
微生物所开发厌氧菌表达系统挖掘人体微生物天然产物

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/6532.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！

微生物所开发厌氧菌表达系统挖掘人体微生物天然产物。微生物能够产生多种活性次级代谢产物，其中一些作为药物已经广泛应用，极大地改善了人类的健康。近年来，天然产物药物研发陷入低潮期，主要问题之一是链霉菌、真菌等传统资源中，新化合物的发现越来越困难。必须开发新的微生物资源来促进天然产物药物研发，以应对耐药菌等公共健康面临的新问题。现有的微生物天然产物药物基本都分离自好氧菌。近年来，随着基因组测序技术的发展，人们发现在厌氧菌中也存在着丰富的次级代谢产物生物合成基因簇(BGCs)，包括聚酮、非核糖体肽、核糖体合成和翻译后修饰的肽以及萜类等。人类微生物组计划显示，人体微生物以厌氧菌为主，其中也含有大量的生物合成基因簇。人体微生物和人类一起经历了长期共同进化，它所产生的天然产物很可能具有重要的生理功能，具有天然赋予的成药潜力，引起了研究人员的极大兴趣。然而，厌氧菌培养条件苛刻、遗传操作困难，很难开展天然产物研究工作。为了克服这些障碍，分析厌氧菌中的BGCs分布规律，构建合适的宿主系统对厌氧菌中的基因簇进行异源表达不失为一种有效的手段。

中国科学院微生物研究所微生物资源前期开发国家重点实验室陈义华课题组的研究人员通过文献查阅和生物信息学分析发现，厚壁菌门中的梭菌纲(Clostridia)和芽孢杆菌纲(Bacilli)中BGCs含量十分丰富。其中，梭菌为严格厌氧菌，难以培养操作；而芽孢杆菌一般为耐氧或兼性厌氧菌，培养条件相对简单，有作为表达宿主的潜力。此外，在人类微生物组中平均BGC丰度较高的前30个科中，有四个科来自芽孢杆菌纲，其中Streptococcaceae是研究相对深入的一个科。课题组前期工作中(Sci. Rep., 2016,

6:37479)对一万多个Streptococcaceae科的链球菌基因组分析后发现，变形链球菌(*Streptococcus mutans*)中BGCs的含量尤为丰富，具备提供不同次级代谢产物前体的能力。变形链球菌(*Streptococcus mutans*)是人体特有的革兰氏阳性兼性厌氧菌，能够引起龋齿以及心血管疾病。对变形链球菌模式菌株*S. mutans*UA159的研究发现它可以产多种细菌素(mutacin)以及一系列非核糖体肽/聚酮类化合物mutanobactins；同时*S. mutans*UA159中已有成熟的遗传操作工具，具备开发为厌氧菌次级代谢产物BGCs异源表达宿主的潜力。

于是，研究人员以*S. mutans*UA159为宿主菌，利用其能够摄入外源DNA片段的天然转化能力，开发了基于变形链球菌天然感受态的大片段克隆技术(natural competencebased large DNA fragment cloning (NabLC))。利用NabLC技术，通过同源重组能够将长达40 kb基因簇直接克隆到*S. mutans*UA159基因组指定位置。这一过程不需要经过载体，从而可以避免载体引起的不稳定或不兼容问题。利用此技术成功克隆了来自于不同厌氧菌如变形链球菌、表皮葡萄球菌、梭菌的基因簇，证明了NabLC技术的普遍适用性。对于更长的BGCs，可以经过连续克隆来导入宿主基因组

的指定位置。克隆结束后，通过在基因簇中插入诱导型或组成型启动子激活基因簇，成功分离得到来自于口腔链球菌中的两个BGCs所产的新化合物，mutanocyclin和癸烯酰二肽SNC1-465，证明了该异源表达系统的实用性。Mutanocyclin基因簇只存在于灵长类口腔来源的链球菌中。生物活性测试表明，mutanocyclin具有抑制免疫细胞浸润的作用，推测其可以帮助产生菌适应口腔环境。这一工作首次构建了针对厌氧微生物中BGCs表达的宿主系统，为厌氧微生物——特别是人体来源的厌氧细菌——中次级代谢产物的挖掘奠定了基础。

该研究以An anaerobic bacterium host system for heterologous expression of natural product biosynthetic gene clusters 为题，于8月14日在线发表于《自然-通讯》(Nature Communications)。该研究由中科院微生物所研究人员与加拿大Wilfrid Laurier University、美国University of Massachusetts、Oregon Health & Science University的科学家合作完成。陈义华课题组博士生郝婷婷和副研究员谢周杰(现于天津科技大学工作)为论文并列第一作者，陈义华为论文通讯作者。研究工作得到科技部重点研发计划、国家自然科学基金委优秀青年基金、中科院重大研究计划和国际合作计划的资助。

论文链接

微生物所开发厌氧菌表达系统挖掘人体微生物天然产物

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