

Biosyntéza nystatinu na netradičních uhlíkatých substrátech

I. Hydrolyzáty škrobnatých odpadů

Ing. IVANA BEDNÁŘOVÁ, Ing. JANA PELECHOVÁ, CSc. Vysoká škola chemicko-technologická, Praha
RNDr. FRANTIŠEK SMÉKAL, CSc, VÚAB Roztoky u Prahy, Ing. FRANTIŠEK DAVID, Ing. JIŘÍ HLOUŠEK,
Ing. VÁCLAV POJEZDNÝ, Škrobárny, s.p., Havlíčkův Brod

Klíčová slova: nystatin, *Streptomyces noursei*, hydrolyzát škrobu, hydrolyzát kukuřice

ÚVOD

Zajištění potřebné surovinové základny je jedním z hlavních předpokladů pro potřebný rozvoj fermentačního průmyslu. Volba výchozích surovin pro biotechnologické procesy je pro každý stát specifická a řídí se výskytem, bilanční dostupností a cenovou přijatelností různých surovin (nebo druhotných surovin) za místních podmínek.

Hlavním problémem surovinové základny fermentačních technologií je nedostatek zatím nejvíce používané suroviny - melasy. V letošním roce chybí pokrytí požadavků asi 25 tisíc tun melasy.

Naše závody zpracovávající v současnosti melasu budou asi muset být převedeny na bilančně dostupnější surovinu. Obecně je třeba obrátit pozornost na využívání především odpadů potravinářského a fermentačního průmyslu a některých jiných druhotných surovin.

Mezi uhlíkaté substráty, stále se v přírodě obnovující, patří polysacharidy celulóza a škrob. Škrob zaujímá z hlediska technologického a ekonomického nejdůležitější postavení. Je získáván z brambor, kukuřice, pšenice, rýže apod. Pro fermentační procesy je škrob aplikován jako uhlíkatý substrát v koncentračním rozsahu obvykle 1-40 % hm.

Škrob není jednoduchou látkou s konečně definovanými vlastnostmi, ale je složitým "systémem" skládajícím se z lineární amylosy tvořené α -1,4 glukopyranosovými jednotkami a amylopektinem sestávajícím ze základních jednotek glukopyranosy spojených vazbami α -1,4 a α -1,6 vytvářejícími rozvětvenou strukturu.

Poměr zastoupení amylosy a amylopektinu ovlivňuje fyzikálně-chemické vlastnosti suspenze při mazování i zcukření, prováděných chemickou nebo enzymovou hydrolyzou.

Pro enzymové mazování a zcukření škrobu se využívá biodegradační kapacity některých druhů streptomycet, např. *Streptomyces aureofaciens*, *S. albus*, *S. hygroscopicus*, *S. flavus*, *S. viridochromogenes*, pro průmyslové účely pak *Aspergillus oryzae*.

Hydrolyza zmazovatělych škrobů ve vodných suspenzích za vyšších teplot probíhá za katalytického působení takových chemických katalyzátorů jako je kyselina sírová, chlorovodíková a šťavelová, chlorid vápenatý a sodný.

Enzymová hydrolyza je ve srovnání s chemickou podstatně rychlejší a poměrně snadno regulovatelná vnějšími podmínkami. Regulace enzymové hydrolyzy probíhá postupným ztekucením škrobu termostabilní α -amylasou s následným zcukřením plísňovou amyloglukosidasou.

POLYENOVÁ ANTIBIOTIKA A NYSTATIN

Polyenová makrolidová antibiotika jsou skupinou více než 90 látek s antifungální účinností. Typickými představiteli průmyslově vyráběných polyenových antibiotik jsou kromě nystatinu ještě pimarinin, amfotericin B, kandidin, mykoheptin, kandidin. Jsou produkována druhy rodu *Streptomyces* [2].

Chemická struktura polyenových antibiotik je charakterizována 26 až 38členným kruhem obsahujícím laktonovou vazbu. Podle počtu konjugovaných dvojných vazeb v cyklu se polyenová antibiotika dělí na tetraeny, pentaeny, hexaeny a heptaeny. Hlavní složka nystatinového komplexu - nystatin A1 - je tetraenové antibiotikum, tvořené aglykonem (nystatinolidem), na který je glykosidickou vazbou vázán sacharid mykosamin (3,6 - dideoxy - 3 - amino - D-mannosa) [3].

Nystatin je polyenové antibiotikum se specifickou účinností vůči pathogenním houbám a kvasinkám. Nystatin byl izolován extrakcí z mycelia druhu *Streptomyces noursei* [1].

Nystatin je krystalická nebo amorfni žlutá látka, hořké chuti, s bodem tání kolem 250 °C. (K rozkladu nystatinu však dochází již při nižších teplotách (160 °C) [6]. Nystatin je povrchově aktivní látka, nerozpustná ve vodě, diethyletheru a ethylacetátu a velmi málo rozpustná v chloroformu, acetonu, methanolu, ethanolu a butanolu [7]. Lépe se rozpustí v pyridinu, dimethylformamidu, v ledové kyselině octové a v slabě alkalickém methanolu, v těchto rozpouštědlech se však velmi rychle inaktivuje [1]. Nejúčinnějším extrakčním činidlem pro izolaci nystatinu ze suchého mycelia je dimethylsulfoxid.

Nystatin je stabilní v suchém stavu za chladu a ve tmě, za zvýšené teploty se rozkládá, při 100 °C ztrácí během tří hodin 75 % své aktivity. Vlhkost rozklad nystatinu urychluje [8]. Nystatin je rovněž inaktivován UV zářením v oblasti jeho absorpce (degradace polyenové struktury) [9].

BIOSYNTÉZA NYSTATINU

Biosyntéza makrolidového kruhu je obecně členěna na čtyři fáze:

1. tvorba acetyl-CoA a ostatních prekurzorů z glukosy
2. paralelní karboxylace acetyl-CoA na malonyl-CoA a propionyl-CoA na methylmalonyl-CoA
3. kondenzace prekurzorů a cyklizace kruhu
4. transformace makrolidového kruhu

Nystatinolidový kruh vzniká kondenzací tří propionátových a šestnácti acetatových jednotek.

Polymerizace prekurzorů makrolidového kruhu polyenových antibiotik hypoteticky probíhá stejným způsobem jako kondenzace acetyl-CoA při biosyntéze mastných kyselin. Primární jednotkou je buď acetát nebo propionát, k němuž se připojí 7 - 8 malonátových jednotek. β -ketoskupiny malonátových jednotek jsou v každém kondenzačním stupni modifikovány redukcí, dehydratací a hydrogenací.

Přímým prekurzorem mykosaminu je glukosa. Glukosilace, tedy napojení aminosacharidů na makrolidový aglykon, je zřejmě jedním z posledních kroků biosyntézy antibiotika [10 - 13].

Producent nystatinu, kmen *Streptomyces noursei*, je obligátně aerobní organismus, tvořící hnědé substrátové mycelium a bílé mycelium vzdušné, které během sporulace mění zbarvení do šedoželena. Kmen *S. noursei* produkuje kromě nystatinu v závislosti na podmínkách kultivace ještě několik dalších anti-

biotik, cykloheximid, dehydrocykloheximid, aktifenol a sloučeniny dioxopiperazinového typu. Mutagené byl vyšlechtěn kmen, který produkuje pouze nystatin.

Fermentační příprava nystatinu. Nystatin je možno připravit jak submerzní, tak povrchovou kultivací kmene *Streptomyces noursei* [14]. Nejvyšších výtěžků nystatinu bylo dosaženo na glukose jako jediném zdroji uhlíku. Obdobně jako u jiných antibiotik nejsou optimální podmínky pro růst producenta zároveň nejvhodnějšími podmínkami k produkci antibiotika. Zvýšením koncentrace kukuřičného extraktu - zdroje organického dusíku - se snižuje tvorba nystatinu a rychleji se spotřebovává zdroj uhlíku [15]. Při kombinaci organického a anorganického zdroje dusíku jsou optimální koncentrace v produkční půdě 0,5 % hm kukuřičného extraktu a 0,5 % hm dusičnanu amonného. Před nežádoucím okyselením je možné půdu chránit přidávkou uhličitane vápenatého v množství 0,6 - 1 % hm. Důležitým faktorem je koncentrace anorganického fosfátu, která by se měla pohybovat v rozmezí 40 - 60 µg/ml [16].

V této práci jsou uvedeny výsledky studia fermentační přípravy nystatinu vysokoprodukčním kmenem *Streptomyces noursei* v kultivačních půdách obsahujících místo standardní glukosu hydrolyzáty pšeničného nebo kukuřičného škrobu připravené enzymovou nebo chemickou hydrolyzou.

MATERIÁL A METODIKA

Mikroorganismus. Byl použit vysokoprodukční kmen *Streptomyces noursei* AO I 14/4 ze sbírky mikroorganismů VÚAB Roztoky u Prahy. Kmen byl uchován při teplotě 2 až 5 °C na sporulačním agaru.

Složení médií a kultivační postup

Sporulační agar (% hm): kukuřičný extrakt (60 % hm suš.) 0,83, síran amonný 0,3, chlorid sodný 0,3, uhličitane vápenatý 0,3, škrob bramborový 1,0, fruktosa 0,5, agar Difco 2,5.

Složení inokulační půdy (%hm): kukuřičný extrakt 0,42, sojová mouka 1,0, glukosa 4,4, dusičnan amonný 0,5, uhličitane vápenatý 0,3, chlorid sodný 0,2.

Po rozpuštění jednotlivých složek v destilované vodě a úpravě pH na hodnotu 6,8 - 6,9 byla půda rozlita do 500 ml kulatých baněk po 20 ml a vysterilována. Baňky byly zaočkovány kličkou ze šikmého agaru a kultivovány 24 hodin na rotační třepačce při teplotě 28 °C.

Složení produkční půdy (% hm): kukuřičný extrakt 0,29, sojová mouka 1,8, zdroj uhlíku (vztaženo na RL) 9,0, dusičnan amonný 0,8, uhličitane vápenatý 1,0. Po rozpuštění jednotlivých složek v destilované vodě nebo hydrolyzátu a úpravě pH na hodnotu 6,8 byla půda rozlita do 500 ml kulatých baněk po 20 ml a vysterilována. Baňky byly pak zaočkovány inokulem v množství 10 % obj. a před umístěním na třepačku zváženy.

Kultivace probíhala na rotační třepačce o frekvenci 3 Hz při teplotě 28 °C po dobu 240 hodin. Od 72. hodiny byly pravidelně po 24 hodinách odebírány vzorky pro analytická stanovení.

ANALYTICKÉ METODY

Redukující látky byly stanoveny podle Schoorla [17], jednotlivé sacharidy pak kapalinovou chromatografií [18, 19].

Spektrofotometrické stanovení nystatinu

Do 50 ml odměrné baňky byl pipetován 1 ml odpěněné půdy, přidáno 15 ml methanolu p.a. a směs byla extrahována 5 minut v termostatu při teplotě 50 - 55 °C. Po ochlazení byly baňky doplněny methanolem a obsah baněk zfiltrován přes skládaný filtr. K vlastní analýze bylo použito 1 - 5 ml filtrátu (podle předpokládaného obsahu antibiotika), který byl opět ředěn methanolem v odměrné baňce. Absorbance byla měřena při vlnové délce 304 a 340 nm proti použitému methanolu. Obsah nystatinu byl vypočten podle vzorce:

$$N = (A_{304} - A_{340}) \cdot \text{ředění} \cdot 58,5 \text{ (j/ml)}$$

Celkový dusík byl stanoven podle Kjeldahla [16], obsah kationtů metodou atomové absorpční spektrofotometrie (Centrální laboratoře VŠCHT, Praha)

Příprava a složení škrobnatých substrátů. Všechny výchozí škrobnaté suroviny byly získány ze Škrobáren, s.p. Havlíčkův Brod.

Příprava hydrolyzátu škrobového odpadu

Hydrolyzát byl připraven enzymovou hydrolyzou zahuštěných odpadních vod získaných po výrobě pšeničného škrobu, a to působením enzymových preparátů Termamylu 120 L (termostabilní α-amylasa) a AMG 30 L (amylglukosidasa).

Příprava kyselého hydrolyzátu zahuštěných odpadních vod z výroby pšeničného škrobu

Zahuštěná odpadní voda byla hydrolyzována koncentrovanou sírovou kyselinou.

Příprava kyselého hydrolyzátu škrobové frakce pšeničné mouky

C-frakce pšeničné mouky, získaná alkalickou hydrolyzou, byla podrobena kyselému hydrolyzu koncentrovanou sírovou kyselinou.

Příprava kyselého hydrolyzátu pšeničného resp. kukuřičného škrobu

Kyselý hydrolyzát pšeničného (kukuřičného) škrobu byl připraven působením koncentrované sírové kyseliny.

Úprava hydrolyzátu před fermentací

Před použitím hydrolyzátu pro fermentační účely bylo nejprve upraveno pH hydrolyzátu na hodnotu 6,8 - 6,9 vodným roztokem NaOH. Obsah redukujících látek byl upraven na požadovanou koncentraci 9 % hm. Živiny byly přidávány ve formě solí a komplexních zdrojů růstových faktorů (kukuřičný extrakt, sojová mouka).

VÝSLEDKY A DISKUSE

Enzymový hydrolyzát pšeničného škrobu

Obsah sacharidů (kationtů) v jednotlivých hydrolyzátech je uveden v tabulce 1 - 4.

Tabulka 1. Obsah sacharidů v enzymovém hydrolyzátu pšeničného škrobu

Sacharid	g/100ml
oligosacharidy	0,00
maltosa	0,52
glukosa	17,31

V tomto hydrolyzátu bylo stanoveno (g/100 ml): sušina 31,60; redukující látky 29,90; pH = 5,5.

Kyselý hydrolyzát pšeničného škrobu

Tabulka 2. Obsah sacharidů v kyselém hydrolyzátu pšeničného škrobu

Sacharid	g/100ml
oligosacharidy I (> 10 jednotek)	3,57
oligosacharidy II (< 10 jednotek)	0,46
maltosa	2,48
glukosa	16,89

V tomto hydrolyzátu bylo stanoveno (g/100 ml): sušina 20,10; redukující látky 15,50; pH mělo hodnotu 1,1.

Enzymový hydrolyzát zahuštěných odpadních vod po výrobě pšeničného škrobu, upravený odstředěním bílkovinné frakce**Tabulka 3. Obsah kationtů v enzymovém hydrolyzátu**

kationt c(μg/g)	Cd	Mg	Ca	Pb	Hg	K	Na
	0,125	132	1762	2,5	0,15	382	8,75

V tomto hydrolyzátu bylo stanoveno (g/100 ml):
sušina 11,2; redukující látky 10,40; glukosa 12,10; disacharidy 1,90; celkový dusík 0,53; pH = 6,18

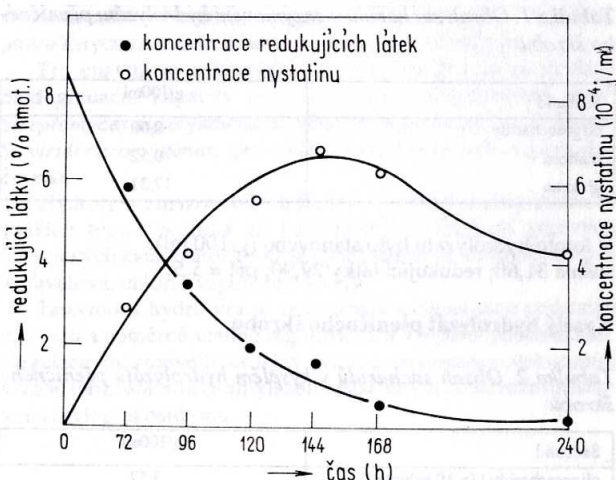
Kyselý hydrolyzát kukuřičného škrobu**Tabulka 4. Obsah sacharidů v kyselém hydrolyzátu kukuřičného škrobu**

Sacharid	g/100 ml
oligosacharidy I (> 10 j.)	3,96
oligosacharidy II (< 10 j.)	0,51
maltosa	2,78
glukosa	18,61

V hydrolyzátu bylo stanoveno (g/100 ml):
sušina 20,20; redukující látky 17,42; pH = 1,1.

Produkce nystatinu na testovaných uhlíkatých substrátech

Kontrolní kultivace *Streptomyces noursei* byla uskutečněna na **glukose**, která byla použita jak pro inokulační, tak i produkční médium. Průběh fermentace je uveden v *tabulce 5* a na *obr. 1*. Maximální produkce nystatinu byla dosažena za 144 h kultivace a činila 62 000 j/ml.

**Obr. 1. Průběh růstu a produkce nystatinu u *Streptomyces noursei* na glukose**

- koncentrace redukujících látek
- koncentrace nystatinu

Tabulka 5. Kultivace *S. noursei* a produkce nystatinu na glukose

Doba kultivace (h)	0	72	96	120	144	168	240
pH	6,82	6,54	6,48	6,42	6,60	7,13	8,20
Redukující látky (%hm)	9,42	5,52	4,35	2,12	1,22	0,73	0,23
N(j/ml)	-	30 500	40 600	56 900	62 000	60 800	46 300

$N_{\max} = 62\,000$ j/ml
 $t_{\max} = 144$ h

Při kultivaci *S. noursei* v mediu, kde jako uhlíkatý zdroj byl použit enzymový hydrolyzát zahuštěných odpadních vod po výrobě pšeničného škrobu, upraveného odstředěním bílkovinné frakce, pro inokulační i produkční médium, bylo dosaženo maximální množství nystatinu za 168 h kultivace, avšak jen 26 200 j/ml. Výsledky jsou uvedeny v *tabulce 6*.

Tabulka 6. Kultivace *S. noursei* a produkce nystatinu (N) na enzymovém hydrolyzátu zahuštěných odpadních vod po výrobě pšeničného škrobu po odstranění bílkovinné frakce

Doba kultivace (h)	0	72	96	120	144	168	240
pH	6,78	6,25	5,85	6,05	6,15	6,54	8,22
Redukující látky (%hm)	8,90	7,42	6,85	5,20	2,90	1,50	0,85
N(j/ml)	-	3 800	5 200	10 800	18 400	26 200	20 000

$N_{\max} = 26\,200$ j/ml
 $t_{\max} = 168$ h

Při kultivaci *S. noursei* v mediu, kde uhlíkatým substrátem byl kyselý hydrolyzát pšeničného škrobu, bylo maximum produkce nystatinu zaznamenáno ve 168 h kultivace, a to 48 200 j/ml. Průběh kultivace je uveden v *tabulce 7*.

Tabulka 7. Kultivace *S. noursei* a produkce nystatinu na kyselém hydrolyzátu pšeničného škrobu

Doba kultivace (h)	0	72	96	120	144	168	240
pH	6,85	6,62	6,56	6,40	6,28	6,60	8,20
Redukující látky (%hm)	9,05	7,25	5,58	4,18	2,20	1,40	0,25
N(j/ml)	-	10 400	18 800	30 500	40 400	48 200	35 200

$N_{\max} = 48\,200$ j/ml
 $t_{\max} = 168$ h

V dalším pokusu byl testován enzymový hydrolyzát pšeničného škrobu, a to jak nerafinovaný, tak i rafinovaný, tzn. upravený karborafinem a přefiltrovaný.

Výsledky jsou uvedeny v *tabulce 8* a 9.

Tabulka 8. Kultivace *S. noursei* a produkce nystatinu na enzymovém hydrolyzátu pšeničného škrobu nerafinovaném.

Doba kultivace (h)	0	72	96	120	144	168	240
pH	6,72	6,58	6,52	6,50	6,48	6,60	7,20
Redukující látky (%hm)	9,24	7,96	6,40	5,37	3,85	2,31	0,96
N(j/ml)	-	5 800	16 300	28 400	25 600	40 300	32 800

$N_{\max} = 40\,300$ j/ml
 $t_{\max} = 168$ h

Tabulka 9. Kultivace *S. noursei* a produkce nystatinu na enzymovém hydrolyzátu pšeničného škrobu rafinovaného

Doba kultivace (h)	0	72	96	120	144	168	240
pH	6,68	6,54	6,48	6,35	6,40	6,54	8,05
Redukující látky (%hm)	9,55	7,85	5,60	5,20	3,50	1,82	0,85
N(j/ml)	-	12 800	20 400	32 700	43 300	45 600	40 200

 $N_{\max} = 45\,600 \text{ j/ml}$ $t_{\max} = 168 \text{ h}$

Produkce nystatinu v médiu, kde jediným zdrojem uhlíku byl hydrolyzát kukuřičného škrobu, připravený kyselou nebo enzymovou hydrolyzou je uvedena v tabulce 10 a 11.

Tabulka 10. Kultivace *S. noursei* a produkce nystatinu na kyselém hydrolyzátu kukuřičného škrobu

Doba kultivace (h)	0	72	96	120	144	168	240
pH	6,90	6,64	6,49	6,24	6,22	6,45	7,00
Redukující látky (%hm)	8,98	7,45	5,92	4,73	3,37	2,15	0,87
N(j/ml)	-	7 300	12 000	32 500	43 700	50 100	44 400

 $N_{\max} = 50\,100 \text{ j/ml}$ $t_{\max} = 168 \text{ h}$ Tabulka 11. Kultivace *S. noursei* a produkce nystatinu na enzymovém hydrolyzátu kukuřičného škrobu

Doba kultivace (h)	0	72	96	120	144	168	240
pH	6,63	6,20	5,72	5,98	6,02	6,78	8,17
Redukující látky (%hm)	8,65	5,93	4,98	3,54	2,82	1,02	0,93
N(j/ml)	-	18 900	33 800	46 800	53 600	53 300	35 300

 $N_{\max} = 53\,600 \text{ j/ml}$ $t_{\max} = 144 \text{ h}$

V laboratorním měřítu v baňkách byla ověřována možnost náhrady glukosy - standardního substrátu pro růst biomasy a biosyntézu nystatinu producentem *S. noursei* - hydrolyzáty některých škrobnatých surovin nebo odpady při výrobě pšeničného a kukuřičného škrobu. Byl zkoušen enzymový a kyselý hydrolyzát zahuštěných odpadních vod při výrobě pšeničného škrobu.

Pro přípravu inokula byla používána inokulační půda, ve které bylo celkové množství glukosy nahrazováno odpovídajícím množstvím následně v produkčním médiu aplikovaného hydrolyzátu škrobnatých materiálů (aliquotní množství vzhledem k obsahu celkových redukujících látek).

Za 144 hodin kultivace, kdy na glukosovém substrátu bylo dosaženo maximální produkce nystatinu 62 000 j/ml, byla zaznamenána maximální produkce, a to 53 600 j/ml na enzymovém hydrolyzátu kukuřičného škrobu. Obecně lze konstatovat, že produkce nystatinu na hydrolyzátech kukuřičného škrobu, ať již připravených enzymovou nebo kyselou hydrolyzou, byla vyšší než na hydrolyzátech pšeničného škrobu.

I přes určité zvýšení původní produkce nystatinu na enzymovém hydrolyzátu zahuštěných odpadních vod po výrobě pšeničného škrobu v důsledku adaptace produkčního kmene již během přípravy inokula, nedosahovala produkce antibiotika ani v prodloužené kultivační době poloviční produkce na glukose. K učitelnému zvýšení produkce došlo také v důsledku odstranění bílkovinné frakce z tohoto hydrolyzátu. Obsah bílkovin v původním vzorku, a tím i nežádoucí zvýšení koncentrace dusíku v produkční půdě, mělo za následek sice značný nárůst hmotnosti producenta, ale produkce antibiotika byla nízká.

Z dosažených výsledků je možno konstatovat, že vhodnou náhradou glukosy pro výrobu nystatinu by mohl být hydrolyzát kukuřičného nebo pšeničného škrobu. Z ekonomického hlediska by zřejmě i určité snížení výtěžnosti antibiotika na tomto dosud nestandardním substrátu obstálo při srovnání ceny hydrolyzátu kukuřičného škrobu s cenou glukosy.

LITERATURA

- [1] HAZEN E. L., BROWER R. F.: Nystatin. Pat. U.S. 2, 797, 183 June 25, 1957
- [2] JIRKŮ V., PELECHOVÁ J., KRUMPHANZL V.: Speciální kvasné výroby, skripta VŠCHT Praha 1986
- [3] BĚHAL V.: Saccharide antibiotics. In: Modern Biotechnology 2, Eds. V. Krumphanzl, Z. Řeháček, MBÚ ČSAV, UNESCO, Paris, France, 1986, s. 798 - 810
- [4] BOROWSKIE, ZIELINSKI J.: Complete structure of the polyene macrolide antibiotic nystatin A₁. Tetrahedron Letters, 8, 1971, s. 687
- [5] SHENIN YU. D., KOTENKO T. V.: Composition of nystatin. Antibiotiki 13, 1986, s. 387
- [6] ADAMOVICS J., UNGER S. J.: Preparative Liquid Chromatography of pharmaceuticals using silica gel with aqueous eluents. J. Liq. Chromatogr. 9, 1986, s. 141
- [7] MAIDANOV V. V., KUTUZOV A. D.: Nystatin extraction from mycelium with dimethylsulfoxide. Antibiotiki 28, 1983, s. 502
- [8] TRAKHTENBERG D. M., RAIONOV KAYAE. I.: The properties and chemical purification of nystatin, Antibiotiki 5, 1960, s. 9
- [9] BELENSKIJ B. G., FILIPOVA A. I., SOLOVEV S. N.: Photo- and thermoinactivation of Na-nystatin, Antibiotiki 11, 1966, s. 112
- [10] MARTÍN J. F.: Biosynthesis of Polyene Macrolide Antibiotics, Ann. Rev. Microbiol 31, 1977, s. 13
- [11] ZELINSKI J., BOROWSKI E.: The structure of a novel sugar component of polyene macrolide antibiotics: 2,6-dideoxy-L-ribohexopyranose. J. Antibiot. 32, 1979, s. 565
- [12] VONDRACEK M., VANĚK Z.: Metabolites of Streptomyces noursei Some new metabolites and the structure of albonursin. Chem. Ind. 40, 1964, s. 1686
- [13] ROZSKOWSKI J.: NADPH regenerating systems in microorganisms producing macrolide antibiotics. Acta Microbiol. Pol., Ser. B. 3, 1971, s. 97
- [14] DUCHER J. D., WALTERS J. D.: The preparation and properties of crystalline fungicidin (nystatin). Antibiotics Ann. 1953 - 54, Proc. Symposium Antibiotics 1953, s. 191
- [15] POPOVA L. A.: Clarification of basis conditions underlying nystatin fermentation. Antibiotiki 5, 1960, s. 14
- [16] POPOVA L. A.: Effects of fats on the production of nystatin by the high-yielding strain Str. Noursei. Antibiotiki 7, 1962, s. 868
- [17] DAVIDEK J., JANÍČEK G., POKORNÝ J.: Chemie potravin 1. vyd. SNTL Praha 1983
- [18] PELECHOVÁ J., SMÉKAL, F., BULANT, V., KRUMPHANZL, V.: Biosyntéza L - lysinu na bázi hydrolyzátu dřeva a kyseliny octové u kmenů Corynebacterium glutamicum, Kvas. prům. 25, 1979, s. 17
- [19] PELECHOVÁ, J., FABIÁNOVÁ, D., STANĚK, J., ŽDÁRSKÝ, J., SOKOLOV, T.: Chemická úprava slámy pro krmi-
vářství a mikrobiální účely. Kvas. prům. 30, 1984, s. 156

Lektoroval dr. Jiří Plachý, DrSc.

Bednářová, I. - Pelechová, J. - Smékal, F. - David, F. - Hloušek, J. - Pojezdný, V.: Biosyntéza nystatinu na netradičních uhlíkatých substrátech. I. Hydrolyzáty škrobnatých odpadů. Kvas. prům., 38, 1992, č. 5, s. 136 - 140

V laboratorním měřítku v baňkách byla studována možnost náhrady glukosy - standardního uhlíkatého substrátu pro kultivaci a biosyntézu nystatinu kmenem *Streptomyces noursei* - hydrolyzáty některých škrobnatých surovin nebo odpady při výrobě pšeničného a kukuřičného škrobu. Z ekonomického hlediska by i určité snížení výtěžnosti nystatinu, ke kterému dochází na těchto netradičních uhlíkatých substrátech, obstálo ve srovnání ceny hydrolyzátu kukuřičného škrobu s cenou glukosy.

Беднаржова, И. - Пелехова, Я. - Сماعيل, Ф. - Давид, Ф. - Глоушек, И. - Појездны, В.: Биосинтез нистатина на нетрадиционных углеродсодержащих субстратах. I. Гидролизаты крахмалосодержащих отходов. Квас. прум., 38, 1992, № 5, стр. 136 - 140

V laboratorním měřítku v kolbách byla studována možnost náhrady glukosy - standardního uhlíkatého substrátu pro kultivaci a biosyntézu nystatinu kmenem *Streptomyces noursei* - na hydrolyzáty některých škrobnatých surovin nebo odpady při výrobě pšeničného a kukuřičného škrobu. Z ekonomického hlediska by i určité snížení výtěžnosti nystatinu, ke kterému dochází na těchto netradičních uhlíkatých substrátech, obstálo ve srovnání ceny hydrolyzátu kukuřičného škrobu s cenou glukosy.

Bednářová, I. - Pelechová, J. - Smékal, F. - David, F. - Hloušek, J. - Pojezdný, V.: Nystatin Biosynthesis on Nontraditional Carbon Substrates. I. Hydrolyzates of Starch Wastes. Kvas. prům. 38, 1992, No.5, pp 136 - 140

The nystatin biosynthesis with the strain *Streptomyces noursei* using hydrolyzates of some starch raw materials or wastes from the production of maize and wheat has been studied on a laboratory scale in shake flasks. The results were compared with those obtained with glucose as a carbon and energy source. The comparison proved that despite of a lower nystatin yield observed with those nontraditional carbon substrates this procedure could be preferred from the economical standpoint (price relation between the hydrolyzate of maize starch and glucose).

Bednářová, I. - Pelechová, J. - Smékal, F. - David, F. - Hloušek, J. - Pojezdný, V.: Biosynthese des Nystatins auf nichttraditionellen Kohlenstoff-haltigen Substraten. I. Hydrolysate der stärkehaltigen Abfälle. Kvas. prům. 38, 1992, Nr. 5, S. 136 - 140

Im Labormaß studierten die Autoren in Kolben die Möglichkeiten des Ersatzes der Glukose als des Standard-Kohlenstoffhaltigen Substrats für die Kultivierung und Biosynthese des Nystatins durch den Stamm *Streptomyces noursei*. Geprüft wurde die Anwendungsmöglichkeit der Hydrolysate einiger stärkehaltiger Rohstoffe oder Abfälle bei der Herstellung von Weizen- und Maisstärke. Eine gewisse Verringerung der Nystatin-Ausbeute, die bei diesen nichttraditionellen Kohlenstoff-haltigen Substraten festgestellt wurde, könnte vom ökonomischen Standpunkt, d. h. mit Hinsicht zu dem Vergleich des Preises des Maisstärkehydrolysats und der Glukose, in Kauf genommen werden.