



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

226 837

(11) (B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 13 10 82
(21) PV 7302-82

(51) Int. Cl. C 12 P 29/00

C 12 P 19/00

C 12 N 1/38

//C 12 R 1/485

C 12 R 1/59

(40) Zveřejněno 26 08 83

(45) Vydáno 01 09 85

(75)

Autor vynálezu ETTLER PETR ing. CSc.,
HILBERT OTAKAR ing., PRAHA

(54) Způsob výroby tetracyklinových antibiotik

1

Vynález se týká použití vyškvařeného hovězího loje jako složky kultivačního média pro biosyntézu tetracyklinových antibiotik. Dosavadní technologie předpokládá přidavek 1 až 15 % vepřového sádla neb sojového oleje po úpravě pH kultivačního média před započítím sterilizace. Při tomto termickém ošetření za mechanického promíchávání vsádky, která též obsahuje pevné částice složek kultivačního média dochází k dispergaci a emulgaci fází. Lipidní molekuly, jejichž hlavní funkcí je stabilizovat tvorbu pěny, tvoří komplexy s bílkovinnými molekulami a jsou asociovány v micelách a emulzích povrchových filmů. Studium interakce lipidů s bílkovinami je metodicky velmi obtížné pro malou rozpustnost lipidů a nesnadnou interpretaci termodynamických dat. Proto se vývoj biosyntetických procesů, při kterých jsou v nadprodukci syntetizována antibiotika, omezuje na empirické zjištění vlivu přídatku lipidické složky na tvorbu sekundárního metabolitu, než na zjišťování mechanismu jejich působení nebo utilisace.

Vepřové sádlo představuje ekonomicky náročnou surovinu, která se v 1 až 2 % přídatku podílí značnou měrou na rozpisu materiálových nákladů pro biosyntézu oxytetracyklinu. Sojový olej je ve značném množství též přidáván do produkční půdy pro biosyntézu chlortetracyklinu i s tím vědomím, že obalením rostoucích buněk *Streptomyces aureofaciens* se značnou měrou podílí na snížení přestupu kyslíku.

Navrhovaný způsob náhrady těchto výše zmíněných i jiných odpěňovacích prostředků rostlinného, živočišného nebo mikrobiálního původu nejružnější chemické povahy, předpoklá-

dá využití vyškvařeného hovězího loje. Tato náhrada představuje jednak úsporu materiálových nákladů, jednak uvolnění dodávek surovin využitelných v humánní výživě či potravinářském průmyslu. Způsob přípravy kultivačních médií se neodlišuje od předchozích výrobních postupů. Vyšší teplota tání nezpůsobuje komplikace při přípravě půdy. Přídavek vyškvařeného hovězího loje při startu biosyntetického procesu je utištěván podobným mechanismem jako jiné substráty lipidické povahy. Nekomplikuje izolační zpracování vyfermentované půdy a jeho použitím je dosahováno standardních výtěžků jak v biologické tak i chemické části výroby tetracyklinových antibiotik. Podmínkou aplikace hovězího vyškvařeného loje jako složky kultivačního média je dosažení čísla kyselosti 6.

Příklad 1

Do kultivačního média pro biosyntézu oxytetracyklinu produkčním kmenem *Streptomyces rimosus* se kromě bramborového škrobu, kyseliny mléčné a síranu amonného přidá 0,5 až 2 % obj. vyškvařeného hovězího loje po úpravě pH půdy před sterilizací. Dosažené výtěžky antibiotika odpovídají kontrolní variantě.

Příklad 2

Do kultivačního média pro biosyntézu ohlortetracyklinu produkčním kmenem *Streptomyces aureofaciens* se kromě sacharózy, škrobu, sojové mouky a kukuřičného extraktu přidá 0,5 až 2 % obj. vyškvařeného hovězího loje. V porovnání s kontrolou obsahující sojový olej dojde nejen k úspoře materiálových nákladů, ale k lepšímu odpěnění zaručujícím vyšší sklizené množství fermentační půdy z tanku a tím i vyšší výtěžek o 10 %. Tento výsledek souvisí též se zajištěním dodávky kyslíku k rostoucím buňkám.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

Způsob výroby tetracyklinových antibiotik kultivací produkčních mikroorganismů *Streptomyces rimosus* a *Streptomyces aureofaciens* v tekuté živné půdě obsahující zdroje asimilovatelného uhlíku a dusíku a minerální živné soli, popřípadě prekursorů, stimulantů a biofaktorů, za aerobních podmínek, vyznačující se tím, že kultivace se provádí za jednorázové nebo opakované přísady vyškvařeného hovězího loje v množství 0,1 až 5 % objemových, vztaženo na objem živné půdy.