

油和脂肪在抗菌素发酵中的作用

于心若

(湖南岳阳地区制药厂)

抗菌素发酵是微生物生长代谢的复杂过程。本文仅简单介绍油和脂肪在抗菌素发酵过程中的作用。

油和脂肪作为消沫剂

关于发酵中形成大量泡沫的机理在过去有各种论述。泡沫的稳定性与吸附在泡沫表面上的蛋白质有关,而蛋白质又是泡沫的稳定剂;某些影响泡沫稳定性的物质是在微生物的代谢过程中产生的,发酵液中蛋白质含量与泡沫多少有着一定的关系^[1]。有人认为,泡沫的形成与脂肪及脂肪酸的存在有关,在碱性反应中,脂肪和脂肪酸皂化成象肥皂那样的物质,而在含蛋白质的培养基中就形成稳定的泡沫^[2]。此外,由于通气 and 搅拌,也能产生大量的泡沫。实践证明,泡沫的存在对于发酵极为不利,不仅增加染菌机会,而且严重地影响了氧在液体中的溶解度(表1),从而影响微生物

表1 在搅拌时泡沫形成和加入消沫剂对氧溶解速度的影响^[3]

项目	实验时间(分)	氧溶解速度(毫升氧/100毫升溶液·小时)	溶液高度(厘米)
不加消沫剂	30	20	20
	60	0	25
加消沫剂	90	28	20

对氧的利用率,致使抗菌素产生菌生长不良、产量下降。如在红霉素种子培养过程中,由于泡沫稳定存在于罐顶,使菌丝生长不良,易于污染杂菌。当利用消沫油后,染菌率下降,红霉素的生长正常。又如:在链霉素发酵中,特别在前期,由于大量泡沫形成而减少了空气的通入量,致使菌的繁殖阶段延长,因而影响了抗菌素的产量。当多次加入少量消沫油时,前期的发酵条件得到了改善,产量也随之上升。实验也证实,在青霉素生物合成中,由于泡沫影响氧在液体中的溶解度,因而引起了菌的生长不良和产量下降。

由此看来,消除泡沫的操作在抗菌素发酵工艺中是必需的,而油和脂肪是目前最普遍使用的一种消沫剂。

油脂为什么具有消沫作用呢?由于脂肪酸能降低水的表面张力,它的羧基(-COOH)具有吸引水分子的能力,称为亲水基,另一端,脂肪链的作用与此相反,称为憎水基。碳链越长,分子憎水性越强,表面活性也就越大。作为泡沫稳定剂的胶体物质易被表面活性大的油脂分子从气泡表面排挤出去,而油脂分子本身却不能使泡沫稳定,所以起了消除泡沫的作用^[4]。由于消沫剂能从泡沫的膜上除去稳定泡沫的物质,或者与泡沫稳定剂起反应,因此消沫剂是容易吸附在液体表面上的物质——表面活性物质,使气泡层表面的蛋白质凝聚和变性^[1]。油和脂肪就是一种表面活性物质。泡沫的形成和发酵液的表面张力有一定的关系。各种抗菌素发酵,随着菌种特性、种子质量好坏、培养基成份以及其它工艺条件的变化,发酵液的物理性能也有所改变,表面张力也有所不同,起泡的程度也就不同。不论表面张力在各种抗菌素发酵液中是否一致,而油和脂肪的消沫作用,仍是改变发酵液当时起泡的表面张力,使泡沫随之消失。常用油脂的消沫能力列入表2。

表2 一般油脂的消沫能力

油脂名称	相对消沫能力
油 酸	100
豆 油	117
芝 麻 油	89
棉 籽 油	105
鱼 肝 油	73
米 糠 油	103

由于油和脂肪的食用价值较高,且消沫能力不够持久,故目前正向化学合成消沫剂方面发展。

油和脂肪作为碳源

油和脂肪不仅作为消沫剂被广泛地应用,而且在

抗菌素发酵中也能作为碳源。如链霉素产生菌对豆油、棉籽油、椰子油、猪油甚至少量的硬脂酸、甘油硬脂酸均能利用^[1],这些油或脂肪作为碳源加入,链霉素的产量均不低于使用葡萄糖的结果,有时还超过使用葡萄糖的产量。鲸脂也可作为链霉素发酵的唯一碳源^[4]。青霉素产生菌也可以用鲸脂、豆油、花生油、米糠油作为唯一碳源,并得到理想结果^[5,7]。还有人证明,脂肪对青霉素和6-APA形成有较大的影响^[8],在有前体的培养基中加入鲸脂和向日葵油,青霉素的生物合成能力加强,降低了6-APA的产量,反之,6-APA的产量高于青霉素。土霉素产生菌对椰子油、棕榈油、橄榄油、鲸脂、黄豆油、亚麻油均可作为碳源加以利用,但对土霉素的合成能力影响不一^[9]。我国早期的工作证明,在黄豆粉、淀粉少的培养基中加入0.5—1.0%豆油,有提高土霉素产量的作用^[10]。四环素发酵中,加入不同量的猪油、油醇,其产量高于对照等等。

油和脂肪之所以能作为抗菌素发酵中的碳源,根据一些资料看来,原因如下:

从能源观点来比较,油的效果应比糖好。1克糖在完全氧化时释放出的热量约4100卡,而1克油在完全氧化时释放出的热量则为9300卡。油中含碳量为75%,而葡萄糖为40%,因此,油全被利用的话,碳源和能源要比糖高一倍左右^[12]。

鲸脂作为链霉素发酵中的唯一碳源时,脂肪酶活性在发酵96小时达最高峰^[4]。抗菌素产生菌能产生相适应的脂肪酶,把脂肪分解成甘油和脂肪酸,前者氧化为丙酮酸,后者经 β -氧化最后生成醋酸,然后以乙酰辅酶A的形式进入三羧酸循环。在不断进行氧化过程中,提供了大量能量为微生物所利用。

实验证实,四环素族抗菌素的合成与糖(或脂肪)代谢有密切关系,四环素族抗菌素的主要结构部分的碳架是由糖或油脂分解代谢中产生的醋酸分子构成。具体的合成途径是9分子乙酰辅酶A头尾缩合成十九碳原子构成的中间产物。

此外,在抗菌素发酵由生长阶段转入合成阶段时,碳源的缓慢利用是合成抗菌素的一个关键。油脂所以比糖优越,是由于葡萄糖分解产物的积累,阻遏了次生物质的合成酶,从而抑制了抗菌素的产生。至于油和脂肪作为碳源时,是否合乎这种缓慢利用的规律,从而在抗菌素合成阶段进行调节控制,是值得研究的。

目前在代谢调节的研究中,有关控制细胞膜的渗透性方面也有一种解释。例如在谷氨酸发酵中,生物素不但影响谷氨酸的产量,而且同细胞膜的组成成份中的类脂,特别是油酸磷脂的合成有关,而影响细胞渗透性。因此,当使用生物素过多的原料(糖蜜)发酵时,可以添加以十八碳为主的非离子型表面活性剂,使细胞膜脂质的生物合成和脂肪酸的比例发生变化,而有

利于谷氨酸的排出。抗菌素的分子结构比氨基酸复杂得多,但这种解释对于指导抗菌素生物合成的研究是有益的。

当油和脂肪作为碳源时,其它相应的发酵条件也是必须注意的问题。

首先,油的利用与通气条件有关^[2,3,7,11]。不良的通气 and 搅拌使油不能充分的氧化,而脂肪酸堆积则不利于菌的生长及抗菌素的合成。这和以糖作为碳源的发酵是有所不同的。从耗氧量多这一点来说,油脂作为碳源发酵与石油发酵是有点相似的。

其次,油的利用和培养基中磷的浓度有关。控制适当的磷量,才能使抗菌素产量提高^[6]。这和糖代谢中磷的参与是类似的。

油和铁离子共存对抗菌素的发酵有一定影响。铁离子对土霉素生物合成的影响主要是依赖培养基中油的不饱和程度,铁离子能催化不饱和脂肪酸形成一种对发酵有毒的过氧化物^[12];无溴培养基中含油和铁离子使四环素与金霉素的比降低,可以认为是受抑制的生物氯化作用被部分逆转,引起这种不良影响的因素是在发酵过程中产生的“油过氧化物”,该物质的生成量,随着铁离子量或油的碘价增高而显著增加^[13]。对“油过氧化物”的进一步研究发现,新鲜的油和含有油的花生饼粉、黄豆饼粉因含有天然抗氧化剂,能阻止油生成过氧化物,因此不易酸败。若贮存条件不良,如温度较高,暴露空气时间较长,抗氧化剂逐渐消耗,油及饼粉就会发生酸败^[13]。

在抗菌素发酵中,油和脂肪的作用是相当重要的,但这方面的研究报道较少。深信,随着抗菌素工业的发展,必将深入进行这方面的研究。

参 考 资 料

- [1] 上海第三制药厂: 抗菌素译丛, 4, 1954.
- [2] 中国医学科学院抗菌素研究所: 抗菌素讲演集, 第5, 8讲, 人民卫生出版社, 1959.
- [3] 周家忠: 青霉素的生理和青霉素的生物合成, 第3、4章, 科学出版社, 1959.
- [4] 华东化工学院: 抗菌素工艺学, 1961.
- [5] Perlman, D. and Wagman, G. H.: *J. Bact.*, **63**: 253, 1952.
- [6] Сурикова, Е. И. и др.: *Микробиология*, Том. **28** Вып. 4, 598, 1959.
- [7] Алиханян, С. И. и др.: *Антибиотики*, **4**: 298, 1963.
- [8] Гоговцева, В. А. и др.: *Антибиотики*, **5**: 429, 1962.
- [9] Орлова, Н. В.: *Антибиотики*, **6**: 495, 1962.
- [10] 范成典等: 微生物学报, **7**: 151, 1959.
- [11] Попва, Л. А.: *Антибиотики*, **7**: 10, 1962.
- [12] Бринберг, С. Л. и др.: *Антибиотики*, **8**: 689, 1962.
- [13] 叶树深等: 全国第三次抗菌素学术会议论文集, 201—206, 科学出版社, 1965.