تولید اسیدهای آمینه و مشتقات آنها با استفاده از رهیافت‌های زیست‌فناوری

مختارزاده‌دیلمقانی س[1]، عباس‌زاده ش[1]، رحمانی م[2]

1-دانشجویان کارشناسی‌ارشد ژنتیک و اصلاح دام، 2- دانشجوی کارشناسی‌ارشد بیوتکنولوژی کشاورزی، دانشگاه کشاورزی و منابع طبیعی رامین، اهواز

چکیده

استفاده از زیست‌فناوری در صنعت تولید اسیدهای آمینه از 50 سال پیش آغاز شد. گسترش بازار فروش بخصوص برای اسیدآمینه‌های مورد استفاده در تغذیه دام مانند ال- لیزین، ال- ترئونین و ال- تریپتوفان صورت گرفته است. تولید تخمیری اسیدهای آمینه، با استفاده از سویه‌های داری عملکرد بالا (*کرونباکتریوم گلوتامیکوم* و *ایشرایشیاکولی*) و استفاده از منابع قندی همچون ملاس ، ساکارز و گلوکز صورت می پذیرد. امروزه بازار اسیدهای آمینه سنتزی، اهمیت فزاینده‌ای پیدا کرده و نرخ رشد سالانه تولید این دسته از فرآورده‌های بیولوژیکی به 7-5% رسیده است. اهمیت استفاده از آنزیم‌ها و زیست کاتالیزرهای کامل سلول بخصوص در تولید ال-اسید آمینه‌های پروتئوژنیک و غیرپروتئوژنیک و مشتقات اسیدآمینه‌های خالص شده، به اثبات رسیده و طرفداران زیادی نیز پیدا کرده است. در این صنعت، از اسید آمینه‌های تولیدی در سنتز مواد فعالی که کاربرد دارویی، آرایشی و کشاورزی دارند، استفاده می‌شود. با بهره‌برداری مناسب و کارآمد از پتانسیل میکروارگانیسم‌ها و گیاهان در فرآیندهای تولید اسید آمینه‌ها، کیفیت تغذیه و سلامت جوامع، ارتقاء خواهد یافت.

واژگان کلیدی: اسیدهای آمینه، زیست‌فناوری، آنزیم‌ها

مقدمه

اسیدآمینه‌ها به عنوان واحدهای ساختمانی پروتئین‌ها در موجودات زنده، نقش بسیار مهمی را در تغذیه انسان‌ها وحیوانات و همچنین در حفظ سلامتی آن ها ایفا می کنند (برکوویسی و فولر،1995). از لحاظ بیوشیمیایی این دسته از ترکیبات اهمیت زیادی داشته و در صنعت شیمی علاقه‌مندان بسیاری دارند (لئوچتنبرگ، 1996). از 20 اسیدآمینه ساختمانی پروتئین ها، 9 اسیدآمینه ضروری (ال-لوسین، ال-ایزولوسین، ال-لیزین، ال-ترئونین، ال-متیونین، ال-هیستامین،-ال-فنیل آلانین و تریپتوفان) نقشی کلیدی دارند چرا که این اسیدآمینه ها نمی توانند توسط حیوانات و انسان‌ها سنتز و باید از طریق خوراک یا غذا تامین شوند.

در 20 سال اخیر، اسیدآمینه هائی که *اسیدهای آمینه خوراک* نامیده می‌شوند (ال-لیزین، دی‌ال-متیونین، ال-ترئونین و ال-تریپتوفان) توسعه بسیار زیادی را داشته اند و این اسیدآمینه ها سهم زیادی (56%) را در کل بازار تجارت اسیدهای آمینه دارند. همچنین 3 اسیدآمینه ضروری که در چرخه غذائی سهم بزرگی دارند عبارتند از: ال-گلوتامیک اسید به عنوان افزاینده طعم در شکل *مونوسدیم گلوتامات* (MSG) و اسیدآمینه های ال-آسپارتیک اسید و

Archive of SID

www.SID.ir

ال-فنیل‌آلانین می‌باشند که هردو اسیدآمینه مذکور به عنوان مواد آغازگر برای شیرین‌کننده‌ی پپتیدی (ال-فنیل‌آلانین متیل‌استر یا همان آسپارتام) می‌باشند. مابقی اسیدآمینه‌ها در صنایع دارویی و آرایشی مورد نیاز می‌باشند و علاوه‌براین ماده خام ایده‌آلی جهت سنتز ترکیبات فعال کایرالی می‌باشند. ترکیبات فعال به نوبه خود در قسمت‌هایی به عنوان مواد دارویی، مواد آرایشی و نیز در کشاورزی تقاضاهایی پیدا کرده‌اند. طبق مطالعه‌ای که توسط شرکت ارتباطات شغلی (براون، 2005) صورت گرفته است، بازار اسیدآمینه برای تقاضاهای موجود نرخ رشد سالانه 7% دارد و پیش‌بینی می‌شود که به حجم یک میلیارد دلار در سال 2009 برسد به طوری که پیش‌بینی می‌شود که تنها سهم اسیدآمینه‌هایی که به عنوان شیرین‌کننده‌های پپتیدی هستند به بیش از 400 میلیون دلار برسد.

تولید میکروبی اسیدآمینه‌ها

تجارت اسیدهای آمینه که از سال 1980 شروع شد از سهمی ناچیز به موفقیت بزرگی در تولید اقتصادی و تجزیه محصولات حاوی اسیدآمینه تولید رسیده است. در 4 روش تولید برای اسیدآمینه ها (استخراج، سنتز، تخمیر و تجزیه آنزیمی)، دو روش آخری که فرآیندهای زیست‌فناوری هستند، مزایای اقتصادی و اکولوژیکی دارند که پاسخگوی رشد چشم‌گیر تقاضا می‌باشند.

در بازار جهانی محصولات تخمیری (به استثنای اتانول)، که 14/1 میلیارد دلار در 2004 برآورد شد و با متوسط نرخ رشد سالانه 4/7%، می توان انتظار داشت که در 2009 بر مرز 17/8 میلیارد دلار برسد. در این میان اسیدهای آمینه بعد از آنتی بیوتیک ها در رتبه دوم قرار دارند (مائرز، 2005). استخراج اسیدهای آمینه به روش هیدرولیز پروتئین جهت تولید ال-اسیدآمینه ها، ، به عنوان یک روش، امروزه اهمیت کمتری دارند. به عنوان مثال امروزه تولید ال-سرین، ال-پرولین، ال-هیدروکسی پرولین و ال-تیروزین برای تولید این ترکیبات، در مقیاس وسیع مناسب نمی باشند. روش تخمیری استخراج و تولید ال-گلوتامات حدود 50 سال قبل کنار گذاشته شده است و به دنبال آن افزایش سریعی در تقاضا برای طعم‌دهنده‌های MSG صورت گرفته است. کشف باکتری‌های خاک (*کورین‌باکتریکوم گلوتامیکوم*) که توانایی تولید ال-گلوتامیک اسید با تولید بالا از قند را دارند، راه را برای موفقیت تکنیک تخمیر در تولید اسیدهای آمینه هموار کرد (کینوشیتا، 1957). مزایای این روش در این است که یک سویه وحشی می‌تواند در سطح صنعتی و تحت شرایط تخمیر بهینه شده برای تولید انبوه گلوتامات مورد استفاده قرار گیرد. بیوسنتز گلوتامات و روش های بهبود سویه‌های تولید کننده پیشتر مورد بررسی قرار گرفته است (کیموورا، 2003). در این راستا، مدیریت فرآیند تخمیری بسیار ساده می باشد، ظرف تخمیری که تحت شرایط استریل با یک محیط کشت متوسط که حاوی یک منبع کربن مناسب مثل شربت نیشکر، یک منبع مهیا کننده نیتروژن، منابع گوگرد، و فسفر و بعضی مواد ریزمغذی باشد، تهیه می شود. محیط کشت برای سویه تولید کننده مهیا در ارتقاء دهنده به ظرف تخمیر اضافه می‌شود و در شرایط بخصوصی (دما، اسیدیته و تهویه) تکان دهده می‌شود. ال-گلوتامات آزاد شده از میکروارگانیزم‌ها به محلول تخمیر سپس توسط کریستاله‌شدن در قسمت بازیابی تخمیر بدست می‌آید. هرساله MSG (1/5 میلیون تن) از این روش تطور معمول تولید می شود، تولیدات گلوتامات اولین اسیدآمینه در مطالبات بازار و در ظرفیت‌های تولید می‌باشد (آجینوموتا، 2003).

Archive of SID

www.SID.ir

مدارک موجود در تکنولوژی تخمیر و بهبود سویه میکروارگانیسم های تولیدکننده اسیدآمینه ها (ایکدا، 2003) در تولید صنعتی ال-لیزین قابلیتی به خوبی ال-گلوتامات دارد (پفِفرل، و همکاران، 2003). فاکتور سهیم در اینجا دانش عمیق تر تولیدکنندگان اسیدآمینه ی بیشتر (*سی-گلوتامیکوم*) که توالی ژنومی کامل آنها تا به حال تشخیص داده شده است، می‌باشد (کالینوویسکی و همکاران، 2003) افزایش قابل توجهی در مطالبات لیزین، که به عنوان یک اسیدآمینه افزودنی محدودکننده در تغذیه حیوانات در پرورش خوک (که اولین اسیدآمینه محدود کننده است) و در طیور (اسیدآمینه محدود کننده دنوم که بعد از متیونین است) است، صورت گرفته است. تقاضا برای لیزین در سال 2005 به مرز 850000 تن رسید (آجینوموتو، 2004). تولید کننده اصلی لیزین شرکت های *آجینوموتو* (ژاپنی)، *اِی‌دی‌اِم* (آمریکای)، *چیل-جدانگ* (از کره‌جنوبی) و *گلوبال بیوچِم* (چینی) به همراه *بی‌اِی‌اِس‌اِف* و *دگوسا* (آلمانی) می‌باشند. سویه‌های مورد استفاده به میزان زیادی دارای جهش‌هایی در عملکرد بالا در *سی‌گلوتامیکوم* می باشند. معمولاً این سویهها توسط فرآیندهای Fed-batch تخمیر شده که مواد مغذی اضافه شده رفتار را در مطابقت با احتیاجات محلول کشت بافت را کنترل کرده اجازه عملکرد بهینه را می‌دهند.

تولید تخمیری در مورد ال-ترتونین (دبابو، 2003)، ال-تریپتوفان (ایکدا و کاتسوماتا، 1999)، که به عنوان دومین و سومین اسیدآمینه محدود کننده در خوک‌های در حال رشد می‌باشند نیز بخوبی شروع شده است. در این حالت، سویههای نوترکیب ایشرایشیاکولی ثابت شده که می توانند بطور اختصاصی سودمند باشند. احتیاجات جهانی در 2005 ، 70000تن برای ال-ترئونین و 3000تن برای ال-تریپتوفان برآورد شده است (آجینوموتو، 2004).

اسیدآمینه های ال-فنیل آلانین (کوردول،1999) و ال-سیستئین (واکر، 2004)، که هر دو پیشتر عمدتاً بکمک آنزیم‌ها تولید می‌شوند امروزه می‌توانند با سویه‌های با ای-کولای خیلی مقرون به‌صرفه‌تر حاصل شوند. بنا به این دلیل است که این سویه در بازارهای بزرگ یافت می شوند و همواره تمام اسیدآمینه های پروتئوژنیک (به استثنای تعداد کمی از آنها) می‌توانند بصورت صنعتی بخصوص توسط جهش‌یافته‌های سی-گلوتامیکوم یا ای-کولای تولید شوند. یک استثنا شامل اسیدآمینه ی گوگرددار متیونین که در طیور محدود کننده است، می باشد. متیونین بصورت صنعتی سنتز شده و به عنوان افزودنی خوراک بیش از 50 سال است که استفاده می‌شود. فرم دی در طبیعت یافت نمی‌شود و توسط آنزیم‌هایی (با استفاده از اکسیدازوترانس‌آمیناز) به شکل ال تغذیه‌ای در جانوران تبدیل می‌شود. این تبدیل اجازه استفاده از مخلوط دی و ال سنتزی در تغذیه جانوران را می دهد. برای اسیدآمینه‌های دیگر مثل لیزین و ترئونین سیستم آنزیمی قابل مقایسه ای برای تبدیل شکل دی وجود ندارد و بدین دلیل است که در این اسیدآمینه ها ضروریست که به شکل ال تولید شوند. با وجود تجربه حاصل از تخمیر لیزین و ترئونین، تلاش برای تولید اقتصادی ال-متیونین توسط روش تخمیر تا به حال ناموفق بوده است.

تولید آنزیمی اسیدآمینه‌های پروتئوژنیک

امروزه کاتالیز آنزیمی اسیدآمینه ها در صنعت شیمی با موفقیت آغاز شده است (به عنوان مثال برای تولید مواد شیمیایی مطلوب مورد نظر) و پتانسیل موجود در این روش آنقدر زیاد است که می تواند بصورت جامع پیگیری و دنبال شود (دراوز و والدمن، 2002). بهره‌برداری صنعتی از آنزیم‌ها برای تولید ال-اسیدآمینه‌ها از 40 سال پیش در ژاپن شروع شده است که تولید ان-استیل دی‌وال-اسیدآمینه‌ها، اسیلاز را بی‌اثر می‌کند (چیباتا، 1978). برای تولید ال-متیونین که برای محلول‌های القاکننده و جیره‌های بخصوص نیاز می‌باشد. این روش می‌تواند یک روش منتخب

Archive of SID
www.SID.ir

باشد. چندین تُن از ال-متیونین و ال-والین امروزه هر ساله تولید می شوند (وُالتیلگر و همکـاران، 2005). یـک روش تولید آنزیم برای تبدیل آنزیمی ال-متیونین اخیراً یافت شده است (وکبکر و هومل، 2004) که شامل تبدیل آنزیمـی دی‌وال-متیونین توسط آنزیم‌های دی-اسیدآمینه اکسیداز، لوسین‌دی‌هایدروژناز مـی‌باشـد. هـر دوی ایـن آنـزیم‌هـا می‌توانند در سویه‌ی ای-کولای نوترکیب بیان شوند.

ال-آسپارتیک، اسیدآمینه دیگری است که بطور کامل بروش آنزیمی حاصل شده اسـت. آسـپارتاز ال-آسـپارتات بـه مقدار زیاد در شیرین کننده های آسپارتام مورد نیاز می باشد. ال-آسپارتات نیز همچنین ماده شروع کننده برای تولید آنزیمی ال-آلانین است که برای خنثی کردن آسپارتات-بتا-دکربوکسیلاز استفاده می‌شود.

برای ال-سیستئین، که قبلاً عمدتاً توسط تبدیل الکتروشیمیایی ال-سیسـتئین حاصـل از پـروتئین هیـدرولیز شـده حاصل می‌شود در صنعت با استفاده از فرآیندهای آنزیمی موجود تولید می‌شود. با ایـن وجـود ممکـن اسـت انتظـار داشت که روش‌های جدید تولید ال-سیستئین را به سمت تکنولوژی‌های تخمیری سوق دهند.

تولید آنزیمی اسیدآمینه‌های غیر پروتئوژنتیکی

کاتالیز آنزیمی روش بخصوص معمول تولید دی-اسیدآمینه‌ها و ال-اسیدآمینه‌ها همچنین مـی‌تواننـد مسـتقیماً نیـز تولید شوند. به عنوان مثال، با استفاده از دی-اسیلازهای بخصوص از استیل اسـیدآمینه راسـمیک تولیـد مـی‌شـوند. سیستم هیدانتئانیاز-کربامیلاز نیز برای استفاده صنعتی در تولید دی-فنیل گلیسین و بـی-هیدروکسـی-دی-فنیـل گلیسین استفاده می‌شود، این مواد در سـاخت واحـدهایی بـرای آنتـی‌بیوتیـک‌هـای نیمـه‌سـنتتیک آمپـی‌سـلین و آموکسی‌سلین کاربرد دارند. اخیراً استفاده از روش‌های مدرن بیولوژیکی مولکولی در این تبدیل‌ها امکان پـذیر شـده است (مِی و همکاران، 2000). امروزه توسعه و بهینه‌شدن سیستم‌های ال و دی هیدونتوالیناز یک بازه گسـترده‌ای از مواد خام را فراگرفته است و اسیدآمینه‌های خالص و با عملکرد بالا را از این روش تهیه می‌کنند.

بیشتر فرآیندهای آنزیمی که بصورت صنعتی استفاده شده‌انـد، از سیسـتم‌هـای آنزیمـی مسـتقل از کوفـاکتور مثـل هیدرولاز ها، لیازها و راسمازها استفاده می کنند. برای تولید-ترت-لوسین که برای واحد سـاختمانی سـنتتیک مـورد نیاز برای ترکیبات فعال دارویی همانند کایرال های کمکی و لیگاندها، روش های ساده جواب نمی‌دهند. در این حالت از سیستمی که حذف آمین‌های کتواسیدها به ال-اسدآمینه‌ها یا کوفاکتورهای تـرمیم حتـی در سـطح صـنعتی نیـز موفقیت‌آمیز بوده است. با استفاده از لوسین دهیدروژناز بـه عنـوان آنـزیم تبـدیلی، NADH بـه عنـوان کوفـاکتور و فرمیت دهیدروژناز بعوان آنزیم ترمیم، تری‌متیل پیرووات می‌تواند به ال-ترت-لوسین تبدیل شود.

تولید آنزیمی مشتقات اسیدآمینه‌ها

استرهای کایرال اسیدآمینه ها و آمیداسیدآمینه ها می توانند از استرهای راسمیک و آمیدها توسط اسـترآزها، لیپازهـا یا آمیدازها حاصل شوند. تولید بنزیلوکسی کربولیل-دی-پرولین، کـه در سـنتز اِلتریپتـان (داروی بیمـاری میگـرن) استفاده می‌شود مثالی از تولید آنزیمـی مشـتقات اسـیدآمینه هـا مـی‌باشـد (نگـو و همکـاران، 1997). بنزیلوکسـی کربونیل-دی-پرولین از تجزیه ان-بنزینیلوکسی کربونیل-دی ال-پرولین توسط پرولین انتخاب کننده آسیلاز از سویه ارتروباکتر بدست می‌آید.

اگر گروه‌های حمایت کننده مناسب مهیا باشد، اسیدآمینه‌ها می‌توانند با استفاده از آنزیم‌ها به هم اتصـال یابنـد. بـه عنوان مثال با ترمولیزین از باسیلوس ترموپرولیتیکوس می تـوان دی پپتیـد سـاخت (ایچهـورن و همکـاران، 1997).

Archive of SID
www.SID.ir

مثال برجسته سنتز آنزیمی ال-آسپارتیل-ال-فنیل آلانین متیل استر است. این ماده به عنوان شیرین کننده مصنوعی آسپارتام با انرژی کم می‌باشد که سهم مهمی در بازار شیرین کننده‌های مصنوعی دارد و همچنین شیرین کننده ارجح در نوشابه‌ها و خوراک‌های شیرین می‌باشد. حجم جهانی برای این شیرین کننده پپتیدی، با قدرت شیرین کنندگی 200 برابر سوکرز، 14000-15000 تن در سال 2003 برآورد شده است (آجینوموتو، 2003).

بتااسیدآمینه‌هایی که بصورت انانتیومری خالص شده‌اند، گروه خیلی جدیدی از مثال‌ها را تشکیل می‌دهند که در سطح صنعتی در نتیجه کاتلیز آنزیمی تهیه می‌شوند. بتا-فنیل‌آلانین‌های راسمیک که براحتی توسط تغلیظ حاصل می‌شوند به عنوان مثال بنزآلدئیدهای جایگزین شده با مولانیک اسید و آمونیوم استات با ان-پروپونال استری‌شده و استرها توسط لیپاز با سیستم بی‌فازیک بتا-فنیل‌آلانین که بصورت آنانتیومری خالص شده مشابه آن را نتیجه می‌دهد (گروگر و دراوز، 2003). بتا اسیدآمینه‌ها واحدهای ساختمانی جالبی برای یک نسل جدید از ترکیبات فعال دارویی هستند که بطور معمول در آزمایشات مورد استفاده قرار می‌گیرند.

چشم‌اندازها و چشم‌داشت‌ها

امروزه تولید اسیدآمینه‌ها و فرآورده‌های وابسته به آن از طریق تکنیک‌های زیست‌فناوری قسمت عمده‌ای از نیاز بازار را تامین می کند. فرآیندهای تخمیری در حال حاضر بطور گسترده در تولید اسیدآمینه های پروتئوژنیک بکار گرفته می‌شوند. پتانسیل‌های موجودی که در آینده بکار گرفته خواهد شد، با استفاده از روش‌های پیشرفته و یافته‌های جدید در سیستم بیولوژی تولید اسیدآمینه میکروبی قوی تر و بیشتری را نتیجه خواهد داد (ویندسچ و همکاران، 2005).

کاتالیز آنزیمی، روش ترمیم کننده ارجح برای اسیدآمینه‌های غیرپروتئوژنیک و مشتقات اسیدآمینه می‌باشد. روش‌های پیش‌رفته‌ای همچون تکامل تدریجی مستقیم به گسترش برنامه‌ریزی شده، انتخاب کننده قوی و آنزیم‌های پایدار و کل بیوکاتالیت‌های سلول همانند تولید اکولوژیکی پایدار محصولات مورد نیاز را امکان‌پذیر خواهد کرد.

هر دو روش‌های تولید تخمیری و آنزیمی، یک نقش کنترل کننده در تمام مباحث آینده زیست‌فناوری سفید را ایفا خواهند کرد و می‌توانند تولید ترکیبات پایدار، مواد شیمیایی مطلوب و حتی محصولات عمده کامل را نیز در آینده تولید کنند (سیجبسما و اسچفنس، 2004). زیست فناوری سبز همچنین می تواند برای رسیدن به محصولات مورد نظر از گیاهان مورد استفاده قرار گیرد. به عنوان مثال، گیاهان تراریخته با متیونین بالا (آراگاُو و همکاران، 1999) و لیزین رضایت بخش (آلوارز و همکاران، 1998) پیش از این گسترش یافته اند ولی رقابت تجاری را در حال حاضر نشان نمی‌دهند.

منابع

1-Ajinomoto (2003) 1H-FY2003 market and other information. Available from World Wide Web: http://www.ajinomoto.com/ar/i_r/pdf/presentation/1H-2003_mkt_info.pdf. Cited 15 April 2005
2-Ajinomoto (2003) 1H-FY2003 market and other information. Available from World Wide Web: http://www.ajinomoto.com/ar/i_r/pdf/presentation/1H-2003_mkt_info.pdf. Cited 15 April 2005

Archive of SID
www.SID.ir

3-Ajinomoto (2004) Feed-use amino acids business. Available from World Wide Web: http://www.ajinomoto.co.jp/ir/pdf/fact/feeduse_amino_oct2003.pdf??company Down=kankyoPdfFactfeeduse_amino_oct2003. Cited 15 April 2005
4-Alvarez I, Geli MI, Pimentel E, Ludevid D, Torrent M (1998) Lysine-rich gamma-zeins are secreted in transgenic Arabidopsis plants. Planta 205(3):420–427
5-Aragao FJL, Barros LMG, Sousa MV, Grossi de Sá MF, Almeida ERP, Gander ES, Rech EL (1999) Expression of a methionine-rich storage albumin from the Brazil nut (*Bertholletia excelsa* HBK, Lecythidaceae) in transgenic bean plants (*Phaseolus vulgaris* L., Fabaceae). Genet Mol Biol 22:445–449. Available from World Wide Web: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext and pid=S14154757199900030 0026 and lng=en and nrm=iso. Cited 15 April 2005
6-Bercovici D, Fuller F (1995) Industrial amino acids in nonruminant animal nutrition. In: Wallace RJ, Chesson A (eds) Biotechnology in animal feeds and animal feeding, VCH, Weinheim pp 93–113
7-Brown K (2005) B-132R amino acids: highlighting synthesis applications. Available from World Wide Web: http://www.bccresearch.com/biotech/B132R.html. Cited 15 April 2005
8-Chibata J (1978) Immobilized enzymes, Kodansha-Halsted Press, Tokyo
9-Cordwell SJ (1999) Microbial genomes and "missing" enzymes: redefining biochemical pathways. Arch Microbiol 172:269
10-Debabov VG (2003) The threonine story. In: Scheper T, Faurie R, Thommel J (eds) Advances in biochemical engineering/biotechnology, vol 79. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 59–112
11-Drauz K, Waldmann H (2002) Enzyme catalysis in organic synthesis: a comprehensive handbook 2nd edn. Wiley-VCH, Weinheim
12-Eichhorn U, Bommarius AS, Drauz K, Jakubke H-D (1997) Synthesis of dipeptides by suspension-to-suspension conversion via thermolysin catalysis—from analytical to preparative scale. J Pept Science 3: 245–251
13-Groeger H, Drauz K (2003) Methods for the enantioselective biocatalytic production of L-amino acids on an industrial scale. In: Blaser H-U, Schmidt E (eds) Asymmetric catalysis on industrial scale. Wiley-VCH, Weinheim, pp 131–147
14-Ikeda M (2003) Amino acid production processes. In: Scheper T, Faurie R, Thommel J (eds) Advances in biochemical engineering/ biotechnology, vol 79. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 1–35
15-Ikeda M, Katsumata R (1999) Hyperproduction of tryptophan by *Corynebacterium glutamicum* with the modified pentose phosphate pathway. Appl Environ Microbiol 65:2497–2502
16-Kalinowski J, Bathe B, Bartels D, Bischoff N, Bott M, Burkovski A, Dusch N, Eggeling L, Eikmanns BJ, Gaigalat L, Goesmann A, Hartmann M, Huthmacher K, Kramer R, Linke B, McHardy AC, Meyer F, Moeckel B, Pfefferle W, Puehler A, Rey DA, Ruckert C, Rupp O, Sahm H, Wendisch VF, Wiegrabe I, Tauch A (2003) The complete *Corynebacterium glutamicum* ATCC 13032 genome sequence. J Biotechnol 104: 5–25
17-Kimura E (2003) Metabolic engineering of glutamate production. In: Scheper T, Faurie R, Thommel J (eds) Advances in biochemical engineering/biotechnology, vol 79. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 37–57
18-Kinoshita S, Ukada S, Shimono M (1957) Studies on the amino acid fermentation. J Gen Appl Microbiol 3: 193–205
19- Maerz U (2005) GA-103R World markets for fermentation ingredients. Available from World Wide Web: http://www.bccresearch.com/food/GA103R.html. Cited 15 April 2005
20-May O, Nguyen P, Arnold F (2000) Inverting enantioselectivity by directed evolution of hydantoinase for improved production of L-methionine. Nat Biotechnol 18: 317–320
21-Ngo J, Rabasseda X, Castaner J (1997) Eletriptan. Antimigraine 5-HT1D agonist. Drugs Future 22: 221–224

Archive of SID
www.SID.ir

22-Pfefferle W, Moeckel B, Bathe B, Marx A (2003) Biotechnological manufacture of lysine. In: Scheper T, Faurie R, Thommel J (eds) Advances in biochemical engineering/biotechnology, vol 79. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 59–112
23-Sijbesma F, Schepens H (2004) White biotechnology: gateway to a more sustainable future. EuropaBio, Brussels pp 1–16. Available from World Wide Web: http://www.europabio.org/documents/100403/Innenseiten_final_screen.pdf. Cited 15 April 2005
24-Wacker (2004) Cysteine from Wacker–Fermentation synthesis for the highest demand. Available from World Wide Web: http://www.wacker.com/internet/webcache/de_DE/PTM/BioTec/AminoAcids/C%20ysteine/Cysteine_USA_Sept_2004_fin.pdf. Cited 15 April 2005
25-Weckbecker C, Hummel W (2004) Making L fom D—in a single cell. Elements 06: 34–37. Available from World Wide Web: http://www.degussa.de/de/innovationen/elements.Par.0008.downloads.0002.%20myFile.tmp/elements_06_en.pdf. Cited 15 April 2005
26-Wendisch VF, Marx A, Buchholz S (2005) Towards integration of biorefinary and microbial amino acid production. In: biorefineries, biobased industrial processes and products. Wiley-VCH, Weinheim (in press)

Archive of SID

Amino Acids and Derivatives Production by Biotechnology Approaches

S. Mokhtarzadeh, Sh. Abaszadeh and M. Rahmani

Department of Animal Science, Ramin University of Agriculture and Natural Resources, Ahvaz, Iran

Abstract

Use of biotechnology in amino acids production industry started since about 50 years ago. Market development has been particularly dynamic for the animal feed amino acids l-lysine, l-threonine, and l-tryptophan, which are produced by fermentation processes using high-performance strains of *Corynebacterium glutamicum* and *Escherichia coli* from sugar sources such as molasses, sucrose, or glucose. Nowadays the market for amino acids in synthesis is also becoming increasingly important, with annual growth rates of 5–7%. The use of enzymes and whole cell biocatalysts has proven particularly valuable in production of both proteinogenic and nonproteinogenic l-amino acids, d-amino acids, and pured amino acid derivatives, which are of great interest as building blocks for active ingredients that are applied as pharmaceuticals, cosmetics, and agricultural products. Nutrition and health of nations would be better with suitable use of the potential of microorganisms for amino acids production.

Key words: amino acids, biotechnology and enzymes

www.SID.ir