

大腸菌の中心代謝経路の動力学モデルの開発と 複数炭素源を用いた効率的な NADPH 生成と有用物質生産への応用

松岡結^{†1}, 倉田博之^{†1†2}

概要

近年、地球環境保護や次世代エネルギー生産の観点から、微生物を利用した再生可能資源からのバイオ燃料や有用物質生産が注目されている。とりわけ、リグノセルロース系バイオマスに含まれる、グルコースやキシロースを有効利用した発酵生産が期待されている。一方、ポリヒドロキシ酪酸や、イソプレノイド、脂肪酸由来のバイオ燃料などの有用物質を生産するには、NADPH が必要不可欠であり、この過剰生成を目的として、大腸菌の *pgi* 遺伝子欠損株などが用いられてきた。しかしながら、グルコースを炭素源とした場合の *pgi* 欠損株では、解糖系のフラックスが低下し、増殖速度が低くなるといった致命的な欠点がある。この場合、キシロースを炭素源として *pgi* 欠損株を培養すると、細胞増殖は改善するが、酸化的ペントースリン酸経路での NADPH の生成が無くなってしまう。さらに、NADPH は生合成でも利用されるため、生合成で利用される NADPH を考慮しつつ、有用物質生産に利用可能な NADPH を増加させることが不可欠である。

そこで本研究では、グルコースとキシロースの混合物を炭素源とした場合の *pgi* 欠損株大腸菌による効率的な NADPH 生産を提案するために、中心代謝経路の動力学モデルを開発した。本研究で開発した中心代謝経路の動力学モデルの特徴は、転写調節因子が代謝経路遺伝子の発現を調節する、遺伝子レベルの調節と、細胞内代謝物の濃度レベルによって、調節酵素がアロステリックに影響を受ける、酵素レベルの調節を組み込んでいる点であり、代謝を統合的に制御する仕組みをモデル化していることである。このモデルを用いてシミュレーションを行った結果、キシロース含有率が増加すると、*pgi* 欠損株の増殖能が回復し、NADPH の生産性を最大にするキシロース含有率も存在することが明らかになった。さらに、有用物質生産への応用として、*pgi* 欠損株大腸菌による合理的なメバロン酸生成の設計を行った。この場合、NADPH の過剰生成だけでなく、前駆体の AcCoA 濃度を上げることが重要であることがわかった。そこで、TCA 回路の活性を抑制するために、ArcA を過剰発現することを考えた。その結果、メバロン酸生成経路を導入した ArcA 過剰発現 *pgi* 欠損株において、メバロン酸生成を最大にするキシロース含有率を計算し、実験データを上回ることが予測できた。

†1 九州工業大学 Department of Bioscience and Bioinformatics, Kyushu Institute of Technology

†2 九州工業大学 Biomedical Informatics R & D Center, Kyushu Institute of Technology