
微生物所在计算赋能微生物构筑合成生物学底层砌块研究中获进展

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/13720.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！

由酶驱动的生化反应网络奠定了生命活动的核心基础，对微生物酶的进化与机制研究可为解答生命起源和生物代谢路径演化等科学问题提供线索。酶资源赋予了微生物物质转化能力，为药物、能源、新材料等产品的精准合成与绿色制造提供了可选方案是人工创造生命的必要基础。

作为最基础的生命砌块，二十种天然氨基酸共同构筑了地球上的生命体系。但天然氨基酸所携有的功能基团变化有限，限制了人工蛋白质设计和药物应用的发展。近年来，非天然氨基酸的引入拓展了传统分子设计的思维边界，其独特结构赋予了蛋白质新的物理化学性质与生物功能，增强了人类深入理解、精确调控甚至理性设计生命体的能力。由于非天然氨基酸通常缺乏自然的合成体系，从微生物资源宝库中挖掘、理解并利用酶，进而发展非天然氨基酸的高效生物合成路径成为该领域的机遇与挑战。

在生物合成路径的设计领域，“生物逆向合成”是近年来被广泛应用的设计方法。该方法采用反向的逻辑思维方式，据此理念指导，非天然氨基酸可以被切割为羧酸与胺分子两个部分。而促成二者直接结合的氢胺化碳氮成键酶促反应具备较高的原子经济性，被视为合成非天然氨基酸的最优途径。然而，微生物体系中氢胺化酶极为稀缺，仅有寥寥数种氢胺化酶被发现。这些氢胺化酶在功能呈现出高度的专一性，极大限制了生物氢胺化反应的合成谱系，使得酶分子进化举步维艰。这种功能高度专一的分子表型背后的决定构效机制是什么？氢胺化酶严格的选择性是否具有调控空间？这些科学问题有待进一步探究。

中国科学院微生物研究所研究员吴边团队于2021年5月在Nature Catalysis上，

以封面文章形式报道了关于蛋白质大尺度计算重设计构筑微生物非天然氨基酸合成平台的研究成果。科研人员使用实验室建立的酶计算设计平台，以源自芽孢杆菌的高特异性氢胺化酶为研究对象，精确刻画出酶活性中心与底物之间形成的复杂氢键立体网络，在原子尺度阐明了该酶的反应机理与专一性机制。进而重构了完整的酶活性中心，打破了生物体系内氢胺化反应非天然底物无法兼容的瓶颈，创造出超广谱微生物氢胺化反应路径，为合成生物学所需的新型底层生命砌块创造了平台制备体系。

在前期工作基础上，科研人员提出了针对氢胺化酶的设计原则，并在设计原则的引导下对天冬氨酸酶活性中心的氢键网络进行了分割处理，描绘了近似反应态几何尺度限定模型，通过蒙特卡洛随机序列空间扫描的计算方法对非催化依赖的氨基酸残基进行功能重设计。研究使用基于能量函数以及动力学模拟过程中近似反应态几何尺度约束频率的一致性评分结果对重设计蛋白进行虚拟

筛选，进一步优化了计算设计文库。科研人员对通过虚拟筛选后的最终设计蛋白进行实验表达验证，获得了一系列能够催化交叉底物的人工非天然氨基酸合成酶。利用这些人工重构的微生物氢胺化反应元件，进一步构建出可用于生产的工程菌株，实现了数十种非天然氨基酸的绿色合成，底物浓度达到150 g/L，实现了99%转化率、99%区域选择性、99%立体选择性，时空产率达到131 g/L/h，相关指标达到了工业化生产的标准。

该研究在微生物酶学领域实现了双底物耦合设计的创新，展示了计算工具在解析生物复杂科学问题中的作用，以及前沿技术对于赋能传统微生物资源的重要意义。论文通讯作者为吴边，论文共同第一作者为助理研究员崔颖璐、研究助理田文雅与新疆石河子大学研究生王颖慧。研究工作得到国家优秀青年科学基金项目、国家重点研发计划合成生物学专项、中科院基础前沿科学研究计划“从0到1”原始创新项目的支持。

[论文链接](#)

图1.微生物氢胺化酶的机制解析与计算重塑

图2.微生物催化的非天然氨基酸合成

研究团队单位：微生物研究所

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](http://www.iikx.com)转发