

• 序 言 •

**王钦宏** 研究员，博士生导师，中国科学院“百人计划”入选者，天津市创新人才推进计划工业合成生物创新团队负责人。2003 年在中国科学院微生物研究所获博士学位。2004-2009 年先后在美国奥克拉荷马大学和加州理工学院从事博士后。2016 年荣获天津市五一劳动奖章。主要从事工业生物的进化与代谢工程研究。近年来，在 *Metab Eng*、*Biotechnol Biofuels*、*ACS Synth Biol*、*Anal Chem* 等领域主流 SCI 期刊发表科研论文 40 余篇，申请国家发明专利 20 项。现为学术期刊 *Scientific Reports* 和《生物工程学报》编委。



**马延和** 研究员，博士生导师，工业酶国家工程实验室主任。主要从事极端微生物与生物工程的研究与应用。已在 *Nat Commun*、*Angew Chem Int Ed*、*Metab Eng* 等杂志发表 SCI 论文 250 多篇，申请发明专利 150 多项，已获授权 60 余项，主编专著 2 部。曾获国家技术发明二等奖、中国科学院发明二等奖、中国科学院科技促进发展奖、中石化联合会技术发明一等奖、中国轻工联合会科技进步一等奖等。曾任国家 863 计划生物医药领域专家组专家，国家 973 计划重大项目首席科学家，现为国际学术期刊 *3Biotech* 副主编、《中国科学：生命科学》《生物工程学报》编委等，为国家战略性新兴产业咨询专家委员会委员、国家新材料发展咨询专家委员会委员等。



## 2019 工业生物学专刊序言

王钦宏，马延和

中国科学院天津工业生物技术研究所，天津 300308

王钦宏，马延和. 2019 工业生物学专刊序言. 生物工程学报, 2019, 35(10): 1801-1805.

Wang QH, Ma YH. Preface for special issue on industrial biology (2019). Chin J Biotech, 2019, 35(10): 1801-1805.

**摘要:** 工业生物技术作为可持续发展的重要途径，其创新发展离不开基础学科的支持。工业生物学研究工业环境下生物体行为的基本规律和作用机制，解决适应工业环境的生物体设计构建及应用的关键科学问题，是工业生物技术学科基础。为了梳理和凝练工业生物学发展状况，本刊特组织出版专刊，从工业蛋白科学、工业细胞科学和工业发酵科学三个方面，分别阐述学科的发展动态，展望未来的发展趋势，为促进工业生物技术发展奠定基础。

**关键词:** 工业生物技术，生物制造，工业生物学，可持续发展

**Received:** October 4, 2019

**Corresponding authors:** Qinzhong Wang. Tel/Fax: +86-22-84861950; E-mail: wang\_qh@tib.cas.cn

Yanhe Ma. Tel/Fax: +86-22-84861966; E-mail: ma\_yh@tib.cas.cn

## Preface for special issue on industrial biology (2019)

Qinhong Wang, and Yanhe Ma

Tianjin Institute of Industrial Biotechnology, Chinese Academy of Sciences, Tianjin 300308, China

**Abstract:** Industrial biotechnology promises to make a significant contribution in enabling the sustainable development, and need the solid support from its basic discipline. As the basis of industrial biotechnology, industrial biology is to study the basic laws and mechanisms of biological behavior in industrial environment and to solve the key scientific problems for understanding, designing and constructing the organisms adapted to the application of industrial environment. In order to comprehend the status of industrial biology, we published this special issue to review the progress and trends of industrial biology from the three aspects of industrial protein science, cell science and fermentation science, respectively, for laying the foundation for the development of industrial biotechnology.

**Keywords:** industrial biotechnology, biomanufacturing, industrial biology, sustainable development

面对全球人口增长、气候变化、环境污染、资源短缺等一系列严峻挑战, 实施创新驱动发展战略, 转变经济发展方式, 贯彻“创新、协调、绿色、开放、共享”发展理念, 实现绿色、循环、可持续物质供给模式与高质量经济发展, 着力创新生物技术、发展生物经济是必选的科技战略。目前, 现代生物技术已经从生物医药、生物农业领域的应用, 加速向工业领域渗透。工业生物技术是继医药生物技术、农业生物技术之后全球生物技术发展的“第三次浪潮”<sup>[1-3]</sup>。

工业生物技术的发展为人类提供生产所需的基础化学品、医药、食品、能源和材料等, 是现代社由化石经济向生物经济过渡的必要手段。世界经合组织的案例分析表明, 工业生物技术应用可以降低工业过程能耗 15%–80%, 原料消耗 35%–75%, 空气污染 50%–90%, 水污染 33%–80%, 生产成本降低 9%–90%<sup>[4-5]</sup>。例如头孢类抗生素原料头孢氨苄的工业生物技术路线, 每吨产品减少使用乙酰胺、乙酯四甲基胍、特戊酰氯等特殊化学原料约 1.4 t, 减少使用二氯甲烷、甲基异丁基酮及异丙醇等有机溶剂约 8 t, 减少 COD 排放约 80%, 减少能源消耗约 30%; 精细化学品 L-丙氨酸全生物合成路线, 从 5 步化工路线变为一步生物工艺, 每吨产品减少二氧化碳排放 0.5 t, 生产成本降低

40%以上, 能耗减少 30%, 创造了一个化纤原料摆脱石油价格体系的范例; 另外一个案例是基础化学品丁二酸的工业生物技术路线, 相比石化路线生产成本降低 20%, 能耗降低 30%, CO<sub>2</sub> 排放减少 94%。

工业生物技术因其清洁、可再生, 又被称为白色生物技术<sup>[6]</sup>, 其能源和工业原料方面可以不再完全依赖于化石能源, 大幅减少温室气体排放, 并能够降低化学品生产成本和降低对有毒化学助剂的依赖性, 是未来工业制造可持续发展的一个重要方向。《生物工程学报》一直关注工业生物技术领域的发展, 曾于 2008 年<sup>[7]</sup>、2010 年<sup>[8]</sup>、2011 年<sup>[9]</sup>和 2014 年<sup>[10]</sup>出版过 4 期主题为“工业生物技术”的专刊, 受到读者的欢迎。工业生物技术在快速发展, 支撑工业生物技术创新发展的工业生物学也随之快速发展并逐渐成为成熟的学科。

工业生物学从分子、细胞和系统不同层次解析工业环境下生物体行为的基本规律与作用机制, 突破适应工业环境的酶分子、细胞和多细胞体系的设计构建与优化调控等关键科学问题, 提高精细化学品、重大化工产品、大宗发酵产品、天然产物等生物制造工艺效率, 是工业生物技术学科基础 (图 1)。尽管用生物科学的理论和方法来解决人类面临的资源、能源和环境问题的潜力巨大, 但总体上, 生物科学在工业和制造业领域中的应用仍处于初期

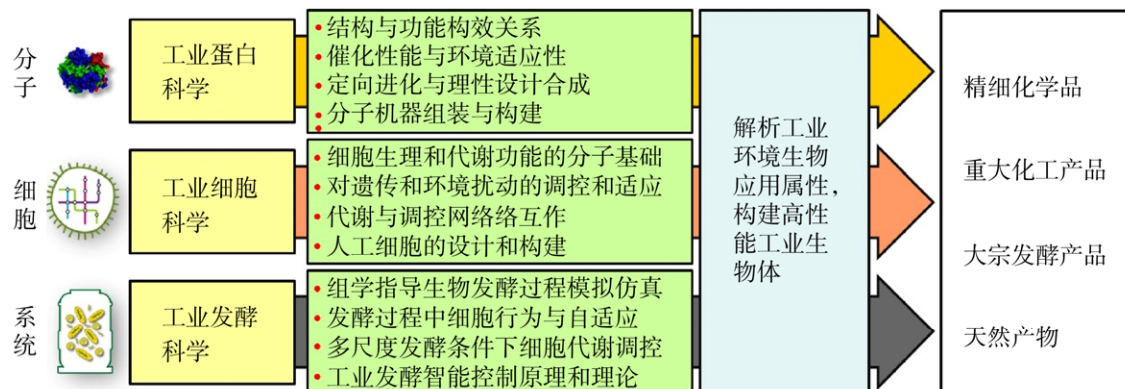


图 1 工业生物学框架图

Fig. 1 The framework of industrial biology.

阶段。生物体在工业体系中的行为规律还远未被人们认识,生物体解决工业可持续发展问题的能力还远未得到充分挖掘和利用。随着经济、社会发展对建立绿色、可持续工业体系的迫切要求,研究人员面临着如何认识、设计、改造、构建具有新工业应用属性的生物体的挑战,面临着如何提升工业生物技术与生物制造产业科技支撑能力的挑战。因此《生物工程学报》于本期出版“工业生物学”专刊。本专刊分 3 个栏目,共 16 篇,分别从工业蛋白质科学、工业细胞科学和工业发酵科学阐述工业生物学的发展现状,展望未来的发展趋势,推动学科的建设 and 成熟,以更好支撑工业生物技术发展。

工业蛋白质科学是工业生物学分子层次的学科,核心内容是发展生物信息预测与计算蛋白质研究体系,研究工业酶蛋白的结构与功能构效关系,建立蛋白质序列与功能预测的技术能力,计算模拟蛋白质催化剂的构型构象,定向设计合成与优化改造人工酶和分子机器。刘卫东和孙周通团队围绕酶结构的可塑性及其催化功能的多样性,阐述了工业酶蛋白的结构与功能的构效关系及其对设计改造与应用的重要影响,是实现酶蛋白理性设计,甚至从头设计合成前提基础。针对计算方法对工业蛋白质研究的重要性,刘海燕团队系统阐述了

用于工业酶研究的分子力学力场和分子动力学模拟、量子力学以及量子力学/分子力学结合模型、连续介质静电模型、分子对接等主要计算化学方法的相关进展;许建和团队详细介绍了各种计算方法和设计策略用于解析酶的催化反应机理、提升酶的催化性能,从而为创新面向工业应用的高性能酶蛋白奠定基础。吴边与孙周通团队在总结蛋白质工程发展趋势的基础上,重点评述了当前面向工业应用的计算机辅助蛋白质设计改造方面的进展与应用,指明了新的发展方向。郑仁朝团队阐述了酶在高温、强酸/碱、高盐、有机溶剂和高底物浓度等工业环境下的催化行为以及对其适应性改造的研究进展,为酶蛋白性能优化提供参考。针对近来多酶分子机器的巨大应用潜力,游淳团队系统地综述了基于酶元件/模块的体外多酶分子机器的构建策略,以及改善多酶分子机器中酶元件/模块之间适配性的研究进展,并分析了多酶分子机器的发展前景与挑战。

工业细胞科学是工业生物学细胞层次的学科,核心内容是结合组学解析,系统研究和认识细胞生理和代谢功能的分子基础,通过构建计算机细胞预测生理或代谢功能,将代谢途径或系统模块组装成为能够高效人工细胞或“细胞工厂”,

并且研究和提升生产过程中与环境胁迫及渗透压胁迫抗性相关的鲁棒性、与高代谢活性相关的适应性,从而适应大规模工业生产的要求。以天然产物合成为例,陈实团队结合基因组学相关技术的发展,综述了天然产物合成的基因组破译、解析以及激活方面的研究进展,为构建生产天然产物,甚至其他更多化学品的人工细胞提供了重要参考。针对认识细胞生理与代谢特征的需要,刘立明团队系统评述了基因组规模代谢网络模型的相关研究进展,分析了其在代谢网络特性解析、细胞表型预测与设计指导以及进化过程与相互作用认识中的重要作用;马红武团队进一步结合精确代谢网络模型需要引入蛋白量、热力学等约束条件,重点评述了多种酶约束模型的进展,以更准确真实地模拟和预测细胞在环境和基因扰动下的代谢行为,为人工细胞设计改造提供更准确可靠的指导。蔺玉萍团队介绍了细胞鲁棒性状的遗传调控与胁迫响应机制、基因组全局扰动与多位点快速进化以及细胞水平氧还平衡的全局扰动方面的进展,指出了需要借助合成生物学等多种手段加强对工业环境下细胞鲁棒性状调控机理的解析及系统工程改造的必要性。在系统深入理解的基础上,陶勇团队从最优合成途径创建、代谢流平衡、充足前体和能量供给、产物和代谢中间体的反馈抑制解除等方面综述了“细胞工厂”设计与组装的基本准则,为实现高效工业应用奠定基础。

工业发酵科学是工业生物学系统层次的学科,核心内容是研究工业发酵中的细胞行为及自适应机制,发酵过程模拟仿真,发酵条件下对细胞代谢调控及基于细胞状态的发酵参数快速智能控制。郑平和孙际宾团队不仅阐述了基因组、转录组、蛋白组、代谢组与代谢流组等系统生物学研究方法及其对人工细胞改造的重要性,也介绍了组学对工业发酵过程优化与放大的影响;组学

数据与宏观发酵表型数据以及发酵罐的流体动力学数据的整合分析可以从微观到宏观,从分子到系统水平,全面认识工业发酵过程,并获得高效放大优化的有效策略。李德茂团队结合工业生物发酵过程模拟的进展与发展趋势,评述了细胞和反应器信息的系统级整合可以深入了解复杂的发酵过程,并能实现过程的优化与控制,但是相关信息的整合需要建立更加复杂的模型框架,这是新一代工业发酵科学面临的巨大挑战。针对生物体在工业发酵过程中遭受环境胁迫或变化时会产生细胞自适应行为的现象,史仲平团队以毕赤酵母异源蛋白表达和丁醇两个典型发酵过程为例,阐述了环境变化条件下的细胞自适应行为及其基于自适应行为的发酵过程优化方法和策略,为利用基于细胞自适应行为的发酵过程优化提供了参考。堵国成团队从发酵过程动力学模型、细胞代谢特性、发酵提取相耦合与反应器设计4个方面,总结和讨论发酵过程多尺度解析与调控的研究进展,阐述了整合分析发酵过程不同尺度特征并且针对性地开展多尺度整合调控是实现高效工业生物发酵的重要策略。庄英萍团队结合多尺度理论与装备、细胞宏观代谢在线检测传感技术以及生理代谢参数相关分析的相关进展,进一步对工业生物过程智能控制与传感、大数据数据库建立和数据深度计算以及生物过程智能决策进行了综述和展望,为提升工业生物过程自动化、数字化和智能化水平提高了重要参考。

工业生物学是支撑工业生物技术重要学科基础。作为一门新兴的交叉学科,工业生物学边界还不十分明确,但它在研究方式上具有生物科学、物质科学和工程科学紧密合作的特色,这种学科的密切交叉体现了现代技术科学的活力与优势。多学科交叉渗透与集成创新已成为工业生物学发展的新方向。希望通过本专刊的推出,标定出我

国工业生物学发展的新的“起点”。在这新的“起点”，通过生物学与物理学、化学、计算机科学和工程学的交叉与整合，使工业生物学不断成熟和壮大，加速新一代工业生物技术的发展，促进形成新的工业生物产业形态，促进加工方式的变革和传统产业的提升，为人类面临的能源、资源和环境问题提供全新的解决方案。此外，本专刊内容上如有不足之处，希望各位同行和广大读者进一步批评指正。

## REFERENCES

- [1] Straathof AJJ, Wahl SA, Benjamin KR, et al. Grand research challenges for sustainable industrial biotechnology. *Trends Biotechnol*, 2019, 37(10): 1042–1050.
- [2] Clomburg JM, Crumbley AM, Gonzalez R. Industrial biomanufacturing: the future of chemical production. *Science*, 2017, 355(6320).
- [3] Chen F, Ding CJ, Chen YW, et al. A study on global trends of industrial biotechnology and the perspectives in China. *World Sci-Tech R & D*, 2018, 40(2): 133–149 (in Chinese).  
陈方, 丁陈君, 陈云伟, 等. 工业生物技术领域国际发展态势及我国发展前景展望. *世界科技研究与发展*, 2018, 40(2): 133–149.
- [4] Lokko Y, Heijde M, Schebesta K, et al. Biotechnology and the bioeconomy-Towards inclusive and sustainable industrial development. *Nat Biotechnol*, 2018, 40(Pt A): 5–10.
- [5] Hatti-Kaul R, Törnvall U, Gustafsson L, et al. Industrial biotechnology for the production of bio-based chemicals-a cradle-to-grave perspective. *Trends Biotechnol*, 2007, 25(3): 119–124.
- [6] Barcelos MCS, Lupki FB, Campolina GA, et al. The colors of biotechnology: general overview and developments of white, green and blue areas. *FEMS Microbiol Lett*, 2018, 365(21). doi: 10.1093/femsle/fny239.
- [7] Ma YH, Yu JR. Technical innovation and development of industrial biotechnology —special preface of china summit forum on industrial biotechnology development 2008. *Chin J Biotech*, 2008, 24(6): 911–913 (in Chinese).  
马延和, 于建荣. 工业生物技术创新与发展—“中国工业生物技术发展高峰论坛·2008”专刊序言. *生物工程学报*, 2008, 24(6): 911–913.
- [8] Zhang YP, Li Y. Industrial biotechnology in the post-genomic era. *Chin J Biotech*, 2010, 26(9): 1171–1175 (in Chinese).  
张延平, 李寅. 后基因组时代的工业生物技术. *生物工程学报*, 2010, 26(9): 1171–1175.
- [9] Cai Z, Li Y. Preface for special issue on industrial biotechnology. *Chin J Biotech*, 2011, 27(7): 971–975 (in Chinese).  
蔡真, 李寅. 工业生物技术专刊序言. *生物工程学报*, 2011, 27(7): 971–975.
- [10] Zhu DM, Tian CG. Preface for special issue on industrial biotechnology (2014). *Chin J Biotech*, 2014, 30(1): 1–5 (in Chinese).  
朱敦明, 田朝光. 2014 工业生物技术专刊序言. *生物工程学报*, 2014, 30(1): 1–5.

(本文责编 陈宏宇)