

中国科学院国家科学图书馆

科学研究动态监测快报

2008年5月15日 第10期（总第43期）

先进工业生物科技专辑

中国科学院国家科学图书馆成都分馆主办

中国科学院国家科学图书馆成都分馆 四川省成都市一环路南二段十六号
邮编：610041 电话：028-85228846 电子邮件：zx@clas.ac.cn

目 录

重点关注

生物催化与绿色制药 1

短 讯

研究与开发

杜邦和杰能科公司合资开发纤维素乙醇 4

美国建造新设施推进生物质燃料监测与测试 5

动态扫描

美国农业法案促进纤维素乙醇生产 6

Gevo 公司集资 1700 万美元发展生物燃料 6

BASF 公司扩大生产生物塑料 7

GM 与 Mascoma 合资研发纤维素乙醇 7

生物催化与绿色制药

生物技术为医学疗法和新药制造业提供了许多新的途径，包括采用生物催化方法制造小分子药物。最近的一些文章指出，伴随着新的科学发展（如蛋白质工程）、工程学发展（如过程工程）以及新颖酶（如腈水解酶和氧腈酶）实用性的增加，同时为了适应新的工业需求，生物催化在制药工业获得了新的发展机会。众所周知，制药企业为了达到现有特殊规范的要求，它们必须开发新的方法。由于新药的专利期限有限，企业需要快速地开发新工艺以弥补在药品研发和临床试验上的高额投资成本。最近，制药企业又面临着开发环境友好的制药方法的新压力，下面着重介绍生物催化在制药过程中所面临的机遇和挑战。

生物催化用于药物合成的基本原理

近年来，制药工业的过程化学家们将更多的注意力转向了生物催化的应用，包括分离酶、固定化酶或全细胞催化系统。由于酶具有精确的选择性，所以酶可以用于分解现有的手性中心，如脂肪酶催化的动力学拆分。更有趣的是，酶通过非对称反应可以创造新的手性中心，如由裂解酶导致的脱氢酶的变形或 C-C 键的形成。过程化学家认为，这为制造光学纯分子（对制造多种药物化合物起到非常关键的作用）提供了一种有效的合成战略。

酶在化学药品的合成过程中具有许多优势，例如，由于酶具有高度的选择性并且反应条件温和，所以无需保护与去保护步骤，从而可以显著减少反应步骤和相关的环境因素（E-factors）。尤其关键的是，在生产带有多个手性中心或含有多个官能团的分子时，温和的酶催化反应可以提供一条无需保护步骤的合成路线。当生物催化的好处被认可后，生物催化反应将在小分子药物合成战略中获得更为广泛的应用。

据估计，现在工业上大概采用了 150 条生物催化合成路线，并且主要应用于制药行业。尽管大规模生物催化的广泛应用还受到酶的可用数量以及发展速度的限制，但由于可以合成具有高度位点和空间选择性的功能分子，其前景依旧广阔。不对称反应是生物催化关注的重点，为了大规模地利用这些反应，需要制造适合的酶，一旦具备了适合的酶和操作方法，规模化的合成路线就很容易实现。

具有更加复杂结构（多个手性中心和光学纯）的小分子疗法的发展趋势是增加药物选择性的同时还要降低副作用。随着酶反应的初始原料的复杂性和价值的增加，更高的产率将变得尤为重要。为了合成这种化合物，需要最好的化学技术和催化剂，并且期望与生物催化相结合，以获得更多的手性中心和功能。然而，许多生物催化合成反应都面临一个缺陷，即其合成外消旋混合物时的产率仅为 50%。为了生物催

化的成功应用，需要克服这种产率低的不足。更多地采用非对称酶，产率可以达到100%。由于在这些反应中可能存在酶法拆分对映体的最佳路线，通过化学或酶的外消旋方法对非期望的对映体产物进行回收，进而越来越多的反应产率都将超过50%。

生物催化的绿色证书

大多数制药过程都是一个既长又复杂的综合过程，会产生与其他工业部门相关的环境因素。由于生物催化具有高度的选择性，反应无需保护步骤，所以引入生物催化可以大大减少合成反应的总步骤，从而明显减少环境因素，使过程更加绿色。

由于来自管理机构和消费者方面的压力，许多制药公司正努力使其产品更加环境友好，生物催化则是有助于实现这个目标的技术之一。生物催化所带来的高效和更加绿色的过程成为改变已有化学过程的推动力。然而，从商业的观点看，很难证明这种改变的正当性，尤其是在产品的专利寿命很短的情况下。相比较，在临床上常用的新分子的合成过程中，生物催化拥有更多的机会。

生物催化在创造新的化学合成方法中的潜力

为了开发环境友好的合成方法，对现有合成路线进行改进更为重要。除了可以减少现有合成步骤的环境因素，通过采用生物催化，可以替代有机溶剂和危险试剂。

危险试剂的替代

采用危害性较低的替代物代替危险试剂是绿色化学和生物催化的一个主要目标。例如，当采用生物催化方法由氨基化合物生产小分子药物合成所必须的胺时，可以避免使用有潜在危险的氢化物试剂。

另一个重要的例子是在化学和药物合成中非常重要的氧化反应，近年来在更加绿色的氧化试剂的应用方面取得了明显的进步。例如采用2,2,6,6-四甲基哌啶氧化物(TEMPO)、次氯酸钠(NaOCl)或钯(Pd)替代重金属。

有机溶剂的替代

在典型的制药和精细化学合成方法中，有机溶剂的用量大概达到80%。许多有机溶剂是有毒的，并且占据了所有工业合成中所需化学制品的主要部分。

在实验室里，合成化学家采用有机溶剂来增溶化合物，这些溶剂增加了化合物作为化学试剂和催化剂的实用性。在工厂，许多这些试剂将导致相当多的关于有效产品回收的安全性和困难。药物合成中的大量步骤意味着需要大量的有机溶剂。因此，必须寻求替代物来克服这些问题，葛兰素史克公司最近就采用了两种方法来选择更加适用于工业水平应用的试剂。

执行绿色生物催化过程所面临的挑战

下游过程

自然界中的酶可以利用低浓度的底物进行生产，此低浓度远远低于工业过程所需要的产品浓度，并造成下游过程的严重负担。由于大多数酶催化反应是在水媒介

中进行，反应自身是安全和可升级的。然而，这同时也意味着由于在产品回收时需要去除大量的水，进而导致回收难度加大，在大规模生产条件下则带来明显的成本问题。因此，在许多制药过程中，下游过程中常常需要液-液抽提步骤。由于在抽提中有机溶剂的使用，将给绿色过程的执行带来挑战。包含多相反应媒介或原位产物移除的替代方案将变得可行。

过程的系统评价

新药开发是一个极其耗费成本的过程，需要明确最终的药品形式，在每个阶段都要进行广泛的试验。然而，当讨论新的疗法时，药物分子的合成变得非常重要。为了回收药物研发的高额成本，药物化合物必须在保证安全和效用的前提下高效、经济地进行生产。因此，制药过程需要快速地开发以寻求专利保护。

一些公司采用一种被称为“绿色计分卡（green ‘score card’）”的制度来促进绿色过程的发展，该方法业用于快速过程的发展和决策的制定。在葛兰素史克公司，“绿色计分卡”与单元操作分析和生命周期分析（LCA）结合用于评估每个反应过程。一些测量手段也被用于评估现有反应路线。一个名为 FLASCTM 的软件可以量化这些环境评估结果，最近采用该软件已经对药物合成的生物催化和化学路线的环境影响进行了直接比较分析。

结论

随着生物催化过程应用的逐步推广，还存在一些重要的挑战，包括：

- 1) 合成过程中确定的生物催化路线或部分路线需要根据现有的可能性加以评估，虽然已经建立了 LCA 和其他评估方法等重要工具，但还需深入的案例研究。
- 2) 对生物催化而言，通过绿色路线合成新化合物是一个明显的机会，但也需要与快速发展的过程开发方法相结合。
- 3) 在多数酶方法中，限制因素并非化学本身，而是底物序列、酶的实用性和酶的稳定性。毫无疑问，蛋白质工程和定向进化等现代生物学工具将对克服这些局限起到非常重要的调控作用。
- 4) 进一步的挑战是下游处理，需要设计高效的技术回收高浓度的产物，现在已有一些方法，但是还需更多的努力来克服这种障碍。
- 5) 工业过程对环境影响的早期评价应避免后续的复杂程序，这对任何合成路线都适用。

未来生物催化在小分子药物合成方面的应用将越来越多，进而为制药过程带来更多的环境益处。

陈云伟 编译自 New opportunities for biocatalysis making pharmaceutical processes greener, Trends in Biotechnology, 2008, 原文作者: John M. Woodley, 检索日期: 2008年5月14日

杜邦和杰能科公司合资开发纤维素乙醇

杜邦公司与丹尼斯克公司(Danisco A/S)的分公司杰能科公司于 5 月 14 日宣布, 双方将各出资 50%, 成立全球合资企业——杜邦丹尼斯克纤维素乙醇有限责任公司 (DuPont Danisco Cellulosic Ethanol LLC, 以下简称“杜丹公司”), 以开发先进的、低成本的纤维素乙醇生产解决方案, 并实现其商业化。纤维素乙醇是产自非粮原料的下一代生物燃料, 在全球有着 750 亿美元的市场机会。

双方计划前三年投资 1.4 亿美元, 并首先选择玉米秸秆和甘蔗渣为原料, 随后将选择多种木质纤维素原料, 包括麦秸、各种能源作物、以及其它生物质原料。

随着食品和天然气价格以两位数的速度快速上涨, 对于可持续的生物燃料技术的需求将更为迫切。杜克公司将首先致力于解决这个问题。通过整合两家公司的力量与技术, 杜克公司将更有潜力实现从非粮原料生产纤维素乙醇, 并最终提供纤维素乙醇的生产技术标准。

杜克公司将利用两家公司的科技人员与技术, 加速整合双方独有的纤维素加工能力, 从非粮原料经济可行地生产乙醇。两家母公司将授权杜克公司利用其已有的与纤维素乙醇相关的知识产权和专利。通过优化加工步骤形成单一整合的技术方案, 杜克公司将尽力提高从纤维素原料生产乙醇的效率, 并减少全系统成本。

在美国, 杜克公司将通过整合杜邦公司专有的预处理技术与乙醇生产技术、以及杰能科公司创新性的酶技术, 优化有关玉米棒的成套技术并实现其规模化。与此同时, 杜邦公司将继续研究纤维素原料的收集与储存问题。杜克公司计划于 2009 年使其首个试验厂在美国投入运行, 并在三年内使其首个商业化规模的示范厂投入运行。杜克公司的总部将设在美国。

杜克公司的成套技术将直接授权给部署在美国以及在全球的乙醇生产商使用, 并通过建立纤维素乙醇区域子公司来授权使用。杜克公司预期在 2012 年前实现纤维素乙醇的大规模商业化生产。

双方的整合技术平台将包括:

- 杜邦公司通过与美国能源部国家可再生能源实验室 (NREL) 合作开发的可降低成本的特殊预处理工艺;
- 杰能科公司开发的可实现生物质向糖高效率转化的酶技术和生产平台;
- 杜邦公司与 NREL 合作开发的基于 *Zymomonas mobilis* 的乙醇生产专有技术, 该项技术能够将原料中的糖份高效率地转化为乙醇, 并只产生极少的副产物;

- 两家公司在工艺集成和工厂设计方面所具有的工程能力。

2000 年以来，美国能源部通过提供总额超过 6000 万美元的多项资助，支持杜邦公司和杰能科公司的工作，以发展预处理工艺、先进的乙醇转化有机体、以及改进的酶。

杜邦公司和杰能科公司有着成功的合作史。1995 年，双方就合作开发了生产 Bio-PDO^(TM)丙二醇的生物发酵催化剂。2003 年，美国环境保护署授予这两家公司“绿色化学挑战总统奖”。

邓 勇 编译自 <http://biz.yahoo.com/prnews/080514/new026.html?v=54>

检索日期：2008 年 5 月 14 日

美国建造新设施推进生物质燃料监测与测试

美国华盛顿州立大学与能源部太平洋西北国家实验室在华盛顿大学三城校区共同建立了一个拥有 2480 万美元研究设备的生物制品科学与工程实验室，用于推进生物质研究，为能源问题开发新的解决方案，促进生物质技术的工业化，为学生提供实习机会。

纤维素乙醇是美国总统能源多样化整体策略可持续发展的关键组成部分，旨在保障能源安全，应对全球气候变化的挑战。生物制品科学与工程实验室负责开发清洁经济的可再生燃料，这将是布什政府积极减轻气候变化、满足快速增长的能源需要的关键。

生物制品科学与工程实验室的研究人员将创建一个生物基制品与燃料平台，集中研究更高效更能适应现有燃烧动力设备的生物燃料。这将有助于减少美国对国外石油等化石能源的依赖，推动利用各种原料生产生物燃料的转换技术，包括非食用纤维素生物质和专门用于燃料生产的作物。实验室的高顶设备（high-bay facility）能够让研究人员测试接近工业规模的新概念，提高商业化潜力。

教育的目标之一是为学生提供工具、知识和经验。在这个实验室里华盛顿州立大学的学生也将有机会在真实的环境检测新思路和新技巧，为他们的科学事业做好准备。能源部太平洋西北国家实验室的研究人员还将开设课程，学生将接触到国家最先进的研究设备。该设施将最大程度地满足学生与国家实验室的研究人员、生物燃料产业及教员之间的互动。与能源部太平洋西北国家实验室的合作以及兴建该设备向培养下一代人才以帮助解决国家对石油的依赖、二氧化碳排放量增加等国家问题迈出了重要的一步。

华盛顿州政府通过大学体系确保生物制品科学与工程实验室的经费，用于聘请世界一流的科学家 Birgitte Ahring 来领导这个跨学科中心。Ahring 是国际公认的杰

出微生物学家，1986 年于哥本哈根大学获得微生物学博士学位，创建了 Biogasol 公司并任 CEO，设计开发第二代生物乙醇生产技术，在学术研究和工业领域开展了广泛合作，同时热爱教育。她将担任华盛顿州立大学生物制品和生物能源中心主任。

王春明 译自 <http://monitoring.environmental-expert.com/resultEachPressRelease.aspx?cid=5622&codi=31555&level=442&idproducttype=8>，检索日期：2008 年 5 月 22 日

动态扫描

美国农业法案促进纤维素乙醇生产

美国最近通过的农业法案共划出 10 亿美元的资金用于发展可再生能源项目和生物能源新原料。该法案对多个项目进行了后续支持，其中包括 2002 年农业法案中的部分项目。这些项目包括为农村地区和农业人口安装可再生能源设备或能源效率系统提供赠款和贷款，以及为多种能源作物的开发和生物质利用方面的研发提供资助等等。

农业草案将为纤维素生物燃料的生产厂家提供每加仑 1.01 美元的税费补贴，业内人士认为，这一举措将会加快美国生物燃料产品的专利技术研发和商业化推广进程，帮助建立纤维素废料向生物乙醇转化的工业化系统，有助于推进美国能源独立目标的实现。

陈方 译自 <http://www.renewableenergyworld.com/rea/news/story?id=52513>
检索日期：2008 年 5 月 22 日

Gevo 公司集资 1700 万美元发展生物燃料

近日，位于美国加州的 Gevo 公司宣布将投入 1700 万美元用于开展合成生物燃料研发项目，这是该项目开展以来的第三轮资金投入。出资者包括 Burrill 公司和马来西亚生命科学资本基金，以及在前两轮就已出资的 Khosla 投资基金与 Virgin Green 基金。从去年初到现在，该项目已经获得了超过 3000 万美元的资金投入。

Gevo 公司的研发思路不同于传统的生物燃料研发，主要利用合成生物技术对酶与微生物进行改造，来实现纤维素原料或废料向先进生物燃料（如正丁醇和异丁醇）的转化。与纤维素乙醇相比，纤维素丁醇具有更高的能量密度，能够更好地应用于现有的燃料分配与使用系统。

Gevo 公司的发言人称，该公司发展的代谢工程和过程工程手段能够帮助实现第二代生物燃料的规模化生产，其目标是将这种生物燃料的生产费用降低到玉米乙醇

的水平。目前纤维素酶的生产成本徘徊在每加仑 20 至 50 美分，而玉米乙醇的生产成本只有每加仑 3 到 4 美分。因此，这一项目的顺利开展具有极其重要的意义。

陈方译自 <http://venturebeat.com/2008/05/13/gevo-raises-another-17m-for-synthetic-biofuels/>

检索日期：2008 年 5 月 14 日

BASF 公司扩大生产生物塑料

近日，BASF 公司宣称将进一步扩大其生物可降解塑料产品——“Ecoflex”系列产品的产量，其具体目标是将其位于路德维希港的工厂产能从现在的 1.4 万吨提高到 2010 年第三季度的 7.4 万吨。该公司还计划同时扩大其“Ecovio”系列复合产品的产量。

Ecovio 是 Ecoflex 系列产品的衍生产品，含有质量比重 45% 的聚乳酸。据 BASF 公司估计，在接下来的数年中，全球生物可降解塑料市场将以每年 20% 的速度增长。

陈方译自 <http://www.plasteurope.com/pie-ticker/detail.asp?id=210647>

检索日期：2008 年 5 月 14 日

GM 与 Mascoma 合资研发纤维素乙醇

本月初，通用汽车公司（GM）与 Mascoma 公司宣布结成战略合作伙伴关系，共同致力于纤维素乙醇的研发。双方的合作重点在于利用 Mascoma 公司的单步生物化学法将非粮生物质转化为低碳替代燃料，帮助满足日益增长的能源需求。

Mascoma 公司将其开发的单步纤维素乙醇转化方法称为联合生物加工（Consolidated Bioprocessing, CBP），该方法的特点是限定了其他生物化学反应所用的添加剂和酶的用量，降低了纤维素乙醇的生产成本。目前，Mascoma 公司已经开始测试其 CBP 技术，计划在今年早些时候在纽约州建立纤维素乙醇的示范工厂。该公司还与田纳西州大学开展了合作，打算在田纳西州建立一个利用柳枝稷生产纤维素乙醇的中试厂，并同时在密执安州积极寻找发展机会。

此次合作的双方表示十分看好纤维素乙醇的未来，希望早日实现其商业化生产，并借此推动生物燃料在车用燃料市场中的应用。

陈方译自 <http://seekingalpha.com/article/76573-gm-investing-in-mascoma-s-cellulosic-ethanol>

检索日期：2008 年 5 月 14 日

版权及合理使用声明

中科院国家科学图书馆《科学研究监测动态快报》（简称《快报》）遵守国家知识产权法的规定，保护知识产权，保障著作权人的合法权益，并要求参阅人员及研究人员认真遵守中国版权法的有关规定，严禁将《快报》用于任何商业或其他营利性用途。未经中科院国家科学图书馆同意，用于读者个人学习、研究目的的单篇信息报道稿件的使用，应注明版权信息和信息来源。未经中科院国家科学图书馆允许，院内外各单位不能以任何方式整期转载、链接或发布相关专题《快报》。任何单位要链接、整期发布或转载相关专题《快报》内容，应向国家科学图书馆发送正式的需求函，说明其用途，征得同意，并与国家科学图书馆签订协议。中科院国家科学图书馆总馆网站发布所有专题的《快报》，国家科学图书馆各分馆网站上发布各相关专题的《快报》。其它单位如需链接、整期发布或转载相关专题的《快报》，请与国家科学图书馆联系。

欢迎对中科院国家科学图书馆《科学研究监测动态快报》提出意见与建议。

中国科学院国家科学图书馆

National Science Library of Chinese Academy of Sciences

《科学研究动态监测快报》(简称系列《快报》)是由中国科学院国家科学图书馆总馆、兰州分馆、成都分馆、武汉分馆以及中科院上海生命科学信息中心编辑出版的科技信息报道类半月快报刊物,由中国科学院规划战略局、基础科学局、资源环境科学与技术局、生命科学与生物技术局、高技术局研究与发展局等中科院职能局、专业局或科技创新基地支持和指导,于2004年12月正式启动。每月1日或15日出版。2006年10月,国家科学图书馆按照统一规划、系统布局、分工负责、系统集成的思路,对应院1+10科技创新基地,重新规划和部署了系列《快报》。系列《快报》的重点服务对象首先是中科院领导、中科院专业局职能局领导和相关管理人员;其次是包括研究所领导在内的科学家;三是国家有关科技部委的决策者和管理人员以及有关科学家。系列《快报》内容将恰当地兼顾好决策管理者与战略科学家的信息需求,报道各科学领域的国际科技战略与规划、科技计划与预算、科技进展与动态、科技前沿与热点、重大研发与应用、科技政策与管理等方面的最新进展与发展动态。

系列《快报》现有13个专辑,分别为由中国科学院国家科学图书馆总馆承担的《交叉与重大前沿专辑》、《现代农业科技专辑》、《空间光电科技专辑》、《科技战略与政策专辑》;由兰州分馆承担的《资源环境科学专辑》、《地球科学专辑》、《气候变化科学专辑》;由成都分馆承担的《信息科技专辑》、《先进工业生物科技专辑》;由武汉分馆承担的《先进能源科技专辑》、《先进制造与新材料科技专辑》、《生物安全专辑》;由上海生命科学信息中心承担的《生命科学专辑》。

编辑出版:中国科学院国家科学图书馆

联系地址:北京市海淀区北四环西路33号(100080)

联系人:冷伏海 朱相丽

电话:(010)62538705、62539101

电子邮件:lengfh@mail.las.ac.cn; zhuxl@mail.las.ac.cn

先进工业生物科技专辑

联系人:邓勇 房俊民

电话:(028)85228846、85223853

电子邮件:dengy@clas.ac.cn; fjm@clas.ac.cn