

## 29 微生物合成β-榄香烯技术

**项目负责人:** 张海波

**技术联络人:** 张海波

**联系方式:** 0532-58568203

**电子邮箱:** zhanghb@qibebt.ac.cn

**关键词:** 微生物发酵、β-榄香烯、吉玛烯 A

**技术成熟度:** 应用研究 (TRL=5-6)

### ■ 项目简介

β-榄香烯 (β-elemene, C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>) 是从我国传统中药温郁金中提取的国家二类抗肿瘤药物, 具有低毒、广谱和可破血脑屏障等优异特性, 并对213种疾病存在高相关性潜在治疗效果。目前, 临床使用的榄香烯均从植物中提取, 由于其提取分离工艺极为复杂, 且大多为β-, γ-, δ-榄香烯混合物, 导致其价格昂贵, 严重限制了榄香烯类抗癌药物的推广和应用。化学合成方法受原料来源、产品得率、污染排放等因素制约已逐渐被生物合成取代。然而, 天然萜烯合酶因其催化效率低、产物专一性差等问题阻碍了其在工业中应用。针对以上情况, 本项目从合成生物学改造与关键工艺优化两方面入手展开研究, 利用人工智能、生物计算和酶生物催化等技术, 获得了催化效率和专一性提高的吉玛烯A (β-榄香烯前体) 合酶, 并构建了具有自主知识产权的高产β-榄香烯的大肠杆菌工程菌株。随后, 通过发酵控制优化, 实现了目标产物β-榄香烯的高效合成, 5 L发酵罐产量达到32.43 g/L, 为目前全球报道微生物合成β-榄香烯的最高产量。

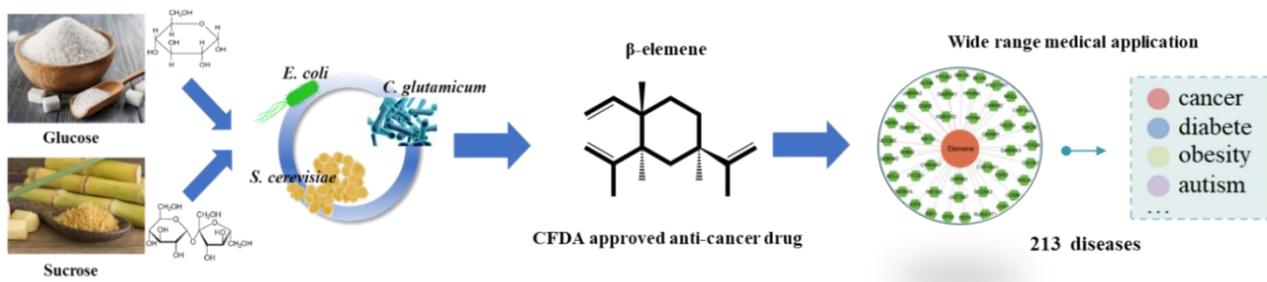


图1 微生物发酵合成β-榄香烯

### 性能指标:

本项目以廉价的可再生糖为原料, 优选大肠杆菌为宿主合成β-榄香烯, 在5 L发酵罐发酵产量达到32.43 g/L, 为目前全球报道微生物合成β-榄香烯的最高产量。

### ■ 项目阶段与进展

针对萜烯合酶资源缺乏、天然萜烯合酶催化效率低/产物专一性差等问题, 开展以下研究: (1) 通过数据库搜索、序列比对、分子模拟等寻找潜在的萜烯合酶基因, 合成候选基

因，构建代谢通路，并进行发酵验证；（2）通过生物计算、分子对接、关键氨基酸位点预测与改造、菌株构建与发酵验证，获得催化效率和产物专一性提高的萜烯合酶，并通过代谢网络调控、细胞工厂性能提升等手段，进一步获得高产菌株。（3）优化发酵控制，开发发酵分离耦合及产品分离纯化等关键技术。目前已获得 $\beta$ -榄香烯高产菌株，完成小试水平生产验证，产量达到32.43 g/L。

## ■ 知识产权情况

本研究组已申请相关专利1件（202310188576.4）。

## ■ 应用前景

本项目实施后可实现微生物发酵合成 $\beta$ -榄香烯的工业化生产，显著降低 $\beta$ -榄香烯类药物的生产成本，降低能耗和三废污染；拓宽 $\beta$ -榄香烯类药物的应用范围，提高其普及率和市场占有率，为国民健康提供可靠保障；可为医药企业带来发展机遇，提高我省在相关领域的竞争力；以本项目为带动，引领相关产业技术升级革新，增加企业利润，促进地方经济发展。

## ■ 合作方式

共同开发、技术许可、技术转让等