

这个“酿酒”细菌有望成为下一个“细胞工厂”

作者：writer 来源：科学网

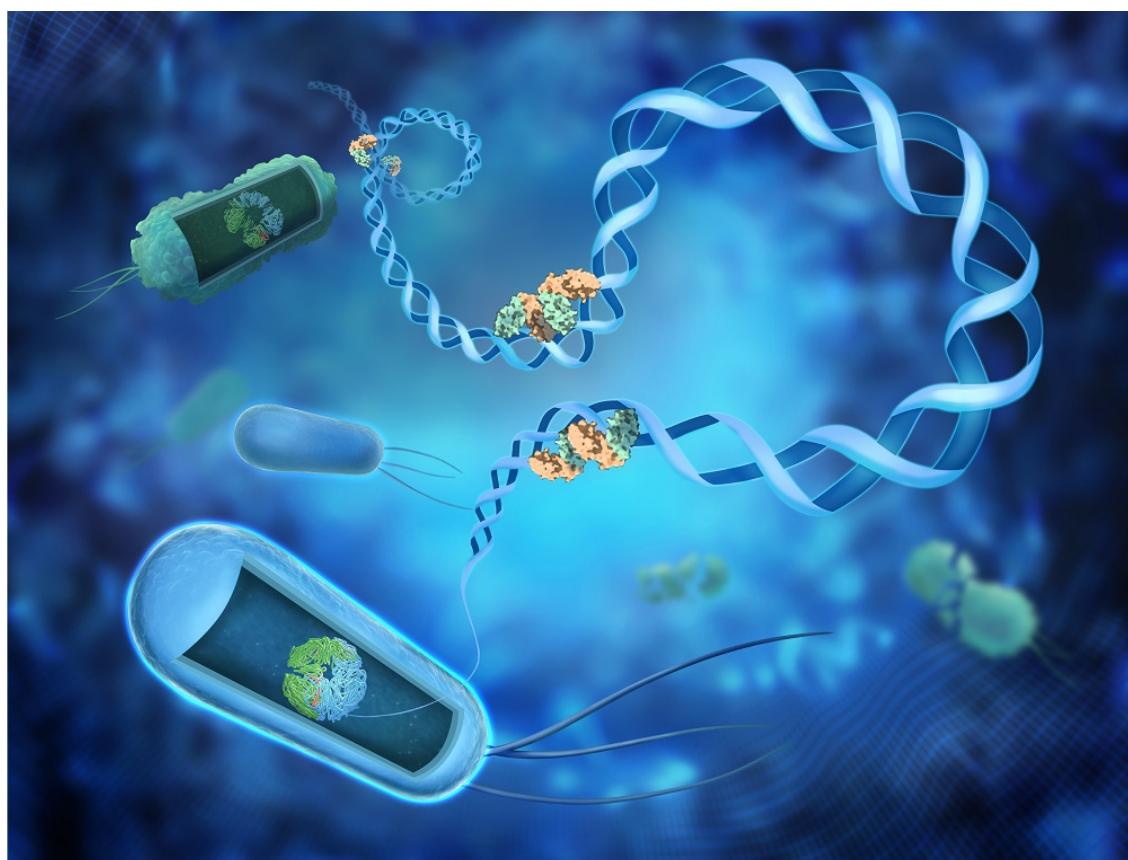
本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/27281.html>

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！

这个“酿酒”细菌有望成为下一个“细胞工厂”

。炎热的天气里，一杯香甜的果汁很快就会变质，有时还会产生酒精味。这很可能是一种擅长将葡萄糖和果糖转化为乙醇的细菌在作祟。

不过这种天然能产生乙醇的罪魁祸首却是科学家眼中的潜力股——有资质成为像酵母、大肠杆菌那样的底盘细胞，为人类制造大宗化学品。



转录因子稳定细菌染色体三维构象适应环境胁迫。中国农科院沼科所供图

这就是早在1928年被人们发现的运动发酵单胞菌。5月8日，农业农村部成都沼气科学研究所研究员何明雄团队在《核酸研究》（Nucleic Acids Research）在线发表研究论文。他们分析了运动发

酵单胞菌为适应环境胁迫的染色体三维构象，揭示了原核生物中广泛存在的转录因子介导染色体三维构象，并调节抗逆基因表达以应对环境胁迫的分子机制。

论文审稿人认为，这是一项非常有趣的发现，因为作者发现化学分子和转录因子对细菌染色体的三维构象产生影响，从而促进或抑制基因转录。这项研究不仅为认识原核生物基因组结构与功能的关系提供新的科学依据，也为从三维基因组层面进行工程菌株的理性设计奠定了基础。

细胞工厂潜力股：天然产乙醇的细菌

一种能把葡萄糖和果糖变成乙醇的细菌，运动发酵单胞菌具有一种特殊的生理生化特性。论文通讯作者何明雄介绍，它之所以能产生乙醇，全靠其代谢途径中的特定酶系统。这些酶系统让它将碳源（如葡萄糖）转化为丙酮酸，并继续转化为乙醇和二氧化碳。

如果能把农林废弃物——例如秸秆等生物质转化成葡萄糖或者果糖，再用这种细菌处理，岂不是可以便利地获得工业用乙醇？

而且，有研究发现，运动发酵单胞菌在食品、健康及医药等领域也展示了广阔的应用前景。

把运动发酵单胞菌开发成底盘细胞。这个思路听起来很美。

何明雄说，然而，秸秆等生物质资源结构致密、难降解，难以利用。在其转化过程中，需要经过预处理来释放秸秆中的葡萄糖等营养物质。但这些预处理产生的水解液存在许多微生物发酵的抑制剂，如乙酸、呋喃甲醛、酚类和盐类化合物等。其中，乙酸和呋喃甲醛是主要的两类有毒副产物。

这些抑制剂会导致微生物发酵的转化效率大幅下降。何明雄说，如果能筛选出对抑制剂有抗性的菌株，有望找到相关的抗性基因。

于是，7年前，何明雄团队硕士生王薇廷开始着手做菌株突变筛选，目标就是筛选出能够耐受这些抑制剂的抗逆菌株，即能在这些胁迫环境下，高效地利用糖类产生目标产物而抵御这些抑制剂的干扰。与此同时，探索运动发酵单胞菌中可能存在的抗逆分子机制。

通过基因组重组等技术，王薇廷终于选育出具有抗逆特性的运动发酵单胞菌菌株ZM532，大幅提升了其生物转化效率。

当获得耐受菌株之后，他们就想去了解这些菌株为何会产生抗逆性状。常用的分析方法是基因组重测序、转录组学、蛋白组学等，但分析结果却有点出乎意料——尽管其中的一些基因与抗逆表型相关，但仍然不能完全解释抗逆表型发生显著改变的机制。

传统手段失灵：踏上基因组三维结构探秘之旅

我们团队前期使用了基因组重测序技术和转录组学分析去揭示抗逆机制。论文第一作者、沼科所博士陈茂说，结果发现，运动发酵单胞菌抗逆菌株的基因组上发生了单核苷酸突变（SNP）、片段的插入和缺失等突变。

他们又尝试从基因组突变关联的基因来寻找抗逆表型产生的原因。但这些突变关联的基因多与抗

逆无关。

2019年，博士生Samina开始做转录组和蛋白组分析，试图挖掘关键调控因子，在转录水平上解释抗逆机制，结果亦无法解释表型发生巨大改变的原因。

这些结果显示，在运动发酵单胞菌中，基因组突变与抗逆表型之间存在不匹配的现象。何明雄说，在细菌中，基因组变异是其适应胁迫环境的常见现象。人们常常认为这些突变会导致细菌抗逆表型改变，但有时在一维层面，也就是基因水平，可能无法解释这种表型为何发生转变。

尽管人们已经知道在真核生物中，基因组突变可能会改变染色体的三维结构，导致癌症等疾病的发生。但在原核生物中，基因组突变与染色体构象之间的关系仍然知之甚少。

而染色体构象是染色体在三维空间上的组织和排列方式，包括染色体的折叠、染色体区域之间的相互作用等。这些高阶结构对基因的表达和调控有重要影响。

受真核生物三维基因组学相关研究的启发，何明雄团队提出假设，会不会是基因组突变导致了染色体三维结构的改变，从而导致抗逆表型的发生，也就使得传统方法如基因组学、转录组学、蛋白组学等一维二维的技术难以发现抗逆表型背后的机制。

2020年，正在攻读博士学位的陈茂踏上了三维基因组结构探索之旅，尝试验证关键调控因子功能，解析三维基因组动态变化，揭示抗逆调控的分子机制。

加快细胞工厂选育进程

究竟基因组突变和环境胁迫（如乙酸和呋喃甲醛）对运动发酵单胞菌三维染色体构象是如何产生影响的？

论文共同第一作者、沼科所副研究员吴波介绍，在三维基因组研究中，通常把DNA一维水平上相距几百kb的位点之间的互作称为长距染色体互作，而把相距几十kb甚至更小距离的互作称为短距互作。

我们的研究发现，基因组突变仅改变了局部的短距染色体互作；当乙酸和呋喃甲醛胁迫后，不仅改变了长距互作，也改变了短距互作。这些短距互作构成了染色体结构域，这是染色体三维构象的基本结构单元。吴波说。

他们进一步解析了结构域边界特征，并发现了一类重要的转录因子，即铁吸收调节蛋白（Fur）家族。在运动发酵单胞菌中，这个调节蛋白家族中还包括锌吸收调节蛋白（Zur）。如果敲除这两个相关基因，会严重影响该菌的抗逆乙酸和呋喃甲醛表型。陈茂说。

何明雄解释说，细菌的转录因子对于细菌适应逆境是至关重要的，因为这些蛋白可以调控一系列基因表达，从而影响细菌的生理代谢过程。以往的研究主要是关注转录因子最主要的功能——即调节基因表达，是从一维水平上去阐述这些调节的重要性。但转录因子结合在染色体上调节基因表达的同时，就有可能对三维构象产生影响。

我们研究不仅表明转录因子有调节基因表达适应环境的能力，而且维持了染色体三维构象的稳定性。何明雄说，这是首次在细菌中证实全局性转录因子具有调控染色体三维构象的能力。

该研究从全新的角度阐释了结构决定功能这一核心分子生物学问题，揭示了抗逆表型形成的分子机制，为认识原核生物基因组结构与功能的关系提供新的科学依据。

何明雄强调，抗逆分子机制的解析也利于对菌株直接进行理性设计。所谓理性设计是基于对微生物生物学、代谢途径和基因组学等深入的理解，通过精确的设计和调控微生物的基因组、代谢途径或生理特性，来实现特定的育种目标。从染色体结构的角度去关注染色体相互作用对理性设计的影响，可以加快表型进化的效率。

我们的研究尚处于初级阶段，未来我们将积极探索三维基因组在合成生物学中的应用。何明雄说，搞清楚了运动发酵单胞菌的抗逆机制，就有望高效利用秸秆等农林废弃物，甚至开发出新的细胞工厂。（来源：中国科学报李晨）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1093/nar/gkae318>

作者：何明雄等 来源：《核酸研究》

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