



華東理工大學
EAST CHINA UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY



迪必尔生物
Parallel-Bioreactor.com

精准发酵

现状与未来发展蓝皮书

● 下一代可持续天然替代品生产技术

The next-generation sustainable natural alternative production technology



2024 年 6 月

引言

背景与重要性

随着代谢工程和合成生物学技术的进步，传统的微生物发酵正在演变为精准发酵。精准发酵技术（Precision Fermentation），是发酵领域的一个重要分支，它利用微生物作为细胞工厂，通过发酵过程获得高纯度的目标产物。这项技术起源于 20 世纪 80 年代，最初用于生产人胰岛素、生长激素、酶和维生素等。

精准发酵市场因其彻底改变食品与营养，消费与个护和可持续制造等多个行业的潜力而受到关注。精准发酵技术的核心在于利用基因编辑等工程化重编程方法，改造细菌、酵母、藻类或真菌等微生物，以生产特定的蛋白质、酶和其他化合物。值得注意的是，通过精准发酵技术生产的蛋白质、脂肪或成分并不是转基因产品（GMO）。精准发酵技术提供了一种生产高品质、安全和可持续天然产品的有力工具，它可以创造传统食品和农产品的可持续天然替代品。其次，精准发酵技术在产品安全 and 质量方面具有显著优势，在受控的发酵环境中，生产过程可以得到更为严格的监管。

在当今消费者市场中，对天然成分产品的追求已成为一种显著趋势，这不仅体现在食品和保健品的选择上，也扩展到了化妆品等其他领域。消费者对这些产品的需求，源于对健康、安全、环境可持续性和高品质生活的向往。他们寻求的是一种纯净、未经化学添加剂污染的产品，这些产品被认为更安全，更少引起不良反应，尤其是对那些对化学成分敏感的消费者来说。环境意识的提升也促使消费者倾向于选择那些生产过程对环境影响较小的产品。此外，消费者对产品品质

的高要求、个性化和定制化的需求也在推动市场对精准发酵技术的关注。消费者希望产品能够满足他们的特定需求，而精准发酵技术提供了定制生产特定功能化化合物的可能性，从而满足了这种个性化的消费趋势。其次道德和伦理问题也是消费者考虑的因素之一。许多消费者关注动物福利和非动物测试，因此更倾向于选择不涉及动物试验或使用动物源性成分的产品。同时，消费者对新奇和创新产品的渴望也推动了精准发酵技术的发展，因为这项技术能够生产出传统方法难以获得的新成分和产品。这促使精准发酵技术应运而生，满足消费者对天然成分产品的期待，以及对健康、安全、环保和高品质生活的追求，是精准发酵产品推出的必要性所在。许多国家和国际组织正在制定政策和法规，以支持精准发酵技术的发展。这表明了该技术在全球食品和环境战略中的重要地位，也反映了国际社会对于推动可持续天然替代产品生产的共同意愿。

综上所述，精准发酵技术的重要性体现在多个层面，它不仅是一项技术创新，更是一种对传统食品和农产品生产方式的革新，一种对环境和健康问题的有效应对策略，以及一种推动经济发展和产业升级的新动力。随着技术的不断进步和市场的逐渐成熟，精准发酵技术有望在未来的人类生活中扮演更加核心的角色，为全球食品和天然成分产品供应的稳定性、环境的可持续性以及人类健康和福祉做出更大的贡献。



目的与目标

内容由华东理工大学、迪必尔生物工程（上海）有限公司联合起草，旨在系统总结和分析精准发酵技术的起源、定义、应用领域。蓝皮书将详细审视国际和中国在精准发酵技术方面的现状与发展趋势，并在此基础上提出一系列建议和策略供参考，以帮助更好地理解这一领域的潜力和挑战，从而推动相关政策的制定和产业的健康发展。

撰写人

华东理工大学 叶邦策

迪必尔生物工程（上海）有限公司 罗慧 吴媛婷

目 录

背景与重要性	4
第一章 精准发酵概览	5
✓ 定义及优势	6
✓ 应用领域	12
第二章 精准发酵技术基础	19
✓ 精准发酵的工艺	20
✓ 发酵技术	25
第三章 国际精准发酵现状	36
✓ 实际应用和案例研究	37
✓ 国际政策支持情况	51
✓ 国际精准发酵组织	63
第四章 中国精准发酵现状与发展路线图	67
✓ 国内精准发酵现状	68
✓ 国内发酵相关基础研究投入情况	79
✓ 国内当前挑战	83
✓ 推进法规和技术标准建立	87
✓ 发挥组织作用 成立产业联盟等组织	104
✓ 展望	107

第一章

精准发酵概览



✓ 定义及优势

精准发酵是一种生物技术过程，也是一种自然发酵过程的演变。它利用经过改造的微生物在受控条件下生产特定的蛋白质、酶和其他有价值的化合物。这项生产技术已广泛应用在食品与营养、生物医药、生物农业、消费个护等细分领域，被称为“下一代可持续天然替代品生产技术”。

精准发酵技术的起源可以追溯到传统发酵技术的发展与现代生物技术的融合。传统发酵技术自古以来就在食品、饮料和医药等领域得到广泛应用。然而，传统发酵依赖于天然微生物的代谢活动，受限于生产效率和产品多样性。随着 20 世纪中期以来基因工程技术的出现，科学家们开始能够对微生物的遗传物质进行改造，从而提高生产效率和产品多样性，并被用来帮助制造包括奶酪中的凝乳酶、益生菌、柠檬酸、氨基酸和维生素 B12 在内的产品。

生物制造技术的发展大概经历了以下几个阶段：

A、传统发酵阶段：这是最早的生物制造形式，人类使用微生物进行食品和饮料的生产，如面包、奶酪、啤酒等，这一阶段可以追溯到几千年前。

B、现代发酵阶段：随着 20 世纪科学技术的发展，特别是微生物学、生物化学和分子生物学的进步，生物制造开始利用酶和微生物细胞进行更精确的化学品合成，以及生物质的转化合成。70 年代末至 80 年代，基因工程技术的发展使得科学家能够对生物体进行基因改造，从而提高特定化合物的产量或生产全新的生物制品。90 年代以来，代谢工程和合成生物学的发展进一步推动了生物制造技术，通过改造微生物的代谢途径来生产药物、生物燃料和其他化学品。

C、精准发酵阶段：目前，随着基因编辑和自动菌株筛选技术的发展，我们正处于可以称之为“精准发酵”的阶段。在精准发酵阶段，合成生物学的标准化和模块化与自动化技术相

结合，形成了高通量的生物铸造平台，这些平台能够执行从基因克隆到基因组编辑的全流程自动化。CRISPR/Cas9 等基因编辑工具的成熟应用，使得对微生物基因组进行精确修改变得更加可行，包括实现基因敲除、敲入等操作。此外，高通量筛选技术如流式细胞技术、液滴微流控技术、全自动高通量微型生物反应器等，使我们能够快速从大量突变体中筛选出具有理想特性的菌株。微生物代谢工程的先进应用通过基因编辑技术优化了微生物的代谢途径，提高了生产特定化合物的效率和耐受性。精准发酵技术的创新应用为食品、农业和生物技术领域提供了新的解决方案，利用基因工程微生物生产特定的蛋白质、酶和其他高价值可持续天然替代品。



图 1 生物制造技术的发展阶段

精准发酵技术被视为下一代可持续天然替代品生产的关键技术，它将有助于推动我国经济的绿色转型，促进可持续发展，同时满足消费者对健康、天然产品的需求。为了更深入地理解和定义精准发酵技术，精准发酵联盟（Precision Fermentation Alliance, PFA）和欧洲食品发酵协会（Food Fermentation Europe, FFE）共同确定该技术的准确定义，并强调了下一代新型食品（如蛋白质、风味分子、维生素、色素或脂肪）属于精准发酵技术。



图片 2 来源：PFA（Precision Fermentation Alliance）

根据这两个行业组织的定义，精准发酵技术结合了现代发酵过程与合成生物学等生物技术的最新进展，有效生产目标化合物，如蛋白质、风味分子、维生素、色素或脂肪。这一定义突出了精准发酵技术的独特特征，并阐明了它与其他食品生产技术的区别。精准发酵（Precision Fermentation）在食品工业中生产替代乳制品、肉类和其他食品成分方面具有显著的应用潜力，但其不止应用于食品发酵领域，同样的生产技术还包括生物医药、消费和个护等都是精准发酵技术的一些关键应用领域。

当下布局精准发酵领域的企业越来越多，大多属于初创企业和中小企业，在市场准入方面普遍面临不清晰的路径，新公司在走向商业化的过程中经常面临包括获得监管批准、评估其过程或产品的可行性以及寻找合适的中试和落地扩大生产规模的途径的不确定性。因此未来应以把握精准发酵核心技术路线为目标的同时，重点把把以下开发方向（这里更多的是从安全标准方向考虑）：

✓ **基因来源要求：** 在利用精准发酵生产替代蛋白时，基因来源必须满足以下几个要求：

- 安全性：基因应来自已知安全食用的来源。这通常意味着使用来自已成为人类饮食一部分或在食品生产中有安全使用历史的生物的基因。
- 功能性：基因必须编码在宿主生物中有效发挥作用的蛋白质，并能产生具有正确结构和活性的目标蛋白。
- 合规性：基因和由此产生的蛋白质必须符合监管标准，例如在美国的 GRAS（普遍认为安全）状态，这涉及严格的评估过程。
- 伦理来源：基因应以符合伦理的方式获得，尊重知识产权和生物多样性保护。
- 技术可行性：基因必须适应基因工程所涉及的技术过程，如在选择的宿主生物中进行克隆和表达。
- 可扩展性：利用所获得的基因生产蛋白质必须具备可扩展到工业规模的能力，并且在扩大生产过程中不失去功能性或安全性。
- 这些要求确保所生产的产品安全、有效、可持续，同时遵守必要的法律和伦理标准。精准发酵是开发替代天然产品的一种强大工具，提供了比传统动物养殖方法更可持续和更符合伦理的蛋白生产方式。
- ✓ **底盘细胞要求：**精准发酵的基因来源要求是使用特定菌株，根据所需产品的特性进行基因工程改造，以确保生产的安全性和符合监管机构如 FDA 的“普遍认为安全”（GRAS）标准。如酿酒酵母（*Saccharomyces cerevisiae*）被工程化生产乳制品蛋白，如酪蛋白和乳清蛋白。对于由基因改造微生物衍生的酶和其他产品，公司必须提供关于生产菌株、基因修饰和最终产品安全性的详细信息。这些信息对于获得 GRAS 状态或如 FDA 等监管机构的批准至关重要。安全评估确保产品对消费者是安全的，不会对健康构成任何风险。

- **培养基及发酵工艺：**发酵培养基在精准发酵中需要满足工艺需求的同时确保过程的有效性和最终产品的质量。以下是一些更具体的要求：
 - 可持续天然原料：培养基成分应尽可能来自可再生资源，以减少环境影响和依赖不可再生资源。优选使用可信的植物基或其他可持续来源的原料。
 - 无抗生素：培养基中不应含有抗生素，以避免抗生素耐药性问题和最终产品安全性的影响。
 - 发酵产物兼容性：培养基成分不应干扰目标产物的生产、回收和纯化过程。
 - 质量控制和标准化：培养基成分和配方应有严格的质量控制，以确保每批次的质量和一致性，使用标准化的培养基配方有助于提高发酵过程的可重复性和可靠性。同时应建立完善的质量控制体系，所有过程培养添加数据的完整性和可追溯性。

✓ **装备及精准控制**

- 发酵过程应具备实时监控和调整关键参数（如 pH、温度、溶氧、搅拌速度等）。
- 数据记录和分析：生产尽可能具备严格的访问控制和审计跟踪功能，确保数据安全和合规。数据记录系统详细记录发酵过程中的所有关键参数，利用数据分析软件，进行过程优化和故障诊断。控制系统应符合相关产品的安全标准和法规要求，如 GMP（良好生产规范）、FDA（美国食品药品监督管理局）等。
- 控制系统尽可能与其他生产系统（如 ERP、LIMS 等）无缝集成，实现生产过程的全面管理。
- 通过满足这些具体的要求，发酵过程可以更好地支持精准发酵的高效生产，确保产品质

量和安全，推动技术的可持续发展。

精准发酵技术的推广和应用，将有助于推动我国在生物制造领域的创新和发展，为传统产业转型升级提供新的动力。同时，这也将促进更多跨行业合作，激发新的市场机会，为消费者提供更多、更好的选择。

✓ 应用领域

精准发酵技术在各领域的应用主要体现在以下几个方面：



图3 精准发酵技术的主要应用领域

◇ 食品与营养



图 4 精准发酵技术在食品工业中的应用

- **替代蛋白等营养成分的生产**: 精准发酵可以高效生产各种营养成分, 如蛋白质、氨基酸、维生素等。这些成分可以用于食品强化, 提升食品的营养价值和功能性。例如通过微生物发酵植物蛋白来制造“植物肉”, 这种产品不仅营养价值高, 而且生产周期短, 可以进行工厂化大规模生产。
- **人造奶生产**: 精准发酵技术可以用于生产人造奶, 这是一种通过微生物发酵得到的类牛奶蛋白, 它不含乳糖、胆固醇、抗生素和致敏原等不良因子, 是一种绿色制造的乳制品。
- **食品添加剂的生产**: 精准发酵技术还被广泛应用于食品添加剂和加工助剂的生产, 这些产品可以改善食品的口感、色泽和保质期。
- **优化传统发酵食品**: 精准发酵技术可以对传统发酵食品如葡萄酒、啤酒和酱油等进行优化, 提高其品质 and 安全性, 同时减少对环境的影响。
- **功能营养成分**: 随着个性化营养的兴起, 精准发酵可以根据个人的遗传和代谢特征来定制生产特定的营养成分, 精准发酵已用于生产特定种类的益生菌, 以满足不同的健康需求。

- **食品工艺领域**：利用精准发酵技术，可以优化食品的发酵过程，提高食品的质量和稳定性。例如，通过控制发酵条件和微生物的种类，可以生产出具有特定风味和营养成分的食品。
- **食品发酵研究手段与生产方式的多层面重构**：包括原始菌群的分离鉴定、人工合成菌群、发酵食品中微生物代谢特性及功能解析、发酵过程的预测、发酵装备智能化等。

◇ 消费个护



图5 精准发酵技术在消费个护的应用

通过精准发酵技术在消费个护领域的应用日益广泛，主要生产以下成分和产品：

- **香味和香料**：利用精准发酵技术生产特定香味和香料化合物，用于香水、化妆品和其他个人护理产品。
- **维生素和抗氧化剂**：生产维生素（如维生素 C、维生素 E）和抗氧化剂，这些成分广泛用于护肤品，以保护皮肤免受自由基的伤害。
- **蛋白质和多肽**：生产具有特定功能的蛋白质和多肽，如胶原蛋白、弹性蛋白，用于抗衰老和皮肤修复产品。

- **生物活性分子**：生产生物活性分子，如透明质酸、肽类生长因子等，用于保湿和皮肤再生。
- **天然色素**：利用微生物发酵生产天然色素，用于化妆品和个人护理产品的着色。
- **表面活性剂**：生产生物基表面活性剂，用于清洁产品，如洗发水、沐浴露和洁面乳。
- **生物乳化剂**：生产用于稳定乳液和悬浮液的生物乳化剂，提高产品质感和稳定性。
- **生物防腐剂**：开发天然和安全的生物防腐剂，以替代化学防腐剂，减少皮肤刺激和环境影响。
- **特殊油脂和蜡**：生产特定用途的油脂和蜡，用于唇膏、润肤露和其他皮肤护理产品。
- **生物聚合物**：生产用于头发定型和护理的生物聚合物，如用于发胶和发膜的成分。

酶：利用精准发酵技术生产特定酶类，用于美白牙齿或改善皮肤问题。

精准发酵技术在消费个护领域的应用，不仅能够提供天然、可持续的成分来源，还能够通过生物技术实现更高效、更环保的生产过程。随着合成生物学和微生物工程的进步，未来还将有更多创新成分和产品问世，满足市场对健康、环保和个性化护理的需求。

◇ 生物医药与保健



图 6 精准发酵技术在医药保健品中的应用

● 复杂药物的生产：

抗生素：精准发酵技术可以用于生产特定的抗生素，通过精确控制微生物的代谢途径，提高

抗癌药物：某些抗癌药物，如紫杉醇，可以通过精准发酵的方式从微生物中提取或合成，以提高生产效率和降低成本。

疫苗：利用精准发酵技术，可以生产疫苗所需的抗原，这种方法可以加速疫苗的开发过程，并提高疫苗的安全性和有效性。

● 益生菌和功能性保健品：

益生菌：精准发酵技术可以用于筛选和培养具有特定健康益处的益生菌菌株，这些益生菌可以用于改善消化系统健康、增强免疫系统等。

功能性保健品：通过精准发酵，可以生产具有特定功能的保健品，如增强记忆力、改善睡眠、调节血糖等。

◇ 农业



图 7 精准发酵技术在农业中的应用

精准发酵技术在农业领域的应用主要体现在以下几个方面：

- **生物肥料**：通过精准发酵技术，可以生产富含有益微生物的生物肥料，这些微生物能够改善土壤结构，增加土壤肥力，促进作物生长。
- **生物农药**：利用精准发酵生产生物农药，如微生物杀虫剂、杀菌剂和除草剂，这些生物农药可以减少化学农药的使用，降低对环境和人类健康的潜在风险。
- **植物生长调节剂**：精准发酵技术可以用于生产植物生长调节剂，如生长素、赤霉素等，帮助作物更好地生长和发育。
- **土壤修复**：通过发酵技术筛选和培养能够分解土壤中有害物质的微生物，用于生物修复，改善土壤质量，恢复生态平衡。
- **饲料添加剂**：精准发酵可以用于生产饲料添加剂，比如酶和益生菌，这些添加剂可以提高饲料的营养价值，改善动物健康和生产性能。
- **生物固氮**：利用能够固氮的微生物，通过精准发酵技术生产固氮菌剂，帮助植物更有效

地利用大气中的氮，减少化肥的使用。

- **农产品加工：**在农产品的加工过程中，精准发酵技术可以用于生产特定的酶和微生物，用于改善产品品质，延长保质期。
- **作物病害防治：**通过精准发酵筛选出能够抑制或杀灭作物病原体的微生物，用于生物防治，减少化学农药的使用。

第二章

精准发酵相关技术基础



精准发酵是一种强大、灵活的利用微生物发酵的过程，精准发酵技术是基于多学科交叉的先进领域，涵盖了分子生物学、遗传学、生物工程、数据科学、生物信息学和系统生物学等关键技术基础。这些技术包括基因编辑技术如 CRISPR-Cas9、基因合成、代谢工程、蛋白质工程、微生物学、细胞培养技术、发酵工艺、生物反应器设计、生物信息学分析、系统生物学研究、代谢通量分析、高通量筛选、合成途径设计、动态调控系统开发、生物安全和伦理考量，以及知识产权管理。它们共同构成了一个强大的科学基础，使研究人员能够设计和优化微生物和细胞工厂，以生产从药物成分到消费品等各种产品。此外，跨学科合作在这一领域至关重要，它汇集了生物学家、工程师、数据科学家和伦理学家等不同领域的专家，共同推动合成生物学和精准发酵技术的发展和應用。随着技术的不断进步，这些基础技术将继续扩展其在生物经济中的潜力，为全球市场带来创新和可持续的解决方案。

✓ 精准发酵的工艺



图片 8：从发酵罐走向货架

在合成生物学的前沿，计算菌株设计（CSD）和高通量菌株开发技术正引领着微生物工程的革命。这些技术使我们能够精确地创建和筛选具有超凡能力的微生物菌株，它们在精准发酵领域展现出巨大的潜力。从系统分析中获得的宝贵知识，指导我们进行下一轮的设计和重建，形成了一个不断自我完善的 DBTL 循环。这个循环是合成生物学创新的引擎，推动着

我们向更高效、更精准的生物系统迈进。随着 DBTL 循环的深入，不断迭代和试错让复杂性的增加的同时带来生产力的同步提升。这个过程中可能需要考虑多尺度工程变量的交织影响，生物生产过程受到生物反应器条件、培养基组成、毒性和底物等多种因素的复杂影响，这些因素相互交织，增加了系统的不确定性。这需要深入评估，同时优化多尺度工程变量，以实现真正的系统优化。



图片 9：精准发酵工艺示意图

✧ 上游关键技术



图片 10：上游工艺示意图

➤ 基因设计

- 基因设计指的是对基因序列进行有目的的规划和修改，以实现特定的生物学功能或生产特定的蛋白质。这个过程可以包括以下几个步骤：
 - **目标定义**：明确所需基因的功能，例如提高某种酶的活性或赋予微生物新的代谢途径。
 - **序列设计**：根据目标功能设计或优化基因序列，可能涉及计算机辅助设计和合成生物学技术。
 - **基因合成**：利用化学或生物方法合成设计的基因序列。
 - **功能验证**：在体外或体内环境中验证基因序列的功能是否符合预期。

➤ 菌株开发

微生物底盘细胞的开发：选择或改造适合工业应用的微生物宿主，如大肠杆菌、酵母或蓝藻等，作为生产药物、生物燃料或其他化学品的“细胞工厂”

- **组学技术**：应用基因组学、转录组学、蛋白质组学和代谢组学等组学技术，全面分析菌株的生物学特性，指导菌株的理性设计和改造。
- **高通量筛选**：高通量菌株筛选技术是精准发酵的核心环节，涉及从大量菌株中快速、准确地筛选出具有优异发酵性能的菌株。现代高通量筛选技术结合自动化、基因编辑和人工智能，使筛选效率和准确性显著提升。

高通量菌株筛选技术概述：高通量筛选（High-Throughput Screening, HTS）技术通过并行化操作和自动化设备，实现对大量样本的快速筛选。其主要步骤包括：

样本制备：包括菌株库的构建和预处理。

自动化操作：利用液体处理机器人和微孔板等设备进行高效筛选。

检测和分析：使用光谱、荧光、质谱等多种检测手段，对筛选结果进行高通量数据采集和分析。

数据处理：结合人工智能和机器学习算法，对大量数据进行处理和筛选，找出目标菌株。

➤ 国际发展动态

- **基因编辑技术：**基因编辑工具的应用使得菌株改造更加精准、高效，极大地提升了筛选的成功率。

国际上如 Thermo Fisher、Agilent 等公司推出的多种高通量筛选平台，结合机器人自动化操作，显著提高筛选速度和精度。

美国的 Ginkgo Bioworks 公司利用 CRISPR 技术对酵母菌进行改造，显著提高了其生产香料和营养素的能力。通过高通量筛选，找到最佳的基因编辑路径，将生产效率提高了 30%。

瑞士的 Evolva 公司使用 Agilent 的自动化筛选平台，在短时间内筛选了上百万个菌株，找到了能够高效生产香豆素的菌株。

美国的 Zymergen 公司使用机器学习算法分析发酵过程数据，优化筛选参数，成功地将筛选效率提高了 50%。

- **人工智能与机器学习：**分析大量的微生物基因组数据，对筛选数据进行分析和优化，能够为科学家提供强大的工具，以快速识别和选择具有生产特定成分潜力的菌株。目前，全球范围内有多家公司正在利用人工智能（AI）进行菌株选择与优化方面的工作，这些公司涵盖了食品和饮料、化妆品等多个行业。
- **Zymergen：**这是一家美国的生物技术公司，专注于使用 AI 来设计和开发微生物菌株，

用于生产特种化学品和材料。Zymergen 利用机器学习算法分析基因组数据，预测菌株的性能，并优化其生产过程。

- **Ginkgo Bioworks:** Ginkgo 使用其特有的细胞编程平台，结合 AI 来设计和优化微生物菌株。该公司在合成生物学领域具有广泛的应用，包括食品添加剂、香料和生物制药等。
- **Berkeley Lights:** 这家公司开发了一种被称为数字细胞生物学的平台，结合 AI 和机器视觉技术，用于高通量筛选和优化细胞系和微生物菌株。
- **Amyris:** Amyris 是一家合成生物技术公司，利用 AI 来设计微生物途径，生产可持续的化学品和生物燃料。他们的平台能够快速识别和优化生产特定化合物的微生物菌株。
- **Codexis:** Codexis 专注于蛋白质工程，使用 AI 来设计酶，这些酶可以作为生物催化剂来加速化学反应。他们的技术被应用于制药、食品和化学品的生产。
- **Nutrien:** 作为全球领先的农业投入品公司，Nutrien 正在探索使用 AI 来优化作物营养和土壤健康，包括通过微生物菌株来提高作物产量和质量。
- **Bio-Techne:** 这家公司提供一系列的生物技术产品和服务，包括使用 AI 来筛选和优化用于研究和诊断的微生物和细胞系。
- **Modern Meadow:** 专注于生物制造皮革和其他生物材料，Modern Meadow 使用 AI 来设计和优化生产胶原蛋白和其他生物聚合物的微生物菌株。
- **大数据分析:** 使用大数据技术处理筛选过程中的海量数据，快速找到最佳菌株。

Ginkgo Bioworks 需要筛选出高效生产香料和营养素的酵母菌株。其利用 CRISPR 技术构建了大量菌株变异库，通过自动化筛选平台和机器学习算法，快速筛选出优质菌株。生产效率提高了 30%，筛选周期缩短了 40%。Evolva 需要找到能够高效生产香豆素的菌株。使用 Agilent 的自动化筛选平台，在短时间内筛选了上百万个菌株。找到了具有高效生产能力的

菌株，显著提升了香豆素的生产。

高通量菌株筛选技术的发展将继续朝着自动化、智能化方向推进。未来，随着人工智能和基因编辑技术的进一步发展，高通量筛选将更加高效、精准，为精准发酵产业提供源源不断的创新动力。

✓ 发酵技术



生物反应器与工艺控制

优化结构设计、智能过程控制软件



AI+连续发酵技术

精准调控，AI高密度发酵



分布式生物制造

实现生产的本地化和个性化

图片 11：发酵技术示意图

➤ 生物反应器与工艺控制

发酵设备是精准发酵过程中的关键硬件，涵盖反应器的设计与优化、工艺放大的实现等环节。现代发酵设备的发展方向主要集中在高效、智能和规模化。



图片 12: 实验室常见玻璃台式生物反应器

● 反应器设计：

反应器在精准发酵过程中起着至关重要的作用。它们的设计应具备以下特征：

传质性能：反应器需要具有高性能，能够支持不同工艺的需求。通过生物的高效物质和能量转化，积累目标产物。反应器的混合、传质以及控温等性能需要能够满足发酵的需求。

可放大性：反应器设计需要考虑建议的工艺和放大至大规格反应器中。

可扩展性：反应器与系统应能够根据需要进行扩展，从小规模实验室级别到中试和商业化生产。

标准化接口：确保各模块之间的互操作性，便于快速组装和维护

智能化控制：集成传感器和自动化控制系统，实现实时监控和工艺优化。

● 反应器设计发展趋势

模块化设计：模块化发酵罐系统，可以根据生产需求灵活组合，提高了设备利用率和生产灵活性。

智能传感器：新型智能传感器可以实时监测发酵过程中的温度、pH 值、溶氧等参数，提供精确的数据支持。

工艺放大技术：通过计算流体动力学（CFD）模拟等技术，优化工艺放大的每一个步骤，确保实验室规模的发酵工艺能顺利过渡到工业规模。

● 反应器组成与功能

反应器主体：核心部分是一个或多个生物反应器罐体，这些罐体应该具备良好的混合和温度控制功能，以保持适宜的生长环境。

恒定进料系统：包括多个精确的泵送系统，用于将营养物质以恒定的速率输送到反应器中。这个系统需要能够调节流速，以适应微生物的生长速率和代谢需求。

传感器和监测系统：安装多个传感器来实时监测反应器内部的温度、pH 值、溶解氧水平、营养物质浓度等关键参数。

控制系统：一个先进的控制系统，能够根据传感器的反馈自动调整进料速率、搅拌速度、温度和其他条件，以确保最优的生长环境。

出料系统：设计一个能够连续或间歇地从反应器中移除产物的系统。这可能包括一个分离装置，用于将微生物细胞与产物分离。

无菌操作：设计应考虑各关键风险点，确保整个系统在全无菌条件下运行，以防止微生物污染。

数据记录和分析：系统应能够记录所有关键参数，并提供数据分析工具，以便于研究人员和工程师监控发酵过程并进行优化。

维护和清洁：设计易于维护和清洁的组件，包括自动化 CIP 系统、喷淋清洗装置等，以便于定期检查和清洁，确保系统的长期稳定运行。

可扩展性：设计时考虑软硬件系统的支持可扩展性，以便在需要时可以增加反应器的规模或数量。例实现多级串联：通过多个反应器串联运行，实现更高的转化效率和生产率。

安全保障：包括紧急停机按钮、过压保护、泄漏检测等安全特性，以确保操作人员和设备的安全。

● 工艺过程控制软件

生物工艺控制软件在精准发酵中起着至关重要的作用，通过实时监控和调节发酵过程中的各项参数，确保发酵过程的稳定性和产品质量。

生物工艺控制软件主要包括以下几个功能模块：

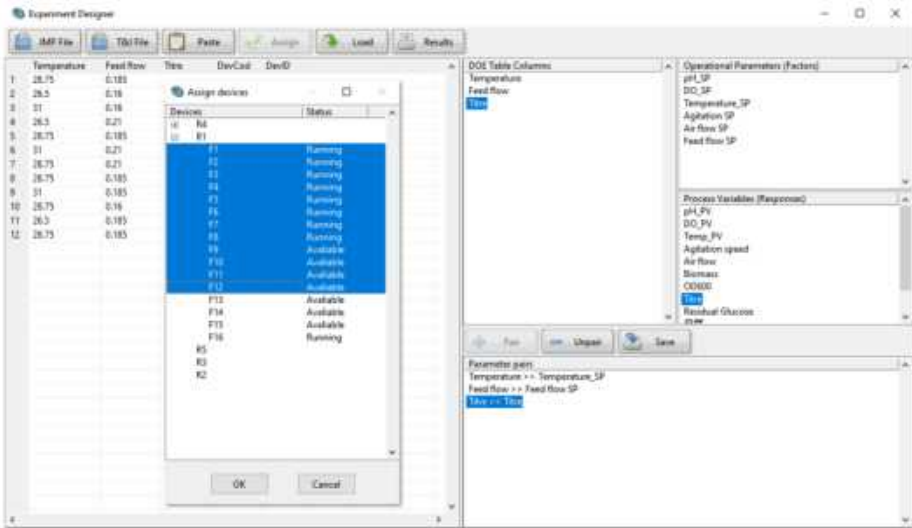
数据采集：实时采集发酵过程中的各种数据，如温度、pH 值、溶氧量、营养物浓度等。

过程监控：通过传感器和控制系统实时监控发酵过程中的各项参数。

数据分析：利用大数据和人工智能技术对采集的数据进行分析，预测和优化发酵过程。

反馈控制：根据分析结果自动调节发酵条件，确保发酵过程的稳定性和优化产品产量。

远程监控与管理：通过云平台实现对发酵过程的远程监控和管理，提高管理效率和响应速度。



图片 13：过程控制软件界面示意图

● 发酵技术国际发展动态

生物工艺控制软件平台一般整合了数据采集、分析和控制功能，提升了工艺控制的智能化和自动化水平的同时，数据可同步上传至指定云端，在地球任何一个地方，通过网络可实现远程监控和控制，提高了系统的灵活性和反应速度为未来数据价值化具备了条件。结合大数据分析技术，能够深入挖掘发酵过程中隐藏的规律和优化潜力，为工艺改进提供数据支持。

数据采集：结合软件利用先进的传感器实时采集温度、pH 值、溶氧量、营养物浓度等关键参数。常用传感器包括 pH 电极、溶氧探头、红外和紫外传感器等。

数据传输：通过有线或无线网络将数据传输到控制系统。

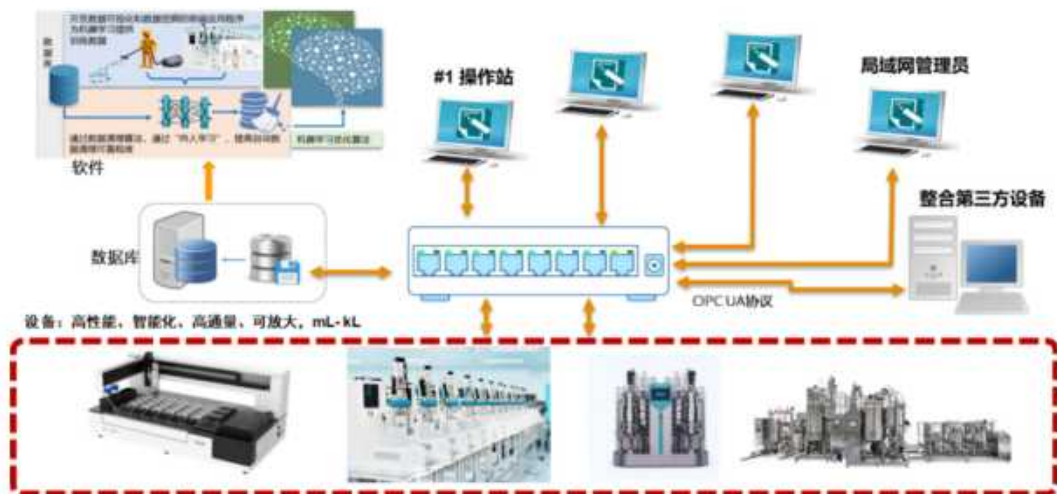
过程监控：结合摄像头和软件实时监控发酵过程中的各项参数，确保生产过程在最优状态下运行，当参数超出设定范围时，系统会按要求发出警报(声光、电话、网络等)，并自动采取相应措施。

人工智能：利用大数据技术对采集的数据进行存储和管理，通过数据挖掘技术发现隐藏的规律和趋势，同时利用机器学习和深度学习算法对发酵过程进行建模和优化，提高预测和控制的准确性。

反馈控制：常用 PID 控制反馈控制方法，通过调整发酵条件（如温度、搅拌速度、营养物添加量等）保持发酵过程稳定。更先进控制是通过算法：如模糊控制、神经网络控制等，能够在复杂情况下提供更优的控制效果。

云平台管理：通过云计算平台实现对发酵过程的远程监控和管理，集中储存和管理生产数据是支持跨区域、多工厂的协同管理的基础。如迪必尔生物开发的 D2MS 设备与数据管理系统与软件，具有发酵过程数据挖掘、远程监控和云平台管理的功能。

移动应用：开发移动端应用，方便管理人员随时随地查看和管理发酵过程。



图片 14：数据云储存平台示意图

➤ AI 在密度发酵中的作用

● AI 智能优化：

AI 算法可以优化发酵参数，预测发酵结果，提高发酵效率和产品质量。进行智能优化的技术需要有大数据处理能力，通过模型模拟和优化指导发酵过程。

● 大数据分析处理

数据采集与存储：通过传感器和数据采集系统，实时收集发酵过程中关键参数的数据，如温度、pH、溶氧浓度、营养物质浓度、代谢产物浓度等。使用高效的数据存储技术，如分布式数据库和云存储，确保数据的安全性和可访问性。

数据预处理：包括数据清洗、去噪、归一化等步骤，确保数据质量。使用 ETL（Extract, Transform, Load）工具将数据从不同来源提取、转换并加载到数据仓库中。

数据分析：利用机器学习和数据挖掘技术，对海量数据进行分析，发现隐藏的模式和规律。常用技术包括回归分析、聚类分析、时间序列分析和关联规则挖掘。

● 模型建立

设备模型：基于物理模型和数据驱动模型，对发酵设备进行建模。物理模型包括流体动力学模型、热力学模型等；数据驱动模型则利用历史数据训练机器学习模型（如神经网络、支持向量机等），预测设备运行状态和性能。

菌株模型：通过基因组学、代谢组学和转录组学数据，建立菌株的代谢网络模型和基因调控网络模型。利用代谢流分析（MFA）和约束为基础的代谢模型（CBM），预测菌株在不同条件下的代谢行为。

工艺模型：结合设备模型和菌株模型，建立发酵工艺的整体模型。包括动态过程模型和静态优化模型，通过模拟和优化，确定最佳的工艺参数和操作条件。

● 模型指导发酵优化

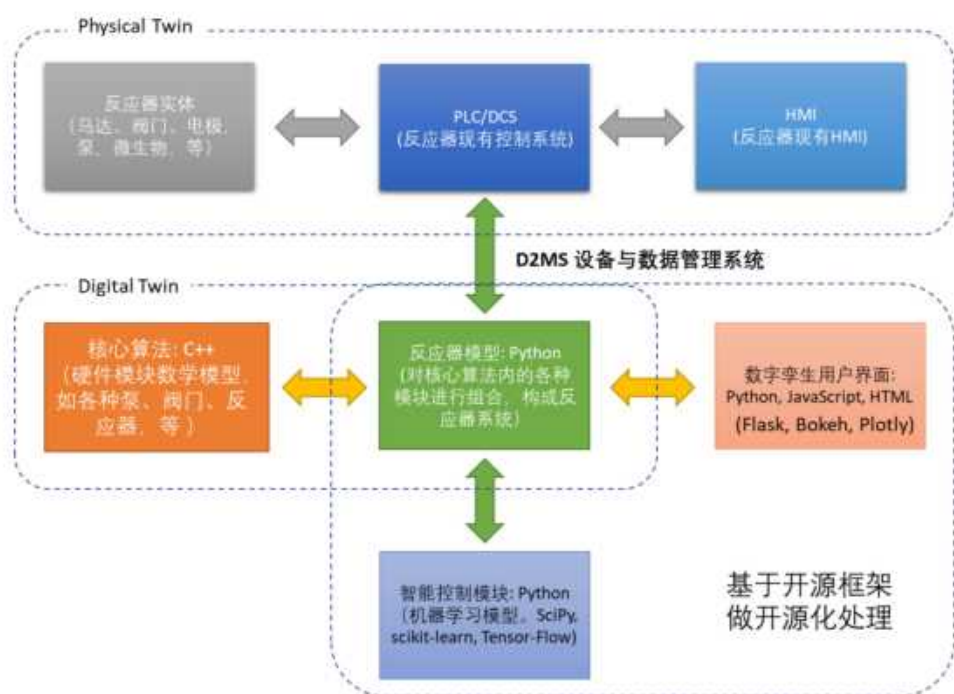
实时监控与反馈控制：通过实时数据采集和模型预测，监控发酵过程中的关键参数，利用反馈控制系统（如 PID 控制、模糊逻辑控制等），实时调整操作条件，确保发酵过程在最佳状态下运行。

优化策略：基于模型预测结果，制定优化策略，如优化营养物质供给、调控温度和 pH、调整通气和搅拌速率等，提高发酵产量和生产效率。

故障预测与维护：

● 故障预测与维护：

通过 AI 技术利用设备模型和数据分析技术，预测设备故障和异常情况，提前进行维护和检修，减少停机时间和生产损失。



图片 15: 通过 AI 技术实时监控发酵过程

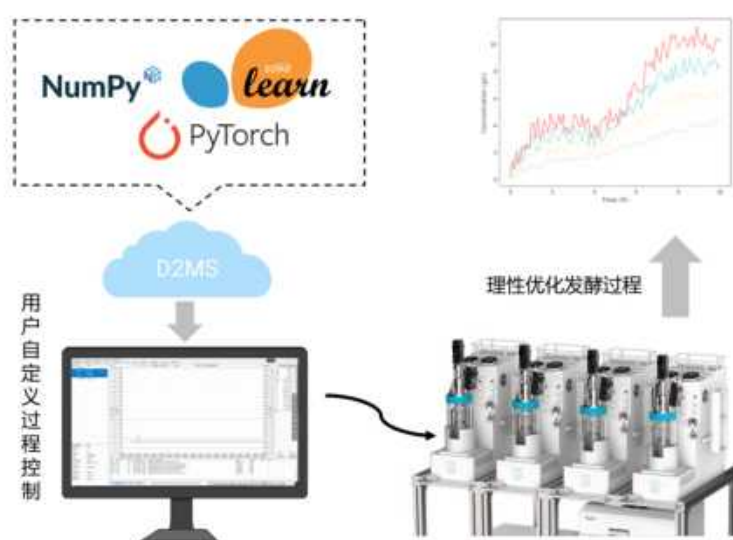
➤ 连续发酵技术

自动化连续生物反应器的设计是一个复杂的工程任务，涉及到生物工程、化学工程和自动化控制等多个领域。关键要素包括恒定进料和出料系统，确保营养物质和产物的稳定供应与排出。连续发酵优势：

- **稳定性一致性：**稳定的产物质量由于维持了恒定的操作条件，连续发酵能保证产品质量的稳定性和一致性。
- **微生物生理生化和遗传特性研究：**连续培养与发酵为微生物在恒定状态下高速生长提供了良好的环境，便于进行微生物生理生化和遗传特性的研究。
- **提高微生物密度和生产效率：**通过优化营养供应和废物去除，连续发酵能够在高密度微生物培养条件下实现更高的产量。
- **减少停机停工：**连续发酵减少了分批发酵中每次清洗、装料、消毒、接种、放罐等作业时间，节省了人力物力，降低了成本。例：通过持续添加新鲜培养基和去除代谢废物，

维持稳定的发酵环境，避免了批次发酵中的停机和清洗时间。由于不需要频繁的停机清洗和重启操作，连续发酵大大提高了设备的利用率。

- **经济效益**: 设备体积缩小，与分批发酵相比，连续发酵可以减少设备体积，降低基础建设及未来运营成本投入。
- **降低运营成本**: 连续发酵减少了批次发酵中的中断时间和相关的能源消耗，从而降低了生产成本。
- **数据**: 连续发酵相比传统补料分批培养方式能够获取更多数据，通过高精度传感器和在线分析技术，实时监控细胞内外代谢物的浓度变化。根据实时数据，动态调节培养条件和发酵参数（如 pH、温度、营养物供给），优化代谢路径，有助于提升目标产物的产量和纯度。如在生产乳酸的连续发酵过程中，利用代谢流监控系统实时监测乳酸和副产物的浓度，通过调整营养物比例和流速，实现了乳酸产量的显著提高。
- **代谢流监控**: 通过代谢流监控可提高生产效率，通过代谢流分析，可识别发酵过程中代谢瓶颈和限制步骤，针对性地进行基因编辑或代谢工程改造，消除代谢瓶颈。



图片 16: 在线代谢流分析示意图

➤ 分布式生物制造

分布式生物制造是一种新兴的生产模式，通过将生产设施分布在不同地点，实现生产的灵活性和高效性。这种模式同时特别适合于精准发酵领域的高密度发酵工艺。

● 背景与国际发展趋势

背景：传统集中化生产模式面临成本高、运输复杂等问题，而分布式生物制造能够有效解决这些问题，实现生产的本地化和个性化。

国际发展趋势：欧美等发达国家在分布式生物制造方面投入大量研发资源，相关技术和设备不断完善，逐渐形成成熟的产业链。美国国防部于 2024 年 1 月 23 日发布了支持“分布式生物制造计划”，加强国内食品供应。



图片 17：来源网络 美国国防部发布分布式生物制造相关计划

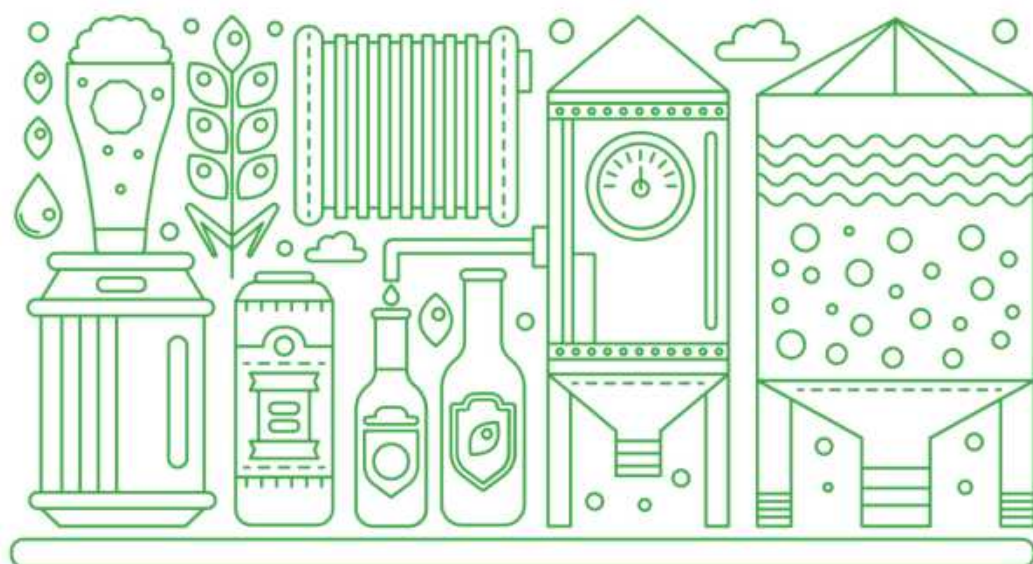
● 分布式生物制造的技术基础

包括连续发酵技术、智能控制系统、模块化发酵设备等，这些技术的进步为分布式生物制造提供了坚实基础。

精准发酵技术与分布式生物制造将紧密相关，共同推动生物制造产业的发展。精准发酵利用改造的微生物在受控条件下生产特定化合物，为生产可持续的食品和农产品替代品提供了可能，而分布式生物制造则通过在不同地点应用生物技术，实现了生产过程的灵活性和可持续性。这种结合不仅优化了资源利用，减少了对化石燃料的依赖，还有助于应对气候变化、资源短缺和食品安全等全球性挑战。

第三章

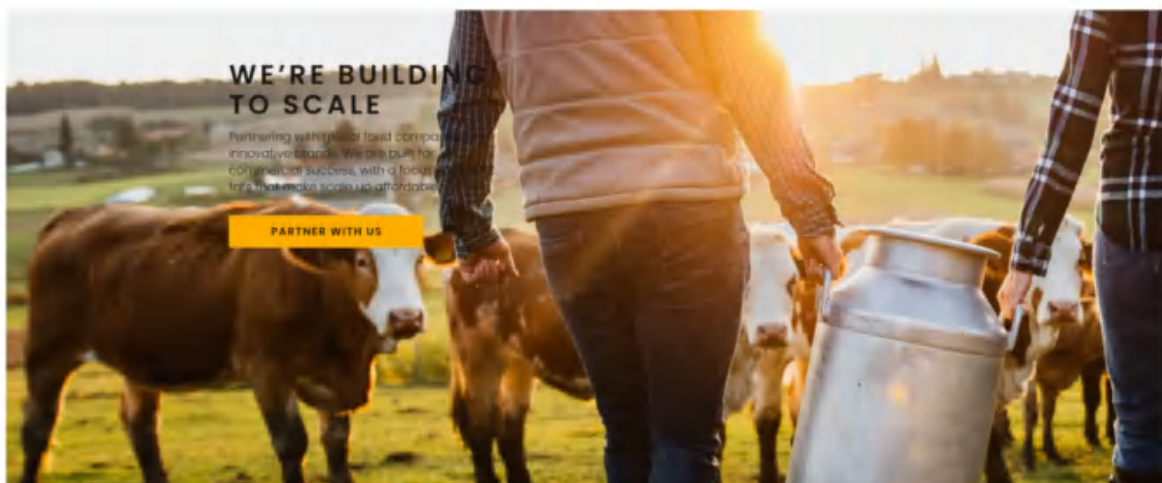
国际精准发酵现状



- 欧美等发达国家在精准发酵领域的研发和应用上处于领先地位，建立了较为完善的技术体系和产业链。向消费者，利用精准发酵技术推出了无动物乳制品和植物基肉类产品以外，一些公司已经高效地开发出从动物衍生的昂贵、高附加值的成分。
- 美国和欧盟在政策支持、科研投入和市场推广等方面均有较大的优势，涌现出一批优秀的精准发酵企业和科研机构。

✓ 实际应用和案例研究

- **食品行业：**精密发酵技术在开发替代蛋白质和乳制品方面扮演了关键角色。



图片 18：来源 <https://nourishing.io/home/>

Nourish Ingredients：以澳大利亚公司"Nourish Ingredients"为例，该公司专注于生产无动物脂肪，以增强植物蛋白的风味和质地，使其更加丰富和令人满意。Nourish Ingredients 的成立得益于 Main Sequence Ventures 和 Horizon Ventures 提供的种子资金。该公司展示

了如何利用精密发酵技术，满足消费者对可持续发展产品的需求，同时保持传统动物产品所具有的感官体验。通过这种方式，Nourish Ingredients 成功地弥合了消费者偏好和传统产品体验之间的差距。这种创新方法不仅有助于推动食品行业的可持续发展，也为消费者提供了更健康、环保的食品选择。通过利用精密发酵技术，Nourish Ingredients 正在改变食品的生产和消费方式，为未来的食品行业开辟新的可能性。

Same, But Better.

Same Dairy, Minus The Cow

Simply put, we copy the gene responsible for the production of milk protein in cows, and insert it into yeast (yes, yeast - from the same family as the brewer's and baker's yeasts we know so well). What follows is amazing! The gene acts like a manual, instructing the yeast how to produce our protein in a highly efficient way. We then place the yeast in fermentors

where it multiplies rapidly and produces real milk proteins, identical to those that cows produce, which are the key building blocks of the traditional dairy we know and love. These precious proteins are then combined with good vitamins, minerals, and non-animal fat and sugar (hence no cholesterol or lactose) to form every imaginable dairy product!



Hiya, Gladys



Fermentation, Baby!



So Fresh, So Clean



Ta-dam!

图片 19 来源: <https://www.remilk.com/>

❖ **Remilk:** 一家以色列特拉维夫的科技公司，专注于利用精密发酵技术创造牛奶替代品。

该公司的使命是生产出在成分和口味上与传统牛奶无异的产品，以满足广泛的消费者需求，特别是那些对于转向无乳制品替代品持观望态度的消费者。

● 产品特点：

成分一致性：Remilk 的产品致力于在成分上与传统牛奶保持一致，提供相同的营养价值。

口味匹配：通过精密发酵技术，Remilk 能够复制传统牛奶的独特口味，满足消费者对口感

的期待。

环境友好：与传统奶牛养殖相比，Remilk 的生产过程对环境的影响较小，符合可持续发展的理念。

包容性：Remilk 的产品旨在吸引包括乳糖不耐症患者、素食者以及对动物福利有关关注的消费者在内的广大受众。

技术优势：Remilk 利用微生物发酵过程来生产牛奶蛋白，这种方法不需要奶牛，从而减少了对动物的依赖。该公司的发酵技术能够精确控制生产过程，确保产品的质量和一致性。

市场定位：Remilk 的市场定位是为那些寻求更健康、更环保选择的消费者提供一个与传统牛奶同样美味和营养的替代品。通过提供这种替代品，Remilk 希望减少消费者对传统乳制品的依赖，同时为他们提供一种新的选择。

Remilk 的创新方法和产品开发展示了精密发酵技术在食品行业中的潜力，为传统食品提供了可持续和道德的替代方案。



图片 20 来源：<https://formo.bio/cheese/>

✧ **Formo 福尔莫公司**（德国柏林）采用精密发酵生产牛奶蛋白，然后用于制作各种奶酪。这种方法使他们能够复制传统乳制奶酪的味道、质地和营养成分。其核心业务是通过精密发酵技术生产牛奶蛋白，并将其应用于各种奶酪的制作。这种方法不仅在食品科技领域具有创新性，而且在可持续性、环保和动物福利方面 also 具有重要意义。

● 技术优势：

Formo 公司采用的精密发酵技术，是通过微生物发酵过程来生产牛奶中的关键成分——蛋白质。这一过程不涉及奶牛，而是利用经过精心选择和工程改造的微生物，通过控制发酵条件来生产出与牛奶中相同的蛋白质。

味道与质地的复制：Formo 公司的奶酪产品能够复制传统乳制奶酪的味道和质地。这意味着消费者在享受奶酪的美味时，也能体验到与传统奶酪相似的口感。

营养成分的保留：通过精密发酵生产的牛奶蛋白，能够保留传统奶酪中的营养成分，如蛋白质、钙、维生素等，满足消费者对健康食品的需求。

可持续性：与传统的奶牛养殖相比，Formo 的生产方式对环境的影响更小，有助于减少温室气体排放、土地使用和水资源消耗。

动物福利：由于不涉及奶牛，Formo 的生产方式避免了与动物养殖相关的伦理问题，符合越来越多消费者对动物友好型产品的需求。

● 市场潜力：

Formo 公司的奶酪产品不仅吸引了素食者和乳糖不耐症患者的关注，也为更广泛的消费者提供了新的选择。随着消费者对健康、环保和动物福利意识的提高，Formo 的产品有望在市场上获得更大的认可和接受。

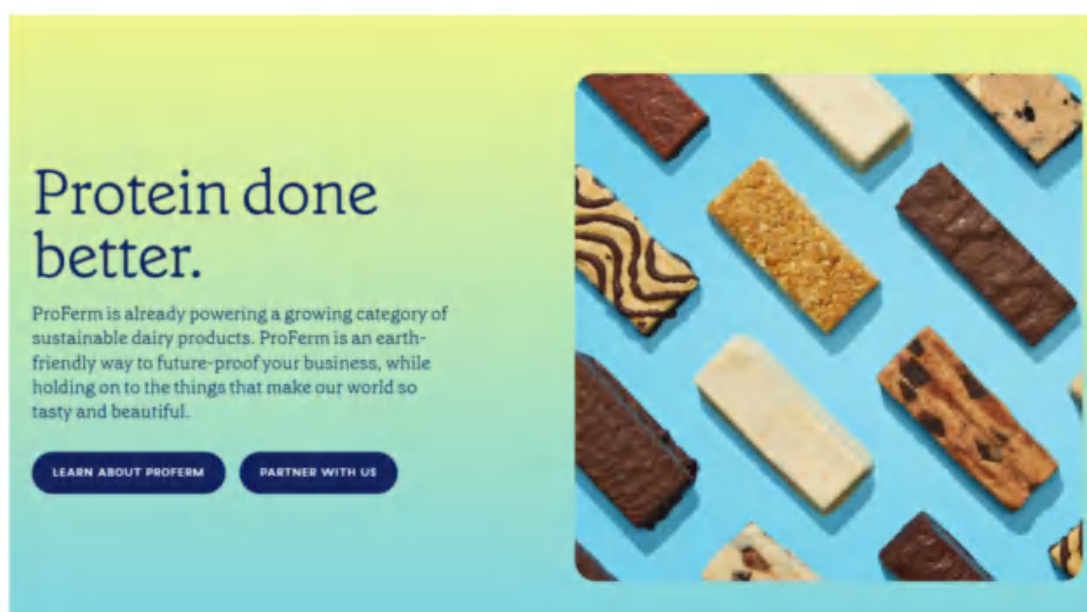
● 创新与发展：

Formo 公司在食品科技领域的创新不仅体现在其产品上，还体现在其对生产过程的不断优化和改进。通过持续的研发投入，Formo 致力于提高生产效率、降低成本，并探索更多种类的奶酪产品，以满足不同消费者群体的口味和需求。

- 社会影响:

Formo 公司的业务模式和产品开发，代表了食品科技在解决全球性挑战方面的潜力。通过提供一种既美味又可持续的奶酪替代品，Formo 正在帮助推动食品行业的转型，为实现更加绿色、健康的未来做出贡献。

总的来说，Formo 公司通过其精密发酵技术，成功地在不牺牲传统奶酪风味和营养的前提下，提供了一种环保和伦理的奶酪替代品。这种创新的生产方式不仅满足了消费者的需求，也为食品行业的可持续发展开辟了新的道路。随着技术的不断进步和市场的逐渐成熟，Formo 有望在全球范围内推广其产品，为更多消费者提供健康、美味的奶酪选择。



图片 21：来源 <https://perfectday.com/>

❖ **完美的一天 (Perfect Day)**：位于美国加利福尼亚州伯克利，是一家在食品科技领域引起广泛关注的公司。这家公司以其创新的精密发酵技术而闻名，特别是成功生产了乳清蛋白，这是一种在乳制品中常见的重要蛋白质，通常来源于牛奶。Perfect Day 的乳清蛋白是完全无动物的，这一成就在 2019 年获得了监管部门的批准，标志着食品科技领域的一个重要里程碑。

- 产品创新：

获得监管部门批准后，Perfect Day 公司迅速将其乳清蛋白技术应用于新产品的开发。他们推出了一系列冰淇淋产品，这些产品不仅味道上与使用传统牛奶制成的冰淇淋相媲美，而且在成分上完全去除动物来源，为乳糖不耐症患者、素食者以及对动物产品有顾虑的消费者提供了新的选择。

- 技术应用：

Perfect Day 的技术展示了精密发酵在创造无动物乳制品方面的潜力。通过利用微生物发酵过程，该公司能够生产出与动物源乳清蛋白在分子结构和功能上相同的替代品。这种方法不仅减少了对动物的依赖，而且降低了生产过程中的环境影响。

- 市场影响：

Perfect Day 的冰淇淋产品成功进入市场，受到了消费者的好评，这证明了无动物乳制品可以满足消费者对口味和营养的期望。公司的成功也吸引了食品行业的关注，许多其他企业也开始探索如何利用精密发酵技术来开发自己的产品。

- 可持续发展：

- Perfect Day 公司的愿景与可持续发展的理念紧密相连。通过减少对传统畜牧业的依赖，他们的生产方式有助于减少温室气体排放、土地使用和水资源消耗，从而对环境产生积极的影响。
- 随着消费者对健康、环保和动物福利的意识日益增强，Perfect Day 公司及其产品有望在未来获得更大的市场接受度。公司可能会继续扩展其产品线，包括奶酪、酸奶等其他乳制品的无动物替代品，进一步巩固其在食品科技领域的领导地位。总的来说，Perfect Day 公司通过其精密发酵技术在乳制品行业中开辟了新的可能性，为消费者提供了既美

味又可持续的选择。随着技术的不断进步和市场对这类产品需求的增长，Perfect Day 有望继续推动食品行业向更环保、更道德的方向发展。



图片 22 来源：

<https://www.melibio.com/blog/food-technology-innovator-melibio-advances-precision-fermentation-capabilities>

❖ **MeliBio**：一家位于美国加利福尼亚州奥克兰的创新公司，正在创建一种植物性蜂蜜替代品，利用精密发酵来模仿传统蜂蜜的味道、质地和营养特性，重点关注可持续性和创新。以下是对 MeliBio 公司的详细介绍：

MeliBio 的愿景是通过可持续和创新的方法，减轻蜜蜂的生产负担，同时支持本地蜜蜂物种的生存和全球蜜蜂的生物多样性。他们致力于创造一种蜂蜜替代品，不仅能够模仿传统蜂蜜的味道、质地和营养特性，还能够提供额外的功能优势。

● **技术核心：**

MeliBio 利用精密发酵技术，这是一种通过控制微生物代谢过程来生产特定化合物的方法。该公司通过优化发酵条件，能够生产出与天然蜂蜜相似的甜味剂，同时还能生产出蛋白质和其他有益成分。

- 产品特点：

- 味道和质地：MeliBio 的蜂蜜替代品旨在复制传统蜂蜜的甜味、粘稠度和口感。
- 营养特性：除了味道和质地，该公司还注重复制蜂蜜的营养价值，如天然糖分、矿物质和维生素。
- 功能增强：MeliBio 的发酵能力可以生产出功能更强的蜂蜜产品和蛋白质，可能具有传统蜂蜜所不具备的特性。

- 环境影响：

- 可持续性：通过减少对蜜蜂采集蜂蜜的依赖，MeliBio 的生产方式有助于减轻对蜜蜂种群的压力。
- 生态保护：支持本地蜜蜂物种的生存，有助于维护生态平衡和生物多样性。

- 市场定位：

MeliBio 的蜂蜜替代品主要面向寻求环保和健康生活方式的消费者，包括素食者、对蜂蜜过敏的人，以及那些希望减少对动物产品依赖的消费者。

- 社会影响：

通过提供植物性蜂蜜替代品，MeliBio 有助于推动食品行业的可持续发展。他们的产品减少了对传统养蜂业的依赖，有助于保护蜜蜂种群和生态环境。随着消费者对健康、可持续和道德食品选择的需求不断增长，MeliBio 的蜂蜜替代品有望在市场上获得更大的认可。公

司可能会继续研发新的产品，扩大其在食品科技领域的影响力，并与食品行业合作，推动整个行业向更环保、更道德的方向发展。MeliBio 的创新不仅体现了对传统食品的尊重，也展示了食品科技在满足现代消费者需求方面的潜力。通过精密发酵技术，他们正在为食品行业带来一种新的、可持续的甜味解决方案，同时为蜜蜂保护和生物多样性做出贡献。



图片 23 来源: <https://www.chr-hansen.com/>

❖ **Chr. Hansen** : (丹麦) 1874 年创立， 是一家拥有悠久历史和深厚专业知识的全球性生物技术公司，专注于微生物生产和发酵技术。主要涉及领域：HMO、食品添加剂、益生菌、健康产品，拥有遍布全球的生产设施，确保能够迅速响应并满足全球客户的需求。Chr. Hansen 以其在高质量生产方面的悠久历史和技术创新为基础，不断推动微生物发酵技术的发展，为全球市场提供高效、可持续的解决方案。在益生菌和食品添加剂领域，Chr. Hansen 享有市场领导地位，其品牌和产品广受认可。

● Chr. Hansen 利用其先进的精准发酵技术生产 MyOli™ HMO，确保产品的质量和一致性，MyOli™ HMO（纯度高达 98%）。

➤ 以下是该公司在这精准发酵领域的一些关键优势：

- 历史悠久：

成立于 1874 年，Chr. Hansen 拥有超过一个世纪的微生物研究和发酵生产经验。

- 先进的发酵技术：

Chr. Hansen 公司拥有庞大的微生物菌株库，这为其研发新型发酵产品提供了丰富的遗传资源。并应用最新的生物技术，包括基因编辑和合成生物学，来优化微生物菌株，提高发酵过程的效率和产品的质量。

- 严格的质量控制：

Chr. Hansen 遵循严格的质量控制标准，确保其发酵产品的安全性和一致性。

- 环境可持续性：

公司致力于开发对环境影响较小的生产方法，减少资源消耗和废物产生。

- 全球生产网络：

拥有遍布全球的生产设施，确保能够高效地满足国际市场的需求。

- 定制化解决方案：

能够根据不同客户的需求，提供定制化的微生物发酵解决方案。

- 科研合作与创新：

- Chr. Hansen 与全球的科研机构 and 大学保持合作，推动发酵技术的研究和创新。除此之外，Chr. Hansen 有专业人员负责与各政府紧密沟通，在公司战略方面继 2015 年联合国成员国一致通过联合国可持续发展目标（SDG）后，Chr. Hansen 启动了其首个可持续发展战略。Chr. Hansen 的可持续发展战略不仅展示了其对社会责任的承诺，也反

映了其在产品创新和业务实践中的前瞻性思维。



图片 24 来源: <https://www.lallemand.com/en/>

- ❖ **Lallemand** 是一家总部位于加拿大的私营全球性公司，专门从事微生物（酵母、细菌、真菌）及其衍生物的开发、生产和销售。拉曼为数十个不同的行业提供微生物解决方案，从人类和动物健康和营养到烘焙、酿酒、酿造、食品配料、益生菌和生物燃料。Lallemand 拥有专有的酵母和细菌集合，其中包括数千种基因鉴定和表征的菌株。以复制、管理和优化自然发酵工艺为目标，拉曼德不仅可以为客户提供满足其独特需求的精确微生物或衍生物，还可以为客户提供该领域一百多年持续研究的支持、知识和专业知识。Lallemand 的其他业务包括拥有 Macco Organiques 公司 67% 的股份，该公司生产有机酸和矿物盐的特种盐。有超过 5000 名拉勒曼员工居住在 45+ 个国家。llemand 是工业生物技术领域的全球领导者，其子公司 Danstar Ferment AG 于 2023 年 12 月完成了对瑞士生物技术企业 Evolva AG 的收购。

- **Lallemand 公司的相关介绍：**

产品应用：

- 人类和动物健康：提供益生菌和营养健康产品、提供酵母和发酵剂、开发食品工业用的微生物衍生物、提供微生物酿酒和酿造解决方案以改善生产过程
- 生物燃料：涉及生物能源领域的微生物技术
- 技术优势：
- 专有菌种集合：拥有数千种经过基因鉴定和表征的菌株
- 自然发酵工艺：专注于复制、管理和优化自然发酵过程
- 定制服务：能够为客户提供满足其独特需求的微生物或衍生物
- Lallemand 作为工业生物技术领域的领导者，通过其广泛的微生物解决方案，为全球多个行业的发展做出了重要贡献。随着生物技术领域的不断进步，Lallemand 有望继续在创新和可持续性方面发挥关键作用。



图片 25 来源: <https://evolva.com/>

- ❖ **Evolva 公司**是一家位于瑞士的生物技术企业，专注于利用合成生物学和精准发酵技术来开发和生产高价值的天然成分。Lallemand Inc 的子公司 Danstar Ferment AG 于 2023 年 12 月完成了对 Evolva AG 的收购。

Evolva 的产品广泛应用于食品和饮料、健康和营养、个人护理以及香料和香精行业。

以下是对 Evolva 公司的相关介绍：

- **主要领域：**合成生物学、精准发酵、天然成分开发
- **技术优势：**Evolva 利用合成生物学技术，通过基因工程改造微生物，以生产特定的高价值化合物。
- **精准发酵：**结合合成生物学，Evolva 通过精准发酵控制微生物的代谢途径，实现高效生产。
- **产品介绍：**
 - 香草素：通过发酵生产天然香草素，这是一种广泛用于食品和饮料行业的香料成分。
 - 诺卡酮（Nootkatone）：一种从葡萄柚皮中提取的自然成分，常用于增强柑橘类水果的香气。
 - 瓦伦烯（Valencene）：一种用于增强橙类水果香气的天然成分。
 - 香兰素（Vanillin）：一种广泛使用的香草味食品添加剂，也用于化妆品和香水中。
 - 健康防护成分：Evolva 还开发用于健康防护的成分，如抗氧化剂和抗炎剂。
- **产品优势：**

高效生产：Evolva 的生产过程比传统种植和提取方法更高效，能够稳定地大规模生产。

可控性：精准发酵技术确保了产品的一致性和质量，不受季节和气候影响。

成本效益：减少了对昂贵和不可预测的农业种植的依赖，降低了生产成本。

可持续性：提供了一种可持续的生产方式，减少了对自然资源的依赖。



图片 26 来源：网络

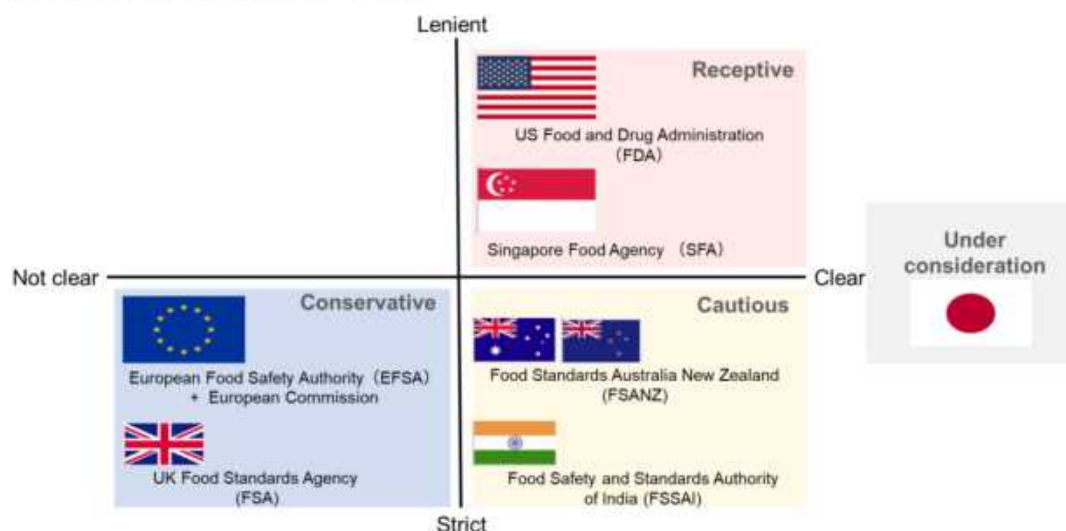
- ◆ **Phytolon:** 食品饮料公司 Phytolon（由希腊语中的“phyto”（植物）和阿拉伯语中的“lon”（颜色）组合而成）成立于 2018 年，总部位于以色列，由 Guy Polturak 创立。该公司是一家新兴的食品技术创企，专注于使用合成生物学和精准发酵技术开发天然食用色素，其运营母公司为 Yeda Research and Development Co. Ltd。Phytolon 以酵母细胞作为生产基础，利用发酵技术，推出了天然的食品着色剂。这款产品一经推出便引起食用色素行业的兴趣与关注，在 2020 年 Phytolon 获得了 European food innovation initiative、EIT Food 和 Millennium Food-Tech 共同投出的 410 万美元融资。目前融资总额约 2100 万美元。
- **技术核心:** 利用特殊的酵母菌株通过发酵生产甜菜红色素（betalain），技术最初由以色列魏茨曼科学研究所的科学家开发，后于 2018 年将独家权利转让给 Phytolon。
 - **产品应用:** 可应用于糖果、烘焙、乳制品、植物肉等多种食品。已在美国几家大型食品公司的产品中得到应用。
 - **生产效率:** 与传统植物提取相比，Phytolon 的发酵生产方法生产时间短。
 - **稳定性:** 发酵生产的甜菜红色素对热、光和氧化具有更好的稳定性。
 - **环境影响:** 与传统植物提取相比，Phytolon 的方法对环境的影响更小。所需土地资源和水资源少，不需要使用杀虫剂。

- **市场：**Phytolon 的主要竞争对手是合成色素和天然食用色素公司。Phytolon 通过其创新的发酵技术，为食品行业提供了一种更环保、更高效的天然食用色素生产方法，预计在不久的将来获得美国 FDA 的批准，有望在未来的食品科技领域发挥重要作用。

✓ 国际政策支持情况

每个国家都有自己的关于新食品（没有消费史的食品）安全的法规，并进行了上市前审查（图 8），法规的差异正影响着每个国家的市场发展进展。美国食品和药物管理局（FDA）的审查过程是相对耐受的，审查时间为 6 个月至 1 年。到目前为止，许多新的食品已经被批准，包括由 Motif 食品厂开发的牛肌红蛋白和由完美日开发的 β -乳球蛋白。相比之下，欧盟的欧洲食品安全局（EFSA）则非常严格，而且这个过程并不清楚。事实上，美国“不可能食品”公司尚未在 2019 年的大豆瘦血红蛋白申请中获得批准 16.新加坡食品总署（SFA）也进行了上市前审查。政府的“30 比 30”目标是到 2030 年将粮食自给自足提高到 30% 17 新加坡正在积极推动新型食品的商业化，到目前为止，许多食品已获得批准。至于日本，规章制度这被证明是进入市场的一个障碍。

Figure 8: Regulatory trends in each country



Source: Compiled by MGGSI based on the Good Food Institute's "2022 State of the Industry Report, Fermentation: Meat, seafood, eggs, and dairy"

图片 27 来源:

Mitsui & Co. Global Strategic Studies Institute Monthly Report February 2024

按照各国政府和国际组织采取了多项政策支持措施，包括资助科研项目、制定标准和法规、建立创新平台等。以下是一些主要国家和地区在这一领域的政策支持情况：

■ 美国

➤ 美国 EPA、FDA 和 USDA 联合发布生物技术监管计划：

- 2024 年 5 月，美国监管机构制定了一项联合计划，以“更新、简化和清晰”生物技术产品的法规和监督机制。该计划由美国环境保护署(EPA)、美国食品药品监督管理局(FDA)和美国农业部(USDA)制定，为了响应拜登的第 14081 号行政命令《推进生物技术和生物制造创新，实现可持续、安全和有保障的美国生物经济》，FDA 表示，该命令要求这三个机构改进《生物技术监管协调框架》的实施，包括提高生物技术监管体系的“透明度、可预测性、协调性和效率”。
- 行政命令将生物及技术定义为通过基因工程或基因信息的靶向或体外操纵而开发出来

的生物体(如植物、动物和微生物), 来自这些生物体的一些产品, 以及通过无细胞合成产生的产品。在 2022 年 11 月发布信息请求书(RFI)并咨询科学技术政策办公室(OSTP)后,EPA、FDA 和 USDA 收到了公众的评论(共计 88 条)。还获得了 6,000 名行业成员的签名信。其中包括生物技术开发商、制造商和学术界等组织, 确定了生物技术产品监管中这些行动将重点关注的 5 个领域(改良植物, 改良动物, 改性微生物, 人类药物、生物制剂和医疗设备, 交叉切割问题), 并且尽量在 2024 年 12 月之前更新生物技术监管协调框架。科研资助与创新计划: 美国国家科学基金会 (NSF) 和国家卫生研究院 (NIH) 等机构资助了大量关于精准发酵和分布式生物制造的科研项目。生物技术创新组织 (BIO) 也积极推动相关技术的商业化。

➤ 改良植物

- (1)各机构将确定简化审查程序的方法;(2)简化其许可程序, 并更新其用户指南;(3)EPA 和 USDA 将澄清和简化 PIP 的监管;(4)EPA、FDA 和 USDA 打算澄清它们对基因组编辑植物的调控方法, 并确保它们的调控方法是与风险成比例的;
- (5)生物工程食品清单的精简更新;
- (6) FDA 和 USDA 打算合作考虑管理粮食作物的机制, 以避免生产特定成分的基因编辑植物/粮食进入一般食品供应。

➤ 改良动物

- (1)FDA 和 USDA 最近签署了一份谅解备忘录(MOU), 涉及信息共享和监管合作, 这些动物也受到 USDA 的监管;
- (2)FDA 最近发布了两份关于动物遗传故意基因组改变(IGAs)的配套指南;
- (3)澄清并提供关于培养动物细胞食品的监管的指导;

- (4)EPA、FDA 和 USDA 打算提供有关改良昆虫和无脊椎动物害虫监管的最新信息;
- (5)EPA 将为拟用作杀虫剂的害虫动物的基因改造提供有效指导。

➤ 改性微生物

- (1)EPA 和 USDA 将澄清并尽可能协调改良微生物环境释放的监管角色、过程、信息、数据和授权要求;
- (2) USDA 将澄清哪些改良微生物受其授权下的监管,探索免除某些改良微生物对其监管的机制,受 USDA 生物法规约束的非植物生物商业化的监管途径,简化其许可程序,并更新其用户指南;
- (3)EPA 将对生物农药技术进行援助和提高申请审查的优先级。

➤ 人类药物、生物制剂和医疗设备

- (1) FDA 打算发布一项拟议的规则,修订有关药物和生物产品批准后化学、制造和控制(CMC)变化的法规,并打算发布指南草案,以更加明确其对某些生物技术产品批准后 CMC 变化的监管;
- (2)FDA 正在制定关于其监督某些基因组编辑产品的指导方针,包括使用此类治疗的平台方法
- (3)2023 年 12 月, FDA-CBER 更新了指导方针为了保证细胞的和基因治疗产品(CGT 产品)的效力;
- FDA 将继续与国立卫生研究院和多个公共和私人组织合作,以加速定制或“定制”基因疗法的开发和交付,以治疗数百万罕见疾病的患者;

➤ 美国食品和药物管理局(FDA)发布了一份行业指南

- 为支持创新和为消费者提供更多食品选择，2月22日，美国食品和药物管理局(FDA)发布了一份行业指南，描述了企业在销售基因编辑植物食品之前如何自愿与FDA合作的新流程，此流程可以帮助简化基因编辑植物食品进入市场的途径，同时确保FDA的保障措施到位。
- 该指南重申了FDA对源自新植物品种的食品采取的方法同样适用于基因编辑植物的食品。此外，该指南描述了两种流程，企业可以自愿向FDA通报他们为确保其基因编辑植物品种的食品安全所采取的步骤：自愿的上市前咨询和自愿的上市前会议。这些流程有助于简化基因编辑植物食品上市的路径，同时保持FDA的安全保障。
- FDA的内容观点如下：

自愿上市前互动推荐：FDA坚持推荐开发者在上市前与机构自愿互动，以确保基于植物的产品能够符合监管标准；

风险特征为基础的推荐路径：FDA建议互动路径基于食品的风险特征，以更好地适应不同产品的监管需求；

两种自愿通报流程：FDA明确了两种自愿通报的流程，即自愿的上市前咨询和会议，为开发者提供了灵活的选择；

● 相关FDA指南

食品安全要求一致性：FDA强调基因编辑植物食品必须符合与传统育种植物衍生的食品相同的食品安全要求，确保消费者的健康和安全，

基于风险的自愿上市前咨询：FDA继续推荐基于食品的风险特征进行自愿上市前咨询，以确保特定产品的风险得到充分考虑；

自愿上市前会议路径：针对风险特征不足以保证自愿上市前咨询的产品，FDA推荐使用自愿

上市前会议路径，预计其时间更为高效；

减少时间成本: FDA 预计自愿上市前会议路径将比市场咨询需要更少的时间，为开发者提供更迅速的监管反馈；

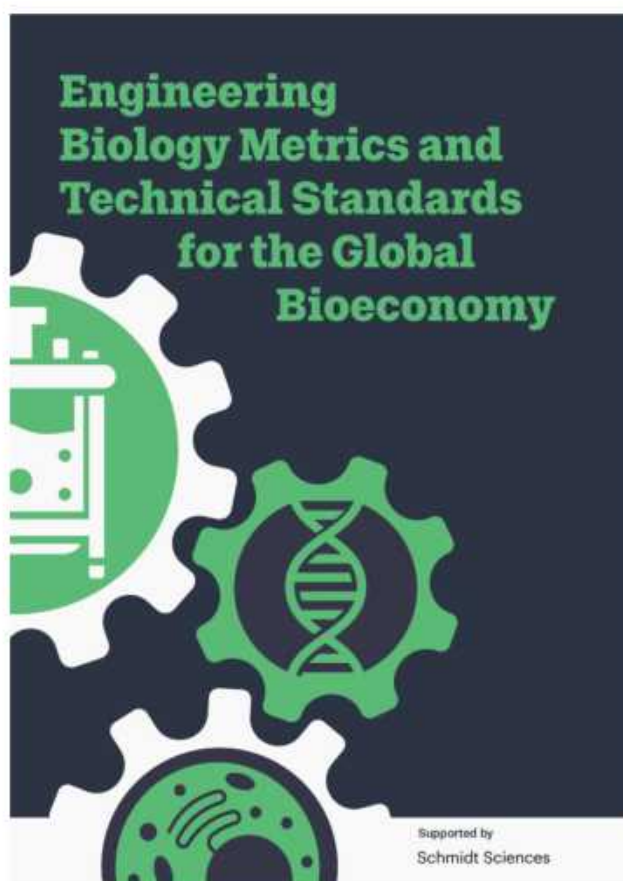
特定风险特征的建议: 针对具有特定风险特征的食品，FDA 继续建议进行自愿上市前咨询，以更全面地评估潜在的安全问题。

植物生物技术领域的进步正在为市场带来新的食品产品。这样的进步可能有助于满足不断增长的世界人口的需求，同时有助于解决全球粮食安全问题。FDA 与其他美国政府机构共同合作，共同监管源自生物科技技术的新植物产品，包括使用基因工程和基因编辑技术开发的产品。

➤ 美国环保署批准牛奶蛋白大规模精准发酵

- 截至 2022 年，全球专注微生物精准发酵蛋白的企业已经达到 136 家，Imagindairy、Remilk、Perfect Day、The EveryCo 等公司获得了美国食品药品监督管理局(FDA)的食品添加剂的安全性指标(GRASS)认证。根据美国最新的生物技术监管，合成生物学食品公司除了在产品原料本身需要进行安全认证，精准发酵所使用的微生物也需要得到美国环保署(EPA)的批准。
- 5 月 15 日，EPA 发布公告称，批准了来自新西兰的 Daisy Lab Limited 的申请，在封闭设施中使用转基因生物生产与乳制品相同的蛋白质。Daisy Lab 已经获得两种基因改造酵母的批准，但仅允许其在实验室条件使用，这项新的批准将使他们能够扩大已经正在进行的项目并增加产量。DaisyLab 将可以使用容量 2000 升的封闭容器生产与乳制品相同的蛋白质，总体积上限为 5000 升。
- EPA 有害物质和新生物总经理 Chris Hill 表示:精准发酵有可能大幅节省土地使用、水使

用和碳足迹。但仍需要实施多项控制措施，以确保转基因酵母始终受到控制。发酵后，乳清或酪蛋白等蛋白质被收获并纯化，因此所有转基因生物(GMO)都将被去除。目前国际上正在开展类似的工作，我们相信这项工作不会对人类健康构成风险。除此之外，申请的公司也需要证明其严格的安全标准，并且他们的设施将受到 EPA 的检查。



图片 28 来源：

https://www.imperial.ac.uk/media/imperial-college/medicine/infectious-disease/Standards-and-metrics-for-the-bioeconomy_EMBARGO-until-070524.pdf

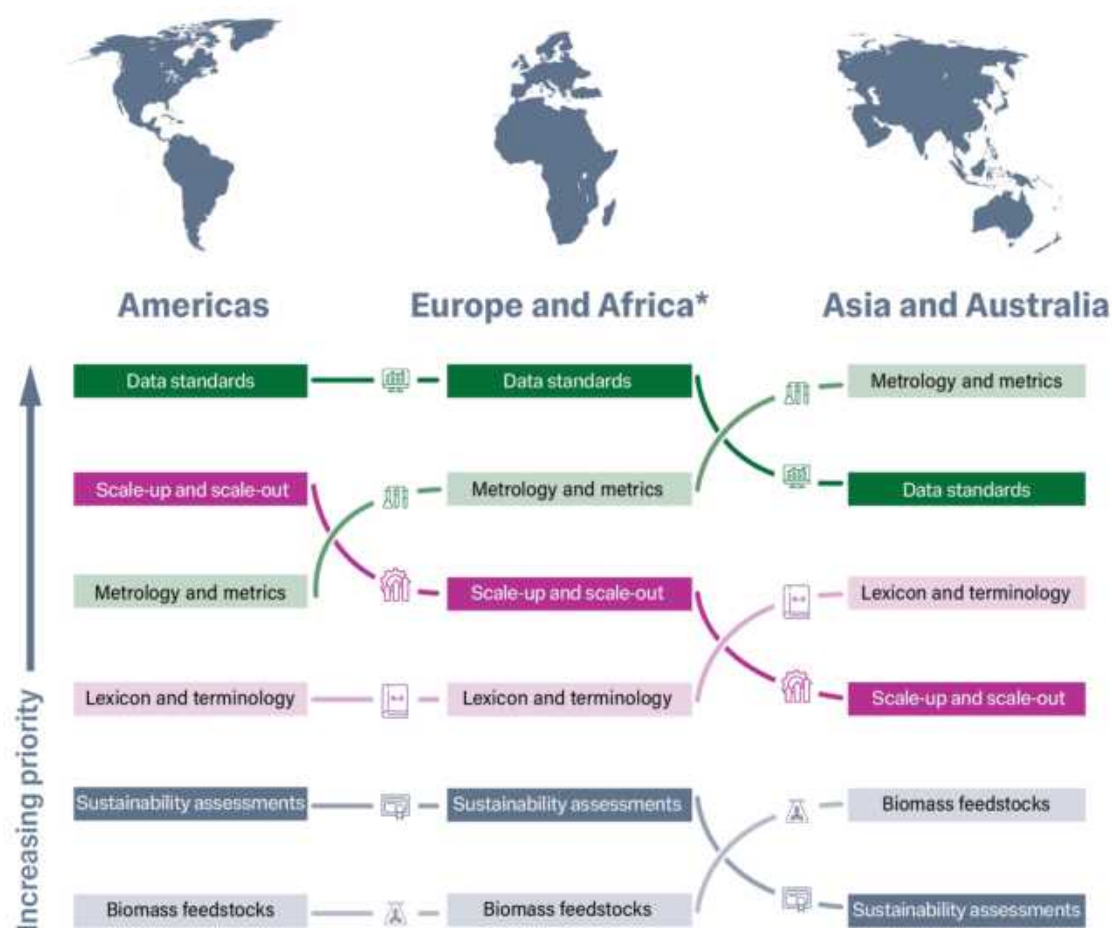
➤ 全球生物经济的工程生物学指标和技术标准

- 华盛顿特区 - 美国工程生物学研究联盟(EBRC)于 2024 年 5 月发布了一份题为

《Engineering Biology Metrics and Technical Standards for the Global Bioeconomy》

（全球生物经济的工程生物学指标和技术标准）的报告。该报告汇集了全球生物经济领域的关键技术方向和非技术领域，以促进生物经济的健康发展。

- 报告指出，全球生物经济正在迅速扩张，但缺乏统一的指标和标准，这可能成为制约其发展的瓶颈。为此，EBRC 联合了美国国家标准与技术研究院(NIST)、英国帝国理工学院和新加坡国立大学，共同探讨并制定战略路线图，以建立开放、自愿的工程生物学标准。
- 报告强调了六个技术领域的方向，包括数据标准、量化生物过程的计量和指标、放大与拓展、词汇表和术语、可持续评估的指标和标准化，以及生物质原料的标准化使用。同时，报告还提出了四个非技术领域的方向，包括标准和指标的培训与教育、公众参与、提高公众认知、建立信任、监管的明确性以及生物安全与生物安保。
- 为了更全面地收集意见，EBRC 工作组组织了三场区域性研讨会，分别在华盛顿特区、新加坡和布鲁塞尔举行，吸引了来自美洲、亚洲、澳大利亚和欧洲的利益相关者。然而，报告指出，由于缺乏非洲代表的参与，报告的观点主要反映了北半球参与者的看法。
- 研讨会主要围绕三个议题展开讨论：①相关地区背景下的生物经济战略概述、②生物经济战略中标准和指标的现状③在工程生物学推动全球生物经济加速发展中，就标准和指标的未来角色达成共识。



图片 29 来源：

https://www.imperial.ac.uk/media/imperial-college/medicine/infectious-disease/Standards-and-metrics-for-the-bioeconomy_EMBARGO-until-070524.pdf

■ 图注解读:

- 关键技术领域按区域排名显示，优先级最高的领域位于顶部。此排名是对所有研讨会参与者发出的调查结果。优先级可能由多种因素决定，这反映了生物经济的不同状态，部分是由于工程生物学技术基础情况，以及需要在全全球范围内解决的不同挑战和机遇。因此，较低的排名并不意味着不重要。研讨最初设定是邀请欧洲和非洲的利益相关者参加，非洲利益相关者没有参加研讨会。

- 研讨会确定并探讨了一系列非技术领域，反映了利益相关者的讨论。在某些情况下，这些领域被认为是支持技术建议实施的关键：
 - (1) 有关标准和度量指标的培训和教育
 - (2) 与公众的互动，以及提高公众认知和信任
 - (3) 监管清晰度
 - (4) 生物安全和生物安保
- 围绕技术和非技术领域的讨论，都强调了区域和文化差异。例如，公众对工程生物学部门的看法在不同国家和地区之间差异很大，消费者、组织和政府认为可接受的风险水平也是如此。目前全球关键利益相关者和现有法规的现状呈现出复杂的局面。报告不仅关注共同理解的领域，还详细阐述了一些存在明显差异的领域。
- 随着全球生物经济的不断增长，该报告的发布为决策者提供了宝贵的参考，有望推动全球生物经济的标准化和健康发展。

■ 欧盟

- **框架计划与资助**：欧盟的地平线 2020 (Horizon 2020) 和地平线欧洲 (Horizon Europe) 框架计划资助了大量精准发酵和分布式生物制造的研究项目，促进技术研发和应用。
- **标准与法规**：欧洲食品安全局 (EFSA) 和欧洲药品管理局 (EMA) 制定了相关产品的安全评估和监管标准，确保市场上的产品符合安全要求。
- **跨国合作与平台建设**：欧盟推动建立了多个跨国研究合作平台，如欧洲生物工业联盟 (EuropaBio)，促进成员国之间的合作与技术交流。

■ 以色列

✧ 全球首款细胞肉牛排在以色列获批

- 1月17日，路透社报道，以色列食品科技初创公司 Aleph Farms 宣布以色列监管部门批准其牛细胞培养的牛排上市销售，能够在以色列销售细胞培养牛肉，可在餐馆推出，亦可在商店零售。这次批准是替代蛋白领域的一个重要里程碑。本次获批产品成为全球首款获批销售的细胞培养牛肉，该公司也成为全球首家获批销售细胞培养牛肉的公司，而此前获批上市的产品为细胞培养鸡肉。获批后，以色列成为了继新加坡和美国之后又一个批准细胞培养肉上市销售的国家。
- 获批之后，该公司即将推出第一款 Aleph Cuts 产品细胞培育小牛排，这是全球第一款牛细胞培养牛排。这款混合肉类产品包含来自优质黑安格斯牛露西(Lucy)的未改良、非永生牛细胞，以及由大豆和小麦制成的植物蛋白基质。经过一系列的生产制造流程，大约需要四个星期内可以培育出 Aleph Cuts 牛排。扩大规模时，预计可以生产出数千吨牛排。
- Aleph Farms 是一家成立于 2017 年的食品农业公司，总部位于以色列，专注于利用细胞农业技术培养优质细胞肉。自成立以来，该公司完成筹集了约 1.4 亿美元。

✧ Imagindairy 以微生物生产的牛奶蛋白获美国 FDA 许可函

- 1月4日，以色列食品科技初创公司 Imagindairy 宣布，其专有技术基于系统和合成生物学平台，可以通过自然发酵创造出与真品无法区分的牛奶蛋白质，目前已经拿到了美国食品药品监督管理局(FDA)的许可函，表明其产品可供消费者使用的安全性。
- Imagindairy 的技术是将用于生产乳清和酪蛋白(主要牛奶蛋白质)的 DNA 插入微生物中，为了将微生物产生的乳清和酪蛋白转化为不含牛的牛奶和乳制品,Imagindairy 所用的原材料是植物性脂肪、糖和水。该技术可以在不涉及动物的情况下生产各种乳制品类

似物，从生奶到奶酪。 Imagindairy 的蛋白粉非转基因、不含胆固醇，具有与牛蛋白粉相同的风味、质地、功能和营养价值，这些蛋白质消除了牲畜对环境造成的负担。

- Imagindairy 于 2020 年在 Strauss 食品科技孵化器 The Kitchen 的支持下由 Eyal Afergan 博士(首席执行官)、Arie Abo 博士(首席技术官)和 Tamir Tuller 教授(CSO) 创立，迄今为止已筹集了超过 3000 万美元。

■ 韩国

- 韩国食品药品安全部开启细胞培养及精密发酵食品监管审批通道
- 2 月 22 日,韩国食品药品安全部(MFDS)宣布,已正式开启细胞培养肉监管审批申请的通道。这一举措意味着,通过细胞培养技术生产的肉类产品,将有望在韩国获得批准并合法销售。除了细胞培养肉,MFDS 也开始接受食品终产品中不包含使用基因改造过的微生物菌体的审批申请,意味着更多精密发酵产品也将获得合法销售批准。此前在韩国,细胞培养肉仅被允许进行研发,禁止作为食品原料在市场上销售。
- 尽管目前还没有公司正式提交批准申请,但业界预计,未来几周内将有多家企业积极响应并递交申请。据悉,整个审批过程的评估费用约为 4500 万韩元(约合 34000 美元),且预计需要 270 个工作口才能完成。

- 为了确保新蛋白产品的安全性和可靠性,MPDS 要求提交的作批档案必须包含详细的安全验证数据。这些数据包括原材料的名称、细胞的来源以及制造方法等关键信息。此外,审批文件还必须包含对潜在过敏原和毒性的全面评估,以确保产品在投放市场后不会对消费者造成健康风险。

■ 日本

科研资助与政策支持:日本文部科学省(MEXT)和经济产业省(METI)通过科研资助

和政策支持，推动精准发酵和分布式生物制造的发展。

法规与标准：日本食品安全委员会（FSC）和厚生劳动省（MHLW）制定了相关产品的安全标准和监管指南。

产业合作与平台：日本建立了多个生物制造研究和创新平台，如日本生物产业协会（JBA），促进学术界与产业界的合作。

✓ 国际精准发酵组织

■ 国际精准发酵联盟

- 国际上已经成立了多个精准发酵联盟，这些联盟汇聚了全球领先的科研机构、企业和高校，推动精准发酵技术的发展。

	Precision Fermentation Alliance (PFA)	Food Fermentation Europe (FFE)
Participating companies		
Vision	Leading companies in the precision fermentation field are taking the lead in promoting precision fermentation as a reliable solution to achieve adaptable and sustainable food systems worldwide	Precision fermented food companies in Europe are taking the initiative to create a global sustainable food system and leading the rapid development of innovative food products in Europe
Objectives	• Establish safety of precision fermented foods (promote consumer understanding) • Build and optimize the value chain • Cooperate with regulatory authorities and public-private partnerships (promote efficient market adoption of precision fermented foods)	• Establish a sustainable food system in Europe (environmental considerations and food security) • Promote market uptake of precision fermentation-derived protein (promote consumer understanding) • Make recommendations for a transparent and efficient regulatory framework (promote the efficient development of precision fermented foods)

Source: Compiled by MGSSI based on the following materials: Precision Fermentation Alliance, https://www.pfalliance.org/wp-content/uploads/2023/04/PFA_All_Logos-scaled.jpg, Business Wire, <https://www.businesswire.com/news/home/20230216005362/en/Food-Tech-Leaders-Come-Together-to-Form-the-Precision-Fermentation-Alliance-to-Champion-a-More-Resilient-and-Sustainable-Future>, Food Fermentation Europe, <https://static1.squarespace.com/static/63fc99009958ca6e316067e2/t/64a3eaa5e281e906a3f387da/1688464039933/Food+Fermentation+Europe%E2%80%99s+Vision+on+the+upcoming+Sustainable+Food+Systems+Framework.pdf>

图片 30 来源：网络

✧ Precision Fermentation Alliance (PFA)

- 精密发酵联盟(PFA)的成立,这是一个由 9 家美国精密发酵初创公司组成的行业协会 PFA 的成立是为了促进消费者的理解,优化价值链,与监管机构合作,促进公私合作伙伴关系,以加速美国的市场发展。与此同时,在欧洲,该公司于 2023 年 3 月宣布成立了欧洲食品发酵协会(FFE),这是一个由总部位于欧洲的五家精密发酵初创公司组成的行业协会(图 6)。作为其主要的创始目标之一,FFE 引用了欧盟关于精确发酵的改革法规来更加透明。目前,在欧洲没有消费史的新食品的销售需要通过繁琐而不明确的审查过程获得事先批准,而在美国,相应的规定则相对容易和明确。FFE 的举措反映了这家欧洲公司急于赶上美国的步伐,在美国,对精发酵行业的投资正在趋同,许多精发酵食品已经上市。

✧ International Society for Precision Fermentation (ISPF)

- 为了创建一个全球性的精准发酵研究和应用平台,促进跨学科的合作与交流。推动精准发酵技术在食品、药品和材料等领域的应用而建立。
- 每年会举办国际性学术会议和行业论坛,促进知识交流和合作。发布研究成果和技术报告,建立公开的科研数据库,提供技术资源。促进成员间的合作研究,推动技术转让和商业化应用。

- **对行业的促进作用:**

科研进展:通过跨学科合作,加速精准发酵技术的科研进展。

技术推广:推动精准发酵技术在各行业的应用,扩大其影响力。

资源共享:通过建立数据库和共享平台,提供丰富的技术资源和信息支持。

- **未来计划:**

开展更多跨国合作项目，促进国际间的技术交流和合作。

推动精准发酵技术在更多新兴领域的应用，拓展市场空间。

✧ European Precision Fermentation Consortium (EPFC)

- 为了促进欧洲各国在精准发酵领域的合作与创新，提高欧洲在全球精准发酵技术中的竞争力，以及支持中小企业和初创公司的技术发展和市场进入而创立。
- 每年组织区域性研讨会，讨论技术发展和市场动态。提供研发资金支持，鼓励创新项目和技术孵化。与政府机构合作，提出政策建议，推动有利于精准发酵技术发展的政策环境。

● 对行业的促进作用：

区域协同：通过区域合作，提高欧洲整体的技术水平和市场竞争力。

政策推动：影响政策制定，为行业发展创造有利环境。

创新支持：为中小企业和初创公司提供支持，推动技术创新和商业化应用。

● 未来计划：

推动精准发酵技术在欧洲市场的广泛应用，提高市场份额。

建立更多的技术孵化器和创新中心，支持初创企业的发展。

✓ 发展情况总结

- 精准发酵代表了种植业和养殖业的革命性转变，为传统食品及天然产品生产方法提供了可持续的替代方案。这种方法利用工程微生物的力量来生产复杂的有机分子，处于食品科学和生物技术的前沿。然而，将这项创新融入主流农业并确保其被消费者和行业接受

会带来一些挑战，同时也开辟了未来可能性的视野。

■ 当前挑战

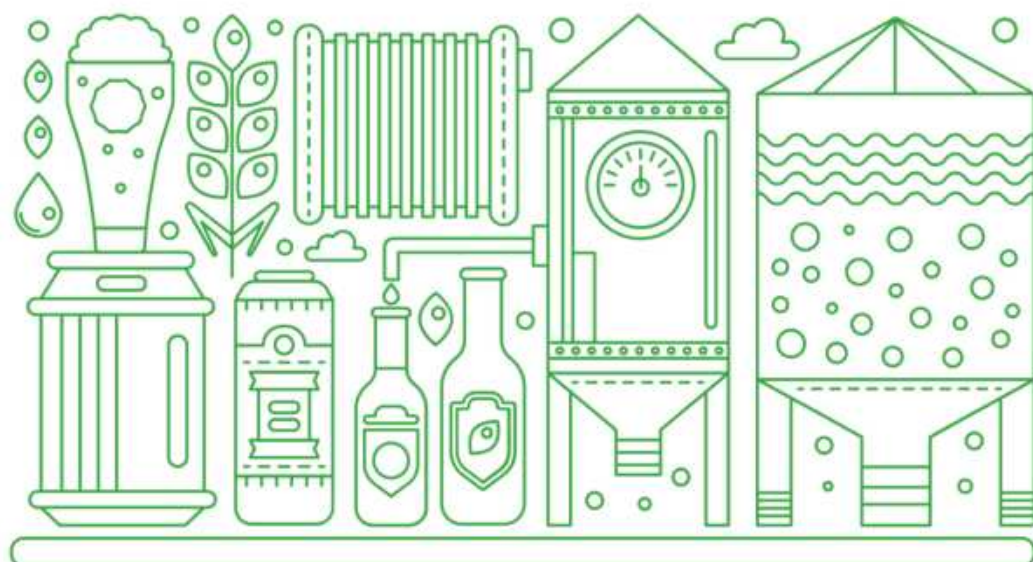
- **技术挑战：**采用精准发酵的主要障碍在于其发展的初期阶段。将技术从实验室设置扩展到大规模生产需要生物加工和工程方面的重大进步。
- **监管：**精准发酵产品的监管环境仍在不断发展。驾驭这些监管途径需要明确的指导方针，以确保这些产品的安全性和有效性，同时又不抑制创新。
- **市场接受度：**尽管具有潜力，但精准发酵产品的市场采用仍面临消费者和行业的质疑，部分原因是转基因生物（GMO）和技术新颖性的担忧。

■ 国际形式展望

- 国际精准发酵的发展时机已经成熟，创新有望解决全球粮食安全和可持续发展挑战。随着技术的成熟，我们预计会开发出更高效的发酵工艺，从而大大减少食品生产对环境的影响，为动物源性产品甚至生物农药和肥料等非食品农产品提供可持续的替代品。
- 市场准备情况：市场对通过精密发酵开发的产品的接受度正在逐渐提高。人们对传统农业对环境影响的认识不断提高，以及对可持续食品选择的需求不断增长，推动了这种接受教育和透明度的作用，提高消费者和行业的接受度取决于向公众宣传精密发酵产品的好处和安全性的努力。生产过程的透明度和监管机构的积极参与有助于建立信任并消除与该技术相关的神话。
- 总之，尽管存在挑战，但可持续、高效和创新的解决方案有望应对紧迫的食品生产挑战，照亮了农业科技精准发酵的前进道路。通过持续的研究、透明的对话和适应性监管框架，精准发酵可以在塑造全球农业和粮食系统的未来方面发挥关键作用。

第四章

中国精准发酵现状与发展路线图



- 习近平总书记指出，要树立大食物观。要向森林要食物，向江河湖海要食物，向设施农业要食物，同时要从传统农作物和畜禽资源向更丰富的生物资源拓展，发展生物科技、生物产业，向植物动物微生物要热量、要蛋白。会议中提到的“生物科技”“生物产业”和“开发食物资源”等关键词，为我国生物精准发酵产业的发展指明了方向。
- 国务院国资委布局生物制造领域：体现了国家对战略性新兴产业的重视和发展。根据相关报道，国资委已经明确了在生物技术等关键领域的投资和发展策略。

✓ 国内精准发酵现状

国内精准发酵领域目前还处于发展的早期阶段，但已经有一些企业开始在这个领域进行布局。以下是国内精准发酵领域企业情况和行业现状的概述：



图 31 来源：文汇报 昌进生物的发酵工程作为核心技术之一正在不断拓展研发路径

✧ 上海昌进生物科技有限公司（中国 简称昌进生物）

昌进生物是一家聚焦生物合成蛋白和微生物蛋白的研究、开发、产业化的国家高新技术企业，是中国首批同时具备微生物蛋白和重组蛋白双赛道技术实力的食品科技企业之一。

开发方向契合习近平总书记关于“向微生物要热量、要蛋白”、“大食物观”等讲话精神。以合成生物学技术实现微生物合成蛋白高效生物制造,在保障粮食安全、营养健康等领域起引领示范作用。项目于 2021 年 3 月启动，由北大原校长许智宏院士倡议发起和进行指导，研发团队由数十位教授博导、博士、硕士组成，覆盖了合成生物学多个研究领域，是合成生物食品创新生物制造全球领先企业之一。

● 技术优势：

公司通过多组学数据解析微生物蛋白生成机制，以诱变进化和高通量筛选等方法建立育种筛选体系，选育出高产食用蛋白专有菌株，在可食用微生物合成蛋白领域，培养周期、蛋白转化效率等方面均达到国际最高水平，产品已获得了食品生产许可，并开始规模量产。

公司对可食用微生物的基因组学、转录组学、代谢组学进行分析，形成多维度的底盘元件库和模块化蛋白合成体系。全球首次实现利用可食用微生物合成乳蛋白、全球首次实现以乙醇为碳源合成可食用蛋白。目前已完成牛、猫、鲸鱼等哺乳动物 β -乳球蛋白及人源胶原蛋白、乳铁蛋白、甜味蛋白等高值蛋白的合成。2023 年公司 AI 设计蛋白实现成功合成及高产率中试生产，并验证蛋白设计功能。

在昌进生物，实现了 AI 人工设计蛋白的实验室成功表达及功能验证，微生物合成蛋白新品稠滑奶盖、芝士蛋糕、鲜奶脆片等受到大量试吃者的欢迎。一吨发酵罐的乳清蛋白产量相当于 8 头奶牛，45 吨罐微生物生产线相当于 360 头奶牛牧场产出的乳清蛋白，而养一头奶牛到产奶需要两年多，启动发酵罐产出乳蛋白只需 5 天。在骆滨看来，微生物“奶牛”

生产蛋白质的效率远胜于牧场中的奶牛。目前昌进所研发的乳蛋白产品浓度已大幅提升，目标蛋白占总蛋白纯度可达 95%，已具备乳清蛋白的产业化能力。

- 市场优势：
- 公司为高新技术企业、专精特新企业、创新型中小企业、上海市合成生物产业协会副会长单位、上海市生物医药行业协会副会长单位兼合成生物专委会主任委员单位、上海市未来产业生物制造专家委员会副主任委员单位。
- 2023 年 11 月，习近平总书记在上海市考察调研，昌进生物微生物合成蛋白作为食品合成生物学创新成果进行了汇报展示。
- 2023 年上海“科技创新行动计划”-合成生物专项-功能食品的合成生物制造由昌进牵头。
- 公司首条产线（上海昌进生物科技有限公司旗下全资子公司青岛昌进生物科技有限公司）已获得食品生产许可并投产，目前已获得包括 FSSC22000、ISO22000、HACCP 多个质量认证。
- 公司拥有发酵设施：多联 1.5L 全自动迷你发酵罐—多联 5L—多联 10L—多联 15L—50L—1000L—5000L—45 吨。形成从筛选、小试、中试，到小规模生产、大规模生产等全产业链开发。



图片 32：来源官网

- ◆ **山东恒鲁生物科技有限公司**（简称恒鲁生物）是一家位于中国山东省济南市的高科技合成生物学企业，成立于 2018 年 3 月，创始人方诩教授，致力于 HMOs、红景天苷等新物质的绿色制造和商业开发。
- 恒鲁生物开发了“酶/酵母双法”技术，成功合成多种母乳低聚糖（HMOs）。产品系列包括 LNB、LNT、LNnT、LNT II、2'-FL 等，建成年产 20 吨的 HMO 生产基地，采用完全自主研发的酵母合成 HMO 量产技术，实现国内首家多种 HMOs 的大规模生产。
 - 该项目 2023 年 5 月迁到人和镇何家村，投资 4000 万元盘活恒通鱼粉闲置厂房，完成 7800 平方米厂房改造、内外装修以及精加工设备订制，开展海洋生物肽、人乳寡糖、红景天苷等天然产物的合成生物学技术产业化工作。
 - HMO 项目的顺利投产，不仅仅是恒鲁生物公司发展历程中的一个新里程，也是中国合成生物学的一个重要里程。这家工厂里采用的技术，是中国人完全自主研发的，世界上唯一利用酵母合成 HMO 的量产技术。



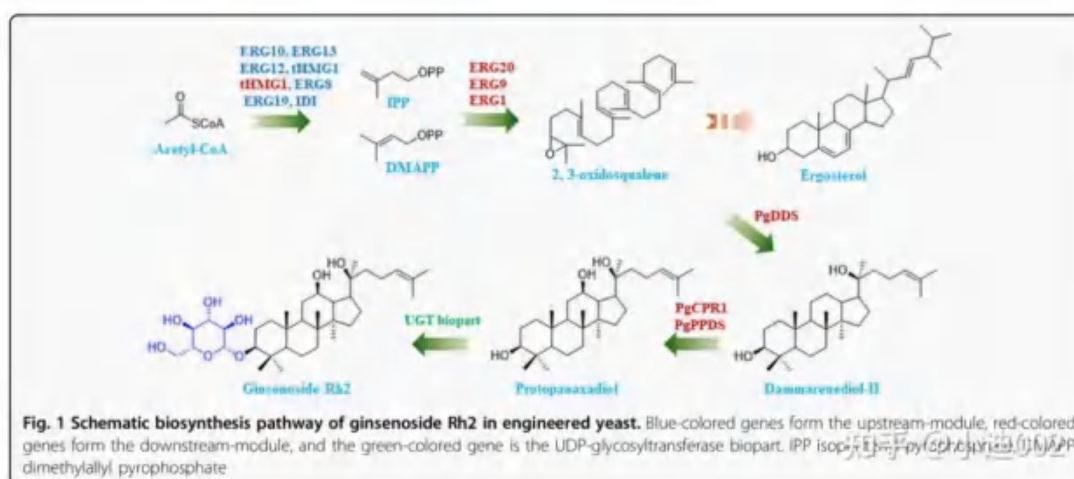
图片 33: 来源网址 <https://www.synaura.cn/index.html>

- ◆ **虹摹生物**：由蒙牛与合成生物学公司弈柯莱合资成立的公司，落地于上海张江，主要从事合成生物学方法的研发，并致力于将其应用于规模化生产。当前，虹摹生物已经建立了规模庞大的生物资源工程库平台，在生物合成、高性能细胞工厂智能设计以及产品规模化生产上积累了丰富经验。
- 目前其布局的管线已有 10 多种，覆盖生物医药、绿色农业、健康食品等多个领域其中 HMOs(母乳低聚糖)为首个明星产品。
- 2023 年 6 月，虹摹生物自主研发生产的 2'-FL (2'-岩藻糖基乳糖)获得了美国 FDA self-GRAS 市场准入许可，也是中国企业在全球 HMO 领域首次采用自主知识产权实现市场准入。
- 2023 年 10 月，国家卫生健康委发布公告，2-FL 以及 LNnt 等两款母乳低聚糖(HMOs)成分在国内申请食品添加剂新品种获得批准。虹摹生物为首批获批企业中唯一一家中国本土企业。
- 2024 年 1 月份，虹摹生物宣布拿到国内首家 HMO 食品生产许可证。目前，虹摹生物已申请 39 项 HMO 相关发明专利，涵盖菌株构建、HMO 应用和工艺等系列专利，并已通过国际 PCT 审查。

- 2024 年 3 月 13 日 国家卫生健康委员会(简称“卫健委”)发布公告，批准了多款食品添加剂。其中，弈柯莱生物自主研发甜菊糖苷获卫健委批准应用于食品。据悉，这系**弈柯莱生物**继缔造了基于合成生物学技术研发的西他列汀、2'-岩溪糖基乳糖(2'-FL，母乳寡糖，HMO)-后，第三个中国首批获批的创新技术产品。不仅如此,弈柯莱生物已于2024 年 2 月成立弈柯糖生物科技(上海)有限公司，该子公司致力于成为全球领先的天然减糖解决方案供应商，将全面负责集团甜菊糖苷业务的相关运营。此次获批，对赋能下游食品饮料企业产业升级，践行大食物观，提升我国甜菊糖苷行业的核心竞争力以及满足市场对高端代糖产品持续高涨的需求均具有积极促进意义。

■ 可持续天然替代品

- 除了食品之外，精密发酵的应用还扩展到一切可持续天然替代品。尽管生物农药或肥料的具体案例研究很少被公开，但总体技术彻底改变这些行业的潜力是显而易见的。该技术能够有效地生产特定化合物，从而可以开发出有针对性的、环保的害虫防治解决方案和肥料，从而最大限度地减少化学品的使用及其对环境的影响。精准发酵越来越多地展示其超越传统领域的潜力，涉足食品与营养，消费与个护领域，标志着我们处理农业和食品可持续性的方式发生了重大转变。



图片 34 来源: <https://zhuanlan.zhihu.com/p/554688624>

- ✧ **生合万物(上海)生物科技有限公司** (中国企业, 简称“生合万物”)由两位中国科学院院士(分子微生物学家赵国屏院士、有机化学家岳建民院士)领衔共建, 在天然化合物的合成生物学研究方面经验丰富。公司致力于用合成生物学技术从头合成天然化合物, 引领合成生物技术在药物、食品营养和个人护理等领域的变革, 创造纯净、安全、高效的原料, 推动绿色可持续发展。
- **技术优势:**
 - **前沿天然化合物技术平台:** 生合万物技术平台目前已经建设成完整的天然化合物途径解析、设计、重构和定向异源合成技术链, 成功解析 30 余种天然化合物代谢通路。生合万物技术平台通过合成生物学技术从头合成 10 余种稀有人参皂苷、淫羊藿素、麦角硫因等天然化合物, 纯度可达 99%以上。
 - **资深天然化合物技术团队:** 生合万物技术团队由 10 余位合成生物学及天然化合物领域的博士担任研发骨干, 并拥有近 20 位硕士/学士的技术团队, 其中技术领衔人深耕合成生物学领域超过 12 年, 深谙天然化合物合成途径的全面解析、生物功能元件挖掘以及产业化制备。
 - 生合万物已成功制备公斤级稀有人参皂苷、淫羊藿素、角鲨烯、麦角硫因等 30+种产品, 其中 15 种产品达到产业化标准。
 - 目前生合万物人参皂苷 CK 在细胞工厂的产量可以达到 9.7g/L, Rh2 产量为 3.3g/L, 纯度超过 99.5%, 部分化合物的产率提高了数千倍。
 - 生合万物产品正在应用于多项生物合成技术制备的专利原料药研发以及多款日化领域产品的开发。



图片 35 来源：网络

- ◆ **上海依诺基科生物技术有限公司**（中国企业，简称“依诺基科”），成立于 2022 年，是一家极具发展潜力的合成生物学研发及产业化企业，研发中心位于上海奉贤南桥临港科技城，专注于合成生物学底盘细胞的开发与技术平台的搭建；中试平台位于浙江德清，主要进行放大工艺的开发及中试生产。依诺基科自成立以来，已完成天使轮融资、Pre-A 轮融资，累计近 1.5 亿元人民币。这充分展示出依诺基科巨大的发展潜力与价值，为后续的快速发展奠定了坚实的基础。
- **技术优势：**
 - 依诺基科由行业内知名专家创立，团队深耕行业二十余年。创始人储消和此前长期在升华拜克等行业领先企业担任总工程师、总经理等职务，具有丰富的合成生物产业化经验；创始人叶邦策是华东理工大学生物工程学院教授，在合成生物学领域有深厚的积淀。公司还汇聚了国内外知名的化工及合成生物学公司的市场销售、生产管理人才。
 - 公司经过两年快速发展，已在天然香料、医药大健康、生物基化学品等领域建立起完整的研、产、销运营体系；成功将数个产品推进至产业化阶段，并取得了不错的销售业绩。同时，一系列前瞻性的产品正处于中试开发阶段。代表性产品包括白藜芦醇及糖苷衍生物、酪氨酸及系列产品、3-羟基丙酸及系列产品。

- 此外，依诺基科已与国内、外知名企业建立了长期稳定的合作关系，结合市场需求与合成生物学技术平台，不断迭代升级，推出更多具有市场竞争力的产品。



图片 36 来源: <https://cataya.com/>

- ◇ **柯泰亚生物科技（上海）有限公司**（中国），一家致力于创造纯净、安全、可持续生物基产品的合成生物公司。应用前沿的合成生物技术，通过大规模生物发酵为食品营养、个人护理、医药等市场提供天然、绿色、高质量的创新原料产品，希望帮助当前社会摆脱对石油的依赖，解决包括环境污染、碳排放和气候变化等重要的全球性问题。
- 成立于 2021 年 9 月，研发中心位于上海张江科学城，并在美国旧金山湾区设有分支机构。是一支经验丰富，拥有全球视野和资源能力的团队，创始团队在开发生物基产品方面拥有 40 多年的工业经验，努力成为具有从技术开发、生产制造到商业化的端到端能力的合成生物公司。
- **平台能力**：公司已经建立了“DBTL”（设计-构建-测试-学习）平台能力，覆盖数据科学、菌种工程、体内酶工程、发酵工程、分离纯化、放大量产等核心环节。该平台的建

立标志着公司在合成生物学研发方面具备了全流程的数据化和自动化能力，能够高效赋能研发、工艺、生产全流程。

- **创始人:**赵立山博士在合成生物学领域有超过二十年生物技术和产品开发及其商业化的成功经验。在创立柯泰亚之前，赵博士于 2008 年至 2021 年担任 Amyris 的研发副总裁和中国区总裁。在任职 Amyris 期间，赵博士领导或参与了全球首个合成生物自动化技术平台的构建和运行，以及青蒿素、法尼烯、甜菊糖苷 M 等十多种产品从实验室研发到大规模生产和商业化。他还成功地建立了 Amyris 在中国的业务。在加入 Amyris 之前，赵博士在 Diversa Corp 担任资深科学家，专注各种工业酶的发现和定向进化研究。赵博士毕业于复旦大学（化学学士和有机化学硕士）以及美国明尼苏达大学（生物化学博士）。
- **融资情况:**2023 年 9 月，柯泰亚生物宣布完成了 2.5 亿元人民币的 B 轮融资，由恒旭资本和斯道资本联合领投，河南汇融、食芯资本跟投。这标志着公司成立近 2 年时间内完成的第四轮融资，累计完成近 5 亿元人民币的资金储备。



图片 37 来源：网络

◆ **微元合成生物技术（北京）有限公司**（以下简称“微元合成”）成立于 2021 年 12 月，由国内最早从事合成生物学研发及产业化的团队创立，致力于合成生物学技术的研发和产业化。成立至今，公司先后完成多轮数亿元股权融资，股东包括北京国管顺禧基金、北京京国瑞投资基金、北京医药健康产业基金、河南投资集团汇融基金、深创投、秦皇岛北戴河新区高新技术产业基金、北京协同创新基金等国有资本以及经纬创投、博远资本、险峰资本、浙江红什等市场化知名投资机构。

● **技术优势**

- 凭借所掌握的底层技术，微元合成面向人类营养、动物营养等领域，布局了天然稀少糖及糖醇、类胡萝卜素、功能性原料等产品管线。目前，微元合成多个产品管线均取得突破，如全球首家实现甘露醇生物制造技术量产，为化工加氢生产甘露醇产业向绿色可持续转型提供了解决方案；全球首创的以葡萄糖或粗蔗糖为原料直接发酵生产阿洛酮糖技术，彻底解决了目前工业生产存在的原料成本高、转化率低、分离困难等难题，大幅降低生产成本，公司阿洛酮糖项目已与国药国际成立合资公司——国药微元科技（秦皇岛）有限公司，双方将以国药微元为载体，充分发挥各自在技术创新、大健康产业、国际化经营等方面优势，加快推动阿洛酮糖的产业化，为公司贡献利润；行业领先的生物发酵法生产叶黄素、玉米黄质等天然类胡萝卜素产品，相较于传统的植物提取，大幅降低生产成本的同时，还可节约大量耕地资源。
- 公司为中国国际商会医药健康产业工作委员会副主席单位，中关村高新技术企业，科技型中小企业，创客中国全国 500 强，2023 年生物制造新锐企业，北京市博士后创新实践基地。

- 2024 年 4 月中关村论坛，公司独立自主开发的阿洛酮糖（无花果糖）绿色生物制造技术获中关村国际前沿科技大赛生物医药领域决赛第二名，入选中关村论坛《百项新技术新产品榜单》。

✓ 精准发酵有关基础研究投入情况

■ 国际情况

- 全球生物经济正处于快速发展阶段，其价值估计约为 4 万亿美元，并预计将继续加速增长。随着越来越多的国家认识到生物经济在经济和可持续性方面的巨大潜力，纷纷发布国家生物经济战略。资金投入方面，例如美国政府承诺提供 20 亿美元，英国政府宣布将投资 20 亿英镑，以抓住工程生物学的潜力。中国国务院国资委将开展第二批中央企业原创技术策源地布局建设，在生物制造等领域布局原创技术策源地；湖北、安徽、北京等地相继发布支持合成生物的相关政策并规划建议产业集群。
- 以合成生物为核心内涵的生物制造近年成为各国科技战略竞争高地之一，带来产业核心要素流通及协作的壁垒。美国政府的相关政策和法令，特别是《国家生物技术和生物制造计划》、《美国生物技术和生物制造的明确目标》，以及 2024 年 5 月，美国工程生物学研究联盟(EBRC) Bioeconomy 发布题为《全球生物经济的工程生物学指标和技术标准》(Engineering Biology Metrics and Technical Standards for the Global Bioeconomy)的报告。体现了对生物制造领域的高度重视和本土供应链保护的决心。这将进一步带来合成生物等领域的国际技术交流和科研协作的不确定性，提高海外市场进入门槛。

■ 中美两国投入比较

- ❖ 两国在发展进程上各有特点和优势，美国在精准发酵领域起步较早，拥有较为成熟的产业基础和市场环境。美国企业在合成生物学和精密发酵技术方面进行了大量投入，已经形成了一定的产业规模和市场竞争力。中国虽然在精准发酵领域起步较晚，但近年来发展迅速，政府和科研机构对合成生物学领域的投入持续增加，国内企业也在不断加大研发力度，推动产业快速发展，中国的传统发酵食品产业，凭借其深厚的文化底蕴和历史传承，正站在技术革新的前沿。面对全球化的竞争和市场需求的演变，中国发酵行业正经历着一场技术转型，旨在通过精准发酵提升产业的整体竞争力。
- ❖ 美国在精准发酵领域的投入较大，拥有一批领先的合成生物学公司，如 Ginkgo Bioworks、Zymergen 等，这些公司在研发和产业化方面进行了大量投资，精密发酵技术方面具有较强的研发实力和创新能力，已经取得了一系列重要突破，如基因编辑、微生物底盘细胞构建、自动化高通量工艺优化等。同时需求也较大，
- ❖ 美国在生物反应器和发酵罐领域拥有成熟的供应链体系，占据全球市场的领先地位。凭借先进的技术和创新能力，美国制造商如 GE Healthcare 和 Thermo Fisher Scientific 等在生物反应器的设计和制造上展现出强大的研发实力，以及 ABEC，自 1974 年以来，ABEC 一直是为全球生物制药行业提供整体解决方案和服务的领导者。全球制药企业和生物技术公司中的大多数都是 ABEC 的客户；当今很多主流药物均由 ABEC 设计、制造、安装、并服务的工艺设备所生产。美国生物医药产业的供应链相对稳定，但精准发酵面临潜在风险，实现商业规模上更高效地生产生物基产品需要使用重复使用的自动化不锈钢生物反应器，这一供应周期不希望太长。在 2023 年 4 月 19 日，美国国防部（DOD）“生物工业制造和设计生态系统”（BioMADE）宣布 5 个新项目，这些项目将聚焦开发更高效、成本更低廉、更灵活且可重新部署的生物反应器，以推进美国生物经济和生

物制造目标的实现。BioMADE 是国防部于 2020 年 10 月资助建立的工业生物制造创新研究所，旨在打造一个可持续、端对端的工业生物制造生态系统。旨在进一步推进生物反应器技术的发展。市场规模的持续增长显示了美国在该领域的市场需求和发展潜力。同时，美国企业在全球市场上积极参与国际合作与竞争，不断推动新技术和新产品的开发，以维持其在全球生物反应器行业的领导地位。

- ❖ BioMADE 的 5 个项目团队分别提出了生物反应器硬件、软件、传感器、建模和自动化方面的创新技术，以在商业规模上更高效地生产生物基产品。
- **开发连续式搅拌式发酵-提取-分离器。**由爱荷华州立大学牵头，通过在生物反应器中整合产品的提取和分离过程，探索一种灵活、模块化和可重新部署的生物反应器的设计方案。
- **建模和模拟生物反应器梯度以预测规模化表现。**由 Geno 公司牵头，聚焦开发和验证工作流程，以基于实验室实验来预测和演示规模下产油发酵性能。
- **模块化生物膜反应器将废弃物为基础的饲料转化为维生素 A。**由 Capra Biosciences 公司牵头，将推进关键生物反应器自动化、下一代传感和新型连续流分离等方法的开发，并将 Capra Biosciences 公司的生物膜反应器扩大到自动化试验工厂。
- **用于模块化生产工厂机器学习引导的过程优化和控制的产品质量传感器。**由爱荷华州立大学牵头，将创建一个通用的机器学习框架，用于优化和控制生物反应器，以减少设计新工艺所需的资源，并在整个生产过程中提高产品质量。
- **MONDE 项目。**由 Amyris 公司牵头，将评估对无菌生产发酵罐的设计和操作的改进，以尽量减少或消除某些重组产品的抑制作用。
- ❖ 中国在精准发酵领域近年正迅速崛起，得益于科研机构如华东理工大学在微生物代谢工

程和发酵过程优化等方面取得的关键技术突破。这些进展不仅推动了生物反应器产业供应链的突破与创新，还实现了拉曼技术、迪必尔微型生物反应器、平行生物反应器工具等具有自主知识产权的设备研发，为产业的自动化、智能化和规模化生产提供了坚实的技术支撑。



图片 38 来源：Atom HT 50m 自动化高效微型生物反应器系统

亮相美国加州 2024 全球合成生物大会（SynBioBeta 2024）

❖ 通过产学研用的深度融合，中国精准发酵技术正快速从实验室走向工业化应用，同时，对自主知识产权的保护也促进了技术成果的商业化和国际竞争力的提升。中国的传统发酵食品产业正在经历一场深刻的技术转型。这一转型体现在对生产过程的现代化改造，以及对新兴技术的应用上。尽管与美国相比，中国在发酵产业的自动化和智能化方面起步较晚，但目前正在迅速追赶，正逐步采用先进的生物技术、信息技术和自动化技术，以提高生产效率和产品质量。随着环保意识的提高，中国发酵产业还在向绿色制造转型，通过优化工艺和提高资源利用率来减少环境影响。产业的转型升级，不仅有助于提升国内精准发酵产业竞争力，也为全球市场提供了新的商业机会。随着技术的不断发展和应

用领域的拓展，预计中国将在生物制造、食品加工、生物材料等多个领域建立起更加显著的竞争优势，并为全球生物经济的发展做出重要贡献。

✓ 国内当前挑战

为进一步构建研发领先、集成资源、培育生态、率先抢占生物制造产业下一代可持续天然替代品细分赛道，在战略规划和行动路线方面我们需要清晰，关注以下主要问题：

■ 产业化应用

- ✧ 精准发酵技术的产业化应用需要解决监管标准、生产成本、规模化生产工艺等问题，推动技术从实验室走向市场。这需要在标准制定、工艺优化、设备改进和生产管理等方面进行大量投入和创新。例如，通过工艺优化和设备改进，提高生产效率，降低生产成本，推动精准发酵产品的市场化应用等。

■ 加强国内供应链建设：

- ✧ **建立产业联盟：**建立精准发酵和分布式生物制造的产业联盟，整合上下游资源，促进产业协同发展。
- ✧ **推动国内合成生物产业的供应链多元化：**减少对外部不确定性的依赖。提供税收优惠、财政补贴等激励措施，鼓励企业参与供应链建设。增加对合成生物技术基础研究和应用研究的投入。
- ✧ **支持国内原材料供应商：**提升生产能力和质量控制，确保供应稳定。
- ✧ **支持关键技术的研发：**如基因编辑、生物催化、发酵过程优化等。鼓励和支持国内企业研发生物反应器、分析仪器等关键装备。

- ✧ **采用国产设备：**通过政府采购等方式，优先采用国产设备，加速国产装备的市场验证和迭代改进。识别合成生物产业的关键原材料，如培养基成分、酶、特殊化学品等。
- ✧ **参与或主导制定标准：**如生物反应器这类精准发酵关键设备标准，提升国内生物反应器产品在国际市场的竞争力以及影响力。通过标准化生产和管理，提高产品质量和生产效率。

■ 促进自主创新和技术研发：

- 推动跨学科合作，促进生物学、化学、工程学和计算机科学等多学科团队合作，攻克技术难题。
- 推动跨行业技术应用，探索精准发酵技术在医药、农业、食品和材料等不同领域的应用，拓宽技术应用范围。
- 加大对合成生物基础研究和应用研究的投入，提升原始创新能力。
- 强化应用研究，促进研究成果向实际生产力的转化。鼓励企业、高校和研究机构之间的合作，可共同成立研究院、合资公司加速技术成果的转化和应用。产学研合作模式创新，鼓励高效研究机构与企业联合申报专项，联合培养人才，建立以市场需求为导向的产学研合作模式，加速技术成果的产业化应用。
- 通过市场调研和需求分析，识别精准发酵产品的市场需求，开发具有市场潜力的产品。

■ 建立自主可控的技术标准

- ✧ 建立企业自主可控的技术标准：
- ✧ 制定和推广国内合成生物领域的技术标准和规范，提升国际话语权。
- ✧ 参与精准发酵国际标准的制定，推动国内标准与国际标准的对接。

■ 提高国际合作的灵活性和策略性

- ✧ 在保护国家安全和商业秘密的前提下，寻求与国际合作伙伴的互利共赢。
- ✧ 通过多边和双边机制，积极参与国际科技合作项目。

■ 培养专业人才和技术团队

- ✧ 以联合实验室和创新中心为载体，设联合实验室和创新中心，集中优势资源攻关关键技术，优化技术团队。
- ✧ 制定合成生物学领域的教育体系和人才培养计划。联合企业一起进行教育和培训，培养一批高水平强工程能力科研和技术复合型人才。
- ✧ 通过国际交流和合作项目，提升人才的国际视野和合作能力。

■ 加强政策支持和法规建设

- ✧ 按地方属性制定相关政策导向，支持企业和科研机构合作建立试点示范工程，验证新技术的可行性和经济性。
- ✧ 生物安全和生物安保：加强生物安全和生物安保措施，确保新技术如寡核苷酸合成和人工智能在风险可控的前提下得到应用。
- ✧ 鼓励创新：当企业清楚地知道什么是允许的，什么是禁止的时候，它们更有可能进行创新尝试，推动行业进步。
- ✧ 保护消费者：清晰的法规有助于保护消费者免受不安全或不合格产品的侵害，增强公众对行业的信任。
- ✧ 标准化文件和评估：开发和实施标准化的文件和评估流程，确保监管批准的条件清晰，便于公司遵循和满足。

- ✧ 促进国际合作：统一的国际标准和法规框架有助于促进跨国界的贸易和合作，扩大市场机会。
- ✧ 支持可持续发展：通过法规推动可持续的生产和消费模式，确保行业发展与环境保护相协调。
- ✧ 确保法规清晰度对于生物经济中的公司来说至关重要，尤其是对于工程生物学初创公司和中小企业，它们需要明确的监管指导来实现新产品的商业化。尽管许多工程生物支持的产品和工艺已经获得批准并成功上市，但监管环境的复杂性和不确定性仍是一个主要挑战。由计量和指标支持的标准化文件、评估和基准测试，可以通过明确列出实现监管批准所需的条件，并提供清晰的结构，从而促进监管的清晰度。当前的监管体系往往复杂且含糊，这为新产品的上市设置了重大障碍。在美洲、欧洲和非洲的研讨会上，与会者分享了相似的经历，即某些工程生物或工程生物产品尽管与已批准的非工程生物产品具有可比性，却遭到监管机构的拒绝。这突显了制定适当指标的必要性，这些指标应为监管框架内的质量和安全评估提供信息，且不应因技术本身而对工程生物学产品产生偏见。透明的法规建设有助于提高政府决策的透明度，通过这种方式，增强公众对政策的信任减少了企业因不明确或不断变化的法规要求而产生的合规成本。可以确保安全有效的产品能够顺利进入市场，同时避免不必要的监管障碍，促进生物经济的健康发展。

■ 提升公众认知和科普教育

- ✧ 公众参与和提高认知是工程生物学产品在生物经济中取得市场成功的关键。自 20 世纪 90 年代以来，基因修饰（GM）食品的负面含义在不同地区对生物基产品的接受程度产生了深远影响。例如，在欧洲，转基因作物种植受限，而在美国和亚洲则有不同程度的接受和应用。这种消费者的负面看法可能阻碍工程生物产品的商业化。为了克服这一挑

战，利益相关者一致认为需要提高关于工程生物学好处、用途、过程和风险评估的透明度。本报告提出的标准和术语有助于公众更好地理解行业，而工业界、学术界和政府机构与公众的接触对于重塑负面认知、传达工程生物学的积极影响至关重要。有效的传播策略应该能够反驳无根据的负面主张，避免对整个行业的不信任和声誉损害。通过标准化的标签、认证和培训，可以提高产品和过程的透明度和可追溯性，从而提升公众认知。例如，标准化的标签可以帮助公众识别可持续或安全的工程生物产品，并将这些标签与食品、化妆品和药品等领域的现有标准联系起来。此外，针对公众关注领域的明确指标对于支持公众参与至关重要，确保产品如“安全”标签的量化和信息传达。公众的看法应在特定国家或地区的文化和社会背景下考虑，因为全球各地的看法可能不同。在欧盟，公众的接受度和积极看法被视为推动监管、激励和市场发展的关键力量，而在亚洲，公众的看法也是一个国家生物技术竞争力的重要决定因素。

■ 密切关注国际政策变化和市场动态

- ✧ 及时调整发展策略。建立风险评估和应对机制，有效应对国际竞争和技术壁垒。通过这些措施，可以促进中国合成生物产业的健康发展，提升国际竞争力，同时确保产业链的安全稳定和自主可控。

✓ 推进法规和技术标准建立

- ✧ 建立和完善精准发酵技术的相关法规和标准，确保技术应用的安全性和规范性，是技术推广的重要保障。政府和行业组织需要共同制定和推广相关标准，为精准发酵技术的应用提供制度保障。例如，制定精准发酵产品的生产标准和质量控制标准，确保产品的安全性和质量。

在《Engineering Biology Metrics and Technical Standards for the Global Bioeconomy》
(全球生物经济的工程生物学指标和技术标准) 的报告中提出了 6 个技术领域的关键方向。

✧ 数据标准

Data underpins process development, technology transfers, scale-up, and commercialization. Thus, standards that enable reproducibility and efficient data transfer would accelerate technology development within the bioeconomy. Standards for data formats, annotation, and metadata would make industry and academic data more interoperable, as well as make it easier to integrate datasets for machine learning (ML) and artificial intelligence (AI) applications. Standards tailored towards engineering biology data would accelerate technology and process development within the bioeconomy

- 美国提出的观点强调了在工程生物学领域内,目前尚未形成一套标准化的数据注释和共享方法。尽管存在如 ISO 20691:2022、FAIR 原则以及 FAIRsharing.org 等数据标准、框架和资源,但它们由于缺乏特异性、实施成本和时间的考量,以及不明确的附加值,并未在生物经济中得到广泛采纳。为此,需要开发针对工程生物学的数据标准和支持资源,以提高实验再现性、增强不同制造商设备间的互操作性,并汇集知识解决社区挑战。这将促进数据共享,加速生物经济的过程发展,而数据标准的广泛采用将为新公司带来更大的影响力和价值。现有数据相关的标准化研究往往集中在一般生物数据上,而不是特定于工程生物学的需求。围绕 DBTL (设计-构建-测试-学习) 周期制定的数据指导方针和标准,将提高这些活动对工程生物学的相关性。国家生物技术信息中心 (NCBI) 和欧洲生物信息学研究所 (EBI) 等生物信息学实体在数据标准化、共享和知识产权讨论中处于前沿,它们的产出和政策应纳入数据标准开发中。数据的可用性和互操作性是技术转移和扩展的常见障碍。数据格式标准的建立将帮助实验室、公司和供应商共享和开发技术。例如,菌株描述和编目标准将提高选择和转移的准确性,而通用仪器和软件的

数据格式标准化将增加流程开发人员的灵活性。然而，仪器和软件公司可能因担心失去市场独占地位而不愿让其产品互操作，因此，需要激励或外部执行来推动数据标准化和互操作性的发展。社区层面的问题解决可以通过数据共享指导方针、工具和结构来支持，同时确保知识产权保护和数据安全。分享关于共同痛点的数据，包括失败和成功的案例，可以帮助企业避免重复劳动，节省时间和金钱。社区驱动的数据共享平台可以促进知识交换，包括共享痛点和失败，以开发公共解决方案。资金机会，作为激励企业参与社区数据共享活动的一种机制，可以鼓励企业分享数据。公共数据库是提升领域研究的重要资源，有助于深入理解复杂生物过程，并为机器学习和人工智能应用提供数据。数据格式化、注释和元数据标准将促进数据集和数据库的互操作性，使不同来源的数据能够组合起来，以获得更全面的理解。高质量的大型数据集，尤其是经过良好注释的生物数据，对机器学习和人工智能模型的训练和测试至关重要。

- 为了支持数据质量、共享、可用性和互操作性，需要制定一系列数据标准。数据共享的第一步是确定共享哪些数据对实现生物经济中的具体目标至关重要。并非所有数据都能或应共享，而应确定共享数据的类型和解决常见痛点所需的数据。公共部门和非营利部门可能需要制定指导方针、标准和激励措施，以促进私营公司的参与。数据格式的标准将支持数据共享工作，需要指定结构，包括数据标记、单位、数据类型等，并包含关联的元数据。元数据的收集、格式和共享标准对确保数据的可重复性和意义至关重要。最后，对知识产权丢失和其他数据安全风险的担忧是公共数据共享的重大障碍，必须通过 IP 和数据保护的工、指导方针和标准来解决，以实现整个行业的数据共享的充分参与。共享数据模型或失败的数据可能是保持公司数据隐私的同时促进社区学习的方法。
- 以上为报告中内容，强调了数据标准在生物经济中的重要性，以下是对这一主题的进一步阐述：

- **数据支撑：**数据是生物经济中过程开发、技术转移、规模扩大（精准发酵从小试到中试到大生产）和商业化的关键支撑。这意味着数据在生物技术研究 and 产业化过程中扮演着不可或缺的角色。
- **再现性：**数据标准应确保实验结果和过程的再现性(可重复性)，这对于科学验证和技术创新至关重要。再现性是科学方法的核心，有助于建立信任和可靠性。
- **有效数据传输：**确立数据传输的标准可以提高数据共享的效率，减少在不同平台和组织间（比如用不同厂家发酵罐生产时的数据转移因为标准和格式不一致，所收集的数据大数是无效无价值数据）交换数据时的障碍。
- **互操作性：**统一的数据格式、注释和元数据标准可以增强数据的互操作性，使得来自不同来源的数据能够更容易地被整合和分析。
- **机器学习和人工智能：**标准化的数据集对于机器学习和人工智能算法至关重要，这些算法依赖于大量高质量的数据来进行训练和优化。
- **定制化标准：**针对工程生物学数据的定制化标准可以更好地满足特定领域的技术需求，促进生物经济中的技术和过程发展。
- **加速技术发展：**通过这些标准，可以加速新技术的开发和应用，推动生物经济的创新和增长。
- **促进合作：**标准化的数据格式和协议促进了不同领域和组织之间的合作，有助于共享知识、资源和最佳实践。
- **提高透明度：**数据标准还可以提高研究和开发的透明度，有助于监管机构和公众更好地理解生物技术的发展和应用。
- **支持决策制定：**标准化的数据支持基于证据的决策制定，为政策制定者、研究人员和企业

业提供了可靠的信息基础。

✧ 量化生物过程的计量和指标

Advancements in metrology and metrics to better assess and quantify engineering biology processes would enable reproducibility, reliability, and scale-up. Many current metrics serve as proxies for a desired measurable outcome, due to limitations of existing metrology. Furthermore, measurement technologies used at research laboratory scales are often not suitable for pilot or production scales, and vice versa. The measurement and metric needs for the bioeconomy span from simple, single-attribute quantifications – for example, of DNA concentration or cell density – to assessments for complex characteristics, such as sustainability and biocontainment.

- 以上是节选自《全球生物经济的工程生物学指标和技术标准》报告中的内容。强调了推进工程生物学技术的计量学和度量标准至关重要,这有助于提高设计和控制的理解与可预测性,以及在开发、操作和规模扩大过程中的决策制定。理想的情况是,简单、强健且易于访问的测量手段能够跨不同规模跟踪关键过程参数,并帮助确保再现性。在所有三个区域研讨会中,这一主题都显得尤为重要,特别是对支持和加速过程和产品规模扩大的计量和指标需求。美洲研讨会突出了一个区域需求,即为产品的生物量或细胞密度、发酵液的特性(包括产品的数量和浓度、杂质、抑制剂和原料)以及生物反应器内条件的环境感知提供具体的指标和测量方法。在欧洲,普遍认同需要确保产品来源、安全性、功能和可持续性的指标。亚洲和澳大利亚地区则呼吁测量生物系统和过程中的不确定性,以改进预测和控制。
- 报告中提到,现有的测量技术和方法大多是针对特定规模开发的,很少有成功跨规模过渡的努力,或建立适用于多个规模的新方法。在产品开发的发现阶段,许多计量工具在实验室规模上被开发和优化。学术和政府实验室通过在同行评审期刊上发表、在线数据

库和协作平台共享协议，允许访问他们的协议。而在商业规模上，工程生物过程可以借鉴其他行业如化学和石化行业的现有商业规模生产指标和标准作为起点，进而修改最佳实践以适应生物经济。

- 报告还指出，尽管人工智能驱动的自动化控制规模扩大过程前景光明，但需要进一步研究和开发适当的计量学和指标。此外，实验室规模使用的测量技术可能与中试和生产生物反应器中使用的技术不同，对细胞密度的测量就是一个明显的例子。研究环境中使用的产品滴度是描述过程的主要度量标准，而在生产环境中，生产力和其他指标变得相关。因此需要开发一套普遍适用的核心工程生物学指标，以加快全球技术转移和商业化。这包括确保产品安全和生物安全的测量和指标、标准化表型数据集、加速 DBTL 周期的分析、共享和报告数据的指标和最佳实践。此外，需要解决的关键挑战包括开发定量比较人工和自动化测量和 workflows 的方法、理解适合于每个规模的测量方法、测量技术、校准剂、验证和可接受的公差，以及缺乏用于校准和验证的可追溯参考材料。
- 总而言之，报告呼吁建立一个以健全的计量学和清晰的指标为基础的稳健标准组合，以推进全球生物经济，同时强调了达成共识的挑战，并指出定义和开发一套核心工程生物学指标对于促进世界各地的技术转移和商业化至关重要。
- 可以考虑以下技术和法规上的建议，以推动该精准发酵的健康发展和创新：
 - **制定明确的技术标准：**开发和实施精准发酵细分领域的技术标准，确保研究和产品开发的一致性和可预测性。
 - **加强计量学和度量方法：**投资验证基础设施，以改善设计和控制的理解、可预测性，以及在开发、操作和规模扩大过程中的决策。
 - **促进数据共享和互操作性：**鼓励数据共享的最佳实践，制定数据格式和元数据的标准化，

以提高数据的可用性和互操作性。

- **建立知识产权保护机制**: 确保有明确的知识产权保护规则, 以激励创新并保护研发投入。
- **提供研发激励措施**: 通过税收优惠、资金补贴和公共-私人合作伙伴关系, 支持工程生物学的研发活动。
- **加强教育和培训**: 提高行业从业者对新技术、标准和法规的认识, 通过教育和专业培训加强能力建设。
- **推动国际合作**: 与国际伙伴合作, 协调标准和法规, 促进技术转移和全球市场的整合。
- **监管框架的现代化**: 建立政府与行业之间的对话机制, 共同解决技术开发和商业化过程中的挑战。更新监管框架, 以适应快速发展的工程生物学技术, 确保监管体系的灵活性和适应性。
- **确保生物安全和伦理考量**: 制定严格的生物安全和伦理指导原则, 确保工程生物学的研究和应用不危害环境和公共健康。
- **推动可持续性和环境保护**: 在技术开发和应用中, 强调可持续性原则, 减少对环境的负面影响。
- **建立跨规模的测量标准**: 针对不同规模的生物过程, 建立统一的测量和评估标准, 确保从实验室到商业化生产的顺利过渡。
- **促进技术转移和商业化**: 简化技术转移流程, 提供商业化指导和支持, 帮助科研成果快速转化为市场产品。
- **持续评估和反馈**: 建立反馈机制, 定期评估政策和标准的有效性, 并根据行业和技术的发展进行调整。

✧ 放大与拓展

Realizing engineering biology processes at commercial scale is a major challenge across the industry. Measurement capabilities and metrics that perform consistently across scales, or can be translated between scales, are needed to support engineering biology process scale-up. Creating community-driven standard practices, reference materials, and other resources can help startups and other companies plan for and successfully navigate the scale-up and commercialization process. Another consideration for scaling up operations within the bioeconomy is the potential for distributed manufacturing, in response to the geographical distribution of unique feedstocks, markets, product specifications, and other factors. Guidelines for designing and metrics for evaluating the feasibility of various forms of distributed manufacturing schemes can help the bioeconomy respond to regional needs and opportunities.

- 《全球生物经济的工程生物学指标和技术标准》报告中讨论了生物经济中规模扩大（scale-up）和扩展（scale-out）的概念及其挑战，并强调了不同地区在这些过程中所面临的特定困难。规模扩大指的是从实验室小规模到工业大规模的过程，而规模扩展则是通过使用多个较小体积的生物反应器平行运行来增加生产能力，称为：分布式生物制造。
- 报告指出，在试验阶段，规模扩大可能与实验室自动化紧密相关，这在全球范围内都是一个相关议题，尽管在美洲讲习班上被特别强调。从小规模到中试规模的转变可能集中在优化生物过程以适应不同大小的发酵罐，这一挑战在全球普遍存在，但在有更多接触中试发酵设施和专业知识的地区可能不那么艰巨。从中试到商业规模的扩大可能侧重于与合适的合同生产组织（CMO）建立伙伴关系，这一点在欧洲和非洲讲习班上被广泛讨论。

- 分布式生物制造是一个较新的概念，它通过平行使用多个较小体积的生物反应器来提高生产能力，这有助于降低运营风险、增加生产能力的灵活性、增加流程验证的途径，并提高供应链的弹性。
- 报告还强调了在开发阶段，美洲地区专注于验证预测放大能力。这包括对自动化方法的定量测量，这些方法能够提供有关开发阶段过程性能的信息，从而帮助确定哪些过程应该扩大到中试阶段。此外，还提出了制定一套工具包以加速初创企业的规模扩大过程，包括技术经济分析（TEA）和其他风险评估的工具、资源利用和回收以及过程控制监控。所有三个地区都呼吁更深入地了解生物系统在更大规模（例如从毫升到升及更大）上的行为，以支持使用生物系统的制造过程的规模扩大。标准化的发酵参数和共识，包括发酵罐材料的建设，将支持生物系统和过程在不同规模之间的过渡。此外，报告指出数据共享和预测建模的潜力，可以减少生物系统和过程规模扩大的挑战。数据收集和共享的标准将降低解决规模扩大过程中常见问题的开支，并推动技术转移和采用。通过使用数字双胞胎等手段，可以识别每个规模（发现、中试和商业）上的重要参数，确保过程在规模之间的合理过渡。报告最后指出，将生物技术过程扩大到生产规模对小型公司来说成本高昂且劳动密集，全球范围内初创企业和中小企业在市场准入方面普遍面临不清晰的路径。新公司在走向商业化的过程中经常面临包括获得监管批准、评估其过程或产品的可行性以及寻找合适的中试和 CMO 设施扩大规模的途径等障碍。公共资源的支持将加速生物经济中许多产品的市场化。任何规模扩大的标准和指标的发展都必须直接解决这些挑战，使小公司能够加速其商业化途径，并最终形成一个多样化和充满活力的工业生态系统，推动全球生物经济的发展。
- 需帮助工程生物学领域的企业克服规模扩大的挑战，促进生物技术的商业化和生物经济的发展，同时需要实施：

- **优化实验室自动化，实现高通量微型化：**在发现阶段，应专注于提高实验室自动化的效率，开发有效的 scale-up 模型，实现可以利用液体处理器等工具进行高通量矩阵式发酵罐移液操作，以简化从小规模到中试规模的过渡。
- **开发跨尺度的测量工具：**为了减少从小规模到中试和商业规模过渡的负担，需要开发能够在不同阶段提供过程性能信息的定量测量方法。
- **建立标准化的自动化协议：**制定标准化的自动化协议，以提高质量和可读性，促进单台设备通讯协议整合到自动化工作流程中。
- **制定技术经济分析工具包：**为初创企业提供技术经济分析（TEA）和其他风险评估的工具包，帮助他们评估过程或产品的可行性。
- **建立规模扩大检查清单：**创建行业特定的规模扩大检查清单，帮助企业识别流程限制和潜在的知识产权问题。
- **标准化发酵参数：**在中试和商业规模上，建立标准化的发酵参数和共识，包括发酵罐材料的标准化，以支持生物系统和过程的顺利过渡。
- **推动数据共享和预测建模：**鼓励数据共享和使用预测建模技术，建立专家系统，以减少规模扩大的挑战，预测不同规模下生物系统的变化。
- **提高供应链的弹性：**通过 scale-out 策略，使用分布式生物制造，使用多个较小体积的生物反应器平行生产，提高供应链的弹性和运营风险的管理。
- **支持 CMO 合作：**为初创企业和中小企业提供资源，帮助他们与 CMO 建立合作关系，尤其是在欧洲和亚洲等地区，这些地区拥有更成熟的 CMO 网络。
- **经济性评估：**使用如实验价格指数（EPI）等指标，帮助初创企业和中小企业评估在发现阶段的规模扩大经济负担。

- **模块化自动化系统投资**：验证平台应具备模块化的自动化系统，以支持不同复杂性的灵活工作流程，适应不同的工程生物系统。
- **跨区域 CMO 资源库**：建立跨区域的 CMO 资源库，帮助企业识别和选择合适的 CMO 合作伙伴。
- **公共资源支持**：利用公共资源支持工程生物学初创企业和中小企业的规模扩大过程，加速产品进入市场。
- **监管批准支持**：为初创企业和中小企业提供监管批准过程中的指导和支持，减少监管环境的不透明性。
- **教育和培训**：建立数字化专家系统，网格化支持项目。同时鼓励开展细分领域工程化培养课程、培训班，通过教育和培训增强行业对规模扩大挑战的理解，提高相关技能和知识。

◇ 词汇表和术语

《全球生物经济的工程生物学指标和技术标准》报告中强调了建立标准词汇和术语的重要性，这对于加快工程生物学领域的交流、保持信息的准确性和理解至关重要。报告指出，我们需要既包括技术术语也包括非技术术语，以便于在工程生物学社区内部以及与外部利益相关者、政策制定者、监管机构和公众之间进行有效沟通。

- 不同地区对“生物经济”的定义和理解存在差异，例如欧洲将传统生物质相关领域如农业和林业纳入生物经济，而美国更侧重于新兴的生物技术。技术词汇的标准对于描述菌种改造、生长条件、下游处理等关键技术细节至关重要，这可以确保协议、文档和技术

转让的明确性、易于理解性，并能够被任何一方准确复制。对于公众来说，清晰明确的非技术性术语有助于提高该领域的透明度，改善公众的认知。转基因生物（GMOs）的争议部分源于对生物体如何被修改及其目的的误解，因此，准确沟通至关重要。美国国家标准与技术研究所（NIST）正在开发生物经济词典，旨在定义与生物经济相关的常见术语。这一词典的扩展和翻译对于跨语言和跨地区的沟通至关重要，有助于全球生物经济的发展。通过建立和推广统一的词汇和术语，可以促进不同地区和学科之间的交流合作，推动全球生物经济的共同进步和创新。

- 在中国，精准发酵作为生物经济的重要组成部分，其发展需要依托于清晰、统一的词汇和术语体系。以下是针对中国未来精准发酵领域的一些建议：
 - **建立专业术语库：**参照 NIST 开发的生物经济词典，建立一个适用于中国精准发酵领域的专业术语库，涵盖关键技术术语和非技术术语。
 - **促进国内外交流：**通过术语的标准化和翻译，促进国内外在精准发酵领域的学术交流和技​​术合作。
 - **提高公众认知：**使用清晰、易懂的非技术性术语，提高公众对精准发酵技术的理解，增强公众对生物技术产品的信心和接受度。
 - **政策和法规制定：**在政策制定和法规编写过程中使用统一的术语，提高法规的清晰度和执行力。
 - **跨学科整合：**确保术语标准能够跨越不同学科，促进生物学、工程学、信息技术等多领域之间的交流与合作。
 - **持续更新和维护：**随着技术的发展和新概念的出现，定期更新术语库，确保其始终反映最新的科学进展。

- **利用数字工具**：开发和利用数据库、应用程序等数字工具，帮助行业从业者快速查找和理解专业术语。
- **加强术语普及**：通过会议、研讨会、出版物等渠道，加强对标准术语的普及和宣传。
- **支持词典和资源开发**：支持如生物经济词典等资源的开发，为精准发酵领域提供准确、权威的术语解释。
- **跨区域协调**：考虑不同地区对生物经济定义的差异，制定能够跨越这些差异的术语标准，促进全球统一理解。
- **促进行业内外沟通**：使用标准术语来桥接行业内部和外部的沟通，确保所有利益相关者都能准确理解精准发酵的相关概念和技术。
- 通过这些措施，中国可以在全球生物经济中发挥更大的作用，推动精准发酵领域的健康发展，同时提高公众对生物技术的认知和接受度，促进国内外在该领域的交流与合作。

✧ **可持续评估的指标和标准化**

《全球生物经济的工程生物学指标和技术标准》报告中强调了可持续性评估在全面理解工程产品和过程方面的重要性。这些评估，如生命周期评估（LCA），不仅有助于比较生物经济内外的产品，而且可以作为满足可持续性标准的证据，指导法规和经济激励措施的制定，进一步推动生物经济的发展。LCA 旨在量化产品从生产到处置整个生命周期内的环境负荷和影响，包括材料和能源的使用。然而，不同的 LCA 框架可能会由于所选边界和使用数据的不同而产生不同的结果。

- 报告指出，执行 LCA 的时间和劳动力成本尤其对初创企业和中小企业较高，需要资源来降低这种负担。尽管 LCA 在生物经济中已经普遍使用，并且存在相关的 ISO 标准，如 ISO 14044:2006，但学术界和工业界对这些评估中使用的方法和数据的差异存在普遍担忧。因此，需要更具体的标准，通过行业特定的考虑来补充现有的 LCA 标准和框架。
- 一个标准的工程生物学产品 LCA 可能包括对原料来源和可再生性、原料运输影响、土地使用、生物多样性影响、碳强度、过程废物和副产品影响，以及最终产品的可回收性的评估。为了支持这些标准 LCA，需要开发公共参考数据集，提供质量数据以支持标准化计算，如运输成本或土地使用效应。此外，需要开发和改进度量指标来量化评估考虑因素，并建立独立验证和认证以建立对评估方法和结果的信任。
- 报告还提到，在亚洲，生物质原料的利用是生物经济中可持续性的关键支柱，并且正在国家层面上制定可持续性倡议。例如，日本正在全国标准化 LCA，并将其作为新的工程生物学研究和开发项目的要求。在欧洲，可持续性评估是评估技术时考虑的关键因素之一。来自美洲的利益相关者则强调了确定适当的指标和最佳实践来衡量工程生物学产品和过程的环境影响的重要性。全球范围内扩展工程生物学 LCA 的标准，将有助于国家间生物制造产品的可信比较，提高国际竞争力，并加速全球生物经济内的贸易。然而，开发一个协调的、全球性的 LCA 将是一个巨大的技术、社会、经济和政策挑战。必须在评估和提升可持续产品的同时，避免对不同国际市场生产的产品实行保护主义，以确保全球生物经济的健康发展和公平竞争。
- 针对《全球生物经济的工程生物学指标和技术标准》报告中提出的可持续性评估的重要性，以及在中国未来发展精准发酵领域面临的挑战，以下是一些建议：

- **建立本地化 LCA 标准：**鉴于不同地区对生物经济的定义和实践存在差异，中国应建立符合本国实际情况的 LCA 标准和框架。
- **制定行业特定指标：**为精准发酵领域制定具体的可持续性指标，包括原料来源、土地使用、生物多样性影响、碳足迹等。
- **降低 LCA 执行成本：**开发工具和方法以降低初创企业和中小企业执行 LCA 的时间和劳动力成本，例如通过建立在线平台和自动化工具。
- **公共数据集开发：**建立高质量的公共参考数据集，支持标准化计算，提高 LCA 的准确性和可靠性。
- **独立验证和认证：**建立独立验证和认证体系，增强消费者和行业对 LCA 结果的信任。
- **环境影响标签计划：**引入环境影响标签，帮助消费者和行业轻松识别符合环境标准的精准发酵产品。
- **国际合作与标准协调：**与国际伙伴合作，协调 LCA 标准，促进国际间生物制造产品的比较和贸易。
- **教育和培训：**加强对行业从业者的教育和培训，提高他们对可持续性评估和 LCA 工具的理解和应用能力。
- **政策支持和激励措施：**政府应出台政策支持精准发酵领域的可持续发展，包括税收优惠、资金补贴和市场准入便利。
- **跨部门协作：**促进不同政府部门之间的协作，确保可持续性评估在政策制定和法规执行中的一致性。
- **研究与创新：**鼓励研究机构和企业精准发酵领域进行创新，开发新的技术和方法以提

高产品的可持续性。

- **社区和消费者参与：**提高社区和消费者对精准发酵产品可持续性的认识，鼓励他们参与到产品的选择和改进过程中。

通过这些措施，中国可以在全球生物经济中发挥领导作用，推动精准发酵领域的可持续发展，并确保其产品在国际市场上的竞争力。同时，这些努力也将有助于实现环境保护和社会经济目标的协调发展。

✧ 生物质原料的标准化使用

《全球生物经济的工程生物学指标和技术标准》报告中强调了生物质原料在工程生物学领域的重要性，并指出了对非传统工艺原料（例如农业残留物、城市废物和气体排放）的利用在全球范围内迅速增长。报告特别关注复杂和异构的生物质原料，包括废物生物质，因为这些在讲习班讨论中得到了深入探讨。报告中提到，生物质原料的可用性、可行性和可持续性需要得到适当的表征，以便未来的开发和使用。鉴于生物量的高可变性，全球统一的标准和度量指标对于构建一个包含区域特定生物质原料的产品的相互连接的生物经济至关重要。这些标准和度量指标可以补充技术进步，支持在精准发酵和其他生物制造过程中利用生物质原料。

- 为了支持生物质原料的标准，开发测量技术和工具至关重要，因为生物质的表征可能包括对多个方面的众多测量。亚洲不同生物质的供应已经开始评估，例如国际可再生能源机构、东南亚国家联盟和学术研究报告，以及美国能源部关于美国生物质潜在供应的计算结果。报告建议，为了加速基于生物质原料的新产品开发，需要更多关于原料组成的信息。这可能包括原料的身份和来源、数量、组成（如碳含量、木质素含量、不同类型的组分和比例）、抑制剂和非发酵部分、能量密度、季节性和/或长期可用性、

存储条件、预处理条件，以及可持续性或循环度的衡量标准。此外，一个报告反馈功能，允许用户报告意外杂质，可以进一步增强这一工具。报告还指出，从农业“废物”中制造有价值的产品是现实可能的，如从玉米壳、杏仁壳、柳枝稷、伐木和森林疏伐的剩余材料，甚至食品废物、固体废物或牲畜的有机废物中制造燃料、营养补充剂和洗衣剂等产品。尽管这些原料可能广泛可用，但制造商偏好特征良好的起始材料，因此，提供更多有关生物质原料组成的信息将有助于加速新产品的开发。

- 在中国，精准发酵作为可持续天然替代品的发展领域，面对生物质原料相关的挑战，以下是一些建议：
 - **本地化生物质原料评估**：开展全国范围内的生物质原料普查，评估不同地区可用的农业残留物、城市废物和气体排放等原料。
 - **建立生物质原料数据库**：创建详细的生物质原料数据库，包含原料的身份、来源、数量、组成、能量密度、季节性可用性、存储条件等信息。
 - **制定生物质原料标准**：发展符合中国国情的生物质原料标准，包括原料的分类、采集、运输、储存和处理等方面。
 - **开发测量技术和工具**：投资研发用于生物质原料表征的测量技术和工具，以支持标准化过程。
 - **促进技术创新**：鼓励开发新技术，以利用多样化的生物质原料，包括废物生物质，提高原料的转化效率和产品价值。
 - **加强国际合作**：与国际伙伴合作，共享生物质原料的评估和利用经验，协调标准，促进技术交流。
 - **提高原料利用效率**：研究和推广高效转化生物质原料的工艺，如精准发酵技术，生产高

附加值的产品。

- **支持政策和激励措施：**出台政策和激励措施，支持生物质原料的可持续采集和利用，鼓励企业参与生物质经济。
- **增强公众意识和教育：**提高公众对生物质原料重要性的认识，通过教育和培训加强相关领域的专业人才培养。
- **推动跨部门协作：**建立跨部门协作机制，协调农业、能源、环保和工业等部门，共同推动生物质原料的可持续利用。
- **建立反馈和改进机制：**创建原料使用反馈系统，及时收集和解决原料利用过程中的问题，不断优化原料利用策略。
- **促进生物质原料的商业化应用：**支持从生物质原料制造的产品进入市场，提高消费者对这些产品的认知和接受度。
- 通过这些措施，中国可以充分利用丰富的生物质资源，推动精准发酵技术的发展，为可持续天然替代品的生产提供坚实的基础，同时促进生物经济的增长和环境的可持续性。

✓ 成立产业联盟等组织 发挥组织作用

- 中国未来在精准发酵领域发展可持续天然替代品技术的挑战过程中，以下组织将可能发挥决定性作用：
 - **政府机构：**政府在制定政策、提供资金支持、建立法规和标准方面发挥关键作用。科研资助机构也可能为相关研究提供必要的资金支持。
 - **学术和研究机构：**大学和研究机构在基础研究和应用研究中起到核心作用，推动科学发

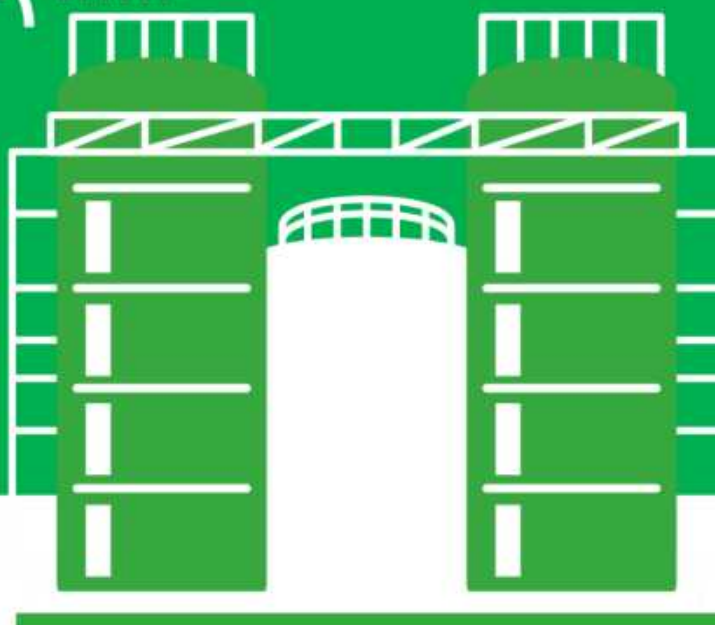
现和技术创新。

- **工业和企业**：特别是生物技术公司和精准发酵领域的初创企业，它们在产品开发、技术商业化和市场推广方面至关重要。
- **标准化组织**：如国际标准化组织（ISO）和国家标准化机构，它们负责制定和推广行业标准。
- **行业协会和商会**：这些组织可以代表行业利益，与政府沟通，并推动行业内的合作和标准化。
- **合同研发和制造组织（CDMO/CMO）**：为没有足够资源自行扩大生产的初创公司和小企业提供研发和生产服务。
- **投资者和风险资本**：为精准发酵项目和公司提供必要的资金，促进技术发展和市场扩张。
- **非政府组织（NGO）**：在提高公众意识、促进可持续发展和环境保护方面发挥作用。
- **国际合作伙伴**：包括其他国家和地区的研究机构、企业、标准化机构等，有助于国际合作和技术交流。
- **监管机构**：确保产品安全、有效，并符合法规要求，对新技术和产品进行审批。
- **教育机构**：提供专业培训和继续教育，培养该领域的专业人才。
- 为了推动中国精准发酵领域的全面发展，成立一系列专业组织和平台显得尤为必要。这些组织将为行业提供必要的支持和资源，以促进技术创新、标准化、人才培养和行业自律。可以考虑成立以下新组织：
 - **中国精准发酵联盟**：促进合作，协调全球标准和实践。
 - **精准发酵协会**：推动行业内部的交流、合作和标准化。

- **精准发酵技术创新中心**：作为技术研究和开发的集中地，制定标准化，以及促进创新和知识共享。
- **教育和培训中心**：提供发酵专业培训和教育，增强劳动力的技能和知识。
- **精准发酵验证平台**：包括中试发酵平台模块、自动化发酵模块、发酵数据管理和分析中心，收集、管理和分析行业数据，支持决策和研究。
- 通过这些组织的共同努力，可以推动精准发酵领域的发展，实现可持续天然替代品的商业化和规模化生产。

✓ 展望

- 随着合成生物学不断进步，我们正站在一场食品营养、个护消费工业革命的门槛上——精准发酵技术，预示着一个更加绿色、可持续的生产新时代。在未来一到两年内，我们预见一波新食品科学引领的市场新潮流。宽容监管下的市场先锋-美国的市场发展无疑将走在前列，其宽容的监管环境为创新技术提供了肥沃的土壤。然而，这并不意味着其他地区会落后。欧洲，以其对可持续性和天然可替代成分的深切关注，预计将加速追赶，尽管这需要监管的相应修订。
- 从上游到下游全产业链的合作共赢，是成功商业化的关键，在于全产业链的紧密合作。从领先的原料供应商到研发公司，再到主要的产品制造商，以及提供精密发酵设施的公司和具备规模化生产能力的公司，每一环节都是这场革命不可或缺的一部分。
- 精准发酵技术不是指某一项技术突破，它更是对传统食品营养、个护消费工业的一次革新。随着消费者对健康和可持续生活方式的追求，我们有理由相信，精准发酵将开启食品、消费品工业的绿色革命。
- 随着国内合成生物学和发酵工程的快速发展，中国精准发酵产业的未来显得尤为光明。中国精准发酵行业的未来发展将受益于政策推动、技术革新、市场需求增长和资本投入；推动新产品的研发和产业化，精准发酵技术将在食品、医药、化妆品等多个领域得到广泛应用。同时，随着消费者对健康和环境友好产品需求的提升，精准发酵作为一种可持续的生产方式，将越来越受到市场的青睐。此外，中国企业有望通过建立高标准、完善供应链提升在全球市场的竞争力，推动中国精准发酵产业向更高质量、更高标准和更大规模的方向发展。



華東理工大學
EAST CHINA UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY



迪必尔生物
Parallel-Bioreactor.com