新研究构建深海链霉菌来源的高效底盘细胞

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/20609.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！

新研究构建深海链霉菌来源的高效底盘细胞。近日，中国科学院南海海洋研究所研究员马俊英团队构建了南海深海来源的链霉菌高效异源表达底盘细胞。相关研究以底封面论文的形式发表于ACS Synthetic Biology。硕士研究生杨志杰(现为丹麦技术大学博士生)为该论文第一作者，马俊英研究员、鞠建华研究员为共同通讯作者。

链霉菌次级代谢产物在生物医药和农业领域有重要的应用价值，是药物先导化合物的 蓄水池。然而，在实验室条件下，大量链霉菌次级代谢产物生物合成基因簇处于沉默或低表达状态，极大阻碍了新颖天然产物的开发。异源表达是挖掘微生物新颖次级代谢产物的重要手段，可以将沉默或低产的生物合成基因簇导入优质的底盘细胞从而实现目标产物的高效表达。因此，底盘细胞的质量是决定异源表达能否成功的关键因素之一。

目前常用的模式链霉菌底盘细胞包括工程化的S. coelicolor、S. lividans、S. albus和S. avermitillis等均来自陆源链霉菌。海洋微生物生活在高盐、高压、寡营养和低温等条件下，其具有不同于陆源微生物的代谢特征，因而其次级代谢产物生物合成基因簇在用陆源模式菌株异源表达时存在成功率和产量均低的问题。此外，随着海洋微生物基因组数据迅速增长，大量新颖的海洋微生物次级代谢产物亟待被挖掘。因此，迫切需要开发出一个可以实现海洋放线菌次级代谢产物高效表达的海洋来源链霉菌底盘细胞。

研究团队前期从南海深海(-3536米)底泥中分离得到了一株海洋链霉菌Streptomyces atratus SCSIO ZH16，该菌株显现出生长迅速、易于遗传操作、代谢稳定和产孢好等诸多优点，具有开发成为优质底盘细胞的潜力。对该菌株的系统进化分析显示，该菌株与常用的陆源链霉菌底盘菌株处于不同的进化分支。比较基因组学分析表明该菌株与其他四株陆源链霉菌底盘菌株共享较少的次级代谢产物生物合成基因，提示其具有一定的代谢独特性。

研究人员利用RED重组技术实现了S. atratus SCSIO ZH16中2类主代谢产物(怡莱霉素和安布霉素)骨架合成基因或关键结构域的删除或点突变式的工程改造，获得一株遗传背景清晰、内源性代谢产物较少的工程化底盘菌株S. atratus SCSIO ZH16NSA，并利用该菌株天然的特异性整合位点成功构建了深海来源的基因簇异源表达平台MGCEP 1.0。

为了验证构建的底盘细胞对具有重要药用价值聚酮、聚肽、生物碱和核苷类化合物基因簇的异源表达能力，研究团队基于前期构建的含目标产物基因簇的黏粒载体或PAC载体，利用双亲本或三亲本接合转移方法构建了含有上述4类化合物中的10个不同基因簇的工程菌株，实现了海洋来源的marinacarbolines(生物碱类)、A201A(氨基核苷类)、desotamides(非核糖体肽类)、pendolmycins(非核糖体肽类)、actinopyrone E(I型聚酮类)、grincamycins(II型聚酮类)以及陆地来源的

prehimastatin(非核糖体肽类)7个基因簇在MGCEP 1.0的表达，生产了包括1个新角蒽环类抗生素在内的共计19个化合物。定量分析显示，MGCEP 1.0对非核糖体肽类化合物、生物碱类、氨基核苷类和II型聚酮化合物的生物合成基因簇的表达具有显著的偏好性，产量显著高于相应的基因簇在其野生型或其他底盘细胞中的表达效果。

该研究团队首次发掘并建立了一个高效异源表达海洋来源链霉菌次级代谢产物平台MGCEP 1.0，为海洋微生物活性代谢产物的挖掘提供一个全新、通用且高效的底盘细胞，将助力海洋微生物次级代谢产物的高效挖掘。目前，研究团队正对该底盘细胞进行系统改造，进一步挖掘其作为优质海洋链霉菌底盘细胞的潜能。

上述研究得到了国家自然科学优秀青年基金项目、南方海洋科学与工程广东省实验室(广州)人才团队项目、广东省特支计划本土创新团队项目、海南科技计划项目和南海新星项目等的资助。(来源：中国科学报 朱汉斌 刘娟)

相关论文信息：https://doi.org/10.1021/acssynbio.2c00362

作者：马俊英等 来源：《ACS合成生物学》

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