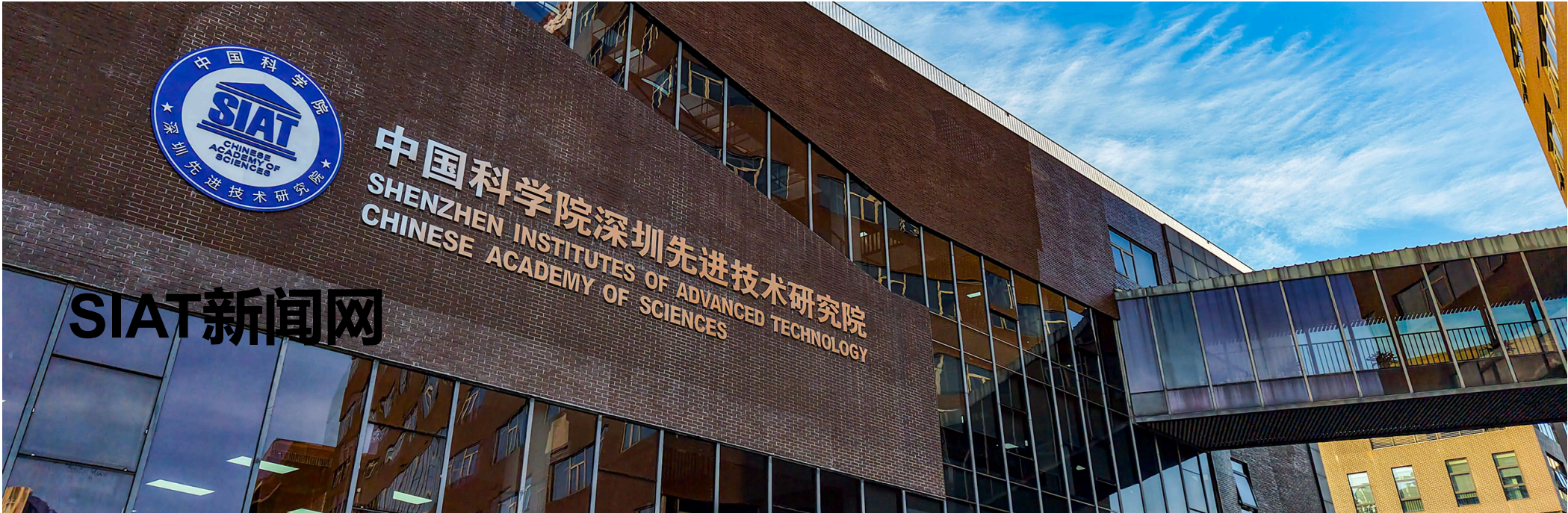




要闻播报

(../tptyw/)

科研进展

(../)

综合新闻

(../zhxw/)

合作交流

(../hzjl/)

学术活动

(../xshd/)

媒体报道

(../mtbd/)

档案频道

(../dapd/)

刊物与文化

(../kwywh/)

Metabolic Engineering | 定量合成生物学全国重点实验室构建金属编程光-生物杂合体系，驱动黄酮木脂素从头合成

发布时间：2026-08-03 【字体：大 中 小】

(https://service.weibo.com
url=https%3A%2F%2Fww
%E7%94%9F%E7%89%

近日，由中国科学院深圳先进技术研究院定量合成生物学全国重点实验室/合成生物学研究所 Howard H. Chou正高级工程师领衔的研究团队，在*Metabolic Engineering*期刊发表了题为"Metal ion-program flavonolignan biosynthesis and enable photo-biohybrid production"的重要研究成果。他们发现，水飞蓟类黄酮木脂素可以在体外通过非酶的、金属调控的光催化途径进行组装。该光催化体系能够从天然底物花旗松素（taxifolin）和松柏醇（coniferyl alcohol）出发，生成水飞蓟素中的六种主要黄酮木脂素，其中包括此前酶法一直无法合成的silychristin类化合物。研究进一步揭示，Fe³⁺和Al³⁺等金属离子可作为“程序性开关”精确调控自由基偶联的区域选择性，进而决定产物的骨架类型。

该研究首次将这种非生物光化学过程与工程化酿酒酵母的胞内代谢相结合，构建了“光-生物杂合”（photo-biohybrid）生产平台，实现了从葡萄糖直接从头合成水飞蓟素类黄酮木脂素，为天然产物的可持续生产和新结构类似物的发现开辟了全新路径。

黄酮木脂素由类黄酮和苯丙烷类前体通过氧化偶联形成。长期以来，学术界普遍认为这类化合物的合成依赖酶介导的自由基偶联过程，类似于木质素的生物合成模式。早期仿生研究证实，过氧化物可催化花旗松素与松柏醇生成类似黄酮木脂素的产物，因此过氧化物酶和漆酶被认为参与了黄酮木脂素的组装。

然而，随着研究深入，越来越多的证据表明，水飞蓟中的黄酮木脂素生物合成受到严格的遗传调控。基因同质的植物在不同环境条件下表现出稳定的化学表型，且不同化学表型之间的杂交后代呈现中间态的黄酮木脂素组成，这些现象提示终末偶联反应可能受“导向蛋白”（dirigent proteins）等因子的酶

学调控，而非简单的随机自由基偶联。但迄今为止，尚无任何报道的酶学体系能够在体外重现水飞蓟中全部天然黄酮木脂素谱，特别是silychristin类化合物。

基于此，研究团队提出了一个颠覆性的科学假设：黄酮木脂素的合成是否可以不依赖酶催化，而通过非生物的化学路径完成？光化学能否驱动自由基产生并引导偶联反应的发生？本研究正是围绕这一假设展开探索。

为验证上述假设，研究团队首先测试了不同光源对花旗松素与松柏醇偶联反应的影响。结果发现，太阳光或UVA照射能够生成水飞蓟中检测到的七种主要黄酮木脂素，而UVB和UVC主要导致底物降解。加入天然四吡咯光敏剂原卟啉IX（PPIX）后，偶联效率显著提升，生成的产物谱与天然水飞蓟种子中的黄酮木脂素组成高度相似，且首次在体外合成了silychristin类化合物。

研究团队进一步筛选了不同金属离子对光催化反应的影响，发现Fe³⁺和Al³⁺能显著改变产物分布——在Al³⁺作用下，silychristin类产物的占比可高达总黄酮木脂素的84%。而Mn²⁺则主要提高总产量而不改变产物选择性。通过光谱分析和EDTA螯合实验，团队证实了这种区域选择性的分子机制：Fe³⁺或Al³⁺与花旗松素邻二酚羟基发生配位，从空间和电子两方面限制了原本生成silybin类产物的反应路径，转而引导自由基攻击相邻碳位点，最终构建silychristin的特有骨架。

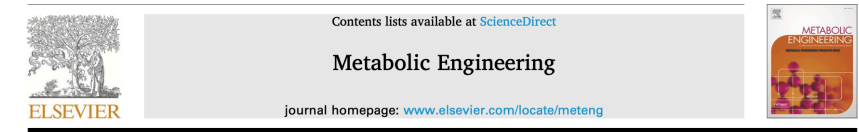
在阐明非生物光化学机制后，团队将目光转向了与微生物代谢的整合。他们通过系统的代谢工程改造，在酿酒酵母中逐步构建了花旗松素合成途径、松柏醇合成途径，并引入植物来源的HCT-C3H分流途径以优化前体供应平衡。经多轮优化后，最终获得的菌株能够同时生产花旗松素和松柏醇，实现了两种前体的近等摩尔供给。在此基础上，团队进一步过表达酵母内源和异源血红素途径基因，使该菌株同时具备原位合成光敏剂PPIX的能力。将这一工程菌株（ySM93）的发酵液补加金属离子后直接进行光照，成功实现了从葡萄糖到水飞蓟素黄酮木脂素的“一锅法”从头合成，无需中间产物的分离纯化。不同金属离子在发酵体系中也重现了与体外一致的调控规律：Mn²⁺提升总产量，Fe³⁺和Al³⁺富集silychristin。

此外，团队还将这一策略推广到非天然底物体系：用秦皮素（esculetin）替代花旗松素进行光催化偶联，成功合成了三种此前未见报道的类黄酮木脂素新类似物（QS-4、QS-9A、QS-9B），同样实现了金属调控的区域选择性，证明了该方法的普适性和扩展潜力。

本研究的主要发现在于：黄酮木脂素的生物合成并非只能依赖酶催化，还存在一条由金属离子调控的非生物光化学路径。Fe³⁺、Al³⁺和Mn²⁺三种金属离子对反应产物的产量和区域选择性表现出“分工明确”的调控作用——其中Al³⁺充当区域选择性“向导”，Mn²⁺作为催化效率“增强剂”，Fe³⁺则兼具双重功能。该研究首次实现了6种水飞蓟素类天然产物的体外合成，也为通过改变酚类底物和金属离子组合来合成自然界不存在的黄酮木脂素新类似物提供了通用平台，有望加速药物先导化合物的发现和开发。

中国科学院深圳先进技术研究院定量合成生物学全国重点实验室/合成生物学研究所Howard H. Chou正高级工程师为本文的通讯作者，课题组原助理研究员杨加增为本文的第一作者，中国科学院深圳先进技术研究院为本文第一完成单位。研究工作得到了比尔及梅琳达·盖茨基金会的资助和深圳合成生物学创新研究院等项目的支持。

原文链接 (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1096717626001011?via%3Dihub>)



Metal ions program flavonolignan biosynthesis and enable photo-biohybrid production

Jiazeng Yang ^{a,b}, Yajing Fan ^{a,b}, Howard H. Chou ^{a,b,*}

^a State Key Laboratory of Quantitative Synthetic Biology, Shenzhen Institute of Synthetic Biology, Shenzhen Institutes of Advanced Technology, Chinese Academy of Sciences, Shenzhen, 518055, China
^b Center for Synthetic Biochemistry, Shenzhen Institute of Synthetic Biology, Shenzhen Institutes of Advanced Technology, Chinese Academy of Sciences, China, 518055, China

文章上线截图

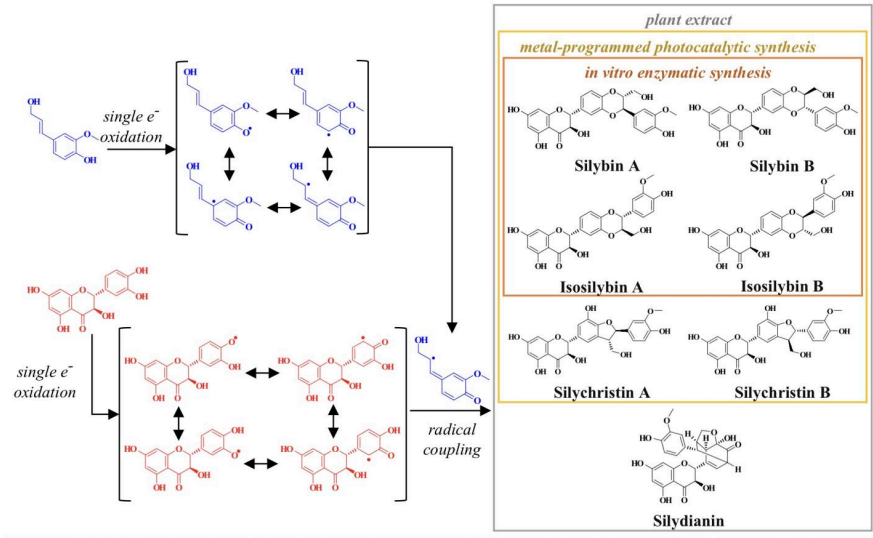


图1. 水飞蓟素类黄酮木脂素通过底物的单电子氧化及随后底物自由基之间的偶联反应生成。水飞蓟植物提取物中含有七种主要的黄酮木脂素异构体：silybin A、silybin B、isosilybin A、isosilybin B、silychristin A、silychristin B和silydianin。目前采用过氧化物酶的酶法仿生合成仅能获得七种黄酮木脂素中的四种。本研究报道了一种金属调控的光催化策略，能够实现silychristin A和silychristin B的区域选择性合成。

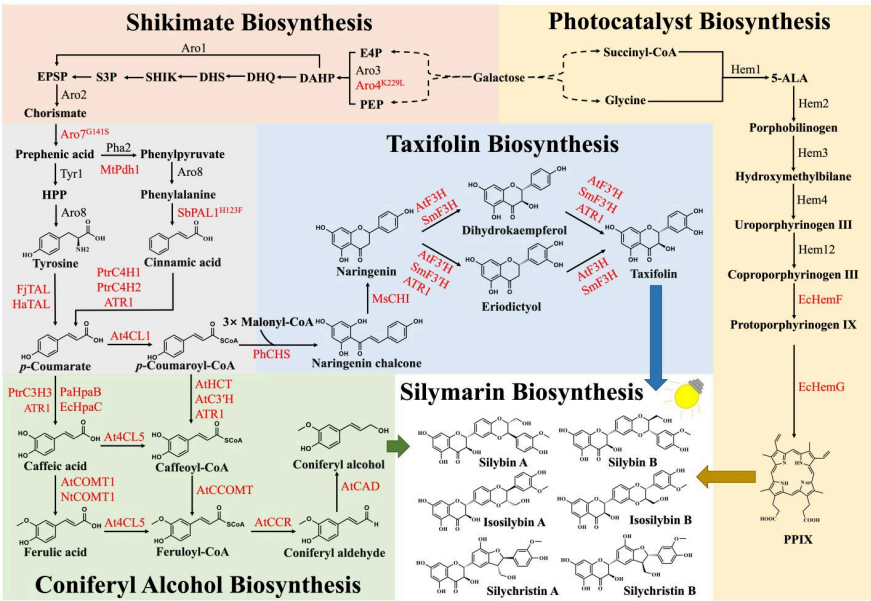


图2. 本研究对酿酒酵母进行工程化改造，使其共表达松柏醇、花旗松素及原卟啉IX（PPIX）的生物合成模块。通过过表达酵母内源基因（黑色标注）及异源植物或微生物基因（红色标注），提高前体与光敏剂合成途径的代谢通量。发酵培养物经光照后，原位生成的光敏剂PPIX驱动花旗松素与松柏醇发生光催化偶联反应，从而实现水飞蓟素类黄酮木脂素的从头合成。

上一篇：深圳先进院提出非接触激光超声 实现锂离子电池SoC/SoH精准监测 (/t20260807_8259466.html)
下一篇：从受损神经元到神经血管损伤放大 EHJ再次聚焦深圳先进院DKK2卒中研究 (/t202607/t20260728_8256200.html)

电话：（0755）86392288
邮箱：info@siat.ac.cn
地址：深圳市南山区学苑大道1068号
邮编：518055
版权所有 © 中国科学院深圳先进技术研究院
粤ICP备09184136号 (//beian.miit.gov.cn/)

