

· 院士专家评述 ·

为祝贺中国科学院天津工业生物技术研究所建所 10 周年而作

欧阳平凯 中国工程院院士，南京工业大学生物与制药工程学院教授、名誉院长，南京工业大学原校长，国家合成生物技术创新中心特聘专家。长期从事工业生物技术应用于化工、材料、医药、食品等领域的先进工程制造研究，在生物催化工程、新型生物化工设备开发、低劣生物质生产材料和化学品等领域开展了一系列卓有成效的基础和应用研究工作。作为首席科学家主持国家“973计划”项目2项、国家自然科学基金重大项目2项、其他各级各类科研项目100余项，出版专（译）著20余部。先后获得国家有突出贡献中青年专家、国家科技进步一等奖、杜邦科技创新奖、何梁何利科技进步奖和国家技术发明二等奖等荣誉。



我国工业生物技术发展回顾及展望

欧阳平凯^{1,2}

1 南京工业大学 生物与制药工程学院 国家生化工程技术研究中心，江苏 南京 211816

2 国家合成生物技术创新中心，天津 300308

欧阳平凯. 我国工业生物技术发展回顾及展望. 生物工程学报, 2022, 38(11): 3991-4000.

OUYANG PK. The industrial biotechnology in China: development and outlook. Chin J Biotech, 2022, 38(11): 3991-4000.

摘要: 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、燃料、材料、食品等产品的生物技术。发展工业生物技术是人类由化石经济向生物经济过渡的关键路径，是解决人类目前面临的资源、能源及环境问题的重要手段。中国科学院天津工业生物技术研究所是我国工业生物技术和生物制造领域的主力代表。本文结合该研究所成立十年来的发展，简要回顾了我国工业生物技术发展战略规划布局、重要技术突破进展和行业影响，并对我国工业生物技术和生物制造的未来发展进行了展望分析。

关键词: 工业生物技术；生物催化剂；生物制造；可持续发展；生物经济

Received: October 8, 2022; Accepted: October 20, 2022

Corresponding author: OUYANG Pingkai. E-mail: ouyangpk@njtech.edu.cn

The industrial biotechnology in China: development and outlook

OUYANG Pingkai^{1,2}

1 National Engineering Research Center for Biotechnology, College of Biotechnology and Pharmaceutical Engineering, Nanjing Tech University, Nanjing 211816, Jiangsu, China

2 National Technology Innovation Center of Synthetic Biology, Tianjin 300308, China

Abstract: Industrial biotechnology is the application of biotechnology for the large-scale processing and production of chemicals, pharmaceuticals, fuels, materials, food and other products required by human society with microorganisms or enzymes as catalysts. The development of industrial biotechnology is the key path enabling the transition from fossil economy to bioeconomy. It will bring sustainable solutions to the natural resource use, energy supply and environmental protection currently faced by mankind. Tianjin Institute of Industrial Biotechnology of the Chinese Academy of Sciences is the main representative of China's industrial biotechnology and biomanufacturing. Based on the development of the institute in the past decade, this review summarizes the strategic plan, important technological breakthroughs and industry impacts of China's industrial biotechnology development, and prospects future development of industrial biotechnology and biomanufacturing in China.

Keywords: industrial biotechnology; biocatalyst; biomanufacturing; sustainable development; bioeconomy

生命科学与生物技术的快速发展, 推进生物产业成为全球战略新兴产业, 成为全球各国经济社会发展的战略重点和竞争的焦点。世界各主要经济发达体都把生物技术确定为 21 世纪经济与社会发展的关键技术, 而工业生物技术作为生物技术的一个重要方向, 其以微生物或酶为生物催化剂进行物质转化, 生产工艺绿色环保、污染排放和能源消耗均为最少, 被视为解决人类目前面临的资源、能源及环境危机的有效手段^[1-3]。大力发展工业生物技术, 可以构建新型产业结构和工业体系, 推动产业结构和能源结构调整, 这对推动我国经济社会发展全面转型, 建立健全绿色低碳循环发展经济体系具有重要意义^[4-5]。

可持续发展的创新驱动将引发社会经济形态的深刻变化, 以基因重塑世界, 认识、创建、

利用生物体服务于物质生产与财富增长, 正在成为令人激动的科技前沿。由此中国科学院和天津市人民政府共建的中国科学院天津工业生物技术研究所 (以下简称“天津工业生物所”) 应运而生, 致力于工业生物技术创新, 将工业的末端治理变为源头控制, 减少经济发展的碳足迹, 减少人类活动对自然环境的影响, 这将改变世界工业格局, 开创一个财富绿色增长新纪元。

近年来我国工业生物技术出现了底层技术不断突破、关键产业技术加速布局、科技创新体系不断完善的良好局面^[4]。工业生物技术应用于生物制造行业, 正在培育生物经济新动能, 引发包括医药、食品、能源、材料、农业等产业的新一轮变革^[6-7]。当前, 我国工业生物制造产业规模居全球第一, 并仍在继续扩大, 近年来保持着

年均 12% 以上的增速^[8-9]。生物发酵产品、生物基精细化学品以及生物基材料等主要生物制造产品产量超过 7 000 万 t, 产值超过 8 000 亿元, 影响下游产业规模超过 10 万亿元。未来全球生物经济的规模预计可以达到 30 万亿美元, 而工业生物制造的潜力尚未被完全激发^[10-11]。大力发展工业生物技术和生物制造, 可以推动整个生物经济的更快增长。工业生物技术正成为生物技术发展史上, 继医药生物技术、农业生物技术之后的第三次浪潮^[12]。

我十分荣幸地被邀请为《生物工程学报》“中国科学院天津工业生物技术研究所建所十周年”专刊撰写回顾文章, 以天津工业生物所作为我国工业生物技术领域的关键代表, 对我国工业生物技术近年来的发展进行简要梳理、回顾与展望。跨越 10 年的发展是一段不算太短的历史进程, 天津工业生物所经历了一个艰苦卓绝、充满期待的建设和发展, 正迎来一个继往开来、前所未有的上升期, 我希望以天津工业生物所为代表的我国工业生物技术领域, 在未来一定能开创新局面, 迎来更美好的明天!

1 我国工业生物技术发展的回顾

1.1 我国高度重视工业生物技术的研发

我国高度重视工业生物技术的发展。科技部曾经设立工业生物技术专题, 推动合成生物学计划; 中国生物技术发展中心设有工业生物技术处, 中国科学院原设有工业生物技术基地及工业生物技术处; 国家发展和改革委员会针对工业生物技术发展, 推动生物制造列入战略性新兴产业。通过顶层设计布局, 凝练了若干个优势领域和方向。在 2006 年工业生物技术就被写入了《国家中长期科学和技术发展规划纲要》^[3-5], 与此同时, 我国在工业生物技术领域的立项增长很快, 在加强工业生物技术基础研

究的同时, 也进一步加强产业化关键技术研究开发。“生物催化和生物转化中关键问题的基础研究”“生物炼制细胞工厂”“人工合成细胞工厂”“生物制造手性化学品的科学基础”“工业生物过程高效转化与系统集成的科学基础研究”等多项国家“973 计划”项目先后获批立项; 国家“十二五”期间“863 计划”资助了“工业酶分子改造与绿色生物工艺”“工业微生物基因组及分子改造”“重大化工产品的先进生物制造”等重大项目; 国家科技支撑计划也在该领域立项支持了一批项目^[5]。国家“十三五”先后启动了“合成生物学”“绿色生物制造”等国家重点研发计划专项, 持续推进我国工业生物技术领域的创新发展。我国“十二五”科技发展规划提到重点支持工业生物技术与生物制造, 我国《“十三五”生物产业发展规划》强调提高工业生物技术与生物制造产业创新发展能力, 推动生物基材料、生物基化学品、新型发酵产品等的规模化生产与应用, 为我国经济社会的绿色、可持续发展作出重要贡献。今年发布的《“十四五”生物经济发展规划》已明确将工业生物技术与生物制造作为我国战略性新兴产业和生物经济前沿重点领域之一。

在一系列战略规划体系引领与科技项目支持下, 我国的工业生物技术研发能力不断提升。清华大学化学工程系、江南大学生物工程学院、南京工业大学生物与制药工程学院、北京化工大学生命科学与技术学院、浙江大学化学工程与生物工程学系、山东大学生命科学学院、天津大学化工学院、华东理工大学生物工程学院、浙江工业大学生物工程学院等国内高校形成了在工业生物技术上各具特色的优势领域和重点学科。中国科学院的微生物研究所、上海植物生理生态研究所、过程工程研究所、大连化学物理研究所、成都生物研究所、青岛生物能源

与过程研究所等国家科研机构以及中国农业科学院生物技术研究所、广东省科学院微生物研究所等行业和地方科研机构也都有基础雄厚、实力强大的工业生物技术研发能力。高等院校及科研院所建立了多个国家重点实验室、国家级工程研究中心、行业专项技术研究中心等，不断推进我国的工业生物技术研发水平。乘着我国工业生物技术与生物制造创新发展的东风，天津工业生物所于2012年11月29日成立，肩负着建立我国工业生物技术创新体系、促进工业绿色升级的历史使命，研究所重点开展“工业蛋白质科学与生物催化工程、合成生物学与微生物制造工程、生物系统与生物工艺工程”3个领域方向的基础和应用基础研究，先后建有国家合成生物技术创新中心、工业酶国家工程研究中心、中国科学院系统微生物工程重点实验室、天津市工业生物系统与过程工程重点实验室、中国合成生物产业知识产权运营中心、生物技术国家专业化众创空间等国家级创新平台；建有生物设计、DNA合成、系统生物学、高通量筛选、发酵过程优化与中试平台等技术支撑平台。建设中的低碳合成工程生物学重点实验室，已经获得中国科学院批复，正在争取纳入科技部的全国重点实验室序列。这些国家级创新平台的建设运行将促进工业生物技术领域的全链条科技创新，助推生物制造产业发展与集群建设。天津工业生物所经过十年的发展，逐渐形成一支集聚工业生物科技力量，引领支撑我国生物制造科技与绿色生物经济发展的有生力量。加强工业生物技术领域战略规划和前瞻布局，加大科技创新力度，提升生物产业创新发展能力，是在新一轮科技革命和产业变革赢得先机的重要任务。

1.2 我国工业生物技术重要方向的发展现状

近年来，在国家、地方等一系列科技计划

与研发投入的支持下，我国工业生物技术领域取得了一系列创新发展。发展了基因组规模代谢网络模型、系统生物学、基因组编辑与调控、高通量筛选、发酵过程优化放大以及新型生物反应器等底层技术，突破了工业酶、工业菌种自主设计创制关键技术，创建了数百个具有自主知识产权的生物工具，在轻工发酵、生物医药、材料化工、功能食品等领域，建立了一批绿色生物制造工艺与装备并组织工业化实施。

经过近20年的发展，我国工业生物技术和产业化发展逐渐增强了国际竞争力。我国在全球药品生产中占据主导地位，是第二大原料药生产和第一大原料药出口国。在国际经济发展环境变化日益复杂、不稳定、不确定因素增多，生态环境保护形势更加严峻、监管标准不断提高的环境下，我国医药工业正在创新、绿色、共享、高质量等新动力的推动下快速转型升级。针对传统医药化工产业高污染高能耗、亟需推动转型升级和绿色发展，我国工业生物技术领域的科研工作者创制和构建了一批甾体药物、手性化合物、抗生素前体等生物合成的新酶、新菌种、新工艺，大幅度提升了医药与精细化学品合成能力与效率。重大医药化工产品包括肌醇、羟脯氨酸、左旋多巴、甾体激素、他汀、芳香族药物等产品都实现了绿色生物合成与清洁生产，显著促进了节能减排，为引领医药与精细化工转型升级与绿色发展形成重要示范。例如，广泛应用于饲料、医药、食品等行业的水溶性维生素肌醇是人、动物、微生物生长的必需物质。利用4种酶构建了新一代肌醇的合成路线^[13]，磷污染减少99%，能耗降低98%，成本降低75%以上。合作企业成为全球最大的肌醇生产基地，是全球第一个体外合成生物学的工业化成功范例。L-丙氨酸全生物合成路线，3年多时间从实验室成功发展到万吨级生产线，

在全球率先实现了 L-丙氨酸绿色生物合成的产业化^[9], 市场上打败了德国巴斯夫等国际巨头化工企业, 一举占据国际垄断地位, 让我国成为行业领跑者。除此之外, 我国 L-苯丙氨酸、D-对羟基苯甘氨酸、烟酰胺、丙烯酰胺、D-泛酸和 (S)-2,2-二甲基环丙甲酰胺等产品的生产技术已达到国际先进水平, 并且一跃成为 L-酒石酸、丙烯酰胺、D-泛酸的第一生产大国^[14]。

以“面向人民生命健康”为根本遵循, 以培育“健康中国”背景下颠覆性创新成果为目标, 我国科技工作者在医药与营养化学品前沿绿色制造方面不断取得创新突破。例如, 通过将细胞代谢与遗传特性开发成为“能量-时空-集群”系列调控细胞代谢反应的普适性技术, 可显著提升细胞代谢反应过程的产品得率和生产效率; 基于细胞集群效应的固定化发酵及连续催化体系^[15], 有效解决了生物催化剂难以重复利用的问题, 在生物乙醇、虫草素等发酵产品中全面推广, 每年可节约粮食 20 万 t 以上。不饱和脂肪酸代谢定向调控技术打破了国外企业在海藻型二十二碳六烯酸 (docosahexaenoic acid, DHA) 生产及应用上的技术垄断^[16-17], 实现国产 DHA 市场占有率从 0 到 80% 的巨大转变。

针对生物发酵产业核心菌种受制于人的关键问题, 我国科研工作者建立了基于基因组数据的知识产权攻关策略, 创制了一系列重要氨基酸、有机酸、维生素、酶制剂、微生物多糖等自主知识产权的生物发酵核心菌种, 实现规模化应用, 为保障我国现代发酵产业自主创新发展形成重要科技示范。其中, 自主设计创制的谷氨酸生产菌种, 糖酸转化率提高 5%, 达到了国际先进水平, 在合作企业百万吨规模生产线上推广应用^[18]。设计构建的赖氨酸新一代工业菌种, 突破了国际专利封锁, 糖酸转化率指标达到国际最高水平 (75%), 并实现了 10 万 t 级

产业化应用^[19]。开发的新一代糖化酶工业菌种酶活力比出发工业菌种提升 30%, 将有力提升合作企业在工业酶领域的国际竞争力和市场占有率。

围绕材料化学品可再生路线合成的重大需求, 我国在发展纤维素酶降解新酶重组、基于还原力平衡的生长合成偶联进化等关键技术均取得了突破, 解决了木质纤维素糖苷键重排及高效降解与物质定向合成协同等关键问题, 建立了从生物质到有机酸、化工醇、高分子材料等化学品的整合生物炼制工艺, 减少了化工制造对石化资源的依赖。例如, 在设计构建氧化还原平衡的丁二酸合成途径的基础上, 强化二氧化碳固定能力, 构建了新型细胞工厂, 开发的全生物法合成丁二酸, 糖酸转化率提升至 1.85 mol/mol, 突破理论最大转化率 (1.7 mol/mol)^[20], 生产成本降低 25%, CO₂ 排放降低 94%, 建设的 2 万 t 级生产线是以生物法生产化工有机酸的最大生产线。构建的 D-乳酸高效合成工程菌, 实现以简单无机盐培养基厌氧发酵生产高光学纯 D-乳酸, 该技术颠覆传统化石原料工艺^[21], 支撑合作企业建成了国内首条年产 1 万 t 生产线, 打破日本武藏野和荷兰普拉克公司的垄断。以低劣生物质为原料构建了生物基材料单体戊二胺与丁二酸的人工合成细胞工厂^[22]、生物基多元醇微化工生产^[23-24]、生物基聚氨酯及聚酰胺可控聚合等规模化高效绿色工程技术^[25-26], 开发了 20 余种高性能新产品及装备, 为化工行业绿色转型升级提供重要支撑。高原子经济性微流场反应技术和基于一碳原料的合成生物技术为“双碳”目标发展提供重要技术方案^[27-28], 是目前国际上唯一能实现微化工技术万吨级工业应用的重要案例。以纤维素降解高温真菌嗜热毁丝霉为体系, 通过强化 rTCA 途径及 L-苹果酸转运模块, 同时构建 CO₂ 浓缩转运模块, 获得

发酵法生产苹果酸的嗜热真菌细胞工厂,可以在 45–50 °C 条件下进行发酵生产,显著节省冷却用能,降低能耗成本,而且能够直接以纤维素为原料进行发酵,苹果酸产量达到 181 g/L,糖酸转化率为 0.99 g/g^[29],是目前以木质纤维素为原料直接发酵生产大宗有机酸的最高水平,一旦成功产业化,将是生物炼制领域的重要突破。自主研发的生物法产 1,3-丙二醇,有望打破杜邦公司多项专利技术垄断,正在逐步推进产业实施;开发的 5-羟甲基糠醛 (5-hydroxymethylfurfural, HMF) 及其衍生物的产品纯度将达到 99.9%,未来 5 年将建立 HMF 万吨级生产线。此外,生物基尼龙、生物基对二甲苯 (*p*-xylene, PX) 等也即将打通生物路径,一个建立在可再生资源基础上绿色制造工业原材料的产业链正在形成^[8-9]。

我国幅员辽阔,人口数量庞大,人均土地和水资源均很少,农业发展面临化肥滥用、生态系统污染、生产效率低下等瓶颈。工业生物技术构筑的农业产品生物重组技术,正在变革传统农业种植模式。针对植物天然产物主要通过提取获取,加工污染严重的问题,通过解析合成途径,设计组装了近百种异源合成的细胞工厂,实现了功能组分的低成本高效合成,近年来取得技术突破的天然产物包括 β -胡萝卜素^[30]、番茄红素^[31]、丹参酮^[32]、天麻素^[33]、红景天苷^[34]、灯盏乙素^[35]等,其中一些天然产物正加快推进市场准入和商业化生产。例如红景天苷以葡萄糖为原料创建的合成路径,其生产成本是植物提取的 1/100,化学合成的 1/30,正在申请美国农业部公认安全 (generally recognized as safe, GRAS) 食品安全认证。首次获得以葡萄糖为原料合成天麻素的高产人工细胞,其成本是植物提取的 1/200,化学合成的 1/2,正在申请原料药报批。通过创建酵母细胞工厂实现了人参皂苷 Rg1、三七皂苷 R1 与 R2 的从头生物合

成,产量均达到 1 g/L 以上^[36];通过对稀有人参皂苷 CK 酵母细胞工厂的糖基供体 UDP-葡萄糖的供给及合成途径关键元件的表达进行了系统优化,使 CK 产量突破了 5.7 g/L^[37]。天然产物微生物重组合成,为推动传统农业种植转变为规模化工业发酵奠定了重要基础。

以“工业化”的方法解决新形势下的“三农”问题,打造工农协同创新增长极,开创了“生物+”农业化学品生产新模式,成为农业高端化学品和“卡脖子”技术创新策源地。在迭代创新面向低碳农业的微生物制剂开发技术与产品创制方面,实现了高性能生物聚合物在农用聚纤维、包装材料及肥料等领域的应用示范,在国际上首次将聚谷氨酸功能高分子^[38]应用于肥料增效领域,建成了国际首条年产量千吨级的聚谷氨酸生产线;目前我国每 6 t 增效肥料中就有 1 t 使用该产品。“微生物源生物刺激素制备关键技术与应用”实现了微生物多糖生物刺激分子量的可控制备^[39],攻克了液体菌剂不耐贮藏的技术难题。

围绕粮食与食品自主供给的重大战略需求,聚焦未来食品生物制造,发展功能酶元件挖掘与改造、体外催化体系构建、菌种定向选育等关键技术,解决了生物合成效率低、成本高等瓶颈问题,建立了糖、牛奶、蛋白肉、油脂等加工生产新路线。例如,构建了多酶级联/全细胞催化转化合成功能糖技术,实现以廉价淀粉等“一锅多酶法”或“酶反应器连续转化法”生产阿洛酮糖^[40]、塔格糖^[41]等,支撑合作企业建立千吨级阿洛酮糖示范生产线,生产成本低于提取和化学合成工艺。选育了发酵蛋白高效生产菌种^[42],实现了以糖蜜和无机铵盐等原料高效合成蛋白质,综合生产成本可竞争大豆分离植物蛋白;以发酵蛋白为原料生产的人造肉已经具备媲美真肉的质感和口味,目前正在组织

入市审批, 加快推进万吨级生产线示范。

针对发展碳中性物质制造的重大战略需求, 大力发展二氧化碳生物转化利用技术, 突破能量的高效传递与转化、二氧化碳高效生物还原与复杂分子定向生物合成等科学问题, 国际上首次不依赖植物光合作用实现二氧化碳到淀粉的人工全合成^[43], 为二氧化碳原料合成粮食、能源、材料等提供了新蓝图, 为国家“碳达峰”“碳中和”目标的实现提供了生物学解决方案。这项科学进展对打通一碳原料到淀粉、蛋白质等重大农业产品的高效人工合成路线, 缓解农业生产压力也具有重要意义。

2 我国工业生物技术发展的展望

近 20 年来, 工业生物技术在我国获得了国家的高度重视和社会的广泛关注, 建立了良好的学科基础和人才队伍, 形成了技术创新与产业发展的良好条件与机遇, 同时也存在如下问题: (1) 顶层设计与研发投入不足, 缺乏有计划、有步骤的科技发展路线图。因此需要在具备较好研究基础的领域, 加大投入, 遴选关键科学问题和重点研究方向集中攻关, 争取早日获得突破, 取得工业生物技术领域的标志性研究成果。(2) 科研创新和技术与产品产业转化不畅。欧美国家已形成较为成熟的工业生物技术的应用和成果转化体系, 政府和市场对初创公司有着较为健全的投资与支持方式。相比而言, 我国尚未建立支持和支撑工业生物技术源头创新研究开发以及高水平工程平台或产业转化的体系, 尚未形成市场服务与支持体系, 缺乏对初创企业的激励和保障机制。(3) 跨学科交叉合作研究薄弱、人才队伍建设与激励机制存在弊端。国内从事工业生物技术研发的研究人员主体以生命科学领域为主, 缺乏跨学科、跨领域的研发人员, 考评体系主要关注第一单位、第一作

者, 缺乏全面科学的人才评价和激励措施。(4) 政策法规与伦理研究相对滞后等挑战。工业生物技术涉及的生物安全安保问题, 以及开源共享及知识产权问题, 目前尚缺少伦理、法律、社会学等方面的研讨与规范, 以及支撑标准建立的相关技术及方法的系统研究。面对这些挑战, 更需要我们进一步明确发展思路、凝练总体目标、确立总体布局、加强顶层设计。

东风好作阳和使, 逢草逢花报发生。我国科技改革不断深化、科技创新布局加快实施、科技创新高地日趋集聚, 《“十四五”生物经济发展规划》的颁布更是为我国工业生物技术及生物制造产业迎来了前所未有的发展契机。展望未来, 为了推进我国工业生物技术的进一步发展, 应从基础研究、共性关键技术到应用示范进行一体化部署、攻克一批前沿核心技术、突破一批生物制造关键技术瓶颈, 为生物制造产业快速发展和生物经济新业态形成提供有效科技供给和重要科技支撑。具体说来, 我国工业生物技术可以重点从以下几个方面进行推进和部署。

2.1 实施一碳生物化工创新发展, 促进新工业原料路线形成

瞄准工业生物技术前沿竞争领域, 以二氧化碳、一氧化碳、甲醇等新一代生物制造原料体系构建为目标, 开展生物固碳转化与能量转换基本规律研究, 进行固碳元件设计合成、非生物能转化、细胞代谢网络优化与调控研究, 构建光—酶与电—酶协同催化、细菌/酶和无机/有机材料复合体系—碳转化系统, 开发耦合利用化能、光能、电能转化利用含碳气体/CO₂ 以及固、液、气三相混合生物发酵工艺等关键技术, 解决碳素高效转化和能量高效转换等关键科技问题, 打通一碳原料到淀粉、蛋白质、化工醇、有机酸等的高效人工合成路线, 实现二

氧化碳规模化生物工业利用,助力完成国家“双碳”目标。

2.2 发展化学品绿色生物合成与清洁生产,减少对化石资源依赖

工业生物技术可以变革高污染的传统物质加工工艺,使生产过程清洁,污染废弃物和碳排放大幅度降低。面向可持续化学的需求,尤其是针对有机化工路线污染严重、生物路线生产效率低等问题,结合合成生物学新技术,设计化学品生物合成的新酶、新反应、新途径,开辟新的原料利用与物质生产新路线,实现医药化学品、精细化学品、高能燃料、新材料分子、高含能材料等生物合成技术创新与应用,提升我国医药、材料、能源、化工产业创新发展水平,减少对化石资源的依赖,显著减少雾霾、减少污染。

2.3 推进农业产品的车间生物制造,颠覆传统产业模式

围绕人类营养健康与安全的重大需求,构筑农业产品生物重组合成技术,创新植物天然产物、蛋白质、油脂等微生物合成,突破人工奶蛋白、人造肉等仿真合成、细胞合成等关键技术,解决生物合成效率、成本等瓶颈问题,建立糖、蛋白肉、油脂等加工生产新工艺,推进农业产品从种植、养殖制造向车间制造转变,缓解农业生产压力,促进新兴合成农业发展。

2.4 推动大宗发酵产业迭代升级,提升国际竞争力

我国生物发酵产业大而不强,存在菌种水平低、知识产权不清晰等问题。针对这些问题,以工业微生物基因组为基础,建立发酵过程多组学分析、数据建模和仿真、工业菌种高效基因组重编程、智能化发酵工艺等技术体系,突破核心菌种高产、抗逆机理,好氧代谢转变为厌氧代谢的生理机制等关键科技问题,通过绕

道设计,规避专利封锁,重构自主知识产权的生物发酵核心菌种,大幅度提升工业菌株生产水平和效率,推进大宗酶制剂、氨基酸、抗生素、维生素等核心工业菌种的产业化实施,保障我国现代发酵产业的自主安全发展,提升产业国际竞争力。可以预见,未来我国工业生物技术将通过核心菌种迭代和关键技术的不断革新全面赋能医药、化工、食品、农业、能源等工业,从而支撑产业转型升级,加速产业化进程推进,提升产业国际竞争力。我们有理由相信,我国工业生物技术及生物制造产业将迎来一片生机勃勃的景象。

REFERENCES

- [1] Nielsen J, Tillegreen CB, Petranovic D. Innovation trends in industrial biotechnology. *Trends Biotechnol*, 2022, 40(10): 1160-1172.
- [2] Rosemann A, Molyneux-Hodgson S. Industrial biotechnology: to what extent is responsible innovation on the agenda? *Trends Biotechnol*, 2020, 38(1): 5-7.
- [3] 阚苏立, 丁永山, 陶志强, 等. 低碳经济与工业生物技术. *化工学报*, 2010, 61(7): 1645-1652. Kan SL, Ding YS, Tao ZQ, et al. Low-carbon economy and industrial biotechnology. *CIESC J*, 2010, 61(7): 1645-1652 (in Chinese).
- [4] 耿红冉, 董华, 陈洁君, 等. 我国工业生物技术科技发展路径分析. *生物加工过程*, 2019, 17(6): 551-555. Geng HR, Dong H, Chen JJ, et al. Development approach review of industrial biotechnology research in China. *Chin J Bioprocess Eng*, 2019, 17(6): 551-555 (in Chinese).
- [5] 欧阳平凯. 工业生物技术: 工业可持续发展最有希望的技术——欧阳平凯院士访谈. *生物产业技术*, 2010(1): 69-71. Ouyang PK. Industrial biotechnology: the most promising technology for industrial sustainability. *Biotechnol & Bus*, 2010(1): 69-71 (in Chinese).
- [6] Clomburg JM, Crumbley AM, Gonzalez R. Industrial biomanufacturing: the future of chemical production. *Science*, 2017, 355(6320): aag0804.
- [7] Clarke L, Kitney R. Developing synthetic biology for industrial biotechnology applications. *Biochem Soc Trans*, 2020, 48(1): 113-122.

- [8] 谭天伟, 陈必强, 张会丽, 等. 加快推进绿色生物制造 助力实现“碳中和”. 化工进展, 2021, 40(3): 1137-1141.
Tan TW, Chen BQ, Zhang HL, et al. Accelerate promotion of green bio-manufacturing to help achieve “carbon neutrality”. Chem Ind Eng Prog, 2021, 40(3): 1137-1141 (in Chinese).
- [9] 张媛媛, 曾艳, 王钦宏. 合成生物制造进展. 合成生物学, 2021, 2(2): 145-160.
Zhang YY, Zeng Y, Wang QH. Advances in synthetic biomanufacturing. Synth Biol J, 2021, 2(2): 145-160 (in Chinese).
- [10] Hadley Kershaw E, Hartley S, McLeod C, et al. The sustainable path to a circular bioeconomy. Trends Biotechnol, 2021, 39(6): 542-545.
- [11] Hodgson A, Futures S, Maxon M, et al. The U.S. Bioeconomy: Charting a Course for a Resilient and Competitive Future[R]. Schmidt Futures, 2022.
- [12] Bornscheuer UT, Huisman GW, Kazlauskas RJ, et al. Engineering the third wave of biocatalysis. Nature, 2012, 485(7397): 185-194.
- [13] You C, Shi T, Li YJ, et al. An *in vitro* synthetic biology platform for the industrial biomanufacturing of myo-inositol from starch. Biotechnol Bioeng, 2017, 114(8): 1855-1864.
- [14] 林建平, 吴坚平, 杨立荣. 精细化学品的生物合成. 生物产业技术, 2016(5): 7-16.
Lin JP, Wu JP, Yang LR. Biosynthesis of fine chemicals. Biotechnol Bus, 2016(5): 7-16 (in Chinese).
- [15] Shen T, Tang JJ, Tang CL, et al. Continuous microflow synthesis of fuel precursors from platform molecules catalyzed by 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene. Org Process Res Dev, 2017, 21(6): 890-896.
- [16] Sun XM, Ren LJ, Bi ZQ, et al. Development of a cooperative two-factor adaptive-evolution method to enhance lipid production and prevent lipid peroxidation in *Schizochytrium* sp.. Biotechnol Biofuels, 2018, 11(1): 1-16.
- [17] Sun XM, Ren LJ, Zhao QY, et al. Enhancement of lipid accumulation in microalgae by metabolic engineering. Biochim Biophys Acta BBA Mol Cell Biol Lipids, 2019, 1864(4): 552-566.
- [18] 李俊维, 刘叶, 王钰, 等. 谷氨酸棒杆菌碱基编辑的条件优化. 生物工程学报, 2020, 36(1): 143-151.
Li JW, Liu Y, Wang Y, et al. Optimization of base editing in *Corynebacterium glutamicum*. Chin J Biotech, 2020, 36(1): 143-151 (in Chinese).
- [19] 周文娟, 刘娇, 李庆刚, 等. 赖氨酸工业发展的机遇与挑战. 生物产业技术, 2019(1): 84-90.
Zhou WJ, Liu J, Li QG, et al. Opportunities and challenges in the development of lysine industry. Biotechnol Bus, 2019(1): 84-90 (in Chinese).
- [20] Zhu XN, Tan ZG, Xu HT, et al. Metabolic evolution of two reducing equivalent-conserving pathways for high-yield succinate production in *Escherichia coli*. Metab Eng, 2014, 24: 87-96.
- [21] Ma YH, Zhang XL, Xu HT, et al. Recombinant *Escherichia coli* for producing D-lactate and use thereof. US 9944957B2. 2018-04-17.
- [22] Zhao Y, Cao WJ, Wang Z, et al. Enhanced succinic acid production from corn cob hydrolysate by microbial electrolysis cells. Bioresour Technol, 2016, 202: 152-157.
- [23] Shen JS, Chen H, Chen KQ, et al. Atomic layer deposition of a Pt-skin catalyst for base-free aerobic oxidation of 5-hydroxymethylfurfural to 2,5-furandicarboxylic acid. Ind Eng Chem Res, 2018, 57(8): 2811-2818.
- [24] Yang H, Zhou F, Chen H, et al. Highly efficient production of 5-methoxymethylfurfural from fructose in dimethyl sulfoxide/amberlyst-15 catalytic system. Ind Eng Chem Res, 2020, 59(11): 4905-4911.
- [25] Ren PF, Chen TP, Liu N, et al. Efficient biofilm-based fermentation strategies by eDNA formation for L-proline production with *Corynebacterium glutamicum*. ACS Omega, 2020, 5(51): 33314-33322.
- [26] Zeng JL, Yang Y, Tang YB, et al. Synthesis, monomer removal, modification, and coating performances of biobased pentamethylene diisocyanate isocyanurate trimers. Ind Eng Chem Res, 2022, 61(6): 2403-2416.
- [27] Ji D, Fang Z, He W, et al. Synthesis of soy-polyols using a continuous microflow system and preparation of soy-based polyurethane rigid foams. ACS Sustainable Chem Eng, 2015, 3(6): 1197-1204.
- [28] He W, Fang Z, Tian QT, et al. Two-stage continuous flow synthesis of epoxidized fatty acid methyl esters in a micro-flow system. Chem Eng Process Intensif, 2015, 96: 39-43.
- [29] 李金根, 刘倩, 刘德飞, 等. 丝状真菌代谢工程研究进展. 生物工程学报, 2021, 37(5): 1637-1658.
Li JG, Liu Q, Liu DF, et al. Advances in metabolic engineering of filamentous fungi. Chin J Biotech, 2021, 37(5): 1637-1658 (in Chinese).
- [30] Zhao J, Li QY, Sun T, et al. Engineering central metabolic modules of *Escherichia coli* for improving β -carotene production. Metab Eng, 2013, 17: 42-50.

- [31] Sun T, Miao LT, Li QY, et al. Production of lycopene by metabolically-engineered *Escherichia coli*. *Biotechnol Lett*, 2014, 36(7): 1515-1522.
- [32] Dai ZB, Liu Y, Huang LQ, et al. Production of miltiradiene by metabolically engineered *Saccharomyces cerevisiae*. *Biotechnol Bioeng*, 2012, 109(11): 2845-2853.
- [33] Bai YF, Yin H, Bi HP, et al. *De novo* biosynthesis of gastrodin in *Escherichia coli*. *Metab Eng*, 2016, 35: 138-147.
- [34] Bai YF, Bi HP, Zhuang YB, et al. Production of salidroside in metabolically engineered *Escherichia coli*. *Sci Rep*, 2014, 4: 6640.
- [35] Liu X, Cheng J, Zhang G, et al. Engineering yeast for the production of breviscapine by genomic analysis and synthetic biology approaches. *Nat Commun*, 2018, 9: 448.
- [36] Li XD, Wang YM, Fan ZJ, et al. High-level sustainable production of the characteristic protopanaxatriol-type saponins from *Panax* species in engineered *Saccharomyces cerevisiae*. *Metab Eng*, 2021, 66: 87-97.
- [37] Wang PP, Wang JL, Zhao GP, et al. Systematic optimization of the yeast cell factory for sustainable and high efficiency production of bioactive ginsenoside compound K. *Synth Syst Biotechnol*, 2021, 6(2): 69-76.
- [38] Xu TT, Zhan SY, Yi MH, et al. Degradation performance of polyglutamic acid and its application of calcium supplement. *Polym Adv Technol*, 2018, 29(7): 1966-1973.
- [39] Zhu P, Zhan YJ, Wang C, et al. Efficient biosynthesis of polysaccharide welan gum in heat shock protein-overproducing *Sphingomonas* sp. via temperature-dependent strategy. *Bioprocess Biosyst Eng*, 2021, 44(2): 247-257.
- [40] Li XB, Zhu YM, Zeng Y, et al. Overexpression of D-psicose 3-epimerase from *Clostridium cellulolyticum* H10 in *Bacillus subtilis* and its prospect for D-psicose production. *Adv J Food Sci Technol*, 2013, 5(3): 264-269.
- [41] Men Y, Zhu YM, Zhang LL, et al. Enzymatic conversion of D-galactose to D-tagatose: cloning, overexpression and characterization of L-arabinose isomerase from *Pediococcus pentosaceus* PC-5. *Microbiol Res*, 2014, 169(2/3): 171-178.
- [42] Tong S, An KX, Chen WX, et al. Evasion of Cas9 toxicity to develop an efficient genome editing system and its application to increase ethanol yield in *Fusarium venenatum* TB01. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2022, 106(19/20): 6583-6593.
- [43] Cai T, Sun HB, Qiao J, et al. Cell-free chemoenzymatic starch synthesis from carbon dioxide. *Science*, 2021, 373(6562): 1523-1527.

(本文责编 陈宏宇)