

植物次生代谢的区室化研究进展

关智晶¹ 孙超²

(1. 天津中医药大学, 天津 301617; 2. 中国医学科学院药用植物研究所, 北京 100193)

摘要: 植物次生代谢存在多层次的区室化现象, 区室化对于植物的生长发育和环境胁迫响应具有重要意义。本文综述了植物次生代谢在分子水平、亚细胞水平、细胞水平和组织器官水平的区室化研究进展。次生代谢的区室化需要中间产物在不同区室间进行转运, 因此转运蛋白是植物次生代谢产物区室化合成体系的重要组成部分。次生代谢区室化及其相关转运蛋白研究, 丰富了植物次生代谢的理论基础, 并且为天然产物合成生物学提供了新的靶点和研究策略。

关键词: 次生代谢; 区室化; 转运蛋白

DOI:10.13560/j.cnki.biotech.bull.1985.2023-0510

Research Progress in the Compartmentalization of Plant Specialized Metabolism

GUAN Zhi-jing¹ SUN Chao²

(1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617; 2. Institute of Medicinal Plant Development, China Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100193)

Abstract: Plant specialized metabolism (PSM) can be compartmentalized at multiple levels, which plays important roles in plant growth and development, as well as responses to environmental stress. Here we reviewed the recent advance in the compartmentalization of PSM at the molecular, subcellular, cellular and organ levels. Due to the compartmentation of PSM, the intermediates of biosynthesis pathway have to shuttle between different compartments. Therefore, the transporters are an important part of the compartmentalized biosynthesis system of specialized metabolites. The studies of the compartmentalization of PSM and its related transporters not only expand our knowledge about PSM, but also provide new targets and research strategies for the synthetic biology of natural products.

Key words: specialized metabolism; compartmentalization; transporter

植物次生代谢产物不仅可以作为防御分子对抗自然环境中的生物和非生物胁迫, 而且许多次生代谢产物具有显著的生物活性, 为医药、农业、化工、食品和化妆品等行业提供了宝贵原料, 对人类的生产生活具有重要意义^[1]。次生代谢途径中一系列化学反应的顺利完成需要特定的反应条件, 区室化正是植物应对这一难题的巧妙方法。此外, 植物次生

代谢区室化过程中还需要转运蛋白参与跨膜运输。近年来, 随着单细胞转录组、空间转录组和质谱成像等新技术的出现, 极大地提高了我们对于次生代谢空间分布的解析能力, 区室化研究已经成为次生代谢研究领域里的一个新热点。

1 植物次生代谢在不同水平上的区室化

植物次生代谢存在多层次的区室化现象, 这些

收稿日期: 2023-05-30

基金项目: 国家自然科学基金项目(82073961), 中国医学科学院医学与健康科技创新工程(2021-I2M-1-032)

作者简介: 关智晶, 女, 硕士研究生, 研究方向: 药用植物基因资源发掘; E-mail: g18535776268@163.com

通讯作者: 孙超, 男, 博士, 研究员, 研究方向: 药用植物基因资源发掘与利用; E-mail: csun@implad.ac.cn

不同的区室构成了相互作用的区室系统，是植物为了生存和抵抗环境胁迫，长期适应性进化的结果，对植物生长发育具有重要意义。同时区室化策略还能为代谢工程和合成生物学研究提供新的思路^[2]。例如，Shi 等^[3]发现人参皂苷合成的关键酶原人参二醇合酶（protopanaxadiol synthase, PPDS）在酵母中异源表达时定位于内质网膜上，而其底物达玛烯二醇存在于脂滴当中。研究人员通过将 PPDS 靶向脂滴中，为酶反应建立了新的化学区室，从而显著提高了人参皂苷的生产效率，底物转化率达到 86%。

1.1 分子水平的区室化

代谢区室（metabolon）是植物次生代谢中最小的区室，是由催化“级联”反应的酶通过非共价作用聚合而成的瞬时多酶复合物。在代谢区室内可形成底物通道，防止不稳定中间产物的降解和副反应的发生，提高酶的催化效率。代谢区室的形成可以增强途径反应，而代谢区室的解离可以下调途径反应，通过代谢区室的聚合和解离，植物可以对代谢流进行动态调节^[4]。目前，已发现多种次生代谢产物的合成过程中存在分子水平的区室化现象，包括苯丙素类、生氰糖苷、萜类和生物碱等^[5]。例如，蜀黍甾武（dhurrin）是一种由高粱合成的具有防御功能的生氰糖苷类化合物。在植物体内，细胞色素 P450CYP79A1 和 CYP71E1、糖苷转移酶 UGT85B1 能够形成代谢区室，催化 L-酪氨酸合成蜀黍甾武（图 1-A）^[6]。此外，苯丙素合成途径中的苯丙氨酸解氨酶（PAL）和肉桂酸-4-羟化酶（C4H）可以形成代谢区室，催化 L-苯丙氨酸生成香豆酸^[7]。

1.2 亚细胞水平的区室化

由于次生代谢途径中的酶和中间产物往往会定位于不同细胞器中，所以次生代谢会在亚细胞水平上出现区室化现象。例如，抗癌药物长春碱和长春新碱在长春花叶中的生物合成至少涉及 5 个亚细胞区室，分别是细胞质、液泡、内质网、叶绿体和细胞核^[8]。硫代葡萄糖苷在植物体内的生物合成途径分为 3 个阶段：R 侧链的延伸、核心结构的合成和侧链的修饰。首先，甲硫氨酸在胞质溶胶中发生由 BCAT4 催化的初始脱氨反应，随后进入叶绿体中完成侧链延伸，之后在内质网中形成脱硫硫苷，脱

硫硫苷运输至胞质溶胶中形成硫苷核心结构，最后继续在胞质溶胶中进行侧链修饰，形成硫代葡萄糖苷^[9]（图 1-B）。有些化合物可以在多个亚细胞区室中产生，例如，所有萜类物质的共同前体异戊烯焦磷酸可以在细胞质中通过甲羟戊酸（MVA）途径合成，也可以在质体中通过甲基赤藓糖醇磷酸（MEP）途径合成^[10]。除了常规的细胞器之外，苯质体（phenyloplasts）和单宁体（tannosomes）分别是酚类和缩合单宁（高聚原花青素）的生产和储存的特殊细胞器^[11-12]。

1.3 细胞水平的区室化

每个细胞都是一个单独的区室，每种细胞类型都有自己的代谢活动，次生代谢途径会在不同的细胞类型之间进行分工^[13]。例如，长春花中长春碱的生物合成过程中涉及到的酶反应分布在 4 种不同的细胞类型当中，起始于韧皮部内薄壁细胞，中间产物马钱苷酸从韧皮部内薄壁细胞转移至表皮细胞当中，乳汁细胞和异形细胞是文多灵和其他单萜吲哚类生物碱合成的场所^[14]（图 1-C）。罂粟中吗啡的生物合成过程至少涉及韧皮部的 3 种细胞类型，分别是伴胞、筛管分子和乳汁细胞。吗啡的两种合成原料多巴胺和四羟基乙醛会在筛管分子中形成 7-氧二氢蒂巴因，一部分 7-氧二氢蒂巴因会在筛管分子中继续生成蒂巴因（筛管分子中的途径酶都是在伴胞中合成后转移至筛管分子的），随即蒂巴因会通过苜蓿基异喹啉摄取通透酶（BUPs）家族转移至乳汁细胞中完成吗啡的合成；而另一部分 7-氧二氢蒂巴因会在 BUPs 家族的介导下直接转移至乳汁细胞中合成最终产物^[15]。

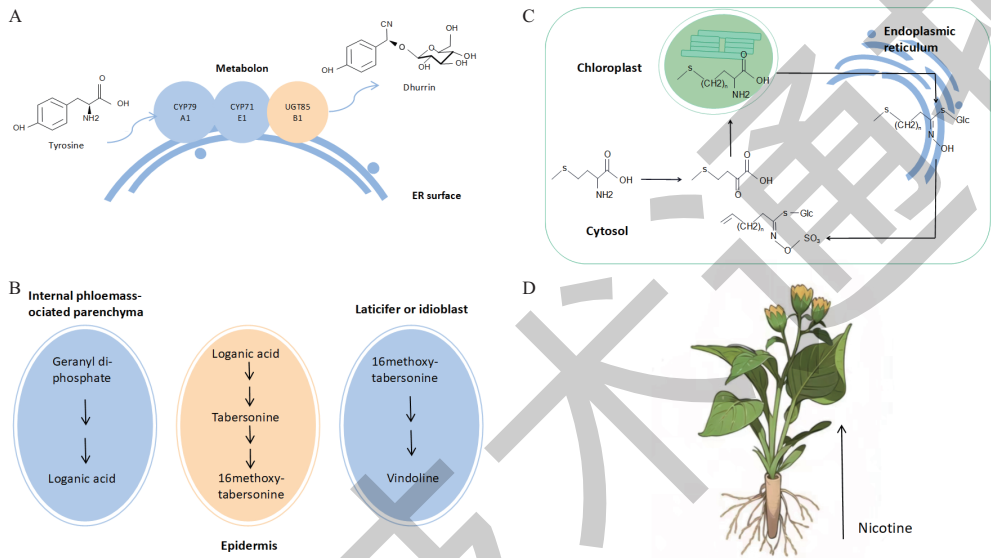
1.4 组织器官水平的区室化

植物体的器官是植物体内最大的区室，次生代谢产物的储存常常集中在某种器官当中，例如青蒿素主要储存在黄花蒿的叶片中，杜仲绿原酸主要存在于杜仲叶片中，人参皂苷主要存在于人参和三七的根中，这些积累的器官通常为药用植物的“药用部位”。尽管植物能在特定的器官积累次生代谢产物，但是积累的地点并不总是合成的地点。植物体内存在一个将“源”组织器官中合成的次生代谢产物运输到“库”组织器官中的转运系统^[13]。例如，木薯

中产生的生氰糖苷在叶片中合成，最终会运输到根部。黄连在根中产生小檗碱，随后会转移至根茎当中。拟南芥中硫代葡萄糖甙在运输到种子之前在叶片和角果中产生。尼古丁是一种烟草属的吡咯烷生物碱，主要在根组织中合成，随即被运输到地上部分并在叶中积累^[16] (图 1-D)。

2 次生代谢产物的跨膜转运

次生代谢的区室化必然伴随着中间代谢产物的跨膜运输，转运蛋白在次生代谢产物的跨膜运输过程中发挥着关键作用。目前已报道的参与植物次生代谢产物转运的转运蛋白来源于 4 个蛋白家族，分别是 ATP 结合盒转运蛋白 (ABC)、多药和毒素外



A : L- 酪氨酸经过由 3 种酶 (CYP79A1、CYP71E1 和 UGT85B1) 组成的代谢区室，最终合成氰葡萄糖苷 dhurrin ; B : 硫代葡萄糖苷的形成会涉及到 3 个不同的亚细胞区室，分别是胞质溶胶、叶绿体和内质网 ; C : 文多灵的生物合成过程中会涉及到的 4 种细胞类型，分别是韧皮部内薄壁细胞、表皮细胞、乳汁细胞和异型细胞 ; D : 尼古丁在根组织中合成后运输到地上部分并在叶中积累
A: L-tyrosine undergoes a metabolon composed of three enzymes (CYP79A1, CYP71E1 and UGT85B1) to finally synthesize dhurrin. B: The biosynthesis of glucosinolates is involved three subcellular compartments, which are cytosol, chloroplast and endoplasmic reticulum. C: The biosynthesis of vindoline is involved four cell types, which are internal phloem-associated parenchyma, epidermal, laticifer and idioblast. D: Nicotine is synthesized in roots and transported to leaves for accumulation

图 1 植物不同水平上的次生代谢区室化

Fig. 1 Plant specialized metabolic compartmentalization on different levels

排家族蛋白 (MATE)、硝酸盐 / 多肽转运家族蛋白 (NPF) 和嘌呤通透酶 (PUP)。

2.1 ABC 转运蛋白对植物次生代谢物的转运

ABC 蛋白家族转运蛋白是数量最多、功能最广泛的超家族蛋白之一。高等植物中的 ABC 蛋白分为 8 个亚家族^[1]，参与次生代谢转运的转运蛋白主要集中在 ABC B、ABC C 和 ABC G 三个亚家族中，转运的次生代谢产物包括生物碱、黄酮类化合物、萜类化合物、挥发性化合物和类胡萝卜素等。目前已鉴定的 ABC G 亚家族转运蛋白都是负责向胞外的跨细胞膜运输；ABC C 亚家族主要负责花青素类物质

由胞质向液胞内的跨膜运输；ABC B 亚家族既可以向细胞内，也可以向细胞外运输次生代谢产物。

2.2 MATE 转运蛋白对植物次生代谢物的转运

MATE 转运蛋白家族成员几乎存在于所有的植物中，含量丰富且具有各种各样的功能，参与次生代谢产物和植物激素的运输、外源性物质的解毒等^[17]。据报道，MATE 家族成员参与了生物碱、黄酮类和萜类化合物等次生代谢产物在不同区室之间的转运。定位于液泡膜上的转运蛋白负责向液泡内转运次生代谢产物，定位于细胞膜上转运蛋白向细胞外运输次生代谢产物。

2.3 PUP转运蛋白对植物次生代谢物的转运

先前研究认为植物中的 PUP 转运蛋白家族主要参与含嘌呤环化合物(腺嘌呤、胞嘧啶和细胞分裂素)和含吡啶环化合物(吡哆醇和吡哆醛)的运输^[1]。除此之外,现在已经有研究证明 PUP 蛋白及其同源物 NUP1(主要介导尼古丁 Nicotine 转运)和 BUP1(主要介导苄基异喹啉类生物碱 BIA 转运)也参与着植物中次生代谢产物——生物碱的运输,这些转运蛋白都定位于细胞膜上,参与生物碱向细胞内的跨膜运输。

2.4 NPF转运蛋白对植物次生代谢物的转运

NPF 是一个大的转运蛋白家族,这些蛋白质最初被认为是一类在植物硝酸盐吸收和运输中具有独特功能的转运蛋白^[18],目前多项研究证明,NPF 转运蛋白也在次生代谢产物的转运中发挥作用。高等植物中 NPF 家族分为 8 个亚家族 NPF1–8^[19],其中已鉴定的参与次生代谢转运的转运蛋白主要集中在 NPF1 和 NPF2 两个亚家族中,转运的次生代谢产物包括硫代葡萄糖苷、生氰糖苷、黄酮醇苷和生物碱。NPF1 蛋白负责向液泡外的跨膜运输,NPF2 蛋白大多向细胞内转运次生代谢产物,也有少数向液泡外运输(表 1)。

3 次生代谢区室化对植物产生的影响

次生代谢的区室化现象在植物界中广泛存在,可以有效降低酶抑制效应、控制代谢流的大小和方向、减轻中间产物的细胞毒性、提高中间产物的稳定性、分散细胞的代谢负担、防止不必要的代谢串扰,在植物的生长发育和胁迫响应中发挥着重要作用。

3.1 降低酶抑制效应

代谢产物可以抑制产生代谢产物的酶,这是一种在真核生物中普遍存在的现象,而区室化最大限度的减少了这种不可避免的酶抑制,并减轻了自我抑制对次生代谢的限制^[72]。Alam 等^[72]将酶定位到不同细胞器,来研究区室化对抑制剂网络的影响,研究结果表明次生代谢是通过利用亚细胞区室减少酶的抑制作用。

3.2 减轻中间产物的细胞毒性

植物中所产生的次生代谢产物一般以低浓度形式存在,因为某些次生代谢产物的浓度升高会产生

细胞毒性^[1]。而为了避免这种自身毒性,植物中已经进化出存在各种各样的解毒机制。例如,细胞外排、液泡隔离、囊泡运输、胞外生物合成以及以无毒形式积累代谢产物等^[73]。可以看出,区室化作用在这些解毒机制中占了很大的比例。例如在长春碱合成过程中,参与单体缩合反应的酶,即异胡豆苷合酶和过氧化物酶,定位在液泡中,这表明细胞将产生的有害终产物隔离在液泡中,从而保护细胞免受自身毒性^[74]。

3.3 提高中间产物的稳定性

区室化可以将次生代谢途径中不能稳定存在的中间体转化为稳定的中间体。如 L-酪氨酸经过由 3 种酶(细胞色素 P450 酶 CYP79A1 和 CYP71E1、葡萄糖苷转移酶 UGT85B1)组成的代谢区室最终合成 dhurrin。在这个过程中,L-酪氨酸先通过 CYP79A1 和 CYP71E1 转化为氰醇,氰醇在细胞质基质中不稳定,之后通过 UGT85B1 酶可以转化为稳定的氰苷^[4]。

3.4 防止不必要的代谢串扰

区室化可以有效防止次生代谢途径之间的相互干扰^[75]。例如,异戊二烯是所有萜类物质的前体,植物可以通过细胞质中的 MVA 途径和质体中的 MEP 途径合成异戊二烯,细胞质中合成的异戊二烯主要用于倍半萜和三萜的合成,而质体中的异戊二烯主要用于单萜和二萜的合成,从而有效避免了不同萜类物质合成之间的相互干扰。

4 植物次生代谢区室化及相关转运蛋白的应用研究

对植物次生代谢区室化的深入研究为通过生物技术提高次生代谢产物含量提供了新的思路 and 策略。利用生物技术将代谢途径限制在质体和线粒体等亚细胞区室内,可以有效提高酶和底物的浓度,减少支路代谢和复杂调控网络的干扰,提高目标产物的产量。例如,Wu 等^[76]通过将法尼基焦磷酸合酶与紫穗槐二烯合酶定位到烟草叶绿体上,使得紫穗槐二烯的产量提高了 1 000 倍以上。植物次生代谢转运蛋白的发现为转运工程和合成生物学研究提供了新的靶点。通过删除一些有毒或有害物质的转运蛋白基因可以降低植物组织中相应物质的积累,提高农作物或其他经济作物的品质。例如,Nour-Eldin

表 1 运输植物次生代谢产物的转运蛋白

Table 1 Transport proteins that transport plant specialized metabolites

转运蛋白家族 Transporter family	次生代谢产物 Specialized metabolites	转运蛋白 Transport protein	转运蛋白序列号 GenBank	基源植物 Original species	细胞定位 Cell localization	转运方向 Transport direction	功能验证方式 Functional verification method	参考文献 Reference
ABC	小檗碱	CjMDR1 (ABC B)	AB043999.1	日本黄连 <i>Coptis japonica</i>	细胞膜	向细胞内	爪蟾卵母细胞异源表达	[20]
		CjABCB2 (ABC B)	AB674325.1	日本黄连 <i>Coptis japonica</i>	细胞膜	向细胞内	酵母异源表达	[21]
	石蒜碱	CjABCB3 (ABC B)	AB674326.1	日本黄连 <i>Coptis japonica</i>	细胞膜	向细胞内	酵母异源表达	[21]
		LaABCB11 (ABC B)	YP_009745292.1	忽地笑 <i>Lycoris aurea</i>	细胞膜	向细胞外	酵母异源表达	[22]
		ZmMRP3 (ABC C)	AAT37905.1	玉米 <i>Zea mays</i>	液泡膜	向液泡内	酵母异源表达	[23]
		VvABCC1 (ABC C)	AGC23330.1	葡萄 <i>Vitis vinifera</i>	液泡膜	向液泡内	酵母异源表达	[24]
	花青素	AtABCC2 (ABC C)	AEC09006.1	拟南芥 <i>Arabidopsis thaliana</i>	液泡膜	向液泡内	酵母异源表达	[25]
	花青素	AtABCC1 (ABC C)	AEE31213.1	拟南芥 <i>Arabidopsis thaliana</i>	液泡膜	向液泡内	酵母异源表达	[26]
	花青素	AtABCC14 (ABC C)	AEE80381.1	拟南芥 <i>Arabidopsis thaliana</i>	液泡膜	向液泡内	酵母异源表达	[26]
	藏红花素	CsABCC4a (ABC C)	QEY08349.1	番红花 <i>Crocus sativus</i>	液泡膜	向液泡内	酵母异源表达	[27]
Sclareolide	西松烯 香紫苏醇	NpPDR1 (ABC G)	FE898762.1	皱叶烟草	细胞膜	向细胞外	诱导蛋白表达	[28]
		NpPDR1 (ABC G)	ABI09388.1	<i>Nicotiana glauca</i>	细胞膜	—	检测底物浓度	[29]
	椒二萜	NbABCG1 (ABC G)	LC015759.1	本氏烟草 <i>Nicotiana benthamiana</i>	细胞膜	向细胞外	病毒诱导的基因沉默	[30]
	β- 石竹烯	NbABCG2 (ABC G)	LC015761	本氏烟草 <i>Nicotiana benthamiana</i>	细胞膜	向细胞外	病毒诱导的基因沉默	[30]
		AaPDR3 (ABC G)	KR153482.1	黄花蒿 <i>A Artemisia annua</i>	细胞膜	向细胞内	基因过表达、酵母异源表达	[31]
		PhABCG1 (ABC G)	JQ088099.1	荧光蝴蝶兰 <i>Phalaenopsis bellina</i>	细胞膜	向细胞外	RNA 干扰基因沉默、 病毒诱导的基因沉默	[32]
	挥发性有机 化合物	PhABCG1 (ABC G)	AFC36404.1	碧冬茄 <i>Petunia × hybrida</i>	细胞膜	向细胞外	病毒诱导的基因沉默	[33]
		CrTPT2 (ABC G)	KC511771.1	长春花 <i>Catharanthus roseus</i>	细胞膜	向细胞外	病毒诱导的基因沉默	[34]
	植保素 Camalexin	AtABCG34 (ABC G)	AEC09246.1	拟南芥 <i>Arabidopsis thaliana</i>	细胞膜	向细胞外	基因过表达	[35]
	香豆素	AtABCG37 (ABC G)	AEE79095.1	拟南芥 <i>Arabidopsis thaliana</i>	细胞膜	向细胞外	基因过表达	[36]
Medicarpin	香豆素	NtABCG3 (ABC G)	CAJ19055.1	烟草 <i>Nicotiana tabacum</i>	细胞膜	—	病毒诱导的基因沉默、 基因过表达	[37]
		MtABCG10 (ABC G)	XP_003597819	藜藜苜蓿 <i>Medicago truncatula</i>	细胞膜	向细胞外	基因过表达	[38]
	木质素	PgrABCG14 (ABC G)	Pgr018151.1	石榴 <i>Punica granatum</i>	细胞膜	向细胞外	基因过表达	[39]
	角质层	AtABCG32 (ABC G)	AEC07906.1	拟南芥 <i>Arabidopsis thaliana</i>	细胞膜	向细胞外	基因敲除	[40]
	角质层	SIABCG42 (ABC G)	XP_006353655.1	番茄 <i>Solanum lycopersicum</i>	细胞膜	向细胞外	RNA 干扰基因沉默	[41]
		SIABCG36 (ABC G)	XP_006338166.1	番茄 <i>Solanum lycopersicum</i>	细胞膜	向细胞外	RNA 干扰基因沉默	[41]
	蜡质	ZxABCG11 (ABC G)	YP_009990684.1	霸王 <i>Zygophyllum xanthoxylum</i>	—	—	基因过表达	[42]

续表 1 Table 1 continued

转运蛋白家族 Transporter family	次生代谢产物 Specialized metabolites	转运蛋白 Transport protein	转运蛋白序列号 GenBank	基源植物 Original species	细胞定位 Cell localization	转运方向 Transport direction	功能验证方式 Functional verification method	参考文献 Reference
MATE	脱落酸	AtABCG40 (ABC G)	AEE29332.1	拟南芥 <i>Arabidopsis thaliana</i>	细胞膜	向细胞外	基因过表达、酵母异源表达	[43]
	尼古丁	NiMATE1	AB286963.1	烟草 <i>Nicotiana tabacum</i>	液泡膜	向液泡内	基因过表达、酵母异源表达	[44]
		NiMATE2	AB286962.1	烟草 <i>Nicotiana tabacum</i>	液泡膜	向液泡内	基因过表达、酵母异源表达	[44]
		NiJAT1	BAC68655.1	烟草 <i>Nicotiana tabacum</i>	液泡膜	向液泡内	酵母异源表达	[45]
		NiJAT2	BAC68656.1	烟草 <i>Nicotiana tabacum</i>	液泡膜	向液泡内	酵母异源表达	[46]
	小檗碱	CjMATE1	BAX73926.1	日本黄连 <i>Coptis japonica</i>	液泡膜	向液泡内	酵母异源表达	[47]
	黄酮醇	AtFFT	OAP00740.1	拟南芥 <i>Arabidopsis thaliana</i>	液泡膜	向液泡内	突变体验证	[48]
	原花青素	AtTT12	OAP05921.1	拟南芥 <i>Arabidopsis thaliana</i>	液泡膜	向液泡内	酵母异源表达	[49]
	原花青素	MiMATE1	ACX37118.1	莢藜苣蓿 <i>Medicago truncatula</i>	液泡膜	向液泡内	酵母异源表达	[50]
	类黄酮	MiMATE2	ADV04045.1	莢藜苣蓿 <i>Medicago truncatula</i>	液泡膜	向液泡内	酵母异源表达	[51]
	原花青素	MdMATE1	GU064954	栽培苹果 <i>Malus x domestica</i>	液泡膜	向液泡内	突变体验证	[52]
		MdMATE2	GU064956	Borkh. 栽培苹果 <i>Malus x domestica</i>	液泡膜	向液泡内	突变体验证	[52]
	原花青素	GhTT12	ACW32085.1	Borkh. 陆地棉 <i>Gossypium hirsutum</i>	液泡膜	向液泡内	突变体验证	[53]
	原花青素	FaTT12-1	AUA60209.1	草莓 <i>Fragaria x ananassa</i>	液泡膜	向液泡内	病毒诱导的基因沉默	[54]
	花青素	VvAM1	FJ264202	葡萄 <i>Vitis vinifera</i>	液泡膜	向液泡内	酵母异源表达	[55]
		VvAM3	FJ264203	葡萄 <i>Vitis vinifera</i>	液泡膜	向液泡内	酵母异源表达	[55]
	异黄酮	GmMATE1	KRG94946.1	大豆 <i>Glycine max</i>	液泡膜	向液泡内	酵母异源表达	[56]
		GmMATE2	KAC4396127.1	大豆 <i>Glycine max</i>	液泡膜	向液泡内	酵母异源表达	[56]
	异黄酮	GmMATE4	KRH64938.1	大豆 <i>Glycine max</i>	液泡膜	向液泡内	酵母异源表达	[57]
	CCoumaroylagmat- ine	AtDTX18	AEE76776.1	拟南芥 <i>Arabidopsis thaliana</i>	液泡膜 细胞膜	向液泡内 向细胞外	酵母异源表达 突变体验证	[58]
PUP	黄酮醇	NiMATE21	XP_016475205.1	烟草 <i>Nicotiana tabacum</i>	细胞膜	向细胞外	突变体验证	[59]
		NiMATE22	XP_016477351.1	烟草 <i>Nicotiana tabacum</i>	细胞膜	向细胞外	突变体验证	[59]
	染料木素	LaMATE2	KY464927	白羽扇豆 <i>Lupinus albus</i>	细胞膜	向细胞外	病毒诱导的基因沉默	[60]
	苦味素	CsMATE1	AXN55888.1	黄瓜 <i>Cucumis sativus</i>	液泡膜	向液泡内	基因过表达	[61]
	水杨酸	EDS5	ABZ03276.1	拟南芥 <i>Arabidopsis thaliana</i>	叶绿体被膜	向叶绿体外	酵母异源表达	[62]
	尼古丁	NUP1	ADP30799.1	烟草 <i>Nicotiana tabacum</i>	细胞膜	向细胞内	酵母异源表达	[63]
	苯基异喹啉生物碱	BUP1	QBG64391.1	罂粟 <i>Papaver somniferum</i>	细胞膜	向细胞内	酵母异源表达	[64]
	咖啡因	CsPUP1	TE.A003596	茶树 <i>Camellia sinensis</i>	细胞膜	向细胞内	基因过表达	[65]
		CsPUP3.1	TE.A029223	茶树 <i>Camellia sinensis</i>	细胞膜	向细胞内	基因过表达	[65]

续表 1 Table 1 continued

转运蛋白家族 Transporter family	次生代谢产物 Specialized metabolites	转运蛋白 Transport protein	转运蛋白序列号 GenBank	基源植物 Original species	细胞定位 Cell localization	转运方向 Transport direction	功能验证方式 Functional verification method	参考文献 Reference
NPF	硫代葡萄糖苷	CsPUP10.1	TEA023430	茶树 <i>Camellia sinensis</i>	细胞膜	向细胞内	基因过表达	[65]
	硫代葡萄糖苷	AtNPF2.9 (AtGTR3)	Q9M9V7.1	拟南芥 <i>Arabidopsis thaliana</i>	细胞膜	向细胞内	爪蟾卵母细胞异源表达	[66]
	硫代葡萄糖苷	AtNPF2.10 (AtGTR1)	Q944C5.3	拟南芥 <i>Arabidopsis thaliana</i>	细胞膜	向细胞内	爪蟾卵母细胞异源表达	[67]
	硫代葡萄糖苷	AtNPF2.11 (AtGTR2)	BAH19623.1	拟南芥 <i>Arabidopsis thaliana</i>	细胞膜	向细胞内	爪蟾卵母细胞异源表达	[67]
	黄酮醇苷	AtPST1 (NPF2.8)	Q3E8X3.2	拟南芥 <i>Arabidopsis thaliana</i>	细胞膜	—	大肠杆菌异源表达	[68]
	长春碱和长春新碱	CrNPF2.9	AQM73449.1	长春花 <i>Catharanthus roseus</i>	液泡膜	向液泡外	病毒诱导的基因沉默	[69]
	长春碱和长春新碱	CrNPF2.4	ALE20039.1	长春花 <i>Catharanthus roseus</i>	细胞膜	向细胞内	爪蟾卵母细胞异源表达	[70]
	长春碱和长春新碱	CrNPF 2.5	ALE20040.1	长春花 <i>Catharanthus roseus</i>	细胞膜	向细胞内	爪蟾卵母细胞异源表达	[70]
	长春碱和长春新碱	CrNPF 2.6	ALE20041.1	长春花 <i>Catharanthus roseus</i>	细胞膜	向细胞内	爪蟾卵母细胞异源表达	[70]
	番茄碱	SINPF1.5	OP765903.1	番茄 <i>Solanum lycopersicum</i>	液泡膜	向液泡外	爪蟾卵母细胞异源表达	[71]

等^[77]通过突变删除油菜的 GTR 转运蛋白基因，可以使油菜种子中的抗营养性物质硫代葡萄糖苷的含量下降了 60%–70%。

在天然产物合成生物学研究中，通过在底盘细胞中表达植物转运蛋白或改造底盘细胞的转运体系，可以将合成的次生代谢产物转运到培养基中或隔离到细胞器中，降低产物对细胞的毒性，并减轻产物对酶的反馈抑制作用，从而增加次生代谢产物的产量。例如，Yamada 等^[78]在大肠杆菌中导入番荔枝碱生物合成途径的基础上，再转入具有番荔枝碱转运活性的拟南芥转运蛋白 AtDTX1 发现，番荔枝碱的产量增加了 11 倍。通过模拟植物细胞水平的区室化，微生物的模块化共培养工程将代谢途径划分成不同的模块，在不同的细胞中表达，可以有效减轻细胞的代谢负担，减少产物的反馈抑制，从而提高目标产物的产量。例如，Zhou 等^[79]通过大肠杆菌和酿酒酵母的共培养系统成功合成了氧化紫衫烷类物质，产量可达 33 mg/L。

5 总结与展望

随着多组学技术的快速发展，植物次生代谢产物的合成与调控研究取得了巨大进步，长春碱和诺斯卡品等一些重要天然药物的生物合成途径相继得到解析。但是目前对于植物次生代谢的研究主要集中在途径相关酶和转录因子的发掘和鉴定方面，对于大多数次生代谢途径的关注和认知还停留在级联的酶促反应阶段。但是在植物中次生代谢途径往往具有复杂的空间组织结构，代谢中间产物需要在不同区室之间进行运输，这种空间分布会对次生代谢流的方向和大小产生重要影响。虽然对于次生代谢空间分布的研究还比较匮乏，但是随着单细胞转录组、空间转录组和质谱成像等新技术的出现，为次生代谢空间分布研究提供了有力的工具。例如，本研究团队利用单细胞转录组技术成功对长春碱生物合成的空间分布进行了研究，表明单细胞和空间多组学技术在研究次生代谢空间分布方面具有巨大的应用潜力。

植物次生代谢的区室化在植物中普遍存在，对其进行深入研究可以为代谢工程和合成生物学研究提供新的策略和思路。目前，已经有研究人员利用

区室化策略,通过质体工程、转运蛋白工程和共培养等方式,在原植物或微生物底盘中高效合成目标天然产物。但是区室化策略在合成生物学中的应用还有许多亟待探索的问题。例如,植物次生代谢产物转运蛋白在微生物底盘系统中的亚细胞定位和转运活性是否与植物中相同;如何构建非天然的代谢区室以提高代谢途径的反应效率;在底盘系统中如何通过多个转运蛋白的协同作用控制代谢流的大小和方向;以及如何通过多层次的区室化协同提高目标产物的产量等。

参考文献

- [1] Gani U, Vishwakarma RA, Misra P. Membrane transporters: the key drivers of transport of secondary metabolites in plants [J]. *Plant Cell Rep*, 2021, 40 (1): 1-18.
- [2] O' Connor SE. Engineering of secondary metabolism [J]. *Annu Rev Genet*, 2015, 49: 71-94.
- [3] Shi YS, Wang D, Li RS, et al. Engineering yeast subcellular compartments for increased production of the lipophilic natural products ginsenosides [J]. *Metab Eng*, 2021, 67: 104-111.
- [4] Zhang YJ, Fernie AR. Metabolons, enzyme-enzyme assemblies that mediate substrate channeling, and their roles in plant metabolism [J]. *Plant Commun*, 2020, 2 (1): 100081.
- [5] Zhang YH. Substrate channeling and enzyme complexes for biotechnological applications [J]. *Biotechnol Adv*, 2011, 29 (6): 715-725.
- [6] Laursen T, Borch J, Knudsen C, et al. Characterization of a dynamic metabolon producing the defense compound dhurrin in sorghum [J]. *Science*, 2016, 354 (6314): 890-893.
- [7] Achnine L, Blancaflor EB, Rasmussen S, et al. Colocalization of L-phenylalanine ammonia-lyase and cinnamate 4-hydroxylase for metabolic channeling in phenylpropanoid biosynthesis [J]. *Plant Cell*, 2004, 16 (11): 3098-3109.
- [8] Verma P, Mathur AK, Srivastava A, et al. Emerging trends in research on spatial and temporal organization of terpenoid indole alkaloid pathway in *Catharanthus roseus*: a literature update [J]. *Protoplasma*, 2012, 249 (2): 255-268.
- [9] Li J, Kristiansen KA, Hansen BG, et al. Cellular and subcellular localization of flavin-monooxygenases involved in glucosinolate biosynthesis [J]. *J Exp Bot*, 2011, 62 (3): 1337-1346.
- [10] Heinig U, Gutensohn M, Dudareva N, et al. The challenges of cellular compartmentalization in plant metabolic engineering [J]. *Curr Opin Biotechnol*, 2013, 24 (2): 239-246.
- [11] Brillouet JM, Verdeil JL, Odoux E, et al. Phenol homeostasis is ensured in vanilla fruit by storage under solid form in a new chloroplast-derived organelle, the phenyloplast [J]. *J Exp Bot*, 2014, 65 (9): 2427-2435.
- [12] Brillouet JM, Romieu C, Schoefs B, et al. The tannosome is an organelle forming condensed tannins in the chlorophyllous organs of Tracheophyta [J]. *Ann Bot*, 2013, 112 (6): 1003-1014.
- [13] Jacobowitz JR, Weng JK. Exploring uncharted territories of plant specialized metabolism in the postgenomic era [J]. *Annu Rev Plant Biol*, 2020, 71: 631-658.
- [14] Sun SJ, Shen XF, Li Y, et al. Single-cell RNA sequencing provides a high-resolution roadmap for understanding the multicellular compartmentation of specialized metabolism [J]. *Nat Plants*, 2023, 9 (1): 179-190.
- [15] Ozber N, Facchini PJ. Phloem-specific localization of benzyloquinoline alkaloid metabolism in opium poppy [J]. *J Plant Physiol*, 2022, 271: 153641.
- [16] de Brito Francisco R, Martinoia E. The vacuolar transportome of plant specialized metabolites [J]. *Plant Cell Physiol*, 2018, 59 (7): 1326-1336.
- [17] Nogia P, Pati PK. Plant secondary metabolite transporters: diversity, functionality, and their modulation [J]. *Front Plant Sci*, 2021, 12: 758202.
- [18] Dehorgnat J, Nguyen CT, Armengaud P, et al. From the soil to the seeds: the long journey of nitrate in plants [J]. *J Exp Bot*, 2011, 62 (4): 1349-1359.
- [19] L  ran S, Varala K, Boyer JC, et al. A unified nomenclature of nitrate transporter 1/peptide transporter family members in plants [J]. *Trends Plant Sci*, 2014, 19 (1): 5-9.
- [20] Shitan N, Bazin I, Dan K, et al. Involvement of CjMDR1, a plant multidrug-resistance-type ATP-binding cassette protein, in alkaloid transport in *Coptis japonica* [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100 (2): 751-756.
- [21] Shitan N, Dalmas F, Dan K, et al. Characterization of *Coptis japonica* CjABC2, an ATP-binding cassette protein involved in alkaloid transport [J]. *Phytochemistry*, 2013, 91: 109-116.
- [22] Wang R, Liu YT, Xu S, et al. An ATP-binding cassette transporter,

- LaABCB11, contributes to alkaloid transport in *Lycoris aurea* [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22 (21) : 11458.
- [23] Goodman CD, Casati P, Walbot V. A multidrug resistance-associated protein involved in anthocyanin transport in *Zea mays* [J]. Plant Cell, 2004, 16 (7) : 1812-1826.
- [24] Francisco RM, Regalado A, Ageorges A, et al. ABCC1, an ATP binding cassette protein from grape berry, transports anthocyanidin 3-O-Glucosides [J]. Plant Cell, 2013, 25 (5) : 1840-1854.
- [25] Behrens CE, Smith KE, Iancu CV, et al. Transport of anthocyanins and other flavonoids by the *Arabidopsis* ATP-binding cassette transporter AtABCC2 [J]. Sci Rep, 2019, 9 (1) : 437.
- [26] Dean JV, Willis M, Shaban L. Transport of acylated anthocyanins by the *Arabidopsis* ATP-binding cassette transporters AtABCC1, AtABCC2, and AtABCC14 [J]. Physiol Plant, 2022, 174 (5) : e13780.
- [27] Demurtas OC, de Brito Francisco R, Diretto G, et al. ABCC transporters mediate the vacuolar accumulation of crocins in saffron stigmas [J]. Plant Cell, 2019, 31 (11) : 2789-2804.
- [28] Jasiński M, Stukkens Y, Degand H, et al. A plant plasma membrane ATP binding cassette-type transporter is involved in antifungal terpenoid secretion [J]. Plant Cell, 2001, 13 (5) : 1095-1107.
- [29] Pierman B, Toussaint F, Bertin A, et al. Activity of the purified plant ABC transporter NtPDR1 is stimulated by diterpenes and sesquiterpenes involved in constitutive and induced defenses [J]. J Biol Chem, 2017, 292 (47) : 19491-19502.
- [30] Shibata Y, Ojika M, Sugiyama A, et al. The full-size ABCG transporters Nb-ABCG1 and Nb-ABCG2 function in pre- and postinvasion defense against *Phytophthora infestans* in *Nicotiana benthamiana* [J]. Plant Cell, 2016, 28 (5) : 1163-1181.
- [31] Fu XQ, Shi P, He Q, et al. AaPDR3, a PDR transporter 3, is involved in sesquiterpene β -caryophyllene transport in *Artemisia annua* [J]. Front Plant Sci, 2017, 8: 723.
- [32] Chang YL, Huang LM, Kuo XZ, et al. PbABCG1 and PbABCG2 transporters are required for the emission of floral monoterpenes in *Phalaenopsis bellina* [J]. Plant J, 2023, 114 (2) : 279-292.
- [33] Adebisin F, Widhalm JR, Boachon B, et al. Emission of volatile organic compounds from petunia flowers is facilitated by an ABC transporter [J]. Science, 2017, 356 (6345) : 1386-1388.
- [34] Yu F, De Luca V. ATP-binding cassette transporter controls leaf surface secretion of anticancer drug components in *Catharanthus roseus* [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2013, 110 (39) : 15830-15835.
- [35] Khare D, Choi H, Huh SU, et al. *Arabidopsis* ABCG34 contributes to defense against necrotrophic pathogens by mediating the secretion of camalexin [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2017, 114 (28) : E5712-E5720.
- [36] Fourcroy P, Sisó-Terraza P, Sudre D, et al. Involvement of the ABCG37 transporter in secretion of scopoletin and derivatives by *Arabidopsis* roots in response to iron deficiency [J]. New Phytol, 2014, 201 (1) : 155-167.
- [37] Lefèvre F, Fourmeau J, Pottier M, et al. The *Nicotiana tabacum* ABC transporter NtPDR3 secretes O-methylated coumarins in response to iron deficiency [J]. J Exp Bot, 2018, 69 (18) : 4419-4431.
- [38] Biala W, Banasiak J, Jarzyniak K, et al. *Medicago truncatula* ABCG10 is a transporter of 4-coumarate and liquiritigenin in the medicarpin biosynthetic pathway [J]. J Exp Bot, 2017, 68 (12) : 3231-3241.
- [39] Yu Q, Li JY, Qin GH, et al. Characterization of the ABC transporter G subfamily in pomegranate and function analysis of *PgrABCG14* [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23 (19) : 11661.
- [40] Fabre G, Garroum I, Mazurek S, et al. The ABCG transporter PEC1/ABCG32 is required for the formation of the developing leaf cuticle in *Arabidopsis* [J]. New Phytol, 2016, 209 (1) : 192-201.
- [41] Elejalde-Palmett C, Martinez San Segundo I, Garroum I, et al. ABCG transporters export cutin precursors for the formation of the plant cuticle [J]. Curr Biol, 2021, 31 (10) : 2111-2123.e9.
- [42] Liu LB, Bao AK, Li HJ, et al. Overexpression of *ZxABCG11* from *Zygophyllum xanthoxylum* enhances tolerance to drought and heat in alfalfa by increasing cuticular wax deposition [J]. Crop J, 2022
- [43] Kang J, Hwang JU, Lee M, et al. PDR-type ABC transporter mediates cellular uptake of the phytohormone abscisic acid [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2010, 107 (5) : 2355-2360.
- [44] Shoji T, Inai K, Yazaki Y, et al. Multidrug and toxic compound extrusion-type transporters implicated in vacuolar sequestration of nicotine in tobacco roots [J]. Plant Physiol, 2009, 149 (2) : 708-718.
- [45] Morita M, Shitan N, Sawada K, et al. Vacuolar transport of nicotine is mediated by a multidrug and toxic compound extrusion (MATE) transporter in *Nicotiana tabacum* [J]. Proc Natl Acad Sci USA,

- 2009, 106 (7) : 2447-2452.
- [46] Shitan N, Minami S, Morita M, et al. Involvement of the leaf-specific multidrug and toxic compound extrusion (MATE) transporter Nt-JAT2 in vacuolar sequestration of nicotine in *Nicotiana tabacum* [J] . *PLoS One*, 2014, 9 (9) : e108789.
- [47] Takanashi K, Yamada Y, Sasaki T, et al. A multidrug and toxic compound extrusion transporter mediates berberine accumulation into vacuoles in *Coptis japonica* [J] . *Phytochemistry*, 2017, 138: 76-82.
- [48] Thompson EP, Wilkins C, Demidchik V, et al. An *Arabidopsis* flavonoid transporter is required for anther dehiscence and pollen development [J] . *J Exp Bot*, 2010, 61 (2) : 439-451.
- [49] Marinova K, Pourcel L, Weder B, et al. The *Arabidopsis* MATE transporter TT12 acts as a vacuolar flavonoid/H⁺-antiporter active in proanthocyanidin-accumulating cells of the seed coat [J] . *Plant Cell*, 2007, 19 (6) : 2023-2038.
- [50] Zhao J, Dixon RA. MATE transporters facilitate vacuolar uptake of epicatechin 3'-O-glucoside for proanthocyanidin biosynthesis in *Medicago truncatula* and *Arabidopsis* [J] . *Plant Cell*, 2009, 21 (8) : 2323-2340.
- [51] Zhao J, Huhman D, Shadle G, et al. MATE2 mediates vacuolar sequestration of flavonoid glycosides and glycoside malonates in *Medicago truncatula* [J] . *Plant Cell*, 2011, 23 (4) : 1536-1555.
- [52] Frank S, Keck M, Sagasser M, et al. Two differentially expressed MATE factor genes from apple complement the *Arabidopsis* transparent testa12 mutant [J] . *Plant Biol*, 2011, 13 (1) : 42-50.
- [53] Gao JS, Wu N, Shen ZL, et al. Molecular cloning, expression analysis and subcellular localization of a Transparent Testa 12 ortholog in brown cotton (*Gossypium hirsutum* L.) [J] . *Gene*, 2016, 576 (2 Pt 2) : 763-769.
- [54] Chen SY, Tang YM, Hu YY, et al. *FaTT12-1*, a multidrug and toxin extrusion (MATE) member involved in proanthocyanidin transport in strawberry fruits [J] . *Sci Hortic*, 2018, 231: 158-165.
- [55] Gomez C, Terrier N, Torregrosa L, et al. Grapevine MATE-type proteins act as vacuolar H⁺-dependent acylated anthocyanin transporters [J] . *Plant Physiol*, 2009, 150 (1) : 402-415.
- [56] Ng MS, Ku YS, Yung WS, et al. MATE-type proteins are responsible for isoflavone transportation and accumulation in soybean seeds [J] . *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (21) : 12017.
- [57] Ku YS, Cheng SS, Cheung MY, et al. The poly-glutamate motif of GmMATE4 regulates its isoflavone transport activity [J] . *Membranes*, 2022, 12 (2) : 206.
- [58] Dobritsch M, Lübken T, Eschen-Lippold L, et al. MATE transporter-dependent export of hydroxycinnamic acid amides [J] . *Plant Cell*, 2016, 28 (2) : 583-596.
- [59] Gani U, Nautiyal AK, Kundan M, et al. Two homeologous MATE transporter genes, NtMATE21 and NtMATE22, are involved in the modulation of plant growth and flavonol transport in *Nicotiana tabacum* [J] . *J Exp Bot*, 2022, 73 (18) : 6186-6206.
- [60] Biala-Leonhard W, Zanin L, Gottardi S, et al. Identification of an isoflavonoid transporter required for the nodule establishment of the *Rhizobium- Fabaceae* symbiotic interaction [J] . *Front Plant Sci*, 2021, 12: 758213.
- [61] Ma YS, Li DW, Zhong Y, et al. Vacuolar MATE/DTX protein-mediated cucurbitacin C transport is co-regulated with bitterness biosynthesis in cucumber [J] . *New Phytol*, 2023, 238 (3) : 995-1003.
- [62] Serrano M, Wang BJ, Aryal B, et al. Export of salicylic acid from the chloroplast requires the multidrug and toxin extrusion-like transporter EDS5 [J] . *Plant Physiol*, 2013, 162 (4) : 1815-1821.
- [63] Hildreth SB, Gehman EA, Yang HB, et al. Tobacco nicotine uptake permease (NUP1) affects alkaloid metabolism [J] . *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108 (44) : 18179-18184.
- [64] Dastmalchi M, Chang LM, Chen RJ, et al. Purine permease-type benzyloquinoline alkaloid transporters in opium poppy [J] . *Plant Physiol*, 2019, 181 (3) : 916-933.
- [65] Zhang YZ, Wei K, Guo LL, et al. Functional identification of purine permeases reveals their roles in caffeine transport in tea plants (*Camellia sinensis*) [J] . *Front Plant Sci*, 2022, 13: 1033316.
- [66] Jørgensen ME, Xu DY, Crocoll C, et al. Origin and evolution of transporter substrate specificity within the NPF family [J] . *eLife*, 2017, 6: e19466.
- [67] Nour-Eldin HH, Andersen TG, Burow M, et al. NRT/PTR transporters are essential for translocation of glucosinolate defence compounds to seeds [J] . *Nature*, 2012, 488 (7412) : 531-534.
- [68] Grunewald S, Marillonnet S, Hause G, et al. The tapetal major facilitator NPF2.8 is required for accumulation of flavonol glycosides on the pollen surface in *Arabidopsis thaliana* [J] .

Plant Cell, 2020, 32 (5) : 1727-1748.

[69] Payne RME, Xu DY, Foureau E, et al. An NPF transporter exports a central monoterpene indole alkaloid intermediate from the vacuole [J] . Nat Plants, 2017, 3: 16208.

[70] Larsen B, Fuller VL, Pollier J, et al. Identification of iridoid glucoside transporters in *Catharanthus roseus* [J] . Plant Cell Physiol, 2017, 58 (9) : 1507-1518.

[71] Kazachkova Y, Zemach I, Panda S, et al. The GORKY glycoalkaloid transporter is indispensable for preventing tomato bitterness [J] . Nat Plants, 2021, 7 (4) : 468-480.

[72] Alam MT, Olin-Sandoval V, Stincone A, et al. The self-inhibitory nature of metabolic networks and its alleviation through compartmentalization [J] . Nat Commun, 2017, 8: 16018.

[73] Sirikantaramas S, Yamazaki M, Saito K. Mechanisms of resistance to self-produced toxic secondary metabolites in plants [J] . Phytochem Rev, 2008, 7 (3) : 467-477.

[74] Roze LV, Chanda A, Linz JE. Compartmentalization and molecular traffic in secondary metabolism: a new understanding of established cellular processes [J] . Fungal Genet Biol, 2011, 48 (1) : 35-48.

[75] Knudsen C, Gallage NJ, Hansen CC, et al. Dynamic metabolic solutions to the sessile life style of plants [J] . Nat Prod Rep, 2018, 35 (11) : 1140-1155.

[76] Wu SQ, Schalk M, Clark A, et al. Redirection of cytosolic or plastidic isoprenoid precursors elevates terpene production in plants [J] . Nat Biotechnol, 2006, 24 (11) : 1441-1447.

[77] Nour-Eldin HH, Madsen SR, Engelen S, et al. Reduction of antinutritional glucosinolates in *Brassica* oilseeds by mutation of genes encoding transporters [J] . Nat Biotechnol, 2017, 35 (4) : 377-382.

[78] Yamada Y, Urui M, Oki H, et al. Transport engineering for improving the production and secretion of valuable alkaloids in *Escherichia coli* [J] . Metab Eng Commun, 2021, 13: e00184.

[79] Zhou K, Qiao KJ, Edgar S, et al. Distributing a metabolic pathway among a microbial consortium enhances production of natural products [J] . Nat Biotechnol, 2015, 33 (4) : 377-383.

(责任编辑 张婷婷)