

工业生物技术领域国际发展态势 及我国发展前景展望

陈方^{*1} 丁陈君¹ 陈云伟¹ 吴晓燕¹ 郑颖¹ 邓勇¹ 吴崇明² 于源²

(1. 中国科学院成都文献情报中心, 成都 610041;

2. 中国科学院天津工业生物技术研究所, 天津 300308)

摘要:现代生物技术逐渐进入大规模产业化阶段,全球生物经济快速发展,工业生物技术作为生物经济的支柱,支撑着生物制造、生物能源、生物农业、生物医药、生物环保和生物服务业等产业发展。本文综述了国际工业生物技术发展格局,分析了我国近期在工业生物技术领域基础研究、应用研究、技术转化与产业发展方面取得的进展和成就,展望了我国工业生物技术发展的趋势与机遇。

关键词:工业生物技术;生物经济;生物基化学品;生物产业

中图分类号:Q81 文献标识码:A doi:10.16507/j.issn.1006-6055.2018.04.005

A Study on Global Trends of Industrial Biotechnology and the Perspectives in China

CHEN Fang^{*1} DING Chenjun¹ CHEN Yunwei¹ WU Xiaoyan¹ ZHENG Ying¹
DENG Yong¹ WU Chongming² YU Yuan²

(1. Chengdu Library and Information Center, Chinese Academy of Sciences, Chengdu 610041, China;

2. Tianjin Institute of Industrial Biotechnology, Chinese Academy of Sciences, Tianjin 300308, China)

Abstract: Modern biotechnology is moving into the phase of large-scale industrialization, further accelerating the development of global bio-economy. As a key pillar of bio-economy, industrial biotechnology supports the development of bio-manufacturing, bio-energy, bio-agriculture, bio-medicine, bio-environmental protection and biological services. This paper reviews the global development patterns of industrial biotechnology, analyzes and demonstrates the progresses and achievements of fundamental research, applied research, technology transfer and industrial development recently achieved in the field of industrial biotechnology in China, and then discusses the development trends and future opportunities of industrial biotechnology in China.

Key words: industrial biotechnology; bio-economy; bio-based products; bioindustry

1 引言

工业生物技术致力于把生命科学发现转化为实际的产品、过程、系统和服务,以满足社会的需要,是人类模拟生物体系实现自身发展需求的高

级自然过程。以卓越生物催化剂研究为核心的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”,经过十余年的发展,全球工业生物技术部门在创新研发、经济增长和环境改善等方面取得了里程碑式进展,

2018-01-16 收稿,2018-02-06 接受,2018-04-12 网络发表

* 通讯作者, E-mail: chenf@clas.ac.cn

验证了工业生物技术在可持续增长方面的潜力。

2 工业生物技术研发规划

2.1 欧美研发规划

早在2007年,美国在《2007—2012年农业法案》中就前瞻性地提出将主要发展可再生能源、生物基产品和可持续发展的新型生物质原料,以减少美国的温室气体排放,减轻对外国原油的依赖。其后,以美国能源部、农业部和国防部为主,在推进生物燃料、生物基产品与材料方面的投资逐年呈增加趋势,并在技术研发和应用方面不断获得突破。2015年,美国发布《生物工业化路线图:加速化学品的先进制造》,提出了生物学工业化的发展愿景。美国农业部2016年的研究报告指出,2014年生物基产品行业为美国经济贡献了3,930亿美元和422万个就业岗位。

欧盟地区格外重视工业生物技术的发展对缓解气候变化的积极作用,普遍认同工业生物技术有利于打破资源消耗周期、节约能源和原材料、促使经济可持续增长,并在欧洲战略能源技术计划中将生物燃料炼制列为重要发展方向之一。2009年10月,欧洲生物技术工业协会发布了题为《生物技术:减轻气候变化的革命性技术》的报告,指出发展生物技术是气候变化解决方案的支撑点,工业生物技术将为欧洲工业带来革命性变化,促使工业向可持续方向发展,并实现到2030年减排10~25亿吨的目标。2015年9月,欧盟发布《生物经济之道:欧洲工业生物技术繁荣发展路线图》,看好工业生物技术产品市场前景。欧洲生物产业协会(EuropaBio)2016年9月发布的研究表明,工业生物技术为欧盟提供了48.6万个全职工作岗位,创造了316亿欧元的产值。

欧洲地区三分之一的生物技术公司位于英

国,英国政府始终对工业生物技术研发活动给予积极支持,将工业生物技术和生物精炼的研究作为优先发展的领域,并重点优先发展合成生物学创新研究,以英国生物技术与生物科学研究理事会(BBSRC)和工程与自然科学研究理事会(EPSC)牵头投入大量资金发展生物经济。据BBSRC报告,2014年英国生物经济总附加值(GVA)约为2,200亿英镑,共提供了520万个就业岗位,占英国GVA总量的13.6%,与建筑和金融服务业的数量相当。

2.2 我国研发规划

我国《国家中长期科学和技术发展规划纲要(2006—2020年)》将生物技术作为未来着力发展的战略高技术,先后制定发布了生物产业“十一五”、“十二五”、“十三五”发展规划,加快促进生物技术与生物产业发展,并针对生物制造、生物基产品、生物质能、轻工业等重要部门制订专项规划,围绕生物制造重大技术需求布局国家重点研发项目,在重大化工产品的先进生物制造、微生物基因组育种、工业酶分子改造等核心技术,以及工业生物催化技术、生物炼制技术、现代发酵工程技术、绿色生物加工技术等关键技术上取得重要突破。2011—2015年,我国生物产业年均复合增长率达到15%以上,2016年广义生物产业规模已达到约4万亿元。

2016年12月,国务院印发《“十三五”国家战略性新兴产业发展规划》,提出加快生物产业创新发展步伐、培育生物经济新动力的重要任务,明确了发展目标:到2020年,生物产业规模达到8~10万亿元、形成一批具有较强国际竞争力的新型生物技术企业和生物经济集群。

紧跟其后,国家发展改革委员会在《“十三五”生物产业发展规划》中提出了2020年生物产

业的发展目标,即生物产业规模达到8~10万亿元,生物产业增加值占国内生产总值(GDP)的比重超过4%,成为国民经济的主导产业,并大幅增加就业岗位。并在推动生物制造规模化应用方面提出以下具体目标:提高生物制造产业创新发展能力,推动生物基材料、生物基化学品、新型发酵产品等的规模化生产与应用,推动绿色生物工艺在化工、医药、轻纺、食品等行业的应用示范;到2020年,现代生物制造产业产值超1万亿元,生物基产品在全部化学品产量中的比重达到25%,与传统路线相比,能量消耗和污染物排放降低30%,为我国经济社会的绿色、可持续发展做出重大贡献。

同期,能源局公布我国《生物质能发展“十三五”规划》,提出到2020年,生物质能基本实现商业化和规模化利用,生物天然气年利用量80亿立方米,生物液体燃料年利用量600万吨,生物质成型燃料年利用量3,000万吨;要求推进燃料乙醇推广应用,加快生物柴油在交通领域的应用,推进技术创新与多联产示范,并提出了到2020年,生物质能合计可替代化石能源总量约5,800万吨,年减排二氧化碳约1.5亿吨的气候环境指标。

2017年5月,科技部印发《“十三五”生物技术创新专项规划》,提出生物技术领域到2020年实现整体“并跑”、部分“领跑”的宏伟目标,力求在基础研究和核心技术方面取得突破,基本形成生物技术创新体系和初具规模的生物技术产业,并继续将生物制造技术作为发展重点,提出要建设以绿色生物制造等为重点的若干生物技术创新中心、5~10个产值过100亿的生物制造专业园区的具体目标,将新一代生物检测技术、基因操作技术、合成生物技术作为前沿关键技术,微生物组技术作为前沿交叉技术,过程工程技术作为共性

关键技术,支撑生物医药、生物化工、生物资源、生物能源、生物农业、生物环保和生物安全等重点领域的发展。

我国在2015年发布的《中国制造2025》中提出了推动制造业由大变强、全面提升中国制造业发展质量和水平的重大战略部署,强调全面推行绿色制造,大力促进新材料、新能源、高端装备、生物产业绿色低碳发展,为生物制造发展指明了方向。为贯彻落实《中国制造2025》,组织实施好绿色制造工程,工业和信息化部于2016年9月发布了《绿色制造工程实施指南(2016—2020年)》,提出到2020年绿色制造水平明显提升,绿色制造体系初步建立的总体目标,预期与2015年相比,传统制造业物耗、能耗、水耗、污染物和碳排放强度显著下降,重点行业主要污染物排放强度下降20%,工业固体废物综合利用率达到73%,部分重化工业资源消耗和排放达到峰值。

同期,工业和信息化部还研究编制了《轻工业发展规划(2016—2020年)》和《医药工业发展规划指南》,分别于2016年8月和11月印发。《轻工业发展规划(2016—2020年)》从大力实施“三品”战略、增强自主创新能力、积极推动智能化发展、着力调整产业结构、全面推行绿色制造、统筹国内外市场等六个方面提出了具体任务部署,以指导我国未来五年轻工业创新发展。《医药工业发展规划指南》作为“十三五”时期指导医药工业发展的专项规划指南,将指导医药工业加快由大到强的转变,从增强产业创新能力、提高质量安全水平、提升供应保障能力、推动绿色改造升级、推进两化深度融合、优化产业组织结构、提高国际化发展水平、拓展新领域发展新业态等八个方面提出了具体任务部署。

2017年11月,工业和信息化部围绕制造业

创新发展的重大需求,组织研究了对行业有重要影响和瓶颈制约、短期内亟待解决并能够取得突破的产业关键共性技术,通过研判国内外产业发展现状和趋势,在广泛征求意见基础上,制定了《产业关键共性技术发展指南(2017年)》,将全生物降解聚丁二酸丁二酯及其共聚物的制备技术作为石油化工关键技术,生物基化学纤维产业化关键技术作为纺织关键技术,生物基原材料工程菌开发及规模化生产工艺技术、食糖绿色加工与副产物高值利用技术、天然产物(食品添加剂与配料)生物制备技术等作为轻工关键技术。

3 全球工业生物技术研发进展

3.1 研究论文产出

为了观察过去十年中工业生物技术基础研究与技术创新发展态势,基于研究积累和专家意见咨询构建了工业生物技术领域核心主题词表,以Web of Science平台中的科学引文索引扩展版(Science Citation Index Expanded, SCI-E)收录期刊为数据源,开展了2006—2016年间的全球工业生物技术领域研究论文计量分析(数据更新日期:2017年10月18日)。

如图1,2006—2016年,全球工业生物技术领域在SCI收录期刊上发文量总计403,348篇,其中中国研究人员参与的研究论文为64,429篇,占总量的15.1%,总数排名全球第二,仅次于美国,其后依次是德国、日本。同时,中国的论文总数呈逐年攀升趋势,年均复合增长率达20.9%(图2),至2016年发文总数达到11,266篇,超越美国(2016年发文11,072篇)成为年度发文量排名第一的国家。

3.2 发明专利产出

为了观察过去十年中工业生物技术基础研究

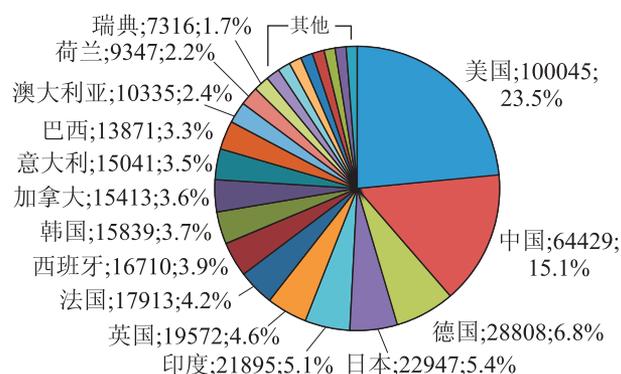


图1 全球工业生物技术领域研究论文发表国家分布(2006—2016年)

Fig. 1 Share of countries by number of publications on industrial biotechnology (2006-2016)

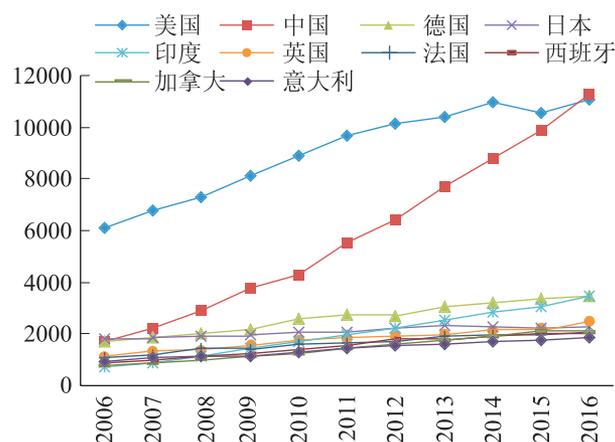


图2 TOP10国家逐年发表研究论文数量趋势(2006—2016年)

Fig. 2 Top10 countries by number of publications on industrial biotechnology(2006-2016)

与技术创新发展态势,以经济合作与发展组织(OECD)^[1]对生物技术的定义为基础,联合Linton等^[2]定义的工业生物技术专利分类,构建工业生物技术专利检索策略,开展了2006—2016年间全球工业生物技术领域的发明专利计量分析(数据更新日期:2017年10月18日)。

2006—2016年(DII入藏年),全球工业生物技术领域专利申请量总计达515,677件,主要受理国专利公开的数量如图3所示。中国专利总数达

120,586件,占总数的23.4%,位居全球第一,其中来自中国专利申请人的申请占80.6%,其后依次是美国(93,027件,18.0%)、日本(73,675件,14.3%)。从图4可以看出,与全球TOP10的专利受理国相比,中国的专利申请量呈逐年显著攀升趋势,年均复合增长率达18.7%。

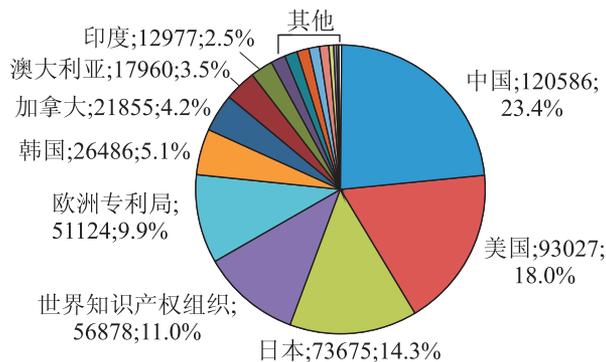


图3 全球工业生物技术领域专利受理国/地区分布(2006—2016年)

Fig.3 Share of countries/territories by number of patent applications on industrial biotechnology(2006-2016)

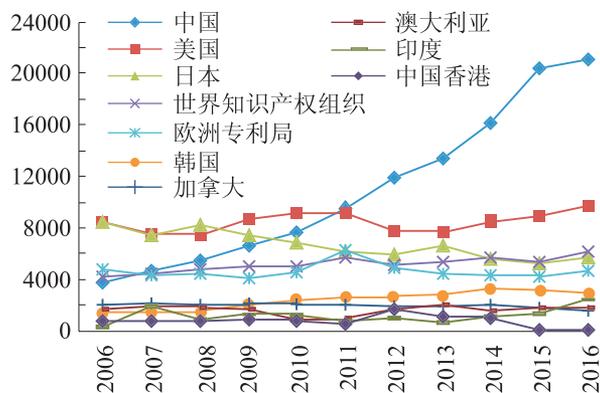


图4 TOP10受理国/地区公开专利申请数量趋势(2006—2016年)

Fig.4 Top 10 countries/territories by number of patent applications on industrial biotechnology(2006-2016)

4 我国工业生物技术研发进展

4.1 研究论文产出

近两年,中国学者在工业生物技术领域参与

或独立完成的多项前沿研究成果发表在生物技术领域高影响力的综合性代表期刊。2017年,中国在合成生物学研究领域成果引人注目,领衔完成4条真核生物酿酒酵母染色体的人工设计合成,成果在《科学》期刊上以封面论文形式同时刊发,取得继合成原核生物染色体之后的又一里程碑式突破,有望推动工业生物技术发展的新一轮变革。同时,研究人员在生物质资源挖掘与利用、酶工程与生物催化机理研究以及细胞工厂设计与工业生物技术产品研发方面的研究取得一系列代表性成果。

在合成生物技术研究与应用方面,中国科学家领衔完成真核生物酿酒酵母4条染色体的从头设计与全合成工作:天津大学元英进团队完成了5号、10号染色体的化学合成,并开发了高效的染色体点突变修复技术^[3,4];清华大学戴俊彪团队完成了当前已合成染色体中最长的12号染色体的全合成^[5];深圳华大基因研究院团队联合英国爱丁堡大学团队完成了2号染色体的合成及有关分析^[6]。此外,中国科学院上海生命科学研究院杨晟研究组发现来源于弗兰西斯菌的Cas效应蛋白(FnCpf1)与谷氨酸棒杆菌适配,开发了谷氨酸棒杆菌基因编辑系统,将操作周期缩短至3天,对基因组精细修改的效率可达100%^[7]。中国科学院微生物研究所姜春波研究组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^[8]。中国科学院上海生命科学研究院覃重军研究组开发了一种基于Cas9蛋白促进的同源重组组装技术,并利用该技术在酵母体内组装了长1.03Mb的大肠杆菌最小基因组MGE-syn1.0^[9]。

在微生物多样性研究与应用方面,中国科学

院上海生命科学研究院王四宝研究组与美国约翰霍普金斯大学研究人员合作,首次发现在按蚊中代代相传的肠道共生菌,并借此杀灭按蚊体内疟原虫,从源头上切断疟疾传播^[10]。中国科学院青岛生物能源与过程研究所单细胞中心领导的包括美国马里兰大学、北京大学、中科院水生生物所等在内的团队通过阐明与调控微拟球藻中一系列内源 II 型二酰甘油酰基转移酶(DGAT2)的分工与合作机制,证明工业微藻的藻油饱和度能够定制化地人工设计,从而将微藻细胞工厂推入“藻油品质定制化”时代^[11]。

在酶工程与生物催化方面,清华大学戴俊彪研究组首次在酿酒酵母中揭示了介导组蛋白 H4K8 的 2-羟基异丁酰基化水平调控的关键环境因子和去修饰酶类。这些新修饰的修饰蛋白组学和催化酶类的研究将极大促进我们对这些修饰的功能和调控的认识^[12]。中国科学院大连化学物理研究所赵宗保研究员团队与瑞典查尔姆斯理工大学、德国法兰克福大学研究人员合作设计改造脂肪酸合酶,扩展了脂肪酸合成机器的产物谱,相关研究成果在《自然-化学生物学》以封面论文形式发表^[13]。中国科学院天津工业生物技术研究所郭瑞廷研究组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,并对 IRIS 的催化机理进行了研究。该成果对于环烯醚萜化合物衍生物的合成有重要的理论指导意义^[14]。

在生物基化学品研究与开发方面,浙江大学于洪巍研究组在酿酒酵母线粒体中构建异戊二烯合成途径,产量达到 2,527 mg/L,实现目前异戊二烯在真核细胞中生产的最高产量^[15]。中国科学院南海海洋研究所在深海放线菌中发现了具有抗结核杆菌系列活性物质,并通过生物合成技术优

化改造获得强效抗结核抗生素恰莱霉素 E,药效是目前抗结核药物活性的 30 倍^[16]。中国科学院上海有机化学研究所刘文团队阐明了林可酰胺类抗生素的后期关键生物合成途径,为定向改造林可酰胺类抗生素的结构奠定了理论基础^[17]。

本节以 Web of Science 平台中的科学引文索引扩展版(Science Citation Index Expanded, SCI-E)收录期刊为数据源,对中国研究人员发表的工业生物技术研究论文进行了计量分析(数据更新时间为 2017 年 10 月 18 日)。

2014—2016 年,中国学者在工业生物技术领域共发表研究论文 29,939 篇,其中中国科学院排名第一,共发文 4,676 篇,排在第二和第三位的是浙江大学和江南大学(表 1)。中国科学院论文总数优势明显,发文的主要研究单元包括中国科学

表 1 中国工业生物技术领域发文量 TOP20 机构及其引用情况(2014—2016 年)

Tab. 1 Top20 Chinese research institutions by number of publications and citations(2014-2016)

序次	机构	发文数量	篇均被引次数	高被引论文数量 ¹⁾
1	中国科学院	4,676	9.32	105
2	浙江大学	1,046	8.43	16
3	江南大学	919	5.76	3
4	清华大学	800	10.52	29
5	上海交通大学	769	6.82	9
6	华南理工大学	707	8.23	14
7	山东大学	624	7.60	9
8	华东理工大学	619	7.89	7
9	天津大学	590	10.06	11
10	四川大学	571	6.91	3
11	北京大学	569	9.88	18
12	南京大学	502	11.53	11
13	中国农业大学	482	6.71	10
14	中国农业科学院	469	5.90	5
15	吉林大学	467	7.15	4
16	哈尔滨工业大学	450	7.16	8
17	南京农业大学	435	5.16	4
18	复旦大学	420	9.37	6
19	中国科学技术大学	414	12.19	12
20	中山大学	399	8.24	4

1) 工业生物技术领域中过去 10 年间被引用次数排名在全球前 1% 的文章数量。

院微生物研究所、青岛生物能源与过程研究所、大连化学物理研究所、过程工程研究所、上海生命科学研究院、天津工业生物技术研究所等。

从发表论文的被引情况来看,在发文量 TOP20 机构中,论文篇均被引用次数相对较高的机构分别是中国科学技术大学、南京大学、清华大

学、天津大学和北京大学;拥有在所属学科中被引量居于 TOP1% 的高被引论文数量相对较多的机构包括中国科学院、清华大学、北京大学、浙江大学和华南理工大学等。

对各研究机构在工业生物技术子领域发文量分布统计结果(图5)进行分析发现,在总发文量

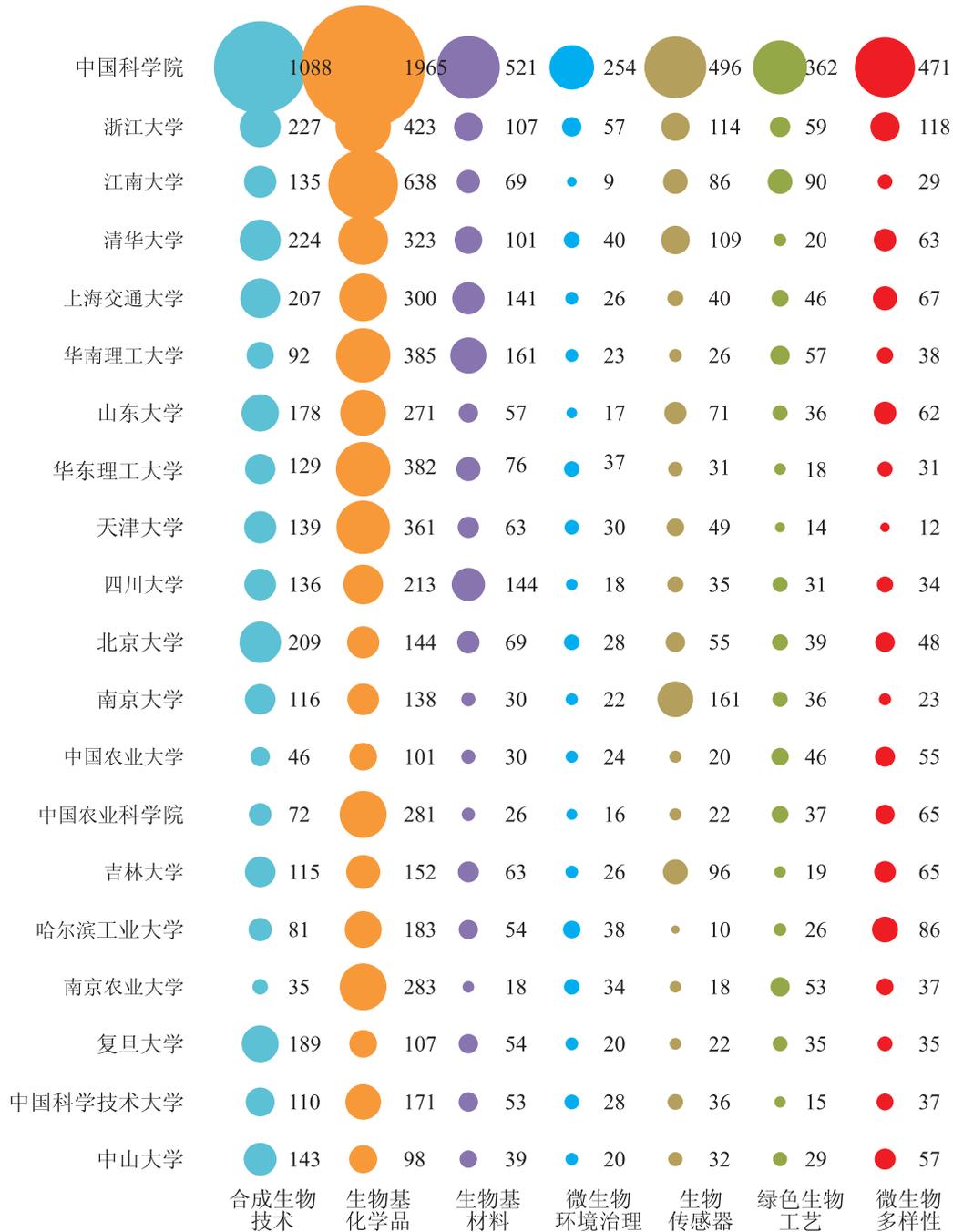


图 5 中国工业生物技术领域发文量 TOP20 机构技术结构分布(2014—2016 年)

Fig. 5 Typical technology distribution of Top20 Chinese research institutions by number of publications on industrial biotechnology(2014-2016)

TOP20 机构中,生物基化学品、合成生物技术、生物基材料等方面的研究是中国科学院等多个研究机构较为侧重的研究领域;此外,浙江大学、清华大学在合成生物技术、微生物环境治理等方面开展了较多研究;江南大学、浙江大学、华南理工大学、华东理工大学在生物基化学品和绿色生物工艺方面的研究较为广泛;华南理工大学、四川大学、上海交通大学、浙江大学、清华大学在生物基材料方面的研究较为突出;南京大学、浙江大学、清华大学在生物传感器方面研究成果显著,哈尔滨工业大学、上海交通大学、同济大学在微生物多样性等方面有较强布局。

4.2 发明专利产出

本节利用 IncoPat 科技创新情报平台和德温特专利数据库(DII),对2014—2016年全球公开的工业生物技术发明专利以及中国国家知识产权局公开和授权的工业生物技术中国发明专利开展了计量分析(数据更新时间为2017年10月25日)。

2014—2016年(DII入藏年),全球总计公开工业生物技术发明专利申请101,691项专利家族(DII平台)、169,205件专利申请(IncoPat平台),中国成为利用工业生物技术发明专利进行保护的首要国家,3年总计公开了发明专利申请57,559件(年复合增长率高达14.3%)、发明专利授权21,947件(图6)。

从专利来源国(专利申请人所在国)角度分析,在57,559件工业生物技术中国发明专利申请中,有86%是由中国申请人申请的,其他国家总共仅占14%,主要来自美国、日本、瑞士、德国、丹麦、韩国、法国等(图7a)。在21,947件工业生物技术中国发明专利授权中,有78%是由中国申请人申请的,其他国家共占22%,主要来自美国、日

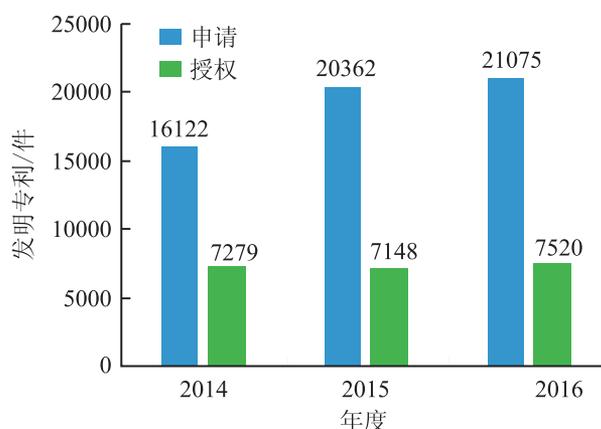


图6 工业生物技术中国发明专利数量(2014—2016年)

Fig. 6 Number of CN patent applications on industrial biotechnology (2014-2016)

本、瑞士、德国、韩国、法国、丹麦、荷兰、英国等(图7b)。可见,国外申请人在中国申请的工业生物技术发明专利更有竞争力,授权比(同期授权数/申请数)更高。

2014—2016年,中国申请人申请的工业生物技术发明专利数量占全球总量的30%左右,名列第一。但中国申请人的发明专利申请有95%(49,690件)均仅在中国进行保护,在外专利申请数量非常少(2,358件),仅占约5%。

以PCT专利(世界知识产权组织公开)申请为例,如图8所示,2014—2016年,中国申请人总计申请PCT专利1,107件,数量逐年增长,年复合增长率11.0%。主要的申请人包括:深圳创世纪转基因技术有限公司、华大基因、巴斯夫(中国)、诺维信(中国)、北京天安生物科技有限公司、中国科学院上海生命科学研究院、清华大学、江南大学、苏州汉酶生物技术有限公司、中科院天津工业生物技术研究所等。

2014—2016年,江苏、北京、山东、广东、上海、浙江、安徽和湖北八省市的发明专利的申请

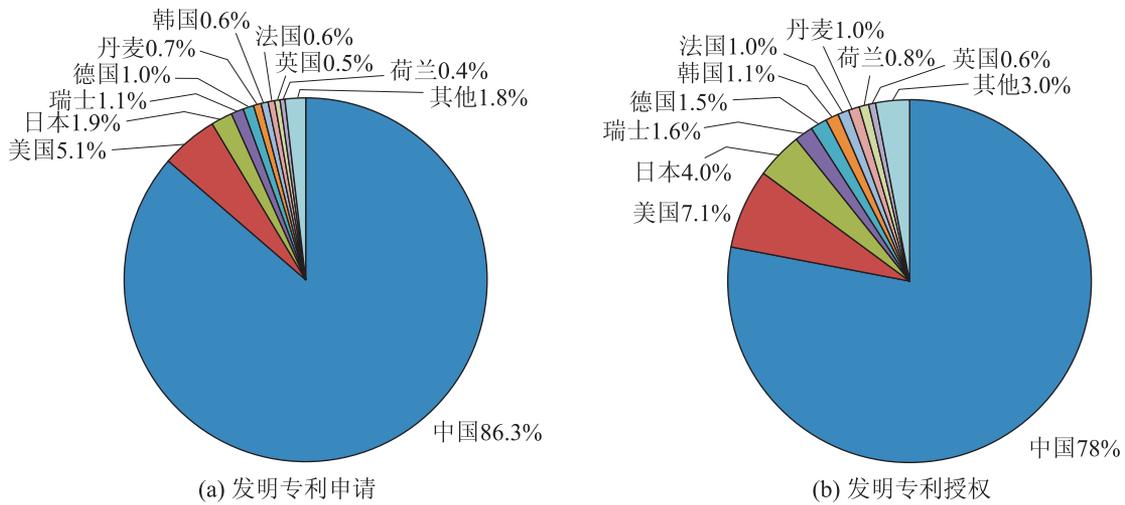


图 7 工业生物技术中国发明专利来源国(2014—2016 年)

Fig. 7 Share of patent applicant countries of CN issued(a) and granted(b) patent applications on industrial biotechnology(2014-2016)

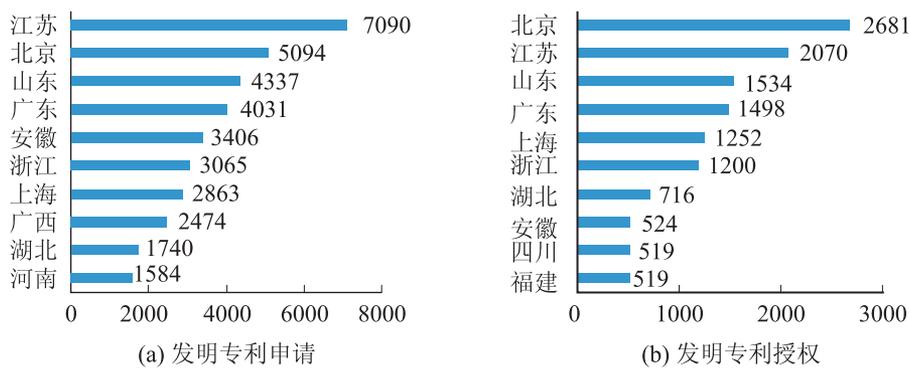


图 8 中国申请的工业生物技术 PCT 专利(2014—2016 年)

Fig. 8 Number(a) and TOP10 applicants(b) of WIPO patent applications from China on industrial biotechnology(2014-2016)

和授权数量均位居中国大陆地区前 10 名以内,申请数量均超过 1,500 件,授权数量均超过 500 件(图 9)。

从发明专利申请总量来看,企业是工业生物技术创新的主要力量。2014—2016 年,在我国工业生物技术中国发明专利申请人中,企业申请的发明专利最多,占总量的 41%,其次依次是大专院校、个人、科研单位和机关团体。从领先的发明专利申请人来看,高校和科研院所是工业生物技术发明的排头兵。如图 10 所示,2014—2016

年,工业生物技术中国发明专利申请和授权的领先主体以高校和科研院所为主。江南大学在发明专利申请和授权数量上皆高居榜首,且领先优势明显,浙江大学、上海交通大学、中国农业大学、华南理工大学、华中农业大学等单位的申请与授权数量居于前列。中国科学院多家研究所的申请和授权数量均在全国处于领先水平,包括中国科学院微生物研究所、天津工业生物技术研究所、上海生命科学研究院、遗传与发育生物学研究所等。中国石油化工股份有限公司、哈尔滨

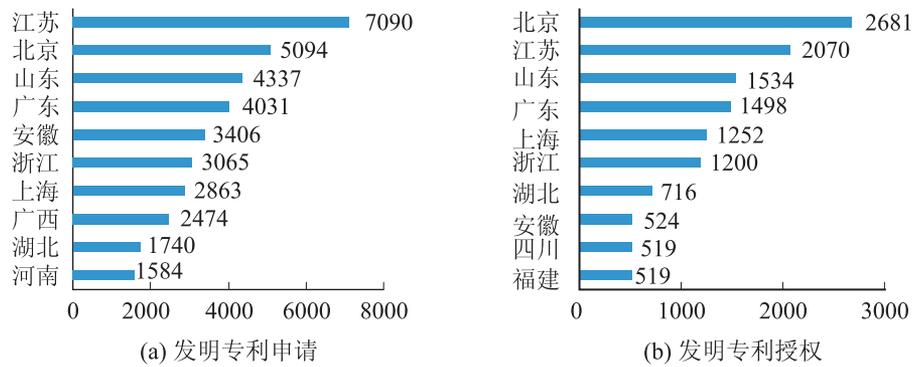


图 9 工业生物技术中国发明专利申请与授权前 10 省份(2014—2016 年)

Fig. 9 Top10 provinces/municipalities by number of CN issued(a) and granted(b) patent applications on industrial biotechnology(2014-2016)

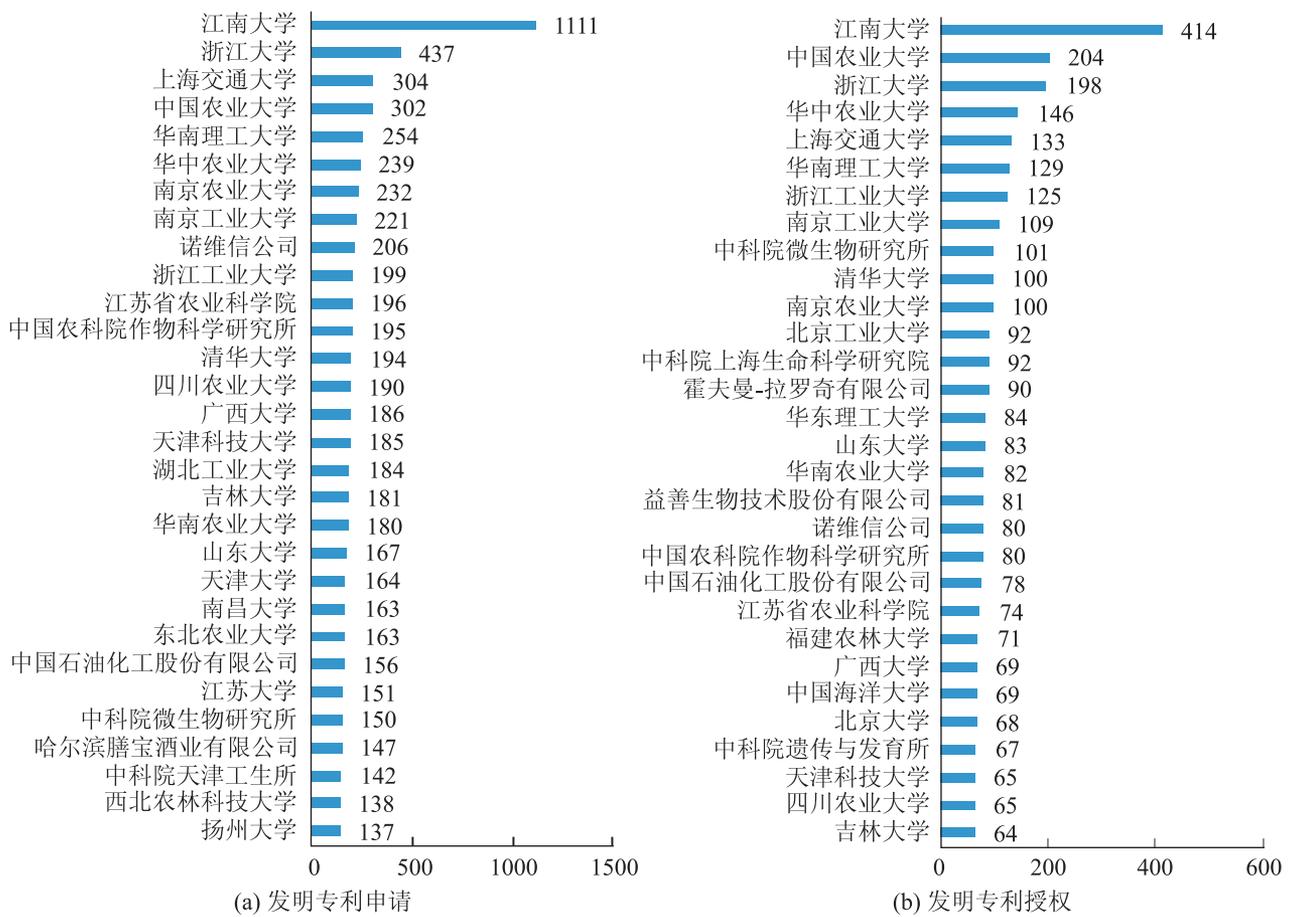


图 10 中国工业生物技术发明公开专利专利权人排名 TOP25(2014—2016 年)

Fig. 10 Top 25 patent applicant CN issued(a) and granted(b) patent applications on industrial biotechnology (2014-2016)

膳宝酒业有限公司、益善生物技术股份有限公司等企业进入发明专利申请与授权数量前列。跨国企业诺维信公司的工业生物技术中国发明专

利申请和授权数均位居前列,霍夫曼-拉罗奇有限公司的授权数量也处于领先水平。

5 我国工业生物技术产业进展

当前,我国大宗发酵产品产量稳居世界第一,生物能源年替代量处于世界前列,主要生物基材料品种产量和技术水平处于世界领先地位,多种传统石油化工产品和精细化学品实现生物质路线生产,在京津冀、长三角、珠三角等地形成了一批高水平、有特色的生物产业集群,近年来自主创新能力显著增强,生产技术水平大幅提高。

5.1 发酵产品产业

我国在发酵产品方面具有量产优势,发酵产品产量稳居世界首位。2016年,我国主要发酵产品产量达到2,629万吨,比上一年增长8.4%,年总产值首次超过3,000亿元,同时,2016年主要出口产品出口量408万吨,同比增长18.6%。柠檬酸、味精、山梨醇、酵母等产品的生产技术工艺已经达到国际先进水平,产品市场竞争力大大提高,资源综合利用水平逐步提升,节能减排取得显著成效。其中,味精、赖氨酸、柠檬酸等产品的产量和贸易量位居世界前列;淀粉糖的产量居世界第二位,仅次于美国;山梨醇、葡萄糖酸钠、木糖醇、麦芽糖醇、甘露糖醇、酵母、酶制剂和功能发酵制品等处于快速发展阶段。行业年产值达到100亿元以上的大型企业集团5家,产品的质量及安全水平不断提高,实现产品标准与国际接轨。

2015年,我国氨基酸产量约为370万吨,产能规模和产值居于世界前列。目前产业规模以上生产厂家已达近百家,且产能高度集中,产能排名前三的企业拥有市场份额的75%。谷氨酸是目前全球销量第一的氨基酸品种。2015年,我国味精产量达到230万吨,居世界首位;赖氨酸产量约为100万吨,产能尚有一定过剩空间;苏氨酸

产量37万吨,较上一年有所增长。

我国有机酸产业在世界上有着重要地位,是最大的柠檬酸生产与出口国,产能约占全球的75%左右,产量的70%~80%用于出口。2015年,我国柠檬酸产量约为212万吨,出口量稳中有升;维生素C出口量12.37万吨,比上一年同比增长1.4%;葡萄糖酸产量约为60万吨,出口量占总产量的24%;乳酸产量约12.8万吨,出口占总产量的29%。

2015年,我国酶制剂产量约为120万吨,比上一年同比增长4.3%。其中,国产酶制剂产品的国内市场占有率显著提升,已由“十二五”初期的不足10%提升到近30%,产品出口量比上年增加3.9%,出口额增加5.8%。

5.2 生物基化学品产业

近年来,我国完成了乙烯、化工醇等传统石油化工产品的生物质合成路线的开发,实现了生物法DL-丙氨酸、L-氨基丁酸、琥珀酸、苹果酸、戊二胺/尼龙5X盐等产品的中试或小规模商业化,取得了显著的品质提升和节能降耗、减少污染排放的效果。

丁二酸(琥珀酸)是重要的有机化工原料及中间体,在化工、材料、医药、食品领域有着广泛的用途。我国主要的二元酸生产厂家包括山东兰典生物科技股份有限公司、中国石化扬子石油化工有限公司和常茂生物化学工程股份有限公司等。中国科学院天津工业生物技术研究所与兰典公司合作建立年产5万吨的丁二酸生产线。

甾体激素药物是全球仅次于抗生素的第二大类药物。我国是全球甾体原料药最大的生产和供应基地,目前,我国甾体药物年产量占世界总量的1/3左右,生产能力和实际产量均居世界第一位。甾体药物生产龙头企业包括浙江仙琚

制药股份有限公司、天津天药药业股份有限公司、天津市津津药业有限公司、山东塞托生物科技股份有限公司等。中国科学院天津工业生物技术研究所和金耀集团共同开展的一种甾体药物关键中间体生物转化合成中取得显著成效,产品纯度和得率均达到90%以上。

2016年8月,成都市政府与中国科学院天津工业生物技术研究所签订战略合作框架协议,拟共建中国科学院工业生物技术西部应用研发中心,打通工业生物科技成果研发孵化转化的瓶颈。同期,天津工业生物技术研究所与成都远泓生物科技有限公司签署生产专利技术转让协议,预期引发上千亿规模的市场。2016年4月,四川省自贡市政府与天津工业生物技术研究所签订协议,拟新增投资10亿元建设年产1万吨肌醇项目生产线、年产1,000吨5-氨基乙酰丙酸生产线、年产100吨谷胱甘肽项目示范生产线和年产10吨人参皂苷项目生产线,预计到2020年产值可达50亿元以上。

5.3 生物基材料产业

我国生物基材料产业处于实验室研发向工业化生产和规模应用过渡阶段,主要生物基材料及其单体的生产技术在近年取得了长足发展,已形成以可再生资源为原料的生物材料单体制备、生物基树脂合成、生物基树脂改性复合、生物基材料应用为主的生物基材料产业链。2015年,我国生物基材料与关键单体的年产能约为600万吨,形成环渤海、长三角、珠三角三个产业集群。目前,国内生物基材料的研究单位主要有中科院长春应用化学研究所、中科院宁波材料研究所、中科院理化研究所、中科院天津工业生物技术研究所、清华大学等,技术合作企业包括江苏海正集团、江苏允友成生物环保材料有限公司、山东

通佳机械有限公司、广州碧佳新材料有限公司、佛山碧嘉高新材料科技有限公司、山东兰典生物科技股份有限公司、山西金晖兆隆新材料有限公司等。

在淀粉基降解塑料(PSM)产业化方面,国内市场以包装薄膜、农用薄膜、日用塑料和泡沫塑料等为主,主要生产企业包括武汉华丽生物材料有限公司(年产能6万吨)、深圳虹彩新材料科技有限公司(3万吨)、烟台阳光澳洲环保材料有限公司(1.5万吨)、广东上九生物降解塑料有限公司(1万吨)、南京比澳格环保材料有限公司(1万吨)、广东益德环保科技有限公司(1万吨)、浙江华发生态科技有限公司(0.8万吨)、常州龙骏天纯环保科技有限公司(0.8万吨)等。

在聚酯产品研发与产业化方面,聚羟基脂肪酸酯(PHA)年产能超过2万吨,产品类型和产量均处于国际领先地位,正向着材料的多样性和生产技术的先进性发展。材料的多样性在多种单体及其分布、分子量、聚合方式等方面越来越细化,形成了PHA组学的概念。而合成生物技术的应用与蓝水生物技术的出现,有望大幅度降低PHA的生产成本,更有经济性和竞争性。PHA已经有一些商业化的例子;同时,PHA在医药等领域的高附加值也被不断开发出来。主要的研究单位有清华大学、中国科学院微生物研究所、天津工业生物技术研究所以及深圳先进技术研究院等。

我国聚丁二酸丁二酯(PBS)、聚丁二酸己二酸丁二酯(PBSA)、聚对苯二甲己二酸丁二酯(PBAT)合计年产能已超过10万吨。国内主要研究单位有中国科学院理化所、清华大学、四川大学等,主要企业包括安庆和兴化工有限公司(年产能1万吨PBS)、杭州亿帆鑫富药业股份有限公

司(1.3万吨PBS、PBAT)、广州金发科技股份有限公司(3万吨PBSA)、山东悦泰生物新材料有限公司(2.5万吨PBS、PBAT)、新疆蓝山屯河聚酯有限公司(0.5吨薄膜级PBS、PBAT,3万吨生产线待建)和金晖兆隆高新科技有限公司(2万吨PBS、PBAT)等。

5.4 生物能源产业

2015年,全球生物液体燃料消费量约1亿吨,其中燃料乙醇全球产量约8,000万吨。我国是世界上第三大生物燃料乙醇生产国和应用国,仅次于美国和巴西,但总产量占比仅为约3%,与前者相比差距明显。2016年,我国燃料乙醇年产量约为260万吨(其中玉米燃料乙醇产量不到200万吨),调合汽油2,600万吨,仅占当年全国汽油消费量的20%,在生产效率、能源耗费、污染排放等方面也与美国存在较大差距。过去几年中,我国燃料乙醇行业规模受制于粮食安全和玉米库存,燃料乙醇行业的政策支持力度逐渐减弱。当前,中国玉米面临超过2亿吨的库存,作为去库存途径之一的乙醇行业将再次迎来政策红利,燃料乙醇特别是玉米燃料乙醇将迎来广阔产量增长空间。2017年9月,国家发改委、国家能源局等十五部门联合印发了《关于扩大生物燃料乙醇生产和推广使用车用乙醇汽油的实施方案》(以下简称《实施方案》),提出到2020年在全国范围内基本实现车用乙醇汽油全覆盖的要求。生物燃料乙醇未来有望迎来更多利好政策,推动行业进一步发展,加速玉米去库存,带动整体行业景气度回升。

我国目前共有8家燃料乙醇定点生产企业,其中,中粮生物化学(安徽)股份有限公司、吉林燃料乙醇有限责任公司和中粮生化能源(肇东)有限公司主要以玉米、小麦为原料;河南天冠企

业集团有限公司同时生产第1代和2代乙醇;广西中粮生物质能源有限公司、国投广东生物能源有限公司和内蒙古中兴能源有限公司主要以木薯和甜高粱茎秆为原料发展1.5代非粮乙醇;山东龙力生物科技股份有限公司则是较早以玉米芯废渣为原料发展第2代纤维素乙醇的企业。同时,我国燃料乙醇产业“发展1.5代、推动2代”的脚步也未停滞,《实施方案》提出了到2025年力争实现纤维素乙醇规模化生产,先进生物液体燃料技术、装备和产业整体达到国际领先水平的发展目标。2015年以来,我国新增非粮燃料乙醇项目也有增多,包括天冠生物能源(天津)有限公司年产60万吨非粮木薯燃料乙醇项目、中聚天冠生物能源(福建)有限公司年产50万吨非粮木薯燃料乙醇项目、国投广东生物能源有限公司年产15万吨木薯燃料乙醇项目、湖北天冠生物能源有限公司年产10万吨纤维素燃料乙醇项目等。

国际油价长期持续低迷,导致生物燃料在交通运输中的需求减少。2015年,全球生物柴油产量出现首次下滑,全年产量约2910万吨,比上一年同比减少2.3%,而此前十年全球生物柴油产量年均增幅为250万吨。据不完全统计,2015年我国生物柴油产能约为415万吨,同比增长13.7%;实际产量为118万吨,同比增长24.2%。尽管产能及产量虽都有所提升,但产能利用率仍较低,开工率严重不足,无法满足巨大的市场需求。为此,生物柴油企业正在积极寻求替代原料,开发和推广生物柴油新技术,加快建设工业装置。建立行之有效的生物柴油国家级协调机制,从全产业链通盘考虑启动生物柴油试点示范工作,推行封闭化专供专销,有望解决生物柴油原料供应问题,让生物柴油产业发展步入良性轨道。2016年3月,深圳市日东生物能源有限公司

历时10年斥资上亿元成功研发的“第三代生物柴油项目”入驻深圳市才智云创园,其研发的纳米再生生物柴油的成分100%为烷烃,可在市场上的柴油发动机直接使用。2016年5月,中国科学院大连化学物理研究所与沈阳化工研究院有限公司、清华大学共同完成的“富油能源微藻培育与生物柴油制备技术”在北京通过了由中国石油和化学工业联合会组织的科技成果鉴定,为实现能源微藻稳定工业化生产和微藻基高值天然产物生产等应用奠定了技术基础。

生物航空煤油是以动植物油脂为原料生产的航空燃料,目前主要采用加氢技术生产。当前,我国在生物航煤生产技术上与美国等世界先进水平国家的差距不大,进行商业化应用的主要障碍在于原料无法实现长期低成本的规模化供应。近年来,美国等发达国家主要在军方资助下开展生物航煤应用开发,而在我国,作为尚处于起步阶段的应用技术,生物航煤得到的政策支持力度十分有限。2017年3月,由中国石化集团开展的我国首个自主研发的生物航煤加氢改造项目经可行性研究批复,计划于2018年在镇海炼化开工建设,装置建成投产后每年可处理10万吨餐饮废油。

5.5 绿色生物工艺

近年来,我国工业经济快速发展,但资源和能源消耗是世界平均水平的2~3倍,而基于酶的绿色生物工艺可以显著降低能耗、物耗和水耗,缓解产业的环境保护压力。针对传统纺织行业的绿色生物工艺改进,2016年7月,中国科学院天津工业生物技术研究所宣布成功研制出退浆精炼复合生物酶制剂,并针对该酶制剂开发了生物酶法前处理工艺,可以将传统工艺中的退浆和精炼合并成一步完成,完全替代传统碱处理工

艺,达到了节能、节水、减排、提高品质和降低成本的良好效果,并由河北宁纺集团成功完成了10万米布的生物酶法前处理工艺应用示范和推广。中国科学院理化技术研究所研发的酶法骨明胶生产技术使得骨明胶生产周期缩短至3天,耗水量减少50%,消除固废排放的同时降低了成本。该技术2016年9月在宁夏鑫浩源生物科技股份有限公司实现3,000吨/年生产线投产运行,标志着我国自主研发的酶法骨明胶生产工艺技术正式进入规模化、商业化运营阶段。目前采用酶法骨明胶生产技术的在建明胶生产线还有内蒙古包头东宝生物技术股份有限公司(建设年产能3,000吨)、安徽丰原集团有限公司(建设年产能3,000吨)等,到2020年将形成10,000吨年产能。

6 我国工业生物技术发展前景展望

近年来,生物技术在引领未来经济社会发展中的战略地位日益凸显,生物产业正加速成为继信息产业之后的新的主导产业,有望加快解决人类在资源、环境和健康方面面临的重大挑战。我国在工业生物技术领域应用基础研究、技术创新和产业发展方面取得稳步进展,在研究规模、产学研结合和产业布局等方面已形成良好格局,在资源与技术替代和产业提升方面发挥了积极作用,有效促进了农业工业化、工业绿色化、产业国际化的发展进程。

当前,我国创新型国家建设体系正在加快成型,创新型企业加快发展,研究型大学建设如火如荼,国家科技创新中心、国家实验室、国家技术创新中心建设发展有序推进,以政府主导、金融资本支持的产学研深度融合体系进一步成熟,全国多地密集建设生物产业园区,押注生物技术产业下一个风口。阿里巴巴斥资千亿元人民币建立

前沿科学研发机构“达摩院”，全球遗传学泰斗、美国哈佛医学院 George Church 教授受邀加入其十人咨询团队，并在复旦大学受聘为名誉教授。国际合成生物学产业化先驱、美国工程院院士、加州大学伯克利分校 Jay D. Keasling 教授受邀在中国科学院深圳先进技术研究院设立合成生物学实验室，并与韩国科学技术院 Sang Yup Lee 教授一同受聘为中国科学院天津工业生物技术研究所荣誉教授，看好中国合成生物技术创新发展。基因测序龙头华大基因成功上市，数家生物工业企业产值超 100 亿元，大学基础研究与技术研究成果显著攀升，研究机构促进科技成果转移转化工作取得成效，工业生物技术发展形成良好局面。

全球生物科技领域已呈现出系统化突破性发展态势，生物及交叉应用领域不断涌现出颠覆性创新应用，新一轮科技革命和产业变革与我国加快转变经济发展方式形成历史性交汇。工业生物技术领域的创新将一方面向健康和农业领域扩散与辐射，另一方面则向传统化工和医药领域渗透与嵌入，进一步推进农业工业化、工业绿色化、产业国际化的发展进程。随着我国国家创新驱动发展战略的深入实施，世界科技强国建设进程的加速和绿色发展理念的实践，我国对工业生物技术的重视已提升到空前的战略高度，并正在面临新的发展机遇。未来，关注前沿研究的交叉与融合，重视新技术应用的规划与监管，构建全链条互动的产业技术创新体系，完善产业集群建设和新业态的培育，鼓励高新技术的创新创业活动，繁荣技术交易与投融资市场，加强技术、产能与资本的国际合作，将有力提升我国工业生物技术的核心竞争力，通过提高供给体系质量增强我国经济质量优势，通过发展节能环保的生产系

统为我国绿色低碳循环经济注入新动能，有力推进我国生物科技强国建设进程，促进我国生物产业迈向全球价值链的中高端，为全球生物经济繁荣发挥更加积极的作用。

参考文献

- [1] OECD. A Framework for Biotechnology Statistics [EB/OL]. [2015-05-30]. <http://www.oecd.org/sti/biotech/aframeworkforbiotechnologystatistics.htm>.
- [2] LINTON K, STONE P, WISE J. Patenting Trends & Innovation in Industrial Biotechnology [J]. *Industrial Biotechnology*. 2008, 4(4):367-390.
- [3] WU Y, LI B Z, ZHAO M, et al. Bug Mapping and Fitness Testing of Chemically Synthesized Chromosome X [J]. *Science*, 2017, 355(6329): eaaf4706.
- [4] XIE Z X, LI B Z, MITCHELL L A, et al. "Perfect" Designer Chromosome V and Behavior of A Ring Derivative [J]. *Science*, 2017, 355(6329): eaaf4704.
- [5] ZHANG W, ZHAO G, LUO Z, et al. Engineering the Ribosomal DNA in a Megabase Synthetic Chromosome [J]. *Science*, 2017, 355(6329): eaaf3981.
- [6] MERCY G, MOZZICONACCI J, SCOLARI V F, et al. 3D Organization of Synthetic and Scrambled Chromosomes [J]. *Science*, 2017, 355(6329): eaaf4597.
- [7] JIANG Y, QIAN F, YANG J, et al. CRISPR-Cpf1 Assisted Genome Editing of *Corynebacterium Glutamicum* [J]. *Nature Communications*, 2017, 8: 15179.
- [8] ZONG Y, ZHANG H M, LYU C, et al. Insulated transcriptional Elements Enable Precise Design of

- Genetic Circuits [J]. Nature Communications, 2017, 8(1) :52.
- [9] ZHOU J, WU R, XUE X, et al. CasHRA (Cas9-facilitated Homologous Recombination Assembly) Method of Constructing Megabase-sized DNA [J]. Nucleic Acids Research, 2016, 44(14) :e124.
- [10] WANG S, ALA D S, HUANG W, et al. Driving Mosquito Refractoriness to Plasmodium Falciparum with Engineered Symbiotic Bacteria [J]. Science, 2017, 357(6358) :1399.
- [11] XIN Y, LU Y, LEE Y Y, et al. Producing Designer Oils in Industrial Microalgae by Rational Modulation of Co-evolving Type-2 Diacylglycerol Acyltransferases [J]. Molecular Plant, 2017. 10(12) :1523-1539.
- [12] HUANG J, LUO Z, YING W, et al. 2-Hydroxyisobutyrylation on Histone H4K8 is Regulated by Glucose Homeostasis in Saccharomyces Cerevisiae [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2017, 114(33) :8782.
- [13] ZHU Z, ZHOU Y J, KRIVORUCHKO A, et al. Expanding the Product Portfolio of Fungal Type I Fatty Acid Synthases [J]. Nature Chemical Biology, 2017, 13(4) :360.
- [14] HU Y, LIU W, MALWAL S R, et al. Structures of Iridoid Synthase from *Cantharanthus roseus* with Bound NAD (+), NADPH, or NAD (+) /10-Oxogeranial: Reaction Mechanisms [J]. Angewandte Chemie, 2015, 54(51) :15478.
- [15] LV X, FAN W, ZHOU P, et al. Dual Regulation of Cytoplasmic and Mitochondrial Acetyl-coa Utilization for Improved Isoprene Production in *Saccharomyces Cerevisiae* [J]. Nature Communications, 2016, 7:12851.
- [16] MA J, HUANG H, XIE Y, et al. Biosynthesis of Ilamycins Featuring Unusual Building Blocks and Engineered Production of Enhanced Anti-tuberculosis Agents [J]. Nature Communications, 2017, 8(1) :391.
- [17] WANG M, ZHAO Q, ZHANG Q, et al. Differences in PLP-dependent Cysteiny Processing lead to Diverse S-Functionalization of Lincosamide Antibiotics [J]. JACS, 2016, 138(20) :6348-6351.