合成生物学领域生物智造研究获进展

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/6928.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！

合成生物学领域生物智造研究获进展。近日，中国科学院深圳先进技术研究院合成所合成基因组中心副研究员戴卓君与杜克大学生物医学工程系教授游凌冲合作，通过结合工程细菌与智能材料实现生物智造。相关结果于9月16日发表在《自然-化学生物学》(Nature Chemical Biology)。戴卓君为第一作者，游凌冲为通讯作者。

现阶段的蛋白生产工艺依赖于完善且昂贵的基础建设及精密设备。以大肠杆菌作为模式生物为例：细菌首先在发酵罐内发酵，之后通过收获和破碎，释放细菌内部表达的蛋白;得到的混合物通过大型离心机离心或者过滤方法分离上清和细胞碎片，上清在收集之后进行进一步的纯化。虽然现代的蛋白生产已具备成熟的工艺流程，但是其生产模式严重缺乏机动性与灵活性：一方面，现有的工艺流程，尤其是下游处理的每一步都需要良好的基础建设及大型的精密仪器设备，难以满足落后偏远地区、紧急状态(灾害、交通链断裂等)以及战地情况的蛋白试剂需求。另一方面，精准医疗的迅猛发展提出针对患者个体的小剂量、定制化、快速高效的蛋白生产。这些要求都对传统蛋白生产的模式提出了巨大挑战。

基于现有的问题，研究团队提出了一个全新的设计：通过建立工程细菌与智能材料的双向响应，实现集成(integrated)的蛋白表达、释放、分离与运输。设计思路如视频所示，通过利用智能微胶囊包裹植入基因线路的大肠杆菌(MSB, Microbial Swarmbot)，一方面，细菌在胶囊中生长达到一定密度后，感知到胶囊的物理空间局限从而自主裂解，释放出体内表达的蛋白(来自工程细菌的针对材料的响应);另一方面，细菌的生长改变了环境的pH、离子强度等，促使智能微胶囊实现从溶涨到收缩的转换(来自智能胶囊的针对细菌的响应)。胶囊尺寸的变化带来的挤出效应将细菌释放出的目标蛋白高效地从胶囊内部输送到外部，而胶囊的三维网络交联结构限制了活细菌的运动，有效地起到分离作用。系统通过培养基的置换重置到起始状态，此时胶囊恢复溶涨，细菌从低密度开始生长，从而实现持续的蛋白生产。

为进一步展示MSB平台优势以及潜在的应用场景，研究人员尝试在平台下游接入多种不同应用。包括利用微流控系统展示蛋白(β-内酰胺酶)的表征;在下游接入不同的纯化模块，实现单种或多种蛋白(包括多种药物制剂蛋白)的一体式纯化;检测两种蛋白的偶联反应(利用FRET效应);通过物理隔离的菌群分工合作得到更高性能的酶产物，以及重构体外的脂肪酸合成通路合成脂肪酸等。该研究的实验数据表明MSB可持续工作约7天;在合适的保存条件下，MSB可保存相当长的时间不影响其效果;只需要加入培养基，重悬MSB，培养，就可以直接通过下游接入纯化模块得到纯化后的蛋白试剂。

该工作采用一种全新的思路，集成蛋白表达下游处理中的关键步骤，对解决蛋白生产中灵活性与机动性具有重要意义。与无细胞系统相比，该设计引入了更高生产效率的工程细菌并增加了产物

的分离功能;与分泌性表达相比，该系统不局限于那些可被分泌表达的蛋白，极大地增加了平台的普适性。

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