

工业菌种是生物制造产业看不见的“芯片”，是完成生物制造过程的核心。拥有一个菌种，就拥有一个产品，拥有一个先进菌种，就占领一个市场。

陈必强
北京化工大学生命学院博士生导师、教授

筛选效率更快、培育方向更精准还不够 生物制造产业呼唤更多中国“菌”团

◎本报记者 陈曦

当前，我国正在加速由发酵工业大国向发酵工业强国转变，以合成生物学及高通量自动化筛选进化为核心的现代生物技术正越来越显示出其在菌种改良上的魅力，越来越多领域突破合成生物制造的技术难关，进入产业化开发阶段。近日，在科技部生物中心组织开展的“绿色生物制造”重点专项2020年度申报项目答辩评审中，6

大任务之一的“生物制造工业菌种构建”，受到业内普遍关注。

“工业菌种是生物制造产业看不见的‘芯片’，是完成生物制造过程的核心。拥有一个菌种，就拥有一个产品，拥有一个先进菌种，就占领一个市场。”北京化工大学生命学院博士生导师、教授陈必强7月24日接受科技日报记者采访时表示，我国要努力在生物制造新一轮发展中抓住科技创新机遇，掌握新一代工业菌种的主动权，提升我国生物制造领域的产业竞争力，跑出“加速度”。

生物制造产业发展离不开工业菌种

一般来说，用于发酵或在催化转化过程中作为活细胞催化剂的微生物都被称为菌种，应用于工业用途的菌种则被称为工业菌种。比如谷氨酸棒杆菌就是重要的工业发酵菌种，它被用于我们熟悉的调味料味精（谷氨酸钠）的生产。

我国在20世纪五六十年代就有比较成熟的工业菌种育种技术和生物发酵产业。近十几年来，我国工业菌种支撑的现代生物制造产业发展势头非常迅猛。”陈必强说，如今我国的柠檬酸、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。

“我国生物材料单体与聚合物产业发展速度较快，形成以可再生资源为原料的生物材料单体的制备、生物树脂合成、生物树脂改性及复合、生物材料应用为主的生物材料产业链。”陈必强介绍，我国已建成世界最大的年产2万吨生物基丁二酸的产业化生产线，

以及年产1万吨的高光学纯度D-乳酸生产线，聚羟基脂肪酸酯(PHA)年总产能超过2万吨，产品类型和产量国际领先。而生物基材料的产业化离不开高效的工业菌研发。

“越来越多的精细化学品与医药化学突破合成生物制造的技术难关，进入产业化开发阶段。”陈必强举例说，比如浙江震元制药有限公司与中国科学院天津工业生物技术研究所合作，通过途径构建与优化改造获得遗传稳定的高效大肠杆菌细胞工厂，以葡萄糖为原料发酵获得左旋多巴，其生产成本与化学法相比降低50%以上。

此外，工业生物技术的开发与应用，快速将细胞变成“新工厂”，使我国在抗生素、维生素、生长素、氨基酸、人造肉等高端发酵产品开发上取得重大突破，成为未来产业化加速发展的关键。

新技术助力菌种改造更高效、更精准

我国现代生物制造产业的突飞猛进，得益于近十几年来我国工业菌种应用的“加速度”，而这

与我国在工业菌种领域技术创新能力的提高是分不开的。我国已经可以研发出更优秀的工业

菌种，同时开发出与之配套的生产工艺，这些都促进了工业菌种在工业生产中的应用。

比如工业菌种传统的(经典的)诱变—筛选技术，20世纪70年代多使用紫外线照射这种物理方法以及诱变剂这种化学方法来使菌种产生基因突变。“使用这两种方法进行诱变，菌种的基因突变完全不可控，很多诱变后的菌种不仅性能没有变好，甚至走向了相反的方向。”陈必强告诉记者，在这种情况下，为了筛选出性能优良的菌种就只能通过“海选”——增加诱变细胞的基数。而当时筛选完全靠人工，每个人一天只能筛选评价十几个细胞。这种筛选速度、数量无法满足工业生产需要。

近些年，我国工业菌种育种技术取得了很多创新和突破。”对比传统的诱变—筛选技术，创新技术的筛选效率比原来有了成千上万倍的提

增强核心竞争力让菌种资源自主可控

“微生物战略资源短缺严重制约我国微生物产业发展。我国益生菌产业产值超500亿元，占全球产值的17%，而核心菌种自主率不足10%。”中国工程院院士、广东省科学院微生物研究所名誉所长吴清平不久前表示。

陈必强对此也表示了同样的担忧：“我国生物发酵产业全球规模第一、影响广泛，但数千亿规模产业的核心关键——工业菌种大部分被国外企业掌控。”

“工业菌种和工业酶是生物制造的核心，加强核心工业菌种的创制是保障生物产业创新发展和具备市场竞争力关键。”陈必强认为，我国工业菌种和工业酶的知识产权受制于人，对国内生物制造产业发展和国内企业参与国际市场竞争来说，犹如有鲠在喉，对我国生物产业安全发展也造成了极大威胁。

“在以合成生物学为代表的生物技术迅猛发展的今天，生物制造产业被发达国家一致列

升。”陈必强说，这就像导演挑选演员，有的角色需要擅长唱歌的人，有的需要擅长跳舞的人，得保证一定量的基数，才能挑选出满足各种各样需求的演员。但原来由于筛选技术落后，导致这种“海选”的效率低、效果差。现在有了高通量自动化筛选设备，比如使用流式细胞仪，上亿个细胞一个多小时就可以筛选完。

“在菌种的进化过程中，我们也可以进行‘定向培养’。”陈必强介绍，在实验室里，给菌种设置特殊的条件，通过设计好的巧妙模型引导菌种的进化过程，用高科技的生物技术方式，使进化速度加快，并且朝着我们设计好的方向进化。随着基因技术的飞速发展，菌种改造技术还可以根据需求，设计出各种不同性能的工业菌种，解决诱变—筛选技术中诱变环节的不精准性问题。

为新经济增长点，如何提升我国生物制造领域的产业竞争力成为摆在我们面前的重要任务。”陈必强认为，下一步我国应该在解决工业菌种设计的关键理论和关键技术难题、工业菌种应用核心支撑能力等方面下功夫，这其中包括建立生物合成代谢网络的调控机制，建成各类生物标准元件库、工业菌种库等。

“此外，目前我国对基因工程菌种制造的新产品准入的审批标准透明度较低，审批速度慢，一些新产品的审批过程长期搁置，延缓了升级产品为消费者所用的时间，也影响了产业创新的进程。”陈必强举例，比如通过生物法合成人参苷、冬虫夏草成分、虾青素等珍稀天然动植物营养物质，深受消费者青睐，具有较高的市场价值，技术虽早有突破，但审批进程缓慢。因此完善和加速新菌种、新产品的准入机制和流程也是目前需要解决的问题之一。

断积累的遗传负荷，以维持其正常的生长发育和对环境的适应性。

揭示关键基因 有望实现植株矮化、产量提高

该团队在攻克铁观音基因组的基础上，通过对茶树种群水平的遗传分析，揭示了该物种的驯化和人工驯化历史。研究人员对161个茶树品种和15个近缘种大理茶进行重测序分析发现，各茶区存在频繁的种类基因交流，其中一些与有记录的茶树杂交育种历史相吻合。证据表明，茶树与近缘种间频繁的杂交渗入是其网状演化和维持茶树遗传多样性的重要因素。此外，人们对大叶茶和小叶茶制品的偏爱有所不同也导致了两者经历了平行的驯化历程。

“该研究成果也为利用组学分析和分子生物学技术挖掘功能基因、解析其背后的遗传调控机制、开展基因组设计育种，奠定了坚实的理论基础。”张兴坦说。

原来20世纪60年代，大规模推广矮秆或半矮秆的水稻和小麦品种极大地提高了作物产量，其中控制株高的水稻sd1基因和小麦rht基因，也因其巨大的贡献被称为“绿色革命基因”。研究人员发现，茶树的株高在长期的栽培过程中也受到了驯化，体现在两个细胞色素P450家族基因(CsDWF4和CsBAS1)受到人工选择。这两个基因是油菜素内酯生物合成的关键基因，参与植物的光形态建成。

“这两个基因可能调节植株高矮、茶叶产量。”尤民生表示，在接下来的研究中，他们将利用组学分析和分子生物学技术进一步挖掘两个基因的功能，积极开展基于大数据驱动的基因组设计育种探索，有效缩短优质茶树品种育种周期，提高育种效率，降低育种成本。

编辑一个作物基因 防控两种真菌病害

科技日报讯(记者刘志伟 通讯员蒋朝常)记者7月24日从华中农业大学获悉，该校科研团队通过基因编辑技术获得了对两种真菌病害具有高抗性的作物。相关研究近期在线发表于《植物生物技术》上。

在农田环境中，作物往往需同时应对多种病原菌的侵袭，创制能够抵御多种病原体的品种将显著提高作物的生产效益和生态效益。该研究利用CRISPR/Cas9技术对油菜中核盘菌效应蛋白的靶标基因Bn-QCR8进行编辑，获得了对菌核病和灰霉病抗性均显著增强的油菜植株。核盘菌和灰葡萄孢是典型的死体营养型病原菌，可分别侵染700多种和3000多种植物，包括十字花科、茄科、菊科和豆科等科的重要经济作物，引起菌核病和灰霉病，造成巨大的经济损失。但以往缺乏高抗菌核病和灰霉病的品种，更没有同时抗两种病害的品种可供利用。

QCR8是呼吸链上细胞色素b-c1复合物的一个保守亚基，研究发现QCR8是核盘菌效应蛋白SsSSVP1及其灰葡萄孢同源蛋白BcSSVP1在植物中的靶标蛋白。在油菜中存在8个同源拷贝的QCR8，利用CRISPR/Cas9技术将油菜中8个同源拷贝的QCR8进行编辑，可分别获得不同基因型的BnQCR8突变体。核盘菌和灰葡萄孢在BnQCR8突变体(WCR1、WCR2、WCR3、WCR4和WCR5)上形成的病斑面积均显著小于野生型的病斑面积。此外，被编辑的BnQCR8基因拷贝数越多，突变体的抗病能力越强，即突变体株系对核盘菌和灰葡萄孢的抗性与突变体中BnQCR8基因被编辑的数量呈正相关，表明编辑Bn-QCR8基因显著提高了油菜对菌核病和灰霉病的抗性。编辑BnQCR8基因后，对油菜的角果、种子数量、单株产量、千粒重及种子含油量等没有显著性差异影响，表明编辑BnQCR8基因在抗病分子育种中具有重要的实践应用价值。

该研究以病原菌致病基因为出发点，筛选作物中靶标基因，通过基因编辑培育抗病新品种，为提高作物广谱抗病能力提供了新的研究思路。由于QCR8基因广泛存在于作物之中，编辑其他作物的该基因也极有可能获得抗病材料，因此该研究为创制高抗菌核病和灰霉病的作物品种提供了重要的基因资源。

科学家查出 茶树“杀手”抗药性从何而来

科技日报讯(记者谢开飞 通讯员曹佳奕)茶小绿叶蝉又叫作小贯小绿叶蝉，茶树受其危害严重时会导致茶芽枯死脱落，茶树冠顶部呈火烧状。由于茶小绿叶蝉可迅速适应不同的气候和环境条件，使种群快速定殖扩张，并且具有强大的抗药性，因此它成了茶园最难防控、最主要的害虫之一。如今，这种害虫的绿色防控新途径有望被找到。

记者7月25日从福建农林大学获悉，美国国家生物信息中心和中国国家基因组科学数据中心，近日同时上线了该校尤民生教授科研团队完成的首个染色体级别的茶小绿叶蝉参考基因组。该团队在此基因组基础上，揭示了茶小绿叶蝉对不同茶树品种、不同生境条件的适应性机制以及体内抗药性的产生机理。

茶树是我国重要的经济作物。据统计，由于茶小绿叶蝉的危害，我国长江中下游茶区每年茶产量损失约为15%—50%，重灾年份甚至会出现无茶可收的现象。目前，针对该虫的防控手段仍然依靠大量使用化学杀虫剂。这不仅降低了茶叶品质，给人类自身的健康带来威胁，而且使茶小绿叶蝉产生了严重的抗药性，导致许多茶叶产区陷入农药越用越多、虫害愈演愈烈的恶性循环。

据研究人员介绍，本次发布的茶小绿叶蝉基因组是目前半翅目昆虫基因组组装连续性、完整性最好的基因组。他们发现，茶小绿叶蝉体内的嗅觉受体CSP基因家族产生了明显的扩增且在染色体上出现成簇排列的现象，这与该虫识别、定位茶树气味的密切相关。此外，茶小绿叶蝉体内的P450基因家族中的CYP3和CYP4亚家族出现显著特异性扩增，而这两个家族是昆虫体内重要的解毒基因家族，与茶小绿叶蝉抗药性的产生息息相关。

专家认为该基因组的破译为阐明害虫的地理起源、进化历史和灾变机理提供了理论依据，对害虫绿色防控、减量使用农药和茶叶安全生产具有十分重要的意义。

不起眼的城市绿化带 也蕴含丰富微生物

新华社讯(记者郝亚琳 刘诗月)一个国际研究团队的最新研究发现，即使是城市里最不起眼的路边绿化带，也能给城市环境和人体健康带来积极作用。

研究人员从全球17个国家和地区的56个城市里不同类型的城市绿地采集土壤样本并进行分析，最终形成全球首个城市公园微生物群评估研究报告。相关论文已发表在《科学进展》杂志上。

参与这项研究的澳大利亚南威尔士大学生态系统中枢教授戴维·埃尔德里奇说，这项研究表明，即使是城市道路两旁窄窄的绿化带，也并非不毛之地，土壤中蕴含着丰富的微生物。研究发现，城市绿地中的微生物借助化肥和灌溉用水，就可以迅速增殖，并能“进军”尚未有植物覆盖的土地。此外，已经有研究证明，人与城市绿地接触的过程中，土壤中的微生物有助于改进人体免疫系统调节功能，减少过敏。

研究人员还表示，这些绿地不仅为人们提供了休闲娱乐的场所，还可以吸收二氧化碳、过滤城市污染物，减少城市噪音和降低温度。因此，城市在进行规划时应重视绿地和公园，维护生态系统的可持续发展。



视觉中国供图