物‘水土不服’。”

调试需要逐个优化变量，而且有些实验室表现好的菌种到了车间却是另一副模样，又得重新筛选。“前期摇瓶成本低、周期短，可以大面积铺开。到了放大阶段，罐子有限，还要衔接生产排产。规模越大，耗时越长，压力越大。”许力山说。

实验室补料可精确到每秒流加，但生产上不可能这样要求。“必须细化成阶段指令，比如发酵第10小时开始，用10分钟加完多少料。”合作企业技术中心副主任廖益说，双方根据小试数据，通过梯度实验反复摸索，最终形成规范标准的操作模式，确定的菌种、配方和流程。

实验室里形成一项成果往往需要研究多年，但企业希望快速变现，同时要控成本，寻找性价比更高的“平替”原料。“替换不是简单的‘一对一’。”廖益解释，要评估投入产出比，若利润增加，产量上的稍微减损是能被接受的。

农副产品的产地不同，产量也不一样。比如微生物的“口粮”豆粕，巴西产的和美国产的，产量能差出一截。换一家供应商就得重新验证，商务部时常为此头疼：“有什么不一样吗？”

廖益笑称，微生物挺“挑食”，有自己偏好的“口味”和“产地”。“它虽然不会像人一样思考，但想吃啥自己晓得。”

“真金白银”的规模化

2024年5月，闫志英团队与企业合作建设的微生物发酵基地启动调试。这条生产线发酵罐总体积超400立方米，年产能超万吨，是西南地区最大的微生物发酵基地。

在生产车间，矗立着6个直径3.2米、足有3层楼高的罐子。“它们都是容量50吨的主发酵罐。中试阶段基本完成配方和工艺参数的定型，经微调后，就可以进入这里实现量产。”合作企业的生产主管罗恒介绍。

进入规模化生产后，并非万事大吉。“发酵罐最怕染杂菌，一旦染上，整罐就废了。”罗恒算了笔账，“50吨一罐废掉，成本损失大概3万到5万元，这还只是原料，不包括人工和水电气。”

付出了“真金白银”的代价后，生产团队总结出染菌原因主要有两个：一是压缩空气含水量过高，导致过滤器失效，杂菌乘虚而入；二是灭菌不彻底，灭菌时开启搅拌，让物料翻滚均匀，才能灭透。

车间的消杀同样重要。“传统化工不太在意这一环节，但生物发酵对环境极为敏感，要像医院手术室一样‘无菌’，不只是‘无尘’那么简单。”为此，闫志英团队指导企业制定了规范操作流程。

2025年初试生产成功后，聚谷氨酸生产线已稳定运行，产品销往全国。得益于优良的菌种选育以及与之配套的工艺优化，产品分子量大，保水性和农用品性能更优。同时，发酵效率大幅提升，行业普遍周期，产量显著提升。

产品应用到田间后，作物叶片浓绿，根系粗壮，玉米果穗增长，马铃薯大薯率提高。“更为重要的是， γ -聚谷氨酸能改善土壤理化性质，增强保水保肥及抗旱耐盐碱能力，绿色环保。”闫志英说。

用基因技术破坏癌细胞耐药性 这一成果落地从概念验证起步

■本报实习生 金梦婷 记者 陈彬

作为目前临床应用最多的化疗药之一，铂类药物能直接作用于癌细胞的DNA，从而杀死癌细胞。但作为反击，癌细胞也发展出更强大的耐药性。面对这一现状，传统医疗往往选择提升药物效果或使用种类，但结果往往会误伤大量正常的细胞，并带来严重的副作用。

对此，西交利物浦大学教授王牧团队另辟蹊径。在针对卵巢癌的治疗中，他们不再执着于提升药物性能，而是通过基因技术破坏癌细胞的耐药性，从而使药效显著提升。目前，该项目正逐步打通从实验室研究到临床转化间的关键堵点。

一次战略级的侦查发现

王牧在接受《中国科学报》采访时介绍：“如果把化疗比作一场与癌细胞的战争，以顺铂为代表的铂类药物就像一枚炸弹，能与癌细胞的DNA结合，形成致命交联，破坏其复制蓝图，最终引发细胞凋亡。”

但长期暴露在顺铂等药物的“炮火”下，一部分癌细胞也会启动强大的生存程序，构建起复杂的耐药防御体系。这道“高墙”并非简单的物理屏障，而是一个动态、多层次的生化防御系统，它能快速修复被“炮弹”炸毁的DNA损伤，并中和攻击带来的“次生灾害”——氧化应激。这道墙一旦建成，顺铂的袭击便如隔靴搔痒，疗效尽失，患者随之陷入无药可用的困境。

过去几十年，科学家们为推倒这堵墙绞尽脑汁，但多数策略仍聚焦于如何使用更大的外力破“墙”，试图用更猛的火力或新的工具去硬碰硬，结果往往在杀伤癌细胞的同时也对人体造成了巨大负担。

王牧团队的突破则更像一次战略性的“侦查转向”。“我们猜想，癌细胞能如此高效地筑墙，背后定有一套总控系统在协调资源。”他解释说。为了找到这套“总控系统”，他们对耐药癌细胞进行了一次全盘扫描，分析了其中成千上万种蛋白质的变化。

最终，他们锁定了一个关键目标：一个名为超氧化物歧化酶1(SOD1)的蛋白。王牧介绍，SOD1本是细胞内的“消防员”，负责清除有害的活性氧自由基，维护内部稳定。但在癌细胞的“策反”下，这位“消防员”的职责被扭曲了——它通过疯狂工作极大地削弱了顺铂攻击带来的“氧化烧伤”影响，成为维持防御工事完整性的核心“工程师”之一。在它指挥下，有强大抗氧化能力的“修复材料”被大量生产，使得“高墙”在被炸后能迅速复原。

功能实验证实了SOD1的“工程师”身份。当研究人员利用基因技术抑制SOD1的表达时，耐药癌细胞的“高墙”修复能力显著下降，它们重新变得对顺铂敏感。这证明SOD1是维持耐药状态的一个关键枢纽，打击它就能从源头动摇整个防御体系。

让“工程师”不能施工

“工程师”找到了，但如何精准“定点清除”，而不殃及无辜的正常细胞？

资讯

青岛举办科创大走廊科技成果对接活动

本报讯(记者廖洋 通讯员于佳桐)日前，青岛举办科创大走廊科技成果对接活动暨“青岛好成果”月度路演——海洋信息与新能源专场活动，旨在促进青岛科创走廊范围内优质成果，提速就地转化。活动共征集海洋信息、新能源领域科技成果6项，具有核心技术领先、产业化落地性强的优势。

其中，山东大学海洋研究院的深海传感器项目攻克深海高压条件下的测量误差与长期漂移难题，推动我国深海传感器领域实现自主可控；中国科学院青岛生物能源与过程研究所的

校企合作设立“逸仙谢诺健康科技创新基金”

本报讯(记者朱汉斌 通讯员林锦玲)近日，中山大学与广州谢诺投资集团有限公司(以下简称谢诺投资集团)举行合作协议签约仪式。双方共同推动设立“逸仙谢诺健康科技创新基金”，聚焦生命健康领域科技成果转化，探索“产学研”深度融合的创新生态体系。该基金聚焦中山大学健康科技领域发展布局，重点支持中山大学健康

这需要极高精度的武器。

王牧选择了近年来备受瞩目的“RNA干扰”(RNAi)技术。他们设计了一段与SOD1基因的“施工图纸”(mRNA)完全匹配的“干扰RNA”(siRNA)。这就像一支训练有素的“基因沉默特种部队”，其唯一使命就是潜入癌细胞内部，精准定位SOD1的“施工图纸”，并将其标记、降解。图纸被毁，SOD1蛋白便无法生产，整个防御体系的修复指令就此中断。

然而，siRNA这支“特种部队”非常脆弱，在血液的复杂环境中极易被破坏，也难以穿越细胞膜。为此，王牧团队为它们配备了高科技的“隐形运输车”——脂质纳米颗粒(LNP)。LNP能将siRNA严密包裹，并利用肿瘤组织血管通透性高的特点，实现一定程度的靶向富集，护送“特种部队”抵达城墙之下。

在临床前研究中，这种“LNP搭载siRNA”的组合展现出了卓越的“破防”能力。它本身并不以强力杀伤见长，而是扮演了颠覆性的“辅助角色”。它与顺铂等药物联合使用时，能够显著削弱耐药细胞的防御，使药物重新发挥巨大威力。动物实验显示，这种联合策略能协同抑制肿瘤生长，效果远超单一用药。

“我们的策略不是取代经典武器，而是让经典武器重新变得有效。”王牧表示，这种靶向筑墙“工程师”而非“高墙”本身的策略实现了精准调控，有望在高效抗癌的同时大幅减少对正常细胞的损伤，为克服铂类耐药提供了一个极具潜力的新方向。

跳过转化路上的“坑”

值得注意的是，目前，这项仅仅针对卵巢癌铂类耐药的探索，其意义超过了单一靶点或药物本身。

“在科学上，这项探索从‘氧化应激防御’这个角度，为攻克耐药性提供了新的战略视野，这条通路有望惠及与其他同样依赖‘筑墙’生存的顽固肿瘤。”全国高校技术转移转化中心(江苏苏州)(以下简称苏州生物医药分中心)概念验证首席技术官夏铮告诉《中国科学报》，产业层面上，这项探索能将传统药物的临床价值最大化，为我国拥有自主知识产权的传统优势药物注入新的生命力，具有重要的卫生经



王牧团队。受访者供图

济学意义。

王牧团队关于这项技术的产业化之路，正是在苏州生物医药分中心的帮助下展开的。

“从实验室的方案到真正应用于临床，其间充满了不确定性：工业级生产是否可行、在更复杂的人体环境中是否有效、如何向监管机构证明其安全性与价值……”王牧坦言，科研成果在向临床推进过程中，曾面临概念验证数据不足、转化推进缺乏资金及各方面支持等挑战。

解决问题的转机正是出现在苏州生物医药分中心介入后。针对团队当时面临的资金问题，苏州生物医药分中心首先提供了概念验证专项资金，用于攻克最关键的转化瓶颈。

“概念验证”的核心使命就是以最小成本和最短时间，去验证某个想法的最大技术风险和商业化可行性。”夏铮说，比如，王牧团队早期使用的肿瘤模型如同温室中培育的标准化目标，与患者体内的真实情况相去甚远。但在苏州生物医药分中心支持下，王牧团队补充了更贴近临床的“患者来源肿瘤异种移植模型(PDX)”实验，而该实验获得的数据最终成为说服药企和监管部门的“硬核情报”。

除资金外，苏州生物医药分中心还为项目转化制定了专门的路线图，引导科研团队从未来新药申报的角度，反向设计现在需要补充的关键数据，将学术思维转化为产品开发思维。

在实践中，苏州生物医药分中心协助研究团队对接知名合作研发组织，并作为中立的第三方，在专注于科学探索的研究者与关注风险和回报的产业资本之间，架起一座沟通的桥梁。

“概念验证平台的支持，让我们跳过了许多成果转化路上的‘坑’，用最少的成本验证了最关键的科技风险。”王牧感慨，概念验证平台是我们跨越成果转化“死亡之谷”的重要支撑。

“高校老师擅长科学研究，但对技术的市场价值、未来的商业潜力缺乏量化评估的能力和经历，而产业方和投资方都是纯粹的商业思维，双方在不在一个‘频道’上。”夏铮表示，要改变这一点，不能只靠科学家自己，关键是要有专业的社会化技术平台介入。“这对于高校科技成果转化十分重要。”