



您现在的位置: [首页](#) > [新闻动态](#) > [科研进展](#)

## 天津工业生物所等开发次级代谢产物导向的放线菌高通量筛选方法

发布时间: 2022-05-30 供稿部门: 高通量编辑与筛选平台实验室

放线菌是重要的天然产物生产菌种,具有很高的工业应用价值。大多数工业放线菌难以进行基因操作,工业放线菌的驯化多依赖传统的随机诱变方法。但是此类方法往往产生的随机库突变体数目庞大,正突变率低,传统的基于孔板培养和产量测定的低通量筛选方法难以与其适配,因此开发次级代谢产物导向的放线菌高通量筛选方法对于天然产物生产具有重要意义。

中国科学院天津工业生物技术研究所王猛研究员带领的高通量编辑与筛选平台实验室与天津科技大学花尔并教授团队合作,开发了基于全细胞感应菌与生产菌共培养的液滴微流控筛选方法WELCOME (whole-cell biosensor and producer co-cultivation based microfluidic platform for screening actinomycetes),首次实现了次级代谢产物导向的放线菌高通量筛选。研究人员以重要的大环内酯类抗生素红霉素为例,首先通过体外实验表征了大肠杆菌MphR生物传感器对于红霉素的感应情况,随后在液滴中建立大肠杆菌与放线菌共培养体系,将生产菌红霉素的产量信息转化为可视化的感应菌大肠杆菌绿色荧光信号,通过优化分选参数,使红霉素高低产人工混库的FACS筛选富集率达到310.9。然后,研究人员从一株红霉素高产工业菌株出发,利用WELCOME通过两轮迭代突变和筛选,从大于10万个突变株的随机库中筛选得到多个高产突变株,效价最高可提高50%。最后,研究人员通过对于多个高产突变株的基因组测序和生物信息学分析,筛选到了3个对于产量提升有潜在作用的位点,解释了突变株的高产机制,并用反义RNA抑制策略成功验证了其中一个关键基因突变对于红霉素生物合成的影响,为进行菌株的理性代谢工程改造提供了可能的靶点。

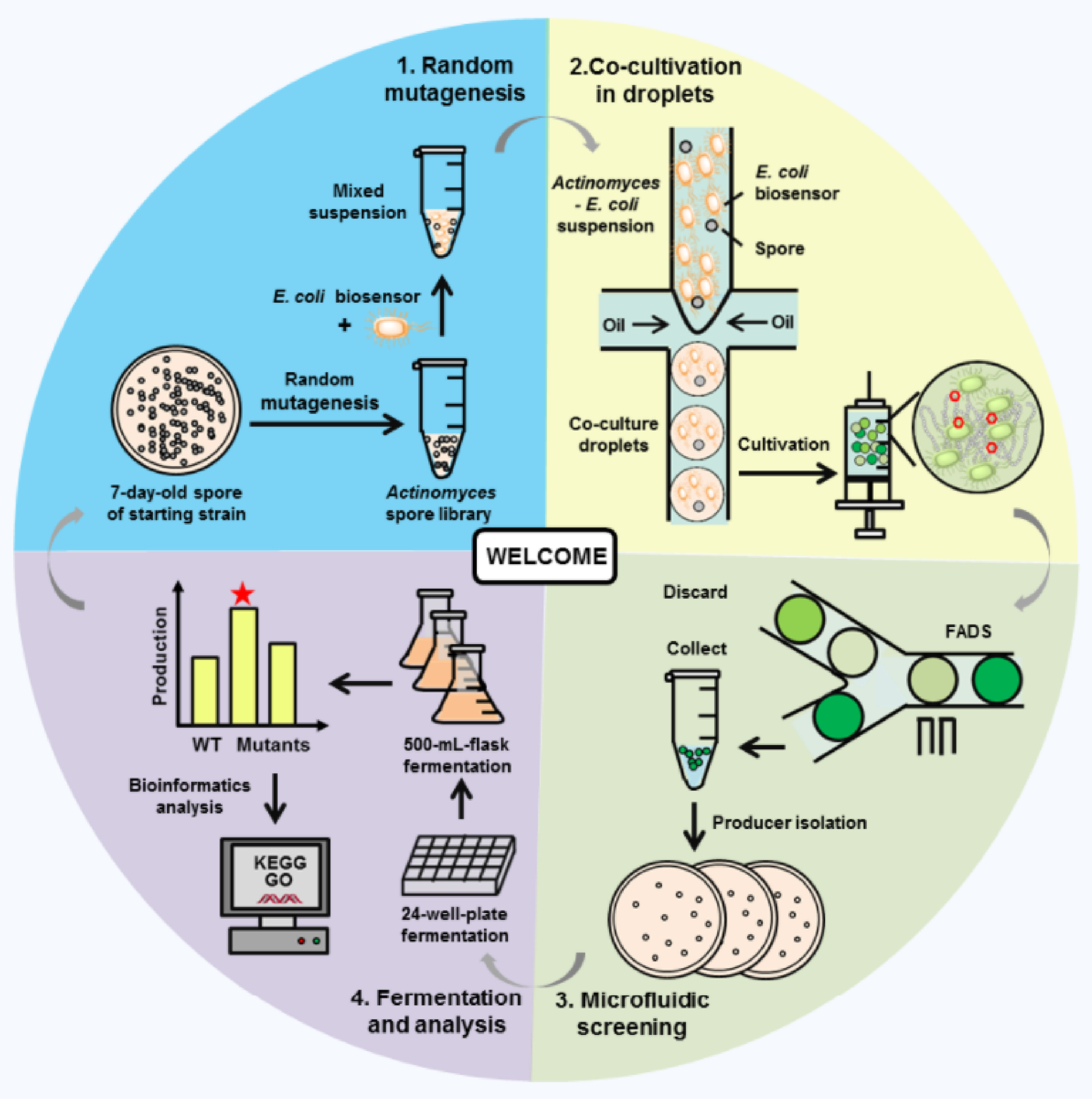
在筛选方面,WELCOME方法无需对次级代谢产物生产菌进行基因操作,可规避工业放线菌的基因操作难题,且筛选过程快速高效,单轮筛选可压缩至45天之内,并可通过多轮迭代诱变和筛选获得更优异的突变株。此方法变革了原有的产物导向的放线菌筛选模式,对于其他工业放线菌的驯化和筛选也具有借鉴意义。

该工作得到国家重点研发计划、合成生物学海河实验室重大攻关类项目以及天津市合成生物技术创新能力提升行动的支持,相关研究结果已在国际期刊*ACS Synthetic Biology*上发表封面文章。天津科技大学花尔并教授和天津工业生物所张玥副研究员为论文的共同第一作者,天津工业生物所张玥、涂然副研究员和王猛研究员为论文的共同通讯作者。

[文章链接](#)



封面文章



WELCOME高通量筛选工作流程

[【打印】](#) [【关闭】](#) [【返回】](#)