
微生物所等设计动态调控元件助力毒性天然产物生物合成

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/7842.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！

合成生物学以传统生物学获得的知识与材料为基础，利用系统生物学手段对其进行定量解析，在工程学以及计算机辅助指导下设计新的生物系统或深度改造原有生物系统。基于这一理念，以微生物为细胞工厂、重构生化合成网络或组装人工代谢途径，可实现重要化学品的生物合成，如青蒿素、鸦片等。但在实践上尚有以下问题亟待解决：（1）过量表达的异源蛋白造成宿主菌胞内资源浪费，带来生长负担；（2）重构的代谢途径对辅酶和能量需求，或导致宿主细胞自身代谢紊乱；（3）重构代谢通路将改变胞内代谢流向，造成具有毒副作用的代谢物的累积，如生物合成香草醛、间苯三酚时，宿主细胞的耐受性问题成为制约生产的瓶颈。上述问题所造成的代谢负担（Metabolic burden），在微生物生长前期尤为显著，如不经有效解决，将减少目标产物合成，导致胞内代谢流向不均衡，甚至阻滞细胞生长。

香草醛是可应用于食品、医药等领域的重要化合物。在生物合成时，香草醛对宿主菌有毒性，对细胞膜和胞内蛋白具有破坏作用。其抑制毒性在宿主菌生长前期表现尤为显著。以大肠杆菌为宿主细胞合成香草醛的途径之一是以阿魏酸为底物，经阿魏酰辅酶A合成酶（Fcs, trans-feruloyl-CoA synthetase）和烯酰基辅酶A水解酶/醛缩酶（Ech, enoyl-CoA hydratase/aldolase）两步催化完成。中国科学院微生物研究所唐双焱团队通过巧妙筛选调控蛋白识别效应物的特异性，设计构建可不

fcs, ech

）表达，研究显示受此调控元件控制的代谢通路在生物合成香草醛上比传统的组成型启动子、诱导型启动子及基于群感效应构建的启动子具有显著优势。在此基础上，对启动强度上做精细调控，以期缓解生长前期的代谢负担，增加生长后期代谢活性，最终有效提高香草醛产量。此项工作进一步拓展了蛋白质定向进化手段在代谢工程研究中的应用，为天然产物生物合成途径的设计构建提供了新的思路和调控元件。

该研究以Dynamic control of toxic natural product biosynthesis by an artificial regulatory circuit 为题，12月20日在线发表于Metabolic Engineering

杂志上。唐双焱组助理研究员梁朝宁为论文第一作者，微生物所研究员唐双焱和北京工商大学教授金建明为论文共同通讯作者。研究工作得到国家重点研发计划（2018YFA0900701）和国家自然科学基金面上项目（31970080, 31971337, 31961133016, 31971382）的资助。

[论文链接](#)

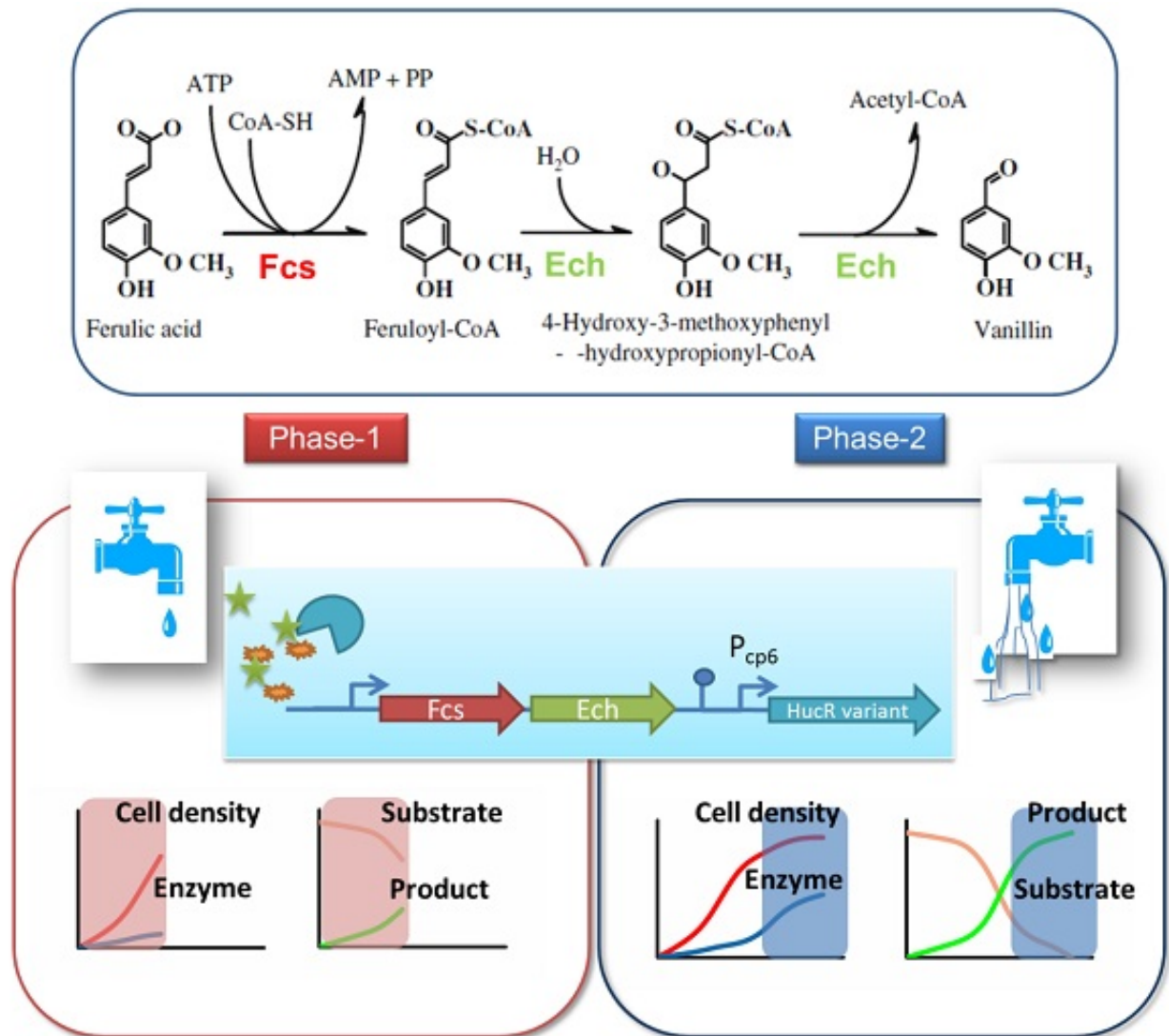


图1 动态调控元件应用于香草醛生物合成原理示意图

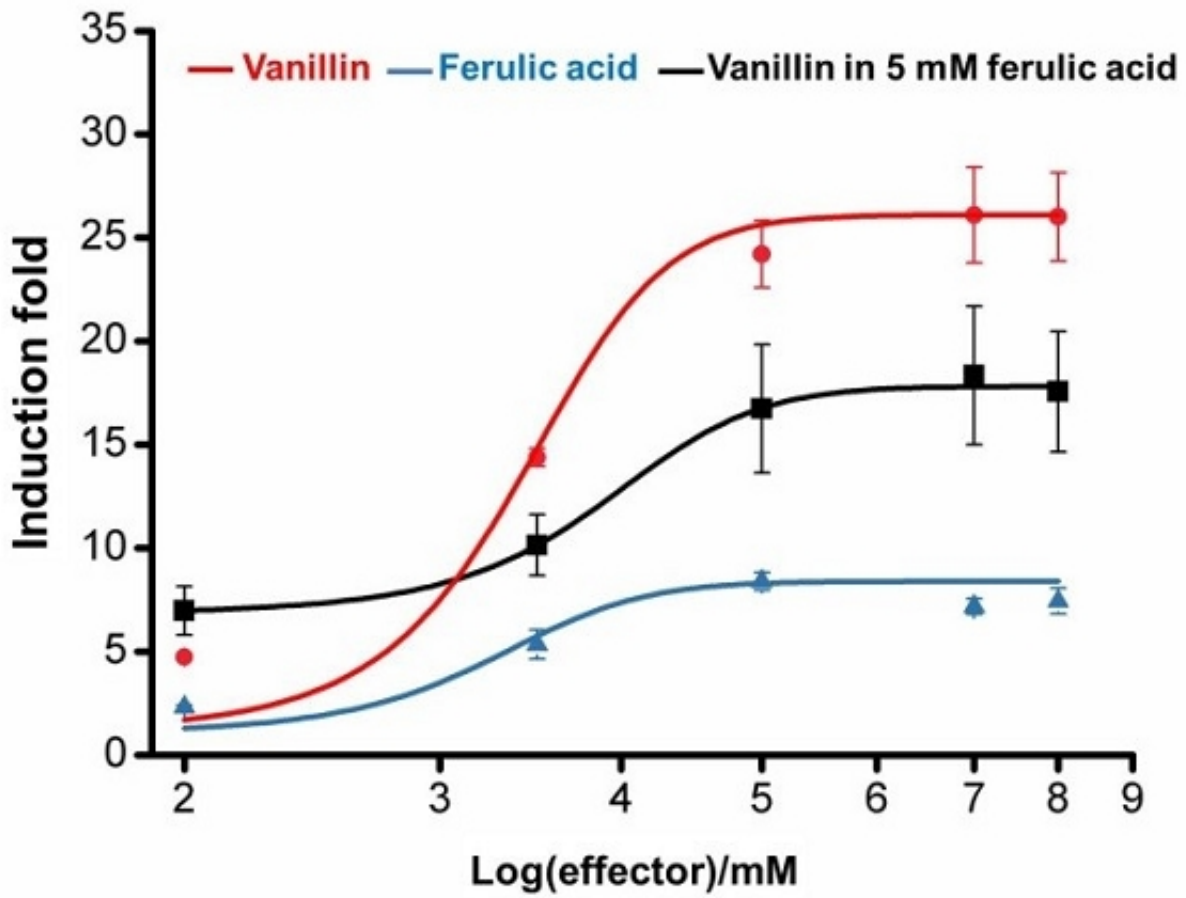


图2 基于HucR突变体构建的调控元件响应香草醛和阿魏酸

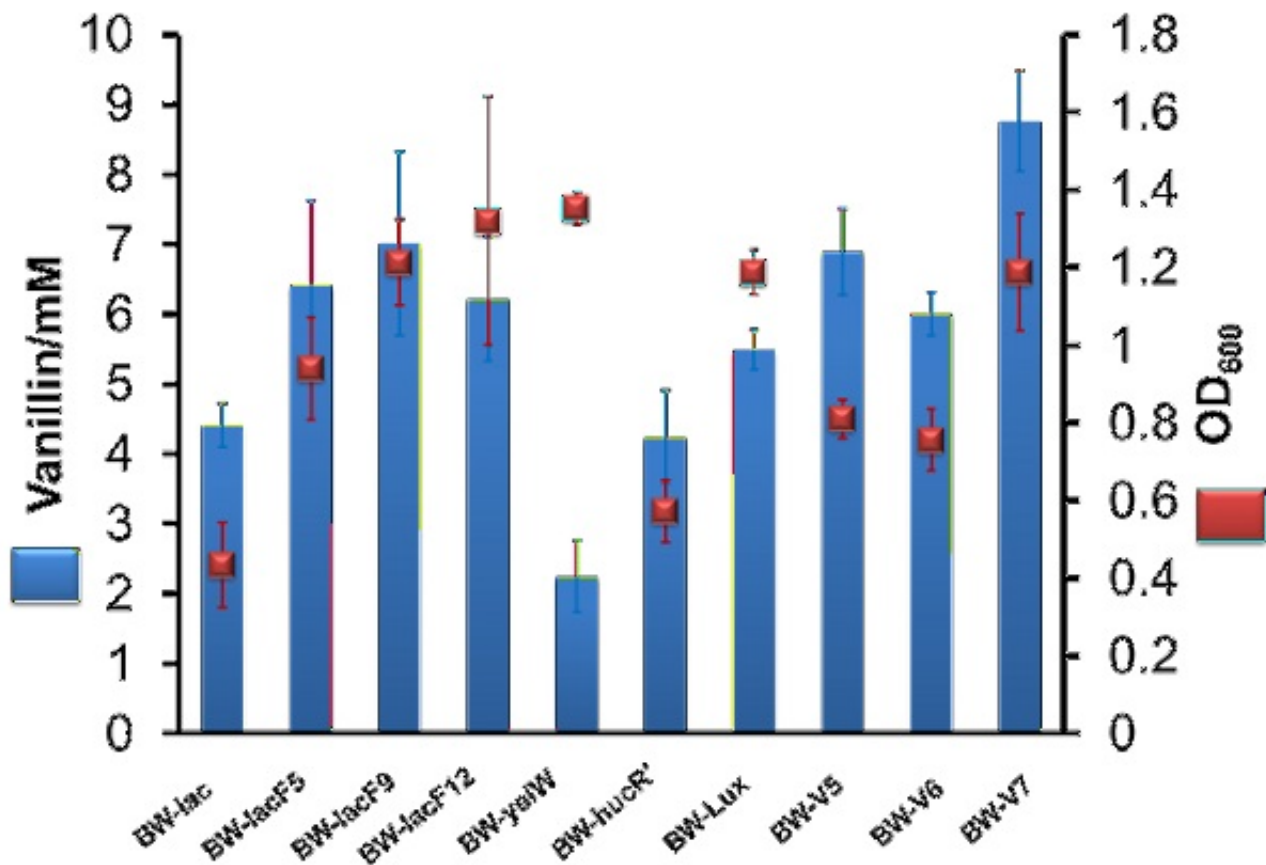


图3 该研究调控元件应用于香草醛生物合成与其他元件在香草醛产量的比较

研究团队单位：微生物研究所

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](http://www.iikx.com)转发