

引用格式: 刘佳, 盛琦, 刘开放, 等. 微生物制造饲用氨基酸助力豆粕减量替代. 中国科学院院刊, 2025, 40(1): 25-35, doi: 10.16418/j.issn.1000-3045.20241211006.

Liu J, Sheng Q, Liu K F, et al. Microbial production of feed amino acids promotes reduction and replacement of soybean meal. Bulletin of Chinese Academy of Sciences, 2025, 40(1): 25-35, doi: 10.16418/j.issn.1000-3045.20241211006. (in Chinese)

微生物制造饲用氨基酸助力 豆粕减量替代

刘佳 盛琦 刘开放 刘立明*

江南大学 生物工程学院 工业生物技术教育部重点实验室 无锡 214122

摘要 在豆粕减量替代及低蛋白日粮技术推广的背景下,我国已经成为全球饲用氨基酸的主要生产国。然而,我国的氨基酸工业菌种自主研发起步较晚,面临经济技术指标相对滞后、知识产权布局不够坚实的挑战。合成生物学的蓬勃发展,为氨基酸工业生产菌种的设计与优化开辟了前所未有的技术路径,为氨基酸发酵产业在全球市场竞争中带来了新的机遇。文章深入分析了饲用氨基酸在国内外的市场需求现状,系统列举了微生物制造氨基酸领域的关键技术突破,剖析了国内氨基酸行业面临的主要问题。此外,进一步展望了微生物制造氨基酸的未来发展趋势及挑战,并提出了一系列针对性的解决方案,旨在为促进氨基酸发酵行业的稳健、快速发展提供更为全面、深入的洞察与指导。

关键词 饲用氨基酸, 生物制造, 豆粕替代, 生产菌种, 合成生物学

DOI 10.16418/j.issn.1000-3045.20241211006

CSTR 32128.14.CASbulletin.20241211006

随着经济发展和人民生活水平不断提高,动物产品的人均消费量逐年增加。2023年我国人均肉类、禽蛋、乳制品消费量分别为74.27 kg、25.24 kg、24.16 kg,由此导致2023年我国养殖业消耗487 Mt饲料;其中,蛋白饲料(豆粕)消耗量为81.45 Mt,进口37.03

Mt,进口占比45.5%。随着畜禽养殖业的快速发展,饲料资源尤其是蛋白饲料资源的严重短缺,导致每年需要进口大量豆粕和鱼粉等蛋白饲料资源进行填补,使得我国豆粕对外依存度为80%以上,严重影响了畜禽养殖业的健康发展。因此,如何减少养殖行业对豆

*通信作者

资助项目:江苏省农业科技自主创新资金项目 [CX (22) 1012]

修改稿收到日期:2025年1月13日

粕的使用，对保障养殖行业健康发展和人民生活水平提高，具有重要意义。为此，2023年4月农业农村部启动了《饲用豆粕减量替代三年行动方案》，发展低蛋白氨基酸平衡日粮技术，通过在饲料中补充必需氨基酸，在确保畜禽正常生产性能的前提下，降低动物饲料中蛋白质水平。饲料中补充必需氨基酸的优点包括：①提高饲料蛋白转化效率^[1,2]；②改善畜禽肉品质^[3,4]；③提高畜禽消化机能^[5,6]。如果畜禽日粮中按照一定比例添加一些小品种氨基酸，如L-色氨酸+L-缬氨酸+L-异亮氨酸+L-苯丙氨酸+L-组氨酸等，则能够完全实现日粮中“无豆目标”。

饲料中需要添加的氨基酸主要包括L-赖氨酸、DL-蛋氨酸、L-苏氨酸、L-色氨酸、L-缬氨酸和其他小品种氨基酸（L-异亮氨酸、L-苯丙氨酸、L-组氨酸和L-亮氨酸）。目前，除了DL-蛋氨酸生产方法以化学合成法为主，其他品种氨基酸均使用微生物发酵法生产。本文分析了饲用氨基酸的国内外市场形势，列举了微生物制造氨基酸的重要技术进展，探讨当前氨基酸生产中存在的主要问题，最后展望了微生物制造氨基酸的未来发展方向及解决方案。

1 饲用氨基酸的市场需求与产能情况

随着全球对高效动物饲养和畜产品质量的要求不断提高，饲用氨基酸的应用领域不断扩展，需求不断增长，推动饲用氨基酸工业快速发展。2023年全球饲用氨基酸（主要包括L-赖氨酸、DL-蛋氨酸、L-苏氨酸、L-色氨酸，下同）总产量约615万吨，同比增长2.0%，2016—2023年产量复合年均增长率（CAGR）为4.9%，市场规模达到121.8亿美元。

我国是饲用氨基酸最大的生产和出口国，在市场竞争的推动下，供应端和应用市场的发展呈现出新的业态。L-赖氨酸、DL-蛋氨酸、L-苏氨酸等大宗氨基

酸行业的格局持续优化，同时L-缬氨酸、L-色氨酸和L-精氨酸等小品种氨基酸的工艺不断改进，产能也在稳步扩张。目前，中国饲用氨基酸的年产量约为4.33 Mt，全球市场占比提升至70.4%，为全球畜产品生产提供了重要保障。2016—2023年，中国饲用氨基酸产量CAGR达到12.1%，高于全球的增长速度，市场规模已达到69.5亿美元。其中，2023年L-赖氨酸、DL-蛋氨酸、L-苏氨酸和L-色氨酸的产量分别为2.85 Mt、0.45 Mt、0.95 Mt和0.03 Mt，同比分别增长了10.7%、31.2%、7.1%和30.3%，其全球市场占比分别为81.6%、34.6%、94.7%和41.4%。中国氨基酸行业的集中度较高，主要生产商包括梅花生物、阜丰生物、星湖科技（伊品生物）和新和成等公司^①。

2 饲用氨基酸生产菌株研究进展

2.1 常用饲用氨基酸生产菌株

饲用氨基酸生产菌株主要是遗传背景清晰、生长迅速的大肠杆菌（*Escherichia coli*）和谷氨酸棒杆菌（*Corynebacterium glutamicum*）。随着CRISPR/Cas9系统和碱基编辑器等基因编辑工具的快速发展，可在*E. coli*和*C. glutamicum*基因组上进行特定基因精准编辑或大片段基因组精简，从而快速获得目标性状的高产菌株^[7-10]，包括被欧盟授权允许在饲料中使用的68株菌种：21株L-赖氨酸菌种、12株L-苏氨酸菌种、11株L-缬氨酸菌种、7株L-精氨酸菌种、7株L-色氨酸菌种、6株L-组氨酸菌种、4株L-蛋氨酸菌株（图1）。这些菌株显著提升了氨基酸生产强度、产量和糖酸转化率，为饲用氨基酸低成本高效生产提供了新思路。

2.2 氨基酸生产菌株的构建技术策略

饲用氨基酸发酵常用的原料为淀粉水解液、甘蔗或甜菜制糖后的废糖蜜等低价易得的糖质原料。在原料和工艺相对固定的情况下，氨基酸生产菌株性能的

① 数据来源：博亚和讯、Imarc Group、海关总署、开源证券研究所。

氨基酸产品及菌种名称		氨基酸产品及菌种名称	
L- 液体赖氨酸碱		L- 甲硫氨酸	
大肠杆菌 KCCM 80190	大肠杆菌 NITE BP 02917	大肠杆菌 KCCM 80246	谷氨酸棒状杆菌 KCCM 80245
谷氨酸棒状杆菌 KCCM 80216	谷氨酸棒状杆菌 KCTC 12307BP	L- 缬氨酸	
谷氨酸棒状杆菌 NRRL B 67439	谷氨酸棒状杆菌 NRRL B 67535	大肠杆菌 KCCM 80159	大肠杆菌 NITE SD 00066
液体 L- 赖氨酸单盐酸盐		大肠杆菌 NITE BP 01755	大肠杆菌 FERM ABP 10640
大肠杆菌 NITE BP 02917		大肠杆菌 CCTCC M2020321	谷氨酸棒状杆菌 DSM 25202
技术纯 L- 赖氨酸单盐酸盐		谷氨酸棒状杆菌 KCCM 80058	谷氨酸棒状杆菌 KCCM 11201P
大肠杆菌 NITE BP 02917		谷氨酸棒状杆菌 CGMCC 7.358	谷氨酸棒状杆菌 CGMCC 7.366
谷氨酸棒状杆菌 DSM 32932	谷氨酸棒状杆菌 CGMCC 7.266	谷氨酸棒状杆菌 CGMCC 18932	
谷氨酸棒状杆菌 KCCM 80183	谷氨酸棒状杆菌 CGMCC 17927	L- 精氨酸	
谷氨酸棒状杆菌 NRRL B 67535	谷氨酸棒状杆菌 CCTCC M 2015595	大肠杆菌 NITE BP 02186	谷氨酸棒状杆菌 ATCC 13870
L- 赖氨酸硫酸盐		谷氨酸棒状杆菌 KCCM 80099	谷氨酸棒状杆菌 KCCM 80182
大肠杆菌 CGMCC 7.398	谷氨酸棒状杆菌 CGMCC 7.266	谷氨酸棒状杆菌 KCCM 10741P	谷氨酸棒状杆菌 CGMCC 20516
谷氨酸棒状杆菌 KFCC 11043	谷氨酸棒状杆菌 CGMCC 17927	谷氨酸棒状杆菌 KCTC 10423BP	
谷氨酸棒状杆菌 KCCM 80227	谷氨酸棒状杆菌 CCTCC M 2015595	L- 组氨酸	
L- 苏氨酸		大肠杆菌 ATCC 9637	大肠杆菌 KCCM 80212
大肠杆菌 DSM 25085	大肠杆菌 FERM BP 11383	大肠杆菌 NITE SD 00268	大肠杆菌 NITE BP 02526
大肠杆菌 DSM 25086	大肠杆菌 FERM BP 10942	谷氨酸棒状杆菌 KCCM 80172	谷氨酸棒状杆菌 KCCM 80179
大肠杆菌 CGMCC 3703	大肠杆菌 NRRL B 30843	L- 色氨酸	
大肠杆菌 CGMCC 7.58	大肠杆菌 KCCM 11133P	大肠杆菌 KCCM 10534	大肠杆菌 KCCM 80135
大肠杆菌 CGMCC 7.232	谷氨酸棒状杆菌 KCCM 80117	大肠杆菌 KCCM 80152	大肠杆菌 CGMCC 7.248
大肠杆菌 CGMCC 13325	谷氨酸棒状杆菌 KCCM 80118	大肠杆菌 CGMCC 7.267	大肠杆菌 CGMCC 11674
		谷氨酸棒状杆菌 KCCM 80176	

图 1 经过欧盟授权允许饲料中使用的氨基酸生产菌种
Figure 1 European Union authorizes production of strains of amino acids used in feed

提升对降低生产成本、提高产量具有重要的意义。高生产性能菌株的开发主要围绕设计与重构原子经济性高的氨基酸合成途径、提高氨基酸合成途径效率，以及提高菌株环境适应性3方面开展工作；所采用的主要技术策略有4种。

(1) 代谢网络水平的高效氨基酸合成途径设计策略。2024年12月，已构建完成了58个*E. coli*模型和6个*C. glutamicum*模型，结合代谢组、转录组等组学数据，解析氨基酸合成途径的关键节点和变化规律。通过“元件—路径—网络—细胞”4个层级的模拟分析，评估合成途径对代谢流分布、能量平衡和细胞生长的影响，确定最优合成途径和关键改造靶点，指导后续基因改造^[11-13]。

(2) 元件水平的酶改造与表达优化策略。氨基酸合成路径的关键酶存在反馈抑制、催化效率低、酶活性调控失衡等问题。结合计算生物学、结构生物学和蛋白质工程改造的技术方法，通过理性改造解除酶的反馈抑制、增强酶催化活性、强化或者弱化目标酶的表达水平等提高氨基酸的合成效率^[14,15]。

(3) 途径水平的碳流精准重构策略。通过发展氨

基酸代谢路径精准调控新策略，如基于转运工程、空间工程和辅因子工程策略，解决了氨基酸合成中底物运输效率低、代谢物传输距离远和代谢反应供能不足的问题^[16-18]；通过基因线路设计和蛋白丰度精细调控，解决了混合底物利用难、代谢自主调控少和多酶催化协同差的问题^[19,20]；基于转录调控设计和生物传感器，解决了碳原子流失导致产物得率低的问题，提高目标氨基酸产率^[21,22]。

(4) 细胞水平的环境抗逆强化策略。发酵液中高浓度氨基酸会导致细胞膜功能受损，降低微生物生产性能。因此，需要在解析生产菌株与工业环境互作应答机制的基础上，筛选高效抗逆元件，定向改造和工程化调控抗逆性能，从而构建环境耐受性好、生产强度高的生产菌株，解决氨基酸转化率低和发酵周期长等共性问题^[23,24]。

2.3 创制饲用氨基酸的高性能生产菌株

(1) L-赖氨酸，猪饲料的第一限制性氨基酸，家禽类饲料的第二限制性氨基酸。国内头部企业使用的菌株主要是*E. coli*和*C. glutamicum*^[25-27]。在提升*E. coli*生产L-赖氨酸生产性能方面，江南大学刘立明团队以

菌株 *E. coli* CCTCC M2019435 为底盘微生物，基于构建的 *E. coli* 酶约束模型 *ec_iML1515*，对 20 个关键基因的表达水平进行了优化，结合精确控制 NH_4^+ 需求量及溶氧水平，L-赖氨酸（盐酸盐）产量达到 193.6 g/L，转化率 0.74 g/g 葡萄糖^[28]。在 *C. glutamicum* 方面，江南大学张伟国团队通过强化 L-赖氨酸核心合成途径基因的表达，以及削弱竞争代谢产物途径，将碳通量重新导向 L-赖氨酸合成途径；在此基础上，通过增加三磷酸腺苷（ATP）供应和改善产物运输系统，构建了可动态响应 L-赖氨酸浓度的启动子库，使细胞实现了自动优化还原型辅酶 II（NADPH）供应，所获得的菌株 *C. glutamicum* LYS-6 在 5 L 发酵罐中 L-赖氨酸产量和转化率分别达到 223.4 g/L、0.68 g/g 葡萄糖^[29]。

(2) **DL-蛋氨酸**，禽类、高产奶牛和鱼类第一限制氨基酸、猪的第二限制性氨基酸。目前，DL-蛋氨酸工业化生产主要采用丙烯醛法，合成过程会涉及丙烯醛、甲硫醇、氰化物等有毒物质，对生产过程中安全防护要求较高^[30]。L-蛋氨酸中含有巯基基团，使其代谢合成路径较为复杂，限制了以生物质为原料直接发酵生产蛋氨酸的工业化应用。目前，国内外主要采用 2 种技术路线：① **以基因工程改造的 *E. coli* 为菌种进行直接发酵**。中国科学院微生物研究所温廷益团队以 *E. coli* W3110 为底盘，通过定点突变 L-高丝氨酸 O-琥珀酰基转移酶（MetA）、过表达 L-蛋氨酸末端合成模块、阻断副产物 L-异亮氨酸的合成路径等方法构建了 *E. coli* MET17，其 L-蛋氨酸产量为 21.28 g/L，生产强度为 0.333 g/(L·h)，是目前文献报道的最高产量^[31]。② **利用“发酵—酶法”偶联的方式**。以葡萄糖为底物，发酵生产前体 O-琥珀酰-L-高丝氨酸（OSH），进一步在 O-琥珀酰-L-高丝氨酸巯基转移酶（MetZ）作用下与甲硫醇反应合成 L-蛋氨酸。希杰公司于 2015 年在马来西亚建成了世界首个年产 80 000 t 的“发酵—酶催化”偶联生产 L-蛋氨酸工厂。郑裕国院士团队基于环境因子驱动的发醇过程调控与生物合成 OSH 强化

技术，发酵 60 h，OSH 产量和转化率分别达到 125.07 g/L、0.62 g/g 葡萄糖，该方法原子经济性高、“三废”排放少^[32,33]。此外，团队基于序列—结构—功能的构效关系，创制了具有高活性、高稳定性、高耐受性的 MetZ，能够高效催化 OSH 向 L-蛋氨酸的转化^[34]。2024 年 7 月，郑裕国院士团队与华恒生物合资的子公司恒裕生物联合建成了国内首条年产 3000 t 的 L-蛋氨酸中试生产线。

(3) **L-苏氨酸**，猪饲料的第二大限制性氨基酸、家禽饲料的第三大限制性氨基酸^[35-37]。在提升 *E. coli* 生产 L-苏氨酸生产性能方面，江南大学饶志明团队协同辅因子工程、转录因子工程、底物利用工程等多模块策略显著增加了菌株的 L-苏氨酸产量，工程菌株 THRH16 经过 45 h 的发酵，L-苏氨酸的产量和转化率分别达到了 170.3 g/L、0.625 g/g 葡萄糖^[38]。在 *C. glutamicum* 方面，天津工业生物技术研究所孙际宾团队构建了 *C. glutamicum* 高质量基因过表达集合，该集合包含 3 049 个菌株，覆盖了 99.7% 的基因。利用这一集合，进行了全基因组筛选，鉴定了 4 个新的 L-苏氨酸转运蛋白（Cgl2078、Cgl2286、Cgl2344 和 Cgl2656），并利用这些新发现的转运蛋白创制了高产 L-苏氨酸的 *C. glutamicum*，发酵 50 h，L-苏氨酸产量 75.1 g/L，转化率为 0.22 g/g 葡萄糖，生产强度 1.50 g/(L·h)^[39]。

(4) **L-色氨酸**，属于芳香族氨基酸，是猪的第三大限制性氨基酸、水产动物的第五大限制性氨基酸。L-色氨酸的主要生产菌株为 *E. coli*，合成受到多种调控机制的影响，包括终产物 L-色氨酸的反馈阻遏、反馈抑制和弱化调节等^[40,41]。此外，L-色氨酸的合成不仅需要磷酸烯醇丙酮酸（PEP）和赤藓糖-4-磷酸（E4P）作为前体物，还需 L-丝氨酸和 L-谷氨酰胺等其他前体物，这些前体物的协调供应涉及众多代谢过程及多种代谢物调控^[42]。因此，L-色氨酸的发酵技术指标多年来难以突破，产量一般在 50—55 g/L，转化率为 0.20—0.22 g/g 葡萄糖^[41]。江南大学刘立明团队通过

强化L-色氨酸合成路径、敲除L-色氨酸转录抑制基因和竞争路径、促进L-色氨酸转运、启动子精细调控细胞内PEP和E4P比例、提高前体L-丝氨酸供应等策略,获得一株L-色氨酸高产菌株,产量和转化率分别达到52.1 g/L和0.177 g/g葡萄糖^[43]。

(5) **L-缬氨酸**, 组成蛋白质的3种支链氨基酸之一, 在泌乳母猪饲料中添加缬氨酸会影响母猪生产性能、泌乳性能及泌乳期仔猪的生长性能等。L-缬氨酸主要通过*E. coli*和*C. glutamicum*发酵生产^[44-46]。天津科技大学谢希贤团队通过诱变和高通量筛选获得积累L-缬氨酸的*E. coli*突变菌株, 在此基础上, 通过改造生物合成途径、转运模块、过表达转录因子PdhR和抑制表达转录因子RpoS、增强NADPH供应等策略, 构建获得菌株VAL38, 发酵48 h, L-缬氨酸产量达到92.0 g/L, 转化率为0.34 g/g葡萄糖^[47]。在*C. glutamicum*方面, 江南大学刘立明团队以*C. glutamicum* FMME446为出发菌株通过强化前体丙酮酸供给、定点突变乙酰羟酸合酶、优化路径关键酶表达水平、改变乙酰羟酸还原异构酶和支链氨基酸转氨酶的辅因子偏好性等策略构建了菌株*C. glutamicum* K020, 在5 L发酵罐采用好氧-厌氧两阶段策略, L-缬氨酸产量、转化率和生产强度分别达到了110.0 g/L、0.51 g/g和2.29 g/(L·h)^[48]。

(6) **L-精氨酸**, 一种半必需氨基酸, 用于提高动物的生长速度、增强免疫力、改善蛋白质代谢和繁殖能力。L-精氨酸的主要工业生产菌株为*E. coli*和*C. glutamicum*^[49,50]。天津科技大学谢希贤团队以*E. coli* MG1655为底盘, 通过重编程L-精氨酸合成通量、强化产物转运和基于生物传感器辅助的高通量筛选, 获得突变菌株, 在5 L发酵罐中L-精氨酸产量和转化率分别达到132.0 g/L和0.51 g/g^[51]。韩国Sang Yup Lee团队在提高*C. glutamicum* ATCC 21831对L-精氨酸类似物耐受性的基础上, 通过去除精氨酸操纵子的调节抑制因子、优化NADPH水平、阻断L-谷氨酸转运、优化限

速步骤通量等策略, 使L-精氨酸的产量和转化率分别达到了92.5 g/L和0.40 g/g葡萄糖^[52]。

对于L-色氨酸、L-缬氨酸、L-精氨酸等小品种的氨基酸, 由于工业菌株经济性能指标低、生产工艺成本较高, 导致产品价格较高, 限制了其作为饲料氨基酸配方的使用。

3 我国饲用氨基酸行业面临的挑战和展望

3.1 全链条核心专利布局与保护

我国虽然是氨基酸生产大国, 但并不是氨基酸生产技术强国。在“八五”“九五”期间, 无锡轻工大学、天津轻工业学院、上海微生物研究所、上海天厨味精厂等单位的研究人员利用菌种筛选和诱变育种的方法, 获得了一批高生产性能菌种, 实现了氨基酸的工业化生产, 并将相关菌种出口到日本和韩国相关公司; 但受限于见识, 几乎所有核心菌种没有进行知识产权保护。随着DNA重组、代谢工程、基因组编辑等技术的快速兴起, 国外氨基酸生产公司利用前期筛选或购置的底盘菌种进行代谢工程改造, 获得了一批生产性能显著提升的生产菌种, 并对整个构建过程中涉及的质粒、中性位点、关键酶及其来源、蛋白质工程策略和位点、生产菌株构建方法、生产菌株、发酵工艺和分离提取工艺进行了全面知识产权布局^[53]。以*E. coli*生产L-赖氨酸为例, 日本味之素公司对主要代谢步骤进行了全方位的保护^[54]; 而韩国希杰公司则对*C. glutamicum*生产L-赖氨酸的主要合成途径、关键改造靶点等形成900多项全球专利布局。由于早期菌种的原创改造, 使得专利获得授权的保护范围极大, 已有专利对目标产品关键酶元件、合成途径、分支路径等都进行了全方位的保护, 这对后来者开发提升相关菌种制造了极大的专利壁垒, 侵犯专利的风险显著提高, 突破专利封锁的空间进一步被压缩。除此之外, 国外氨基酸生产公司根据产业和市场的特点进行了严密的专利布局, 确保在生产国和销售国(如中国和美

国)都有关键技术的专利申请,以充分维护自身的市场权益^[54]。

国内龙头企业经历多次氨基酸知识产权诉讼后,意识到专利保护的重要性,纷纷加大研发投入,逐渐开发出具有自有知识产权氨基酸高产菌株。截至2024年11月,梅花生物、阜丰生物、伊品生物等公司申请专利均超过400件,其中发明专利占比75.0%。但所申请的专利重点布局在国内市场,国际市场布局较少。其原因在于:①我国是氨基酸的主要生产国和出口国,对菌株、生产工艺专利保护的目标主要集中在国内;②所申请的专利技术原始创新性和前瞻性不足,因而无法通过技术上的优势进入技术更优且专利保护更为成熟的欧美日韩市场。这就要求企业重视核心技术的研发投入,同时注重专利的质量而非数量,申请高价值的发明专利,如伊品生物开发了一种利用弱化乌头酸酶提升L-赖氨酸生产性能的方法,并对该技术进行了《专利合作条约》(PCT)专利申请^[55]。除了在国内同时在美国、欧盟、日本、韩国、俄罗斯等地进行了专利布局,并获得了授权。

3.2 基于多维组学数据的高产菌株创制

通过整合基因组学、转录组学、蛋白质组学和代谢组学等多维组学技术,并结合人工智能方法,对组学数据进行分析和优化,快速识别和选择具有生产特定性状的基因,指导菌株的理性设计和改造^[56-58]。在此基础上,发展高效基因编辑工具,更加精准、高效地对目标基因或表型进行改造,极大地提升了菌种改造的成功率。结合自动化、机器人操作和人工智能,构建高通量筛选平台,从大量菌株中快速、准确地筛选出具有优异发酵性能的菌株。

3.3 非粮原料高效利用

目前,由于饲用氨基酸高产菌株的生产原料是“粮食生物质”淀粉,大型发酵工厂通常位于玉米资源丰富的新疆、内蒙古、吉林等地,消耗大量的淀粉资源,存在“与人争粮,与粮争地”等问题。因此,

拓展非粮生物质为原料引起了广泛关注。未来的研究方向主要包括:①以二氧化碳(CO₂)为原料,借助电化学等方法,将CO₂转化为甲醇、甲酸或者乙酸,再在*E. coli*或者*C. glutamicum*中引入甲醇、甲酸或者乙酸利用途径;在此基础上,引入碳链延长途径,获得能利用甲醇、甲酸或者乙酸生产氨基酸的菌株^[59,60]。例如,韩国蔚山科技大学的Sunghoon Park教授采用类似的方法,获得了以乙酸为碳源生产44.1 g/L L-高丝氨酸和45.8 g/L L-苏氨酸的*E. coli*^[61]。除此之外,江南大学刘立明团队在*E. coli*中引入CO₂固定途径和开发仿生光反应系统,构建能直接捕获光能和CO₂的人工光合细胞^[62]。②构建以生物柴油副产物甘油、木质纤维素水解液等工农业废弃物为原料的饲用氨基酸生产菌株,不仅减少环境污染,还能够实现废弃物的资源化利用。例如,研究人员利用合成生物学技术与代谢工程技术,对*E. coli*进行改造,实现了以甘油为底物生产L-色氨酸,产量达到12.5 g/L^[63];以玉米秸秆水解液为底物生产L-赖氨酸,通过分批补料发酵产量达到46.32 g/L^[64]。

3.4 积极推动精准发酵技术

精准发酵技术具有菌种背景简单、目标产物相对可控、成本和能耗降低和污染降低等优点。精准发酵通过数据采集、数据传输、过程监测、数据分析、过程优化和数据管理等步骤,实现发酵过程中数据采集、分析和控制功能,能有效提高发酵工艺控制的智能化和自动化水平;并结合大数据分析技术,深入挖掘发酵过程中隐藏的规律和优化潜力,为工艺改进提供数据支持^[65]。通过发展先进的传感器,实时在线采集发酵过程中温度、pH值、溶氧量、营养物浓度、细胞生长、细胞形态、关键代谢物浓度等在线参数。然后,将这些参数通过有线或无线网络传输到控制系统,再结合摄像头和软件实时监控发酵过程中的各项参数,确保生产过程在最优状态下运行;当参数超出设定范围时,系统会按要求发出警报(如声光、电

话、网络等),并自动采取相应措施^[66,67]。此外,借助大数据技术对不同时期、不同批次、不同发酵罐所采集的数据进行存储和管理,通过数据挖掘技术发现隐藏的规律和趋势,同时利用机器学习和深度学习算法对发酵过程进行建模和优化,提高预测和控制的准确性。借助比例—积分—微分(PID)反馈控制方法和先进的算法,实现复杂工况下工艺过程控制的自动化、智能化和柔性化,提高氨基酸发酵生产效率和生产稳定性,增强企业的盈利能力。

3.5 加强政策引导与市场培育

豆粕减量替代政策推动了饲用氨基酸产业链上下游的发展。然而,为了更全面地提升行业的持续性和稳定性,需进一步拓宽氨基酸的应用领域,并提升其附加值。在此过程中,需要政府、企业及投资机构等多方面的支持与投入,致力于构建一个集技术创新、成果转化、人才培养等多功能于一体的综合性创新服务体系,为行业的长远发展提供坚实有力的支撑与保障。

4 展望

随着系统代谢工程与合成生物学技术的迅猛进步,饲用氨基酸发酵产业迎来了新的发展机遇,也面临着诸多挑战。在市场竞争日益加剧的背景下,拥有高效生产菌株与精准发酵技术已成为氨基酸企业在竞争中脱颖而出的关键要素。为应对这一形势: **政府层面**,需采取多元化的策略。科学制定合成生物学领域的教育体系和人才培养计划,积极搭建氨基酸技术开发创新平台,加大科研经费投入力度,以充分激发科研人员的创新潜能,共同攻克氨基酸生产领域中的核心技术难题。 **企业层面**,应积极提升自身的技术攻关能力。通过与科研院所紧密合作,建立联合实验室或协同创新中心,集中优势资源攻克关键技术;同时,与高校或科研机构合作开展教育与培训,培养一批具有强大工程开发能力的复合型人才。 **此外**,企业还应

重视专利布局与规划,形成具有自主知识产权的核心专利技术,从而在激烈的市场竞争中占据有利地位。可以预见,随着科研力量的持续投入和各方共同努力,氨基酸行业将迎来更加蓬勃、健康的发展态势。

参考文献

- 1 Wu L T, Zhang X X, Tang Z R, et al. Low-protein diets decrease porcine nitrogen excretion but with restrictive effects on amino acid utilization. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2018, 66(31): 8262-8271.
- 2 张丽明. 低蛋白日粮调整氨基酸平衡对肉鸡氮代谢及肠道氨基酸转运载体相关基因表达的影响. 长春: 吉林大学, 2017.
Zhang L M. Effects of Amino acid Balance in Low Protein Diets on Nitrogen Metabolism and Intestinal Amino Acid Transporter Related Genes Expression in Broilers. Changchun: Jilin University, 2017. (in Chinese)
- 3 Liao Y J, Ren M C, Liu B, et al. Dietary methionine requirement of juvenile blunt snout bream (*Megalobrama amblycephala*) at a constant dietary cystine level. *Aquaculture Nutrition*, 2014, 20(6): 741-752.
- 4 Mahouachi M, Rekik M, Lassoued N, et al. The effect of constant dietary energy supply during late gestation and early lactation on performances of prolific D'man ewes. *Animal Research*, 2004, 53(6): 515-525.
- 5 Heo J M, Kim J C, Hansen C F, et al. Feeding a diet with decreased protein content reduces indices of protein fermentation and the incidence of postweaning diarrhea in weaned pigs challenged with an enterotoxigenic strain of *Escherichia coli*. *Journal of Animal Science*, 2009, 87(9): 2833-2843.
- 6 Yue L Y, Qiao S Y. Effects of low-protein diets supplemented with crystalline amino acids on performance and intestinal development in piglets over the first 2 weeks after weaning. *Livestock Science*, 2008, 115(2-3): 144-152.
- 7 Chai M, Deng C, Chen Q, et al. Synthetic biology toolkits and metabolic engineering applied in *Corynebacterium glutamicum* for biomanufacturing. *ACS Synthetic Biology*, 2021, 10(12): 3237-3250.
- 8 Wang J Y, Doudna J A. CRISPR technology: A decade of

- genome editing is only the beginning. *Science*, 2023, 379: eadd8643.
- 9 Wang Y, Liu Y, Li J W, et al. Expanding targeting scope, editing window, and base transition capability of base editing in *Corynebacterium glutamicum*. *Biotechnology and Bioengineering*, 2019, 116(11): 3016-3029.
 - 10 Huang C Y, Guo L W, Wang J G, et al. Efficient long fragment editing technique enables large-scale and scarless bacterial genome engineering. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2020, 104(18): 7943-7956.
 - 11 O'Brien E J, Monk J M, Pálsson B O. Using genome-scale models to predict biological capabilities. *Cell*, 2015, 161(5): 971-987.
 - 12 Ye C, Xu N, Dong C, et al. IMGMD: A platform for the integration and standardisation of in silico Microbial Genome-Scale Metabolic Models. *Scientific Reports*, 2017, 7 (1): 727.
 - 13 叶超, 徐楠, 陈修来, 等. 应用代谢网络模型解析工业微生物胞内代谢. *生物工程学报*, 2019, 35(10): 1901-1913.
Ye C, Xu N, Chen X L, et al. Application of metabolic network model to analyze intracellular metabolism of industrial microorganisms. *Chinese Journal of Biotechnology*, 2019, 35(10): 1901-1913. (in Chinese)
 - 14 Chen X L, Zhang B, Tang L, et al. Expression and characterization of ArgR, an arginine regulatory protein in *Corynebacterium crenatum*. *Biomedical and Environmental Sciences*, 2014, 27(6): 436-443.
 - 15 Li C Y, Zhang R H, Wang J, et al. Protein engineering for improving and diversifying natural product biosynthesis. *Trends in Biotechnology*, 2020, 38(7): 729-744.
 - 16 Chen C, Li Y Y, Hu J Y, et al. Metabolic engineering of *Corynebacterium glutamicum* ATCC13869 for L-valine production. *Metabolic Engineering*, 2015, 29: 66-75.
 - 17 Dong X Y, Zhao Y, Hu J Y, et al. Attenuating L-lysine production by deletion of *ddh* and *lysE* and their effect on L-threonine and L-isoleucine production in *Corynebacterium glutamicum*. *Enzyme and Microbial Technology*, 2016, 93: 70-78.
 - 18 Dong X Y, Zhao Y, Zhao J X, et al. Characterization of aspartate kinase and homoserine dehydrogenase from *Corynebacterium glutamicum* IWJ001 and systematic investigation of L-isoleucine biosynthesis. *Journal of Industrial Microbiology & Biotechnology*, 2016, 43(6): 873-885.
 - 19 Liu J H, Li H L, Xiong H, et al. Two-stage carbon distribution and cofactor generation for improving L-threonine production of *Escherichia coli*. *Biotechnology and Bioengineering*, 2019, 116(1): 110-120.
 - 20 Zhou L B, Zeng A P. Exploring lysine riboswitch for metabolic flux control and improvement of L-Lysine synthesis in *Corynebacterium glutamicum*. *ACS Synthetic Biology*, 2015, 4(6): 729-734.
 - 21 Mahr R, von Boeselager R F, Wiechert J, et al. Screening of an *Escherichia coli* promoter library for a phenylalanine biosensor. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2016, 100(15): 6739-6753.
 - 22 Yang J N, Seo S W, Jang S, et al. Synthetic RNA devices to expedite the evolution of metabolite-producing microbes. *Nature Communications*, 2013, 4: 1413.
 - 23 Ghosh A, Mustafiz A, Pareek A, et al. Glyoxalase III enhances salinity tolerance through reactive oxygen species scavenging and reduced glycation. *Physiologia Plantarum*, 2022, 174(3): e13693.
 - 24 Subedi K P, Choi D, Kim I, et al. Hsp31 of *Escherichia coli* K-12 is glyoxalase III. *Molecular Microbiology*, 2011, 81(4): 926-936.
 - 25 Geng F, Chen Z, Zheng P, et al. Exploring the allosteric mechanism of dihydrodipicolinate synthase by reverse engineering of the allosteric inhibitor binding sites and its application for lysine production. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2013, 97(5): 1963-1971.
 - 26 Xu J Z, Han M, Ren X D, et al. Modification of aspartokinase III and dihydrodipicolinate synthetase increases the production of L-lysine in *Escherichia coli*. *Biochemical Engineering Journal*, 2016, 114: 79-86.
 - 27 许雪晨, 王浩淼, 陈修来, 等. 代谢工程改造大肠杆菌底物利用途径促进L-赖氨酸生产. *生物工程学报*, 2024, 40(8): 2513-2527.
Xu X C, Wang H M, Chen X L, et al. Metabolic engineering of the substrate utilization pathway in *Escherichia coli*

- increases L-lysine production. Chinese Journal of Biotechnology, 2024, 40(8): 2513-2527. (in Chinese)
- 28 Ye C, Luo Q L, Guo L, et al. Improving lysine production through construction of an *Escherichia coli* enzyme-constrained model. Biotechnology and Bioengineering, 2020, 117(11): 3533-3544.
 - 29 Liu J, Ou Y, Xu J Z, et al. L-lysine production by systems metabolic engineering of an NADPH auto-regulated *Corynebacterium glutamicum*. Bioresource Technology, 2023, 387: 129701.
 - 30 Willke T. Methionine production—A critical review. Applied Microbiology and Biotechnology, 2014, 98(24): 9893-9914.
 - 31 Li Z C, Liu Q, Sun J H, et al. Multivariate modular metabolic engineering for enhanced L-methionine biosynthesis in *Escherichia coli*. Biotechnology for Biofuels and Bioproducts, 2023, 16(1): 101.
 - 32 Chen Y Y, Huang L G, Yu T, et al. Balancing the *AspC* and *AspA* pathways of *Escherichia coli* by systematic metabolic engineering strategy for high-efficient L-homoserine production. ACS Synthetic Biology, 2024, 13(8): 2457-2469.
 - 33 Zhu W Y, Niu K, Liu P, et al. Enhanced *O*-succinyl-L-homoserine production by recombinant *Escherichia coli* Δ IJB^BTrcmetL/pTrc-metA^{thr}-Trc-thrA^{thr}-yjeH via multilevel fermentation optimization. Journal of Applied Microbiology, 2021, 130(6): 1960-1971.
 - 34 Tang X L, Li N, Liu Y L, et al. Engineering *O*-succinyl-L-homoserine mercaptotransferase for efficient L-methionine biosynthesis by fermentation-enzymatic coupling route. Advanced Synthesis & Catalysis, 2023, 365(7): 1048-1057.
 - 35 Fang Y, Wang J L, Ma W J, et al. Rebalancing microbial carbon distribution for L-threonine maximization using a thermal switch system. Metabolic Engineering, 2020, 61: 33-46.
 - 36 Lee S Y, Park J H. Integration of systems biology with bioprocess engineering: L-threonine production by systems metabolic engineering of *Escherichia coli*. Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology. 2010, 120: 1-19.
 - 37 赵磊. 大肠杆菌L-苏氨酸生产菌代谢工程改造优化. 无锡: 江南大学, 2020.
 - Zhao L. Metabolic Engineering Modification of an *Escherichia coli* L-threonine Production Strain. Wuxi: Jiangnan University, 2020. (in Chinese)
 - 38 Zhao Z Q, You J J, Shi X P, et al. Engineering *Escherichia coli* for L-threonine hyperproduction based on multidimensional optimization strategies. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2024, 72(41): 22682-22691.
 - 39 Liu J, Zhao X J, Cheng H J, et al. Comprehensive screening of industrially relevant components at genome scale using a high-quality gene overexpression collection of *Corynebacterium glutamicum*. Trends in Biotechnology, 2025, 43(1): 220-247.
 - 40 Liu S, Wang B B, Xu J Z, et al. Engineering of shikimate pathway and terminal branch for efficient production of L-tryptophan in *Escherichia coli*. International Journal of Molecular Sciences, 2023, 24(14): 11866.
 - 41 Li Z, Ding D Q, Wang H Y, et al. Engineering *Escherichia coli* to improve tryptophan production via genetic manipulation of precursor and cofactor pathways. Synthetic and Systems Biotechnology, 2020, 5(3): 200-205.
 - 42 Tang M, Pan X W, Yang T J, et al. Multidimensional engineering of *Escherichia coli* for efficient synthesis of L-tryptophan. Bioresource Technology, 2023, 386: 129475.
 - 43 Guo L, Ding S, Liu Y D, et al. Enhancing tryptophan production by balancing precursors in *Escherichia coli*. Biotechnology and Bioengineering, 2022, 119(3): 983-993.
 - 44 Bartek T, Blombach B, Zönnchen E et al. Importance of NADPH supply for improved L-valine formation in *Corynebacterium glutamicum*. Biotechnology Progress, 2010, 26(2): 361-371.
 - 45 Blombach B, Schreiner M E, Bartek T, et al. *Corynebacterium glutamicum* tailored for high-yield L-valine production. Applied Microbiology and Biotechnology, 2008, 79(3): 471-479.
 - 46 Hao Y N, Ma Q, Liu X Q, et al. High-yield production of L-valine in engineered *Escherichia coli* by a novel two-stage fermentation. Metabolic Engineering, 2020, 62: 198-206.
 - 47 Hao Y N, Pan X W, Xing R F, et al. High-level production of L-valine in *Escherichia coli* using multi-modular engineering. Bioresource Technology, 2022, 359: 127461.
 - 48 赵阔, 程金宇, 郭亮, 等. 谷氨酸棒杆菌代谢工程高效生产L-缬氨酸. 生物工程学报, 2023, 39(8): 3253-3272.

- Zhao K, Cheng J Y, Guo L, et al. Highly efficient production of L-valine by multiplex metabolic engineering of *Corynebacterium glutamicum*. Chinese Journal of Biotechnology, 2023, 39(8): 3253-3272. (in Chinese)
- 49 Man Z W, Xu M J, Rao Z M, et al. Systems pathway engineering of *Corynebacterium crenatum* for improved L-arginine production. Scientific Reports, 2016, 6: 28629.
- 50 Wang H D, Xu J Z, Zhang W G. Reduction of acetate synthesis, enhanced arginine export, and supply of precursors, cofactors, and energy for improved synthesis of L-arginine by *Escherichia coli*. Applied Microbiology and Biotechnology, 2023, 107(11): 3593-3603.
- 51 Jiang S, Wang R R, Wang D H, et al. Metabolic reprogramming and biosensor-assisted mutagenesis screening for high-level production of L-arginine in *Escherichia coli*. Metabolic Engineering, 2023, 76: 146-157.
- 52 Park S H, Kim H U, Kim T Y, et al. Metabolic engineering of *Corynebacterium glutamicum* for L-arginine production. Nature Communications, 2014, 5: 4618.
- 53 Wendisch V F. Amino Acid Biosynthesis—Pathways, Regulation and Metabolic Engineering. Berlin, Heidelberg: Springer, 2007.
- 54 周文娟, 刘娇, 李庆刚, 等. 赖氨酸工业发展的机遇与挑战. 生物产业技术, 2019, (1): 84-90.
- Zhou W J, Liu J, Li Q G, et al. Opportunities and challenges in the development of lysine industry. Biotechnology & Business, 2019, (1): 84-90. (in Chinese)
- 55 Ma J Y, Wen T Y, Chen J L, et al. L-lysine generation method by fermenting bacteria having modified aconitase gene and/or regulatory element: PCT, CN2014, 070228. 2014-08-14.
- 56 Bendt A K, Burkovski A, Schaffer S, et al. Towards a phosphoproteome map of *Corynebacterium glutamicum*. Proteomics, 2003, 3(8): 1637-1646.
- 57 Kalinowski J, Bathe B, Bartels D, et al. The complete *Corynebacterium glutamicum* ATCC 13032 genome sequence and its impact on the production of L-aspartate-derived amino acids and vitamins. Journal of Biotechnology, 2003, 104(1-3): 5-25.
- 58 Shi F, Li K, Li Y F. Comparative proteome analysis of global effect of *POS5* and *zwf-ppnK* overexpression in L-isoleucine producing *Corynebacterium glutamicum* ssp. lactofermentum. Biotechnology Letters, 2015, 37(5): 1063-1071.
- 59 Gleizer S, Ben-Nissan R, Bar-On Y M, et al. Conversion of *Escherichia coli* to generate all biomass carbon from CO₂. Cell, 2019, 179(6): 1255-1263.
- 60 Wenk S, Rainaldi V, Schann K, et al. Evolution-assisted engineering of *E. coli* enables growth on formic acid at ambient CO₂ via the Serine Threonine Cycle. Metabolic Engineering, 2025, 88: 14-24.
- 61 Vo T M, Park J Y, Kim D, et al. Use of acetate as substrate for sustainable production of homoserine and threonine by *Escherichia coli* W3110: A modular metabolic engineering approach. Metabolic Engineering, 2024, 84: 13-22.
- 62 Hu G P, Li Z H, Ma D L, et al. Light-driven CO₂ sequestration in *Escherichia coli* to achieve theoretical yield of chemicals. Nature Catalysis, 2021, 4: 395-406.
- 63 Tröndle J, Trachtmann N, Sprenger G A, et al. Fed - batch production of L-tryptophan from glycerol using recombinant *Escherichia coli*. Biotechnology and Bioengineering, 2018, 115(12): 2881-2892.
- 64 张周利. 玉米秸秆水解液发酵生产 L-赖氨酸的研究. 郑州: 河南农业大学, 2021.
- Zhang Z L. A Study on the Fermentation of L-lysine Utilizing Corn Stover Hydrolysate. Zhengzhou: Henan Agricultural University, 2021. (in Chinese)
- 65 Li H, Chen J J, Li X Y, et al. Artificial neural network and genetic algorithm coupled fermentation kinetics to regulate L-lysine fermentation. Bioresource Technology, 2024, 393: 130151.
- 66 Khamwachirapithak P, Sae-Tang K, Mhuanong W, et al. Optimizing ethanol production in *Saccharomyces cerevisiae* at ambient and elevated temperatures through machine learning-guided combinatorial promoter modifications. ACS Synthetic Biology, 2023, 12(10): 2897-2908.
- 67 Li G L, Chen K Q, Wei Y P, et al. Mass transfer, gas holdup, and kinetic models of batch and continuous fermentation in a novel rectangular dynamic membrane airlift bioreactor. Engineering, 2022, 13: 153-163.

Microbial production of feed amino acids promotes reduction and replacement of soybean meal

LIU Jia SHENG Qi LIU Kaifang LIU Liming*

(Key Laboratory of Industrial Biotechnology of Ministry of Education, School of Biotechnology, Jiangnan University, Wuxi 214122, China)

Abstract With the promotion of soybean meal reduction and substitution as well as lower-protein diet technologies, China has become a leading global producer of feed amino acids. However, the amino acid industry faces significant challenges due to its relatively late start in independently developing industrial strains, resulting in relatively lagging key economic and technical parameters and a less robust intellectual property framework. The rapid progress of synthetic biology has provided promising avenues for the design and optimization of industrial amino acid-producing strains, offering new opportunities for the amino acid fermentation industry to enhance the global competitiveness. This study offers an in-depth analysis of the domestic and international market demand for feed amino acids, systematically reviews key technological breakthroughs in microbial amino acid production, and identifies the primary challenges confronting the domestic amino acid industry. Additionally, it further explores future development trends and challenges in microbial amino acid production, and proposes a series of targeted and comprehensive solutions to provide in-depth insights and guidance for the stable and accelerated growth of the microbial amino acid industry.

Keywords feed amino acid, bio-manufacturing, soybean meal reduction and substitution, strain, synthetic biology

刘 佳 江南大学生物工程学院高级实验师。主要从事工业微生物的研究工作。E-mail: liujia@jiangnan.edu.cn

LIU Jia Senior Experimentalist at the School of Biological Engineering, Jiangnan University. Her research focuses on the technological development of industrial microorganisms. E-mail: liujia@jiangnan.edu.cn

刘立明 江南大学生物工程学院教授, 博士生导师。主要从事微生物发酵工程的研究与教学工作。
E-mail: mingll@jiangnan.edu.cn

LIU Liming Professor and Doctoral Supervisor at the School of Biological Engineering, Jiangnan University. His research focuses on the research and teaching of microbial fermentation engineering. E-mail: mingll@jiangnan.edu.cn

■ 责任编辑: 岳凌生

*Corresponding author