大连化物所等发展出辅因子工程策略

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/18147.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合成微生物学研究组研究员周雍进团队与海军军医大学药学系教授张磊合作，在酚酸类天然产物合成生物学研究方面取得新进展。科研团队在酿酒酵母中构建与优化了酚酸生物合成途径，强化了关键辅因子的供给和周转，实现了酚酸化合物的高效合成。

近年来，合成生物学快速发展，使天然产物可持续供应走向现实，在微生物细胞中构建完整生物合成途径，可实现系列复杂天然产物如青蒿酸、生物碱等的高效生物合成。酿酒酵母应用于食品酿造，具有极强的可塑性、鲁棒性和可靠的安全性，逐渐成为构建细胞工厂的主要平台之一。目前，酶工程和途径工程广泛应用于提高酵母细胞工厂的性能，但用于合成天然产物的效率有待进一步提高。

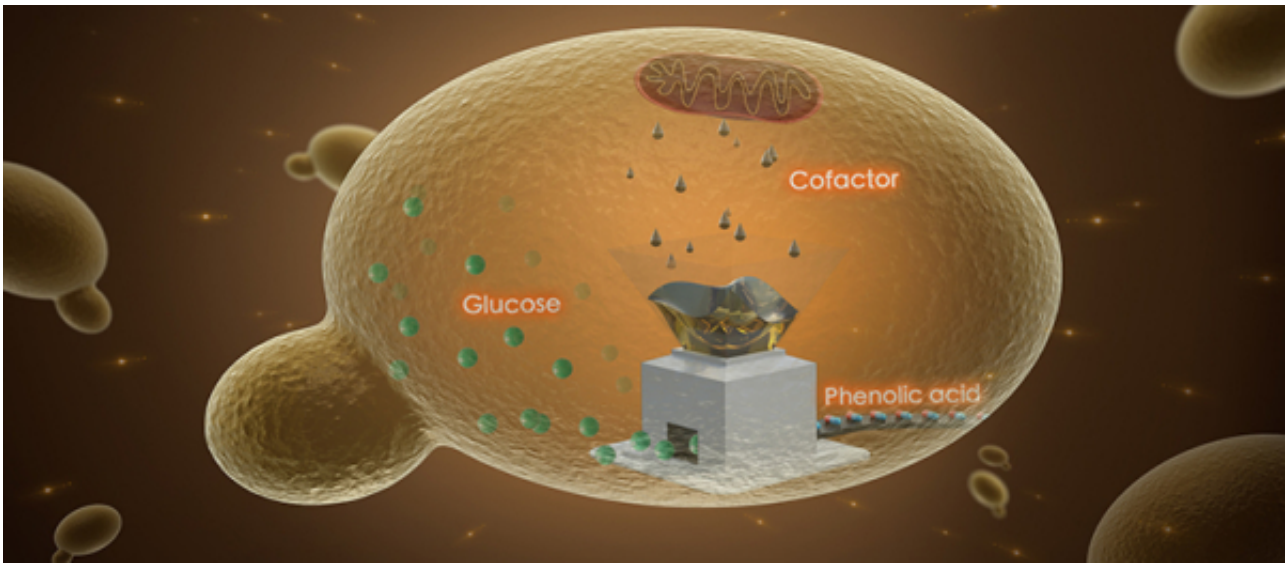
在上述背景下，合作团队致力于提升酚酸类天然产物合成效率。研究发现，细胞内辅因子参与的相关催化酶活性除了由酶表达量决定，也与辅因子水平有关，特别是表达外源酶时往往面临辅因子不匹配或供应不足的限制。前期，周雍进团队系统综述了辅因子在天然产物合成中的重要价值，并提供了四种可行的辅因子工程方案——重建辅因子的生物合成、提升胞内/细胞器内辅因子的代谢水平、平衡辅因子的稳态、提高辅因子的活性形式（*iScience*）。

酵母中酚酸化合物之一咖啡酸生物合成需要辅因子FAD(H_2)和NADPH，而阿魏酸的生物合成需要SAM作为甲基供体。本工作中，研究通过改造中心代谢以提高NADPH供应、构建胞浆FAD(H_2)合成途径，以及将线粒体FAD(H_2)导到胞浆以提高胞浆FAD(H_2)供应等方式，显著提高了咖啡酸生物合成效率，使其产量达到5.5g/L，远高于文献中已报道的0.8 g/L。在此基础上，研究利用高表达甲基转移酶，构建了阿魏酸生物合成途径，进一步强化了甲基循环以解除甲基转移酶抑制效应，提高了甲基供体辅因子SAM水平和SAM周转，使阿魏酸产量达到3.8g/L，高于文献中已报道的0.04g/L。该研究揭示了酵母中不同辅因子调控规律，特别是细胞内不同细胞器之间的辅因子分配规律，为辅因子调控提供了理论指导。同时，该工作将为复杂活性天然产物（木脂素和多聚酚酸等）的高效合成提供充足前体，并有望为天然产物新资源开发和濒危中药资源的可持续利用提供保障。

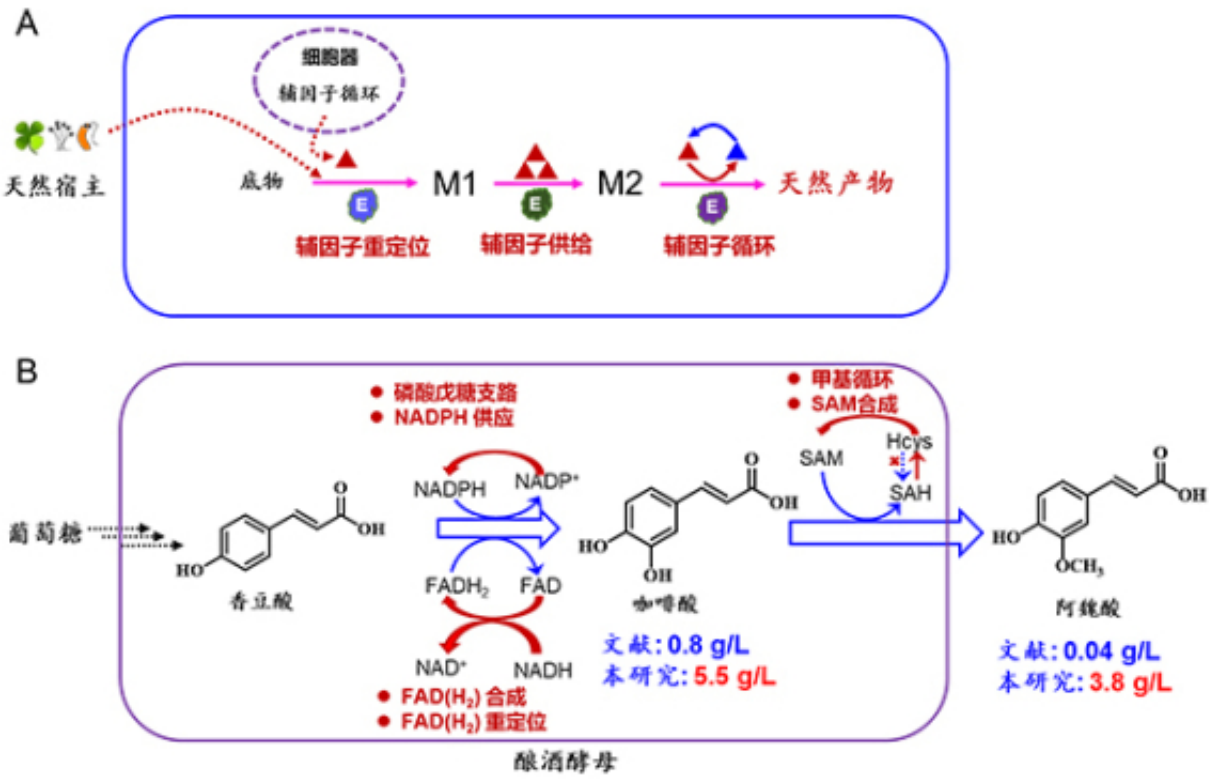
相关研究成果以*Engineering Cofactor Supply and Recycling to Drive Phenolic Acid Biosynthesis in Yeast*为题，发表在《自然-化学生物学》（*Nature Chemical Biology*）上。研究工作得到国家重点研究计划、国家自然科学基金面上项目、国家自然科学基金优秀青

年科学基金项目、辽宁省“兴辽英才计划”、大连化物所科研创新基金等的资助。

论文链接



大连化物所等发展出辅因子工程策略



辅因子工程保障酵母工厂高效合成天然产物

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