

# 读懂微生物的“语言”

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/11790.html>

**本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！**

读懂微生物的“语言”。传统微生物制造面临目标产物合成途径与宿主自身途径存在细胞资源竞争的问题，使得细胞资源难以最大程度地抵达目的地。跑偏了的结果是影响最终产品得率。

南京农业大学食品科技学院副教授吴俊俊研究团队结合合成生物学与仿生生物学，解码、模拟并重建微生物群体感应系统，同时结合序列特异性的内切核糖核酸酶，使得细胞资源最大程度地流向目标产品。近日，研究成果在《自然—通讯》在线发表。

## 微生物制造待改进

微生物制造是具有全球战略性的新兴产业，在食品、医药、农业等重要领域有着广泛应用，有望成为未来食品的重要制造方式。

欧洲、美国、日本等发达国家和地区都已将制定了相应的国家规划，将绿色生物制造确定为战略发展重点。我国积极发展新型绿色生物制造技术，大力支持传统生物制造产业升级变革。

与传统生物分子制造方法相比，微生物制造拥有低成本、环境友好、制造效率高、可持续性高等优点。吴俊俊向《中国科学报》介绍，目前微生物制造主要用于需求量大的大宗需求品、附加值高的药物和保健品等，如维生素C、胰岛素、有机酸等。

不过，基于传统工业微生物大肠杆菌的微生物制造离不开诱导剂，诱导剂会在微生物细胞生产得率最高时诱导生产开始。

诱导剂让微生物‘未成年’时不生产，降低了微生物的代谢压力，但大多数诱导剂成本较高，并且具有一定毒性，给后续纯化带来困难。吴俊俊表示，此外，在传统微生物制造中，微生物宿主自身合成途径与目标产物合成途径相互竞争，部分细胞资源还会流向杂蛋白，最终得率不高。

为改善微生物制造中的不足，吴俊俊团队创新性地融合合成生物学、仿生生物学等多种学科知识，解码、模拟并重建微生物群体感应系统，首次获得能在单个细胞中独立运行两套不同的低渗漏式群体感应系统，使得微生物能够互不干扰地自发执行两条不同的基因电路。

所谓群体感应系统，就类似人类世界的语言。微生物通过这套系统进行交流，从而自发地控制各自的行为。吴俊俊解释道。

## 两套系统各行其道

利用生物仿生学原理，团队首先解析了费舍尔弧菌的微生物群体感应系统中决定系统渗漏和正反馈控制的调控区域，并且首次在工业微生物大肠杆菌中构建出粪肠球菌的群体感应系统，其基因表达调控能力为目前已知群体感应系统中效率最高的。

费舍尔弧菌和粪肠球菌的群体感应系统就像是人类语言中的汉语和英语，为两种完全不同的语言广播，因此这两套群体感应系统在运行的时候相互之间不会产生干扰现象。吴俊俊说。

团队构建的基于微生物群体感应系统的自发诱导表达系统，将有望替代目前传统的人工诱导系统，进一步降低微生物制造成本。

微生物在生长过程中，一方面不可避免地会有很多资源流向自身途径的合成，另一方面对异源目标产物合成会有一定的排斥。由此形成了两个合成途径的竞争，导致产品得率不高。

在这项研究中，团队同时结合序列特异性的内切核糖核酸酶，在细胞全局范围内自发降解非目标合成途径，保留目标合成途径，使得细胞资源最大程度地流向目标产品。

通过两套群体感应系统，细胞间自主性地交流——一套系统切割不需要的途径，另一套系统保护和调控产物的制造途径。团队成员周琳以绿色荧光蛋白报告基因和中链脂肪酸生产为例介绍，改造后的微生物生产强度提高了30倍，同时显著降低了发酵副产物的浓度。

团队构建的全自动式细胞资源分配系统也将在微生物制造中发挥重要应用。团队成员彭虎解释说，微生物在生长初期，细胞资源分配系统会将资源流向微生物生长，提高基础的菌体生长量；在到达合适生长量后，系统将自动将资源转向目标产物合成。

### 精确 智能 高效

在吴俊俊看来，大自然是一个巨大宝库，人类通过模仿大自然创造出多种精妙发明，如通过模仿蝙蝠制造出雷达，模仿蜻蜓制造出复眼照相机和直升机，模仿苍蝇制造出振动陀螺仪。

因此，团队一直致力于通过合成生物学与仿生生物学相结合，将自然界中的精妙生物系统用于传统生物制造。他说。

据了解，吴俊俊团队应用合成生物学及现代工业生物技术等研究方法改造工业微生物，使得微生物以廉价、可再生的碳水化合物作为原料，高效低碳地生成多种高值食品原料，如中链脂肪酸、黄酮以及高值蛋白，减少目前依赖植物提取或化学合成所造成的环境污染、与粮争地等问题。

同时，团队构建出多种高效的生物制造策略，如模块化改造策略、利用微生物实现变废为油、辅因子偶联改造策略、低能耗微氧系统等。

以辅因子改造为例。中链脂肪酸因其具有的消化吸收快、不易引起肥胖等特征受到广泛关注。逆向脂肪酸氧化循环是目前合成中链脂肪酸最为有效的方式。然而目前缺少关于逆向脂肪酸氧化循环有效运行所需辅因子条件的研究。

团队通过辅因子工程技术改造有益菌大肠杆菌K12，得到目前最为高效的中链脂肪酸合成效率，其产量由起始的1.2g/L增加到4.7g/L。研究提出的优化策略可以应用到其他乙酰辅酶A的衍生物以及其他多辅因子需求的合成产物中。

未来，团队将进一步进行跨学科整合，通过整合纳米技术、超分子化学、计算信息学等技术，发展更为精确、智能、高效的生物制造系统。改良后的微生物制造可以减少传统制造所带来的环境污染问题，真正实现‘绿水青山就是金山银山’。吴俊杰说。（来源：中国科学报王方）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41467-020-19432-2>

版权声明：凡本网注明来源：中国科学报、科学网、科学新闻杂志的所有作品，网站转载，请在正文上方注明来源和作者，且不得对内容作实质性改动；微信公众号、头条号等新媒体平台，转载请联系授权。邮箱：shouquan@stimes.cn。

作者：吴俊杰等 来源：《自然—通讯》

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发