т. XXIII, № 3, 1970

УДК 577.1:576.8:097

М. А. ТЕР-КАРАПЕТЯН, Дж. А. ГЕВОРКЯН

ОБМЕН АМИНОКИСЛОТ У ДРОЖЖЕЙ РОДА CANDIDA

7. Изменения запасного фонда аминокислот C. albicans при усвоении отдельных ациклических аминокислот и пролина

Изучению состава легкорастворимых аминокислот, названных «запасным фондом» («роо!» у зарубежных авторов) дрожжевых организмов, ввиду важности этих соединений как предшественников структурных белков и ферментов, посвящено значительное число работ [6, 8, 9, 11—13, 16, 17, 20]. В ряде работ исследован род Candida [3, 12] в связи с получением из отдельных его видов микробиальной массы пищевого и кормового значения, а также с патогенностью некоторых его представителей. К последним относится С. albicans, биология и определенные стороны химизма которой (в частности полисахариды, обусловливающие ее антигенные свойства) довольно хорошо исследованы [2]. Изучен представляющий особый интерес вопрос об отличии по различным аспектам метаболизма (энергетический обмен, углеродное, азотное, витаминное питание и др.) С. albicans и других видов рода Candida, а также показатели, по которым отличаются отдельные штаммы С. albicans, обладающие различной степенью патогенности [15, 22].

Однако недостаточное внимание уделено вопросу столь большой важности, как азотный обмен С. albicans, питание которой происходит в сложной среде животного организма за счет (по большинству данных литературы) исключительно органических источников азота, в основном аминокислот.

В этом отношении изучение суммарного аминокислотного состава биомассы, и тем более только качественный анализ его, вряд ли может дать достаточно данных для характеристики разных видов [1] или для определения степени патогенности разных штаммов [19].

Некоторые работы посвящены изучению значения отдельных белков или аминокислот как единственных источников азота для С. albicans в процессе роста культуры в синтетической среде [14, 18, 21].

Результаты названных исследований характеризуют только совокупность азотного питания С. albicans; они не освещают вопроса промежуточного обмена азотсодержащих метаболитов, одним из лучших ноказателей которого является состав и состояние аминокислот запасного фонда. Ранние работы нашей лаборатории выявили значительные расхождения в составе запасного фонда аминокислот у различных представителей рода Candida в зависимости от степени голодания клеток [9], от природы некоторых источников азотного питания, каковыми являются сульфат аммония, аланин, валин, лейцин [6, 8].

Настоящая работа посвящена изучению состава запасного фонда аминокислот у С. albicans, выращенной до конца цикла роста в синтетической среде, содержащей глюкозу (основной источник углерода) и отдельные ациклические аминокислоты или пролин в качестве единственных источников азота.

Работа преследует цель выявить особенности взаимопревращения различных аминокислот в запасном фонде клеток С. albicans, в частности путем сравнения с другими представителями того же рода; она даст также основания для изучения азотного обмена данного вида в средах, моделированных по аминокислотному составу плазмы, что в конечном итоге приведет к выяснению роли азотного питания С. albicans в патогенезе кандидозов.

Важной методической предпосылкой для проведения настоящей работы служило двухступенчатое экстрагирование аминокислот запасного фонда последовательно ацетоном и этанолом (80%), благодаря чему стало возможным более четкое разделение аминокислот при помощи бумажной хроматографии, а также получение ценных сведений о степени связывания невключенных в пептиды аминокислот внутри клетки [5].

Методика. Исследовалась культура C. albicans (штамм № 86), полученная из отдела типовых культур Института микробнологии АН СССР.

Состав культуральной синтетической среды, техника получения посевного материала, голодающей культуры, постановка опытов, техника извлечения из свежей биомассы ацетоновых и этаноловых экстрактов описаны нами в предыдущих работах [4, 5].

В качестве источника азота использовался один из следующих ингредиентов (в количествах, равных по азоту): сульфат аммония (NH_4^+), глутаминовая кислота (Γ лу), аргинин (Арг), пролин (Про), орнитин (Орн), цитруллин (Цит), глутамин (Γ лу— NH_2), аспарагиновая кислота (Асп), метионин (Мет), треонин (Тре), изолейцин (Илей), аспарагин (Асп— NH_2), аланин (Ала), валин (Вал), лейцин (Лей), серин (Сер), глицин (Γ ли), лизин (Лиз).

Равная по объему смесь ацетонового и этанолового экстрактов варианта сульфата аммония подвергалась гидролизу 6N HCl-ом до получения постоянных количеств аминного азота (через 4 часа в кипящей водяной бане). Максимальное количество аминного азота получалось через 4 часа и при гидролизе кристаллических (чистых) соединений—глутамина и глутатиона. При установленном таким образом режиме был проведен гидролиз смеси ацетонового и этанолового экстрактов отдельных вариантов (покаждому источнику азота) для получения истинного аминокислотного состава растворимой фракции.

Определялся также аминокислотный состав смеси ацетонового и этанолового экстрактов до гидролиза с целью получения приблизительных данных о количестве аминокислот, вовлеченных в пептидные соединения.

Суммарный аминный азот экстрактов до и после гидролиза определялся методом Каравы в Мак-Лина [9]. Количественное определение аминокислот проводилось межам кроматографии на бумаге [5].

нь ссвоиная экспериментальных данных по анализу экстрактов (после гидроли-

за) высчитывались: аминный азот аминокислот с учетом для всех аминокислот только α -аминоазота; отношения $\frac{N \, (\mathrm{NH_2}) \, \mathrm{AK}}{N \, (\mathrm{NH_2}) \, \mathrm{cymmapho}}$, $\frac{N \, (\mathrm{NH_2}) \, \mathrm{cymmapho}}{N \, \mathrm{oбщий}}$.

Результаты исследований. Данные о накоплении аминного азота и растворимых аминокислот, полученные в одном из повторных опытов с отдельными группами аминокислот, обобщены в табл. 1—3.

Приведенные данные получены при изучении биомассы, выращенной до конца цикла роста (определенного по расходу $95\pm2\%$ исходной глюкозы). Режимы и другие условия культивирования подробно описаны в предыдущей работе [4].

При учете абсолютного количества накопленного суммарного аминного азота после гидролиза смеси экстрактов изученные источники азота располагаются по следующему убывающему ряду:

При учете отношения $\frac{N \, ({
m NH_2}) \, {
m суммарно}}{N \, {
m общий}}$ данные источники азота располагаются по следующему убывающему ряду:

Таким образом, отдельные аминокислоты, служащие единственным источником азота, сильно отличаются друг от друга как по способности образовывать сумму всех NH_2 -содержащих соединений запасного фонда (аминокислоты, амины и др.), так и растворимые формы продуктов их конденсации.

Отсутствие коррелятивной связи между способностью отдельных аминокислот образовывать сумму NH_2 -соединений и накапливать продукты их конденсации наглядно проявляется на примере аргинина и пролина, занимающих одно из первых мест по накоплению аминного азога в запасном фонде, но весьма слабых по свойству образовывать собственные пептиды. Обратное явление наблюдается в случае с валином и лейцином.

Глутаминовая кислота, глутамин, аспарагиновая кислота являются наиболее эффективными источниками по двум вышеупомянутым показателям, что полностью согласуется с эффективностью этих аминокислот в стимулировании расщепления глюкозы [4] и с направленностью включения NH_2 -группы в синтез аминокислот запасного фонда.

Сульфат аммония занимает среднее место как по сумме NH₂-соединений, так и по способности образовывать пептиды.

Отдельные источники азота расходятся между собой по способности накапливать сумму аминокислот в растворимой фракции. В этом отношении особо отличаются аминокислоты группы глутаминовой кислоты (за исключением орнитина), а также аспарагиновая кислота, в

Таблица 1 Аминокислотный состав суммарной растворимой фракции биомассы С. albicans при усвоении раздичных источников азота Данные в мг на 100 г абсолютно сухой биомассы

	Исходный		Источники азота															
Аминокислоты экстрактов			NH ₄		Глу		Apr		Про		Орн		Циг		Глу- NН2		Лиз	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Глютат Пис -SH	59	50	195	106	184		367		198	1	145		86	l	640		сл.	
орн Орн	47	51	245	196 276	87	113 102	160	240 113	- 65	134 100	524	72 476	-70 265	167 316	128	5 6 5	249	64
Лиз А Мы	50 32	60	276	340	255	403	235	334	115	152	109	201	274	310	322	357	783	532
Acu ·~NH₂. Apr	26	15	87 277	229	369 51	64	476	494	196 85	153	100 100	102	111	152	686 148	1 9 9		
Глу NH ₂ **	21		338		725	37	772	69	5 2 2	100	204	102	140	1.02	552	199	78	_
Acn		22		227		483	1	296		282		121		<u> </u>	"	436	, ,	сл.
Цит С ер :	30	38	105	163	170	243	190	268	158	204	46	83	1172	1220	617	472	-	
` ли	38	45	105	160	168	237	171	200	115	245	55	126	141	196	617 293	473 500	22 32	43 3 6
Глу	116	95	522	506	1884	1851	488	450	413	561	437	231	33 9	330	550	839	312	87
Гре А ла	28 55	30 50	99 336	$\frac{118}{386}$	165 228	198 283	198	15 7 501	155	163	62	83	77	115	284	239	27	49
lpo	58	58	227	227	274	274	548 295	295	366 1321	402 1321	231 269	160 269	185 328	175 328	552 5 65	559 565	114	51 51
Гир	34	30	172	173	284	283	25 8	19 3	покры		84	187	85	116	327	246	844	332
X* [*] CAMK	64	+ 40	156	352 86	СЛ.	237	210	375	Сл.	499	135	203	сл.	313	90	335	сл.	71
Вал-Мет	29	45	58	164	65 108	76 694	310 218	290 258	13 101	75 132	18 33	32 130	25 40	34 116	63 182	91 256	35 43	38 3 92
Фен	127	180	сл.	70	сл.	301	136	311	СЛ.	249	СЛ.	151	149	610	412	456	185	390
Лей-Илей Х*	34	70	91	212	148	891	34 8	6 86	127	358	68	207	105	239	318	703	112	119
X*			i	239 116		218 280		320 30 0		95 2 0 6	_	148 106			-	85 68	-	222
Bcero	848	879	3289	4240	5165	7268	5863	6172	39 50	5331	2 6 20	3189	3592	4737	6729	7158	2887	170 2692
N (NH ₂) AK	91	94	354	478	571	789	623	693	453	622	280	352	358	479	717	829	278	282
N (NH ₂) суммарно	1 -	I –	380	520	783	1080	50 0	780	5 0 0	730	280	380	440	l 550	680	1010	380	380

^{1.} До гидролиза экстрактов. 2. После гидролиза экстрактов.

^{*} Расчеты по лейцину.

^{**} Цифры в графе "до гидролиза" означают сумму Глу-NH2 и Асп.

							Ис	т о	ч н	и к	и а	3 0	т а						
Аминокислоты экстрактов	А	сп	Ил	тей	T ₁	pe	Мет	Асп-	-NH ₂	A	ла	В	ал	JI	lей	Γ:	пи	C	ep
	1	2	1	2	1	2	1	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Глютат Цис—SH Орн Лиз Асп—NH2 Арг Глу—NH2** Асп Сер Гли Глу Тре Ала Про Тир Х* ГАМК Вал-Мет Фен Лей-Илей Х* Всего N (NH2) АК N (NH3) суммарно	146 116 225 305 45 1388 203 176 682 151 377 204 167 49 30 57 132 158 4611 499 670	81 167 287 123 1210 279 297 1039 164 405 204 197 329 56 344 329 375 49 58 6013 671 890	166 127 43 130 313 53 168 83 105 359 46 сл. — — — — — — — — — — — — — — — — — — —	196 24 70 32 18 70 83 48 12 53 46 338 70 258 159 654 141 463 2735 293 280	131 173 13 88 103 63 186 111 84 235 947 69 40 122 — 113 85 397 — 2960 323 280	198 14 63 -57 40 84 77 69 793 41 40 341 103 -199 448 363 308 3199 381 400	197 528 94 298 385 276 571 178 163 845 194 135 + 111 97 - 4943 502	348	179 164 241 88 700 203 194 587 139 285 168 182 308 48 261 202 357 77 108 4491 502 640	85 144 190 304 111 236 65 70 441 136 540 79 64 60 29 55 102 86 — 2797 315 370	72 177 212 132 185 126 131 291 151 431 79 185 314 62 247 326 464 146 3863 434 470	50 -65 145 86 68 188 65 44 263 86 200 93 38 72 58 401 120 102 2144 226 230	27 64 149 66 103 74 68 83 77 106 93 108 257 51 330 157 197 269 330 269 288 310	88 21 25 89 46 23 168 39 34 287 27 108 77 сл. 41 сл. 372 — 1445 154 210	75 23 88 - 17 - 24 45 44 46 16 38 77 220 49 20 191 106 370 68 422 1939 208 230	96 ————————————————————————————————————	50 79 121 91 96 93 121 119 76 87 58 205 43 68 217 224 398 119 176 244 398 119 176 244 398 119 176 247 330	84 cл. 146 197 118 258 316 110 475 134 354 168 106 — 148 86 114 208 — 3022 344 340	-56 85 156

^{1.} До гидролиза экстрактов. 2. После гидролиза экстрактов.

^{*} Расчеты по лейцину.

^{**} Цифры в графе "до гидролиза" означают сумму Глу-NH₂ и Асп.

Таблица 3 Коррелятивная связь между общим азотом, аминным азотом и аминокислотами растворимой фракции биомассы C. albicans при усвоении ациклических аминокислот и пролина. Все отношения пересчитаны в процентах

Источники	N (NH ₂) суммарно	N (NH ₂) AK	Сумма АК до гидро- лиза	N (NH ₂) до гидролиза	Сумма АК внутри группы	Сумма АК, ⁰ / ₀ × биомас- са, мг		
азота	N общий*	N (NH₃) суммарно	Сумма АК после гид- ролиза	N (NH ₂) после гидро- лиза	Сумма всех АК	Расщепленная глюкоза, мг		
NH ₄ Глу Арг Про Орн Цит Глу—NH ₂ Асп Илей Тре Асп—NH ₃ Ала Вал Лей Гли Сер Лиз	47,3 90,0 72,2 58,8 35,9 41,4 79,0 69,0 33,4 49,4 62,1 58,8 66,0 58,9 28,7 62,8 55,0	92,0 73,0 89,0 85,2 92,6 87,1 82,0 75,4 100+ 95,2 78,4 92,3 93,0 90,4 80,9 63,3 74,2	77,6 71,1 95,0 74,1 82,1 75,8 94,0 76,6 87,5 84,6 95,5 72,4 82,2 74,5 80,0 98,4 100+	73,1 72,5 64,1 68,5 73,7 80,0 67,3 74,2 92,9 72,5 62,5 78,7 74,2 91,3 70,0 63,0 100,0	8,8 16,3 20,3 22,2 32,0 	1,59 3,65 3,12 2,90 1,44 2,20 3,16 2,70 0,81 1,27 2,18 1,62 0,92 0,49 1,12 1,37 1,07		

^{*} N общий по [4].

то время как другие аминокислоты группы аспартата (даже аспарагин) малоэффективны. Низкая эффективность обоих амидов по сравнению с соответствующими аминокислотами по накоплению запасного фонда несколько расходится с влиянием этих соединений на процессы расщепления глюкозы. Глутамин превосходит глутаминовую кислоту (особенно в начале цикла роста) по стимулированию аэробного распада глюкозы, в то время как аспарагин менее эффективен, чем аспарагиновая кислота. Такая особенность несколько противоречит мнению о лучшей усвояемости амидов по сравнению с соответствующими аминокислотами.

Аминокислоты группы α-аланина, в частности валин и лейцин, а также глицин, серин и еще больше лизин, оказались малоэффективными источниками азота для исследуемого штамма. В этом отношении С. albicans сильно отличается от С. tropicalis (штаммы ДН-3 и КЗ-10) и С. guilliermondii membranaefaciens, у которых валин и лейцин способствуют большему накоплению аминокислот в запасном фонде, чем α-аланин [6].

Значительные расхождения между отдельными аминокислотами одной и той же группы в их способности синтезировать запасной фонд—еще одно свидетельство того, что классификация аминокислот на метаболические группы по признаку усвоения С-скелета [10] не вполне оправдана [7, 20].

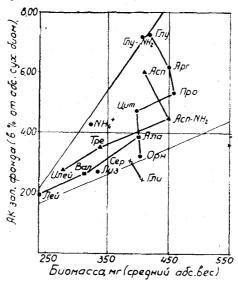


Рис. 1. Коррелятивность между количеством синтезируемой биомассы и концентрацией аминокислот в запасном фонде.

Данные, приведенные в табл. 1—2, на рис. 1, а также в нащей предыдущей работе [4], показывают прямую коррелятивность между абсолютным количеством синтезированной биомассы и накоплением аминокислот запасного фонда. Такая коррелятивность истолковывается большинством исследователей [13] как показатель обусловленности накопления биомассы синтезом аминокислот запасного фонда. Отношения $\frac{N\,(\mathrm{NH_2})$ до гидролиза и сумма АК до гидролиза служат показателем синтеза в запасном фонде соединений пептидного типа; чем ниже показатель по этим соотношениям, тем выше способность данной аминокислоты-источника синтезировать пептиды. При этом некоторые аминокислоты (лизин, серин, аспарагин, аргинин) наглядно отличаются тем, что лишены способности образовывать пептиды, в то время как у других аминокислот это свойство выражено сильно (у глутаминовой, аспарагиновой кислот, аланина, цитруллина и др.)

Примечателен тот факт, что пептиды не всегда образуются за счет аминокислоты-источника азота (табл. 1, 2); их образование, по-видимому, обусловлено иным, еще не определенным фактором, присущим типу обмена данной культуры. Так, например, экзогенный серин как единственный источник азота образует не серинсодержащие пептиды, а пептиды, содержащие валин и лейцин/изолейцин; с другой стороны, серинсодержащие пептиды запасного фонда синтезируются, в основном, за счет почти всех аминокислот группы глутаминовой кислоты, глутамина, аспарагиновой кислоты, аминокислот группы α-аланина. Таким же образом при усвоении экзогенной глутаминовой кислоты накапливается мало пептидов, содержащих глутамат; в основном это пептиды, состоящие из орнитина, лизина, серина, глицина, валина и др. Глутаматсодержащие пептиды образуются главным образом за счет пролина, глутамина, аспарагиновой кислоты.

Упомянутое явление указывает, что синтез пептидов запасного фонда происходит в основном за счет эндогенных источников (аминокислот и др.).

В целом ряде случаев замечается, что количество отдельных аминокислот значительно падает после гидролиза экстрактов. Эти факты объясняются присутствием в пятнах до гидролиза примеси другого компонента, тем более, что после гидролиза появляются новые или усиливаются некоторые пятна, наблюдавшиеся до гидролиза экстракта.

Из всех экзогенных аминокислот в конце цикла роста культуры в наибольшем количестве накапливаются в запасном фонде С. albicans цитруллин, пролин, треонин, затем глутаминовая и аспарагиновая кислоты.

Отношение суммы аминокислот, принадлежащих к данной метаболической группе (после вычета аминокислоты-источника), к общему количеству накопленных в запасном фонде аминокислот (табл. 3) варьирует в зависимости от усвоения той или иной аминокислоты. Примечательно высокое значение этого отношения при усвоении цитруллина и орнитина. Так как эти две аминокислоты образуют большие количества биомассы с высоким экономическим коэффициентом, то сильное накопление в запасном фонде не является признаком плохого усвоения, а скорее—медленного взаимопревращения в аминокислоты других групп. Накапливается также много экзогенного лизина в запасном фонде, но в данном случае—в силу его неусвояемости. Низкие концентрации «головной» аминокислоты [10] каждой группы (Глу, Асп, Ала) могут быть признаком интенсивного взаимопревращения в аминокислоты других групп.

Наглядными примерами взаимопревращения внутри одной и той же группы аминокислот являются: в группе глутаминовой кислоты реакция Цит

Орн; в группе α-аланина — Лей

Ала; Вал слабо превращается в Ала; в группе аспарагиновой кислоты Тре

Илей (пунктир означает менее интенсивную реакцию).

Следует отметить, что у С. albicans при взаимопревращениях аминокислот группы аспарагиновой кислоты преобладает тенденция к образованию изолейцина и треонина из аспарагиновой кислоты и аспарагина, а обратный процесс не имеет места.

С другой стороны, более интенсивно протекают взаимопревращения аминокислот, принадлежащих к разным метаболическим группам (Γ лу \rightarrow Лиз; Γ лу, Apr, Γ лу— NH_2 , Cep \rightarrow Лей—Илей и т. д.).

Эффективность накопления общего количества аминокислот в растворимой фракции биомассы в зависимости от природы использованных источников азота и количества расщепленной глюкозы вычисле-

на по формуле: сумма АК, % × биомасса, мг данные показывают высокую эффективность глутаминовой кислоты, аргинина, пролина, аспарагиновой кислоты и весьма низкую эффективность лейцина, изолейцина, валина в накоплении растворимых аминокислот по отношению к единице израсходованной глюкозы.

Ереванский государственный университет, кафедра биохимии, Институт микробиологии АН АрмССР

Поступило 23.Х 1969 г.

Մ. Ա. ՏԵՐ-ԿԱՐԱՊԵՏՅԱՆ, Ջ. Ա. ԳԵՎՈՐԳՅԱՆ

ԱՄԻՆԱԹԹՈՒՆԵՐԻ ՆՅՈՒԹԱՓՈԽԱՆԱԿՈՒԹՅՈՒՆԸ CANDIDA ՑԵՂԻ ԽՄՈՐԱՍՆԿԵՐԻ ՄՈՏ

7. C. albicans-ի պանեստային ֆոնդի ամինաթթվային կազմի փոփոխություննեrը առանձին ացիկլիկ ամինաթթունեrի և պrոլինի յուrացման դեպքում

Ամփոփում

Ուսումնասիրվել են C. albicans-ի կենսազանդվածի լուծելի ֆրակցիայի Հացետոնի և 80% էԹանոլի մեջ) ամինային աղոտի և ամինաԹԹվային կազմի քանակական փոփոխությունները՝ կախված միջավայրում ացիկլիկ ամինա-ԹԹուների և պրոլինի առկայությունից. ամինաԹԹուն տրվել է որպես ազատի միակ աղբյուր, իսկ ածխածնի Տիմնական աղբյուր ծառայել է գլյուկողը։

Հետազոտությունները ցույց են տվել, որ առան**ձին ամինաբթուներ միմ**լանցից տարբերվում են NH₂- պարունակող միացություններ սինթեղելու իրենց •ւնակությամբ, այդ միացությունների խտացման արդասիջների կուտակումով. ինչպես նաև լուծելի ամինաթթուների ընդՀանուր մակարդակով։ Առաջին երկու ցուցանիշներով Հատկապես աչջի են ընկնում գլուտամինաթթուն, գլուտամինը, ասպարագինաթթուն, իսկ լուծելի ֆրակցիայի ամինաթթուների սինթերի բարձր մակարդակով` գլուտամինաթթվի խմբի ամինաթթուները, գլուտամինը և աս պարագինը ետ են մնում իրենց Համապատասխան թթուներից։

Փորձնական արդյունքների հիման վրա հաշվարկվել են հետևյալ հարաբերությունները՝

Գումարային $N(NH_2)$, $\frac{U \not P \ N(NH_2)}{9}$, $\frac{N(NH_2)}{9}$, $\frac{N(NH_2)}{N(NH_2)}$, $\frac{N(NH_2$

Ա Թ գումարը հիդրոլիզից հետո

Լուծելի ֆրակցիայի ամինաթթվային կազմի խիստ տարբերությունները՝ միջավայրում նույն խմբին պատկանող տարբեր ամինաթթուների առկայության պայմաններում, մեկ անգամ ևս Հաստատում են, որ ամինաթթուների դասակարգումը [10] միայն ածխածնային շղթայի յուրացման Հատկանիշով՝ ճիշտ չէ։

литература

- 1. Елинов Н. П. Тр. 5-й Ленинград. микологической конф., стр. 39, 1960.
- 2. Елинов Н. П., Витовская Г. А. Биохимия, 28, 2, 312, 1963.
- 3. Тер-Карапетян М. А. ДАН СССР, 122, 5, 870, 1958.
- 4. Тер-Карапетян М. А., Геворкян Дж. А. Биол. журнал Армении, 22, 4, 3, 1969.
- 5. Тер-Карапетян М. А., Геворкян Дж. А. ДАН АрмССР, 1, 1970.
- 6. Тер-Карапетян М. А., Инджикян С. М. Биол. журнал Армении (в печати).
- 7. Тер-Карапетян М. А., Инджикян С. М., Чубарян С. В. Биол. журнал Армении, 21, 1, 3, 1968.
- 8. Тер-Карапетян М. А., Макарова Е. Н. Изв. АН АрмССР (серия биолог.), 17, 1, 27, 1964.
- 9. Тер-Карапетян М. А., Макарова Е. Н., Цатурян С. С. Биол. журнал Армении, 21, 9, 3, 1968.
- 10. Abelson P., Vogel H. J. Biol. Chem. 213, 355, 1955.
- 11. Britten, McClure F. Bact. Rev. 26, 292, 1962.
- 12. Cowie D., McClure F. Bioch. Biophys. Acta 31, 236, 1959.
- 13. Halvorson H., Fry W., Schwemmin D. J. Gen. Physiol. 38, 549, 1955.
- Johnson S., Guzman M., Aguliera C. Arch. Derm. Syph. 70, 49, 1954.
- Kockova-Kratochvilova A., Stuchlik V., Pokorna M. Fol. Microbiol. 9, 361, 1964.
- 16. Lindan O., Work E. E. Biochem. J. 48, 337, 1951.
- 17. Miettinen J. K. Ann. Acad. Sci. Fen. A11, Chem. 58, 1954.
- 18. Miyashita S., Miwatani T., Fujino T. Biken's J. 1, 50, 1958.
- 19. Šandula J., Merkel M. Bull. Acad. Polon. Sci. (Ser. Sci. Biol.), 13, 463, 1965.
- 20. Sims A., Folkes B. Proc. Roy. Soc. B159 (976), 479, 1964.
- 21. Staib F. Sabouraudia 4, 187, 1965.
- 22. Svobodova I., Drobnica L. Fol. Microbiol. 7, 312, 1962.