



中国生物发酵产业协会
China Biotech Fermentation Industry Association

发酵行业系列培训教材

杜军 主编

氨基酸工业 发展报告

清华大学出版社



发酵行业系列培训教材

杜军 主编

氨基酸工业 发展报告

清华大学出版社
北京

内 容 简 介

本书是发酵行业系列培训教材之一。分别从氨基酸产品分类、应用领域、生产技术、市场情况等多方面分析了我国氨基酸产业的发展现状,同时罗列并解读了氨基酸产业的相关政策,通过与国外氨基酸产业的对比,结合我国国情推测氨基酸工业的发展趋势。

通过阅读本书,可以使读者深入浅出地了解氨基酸的作用、应用领域、生产技术和国内外市场情况,了解氨基酸行业相关产业政策,掌握行业发展现状,把握行业发展趋势;通过对国内外重点氨基酸企业的分析,使读者了解当前氨基酸产业的格局;通过氨基酸工业发展的历程,揭示氨基酸工业发展的方向,为从事氨基酸及其衍生物生产技术及相关产品研究、开发、生产、制造、服务和应用的单位提供参考。

本书可供相关科研院所、高等院校和企业等相关人员参考。

版权所有,侵权必究。侵权举报电话:010-62782989 13701121933

图书在版编目(CIP)数据

氨基酸工业发展报告/杜军主编.--北京:清华大学出版社,2011.11

(发酵行业系列培训教材)

ISBN 978-7-302-27397-4

I. ①氨… II. ①杜… III. ①氨基酸—发酵工业—研究报告—中国
IV. ①F426.7

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 239602 号

责任编辑:张占奎

责任校对:刘玉霞

责任印制:王秀菊

出版发行:清华大学出版社

地 址:北京清华大学学研大厦 A 座

<http://www.tup.com.cn>

邮 编:100084

社 总 机:010-62770175

邮 购:010-62786544

投稿与读者服务:010-62776969, c-service@tup.tsinghua.edu.cn

质 量 反 馈:010-62772015, zhiliang@tup.tsinghua.edu.cn

印 装 者:三河市李旗庄少明印装厂

经 销:全国新华书店

开 本:170×230 印 张:10.25 字 数:202 千字

·版 次:2011 年 11 月第 1 版 印 次:2011 年 11 月第 1 次印刷

定 价:22.00 元

产品编号:042143-01

编委会名单

顾 问：石维忱

主 编：杜 军

副主编：王 健 王 晋

编 委(按姓氏笔画排序)：

万红兵 卢 涛 田玉兰 冯志合 吕少英

李建军 邱 博 陈泽文 欧阳宇红 曹文杰

氨基酸产业在我国社会和经济生活中具有不可替代的作用,发展氨基酸工业是提升农副产品附加值、解决“三农”问题和提高就业率的重要途径。目前,我国已成为世界氨基酸生产和消费大国,其中以谷氨酸、赖氨酸、蛋氨酸为主。据统计,我国氨基酸产业规模以上生产厂家近百家,氨基酸总产量超过 300 万 t,年产值 448 亿元。目前,我国大宗氨基酸产品谷氨酸及其盐年产已达 220 万 t,总产值占食品发酵工业总产值的 1/4 以上,其产量占世界总产量的 70% 以上,居世界第一;赖氨酸及其盐年产 70 多万 t,其产量居世界前列。其他高附加值的小品种氨基酸市场需求量增加,产能及产量均有所提升。虽然我国已是氨基酸产业大国,但并不是氨基酸产业强国。

为了优化氨基酸产业结构,促进行业技术水平提高,引导氨基酸行业健康持续发展,中国发酵工业协会组织行业专家编写《氨基酸工业发展报告》。本书在编写过程中,利用行业协会自身的优势,进行了大量的企业调研,收集并整理了有关氨基酸企业的生产技术及市场的第一手资料,采用图文并茂的方式,翔实地反映了当前氨基酸工业发展的现状和发展趋势。本书共分为 6 章,分别从氨基酸产品分类、应用领域、生产技术、市场情况等多方面分析了我国氨基酸产业的发展现状,同时罗列并解读了氨基酸产业的相关政策,通过与国外氨基酸产业的对比,结合我国国情推测氨基酸工业的发展趋势。

本书在编写过程中得到了天津科技大学、吉林大学、南开大学、山东轻工业学院、北京工商大学的领导和专家的大力支持。另外,本书在编写过程中参考了同行专家、学者的研究成果及著作,在此一并表示感谢。由于时间仓促和编写人员水平有限,错误及不妥之处在所难免,恳请读者批评指正。

编 者

2011 年 5 月

第一章 氨基酸概述.....	1
第一节 氨基酸主要产品介绍.....	2
第二节 氨基酸生产方法概述	12
第三节 氨基酸的应用	15
第二章 氨基酸工业发展现状	18
第一节 国外氨基酸工业发展现状	18
第二节 我国氨基酸工业现状	23
第三节 中国氨基酸工业存在的问题	31
第三章 氨基酸行业产业政策节选	33
第四章 氨基酸工业生产工艺和技术	51
第一节 氨基酸行业技术发展状况	51
第二节 氨基酸行业生产工艺	51
第五章 资源综合利用和循环经济技术	74
第一节 氨基酸行业清洁生产现状	74
第二节 氨基酸行业清洁生产技术现状	78
第六章 氨基酸行业发展趋势	87
附录 A 国务院关于加快培育和发展战略性新兴产业的决定	94
附录 B 促进生物产业加快发展的若干政策	102
附录 C 关于促进玉米深加工健康发展的指导意见	108
附录 D 轻工业调整和振兴规划	118
附录 E 当前国家鼓励发展的环保产业设备(产品)目录(2010 年版) ...	126
主要参考文献.....	155

氨基酸概述

氨基酸作为生命有机体蛋白质的基本组成单位,在人和动物的营养健康方面发挥着重要的作用。氨基酸产品的含义已从传统的蛋白质氨基酸发展到包括非蛋白质氨基酸、氨基酸衍生物及短肽类在内的一大类对人类生产和生活起着越来越重要作用的产品类群。

氨基酸及其衍生物的种类已由 20 世纪 60 年代的 50 种左右发展到现在的 1 000 余种。目前世界氨基酸产量达 600 多万 t,销售额超过 200 亿美元。60 年代初,氨基酸主要用于鲜味调料;60 年代后期开始用于饲料添加剂;70~80 年代用于营养制剂;90 年代以后用于医药保健、食品添加剂、日用化工、农药等。目前氨基酸已广泛应用于食品、饲料、医药、保健、化妆品、材料、农药、肥料等领域。随着生物工程技术产业逐步成为 21 世纪全球的主导产业之一,氨基酸产业的发展也日新月异。

氨基酸产业在我国社会和经济生活中具有不可替代的作用,氨基酸产业的发展不仅与国计民生直接相关,而且是提升农副产品附加值、解决“三农”问题和就业率的重要途径。我国氨基酸行业已形成完善的上、中、下游配套产业网络,氨基酸行业及相关从业人数近 100 万,玉米、水稻、小麦等原料的生产供应涉及上亿农村人口。其中氨基酸行业总产量超过 300 万 t,大宗氨基酸产品谷氨酸及其盐年产已达 220 万 t,总产值占我国食品发酵工业总产值的 1/4 以上,其产量占世界总产量的 80% 以上,居世界第一;赖氨酸及其盐年产 70 多万 t,其产量占世界总产量的 50%。其他高附加值的小品种氨基酸,如苏氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、异亮氨酸、缬氨酸等市场需求量增加,同时受到国家产业政策的支持,产能及产量均有所提升,发展前景较好。目前我国氨基酸产业规模以上生产厂家近百家,年产值 448 亿元,利税 50 多亿元,我国已成为氨基酸产品的“世界工厂”,在国际上占有举足轻重的地位。

第一节 氨基酸主要产品介绍

一、氨基酸的种类

氨基酸广义上是指既含有一个碱性氨基又含有一个酸性羧基的有机化合物。氨基酸分两大类,即蛋白质氨基酸和非蛋白质氨基酸。

1. 蛋白质氨基酸

在生物界中,构成天然蛋白质的氨基酸称为蛋白质氨基酸。其结构特点为其氨基直接连接在 α -碳原子上,这种氨基酸被称为 α -氨基酸。除了甘氨酸以外,其他氨基酸的 α -碳原子都是手性碳原子,有旋光性,组成蛋白质的氨基酸均为L- α -氨基酸。 α -氨基酸是肽和蛋白质的构件分子,在自然界中共有20种。天然的氨基酸现已经发现的有300多种,其中人体所需的氨基酸约有22种。在这22种基本氨基酸中,L-赖氨酸、L-苏氨酸、L-亮氨酸、L-异亮氨酸、L-缬氨酸、L-蛋氨酸、L-色氨酸、L-苯丙氨酸等8种氨基酸,人体不能自己制造,称之为必需氨基酸,需要由食物提供。此外,人体合成L-精氨酸、L-组氨酸的能力不足以满足自身的需要,需要从食物中摄取一部分,称之为半必需氨基酸。其余的10种氨基酸可由人体制造,称之为非必需氨基酸。工业生产的主要为蛋白质氨基酸。

2. 非蛋白质氨基酸

不存在于蛋白质分子中而以游离状态或结合状态存在于生物体的各种组织和细胞中的氨基酸称为非蛋白质氨基酸。它们大多是基本氨基酸的衍生物,也有一些是D-氨基酸或 β 、 γ 、 δ -氨基酸,至今已发现450(待确认)多种。这些氨基酸中有些是重要的代谢物前体或中间产物,如瓜氨酸和鸟氨酸是合成精氨酸的中间产物, γ -氨基丁酸是传递神经冲动的化学介质,具有重要的药用价值,已成为当前一个非常活跃的研究领域。

另外,根据氨基酸的化学性质还可将其分为酸性、碱性、中性、杂环氨基酸等。

二、氨基酸的理化性质

氨基酸的通式决定了它们具有一些共有的基本性质。首先,氨基酸都是小分子物质,相对分子质量都没有超过1000。另外,不同氨基酸的物理性质也有很多相似之处,它们的主要理化特性如下:

(1) 都是无色结晶,熔点约在230°C以上,大多没有确切的熔点,熔融时分解并放出CO₂;都能溶于强酸和强碱溶液中,除胱氨酸、酪氨酸、二碘甲状腺素外,均溶于水;除脯氨酸和羟脯氨酸外,均难溶于乙醇和乙醚。

(2) 有碱性(二元氨基一元羧酸,如赖氨酸)、酸性(一元氨基二元羧酸,如谷氨酸)及中性(一元氨基一元羧酸,如丙氨酸)三种类型。大多数氨基酸都呈显不同程度的酸性或碱性,呈显中性的较少,所以既能与酸结合成盐,也能与碱结合成盐。

(3) 由于有不对称的碳原子,氨基酸具有旋光性。同时由于与 α -碳原子连接化学基团的空间排列位置不同,又有两种构型,即D型和L型。组成蛋白质的氨基酸,都属L型。由于最早氨基酸单体来源于蛋白质水解,而蛋白质水解所得的氨基酸均为 α -氨基酸,所以在生化研究方面氨基酸通常指 α -氨基酸。至于 β 、 γ 、 δ 、 ω 等的氨基酸,大都用于有机合成、石油化工、医疗等方面。

氨基酸及其衍生物品种很多,大多性质稳定,要避免光、干燥储存。

三、氨基酸产品简介

根据氨基酸品种的产量和规模以及今后的发展趋势,可以将氨基酸产品分为大宗氨基酸产品和高附加值氨基酸产品两大类。大宗氨基酸产品是指生产规模较大,世界范围内年产量在10万t以上的氨基酸品种,包括谷氨酸、赖氨酸、苏氨酸、蛋氨酸等品种。高附加值氨基酸是指潜在市场需求量较大,目前生产规模和产量较小、价值较高的氨基酸品种,包括精氨酸、色氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、丝氨酸、脯氨酸等。

1. 大宗氨基酸产品

(1) L-谷氨酸及其盐

L-谷氨酸,化学名为2-氨基-5-羧基戊酸、L- α -氨基戊二酸,英文名为L-glutamic acid,分子式 $C_5H_9NO_4$,相对分子质量147.13,呈白色结晶性粉末,几乎无臭,有特殊滋味和酸味,224~225℃分解;饱和水溶液的pH值约3.2;难溶于水,不溶于乙醇和乙醚、极易溶于甲酸;溶解度(g/100g水)为0.72(20℃),1.51(40℃),3.17(60℃),6.66(80℃)。

谷氨酸分子内含两个羧基,是一种酸性氨基酸,是构成蛋白质的20种常见 α -氨基酸之一。虽然L-谷氨酸是哺乳动物非必需氨基酸,在体内可以由葡萄糖转变而来,但却是世界上第一大氨基酸品种。谷氨酸是里索逊1856年发现的,其大量存在于谷类蛋白质中,动物脑中含量也较多。谷氨酸在生物体内的蛋白质代谢过程中占有重要地位,参与动物、植物和微生物中的许多重要化学反应。

谷氨酸钠即味精,是一种重要的调味品,广泛应用于烹饪调味和食品工业。谷氨酸还可用于医药,因为谷氨酸是构成蛋白质的氨基酸之一,虽然它不是人体必需的氨基酸,但它可作为碳氮营养与机体代谢,有较高的营养价值。它能预防和治疗肝昏迷,保护肝脏,是肝脏疾病患者的辅助药物。谷氨酸作为神经中枢及大脑皮质的补剂,对于治疗脑震荡或神经损伤、癫痫以及对弱智儿童均有一定疗效。谷氨酸是合成N-酰基谷氨酸钠的前体,后者是一种性能优良的阴离子表面活性剂,广泛用于化妆

品、香皂、牙膏、香波、泡沫浴液、洗洁净等产品中。

我国谷氨酸生产始于 20 世纪 20 年代,从最初水解小麦面筋(谷朊粉)获得谷氨酸到现在主要以粮食淀粉发酵生产谷氨酸。2009 年我国味精产量超过 210 万 t,约占世界味精产量的 80%。国外生产味精的企业主要有日本的味之素株式会社、韩国希杰和韩国大象公司等,约占世界味精总产量的 20%。国际市场主要是在东南亚,部分销往澳大利亚和欧洲。我国谷氨酸行业规模增长迅速,2010 年,我国仅味精生产消耗谷氨酸就在 180 万 t 以上,再加上谷氨酸在化工、医药等方面的应用,谷氨酸的年消耗量保守估计在 200 万 t 以上。目前,谷氨酸生产方法都是采用微生物发酵法生产,国内先进的水平可以达到产酸率 $\geq 190\text{g/L}$,糖酸转化率 $\geq 64\%$,提取收率 $\geq 95\%$ 。

(2) L-赖氨酸及其盐

L-赖氨酸,化学名为 2,6-二氨基己酸,英文名为 L-lysine,分子式 $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$,相对分子质量 146.19;纯品为白色或近白色自由流动的结晶性粉末、几乎无臭;易溶于水 and 甲酸,难溶于乙醇和乙醚;溶解度(g/100ml 水)为 40(0℃),63(20℃),96(40℃),131(60℃)。赖氨酸是蛋白质中唯一带有侧链伯氨基的氨基酸。

赖氨酸是组成蛋白质的常见 20 种氨基酸中的一种碱性氨基酸,是哺乳动物的必需氨基酸和生酮氨基酸,是合成人体激素、酶及抗体的原料,参与人体的新陈代谢和各种生理活动。由于谷物食品中的赖氨酸含量甚低,且在加工过程中易被破坏而缺乏,故称为第一限制性氨基酸。赖氨酸是帮助其他营养物质被人体充分吸收和利用的关键物质,人体只有补充了足够的 L-赖氨酸才能提高食物蛋白质的吸收和利用,达到均衡营养、促进生长发育的目的。赖氨酸能促进人体发育、增强免疫功能,并有提高中枢神经组织功能的作用。其作用还有:提高智力、促进生长、增强体质;增进食欲、改善营养不良状况;改善失眠,提高记忆力;增加血色素;促进钙的吸收,治疗和防止骨质疏松症;降低血中甘油三酯的水平,预防心脑血管疾病的产生。

赖氨酸是世界上仅次于谷氨酸的第二大氨基酸品种,目前主要应用于饲料添加剂、食品添加剂和医药中间体。作为人体必需氨基酸,在医药上各种氨基酸输液配方中都有赖氨酸。此外,赖氨酸还可以作为利尿药的辅助治疗剂,治疗因血液中氯化物减少所致的铝中毒;与蛋氨酸合用能抑制重高血压病;同时赖氨酸也是优良的血栓防治剂;近年来研究发现,赖氨酸对营养不良、乙型肝炎、支气管病有一定疗效;赖氨酸与亚铁化合物一起治疗贫血,效果显著;赖氨酸对疱疹病毒具有很好的抑制作用;赖氨酸可以作为食品添加剂使用,目前世界上许多国家普遍将赖氨酸加入大米、面条、罐头、啤酒、饼干及营养型软饮料中,深受消费者欢迎。赖氨酸作为食品除臭剂可以消除异臭,并能改善食品的色、香、味及口感。赖氨酸在饲料上应用广泛,畜禽的幼小动物对赖氨酸的需求量较高,在饲料中添加赖氨酸能增进食欲,促进生长。在动物成长阶段添加赖氨酸可以减少饲料成本。随着科技的发展,赖氨酸品种已经有赖

氨酸盐酸盐、赖氨酸硫酸盐、蛋白赖氨酸和液体赖氨酸等,并有由高纯度添加向低纯度添加的发展趋势。

直接发酵法是目前广泛采用的赖氨酸生产方法,这种方法是在 20 世纪 50 年代后期开发的。常用的原料为甘蔗或甜菜制糖后的废糖蜜、淀粉水解液等廉价糖质原料。此外,醋酸、乙醇等也是可供选用的原料。直接发酵法生产赖氨酸的主要微生物有谷氨酸棒状杆菌、黄色短杆菌、乳糖发酵短杆菌等 3 种杆菌及其突变株。20 世纪 70 年代以来,由于育种技术的进展,选育出一些具有多重遗传标记的突变株,使工艺日趋成熟,赖氨酸的产量也得到成倍增长。工业生产中最高产酸率已提高到 180g/L,提取率达到 90% 左右。

(3) L-苏氨酸

L-苏氨酸,化学名为 2-氨基-3-羟基丁酸,英文名为 L-threonine,分子式 $C_4H_9NO_3$,相对分子质量 119.12; 纯品为白色斜方晶系晶体或结晶性粉末,无臭,味微甜; 约 256℃ 熔化分解; 高温下遇稀碱则分解,遇酸缓慢分解; 易溶于水 (20g/100ml, 25℃), 不溶于乙醇、乙醚和氯仿。苏氨酸是一种含有一个醇式羟基的脂肪族 α 氨基酸,有两个不对称碳原子,有 4 种异构体。

苏氨酸是哺乳动物的必需氨基酸和生酮氨基酸。医药上,由于苏氨酸的结构中含有羟基,对人体皮肤具有持水作用,与寡糖链结合,对保护细胞膜起重要作用,在体内能促进磷脂合成和脂肪酸氧化。苏氨酸制剂具有促进人体发育抗脂肪肝的药用效能,是氨基酸大输液的主要成分之一。含有苏氨酸的氨基酸大输液常用于手术前后、创伤、烧伤、骨折、营养不良、慢性消耗性疾病等的辅助治疗,是临床用量很大的品种。同时,苏氨酸又是制造一类高效低过敏的抗生素-单酰胺菌素的原料。在食品行业,苏氨酸作为营养强化剂可以强化谷物、糕点、乳制品,具有恢复人体疲劳、促进生长发育的作用。

苏氨酸和赖氨酸、蛋氨酸、色氨酸一起列为四大饲料添加剂,主要用于未成年仔猪和家禽等。苏氨酸通常是猪饲料中的第二或第三限制性氨基酸,是家禽饲料的第三或第四限制性氨基酸,随着赖氨酸、蛋氨酸合成品在配合饲料中的广泛应用,它逐渐成为影响畜禽生产性能的主要限制性因素,尤其是在低蛋白日粮中添加赖氨酸后,苏氨酸成为猪生长过程的第一限制性氨基酸。苏氨酸是畜禽饲料中的重要组成部分,在畜禽饲料中添加苏氨酸,能提高饲料蛋白质的生物学价值,平衡各种氨基酸,促进蛋白质沉积,降低动物氮的排泄,减轻环境污染,改善饲养条件。

苏氨酸的生产可采用发酵法和化学合成法等。现在世界上全部以淀粉和玉米浆等为原料采用发酵法生产。我国工业生产中最高产酸率已提高到 120g/L,糖酸转化率大于 53%,发酵周期小于 38h,提取率达到 85% 以上。

2. 高附加值氨基酸产品

(1) L-色氨酸

L-色氨酸,化学名为 2-氨基-3-吲哚丙酸,别名 L-胰化蛋白氨基酸、L-氨基吲哚丙

酸, 英文名为 L-tryptophan, 分子式 $C_{11}H_{12}N_2O_2$, 相对分子质量 204.23。色氨酸是含有吲哚基的中性芳香族氨基酸, 呈白色或略带黄色的叶片状结晶或粉末, 无臭或微臭; 溶于热吡啶, 微溶于乙醇, 不溶于氯仿、乙醚, 在稀酸或稀碱中溶解, 长时间光照则着色; 与水共热产生少量吲哚, 如在 NaOH、 $CuSO_4$ 存在下加热, 则产生多量吲哚; 与酸在暗处加热不稳定, 在碱液中较稳定, 但存在其他氨基酸或糖类时则易分解; 迅速加热时于 $210^{\circ}C$ 发黄, $290^{\circ}C$ 熔解(分解); 溶解度(g/100ml 水)为 1.14($25^{\circ}C$), 2.8($75^{\circ}C$)。L-色氨酸有三种光学异构体, 比旋光度为 $+2.8^{\circ}$ (1N HCl, $C=1$), pK_a ($25^{\circ}C$) 为 2.38 及 9.39, 等电点(pI)为 5.89。

色氨酸是人体和动物生命活动中必需的氨基酸之一, 对人和动物的生长发育、新陈代谢起着重要的作用, 被称为第二必需氨基酸, 广泛应用于医药、食品和饲料等方面。在医药方面, 色氨酸对人的脑组织正常功能的维持起着重要作用。当人体缺乏色氨酸时, 会明显影响大脑活动功能, 可引起神经错乱的幻觉, 表现为神情淡漠、抑郁、应激反应降低、注意力和记忆力减退, 产生尼克酸缺乏症及性机能受阻等。色氨酸不足还会引起一般低蛋白症、白内障、玻璃体退化及心肌纤维化等。色氨酸能形成一种叫做“满足激素”的血清素, 它是一种神经介质, 能预防抑郁症的发生。另外, L-色氨酸除有安眠的作用外, 还可减轻身体痛觉和敏感度, 增强机体对 X 射线的抵抗力。在医药上常将 L-色氨酸用于氨基酸注射液和复合氨基酸制剂、必需氨基酸片及水解蛋白质添加剂中, 用作抗抑郁剂、抗痉挛剂、胃分泌调节剂、胃粘膜保护剂和强抗昏迷剂, 用来调节脑代谢、消除精神紧张、改善睡眠效果, 预防和治疗焦虑症、糙皮病、烟酸缺乏症和治疗烟瘾、毒瘾等。色氨酸与铁剂、维生素合用可提高治疗运动性贫血的疗效, 色氨酸和 V_{B6} 合用可治疗抑郁症。

在食品工业中, 色氨酸是一些植物蛋白中比较缺乏的氨基酸, 可用它来强化食品, 也可用于面包生产中促进发酵。色氨酸还是有效的抗氧化剂, 它与维生素 E 同时使用, 可得到最佳抗氧化效果。色氨酸用于油炸食品、西式糕点、饼干、速煮面中, 可防止油脂氧化。色氨酸还具有防霉、消毒以及阻止氧化等作用, 故可以作为鱼类保鲜剂。

在饲料工业中, 色氨酸是畜、禽、鱼类生长的必需氨基酸之一, 当色氨酸不足时, 会出现畜禽生长停滞、体重减轻、脂肪积累降低、种公畜睾丸萎缩等不良现象, 因此色氨酸是重要的氨基酸饲料添加剂之一。色氨酸是继蛋氨酸和赖氨酸之后的第三大饲料添加氨基酸。目前, 色氨酸在农业中主要用作杀虫剂和农药的稳定剂, 其他应用领域正在拓展中。

色氨酸的生产最早主要依靠化学合成法和蛋白质水解法, 化学合成法存在污染重、副产多、收率低、规模小等缺点, 水解法存在规模小、分离难、污染重、成本高等缺点, 因而在 20 世纪 90 年代逐渐被淘汰。微生物法具有收率高、副产少、污染少、成本低等优点, 而且随着对微生物法生产 L-色氨酸研究的不断深入, 这种方法已经走向

实用并且处于主导地位。微生物法大体上可以分为直接发酵法、微生物转化法和酶法。近年来还出现了将直接发酵法与化学合成法相结合、直接发酵法与转化法相结合生产色氨酸的研究。另外,重组 DNA 技术在微生物育种和酶工业上的应用极大地推动了直接发酵法和酶法生产色氨酸的工业化进程。

当前国内 L-色氨酸主要生产企业有山东鲁抗医药股份有限公司、浙江升华拜克生物股份有限公司等。上述企业采用的技术主要来自于自主研发或者引进国内高校和科研院所技术。其中某公司通过跟中国氨基酸技术服务中心合作,使用中国氨基酸技术服务中心提供的菌种,运用代谢调控技术,采用微生物直接发酵法生产饲料级 L-色氨酸,试生产期间 L-色氨酸技术指标为:产酸率 30g/L,糖酸转化率 15%,发酵周期 42h,提取收率在 60%;山东鲁抗医药股份有限公司是国内最早进行 L-色氨酸生产的企业,但是近年来其产酸率维持在 20g/L 左右,发酵周期大于 55h,提取收率在 55%左右,该企业生产的是饲料级 L-色氨酸;浙江升华拜克生物股份有限公司的 L-色氨酸生产技术水平同鲁抗不相上下,产酸率在 20g/L 左右,提取收率在 60%以下。另外,上海、武汉、北京等地有小规模用于药品的 L-色氨酸生产厂家。国外 L-色氨酸主要生产厂家有日本的味之素株式会社、昭和电工、协和发酵、三井化学公司和德国的德固赛公司等。日本公司主要采用发酵法生产 L-色氨酸,德国的德固赛公司兼有发酵法和合成法生产 L-色氨酸。

(2) L-缬氨酸

L-缬氨酸,化学名为 L- α -氨基异戊酸,英文名为 L-valine,分子式 $C_5H_{11}NO_2$,相对分子质量为 117.15。缬氨酸呈白色结晶或结晶性粉末,无臭,有特殊苦味;易溶于水(0℃溶解度为 83.4g/L,25℃为 88.5g/L,50℃为 96.2g/L),几乎不溶于乙醇和乙醚;等电点 pI 值为 5.96,比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ 为 28.3°,熔点 315℃;对热、光及空气稳定。

L-缬氨酸属于支链氨基酸,是人体及动物 8 种必需氨基酸之一,在人类新陈代谢中占有重要的地位。人体缺乏缬氨酸会影响机体生长发育,引起神经障碍、运动失调、贫血等。在医药中,缬氨酸除了用于配置一般氨基酸输液外,还特别应用于高支链氨基酸输液(如 3H 输液等)及口服液等。近年来,人们发现 L-缬氨酸是一种免疫抗生素环孢菌素的原料,其用量猛增,世界年产量达到 13 500t,年均增长 15%以上。因此,缬氨酸是氨基酸原料药中用量最大的品种之一。另外,缬氨酸在食品及调味剂、动物饲料和化妆品的制造等方面日益受到重视,具有潜在的应用价值。

缬氨酸的生产方法有提取法、合成法、发酵法等,目前在工业上广泛应用的是发酵法。利用发酵法生产缬氨酸的出发菌株有北京棒杆菌、谷氨酸棒杆菌、乳糖发酵短杆菌、大肠杆菌、黄色短杆菌、粘质赛氏杆菌、芽孢杆菌属和埃希氏菌属的菌株等,这些菌株均可作为缬氨酸生产的出发菌株。国内缬氨酸生产先进水平可以达到产酸率 ≥ 50 g/L,糖酸转化率 $\geq 18\%$,提取收率 $\geq 70\%$ 。天津科技大学陈宁选育的黄色短杆菌 XV0505 产酸达 70g/L。

日本是 L-缬氨酸的生产大国,其次为中国、韩国,德国占很小一部分份额。日本味之素株式会社、日本协和发酵工业株式会社两家公司的 L-缬氨酸的产量占有近 50% 的市场份额。国内生产企业主要有山东鲁洲氨基酸公司、阜丰生物科技有限公司、梅花生物科技集团等。

(3) L-苯丙氨酸

L-苯丙氨酸,化学名称为 α -氨基- β -苯甲基丙酸,英文名为 L-phenylalanine,分子式 $C_9H_{11}NO_2$,相对分子质量 165.19。苯丙氨酸的纯品为无色至白色片状晶体或结晶粉末,略有特殊性气味和苦味;在水中溶解度随温度升高而增大(25℃时溶解度为 2.97g/100g 水;100℃时为 9.90g/100g 水),难溶于甲醇、乙醇、乙醚、稀无机酸和碱性溶液;等电点(PI)为 5.48,10%水溶液 pH 为 5.4~6.0,比旋光度为 351° ($C=1.94$,水中),熔解热 11.8kJ/mol(吸热),熔点 283℃(分解);其质量稳定,可在受热,空气,光照中长期储存;与葡萄糖一起加热则着色。

L-苯丙氨酸是一种具有生理活性的芳香族氨基酸,广泛应用于制药、食品、化妆品等多个领域。当苯丙氨酸被消化并由肝脏吸收之后,一定量的苯丙氨酸会用于制造控制血糖的荷尔蒙、胰岛素、其他的蛋白质和酶等。它还会用于一系列的纤维性蛋白结构中,包括胶原蛋白和弹力蛋白(主要存在于皮肤和结缔组织)。苯丙氨酸能激发抑郁症病人,能帮助女性克服经前综合征及更年期的情绪穿流效应,还能增强学习潜能。苯丙氨酸的另一个作用是刺激小肠产生一种叫缩胆囊肽(CCK)的荷尔蒙,能帮助抑制食欲。因此,苯丙氨酸和酪氨酸对于减肥的效果特别显著。在医药工业,苯丙氨酸用于制备氨基酸输液、综合氨基酸制剂,为特殊人员合成膳食、必需氨基酸片等营养强化剂成分;制备抗癌药物中间体,抑制肿瘤生长、降低抗肿瘤药物毒性。在食品工业中,苯丙氨酸作为营养强化剂和饮料添加剂,添加于食品中,可以满足人体的需求,还可以与糖类起氨基羰基反应,改善食品风味,最主要的用途是生产甜味剂阿斯巴甜。在化妆品领域,苯丙氨酸可用于护肤品,也可用于护发用品,在滋养头发、推迟老年人白发的生成、提高染发效果等方面有重要的应用价值。

苯丙氨酸工业化生产技术有天然蛋白质水解法、化学合成法、酶法和微生物发酵法 4 种,其中企业主要采用酶法和微生物发酵法。采用发酵法生产 L-苯丙氨酸国内先进水平可以达到产酸率 70g/L 左右,糖酸转化率约 28%,发酵周期 55h 左右。尽管发酵法工艺管理要求严格,但由于其廉价的原料、温和的条件,相对简单的工艺,使得发酵法生产 L-苯丙氨酸仍是目前国际上使用最多的方法。

目前 L-苯丙氨酸主要生产国家有美国、日本、法国、荷兰和韩国,德国也有少量的生产。美国的纽特公司是世界上最大的 L-苯丙氨酸生产厂商,年产量约为 7 000t。国内仅有 5 家企业生产 L-苯丙氨酸,即福建省麦丹生物集团有限公司、丽珠集团福州福兴医药有限公司、江苏汉光甜味剂有限公司、溧阳维多生物工程有限公司和杭州富阳市东辰生物工程有限公司。

(4) L-精氨酸

L-精氨酸,化学名为 2-氨基-5-胍基戊酸,英文名为 L-arginine,分子式 $C_6H_{14}N_4O_2$, 相对分子质量为 174.20。精氨酸呈白色斜方晶系(二水物)晶体或白色结晶性粉末;熔点 244°C ;其水溶液呈强碱性,可从空气中吸收二氧化碳;溶于水(15%, 21°C),不溶于乙醚,微溶于乙醇;比旋光度为 $+26.9^{\circ}\sim+27.9^{\circ}$ 。

精氨酸是一种脂肪族的碱性的含有胍基的极性 α -氨基酸,是人体和动物体内的一种半必需氨基酸,是氨基酸输液及氨基酸制剂的重要成分。精氨酸作为人体代谢的一种重要氨基酸,是合成蛋白质和肌酸的重要原料,所有的机体组织都利用精氨酸合成细胞浆蛋白和核蛋白。精氨酸是天冬氨酸、谷氨酸、脯氨酸、羟脯氨酸和聚胺(腐胺、精胺及精咪)等转化为高能磷酸化合物-磷酸肌酸的中间体,在肝脏内与尿素的形成有关,临床上精氨酸及其盐类广泛地作为氨中毒性肝昏迷的解毒剂和肝功能促进剂,对病毒性肝炎疗效显著。精氨酸是组织生成和再生的重要成分,可促进胶原组织的合成,故能修复伤口,促进伤口的愈合。在生理活性方面,精氨酸与生长激素、胰岛素和胰高血糖素等激素诱导分泌有关。精氨酸刺激垂体产生生长激素。这不仅加速了伤口愈合,也保证了脂肪的更有效燃烧,同时促进肌肉生成。这就使得精氨酸成为所有减肥计划中的核心部分,也成为运动员为改善表演和体质所需补充的氨基酸。精氨酸的免疫调节功能,可防止胸腺的退化,补充精氨酸能增加胸腺的重量,促进胸腺中淋巴细胞的生长。精氨酸能使血糖过高的患者得到有效调节,从而使血糖降至正常水平。精氨酸可以协助舒张血管,在改善男性性功能方面有一定的疗效,可以起到类似“伟哥”的作用。精氨酸是精子蛋白的主要成分,有促进精子生成,提高精子运动能量的作用。另外,精氨酸及其盐类对肠道溃疡、血栓形成和神经衰弱等病症都有治疗效果。补充精氨酸还能减少患肿瘤动物的肿瘤体积,降低肿瘤的转移率,提高动物的存活时间与存活率。精氨酸与糖加热反应可获得特殊的香味物质,GB 2760—2001 规定为允许使用的食品用香料。由于精氨酸具有以上作用,其被广泛用于医药、食品添加剂、保健品和饲料行业。

精氨酸的生产方法最早采用化学合成以及蛋白质水解法,合成法生产精氨酸因工艺复杂、收率低、产品质量不稳定、产品用途有限等因素已经较少采用。国内现大量利用动物的毛发资源生产 L-胱氨酸,其母液中 L-精氨酸含量达 5% 以上,是提取 L-精氨酸的一个良好来源,国内大部分企业采用该方法生产精氨酸。蛋白水解法的操作环境差、收率低、成本高,不适合大规模生产,并且水解产品品质较差,不符合医药用的标准,是我国药用氨基酸生产的“瓶颈”。采用传统的水解提取法生产 L-精氨酸远不能满足市场日益增长的需要,因此国内外许多学者致力于 L-精氨酸生产菌的选育、工程菌的构建以及生产工艺等方面的研究,随着利用微生物发酵生产 L-精氨酸研究的不断深入,发酵法已成为 L-精氨酸生产的主流技术。目前发酵法生产精氨酸技术已经日臻成熟,国际上发酵法生产精氨酸最高产酸水平已经达到 95g/L ,国内

实验室水平已经超过 75g/L,但是国内实际工业化生产水平在 40g/L 左右。

(5) L-亮氨酸

L-亮氨酸,化学名为 L- α -氨基异己酸,别名 L-白氨酸,L-2-氨基-4-甲基戊酸,英文名为 L-leucine,分子式 $C_6H_{13}NO_2$,相对分子质量为 131.18,熔点 337℃(分解);比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ 为 +14.5°~+16.0°;等电点 PI 值为 5.98, $pK_{a-COOH}=2.36$, $pK_{a-NH_2}=9.6$,微苦;不溶于氯仿和甲醇,在乙醇中微溶,水中溶解度 23g/L。

L-亮氨酸是人与动物自身不能合成而必须依赖外源供给的 8 大必需氨基酸之一,是临床选用的复合氨基酸静脉注射液不可缺少的原料。L-亮氨酸对维持危重病人的营养需要,抢救患者生命起着积极作用。L-亮氨酸可用于诊断和治疗小儿突发性高血糖症和作为头晕治疗及营养滋补类药物。L-亮氨酸还可用于合成具有抗癌、抗病毒、抑制细菌生长等生物活性的 L-亮氨酸 Schiff 碱 $Cu(II)$ 、 $Ni(II)$ 、 $Zn(II)$ 配合物。最新研究表明:由 L-亮氨酸合成的多聚物,是临时创伤敷料的最佳原料之一,极具发展潜质。

L-亮氨酸的生产方法有提取法、化学合成法和发酵法等。提取法为 L-亮氨酸在蛋白质中含量较多,将干酪素、角蛋白、血色素在酸性条件下水解,用碱中和即有亮氨酸沉淀,用 β -萘酚酸使沉淀结晶,用离子交换法、层析法分离。国内虽有由天然蛋白质水解液分离提取 L-亮氨酸产品,但该方法工艺费时、收率低,不适合大规模工业化生产。化学合成法又分 Storeker 法、 α -卤代酸法等。前法是将异戊醛制成氰醇再制成氨基腈后水解,或将异戊醛先制成乙内酰尿衍生物后加压加热水解;后法是将异己酸在三氯化磷存在的情况下加入溴生成 α -溴异己酸,再与氨作用生成亮氨酸。

发酵法包括微生物转化法和微生物直接发酵法。微生物转化法又称添加前体发酵法,利用葡萄糖为发酵碳源、能源,再添加目的氨基酸的前体物,经特定微生物的代谢转化作用将该前体物有效地转化为目的氨基酸。微生物直接发酵法以微生物直接发酵法生产 L-亮氨酸,在国外(如日本)已形成一定规模的工业生产能力。

3. 新型氨基酸产品

(1) 生物活性肽

过去人们认为,人体吸收蛋白质的主要途径是氨基酸,而近几年来研究发现,蛋白质经消化道酶解后主要以寡肽的形式吸收,比完全游离氨基酸更易、更快被小肠利用。生物活性肽具有如神经激素和免疫调节、抗血栓、抗高血压、抗胆固醇、抗细菌病毒、抗癌、抗氧化、清除自由基、改善氮吸收和矿物质运输、促生长等功效,例如糖巨肽、大豆多肽、降血压肽、类吗啡肽、高 F 值低聚肽等。

乳链菌肽是从乳酸链球菌发酵中制备的一种多肽物质,对大部分革兰氏阳性菌有强烈的抑制作用。近来发现乳链菌肽除了可以作为天然防腐剂外,还可以防治胃、十二指肠溃疡、口腔溃疡和皮肤病。乳链菌肽发现得比较早,目前国际上对它的应用

研究正方兴未艾。

谷胱甘肽是一种具有多种重要生理功能的三肽。谷胱甘肽能够作为多种酶反应的辅酶,对生物分子蛋白质的巯基有保护作用,可维持某些酶的活性。此外还有防止脂质氧化、解毒、防止白内障发展和保护皮肤等作用。临床上用于肝脏疾病、药物和重金属中毒的治疗,并可与抗癌药合用。目前,谷胱甘肽在食品、医药等领域日益受到人们的重视。针对上述情况,世界主要的氨基酸制造商如日本协和、日本味之素和德固赛等都相继投巨资于生物活性肽的研究与开发。

(2) 非蛋白质氨基酸

牛磺酸是一种含硫的非蛋白氨基酸,又称 β -氨基乙磺酸,最早由牛黄中分离出来,故得名。纯品为无色或白色斜状晶体,无臭,牛磺酸化学性质稳定,溶于乙醚等有机溶剂,在体内以游离状态存在,不参与体内蛋白的生物合成。牛磺酸虽然不参与蛋白质合成,但它却与胱氨酸、半胱氨酸的代谢密切相关。人体合成牛磺酸的半胱氨酸亚硫酸羧酶(CSAD)活性较低,主要依靠摄取食物中的牛磺酸来满足机体需要。它可以保护心脏与大脑的功能并帮助消化脂肪、吸收脂溶性维生素及控制血清中胆固醇的含量。肉碱被称作脂肪燃烧剂,是目前国内外广为应用的减肥制剂。谷氨酰胺可以保护胃粘膜,医治胃溃疡以及解酒,达到保护肝脏的作用。

(3) 氨基酸复合盐

氨基酸复合盐是两个单体氨基酸分子以离子键结合生成的,具有两种氨基酸的生理功能。氨基酸复合盐在水中溶解性能极好,祛除了单体氨基酸的特殊气味。赖氨酸的复合盐由于脱去分子中的氯离子,可有效避免长期服用引起人体“高氯血症”。另外,还有赖氨酸阿司匹林、精氨酸布洛芬复盐形式的解热止痛药,赖氨酸茶碱、甘氨酸茶碱等治疗哮喘的药物等。

(4) 氨基酸金属螯合物

天冬氨酸钾镁,天冬氨酸锌等氨基酸的金属螯合物可以补充体内的矿物质,治疗因电解质紊乱带来的疾病,特别是小儿多动症的辅助治疗剂。此外,谷氨酸、丙氨酸、天冬氨酸分别作为合成叶酸、 V_{B6} 和泛酸钙的医药中间体已使用多年。

(5) 聚合氨基酸类

自20世纪90年代以来,开发“绿色化学产品”成为世界工业的一大新趋向。聚合氨基酸系列产品已在“绿色化学产品”中崭露头角。日本是世界上最大氨基酸生产国与输出国,日本科学家在聚合氨基酸的研究开发方面处于领先地位。

① 聚谷氨酸(聚- γ -谷氨酸, poly- γ -glutamic acid, PGA)

聚谷氨酸因其特殊的分子结构而具有极强的保湿能力,添加 γ -PGA于化妆品或保养品中,能有效地增加皮肤的保湿能力,促进皮肤健康,其超强的保湿能力更优于玻尿酸以及胶原蛋白,为新一代的生物科技保湿成分。除日本味之素株式会社已成功开发并投产外,2003年台湾味丹公司也已开发出了 γ -聚谷氨酸。我国内地已经有