

食品科学与技术国家重点实验室成果目录

食品科学与技术国家重点实验室	1
1、D-塔格糖生产技术.....	1
2、Levan 果聚糖的生物制备工业化生产技术.....	2
3、L-甲硫氨酸的微生物高效生产方法.....	3
4、L-苏氨酸的微生物高效生产方法.....	4
5、 α -葡萄糖苷酶制备及酶法生产低聚异麦芽糖.....	5
6、 α -环糊精葡萄糖基转移酶的制备及酶法生产 α -环糊精.....	5
7、 γ -氨基丁酸工业生产菌代谢工程系统改造.....	6
8、 γ -聚谷氨酸的工业化生产技术.....	7
9、低聚半乳糖的工业化生产技术.....	8
10 低聚乳果糖的工业化生产技术.....	9
11、定向改造大肠杆菌类脂 A 生产疫苗佐剂 MPL.....	10
12、短链有机酸(3-6 碳)发酵生产的关键技术与应用.....	10
13、发酵法生产色氨酸.....	11
14、发酵法生产乙偶姻的关键技术.....	12
15、改造类脂 A 结构用于安全宿主菌构建及疫苗佐剂生产.....	13
16、高价值氨基酸生产菌株的合成生物学改造.....	13
17、基于蓝光的新颖消毒保鲜技术及杀菌模块.....	14
18、精氨酸酶及鸟氨酸的生物制备.....	16
19、精氨酸脱亚胺酶及瓜氨酸的生物制备.....	16
20、聚 β -羟基丁酸酯与异亮氨酸联产菌代谢工程改造.....	17
21、具有内毒素吸附能力的耶氏酵母和内毒素减毒大肠杆菌.....	18
22、利用分子酶学、酶工程、基因工程和发酵工程开发新型酶制剂及功能性食品.....	20
23、利用农业废弃物中木糖发酵生产高值 γ 氨基丁酸.....	21
24、磷脂酶 D 及磷脂酰丝氨酸的生物制备.....	21
25、苏氨酸工业生产菌代谢工程系统改造.....	22
26 一种大肠杆菌合成的新型疫苗佐剂.....	23
27、异亮氨酸工业生产菌代谢工程系统改造.....	24
28、微生物发酵生产 L-赖氨酸.....	25
29、微生物发酵生产 L-脯氨酸.....	26
30、微生物发酵生产异维生素 C 前体 2-酮基-D-葡萄糖酸.....	26
31、微生物转化生产 α -酮异戊酸.....	27
32、微生物转化生产 β -丙氨酸.....	28
33、微生物转化生产 γ -氨基丁酸.....	28
34、微生物发酵生产 L-缬氨酸.....	29
35、微生物发酵生产丙酮酸的关键技术.....	30
36、微生物发酵生产果糖软骨素的关键技术.....	31
37、微生物发酵生产衣康酸的关键技术.....	31
38、微生物转化生产 L-瓜氨酸的关键技术.....	32

39、微生物转化生产 L-鸟氨酸的关键技术.....	33
40、微生物转化生产胍基丁胺的关键技术.....	34
41、微生物转化生产磷脂酰丝氨酸的关键技术.....	34
42、微生物转化生产洛伐他汀中间体 R-J6 的关键技术.....	35
43、微生物转化生产维生素 C 磷酸酯的关键技术.....	36

食品科学与技术国家重点实验室

1、D-塔格糖生产技术

本项目技术获得国家高技术研究发展计划“863”计划支持。

1、项目简介

D-塔格糖 (tagatose) 是一种罕见的天然己酮糖，是 D-半乳糖同分异构体，也是 D-果糖在 C-4 位置上的差向异构体。它是一种潜在的保湿剂和低热量甜味剂，并具有抑制血糖升高、改善肠道菌群、抗龋齿等多种生理功效。目前，以 D-塔格糖为原料的产品已经面世，D-塔格糖被作为新型甜味剂添加到饮料、谷物食品、巧克力、糖果及糖尿病专用保健品等食品中。世界上许多大型企业，已将 D-塔格糖作为功能性甜味剂添加到产品中，比如百事可乐公司在它们生产的雪碧饮料中使用了 D-塔格糖，新西兰 Miada 运动营养食品公司将 D-塔格糖应用于巧克力产品的开发。

D-塔格糖生产的原料是乳糖，而乳糖是奶酪生产过程中的副产品，价格低廉。乳糖水解产物 D-半乳糖经过异构化生成 D-塔格糖。本项目是在吸收国外先进技术的基础上研究成功的，拥有自主知识产权，并建立了适合于规模化生产 D-塔格糖的生产、分离和精制等方法。产品质量达到国外同类产品的水平，可替代进口，具有明显的经济效益和社会效益。

2、创新要点

高效合理利用乳糖，并将之转化为功能性食品甜味剂 D-塔格糖。本项目技术具有生产工艺先进、操作方便、无污染、投资少，建设周期短、及成本低等优点。

3、效益分析

年产 50 吨 D-塔格糖，总投资为 500 万元。

授权专利：

一种功能性甜味剂 D-塔格糖的制备方法 200610085922.2

具有高产 D-塔格糖能力的 L-阿拉伯糖异构酶的突变体酶 L20A 及其突变
201010112337.3

成果完成人：江波 电 话：0510-85329055
手 机：13382890702 邮 箱：bjiang@jiangnan.edu.cn

2、Levan 果聚糖的生物制备工业化生产技术

Levan 果聚糖是一种由果聚糖蔗糖酶(levansucrase, EC2. 4. 1. 10)催化转移果糖残基到蔗糖的碳链上, 通过促进碳链延伸而形成的 β -(2→6)果聚糖。果聚糖具有促进双歧杆菌增殖, 改善肠道微环境、降低胆固醇和脂肪的吸收、调节血糖水平, 降低糖尿病引起的氧化应激反应、保湿作用、冷冻保护效果、低热量及预防肥胖等生理功能。

1、项目简介

Levan 果聚糖是一种由果聚糖蔗糖酶(levansucrase, EC2. 4. 1. 10)催化转移果糖残基到蔗糖的碳链上, 通过促进碳链延伸而形成的 β -(2→6)果聚糖。Levan 果聚糖与菊粉(菊糖)结构上的区别在于菊糖是以 β -(2→1)糖苷键连接而成的多糖。Levan 果聚糖有一定的温度稳定性, 熔点为 225 ° C, 玻璃熔点为 141 ° C。它能溶解于水或水的混合溶剂中, 溶解度随温度的升高而增加, 且因聚合度不同而不同, 聚合度越低, 溶解度越大。Levan 果聚糖除了具有天然多糖的共同特点外, 还具有本身的一些特性, 这使它可以应用于很多领域。在食品方面, 它可作为功能性食品的重要组成部分、低聚糖生产的原材料以及乳化剂和成膜剂等。在医药方面, levan 果聚糖具有抗肿瘤、免疫调控、抗感染等作用, 还可以作为血浆的替代品。除此以外, 由于它具有与透明质酸一样的保湿效果以及对人体角质细胞和纤维原细胞相似的增殖作用, 可以作为化妆品添加剂使用。因此, levan 果聚糖的生产具有巨大的市场前景。

由于 levan 果聚糖在植物中含量很低, 天然提取及分离成本很高, 不适宜工业化大生产。而酶法合成较为简单, 是目前大量合成 levan 果聚糖唯一有效的方法。

2、创新要点

本项目技术以蔗糖为原料, 利用生物酶法合成制备果聚糖, 具有生产工艺先进、操作方便、无污染、投资少, 建设周期短、能源消耗低及成本低等优点。

3、效益分析

年产 1000 吨果聚糖, 总投资为 500 万元。

授权专利:

一株产果聚糖蔗糖酶的菌株及用该酶生产果聚糖的方法 201210012005.7

成果完成人：江波 电 话：0510-85329055

手 机：13382890702 邮 箱：bjiang@jiangnan.edu.cn

3、L-甲硫氨酸的微生物高效生产方法

本项目技术获得国家“863”、“973”计划及国家自然科学基金支持。

1、项目简介

L-甲硫氨酸广泛应用于饲料业，是家禽饲料中首选的限制性氨基酸。L-甲硫氨酸是强肝解毒剂、促进发育剂，当缺乏时会引起食欲减退。甲硫氨酸广泛应用于营养补充与畜产饲料，由于甲硫氨酸容易被鸡吸收而转变为鸡肉蛋白，在鸡饲料中添加甲硫氨酸，可少耗饲料，并使鸡肉生长健全。

L-甲硫氨酸合成方法主要为化学合成法和微生物发酵法两种。因化学合成法会产生大量有害物质，微生物发酵法生产甲硫氨酸越来越受到关注。本实验室以谷氨酸棒状杆菌为出发菌株，通过代谢工程技术手段进行基因敲除和敲入，以达到“开源节流”，即增强 L-甲硫氨酸合成路径代谢流，抑制或阻断旁路途径代谢流，最终提高 L-甲硫氨酸产率，目前中间菌株产率已达 21 mmol/L，具有重要的应用前景。

2、创新要点

首次对谷氨酸棒状杆菌 L-甲硫氨酸合成相关基因进行了系统改造，所获得的菌株遗传稳定，发酵及提取工艺操作方便，项目投资少，培养基及分离成本低廉。

3、效益分析

本技术不增加发酵培养基、发酵动力成本，提高 L-甲硫氨酸产率约 20 倍，且降低了杂酸比、降低了分离成本、提高了葡萄糖转化率，因此在降低总投资情况下，可显著提高 L-甲硫氨酸产量。

授权专利：

一种大肠杆菌-棒状杆菌穿梭型诱导表达载体 pDXW-8 及其构建方法
200910233618.1

一种大肠杆菌-棒状杆菌穿梭组成型表达载体及其构建方法
200910260991.6

一种棒状杆菌启动子探测载体及其构建方法和应用 201010108464.6

一种改造的 sacB 基因及其衍生的整合型载体 201110302090.6

一种棒状杆菌基因连续敲除系统及其构建方法和应用 103409446A

成果完成人：王小元 电 话：0510-85329329

手 机：13921527325 邮 箱：xwang65@gmail.com

4、L-苏氨酸的微生物高效生产方法

本项目获得国家“863”、“973”计划及国家自然科学基金支持。

1、项目简介

L-苏氨酸在食品、饲料、医药和化妆品等领域的用量呈长期稳定增长趋势，尤其在饲料添加剂中增长最为迅速。以添加了 L-苏氨酸的低蛋白配方饲料作为家禽日粮，不但可以缓解天然蛋白的匮乏，减少动物氨的排放，还能提高家禽的生产性能。而在医药领域，L-苏氨酸除了用于氨基酸输液之外，随着人类保健意识的提高，各类氨基酸保健饮品涌现市场，L-苏氨酸是必不可少的配方成分。L-苏氨酸有望取代色氨酸，成为继赖氨酸和甲硫氨酸之后第三大发展最迅速的氨基酸。因此 L-苏氨酸产业迫切需要提高产量，降低成本，以满足市场需求。

本实验室以谷氨酸棒状杆菌为出发菌株，通过代谢工程技术手段进行基因敲除和敲入，对关键基因进行了测序、蛋白结构解析及定向改造，以达到“开源节流”，即增强 L-苏氨酸合成路径代谢流，抑制或阻断旁路途径代谢流，最终提高 L-苏氨酸产率近 20 倍，具有较好的应用前景。

2、创新要点

首次对谷氨酸棒状杆菌 L-苏氨酸合成相关基因开展系统分析、蛋白结构建模及分子改造，并获得了一系列遗传稳定的高产菌株，发酵操作操作方便，纯化工艺简单，项目投资少。

3、效益分析

本技术在不增加发酵培养基、发酵动力成本的前提下，提高 L-苏氨酸产率近 20 倍，且降低了杂酸比例、降低了分离成本、提高了葡萄糖转化率，因此在总投资降低情况下，可显著提高 L-苏氨酸产量。

授权专利：

一种大肠杆菌-棒状杆菌穿梭型诱导表达载体 pDXW-8 及其构建方法
200910233618.1

一种大肠杆菌-棒状杆菌穿梭组成型表达载体及其构建方法
200910260991.6

一种棒状杆菌启动子探测载体及其构建方法和应用 201010108464.6

一种改造的 sacB 基因及其衍生的整合型载体 201110302090.6

一种棒状杆菌基因连续敲除系统及其构建方法和应用 103409446A

成果完成人：王小元 电 话：0510-85329329

手 机：13921527325 邮 箱：xwang65@gmail.com

5、 α —葡萄糖苷酶制备及酶法生产低聚异麦芽糖

本项目获得国家高技术研究发展计划资助项目。

1、项目简介

低聚异麦芽糖作为一种健康糖源和功能性食品添加剂广泛应用于医药、食品和饲料添加剂行业中。在低聚异麦芽糖的制备过程中， α -葡萄糖苷酶的转糖苷作用是关键步骤。目前国内用于低聚异麦芽糖生产的 α -葡萄糖苷酶大多为进口品。本项目获得的 α -葡萄糖苷酶生产菌株发酵液酶活达到 11 U/mL，为国内外现有报道中的最高水平，发酵工艺简单易控。重组菌发酵液经过滤除菌并浓缩后可以作为酶液进行转化。酶转化生产低聚异麦芽糖转化率与进口酶相似，可以替代进口品。

2、创新要点

成功开发了具有自主研发产权的 α -葡萄糖苷酶，为工业化生产低聚异麦芽糖奠定了基础。

授权专利：一种 α -葡萄糖苷酶基因的克隆与表达 200810244467.5

成果完成人：吴敬 电 话：0510-85327802

手 机：13921108356 邮 箱：jingwu@jiangnan.edu.cn

6、 α —环糊精葡萄糖基转移酶的制备及酶法生产 α —环糊精

本项目获 2011 年教育部高等学校科学技术进步一等奖，获江苏省自然科学基金以及支撑项目资助。

1、项目简介

环糊精在食品、香料、医药、农药、化工等行业有着广泛的应用。本项目通过基因工程技术构建了高效表达 α -CGT 酶工程菌，通过发酵优化，发酵液酶活达到 100 U/ml（以 α -环糊精的生成速率计）以上，70400 U/ml（以水解活性计），具有发酵周期短，工艺简单易控等特点。发酵结束后发酵液过滤除菌可以直接作为酶液进行转化反应。此外，通过蛋白质工程技术改造了酶的产物特异性，当以 15%淀粉为底物时，环糊精总转化率达到 55%以上，其中 α -环糊精含量达到 85%以上。

2、创新要点

成功开发了具有自主知识产权的 α -环糊精葡萄糖基转移酶及 α -环糊精制备工艺，达到国际先进水平。

授权专利：

具有高产 α -环糊精能力的环糊精葡萄糖基转移酶的突变体及突变方法
200910029154.2

一种环糊精葡萄糖基转移酶复配酶制剂 200910260985.0

一种生物法生产 α -环糊精的生产工艺 200910260986.5

成果完成人：吴敬 电 话：0510-85327802

手 机：13921108356 传 真：0510-85326653

邮 箱：jingwu@jiangnan.edu.cn

7、 γ -氨基丁酸工业生产菌代谢工程系统改造

γ -氨基丁酸（GABA）是神经系统中一种重要的抑制性神经递质，具有多种生理功能，在医药、功能性食品和饲料添加剂领域有广泛的应用前景。利用微生物生产 GABA，是近十年来发酵工程领域的研究热点之一，其中乳酸菌和大肠杆菌（*Escherichia coli*）是生物合成 GABA 研究中最常用的菌株。GABA 是一种非蛋白氨基酸，以游离的形式存在于生物体内。动物、植物、微生物中都有 GABA 的存在。在畜牧养殖方面，GABA 作为抑制性神经递质，具有抗热应激与镇静等作用，补充 GABA 可缓解动物由于热应激引起的生长受阻、体重下降等。在饲料中添加 GABA 对猪、牛、鸡等养殖都有促进作用。

本项目分别从乳酸菌和大肠杆菌出发，通过基因工程和代谢工程改造菌株，并优化菌株发酵条件和发酵策略，提高了生物合成 GABA 的产量和生产效率，1 L 以玉米芯水解液为碳源的培养基中的培养的 *L. buchneri* WPZ001 细胞通过静置

发酵和静息细胞转化累计可得到 GABA 117 g。主要创新点结论如下：发现 *L. buchneri* WPZ001 可利用木糖或玉米芯水解液为碳源生长并通过静置发酵高产 GABA；发现 *E. coli* BL21 (DE3)/pET20b-*torA-gadB* 在信号肽 TorA 引导下可有效分泌表达 GadB 并可用于高效生产 GABA；发现在大肠杆菌中表达 Weimberg 途径可将木糖合成 GABA 的精简为 7 步反应；*E. coli* JWZ08/pWZt7-g3/pWZt7-*xy1* 以木糖直接合成 GABA 产量是此前葡萄糖直接合成 GABA 的报道的 3 倍。

授权专利：

一种高产 γ -氨基丁酸的发酵乳杆菌及其应用 201210136696.1

一种产多种 L 氨基酸的基因工程菌及应用 201610853074.9

一种高效生产 γ -氨基丁酸的方法 201510208490.9

一株利用生物质原料为碳源高产 γ -氨基丁酸的乳杆菌及其应用
201310519881.3

完成人：王小元 电话：0510-85329329 手机：13921527325

邮箱：xiaoyuanwang@hotmail.com

8、 γ -聚谷氨酸的工业化生产技术

γ -聚谷氨酸 (Poly γ -glutamic acid, γ -PGA) 是一种多聚氨基酸类的环保型多功能生物可降解高分子材料，在农业、食品、医药、化妆品，环保，合成纤维和涂膜等领域具有广泛的应用前景。

1、项目简介

主要由 D-谷氨酸和 L-谷氨酸通过酰胺键聚合而成。作为一种高分子聚合物， γ -聚谷氨酸具有一些独特的物理、化学和生物学特性如良好的水溶性，超强的吸附性，能彻底被生物降解，无毒无害，可食用等。在农业、食品、医药、化妆品，环保，合成纤维和涂膜等领域具有广泛的应用前景，因此极具开发价值。

微生物絮凝剂是继无机絮凝剂和有机絮凝剂之后出现的一种新型的、可自然降解的水处理剂，具有高效、无毒、无二次污染的特点。微生物絮凝剂是一类由微生物产生并分泌到细胞外具有絮凝活性的代谢产物，一般由多糖、蛋白质、DNA、纤维素、糖蛋白、聚氨基酸等高分子物质构成，分子中含有多种官能团，能使水中胶体悬浮物相互凝聚、沉淀。

在传统的絮凝剂中，无机絮凝剂投加量大，效果不佳，还会把大量金属离子带入最终产物中，对环境造成危害；有机合成高分子絮凝剂生物难降解，残留单

体有毒，会对环境造成二次污染。而微生物絮凝剂最突出的特点是具有生物降解性，而且高效、无毒、易降解、无二次污染且用途广泛，是环境友好型絮凝剂，因而引起世界各国学者的广泛关注和研究。

2、创新要点

本项目技术所用菌株为非谷氨酸依赖型，具有生产工艺先进、操作方便、无污染、投资少，建设周期短、能源消耗低及成本低等优点。

效益分析

年产 50 吨 γ -聚谷氨酸，总投资为 500 万元。

授权专利：

一种甲基营养芽孢杆菌及其发酵生产伽玛聚谷氨酸的方法

201110189421.X

成果完成人：江波 电 话：0510-85329055

手 机：13382890702 邮 箱：bjiang@jiangnan.edu.cn

9、低聚半乳糖的工业化生产技术

本项目技术获得国家高技术研究发展计划“863”计划支持。

1、项目简介

低聚半乳糖是由半乳糖基和葡萄糖基构成的聚合度为 2~6 的寡糖。低聚半乳糖具有甜度低、水分活度低，对酸、热稳定等理化性质。低聚半乳糖还具有非致龋齿性、非消化性(具有类似膳食纤维的生理功能)、促进肠道双歧杆菌增殖等功能。因此，低聚半乳糖作为一种功能性食品添加剂广泛应用于乳制品、糖果、罐头等食品。本项目提供一种利用 β -D-半乳糖苷酶与高浓度乳糖溶液反应得到高转化率的低聚半乳糖的新技术。所得低聚半乳糖产品安全可靠，是一种很有市场潜力的功能性甜味剂。

2、创新要点

本项目技术以乳糖为原料，利用酶法合成制备低聚半乳糖，具有生产工艺先进、操作方便、无污染、投资少，建设周期短、能源消耗低及成本低等优点。

3、效益分析

年产 3000 吨低聚半乳糖，总投资为 500 万元。

4、授权专利：

一株产 β -半乳糖苷酶的菌株及用该酶生产低聚半乳糖的方法
201010160761.5

一株产 β -半乳糖苷酶的菌株及用该酶生产低聚半乳糖的方法
201210012038.1

一株产 β -半乳糖苷酶的菌株及用该酶生产低聚半乳糖的方法
201210012040.9

成果完成人：江波 电 话：0510-85329055

手 机：13382890702 邮 箱：bjiang@jiangnan.edu.cn

10 低聚乳果糖的工业化生产技术

低聚乳果糖 (lactosucrose, lactosyl fructoside) 是一种新型的功能性低聚糖，其分子由葡萄糖基、半乳糖基和果糖基组成。由于它低热量、甜味特性接近蔗糖，具有改善肠道微环境、促进矿物质吸收、降低胆固醇和抑制脂肪吸收、免疫调节等生理功能。

1、项目简介

低聚乳果糖是一种新型的功能性低聚糖，化学名为 $O-\beta-D$ -galactopyranosyl-(1,4)- $O-\alpha-D$ -glucopyranosyl-(1,2)- $\beta-D$ -fructofuranoside，由三个单糖组成，包括葡萄糖基、半乳糖基和果糖基。它是一种非还原性低聚糖，分子式和相对分子质量分别为 $C_{18}H_{32}O_{16}$ 和 504.4 g/mol。25° C 时，低聚乳果糖在水中的溶解度为 3670 g/L，大于同温度下蔗糖的溶解度 (2000 g/L)。相对于其他低聚糖，它的甜味特性比较接近蔗糖，甜度为蔗糖的 30%。另外，低聚乳果糖粉末具有较好的吸湿型。在中性时条件下加热时，低聚乳果糖水溶液比较稳定，在 pH 值 4.5、120° C 条件下加热 1 h 不会发生分解，同等条件下，它的耐酸性、耐热性与蔗糖水溶液相似。

由于它低热量、甜味特性接近蔗糖，具有改善肠道微环境、促进矿物质吸收、降低胆固醇和抑制脂肪吸收、免疫调节等生理功能，已经在各种食品中得到了广泛应用。

本项目技术是以乳糖和蔗糖混合体系为底物，利用酶法生物技术合成低聚乳果糖。低聚乳果糖作为食品功能因子可用于食品、饮料等相关领域。

2、创新要点

本项目技术具有生产工艺先进、操作方便、无污染、投资少，建设周期短、能源消耗低及成本低等优点。

3、效益分析

年产 1000 吨低聚乳果糖，总投资为 500 万元。

成果完成人：江波 电 话：0510-85329055

手 机：13382890702 邮 箱：bjiang@jiangnan.edu.cn

11、定向改造大肠杆菌类脂 A 生产疫苗佐剂 MPL

本项目国家及省级项目资助，构建获得 MPL 产率较高、极具应用前景的生产菌株。

1、项目简介

细菌脂多糖可刺激宿主免疫系统产生免疫反应，可利用这一性质开发既无毒性又能刺激免疫系统的类脂 A 分子疫苗佐剂。近年美国 Corixa 公司已开发出可用于乙肝病毒疫苗和过敏治疗的单磷酸类脂 A (MPL) 疫苗佐剂。目前 MPL 生产方法是从沙门氏菌的突变株中提取类脂 A 并加以化学处理。本项目根据类脂 A 分子的合成机理，通过基因工程技术将 pagL、lpxE 和 pagP 单启动子串联共表达，将大肠杆菌中类脂 A 的结构改造成为 MPL，菌株稳定性好，生产方法简单高效。

2、创新要点

原 MPL 生产菌为致病，现有菌株为无毒大肠杆菌；现有产物杂质少，后续纯化简单；现有产物不需化学处理。

3、效益分析

将原 MPL 生产菌沙门氏菌替换为大肠杆菌 w3110，降低了生产中安全控制等级，简化了 MPL 的生产工艺，显著降低环境污染，提高了 MPL 生产效率。

授权专利：

一种产单磷酸类脂 A 的基因工程菌及其构建方法和应用
201110316939.5

成果完成人：王小元 电 话：0510-85329329

手 机：13921527325 邮箱：xwang65@gmail.com

12、短链有机酸(3-6 碳)发酵生产的关键技术与应用

短链有机酸是指一类碳原子数为 1-6 的平台化工产品，广泛应用于食品、饲

料、医药、化工、环保、材料等工业领域。以生物质资源为原料发酵生产短链有机酸被《国家中长期科学与技术发展规划纲要》列入优先主题，是《“十二五”现代生物制造科技发展专项规划》的重要产品技术体系。

本项目针对筛选优良生产性状菌株、提高菌株生长性能、增强菌株有机酸合成能力、提升菌株环境适应性等四个制约有机酸发酵过程效能的技术瓶颈，发展和实践了一整套提高短链有机酸发酵过程性能的策略与方法。(1) 在菌株筛选方面，建立了基于微生物生理特性的理性定向筛选技术、基于有机酸生化特性的高通量定向选育技术。(2) 在营养供给方面，建立了基于全基因组序列的微生物营养需求解析技术、基于微生物营养需求的定向定量元素供给技术。(3) 在代谢流调控方面，建立了辅因子调控碳代谢流速度和流向的方法、微生物亚细胞代谢工程的碳流分区调控技术，发展了基于最优合成途径的碳代谢流流向及通量的调控方法、基于转运子工程的代谢流传输调控方法、基于微生物生理特性的分阶段过程控制技术。(4) 在环境适应性方面，建立了胁迫与耐受响应的有机酸发酵强化技术、发展了环境适应性的全局调控因子扰动解析技术。

本项目得到国家 863 计划、国家自然科学基金等科技计划资助。在国际生物工程类主流学术期刊上发表 70 篇论文，应邀在 Trends Biotechnol、Biotechnol Adv 等期刊撰写综述 7 篇。迄今被 SCI 他引 500 余次，获得了包括美国工程院院士 Lonnie O. Ingram、Jens Nielsen 等高度评价；出版了 2 本著作。其中 1 本获得中国石油与化学工业优秀科技图书一等奖，1 本列为十二五时期国家重点图书出版规划；获得授权发明专利 17 项；6 项专利技术应用于江苏江山制药有限公司、日本味之素株式会社等 6 家企业，累计新增产值 4.02 亿元，利税 1.24 亿元。

该项目发明的技术与方法，对于发酵法生产有机酸具有可资借鉴意义，进而促进了有机酸产业整体水平的提高和可持续发展、增强我国有机酸生产企业的竞争力，产生了良好的经济和社会效益。

完成人：刘立明 电话：0510-85197875

邮箱：mingll@jiangnan.edu.cn

13、发酵法生产色氨酸

1、项目简介

色氨酸在制药、食品和饲料等行业都有广阔的应用前景。本项目采用基因工程、代谢工程等手段对大肠杆菌色氨酸合成代谢途径进行分析调控，构建了高产色氨酸基因工程菌，并在此基础上通过优化发酵工艺，色氨酸产量可达 40g/L。

2、创新要点

通过大肠杆菌色氨酸合成代谢途径的改造及发酵调控，实现了色氨酸的高产量和高转化率。

成果完成人：吴敬 电 话：0510-85327802

手 机：13921108356 传 真：0510-85326653

邮 箱：jingwu@jiangnan.edu.cn

14、发酵法生产乙偶姻的关键技术

作为一种具有令人愉快的香味物质，乙偶姻广泛应用于食品、制药、化工等领域。微生物发酵法因具有生产效率高、原料来源广泛、生产成本低、环境污染较小，产品纯度可视为纯天然等优点，引起研究者的关注，具有广泛的应用前景。本研究利用高通量筛选策略，从土壤中筛选获得一株 *Bacillus amyloliquefaciens* FMME044，在分析该菌株生理特性的基础上，提出了有效地发酵过程优化策略，并通过基于连续培养的适应性进化工程，获得一株耐受高浓度乙偶姻的突变菌株。

技术指标、产品性能或创新要点等。

技术指标：发酵 44 h，产量 71.5 g/L，转化率为 0.40 g/g。

产品性能：副产物少，高光学纯度。

创新点：该技术生产乙偶姻具有菌株的安全性、培养基成分简单、成本低，且乙偶姻产量是目前报道安全菌株产量最高的。

效益分析

根据目前技术水平，初步估算乙偶姻的生产综合成本约 8 万元/吨，目前市场定价约为 15 万元/吨。以 100 吨生产规模计算，毛利润可达 700 万元/年。

应用情况

作为一种具有令人愉快的香味物质，乙偶姻广泛应用于食品、制药、化工等领域。

授权专利：

1. 一种产乙偶姻菌株的筛选方法及用该菌株发酵法生产乙偶姻

201210014603.8

2. 乙偶姻高耐受性菌株的选育和用该菌株发酵生产乙偶姻

201310658954.7

完成人：刘立明 电话：0510-85197875

邮箱：mingll@jiangnan.edu.cn

15、改造类脂 A 结构用于安全宿主菌构建及疫苗佐剂生产

类脂 A 是脂多糖分子的疏水基团，大量存在于革兰氏阴性细菌的外膜外层，能通过结合免疫细胞表面的受体 TLR4 来刺激人体免疫系统^[50, 51]，因而也是一种很好的免疫系统激活因子。美国 Corexa 公司已经开发出了可用于乙肝病毒疫苗和过敏治疗的疫苗佐剂 MPL。研究表明 MPL 刺激的免疫细胞中 IL-1 β 的分泌量显著降低，使得 MPL 的毒性降低但免疫活性还在。MPL 目前是通过从沙门氏菌的突变株 *Salmonella minnesota* RC595 中提取类脂 A，然后用化学方法去除其多余的附加基团而得到。

本项目拟利用这些类脂 A 修饰酶，根据类脂 A 分子的合成机理，通过基因工程技术将大肠杆菌中类脂 A 的结构改造成为 MPL，构建能合成 MPL 的大肠杆菌。这种新型的能合成 MPL 的大肠杆菌不仅可以作为宿主菌安全使用于食品和药物的发酵工业生产中，而且可以作为实验室研究中更安全的基因表达载体，最重要的是它可以直接用来生产类脂 A 疫苗佐剂 MPL。

授权专利：

一种新型低毒的 Kdo2-单磷酸类脂 A 的制备及其应用 201510284792.4

完成人：王小元 电话：0510-85329329

邮箱：xiaoyuanwang@hotmail.com

16、高价值氨基酸生产菌株的合成生物学改造

本项目获国家及省级项目资助，构建获得产率提高显著、极具应用前景的一序列菌株。

1、项目简介

各种支链氨基酸（如缬氨酸和异亮氨酸）、活性氨基酸（如 γ -氨基丁酸、谷胱甘肽）是目前需求市场巨大的高价值氨基酸，本研究室利用系统生物学和合成生物学最新原理，利用基因工程技术，构建了一序列具有自主知识产权的遗传转

化工具，消除了开展代谢工程的制约因素；然后对氨基酸合成关键酶、代谢网络进行了定向改造和针对性设计；最后系统改造宿主菌细胞膜壁成分，优化辅因子再生和生长效率，最终提升工业菌株产率。

2、创新要点

针对高价值氨基酸生产菌株，对其合成途径关键酶进行定向改造，赋予抗反馈抑制性性质，强化其转录表达；通过基因敲除优化其整体代谢网络，增大目的产物流量；优化菌株通透性、胞内能荷和氧化还原环境，增强其胁迫抗性和生长性能。

3、效益分析

提高目标氨基酸生产菌株产率至少 20%以上，优化目标产物与杂酸比，显著降低生产动力成本。而且通过系统生物学改造，氨基酸生产菌株稳定性高，重复性高。

4、推广情况

已与江苏博闻生物有限公司合作成立研发中心，负责活性氨基酸生产菌株的改造，已取得可产业化的阶段性成果，即将开展中试。

授权专利：

一种大肠杆菌-棒状杆菌穿梭型诱导表达载体 pDXW-8 及其构建方法
200910233618.1

一种大肠杆菌-棒状杆菌穿梭组成型表达载体及其构建方法
200910260991.6

一种棒状杆菌启动子探测载体及其构建方法和应用 201010108464.6

一种改造的 sacB 基因及其衍生的整合型载体 201110302090.6

一种 γ -氨基丁酸的生产方法及其生产菌株 201110020606.8

成果完成人：王小元 电 话：0510-85329329

手 机：13921527325 邮 箱：xwang65@gmail.com

17、基于蓝光的新型消毒保鲜技术及杀菌模块

1、成果简介

蓝光消毒技术是哈佛医学院近年来发展的非特异性抗菌疗法，在牙科保洁、美容等领域已得到应用，而且对人体皮肤几乎无副作用。江南大学食品科学与技术国家重点实验室首次将其应用到食品杀菌保鲜领域，其杀菌机制在于激发细菌

和霉菌细胞产生活性氧（在致病菌胞内，不扩散到食品环境），活性氧导致微生物细胞死亡，通过蓝光控制不会对食品本身造成伤害，因此在杀菌同时不影响感官品质。通俗讲，紫外线是狂轰乱炸，玉石俱焚；而蓝光则是精确制导，不伤无辜。本成果已开发出关键杀菌模块，并在食品链、办公场所、设备表面、环境多个场景获得成功应用。

2、关键技术

微生物（细菌、真菌、病毒等）超标是食品、环境卫生指标不合格的主要原因，好的杀菌保鲜技术要求：1）高的杀菌效率；2）不产生不愉快气味，如针对食品需保持原有风味感官性质；3）设备成本及维护费用低；4）可操作性强。迄今为止，国外已开发出多种非高温杀菌技术，其中物理方法居多，如紫外线消毒，而紫外杀菌由于产生恶臭气味、危害人体皮肤健康、氧化油脂等弊端，其应用场景有限。

本技术很好解决上述杀菌保鲜行业内几大问题，形成了自主知识产权和核心模块，包括：1）杀菌效率和紫外线在一个数量级，包括实验室测试和食品体系测试；2）杀菌不产生臭氧和哈臭味，不影响食品感官品质；3）研发出具有自主知识产权的LED杀菌模块，使用寿命长，操作简便，外观时尚；4）LED杀菌操作简便智能化，照射方式多元化，支持APP远程控制。

3、知识产权

- 1) 一种杀菌装置 ZL201822208617.9
- 2) 一种杀菌保鲜柜 ZL201822208604.1
- 3) 一种杀菌罩及传输机 ZL201822208662.4

4、项目成熟度；

1) 结果稳定：目前已在某大型卤制食品门店获得测试，效果较好，同时在卤制食品门店测试样本送无锡海关检测，杀菌效果显著；

2) 应用对象：（1）食品：肉类、鸡蛋、蛋糕、食用油等；（2）机械：冷冻肉传送带、切割机、包装称重机、封口机；（3）环境：卤制品后厨、办公室、实验室、牙刷盒模型；（4）微生物种类：各种细菌、真菌、噬菌体等，包括各类耐药微生物，如MRSA，耐药性沙门氏菌等；

3) 技术壁垒：与哈佛大学 Wellman Center for Photomedicine 保持紧密合作，不断升级产品和技术，开展食品安全系统评价，形成技术壁垒。

5、投资期望及应用情况

该技术将为食品、环保、家居、医学提供新型的光杀菌解决方案，如今耐药性致病菌不断涌现、个人防护意识提高、环保压力增大，该技术具有广阔应用前景和空间，投资和合作方式可多元化。

成果完成人：胡晓清 电话：0510-85197729 电话：13771037523

18、精氨酸酶及鸟氨酸的生物制备

1、项目简介

精氨酸酶它能将精氨酸水解，生产鸟氨酸和尿素，是生物体中参与尿素循环而起作用的酶。基于这个反应机理，目前精氨酸酶一方面可用于功能性氨基酸 L-鸟氨酸的生物制备；另一方面可作为药物用于癌症诸如肝细胞癌、黑色素细胞癌、肾癌等以及一些病毒感染的治疗。

鸟氨酸是一种非蛋白质氨基酸，具有保肝护肝、促进垂体分泌生长激素、提高血清中的胰岛素类生长因子的水平、进而促进肌肉的生成、缓解运动后的身体疲劳及运动后人体内氮的失衡等功能。

本项目通过菌种筛选获得高产精氨酸酶菌株，并将其用于鸟氨酸的生物制备，鸟氨酸产量可达到 70g/L 以上，底物精氨酸的摩尔转化率 96%。

2、创新要点

成功开发了具有自主知识产权的精氨酸酶生产菌株及鸟氨酸制备工艺，达到或超过国际先进水平。

授权专利：

一株产鸟氨酸的菌株及用该菌株生物合成鸟氨酸的方法 ZL201210012022.0

成果完成人：江波 电话：0510-85919161

手机：13382890702 邮箱：bjiang@jiangnan.edu.cn

19、精氨酸脱亚胺酶及瓜氨酸的生物制备

1、项目简介

精氨酸脱亚胺酶（Arginine deiminase）简称 ADI，它能将精氨酸水解，生产瓜氨酸和氨，是生物体中参与尿素循环而起作用的酶。基于这个反应机理，目前精氨酸脱亚胺酶一方面可用于功能性氨基酸 L-瓜氨酸的生物制备；另一方面可作为药物用于癌症诸如肝细胞癌、黑色素细胞癌、肾癌等以及一些病毒感染的治疗。

瓜氨酸是一种非蛋白质氨基酸，具有抗衰老、增强免疫力、提高运动员力量与耐力、增加创伤愈合和改善微循环等功能。

本项目通过菌种筛选获得一株高产精氨酸脱亚酶的粪肠球菌菌株，通过分子改造，获得适合人体生理条件的精氨酸脱亚酶，可用于医药；利用粪肠球菌来源的精氨酸脱亚酶可用于瓜氨酸的生物制备，瓜氨酸产量可达到 250g/L 以上，底物精氨酸的摩尔转化率 100%。

2、创新要点

成功开发了具有自主知识产权的精氨酸脱亚胺酶生产菌株及瓜氨酸制备工艺，达到或超过国际先进水平。

授权专利：

一株产瓜氨酸的菌株及用该菌株生物合成瓜氨酸的方法 ZL201210012036.2

一株产瓜氨酸的菌株及用该菌株生物合成瓜氨酸的方法 ZL201210012037.7

成果完成人：张涛 电 话：0510-85919161

手 机：13915323543 邮 箱：zhangtao@jiangnan.edu.cn

20、聚 β 羟基丁酸酯与异亮氨酸联产菌代谢工程改造

1 成果简介

本研究构建一种谷氨酸棒杆菌基因工程菌，使其同时发酵生产两种产品：聚羟基脂肪酸酯和异亮氨酸；前者是胞内产品，后者是胞外产品。该基因工程菌可以降低生产成本，具有工业应用前景。研究结果显示：将 *phaCAB* 基因簇导入 WM001 后，WM001/pDXW-8-*phaCAB* 96h 产量为 9.58 g/L，而 WM001/pDXW-8 96h 产量为 6.65 g/L，产率提高 65%达到 0.15g 异亮氨酸/g 葡萄糖。PHA 产量达到 28.7% (w/w)。

2 关键技术

聚羟基脂肪酸酯 (PHAs) 是部分微生物生存在具有较高碳源与氮源条件下，生成的一类微生物自身碳源、能源储备物的胞内聚酯。根据相关报道，将 PHB 合成代谢基因簇导入细胞内，可实现 PHB 与某些代谢产物的联产和增产，提高底物的利用率。L-异亮氨酸是一种人体必需氨基酸，因其在医药、食品和健康保健领域有广泛的应用，而使其近几年的生产能力发展迅速，目前国际上比较先进的主流生产方式为发酵法生产 L-异亮氨酸。谷氨酸棒杆菌 (*Corynebacterium glutamicum*) 是一种小棒状、革兰氏阳性的食品安全生产

菌，目前已经用于工业生产 L-异亮氨酸，本成果构建能高产 PHAs 的 *C. glutamicum* 菌株，具有工业化应用潜力。

3 知识产权

一种产聚羟基丁酸羟基戊酸酯的基因工程菌及其应用方法
201610512651.8

一种产多种 L 氨基酸的基因工程菌及应用 201610853074.9

4 项目成熟度；

本成果对菌株就行了大量的选育和改造，目前已有多个产率稳定的菌株，并对发酵条件就行了深入系统的优化，具有产业化前景。

5 投资期望及应用情况

PHAs 以优异的生物相容性与生物可降解性著称，因而较早地在实际生产中应用，现在已经初步达到工业化批量生产阶段，因此市场前景良好。

本成果可联产 PHAs 及其他氨基酸，两种产物分别为胞内和胞外产物，便于分离纯化。

完成人：王小元 手机：13921527325

21、具有内毒素吸附能力的耶氏酵母和内毒素减毒大肠杆菌

1 成果简介

研发有效的内毒素 LPS 脱毒方法具有重要意义，本项目一方面通过 KDO 定量方法检测对 LPS 分子的吸附能力，从发酵食品中筛选到 LPS 吸附能力最强酵母菌株 CSW。证实 LPS 与 *Y. lipolytica* 细胞共存一段时间后，会产生 LPS 含量降低的现象。通过 18s r DNA 分析，菌株 CSW1 与 1.0 mg/mL 来源于 *E. coli* 0111:B4 的 LPS 共存后，可使 LPS 水平降低约 70%，而 *S. cerevisiae* BY4742 仅使 LPS 含量近 30%。

另外一方面，过敲除大肠杆菌 *E. coli* 染色体基因上与 LPS 合成相关基因，构建了多株能够直接合成新型特殊结构 Kdo2-lipid A 的突变菌株，具有低内毒素，适合用于大肠杆菌表达宿主生产各种蛋白及氨基酸。

2 关键技术

脂多糖 LPS 是存在于大多数革兰氏阴性菌外膜的主要组成部分，可通过激活宿主细胞内 TLR4 受体信号转导途径等，促进炎性细胞分泌多种细胞因子，进而引发强烈的免疫反应，造成疾病或者死亡，在食品和药品中是重要的毒力因子，

因此研发有效的 LPS 脱毒方法具有重要意义。本成果获得了食品级的 LPS 脱毒菌株，具有应用前景。

工业发酵中大肠杆菌野生型菌株中内毒素释放，是导致热原污染的重要原因，这增加了分离纯化成本，本成果从源头改造获得低毒性的大肠杆菌平台菌株，避免了发酵工程中热原产生。

3 知识产权

一株具有内毒素吸附特性的耶氏酵母及其吸附特性研究方法
201410713700.5

一种低毒含五条脂肪酸链的 Kdo₂-单磷酸类脂 A 的制备与应用
201510282822.8

4 项目成熟度；

本成果对酵母菌株脱毒进行了系统验证，采用荧光示踪法分析了酵母菌株对 LPS 的吸附特性。通过不同 LPS 孵育浓度下的观察结果均表明，*Y. lipolytica* 细胞表面呈现出明显的 LPS 附着现象，结合 LPS 定量结果，可以推测解脂耶氏酵母反应体系中 LPS 含量明显降低（~70%）与其细胞表面的 LPS 吸附特性有关；最后分析了酵母对 LPS 脱毒机制，因此本成果具有重要理论基础。

通过基因工程改造获得五株 *E. coli* 突变菌株，所合成的 LPS 缺失了多糖长链，变为结构特殊的 Kdo₂-lipid A 结构，通过用活菌体直接刺激 HEK-Blue hTLR4 细胞，发现五株突变菌株的细胞激起 TLR4 信号通路的活性比野生型 W3110 均有所下降；细胞毒性大幅降低。

5 投资期望及应用情况

LPS 又称内毒素，是存在于革兰氏阴性菌细胞壁外膜表面的一种大分子物质，一般只有在细胞死亡或分解时自行释放到周围介质中，特殊条件下也可以从活细胞中直接泄漏出来。因此如何脱除 LPS 具有重要应用前景，将为食品和制药行业热原去除提供新的解决方法。本成果中的食品级酵母菌株，具有重要推广价值，减毒的大肠杆菌菌株也是工业发酵的良好宿主和底盘细胞。

成果完成人：王小元 电话：0510-85329329 手机：13921527325

22、利用分子酶学、酶工程、基因工程和发酵工程开发新型酶制剂及功能性食品

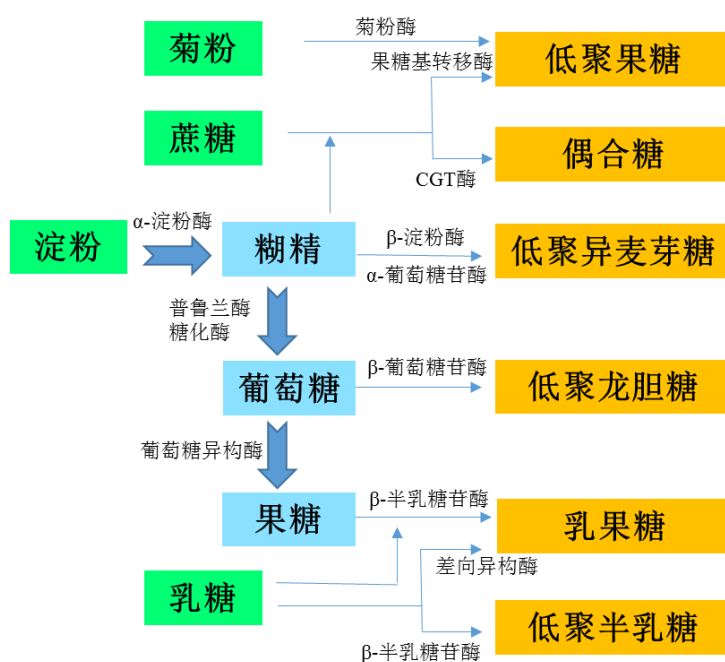
酶制剂产品包括角质酶、磷脂酶 A1、 α -葡萄糖苷酶、 β -葡萄糖苷酶、木聚糖酶、普鲁兰酶、异淀粉酶、生麦芽糖淀粉酶、 β -淀粉酶等；

功能性食品包括 α -环糊精、 β -环糊精、 γ -环糊精、大元环糊精、2-O-D-吡喃葡萄糖基抗坏血酸(AA-2G)、低聚半乳糖、D-阿洛酮糖、异麦芽酮糖、海藻糖、L-茶氨酸、L-瓜氨酸、 γ -氨基丁酸、短链芳香酯、 β -熊果苷、低聚异麦芽糖、低聚龙胆糖等。

功能性食品的作用：

增强免疫力，抗衰老；防癌、抗癌；降低血脂和血压；保护肝脏；调节肠道菌群，改善肠道功能；促进维生素合成与吸收。

功能性食品的酶法制备原理：



以上成果授权国际发明专利 3 项，授权国内发明专利 25 项，公开国内发明专利 28 项。

完成人：吴敬 联系人：陈晟 电话：0510-85326653

23、利用农业废弃物中木糖发酵生产高值 γ 氨基丁酸

农业废弃物中富含木糖，木糖以大分子的木聚糖的形式广泛存在于植物半纤维素中，可通过水解等农林业副产物如玉米芯等获得。如何利用廉价农业废弃物中木糖发酵生产高附加值产物具有重要前景。本实验室通过多年研究，挖掘出具有自主知识产权的可高效利用木糖生产 γ 氨基丁酸（GABA）的乳酸菌，*L. buchneri* WPZ001 可利用木糖或玉米芯水解液为碳源生长并高产 GABA。GABA 是中枢神经系统中一种抑制性神经递质，在保健食品及饲料添加剂中用途广泛，而目前其生产方法均为利用葡萄糖发酵生产。

本研究室研究发现：*L. buchneri* WPZ001 在以木糖为碳源的培养基中的生长和 GABA 合成情况均优于葡萄糖，在分别以木糖和玉米芯稀硫酸水解液为碳源的 1 L 规模的静置发酵中，48 h 的 GABA 产量分别可达 70.1 g/L 和 61.2 g/L，优化后，GABA 产量进一步提升到 313.1 g/L。本技术以富含木糖的农业废弃物为原料生产 GABA 的，不仅有助于降低 GABA 生产成本，还对再生资源的利用具有重要意义。

联系人：王小元 电话：0510-85329329 邮箱：xwang@jiangnan.edu.cn

24、磷脂酶 D 及磷脂酰丝氨酸的生物制备

1、项目简介

磷脂酶 D 是一种用于磷脂改性的工业化生产用酶，近年来研究较多且效果比较明显的是通过微生物发酵的方法获得磷脂酶 D。磷脂酶 D 主要用于两个方面：一是从卵磷脂出发，通过磷酸基转移反应，制备含量较少的磷脂化合物，如磷脂酰丝氨酸（PS）、磷脂酰肌醇（PI）等；二是通过转移反应合成新的磷脂衍生物，用在药物学领域。

磷脂酰丝氨酸是磷脂中的一种，天然含量稀少，但它是大脑中主要的酸性磷脂，能控制和调节细胞膜关键蛋白的功能状态，提高脑细胞的活力，改善大脑功能、修复大脑损伤，成为“脑专一性营养物质”。

本项目通过菌种筛选获得一株高产磷脂酶 D 的肉桂链霉菌菌株。通过发酵优化，发酵酶活可达到 10U/mL 以上，可用于 PS、PI 的生产。

2、创新要点

成功开发了高产磷脂酶 D 生产菌株及 PS 制备工艺，达到或超过国际先进水平。

成果完成人：张涛 电 话：0510-85919161

25、苏氨酸工业生产菌代谢工程系统改造

1 成果简介

本成果从一株高产 L-异亮氨酸的 *C. glutamicum* 出发, 运用反向代谢工程策略对其代谢通路进行理性重排, 以期实现 L-苏氨酸高产, 特别是近期, 通过热诱导丙酮酸羧化酶和苏氨酸外排泵创苏氨酸产率纪录, 开发了一种两段式温控发酵苏氨酸的重组大肠杆菌和工艺, 发酵罐苏氨酸摩尔转化率达 103.28%。这套复杂中心代谢途径的自我调控维持了生产和生长的平衡。论文用实验室前期构建的一株产苏氨酸的重组大肠杆菌 TWF001 为宿主, 首先编辑了涉及副产物有机酸合成、产物降解和转运的基因, 并证实这一系列菌种在 37 度升至 42 度情况下的生长情况等同正常 37 度发酵; 然后用一套大肠杆菌热敏启动子去转录四环素启动子阻遏蛋白, 四环素启动子后的报告基因 37 度表达, 42 度不表达。

2 项目成果

氨基酸发酵产业规模在过去十年中整整扩大了一倍, L-苏氨酸 (33 万吨) 是年产量排名前三的氨基酸之一, 2014 年达 33 万吨/年, 早期的 L-苏氨酸生产菌种主要有通过传统育种方法选育而来的粘质沙雷氏菌 (*Serratia marcescens*)、大肠杆菌 (*Escherichia coli*) 和谷氨酸棒杆菌 (*Corynebacterium glutamicum*, 包括 *Brevibacterium lactofermentum*, *Brevibacterium flavum* 等亚种) (表 1-1)。目前, *Escherichia coli* 占主导地位, *Corynebacterium glutamicum* 次之。全世界主要的 L-苏氨酸生产企业有日本味之素公司、日本协和发酵工业公司、德国德固赛公司、德国巴斯夫公司和美国 ADM 公司。这些公司生产的 L-苏氨酸占据了全球市场 90% 的份额。其中日本味之素公司的生产规模最大, 多年来占据约 60% 全球市场份额。此外, 韩国希杰公司和印尼三星公司也是老牌 L-苏氨酸生产企业。近几年来, 随着国内 L-苏氨酸项目大批涌现: 大成生化、广东星湖、河北梅花、浙江国光、山东恩贝等企业的 L-苏氨酸生产线相继投产, 这种局面得到了很大的改善, 菌株产率和国际竞争厂家相比仍存在着一定差距, 本成果对苏氨酸合成进行了系统改造优化, 为赶超国际竞争厂家提供了可能。

3 知识产权

一种产多种 L-氨基酸的基因工程菌及应用，专利号 201610853074.9

一株高产 L-苏氨酸基因工程菌的构建方法及其应用，专利号 201910077955.X

一种敲除大肠杆菌 PTS 系统提高 L-苏氨酸产量的方法，专利号 201910077967.2

一种强化脂肪酸降解和乙醛酸循环提高苏氨酸产量的方法，专利号 201910077953.0

4 项目成熟度；

本成果在 200 吨级工业发酵罐水平获得 20 批次成功放大和应用，菌株产率提高至 125 g/L，为目前业内最高水平。菌株稳定性好，不使用 IPTG 诱导剂，不增加培养基和发酵成本，对环境友好。

特别是近期开发的两段式温控发酵苏氨酸的重组大肠杆菌和工艺，发酵罐苏氨酸摩尔转化率达 103.28%，具有重要应用前景。

5 投资期望及应用情况

目前，全球 L-苏氨酸以每年超 20%的增长率高速增长，全球市场看好，本成果采用多种技术手段，增强苏氨酸合成主路途径，抑制杂酸途径，并采用新型温度诱导，前景广阔。

成果完成人：王小元 电话：0510-85329329 手机：13921527325

26 一种大肠杆菌合成的新型疫苗佐剂

本项目技术获得国家“863”、“973”计划及国家自然科学基金支持。

1、项目简介

MPL[®]是 Corixa 公司商业化生产的疫苗佐剂，在欧洲和澳大利亚应用于临床实验。研究表明，MPL[®]只能激活 TLR4-TRAM-TRIF 信号转导途径，而不能激活 TLR4-Mal-MyD88 信号转导途径[34]，因此只会诱导产生适量的细胞因子，而不引发严重的炎症反应。除 MPL[®]外，其它结构类脂 A 分子，如单磷酸类脂 A (MPLA)，也能在降低自身毒性的同时保留免疫刺激能力，因此开发类脂 A 疫苗佐剂成为近几年研究的热点。

本实验室利用染色体基因敲除和整合技术，构建一系列能合成不同结构类脂 A 分子的大肠杆菌基因工程菌。其中 HW001 菌株能产生可用于疫苗佐剂的 M-MPLA，通过 TLC 及 ESI/MS 鉴定，该菌株可合成单一的 MPLA 结构，在 LPS 免疫功能中起

着重要作用。具有重要的应用前景，生产方法简单，利用简单的培养基即可实现 M-MPLA 的大量生产。此外，本实验室具有成熟的 M-MPLA 提纯工艺，可实现从菌株、发酵到纯化整个工艺的转让。

2、创新要点

MPLA 结构可用于新型疫苗佐剂，具有自主知识产权。本项目技术具有菌株稳定、操作方便、无污染、投资少、建设周期短、成本低廉等优点。

3、效益分析

本技术采用大肠杆菌生产，M-MPLA 是细胞的正常组分。因此发酵培养基、发酵动力成本较低，葡萄糖转化率较高，且分离成本简单、高效，因此在总投资较低情况下，可获得大量 M-MPLA。图 1 大肠杆菌类脂 A 生物合成途径

授权专利：

一种产 Kdo2-lipid A 的基因工程菌及其构建方法和应用

201410052649.8

一种产单磷酸类脂 A 的大肠杆菌基因工程菌及其应用 201210420986.9

一种产减毒类脂 A 的大肠杆菌基因工程菌及其应用 201210421431.6

成果完成人：王小元 电 话：0510-85329329

手 机：13921527325 邮 箱：xwang65@gmail.com

27、异亮氨酸工业生产菌代谢工程系统改造

1 成果简介

本项目首先借助比较蛋白组学研究技术，从细胞内异亮氨酸合成及转运的整体网络入手，揭示其中影响氨基酸胞外积累的若干关键蛋白质，研究氨基酸合成及转运、代谢调控、底物利用、细胞通透等相关蛋白质的作用机制。然后采用系统生物学和代谢工程研究手段，利用启动子改造、基因共表达、酶定向进化等技术进行系统改造，以显著提高乳糖发酵短杆菌支链氨基酸生产水平。比较蛋白组学分析将为支链氨基酸高产机理研究奠定坚实理论基础，乳糖发酵短杆菌代谢工程系统改造为工业化应用提供有力技术支撑。

2 关键技术

L-异亮氨酸是人体 8 种必需氨基酸之一，因其具特殊的结构和功能，其用量逐年增长，目前国际上日本生产 L-异亮氨酸且占垄断地位，厂家有味之素、协和

发酵和田边制药三家，均已发酵法生产，产率达 30-35 g/L，提取率 60-70%，我国的异亮氨酸研究起步晚，目前分批发酵大罐产酸率为 20-22g/L，总得率为 40-50%，与日本相比较，我国的 L-异亮氨酸生产水平还很低，主要是由于生产菌株绝大多数通过诱变选育获得，少数菌株利用基因工程手段改造，但仅局限于少数合成酶基因，这严重制约了支链氨基酸产率的进一步提高。

本成果克服了行业内的菌株瓶颈，并优化获得了工业发酵工艺。

3 知识产权

一株产 L-异亮氨酸基因工程菌的构建方法及应用，专利号 201410726700.9

一种产多种 L-氨基酸的基因工程菌及应用，专利号 201610853074.9

4 项目成熟度

目前已在百吨级工业发酵罐进行了成功放大，具体策略为综合优化合成途径、分泌系统和辅酶供给，进一步提高 *C. glutamicum* 中 L-异亮氨酸生产效率。构建了一序列重组菌。通过测定 L-异亮氨酸产量和关键酶酶活，发现与对照菌相比，四种重组菌 L-异亮氨酸的产量都得到了提高，其中提高幅度最大的在 3 L 发酵罐水平，L-异亮氨酸产量由 $24.3 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 提高至 $32.3 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ ，比对照菌提高了 32.9%。

5 投资期望及应用情况

目前已在百吨级工业发酵罐进行放大，比对照菌提高显著，经过系统生物学改造产率还有进一步提升空间，在不增加原料、发酵动力、分离纯化和人工成本的情况下，提高产率在 30%以上。

成果完成人：王小元 电话：0510-85329329 手机：13921527325

28、微生物发酵生产 L-赖氨酸

1 成果简介

选育高产菌种和发展赖氨酸生产对于提高食品中蛋白质利用率，增强人民体质以及发展家禽饲养业等具有十分重要的意义，对于以谷物为主要食物的我国尤为重要。本实验室通过诱变选育和基因工程手段对大肠杆菌进行改造，获得一株高产赖氨酸生产菌株，发酵培养 36 h，赖氨酸盐酸盐产量高达 193 g/L，葡萄糖得率为 74%左右。

2 关键技术

(1)本研究以玉米浆为氮源，有效的降低了发酵成本；

(2)以葡萄糖为原料生产L-脯氨酸的高转化率发酵,该法绿色、环保、可持续,具有经济竞争力,有很好的产业应用前景;

(3)以大肠杆菌为宿主,不仅缩短了发酵周期,而且也降低了染菌几率。

3 知识产权

一株产L-赖氨酸的大肠杆菌及其应用 CN201911370748.X

4 项目成熟度;

试生产阶段

5 投资期望及应用情况

(1)投资期望(效益):根据目前技术水平,初步估算生产综合成本约6.6万元/吨,目前市场定价约为12万元/吨。以1000吨生产规模计算,毛利润可达5400万元/年。(2)应用情况:L-赖氨酸是人体和动物所不能合成的8种必需氨基酸中最重要的一种,应用于食品强化剂和饲料添加剂,也用于医药。

成果完成人:刘立明 电话:0510-85197875

29、微生物发酵生产L-脯氨酸

1 成果简介

通过微生物育种和基因工程手段相结合,获得了一株脯氨酸高产菌株黄色短杆菌。发酵培养65~68h,L-脯氨酸产量高达100g/L,葡萄糖得率为45%左右。

2 关键技术

(1)本研究以玉米浆为氮源,有效的降低了发酵成本;

(2)以葡萄糖和味精为原料生产L-脯氨酸的高转化率发酵,该法绿色、环保、可持续,具有经济竞争力,有很好的产业应用前景。

3 知识产权

一株产L-脯氨酸的黄色短杆菌及其应用 CN201910349280.X

4 项目成熟度;

试生产阶段

5 投资期望及应用情况(成果在行业的引领作用,成果的推广应用情况);

(1)投资期望(效益):根据目前技术水平,初步估算生产综合成本约7万元/吨,目前市场定价约为12万元/吨。以1000吨生产规模计算,毛利润可达5000万元/年。

(2)应用情况:L-脯氨酸是参与蛋白质组成的20种常见氨基酸中唯一的一种亚氨基酸,在医药领域中是复方类输液的重要氨基酸之一;在化学合成中作为小分子催化剂具有良好的手性催化效果;在抵抗极端环境下L-脯氨酸在生物体内发挥着特殊的生物学功能,对维持机体正常的生命活动起着重要的作用。L-脯氨酸的需求不断增加,应用于医药、食品、化工及农业上等。

成果完成人:刘立明 电话:0510-85197875

30、微生物发酵生产异维生素C前体2-酮基-D-葡萄糖酸

1 成果简介

D-异抗坏血酸作为维生素 C 的光学异构体，具有抗氧化作用强、氧化速度慢等优点，广泛应用于食品、医药、化工等工业领域。2-酮基-D-葡萄糖酸是 D-异抗坏血酸的前体。经筛选获得一株以 $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 为唯一氮源的高产 2-酮基-D-葡萄糖酸菌株，在 30L 发酵罐中，发酵时间 42 h；产量达到 265.8 g/L，糖酸转化率为 1.04 g/g。在 500 L 发酵罐中，发酵 48 h，产量达到 220 g/L，糖酸转化率 0.99 g/g。此生产菌株在发酵过程中无副产物生成，所得产品纯度高。

2 关键技术

(1) 本研究以无机氮代替有机氮，不仅降低了生产成本而且无副产物生成，纯度高，降低了分离纯化的难度；

(2) 本菌株为抗噬菌体菌株，有效降低噬菌体污染的风险；

(3) 以葡萄糖为原料生产 2-酮基-D-葡萄糖酸的高转化率发酵，该法绿色、环保、可持续，具有经济竞争力，有很好的产业应用前景。

3 知识产权

(1) 一株 2-酮基-D-葡萄糖酸高产菌株的筛选及该菌株的发酵方法 201110317435.5；

(2) 一种提高发酵法生产 2-酮基-D-葡萄糖酸产量的方法 201610250613.X

4 项目成熟度；

试生产阶段

5 投资期望及应用情况（成果在行业的引领作用，成果的推广应用情况）；

(1) 投资期望(效益)：根据目前技术水平，初步估算生产综合成本约 1.5 万元/吨，目前市场定价约为 3 万元/吨。以 1000 吨生产规模计算，毛利润可达 1500 万元/年。

(2) 应用情况：D-异抗坏血酸作为维生素 C 的光学异构体，具有抗氧化作用强、氧化速度慢等优点，应用于食品、医药、化工等工业领域。2-酮基-D-葡萄糖酸是 D-异抗坏血酸的前体。

成果完成人：刘立明 电话：0510-85197875

31、微生物转化生产 α -酮异戊酸

1 成果简介

结合文献调研和数据库检索，选择 L-氨基酸脱氨酶在大肠杆菌中进行异源表达，对菌株进行发酵条件优化和转化条件优化，并对野生型 L-氨基酸脱氨酶进行蛋白质工程改造，一定程度上减轻了产物抑制作用，产量和转化率都有所提高。主要技术指标：湿菌体 15g/L，底物 L-缬氨酸 100 g/L， α -酮异戊酸产量为 95.6 g/L，转化率为 96.4%。

2 关键技术

(1) 以大肠杆菌为宿主，生长快，周期短，催化效率高；

(2) 对野生型 L-氨基酸脱氨酶进行蛋白质工程改造，一定程度上减轻了产物抑制作用，产量和转化率都有所提高；

(3) 微生物转化具有专一性强、条件温和的优点，该法绿色、环保、可持续，具有经济竞争力，有很好的产业应用前景。

3 知识产权

(1) 一种高产 α -酮异戊酸的方法 CN201811350903.7；

(2) 一种 L-氨基酸氧化酶的突变体 CN201811350819.5。

4 项目成熟度；

试生产阶段

5 投资期望及应用情况

(1) 投资期望(效益)：根据目前技术水平，初步估算生产综合成本约 5 万元/吨，目前市场定价约为 7.5 万元/吨。以 1000 吨生产规模计算，毛利润可达 2500 万元/年。

(2) 应用情况： α -酮异戊酸是支链酮酸的一种，在有机合成、药物合成等多个反应中，它都是重要的中间体，应用于医药、化工合成、食品、饲料等行业。

成果完成人：刘立明 电话：0510-85197875

32、微生物转化生产 β -丙氨酸

1 成果简介

通过基因工程手段，构建了高产 L-天冬氨酸酶和 L-天冬氨酸- α -脱羧酶共表达重组菌株。主要技术指标：(1) 在转化体系中，湿菌体添加量 20 g/L，底物富马酸 158.0 g/L，转化周期 12~14 h， β -丙氨酸产量 118.6 g/L，底物摩尔转化率 98%；(2) 湿菌体添加量 30 g/L，底物富马酸 216.0 g/L，转化 12~14 h， β -丙氨酸产量 162.1 g/L，底物摩尔转化率 98%。

2 关键技术

(1) 以大肠杆菌为宿主，生长快，周期短，催化效率高；(2) 以廉价的富马酸为底物生产高附加值 β -丙氨酸，成本低，收益高；(3) 微生物转化具有专一性强、条件温和的优点，该法绿色、环保、可持续，具有经济竞争力，有很好的产业应用前景。

3 知识产权

(1) 一种枯草芽孢杆菌 L-天冬氨酸 α -脱羧酶突变体及其应用 CN201911425979.6

4 项目成熟度；

试生产阶段

5 投资期望及应用情况

(1) 投资期望(效益)：根据目前技术水平，初步估算生产综合成本约 2.85 万元/吨，目前市场定价约为 8.5 万元/吨。以 1000 吨生产规模计算，毛利润可达 5650 万元/年。(2) 应用情况： β -丙氨酸是自然界中唯一存在的 β 型氨基酸，是一种非蛋白氨基酸，应用于医药、食品、化工等工业领域。

成果完成人：刘立明 电话：0510-85197875

33、微生物转化生产 γ -氨基丁酸

1 成果简介

谷氨酸脱羧酶(glutamate decarboxylase, GAD)能专一地催化 L-谷氨酸裂解为 γ -氨基丁酸和 CO₂ 的作用，以发酵培养的全细胞或酶液作为催化剂转化生产 γ -氨基丁酸，所需设备简单，条件容易控制，转化体系杂质含量少，收率高，环境友好。本技术方法通过蛋白质工程改造和基因工程手段构建了高产谷氨酸脱

羧酶的突变株，经培养后，转化体系中添加湿菌体 10 g/L，以分批补料添加谷氨酸，转化 7 h， γ -氨基丁酸产量为 425.0 g/L，摩尔转化率达到 98%， γ -氨基丁酸生产强度达到 60.7 g/(L·h)。

2 关键技术

- (1) 以大肠杆菌为宿主，生长快，周期短，催化效率高；
- (2) 以廉价的富马酸为底物生产高附加值 β -丙氨酸，成本低，收益高；
- (3) 微生物转化具有专一性强、条件温和的优点，该法绿色、环保、可持续，具有经济竞争力，有很好的产业应用前景。

3 知识产权

一种枯草芽孢杆菌 L-天冬氨酸 α -脱羧酶突变体及其应用
CN201911425979.6

4 项目成熟度；

试生产阶段

5 投资期望及应用情况

(1) 投资期望(效益)：根据目前技术水平，初步估算生产综合成本约 2.85 万元/吨，目前市场定价约为 8.5 万元/吨。以 1000 吨生产规模计算，毛利润可达 5650 万元/年。

(2) 应用情况： γ -氨基丁酸又名 4-氨基丁酸，广泛存在于自然界，是哺乳动物中枢神经系统中的重要抑制性神经递质，具有重要的生理功能，应用于医药、食品保健、化工及农业等行业。

成果完成人：刘立明 电话：0510-85197875

34、微生物发酵生产 L-缬氨酸

L-缬氨酸是生命有机体的重要组成部分，在生命体内物质代谢调控和信息传递等许多方面扮演着重要角色。L-缬氨酸属于八种必需氨基酸之一，也是三种支链氨基酸之一。L-缬氨酸发酵是典型的代谢控制发酵。国内虽有天然蛋白质水解液分离提取 L-缬氨酸的产品，但由于其产量很低，质量不佳，纯度不高，所以无法实现大规模工业化生产。利用微生物发酵法生产 L-缬氨酸具有原料成本低，反应条件温和及易实现大规模生产等优点，是一种非常经济的生产方法。但是，以微生物发酵法生产 L-缬氨酸，国内大多数菌株的产酸水平不高，特别是 L-缬氨酸的生产水平和产量远不能满足国内市场需求。因此，开展发酵法生产 L-缬氨酸的研究具有极其重要的意义。本研究室通过高通量筛选策略，获得一株高产缬氨酸的黄色短杆菌。

技术指标、产品性能或创新要点等。

技术指标：发酵 60 h，产量 60 g/L，糖酸转化率为 25%。

产品性能：产量高，质量优，纯度高。

创新点：生产成本低、副产物少。

效益分析

经初步核算，预计项目 L-缬氨酸的综合成本为 8 万元/吨。按 11 万元/吨的价格销售，以 300 吨级 L-缬氨酸生产线为例，年毛利润约 900 万元。

应用情况

广泛应用于食品、医药、饲料、农业和日化工等方面，尤其随着抗癌药物制剂、氨基酸输液制剂的飞速发展，对原料氨基酸的需求量日益增长，市场需求量不断增加。

完成人：刘立明 电话：0510-85197875

邮箱：mingll@jiangnan.edu.cn

35、微生物发酵生产丙酮酸的关键技术

丙酮酸是一种重要的有机酸，广泛应用于制药、日化、农用化学品和食品等工业中，微生物发酵法生产丙酮酸具有低成本、高质量等优势。本研究室在自行选育的四重维生素营养缺陷型菌株光滑球拟酵母 CCTCC M202019 的基础上，从代谢能力、鲁棒特性和环境适应性等入手，阐释了影响 *T. glabrata* 高效积累丙酮酸的关键因素。提出并实践了全局高效调控 *T. glabrata* 代谢功能的新方法。

技术指标、产品性能或创新要点等。

技术指标：发酵时间 60 h；丙酮酸浓度 70 g/L，转化率为 0.56 g/g 葡萄糖，Para-Pyruvate/Pyr < 1.4%。

产品性能：发酵生产无副产物，纯度高。

创新点：实践了全局高效调控光滑球拟酵母代谢功能的新方法。

效益分析

根据目前技术水平，初步估算丙酮酸的生产综合成本约 2.3 万元/吨，目前市场定价约为 5 万元/吨。以 1000 吨生产规模计算，毛利润可达 2700 万元/年。

应用情况

丙酮酸可应用于制药工业、日化工业、农用化学品、食品、饲料工业、细胞培养、生化试剂等领域。

授权专利：

1. 控制葡萄糖和维生素浓度提高发酵制备丙酮酸产量的方法
200710131672.6

2. 一种提高丙酮酸产量的方法 201010581532.0

完成人：刘立明 电话：0510-85197875 邮箱：mingll@jiangnan.edu.cn

36、微生物发酵生产果糖软骨素的关键技术

硫酸软骨素是一种典型的硫酸化糖胺聚糖，由 D-葡萄糖醛酸和 N-乙酰氨基半乳糖以 β -1,4-糖苷键连接的重复二糖聚合，并在 N-乙酰氨基半乳糖的 C-4 位或 C-6 位羟基上发生硫酸酯化。由于其具有多种药物活性，被广泛用于药品、保健品及化妆品行业。本研究室利用诱变育种及高通量筛选策略获得一株产果糖软骨素的大肠杆菌。通过代谢工程改造及发酵优化策略，大幅度的提高了果糖软骨素的产量。目前，正在进一步构建并筛选高产菌株。

技术指标：发酵 40 h，果糖软骨素的产量达到 3 g/L。

产品性能：副产物少，纯度高。

创新要点：发酵周期短、成本低。

效益分析

根据目前技术水平，初步估算硫酸软骨素的生产综合成本约 20 万元/吨，目前市场定价约为 45 万元/吨。以 10 吨生产规模计算，毛利润可达 250 万元/年。

应用情况

应用于药品、保健品及化妆品行业。

授权专利：

1. 一种产硫酸软骨素菌株的筛选方法及用该菌株发酵法生产硫酸软骨素 201110127831.1

2. 一种发酵液中提取硫酸软骨素的方法 201210487801.6

完成人：刘立明 电话：0510-85197875 邮箱：mingll@jiangnan.edu.cn

37、微生物发酵生产衣康酸的关键技术

衣康酸是一种不饱和二元脂肪酸。由于衣康酸具有特殊的化学结构，决定了它具有十分活泼的化学性质，既可以自身聚合，也可以和其他分子发生加成、聚合等化学反应，是一种应用前景十分广阔的化学合成中间体，广泛应用与化工、医药、农业等领域，被誉为有机酸领域中皇冠上的宝石。本研究通过诱变和高通量筛选获得一株高产衣康酸的生产菌株。

技术指标、产品性能或创新要点等。

技术指标：发酵 60 h，产量 75/L，糖酸转化率 0.62 g/g。

产品性能：纯度高、质量优。

创新点：产杂酸少，产量高。

效益分析

根据目前技术水平，初步估算乙偶姻的生产综合成本约 2 万元/吨，目前市场定价约为 3 万元/吨。以 1000 吨生产规模计算，毛利润可达 1000 万元/年。

应用情况

广泛应用与化工、医药、农业等领域。

完成人：刘立明 电话：0510-85197875

邮箱：mingll@jiangnan.edu.cn

38、微生物转化生产 L-瓜氨酸的关键技术

项目简介

L-瓜氨酸能够清除羟基，可有效保护 DNA 及 PMN 免受氧化反应的侵害。瓜氨酸对防治前列腺疾病作用明显。近来研究发现瓜氨酸在体内可转化为人体必需氨基酸 L-精氨酸，在维持心血管正常功能的一氧化氮代谢中也发挥着重要作用。此外，服用瓜氨酸能有效的改善人体的抗疲劳能力，维护健康的心肺功能，增强人体的肌肉强度，提高体能，在运动保健方面具有良好的作用。目前瓜氨酸在抗氧化，医用检测，保健食品，化妆品和食品添加剂等方面有着广泛的应用前景，国内外需求巨大，市场前景广阔。酶法转化精氨酸生产瓜氨酸具有工艺简单、周期短、耗能低、专一性强、收率高、提取方便等优点，因而受到越来越多的关注。本研究通过构建工程菌，高通量筛选获得一株高转化率的菌株。

技术指标：15 g/L 的菌体细胞和 190 g/L 的 L-精氨酸，转化 8 h，L-瓜氨酸的产量为 176.9 g/L，转化率为 92.3%，生产强度为 22.1 g/(L·h)，单位菌体 L-瓜氨酸产量为 11.8 g/g。

产品性能：无副产物，纯度高。

创新要点：采用一步酶促反应，因而可避免瓜氨酸全合成途径中复杂的反馈调节作用，使瓜氨酸可以积累到较高的浓度。

效益分析

根据目前技术水平，初步估算生产综合成本约 10 万元/吨，目前市场定价约为 13 万元/吨。以 1000 吨生产规模计算，毛利润可达 3000 万元/年。

应用情况

L-瓜氨酸被广泛应用于食品、医药和化妆品领域。

授权专利:

1. 一种高效生产 L-瓜氨酸的方法 201510230669.4

完成人: 刘立明 电话: 0510-85197875

邮箱:mingll@jiangnan.edu.cn

39、微生物转化生产 L-鸟氨酸的关键技术

L-鸟氨酸是细胞内重要代谢化合物,近来研究发现 L-鸟氨酸可刺激脑垂体分泌生长激素,促进蛋白质合成及糖与脂肪的分解代谢。此外,以鸟氨酸为原料制备的依氟鸟氨酸,能抑制多胺合成,延缓肿瘤细胞生长,是颇具前景的新型抗癌药物。L-鸟氨酸除了在医药上作为试剂与注射液外,通常还用于配制保肝、强身、解毒的营养剂以及生产消除疲劳的发泡饮料。而酶法转化精氨酸生产鸟氨酸具有工艺简单、周期短、耗能低、专一性强、收率高、提取方便等优点,因而受到越来越多的关注。

技术指标:工程菌经过培养 6 h 后,ARG 酶活可达到 177.3 U/mL;在 4 h 的催化周期内,L-鸟氨酸产量为 112.3 g/L,对精氨酸摩尔转化率为 87 %。

产品性能:无副产物,纯度高。

创新要点:以耐高温酶为催化剂,大大提高了反应速率,大幅度缩短了生产周期。

效益分析

根据目前技术水平,初步估算生产综合成本约 10 万元/吨,目前市场定价约为 14 万元/吨。以 1000 吨生产规模计算,毛利润可达 4000 万元/年。

应用情况

L-鸟氨酸因其多功能的保健作用,广泛应用于食品、医药和工业领域。

授权专利:

1. 一种产精氨酸酶工程菌的构建及应用该菌生产 L-鸟氨酸.
201310658955.1

完成人: 刘立明 电 话: 0510-85197875

邮 箱:mingll@jiangnan.edu.cn

40、微生物转化生产胍基丁胺的关键技术

胍基丁胺（Agmatine）是一种多胺，在精氨酸脱羧酶（arginine decarboxylase, ADC）作用下 L-精氨酸脱羧的产物，它几乎分布于哺乳动物体内所有的器官和组织，具有降血压、利尿、抗炎、调控细胞增殖等多种生理功能，因此是一种重要的医药中间体，具有较高的商业价值（50 万/吨）。其硫酸盐对动物吗啡依赖性具有戒断作用，是极具开发价值的戒毒类药物。目前工业上合成胍基丁胺的生产方法主要为化学法，该方法具有高污染、生产条件苛刻、安全性差等缺点。本研究建立了一种运用重组精氨酸脱羧酶（ADC）生产胍基丁胺的绿色环保新方法。通过基因工程手段，构建了一株 L-精氨酸脱羧酶高产菌株。

技术指标：100 g/L 的 L-精氨酸经 5 h 转化，胍基丁胺产量可达 52.02 g/L，转化率 69.6%。

产品性能：无副产物，纯度高。

创新要点：周期短、安全性高。

效益分析

根据目前技术水平，初步估算生产综合成本约 12 万元/吨，目前市场定价约为 42 万元/吨。以 100 吨生产规模计算，毛利润可达 3000 万元/年。

应用情况

作为一种医药中间体，广泛应用于保健品和医药行业。

授权专利：

1. 一种利用高产精氨酸脱羧酶的重组菌生产胍基丁胺的方法
201510535382.2

完成人：刘立明 电话：0510-85197875

邮箱：mingll@jiangnan.edu.cn

41、微生物转化生产磷脂酰丝氨酸的关键技术

磷脂酰丝氨酸（phosphatidylserine, PS），又称二酰甘油酰磷酸丝氨酸，是一类普遍存在的磷脂，通常位于细胞膜的内层，尤其是大脑细胞膜的重要组成部分之一。它能调控大脑的各项功能正常运作，起到调节血脂、改善记忆、健脑益智、以及延缓衰老等作用。但天然存在的磷脂酰丝氨酸很少，提取工艺繁杂，并且安全性受到人们的质疑。生物酶法制备磷脂酰丝氨酸具有反应条件温和、环境友好、产品质量好等优点，近年来受到越来越多的关注。本研究室通过基因工

程手段,大肠杆菌中异源表达了磷脂酶 D 基因,以粗活生产磷脂酰丝氨酸。目前,该研究正在进行蛋白质工程改造及各项优化,以提高底物转化率。

技术指标:转化 2 h,添加 43.8 U/g 磷脂酶 D,所得磷脂酰丝氨酸产量为 102.4 g/L,转化率为 94.3%。

产品性能:无副产物,纯度高。

创新要点:周期短、安全性高。

效益分析

根据目前技术水平,初步估算生产综合成本约 14 万元/吨,目前市场定价约为 20 万元/吨。以 100 吨生产规模计算,毛利润可达 600 万元/年。

应用情况

作为一种生物活性物质,广泛应用于食品、保健品、医药以及饲料行业。

完成人:刘立明 电话:0510-85197875

邮箱:mingll@jiangnan.edu.cn

42、微生物转化生产洛伐他汀中间体 R-J6 的关键技术

他汀类药物(statins)是一类羟甲基戊二酰辅酶 A (HMG-CoA)还原酶选择性抑制剂,能够降低血浆胆固醇和脂蛋白水平,是防治冠心病、脑中风、高血脂、动脉粥样硬化的首选用药。目前,工业化生产他汀类药物侧链关键中间体主要途径为化学合成法,此法反应步聚复杂,条件不易控制,所需手性试剂价格昂贵,污染严重,收率低。而酶法催化生产他汀类药物侧链关键中间体具有工艺简单、周期短、耗能低、专一性强、收率高、提取方便等优点,因而受到越来越多的关注。采用酶法合成瑞舒伐他汀钙侧链关键中间体,体现降耗环保的时代需求;采用非水相体系进行酶催化反应,解决了底物难溶的瓶颈问题。

技术指标:添加 60 g/L 的底物,转化 60 h,3-TBDMSO 戊二酸单甲酯产量为 51.3 g/L,产品得率为 85.5%,eeR 为 98.3%。

产品性能:无副产物,纯度高。

创新要点:构建可实现辅酶再生的双酶基因共表达重组菌株,对底物进行不对称还原,以实现手性催化。

效益分析

根据目前技术水平,初步估算生产综合成本约 20 万元/吨,目前市场定价约为 30 万元/吨。以 100 吨生产规模计算,毛利润可达 1000 万元/年。

应用情况

他汀类药物(Statins)是一类羟甲基戊二酰辅酶 A (HMG-CoA)还原酶选择性抑制剂,能够降低血浆胆固醇和脂蛋白水平,是防治冠心病、脑中风、高血脂、动脉粥样硬化的首选用药。

授权专利:

1. 一种非水相催化制备(R)-3-取代戊二酸单烷基酯类化合物的 CALB 突变体 201510179543.9

2. 一种酶法非水相催化合成(R)-3-TBDMSO 戊二酸甲单酯及其衍生物 201410746816.9

完成人: 刘立明 电话: 0510-85197875

邮箱:mingll@jiangnan.edu.cn

43、微生物转化生产维生素 C 磷酸酯的关键技术

维生素 C 磷酸酯钠(SAP)作为维生素 C(AsA)多种衍生物中性能最好的一种,克服了 AsA 本身存在的缺陷(如受热、见光易分解和易氧化),在体内磷酸酶作用下迅速转化成 AsA。SAP 由于其优越的性能被广泛应用于医药、化妆品、食品添加剂、保鲜剂、饲料添加剂等诸多领域。目前,工业化生产 SAP 主要途径为化学合成法,此法反应步聚复杂,条件不易控制,副产物较多,成本也很高。本技术方法通过基因工程手段获得了高产维生素 C 磷酸化酶突变菌株。目前该项目正在酶工程改造,以进一步提高底物的转化率。

技术指标:在反应体系中添加 0.5 mol/L 的维生素 C 和 0.6 mol/L 的焦磷酸钠,42℃转化 8 h 维生素 C 磷酸酯可达到 54.7 g/L,转化率为 42.9%。

产品性能:无副产物,纯度高。

创新要点:周期短、产量高。

效益分析

根据目前技术水平,初步估算生产综合成本约 20 万元/吨,目前市场定价约为 60 万元/吨。以 100 吨生产规模计算,毛利润可达 600 万元/年。

应用情况

维生素 C 磷酸酯钠克服了维生素 C 易被氧化的缺点被广泛应用于医药、化妆品、食品添加剂、保鲜剂、饲料添加剂等诸多领域。

完成人: 刘立明 电话: 0510-85197875

邮箱:mingll@jiangnan.edu.cn