国家技术发明奖提名公示内容

（2019年度）

1. **项目名称**

淀粉加工关键酶制剂的创制及工业化应用技术

**二、提名者及提名意见**

提名者：中国商业联合会

提名意见：

淀粉加工用酶是用途最广、用量最大的工业酶制剂之一，国内具有自主知识产权的酶制剂较少，多数品类的工业酶被国外企业所垄断；此外，适应新型淀粉加工产品应用需求的酶制剂相当匮乏，因此有必要开发具有自主知识产权的酶制剂，构建淀粉加工关键酶共性技术研发体系。该项目围绕淀粉加工关键酶的高催化活性、高特异性以及高产率的分子基础及其产业化应用开展了深入研究，形成了系列创新成果。建立了快捷有效的淀粉加工用酶基因挖掘和功能改造方法，破解酶制备的源头性难题；发明了高效合成快速分泌的淀粉加工酶制备技术，攻克了制约酶高效制备瓶颈；发明了通过强化酶与环境协同以实现定向有序和定量可控的淀粉转化技术。项目创新开发了一系列淀粉加工关键酶及其高效应用体系，大幅提升了淀粉生物转化利用率，降低了生产成本。

该项目已获授权专利55项，其中发明专利37项(美国发明专利3项)，实用新型专利18项；发表论文67篇(SCI论文46篇)；出版专著1本，主编教材2部；参与制定国家标准3项；通过鉴定成果3项；获中国商业联合会科技进步奖特等奖1项，教育部高等学校科学技术进步奖一等奖1项。多种淀粉加工用酶在8家企业实现工业化生产及应用，2016-2018年共实现新增产值72.1亿元，利税11.1亿元，节支6.3亿元。项目不仅对提升淀粉加工用酶及其相关行业的技术水平，进一步推动其大规模应用具有积极意义，同时还对促进我国酶工程技术的革新并提升国际竞争力具有重大科学意义和应用价值。

我单位认真审阅了该项目提名书全文，确认全部材料真实有效，提名该项目为国家技术发明二等奖。

**三、项目简介**

淀粉加工用酶是用途最广、用量最大的工业酶制剂之一，其每年加工淀粉的量超过千万吨，加工的产品广泛应用于食品、医药等工业领域。长期以来，我国对淀粉加工用酶的需求持续稳定增长，然而，仍存在三大突出问题：① 国内具有自主知识产权的酶制剂较少，多数品类的工业用酶被国外企业垄断，而适应新型淀粉加工产品应用需求的关键酶制剂更加匮乏；② 已开发的部分酶制剂发酵水平较低且使用性能达不到工业应用要求；③ 酶在工业应用中原料利用率较低，造成产品生产成本偏高。针对上述问题，本项目依托多项国家及省部级项目，围绕淀粉加工用酶的高催化活性、高特异性以及高产率的分子基础及其产业化应用开展研究，形成了系列创新成果。主要技术发明如下：

**1. 建立了快捷有效的淀粉加工用酶基因挖掘和功能改造方法，破解酶制备的源头性难题，创制具有自主知识产权的新型淀粉加工用酶**。通过生物数据库快捷挖掘工业酶编码基因，获取淀粉加工用新酶；重构底物结合凹槽改造淀粉酶专一性，显著改善了酶的特异性；基于不稳定区域及静电相互作用的淀粉酶热稳定性改造技术，大幅提升酶的热稳定性。

**2. 发明了高效合成快速分泌的酶制备新技术，攻克了制约酶高效制备瓶颈，实现了多种淀粉加工关键酶的工业化生产**。首创基于CRISPR/Cas9系统的枯草芽孢杆菌基因编辑技术，构建新型“高效蛋白合成能力”表达系统；采用“共表达磷脂酶以强化膜透性”的快速分泌新技术，显著改善了酶的分泌效率；发展基于代谢网络分析和阶段控制的发酵过程工业化放大技术，实现了多种淀粉加工用酶的工业化大规模生产。

**3. 发明了通过强化酶与环境协同以实现定向有序和定量可控的淀粉转化技术，大幅提升了淀粉生物转化利用率，降低了生产成本**。基于原料利用率提升的酶系，建立高效淀粉加工体系，显著提高了大宗淀粉糖的得率，降低了生产成本；建立定向有序的多阶段分步酶解体系，大幅提升原料利用率，实现了淀粉衍生物的高效制备；建立多酶同步耦联体系解除淀粉转化过程中的产物抑制，实现了环糊精的高效制备。

本项目已获授权专利55项，其中发明专利37项(美国发明专利3项)，实用新型专利18项；发表论文67篇(SCI论文46篇)；出版专著1本，主编教材2部；参与制定国家标准3项；通过鉴定成果3项；获中国商业联合会科技进步奖特等奖1项，教育部高等学校科学技术进步一等奖1项。多种淀粉加工用酶在8家企业实现工业化生产及应用，2016-2018年共实现新增产值72.1亿元，利税11.1亿元，节支6.3亿元。

**四、客观评价**

**1. 科技奖励和荣誉**

1. “环糊精葡萄糖基转移酶的制备和应用技术”获2011年度教育部高等学校科学技术进步奖一等奖。
2. “新型高效淀粉脱支酶的创制及工业化应用”获2018年度中国商业联合会科技进步奖特等奖。
3. “运用现代生物技术对玉米精深加工及循环综合利用项目的研究”获2010年度中国轻工业联合会科学技术进步奖二等奖。

**2. 成果鉴定结论**

1. 2018年“脱支酶的制备和应用”研究成果通过中国轻工业联合会鉴定(中轻联科鉴字[2018]第011号)。鉴定委员会认为“…突破了国外长期垄断的局面，对推动我国淀粉深加工行业的长足发展和酶制剂行业的升级具有积极作用。”鉴定委员会认为该项目技术达到国际领先水平。
2. 2010年“发酵法生产α-葡萄糖苷酶”研究成果通过教育部科技成果鉴定(鉴字[教SW2010]第037号)。鉴定委员会认为项目总体研究达到了国际先进水平。
3. 2010年“α-环糊精葡萄糖基转移酶的发酵过程优化技术”研究成果通过教育部科技成果鉴定(鉴字[教SW2010]第035号)。鉴定委员会认为项目总体研究达到了国际先进水平。

**3. 科技查新报告结论**

委托教育部科技查新工作站(L08)对项目的主要技术发明点进行了科技查新。查新结论表明：各数据库中除本项目单位外未见其他相同报道，项目具有创新性。

**4. 学术论文引用与评价**

(1) 论文发表与引用情况：本项目在国际本领域权威/主流刊物共发表论文67篇，其中特邀综述论文3篇。论文被他引共计939次。经Web of Science数据库检索，自2008年以来，引用次数排名前5的关于CGT酶的研究论文均为本项目所发表；在以普鲁兰酶为关键词检索时，本项目发表的普鲁兰酶热稳定性改造和制备的研究论文被引用次数分别排第二和第四。

(2) 基于CRISPR/Cas9系统的枯草芽孢杆菌基因编辑方法的论文被国内外学者广泛用于枯草芽孢杆菌([Biotechnol Bioeng](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Metabolic+engineering+of+Bacillus+subtilis+for+l-valine+overproduction" \o "Biotechnology and bioengineering.) 2018 115:2778-2792、Front Microbiol 2017 8:1167)及其它菌株的基因组编辑，如谷氨酸棒杆菌(Microb Cell Fact 2017 16:205; 2017 16:201)、嗜热葡糖苷酶芽孢杆菌 (Biotechnol Biofuels 2017 10:5)等。

(3) 有关“共表达磷脂酶以强化膜透性”的快速分泌新技术的4篇论文被比勒费尔德大学Gabriele R. M. Kleiner-Grote教授在重组蛋白胞外分泌的综述(Eng. Life Sci. 2018, 18, 532–550)中引用，系统讨论和肯定了本研究成果。

(4) 针对普鲁兰酶过量表达易形成有活性的蛋白聚集体现象，开展酶合成与转运协调的动态平衡研究的成果被国际专业技术网站Renewable Energy Global Innovations作为"Key Scientific Articles"进行特别报道。

(5) 异淀粉酶与CGT酶复配制备环糊精的研究论文被韩国酶工程学会主席Hak-Sung Kim教授发表的综述引用(Biotechnol Adv 2015 33:1443-1454)，认为该成果是生物催化剂在精细化学品和大宗化学品领域应用的典型案例。

**5. 技术检测报告**

经第三方机构检测，应用本项目技术所生产的淀粉酶、普鲁兰酶、糖化酶等酶制剂以及葡萄糖、葡萄糖浆、麦芽糖浆、果葡糖浆、海藻糖、抗性糊精等产品均符合相应国家标准。

**6. 国家标准**

本项目组成员及单位参与制定国家标准3项(食用葡萄糖GB/T 20880-2018、麦芽糖GB/T 20883-2017、淀粉糖分类通则GB/T 28720-2012)。

**五、应用情况**

本项目整体技术在山东鲁洲食品集团有限公司、湖南汇升生物科技有限公司、夏盛实业集团有限公司、江苏省奥谷生物科技有限公司、山东百龙创园生物科技股份有限公司、武汉新华扬生物股份有限公司、山东隆科特酶制剂有限公司、溧阳维信生物科技有限公司等企业实现了工业化生产及应用，2016-2018年共实现新增产值72.1亿元，利税11.1亿元，节支6.3亿元，经济和社会效益显著。

主要应用单位情况表

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 序号 | 单位名称 | 应用的技术 | 应用对象  及规模（2016-2018年均产量） | 应用起止时间 | 单位联系人/电话 |
| 1 | 湖南汇升生物科技有限公司 | 海藻糖和果葡糖浆生产技术 | 果葡糖浆3万吨 | 2016-2018 | 何球山  13307347808 |
| 2 | 山东省鲁洲食品集团有限公司 | 葡萄糖、麦芽糖浆、果葡糖浆生产技术 | 果葡糖浆23万吨；葡萄糖4万吨；麦芽糖浆26万吨 | 2008-2018 | 赵玉斌  18263968377 |
| 3 | 江苏省奥谷生物科技有限公司 | 环糊精制备技术 | 环糊精167吨 | 2012-2018 | 丁红辉  18906146999 |
| 4 | 溧阳维信生物科技有限公司 | 海藻糖生产技术 | 海藻糖2667吨 | 2013-2018 | 楼志华  13915878728 |
| 5 | 山东百龙创园生物科技股份有限公司 | 抗性糊精、低聚异麦芽糖和阿洛酮糖生产技术 | 抗性糊精1万吨；低聚异麦芽糖3万吨 | 2008-2018 | 窦光朋  13697693166 |
| 6 | 宁夏夏盛实业集团有限公司 | 普鲁兰酶、β-葡萄糖苷酶和糖化酶生产技术 | 普鲁兰酶27吨；糖化酶266吨 | 2010-2018 | 赵迎春  13995104296 |
| 7 | 武汉新华扬生物股份有限公司 | α-淀粉酶生产及应用技术 | α-淀粉酶复配产品2万吨 | 2012-2018 | 周樱  13995606375 |
| 8 | 山东隆科特酶制剂有限公司 | 普鲁兰酶、淀粉酶和糖化酶生产技术 | 普鲁兰酶167吨；糖化酶1667吨；淀粉酶1000吨 | 2013-2018 | 王兴吉  13791517175 |

**六、主要知识产权和标准规范等目录**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 知识产权(标准)类别 | 知识产权(标准)具体名称 | 国家  (地区) | 授权号(标准编号) | 授权(标准发布)日期 | 证书编号 (标准批准发布部门) | 权利人(标准起草单位) | 发明人(标准起草人) | 发明专利(标准)有效状态 |
| 发明  专利 | Maltooligosyl Trehalose Synthase Mutant and its Application | 美国 | US10100298B1 | 2018.10.16 | US010100298B1 | 江南大学 | Jing Wu, Lingqia Su, Kailin Yao | 有效 |
| 发明  专利 | Method for enhancing extracellular secretion of recombinant proteins in *Escherichia coli* by co-expressing *Thermobifida fusca* cutinase | 美国 | US9109212B2 | 2015.08.18 | US009109212B2 | 江南大学 | Jing Wu, Lingqia Su, Jian Chen | 有效 |
| 发明  专利 | Method for producing γ-cyclodextrin by simultaneous use of γ-cyclodextrin glycosyltransferase and isoamylase | 美国 | US8871473B2 | 2014.10.28 | US008871473B2 | 江南大学 | Jing Wu, Lei Wang, Dan Wu, Jian Chen | 有效 |
| 发明  专利 | 一种促进目标蛋白胞外表达的方法及其应用 | 中国 | ZL201510213072.9 | 2018.08.28 | 3048475 | 江南大学 | 吴敬，宿玲恰，姜琪 | 有效 |
| 发明  专利 | 一种海藻糖合酶生产菌株及其应用 | 中国 | ZL201510378976.7 | 2018.04.13 | 2882989 | 湖南汇升生物科技有限公司 | 吴敬、宿玲恰、郭小杰 | 有效 |
| 发明  专利 | 一种麦芽糖淀粉酶的突变体及其制备方法 | 中国 | ZL201510025813.0 | 2017.02.22 | 2390924 | 江南大学 | 吴敬，段绪果，孙烨橙，王蕾 | 有效 |
| 发明  专利 | 一种降低环糊精葡萄糖基转移酶产物抑制的方法 | 中国 | ZL201410467084.X | 2017.01.04 | 2331137 | 江南大学 | 李兆丰、顾正彪、李才明、徐琪、洪雁、程力 | 有效 |
| 发明  专利 | 一种受产物抑制减弱的环糊精葡萄糖基转移酶突变体 | 中国 | ZL201410506112.4 | 2016.09.07 | 2233422 | 江南大学 | 李兆丰、顾正彪、徐琪 、李才明、洪雁、程力 | 有效 |
| 发明  专利 | 一种热稳定的淀粉酶突变体及其制备方法和应用 | 中国 | ZL201410056609.0, | 2016.05.18 | 2075100 | 江南大学 | 吴敬, 李祝 | 有效 |
| 发明  专利 | 一种普鲁兰酶突变体及其制备方法 | 中国 | ZL201310471021.7 | 2015.12.09 | 1879238 | 江南大学 | 吴敬，陈晟，段绪果，陈坚 | 有效 |

**七、主要完成人情况**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 姓名 | 吴敬 | 排名 | 1 | 技术职称 | 教授 |
| 工作单位 | 江南大学 | | | 行政职务 | 常务副主任 |
| 完成单位 | 江南大学 | | | | |
| 对本项目技术创造性贡献：  项目主持，全程参与了项目创新工作。设计淀粉加工用酶的制备及应用的总体思路，制定项目整体方案和实施计划，组织项目的产业化推广工作，对项目的全部发明点作出了重大贡献。授权发明专利35项(其中国际专利3项)，发表论文67篇，其中SCI收录期刊46篇，中文核心期刊21篇，完成成果鉴定3项，以第一完成人获全国商业科技进步特等奖1项和教育部高等学校科学技术进步一等奖1项。 | | | | | |
| 姓名 | 李兆丰 | 排名 | 2 | 技术职称 | 教授 |
| 工作单位 | 江南大学 | | | 行政职务 | 副主任 |
| 完成单位 | 江南大学 | | | | |
| 对本项目技术创造性贡献：  项目技术负责人之一，对于发明点1，主要负责环糊精葡萄糖基转移酶的分子改造；对于发明点2，主要负责重组酶高效胞外分泌机制；对于发明点3，主要负责环糊精高效定向反应体系的建立，并对项目产业化推广做出了重要贡献。 | | | | | |
| 姓名 | 陈晟 | 排名 | 3 | 技术职称 | 副教授 |
| 工作单位 | 江南大学 | | | 行政职务 | 主任助理 |
| 完成单位 | 江南大学 | | | | |
| 对本项目技术创造性贡献：  项目主要完成人之一，对于发明点1，筛选获得了新型异淀粉酶、普鲁兰酶和α-葡萄糖苷酶，并提升了普鲁兰酶的亲和性；对于发明点3，主要负责葡萄糖、麦芽糖和抗性糊精的生产技术和工业化推广。 | | | | | |
| 姓名 | 宿玲恰 | 排名 | 4 | 技术职称 | 副教授 |
| 工作单位 | 江南大学 | | | 行政职务 | / |
| 完成单位 | 江南大学 | | | | |
| 对本项目技术创造性贡献：  项目主要完成人之一，对于发明点1，主要负责海藻糖制备用酶的筛选和改造；对于发明点2，主要负责枯草芽孢杆菌宿主菌的改造和共表达磷脂酶C强化重组蛋白胞外表达新技术；对于发明点3，主要负责海藻糖生产工艺的建立和推广。 | | | | | |
| 姓名 | 谢艳萍 | 排名 | 5 | 技术职称 | / |
| 工作单位 | 湖南汇升生物科技有限公司 | | | 行政职务 | 董事长 |
| 完成单位 | 湖南汇升生物科技有限公司 | | | | |
| 对本项目技术创造性贡献：  项目主要完成人之一，对于发明点2，主要对普鲁兰酶发酵生产放大工艺的建立及产业化推广过程中进行现场管理与指导；对于发明点3，主要负责果葡糖浆和海藻糖的生产及品质提升。 | | | | | |
| 姓名 | 赵玉斌 | 排名 | 6 | 技术职称 | 高级工程师 |
| 工作单位 | 山东省鲁洲食品集团有限公司 | | | 行政职务 | 主任 |
| 完成单位 | 山东省鲁洲食品集团有限公司 | | | | |
| 对本项目技术创造性贡献：  项目主要完成人之一，对于发明点3，主要负责结晶葡萄糖和麦芽糖生产放大工艺的建立，并在产业化推广过程中进行现场管理与指导，做出了重要贡献。 | | | | | |

**八、完成人合作关系说明**

完成人吴敬、陈晟、宿玲恰均为江南大学食品科学与技术国家重点实验室酶技术与工程研究室核心成员，完成人李兆丰为江南大学食品学院教师，已就本项目技术开展了长期合作。完成人谢艳萍为湖南汇升生物科技有限公司董事长，与江南大学紧密合作，就多种淀粉加工技术进行共同研发。完成人赵玉斌为山东鲁洲食品集团有限公司技术中心主任，自2008年起与江南大学建立糖酶开发应用产学研联盟，针对传统淀粉糖的生产及应用中的关键技术问题进行联合研发。

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 完成人 | 吴敬 | 李兆丰 | 陈晟 | 宿玲恰 | 谢艳萍 | 赵玉斌 |
| 吴敬 | **/** | 论文合著  共同获奖  共同立项 | 共同知识产权  论文合著  共同获奖  共同立项 | 共同知识产权  论文合著  共同获奖  共同立项 | 共同获奖  共同立项  产学研合作 | 共同获奖  产学研合作 |
| 李兆丰 | 论文合著  共同获奖  共同立项 | **/** | 论文合著  共同获奖  共同立项 | 论文合著  共同获奖 | 共同获奖 | 共同获奖 |
| 陈晟 | 共同知识产权  论文合著  共同获奖  共同立项 | 论文合著  共同获奖 | **/** | 共同知识产权  论文合著  共同获奖  共同立项 | 共同获奖  共同立项 | 共同获奖  产学研合作 |
| 宿玲恰 | 共同知识产权  论文合著  共同获奖  共同立项 | 论文合著  共同获奖 | 共同知识产权  论文合著  共同获奖  共同立项 | **/** | 共同获奖  共同立项  产学研合作 | 共同获奖 |
| 谢艳萍 | 共同获奖  共同立项  产学研合作 | 共同获奖 | 共同获奖  共同立项 | 共同获奖  共同立项  产学研合作 | **/** | 共同获奖 |
| 赵玉斌 | 共同获奖  产学研合作 | 共同获奖 | 共同获奖  产学研合作 | 共同获奖 | 共同获奖 | **/** |