

• 发展规划研究 •

杨明 中国科学院科技促进发展局生物技术处副处长、副研究员。2011年于中国科学院北京基因组研究所获生物信息学博士学位。目前主要从事科研管理工作。



中国科学院工业生物技术发展路径

杨明, 周桔

中国科学院科技促进发展局, 北京 100864

杨明, 周桔. 中国科学院工业生物技术发展路径. 生物工程学报, 2022, 38(11): 4027-4034.

YANG M, ZHOU J. Development path of industrial biotechnology in Chinese Academy of Sciences. Chin J Biotech, 2022, 38(11): 4027-4034.

摘要: 随着工程生物学、基因编辑等共性技术的快速发展, 工业生物技术领域的颠覆式创新在低碳合成、未来食品、药物开发等工业生物技术领域不断取得颠覆式创新, 支撑了生物产业高质量创新发展。工业生物技术正在为变革传统工业制造模式, 构建碳中和工业制造路线形成重要科技支撑。本文从战略规划、创新机构、人才建设、基础研究、科技创新、产业推进等方面系统介绍了中国科学院在工业生物技术领域的整体安排、建制化研发与科技进展, 并提出了加快工业生物技术发展的建议。

关键词: 工业生物技术; 工程生物学; 生物制造; 发展路径

Development path of industrial biotechnology in Chinese Academy of Sciences

YANG Ming, ZHOU Ju

Bureau of Science and Technology for Development, Chinese Academy of Science, Beijing 100864, China

Abstract: The rapid development of underlying technologies such as engineering biology and gene

Received: October 10, 2022; **Accepted:** October 31, 2022

Corresponding author: YANG Ming. E-mail: myang@cashq.ac.cn

editing has promoted disruptive innovation in the area of industrial biotechnology. Industrial biotechnology has become the core technology supporting the innovation and development in low-carbon synthesis, future food and medicine development. Industrial biotechnology is becoming an important scientific and technological support for the transformation of traditional industrial manufacturing mode and the development of a carbon-neutral industrial manufacturing route. This review systematically summarizes the overall development of industrial biotechnology driven by Chinese Academy of Sciences with regard to strategic planning, innovation institutions building, talent pool development, basic research, scientific and technological innovation and industrial promotion, followed by suggestions for accelerating the development of industrial biotechnology.

Keywords: industrial biotechnology; engineering biology; biomanufacturing; development path

工业生物技术是利用生化反应进行工业品生产和加工的技术,其在工业制造、环境生态等领域的应用,可建立化学品生物制造新路线,减少对石油、煤炭等化石资源的依赖,减少废弃物和二氧化碳排放,把工业污染的末端治理转变为源头控制,对经济社会可持续发展进程有重要推动作用,是继医药生物技术(红色生物技术)、农业生物技术(绿色生物技术)之后生物技术发展的“第三次浪潮”(白色生物技术)。

我国自《国家中长期科学和技术发展规划纲要(2006–2020年)》发布以来,将工业生物技术作为战略新兴产业技术优先发展,先后制定了生物产业发展的“十一五”“十二五”“十三五”发展规划,加快工业生物技术与生物产业发展。2022年发布的《“十四五”生物经济发展规划》进一步强调了生物制造是生物经济发展的重要方向。中国科学院(简称:中科院)高度重视工业生物技术发展,从创新平台建设、重大任务部署、产业培育等方向进行一体化布局,在基因组化学合成、酶蛋白理性设计、蛋白质结构与功能、高通量筛选等前沿技术创新,以及医药化学品绿色生物制造、发酵工业菌种迭代创新、生物基材料生物合成等方向取得重要

进展,为我国生物制造产业创新发展作出了重要贡献。

1 中科院在工业生物技术领域的规划布局

1.1 布局创新机构,夯实发展基础

中科院是我国最早开展工业生物技术研究的研发机构,早在1951年就成立了菌种保藏委员会,指导全国菌种保藏工作,同年黄海化学工业社所属的菌学与发酵研究室并入委员会,开始了大规模工业菌种筛选与分离工作。1953年上海药物研究室以及新成立的上海植物生理研究所开展抗生素、维生素菌种选育和发酵生产方面的研究,抗生素生产列为中科院第一个五年计划10项重点研究之一。1958年微生物研究所成立后,整合了北京微生物研究室相关力量组建了工业微生物研究室,结合当时工农业生产需要,重点开展丙酮丁醇发酵、菌类饲料和酒精酵母等方向的研究^[1]。随后,过程工程研究所、成都生物研究所、上海有机化学研究所、大连化学物理研究所、广州能源研究所、武汉病毒研究所、水生生物研究所、海洋研究所等也对工业生物技术进行了布局。在实施知识创新工程期间,中科院加大工业生物

技术领域的战略布局，成立了青岛生物能源与过程研究所、天津工业生物技术研究所（以下简称“天津工业生物所”）、深圳先进技术研究院等，加强工业生物技术在可再生能源、工业制造、医药医疗等领域的科技创新，其中天津工业生物所是国内工业生物技术领域唯一的整建制研究所。同时，中科院也加大科技创新基地建设，建有微生物资源前期开发国家重点实验室、生化工程国家重点实验室，国家合成生物技术创新中心、工业酶国家工程研究中心、生物技术国家专业化众创空间等国家级创新平台，建有合成生物学、微生物生理与代谢工程、系统微生物工程、生物燃料、生物基材料、藻类生物学、环境与应用微生物等院级重点实验室，以及中国普通微生物菌种保藏管理中心和国家微生物资源平台等。至此，中科院已初步完成从工业微生物发现、表征、设计创制到工业化应用的全链条布局，形成了从基因到产品的技术能力，涉及生物化工、生物医药、生物能源、生物材料等多个应用领域，为全方位支撑我国工业生物技术的发展奠定了重要基础。

1.2 系统规划加大支持力度

中科院高度重视工业生物技术的发展和布局，在“十三五”发展规划纲要中将精细化学品变革性工业生产技术、计算与系统生物学、合成生物学、先进生物制造等作为塑造未来新优势的重大突破和重点培育方向。在“十四五”发展规划纲要中强化了生物制造关键酶和核心菌种创制关键技术攻关的布局，加大在现代发酵产业、低碳生物合成、生物基材料等领域的应用。在中科院战略生物资源计划 (Biological Resources Programme, BRP) 专项中，将生物衍生库作为重要的转化平台。在《中国科学院科技支撑碳达峰碳中和战略行动计划实施方案》中将生物燃料、生物基材料与化学品、二氧

化碳生物转化作为重点技术和任务予以布局。

中科院加大工业生物技术科技创新的支持力度，从基础研究、技术创新、产业推进等进行一体化部署和系统推进。围绕生物体系工业利用的基本原理和底层技术开发，通过青年团队项目、科研装备研制项目等重点支持了二氧化碳转化利用方向的前沿基础研究和高通量筛选装备开发。围绕生物产业创新发展的重大需求，通过知识创新工程重大项目、重点部署项目等重点支持了工业菌种创建、天然产物重组合成、含碳气体生物转化、绿色生物工艺、二氧化碳生物转化合成、生物技术创新体系等方向的关键技术创新。围绕区域经济社会可持续发展需求，通过生物技术创新与生物产业促进计划、科技服务网络计划 (Science and Technology Service network initiative, STS) 项目等，重点支持了医药和营养化学品生物合成、生物基可降解材料开发与示范等方向的产业关键技术攻关。聚焦已取得突破并具有相当引领带动作用的重大战略技术与产品，通过科技成果转移转化重点专项 (弘光专项) 等遴选支持了长链二元酸生物制造、生物质沼气重大成果的工业化应用。

2 中科院在工业生物技术领域的创新进展

生物技术快速发展，深刻影响经济社会发展各个方面，特别是近年来合成生物学、基因编辑等底层技术的快速发展，使得人们设计创制生物工具能力大幅度提升。中科院在底层使能技术开发、产业关键技术创新等方面产出了一批具有标志性、引领性的重要成果，在国际上产生重要影响力。

2.1 共性技术取得重要进展

工业生物技术加快向系统化、定量化方向

发展,近年来,中科院在 DNA 合成、基因编辑、酶和细胞设计改造、高通量筛选等底层技术方面取得了重要进展。

在染色体合成方面,中科院分子植物科学卓越创新中心团队成功创建出含有单条染色体的酵母细胞,为理解原核生物与真核生物之间基因组进化奠定重要基础^[2];天津工业生物所开发了酶促 DNA 合成技术, DNA 合成的平均准确率高达 98.7%,与商业化的 DNA 化学合成法准确率相当,具有巨大的应用前景^[3]。

在基因编辑技术方面,天津工业生物所设计构建了胞嘧啶脱氨酶-nCas9-Ung 蛋白复合物,创建出新型糖基化酶碱基编辑器^[4],开发了可实现嘧啶和嘌呤间颠换的单碱基基因编辑系统,国际上首次实现任意碱基编辑。天津工业生物所研发团队还在谷氨酸棒杆菌中开发了多元自动化基因组编辑方法,可实现从质粒构建、基因组编辑、获取正确突变株和表型验证的全流程自动化操作,编辑能力可达到每月数千突变株^[5]。中科院分子植物科学卓越创新中心研发团队以弗兰西斯菌的 Cas 效应蛋白 (FnCpf1) 为基础,开发了谷氨酸棒杆菌基因编辑系统,将操作周期缩短至 3 d,对基因组精细修改的效率达到 100%^[6]。

在酶蛋白理性设计方面,中国科学技术大学研发团队建立了能在氨基酸序列待定时从头设计全新主链结构的 SCUBA (side chain-unknown backbone arrangement) 模型,突破了只能用天然片段来拼接产生新主链结构的限制,开辟出一条全新的蛋白质从头设计路线^[7]。中科院微生物研究所与荷兰格罗宁根大学等合作,采用“高低结合”的计算机设计方法对多肽酰胺酶进行工程化改造,建立了基于原子尺度的高精度生物催化计算平台,并获得了新一代广谱多肽 C 末端修饰酶^[8]。天津工业生物所开发了迭代

饱和突变、三密码子/精简密码子突变、基于结构的脯氨酸突变等分子改造策略,成功实现在糖基转移酶、醇脱氢酶、胺还原酶等催化性能的提升和功能重塑方面的应用^[9]。

在蛋白质结构与功能研究方面,中科院大连化学物理研究所联合瑞典查尔姆斯理工大学、德国法兰克福大学设计改造了脂肪酸合酶,扩展了脂肪酸合成机器的产物谱,相关研究成果在 *Nature Chemical Biology* 以封面故事的形式发表^[10]。天津工业生物所解析了首个聚对苯二甲酸乙二醇酯 (polyethylene terephthalate, PET) 塑料降解酶的三维结构,解释了 PET 塑料降解酶和塑料底物结合、降解的分子机制,为 PET 塑料生物法降解循环利用奠定了基础^[11]。天津工业生物所与美国伊利诺伊大学合作首次解析了环烯醚萜合成酶 (IRIS) 及其复合体结构,研究了 IRIS 的催化机理,为环烯醚萜化合物衍生物的合成提供了重要的理论指导^[12]。微生物所发展了蛋白质大尺度计算重设计构筑酶活性中心技术,突破了氢胺化反应非天然底物无法兼容的瓶颈,成功创造出超广谱微生物氢胺化反应路径,为合成生物学所需的新型底层生命砌块创造了平台制备体系^[13]。

在数字细胞设计方面,天津工业生物所开发了不同微生物基因组尺度的代谢网络模型和基于代谢通量的途径设计方法,完成了基于图数据库的大肠杆菌调控图谱云平台,通过结合图数据库、无服务器架构和图形可视化引擎,实现了多种复杂调控级联或模式的快速检索和可视化,提出基于人工智能辅助代谢网络模型构建、菌种设计的研究思路^[14]。上海营养与健康研究所研究团队基于基础大数据分析,从合成分子、菌株类型、合成途径等方面,建立了多层级生物合成数据库^[15]。微生物研究所开发了一套普适于原核生物转录调控元件的绝

缘化设计原则,极大地简化了人工基因调控网络的设计过程,为人工生命系统的理性设计奠定了重要技术基础^[16]。

在高通量筛选装备和技术方面,天津工业生物所开发了具有自主知识产权的液滴微流控技术和装备,实现单细胞液滴包埋、培养、检测和分选,检测分选速度每天达千万样品,解决了工程菌株的高精度、高通量、高效率选育的难题^[17]。青岛生物能源与过程研究所自主研发了单细胞拉曼分选及测序耦合(RACS-SEQ)系统,在单细胞水平实现了非标记式拉曼表型识别与功能分选,具有不需预知生物标识物、不需标记、非侵入性、可全景式识别细胞代谢表型等核心优势。

2.2 产业关键技术实现重大突破

在工业生物技术底层技术的突破下,中科院加快科技攻关力度,在可持续原料体系、低成本制造工艺路线、高附加值产品体系多个方向的产业关键技术方面取得突破性进展。

在生物炼制技术方面,天津工业生物所突破秸秆生物转化关键技术,建立了秸秆一步生物转化合成L-苹果酸合成路线,正在支撑建设万吨级生产线建设。过程工程研究所从秸秆等木质纤维素原料多组分特性、转化过程集成和结构与功能入手,建立秸秆等木质纤维素原料的全组分生物炼制,整套技术及其工艺水平达到国际领先^[18]。中科院在现代发酵产业菌种创新方面具有良好基础,早在20世纪70年代微生物研究所率先建立了“二步发酵法”生产维生素C新工艺,使我国一跃成为世界生产维生素C的大国^[19]。知识创新工程以来,中科院聚焦发酵产业自主创新发展关键问题,发展了基因组规模的知识产权分析和专利规避策略,建立了工业菌种设计重构技术体系,创制了系列具有自主知识产权的氨基酸、维生素、酶制剂、

有机酸等核心菌种,累计实现百万吨级规模应用。其中,基于对国际上1500多项保护专利的系统分析,设计构建了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,实现了10万t级产业化应用;国际上首次构建了多酶催化合成肌醇路线,建成了千吨级肌醇生产示范线,较传统工艺高磷废水、化学需氧量(chemical oxygen demand, COD)排放分别减少90%、50%以上,成本降低50%以上,正在推动万吨级肌醇生产线建设。

在化工材料化学品生物制造方面,中科院在长链二元酸、丁二酸、L-丙氨酸、L-乳酸、D-乳酸、戊二胺/尼龙5X盐等生物制造技术方面率先实现突破,支持合作企业实现规模化生产。其中,发酵法生产长链二元酸技术克服了化学合成法生产高成本、高污染的缺陷,使我国成为了全球唯一掌握生物法生产长链二元酸的国家。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,技术水平国际先进,支撑建成万吨级生产线,产品国际市场占有率超80%。

在植物天然产物微生物重组方面,中科院相关科研团队突破了合成途径解析、异源基因组装、精细调控等关键技术,建立了一批中草药、香精香料等植物天然产物功能组分生物合成路线,人参皂苷、番茄红素、 β -胡萝卜素、天麻素、三萜酸、 β -榄香烯、积雪草酸、香紫苏醇、丹参新酮等药用植物和经济植物产品,以及玫瑰花、茉莉花等香味物质从技术上已可以进行工业生物制造,为建立植物、动物源天然产物供给新模式,解决传统化学合成或种植提取工艺复杂、能耗高、污染大、生态环境破坏严重等问题提供了新的方案。

在未来食品方面,中科院科研团队围绕粮食自主供给重大战略需求,以菌种定向选育、

体外催化合成等现代生物技术,建立糖、蛋白质、油脂等农业产品工业制造新路线,为推进农业产品从种植、养殖制造向车间制造的模式转变奠定基础。其中,构建的多酶级联/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、塔格糖、葡萄糖胺等,技术水平国际领先,正在加快推进规模化工业生产。选育了蛋白质高效生产菌种,建立了连续高密度发酵和后处理工艺,实现了以糖蜜和无机铵盐等原料高效合成蛋白质,制造成本达到国际先进水平。

在医药化学品绿色生物合成方面,中科院科研团队创制和构建了一批甾体激素类、抗生素前体、羟脯氨酸、左旋多巴等生物合成的新酶、新菌种、新工艺,解决了代谢途径创制与底盘细胞适配等关键问题,大幅度提升了合成能力与效率,实现了清洁生产和节能减排。其中,建立的甾体激素药物绿色生物合成工艺与黄姜提取和化学转化工艺相比,有机溶剂使用量减少 50%,生产用水和废水均降低 60%以上,挥发性有机化合物 (volatile organic compounds, VOC) 排放减少 70%,率先建成国内首条千吨级甾体药物中间体自动化生产线。建立了以葡萄糖为原料的左旋多巴发酵合成工艺,生产成本比化学法降低 50%以上。

在 CO₂ 生物转化利用方面,中科院围绕双碳战略实施,加强战略部署,积极开展 CO₂ 高效生物还原与定向转化利用,低碳生物合成路线等方向研究。2021 年,中科院科研团队在 CO₂ 人工生物转化合成淀粉方面实现重大突破,从头设计了由 11 步核心反应组成的人工淀粉合成途径,在国际上首次实现了不依赖光合作用的二氧化碳到淀粉的人工全合成,为建立 CO₂ 为原料合成复杂分子奠定了基础。此外,构建

了有机碳一原料到丙烯酸、法尼醇、丁酸、正己醇、乳酸、L-赤藓酮糖, L-山梨糖和支链酮糖、蛋白质等系列多碳化学品的生物合成新体系,将为建立以二氧化碳等含碳气体为原料的碳中性工业生物制造体系奠定科技基础。

2.3 人才队伍建设取得积极成效

中科院在工业生物技术领域已构建以天津工业生物所成建制研究为重要组成部分,深圳先进研究院、微生物研究所、过程工程研究所、青岛生物能源与过程研究所、大连化学物理研究所、分子植物科学卓越创新中心等多家单位协同创新的创新网络,学科体系在原微生物学、生物信息学、酶学、生物工程等学科体系基础上,进一步发展了合成生物学、系统生物学、现代工程生物学等学科,形成了工程生物系统的解析、设计、重构与调控的核心技术体系。中科院从事工业生物技术开发的研发人员规模近千人,形成了战略人才、领军人才、青年骨干、博士后、研究生的创新人才梯队,在国际上形成了重要影响力。

3 加快发展工业生物技术的建议

21 世纪以来,工业生物技术迅速发展,不断革新,在解决人口健康、气候变化、环境改善等可持续发展方面的作用日益凸显,已经成为打造生物经济核心竞争力的重要支撑。近年来,我国工业生物技术快速发展,生物产业发展质量稳步提升,一些领域具备了抢占世界竞争制高点的基础和能力。但与双碳战略实施、创新驱动发展要求相比,我国工业生物技术的发展仍存在创新体系亟待完善、基础研究亟待加强、科技对产业发展支撑能力亟需提升等一些突出问题和制约因素。特别是在世纪疫情冲击下,世界百年未有之大变局加速演进,粮食、能源资源供应面临的不确定性增加,局部冲突

等因素进一步加剧了全球产业链供应链调整和重构,严重影响我国包括生物经济在内的安全发展。我国工业生物技术发展既面临实现高质量发展的内生动力需求,也面临新一轮的国际竞争压力,作为国家战略科技力量主力军,中科院亟需在现有发展基础上,加强战略统筹和规划布局,发挥建制化优势,加强基础研究和核心技术攻关,提升工业生物技术创新能力,为我国经济社会发展、绿色工业制造体系构建作出更大贡献。

一是加强前沿基础研究,加强核心技术攻关。聚焦生物产业发展重大基础问题,加强工程生物学、基因编辑等方向前沿基础研究和底层技术开发,加强生物技术、计算科学、人工智能等多学科交叉,开展工程生物在工业环境下结构与功能、代谢与进化的分子机制、二氧化碳生物还原与转化、生物能量学等方向研究,为生物合成新路线提供基础理论支撑。聚焦工业菌种,发展工业生物设计创制关键技术,强化未来化工、食品、医药、农业等重大核心菌种的研发,获得一批国际领先的核心菌种和酶制剂,为生物产业发展奠定科技支撑。

二是打通工业生物技术产业链条,协同创新。完善产学研协同创新机制,打通科学研究、技术创新到产品研发的各环节。聚焦关键领域的产业技术创新重大需求,通过国家合成生物学科技创新中心等平台建设,衔接技术创新与成果转化,实现从实验室研发、工程化开发到产业化应用的协同推进。

三是加强科技体制改革。发挥生物制造领域国家战略科技力量在重大任务组织中的战略支撑引领作用,以新型举国体制推进关键核心技术等重大科技任务攻关,实现资源集成、学科协调、专项开放、任务合约、人员双聘、多元化投入和企业化项目管理等联合机制,形成

目标导向建制化攻关模式,加快重大成果产出和产业化实施。

四是大力引育创新人才。深入贯彻落实人才强院战略,以中科院现行各类人才计划为基础,探索按需择优、因人而异地稳定支持和激励工业生物技术领域领军科技人才、青年拔尖人才的新机制。建立以能力和贡献为导向,科学分类、合理多元的评价体系的创新人才评价机制,突出中长期目标,强调科技成果质量、价值、贡献和影响,评价重点从成果数量转向质量、原创价值和学术贡献等转变,充分调动科研人员的积极性和创新活力。

REFERENCES

- [1] 中国生物工程学会. 新中国工业生物技术发展史略. 北京: 化学工业出版社, 2013.
Chinese Society of Bioengineering. History of Industrial Biotechnology Development in New China. Beijing: Chemical Industry Press, 2013 (in Chinese).
- [2] Shao Y, Lu N, Wu Z, et al. Creating a functional single-chromosome yeast. *Nature*, 2018, 560(7718): 331-335.
- [3] Lu XY, Li JL, Li CY, et al. Enzymatic DNA synthesis by engineering terminal deoxynucleotidyl transferase. *ACS Catal*, 2022, 12(5): 2988-2997.
- [4] Zhao D, Li J, Li S, et al. Glycosylase base editors enable C-to-A and C-to-G base changes. *Nat Biotechnol*, 2021, 39(1): 35-40.
- [5] Wang Y, Liu Y, Liu J, et al. MACBETH: multiplex automated *Corynebacterium glutamicum* base editing method. *Metab Eng*, 2018, 47: 200-210.
- [6] Jiang Y, Qian F, Yang J, et al. CRISPR-Cpf1 assisted genome editing of *Corynebacterium glutamicum*. *Nat Commun*, 2017, 8: 15179.
- [7] Yang H, Wang XY, Su Z, et al. Evidence for the association of triatomic molecules in ultracold (23)Na(40)K+(40)K mixtures. *Nature*, 2022, 602(7896): 229-233.
- [8] Hedison TM, Leferink NG, Hay S, et al. Correlating calmodulin landscapes with chemical catalysis in neuronal nitric oxide synthase using time-resolved FRET and a 5-deazaflavin thermodynamic trap. *ACS Catal*, 2016, 6(8): 5170-5180.

- [9] Qu G, Bi Y, Liu B, et al. Unlocking the stereoselectivity and substrate acceptance of enzymes: proline-induced loop engineering test. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2022, 61(1): e202110793.
- [10] Zhu Z, Zhou YJ, Krivoruchko A, et al. Expanding the product portfolio of fungal type I fatty acid synthases. *Nat Chem Biol*, 2017, 13(4): 360-362.
- [11] Han X, Liu W, Huang JW, et al. Structural insight into catalytic mechanism of PET hydrolase. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 2106.
- [12] Hu Y, Liu W, Malwal SR, et al. Structures of iridoid synthase from *Cantharanthus roseus* with bound NAD(+), NADPH, or NAD(+)/10-oxogeraniol: reaction mechanisms. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2015, 54(51): 15478-15482.
- [13] Huang B, Xu Y, Hu X, et al. A backbone-centred energy function of neural networks for protein design. *Nature*, 2022, 602(7897): 523-528.
- [14] Mao Z, Wang R, Li H, et al. ERMer: a serverless platform for navigating, analyzing, and visualizing *Escherichia coli* regulatory landscape through graph database. *Nucleic Acids Res*, 2022, 50(W1): W75-W82
- [15] Cai P, Han M, Zhang R, et al. SynBioStrainFinder: a microbial strain database of manually curated CRISPR/Cas genetic manipulation system information for biomanufacturing. *Microb Cell Fact*, 2022, 21(1): 87.
- [16] Zong Y, Zhang HM, Lyu C, et al. Insulated transcriptional elements enable precise design of genetic circuits. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 52.
- [17] Tu R, Zhang Y, Hua E, et al. Droplet-based microfluidic platform for high-throughput screening of *Streptomyces*. *Commun Biol*, 2021, 4(1): 647.
- [18] Wang N, Chen HZ. Manufacture of dissolving pulps from cornstalk by novel method coupling steam explosion and mechanical carding fractionation. *Bioresour Technol*, 2013, 139: 59-65.
- [19] 二步发酵法生产维生素 C: 为国争光 造福人民 [EB/OL]. 2018-11-27: <https://baijiahao.baidu.com/s?id=1618286113718065726&wfr=spider&for=pc>.

(本文责编 郝丽芳)