
代谢工程改造大肠杆菌生产甲硫氨酸前体O-乙酰高丝氨酸研究获进展

作者：writer 来源：中国科学院

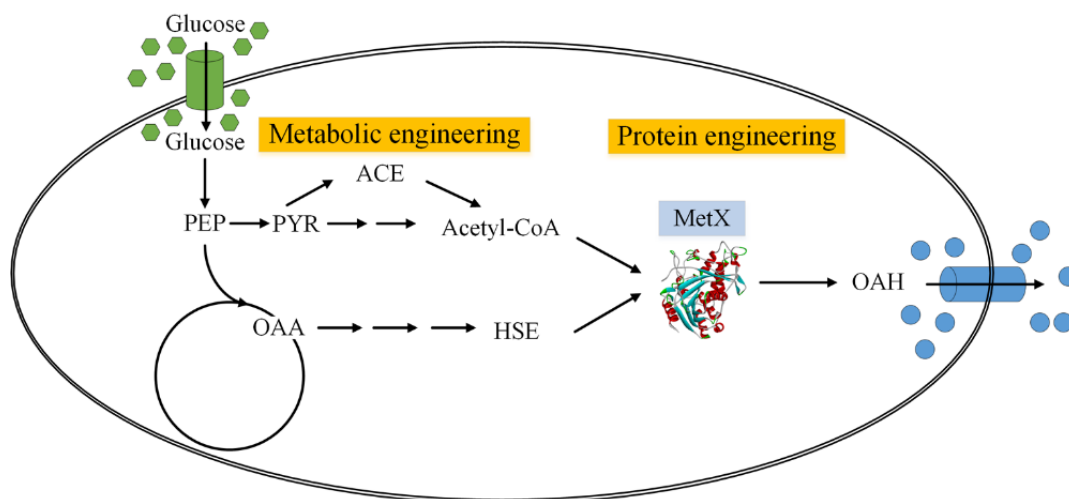
本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/5245.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

代谢工程改造大肠杆菌生产甲硫氨酸前体O-乙酰高丝氨酸研究获进展。L-甲硫氨酸是一种重要的含硫氨基酸，广泛应用于饲料、食品、医药以及化妆品等领域，年需求量超过200万吨。目前，甲硫氨酸主要通过化学合成的方法进行生产。随着能源和环境危机的日益严峻，利用环境友好的微生物发酵法合成L-甲硫氨酸的研究越来越受到关注。O-乙酰高丝氨酸(OAH)是L-甲硫氨酸合成的重要前体，能够在乙酰高丝氨酸疏解酶的作用下直接与甲硫醇反应生成L-甲硫氨酸。基于上述工艺路线，一种偶联发酵-酶转化的工艺路线已被开发应用于L-甲硫氨酸的工业生产中，并具有较高的产率。在该工艺中，通过发酵法合成OAH是制约L-甲硫氨酸生产和降低成本的关键因素之一。此外，OAH还可用于其他高附加值产品如丁内酯等的生产，是一种有前途的平台化学品。

中国科学院天津工业生物技术研究所研究员刘君带领的微生物生理和代谢工程研究组和研究员江会锋带领的新酶设计与酵母基因组工程研究组进行合作，通过结合代谢工程和蛋白质工程的方法，系统地改造大肠杆菌，实现了OAH的高效合成。在研究中，首先比较了两种不同来源的高丝氨酸乙酰转移酶(MetX)，然后通过敲除竞争和消耗途径基因(*metA*, *metB*和*thrB*)并过表达合成途径基因(*thrA*, *metxlm*), 实现了OAH的积累，其产量达到1.68 g/L。为了进一步提高OAH的生产，该研究采用多种代谢工程策略对工程菌株进行进一步改造，包括：敲除赖氨酸竞争途径基因*lysA*;利用启动子工程调控*ppc*表达以增强草酰乙酸的供给;比较不同来源的天冬氨酸激酶，促进前体天冬氨酸的合成等，使OAH的产量提高至4.69 g/L。然而，中间代谢产物高丝氨酸的大量积累说明其下游途径关键酶MetXlm的催化能力是不足的。为了解决这一问题，该研究分别采用基于进化保守性和基于结构信息的蛋白质工程策略对MetXlm进行改造，获得的突变体酶活比野生型提高了12.15倍并受到更少的反馈抑制。通过优化表达MetXlm突变体，使工程菌株OAH产量达到7.37 g/L。随后该研究通过过表达胞内乙酰CoA合成途径，调控胞内NADPH的合成，进一步提高OAH的合成能力。最终获得的工程菌株OAH-7在7.5 L发酵罐中经60 h发酵能够生产62.7 g/L的OAH，是目前报道的最高水平。

该研究获得国家自然科学基金、天津市自然科学基金的支持，相关研究结果已发表于ACS Synthetic Biology杂志。天津工生所博士生魏亮为论文第一作者，刘君和江会锋为论文的共同通讯作者。



代谢改造谷氨酸棒杆菌生产O-乙酰高丝氨酸策略示意图

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发