

Netradiční suroviny pro výrobu penicilinu

663.15:615.779.93

Dr. VLASTA MATELOVÁ, CSc., Výzkumný ústav antibiotik a biotransformací, Roztoky u Prahy.

Jak ukazuje široký soubor poznatků, které byly získány nejen v souvislosti s biosyntézou penicilinu, ale i dalších antibiotik, zůstává základní složkou dokonalého fermentačního procesu vhodná fermentační půda, její kvalitativní a kvantitativní složení.

Kromě kritéria produktivity půdy je nutno uvážit i řadu dalších faktorů, které mohou zvyšovat nebo snižovat vhodnost složení půdy. Je to např. dostupnost a cena surovin, reprodukovatelnost výsledků na daném typu substrátů, standardní kvalita suroviny, nežádoucí přítomnost průvodních látek nebo prvků, pěnivost, sterilizovatelnost, sedimentační podíl atd. Při biosyntéze penicilinu je složení fermentační půdy velice jednoduché, médium musí obsahovat vhodný zdroj uhlíku, dusíku, síry, prekursor postranního řetězce a ústojnou látku. Cenu půdy pak nejvíce ovlivňuje zdroj uhlíku a dusíku.

Zdrojem uhlíku, jeho rychlostí utilizace, použitým množstvím a způsobem dodání do fermentační půdy lze regulovat fermentační proces, eventuálně limitovat růst. Je-li při biosyntéze penicilinu použit pomalu asimilovatelný sacharid laktóza, může být celé jeho množství obsaženo v živné půdě na počátku fermentace a jeho využití je plynule pomalé. Jinak je tomu u rychle asimilovatelných zdrojů uhlíku, jako je např. sacharóza nebo glukóza. Tyto látky je třeba do fermentačních půd v průběhu fermentace průběžně přidávat v takové koncentraci a takovou rychlostí, aby bylo dosaženo optimálního růstu a maximální produkce [1].

Ve velkovýrobě penicilinu se jako zdroj uhlíku používá sacharóza, glukóza nebo laktóza. Tyto suroviny jsou však dostupné v omezeném množství, laktóza je pak ještě cenově značně nevýhodná. Proto byly hledány jiné dostupné suroviny, zejména takové, které vznikají jako vedlejší odpadní produkty při různých výrobcích a jsou proto cenově výhodné a navíc jsou dostupné v dostatečném množství.

Pomalu asimilovatelný zdroj uhlíku, technickou laktózu, lze tak nahradit surovinou laktózou (především dováženou ze Sovětského svazu), jejíž cena je značně výhodná, nebo sušenou sladkou syrovátkou, cenově nejdostupnější surovinou. Tyto suroviny je třeba přidávat do fermentačních půd v koncentraci 12 až 17 %.

Ve snaze o ekonomizaci biosyntézy penicilinu byly i za rychle asimilovatelné zdroje uhlíku sacharózu nebo glukózu hledány netradiční levné dostupné suroviny. Pozornost byla věnována nižším alkoholům, z nichž jako jediný použitelný se ukázal být etanol (byl používán syntetický) [2]. Tento substrát je třeba do fermentačních půd přidávat semikontinuálně nebo kontinuálně rychlostí asi 0,08 obj. % za hodinu v celkovém množství 10 až 15 obj. %, vztaženo na výchozí objem fermentační půdy.

Jako další uhlíkaté látky, jejichž asimilace je rychlá, byly zhodnoceny třtinový cukr, surový cukr řepný nebo třtinový, melasa řepná nebo třtinová, těžká cukrovarská šťáva, fruktózový sirup, hydrol (dextroner) atd. Tyto látky je třeba do půdy přidávat v průběhu fermentace semikontinuálně v celkovém množství 12 až 16 %, vztaženo na výchozí objem fermentační půdy. Z těchto látek se jako nejvýhodnější jeví třtinový cukr a fruktózový

Tabulka 1. Vliv zdroje uhlíku na biosyntézu penicilinu

Zdroj uhlíku	Produkce penicilinu %
Laktóza	100
Surová laktóza	100
Sušená sladká syrovátka	95
Sacharóza	100
Třtinový cukr	97
Surový cukr	93
Melasa	50
Těžká cukrovarská šťáva	58
Fruktózový sirup	100
Hydrol	93
Etanol	85

Tabulka 2. Vliv zdroje dusíku na biosyntézu penicilinu

Zdroj dusíku	Produkce penicilinu %
Sójová mouka	100
Arašidová mouka	106
Bavlníková mouka	108
Rybí mouka	50
Sušená krev	30
Pharmamedia	110
Eluát sojové mouky	101
Eluát arašidové mouky	123
Eluát bavlníkové mouky	114
Eluát Pharmamedia	130

sirup. Porovnání produkci penicilinu na různých zdrojích uhlíku obsahuje tabulka 1. Kontrolní fermentace byly provedeny pro pomalu asimilovatelné látky na laktóze a pro rychle asimilovatelné látky na sacharóze.

Pokud jde o dusíkaté živiny, ty mají při biosyntéze penicilinu právě tak důležitý vliv jako zdroj uhlíku. Pro biosyntézu penicilinu lze z teoretického hlediska uvažovat jako možný substrát široký soubor látek; mohou to být látky povahy peptidů, bílkoviny nebo jako doplněk organických látek anorganické dusíkaté soli [3]. Z praktického hlediska je soubor vhodných dusíkatých substrátů značně omezen buď cenově, dostupností nebo kvalitou. A tak okruh dusíkatých organických látek je zúžen na látky rostlinného původu jako je např. arašidová, sojová, bavlníková mouka, kukuřičný extrakt, nebo se používají různé odpady, např. hydrolyzáty odpadního mycelia [4, 5] atd. K experimentální práci se s úspěchem používá Pharmamedia, což je obchodní název nehydrolyzovaného globulárního proteinu získaného z bavlníkových semen. Tato surovina však není vyráběna v Československu ani v zemích RVHP, a tak z ekonomických důvodů není možno ji používat pro velkovýrobu. Běžně používané suroviny, tj. látky rostlinného původu, ale i Pharmamedii lze z hlediska výtěžnosti penicilinu zvýhodnit vhodnou úpravou spočívající ve vodné eluci sub-

strátu za alkalického pH. Porovnání produkci penicilinu dosahovaných při použití různých zdrojů dusíku je uvedeno v tab. 2. Kontrolní fermentace byly provedeny se zdrojem dusíku sójovou moukou, zdrojem uhlíku byla laktóza. Optimální koncentrace použitých zdrojů dusíku se pohybují od 0,15 do 0,5 %, počítáno na obsah celkového dusíku.

Závěrem lze konstatovat, že při biosyntéze penicilinu lze obligátní zdroj uhlíku — laktózu — nahradit surovou laktózou nebo sušenou sladkou syrovátkou, sacharózu lze nahradit fruktózovým sirupem, třtinovým cukrem, surovým cukrem, hydrolem nebo etanolem, obligátní zdroje dusíku sójovou nebo arašidovou moukou lze s úspěchem nahradit jejich eluáty nebo eluáty bavlňkové mouky.

Literatura

- [1] THOMA, R. W.: Industrial Microbiology, 1977
- [2] Československý patent 181 397, 1980
- [3] BHUYAN, B. K. a JOHNSON, M. J.: Appl. Microbiol., 5, 1957, s. 262
- [4] GHOSH, D.: Current Sci. 28, 1959, s. 31
- [5] ORLOVA I. A. a sp., Antibiotiki, 15, 1970 s. 1087

Matelová, V.: Netradiční suroviny pro výrobu penicilinu. Kvas. prům., 27, 1981, č. 1, s. 21—22.

Článek informuje o možnosti náhrady zdroje uhlíku při výrobě penicilinu netradičními zdroji a o úpravě zdrojů dusíku rostlinného původu před sterilizací živných půd. Při výrobě penicilinu lze pomalu asimilovatelný zdroj uhlíku laktózu nahradit surovou laktózou nebo sušenou sladkou syrovátkou a rychle asimilovatelný zdroj sacharózu fruktózovým sirupem, třtinovým cukrem, hydrolem nebo etanolem. Obligátní zdroje dusíku rostlinného původu lze produkčně zvýhodnit elucí vodou při zvýšeném pH.

Мателова, В.: Нетрадиционные сырья для производства пенициллина. Квас. прум. 27, 1981, № 1, стр. 21—22.

Статья информирует о возможностях замены источников углерода сахаридического характера, используемых для производства пенициллина, нетрадиционными источниками углерода и о обработке источников азота растительного происхождения перед стерилизацией питательной среды. Для производства пенициллина возможно медленно ассимилируемую лактозу заменить неочищенной лактозой или сушеной сывороткой и быстро ассимилируемую сахарозу фруктозовым сиропом, тростниковым сахаром, неочищенным свекловичным и тростниковым сахаром, гидролом или этанолом. Для получения хороших выходов пенициллина возможно обработать источники азота растительного происхождения элюированием водой с повышением pH.

тельного происхождения перед стерилизацией питательной среды. Для производства пенициллина возможно медленно ассимилируемую лактозу заменить неочищенной лактозой или сушеной сывороткой и быстро ассимилируемую сахарозу фруктозовым сиропом, тростниковым сахаром, неочищенным свекловичным и тростниковым сахаром, гидролом или этанолом. Для получения хороших выходов пенициллина возможно обработать источники азота растительного происхождения элюированием водой с повышением pH.

Matelová, V.: Less customary raw materials for the production of penicillin. Kvas. prům., 27, 1981, No. 1, pp. 21—22.

Less customary sources can be substituted for saccharidic sources of carbon which are usually applied to the production of penicillin. The article informs of these substitutions and also of a treatment of nitrogen sources from plants before a sterilization of fermentation medium. Lactose of less purity or dried sweet whey can be substituted for slowly assimilable lactose. Fructose syrup, cane sugar, unrefined cane and beet sugar, unprocessed glucose or ethanol can be substituted for fast assimilable sucrose. Nitrogen sources from plants can be eluted by water at higher pH to reach high yields of penicillin.

Matelová, V.: Nichttraditionelle Rohstoffe für die Penizillinerzeugung. Kvas. prům. 27, 1981, No. 1, S. 21—22

Der Artikel informiert über Möglichkeiten der Ersetzung der Kohlenstoffquelle bei der Penizillinerzeugung durch nichttraditionelle Quellen und über die Aufbereitung der Stickstoffquellen pflanzlichen Ursprungs vor der Sterilisation der Nährboden. Bei der Penizillinerzeugung kann Laktose als langsam assimilierbare Kohlenstoffquelle durch Rohlaktose oder getrocknete Süßmolke und die schnell assimilierbare Quelle Saccharose durch Fruktosesirup, Rohrzucker, Roh-Rüben oder Rohrzucker, Hydrol oder Äthanol ersetzt werden. Die üblichen Kohlenstoffquellen pflanzlichen Ursprungs können zur Verbesserung der Produktionsergebnisse mittels Elution durch Wasser bei erhöhtem pH aufbereitet werden.