

特约评述

DOI: 10.12211/2096-8280.2026-061

微生物法合成维生素E研究进展

张阳¹, 李志臻¹, 高馨语¹, 陈浩锋¹, 袁吉锋^{1, 2}

(¹ 厦门大学生命科学学院, 细胞应激生物学国家重点实验室, 福建 厦门 361102; ² 厦门大学生物医药前沿交叉学院, 福建 厦门 361102)

摘要: 维生素E是一类脂溶性抗氧化剂, 兼具重要的生理功能与庞大的市场需求。传统化学全合成法所得产物生物活性低、环境不友好; 天然植物油提取法则受限于原料供应与成本, 难以满足可持续发展需求。微生物发酵法凭借原料可再生、过程绿色、产物为单一天然构型等优势, 成为维生素E绿色制造的前沿方向。本文重点阐述了大肠杆菌、酵母及紫色非硫光合细菌等工程化底盘细胞在维生素E异源合成中的研究进展, 分析了前体供应强化、关键酶优化、膜工程与转运工程、辅因子优化及发酵工艺改进等策略。近年来, 合成生物学的发展为微生物异源合成维生素E提供了工程化改造的新思路。通过酶工程改造、转运蛋白筛选及原位萃取等技术突破, 结合传统的代谢工程改造, 维生素E产量已从微克每升级别提升至克级每升水平, 其中球形红细菌中生育酚产量达到3.51 g/L, 创下最高纪录。最后, 本文从新型酶资源挖掘、辅因子全局优化、产物耐受性改造、发酵—分离耦合、人工智能驱动细胞工厂设计等方面展望了未来的研究方向, 以期为维生素E及其他脂溶性天然产物的微生物合成提供参考。

关键词: 维生素E; 微生物合成; 代谢工程; 合成生物学

中图分类号: Q939.9 **文献标志码:** A

Research Progress on Microbial Synthesis of Vitamin E

ZHANG Yang¹, LI Zhizhen¹, GAO Xinyu¹, CHEN Haofeng¹, YUAN Jifeng^{1, 2}

(¹ State Key Laboratory of Cellular Stress Biology, School of Life Sciences, Faculty of Medicine and Life Sciences, Xiamen University, Xiamen 361102, Fujian, China; ² School of Advanced Interdisciplinary Biomedical Sciences, Faculty of Medicine and Life Sciences, Xiamen University, Xiamen 361102, Fujian, China)

Abstract: Vitamin E is a group of essential lipid-soluble vitamins with antioxidant, anti-aging, anti-tumor and other physiological activities. It plays critical roles in maintaining normal human physiological functions, preventing cardiovascular diseases, and treating Alzheimer's disease. As living standards improve globally, vitamin E is widely utilized as a nutritional supplement and antioxidant in feed, pharmaceutical, food and cosmetic industries, generating

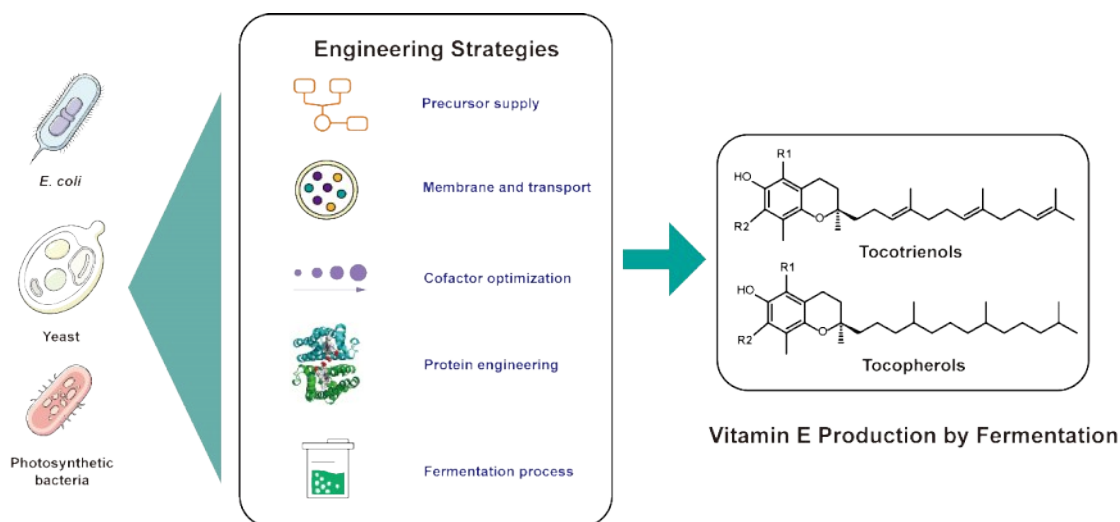
收稿日期: 2026-07-13 修回日期: 2026-09-29

基金项目: 国家重点研发计划 (2024YFC3407000); 国家自然科学基金 (32270087, 32400058); 厦门市自然科学基金 (3502Z202471013); 中央高校基本科研业务费 (20720240120, 20720250011)

引用本文: 张阳, 李志臻, 高馨语, 陈浩锋, 袁吉锋. 微生物法合成维生素E研究进展[J]. 合成生物学, 2026, 7. DOI: 10.12211/2096-8280.2026-061

Citation: ZHANG Yang, LI Zhizhen, GAO Xinyu, CHEN Haofeng, YUAN Jifeng. Research Progress on Microbial Synthesis of Vitamin E[J]. Synthetic Biology Journal, 2026, 7. DOI: 10.12211/2096-8280.2026-061

enormous market demand. At present, more than 80% of vitamin E worldwide is manufactured via total chemical synthesis. However, traditional chemical synthesis relies on petroleum-based raw materials, causes severe environmental pollution, and fails to meet the market demand for vitamin E monomers with specific stereoconfigurations. Extraction from natural vegetable oils is constrained by raw material supply and high production costs, and cannot satisfy sustainable development requirements. By comparison, microbial fermentation has emerged as a sustainable alternative for biomanufacturing of vitamin E, owing to advantages such as renewable feedstocks, eco-friendly manufacturing processes, and the production of natural single stereoisomers. This review systematically summarizes research advances in the heterologous biosynthesis of vitamin E using engineered chassis cells including *Escherichia coli*, yeast and purple non-sulfur photosynthetic bacteria. Engineering strategies—including enhancement of precursor supply, optimization of key enzymes, membrane and transport engineering, cofactor tuning, as well as fermentation process upgrading—are critically analyzed. In recent years, advances in synthetic biology have offered innovative strategies for engineering microbial hosts to heterologously synthesize vitamin E. Combined with traditional metabolic engineering, technological breakthroughs such as enzyme engineering, transporter screening, and in situ extraction have drastically raised vitamin E titers from micrograms per liter to grams per liter levels. Notably, the record-high tocopherol titer of 3.51 g/L has been achieved in engineered *Rhodobacter sphaeroides*. Finally, future research perspectives are proposed from five aspects: exploration of novel enzyme resources, global cofactor optimization, strain engineering for improved product tolerance, integrated fermentation-separation systems, and artificial intelligence-assisted design of microbial cell factories. This work aims to provide theoretical and technical references for the microbial synthesis of vitamin E and other lipid-soluble natural products.



Keywords: vitamin E; microbial synthesis; metabolic engineering; synthetic biology

维生素E (Vitamin E) 是重要的脂溶性抗氧化剂^[1-2], 在维持人体正常生理功能、预防心血管疾病等方面具有不可替代的作用^[3-5]。根据侧链饱和度以及芳香环上甲基数目与位置的差异, 维生素E可分为生育酚 (tocopherol) 和生育三烯酚 (tocotrienol) 两大类, 每类又包含 α -、 β -、 γ -、 δ -

四种异构体, 共八种天然存在形式^[6-7]。其中, α -生育酚在人体内具有最高的生物活性, 常被用作衡量维生素E活性的标准^[8-9]; 而生育三烯酚的侧链含有三个不饱和双键, 凭借其独特的降脂、抗肿瘤等生理功能, 正日益受到研究关注^[10-11]。全球维生素E市场规模庞大, 其生产主要依赖于化学全

合成法, 少部分来源于天然植物油提取^[12]。然而, 这两种方法均存在显著局限性, 因此迫切需要开发绿色、高效且可持续的生产路线。近年来, 合成生物学的快速发展为解决这一难题提供了全新思路——微生物细工厂, 以葡萄糖、甘油乃至CO₂等可再生原料, 实现单一天然构型维生素E的环境友好型合成^[13]。目前, 已有研究在多种微生物底盘中重构了维生素E的合成途径^[14-23], 但其产业化仍面临诸多挑战, 例如局限于单一底盘或路径优化, 缺乏对代谢兼容性与动态调控的综合考量。本综述旨在系统整合近年来微生物法合成维生素E领域的研究成果, 重点分析工程化底盘中的异源合成进展, 归纳前体强化、膜工程与转运工程、辅因子优化及发酵工艺改进等代谢工程策略; 最后, 基于当前的技术瓶颈与前沿趋势, 从新型酶资源挖掘、产物耐受性改造、人工智能驱动的细胞工厂设计等方面提出未来研究展望。本文旨在为维生素E的微生物合成提供代谢蓝图与工程策略参考, 以期突破产量、成本与可放大性瓶颈, 相关技术范式可推广至其他脂溶性天然产物的绿色制造, 助力合成生物学工业化进程。

1 维生素E的生物合成途径

天然维生素E的生物合成局限于光合自养生物, 包括高等植物、藻类和部分蓝细菌等, 其完整代谢途径在20世纪80年代至21世纪初, 借助模式植物拟南芥(*Arabidopsis thaliana*)和集胞藻(*Synechocystis* sp. PCC6803)的分子遗传学研究得以逐步阐明^[6-7, 24]。如图1所示, 维生素E的生物合成途径依赖两大核心前体供应模块——芳香族极性头部前体尿黑酸(homogentisic acid, HGA)与疏水性聚异戊二烯侧链供体——以及组装修饰模块的协同配合。HGA与侧链前体植基二磷酸(phytyl diphosphate, PDP)或香叶基香叶基焦磷酸(geranylgeranyl diphosphate, GGPP)的缩合是维生素E生物合成途径中的第一步专一性反应^[25]。在生育酚合成过程中, 尿黑酸植基转移酶(homogentisate phytyltransferase, HPT)催化HGA与PDP缩合, 经脱羧后生成2-甲基-6-植基-1,4-苯醌(2-methyl-6-phytyl-benzoquinone, MPBQ)^[26]。

相应地, 在生育三烯酚的合成中, 尿黑酸香叶基香叶基转移酶(homogentisate geranylgeranyl transferase, HGGT)催化HGA与GGPP缩合, 生成2-甲基-6-香叶基香叶基-1,4-苯醌(2-methyl-6-geranylgeranylbenzoquinol, MGGBQ)^[27]。此外, PDP与GGPP之间存在关键的代谢转换节点: 香叶基香叶基还原酶(geranylgeranyl reductase, GGR)能够催化GGPP还原生成PDP, 也可作用于下游香叶基香叶基化的中间体将其还原为相应的植基化产物^[28]。因此, GGR的催化效率直接决定了代谢流在生育三烯酚与生育酚两条分支途径之间的分配比例。HPT与HGGT均属于异戊二烯基转移酶家族, 但二者表现出明显的底物特异性: HPT优先利用PDP, 而HGGT则特异性地识别GGPP^[27]。值得注意的是, 部分单子叶植物(如水稻、小麦)基因组中同时存在HPT和HGGT, 因而兼具合成生育酚与生育三烯酚的能力^[29]。该缩合步骤是维生素E生物合成途径中的关键限速节点, HPT或HGGT的催化效率对总代谢通量的影响十分显著^[25, 30]。

MPBQ或MGGBQ形成之后, 随即进入环化与甲基化修饰阶段, 并由此衍生出 δ -、 γ -、 α -和 β -四种异构体。在环化反应中, MPBQ在生育酚环化酶(tocopherol cyclase, TC)的催化下发生分子内环化, 生成2,3-二氢-6-植基色原烯醇中间体, 进而合成 δ -生育酚^[31]。在甲基化修饰过程中, 若MPBQ在环化前先经MPBQ甲基转移酶(MPBQ methyltransferase, MPBQMT)作用, 以S-腺苷甲硫氨酸(S-adenosylmethionine, SAM)作为甲基供体, 在芳香环C-3位引入一个甲基, 则生成2,3-二甲基-6-植基-1,4-苯醌(DMPBQ)。DMPBQ随后在TC催化下环化生成 γ -生育酚^[32]。 δ -生育酚与 γ -生育酚进一步在 γ -生育酚甲基转移酶(γ -tocopherol methyltransferase, γ -TMT)的催化下, 分别于芳香环C-5位各引入一个甲基, 从而转化为 β -生育酚和 α -生育酚^[32]。鉴于甲基转移酶具有宽泛的底物谱, 其同样可作用于生育三烯酚代谢支路中相应中间体的甲基化修饰, 最终生成 δ -、 γ -、 β -和 α -生育三烯酚^[33]。

因此, 经典的天然维生素E生物合成途径依赖于莽草酸途径与2-C-甲基-D-赤藓醇-4-磷酸途径

(2-C-methyl-D-erythritol-4-phosphate pathway, MEP pathway) 及甲羟戊酸途径 (mevalonate pathway, MEV pathway) 的协同碳供给, 并受 HPT、TC 及 γ -TMT 等多种限速酶的精细调控。对这些酶学机制及其代谢调控网络的深入解析, 不仅阐明了植物体内维生素 E 积累的分子基础, 也为在微生物细胞工厂中异源重建该途径提供了清晰的生化蓝图。

2 维生素 E 在不同工程化微生物细胞工厂中的研究现状

随着基因组测序技术、DNA 合成与组装技术、CRISPR 基因编辑工具以及代谢网络计算模拟技术的飞速发展, 在遗传背景清晰、工业发酵性能优良的模式微生物中重构异源代谢途径以合成高价值天然产物已成为现实^[34-35]。底盘细胞的选择是异源合成途径构建的关键步骤, 需综合考虑宿主对

异源途径的代谢兼容性、内源前体供应能力、产物耐受性、遗传操作工具的丰富度以及工业发酵性能等多方面因素^[34-35]。迄今为止, 研究者已在大肠杆菌 (*Escherichia coli*)、酿酒酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*)、解脂耶氏酵母 (*Yarrowia lipolytica*) 以及球形红细菌 (*Rhodobacter sphaeroides*) 等多种底盘生物中开展了维生素 E 异源合成的研究探索 (表 1); 与此同时, 针对集胞藻 (*Synechocystis* sp.) 等天然宿主底盘细胞, 亦通过一系列代谢工程改造策略进行了优化, 产量从最初的微克每升级别逐步提升至当前的克级每升水平^[14, 16, 21, 23, 36, 37]。

2.1 原核底盘

大肠杆菌是合成生物学领域应用最为广泛且最具代表性的原核底盘细胞之一^[38]。其遗传背景清楚, 基因编辑与代谢工程工具成熟, 可快速验证维生素 E 合成途径及筛选关键异源酶; 菌株增殖快, 能利用廉价碳源进行发酵, 且 GGPP、HGA

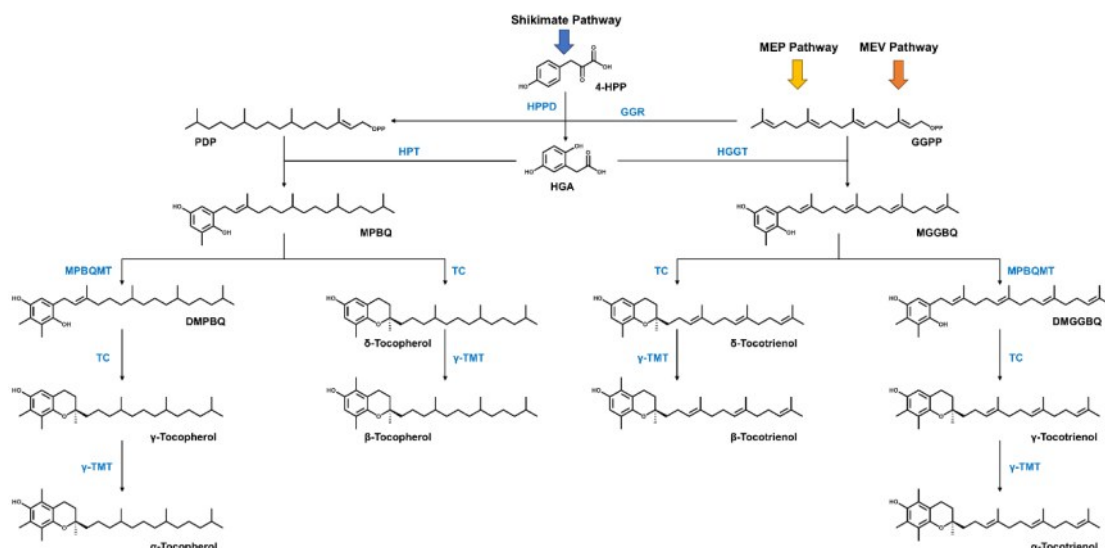


图1 维生素 E 的生物合成途径

(MEP, 2-C-甲基-D-赤藓醇-4-磷酸; DMGGBQ, 2,3-二甲基-6-香叶基香叶基苯醌; DMPBQ, 2,3-二甲基-6-植基-1,4-苯醌; GGPP, 香叶基香叶基焦磷酸; GGR, 香叶基香叶基还原酶; HGA, 尿黑酸; HPPD, 对羟基苯丙酮酸双加氧酶; 4-HPP, 对羟基苯丙酮酸; PDP, 植基焦磷酸; MEV, 甲羟戊酸; MGGBQ, 2-甲基-6-香叶基香叶基苯醌; MPBQ, 2-甲基-6-植基苯醌; MPBQMT, MPBQ 甲基转移酶; HGGT, 尿黑酸香叶基香叶基转移酶; HPT, 尿黑酸植基转移酶; TC, 生育酚环化酶; γ -TMT, γ -生育酚甲基转移酶)

Fig. 1 Biosynthetic Pathway of Vitamin E in Photosynthetic Organisms.

(MEP, 2-C-methyl-D-erythritol-4-phosphate; DMGGBQ, 2,3-dimethyl-6-geranyl-geranylbenzoquinol; DMPBQ, 2,3-dimethyl-6-phytyl-1,4-benzoquinone; GGPP, geranylgeranyl diphosphate; GGR, geranylgeranyl reductase; HGA, homogentisate; HPPD, *p*-hydroxyphenyl-pyruvate dioxygenase; 4-HPP, *p*-hydroxyphenylpyruvate; PDP, phytyl diphosphate; MEV, mevalonate; MGGBQ, 2-methyl-6-geranylgeranylbenzoquinol; MPBQ, 2-methyl-6-phytyl-benzoquinone; MPBQMT, MPBQ methyltransferase; HGGT, homogentisate geranylgeranyl transferase; HPT, homogentisate phytyl transferase; TC, tocopherol cyclase; γ -TMT, γ -tocopherol methyltransferase.)

表1 微生物细胞工厂合成维生素E 进展
Table 1 Vitamin E biosynthesis by microbial cell factories

底盘细胞	目标产物	关键优化策略	发酵方式	发酵时间	碳源/原料	产量	文献
大肠杆菌	δ-生育三烯酚	异源表达 <i>hppd</i> 、 <i>crtE</i> 、 <i>hpt</i> 、 <i>vte1</i>	摇瓶	48 小时	甘油	15 μg/g DCW	[14]
大肠杆菌	MGGBQ	过表达 <i>idi</i> 、 <i>dxs</i>	摇瓶	~48 小时	葡萄糖	1.42 mg/g DCW	[15]
酿酒酵母	δ-生育三烯酚	表达外源酶;发酵优化	2 L 发酵罐	72 小时	葡萄糖	4.10 ± 0.1 mg/L	[16]
酿酒酵母	δ, γ, β, α-生育三烯酚	冷激触发的温度控制系统的开发	5 L 发酵罐	150 小时	葡萄糖/乙醇	320 mg/L	[17]
酿酒酵母	α, β, γ, δ-生育酚	双向萃取发酵	摇瓶	96 小时	葡萄糖	82.68 mg/L	[18]
酿酒酵母	δ-生育三烯酚	过表达内源转运蛋白 PDR11	摇瓶	144 小时	葡萄糖	3.26 mg/L	[19]
酿酒酵母	δ-生育三烯酚	额外添加 β-环糊精	摇瓶	~144 小时	葡萄糖	211.56 mg/L	[20]
解脂耶氏酵母	δ-生育三烯酚	SyHPT 的半理性设计	5 L 发酵罐	120 小时	葡萄糖	466.8 mg/L	[21]
解脂耶氏酵母	δ-生育三烯酚	酶性能优化;鉴定四种膜转运蛋白;发酵优化	2 L 发酵罐	240 小时	葡萄糖	617.23 mg/L	[22]
球形红细菌	δ, γ, β, α-生育酚	转座整合增强前体供应;发酵优化	5 L 发酵罐	136 小时	葡萄糖	3.51 g/L	[23]

前体改造经验成熟，可快速迁移到维生素E合成通路^[39-42]。此外，大肠杆菌基于自身的莽草酸途径与MEP途径，经代谢工程改造实现辅酶Q₁₀、维生素K的高效合成^[43-46]，为维生素E的异源合成提供有力的借鉴。2008年，Albermann C等同时表达来源于恶臭假单胞菌（*Pseudomonas putida* KT2440）的*hppd*、菠萝泛菌（*Pantoea ananatis*）的*crtE*、集胞藻的*hpt*以及拟南芥的*vte1*基因，首次实现了δ-生育三烯酚在大肠杆菌中的异源合成^[14]。尽管优势显著，大肠杆菌作为维生素E合成底盘方面也存在一些固有缺陷：其缺乏丰富的胞内膜系统用于储存大量疏水性产物，导致生育三烯酚倾向于积累于内膜上，进而破坏电子传递链与质子动力势，产生显著的细胞毒性，严重制约了产量的提升^[47]；同时前体代谢流分配难以平衡，产物滴度偏低，暂不满足工业化生产要求。

紫色非硫光合细菌（Purple Non-Sulfur Bacteria, PNSB）是一类进行不产氧光合作用的细菌，代表性物种包括球形红细菌（*Rhodobacter sphaeroides*）、荚膜红细菌（*Rhodobacter capsulatus*）、深红红螺菌（*Rhodospirillum rubrum*）以及沼泽红假单胞菌（*Rhodopseudomonas palustris*）等。其中，球形红细菌凭借其天然存在的萜类与四吡咯合成通路，已成为高附加值化合物生物制造的重要底盘细胞^[48]；现有研究已在该菌中实现辅酶Q₁₀、萜类及油脂等脂溶性产物的高效合成与产量突破^[49-51]。2024年，Chen等通过全基因组筛选鉴定出关键靶点基因*hemN*，并耦合PrrA磷酸化调控机制，成功将粪卟啉III的发酵水平提升至16.5 g/L^[52]。荚膜

红细菌则因其在光养条件下能形成发达的胞质内膜系统，成为疏水性萜类化合物合成的理想宿主。Zhang等将其构建为生产植物倍半萜的光养细胞工厂，借助多维代谢工程策略，使目标产物红没药烯的产量达到9.8 g/L^[53]。值得注意的是，Zhang等在球形红细菌为代表的红细菌属中发现了一条非经典的生育酚生物合成途径^[23]。如图2所示，该途径无需以DMPBQ为中间体，仅通过异源表达HPPD、HPT和TC三种合成酶即可实现α-生育酚的合成。与传统维生素E生物途径相比，该途径的关键区别在于揭示了红细菌属中的甲基转移酶UbiE具有双功能的γ/β-生育酚甲基转移酶活性，不仅能参与泛醌类物质的合成，还可直接从δ-生育酚及γ/β-生育酚合成α-生育酚。这一发现为简化异源合成路径提供了新的思路。工程化球形红细菌通过引入外源基因、增强前体供应、强化辅因子供应以及优化发酵条件，在5 L发酵罐中生育酚总产量达3.51 g/L。该研究不仅首次实现了微生物中生育酚的异源合成，更创下了该领域迄今报道的最高产量纪录，充分彰显了光合底盘在维生素E合成中的巨大潜力与工业化应用前景。然而，相较于大肠杆菌、酿酒酵母等传统模式生物，球形红细菌的代谢调控网络的研究相对较少，且存在标准化元件通用性不足及遗传操作工具的短板^[54-55]，在异源基因表达与多通路协同改造方面亟需开发更多高效的合成生物学工具。

2.2 酵母底盘

酿酒酵母是首个完成全基因组测序的真核模

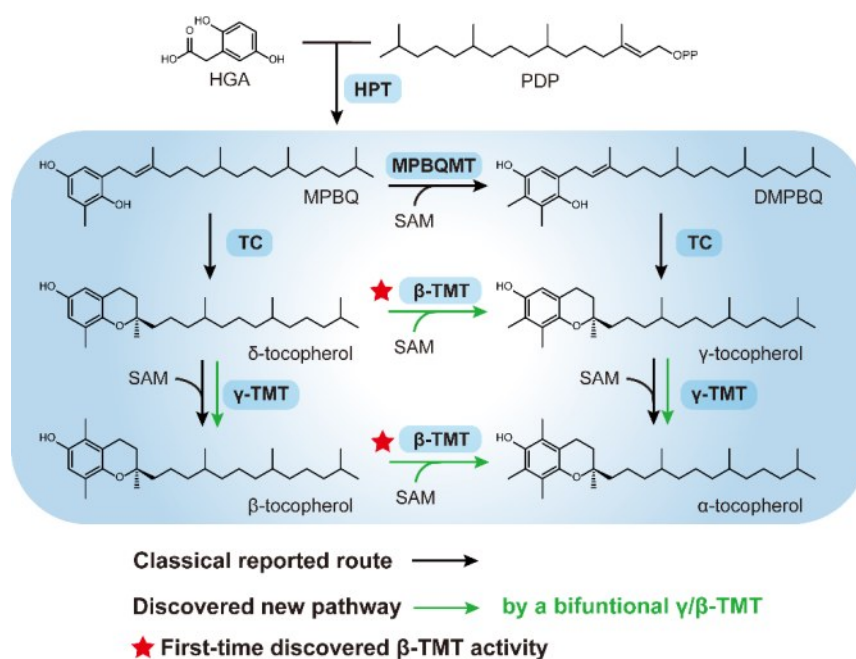


图2 维生素E在球形红细菌中的生物合成途径^[23]

(HPT, 尿黑酸植基转移酶; TC, 生育酚环化酶; γ-TMT, γ-生育酚甲基转移酶; β-TMT, β-生育酚甲基转移酶。改编自参考文献^[23])

Fig. 2 Biosynthetic Pathway of Vitamin E in *Rhodobacter sphaeroides*.

(HPT, homogentisate phytyltransferase; TC, tocopherol cyclase; γ-TMT, γ-tocopherol methyltransferase; β-TMT, β-tocopherol methyltransferase. Adapted from ref^[23].)

式生物, 具有清晰的遗传背景与成熟的操纵体系^[56-57]。目前, 酿酒酵母细胞工厂被广泛用于大宗化学品及高附加值天然产物(如萜类、黄酮类、生物碱等)的生物制造, 在能源、医药、食品及环境等领域取得了重要进展^[58-60]。酿酒酵母拥有完善的内膜系统(包括内质网、脂滴及过氧化物酶体), 能够容纳脂溶性生育酚产物, 缓解产物对细胞的毒性^[35, 61]; 其真核表达系统更适合植物源膜结合酶的折叠与定位^[62], 可高效表达尿黑酸植基转移酶、环化酶等关键元件, 易于实现维生素E完整合成通路的组装。然而, 以酿酒酵母作为宿主进行维生素E生物合成仍面临若干关键代谢瓶颈: 首先, 乙醇副产物的大量积累与萜类合成途径竞争前体与还原力, 限制维生素E合成的代谢通量^[63-64]; 其次, 异源途径与酵母内源的莽草酸途径、MEV途径之间存在前体供应与代谢通量不匹配的问题, 需要进行系统性的通量平衡与重构^[17, 19]; 此外, 酵母细胞较强的抗破壁能力, 这大大增加了下游胞内产物维生素E的提取成本^[65]; 最后, 维生素E及其前体作为脂溶性分子, 在胞内的过量积累可能引发膜系统功能紊乱并产生细胞

毒性, 而产物分泌效率低下仍是制约代谢通量进一步提升的关键瓶颈^[18-20]。2020年, Shen等将源自光合生物的异源基因整合至酿酒酵母中, 成功构建了可合成生育三烯酚的工程菌株; 经一系列代谢工程设计与改造, 最终在5 L发酵罐中将生育三烯酚产量提升至320 mg/L, 代表了当时该体系下的发酵最高水平^[17]。在此基础上, 该团队进一步挖掘并过表达酿酒酵母内源性转运蛋白, 促进生育三烯酚的胞外分泌, 显著提升了生育三烯酚的产量^[18, 20]。

解脂耶氏酵母作为一种极具工业应用潜力的非常规产油酵母底盘, 以天然的高乙酰辅酶A通量、活跃的脂肪酸β-氧化途径、丰富的脂滴结构及优越的疏水性产物储存能力而著称^[66-67]。基于上述生理代谢特征, 该菌株在构建功能性油脂细胞工厂方面优势显著^[68-70]。与酿酒酵母相比, 其避免了乙醇的副产物积累, 理论转化率高^[71]; 同时, 能直接利用工业副产粗甘油、餐饮废弃油脂等廉价疏水底物, 并兼具耐酸、耐高渗、耐盐及强抗杂菌污染能力^[72-73]。由于天然栖息于富含油脂的环境中, 在进化过程中形成了高效合成与储存三酰

甘油 (TAG) 及脂溶性次生代谢物的代谢网络^[67], 具有生产维生素E的潜在优势。2025年, Xiang等首次在解脂耶氏酵母中构建了 δ -生育三烯酚的核心合成模块, 在5 L发酵罐中产量达到466.8 mg/L^[21]; 随后Xu等通过酶学与工艺优化, 将2 L发酵罐中 δ -生育三烯酚产量提升至617.23 mg/L^[22], 标志着利用该酵母高效合成维生素E取得了突破性进展。

3 维生素E合成的代谢工程与合成生物学优化策略

维生素E异源合成的首要瓶颈在于两种前体: HGA与PDP/GGPP的充足且平衡的供应^[17, 21]。

3.1 莽草酸途径强化

大肠杆菌和酵母中的莽草酸途径均受到终产物(酪氨酸、苯丙氨酸、色氨酸)严格的反馈抑制调控。针对这一问题, 经典策略是引入抗反馈抑制突变体, 例如在*aroG*(编码DAHPS合酶)中引入D146N等突变以解除苯丙氨酸抑制, 以及在*tyrA*(编码PDH)中引入M53I/A354V等突变以解除酪氨酸抑制^[74-75]。Shen等在酿酒酵母中利用*aro4*^{K229L}(抗酪氨酸反馈抑制)和*aro7*^{G141S}(抗苯丙氨酸反馈抑制)等位基因, 显著增强了莽草酸途径的碳流量从而提升了 δ -生育三烯酚产量^[17]。此外, 阻断竞争性消耗途径同样至关重要。在酿酒酵母中, 敲除*tyr1*(编码PDH同工酶)和*aro10*(编码苯丙酮酸脱羧酶)可有效将代谢流导向酪氨酸方向, 从而积累更多HGA前体^[17, 76]。

现有研究已广泛报道通过工程化改造微生物优化酪氨酸合成的代谢调控策略。例如, 在大肠杆菌中敲除全局转录因子TyrR编码基因, 可使莽草酸途径整体转录上调3~8倍并解除对酪氨酸转运的负反馈抑制^[77]。Ping等通过过表达转酮醇酶编码基因*tktA*提升磷酸戊糖途径通量, 并引入磷酸酮醇酶(phosphoketolase, PK)途径协同提升E4P供给, 敲除色氨酸合成竞争支路, 有效提升酪氨酸产量^[78]。Koma等敲除丙酮酸激酶编码基因*pykF*减少PEP向丙酮酸流失, 采用强启动子过表达磷酸烯醇式丙酮酸合酶编码基因*ppsA*, 实现丙

酮酸向PEP的回补; 同时通过缓解磷酸转移酶系统(PTS)的葡萄糖转运代谢负荷以提升胞内PEP丰度, 并结合强化莽草酸途径关键限速酶的表达及阻断乙醇、L-乳酸、苯丙氨酸等副产物合成支路, 大幅提升了菌株的酪氨酸合成能力^[79]。上述代谢工程策略为酪氨酸衍生物——HGA的供给优化提供了重要的理论参考, 有望进一步推动维生素E微生物合成效率的提升。

3.2 萜类前体途径强化

在大肠杆菌中, MEP途径的强化主要围绕其限速节点展开, 涉及的关键限速酶包括Dxs、Dxr、IspG和IspH等。Bongers等在大肠杆菌中过表达*dxs*, 以番茄红素积累量为指标, 实现了MEP途径通量的不同程度提升^[80]。在酿酒酵母和解脂耶氏酵母中, 由于缺乏MEP途径, 其萜类前体完全依赖于内源的MEV途径^[65, 67]。其中, HMG-CoA还原酶(HMGR)是MEV途径的关键瓶颈; Xie等通过过表达其截短的催化结构域(*tHMG1*), 有效提高了酵母中FPP的供应量^[81]。Sun等则通过过表达来自酸热硫化叶菌(*Sulfolobus acidocaldarius*)的*thmg1*和*ggpps*基因, 增强了GGPP前体的供应^[16]。此外, Shen等过表达*tHMG1*并引入来源于红法夫酵母(*Xanthophyllomyces dendrorhous*)的高活性CrtE03M, 显著增强了GGPP前体的供应水平^[17]。新型异戊二烯醇利用途径独立于宿主内源性代谢网络, 通过外源引入异戊烯醇利用途径(IUP), 可实现微生物体内IPP的高效供给, 从而显著促进异戊二烯类天然产物的生物合成。基于此策略, Zhu等人在解脂耶氏酵母中实现了 β -胡萝卜素产量的大幅提升, 为利用IUP途径进行异戊二烯类化合物的高效合成生物学制造提供了新的视角^[82]。

针对生育酚合成中专一性的PDP供给强化, 由GGR催化生成的PDP还原反应是区分生育酚与生育三烯酚合成途径的关键步骤。然而, 拟南芥GGR在原核与真核底盘系统中的可溶表达及催化活性, 一直是代谢工程领域的一大挑战^[28]。在球形红细菌中, 由MEP途径生成的GGPP存在两条竞争性分支代谢流: 一部分被内源性GGR还原为

PDP, 另一部分则流向以球状菌素为核心的类胡萝卜素合成途径。基于该代谢分配规律, Zhang等通过敲除转录调控因子编码基因 *ppsR*, 获得一株球状菌素高产菌株; 在此基础上进一步引入异源MEV途径以强化前体供应, 并结合显色筛选策略, 最终获得PDP产量显著提升的突变株^[23]。值得注意的是, 该生产平台不仅可用于生育酚的高效合成, 还有望作为未来其他萜类化合物生物合成的通用底盘细胞。

3.3 关键酶的优化

缩合反应是维生素E合成中衔接前体与终产物的限速步骤, HPT/HGGT的酶活水平直接决定催化效率^[25]。体外实验表明, 集胞藻的SyHPT具有PDP及GGPP多种底物催化活性^[29]。其同源蛋白Slr1736虽首个实现异源表达, 但在异源底盘中对底物的亲和力较低, 存在显著的动力学缺陷^[24]。后续研究虽鉴定出多种植物及微藻HPT同源酶, 但Shen等在酿酒酵母中测试的拟南芥、大豆及藻类来源HPT/HGGT均未有效表达, 仅密码子优化的SyHPT实现功能性异源表达^[17]。为评估HPT在解脂耶氏酵母中的表达效能, Xu等比较天然及不同宿主偏好密码子优化序列的荧光蛋白表达, 发现宿主偏好型优化版本表达最高, 证实宿主特异性密码子优化的关键作用; 该团队进一步通过连接肽融合SyHPT与PpHPPD的C端, 增强融合蛋白稳定性并改善活性位点空间邻近效应, 显著提升 δ -生育三烯酚产量^[22]。

根据维生素E的核心合成途径可知, 其异构体间的转化必须经过环化与甲基化反应。由于 α -生育酚是8种生育酚同系物中生物活性最高的形式, γ -TMT的活性直接决定了天然维生素E的组分构成与营养效能。尽管现有研究已在植物中广泛分离并鉴定出多种 γ -TMT^[83-84], 且证实了其过表达可显著提升 α -生育酚的积累水平^[85-87], 但相关研究长期局限于植物体系。值得注意的是, Zhang等在构建球形红细菌维生素E合成途径时, 首次发现其内源性UbiE很可能兼具 γ -及 β -TMT的双功能催化活性^[23]。该研究通过分子对接模拟、构建UbiE抑制型工程菌株、大肠杆菌重组蛋白表达菌株以及关

键位点突变体, 并开展系统的生物催化分析, 确证了球形红细菌UbiE具有独特的 γ/β -TMT双功能催化机制。另一方面, 维生素E侧链饱和度决定终产物类别。GGR因在萜类代谢中兼具催化GGPP环化生成PDP及还原其下游高级中间体的双重功能, 成为代谢工程关注热点^[88]。Zhang等研究发现, 球形红细菌的内源代谢系统能够将生育三烯酚转化为生育酚, 进一步实验结果表明BchP(球形红细菌内源性GGR)是介导这一转化的核心酶^[89](图3)。大肠杆菌异源表达体系中, 发现单表达BchP无法还原 δ -生育三烯酚, 共表达电子传递元件FdxA(Ferredoxin)及其还原伴侣Fdr(Ferredoxin reductase)可显著提升还原反应效率^[23]。该研究揭示了GGR同源蛋白异源表达失败源于缺乏相容电子供体系统, 为维生素E生物制造提供了关键工程策略。

3.4 膜工程与转运工程实现分泌生产

维生素E具有极强的疏水性, 这一理化特性使其难以在细胞内水相环境中溶解与扩散, 反而倾向于高度富集在生物膜的疏水区域, 主要定位于磷脂双分子层的脂酰链区以及脂滴的疏水核心^[90]。这种特殊的胞内区室化积累模式, 一方面可能导致疏水性底物或产物在膜结构附近过度堆积, 引发细胞膜流动性改变或氧化应激, 从而对异源宿主的细胞生理机能及生长代谢造成不利影响; 另一方面也给产物的高效提取带来挑战。因此, 通过膜工程改造优化物质跨膜运输效率, 或扩展细胞的储存容量以适应高水平积累, 成为合成生物学研究中不可或缺的应对策略。Xu等基于转录组分析与模型预测, 在解脂耶氏酵母中筛选并过表达了四个转运蛋白基因——*YALI0D00132g*、*YALI0D01111g*、*YALI0C05753g*和*YALI0D18876g*, 使 δ -生育三烯酚的产量得到显著提升^[22]。在经典的酿酒酵母系统中, PDR家族蛋白因其在促进类胡萝卜素等疏水性化合物分泌方面的卓越表现而备受瞩目^[91]。以往研究表明, 过表达Pdr10p或Snq2p能够显著增强 β -类胡萝卜素的生物合成速率并将其主动泵出至胞外^[91-92]。鉴于 β -类胡萝卜素与生育三烯酚在理化性质上的高度相似性, Jiao等借

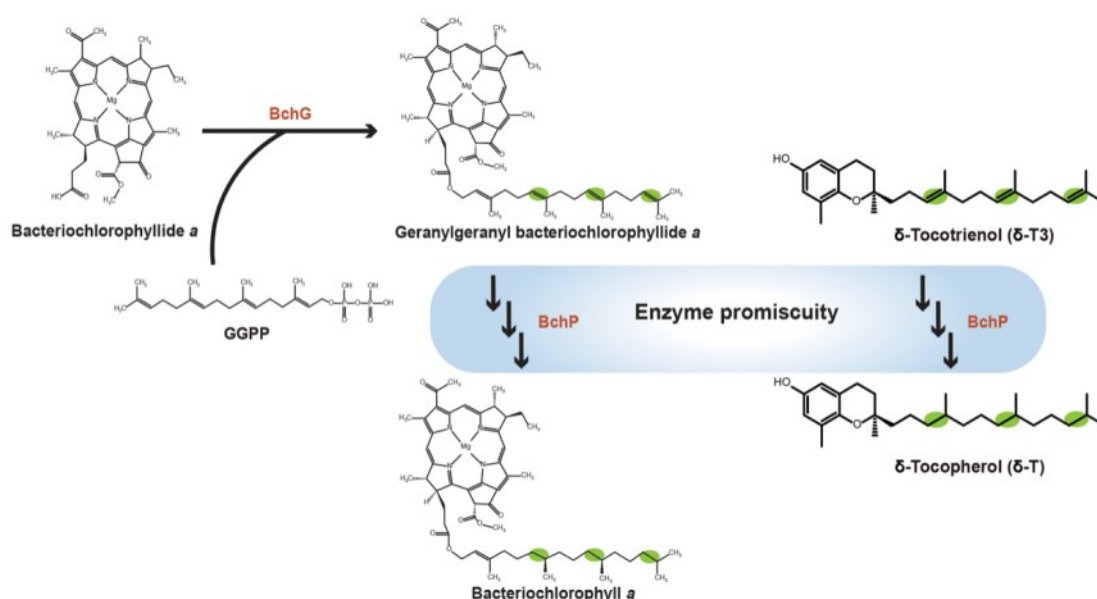


图3 细菌叶绿素还原酶BchP合成生育酚
(BchP的酶杂泛性可催化生育三烯酚的还原反应)

Fig. 3 BchP-Mediated Tocopherol Biosynthesis.

(Enzyme promiscuity of BchP catalyzes the reduction of tocotrienol.)

鉴这一转运工程策略，通过在酿酒酵母中协同过表达内源PDR转运蛋白及其相关的转录激活因子，构建了高效的分泌通道。最终，该系统实现了高达75%以上的胞外 δ -生育三烯酚回收率，使得目标产物主要释放于发酵上清液中，极大地简化了传统依赖于细胞破碎的下游分离纯化工艺流程^[18, 20]。

3.5 辅因子强化

维生素E的生物合成效率受制于关键辅因子的动态平衡与充足供给。在合成上游，HGA的生成高度依赖NAD⁺作为必需电子受体，并需氧分子介导亲核加成反应，而PDP的还原步骤则需要NADPH提供还原力。在侧链的甲基化修饰阶段，SAM则是不可或缺的活性甲基供体^[7, 93-94]。因此，要实现维生素E的持续高效合成，必须严密调控并维持细胞内NADPH库的还原力储备以及SAM的代谢通量，从而确保代谢流能够顺畅地通过这一复杂的合成网络。为持续增强胞内还原力NADPH的再生供应，代谢工程领域普遍采用两类经典策略：一是过表达磷酸戊糖途径（Pentose Phosphate Pathway）的关键限速酶（如葡萄糖-6-磷酸脱氢酶G6PDH），直接提升内源性NADPH的合成通

量^[95-96]；二是异源导入高效的NADPH再生系统，借助外源催化模块实现辅酶的循环再生，从而显著提升胞内整体还原力水平^[97]。上述两种方式均能有效解决合成生物学过程中还原力不足的问题。Zhang等在大肠杆菌中构建了高效的内源性甲基化平台，显著提高了细胞内SAM供给水平，刷新了当前文献报道的阿魏酸最高产量纪录^[98]。就维生素E合成而言，针对SAM循环的强化也至关重要， δ -、 γ -、 β -生育酚转化为 α -生育酚的过程高度依赖于充分的甲基化修饰，直接受制于细胞内SAM的供给效率与周转速率。为了突破这一瓶颈，Zhang等人在研究中尝试通过外源添加SAM及其前体物质（包括L-蛋氨酸和L-半胱氨酸）来强化这一路径^[23]。综合考虑工业化生产的成本控制、菌体生物量的积累以及目标产物的实际转化效果，研究团队最终确定了L-蛋氨酸作为最优的外源补充方案，有效促进了生育酚向高活性形式的转化。

3.6 发酵工艺优化与产物提取

微生物细胞工厂的整体生产效率是一个多因素耦合的复杂系统工程，不仅受宿主菌株遗传背景与代谢通路改造的限制，还高度依赖于发酵过

程中环境参数的精准调控以及下游分离提取工艺的系统匹配性^[99, 100]。在工业尺度下, 为了实现产物的经济化生产, 高密度补料分批发酵凭借其其对菌体生长和代谢流的精确干预能力, 已成为提升单位体积产率的标准化操作模式^[100]。聚焦于维生素E的生物合成, 近年来的大量研究表明, 采用葡萄糖分批补料策略, 将发酵液中的残糖浓度动态维持在5 g/L以上的阈值, 能够有效缓解碳源匮乏引起的代谢压力, 促进维生素E工程菌株的高密度增殖, 最高可实现维生素E产量突破克级水平^[16, 17, 22-23]。另一方面, 维生素E固有的强疏水性决定了其在微生物代谢过程中难以分泌至胞外水相, 而胞内游离维生素E的过度累积会触发生化毒性效应, 破坏细胞正常的生理稳态, 通过反馈调节机制显著抑制下游关键酶的活性, 从而限制整体合成通量。双相发酵策略通过向培养基中引入对细胞无毒且与水不互溶的有机疏水相(如十二烷、油酸甲酯、大豆油等), 利用相似相溶原理, 实现产物从胞内向有机相的原位萃取与分离, 有效降低胞内产物浓度, 从而解除反馈抑制, 优化发酵动力学特性^[101, 102]。Jiao等在过表达酿酒酵母内源转运蛋白的基础上, 进一步拓展了原位提取的手段, 通过额外添加橄榄油、 β -环糊精等生物相容性有机溶剂或表面活性剂类物质, 改善了底物与产物的跨膜传输效率, 显著提升维生素E的胞外分配比, 成功实现产量的大幅增长^[18, 20]。

4 总结与展望

维生素E作为人体必需的脂溶性维生素, 市场规模庞大。如何实现绿色、高效、可持续的供给模式, 始终是学术界与工业界共同关注的核心议题。传统的化学全合成方法存在产物活性低、环境不友好等问题; 天然提取法则受限于原料来源与生产成本。相比之下, 以合成生物学为核心的微生物发酵法, 凭借原料可再生、过程绿色、产物为单一自然构型等优势, 展现出巨大的替代潜力。近年来, 通过对多种底盘细胞的系统研究与改造, 维生素E的产量已从微克每升跃升至克级水平。然而, 要实现低成本、高产量、高纯度的工业化生产, 仍需攻克一系列关键技术难题。未来

应重点聚焦以下几个方向(图4):

1) 新型酶资源的挖掘。现阶段核心关键酶HPPD、HPT、 γ -TMT多来源于模式生物, 异源表达下催化效率不足, 成为限制产物积累的主要瓶颈。仅依托现有酶分子开展定向改造, 提升空间相对有限。未来可依托宏基因组学技术, 充分挖掘未培养微生物资源, 从各类极端环境样本以及维生素E天然高产的植物组织中筛选鉴定新型同工酶, 以期获得催化活性、底物特异性更优的酶元件, 突破现有合成通路的性能桎梏。

2) 辅因子与能量代谢的全局优化。维生素E的合成高度依赖NADPH、SAM和ATP。应系统性地强化NADPH再生途径, 敲除SAM消耗旁路并构建循环再生系统。对于光合底盘细胞, 还可利用光合电子传递链直接提供还原力, 显著降低对外源碳源衍生底物的需求。

3) 产物毒性机制的解析与耐受性工程。疏水性的生育酚会嵌入膜脂双层, 干扰膜的正常功能, 但其具体分子机制尚不明确。需整合脂质组学与分子动力学模拟, 揭示产物与膜的相互作用规律, 进而定向改造膜脂组成、过表达热激蛋白或筛选天然耐受菌株, 系统性提高宿主的耐受能力。

4) 人工智能驱动的全流程设计。鉴于维生素E合成途径的复杂性及多基因调控的非线性特征, 传统工程改造周期长且成本高, 引入人工智能与深度学习算法构建多尺度预测模型, 可实现对合成通路的精准理性设计。在上游设计端, 利用AlphaFold等工具精准预测HPPD、HPT及UbiE等关键酶的蛋白结构, 结合分子对接数据指导酶的理性设计与功能强化的定向改造; 在下游调控端, 应用强化学习算法建立代谢网络的数字孪生模型, 通过动态调控逻辑智能推演最优基因表达组合与代谢流分配方案。

5) 发酵——分离耦合集成创新。放大过程中面临氧传递受限、剪切力损伤及产物抑制等挑战。应发展基于食品级植物油或离子液体的原位萃取发酵体系, 并耦合膜分离或吸附分离技术实现产物的在线移除; 针对光合底盘细胞, 还需设计专用的光生物反应器, 优化光分布与温度控制。

综上所述, 微生物合成维生素E正处于产业化的关键时期。未来五至十年, 随着上述核心技术



图4 维生素E微生物合成的未来研究方向与技术路线图

Fig. 4 Future Research Directions and Technology Roadmaps for the Microbial Synthesis of Vitamin E.

的突破以及合成菌群等新范式的成熟，绿色生物制造有望重塑全球维生素E的供给格局，并为其他脂溶性天然产物的生物合成提供重要借鉴。

参 考 文 献

- [1] FRYER M J. The antioxidant effects of thylakoid vitamin E (α -tocopherol) [J]. *Plant, Cell & Environment*, 1992, 15(4): 381-392.
- [2] MATRINGE M, KSAS B, REY P, et al. Tocotrienols, the unsaturated forms of vitamin E, can function as antioxidants and lipid protectors in tobacco leaves[J]. *Plant Physiology*, 2008, 147(2): 764-778.
- [3] JOMOVA K, RAPTOVA R, ALOMAR S Y, et al. Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: chronic diseases and aging[J]. *Archives of Toxicology*, 2023, 97(10): 2499-2574.
- [4] BOREL P, PREVERAUD D, DESMARCHELIER C. Bioavailability of vitamin E in humans: an update[J]. *Nutrition Reviews*, 2013, 71(6): 319-331.
- [5] JIANG Q. Metabolism of natural forms of vitamin E and biological actions of vitamin E metabolites[J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2022, 179: 375-387.
- [6] DELLAPENNA D, POGSON B J. VITAMIN SYNTHESIS IN PLANTS: Tocopherols and carotenoids[J]. *Annual Review of Plant Biology*, 2006, 57: 711-738.
- [7] MÈNE-SAFFRANÉ L. Vitamin E biosynthesis and its regulation in plants[J]. *Antioxidants*, 2018, 7(1): 2.
- [8] TRABER M G, ATKINSON J. Vitamin E, antioxidant and nothing more[J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2007, 43(1): 4-15.
- [9] BURTON G W, TRABER M G, ACUFF R V, et al. Human plasma and tissue α -tocopherol concentrations in response to supplementation with deuterated natural and synthetic vitamin E[J]. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 1998, 67(4): 669-684.
- [10] KAMAL-ELDIN A, APPELQVIST L-Å. The chemistry and antioxidant properties of tocopherols and tocotrienols[J]. *Lipids*, 1996, 31(7): 671-701.
- [11] SALIMATH S S, ROMSDAHL T B, KONDA A R, et al. Production of tocotrienols in seeds of cotton (*Gossypium hirsutum* L.) enhances oxidative stability and offers nutraceutical potential[J]. *Plant Biotechnology Journal*, 2021, 19(6): 1268-1282.
- [12] YANG J, YU H, YE L. Evolution of vitamin E production: From chemical synthesis and plant extraction to microbial cell factories[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2024, 72(50): 27701-27714.
- [13] ZHANG R, REN Y, ZHAO Y, et al. A century of vitamin E research: The innovative journey from basic biology to synthetic bio-manufacturing[J]. *Journal of Integrative Plant Biology*, 2026, 68(4): 985-1012.
- [14] ALBERMANN C, GHANEGAONKAR S, LEMUTH K, et al. Biosynthesis of the vitamin E compound δ -tocotrienol in recombinant *Escherichia coli* cells[J]. *ChemBioChem*, 2008, 9(15): 2524-2533.
- [15] GHANEGAONKAR S, CONRAD J, BEIFUSS U, et al. Towards the *in vivo* production of tocotrienol compounds: Engineering of a plasmid-free *Escherichia coli* strain for the heterologous synthesis of 2-methyl-6-geranylgeranylbenzoquinol[J]. *Journal of Biotechnology*, 2013, 164(2): 238-247.
- [16] SUN H, YANG J, LIN X, et al. *De novo* high-titer production of δ -tocotrienol in recombinant *Saccharomyces cerevisiae* [J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2020, 68(29): 27701-27714.

- 7710-7717.
- [17] SHEN B, ZHOU P, JIAO X, et al. Fermentative production of vitamin E tocotrienols in *Saccharomyces cerevisiae* under cold-shock-triggered temperature control[J]. Nature Communications, 2020, 11(1): 5155.
- [18] JIAO X, SHEN B, LI M, et al. Secretory production of tocotrienols in *Saccharomyces cerevisiae*[J]. ACS Synthetic Biology, 2022, 11(2): 788-799.
- [19] HAN L, WU Y, XU Y, et al. Engineered *Saccharomyces cerevisiae* for de novo δ -tocotrienol biosynthesis[J]. Systems Microbiology and Biomanufacturing, 2024, 4(1): 150-164.
- [20] JIAO X, BIAN Q, FENG T, et al. Efficient secretory production of δ -tocotrienol by combining pathway modularization and transportation engineering[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2023, 71(23): 9020-9030.
- [21] XIANG J, LIU M, WANG X, et al. Combined metabolic and enzymatic engineering for *de novo* biosynthesis of δ -tocotrienol in *Yarrowia lipolytica*[J]. Synthetic and Systems Biotechnology, 2025, 10(3): 719-727.
- [22] XU C, JIAO X, ZHAO Q, et al. Membrane transporter mining and enzyme engineering drive high-titer δ -tocotrienol production in *Yarrowia lipolytica*[J]. Biochemical Engineering Journal, 2026, 228: 110079.
- [23] ZHANG Y, LI Z, CAO L, et al. A nonclassical biosynthetic route in bacteria towards tocopherol synthesis[J]. Nature Metabolism, 2026, doi: 10.1038/s42255-026-01576-y.
- [24] SAVIDGE B, WEISS J D, WONG Y H H, et al. Isolation and characterization of homogentisate phytyltransferase genes from *Synechocystis* sp. PCC 6803 and *Arabidopsis*[J]. Plant Physiology, 2002, 129(1): 321-332.
- [25] COLLAKOVA E, DELLAPENNA D. Homogentisate phytyltransferase activity is limiting for tocopherol biosynthesis in *Arabidopsis*[J]. Plant Physiology, 2003, 131(2): 632-642.
- [26] COLLAKOVA E, DELLAPENNA D. The role of homogentisate phytyltransferase and other tocopherol pathway enzymes in the regulation of tocopherol synthesis during abiotic stress[J]. Plant Physiology, 2003, 133(2): 930-940.
- [27] CAHOON E B, HALL S E, RIPP K G, et al. Metabolic redesign of vitamin E biosynthesis in plants for tocotrienol production and increased antioxidant content[J]. Nature Biotechnology, 2003, 21(9): 1082-1087.
- [28] KELLER Y, BOUVIER F, D'HARLINGUE A, CAMARA B. Metabolic compartmentation of plastid prenyl lipid biosynthesis [J]. European Journal of Biochemistry, 1998, 251(1-2): 413-417.
- [29] HORVATH G, WESSJOHANN L, BIGIRIMANA J, et al. Differential distribution of tocopherols and tocotrienols in photosynthetic and non-photosynthetic tissues[J]. Phytochemistry, 2006, 67(12): 1185-1195.
- [30] COLLAKOVA E, DELLAPENNA D. Isolation and functional analysis of homogentisate phytyltransferase from *Synechocystis* sp. PCC 6803 and *Arabidopsis*[J]. Plant Physiology, 2001, 127 (3): 1113-1124.
- [31] SATTLER S E, CAHOON E B, COUGHLAN S J, et al. Characterization of tocopherol cyclases from higher plants and cyanobacteria: Evolutionary implications for tocopherol synthesis and function [J]. Plant Physiology, 2003, 132 (4): 2184-2195.
- [32] SHINTANI D, DELLAPENNA D. Elevating the vitamin E content of plants through metabolic engineering [J]. Science, 1998, 282 (5396): 2098-2100.
- [33] ZHANG C, CAHOON R E, HUNTER S C, et al. Genetic and biochemical basis for alternative routes of tocotrienol biosynthesis for enhanced vitamin E antioxidant production [J]. The Plant Journal, 2013, 73 (4): 628-639.
- [34] KEASLING J D. Manufacturing molecules through metabolic engineering [J]. Science, 2010, 330 (6009): 1355-1358. [35] NIELSEN J, KEASLING J D. Engineering cellular metabolism [J]. Cell, 2016, 164 (6): 1185-1197.
- [36] QI Q G, HAO M, NG W O, et al. Application of the *Synechococcus nirA* promoter to establish an inducible expression system for engineering the *Synechocystis* tocopherol pathway[J]. Applied and Environmental Microbiology, 2005, 71(10): 5678-5684.
- [37] 王岩岩, 刘林霞, 金朝霞, 等. 代谢工程在维生素生产中的应用及研究进展[J]. 生物工程学报, 2021, 37(5): 1748-1770. WANG Y Y, LIU L X, JIN Z X, et al. Advances in metabolic engineering for vitamins production[J]. Chinese Journal of Biotechnology, 2021, 37(5): 1748-1770.
- [38] PONTRELLI S, CHIU T Y, LAN E I, et al. *Escherichia coli* as a host for metabolic engineering[J]. Metabolic Engineering, 2018, 50: 16-46.
- [39] RINALDI M A, FERRAZ C A, SCRUTTON N S. Alternative metabolic pathways and strategies to high-titre terpenoid production in *Escherichia coli*[J]. Natural Product Reports, 2022, 39 (1): 90-118.
- [40] 薛小莉, 覃重军. 大肠杆菌最小基因组分析和删减进展[J]. 生命科学, 2013, 25(10): 978-982. XUE X L, QIN Z J. Progresses in the analysis and development of *Escherichia coli* minimal genome[J]. Chinese Journal of Life Science, 2013, 25(10): 978-982.
- [41] GAO H, QIU Z, WANG X, et al. Recent advances in genome-scale engineering in *Escherichia coli* and their applications[J]. Engineering Microbiology, 2024, 4(1): 100115.
- [42] JIANG M, ZHANG H. Engineering the shikimate pathway for biosynthesis of molecules with pharmaceutical activities in *E. coli*[J]. Current Opinion in Biotechnology, 2016, 42: 1-6.
- [43] XU W, YUAN J, YANG S, et al. Programming saposin-mediated compensatory metabolic sinks for enhancing

- ubiquinone productions[J]. ACS Synthetic Biology, 2016, 5 (12): 1404-1411.
- [44] CLUIS C P, EKINS A, NARCROSS L, et al. Identification of bottlenecks in *Escherichia coli* engineered for the production of CoQ10[J]. Metabolic Engineering, 2011, 13(6): 733-744.
- [45] LU Z, HUANG Z, WU Z, et al. High-level production of vitamin K2 in *Escherichia coli* via modular molecular engineering[J]. Synthetic and Systems Biotechnology, 2026, 12: 42-51.
- [46] LI Z, XU K, CHEN Y, et al. Rational design of heptaprenyl diphosphate synthase and metabolic optimization drive biosynthesis of menaquinone-7 by *Escherichia coli*[J]. Bioresource Technology, 2026, 135786.
- [47] UBEROS H, AUGUSTIN M, LIÉBANA A, et al. Comparative study of the influence of melatonin and vitamin E on the surface characteristics of *Escherichia coli*[J]. Letters in Applied Microbiology, 2001, 32(5): 303-306.
- [48] ORSI E, BEEKWILDER J, EGGINK G, et al. The transition of *Rhodobacter sphaeroides* into a microbial cell factory[J]. Biotechnology and Bioengineering, 2021, 118(2): 531-541.
- [49] WANG J, KANG Q, CHEN X, et al. Systematic reprogramming of *Rhodobacter sphaeroides* for efficient biosynthesis of Coenzyme Q₁₀ and porphyrins[J]. ACS Synthetic Biology, 2026, 15(6): 2196-2208.
- [50] HE X, WANG D, LIU J, et al. Engineering the methylerythritol phosphate pathway and using a temporal promoter for enhanced lycopene production in *Rhodobacter sphaeroides* HY01[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2024, 72 (50): 28040-28047.
- [51] ORSI E, BEEKWILDER J, VAN GELDER D, et al. Functional replacement of isoprenoid pathways in *Rhodobacter sphaeroides*[J]. Microbial Biotechnology, 2020, 13(4): 1082-1093.
- [52] CHEN H, WANG Y, WANG W, et al. High-yield porphyrin production through metabolic engineering and biocatalysis[J]. Nature Biotechnology, 2025, 43(10): 1717-1727.
- [53] ZHANG Y, SONG X, LAI Y, MO Q, YUAN J. High-yielding terpene-based biofuel production in *Rhodobacter capsulatus* [J]. ACS Synthetic Biology, 2021, 10(6): 1545-1552.
- [54] MOUGIAKOS I, ORSI E, GHIFFARY M R, et al. Efficient Cas9-based genome editing of *Rhodobacter sphaeroides* for metabolic engineering[J]. Microbial Cell Factories, 2019, 18 (1): 204.
- [55] KOSTANJŠEK M, RAYNAL A, DIMOPOULOS G, et al. Rhodo-Box: A synthetic biology toolbox to facilitate metabolic engineering of *Rhodobacter sphaeroides*[J]. ACS Synthetic Biology, 2026, 15(4): 1400-1411.
- [56] BOTSTEIN D, FINK G R. Yeast: an experimental organism for 21st century biology[J]. Genetics, 2011, 189 (3): 695-704.
- [57] 江丽红, 董昌, 黄磊, 等. 酿酒酵母代谢工程技术[J]. 生物工程学报, 2021, 37(5): 1578-1602.
- JIANG L H, DONG C, HUANG L, et al. Metabolic engineering tools for *Saccharomyces cerevisiae*[J]. Chinese Journal of Biotechnology, 2021, 37(5): 1578-1602.
- [58] 陈明凯, 叶丽丹, 于洪巍. 代谢改造酿酒酵母合成萜类化合物的研究进展[J]. 生物工程学报, 2021, 37(6): 2085-2104.
- CHEN M K, YE L D, YU H W. Advances in metabolic engineering of *Saccharomyces cerevisiae* for terpenoids biosynthesis[J]. Chinese Journal of Biotechnology, 2021, 37 (6): 2085-2104.
- [59] ZHANG Q, YU S, LYU Y, et al. Systematically engineered fatty acid catabolite pathway for the production of (2S) - naringenin in *Saccharomyces cerevisiae*[J]. ACS Synthetic Biology, 2021, 10(5): 1166-1175.
- [60] SRINIVASAN P, SMOLKE C D. Biosynthesis of medicinal tropane alkaloids in yeast[J]. Nature, 2020, 585(7826): 614-619.
- [61] LIAN J, MISHRA S, ZHAO H. Recent advances in metabolic engineering of *Saccharomyces cerevisiae*: New tools and their applications[J]. Metabolic Engineering, 2018, 50: 85-108.
- [62] 栾韬, 尹梦琦, 王明, 康秀龙, 赵建志, 鲍晓明. 酿酒酵母细胞器区室化合成化学品的研究进展[J]. 生物工程学报, 2023, 39 (6): 2334-2358.
- LUAN T, YIN M Q, WANG M, KANG X L, ZHAO J Z, BAO X M. Advances in the production of chemicals by organelle compartmentalization in *Saccharomyces cerevisiae*[J]. Chinese Journal of Biotechnology, 2023, 39(6): 2334-2358.
- [63] 刘世昌, 高教琪, 周雍进. 常见酵母的代谢工程研究进展[J]. 生物工程学报, 2025, 41(11): 4037-4051.
- LIU S C, GAO J Q, ZHOU Y J. Advances in metabolic engineering of common yeast species[J]. Chinese Journal of Biotechnology, 2025, 41(11): 4037-4051.
- [64] FAN C, FAN J, CHEN H, et al. Switching the yeast metabolism via modulation of sugar phosphorylation[J]. Metabolic Engineering, 2025, 89: 76-85.
- [65] WANG Z, QI X, REN X, et al. Synthetic evolution of *Saccharomyces cerevisiae* for biomanufacturing: Approaches and applications[J]. mLife, 2025, 4(1): 1-16.
- [66] LEDESMA-AMARO R, NICAUD J M. *Yarrowia lipolytica* as a biotechnological chassis to produce usual and unusual fatty acids[J]. Progress in Lipid Research, 2016, 61: 40-50.
- [67] ABDEL-MAWGOUD A M, MARKHAM K A, PALMER C M, et al. Metabolic engineering in the host *Yarrowia lipolytica* [J]. Metabolic Engineering, 2018, 50: 192-208.
- [68] XU P, QIAO K, AHN W S, et al. Engineering *Yarrowia lipolytica* as a platform for synthesis of drop-in transportation fuels and oleochemicals[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2016, 113(39): 10848-10853.
- [69] NING Y, LIU M, RU Z, et al. Efficient synthesis of squalene by cytoplasmic-peroxisomal engineering and regulating lipid

- metabolism in *Yarrowia lipolytica*[J]. Bioresource Technology, 2024, 395: 130379.
- [70] LIU S C, XU L, SUN Y, et al. Sustainable high-titer production of β -elemene in *Yarrowia lipolytica* via modular engineering, pathway refactoring, and a chimeric germacrene A synthase[J]. Chemical Engineering Journal, 2026, 528: 172276.
- [71] SHANG Y, ZHANG P, WEI W, et al. Metabolic engineering for the high-yield production of polydatin in *Yarrowia lipolytica* [J]. Bioresource Technology, 2023, 381: 129129.
- [72] LIU H-H, JI X J, HUANG H. Biotechnological applications of *Yarrowia lipolytica*: Past, present and future[J]. Biotechnology Advances, 2015, 33(8): 1522-1546.
- [73] MILLER K K, ALPER H S. *Yarrowia lipolytica*: more than an oleaginous workhorse[J]. Applied Microbiology and Biotechnology, 2019, 103(23): 9251-9262.
- [74] KIKUCHI Y, TSUJIMOTO K, KURAHASHI O. Mutational analysis of the feedback sites of phenylalanine-sensitive 3-deoxy-D-arabino-heptulosonate-7-phosphate synthase of *Escherichia coli*[J]. Applied and Environmental Microbiology, 1997, 63(2): 761-762.
- [75] LÜTKE EVERSLOH T, STEPHANOPOULOS G. L-Tyrosine production by deregulated strains of *Escherichia coli*[J]. Applied Microbiology and Biotechnology, 2007, 75(1): 103-110.
- [76] GOLD N D, GOWEN C M, LUSSIER F X, et al. Metabolic engineering of a tyrosine-overproducing yeast platform using targeted metabolomics[J]. Microbial Cell Factories, 2015, 14(1): 73.
- [77] XU S, WANG Q, ZENG W, et al. Construction of a heat-inducible *Escherichia coli* strain for efficient *de novo* biosynthesis of L-tyrosine[J]. Process Biochemistry, 2020, 92: 85-92.
- [78] PING J, WANG L, QIN Z, ZHOU Z, ZHOU J. Synergetic engineering of *Escherichia coli* for efficient production of L-tyrosine[J]. Synthetic and Systems Biotechnology, 2023, 8(4): 724-731.
- [79] KOMA D, KISHIDA T, YOSHIDA E, et al. Chromosome engineering to generate plasmid-free phenylalanine- and tyrosine-overproducing *Escherichia coli* strains that can be applied in the generation of aromatic-compound-producing bacteria[J]. Applied and Environmental Microbiology, 2020, 86(14).
- [80] BONGERS M, CHRYSANTHOPOULOS P K, BEHRENDORFF J B Y H, et al. Systems analysis of methylerythritol-phosphate pathway flux in *E. coli*: Insights into the role of oxidative stress and the validity of lycopene as an isoprenoid reporter metabolite[J]. Microbial Cell Factories, 2015, 14(1): 193.
- [81] XIE W, LV X, YE L, ZHOU P, YU H. Construction of lycopene-overproducing *Saccharomyces cerevisiae* by combining directed evolution and metabolic engineering[J]. Metabolic Engineering, 2015, 30: 69-78.
- [82] 朱航志, 蒋珊, 陈丹, 等. 引入新型异戊二烯醇利用途径促进解脂耶氏酵母中 β -胡萝卜素的合成[J]. 中国生物工程杂志, 2021, 41(4): 37-46.
- ZHU H Z, JIANG S, CHEN D, et al. Improving the biosynthesis of β -carotene in *Yarrowia lipolytica* by introducing an artificial isopentenol utilization pathway[J]. China Biotechnology, 2021, 41(4): 37-46.
- [83] KOCH M, LEMKE R, HEISE K P, MOCK H P. Characterization of γ -tocopherol methyltransferases from *Capsicum annuum* L and *Arabidopsis thaliana*[J]. European Journal of Biochemistry, 2003, 270(1): 84-92.
- [84] TEWARI K, DAHUJA A, SACHDEV A, et al. Molecular cloning, heterologous expression and functional characterization of gamma tocopherol methyl transferase (γ -TMT) from *Glycine max*[J]. Protein Expression and Purification, 2017, 140: 81-89.
- [85] TAVVA V S, KIM Y H, KAGAN I A, et al. Increased α -tocopherol content in soybean seed overexpressing the *Perilla frutescens* γ -tocopherol methyltransferase gene[J]. Plant Cell Reports, 2007, 26(1): 61-70.
- [86] ZHANG L, LUO Y, LIU B, et al. Overexpression of the maize γ -tocopherol methyltransferase gene (ZmTMT) increases α -tocopherol content in transgenic *Arabidopsis* and maize seeds [J]. Transgenic Research, 2020, 29(1): 95-104.
- [87] SOMSRI A, CHU S H, NAWADE B, et al. Harnessing γ -TMT genetic variations and haplotypes for vitamin E diversity in the Korean rice collection[J]. Antioxidants, 2024, 13: 234.
- [88] CHEN H, ZHENG F, FENG X, et al. Engineering archaeal membrane-spanning lipid GDGT biosynthesis in bacteria: Implications for early life membrane transformations[J]. mLife, 2025, 4(2): 193-204.
- [89] ADDLEE H A, HUNTER C N. Physical mapping and functional assignment of the geranylgeranyl-bacteriochlorophyll reductase gene, bchP, of *Rhodobacter sphaeroides*[J]. Journal of Bacteriology, 1999, 181(23): 7248-7255.
- [90] WALTHER T C, FARESE R V. Lipid droplets and cellular lipid metabolism[J]. Annual Review of Biochemistry, 2012, 81: 687-714.
- [91] BU X, LIN J Y, CHENG J, et al. Engineering endogenous ABC transporter with improving ATP supply and membrane flexibility enhances the secretion of β -carotene in *Saccharomyces cerevisiae*[J]. Biotechnology for Biofuels, 2020, 13(1): 168.
- [92] VERWAAL R, JIANG Y, WANG J, et al. Heterologous carotenoid production in *Saccharomyces cerevisiae* induces the pleiotropic drug resistance stress response[J]. Yeast, 2010, 27(12): 983-998.
- [93] MORAN G R. 4-Hydroxyphenylpyruvate dioxygenase[J]. Archives of Biochemistry and Biophysics, 2005, 433(1): 117-128.

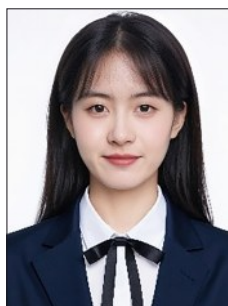
- [94] MURAKAMI M, SHIBUYA K, NAKAYAMA T, et al. Geranylgeranyl reductase involved in the biosynthesis of archaeal membrane lipids in the hyperthermophilic archaeon *Archaeoglobus fulgidus*[J]. The FEBS Journal, 2007, 274(3): 805-814.
- [95] CUI G Z, MA Z, LIU Y J, et al. Overexpression of glucose-6-phosphate dehydrogenase enhanced the polyunsaturated fatty acid composition of *Aurantiochytrium* sp. SD116[J]. Algal Research, 2016, 19: 138-145.
- [96] YUAN L, QIN Y L, ZOU Z C, et al. Enhancing intracellular NADPH bioavailability through improving pentose phosphate pathway flux and its application in biocatalysis asymmetric reduction reaction[J]. Journal of Bioscience and Bioengineering, 2022, 134(6): 528-533.
- [97] ZHAN M, KAN B, DONG J, et al. Metabolic engineering of *Corynebacterium glutamicum* for improved *L*-arginine synthesis by enhancing NADPH supply[J]. Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology, 2019, 46(1): 45-54.
- [98] ZHANG Y, ZHOU Z, WU J, et al. Construction and application of an efficient methylation platform in *Escherichia coli* based on SAM regeneration[J]. Chemical Engineering Journal, 2025, 512: 162642.
- [99] MONTAÑO LÓPEZ J, DURAN L, AVALOS J L. Physiological limitations and opportunities in microbial metabolic engineering[J]. Nature Reviews Microbiology, 2022, 20(1): 35-48.
- [100] LIU L, DING D, WANG H, et al. Balancing cell growth and product synthesis for efficient microbial cell factories[J]. Advanced Science, 2025, 12(40): e2510649.
- [101] DIANAT M, STRAATEN S, MARITATO A, et al. Exploration of in situ extraction for enhanced triterpenoid production by *Saccharomyces cerevisiae*[J]. Microbial Biotechnology, 2024, 17(12): e70061.
- [102] COMBES J, IMATOUKENE N, COUVREUR J, et al. Intensification of *p*-coumaric acid heterologous production using extractive biphasic fermentation[J]. Bioresource Technology, 2021, 337: 125436.



通讯作者: 袁吉锋(1984—),男,教授,博士生导师,闽江学者特聘教授,国家重点研发计划项目首席科学家。研究方向为构建高效细胞工厂用于生产各类高附加值产品(维生素、生物药、天然产物、化工品、蛋白制品等);生物传感器用于菌株进化高通量筛选和生物检测;肠道益生菌的精准个性化治疗策略。
E-mail: jfyuan@xmu.edu.cn



第一作者: 张阳(1989—),男,副教授,硕士生导师。研究方向为紫色非硫光合细菌合成生物学,非模式微生物高效细胞工厂的构建;1C/2C、木质纤维素等非粮原料的高效生物转化。
E-mail: y-zhang@xmu.edu.cn



共同第一作者: 李志臻(2000—),女,博士研究生。研究方向为构建紫色非硫光合细菌的高效细胞工厂用于生产萜类化合物。
E-mail: lizhizhen@stu.xmu.edu.cn

作者贡献声明:

袁吉锋、张阳:提出概念、设计论文框架;
李志臻、张阳:文献调研与整理
张阳、李志臻:确定研究对象范围、收集数据与分析数据;
李志臻、张阳:承担绘制图谱
高馨语、陈浩锋:参与撰写论文
李志臻、张阳、袁吉锋:起草论文、修订论文、审核论文
张阳、李志臻、袁吉锋:参与论文修订、论文最终版本修订
所有作者均已阅读并同意文章的已发布版本。

利益冲突

袁吉锋是本刊编委,在同行评议过程中未进行影响公平性的行为。其他作者没有利益冲突。