

生物技术的传统与现代

生物产业是最古老的,也是现代的。人类最早开始认识生物和人体自身,是最早的生物行为。当今这个时代,社会发展到了需要生物技术在医疗保健、农业、环保、轻工、食品等重要领域对改善人类健康与生存环境、提高农牧业和工业产量与质量作出独特贡献的阶段。从最早生物认知,到逐渐成熟的生物技术,新兴的生物产业正在形成。

“转方式、调结构”,是现阶段国家经济领域发展的战略需求。而生物技术对此彰显了巨大的潜力。以工业生物技术为例,一批化学原料药与中间体已实

现了清洁高效的生物工艺生产路线,乙烯、化工醇等一批传统的石油化工产品已经实现生物路线取代,全球规模最大、技术先进的生物塑料生产线已经形成,大宗发酵产品的国际竞争力开始提升。

可以预见的是,随着合成生物学技术、工业酶分子改造、微生物基因组育种技术、现代工业发酵技术、生物炼制与生物转化技术、生物催化与转化技术等一系列生物技术的发展,不仅将给传统产业带来革命性的升级,还将带来安全、可持续、全新的生物产业。

微藻生物能源商用卡在哪儿

■本报见习记者 王庆

近日在成都举办的第六届中国工业生物技术发展高峰论坛上,藻类生物能源专题分会场座无虚席。

而在微藻生物能源之热的背后,其科研向商业化转化的进程却遇冷。与会专家表示,尽管利用微藻生产生物燃料具有生长速度快、产油量高等诸多优势,但此类生物能源“种子选手”的成本瓶颈以及规模化培养等问题仍待解决。

“种子选手”待寻

从原料上划分,生物燃料经历了3个发展阶段。

第一代生物燃料由有机质产生,主要包括淀粉、糖类、动物脂肪和菜籽油,来源于马铃薯、谷物、油菜籽和大豆等。但其原料也可用来生产人类的食物或动物饲料,以这些材料大量生产燃料将会“与人争粮”。

由纤维产物如木材、稻草、多年生牧草或木材加工废料生产的燃料称为第二代生物燃料。这类原料只要以农林废弃物和非粮原料生产,具有明显优势,但因造价昂贵和原料来源有限而难以普及。

于是,人们继续寻找更多潜在的生物燃料“种子选手”。微藻随之“浮出水面”。

微藻是一种浮游的光自养微生物类群,广泛存在于海洋、湖泊、河流等水体环境中,其中有很多藻种在特定环境条件下,可以积累大量的油脂产物,用于生物柴油生产。

暨南大学水生生物研究中心教授张成武表示:“利用微藻生产生物燃料具有许多优势。”

微藻可利用海水或半咸水在边际地带进行培养,不占用耕地和饮用水,可利用废水中的氮、磷等营养成分和电厂烟气中的CO₂为碳源进行培养。

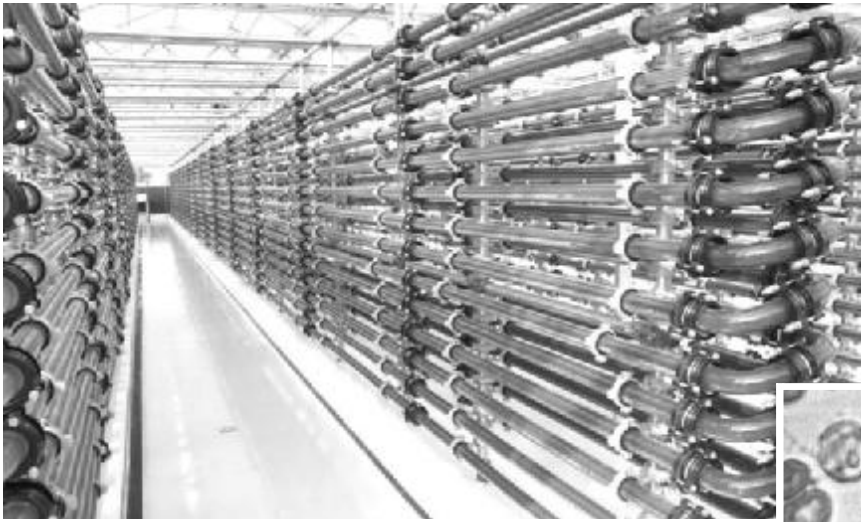
其另一特点在于光合作用效率高,易于规模化培养,且能够积累多种能源物质,三酰甘油(TAG)含量可达细胞干重的50%以上。

此外,微藻生长周期短,细胞繁殖速度快,单位面积产量是油料植物的数十到数百倍以上。

据新奥科技发展有限公司生物能源技术研究中心总经理刘敏胜介绍,新奥微藻内蒙古达拉特旗产业化示范基地养殖数据显示,微藻年产量可达8-10吨/亩,约为第一代生物燃料原料之一的大豆产量的40倍(大豆年产量约为200-300公斤/亩);产油量可达4-5吨/亩,约为大豆的90倍(大豆产油量约为40-60公斤/亩)。

降本的成本

尽管前景令人激动,但其产业化进程却同样



▲新奥公司的微藻养殖暖房。

图片来源:外滩画报网站



▼微藻成生物质能源研究新热点。

图片来源:百度图片

遭遇了瓶颈。

中石化石油科学研究院研究员荣峻峰指出:“成本问题是目前微藻生物能源技术商业化的主要问题。”

在成本方面,目标和现实的差距到底有多大?中国科学院青岛生物能源与过程研究所研究员刘天中给出的数据再明显不过了:原油、菜籽油、棕榈油成本分别为0.3-0.8美元/kg、0.25美元/kg、0.3-0.4美元/kg,以此为参照,微藻生物能源的成本目标是在0.5-0.8美元/kg,而现实是目前微藻油的成本高达3-10美元/kg,生产微藻主要品种螺旋藻藻粉的成本就高达1.5万-1.7万元/吨。

同时,刘天中也表示,微藻产业化还存在资源瓶颈。

2011年,中国柴油表观消费约为1.67亿吨。如果微藻生物柴油占10%,则藻粉需求量(以30%油含量计)为0.56亿吨/年。

而2008年全国主要微藻养殖产量数据显示,螺旋藻仅为4500吨,小球藻仅为1000-1500吨。

藻种选育也不容乐观。张成武在演讲中特别强调,藻种选育是微藻生物燃料高效生产的关键。其中的道理并不难理解:藻种选育是整个产

业链的第一步,开始选错了对象再向后期推进肯定困难重重。

张成武表示,微藻有几十万种,分属不同门类,其在生物学特性决定了生长速度、代谢方式、环境适应性和目标产物积累量。

藻种选育之难还在于需要考虑营养代谢方式、抗性、生产方式、产量、生产成本、收获方式、能量效率等多方面因素。

规模化培养之争

综合上述问题,荣峻峰表示,低成本、大批量地获得产油微藻生物量是首要任务。

目前微藻生物燃料生产链从前端到后端主要涉及微藻藻种选育、光生物反应器、规模化培养、采收和脱水、提取和转化等环节。

其中,荣峻峰认为,规模养殖是首先需要突破的关键环节。

据刘天中介绍,微藻培养主要采取两种模式,一种针对所有藻种,另一种则针对异养藻种。前者利用光合作用,吸收CO₂,释放O₂,培养密度低,生长缓慢;而后者则借助糖同化作用,吸收O₂,释放CO₂,培养密度高,生长快,但可适应的

藻种有限。

而在微藻培养装备系统方面,也存在两类:一种是利用水泥、塑料膜等材料铺设的开放池系统,另一种是玻璃、有机玻璃和塑料膜构建的封闭式光反应器系统。

刘天中说:“开放池目前是微藻培养的主要系统。特别是在螺旋藻、小球藻、盐藻等规模化养殖上已比较成熟。”

在光反应器培养系统方面,光反应器种类各式各样,其中以水平管道式、气泡柱式和平板式居多。为解决光反应器玻璃或有机玻璃材质放大时不耐压和成本过高的问题,以塑料薄膜为材质的反应器逐渐受到更多重视。

对于这两种系统,刘天中说,规模培养到底是开放池好,还是光反应器好,业界一直有很大争议。开放池效率是较低,但是它比较便宜,这是个核心问题,业界都认为开放池效率低,但有人把光反应器和开放池作了对比,也许效率差别没那么大。

此外,刘天中还指出,光照是决定培养效率的核心,而光在水中严重衰减。此外,大水量产生的压力导致反应器放大困难,且成为主要耗源,这也是不容忽视的限制因素。

行业协会访谈

现代生物制造:四大产业“画龙” 清洁生产“点睛”

■本报实习生 蔚立早

在即将出台的生物产业发展“十二五”规划(以下简称“规划”)中,现代生物制造产业被列为生物产业七大子行业之一。《中国科学报》获得的最新统计数据信息显示,2011年我国现代生物制造产业实现总产值3000多亿元,同比增长超过20%,主要产品出口额达80亿元。

现代生物制造产业推进过程中,其主导产业链逐渐明晰。中国生物发酵工业协会酶制剂分会秘书长李晓燕近日透露,生物基材料、功能糖、非粮原料、酶制剂作为生物制造领域四大产业链已被列入规划(征求意见稿)中,而清洁生产或将成为促使生物制造变身“绿色制造”的点睛之笔。

四大产业链共绘“龙足”

规划(征求意见稿)中提出的生物制造领域四个产业链包括:生物基材料、功能糖、酶制剂、非粮原料。

在李晓燕看来,生物基材料产业链目前攻关的难点在于生产成本的合理化。“需要提升发酵水平以及后提取技术,在提高质量的同时进一步降低成本,使生物基材料的生产成本达到一个合理水平”,“例如在PLA材料研发中,通过分子设计合成以聚乳酸为主的各类共聚物来降低成本,已成热点”。

此外,还应在该产业链的广度和深度上做文章,做到上下游的有效结合和产业链的延伸。“生物基材料要以现有大宗发酵产品氨基酸、有机酸等为基础,进一步延伸其下游链条。”

不仅是生物基材料,功能糖、酶制剂产业链的重点亦在于此。

李晓燕表示:“现在功能糖的应用越来越广泛,除了营养保健,还逐步应用到非食品领域,可以考虑通过功能基团改造、新型衍生生物研究来开发系列功能产品,比如对饮料、乳品、保健品等。对功能糖产业发展来说,开发下游功能糖制品尤为重要。”

谈及酶制剂产业链的发展状况,李晓燕认为:“酶制剂的研发目前应向应用领域侧重,酶制剂下游产业的有效应用也是推动我国酶制剂产业发展的最大动力。”

业内人士也向本报介绍,目前我国酶制剂产业的重点遵循三条线路展开:首先是高附加值产品的应用开发,再是用于传统工业生产工艺绿色转型升级的酶制剂的应用开发,最后是环保领域的酶制剂的应用开发。

此外,关于生物制造产业的原料问题,李晓燕指出:“目前我国生物制造的主要原料80%来自玉米、小麦、稻米等粮食,随着国家粮食安全问题的日益突出,打造非粮原料产业链已经成为必然趋势。”

“围绕这一趋势,要重点开展纤维素生物物质预处理与生物预处理应用研究、高效纤维素酶、秸秆酶法糖化新工艺,实现秸秆糖的生物制造,研发木质素、糖醛等产物高效分离与利用技术,提高木质纤维素综合利用能力,力争取得秸秆糖替代玉米糖为工业发酵原料的突破。”

本报获悉,目前我国利用非粮原料发酵生产燃料乙醇的研究与应用要远远胜于生产其他生物基化学品。关于此现状,李晓燕认为:“加强非粮原料生产燃料乙醇这方面的研究和产业化力度,是现阶段的一个实效选择。”

清洁生产或成“点睛之笔”

据了解,在新的规划(征求意见稿)中,清洁生产会贯穿整个生物制造产业。业内人士指出,要让生物制造成为真正意义上的“绿色制造”,清洁生产或将成为促使该产业提升的“点睛之笔”。

联合国环境规划署对“清洁生产”有着官方定义,即对生产过程、产品和服务持续运用整体预防的环境战略,以期增加生态效率并降低人类和环境的风险。具体到生物制造产业即

要做到四点:提高原料转化率、提高副产品综合利用率、改进生产工艺流程、工业“三废”的治理和综合利用。

以国内大型味精企业梅花集团为例,李晓燕介绍:“梅花集团采用了高性能温敏型菌种发酵生产谷氨酸技术,比传统技术糖转化率提高5-8个百分点,提高了原料转化率。”

“再比如新型色谱分离提取柠檬酸技术,就属于改进生产工艺流程的典型例证,目前主要用于以淀粉质为原料生产柠檬酸的企业,它

解决了硫酸钙的产生问题。”

谈到副产品及工业“三废”的高值化利用,李晓燕以当下玉米的全面利用作为例证,她说:“以玉米为例,浑身都是宝,玉米蛋白可深加工出玉米醇溶蛋白新产品,玉米浆可利用微生物技术生产高蛋白饲料酵母产品,玉米芯废渣可制备纤维素乙醇,玉米皮可酶解制取结晶木糖,发酵尾液可做饲料蛋白和有机复合肥,剩余污泥可厌氧堆肥。可见,通过现代生物技术,变废为宝、实现清洁生产并不遥远。”



图片来源:找图网

展望台

患者为何成为“大白鼠”

目前我国干细胞治疗乱象丛生,重现了上世纪60年代全民“打鸡血”的热烈场景和90年代的“LAK细胞”闹剧,干细胞黑市风风火火,“干细胞中国之旅”吸引了全球的目光,创造了百年以来中国在高科技领域罕见的“世界第一”,屡遭国际社会批评。

相当长一段时期干细胞治疗被当做一门医疗技术来对待,相关法规和标准滞后或缺位,一些机构受利益驱动加上某些专家推波助澜,“神奇的干细胞疗法”不失时机地钻了空子,众多不明真相的绝望患者不小心自掏腰包当上了被研究的“大白鼠”。

而眼下风靡全球的“转化医学”倡导“从实验室到病床”,是一个连续、双向、开放的研究过程,意味着它可以更直接地将干细胞治疗送入一个“灰色地带”。

人体中的干细胞是药物?

不久前美国华盛顿特区地区法院进行了一次有趣的审判,美国药监局声称“人体中的干细胞属于药物,应由我们负责管辖”,并对位于科罗拉多州的一家诊所的干细胞临床应用行为提起了诉讼。

最终法院承认了“干细胞是药物”,美国药监局拥有管理干细胞治疗的权力。

目前美、英、法、韩、印等国家药品监督管理部门已批准了20多个干细胞制品分别进入I、II、III期临床研究。

2012年5月17日加拿大卫生部批准了全球首个干细胞药物Prochymal上市,韩国、美国等也均有干细胞制品获准临床应用。

简单地讲,医疗技术是医师对患者疾病进行“一对一”的个性化诊疗处置,而药物则是“一对多”的标准化治疗产品。

“技术”本身就带着探索性和不确定性色彩。干细胞“医疗技术”受制于人员、技能、场所、时间等条件要求,难以满足不断增加的临床需求,各机构间缺乏对于细胞制品统一衡量的标准和规范,造成临床结果无法相互认可和形成公认的结论,阻碍了干细胞研究的进程。

经过数十年的发展,国际上已建立起包括GLP、GCP、GMP、GSP在内的相对完善的药品质量管理体系。

将干细胞列为药物进行管理有利于建立起统一的规范和标准,对于细胞的采集、建库、制备、检测、运输、临床前及临床评价等程序进行社会专业化分工完成,在积累足够的证据证明其安全性、有效性、质量可控性均通过专业评估,并有充分的证据表明干细胞药物治疗优于已有的疗法方可应用于临床。

对没有达到标准要求的干细胞严格禁止使用,才可以有效遏制干细胞滥用的趋势,防止损害公众利益事件的发生。

干细胞产业整装待发

关于“干细胞治疗究竟是医疗技术还是药物”,我国至今没有明确的界定。目前除造血干细胞外尚未批准任何干细胞医疗技术或干细胞药物临床应用。

专家建议干细胞临床研究准入途径应分类管理:自体成体干细胞、供受者一对一的异体成体干细胞(未经体外扩增)可考虑按医疗技术准入由医保部门管理,而一供体对两个以上受者的成体干细胞治疗应按药品准入由国家药监局管理。

我国干细胞基础研究几乎与发达国家同步,但面对干细胞产业整装待发我国政府显得始料未及。

国家在一系列重大科技专项中,对以临床应用为目标的干细胞技术及产品研发给予了连续的巨额资金支持,但是对于干细胞技术及产品的归口管理部门尚不明朗,政府部门之间的衔接是脱节的。

目前我国生产的药品97%为仿制药,其余基本都是剂型转换、分子结构修饰或抢仿的所谓“新药”,客观地说,我国在药物开发领域仅有“仿制”的经验,尚未建立完善的“创制”体系。而干细胞药品的未知性、高风险更是对我国创新体系的全新挑战。

干细胞作为战略性新兴产业的典型代表,其自身发展特点决定着所带来的新技术、新产品、新业务在一定时期内超越现有标准和规范,“中国创造”必然会对“中国制造”时代形成的部门管辖条块构成冲击,期待政府尽快作出响应。