

DOI:10.13656/j.cnki.gxkx.20180621.001

黎贞崇,韦宇拓.工业酶制剂开发应用和生物工程创新平台的成功典范[J].广西科学,2018,25(3):229~232.

LI Z C, WEI Y T. The successful model for the development and application of industrial enzyme preparation and bioengineering innovation platform[J]. Guangxi Sciences, 2018, 25(3): 229~232.

开篇词

工业酶制剂开发应用和生物工程创新平台的成功典范 The Successful Model for the Development and Application of Industrial Enzyme Preparation and Bioengineering Innovation Platform

黎贞崇¹, 韦宇拓^{2,3*}

LI Zhenchong¹, WEI Yutuo^{2,3}

(1. 广西科学院,广西南宁 530007;2. 广西大学生命科学与技术学院,广西南宁 530005;3. 亚热带农业生物资源保护与利用国家重点实验室,广西南宁 530005)

(1. Guangxi Academy of Sciences, Nanning, Guangxi, 530007, China; 2. College of Science and Technology, Guangxi University, Nanning, Guangxi, 530005, China; 3. State Key Laboratory for Conservation and Utilization of Subtropical Agro-bioresources, Nanning, Guangxi, 530005, China)

摘要:自 20 世纪 90 年代中期以来,广西现代生物技术及产业进入了一个快速发展时期,其中,以黄日波教授带领下的科研团队在学科建设和平台建设方面所取得的成绩最突出,他们所取得的科研成果反映了广西生物技术及产业的发展特点和成就,尤其在酶制剂的新产品开发方面开创了新河,是广西乃至我国生物技术及产业独树一帜的专业旗帜。因此,本文总结了近 30 年来黄日波教授研究团队在学科进展和创新平台建设方面取得的瞩目成就。基于此,《广西科学》本期特向黄日波教授研究团队组织相关研究领域的高质量稿件,期待通过“生物工程专刊”的出版,进一步加强广西生物工程学科的宣传,也鼓励正在接受和准备接受广西生物工程学科培养的学生,敢于创新、勇于挑战,成为我国生物工程的建设者。

关键词:生物工程 酶工程 国家级创新平台 酶制剂 生物制品

中图分类号:Q81 **文献标识码:**A **文章编号:**1005-9164(2018)03-0229-04

Abstract: Since the mid 1990s, the modern biotechnology and industry in Guangxi have entered a rapid developing period. Among them, the scientific research team led by Professor Huang Ribo has made outstanding achievements in the discipline development and platform construction.

The achievements they have obtained reflect the characteristics and achievements of biotechnology and industry in Guangxi, especially in the new product development of enzyme preparation, is a professional banner of biotechnology and industry in Guangxi and even China.

收稿日期:2018-01-29

作者简介:黎贞崇(1970—),男,研究员,主要从事生物能源开发与利用研究, E-mail:2503915@163.com.

* * 通信作者:韦宇拓(1971—),男,教授,主要从事发酵与酶工程研究, E-mail:weiyutuo@gxu.edu.cn.

Therefore, this paper summarizes the remarkable achievements made by Professor Huang Ribó's research team in the discipline development and innovation platform construction in the past 30 years. Based on this, the *Guangxi Sciences* organized the high quality manuscripts of Professor Huang Ribó's research team in the relevant research fields. By the publication of the "Biologic Engineering Special Issue", we are looking forward to further strengthen the publicity of the bioengineering in Guangxi and encourage the students who are accepting and preparing for the training of bioengineering in Guangxi dare to innovate and have the courage to challenge and become the builders of biological engineering in China.

Key words: bioengineering, enzyme engineering, national innovation platform, enzyme preparation, biologics

0 引言

广西现代生物技术及产业与国内科技发达的地区和省份相比,底子薄,起步晚。直到20世纪90年代中期,在政府大力引导下,在高校科研院所的努力下,广西现代生物技术及产业才进入一个快速发展时期。进入21世纪,生物技术产业逐渐与资本相结合,在生物能源、生物农业、生物医药和生物环保领域都大大加快推动生物技术产业的规模化和产业化发展。此外,在传统产业,如农业、轻工业、食品业也在大力推广应用生物技术,这些都有力地推动了传统产业的升级,并产生显著的经济和社会效益,同时也提升了企业的综合竞争力。

说起广西的生物技术及产业,不能不提及在人才培养、理论研究、应用研究和成果转化方面做出杰出贡献的黄日波教授带领下的酶工程团队,他们建立了3个与酶工程学科相关的国家级研发平台,为国内外同行培养了大量的高水平人才。在理论基础方面,黄日波教授带领下的酶工程团队解释了生物分子结构与活性的关系,为国内外酶工程学科的发展提供新理论。此外,他们还建立了酶分子改造中的半理性设计等9种构效关系的新计算方法,揭示与生物产品有关的酶分子的构效关系,把该研究结果用于指导酶的生物技术改造实验,成功地对海藻糖合成酶、脱羧酶、蔗糖酶、酿酒酵母等进行了分子改造,并获得了巨大成功。在酶制剂的新产品开发方面开创了新河,是广西乃至我国的生物技术及产业独树一帜的专业旗帜,可以说黄日波教授带领下的酶工程团队所取得的科研成果反映了广西生物技术及产业的发展特点和成就。

1 学科进展

黄日波教授在生物工程理论上的主要贡献,是在世界生化工程界首次实践了微生物内含物的分步释放法(Differential Products Release, DPR)并获得成

功(Biotechnol. Bioeng, 1991)。1986年,黄日波教授在英国里丁大学攻读博士学位时,利用DPR结合二液相法成功地提取和纯化基因重组艾滋病病毒壳体抗原(Bio/Technology, 1993,即现在的Nature Biotechnology),利用分步释放法解决了生物工程界多年无法解决的难题,为基因工程重组产品的分离纯化提供新的解决方法。

1992年黄日波教授研究开发利用微生物发酵生产透明质酸这一国际上先进的透明质酸生产技术,以解决以鸡冠等动物组织为主要原料的天然提取法生产透明质酸面临的两大突出难题:原料短缺和交叉污染。在国内率先利用现代微生物代谢工程技术改造传统的工业微生物生产菌株,攻克了利用微生物发酵法生产的透明质酸由于分子量小而不适合作为医用原料使用的国际性难题。代谢工程改造(基因敲除)的菌株生长速度快,生产的透明质酸分子量大,使我国利用微生物发酵生产透明质酸的水平达到了国际同类水平。1995年该技术由广西冠成制药厂成功产业化,这也是国内首次利用发酵法工业化生产透明质酸获得成功,是国内第一个利用微生物发酵获得符合医用原料的透明质酸的生产工艺;获得的透明质酸产品有效解决了微生物发酵生产透明质酸分子低、不适合做医用原料的世界难题。该技术获国家科学技术委员会新成果证书,于1995年获中国专利,于1999年获国家卫生部西药二类新药证书,并由本人负责起草了当时国家卫生部玻璃酸钠原料药和注射液两个部颁标准。2002年12月被国家计划委员会立项为高新技术产业示范项目,获750万资助,也是广西第一个获国家资助的生物技术产业化项目。

1995年黄日波教授开始主持承担国家“863”项目“利用基因工程菌生产 α -乙酰乳酸脱羧酶”的研究,成功攻克了“八五”国家科技攻关计划“ α -乙酰乳酸脱羧酶”专题留下的一难题并成功产业化。该项目成果于2001年被选送参加国家“863”十五周年

优秀成果展(是中南六省唯一参展的成果),2006年
获得广西科技进步一等奖,2007年获得国家科技进
步二等奖。 α -乙酰乳酸脱羧酶成为我国自主研发
生产重要工业酶制剂的成功典范。这是国内率先利
用现代分子酶工程技术对工业酶进行分子改造,并
成功提高 α -乙酰乳酸脱羧酶在低温下的活性,使
其适合啤酒工业的实际应用;然后再利用现代基因
工程技术构建高效分泌表达 α -乙酰乳酸脱羧酶的
工程菌,有效地解决了大肠杆菌分泌表达的国际性
难题;最后结合高密度发酵技术实现 α -乙酰乳酸
脱羧酶基因在大肠杆菌中的高效分泌表达,在工
业规模发酵中醪液中的 α -乙酰乳酸脱羧酶产量
是国内外公开报道的5倍。“利用基因工程菌生
产 α -乙酰乳酸脱羧酶”研究成果由南宁邦尔克公
司于1998年成功产业化,打破了国际著名酶制
剂企业丹麦诺维信(Novozyme)公司在国际啤
酒生产工业中已形成的独家垄断局面,使我国大
型啤酒企业摆脱了对进口 α -乙酰乳酸脱羧酶产
品的依赖,更使价格从原来3000元/kg的高价格
降到现在的500元/kg左右,大大提高了我国啤酒
工业的国际竞争力。到目前为止南宁邦尔克公司
已经发酵超过700罐 α -乙酰乳酸脱羧酶,累计
产值近7000万元,其产品质量优于国内外同类
产品,不仅成功替代了进口产品,还出口到比利
时、英国、奥地利、印度、越南等国家,对我国
啤酒业产生的直接效益超过10亿元,间接收益
累计超过30亿元,为我国民族啤酒事业的发展
做出了巨大的贡献。目前南宁邦尔克公司的 α -
乙酰乳酸脱羧酶产品与国际著名酶制剂企业诺
维信的同类产品各占国内市场份额的50%左右,
也是国内最大 α -乙酰乳酸脱羧酶生产企业,并
且南宁邦尔克公司和诺维信公司是我国 α -乙
酰乳酸脱羧酶国家标准的制定单位(南宁邦尔
克公司为主要负责制定单位)。

1999年黄日波教授开始主持广西木薯淀粉和
蔗糖深加工的攻关任务“生物转化蔗糖生产异
麦芽酮糖醇”,成功地采用现代的酶工程技术转
化蔗糖生产异麦芽酮糖醇。生产工艺的技术水
平和异麦芽酮糖醇产品质量达到了国际同类先
进水平,并由广西维科特生物技术有限公
司成功产业化。以此技术为基础,2006年广
西维科特生物技术有限公司在广西南宁市中
国—东盟经济园区总投资1亿元,利用生物技
术酶法转化蔗糖生产异麦芽酮糖醇一期工程
建成投产,这是目前国内投产的首个利用生
物技术酶法转化蔗糖生产异麦芽酮糖醇项目,
也是我国最大的异麦芽酮糖醇生产企业。全
部工程完工后可形成年产异麦芽酮糖醇两万
吨的生产能力,其产品质量达到异麦芽酮糖
广西科学 2018年6月 第25卷第3期

醇国际标准。目前产品全部被世界著名淀粉
加工企业法国罗盖特公司包销。该项目的进
一步发展或将对异麦芽酮糖醇在我国制药及
食品等行业的推广应用起到巨大的推动作用。

2000年黄日波教授开始主持承担国家高
科技“863”项目“嗜热微生物及其极端酶的
工业应用”中海藻糖合成关键酶基因克隆、
表达及工业化应用的研究。成功分离了多
个嗜热微生物并克隆了多个生物合成海藻
糖关键酶基因,申请了3项国家发明专利,
并成功构建了用于工业化生产的高效表达
工程菌,开发生物转化木薯淀粉生产高纯
度海藻糖的生产工艺,使我国成为世界上
第二个拥有自主知识产权,能用酶法转化
淀粉规模化生产海藻糖的国家,也是世界
上第一个使用木薯淀粉生产海藻糖的国
家,其产品质量优于国际同类产品,并已
经销往东南亚和欧美市场。该成果于
2001年由南宁中诺生物工程有限公司
成功产业化,于2003年12月被国家发
展和改革委员会立项为重点产业化示
范项目,获得国家发展和改革委员会
资助1000万元。项目建成后年产食
品级海藻糖2000t,医用级200t,产
值达到1.5亿元,使南宁中诺生物工
程有限公司成为我国能够规模化生
产海藻糖的唯一企业及海藻糖国家
标准制定的唯一单位。

2 创新平台建设

为广西组建三个生物工程国家级创新平台
是黄日波教授研究团队作出的杰出贡献。
2009年,黄日波教授以广西科学院为
主要依托单位,组建了国家非粮生物
物质能源工程技术研究中心和特色
生物能源国家地方联合工程研
究中心;以广西科学院为技术支
撑单位,与广西农垦明阳生化集
团股份有限公司联合组建了非
粮生物质酶解国家重点实验室。
三个国家级创新平台坚持“立足
自主创新,加强技术集成示范,
引领行业技术进步”的宗旨,以
生物产业关键技术、生物质综
合利用技术和废物高效处理技
术为主要研究方向,全面参与
非粮生物领域的工程化成果攻
关和技术服务。

三个国家创新平台在国内外首创了“木
质纤维材料超高压爆破预处理
技术”“纤维素低成本中试生
产技术”“褐色喜热裂孢菌木
糖异构酶在酿酒酵母菌中的
表达技术”等技术理念;实现
了工程中心“一流人才、一流
技术、一流装备”的创新目标;
形成了“以关键技术创新支撑
工程化技术研发,以工程技
术研发促进成果产业化,以
成果产业化收益支持关键技
术创新”的具有良性循环的
技术创新体系;形成了酶法生
产功能食品→酿酒酵母基因
工程菌构建和清洁发酵技

术→酶法制备生物基材料技术和工艺→纤维素乙醇低成本清洁生产技术的核心创新技术路线。

三个国家创新平台实现了四大重要突破:从单一功能基因创新到与生物产品相关联的多基因簇创新的突破,从单一基因工程菌转让到生物产品生产指标总承包的突破,从糖质和淀粉质原料生产乙醇到纤维素原料低成本生产乙醇的突破,从单一提高生产效率到提高生产效率和减排兼顾的突破。实现了多项单元基础理论创新、技术创新和系统集成技术创新,支撑着生物技术领域的技术进步和革新。

三个国家创新平台形成了基础研究→应用研究→技术开发→技术示范的技术创新全链条。紧紧围绕我国生物酶制剂开发、非粮生物产品开发和生物环保技术发展的战略需求,立足自主创新,掌握了多项关键核心技术,突破了国外在燃料乙醇高效清洁生产的技术封锁,其中,糖蜜燃料乙醇发酵技术和纤维素前处理技术位于国际领先水平,引领和促进了行业的技术进步,实现了非粮生物产品工程技术研发、中试放大验证、成果转化、辐射与推广的无缝连接。三个国家创新平台的建立对提高我国在生物酶制剂、生物产品非粮燃料乙醇、生物柴油、生物丁醇、生物沼气等领域的国际竞争力,维护我国的长远利益,建设环

境友好型和节约型的和谐社会具有重要的意义。

目前三个国家创新平台已成为国内一流、国际先进、技术特色鲜明的非粮生物领域基础研究、应用研究、技术开发和技术创新基地、工程化成果中试验证基地、工程技术产业化示范基地、工程技术服务基地和人才培养基地,成为我国非粮生物技术领域先进技术的集散地和辐射源,为我国非粮生物产业的技术升级提供技术支撑。

3 本专刊的出发点

《广西科学》本期生物工程专刊成果论文涉及酶工程、生物工程、生物医药等方面,这些论文的作者均经历过广西生物工程学科的培养。研究类论文是这些作者的最新研究成果,综述类论文则是这些作者所从事研究方向的学术观点,代表着他们的学术视角和水平。我刊期待通过“生物工程专刊”的出版,进一步加强广西生物工程学科的宣传,也鼓励正在接受和准备接受广西生物工程学科培养的学生,敢于创新、勇于挑战,成为我国生物工程的建设者。

(责任编辑:陆 雁)