

内,不但使莽草酸途径得到最优化,而且减少了细胞的代谢负担。从摇瓶发酵结果来看,基因破坏和基因替换菌株的基础氨基酸产量比对照提高了 4.53 倍,为进一步构建芳香族氨基酸特别是苯丙氨酸基因工程菌奠定了基础。

参考文献 (References)

- 1 Patnaik R, Spitzer R G, Liao J C. Pathway engineering for production of aromatic in *Escherichia coli*: conformation of stoichiometric analysis by independent modulation of *aroG*, *TktA* and *Pps* activities. *Biotech Bioeng*, 1995, **46**:361 ~ 370
- 2 Dell K A, Frost J W. Identification and removal of impediments to biocatalytic synthesis of aromatics from D-glucose: rate-limiting enzymes in the common pathway of aromatic amino acid biosynthesis. *J Am Chem Soc*, 1993, **115**:11581 ~ 11589
- 3 Sabis N, Yang H, Romeo T. Pleiotropic regulation of central carbohydrate metabolism in *Escherichia coli* via the gene *csrA*. *J Biol Chem*, 1995, **270**:29096 ~ 29104
- 4 Yang H, Liu M Y, Romeo T. Coordinate genetic regulation of glycogen catabolism and biosynthesis in *Escherichia coli* via the *CsrA* gene product. *J Bacteriol*, 1996, **178**:1012 ~ 1017
- 5 Muylers J P, Zhang Y M, Stewart A F. Techniques: Recombination engineering in *Escherichia coli*-new option for cloning and manipulating DNA. *Trends Biochem Sci*, 2001, **26**(5): 325 ~ 331
- 6 Datsenko K A, Wanner B L. One-step inactivation of chromosomal genes in *Escherichia coli* K12 using PCR products. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, **97**(12): 6640 ~ 6645
- 7 Lee S B, Won C H, Park C, Perna N T, Burland V, Riley M. Method for production of L-phenylalanine by recombinant *E. coli*. US Patent 5,008,190, 1991
- 8 Duncan K, Lewendon A, Coggins J R. The complete amino acid sequence of *Escherichia coli* 5-enolpyruvylshikimate 3-phosphate synthase. *FEBS*, 1984, **170**(1): 59 ~ 63
- 9 Millar G, Coggins J R. The complete amino acid sequence of 3-dehydroquinate synthase of *Escherichia coli* K12. *FEBS*, 1986, **200**(1):11 ~ 17
- 10 White P J, Millar G, Coggins J R. The overexpression, purification and complete amino acid sequence of chorismate synthase from *Escherichia coli* K12 and its comparison with the enzyme from *Neurospora crassa*. *Biochem J*, 1988, **251**:313 ~ 322
- 11 Oka A, Sugisaki H, Takanami M. Nucleotide sequence of the kanamycin resistance transposon Tn903. *J Mol Biol*, 1981, **147**:217 ~ 226
- 12 DeBoer H, Comstock L, Vasser M. The *tac* promoter: A functional hybrid derived from the *trp* and *lac* promoters. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1983, **80**:21 ~ 25
- 13 Blattner F R, Plunkett G, Bloch C A, Gøden M A, Rose D J, Mau B, Shao Y. The complete genome sequence of *Escherichia coli* K12. *Science*, 1997, **277**(5331): 1453 ~ 1474
- 14 Guangdong S, Jianlu D, Yiguang W. Construction and physiological studies on a stable bioengineered strain of shengjimycin. *J Antibiot*, 2001, **54**(1):66 ~ 73
- 15 Muylers J P, Zhang Y, Stewart A F. EF-cloning: think recombination first. *Genet Eng (NY)*, 2000, **22**:77 ~ 98

用海藻糖治疗亨廷顿舞蹈病

亨廷顿舞蹈病人脑中逐渐丧失神经元,这是因为缺陷蛋白质在神经元内结块所致。日本科学家报道,单糖海藻糖可在试管中和动物试验中阻止这种蛋白质凝块。除海藻糖以外,可能抗击亨廷顿舞蹈病的还有抑制启动细胞死亡的酶、抗生素和其他抑制蛋白质凝块的化合物。在即将出版的 *Nature Medicine* 中,研究者指出,在带有亨廷顿舞蹈病译本的小鼠中,饲喂海藻糖者比同窝仔中不饲喂海藻糖者活得更长,并有效地抵挡了亨廷顿舞蹈病。粗略估计,美国约有 30 000 人患有亨廷顿舞蹈病,该病的特征是共济失调、言语不清、吞咽困难以及其他问题。该病通常在中年时出现,起因是一个遗传基因突变,该突变使得在称为 huntingtin 的蛋白质中产生了过多的谷氨酰胺。这种过剩的谷氨酰胺导致该蛋白质反常折叠,从而暴露其粘性部分,而由此很可能启动神经元内部结块。许多科学家认为,这种蛋白质凝块引起亨廷顿舞蹈病。在新的研究中,研究者筛选了 200 多种化合物,寻找具有能力抑制含过量谷氨酰胺的蛋白质发生凝块的化合物。在这些试管实验中,发现海藻糖可以抑制这种蛋白质凝块。海藻糖是由包括酵母、细菌和昆虫所制造,它很可能与负载谷氨酰胺的蛋白质上某些暴露的部分相结合。在实验皿中所含的神经元上,用小鼠基因工程制造了人突变型亨廷顿蛋白的一个部分。进一步试验证明,海藻糖抑制该蛋白质凝块。然后,研究者转向研究活的小鼠。在一系列试验中,科学家发现,饮用含海藻糖的饮水的小鼠比不饮用海藻糖水的小鼠,脑细胞中蛋白质凝块较少,脑细胞死亡也较少,共济失调的情况也好些。但存活率较少改善。平均说来,用海藻糖治疗的小鼠可存活 108 天,而未用海藻糖治疗的小鼠可存活 97 天。另一种糖,葡萄糖则证明无效。海藻糖已作为甜味剂加入食物中,现在研究者考虑将海藻糖作为亨廷顿舞蹈病的口服药物,该病可能最终用医疗用的鸡尾酒来治疗,其中每一种成分都有不同的作用机制。海藻糖很可能与涉及蛋白质凝块的其它神经退行性病变有关,诸如阿耳茨海默病与帕金森病。

(李潇摘译自 N. Seppa: *Science News*, Vol 165 January 2004, p51)