



THAIS FARIAS SILVA

**PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA DA PRODUÇÃO DE ÁCIDO
GLUTÂMICO POR VIA FERMENTATIVA**

**LAVRAS
2021**

THAIS FARIAS SILVA

**PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA DA PRODUÇÃO DE AMINOÁCIDOS POR VIA
FERMENTATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Corpo Docente do Curso de
Engenharia de Alimentos da Universidade
Federal de Lavras – UFLA, para obtenção
do título de Bacharel em Engenharia de
Alimentos.

Dr. Disney Ribeiro Dias

Orientador

Ma. Juliete Gomes de Lara de Souza

Coorientadora

**LAVRAS - MG
2021**

THAIS FARIAS SILVA

Prospecção tecnológica da produção de ácido glutâmico por via fermentativa

Technological prospecting of the production of glutamic acid by fermentation

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Corpo Docente do Curso de Engenharia de Alimentos da Universidade Federal de Lavras – UFLA, para obtenção do título de Bacharel em Engenharia de Alimentos.

APROVADA em

Orientador
Dr. Disney Ribeiro Dias

**LAVRAS – MG
2021**

AGRADECIMENTOS

A jornada até aqui não foi fácil, mas tive a sorte de ter comigo pessoas incríveis, portanto esses agradecimentos são para elas:

Aos meus pais, fonte de toda a inspiração e que em todos esses anos, apoiaram meus sonhos e se permitiram sonhar comigo, sempre vibrando por e acolhendo. Não tenho palavras para descrever o bem que me fazem e o amor incondicional que sinto. Obrigada por me ensinarem tanto, por se preocuparem e por confiarem em mim. Essa conquista é mérito nosso. Eu amo vocês.

À UFLA e todo o Departamento de Ciência dos Alimentos, por terem me aberto a oportunidade de estudar em uma das faculdades mais reconhecidas de Engenharia de Alimentos do Brasil. Vocês são exemplo que a educação e a ciência mudam vidas.

À República Q-Boas, onde pude viver o melhor período da minha vida acadêmica, com o apoio de meninas incríveis e onde aprendi muito com elas. Obrigada por terem sido apoio em momentos difíceis e companheiras nos momentos de alegrias. Vocês são a minha segunda família, tenho um sentimento de pertencimento e amor enorme por vocês. Obrigada as ex-moradoras, moradoras e as futuras calouras, que levarão essa casa adiante. Que o meio republicano de Lavras se propague por muito tempo. “Porque somos Q-Boas de alma e coração” AOOO Q-BOAS.

Ao Consea Júnior, por ter me proporcionado a melhor experiência empresarial no ambiente acadêmico, me estimulando a enxergar novos desafios e me preparar para o mercado de trabalho, como uma profissional de excelência. Maré Vermelha e Pós Júnior com muito orgulho.

Ao meu namorado Eduardo, que por mais que tenha chegado ao final dessa etapa, se fez presente em vários momentos, me apoiando psicologicamente e com muito companheirismo envolvido.

Aos meus amigos de infância, dos quais mesmo longe, se fizeram presente e sempre que possível, se esforçavam de verdade para diminuir a distância geográfica em nome da amizade. Vocês são incríveis e tenho muito orgulho de cada um de vocês.

E por último, mas não menos importante, aos meus animais, Fadinha, Pepper (em memória) e Mirna, por darem um amor tão puro e fazerem meus dias mais felizes.

MUITO OBRIGADA!!!!

RESUMO

O ácido glutâmico é amplamente usado, tanto em indústrias farmacêuticas, como de alimentos e agronegócio, além de ser matéria-prima para a produção de produtos químicos industriais. O rápido aumento desse mercado está atraindo atenção crescente para a melhoria da produção de aminoácidos de alto nível. Devido a isso, a seleção de cepas produtoras tem sido cada vez mais estudada e aprofundada. Portanto, o objetivo desse trabalho foi realizar uma prospecção tecnológica da produção microbiológica do ácido glutâmico a partir da análise de patentes encontradas nos últimos 5 anos. Esta pesquisa utilizou a análise do conteúdo de patentes como forma de identificar as principais inovações tecnológicas referentes ao processo de produção do ácido glutâmico. Foi realizado um levantamento das patentes contidas no banco de dados Espacenet entre os anos de 2016 e 2021. A pesquisa resultou em 26 patentes relacionados à produção do ácido glutâmico por processo fermentativo. Foi possível verificar que a evolução temporal das patentes referentes a tecnologia de produção de ácido glutâmico por fermentação mostrou um aumento significativo do número de documentos a partir do ano de 2016. O microrganismo mais utilizado foi o *Corynebacterium glutamicum*, presente em 16 processos de patentes. Além disto, a China, juntamente com a empresa LANGFANG MEIHUA BIO TECH DEVELOPMENT CO LTDA foi a obtentora de todas as patentes do período de 2016 a 2021. Razões sócio-econômicas justificam o investimento em produção de novas tecnologias e a consequente predominância de patentes por este país. Houve um aumento significativo no ano de 2020 devido ao retorno do interesse por diferentes processos de fermentação e diferentes matérias-primas para a produção de ácido glutâmico. A matéria prima mais utilizada nos processos fermentativos descrito nas patentes foi a glicose, seguida de biotina e xarope de milho. Há grande deficiência em depósitos nesta área no Brasil, que sofre de problemas sistemáticos relacionado à produção de patentes. Muitos são obstáculos que devem ser contornados para que o país de torne mais relevante globalmente no que tange o desenvolvimento de patentes nesta área, como a difícil burocracia, a falta de incentivos aos pesquisadores que estejam vinculados às universidades e a falta de coordenação entre universidade e empresas, para que as patentes possam gerar produtos que cheguem à população

Palavras-chave: Inovação. Fermentação. Ácido glutâmico

ABSTRACT

Glutamic acid is widely used, both in pharmaceutical, food and agribusiness industries, in addition to being a raw material for the production of industrial chemical products. The rapid growth of this market is drawing increasing attention to improving the production of high-level amino acids. Due to this, the selection of producing strains has been increasingly studied and deepened. Therefore, the objective of this work was to carry out a technological prospection of the microbiological production of glutamic acid from the analysis of patents found in the last 5 years. This research used the analysis of the content of patents as a way to identify the main technological innovations related to the process of glutamic acid production. A survey of patents contained in the Espacenet database was carried out between the years 2016 and 2021. The research resulted in 26 patents related to the production of glutamic acid by fermentation process. It was possible to verify that the temporal evolution of patents related to glutamic acid production technology by fermentation showed a significant increase in the number of documents from the year 2016. The most used microorganism was *Corynebacterium glutamicum*, present in 16 patent processes. In addition, China, together with LANGFANG MEIHUA BIO TECH DEVELOPMENT CO LTDA, was the obtainer of all patents for the period from 2016 to 2021. Socio-economic reasons justify the investment in the production of new technologies and the consequent predominance of patents by this country. There was a significant increase in the year 2020 due to the return of interest in different fermentation processes and different raw materials for the production of glutamic acid. The most used raw material in the fermentation processes described in the patents was glucose, followed by biotin and corn syrup. There is a great deficiency in filings in this area in Brazil, which suffers from systematic problems related to the production of patents. There are many obstacles that must be overcome for the country to become more globally relevant with regard to the development of patents in this area, such as the difficult bureaucracy, the lack of incentives for researchers who are linked to universities and the lack of coordination between universities and companies, so that patents can generate products that reach the population

Keywords: Innovation. Fermentation. glutamic acid

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	8
2. OBJETIVOS.....	9
2.1. Geral	9
2.2. Específico.....	9
3. METODOLOGIA.....	9
4. REFERENCIAL TEÓRICO	9
4.1. Produção mundial de aminoácidos	9
4.2. Aminoácidos.....	10
4.3. Fermentação de aminoácidos	12
4.4. Microrganismos produtores de aminoácidos.....	14
4.5. Ácido L-glutâmico	15
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	16
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	21
REFERÊNCIAS	22

1. INTRODUÇÃO

Os aminoácidos são moléculas orgânicas que apresentam grupos carboxila e amino (TALLBERG, 2003). São conhecidos 20 tipos de aminoácidos: alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, ácido glutâmico, cisteína, glicina, glutamina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, tirosina, treonina, triptofano e valina (LEHNINGER, 2018, p. 105). Dentre estes, o ácido L-glutâmico é aminoácido não essencial mais abundante, não apenas na natureza como no organismo humano (MEDRAS, et al., 2018).

Os AAs desenvolvem um papel de suma importância na nossa saúde, como respostas ao sistema imune, ativação de linfócitos, produção de anticorpos, formam músculos e órgãos, além de oferecerem fortalecimento para cabelos e unhas (LI et al., 2007).

O ácido L-glutâmico é amplamente usado, tanto em indústrias farmacêuticas, como de alimentos e agronegócio, é matéria-prima para a produção de produtos químicos industriais, como o *N*-metilpirrolidona (NMP), ácido γ -aminobutírico (GABA), *N*-vinilpirrolidona (NVP), acrilonitrila, succinonitrila e glutamato monossódico (MSG) e entre outros (ELDALATONY et al., 2019).

A produção industrial de AAs hoje, é feita através da hidrólise de proteínas, por síntese química, ou por métodos biotecnológicos (catálise enzimática, a semi-fermentação e a fermentação), sendo que fermentação possui diversas vantagens para obtenção de AAs, entre elas, o fácil escalonamento e a utilização de matéria-prima barata (SANCHEZ; DEMAIN, 2014). Desta forma, com base na demanda, a cepa *Corynebacterium glutamicum*, hoje é um dos principais microrganismos utilizados na produção de ácido glutâmico na indústria (HW, 2019).

O rápido aumento desse mercado está atraindo atenção crescente para a melhoria da produção de aminoácidos de alto nível (ANALYSIS REPORT BY SOURCE, BY PRODUCT, BY APPLICATION, BY LIVESTOCK, BY REGION AND SEGMENT FORECASTS, 2020 – 2027, 2020). Constatado isso, a seleção de cepas produtoras tem sido cada vez mais estudada e aprofundada.

Diante do exposto, o presente trabalho objetivou- a prospecção tecnológica da produção do ácido L-glutâmico a partir da análise de indicadores inovadores em patentes publicados entre os anos de 2016 e 2021 no portal *Espacenet*.

2. OBJETIVOS

2.1. Geral

Realizar um levantamento das inovações biotecnológicas da produção industrial de ácido glutâmico por via fermentativa contidas no banco de dados *Espacenet*.

2.2. Específico

Identificar as principais patentes contidas no banco de dados *Espacenet* durante o período de 2016 a 2021;

Apresentar as principais inovações biotecnológicas da indústria de produção de ácido glutâmico (microrganismos e matéria-prima) contidas nas patentes encontradas.

3. METODOLOGIA

Realizou-se uma revisão sistematizada (SAMPAIO et al., 2007) das patentes depositadas no banco de dados *Espacenet*, para tal utilizou-se as palavras chaves “aminoácidos”, “produção de ácido glutâmico” e “fermentação”. Os trabalhos selecionados compreenderam patentes entre os anos de 2016 e 2021 e os mesmos foram analisados de forma criteriosa, seguindo os pressupostos estabelecidos para a revisão sistematizada.

Ademais, foi realizada uma análise quantitativa e qualitativa das patentes depositadas e posteriormente, a categorização destas patentes com relação ao tipo de inovação proposta: ano de deposição da patente, microrganismo utilizado e matéria-prima.

4. REFERENCIAL TEÓRICO

4.1. Produção mundial de aminoácidos

O mercado anual de aminoácidos está crescendo a uma taxa de 5% a 7% em todo o mundo (PARK et al., 2012). Este nicho tem sido cada vez mais valorizado, o tamanho do mercado global de aminoácidos foi avaliado em US \$ 21,18 bilhões em 2019 e deve crescer a uma taxa de crescimento anual composta (CAGR) de 7,8% entre 2020 e 2027. Prevê-se que o mercado seja impulsionado pelo aumento da demanda por aminoácidos nas indústrias de alimentos, farmacêutica e entre outras. Os aminoácidos estão sendo amplamente utilizado em suplementos alimentares principalmente devido à sua capacidade de tratar dores como as musculares e fadiga mental (AMINO ACIDS MARKET, SHARE & TRENDS ANALYSIS REPORT BY SOURCE, 2020).

O mercado global de aminoácidos atingiu um volume de 9,8 milhões de toneladas em 2020, sendo que o ácido glutâmico representa o mais utilizado. Ele é usado como um suplemento proteico em bebidas e pós saudáveis e em várias aplicações de alimentos processados, devido às suas propriedades reguladoras de pH e intensificadoras de sabor (AMINO ACIDS MARKET: GLOBAL INDUSTRY TRENDS, SHARE, SIZE, GROWTH, OPPORTUNITY AND FORECAST 2021-2026).

Atualmente, os aminoácidos vegetais são responsáveis pela maior parcela de mercado. Matérias-primas, como trigo, soja e milho, são altamente preferidas devido à crescente preferência por produtos veganos e sustentáveis (AMINO ACIDS MARKET: GLOBAL INDUSTRY TRENDS, SHARE, SIZE, GROWTH, OPPORTUNITY AND FORECAST 2021-2026)

O mercado global de aminoácidos para alimentos está moderadamente consolidado (GLOBAL FOOD AMINO ACID MARKET - GROWTH, TRENDS, COVID-19 IMPACT, AND FORECASTS (2021 – 2026)). Alguns dos principais participantes do mercado são Prinova Group LLC (EUA), Kemin Industries, Novus International, Inc. (EUA), Ajinomoto Co. Inc (Japão), Archer Daniels Midland Company (EUA), Evonik Industries AG (Alemanha), Amino GmbH, (Alemanha), Cargill (EUA), Daesang Corporation (Coreia do Sul), Fufeng group company Ltd. (China) e Sunitomo Chemical Co. Ltd. (Japão) e entre outros (AMINOACIDS MARKET: GLOBAL INDUSTRY, ANALYSIS AND OPPORTUNITY ASSESSMENTS 2015-2025). Quanto ao ácido glutâmico especificamente, os maiores países produtores estão localizados no sudeste asiático, como Japão, Coreia e Taiwan (SATO, 2001).

4.2. Aminoácidos

São conhecidos 20 aminoácidos (LEHNINGER, 2018), que são constituídos por um α -carbono que são ligados a quatro grupos funcionais, que são eles: aminas (-NH₂), carboxilas (-COOH), uma molécula de hidrogênio (H) e uma cadeia lateral (-R) (HW, 2019). Os AA apresentam dois tipos de conformidade, sendo elas, moléculas do tipo “ α ” e moléculas do tipo “ β ”. Os seres humanos são capazes apenas de sintetizar moléculas do tipo “ α ”, pois no corpo humano não produz enzimas capazes de absorver enzimas do tipo “ β ”, que são encontradas em alimentos fibrosos, como sementes, cereais e tubérculos (EGLINTON; LANGRIDGE; EVANS, 1998).

Assim como a sintetização “ α ” e “ β ”, há também formações chamadas de enantiômeros, alinhados ao radical (cadeia carbonílica) e o carboxilato (COO-) nas linhas verticais da projeção de Fischer, AAs com o grupo amino (NH₃⁺) à esquerda serão L-aminoácidos (Levógira L), e os

com o grupo amino à direita, D-aminoácidos (Dextrógira (D)). Isto é, há um “espelhamento” das partículas, que por sua vez são chamadas de conformações “L” e “D”, assim a conformações do tipo “L”, tem uma melhor absorção pelo corpo humano (EWART; KIRBY; RAYNER, 1994). Os L-aminoácidos são melhores absorvidos pelo organismo, podem ser denominados como proteínogênicos, pois são precursores para a formação de proteínas em nosso organismo (FICHTNER; VOIGT; SCHUSTER, 2017).

A conversão do grupo α -amino (-NH₂) em um grupo carbonil (-CO-) é catalisada por quatro diferentes tipos de enzimas: aminoácido desidrogenase (AADH), aminotransferase (AT) (SINZ et al., 2013) aminoácido oxidase (AAO) (NSHIMIYIMANA; LIU; DU, 2019) e aminoácido desaminase (AAD) (GEUEKE; HUMMEL, 2002). Entre eles, AAOs e AADs são enzimas promissoras por causa de sua natureza irreversível de sua atividade catalítica. De acordo com sua especificidade de substrato, AAOs são classificados como L-aspartato oxidases, L-glutamato oxidase, L-lisina oxidase, entre outros. O exemplo mais representativo é a desaminação de ácido L-glutâmico para produzir ácido α -cetoglutárico por L-glutamato oxidase de *Streptomyces ghanaensis* ATCC14672 (SONG et al., 2020).

Os aminoácidos (AAs) são classificados também em três grupos; os AAs essenciais, aqueles que o nosso corpo não consegue produzir, ou seja, são inseridos no organismo na forma de suplementação ou alimentos. Os nove AAs essenciais são fenilalanina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, treonina, triptofano, valina e histidina (YU; FUKAGAWA, 2020). Os AAs não essenciais por sua vez, são aqueles que o nosso organismo consegue produzir e independe de suplementação para obtermos em nosso corpo (PUIGSERVER, 2018). Os onze AAs não essenciais são alanina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácidos glutâmico, glicina, prolina, serina e tirosina (AESAR; AESAR; AESAR, 1998). E por fim, os AAs condicionais, que muitas vezes não são necessários, exceto em épocas de doença e estresse do indivíduo, melhorando seu sistema imune são a arginina, cisteína, glutamina, tirosina, glicina, ornitina, prolina e serina) (ROZGA et al., 2020).

Aminoácidos são cruciais para o nosso funcionamento corporal, e possuem inúmeras importâncias biológicas, das quais podemos citar funcionamento neural, psíquico e motoras (DAS et al., 2019). Eles estão envolvidos na fadiga central, no balanço proteico muscular, na secreção de insulina, na modulação da imunocompetência, no aumento da performance de indivíduos que se exercitam em ambientes quentes e na diminuição do grau de lesão muscular (ROGERO; TIRAPAGUI, 2008).

Os AAs têm amplas aplicações industriais, como detergentes, medicamentos, lubrificantes, cosméticos e até recuperação aprimorada de óleos (TRIPATHY et al., 2018).

Além dessas aplicações, seu uso na indústria alimentícia ainda representa a sua maior taxa de aplicabilidade, melhorando a formação de sabor nos alimentos (HERNANDEZ-VALDES et al., 2020). Ademais, a qualidade destes AAs está constantemente melhorando para serem mais eficazes na dieta nutricional da população mundial (MOTTA et al., 2020).

4.3. Fermentação de aminoácidos

O processo fermentativo existe há milhares de anos, em seu início para a produção de queijos e vinhos, após seu aprimoramento, ganhou um alto valor comercial no mundo, impulsionando assim o comércio dos mais diversos nichos alimentícios, farmacêuticos e nas mais diversas indústrias. (SIMPSON; SASTRY, 2013). Na década de 1960, a fabricação de glutamato mudou da extração para a fermentação e a fabricação de outros aminoácidos se seguiu desta mesma forma. Além da fermentação, existem outros processos de produção de aminoácidos, como por reação enzimática, extração e síntese química.

Um bioprocessos se refere a qualquer operação envolvendo a transformação de um determinado substrato em produtos pela ação de microrganismos ou seus derivados, como aminoácidos. Bioprocessos, como é o caso do processo fermentativo são geralmente conduzidos em reatores (por exemplo, biorreatores, fermentadores) carregados com um substrato ou matéria-prima e microrganismos para gerar produtos. Alguns exemplos de bioprocessos industriais incluem a produção de iogurte, cerveja, vinho, antibióticos, pão, processos biológicos de tratamento de águas residuais e compostagem. (SIMPSON; SASTRY, 2013).

Para que haja uma fermentação bem-sucedida, os microrganismos devem receber condições ideais para seu desenvolvimento e crescimento. Essas condições incluem o meio de cultura com os nutrientes necessários e condições ambientais ideais (por exemplo, temperatura, pH, agitação, oxigênio) (TOKUYAMA et al., 2020). O objetivo da fermentação vai depender do produto desejado, que pode ser um composto orgânico ou biomassa (microrganismos).

Na fermentação de AAs, eles são produzidos pela fermentação de ingredientes com microrganismos (como bactérias probióticas) (GARRO; RIVAS; GARRO, 2021). Os microrganismos transformam os ingredientes em alimentos e outras substâncias de que os microrganismos precisam. Na fermentação, ingredientes como o melão são adicionados a um meio de cultivo, ajudando estes microrganismos a se multiplicar e produzir aminoácidos. Além disto, os microrganismos contêm enzimas que aceleram as reações para quebrar e sintetizar novas substâncias (D'ESTE; ALVARADO-MORALES; ANGELIDAKI, 2018).

Para produção de AAs por microrganismos, é preciso selecionar o tipo e espécie dos microrganismos com potencial de produção. Posteriormente, as melhores cepas da espécie devem ser desenvolvidas para obter microrganismos com a melhor capacidade de produção (KATSUMATA, RYOICHI; IKEDA, MASATO, 1993). A quantidade de aminoácidos produzidos depende da quantidade e qualidade das enzimas. Mais aminoácidos podem ser produzidos se as enzimas para a produção dos aminoácidos corretos forem mantidas em condições ideais. No entanto, menos pode ser feito se essas condições não estiverem presentes (HIRASAWA; WACHI, 2017).

Considera-se que um microrganismo tenha uma via metabólica de $W \rightarrow (w) \rightarrow X \rightarrow (x) \rightarrow Y \rightarrow (y) \rightarrow Z$, onde “w”, “x” e “y” são consideradas enzimas. Para a produção de grandes quantidades de aminoácido Y, as enzimas “w” e “x” precisam ser mais ativas enquanto a enzima deve se apresentar inativa. Isso pode ser feito através do desenvolvimento de cepas aprimoradas por meio de várias técnicas.

Para a produção de aminoácidos, os tanques de fermentação são preenchidos com substratos como o melão e outros ingredientes açucarados. As condições ideais são alcançadas otimizando parâmetros como agitação, fornecimento de oxigênio, temperatura e níveis de pH. Os aminoácidos desejados são purificados a partir deste caldo fermentado (D’ESTE; ALVARADO-MORALES; ANGELIDAKI, 2018).

Um outro método para se conseguir AAs é pelo processo de reação enzimática, um ou dois tipos de enzimas são usados para transformar um precursor de aminoácido no aminoácido correto. Nesse método, não há necessidade de multiplicar os microrganismos pela conversão do aminoácido específico e não há um longo processo a partir da glicose. O processo de reação enzimática é ideal se a substância precursora tem baixo custo (MWENE-MBEJA et al., 2020).

Os aminoácidos também podem ser produzidos pela quebra de proteínas, conhecido como método de extração. No entanto, a quantidade de aminoácidos na proteína de origem limita a quantidade de aminoácidos produzidos. A extração não é boa para produzir grandes quantidades de aminoácidos específicos (WANG et al., 2020).

Existem também a síntese química, que usa reações químicas para produzir aminoácidos. O problema com a síntese é que as reações químicas produzem quantidades iguais de L- e D-aminoácidos. Como resultado, os D-aminoácidos que são produzidos devem ser transformados em L-aminoácidos (LEE; CATHERINE; KIM, 2016). Este método se torna mais caro, portanto, requer etapas de processamento e equipamentos extras e, portanto, foi gradualmente retirado da produção. No entanto, ainda é usado para fazer glicina, o que não

ocorre nas formas D- e L-, e para aminoácidos onde não há diferença se eles são as formas D- ou L- quando usados (TAVARES et al., 2006).

A vantagem da fermentação é que ela nos permite fazer grandes quantidades de aminoácidos a um custo baixo com instalações relativamente pequenas. Usar a fermentação para produzir aminoácidos ajudou a aumentar o mercado de aminoácidos (ŞANLIER; GÖKCEN; SEZGIN, 2019).

Apesar de apresentar inúmeras vantagens, o processo fermentativo ainda precisa de melhorias para que se alcance a maestria, como a seleção melhorada de cepas e do meio de cultura (D'ESTE; ALVARADO-MORALES; ANGELIDAKI, 2018).

4.4. Microrganismos produtores de aminoácidos

O processo de obtenção de cepas produtoras de aminoácidos por muito tempo foi feita através de seleções aleatórias de mutagêneses para então serem selecionadas, e assim validadas aquelas que seriam empregadas em determinado ramo industrial (GU; SU; QI, 2016).

A produção microbiana de aminoácidos é uma grande área onde estratégias de engenharia metabólica dos sistemas foram bem-sucedidas, principalmente em dois microrganismos produtores importantes: *Corynebacterium glutamicum* e *Escherichia coli* – modificada geneticamente –. Desde a primeira descoberta da cepa *C. glutamicum* produtora de ácido L- glutâmico em 1957, sua produção tornou-se competitiva para empresas de fabricação de aminoácidos com o mercado em expansão e a grande demanda por aminoácidos (MA et al., 2017).

Estudos recentes apontam para a obtenção de fontes de aminoácidos dos mais diversos microrganismos, como bactérias onde se consegue extrair aminoácidos por *Bacillus* (extraindo arginina, leucina, lisina, glutamato, glicina e entre outros), *Halomonas*, (extraindo histidina, lisina e prolina) e *Pediococcus*, (extraindo arginina, leucina, lisina, prolina, serina e entre outros) (LIANG et al., 2020) onde foram extraídos de ambientes de estresse ácidos, fungos filamentosos como *Rhizopus*, capazes de produzir glutamato durante sua fermentação (POLANOWSKA et al., 2020), leveduras como *Saccharomyces*, produzindo glutamato, lisina, serina e alanina (BATISTA et al., 2020) e *Meyerozyma*, capaz de produzir glutamato (ARYUMAN et al., 2015), além de serem encontradas em lugares mais inusitados, por exemplo, biomassa fresca de microalgas, onde pode se obter os gêneros *Chlorella vulgaris*, *Nannochloropsis gaditana* e *Scenedesmus obliquus*, onde teve uma extração maior de glutamato e leucina (CALLEJO-LÓPEZ et al., 2020) por exemplo.

Estes microrganismos podem ser encontrados nos mais diversos lugares, inclusive nos mais inóspitos, como fundo do mar e calotas polares, onde é possível averiguar presença de aminoácidos como arginina, lisina e histidina (HU et al., 2020).

Desta forma é possível observar que microrganismos produtores de aminoácidos estão presentes nos mais variados nichos, tanto em alimentos, como na própria natureza, sendo capazes de serem explorados nas mais variadas fontes para sua obtenção. (ZHOU et al., 2020).

4.5. Ácido L-glutâmico

O L-glutamato, também conhecido como ácido L-glutâmico (símbolo Glu ou E), é um aminoácido não essencial, ou seja, nosso organismo é capaz de produzir. É amplamente utilizado como suplemento nutricional, intensificador de sabor, cosméticos, aditivo para ração e intermediário na fabricação de produtos químicos orgânicos (D'ESTE; ALVARADO-MORALES; ANGELIDAKI, 2018).

O ácido glutâmico é sintetizado a partir de α -cetoglutarato no ciclo do ácido cítrico por glutamato desidrogenase (GDH) com NH_3 e NADPH. O ácido glutâmico produzido inibe o GDH. É observado que o ácido glutâmico regula a síntese de piruvato e citrato sintase. A glutamina é sintetizada a partir do glutamato pela glutamina sintetase (GS) com NH_3 e ATP (HUBBARD; BINDER, 2016).

O ácido glutâmico também pode ser formado da glutamina pela glutamato sintase (GOGAT) com NADPH quando a concentração de NH_3 é baixa e limitante. A assimilação de amônia ou as vias de regulação do nitrogênio são importantes (SHIMIZU, 2013)

O ácido glutâmico é usado principalmente para prevenir e tratar o coma hepático, proteger o fígado, aliviar os sintomas da doença gástrica. Ele tem um desempenho em auxiliar no tratamento de algumas doenças neurológicas, tem o efeito de regeneração capilar e prevenção de queda de cabelo, eficaz no tratamento de rugas da pele, além de melhora o desenvolvimento intelectual de crianças (LIU et al., 2019).

É também um neurotransmissor excitatório, o mais abundante, no sistema nervoso dos vertebrados. Além disto, serve como o precursor para a síntese do ácido gama-aminobutírico inibitório (GABA) (YIN; CHENG; FANG, 2018). O ácido glutâmico age como neurotransmissor no sistema nervoso central e influencia várias áreas do cérebro e da medula espinhal. Além disso, a conversão de ácido glutâmico na glutamina ajuda no processo de desintoxicação, bem como aumentar imunidade (GABA et al., 2019). No setor de alimentos e bebidas, o sal de sódio do L-glutamato, é dado como glutamato monossódico (MSG), é usado

comercialmente para melhorar a palatabilidade e realçar sabor em alimentos principalmente por realçar o sabor “umami” em alimentos (WANG; ZHOU; LIU, 2020).

O microrganismo mais utilizado para a produção de glutamato é a bactéria *C. glutamicum*. Entretanto, pesquisas apontam que outros microrganismos são capazes de sintetizar tal enzima, como é o caso da *Meyerozyma* (uma levedura), na bebida Hong Qu, onde o vinho de arroz é capaz de produzir glutamato (LIANG et al., 2020), na fermentação de pepino, onde o gênero *Lactobacillus* se mostrou extremamente forte na produção de L-glutamato (PÉREZ-DÍAZ et al., 2017), através de otimização assistida de enzimas retiradas de beterraba (AKYÜZ; ERSUS, 2021), pela fermentação de vinagre por *Acetobacter pasteurianus* (bactéria), onde foi produzido glutamato (QI et al., 2017). Desta forma, podemos observar que é possível extrair glutamato das mais diversas fontes existentes em nosso meio e não apenas de uma bactéria específica.

O mercado anual global da produção de glutamato monossódico em 2015 ultrapassou em 1.8 milhões de toneladas (HE et al., 2015). A crescente demanda por produtos alimentícios processados, juntamente com a crescente penetração de produtos na alimentação animal, é projetada para impulsionar a demanda de produtos no período previsto até 2027 (AMINO ACIDS MARKET, SHARE & TRENDS ANALYSIS REPORT BY SOURCE, 2020).

Por ser o mais abundante na natureza, o L-glutamato é o principal aminoácido, que cobre quase dois terços do mercado de AAs (MA et al., 2017). O L-glutamato foi responsável pela maior participação de receita de AAs em 2019, sendo de 50,6% e espera-se manter sua liderança no período de previsão de até 2027. (AMINO ACIDS MARKET, SHARE & TRENDS ANALYSIS REPORT BY SOURCE, 2020).

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

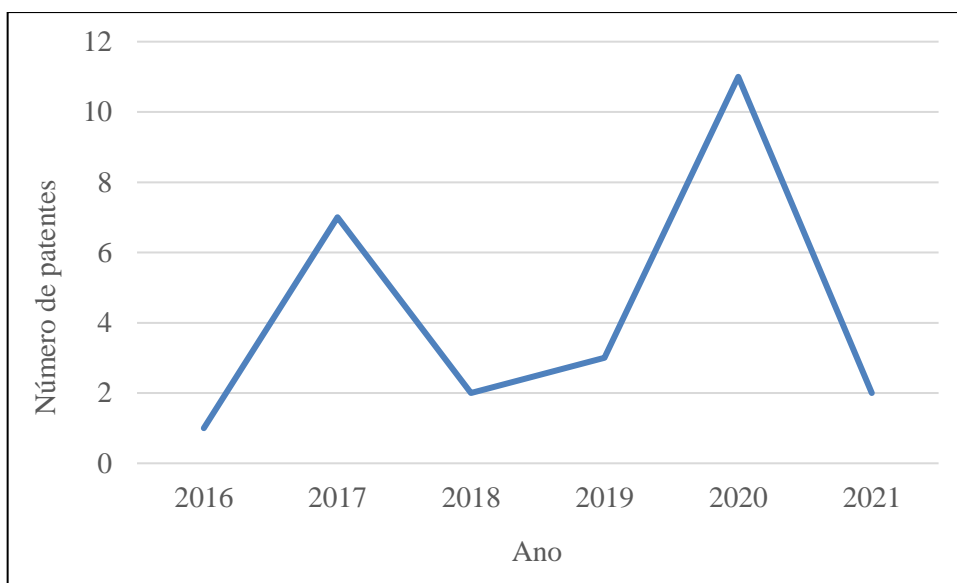
O levantamento de patentes depositadas no banco de dados *Espacenet* sobre a tecnologia de produção de ácido glutâmico por via fermentativa resultou no total de 26 documentos e estão apresentados no Anexo A.

A empresa LANGFANG MEIHUA BIO TECH DEVELOPMENT CO LTDA foi a principal organização depositante das patentes em questão, sendo a China o país com mais investimentos e depósitos de todas as patentes neste período. Razões sócio-econômicas justificam o investimento em produção de novas tecnologias e a consequente predominância de patentes nessa região. Foi observado também que apesar do grande número de patentes relacionada à produção de ácido glutâmico em escala global, é notório que exista uma escassez de depósitos nesta área no Brasil devido a difícil burocracia, a falta de incentivos aos

pesquisadores que estejam vinculados às universidades e a falta de coordenação entre universidade e empresas, para que as patentes possam gerar produtos que cheguem à população.

Analisando a evolução temporal da deposição de patentes (Figura 1) referente à produção de ácido glutâmico por processo fermentativo, foi observado um grande aumento de registros a partir do ano de 2016, o que seguramente está relacionado ao retorno do interesse por diferentes processos de fermentação e diferentes matérias-primas para a sua produção, sendo direcionado para a indústria alimentícia (SATO, 2001). No ano de 2020, observa-se um crescimento ainda mais acentuado, chegando a atingir um total de 11 patentes. No ano de 2016, foi possível observar uma queda, o que está relacionado ao período de sigilo aos quais os pedidos com menos de 18 meses devem respeitar.

Figura 1 - Número de patentes publicadas por ano durante o período de 2016 a 2021, Lavras, MG, 2021.

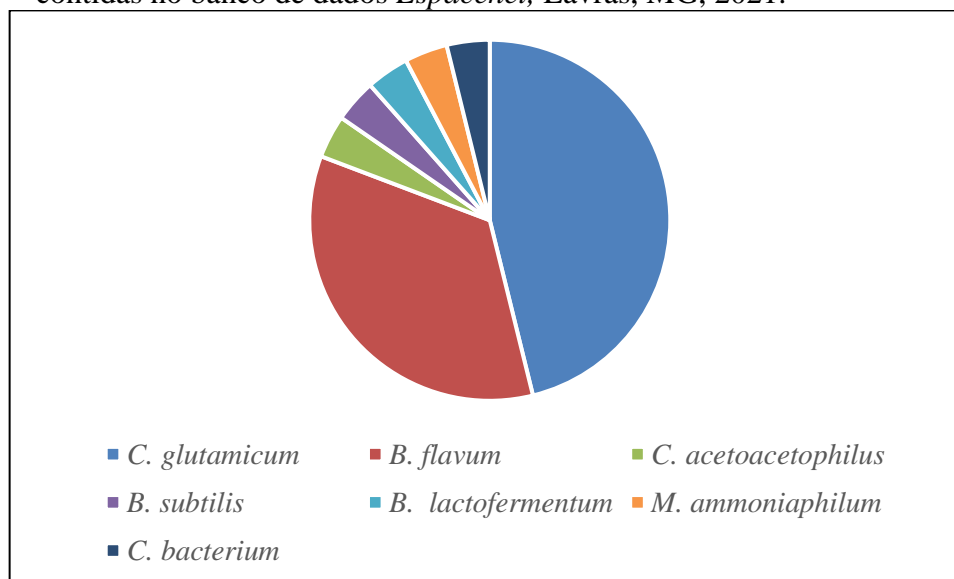


Conforme divulgado por Maluly et al., (2021), a evolução da deposição de patentes nos últimos anos pode estar relacionada a descoberta de novas cepas de microrganismos que utilizam açúcares provenientes de matérias-primas de origem vegetal para sua multiplicação e que produzem diferentes tipos de substâncias.

O aumento do número de patentes depositadas sobre a produção de ácido glutâmico por processo fermentativo pode estar relacionado ao aumento da atividade de Pesquisa e Desenvolvimento nesta área (CGEE, 2010b). Considerando o alto custo do processo de patenteamento para produção de ácido glutâmico, o aumento do pedido de patentes indicou um otimismo em relação à contribuição econômica e técnica da inovação em questão (ABRAHAM & MOITRA, 2001).

Todos os documentos encontrados relacionados à produção do ácido glutâmico foram analisados e classificados em categorias de acordo com o tipo de inovação proposta. A categoria microrganismo incluiu inovações relacionadas ao desenvolvimento ou descoberta de novas cepas de bactérias estão apresentadas na figura 2. Verificou-se que os documentos avaliados apresentaram diferentes espécies de bactérias na realização de diferentes tipos de fermentação.

Figura 2 - Diferentes microrganismos utilizados no processo de produção de ácido glutâmico por via fermentativa em patentes publicadas durante o período de 2016 a 2021, contidas no banco de dados *Espacenet*, Lavras, MG, 2021.



É possível observar que a espécie *Corynebacterium glutamicum* foi a mais utilizada dentre todas as patentes avaliadas (Figura 2). A maior utilização deste microrganismo é justificada devido à sua grande capacidade de secretar aminoácidos como L-glutamato e L-lisina, que são importantes industrialmente, como promotores de sabor e aditivos alimentares (LIMA, 2019). Além disto, *C. glutamicum* é um dos poucos microrganismos capazes de operar com duas rotas biossintéticas de forma simultânea, a partir do 2-oxoglutarato e acetil-CoA pela rota do α -aminoadipato e do aspartato pela rota do diaminopimelato (AN et al., 1999).

Outra justificativa pelo seu extenso uso nos últimos cinco anos é a sua utilização para produção diversificada de diferentes substâncias (HIRASAWA; SHIMIZU, 2016) como para produzir isobutanol (YAMAMOTO et al., 2013), lactato (OKINO; INUI; YUKAWA, 2005), pantotenato (HÜSER et al., 2005), succinato (LITSANOV; BROCKER; BOTT, 2012), cadaverina 19 (BUSCHKE et al., 2013), alguns polímeros (LIU et al., 2007; MATSUMOTO et al., 2011), entre outras biomoléculas (BECKER; WITTMANN, 2012).

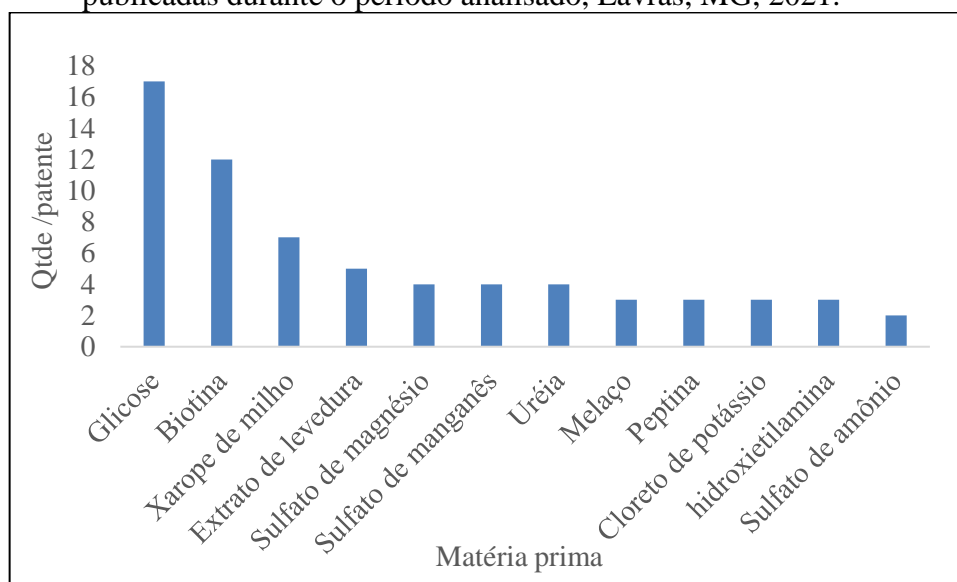
Sabe-se que desde a descoberta do aminoácido L-glutâmico através da bactéria *C. glutamicum* por Kinoshita et al. (1957) o interesse neste microrganismo como precursor da

produção industrial de aminoácidos tem sido em constante (LEUCHTENBERGER, 1996). Com isso, descobriu-se que *C. glutamicum* é um microrganismo muito versátil, que pode ser usado para a fermentação de importantes aminoácidos como L-glutâmico e cloridrato de L-lisina. Desde que o sucesso da aplicação biotecnológica de *C. glutamicum* tornou-se aplicável, o interesse constante pelas indústrias pela fermentação de diferentes cepas desse microrganismo tem aumentado, sendo justificado pela números obtidos pelo levantamento de patentes no período designado pelo presente trabalho.

É importante destacar que o microrganismo *Brevibacterium flavum* se apresentou como o segundo mais utilizado pelas pesquisas divulgadas pelas patentes. Além do propósito da produção de ácido glutâmico, essa bactéria é considerada também o microrganismo mais adequado para a produção de outro aminoácido, a lisina (ALI et al. 2009).

Uma análise mais detalhada do conteúdo das patentes cujo interesse em inovação está relacionado à categoria matéria-prima (Figura 3) mostrou um crescimento significativo de pesquisas que envolvem a utilização de glicose. Até o ano de 2021, 16 das 26 patentes foram relacionadas à utilização dessa matéria prima, o que representou aproximadamente 62% desta categoria. Outras matérias-primas citadas nas patentes depositas também apresentaram um crescimento significativo da sua utilização nas indústrias no período avaliado, como a biotina, xarope de milho e o extrato de levedura.

Figura 3. Relação entre o tipo de matéria-prima utilizado com o número de patentes publicadas durante o período analisado, Lavras, MG, 2021.



Segundo Shi et al., (2006b), alguns aminoácidos podem ser obtidos por via fermentativa empregando diferentes fontes de carbono, como glicose, frutose, glicerol, melaço, etanol, entre outros. Para a produção do polímero γ -PGA e posterior produção do aminoácido ácido

glutâmico pode-se utilizar o glicerol, glicose, sacarose, maltose, lactose, amido e ácido cítrico como fontes de carbono. Para a escolha da melhor fonte de carbono deve-se levar em conta o menor custo, maior rendimento de aminoácidos obtidos e quantidade de biomassa produzida. Moraes (2014) ainda destaca que no Brasil é produzido grande quantidade de biodiesel e conseqüentemente grande quantidade do subproduto glicerol. O país também se destaca pela grande produção de cana-de-açúcar e conseqüentemente de açúcar, gerando grande quantidade de melaço. Ambos, glicerol e melaço podem ser utilizados como matérias-primas de baixo custo no processo de produção do ácido glutâmico e como forma de diminuir e aproveitar mais apropriadamente os subprodutos industriais.

A biotina também apresentou como a segunda opção encontrada pelas pesquisas na produção de ácido glutâmico. Shimizu et al., (2003) infere que a produção de ácido glutâmico por *C. glutamicum* pode ser estimulada pela adição de detergentes ao meio de cultura, a utilização de antibióticos durante o crescimento da bactéria ou a utilização de concentrações sub-ótimas de biotina ao longo do crescimento celular. Os efeitos da adição de detergente e a utilização de concentração baixa de biotina foram relacionados ao decréscimo na produção da proteína DtsR1, possuindo similaridade com um dos componentes da Acetil-CoA carboxilase, enzima que catalisa a síntese de malonil-CoA, precursor para produção de ácidos graxos.

Pelo fato do ácido glutâmico ser uns dos principais aminoácidos produzido pelo processo fermentativo industrial, voltado para a indústria alimentícia, a diversificação de matérias-primas encontrada nas patentes é justificada. Com isso, Liu et al., (2019) destacam que com a otimização e o controle de processo de fermentação, a separação do produto e o processo de extração, o rendimento de ácido L-glutâmico tem aumentado ainda mais e o custo de produção foi reduzido. Para a produção de ácido L-glutâmico, o uso de fermentação rica em nutrientes e matéria prima barata é uma das principais estratégias para reduzir custos de produção.

É importante destacar que desde o sequenciamento completo do genoma do *C. glutamicum* (Ohnishi et al., 2002; Tauch et al., 2002a), se iniciou uma nova era de pesquisa com este organismo, possibilitando novas tendências e oportunidades para a indústria alimentícia. O desenvolvimento de novas gerações de cepas de produção estava previsto por abordagens genômicas usando transcriptômica e proteômica (HODGSON, 1998). Análises baseadas em genoma de *C. glutamicum* podem levar à detecção de novos genes-alvo, que serão relevantes para melhorar linhagens de produção industrial por engenharia genética. Além de análises em escala global, genes-alvo recém-detectados terão que ser mais investigados por ferramentas genéticas básicas.

A utilização de processos fermentativos utilizando o melaço da cana-de-açúcar como matéria prima vem demonstrando a possibilidade de ser uma fonte mais viável para a produção de ácido glutâmico, em razão do custo vantajoso e elevado rendimento do processo. (SOBRINHO et al., 2010). A produção industrial de ácido glutâmico por meio de processos fermentativos vem apresentando melhoria contínua em termos de rendimento, velocidade de produção e processo de purificação. O aprimoramento destes métodos tem otimizado a produção de ácido glutâmico permitindo à indústria satisfazer à crescente demanda por este realçador de sabor (SANO, 2009).

Novos estudos devem ser realizados e são sugeridos pela comunidade científica, buscando novas informações sobre a produção de ácido glutâmico através de processos fermentativos, visando o aumento de sua viabilidade, a influência da aeração durante os processos fermentativos, o emprego de novos resíduos industriais; caracterização do γ -PGA produzido e sua degradação em ácido glutâmico e sua ampliação de escala e aplicação industrial (MORAES, 2014).

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A evolução temporal das patentes referentes a tecnologia de produção de ácido glutâmico por fermentação mostrou um aumento significativo do número de documentos a partir do ano de 2016. O microrganismo mais utilizado nos processos de patentes foi o *Corynebacterium glutamicum*. Além disto, a China, juntamente com a empresa LANGFANG MEIHUA BIO TECH DEVELOPMENT CO LTDA foi a obtentora de todas as patentes do período de 2016 a 2021. Houve um aumento significativo no ano de 2020 devido ao retorno do interesse por diferentes processos de fermentação e diferentes matérias-primas para a produção de ácido glutâmico. A matéria prima mais utilizada nos processos fermentativos descrito nas patentes foi a glicose, seguida de biotina e xarope de milho.

A produção industrial de ácido glutâmico por meio de processos fermentativos vem apresentando melhoria contínua em termos de rendimento, velocidade de produção e processo de purificação. A utilização de matérias-primas com diferentes fontes de carbono vem sendo considerada pelas indústrias alimentícias o principal foco na obtenção de ácido glutâmico, visando uma maior viabilidade na otimização dos processos fermentativos.

REFERÊNCIAS

ABRAHAM, B. P.; MOITRA, S. D. Innovation assessment through patent analysis. **Technovation**, v. 21, n. 4, p. 245-252, 2001.

AESAR, A. et al. β -Amino Acids β -Amino Acids. **Fundamentals of Protein Structure and Function**, v. 52003, n. March, p. 2–3, 1998.

AKYÜZ, A.; ERSUS, S. Optimization of enzyme-assisted extraction of protein from the sugar beet (*Beta vulgaris* L.) leaves for alternative plant protein concentrate production. **Food Chemistry**, v. 335, n. July 2020, p. 127673, 2021.

ALBARRACIN, S. L. et al. **L-glutamate: a key amino acid for sensory and metabolic functions**, Caracas, v. 66, n. 2, p. 101-112, 2016.

ALI, S.; AHMED, S.; SHEIKH, M. A.; and HASHMI, A. S. Lysine production by L-homoserine resistant mutant of *Brevibacterium flavum*. **J. Chem. Soc. Pakistan**. 31(1): 97-102, 2009.

AMINO ACIDS MARKET SIZE, SHARE & TRENDS ANALYSIS REPORT BY SOURCE (Plant Based, Animal Based), By Product (L-glutamate, Lysine, Tryptophan), By Application, By Livestock, By Region, And Segment Forecasts, 2020 – 2027.

AMINO ACIDS MARKET SIZE, SHARE & TRENDS ANALYSIS REPORT BY SOURCE, By Product, By Application, By Livestock, By Region And Segment Forecasts, 2020 – 2027.

AMINOACIDS MARKET: GLOBAL INDUSTRY, ANALYSIS AND OPPORTUNITY ASSESSMENTS 2015-2025, by Future Market Insights © 199 3 **Nature Publishing Group** <http://www.nature.com/naturebiotechnology>. [s.d.].

AN, G. H.; SONG, K. B.; E SINSKEY, A. J. Redirection of carbon flux to lysine in a recombinant of *Corynebacterium lactofermentum* ATCC 21799 by limited supply of pantothenate. **Journal of Bioscience and Bioengineering**, 88(2), 168-172, 1999.

ARYUMAN, P. et al. Glutaminase-producing *Meyerozyma* (*Pichia*) *guilliermondii* isolated

from Thai soy sauce fermentation. **International Journal of Food Microbiology**, v. 192, p. 7–12, 2015.

BATISTA, J. M. et al. Metabolomic studies of amino acid analysis in *Saccharomyces* cells exposed to selenium and gamma irradiation. **Analytical Biochemistry**, v. 597, n. February, p. 113666, 2020.

BECKER, J.; WITTMANN, C. Bio-based production of chemicals, materials, and fuels - *Corynebacterium glutamicum* as versatile cell factory. **Curr Opin Biotechnol**, v. 23, 2012.

BUSCHKE, N. et al. Metabolic engineering of industrial platform microorganisms for biorefinery applications - Optimization of substrate spectrum and process robustness by rational and evolutive strategies. **Bioresource Technology**, v. 135, p. 544–554, 2013.

CALLEJO-LÓPEZ, J. A. et al. Versatile method to obtain protein- and/or amino acid-enriched extracts from fresh biomass of recalcitrant microalgae without mechanical pretreatment. **Algal Research**, v. 50, p. 102010, 2020.

D'ESTE, M.; ALVARADO-MORALES, M.; ANGELIDAKI, I. Amino acids production focusing on fermentation technologies – A review. **Biotechnology Advances**, v. 36, n. 1, p. 14–25, 2018.

DAS, P. R. et al. Profiling of volatile and non-phenolic metabolites—Amino acids, organic acids, and sugars of green tea extracts obtained by different extraction techniques. **Food Chemistry**, v. 296, n. May, p. 69–77, 2019.

EGLINTON, J. K.; LANGRIDGE, P.; EVANS, D. E. Thermostability variation in alleles of barley beta-amylase. **Journal of Cereal Science**, v. 28, n. 3, p. 301–309, 1998.

EL-DALATONY, M. M. et al. Biological Conversion of Amino Acids to Higher Alcohols. **Trends in Biotechnology**, v. 37, n. 8, p. 855–869, 2019.

EWART, J. F.; KIRBY, G. H.; RAYNER, J. D. Visualization of the relationship between Fischer and Haworth projections of monosaccharides by animation on a microcomputer.

Journal of Molecular Graphics, v. 12, n. 2, p. 153–159, 1994.

FICHTNER, M.; VOIGT, K.; SCHUSTER, S. The tip and hidden part of the iceberg: Proteinogenic and non-proteinogenic aliphatic amino acids. **Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects**, v. 1861, n. 1, p. 3258–3269, 2017.

GABA, R. et al. Molecular interactions of some non-essential amino acids in aqueous solutions of 1-methylimidazolium chloride at different temperatures. **Journal of Molecular Liquids**, v. 279, p. 711–718, 2019.

GARRO, M. S. et al. **Solid State Fermentation in Food Processing: Advances in Reactor Design and Novel Applications**. [s.l.] Elsevier, 2021.

GEUEKE, B.; HUMMEL, W. A new bacterial L-amino acid oxidase with a broad substrate specificity: Purification and characterization. **Enzyme and Microbial Technology**, v. 31, n. 1–2, p. 77–87, 2002.

GLOBAL FOOD AMINO ACID MARKET - growth, trends, covid-19 impact, and forecasts (2021 - 2026), by Mordor Intelligence

GU, P.; SU, T.; QI, Q. Novel technologies provide more engineering strategies for amino acid-producing microorganisms. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 100, n. 5, p. 2097–2105, 2016.

HE, X. et al. Enhanced l-lysine production from pretreated beet molasses by engineered *Escherichia coli* in fed-batch fermentation. **Bioprocess and Biosystems Engineering**, v. 38, n. 8, 2015.

HERNANDEZ-VALDES, J. A. et al. Enhancement of amino acid production and secretion by *Lactococcus lactis* using a droplet-based biosensing and selection system. **Metabolic Engineering Communications**, v. 11, n. March, p. e00133, 2020.

HIRASAWA, T.; WACHI, M. Glutamate fermentation-2: Mechanism of L-Glutamate overproduction in *Corynebacterium glutamicum*. **Advances in Biochemical**

Engineering/Biotechnology, v. 159, p. 57–72, 2017.

HIRASAWA, Takashi; SHIMIZU, Hiroshi. Recent advances in amino acid production by microbial cells. **Current opinion in biotechnology**, v. 42, p. 133-146, 2016.

HODGSON, J. Lion and Degussa apply genomics to fermentation. **Nat. Biotechnol.** 16, 715, 1998.

HOW AMINO ACIDS ARE MADE. Ajinomoto, São Paulo, 21 de maio. de 2021. Disponível em: < <https://www.ajinomoto.com/aboutus/amino-acids/how-amino-acids-are-made>>. Acesso em: 21 de maio de 2021.

HU, W. et al. Adaptive defensive mechanism of bioleaching microorganisms under extremely environmental acid stress: Advances and perspectives. **Biotechnology Advances**, v. 42, 2020.

HUBBARD, J. A.; BINDER, D. K. Glutamate Metabolism. **Astrocytes and Epilepsy**, p. 197–224, 2016.

HÜSER, A. T. et al. Rational Design of a *Corynebacterium glutamicum* Pantothenate Production Strain and Its Characterization by Metabolic Flux Analysis and Genome-Wide Transcriptional Profiling Rational Design of a *Corynebacterium glutamicum* Pantothenate Production Strain. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 71, n. 6, p. 3255–3268, 2005.

KINOSHITA, S., UDAKA, S., SHIMONO, M. Studies on the amino acid fermentation. I. Production of L-glutamic acid by various microorganisms. *J. Gen. Appl. Microbiol.* 3, 193/205, 1957.

LEE, K. H. et al. Enhanced production of unnatural amino acid-containing proteins in a cell-free protein synthesis system. **Journal of Industrial and Engineering Chemistry**, v. 37, p. 90–94, 2016.

LEUCHTENBERGER, W. Amino acids*/technical production and use. In: Rehm, H.J., Reed, G., Pühler, A., Stadler, P. (Eds.), **Biotechnology**, vol. 6. VCH, Weinheim, Germany, pp.

465/502, 1996.

LI, P. et al. Review Article Amino acids and immune function. **British Journal of Nutrition**, v. 98, n. 2, p. 237–252, 2007.

LIANG, Z. C. et al. Comparison of microbial communities and amino acid metabolites in different traditional fermentation starters used during the fermentation of Hong Qu glutinous rice wine. **Food Research International**, v. 136, n. December 2019, p. 109329, 2020.

LIMA, A. C. S et al. *Corynebacterium*: abordagem genômica, relógio molecular e surgimento da patogenicidade. 2019.

LIU, Q. et al. The impact of PHB accumulation on l-glutamate production by recombinant *Corynebacterium glutamicum*. **Journal of Biotechnology**, v. 132, n. 3, p. 273–279, 2007.

LIU, S. et al. A metagenomic analysis of the relationship between microorganisms and flavor development in Shaoxing mechanized huangjiu fermentation mashes. **International Journal of Food Microbiology**, v. 303, n. September 2018, p. 9–18, 2019.

LIU, X. Effects of proteases on L-glutamic acid fermentation. **Bioengineered**, v. 10, n. 1, p. 646–658, 2019.

MA, Q. et al. Systems metabolic engineering strategies for the production of amino acids. **Synthetic and Systems Biotechnology**, v. 2, n. 2, p. 87–96, 2017.

MALULY, H. D. B. **Produção industrial de substâncias que conferem o gosto umami**. 2021. <https://www.portalumami.com.br/estudos-cientificos/producao-industrial-de-substancias-que-conferem-o-gosto-umami/>

MATSUMOTO, K. et al. Production of poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) in recombinant *Corynebacterium glutamicum* using propionate as a precursor. **Journal of Biotechnology**, v. 152, n. 4, p. 144–146, 2011.

MOTTA, C. et al. Amino acid profile of foods from the Portuguese Total Diet Pilot Study.

Journal of Food Composition and Analysis, v. 92, n. July 2019, 2020.

MORAES, L. P de et al. Produção do ácido gamma-poliglutâmico a partir dos subprodutos, como o glicerol e o melão, e estudo posterior de sua hidrólise. 2014.

MWENE-MBEJA, T. M. et al. Enzymatic reactions in the production of biomethane from organic waste. **Enzyme and Microbial Technology**, v. 132, n. July 2019, p. 109410, 2020.

NSHIMIYIMANA, P.; LIU, L.; DU, G. Engineering of L-amino acid deaminases for the production of α -keto acids from L-amino acids. **Bioengineered**, v. 10, n. 1, p. 43–51, 2019.

OHNISHI, J.; MITSUHASHI, S.; HAYASHI, M.; ANDO, S.; YOKOI, H.; OCHIAI, K.; IKEDA, M. A novel methodology employing *Corynebacterium glutamicum* genome information to generate a new L-lysine-producing mutant. **Appl. Microbiol. Biotechnol.** 58, 217/223, 2002.

OKINO, S.; INUI, M.; YUKAWA, H. Production of organic acids by *Corynebacterium glutamicum* under oxygen deprivation. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 68, n. 4, p. 475–480, 2005.

PARK, J. H. et al. Rational Design of Escherichia coli for. 2012.

PÉREZ-DÍAZ, I. M. et al. Reassessment of the succession of lactic acid bacteria in commercial cucumber fermentations and physiological and genomic features associated with their dominance. **Food Microbiology**, v. 63, n. 2017, p. 217–227, 2017.

POLANOWSKA, K. et al. Effect of tempe fermentation by three different strains of *Rhizopus oligosporus* on nutritional characteristics of faba beans. **Lwt**, v. 122, n. July 2019, 2020.

PUIGSERVER, P. **Signaling Transduction and Metabolomics**. Seventh Ed ed. [s.l.] Elsevier Inc., 2018.

QI, Z. et al. Improving fermented quality of cider vinegar via rational nutrient feeding strategy. **Food Chemistry**, v. 224, p. 312–319, 2017.

ROGERO, M. M.; TIRAPEGUI, J. Aspectos atuais sobre aminoácidos de cadeia ramificada e exercício físico. **Revista Brasileira de Ciências Farmaceuticas/Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 44, n. 4, p. 563–575, 2008.

ROZGA, M. et al. Effects of Micronutrients or Conditional Amino Acids on COVID-19-Related Outcomes: An Evidence Analysis Center Scoping Review. **Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics**, 2020.

SANCHEZ, S.; DEMAIN, A. L. **Fermentation (Industrial): Production of Amino Acids**. Second Edi ed. [s.l.] Elsevier, v. 1, 2014.

ŞANLIER, N.; GÖKCEN, B. B.; SEZGIN, A. C. Health benefits of fermented foods. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 59, n. 3, p. 506–527, 2019.

SAMPAIO, R. F.; MANCINI, M. C. Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. **Brazilian Journal of Physical Therapy**, v. 11, p. 83-89, 2007.

SANO, C. History of glutamate production. **American Journal of Clinical Nutrition**, 190, pp. 728-732, 2009.

SHIMIZU, K. Main metabolism. **Bacterial Cellular Metabolic Systems**, p. 1–54, 2013.

SIMPSON, R.; SASTRY, S. K. **Chemical and bioprocess engineering: Fundamental concepts for first-year students**. [s.l: s.n.].

SHI, F.; XU, Z.; CEN, P. Optimization of γ -polyglutamic acid production by *Bacillus subtilis* ZJU-7 using a surface-response methodology, *Biotechnology and Bioprocess Engineering*, 11, 251-257, 2006b.

SHIMIZU, H. et al. Effects of the changes in enzyme activities on metabolic flux redistribution around the 2-oxoglutarate branch in glutamate production by *Corynebacterium glutamicum*. **Bioprocess and biosystems engineering**, v. 25, n. 5, p. 291-298, 2003.

SINZ, Q. et al. A hydrolase from *Lactobacillus sakei* moonlights as a transaminase. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 79, n. 7, p. 2284–2293, 2013.

SOBRINHO, R. S., SCHVARZ, L. H. C., SALÉ, N. A. C., AMARAL, M. R. S., BORTOLI, E. C. Contribuição da cadeia produtiva de cana-de-açúcar (*Saccharum officinarum*) no sabor dos alimentos. *Ambiência - Revista do Setor de Ciências Agrárias e Ambientais*. 6(1), pp. 37-46, 2010.

SONG, W. et al. **Biocatalytic derivatization of proteinogenic amino acids for fine chemicals**. [s.l.] Elsevier Inc, v.40, 2020.

TAUCH, A.; HOMANN, I.; MORMANN, S.; RUBERG, S.; BILLAULT, A.; BATHE, B.; BRAND, S.; BROCKMANN-GRETZA, O.; RUCKERT, C.; SCHISCHKA, N.; WRENGER, C.; HOHEISEL, J.; MOCKEL, B.; HUTHMACHER, K.; PFEFFERLE, W.; PUHLER, A.; KALINOWSKI, J. Strategy to sequence the genome of *Corynebacterium glutamicum* ATCC 13032: use of a cosmid and a bacterial artificial chromosome library. **J. Biotechnol.** 95, 25/38, 2002a.

TAVARES, C. R. O. et al. 15N-labeled glycine synthesis. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 78, n. 3, p. 441–449, 2006.

TOKUYAMA, K. et al. Data science-based modeling of the lysine fermentation process. **Journal of Bioscience and Bioengineering**, v. 130, n. 4, p. 409–415, 2020.

TRIPATHY, D. B. et al. Synthesis, chemistry, physicochemical properties and industrial applications of amino acid surfactants: A review. **Comptes Rendus Chimie**, v. 21, n. 2, p. 112–130, 2018.

WANG, W. et al. Comparison and optimization of extraction methods of extracellular polymeric substances in anammox granules: From maintaining protein secondary structure perspective. **Chemosphere**, v. 259, p. 127539, 2020.

WANG, W.; ZHOU, X.; LIU, Y. Characterization and evaluation of umami taste: A review. **TrAC - Trends in Analytical Chemistry**, v. 127, p. 115876, 2020.

YAMAMOTO, S. et al. Strain optimization for efficient isobutanol production using *Corynebacterium glutamicum* under oxygen deprivation. **Biotechnology and Bioengineering**, v. 110, n. 11, p. 2938–2948, 2013.

YIN, Y.; CHENG, C.; FANG, W. Effects of the inhibitor of glutamate decarboxylase on the development and GABA accumulation in germinating fava beans under hypoxia-NaCl stress. **RSC Advances**, v. 8, n. 36, p. 20456–20461, 2018.

YU, Y.; FUKAGAWA, N. K. **Chapter 2 - Protein and amino acids**. [s.l.] Elsevier Inc., 2020.

ZHOU, H. et al. Jo ur l P. **Materials & Design**, p. 108947, 2020.

ANEXO A

Tabela 1. Patentes desenvolvidas nos últimos 5 anos envolvendo as novas tecnologias de produção e fermentação de ácido glutâmico, Lavras, MG, 2021.

Ano	Código	Microorganismo	Matéria-prima	Descrição do processo.
2021	CN1123 22673A	<i>Corynebacteriu m glutamicum</i>	Glicose, licor de maceração de milho, DL- metionina, uréia	Ácido fúlvico e carbonato de magnésio são adicionados durante o processo de fermentação, o que melhora a eficiência da fermentação e reduz a produção de subprodutos.
2021	CN1125 01222A	<i>Brevibacterium lactofermentum</i>	Licor hidrolisado de farinha de soja, ácido fosfórico, metionina, betaína, sulfato de manganês	A invenção descreve um método de fermentação de ácido glutâmico e pertence ao campo técnico da fermentação de ácido glutâmico. O método de fermentação de ácido glutâmico compreende um estágio de cultura em frasco de agitação de cepa de fermentação, um estágio de cultura ampliada de tanque de semeadura de primeiro estágio, um estágio de cultura ampliada de tanque de semeadura de segundo estágio e um estágio de fermentação, em que, no estágio de fermentação, um meio de fermentação com zero concentração de açúcar base, é adotada, e um modo de fermentação tradicional de adição inicial de glicose em alta concentração é substituído por um modo de alimentação no início. O método tem os efeitos benéficos de que os problemas de que a glicose em alta concentração pode gerar reações de caramelização sérias no processo de esterilização em alta temperatura e amônia líquida com concentração local excessivamente alta podem gerar reações colaterais com a glicose em alta

				concentração são resolvidos. Comparado com um modo de fermentação tradicional de adicionar inicialmente a glicose em alta concentração, o tempo de fermentação é ainda mais reduzido.
2020	CN1108 35638A	<i>Brevibacterium flavum</i>	Glicose, hidrólise de farinha de soja, biotina	Processo de extração é caracterizado pelo fato de que o processo de produção usa um meio de fermentação preparado a partir da hidrolização de farelo de soja.
2020	CN1114 11131A	<i>Corynebacteriu m acetoacetophilu s</i>	Licor de maceração de milho, uréia, tiamina, biotina	A presente invenção fornece um método para a produção fermentativa de ácido glutâmico. Este método aumenta muito a produção de ácido glutâmico, controlando o fluxo de glicose no meio de fermentação durante o período de produção de ácido. As bactérias são inoculadas em um fermentador de 10L e fermentadas por 35 horas, o que pode fazer com que a produção de ácido glutâmico no caldo de fermentação chegue a 127g / L.
2020	CN1116 21530A	<i>Brevibacterium flavum</i>	Glicose, extrato de levedura, biotina	A presente invenção é realizada desta forma, um método de fermentação semicontínuo para a produção de ácido glutâmico, incluindo as seguintes etapas: Etapa 1. Cultura de sementes: A cepa de ácido glutâmico sensível à temperatura é cultivada a 30-32 ° C e pH 7,0- 7.1 para preparar o líquido da semente; Etapa 2. Cultura de fermentação: o líquido da semente é conectado ao meio de cultura, a fermentação semicontínua é adotada e a ração é adicionada durante o processo de fermentação.
2020	CN1107 34938A	<i>Bacillus subtilis</i>	Farinha de carne bovina, cloreto de sódio, agár, peptina	A invenção divulga o <i>Bacillus subtilis</i> YB18 e a aplicação da produção por fermentação de ácido poli gama-glutâmico de alto peso molecular (gama-PGA). A aplicação é sintetizar gama-PGA de alto peso molecular usando o <i>Bacillus subtilis</i> YB18 com água amarela do subproduto de baijiu como matriz por meio de fermentação profunda líquida.
2020	CN1119 61694A	<i>Corynebacteriu m glutamicum</i>	Fitase, xilanase e hemicelulase	A invenção melhora a taxa de utilização de nutrientes no licor de maceração de milho, melhora a clareza do líquido de fermentação, melhora a estabilidade da fermentação, melhora a qualidade do produto e reduz o consumo de material e o custo de produção
2020	CN1119 25953A	<i>Corynebacteriu m glutamicum</i>	Glicose, oligopeptídeo de soja, biotina, vitamina B1	O método compreende as seguintes etapas: fusão do protoplasto entre <i>Corynebacterium glutamicum</i> A e <i>Corynebacterium glutamicum</i> B, execução de mutação e regeneração para que a cepa seja obtida.

2020	CN1109 23275A	<i>Brevibacterium flavum</i>	Glicose, extrato de levedura, biotina	O processo de fermentação e extração do ácido glutâmico é caracterizado pelo fato de que o processo inclui as seguintes etapas: o líquido da semente da bactéria produtora de ácido glutâmico é conectado a um tanque de fermentação equipado com um meio de fermentação para a cultura de fermentação, e o líquido de fermentação é coletado; centrifugue o caldo de fermentação, colete o líquido da camada superior, depois filtre com membrana de cerâmica, colete o líquido de filtração e, em seguida, conduza a filtração por membrana de ultrafiltração para coletar o ultrafiltrado; em seguida, passe o evaporador de placa multiefeito para evaporar e concentrar em baixa temperatura para obter o líquido concentrado de ácido glutâmico, ajustar o pH do concentrado de ácido glutâmico ao ponto isoeletrico do ácido glutâmico com ácido sulfúrico. Após a precipitação do ácido glutâmico, cristais úmidos são obtidos por filtração e secos para se obter o produto de ácido glutâmico
2020	CN1115 34552A	<i>Corynebacteriu m bacterium</i>	Sacarose, cloreto de cálcio, peptina, biotina, cloridrato de tiamina	A invenção fornece um método para a produção de ácido L glutâmico por fermentação. O método compreende as seguintes etapas: modificar um gene para codificar DNA metilase em um cromossomo de uma Corynebacterium bacterium para reduzir a atividade e / ou quantidade de expressão da DNA metilase; e produzir o ácido L glutâmico pela fermentação da bactéria obtida por modificação. Além disso, a invenção também fornece um método para o tratamento do licor de fermentação de ácido glutâmico.
2020	CN1113 94291A	<i>Corynebacteriu m glutamicum</i>	Glicose, sulfato de magnésio heptahidratado, polpa de milho, sulfato de manganês, uréia	O problema técnico a ser resolvido pela presente invenção é fornecer uma glutamina recombinante que pode produzir L-alanina, L-tirosina, L-valina, L-cistina, L-metionina e outros subprodutos ácido Corynebacterium.
2020	CN1108 78325A	<i>Corynebacteriu m glutamicum</i>	Glicose, extrato de levedura, hidroxietilamina, biotina	O meio de fermentação otimizado compreende um meio de fermentação A e um meio de fermentação B, em que o meio de cultura de fermentação A é adicionado em primeiro lugar e, em seguida, o meio de fermentação B é adicionado após 12 horas ou mais. O meio de fermentação é composto de duas partes, o meio de fermentação A se concentra na melhoria da proliferação da

				<p>cepa e o meio de fermentação B se concentra na síntese e secreção de ácido glutâmico; e através da cooperação mútua dos meios de fermentação A e B, o rendimento de ácido glutâmico é melhorado.</p>
2020	CN1109 04168A	<i>Brevibacterium flavum</i>	Glicose, extrato de levedura, hidroxietilamina, biotina	<p>Um método para melhorar a taxa de conversão da fermentação de ácido glutâmico inclui as seguintes etapas: o líquido de semente de <i>Brevibacterium flavum</i> produtor de ácido glutâmico é conectado ao meio de fermentação A para a cultura de fermentação, e a cultura de fermentação é de 18-24h; em seguida, adicione o meio de fermentação B, continue a fermentação e o cultivo por mais de 24h, colete o caldo de fermentação; controlar o tempo total de fermentação para 48-50h; quando a fermentação atingir 30h, adicionar uma solução aquosa de K₂HPO₄ com concentração de 15-25g / L a uma vazão de 5ml / min, e interromper a adição 2h antes do final da fermentação;</p>
2019	CN1095 04719A	<i>Brevibacterium flavum</i>	Glicose, glicerol, biotina, ácido fúlvico, terebintina	<p>O método para aumentar a taxa de produção de ácido e a taxa de extração do ácido glutâmico compreende as seguintes etapas: colocar uma solução de semente de <i>brevibacterium flavum</i> para produzir o ácido glutâmico em um tanque de fermentação cheio com meio de fermentação para realizar o cultivo de fermentação; quando a solução de semente de <i>brevibacterium flavum</i> é fermentada por 24 horas, separando-se uma solução de fermentação no tanque de fermentação por meio de uma membrana cerâmica; drenar um licor de filtro; colocar o talo concentrado de volta no tanque de fermentação; e, entretanto, suplementar um meio de fermentação B ao tanque de fermentação; e continuando a realizar a fermentação por 16 h para finalizar a fermentação.</p>
2019	CN1108 45346A	<i>Brevibacterium flavum</i>	Glicose, xarope de milho, biotina, hidroxietilamina	<p>Um método para a produção industrial de ácido L-lisina-L-glutâmico é caracterizado pelo fato de que as etapas do método são as seguintes: a) Solução de preparação: Em água limpa, primeiro adicionar L-lisina e depois ácido L-glutâmico para preparar a solução da matéria-prima; b) Reação à temperatura normal: Após a reação à temperatura normal não exceder 60min, adicione um agente descolorante para descolorir e, em</p>

				<p>seguida, filtre para um tanque de concentração; c) Concentrado sob pressão reduzida: Após aquecimento até 65-75 ° C, concentração sob pressão reduzida não superior a 50 ° Bé, pare de mexer após resfriamento a 20-25 ° C e espere que os cristais parem; d) Cristalização em agitação: Após o aparecimento dos cristais de ácido L-lisina-L-glutâmico, continue a agitar e mantenha a concentração em baixa temperatura até que uma grande quantidade de cristais precipite; e) Obtenção do produto acabado: resfriamento à temperatura ambiente, centrifugação e secagem para obtenção do produto acabado de ácido L-lisina-L-glutâmico.</p>
2019	CN1100 29134A	<i>Brevibacterium flavum</i>	Glicose, xarope de milho, biotina	<p>A presente invenção foi alcançada pelas seguintes soluções técnicas. Um processo para produzir e extrair ácido glutâmico, compreendendo as etapas de: etapa 1) fermentação do ácido glutâmico por <i>Brevibacterium flavum</i>, etapa 2) centrifugação, filtração e concentração, etapa 3) isoeletricamente, secagem.</p>
2018	CN1082 50278A	<i>Corynebacteriu m glutamicum</i>	Glicose, sulfato de amônio, biotina, soja hidrolisada	<p>A invenção descobre que ocorrem 3 mutações diferentes no gene que codifica a proteína exportadora de ácido glutâmico yggB, as três mutações são introduzidas no tipo selvagem ATCC13032 e o resultado mostra que a proteína YggB torna-se um estado ativado, aumentando assim o rendimento de L-glutâmico ácido. Ao introduzir as mutações yggB no ATCC13032 de um gene odhA inativado, o rendimento de ácido L-glutâmico é ainda maior.</p>
2018	CN1076 02403A	<i>Corynebacteriu m glutamicum</i>	Ácido sulfúrico, glutamato monossódico	<p>A invenção refere-se ao campo técnico da cristalização e, em particular, descreve um método de preparação de ácido L-glutâmico. O método de preparação compreende as seguintes etapas: (1) dissolução do glutamato monossódico com água purificada para obter uma solução de glutamato monossódico; (2) adição de ácido sulfúrico à solução de glutamato monossódico, ajuste do pH para 4,3 a 6,0, interrupção da adição de ácido sulfúrico após a separação do cristal e agitação até o pH não aumentar; (3) adicionar continuamente o ácido sulfúrico na etapa (2), ajustar o pH para ser menor ou igual a 3,9, realizar o tratamento de agitação e realizar o tratamento de crescimento de cristal para obter polpa de</p>

				<p>cristal; e (4) realização de tratamento por filtração centrífuga ou por sucção e tratamento de secagem na polpa de cristal para obter o ácido L-glutâmico.</p>
2017	CN2067 51844U	<i>Corynebacteriu m glutamicum</i>	Glicose, xarope de milho, sulfato ferroso, sulfato de magnésio	<p>O modelo de utilidade fornece um dispositivo de fermentação de ácido glutâmico, incluindo cilindro de fermentação, gerador supersônico e sistema de circulação de bomba de diafragma, gerador supersônico passa pelo acoplamento do corpo do frasco da bomba de diafragma e cilindro de fermentação, o dispositivo de fermentação de ácido glutâmico realiza processamento ultrassônico contínuo para o fluido zimótico espremer no gerador supersônico em sucessão através do fluido zimótico com o cilindro de fermentação sob intensidade diferente, em seguida, espremer no cilindro de fermentação e perceber a circulação melhorando a permeabilidade da membrana celular e, em seguida, melhorou a velocidade ácida do produto de ácido glutamínico e ácido sacárico taxa de conversão.</p>
2017	CN1070 58416A	<i>Corynebacteriu m glutamicum</i>	Glicose, xarope de milho, uréia, sulfato ferroso, sulfato de magnésio	<p>A invenção pertence ao campo técnico da preparação de aminoácidos e divulga uma tecnologia de fermentação para refinamento do ácido glutâmico. A tecnologia compreende as seguintes etapas: etapa 1) preparação de uma solução de semente; etapa 2) preparação de uma solução de fermentação; etapa 3) separação; etapa 4) concentração e cristalização. Com a adoção da tecnologia, a eficiência da produção do ácido de fermentação é aprimorada, e a pureza e o rendimento de um produto obtido com a tecnologia de separação e purificação são elevados.</p>
2017	JP20170 79705A	<i>Microbacterium ammoniophilum</i>	Glicose, extrato de levedura, glicerol, biotina	<p>É um objetivo da presente invenção desenvolver uma nova técnica para melhorar a capacidade de produção de ácido glutâmico de L-aminoácido de bactérias corineformes e fornece um método para produzir eficientemente L-aminoácido de ácido glutâmico. Meios para resolver os problemas Como resultado de pesquisa intensiva para resolver os problemas acima mencionados, os presentes inventores descobriram que, ao modificar a bactéria corineforma de modo a aumentar a atividade dos transportadores de absorção de ácido α-cetoglutárico (α-KG), a</p>

				<p>corineforma bactéria A capacidade de produção de aminoácidos do ácido glutâmico pode ser melhorada, completando assim a presente invenção</p>
2017	CN1068 01073A	<i>Brevibacterium flavum</i>	<p>Amido hidrolisado, farelo de soja hidrolisado, cloreto de potássio, sulfato de magnésio</p>	<p>A invenção se refere a um método de produção de fermentação de ácido glutâmico do tipo termo-sensível para substituir uma parte do hidrolisado de polpa de feijão por hidrolisado de licor de maceração de milho. No processo de fermentação, o licor de maceração de milho hidrolisado é adotado para substituir uma parte do hidrolisado de polpa de feijão em um processo de fermentação de ácido glutâmico do tipo termossensível para preparar um meio de cultura de fermentação e, portanto, o ácido glutâmico pode ser produzido de uma forma de fermentação.</p>
2017	CN1069 06255A	<i>Corynebacteriu m glutamicum</i>	<p>Glicose, xarope de milho, melaço, ácido fosfórico, hidróxido de sódio</p>	<p>Um meio de fermentação é preparado a partir de ácido fosfórico em vez de fosfato usado em uma tecnologia de fermentação subótima de biotina em um processo de produção de fermentação e é aplicado à produção de fermentação de ácido glutâmico. De acordo com o método, o ácido fosfórico é adotado para substituir o fosfato para a preparação do meio de fermentação em um processo de fermentação, então o PH do meio de fermentação é neutralizado com uma substância alcalina, de forma que por um lado, o defeito do meio de fermentação é propenso a mistura não uniforme devido ao fato de que a dissolução completa do fosfato na água precisa de um tempo maior pode ser superada, o tempo de preparação do meio de fermentação é reduzido e a produtividade é aumentada; por outro lado, a taxa de produção de ácido pode ser aumentada, a produção de ácido de talos é promovida, finalmente, o nível de produção de ácido é notavelmente aumentado e pode ser aumentado em cerca de 15%, e o rendimento de ácido glutâmico e a taxa de conversão de ácido sacárico são aumentados.</p>
2017	CN1072 27324A	<i>Brevibacterium flavum</i>	<p>Glicose, cloreto de potássio, sulfato de manganês, xarope de milho, melaço</p>	<p>A invenção fornece uma tecnologia de fermentação submoderada de biotina de ácido glutâmico. Usando um tanque de fermentação e uma tecnologia de acoplamento de membrana, a diálise de filtração é realizada no processo de fermentação para separar o ácido</p>

				<p>glutâmico de uma solução de fermentação no tempo, de modo que a regulação de feedback causada por ácido glutâmico em alta concentração na solução de fermentação seja evitada</p>
2017	CN1072 27324A	<i>Corynebacteriu m glutamicum</i>	<p>Cloreto de potássio, sulfato de manganês, xarope de milho, melação</p>	<p>A invenção fornece uma tecnologia de fermentação submoderada de biotina de ácido glutâmico. Usando um tanque de fermentação e uma tecnologia de acoplamento de membrana, a diálise de filtração é realizada no processo de fermentação para separar o ácido glutâmico de uma solução de fermentação no tempo, de modo que a regulação de feedback causada por ácido glutâmico em alta concentração na solução de fermentação seja evitada; através da adoção de uma fórmula específica de meio de cultura de fermentação para diálise, é realizada a refermentação, de forma que a eficiência de utilização da bactéria e a taxa de conversão açúcar-ácido sejam melhoradas; além disso, por meio da diálise de filtração após um certo período de fermentação, os subprodutos tóxicos na solução de fermentação podem ser separados no tempo, de modo que a inibição da produção de ácido bacteriano seja reduzida; portanto, na tecnologia de fermentação fornecida pela invenção, por meio da fermentação de diálise, uma tecnologia de refermentação da bactéria é alcançada, o ciclo de produção de ácido da fermentação de ácido glutâmico é prolongado e a eficiência de utilização da bactéria e a taxa de conversão de açúcar-ácido são melhoradas.</p>
2016	CN1082 50278A	<i>Corynebacteriu m glutamicum</i>	<p>Glicose, sulfato de amônio, biotina, soja hidrolisada, agár em pó, peptina</p>	<p>A cepa fornecida pela presente invenção pode ser fermentada por 24 horas, e o rendimento de ácido glutâmico pode chegar a 25 g / L.</p>