

综述

类菌孢素氨基酸生物合成研究进展

王伟, 孙晶晶, 郝建华*

(中国水产科学研究院黄海水产研究所, 农业农村部极地渔业可持续利用重点实验室, 青岛 266071)

摘要: 现有人工合成的防晒剂可能危害环境, 而天然的水溶性小分子抗辐射化合物——类菌孢素氨基酸(mycosporine-like amino acids, MAAs)有望成为环境友好型防晒剂, 具有广阔的应用前景。从生物体内提取的MAAs产量不足, 无法满足商用需求。以合成生物学方法在宿主细胞中表达MAAs合成基因簇是解决MAAs供应不足的有效策略。本文简介MAAs的生物合成途径, 总结现有MAAs生物合成研究的成果, 分析探讨MAAs生物合成发展方向。

关键词: 类菌孢素氨基酸; 合成生物学; 异源表达; 防晒剂

Research progress of the biosynthesis of mycosporine-like amino acids

WANG Wei, SUN Jingjing, HAO Jianhua*

(Key Laboratory of Sustainable Development of Polar Fishery, Ministry of Agriculture and Rural Affairs, Yellow Sea Fisheries Research Institute, Chinese Academy of Fishery Sciences, Qingdao 266071, China)

Abstract: The synthetic chemical ultraviolet filters may cause the environmental pollution, while the small natural water-soluble ultraviolet light-absorbing compounds mycosporine-like amino acids (MAAs) are expected to become ecologically friendly sunscreens with broad application prospects. The MAAs content are low in the producing organisms, obstructing MAAs exploitation as safe alternatives to currently used commercial products. Expression of MAAs biosynthetic gene clusters in host cells via synthetic biology is an effective strategy to solve the shortage of MAAs supply. This paper introduces the biosynthetic pathway of MAAs, summarizes the progress of MAAs biosynthesis, and discusses the strategies to improve MAAs biosynthesis efficiency.

Key Words: mycosporine-like amino acids; synthetic biology; heterogeneous expression; sunscreen

随着公众对紫外辐射危害性认识的逐步深入, 防晒化妆品的市场需求也在不断扩大。防晒化妆品中的防晒剂是关键的有效成分, 能够吸收UV-A(320~400 nm)和UV-B(280~320 nm)两个波段的紫外辐射。目前常用的防晒剂多为人工合成, 对环境有潜在的危害性, 如肉桂酸(酯)类(包括甲氧基肉桂酸乙基己酯、奥克立林等)和羟苯甲酮类

(包括二苯酮-3等)防晒剂对珊瑚幼体有毒性, 可能破坏珊瑚礁, 在美国夏威夷州和佛罗里达州部分地区已被禁用^[1,2]。开发对环境友好的防晒化合物替代现有的有机防晒剂, 成为了产业的需求。天然化合物制成的防晒剂可生物降解, 比现有化工合成的防晒剂对环境更加友好, 也能迎合部分公众的偏好。

收稿日期: 2022-10-19

基金项目: 中国水产科学研究院黄海水产研究所基本科研业务费专项资金项目(20603022021016); 中国水产科学研究院基本科研业务费专项资金项目(2020TD67); 国家自然科学基金项目(31900035)

第一作者: E-mail: weiwang@ysfri.ac.cn

*通信作者: E-mail: haojh@ysfri.ac.cn

生活在强烈日照环境中的许多生物能够合成抵御紫外辐射的化合物,具有成为防晒剂的潜力。类菌孢素氨基酸(mycosporine-like amino acids, MAAs)是许多真菌、细菌(主要是蓝细菌)和真核藻类合成的防御紫外辐射的小分子化合物(相对分子质量一般小于400),广泛存在于无脊椎动物和鱼类等多种水生生物中,目前从自然界中提取、分离并鉴定的MAAs及其衍生物超过70种^[3]。MAAs是以环己烯酮或环己烯亚胺为基本骨架、连接多种氨基酸形成的水溶性化合物(图1),主要吸收波长为310~362 nm的紫外光,摩尔吸光系数很高(10 500~50 000 L/mol/cm)^[4]。许多MAAs对温度、pH和光的稳定性好,具有抗氧化、抗炎症和抗皮肤衰老等活性^[5,6],MAAs在化妆品领域应用前景广阔。然而,MAAs以常规的有机合成路线无法规模化制备^[7,8],目前主要靠从藻类中提取制备,尚无商用试剂。国际市场上已有两种含MAAs的产品,分别是瑞士米百乐集团的Helioguard™ 365和

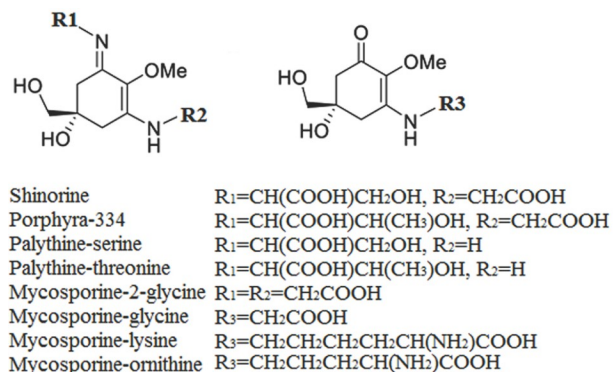


图1 部分环己烯亚胺(左)和环己烯酮(右)型类菌孢素氨基酸结构式

法国Gelyma公司的HELIONORI[®],它们是从脐形紫菜(*Porphyra umbilicalis*)中提取的MAAs混合物制成的防晒化妆品原料,但这两种产品的MAAs含量较低,可能无法满足商用防晒化妆品的要求^[9]。已报道的野生和养殖藻类每克干燥藻体的MAAs含量都不超过15 mg^[8,10,11],不适于大规模提取制备高纯度MAAs。已有报道阐明常见MAAs在生物体内的合成途径^[12],因此,使用合成生物学技术以异源表达的方式生产MAAs,可以克服上述资源限制,具有广阔的应用前景。本文简述MAAs的主要生物合成途径,总结近十年生物合成MAAs的重要进展,为开展MAAs基础和应用研究提供参考和依据。

1 参与MAAs体内合成的基因及途径

蓝细菌可能是最早的MAAs产生者,其他生物的MAAs合成基因簇可能都来自蓝细菌^[13],MAAs有共同的前体4-脱氧鳕醇(4-deoxygadusol, 4-DG),4-DG可以通过莽草酸途径或戊糖磷酸途径生成^[3]。目前对MAAs经戊糖磷酸途径的合成路线研究更深入^[12],MAAs的生物合成方法也都基于此途径(图2)。

戊糖磷酸途径的中间代谢物景天庚酮糖-7-磷酸由脱甲基-4-脱氧鳕醇合酶(desmethyl-4-deoxygadusol synthase, DDGS)催化生成2-脱甲基-4-脱氧鳕醇,该产物在O-甲基转移酶(O-methyltransferase, O-MT)催化下生成4-DG,接着ATP-grasp连接酶催化4-DG和甘氨酸连接生成菌孢素-甘氨酸(mycosporine-glycine, MG),最后由非核糖体多肽合酶(nonribosomal peptide synthase,



图2 部分MAAs的合成途径

NRPS)或D-丙氨酰-D-丙氨酸连接酶(D-Ala-D-Ala ligase)催化MG和L-丝氨酸、苏氨酸、丙氨酸分别生成shinorine、porphyra-334、菌胞素-甘氨酸-丙氨酸等不同的MAAs^[12,14,15]。上述4种酶(DDGS、O-MT、ATP-grasp ligase和NRPS/D-Ala-D-Ala ligase)的基因(*mysA*、*mysB*、*mysC*和*mysD*)形成MAAs合成基因簇,许多蓝细菌和放线菌基因组上都有该基因簇^[14,15]。这4个基因也是异源表达合成MAAs的主要基因。

还有其他的基因参与MAAs的合成。*MysH*基因编码的非血红素Fe²⁺和 α -酮戊二酸依赖的加氧酶可将甘氨酸基团直接脱羧基,从而将shinorine和porphyra-334分别转化为palythine-丝氨酸和palythine-苏氨酸^[16]。耐干燥的蓝细菌如发菜(*Nostoc flagelliforme*)中有新的ATP-grasp连接酶基因*mysC2*和*mysC3*。*mysC3*可连接4-DG和鸟氨酸/赖氨酸,分别生成菌胞素-鸟氨酸/菌胞素-赖氨酸;*mysC2*可连接4-DG和菌胞素-鸟氨酸生成菌胞素-4-DG-鸟氨酸^[17]。

仅依据目前发现的MAAs合成基因还无法阐明所有的MAAs的合成路径,还需开展更多的基因挖掘和基因功能研究寻找新的MAAs合成相关基因,从而解释众多的MAAs合成途径,这也将为MAAs的生物合成提供更多的备选基因和途径。

2 MAAs合成生物学研究

可以检索到近十年以规模化制备MAAs为目的的合成生物学文献8篇。各国学者使用多种异源表达宿主合成了常见的MAAs,表达的基因簇一般来自蓝细菌或放线菌(表1)。大多数研究都以合成shinorine为目标,这是因为异源表达MAAs合成基因簇虽然能生成多种产物,但4-DG在室温下易降解^[12],MG在有氧的条件下不稳定^[18],而shinorine稳定性好^[19],摩尔吸光系数为44 000~47 000 L/mol/cm,高于4-DG、MG和porphyra-334^[7],作为防晒剂的应用潜力最大。

2.1 使用不同表达宿主产生MAAs

酿酒酵母是代谢工程生产天然产物的理想底盘细胞,其安全性好、遗传操作性强、发酵性能好^[27]。蓝细菌*N. punctiforme* ATCC 29133的MAAs合成基因簇(DDGS、O-MT、ATP-grasp连接酶和D-

丙氨酰-D-丙氨酸连接酶基因)随机整合插入酿酒酵母,再整合插入来自酵母*Scheffersomyces stipitis*的木糖利用基因,敲除转醛醇酶*TAL1*基因和己糖激酶*HXK2*基因,又表达了来自蓝细菌*A. variabilis*的DDGS基因,最后优化培养基的木糖和葡萄糖比例,重组酵母菌株的shinorine产量达到68.4 mg/L^[21,22]。

甲基营养细菌*M. alcaliphilum*也可以产生shinorine。上述MAAs合成基因簇及转酮醇酶基因*tkt1*优化设计启动子后插入质粒转入*M. alcaliphilum* 20Z菌株,再将木糖利用基因*xylA*、*xylB*和*rpe*整合到20Z的染色体上。以木糖和甲烷为碳源,在含5 μ mol/L钨的培养基中产量可达17.13 mg/L^[24]。

在阿维链霉菌(*S. avermitilis*)中转入含奇迹束丝放线菌(*Actinosynnema mirum*) DSM 43827的MAAs合成基因簇的质粒,培养10 d,shinorine产量为154 mg/L,同时生成porphyra-334等MAAs,总产量188 mg/L^[15]。

用于氨基酸发酵的谷氨酸棒杆菌也可以异源表达产生shinorine。将上述放线菌的MAAs合成基因簇插入质粒转入宿主,敲除宿主的乳酸脱氢酶基因*ldhA*和转醛醇酶基因*tal*,再过表达6-磷酸葡萄糖酸脱氢酶基因*gnd*,重组菌以葡萄糖酸钠为主要碳源,产量为19.1 mg/L^[23]。

光能自养的蓝细菌异源表达系统同样能合成shinorine。构建质粒在*Synechocystis* sp. PCC6803中表达*Fischerella* sp. PCC9339的MAAs合成基因簇(DDGS、O-MT、ATP-grasp连接酶和NRPS基因)和*A. sp.* PCC7120的磷酸泛酰巯基乙胺基转移酶基因,基因前插入宿主的强启动子,以BG-11培养基光暗交替培养13 d,shinorine产量为0.71 mg/L^[25]。

以藻类细胞表达来自真核生物物的MAAs基因仅见1例报道。将条斑紫菜(*P. yezoensis*)的基因*PySHSAB*(DDGS和O-MT基因)和*PySHSCD*(ATP-grasp连接酶和D-丙氨酰-D-丙氨酸连接酶基因)插入微绿球藻*Nannochloropsis salina* CCMP 1776基因组中,光照培养7 d,MAAs总产量为28.3 mg/L,主要成分porphyra-334的产量为25.6 mg/g(干细胞重)^[26]。

2.2 合成MAAs类似物

以上研究都是表达了来自同一种生物物的MAAs合成基因簇。如果选取不同物种的相关基因组成

表1 类菌孢素氨基酸shinorine的合成生物学研究进展

使用基因(簇)	基因来源	表达宿主	培养基	基因敲除或增强表达	培养(诱导)方法	产量(mg/L)	参考文献
<i>DDGS</i> 、 <i>O-MT</i> 、ATP-grasp ligase、D-Ala-D-Ala ligase(<i>mysA/B/C/D</i>)	放线菌 <i>Rhodococcus fascians</i> D188	<i>Streptomyces coelicolor</i> M1152	无蔗糖的R5A培养基(含安普霉素50 μg/mL), 30 °C	无	培养24 h后添加硫链丝菌素至50 μg/mL, 培养13 d以上	200	[20]
<i>DDGS</i> 、 <i>O-MT</i> 、ATP-grasp ligase、D-Ala-D-Ala ligase(<i>mysA/B/C/D</i>)	放线菌 <i>Actinosynnema mirum</i> DSM 43827	<i>S. avermitilis</i> SUKA22	营养培养基, 合成生产培养基加400 mmol NH ₄ Cl	无	营养培养基30 °C, 2 d; 合成生产培养基28 °C, 8 d, 200 r/min	154	[15]
<i>DDGS</i> 、 <i>O-MT</i> 、ATP-grasp ligase、D-Ala-D-Ala ligase <i>XYL1</i> 、 <i>XYL2</i> 、 <i>XYL3</i>	蓝细菌 <i>N. punctiforme</i> ATCC 29133 酵母 <i>Scheffersomyces stipites</i> 蓝细菌 <i>Anabaena variabilis</i>	酿酒酵母CEN. PK21C	SC-Ura培养基含14 g/L葡萄糖和6 g/L木糖	敲除转醛醇酶基因 <i>tal1</i>	30 °C, 170 r/min, 120 h	68.4	[21,22]
<i>DDGS</i> 、 <i>O-MT</i> 、ATP-grasp ligase、D-Ala-D-Ala ligase(<i>amir_4259</i> 、 <i>amir_4258</i> 、 <i>amir_4257</i> 、 <i>amir_4256</i>)	放线菌 <i>Actinosynnema mirum</i> DSM 43827	谷氨酸棒杆菌(<i>Corynebacterium glutamicum</i>) YTK 827(乳酸脱氢酶基因 <i>ldhA</i> 缺陷)	37 g/L脑心浸液培养基加2% D-葡萄糖酸钠和0.5%碳酸钙	删去转醛醇酶基因 <i>tal</i> , 过表达6-磷酸葡萄糖酸脱氢酶基因 <i>gnd</i>	24 h后加入25 mL 40%葡萄糖酸钠, 再培养48 h, 30 °C, 180 r/min	19.1	[23]
<i>DDGS</i> 、 <i>O-MT</i> 、ATP-grasp ligase、D-Ala-D-Ala ligase <i>xylA</i> 、 <i>xylB</i> <i>rpe</i>	蓝细菌 <i>N. punctiforme</i> 大肠杆菌 <i>M. alcaliphilum</i> 20Z	甲基营养细菌 <i>Methylobacterium alcaliphilum</i> 20Z	硝酸盐矿物质培养基, 甲烷浓度50%(v/v), 木糖10 g/L	增强表达内源的转酮醇酶基因 <i>tkt1</i> ; 优化表达基因的操纵子。	挡板摇瓶螺口密封口, 30 °C, 230 r/min, 9 d	17.13(3.99 mg/g DCW)	[24]
<i>DDGS</i> 、 <i>O-MT</i> 、ATP-grasp ligase、 <i>NRPS</i> (<i>FsA/B/C/D</i>)	蓝细菌 <i>Fischerella</i> PCC9339	蓝细菌 <i>Synechocystis</i> sp. PCC6803 (Sh-TP560)	600 mL BG-11 培养基	无	26 °C通气培养, 16 h/8 h光暗交替, 13 d	0.71(2.37 mg/g DCW)	[25]
APPT	蓝细菌 <i>A. sp.</i> PCC7120						
<i>PySHSAB</i> (<i>DDGS</i> 、 <i>O-MT</i>)、 <i>PySHSCD</i> (ATP-grasp ligase、D-Ala-D-Ala ligase)	条斑紫菜(<i>Pyrodicta yezoensis</i>)	微绿球藻 <i>Nannochloropsis salina</i> CCMP1776	改进的F/2N培养基	无	25 °C, 2% CO ₂ 连续光照培养7 d	25.6 mg/g (DCW)*; 28.3 (总MAAs)	[26]

注: APPT: 磷酸泛酰巯基乙胺基转移酶; DCW: 干细胞重量; rpe: 核酮糖3-磷酸差向异构酶; XYL1: 木糖还原酶; XYL2: 木糖醇脱氢酶; XYL1和xylB: 木酮糖激酶; xylA: 木糖异构酶; *为porphyra-334的产量

新的基因簇, 有可能产生新的MAAs类似物。将链霉菌*S. hygroscopicus* var. *jinggangensis* 5008的2-epi-5-epi-valiolone synthase(EEVS)基因*valA*, 经过密码子优化的斑马鱼甲基转移-氧化还原酶(methyltransferase-oxidoreductase, MT-Ox)基因*drMT-OX*以及红球菌*R. fascians* D188的ATP-grasp连接酶基因*mysC*和D-丙氨酰-D-丙氨酸连接酶基因*mysD*插入质粒并在*S. coelicolor* M1152中表达, 合成了新的化合物gadusporine A/B/C, 分别是shinorine/porphyra-334/mycosporine-glycine-alanine

的类似物。Gadusporine A在pH7时最大吸收波长为340 nm, 摩尔吸光系数49 400 L/mol/cm, 比shinorine略高^[20]。新组成的基因簇中, *valA*和*drMT-OX*分别替代了MAAs合成基因簇中的*DDGS*和*O-MT*基因。*valA*生成的EEVS能将前体景天庚酮糖-7-磷酸转化为2-epi-5-epi-valiolone, 随即又被MT-Ox转化为鳕醇(gadusol)。鳕醇与MAAs的前体4-DG相比仅多了一个羟基, 能被ATP-grasp连接酶和D-丙氨酰-D-丙氨酸连接酶转化成MAAs的类似物(图3)。在R5A培养基中培养14 d, gadusporine A的产量可达

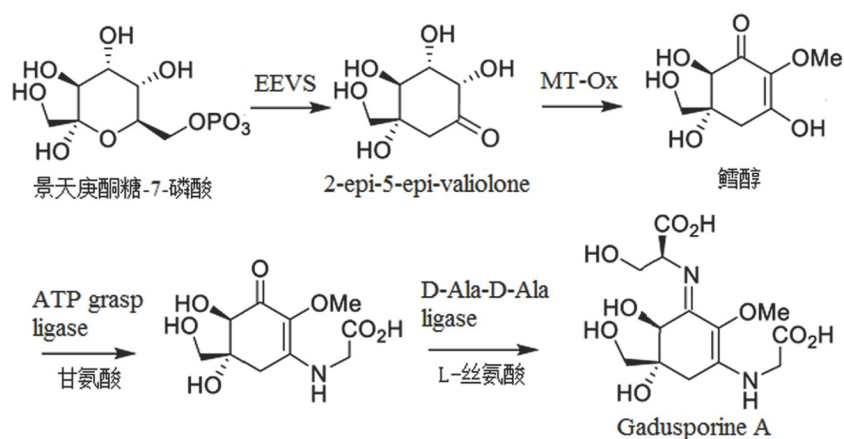


图3 MAA类似物gadusporine可能的合成途径

40 mg/L, 同时生成鳕醇 1.1 g/L。该研究还在 *S. coelicolor* M1152 中表达了 *R. fascians* D188 的 MAAs 合成基因簇, shinorine 产量高达 200 mg/L。这是目前异源表达合成 MAAs 产量的最高纪录。

3 展望

虽然已有 MAAs 合成生物学研究报道, 但均停留在实验室阶段, 未开展中试。目前 MAAs 的生物合成尚不能用于生产制备, 产量低是瓶颈, 远不能满足化妆品工业对原料的需求, 仍需在多方面探索和改进以提高产量。

在底盘细胞的选择上, 现有报道以链霉菌为宿主表达其他放线菌的 MAAs 合成基因簇, shinorine 产量最高, 但发酵周期长达 10 d 以上^[15,20]; 蓝细菌^[25]、真核藻类^[26]等光能自养宿主以及利用甲烷的甲基营养菌^[24]的发酵时间也都较长, 且产量不高; 而以酿酒酵母^[21,22]和谷氨酸棒杆菌^[23]为表达宿主时, shinorine 产量高于自养宿主和甲基营养菌宿主, 虽然产量低于链霉菌宿主, 但发酵时间和安全性方面的优势明显, 具有深入开发的潜力。以大肠杆菌或枯草芽孢杆菌为宿主合成 MAAs 也值得进一步研究, 目前尚无枯草芽孢杆菌宿主表达 MAAs 的报道; 而大肠杆菌宿主表达 MAAs 已有报道^[12,16,17,28,29], 尚无合成生物学相关研究。

催化 MAAs 生成的酶 (DDGS、O-MT、ATP-grasp 连接酶、NRPS/D-丙氨酰-D-丙氨酸连接酶) 是生产 shinorine 等 MAAs 的关键因素, 目前这些酶的基础研究较少。Balskus 等^[12]报道了蓝细菌 *N.*

punctiforme 的 DDGS 和 O-MT 的辅因子、底物谱和催化动力学, 以及蓝细菌 *A. variabilis* 的 ATP-grasp 连接酶和 NRPS 的辅因子、底物谱和催化机理。*A. variabilis* 的 DDGS 晶体结构分析确定了酶的辅因子和底物结合位点等众多活性位点^[30]。蓝细菌 *N. linkia* 的 D-丙氨酰-D-丙氨酸连接酶的最适温度为 37 °C, 最适 pH 8.5, 底物偏好 L-苏氨酸^[16]。研究较少和这几种酶的底物难以制备、获取有关, 这也影响了以酶工程等方法改进酶的催化性能。在蛋白质水平上改良酶的性质将是提升 MAAs 产量的重要手段。

目前合成生物学使用的 MAAs 合成途径只有磷酸戊糖途径, 而 MAAs 合成的莽草酸途径尚未完全阐明^[31]。新的合成途径也有可能成为增加 MAAs 产量的潜在方法。将鳕醇合成和 MAAs 合成途径结合能够获得 MAAs 类似物 gadusporine, 产量较高, 防紫外等性能和 MAAs 相同^[20]。说明设计“非自然”的合成途径同样可能产生 MAAs 或其类似物, 在 MAAs 的合成途径优化方面还可以开展很多工作。

参考文献

- [1] Raffa RB, Pergolizzi Jr. JV, Taylor Jr. R, et al. Sunscreen bans: coral reefs and skin cancer. *J Clin Pharm Ther*, 2019, 44(1): 134-139
- [2] 张妮, 顾宇翔, 林毅侃, 等. 化妆品准用防晒剂的国内外监管与国内检测现状. *香料香精化妆品*, 2022, 194(2): 93-103
- [3] Gerald V, Pinto E. Mycosporine-like amino acids (MAAs): biology, chemistry and identification features. *Pharmaceuticals*, 2021, 14(1): 63
- [4] Amador-Castro F, Rodriguez-Martinez V, Carrillo-Nieves

- D. Robust natural ultraviolet filters from marine ecosystems for the formulation of environmental friendlier biosunscreens. *Sci Total Environ*, 2020, 749: 141576
- [5] Singh A, Čížková M, Bišová K, et al. Exploring mycosporine-like amino acids (MAAs) as safe and natural protective agents against UV-induced skin damage. *Antioxidants*, 2021, 10(5): 683
- [6] Rosic NN. Mycosporine-like amino acids: making the foundation for organic personalised sunscreens. *Mar Drugs*, 2019, 17(11): 638
- [7] Matsuyama K, Matsumoto J, Yamamoto S, et al. pH-independent charge resonance mechanism for UV protective functions of shinorine and related mycosporine-like amino acids. *J Phys Chem A*, 2015, 119(51): 12722-12729
- [8] Bedoux G, Pliego-Cortés H, Dufau C, et al. Production and properties of mycosporine-like amino acids isolated from seaweeds. *Adv Bot Res*, 2020, 95: 213-245
- [9] Sen S, Mallick N. Mycosporine-like amino acids: algal metabolites shaping the safety and sustainability profiles of commercial sunscreens. *Algal Res*, 2021, 58: 102425
- [10] Pangestuti R, Shin KH, Kim SK. Anti-photoaging and potential skin health benefits of seaweeds. *Mar Drugs*, 2021, 19(3): 172
- [11] 许志恒, 张朝辉, 李八方, 等. 紫菜中类菌胞素氨基酸种类的确定及提取条件优化. *食品工业科技*, 2011, 32(2): 187-190
- [12] Balskus EP, Walsh CT. The genetic and molecular basis for sunscreen biosynthesis in cyanobacteria. *Science*, 2010, 329(5999): 1653-1656
- [13] Cockell CS, Knowland J. Ultraviolet radiation screening compounds. *Biol Rev*, 1999, 74(3): 311-345
- [14] Gao Q, Garcia-Pichel F. Microbial ultraviolet sunscreens. *Nat Rev Microbiol*, 2011, 9(11): 791-802
- [15] Miyamoto KT, Komatsu M, Ikeda H. Discovery of gene cluster for mycosporine-like amino acid biosynthesis from *Actinomyetales* microorganisms and production of a novel mycosporine-like amino acid by heterologous expression. *Appl Environ Microbiol*, 2014, 80(16): 5028-5036
- [16] Chen M, Rubin GM, Jiang G, et al. Biosynthesis and heterologous production of mycosporine-like amino acid palythines. *J Org Chem*, 2021, 86(16): 11160-11168
- [17] Zhang Z, Wang K, Hao F, et al. New types of ATP-grasp ligase are associated with the novel pathway for complicated mycosporine-like amino acid production in desiccation-tolerant cyanobacteria. *Environ Microbiol*, 2021, 23(11): 6420-6432
- [18] Carreto JI, Carignan MO. Mycosporine-like amino acids: relevant secondary metabolites. Chemical and ecological aspects. *Mar Drugs*, 2011, 9(3): 387-446
- [19] Wada N, Sakamoto T, Matsugo S. Mycosporine-like amino acids and their derivatives as natural antioxidants. *Antioxidants*, 2015, 4(3): 603-646
- [20] Osborn AR, Mahmud T. Interkingdom genetic mix-and-match to produce novel sunscreens. *ACS Synth Biol*, 2019, 8(11): 2464-2471
- [21] Park SH, Lee K, Jang JW, et al. Metabolic engineering of *Saccharomyces cerevisiae* for production of shinorine, a sunscreen material, from xylose. *ACS Synth Biol*, 2019, 8(2): 346-357
- [22] Jin C, Kim S, Moon S, et al. Efficient production of shinorine, a natural sunscreen material, from glucose and xylose by deleting *HXK2* encoding hexokinase in *Saccharomyces cerevisiae*. *FEMS Yeast Res*, 2021, 21(7): foab053
- [23] Tsuge Y, Kawaguchi H, Yamamoto S, et al. Metabolic engineering of *Corynebacterium glutamicum* for production of sunscreen shinorine. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2018, 82(7): 1252-1259
- [24] Nguyen AD, Chau THT, Lee EY. Methanotrophic microbial cell factory platform for simultaneous conversion of methane and xylose to value-added chemicals. *Chem Eng J*, 2021, 420: 127632
- [25] Yang G, Cozad MA, Holland DA, et al. Photosynthetic production of sunscreen shinorine using an engineered cyanobacterium. *ACS Synth Biol*, 2018, 7(2): 664-671
- [26] In JS, Lim JM, Jung S, et al. Production of porphyra-334 in transgenic lines of *Nannochloropsis salina* by the expression of mycosporine-like amino acid biosynthetic genes of *P. yezoensis*. *J Appl Phycol*, 2021, 33(3): 1663-1672
- [27] 江丽红, 董昌, 黄磊, 等. 酿酒酵母代谢工程技术. *生物工程学报*, 2021, 37(5): 1578-1602
- [28] Patipong T, Hibino T, Waditee-Sirisattha R, et al. Efficient bioproduction of mycosporine-2-glycine, which functions as potential osmoprotectant, using *Escherichia coli* cells. *Nat Product Commun*, 2017, 12(10): 1593-1594
- [29] Katoch M, Mazmouz R, Chau R, et al. Heterologous production of cyanobacterial mycosporine-like amino acids mycosporine-ornithine and mycosporine-lysine in *Escherichia coli*. *Appl Environ Microbiol*, 2016, 82(20): 6167-6173
- [30] Osborn AR, Kean KM, Alseud KM, et al. Evolution and distribution of C₇-cyclitol synthases in prokaryotes and eukaryotes. *ACS Chem Biol*, 2017, 12(4): 979-988
- [31] Pope MA, Spence E, Seralvo V, et al. O-Methyltransferase is shared between the pentose phosphate and shikimate pathways and is essential for mycosporine-like amino acid biosynthesis in *Anabaena variabilis* ATCC 29413. *Chembiochem*, 2015, 16(2): 320-327