**高产维生素菌种的创制及应用**

**（技术发明奖）**

**（中国科学院天津工业生物技术研究所）**

**1、推荐意见**

围绕维生素菌种遗传操作困难、合成途径酶催化效率低、缺少高通量筛选育种方法等问题，“高产维生素菌种的创制及应用”团队重点建立了酶蛋白理性设计与改造、高效基因编辑调控等底层技术体系，发展了维生素合成代谢途径解析、设计与调控技术，开发了高通量筛选技术并得到了高产菌种，并根据技术链条布局了十余项核心知识产权。相关成果在企业实现了落地，为企业乃至维生素产业的绿色转型升级提供了重要的技术支撑，取得了显著经济效益、生态效益。

我单位推荐“高产维生素菌种的创制及应用”参加中国科学院杰出科技成就奖（技术发明奖）评选。

**2、主要发明专利列表**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 序号 | 发明专利名称 | 国家（地区） | 授权号 | 授权日期 | 发明人 | 发明专利有效状态 |
| 1 | 前咕啉-2C(20)-甲基转移酶突变体、突变基因及其在制备维生素B12中的应用 | 中国 | ZL202010012115.8 | 2020.04.07 | 张大伟，董会娜 | 有效 |
| 2 | 甲硫氨酸合成酶突变体、突变基因及其在制备维生素B12中的应用 | 中国 | ZL202010012124.7 | 2020.04.07 | 张大伟，董会娜 | 有效 |
| 3 | 尿卟啉原Ⅲ合成酶突变体、突变基因及其在制备维生素B12中的应用 | 中国 | ZL202010012125.1 | 2020.04.07 | 张大伟，董会娜，马延和 | 有效 |
| 4 | 核糖体因子和其突变体及其在制备维生素B12中的应用 | 中国 | ZL202010012145.9 | 2020.05.12 | 张大伟，董会娜，马延和 | 有效 |
| 5 | β-呋喃果糖苷酶突变体、突变基因及其在制备维生素B12中的应用 | 中国 | ZL202010012144.4 | 2020.05.19 | 张大伟，董会娜 | 有效 |
| 6 | 一种生产维生素B6的代谢工程菌株及其构建方法与应用 | 中国 | ZL202110059483.2 | 2021.03.30 | 张大伟，刘林霞，王岩岩 | 有效 |
| 7 | 高产维生素B2枯草芽孢杆菌工程菌株、其构建及应用 | 中国 | ZL202110563091.X | 2021.09.10 | 张大伟，苏媛，杨彬，刘川 | 有效 |
| 8 | GntR家族转录抑制因子突变体、突变基因及其在制备维生素B2中的应用 | 中国 | ZL202011146278.1 | 2022.05.10 | 张大伟，孙宜文，刘川 | 有效 |
| 9 | 磷酸吡哆醇合酶PdxJ突变体及其在制备维生素B6中的应用 | 中国 | ZL202210360347.1 | 2022.06.17 | 张大伟，刘林霞，王岩岩，李金龙 | 有效 |
| 10 | 一种提高枯草芽孢杆菌合成七烯甲萘醌的方法、获得重组菌株及其应用 | 中国 | ZL202310982599.2 | 2023.12.29 | 张大伟，付刚，朱启尧，李金龙 | 有效 |

**3、其他知识产权和标准等列表**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 序号 | 类型 | 名称 | 著录信息 | 全部完成人 |
| 1 | 论文 | A synthetic cell-free 36-enzyme reaction system for vitamin B(12) production | Nature Communications. 2023 Aug 24;14(1):5177.  | [Qian Kang](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Kang+Q&cauthor_id=37620358), [Huan Fang](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Fang+H&cauthor_id=37620358), [Mengjie Xiang](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Xiang+M&cauthor_id=37620358), [Kaixing Xiao](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Xiao+K&cauthor_id=37620358), [Pingtao Jiang](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Jiang+P&cauthor_id=37620358), [Chun You](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=You+C&cauthor_id=37620358), [Sang Yup Lee](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Lee+SY&cauthor_id=37620358)\*, [Dawei Zhang](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Zhang+D&cauthor_id=37620358)\* |
| 2 | 论文 | A versatile Cas12k-based genetic engineering toolkit (C12KGET) for metabolic engineering in genetic manipulation-deprived strains | Nucleic Acids Research. 2022 Aug 26;50(15):8961-8973. | [Yali Cui](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Cui+Y&cauthor_id=35920322)[#](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33849534/#equal-contrib-explanation), [Huina Dong](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Dong+H&cauthor_id=35920322)[#](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33849534/#equal-contrib-explanation), [Baisong Tong](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Tong+B&cauthor_id=35920322), [Huiying Wang](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Wang+H&cauthor_id=35920322), [Xipeng Chen](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Chen+X&cauthor_id=35920322), [Guangqing Liu](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Liu+G&cauthor_id=35920322), Dawei Zhang\* |
| 3 | 论文 | Protein engineering and iterative multimodule optimization for vitamin B6 production in Escherichia coli | Nature Communications. 2023 Aug 31;14(1):5304 | Linxia Liu[#](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33849534/#equal-contrib-explanation), Jinlong Li[#](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33849534/#equal-contrib-explanation), Yuanming Gai[#](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33849534/%22%20%5Cl%20%22equal-contrib-explanation%22%20%5Co%20%22Contributed%20equally), Zhizhong Tian, Yanyan Wang, Tenghe Wang, Pi Liu, Qianqian Yuan, Hongwu Ma, Sang Yup Lee\*, Dawei Zhang\* |
| 4 | 论文 | An operator-based expression toolkit for *Bacillus subtilis* enables fine-tuning of gene expression and biosynthetic pathway regulation | Proc Natl Acad Sci U S A. 2022 Mar 15, 119(11):e2119980119. | Gang Fu, Jie Yue, Dandan Li, Yixin Li, Sang Yup Lee\*, Dawei Zhang\* |
| 5 | 论文 | Going Beyond the Local Catalytic Activity Space of Chitinase Using a Simulation-Based Iterative Saturation Mutagenesis Strategy | ACS Catalysis, 2022 Aug, 12(16), 10235−10244 | Jinlong Li[#](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33849534/#equal-contrib-explanation), Sijia Wang[#](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33849534/#equal-contrib-explanation), Cui Liu, Yixin Li, Yu Wei, Gang Fu, Pi Liu, Hongwu Ma, Dawei Huang, Jianping Lin,\* and Dawei Zhang\* |

**4、成员贡献情况**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **排序** | **姓名** | **工作单位** | **主要贡献** |
| 1 | 张大伟 | 中国科学院天津工业生物技术研究所 | 项目研究全过程的方法设计，包括育种工具开发，瓶颈途径挖掘，发酵工艺优化等，解决从实验室技术到工业化应用中的问题和难点。 |
| 2 | 董会娜 | 中国科学院天津工业生物技术研究所 | 建立了维生素工业菌种高效的基因组编辑工具，建立了维生素B12的高通量筛选方法，分析维生素B12代谢瓶颈并完成菌种改造。 |
| 3 | 王会颖 | 中国科学院天津工业生物技术研究所 | 参与建立了高效的基因组编辑工具，分析维生素B12代谢瓶颈并参与完成菌种改造。 |
| 4 | 付刚 | 中国科学院天津工业生物技术研究所 | 建立了自主知识产权的MATE基因表达调控系统并用于维生素B2、K2的高效生物合成，参与了维生素关键酶的改造。 |
| 5 | 康倩 | 中国科学院天津工业生物技术研究所 | 实现了维生素B12体外多酶体系的解析与重构，建立了维生素B12中间体制备检测技术。 |
| 6 | 刘林霞 | 中国科学院天津工业生物技术研究所 | 重构维生素B6的两条从头合成途径，解偶细胞生长和维生素B6的生产，建立了维生素B6菌种。 |