

青岛能源所实现次黄嘌呤的高效生物合成

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/8655.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！

嘌呤化合物是一类重要的生命活性物质，是细胞内的能量载体、辅酶因子，也是遗传物质DNA和RNA的重要结构组分。另外，嘌呤及其衍生物在食品添加剂、医药等方面也具有广泛的应用。次黄嘌呤是一种常见的嘌呤化合物，具有高活性的6-羟基功能团。次黄嘌呤的衍生物，例如6-巯基嘌呤是重要的抗肿瘤药物和植物生长调节剂。由于嘌呤类化合物具有广泛的生物活性和应用价值，使得人们对于该类化合物的高效合成产生了浓厚兴趣。

在绝大多数微生物中，嘌呤的合成途径主要有从头合成途径和补救途径。嘌呤的从头合成途径是以5-磷酸核糖焦磷酸（PRPP）和谷氨酰胺为前体，经过10步反应合成次黄嘌呤核苷酸（IMP），IMP再通过两条支路分别转化为腺苷单磷酸（AMP）和鸟苷单磷酸（GMP）。同时，IMP也可以进一步降解为次黄嘌呤。尽管嘌呤化合物的从头合成途径早已探明，但该合成途径受到转录阻遏、转录衰减以及底物反馈抑制等不同层面的严密调控，天然状态下难以积累。中国科学院青岛生物能源与过程研究所生物基材料组群赵广研究组近期在大肠杆菌内成功实现了次黄嘌呤的高效合成，并利用转录组学和荧光定量PCR技术分析了嘌呤代谢途径的合成调控机制。首先通过解除调控蛋白PurR的转录阻遏调控、关键酶定点突变缓解底物反馈抑制、提高嘌呤合成前体的积累，破坏IMP的分支代谢途径等方法将次黄嘌呤的积累提高近10倍。在5L发酵罐水平次黄嘌呤积累达到791.54 mg/L。然而在次黄嘌呤发酵过程中发现，副产物乙酸和黄嘌呤的积累显著。为解决副产物的积累问题，该课题组研究人员发现全局调控因子ArcA在嘌呤代谢调控中具有较好的效果，乙酸副产物的积累从8.40 g/L降低至1.21 g/L，而次黄嘌呤的产量达到1243 mg/L。

通过转录组学和荧光定量PCR技术分析发现，经过上述改造后，嘌呤合成操作子pur和乙醛酸循环途径的基因表达水平显著上调，而IMP转化为AMP和GMP分支途径的基因表达下调。乙醛酸循环是副产物乙酸的重要同化途径，而

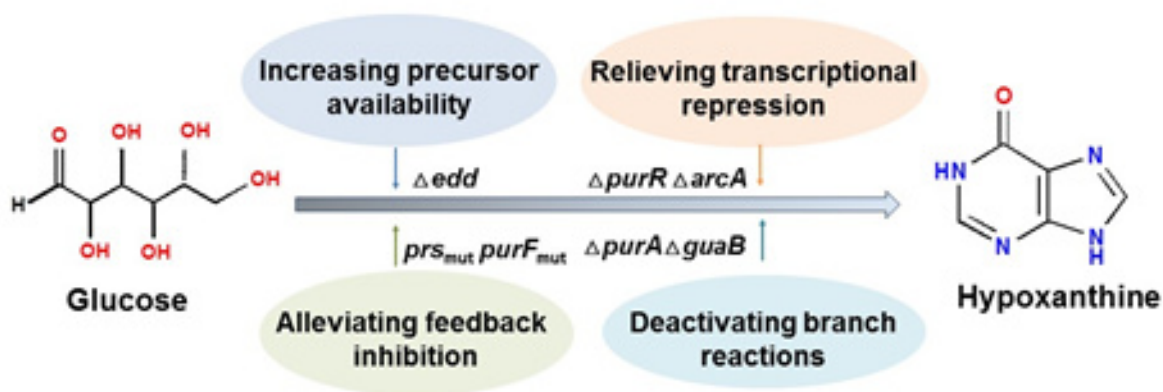
且该循环没有CO₂

的流失，乙醛酸循环的上调可能是降低副产物合成，提高碳源转化率的重要机制。同时利用荧光定量PCR技术分析发现，全局调控因子ArcA不仅可以调控中心碳代谢途径，例如TCA循环、糖酵解途径、磷酸戊糖途径、乙醛酸循环，还可以直接调控嘌呤操纵子的基因表达水平。该项研究不仅实现了大肠杆菌内次黄嘌呤的高效生物合成，还为嘌呤类衍生物及核苷的生物合成调控提供了理论依据。

该项研究成果发表在ACS Synthetic Biology

期刊，相关系列研究获得国家自然科学基金、山东省杰出青年基金、中科院重点项目等的资助。

[论文链接](#)



图：葡萄糖合成次黄嘌呤的代谢调控

研究团队单位：青岛生物能源与过程研究所

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