

# 中国科学院 天津工业生物技术 研究所

## 微生物高效合成天麻素技术

### 项目概况

天麻是名贵中药材，在我国用于治疗心血管以及神经系统疾病，已有两千多年的历史。天麻素是天麻主要活性成分，现代药理学研究表明天麻素具有增加中央及外周动脉血管顺应性，降低外周血管阻力，增加心脑血管血流量，产生温和降压作用，而且对心肌细胞、脑组织均有保护作用，同时具有镇静、催眠、镇痛、增强免疫等作用。在临床上天麻素被广泛用于治疗心脑血管、微循环系统疾病，头痛眩晕、肢体麻木、小儿惊风、癫痫、抽搐、破伤风等病症，疗效显著，且无明显副作用。本项目构建了微生物高效合成天麻素的菌株，与传统生产方法相比，降低了现有工艺的生产成本，减少了环境污染，实现绿色生产，具有很好的应用前景。

### 市场前景

天麻素单体是治疗神经系统中药成分第一大品种，年销售额在 10 亿元以上。由于其应用范围的逐步扩大，天麻素单体的年销售额增长在 30% 以上。全国有 100 多家制药企业进行天麻产品的加工生产，产品有天麻片、天麻丸、天麻胶囊、天麻注射液、强力定眩片、天麻口服液、天麻酒、天麻定眩宁、天麻蜂王浆、天麻益脑心冲剂等，还有天麻与其它中药如杜仲、半夏、钩藤、葛根、川穹、防风等中药组方的复方产品。天麻相关产值在 50 亿元以上，市场应用前景广阔。

### 技术优势

天麻素的生产方法有植物提取法和化学合成法。天麻是我国公布的 34 种名贵中药材之一，属国家三级保护物种，其中天麻素含量极低（0.4%），因此提取法生产天麻素提取工艺非常复杂，价格昂贵。目前天麻素的生产方法以化学合成法为主，但化学法需要进行选择性保护，同时产生苯酚、磷、溴等有毒污染物，生产成本仍然较高。

本项目利用代谢工程技术，首次构建了一株以葡萄糖为原料发酵生产天麻素的工程菌，5 升发酵罐，发酵 60 小时，产量可达 16 克/升，2018 年底有望达到 25 克/升。目前正在进行发酵工艺优化，利用代谢工程及酶改造等方面进一步提高菌株的生产能力。

### 投资与效益分析

植物提取的天麻素成本在 15 万元/公斤以上，市售化学合成天麻素成本约 1500 元/公斤。以目前的发酵水平 16 克/升计算，预计本项目综合成本在 300 元/公斤。以 25 吨生产规模计算，毛利润可达 3000 万元/年。

### 研究阶段

目前项目已完成小试实验。项目关键技术已申请多项专利。

## 微生物法高效合成灯盏乙素

### 项目概况

当前心脑血管疾病已成为威胁人类健康最严重的疾病之一，其发病率和死亡率已超过肿瘤性疾病而跃居世界第一。中国老年人心脑血管病发病率高达 30%，心血管新发病人仍以 150 万/年的数量剧增，因此也导致对心脑血管类药品需求量的急剧增加。灯盏乙素类药品在治疗心脑血管疾病效果显著，被列为国家重点发展的治疗心脑血管疾病临床必备急救药品。经临床验证灯盏乙素对高血压、脑溢血、脑血栓形成、脑栓塞、多发性神经炎、风湿病、冠心病、慢性蛛网膜炎及其后遗症均具有较好疗效。近年来，从灯盏花中提取的主要药效成分灯盏乙素被制成注射剂，已经逐渐成为医院的主流用药。在过去五年间，灯盏乙素注射剂使用量增加了上千倍。受老龄化影响，我国心脑血管疾病治疗药物需求持续扩大，预计灯盏乙素注射剂市场 10 年内可增长到 70 亿。

目前，灯盏乙素主要来自灯盏花提取物，但因种植区域限制、有效成分含量低、病虫害发病率高(80%–95%)、种质退化变异等问题使得灯盏花种植成本居高不下。本项目首次实现了利用酿酒酵母菌株以糖为原料合成灯盏乙素，并开发了灯盏乙素微生物分离提取技术，完全可以替代传统灯盏花提取的生产方式，具有生产强度高，土地使用少，不受地域和环境影响等优势，是生产灯盏乙素的新方法。

### 市场前景

灯盏花药品是治疗心脑血管疾病的必备药品，在中国心脑血管领域，灯盏花制剂已经占据了约 7% 的市场份额，目前市场总量约 50 亿元左右。近年来的资源调查表明，由于生态环境的破坏、野生资源的过度采集等因素，云南省已难见到成片的灯盏花植物，植株分布频度接近稀少或枯竭，无法满足全国灯盏花制药企业的原料需求。

### 技术特点

本项目首次实现利用葡萄糖为原料微生物高效合成灯盏乙素，在 3 升发酵罐，发酵 93h，灯盏乙素产量可达 500 毫克/升，预计近期内能达到 3 克/升，并已初步建立了提取工艺。灯盏乙素微生物合成技术与传统生产方法相比，灯盏乙素生产不受土地种植面积和植物生长时间限制、不受自然条件限制、对环境更加友好，

并且灯盏乙素含量高且成份单一，分离提取更容易，可以大幅度减低生产成本，具有很好的应用前景。

项目关键技术已申请 2 项国家发明专利。

### **投资与效益分析**

目前国内灯盏乙素年产量约 10 吨，随着国内市场逐年增长，五年内灯盏乙素需求量至少可增长到 70 吨，如果国际市场打开，灯盏乙素纯品需求量可达 1000 吨。目前 98% 的灯盏乙素售价约 700-800 万元/吨，灯盏乙素植物提取成本 350 万元/吨。本项目灯盏乙素的生产成本约 177 万元/吨，每吨利润可达 520 万元/吨，随着微生物生产性能提升，生产成本可进一步下降到 50 万/吨。

### **研究阶段**

目前项目处于小试阶段

## 原儿茶酸生物发酵生产关键技术

### 项目概况

原儿茶酸，又名 3, 4-二羟基苯甲酸，主要应用于医药合成、有机中间体合成、染料合成和化学试剂等领域。原儿茶酸是多种医药产品如埃罗替尼（抗肿瘤药）、藜芦定（钠通道失活门抑制剂）、盐酸麦皮凡林（呼吸系统药物）、胡黄连苷 II（治疗乙型肝炎药）、盐酸伊托必利（新型促胃肠动力药）、益迷兴（麻醉药）等的核心原料。另外，原儿茶酸本身也具有抗菌作用，还具有祛痰、平喘作用，临床用于治疗慢性气管炎。

原儿茶酸的生产方法有天然提取法、化学合成法、生物转化法。其中，天然提取法由于成本高，无法工业化生产。化学合成法主要以香兰素为原料，经碱熔溶氧化脱甲基，再经酸化制备获得原儿茶酸，该工艺需要 240℃ 以上高温，反应大部分时间为固相反应，难于控制，必须使用特殊的反应设备，存在投资大、设备利用率低等问题。生物转化法是利用微生物将香兰素转化为 3, 4-二羟基苯甲酸。该方法反应条件温和、选择性好，但目前只有日本采用此法生产；但该方法香兰素原料的生产仍然主要是通过化学合成法获得，因此这种方法还是会受到环保因素的影响。本项目通过构建新型大肠杆菌工程菌，实现了以葡萄糖为原料生产原儿茶酸，该法绿色、环保、可持续，并且与化学法相比，具有较强的竞争力，有很好的产业应用前景。

### 市场前景

2015 年，原儿茶酸的全球总产量约为 250 吨。随着原儿茶酸在医药、饲料、环保等领域应用的不断推广，原儿茶酸的产量和需求量逐年稳步增长，平均年增长率达到 10% 左右。目前国内生产能力最大的企业是台州市中大化工有限公司，年产能达 60 吨左右。国内原儿茶酸的生产企业基本全部采用化学法工艺，大概估算生产成本大于 15 万元/吨，市场价格为 45-50 万元/吨，其平均利润水平约 50% 左右，但是化学合成的三废量大，与我国当前的环保政策矛盾，生产企业普遍面临较大环保压力，部分生产企业已经停产整顿。因此，开发绿色环保的原儿茶酸生产技术势在必行，也是产业未来的发展方向。

### 技术特点

本项目利用先进代谢工程与生物催化技术，通过从头理性设计和系统优化构建了生产原儿茶酸前体物 3-脱氢莽草酸的大肠杆菌工程菌，并开发了可以高效

转化 3-脱氢莽草酸发酵液生产原儿茶酸的全细胞生物催化剂。生产 3-脱氢莽草酸大肠杆菌工程菌不含任何质粒，且遗传稳定，以葡萄糖无机盐培养基为原料生产 3-脱氢莽草酸，目前在 5L 发酵罐水平，通过分批补料的方式，发酵 50-55 小时，3-脱氢莽草酸产量可达到 94g/L 左右，3-脱氢莽草酸对葡萄糖的摩尔转化率在 30%以上。以上述发酵液中的 3-脱氢莽草酸为原料，通过全细胞转化，在 6 小时内可得到 79g/L 的原儿茶酸，摩尔转化率超过 95%。

### 投资与效益分析

原儿茶酸的年市场需求增长率保持在 10%左右，具有较大的市场开发空间。本项目通过大肠杆菌发酵法生产原儿茶酸，具有环境友好、低成本、技术先进的优势。初步估计本项目生产成本在 6-8 万元/吨左右。若按年生产 100 吨原儿茶酸计算，年销售额可以达到 4000 万元以上，利润可达 3000 万元以上，具有较大的投资收益。

### 研究阶段

小试阶段

## 5-氨基乙酰丙酸低成本生物制造

### 项目概况

5-氨基乙酰丙酸，又称 5-氨基-4-酮戊酸，简称 ALA，是生物体内天然存在的一种功能性非蛋白质氨基酸，是血红素、叶绿素、维生素 B<sub>12</sub> 等四吡咯化合物生物合成的必需前体，对植物光合作用和细胞能量代谢有重要的影响。ALA 具有生物可降解和无毒无残留的优点，在医药、农药、化工等领域应用广泛。ALA 具有植物生长刺激素的作用，在农业领域可以促进作物、果树、蔬菜、园林植物等的生长，提高产量，提升品质，农作物增产效果可达 10-60%；在饲料领域，可以改善贫血，提高禽畜等动物的免疫能力；在医药上，ALA 可以用作新一代光动力学药物，用于癌症诊断和治疗；ALA 还作为添加成分用于化妆品以及保健食品。

### 市场前景

目前 ALA 主要通过化学合成方法生产，韩国化学合成法成本 800 万元/吨，生产过程涉及有毒原料，生产成本高，导致目前应用主要集中在高端医药领域。全球 ALA 的年产量约为 550 吨，年需求量高达 1000 吨以上，市场缺口较大。国内 ALA 产品市场还未很好开发，目前年需求量仅 50 吨左右，供需基本平衡。但是随着低成本生物法新技术的开发，ALA 的生产成本大幅下降，应用领域，特别是需求量广阔的农业和饲料领域将得以大幅拓展，未来市场可达万吨以上，前景十分广阔。

### 技术特点

目前国内尚未实现生物法生产 ALA 的规模化制备，国际上尽管已有微生物发酵法生产 ALA 小规模工业化，但由于产品浓度低（小于 10g/L），导致生产成本仍然较高，不足以满足大规模应用市场的需要。本项目构建了新型工程菌，各项指标已经远远高于现有其他技术的最高水平，发酵水平超过 40g/L，达国际领先水平，完成了吨级中试试验，成本不足 10 万元/吨，相当于现有化学法的数十分之一。与下游应用企业一起，已在陕西榆林、安徽怀远等地进行了果蔬的大田应用示范，对应的产量均提高 15%以上，果实品质也有明显提升；进行了猪、鸡饲料喂实验，猪“皮红毛亮”，提高了动物健康水平，减少了抗生素的使用，降低了料肉比。

该项成果已在国内外形成了较为全面的知识产权布局，已申请中国发明专利 4 项，其中 3 项获得授权，在美国、日本、韩国、欧洲进行了专利布局，目前已

收到韩国专利授权通知。结合专利和技术秘密，形成了较为完整的保护体系。

### **投资与效益分析**

目前工业级 ALA 的出厂价格为 400 万/吨左右，98%纯度的达到 1700-1900 万元/吨，我们开发的 ALA 生物制造技术预计能将生产成本降低到 10 万/吨以下，利润率极高。若 2 年内建成 50 吨/年的示范工厂，含 20 吨医药产品，30 吨农业产品。利润医药级 1680 万元/吨，农业级 395 万元/吨，总利润可达 4.5 亿元。随着生产成本的下降以及农业领域的推广，总利润超过百亿元以上。

### **合作企业要求**

希望能与熟悉饲料、农肥、医药、农药市场情况，市场开拓和营销能力强，资金和技术实力较为雄厚，有一定技术基础的企业合作。

## 丙酮酸生物发酵生产关键技术

### 项目概况

丙酮酸 (Pyruvic acid), 又称 2-氧代丙酸 (2-oxopropanoic acid)、 $\alpha$ -酮基丙酸 ( $\alpha$ -ketopropionic acid) 或乙酰基甲酸 (Acetylformic acid), 是最重要的有机酸之一。在制药、食品、化工、农用化学品等领域以及科学研究中都具有广泛的用途。丙酮酸在生物能量代谢中具有十分重要的作用, 丙酮酸系列的衍生产物, 包括丙酮酸甲酯、丙酮酸乙酯、丙酮酸肌酸盐、丙酮酸钙、丙酮酸钾、丙酮酸钠、丙酮酸镁等, 在医药、化工等领域应用广泛, 同时也是多种化工产品、农药等的原料。丙酮酸 (盐) 及其衍生物用途主要包括以下几个方面:

**制药工业:** 用于酶法合成 L-色氨酸、L-酪氨酸、L-多巴胺; 合成 L-半胱氨酸、L-亮氨酸、维生素 B6 和 B12 等; 合成血管紧张素 II 抗药、系列酶蛋白抑制剂、镇静剂、辛可芬、异烟肼丙酮酸钙、2-苯基喹啉-4-羧酸、恩波吡维铵、磷酸烯醇丙酮酸、4-甲唑甲酸、噻咪等。另外, 丙酮酸钙还可用作减肥保健药品。

**日化工业:** 丙酮酸乙酯可抑制表皮中的酪氨酸酶的形成, 美白肌肤; 可用作化妆品的防腐剂和抗氧化剂; 用作空气清新剂。

**农用化学品:** 丙酮酸是合成乙烯系聚合物、氢化阿托酸、谷物保护剂等多种农药的起始原料。

**食品/饲料工业:** 在 GB2760-1996 中, 丙酮酸被规定为酸味添加剂, 并具有防腐保鲜功能。

**细胞培养与生化研究:** 与乳酸组成抗氧化剂, 降低对细胞的伤害; 丙酮酸钠可以作为细胞培养中的替代碳源, 是动物细胞培养的重要底物。用于伯醇及仲醇的鉴定、转氨酶的测定、脂肪族胺的显色剂等。

丙酮酸的工业生产方法主要有化学合成法、酶转化法和微生物发酵法。化学合成法是在液相或气相中将酒石酸 (或乳酸酯) 氧化为丙酮酸酯, 再经水解成为丙酮酸, 但该方法污染重、成本高, 缺乏竞争力。其它还有一些化学转化法如羟基丙醇法, 乳酸氧化法等均存在原料不足或成本缺乏工业化可行性等问题。酶转化法是利用微生物细胞中的酶系将乳酸等脱氢氧化为丙酮酸, 该方法转化率高, 但底物成本高。微生物发酵法是利用低成本的葡萄糖作为底物通过发酵生产丙酮酸。目前可经发酵法生产丙酮酸的微生物主要包括酵母、担子菌、放线菌和细菌等。本项目通过构建新型大肠杆菌工程菌, 实现了以葡萄糖为原料生产丙酮酸的

高转化率发酵，该法绿色、环保、可持续，具有较好的竞争力，有很好的产业应用前景。

### 市场前景

目前，全球丙酮酸市场需求约 24000 吨，按照丙酮酸的国内市场价 5 万元/吨计算，丙酮酸市场总值约 12 亿。我国有近 10 家企业生产丙酮酸及其盐、酯类，年产丙酮酸约 1000-1500 吨，其中 80%以上用于出口，同时国内丙酮酸市场的年增长率达到 8%-10%。随着丙酮酸工业应用领域的不断拓宽，其用量也会急剧上升。自 1995 年美国等国以丙酮酸钙用于减肥保健品原料以来，丙酮酸消费量激增。国际市场上，80%的丙酮酸用于制药工业，20%的用于食品保健品及其它行业。因此丙酮酸产品的国际、国内市场缺口较大，加上国内市场需求量逐年增大，特别是高质量的丙酮酸尤其缺乏，其市场已进入高速成长期，销售前景广阔。

### 技术特点

本项目构建了生产丙酮酸的大肠杆菌工程菌，该菌株不含任何质粒，遗传稳定，以葡萄糖为碳源生产丙酮酸。在 5L 发酵罐水平，通过分批补料的方式，40 小时发酵，丙酮酸产量可达到 70g/L 左右，基本不含副产物，转化率达到 0.8g 丙酮酸/g 葡萄糖。

### 投资与效益分析

根据目前技术水平，初步估算丙酮酸的生产综合成本约 2.5 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 2500 万元/年。

### 研究阶段

小试阶段

## 香菇多糖液体发酵制备技术

### 项目概况

食用菌多糖作为一类具有免疫调节、抗肿瘤、抗衰老、降血糖、抗凝血等独特生理活性的天然大分子碳水化合物，在诸多领域具有应用前景。例如，食用菌多糖能提高畜禽免疫力，在饲养过程中可以大幅减少抗生素使用，也是保健品的主要功能成分。本项目筛选培育了高产多糖的食用香菇菌种，建立食用菌多糖液体发酵制备技术。

### 市场前景

食用菌在我国已成为仅次于粮、棉、油、果、菜之后，居第六位的农产品。目前菌多糖主要是从食用菌子实体中提取，其生产依赖食用菌栽培生产，并且提取工艺会造成环境污染；并且这种方法获得多糖价格高，如多糖含量在 30% 的食用菌多糖价格约为 400-600 元/公斤，严重制约了菌多糖在诸多领域应用推广。

### 技术特点

本项目通过筛选获得了发酵产香菇多糖优势菌种，建立了食用菌液体发酵技术，在最适发酵条件下，其产胞外多糖和菌丝体多糖总产率达到 10g/L 以上，多糖分子量分布及多糖结构与子实体提取多糖一致，其中 7KDa 左右的低分子量香菇多糖含量较子实体含量高，具有较强的免疫活性；与子实体多糖提取法比较，本项目生产香菇多糖周期短、成本约降低 40% 以上，具有较好工业化生产潜力。

### 研究阶段

实验室 5L 小试阶段，下一步进行放大实验，并结合结构解析开发其抗菌抑菌、提高免疫等功能。

### 投资与效益分析

本项目与传统与热水浸提工艺相比，降低了能耗，有效缩短提取时间，降低提取温度，经济效益显著。此外，本项目的整体工艺操作对仪器设备要求低，具有“投资小，收率大”的特点，适合中小型企业的发展。

# 生物基高性能尼龙原料 1,5-戊二胺的 生物催化合成技术

## 项目概况

目前的尼龙产品是利用石油产品的原料聚合生产的。杜邦公司在上世纪 30 年代发明尼龙时最先研究出的是使用戊二胺与二元酸聚合的高性能的尼龙产品，但由于戊二胺价格昂贵，杜邦后来推出的产品是由己二胺和己二酸合成的尼龙 66。但目前国内己二胺主要依靠进口。

国内赖氨酸产能严重过剩已达到 60%，根据生物发酵产业协会数据，过剩情况有可能进一步加剧。赖氨酸可以一步脱羧生成戊二胺。发展以赖氨酸为原料生产戊二胺的新技术，有助于利用和消化已有赖氨酸产能，延长产业价值链，上下游联动，解决产能严重过剩带来的就业危机、产业危机，具有重要的社会效益和经济效益。

## 市场前景

1,5-戊二胺，类似己二胺，与二元酸聚合生产尼龙 5X（尼龙 54、尼龙 56 等），性能媲美甚至超越了经典的尼龙 66，主要应用领域是纤维（如服装、汽车轮胎帘子布、地毯和管道等）和工程塑料（如电子仪器产品和汽车的部件等）。全球尼龙的总需求量超过 700 万吨/年，己二胺作为尼龙原料的市场需求已经超过 200 万吨/年。

未来应用生物技术合成的戊二胺将具有 4 大优势：1. 生物基材料的新概念，生产不再使用石油原料，而是采用可以再生的糖基原料；2. 尼龙 54、尼龙 56 材料性能高，市场巨大；3. 替代国际进口的己二胺，促进中国尼龙产品摆脱进口限制（包括军用材料），可以让中国企业全面进军国际市场；4. 与传统的进口己二胺相比，戊二胺具有巨大的成本优势。

## 技术特点

本项目建立了从葡萄糖生产戊二胺完整的工艺包。创新了自有知识产权的赖氨酸生产菌种，糖酸转化率达到 75%，是报道最高水平；通过蛋白质工程手段获得了耐受高温、高 pH 且具有高活性的赖氨酸脱羧酶突变体，其酶学性能处于已报道的最高水平；通过调整酶的生产工艺和赖氨酸催化工艺，利用该酶进行戊二胺转化，1 吨发酵罐上 6h 内可以获得 218g/L 的戊二胺，摩尔转化率大于 98%；打通了戊二胺提取路线。经过初步核算，戊二胺的生产成本可以控制在 1.4 万每

吨左右，远远低于己二胺（2.5 万每吨）。

该成果已申请 4 项中国发明专利，一项专利在中国、美国、日本、欧洲、加拿大布局，并已经获得中国、日本和美国专利局授权。

### **投资与效益分析**

国内外多家公司正在大力推进以戊二胺为单体的尼龙 5X 产品。聚合级己二胺 2.5-3 万/吨。鉴于本成果在菌种、酶和工艺的整体优势，以建成 10 万吨产能测算，未来的产值可达 25 亿元，毛利 10 亿元。

## 生物转化法生产 $\alpha$ -酮戊二酸

### 项目简介

$\alpha$ -酮戊二酸 ( $\alpha$ -ketoglutarate,  $\alpha$ -KG) 是一种重要的有机酸, 在有机体细胞代谢中发挥着重要作用, 也是合成多种糖类、氨基酸以及蛋白质等的重要前体物质, 在食品、医药、饲料、化工和化妆品等行业中具有广阔的应用前景。近年来,  $\alpha$ -KG 广泛应用于运动营养饮料和保健品,  $\alpha$ -KG 经人体消化吸收后, 体内过多的氨可以结合到  $\alpha$ -KG 上以减少氨中毒带来的问题同时参与体内氮代谢等代谢过程; 此外,  $\alpha$ -KG 也可作为体格增强剂, 与鸟氨酸结合后, 能提高生长激素、胰岛素的水平, 而且可抑制肌纤维的分解、在减少蛋白质消耗的前提下起到修复肌肉损伤的作用, 具有较高的保健价值。本项目开发了以谷氨酸为原料通过生物转化法高效生产  $\alpha$ -KG 的工艺, 一方面可以降低  $\alpha$ -KG 生产成本, 另一方面可以一定程度解决谷氨酸产能过剩的问题, 提高谷氨酸工业的附加值。

### 市场前景

目前,  $\alpha$ -KG 销售价格约为 10 万元/吨, 根据进出口数据测算, 预期国际市场年销量近 5000 吨。在人们生活质量的逐步提升和国家医药行业的迅猛发展的背景下, 对氨基酸类药物和保健品的需求量同样会日益上升,  $\alpha$ -KG 作为重要的中间体原料, 预期将具有更好的市场前景。

### 技术特点

目前, 化学法生产  $\alpha$ -KG 存在严重的安全问题, 限制了在食品和化妆品等行业中的应用。虽然基于发酵法生产  $\alpha$ -KG 取得了较大进展, 但也存在生产菌种资源匮乏、代谢产物产量较低、分离较困难和生产周期较长等不利因素, 不能满足大规模工业生产的需要。

本项目成功构建了生物转化法高效生产  $\alpha$ -KG 的菌株和工艺, 以大宗化学品 L-谷氨酸(盐)为底物, 利用全细胞体系催化,  $\alpha$ -KG 产量达到 180g/L, 摩尔得率超过 95%。本项目具有自主知识产权, 并具备生产条件易于控制、生产设备简单、生产周期短、原料综合利用率高且副产物少等优势, 能有效降低生产成本, 具有较好的技术应用前景。

### 投资与效益分析

目前,  $\alpha$ -KG 销售价格约为 10 万元/吨, 本项目  $\alpha$ -KG 的综合成本预计为 2.5 万元/吨。按 10 万元/吨的价格销售, 以 1000 吨级  $\alpha$ -KG 生产线为例, 年利润约 7500 万元。

### 研究阶段

已经完成 3L 规模的小试

## 稀少糖生物制备技术

### 项目概况

稀少糖是一类低热量新型功能性单糖，具有独特生理学功能和重要的应用价值，作为填充型的功能甜味剂，是糖尿病、肥胖症病人的理想蔗糖替代品。D-阿洛酮糖是接近零热量的稀少糖，2013年被FDA认定为安全的食品添加剂。大量实验证明，D-阿洛酮糖具有抑制血糖上升及预防肥胖作用，促进肠内分泌具有治疗糖尿病作用的“GLP1”，其刺激脑的满腹中枢，因此，在维持甜味剂作用同时，防止饮食过量，减少糖尿病患者负担，有助于开发口服药物。D-塔格糖也是一种低热量稀少糖，其热量为蔗糖的三分之一，具有降低血糖、抗龋齿、促进血液健康改善肠道功能。2001年美国食品及药物管理局（FDA）对D-塔格糖的安全性进行了确认，批准其为GRAS产品，2014年D-塔格糖列为我国新资源食品名录，可作为甜味剂用于食品饮料业以及医药制剂开发。另外，稀有阿洛糖醇、脱氧木糖/核糖、赤藓酮糖及支链双酮糖，在医药、农药、化工领域具有重要的应用前景。

### 市场前景

**甜味剂领域应用：**甜味剂是人们日常生活所必须的调味品之一。它作为世界上消费量最大的一类食品添加剂。据统计全球甜味剂总产量已超过1亿吨，功能性甜味剂的市场前景十分广阔。稀少糖作为功能性甜味剂不仅可以改进食品的可口性和其它食用性质，而且还能起到一定的预防及治疗作用。随着各国减糖及征收糖税政策的实施，稀少糖的社会认知度被不断提高，将具有重要应用前景。

**医药领域应用：**稀少脱氧糖，如D/L-脱氧核糖、L-岩藻糖等是药物的重要前体，也是重要保健品原料，在制药领域特别是在治疗艾滋病、乙肝及肿瘤等抗病毒药物合成中具有广泛应用，有着重要的开发价值和市场前景。

**农业化工领域应用：**L-赤藓酮糖分子中含有羟基和羰基，化学性质活泼，可作为人工美黑剂，用于化妆品行业；作为医药中间体可以合成咪唑、呋喃等杂环化合物；在皮革工业中，可作为鞣剂的主要成分。L-果糖是一种新型甜味剂和糖苷酶抑制剂，也可以作为杀虫剂，由于其对于害虫具有聚集效应，所以可以作为杀虫剂佐剂与其他生物、化学类杀虫剂共同使用，起到增强效果作用。

### 技术特点

围绕我国淀粉、菊芋、甘蔗、甘油、葡萄糖等廉价的生物质资源，建立多酶

级联生物转化合成稀少糖技术，开发具有不同功能的稀少糖：

以淀粉、蔗糖、果葡糖浆或果糖等原料，利用专用酶偶联转化合成 D-阿洛酮糖，其最高产量达 150 g/L 以上；进一步利用全细胞转化合成阿洛糖醇产量达到了 48.62g/L；建立了以乳糖、淀粉为原料制备 D-塔格糖技术，转化效率达 60%，大幅降低了稀少糖的生产成本。

建立了脱氧核糖生物法合成技术路线，以葡萄糖和小分子化合物生物合成脱氧核糖，其平均产率达到 20g/L.h，具有较高催化反应效率和底物耐受性，生产条件温和、环境污染小。

建立了以葡萄糖和甘油合成 L-果糖技术，其产量达到 21g/L，L-塔格糖产量达到 11g/L；建立了以廉价非糖小分子为原料合成 L-赤藓酮糖，其生产效率达到 126g/L.h，产量达到 250g/L 以上，降低工业化生产成本。

本项目技术优势：建立了以廉价的淀粉、甘油等生物质转化合成稀少糖，技术工艺操作简便，产品附加值高。

### 研究阶段

目前处于中试水平。

### 投资与效益分析

目前，由于稀少糖来源较少、价格昂贵以及研究手段相对落后，制约了稀少糖的产业化及应用推广。随着工艺的成熟以及生产成本的下降，稀少糖因其独特的功能将食品、保健品、农业等领域具有更广阔的市场应用。

## 重组黑曲霉发酵生产 $\alpha$ 淀粉酶技术

### 项目概况

真菌淀粉酶是由曲霉属微生物发酵产生的一种 $\alpha$ 淀粉酶。与细菌淀粉酶不同点在于真菌淀粉酶的最适作用温度为 $55^{\circ}\text{C}$ 左右，超过 $60^{\circ}\text{C}$ 开始失活；其水解淀粉的产物主要是高含量的麦芽糖和一些低聚糖及少量的葡萄糖。真菌淀粉酶被广泛的应用于淀粉糖浆、低聚糖、啤酒、烘焙食品、面制品等的生产，具有广阔的市场。

### 市场前景

目前国外主要酶制剂公司诺维信、杜邦和帝斯曼主要是来源于米曲霉的真菌淀粉酶，占领了国内大部分市场。国内企业如青岛蔚蓝生物和山东沂水隆大的真菌淀粉酶以其低成本优势，占领了国内一部分市场。2002年Kilara和Desai估计淀粉酶全球产量为300吨，市场为1100万美元。开发新型真菌淀粉酶，替代国外公司的现有产品，可为饲料和食品市场提供新型淀粉酶，并打破国外企业对中国淀粉酶市场的垄断。

### 技术特点

本项目构建了一个高效生产 $\alpha$ 淀粉酶的黑曲霉工程菌，在7L发酵罐中，利用简单碳源培养基，发酵84小时， $\alpha$ 淀粉酶产量达 $4\text{g/L}$ ，酶活已达到 $>400$ 单位/毫升。

### 研究阶段

目前项目已完成工程菌7L小试实验，项目关键技术已申请多项专利。

### 投资与效益分析

潜在市场：食品市场超过500万；饲料市场预计将超过1000万。

## 生物乳化剂复配驱油剂提高石油采收率

### 项目概况

石油作为一种非再生的化石资源和能源，世界范围内采收率在 30-60%之间。为提高油藏中的石油采出率，目前我国多数油田主要依靠天然能量采油、注水注气保持地层压力采油和强化采油等技术无法满足日益增长的石油需求，残留在地层中的石油资源达 50%以上，需要开发出更有效和环保的采收方法。微生物提高石油采收率技术（Microbial Enhanced Oil Recovery, MEOR）是目前公认的开采油藏中剩余油和开发利用稠油油藏的最有效的采油方法之一，具有成本低、污染小、开发效率高、过程控制简单、代谢产物不残留等优点，已经逐渐成为世界各国研究进一步开采剩余油藏的技术手段。表面活性物质对原油进行降解和分散乳化，最终使固态石油变为液态而被开采，是 MEOR 技术最重要的作用机理之一，但目前工业化应用很少，主要原因在于我国油藏及储集层类型多，原油性质变化大，地质条件复杂，没有环境适应能力强的菌株应用于石油生产，因而对微生物驱油机理和适应性性能的研究是工业化应用技术开发的重要前提。

### 市场前景

从我国的石油市场需求来看，2016 年，我国成品油消耗达 1.9 亿吨以上，石油消耗超过 3 亿吨。我国自 1993 年成为石油进口国以来，对外依存度逐年增加，2016 年超过 60%，持续数年超过了 50%的国家安全警戒线。目前原油价格在 3300 元/吨，国内机械采油成本在 1500-3000 元/吨，化学驱油成本在 3000-5000 元/吨不等，而 MEOR 除了成本低（1200 元/吨以下），还具有无污染、能耗低等优势。另一方面，生物乳化剂的全球需求量每年都以 8%-12%的速度增长，纯品生物乳化剂在科研、医疗及医药等产业需求逐年提高，纯度在 99.5%以上的乳化剂，其价格均在 5000-20000 元/kg 以上，市场前景广阔，但产量和相关技术发展严重滞后，迫切需要进一步加大研发力度。

### 技术特点

生物乳化剂的乳化活性和环境稳定性是其用于 MEOR 技术的关键因素。目前国内提高采收率手段以酸化压裂和化学驱油为主，生物方法应用不多，主要原因在于我国幅员辽阔，地质结构复杂，温度、压力、盐度等变化幅度巨大，没有适应性强的菌株。本项目筛选得到一株兼性耐高温耐盐菌种，该菌株耐高温

(40-80℃)、耐盐碱 (NaCl 浓度 5-20%, pH5-9)、可降解原油 (降解 C9-C37 烷烃)、产乳化剂以及乳化剂活性 (耐受 40-80℃, pH5-12, NaCl 浓度 1-20%) 方面, 展现了较强的工业化应用潜力, 并进一步提高了乳化剂的产量, 产量已达到 23g/L, 远远高于目前报道的 2-10g/L 的平均水平。该乳化剂能大幅度提高水驱后剩余油的采收率 (11.55%-30.78%), 目前在长庆油田完成了 5 口油井的单井吞吐实验验证, 提高石油采收率从 30%到 14 倍不等, 平均单井 (年产量低于 30T) 提高石油产量 55T, 含水率降低 57%, 测试井组成功率 100%, 远高于国际 60%的单井吞吐成功率的平均水平, 经济效益显著。

### 投资与效益分析

目前应用于油田开发的生物乳化剂及其复配体系的研究较少, 多数处于试验阶段, 已经有报道的微生物及其活性代谢产物应用于 MEOR 主要为表面活性剂, 虽可有效降低油水界面张力, 但其稳定性较差, 一般活性只能维持数小时, 成本在 1000-5000 元/吨, 纯化的糖脂成本在 5000-20000 元/kg, 我们开发的复合微生物乳化剂驱油体系能将生产成本降低到 10000 元/吨以下, 纯化并喷雾干燥的乳化剂成本在 4000 元/kg 以下, 初步建立千吨级规模的示范生产线, 每吨利润在 1000-3000 元之间, 年利润达百万元以上。

### 研究阶段

目前项目正在进行油田采油井的单井吞吐中试实验, 计划向其他油田推广。

## 丝状菌孢子菌种的规模化制备技术和装置

### 项目概况

在丝状菌发酵中，孢子菌种的大规模制备仍然依赖繁琐的手工操作。例如柠檬酸发酵行业，大批量使用三角瓶制备麸曲，不仅需要大量人工，而且菌种的品质不易控制，接种过程繁琐，染菌风险高。

为适应发酵行业对孢子菌种大规模制备的迫切需求，本项目开发了新型的丝状菌孢子菌种规模化制备工艺和装置，本装置制备的 1 罐孢子菌种将满足柠檬酸 1 个发酵罐的接种需要。

### 市场前景

本项目将显著提高孢子菌种制备的机械化水平，进而实现自动化，提高生产效率，降低劳动强度，降低染菌风险，减少制备菌种所需的场地面积。

### 技术特点

一种结构简单的车载回转式固态生物反应器，将反应器的静态固体培养与动态回转混合耦合在同一个罐体，丝状菌在一种新型培养基质上生长，产生孢子，孢子菌种的整个培养过程在封闭系统中进行。

采用原位培养、原位干燥和无菌水洗脱分离孢子的技术路线，具备静置培养、间歇式混合、无菌水在线流加、孢子洗脱和无菌管道在线移种等功能，实现了培养温度的在线自动控制，并且操作过程实现了机械化和部分自动化。该装置没有内搅拌，无任何动密封，造价较低，简单可靠，相比三角瓶麸曲制种，更易于控制染菌风险。

申请和授权了多项境内外专利：ZL201310553403.4、ZL201720669492.2、ZL201730234877.1、ZL201730234086.9、US 2016/0369226 A1、CN201510474799.2、HK17109827.1、EP16832341.8、US 15/750,126、TH 1701007898。

### 研究阶段

已经研制形成了样机

## $\alpha$ -转移葡萄糖苷酶的筛选优化及高效表达

### 项目概况

$\alpha$ -转移葡萄糖苷酶( $\alpha$ -transglucosidase E.C.2.4.1.24)可专一性地切开糖类底物中非还原端的 $\alpha$ -1、4糖苷键,释放出葡萄糖,还可将游离出的葡萄糖残基以 $\alpha$ -1、6糖苷键转移到另一个糖类底物上,得到非发酵性的低聚异麦芽糖(IMO,其包括异麦芽糖、潘糖、异麦芽三糖及四糖以上的低聚糖)、糖脂或糖肽等。该酶是工业上生产IMO的必需酶制剂之一,具有巨大的应用价值。

本项目利用黑曲霉高效表达系统,通过传统诱变的方法筛选出多分支、短分支的突变菌株,最终获得稳定性好、 $\alpha$ -转移葡萄糖苷酶产量高的黑曲霉工程菌株,为其工业化生产奠定基础,以适应IMO生产工艺的需求。

### 市场前景

目前,国内 $\alpha$ -转移葡萄糖苷酶的用量虽然很大,但由于成本过高而难以实现工业化生产,仍然依赖进口,这些限制因素也导致国内IMO的生产受到严重制约。国外酶制剂公司天野株式会社的 $\alpha$ -转移葡萄糖苷酶,占领了国内大部分市场。因此,获得稳定、高产的 $\alpha$ -转移葡萄糖苷酶生产菌株及高活性的酶,可替代国外公司的现有产品,打破国际公司在中国的垄断。

### 技术特点

本项目筛选得到了稳定、高效表达 $\alpha$ -转移葡萄糖苷酶的生产菌株,获得的 $\alpha$ -转移葡萄糖苷酶酶活可达到6699-23709U/ml。

### 投资与效益分析

潜在市场:低聚异麦芽糖加工酶的市场超过1000万。

### 研究阶段

目前项目正在进行 $\alpha$ -转移葡萄糖苷酶突变菌株的7L小试实验,优化发酵条件。项目关键技术已申请多项专利。

## 洗涤用低温碱性脂肪酶筛选及黑曲霉高效表达

### 项目概况

脂肪酶(E. C. 3. 1. 1. 3)又名甘油酯水解酶,是指水解羧酸甘油三酯中酯键的酶。脂肪酶能催化甘油三酯来生成甘油二酯、单甘酯、脂肪酸和甘油。脂肪酶对底物的广谱性/特殊专一性,赋予了脂肪酶洗涤、食品加工、酯键合成和手性药物合成等工业的巨大应用价值。脂肪酶已经成为继蛋白酶、淀粉酶之后的第三大工业用酶。

低温碱性脂肪酶在 pH8. 0-10. 5, 温度 10-35℃的范围内均具有高催化活性、耐有机溶剂以及对热敏感等特点,具有很好的去污效果,其作为一种新型洗涤剂用酶顺应了“低温、低水”洗涤剂的发展趋势,各行业对低温碱性脂肪酶的需求量呈现逐年上升的趋势。

### 市场前景

目前国内市场需求的最大产品酶制剂是洗涤剂用酶。碱性脂肪酶作为一种重要的洗涤剂用酶,我国仍主要依赖进口。初步估计碱性脂肪酶在洗涤、皮革、食品、饲料等领域的总需求量将达到每年 19500 吨。开发适宜低温洗涤、高效而稳定的新型低温碱性脂肪酶,可替代国外公司的现有产品,打破国际公司在中国市场的垄断。

### 技术特点

本项目构建了高效表达脂肪酶的工程菌株,获得一种新型低温碱性脂肪酶,在 18-30℃条件下仍有较高酶活力,在较高的碱性环境下也有很高的酶活力,反应最佳 pH9. 0。粗酶样品在洗涤剂中的应用测试结果表明其去除油渍性能比目前国际酶制剂公司销售的脂肪酶相同酶活条件下效果更好。项目关键技术已申请多项专利。

### 投资与效益分析

目前,碱性脂肪酶的市场销售价为 150 元/kg,本项目的新型低温碱性脂肪酶预计生产成本不高于 80 元/每升。

### 研究阶段

完成小试。

## 新型蛋白酶酶法制备明胶技术

### 项目背景

明胶(Gelatin)是胶原的水解产物,广泛用于医药、食品、纺织,化工,电子,造纸,印刷等 30 多个行业。国内外目前采用的酸碱法生产明胶工艺由于耗水量大、耗能高,以及对环境造成污染等原因,难以满足日益增长的明胶市场的系统需求。我国西部地区由于原料丰富,温湿度适宜,是我国明胶的主要产地,但传统明胶酸碱法制备工艺生产过程中的酸、碱排放对水体和空气的污染十分严重,同时,传统工艺耗水量大,耗能高的缺点又加剧了西部水资源和电能紧张的状况。

通过对现有蛋白酶的特异性改造,并在此基础上开发制备骨明胶的新工艺,能够大大减少淡水消耗,同时节约大量能源和酸碱试剂,对于解决我国中西部传统骨明胶生产地区的资源矛盾问题具有重要意义。

### 市场情况

2013 年我国国内明胶的产量约 13.6 万吨,国内明胶消费量约 12.1 万吨,其中食用及医用明胶的需求量约在 6.84 万吨,预计 2015 年我国明胶产量将突破 15 万吨,市场规模约为 30 亿元。

### 技术特点

酶法制备明胶工艺在上世纪 80 年代开始出现,由于其可缩短生产周期、减少环境污染、易于自动化控制及细化明胶品质,是明胶制备技术的发展趋势。但一直以来酶法制备明胶技术未获大规模应用,原因在于还存在着一些不足,如:目前酶解使用的蛋白酶提取自动植物(如动物内脏、木瓜、菠萝等),其制备过程存在污染和耗能问题;动植物来源的蛋白酶产品稳定性差,酶活性低,成本高昂;同时,由于动植物来源蛋白酶特异性差,无法特异性水解原胶原蛋白端肽位点以及避开原胶原中间区域位点,为了满足明胶质量,要求极高的工艺条件和制备设备,小试规模可能成功,但工艺扩大后能耗上升、得率降低,难以推广,限制了酶法制备明胶工艺的发展。

本项目筛选获得了一个蛋白酶,并利用该酶建立了制备明胶的新工艺。与传统酸碱法相比,该工艺能够节约淡水 50%以上,生产周期从 60-100 天缩短为 5-10 天,同时大幅降低酸碱试剂的消耗量,与普通酶法相比,成本降低,产品质量和得率将大幅提高。

### 投资与效益分析

本技术适用于现有明胶厂的工艺升级替代。总投资额 600-1000 万元,综合成本降低 20%,三废排放降低 30%。

### 研究阶段

目前正在进行新型蛋白酶制备明胶工艺的完善和中试规模工艺的研究阶段。

## L-2-氨基丁酸的酶法合成

### 项目概况

L-2-氨基丁酸是抑制人体神经信息传递的天然氨基酸,是重要的化工原料和医药中间体,已成为多种手性药物的重要手性中间体,广泛应用于药物合成,例如 L-2-氨基丁酸是合成新型抗癫痫药左乙拉西坦的主要生产原料,也是合成抑菌抗结核药乙胺丁醇盐酸盐的关键手性前体。

目前合成手性中间体的方法主要有化学合成和拆分,存在着污染大、原料利用率低、重金属残留、成本高等系列问题。而酶法合成手性中间体有着天然的优势,不仅原料利用率高(如上述小试得率为 97%以上),ee 值高 (>99%),无重金属残留,而且污染小、能耗低,环保压力小,生产成本低。

L-2-氨基丁酸的制备方法已有化学法和生物方法,传统的化学法因生产成本低而失去竞争力。生物酶催化法因效率高、专一性强而得到广泛的应用。在酶法生产 L-2-氨基丁酸的工艺中,转氨酶报道最多,然而转氨过程为动态平衡,反应的最高转化率仅为 50%。工艺改进后可以提高反应的转化率,但是会引入与产物 L-2-氨基丁酸性质相似的副产物,影响产物的进一步纯化,因此不利于工业化生产。本项目通过“一锅法”以 L-苏氨酸为底物利用辅酶再生循环实现 L-2-氨基丁酸的高效生产。该工艺路线简单,操作方便,转化率高(>97%),无其他副产物生成。此外,该工艺利用辅酶再生循环技术,降低辅酶 NAD 的使用量,可降低工艺成本。

### 市场前景

目前,左乙拉西坦在全球超过 66 个国家和地区上市,全球有超过 100 万人的治疗记录,是目前美国癫痫治疗中应用最多的新型抗癫痫药物。随着 2007 年 3 月正式在中国上市,表现了非常强的替代趋势,样本医院销售市场占有率从 8% 增长到 2014 年一季度的 21%,属于国内医保乙类产品,终端市场规模 5 亿元左右。目前国内已有 3 家企业同时获批生产左乙拉西坦,包括深圳信立泰药业、重庆圣华曦药业和京新药业。

L-2-氨基丁酸主要用于制备-S-2-氨基丁酰胺盐酸盐(简称 ABA, Sabam),是合成抗癫痫药左乙拉西坦的关键中间体。左乙拉西坦专利已经到期,仿制药将大量涌现,保守估计年用 L-2-氨基丁酸的量约达 2500-3000 吨。

### 技术特点

本项目以 L-苏氨酸作为原料通过“一锅法”酶法生产 L-2-氨基丁酸，反应时间为 7-8 h，已实现 L-2-氨基丁酸转化率超过 97%，产物浓度 80g/L，ee>99%。整个反应过程不需要复杂的反应器，完全在常压、常温（30℃）下进行。此外，该工艺耦合了辅酶再生体系，在一株工程菌中同时表达反应所需的所有酶，并利用全细胞进行催化，使得在转化体系内不需要额外添加辅酶，从而降低了生产成本。

### 投资与效益分析

医药级的 L-2-氨基丁酸的售价约 11-12 万元/吨，本项目 L-2-氨基丁酸的生产成本约 5-5.5 万元/吨(不计分离纯化成本)。以年产 1000 吨规模的生产线计算，年产值将达 1.1-1.2 亿元。本项目投产可为企业解决极大的环保问题和成本问题，增加产品的市场竞争力，间接为公司创造可观利润。

### 合作企业要求

希望能与熟悉手性药物市场情况，有发酵、化工技术基础的企业合作，进行后续中试和放大实验。

### 研究阶段

已完成 1L 规模的放大实验

## 色氨酸拆分酶全细胞催化工艺

### 项目概况

D-色氨酸是一种非天然氨基酸，具有特殊的生理学性质，在食品、农业、医药等行业都具有巨大的应用前景。D-色氨酸的制备主要有：不对称化学合成法、膜拆分法以及酶法。化学合成法，副产物、废弃溶剂等会造成严重的污染问题，因此在D-色氨酸的工业生产中很少被应用。而膜拆分法成本太高，无法工业化生产。目前，国内主要是酶法生产D-色氨酸，即以N-乙酰-DL-色氨酸为底物利用高选择性的D型水解酶生成D-色氨酸，但该酶现被日本天野公司申请专利保护，因此生产成本相对较高。本项目应对行业需求，挖掘到一种新水解酶，通过对其改造提高了活性，使其达到可工业化水平，并通过结合全细胞催化工艺，使得D-色氨酸的生产实现了环境友好、科技含量高、生产成本低的目标，因此可以很大程度上提高企业的市场竞争力。

### 市场前景

在食品饲料工业中D-色氨酸可以作为非营养甜味剂、饲料添加剂，在农业中D-色氨酸可以作为植物生长剂和生态农药的合成前体，在医药行业中D-色氨酸主要用于代替L-色氨酸合成各种多肽以延长肽类药物的半衰期和降低副作用，此外还可以用于半合成肽类抗生素，并具有较高稳定性、广谱抗菌性、毒性小、过敏性低、吸收快、血浓度高、药力持续时间长等优势。因此D-色氨酸有很大的市场前景，需求量呈逐年增加的趋势。全球总销售量60吨/年，国内销售量10吨/年。

### 技术特点

本项目构建能够稳定高效表达色氨酸拆分酶的生产菌株，并建立了全细胞催化生产D-色氨酸的工艺，简化了生产步骤，避免了化学拆分带来的环境污染问题，经分离纯化后获得D-色氨酸产品符合现有工艺的产品标准。项目关键技术已申请1项国家发明专利。

### 投资与效益分析

目前，D-色氨酸的销售价格约为60万/吨。应用本项目获得色氨酸拆分全细胞催化工艺生产D-色氨酸，生产每吨D-色氨酸可节约成本6-8万元。

### 研究阶段

项目已完成5L规模发酵及分离提取实验

## 低成本秸秆糖生产关键技术

### 项目概况

近年来,基于纤维素糖化发酵生产纤维素乙醇研发工作在全世界都受到空前的重视,在木质纤维素生物炼制技术上进行了巨额投资。美国政府尤其重视并支持纤维素乙醇产业发展,其技术水平也代表着世界最先进水平。目前预处理技术采用 NREL 长期力推的连续稀酸预处理技术;纤维素酶智能控制生产方式,纤维素酶用量为 20mg/g 纤维素;葡萄糖和木糖转化率达到 95%,纤维素酶生产成本仅为约 300 元/吨生物质糖;木质素残渣用于发电并有大量发电。

我国在利用木质纤维素转化为糖的技术研究处于刚刚起步阶段,目前,以中粮集团、河南天冠和山东龙力生物为代表的骨干企业,掌握纤维素酶生产工艺,实现高底物浓浆酶解,完成万吨级成套工艺软件包开发的基础上,基本形成以预处理-酶解-发酵为主要工艺路线的生物转化技术平台,同时掌握了多项具有自主知识产权的关键技术。但是与国外有一定的差距。预处理能耗高于国外 30-50%;纤维素酶活力只有国外的 30-50%倍,纤维素酶的生产成本高于国外 50-100%;木质素降解酶类如漆酶还没有商业化产品,酶活也较国外低 30-80%;秸秆糖水解率偏低仅为国外的 70-90%;木质素降解酶类如漆酶还没有商业化产品。

2012 年国家发布的《生物产业发展规划》也明确把“突破纤维素乙醇原料预处理、低成本水解糖化关键技术瓶颈”作为生物产业的主要任务之一。《国家中长期科学和技术发展规划纲要(2006-2020 年)》明确将“可再生能源的低成本规模化开发利用”列为优先主题,并突出发展生物能源。2017 年 10 月,国家发展改革委,国家能源局,财政部等十五部门联合印发《关于扩大生物燃料乙醇生产和推广使用车用乙醇汽油的试点方案》。到 2025 年,力争纤维素乙醇实现规模化生产,先进生物液体燃料技术,装备和产业整体达到国际领先水平。因此,通过集成创新生物炼制技术,高效利用农作物秸秆原料,完全符合国家战略需求,对空气污染物和温室气体减排有着重要的意义,同时还能够起到调整农业产业结构,为农村开辟新兴产业,有效延长农业产业链,增加农村就业机会和农民收入,以及增加能源供给的多样性,保障国家能源安全。

### 市场前景

发展生物质糖平台,以生物质糖为原料生产的燃料、化学品和材料等是实现我国农业和工业可持续发展的重要前提。我国是发酵第一大国,各类发酵产品的生产消耗了大量的粮食,发酵工业产品产量近 2000 多万吨,消耗粮食近 5000 万吨。我国《国家可再生能源中长期发展规划》中也明确提出:“从长远考虑,要

积极发展以纤维素类生物质为原料的生物燃料技术；到 2020 年，生物燃料乙醇年利用量达到 1000 万吨。因此发酵工业产品以及生物燃料乙醇这两项的生物质糖需求量达到 7500 万吨以上。而使用淀粉、单糖、二糖作为可再生的生物资源替代石化资源一方面生产成本较高，另一方面严重影响国家的粮食安全。因此，发展以木质纤维素为原料的生物质糖产业有着重要的应用前景。

我国是农业大国，据统计，每年农作物秸秆的产量就接近 7 亿吨。但由于利用水平和能力的限制，秸秆大部分以堆积、焚烧等形式直接倾入环境，不仅极大地污染了环境，也造成了资源的浪费。因此，有效利用这一丰富的资源生产秸秆糖，有着巨大的经济效益和社会效益。

### 技术特点

木质纤维素是地球上储量最为丰富可再生资源，主要应用生物燃料、生物基化工原料等领域。但由于其化学成分及结构复杂性，到目前为止其转化利用率仍然很低，其主要瓶颈问题在于木质纤维素水解酶活性较低以及其预处理条件剧烈且生产成本高。本项目耦合生物仿生、过程工程、分子生物学以及计算数学等多学科交叉技术，建立由以连续汽爆及自由基为核心的连续汽爆原料预处理技术、结合诱变及高通量筛选技术的菌种选育改造技术、以数学模型为基础的智能发酵技术，底物特异强的酶系复配等生物质转化利用关键技术体系，实现由生物质到可发酵糖低成本高效转化并组成完整的秸秆糖化工艺包。主要包括：1. 基于两阶段变温连续汽爆预处理工艺，吨秸秆预处理成本低于 200 元，且抑制物浓度极低。2. 基于里氏木霉 RUTC30 的诱变的高纤维素酶活菌种 DES-15，滤纸酶活力高，产酶速率快，可以达到 250FPA/1\*h；以及高  $\beta$ -葡萄糖苷酶活性栓状青霉 H16， $\beta$ -葡萄糖苷酶活性达 100IU/ml 以上；3. 通过基于多尺度数学模型控制的产纤维素酶菌种先进发酵工艺以及基于底物特异性的酶系复配工艺，酶活达 40FPU/mL，吨发酵液成本 1000 元左右，达到国内领先水平；

对于上述技术，本实验室已经由 20 多个专利形成对该技术的完成保护。

### 投资与效益分析

生产吨秸秆糖（5 吨 20%糖液）成本低于 2700 元，其中预处理成本 800 元，纤维素酶成本 900 元，秸秆原料成本预计在 700 元，浓缩成本 200 元。本项目符合国家战略需求，以秸秆糖为原料生产燃料、化学品和生物材料等可缓解废弃物及化石资源带来的资源紧张和环境污染压力，可实现经济社会的可持续发展，在二氧化碳减排贡献中发挥主导作用。

### 研究阶段

中试阶段

## 头孢菌素 C 酰化酶的开发

### 项目概况

7-氨基头孢烷酸(简称 7-ACA), 是头孢菌素关键性中间体, 已成为当今国际抗生素市场的主角, 按销售额计, 以头孢菌素和青霉素为主的  $\beta$ -内酰胺类抗生素发展最快, 约占世界抗生素市场的 70%。近 10 年来, 头孢菌素抗生素发展十分惊人, 新品种纷纷登场, 如头孢克罗、头孢呋辛钠等。目前生产头孢菌素总数在 50 种以上, 临床常用的头孢品种也在 30 个以上。众所周知, 任何头孢菌素品种均为半合成产品, 即利用发酵头孢菌 C 的裂解物 7-ACA 加化学侧链缩合而成。故 7-ACA 无疑是合成各种头孢菌素的关键性中间体。若无 7-ACA 原料, 所有头孢菌素生产必将成为“无米之炊”。世界上一些医药工业发达国家均十分重视 7-ACA 的研究和生产。

以头孢菌素 C 为原料来合成 7-ACA, 目前国内国外均采用酶法合成。以 D-氨基酸氧化酶和 GL-7-ACA 酰化酶为催化核心的两步酶法合成工艺, 在成功取代化学合成工艺、极大降低工业污染等方面取得巨大成功后, 随着 7-ACA 原料价格的不断下探, 逐渐被以头孢菌素 C 酰化酶为催化核心的一步酶法合成工艺所取代。相较于两步酶法工艺, 一步酶法合成工艺具有设备投资小、反应工艺控制难度低、转化率高、产品纯度高优点, 因而其生产成本较两步酶法合成工艺有很大优势。

### 技术特点

本项目在已有的头孢菌素 C 酰化酶原始序列基础上, 筛选出对头孢菌素 C 的活性和稳定性均有提高的新型突变体, 并进行固定化研究。目前该固定化酶反应转化率可达 99% 以上, 重复批次在 200 批左右, 还有进一步提升空间。后续在该突变体基础上继续进行定向进化和固定化研究, 进一步提高其反应活性和重复使用批次, 以打破韩国的技术垄断, 进一步降低国内 7-ACA 生产成本。

在现有突变体基础上继续进行定向进化和固定化研究, 以筛选到活性和稳定性更强的突变体。

### 投资与效益分析

7-ACA 目前为国内最大的抗生素原料之一, 其全国总产量约为 15000 吨/年。若一步酶法合成工艺升级成功, 则每公斤 7-ACA 的生产成本至少降低 10 元。全国普及的话, 按 15000 吨/年的产量计算, 每年可节约成本达 1.5 亿元; 按 2000 吨/年产量计算, 每年也可节约成本 0.2 亿元, 具有极大的利润空间。

对于技术升级, 从两步酶法合成工艺升级到一步酶法合成工艺, 对现有设备设施改造极小, 固定资产投资不大。

### 研究阶段

已有的突变体固定化酶正在进行小试研究

## 水解型青霉素 G 酰化酶的开发

### 项目概况

6-氨基青霉烷酸(6-aminopenicillanic acid, 6-APA)由青霉素钾盐裂解而成,是生产半合抗青霉素类抗生素重要中间体。其用途主要集中在两个方面,一个是作为合成氨苄西林和阿莫西林等半合成青霉素药品的主要中间体;二是作为扩环后成为7-ADCA的主要原料,而我国目前将6-APA扩环后成为7-ADCA的工艺尚未成熟,故6-APA第二类用途的需求量较小,目前主要集中在第一个用途。据了解,2013年全国6-APA产能已达3万吨左右,并且以每年30%的比例增长,增长速度十分惊人。

关于6-APA的生产,目前各大制药厂商采用的均为产业升级后的酶法制备工艺,即以青霉素钾盐为原料,在固定化青霉素G酰化酶的作用下水解生成6-APA,相较于过去化学合成来说,大大减少了环境污染,并提高了产品收率和产品质量。因而水解型青霉素G酰化酶在制备工艺中重中之重,开发活性高且重复使用批次多的固定化酶,将会进一步降低6-APA的生产成本。

### 技术特点

本项目将青霉素G酰化酶重组到基因工程菌中,如大肠杆菌、枯草芽孢杆菌、毕赤酵母等,并实现大规模发酵培养,发酵酶活单位可达到四万以上。开发的固定化酶重复批次可达800批以上,单次反应在90min内底物转化率在99%以上。与各大制药厂商现有技术相比,我们所开发的固定化酶处于领先水平。

后续将从发酵工艺和固定化工艺两个方面继续进行优化,不断提高酶的发酵单位酶活和固定化酶的重复使用批次。

### 投资与效益分析

6-APA在2013年全国产量已达3万吨。近来随着阿莫西林的市场回暖,阿莫西林的总产量达到1.8万吨左右,对6-APA的需求量进一步增加。固定化青霉素G酰化酶的重复使用批次越高,其在6-APA生产中所占的成本就越低。以每公斤6-APA节约成本按1元来计算,若年产5000吨6-APA,则每年可节约成本500万元,具有极大的利润空间。

### 研究阶段

目前该项目处于公斤级规模的中试研究阶段

## 用于阿莫西林合成的青霉素 G 酰化酶的开发

### 项目概况

阿莫西林，又名安莫西林或安默西林，是一种最常用的半合成青霉素类广谱  $\beta$ -内酰胺类抗生素，可用于治疗从泌尿道感染、肺炎到淋病等多种常见感染性疾病，其原料药在 2013 年国际市场总销量已达 1.8 万吨左右，其中我国阿莫西林原料总产能已超过 1.3 万吨，预计将以 10% 的比例增长。

关于阿莫西林的合成，以青霉素 G 酰化酶为核心的酶法合成工艺已基本取代过去的化学合成工艺，不仅环境污染大为减轻，而且阿莫西林的生产成本也大大降低。在酶法合成工艺中，酶对侧链对羟基-D-苯甘氨酸甲酯具有水解作用，在反应体系中侧链用量要略多于母核 6-APA 用量，且水解后侧链无法回收利用，因而开发具有合成活性高、水解活性低（即高合成水解比）的青霉素 G 酰化酶，以减少侧链用量，降低侧链母核比例，是现有阿莫西林酶法合成工艺优化的关键。

### 技术特点

本项目获得的青霉素 G 酰化酶经优化不断提高酶的合成水解比，20L 的反应体系中，在阿莫西林合成反应中侧链和母核的比例可降至 1.04: 1，母核浓度为 250mM（约 54g/l），母核 6-APA 的转化率达到 99% 以上，固定化酶可重复使用 800 批以上。

后续将继续进行青霉素 G 酰化酶的定向进化，进一步降低侧链母核比，降低生产成本。

### 投资与效益分析

随着基因工程和大规模工业发酵技术的进步，酶的生产成本已得到极大降低，本项目开发的固定化酶用于阿莫西林的生产，与传统的方法相比，阿莫西林的生产成本大约可降低 5 元，按年产 5000 吨计算（全国产销量已超过 18000 吨），则每年可节约成本 2500 万元，利润空间极大。

### 研究阶段

目前该项目处于公斤级规模的中试阶段

## 抗癌蛋白药物-精氨酸脱亚胺酶

### 项目简介

精氨酸脱亚胺酶(Arginine deiminase, ADI, EC3.5.3.6)能将L-精氨酸不可逆地水解为L-瓜氨酸和氨,是一种治疗精氨酸营养缺陷型癌症的蛋白质药物。将经聚乙二醇(PEG)修饰的精氨酸脱亚胺酶注射至人体血液循环,将消耗并切断血液中精氨酸营养缺陷型癌细胞生长所必须的精氨酸的供应,抑制肿瘤细胞的生长和扩增,从而达到杀死癌细胞治疗癌症的目的。研究表明精氨酸脱亚胺酶可以有效的治疗肝癌、皮肤癌、黑色素瘤和急性髓性白血病等。美国食品药品监督管理局(FDA)和欧洲药品审评署(EMA)分别于1999年及2005年通过ADI-PEG-20作为治疗黑色素瘤和肝细胞癌的药物(orphan drug)。目前,Phoenix公司正在进行用ADI-PEG-20治疗HCC(在美国、中国大陆、台湾、韩国、意大利和英国)、间皮瘤(mesothelioma)的三期临床实验、黑色素瘤(美国)、小细胞肺癌(美国、比利时、德国、台湾和英国)、急性髓性白血病(台湾)的二期临床试验和乳腺癌(美国)、膀胱癌(美国)的一期临床实验。Phoenix公司的ADI-PEG-20药名为Hepacid和Melanocid。ADI-PEG-20在一期、二期的临床试验中表现出良好的抑制HCC和黑色素瘤细胞的效果。其中HCC的二期临床实验中,有19位的病人(with advanced or inoperable HCC),结果是平均存活时间为410天,其中有病人的存活时间超过680天。在二期临床的四个月的治疗期中,患者无过敏反应。

项目团队通过对野生型精氨酸脱亚胺酶的基因改造(随机突变和理性设计),优化其氨基酸组成,大大地提高了其在人体内生理条件下的活性和半衰期,有效地降低了其半致死剂量,从而减少给病人的注射频率,减轻病人的痛苦和降低治疗费用。

### 技术特点

目前,本项目团队开发的高效、安全、经聚乙二醇(PEG)修饰的精氨酸脱亚胺酶(ADI-PEG),解决了精氨酸脱亚胺酶在人体内生理条件下的半衰期短和免疫原性强等问题。其体外抑制黑色素瘤细胞(G361)的半致死剂量为 $IC_{50}=0.02 \mu\text{g/mL}$ ,美国Phoenix公司开发的ADI-SS PEG 20,000为 $IC_{50}=0.1 \mu\text{g/mL}$ 。

### 投资及效益分析

以肝癌为例:我国患肝细胞癌(HCC)发病率居世界前列,以患者为168万人计算,按照每病例治疗周期6个月,每个月使用4支,每支1200元的价格销售,预计有超过48亿的市场规模。

### 研究阶段

小试阶段

## 大肠杆菌生物发酵生产 L-酪氨酸关键技术

### 项目概况

L-酪氨酸(L-tyrosine)是一种芳香族氨基酸,被广泛应用于食品、饲料、医药和化工等行业。在食品领域,L-酪氨酸是一种重要的食品添加剂;在化妆品领域,L-酪氨酸的盐类产品如L-酪氨酸甲醋盐酸盐,可有效的缓解酪氨酸酶对酪氨酸的氧化作用,进而减少黑色素的生成;在医药领域,L-酪氨酸是合成肾上腺素、甲状腺素、酪氨酸亚硫酸盐等的前体原料。

目前,L-酪氨酸的主要制备方法有提取法、酶转化法和生物发酵法。提取法是利用天然蛋白质资源,如动物的蹄壳、毛发等,经过水解、脱色和精致结晶等步骤提取L-酪氨酸,存在提取过程繁杂、产物收率低、生产成本低、环境污染严重等问题。酶转化法是利用酪氨酸酚裂解酶催化苯酚、丙酮酸、氨等底物合成L-酪氨酸,由于需要相对昂贵的原料,同时反应条件及工艺较为复杂,生产成本偏高。本项目采用生物发酵法,以葡萄糖为原料通过发酵法生产L-酪氨酸,该方法绿色、环保,具有很好的产业应用前景。

### 市场前景

目前全球L-酪氨酸需求量呈逐年上涨的趋势,主要应用于制药工业、食品保健品及其它工业行业。我国目前仅有几家企业生产L-酪氨酸,L-酪氨酸产品的国际、国内市场缺口较大。在人们生活质量逐步提升和国家医药行业迅猛发展的背景下,氨基酸类药物和保健品的需求量会日益上升,其市场已进入高速成长期,销售前景广阔。

### 技术特点

本项目利用先进代谢工程技术,通过从头理性设计和系统优化大肠杆菌,构建了第一代生产酪氨酸的大肠杆菌工程菌。该菌株不含任何质粒,遗传稳定,以葡萄糖为碳源,无机盐培养基生产L-酪氨酸。5L发酵罐水平,通过分批补料的方式,发酵44小时,L-酪氨酸产量可达到55g/L以上。

### 投资与效益分析

L-酪氨酸目前在国内市场定价约为8万元/吨,本项目预计成本控制在4万/吨以内,以1000吨生产规模计算,毛利润可达4000万元/年。

### 研究时间与阶段

已经完成了第一代工程菌设计构建,正在进一步提高菌株的生产能力。

## *R*-2-氨基丁酸的生物转化新工艺

### 项目概况

*R*-2-氨基丁酸属于非蛋白氨基酸，主要用于合成抗生素、血管紧张素转换酶 2 抑制剂、脑渗透性的类 polo-2 (Plk-2) 抑制剂、抗恶性肿瘤药物，金属镁抑制剂的中间体，在生物医药领域有重要应用。

*R*-2-氨基丁酸的合成方法根据起始底物的不同主要分为两种，一种是消旋体拆分法，一种是直接不对称合成法。消旋体拆分法是研究较早而且研究较多的方法：利用氨基酰化酶 I 拆分，10mM 2-氨基丁酰胺，49.2%的转化率，*R*-2-氨基丁酸的 ee 值为 96.3%；或利用蛋白酶水解拆分，133 mM 2-氨基丁酸异丁基酯底物，40%的转化率，*R*-2-氨基丁酸的 ee 值为 95%。直接不对称合成法是利用手性化合物作手性诱导，可以实现 *R*-2-氨基丁酸的手性合成，但是需要额外的步骤将 *R*-2-氨基丁酸游离出来。

### 技术特点

本项目以 L-苏氨酸、甲酸铵为底物，通过生物催化转化，生产 *R*-2-氨基丁酸，产物摩尔收率>90%，光学纯度>99%。与现有的合成方法相比，该方法的底物廉价易得，转化过程中副产物仅为水和二氧化碳，是 *R*-2-氨基丁酸的高效合成方法。

### 研究时间与阶段

项目已完成小试实验

## (R) 或 (S) -2-羟基丁酸的生物制造新工艺

### 项目概况

手性(R)或(S)-2-羟基丁酸作为医药中间体,被广泛应用于药物合成、精细化学品合成及生物可降解材料。(R)-2-羟基丁酸可用于抗癫痫药物左乙拉西坦及布瓦西坦的合成,(S)-2-羟基丁酸则可用于PPAR $\alpha$ 拮抗剂(R)-K-13675与PPAR $\gamma$ 拮抗剂MK-0533的合成。此外,光学纯的2-羟基丁酸在生物可降解材料领域也有巨大的应用前景。有研究表明,聚2-羟基丁酸相对于聚乳酸具有更好的拉伸性能,通过添加2-羟基丁酸可以调节聚乳酸或聚3-羟基丁酸的性能。

目前,光学纯(R)或(S)-2-羟基丁酸主要通过化学拆分法或以2-丁酮酸为底物不对称还原法获得,存在收率不高或底物不易获得等问题,严重限制了光学纯2-羟基丁酸的进一步开发利用。本项目以苏氨酸为底物,利用系统生物催化的方法实现了(R)-2-羟基丁酸或(S)-2-羟基丁酸的高效制备,一方面可以降低生产成本,另一方面拓宽了苏氨酸的产业链。

### 技术特点

本项目利用系统生物催化的方法成功实现了以苏氨酸为底物一锅法制备(R)-2-羟基丁酸或(S)-2-羟基丁酸。底物浓度达到90g/L时,转化时间为24小时,转化率>99%,综合摩尔收率>90%,产物的ee值>99%,已经申请了1项发明专利。本项目具有工艺条件易于控制、生产设备简单、原料综合利用率高且无副产物等优势,能有效降低生产成本,具有较好的应用前景。

### 研究时间与阶段

项目已完成公斤级规模小试实验。

### 投资与效益分析

本项目开发的(R)-2-羟基丁酸或(S)-2-羟基丁酸的生物制造新工艺预计生产成本不高于3.0万元/吨,具有非常好的市场应用前景。

## 对氰基苯甲酸的生物制造

### 项目概况

对氰基苯甲酸作为一种有机合成中间体,主要用于合成止血剂对氨基苯甲酸,对氨基苯甲酸适用于肺、肝、胰、前列腺等手术时的异常出血,妇产科和产后出血及肺结核咯血、痰中带血、血尿,前列腺肥大出血、上消化道出血等。工业上对氰基苯甲酸主要采用对溴代苯甲酸或对氯苯甲酸催化氰基化制备,但存在原料比较昂贵(200-550元/公斤)、底物浓度低、反应时间长、酶催化效率低等问题。

### 技术特点

本项目筛选到一种能够催化高浓度对苯二甲腈获得对氰基苯甲酸的腈水解酶。以对苯二甲腈为原料(原料价格约为70元/公斤),当底物浓度达到100g/L时,转化时间16小时,转化率>99%,综合摩尔收率>95%,并且后处理工艺简单。该技术处于国际领先水平,已经申请1项发明专利。

### 研究时间与阶段

项目已完成公斤级规模小试实验。

### 投资与效益分析

本项目开发的新工艺预计能将对氰基苯甲酸的生产成本降至150元/公斤,具有较大市场空间。

# 高盐工业废水生物强化/污泥调控 综合处理技术

## 项目概况

随着国内化工生产行业环保要求和压力越来越大,废水处理成为制约我国化工行业可持续健康发展的关键因素之一。化工废水具有成分复杂、色度高、难生化降解、COD 含量高的特点。尤其是含有大量无机盐(硫酸盐为主)、氨氮和有机硫,不利于微生物的生存,处理难度比较大,目前尚未有成熟、经济、有效的处理手段。

目前,我国化学原料及化学制品制造业废水排放量占我国工业废水排放量的 27.1%,年排放近 30 亿吨。针对我国水污染控制和节能降耗的迫切需求,基于“资源化利用”的新思路,研发“废水回用、含盐废水处理、硫资源回收”的新技术、新工艺和集成系统,形成流程设计方案,建立含盐化工废水高效处理的技术体系和示范系统越发重要;从而提高我国含盐工业废水的治理水平,打破国外企业在高效厌氧技术和装置方面的垄断,提高企业经济效益。

在以活性污泥处理为主的现有化工废水处理工艺中,高盐组分严重抑制活性菌群的细胞活性和繁殖、代谢效率,导致活性污泥出现了菌群结构不稳定、活性波动剧烈、耐受废水环境冲击能力弱以及处理周期长等劣势。这些短板严重限制了化工企业的经济效益,成为企业发展和节能环保的重要限制因素。

## 市场前景

目前我国化工企业种类繁多、产品多样,导致目前化工废水处理成本波动范围很大,吨处理成本从几元到几十元,而高盐化工废水处理成本平均在 10-20 元/吨,其中仍有 30%污水无法达标。按照年处理量 30 亿吨及 70%的处理达标率,如果每吨高盐废水处理成本降低 1 元,或提高处理效率 10%,每年为行业创造经济效益将达 20 亿元以上。

## 技术特点

本项目技术特点包括以下几个部分:(可具体根据企业实际情况各自调整组合,或进行局部工艺改造以提高高盐工业废水的处理效率和出水指标。)

分类收集。分类收集是将废水的末端治理技术与清洁生产相结合的创新性思路。通过对废水的分析,为工艺的改进和废水的分类收集提出设计思路;通过分类收集,减少废水中的有机物种类,降低废水处理难度,提高单个有机物的含量,

为回收经济化合物创造条件，同时为应用后续处理工艺过程也简化了条件，提高处理效率，有可能从根本上解决化工废水治理的问题。

不同类型化工废水采用针对性处理方案。由于含盐化工废水中存在多种高生物毒性物质，它们会对生物处理造成极大的抑制作用，降低生物处理效率，甚至造成整个生物处理体系的崩溃。本技术通过引入预处理手段，可去除高浓度、难降解的有毒物质。

利用高活性微生物菌种和多功能耐盐碱微生物种群处理去除大部分 COD，并实现高含硫、含氮化工废水的高效治理；包括嗜盐菌群的筛选和驯化，提高污水处理效率的同时兼顾了绿色环保的要求。生物处理法强调了生物的生长繁殖特性，可以降低工艺运行成本。本项目开发了基于微生物反硝化脱硫作用的含硫含氮有机污水同步脱硫脱氮新技术：针对典型的高盐、高硫、高氮污水，建立生物耦合脱硫脱氮的工艺技术系统；研究硫氮比、碳氮比、硫负荷等对碳氮硫共脱除效能的影响，提出系统优化和定向生态调控策略；研究不同微生物群体的互作关系及功能强化措施，结合高通量分子诊断，预测微生物的代谢进程，控制工艺技术系统的稳定运行，实现化工废水的高效处理。

废水末端治理技术与源头治理、绿色工艺相结合，有可能从根本上解决高盐化工废水处理问题，并为我国高盐化工废水的处理提高技术范式。本项目以嗜盐菌为核心，围绕芳香烃化合物的降解，构建了多功能嗜盐菌群，开发了废水深度处理工艺，并建立了硫资源回收为核心的工业废水高效处理工艺。

### 投资与效益分析

目前针对高盐废水活性污泥提标改造的研究多数处于试验阶段，本项目强调减轻企业环保压力，提高污水处理装置的库容和活性污泥体系的预警、环境耐受能力，同时在提高处理效率的情况下可以提高企业产能，达到提高经济效益和环保效益并举的目的。

目前本项目处于中试阶段，应用于现有厌氧-好氧污水处理体系中的局部工艺改造，投资额度控制在 100 万元以内，年节约污水处理成本在百万-千万元之间；针对高附加值化工产业，提高产能的同时以倍数的比例提高企业经济效益。

### 研究阶段

目前本项目正在进行万吨/天规模的高盐废水工艺验证，预计 2018-2019 向高盐化工废水生产企业进行生物强化技术和整体工艺集成项目推广。

## 全细胞催化合成 D-手性肌醇

### 项目概况

D-手性肌醇是肌肉肌醇的一种差向异构体，在自然界中主要存在于苦荞等植物中。D-手性肌醇具有多种生理功能，可用于治疗 II 型糖尿病、多囊卵巢综合征和抑制肝纤维化的发展；亦可作为保健品原料及膳食补充剂。目前美国已有多个品牌的 D-手性肌醇保健品上市，具有广阔的市场前景。

D-手性肌醇可从苦荞等植物中提取，但由于其中 D-手性肌醇的含量非常低，提取成本昂贵，难以实现工业化。目前工业上主要以春日霉素或 D-松醇为原料通过酸水解生产 D-手性肌醇，然而原料春日霉素或 D-松醇价格昂贵，每 4kg 春日霉素方可获得约 1kg 的 D-手性肌醇，使得 D-手性肌醇的生产成本居高不下，限制了其应用。

### 市场情况

目前，D-手性肌醇主要以保健品的形式存在于美国市场上，而国内市场还没有终端产品出现。国内仅有少数几家企业在利用植物提取或春日霉素/D-松醇水解的方法生产 D-手性肌醇，其产品以出口美国、西班牙和印度为主。D-手性肌醇的国内市场尚未打开。

### 技术特点

本项目开创了一种简单且易于规模化制备 D-手性肌醇的新方法：以肌肉肌醇为原料，通过全细胞催化生产 D-手性肌醇，常温常压反应 24-48 h，D-手性肌醇终浓度可达 35g/L。整个反应过程中无需额外添加辅因子，并且可在较高肌肌醇底物浓度下进行，有利于降低生产成本，具有重要的工业应用价值。目前，已申请 1 项发明专利。

### 投资与效益分析

D-手性肌醇的出口价格为 280-380 万元/吨，而本项目目前成本约 20-40 万元/吨，随着未来产量的提升，成本将进一步下降。以年产 50 吨 D-手性肌醇生产线计算，年利润可达 1.3-1.7 亿元。从长远来看，随着生产成本的下降，其国内市场也将逐步打开，D-手性肌醇将具有更广阔的市场空间。

### 研究阶段

目前处于实验室小试阶段