

微生物所等利用限速步骤有序去瓶颈化技术开发羟基酪醇高效全细胞催化剂

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/8903.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！

羟基酪醇（Hydroxytyrosol）是一种天然的抗氧化剂，具有很强的清除自由基能力。已报道的以酪氨酸为底物生成羟基酪醇的生物合成途径由于使用了鼠源酪氨酸羟化酶，严重地限制了羟基酪醇的有效生成。中国科学院微生物研究所唐双焱课题组在文献调研及前期工作的基础上，通过有序消除两个限速酶步骤的瓶颈制约，成功开发了高效的大肠杆菌羟基酪醇全细胞催化剂。

首先，唐双焱团队利用蛋白结构指导建模和定向进化技术对大肠杆菌单加氧酶HpaBC进行了工程化改造，获得了能高效催化酪氨酸生成左旋多巴的HpaBC突变体并用来替换掉原通路中限速的鼠源酪氨酸羟化酶。接下来该团队解析了来自于谷氨酸棒杆菌的调控蛋白VanR与其天然诱导物香草酸的复合物晶体结构，进而通过对VanR蛋白诱导特异性的改造和筛选，成功获得能特异性响应羟基酪醇诱导的VanR蛋白突变体，并将其打造成首个羟基酪醇的全细胞生物传感器。利用该生物传感器，唐双焱团队对羟基酪醇新生物合成途径中的第二个限速酶酪胺氧化酶（TYO）进行了体内的定向进化改造及筛选，最终得到的羟基酪醇高产菌对底物酪氨酸的转化率达到了95%，5L发酵罐羟基酪醇产量达到了4,690 mg L⁻¹

，均为目前报道最高。该项工作展示了限速步骤有序去瓶颈化技术在打造高效全细胞催化剂中的有效性，实现了羟基酪醇的高效生物合成。该方法可被广泛应用于其他的组合生物合成研究，进一步拓展了蛋白质工程改造技术在代谢工程研究中的应用，为天然产物的高效生物合成研究提供了新思路和技术依据。

该研究以 *Developing a highly efficient hydroxytyrosol whole-cell catalyst by de-bottlenecking rate-limiting steps* 为题，3月23日在线发表于《自然-通讯》（*Nature Communications*, doi: 10.1038/s41467-020-14918-5）。微生物所博士研究生姚骏、新加坡分子与细胞生物学研究所博士何洋为论文并列第一作者，研究员唐双焱、主任研究员宋海卫（新加坡分子与细胞生物学研究所）、副研究员陈伟、教授金建明（北京工商大学）为论文共同通讯作者。研究工作得到国家重点研发计划（2018YFA0900701）及国家自然科学基金项目（31961133016, 31870072, 31971382, 31971337）的资助。

[论文链接](#)

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](https://www.iikx.com)转发