

我国聚羟基脂肪酸酯产业链的发展概况

魏晓星^{1,3}, 李正军^{2,3}, 陈国强^{3*}

(1. 青海大学医学院基础医学部, 西宁 810001; 2. 北京化工大学生命科学与技术学院, 北京 100029;

3. 清华大学生命科学学院, 北京 100084)

摘要: 聚羟基脂肪酸酯(PHA)是一类微生物合成的结构多样的高分子生物聚酯, 具有生物可再生性、生物降解性和良好的生物相容性, 应用前景广阔。本文从 PHA 的材料学性质、发酵生产、提取工艺、应用前景以及我国 PHA 产业现状等多个方面, 综述了基于 PHA 的产业链的相关生产和研究进展。

关键词: 聚羟基脂肪酸酯; PHA; 产业链; 生产

引言

聚羟基脂肪酸酯(polyhydroxyalkanoates, 简称 PHA)是一类由微生物合成的羟基脂肪酸组成的线性聚酯, 分子量介于 50~2000kDa 之间。许多细菌在代谢不平衡的条件下合成 PHA, 作为碳源和能量的贮藏性物质, 从而增加其在逆境中的生存能力^[1~3]。由于 PHA 具有类似塑料的材料学性质, 在很多领域有潜在的应用价值, 因而受到了科学界和产业界的广泛重视^[4~6]。从 20 世纪 80 年代开始, 许多公司开始尝试生产不同类型的 PHA 材料, 其最大优势在于生物可再生性和生物可降解性, 通过微生物发酵的方法, PHA 可以由碳水化合物、脂肪酸等可再生资源合成; 废弃在环境中以后, PHA 可以迅速地被自然界中的各种微生物完全降解为 CO₂ 和 H₂O。开发利用 PHA 材料, 将有助于解决日益严重的“白色污染”等环境问题, 同时也将会降低使用塑料的碳排放, 实现塑料产业的可持续性发展。

1 PHA 的结构和分类

PHA 是由羟基脂肪酸(hydroxyalkanoic acid, HA)单体聚合而成的, 结构通式如图 1 所示。其中 n 值决定了羟基的位置, $n=1$ 时, 为聚 3-羟基脂肪酸酯, $n=2$ 时, 为聚 4-羟基脂肪酸酯。此外, 还有 $n=3$ 或 4 的情况; m 值表示聚合度, 决定了材料的分子量; R 为侧链基团, 可为饱和或不饱和、直链或含侧链及取代基的烷基。

根据组成单体的不同, 可以对 PHA 进行分类。

单体碳原子个数在 3~5 个时, 为短链 PHA (short chain length PHA, SCL-PHA); 单体碳原子个数在 6

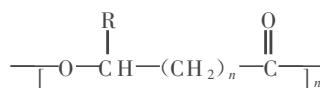


图 1 PHA 的结构通式

~16 个时, 为中长链 PHA (medium chain length PHA, MCL-PHA); 同时含有短链和中长链单体成分

的 PHA 被称为短链中长链共聚 PHA (SCL-MCL PHA)^[5,7]。当 PHA 中仅含一种单体组分时, 称为均聚物(homopolymer); 当 PHA 中含两种或两种以上的单体时, 称为共聚物(copolymer)。

PHA 的结构变化几乎是无限的。目前, 已经有超过 150 种不同的 PHA 单体被发现, 其中 3-羟基脂肪酸单体包括了 3-羟基丙酸到 3-羟基十六酸的所有成员; 此外还有 4-、5-、6-羟基脂肪酸作为单体的情况, 侧链 R 基团也多种多样, 有直链烷基或者含不同侧链, 可以为饱和键或不饱和键, 也有 R 基团含苯环、卤素、氰基等取代基团的 PHA^[2,8,9]。另一方面, 不同的单体还可以形成不同的共聚物, 包括二元共聚

基金项目: 科技部 973 计划(No. 2007CB707804);

作者简介: 魏晓星(1980—), 男, 博士, 主要从事聚羟基脂肪酸酯(PHA)生产的研究;

*通讯联系人: E-mail: chengq@mail.tsinghua.edu.cn.

物、三元共聚物以及多元共聚物。同时,单体在共聚物中比例的不同也带来共聚物性能的许多变化。

2 PHA 的物化性质

PHA 是由羟基脂肪酸单体组成的线性高分子化合物,其材料学性质主要是由其单体组成决定的。由于 PHA 的单体种类多样,彼此之间链长差别很大,有的还带有不同的侧链基团,这就使得 PHA 具有多样的材料学性质,有从坚硬质脆的硬塑料到柔软的弹性体等一系列不同的 PHA 材料。除了类似于传统的热塑性塑料以外,PHA 还具有一些独特性质,包括生物可再生、生物可降解性、生物相容性、疏水性、光学异构性等。表 1 列出了几种 PHA 和传统塑料的性能比较。

表 1 几种 PHA 与聚丙烯的物化性能比较^[10-12]

Table 1 Comparison between polyhydroxyalkanoates and polypropylene

材料	熔融温度(T_m) / °C	玻璃化温度(T_g) / °C	拉伸强度 / MPa	断裂伸长率 / %
P3HB	177	4	43	5
P(3HB-co-20mol%3HV)	145	-1	32	/
P(3HB-co-10mol%3HHx)	151	0	21	400
P(3HB-co-17mol%3HHx)	120	-2	20	850
P(3HB-co-25mol%3HHx)	52	-4	/	/
P(3HB-co-11mol%4HB)	132	-4	20	700
P(3HB-co-18mol%4HB)	128	-9	10	730
MCL PHA	61	-35	10	300
聚丙烯	176	-10	38	400

注: MCL PHA 为含 4mol% C10 单体、80mol% C8 单体和 10mol% C6 单体的共聚物。

聚 3-羟基丁酸酯(polyhydroxybutyrate, PHB)是 PHA 家族中研究得最早、最透彻的成员。野生菌合成的 PHB 的分子量大约在 $1 \times 10^4 \sim 3 \times 10^6$ 道尔顿之间,分散度为 2 左右;纯化后的 PHB 结晶度为 55%~80%,在力学性质与聚丙烯(Polypropylene, 简称 PP)相似,但是性脆,断裂伸长率很低^[2]。当有其它单体掺入时,PHA 的热性质和机械性能会发生较大的变化,对材料的物化性能产生明显的影响。相对于 PHB,3-羟基戊酸(3HV)单体的掺入使共聚物——聚羟基丁酸羟基戊酸酯[poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate), PHBV]的晶体结构明显改变,呈现出硬度下降、强度下降、熔点下降的特点,但是分解温度却没有下降,而且随着 3HV 的加入,晶体规整性下降且呈现不同的结晶形态,这对 PHBV 性能都有改进作用^[13]。

与短链 PHA 呈现出硬的结晶体不同,中长链 PHA 是具有热塑性的弹性体,硬度低,结晶速率很慢,结晶时间长,熔融温度一般在 39 °C 到 61 °C 之间,40 °C 左右聚合物就会软化,这些特点限制了它作为热塑性弹性体的应用^[14]。

短链中长链共聚的 PHA 材料(SCL-MCL PHA)具有比单纯短链 PHA 或者中长链 PHA 更为优异的材料学性能。聚羟基丁酸羟基己酸酯[poly(3-hydroxybutyrate-co-3-polyhydroxyhexanoate), PHBHHx]就属于这类材料。如表 1 所示,PHBHHx 的物理性能随着 3-羟基己酸(3HHx)含量的变化而有很大的改变,当 3HHx 由 0mol% 增加到 17mol% 时,其拉伸强度由 43MPa 降低至 20MPa,而相应的断裂伸长率由 5% 增加到 850%,其结晶度由 60% 下降到 18%,这表明 PHBHHx 的柔韧性比 PHB 有了很大的提高。X 线衍射结果表明 3HHx 被排除在 3-羟基丁酸(3HB)的结晶相之外,因而 PHBHHx 的结晶速率不会随着 3HHx 单体的引入而显著降低,这大大改善了 PHA 的材料学性能,扩大了其应用范围^[11]。

基于目前对各种 PHA 材料物化性能的研究,研究者预计在 3HB 与中长链脂肪酸单体形成的共聚物

中,当 3HB 比例为 85~95mol% 时将得到材料性能很优良的 PHA,在熔点和玻璃化转变温度较 PHB 来说下降不多的同时,韧性和弹性有很大提高,并且其结晶速率与 PHB 相比不会有很大的变化。许多研究致力于开发这类 PHA 材料的微生物生产方法,并取得了一定的进展^[15~17]。

除了组成 PHA 的单体不同会影响 PHA 的物化性能之外,其它的因素,包括分子量和加工工艺等对 PHA 的材料学性能也有很大的影响。例如有一些超高分子量的 PHB 也具有好的物理性能,在某些条件下用基因重组菌 *E. coli* XL1-Blue 可以生产分子量达 $3 \sim 11 \times 10^6$ Da 的 PHB,其断裂伸长率可达 400%,远高于一般情况下获得的 PHB 材料^[18]。而不同的加工工艺也对材料的性能有很大影响,Iwata 等报道了对 PHB 的冷处理工艺大大加强了 PHB 的性能^[19,20]。PHA 物化性能的不断提高对于其在不同领域的应用有很大帮助。

3 常见 PHA 的发酵生产

3.1 短链 PHA 的发酵生产

PHB 是最早被工业化生产的 PHA 材料,常用的生产菌有重组大肠杆菌 *Escherichia coli*,罗氏真养杆菌 *Ralstonia eutropha* 和真养产碱菌 *Alcaligenes latus*。江苏南天集团利用构建的多功能重组大肠杆菌生产 PHB,采用廉价的淀粉水解糖为碳源,以酵母浸粉为氮源,获得的产品分子量高达 600~1000kDa,纯度达 98%,产品性能良好。

PHBV 是第二代被商业化生产的 PHA 材料,利用 *R. eutropha* 生产 PHBV 需要向培养基中加入丙酸等作为第二碳源,实现 3HV 单体的聚合。在 20 世纪 80 年代,英国的帝国化学公司开始生产商品名为 Biopol 的 PHBV。我国浙江的宁波天安生物材料公司可以达到年产 1000 吨 PHBV 材料的产能,也是目前国际上规模最大的 PHBV 材料供应商,产品主要销往欧盟、美国和日本,质量和生产能力得到业界的广泛认可。

3.2 短链-中长链共聚 PHA 的发酵生产

PHBHHx 是第三代商业化的 PHA 材料,有着更好的材料学性能和应用前景。嗜水气单胞菌 *Aeromonas hydrophila* 可以通过分批补料培养生产 PHBHHx。Lee 等通过使用不同的碳源,对细菌生长及聚合物积累的特性进行了详细的研究,发现只有以月桂酸和油酸为碳源时,才可以积累 PHBHHx,且当以月桂酸(十二酸)为唯一碳源时,PHBHHx 的含量最高^[21]。1998~2001 年,清华大学与美国宝洁公司、韩国 KAIST 以及江门生物技术开发中心合作,利用 *A. hydrophila* 实现了 PHBHHx 的规模化生产。在 20,000 L 的发酵罐中通过两步法培养,细菌密度可以达到 50g/L,PHBHHx 的含量占细胞干重的 50%,共聚物中 3HHx 的比例为 11mol%^[22]。

近来有报道用重组大肠杆菌生产 PHBHHx 的新方法^[23]。通过向大肠杆菌中导入来源于豚鼠气单胞菌 *A. caviae* 的 PHA 合成酶 *phaC_{ac}*、R-酯酰-CoA 水合酶 *phaJ_{ac}* 以及乙酰乙酰-CoA 还原酶 *phaB_{ac}* 的基因,使得重组菌能够利用脂肪酸为底物合成 PHBHHx。使用月桂酸为碳源的矿物培养基,采用分批发酵可以在 40~8h 内生产 21.5g/L 的 PHBHHx,通过调整溶氧量可以提高菌体中 PHBHHx 的含量^[23]。

A. hydrophila 利用月桂酸合成的 PHBHHx 中 3HHx 比例在 20mol% 以下。通过敲除内源的 PHA 合酶基因,表达异源 PHA 合酶基因 *phaC1_{ps}*,脂酰辅酶 A 合酶基因 *fadD_{ac}* 和脂肪酸转运蛋白基因 *fadL_{pp}*,构建的重组菌可以利用己酸钠为碳源,积累占细胞干重 54% 的 PHBHHx,其中 3HHx 比例为 95mol%;以辛酸钠为碳源培养时,重组菌积累占细胞干重 51% 的三元共聚物——聚羟基丁酸羟基己酸羟基辛酸酯[poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyhexanoate-co-3-hydroxyoctanoate), PHBHHxHO],其中 3HHx 比例为 82mol%^[24]。

3.3 新型 PHA 的发酵生产

利用来自施氏假单胞菌 *Pseudomonas stutzeri* 1317 的低特异性的 PHA 聚合酶,能够生产新型的短链-中长链共聚 PHA,其单体组成包括 C₄(C₁₂)的 3HA。采用葡萄糖酸钠和脂肪酸混合碳源进行发酵培养时,通过控制培养基中脂肪酸含量的添加,可以有效调节 PHA 中单体的组成,使 3-羟基丁酸(3HB)单

体比例能够在 16 ~ 100mol% 之间进行调控^[25]。通过部分阻断恶臭假单胞菌 *Pseudomonas putida* K T2442 的 β -氧化循环,可以得到高 C₁₂单体(3HDD)含量的中长链 PHA。在月桂酸为碳源的两步法培养中,PHA 含量达到菌体干重的 70%,其中 3HDD 的含量超过 40%。热力学及材料学性能研究表明,高含量的 3HDD 使中长链 PHA 具有更好的结晶和机械性能^[26]。

3-羟基丁酸和 4-羟基丁酸共聚酯[poly(3-hydroxybutyrate-co-4-hydroxybutyrate), P3HB4HB]是一种特殊的短链 PHA,最先于 1988 年由 Doi 等在 *R. eutropha* 中发现^[27]。根据组成单体 3HB 与 4HB 比例的不同,P3HB4HB 具有从非常硬的高度结晶体到软的弹性体等一系列不同的材料学性质,4HB 含量较高时,P3HB4HB 的拉伸强度由 17MPa 提高到 104MPa,表现出热塑性弹性体的性质^[28]。4HB 单体被聚合后不含支链,使得 P3HB4HB 既可以被 PHA 降解酶降解,又可以被脂肪酶水解,赋予其更好的降解性能^[28],因此 P3HB4HB 被认为是最有应用前景的 PHA 材料之一。P3HB4HB 共聚酯中的 3HB 和 4HB 单体分别来自不同类型的碳源,用来生成 3HB 单体的碳源包括蔗糖、葡萄糖、果糖和丁酸等,4HB 单体的掺入需要 4-羟基丁酸、 γ -丁内酯和 1,4-丁二醇等,根据碳源的比例可以调节共聚酯的单体组成。利用经过改造的重组大肠杆菌,可以实现由相对廉价的糖类碳源生产 P3HB4HB,避免添加昂贵的 1,4-丁二醇等碳源,从而实现简化发酵工艺,降低 P3HB4HB 成本的目的。目前该技术已经在实验室规模上取得成功^[13]。

4 PHA 的提取纯化

PHA 是胞内产物,需要破碎细胞获得;PHA 还是大分子疏水性聚酯颗粒,不溶于水,除会被特定酶类降解外,不会像蛋白类变性失活。因此 PHA 回收方法从以下几个方面进行考虑:

- (1)胞内物需破壁;
- (2)与其它非 PHA 物质分离,提高纯度;
- (3)提取过程中尽量减少 PHA 的降解,得到分子量较高的 PHA;
- (4)尽可能提高 PHA 回收率;
- (5)简单方便无毒无害,成本低廉等。

在 PHA 发酵水平显著提高、发酵成本大幅降低后,提取纯化工艺成为制约商业化开发 PHA 产品成本的突出因素,而且提取和纯化过程将直接影响到回收率、产品纯度和分子量。目前 PHA 的提取研究很多,已有多种关于提取纯化方法的报道,如氯仿抽提法、次氯酸盐提取法、异戊醇法以及各种方法相结合的方法。

4.1 氯仿抽提法

氯仿提取是目前研究 PHA 分子量及其特性的常用方法^[13]。该方法一般在室温下,用热丙酮溶剂洗涤菌体,蒸发干燥后,再加入 10 倍菌体量体积的氯仿,90℃,提取 4h,过滤去除非 PHA 物质,吸取上清液(即氯仿相)得澄清 PHA 溶液,加入 5 倍氯仿体积的冷乙醇 4℃搅拌静置,过滤沉淀,得到 PHA。该法所得 PHA 纯度很高,对其分子量几乎不降解,但因氯仿有毒、易挥发、回收难度大,工业化生产成本高,多为实验室规模采用。

4.2 次氯酸盐法

细胞的非 PHB 物质能被次氯酸盐消解,所以可以用次氯酸盐法来提取 PHA。然而次氯酸钠也会部分消化 PHA,导致提取的 PHA 的分子量较小。Berger 等实验表明如果想获得高纯度和高分子量的 PHB,菌体与次氯酸钠浓度比一定要合适,而且当理想的纯度达到后要将 PHB 尽快从次氯酸钠溶液中分离出来,否则 PHB 在达到最高纯度后将继续被降解。应用该方法,通过选择最适条件获得 PHB 纯度为 95%,分子量达 60 万^[29]。

4.3 氯仿和次氯酸盐结合法

次氯酸钠法所得的 PHB 纯度高,但分子量小;而氯仿法对 PHB 降解少,所得 PHB 分子量大,从而可以将两者的优势结合起来。Hahn 等利用次氯酸钠溶液和氯仿混合弥散法(dispersion)回收 PHB,次

氯酸钠在液相中从细胞里分离出 PHB, 释放出的 PHB 立即转移到氯仿中, 由于氯仿的屏蔽作用能显著降低次氯酸钠对 PHB 的降解作用^[30, 31]。弥散法优点在于简单有效, 便于放大, 可通过改变次氯酸钠浓度和处理时间控制 PHB 分子量。在弥散法中次氯酸钠不仅消解了大部分非 PHB 细胞物质, 而且次氯酸钠还降低了氯仿相的粘度, 使其分离远比直接溶剂抽提简单。

4.4 异戊醇法

饱和一元醇具有较好破坏细胞壁的能力, 高温下它们可大量溶解 PHA, 低温下则析出 PHA, 该性质极大地方便了 PHA 和溶剂的回收。异戊醇是饱和一元醇中最具有工业应用价值的破壁提取溶剂之一, 它除了具有上述饱和一元醇的优点外, 还有着较高的沸点、无异味、低毒、价格低廉等优势。该工艺可直接对湿细胞进行提取, 对 PHBHH_x 分子量的降解低于 20%, 提取率可达 80%^[32]。

5 PHA 的应用

石油危机的爆发促使人们努力寻找石油来源塑料材料的代替品, PHA 因为具有与传统塑料类似的材料学性质引起了学术界和产业界的广泛关注。近年来, 由于全球面临资源不断耗竭和环境日益恶化的威胁, 开发利用环境友好的生物可再生和生物可降解的 PHA 材料, 有助于实现经济的可持续发展, 逐渐受到了各国政府的重视。

5.1 生物可降解塑料

PHA 材料具有类似塑料的物化性质, 可以用作包装材料或者日常消费用塑料制品, 其替代现有的大规模使用的石油来源的不可降解塑料, 将有助于解决“白色污染”等环境问题。美国宝洁公司(P & G) 以及其它公司使用 PHBHH_x 原料, 已经能够制造出薄膜、塑料容器以及塑料涂层等一系列产品(见图 2)。目前看来, PHBHH_x 生物塑料几乎可以成功地代替目前所有的日用塑料。PHA 还可用于制造一些环保的化工产品, 如 PHA 增塑剂、树状和嵌段高分子材料、热溶胶、压敏胶、水溶胶和高强度的纤维等等⁴。

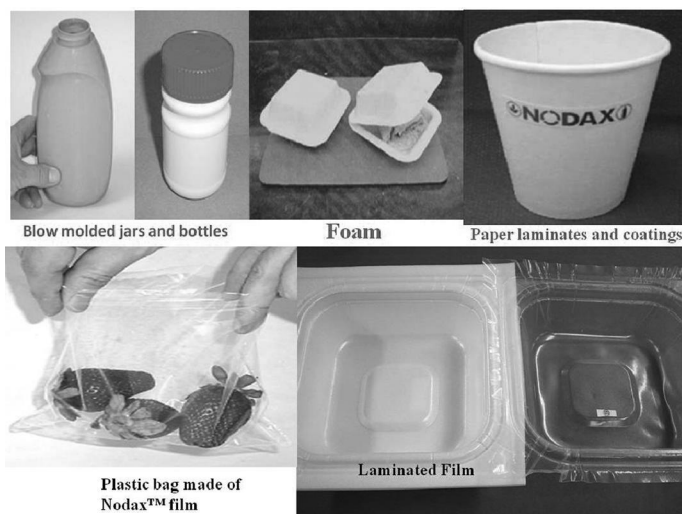


图 2 用 PHBHH_x 为原料制出的各种日常用品(Isao Noda 在 ISBP2004 大会上的特邀报告, 北京, 2004)

Figure 2 The products made from PHBHH_x (from Isao Noda in ISBP 2004, Beijing, 2004)

5.2 生物医疗应用

PHA 材料具有良好的生物相容性和生物可降解性, 在高附加值的细胞组织工程领域有很大的应用前景。清华大学微生物实验室对 PHBHH_x 的组织工程应用进行了多年的研究, 取得了较多成果。机械加工性能方面, 通过特制的模具, 运用盐析、相分离、电纺丝、生物微机电系统(Bio MEMS)等手段可以将 PHBHH_x 制成具有特殊局部结构的三维管状支架^[33, 34]。生物相容性方面, 细胞实验表明, PHBHH_x 作为生物膜材料与生物支架材料, 对成纤维细胞^[35]、成骨细胞^[35]、软骨细胞^[36]、间充质干细胞^[37] 等具有良

好的生物相容性和生长促进性;体内实验显示,兔皮下植入 PHBHHx 仅引起非常温和的组织反应^[38]。PHBHHx 被证明在血管组织工程^[39]、软骨组织工程^[36]和神经导管组织工程^[40]等领域有良好的应用前景(见图 3)。

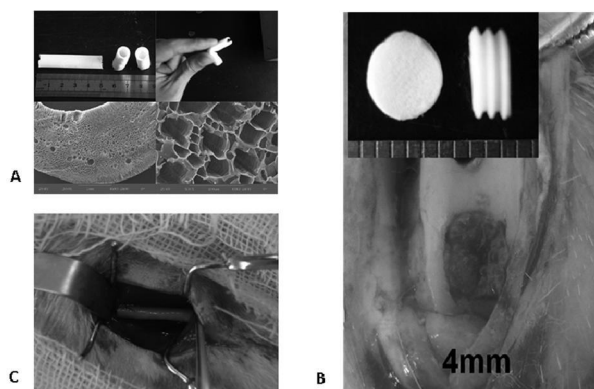


图 3 PHBHHx 在血管组织工程(A)、软骨组织工程(B)和神经组织工程(C)领域的应用^[36,39,40]

Figure 3 The application of PHBHHx in Vascular tissue engineering (A),
Cartilage tissue engineering (B) and Nerve tissue engineering (C)

PHA 也可以用作药物的缓释载体。20 世纪 90 年代,PHB 微粒已经被用于包埋利福平,通过药物包埋控制及颗粒大小可以调整药物的释放速度。研究表明,短链 PHA 微粒包裹药物的释放速度较高,限制了其应用,如果将结晶度相对较低的中长链 PHA 用做药物载体,可能会解决释放速度过快的问题^[41]。

5.3 作为生物能源的应用

PHA 作为一种胞内生物聚酯,是多种微生物(包括细菌、古细菌)在碳源过剩时储备能量和碳源的物质。PHA 合成具有距离中心代谢近,产物为亲脂性胞内固体颗粒而易于提取等特点。研究表明,PHA 本身具有可燃性,可以用于制备生物燃料。在酸性的条件下进行甲酯化处理 PHA,可以获得 3-羟基脂肪酸甲酯,其中 3-羟基丁酸甲酯(3HBME)和 3-羟基辛酸甲酯(3HAME)的燃烧值分别为 20kJ/g 和 30kJ/g^[42]。进一步实验结果说明,3HBME 常温下可与汽油任意混合且具有比汽油和乙醇更高的沸点和闪点(flash point)。添加 3HBME 可使现有的汽油更稳定、运输更安全,同时由于 3HBME 分子中的氧含量比较高,含有 3HBME 的汽油燃烧得更充分,尾气中的 CO 含量也会降低。尤其是当 3HBME 的添加量为 8.5%~10%(v/v)时,对现有汽油的燃烧热和辛烷值几乎没有改变^[43]。因此,3HBME 是比乙醇更为优秀的燃料添加剂。如果能够利用活性污泥生产等廉价的方式获得 PHA,将能使其开发成为一种有竞争力的生物燃料。

5.4 PHA 手型单体的应用

PHA 的单体多为手性的(R)-3-羟基脂肪酸,可以作为手性合成的前体,用于多种抗生素和维生素等的合成^[44]。传统的化学合成方法获得手型羟基脂肪酸单体存在过程复杂、分离纯化难度大等缺点,而利用 PHA 的胞内降解的方法,可以高效率地获得相应的单体:首先菌体生长阶段,在胞内积累大量的 PHA 颗粒,接下来限制碳源供给,同时表达降解酶降解 PHA 成为单体。这种方法可以直接而连续地生产手型羟基脂肪酸单体,从而显著地降低其生产成本,苑美青等^[45]利用这种思路,利用恶臭假单胞菌 *Pseudomonas putida* 获得了长链(R)-3-羟基脂肪酸单体。

3-羟基丁酸(3-hydroxybutyrate, 3HB)是聚羟基脂肪酸酯的主要单体,它具有很好的穿透性并且能快速地扩散到外周组织,已有文献报道使用外源的 3HB 来治疗一些疾病及损伤。程杉等的研究发现,浓度为 0.005~0.10g/L 的 3HB 可以刺激小鼠成纤维细胞系 L929、人脐静脉血管内皮细胞和兔关节软骨细胞等不同来源不同功能细胞的增殖^[46]。3HB(0.02g/L)能够刺激细胞外钙离子内流,引起细胞内平均钙离子浓度的升高,抑制细胞的死亡,但对细胞周期的进程并没有影响^[47]。

3HB 对于体外成骨细胞的生长有积极的影响,并可用于体内骨质疏松症的治疗。研究结果发现,

3HB 能促进成骨细胞中的钙沉积,降低血清骨钙素,防止骨密度降低,从而提高股骨最大载荷和骨变形抗力,以及改善骨小梁体积^[48]。此外,人们还发现,3HB 能够保护老年痴呆症和帕金森症患者脑部海马区神经元的作用^[49]。3HB 及其衍生物还被发现可以提高神经元细胞之间的联系,有效提高小鼠的学习和记忆能力^[50]。

6 我国 PHA 的产业现状

我国在研究、开发和应用可持续发展的环境友好生物材料已经积累了相当多的基础,包括清华大学、天津大学、同济大学和长春应化所等单位在 PHA 领域的研发工作以及国内业已形成 2000 吨 PHA 的生产能力,这为生产 PHA 做好了技术和物质储备。

“七五”以来,生物可降解材料一直得到国家重大攻关项目的支持。在自然科学基金的支持下,我国在 2001 年成功地克隆了十个以上与 PHA 合成有关的基因,合成了十五种非传统的 PHA 材料,开发了 PHA 加工成型的工艺技术。“八五”期间,我国首次成功地进行了新型聚酯,即 PHBHH_x 的工业化生产,产品出口美国。“九五”期间,我国在天津、浙江和广东分别进行了 PHA 材料的中试和工业化生产,取得了宝贵的产业化经验,并在广东和浙江建设了产业化生产基地。

目前,我国是目前世界上生产 PHA 品种最多、产量最大的国家,国内已建或拟开发的聚羟基脂肪酸酯项目见表 2。同时我国在 PHA 高附加值化、用于生物医学组织工程领域等也取得了较好的业绩,例如宁波天安生物材料公司和江苏南天集团生产的 PHA 各项指标都达到了国际先进水平,产量也是世界之最。天津国韵生物材料有限公司从 2009 年起将能够每年生产 10,000 吨 PHA,其中包括利用 1,4-丁二醇等生产 P3HB4HB,其发酵水平可在 50h 内达到 150g/L 以上^[4]。此外,通过采用现代基因工程技术,在 PHA 生产的上下游都取得了许多突破,江苏南天集团和广东联亿生物公司在世界上分别首次实现了基因工程菌生产 PHB 和 PHBHH_x。目前清华大学正尝试利用极端嗜盐菌生产 PHA,其发酵过程在高渗状态下进行避免了污染,因而无需灭菌且能够连续培养,这一技术有望大大降低 PHA 的生产成本。经过了 20 年多学科的联合攻关,我国 PHA 产业取得了令人瞩目的进展,技术水平处于国际领先地位。

表 2 国内已建或拟开发的聚羟基脂肪酸酯项目^[4]

Table 2 PHA producing and researching companies in China

企业	生产时间	产量/拟建规模	PHA 种类
天津北方食品公司	1996 至 2000	10 吨/年	PHB
江门生物技术中心	1998 至 2002	10 吨/年	PHB 和 PHBHH _x
广东联亿	2000 至今	5 吨/年	PHB 和 PHBHH _x
宁波天安	2000 至今	1000 吨/年	PHBV
江苏南天集团	1998 至今	10 吨/年	PHB
天津国韵	2004 至今	10,000 吨/年	P3HB4HB
深圳奥贝尔	2004 至今	未知	未知
山东意可曼	2005 至今	3000 吨/年	未知
山东鲁抗	2005 至今	1 吨/年	未知
石家庄制药集团	2005 至今	研发中	未知

7 展望

基于 PHA 的研究、生产和应用开发是一个高科技、绿色、可持续的产业链,随着石油价格的不断上涨和国家对能源安全的重视,以可再生资源为原料的 PHA 材料逐渐为政府和企业界日渐重视。国内对 PHA 微生物生产的研究也正逐步降低材料成本,同时一些高附加值的应用开发也取得了初步的成果,一些大型发酵企业也加入到 PHA 的研发和生产中,推动了产、学、研的有机结合。相信在国家政策和资金

支持、在科学界和产业界的不断努力下,以 PHA 为基础的相关生产和应用研究将会得到更快的发展。

参考文献:

- [1] Lenz R W, Marchessault R H. *Biomacromolecules*, 2005, 6(1): 1~8.
- [2] Sudesh K, Abe H, Doi Y. *Prog Polym Sci*, 2000, 25(10): 1503~1555.
- [3] Ahn W S, Park S J, Lee S Y. *Appl Environ Microbiol*, 2000, 66(8): 3624~3627.
- [4] Chen G Q. *Chem Soc Rev*, 2009, 38(8): 2434~2446.
- [5] Hazer B, Steinbüchel A. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2007, 74(1): 1~12.
- [6] Martin D P, Williams S F. *Biochem Eng J*, 2003, 16(2): 97~105.
- [7] Philip S, Keshavarz T, Roy I. *J Chem Technol Biotechnol*, 2007, 82(3): 233~247.
- [8] Rehm B H. *Biochem J*, 2003, 376: 15~33.
- [9] Steinbüchel A, Valentin H E. *FEMS Microbiol Lett*, 1995, 128(3): 219~228.
- [10] Doi Y, Kitamura S, Abe H. *Macromolecules*, 1995, 28(14): 4822~4828.
- [11] Eggink G, Dewaard P, Huijberts G N M. *Can J Microbiol*, 1995, 41: 14~21.
- [12] Li Z J, Shi Z Y, Jian J, Guo Y Y, Chen G Q. *Metab Eng*, 2010, 12: 352~359.
- [13] Anderson A J, Dawes E A. *Microbiol Rev*, 1990, 54(4): 450~472.
- [14] Dekoning G. *Can J Microbiol*, 1995, 41: 303~309.
- [15] Green P R, Kemper J, Schechtman L, Guo L, Satkowski M, Fiedler S, Steinbüchel A, Rehm B H. *Biomacromolecules*, 2002, 3(1): 208~213.
- [16] Matsumoto K, Nakae S, Taguchi K, Matsusaki H, Seki M, Doi Y. *Biomacromolecules*, 2001, 2(3): 934~939.
- [17] Nomura C T, Taguchi K, Gan Z, Kuwabara K, Tanaka T, Takase K, Doi Y. *Appl Environ Microbiol*, 2005, 71(8): 4297~4306.
- [18] Kusaka S, Iwata T, Doi Y. *Int J Biol Macromol*, 1999, 25(1-3): 87~94.
- [19] Iwata T, Doi Y. *Macromol Symp*, 2005, 224: 11~19.
- [20] Iwata T, Tsunoda K, Aoyagi Y, Kusaka S, Yonezawa N, Doi Y. *Polym Degrad Stab*, 2003, 79(2): 217~224.
- [21] Lee S H, Oh D H, Ahn W S, Lee Y, Choi J I, Lee S Y. *Biotechnol Bioeng*, 2000, 67(2): 240~244.
- [22] Chen G Q, Zhang G, Park S J, Lee S Y. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2001, 57(1-2): 50~55.
- [23] Park S J, Ahn W S, Green P R, Lee S Y. *Biomacromolecules*, 2001, 2(1): 248~254.
- [24] Jian J, Li Z J, Ye H M, Yuan M Q, Chen G Q. *Bioresour Technol*, 2010, 101(15): 6096~6102.
- [25] Chen J Y, Song G, Chen G Q. *Antonie Van Leeuwenhoek*, 2006, 89(1): 157~167.
- [26] Ouyang S P, Luo R C, Chen S S, Liu Q, Chung A, Wu Q, Chen G Q. *Biomacromolecules*, 2007, 8(8): 2504~2511.
- [27] Doi Y, Kunioka M, Nakamura Y, Soga K. *Macromolecules*, 1988, 21(9): 2722~2727.
- [28] Saito Y, Nakamura S, Hiramitsu M, Doi Y. *Polym Int*, 1996, 39(3): 169~174.
- [29] Berger E, Ramsay B A, Ramsay J A, Chavarie C, Brauneberg G. *Biotechnol Tech*, 1989, 3(4): 227~232.
- [30] Hahn S K, Chang Y K, Kim B S, Chang H N. *Biotechnol Bioeng*, 1994, 44(2): 256~261.
- [31] Hahn S K, Chang Y K, Kim B S, Lee K M, Chang H N. *Biotechnol Tech*, 1993, 7(3): 209~212.
- [32] Ouyang S P, Han J, Qiu Y Z, Qin L F, Chen S, Wu Q, Leski M L, Chen G Q. *Macromol Symp*, 2005, 224: 21~34.
- [33] Chen S, Wang P P, Wang J P, Chen G Q, Wu Q. *J Biomed Mater Res*, 2008, 86A(3): 849~856.
- [34] Li X T, Zhang Y, Chen G Q. *Biomaterials*, 2008, 29(27): 3720~3728.
- [35] Wang Y W, Yang F, Wu Q, Cheng Y C, Yu P H, Chen J C, Chen G Q. *Biomaterials*, 2005, 26(7): 755~761.
- [36] Wang Y, Bian Y Z, Wu Q, Chen G Q. *Biomaterials*, 2008, 29(19): 2858~2868.
- [37] Yang M, Zhu S S, Chen Y, Chang Z J, Chen G Q, Gong Y D, Zhao N M, Zhang X F. *Biomaterials*, 2004, 25(7-8): 1365~1373.
- [38] Qu X H, Wu Q, Zhang K Y, Chen G Q. *Biomaterials*, 2006, 27(19): 3540~3548.
- [39] Qu X H, Wu Q, Liang J, Qu X, Wang S G, Chen G Q. *Biomaterials*, 2005, 26(34): 6991~7001.
- [40] Bian Y Z, Wang Y, Aibaidoula G, Chen G Q, Wu Q. *Biomaterials*, 2009, 30(2): 217~225.
- [41] Chen G Q, Wu Q. *Biomaterials*, 2005, 26(33): 6565~6578.
- [42] Zhang X J, Luo R C, Wang Z, Deng Y, Chen G Q. *Biomacromolecules*, 2009, 10(4): 707~711.
- [43] Wang S Y, Wang Z, Liu M M, Xu Y, Zhang X J, Chen G Q. *Biomass Bioenergy*, 2010, 34(8): 1216~1222.
- [44] Ren Q, Gubelnik A, Hoerler M, Ruth K, Hartmann R, Felber H, Zinn M. *Biomacromolecules*, 2005, 6(4): 2290~2298.
- [45] Yuan M Q, Shi Z Y, Wei X X, Wu Q, Chen S F, Chen G Q. *FEMS Microbiol Lett*, 2008, 283(2): 167~175.
- [46] Cheng S, Chen G Q, Leski M, Zou B, Wang Y, Wu Q. *Biomaterials*, 2006, 27(20): 3758~3765.
- [47] Cheng S, Wu Q, Yang F, Xu M, Leski M, Chen G Q. *Biomacromolecules*, 2005, 6(2): 593~597.

- [48] Zhao Y, Zou B, Shi Z Y, Wu Q, Chen G Q. *Biomaterials*, 2007, 28(20): 3063 ~ 3073.
- [49] Kashiwaya Y, Takeshima T, Mori N, Nakashima K, Clarke K, Veech R L. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000, 97(10): 5440 – 5444.
- [50] Zou X H, Li H M, Wang S, Leski M, Yao Y C, Yang X D, Huang Q J, Chen G Q. *Biomaterials*, 2009, 30(8): 1532 ~ 1541.

The Development of Chinese Polyhydroxyalkanoates Industrial Value Chain

WEI Xiao-xing^{1,3}, LI Zheng-jun^{2,3}, CHEN Guo-qiang^{3*}

(1 *Department of Basic Medicine, Medical College of Qinghai University, Xining 810001, China;*

2 *College of Life Science and Technology, Beijing University of Chemical Technology, Beijing 100029, China;*

3 *School of Life Sciences, Tsinghua University, Beijing 100084, China*)

Abstract: Polyhydroxyalkanoates (PHA) are polyesters synthesized by a variety of bacteria with diverse structures. Because of the similar properties to traditional plastics, PHA have attracted attentions as novel biotechnological products. In addition, PHA are bio-renewable, biodegradable and biocompatible. This review focuses on recent developments on PHA production and applications, including the fermentation, material characterization, derived products of PHA, extraction and purification as well as the status of PHA industry in China.

Key words: Polyhydroxyalkanoates; PHA; Industrial value chain; Production