

# 2021 年度广东省重点领域研发计划

## “绿色生物制造”重点专项

### 申报指南

为贯彻落实国家关于科技创新要“坚持面向世界科技前沿、面向经济主战场、面向国家重大需求、面向人民生命健康”的精神，按照《广东省发展生物医药与健康战略性新兴产业集群行动计划（2021-2025 年）》有关要求，我省启动实施广东省重点领域研发计划“绿色生物制造”重点专项。通过专项，突破制约我省绿色制造产业发展的关键技术瓶颈，解决一批关键短板产品绿色制造，实现关键医药原料、大宗化工产品、聚合材料的规模化生物制造生产和精细化学品生物合成路线产业化，建立现代生物制造产业的支撑技术体系，大幅提升绿色生物制造创新能力和发展水平，为我省制造业高质量发展提供强有力的技术支撑。

2021 年“绿色生物制造”专项设立工业酶和菌种绿色制造、绿色生物制造装备、药物绿色制造以及重点行业绿色生物制造应用等 4 个专题 11 个研究方向，拟支持不超过 15 个项目，立项项目实施周期约 3 年，期间要求项目成果实现产业化。

## 专题一：工业酶和菌种绿色制造(20211105)

### 方向 1：医药工业酶库构建与重点酶的示范应用

**研究内容：**针对具有重要应用价值的医药酶和医药蛋白，开发高效、多位点、精确基因编辑工具，构建实用医药酶及医药蛋白生产用底盘细胞，建立经济实用、具有自主知识产权的医药工业酶数据库及实物库；建立医药高效生产和绿色工艺中工程酶的发现、改良与应用技术体系，攻克产业化用医药酶的结构优化、稳定性和催化效率提升、底物/产物耐受性、低成本表达等技术，开发性能优良的医药酶和生产菌株；开发流程化绿色催化制造的新工艺，打通关键医药酶生产的应用瓶颈。

**考核指标：**建立高表达的具有自主知识产权医药酶及医药蛋白表达系统 2~3 种（丝状真菌、酵母蛋白表达量不低于 30 g/L、大肠杆菌蛋白表达量不低于 10 g/L 或其他表达系统达到国内领先指标）；建立酶分子的高效设计改造及高通量筛选成套技术，构建医药工业酶数据库 1 个（ $\geq 10^6$  基因）及实物库 1 个（ $\geq 10^4$  菌株）；建立适合制药过程 5 种以上实用工业酶的公斤级生产技术（纯度  $> 90\%$ ）；开发 3 种以上具有自主知识产权适合工业化生产的酶固定工艺，实现 1 种以上原料药绿色生物制造，如功能性寡糖、维生素 A、氯吡格雷、头孢类抗生素、青霉素类抗生素等，与传统工艺方法对比具备显著竞争优势，取得生产批件，至少 1 条生产线实现规模化生产，销售 1 千万以上。核心技术形成自主知识产权，申请发明专利 5 项以上。

申报要求：省内企事业单位均可牵头申报，鼓励联合省内外优势研发实体产学研合作，产业化落地需在广东企业。

拟支持项目数：1~2 项。

拟支持金额：每项不超过 1200 万。

## **方向 2：诊断用酶创制与应用**

**研究内容：**针对分子诊断、高通量测序、生化及免疫诊断所需的原料酶，以大数据、生物信息技术模拟、超级计算机预测设计等技术进行酶结构、功能分析，设计具有更高底物亲和力、更稳定结构、更强催化能力的突变酶文库，利用定向进化技术进行筛选，获得稳定性更强、反应效率更高以及对各种抑制因素具有更高耐受性的高性能原料酶。建立原料酶的基因库及高效生产菌株库，建立稳定可靠的原料酶质量评价体系，攻克临床诊断常用酶产业化技术，实现体外诊断试剂简易化、快速化、高灵敏度、高可靠性等相关技术。

**考核指标：**获得性能突出的、具有自主知识产权的 DNA 聚合酶、逆转录酶、蛋白酶、核酸酶、核酸酶抑制剂、末端修复酶、DNA 片段化酶、DNA 连接酶、测序酶、代谢物氧化酶类、代谢物脱氢酶类、代谢物水解酶类以及用于下一代分子诊断的 CRISPR-Cas 蛋白等分子诊断、高通量测序、生化及免疫诊断所需的原料酶 50~60 种，建立 3~4 种突变酶高通量筛选方法，构建体外高效表达和发酵系统 5~7 个，建立一批产量 2000 万次反应以上原料酶的规模发酵、纯化制备工艺流程，其中 5 种以上实现诊断

用酶国产化替代。实现 200 种以上传染病、遗传病、肿瘤等疾病的快速诊断试剂的开发应用。核心技术形成自主知识产权，申请发明专利 10 项以上。

申报要求：省内企事业单位均可牵头申报，鼓励联合省内外优势研发实体产学研合作，产业化落地需在广东企业。

拟支持项目数：1 项。

拟支持金额：不超过 1000 万。

## **专题二：绿色生物制造装备（20211106）**

### **方向 3：工业菌种高通量筛选关键技术与装备**

**研究内容：**利用先进微流控技术研发新型微生物超高通量分选、连续传代培养和面向发酵过程优化放大的微型平行反应器系统；研发液滴微流控的微生物超高通量筛选和连续传代技术及装备，实现重要工业微生物工业表型高通量、超高通量筛选和生长性能长期适应性进化；开发基于单相微流控技术的高通量生物过程工艺开发平台，建立的全流程工艺数据收集和智能分析系统，应用于工程菌关键培养过程参数的优化和质量监控；将研发的高通量选育关键技术与装备规模化用于微生物选育或其产品高产菌株升级迭代，提高新菌种研发效率，缩短菌种研发到工业化应用时间。

**考核指标：**研制皮升级单细胞微液滴分选系统 1 套，液滴生成速度达到 8000~12000 个/秒，开发基于荧光激活分选的益生元、氨基酸、有机酸、核苷酸等目标产物微液滴超高通量模型，液滴

分选速度达到 1200 个/秒；研制全自动微生物微升级微液滴培养系统一套，实现大肠杆菌、棒状杆菌、酵母等多种微生物的高通量培养和连续传代，培养通量达到 1000 个/批次，稳定连续培养超过 1 个月，实现基于紫外可见、生物发光、荧光等光学信号的培养过程参数在线采集；研制基于单相微流控的小型阵列式微型平行反应器系统，培养体积为毫升级，培养通量为 24/48，实现溶氧、pH、细胞密度、底物等过程检测参数 5 个以上；建立装备生产线并实现商业化销售，1~2 种产品实现产业化推广。核心技术形成自主知识产权，申请发明专利 3 项以上。

申报要求：省内企业牵头申报，鼓励联合省内外优势研发实体产学研合作，产业化落地需在广东企业。

拟支持项目数：1 项。

拟支持金额：不超过 1200 万。

### **专题三：药物绿色生物制造(20211107)**

#### **方向 4：药用蛋白和多肽绿色生物制造技术与应用**

**研究内容：**围绕广东省蛋白（含抗体药物）和多肽药物产业升级需求，针对蛋白（含抗体药物）和多肽药物领域存在的表达量低、产率低、成本高、或者污染等问题，构建具有自主知识产权的高效、适配不同药用蛋白或多肽的可溶表达体系；研发若干针对退行性疾病、感染性疾病、肿瘤、代谢性疾病等重大或者常见疾病的药用蛋白（含抗体药物）、多肽的工业化绿色生产以及分子修饰，提高药用蛋白和多肽的药动及药效性能。

**考核指标：**建立完整的药用蛋白和多肽表达、分离纯化和修饰技术绿色生物制造体系，获得 2~3 个用于治疗退行性疾病、感染性疾病、肿瘤、代谢性疾病等重大或者常见疾病的药用蛋白（含抗体药物）和多肽的工业生产菌株或者细胞株，发酵产量达到 5g/L（蛋白或者抗体）或 1g/L（活性多肽），建立 1~2 种高效的药用蛋白和多肽修饰体系，实现 2~3 种公斤级药用蛋白和多肽规模产业化应用，批次规模达到 200L 以上，临床批次规模达到 2000L，产品取得临床批件。核心技术形成自主知识产权，申请发明专利 3 项以上。

**申报要求：**省内企业牵头申报，鼓励联合省内外优势研发实体产学研合作，产业化落地需在牵头企业。

**拟支持项目数：**1~2 项。

**拟支持金额：**每项不超过 1000 万。

**方向 5：植物药的活性成分规模化绿色生物制造技术与应用**

**研究内容：**围绕具有明确药效且自然界来源受限、难以获取的重大慢性病用高值高活性天然产物及其衍生物（如人参皂苷、红景天苷、藏红花酸、天麻素、丹参素、大麻素等），发掘高活性天然产物及其衍生物转化关键酶系及生物合成模块构建高效细胞工厂，系统研究转化过程中的酶催化机制及其微生物合成路径，高效生物合成或酶法转化生成具有抗肿瘤、降血糖、降血脂等高值高活性天然产物及其衍生物，形成稀有高活性天然产物生物合成生产的新模式，取得对传统植物提取方法的明显经济竞争力。

开展天然产物发酵、提取工艺技术以及规模化生产放大的研究。

**考核指标：**建立合成基因及酶法修饰、生物合成及加工、功能评价等核心技术体系，建立新型高活性天然产物转化酶系（如 P450 酶）10 种以上，获得药用化学品和稀有抗肿瘤和降糖、降脂等高活性高附加值天然产物及其衍生物的自主知识产权工程菌 5 种以上；建立和实现 1~2 种植物药活性成分规模化生产线，单位产量达 1g/L，产值超 1 千万；取得具有重要用途但国内尚为空白的高活性天然产物及其衍生物相关产品批文 1~2 件。核心技术形成自主知识产权，申请发明专利 3 项以上。

**申报要求：**省内企事业单位均可牵头申报，鼓励联合省内外优势研发实体产学研合作，产业化落地需在广东企业。

**拟支持项目数：**1 项。

**拟支持金额：**不超过 1000 万。

### **方向 6：手性药物及中间体生物催化技术与应用**

**研究内容：**针对药物中间体合成过程中存在的光学纯度低、反应条件苛刻、经济性差等瓶颈问题，以合成光学活性药物（如维生素 E、类固醇和昆虫性外激素等）、心血管病药（如 R-硝苯心定等）、非天然氨基酸类（如那格列奈）、手性氨基酸等的高效生物合成为研究对象，构建化学-酶法、生物酶或全细胞催化的不对称氧化还原、动力学拆分等反应体系；探究自组装肽为代表的酶分子改造技术，提高酶催化活性及稳定性，拓展酶的底物谱，阐述其构效关系；研究级联反应多酶共定位技术，发展全细胞催化

及模块共催化技术；研究新型固定化技术，提高催化剂循环使用效率；建立无细胞多酶催化、非水相全细胞催化等高效绿色生物合成工艺，实现高附加值药物中间体的绿色生物合成，并建立规模化生产线。

**考核指标：**建立 5~7 条新颖的生物催化反应途径，实现高附加值药物中间体的生物催化合成，产率 90.0%以上，ee 值 99.5%以上；创制 10 种以上具有工业应用属性的醇脱氢酶、氨裂解酶、单加氧酶等药物中间体合成关键酶；开发 2~3 种具有自主知识产权的新型固定化酶，半衰期达到半个月以上；完成 2~3 条新反应途径的工业催化的技术验证，建立规模化生产线 1 条，取得生产批件；核心技术形成自主知识产权，申请发明专利 3 项以上。

**申报要求：**省内企事业单位均可牵头申报，鼓励联合省内外优势研发实体产学研合作，产业化落地需在广东企业。

**拟支持项目数：**1 项。

**拟支持金额：**不超过 1000 万。

### **方向 7：重要健康微生物菌种定向进化及功能产品研发**

**研究内容：**针对目前健康微生物具体作用机制不清楚、活性不高、稳定性差、临床疾病适应症不明确以及定向育种技术欠缺等产业关键问题，开展健康微生物菌种定向选育，获得高耐胆酸盐、高黏附定殖能力、不携带溶血素、抗性基因等相关潜在毒力因子，能有效治疗幽门螺杆菌感染和干预神经炎症性疾病、慢性便秘和非酒精性脂肪肝等疾病的菌株，研究获得的菌株的代谢调



控网络并阐明其作用机制；创制相关功能产品，开展临床干预试验。

**考核指标：**获得针对幽门螺杆菌感染、慢性功能性便秘、神经炎症性疾病或非酒精性脂肪肝等疾病的具有自主知识产权的益生菌菌株 3~5 株，对 0.2%胆酸盐耐受率至少达 80%，在小鼠和人类肠道定殖持续时间不短于 7 天，不包含溶血素和抗生素抗性基因；建立功能益生菌产品产业化生产线 1 条；阐明获得的菌株的代谢调控网络及其作用的分子机制；研制出能有效治疗幽门螺杆菌感染、缓解慢性功能性便秘、神经炎症性疾病如视神经脊髓炎或非酒精性脂肪肝的单菌株或混合菌株的功能产品 1 个；取得临床试验批件，针对其中一种疾病，完成至少 100 例临床干预试验，有效缓解率至少达到总例数的 80%；核心技术形成自主知识产权，申请发明专利 3 项以上。

**申报要求：**省内企事业单位均可牵头申报，鼓励联合省内外优势研发实体产学研合作，产业化落地需在广东企业。

**拟支持项目数：**1 项。

**拟支持金额：**不超过 1000 万。

#### **专题四：重点行业绿色生物制造应用（20211108）**

##### **方向 8：日用化学品绿色生物制造技术及应用**

**研究内容：**针对日化行业的需求及环境影响预防，重点研发功能化合物的绿色生物合成，如广藿香醇、虾青素、角鲨烯等萜类化合物，脂肽、糖酯等表面活性剂，生物发酵沉香以及羟苯乙

酸等酚酸类功能化合物等物质的生物合成。基于全局代谢网络分析及途径理性设计的原则，进行微生物代谢途径及其调控网络的合理设计，创建新反应途径；解除代谢关键酶反馈抑制、设计还原力消耗新路径等解除高产瓶颈；引入特定的翻译后修饰酶系统，改善蛋白质表达、折叠、分泌系统，创造利于高产的细胞内环境，高效合成目标产物。搭建微生物高产菌株快速筛选、分子育种技术以及高效节能发酵生产技术平台，建立绿色生物制造技术路线和产线，形成规模化生产制造。在相关行业实现 1~2 种产品的应用推广。

**考核指标：**基于基因组编辑改造、细胞全局代谢网络调控等技术，理性设计合成途径，创建广藿香醇、虾青素、角鲨烯等萜类化合物，脂肽、糖酯等表面活性剂，沉香香料以及羟苯乙酸等酚酸类功能化合物的绿色制造途径，构建高效微生物生产菌株 3~5 株，提升工业菌株发酵生产的产量、转化率、基因表达稳定性和生产强度，建立完整的菌株筛选、工程菌改造、发酵工艺、分离纯化和应用技术绿色生物制造体系，实现提取及精制，产量大于 200mg/L，提取率 80%以上，纯度达到 90%以上。核心技术形成自主知识产权，申请发明专利 3 项以上；开展绿色生物发酵工艺优化，综合工艺生产效率达到国际先进水平；建立规模化生产线 1~2 条以上，取得生产批件，产品销售超 1 千万以上。

**申报要求：**省内企事业单位均可牵头申报，鼓励联合省内外优势研发实体产学研合作，产业化落地需在广东企业。

拟支持项目数：1~2 项。

拟支持金额：每项不超过 1000 万。

### **方向 9：蛋白粘合材料的生物制造**

**研究内容：**针对人造蛋白功能生物材料在医疗领域的产业化前景，构建基于新型组织粘合与止血功能蛋白生物功能材料。建立人造粘合蛋白材料的设计组装、细胞代谢重构与高效表达合成，探究蛋白材料的结构组分设计与分析，序列组成、结构特征与活性功能之间的内在关系；研究合成蛋白质产品相关宿主表达元件与功能模块的分子基础与组装编辑原理以及高效合成的代谢与调控机制，最后开发高效表达人造蛋白质的细胞工厂，实现人造功能蛋白材料的中试量产。

**考核指标：**针对人造蛋白功能生物材料在医疗领域的产业化前景，探究蛋白的结构特征与活性功能之间的内在关系，对人造蛋白进行理性设计构建；创建 10~20 种新型人造蛋白质功能模块；实现 3 种新型组织粘合与止血材料等功能材料用人造蛋白的设计组装、细胞代谢重构与高效表达合成，创建 2~3 种人造功能蛋白高效表达细胞工厂，蛋白表达水平超过 5 g/L，核心技术形成自主知识产权，申请发明专利 3 项以上。实现 1~2 种产品的中试批量生产，取得生产批件，申报创新医疗器械，1 项以上产品获得临床批件，项目实施期间销售 2000 万以上。

**申报要求：**省内企事业单位均可牵头申报，鼓励联合省内外优势研发实体产学研合作，产业化落地需在广东企业。

拟支持项目数：1 项。

拟支持金额：不超过 1000 万。

### **方向 10：可降解高分子塑料的规模化绿色生物制造技术的研发与应用**

**研究内容：**利用本地化关键原料（木薯淀粉、糖蜜等）资源优势，通过代谢工程、自适应进化、高通量筛选、发酵工艺优化放大以及绿色高效提取技术，开发产品质量稳定、性能多样、成本合理、适合于工农医用、可完全生物降解的 PHA（聚羟基脂肪酸酯）、PBS（聚丁二酸丁二醇酯）、PLA（聚乳酸）等材料。构建低值化农作物高效利用的生产菌生产控制体系，研究获取生物质资源利用率高和生物合成速率高的最优生产菌种；针对 PHA、PBS、PLA 发酵不同关键原料，通过研究发酵过程特征变化，建立发酵工艺优化机制，构建低耗高效的发酵生产模式；通过研究过发酵程关键参数和 PHA、PBS、PLA 性能之间的关系，确定最适 PHA、PBS、PLA 发酵工艺条件；分析不同分离提取体系下 PHA、PBS、PLA 质量性能变化规律，建立绿色 PHA、PBS、PLA 分离提纯方法。通过上述研究形成适于广东省本地化原料的 PHA、PBS、PLA 生产新技术、新方法、新工艺，并建立生物基可完全生物降解 PHA 或 PBS 或 PLA 产业化产线。

**考核指标：**构建至少两种以上菌株可利用低值农作物原料高效生产 PHA 或 PBS 或 PLA，实现国内外领先水平 PHA、PBS、PLA 连续发酵，核心技术形成自主知识产权，申请发明专利 5 项

以上；至少建立一条大规模生产线，通过环境评价报告，顺利实现产品生产，生产 PHA、PBS、PLA 中至少一种产品，取得食品级或医疗级批件，纯度达到 95%以上，与传统制造方法类似产品对比具备竞争优势，实现产品销售额 1 千万以上。

申报要求：省内企业牵头申报，鼓励联合省内外优势研发实体产学研合作，产业化落地需在广东企业。

拟支持项目数：1~2 项。

拟支持金额：每项不超过 1000 万。

#### **方向 11：新型打浆酶的开发及在造纸行业的应用**

**研究内容：**基于酶分子设计与智能改造，开发针对中国制浆造纸产业为解决原料短缺而建设的新型制浆生产工艺、特别是制浆能耗高的半化学浆和热机械浆（包括竹浆、秸秆/稻草、杂木和木屑等原料）的新型打浆复合酶制剂，建立磨浆/打浆用包括内切纤维素酶、半纤维素酶等在内的高效表达、酶制剂复配、应用场景测评等关键技术；获得稳定高产新型打浆酶的生产菌株及具有自主知识产权的酶制剂，建立公斤级规模的发酵生产与制备工艺；研究打浆酶与不同浆料的相互作用关系，确立打浆过程中对酶影响的增效/协同/抑制因素，解析新型打浆酶制剂辅助打浆提效减耗的机制；基于穿流磨浆技术，开发新型打浆复合酶制剂，开展酶辅助打浆的系统评价，实现酶制剂处理与穿流磨浆技术的协同增效，建立基于新型穿流磨浆模式的生物打浆工程化应用技术与配套工艺。

**考核指标：**创制具有自主知识产权的高活性、高效率、工程化适应性强的新型打浆用酶 2~3 种，开发打浆酶生产制备工艺，酶蛋白产量达到 20g/L 级（酶的生产线）；针对不同浆料和不同制浆工艺，开发高效打浆复合酶制剂 2 种以上，复合酶制剂效果助打浆效果显著优于同类产品，并具有显著的产出/投入效益；建立高效打浆酶预处理工艺，结合新型穿流磨浆技术，开发吨级先进生物打浆工程化应用技术与工艺。应用上述先进生物打浆技术后，缩短打浆时间 20%，降低磨浆电耗 20%以上，纸张综合性能提高 15%。核心技术形成自主知识产权，申请发明专利 3 项以上。

**申报要求：**省内企业牵头申报，鼓励联合省内外优势研发实体产学研合作，产业化落地需在广东企业。

**拟支持项目数：**1 项。

**拟支持金额：**不超过 1000 万。