

作者: 甘晓 来源: 中国科学报 发布时间: 2019/7/29 9:16:42

选择字号: 小 中 大

让“辅因子”助力工业生物催化



天津大学教授元英进（左）团队在开展研究。

编者按

作为生物体基本的结构和功能单位，细胞以各类化学反应展现生命活动的过程。过去上百年来，尽管科学家已经对细胞代谢、生命过程各种表征方法开展了深入研究，并让这些科学研究成果造福人类，但是，科学家感到，距离真正打开细胞“黑箱”，仍有很长的路要走。

2014年前后，国家自然科学基金委员会化学科学部设立重大项目“工业生物催化剂的代谢反应机制与相关构建的研究”和“单细胞多组分时空分析”。

5年来，科学家以创新为导向、以需求牵引，分别围绕微生物细胞“辅因子”代谢过程、单细胞中多种生物活性分子时空分辨的荧光分析新方法开展研究，并积极推进基础研究成果的产业化应用。

本期自然科学基金版将回顾上述两个重大项目的研究历程，展示其取得的成绩。

■本报记者 甘晓

作为一种厌氧原核生物，大肠杆菌具有由肽聚糖组成的细胞壁，只含有核糖体简单的细胞器，因导致腹泻被人熟知。这种大小只有微米级、结构简单的生物，却蕴含着不可想象的能量——只要把一些具有特殊功能的基因导入大肠杆菌中表达，通过物质代谢和辅因子代谢，就能合成出我们想要的化合物。

近20年来，这些不起眼的细菌扮演了工业生物催化中“细胞工厂”这一重要角色，为生物制造翻开了新的一页。

不久前，国家自然科学基金委员会（以下简称“自然科学基金委”）重大项目“工业生物催化剂的代谢反应机制与相关构建的研究”顺利结题。项目执行5年来，科学家着眼于与物质代谢同时进行的辅因子代谢过程，不仅推进了基于辅因子催化剂调控机制的科学认识，还实现了多项产业化应用。

“科技创新的选题要从产业中来。”回顾该重大项目的历程，项目首席科学家、南京工业大学原校长、中国工程院院士欧阳平凯告诉《中国科学报》。

瞄准“三低”掣肘

依靠大肠杆菌、酵母菌、丙酮丁醇梭杆菌等微生物自复制、自组装、自调控的智能化特点，一些相对廉价易得的原料可以接近理论转化率的水平，高效地合成出大量人们所需的产品。科学家们把它们称为“工业生物催化剂”。

姑苏人才计划 苏州
创新团队最高奖励5千万

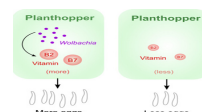
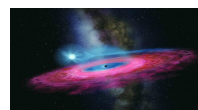
江南大学
2018年海内外优秀人才招聘启事

相关新闻

相关论文

- 1 多组分时空分析：走进单细胞的“社会”
- 2 香山科学会议：聚焦“灵长类细胞解码”
- 3 肠道细菌或有助瘦身
- 4 细胞“货物”转运体可助修复受损脑细胞
- 5 提供遗传性痉挛截瘫病理研究新视角
- 6 微型药物胶囊准确靶向癌细胞
- 7 日本批准首个在动物体内培育人类脏器的研究项目
- 8 研究发现多发性硬化相关细胞改变

图片新闻



>>更多

一周新闻排行

一周新闻评论排行

- 1 QS大学排名：中国七所高校跻身亚洲前十
- 2 裴钢：困于“众所周知”，何谈“科技创新”
- 3 院士数据盘点：获评“最强大脑”有多难？
- 4 中国工程院2019年当选院士颁证仪式举行
- 5 中国天文学家发现迄今最大恒星级黑洞
- 6 “农民院士”朱有勇：要把论文写在大地上
- 7 这只小兽耳朵有大“玄机”
- 8 第九届吴文俊人工智能科学技术奖颁奖
- 9 2020年度国家科学技术奖提名工作启动
- 10 袁隆平身边的年轻人

更多>>

编辑部推荐博文

- 访谈预告 | @科研汪：你幸福吗？
- 多情师妹遇饶舌师兄：你有千般妩媚我有定海神针
- 藏在“骨骼精奇”运动员背后的致命遗传病
- Best wishes for the Holiday Season
- 现在的研究生会学习吗？
- 量子霸权实现，传统信息体系何时会受到冲击？

更多>>

进入21世纪，化工领域中常用化合物的生物制造线路均已被打通，这主要依赖物质合成基因的导入。但越来越多的科学家发现，删除或导入外源基因、转录因子等后，许多代谢途径的结果具有不确定性。如果仅靠物质代谢，高效率、高收率、高浓度的工业催化过程往往难以实现。

“糖酵解途径就是一个典型的例子。”欧阳平凯介绍说。糖的无氧氧化称为糖酵解，指的是葡萄糖或糖原在无氧或缺氧条件下，分解为乳酸的同时产生少量三磷酸腺苷（ATP）的过程。但目前无论是单独还是联合强化表达糖酵解关键酶的编码基因，糖酵解的产物浓度、转化率和速率始终无法提高。

科学家发现，一些被称为“辅因子”的物质，可能在其中发挥了重要作用。

“辅因子的作用不容忽视。”欧阳平凯强调。自2011年起，他带领南京工业大学研究团队，与北京化工大学和天津大学的研究人员一起探讨工业生物催化领域存在的科学问题。

多场讨论会中，科学家分析了工业生产中“转化率低、浓度低、反应速率慢”的“三低”现象。他们认为，在科学层面对“辅因子代谢”认知不足，掣肘当前工业生物催化发展。

围绕“辅因子”的科学问题，经过3年酝酿提出、组织申请，2014年，欧阳平凯领衔的这一科研团队获得自然科学基金委员会重大项目“工业生物催化剂的代谢反应机制与相关构建的研究”的支持。

在科学家看来，这个选题既面向国民经济主战场的重大需求、具有战略意义，又是科学前沿的关键问题，值得开展深入研究。

回到基础研究中

面对产业面临的实际问题，回到基础科学研究中去，成为科学家解决问题的最优策略。

据介绍，该重大项目执行之初，科学家计划重点实现对“辅因子代谢与碳物质代谢的协同作用机制”的科学认识。他们将这一科学目标分解为4个课题，分别是“新一代代谢网络模型的构建与最优途径的设计”“辅因子对基因转录和代谢流调控的作用机制”“辅因子代谢调控体系的构建与表征”及“物质代谢与辅因子代谢的适配与优化”。

在不久前举行的该重大项目结题验收会上，南京工业大学制药与生命科学院教授应汉杰说，从逻辑上来看，前两个课题着眼于基础理论，针对的关键科学问题是“辅因子与物质代谢的调控机制”；后两个课题着眼于手段方法，目标是“高效生物催化剂的构建与优化”。

正是在这样清晰的逻辑框架下，科学研究工作逐步展开。在理论方面，研究人员在系统生物学指导下，构筑起新一代代谢网络模型。有了这一模型，研究人员可以计算出辅因子代谢调控的关键节点，有针对性地设计最优代谢途径。

例如，在谷氨酸棒状杆菌用葡萄糖产己二酸的代谢中，研究人员使用这一模型算出理论产率最高的三条途径。“计算中考虑辅因子的因素后，发现其中一条途径理论产率高达87%。”该重大项目科学家、北京化工大学校长、中国工程院院士谭天伟表示，“这说明，辅因子介入可以改变己二酸物质代谢原有的热力学体系，实现更优的代谢途径。”

此外，他们还建立起辅因子代谢调控的元件库，网站自2015年建设以来累计访问10万余次，成为研究代谢途径的有效工具。

同时，研究人员从辅因子再生、区域性调控、偏好性调控及动态调控等方面开展研究，发现了诸多新规律。例如，一项针对酿酒酵母的研究表明，将物质与能量调控策略耦合，是目标产物的代谢流最大化和快速化的重要策略。

有了基础理论的突破，高效生物催化剂的构建呼之欲出。例如，在传统丁醇发酵中，氢气和副产品丙酮大量产生，极大限制了反应的原子经济性和总产品价值。为此，构建了“NADH—补偿模块”“不需要另外操控丙酮等溶剂合成途径，丙酮就被彻底消除，这提高了丁醇的生产效率。”应汉杰表示。

2017年，该重大项目迎来突破。在该重大项目支持下，天津大学化工学院教授元英进团队在《科学》上发表2篇研究长文，介绍了他们在真核生物酿酒酵母2条染色体设计与合成方面的工作，为在基因组层面建立辅因子和碳物质代谢的快速优化平台奠定了基础。2018年3月，这项成果入选2017年度“中国科学十大进展”。

此外，他们还构建了一系列产物的生物合成路径，有效合成了天然产物、生物燃料、生物基化学品、医药以及燃料等。比如，高产番茄红素、7-脱氢胆固醇和脂肪醇酵母菌株研制成功。“从生产过程来说，过去需要从植物中萃取含量很低的有效成分，例如青蒿素的提取，现在利用人工合成酵母就可以生成，减少了对环境的破坏。”元英进指出。

科技创新的选题从产业中来，自然也会回到产业中去。该重大项目执行5年来，科研人员尝试不断延伸创新链，将基础研究成果推向工业化应用。“这些成果为工业环境下通过操控辅因子实现生物制造中原子经济性和时空效率的提升提供了理论基础和实现方法，推动了一些典型工业产品的生物制造。”欧阳平凯告诉《中国科学报》。

作为聚酯生产的原料，1, 3-丙二醇发展空间巨大。当前，美国杜邦公司以廉价的葡萄糖为原料的生物法生产技术路线已经形成垄断。

谭天伟介绍，在该重大项目支持下，研究人员开始探索一条以甘油为原料的全新生物高效合成1, 3-丙二醇的路线。其中，关键的科学问题便是碳代谢途径与1, 3-丙二醇合成的定量关系。

为此，研究人员建立了基于辅因子和碳代谢全局优化的新策略，最终使目标产品的产量达到每升86克，是传统途径的1.7倍。2014年，该研究团队在山东泰安建成年产2000吨1, 3-丙二醇生产线。

在生物乙醇发酵方面，应汉杰带领团队基于辅因子代谢的新理论，从微生物基因调控、新型反应体系构建两个方面着手，设计了一条全新的乙醇发酵工艺。

据介绍，采用此工艺，小试间歇式发酵和连续式发酵的产率达到了目前文献报道的最高水平。研究团队在2017年和2018年分别在广西中粮生物质能源有限公司进行了30吨级的中试和320吨级的工业化示范试验。试验表明，酵母发酵周期缩短了45%，平均糖醇转化率则提高了3.8%。

应汉杰表示，正是辅因子的调控改变了胞内的氧化还原状态，降低了副产物甘油的通量，提高了细胞的耐渗能力、减缓了细胞衰老、加速了葡萄糖消耗。

5年来，参与该重大项目的科学家心中已形成两幅对比鲜明的图景。一幅是大到整个世界的“生态阳光经济”——通过生物制造，利用可再生的微生物资源生产能源、化学品与新材料，实现太阳能驱动下的工业与农业可持续发展。

另一幅，则是小到肉眼看不见的微生物细胞——以辅因子观察细胞代谢的“窗口”刚刚打开。“期待未来获悉辅因子在细胞内工作的更多细节。”欧阳平凯说。

《中国科学报》（2019-07-29 第4版 自然科学基金）

打印 发E-mail给:

[关于我们](#) | [网站声明](#) | [服务条款](#) | [联系方式](#) | 中国科学报社 京ICP备07017567号-12 京公网安备110402500057号

Copyright © 2007-2019 中国科学报社 All Rights Reserved

地址：北京市海淀区中关村南一条乙三号

电话：010-62580783