

УДК 579.61:577.112

МІКРОБІОЛОГІЧНИЙ СИНТЕЗ АМІНОКИСЛОТ: ІСТОРИЧНЕ ПІДГРУНТЯ, СУЧАСНІ ПІДХОДИ ТА ПРОМИСЛОВЕ ЗНАЧЕННЯ

Жуromський Є. О.¹, магістр II курсу

<https://orcid.org/0000-0002-2957-0053>

Мельник В. М.¹, д.т.н., завідувач кафедри біотехніки та інженерії, проф.

<https://orcid.org/0000-0002-0004-7218>

Яловенко О. І.¹, к.б.н., доц. кафедри промислової біотехнології та біофармації

<https://orcid.org/0000-0002-5022-143X>

Копилова К. В.², д.с-г.н., завідувачка лабораторії

науково-інформаційного забезпечення, економіки та маркетингу інновацій

<https://orcid.org/0000-0001-6796-390X>

Королюк К. Є.³, к.т.н., с.н.с. відділу технологій хліба та біотрансформації зернових продуктів

<https://orcid.org/0000-0002-5321-6177>

¹Національний технічний університет України

«Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», Київ, Україна

²Інститут розведення і генетики тварин імені М. В. Зубця НААН,

Київська обл., Бориспільський р-н, с. Чубинське, Україна

³Інститут продовольчих ресурсів НААН, м. Київ, Україна

<https://doi.org/10.31073/foodresources2025-24-02>

Предмет. Систематизовані літературні дані про основні етапи становлення концепцій синтезу амінокислот, методи їх виробництва та шляхи удосконалення мікробіологічних продуцентів на основі опублікованих наукових джерел. Наведено аналіз основних продуцентів амінокислот, які здатні синтезувати їх у промислових масштабах для вирішення проблем у біотехнології та харчової промисловості. **Мета.** Здійснити систематичний аналіз наукової літератури щодо розвитку уявлень про амінокислоти та порівняти підходи до їх синтезу, з особливим акцентом на мікробіологічні методи як домінуючу сучасну технологію виробництва амінокислот у біотехнологічній промисловості. **Методи.** У дослідженні використано комплекс методів, що дозволяють всебічно охарактеризувати предмет розгляду в межах систематичного огляду літератури. Зокрема, здійснено систематичний пошук наукових джерел за релевантними ключовими словами у провідних академічних базах даних, таких як Google Scholar, IntechOpen, Nature Briefing, PubMed/MEDLINE, ResearchGate, Scopus, Semantic Scholar, Springer Link та Web of Science. **Результати.** Встановлено, що всі 15 розглянутих амінокислот отримують біотехнологічними методами, переважно з використанням бактерій таких видів, як *Corynebacterium glutamicum* та *Escherichia coli*. Ця галузь є висококонкурентною на світовому ринку, і економіка процесів має першочергове значення. **Сфера застосування результатів.** Результати цього систематичного огляду є методологічною базою для подальших досліджень у біотехнології амінокислот. Зібрані дані корисні для оптимізації біопроектів, переходу до сталих технологій та отримання високоякісних L-форм. Систематизовані підходи можна інтегрувати в навчальні програми для підготовки фахівців у галузях біотехнології, мікробіології та інженерії біопроектів.

Ключові слова: біотехнологія, мікроорганізми, амінокислоти, хімічний синтез, мікробний синтез, дієтичні добавки

MICROBIOLOGICAL SYNTHESIS OF AMINO ACIDS: HISTORICAL BACKGROUND, MODERN APPROACHES AND INDUSTRIAL SIGNIFICANCE

Yevhenii Zhuromskiy¹, Master's Student, 2nd Year

<https://orcid.org/0000-0002-2957-0053>

Viktoriia Melnick¹, D-r of Sc., Technical,

Head of the Department of Biotechnics and Engineering, Professor

<https://orcid.org/0000-0002-0004-7218>

Olena Yalovenko¹, PhD,

Associate Professor of the Department of Industrial Biotechnology and Biopharmacy

<https://orcid.org/0000-0002-5022-143X>

Kateryna Kopylova², D-r of Sc., Agriculture, Senior Researcher,

Head of the Laboratory of Scientific and Information Support, Economics and Marketing of Innovations

<https://orcid.org/0000-0001-6796-390X>

Konstantin Korolyuk³, PhD, Senior Researcher

of Department of Bread Technologies and Biotransformation of Grain Products

<https://orcid.org/0000-0002-5321-6177>

¹National Technical University of Ukraine “Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute”²Institute of Animal Breeding and Genetics nd. a. M. V. Zubets of NAAS,³Institute of Food Resources of the National Academy of Agrarian Sciences of Ukraine

Subject. Literature data on the main stages of formation of the concepts of amino acid synthesis, methods of their production and ways to improve microbiological producers based on published scientific sources are systematised. An analysis of the main producers of amino acids, which are capable of synthesizing them on an industrial scale to solve problems in biotechnology and the food industry, is presented. **Purpose.** To conduct a systematic analysis of the scientific literature on the development of ideas about amino acids and compare approaches to their synthesis, with a special emphasis on microbiological methods as the dominant modern technology for the production of amino acids in the biotechnology industry. **Methods.** The study uses a set of methods that allow for a comprehensive characterisation of the subject matter within the framework of a systematic literature review. In particular, a systematic search of scientific sources using relevant keywords in leading academic databases such as Google Scholar, IntechOpen, Nature Briefing, PubMed/MEDLINE, ResearchGate, Scopus, Semantic Scholar, SpringerLink and Web of Science was carried out. **Results.** It has been determined that all 15 amino acids considered in this study are produced using biotechnological methods, predominantly employing bacterial species like *Corynebacterium glutamicum* and *Escherichia coli*. This field is highly competitive in the global market, where process economics are of paramount importance. **Scope of results.** The results of this systematic review provide a methodological basis for further research in amino acid biotechnology. The data collected is useful for optimising bioprocesses, transitioning to sustainable technologies and producing high-quality L-shapes. Systematic approaches can be integrated into curricula for training specialists in biotechnology, microbiology and bioprocess engineering.

Key words: biotechnology, microorganisms, amino acids, chemical synthesis, microbial synthesis, dietary supplements

Постановка проблеми. В раціоні харчування в багатьох країнах світу відзначається гострий дефіцит білку. Крім того багато продуктів, наприклад соєві не містять всього спектру незамінних амінокислот. Вирішити це питання можна шляхом додавання до продуктів амінокислот, синтезованих штучним шляхом. Одним з цих напрямів є мікробний синтез, який є відносно дешевий і масовий спосіб виробництва амінокислот, особливо в порівнянні з хімічним синтезом або виділенням з білкових гідролізатів. Шляхи мікробного синтезу та порівняльний аналіз наведено в даній статті.

Протягом XIX – першої половини XX ст. вчені відкрили понад 20 протеїногенних амінокислот. Перша з них, цистеїн, була ізольована Вільямом Гайдом Волластоном у 1810 р. із каменів сечового міхура. У 1819 р. Жозеф Луї Пруст виділив лейцин із сиру, а в 1820 р. Анрі Браконно застосував кислотний гідроліз для його отримання з м'язів і вовни. Аспарагінову кислоту відкрив Огюст-Артур Пліссон у 1827 р., а тирозин – Юстус фон Лібіх у 1846 р. Інші амінокислоти, такі як аланін, валін, аспарагін, серин, глутамінова кислота, фенілаланін, аргінін, лізин, гістидин, пролін, триптофан, ізолейцин, метіонін та треонін були відкриті в другій половині XIX – середини XX ст. Багато з цих відкриттів пов'язані з гідролізом білків, що сприяло подальшому розвитку досліджень у цій галузі [1, с. 174–285].

В організмі людини амінокислоти відіграють ключову роль у клітинній сигналізації, гомеостазі, експресії генів, синтезі гормонів, фосфорилуванні білків. Наявність амінокислот і їхніх метаболітів, таких як глутатіон, поліаміни, таурин, серотонін і гормони щитоподібної залози, у фізіологічній нормі є важливим для нормального функціонування організму [4].

Амінокислоти використовують як кормові добавки для тварин, підсилювачі смаку, а також як компоненти дієтичних добавок, косметичних і лікарських засобів. У 1950 році на японському ринку з'явився перший продукт із використанням розчину α -амінокислот, виготовлений з білка казеїну, а вже у 1959 році в Японії був випущений розчин α -амінокислот, виготовлений з оптично чистої L-форми. У 1950–1970 рр. такі розчини переважно розроблялися для дієтичних добавок. Амінокислоти відіграють важливу роль у розробці сучасних лікарських засобів. Починаючи з 1990-х років і до сьогодні

розробляються α -амінокислотні розчини, призначені для лікування захворювань, зокрема гепаторенального синдрому [2].

Різні амінокислоти використовуються для детоксикації аміаку в крові при захворюваннях печінки, при лікуванні серцевої недостатності, виразкової хвороби, чоловічого безпліддя та ін. Сполуки на основі D-фенілгліцин і D-*p*-гідроксифенілгліцин сприяють підвищенню стабільності, всмоктуваності та ефективності багатьох лікарських засобів, зокрема антибіотиків, наприклад, певних видів пеніциліну і цефалоспоринів [3].

За даними Precedence Research, у 2024 році обсяг світового ринку амінокислот становив 31 140 000 000 доларів США, у 2025 році – 33 720 000 000 доларів США, а до 2034 року очікується зростання до 69 110 000 000 доларів США із середньорічним темпом 8,3%. Крім того, зберігається високий комерційний інтерес до нових застосувань амінокислот [5].

На сьогодні існують різні методи виробництва амінокислот, серед яких найпоширенішими є хімічний синтез і мікробний синтез. Наприклад, D,L-метіонін виробляється шляхом хімічного синтезу в обсязі 850 000 тонн на рік. За кількістю тонн амінокислот, що виробляються щорічно шляхом мікробного синтезу, L-глутамат є найважливішою амінокислотою з обсягом виробництва 3 300 000 тонн на рік, за ним слідує L-лізин – 2 200 000 тонн на рік [8]. За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я, у 2017 році 91% усіх передчасних смертей серед людей віком до 70 років в Україні були спричинені неінфекційними захворюваннями [6]. Після початку повномасштабної війни в Україні погіршився доступ до медицини, багато людей втратили домівки та зіткнулися з фінансовими труднощами тощо. Так, відповідно до результатів аналізу ситуації в сфері громадського здоров'я в Україні, проведеного Всесвітньою організацією охорони здоров'я у березні та квітні 2022 року, неінфекційні захворювання є одним із основних ризиків для здоров'я людей [7]. З урахуванням цієї кількості неінфекційних захворювань та зростаючої кількості інфекційних захворювань серед населення, використання амінокислот, отриманих шляхом мікробного синтезу, може стати ключовим у процесі фармацевтичної розробки лікарських засобів, зокрема через його екологічну безпечність у порівнянні з хімічним синтезом, що підтверджує актуальність теми огляду літератури.

Мета огляду літератури полягає у розгляді методів виробництва амінокислот, що використовуються як компоненти лікарських засобів у фармацевтичній промисловості, та в узагальненні недоліків і переваг біотехнологічних методів, що застосовуються для промислового виробництва амінокислот.

Матеріали та методи. Використовували аналітичні методи, а також методи причинно-наслідкового аналізу, літературний пошук здійснювався за допомогою відкритих баз даних Google Scholar, IntechOpen, Nature Briefing, PubMed/MEDLINE, ResearchGate, Scopus, Semantic Scholar, SpringerLink та Web of Science, а також шляхом пошуку в мережі «Інтернет» за задалегідь визначеними ключовими словами.

Результати та обговорення. Хімічний синтез амінокислот, започаткований у XIX ст., залишається важливим методом виробництва. Класичним прикладом є синтез Штрекера (1850 р., Адольф Фрідріх Людвіг Штрекер), що передбачає реакцію альдегіду або кетону з NH_4Cl і KCN , утворення α -амінонітрилу та його подальший гідроліз до амінокислоти. Цей підхід забезпечує рацемічні суміші, такі як D,L-метіонін або D,L-аланін, однак сучасні варіанти застосовують асиметричні каталізатори для отримання оптично чистих форм. Промислово значущим є синтез похідного L-валіну з 3-метил-2-бутанону [9].

Найпоширеніший процес отримання рацематів – реакція Бюхерера-Бергса, модифікація синтезу Штрекера. Хімічний синтез виробляє лише рацемічні форми амінокислот, а для отримання біологічно активної L-форми потрібен додатковий етап із використанням іммобілізованої аміноацилази з *Aspergillus niger*. Через високу вартість

цього етапу хімічний синтез застосовується лише для виробництва аланіну, гліцину, метіоніну, фенілаланіну, треоніну, триптофану та валіну [10].

Амінокислоти почали використовувати в медицині наприкінці 1960-х років, головним чином завдяки роботі вченого Стенлі Джона Дудріка, який досліджував їхню роль у метаболізмі та вперше застосував їх у парентеральному харчуванні [32, с. 131-133].

Виробництво амінокислот шляхом мікробного синтезу почалося у першій половині ХХ ст. і триває до сьогодні. Організовані дослідження мікробіологічного синтезу амінокислот, ймовірно, розпочалися наприкінці 1940-х років, а до кінця 1950-х років деякі амінокислоти вже вироблялися з використанням мікроорганізмів [11].

Перша згадка про впровадження мікробного синтезу у промислове виробництво амінокислот була зроблена японськими дослідниками під керівництвом С. Кіношита з Kyowa Hakko Bio Co., Ltd у 1957 році. Вони відзначили відкриття *Corynebacterium glutamicum* – ґрунтових бактерій з унікальною здатністю продукувати значну кількість L-глутаміну з цукру та аміаку. Кілька років по тому гомосерин-ауксотрофний мутант *C. glutamicum* продукував велику кількість L-лізину шляхом мікробіологічного синтезу [12].

Інші амінокислоти, що продукуються *Corynebacterium*, включають L-валін, L-ізолейцин, L-треонін, L-аспарагінову кислоту та L-аланін. L-валін є однією з трьох амінокислот із розгалуженим ланцюгом (разом із лейцином і ізолейцином), необхідних для здоров'я тварин і важливих для метаболізму. Його широко додають у продукти харчування, ліки та корми [13, 14].

Основний спосіб виробництва L-валіну – мікробне бродіння, ефективність якого залежить від якості штамів мікроорганізмів. У промисловості широко використовуються оптимізовані штами *Corynebacterium*, що мають високу продуктивність та стійкість до умов ферментації, забезпечуючи стабільне виробництво амінокислот у великих обсягах [13, 14].

Сучасна метаболічна інженерія штамів-продуцентів L-валіну включає оптимізацію ключових біохімічних шляхів, регуляцію кофакторів та покращення транспорту амінокислоти. Останніми роками тривають дослідження механізмів біосинтезу та регуляції L-валіну у *Corynebacterium glutamicum*, найбільш утилітарній бактерії для виробництва амінокислот [13, 14].

Метаболічна інженерія, заснована на біосинтезі та регуляції L-валіну, стала ефективною альтернативою традиційному розведенню штамів. Промислово конкурентоспроможні штами *C. glutamicum*, що продукують L-валін, були сконструйовані за допомогою генетично визначеної метаболічної інженерії, включаючи CRISPR/Cas9, штучний промоторний дизайн та редизайн метаболічних потоків [13, 14].

Незважаючи на значний прогрес, біохімічні механізми синтезу та регуляції L-валіну потребують подальших досліджень для вдосконалення виробничих процесів. Дослідження у цьому напрямку є актуальними у контексті глобального попиту на амінокислоти для фармацевтики, ветеринарії, харчової промисловості та біоекономіки загалом [27].

Амінокислоти L-фенілаланін, L-треонін і L-цистеїн можуть бути отримані шляхом мікробного синтезу із використанням штамів *Escherichia coli*. Інші види, які використовуються у виробництві амінокислот: *Brevibacterium spp.* (*B. divaricartum*; *B. alanicum*), *Microbacterium spp.* (*M. flavum* var. *glutamicum*), *Arthrobacter spp.* (*A. globiformis*; *A. aminofaciens*) тощо [15].

Коринеформні бактерії відіграли ключову роль у розвитку промислового виробництва амінокислот методом ферментації. *C. crenatum* і *C. pekinense*, а також *C. glutamicum* використовуються у виробництві амінокислот у Китаї. Покращення штамів традиційно здійснювалося через багаторазовий мутагенез і скринінг. Проте ці методи мають обмежену ефективність, тому для підвищення продуктивності застосовують генетичну та метаболічну інженерію [16].

Системна метаболічна інженерія штаму *C. glutamicum* ATCC 21831 AR6 ще більше збільшила вироблення до 92,5 г/л L-аргініну. У більш сучасних дослідженнях вдалося досягти рівня продукції до 96 г/л [8]. Одним із ефективних підходів метаболічної інженерії є ампліфікація оперону *hom^{dr}-thrB*, що кодує гомосериндегідрогеназу без зворотного зв'язку та гомосеринкіназу. У штамі *Corynebacterium lactofermentum* ATCC 21799, який продукує лізин, такий підхід призвів до значного накопичення треоніну [17].

Регулювання співвідношення активності цих ферментів за допомогою плазмід з окремим транскрипційним контролем кожного гена дозволило зменшити небажане накопичення гомосерину та збільшити титр треоніну на 120%. Випадкове збільшення активності гомосериндегідрогенази також сприяло зниженню продукції лізину і підвищенню рівня треоніну. Ці результати демонструють потенціал тонкого налаштування метаболічних потоків для оптимізації біосинтезу цільових амінокислот [17].

Порівняльний аналіз штамів *Corynebacterium glutamicum* показав, що мутації у генах *hom*, *lysC* та *pus* суттєво підвищують виробництво L-лізину. Використання цих мутацій у реконструкції штаму дозволило досягти продуктивності до 80 г/л за 27 годин [19]. Геномна селекція *Corynebacterium glutamicum* АНР-3 з мутацією *gnd* підвищила продукцію L-лізину на 15%, перенаправивши більше вуглецю на пентозофосфатний шлях та збільшивши рівень НАДФН [18].

Біотехнологічні виробничі процеси використовуються у промисловому виробництві амінокислот вже майже 60 років. Із розвитком технології рекомбінантних ДНК можливості біотехнології значно розширилися. У 1973 році американські вчені Стенлі Норман Коен і Герберт Бойер розробили метод перенесення гена з одного організму в інший, започаткувавши тим самим технологію рекомбінантної ДНК. Можливості цих технічних прийомів, які вперше були розроблені в лабораторних умовах, незабаром виявилися ефективними для застосування у промислових масштабах [20].

Технологія рекомбінантних ДНК дозволяє отримувати у великих кількостях цінні низькомолекулярні речовини та макромолекули, які у природних умовах синтезуються в незначних кількостях або зовсім не продукуються. Синтетики – штучно створені мікроорганізми або генетично модифіковані природні штами з підвищеною здатністю до синтезу амінокислот. Надсинтетики – наступний крок розвитку, де організми здатні не тільки виробляти більші кількості амінокислот, але й синтезувати амінокислоти, які зазвичай вони не продукують у природних умовах. Ця технологія дозволяє оптимізувати метаболічні шляхи, підвищуючи ефективність синтезу та знижуючи його вартість [21].

Одним із перших успішних прикладів був мікроорганізм *Escherichia coli*, модифікований для виробництва L-треоніну та L-фенілаланіну [22]. Інші види, такі як *Corynebacterium glutamicum*, були модифіковані для ефективного виробництва амінокислот, таких як L-лізин, L-валін та L-ізолейцин [29]. Усі вищезгадані штами визначені генетично.

Більшість генно-інженерних продуцентів L-треоніну є менш конкурентоспроможними за продуктивністю, ніж традиційно мутовані та відібрані клони, в яких продуктивність L-треоніну може досягати 100 г/л у *E. coli* та 57,7 г/л у *C. glutamicum*. Обидва штами несуть рекомбінантні плазмідні знання, отримані в результаті цих досліджень, мають велике значення для кращого розуміння клітинного метаболізму та для майбутньої селекції штамів, особливо для конструювання продуцентів L-треоніну з мінімальними генетичними змінами на основі штамів дикого типу [23, 24].

Визначення механізмів, за допомогою яких амінокислоти регулюють метаболізм, сигналізацію, експресію генів та функціонування клітин, є важливим для покращення контролю використання поживних речовин та оптимізації забезпечення амінокислотами раціонів для тваринництва [25].

Наразі штами *E. coli* домінують як продуценти L-треоніну, оскільки вони мають перевагу у швидкому рості. Оскільки всебічне дослідження та розробка нових методів

тривають, все ще існують можливості для покращення високопродуктивних штамів *E. coli*. Попри високу продуктивність, штами *E. coli* не підходять для виробництва амінокислот фармацевтичного рівня, оскільки вони синтезують ендотоксини [26, 30].

Завдяки швидкому розвитку інструментів, застосованих до *C. glutamicum*, таких як система подвійної селективності канаміцин/SacB, система нокауту та інтеграції Cre/loxP, і навіть сховище даних *CoryneRegNet*, що полегшує постгеномні дослідження, штами *C. glutamicum*, безпечні для харчових продуктів, мають значні перспективи як промислові виробники L-треоніну [28].

За допомогою рекомбінантних методів мікроорганізми також використовуються для виробництва амінокислот, які мають високу комерційну цінність. Завдяки технології рекомбінантних ДНК було досягнуто значного зростання ефективності виробництва амінокислот. Цей підхід дозволяє отримувати продукти в набагато більшій кількості, ніж за допомогою традиційних методів ферментації [31].

У таблиці 1 представлено результати мета-аналізу, зокрема, які саме амінокислоти отримують у наш час за допомогою мікроорганізмів.

Таблиця 1

Світове виробництво амінокислот шляхом мікробного синтезу

Назва	Обсяг виробництва (тонн/рік)	Промислові продуценти	Галузі застосування
L-аланін	500	<i>C. glutamicum</i> ; <i>E. coli</i>	Інгредієнт дієтичних добавок для набору м'язової маси та підвищення фізичної працездатності.
L-аргінін	1 500	<i>B. flavum</i> ; <i>C. crenatum</i> ; <i>C. glutamicum</i> ; <i>E. coli</i>	Інгредієнт стоматологічних засобів, наприклад, зубних паст, що забезпечує ефективне полегшення болю при чутливих зубах завдяки відкладенню мінералу, подібного до дентину. Інгредієнт дієтичних добавок.
L-валін	2 000	<i>B. flavum</i> ; <i>C. glutamicum</i> ; <i>E. coli</i>	Інгредієнт дієтичних добавок для бодібілдерів. Додаткові дози часто використовуються для корекції дефіциту в організмі алкозалежних і наркозалежних.
L-гістидин	500	<i>B. flavum</i> ; <i>C. glutamicum</i> ; <i>E. coli</i> ; <i>S. marcescens</i>	Інгредієнт дієтичних добавок від передменструального болю, спазмолітиків, протизапальних засобів тощо.
L-глутамін	3 000	<i>B. subtilis</i> ; <i>C. glutamicum</i> ; <i>E. coli</i>	Інгредієнт дієтичних добавок для росту м'язів у бодібілдингу. Парентеральне харчування глутаміном скорочує післяопераційний період.
L-глутамінова кислота	3 300 000	<i>B. licheniformis</i> ; <i>B. subtilis</i> ; <i>C. glutamicum</i>	Відіграє важливу роль у метаболізмі мозку, тому різні аналоги цієї амінокислоти застосовуються при лікуванні різних неврологічних захворювань.
L-ізолейцин	3 000	<i>C. glutamicum</i> ; <i>E. coli</i> ; <i>S. marcescens</i>	Інгредієнт дієтичних добавок для спортсменів та бодібілдерів для підвищення рівня енергії та відновлення м'язів після інтенсивних тренувань або інших фізичних навантажень.
L-лейцин	3 000	<i>B. flavum</i> ; <i>C. glutamicum</i> ; <i>E. coli</i>	Інгредієнт дієтичних добавок для росту та підтримки м'язів. Найважливіша амінокислота для побудови м'язів.
L-лізин	2 200 000	<i>B. methanolicus</i> ; <i>C. glutamicum</i>	Інгредієнт дієтичних добавок для забезпечення адекватного засвоєння кальцію та утворення колагену для кісток, хрящів і сполучної тканини. Лікування застуди.
L-пролін	500	<i>B. flavum</i> ; <i>C. glutamicum</i> ; <i>E. coli</i>	Використовується як Осмопротектор, стабілізатор імуноглобулінів для внутрішньовенного введення. Інгредієнт дієтичних добавок із міорелаксуючим ефектом, рекомендований під час тривалих тренувань.

Продовження таблиці 1

L-серин	400	<i>C. glutamicum</i> ; <i>E. coli</i>	Інгредієнт лікарських засобів та дієтичних добавок для лікування синдрому хронічної втоми, зміцнення і покращення психічного здоров'я.
L-тирозин	200	<i>C. glutamicum</i> ; <i>E. coli</i>	Використовується в білкових добавках для лікування фенілкетонурії, синдрому дефіциту уваги та гіперактивності (СДУГ), нарколепсії, синдрому хронічної втоми тощо. Попередник меланіну, застосовується для виробництва L-ДОФА.
L-треонін	330 000	<i>C. glutamicum</i> ; <i>E. coli</i> ; <i>S. marcescens</i>	Використовується в сільському господарстві, фармацевтичній та косметичній промисловості.
L-триптофан	14 000	<i>C. glutamicum</i> ; <i>E. coli</i>	Інгредієнт дієтичних добавок для покращення сну, боротьби з депресією, передменструальним дисфоричним розладом, відмови від куріння, лікування бруксизму, СДУГ тощо.
L-фенілаланін	30 000	<i>C. glutamicum</i> ; <i>E. coli</i>	Використовується як дієтична або кормова добавка. Основний попит (70%) зумовлений його складовою частиною в низькокалорійному підсолоджувачі аспартамі.

Амінокислоти також відіграють важливу роль у харчовій промисловості. Наприклад, глутамінова кислота дає смак умамі, а інші амінокислоти мають різні смаки: гліцин, аланін, треонін, пролін і серин – солодкі; фенілаланін, тирозин, аргінін, валін, лейцин, ізолейцин, метіонін і лізин – гіркі [33]. Комбінації амінокислот визначають характерний смак, наприклад, для краба чи морського гребінця необхідні глутамат, гліцин, аланін і аргінін. Томатний смак формується глутаматом і аспартамом у співвідношенні 4:1, а їх видалення призводить до смаку, схожого на свіжу журавлину [34]. Крім того, амінокислоти не лише визначають смакові якості продуктів, але й використовуються як інгредієнти для створення штучних підсолоджувачів. Одним із таких є аспартам – метиловий ефір аспарагінової кислоти та фенілаланіну, який використовується як низькокалорійний підсолоджувач. Завдяки цьому штучні підсолоджувачі, зокрема аспартам, набувають популярності. Він у 200 разів солодший за сахарозу та застосовується у понад 120 країнах світу [35].

Попит на амінокислоти зростає в сегментах кормів для тварин, здорового харчування, фармацевтичних прекурсорів, дієтичних добавок, підсолоджувачів і косметики. Основними виробниками є Ajinomoto Co., Inc., Archer Daniels Midland Co. (ADM), Cargill Inc., Daesang Corporation, Evonik Industries AG, Kyowa Hakko Bio Co., Ltd., Nippon Soda Co., Ltd., Prinova U.S. LLC, Royal DSM (Dutch State Mines), Resonac Holdings Corporation і Zhejiang Chemicals Import & Export Corporation. Серед менших гравців – Iris Biotech GmbH, Nanjing Liang Chemical Co., Ltd., Sunrise Nutrachem Group Co., Ltd., Tokyo Chemical Industry Co., Ltd., Novus International, Inc., AnaSpec Inc., CJ CheilJedang Corp. і Adisseo France S.A.S [8]. В Україні ринок представлений переважно імпортною сировиною з Китаю та ЄС, оскільки власне виробництво обмежене й зосереджене на переробці та дистрибуції.

Висновки. Біотехнологічні методи широко застосовуються у виробництві протеїногенних амінокислот. Усі 15 розглянутих амінокислот отримують біотехнологічними методами, переважно з використанням бактерій таких видів, як *Corynebacterium glutamicum* та *Escherichia coli*. Мікробіологічний синтез амінокислот є економічно та екологічно обґрунтованим підходом до їх отримання у промислових масштабах. Його розвиток – логічний етап еволюції технологій виробництва амінокислот як ключових сполук для біоекономіки. Незважаючи на те, що деякі амінокислоти не можуть бути економічно ефективно вироблені мікробіологічними методами, біотехнології

відіграють значну роль у виробництві протеїногенних амінокислот. Сучасні біотехнології активно застосовуються для підвищення продуктивності: генна та метаболічна інженерія використовуються для покращення штамів мікроорганізмів, що додатково підвищують мікробне виробництво амінокислот. Проводяться дослідження з метою вдосконалення біотехнологічних методів через оптимізацію умов культивування, мутацій, технології рекомбінантної ДНК тощо. Вони відіграють центральну роль у виробництві амінокислот, які використовуються у промисловості та сприяють постійному зростанню ринку амінокислот.

Бібліографія

1. Vickery H. B., Schmidt C. L. A. The History of the Discovery of the Amino Acids. *Chemical Reviews*. 1931. Vol. 9, № 2. P. 169–318. <https://doi.org/10.1021/cr60033a001>.
2. Arai Y., Uehara K., Matsumoto K. [The transition of amino acid drug development for 50 years in Japan (1)-amino acid parenteral fluid]. *Yakushigaku Zasshi*. 2008. Vol. 43, № 2. P. 162–168. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19579826/>.
3. Arai Y., Matsumoto K. [The transition of amino acids drug development for 50 years in Japan (part 2)-ethical drugs containing amino acids (except alpha-amino acid parenteral fluid)]. *Yakushigaku Zasshi*. 2010. Vol. 45, № 1. P. 30–39. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21032888/>.
4. Ivanov K., Stoimenova A., Obreshkova D., Saso L. *Biotechnology in the Production of Pharmaceutical Industry Ingredients: Amino Acids. Biotechnology & Biotechnological Equipment*. 2013. Vol. 27, № 2. P. 3620–3626. <https://doi.org/10.5504/bbeq.2012.0134>.
5. Amino Acids Market Size, Trends, Growth, Report 2024 To 2033. Precedence Research - Statistics Platform for Market Intelligence, Market Research and Insights. <https://www.precedenceresearch.com/amino-acids-market> (date of access: 22.09.2024).
6. Noncommunicable diseases Ukraine 2018 country profile. World Health Organization (WHO). <https://www.who.int/publications/m/item/noncommunicable-diseases-ukr-country-profile-2018> (date of access: 22.09.2024).
7. Ukraine: Public Health Situation Analysis (PHSA) - Long-form (Last Update: April 2022) [EN/UK] Ukraine. ReliefWeb. <https://reliefweb.int/report/ukraine/ukraine-public-health-situation-analysis-phsa-long-form-last-update-april-2022> (date of access: 22.09.2024).
8. Sanchez S., Rodríguez-Sanoja R., Ramos A., Demain A. Our microbes not only produce antibiotics, they also overproduce amino acids. *The Journal of Antibiotics*. 2018. Vol. 71, № 1. P. 26–36. <https://doi.org/10.1038/ja.2017.142>.
9. Asao T., Asaduzzaman M. Amino Acid - New Insights and Roles in Plant and Animal. *InTech*, 2017. <https://doi.org/10.5772/66064>.
10. Rehman S., Ali R., Zhang H., and et al. Research progress in the role and mechanism of Leucine in regulating animal growth and development. *Frontiers in Physiology*. 2023. Vol. 14. <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1252089>.
11. Li J. J. Strecker amino acid synthesis. *Name Reactions*. Cham, 2014. P. 591–592. https://doi.org/10.1007/978-3-319-03979-4_268.
12. L-valine production in *Corynebacterium glutamicum* based on systematic metabolic engineering: progress and prospects / Liu J., Xu J.-Z., Wang B., and et al. *Amino Acids*. 2021. Vol. 53, №. 9. P. 1301–1312. <https://doi.org/10.1007/s00726-021-03066-9>.
13. Engineering of microbial cells for L-valine production: challenges and opportunities / Gao H., Tuyishime P., Zhang X., and et al. *Microbial Cell Factories*. 2021. Vol. 20, № 1. <https://doi.org/10.1186/s12934-021-01665-5>.
14. Wang X., Zhang H., Quinn P. J. Production of L-valine from metabolically engineered *Corynebacterium glutamicum*. *Applied Microbiology and Biotechnology*. 2018. Vol. 102, № 10. P. 4319–4330. <https://doi.org/10.1007/s00253-018-8952-2>.
15. Dong X., Quinn P. J., Wang X. Metabolic engineering of *Escherichia coli* and *Corynebacterium glutamicum* for the production of L-threonine. *Biotechnology Advances*. 2011. Vol. 29, № 1. P. 11–23. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2010.07.009>.
16. Manipulating tissue metabolism by amino acids / Tesseraud S., Everaert N., Boussaid-Om Ezzine S. and et al. *World's Poultry Science Journal*. 2011. Vol. 67, № 2. P. 243–252. <https://doi.org/10.1017/s0043933911000274>.
17. Effect of inducible thrB expression on amino acid production in *Corynebacterium lactofermentum* ATCC 21799. / Colón G. E., Jetten M. S., Nguyen T. T., and et al. *Applied and environmental microbiology*. 1995. Vol. 61, № 1. P. 74–78. <https://doi.org/10.1128/aem.61.1.74-78.1995>.
18. A novel gnd mutation leading to increased L-lysine production in *Corynebacterium glutamicum* / Ohnishi J., Katahira R., Mitsushashi S., and et al. *FEMS Microbiology Letters*. 2005. Vol. 242, № 2. P. 265–274. <https://doi.org/10.1016/j.femsle.2004.11.014>.

19. Ohnishi J., Mitsuhashi S., Hayashi M., and et al. A novel methodology employing *Corynebacterium glutamicum* genome information to generate a new L-lysine-producing mutant. *Applied Microbiology and Biotechnology*. 2002. Vol. 58, № 2. P. 217–223. <https://doi.org/10.1007/s00253-001-0883-6>.
20. *Corynebacterium glutamicum* / ed. by Inui M., Toyoda K. Cham: Springer International Publishing, 2020. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-39267-3>.
21. Leuchtenberger W., Huthmacher K., Drauz K. Biotechnological production of amino acids and derivatives: current status and prospects. *Applied Microbiology and Biotechnology*. 2005. Vol. 69, № 1. P. 1–8. <https://doi.org/10.1007/s00253-005-0155-y>.
22. *Microbial Biotechnology* / ed. by Harzevili F. D., Chen H. CRC Press, 2018. <https://doi.org/10.1201/9781351228701>.
23. D'Este M., Alvarado-Morales M., Angelidaki I. Amino acids production focusing on fermentation technologies – A review. *Biotechnology Advances*. 2018. Vol. 36, № 1. P. 14–25. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2017.09.001>.
24. Becker J., Wittmann C. Systems and synthetic metabolic engineering for amino acid production – the heartbeat of industrial strain development. *Current Opinion in Biotechnology*. 2012. Vol. 23, № 5. P. 718–726. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2011.12.025>.
25. Wendisch V. F. Microbial production of amino acids and derived chemicals: Synthetic biology approaches to strain development. *Current Opinion in Biotechnology*. 2014. Vol. 30. P. 51–58. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2014.05.004>.
26. Wendisch V. F., Bott M., Eikmanns B. J. Metabolic engineering of *Escherichia coli* and *Corynebacterium glutamicum* for biotechnological production of organic acids and amino acids. *Current Opinion in Microbiology*. 2006. Vol. 9, № 3. P. 268–274. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2006.03.001>.
27. Oldiges M., Eikmanns B. J., Blombach B. Application of metabolic engineering for the biotechnological production of L-valine. *Applied Microbiology and Biotechnology*. 2014. Vol. 98, № 13. P. 5859–5870. <https://doi.org/10.1007/s00253-014-5782-8>.
28. The contest for precursors: channelling L-isoleucine synthesis in *Corynebacterium glutamicum* without byproduct formation / Vogt M., Krumbach K., Bang W.-G., and et al. *Applied Microbiology and Biotechnology*. 2015. Vol. 99, № 2. P. 791–800. <https://doi.org/10.1007/s00253-014-6109-5>.
29. Qingeng H., Ling L., Weibin W., and et al. Metabolic engineering of *Corynebacterium glutamicum* to enhance L-leucine production. *African Journal of Biotechnology*. 2017. Vol. 16, № 18. P. 1048–1060. <https://doi.org/10.5897/ajb2017.15911>.
30. Wang J., Cheng L.-K., Chen N. High-level production of L-threonine by recombinant *Escherichia coli* with combined feeding strategies. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*. 2014. Vol. 28, № 3. P. 495–501. <https://doi.org/10.1080/13102818.2014.927682>.
31. Ikeda M. Amino Acid Production Processes. *Microbial Production of L-Amino Acids*. Berlin, Heidelberg, 2002. P. 1–35. https://doi.org/10.1007/3-540-45989-8_1.
32. Long-Term Total Parenteral Nutrition with Growth, Development, and Positive Nitrogen Balance / Dudrick S. J., Wilmore D. W., Vars H. M., Rhoads J. E. 50 Landmark Papers every Pediatric Surgeon Should Know. Boca Raton, 2023. P. 131–133. <https://doi.org/10.1201/b23252-44>.
33. Ferrando A. A., Wolfe R. R., Hirsch K. R., and et al. International Society of Sports Nutrition Position Stand: Effects of essential amino acid supplementation on exercise and performance. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*. 2023. Vol. 20, № 1. <https://doi.org/10.1080/15502783.2023.2263409>.
34. Golladay G. J. Nutritional Optimization with Amino Acid Supplementation Aids Recovery After Total Knee Arthroplasty. *The Journal of Bone and Joint Surgery*. 2023. Vol. 105, № 5. P. e16. <https://doi.org/10.2106/jbjs.22.01357>.
35. Hao Y., Pan X., You J., and et al. Microbial production of branched chain amino acids: Advances and perspectives *Bioresource Technology*. 2024. Vol. 397. P. 130502. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2024.130502>.

References

1. Vickery H. B., Schmidt C. L. A. (1931). The History of the Discovery of the Amino Acids. *Chemical Reviews*, 9(2), 169–318. <https://doi.org/10.1021/cr60033a001>.
2. Arai Y., Uehara K., Matsumoto K. (2008). [The transition of amino acid drug development for 50 years in Japan (1)--amino acid parenteral fluid]. *Yakushigaku Zasshi*, 43(2), 162–168. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21032888/>.
3. Arai Y., Matsumoto K. (2010). [The transition of amino acids drug development for 50 years in Japan (part 2)--ethical drugs containing amino acids (except alpha-amino acid parenteral fluid)]. *Yakushigaku Zasshi*, 45(1), 30–39. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21032888/>.
4. Ivanov K., Stoimenova A., Obreshkova D., Saso L. (2013). Biotechnology in the Production of Pharmaceutical Industry Ingredients: Amino Acids. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*, 27(2), 3620–3626. <https://doi.org/10.5504/bbeq.2012.0134>.

5. Amino Acids Market Size to Reach USD 69.11 Bn by 2034. (2024). Precedence Research – Statistics Platform for Market Intelligence, Market Research and Insights. <https://www.precedenceresearch.com/amino-acids-market>.
6. Noncommunicable diseases Ukraine 2018 country profile. (2018). World Health Organization (WHO). <https://www.who.int/publications/m/item/noncommunicable-diseases-ukr-country-profile-2018>
7. Ukraine: Public Health Situation Analysis (PHSA) – Long-form (Last Update: April 2022) [EN/UK] – Ukraine. (2022). ReliefWeb. <https://reliefweb.int/report/ukraine/ukraine-public-health-situation-analysis-phsa-long-form-last-update-april-2022>.
8. Sanchez S., Rodríguez-Sanoja R., Ramos A., Demain A. L. (2018). Our microbes not only produce antibiotics, they also overproduce amino acids. *The Journal of Antibiotics*, 71 (1), 26–36. <https://doi.org/10.1038/ja.2017.142>.
9. Asao T., Asaduzzaman Md. (Ed). (2017). Amino Acid – New Insights and Roles in Plant and Animal. InTech. <https://doi.org/10.5772/66064>.
10. Rehman S. U., Ali R., Zhang H., Zafar M. H., Wang M. (2023). Research progress in the role and mechanism of Leucine in regulating animal growth and development. *Frontiers in Physiology*, 14. <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1252089>.
11. Li J. J. (2014). Strecker amino acid synthesis. *Name Reactions* (p. 591–592). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-03979-4_268.
12. Liu J., Xu J.-Z., Wang B., Rao Z.-M., Zhang W.-G. (2021). L-valine production in *Corynebacterium glutamicum* based on systematic metabolic engineering: progress and prospects. *Amino Acids*, 53 (9), 1301–1312. <https://doi.org/10.1007/s00726-021-03066-9>.
13. Gao H., Tuyishime P., Zhang X., Yang T., Xu M., Rao Z. (2021). Engineering of microbial cells for L-valine production: challenges and opportunities. *Microbial Cell Factories*, 20(1), 172. <https://doi.org/10.1186/s12934-021-01665-5>.
14. Wang X., Zhang H., Quinn P. J. (2018). Production of L-valine from metabolically engineered *Corynebacterium glutamicum*. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 102(10), 4319–4330. <https://doi.org/10.1007/s00253-018-8952-2>.
15. Dong X., Quinn P. J., Wang X. (2011). Metabolic engineering of *Escherichia coli* and *Corynebacterium glutamicum* for the production of L-threonine. *Biotechnology Advances*, 29 (1), 11–23. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2010.07.009>.
16. Tesseraud S., Everaert N., Boussaid-Om Ezzine S., Collin A., Métayer-Coustard S., Berri, C. (2011). Manipulating tissue metabolism by amino acids. *World's Poultry Science Journal*, 67 (2), 243–252. <https://doi.org/10.1017/s0043933911000274>.
17. Colón G. E., Jetten M. S., Nguyen T. T., Gubler M. E., Follettie M. T., Sinskey A. J., Stephanopoulos G. (1995). Effect of inducible thrB expression on amino acid production in *Corynebacterium lactofermentum* ATCC 21799. *Applied and environmental microbiology*, 61(1), 74–78. <https://doi.org/10.1128/aem.61.1.74-78.1995>.
18. Ohnishi J., Katahira R., Mitsuhashi S., Kakita S., Ikeda M. (2005). A novel gnd mutation leading to increased L-lysine production in *Corynebacterium glutamicum*. *FEMS Microbiology Letters*, 242(2), 265–274. <https://doi.org/10.1016/j.femsle.2004.11.014>.
19. Ohnishi J., Mitsuhashi S., Hayashi M., Ando S., Yokoi H., Ochiai K., Ikeda M. (2002). A novel methodology employing *Corynebacterium glutamicum* genome information to generate a new L-lysine-producing mutant. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 58(2), 217–223. <https://doi.org/10.1007/s00253-001-0883-6>.
20. Inui M., Toyoda K. (Ed). (2020). *Corynebacterium glutamicum*. Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-39267-3>.
21. Leuchtenberger W., Huthmacher K., Drauz K. (2005). Biotechnological production of amino acids and derivatives: current status and prospects. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 69 (1), 1–8. <https://doi.org/10.1007/s00253-005-0155-y>.
22. Harzevili F. D., Chen H. (Ed). (2018). *Microbial Biotechnology*. CRC Press. <https://doi.org/10.1201/9781351228701>.
23. D'Este M., Alvarado-Morales M., Angelidaki I. (2018). Amino acids production focusing on fermentation technologies – A review. *Biotechnology Advances*, 36 (1), 14–25. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2017.09.001>.
24. Becker J., Wittmann C. (2012). Systems and synthetic metabolic engineering for amino acid production – the heartbeat of industrial strain development. *Current Opinion in Biotechnology*, 23 (5), 718–726. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2011.12.025>.
25. Wendisch V. F. (2014). Microbial production of amino acids and derived chemicals: Synthetic biology approaches to strain development. *Current Opinion in Biotechnology*, 30, 51–58. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2014.05.004>.
26. Wendisch V. F., Bott M., Eikmanns B. J. (2006). Metabolic engineering of *Escherichia coli* and *Corynebacterium glutamicum* for biotechnological production of organic acids and amino acids. *Current Opinion in Microbiology*, 9 (3), 268–274. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2006.03.001>.

27. Oldiges M., Eikmanns B. J., Blombach B. (2014). Application of metabolic engineering for the biotechnological production of L-valine. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 98 (13), 5859–5870. <https://doi.org/10.1007/s00253-014-5782-8>.
28. Vogt M., Krumbach K., Bang W.-G., Ooyen J., Noack S., Klein B., ... Eggeling L. (2015). The contest for precursors: channelling L-isoleucine synthesis in *Corynebacterium glutamicum* without byproduct formation. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 99 (2), 791–800. <https://doi.org/10.1007/s00253-014-6109-5>.
29. Huang Q., Liang L., Wu W., Wu S., Huang J. (2017). Metabolic engineering of *Corynebacterium glutamicum* to enhance L-leucine production. *African Journal of Biotechnology*, 16(18), 1048–1060. <https://doi.org/10.5897/ajb2017.15911>.
30. Wang J., Cheng L.-K., Chen N. (2014). High-level production of L-threonine by recombinant *Escherichia coli* with combined feeding strategies. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*, 28 (3), 495–501. <https://doi.org/10.1080/13102818.2014.927682>.
31. Ikeda M. (2002). Amino Acid Production Processes. *Microbial Production of L-Amino Acids* (p. 1–35). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/3-540-45989-8_1.
32. Dudrick S. J., Wilmore D. W., Vars H. M., Rhoads J. E. (2023). Long-Term Total Parenteral Nutrition with Growth, Development, and Positive Nitrogen Balance. 50 Landmark Papers every Pediatric Surgeon Should Know (p. 131–133). CRC Press. <https://doi.org/10.1201/b23252-44>.
33. Ferrando A. A., Wolfe R. R., Hirsch K. R., Church D. D., Kviatkovsky S. A., Roberts M. D., Antonio J. (2023). International society of sports nutrition position stand: essential amino acid supplementation on skeletal muscle and Performance. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 20(1). <https://doi.org/10.1080/15502783.2023.2263409>.
34. Golladay G. J. (2023). Nutritional Optimization with Amino Acid Supplementation Aids Recovery After Total Knee Arthroplasty. *Journal of Bone and Joint Surgery*, 105(5), p. e16. <https://doi.org/10.2106/jbjs.22.01357>.
35. Hao Y., Pan X., You J., Li G., Xu M., Rao Z. (2024). Microbial production of branched chain amino acids: Advances and perspectives. *Bioresource Technology*, 397, 130502. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2024.130502>.