

LETTER

doi:10.1038/nature19769

**Rewriting yeast central carbon metabolism
for industrial isoprenoid production**

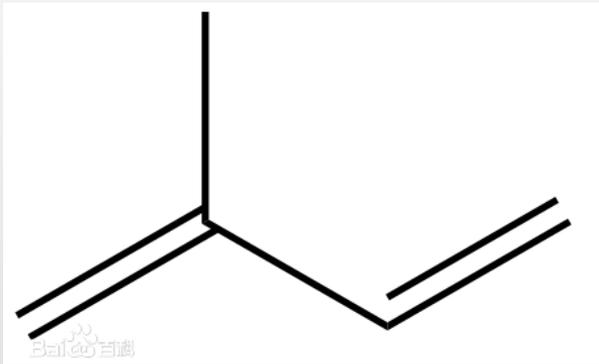


报告人: 罗瀚

2017. 1. 10

研究背景

- 类异戊二烯是以异戊二烯为单元构建的一类化合物家族。类异戊二烯在自然界中分布广泛，是天然物质中种类繁多的一类化合物。其中低等萜类主要存在于高等植物、藻类、苔藓和地衣中，在昆虫和微生物中也有发现。目前已知类异戊二烯类20000多种，据估计这仅占自然衍生物的一小部分。



异戊二烯

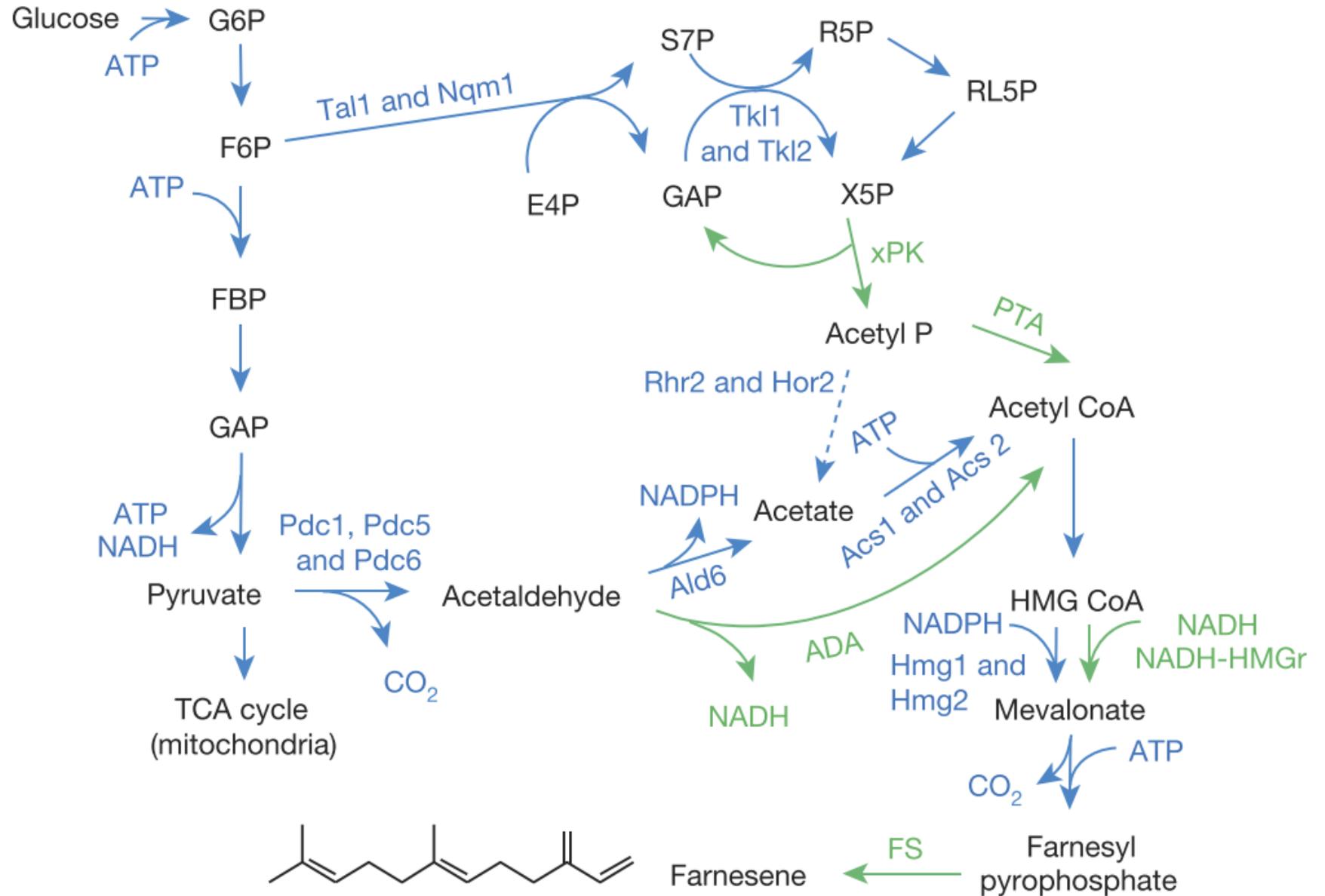
种类	举例	功能
异戊二烯基类	细胞分裂素	生长调节
单萜类	薄荷醇	植物香味、花香、植物与昆虫的相互作用
固醇类	菜油甾醇	膜结构和功能
倍半萜类	衣壳醇	植物发育相互作用
多聚异戊二烯醇	多萜醇	糖基化作用
	辅酶 Q	电子转移
	质体醌	电子转移
	类胡萝卜素	光保护作用
	叶绿素	光保护作用
双萜类	赤霉素	生长调节
	脱落酸	生长调节
	蓖麻烯	植物发育相互作用

核心内容

Synthetic pathway for acetyl-CoA-derived bioproducts in *S. cerevisiae*

Blue : Native

green : Synthetic



研究结果

化学反应上理论的生产1mol金合欢烯消耗原材料(葡萄糖)的量

Table 1 | Fermentation performance limits of native and engineered reaction networks

Reaction network	Minimum mols required per mol farnesene		Maximum theoretical performance			
	Glucose (C ₆ H ₁₂ O ₆)	O ₂	C-mol yield (C-mol/C-mol)	Molar yield (mol/mol)	Mass yield (g/g)	Productivity (g l h ⁻¹)*
Native <i>S. cerevisiae</i> network	4.76	7.55	0.526	0.210	0.238	2.71
Native network + ADA + NADH HMGr	4.50	6.00	0.556	0.222	0.252	3.41
Native network + (x/f)PK + PTA	4.15	3.93	0.602	0.241	0.273	5.20
Native network + ADA + NADH-HMGr + (x/f)PK + PTA	3.81	1.85	0.657	0.263	0.298	11.0
Chemical limit, glucose as sole reactant	3.50	0	0.714	0.286	0.324	n/a

Identification of functional enzymes

eutE 蛋白表达催化 ADA（酰化的乙醛脱氢酶） reaction。

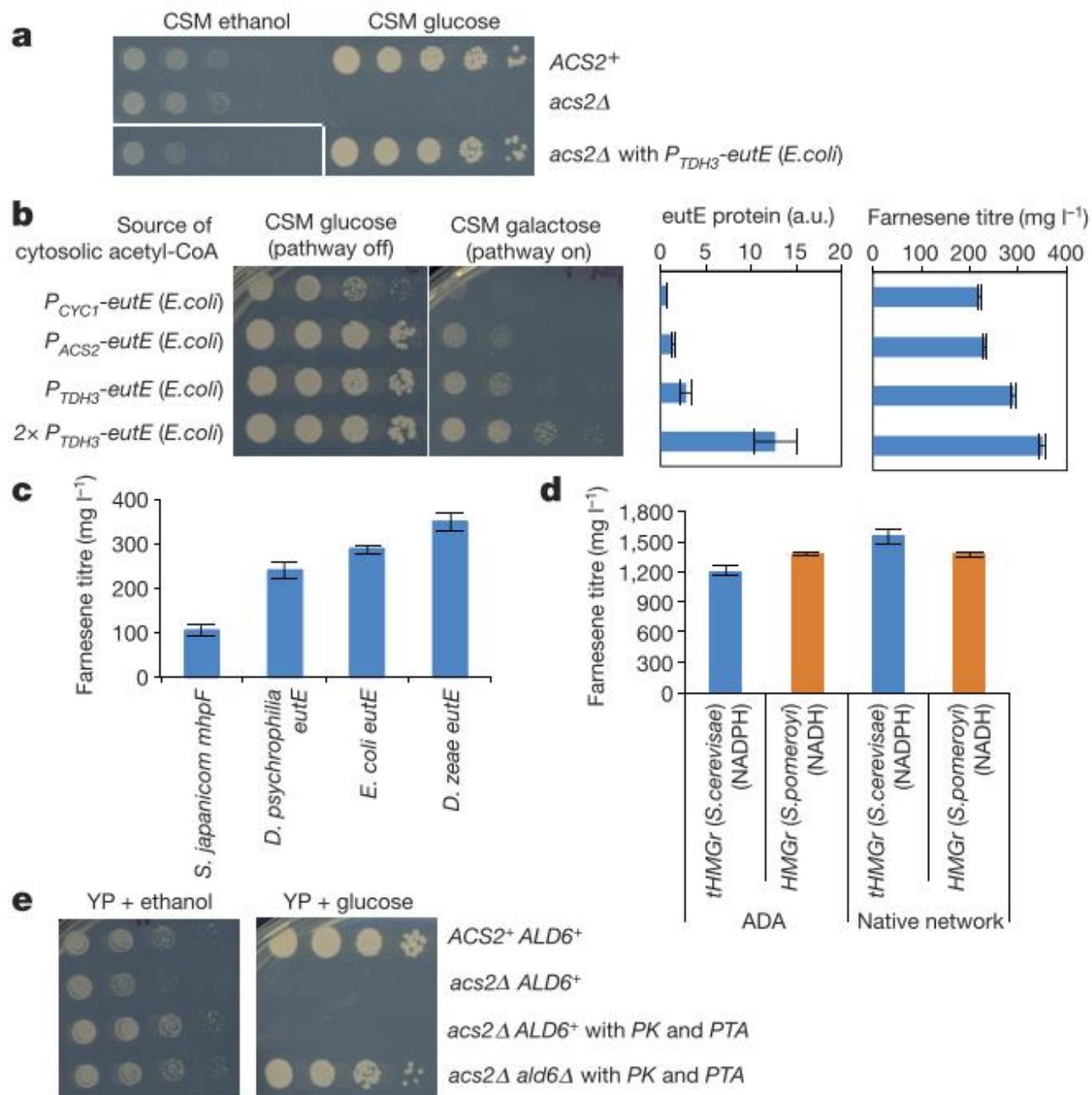
A图表明ADA reaction在酵母中也能有 ACS（乙酰辅酶A合成酶）的功能。

B图表明TDH3的产物eutE蛋白的产量越高，金合欢烯的产量就越高。

C图表明使用不同的微生物中eutE金合欢烯的产量也不同。

D图表明了NADH-HMGr相比于传统的tHMGr在ADA中的催化作用更明显。而在Native途径中则相反

E图表明了Pk和PTA能够起到产生乙酰辅酶A的作用。



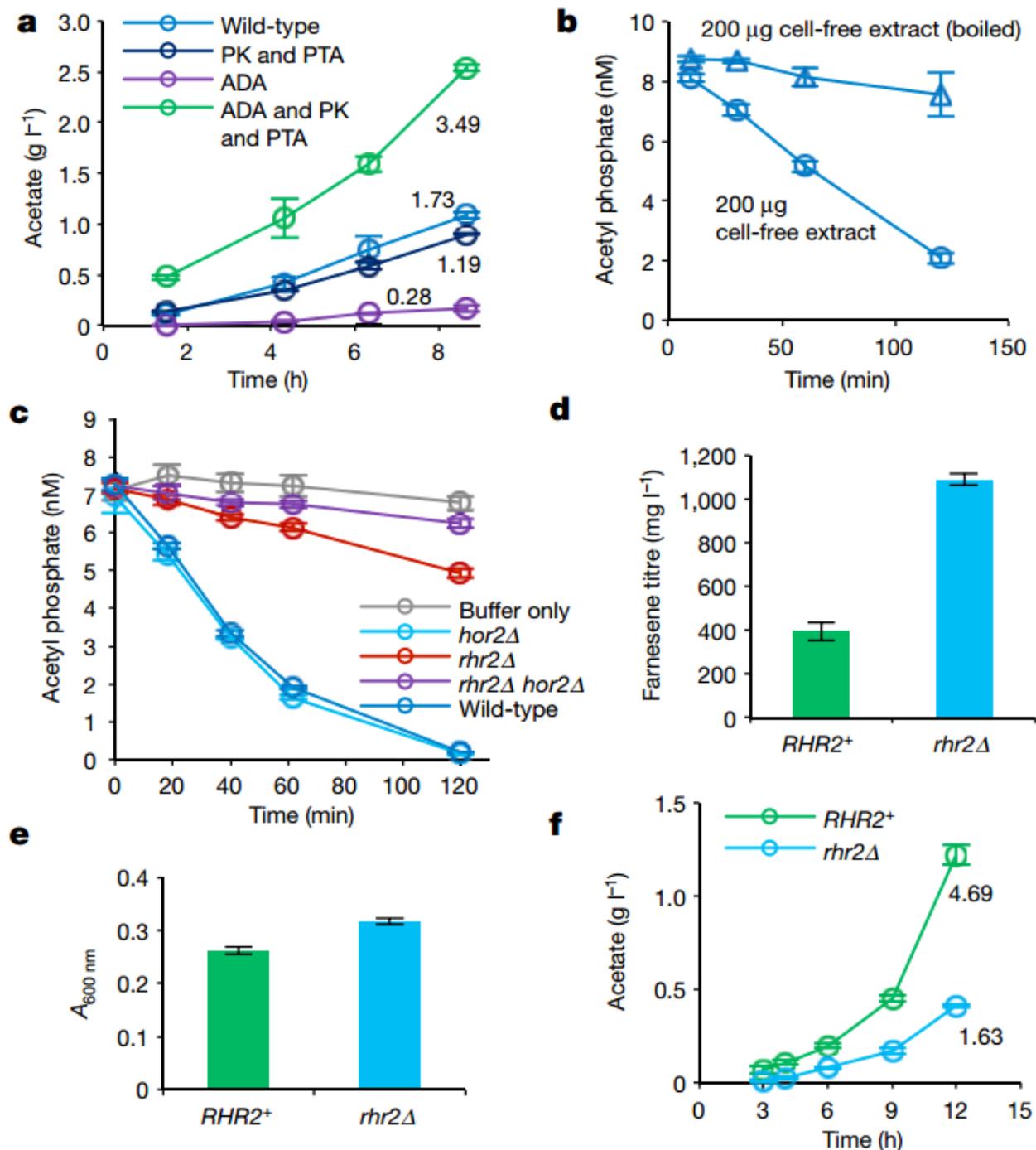
Identification of interfering, previously uncharacterized native reaction

A图说明了在acs, ald6缺乏的体系中, 加入ADA, PK和PTA途径发现乙酸的含量会升高。

B图表示无细胞体系下, 加热后酶失活, 乙酰磷酸无法水解。

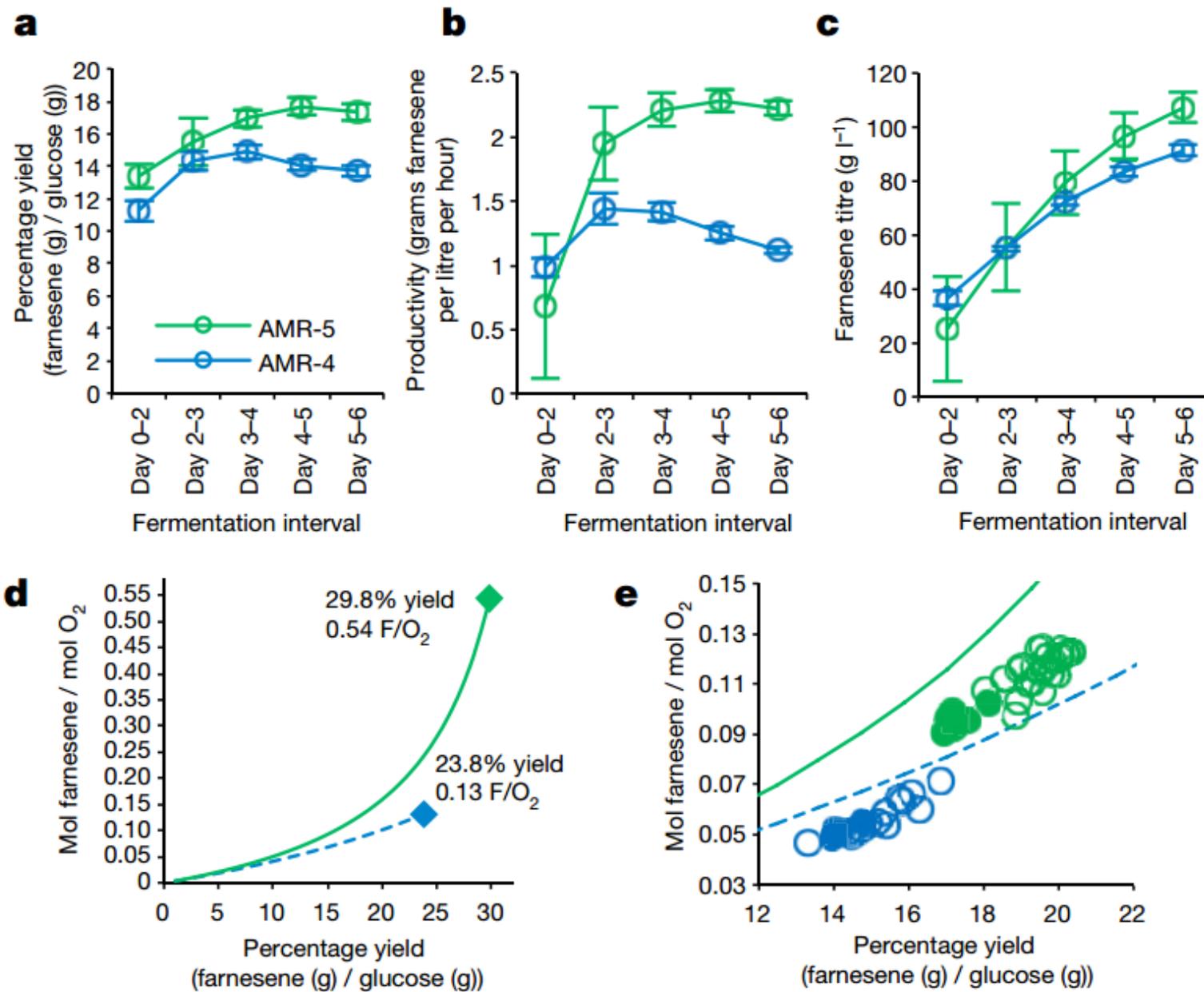
C图表示的在rhr2缺乏的体系中, 水解活性会很低, 仅hor2缺乏的体系中与正常相比不明显, 但同时缺乏的时候水解活性会更低。认为水解反应中rhr2是主导酶, hor2是cofactor

D~F:说明的是抑制这个水解反应的重要性



Fermentation performance

与Native pathway 相比，重建后的C代谢生产类异戊二烯的高效性



总结

本文通过重建酵母核心C代谢提高了异戊二丁烯，降低了生产成本，减少了二氧化碳的排放量，合成效率更利于工业化。

可能的不足：个人觉得整个代谢生产过程还是由微生物来进行控制，重建后的C代谢是否能够进一步改进到完全由人控制。另外重建的代谢对菌株生长是否会有不利的影响。

启发：多角度对待问题，在解决问题的时候要有创造力。

The background features a light gray gradient on the left and a complex geometric pattern of overlapping triangles and polygons in various shades of gray on the right. The word "THANKS" is centered in the lower half of the image.

THANKS