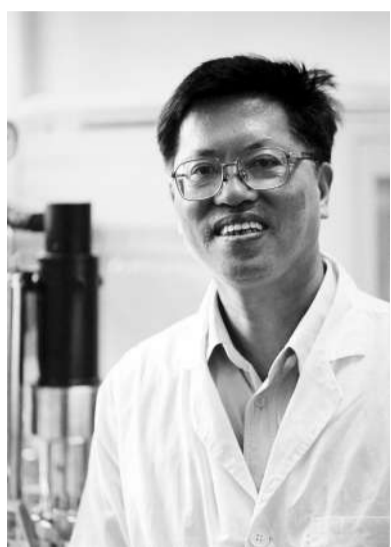


伫立时代潮头 领军发酵工程

——记华东理工大学生物工程学院张嗣良教授

□ 刘伟 刘炳胜



张嗣良教授

发酵工程对于我国国民经济建设、国家产业转型升级以及国家可持续发展,都具有举足轻重的地位和作用,同时也是国家科技发展中长期规划所明确指出的有关生物技术产业化发展的关键内容。目前,发酵工程已成为一个学科跨度很大的学科,特别是随着生命科学的发展,发酵工程的内涵也发生了巨大变化,它已成为一个以针对生命为特征的、多学科交叉的前沿性学科。华东理工大学生物工程学院的张嗣良教授就是这样一位杰出的发酵工程科学技术专家。50多年来他一直奋战在科研和教学的第一线,在发酵工程事业上不断创新,为我国发酵工程事业做出了突出贡献。

精诚所至 铸就辉煌

1963年,张嗣良以优异成绩毕业于我国第一个抗生素制造专业——华东化工学院抗生素制造工程专业。他先后担任华东化工学院化学合成制药教研主任,华东化工学院制药厂厂长兼总工程师,华东化工学院生化工程研究所所长,华东理工大学生物工程学院副院长、教授,华东理工大学生物工程学院国家重点实验室副主任,国家生物工程研究中心(上海)主任,上海国强生化工程装备有限公司总经理等职务。

张嗣良教授是我国现代发酵工程研究领域的重要开拓者之一,可以说,张教授的工作履历实际上也真实地记录了我国发酵工程发展的历史。他在解决实际工程问题的过程中提炼出科学问题,通过基础研究、关键共性技术研究及发酵产品的应用技术研究,将生命科学和工程学相结合,解决了一系列重大工程问题,其研究成果曾获4项国家科技进步二等奖。

我国当代发酵工程每一项重大的技术进步都凝聚着他的心血与汗水。如今普遍实现的发酵过程在线计算机控制的第一个开拓者便是张嗣良教授,后来他又作为国家医药总局计算机推广领导小组成员将这项技术在全国推广。10多年前,张教授突破了传统的思维框架,大胆地提出了一个新的颠覆性方法,一举改变了我国落后的发酵工艺研究与过程优化技术,该方法现已成为通用技术并在国内产生了重大效益。近年来,为了克服落后的发酵过程逐级放大技术,他又引进化学工程计算流体力学研究方法与生理特性研究相结合,发展了新的生物反应器放大技术,可一次成功放大7000倍,这样我国发酵工业可以毫不费力地建造起巨型发酵罐,我国从此甩掉了技术落后的“帽子”而成为世界上第一发酵大国。为了把国外进口装置的昂贵价格打下去,他积极致力于商品化发酵工程装置的现代化研究,终于形成了我国自己的支撑工业装备体系。他积极致力于用于抗体疫苗生产的大规模动物细胞培

养研究,设计建造出了我国自己的动物细胞反应器。他呼吁可持续发展,努力推进生物化学药品和生物能源研究,并做出了具体的研究贡献。他呼吁加强生物过程传感器研究,由此形成了尾气质谱仪、活细胞传感器、稳定性同位素过程代谢流研究等国家级攻关课题,动员了我国一批仪表企业或研究单位投身于为发酵工程提供先进仪器仪表。由于张嗣良教授的积极努力,在我国启动了国家重大科学仪器设备开发专项《高通量优选仪器开发及应用》。总经费高达一个多亿的高通量筛选工作也是他所支持的来自全国各部门的各有关课题组承担的,他希望以此形成我国自己的高性能菌株筛选平台技术,使我国从发酵大国向发酵强国迈进。随着生物技术的迅速发展,面对生物过程大数据时代,如何走出思维的困境和不开悟,张教授提出不要被自己固有的思维方式所困住,在我国最早提出了生物过程系统生物学研究,必须转型研究与发展。

这不懈的推动和努力,反映了张嗣良教授50多年所取得的主要成绩,毋庸置疑他是我国发酵工程科技领域“泰斗式”的人物。他对生物技术产业化所做出的突出贡献,也得到了中央有关领导的积极肯定。

研精覃思 不懈探索

在张嗣良教授从事发酵过程工程研究漫长的50多年里,他做出的一项重要研究就是把发酵过程研究的多尺度工程方法与生物学研究相结合,从而实现了发酵过程优化与放大。

生命科学和生物技术的发展,使得人们对细胞生理代谢特性和微调控机理的认识变得越来越清晰,但人们对细胞内所有基因表达等机制的全局了解是有难度的,即发酵过程时空多尺度、静态与动态优化的关系就成为发酵工程技术进步的难点。张教授的研究工作证实了原有的基于宏观动力学的工程方法有着很大局限性。他首先以新的思维方法,从工程科学方法入手,再与生命科学相结合,形成了多尺度生物过程优化理论与方法,由此可在众多因素中找出发酵过程优化调控时的敏感生理状态或操作参数,实现了过程的优化与放大。为此,形成了生物过程时空多尺度的有关理论与方法,并重点解决了以下几个关键共性技术问题。

张嗣良教授开发了用于细胞生理代谢特性检测分析与方法,为建立发酵过程多尺度相关分析提供数据基础。先后建立了用于细胞生理代谢参数检测的先进传感技术平台、用于细胞生理参数相关分析的模型、基于13C微观代谢流分析方法、发酵过程数据处理和远程分析的计算机互联网系统等。在多尺度参数相关方法的指导下,开发出计算机实时数据处理软件,以参数相关特征为依据,在海量数据中探明过程优化关键参数,进而指导发酵工艺、设备设计或菌种改造。这些技术与方法在青霉素、乳酸、红霉素等大宗发酵产品的工业生产上得到了成功应用,为华北制药等企业的技术进步做出了重要贡献。

基于微观与宏观相结合的发酵过程代谢流分析,实现菌体细胞微观代谢特性的宏观观测与调控。张嗣良教授提出了两种基本方法:其一,是按照多尺度关联与调控的要求,采集发酵过程宏观与微观参数,研究宏观细胞生理状态、反应器流场状态特征与微观机制的关联;其二,实现分批发酵动态13C微观代谢流测量与实验室联动发酵罐同步培养,通过参数关联分析,实现发酵过程优化。如基于此项技术的某制药厂的维生素B₁₂生产的重大突破。

张教授还建立了大型生物反应器流场特性与细胞生理特性研究相结合的发酵过程放大技术。目前发酵过程放大时主要采用化学工程相似论分析法,由于实际效果差,不得不采用人工经验逐级放大方法。张嗣良教授认识到生物反应器中存在温度、基质浓度、剪切和溶解氧浓度等的流场分布,通过与细胞之间的相互作用而最终对生理代谢产生影响,因而提出了反应器流场特性与细胞生理特性研究相结合发酵过程放大技术。通过采用计算流体力学(CFD)进行流场特性研究,再与多尺度参数相关分析相结合,把实验室研究所得的敏感生理参数用于工业规模放大。目前有关这方面的工作已逐渐被工厂企业与设计部门所接受,成为现代发酵工程放大设计的基本方法。

以上研究成果已发表论文190多篇,其中SCI收录70余篇,有关核心技术和产品工艺技术等获授权发明专利20多项。张嗣良教授于2003年出版了专著

《多尺度微生物过程优化》,受到了有关专家的高度评价。他于2004年与2010年两次应邀为Springer出版的国际著名年刊Adv Biochem Eng/Biotech撰写专集,其中“A Multi-Scale Study of Industrial Fermentation Processes and Their Optimization”一文,成为该刊年度下载率最高的章节。他的研究成果“基于过程参数相关的发酵过程优化与放大技术”获2002年国家科技进步二等奖。为进一步推广与普及这些新技术、新方法,张教授主编的“十一五”全国统编教材《发酵工程原理》收集了有关最新的理论方法和实例,反映了新的发酵工程技术体系。

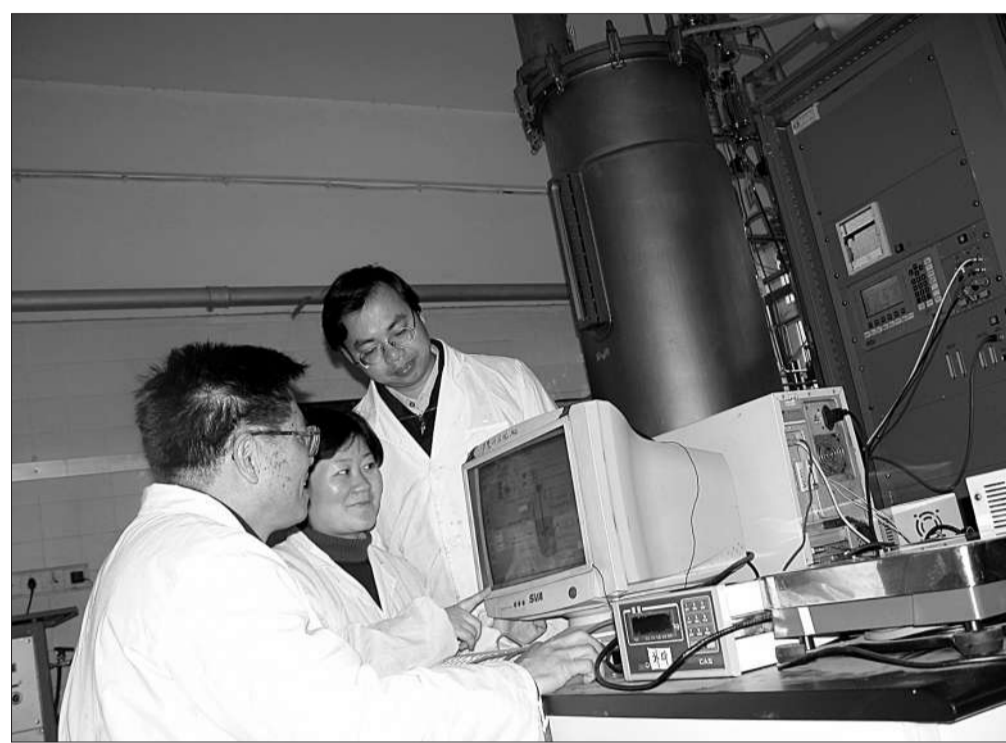
智慧凝聚 精彩绽放

张嗣良教授在科学研究的基础上,积极把理论研究成果运用到生产实际中去。他在医药和轻工食品产品中大力开展发酵过程优化与放大技术研究,形成了一系列发酵产品生产的新工艺和新方法,取得了重要的社会效益。

他积极在医药领域研制发酵产品。“七五”攻关期间,张教授主持谷氨酸与青霉素发酵过程计算机控制课题研究;“八五”期间,他在华北制药集团进一步实现青霉素发酵过程优化,解决了过程不平稳问题,达到63000 u/ml的国际水平。又在西安利君制药集团红霉素发酵攻关中,发现了黄豆粉作为碳源使用后引起的次级代谢调控问题,打破了我国长期徘徊在5000 u/ml左右达20年之久的落后局面。接着他又以华北制药厂的青霉素发酵为目标,通过补糖操作、菌体生长与排气二氧化碳的非稳定性相关分析,使发酵单位由4.8万提高到6.3万U/ml,这项成果于1997年荣获国家科技进步二等奖,并多次获得省部级科技进步奖。“十一五”期间在国家“863”和“973”项目进一步的支持下,经过他的进一步研究,形成了过程研究的多尺度理论与方法,例如头孢菌素C发酵的代谢特性RQ值的跨尺度分析,使企业的年生产能力几乎翻了一番;维生素B₁₂的动态13C微观代谢与宏观代谢流相关分析,使发酵单位提高了两倍以上;以上技术还推广到克拉维酸等十多种产品的研制上。鉴于张嗣良教授的发酵技术研究成果对我国生物医药工业生产所做出的重大贡献,2004年其成果被中国药学会发展基金会授予“中国药学会发展奖”。

张嗣良教授还积极将研究成果运用到轻工、食品领域,研制出多种发酵产品。他首先在广东星洲公司“新型食品添加剂咪唑核苷二钠关键生产工程技术”的研究中,从反应器宏观代谢流差异发现了鸟苷发酵微尺度细胞代谢流的迁移,最终使生产水平翻番,打破了日本、韩国的技术垄断,使濒临停产的中国企业重获国际竞争力,该项目成果于2004年获国家科技进步二等奖。聚乳酸(PLA)是全球瞩目的替代石油基塑料的生物制品,其中乳酸的生产成本与质量是关键技术之一,张嗣良教授通过多尺度方法研究,实现了以低耗氧率(OUR)与RQ值为依据的乳酸发酵过程代谢变化的快速诊断,进而实现了高效生产。在柠檬酸发酵过程研究中,他通过在线参数与回补途径机制发现,实现在线优化并提高产率;葡萄糖酸钠发酵时实现半连续发酵,产能翻一番;通过重要的生物化学产品聚羟基丁酸酯(PHB)在线参数相关分析调控,缩短了发酵周期与降耗。基因工程植酶酶是重要的减少磷污染的饲料添加剂,通过相关分析解决了高耗氧、甲醇防爆及计算机流加工艺,成功实现了国内最大规模利用基因工程菌的规模化生产。

2009年以来,在宜都东阳光公司实施的红霉素发酵新工艺和系统集成研究中,张嗣良教授通过流场特性与生理特性研究相结合,形成了目前世界上规模最大的370m³高耗氧罐红霉素发酵工艺流程设计与放大,打破了国外公司的垄断。他率团队研制的“基于细胞生理与过程信息处理的工业发酵优化新技术”推广到10余家大型企业集团和研究单位,三年间产生的可统计经济效益达30亿元以上,为此2011年再次荣获国家科技进步二等奖。他的研究成果也再度引起了国际企业的关注与重视,如与世界著名的荷兰DSM公司的合作研究成果获得了高度评价。鉴于对生物过程工程技术的贡献,张嗣良教授2012年被化学化工学会授予侯德榜科技成就奖。鉴于在“十一五”期间的贡献,科技部在召开的科技表彰大会上授予张嗣良领导的研发团队为“十一五”国家科技计划执行优秀团队奖,张嗣良教授本人被授予“十一五”国家科技计划执行突出贡献奖。



▲张嗣良教授和研究人员研究过程参数变化

▶张嗣良教授在GMP车间现场



崇尚品质 诲人不倦

张嗣良教授不仅对我国发酵工程产业化科学研究做出了突出贡献,几十年来他还坚持教学第一线,潜心于学科建设和人才培养。作为学科带头人,他参与建设、领导的“生物反应器工程国家重点实验室”和“国家生化工程技术研究中心(上海)”,因此在同行中享有重要的学术地位。领衔的国家工程技术研究中心曾先后完成代谢流测量与大容量计算机相结合的发酵中试系统、带pH测量与补料控制的插床、高性能大型发酵罐制造与控制系统研制、发酵过程数据分析软件包与远程诊断等,促进了我国生物反应器装备技术的现代化改造。他精心培养出了一大批学术骨干及企业技术骨干,其中包括“863”主题专家、“973”首席科学家、长江学者、博士研究生等。他领导的发酵工程博士点在全国轻工技术与工程学科评比中名列前茅。他领衔建设了“发酵工程”国家精品课程,主编的《发酵工程原理》教材受到各界的广泛好评。他把自己多年来研究出的科技成果毫无保留地奉献给国家,运用到企业的科技进步中去。他把核心技术整理后,举办了20多期学习班,培养企业骨干1000多人次,受到企业的热烈欢迎。张嗣良教授诲人不倦、兢兢业业的工作精神,得到校内师生的交口称赞。1993年他荣获全国优秀教师,2001年被授予上海市优秀共产党员称号,2004年又被授予上海市劳动模范称号。人们敬佩他,是因为他从不计较个人的得失,他总是把工作看得至高无上。

张嗣良教授今年已70多岁了,应是享受晚年和天伦之乐的时候,但许多事还是找到他。如国家重大科学仪器设备开发专项《高通量优选仪器开发及应用》启动,由于我国在该技术刚处于起步,课题技术跨度大,需要对课题理解深刻和多学科交叉造诣的科学家作为技术牵头,希望张教授作为首席科学家,此外,上海市成立生物制造研究院,也邀请作为首席,张嗣良教授都婉言拒绝,认为年事

已大也不符合国家关于科技项目管理制度。后来又欣然接受,这是因为国家急需,又是大家信任和愿意接受协调,由此过渡一下可培养出一批年轻骨干队伍。

鉴于张嗣良教授的巨大贡献,学校推荐他为上海市科技功臣候选人。为了推进发酵工程作为新兴学科发展,有关组织和院士又多次推荐他为工程院院士候选人,虽然都没有选上,但他还是一如既往的发挥作用。至今张嗣良教授还战斗在指导生产第一线,目前他正在指导的青年教师带领一批硕博研究生为山东某工厂企业产品生产打翻身仗,如果成功的话生产能力将翻一番;有植物细胞大规模培养及其反应器研究,正在为某企业建立我国第一个植物细胞生物反应器车间——某濒危植物细胞大规模培养技术而努力;在上海市奉贤国家高新技术开发区,他与他的团队正在落实建设工艺、工程、装备一体化的生物过程研究基地,正在一万平方米的建筑面积上建立今后将与几十个生物技术产品公司的联系,解决生物过程优化放大与工厂企业急需的人才培养问题。还准备与深圳的华大基因联手建立从基因到工业生物过程的研究与产业化平台;在国际上著名生物技术跨国公司帝斯曼公司(DSM)合作研究时,发现生物过程研究作为生物技术产业化的核心内容已在欧美国家引起高度重视,就极力鼓励青年教师和学生向这方面发展;随着近年来合成生物学研究的兴起,张嗣良教授经常应邀作为专家参加有关“973”项目讨论与学习,他再次预感到发酵工程研究的未来使命,大胆提出除了原有组学研究外,还应加强以生物过程研究为对象的基因、转录、表达、代谢流等为主体的纵向技术研究的重要性,提出了“合成生物学之我见”的著文。张嗣良教授这种总是把国家利益看得高于一切,在他心灵的天平上,个人利益永远要服从国家利益,受到了大家的尊重。

御海凌风,豪情谱华章,五十华诞,创新铸辉煌。作为我国杰出的工程科学技术专家,张嗣良教授将继续努力,为发展我国的发酵工程事业做出自己更大的贡献。

