

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ ОЛИЙ ВА ЎРТА МАХСУС ТАЪЛИМ
ВАЗИРЛИГИ**

ТОШКЕНТ КИМЁ-ТЕХНОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ

«ОЗИҚ-ОВҚАТ МАХСУЛОТЛАРИ ТЕХНОЛОГИЯСИ»

ФАКУЛЬТЕТИ

“БИОТЕХНОЛОГИЯ” КАФЕДРАСИ

“Биотехнология асослари” фанидан

Р Е Ф Е Р А Т

МАНЗУ Озиқа витаминлари ва антибиотиклар ишлаб чиқариш

Бажарди: Мадгайбова Р

Қабул қилди: Максумходжаева К.

Тошкент 2015

Витаминлар ҳар хил кимёвий тузилишига эга биологик актив моддалар бўлиб, улар тирик организмнинг ҳаёт фаолиятини таъминлашда муҳим роль ўйнайди.

Витаминларнинг биологик фаоллиги шу билан белгиланадики, улар фаол гуруҳлар сифатида ферментларнинг каталитик маркази таркибига киради. Бу моддалар етишмаслиги оқибатида ферментлар фаоллиги пасаяди, натижада белгиланган ферментлар иштирокида кечадиган биокимёвий жараёнлар пасаяди ёки бутунлай тўхтайди. Бу эса организмларда витаминлар етишмаслиги оқибатида жиддий касалликлар келиб чиқишига сабаб бўлади.

Маълумки, инсон ва ҳайвон организмлари витаминлар синтез қилиш қобилиятига эга эмас, лекин ўсимликлар эса қулай шароитда ўзининг витаминга бўлган эҳтиёжини тўлиқ қоплаш хусусиятига эга (витамин В₁₂ дан ташқари). Микроорганизмлар ҳам ўзлари учун зарур бўлган витаминларнинг кўпчилигини ўзлари синтез қилиш қобилиятига эгадирлар. Шулардан кўриниб турибдики, ўсимлик ва микроорганизмларнинг ишлаб чиқарган маҳсулотлари инсон ва ҳайвонлар учун витаминлар манбаи хисобланади.

Микробиология саноатида икки хил озиқа витамин препаратлари ишлаб чиқарилади. Таркибида В₂ витамини бўлган озиқа рибофлавини ва таркибида В₁₂ витамини бўлган КМБ-12 препарати.

Витаминлар органик бирикмалар бўлиб, уларнинг тирик организмлар ҳаёт кечиришлари учун аҳамияти беқиёсдир.

Озиқ овқат маҳсулотлари таркибидаги витаминларни миқдори жуда кам бўлганликлари (100 грамм озуқа маҳсулотлари таркибида бор-йўғи 10–100 мг учрайди, ҳалос), ҳамда тез парчаланиб кетишларини эътиборга олиб уларга витаминлар қўшиб туриш тавсия этилади. Шунинг учун ҳам витаминларни саноат шароитида ишлаб чиқариш аллақачонлар йўлга қўйилган.

Шуни ҳам таъкидлаб ўтиш лозимки, витаминлар ишлаб чиқаришни ананавий усуллари, катта ҳажмдаги маҳсулотларни қайта ишлашга ёки кимёвий йўлларга асосланган бўлиб, иқтисодий кам рентабеллик соҳа хисобланади. Кейинги даврда (ўтган асрнинг 4-чорақларидан бошлаб) витаминлар ишлаб - чиқаришни рентабеллик яъни микробиологик асосга қўйишга киришилди.

Генетик манипуляция (метаболизмни бошқаришга таъсир этиш орқали) ёрдамида, ўсиши учун зарур бўлган миқдоридан 10000 ва

ундан ҳам кўпроқ миқдорда витаминлар ҳосил қилиш имкониятига эга бўлган микроорганизмлар штаммлари яратилди. Рибофлавин синтез қилувчи *A.shibya gossypii*, В₁₂ витамини синтез қилувчи *Bacillus subtilis* штаммлари шулар жумласидандир.

Японияда кучли антиоксидантлар сифатида ишлатилиб келинаётган, аскорбин кислотасини (С витамин) ҳосиласи - аскорбил-2- фосфат ишлаб чиқаришнинг микробиологик технологияси яратилди. Маълумки, В₂ ва В₁₂ витаминлари фақатгина тиббиётда эмас, балки бу витаминларни микробиологик усулда олинганлари ҳайвонлар озۇқасини бойитиш учун ҳам кенг қўлланилади.

Витаминлар - кичик молекулали органик моддалар гуруҳи, бўлиб жуда паст миқдор да кучли ва хилма-хил биологик таъсир кўрсатади. Табиатда витаминлар манбаи сифатида асосан ўсимликлар ва микроорганизмлар хизмат қилади. Менахинонлар ва кобаламинлар фақат микроорганизмлар томонидан синтезланади. Ишлаб чиқариш да кўплаб витаминларни кимёвий синтезлаш йўли билан олиш олдинги ўринни эгалласа ҳам, микробиологик усул ҳам катта амалий аҳамиятга эга. Микробиологик йўл билан эргостерин, витамин В₁₂ олинади.

Бундан ташқари микроорганизмлар сорбитни сарбозага айлантиришда селектив оксидловчи сифатида фойдаланилади (витамин С олишда), шунга ўхшаш витамин концентратлари ишлаб чиқариш учун (витамин В₂, каротиноидлар) микроорганизмлардан фойдаланилади. Товуқлар ва чўчқалар озۇқасида фойдаланиш учун биотинни ҳам микробиологик йўл билан олиш истиқболлидир. Дунёда витамин ишлаб чиқарувчи 40 та катта саноат устқурмаси мавжуд. Шундан 18 таси АҚШ да, 8 таси Японияда, 14 таси Ғарбий Европада. Витамин ишлаб чиқаришда етакчи ўринни Швецария концерни Hoffmann La Roche эгаллайди, ҳамма витаминларнинг 50-70% ини ишлаб чиқаради.

Витаминлар хоссаси, уларни олиш ва қўллаш масалаларини, В₂ ва В₁₂ витаминлари мисолида кўриб чиқамиз.

В₂-витамини

В₂ – витамини (рибофлавин) - ҳужайра нафас олиши, оқсиллар ва ёғлар синтезида, асаб тизимининг ҳолатини бошқариш, буйрак

функциясида иштирок этадиган кўпгина ферментлар таркибига киради. Унинг етишмаслиги оқибатида кўпинча ўсиш секинлашиб, оқсиллар алмашилиши бузилади. В₂ – витаминига кунлик талаб, жўжалар учун 1 т озиқага 3-4 граммни (кристалл ҳолатдаги препарат), чўчқалар учун эса 100 кг тирик вазнига 10-15 мг ни ташкил этади.

В₂ – витаминини етарли миқдорда микроскопик замбуруғлар, бактерия ва баъзи бир ачитқи турлари синтез қиладилар (3-жадвал).

3-жадвал.

Баъзи бир рибофлавин синтез қиладиган микроорганизмлар

Микроорганизм-продуцент	Рибофлавин чиқиши, мг/л
<i>Clostridium acetobutylicum</i>	97
<i>Mycobacterium smegmatis</i>	58
<i>Mycocandida riboflavina</i>	200
<i>Candida flaveri</i>	567
<i>Eremothecium ashbyii</i>	2480
<i>Ashbyii gossypii</i>	6420
(Economic microbiology китобидан, 1978, 2 т. 312 бет)	

В₂ – витаминини бир қадар махсулдор синтез қиладиган микроскопик замбуруғ *Eremothecium ashbyii* бўлиб, культурал суюқликдаги 1 г қуруқ моддада 6000 мкг гача рибофлавин ҳосил қилади. Озиқа препарати бўлган В₂ – витаминини ишлаб чиқарининг микробиологик технологияси жуда оддий бўлиб, у қуйидаги босқичлардан иборат:

*

Экиш материали олиш;

*

Ферментация;

*

Культурал суюқликни буғлантириш; Концентратни қуритиш.

Микроорганизм-продуцент сифатида кўпинча *Eremothecium ashbyii* микроскопик замбуруғи қўлланилади. Озиқа муҳити таркибини 1-3% углеводлар (глюкоза қиёми, меласса ёки гидрол), 3-8% маккажўхори экстракти ёки ачитқи автолизати, азот манбаси (аммоний нитрат), микроэлементлар, баъзи бир витаминлар ва аминокислоталар ташкил этади.

Культураларни ферментёрларда суюқ озиқа муҳитида ўстириш, 28-30°C ҳароратда, доимий аралаштириш ва аэрацияда 80-84 соат давомида олиб борилади. Ферментация тугагач культурал суюқликка иссиқлик билан ишлов берилади ва вакуум остида буғлантирилади, бунда қуруқ модда 30-40% намлик сақлаши лозим. Буғлантирилган концентрат пуркаб қуритгич мосламада қуритилади. Озиқа препарати бўлган В₂ витамини тўқсариқ-қорамтир рангда бўлиб, намлиги 10% дан кўп бўлмайди. Тайёр препарат таркибида 10 мг/г дан кам бўлмаган В₂-витамини, шунингдек, бошқа В гуруҳ витаминларини (В₁, В₃, В₆, В₁₂) ва никотин кислотасини сақлайди.

В₁₂-витамини

Полимер бўлмаган бирикмалар ичида витамин В₁₂ энг мураккаб тузилишга эга. Бу α-(5,6-диметилбензимидазол) кобаламидцианид.

Табиатда В₁₂ -витамин ва унга қардош корраноид бирикмаларни микроорганизмлар ҳужайрасида ҳайвон ва айрим ўсимликларда (нўхат, ловия барги ва бошғалар) топилган. Лекин, витамин В₁₂ ни юқори ўсимликларда учраши охиригача аниқланган эмас. Ачитғи замбуруғи ва мицелиал замбуруғлар каби тубан эукариотлар корриноидлар ҳосил қилмайди. Ҳайвон организми мустақил витамин синтез қилиш қобилиятига эга эмас. Прокариотлар ичида корриноидлар биосинтез қилиш қобилиятига эга бўлганлар кенг тарқалган. *Propionibacterium* туркуми вакиллари витамин В₁₂ ни фаол ишлаб чиқаради.

Пропион кислотали бактерияларни табиий штаммлари 1,0-8,5 мг/л корриноидлар ҳосил қилиш қобилиятига эга, *P.shermanii* М-82 номли мутант олинган, бу мутантни ўстириш орқали, 58 мг/л гача витамин олинади.

Propionibacteriaceae оиласининг бошқа вакиллари ҳам борки, улар витамин В₁₂ ни ҳужайрада кўп миқдорда тўплаш қобилиятига эга. Бу аввалом бор *Eubacterium limogum* дир (*Butyribacterium rettgerii*).

Витаминни синтезловчи сифатида кўп актиномицетларни вакиллари амалий аҳамиятга эга. Ҳақиқий витамин В₁₂ ни бир қанча миқдор да *Nocardia rugosa* синтезлайди. Мутация ва танлаш йўли билан *N.rugosa* нинг мутант штамми олинган, у 18 мг/л гача витамин В₁₂ тўплайди. Фаол витамин ишлаб чиқарувчилар *Micromonospora* туркуми вакиллари ичида ҳам кузатилган. Юқори коболамин синтезловчи фаоликга метаноген бактериялар эгадир, масалан: *Methanosarcina barkeri*, *M.vacuolata* ва галофилъ турнинг айрим штаммлари *Methanococcus halophilus* 16 мг/л дан ортиқ корриноидларни 1 грамм биомассада синтезлайди. Витамин В₁₂ ни фаол ишлаб чиқарувчилар псевдомонадада ҳам маълум, булар ичида бошқаларига нисбатан яхши ўрганилган штамм *Ps.denitrificans* МВ-2436-мутант, мўтадилланган муҳитда 59 мг/л гча корриноид ҳосил қилади. Бу штаммдан витамин В₁₂ ни саноат шариотида олиш АҚШ да йўлга қўйилган. Корриноидларни *Rhodopseudomonas palustris*, фототроф пурпур бактериялар *Rhodobacter sphericus*, *Rh.capsulatus*, *Rhodospirillum rubrum*, *Chromatium vinosum* ва бир қанча бошқа турлар ҳам синтезлайди. Бир қанча миқдорда витамин В₁₂ цианобактерия *Anabaena cylindrica*, бир ҳужайрали сув ўти *Chlorella pyrenoidasae* ва қизил сув ўти *Rhodosorus marinus* ҳосил қилади.

Витамин В₁₂ синтезловчи микроорганизмларни озиқ-овқат хом-ашёлари асосида тайёрланган муҳитларда ўстирилади: соя уни, балиғ уни, гўшт ва маккажўхори экстрактидан кенг фойдаланилади. Кейинги йилларда озиқ-овқатда ишлатилмайдиган хом-ашёларда юқори сифатли корриноидлар ҳосил қиладиган микроорганизмлар ҳам топилган. *Achromobacter sp.* изопропил спиртни углерод ва энергия манбаи сифатида фойдаланиб 1,1 мг/л гача провитамин тўплайди. *Pseudomonas sp.* метанолли муҳитда ёки пропандиол билан (160 мкг/л гача) витамин В₁₂ синтезлайди ва шунга ўхшаш бошқа бир қанча микроорганизмлар ҳам метанолли муҳитда витаминни ҳосил қилиш қобилиятига эгадир.

В₁₂ витамини олиш ва уни қўллаш

V_{12} витамини дунё бўйича бир йилда ишлаб чиқарилиши 9–12 минг килограммни ташкил қилади. Ундан 6500 кг тиббиёт мақсадлари учун фойдаланилади, қолган қисми эса чорвачиликда фўлланилади. Витамин V_{12} ишлаб чиқариш асосан пропион кислотали бактерияларни ўстиришга асосланган (Россияда, Буюк Британияда, Венгрияда). Россия ва Венгрияда мезофилъ ва термофилъ метоноген бактериялардан ҳам фойдаланилади. Италияда акциномицетлардан ва шунга яқин бактериялардан олинади.

Витамин V_{12} ни олиш учун бактерия анаэроб муҳитда, маккажўхори экстракти солинган глюкоза, кобальт тўзи, аммоний сульфатли аралашмада ўстирилади. Бижғиш жараёнида ҳосил бўлган кислотани ишқор эритмаси билан нейтраллаштирилади, 72 соатдан кейин муҳитга витамин таркибига кирувчи оралиқ модда -5,6-ДМБ (5,6-диметилбензимидазол) солинади.

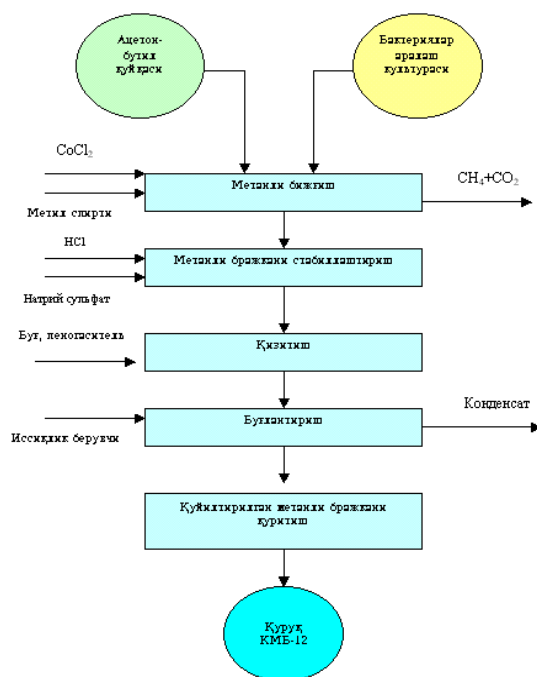
Ферментация 72 соатдан кейин тамомланади. Витамин V_{12} бактерия ҳужайрасида тўпланади. Шунинг учун бижғитиш тамом бўлгандан кейин сепарация қилинади, ундан витамин сув билан рН 4,5–5,0 гача кислоталанган 85–90°C да 60 мин. стабилизатор сифатида 0,25% ли $NaNO_2$ солинган эритма билан экстракцияланади.

Витамин V_{12} ни сувдаги эритмасини совутилади, рН ни 5,0% ли $NaOH$ эритмаси билан 6,8–7,0 гача олиб борилади. Эритмага оғсилни коагуляция қилиш учун $Al_2(SO_4)_3 \times 18H_2O$ ва сувсиз $FeCl_3$ қўшилади ва зич-фильтр орқали филтрланади. Эритмани тозалашни ион алмашувчи смоласи СГ-1 да олиб борилади, ундан коболаминни аммиак эритмаси билан элюция қилинади. Кейинги витаминни сувдаги эритмасини органик эритмалар билан фўшимча тозалаш олиб борилади, парлантирилади ва колонкада Al_2O_3 билан тозаланади. Аммоний оксидидан коболаминни сувли ацетон билан элюция қилинади.

Витаминни сув-ацетон эритмасига ацетон қўшилади ва 3–4°C, 24–48 соат ушлаб турилади. Чўкмага тушган витамин кристали филтрланади, қуруқ ацетон ва олтингугуртли эфир билан ювилади ва вакуум-эксикалаторда P_2O_5 устида қурилади. K_o - V_{12} ни парчаланиб кетмаслиги учун ҳамма жараёнлар кучли қоронғи қилинган хоналарда ёки қизил нурли ёруғликда олиб борилади. Шундай қилиб фақатгина CN – коболамин оксиди аралашмасини олиш мумкингина бўлиб қолмасдан, юқори терапевтик самарага эга бўлган витаминнинг кофермент кўринишини олиш мумкин.

Россия саноати кобаламинларни турли хил кўринишдаги даволаш препаратларини ишлаб чиқаради: ампулада (CN–B₁₂ стерилизация қилинган эритмаси билан, 0,9% ли NaCl эритмаси аралашмаси), таблеткада (CN–B₁₂ фолиевой кислота билан аралашмаси), таблеткада (муковит), таркибида CN–B₁₂ мукопротеид бўлади.

Ампулада даволаш препаратлари: комполон, антианемин ва геповит - таркибига катта шохли моллар жигарини сувдаги экстракти қўшилади. Витамин B₁₂ Россияда пропион кислотали бактериялар ёрдамида саноатда олиш, тиббиёт талабини тўлиғича қондиради. Сут ачитувчи маҳсулотларни витамин- B₁₂ билан бойитиш учун пропион кислотали бактерияларни тоза ҳолда ҳам сут зардобиди тайёрланган концентрат кўринишда ҳам фойдаланилади.



3-чизма. Озиқа концентрати B₁₂ - витаминини ишлаб чиқаришнинг технологик чизмаси

Витамин B₁₂ чорвачилик мақсади учун термофилъ метан ҳосил қилувчи бактерия билан аралашган культурадан фойдаланиб олинади. Корриноидларни ҳосил бўлишини фақат аралашган культурада эмас, балки метан ҳосил қилувчи бактерияларни тоза культурасида ҳам аниқланган. Метан ҳосил қилувчи бактерияларда корриноидларнинг миқдори қуруқ биомассада 1,0-6,5 мг/л гача тўпланади.

Метан ҳосил қилувчи бактерияларни аралаш культураси ёрдамида озуқа препарати В₁₂ витамини (КМБ-12) олиш усули ишлаб чиқилган (3-схема).

Озиқа концентрати В₁₂- витаминини ишлаб чиқаришнинг технологик жараёнлари қуйидаги асосий босқичлардан иборат:

- ◆ Ацетон-бутилли бардаларни бижғитиш;
- ◆ Метанли бражкани стабиллаштириш;
- ◆ Бражкани қуюлтириш;
- ◆ Қуйилтирилган бражкани қуритиш;
- ◆ КМБ -12 препаратини жойлаш ва қадоқлаш.

Метанли бижғиш учун субстрат сифатида ацетон бутилли ва спиртли барда хизмат қилади. Қуруқ концентрат КМБ-12 витамин В₁₂ (100 мг/кг препаратда) таркибида бошқа бир қанча ўсишни тезлаштирувчи моддалар бор. Айниқса витамин В₁₂ антибиотигини кичик миқдори билан биргаликда айнан биомицин билан қўшиб ишлатилса чорвачиликда яхши натижалар олинади.

Америкада чўчқа ва қушлар учун ҳамма ишлаб чиқарилаётган омухта озуқалар витамин В₁₂ билан бойитилади.

Витаминлар гуруҳига микроорганизмлар орқали саноатда олинadиган рибофлавинни (витамин В₂) эргостеринни (ёгда эрийдиган витамин D₂ олиш учун асосий маҳсулот ҳисобланади), коротиноидларни ва бошқаларни киритиш мумкин.

Антибиотиклар - микроорганизмлар синтез қилувчи энг йирик синов фармацевтик препаратлар ҳисобланади. Улардан баъзи-бирлари қишлоқ хўжалигида хилма-хил зараркунандаларга қарши (масалан, полиоксин, баридамицин, косгалицин ва ҳ.к.) ишлатилса, бошқалари тиббиётда (пенициллин, тетрациклин, цефалоспорин С ва ҳ.к.) кенг қўлланилади. Атиги 6 авлодга мансуб замбурғларни 1000 дан ортиқ хилма-хил антибиотиклар синтез қилиши маълум.

Кўпгина антибиотикларни актиномицетлар синтез қиладилар. Биргина *Streptomyces griscus* 50 дан ортиқ антибиотиклар синтез қилиши маълум. Микроорганизмлар синтез қиладиган антибиотиклардан атиги бир қисмигина амалиётда кенг ишлатилади. Энг аввало булар пенициллинлар ва цефалоспоринлардир.

Бу антибиотикларни синтез қилувчи замбуруғлар *Penicillium* ва *Cephalosporum* авлодига мансуб. Стрептомицин, гентамицин, тетрациклин каби антибиотик *Streptomyces* авлодига мансуб ақтиномицетлар ҳамда *Micromonospora* ва *Bacillus* авлодларига мансуб бактериялар томонларидан синтез қилинадилар..

Ген муҳандислиги “даври”гача антибиотик синтез қилувчи микроорганизмлар штаммларини асосан мутагенез ва селекция йўллари орқали олинган. Масалан: селекция ҳамда ферментация шароитларини танлаш оқибатида саноат шароитида пенициллин ишлаб чиқарадиган штаммни ҳосилдорлиги 1 литр озуқа муҳитида 40 граммгача кўтарилди. Бу кўрсаткич, дастлабки, *Penicillium chrysogenum* штаммига нисбатан 20 минг маротаба кўпроқдир.

Шунингдек, модификация қилинган антибиотикларни ишлаб-чиқариш имкониятини берадиган мутасинтез усули ҳам яратилди. Бу усул - антибиотиклар синтезининг маълум қисмида ўзгариш киритилган мутант штаммлардан фойдаланишга асосланган.

Функционал фаол бўлган антибиотик синтез қилувчи озуқа муҳитига ўзгартирилган қисмни анологлари қўшилади ва оқибатда ўша қўшилган модда сақлаган, антибиотикни модификациялари ҳосил бўлади. Бу усул айниқса патоген бактерияларни антибиотикларга мослашиб бораётган жараёнларда жуда қўл келади.

Маълум бир қисми ўзгарган, аммо функционал фаоллиги сақланиб қолган антибиотикларга мослашиш қийинлашиб боради. Ҳозирги пайтда ампициллин, цефолексин, метициллин каби ярим синтетик антибиотиклардан кенг фойдаланилмоқда.

Адабиётлар:

1. Қ.Д.Давранов., Н.А.Хўжамшукуров. Умумий ва техник микробиология. Тошкент, ТошДАУ нашриёти, 2004 йил. 279 бет.
2. А.Ю.Жвирблянская О.А.Бакушинская. Микробиология в пищевой промышленности. «Пищевая промышленность» Москва 1975г. 500 С.
3. Н.М.Вербина., Ю.В.Каптерева. Микробиология пищевых производств. Агропромиздат, Москва 1988г. 206 С.
4. А.Ю.Жвирблянская О.А.Бакушинская. Основы микробиологии санитарии и гигиены в пищевой промышленности. «Легкая и пищевая промышленность» Москва 1977г. 312 С.
5. А.А.Кухаренко., А.Ю.Винаров Безотходная биотехнология этилового спирта. Энергоатомиздат Москва 2001г. 296 С.
6. В.М.Богданов., Р.С.Баширова и др. Техническая микробиология пищевых продуктов. «Пищевая промышленность» Москва 1968г. 4151 С.
7. Н.Р.Асонов. Микробиология. «Колос» Москва. 1980. 348 С.
8. Г.Мюллер., П.Литц Г., Д.Мюнх. Микробиол. Пищевых продуктов растительного происхождения. «Пищевая промышленность» Москва 1977г. 342 С.
9. И.М.Грачева. Н.Н.Гаврилова. Л.А.Иванова. Технология микробных белковых препаратов, аминокислот и жиров. «Пищевая промышленность» Москва 1980г. 447
10. К.А.Мудрецова – Висс, С.А.Колесник. Т.И.Гринюк. Руководство к лабораторным занятиям по микробиологии. Издательство «Экономика» Москва 1975. С 149.