

## 序 言

**庄英萍** 女, 博士, 华东理工大学研究员, 博导。现任国家生化工程技术研究中心(上海)副主任, “863”生物和医药领域工业生物技术主题专家, 中国微生物学会第十届理事会常务理事, 生化过程模型化与控制专业委员会主任委员, 中国化工学会生物化工专业委员会副主任委员。近年来, 在多尺度发酵过程参数相关分析理论方法基础上, 又提出了基于细胞生理特性和反应器流场特性相结合工业生物过程优化与放大理论与方法, 且在多个工业发酵产品中成功应用并获国家科技进步二等奖三项。



# 2015 工业生物过程技术前沿专刊序言

庄英萍

华东理工大学 生物反应器工程国家重点实验室, 上海 200237

庄英萍. 2015 工业生物过程技术前沿专刊序言. 生物工程学报, 2015, 31(7): 1011-1014.

Zhuang YP. Preface for special issue on industrial bioprocess technique front (2015). Chin J Biotech, 2015, 31(7): 1011-1014.

**摘要:** 工业生物过程技术是支撑我国生物制造产业升级的重要研究领域之一, 是实现生命科学与生命技术研究成果产业化重要技术保障。为促进我国相关科研工作者与工业生物技术产业界之间的交流, 促进技术成果转化, 秉承学会对科学研究推动产业化发展的指导思想, 中国微生物学会生化过程模型化与控制专业委员会先后组织两届“工业生物过程研讨会”, 就工业生物过程前沿和关键技术开展学术研讨, 并设立企业专场充分凸显工业生物过程研究的产业导向性, 促进科研成果产业化。会议受到国内相关科研院所、企事业单位的积极参与和投稿, 本专刊即是在会议优秀论文基础上, 通过征集组织出版了“工业生物过程技术前沿专刊”。本期专刊包括综述和学术论文两部分, 内容主要涉及与工业生物过程密切相关的高效生产菌种构建与筛选方法、工业酶制剂性能优化与改造、生物过程模型化及高效优化放大方法等几个方面的研究。

**关键词:** 工业生物过程, 酶制剂, 菌种构建, 过程优化与放大

Received: June 11, 2015

Corresponding author: Yingping Zhuang. Tel: +86-21-64251257; Fax: +86-21-64253702; E-mail: ypzhuang@ecust.edu.cn

## Preface for special issue on industrial bioprocess technique front (2015)

Yingping Zhuang

*State Key Laboratory of Bioreactor Engineering, East China University of Science and Technology, Shanghai 200237, China*

**Abstract:** Industrial bioprocess is one of the most important research fields supports the promoting of biological manufacturing industry in China, and guarantees the implementation of bioscience and biotechnology research results into the industrial applications. For improving the interconnection between academic researchers and industrial stuffs and pushing research achievement into industrial implementation, bioprocess modelling and control committee of Chinese Society for Microbiology organized two tandem conferences separately in 2012 and 2014 on the topic of “Industrial bioprocess technology”, focusing mainly technique front of industrial bioprocess. A special session on industrial technique applications was hold to stimulate cooperation. The conference received many good submissions from academic and industrial sectors. This special issue is based on selected excellent papers from the submissions, together with free submissions. The special issue consists of reviews and original papers, mainly involving the aspects closely related to the bio-industrial sectors including, i) high yield strain constructing and high throughput screening; ii) optimization and modification of industrial enzymes, and iii) bioprocess modelling and high efficient scale-up method.

**Keywords:** industrial bioprocess, enzymes, strain construction, process optimization and scale-up

随着生命科学与生物技术的迅速发展，生物过程技术也随之发生了前所未有的进步，并且从细胞外过程操作参数研究深入到胞内生理特性分子机制研究，特别是近年来系统生物学与合成生物学研究的兴起，更是为工业生物过程提供了前所未有的知识与技术挑战。作为工业生物技术向产业化发展的重要支撑，工业生物过程技术从研究领域拓展到技术手段升级等多个方面正在发生巨大变化，也取得了一系列重要进展。

工业生物过程是指利用细胞生命代谢过程生产人们所需的各类物质的过程，生产的物质可涉及医药、食品、化工、农业等多个领域，是社会可持续发展中一个重要的工业过程。研究该过程中的工程学规律即为生物过程工程，传统的生物过程工程内容涵盖过程在线检测与控制技术、过程优化和放大技术、分离提取技术、反应器设计与制造技术等，但随着近年来

各种生物技术的进步，生物过程工程的研究领域及研究深度逐渐拓展到包括高效生产菌种构建及高通量筛选技术、工业酶制剂的理性设计与改造技术、先进模型化与过程放大技术等。

工业生物过程的主体是具有“活的”生命代谢特征的微生物细胞，其内部存在复杂的代谢调控网络，分别在基因表达调控水平、酶动力学调控水平响应外部环境的变化。而整个生物过程中还涉及物质跨膜运输水平、反应器内混合传递水平上的各种限制因素的作用。因此对工业生物过程的研究涵盖了化工、机械、生物学、生化反应、基因调控、热力学、反应动力学、流体动力学、仪器仪表、检测与控制等多学科内容。相应的主要科学问题体现在细胞对外界环境变化的响应规律及反应器环境内传质混合基本规律的研究，从而将细胞生理代谢特性与生物过程的工程学研究相结合，实现生命过程全局、系统的高效优化与放大。不同学

科的研究者在工业生物过程技术研究中都将大有可为，并为推动工业生物过程技术的整体进步作出巨大贡献。

我国在工业生物技术上游领域（细胞工程、基因工程等）和世界先进水平差距较小，在某些方面甚至处于领先水平，但在工业生物过程研究方面与国外还存在差距，实验室成果向产业化转化成功率低、能耗高、放大周期长。为促进我国生物过程研究领域的学术交流及推进科研向产业化转化，中国微生物学会生化过程模型化与控制专业委员会于 2012、2014 年先后组织了两届“工业生物过程研讨会”，会议受到国内相关科研院所、企事业单位科研人员的广泛参与与讨论。会议还设定特色企业技术专场，加强针对实验室成果向企业转化的交流与合作，取得了很好的成效。

为了展示和交流 2014 年举办的“工业生物过程研讨会”中的优秀论文，并展示与探讨国内工业生物过程技术的相关前沿研究成果，及其存在的问题和解决之道，促进本研究领域的更好发展，特组织出版“工业生物过程技术前沿专刊”。本期专刊包括综述和研究论文两部分，内容主要涉及菌种构建及筛选、工业酶的设计与改造、生物过程模型化与过程优化放大等方面。

目前，各种组学技术的进步正推动着生物过程技术的快速发展，技术前沿不断扩展，各种新技术与新方法层出不穷。本期专刊中，方柏山课题组以甲烷单加氧酶为例介绍了生物分子机器的概念，并详细综述了该生物分子机器在转录表达上的调控机制，并对其研究历史和分类进行了综述。林峻课题组则详细综述了基因编辑技术 TALENs 的发展及研究进展，并且

比较了该技术与传统 ZFNs 技术的优劣，同时介绍了最新的 CRISPER/Cas 技术及其优势与缺点。这些综述对于读者了解工业生物过程技术的前沿领域研究的概况和研究方向有较好的参考作用。

高产菌种是生物技术企业发展的生命线，同时也是推动工业生物技术整体发展的根源。工业生物过程中非常重要的一点就是高产菌种的改造与构建及高通量筛选。王勇课题组利用全基因组网络模型预测结合实验验证，在大肠杆菌中表达红霉素母核 6-脱氧红霉素内酯，使产量提高将近 60%。王钦宏课题组利用重组大肠杆菌表达鼠李糖脂生物表面活性剂，利用基因拷贝数与启动子组合调控使鼠李糖脂产量达到 209 mg/L。邹祥课题组利用根癌农杆菌介导的出芽短梗霉及 T-DNA 突变库，结合高通量筛选技术高效筛选高产聚苹果酸的突变株，产量提高 24.5%。许杨课题组利用合成生物学手段调控关键限速酶编码基因表达，提高大肠杆菌外源 MVA 代谢途径的异戊二烯产量，达到 761.1 mg/L。

本专刊中还介绍了用于过程优化与放大的新方法，如牛坤等“微粒添加对棘白菌素 B 发酵过程的影响”报道的添加微粒调控菌体形态，从而大幅提高棘白菌素 B 的产量，达到 1.3 g/L 水平。最近几年出现的菌形工程正成为过程优化的一个新兴方向，这篇文章正是一个代表。李连伟等通过恒化培养技术详细研究了黑曲霉生长与糖化酶产量之间的定量关系，并建立动力学模型表征整个培养过程。生物反应动力学模型是研究生物过程一种经典的方法，但是如何获取更加准确的模型结构和参数往往不被重

视, 这篇文章给出的相关案例可供参考。董淑浩等利用计算流体力学 (CFD) 模拟技术研究了威兰胶高粘发酵体系中 6 种搅拌桨组合形式形成的流场, 预测得到最优搅拌组合, 并通过实验验证产胶水平提高 17%。CFD 技术正成为发酵过程优化与放大的工程方法, 并且在工程实践中发挥了重要作用。

工业酶制剂正成为工业生物过程中非常重要的一个领域, 稳定高效的酶制剂产品对于工业生产尤其重要。本专刊中还介绍了关于酶制剂相关的一些研究成果。赵雷明等利用定点突变技术, 通过改变活性中心位点的相关氨基酸残基, 成功将 NADP(H) 依赖型内消旋-2,6-二氨

基庚二酸脱氢酶改造成 NAD(H) 依赖型, 从而降低工业生产成本。普鸿丽等则利用蛋白结构与功能的预测, 通过定点突变获得高键选择性的  $\beta$ -葡萄糖醛酸苷酶突变酶, 键选择性提高达 34%。除以上研究内容之外, 乐建君等将微生物过程应用于采油过程, 大大提升了采油效率, 拓展了生物过程的研究领域。

值得指出, 参与本期专刊撰写的专家都是各自领域学有专长的著名学者, 他们在繁忙的日常工作中不吝赐稿, 我们在此表示衷心的感谢!

本期专刊的顺利刊出, 也离不开编辑部编辑们的全力投入与鼎力支持, 在此一并致谢!

(本文责编 陈宏宇)