

М. А. ТЕР-КАРАПЕТЯН, Ш. А. АВАКЯН

ДИНАМИКА АМИНОКИСЛОТ В КУЛЬТУРАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ
АСТ. AUREOFACIENS В УСЛОВИЯХ СИНТЕЗА
ХЛОРТЕТРАЦИКЛИНА

Грибковые организмы из рода *Actinomyces* для полного синтеза своей биомассы и соединений тетрациклинного ряда нуждаются как в неорганическом, так и в органических источниках азота [1—8].

В условиях синтеза тетрациклинов штаммами-продуцентами этих антибиотиков, комплекс органических источников азота дается в виде «кукурузного экстракта», содержащего в своем составе не менее 19 аминокислот, с преобладанием аланина, лейцина, гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), группы валина-метионина, в некоторой степени также аргинина, аспарагиновой кислоты, глицина. Остальные аминокислоты в исследуемых нами образцах экстракта находятся в виде следов.

До настоящего времени очередность усвоения и значение отдельных аминокислот в процессе роста культуры *Act. aureofaciens* мало изучены, хотя и представляют определенный интерес в деле разъяснения механизма синтеза биомассы и тетрациклинов [3—8].

Изучение этого вопроса связано с затруднениями, поскольку в течение цикла роста культуры имеет место не только поглощение аминокислот из культуральной жидкости, но одновременно и возможный переход определенных аминокислот из метаболического запаса биомассы (спирторастворимые аминокислоты) в культуральную жидкость [9].

Кроме того, имеются данные, показывающие, что в конце цикла роста *Act. aureofaciens* происходит определенное расщепление клеточных структур, в силу чего и происходит выделение соединений белкового азота мицелиальной массы [9].

Механизм этого процесса весьма мало изучен и, в частности, не выяснено, является упомянутое расщепление результатом старения культуры в конце цикла роста, с накоплением целлюлозоподобных соединений в клеточных стенках без заметного автолиза, или оно возникает под токсическим воздействием хлортетрациклина, накапливающегося в мицелии. О токсическом действии хлортетрациклина в процессе обмена *Act. aureofaciens* некоторое представление имеется, поскольку показано, что хлортетрациклин в концентрации свыше 100 γ /мл сильно ингибирует поглощение кислорода мицелиальной массой [10]. Тем не менее другие показатели токсического воздействия хлортетрациклина на мицелиальную массу по мере его накопления, на протяжении цикла роста культуры и, в частности, действия указанного антибиотика на запасные аминокислоты и белки клеточных структур, насколько нам известно, под-

робно не изучались. Весьма мало изучены также биохимические сдвиги, происходящие в культурах продуцентов антибиотиков, как, например, у *Act. augeofaciens* в конце цикла ферментации, когда мицелиальная масса испытывает постепенное голодание вследствие истощения среды и воздействия продуктов диссимилиации микроорганизмов, в том числе и антибиотиков.

Настоящая работа посвящена изучению динамики аминокислот культуральной среды в течение одного цикла роста *Act. augeofaciens* в условиях биосинтеза хлортетрациклина. Как уже указывалось, ожидаемая картина изменения аминокислот среды отражает как процесс их поглощения и ассимиляции в начале цикла роста культуры, так и их возможное выделение в культуральную среду в конце этого цикла.

Методика исследования

Опыты ставились как в лабораторных, так и в производственных условиях. Лабораторные опыты проводились в колбах емкостью 750 мл, содержащих по 125 мл ферментационной среды. Аэрирование культур обеспечивалось круговой качалкой, со скоростью качания 150—200 об/мин.

Производственные же опыты, глубинным методом, проводились в ферментаторах в 1750 л, с рабочей емкостью в 1000 л. Аэрирование культуры здесь проводилось сжатым воздухом, подаваемым в среду, через барбатер, установленный на днище ферментатора, а также с помощью мешалки со скоростью 500 об/мин.

В качестве культуры-продуцента применялся штамм ЛСБ-16 *Act. augeofaciens* в виде спор, адсорбированных на пшене, подготовленном соответствующим образом.

Согласно инструкции производства биомицина, утвержденной Главмедпромом Министерства здравоохранения СССР, ферментационная среда имела следующий состав: кукурузный экстракт 5 г. (в расчете на сухое вещество), крахмал картофельный 22,5 г., нитрат аммония 5,4 г., натрий хлористый 2 г., кальций углекислый 5 г., вода доводилась до 1 л. рН ферментационной среды доводилась до 6,6—6,8 10%-ным раствором соляной кислоты или едкого натрия; после стерилизации рН снижалась до 6,4—6,6. Стерилизация ферментационных сред для лабораторных опытов проводилась в автоклаве при 1,5 атм. в течение 35 мин., а для производственных опытов в ферментаторах острым паром через рубашку аппарата, при постоянном помешивании среды мешалкой и давлении 2,5 атм. в течение 1½ ч.

Посевной материал готовился на ферментационной среде, в колбах (маточные колбы) на круговой качалке в течение 20—24 ч. при 25—27°C с последующим пересевом по 3—4 мл в новые колбы (вторичная расплодка) и дальнейшим качанием при той же температуре, в течение 18—20 ч. Перед посевом посевной материал «объединялся» в одну или две колбы и затем переносился в ферментатор. Роданистый бензил вносился в посев вместе с пастеризованным маслом.

Лабораторные опыты велись на той же ферментационной среде в колбах, на качалке в течение 48—72 ч. также при температуре 25—27°C. Через каждые 12 ч. брались пробы из ферментера по 100—200 мл ферментационной жидкости, а в лабораторном опыте по 1—2 колбе снимались с качалки.

В течение опыта в ферментационной жидкости определялись динамика расхода основного источника углерода-крахмала, источников азота: общий азот, аммиак, сумма органических форм азота, активность хлортетрациклина, накопление биомассы (по сухому весу), содержание общего азота в мицелии.

Определение крахмала проводилось с помощью гидрата окиси меди; азотистые соединения в аппарате Парнаса—методом перегонки 5 мл культуральной жидкости с гидратом окиси магния для аммиака, и после сжигания 5 мл центрифугата культуральной жидкости, для общего азота. Общий азот в биомассе определялся после отделения мицелия от культуральной среды центрифугированием как суммарно, так и фракционно путем экстракции в 86% (объемн.) этиловом спирте мицелия, высушенного до постоянного веса, в термостате при 85°C; отдельно определялись как общий спирторастворимый азот, так и общий азот остатка спиртового экстракта.

Результаты анализов выражались для культуральной среды в граммах в 100 мл жидкости, а для компонентов биомассы в процентах от общей суммы сухого вещества.

Активность хлортетрациклина определялась химическим методом, согласно инструкции. Кроме того, методом хроматографии на бумаге исследовался состав растворимых аминокислот и пептидов как центрифугата культуральной жидкости, так и спирторастворимой фракции и остатка спиртовой экстракции мицелия. В качестве растворителя применялась смесь — бутанол: уксусная кислота: вода (4 : 1 : 5), а проявителем служил 0,2% нингидрин в спиртовой фазе смеси бутанол-вода (1 : 1).

Результаты экспериментов

Цикл роста и ферментации *Act. augeofaciens*. Прежде всего была изучена динамика усвоения крахмала и источников азота культурой *Act. augeofaciens*, а также накопления биомассы и хлортетрациклина на протяжении всего цикла роста культуры, т. е. с момента посева до фактического истощения питательных веществ среды. Прделанная работа имела цель показать условия, при которых были изучены изменения аминокислотного состава как культуральной среды, так и мицелиальной массы.

Результаты по динамике изменения основных компонентов среды, а также по накоплению биомассы приведены в табл. 1.

Полученные данные показывают, что в течение всего цикла роста происходит фактически полное освоение крахмала с накоплением биомассы и хлортетрациклина. Накопление биомассы начинается интенсив-

Таблица 1

Основные показатели цикла роста и ферментации

Продолжительно- сть фермент., час	pH	Крахмал г/100 мл	Азот среды мг/100 мл			Биомасса		Активность γ/мл γ/мл
			общий N	аммиачн. N	органич. N	сухое ве- щество мг/100 мл	% от ус- воения крахмала	

Лабораторные опыты

0	6,5	1,39	0,140	0,100	0,040	—	—	—
24	6,5	0,82	0,079	0,085	—	600	—	225
36	6,4	0,42	0,064	0,057	0,007	750	77	375
48	6,9	0,32	0,061	0,042	0,019	938	87	1170
60	7,0	0,23	0,058	0,035	0,023	—	—	970
72	7,0	0,10	0,053	—	—	1050	81	720

Производственные опыты

0	6,6	1,460	0,112	0,090	0,022	—	—	—
16	6,6	1,450	0,100	0,084	0,016	—	—	—
25	6,6	1,150	0,060	0,067	—	777	—	—
40	6,4	0,620	0,061	0,050	0,011	919	—	930
46	6,5	0,390	0,047	0,042	0,005	—	—	1000
72	7,3	0,035	0,045	0,039	0,006	935	65	1050

но в первые 24 ч. ферментации, достигая до 60% своего максимального значения; в последующие часы и до конца цикла выращивание замедляется. Синтез хлортетрациклина начинается позже; к 24 ч. накопление его еще незначительно. Наибольшая интенсивность наблюдается при замедлении процесса роста биомассы.

Динамика азотистых соединений в течение цикла роста подчинена более сложной закономерности. Концентрация аммиачного азота среды снижается от начала до конца цикла ферментации, что указывает на постоянное и полное усвоение его. Эти результаты еще раз подтверждают данные подавляющего большинства исследователей, показывающие отличное усвоение аммиачного азота в фазе интенсивного выращивания ряда актиномицетов-продуцентов антибиотиков, в частности — *Act. aureofaciens*; *Act. rimosus*, *Act. streptomyces* [13, 14]. Наоборот, сумма органических форм азота среды дает значительные отклонения между отдельными опытами. Так, в большинстве случаев концентрация органического азота среды определенно падает от начала до 36—48 ч., после чего она несколько повышается к концу цикла.

В других, более редких, случаях последняя регулярно, с начала до конца, снижается или же после первого падения до 24—36 ч. остается на этом уровне до конца ферментации.

Уменьшение органического азота в начале цикла и последующее повышение его в культуральной среде можно истолковать как первоначальное усвоение органического азота интенсивно развивающейся культурой и с последующим выделением некоторой части его обратно в среду, что отмечается также и Н. В. Орловой с сотр. [3] в цикле роста *Act.*

aureofaciens и *Act. rimosus*, а также П. А. Агатовым и Т. Б. Казанской [11, 12].

Спирторастворимые и нерастворимые фракции азота мицелия. Экспериментальные результаты лабораторных опытов по изменению спирторастворимой и нерастворимой форм азота в течение всего цикла роста *Act. aureofaciens* приведены в табл. 2.

Таблица 2
Спирторастворимый и нерастворимый азот мицелия

Продолжительность цикла, часы	Азот спирторастворимый г/100 г сухого вещества	Азот остатка спиртораств. и нераствор. г/100 г	Общий азот %	Отношение азота спиртораств. к азоту общему %
Опыт № 1				
0	—	—	—	—
24	1,47	6,30	7,77	18,9
36	1,89	6,86	8,75	12,6
48	0,98	6,09	7,07	13,8
60	0,09	6,31	6,51	3,0
72	—	6,14	6,21	1,1
Опыт № 2				
0	1,311	4,719	6,130	21,3
12	2,624	6,106	8,730	37,2
36	2,280	6,750	9,030	25,2
48	2,176	5,804	7,980	27,2
60	2,210	6,520	8,620	24,5

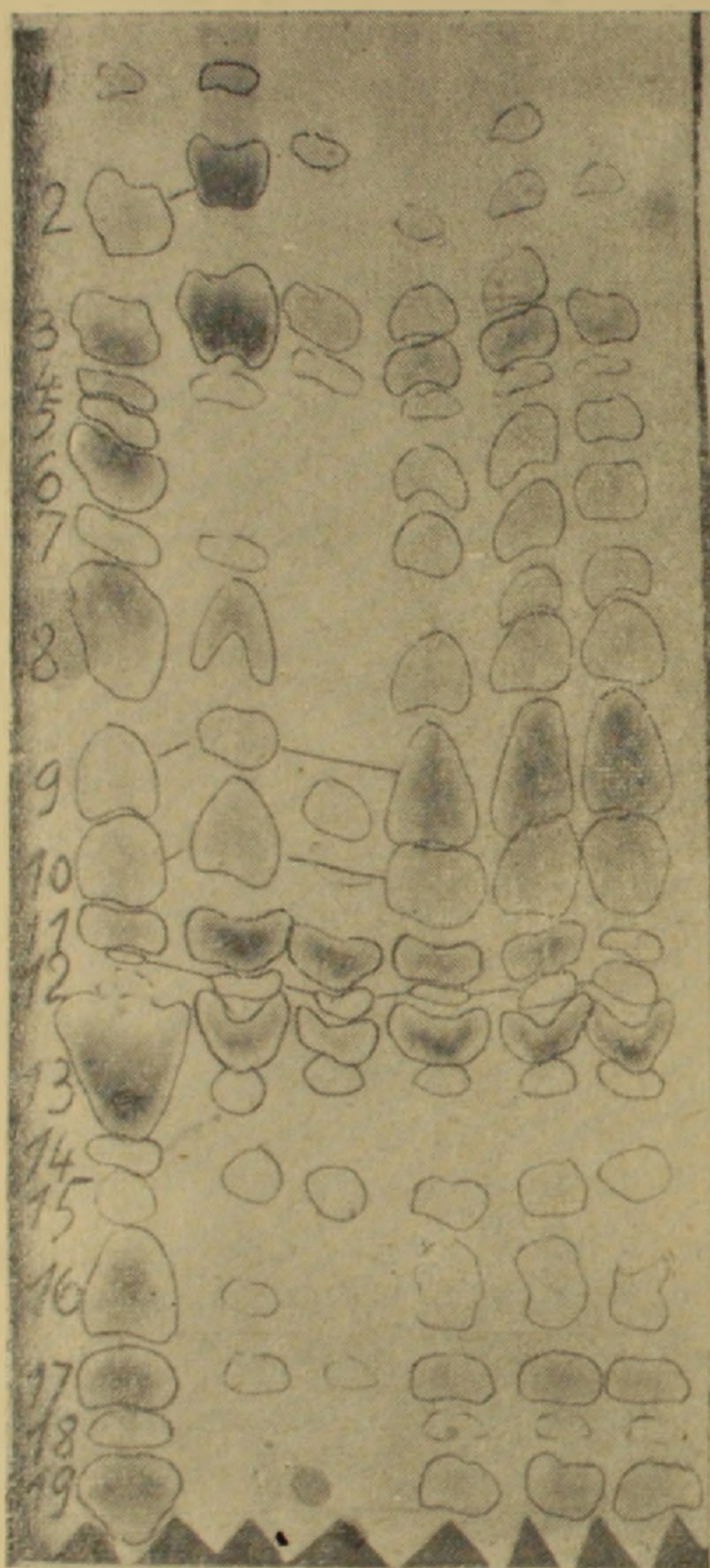
Полученные данные показывают, что в течение цикла роста и ферментации значительно изменяются как общий азот и экстрагируемые спиртом азотистые соединения мицелия, так и соотношение экстрагируемого азота к общему. Количество спирторастворимого азота в начале цикла несколько повышается, после 24—36 ч. постепенно падает, а иногда к концу цикла почти полностью исчезает.

Такое заметное уменьшение следует истолковать скорее как результат выделения его в среду вследствие частичного автолиза мицелия, чем включения их в клеточные структуры, поскольку к этому времени синтез мицелиальной массы фактически прекращается [15]. Случаи полного исчезновения спирторастворимого азота наблюдаются тогда, когда имеет место интенсивное наращивание биомассы и хлортетрациклина, а затем наступает автолиз.

Сумма спирторастворимых азотистых соединений определенно повышается в начале цикла роста (от 24 до 36 ч. после инкубации), когда происходит интенсивное выращивание культуры. Очевидно, это явление отражает картину накопления растворимых форм азота (аминокислоты, пептиды и др.) в метаболическом резерве («pool») для дальнейшего включения их в клеточные структуры организма продуцента.

Динамика свободных аминокислот и (пептидов) в культуральной среде в течение цикла роста *Act. aureofaciens*. Результаты по изменению

состава свободных аминокислот культуральной среды в течение цикла роста *Act. aureofaciens* приведены на рис. 1.



0 ч. 24 ч. 36 ч. 48 ч. 60 ч. 72 ч.

Рис. 1. Динамика спирторастворимых аминокислот ферментационной среды.

Приведенная хроматограмма показывает значительное изменение аминокислотного состава культуральной среды в течение цикла роста *Act. aureofaciens*.

В аминокислотном составе исходной среды, соответствующего таковому кукурузного экстракта, обнаружено 19 пятен, проявленных нингидрином. В этом составе преобладают: аланин, глицин, лейцин, аминокислотная кислота, группа валин-метионин; в меньших количествах содержатся лизин, аспарагиновая кислота, треонин, глютаминовая кислота, аргинин, а фенилаланин, гистидин, пролин, тирозин, серин, цистин и др. обнаружены в виде следов.

Как показало обогащение исследуемого центрифугата культуральной среды известными аминокислотами, пятно аланина разделяется на две части, по-видимому, в среде присутствует соединение не аминокислотной природы, перемещающееся вместе с аланином (рис. 2, пятна 11 и 13).

От начала цикла роста культуры до 36 ч. в процессе интенсивного выращивания мицелиальной массы происходит постепенное уменьшение аминокислот среды, кроме двух, идентифицированных как лизин и аргинин. Особенно наглядно поведение аланина, лейцина, валина-метионина, аспарагиновой кислоты, глицина, аминокислотной кислоты и др. Результаты этих наблюдений можно истолковать как усвоение источников органического азота размножающейся мицелиальной массой. В условиях, приведенного в табл. I опыта, начиная с 48 ч. цикла роста происходит определенное увеличение аминокислот среды, особенно глютаминовой кислоты и в некоторой степени треонина, глицина, лейцина, аминокислотной кислоты и др. Происходящие на этих поздних этапах роста

мицелиальной массы происходит постепенное уменьшение аминокислот среды, кроме двух, идентифицированных как лизин и аргинин. Особенно наглядно поведение аланина, лейцина, валина-метионина, аспарагиновой кислоты, глицина, аминокислотной кислоты и др. Результаты этих наблюдений можно истолковать как усвоение источников органического азота размножающейся мицелиальной массой. В условиях, приведенного в табл. I опыта, начиная с 48 ч. цикла роста происходит определенное увеличение аминокислот среды, особенно глютаминовой кислоты и в некоторой степени треонина, глицина, лейцина, аминокислотной кислоты и др. Происходящие на этих поздних этапах роста

культуры изменения приписываются переходу определенных аминокислот из мицелия в культуральную среду. Механизм этого явления подлежит дальнейшему исследованию. Здесь необходимо выяснить причину расщепления аминокислот, являющегося результатом голодания мицелиальной массы или токсического воздействия хлортетрациклина.

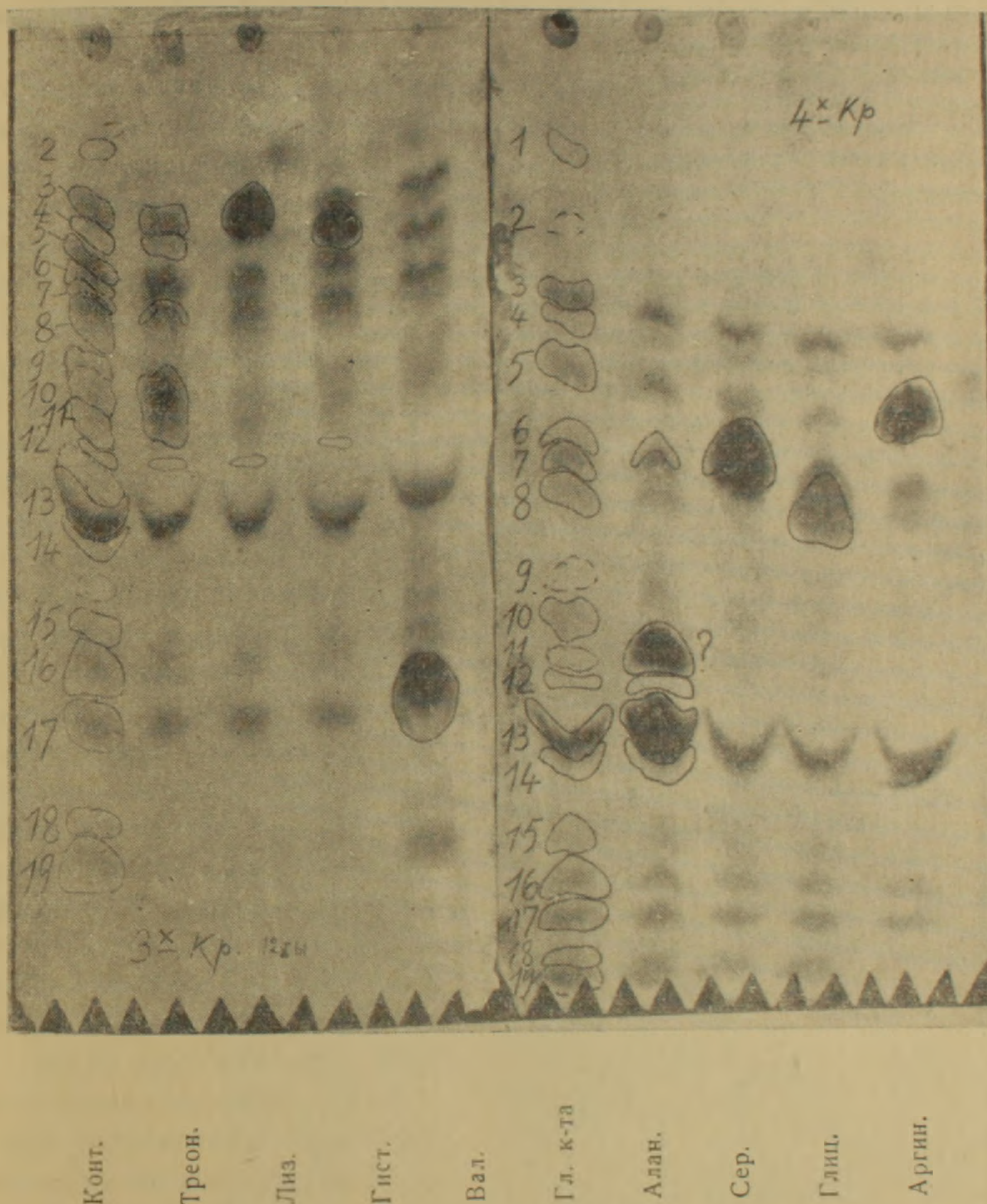


Рис. 2. Аминокислотный состав спиртового экстракта центрифугата ферментационной среды (оп. 7ф) со свидетелями.

Явление увеличения концентрации глютаминовой кислоты в культуральной жидкости отмечено также у *Act. citrofluorescens* А. М. Безбородовым [9], а по данным Т. П. Верховцевой и Н. З. Орловой [15] оно оказывается расовой особенностью, поскольку в процессе ферментации глютаминовая кислота постепенно возрастает у *Act. rimosus* 118, в то время как у штамма 1125 она убывает; в противовес глютаминовой кислоте

лизин, аргинин, аминomásляная кислота и аланин постепенно и почти полностью включаются в биомассу от начала и до конца цикла роста и ферментации.

Что касается найденного в наших опытах перехода основных аминокислот — лизина, аргинина — из мицелиальной массы в культуральную жидкость, он выявлен также П. Л. Агатовым и Т. Б. Казанской [11, 12] в цикле ферментации *Act. streptomycini*, в частности в средах, не содержащих основные аминокислоты.

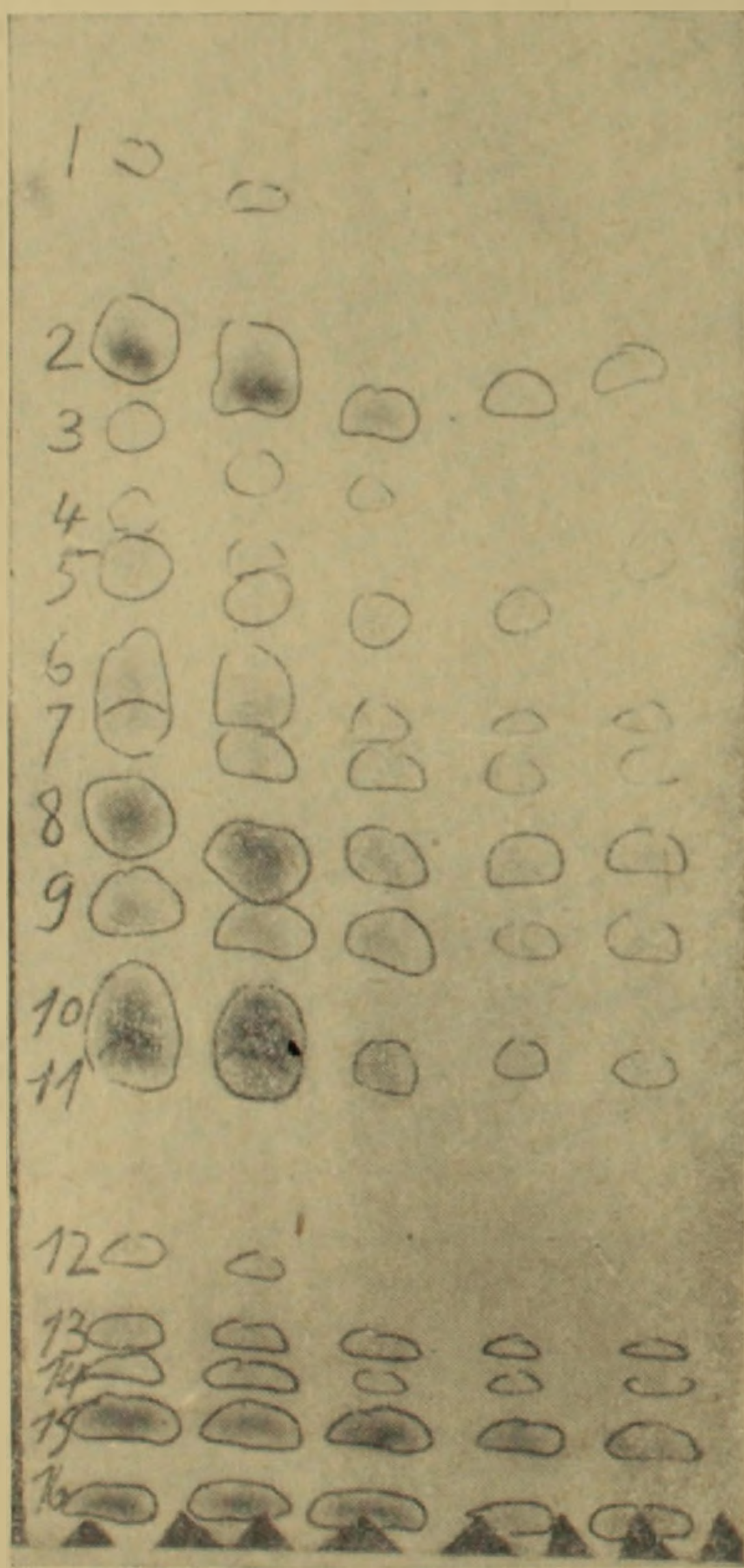
Растворимые аминокислоты биомассы в течение цикла роста *Act. augeofaciens*. Большое значение в деле определения физиологического состояния клеток имеет изучение состава растворимых аминокислот, представляющего собой метаболический фонд аминокислот, проникающих

в клетки и служащих источником азотистого питания, а также аминокислот, расщепляющихся от клеточных структур.

Результаты изучения состава спирторастворимых (свободных) аминокислот мицелия *Act. augeofaciens*, в процессе цикла роста, приведены на рис. 3.

Полученная хроматограмма показывает, что в состав растворимых аминокислот *Act. augeofaciens* входят 16 соединений, проявленных нингидрином. Здесь преобладают аланин, группа валин-метионина, лизин, глютаминовая и аспарагиновая кислоты, лейцин. В меньших количествах находятся аргинин, треонин, пролин; гамма-аминомасляной кислоты, гистидина, тирозина и др. следы.

Видно также, что количество некоторых аминокислот определенно уменьшается в поздних фазах цикла роста, как, например, лизин, аланин, глютаминовая, аспарагиновая кислоты, в некоторой степени и треонин, концентрация же остальных аминокислот остается почти на одном и том же уровне на протяжении всего цикла. Уменьшение глютаминовой кислоты и в неко-



24 ч. 36 ч. 48 ч. 60 ч. 72 ч.

Рис. 3. Динамика спирторастворимых аминокислот по часам ферментации.

тении всего цикла. Уменьшение глютаминовой кислоты и в неко-

торой степени треонина в спирторастворимой фракции мицелия, после 48-часового возраста культуры, с одновременным накоплением этих аминокислот в культуральной среде, дает основание предположить, что в поздних фазах цикла роста и ферментации последние переходят из мицелия в культуральную среду. Однако в приведенных нами результатах же подтвердились данные Верховцевой и Орловой о близости состава растворимых аминокислот мицелиальной массы и фермента-

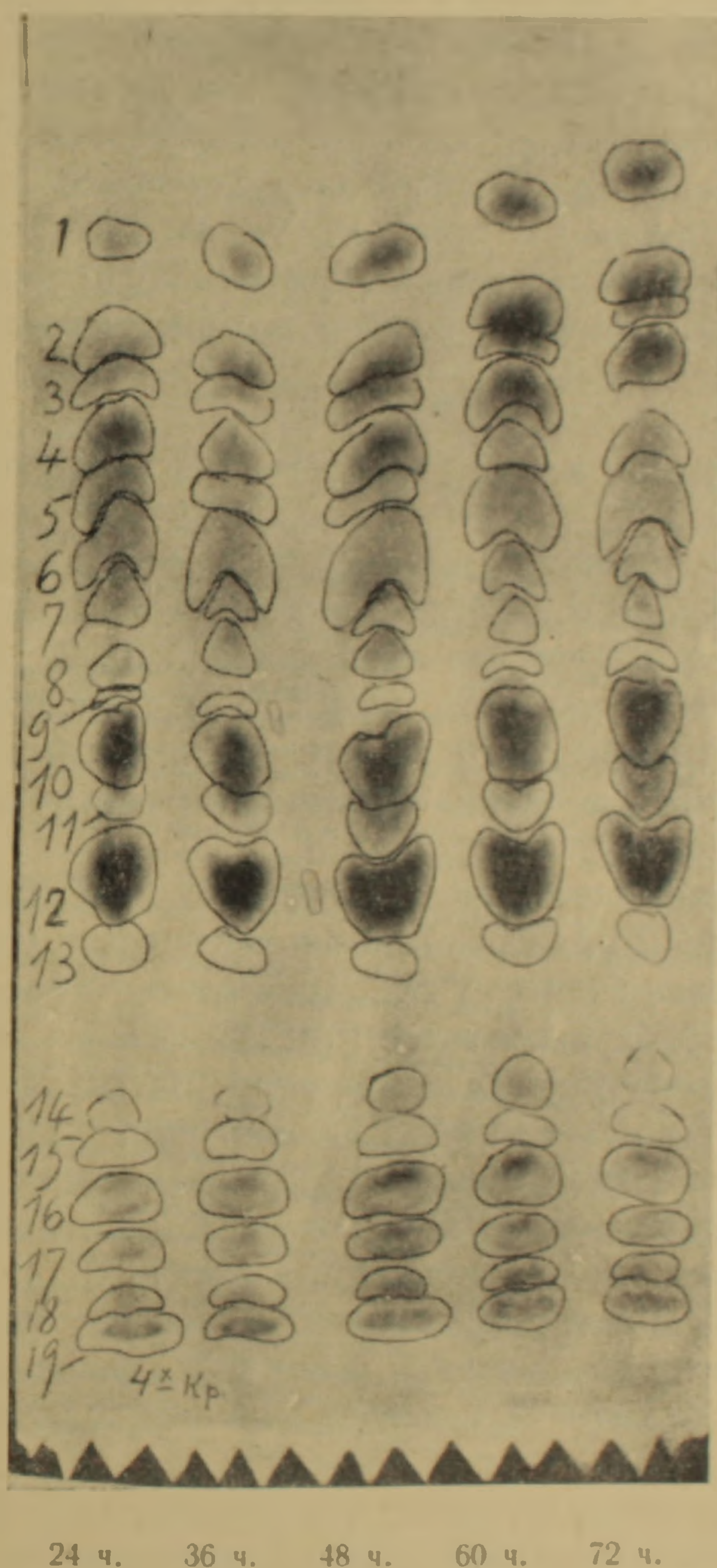


Рис. 4. Аминокислоты гидролизата остатка мицелия по часам ферментации.

ционной жидкости у *Act. rimosus* 118. Наоборот, в наших опытах состав спирторастворимых аминокислот мицелия наглядно отличается

от таковых кукурузного экстракта фактически отсутствием аминомасляной кислоты, небольшим содержанием аргинина, глицина и др., что указывает на превращение или включение упомянутых аминокислот во внутреннее пространство («pool») мицелля.

Аминокислотный состав остатка спиртового экстракта мицелля *Act. aureofaciens*. Аминокислотный состав «структурных» аминокислот мицелля *Act. aureofaciens* по фазам роста культуры приведен на рис. 4. Полученные данные показывают следующее: в структуру мицелля *Act. aureofaciens* входят 19 аминокислот, где преобладают аланин, аргинин, лизин, аспарагиновая кислота, в меньших количествах находятся—гистидин, глицин, лейцин, пролин, не идентифицированные пятна с $R_f=0,26$, 0.64, фенилаланин, цистин, треонин и в виде следов тирозин, оксипролин.

Этот состав определенно отличается от такового спирторастворимых аминокислот, в частности наличием цистина, серина, оксипролина, фенилаланина, завышенным количеством тирозина, аргинина и др.

В ы в о д ы

Вышеприведенные исследования позволяют сделать следующие основные выводы:

1. В условиях проведенного нами цикла роста и ферментации показано начальное (до 36 ч.) увеличение общего азота в биомассе *Act. aureofaciens*, затем постепенное его снижение к концу цикла с некоторыми колебаниями в отдельных случаях. То же самое можно сказать и о спирторастворимой фракции, состоящей из свободных аминокислот и пептидов, источником которых являются как сама среда, так и продукты расщепления клеточных структур.

2. Установлено постепенное уменьшение свободных аминокислот культуральной среды в первой половине цикла роста, когда происходит интенсивный синтез биомассы *Act. aureofaciens*. Из состава исходной культуральной жидкости почти все аминокислоты, по всей вероятности, полностью усваиваются продуцентом, кроме лизина, аргинина, количество которых значительно увеличивается в первые 24 ч. ферментации. После 48 ч. цикла роста и ферментации в среде вновь появляется ряд аминокислот, в частности глютаминовая кислота, аргинин, лизин, валин, метионин, лейцин, аспарагиновая кислота, глицин и т. д.

3. В условиях проведенных опытов установлено постепенное уменьшение состава спирторастворимой фракции аминокислот и полипептидов мицеллиальной массы *Act. aureofaciens*, в частности до 48-го часа цикла.

Выдвинута гипотеза о том, что в поздних фазах цикла роста и ферментации *Act. aureofaciens* свободные аминокислоты, являющиеся метаболическим запасом, т. е. местом накопления поступающих извне аминокислот и расщепляющихся от клеточных структур, как продукт диссимиляции, переходят из мицеллиальной массы в культуральную среду.

4. Состав структурных аминокислот мало изменяется в продолжение цикла роста и ферментации *Act. aureofaciens*.

5. Наличие определенного количества аминокислот в культуральной жидкости, в конце цикла ферментации *Act. aureofaciens* показывает целесообразность приготовления препарата в целом виде, который будет содержать все продукты ферментации *Act. aureofaciens*, т. е. мицелиальную массу вместе с культуральной жидкостью, тем более, что значительная часть витамина B_{12} также переходит в нее.

Институт животноводства
МП и ЗСХП АрмССР

Поступило 13.IV 1962 г.

Մ. Ա. ՏԵՐ-ԿԱՐԱՊԵՏՅԱՆ, Շ. Ա. ԱՎԱԴՅԱՆ

***Act. aureofaciens*-ի ԿՈՂՄԻՑ ԿՈՒՆՈՒՐԱԼ ՀԵՂՈՒԿՆԵՐԻ ՄԵՋ,
ՔԼՈՐՏԵՏՐՈՅԻԿԼԻՆ ՍԻՆԹԵԶԵԼՈՒ ԸՆԹԱՅՔՈՒՄ ԱՄԻՆՈԹԹՈՒՆԵՐԻ
ԴԻՆԱՄԻԿԱՅԻ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ**

Ա մ փ ո փ ու մ

Հեղինակների նպատակն է եղել կուլտուրալ միջավայրում ուսումնասիրել *Act. aureofaciens*-ի կողմից քլորտետրացիկլին սինթեզելու պրոցեսում ամինոթթուների կրած փոփոխությունները աճի մեկ ցիկլի ընթացքում:

Կատարված ուսումնասիրությունների արդյունքները ներկայացված են աղյուսակներ 1—2-ում և նկարներ 1—4-ում: Ուսումնասիրությունների արդյունքները հեղինակներին հիմք են տալիս անելու հետևյալ եզրակացությունները:

1. Աճման ցիկլի վերաբերյալ թե՛ լարորատոր և թե՛ արտադրական պայմաններում դրված փորձերը ցույց են տվել, որ *Act. aureofaciens*-ի բիոմասսայի ընդհանուր ազոտի քանակը սկզբում, մինչև 36-րդ ժամը, բարձրանում է, ապա աստիճանաբար ընկնում, սրուշ դեպքերում՝ քիչ տատանումներով: Այդ նույնը պետք է ասել նաև վերջինի սպիրտալուծելի ֆրակցիաների վերաբերյալ, որոնք բաղկացած են ազատ ամինոթթուներից ու պեպտիդներից և որոնց առկայության աղբյուրն են հանդիսանում թե՛ սննդամիջավայրը, և թե՛ բջջային կառուցվածքի տարալուծման հետևանքով կուտակված ազոտային միացությունները:

2. Աճման ցիկլի սուաջին կեսին, *Act. aureofaciens*-ի բիոմասսայի ինտենսիվ սինթեզի ժամանակ, նկատվում է ազատ ամինոթթուների աստիճանական նվազում. կուլտուրալ հեղուկի սկզբնական կազմի համարյա բոլոր ամինոթթուները սնկի կողմից լրիվ յուրացվում են, բացի լիզինից և արգինինից, որոնց քանակը, ընդհակառակը, զգալիորեն բարձրանում է: 48-րդ ժամից սկսած, միջավայրում նորից հայտնաբերվում են մի շարք ամինոթթուներ, օրինակ, գլյուտամինաթթու, արգինին, լիզին, վալին, մեթիոնին, լեյցին, ասպարազինաթթու, գլիցին և այլն:

3. *Act. aureofaciens*-ի միցելիալ մասսայի սպիրտալուծելի ամինոթթուները և պոլիպեպտիդները նույնպես աստիճանաբար նվազում են, մասնավորապես մինչև 48-րդ ժամը:

Աճման և ֆերմենտացիայի վերջին փուլերում *Act. aureofaciens*-ի ազատ աճին ռիստոմիցինը, հանդիսանալով նյութափոխանակության պաշարը, որ ղեկավարում է զրահ (միջավայրի) ներթափանցած և բջջային ստրուկտուրայի տարալուծումից առաջացած աճին ռիստոմիցինը, որպես դիսիմիլյացիայի պրոդուկտ, անցնում են միցելիայից դեպի ֆերմենտացիոն միջավայրը:

4. Ստրուկտուրային աճին ռիստոմիցինի կազմը աճի և ֆերմենտացիայի ընթացքում համարյա թե փոփոխության չի ենթարկվում:

5. Սնկի աճման ցիկլի վերջում կուտուրալ հեղուկում որոշ աճին ռիստոմիցինի առկայության փաստը թույլ է տալիս առաջարկելու միցելիայի ամբողջական չորացում, առանց հեղուկից անջատելու, քանի որ վերջինն իր մեջ պարունակում է նաև B_{12} վիտամինի զգալի քանակ:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Waksman S. J. Bact. 4, 189, 307, 1919.
2. Красильников Н. А. Лучистые грибы и родственные им организмы, Москва 1938.
3. Орлова Н. В., Попова Л. А., Макаревич В. Г., Верховцева Т. П. Труды Института микробиологии, 6, 25, 1959.
4. Petty M. A., Goodman J. J. & Matrishin M. VI—Congresso Internaz. di Microbiologia. Roma. 1, 156, 1953.
5. Backus E. J., Duggar B. M. & Campbell I. H. Annales of the New-York Academy of Sciences, 60, 86, 1954.
6. di Marco A., Boretti G., Julita P. & Pennella P. Rev. Ferment. 11, 140, 1956.
7. di Marco A. Giornale di Microbiologia. 2, 285, 1956.
8. di Marco A. & Pennella P. Progress in Industrial Microbiology 1, 45, 1959.
9. Безбородов А. М. Журн. Микробиология, 30 (6), 977, 1961.
10. Boretti G. & Raggi F. Giornale di Microbiologia, 1, 224, 1955.
11. Агатов П. А. и Казанская Т. Б. Антибиотики 3 (1—2), 28, 1958.
12. Агатов П. А. и Казанская Т. Б. Антибиотики 4 (5), 31, 1958.
13. Biffi G., Boretti G., di Marco A. & Pennella P. Applied Microbiol. 2, 288, 1954.
14. Казанская Т. Б. и Андреева Е. А. Труды Института микробиологии 6, 225, 1959.
15. Верховцева Т. П. и Орлова Н. В. Антибиотики 1, 37, 1960.