**青岛市生物制造行业智库联合基金项目指南（第四批）**

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，本次针对新型酶制剂、微生态制剂开发等方向共5项项目。下面具体阐述各项目的情况。

# 项目1：土壤堆肥中耐高温酶的挖掘和改造

**研究内容：**

以宏基因组和宏转录组为手段，从堆肥中挖掘耐高温的酶，并加以进一步改造，获得活性高、稳定性好的工业用酶。

**预期目标**：获得4-8种活性高、热稳定性好的工业酶。以壳聚糖降解为壳寡糖为例，综合多种高温酶，研究优化酶解工艺。

# 项目2：强化甲基细胞工厂一碳同化与大幅提高甲醇转化成3-羟基丙酸及衍生物

**研究内容：**

（1）突破高效3-羟基丙酸（3-hydroxypropionic acid, 3-HP）合成途径改造与天然甲基细菌底盘代谢重编程技术，通过重构甲醇同化通道与生物传感器适配优化提高甲醇利用效率3倍以上，细菌生长能力提高2倍以上；

（2）突破3-HP合成过程的关键酶人工创制技术，优化改造关键还原酶MCR，整体酶活力提高5~10倍;

（3）提高工程菌对3-HP耐受达到100 g/L以上，优化发酵工艺整体产量进一步提高5倍以上，3-HP发酵高产达到50 g/L以上，丙烯酸或聚羟基丙酸产量达10 g/L以上，和糖基合成路线具有竞争性。

**预期目标**：

（1）发表高水平科研论文3~5 篇，申请国家发明专利3 项以上；

（2）完成中试放大，降低3-HP制造成本，提高市场竞争力.

# 项目3：具有抗水生无脊椎动物病毒活性的酶制剂的工业化生产

**研究内容：**

（1） 利用可以实现原核系统可溶性表达的源头基因，进行工业化生产工程菌株的构建与筛选。

（2）利用目标工程菌进行中试规模发酵条件和纯化方法优化，获得发酵参数与纯化方法。

（3）对发酵纯化产物进行体内外抗病毒功能验证，获得使用方式与剂量关系。

**预期目标**：

（1）筛选该酶类制剂用于工业化生产所用的最优方式，获得该酶类制剂进行工业化生产使用的工程菌株2-3种，并明确其发酵参数和纯化手段。

（2）获得该酶制剂作为工业用酶使用的方式与剂量。

# 项目4：过程分析技术（PAT）在生物制造行业中的应用开发

**研究内容：**

（1）建立先进传感器在生物过程中的应用方法，准确获取细胞生理代谢参数定量方法。

（2）开发先进在线传感参数与生物反应器系统的数据对接与数据存储系统。

（3）建立过程参数与细胞生理代谢状态参数的关联模型，形成基于细胞生理状态参数的过程反馈控制策略。

**预期目标：**

（1）实现2-3种新型传感器与生物反应器系统的整合，实时获取生物过程在线参数，实现新型传感器在生物制造行业的应用技术开发。

（2）将新型传感器应用于工业生物过程，实现新型传感器在2-3个工业生物制造过程中的应用，降低生产成本10%以上。

# 项目5：基于嗜盐微生物的下一代工业生物技术（NGIB）应用基础研究

**研究内容：**

（1）揭示NGIB 高密度高转化的基础：实现高密度生长条件下多代谢模块高效调控，包括诱导细胞的形变和产物的合成；

（2）开发NGIB 表达稳定的产物合成酶：提高产物合成相关酶在细胞生长过程的稳定性，建立多模块调控机制，实现超高胞内产物合成；

（3）利用NGIB开发多种产物的生产菌株：利用多模块调控机制实现多种产物的高效合成。

**预期目标：**

探索嗜盐菌高密度生长下多代谢模块高效调控的瓶颈，构建此条件下代谢网络模型，开发高密度调控元件，实现高密度下细胞形态调控，提高PHA产物合成相关酶在细胞生长过程中的稳定性，实现超高产物合成，提高发酵过程效率。发表论文3-5篇，申请专利1-2项