

Vliv fosforu na biosyntézu antibiotik

Ing. NATALIE MARČANOVÁ, Ing. PETR PILÁT, CSc., Výzkumný ústav antibiotik a biotransformací, Roztoky u Prahy

Ovlivnění biosyntézy sekundárních metabolitů hladinou organického, ale především anorganického fosforu ve fermentační půdě bylo popsáno již řadou autorů. Podle literárních údajů se jedná o obecný vliv postihující produkční procesy nezávisle na tom, zda je producentem bakterie, aktinomyceta nebo plíseň, zda je syntetizováno antibiotikum, alkaloid, polymer nebo jiný produkt sekundárního metabolismu. Největší pozornost je věnována vlivům na biosyntézu antibiotik. Prvá zpráva o negativním vlivu anorganického fosforu se týkala streptomycinového procesu a pochází z roku 1947 [Dulaney a Perlman]. Z hlediska kinetiky těchto fermentací se jedná o ovlivnění vztahu mezi základními fázemi biosyntetického procesu, fází růstu kultury a tzv. produkční fází. Obě fáze jsou často přísně oddělovány, i když např. v případě biosyntézy penicilinu bylo již několikrát jednoznačně prokázáno, že specifická růstová rychlost produkčního mikroorganismu v zájmu stabiliza-

ce optimálních produkčních podmínek nesmí klesnout pod určitou mez [Pirt a Righelato, 1968: $0,014 \text{ h}^{-1}$, Pilát, 1978: $0,012 \text{ h}^{-1}$, Ryu a Hospodka, 1980: $0,015 \text{ h}^{-1}$]. Vysoké hladiny anorganického fosforu inhibují tvorbu většiny antibiotik, ale stimulují vegetativní růst produkčních kultur. V běžné praxi jsou tedy používány fermentační půdy, obsahující suboptimální koncentrace anorganického fosforu z hlediska růstu. Obecně vzato, koncentrace fosforu v rozmezí $0,3\text{--}500 \text{ mmol}$ umožňuje výborný buněčný růst, ale 10 mmol je často hranicí, nad kterou se již významně uplatňuje inhibice biosyntézy antibiotika. Obsah fosforu v půdě během počátečního dynamického růstu klesne rychle k limitující hranici a úměrně s tímto poklesem se rychle zvyšuje produkce antibiotika. Limitace fosforem může vést také k nedostatečnému nárůstu kultury, což může být nežádoucí, protože celkový produkční efekt je ovlivněn nejen specifickou produkční schopností, ale i množstvím buněk kultury. V průmyslovém

měřítka se používají fermentační půdy s empiricky nalezenou vhodnou koncentrací fosforu. K nalezení optimální hladiny je možno použít také jiného typu procesu. *Pilát* (1979) s pomocí semikontinuální fermentace stanovil optimální hladinu pro biosyntézu penicilinu 8–9 mmol]. Hladinu tohoto prvku v půdě je možno regulovat též přidavkem komplexotvorných činidel. Tento přídatek však může ovlivňovat metabolismus produkčního organismu. Jiným moderním přístupem je získání produkční mutanty se zvýšenou rezistencí ke koncentracím fosforu v půdě genetickým šlechtěním (*Liras et al.*, 1977, *Martin et al.*, 1979).

Ačkoliv o vnějším projevu ovlivnění průběhu biosyntézy antibiotik hladinou fosforu v půdě bylo již mnohokrát referováno, z poměrně nedávných literárních údajů vyplývá, že mechanismus tohoto působení je značně složitý, neboť fosfor ovlivňuje metabolismus buňky současně na více úrovních. Podle *Demaina* (1972) mnoho regulačních mechanismů (jako je indukce, uhlíková a dusíková katabolická represe, regulace konečným produktem) zahrnuje přímou interakci mezi allosterickým enzymem a příslušným nízkomolekulárním metabolitem. Regulaci sekundárního metabolismu fosforem řadí *Demain* také do této skupiny. K vysvětlení vlivu hladiny fosforu bylo navrženo několik mechanismů, které přehledně shrnul např. *Weinberg* (1974, 1978) a *Martin* (1977).

Ke komplexnímu pochopení diskutovaného jevu je zapotřebí nejdříve uvažovat roli fosforu jako efektoru mnoha enzymových reakcí primárního metabolismu. Ovlivňuje syntézu DNK, RNK, bílkovin, metabolismu sacharidů, buněčnou respiraci i hladinu ATP u producentů antibiotik (*Demain* a *Inamine*, 1970). Přídavek fosforu vede k posunu typického dvoufázového chování při produkci antibiotik. V normální fosforem limitované fermentaci se rychlost syntézy RNK a bílkovin rychle zvyšuje na počátku procesu. Po vyčerpání fosforu z půdy se obsah RNK snižuje a nastupuje tvorba antibiotika. Toto snížení je charakteristické pro konec růstové fáze. Po přidavku vyšší koncentrace fosforu syntéza RNK pokračuje stejnou rychlostí, její snížení a zahájení intenzivní produkce antibiotik nastává později. Vztah mezi vyčerpáním hladiny fosforu, syntézou RNK a iniciací biosyntézy produktu nebyl jednoznačně prokázán. Proto byla navržena vnitrobuněčná konverze fosforu na polyfosfátové granule (*volutin-Hošťálek*, 1969). Tato forma někdy postačuje k inhibici sekundárního metabolismu (*Sikyta et al.*, 1964, *Pilát*, 1979). Řada autorů také zjistila, že hladina fosforu ovlivňuje katabolické dráhy sacharidů. Bylo např. prokázáno, že pentózový cyklus převládá v růstové fázi, kdežto glykolýza nabývá důležitosti v produkční fázi. Tím lze také vysvětlit změny nároku organismu na kyslík. Pokud dochází k preferenci glykolýzy před pentózovým cyklem, pak by limitujícím faktorem tvorby antibiotika byl NADPH, nutný při biosyntéze např. polyketidových látek typu tetracyklinů. (*Jechová et al.*, 1969). Další studium určí, do jaké míry jsou allosterické enzymy citlivé na fosfor a jak přepínání sacharidových katabolických drah ovlivňuje syntézu antibiotik. Jedna z přehledných prací zabývajících se katabolickou regulací pochází od *Dreua* a *Demaina* (1977).

Po objevu induktorů syntézy antibiotik byla také toto problému věnována pozornost. Uvedené efekторы antibiotických syntetáz byly prokázány podle vlivu na tvorbu produktu po přidání do růstové fáze a nedostatečného efektu po přidavku během produkční fáze. Nechovají se ani jako aktivátory ani jako prekurzory. Jedním z příkladů je metionin ovlivňující biosyntézu cefalosporinu (*Drew* a *Demain*, 1974). Zřejmě se uplatňuje indukce prvních enzymů biosyntézy sekundárních metabolitů a tím je do určité míry překonáván nepříznivý vliv vysokých koncentrací fosforu, které jinak stimulují

syntézu RNK a bílkovin a současně prodlužují růstovou fázi.

Někteří autoři usuzují, že vyšší hladina fosforu inhibuje také tvorbu prekurzorů antibiotik, i když současné znalosti o prekurzorech a metabolických meziproduktech jsou stále ještě skromné. V každém případě bylo prokázáno, že produkce tetracyklinů, polyenových a jiných polyketidových antibiotik syntetizovaných kondenzací acetyl-KoA a malonyl-KoA, je silně citlivá na fosfor (*Běhal et al.*, 1979). U peptidových antibiotik se předpokládá, že pyrofosfát inhibuje aktivační reakce aminokyselin zpětnovazebním mechanismem.

Při biosyntéze některých, zvláště aminoglykosidových, antibiotik (streptomycin, neomycin, viomycin atd.) je část meziproductů fosforylována, kdežto konečný produkt nikoliv. Podle předpokladu bylo zjištěno, že aktivita fosfatáz, štěpících fosforylované meziproducty je regulována inhibicí zpětnou vazbou nebo represí anorganickým fosforem. Tento mechanismus byl prokázán např. při studiu biosyntézy streptomycinu (*Nomi et al.*, 1967) a pro celou skupinu amidoglykosidových antibiotik objasňuje vliv hladiny fosforu velmi dobře (*Demain* 1979).

Weinberg (1974) navrhl mechanismus, podle kterého anorganický fosfor potlačuje produkci antibiotik prostřednictvím vazby s esenciálními kovy. Fosforečnanový iont tvoří sraženiny s vápníkem, hořčíkem, železem a dalšími kovy. Nespecifická stimulace biosyntézy antibiotik některými kovovými ionty byla totiž prokázána (*Wenberg*, 1970). Snížení obsahu rozpuštěného fosforu v půdě bylo testováno považením s uhlíčanem vápenatým. Bylo však též zjištěno, že vzniklý fosforečnan vápenatý nezůstává v průběhu fermentace inertní (*Makarevič* a *Laznikova*, 1959).

Většina studií posunu metabolismu indukovaného fosforem byla provedena v dlouhodobých jednorázových pokusech, ve kterých nebylo možno jednoznačně hodnotit interakce s primárním nebo sekundárním metabolitem. Z hlediska metodických potřeb byly k překonání tohoto problému některými autory použity fosforem limitované klidové buňky, chemicky definované půdy a kontinuální kultivace (*Martin* a *Liras*, 1976, *Martin* a *McDaniel*, 1976, *Sikyta et al.*, 1964). Tak např. *Martin* a *Demain* (1976) dosáhli 36hodinové produkce candicidinu bez prokazatelného růstu. Tyto krátkodobé pokusy oddělily faktory ovlivňující růst mycelia od vlivů působících na produkci antibiotika. Po přidavku 5–10 mmol fosfátu se snižovala rychlost biosyntézy i inkorporace značných prekurzorů do candicinu. Syntéza RNK a bílkovin nebyly v těchto pokusech ovlivněny, tedy syntéza antibiotika je nezávislá na reaktivaci bílkovin nebo syntéze RNK, které se projevují po přidavku fosforu v dlouhodobých pokusech. Další práce potvrdila stabilitu syntetáz candicidinu, ale jejich syntéza de novo byla snížena (*Martin et al.*, 1977, *Liras et al.*, 1977), nebyl proto vyloučen ani vliv fosforu na úrovni transkripce. Nedávná práce (*Martin et al.*, 1979) vysvětluje potom vliv fosforu jako komplexní mechanismus zahrnující represí biosyntézy syntetáz candicidinu i inhibici aktivity enzymů již existujících. Je zřejmé, že prostřednictvím hladiny fosforu je řízena diferenciace růst versus syntéza antibiotika. Zároveň ovšem není jasné, jak je tato „nutriční zpráva“ přenesena na mechanismy, které řídí projevy genů podléhajících se na produkci antibiotik. Fosfor může být konečným efektozem nebo regulovat hladinu vnitrobuněčného efektoru, který je potom zodpovědný za řízení syntézy antibiotika. Takovým intracelulárním efektozem by mohly být cyklické nukleotidy, ATP, polyfosfáty nebo vysoce fosforylované adeninové a guaninové nukleotidy (*Martin*, 1977). Bylo prokázáno, že cyklický AMP působí na prokaryonta stimulací syntézy induktivních enzymů

a potlačením katabolické represe. Syntéza sekundárních metabolitů by mohla být regulována prostřednictvím c-AMP, protože jsou produkovány po zpomalení nebo zastavení bakteriálního růstu. Cyklický AMP ve funkci efektoru přenášejícího nutriční signály pro řízení produkce sekundárních metabolitů byl navržen již *Bu'Lockem* (1961). Tato hypotéza však doposud prokázána nebyla. Popsán byl také cyklický GMP o jehož roli v metabolismu nejsou dosud dostatečně znalosti.

Řídící role ATP při syntéze antibiotik byla první navržena po zjištění, že produkční gramicidinové kmeny obsahují významně méně adeninových nukleotidů než neprodukční organismy. Také mezi syntézou chlortetracyklinu a hladinou ATP byl zjištěn inverzní vztah. Za podmínek nepříznivých pro biosyntézu antibiotika stoupla hladina ATP v myceliu velmi významně (*Čurdová et al.* 1976). *Martin a Demain* (1976) zjistili, že exogenní nukleotidy inhibují biosyntézu candidinu podobně jako anorganický fosfor. Vzhledem k tomu, že všechny testované nukleotidy, bez ohledu na esterifikovanou polohu, působily jako inhibitory (na rozdíl od nukleosidů a volných bází), usoudili citovaní autoři, že inhibiční vliv se vztahuje k fosfátovým skupinám obsaženým v nukleotidech. Také studie transportu AMP ukázaly, že je během tohoto procesu defosforylován a na inhibici se podílí uvolněný anorganický fosfor. Další důkaz na podporu regulační úlohy ATP při produkci antibiotik byl získán sledováním změn vnitrobuněčné hladiny tohoto nukleotidu během fermentace *Streptomyces griseus* (*Martin et al.*, 1979). Během růstu byla tato hladina na vysoké úrovni, na počátku biosyntézy antibiotika (v době, kdy byl fosfát vyčerpán) zaznamenali rychlý pokles a hladina ATP zůstávala na nízké úrovni během celé produkční fáze candidinu. Podobný průběh byl nalezen při studiu biosyntézy tetracyklinů (*Čurdová et al.*, 1976). Koncentrace ATP a jeho allosterické vlivy by mohly být řízeny fosforem prostřednictvím ATP-áz. Podle *Martina* (1977) je pravděpodobné, že vyčerpání fosforu z půdy vede k poklesu obsahu ATP v buňce s následnou derepresí a omezením inhibice enzymů produkujících antibiotika. Také již uvedený posun katabolismu sacharidů po přidavku fosforu by mohl být vysvětlen jako regulační vliv zprostředkovaný ATP. Vzhledem k prokázanému vlivu ATP na aktivitu některých klíčových enzymů (např. fosfofruktokináza, citrát, syntáza, malátdehydrogenáza, izotrátdéhydrogenáza) se mohou změny hladiny adeninových nukleotidů projevit posunem metabolismu celé buňky.

Je známo, že při přebytku fosforu řada mikroorganismů hromadí polyfosfáty, polyméry kyseliny ortofosforečné vynikající značným obsahem energie. Významné rozdíly byly pozorovány při srovnání vysokoprodukčních a nízkoprodukčních kmenů. Zatímco u nízkoprodukčních kmenů byly katabolické procesy doprovázeny produkcí rezervních látek, např. polyfosfátů, u produkčních kmenů nastávala především intenzivní syntéza chlortetracyklinu (*Hošťálek*, 1969). Ke stejným závěrům dospěli i *Kulajev et al.* (1976) — množství polyfosfátů u nízkoprodukčních mutantů bylo 8–10krát vyšší. Nejvyšší kondenzace nastávala na konci logaritmické fáze růstu. Role polyfosfátů v řízení primárního a sekundárního metabolismu není dosud zcela objasněna. Podle *Martina* (1977) spočívá v regulaci vnitrobuněčných hladin anorganického fosforu, ATP, ADP a polyfosfátový cyklus může též sloužit jako metabolický fosfátový pufr. Akumulace polyfosforečanů je obecně spojena s nutričními podmínkami, při kterých růst (a tedy též syntéza nukleových kyselin a fosfolipidů) je inhibován, ale asimilace anorganického fosforu z půdy pokračuje. *Kulajev et al.* (1976) též předpokládají, že v souvislosti s nízkým obsahem polyfosfátů u vysokoprodukčních kmenů jsou

jejich makroergické vazby využívány při tvorbě metabolitů, např. mohou nahrazovat ATP při fosforylaci glukózy v glykolýze. Makroergická vazba však není štěpena polyfosfatázou, nýbrž hydrolázami a transferázami. Také další práce zabývající se studiem enzymových aktivit svědčí ve prospěch uvedených předpokladů. *Hošťálek* (1976) zjistil, že během vzrůstu aktivity polyfosfátglukokinázy a biosyntézy chlortetracyklinu akumulují buňky fosforylované sacharidy, především glukózo-6-fosfát.

Ve vegetativním myceliu *Streptomyces griseus* byly identifikovány vysoce fosforylované nukleotidy, především guanosin-5'-trifosfát-3'-difosfát (pppGpp). Nejvyšší koncentrace byly zjištěny v závěru exponenciální fáze růstu kultury, tedy na počátku produkce streptomycinu (*Ragan a Vinning*, 1978). *Streptomyces aureofaciens* syntetizuje také vysoce fosforylované nukleosidy, především adenosin a guanosin, na tetrafosfát a pentaosfáty. Vrchol syntézy byl pozorován během produkce antibiotika a při snížení obsahu RNK (*Folkmanis et al.* 1976). Protože biosyntéza antibiotik bývá často odpovědí na nedostatek některé živiny, snižuje se i syntéza bílkovin a hladina RNK. V souvislosti s tím je funkce vysoce fosforylovaných nukleotidů přičítána jejich inhibičnímu vlivu na syntézu RNK.

Podle uvedených údajů se postupně vyjádření genetické informace kódující růst a syntézu antibiotika zdá být zprostředkováno fosforem. Obecně řečeno, nejobvyklejším typem řídicího mechanismu je represe syntáz antibiotik během růstové fáze, jejich biosyntéza se objevuje pouze po snížení růstové rychlosti (tzv. transkripční kontrola). Tento mechanismus byl prokázán u řady klíčových enzymů (*Martin*, 1977). Represe vyjádření genové informace není ovšem jediným mechanismem. Jak již bylo uvedeno, přidavek fosforu inhibuje biosyntézu antibiotika okamžitě (candidin). S použitím klidových buněk byl prokázán inhibiční vliv fosforu nezávislý na syntéze RNK a bílkovin, tedy inhibice na úrovni již vytvořených enzymů (*Martin a Demain*, 1976). Regulace fosforem působí tedy jako jiné regulační mechanismy na úrovni aktivit syntáz antibiotik i na úrovni syntézy těchto enzymů. Počátek biosyntézy antibiotik je tedy považován za buněčnou odezvu na vyčerpání některé živiny, obvykle fosforu. Přesto není dosud jednoznačně známo, jak je tato „nutriční zpráva“ přenesena na mechanismy řídicí vyjádření genů vztahujících se k produkci antibiotik. Podle současných důkazů by tímto efektozem mohl být ATP, ale ani vysoce fosforylované adeninové a guaninové nukleotidy nebo i cyklické nukleotidy nemohou být vyloučeny. Konečnou odpověď na tyto otázky může dát další studium enzymových systémů syntetizujících antibiotika i regulačních mechanismů řídicích biosyntézu a aktivitu těchto enzymů.

Literatura

- [1] BÉHAL V., HOŠTÁLEK Z., VANĚK Z.: *Biotechnol. Lett.* 1, 1979, s. 177.
- [2] BU'LOCK J. C.: *Adv. Appl. Microbiol.* 3, 1961, s. 293
- [3] ČURDOVÁ E., KŘEMEN A., VANĚK Z., HOŠTÁLEK Z.: *Fol. Microbiol.* 21, 1976, s. 481
- [4] DEMAINE A. L.: *J. Appl. Chem. Biotechnol.* 22, 1972, s. 345
- [5] DEMAINE A. L., INAMINE E.: *Bacteriol. Rev.* 34, 1970, s. 1
- [6] DEMAINE A. L.: *Jap. J. Antibiot.* 32, Suppl., 1979, s. 815
- [7] DREW S. W., DEMAINE A. L.: *Biotechnol. Bioeng.* 15, 1974, s. 743
- [8] DREW S. W., DEMAINE A. L.: *Ann. Rev. Microbiol.* 31, 1977, s. 343
- [9] DULANEY E. L., PERLMAN D.: *Bull. Torrey Bot. Club* 74, 1947, s. 504
- [10] FOLKMANIS A., TAKEDA S., ŠIMUTH J., GUSSIN G., ECHOLS H.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 73, 1976, s. 2249
- [11] HOŠTÁLEK Z.: *Biotechnol. Bioeng.* 11, 1960, s. 539
- [12] HOŠTÁLEK Z.: *Fol. Microbiol.* 21, 1976, s. 131
- [13] JECHOVÁ V., HOŠTÁLEK Z., VANĚK Z.: *Fol. Microbiol.* 14, 1969, s. 2

- [14] KULAJEV I. S., BOBYK A. M., TOBEK I.: *Biochemija* **41**, 1976, s. 343
- [15] LIRAS P., VILLANUEVA J. P., MARTIN J. F.: *J. Gen. Microbiol.* **102**, 1977, s. 269
- [16] MAKAREVIČ V. G., LAZNIKOVA T. N.: *Antibiotiki* **4**, 1959, s. 45
- [17] MARTIN J. F.: *Edv. Biochem. Engv.* **6**, 1977, s. 105
- [18] MARTIN J. F., DEMAINE A. L.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **71**, 1976, s. 1103
- [19] MARTIN J. F., LIRAS P. J.: *Antibiot.* **29**, 1976, s. 1306
- [20] MARTIN J. F., McDANIEL L. E.: *Europ. J. Appl. Microbiol.* **3**, 1976, s. 135
- [21] MARTIN J. F., LIRAS P., DEMAINE A. L.: *Microbiol. Lett.* **2**, 1977, s. 173
- [22] MARTIN J. F., NAHARRO G., LIRAS P., VILLANUEVA J. R.: *J. Antibiot.* **32**, 1979, s. 600
- [23] NOMI R., NIMI O., MIYAZAKI T., MATSUO A., KIYOHARA H.: *Arg. Biol. Chem.* **31**, 1987, s. 973
- [24] PILÁT P.: nepublikované výsledky, 1978
- [25] PILÁT P.: *Internat. Symp. Antibiot.*, Weimar, Mai 14—18, 1979, Abstr. Commun., C 12
- [26] PIRT S. J., RIGHELATO R. C.: *Appl. Microbiol.* **15**, 1967, s. 1284
- [27] RAGAN C. M., VINNING L. C.: *Can. J. Microbiol.* **24**, 1978, s. 1012
- [28] RYU D. D. Y., HOSPODKA J.: *Biotechnol. Bioeng.* **22**, 1980, s. 289
- [29] SIKYTA B., SLEZÁK J., HEROLD M.: in : *Continuous Cult. Microorg. Málek I., Ed.*, Prague, Academia, 1964, s. 173
- [30] WEINBERG E. D.: *Adv. Microbiol. Physiol.* **4**, 1970, s. 1
- [31] WEINBERG E. D.: *Dev. Ind. Microbiol.* **15**, 1974, s. 70
- [32] WEINBERG E. D.: *Fol. Microbiol.* **23**, 1978, s. 496

Marčanová N., Pilát P.: Vliv fosforu na biosyntézu antibiotik. *Kvas. prům.*, **27**, 1981, č. 5, s. 113—116.

Článek shrnuje dosavadní znalosti o vlivu fosforu na biosyntézu sekundárních metabolitů, především antibiotik. Z hlediska obecné kinetiky je proveden rozbor těchto procesů, rozdělení na fázi růstu a produkční fázi, diskutován vztah mezi těmito fázemi a jejich ovlivnění hladinou fosforu. Podle literárních údajů i vlastních výsledků se práce snaží přinést přehled studijních metodik a vlivů na jednotlivé části celkového metabolismu producentů antibiotik ve vztahu k působení hladiny fosforu v půdě i buňce. Vliv fosforu je chápán jako komplexní mechanismus zahrnující represi biosyntézy enzymového produkčního systému i přímou inhibici aktivity enzymů již existujících.

Марчанова, Н., Пилат, П.: Влияние фосфора на биосинтез антибиотиков. *Квас. прум.* **27**, 1981, № 5, стр. 113—116.

Статья является обзором в настоящее время известных данных по проблематике влияния фосфора на биосинтез вторичных метаболитов, прежде всего антибиотиков. Из точки зрения общей кинетики приведен анализ упомянутых процессов, распределение в фазы роста и продукции. обсуждается отношение между фазой и влияние концентрацией фосфора на эти фазы. По лите-

ратурным данным и собственным результатам работа стремится принести обзор об исследовательских методах и влиянии на отдельные части общего метаболизма продуцентов антибиотиков в отношении к воздействию концентрации фосфора в среде и клетках. Влияние фосфора считается комплексным механизмом включающим репрессию биосинтеза ферментов и прямое ингибирование активности уже существующих ферментов.

Marčanová, N., Pilát, P.: Influence of Phosphate on Antibiotics Biosynthesis. *Kvas. prům.* **27**, 1981, No. 5, pp. 113—116.

The article summarizes the present knowledge about the phosphate effects on the secondary metabolites biosynthesis, above all antibiotics. From the point of view of general kinetics both the analysis of processes mentioned and the differentiation to the growth and production phases are made. The relation between those phases and its being influence by the phosphate level are discussed. According to literature data and our results the work endeavours to bring the survey about the methodology and the effects on the parts of the entire antibiotics producers metabolism in connection with the effect of phosphorus level in the medium and cells. The effect of phosphate is presented as a complex mechanism included both the repression of enzyme production systems and the direct activity inhibition of already acting enzymes.

Marčanová N., Pilát P.: Der Einfluß des Phosphates auf die Biosynthese von Antibiotika. *Kvas. prům.* **27**, 1981, Nr. 5, S. 113—116.

Der Artikel stellt eine Zusammenfassung von bisherigen Kenntnisse über den Phosphateinfluß die Biosynthese von sekundären Metaboliten, vor allem Antibiotika, dar. Vom Standpunkt der allgemeinen Kinetik werden die Analyse dieser Prozesse und die Aufteilung im Wachstums- und Produktionsphasen durchgeführt. Die Beziehung zwischen diesen Phasen und deren Beeinflussung durch Phosphorkonzentration wird diskutiert. Den Literaturangaben und den eigenen Ergebnissen nach, bemüht sich die Arbeit eine Übersicht über Studienmethodiken und Einflüsse auf einzelne Teile des gesamten Metabolismus von Antibiotikaproduzenten im Bezug zur Wirkung der Phosphorkonzentration im Nährboden und in der Zelle zu bringen. Der Phosphoreinfluß wird als ein Komplexmechanismus begriffen, der die Repression der Biosynthese des Enzymsbildungssystems sowie die direkte Hemmung der Aktivität schon wirkender Enzyme umfasst.