

重构工业菌让“细胞工厂”绿色高效

■本报记者 李晨 实习生 杨晨

对于工业细菌“大肠杆菌”来说,三羧酸循环在其有氧生长过程中发挥着重要作用——将碳源转化为细胞生物量。但将碳通量从细胞生长转移到工业界感兴趣的产物上会干扰天然代谢,并可能影响碳效率。

理论上,阻断三羧酸循环及其旁路可以减少碳耗散,不过,三羧酸循环的阻断往往会干扰细菌的自然生长。

中国科学院微生物研究所研究员陶勇团队设计出一种全新的具有不完整三羧酸循环的大肠杆菌底盘细胞,使有氧发酵的碳损失降到最低。近日,相关论文发表于《自然-通讯》。

“有了这个底盘细胞,所有 α 酮戊二酸依赖型的酶催化反应都可以得到优化,可以说是‘一石多鸟’。”论文共同通讯作者陶勇说。

一个具有挑战性的决定

三羧酸循环是需氧生物体内普遍存在的代谢途径。它将有机物分解为二氧化碳和水,同时产生大量高能分子,是糖类、脂类和氨基酸的最终代谢通路。

论文共同通讯作者、中国科学院微生物研究所项目研究员林白雪告诉《中国科学报》:“三羧酸循环是好氧生物生命中必需的循环。我们在这项研究中‘断’了三羧酸循环,这是一件很有挑战的事。”

关于这项研究的起源,要追溯到10年前。2013年,青霉素由于易造成过敏而渐渐淡出患者的选择范围,但当时我国青霉素产能犹在。

一向关注产业的陶勇注意到,不易引起过敏的头孢菌素与青霉素的结构相差不大。如果能将青霉素转换为头孢菌素,一方面能够解决青霉素耐药问题;另一方面也能用生物合成取代原本生产工艺中的化学反应,减少重金属污染。

“有一种酶可以将青霉素转换为头孢菌素的母核,这种酶天然的作用对象是青霉素N,而我们生产的是青霉素G。”陶勇介绍说,“当时,中国科学院微生物所研究员杨克迁虽然提高了酶对青霉素G的亲合力,但催化能力



生物转化罐。陶勇/摄

还是很低。”

陶勇团队研究发现,要提升这个酶的催化能力,共底物 α 酮戊二酸是另一个必需品,而 α 酮戊二酸是三羧酸循环的中间代谢产物。但其通过外源添加的工艺成本太高,如何绿色高效地向青霉素到头孢的催化反应中供应 α 酮戊二酸,成为难题中的难题。

“既然外源行不通,那就试试内源。”陶勇说, α 酮戊二酸在青霉素到头孢的催化反应中会生成琥珀酸,而在三羧酸循环中, α 酮戊二酸同样会生成琥珀酸。该团队由此设想,如果能将三羧酸循环中的 α 酮戊二酸在催化反应中转化为琥珀酸,不就解决内源供应问题了吗?

基于此,研究人员将三羧酸循环中 α 酮戊二酸到琥珀酸的通道断开,把青霉素到头孢的酶催化反应偶联到循环之中,这样既能在细胞正常生长的同时为酶提供必需的底物,又解决了 α 酮戊二酸依赖型的一系列酶

的催化能力不足问题。

“我们当时只改了这一步,就把酶催化效率提高了11倍。”林白雪说。2015年,该研究成果发表于美国《国家科学院院刊》。

适者生存的“聪明”细胞

然而,新的挑战又出现了。陶勇回忆道:“三羧酸循环断了之后,细胞只能在实验室提供的营养丰富的牛肉膏蛋白胨培养基中生长,一旦移到工业生产所用的无机盐培养基中就不长了。”

对此,陶勇团队开始进一步探索工业化路径。

自然界中有些微生物天生不具有三羧酸循环,但也能在有氧条件下生存。这让论文第一作者、当时在中国科学院微生物研究所读博的周航兴奋起来——是否可以通过人为进化,让切断三羧酸循环的菌调节自身来适应无机盐环境呢?

周航继而开展了为期11周的适应性进化实验。“我们先把没有完整三羧酸循环的菌放在牛肉膏蛋白胨培养基中生长,看到菌长起来后再把它整体稀释10倍,取其1/10转接到葡萄糖培养基里。我们经过45轮循环之后发现,没有完整三羧酸循环的菌能够在无机盐培养基中正常生长。”随后,团队成员开始着手基因组分析。

2017年,在美国特拉华大学教授Maciek R. Antoniewicz的帮助下,陶勇团队根据碳13代谢流数据分析,终于发现了不完整三羧酸循环下细胞仍能正常生长的奥秘——在细胞中央代谢提供的12个分子中, α 酮戊二酸、草酰乙酸和丁二酰辅酶A是三羧酸循环所必需的。

“通过代谢流分析可以发现,除去人工阻断循环的地方,还有两处没有流量通过,并且正常的三羧酸循环是顺时针流动的,进化后的菌中有一步是逆时针流动。”陶勇告诉《中国科学报》,“细胞很聪明,我们不让它从这边走,它要活下去就只能掉转头,突变另一步反应,以此维持琥珀酰辅酶A的产生。”

于是,他们在实验室里实现了让不完整

三羧酸循环的细胞在无机盐培养基中生存。

实现高价值化学品的生物制造

从设计到进化再到解析,是一个成熟的研究发现。但周航并不满足于此。

“大肠杆菌与很多好氧微生物一样,‘吃’进去的葡萄糖在三羧酸循环中会转化为二氧化碳。”周航说,二氧化碳的排放减少了直接用于产品合成的碳通量,从而对产品产量产生负面影响。因此,阻断三羧酸循环及其旁路可以减少碳耗散,促进好氧发酵中的化学生物合成。这是科学家一直想要解决的提高有氧发酵生产效率的问题。

有没有办法让细胞不需要琥珀酰辅酶A,就能在工业化生产中提高生产效率?

“将外源乙酰辅酶A依赖途径引入大肠杆菌中,使大肠杆菌不需要依赖琥珀酰辅酶A。”林白雪说,他们发现,改造后的大肠杆菌在三羧酸循环缺失的情况下,在无机盐中长得很好。

研究团队构建了一种没有功能性三羧酸循环的大肠杆菌菌株,该菌株可以作为化学物质生物合成的通用底盘。利用这个底盘细胞,他们实现了4种不同化学品的生物合成,提高了产物转化率。

该团队又进一步以左旋肉碱生物合成为突破口,利用上述工业底盘细胞构建微生物细胞工厂,实现了左旋肉碱的绿色高效生物制造。

左旋肉碱是人体内天然存在的一类氨基酸物质,被广泛应用于食品添加剂、饲料添加剂、药物治疗等多个领域,预计2025年其市场规模将达到2.5亿美元。

“左旋肉碱项目转化的实现,说明这个底盘细胞可以‘一石多鸟’,实现了研发的闭环。”林白雪说。

陶勇表示,该研究成果不仅打破了从实验室到产业化的关键瓶颈,更为微生物发酵减碳提供了新思路。未来,这座绿色高效的“细胞工厂”将会陆续赋能多种化学品合成。

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1038/s41467-024-46655-4>

番茄新品种刷新纪录 转化金额超五千万

“如果儿时的番茄可以打6至7分,那‘倍味美’可以打8至9分!”近日,华中农业大学(以下简称华中农大)教授叶志彪团队创制的一款新品草莓番茄——“倍味美”在山东寿光首次发布。发布会上,华中农大、湖北洪山实验室及相关企业签署了成果转化协议,单项品种转化金额超过5000万元,刷新华中农大单项品种转化金额纪录。

在山东寿光现代农业高新技术试验示范基地,中国工程院院士邓秀新详细了解“倍味美”的栽培和管护全过程。他表示,品质好、价值高的“倍味美”,赋能健康美好生活、满足了人们对高品质番茄的需求。

在高品质番茄“倍味美”成果评价会上,评价组认为,该成果技术成熟度高、创新度高,总体达到同类研究国际先进水平,其中高品质番茄品种育种达到国际领先水平。

据悉,10多年来,叶志彪带领团队鉴定了番茄种质3950份,创新种质10025份,其中优异种质68份,研发出番茄品

质标记15个,建立了完善的分子标记和基因组辅助番茄品质育种技术体系,并在番茄育种单位推广应用,显著提升了番茄品质育种效率。

据介绍,在寿光,“倍味美”品种亩产约为8000~12000公斤,在山东烟台沿海盐碱地可以达到亩产16000公斤。按照市场价折算,种植户一亩地毛收入超过10万元。截至目前,该品种已在山东、河南、甘肃、陕西、湖北、四川、山西等多个省份累计推广317.5万亩,新增产值70多亿元。



▲邓秀新(右一)、叶志彪(右二)在番茄基地。

▲番茄新品种“倍味美”。

蒋朝常/摄

舟晨/摄

被生活改变的读书

■王扬宗

4月23日是第29个“世界读书日”。今年的主题是“读书改变生活”,但从个人读书经历看,我首先体会到的是被生活改变的读书。

50多年前,当我开始读书识字时,却处在一个无书可读的特殊时期。一年级开学很久,我们也没有领到课本,后来有了课本却很薄,不一会儿就看完。识字后的我很想看,但那时书少得可怜,即使看到一些故事性不强的连环画、小人书,也是如获至宝。不管怎样,课本毕竟是我们获取知识的来源。每当开学,虽然新发下来的课本不过两三册,但其油墨香令人至今难忘。

从初中到高中,社会生活逐步恢复正常。高一语文老师不喜欢讲现代文章,给我们增加了不少文言文的阅读量,初步培养了我们的文言文阅读能力。高二老师又给我们订阅了《中国青年报》,“人生观”讨论和“小辣椒”等栏目促使我们思考现实种种。大量的新时期文学作品进一步打开了我们的视野。短短两年高中过得匆忙而充实,读书面拓展了不少。

进入武汉大学,我终于能够自由、自主地读书了。这得益于校长刘道玉倡导的学分制,也得益于学校开辟的开放书库。这间书库原来只是个期刊阅览室,有几百种从专业到科普的新期刊;不久扩大为开放的

中文书库,在校生都可以进书库自选图书借阅。我的大学岁月,几乎每一天都会在那里度过。它使我感受到什么是知识的海洋。许多闻所未闻的学科领域、图书刊物和经典名著,我都是从那里开始了解。珞珈山的校园风光令人难忘,但让我最怀念的却是这间开放书库。

读研和最初工作的几年,最难忘的是在北京图书馆、中国科学院图书馆和上海图书馆的读书经历。那时北京图书馆总馆在文津街,外文旧报刊和旧书度藏于柏林寺书库,该书库对一次可以借阅阅览的图书或报纸期刊订本数量没有设限,因此我得以比较系统地翻阅了清末民初的《北华捷报》《教务杂志》和英国《自然》杂志等书刊。

中国科学院图书馆社科部藏书非常丰富,每天一早,不大的阅览室就挤满了读者,有白发苍苍的老者,也有朝气蓬勃的青年。在那里,我读了许多近百年以来很少有人问津的清末科技译著,也不时骑车去位于北京中关村的图书馆本部查阅资料,只是那里更加拥挤。每天早上一开门,来自北京各单位乃至全国的读者就迅速占据了图书馆的各个阅览室。因为这里有全国外文自然科学原刊最为丰富的馆藏,要了解世界科技的最新动态,舍此莫由。

那时候,我学习研究的主题是近代科学在中国的传播,而上海是这个主题展开的最重要城市。因此,从1986年到1990年代初期,每年我有一个月左右时间在上海读书。上海图书馆的南京东路总馆和长乐路书库及其徐家汇藏书楼,以及圆明园路中国基督教三自爱国会的图书馆等处,我都是常客。我特别珍惜那些来之不易的读书机会。

三四十年来,要想找到19世纪外科学书十分困难。有时需要费尽周折才能偶尔找到清末科学译著英文底本的少许几册。偶有机会,我在德日英等国的大学图书馆或国家图书馆查阅各种图书时,才能够找到更多的英文底本。那时已经到了互联网时代的初期。近20多年来,随着大量图书期刊数字化共享,各种资料随处可见,往日那种奔波于各种图书馆查找资料的日子一去不复返了。

书店和图书馆一样都是读书爱好者的乐园。北京、上海的新书店,也是我经常光顾之所。北京琉璃厂、地坛书市和上海福州路等旧书市场最令人流连。近20多年来,随着网络书店的发展,我的主要买书之所转移到了孔夫子旧书网。还有一些国际旧书店,图书之丰富令人欣羡,我从中补备了一

些必要的专业图书和学科经典。由此更深刻地感受到我们的通识教育和专业训练问题不少,其中缺乏必要的图书资料仍然是一个重要短板。

如果说专业阅读是一种职业行为,经典阅读则是与过去伟大思想和知识对话的必要方式,更需要终身不懈。有条件、有能力和有意愿阅读这些经典的中国读者恐怕并不多。记得世纪之交的十余年间,由于经费所限,国字号的某些专业图书馆每年购藏的外文图书不过区区百余种,期刊种数也出现了断崖式下跌。尽管近些年条件已彻底改观,但从一些图书数据库的使用数据看,中国科技工作者的阅读量似乎不多。由于读者寥寥无几,有的单位甚至将前人千辛万苦收集来的一些科学旧书刊处理掉了。这难免会限制我们的专业水平和学术高度,恐怕也与“钱学森之问”有一定关系。近些年,许多富丽堂皇的新图书馆盖起来了,但读者并不多,有的甚至门可罗雀。提振国人的读书兴趣,仍然是一项艰巨的任务。

我们有幸生活在一个千年难遇的中国和世界都在发生巨变的时代。半世纪不过历史的短暂一瞬,却彻底改变了我们的读书方式。作为一个亲历了从传统到巨变的读书人,我相信,不管书籍的形式发生多大变化,不管阅读方式和习惯如何改变,读书仍然是我们学习前人思想和创造的主要渠道,也是我们认识自然与社会、理解历史与现实的重要途径。读书奠定基础,读书拓宽视野,读书塑造人生。在读书随生活而改变的同时,读书也改变着我们的生活。

(作者系中国科学院大学人文学院教授)

发现·进展

哈尔滨工业大学(深圳)

观测到电磁波的动态传播

本报讯(记者刁雯蕙)近日,哈尔滨工业大学(深圳)空间科学与应用技术研究院教授袁丁与合作者利用全球先进空间太阳望远镜——太阳动力学天文台,观测到电磁波的动态传播,证实了太阳日冕的特殊结构以及太阳、行星等大型天体可作为电磁信号的放大器,实现星际间通信或能量传输。相关成果发表于《自然-通讯》。

长期以来,人类利用玻璃或冰来控制光束,即电磁波,比如利用凸透镜聚焦太阳光用于取火;照相机利用透镜采集物体光线定格瞬间;望远镜利用透镜或反射镜采集太阳光线用于天文观测……光线经过大型天体发生偏折,形成引力透镜效应,可用于探测宇宙中的黑洞和暗物质。

在该研究中,研究团队发现,太阳耀斑爆发触发了大尺度磁流体动力学波,波前以太阳耀斑为中心,向四周扩散传播,磁流体动力学波途经一个巨大的冕洞。

“日冕中温度低、等离子体密度低、磁场强度低的区域,在空间太阳望远镜的极紫外波段辐射弱,所以被称为冕洞。”袁丁介绍,冕洞充当了凸透镜的角色,磁流体动力学波从四周扩散变为向焦点逐渐聚焦。

据测量,该磁流体动力学波经过聚焦后,波动的振幅增加了3倍,所携带的能量流提升了7倍,表明这种现象具备能量聚焦的效应。

据了解,研究团队采用了美国太阳动力学天文台望远镜提供的大气成像阵列的高清观测资料,该望远镜是世界上目前正在运营的最大的天基太阳望远镜之一。此外,研究团队还运用了世界上最先进、最完备的磁流体动力学数值模拟程序,完整再现了磁流体物理学波的透镜效应的传播过程。

相关论文信息:
<https://www.nature.com/articles/s41467-024-46846-z>

中国科学院国家天文台

发现高效提取宇宙学信息新途径

本报讯(记者甘晓)中国科学院国家天文台星系巡天宇宙学科研团队与国际同行合作,开发了一套新方法,实现从星系两点关联函数中提取多点关联函数,为下一代大型星系巡天开展宇宙学前沿研究提供了新思路,开辟了新途径。相关研究成果近日发表于《通讯物理》。

科研人员介绍,在目前的精确宇宙学时代,大规模星系红移巡天是探索宇宙的利器。通过测量大量遥远天体的光谱,科学家可以利用红移巡天获取宇宙不同演化时期的密度场。星系密度场中包含重要的星系成团性信息,具体体现在星系的两点及多点关联函数中。

星系的多点关联函数与两点关联函数高度互补,对研究暗能量、暗物质及引力性质至关重要。但由于多点关联函数的复杂性,对其测量和建模都具有一定挑战性,因此在宇宙学应用中存在瓶颈。

为此,科研人员经过多年合作研究,开发了一整套从星系两点关联函数中提取多点关联函数的新方法。在最新发表的论文中,科研人员基于星系密度场重构技术,通过将重构前和重构后密度场有机结合的方式,准确、高效地提取了大部分三点和四点关联函数信息。

科研人员表示,这项成果为基于暗能量光谱仪、主焦点光谱仪和中国空间站巡天等下一代大型星系巡天开展宇宙学前沿研究提供了新思路。

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1038/s42005-024-01624-7>

中国科学院西北生态环境资源研究院

探明青藏高原东南部黑碳气溶胶主要排放源

本报讯(见习记者叶满山)近日,中国科学院西北生态环境资源研究院在青藏高原东南部黑碳气溶胶来源及影响研究方面取得重要进展。研究发现,南亚和东南亚为青藏高原东南部黑碳气溶胶主要排放源,这对深入理解青藏高原冰川消融现象及全球气候变化具有重要意义。相关论文发表于《整体环境科学》。

黑碳气溶胶是化石燃料和生物质不完全燃烧的产物,具有强烈的吸光性,是仅次于二氧化碳的大气升温气候强迫因子。黑碳沉降到冰雪表面会导致反照率降低,从而加速冰川和积雪的消融,进而改变区域的水文过程及水资源变化。青藏高原是我国冰冻圈最为发育的区域,在全球变暖背景下,青藏高原多数区域冰川处于加速萎缩中,其中黑碳等吸光性杂质的影响不可忽视。

科研团队对梅里雪山明永冰川区的黑碳气溶胶进行了强化监测,并结合区域气候化学耦合模式对黑碳气溶胶的来源和气候效应进行了量化分析。研究发现,明永冰川区黑碳气溶胶的年均浓度远高于青藏高原内陆,且呈现明显的季节变化特征,在4月份达到最高值。黑碳气溶胶呈现双峰值日变化模式,春季变化幅度最为剧烈,说明黑碳气溶胶来源、传输及边界层厚度受气候条件的影响较大。

值得注意的是,青藏高原毗邻的南亚和东南亚是全球黑碳高排放区之一。据介绍,这些区域排放的黑碳气溶胶能够跨越喜马拉雅山脉,长距离传输到青藏高原内陆地区,对青藏高原黑碳气溶胶的贡献超过60%,主要影响高原的南部和中部地区。这一发现为理解青藏高原黑碳气溶胶的来源提供了新视角,也为进一步探讨黑碳等吸光性杂质的气候效应及国际间的黑碳减排合作提供了有益参考。

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2024.172262>