

中国生物制造研究现状与展望

刘水英¹, 李新生^{1,2,3*}, 杨智勇¹, 马娇燕¹, 韩豪¹ (1. 陕西理工学院, 陕西汉中 723000; 2. 陕西省资源生物重点实验室, 陕西汉中 723000; 3. 陕西省黑色有机食品工程技术研究中心, 陕西汉中 723000)

摘要 文中阐述了生物制造的概念、研究内容和方向, 分析了中国生物制造的研究进展、应用现状、发展趋势及存在的问题, 并对生物制造的发展提出了展望, 旨在为我国生物制造的研究和产业发展提供参考与指导。

关键词 生物制造; 研究现状; 展望

中图分类号 S188 **文献标识码** A **文章编号** 0517-6611(2013)24-09930-04

Research Status and Prospect of China Biological Manufacturing

LIU Shui-ying et al (Shaanxi University of Technology, Hanzhong, Shaanxi 723000)

Abstract The concept, research content and direction of biological manufacturing were elaborated, Chinese biological manufacturing progress, application situation, development trend and existing problems were analyzed, and the prospect of the development of biological manufacturing was put forward, in order to provide reference and guidance for the manufacture of biological research and industry development.

Key words Biological manufacturing; Research status; Prospect

生物制造(Biological Manufacturing)是全球战略性新兴产业, 该词在我国最早出现于1951年, 迄今为止已有60多年的发展历史。它是由生物学科及制造学科这2个原本互相独立的传统学科相互渗透、交叉并形成的一个新领域。生物制造以制造科学、生命科学、材料科学和信息技术等为基础, 研究领域主要包括: 生物制造反应、生物制造新材料、生物制造技术、生物制造工艺、生物制造系统、生物制造工程和生物制造产业等。伴随相关学科领域新理论、新技术的不断成熟, 以现代生物技术为基础的生物制造也迅速茁壮起来并逐渐成为支撑全球社会经济可持续发展的重要保障。各个国家均对生物制造给予了极高的重视, 我国科技部将生物制造作为“863”重点项目的支持方向, 并在发酵工业协会第四届三次常务理事(扩大)会议上, 对生物制造支持的重点和方向进行了解读^[1]。美国国家标准与技术研究院(NIST)已将制造技术作为技术创新计划的重点发展方向, 并于2010年4月宣布启动主题为“制造和生物制造: 先进材料与关键工艺(Manufacturing and Biomanufacturing: Materials Advances and Critical Processes)”的高风险、高回报型竞争项目^[2], 并再次在《2020年制造技术的挑战》中将生物制造列为11个主要方向之一^[3]。

随着国际间交流与合作的日益密切, 及我国综合国力和国际影响力的逐步加强, “中国制造”在国内外市场上也越来越占据举足轻重的位置。在“四个潮流化”——国际化、信息化、工业化、城镇化的大背景下, 生物制造已发挥着重要的龙头带动作用。但是, 与其他发达国家相比, 我国的生物制造还处于发展阶段, 也未形成产业化, 存在的问题和不足仍然很多。尤其是在给生物制造定位的这个基本问题上观点尚不统一, 专家们各持己见。这些问题导致的严重后果是直接影响了我国生物制造的发展, 使生物制造无法在社会生产和

实践中得到应有的发展空间, 而只能被束缚在理论和研究的初级阶段, 更无法形成规模化和产业化, 无法满足我国从一个制造大国变成真正意义上的制造强国的客观实际要求。鉴于此, 笔者对生物制造的研究方向、研究内容、研究现状及存在的问题进行了综述, 旨在为我国生物制造发展及产业化的形成提供参考与指导。

1 生物制造概述

生物制造是一门将生命科学、材料科学、信息技术、生物智能技术等融入到制造领域中而形成的新兴交叉科学, 它以各种相关领域的技术及理论为基础科学支撑, 结合先进的研究成果、制造技术、理论及方法生产出具有特定功能及生物活性的组织和器官^[4]。虽然生物制造早已倍备受世界各国关注, 但由于各国的专家学者对生物制造理解的侧重点不同因而对生物制造的概念、定义、内涵和外延一直各持己见, 未能形成统一认识, 这造成人们不能正确把握生物制造的本质, 抓不住生物制造的核心问题, 认识不到其对国家、社会进步与发展的重大意义。具体体现在生物制造不能对相关产业的发展起到应有的导向和带动作用, 有的甚至严重阻碍它们的发展。尤其是影响到发展中国家或正处于发展转型关键期国家的进步, 使他们的或迟缓或停滞不前, 长期处于瓶颈阶段。“21世纪制造业挑战展望委员会”主席Bollinger博士于1998年提出了生物制造的概念。我国也在2年后结合本国实际情况及具体发展需要对生物制造进行了相应的分析与解读。

20世纪90年代, 西安交通大学机械工程学院提出了生物制造的概念。随着相关学科领域的不断发展、技术的完善、学科间的不断相互交叉融合, 人们对生物制造的认识逐步深入, 对其概念也逐渐达成了较为一致的认识, 并将其概念的定义分为狭义和广义2个层次。第1层次即广义的生物制造, 定义为: 包括仿生制造、生物质和生物体制造及涉及生物学和医学的制造科学和技术均视为生物制造, 用BMo-Bio-manufacturing表示; 第2层次即狭义的生物制造, 定义为: 运用现代制造科学和生命科学的原理和方法, 通过单个

基金项目 陕西省农推研发专项(2012SNJC159NTF-H1)。

作者简介 刘水英(1987-), 女, 陕西汉台人, 硕士研究生, 从事应用生物化学方向的研究, E-mail: snutlsy@163.com。* 通讯作者, 教授, 从事生物资源开发应用研究, E-mail: lxs9@tom.com。

收稿日期 2013-06-16

细胞或细胞团簇的直接和间接受控组装,完成具有新陈代谢特征的生命体成形和制造,经培养和训练,完成用以修复或替代人体病损组织和器官^[5]。结合 2 个层次综合考虑后,清华大学颜永年教授对生物制造的定义给出了较为全面且被公众所广泛接受的解释,颜教授认为生物制造是将制造科学与生命科学相结合,在微滴、细胞和分子尺度的科学层次上,通过受控组装完成器官、组织和仿生产品的制造科学和技术总称^[6]。

1.1 研究方向及内容 我国第一届生物制造学术研讨会首次对生物制造及其研究内容进行了分析与解读^[7]。归纳而言,生物制造主要有 2 个研究方向(即仿生制造和生物成形制造)和 6 个方面的研究内容。仿生制造的研究内容有生物组织和结构的仿生、生物遗传制造和生物控制的仿生。生物成形制造的主要研究内容包括生物去除成形、生物约束成形和生物生长成形。简而言之,生物制造的研究内容包括:设计建模、使能技术和材料制备等方面。

1.1.1 仿生制造。仿生制造是 21 世纪迅速发展起来的新兴制造技术中的一个重要分支,它与生物制造既相互区别又相互联系。

仿生制造是传统制造技术与材料科学、生命科学、信息科学等学科领域相结合,采用生物形式实现制造或以制造生物活体为目标的制造方法。生物制造是利用生物手段的制造,仿生制造是模拟生物形体与功能的结构制造,它以制造过程与生命之间的相似性为基础,研究现代制造科学向生命科学和生命现象转变^[8]。仿生制造的研究对象是生物活体和生物假体,主要模仿生物系统的结构及其离开生物活体后的工作原理(如:利用仿生技术所制造的雷达技术现已被广泛应用于民用及军事行业)、生物系统的功能、控制机制、能量转化、信息传导过程和系统中生物的生长方式^[9]。

(1)生物活性组织和结构的仿生,例如骨骼、肌体、器官、组织的自修复、自组织、自适应、自生长、自进化的研究^[8]等。将组织工程材料与快速成形制造相结合仿生制造出具有生物活性的组织和结构。采用具有生物相容性和可降解性的材料(如医学上采用较多的人工骨骼的材料有陶瓷、磷酸盐材料、硫酸钙材料),先制造出生长单元的框架,再向生长单元内部注入适合的生长因子,使各个生长单元并行生长^[10-13]。这种技术既解决了仿生组织或结构与个体的相容性和适配性,又满足了快速生成的需求。如:通过控制含水量来控制伸缩的高分子材料制造类生物智能体,可制造人造肌肉。较为成功的范例就是美国科学家利用生物制造技术在老鼠背上培育出人耳朵,加拿大渥太华大学的有关研究人员培养出可用于医疗移植的人工角膜等。在此基础上还可依靠生物分子的生化作用实现较高发展制造类人脑的可作为生物体存储和逻辑装置的生物计算机芯片。但不足之处在于这些组织工程的方法速度慢耗时,无法满足大规模生产的需要。

(2)生物遗传制造,基于 DNA 分子在生物体内的自我复制机制,利用转基因技术来实现具有一定几何形状的生物制

造。既可实现生物材料和非生物材料的有机结合,又可根据生成物的特征采用人工控制遗传信息的方法来控制生长单元以生长出具有生物结构活性的“零部件”,如人造骨骼、组织、器官、肢体等^[14-16]。

(3)生物控制的仿生,即应用生物控制的原理来计算、分析和控制制造过程进而实现仿生的生物控制。目前生物控制方面的仿生制造研究所涉足的领域不深,相关学科基础和技术尚不成熟。

1.1.2 生物成形制造。生物成形制造是生物制造的另一个主要研究方向,包括生物去除成形、生物约束成形和生物生长成形^[17]3 方面。生物成形制造采用的是生物方法,如利用细菌加工零件、细胞移植和重组,来制造微小的复杂精密零件。

(1)生物去除成形,即先找到以某些工程材料为“食物”的工程菌种,再实现生物去除成形。加工时可按膜控制利用相应的细菌达到去除成形的目的。

(2)生物约束成形,是通过复制或金属化某些不同亚结构与几何外形的菌体,再经排序或一系列微操作,从而实现生物约束成形。

(3)生物生长成形,主要是通过控制基因的表达,利用基因工程的主要手段和技术实现生物生长成形。

2 研究进展及应用现状

随着当代生物科学特别是生物化学、分子生物学、基因工程、细胞学等学科技术与理论的成熟,人们对核酸、蛋白质、多糖、生物膜等大分子的研究已在分子水平上达到新的广度和深度。人类基因组计划及后基因组研究的成功开展,使人们对生命奥秘的了解从传统的朴素生命机械观发展到较深层次的细胞、分子和原子水平。细胞分离、组织培养、生物大分子合成、结构修饰与活性改性、基因的剪切与重组已具备较为成熟的基础。如果能将上述成果科学的应用到制造科学领域,那么人们将进入一个全新的领域——生物制造。目前取得成果如:间接组装支架的骨、软骨、管网系和药物缓释载体等领域已获得应用,基于间接组装喷射打印实现的细胞直接组装技术也成为研究热点^[18]。

目前,生物制造主要应用在人工器官制造、矫形修复制造、微纳结构制造等方面,并取得了显著的社会和经济效益。归纳起来,表现在以下诸方面。

2.1 在人工器官制造的研究及应用 人工器官制造就是在体外再造一些具有一定生理与生化功能的人体组织器官,以达到修复或重建坏损组织器官的目的。最早的人造器官是简单机械性的。如心室辅助装置和全人工心脏,还有各种没有或低生物活性的高分子材料制造的皮肤、血管、心血管等,后来逐渐由原来的简单机械性发展为半机械性、半生物性,如混合性生物人工肝脏等,再发展到今天利用生物制造技术制造出完全类似于生物自身器官的人造生物型组织器官。如利用细胞三维受控组装、组织工程支架实现人工器官制造^[19-20]。我国已在人工器官制造和应用方面取得了较大成果,尤其在外科医学方面。西安交通大学利用光固化快速成

型技术的优势,建立了以 CT 图像为数据源的三维设计方法及基于快速成型(RP)技术的制造系统,提出了骨骼替代物的结构重建方法,即以三维反求技术和人体骨骼解剖生理学数据为基础的个性化骨骼替代物的设计体系^[21]。国外的代表成就是,由美国哈佛医学院的 Vacanti 教授与麻省理工学院的 Langer 教授合作将生物可降解的多孔支架应用于重要实质器官的体外制造^[22]等。

相对过去而言,人们虽然在生物制造方面取得了突飞猛进的成就。但迄今为止人们仍然没有完全掌握自然界那样极高精度的制造技能而且已取得的成果大多也仅局限在某些方面,生物制造还未能真正发挥其应有的价值。制造人体器官并充分开发其应用价值,是一个长期的、需要循序渐进,由简单、低级,再到复杂、综合的过程。

2.2 在矫形修复制造的研究及应用 即通过操作与排列生物分子实现生物器件制造^[23],生物制造在矫形修复中的应用主要是在颅骨、耳骨盆等个体化仿真要求高的组织和器官修复中的应用。以金属或非金属为原材料的假肢以及其与活体的界面生命活性化的应用正在逐渐深入研究。个性化耳朵、颌骨等的再造与修复、整容性颌骨再造、体内植入型颅骨支承,及其他修复性医疗器件的设计与制造都已随着生物制造的发展逐渐成熟,现已形成多个以产品研发方向和以生物制造为核心的技术路线。我国曹谊林教授在裸鼠身上移植了世界上第一个个性化人造耳,先用高分子化学材料聚羟基乙酸做人造耳的模型支架,然后让细胞在这个支架上繁殖生长,支架最后会自己降解消失。再将裸鼠的背上割开一个口,然后将已培养好的人造耳植入后缝合。现在该技术已开始应用于临床试验阶段。我国也于 2001 年首次在利用个性化人造颅骨技术为颅骨破损达 6 cm×6 cm 的患者成功修补了颅面骨。

2.3 在微纳结构制造等方面的应用 生物制造在微纳结构制造等方面的应用主要体现在:在机器人、机电系统、微型武器方面,已开始应用生物动力学、生物感知、生物智能等技术、使机器人越来越智能化、人性化。即不断满足了社会实际生产的需要,极大地解放生产力,提高生产效率的同时降低了生产成本及生产过程中存在的潜在隐患,也节约了人力资源,为各种资源的优化配置提供了较大升值空间。利用生物机能实现微纳结构的生物方式制造,如:Blum 等以二十面体豌豆花叶病毒作为支架,将 2 nm 和 5 nm 的金纳米颗粒修饰于其表面,构建了三维导电分子网络^[24];Belcher 等使用基因改造过的 M13 杆状病毒作为模板合成了 Au、Co₃O₄ 纳米线,该线具有作为锂离子电池电极材料的应用潜力^[25];Mao 等利用病毒为微模板对其进行各种不同的改性修饰,成功装配出磁性纳米线、半导体纳米线及量子点纳米线^[26-27];还可利用氧化亚铁硫杆菌腐蚀金属加工微零件^[28-29];脂质体双亲性能实现功能芯片制造^[30];利用 S-layer 自组装性能构造微模具^[31]。

在纳米技术方面,通过生物方法制造纳米颗粒、纳米功能涂层、纳米微管、纳米功能材料、纳米微器件、纳米微动力、

纳米微传感器、纳米微系统等。这些技术的完善与成熟,体现在纳米尺度上的精细裁剪,重组和连接则表现为双螺旋 DNA 分子的加工处理,实现了改造生命特征的功能;体现在分子水平上则是各种蛋白质分子和酶分子的组装,构造出了纳米人工生物活性膜,实现了人工控制下的生物跨膜物质选择转运和电子传递等。

在化学化工产品生产方面,手性化学品作为传统制造业的重要产品之一,生产出具有特殊生物药理和化学活性的手性化学产品一直是各国化学研究方面的热点和难点。具有高度选择性的生物制造技术尤其适用于这些高光学纯度化学品的制造过程,大力发展手性化学品的生物制造技术,符合各国的迫切需求,也是实现环保、节能、绿色生物制造的重要途径^[32]。

在医疗方面,三维生物组织培养技术的发展不断突破各种难关,已使人体和生物体的部分组织、器官得到克隆复制和移植替换,大幅延长了人和生物体的生命。

3 存在的问题

生物制造作为 21 世纪先进制造领域的学科前沿,在应用方面取得了一定的成绩,但还存在生物学对结构复杂生物个体和生物机理的认识不深入不彻底,相关研究领域发展不协调、不均衡,材料种类有限,新材料和生物体的融合性能有限制,生物制造缺少先进的加工方法,生物制造对加工速度和加工精度要求较严,且生物制造的费用昂贵等方面的问题。只有继续夯实材料科学、制造技术、生物学等基础性、工具性的学科并加深各交叉学科间的融合,才能突破传统制造科学和生命科学间的鸿沟,实现突破式、跨越式的发展,从而打造一个全新的生物制造世界。

3.1 生物学对结构复杂的生物个体和机理的认识只停留在表面,未能深究根本 各种生物在不断与自然界的合作-斗争-合作-斗争-选择-被选择-选择-被选择-的螺旋式进化发展中积累了许多技能与本领,其工作机理绝大多数还未被人类所认识,如:生物制造的产品难以具备自然生物的自组织、自生长、自主繁衍、遗传等诸多性能及智能特性。了解这些是一个长期而艰辛的过程,没有哪个人或国家可单独完成。这需要全世界各个国家不分国籍不分种族和民族,所有的科研人员协同联合起来并投入大量的财力、物力、时间和精力进一步深入研究和发掘。如人类基因组计划的完成就是已成功的典例。了解这些复杂的生物机理,并以恰当的方式将它们应用于制造产业及相关行业,无疑将会给制造业乃至全人类带来一场重大的变革。

3.2 新材料的种类及其与生物体的融合性是所有问题的基础 新材料既是新技术的重要组成部分,又是新技术应用和发展的物质保证。生物制造加工的对象是各类生物材料,一方面需通过合成、半合成及改性来获得具有所需特殊性能的生物活性材料,另一方面还要研究在加工成形过程中系列操作对于生物材料原有性能的改变和影响。既要破坏原有性能又要能增加其新特性,而且还要尽可能的降低原有性能和新性能之间的拮抗和抑制作用。如人工合成的牛胰胰岛素

就是在维持了多个手性碳的空间结构相互间干扰最小的情况下才保证了其体外合成仍具有生物活性。当前研究热点也主要集中在对现有的生物材料进行筛选和表面物理化学的结构修饰,深入研究生物材料植入生物体后与生物是否具有较好的相容性、血溶性、机械性、可塑性和老化性,研究其生长必需因子和其他细胞生长分化必需蛋白及小分子活性物质等。活性影响和吸附缓释作用,可最终实现仿生基质材料和细胞的“无缝隙”连接。所有这些问题都尚未得到较好地解决,由于各种主客观原因有的甚至还仍处于初级阶段。

3.3 生物制造急需相应的技术及方法 生物制造对加工速度和精度要求较严,且生物制造的费用昂贵;由于生物个体间的差异和机体的自我保护机制限制,每个生物制造产品要根据不同的生物个体来进行制造,因此生物制造是一种个性化制造,每个“零件”不仅要满足个体化的外形尺寸,而且由这些“零件”集合构成的组织、细胞也要满足个体化要求。因此,生物制造不可能实现规模化的大批量生产,受到了实际需要的影响和制约;由于相关学科领域技术、手段和理论的不足,生物制造的发展也受到抑制。

4 展望

4.1 生命科学、生物科学、材料科学、制造科学等诸多学科深度交叉融合,学科间的差异在生物制造领域消失 各高度交叉学科之间现存的过于精细化、专业化的格局有待改变。随着人类探索的深入,学科的整合与技术集成的综合将显示出极大的重要性。在社会与自然这个多因素交织的复杂体系中,生长与制造的界限将不会那么明显。一方面,将现代制造技术运用于生命科学,会使人体器官和组织的人工制造变得越来越容易;另一方面,随着医学的不断发展和生物工程研究的不断深化,将生物技术运用于传统的制造业,也必将推动制造技术的革新,比如人们可利用生物体本身生长的巨大生命力(如细胞培养和繁殖等)来克服传统加工制造存在的不足。生命科学和生物技术的发展也给制造业的发展提出了新的要求和使命,或要求制造业能制造出具有仿照人体或生物活性功能的组织或器官,从而恢复那些病变或坏死器官的机能,延长人和生物的寿命,或制造能取代某些失去功能的器官和组织(如骨骼、消化、肌肉、呼吸、脉管等系统中的部分替换及神经、上皮、结缔及肌肉组织等的局部更换)的替代品。这就需要将生物技术和制造技术有机结合起来,使生命科学逐渐走向制造化,单纯的制造业逐步走向生物化。

4.2 根据人们的意愿创造出更多新生命体 人类的生物制造是一种复杂精细的复制和改进过程,它趋向于生物生长成型的个性化加工。20 世纪,人类就已经可以按照自我意愿和相关规律,设计出生物界原本不存在的新生物基因组,并随后制造出全新的生命个体。这一切的基础都源于不断强大起来的生命科学、制造科学与相关学科及技术。而大自然在复制生物个体时采用了一种与人类制造产品完全不同的加工方法,即生物生长型加工方法,但它们之间依然存在着深刻的内在相似性。生物制造与传统制造的区别就在于生物制造处理的对象不仅是具有生物活性、生物相容性的材料,

而且还包括了具有特定生命力的细胞或组织材料复合体,这其中涉及的科学问题除了基本的制造问题外还有更多材料细胞单元的受控组装机理、条件和功能实现等。

5 结论

生物制造在以现有的相对较为成熟的生物科学与技术、材料科学与技术及制造科学与技术等为基础的同时,不仅实现了各学科之间的交叉、渗透与融合,而且还突破了传统科学间尤其是制造科学与单纯生物科学之间的鸿沟,丰富了制造科学的内涵,也为生物制造科学与技术这门新兴学科的发展开拓了新的平台。随着细胞、组织、器官等人工制造技术的优化、干细胞技术的完善和成熟及相关生物制造科学技术的推广,必将带动全世界其他产业如制造业、加工业、医药业、生物技术业、化学化工等相关产业的迅猛发展。最后,给人们带来的各种经济和社会效益将是相当可观的。因此,处于发展转型关键时期的我国,应该也必须抓住这个大好时机。

参考文献

- [1] 工业生物技术快速高效发展[J]. 食品与发酵工业,2011,37(4):158.
- [2] 冯瑞华,万勇,潘懿,等. 美国制造业先进材料与关键工艺的挑战和机遇[J]. 新材料产业,2011,1(5):50-54.
- [3] 周志雄,孙宗禹,郭力,等,译. 2020 年制造业挑战和展望[M]. 美国国家学术出版社,1998.
- [4] 林岗,许家民,马莉. 生物制造——制造技术和生命科学的完美组合[J]. 机械制造,2006,44(4):46-48.
- [5] 颜永年,刘海霞,李生杰,等. 生物制造工程的发展和趋势[J]. 中国科学基金,2007,1(2):65-68.
- [6] YAN Y G,ZHANG R J,LIN F. Research and application on bio-manufacturing[J]. Escola Superior de Tecnologia e Gestao de Leiria,2003,1(4):23-30.
- [7] 张人佶,颜永年,林峰,等. 制造科学与技术的新兴领域:生物制造[J]. 电加工模具,2003,1(6):1-5.
- [8] 董建涛,王平. 仿生制造的研究内容与发展趋势[J]. 机械设计,2002,22(1):17-18.
- [9] 吴永辉,李涤尘,卢秉恒,等. 基于快速成型的生物制造工程研究[J]. 机械工程学报,2000,36(9):61-64.
- [10] CHEN B,ZHAN T Z,LIAN Z Y, et al. Magnetization of microorganism cells by sol-gel method[J]. Science in China (Series E),2008,51(5):591-597.
- [11] 孙久荣,程红,丛茜. 螭螂减粘脱附的仿生学研究[J]. 生物物理学报,2001,17(4):785-793.
- [12] 孙久荣,郭策,戴振东. 几种刚毛的结构及其仿生学[J]. 生物物理学报,2007,23(6):428-435.
- [13] FANG Y,SUN G,WANG T Q, et al. Hydrophobicity mechanism of non-smooth pattern on surface of butterfly wing[J]. Chinese Science Bulletin,2007,52(5):711-716.
- [14] 江雷,冯琳. 仿生智能纳米界面材料[M]. 北京:化学工业出版社,2007.
- [15] HAN X,ZHANG D Y. Study on the microreplication of shark skin [J]. Science in China (Series E),2008,51(7):890-896.
- [16] HAN X,ZHANG D Y. Bio-replicated forming of the biomimetic drag-reducing surfaces in large area based on shark skin [J]. Chinese Science Bulletin(Series E),2008,53(10):1587-1592.
- [17] 张德远,蔡军,李翔,等. 仿生制造的生物成形方法[J]. 机械工程学报,2010,46(5):88-92.
- [18] 颜永年,熊卓,王小红,等. 生物制造内涵初探[C]//2004 年中国机械工程学会年会论文集. 北京:机械工业出版社,2004.
- [19] 刘亚雄,王珏,卢秉恒,等. 一种具有微观仿生结构的定制化下颌骨植体[J]. 中国生物医学工程学报,2004,20(1):21-24.
- [20] 李涤尘,刘威,康利柯. 促进骨改建的定制化柔性钛下颌骨替代物及其制备方法:CN,ZL200710018365.7[P]. 2001.
- [21] LIU H X,YAN Y N,WANG X H, et al. Construct hepatic analog by cell-matrix controlled assembly technology [J]. Chinese Science Bulletin,2006,51(15):1830-1835.

高的培养液不利于扁藻合成淀粉。

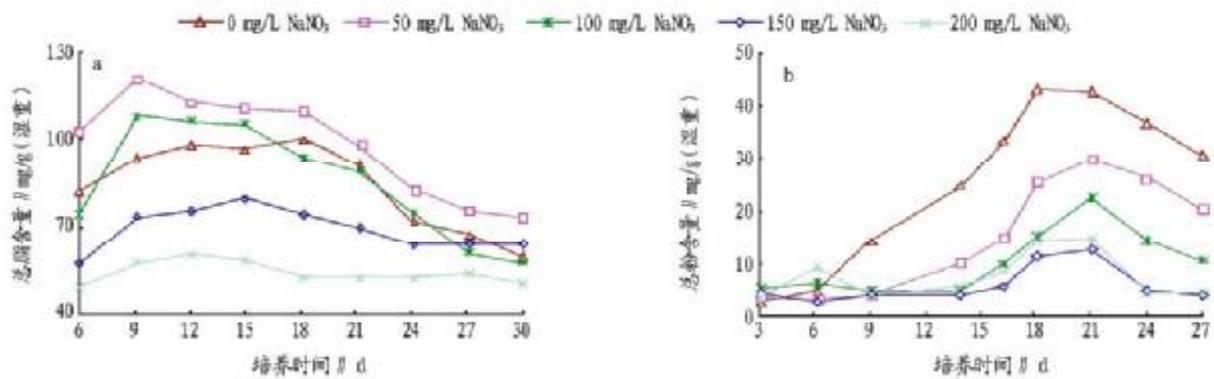


图3 总脂(a)淀粉(b)含量随培养时间的变化

3 结论与讨论

笔者以康威培养液为基础,考察了从无氮到富氮的5种不同氮含量的培养液对扁藻细胞生长及其生化组分含量的影响。所得结果表明,扁藻生长及合成细胞内的蛋白质均需要合适的氮含量,两者随氮含量的变化趋势基本一致,即在含100 mg/L NaNO₃的培养液中,将扁藻培养至后期可获得较高的生物量和蛋白质含量;当体系中不加NaNO₃时,比较利于扁藻合成可溶性总糖和淀粉,但两者分别在培养后期和培养中期达到最大值;当培养液中含50 mg/L的NaNO₃时,扁藻细胞内的总脂含量在培养前期达到最大值。

扁藻生长需要合适的氮源,然而其细胞内生化组分的含量明显与培养液中的氮含量有关,这主要取决于扁藻的代谢途径。因此,在兼顾扁藻生物量的同时十分有必要深入研究扁藻的代谢途径,从而为利用扁藻获取生物活性物质或生物能源资源提供有益的指导和重要依据。

参考文献

- [1] VONSHAK A. Recent advances in microalgal biotechnology [J]. *Biotechnology Advances*, 1990, 8: 709 - 727.
- [2] MATA T M, MARTINS A A, CAETANA N S. Microalgae for biodiesel production and other applications: a review [J]. *Renewable and Sustainable Energy Reviews*, 2010, 14: 217 - 232.
- [3] MOAZAMI N, RANJBAR R, ASHORI A, et al. Biomass and lipid productivities of marine microalgae isolated from the Persian Gulf and the Qeshm Island [J]. *Biomass and Bioenergy*, 2011, 35 (5): 1935 - 1939.
- [4] 胡洪营, 李鑫. 利用污水资源生产微藻生物柴油的关键技术及潜力分析 [J]. *生态环境学报*, 2010, 19 (3): 739 - 744.
- [5] 沈丰菊. 利用污水大规模培养微藻生产生物柴油技术研究现状 [J]. *农业工程技术: 新能源产业*, 2012 (2): 19 - 22.
- [6] 沈丰菊. 利用污水大规模培养微藻生产生物柴油技术研究现状 (二) [J]. *农业工程技术: 新能源产业*, 2012 (3): 25 - 28.
- [7] FIDALGO J P, CID A, TORRES E, et al. Effects of nitrogen source and growth phase on proximate biochemical composition, lipid classes and fatty acid profile of the marine microalga *Isochrysis galbana* [J]. *Aquaculture*, 1998, 166 (1/2): 105 - 116.
- [8] 张青田, 董双林, 胡桂坤, 等. 不同氮源对微藻增殖的影响 [J]. *海洋科学*, 2005, 29 (2): 8 - 11.
- [9] LI Y Q, MARK H, BEI W, et al. Effects of nitrogen sources on cell growth and lipid accumulation of green alga *Neochloris oleoabundans* [J]. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2008, 81: 629 - 636.
- [10] HUANG C C, HUNG J J, PENG S H, et al. Cultivation of a thermo-tolerant microalga in an outdoor photobioreactor: influences of CO₂ and nitrogen sources on the accelerated growth [J]. *Bioresource Technology*, 2012, 112: 228 - 233.
- [11] FIRST EDITION UNDER THE UKNCC. Catalogue of the UK National Culture Collection (UKNCC), List of Algae and Protozoa [R]. 2001: 214.
- [12] 隋锡林. 海参增殖 [M]. 北京: 农业出版社, 1990: 171.
- [13] THOMAS RAUSCH. The estimation of microalgal protein content and its meaning to the evaluation of algal biomass [J]. Comparison of extracting protein [J]. *Hydrobiologia*, 1981, 78 (3): 237 - 251.
- [14] 张惟杰. 糖复合物生化研究技术 [M]. 2版. 杭州: 浙江大学出版社, 2003: 12 - 13.
- [15] BLIGH E G, DYER W J. A rapid method of total lipid extraction and purification [J]. *Canadian Journal of Biochemistry and Physiology*, 1959, 37: 911 - 915.
- [16] 徐焱, 杨海波, 孟迎迎, 等. 一种海洋微藻细胞内淀粉含量的测定方法: CN, ZL201110218633. 6 [P]. 2012.
- [17] 徐檬, 徐小琳, 李春. 氮、磷对富油荒漠微藻混养生长及总脂的影响 [J]. *石河子大学学报: 自然科学版*, 2012, 30 (4): 401 - 406.
- [18] 蔡卓平, 肖群, 黄伟伟, 等. 2种海洋微藻对氮含量生长响应的研究 [J]. *水产科学*, 2010, 29 (11): 629 - 633.
- [19] LIN Q, LIN J D. Effects of nitrogen source and concentration on biomass and oil production of a *Scenedesmus rubescens* like microalga [J]. *Bioresource Technology*, 2011, 102 (2): 1615 - 1621.
- [20] 2004, 303 (5655): 213 - 217.
- [21] MAO C, FLYNN C E, HAYHURST A, et al. Viral assembly of oriented quantum dot nanowires [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100 (12): 6946 - 6951.
- [22] LANGER R, VACANTI J P. Tissue engineering [J]. *Science*, 1993, 260 (5110): 920 - 926.
- [23] ALKAISI M M, MUYS J J, EVANS J J. Single cell imaging with AFM using biochip/bioimprint technology [J]. *International Journal of Nanotechnology*, 2009, 6 (3/4): 355 - 368.
- [24] BLUM A S, SOTO C M, WILSON C D, et al. An engineered virus as a scaffold for three-dimensional self-assembly on the nanoscale [J]. *Small*, 2005, 1 (7): 702 - 706.
- [25] NAM K T, KIM D W, YOO P J, et al. Virus-enabled synthesis and assembly of nanowires for lithium ion battery electrodes [J]. *Science*, 2006, 312 (5775): 885 - 888.
- [26] MAO C, SOLIS D J, REISS B D, et al. Virus-based toolkit for the directed synthesis of magnetic and semiconducting nanowires [J]. *Science*, 2004, 303 (5655): 213 - 217.
- [27] MAO C, FLYNN C E, HAYHURST A, et al. Viral assembly of oriented quantum dot nanowires [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100 (12): 6946 - 6951.
- [28] UNO Y Y. Biomachining of metals using bacteria [J]. *J Japan Soc Prec Engng*, 1995, 61 (10): 1398 - 1392.
- [29] ZHANG D Y, LI Y Q. Possibility of biological micromachining for metal removal [J]. *Science in China (Series C)*, 1998, 41 (2): 151 - 156.
- [30] 乐加昌, 徐红, 张德远, 等. 微流体功能芯片检测装置在流感病毒检测中的初步应用 [J]. *公共卫生与预防医学*, 2005, 16 (4): 8 - 10.
- [31] WAYNE S, UWE B S. Synthesis of cadmium sulphide superlattices using self-assembled bacterial S-layers [J]. *Nature*, 1997, 389 (9): 585 - 587.
- [32] 吴坚平, 杨立荣. 生物制造手性化学品的现状及其发展趋势 [J]. *生物加工过程*, 2013, 11 (2): 37 - 43.

(上接第 9933 页)