

# 青岛市生物制造行业智库联合基金项目指南

本基金主要资助生物制造领域内产业或关键技术研究方面亟待解决的问题，本次针对生物催化、动物疫苗研究共7项项目。下面具体阐述各项目的情况。

## 项目 1：低温纤维素酶开发

**研究内容：**低温纤维素酶可以在棉针织染厂不改变染色工艺的情况下，完成低温抛光效果，并可将除氧、抛光、染色工艺三合一，节能减排、环保。本项目主要任务是采用蛋白质理性、非理性改造的手段对中温纤维素酶基因进行改造，提高蛋白质的柔性，增加其在低温条件下的酶活力。

**预期目标：**所形成的产品最适温度由 60℃降低至 50℃, 40℃残留酶活力 60%以上。根据最终所开发出的低温纤维素酶的种类，优化产品配方，最终形成单一低温纤维素酶产品或者复合酶产品。申请发明专利 4-5 项，获得授权发明专利 1-2 项。

## 项目 2：合成阿莫西林用固定化青霉素酰化酶的开发

**研究内容：**阿莫西林是临床广泛使用的 $\beta$ -内酰胺类广谱抗生素，其制备方法有化学合成法和酶法制备法，相对于化学合成而言，在酶法制备时，由于工艺条件温和，绿色环保，制备的阿莫西林质量优于化学合成法。本项目主要任务是合成阿莫西林用固定化青霉素酰化酶新基因筛选、新酶基因超表达、生产菌株工艺优化、酶的固定化及其优化、固定化酶性质分析及催化应用评价。

**预期目标：**以阿莫西林的酶法合成为研究对象，通过基因、菌株、固定化等一系列研究，将开发出的固定化青霉素酰化酶，成功用于阿莫西林的工业生产，替代国内市场现有产品，成本比现有市场产品至少降低 10%。申请发明专利 1-2 项，获得授权发明专利 1 项。

## 项目 3：果胶裂解酶的开发

**研究内容：**甜菜制糖中渗出的果胶含量对生产有较大的影响，制糖过程中添加果胶酶能够提高出汁量及过滤速度。本项目主要任务是筛选具有相应功能的基因、实现特定基因的高效表达从而将成本控制在合理的范围内，开展发酵中试及应用评价。

**预期目标：**(1) 表达系统的背景要相对纯净，构建出果胶裂解酶的菌株，成品果胶裂解酶的酶活能做到 100PTF/mg；(2) 果胶裂解酶的特性能满足甜菜制糖的应用要求：完成实验室应用测试及工厂应用测试；(3) 实现果胶裂解酶的工业化生产，成本低于 30 元/kg。申请发明专利 1-2 项，获得授权发明专利 1 项。

## 项目 4：碱性脂肪酶

**研究内容：**生物柴油是一种可再生且环保的化石燃料的替代品，研究生物柴油制备用脂肪酶对解决石化燃料耗尽和环境保护具有重要意义。本项目主要任务是 Thermomyceslanuginosus 来源的脂肪酶(TLL)基因发掘，对新筛 TLL 酶性质进行全面评价，选定在生物柴油应用中催化效率高的酶深入研究，TLL 新酶基因超表达，采用蛋白质理性、非理性改造的手段进行改造，进一步提升产品品质，锁定产酶能力突出的菌株进行小试验证，并进行针对性地工艺优化，稳定生产工艺；对 TLL 酶分析其活力、稳定性、酶学性质、纯度等性质，用于生物柴油的酶促合成，比对标杆产品的催化效率，分析新产品的优劣点。

**预期目标：**以生物柴油的酶法合成为研究对象，通过基因、菌株、发酵工艺等一系列研究，将开发出的 TLL 酶，成功用于生物柴油的工业生产，替代国内市场现有产品，成本比现有市场产品至少降低 10%。申请发明专利 1-2 项，获得授权发明专利 1 项。

## 项目 5：1,3-内切葡聚糖酶开发

**研究内容：** $\beta$ -1,3-内切葡聚糖酶是酵母细胞壁降解的重要酶种。本研究旨在筛选高效  $\beta$ -1,3-内切葡聚糖酶，为实现酵母蛋白在饲料中提供商业化酶种：从基因组 (Genbank) 中筛选 GH16, GH17 和 GH55 家簇的基因，在木霉和芽孢杆菌中实现表达，并通过酵母细胞壁降解实验验证，筛选出具有高比酶活或高表达的  $\beta$ -1,3-内切葡聚糖酶。然后通过重组菌株的诱变筛选和发酵优化，提高酶表达量。通过中试放大，实现产业化。

**预期目标：**(1) 获得高效  $\beta$ -1,3-内切葡聚糖酶基因 2-3 个，并构建高效表达工程菌；(2) 完成细胞壁多糖应用研究，筛选出 1 个可产业化  $\beta$ -1,3-内切葡聚糖酶；(3) 完成内切葡聚糖酶和甘露聚糖酶等多组分酶的复配，实现酵母细胞壁的高效降解。申请发明专利 3-4 项，获得授权发明专利 1-2 项。

## 项目 6：饲料脱毒剂开发

**研究内容：**呕吐毒素(deoxynivalenol, DON)是谷物中常见的一种真菌毒素,动物摄入含 DON 的饲料会产生一系列毒性反应。本项目主要任务是筛选高效降解 DON 的菌株、发掘 DON 降解酶基因，对新筛 DON 降解酶性质进行全面评价，超表达 DON 降解酶新酶基因，并对重组酶性质进一步评价，最终形成单一 DON 降解酶产品或者复合酶产品。

**预期目标：**以呕吐毒素为主要研究对象，拟采用生物脱毒的研究思路，针对性开发出一种或几种能有效降低呕吐毒素毒性的生物酶，最终形成具备市场竞争力的呕吐毒素脱毒剂产品。申请发明专利 3-4 项，获得授权发明专利 1-2 项。

## 项目 7：副猪嗜血杆菌病五价灭活疫苗的研究与开发

**研究内容：**“副猪嗜血杆菌病五价灭活疫苗”的理论和实验室阶段的研究与开发，开展工艺、中试、临床试验研究。

**预期目标：**完成“副猪嗜血杆菌病五价灭活疫苗”的理论和实验室阶段的研究与开发，完成本项目的生产工艺、中试生产、临床试验研究并获得临床批件，申报《新兽药注册证书》。该项目产品的主要抗原成分包括副猪嗜血杆菌 4 型、副猪嗜血杆菌 5 型、副猪嗜血杆菌 12 型、副猪嗜血杆菌 13 型和副猪嗜血杆菌 14 型，以及适宜的佐剂。申请发明专利 1 项，获得授权发明专利 1 项。