大连化物所研制出非天然辅酶的合成酶

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/13447.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！

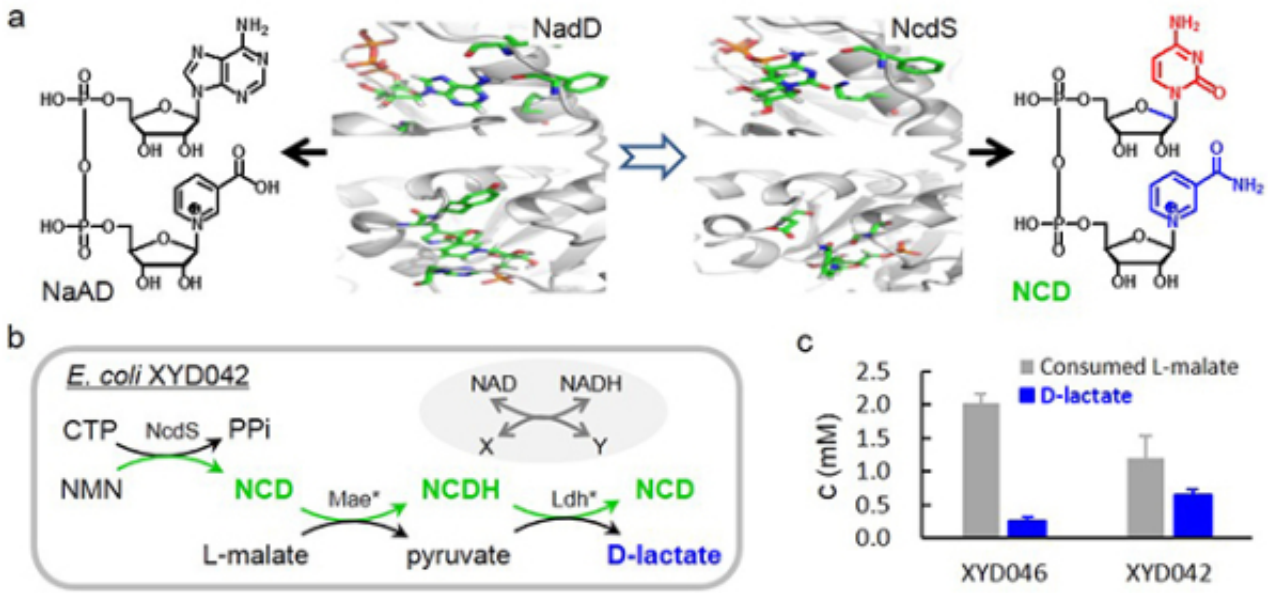
近日，中国科学院大连化学物理研究所生物质高效转化研究组研究员赵宗保团队在非天然辅酶研究领域取得进展，研制出烟酰胺胞嘧啶二核苷酸（NCD）合成酶和NCD自给型微生物细胞，并成功用于构建高选择性物质代谢途径。

烟酰胺腺嘌呤二核苷酸（NAD）是细胞内不可或缺的辅酶，广泛参与代谢等过程，改变NAD水平导致的生物学效应难以预测。为突破调控天然辅酶的局限，赵宗保团队致力于基于非天然辅酶的合成生物学研究。前期工作中，科研人员设计合成了NCD，采用半理性设计及定向进化策略，改造苹果酸酶、乳酸脱氢酶、亚磷酸脱氢酶和甲酸脱氢酶，均获得了NCD偏好型突变体（*J. Am. Chem. Soc.*，2011）；通过解析晶体结构，揭示出辅酶偏好性改变的分子基础（*ACS Catal.*，2019）；以大肠杆菌为宿主，通过表达核苷酸转运蛋白和NCD偏好型氧化还原酶，成功实现NCD介导的高选择性能量传递（*ACS Catal.*，2017；*Angew. Chem. Int. Ed.*，2020）。然而，由于微生物难以从环境中有效摄取NCD，因此亟需解决细胞内NCD供给问题。

该研究以烟酸单核苷酸（NaMN）腺苷酰转移酶（NadD）为模板，半理性设计并改造其底物NaMN和腺苷三磷酸（ATP）的结合口袋，获得偏好烟酰胺单核苷酸（NMN）和胞苷三磷酸（CTP）的突变体，即NCD合成酶（NcdS）。科研人员在大肠杆菌中表达NcdS，实现利用内源的CTP和NMN合成NCD；通过强化前体合成步骤，胞内NCD含量可超过天然辅酶，达到5.0mM，获得NCD自给型平台菌株。此外，科研人员还通过表达NCD偏好型苹果酸酶和D-乳酸脱氢酶，实现NCD介导的L-苹果酸高选择性转化为D-乳酸。该工作为细胞内合成非天然辅酶奠定了基础，为后续合成生物学和化学生物学研究提供了参考。

相关研究成果以*Creating Enzymes and Self-sufficient Cells for Biosynthesis of the Non-natural Cofactor Nicotinamide Cytosine Dinucleotide*为题，发表在*Nature Communications*上。论文第一作者为大连化物所生物质高效转化研究组助理研究员王雪颖。研究工作得到国家重点研发计划、国家自然科学基金和大连化物所创新基金等的支持。

论文链接



大连化物所研制出非天然辅酶的合成酶

研究团队单位：大连化学物理研究所

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转发