

中国科学院国家科学图书馆

# 科学研究动态监测快报

---

2008年6月15日 第12期（总第45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

生物催化过程的模型可视化评价 .....1

### 短 讯

### 研究与开发

Chemineer 公司为生物燃料工业提供具成本效益的解决方案 .....4

美国 4Rivers 生物能源公司收购中西部可再生燃料公司 .....5

新绿技术公司在绿色地球博览会获得成功 .....5

### 动态扫描

用动物蛋白废料制造生物塑料 .....6

杰能科建立新的中试实验中心 .....7

巴斯夫公司推出新的酶制剂产品 .....7

### 生物催化过程的模型可视化评价

生物催化作为一种补充或替代品，已成为有机化学家手中的重要合成工具，尤其在用于合成手性化合物时，生物催化更具优势。然而，规模化的生物催化过程多数都需要增强过程和（或）生物催化剂的作用，从而保障合成过程的有效扩大。Law 等人在英国生物技术与生物科学研究理事会（BBSRC）的资助下，研究了一个评价生物催化过程的范例，目的是为过程和生物催化剂的修饰提供指导。该范例以可生物降解的螯合剂乙二胺二琥珀酸（S,S-EDDS）为例，采用模型可视化方法（model visualization）利用“操作视窗”（windows of operation）进行评价。

#### 简介

在过去的 20 年间生物催化已发展得相当成熟，在微生物学、分子生物学、化学和过程工程学方面取得了较大的发展。目前已开发了约 150 条生物催化合成路线，并且主要应用于制药行业。然而，由于工业部门对清洁和绿色的化学合成路线的需求越来越强，生物催化在其他领域的应用潜力也日益显现。

药物等化合物要求高光学纯度和多个手性中心，是否采用生物催化还取决于酶的催化路线，并非所有引入酶路线的合成过程都是简单易行的。例如，大多数具有过程成本效益的化学制品的生产过程要求产物浓度应超过 200g/L，该浓度大大超过了酶在自然条件下产物的浓度。

另一方面，这些合成工艺的产量巨大，销售价格在一定程度上反映出酶研发过程的投资情况。过程化学家和工程师在选择催化剂和路线时所面临的挑战是如何严谨地、快速地做出决定。对许多化学过程而言，工程师可以使用多种工具来选择流程、替换溶剂或替换反应步骤。然而，对生物催化过程尤其是精细化学行业来说，做出这种选择是非常困难。下面将介绍一种颇具潜力的定量评估新生产过程的方法。

对一个新的生物催化过程而言，应参考一般的战略来指导生物催化过程的发展，此时通过鉴别瓶颈来指导过程的分析和评价。目前瓶颈鉴别方法已经分为几个不同的分支，包括：灵敏性分析（sensitivity analyses）、动态分析（regime analyses）和逐案经验评估（case-by-case empirical assessment）或这些方法的综合等。然而，值得说明的是，在瓶颈鉴别方法的严格性与执行该方法的时间和成本方面存在一种平衡。人们当然期望能鉴别所有的关键瓶颈，但是在生物过程发展的早期阶段，鉴别所有的瓶颈不仅仅存在时间和投入的成本问题，实际上由于把评估过度地复杂化，还会阻碍过程的发展。

酶的自然反应条件与工业反应条件不同，通过双液相生物催化（用于代替难溶或有毒底物）、原位产物移除（ISPR，移除有毒产物或改变产物的平衡）、酶固定（使

酶能再利用并且增加酶的稳定性)以及反应物过度利用(平衡向产物方向转移)可以增加反应过程的可用性,并且实现规模化。

同样,通过基因或蛋白质工程技术改造催化剂,如何选择适当的技术也是一个关键的问题。由于生物催化过程的复杂性,许多文献报道的过程分析方法都是以逐案研究为基础的。例如,检验生产 4-氧代异氟尔酮所需的 Baeyer-Villiger 单加氧酶对底物的利用和原位产物的移除。

不过,灵敏性分析已经在指导反应参数和反应器构造的过程发展中得到了很好的应用。当有大量变量存在时,若想实现各个变量相互作用的可视化将变得相当困难。因此,经常采用在某一时间改变某一变量和研究对过程目标功能影响等方式进行灵敏性分析,如反应物的产量或总反应速度等,而不是采用类似整体灵敏性分析的非常复杂的技术来研究相互作用。

假设早期过程分析对理解一项技术的经济性非常重要,那么,我们要寻求一些可以对这些技术及执行这些技术对多目标功能的影响进行比较的方法。采用这种思路, Law 等已经为几个反应建设了模型来描述反应过程,并使用这个模型模仿可能的改进。该模型并不复杂,但可以进行定量分析,最近 Law 等通过多目标功能的可视化“操作视窗”,强化了该方法。下面将结合视窗和一个生物催化实例对该范例进行介绍。

## 方法介绍

该方法可以用来检测新的生物催化过程的限制位点,也可以用来探测灵敏性的变化,这意味着可以用来评价过程和催化剂的变化。正面的结果可以为实验工作提供基础。评估程序很严格,仅使用最小数量的数据,这样可以节约时间和成本,该方法主要有 6 个步骤。

(1) 收集实验数据建设基础模型(通常采用反应物和产物水溶性数据,反应物、产物或催化剂的稳定性数据,催化剂浓度和反应物或产物浓度的动力学功能,下游过程所需的平衡位置和数据等),可以小规模收集这些数据(常常是平行实验的不同条件下的数据)。

(2) 定义指标。评估过程的性能需要一些度量标准或指标,现有模型使用时间—空间—产量(克产物/升反应器/小时)作为考察反应器成本的指标,将催化剂的生产能力(克产物/克催化剂)作为考察催化剂或发酵成本的指标,反应器内产物的浓度(克产物/升反应器)和产物纯化作为考察下游过程成本的指标。

(3) 基于操作变量(过程或催化剂)指标绘图。实验设计对定义关键变量是非常有用的,这些变量在不同过程中要发生变化,进而创作一个现有过程指标(如酶浓度、pH 值或底物浓度)的三维标绘图。问题在于,当存在多个指标(或目的功能)时,将会产生多个这样的三维标绘图。

(4) 为指标设置阻碍值。阻碍值可以基于过程的经济性，同时还可以根据产量值和部门成本结构发生变化。通过这种方法为每个指标赋予阻碍值可以使其更加适用于检查反应过程中瓶颈的正确位置。

(5) 在确定的阻碍值处切开三维标绘图，确定阻碍所在位置，然后在二维标绘图坐标轴上确定阻碍所在点，必须在坐标轴的两侧获得特定的阻碍值。

(6) 在共轴上标记所有阻碍值，进而提供一个操作视窗，在这里确定反应过程中的所有限制。首先，为建立一个可行（有被阻碍值限制的视窗）或不可行（没有视窗）的过程提供了一个快速的可视化方法；其次，通过这种方法进行标记，可以看到催化剂或过程的不同指标变化的灵敏性。

### S,S-EDDS 的生物催化生产实例

现在人们非常关注使用可生物降解的螯合剂 S,S-EDDS 替代 EDTA，但在 EDDS 的化学合成方法中，天门冬氨酸的高成本导致 S,S-EDDS 合成成本增加。因此，酶法合成 S,S-EDDS 引起了广泛的关注，可以由乙二胺和反丁烯二酸在两种碳-氮裂解酶（EDMSase 和 EDDSase）的作用下进行生产。

过去的研究表明该酶法合成反应具有以下特征：

- ◆ 反丁烯二酸受到延胡索酸和两个半反应的反应物竞争；
- ◆ 一个化学副反应产生不期望的中间体——R-EDMS；
- ◆ EDDSase 对中间体的手性缺乏选择性；
- ◆ 延胡索酸盐抑制 EDDSase 的活性；
- ◆ 均衡趋向于统一；
- ◆ 一个放热曲线。

基于这些信息，Law 等为反应过程设计了一个初始的流程图，以更加深入地评估两种反应物和两种酶的浓度在反应中作为关键控制变量的情况。

Law 等基于这四个变量采用一系列指标和阻碍设计了一个过程模型，采用该模型可以获得整个过程的操作视窗。采用酶活力作为坐标轴，获得了酶浓度和特殊活性水平，视窗区域表明了操作此过程是多么的容易。此外，该模型综合了所有视窗所需变量，该范例并不能优化操作过程，但是可以获得特定阻碍所在的位置。

在许多过程中，该模型特别用于检测特定目标功能对特定过程或催化剂改变的灵敏性。Law 等采用前述方法通过建设操作视窗研究了一些假定的参数变化，模型以 S,S-EDDS 的生物催化生产为实例，采用其化学和酶数据。参数和阻碍包括最大反应速率、产物浓度、产率、光学异构程度、酶的效率和纯度等。

### 讨论

上述方法有显著的益处，当实际优化变得无效时，以及在需要考虑不同条件下催化剂和过程的假定变化的情况下，系统对分析过程发展的任一阶段都有很强的适

应性。其中优势之一是，该方法可以根据研究需要，定量评估有潜力的改进措施。

在工厂里需要更多的试剂，同时额外的分离步骤和一些回收程序都会增加资金成本。其次，系统可以评估不同的成本方案，这种分析可以直接获得真实的成本情况，所以它是一个很好的管理工具。最后，过程和催化剂的假定改变都可以通过此方法进行评估。催化剂的改变是一种酶特性的改变，潜在功效巨大，可以提高催化能力 50—100 倍，但其前提是要像建设文库一样设计适合的反应程序。

陈云伟 编译自 Model visualization for evaluation of biocatalytic processes, Food and Bioproducts Processing, 2008,原文作者: H.E.M. Law 等, 检索日期: 2008 年 6 月 10 日

## 短 讯

### 研究与开发

#### Chemineer 公司为生物燃料工业提供具成本效益的解决方案

Chemineer 公司是混合技术的领先者，拥有生物燃料生产加工的应用经验，公司的产品能够应用于生产玉米基和纤维素乙醇以及利用多种原料如大豆、油菜籽、鱼油、废菜油和动物油生产生物柴油。

公司的产品 Chemineer® 齿轮传动上加料旋转搅拌机和 Kenics® 静态混合器在许多乙醇生产工艺中提供了优良的性能。这些典型的加工混合过程包括发酵罐、醪液罐、压力锅、液化罐、酶储罐、糖化罐、酵母准备罐、发酵池、釜馏罐以及稀释或 pH 调节罐。在生物柴油的生产应用中，Chemineer 齿轮传动顶端和侧面加料的旋转搅拌机与 Prochem® 皮带驱动侧加料旋转搅拌机以及 Kenics® 静态混合器都具有成本效益性能优势。此外，该公司的 greerco® 高剪切搅拌机用于提高反应速度，减少原料在主要的反应釜中的处理时间和盛放有害化学品的时间，否则混合后还需要进一步加工，浪费时间和金钱。

Chemineer 旋转搅拌机的一个主要优势是先进、高效的叶轮技术减少了能源需求，有助于降低运行成本。Chemineer 公司提供了广泛的高效率叶轮设计，用不同材料和涂料生产以满足特定客户的需要。由于其先进的变速箱设计，Chemineer 公司常常能够在其旋转搅拌设备中使用直径较小的轴，乙醇工厂中的反应罐一般都比较高而且薄，直径较小的轴意味着安装、运行和更换成本显著降低。Chemineer 公司还提供了一个特别稳定的轴承设计，在乙醇工业的应用中也已被证明是符合成本效益的。

王春明 译自 <http://www.environmental-expert.com/resultEachPressRelease.aspx?cid=1475&codi=32553&idproducttype=8&level=0>, 检索日期: 2008 年 6 月 12 日

## 美国 4Rivers 生物能源公司收购中西部可再生燃料公司

4Rivers 生物能源公司 (4Rivers BioEnergy Inc.) 6 月 5 日宣布已与中西部可再生能源公司 (Midwest Renewable Fuels LLC) 达成初步协议, 收购中西部可再生能源公司现有业务和资产以及其在内布拉斯加州萨瑟兰的第二期扩建工程。

4Rivers 公司总裁兼首席执行官 Gary Hudson 认为, 与中西部可再生能源公司达成的初步协议满足公司的收购标准, 尤其是扩充了公司现有业务, 利用中西部可再生能源公司优良的物流和基础设施, 并通过进一步投资, 应用其他行业已经验证的技术 (如玉米分馏和气化或燃烧发电) 优化加工过程产生的价值。公司还打算利用丰富的建设和金融经验, 从这些资产中为股东最大限度地创造价值。中西部可再生能源公司业务团队的素质和经验也是一个重要的考虑因素。中西部可再生能源公司正在营运的工厂每年的生产能力约 2800 万加仑, 第二阶段扩建完成后, 每年的生产能力将超过 7000 万加仑。与公司收购策略同时展开的计划还有, 公司计划在卡尔维特市兴建年产量 1.3 亿加仑的生物能源项目。

中西部可再生能源公司主席 Jim Jandrain 期待与 4Rivers 公司的合作, 4Rivers 公司有人才和经验, 能够学习到如何立足于今天的乙醇工业。4Rivers 着眼于物流和副产品的增值, 这与中西部可再生能源公司的业务方向是一致的。此外, 4Rivers 公司将注入新资金帮助完成公司的二期扩张和商业模式建设。

### 4Rivers 公司简介

4Rivers 公司是美国一家综合生物能源公司, 主要集中于生物乙醇的生产, 总部设在肯塔基州卡尔维特市, 拥有发达的水路物流系统。该公司由专业团队管理, 在生物燃料和石化厂修建、营运、贸易风险管理以及收购和兼并活动等方面具有丰富的经验。

王春明 译自 <http://biobased.org/node/15960>

检索日期: 2008 年 6 月 12 日

## 新绿技术公司在绿色地球博览会获得成功

新绿技术公司 (New Green Technologies) 日前称在 2008 年绿色地球博览会上取得了巨大成功。他们向 50000 人展示了该公司的催化活性真空蒸馏工艺 (Catalytic Activated Vacuum Distillation process), 该工艺可使用蒸馏干燥颗粒 (DDG, 乙醇生产的废弃物)、地毯废料、藻类和柑橘废弃物等原料生产生物燃料。新绿技术公司在绿色地球博览会上与工业和商业部门的成员就使用催化活性真空蒸馏技术将废物转化为燃料和生物燃料举行了会晤。第一台使用催化活性真空蒸馏技术的设备最近已售出。

催化活性真空蒸馏技术就是在真空反应器中使用可再生原料如农业废弃物，在典型热解温度的 1/3 的温度条件下进行生物燃料和燃气生产，能够维持基本组成的稳定，满足最严格的排放法规（这已经在橡树岭国家实验室经过验证）。在催化活性真空蒸馏技术的基础上，新绿技术公司开发了利用生物和其他废物，无需燃烧就可以转化为生物燃料和燃气的专有处理系统。该技术已申请专利，能够利用废弃物产品如蒸馏干燥颗粒（DDG）、地毯废物、藻类、柑橘废物、烟草废料、城市垃圾和其他固体废弃物转化为生物燃料和燃气。

新绿技术公司目前侧重于利用这些新技术向生物燃料和废物流行业迈进，拥有这一革命性的技术，公司现在能够在新兴的生物燃料和废弃物行业产生重大影响。该公司还拥有等离子弧能源技术，这一专利技术可利用废水、液体或气体流发电。可再生能源资源公司独特的水电技术为欧盟合作伙伴掌握。

王春明 译自 <http://biobased.org/node/15883>

检索日期：2008 年 6 月 12 日

## 动态扫描

### 用动物蛋白废料制造生物塑料

新西兰怀卡托大学的化学工程师 Johan Verbeek 博士和他的同事最近开发了一种新工艺，能够将动物肥料转化成有用的生物可降解塑料。

这项工艺使用工业标准的塑料挤出和注塑成型设备，以动物的血和羽毛为原料，制成生物可降解塑料。这种塑料产品在强度上与聚乙烯相当。

动物蛋白和植物蛋白都是高分子，应该能被转化为塑料。人们已经成功地将植物蛋白转换成生物塑料，而由于动物蛋白难以通过塑料挤出设备，尚未能成功地实现转化。Verbeek 博士等人针对这一情况进行了工艺研究，终于取得了突破性成果。

该小组正在为该工艺的商业规模工厂设计图纸，并研究动物蛋白废料制造生物塑料的可行性。所生产的产品有望被用于农用塑料膜、农用植物培养器具，甚至可用于生物可降解的高尔夫球杆。当地的一家公司 Novatein 正在着手开展该项工艺的工业化开发。

陈方 译自 [http://www.redorbit.com/news/science/1420611/animal\\_protein\\_waste\\_turned\\_into\\_bioplastic/](http://www.redorbit.com/news/science/1420611/animal_protein_waste_turned_into_bioplastic/)，检索日期：2008 年 6 月 12 日

## 杰能科建立新的中试实验中心

近日，杰能科（Genencor）在其 Cedar Rapids 西南部的生物基产品生产厂附近开始动工兴建一个应用与培训优秀中心，该中心投资 460 万美元，占地 2 万平方英尺。

杰能科公司分管酶技术的副总裁 Glenn Nedwin 称，该中心将调配和雇佣高水平的管理人员与学者，如蛋白质化学家、酶技术专家、工程师和应用科学家。新的中心将包括配备齐全的分析与测试实验室，能够进行中试规模的实验，所有设施计划于 2009 年春季建设完毕。

陈方 译自 <http://www.gazetteonline.com/apps/pbcs.dll/article?AID=/20080611/BUSINESS/708504748/1007/business>，检索日期：2008 年 6 月 12 日

## 巴斯夫公司推出新的酶制剂产品

最近，巴斯夫（BASF）公司开发了一系列新的酶制剂产品，能够用于手性中间体的工业生产。该公司已经为这类特别改造的生物催化剂申请了专利，并命名为 enoate 还原酶（enoate reductases）。Enoate 还原酶能够在常压和较低温度下催化不对称的生物反应，并且具有较高的选择性和产率，能够得到质量较高的产品。利用这种酶能够有效地促进高光学纯度的复杂手性分子的生产，比如酯类和醛类产品，这类产品是药物和农用化学试剂产品的重要原料。

Enoate 还原酶与脱氢酶、腈水解酶和脂肪酶一起组成了 BASF 酶产品的新家族。上述酶来自多种微生物，如啤酒酵母或土豆、烟草中的微生物。

近年来，BASF 公司出品的生物催化酶种类繁多并不断增长，广泛用于手性胺类、 $\beta$ -氨基酸、氨基醇、芳香氨基酸、 $\alpha$ -羟基脂肪酸/醇以及环氧衍生物等产品的生产。

陈方 译自 <http://www.verivox.de/News/ArticleDetails.asp?aid=86019&pm=1>  
检索日期：2008 年 6 月 13 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