

脂肪酸光脱羧酶及其在有机合成中应用的研究进展

申倩倩^{1,2}, 张早校^{1*}, 张武元^{2*}

(1. 西安交通大学 化学工程与技术学院, 陕西 西安 710049; 2. 中国科学院 天津工业生物技术研究所, 天津 300308)

摘要: 生物基脂肪酸是极具应用潜力的可再生资源。以绿色、低碳的方式对生物基脂肪酸进行转化合成高价值的化学品和燃料可满足现代社会可持续发展的迫切需要, 也符合绿色生物制造的需求。生物催化因反应条件温和、选择性高等特点受到众多学者的广泛关注, 其中, 近年来新发现的由可见光驱动的脂肪酸光脱羧酶 (fatty acid photodecarboxylase, CvFAP) 可催化不同链长的脂肪酸进行脱羧反应用来合成燃料和化学品, 反应过程具有极高原子经济性, 在绿色催化工艺及能源领域具有广阔的应用前景。我们旨在对脂肪酸光脱羧酶 (CvFAP) 的最新研究进展进行总结分析, 并对脂肪酸光脱羧酶的发展趋势进行展望, 以期为脂肪酸光脱羧酶 (CvFAP) 在绿色合成领域的进一步开发利用提供参考。

关键词: 脂肪酸; CvFAP; 脱羧反应; 有机合成; 生物催化

中图分类号: O643.32

文献标志码: A

DOI: 10.16084/j.issn1001-3555.2024.02.011

全球商用航空燃料消耗量约为 3.0×10^{10} t^[1], 导致 2019 年二氧化碳排放量为 1.0×10^{11} t^[2]。国际航空运输协会 (IATA) 制定了到 2050 年实现航空运输业二氧化碳减排 50% 的目标^[3]。用生物质衍生的航空燃料替代商业石油衍生的航空燃料具有减少二氧化碳排放量的巨大潜力 (高达 78%)^[4]。遗憾的是, 目前全球生物航空燃料生产仅占年航空燃料消耗量的 0.1%^[5]。将废弃油脂 (如油炸棕榈油、大豆油和废弃食用油) 进行二次利用, 不仅显著减少环境污染, 还能高值化转化成可持续能源—生物航空燃料^[6-7]。在中国, 每年产生 5.0×10^6 t 废油, 这为生物航空燃料的生产提供了潜在来源。典型的升级方法是加氢处理^[8-9], 即通过加氢脱氧、加氢裂化和加氢异构化将废油转化为生物航空燃料 (C8—C16 烃)^[10-12]。然而, 由于高温 (200~500 °C) 和氢分压 (2~15 MPa) 等苛刻的反应条件, 过多的能量输入 ($14.1 \sim 17.3$ MJ·kg⁻¹) 和生产成本 (高达石油衍生航空燃料的 7 倍) 阻碍了生物航空燃料的大规模应用^[13-15]。

为了解决上述问题, 将脂肪酸直接脱羧生成相应的碳原子数减一的烷烃成为充分利用油脂资源生产可再生碳氢液体燃料最直接、高效、便捷的途径。

天然脂肪酸广泛存在于自然界中, 尤其是从农业废弃物或非食用来源中提取的脂肪酸。脂肪酸或其甘油酯的化学转化在很大程度上仅限于通过反酯化反应生产生物柴油或化妆品酯^[16-17]。近年来, 一些研究者致力于利用更温和、选择性更高的生物酶法进行脱羧反应的研究 (图 1)。例如, 随着脂肪酸脱羧酶 OleT^[18-20] 或 UndA/B^[21] 的发现, 从脂肪酸合成末端烯烃的化学结构单元已成功实现^[22-25]。此外, 利用细胞色素 P450 和非特异性过氧合酶 (UPO) 对脂肪酸进行羟基化或不饱和脂肪酸环氧化受到越来越多的关注^[26-28]。由此产生的羟基酸是生物基和生物可降解聚酯的组成部分。同时, 利用羧酸还原酶 (CARs) 将羧酸选择性一步还原为相应的醛, 可用于香精和香料行业^[29-31]。不饱和脂肪酸的氧官能化也可以通过选择性将水加到顺式 C=C 双键^[32-33] 或通过烯丙基氢过氧化^[34], 然后进行 C—C 键裂解^[35-39] 或异构化为二醇^[40-41] 来实现。当然, 羧基团也可以选择性还原为醇或醛^[29, 42]。最后, 值得一提的是利用脂肪酶的“过水解酶”活性对不饱和脂肪酸进行化学酶环氧化^[43-44]。但上述酶需要额外添加昂贵的辅因子 NAD(P)H 实现催化循环, 从而严重限制了其在工业上的实际应用。

收稿日期: 2023-11-22; 修回日期: 2023-12-25。

基金项目: 国家自然科学基金 (No. 32171253); 天津合成生物技术创新能力行动项目 (No. TSBICIP-CXRC-032) (National Natural Science Foundation of China (No. 32171253); Tianjin Synthetic Biotechnology Innovation Capacity Improvement Project (No. TSBICIP-CXRC-032)).

作者简介: 申倩倩 (1994-), 女, 博士研究生, 研究方向为生物催化与有机合成。E-mail: shenqianqian@stu.xjtu.edu.cn (Shen Qian-qian (1994-), female, doctor degree candidate, mainly engaged in research of biocatalysis and organic synthesis. E-mail: shenqianqian@stu.xjtu.edu.cn).

* 通信联系人, E-mail: zhangzx@xjtu.edu.cn; zhangwy@tib.cas.cn.

光催化具有能耗低、过程清洁和便于调控反应的优点^[45-47], 生物酶催化具有专一性和反应条件温

和的特点^[48-52], 结合二者优势的光脱羧酶脱颖而出。脂肪酸光脱羧酶 (CvFAP) 属葡萄糖-甲醇-胆碱

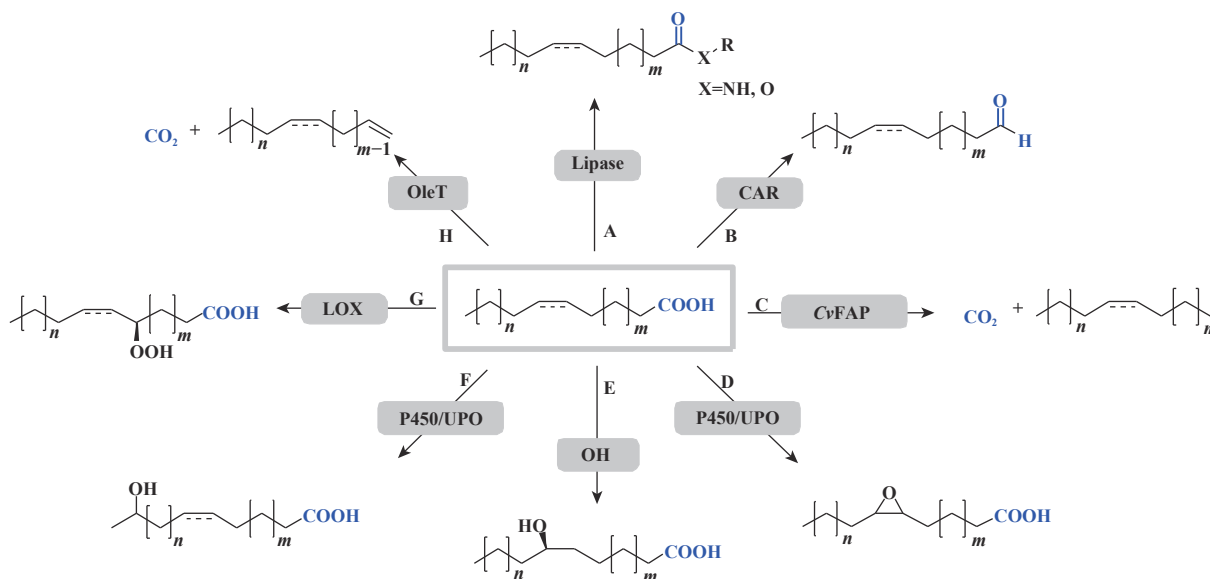


图 1 生物催化脂肪酸转化^[52]

Fig.1 Biocatalytic methodologies for the transformation of fatty acids^[52]

(GMC) 氧化还原酶家族, 是一种无需依赖昂贵辅因子, 仅需蓝光激发就可启动催化循环以进行脂肪酸脱羧反应的光敏酶^[51]. 光脱羧酶在催化脂肪酸脱羧的反应条件温和、转化率高 (可达 90% 以上), 烷烃产物的燃烧热值高, 副产物少, 过程清洁, 这对于环境保护和绿色能源开发意义重大. 其次, 随着国家对绿色能源的大力倡导和需求量的日益剧增, 将脂肪酸脱羧制备烷烃逐渐从科研工作者的视野中拉开序幕, 脂肪酸脱去羧基生成各类烷烃与汽油和柴油的主要成分 (脂肪烃) 完美匹配, 这将使燃料的高效生物合成成为可能, 在绿色能源开发领域中具有广阔的应用前景.

因此, 我们围绕近年来新发现的可见光驱动的脂肪酸光脱羧酶 (CvFAP) 合成燃料和化学品的研究进行总结, 并对脂肪酸光脱羧酶的发展趋势进行展望, 以期对脂肪酸光脱羧酶 (CvFAP) 在绿色催化工艺及有机合成领域的进一步开发利用提供参考.

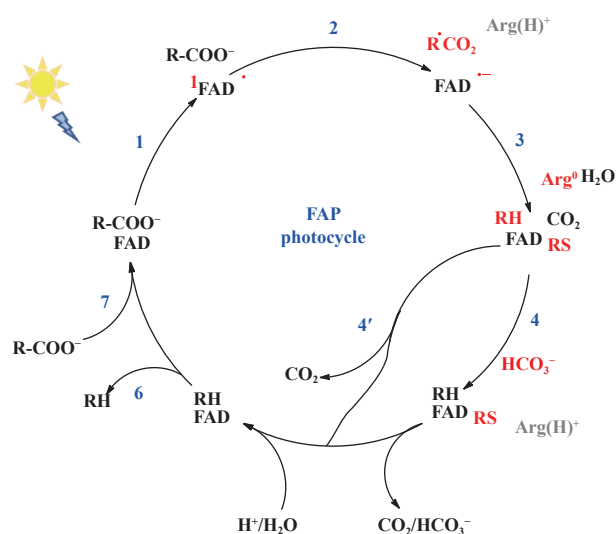
1 光脱羧酶的来源

光驱动的脂肪酸光脱羧酶 (CvFAP), 属于葡萄糖-甲醇-胆碱 (GMC) 氧化还原酶家族, 是一种独特的、有前途的化学合成和生物制造的生物催化剂. 先前的研究仅限于 CvFAP (来自变异小球藻 NC64A) 和 CrFAP (莱茵衣藻 137C), 随后, Chen 等^[53]

挖掘了 15 种不同来源的 FAP, 分别包括 CsFAP、GpFAP、CsiFAP、VcFAP、NgFAP、CtFAP、CcFAP、EsFAP、CmFAP、AaFAP、FcFAP、GsFAP、PtFAP、CsaFAP 和 CiaFAP. 其中在 2017 年 Fred Beisson 等^[51] 报道了来源于变异小球藻的 CvFAP, 可以在蓝光 (400~520 nm) 下激活酶中心的黄素腺嘌呤二核苷酸 (FAD) 辅因子从而催化 C12-C20 游离脂肪酸脱羧为相应的正构烷 (烯) 烃. 通过解析 CvFAP 的晶体和蛋白结构, 其关键氨基酸位点 R451 和 C432, 蛋白结构中有一条很狭长的通道, 两端分别通向溶剂和捕光的黄素腺嘌呤二核苷酸 (FAD) 辅因子. 光脱羧酶 CvFAP 将光催化和生物催化完美结合, 为化学品的绿色、高效合成开辟了新的路径.

2 光脱羧酶的脱羧机理

CvFAP 在光催化下的脂肪酸脱羧过程如图 2 所示, 首先, 在蓝光照射下, FAD 受到光激发转变为激发态 FAD*, 随后脂肪酸的电子转移到 FAD* 并瞬间发生脱羧反应, 生成一个烷基自由基 R* 和 CO₂ 分子. FAD* 变为自由基阴离子 FAD^{•-}, FAD^{•-} 再通过电子转移 (bET) 再氧化生成黄素中间体 FAD_{RS}, 最终为 R 的还原提供电子转变为烷烃 RH. 同时, 约 75% 的 CO₂ 会转化为碳酸氢盐, 烷烃释放后, FAD 会重新结合新的底物, 同时少部分 CO₂ 从活性位点

图2 CvFAP脱羧机理示意图^[54]Fig.2 Mechanism of CvFAP decarboxylation^[54]

迁移离开而不会转化为碳酸氢盐, 直接逸出, 未进入循环^[54]. 因脂肪酸光脱羧酶在催化反应中具有绿色、高效等特点, 在开发高原子经济性、新型催化工艺及能源领域合成研究中受到越来越多的关注.

3 光脱羧酶的应用

脂肪酸光脱羧酶作为一种重要的生物催化剂, 借助光引发、不需要辅酶循环、以及羧酸底物的衍生化等可催化一些长链的脂肪酸的天然产物. 而脂肪酸催化转化为碳氢化合物在化妆品润肤剂、化学合成重要原料和溶剂中有不可替代的重要地位. 此

外, 酶作为一类具有高度立体选择性的催化剂, 其口袋的手性空腔可以通过定向进化等蛋白质工程手段进行调节, 有望在生物燃料、绿色有机合成等领域中获得重要的应用.

3.1 光脱羧酶在有机合成中的应用

最近, Beisson 团队^[51]报道了 CvFAP 介导蓝光驱动的各种脂肪酸脱羧成相应的 (C1 缩短的) 烷烃 (图 3). 然而, CvFAP 对长链脂肪酸 (C16–C17) 表现出明显的偏好, 其催化活性因短链羧酸而急剧下降. 据推测, 较短的底物在脱羧酶的长而窄的底物通道中稳定性较差. Zhang 等^[55]使用简单的烷烃作为诱饵分子 (兼助催化剂角色), 以加速 CvFAP 催化的短链羧酸脱羧. 然而, 此过程利用酶和诱饵分子的工程化将进一步提高反应速率, 并使 CvFAP 催化的大范围 (废物) 羧酸的脱羧成为产生轻质烷烃的可行方法, 在生物质资源的利用及转化方面有着巨大的应用潜力. 在此基础上, Beisson 及其同事^[56]近期报道了 CvFAP 可以在体外对 C8–C10 中链脂肪酸 (FA) 具有高度活性. 同时也进一步表明 CvFAP 对 C8–C10 脂肪酸的高活性部分归因于自催化效应. 除了采用诱饵分子和自催化效应, Amer 等^[57]采用结构的工程技术. 即在 CvFAP 和底物的结合通道的一些氨基酸进行靶向诱变, 从而增加 CvFAP 对短链氨基酸的脱羧活性. 此外, Xu 等^[58]提出“聚焦理性迭代位点特异性突变 (FRISM)”策略, 结合底物结构和酶口袋周围氨基酸的相互作用, 对周围关键残基

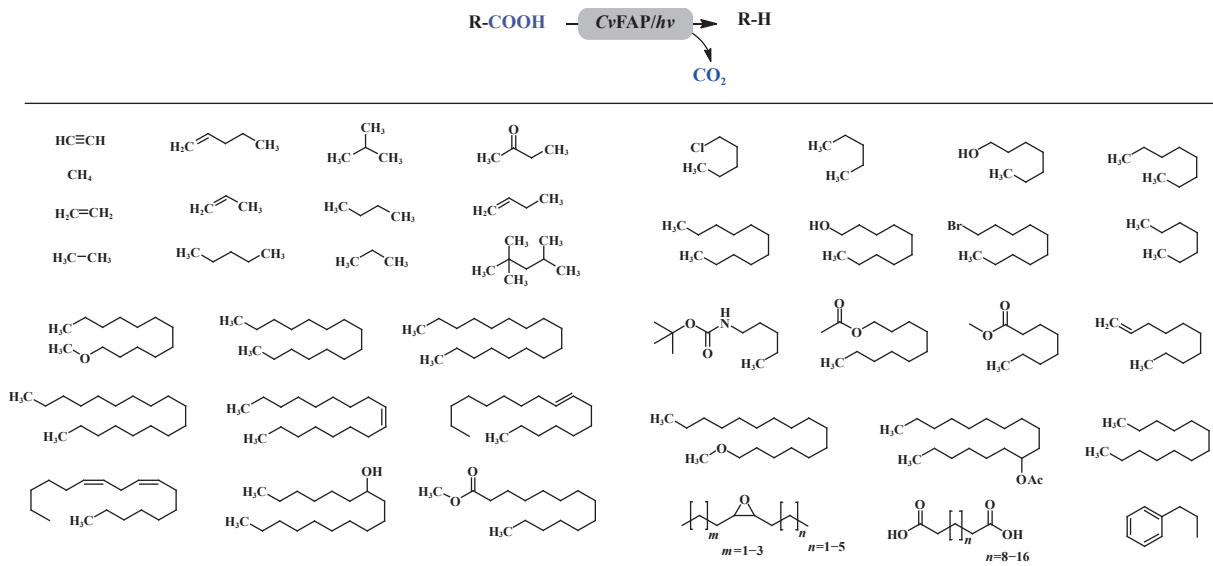


图3 CvFAP在有机小分子中的应用

Fig.3 Application of CvFAP in organic small molecules

进行突变,提升其对反式脂肪酸的高效脱羧.随后,此团队^[59]报道了一种光羧化酶-催化方法,通过使用 D_2O 作为廉价且容易获得的氘源进行各种羧酸的脱羧氘化,同时使用相同的 FRISM 策略,对 CvFAP 进行理性设计,实现包括不同链长的酸、外消旋底物以及大体积环状底物酸成功地转化为氘化产物 (>40 个实例),进一步进行了规模化放大实验和 D_2O 循环实验,验证了生物催化工艺的实用性. Zeng 等^[60]通过合理选择突变位点,对 CvFAP 进行理性改造,对光脱羧酶催化反式脂肪酸选择性脱羧的反应条件做了进一步的探究,发现野生型酶对油酸和反油酸都具有较强的催化效果,没有选择性.而突变体酶几乎不催化油酸的脱羧,只催化反油酸的脱羧,因此可以高选择性地实现反式脂肪酸的脱羧,实现了顺式脂肪酸的富集. Zeng 等^[61]为了将 CvFAP 的底物范围扩大,首次尝试将二羧酸作为底物进行脱羧,并发现二羧酸脱羧反应机理和目前报道的机理一致,此方案不仅为 CvFAP 的应用提供了可能性,还为塑料等聚合物降解所得的二酸单体的利用提供新的思路. Guo 等^[62]首次比较了含有 CvFAP 的重组大肠杆菌细胞 (CvFAP@E.coli) 和通过超声处理制备的破碎细胞 (CvFAP-BCs) 在棕榈酸

脱羧反应中的催化性能.在转速为 $100 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 时, CvFAP-BCs 对棕榈酸的转化率是 CvFAP@E 的 1.87 倍,主要由于 CvFAP-BC 没有来自细胞膜的传质阻力,而当转速调整为 $200 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$,棕榈酸的转化率没有显著差异 (CvFAP@E. (88.4%) 和 CvFAP-BCs (95.4%)).而在最优反应条件下, CvFAP-BCs 能够在 $54 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的高浓度下脱羧棕榈酸,最高转化率为 $17.2 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$.这项工作证明了 CvFAP 在生产碳氢燃料方面的持续潜力.

除了直接脱羧生产相应的烃类产物外,酶级联催化也可解决复杂化合物难以合成的问题,实现化学催化难以实现的反应类型.目前通过酶的级联反应利用脂肪酸脱羧生产高值化产物还鲜有报道.且级联催化技术在脂肪酸的脱羧反应中显示出了极大的优势 (图 4). Frank 团队^[63]研究了双酶级联反应,先将脂肪酶催化的三油酸甘油酯水解成游离油酸和甘油,然后利用 CvFAP 进行催化光脱羧反应来制备生物柴油,实现了天然脂肪酸/废油脂的高值化利用.2020 年,该团队^[52]设计了一种光酶级联反应,使用脂肪酸水合酶或二醇合酶和脂肪酸脱羧酶的级联反应从不饱和脂肪酸中获得仲脂肪醇.作者先采用油酸水合酶 (FAH) 对油酸中的 $C=C$ 双键进行立体选

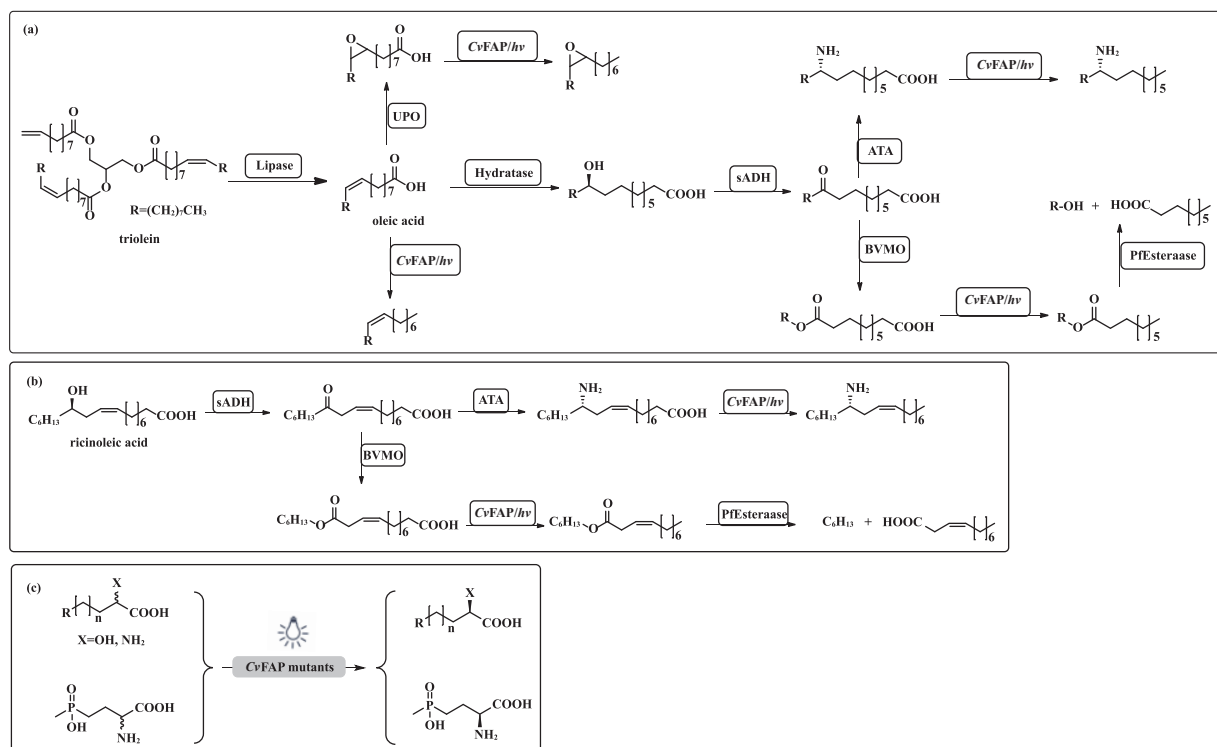


图 4 CvFAP 在有机合成中的应用
Fig.4 Application of CvFAP in organic synthesis

择性水合,然后在 CvFAP 的作用下将油酸完全转化为脂肪仲醇.此外,作者将 5,8-二醇合酶 (AnDS) 介导的二羟基化和 CvFAP 的脱羧相结合,实现了脂肪二醇的合成. Cha 等^[64] 使用醇脱氢酶 (ADH)、转氨酶 (ATA)、Baeyer-Villiger 单加氧酶 (BVMO) 和脱羧酶 (CvFAP) 的全细胞级联反应将蓖麻油酸和油酸转化为长链脂肪手性胺、酯及相应的酸、醇化合物.此研究有助于制备工业相关的长链脂肪族手性胺和可再生脂肪酸资源中的酯类. Zhang 等^[65] 建立了一锅三酶级联催化三油酸甘油酯合成环氧烷的路径,先通过脂肪酶将三油酸甘油酯完全水解得到油酸,随后经非特异性过氧合酶 (UPO) 催化生成环氧脂肪酸,最后在 CvFAP 催化下将环氧脂肪酸脱羧生成环氧烷 (产率可达 95%). 此过程不仅实现了脂肪族环氧烷的全酶合成,还为以可再生脂肪酸来源的生物基化工原料合成高活性环氧烷提供了一种新的催化路线. Zhong 等^[66] 构建体外脂肪酶-光脱羧酶多酶复合体 (TLL-CvFAP) 催化 6 种不同油脂 (大豆油、橄榄油、椰子油、蓖麻油、沙棘油和米糠油) 合成烃类,6 种油脂都可以被转化成相应的烃产物,与双游离酶体系对比,多酶复合体 TLL-CvFAP 催化各种油脂转化效率提高约 5%~50% 不等. 此过程提高了不同酶之间的兼容性,改善了底物利用率和催化效率等问题,为油脂生产生物烃类的工业生产提供了一种新的技术手段. 此外,酶作为高效、专一的生物催化剂,其所需反应条件温和、区域选择性强,利用合适的酶对外消旋体拆分或不对称转化,从而得到单一构型的产物,在制药、农业化学等领域有着广泛的应用. 光脱羧酶在手性拆分中的应用如图 4(c) 所示. Wu 等^[67] 首次采用了基于“大氨基酸扫描”策略的理性设计方法,改善底物与结合底物通道之间的疏水相互作用,实现了光脱羧酶 CvFAP 高效拆分含 α -官能团的外消旋羧酸 (ee 高达 99%), 为获得高活性和高立体选择性的手性羧酸的合成提供了一种新方法. Cheng 等^[68] 开发了一种基于脂肪酸光脱羧酶 (CvFAP) 的草丁膦 (PPT) 的去氨化. 经工程改造的 CvFAP 使外消旋 PPT 的动力学拆分达到了克级制备,从而提供了高收率和出色的立体选择性的 L-PPT (ee 高达 95%). 这种高效的光驱动过程既不需要 NADPH 回收,也不需要 PPT 前体,扩大了 CvFAP 在含磷氨基酸中的应用并代表了一种新颖的绿色 L-PPT 合成方法. 综上,通过这种多酶级联和酶改造的方式为光脱羧酶 CvFAP 在有机合成中的应用拓展

提供理论和技术指导.

3.2 脂肪酸光脱羧酶的反应工程研究

众所周知,光催化反应中所使用的光源和反应器决定了光反应能否进行有效的热交换和光传输. 在传统的批次式反应器利用 CvFAP 制备烃类化合物存在光子进入反应器的穿透性差和转化速率较低等问题,限制了光脱羧酶在制备烃类化合物上的工业化应用潜力. 因此, Duong 等^[69] 针对光对混浊的反应介质的渗透性差的问题,设计了无线供电的发光器 (图 5(a)), 相比于传统的 LED 的外部照明装置,其脂肪酸脱羧后的产物形成速率提升高达 22 倍,此装置为 CvFAP 的工业化发展提供了设备参考. Benincá 等^[70] 针对反应器的形状进行了优化,其主要是将反应器设置成管状以便可以缠绕在光源周围 (图 5(b)), 在 300 W 的蓝光照射下, 15 min 就可以实现 $13 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的底物完全转化, 这种流动化学方式使 CvFAP 的脱羧效率得到了极大的提升. 此外, 还有一些科研人员通过使用高传质效率和低光衰减的微反应器来改善目前存在的问题. 例如, Li 等^[71] 首次在微流控光生物反应器中 (图 5(c)) 展示了从废油水解产生的混合脂肪酸中连续生产可持续烷烃, 在整合脂肪酶水解和 CvFAP 脱羧的级联系统中, 各种油可以转化成浓度为 $8.97\sim 15.3 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的烷烃燃料, 实现了 $204.3 \text{ kJ}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 的高能量生产速率, 表现出高质量生物燃料生产的进展, 这项工作为 CvFAP 在工业化中生产可持续的烷烃燃料开发了一种清洁的方法. 随后, Li 等^[72] 又利用微流控光生物反应器用于棕榈酸的连续光酶脱羧 (图 5(c)). CvFAP 的最高周转频率高达 19186 h^{-1} , 连续生产生物航空燃料的能量产量为 $33.6 \text{ kJ}\cdot\text{g}^{-1}$, 能量生产率为 $533.5 \text{ kJ}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$. 综上, 微流控光生物反应器中脂肪酸的连续光酶脱羧是生物航空燃料生产的一种有前途的方法, 同时为今后脂肪酸光脱羧酶

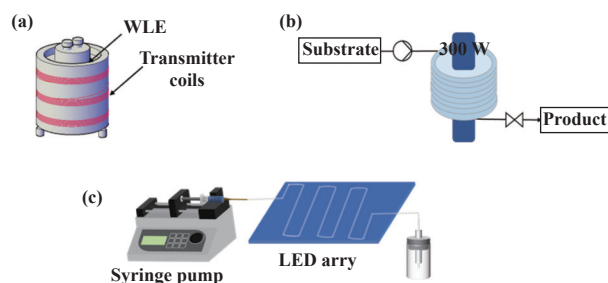


图 5 新型的光反应器系统

Fig.5 A novel photoreactor system

(CvFAP) 的工业化应用提供参考.

4 总结与展望

脂肪酸光脱羧酶 CvFAP 作为一种环境友好型的催化剂, 得益于光响应性和其高效的脱羧性能而被研究人员所关注. 通过对光脱羧酶 CvFAP 进行定

向进化、酶级联等方式, 以及对反应器和反应方式的优化和开发, 可以实现多种化合物的合成和动力学拆分等重要的反应. 光脱羧酶 CvFAP 目前还处于起步阶段, 未来想要更充分地利用光驱动 CvFAP 催化的潜力还需要在以下几个方面进一步加强研究 (如表 1 所示).

表 1 CvFAP 存在的问题及解决方案

Table 1 The problems and corresponding solutions of CvFAP

Problems	Approach
Single product and reaction type	Multi-enzyme cascade, co-expression
Poor stability and easy deactivation	Ancestral protein reconstitution (ASR), immobilization, and addition of small molecule carboxylic acid
Narrow substrate scope	Decoy molecule approach, directed evolution, mining for new enzymes
Poor light utilization, long reaction time, and low conversion rate	Microfluidic photobioreactor, wirelessly powered light emitters (WLEs), tubular reactor

首先, CvFAP 可以催化可再生的脂肪酸这类天然底物和废弃油脂温和脱羧, 但是 CvFAP 的应用潜力还有待进一步开发. 随着合成生物学的发展, 开发利用可再生的生物质资源定向转化生物燃料的技术是一种有前途的替代策略. 因此, 通过级联催化和共表达技术可以更好地利用脂肪酸的脱羧反应中的优势, 实现废弃资源高值化利用 (如生物柴油、航天燃料、高值化的脂肪醇、脂肪胺和环氧烷类的活性中间体等), 同时也可以实现多种手性化合物的合成. 这样能显著减少环境污染, 同时生产可持续能源.

其次, CvFAP 虽然具有高效的脱羧活性, 但其在反应过程中容易失活, 光稳定性差是其最大的弊端. 光稳定性差最主要的原因还是光照条件下活性氧的产生导致, 因此, 可以通过构建祖先蛋白序列和酶固定化来更好的提升 CvFAP 的稳定性. 也可以通过添加小分子羧酸的方式使 CvFAP 可以处于高负荷状态, 有利于光稳定性的提升. 或者在反应体系中引入清除活性氧的生物酶 (如超氧化物歧化酶等), 也可以对 CvFAP 的光稳定性提升产生一定的效果. 同时, 针对 CvFAP 底物谱窄的问题, 采用诱饵分子和定向进化可以显著拓宽该酶的底物谱. 此外, 目前的研究仅限于 CvFAP (来自变异小球藻 NC64A) 和 CrFAP (莱茵衣藻 137C), 对于藻类 FAP 基因仍有待深入挖掘, 以期得到能满足工业应用的光脱羧酶. 对于丰富光脱羧酶种类和阐明酶的生理功能进化枝, 并扩大可持续燃料中 FAP 的最新技术生产和有机合成起到重要的作用.

最后, 利用计算机和人工智能技术对反应器和反应方式进行开发和实验模拟, 再加以优化, 并通过合理的设计实现光衰减小、传质效率高的连续脱羧制备烃类燃料的方式, 有望应对更有挑战性的工业化规模生产.

参考文献:

- [1] Lim J H K, Gan Y Y, Ong H C, *et al.* Utilization of microalgae for bio-jet fuel production in the aviation sector: Challenges and perspective[J]. *Renew Sust Energ Rev*, 2021, **149**: 11396.
- [2] Zaporozhets O, Isaienko V, Synylo K. Trends on current and forecasted aircraft hybrid electric architectures and their impact on environment[J]. *Energy*, 2020, **211**: 118814.
- [3] Abrantes I, Ferreira A F, Silva A, *et al.* Sustainable aviation fuels and imminent technologies-CO₂ emissions evolution towards 2050[J]. *J Clean Prod*, 2021, **313**: 127937.
- [4] Alam A, Dwivedi P. Modeling site suitability and production potential of carinata-based sustainable jet fuel in the southeastern United States[J]. *J Clean Prod*, 2019, **239**: 117817.
- [5] Dyk V S, Saddler J. Progress in commercialization of biojet/sustainable aviation fuels (SAF): Technologies, potential and challenges[DB/OL]. [2021-4-22].<https://www.icabioenergy.com>.
- [6] Cheah Y W, Salam M A, Sebastian J, *et al.* Upgrading

- of triglycerides, pyrolysis oil, and lignin over metal sulfide catalysts: A review on the reaction mechanism, kinetics, and catalyst deactivation[J]. *J Environ Chem Eng*, 2023, **11**(3): 109614.
- [7] Lesmana D, Wu H S. Pyrolysis of waste oil in the presence of a spent catalyst[J]. *J Environ Chem Eng*, 2015, **3**(4): 2522–2527.
- [8] Subramaniam S, Santosa D M, Brady C, *et al.* Extended catalyst lifetime testing for HTL biocrude hydrotreating to produce fuel blendstocks from wet wastes[J]. *ACS Sustain Chem Eng*, 2021, **9**(38): 12825–12832.
- [9] Dobrzynska E, Szweczyńska M, Posniak M, *et al.* Exhaust emissions from diesel engines fueled by different blends with the addition of nanomodifiers and hydrotreated vegetable oil HVO[J]. *Environ Pollut*, 2020, **259**: 113772.
- [10] Abdul Razak N A, Mijan N A, Taufiq-Yap Y H, *et al.* Production of green diesel *via* hydrogen-free and solventless deoxygenation reaction of waste cooking oil[J]. *J Clean Prod*, 2022, **366**: 132971.
- [11] Malins K. Production of renewable hydrocarbons from vegetable oil refining by-product/waste soapstock over selective sulfur-free high metal loading SiO₂-Al₂O₃ supported Ni catalyst *via* hydrotreatment[J]. *J Clean Prod*, 2021, **283**: 125306.
- [12] Why E S K, Ong H C, Lee H V, *et al.* Single-step catalytic deoxygenation of palm feedstocks for the production of sustainable bio-jet fuel[J]. *Energy*, 2022, **239**: 122017.
- [13] Baral N R, Kavvada O, Mendez-Perez D, *et al.* Techno-economic analysis and life-cycle greenhouse gas mitigation cost of five routes to bio-jet fuel blendstocks[J]. *Energy Environ Sci*, 2019, **12**(3): 807–824.
- [14] Natelson R H, Wang W C, Roberts W L, *et al.* Technoeconomic analysis of jet fuel production from hydrolysis, decarboxylation, and reforming of camelina oil[J]. *Biomass Bioenergy*, 2015, **75**: 23–34.
- [15] Hsu K H, Wang W C, Liu Y C. Experimental studies and techno-economic analysis of hydro-processed renewable diesel production in Taiwan[J]. *Energy*, 2018, **164**: 99–111.
- [16] a. Ansorge-Schumacher M B, Thum O. Immobilised lipases in the cosmetics industry[J]. *Chem Soc Rev*, 2013, **42**(15): 6475–6490.
b. Li Huan-huan(李欢欢), Duan Pei-gao(段培高), Huang Ya-wen(黄雅文), *et al.* One pot photozymatic cascades to synthesize chiral aliphatic amines(光酶级联一锅法合成手性脂肪胺)[J]. *J Mol Catal (China)* (分子催化), 2023, **37**(4): 323–330.
- c. Dai Da-zhang(戴大章), Jiang Wen-ting(姜文婷), Xu Lu-yang(许鹿洋). Resolution of (*R,S*)-3-chloro-1-phenylpropanol by mesoporous molecular sieve SBA-15 immobilized lipase in solvent-free system(无溶剂体系介孔分子筛 SBA-15 固定化脂肪酶拆分 (*R,S*)-3-氯-1-苯基丙醇) [J]. *J Mol Catal (China)* (分子催化), 2023, **37**(4): 342–347.
- [17] a. Aransiola E F, Ojumu T V, Oyekola O O, *et al.* A review of current technology for biodiesel production: State of the art[J]. *Biomass Bioenergy*, 2014, **61**: 276–297.
b. Chen Lin-lin(陈林林), Zhang Jia-xin(张佳欣), Li Wei(李伟), *et al.* Preparation and catalytic properties of inorganic hybrid lipase(无机杂化脂肪酶的制备及其催化性能研究)[J]. *J Mol Catal (China)* (分子催化), 2022, **36**(3): 235–244.
c. Yin Yi(尹一), Sun Li-rui(孙立瑞), Fang Qi-li(方祁利), *et al.* Optimization of microwave enhanced gold nanoparticles-CRL hybridase (AuNPs-CRL) catalyzed synthesis of phytosterol esters(微波强化纳米金杂化 CRL 脂肪酶催化甾醇油酸酯的合成)[J]. *J Mol Catal (China)* (分子催化), 2022, **36**(6): 522–533.
- [18] Rude M A, Baron T S, Brubaker S, *et al.* Terminal olefin (1-alkene) biosynthesis by a novel P450 fatty acid decarboxylase from *jeotgalicoccus* species[J]. *Appl Environ Microbiol*, 2011, **77**(5): 1718–1727.
- [19] Pickl M, Kurakin S, Cantú Reinhard F G, *et al.* Mechanistic studies of fatty acid activation by CYP152 peroxxygenases reveal unexpected desaturase activity[J]. *ACS Catal*, 2018, **9**(1): 565–577.
- [20] Wang J B, Lonsdale R, Reetz M T. Exploring substrate scope and stereoselectivity of P450 peroxygenase OleT_{JE} in olefin-forming oxidative decarboxylation[J]. *Chem Commun*, 2016, **52**(52): 8131–8133.
- [21] Rui Z, Li X, Zhu X, *et al.* Microbial biosynthesis of medium-chain 1-alkenes by a nonheme iron oxidase[J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2014, **111**(51): 18237–18242.
- [22] Bojarra S, Reichert D, Grote M, *et al.* Bio-based α , ω -functionalized hydrocarbons from multi-step reaction sequences with bio- and metallo-catalysts based on the fatty acid decarboxylase OleT_{JE}[J]. *ChemCatChem*, 2018, **10**(5): 1192–1201.
- [23] Dennig A, Kuhn M, Tassoti S, *et al.* Oxidative decarboxylation of short-chain fatty acids to 1-alkenes[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2015, **54**(30): 8819–8822.

- [24] Zachos I, Gasmeyer S K, Bauer D, *et al.* Photobiocatalytic decarboxylation for olefin synthesis[J]. *Chem Commun*, 2015, **51**(10): 1918–1921.
- [25] Dennig A, Kurakin S, Kuhn M, *et al.* Enzymatic oxidative tandem decarboxylation of dioic acids to terminal dienes[J]. *Eur J Org Chem*, 2016, **2016**(21): 3473–3477.
- [26] Urlacher V B, Girhard M. Cytochrome P450 monooxygenases in biotechnology and synthetic biology[J]. *Trends Biotechnol*, 2019, **37**(8): 882–897.
- [27] Wang Y, Lan D, Durrani R, *et al.* Peroxygenases en route to becoming dream catalysts. What are the opportunities and challenges [J]. *Curr Opin Chem Biol*, 2017, **37**: 1–9.
- [28] Hofrichter M, Ullrich R. Oxidations catalyzed by fungal peroxygenases[J]. *Curr Opin Chem Biol*, 2014, **19**: 116–125.
- [29] Winkler M. Carboxylic acid reductase enzymes (CARs)[J]. *Curr Opin Chem Biol*, 2018, **43**: 23–29.
- [30] Finnigan W, Thomas A, Cromar H, *et al.* Characterization of carboxylic acid reductases as enzymes in the toolbox for synthetic chemistry[J]. *ChemCatChem*, 2017, **9**(6): 1005–1017.
- [31] Akhtar M K, Turner N J, Jones P R. Carboxylic acid reductase is a versatile enzyme for the conversion of fatty acids into fuels and chemical commodities[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, **110**(1): 87–92.
- [32] Resch V, Hanefeld U. The selective addition of water[J]. *Catal Sci Technol*, 2015, **5**(3): 1385–1399.
- [33] Engleder M, Pavkov-Keller T, Emmerstorfer A, *et al.* Structure-based mechanism of oleate hydratase from *Elizabethkingia meningoseptica*[J]. *ChemBioChem*, 2015, **16**(12): 1730–1734.
- [34] Nanda S, Yadav J S. Lipoygenase biocatalysis: A survey of asymmetric oxygenation[J]. *J Mol Catal B-Enzym*, 2003, **26**(1/2): 3–28.
- [35] Cha H J, Seo E J, Song J W, *et al.* Simultaneous enzyme/whole-cell biotransformation of C18 ricinoleic acid into (*R*)-3-hydroxynonanoic acid, 9-hydroxynonanoic acid, and 1,9-nonanedioic acid[J]. *Adv Synth Catal*, 2017, **360**(4): 696–703.
- [36] Koppireddi S, Seo J H, Jeon E Y, *et al.* Combined biocatalytic and chemical transformations of oleic acid to ω -hydroxynonanoic acid and α,ω -nonanedioic acid[J]. *Adv Synth Catal*, 2016, **358**(19): 3084–3092.
- [37] Jeon E Y, Seo J H, Kang W R, *et al.* Simultaneous enzyme/whole-cell biotransformation of plant oils into C9 carboxylic acids[J]. *ACS Catal*, 2016, **6**(11): 7547–7553.
- [38] Song J W, Seo J H, Oh D K, *et al.* Design and engineering of whole-cell biocatalytic cascades for the valorization of fatty acids[J]. *Catal Sci Technol*, 2020, **10**(1): 46–64.
- [39] Song J W, Jeon E Y, Song D H, *et al.* Multistep enzymatic synthesis of long-chain α,ω -dicarboxylic and ω -hydroxycarboxylic acids from renewable fatty acids and plant oils[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2013, **125**(9): 2594–2597.
- [40] Seo M J, Shin K C, Jeong Y J, *et al.* Production of 5,8-dihydroxy-9(*Z*)-octadecenoic acid from oleic acid by whole recombinant cells of *Aspergillus nidulans* expressing diol synthase[J]. *Biotechnol Lett*, 2014, **37**(1): 131–137.
- [41] Estupiñán M, Diaz P, Manresa A. Unveiling the genes responsible for the unique *Pseudomonas aeruginosa* oleate-diol synthase activity[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2014, **1841**(10): 1360–1371.
- [42] Yan N, Hagedoorn P L, Xu J H, *et al.* A biocatalytic hydrogenation of carboxylic acids[J]. *Chem Comm*, 2012, **48**(99): 12056–12058.
- [43] Zhou P, Wang X, Zeng C, *et al.* Deep eutectic solvents enable more robust chemoenzymatic epoxidation reactions[J]. *ChemCatChem*, 2017, **9**(6): 934–936.
- [44] Desroches M, Escouvois M, Auvergne R, *et al.* From vegetable oils to polyurethanes: Synthetic routes to polyols and main industrial products[J]. *Polym Rev*, 2012, **52**(1): 38–79.
- [45] Narayanam J M, Stephenson C R. Visible light photoredox catalysis: Applications in organic synthesis[J]. *Chem Soc Rev*, 2011, **40**(1): 102–113.
- [46] Prier C K, Rankic D A, MacMillan D W. Visible light photoredox catalysis with transition metal complexes: Applications in organic synthesis[J]. *Chem Rev*, 2013, **113**(7): 5322–5363.
- [47] Shaw M H, Twilton J, MacMillan D W C. Photoredox catalysis in organic chemistry[J]. *J Org Chem*, 2016, **81**(16): 6898–6926.
- [48] Choi J M, Han S S, Kim H S. Industrial applications of enzyme biocatalysis: Current status and future aspects[J]. *Biotechnol Adv*, 2015, **33**(7): 1443–1454.
- [49] Sheldon R A, Woodley J M. Role of biocatalysis in sustainable chemistry[J]. *Chem Rev*, 2018, **118**(2): 801–838.
- [50] Wu S, Snajdrova R, Moore J C, *et al.* Biocatalysis: Enzymatic synthesis for industrial applications[J].

- Angew Chem Int Ed*, 2021, **60**(1): 88–119.
- [51] Damien S B L, Stéphan C, Stéphanie B, *et al.* An algal photoenzyme converts fatty acids to hydrocarbons[J]. *Science*, 2017, **357**: 903–907.
- [52] Zhang W, Lee J H, Younes S H H, *et al.* Photobiocatalytic synthesis of chiral secondary fatty alcohols from renewable unsaturated fatty acids[J]. *Nat Commun*, 2020, **11**(1): 2258.
- [53] Zeng Y, Yin X, Liu L, *et al.* Comparative characterization and physiological function of putative fatty acid photodecarboxylases[J]. *Mol Catal*, 2022, **532**: 112717.
- [54] Sorigué D, Hadjidemetriou K, Blangy S, *et al.* Mechanism and dynamics of fatty acid photodecarboxylase[J]. *Science*, 2021, **372**(6538): eabd5687.
- [55] Zhang W, Ma M, Huijbers M M E, *et al.* Hydrocarbon synthesis *via* photoenzymatic decarboxylation of carboxylic acids[J]. *J Am Chem Soc*, 2019, **141**(7): 3116–3120.
- [56] Poutoum P, Samire B Z, Bertrand L, *et al.* Autocatalytic effect boosts the production of medium-chain hydrocarbons by fatty acid photodecarboxylase[J]. *Sci Adv*, 2023, **9**(12): eadg3881.
- [57] Amer M, Wojcik E Z, Sun C, *et al.* Low carbon strategies for sustainable bio-alkane gas production and renewable energy[J]. *Energy Environ Sci*, 2020, **13**(6): 1818–1831.
- [58] Li D, Han T, Xue J, *et al.* Engineering fatty acid photodecarboxylase to enable highly selective decarboxylation of trans fatty acids[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2021, **60**(38): 20695–20699.
- [59] Xu J, Fan J, Lou Y, *et al.* Light-driven decarboxylative deuteration enabled by a divergently engineered photodecarboxylase[J]. *Nat Commun*, 2021, **12**(1): 553–559.
- [60] Zeng Sen-hai(曾森海), Bao Yu-yan(鲍雨妍), Cao Ao(曹 昊), *et al.* Rational evolution of a fatty acid photodecarboxylase for highly selective photodecarboxylation of trans fatty acid(理性改造光脱羧酶并用于反式脂肪酸选择性脱羧反应)[J]. *Univ Chem (China)* (大学化学), 2023, **38**(4): 243–252.
- [61] Zeng Y Y, Liu L, Chen B S, *et al.* Light-driven enzymatic decarboxylation of dicarboxylic acids[J]. *ChemistryOpen*, 2021, **10**(5): 553–559.
- [62] Guo X, Xia A, Li F, *et al.* Photoenzymatic decarboxylation to produce renewable hydrocarbon fuels: A comparison between whole-cell and broken-cell biocatalysts[J]. *Energy Convers Manag*, 2022, **255**: 115311.
- [63] Ma Y, Zhang X, Zhang W, *et al.* Photoenzymatic production of next generation biofuels from natural triglycerides combining a hydrolase and a photodecarboxylase[J]. *ChemPhotoChem*, 2019, **4**(1): 39–44.
- [64] Cha H J, Hwang S Y, Lee D S, *et al.* Whole-cell photoenzymatic cascades to synthesize long-chain aliphatic amines and esters from renewable fatty acids[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2020, **59**(18): 7024–7028.
- [65] Ge R, Zhang P, Dong X, *et al.* Photobiocatalytic decarboxylation for the synthesis of fatty epoxides from renewable fatty acids[J]. *ChemSusChem*, 2022, **15**(20): e202201275.
- [66] Zhong X R, Ma Y J, Zhang X Z, *et al.* More efficient enzymatic cascade reactions by spatially confining enzymes *via* the SpyTag/SpyCatcher technology[J]. *Mol Catal*, 2022, **521**: 112188.
- [67] Xu J, Hu Y, Fan J, *et al.* Light-driven kinetic resolution of α -functionalized carboxylic acids enabled by an engineered fatty acid photodecarboxylase[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2019, **58**(25): 8474–8478.
- [68] Cheng F, Li H, Wu D Y, *et al.* Light-driven deracemization of phosphinothricin by engineered fatty acid photodecarboxylase on a gram scale[J]. *Green Chem*, 2020, **22**(20): 6815–6818.
- [69] Duong H T, Wu Y, Sutor A, *et al.* Intensification of photobiocatalytic decarboxylation of fatty acids for the production of biodiesel[J]. *ChemSusChem*, 2021, **14**(4): 1053–1056.
- [70] Benincá L A D, França A S, Brêda G C, *et al.* Continuous-flow CvFAP photodecarboxylation of palmitic acid under environmentally friendly conditions[J]. *Mol Catal*, 2022, **528**: 112469.
- [71] Li F, Xia A, Guo X, *et al.* Continuous hydrocarbon fuels production by photoenzymatic decarboxylation of free fatty acids from waste oils[J]. *J Environ Chem Eng*, 2023, **11**(5): 110748.
- [72] Li F, Xia A, Guo X, *et al.* Photo-driven enzymatic decarboxylation of fatty acids for bio-aviation fuels production in a continuous microfluidic reactor[J]. *Renew Sust Energ Rev*, 2023, **183**: 113507.

Research Progress of Fatty Acid Photodecarboxylase and its Application in Organic Synthesis

SHEN Qian-qian^{1,2}, ZHANG Zao-xiao^{1*}, ZHANG Wu-yuan^{2*}

(1. School of Chemical Engineering and Technology, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710049, China;

2. Tianjin Institute of Industrial Biotechnology, Chinese Academy of Sciences, Tianjin 300308, China)

Abstract: Bio-based fatty acids are renewable energy with great application potential. The conversion of bio-based fatty acid raw materials into high-value chemicals and fuels in a green and low-carbon way can meet the urgent needs of sustainable development in modern society, and also meet the needs of green biological manufacturing. Biocatalysis has attracted extensive attention from many scholars due to its mild reaction conditions and high selectivity. Among them, the newly discovered visible light-driven fatty acid photodecarboxylase (CvFAP) can catalyze the decarboxylation of fatty acids with different chain lengths to synthesize fuels and chemicals. The reaction process has an extremely high atomic economy and has broad application prospects in the field of green catalytic technology and energy. This review aims to summarize and analyze the latest research progress of fatty acid photodecarboxylase (CvFAP) and prospects for the development trend of fatty acid photodecarboxylase, to provide references for the further development and utilization of fatty acid photodecarboxylase (CvFAP) in the field of green synthesis.

Key words: fatty acid; CvFAP; decarboxylation; organic synthesis; biocatalysis