

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКАЯ БИОЛОГИЯ

Обзорная статья  
УДК 60.606:62.09.39  
EDN: LQHTED  
DOI: 10.21285/achb.905



## Каротиноиды: обзор основных биотехнологических способов и условий получения

В.В. Ядерец✉, Н.В. Карпова, Е.В. Глаголева,  
К.С. Петрова, А.С. Шibaева, В.В. Джавахия

Российский биотехнологический университет, г. Москва, Российская Федерация

**Аннотация.** Каротиноиды представляют собой группу изопреноидных пигментов, обладающих высокой биологической активностью, не ограниченной провитаминными свойствами. Благодаря способности участвовать в окислительно-восстановительных реакциях, каротины все чаще рассматриваются в качестве перспективных соединений в системах профилактики и коррекции сердечно-сосудистых и нейродегенеративных нарушений, онкологии и других заболеваний. Каротиноиды широко используются при изготовлении пищевых добавок и красителей, кормов для аквакультуры, сельскохозяйственных животных и птиц, а также в нутрицевтике и косметике. При составлении оптимальных рационов кормления отдельно рассматривается питательность по витамину А, поскольку данный витамин является жизненно необходимым для нормального роста, развития, поддержания и воспроизводства. Основным предшественником витамина А является  $\beta$ -каротин, поступающий в организм исключительно с растительными кормами. Однако содержащийся в растительном сырье каротин является неустойчивым соединением, в связи с чем становится актуальным использование кормовых добавок, содержащих в своем составе в числе прочего и  $\beta$ -каротин. В промышленности каротиноиды получают путем или химического, или биологического синтеза. При этом большую часть – 80–90% каротиноидов – получают путем именно химического синтеза. В то же время запрос общества на экологизацию производства диктует необходимость поиска альтернативных путей получения каротиноидов. В данной статье представлен обзор основных биотехнологических способов получения каротинов с использованием ряда микроорганизмов, включая микроводоросли, бактерии и грибы, а также проанализировано влияние условий культивирования на выход целевых пигментов.

**Ключевые слова:** каротиноиды, микроорганизмы, биосинтез, биотехнологический способ получения, условия культивирования

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (тема № 123012000071-1).

**Для цитирования:** Ядерец В.В., Карпова Н.В., Глаголева Е.В., Петрова К.С., Шibaева А.С., Джавахия В.В. Каротиноиды: обзор основных биотехнологических способов и условий получения // Известия вузов. Прикладная химия и биотехнология. 2024. Т. 14. N 1. С. 41–54. DOI: 10.21285/achb.905. EDN: LQHTED.

PHYSICOCHEMICAL BIOLOGY

Review article

## Carotenoids: Overview of the main methods and conditions of their preparation

Vera V. Yaderets✉, Natalya V. Karpova, Elena V. Glagoleva,  
Kseniya S. Petrova, Alexandra S. Shibaeva, Vahtang V. Dzhevakhia

Russian Biotechnological University, Moscow, Russian Federation

**Abstract.** Carotenoids represent a group of isoprenoid pigments whose high biological activity is not limited to their provitamin properties. Due to their ability to participate in redox reactions, carotenes are increasingly considered as promising compounds in the prevention and correction of cardiovascular and neurodegenerative disorders, as well as in oncology and the treatment of various other diseases. Carotenoids are widely used in the manufacture

© Ядерец В.В., Карпова Н.В., Глаголева Е.В., Петрова К.С., Шibaева А.С., Джавахия В.В., 2024

of food additives and dyes, feed for aquaculture, farm animals and poultry, as well as in so-called nutraceuticals and cosmetics. When formulating optimal feeding rations, vitamin A nutrition is often considered separately due to its vital role in normal growth, development, maintenance and reproduction. The main precursor of vitamin A is  $\beta$ -carotene, which naturally enters the body exclusively via vegetable-based provender. However, since the carotene contained in plant raw materials is an unstable compound, the use of feed additives containing  $\beta$ -carotene becomes relevant. In industry, carotenoids can be produced either by chemical or biological synthesis. However, the majority of carotenoids – 80–90% – are obtained by chemical synthesis. At the same time, public demand for sustainable production dictates the need to find alternative approaches for obtaining this valuable commodity. The article provides an overview of the main biotechnological methods for the production of carotenes using various microorganisms, including microalgae, bacteria and fungi, as well as analysing the effect of culture conditions on the yield of target pigments.

**Keywords:** carotenoids, microorganisms, biosynthesis, biotechnological production methods, culture conditions

**Funding.** The Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation supported the research (theme no. 123012000071-1).

**For citation:** Yaderets V.V., Karpova N.V., Glagoleva E.V., Petrova K.S., Shibaeva A.S., Dzhavakhiya V.V. Carotenoids: Overview of the main methods and conditions of their preparation. *Izvestiya Vuzov. Prikladnaya Khimiya i Biotekhnologiya = Proceedings of Universities. Applied Chemistry and Biotechnology*. 2024;14(1):41-54. (In Russian). DOI: 10.21285/achb.905. EDN: LQHTED.

## ВВЕДЕНИЕ

Каротиноиды (от лат. *carota* – морковь и греч. *eidos* – вид) представляют собой группу органических окрашенных пигментов, синтезируемых высшими растениями, водорослями, фототрофными бактериями, а также некоторыми мицелиальными грибами и дрожжами [1–3]. Животные, в свою очередь, не способны синтезировать каротиноиды *de novo*. Каротиноиды представляют собой самую многочисленную группу органических пигментов. Так, к 2018 году получены данные о структуре 850 каротиноидов [2], а к 2021 году определена структура 1158 представителей данной группы соединений, синтезируемых более чем 691 видом организмов [4]. По химическому строению каротиноиды являются терпеноидами, чей углеродный скелет построен из восьми  $C_5$ -изопреновых единиц изопентилдифосфата. В связи с этим каротиноиды также называют  $C_{40}$ -изопреноидами [2, 5]. Кроме того, исследования ряда природных источников позволили идентифицировать каротины, состоящие из 45–50 атомов углерода. Данные соединения, выделенные в основном из нефотосинтезирующих микроорганизмов, получили название  $C_{50}$ -каротиноиды, или высшие каротиноиды. Каротиноиды, включающие менее 40 атомов углерода, получили название апокаротиноиды [2, 6].

В микробных или растительных клетках каротиноиды могут как находиться в свободной форме, так и образовывать гликозиды, каротино-белковые комплексы или эфиры с длинноцепочечными жирными кислотами.

Существует несколько способов классификации каротиноидов. Наиболее известный из них основан на разделении данной группы соединений на каротины, содержащие только углерод и водород (рис. 1), и ксантофиллы, другими словами, гидроксикаротиноиды, в структуры которых включен атом кислорода (рис. 2) [2]. В молекулах каротинов встречаются семь разных концевых групп, и каждая такая группа обозначается отдельной греческой буквой ( $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\epsilon$ ,  $\chi$ ,  $\kappa$ ,  $\phi$ ,  $\psi$ ) [5].

Цвет каротиноидов и его интенсивность также обусловлены числом сопряженных двойных связей [3, 5]. Так, например, алифатические полиены, содержащие до пяти двойных связей, характеризуются отсутствием цвета. К таким каротиноидам относятся фитоен и фито-

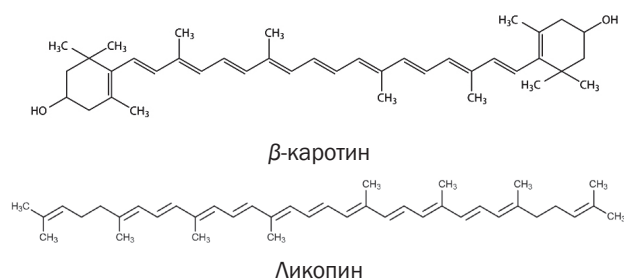


Рис. 1. Структура  $\beta$ -каротина и ликопина

Fig. 1. Structure of  $\beta$ -carotene and lycopene



Рис. 2. Структура зеаксантина и астаксантина

Fig. 2. Structure of zeaxanthin and astaxanthin

флуен, содержащиеся в бананах, яблоках, абрикосах, авокадо и некоторых цитрусовых. Ликопин и астаксантин, имеющие одиннадцать и тринадцать сопряженных двойных связей соответственно, в свою очередь, имеют красный цвет [3].

Высокая биологическая активность каротиноидов, не ограниченная провитаминными свойствами, обуславливает не ослабевающий интерес исследователей со всего мира к данной группе соединений и поиску эффективных способов их получения. Об этом можно судить по достаточно большому количеству научно-

исследовательских и обзорных статей, представленных в известных англоязычных научных поисковых системах. В русскоязычном сегменте научных публикаций обзоры, содержащие актуальные и обобщенные данные о способах и методах получения каротиноидов, отсутствуют. В связи с этим цель проведенной работы состояла в систематизации и обобщении имеющихся данных об основных продуцентах и способах получения каротиноидов, их преимуществах и недостатках. Несомненно, представленный обзор будет полезен для российских ученых, работающих в данном направлении науки.

### **ОСНОВНЫЕ СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ КАРОТИНОИДОВ**

Получение каротиноидов в промышленных масштабах может осуществляться несколькими способами.

Первый из них представляет собой химический синтез. В частности, таким образом производятся астаксантин, кантаксантин и  $\beta$ -каротин [7, 8].

Второй способ основан на получении каротиноидов из природных источников – растений и водорослей – путем экстракции [9]. Так, например, основными источниками фукоксантина являются бурые водоросли *Laminaria japonica*, *Undaria pinnatifida*, *Hizikia usiformis*, *Sargassum* spp. и *Fucus* spp. Астаксантин получают из микроводорослей *Haematococcus pluvialis*, *Chlorella zofingiensis* и *Chlorococccum* sp. Лютеин и зеаксантин – из микроводорослей *Scenedesmus* spp., *Chlorella* spp. и *Spirulina* spp., а также красных водорослей *Rhodophyta* spp. [10, 11].

Наконец, третий способ получения каротиноидов – биосинтетический. Он основан на использовании

различных микробных культур – грибов, дрожжей и бактерий, а также вышеупомянутых микроводорослей.

Биотехнологическое производство каротиноидов с использованием штаммов нитчатых грибов и дрожжей. Несмотря на то что грибы не относятся к фотоавтотрофным организмам (таким, как растения и водоросли), некоторые их виды способны синтезировать и накапливать разнообразные каротиноиды, играющие роль антиоксидантов, а также (в случае некоторых грибов) способствующие процессам, связанным с половым размножением [12]. Основные промышленно важные каротиноиды, синтезируемые грибами, включают  $\beta$ -каротин, ликопин, кантаксантин, криптоксантин и астаксантин. Вещества этой группы могут обнаруживаться в грибах, формирующих плодовые тела. Так, например, кантаксантин был впервые обнаружен в съедобных лисичках *Cantharellus cinnabarinus*, давших название этому каротиноиду [13]. Однако в целом для биотехнологического производства большее значение имеют продуценты, относящиеся к нитчатым грибам и дрожжам. Наиболее известными продуцентами каротиноидов в данной группе грибов являются представители родов *Rhodotorula*, *Rhodospiridium*, *Sporidiobolus*, *Sporobolomyces*, *Xanthophyllomyces/Phaffia* (табл. 1).

*Rhodotorula* spp. – это наиболее распространенный вид дрожжей, синтезирующих каротиноиды. Основными видами продуцируемых промышленно важных каротиноидов являются  $\beta$ -каротин, астаксантин и ликопин; помимо этого, ряд штаммов синтезирует также торулен и торулархондин. Продуктивность штаммов по общему содержанию каротиноидов в среднем может составлять 1–1,84 мг/л и достигать 1500 мкг/г сухого веса (см. табл. 1). В то же время содержание промышленно

**Таблица 1.** Примеры промышленно важных штаммов дрожжевых грибов – продуцентов каротиноидов

**Table 1.** Examples of industrially important strains of yeast fungi – producers of carotenoids

Штамм	Каротиноид	Продуктивность	Литература
<i>Rhodotorula minuta</i> URM6693	$\beta$ -Каротин	1,021 мг/л (24 ч)	[14]
<i>Rhodotorula mucilaginosa</i> F-1	$\beta$ -Каротин	115,1 мкг/г	[15]
<i>Rhodotorula mucilaginosa</i> В3	Ликопин, $\beta$ -каротин, астаксантин	0,7 мг/л (ликопин), 0,4 мг/л ( $\beta$ -каротин), 0,03 мг/л (астаксантин)	[16]
<i>Rhodotorula glutinis</i> ВКПМ V-2210	Общие каротиноиды	1500 мкг/г (глубинное культивирование)	[17]
<i>Rhodospiridium toruloides</i> NRRL Y-1091	$\gamma$ -Каротин, $\beta$ -каротин	14,9 мг/л ( $\gamma$ -каротин), 0,7 мг/л ( $\beta$ -каротин)	[18]
<i>Rhodospiridium toruloides</i> M18 (мутант)	$\beta$ -Каротин	285,5 мг/л	[19]
<i>Rhodospiridium toruloides</i> A1-20 (трансформант)	$\beta$ -Каротин	419,5 мкг/г сухого веса	[20]
<i>Sporidiobolus pararoseus</i> KM281507	$\beta$ -Каротин	54,43 мг/л	[21]
		109,75 мг/л	[22]
<i>Sporobolomyces ruberrimus</i> H110	$\beta$ -Каротин	30 мг/г сухого веса	[23]
<i>Xanthophyllomyces dendrorhous</i> VKPM Y2476	Астаксантин	420 мг/л или 4,7 мг/г (колбы), 4,1 мг/г (ферментер)	[24]
<i>Xanthophyllomyces dendrorhous</i> AXJ20-crtYB-asy-HMG-crtE-asy	Астаксантин	8,51 мг/г	[25]
<i>Phaffia rhodozyma</i> JMU-MVPI14	Астаксантин	22,4 мг/г	[26]

важных каротиноидов может значительно варьировать в зависимости от сред и условий культивирования [14, 16, 17]. Преимуществом использования представителей данного рода, а также родов *Rhodospiridium* и *Sporobolomyces* является возможность их культивирования на отходах от агропромышленного производства, таких как кукурузный сироп, пшеничные и рисовые отруби, силос, сыворотка, жмых сахарного тростника, глицерин и т.п. [18].

Как и виды *Rhodotorula*, дрожжи вида *Rhodospiridium* представляют интерес для промышленного производства каротиноидов в связи с гибкой адаптацией к различным субстратам [27]. Кроме того, они обеспечивают достаточно высокий выход целевых веществ. Так, например, в исследовании Чжицзя Лю с соавторами [18] выход  $\gamma$ - и  $\beta$ -каротина у штамма *R. toruloides* NRRL Y-1091 составил 14,9 и 0,7 мг/л соответственно (см. табл. 1). Применение методов мутагенеза и трансформации позволяет заметно повысить продуктивность штаммов этого вида. Так, продукция  $\beta$ -каротина мутантным штаммом *R. toruloides* M18 достигла 285,5 мг/л, а трансформированного штамма *R. toruloides* A1-20 – 419,5 мкг/г сухого веса [19, 20].

*Sporidiobolus* и *Sporobolomyces* sp. представляют собой еще одну группу красных дрожжей, характеризующуюся высоким накоплением  $\beta$ -каротина, торулена и торулархордина. Максимальный выход  $\beta$ -каротина отмечается у представителей рода *Sporidiobolus* [28]. Так, например, выход  $\beta$ -каротина у штамма *Sporidiobolus pararoseus* KM281507 в среде, содержащей глицерин и оливковое масло, составил 54,43 мг/л [21], а ферментация в эрлифтном биореакторе повысила это значение до 109,75 мг/л [22].

Представители рода красных дрожжей *Xanthophyllomyces dendrorhous* и *Phaffia rhodozyma* (анаморфная форма – *Phaffia rhodozyma*, телеоморфная форма – *Xanthophyllomyces dendrorhous*) известны как основные продуценты астаксантина [29]. Продуктивность различных штаммов этого вида по астаксантину варьирует в широких пределах. Для штаммов дикого типа она обычно невысока и составляет 200–400 мкг сухого веса [30]. Использование классического рандомного мутагенеза

и оптимизация условий культивирования позволяют повысить продуктивность мутантных штаммов до 4,7 мг/г [24] и даже 6,01 мг/г [31]. Генетическое моделирование штамма-сверхпродуцента *X. dendrorhous* AXJ20 путем увеличения числа копий гена *crtYb* до семи позволило добиться повышения продуктивности до 8,51 мг/г [25]. Добавление в среду культивирования некоторых препаратов, таких как пенициллин, этанол, триклозан и флуконазол, ингибирующих конкурирующие метаболические пути (биосинтез эргостерола и жирных кислот), позволяет добиться существенного прироста продукции астаксантина [26].

В настоящее время в микробиологическом производстве биологически активных веществ активно применяются генетически модифицированные дрожжевые культуры. Поскольку ряд таких культур не относится к природным продуцентам каротиноидов, но обладает теми или иными преимуществами в отношении процессов культивирования или выделения целевых веществ, были предприняты попытки их генетической трансформации с целью получения удобных продуцентов коммерчески важных каротиноидов. Так, например, дрожжевой грибок *Yarrowia lipolytica* интересен для производства тем, что формирует внутри клеток крупные жировые капли, что, в свою очередь, способствует повышенному накоплению жирорастворимых метаболитов. Существует ряд публикаций, описывающих получение штаммов-трансформантов этого грибка, способных производить каротиноиды [32, 33].

*Нитчатые грибы – продуценты каротиноидов.* Нитчатые грибы, способные продуцировать коммерчески важные каротиноиды  $\beta$ -каротин, астаксантин и ликопин и перспективные для промышленного применения, представлены в табл. 2.

*Blakeslea trispora* представляет несомненный интерес как продуцент для промышленного производства  $\beta$ -каротина, поскольку  $\beta$ -каротин, полученный именно из этого гриба, был впервые зарегистрирован в Евросоюзе в качестве пищевого красителя. Интересно, что этот вид способен обеспечивать эффективный и высокопроизводительный синтез  $\beta$ -каротина (за счет снижения доли прочих каротиноидов) в случае

**Таблица 2.** Примеры промышленно важных нитчатых грибов – продуцентов каротиноидов

**Table 2.** Examples of industrially important filamentous fungi – producers of carotenoids

Штамм	Каротиноид	Продуктивность	Литература
<i>Blakeslea trispora</i> ATCC 14271 + ATCC 14272	$\beta$ -Каротин, $\gamma$ -каротин, ликопин	61,2–64,1 мг/л или 3,53 мг/г ( $\beta$ -каротин), 7,64 мг/л ( $\gamma$ -каротин), 7,81 мг/л (ликопин)	[34]
	$\beta$ -Каротин	1.357 г/л	[35]
	$\beta$ -Каротин, ликопин	92,4 мг/г ( $\beta$ -каротин), 83,2 мг/г (ликопин)	[36]
<i>Neurospora crassa</i> 3.1608	Ликопин	3,51 мг/л	[37]
<i>Neurospora intermedia</i> CBS 131.92	$\beta$ -Каротин	1,4 мг/г	[38]
<i>Mucor circinelloides</i> MU218 (мутант)	$\beta$ -Каротин	4 мг/г	[39]
<i>Mucor circinelloides</i> f. <i>circinelloides</i>	Астаксантин	150 мкг/г	[40]



совместного культивирования штаммов с (+) и (-) типами спаривания [41].

К роду нитчатых грибов *Neurospora* sp. принадлежит несколько видов, способных вырабатывать каротиноиды, в частности *N. crassa*, синтезирующий нейроспораксантин, ликопин, а также  $\gamma$ -каротин. Этот гриб характеризуется такими положительными свойствами, как быстрый рост и полное отсутствие каких-либо токсичных метаболитов. Интересным для биотехнологической промышленности свойством этого гриба является его способность расти на целлюлозосодержащих субстратах ввиду наличия целлюлозоразлагающих ферментов. В то же время следует отметить, что основным каротиноидом, синтезируемым данным грибом, является нейроспораксантин, а продукция каротиноидов в целом остается на довольно низком уровне [37].

**Биотехнологическое производство каротиноидов с использованием бактерий.** Бактерии представляют собой еще один возможный тип продуцентов, удобный для микробиологического производства каротиноидов, поскольку эти микроорганизмы широко используются в промышленном производстве различных биологических веществ и отличаются коротким жизненным циклом. Кроме того, экстракция пигментов из бактериальных клеток оказывается проще, чем в случае микроводорослей, грибов и дрожжей, характеризующихся более толстыми клеточными стенками [42]. В случае каротиноидов продуцентами могут служить как пигментированные бактерии, естественным образом вырабатывающие этот тип веществ, так и генетически модифицированные бактерии, изначально не синтезирующие пигменты. Следует отметить, что генетическая модификация прокариотических микроорганизмов также отличается меньшей сложностью, чем в случае эукариот, что обеспечивает дополнительное преимущество использования бактерий для получения высокоактивных продуцентов каротиноидов [42].

Примеры пигментированных бактерий – естественных продуцентов каротиноидов приведены в табл. 3.

Биосинтез каротиноидов в цианобактериях изучен достаточно хорошо. Помимо известных каротиноидов ( $\beta$ -каротин, зеаксантин и эхиноенон), этот тип бактерий синтезирует специфические для них соединения, такие как миксоксантофилл, а также пигментиро-

ванные белки, играющие, наряду с каротиноидами, защитную роль.

Среди видов, изучаемых в качестве возможных продуцентов каротиноидов, можно выделить *Arthrospira platensis*, *Cyanobium* sp., *Synechococcus* sp. и *Cyanobacterium aponinum*. Более полную информацию о цианобактериях – продуцентах каротиноидов содержит обзор Фернандо Пажелса с соавторами [1]. К настоящему времени вопрос о целесообразности их использования в производстве остается открытым, так как продуктивность цианобактерий существенно уступает таковой микроводорослей [1, 43].

Помимо галофилов и цианобактерий каротиноидные пигменты могут синтезировать некоторые морские бактерии, почвенные бактерии, а также бактерии, обнаруживаемые в сточных водах. Продуктивность морских бактерий, как правило, очень низка; так, выход астаксантина при культивировании штамма морской бактерии *Brevundimonas* sp. N-5 составил 0,35 мг/г сухого веса [45]. Несколько более продуктивны почвенные бактерии. Например, почвенная бактерия, *Gordonia alkanivorans* в условиях культивирования на сульфатсодержащей среде с освещением синтезировала лютеин, кантаксантин и астаксантин на уровне суммарно более 2 мг/г сухого веса [47].

Еще одна группа пигментированных бактерий, способных синтезировать каротиноиды, – родококки – представляет собой одну из доминирующих групп микроорганизмов на антропогенно нарушенных территориях. Бактерии характеризуются очень гибким обменом веществ, способны существовать в экстремальных условиях и могут использовать весьма широкий спектр соединений в качестве источников углерода. Согласно существующим данным, продуктивность разных видов *Rhodococcus* относительно невысока. Так, продуктивность штамма *R. aethevorans* N1 по суммарному  $\beta$ -каротину и зеаксантину составила 6,4 мг/г [50]. Культивирование штамма *R. opacus* PD630 на среде с добавлением глицерина обеспечило общий выход каротиноидов на уровне 0,7–0,99 мг/л [49].

Список прочих бактерий, способных синтезировать каротиноиды, достаточно широк и включает в себя, в частности, *Bradyrhizobium* sp. (1,3 мг/г кантаксантина), *Flavobacterium* sp. (500 мг/л зеаксантина),

**Таблица 3.** Примеры пигментированных бактерий – продуцентов каротиноидов

**Table 3.** Examples of pigmented carotenoid-producing bacteria

Штамм	Каротиноид	Продуктивность	Литература
<i>Arthrospira platensis</i>	Общие каротиноиды	45,4 мг/г	[43]
<i>Cyanobacterium aponinum</i>	$\beta$ -Каротин, зеаксантин	4,03 мг/г ( $\beta$ -каротин), 3,17 мг/г (зеаксантин)	[44]
<i>Brevundimonas</i> sp. N-5	Астаксантин	0,35 мг/г (85% от общего содержания каротиноидов)	[45]
<i>Dietzia natronolimnaea</i> HS-1	Ликопин	8,26 мг/л	[46]
<i>Gordonia alkanivorans</i> 1B	Лютеин, кантаксантин, астаксантин	2,015 мг/г (60% от общего количества каротиноидов)	[47]
<i>Bacillus clausii</i> XJU-3	$\beta$ -каротин	35,7 мг/г	[48]
<i>Rhodococcus pacus</i> PD630	Общие каротиноиды	0,99 мг/л (один цикл), 0,7 мг/л (культивирование с подпиткой)	[49]
<i>Rhodococcus aetherivorans</i> N1	$\beta$ -каротин, зеаксантин	6,4 мг/г	[50]

*Sphingobacterium multivorum* (10,6 мг/л зеаксантина), *Sphingomonas paucimobilis* (4,5 мг/г  $\beta$ -каротина), *Paracoccus* sp. (0,4 мг/г астаксантина) и пр. [51, 52].

К настоящему времени проведено довольно много исследований, связанных с модификацией бактерий методами метаболической инженерии для увеличения продукции каротиноидов. Примеры генетической модификации бактерий с целью получения продуцентов тех или иных каротиноидов приведены в табл. 4. Основная часть этих работ связана с *Escherichia coli*, традиционно используемыми в генетической инженерии. В качестве синтезируемых каротиноидов могут выступать ликопин,  $\beta$ -каротин, зеаксантин. Результирующая активность модифицированных штаммов достигает достаточно высоких значений. Так, продукция ликопина модифицированными штаммами *E. coli* варьирует в пределах 224–1500 мг/л (34–35 мг/г),  $\beta$ -каротина – 2100–3200 мг/л (~60 мг/г), астаксантина – до 320 мг/л (15 мг/г), зеаксантина – до 11,9 мг/г; кроме того, в нескольких случаях сообщается о получении модифицированных штаммов *E. coli*, способных производить ретинол в количестве до 76 и до 10 мг/г [37, 53].

Помимо *E. coli* существует информация о полученных высокопродуктивных модифицированных штаммов экстремофильных бактерий *Deinococcus radiodurans* и *Halomonas elongata*, а также фотосинтетической бактерии *Rhodobacter spheroides* [56].

Влияние условий роста микроорганизмов на скорость накопления каротиноидов. Согласно ряду публикаций, большое значение для увеличения продукции каротиноидов микроорганизмами играет оптимизация среды и условий культивирования, а также в некоторых случаях культивирование в стрессовых условиях и использование веществ, дополнительно активирующих их биосинтез.

Так, например, для *B. trispora* (АТСС 14271 и АТСС 14272) была показана зависимость выхода каротиноидов от таких условий культивирования, как скорость перемешивания и степень аэрации [35, 41]. Добавление в среду культивирования этого гриба ингибиторов конкурентных метаболических путей, например ингибитора циклазы, обеспечивало повышение выхода ликопина и  $\beta$ -каротина в 315,8 и 5,9 раза соответственно [36]. Положительное влияние на синтез целевых веществ было

отмечено и для  $\beta$ -иона [35], а также для ряда других веществ, таких как абсцизовая кислота, витамин А, цитрусовые масла, меласса, гераниол [65].

В случае дрожжей к значимым факторам, увеличивающим продуктивность по каротиноидам, можно отнести, помимо оптимизации питательных сред по источникам азота и углерода, изменение условий культивирования. Например, культивирование штамма *Sporidiobolus pararoseus* KM281507 в эрлифтном биореакторе позволило вдвое увеличить выход  $\beta$ -каротина (с 54,43 до 109,75 мг/л) [22], а присутствие 0,75 М NaCl в среде культивирования другого штамма этого вида увеличило выход каротиноидов на 35% [26]. Для дрожжей рода *Rhodotorula* повышение выхода каротиноидов было отмечено в случае использования таких стрессовых факторов, как низкая температура (20 °С), высокая скорость подачи воздуха и высокое гидростатическое давление [66, 67]. Следует отметить, что в некоторых случаях изменение состава питательной среды может также изменить соотношение синтезируемых дрожжами каротиноидов [68].

В случае бактерий, поскольку каротиноиды играют важную роль в защите от стресса, повышение их продукции может быть достигнуто путем модификации среды культивирования, например добавления глицерина в качестве источника углерода, солей железа в качестве кофакторов для ферментов, участвующих в биосинтезе астаксантина, и пр. [42]. Так, использование глицерина в качестве источника углерода положительно влияло на биосинтез каротиноидов у *Rhodococcus oracus* [49]. Этот факт объясняется тем, что глицерин участвует в биосинтезе изопреноидов – предшественников каротиноидов.

#### **ПРЕИМУЩЕСТВА И НЕДОСТАТКИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ПОЛУЧЕНИЯ КАРОТИНОИДОВ**

К настоящему времени большинство коммерческих каротиноидов, производимых на мировом рынке, имеет химическое происхождение. Этому способствуют невысокая стоимость производства, достаточно высокий выход целевых продуктов и отсутствие зависимости продуктивности от сезона. В то же время химический синтез имеет ряд отрицательных свойств. Во-первых,

**Таблица 4.** Примеры промышленно важных генетически модифицированных штаммов бактерий – продуцентов каротиноидов

**Table 4.** Examples of industrially important genetically modified strains of carotenoid-producing bacteria

Штамм	Каротиноид	Продуктивность	Литература
<i>Escherichia coli</i> D711	Ликопин	224 мг/л (34,5 мг/г)	[54]
<i>Escherichia coli</i> K12	Ликопин	1350 мг/л (32,1 мг/г)	[55]
<i>Escherichia coli</i> 222	Ликопин	71,3 мг/л (46,1 мг/г)	[53]
<i>Deinococcus radiodurans</i> R1	Ликопин	722,2 мг/л (203,5 мг/г)	[56]
<i>Escherichia coli</i> p15A TM1	$\beta$ -Каротин	100,3 мг/л (47 мг/г)	[53]
<i>Escherichia coli</i> CAR005	$\beta$ -Каротин	2100 мг/л (60 мг/г)	[57]
<i>Escherichia coli</i> YJM49	$\beta$ -Каротин	3200 мг/л	[58]
<i>Halomonas elongata</i> ATCC 33173 <sup>T</sup>	$\beta$ -Каротин	560 мкг/г сухого веса (0,99 мг/л)	[59]
<i>Rhodobacter spheroides</i> RS-C3	$\beta$ -Каротин	14,93 мг/г	[60]
<i>Escherichia coli</i> BETA-1	Зеаксантин	11,95 мг/г	[61]
<i>Escherichia coli</i> ZEAX	Зеаксантин	722 мг/л (23,2 мг/г)	[62]
<i>Escherichia coli</i> WLGB-RPP	Астаксантин	385 мг/л (6,98 мг/г)	[63]
<i>Escherichia coli</i> 22	Астаксантин	320 мг/л (14,4 мг/г)	[53]
<i>Escherichia coli</i> pT-DHBSRybbO	Ретинол	76 мг/л (9,8 мг/г)	[64]

химическое производство возможно далеко не для всех каротиноидов. Во-вторых, в процессе производства образуются токсичные побочные продукты и сопутствующие загрязнения окружающей среды. В-третьих, химически синтезированные препараты могут отличаться от природных по изомерному составу и эффективности, а также способствовать возникновению аллергических и иных нежелательных реакций. Например, натуральный астаксантин на 95% состоит из этерифицированной формы, в то время как синтетический астаксантин не этерифицирован; как следствие, натуральный астаксантин в 50 раз более активно нейтрализует синглетный кислород и в 20 раз более эффективен в отношении нейтрализации свободных радикалов [69]. В-четвертых, в технологиях химического синтеза каротиноидов в качестве исходного сырья часто используются нефтепродукты, рост цен на которые, особенно заметный в последний год, может привести к существенному снижению рентабельности производства. Наконец, общемировой тенденцией в течение последних лет становится уверенное предпочтение потребителями натуральных каротиноидов. Все вышесказанное позволяет предположить, что в будущем следует ожидать смещения акцента на производство каротиноидов с использованием натуральных источников.

Технологии производства, связанные с экстракцией каротиноидов из натуральных растительных источников, безусловно, положительно воспринимаются потребителем. Однако стабильность производства в этом случае осложняется сезонностью источников, а также относительно невысоким выходом и необходимостью очистки от множества других метаболитов, что не вполне соответствует требованиям промышленного производства, зачастую весьма трудоемко и требует отведения значительных площадей под посадки целевых растений. Так, например, для производства 20 г кроцетина (апокаротеноида, содержащегося в рыльцах крокуса *Crocus sativus*), необходимо вручную собрать рыльца из 110–170 тысяч цветков растений, посаженных на площади около 400 га [70]. Высокая стоимость и трудозатраты подобного производства делают более предпочтительным микробиологический синтез каротиноидов.

Поскольку каротиноиды активно вовлечены в процессы фотосинтеза, наиболее высокий уровень их синтеза среди микроорганизмов отмечается у микроводорослей. Так, микроводоросль *Dunaliella salina*, один из немногих микроорганизмов, используемых для промышленного производства  $\beta$ -каротина, способна накапливать его в клетках в количестве до 10% от сухого веса, что является абсолютным рекордом среди микроорганизмов [71]. Однако и этот источник каротиноидов не лишен своих технологических недостатков. В случае культивирования продуцента в открытых водоемах рост и продуктивность культуры, а также стоимость конечного продукта в значительной степени зависят от климатических условий (температура, освещение, осадки и пр.), площади водоема, степени автоматизации рабочих процессов, а также всегда существующего риска контаминации.

В отличие от фотоавтотрофных микроорганизмов в нитчатых грибах, дрожжах и бактериях каротиноиды

играют не столь значительную роль, хотя и сохраняют за собой некоторые защитные функции. В связи с этим культуры этих микроорганизмов продуцируют данные соединения в существенно меньших количествах. Тем не менее эти группы продуцентов достаточно активно исследуются с точки зрения возможности их промышленного использования.

Нитчатые грибы как продуценты обладают несколькими привлекательными свойствами. Во-первых, они могут использовать широкий круг субстратов, включая отходы сельскохозяйственного и промышленного производства. Во-вторых, по сравнению с водорослями грибы имеют более короткий производственный цикл. В-третьих, диапазон каротиноидов, которые могут естественным образом производить грибы, весьма широк; кроме того, в процессе ферментации грибы синтезируют также много других побочных продуктов – белков, аминокислот, липидов, которые могут быть использованы для иных целей. Именно к нитчатым грибам относится второй известный продуцент каротиноидов, *B. trispora*, используемый в промышленном производстве. Согласно существующим публикациям, продуктивность этого гриба по  $\beta$ -каротину или ликопину может достигать 8–9% от сухого веса [36], что вполне сравнимо с *D. salina*. Дрожжевые грибы обладают аналогичными нитчатым грибам преимуществами. Кроме того, способность дрожжей расти в средах с высоким содержанием сахара и на глицерине делает их довольно выгодными продуцентами биологически активных соединений. Из недостатков нитчатых грибов и дрожжей следует отметить наличие у них прочной клеточной стенки, усложняющей процесс экстракции конечного продукта.

По сравнению с грибами и дрожжами, бактерии характеризуются аналогичной способностью к росту на самых разных субстратах и синтезу широкого спектра каротиноидов, но также и еще более коротким циклом ферментации, что обеспечивает более быстрое производство каротиноидов. По сравнению с микроводорослями, нитчатыми грибами и дрожжами, имеющими прочную клеточную стенку, экстракция каротиноидов из бактерий представляет собой более простой и менее затратный процесс. В то же время продуктивность бактерий в целом остается на уровне таковой у грибов с дрожжами (менее 1% от сухой массы), хотя в случае цианобактерий, относящихся к фотоавтотрофам, может достигать 4,5% [43].

Следует также отметить, что некоторые дрожжи и бактерии могут подвергаться генетической модификации с целью обеспечения повышенной продукции каротиноидов (см. табл. 4). Однако, несмотря на то, что использование генномодифицированных микроорганизмов позволяет добиться заметного повышения продуктивности и скорости биосинтеза, получение таких продуцентов все еще остается сложной процедурой, а надежность продуцента в дальнейшей перспективе всегда остается под вопросом из-за вероятности утраты новообретенной биологической активности. С этой точки зрения более перспективным представляется повышение продуктивности микроорганизмов методом многоступенчатого мутагенеза с последующим отбором наиболее продуктивных мутантов, широко используемое в промышленной микробиологии и позволяющее значительно повысить активность исходных штаммов.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Безусловно, биотехнологическое производство каротиноидов обладает ценными экономическими и экологическими преимуществами по сравнению с методами химического синтеза или экстракцией из растений. Цель представленного обзора заключалась в

обобщении имеющихся данных литературы о биотехнологических процессах получения каротиноидов. Знания об этих процессах будут иметь решающее значение для совершенствования имеющихся и создания новых технологий производства микробных каротиноидов.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Pagels F., Vasconcelos V., Guedes A.C. Carotenoids from cyanobacteria: biotechnological potential and optimization strategies // *Biomolecules*. 2021. Vol. 11, no. 5. P. 735. DOI: 10.3390/biom11050735.
2. Maoka T. Carotenoids as natural functional pigments // *Journal of Natural Medicines*. 2020. Vol. 74, no. 1. P. 1–16. DOI: 10.1007/s11418-019-01364-x.
3. Ashokkumar V., Flora G., Sevanan M., Sripriya R., Chen W.H., Park J.-H., et al. Technological advances in the production of carotenoids and their applications – a critical review // *Bioresource Technology*. 2023. Vol. 367. P. 128215. DOI: 10.1016/j.biortech.2022.128215.
4. Foong L.C., Loh C.W.L., Ng H.S., Lan J.C.-W. Recent development in the production strategies of microbial carotenoids // *World Journal of Microbiology and Biotechnology*. 2021. Vol. 37, no. 1. P. 12. DOI: 10.1007/s11274-020-02967-3.
5. Novoveská L., Ross M.E., Stanley M.S., Pradelles R., Wasiolek V., Sassi J.-F. Microalgal carotenoids: a review of production, current markets, regulations, and future direction // *Marine Drugs*. 2019. Vol. 17, no. 11. P. 640. DOI: 10.3390/md17110640.
6. Meléndez-Martínez A.J. An overview of carotenoids, apocarotenoids, and vitamin A in agro-food, nutrition, health, and disease // *Molecular Nutrition and Food Research*. 2019. Vol. 63, no. 15. P. 1801045. DOI: 10.1002/mnfr.201801045.
7. Ernst H. Recent advances in industrial carotenoid synthesis // *Pure and Applied Chemistry*. 2002. Vol. 74, no. 11. P. 2213–2226. DOI: 10.1351/pac200274112213.
8. Lim K.C., Yusoff F.M., Shariff M., Kamarudin, M.S. Astaxanthin as feed supplement in aquatic animals // *Reviews in Aquaculture*. 2018. Vol. 10, no. 3. P. 738–773. DOI: 10.1111/raq.12200.
9. Botella-Pavía P., Rodríguez-Concepción M. Carotenoid biotechnology in plants for nutritionally improved foods // *Physiologia Plantarum*. 2006. Vol. 126. P. 369–381. DOI: 10.1111/j.1399-3054.2006.00632.x.
10. Gong M., Bassi A. Carotenoids from microalgae: a review of recent developments // *Biotechnology Advances*. 2016. Vol. 34, no. 8. P. 1396–1412. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2016.10.005.
11. Rodríguez-Amaya D.B. Update on natural food pigments – a mini-review on carotenoids, anthocyanins, and betalains // *Food Research International*. 2019. Vol. 124. P. 200–205. DOI: 10.1016/j.foodres.2018.05.028.
12. Avalos J., Limón M.C. Biological roles of fungal carotenoids // *Current Genetics*. 2015. Vol. 61. P. 309–324. DOI: 10.1007/s00294-014-0454-x.
13. Haxo F. Carotenoids of the mushroom *Cantharellus cinnabarinus* // *Botanical Gazette*. 1950. Vol. 112, no. 2. P. 228–232.
14. Da Silva S.R.S., Montenegro Stamford T.C., Albuquerque W.W.C., Vidal E.E., Montenegro Stamford T.L. Reutilization of residual glycerin for the produce  $\beta$ -carotene by *Rhodotorula minuta* // *Biotechnology Letters*. 2020. Vol. 42. P. 437–443. DOI: 10.1007/s10529-020-02790-8.
15. Cheng Y.-T., Yang C.-F. Using strain *Rhodotorula mucilaginosa* to produce carotenoids using food wastes // *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers*. 2016. Vol. 61. P. 270–275. DOI: 10.1016/j.jtice.2015.12.027.
16. Leyton A., Flores, L., Mäki-Arvela P., Lienqueo M.E., Shene C. *Macrocystis pyrifera* source of nutrients for the production of carotenoids by a marine yeast *Rhodotorula mucilaginosa* // *Journal of Applied Microbiology*. 2019. Vol. 127, no. 4. P. 1069–1079. DOI: 10.1111/jam.14362.
17. Артюхова С.И., Бондарева Г.И. Биотехнология новых форм каротиноидных препаратов на основе микробного синтеза // *Россия молодая: передовые технологии – в промышленность*. 2013. N 3. С. 4–6. EDN: RQCWEN.
18. Liu Z., van den Berg C., Weusthuis R.A., Dragone G., Mussatto S.I. Strategies for an improved extraction and separation of lipids and carotenoids from oleaginous yeast // *Separation and Purification Technology*. 2021. Vol. 257. P. 117946. DOI: 10.1016/j.seppur.2020.117946.
19. Zheng X., Hu R., Chen D., Chen J., He W., Huang L., et al. Lipid and carotenoid production by the *Rhodospiridium toruloides* mutant in cane molasses // *Bioresource Technology*. 2021. Vol. 326. P. 124816. DOI: 10.1016/j.biortech.2021.124816.
20. Sun Z., Lv J., Ji C., Liang H., Li S., Yang Z., et al. Analysis of carotenoid profile changes and carotenogenic genes transcript levels in *Rhodospiridium toruloides* mutants from an optimized *Agrobacterium tumefaciens*-mediated transformation method // *Biotechnology and Applied Biochemistry*. 2021. Vol. 68, no. 1. P. 71–81. DOI: 10.1002/bab.1895.
21. Chaiyaso T., Manowattana A. Enhancement of carotenoids and lipids production by oleaginous red yeast *Sporidiobolus pararoseus* KM281507 // *Preparative Biochemistry and Biotechnology*. 2018. Vol. 48, no. 1. P. 13–23. DOI: 10.1080/10826068.2017.1381620.
22. Manowattana A., Techapun C., Watanabe M., Chaiyaso T. Bioconversion of biodiesel-derived crude glycerol into lipids and carotenoids by an oleaginous red yeast *Sporidiobolus pararoseus* KM281507 in an airlift bioreactor // *Journal of Bioscience and Bioengineering*. 2018. Vol. 125, no. 1. P. 59–66. DOI: 10.1016/j.jbiosc.2017.07.014.
23. Cardoso L.A.C., Jackel S., Karp S.G., Framboisier X., Chevalot I., Marc I. Improvement of *Sporobolomyces ruberrimus* carotenoids production by the use of raw glycerol // *Bioresource Technology*. 2016. Vol. 200. P. 374–379. DOI: 10.1016/j.biortech.2015.09.108.
24. De la Fuente J.L., Rodríguez-Sáiz M., Schleissner C., Díez B., Peiro E., Barredo J.L. High-titer production of astaxanthin by the semi-industrial fermentation of *Xanthophyllomyces dendrorhous* // *Journal of Biotechnology*. 2010. Vol. 148. P. 144–146. DOI: 10.1016/j.jbiotec.2010.05.004.



25. Gassel S., Breitenbach J., Sandmann G. Genetic engineering of the complete carotenoid pathway towards enhanced astaxanthin formation in *Xanthophyllomyces dendrorhous* starting from a high-yield mutant // Applied Microbiology and Biotechnology. 2014. Vol. 98. P. 345–350. DOI: 10.1007/s00253-013-5358-z.
26. Li Z., Yang H., Zheng C., Du X., Ni H., He N., et al. Effectively improve the astaxanthin production by combined additives regulating different metabolic nodes in *Phaffia rhodozyma* // Frontiers in Bioengineering and Biotechnology. 2022. Vol. 9. P. 812309. DOI: 10.3389/fbioe.2021.812309.
27. Xu J., Liu D. Exploitation of genus *Rhodospiridium* for microbial lipid production // World Journal of Microbiology and Biotechnology. 2017. Vol. 33. P. 54. DOI: 10.1007/s11274-017-2225-6.
28. Kot A.M., Kieliszek M., Piwowarek K., Błażej S., Mussagy C.U. *Sporobolomyces* and *Sporidiobolus* – non-conventional yeasts for use in industries // Fungal Biology Reviews. 2021. Vol. 37. P. 41–58. DOI: 10.1016/j.fbr.2021.06.001.
29. Rodríguez-Sáiz M., de la Fuente J.L., Barredo J.L. *Xanthophyllomyces dendrorhous* for the industrial production of astaxanthin // Applied Microbiology and Biotechnology. 2010. Vol. 88. P. 645–658. DOI: 10.1007/s00253-010-2814-x.
30. Barredo J.L., García-Estrada C., Kosalkova K., Barreiro C. Biosynthesis of astaxanthin as a main carotenoid in the heterobasidiomycetous yeast *Xanthophyllomyces dendrorhous* // Journal of Fungi. 2017. Vol. 3, no. 3. P. 44. DOI: 10.3390/jof3030044.
31. Ni H., Hong Q., Xiao A., Li L., Cai H., Su W. Characterization and evaluation of an astaxanthin over-producing *Phaffia rhodozyma* // Sheng Wu Gong Cheng Xue Bao (Chinese Journal of Biotechnology). 2011. Vol. 27, no. 7. P. 1065–1075.
32. Jacobsen I.H., Ledesma-Amaro R., Martinez J.L. Recombinant  $\beta$ -carotene production by *Yarrowia lipolytica* – assessing the potential of micro-scale fermentation analysis in cell factory design and bioreaction optimization // Frontiers in Bioengineering and Biotechnology. 2020. Vol. 8. P. 29. DOI: 10.3389/fbioe.2020.00029.
33. Liu M., Zhang J., Ye J., Qi Q., Hou J. Morphological and metabolic engineering of *Yarrowia lipolytica* to increase  $\beta$ -carotene production // ACS Synthetic Biology. 2021. Vol. 10, no. 12. P. 3551–3560. DOI: 10.1021/acssynbio.1c00480.
34. Papadaki E., Mantzouridou F.T. Natural  $\beta$ -carotene production by *Blakeslea trispora* cultivated in spanish-style green olive processing wastewaters // Foods. 2021. Vol. 10, no. 2. P. 327. DOI: 10.3390/foods10020327.
35. Yan Z., Wang C., Lin J., Cai J. Medium optimization using mathematical statistics for production of  $\beta$ -carotene by *Blakeslea trispora* and fermenting process regulation // Food Science and Biotechnology. 2013. Vol. 22. P. 1667–1673. DOI: 10.1007/s10068-013-0265-8.
36. Wang Y., Chen X., Hong X., Du S., Liu C., Gong W., et al. Cyclase inhibitor tripropylamine significantly enhanced lycopene accumulation in *Blakeslea trispora* // Journal of Bioscience and Bioengineering. 2016. Vol. 122, no. 5. P. 570–576. DOI: 10.1016/j.jbiosc.2016.05.001.
37. Wang R.-Q., Chen G., Chen S.-N., Zhu H.-L., Xiong W.-N., Xu M., et al. Metabolic changes of *Neurospora crassa* in the presence of oleic acid for promoting lycopene production // Journal of Bioscience and Bioengineering. 2021. Vol. 132, no. 2. P. 148–153. DOI: 10.1016/j.jbiosc.2021.04.003.
38. Gmoser R., Ferreira J.A., Taherzadeh M.J., Lenartsson P.R. Post-treatment of fungal biomass to enhance pigment production // Applied Biochemistry and Biotechnology. 2019. Vol. 189. P. 160–174. DOI: 10.1007/s12010-019-02961-y.
39. Zhang Y., Navarro E., Cánovas-Márquez J.T., Almagro L., Chen H., Chen Y.Q., et al. A new regulatory mechanism controlling carotenogenesis in the fungus *Mucor circinelloides* as a target to generate  $\beta$ -carotene over-producing strains by genetic engineering // Microbial Cell Factories. 2016. Vol. 15. P. 99. DOI: 10.1186/s12934-016-0493-8.
40. Barbosa-Silveira A.A., Okada K., de Campos-Takaki G.M. Cultural conditions and antioxidant activity of astaxanthin produced by *Mucor circinelloides* f. *circinelloides* // International Journal of Agricultural Policy and Research. 2015. Vol. 3, no. 2. P. 60–66. DOI: 10.15739/IJAPR.027.
41. Mantzouridou F.T., Roukas T., Kotzekidou P. Effect of the aeration rate and agitation speed on  $\beta$ -carotene production and morphology of *Blakeslea trispora* in a stirred tank reactor: mathematical modeling // Biochemical Engineering Journal. 2002. Vol. 10, no. 2. P. 123–135. DOI: 10.1016/S1369-703X(01)00166-8.
42. Choi S.S., Kim G.D. Production of carotenoids by bacteria: carotenoid productivity and availability // Journal of Life Science. 2022. Vol. 32, no. 5. P. 411–419.
43. El Baky H.H.A., El Baroty G.S., Mostafa E.M. Optimization growth of *Spirulina (Arthrospira)* platensis in photobioreactor under varied nitrogen concentration for maximized biomass, carotenoids and lipid contents // Recent Patents on Food, Nutrition & Agriculture. 2020. Vol. 11, no. 1. P. 40–48. DOI: 10.2174/2212798410666181227125229.
44. Gris B., Sforza E., Morosinotto T., Bertuccio A., la Rocca N. Influence of light and temperature on growth and high-value molecules productivity from *Cyanobacterium aponinum* // Journal of Applied Phycology. 2017. Vol. 29. P. 1781–1790. DOI: 10.1007/s10811-017-1133-3.
45. Asker D. Isolation and characterization of a novel, highly selective astaxanthin-producing marine bacterium // Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2017. Vol. 65, no. 41. P. 9101–9109. DOI: 10.1021/acs.jafc.7b03556.
46. Nasrabadi M.R.N., Razavi S.H. High levels lycopene accumulation by *Dietzia natronolimnaea* HS-1 using lycopene cyclase inhibitors in a fed-batch process // Food Science and Biotechnology. 2010. Vol. 19, no. 4. P. 899–906. DOI: 10.1007/s10068-010-0127-6.
47. Silva T.P., Paixão S.M., Alves L. Ability of *Gordonia alkanivorans* strain 1B for high added value carotenoids production // RSC Advances. 2016. Vol. 6. P. 58055–58063. DOI: 10.1039/C6RA08126F.
48. Korumilli T., Mishra S. Carotenoid production by *Bacillus clausii* using rice powder as the sole substrate: pigment analyses and optimization of key production parameters // Journal of Biochemical Technology. 2014. Vol. 5, no. 4. P. 788–794.
49. Suwaleerat T., Thanapimmetha A., Srisaiyoot M., Chisti Y., Srinophakun P. Enhanced production of carotenoids

and lipids by *Rhodococcus opacus* PD630 // Journal of Chemical Technology and Biotechnology. 2018. Vol. 93, no. 8. P. 2160–2169. DOI: 10.1002/jctb.5554.

50. Jiang W., Sun J., Gao H., Tang Y., Wang C., Jiang Y., et al. Carotenoids production and genome analysis of a novel carotenoid producing *Rhodococcus aetherivorans* N1 // Enzyme and Microbial Technology. 2023. Vol. 164. P. 110190. DOI: 10.1016/j.enzmictec.2022.110190.

51. Ribeiro B.D., Barreto D.W., Coelho M.A.Z. Technological aspects of  $\beta$ -carotene production // Food and Bioprocess Technology. 2011. Vol. 4. P. 693–701. DOI: 10.1007/s11947-011-0545-3.

52. Ram S., Mitra M., Shah F., Tirkey S.R., Mishra S. Bacteria as an alternate biofactory for carotenoid production: a review of its applications, opportunities and challenges // Journal of Functional Foods. 2020. Vol. 67. P. 103867. DOI: 10.1016/j.jff.2020.103867.

53. Zhang C. Biosynthesis of carotenoids and apocarotenoids by microorganisms and their industrial potential // Progress in carotenoid research / eds L.Q. Zepka, E. Jacob-Lopes, V.V. de Rosso. InTech, 2018. DOI: 10.5772/intechopen.79061.

54. Wei Y., Mohsin A., Hong Q., Guo M., Fang H. Enhanced production of biosynthesized lycopene via heterogenous MVA pathway based on chromosomal multiple position integration strategy plus plasmid systems in *Escherichia coli* // Bioresource Technology. 2018. Vol. 250. P. 382–389. DOI: 10.1016/j.biortech.2017.11.035.

55. Kim Y.-S., Lee J.-H., Kim N.-H., Yeom S.-J., Kim S.-W., Oh D.-K. Increase of lycopene production by supplementing auxiliary carbon sources in metabolically engineered *Escherichia coli* // Applied Microbiology and Biotechnology. 2011. Vol. 90. P. 489–497. DOI: 10.1007/s00253-011-3091-z.

56. Kang C.K., Jeong S.-W., Yang J.E., Choi Y.J. High-yield production of lycopene from corn steep liquor and glycerol using the metabolically engineered *Deinococcus radiodurans* R1 strain // Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2020. Vol. 68, no. 18. P. 5147–5153. DOI: 10.1021/acs.jafc.0c01024.

57. Zhao J., Li Q., Sun T., Zhu X., Xu H., Tang J., et al. Engineering central metabolic modules of *Escherichia coli* for improving  $\beta$ -carotene production // Metabolic Engineering. 2013. Vol. 17. P. 42–50. DOI: 10.1016/j.jymben.2013.02.002.

58. Yang J., Guo L. Biosynthesis of  $\beta$ -carotene in engineered *E. coli* using the MEP and MVA pathways // Microbial Cell Factories. 2014. Vol. 13. P. 160. DOI: 10.1186/s12934-014-0160-x.

59. Rodríguez-Sáiz M., Sánchez-Porro C., de la Fuente J.L., Encarnación M., Barredo J.L. Engineering the halophilic bacterium *Halomonas elongate* to produce  $\beta$ -carotene // Applied Microbiology and Biotechnology. 2007. Vol. 77. P. 637–643. DOI: 10.1007/s00253-007-1195-2.

60. Qiang S., Su A.P., Li Y., Chen Z., Hu C.Y., Meng Y.H. Elevated  $\beta$ -carotene synthesis by the engineered *Rhodobacter sphaeroides* with enhanced CrtY expression // Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2019. Vol. 67, no. 34. P. 9560–9568. DOI: 10.1021/acs.jafc.9b02597.

61. Li C., Li B., Zhang N., Wei N., Wang Q., Wang W., et al. Salt stress increases carotenoid production of *Sporidiobolus pararoseus* NGR via torulene biosynthetic pathway // Journal of General and Applied Microbiology. 2019. Vol. 65, no. 3. P. 111–120. DOI: 10.2323/jgam.2018.07.001.

62. Shen H.-J., Cheng B.-Y., Zhang Y.-M., Tang L., Li Z., Bu Y.-F., et al. Dynamic control of the mevalonate pathway expression for improved zeaxanthin production in *Escherichia coli* and comparative proteome analysis // Metabolic Engineering. 2016. Vol. 38. P. 180–190. DOI: 10.1016/j.jymben.2016.07.012.

63. Park S.Y., Binkley R.M., Kim W.J., Lee M.H., Lee S.Y. Metabolic engineering of *Escherichia coli* for high-level astaxanthin production with high productivity // Metabolic Engineering. 2018. Vol. 49. P. 105–115. DOI: 10.1016/j.jymben.2018.08.002.

64. Jang H.-J., Ha B.-K., Zhou J., Ahn J., Yoon S.-H., Kim S.-W. Selective retinol production by modulating the composition of retinoids from metabolically engineered *E. coli* // Biotechnology and Bioengineering. 2015. Vol. 112, no. 8. P. 1604–1612. DOI: 10.1002/bit.25577.

65. Schweiggert R.M., Carle R. Carotenoid production by bacteria, microalgae, and fungi // Carotenoids: nutrition, analysis and technology / eds A. Kaczor, M. Baranska. John Wiley & Sons, 2016. P. 217–240. DOI: 10.1002/9781118622223.ch12.

66. Wang S.-L., Chen D.-J., Deng B.-W., Wu X.-Z. Effects of high hydrostatic pressure on the growth and  $\beta$ -carotene production of *Rhodotorula glutinis* // Yeast. 2008. Vol. 25, no. 4. P. 251–257. DOI: 10.1002/yea.1583.

67. Frengova G.I., Beshkova D.M. Carotenoids from *Rhodotorula* and *Phaffia*: yeasts of biotechnological importance // Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology. 2009. Vol. 36, no. 2. P. 163–180. DOI: 10.1007/s10295-008-0492-9.

68. Xu F., Yuan Q.-P., Zhu Y. Improved production of lycopene and  $\beta$ -carotene by *Blakeslea trispora* with oxygen vectors // Process Biochemistry. 2007. Vol. 42, no. 2. P. 289–293. DOI: 10.1016/j.procbio.2006.08.007.

69. Capelli B., Bagchi D., Cysewski G.R. Synthetic astaxanthin is significantly inferior to algal-based astaxanthin as an antioxidant and may not be suitable as a human nutraceutical supplement // Nutrafoods. 2013. Vol. 12. P. 145–152. DOI: 10.1007/s13749-013-0051-5.

70. Frusciante S., Diretto G., Bruno M., Ferrante P., Pietrella M., Prado-Cabrero A., et al. Novel carotenoid cleavage dioxygenase catalyzes the first dedicated step in saffron crocin biosynthesis // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2014. Vol. 111, no. 33. P. 12246–12251. DOI: 10.1073/pnas.1404629111.

71. Harvey P.J., Ben-Amotz A. Towards a sustainable *Dunaliella salina* microalgal biorefinery for 9-cis  $\beta$ -carotene production // Algal Research. 2020. Vol. 50. P. 102002. DOI: 10.1016/j.algal.2020.102002.

## REFERENCES

1. Pagels F., Vasconcelos V., Guedes A.C. Carotenoids from cyanobacteria: biotechnological potential and optimization strategies. *Biomolecules*. 2021;11(5):735. DOI: 10.3390/biom11050735.

2. Maoka T. Carotenoids as natural functional pig-

ments. *Journal of Natural Medicines*. 2020;74(1):1-16. DOI: 10.1007/s11418-019-01364-x.

3. Ashokkumar V., Flora G, Sevanan M., Sripriya R., Chen W.H., Park J.-H., et al. Technological advances in the production of carotenoids and their applications –



- a critical review. *Bioresource Technology*. 2023;367:128215. DOI: 10.1016/j.biortech.2022.128215.
- 4.** Foong L.C., Loh C.W.L., Ng H.S., Lan J.C.-W. Recent development in the production strategies of microbial carotenoids. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*. 2021;37(1):12. DOI: 10.1007/s11274-020-02967-3.
- 5.** Novoveská L., Ross M.E., Stanley M.S., Pradelles R., Wasiolek V., Sassi J.-F. Microalgal carotenoids: a review of production, current markets, regulations, and future direction. *Marine Drugs*. 2019;17(11):640. DOI: 10.3390/md17110640.
- 6.** Meléndez-Martínez A.J. An overview of carotenoids, apocarotenoids, and vitamin A in agro-food, nutrition, health, and disease. *Molecular Nutrition and Food Research*. 2019;63(15):1801045. DOI: 10.1002/mnfr.201801045.
- 7.** Ernst H. Recent advances in industrial carotenoid synthesis. *Pure and Applied Chemistry*. 2002;74(11):2213-2226. DOI: 10.1351/pac200274112213.
- 8.** Lim K.C., Yusoff F.M., Shariff M., Kamarudin, M.S. Astaxanthin as feed supplement in aquatic animals. *Reviews in Aquaculture*. 2018;10(3):738-773. DOI: 10.1111/raq.12200.
- 9.** Botella-Pavía P., Rodríguez-Concepción M. Carotenoid biotechnology in plants for nutritionally improved foods. *Physiologia Plantarum*. 2006;126:369-381. DOI: 10.1111/j.1399-3054.2006.00632.x.
- 10.** Gong M., Bassi A. Carotenoids from microalgae: a review of recent developments. *Biotechnology Advances*. 2016;34(8):1396-1412. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2016.10.005.
- 11.** Rodriguez-Amaya D.B. Update on natural food pigments – a mini-review on carotenoids, anthocyanins, and betalains. *Food Research International*. 2019;124:200-205. DOI: 10.1016/j.foodres.2018.05.028.
- 12.** Avalos J., Limón M.C. Biological roles of fungal carotenoids. *Current Genetics*. 2015;61:309-324. DOI: 10.1007/s00294-014-0454-x.
- 13.** Haxo F. Carotenoids of the mushroom *Cantharellus cinnabarinus*. *Botanical Gazette*. 1950;112(2):228-232.
- 14.** Da Silva S.R.S., Montenegro Stamford T.C., Albuquerque W.W.C., Vidal E.E., Montenegro Stamford T.L. Reutilization of residual glycerin for the produce  $\beta$ -carotene by *Rhodotorula minuta*. *Biotechnology Letters*. 2020;42:437-443. DOI: 10.1007/s10529-020-02790-8.
- 15.** Cheng Y.-T., Yang C.-F. Using strain *Rhodotorula mucilaginosa* to produce carotenoids using food wastes. *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers*. 2016;61:270-275. DOI: 10.1016/j.jtice.2015.12.027.
- 16.** Leyton A., Flores, L., Mäki-Arvela P., Lienqueo M.E., Shene C. *Macrocystis pyrifera* source of nutrients for the production of carotenoids by a marine yeast *Rhodotorula mucilaginosa*. *Journal of Applied Microbiology*. 2019;127(4):1069-1079. DOI: 10.1111/jam.14362.
- 17.** Artyukhova S.I., Bondareva G.I. Biotechnology of new forms of carotenoid preparations based on microbial synthesis. *Rossiia molodaya: peredovye tekhnologii – v promyshlennost'*. 2013;3:4-6. (In Russian). EDN: RQCWEN.
- 18.** Liu Z., van den Berg C., Weusthuis R.A., Dragone G., Mussatto S.I. Strategies for an improved extraction and separation of lipids and carotenoids from oleaginous yeast. *Separation and Purification Technology*. 2021;257:117946. DOI: 10.1016/j.seppur.2020.117946.
- 19.** Zheng X., Hu R., Chen D., Chen J., He W., Huang L., et al. Lipid and carotenoid production by the *Rhodospiridium toruloides* mutant in cane molasses. *Bioresource Technology*. 2021;326:124816. DOI: 10.1016/j.biortech.2021.124816.
- 20.** Sun Z., Lv J., Ji C., Liang H., Li S., Yang Z., et al. Analysis of carotenoid profile changes and carotenogenic genes transcript levels in *Rhodospiridium toruloides* mutants from an optimized *Agrobacterium tumefaciens*-mediated transformation method. *Biotechnology and Applied Biochemistry*. 2021;68(1):71-81. DOI: 10.1002/bab.1895.
- 21.** Chaiyaso T., Manowattana A. Enhancement of carotenoids and lipids production by oleaginous red yeast *Sporidiobolus pararoseus* KM281507. *Preparative Biochemistry and Biotechnology*. 2018;48(1):13-23. DOI: 10.1080/10826068.2017.1381620.
- 22.** Manowattana A., Techapun C., Watanabe M., Chaiyaso T. Bioconversion of biodiesel-derived crude glycerol into lipids and carotenoids by an oleaginous red yeast *Sporidiobolus pararoseus* KM281507 in an airlift bioreactor. *Journal of Bioscience and Bioengineering*. 2018;125(1):59-66. DOI: 10.1016/j.jbiosc.2017.07.014.
- 23.** Cardoso L.A.C., Jackel S., Karp S.G., Framboisier X., Chevalot I., Marc I. Improvement of *Sporobolomyces ruberrimus* carotenoids production by the use of raw glycerol. *Bioresource Technology*. 2016;200:374-379. DOI: 10.1016/j.biortech.2015.09.108.
- 24.** De la Fuente J.L., Rodríguez-Sáiz M., Schleissner C., Díez B., Peiro E., Barredo J.L. High-titer production of astaxanthin by the semi-industrial fermentation of *Xanthophyllomyces dendrorhous*. *Journal of Biotechnology*. 2010;148:144-146. DOI: 10.1016/j.jbiotec.2010.05.004.
- 25.** Gassel S., Breitenbach J., Sandmann G. Genetic engineering of the complete carotenoid pathway towards enhanced astaxanthin formation in *Xanthophyllomyces dendrorhous* starting from a high-yield mutant. *Applied Microbiology and Biotechnology*. 2014;98:345-350. DOI: 10.1007/s00253-013-5358-z.
- 26.** Li Z., Yang H., Zheng C., Du X., Ni H., He N., et al. Effectively improve the astaxanthin production by combined additives regulating different metabolic nodes in *Phaffia rhodozyma*. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2022;9:812309. DOI: 10.3389/fbioe.2021.812309.
- 27.** Xu J., Liu D. Exploitation of genus *Rhodospiridium* for microbial lipid production. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*. 2017;33:54. DOI: 10.1007/s11274-017-2225-6.
- 28.** Kot A.M., Kieliszek M., Piwowarek K., Błażej S., Mussagy C.U. *Sporobolomyces* and *Sporidiobolus* – non-conventional yeasts for use in industries. *Fungal Biology Reviews*. 2021;37:41-58. DOI: 10.1016/j.fbr.2021.06.001.
- 29.** Rodríguez-Sáiz M., de la Fuente J.L., Barredo J.L. *Xanthophyllomyces dendrorhous* for the industrial production of astaxanthin. *Applied Microbiology and Biotechnology*. 2010;88:645-658. DOI: 10.1007/s00253-010-2814-x.
- 30.** Barredo J.L., García-Estrada C., Kosalkova K., Barreiro C. Biosynthesis of astaxanthin as a main carotenoid in the heterobasidiomycetous yeast *Xanthophyllomyces dendrorhous*. *Journal of Fungi*. 2017;3(3):44. DOI: 10.3390/jof3030044.
- 31.** Ni H., Hong Q., Xiao A., Li L., Cai H., Su W. Characterization and evaluation of an astaxanthin over-producing *Phaffia rhodozyma*. *Sheng Wu Gong Cheng Xue Bao (Chinese Journal of Biotechnology)*. 2011;27(7):1065-1075. (In Chinese).
- 32.** Jacobsen I.H., Ledesma-Amaro R., Martinez J.L. Recombinant  $\beta$ -carotene production by *Yarrowia lipolytica* – assessing the potential of micro-scale fermentation analysis



- in cell factory design and bioreaction optimization. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2020;8:29. DOI: 10.3389/fbioe.2020.00029.
33. Liu M., Zhang J., Ye J., Qi Q., Hou J. Morphological and metabolic engineering of *Yarrowia lipolytica* to increase  $\beta$ -carotene production. *ACS Synthetic Biology*. 2021;10(12):3551-3560. DOI: 10.1021/acssynbio.1c00480.
34. Papadaki E., Mantzouridou F.T. Natural  $\beta$ -carotene production by *Blakeslea trispora* cultivated in spanish-style green olive processing wastewaters. *Foods*. 2021;10(2):327. DOI: 10.3390/foods10020327.
35. Yan Z., Wang C., Lin J., Cai J. Medium optimization using mathematical statistics for production of  $\beta$ -carotene by *Blakeslea trispora* and fermenting process regulation. *Food Science and Biotechnology*. 2013;22:1667-1673. DOI: 10.1007/s10068-013-0265-8.
36. Wang Y., Chen X., Hong X., Du S., Liu C., Gong W., et al. Cyclase inhibitor tripropylamine significantly enhanced lycopene accumulation in *Blakeslea trispora*. *Journal of Bioscience and Bioengineering*. 2016;122(5):570-576. DOI: 10.1016/j.jbiosc.2016.05.001.
37. Wang R.-Q., Chen G., Chen S.-N., Zhu H.-L., Xiong W.-N., Xu M., et al. Metabolic changes of *Neurospora crassa* in the presence of oleic acid for promoting lycopene production. *Journal of Bioscience and Bioengineering*. 2021;132(2):148-153. DOI: 10.1016/j.jbiosc.2021.04.003.
38. Gmoser R., Ferreira J.A., Taherzadeh M.J., Lenartsson P.R. Post-treatment of fungal biomass to enhance pigment production. *Applied Biochemistry and Biotechnology*. 2019;189:160-174. DOI: 10.1007/s12010-019-02961-y.
39. Zhang Y., Navarro E., Cánovas-Márquez J.T., Almagro L., Chen H., Chen Y.Q., et al. A new regulatory mechanism controlling carotenogenesis in the fungus *Mucor circinelloides* as a target to generate  $\beta$ -carotene over-producing strains by genetic engineering. *Microbial Cell Factories*. 2016;15:99. DOI: 10.1186/s12934-016-0493-8.
40. Barbosa-Silveira A.A., Okada K., de Campos-Takaki G.M. Cultural conditions and antioxidant activity of astaxanthin produced by *Mucor circinelloides* f. *circinelloides*. *International Journal of Agricultural Policy and Research*. 2015;3(2):60-66. DOI: 10.15739/IJAPR.027.
41. Mantzouridou F.T., Roukas T., Kotzekidou P. Effect of the aeration rate and agitation speed on  $\beta$ -carotene production and morphology of *Blakeslea trispora* in a stirred tank reactor: mathematical modeling. *Biochemical Engineering Journal*. 2002;10(2):123-135. DOI: 10.1016/S1369-703X(01)00166-8.
42. Choi S.S., Kim G.D. Production of carotenoids by bacteria: carotenoid productivity and availability. *Journal of Life Science*. 2022;32(5):411-419. (In Korean).
43. El Baky H.H.A., El Baroty G.S., Mostafa E.M. Optimization growth of *Spirulina (Arthrospira)* platensis in photobioreactor under varied nitrogen concentration for maximized biomass, carotenoids and lipid contents. *Recent Patents on Food, Nutrition & Agriculture*. 2020;11(1):40-48. DOI: 10.2174/2212798410666181227125229.
44. Gris B., Sforza E., Morosinotto T., Bertuccio A., la Rocca N. Influence of light and temperature on growth and high-value molecules productivity from *Cyanobacterium aponinum*. *Journal of Applied Phycology*. 2017;29:1781-1790. DOI: 10.1007/s10811-017-1133-3.
45. Asker D. Isolation and characterization of a novel, highly selective astaxanthin-producing marine bacterium. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2017;65(41):9101-9109. DOI: 10.1021/acs.jafc.7b03556.
46. Nasrabadi M.R.N., Razavi S.H. High levels lycopene accumulation by *Dietzia natronolimnaea* HS-1 using lycopene cyclase inhibitors in a fed-batch process. *Food Science and Biotechnology*. 2010;19(4):899-906. DOI: 10.1007/s10068-010-0127-6.
47. Silva T.P., Paixão S.M., Alves L. Ability of *Gordonia alkanivorans* strain 1B for high added value carotenoids production. *RSC Advances*. 2016;6:58055-58063. DOI: 10.1039/C6RA08126F.
48. Korumilli T., Mishra S. Carotenoid production by *Bacillus clausii* using rice powder as the sole substrate: pigment analyses and optimization of key production parameters. *Journal of Biochemical Technology*. 2014;5(4):788-794.
49. Suwaleerat T., Thanapimmetha A., Srisaiyoot M., Chisti Y., Srinophakun P. Enhanced production of carotenoids and lipids by *Rhodococcus opacus* PD630. *Journal of Chemical Technology and Biotechnology*. 2018;93(8):2160-2169. DOI: 10.1002/jctb.5554.
50. Jiang W., Sun J., Gao H., Tang Y., Wang C., Jiang Y., et al. Carotenoids production and genome analysis of a novel carotenoid producing *Rhodococcus aetherivorans* N1. *Enzyme and Microbial Technology*. 2023;164:110190. DOI: 10.1016/j.enzmictec.2022.110190.
51. Ribeiro B.D., Barreto D.W., Coelho M.A.Z. Technological aspects of  $\beta$ -carotene production. *Food and Bioprocess Technology*. 2011;4:693-701. DOI: 10.1007/s11947-011-0545-3.
52. Ram S., Mitra M., Shah F., Tirkey S.R., Mishra S. Bacteria as an alternate biofactory for carotenoid production: a review of its applications, opportunities and challenges. *Journal of Functional Foods*. 2020;67:103867. DOI: 10.1016/j.jff.2020.103867.
53. Zhang C. Biosynthesis of carotenoids and apocarotenoids by microorganisms and their industrial potential. In: Zepka L.Q., Jacob-Lopes E., de Rosso V.V. (eds). *Progress in carotenoid research*. InTech; 2018. DOI: 10.5772/intechopen.79061.
54. Wei Y., Mohsin A., Hong Q., Guo M., Fang H. Enhanced production of biosynthesized lycopene via heterogenous MVA pathway based on chromosomal multiple position integration strategy plus plasmid systems in *Escherichia coli*. *Bioresource Technology*. 2018;250:382-389. DOI: 10.1016/j.biortech.2017.11.035.
55. Kim Y.-S., Lee J.-H., Kim N.-H., Yeom S.-J., Kim S.-W., Oh D.-K. Increase of lycopene production by supplementing auxiliary carbon sources in metabolically engineered *Escherichia coli*. *Applied Microbiology and Biotechnology*. 2011;90:489-497. DOI: 10.1007/s00253-011-3091-z.
56. Kang C.K., Jeong S.-W., Yang J.E., Choi Y.J. High-yield production of lycopene from corn steep liquor and glycerol using the metabolically engineered *Deinococcus radiodurans* R1 strain. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2020;68(18):5147-5153. DOI: 10.1021/acs.jafc.0c01024.
57. Zhao J., Li Q., Sun T., Zhu X., Xu H., Tang J., et al. Engineering central metabolic modules of *Escherichia coli* for improving  $\beta$ -carotene production. *Metabolic Engineering*. 2013;17:42-50. DOI: 10.1016/j.ymben.2013.02.002.
58. Yang J., Guo L. Biosynthesis of  $\beta$ -carotene in engineered *E. coli* using the MEP and MVA pathways. *Microbial Cell Factories*. 2014;13:160. DOI: 10.1186/s12934-014-0160-x.

59. Rodríguez-Sáiz M., Sánchez-Porro C., de la Fuente J.L., Encarnación M., Barredo J.L. Engineering the halophilic bacterium *Halomonas elongate* to produce  $\beta$ -carotene. *Applied Microbiology and Biotechnology*. 2007;77:637-643. DOI: 10.1007/s00253-007-1195-2.
60. Qiang S., Su A.P., Li Y., Chen Z., Hu C.Y., Meng Y.H. Elevated  $\beta$ -carotene synthesis by the engineered *Rhodobacter sphaeroides* with enhanced CrtY expression. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2019;67(34):9560-9568. DOI: 10.1021/acs.jafc.9b02597.
61. Li C., Li B., Zhang N., Wei N., Wang Q., Wang W., et al. Salt stress increases carotenoid production of *Sporidiobolus parvoseus* NGR via torulene biosynthetic pathway. *Journal of General and Applied Microbiology*. 2019;65(3):111-120. DOI: 10.2323/jgam.2018.07.001.
62. Shen H.-J., Cheng B.-Y., Zhang Y.-M., Tang L., Li Z., Bu Y.-F., et al. Dynamic control of the mevalonate pathway expression for improved zeaxanthin production in *Escherichia coli* and comparative proteome analysis. *Metabolic Engineering*. 2016;38:180-190. DOI: 10.1016/j.ymben.2016.07.012.
63. Park S.Y., Binkley R.M., Kim W.J., Lee M.H., Lee S.Y. Metabolic engineering of *Escherichia coli* for high-level astaxanthin production with high productivity. *Metabolic Engineering*. 2018;49:105-115. DOI: 10.1016/j.ymben.2018.08.002.
64. Jang H.-J., Ha B.-K., Zhou J., Ahn J., Yoon S.-H., Kim S.-W. Selective retinol production by modulating the composition of retinoids from metabolically engineered *E. coli*. *Biotechnology and Bioengineering*. 2015;112(8):1604-1612. DOI: 10.1002/bit.25577.
65. Schweiggert R.M., Carle R. Carotenoid production by bacteria, microalgae, and fungi. In: Kaczor A., Baranska M. (eds). Carotenoids: nutrition, analysis and technology. John Wiley & Sons; 2016, p. 217-240. DOI: 10.1002/9781118622223.ch12.
66. Wang S.-L., Chen D.-J., Deng B.-W., Wu X.-Z. Effects of high hydrostatic pressure on the growth and  $\beta$ -carotene production of *Rhodotorula glutinis*. *Yeast*. 2008;25(4):251-257. DOI: 10.1002/yea.1583.
67. Frengova G.I., Beshkova D.M. Carotenoids from *Rhodotorula* and *Phaffia*: yeasts of biotechnological importance. *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology*. 2009;36(2):163-180. DOI: 10.1007/s10295-008-0492-9.
68. Xu F., Yuan Q.-P., Zhu Y. Improved production of lycopene and  $\beta$ -carotene by *Blakeslea trispora* with oxygen vectors. *Process Biochemistry*. 2007;42(2):289-293. DOI: 10.1016/j.procbio.2006.08.007.
69. Capelli B., Bagchi D., Cysewski G.R. Synthetic astaxanthin is significantly inferior to algal-based astaxanthin as an antioxidant and may not be suitable as a human nutraceutical supplement. *Nutrafoods*. 2013;12:145-152. DOI: 10.1007/s13749-013-0051-5.
70. Frusciante S., Diretto G., Bruno M., Ferrante P., Pietrella M., Prado-Cabrero A., et al. Novel carotenoid cleavage dioxygenase catalyzes the first dedicated step in saffron crocin biosynthesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2014;111(33):12246-12251. DOI: 10.1073/pnas.1404629111.
71. Harvey P.J., Ben-Amotz A. Towards a sustainable *Dunaliella salina* microalgal biorefinery for 9-cis  $\beta$ -carotene production. *Algal Research*. 2020;50:102002. DOI: 10.1016/j.algal.2020.102002.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Ядерц Вера Владимировна**,  
к.б.н., заведующий лабораторией,  
Российский биотехнологический университет,  
125080, г. Москва, Волоколамское шоссе, 11,  
Российская Федерация,  
✉ verayaderetz@yandex.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-5220-7877>

**Карпова Наталья Викторовна**,  
к.б.н., научный сотрудник,  
Российский биотехнологический университет,  
125080, г. Москва, Волоколамское шоссе, 11,  
Российская Федерация,  
ashatanr@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-6652-4136>

**Глаголева Елена Викторовна**,  
научный сотрудник,  
Российский биотехнологический университет,  
125080, г. Москва, Волоколамское шоссе, 11,  
Российская Федерация,  
glagolevaev@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-3894-0255>

#### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Vera V. Yaderets**,  
Cand. Sci. (Biology), Head of the Laboratory,  
Russian Biotechnological University,  
11, Volokolamskoe Rd., Moscow, 125080,  
Russian Federation,  
✉ verayaderetz@yandex.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-5220-7877>

**Natalya V. Karpova**,  
Cand. Sci. (Biology), Researcher,  
Russian Biotechnological University,  
11, Volokolamskoe Rd., Moscow, 125080,  
Russian Federation,  
ashatanr@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-6652-4136>

**Elena V. Glagoleva**,  
Researcher,  
Russian Biotechnological University,  
11, Volokolamskoe Rd., Moscow, 125080,  
Russian Federation,  
glagolevaev@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-3894-0255>

**Петрова Ксения Сергеевна,**  
младший научный сотрудник,  
Российский биотехнологический университет,  
125080, г. Москва, Волоколамское шоссе, 11,  
Российская Федерация,  
petrova.ksenia.s@yandex.ru  
<https://orcid.org/0009-0002-8083-4349>

**Шибаетва Александра Сергеевна,**  
младший научный сотрудник,  
Российский биотехнологический университет,  
125080, г. Москва, Волоколамское шоссе, 11,  
Российская Федерация,  
aleksandrashibaeva@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-1115-6532>

**Джавахи Вахтанг Витальевич,**  
к.б.н., старший научный сотрудник,  
Российский биотехнологический университет,  
125080, г. Москва, Волоколамское шоссе, 11,  
Российская Федерация,  
vahoru@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-5161-5051>

#### **Вклад авторов**

В.В. Ядерец – написание и редактирование текста рукописи.  
Н.В. Карпова – сбор данных литературы.  
Е.В. Глаголева – систематизация данных.  
К.С. Петрова – сбор данных литературы.  
А.С. Шибаетва – оформление текста рукописи, подготовка табличных данных.  
В.В. Джавахия – разработка концепции.

#### **Конфликт интересов**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

*Все авторы прочитали и одобрили окончательный вариант рукописи.*

#### **Информация о статье**

Поступила в редакцию 26.06.2023.  
Одобрена после рецензирования 30.09.2023.  
Принята к публикации 29.02.2024.

**Kseniya S. Petrova,**  
Junior Researcher,  
Russian Biotechnological University,  
11, Volokolamskoe Rd., Moscow, 125080,  
Russian Federation,  
petrova.ksenia.s@yandex.ru  
<https://orcid.org/0009-0002-8083-4349>

**Alexandra S. Shibaeva,**  
Junior Researcher,  
Russian Biotechnological University,  
11, Volokolamskoe Rd., Moscow, 125080,  
Russian Federation,  
aleksandrashibaeva@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-1115-6532>

**Vahtang V. Dzhavakhiya,**  
Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher,  
Russian Biotechnological University,  
11, Volokolamskoe Rd., Moscow, 125080,  
Russian Federation,  
vahoru@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-5161-5051>

#### **Contribution of the authors**

Vera V. Yaderets – writing and editing the manuscript.  
Natalya V. Karpova – literature data collection.  
Elena V. Glagoleva – data systematization.  
Kseniya S. Petrova – literature data collection.  
Alexandra S. Shibaeva – manuscript design, tabular data preparation.  
Vahtang V. Dzhavakhiya – concept development.

#### **Conflict interests**

The authors declare no conflict of interests regarding the publication of this article.

*The final manuscript has been read and approved by all the co-authors.*

#### **Information about the article**

The article was submitted 26.06.2023.  
Approved after reviewing 30.09.2023.  
Accepted for publication 29.02.2024.