

一、项目名称

生物合成稀有糖醇关键技术研发与产业化

二、申报奖种及等级

山东省科技进步奖 一等奖

三、提名者及提名意见

提名者：潍坊市

提名意见：2025年我国成年居民超重或肥胖率达到50%，由此引发的糖尿病、高血压、高血脂等身体健康问题持续居高不下。稀有糖醇热值低，生理活性优良，是理想的低热值代糖产品。该项目利用生物合成关键技术，研究了高效合成赤藓糖醇解脂耶氏酵母代谢机制及菌种选育技术，选育了同时发酵葡萄糖和果糖合成赤藓糖醇的解脂耶氏酵母菌株，通过对菌株基因组无痕编辑切断该菌株代谢D-阿洛酮糖途径，并敲除了解脂耶氏酵母酯酰辅酶A合成酶，降低了糖酯类杂质及糖醇消耗量；建立了D-阿洛酮糖3-差向异构酶高效转化构象特征分析及高效表达技术，通过饱和突变获得了果糖高效转化D-阿洛酮糖的C213A突变酶，D-阿洛酮糖转化率达到38.8%，构建了组成型表达的D-阿洛酮糖-3-差向异构酶枯草芽孢杆菌W800N-DPEa工程菌；发明了赤藓糖醇偶联D-阿洛酮糖发酵技术体系，创建了以葡萄糖为原料，以葡萄糖-果糖异构酶、D-阿洛酮糖-3-差向异构酶和解脂耶氏酵母为催化发酵剂的“一锅法”高效发酵生产赤藓糖醇和D-阿洛酮糖的技术体系；研发了赤藓糖醇和D-阿洛酮糖系统分离技术，实现了赤藓糖醇与D-阿洛酮糖连续分离；本项目延长了赤藓糖醇产

业链，发明了以赤藓糖醇为底物高效合成 L-赤藓酮糖生产技术体系，研究了亚巴氏温度钝化细胞氧化赤藓糖醇生产 L-赤藓酮糖的技术，优化了流加赤藓糖醇、高溶氧供给等转化工艺，L-赤藓酮糖产量达到 235g/L，转化率达到 94%。对照山东省科技进步奖授奖条件，提名该项目为 2026 年度山东省科学技术进步奖一等奖。

四、项目简介

2025 年，全球食品甜味剂市场规模超过 5800 亿元，但具有热值低、无致龋性的天然甜味剂市场仅占 1.6%。赤藓糖醇是天然甜味剂的代表，饮料和食品添加占比超过 70%。D-阿洛酮糖同属低热量天然甜味剂，不仅能够避免肥胖、糖尿病、高血压等疾病引起的健康问题，同时口感好，具有免疫抑制、抗炎等药理作用，但高昂的发酵和纯化成本制约其进一步应用。本项目在国家“863”项目等支持下开展研究，并实现规模化生产与应用，取得显著的经济和社会效益。主要创新如下：

一、研发了解脂耶氏酵母 (*Yarrowia lipolytica*) 产赤藓糖醇育种关键技术

通过 14 处关键位点的 DNA 片段缺失或碱基突变，选育了能够高效代谢葡萄糖和果糖合成赤藓糖醇、但不利用 D-阿洛酮糖的解脂耶氏酵母菌种；发明了基于 CRISPR-Cas9 的基因组无痕编辑技术，敲除了酯酰辅酶 A 合成酶基因 *faaD*，降低发酵泡沫 73%；敲除了赤藓糖醇脱氢酶 *eyd1* 基因，降低赤藓糖醇的消耗 96%，构建菌种 *Y. lipolytica* DX-10。

二、发明了 D-阿洛酮糖 3-差向异构酶高效表达和转化技术

利用无痕基因编辑技术，敲除了枯草芽孢杆菌 *spo0A* 基因，消除发酵过程的芽孢形成；结合高通量筛选和定点饱和突变技术，获得了 D-阿洛酮糖-3-差向异构酶 C213A 突变子，以果糖为底物转化 D-阿洛酮糖转化率达到 38.8%。通过启动子工程，构建筛选了高效组成型表达的 D-阿洛酮糖-3-差向异构酶枯草芽孢杆菌 W800N-DPEa 工程菌。

三、创建了 D-阿洛酮糖和赤藓糖醇“一锅法”发酵偶联体系

研发了以葡萄糖为原料的葡萄糖果糖异构酶、D-阿洛酮糖-3-差向异构酶串联转化，未转化的葡萄糖和果糖经 *Y. lipolytica* DX-10 高效发酵合成赤藓糖醇的技术体系，30℃发酵 75 h 后，赤藓糖醇产量为 171 g/L，D-阿洛酮糖含量为 63.1 g/L，发酵液中 D-葡萄糖和 D-果糖残糖降低至 0.5 g/L 以下。优化了超滤、离子交换、模拟移动床和浓缩结晶分离纯化生产关键技术，实现了赤藓糖醇与阿洛酮糖连续分离，两种产品纯度均大于 98%。

四、建立了细胞高效合成 L-赤藓酮糖生产技术体系

以赤藓糖醇为底物一步酶法合成 L-赤藓酮糖是最高效的合成路线。基因编辑敲除了氧化葡萄糖杆菌 PQQ 依赖性醇脱氢酶基因 *adh*，建立了高效氧化葡萄糖杆菌表达脱氢酶簇细胞平台，L-赤藓酮糖产量提高 10.1%。研究了亚巴氏温度钝化细胞氧化赤藓糖醇生产 L-赤藓酮糖的技术，优化了流加赤藓糖醇、高溶氧供给等转化工艺，L-赤藓酮糖产量达到 235g/L，转化率达到 94%；研发了高效系统的 L-赤藓酮糖连续分离技术，终产品无水纯度达到 98%以上，生产成本降低了

12.2%。

五、主要知识产权和标准规范等目录

按照手册要求填写，不超过 10 件，以表格形式体现（以下为例，自行编排）。

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	第一完成人是否为发明人（标准起草人）	第一完成单位是否为权利人（标准起草单位）
1	一种提高混合糖液中D-阿洛酮糖占比的方法及其应用	中国	ZL202110500771.7	2022年08月12日	5378286	齐鲁工业大学;东晓生物科技股份有限公司	汪俊卿,姜彦君,田文卓,张志伟,王瑞明,李丕武,张丽华,李楠,刘慧,王松江,郭传庄,隋松森,王建彬,李俊霖	有效	是	是
2	芽形成相关基因spo0A在产酶中的应用	中国	ZL201810886539.X	2020年3月6日	3709239	齐鲁工业大学	肖静;汪俊卿;王瑞明;原梨萍	有效	是	否
3	一种赤藓糖醇的发酵方法	中国	ZL202411044699.1	2024年11月08日	7509312	东晓生物科技股份有限公司	王松江;郭传庄;王建彬;连战;李	有效	否	是

4	一种节能降耗生产赤藓糖醇的方法	中国	ZL202311128490.9	2023年12月19日	6563909	东晓生物科技有限公司	王松江; 郭传庄; 王建彬; 隋松森; 蔡超; 孙瑞成; 李小双; 李俊霖; 梁炜超	有效	否	是
5	一种无臭赤藓糖醇的生产方法	中国	ZL201610244794.5	2019年05月03日	3362505	齐鲁工业大学; 东晓生物科技有限公司	王腾飞; 王瑞明; 王建彬	有效	否	是
6	一种赤藓糖醇结晶后废母液的回收利用方法	中国	ZL202510421044.X	2025年06月20日	8016087	东晓生物科技有限公司	王松江; 郭传庄; 李小双; 王建彬; 王长海; 房夕杰; 梁炜超; 张保平; 李丕武; 赵雪; 曹文安	有效	否	是
7	一种微生物诱变育种装置及其应用	中国	ZL202510329567.1	2025年07月11日	8067050	东晓生物科技有限公司; 东晓生物工程(山东)有限公司	王建彬; 秦炳伟; 郭传庄; 李丕武; 李天罡; 汪俊卿; 王婷; 陈永花	有效	是	是
8	Fads 基因在调控解脂耶氏酵母发酵生产赤藓糖醇的产量中的应用	中国	ZL202510323084.0	2025年07月25日	8106719	东晓生物科技有限公司; 东晓生物工程	王松江; 王建彬; 魏晓凤; 陈永花; 王婷; 汪俊卿; 李丕武	有效	是	是

9	一种能够锚定解脂耶氏酵母细胞表面的大肠杆菌及其应用方法	中国	ZL202411636696.7	2025年08月26日	8189799	齐鲁工业大学	汪俊卿；王瑞明；崔泉；刘慧；李丕武；王婷；苏静	有效	是	否
10	一种通过敲除 Da2d 基因或 Da2d 基因和 hpB 基因在降低赤藓糖醇	中国	ZL202411666746.6	2024年11月21日	7683855	东晓生物科技有限公司	王瑞明；王松江；耿晓琦；郭传庄；汪俊卿；李丕武；王建彬	有效	是	是

六、主要完成人情况表（姓名、国籍、身份证号、排名、技术职称、工作单位、二级单位、完成单位、参加本项目的起止时间、对本项目技术创造性贡献、曾获省级以上科技奖励情况）

1. 姓名：汪俊卿；国籍：中国；身份证号：371324198807109815；排名：1/15；技术职称：高级；行政职务：无；工作单位：齐鲁工业大学；二级单位：生物工程学院；完成单位：齐鲁工业大学；参加本项目的起止时间：2017年1月1日—2023年12月31日；具体贡献：主要完成人在项目中主要负责结合高通量筛选和定点饱和突变技术，获得了 D-阿洛酮糖-3-差向异构酶 C213A 突变子，以果糖为底物转化 D-阿洛酮糖转化率达到 38.8%，对技术创新点 2 有实质贡献；曾获奖励情况：“功能性低聚糖制造关键酶制剂”获 2019 年天津市科技进步一等奖第十位、“L-赖氨酸高效生产关键技术研发与产业化”获 2020 年中国轻工业联合会科技进步奖一等奖第二位、“饲料必需氨基酸高

产菌株构建关键技术研发与产业化”获 2021 年山东省科学技术进步奖一等奖第二位。

2. 姓名：王建彬；国籍：中国；身份证号：370682198712311913；排名：2/15；技术职称：高级工程师；行政职务：无；工作单位：东晓生物股份科技有限公司；二级单位：无；完成单位：东晓生物股份科技有限公司；参加本项目的起止时间：2015 年 6 月 1 日—2023 年 12 月 31 日；具体贡献：主要负责菌种诱变、发酵培养基优化、发酵控制条件优化，构建筛选工程菌，使赤藓糖醇产量达到 171 g/L，D-阿洛酮糖含量为 63.1 g/L，发酵液中 D-葡萄糖和 D-果糖残糖降低至 0.5 g/L 以下，对技术创新点 1、技术创新点 3 有实质贡献；曾获奖励情况：“L-赖氨酸高效生产关键技术研发与产业化”获 2020 年中国轻工业联合会科技进步奖一等奖第六位、“饲料必需氨基酸高产菌株构建关键技术研发与产业化”获 2021 年山东省科学技术进步奖一等奖第八位。

3. 姓名：郭传庄；国籍：中国；身份证号：310104197206065631；排名：3/15；技术职称：高级工程师；行政职务：无；工作单位：东晓生物股份科技有限公司；二级单位：无；完成单位：东晓生物股份科技有限公司；参加本项目的起止时间：2011 年 1 月 1 日—2023 年 12 月 31 日；具体贡献：负责制定项目的产业化实施路线，完成发酵工序和提取工序中的设备升级改造，完成赤藓糖醇与阿洛酮糖的提纯工艺革新，使生产的这两种产品纯度均大于 98%，对技术创新点 1、技术创新点 2、技术创新点 3 有实质贡献；曾获奖励情况：“战略管

理模式的构建与实施”获 2016 年山东省企业管理创新成果奖第三位、

“L-赖氨酸高效生产关键技术研发与产业化”获 2020 年中国轻工业联合会科技进步奖一等奖第四位、“饲料必需氨基酸高产菌株构建关键技术研发与产业化”获 2021 年山东省科学技术进步奖一等奖第五位。

4. 姓名：王松江；国籍：中国；身份证号：370782196212115218；排名：4/15；技术职称：高级工程师；行政职务：无；工作单位：东晓生物股份科技有限公司；二级单位：无；完成单位：东晓生物股份科技有限公司；参加本项目的起止时间：2011 年 1 月 1 日—2023 年 12 月 31 日；具体贡献：统筹项目应用规划与产业化技术路线制定以及成果的中试和工业化应用实施等工作，对技术创新点 1、技术创新点 2、技术创新点 3 有实质贡献；曾获奖励情况：“战略管理模式的构建与实施”获 2016 年山东省企业管理创新成果奖第一位、“结晶葡萄糖节能环保生产新工艺”获 2012 年山东省科技进步奖三等奖第一位、“L-赖氨酸高效生产关键技术研发与产业化”获 2020 年中国轻工业联合会科技进步奖一等奖第三位、“饲料必需氨基酸高产菌株构建关键技术研发与产业化”获 2021 年山东省科学技术进步奖一等奖第四位。

5. 姓名：李俊霖；国籍：中国；身份证号：371322198808140563；排名：5/15；技术职称：中级；行政职务：无；工作单位：东晓生物股份科技有限公司；二级单位：无；完成单位：东晓生物股份科技有限公司；参加本项目的起止时间：2015 年 10 月 1 日—2023 年 12 月

31 日；具体贡献：通过 14 处关键位点的 DNA 片段缺失或碱基突变，选育了能够高效代谢葡萄糖和果糖合成赤藓糖醇，对技术创新点 1 有实质贡献；曾获奖励情况：“L-赖氨酸高效生产关键技术研发与产业化”获 2020 年中国轻工业联合会科技进步奖一等奖第七位。

6. 姓名：李楠；国籍：中国；身份证号：370785199109250684；排名：6/15；技术职称：中级；行政职务：无；工作单位：齐鲁工业大学；二级单位：生物工程学院；完成单位：齐鲁工业大学；参加本项目的起止时间：2017 年 1 月 1 日—2023 年 12 月 31 日；具体贡献：主要负责建立了 D-阿洛酮糖的益生功能分析与评价体系。

7. 姓名：马春玲；国籍：中国；身份证号：370283197801021045；排名：7/15；技术职称：副高级；行政职务：无；工作单位：齐鲁工业大学；二级单位：生物工程学院；完成单位：齐鲁工业大学；具体贡献：负责赤藓酮糖产品的分离纯化等提取精致生产关键技术，实现了赤藓糖醇与赤藓酮糖的连续分离，对技术创新点 3 有实质贡献；曾获奖励情况：“海藻糖生产关键技术研发与产业化应用”获得 2017 年山东省技术发明奖一等奖第六位、“利用葡萄糖废糖蜜生产高活性面包干酵母的研究”获得 2008 年山东省科技进步二等奖第四位、“海藻糖合酶固定化连续生产海藻糖技术研究”获得 2007 年山东省科技进步二等奖第三位、“功能益生菌种质资源挖掘技术与产业化应用”获得 2025 年山东省科技进步二等奖第五位。

8. 姓名：李小双；国籍：中国；身份证号：370782198710050030；排名：8/15；技术职称：高级；行政职务：无；工作单位：东晓生物股份科技有限公司；二级单位：无；完成单位：东晓生物股份科技有

限公司；参加本项目的起止时间：2015年9月1日—2023年12月31日；具体贡献：负责优化超滤、离子交换、模拟移动床和浓缩结晶分离纯化等提取精致生产关键技术，实现了赤藓糖醇与阿洛酮糖的连续分离，对技术创新点3有实质贡献；曾获奖励情况：无。

9. 姓名：孙瑞成；国籍：中国；身份证号：37048119871201775X；排名：9/15；技术职称：中级；行政职务：无；工作单位：东晓生物股份科技有限公司；二级单位：无；完成单位：东晓生物股份科技有限公司；参加本项目的起止时间：2015年9月1日—2023年12月31日；具体贡献：优化了超滤、离子交换、模拟移动床和浓缩结晶分离纯化生产关键技术，实现了赤藓糖醇和L-赤藓酮糖的分离，产品纯度均大于98%，对技术创新点4有实质贡献；曾获奖励情况：无。

10. 姓名：苏静；国籍：中国；身份证号：320302198201155026；排名：10/15；技术职称：高级；行政职务：无；工作单位：齐鲁工业大学；二级单位：生物工程学院；完成单位：齐鲁工业大学；参加本项目的起止时间：2017年1月1日—2023年12月31日；具体贡献：主要负责通过CRISPR-Cas9的基因组无痕编辑技术，敲除了酯酰辅酶A合成酶基因faaD，降低发酵泡沫73%，技术创新点1有实质贡献；曾获奖励情况：“L-赖氨酸高效生产关键技术研发与产业化”获2020年中国轻工业联合会科技进步奖一等奖第十位、“饲料必需氨基酸高产菌株构建关键技术研发与产业化”获2021年山东省科学技术进步奖一等奖第十位。

11. 姓名：王婷；国籍：中国；身份证号：370782198509070240；

排名：11/15；技术职称：高级；行政职务：副院长；工作单位：齐鲁工业大学；二级单位：生物工程学院；完成单位：齐鲁工业大学；参加本项目的起止时间：2020年1月1日—2023年12月31日；具体贡献：稀有糖应用技术及检测分析技术开发，技术创新点3有实质贡献；曾获奖励情况：“生物活性物研发及功能美妆产品产业化”获2022年山东省科技进步二等奖第二位、“功能益生菌种质资源挖掘技术与产业化应用”获得2025年山东省科技进步二等奖第一位。

12. 姓名：李丕武；国籍：中国；身份证号：370102197006270030；排名：12/15；技术职称：高级；行政职务：副院长；工作单位：齐鲁工业大学；二级单位：生物工程学院；完成单位：齐鲁工业大学；参加本项目的起止时间：2013年1月1日—2023年12月31日；具体贡献：敲除了赤藓糖醇脱氢酶 *eyd1* 基因，降低赤藓糖醇的消耗 96%，构建菌种 *Y. lipolytica* DX-10，对技术创新点1有实质贡献；曾获奖励情况：2001年“发酵法生产衣康酸技术的研究”国家科技进步二等奖第三位、1999年“发酵法生产衣康酸技术的研究”山东省科技进步一等奖第三位、1998年“低聚糖的研究与开发”山东省科技进步二等奖第五位、2003年“玉米酒精新技术新工艺的研究”山东省科技进步三等奖第三位、1998年“低聚糖的研究与开发”山东省轻工科技进步一等奖第五位、2016年“海藻糖生产关键技术研发与产业化应用”山东省技术发明一等奖 第五位、“L-赖氨酸高效生产关键技术研发与产业化”获2020年中国轻工业联合会科技进步奖一等奖第九位、“饲料必需氨基酸高产菌株构建关键技术研发与产业化”

获 2021 年山东省科学技术进步奖一等奖第七位。

13. 姓名：范翰；国籍：中国；身份证号：370785198611194521；排名：13/15；技术职称：中级；行政职务：无；工作单位：齐鲁工业大学；二级单位：生物工程学院；完成单位：齐鲁工业大学；参加本项目的起止时间：2013 年 1 月 1 日—2023 年 12 月 31 日；具体贡献：完成稀有糖醇高通量选育工作，对技术创新点 2 有实质贡献；曾获奖励情况：无。

14. 姓名：魏晓凤；国籍：中国；身份证号：371327199606221521；排名：14/15；技术职称：无；行政职务：无；工作单位：东晓生物工程（山东）有限公司；二级单位：无；完成单位：东晓生物工程（山东）有限公司；参加本项目的起止时间：2023 年 1 月 1 日—2023 年 12 月 31 日；具体贡献：完成稀有糖醇高通量选育工作，对技术创新点 2 有实质贡献；曾获奖励情况：无。

15. 姓名：耿晓琦；国籍：中国；身份证号：142431199512265126；排名：15/15；技术职称：中级；行政职务：无；工作单位：东晓生物工程（山东）有限公司；二级单位：无；完成单位：东晓生物工程（山东）有限公司；参加本项目的起止时间：2023 年 1 月 1 日—2023 年 12 月 31 日；具体贡献：完成稀有糖醇高通量选育工作，对技术创新点 2 有实质贡献；曾获奖励情况：无。

七、主要完成单位情况表（单位名称、排名、对本项目科技创新和推广应用情况的贡献）

1. 东晓生物股份科技有限公司:

(1) 通过 14 处关键位点的 DNA 片段缺失或碱基突变, 选育了能够高效代谢葡萄糖和果糖合成赤藓糖醇、但不利用 D-阿洛酮糖的解脂耶氏酵母菌种。

(2) 优化了超滤、离子交换、模拟移动床和浓缩结晶分离纯化生产关键技术, 实现了赤藓糖醇与阿洛酮糖连续分离, 两种产品纯度均大于 98%。

2. 齐鲁工业大学:

(1) 发明了基于 CRISPR-Cas9 的基因组无痕编辑技术, 敲除了酯酰辅酶 A 合成酶基因 *faaD*, 降低发酵泡沫 73%; 敲除了赤藓糖醇脱氢酶 *eyd1* 基因, 降低赤藓糖醇的消耗 96%, 构建菌种 *Y. lipolytica* DX-10。

(2) 利用无痕基因编辑技术, 敲除了枯草芽孢杆菌 *spo0A* 基因, 消除发酵过程的芽孢形成; 结合高通量筛选和定点饱和突变技术, 获得了 D-阿洛酮糖-3-差向异构酶 C213A 突变子, 以果糖为底物转化 D-阿洛酮糖转化率达到 38.8%。

(3) 基因编辑敲除了氧化葡萄糖杆菌 PQQ 依赖性醇脱氢酶基因 *adh*, 建立了高效氧化葡萄糖杆菌表达脱氢酶簇细胞平台, L-赤藓酮糖产量提高 10.1%, 研究了亚巴氏温度钝化细胞氧化赤藓糖醇生产 L-赤藓酮糖的技术, 优化了流加赤藓糖醇、高溶氧供给等转化工艺。

3. 东晓生物工程(山东)有限公司:

(1) 通过启动子工程, 构建筛选了高效组成型表达的 D-阿洛酮糖-3-差向异构酶枯草芽孢杆菌 W800N-DPEa 工程菌。

(2) 研发了以葡萄糖为原料的葡萄糖果糖异构酶、D-阿洛酮糖

-3-差向异构酶串联转化，未转化的葡萄糖和果糖经 *Y. lipolytica* DX-10 高效发酵合成赤藓糖醇的技术体系，30℃发酵 75 h 后，赤藓糖醇产量为 171 g/L，D-阿洛酮糖含量为 63.1 g/L，发酵液中 D-葡萄糖和 D-果糖残糖降低至 0.5 g/L 以下。