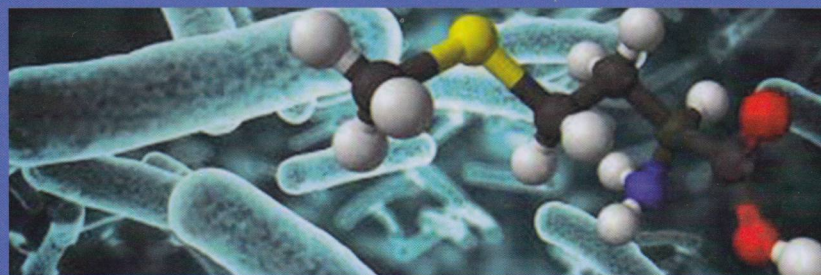
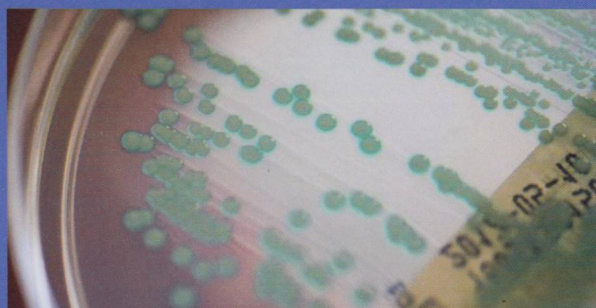


Т.П. Пирог, Ю.М. Пенчук

БІОХІМІЧНІ ОСНОВИ МІКРОБНОГО СИНТЕЗУ



УДК 577+579

ПЗЗ

Рекомендовано Вченою радою Національного університету харчових технологій як підручник для студентів закладів вищої освіти.

Протокол № 10 від 26 квітня 2018 р.

Рецензенти:

Г.О. Іутинська – член-кор. НАН України, проф., д.б.н. (Інститут мікробіології і вірусології ім. Д.К. Заболотного НАН України);

Л.С. Стрельников – проф., д.ф.н. (Національний фармацевтичний університет);

С.В. Верьовка – ст.н.с., д.б.н. (ДУ «Інститут оториноларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України)

Пирог Т.П., Пенчук Ю.М.

ПЗЗ Біохімічні основи мікробного синтезу: підручник – К.: Видавництво Ліра-К, 2024. – 258 с.

ISBN 978-617-7748-82-2

У підручнику наведено шляхи біосинтезу препаратів на основі біомаси мікроорганізмів, біогенез первинних метаболітів, детально розглядаються шляхи регуляції біосинтезу амінокислот та підходи до створення штамів-надсинтетиків цих мікробних метаболітів. Охарактеризовано шляхи біосинтезу вторинних метаболітів у мікроорганізмів та фізіологічні основи регуляції їх синтезу, а також дані про біосинтез продуктів бродіння та ферментів.

Використовуючи сучасні дані Кіотської енциклопедії генів і геномів, розглянуто шляхи біосинтезу антибіотиків, що походять від єдиного первинного метаболіта; утворюваних конденсацією кількох первинних метаболітів; поліпептидних та β -лактамних; утворюваних полімеризацією ацетатних і пропіонатних одиниць; полікетидів першого і другого типів; терпеноїдних та аміноглікозидних, а також C_7N -аміноциклітолів.

Для студентів спеціальності 162 «Біотехнології та біоінженерія» та споріднених спеціальностей (091 «Біологія», 226 «Фармація»), а також для спеціалістів, які працюють в галузі біотехнології та біології.

УДК 577+579

ISBN 978-617-7748-82-2

© Т.П. Пирог, Ю.М. Пенчук, 2019

© Видавництво Ліра-К, 2019

ПЕРЕДМОВА

Мікробний синтез є невід'ємною і найважливішою складовою сучасної біотехнології. Практично всі основні досягнення біотехнології ґрунтуються прямо чи опосередковано на використанні мікроорганізмів або продуктів їхнього обміну.

Створення високоефективних технологій одержання практично важливих метаболітів базується на цілеспрямованій регуляції процесу біосинтезу, що потребує глибоких знань фізіології, біохімії та генетики продуцентів.

Відомо, що в послідовності метаболічних реакцій, пов'язаних з утворенням ключових інтермедіатів конструктивного метаболізму, може бути «вузьке місце» – реакція, швидкість якої нижча від інших або пов'язана з великою витратою енергії чи втратою вуглецю субстрату. Виявлення таких сайтів метаболічного лімітування, розроблення підходів до їхнього усунення й визначення на основі цих знань принципів регуляції енергетичного та конструктивного метаболізму дасть змогу реалізувати біотехнологічні процеси з найвищою ефективністю.

Крім того, в біотехнологічних процесах як біологічні агенти використовуються мутантні штами мікроорганізмів, які характеризуються наявністю дефектів у системі регуляції чи генетичному матеріалі клітини. У багатьох випадках тільки мікроорганізми з порушеним обміном речовин можуть забезпечити надсинтез цільового продукту. Для цілеспрямованого одержання мутантів і грамотного підходу до ведення технологічного процесу необхідно досконало знати біохімічний шлях біогенезу продукту і чітко уявляти собі регуляторні механізми, що забезпечують функціонування систем, відповідальних за здійснення кожного з етапів біосинтезу, починаючи від реакцій метаболізму ростового субстрату.

У 2009 р. викладачі кафедри біотехнології і мікробіології Національного університету харчових технологій вперше в Україні видали підручник «Загальна біотехнологія» (автори Т.П. Пирог, О.А. Ігнатова), в одному з розділів якого було наведено відомі на той час дані про шляхи біосинтезу препаратів на основі біомаси мікроорганізмів, а також їхніх первинних (амінокислот, органічних кислот, вітамінів) і вторинних (антибіотиків, екзополісахаридів, поверхнево-активних речовин) метаболітів.

Проте за останні 10 років у Кіотській енциклопедії генів і геномів (www.genome.jp/kegg/KEGG: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes. Pathway Database) з'явилося багато інформації про шляхи біосинтезу

ЗМІСТ

ПЕРЕДМОВА	3
------------------------	----------

РОЗДІЛ 1. КЛАСИФІКАЦІЯ ПРОДУКТІВ МІКРОБНОГО СИНТЕЗУ

1.1. Особливості та закономірності мікробного синтезу	6
1.2. Етапи розвитку мікробних технологій	7
1.3. Класифікація продуктів мікробного синтезу	7
1.3.1. Препарати на основі біомаси мікроорганізмів	8
1.3.2. Продукти метаболізму мікроорганізмів	12
1.3.2.1. Загальна характеристика первинних і вторинних метаболітів	12
1.3.2.2. Розмаїття вторинних мікробних метаболітів	14
1.3.2.3. Продукти бродіння	20
1.3.2.4. Ферменти	21
1.3.2.5. Неповні окиснення	22
Контрольні запитання	24

РОЗДІЛ 2. БІОСИНТЕЗ ПРЕПАРАТІВ НА ОСНОВІ БІОМАСИ. СИНТЕЗ КОМПОНЕНТІВ МІКРОБНОЇ КЛІТИНИ

2.1. Потреби в АТФ і НАДФН для утворення бактеріальних клітин із глюкози	27
2.2. Основні шляхи утворення попередників біосинтезу	28
2.3. Біосинтез амінокислот	29
2.4. Біосинтез нуклеотидів	32
2.5. Біосинтез ліпідів	34
2.5.1. Інтермедіати метаболізму – попередники ліпідів	34
2.5.2. Біосинтез фосфогліцерину	36
2.5.3. Біосинтез жирних кислот	36
2.5.4. Біосинтез фосфо- та гліколіпідів	37
2.5.5. Біосинтез нейтральних ліпідів	38
2.6. Утворення вуглеводів – компонентів клітинної стінки прокаріот	39
2.6.1. Біосинтез пептидоглікану	39
2.7. Біосинтез компонентів клітинної стінки дріжджів і грибів	40
Контрольні запитання	42

РОЗДІЛ 3. ПЕРВИННІ МЕТАБОЛІТИ. БІОГЕНЕЗ ОРГАНІЧНИХ КИСЛОТ І АМІНОКИСЛОТ

3.1. Біосинтез органічних кислот	43
3.1.1. Утворення оцтової кислоти	43
3.1.2. Утворення органічних кислот грибами	46
3.1.2.1. Глюконова кислота	47
3.1.2.2. Лимонна кислота	48
3.2. Біосинтез амінокислот	49
3.2.1. Використання і способи одержання амінокислот	49
3.2.2. Регуляція синтезу амінокислот у мікроорганізмів	50
3.2.3. Методи одержання штамів – продуцентів амінокислот	54
3.2.4. Біосинтез <i>L</i> -глутамінової кислоти	56
3.2.5. Біосинтез <i>L</i> -проліну	57

3.2.6. Біосинтез <i>L</i> -лізину.....	58
3.2.7. Біосинтез <i>L</i> -треоніну.....	60
3.2.8. Біосинтез ароматичних амінокислот.....	62
Контрольні запитання	66

РОЗДІЛ 4. ПЕРВИННІ МЕТАБОЛІТИ. БІОСИНТЕЗ ВІТАМІНІВ

4.1. Вітамін B ₁₂	69
4.1.1. Продуценти.....	70
4.1.2. Будова вітаміну B ₁₂	71
4.1.3. Біогенез вітаміну B ₁₂	73
4.1.3.1. Дані 80-х років XX ст	73
4.1.3.2. Сучасні дані про біосинтез вітаміну B ₁₂	78
4.2. Рибофлавін (вітамін B ₂).....	83
4.2.1. Будова, продуценти та умови надсинтезу рибофлавіну	84
4.2.2. Біосинтез рибофлавіну (дані 80-х років XX ст.).....	85
4.2.3. Сучасні дані про біогенез вітаміну B ₂	86
4.3. β-каротин – попередник вітаміну А	86
4.3.1. Будова та продуценти	86
4.3.2. Біосинтез	89
4.3.3. Регуляція синтезу β-каротину.....	94
4.4. Ергостерин – попередник вітаміну D.....	95
4.4.1. Будова.....	95
4.4.2. Біогенез стеринів.....	98
4.5. Участь мікроорганізмів у синтезі вітаміну С	99
4.5.1. Синтез Рейхштейна.....	99
4.5.2. Мікробний синтез 2-кето- <i>L</i> -гулонової кислоти	101
4.5.3. Мікробний синтез аскорбінової кислоти.....	104
Контрольні запитання	105

РОЗДІЛ 5. БІОСИНТЕЗ ВТОРИННИХ МЕТАБОЛІТІВ

5.1. Шляхи синтезу мікробних екзополісахаридів	107
5.1.1. Класифікація екзополісахаридів мікробного походження	108
5.1.2. Особливості біосинтезу полісахаридів на вуглеводних субстратах.....	110
5.1.2.1. Особливості синтезу декстрану.....	112
5.1.3. Витрати енергії на синтез полісахаридів.....	112
5.1.4. Синтез полісахаридів на неуглеводних субстратах.....	117
5.2. Біосинтез гіберелінів.....	120
5.2.1. Загальна характеристика гіберелінів	120
5.2.2. Особливості біосинтезу гіберелінів	121
5.3. Біосинтез поверхнево-активних речовин	124
5.3.1. Загальна характеристика	124
5.3.2. Біосинтез трегалозоліпідів з тетрадекану.....	128
5.3.2.1. Катаболізм <i>n</i> -алканів	128
5.3.2.2. Біосинтез трегалозоліпідів.....	129
5.3.3. Біосинтез рамноліпідів	129
5.3.3.1. Регуляція біосинтезу рамноліпідів.....	132
Контрольні запитання	133

РОЗДІЛ 6. БІОСИНТЕЗ ВТОРИННИХ МЕТАБОЛІТІВ. АНТИБІОТИКИ

6.1. Загальна характеристика антибіотиків	134
6.2. Світовий ринок антибіотиків.....	135
6.3. Особливості мікробного синтезу антибіотиків	137
6.4. Будова деяких антибіотиків.....	140
6.5. Шляхи біосинтезу антибіотиків	149
6.5.1. Біосинтез антибіотиків, що походять від єдиного первинного метаболіту.....	149
6.5.1.1. Хлорамфенікол	149
6.5.1.2. Феназинові антибіотики	151
6.5.1.3. Нуклеозидні антибіотики	155
6.5.2. Антибіотики, утворювані конденсацією кількох метаболітів	155
6.5.2.1. Лінкоміцин	155
6.5.2.2. Новобіоцин.....	156
6.5.2.3. Клавуланова кислота.....	159
6.5.2.4. Пуроміцин	162
6.5.2.5. Стауроспорин.....	163
Контрольні запитання	167

РОЗДІЛ 7. БІОСИНТЕЗ ПОЛІПЕПТИДНИХ І β -ЛАКТАМНИХ АНТИБІОТИКІВ

7.1. Основні етапи біогенезу поліпептидних антибіотиків	169
7.2. Граміцидин С	170
7.3. Бацитрацин	173
7.4. Біогенез ванкоміцину	174
7.4.1. Загальна характеристика ванкоміцину	174
7.4.2. Шлях біосинтезу ванкоміцину	176
7.5. Теїкобактин.....	178
7.6. Пеніциліни і цефалоспорини	179
7.7. Карбапенеми.....	183
7.8. Монобактами	185
Контрольні запитання	188

РОЗДІЛ 8. БІОСИНТЕЗ АНТИБІОТИКІВ ПОЛІМЕРИЗАЦІЄЮ АЦЕТАТНИХ І ПРОПІОНАТНИХ ОДИНИЦЬ

8.1. Особливості біосинтезу антибіотиків і жирних кислот.....	189
8.1.1. Відмінності у біосинтезі антибіотиків і жирних кислот	190
8.1.2. Особливості утворення антибіотиків з ароматичною структурою	191
8.1.3. Утворення макролідів та анзаміцинів з частково відновлених полікетидних ланцюгів	194
8.1.4. Вихідні метаболіти для синтезу антибіотиків, утворюваних полімеризацією ацетатних і пропіонатних одиниць.....	194
8.2. Біосинтез гризеофульвіну	196
8.3. Біосинтез тетрациклінів	197
8.3.1. Загальна характеристика тетрациклінових антибіотиків	197
8.3.2. Біогенез тетрациклінів	197
8.4. Біосинтез 12-, 14- і 16-членних макролідів (полікетидів I типу)	201
8.4.1. Еритроміцин	201

8.4.2. Мегаломіцини.....	203
8.4.3. Пікроміцин.....	206
8.4.4. Тилозин	206
8.4.5. Олеандоміцин	209
8.4.6. Авермектини.....	209
8.4.7. Анзаміцини (рифаміцини).....	213
8.4.8. Полікетиди II типу. Біосинтез доксорубіцину	213
Контрольні запитання	217

РОЗДІЛ 9. БІОСИНТЕЗ ТЕРПЕНОЇДНИХ ТА АМІНОГЛІКОЗИДНИХ АНТИБІОТИКІВ

9.1. Біосинтез фузидієвої кислоти	218
9.2. Біосинтез аміноглікозидних антибіотиків	220
9.2.1. Стрептоміцин.....	221
9.2.2. Неоміцин	224
9.2.3. Канаміцин	228
9.2.4. Гентаміцин	230
9.2.5. Тобраміцин	233
9.3. Біосинтез C ₇ N-аміноциклітолів: валідаміцин А.....	235
9.3.1. Загальна характеристика C ₇ N-аміноциклітолів	235
9.3.2. Біосинтез валідаміцину А.....	237
Контрольні запитання	239

РОЗДІЛ 10. БІОСИНТЕЗ ПРОДУКТІВ БРОДІННЯ І ФЕРМЕНТІВ

10.1. Загальна характеристика процесу бродіння.....	240
10.1.1. Утворення етанолу	242
10.1.2. Форми бродінь, відкриті К. Нейбергом	243
10.2. Утворення молочної кислоти	244
10.3. Продукти маслянокислого та ацетоно-бутилового бродіння	247
10.4. Синтез ферментів (білка).....	248
Контрольні запитання	251

ЛІТЕРАТУРА.....	252
-----------------	-----