

SAFIN M.G., RUZIYEV YU.S., ALIQULOV B.S.

*BIOLOGIK FAOL VA DORIVOR
MODDALAR BIOTEXNOLOGIYASI*



M.G.SAFIN, YU.S.RUZIYEV, B.S.ALIQULOV

**BIOLOGIK FAOL VA DORIVOR
MODDALAR BIOTEXNOLOGIYASI**

“5A420104-Biotexnologiya” mutaxassisligi magistrлари uchun o`quv qo`llanma

Toshkent-2013

ANNOTATSIYA

Mazkur o`quv qo`llanma “5A420104-biotexnologiya” mutaxassisligi magistrantlariga o`tiladigan “Biologik faol va dorivor moddalar biotexnologiyasi” fani bo`yicha davlat ta`lim standartlari (DTS) ga va o`quv dasturiga muvofiq tarzda yaratilgan.

Ushbu o`quv qo`llanmada biofaol moddalarning tuzilishi, umumiy xossalari, tasniflanishi, aminokislotalarni biosintezlash texnologiyasi va sanoat miqyosida ajratib olish istiqbollari, antibiotiklar, bakterial dori-darmonlar, fermentlarni ajratib olish hamda organik moddalarni mikrobiologik transformatsiyalash va ularni qaytarilishini amalga oshirish yo`li bilan biofaol moddalarni ajratib olishga qaratilgan biotexnologik uslublarga oid ma`lumotlar keltirilgan. Unda materiallarni o`zlashtirilishini samaradorligini oshirish maqsadida jadvallar, grafiklar, rasmlar va biokimyoviy formulalar hamda tenglamalar keltirilgan bo`lib, ular mavzular matnlari bayoni bilan uyg`unlashtirilgan.

Ushbu o`quv qo`llanma biolog bakalavrlar, biokimyogar va biotexnolog magistrlar hamda zamonaviy biotexnologiya faniga oid bilimlarini chuqurlashtirishni xohlovchi keng kitobxonlar ommasi uchun mo`ljallangan.

Аннотация

Данное учебное пособие создано в соответствии с требованиями государственного образовательного стандарта (ГОС) Р Уз и учебной программы разработанной для магистров по специальности «5А420104-биотехнология» по предмету «Биотехнология биологически активных и лекарственных веществ».

В ней рассматриваются вопросы касающиеся строению, общим свойствам классификации биологически активных и лекарственных веществ, перспектив развития биотехнологии биосинтеза аминокислот и выделения ферментов в промышленном масштабе, а также биотехнологические приёмы микробиологической трансформации органических веществ.

В учебном пособии для достижения эффективности усвоения описанных материалов приводятся таблицы, графики, рисунки, формулы и уравнения и они согласуются материалами соответствующих тем.

Учебная пособия рассчитана для бакалавров биологов, магистров биохимиков и биотехнологов, а также широкой читательской публике изъявляющей желание расширить свои знания по современным достижениям биотехнологии.

Mas`ul muharrir:

Samarqand davlat universiteti, Botanika va o`simliklar fiziologiyasi kafedrası professori, biologiya fanlari doktori, *J.X.Xo`jayev*

Taqrizchilar:

Samarqand davlat universiteti, Fiziologiya, genetika va biokimyó kafedrası professori, biologiya fanlari doktori, *Z.F.Ismoilov*

Samarqand Tibbiyot Instituti, Bioorganik, bioorganik va biologik kimyo kafedrası dotsenti, biologiya fanlari nomzodi, *D.A.Abdullayeva*

Kirish

So`nggi o`n yilliklar davomida biologiyaning muvaffaqiyatli rivojlanishi biotexnologiyaning an`anaviy yo`nalishlariga, texnik mikrobiologiya va texnik biokimyo yo`nalishlariga yangiliklarni kiritibgina qolmay, balki genetik va hujayraviy muhandislik kabi yangi istiqbolli yo`nalishlarni maydonga keltirdi. Endilikda biotexnologiya moddiy resurslar, energiya ta`minoti va atrof-muhit muhofazasi muammolarini sanoat ishlab chiqarishi miqyosida ilmiy asoslangan tarzda hal qilish masalalarini yechishga qodir bo`lib bormoqda.

Muayyan o`quv qo`llanmaning yaratilish zarurati XX asrning ikkinchi yarmida biologiya fanlari tizimi negizida alohida fan sifatida shakllangan biotexnologiyaning erishgan hozirgi yutuqlari, uning sivilizatsiyani zamonaviy rivojlanishidagi tutgan o`rnini benihoya o`sib borayotganligidan kelib chiqadi. Zamondoshlarimiz biotexnologiya atamasi bilan nomlangan fanning paydo bo`lishinigina emas, balki shu nom bilan atalgan mutaxassis kadrlar-magistrlar, fan nomzodlari va doktorlari tayyorlanilayotganligini guvohi bo`lib turibdilar. Mamlakatimizda amalga oshirilayotgan “Ta`lim tog`risida”gi qonun va “Kadrlar tayyorlash milliy dasturi” talablaridan kelib chiqqan holda respublikamizda ham biolog (5140100) bakalavrlar negizida biotexnolog (5A420104) magistrlar tayyorlashga kirishildi. Magistr akademik darajali biotexnolog mutaxassislarni tayyorlash uchun ishlab chiqilgan o`quv rejasidagi ushbu mutaxassislikni shakllantirish uchun xizmat qiladigan fanlar va ularning namunaviy dasturlari dastlabki sinovlardan o`tkazildi.

Shubhasiz, biotexnolog magistr akademik darajali mutaxassislarni tayyorlashda “Biologik faol va dorivor moddalar biotexnologiyasi” fanining ham alohida o`rni bor. Bu o`rinda aytish mumkin-ki, ushbu fan ma`lumotlari fizika, kimyo, biokimyo, molekulyar biologiya va genetika uslublariga tayangan holda bo`ljak mutaxassisni shakllanishida uning o`z kasbiga oid bilim, ko`nikma va malaklar bilan qurollantirishda alohida ahamiyatga ega bo`ladi.

Muayyan qo`llanmada biofaol moddalarning tasniflanishi, aminokislotalarni biosintezi texnologiyasi va sanoat miqyosida ajratib olish istiqbollari, antibiotiklar, bakterial dori-darmonlar, fermentlarni ajratib olish hamda organik moddalarni mikrobiologik transformatsiyalash va ularni qaytarilishini amalga oshirish yo`li bilan biofaol moddalarni ajratib olishga qaratilgan biotexnologik uslublarga oid ma`lumotlar keltirilgan. Unda materiallarni o`zlashtirilishini samaradorligini oshirish maqsadida jadvallar, grafiklar, rasmlar va biokimyoviy formulalar hamda tenglamalar keltirilgan bo`lib, ular mavzular matnlari bayoni bilan uyg`unlashtirilgan hamda materiallarni chuqur o`zlashtirilishini ta`minlaydi.

Muayyan qo`llanmada materiallarni o`zlashtirilganlik darajasini tekshirish uchun tuzilgan 108 ta test savollari ham keltirilgan. Shu bilan birgalikda o`quv qo`llanmaning eng oxirida talabalar tomonidan fan materiallarini o`zlashtirilgandan keyin o`z bilimlarini o`zlari baholash imkoniyati yaratilgan. Bu narsani amalga oshirish uchun ko`p tanlov javobli topshiriq shakllari, javoblar to`g`riligini aniqlash matrissasi va javoblarni bahosini aniqlashga tegishli formulalar keltirilgan. Unga muvofiq talaba o`z bilimini o`zi baholay oladi va fanni o`zlashtirish ko`rsatkichi qoniqarsiz bo`lib chiqsa, yoki aniqlangan baho ko`rsatkichi talabani qoniqtirmasa, u materialni yana takrorlashi, ya`ni yana qo`shimcha ravishda o`z ustida ishlashi

zarurligini aniqlashi ham hisobga olingan. Shu asnoda fikr yuritilganda, o`quv qo`llanmani mualliflari ushbu fanga oid ma`lumotlarni talabalarga yetkazish, ularni o`zlashtirish ko`rsatkichlarini nazorat qilish va o`z bilimlarini o`zlari baholashlarini hisobga oluvchi yangi pedtexnologik yondashuvlarni ham qo`llashga harakat qilsihgan desa bo`ladi.

Ushbu o`quv qo`llanma biolog bakalavrlar, biokimyogar va biotexnolog magistrlar, mikrobiologik oziq-ovqat sanoati va tibbiy sanoat xodimlari, shuningdek qishloq xo`jalik xodimlari hamda zamonaviy biotexnologiya faniga oid bilimlarini chuqurlashtirishni xoxlovchi keng kitobxonlar ommasi uchun mo`ljallangan.

1. BIOFAOL MODDALAR, ULARNING TASNIFLANISHI, SANOAT MIQYOSIDA OLINISHI VA ISHLAB CHIQUARISH ISTIQBOLLARI

Tayanch iboralar: Bio-hayot, texnologiya, genetik va hujayra muhandisligi, tirik mavjudotlarning irsiy apparatini o'zgartirish uslublari, kimyoviy sintez, mikrobiologik sintez, achitqi, bakteriya, viruslardan foydalanib mikrobiologik sintezni amalga oshirish, oqsilli, oqsilli-vitaminli, konsentrat, aminokislotalar, antibiotiklar, vitaminlar fermentlar, gormonlar, mikrobiologik o'g'itlar, o'simliklarni muhofaza qilish vositalari, mikroorganizmlar va fermentlarni immobilizatsiyalash, gen muhandisligi, ATF ishlab chiqarish.

1.1. Biotexnologiyaning rivojlanish tarixi

Hozirgi kunda jahon sivilizatsiyasining rivojlanishini mikroorganizmlar tomonidan ishlab chiqariladigan mahsulotlarsiz tasavvur qilib bo'lmaydi. So'nggi paytda «Biotexnologiya» atamasi fanga kirib kelibgina qolmasdan, balki Shu nom bilan atalgan mutaxassislar, fan nomzodlari va fan doktorlari tayyorlashga kirishildi. Biotexnologiyaning rivojlanishini mikroorganizmlar to'g'risidagi dastlabki fikrlarning paydo bo'la boshlashidan, ya'ni XVII asrda A.Levenjuk tomonidan ularni birinchi bor mikroskop ostida ko'rilgandan va L.Paster tomonidan achish jarayoni va odam va hayvonlarning ba'zi kasalliklarini kelib chiqishi, ularning faoliyati bilan bog'liqligi isbotlanib, asta-sekin mikrobiologiyaning mustaqil fan sifatida maydonga kelganidan boshlangan desa bo'ladi.

Biotexnologiyaning o'zini mustaqil fan sifatida shakllanishi uchun esa, mikrobiologik tadqiqotlar ma'lumotlarini jamlanishi va mikroorganizmlarning biologiyasini mukammalroq o'rganilishi kerak bo'ldi.

Mikrobiologiyaning yutuqlari mikroorganizmlar haqidagi fanni va xalq xo'jaligini har xil tarmoqlarini rivojlanishini ta'minlashda muhim ahamiyatga ega ekanligini ko'rsatdi. Mikroorganizmlar juda mayda jonivorlar bo'lib, ular havo oqimlari va boshqa uslublar yordamida tabiatda osongina va keng tarqalish imkoniyatlariga ega. Yer kurrasida ular tarqalmagan nuqtani topib bo'lmaydi. Ayniqsa ular tuproq va suv havzalarida ko'p uchraydi. Mikroorganizmlarning eng muhim xususiyatlaridan biri, ularning tez ko'payishidir. Bakteriyalarning har 30-60 minutda, hattoki 8-10 minutda ikkiga bo'linadigan turlari bor. Agar og'irligi $2,5 \times 10^{12}$ g keladigan bir dona bakteriyani cheksiz ravishda ko'payishiga imkoniyat yaratilsa, unda bir kecha kunduz davomida 100000000000 t biomassa hosil bo'lar edi. Mikroorganizmlar, ayniqsa bakteriyalar fiziologik va biokimyoviy xususiyatlari jihatidan xilma xil bo'lib, yuqori taraqqiy etgan o'simliklar va hayvonlar bardosh bera olmaydigan ekstremal sharoitlarda ham o'sish va yashash qobiliyatlarini saqlaydilar. Ularning ko'plari 40-50 °C da mavjud bo'lsalarda, ayrimlari 100-160 °C da ham yashash qobiliyatlarini yo'qotmaydilar. So'nggi ma'lumotlarga ko'ra, dengiz tubida sulfidli termal manbalarda 250 °C da ham yashaydigan bakteriyalar ham bor ekan. Ba'zi mikroorganizmlar 1000-1400 atm. bosimga ultrabinafsha va ionlangan nurlarga bardosh beradi. Hattoki atom reaktorlaridan ajratib olingan bakteriyalar bor.

Oziqlanish bo'yicha mikroorganizmlar xilma xil guruhlarga bo'linadi. Ularning ko'pchiligi o'sishi va rivojlanishi uchun hayvonlar kabi tayyor organik mahsulotlar

bo`lishini talab qiladi, ya`ni ular geterotrof organizmlar jumlasiga kiradi. Ular orasida bakteriyalar zamburug`lar va sodda hayvonlar bor. Mikroorganizmlarning har xil substratlarda o`sib rivojlanishi muhitga ancha miqdorda fermentlar, vitaminlar, polisaxaridlar, toksinlar, aminokislotalar, organik kislotalar, spirtlar, ammiak, nitratlar, karbonat angidrid va boshqa metabolizm mahsulotlarini hosil bo`lishiga sababchi bo`ladi. Bu moddalarni biotexnologik uslublar asosida ko`paytirish va yig`ib olish dehqonchilik, chorvachilik, tibbiyot va veterinariya, o`simliklarni muhofaza qilish, oziq-ovqat mahsulotlarini uzoq muddatlarda saqlash, dori-darmonlar ishlab chiqarishda muhim ahamiyatga ega bo`ladi.

Mikrobiologik sanoat hozirgi kunda xalq xo`jaligini rivojlantirish, insoniyatni sog`lomlashtirish, atrof-muhitni muhofaza qilish borasida keng imkoniyatlar yaratmoqda. Tabiatda mavjud bo`lgan mikroorganizmlar shtammlaridan organizmda uchrovchi biofaol moddalar va o`simliklar, hayvonlar va odamlarning kasalliklarini davolashda ishlatiladigan dori-darmonlarni ishlab chiqaradigan xillarini ajratib olish va ulardan samarali foydalanish mikrobiologik biotexnologiyaning istiqbolli yo`nalishlaridan biri hisoblanadi. Bu mikroorganizmlarning hozirgi kunda bir necha yuz xillari ma`lum. Bevosita tabiiy mikroorganizmlar shtammlarini mikrobiologik sanoatda foydalanish uchun ajratib olish va o`stirish sharoitini tanlashdan tashqari, ularning yuqori mahsuldor mutantlarini olish katta ahamiyatga ega bo`ladi. Masalan, so`nggi paytda penitsillinni sintezlovchi mutantlar dastlabki shtammlarga nisbatan 10000 marta ko`p antibiotik ajratib olish imkonini berdi. Keyingi yillarda foydali mikroorganizmlarni ajratib olishda gen muhandisligidan foydalanilmoqda. Masalan, tegishli genlarni ko`chirish orqali havodagi molekulyar azotni yaxshi o`zlashtiruvchi bakteriya shtammlarini ajratib olishga erishildi. Shuningdek mikroorganizmlar hujayrasiga odamning proinsulin va interferon sintezi uchun mas`ul bo`lgan genlarni ko`chirib o`tkazish natijasida tibbiyot uchun kerakli bo`lgan birikmalarni arzon yo`l bilan ishlab chiqarishga erishildi. Mikroorganizm shtammlaridan foydalanib etanol, metanol, metan, molekulyar vodorod va karbonat angidridlardan manba sifatida foydalanib biomassa ajratib olish istiqbolli hisoblanadi. So`nggi yillarda fermentlarni yoki mikroorganizmlarning hujayralarini immobilizatsiyalash orqali juda qimmatli mahsulotlarni ajratib olishga erishilmoqda.

Biotexnologiya mikrobiologiya, biokimyoy, molekulyar biologiya va genetika yutuqlariga tayanadi. Bundan yetmish yillar ilgari antibiotiklar, fermentlar, aminokislotalar va ko`pdan ko`p xo`jalik uchun zarur bo`lgan qimmatli preparatlarni mikroorganizmlar faoliyatidan foydalanib sanoat miqyosida ajratib olish haqida tasavvurning o`zi ham yo`q edi. Yildan yilga biologik faol moddalar va dorivor moddalarni biotexnologik uslub yordamida olish jadal rivojlanib bormoqda. Muayyan kursni o`tishda biologik faol moddalar, dorivor moddalar, antibiotiklar, gormonlar, vitaminlar, aminokislotalarni mikrobiologik sintezi, shuningdek o`g`itlar va o`simliklarni kasalliklar va hashoratlardan muhofaza qilish vositalari sifatida foydalaniladigan moddalar va ularning bakterial preparatlarni ajratib olish masalalari ko`rib chiqiladi. Ushbu fanning mazmuniga yuqorida keltirilgan jarayonlarning texnologik jihatlari va jihozlanish tamoyillariga tegishli bo`lgan materiallar ham kiradi.

1.2. Biofaol moddalarni sintezi va ularni ajratib olish

Shu narsa ma'lumki, sutemizuvchilarning oqsillari polyarizatsiya nurini chapga buruvchi aminokislotalar, ya'ni L-shakldagi aminokislotalardan tashkil topgan. Ko'p davlatlarda qishloq xo'jalik hayvonlari uchun standart qo'shimcha oziqa sifatida soya o'simligi dukkaklari qoldiqlarini yoki shrotni optimal deb topilgan. Hozirgi kunda sanoat miqyosida bir hujayralilar, ya'ni achitqi, bakteriya, tuban zamburug'lar o'stiriladigan muhitni yaratib oqsil ajratib olish yo'lga qo'yildi. Ancha vaqtlardan buyon zamburug'larning *Sacharomyces* avlodi vakillarini qandli achitish qobiliyatidan foydalanib, ularni aerob nafas olish muhitida o'stirib oziq-ovqat, tibbiy preparatlar olish va yem-oziqu yetishtirish yo'lga qo'yilgan. Hidroliz sanoatini paydo bo'lishi tufayli spirt mahsuloti ajratib olingandan so'ng aerob fermentatsiya sharoitida achishga duch kelmaydigan monosaxaridlardan foydalanish yo'lga qo'yila boshlandi. Bu narsa o'simlik manbalarini kislotali gidrolizi natijasida hosil bo'ladigan barcha karbonsuvlardan yem-oziqali achitqi ajratib olish imkonini beradi. Mikroblardan foydalanib oqsil ajratib olishni yo'lga qo'yish ishlari achitqili biomassani karbonvodorodlardan olishga moslashtirilgan zavodlarning qurilishidan boshlab yanada rivojlanib ketdi. Oltmishinchi yillardan boshlab neft tarkibidagi karbon vodorodlardan foydalanib oqsilli-vitaminli konsentrat (OVK) olishga moslashgan mikrobiologik sanoatni mustaqil tarmoq sifatida shakllanishiga sababchi bo'ldi. Agar dastlab achitqi va bakteriyalarni n-alkanlardan foydalangan holda o'stirilgan bo'lsa, keyinchalik metanol, etanol, metan, organik sintez chiqindilaridan ham substrat sifatida foydalanish imkoniyati paydo bo'ldi. Parafinlar asosida o'stiriladigan achitqili biomassaning tarkibida 60 % gacha oqsil bo'lishi mumkin ekan. Shuningdek bu oqsil tarkibida aminokislotalarning barchasiga, qator vitaminsimon biologik faol moddalarga, kofaktorlarga boy moddalar ko'p bo'ladi, ya'ni u juda qimmatli yem-oziqu birligi hisoblanadi.

Shu xildagi qimmatli yem-oziqu birligini metan va metanol muhitida o'stiriladigan bakterial biomassa orqali ham olish mumkin bo'ladi. Bakterial biomassa tarkibidagi oqsilning miqdori 70 % gacha yetadi va biomassaning hosil bo'lish jadalligi achitqidagidan ancha yuqori bo'ladi.

Achitqi va bakteriyalarning oqsilini aminokislota tarkibi bo'yicha standart sifatida qabul qilingan soya o'simliginikidan biroz farq qilsada, mikroob oqsillari tarkibida ham aminokislotalarning to'liq tarkibi uchraydi va hattoki lizin, treonin, triptofan va boshqalar standartdagidan biroz ko'proq miqdorda uchraydi.

1-Jadvalda har xil oqsillar tarkibidagi aminokislotalarning miqdoriy nisbatlari haqidagi ma'lumot keltirilgan .

1-Jadvaldagi ma'lumotlaridan ko'rinib turibdi-ki, standart oziqa tarkibidagi aminokislotalar miqdori va biotexnologik yo'l bilan olinadigan biomassaning tarkibidagi aminokislotalarning miqdorini farqli jihati kam. Har ikkalasida ham almashinmaydigan aminokislotalarning miqdoriy ko'rsatkichlari juda yaqin hamda ulardan to'la qimmatli oziqa sifatida foydalanish mumkin. Mikroblar biomassani tadqiq qilish shuni ko'rsatdi-ki, go'sht va sut ishlab chiqarishga yo'naltirilgan chorvachilik va shuningdek parrandachilikda qo'llash uni texnologik va iqtisodiy jihatdan samaraliroq bo'lishini isbotladi. Achitqili oziqa tarkibidagi oqsil arpa yoki sulidagiga nisbatan o'rtacha 5 marta ko'proq (jumladan lizin 10 marta, metionin 5

marta va triptofan 3 marta ko`proq) bo`ladi. Bundan tashqari quruq achitqida amaliy jihatdan B guruhi vitaminlarini hammasi va qator o`shish omillari uchraydi. Qishloq xo`jalik hayvonlarini oziqlantirishda bu yem-oziqadan foydalanish juda katta samara beradi. Xususan 1 t achitqili oziqa 7 t g`allani iqtisod qilish va qo`shimcha ravishda 0,8 t cho`chqa go`shti, 5 t parranda go`shti yoki 150000 dona tuxum yetishtirish imkonini beradi. Buzoq va cho`chqa bolalari ratsioniga 1 t achitqili oziqa qo`shish aholi uchun 6 t sutni qo`shimcha ravishda yyetkazish imkonini beradi.

1-Jadval

Har xil oqsillar tarkibidagi aminokislotalarning miqdoriy ko`rsatkichlari.

(100 g oqsil tarkibidagi aminokislotalarning miqdori)

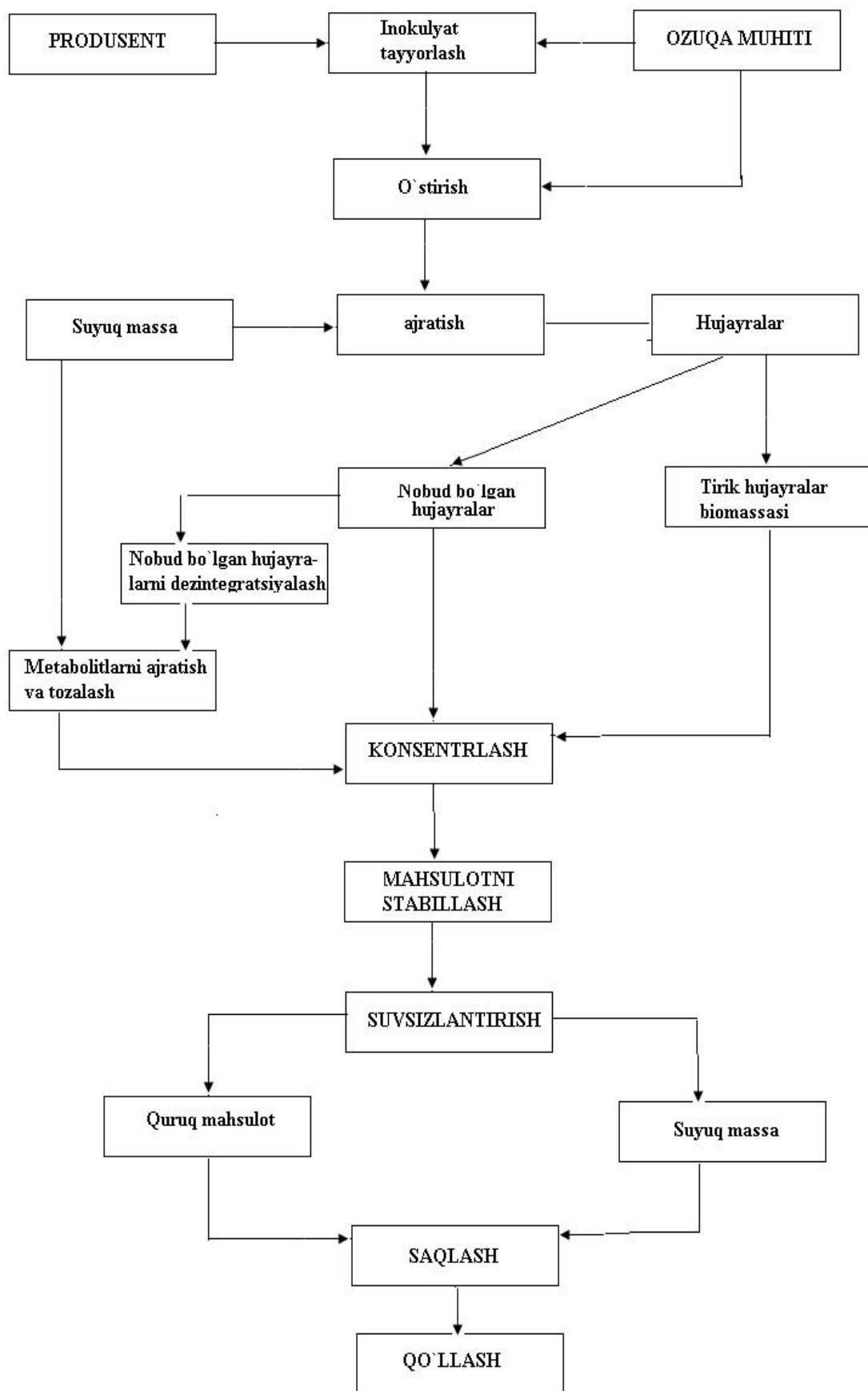
Aminokislotalar	Tuxum albumini	Ho`kiz qon zardobi albumini	Soya uni oqsili	Achitqi biomassasi oqsili
Triptofan	1,6	-	0,4	0,3
Lizin	6,4	13,0	5,1	5,1
Gistidin	2,4	3,9	1,8	1,7
Arginin	6,1	6,0	4,4	2,3
Asparagin kislota	9,0	10,2	6,7	4,6
Treonin	5,1	5,9	3,3	2,9
Serin	3,5	4,0	3,3	2,5
Glutamin kislota	16,0	16,3	8,6	6,5
Prolin	8,1	5,1	2,9	1,4
Glitsin	3,6	2,0	2,5	2,2
Alanin	7,4	5,3	2,3	3,3
Sistin	2,4	-	0,9	0,3
Valin	7,3	7,0	3,4	3,0
Metionin	3,1	-	0,8	0,9
Izoleysin	6,6	2,4	2,8	3,1
Leysin	8,8	10,8	4,4	3,7
Tirozin	4,2	4,5	2,1	2,3
Fenilalanin	5,5	5,8	3,1	2,5

Shuningdek, yem-ozuqa, oziq-ovqat mahsulotlari yetishtirishda va tibbiyotda foydalanishga qaratilgan aminokislotalar, ferment preparatlari, tibbiyot va veterinariya ehtiyoji uchun kerak bo'lgan antibiotiklar dehqonchilik uchun zarur bo'lgan biologik o'g'itlar, o'simliklarni muhofaza qilish mahsulotlarini sanoat miqyosida ishlab chiqarish muhim ahamiyatga ega. Bundan tashqari mikroblar transformatsiya jarayonlaridan foydalangan holda vitaminlar, oziq-ovqat mahsulotlari tarkibiga qo'shish uchun kerakli moddalar, yarim sintetik antibiotiklar va dorivor moddalarni ajratib olish biotexnologiyaning istiqbolli yo'nalishlaridan biri hisoblanadi.

Hozirgi davrda mikroblar yordamida sanoat miqyosida amalga oshiriladigan sintez yagona biotexnologik tizimdan iborat bo'lishi lozim. Bu tizim o'z ichiga ishlab chiqariladigan mahsulotning turi, uning mahsulot sifatidagi shakli va miqdoriy ko'rsatkichiga qarab ketma-ket amalga oshiriladigan bosqichlar va operatsiyalarni qamrab oladi. Biotexnologik tizimning umumiy ko'rinishi 1-Rasmda keltirilgan. Odatda mikroblar-produsentni tanlashda mikroorganizmning eng yuqori mahsuldor shtammini tanlab olinadi. Bunda molekulyar biologiya, seleksiya va molekulyar genetikaning eng so'nggi yutuqlari bilan qurollangan holda ishni mikroblar hujayralarini biokimyosi, fiziologiyasi va gen muhandisligiga tegishli bilimlarga tayanib olib boriladi. Shu yo'sinda produsent-shtamning biotexnologik jihati baholanadi va uning potensial imkoniyatlari haqida xulosalar chiqariladi. Biotexnologik tizimning samaradorligi produsent-mikroblarning maqsadli mahsulot ishlab chiqarishini ta'minlashda uni o'stirishga tegishli bo'lgan eng kam harajatli tarkibga ega bo'lgan kimyoviy komponentlarni tanlash muhim ahamiyatga ega. Tanlash variantlarini bir tomondan mikroblar hujayrasini energetik va moddiy ehtiyojini qoplaydigan va boshqa tomondan texnologik uslub va xomashyoni qimmatini nuqtai nazardan eng qulay bo'lgan variant tanlab olinadi. Biotexnologik tizimni shakllantirishda produsent-mikroblar hujayralarini o'stirish rejimini ishlab chiqarish ham muhim ahamiyatga egadir.. Bunda hujayraning fiziologik ehtiyojini maksimal qondirishga intilish lozim. Shundagina hujayraning genetik potensialidan to'liq foydalanish mumkin bo'ladi. Bu narsa o'simlik materiallarini gidrolizi natijasida hosil bo'ladigan karbonsuvlarni hammasidan oziqali achitqi ajratib olishda foydalanish imkoniyatini yaratadi. Mikroblardan foydalanib oqsil ajratib olishni yo'lga qo'yilishi achitqili biomassani karbonsuvlardan olishga moslashtirilgan zavodlarning qurilishidan boshlab yanada rivojlanib ketdi.

Hujayrani o'stirishni ta'minlaydigan qurilmalarning muhandislik nuqtai nazaridan baholaganda, biotexnologik tizimni ishlashini optimallashtirishda matematik modellashtirish asosida EHM dan foydalanish va butun tizimni avtomatik boshqarilishiga erishish yaxshi samara beradi.

Biotexnologik tizimning to'liq va uzluksiz ishlashini ta'minlashning keyingi bosqichi maqsadli ishlab chiqarilgan mahsulotni kafolatli saqlanishi va o'z vaqtida undan foydalanilishini ta'minlashdan iborat bo'ladi.



1-Rasm. Mikrobl sintez yo`li bilan mahsulot ishlab chiqarish sanoatining ko`p bosqichli biotexnologik tizimi.

1.3. Mikroblar yordamida ajratib olinadigan biofaol moddalar

Biopreparatlarni, ularni ajratib olish texnologiyalariga qarab uchta guruhga bo'lish mumkin bo'ladi:

1. Tovar mahsulot sifatida tirik mikroorganizmlar komponentini tutuvchi biopreparatlar. Bu xil tovar mahsulotlari jumlasiga o'simliklarni muhofaza qilish vositalari, bakterial o'g'itlar, yem-hashaklarni silosga aylanishini ta'minlovchilar, biodegradientlar va boshqa biotransformatsiyalovchi faol vositalar kiradi.

2. Faolsizlantirilgan hujayralar va ularni qayta ishlash natijasida hosil qilingan biomassalardan tashkil topgan biopreparatlar. Bular jumlasiga achitqili oziqa, zamburug'li mitselliylar va boshqalar kiradi.

3. Mikroorganizmlarning metabolizmi asosida tozalab ajratib olingan biopreparatlar. Bular jumlasiga vitaminlar, aminokislotalar, fermentlar, antibiotiklar, biolipidlar, polisaxaridlar, mikroob biomassalari va metabolitlarini kompleks qayta ishlash mahsulotlari kiradi.

Biotexnologiyaning istiqboldagi imkoniyatlari cheksiz. Hozirgi kunda uning uchta yo'nalishi diqqatga sazovordir.

1. Qishloq xo'jaligini rivojlantirishga qaratilgan yo'nalish. Bu sohaga:

- yog'och qoldiqlari va neftning karbonvodorodlarini gidrolizlash asosida ajratib olinadigan mikroob oqsillaridan chorva mollari ratsionini yaxshilashda foydalanish;

- chorva mollari oziqasiga qo'shib berish maqsadida almashinmaydigan aminokislotalar biosintezini sanoat miqyosida amalga oshirish;

- mikroob oqsili, aminokislotalar, vitaminlar va boshqa chorva mollari ratsionini boyitishdan tashqari, parrandalar va qishloq xo'jalik hayvonlarini kasalliklarini profilaktikasini amalga oshirishda, shuningdek madaniy o'simliklarning zararkunandalariga qarshi samarali kurashni amalga oshirishda virus va bakterial preparatlardan foydalanish;

- dehqonchilik uchun bakterial o'g'itlardan foydalanish: bu preparatlar tarkibi azot yig'uvchi mikroorganizmlardan tashkil topgan bo'lib, ular havo azotini o'zlashtirish, uni o'simlik tomonidan ham oson o'zlashtirilishini ta'minlanishiga erishish;

- qishloq xo'jalik ishlab chiqarishi xom-ashyosini qayta ishlash va chorvachilik uchun yangi turdagi yem-ozuqa ishlab chiqarishda ferment preparatlaridan foydalanish kabilar kiradi. Bu maqsadda multienzim komplekslar (MEK) yaxshi samara beradi. Somonni oziqaviy somonkonsentrat (oqsilli-karbonsuvli oziqa) ga aylantirishda MEK dan foydalanish juda yaxshi samara beradi. Agar biotexnologiyaning rivojlanishini «birinchi davri» da fermentlar kompleksining imkoniyatlari chegaralangan bo'lsa, uning «ikkinchi davri» da fermentativ spektri juda keng bo'lgan MEK lar ishlab chiqildi.

2. Biotexnologiyaning ikkinchi rivojlanish yo'nalishi biologiya tizimi fanlari va sog'liqni saqlashga oid izlanishlarni o'z ichiga oladi. Gen muhandisligi va molekulyar biologiyaning yutuqlari asosida ilmiy tadqiqotlar olib borish va davolash maqsadlari uchun foydalaniladigan yuqori samara beruvchi antibiotiklar, monoklonal antitelalar, interferon, vitaminlar, aminokislotalar, shuningdek fermentlar va boshqa biopreparatlarni ishlab chiqarish mumkin bo'ladi. Bu preparatlarning ba'zilar hozirgi kunda tibbiyot va veterinariyada samarali ravishda foydalanilmoqda.

3. Biotexnologiyaning uchinchi rivojlanish yo`nalishi sanoat uchun kerak bo`ladigan mahsulot ishlab chiqarish hisoblanadi. Hozirdan boshlab bu mahsulotlar oziq-ovqat va yengil sanoat ehtiyojlari uchun kerak bo`ladigan fermentlar misolida ishlab chiqarila boshlandi. Yaqin kelajakda sanoatning metallurgiya (flotatsiya jarayonida ba`zi moddalardan foydalanish, metallani quyish jarayonlari) da, neft-gaz sanoati (quduqlar qazishda, o`simlik va mikroob biomassalaridan kompleks foydalanish) da, rezina va lak sanoati (sintetik kauchukka oqsil qo`shimchasi qo`shib sifatini yaxshilash) da foydalanilmoqda.

1.4. Biotexnologiyaning rivojlanish istiqbollari

Biotexnologiyaning zamonaviy rivojlanishida yirik reaktorlarda kechadigan biokimyoviy jarayonlarni har xil manbadan iborat bo`lgan asosga fermentlar yoki mikroorganizmlar hujayralarini immobilizatsiyalangan holda joylashtirish asosida amalga oshirish ulkan imkoniyatlar yaratadi. Biotexnologik sintez jarayonlarini shu yo`sinda tashkil qilish juda qimmatli fermentlar va mikroorganizmlarning hujayralaridan uzoq muddatlarda foydalanish hamda ishlab chiqarishni uzluksiz tashkil qilish imkoniyatini beradi. Immobilizatsiyalangan fermentlardan foydalanib sanoat ishlab chiqarishi miqyosida kraxmaldan fruktozani ajratib olish yo`lga qo`yilgan. Hozirgi paytda ifloslangan oqova suvlarni tozalash va immobilizatsiyalangan tizimlar yordamida glyukoza va qator xo`jalik ehtiyoji uchun zarur bo`lgan moddalarni ajratib olish yo`lga qo`yilmoqda.

Biotexnologiyaning istiqbolli yo`nalishlaridan yana biri gen muhandisligi asosida mikroorganizmlarning yangi shtammlari-produsentlarni yaratish va shu asosda aminokislotalar, shuningdek gormonal va boshqa biofaol preparatlarni ajratib olish muammolarini hal qilish hisoblanadi. Bu xil yo`nalishdagi ishlarning yaqqol misoli sifatida ilk bor insulin, interferon, o`shish gormonlari va boshqa biofaol moddalarni mikrobiologik sintez yo`li bilan ajratib olinganligini keltirib o`tish mumkin. Genetik muhandislik asosida genetik materialni bir xil organizmlardan, jumladan yuqori darajada taraqqiy etgan organizmlardan bir hujayrali organizmlarga ko`chirib o`tkazish orqali amalga oshiriladigan yangi biotexnologik sanoat ishlab chiqarish tarmoqlarini ochish mumkin bo`ladi.

Biotexnologiyaning rivojlanishini istiqbollarida mikrobiologik o`g`itlar va o`simliklarni muhofaza qilish vositalarini assortimenti tamoman yangilanadi va kengayadi, natijada yangidan yangi biopreparatlar ishlab chiqariladi hamda ulardan amaliyotda keng foydalaniladi. Yaqin kelajakda tarkibida kraxmal va sellyuloza bo`lgan mahsulotlardan va sut mahsulotlari chiqindilaridan fruktoza, galaktoza, glyukoza-fruktozali sharbatni enzimatik sanoat ishlab chiqarishi orqali ishlab chiqish yo`lga qo`yiladi.

Biotexnologiyaning rivojlanish istiqbollaridan yana bir yo`nalishi adenozintrifosfat (ATF) ni, ya`ni tirik mavjudotlarning universal akkumulyatorini sanoat miqyosida ishlab chiqarishdan iboratdir. Bu moddani sanoat miqyosida ishlab chiqarish hujayrasiz tizimlarda enzimatik sintezni amalga oshiruvchi biokimyoviy sanoat ishlab chiqarishini yo`lga qo`yish imkonini beradi.

Biotexnologiya kelajakda ishlab chiqarishni xomashyo bilan ta`minlash, qishloq xo`jaligi va oziq-ovqat sanoati chiqindilarini bevosita xo`jaliklarni o`zida yem-ozuqa

oqsili, yengil o`zlashtiriladigan karbosuvlar va hayvonlar uchun yem-oziqalarning boshqa xillarini, shuningdek ikkilamchi yoqilg`i (biogaz), o`g`itlar konservantlar ishlab chiqarishni uddasidan chiqadi.

2. AMINOKISLOTALAR BIOSINTEZI TEXNOLOGIYASI

Tayanch iboralar: almashinmovchi aminokislotalar, valin, arginin, gistidin, serin, leysin, izoleysin, lizin, treonin, triptofan, fenilalanin, metionin, mikrobiologik uslub, D, L -Metionin, D, L -triptofan, indol, nitrosirka efir, L-glutamat, akrilonitril, sian, ammiak, L-lizin, siklogeksan, natriy atsetat, enzimatik, D-alfa-kaprolaktam, go`sht sanoati qoldiqlari, sut kazeini, bug`doy kleykovinasi, mikroob o`stiriladigan suyuqlik, bir bosqichli uslub, ikki bosqichli uslub, aminokislotalarni maqsadli transformatsiyasi.

2.1. Aminokislotalarni sanoat miqyosida ishlab chiqarishning istiqbollari

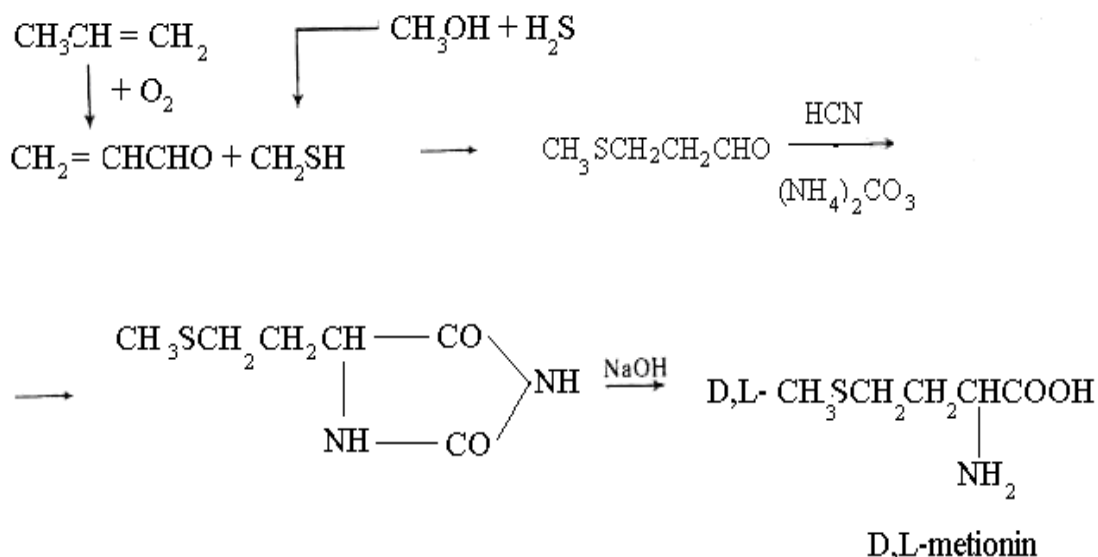
Hozirgi paytda butun dunyoda aminokislotalarni sanoat miqyosida ishlab chiqarishga alohida e`tibor berilmoqda. Aminokislotalarni yyetarli miqdorda ishlab chiqarish ular asosida hayvonlar uchun yem-oziq va insoniyat uchun oziq-ovqat mahsulotlari tayyorlashning cheksiz imkoniyatlari paydo bo`ldi. Ratsion tarkibida u yoki bu aminokislotalarning, ayniqsa almashinmaydigan aminokislotalarning yetishmasligi yoki umuman bo`lmasligi organizmning o`shishi va rivojlanishiga o`ta salbiy ta`sir ko`rsatadi. Almashinmaydigan aminokislotalar jumlasiga: arginin, gistidin, lizin, leysin, izoleysin, serin, treonin, metionin, triptofan, fenilalaninlar kiradi. Hayvon ratsioni tarkibiga yetishmaydigan aminokislotalardan foizning juda kam miqdordagi ulushini qo`shib berish yem-oziq oqsilini oziq qimmatini 2 martaga oshiradi. Jahonda hozirgi kunda sanoat miqyosida aminokislotalarni ishlab chiqarish 400 ming tonnadan oshib ketdi. Har yili jahonda 220 ming t glutamin kislota, 160 ming t metionin, 50 ming t lizin, 7 ming t glitsin, 100-200 ming t triptofan ishlab chiqarilmoqda. yem-oziq va oziq-ovqat mahsulotlari ishlab chiqarishda leysin, izoleysin, prolin, treonin va boshqa aminokislotalarga bo`lgan talab yuqori (130 ming t) bo`lishiga qaramay, bu aminokislotalar kamroq miqdorda ishlab chiqarilmoqda. Bugungi kunda jahon amaliyotida ishlab chiqariladigan jami aminokislotalarning 60 % mikrobiologik uslubda ishlab chiqarilmoqda. Kelajak istiqbolda L-aminokislotalar ishlab chiqarishning mikrobiologik uslubi yanada keng quloch yoyadi. Bu uslubda aminokislotalar ajratib olish boshqa uslublarga qaraganda texnik-iqtisodiy jihatdan ancha qulay, hamda bu uslub bir sanoat korxonasining o`zida individual aminokislotalarni yuqori tozalikda, shuningdek ularni ham oziq-ovqat, ham yem-oziq, ham tibbiy maqsadlarda ishlatish mumkin bo`ladi. Bugungi kunda metionin, glutamin kislota, lizin, triptofan, treonin, glitsin va qator boshqa aminokislotalarning D, L-shakllarini sanoat miqyosida ajratib olish ishlari yo`lga qo`yilgan. Zamonaviy texnologiyalar individual aminokislotalarni juda yuqori samara bilan hamda, yuqori darajadagi kimyoviy tozalikda ishlab chiqarish imkonini beradi. Lekin bu uslubning kamchiligi shundaki, olinadigan mahsulotni ko`p tonnali miqdorda ishlab chiqarishni yo`lga qo`yib bo`lmaydi. Odatda yem-oziq va oziq-ovqat maqsadlarida ajratib olinadigan aminokislotalar faqat L-shaklda bo`lishi shart. Mikrobiologik uslubda

ishlab chiqariladigan aminokislotalar rasemat holatda, ya`ni mahsulot tarzida ajratib olingan aminokislotalarning D, L –shakllarini aralashmalaridan iborat bo`ladi. Bu aminokislotalar aralashmasidan L-shakllarini ajratib olish juda murakkab jarayon hisoblanadi, hamda bu ishni amalga oshirish ancha qimmatga tushadi. Tayyor mahsulot tarkibida D-shakldagi aminokislotalarning bo`lishi maqsadga muvofiq emas, chunki ular odam va hayvon organizmi tomonidan o`zlashtirilmaydi, ularning ba`zilari esa organizm uchun zaharli bo`ladi. Bu qoidadan glitsin va metionin mustasno bo`lib, glitsinning optik izomeri yo`q, metioninning har ikkala izomeri ham odam va hayvonlar tomonidan bir xil o`zlashtiriladi.

2.2. Aminokislotalarni kimyoviy sintez asosida ajratib olish

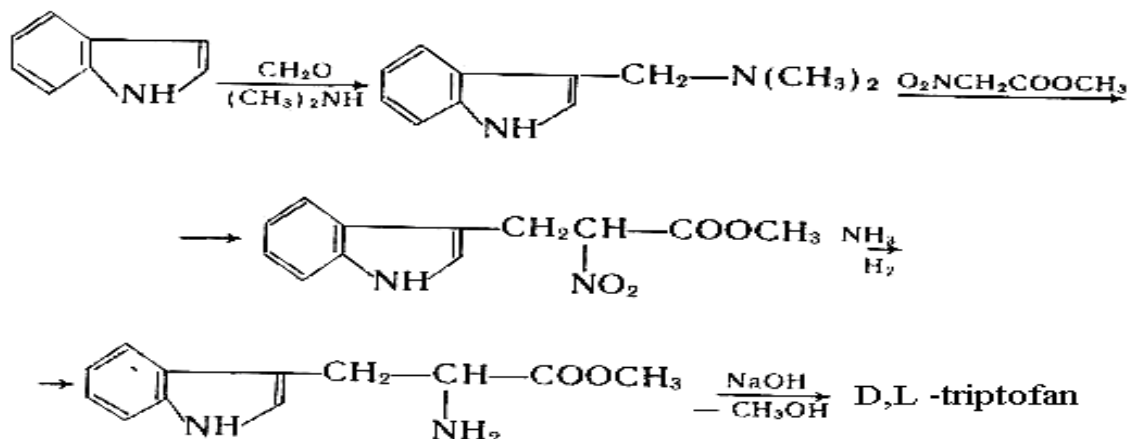
D, L –metioninni ajratib olish

D, L-metioninni kimyoviy yo`l bilan ajratib olish juda murakkab va ko`p bosqichli jarayon bo`lib, uni akroleindan olinadi. Quyidagi sxemaga muvofiq bo`lgan kimyoviy reaksiyalar orqali ajratib olinadi:



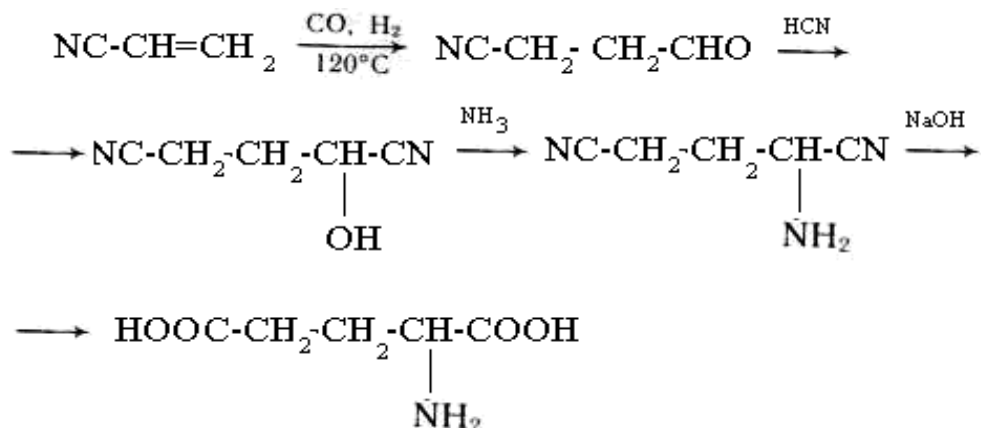
Bu uslubda 1 t D, L-metionin ajratib olish uchun 0,6 t akrolein sarflanadi, rasematni ajratish esa talab qilinmaydi.

. D, L-triptofanni indol va nitrosirka efirdan ajratib olish



Bu sxema asosida ajratib olingan D, L-triptofan yem-ozuqa sifatida ishlatilganda uni rasematidan, ya`ni D va L- shakllarini bir biridan ajratish talab qilinmaydi.

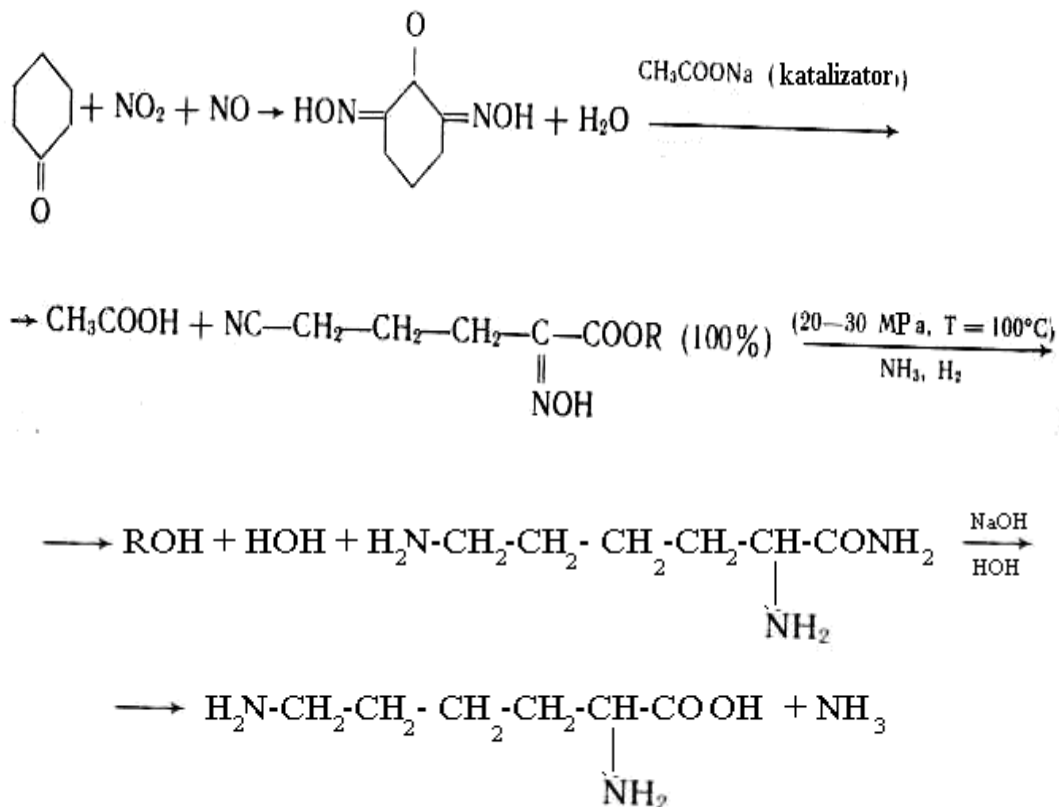
Natriy L-glutamatni akrilnitridan ajratib olish



D,L-glutamin kislota

Bu uslubda olingan rasemat ikkala optik izomerlarni alohida olingan toza shaklidagiga nisbatan suvda yaxshiroq eriydi, Shu sababli to`yingan eritma tarkibidagi L-shaklni ajratib olish uchun aralashmaga natriy L-glutamat kristallari qo`shiladi.

Siklogeksanondan L-lizinni ajratib olish



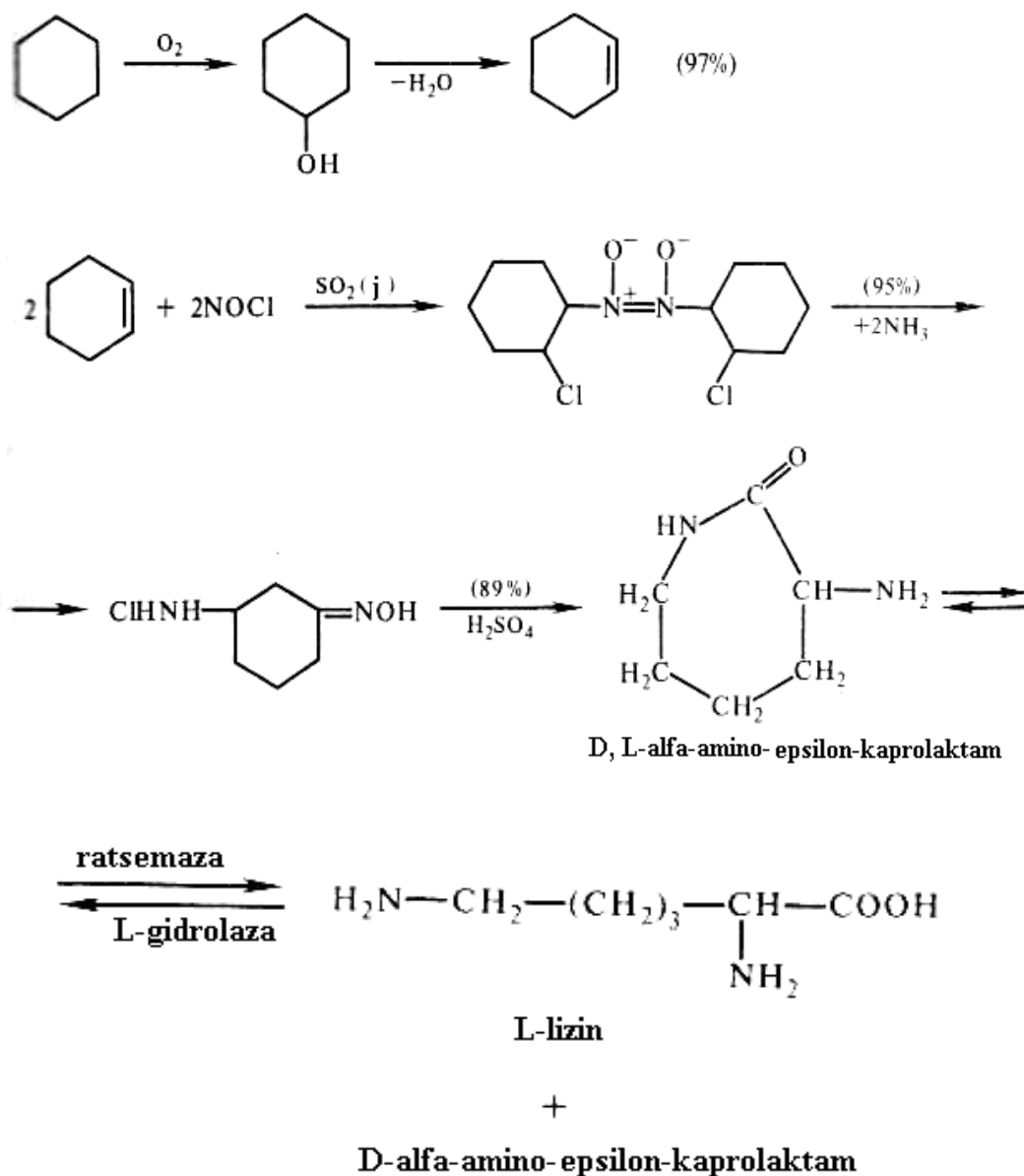
D,L-lizin

Bu uslub asosida olingan lizinning D va L- shakllarini bir biridan ajratib olish uchun ularning tuzli aralashmalariga L- vino kislota qo`shib o`zaro ta`sirlantiriladi.

D-lizin va vino kislotaning tuzlari suvda kamroq eriydi. Shu xossadan foydalanib D- va L-lizinlar bir biridan ajratiladi. Bundan keyin lizinning L-shaklini vino kislotadan ajratish uchun kolonkada ion-almashinuv xromatografiyasi o'tkaziladi. Ajralib qolgan D-lizin salitsil aldegid bilan o'zaro ta'sirlantirilib qaytadan rasematsiyalash uchun qaytadan qurilmaga yo'naltiriladi.

L-lizinni kombinatsiyalangan yoki fermentativ uslubda ajratib olish

L-lizinni bu uslubda ajratib olishni o'tgan asrning 70-yillarida Yaponiyaning «Toyoreyon» firmasi tomonidan taklif qilingan. L-lizinni bu uslubda ajratib olishda mahsulotni hosil bo'lish samarasi 95 % ni, kimyoviy tozalik darajasi 99 % ni tashkil qilar ekan. Bunda reaksiyon muhitdagi aminokislotaning miqdoriy ko'rsatkichi 200 g/l ga yetishi mumkin ekan. Jarayonning texnologiyasi o'z ichiga D, L-alfa-amino-epsilon-kaprolaktamni siklogeksandan organik yo'l bilan sintezlanishini va uning fermentativ gidrolizlanishini oladi. Bu texnologiya asosida L-lizinni ajratib olish quyidagi kimyoviy sxema asosida amalga oshiriladi.



Muayyan sxemaga binoan ishlab chiqarish sanoatini tashkil qilish ikkita ferment-L-gidrolaza va rasemazalardan foydalanishni hisobga oladi. Ularning birinchisi organik sintez natijasida hosil bo`ladigan D, L-alfa-amino-epsilon-kaprolaktamni gidrolizlaydi, ikkinchisi ratsematsiyani amalga oshirib, D-va L-shakllardagi lizinni hosil bo`lishini ta`minlaydi. Jarayonning amalga oshishini ta`minlovchi shart-sharoit shundan iborat-ki, ferment mikroob tomonidan ishlab chiqilgan bo`lishi kerak. Ma`lumki, L-alfa-amino-epsilon-kaprolaktamning gidrolazasini zamburug`larning *Cryptococcus*, *Candida*, *Trichosporon* avlodlarini vakillari ishlab chiqaradi, bu fermentning faollovchilari sifatida ikki valentli metallar-marganets, magniy va ruxning ionlari xizmat qiladi. D-alfa-amino-epsilon-kaprolaktamning rasemazasini bakteriyalarning *Achromobacter*, *Flavobacterium* avlodlarini o`stirish yo`li bilan ajratib olish mumkin.

Har ikkala ferment immobilizatsiyalangan uzluksiz ishlaydigan apparatga joylashtirilib, D, L-alfa-amino-epsilon-kaprolaktam substrati bilan bu fermentlarning birgalikdagi ta`siriga asoslangan fermentativ reaksiya o`tkaziladi. Yuqorida keltirilgan kimyoviy reaksiyalarning murakkabligidan ko`rinib turibdiki, organik sintezga asoslangan uslubni qo`llash qator texnologik operatsiyalarni amalga oshirishni talab qiladi. Bu reaksiyalarning har birini amalga oshirish tegishli qurilmani va uni amalga oshirilishini nazorat qiluvchi moslamalarni bo`lishini talab qiladi. Bu xildagi sanoat ishlab chiqarishini tashkil qilishda ko`pincha qator toksik moddalardan va ancha qimmat bo`lgan o`ta toza kimyoviy moddalardan foydalanishni, shuningdek rasematlarni ajratib olish bilan bog`liq qiyinchiliklarni yengishga to`g`ri keladi

2.3. Oqsil gidrolizatlaridan aminokislotalar ajratib olish

Aminokislotalarni toza holda ajratib olishning yana bir xili, ba`zi tabiiy oqsillarni kislotali, ishqoriy va fermentativ gidrolizlash hisoblanadi. Bu tabiiy manbalar sifatida go`sht sanoatining chiqindilari, sut kazeini, bug`doy kleykovinasi va boshqalardan foydalanish mumkin bo`ladi. Lekin bu uslubning qator kamchiliklari mavjud, ular aminokislotalarni ko`p tonnali hajmda ajratib olishga yo`l qo`ymaydi. Bu kamchiliklarning muhimlaridan biri manba xizmatini o`tovchi xom-ashyoning miqdoriy jihatdan cheklanganligi va uning nostandartligi, shuningdek aminokislotalarni ajratish va tozalash bilan bog`liq bo`lgan ko`p bosqichli kimyoviy ishlovlarni talab qilinishi hisoblanadi.

Bundan tashqari gidroliz uchun mineral agentlardan foydalanganda ko`p qimmatli aminokislotalar: triptofan, treonin, sistein, serinlar parchalanib ketishi, proteolitik fermentlardan foydalanish esa, peptid bog`larni to`liq parchalanishini ta`minlamasligi, ish unumini ancha pasaytiradi.

2.4. Mikrobiologik uslubda aminokislotalar ajratib olish

Bugungi kunda aminokislotalarni ajratib olinishini hamma uslublari orasida mikrobiologik uslubga ko`proq e`tibor beriladi. Bu uslubning ustunligi shundaki, unda kimyoviy biosintez uchun xos bo`lgan kamchiliklar uchramaydi va ajratib olinadigan aminokislotalar biologik faol, ya`ni L-shaklda olinadi. Bu narsa chorvachilik uchun yem-ozuqa tarkibiga qo`shib beriladigan texnik preparatni

ajratish va tozalash imkonini beradi. Aminokislotalarni L-shaklini sanoat miqyosida ishlab chiqarishni tashkil qilish ikki xil texnik sxema asosida amalga oshirilishi mumkin. Ular bir biridan asosan mikroob o`stirilgan suyuqlikni olish bosqichlari bilan farqlanadi. Birinchi xil bo`yicha mikroob o`stiriladigan suyuqlikni ikki bosqichda (ikki bosqichli uslubda) olinsa, ikkinchisi bir bosqichda (bir bosqichli uslubda) olinadi. Ikki bosqichli uslubda olinishi lozim bo`lgan aminokislotalarni mikroob hujayralarida, uni sintezlanishi uchun xizmat qiladigan eng arzon turadigan manbalardan foydalanishni nazarda tutadi. Bu o`rinda manba sifatida xizmat qiladigan moddani hosil qilish va uni keyingi bosqich uchun tayyorlash jarayonning birinchi bosqichi hisoblanadi. Bu bosqichga ferment preparatini (odatda mikroob tabiatli) biosintezi ham kiradi, hamda bu ferment manba sifatida xizmat qiladigan moddani maqsadli ravishda tegishli aminokislotalarga transformatsiyalaydi. Bunda sanoat miqyosida fermentlarning produsenti (mikroorganizmlar biomassasi) ni o`stiriladi. Biomassani mikroob o`stirilgan suyuqlikdan ajratiladi va bevosita transformatsiya uchun foydalaniladi yoki imkoniyat chegarasidagi har xil uslublar (mexanik, fizik-kimyoviy, kimyoviy) vositalar yordamida hujayralarni shikastlantirgandan so`ng foydalaniladi

Ikkinchi bosqichda esa, birinchi bosqichda mikroorganizm tomonidan ishlab chiqarilgan ferment tizimidan foydalanib, aminokislotalarni sintezlanishi uchun xizmat qiluvchi moddani aminokislotalarga transformatsiyalanadi.

3. AMINOKISLOTALARNI MIKROORGANIZMLAR HUYAYRALARI YORDAMIDA BIOSINTEZLASH.

Tayanch iboralar: piruvat, 3-fosfoglisarat, otquloqsirka kislota, alfa-keto-glutar kislota, fosfoenol piruvat-eritroza-4-fosfat, 5-fosforibozil-1-pirofosfat, ATF, auksotrof va boshqaruvchi mutantlar, L-glutamin kislota, L -prolin, *Sorun. Glutamicum*, L-lizin, L-treonin, aromatik aminokislotalar.

3.1. Aminokislotalar biosintezi uchun xizmat qiladigan moddalar

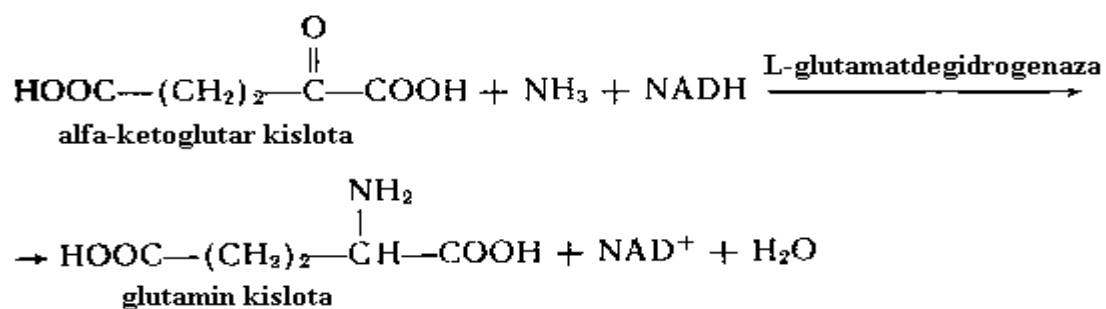
Ma`lumki, mikroob hujayralari oqsillari tarkibiga aminokislotalarning 20 tadan iborat bo`lgan to`liq tarkibi kiradi va bu prototrof mikroorganizmlar aminokislotalarni oziqa muhitidagi karbon, azot va oltingugurt tutuvchi birikmalaridan biosintezlaydi. Karbonning manbasi sifatida karbonsuvlar, karbonvodorodlar va ularning oraliq oksidlanish mahsulotlari bo`lishi mumkin. Karbon manbalari sifatida karbonsuvlarning: glikolizi, ularning Entner-Dudarev yo`li bilan almashinuvi va pentozafosfat, shuningdek, uch karbon kislotalar sikli kabi ketma-ket keladigan metabolitik jarayonlarning kechishi tufayli hosil bo`ladigan oraliq mahsulotlar xizmat qiladi. Bu aminokislotalarning sonini ko`p bo`lishiga qaramay, hamma vaqt ularning biosintezi uchun deyarli bir xil modda xizmat qiladi va faqat gistidinning sintezigina o`ziga xos jihatga ega. 2-Jadvalda aminokislotalarning biosintezida ishtirok etadigan hamma oraliq moddalar va ulardan hosil bo`ladigan aminokislotalar keltirilgan.

2-Jadval

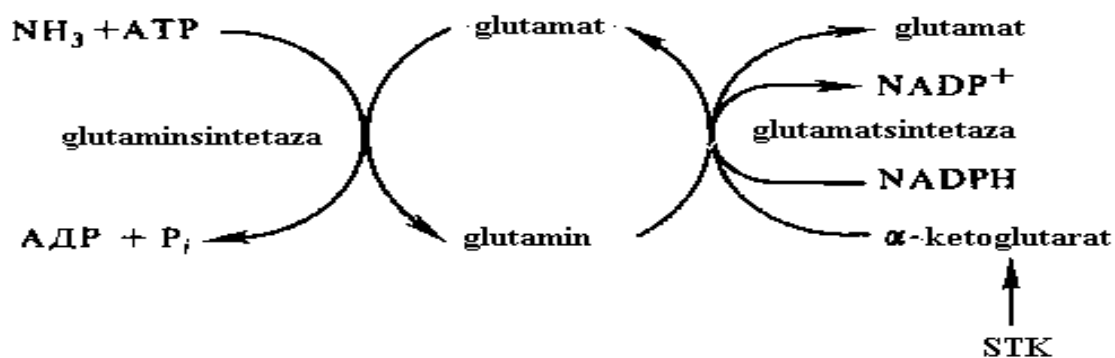
Aminokislotalarning biosintezi uchun xizmat qiladigan moddalar va ulardan hosil bo`ladigan aminokislotalar

Aminokislotalar biosintezi uchun xizmat qiluvchi moddalar	A m i n o k i s l o t a l a r
Piruvat	Alanin, valin, leysin
3-Fosfoglisarat	Serin, glitsin, sistein
Otquloqsirka kislota	Aspartat, asparagin, metionin, lizin, treonin, izoleysin
Alfa-ketoglutar kislota	Glutamat, glutamin, arginin, prolin
Fosfoenolpiruvat+eritrozo-4-fosfat	Fenilalanin, tirozin, triptofan
Fosforibozil-1-pirofosfat+ATF	Gistidin

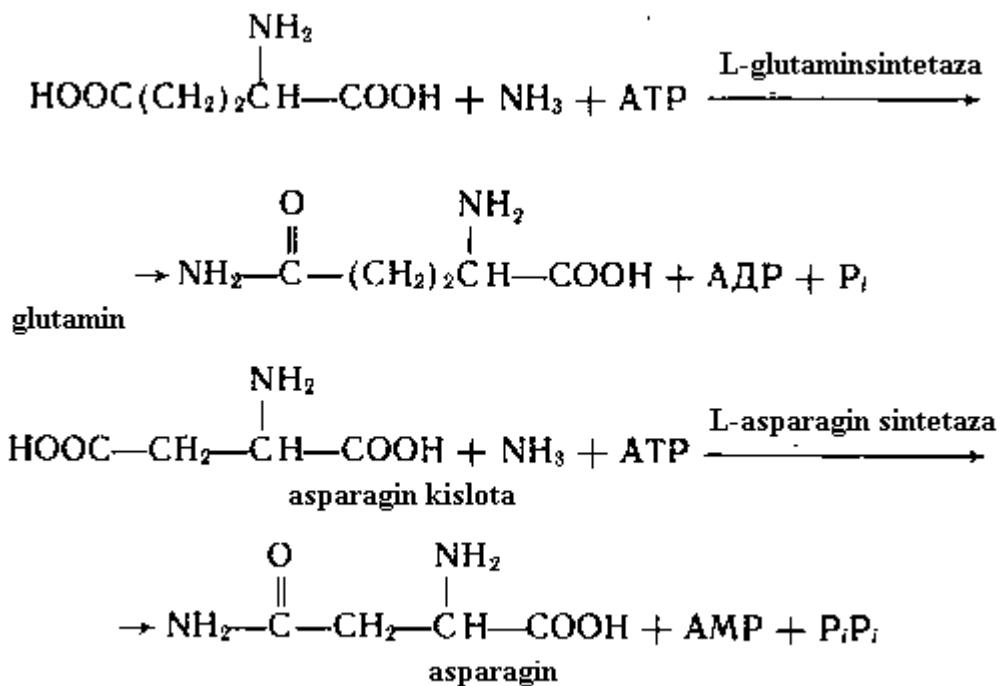
Biroq ba`zi mikroorganizmlar uchun xos bo`lgan narsa, bu ham bo`lsa, bir aminokislotani o`zi har xil manbalardan hosil bo`ladi. Masalan, lizin ham otquloqsirka kislotadan, ham alfa-ketoglutar kislotadan sintezlanishi mumkin. Mikroorganizmlarning taksonomik jihati va fiziologik guruhlariga mos holda karbon skeletini aminlanishi uchun ammoniy tuzlari, nitratlar yoki molekulyar azot xizmat qilishi mumkin. Ammiak azoti oksidlanish darajasi nuqtai nazaridan mikroorganizmlar hujayrasini organik komponentlariga ko`proq mos kelganligi sababli ko`p bakterial va achitqili muhitlarda ancha oson o`zlashtiriladi. Ammiakning glutamin kislota aminoguruhiga assimilyatsiyasi alfa-ketoglutar kislotasini qaytarilishi orqali olish mumkin:



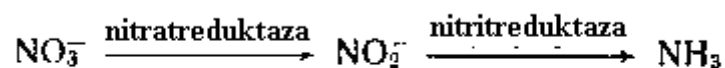
Shuningdek, glutamat sikli orqali ham amalga oshishi mumkin.



Glutamat sikl ikkita ferment, glutaminsintetaza va glutamat sintetazalarning birgalikda ta`sir etishini, hamda ko`p miqdorda energiya sarflanishini talab qiladi, chunki 1 mol glutamat sintezlanishi uchun 1 mol ATF sarflanadi. Qaytariluvchi aminlanish ammiak ionlarining mo`llicida amalga oshadi, aksincha uning past konsentratsiyali holati, shuningdek manba sifatida nitratlar, molekulyar azot yoki tarkibida azot tutuvchi organik birikmalardan foydalanilganda, glutamat sikl ishlab ketadi. Glutamin kislotasi mikroorganizmlar tomonidan sintezlanadigan boshqa aminokislotalarni biosintez uchun donor vazifasini bajaradi: Transaminaza yordamida 10 dan ortiq aminokislotalar tegishli ketokislotalardan sintezlanishi mumkin. Ammiakni aminokislotalar tarkibiga birikishini ta`minlovchi boshqa ikki xil reaksiya bu glutamin va asparaginni hosil bo`lishi bilan bog`liq bo`ladi:

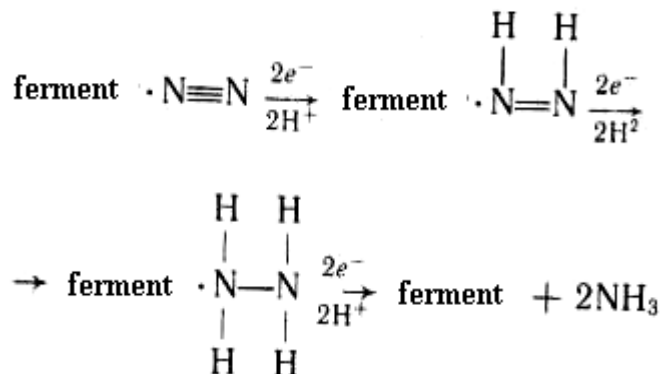


Nitratlar qator mikroorganizmlar, xususan: mikrosvu`tlari, zamburug`lari, bakteriyalarning ba`zi turlari uchun azot manbai sifatida xizmat qiladi. Nitrat azoti aminokislotalar tarkibiga qo`shilishidan oldin, qaytarilish yo`li bilan ammiakka aylanishi lozim:



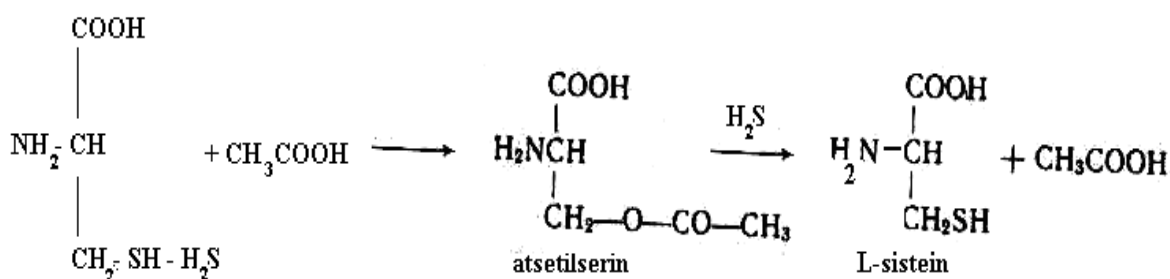
Bu jarayon assimilyatsion qaytarilish deb yuritiladi va kislorodga nisbatan sezgir bo`lmagan, hamda ATF ni generatsiyalovchi reaksiyaga aloqadar bo`lmagan, suvda yaxshi eruvchi ferment tizimi yordamida amalga oshadi. Nitratreduktaza tarkibida molibden bo`lishi shart bo`lgan ferment bo`lganligi sababli muhitda nitratlar bilan birga molibdenning bo`lishi talab qilinadi. Ammiak nitratlarni qaytarilishini assimilyatsiyalovchi fermentlarni repressiyalaydi. Erkin yashovchi va simbiotik prokariotlarning azotni o`zlashtiruvchi kichik guruhi atmosfera azotini N₂ holatdan

ammiakgacha qaytarish orqali aminokislota tarkibiga qo`shadi. Qaytarilishni murakkab ikkita oqsil subbirlikli, ya`ni azoferredoksin va molibdenoferredoksinli nitrogenaza ferment tizimi amalga oshiradi. Nitrogenaza reaksiyasi ferredoksin yoki flavodoksinning qaytarilgan shakllari ishtirokida kechadi, chunki bu moddalar nitrogenaza uchun elektron manbai bo`lib xizmat qiladi va azot molekulasini faollash uchun kerak bo`ladigan ATF energiyasining sarflanishi bilan bog`liq bo`ladi. Oraliq mahsulotlarni ajratilishi yuz bermaganligi sababli bu mahsulotlar fermentlar bilan bog`langan holatda bo`lsa kerak deb taxmin qilinadi va ularning qaytarilishi quyidagi oraliq bosqichlar orqali amalga oshadi:



Molekulyar azotning ammiakgacha qaytarilishi ham muhitda molibdenning ishtirok etishini talab qiladi.

Oltinugurt tutuvchi aminokislotalarning sintezlanishida ko`p mikroorganizmlar sulfatlarni dastlab assimilyatsiyalab sulfidlarga aylantirish yo`li bilan qaytarish asosida o`zlashtiradilar. Vodorod sulfid mikroob hujayrasi uchun toksik tavsifga ega (oltinugurt bakteriyalaridan tashqari) bo`lganligi uchun u birdaniga quyidagi reaksiyaga muvofiq atsetilseringa aylanadi:



Hosil bo`lgan L-sistein hujayraning oltinugurt tutuvchi komponentlari uchun dastlabki modda vazifasini bajaradi. Mikroorganizmlarda alohida olingan aminokislotalarning biosintezlanish yo`li mikrobiologik amaliyotda auksotrof mutantlarni olish va izotop nishonlarni qo`llash joriy etilgandan keyin o`rganildi.

Alohida olingan aminokislotalarning biosintezlanish ketma ketligini aniqlashda mutantlardan quyidagicha foydalaniladi.

1. Bir xil o`shish omilini yuzaga chiqaruvchi mutatsiyali genlarning soni aniqlanadi. Shu yo`l bilan bir moddani sintezlanishiga tegishli bo`lgan reaksiyalar soni va demak ularning bosqichlarini soni aniqlanadi. Aynan bu uslub yordamida sakkiz xil genlar mutatsiyalari argininga nisbatan auksotroflikni namoyon qilganligini

e`tiborga olib, bu aminokislotalarni biosintezi uchun 8 xil reaksiyani o`z ichiga olishi aniqlangan edi.

2. Odatda biosintezni blokada qilish bu blokada reaksiyasidan oldinroq muhitda intermediatni ajralishiga sababchi bo`ladi, bu moddani kimyoviy yo`llar bilan identifikatsiyalash biosintezlanish yo`llarini aniqlash imkonini beradi.

3. Alohida olingan aminokislotalarni biosintezlanish reaksiyalari ketma-ketligiga oid ma`lumotlar mutant shtammlarning o`shishiga ta`sir etuvchi intermediatlar tahlili asosida yig`iladi. Masalan, faolligi arginaza bilan bog`liq bo`lgan mutantlar muhitiga sitrullin va ornitinni kiritish, bu mahsulotlar argininni biosintezida ishtirok etuvchi oraliq birikmalar ekan degan xulosaga kelish imkonini beradi.

3.2. Oqsil gidrolizatlaridan aminokislotalar ajratib olish

Odatda mikroorganizmlar aminokislotalarning hammasini ma`lum miqdorlarda sintezlash qobiliyatiga ega bo`ladi va bu aminokislotalardan hayotiy jarayonlardagi o`zlarining ehtiyojlari uchun zarur bo`lgan maxsus oqsillarni sintezlaydi. Demak har bir aminokislotalarni biosintezlanish tezligi gen darajasida shu aminokislotalarni sintezi uchun mas`ul bo`lgan ferment (repressiya) orqali, shuningdek bu fermentlarning o`zlari darajasida, ya`ni hosil bo`lgan aminokislotalarning miqdori oshib ketsa uning faolligini o`zgarishi (retroingibirlanish) orqali nazorat qilinadi.

Mikroorganizmlar tomonidan amalga oshiriladigan aminokislotalar biosintezining shu tamoyilda nazorat qilinishi bu aminokislotalarning oshiqcha miqdorda hosil bo`lishiga yo`l qo`ymaydi. Demak aminokislotalarni hujayradan ajratib olish darajasidagi miqdorda sintezlanishini ta`minlash uchun tizimni izdan chiqarib aminokislotalarni mikroorganizmlar hujayrasida ko`p miqdorda yig`ilishiga erishish lozim bo`ladi. Bu xil mikroorganizmlar tabiiy manbalardan ajratib olinadi. Masalan, yovvoyi tip shtammlari orasida glutamin kislota, prolin yoki valinni to`playdigan xillari uchraydi. Lekin aminokislotalarni produsentlarini seleksiyalashning asosiy yo`li-auksotrof va boshqaruvchi mutantlarni ajratib olishdan iboratdir. Auksotrof mutantlarni bakterial suspenziya aralashmasiga fizik (ultrabinafsha va rentgen nurlari) va kimyoviy (etilenimin, dietilsulfat, nitroetilmochevina) omillarni ta`siridan so`ng selektiv muhitda tanlab ajratib olinadi. Bunday mutantlarda fermentni determinatsiyalovchi defekt gen paydo bo`ladi-ki, usiz muayyan aminokislotalarni biosintezi amalga oshmaydi. Aminokislotalarning produsentlari-auksotrof mutantlar sifatida faqat dastlabki mahsulotning bir xilidan eng kamida ikkita aminokislotalarni tarmoqli ravishda biosintezini amalga oshiruvchi mikroorganizmlardan foydalanish mumkin bo`ladi. Aminokislotalarning biosintezini umumiy sintetik jarayonning birinchi fermenti faoliyati darajasida so`nggi mahsulotning hosil bo`lishi orqali retroingibirlanish yo`li bilan nazorat qilinadi. Bu xil auksotrof mutantlarda muhitda bir xil aminokislotalarning ko`p miqdorda bo`lib, ikkinchi aminokislotalarning kamligi ferment faolligini to`sib qo`ymaydi. Mutagen ta`sir natijasida biosintezi to`sib qo`yilgan aminokislotalarni muhitga chegaralangan miqdorda qo`shilishi mumkin. Boshqaruvchi mutantlarni tanlashda ular orasidan ajratib olinadigan aminokislotalar analogiga nisbatan barqaror bo`lgan xilini tanlab olinadi. Shu maqsadda tanlab olinadigan shtamm (ko`pincha auksotrof) tarkibida karbon manbai, anorganik tuzlar va maqsadli aminokislotalarning analogi bo`lgan muhitga ekiladi (kiritiladi).

Aminokislotalarni analogi tabiiy aminokislotalarni antogonisti bo`lib, mikroblar muhitida shu aminokislotalarni oshiqcha miqdorini imitatsiyalaydi va hujayralarning boshqariluv tizimiga ta`sir etadi; natijada u analog oqsilning hosil bo`lishida ishtirok eta olmaydi va demak mikroblarning keyingi o`shishi to`xtaydi. Bu uslub mutantlardan maqsadli aminokislotalarni hosil qilishni boshqaruvchi tizimni izdan chiqaradi, ulardan ba`zilari esa bu aminokislotalarning sintezini jadallashtirish va hujayradan ajratish qobiliyatiga ega bo`lib qoladi. So`nggi paytda aminokislotalar produsentlarini seleksiyasida gen muhandisligidan foydalanish yo`lga qo`yilmoqda va bunda plazmidalarda klonlash ishini amalga oshirish yo`li bilan aminokislotalar biosintezini genini dozasi oshirilmoqda. Hujayraning gibrid plazmidalarini transformatsiyalab genlarning dozasi oshirishga va demak, tegishli aminokislotalarni biosintezini uchun mas`ul bo`lgan ferment miqdorini oshirishga erishiladi.

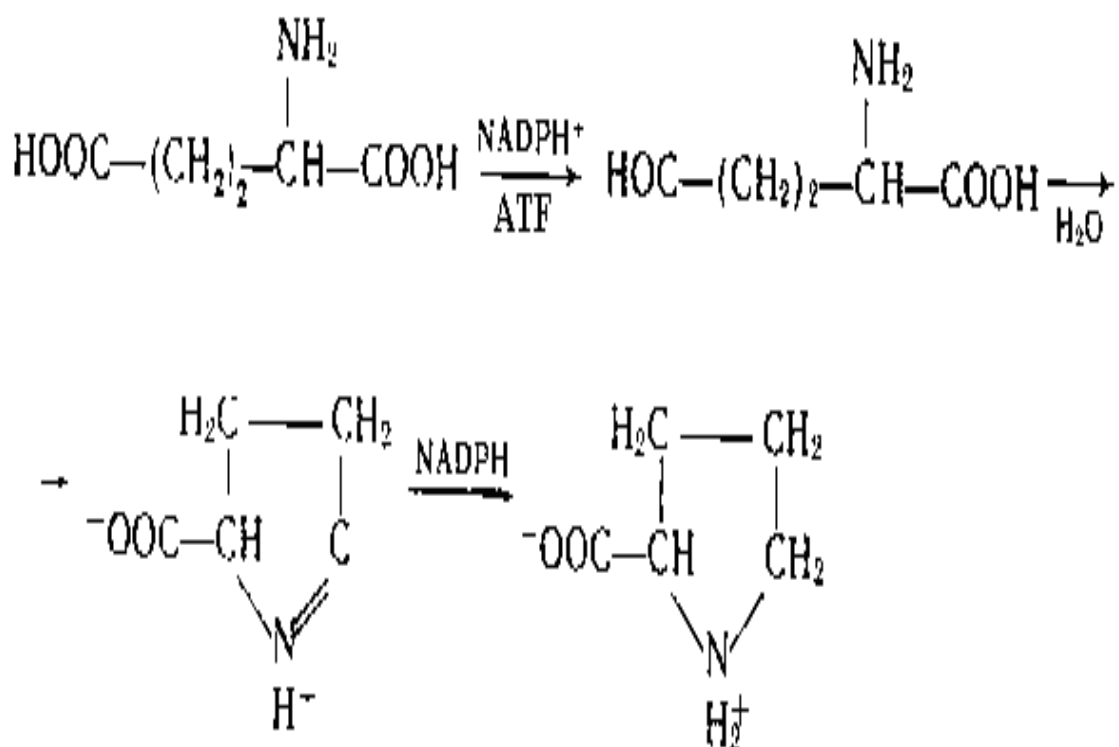
L-glutamin kislotani biosintezini va uni sintezlashni jadallashtiruvchi mikroorganizmlarni seleksiyasi

L-glutamin kislotasi sanoat miqyosida mikrobiologik sintez asosida ajratib olingan birinchi aminokislota hisoblanadi. Bu sintez jarayonlarining produsentlari sifatida korinebakteriyalarning glutamat hosil qiluvchi yovvoyi shtammlaridan foydalanilgan.

Bu shtamlarning me`yoriy chegarada o`shishini ta`minlaydigan sharoitda bu aminokislotalarning o`ta ko`p miqdorda sintezlanishi amalga oshmaydi. Korinebakteriyalarning yovvoyi shtamlari tomonidan bu mahsulotning «oshiqcha miqdorda» ishlab chiqarilishi maxsus fiziologik sharoitlarda, ya`ni hujayralarning o`shishi to`xtatganda, hujayra membranasida tuzilmaviy va funksional o`zgarishlar sodir bo`lib, uning o`tkazuvchanligini glutamin kislotasiga nisbatan kuchayishi tufayli yuz beradi. Bunday sharoit muhitda biotinning limiti (1-5 mkg/l) yuzaga kelganda paydo bo`ladi. Aynan shunday samara mikroblar muhitga ba`zi antibiotiklarni va detergentlarni qo`shganda yuz beradi. Hujayrada hosil bo`layotgan glutamin kislotaning jadval ravishda undan chiqarilishi, bu aminokislotalarning hujayra ichidagi konsentratsiyasini keskin pasaytiradi va natijada so`nggi mahsulotni, ya`ni uning ehtiyoji uchun zarur bo`lgan maxsus oqsilning sintezini susayadi. Bunday sharoitda hattoki yovvoyi shtamlar foydalaniladigan karbon manbayini 50 % ni glutamin kislotaga aylantirish qobiliyatiga ega bo`ladi. Bu aminokislotalarni produsentlari bo`yicha olib boriladigan seleksion ishlar asosan faolligini sustligi bilan ajralib turadigan alfa-ketoglutaratdegidrogenaza (glutamin kislotasi uchun xom-ashyo vazifasini bajaruvchi moddani uch karbon sikliga qo`shuvchi ferment) ni auksotrof mutantlar ajratib olish, so`nggi mahsulot bilan ingibirlanishga sezgirligi sustligi bilan tavsiflanuvchi L- glutamatdegidrogenazali boshqaruvchi mutantlarni va biotinning oshirilgan miqdorida mahsulot hosil qilishga qodir bo`lgan mutantlarni tanlab olish yo`nalishida olib boriladi. Mutantni bosqichli tanlaganda seleksion uslubning asosiy yo`nalishi bo`lgan ya`ni, unga mutagen ta`sir ko`rsatgandan so`ng mutantni biotinning mo`l miqdori (30mkg/g) muhitida baholash orqali amalga oshiriladi. Odatda qand lavlagisi chiqindilaridan mikroblarni o`stirishda yagona karbon manbayi sifatida foydalanilganda, reaksiya muhitida 50 g/l gacha glutamin kislotasi yig`iladi va muhitga qo`shimcha ravishda biomembranalarning o`tkazuvchanligini oshiruvchi sirt tarangligi yuqori bo`lgan moddalarni kiritishning hojati bo`lmaydi.

Yapon olimlari qand lavlagi chiqindilaridan mikrobu uchun karbon manbasi sifatida foydalanib, glutamin kislotani ajratib olishda harorat rejimini o'zgartirish orqali mutant tanlashni yo'lga qo'ydilar. Haroratga nisbatan sezgir bo'lgan mutantlarni o'stirib, so'ng haroratni 40 °C chegarasigacha oshirish hujayra membranalarini shikastlanishiga va hujayrada hosil bo'lgan glutamat kislotani hujayraning tashqarisiga chiqishiga olib keladi. Bunday mutantlar qand lavlagisi chiqindilari karbon manbasi sifatida foydalanilgan muhitda 20-26 g/l gacha glutamat ajratishi mumkin ekan.

L-prolin glutamin kislotalar oilasiga mansub bo'lib, glutamin kislotaning ATF ishtirokida qaytarilib, uning yarimaldegidiga aylanishi va keyinchalik sikllanib yana qaytarilib, prolinga aylanishini quyidagi reaksiya sxemasi asosida izohlash mumkin:



Prolinni mikrobiologik sintezini quyidagicha amalga oshirish mumkin:

1. Tabiatda uchraydigan mutantlardan foydalanish. Masalan, yapon olimlari *Corin. glutamicum* ATS 21144 mutantini ajratib olishga muvassar bo'ldilar. Bu mutant glyukozali muhitda 18 g/l gacha prolin ajratib olish imkonini berar ekan.

2. Glutamat hosil qiluvchi korinebakteriyalarning prototrof shtammlaridan foydalanish. Bunda shunday ferment muhitidan foydalaniladiki, mikrobu hujayrasining ichkarisidan ajraladigan glutamat va prolin ajralishi yo'nalishini prolin ajralishi yo'nalishi tomon boshqarilishiga erishish lozim bo'ladi. Bunga erishish uchun muhitda biotinning miqdorini oshirish kerak, bunday qilish o'z navbatida glutamin kislotaning hujayradan chiqarilishini to'sib qo'yadi, natijada glutamin kislota hujayradan tashqariga chiqmaydi va prolinga aylanadi. Misol tariqasida *Corin. glutamicum* ATS 21157 ga oid ma'lumotlarni keltirib o'tish mumkin (3-Jadval):

Biotinning muhitdagi miqdori	Mahsulot g/l hisobida	
	Mkg/l	Glutamin kislota
5,0	23,4	2,6
1000	1,9	27,3

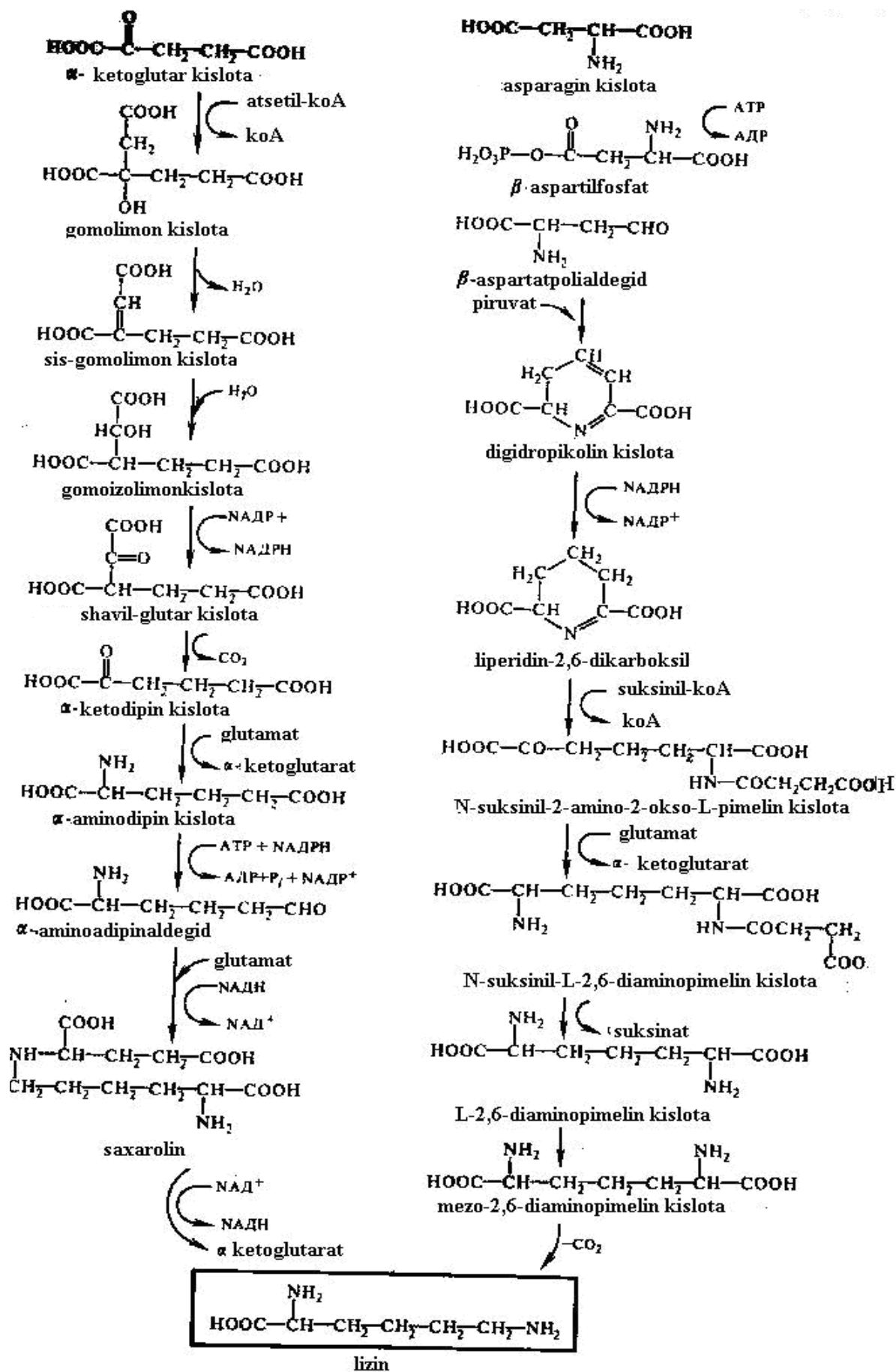
3. Auksotrof mikroblarni ajratib olish. Ma`lumki gistidin, metionin, leysin, izoleysin auksotroflari: *Brevibacter sp.* lar glyukozali muhitda 20-25 g/l gacha prolin hosil qilish ekan. Shu narsani qayd etish lozimki, bu xildagi auksotroflar tomonidan prolin hosil qilinishini ko`paytirish uchun sulfaguanidin va 3,4-digidroprolinga nisbatan rezistent bo`lgan mutantlarni tanlab olish kerak bo`ladi. Shuningdek auksotrof mutantlarning muhitda biotin va ammoniy ionlarini mo`l bo`lishini talab qilishini e`tiborga olish lozim.

4. Prolin produsentlarini gen muhandisligi uslubida ajratib olish. Bu uslub faqat bitta obyekt *E.coli* da sinab ko`rilgan. Birinchi bosqichda prolin analoglariga nisbatan chidamli mutant shtammlar ajratib olinadi, ulardan DNK donorlari sifatida foydalaniladi. Keyin uchta gendan iborat bo`lgan prolin operonini plazmidaga klonlanadi va gibril plazmidani retsiyent shtammga kiritiladi. Shu yo`sinda olingan plazmidali shtammlar prolinni plazmidasiz mutantlarga nisbatan 2-3 marta ko`proq hosil qiladi. Plazmidali produsentlar 48 soatda 27g/l gacha prolin hosil qilishi mumkin.

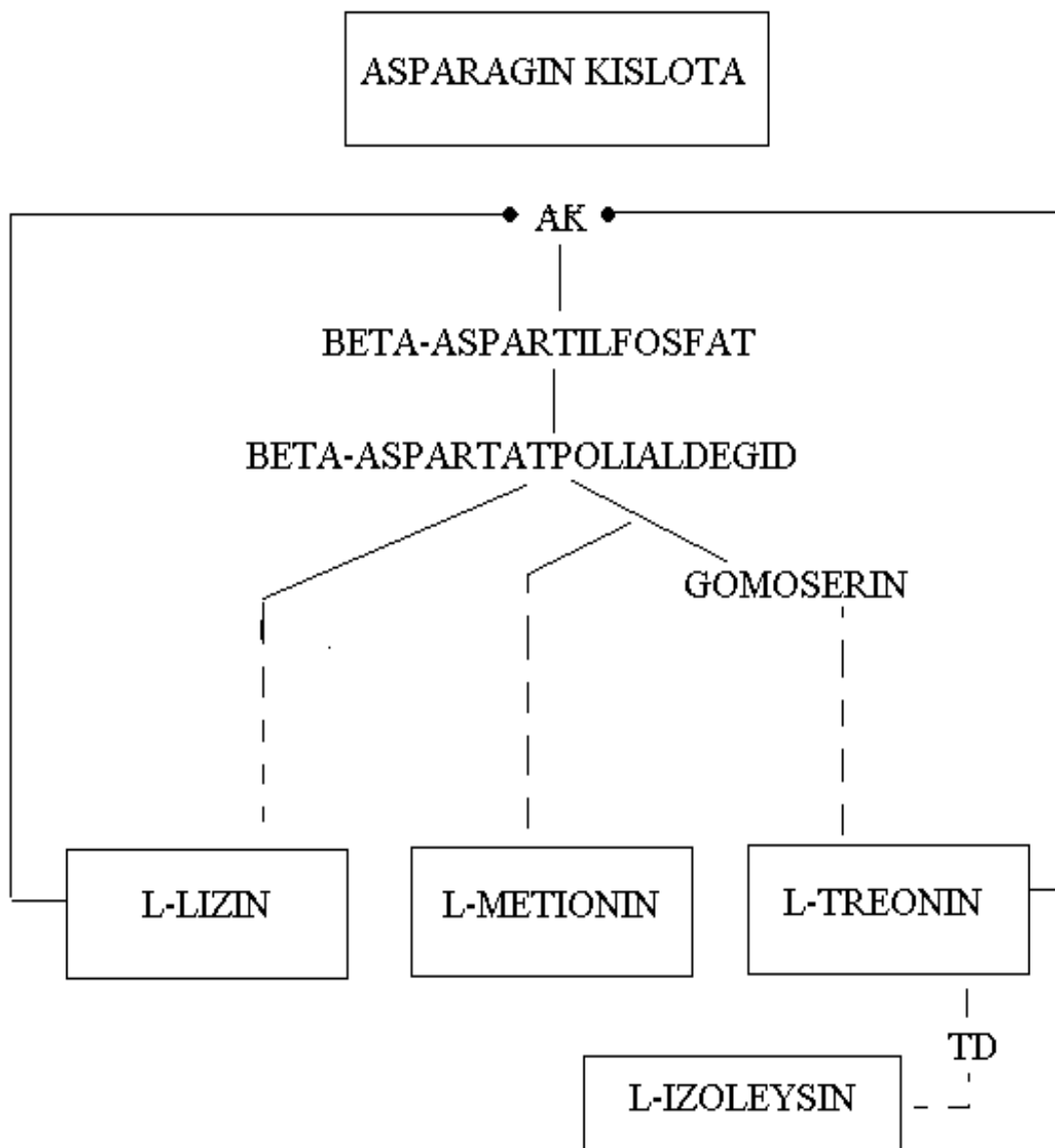
L-Lizin mikroorganizmlar tomonidan farqlanuvchi yo`llar yordamida sintezlanadi. Mikrosuvo`tlari, zamburug`lar, achitqilar lizinni alfa-ketoglutar kislotadan alfa-adipin kislotasiga aylantirish yo`li bilan sintezlaydi. Bu 2-Rasmda keltirilgan .

Bu uslubda ish yuritishda fermentlar faolligini boshqarish hanzugacha yyetarli darajada o`rganilgan emas. Shu sababli mutantlar orasida aminoadenilat yo`li bilan sintezlovchi xillari ajratib olinmagan va bu ishlar sanoat miqyosida yo`lga qo`yilmagan.

Yuksak o`simliklar, bakteriyalar, ba`zi suv o`tlari lizinni boshqa yo`l bilan biosintezlanishi ma`lum. Bu yo`l asparagin kislota orqali boshlanib alfa-diaminopimelin (DAP) kislotani hosil bo`lishi va uning lizinga aylanishi bilan nihoyasiga etadi. Aspartat oilasiga tegishli aminokislotalarning biosintezini boshqarilishi dastlabki ferment-beta-aspartokinaza (AK) darajasida yuz beradi. Lizinning produsentlari-glutamat hosil qiluvchi korinebakteriya: *Corynebacterium glutamicum*, *Brevibacterium flavum* lar yagona beta-aspartokinazaga ega, uning faolligi treonin va lizin o`rtasidagi o`zaro mutanosib holda sodir bo`ladigan ingibirlanish tamoyili asosida boshqariladi. Buni 3-Rasmda ko`rish mumkin:



2-Rasm. L-lizinning hosil bo`lish sxemasi



3-Rasm. Yuqsak o`simliklarda lizinning hosil bo`lish sxemasi

Treoninning sintezi gomoserindegidrogenaza (GD) ga bog`liq, lizinning sintezi esa, bu aminokislotani biosintezlanish yo`li tarmog`ining birinchi fermenti-digidrodipikolinat sintetaza (DDPS) tomonidan katalizlanadi. Lizin va treoninning sintezida sintez uchun xizmat qiladigan dastlabki modda umumiy bo`lib, u asparagin kislotaning yarimaldegidi hisoblanadi va korinebakteriyalarning yovvoyi shtammlarida asosan treoninni sintezi uchun sarflanadi, chunki GD ning faolligi DDPS ning faolligiga nisbatan 15 martaga yuqori bo`ladi, ya`ni lizinning biosintezida aslida hujayraning treonin, metionin va izoleysin bilan to`yinganidan keyin boshlanadi. Shu sababga ko`ra lizinni ko`p miqdorda ajratib olishni yo`lga qo`yish uchun bu metabolitlarni biosintezini blokada qilish lozim bo`ladi. Bunga erishish uchun esa, GD yoki gomoserinkinaza (GK) ni faolligini bo`g`ib qo`yish kerak bo`ladi. Glutamat hosil qiluvchi mikroblardan foydalanilganda, prototrof

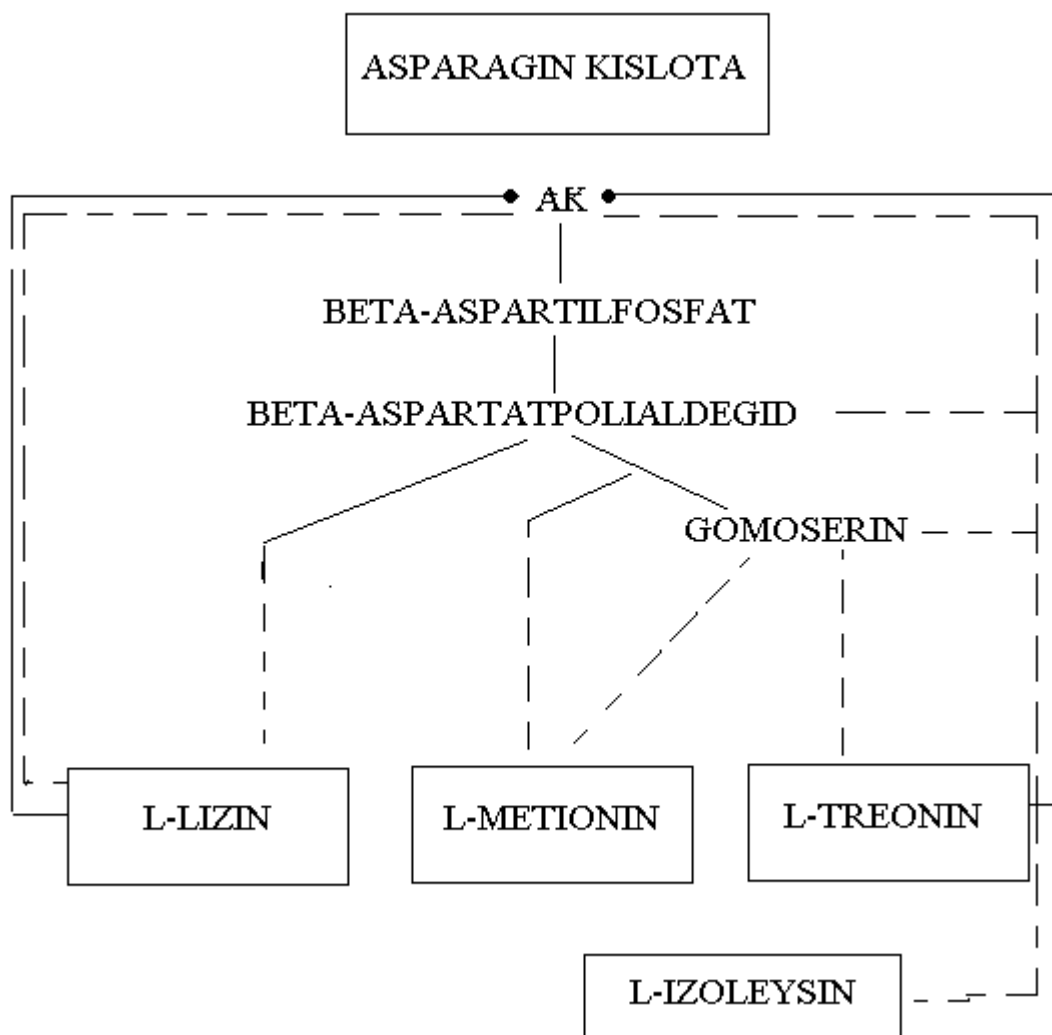
shtammlarga qarshi mutagen omillar ta'sir etdiriladi. Lizin hosil qiluvchi mutantlarning uchta sinfi ma'lum:

1. Gomoserin bo'yicha GD faolligisiz yoki treonin bo'yicha GK faolligisiz bo'lgan auktrotroflar. Lizinning eng ko'p yig'iladigan (sarflangan karbonsuvning 40 % gacha miqdorda) yo'li auktrotroflarning gomoserin yo'li hisolanadi. Chunki bu xil mutantlarda GD ni blokadasi treonin sintezini to'xtatadi va muhitda gomoserin (yoki treonin) ni miqdoriy jihatdan cheklab qo'yib AK ni ingibirlanishiga chek qo'yadi. Bu holatda asparagin kislotaning yarimaldegidi faqat lizin hosil qilish uchun sarflanali. Treonin bo'yicha auktrotroflar kamroq mahsuldor bo'ladi, chunki GD faolligi qisman saqlanganligi sababli sintezda ishtirok etadigan dastlabki mahsulotning bir qismi gomoserin sintezi uchun sarflanadi. *Coryn. glutamicum*ning gomoserin va treonin bilan bog'liq mutantlari mutagen (UB-nurlar, dietilsulfat, nitrozoetilmochevina) larning ta'sirida ko'p bosqichli tanlov asosida ajratib olingan.

2. Metionin va treonina sezgir shtammlar-*Brev. flavum*da GD faolligi 20-50 martaga pasaygan bo'ladi, lekin shunga qaramay, bu ferment hujayraning gomoserin bo'lgan ehtiyojini qondiradi va uni muhitga kiritish talab qilinmaydi. Bu xildagi mutantlar 20 g/l gacha lizin yig'ishi mumkin.

3. Lizinning analogrezistent protomorf produsentlari. Ularni selektiv uslub yordamida lizinning analoglari-aminoetilsistein (AES) dan foydalanib ajratib olinadi, chunki bu modda treonin bilan birgalikda korinebakteriyalarning o'sishini to'xtatadi. Bu xildagi mutantlar 15 g/l gacha lizinni yig'ishi mumkin. Hozirgi paytda analogo-rezistentlik va auktrotroflik tamoyillarini birgalikda qo'shib foydalanish asosida qand lavlagisi chiqindilarini oziqa muhiti sifatida ishlatib 40g/l gacha, sirka kislotali oziqa muhitida esa 70g/l gacha lizin yig'ilishiga erishish mumkin.

L-treonin ham xuddi lizin kabi sintezlanadi. Treoninni produsentlarini ajratib olishdagi seleksion ishlar ikkita oilaga mansub bo'lgan shtammlar, ya'ni korinebakteriyalar va enterobakteriyalar bo'yicha olib boriladi. Bu mikroorganizmlarda aminokislotalarning biosintezini nazorat qilinish tamoyili bir biridan tomoman farq qiladi. Korinebakteriyalarda 4-Rasmda ko'rsatilganidek biosintezning boshqariluvchi o'zaro mutanosib holda yuz beradigan ingibirlanish orqali, ya'ni muhitda izoleysin, metionin yoki lizinning yetishmovchiligi oshiqcha miqdorda treoninning sintezini keltirib chiqarmaydi, chunki u GD ni ingibirlaydi, shu sababga ko'ra o'zini oshiqcha miqdordagi sintezini oldini oladi. Korinebakteriyalardan treoninni produsent mutantlarini ajratib olishning yagona yo'li-treonina nisbatan sezgir bo'lmagan GD li boshqaruvchi mutantlarni seleksiyalashdan iboratdir. Selektiv agentlar sifatida treoninning analoglaridan, ko'pincha beta-oksinovalin, 2-amino-3-oksivalerian kislota (AOV) dan foydalaniladi. *Brev. flavum* mutantlari OAV ga chidamli va ikki xil boshqaruv mutatsiyasiga ega, ham GD ni, ham AK ni retroingibirlanishini izdan chiqaradi. Bu xildagi shtammlardan bir yo'la treonin ham, lizin ham ajraladi. Enterobakteriyalar tomonidan aminokislotalar biosintezini boshqarish izofermentlardan foydalanib differensial boshqarish tamoyiliga muvofiq amalga oshiriladi (4-Rasm).

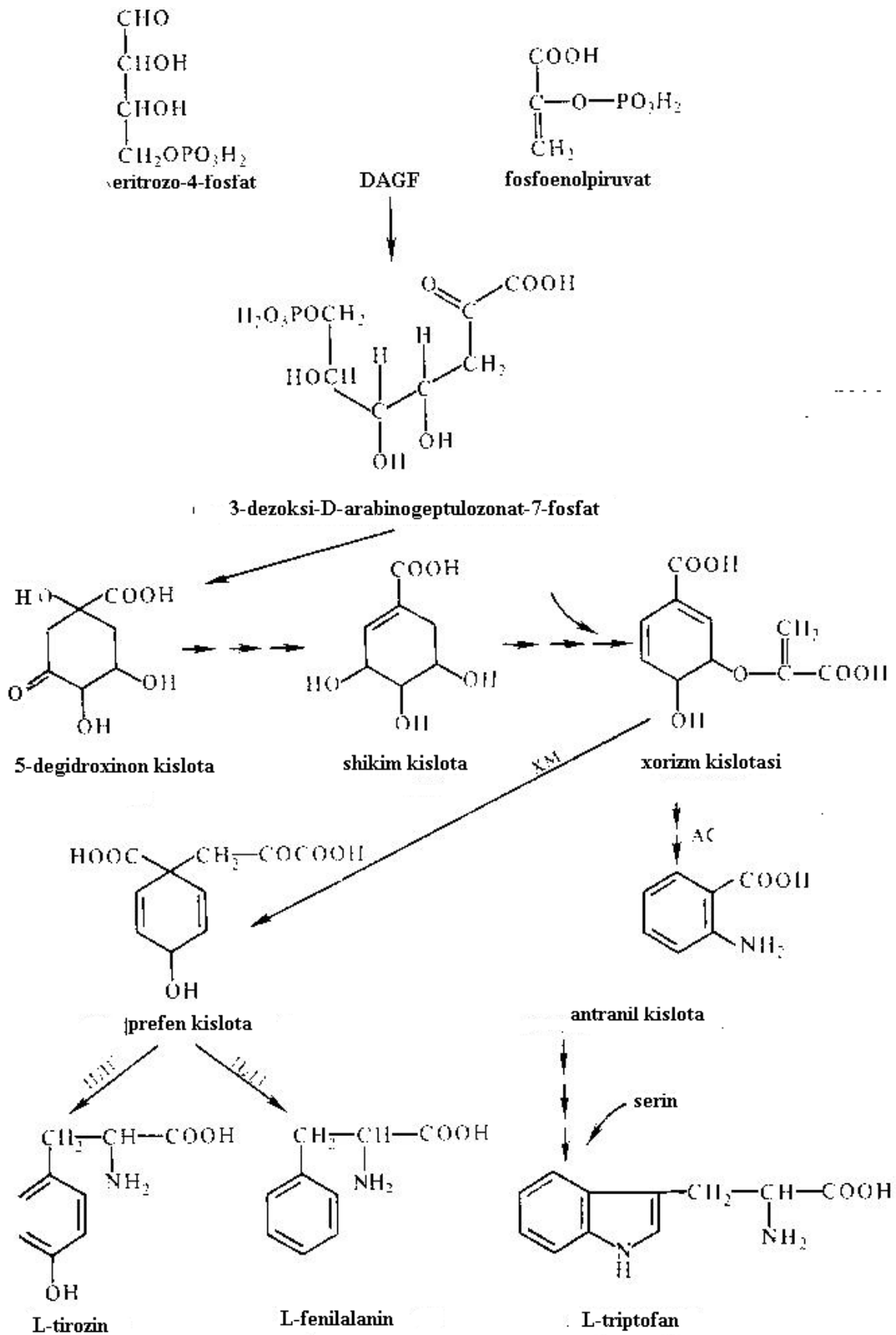


4-Rasm. L-treoninning sintezlanish sxemasi

Eisчерiһia colida uchta aspartokinaza (AK) va ikkita gomoserindegidrogenaza (GD) lar borligi aniqlangan. AK-1 treonin tomonidan ingibirlanadi va repressivlanadi, AK-2 metionin tomonidan repressivlanadi, AK-3 lizin tomonidan ham ingibirlanadi, ham repressivlanadi. AK-1 va AK-2 ga o`xshash tarzda GD-1 va GD-2 larning fermentativ faolliklari ham boshqariladi. Muayyan boshqaruv tizimi bo`yicha treoninning produsent-mutantlarini ajratib olishda biosintezning so`nggi mahsulotlari hisoblanmish aminokislotalarga nisbatan tanqislik mutatsiyasini kiritish, ya`ni uchlamchi auksotroflar ajratib olish kerak bo`ladi. Ilmiy adabiyotda *Eisчерia coli* negizida shu xildagi mutantlarni ajratib olingani haqida ma`lumotlar keltirilgan. Uchlamchi (DAP, metionin, izoleysinga bog`liq bo`lgan) auksotroflar yordamida 15-20 g/l treonin sintezlangan, bunda reaksiyon muhitda lizinning dastlabki mahsuloti DAP, metionin va izoleysinlar esa mutantni o`shishi uchun yetarli bo`lgan miqdorda bo`lgan. Bu narsa bunday mutantlarni sanoat ishlab chiqarishi miqyosida tanlab olishni qiyinlashtiradi.

Aromatik aminokislotalar. So`nggi paytda aromatik aminokislotalar-triptofan, fenilalanin va tirozinlarni produsent mikroorganizmlarini shtammlarini seleksiyalash katta amaliy ahamiyatga ega bo`lib bormoqda. Mikroob hujayrasida bu birikmalarni sintezi xorizm kislotasigacha umumiy yo`l bo`yicha borsa, keyinchalik ikkita

tarmoqqa ajraladi, ulardan biri triptofanning sinteziga qarab ketsa, ikkinchisi prefen kislota orqali tirozin va fenilalanin tomon yo`nalgan bo`ladi (5-Rasm):



5-Rasm. Aromatik aminokislotalar sintezi sxemasi

Aromatik aminokislotalarning mutant-produsentlarini ajratish bo'yicha olib boriladigan seleksion ish uchta oila vakillari: korinebakteriyalar (*Brev. flavum*, *Coryn. glutamicum*), basillalar (*Bac. subtilis*) va enterobakteriyalar (*E. coli*) orasida o'tkaziladi. Bu mikroorganizmlar uchun umumiy boshqarilish yo'li birinchi ferment bo'g'ini-3-dezoksirabinogeptulozo-7-fosfatsintetaza (DAGF) da joylashgan, lekin bu fermentning boshqarilish mexanizmi o'zaro farqlanadi. Korinebakteriyalarda DAGF ning faolligi fenilalanin va tirozinlar tomonidan o'zaro mutanosib ingibirlanishga duch keladi. Bu xildagi aromatik aminokislotalarning produsentlarini seleksiyalashda birinchi bosqichda umumiy dastlabki xom-ashyo mahsulot-xorizm kislotasi hosil qiladigan auksotrof-shtammlarning ajratilishi lozim bo'ladi. Triptofan produsentlarini seleksiyalash ishlarini olib borishda fenilalanin va tirozin bo'yicha auksotrof mutantlardan foydalaniladi; fenilalanin produsentlarini ajratishda esa tirozin bo'yicha auksotroflardan foydalaniladi. Bu mutantlarning mahsuldorligini oshirish uchun ular asosida boshqaruvchi mutantlarni ajratib olish va bu boshqaruvchi mutantlarda biosintezning birinchi fermentlari desensebillangan bo'lishi lozim bo'ladi. Triptofan produsentlari uchun bu narsani amalga oshirishda adenilatsiklaza (AS) ni desensebillaydigan uning analoglari (5-metiltriptofan, 6-ftortriptofan va boshqalar) ga nisbatan rezistent bo'lgan mutantlarni ajratish asosida ish yuritiladi. Bu xil mutantlar glyukozani to'g'ridan to'g'ri triptofanga aylantirishi mumkin va bunda mahsulot hosil bo'lish unumdorligi 10-12 g/l ga yetadi. Bosqichli tanlov asosida ajratib olingan fenilalanin produsentlari analoglar (p-ftorfenilalanin, p-aminofenilalanin va boshqalar) ga nisbatan chidamli bo'lgan shtammlar shakarli muhitda 20g/l dan ziyodroq miqdorda maqsadli mahsulot yig'ishi mumkin. Seleksion ishda muvaffaqiyatli ravishda foydalanilayotgan *Bac. subtilis* ham bitta DAGF ga ega uning sintezi tirozin va fenilalanin tomonidan repressivlanadi, faolligi esa, xorizm va prefen kislotalar tomonidan ingibirlanadi.

4. L-AMINOKISLOTALARNI MIKROBIOLOGIK USLUBDA SINTEZLASH VA SANOAT MIQYOSIDA ISHLAB CHIQARISH TEXNOLOGIYASI.

Tayanch iboralar: Bir bosqichli tizim, ikki bosqichli tizim, yem-ozuqa uchun olinadigan aminokislotalar, L-lizin (alfa-epsilon-diaminokapron kislotasi), ozuqa muhitini tayyorlash, sterillash, texnologik jihozlar, qurilmalar, o'stiriladigan bakterial material produsent, fermentyor qurilma, *Brevibacterium sp.*, *Coryn glutamicum*, suyuq lizin konsentratlari.

4.1. L-aminokislotalarni mikrobiologik sintezi haqida umumiy tushunchalar

Yuqori darajada tozalangan kristall aminokislota preparatlarini sanoat miqyosida ishlab chiqarishda ikkilamchi metabolitlarni hosil qilish va ajratib olish uchun qo'llaniladigan tipik sxemadan foydalaniladi. Eng ko'p qo'llaniladigan uslub har qanday aminokislota bir bosqichli mikrobiologik sintezlash uslubi bo'lib, dastlabki produsentlarni bir qancha bosqichlarda agarlashtirilgan muhitda dastlabki manba vazifasini bajaradigan namuna sifatida alohida kolbaxalarda o'stiriladi va

keyinchalik ularni inokulyatorlar tizimidagi o`stirish apparatlariga ko`chiriladi. Bundan keyin esa, mutantlarni sanoat ishlab chiqarishi miqyosida ishlaydigan fermentyorlarda o`stiriladi. Fermentatsiyani nihoyasiga yetkazgandan keyin mahsulotli aralashmani filtrlanishini osonlashtirish maqsadida produsent hujayralaridan xolis bo`lishga kirishiladi. Shu yo`sinda ajratib olingan suyuqlik sorbsion uslub yordamida bo`yoqli chiqindilardan tozalanadi. Maqsadli aminokislotalarni ion-almashinuvi xromatografiyasi yoki cho`ktirish uslublaridan foydalangan holda ajratiladi. Elyuatlar yoki dastlabki mahsulotli manbani konsentrlash ishlari vakuum-bug`latish (liofilizatsiya) yo`li bilan amalga oshiriladi. Bunda hosil bo`lgan texnik mahsulotni tozalik darajasini yanada oshirish uchun uni oldin to`yingan eritmada eritiladi va keyin qaytadan kristallizatsiyalanadi. Toza kristallangan mahsulotni ajratib olish jarayoni odatda tozalangan kristall mahsulotlarni liofilizatsiyalash va eng so`nggida qadoqlash orqali nihoyasiga yetkaziladi. Bu xildagi sanoat ishlab chiqarishi uchun aminokislotalar ajratib olishda muhitdagi utilizatsiyalanmagan dastlabki suyuq qoldiq va produsentning biomassa qoldig`i, ishlab chiqarish jarayonida ion-almashinuvi kolonkalarini oqar suv bilan yuvilgan yuvindilarini hammasini qo`shib, birlashtirib vakuum-bug`latkichda 10 % gacha namlik darajasigacha quritiladi.

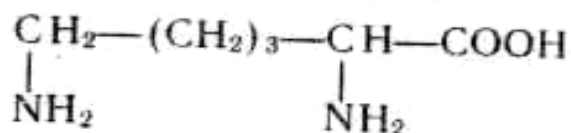
Tarkibida asosiy moddasi uncha ko`p (10 % dan oshiq) bo`lmagan aminokislotalarning yem-ozuqa preparatlarini ajratib olish texnologiyasi mikroob o`stirilgan suyuqlikni vakuum-bug`latishdan oldin stabillashtirish, undagi quruq moddalarni vakuum-bug`latkich qurilmada konsentrlash, bug`latilgan eritmaga tegishli miqdorda qo`shimchalar qo`shish asosida standartlash, hosil bo`lgan tayyor mahsulotni quritish va qadoqlash ishlarini o`z ichiga oladi.

Texnik yoki yem-ozuqa preparatlarini asosiy mahsulotga boy bo`lgan xillarini ajratib olishda aralashmani produsent hujayralaridan xolis qilinadi va undagi aminokislotalarni qisman konsentrlash maqsadida ion-almashinuvi xromatografiyasi yoki tuzlash yo`li bilan cho`ktirish ishi amalga oshiriladi.

Aminokislotalarni bir bosqichli uslub asosida ajratib olishda produsent sifatida auksotrof mutantlardan foydalanilgani, ular esa o`zlarini o`sishi va biosintezi uchun muhitda engil o`zlashtiriladigan karbon, azot, shuningdek vitaminlar kabi biofaol ikkilamchi metabolitlarning bo`lishini talab qilganligi sababli bu ishlarni tashkil qilishda antiseptika qoidalariga rioya qilishga to`g`ri keladi.

4.2. L-lizinni ajratib olish va uning asosida yem-ozuqa mahsuloti tayyorlash texnologiyasi

Lizin (alfa, epsilon-diaminokapron kislota) ning molekulyar massasi 146,19 Da. U suvda, kislotalarda, asoslarda yaxshi eriydi, spirtida qiyin erib, efirda umuman erimaydi. Lizin 224-225 °C da parchalanib ketadi. Geksonal plastinkalar yoki rangsiz ninachalar tarzida kristallanadi. Struktura formulasi quyidagicha:



Lizin aminokislotalari odam va hayvon organizmida hazm bo'ladigan oqsilning biologik qimmatini belgilaydi, ovqat hazm fermentlarini ajratilishini, hujayraga kalsiy elementini tashilishini ta'minlab organizmida umumiy azot muvozanatini yaxshilaydi. Bu aminokislotalarni hayvonlarning ratsioni tarkibiga juda kam miqdorda (0,1-0,4 %) kiritish yem-ozuqa tarkibidagi oqsilning o'zlashtirilish koeffitsiyentini oshiradi va natijada yem-ozuqa sarfini kamaytiradi.

***Oziqa muhitini, texnologik jihozlarni va kommunikatsiyalarni tayyorlash
hamda sterilizatsiyalash***

Sanoat ishlab chiqarishi miqyosida biosintez jarayonini tashkil qilish uchun ishni mikroorganizmlarni keyinchalik foydalanish maqsadida dastlabki o'stirish materialini inokulyatorlarda yoki mikroorganizmlarni o'stirish apparatlarida o'stirishdan boshlanadi. Lizinni produsentlari uchun asosiy karbon manbai sifatida oziqa muhitiga qand lavlagisi chiqindilari, sirka kislota yoki ularning aralashmasi solinadi. Azot manbai sifatida ko'pincha ammoniy tuzlari va mochevina, shuningdek makkajo'xori ekstrakti, oziq-ovqat va non sanoati hamda kazein gidrolizatlarini xizmat qiladi.

Kazein qoldig'i oziqa sifatidagi ahamiyatidan tashqari, mikroorganizmning o'sish omili vazifasini ham bajaradi, shuningdek uning tarkibida avksotrof mutant uchun zarur bo'lgan aminokislotalar va vitaminlar ham uchraydi. Biosintezning me'yoriy chegarada ketishi uchun muhitga makroelementlar: kaliy, fosfor, magniy qo'shish kerak bo'ladi. Muhitga mikroelementlarni qo'shish talab etilmaydi, chunki ular makkajo'xori ekstrakti va achitqi gidrolizatlarini tarkibida yetarli miqdorda uchraydi. Qand lavlagisi qoldiqlari tarkibida quruq modda (QM) hisobida 50 % gacha saxaroza bo'ladi. Makkajo'xori ekstrakti tarkibida esa, QM hisobida 48 % gacha shakar bo'ladi. Oziqa muhitining hamma komponentlari tarkibida amaliy jihatdan aminokislotalarning to'liq komplekti va biotin bo'ladi, natijada bu muhitda ishlab chiqarishda foydalanilayotgan shtammlariga emas, balki boshqa yovvoyi shtammlarning o'sishi va rivojlanishi uchun sharoit mavjud bo'ladi. Shu sababli biosintez jarayonini qat'iy aseptik sharoitlarda olib borish kerak bo'ladi. Fermentyorlar (inokulyatorlar) ni ishga tayyorlashda ishlab turgan qurilmalarni issiq va sovuq suv bilan yaxshilab yuviladi, keyin esa, apparatlar va kommunikatsiyalarni kuchli ravishda bug'lantiriladi. Sterilizatsiyani samarali bo'lishi uchun bug'lantirishni 135-140 °C da olib borish kerak. Lekin sterilizatsiya rejimi qurilma va uning qismlarining qanday materiallardan tuzilganligiga bog'liq bo'ladi. Agar uning qandaydir qismi haroratga chidamli bo'lmasa, unda sterilizatsiyani «sovuq» xilidan foydalanib, qurilmaga ishlov berishda bakteroksid agentlar (formaldegid, fenolning ba'zi hosilalari, xlororganik birikmalar, beta-propiolakton) qo'llaniladi. «Sovuq» sterilizatsiyadan keyin qurilma steril suv bilan to'liq, kimyoviy agentlarning qoldiqlaridan xolis bo'lgunga qadar yaxshilab yuviladi. Oziqa muhiti mahsulotlarini, shuningdek texnologik havoni tayyorlashni amalga oshirishda sterilizatsiya an'anaviy uslubda amalga oshiriladi. Muhitning eruvchi komponentlarini ma'lum darajagacha qizdiriladi va biroz shu sharoitda ushlab turiladi, keyin esa fermentatsiya harorati darajasigacha pasaytiriladi. Muhitning termolyabil komponentlarini, masalan qand lavlagisi chiqindilarini, oldindan 80 °C gacha qizdirib va doimo aralashtirib turib sterilizatsiyalanadi. Haqiqiy sterilizatsiyani amalga oshirishda aralashmani bug' bilan

120-122 °C da qisqa muddatda ushlab turiladi. Sovitilgan eritma siqilgan steril havo bilan birgalikda oldindan tayyorlab qo'yilgan fermentyorga yuboriladi. Muhitning qolgan barcha komponentlari fermentyorga yo'naltirilishdan oldin ketma-ket ravishda shu apparatning o'zida yoki unga paralel joylashgan aralashtirgichli reaktorda tegishli haroratga yetkazilib 1 soat ushlab turib sterillanadi. Produsentni o'stirish apparatida va fermentyorda ko'pik so'ndiruvchi (odatda sintetik tabiatli) modda qo'shib qattiq rejimda (harorat va davomiyligi jihatidan) alohida sterillanadi.

O'stirish materialini sanoat ishlab chiqarishi inokulyatorlarida yoki o'stirish apparatlarida ajratib olish

Bu juda kerakli texnologik jarayon bo'lib, sanoat ishlab chiqarishi miqyosida yuqori sifatli produsent biomassali hujayralarni ajratib olish va ularni fermentyorlarda o'stirish uchun kerak bo'lgan miqdorda yetkazishni nazarda tutadi. Mikroblarni o'stiradigan apparatlardagi, shuningdek asosiy fermentyorlardagi jarayonning boshlanishi, ularda sanoat ishlab chiqarishi miqyosida qo'llaniladigan shtammlarni o'stirish uchun ko'paytirishni o'z ichiga oladi. Produsentning xiliga qarab o'stiriladigan mikroblarning materialning o'stiriladigan apparatga kiritilishi ancha farqli ko'rsatkich darajasida bo'ladi, ya'ni uning miqdoriy ko'rsatkichi 1 dan 20 % gacha (odatda 3-5 %) bo'lishi mumkin. Mikroblarning o'stiriladigan apparatning alohida qismlarini konstruksiyasi (aralashtirish uslubi, ko'pikni mexanik so'ndirilishini samaradorligi va boshqalar) ga qarab to'ldiriladi, ko'pincha umumiy hajmning 0,5-0,7 qismini tashkil qiladi.

Muhitdagi aralashma doimo aralashtirilib turiladi va unga steril havoni bosim ostida kiritish yoki turbina aralashtirgichini 300 ayl. tezligi/min hisobida aylantirish orqali erishiladi. Produsent mikroblarni o'stirishda oziqa muhitini tarkibi o'stiriladigan shtammning xiliga va asosiy karbon manbasi xiliga bog'liq holda o'zgarishi mumkin. Masalan, lizinni ajratib olish uchun kerakli produsentni o'stirish uchun zarur bo'lgan oziqa muhitining tarkibi 4-Jadvalda keltirilgan:

4-Jadval

Lizinni ajratib olish uchun kerakli produsentni o'stirish uchun zarur bo'lgan oziqa muhitining tarkibi (% hisobida)

№	Moddalarning nomi	%
1	Qand lavlagisi chiqindisi (shakar miqdori bo'yicha)	7.5
2	Makkajo'xori ekstrakti (quruq modda hisobida 50 %)	2.0
3	Ammoniy sulfat	2.0
4	Kaliy fosfat bir almashingan	0.05
5	Kaliy fosfat ikki almashingan	0.05
6	Bo'r	1.0
7	Sintetik ko'pik so'ndirgich	0.1
8	Suv	Qolgan qism
9	Muhit pH	6.9-7.0

O'stiriladigan shtammni 28-32 °C da 18-24 soat oralig'ida va 1 minutda 1 hajm suyuqlikka 1 hajm havo sarflanishi sharoitida o'stiriladi. Jarayonning kechishini

boshidan oxirigacha muhit pH ni 7,0-7,2 chegarasida ushlab turiladi. Jarayonning nihoyasiga etishini muhit suyuqligini optik zichligi, hamda o'sib yetilgan mikrobu hujayralarning morfologik belgilariga qarab aniqlanadi. Lizin produsentlarini atsetat muhitida o'stirish qator xususiyatlari bilan tavsiflanadi. Muhitda atsetatni bo'lishi uch karbon kislotalari sikli fermentlari faolligini bo'g'ib qo'yadi, Shu sababli reaksiyon aralashma tarkibidagi substratning miqdoriy ko'rsatkichi 2 % dan oshmasligi kerak. Shu sababli uni reaksiyon muhitga bo'lib-bo'lib kiritiladi. Mikrobu biomassasini sanoat miqyosida ishlab chiqarishda sirka kislotani ammoniy atsetat bilan birga qo'shib ma'lum nisbatlarda muhitga kiritish yaxshi samara beradi, bunda bu nisbatni har xil shtammlar uchun eksperimental yo'l bilan alohida aniqlanadi. Bunda sirka kislotasi hisobiga sarhisob qilinganda atsetat ionlarining umumiy konsentratsiyasi 1,5-2,0 % dan oshmasligi lozim. Hujayralarning o'sishiga ham, lizinning biosintezini uchun ham substrat sifatida atsetat va engil o'zlashtiriladigan karbonsuv glyukoza yoki saxaroza xizmat qilganda eng istiqbolli natijaga erishilgan. Fermentatsiya jarayoni nihoyasiga yetganda mikrobu o'stiriladigan apparatda faglar, begona mikroflora bo'lmasligi va uning 1 ml da titri 10000000000 atrofida bo'lishi kerak. O'stirilgan produsent mikrobiologik nazoratdan o'tkazilgandan so'ng, uni sanoat miqyosida amalga oshiriladigan ishlab chiqarishda ishlatish uchun tavsiya qilinadi.

Sanoat miqyosidagi fermentyorlarda produsentni o'stirish va lizinni biosintezini amalga oshirish

Bu ishlarni hajmi 50,63 va 100 m³ bo'lgan standart bioreaktorlarda olib boriladi. Bu apparatlar sanoat ishlab chiqarishi talabiga mos bo'lgan produsentlarni aseptik sharoitlarda o'sishi va rivojlanishini ta'minlashi lozim, ular tegishli kommunikatsiyalar, issiqlik almashinuvi moslamalari, aralashtiruvchi moslamalar, tizimga oziqa muhiti manbayini kirituvchi shtuserlar, steril havoni, qo'shimcha oziqa ingredientlarini, muhit pH ni doimiy saqlash uchun kislotasi va ishqor eritmalarini tizimga kirituvchi moslamalar, ko'pik so'ndiruvchi va olingan tayyor mahsulotni tizimdan chiqaruvchi qurilmalarga ega bo'lishi kerak. Har xil shtamm-produsentlar uchun oziqa muhitini tarkibiy jihatlari o'zaro bir-biridan farqlanishi mumkin. Qand lavlagisi chiqindilari oziqa manbayi vazifasini bajarganda produsentlarni ajratib olish yoki ularni o'stirish apparatlarida mahsulot ajratib olish maqsadida o'stirganda o'zaro farqlanuvchi sharoitlarning mavjud bo'lishi mumkin. Masalan, yuqorida keltirilgan o'stirish apparatida mikrobnini o'stirishga va uni ko'paytirib olishga moslashtirilgan tarkibidagi oziqa muhitini sanoat miqyosi ko'lamida kengroq bo'lgan fermentyorlarda o'stirishga moslab o'zgartirish mumkin bo'ladi, buni 5-Jadvalda ko'rish mumkin.

O'stirish materiali oziqa muhiti hajmini 5-10 % miqdori hajmida fermentyorga o'tkaziladi. Fermentyorda ko'pik hosil bo'lish jadalligiga qarab, uning to'ldirilish koeffitsiyenti 0,6-0,75 ni tashkil qiladi. Fermentatsiya jarayonini aralashtirish jadalligi va aeratsiya (ozika muhiti hajmiga nisbatan har minutda havoning hajmini 0,8-1,0 hajmda kiritish) ga rioya qilingan holda 55 soatdan 72 soatgacha vaqt oralig'ida, bosimni 0,02-0,03 MPa gacha oshirib, haroratni doimiy ravishda 28-32 °C da, pH ni esa fermentatsiya jarayonini boshidan oxirigacha 7,0-7,5 atrofida ushlab turib, muhitga vaqti-vaqti bilan steril ko'pik so'ndirgich kiritish yo'li bilan olib boriladi.

Produsentlar birinchi kecha-kunduzda muhitning 25 % atrofidagi karbonsuvlari va umumiy azotini o`zlashtiradi, jumladan muhitda mavjud bo`lgan deyarli hamma aminokislotalarni to`liq o`zlashtiradi, amaliy jihatdan bu muddatda biomassa to`liq hosil bo`ladi.

5-Jadval

Lizinni sanoat miqyosida ajratib olish uchun kerakli produsentni o`stirish uchun zarur bo`lgan oziqa muhitining tarkibi (% hisobida)

№	Moddalarning nomi	%
1	Qand lavlagisi chiqindisi (shakarining miqdori bo`yicha)	7-12
2	Makkajo`xori ekstrakti (quruq modda hisobida 50 %)	1.2-1.5
3	Ammoniy sulfat	2.0
4	Kaliy fosfat bir almashingan	0.05
5	Kaliy fosfat ikki almashingan	0.05
6	Bo`r	1.0
7	Sintetik ko`pik so`ndirgich	0.1
8	Suv	Qolgan qism
9	Muhit pH	7.0-7.2

Mikrobning o`shishini ikkinchi bosqichi biomassani yig`ilishini keskin kamayishi va lizin aminokislotasining biosintezlanish tezligini 0,8-1,0 g (l.soat) ga oshishi bilan tavsiflanadi. Oziqa muhiti juda ham kambag`allashadi, uning pH ko`rsatkichi talay o`zgarishlarga duch keladi. Biosintez jarayonini nazorati mikrob o`stirilayotgan suyuqlikni optik zichligini (produsent hujayralarini miqdorini) aniqlash, substrat miqdorini aniqlash yoki pH ko`rsatkichlarining signaliga qarab hamda fermentativ muhitdagi kislorod miqdorini aniqlash orqali amalga oshiriladi. Biosintez jarayonining oxirida reaksiyon muhitdagi lizinning miqdori 40 g/l ga yetadi, muhitda qolgan substrat konsentratsiyasining miqdoriy ko`rsatkichi esa 0,5-1,0 % dan oshmaydi. Yig`ilayotgan lizinning miqdorini oshirish uchun karbon va azot manbai kamayganda, ularni qo`shimcha ravishda tizimga kiritib turilishi kerak bo`ladi. Shu yo`sinda vaqti-vaqti bilan qo`shimcha ravishda karbon va azot manbalarini tizimga kiritib turish orqali qo`shimcha ravishda 10 % gacha so`nggi mahsulotni ajratib olishga erishish mumkin bo`ladi. Qand lavlagisi oziqa muhiti vazifasini bajargan sharoitda lizin aminokislotasini ajratib olishda, uning mikrob o`stirilayotgan muhitdagi miqdorini 50 g/l gacha oshirish mumkin bo`ladi. Shakarning o`zlashtirilishini iqtisodiy samaradorlik koeffitsiyenti lizinga nisbatan sarhisob qilinganda 35 % ni tashkil qiladi.

Atsetat muhitida lizinning biomassasi substratini toksikligi tufayli uni faqat tizimga sirka kislotani bo`lib-bo`lib vaqti-vaqti bilan kiritish orqali samaraga erishish mumkin bo`ladi. O`stiriladigan mikrob materialini ajratib olishda bo`lgani kabi sirka kislotaning suyuq fazadagi miqdori 2,0 % dan oshmasligi kerak. Muhitga juda kam miqdorda shakar kiritish, masalan 1,5 % gacha to`yingingacha glyukoza kiritish, tizimda lizin hosil bo`lishini 30-50 % ga oshiradi. Lizin hosil qilish nuqtai nazardan atsetatni o`zlashtirilishi bo`yicha iqtisodiy samaradorlik koeffitsiyenti 27,0 % ga yetar

ekan. Bunday reaksiyon muhitdan foydalanish produsent tomonidan o`zlashtiriladigan biotinning miqdorini har bir litr muhit suyuqligiga 1mg ni tashkil qilar ekan, lekin bunda defisit aminokislotalarning ma`lum darajadagi mutanosibligini e`tiborga olgan holda ish yuritish lozim bo`lar ekan. Masalan, *Brevibacterium sp 22 L.* shtammidan 6-Jadvaldagi tarkibga ega bo`lgan ozuqa muhitdan foydalanilganda, treoninning metioninga bo`lgan nisbati 3:1, tiaminxloridning miqdori-0,04 mg/l, biotinning miqdori esa 0,05 mg/l bo`lishi kerak. Bunda tizimga uzluksiz uzatilayotgan atsetat 1 mol/l sirka kislota va 0,25 mol/l ammoniy atsetat holatida bo`lishi hamda u shunday tezlikda uzatilishi kerakki, umumiy atsetat ionining konsentratsiyasi 1,5 % oshmasin. Jarayonning kechishini 72-soatida lizinning konsentratsiyasi 34 g/l ga yetadi. Lekin ancha yuqori mahsuldor shtammlardan foydalanish va biosintezni amalga oshirishni optimal sharoitlarini tanlab olish real sanoat ishlab chiqarishida aralashmadagi lizin miqdorini 50 g/l gacha oshirish imkonini beradi. Ko`p lizinni sanoat miqyosida ishlab chiqarishda foydalaniladigan produsentlari ureaza faolligiga ega bo`lganligi sababli ularga oziqa manbayi sifatida siydikchilni kiritish ham mumkin bo`ladi. Lekin bunda har bir shtamm uchun eksperimental yo`l bilan lizinni eng ko`p miqdorda hosil bo`lishini inobatga olib ish yuritish kerak bo`ladi. Biosintez jarayonini bosqichlarida uning kechishi uchun shtammlarning xiliga qarab azot va karbonning nisbiy konsentratsiyalarida farqli jihatlar mavjudligi aniqlangan. Demak har xil shtammlar uchun har xil optimum nisbat bo`lishi mumkin ekan. Masalan, *Coryn. Glutamicum 95* uchun C:H nisbati =11:1 optimum hisoblanib, uni oshirganda lizin hosil bo`lishi oshsa, kamayganda lizinning o`rniga alanin yig`iladi. Fermentatsiya jarayonida aeratsiyaning yetarli darajada bo`lmasligi sut kislotaning hosil bo`lishiga olib keladi.

6-Jadval

Lizin aminokislotasini ajratib olishda foydalaniladigan *Brevibacterium sp 22 L.* shtammlari uchun zarur bo`lgan ozuqa muhitning tarkibi (% hisobida)

№	Moddalarning nomi	%
1	Ammoniy atsetat	1.5
2	Glyukoza	1.0
3	Bir almashingan kaliy fosfat	0.02
4	Magniy sulfat	0.04
5	Ammoniy sulfat	3.0
6	Soya uni gidrolizati (quruq modda hisobida)	1.5
8	Suv	Qolgan qism

Produsentning me`yoriy chegarada o`shishi va rivojlanishi uchun muhitda fosforning bo`lishi shart. Uni oziqa muhiti tarkibiga kaliyli tuzlar tarzida kiritiladi. Lekin fosforning muhitdagi miqdoriy ko`rsatkichlari 8-20 mg/ % chegarasida cheklangan bo`ladi. Muayyan konsentratsiyani bir pog`ona yuqoriga ko`tarish *Corin. glutamicum* produsenti uchun lizin hosil qilish jarayonini ikki martaga kamaytiradi. Lizinning barcha produsentlari u yoki bu darajada qator mikroelementlar: magniy, temir, mis, marganetsga nisbatan ehtiyoj bildiradi. Bu metallarni reaksiyon muhitga

sulfat kislotasi tuzlari holatida: ammoniy sulfat-0,03-0,05 %, qolgan tuzlarni kamroq, ya'ni 0,0008-0,001 % gacha bo'lgan miqdorda kiritiladi. Agar makkajo'xori ekstrakti, kand lavlagisi chiqindilari va boshqa komponentlar tarkibida bu mikroelementlar yetarli miqdorda bo'lsa reaksiya muhitga maxsus ravishda temir, mis va marganetslarni kiritilmaydi. Lizinni mahsulot sifatida ishlab chiqarish samaradorligi fermentatsiya jarayonini asosiy parametrlariga: harorat, erigan holdagi kislorod konsentratsiyasi, jarayonni o'tkazish muddati, o'stiriladigan mikroorganizm materialining dozasi va uning yoshiga bevosita bog'liq bo'ladi. Lizin aminokislotasi produsentlarini o'sishi, rivojlanishi va boshqa aminokislotalarning biosintez uchun 28-30 °C optimal harorat hisoblanadi. Produsentni o'stirish jarayonida haroratni 5 °C oshirish hujayralarning avtolizini tezlashtiradi va lizinning muhitga ancha kam miqdorda yig'ilishini sababchisi bo'ladi. Haroratni optimalga nisbatan 5 °C ga pasaytirish lizin mahsulotini hosil bo'lishini iqtisodiy jihatdan zarar keltiradigan darajaga olib keladi, chunki biosintez jarayoni 12-24 soatga uzayadi va muhitning pH ko'rsatkichi 6-8,5 ko'rsatkich chegarasidagi o'zgarishlarga duch keltiradi. Hozirgi kunda sanoat ishlab chiqarishi miqyosida foydalaniladigan shtammlar uchun optimum pH chegarasi 7,0-7,5 ni tashkil qiladi. Lizinning har xil produsentlari kislorodga nisbatan har xil talabni namoyon qiladi, lekin biosintez jarayoni uch karbon kislotalar siklining degidrogenazalari va glioksil sikli fermentlarining yuqori darajadagi faolligini talab qilganligi tufayli shtammlarni o'stirish kuchli aeratsiyani talab qiladi. Demak bu shtammlar suyuq fazada erigan kislorod miqdorini optimal darajada bo'lishini talab qiladi. Reaksiya muhitda aeratsiyaning yetarli bo'lmashligi lizinning hosil bo'lishini kamaytirib, alanin va sut kislotaning hosil bo'lishini kuchaytiradi. O'ta kuchli aeratsiya esa biomassaning juda ham ko'payishiga olib keladi, lekin bunda ham lizinning miqdori kamayadi. Jarayonni kechishida kislorod konsentratsiyasini nazorat qilishni portsiyal bosim (pO_2) ni aniqlash orqali amalga oshiriladi. Dastlabki biomassani jadal hosil bo'ladigan va lizinning maksimal sintezlanadigan paytida ya'ni, 16 soatdan 20 soatgacha bo'lgan oraliqda O_2 ko'rsatkichi keskin pasayib ketadi, bu narsa esa aminokislotani biosinteziga salbiy ta'sir ko'rsatadi. Shu narsa aniqlandiki, fermentyorda portsiyal bosimning pasayganida unga yo'naltirilayotgan erigan kislorodning konsentratsiyasi 20-30 % dan kam bo'lmashligi kerak. O'stirish materialining miqdori sanoat ishlab chiqarishi fermentatsiyasi uchun 1-5 % atrofida bo'lishi kerak bo'ladi, o'stirish material dozasini oshirganda, iqtisodiy koeffitsient ko'tariladi. Hujayralarning o'sishi va lizin biosintezini maksimumi o'zaro bir biriga mos bo'lmaganligi, ya'ni butun biomassaning hosil bo'lishi dastlabki 12-18 soat ichida yuz bersa, lizinning ko'zga ko'rinarli miqdorda sintezlanishi biomassa o'sishini sekinlashganida boshlanadi. Lizinning hosil bo'lish jarayonini boshlanishidan keyin produsent hujayralarning kattaligi maydalashadi. Lizin biosintezini boshlanishini o'ziga xos tavsifi, shundan iboratki, bunda auksotrof mutantlar tomonidan muhitdagi defisit aminokislotalar, masalan, treonin to'liq o'zlashtirilib qo'yiladi. Bu omillar fermentatsiya jarayonini mikrobiologik va biokimyoviy nazorat qilishda foydalanish imkoniyatini yaratadi. Jarayonning nihoyasida hosil bo'lgan suyuq aralashma lizin va boshqa metabolizm mahsulotlaridan tashqari, produsent biomassasi va muhitdagi o'zlashtirilmay qolgan oziqa moddalaridan tashkil topgan bo'ladi. Mikroorganizmlarni o'stirish yo'li bilan sanoat

ishlab chiqarishi miqyosida qo`yilgan maqsadga muvofiq ravishda suyuq lizin konsentrat (SLK) va lizinli quruq konsentrat (LQK) lar holatidagi texnik preparatlarni, shuningdek yuqori darajada tozalangan yem-ozuqa va oziq-ovqat hamda tibbiyot sanoati uchun yuqori darajada tozalangan kristall preparatlarni ajratib olish mumkin bo`ladi. Bu preparatlarni ajratib olishda har biri uchun o`ziga tegishli bo`lgan texnologiyalaridan foydalaniladi. Tovar holatida ishlab chiqariladigan SLK va LQK lar tarkibida chorva mollariga qo`shimcha ravishda beriladigan bu mahsulotlar tarkibida uning oziqa qimmatini oshiruvchi boshqa birikmalar, masalan B₁, B₂, B₃, B₆, PP vitaminlar va boshqalar uchraydi.

SLK (suyuq lizin konsentrat) preparatini sanoat miqyosida ishlab chiqarish

SLK ni sanoat miqyosida ajratib olish texnologiyasi mikroob o`stirilgan suyuqlikni mutloq quruq modda darajasining 40 % darajasigacha bug`lantirishga asoslangan. Buning uchun muayyan suyuqlikni oldindan 95-100 °C gacha qizdiriladi so`ng ko`p korpusli vakuum-bug`latkich qurilmaga yo`naltiriladi va 3,5-4 soat mobaynida bug`lantiriladi. Uzoq muddat bug`lantirilganda lizin kamayishi mumkin, shuning uchun aralashmani oldin suyuq fazani uning hajmiga nisbatan 0,4 % miqdorda 25 % li natriy giposulfit yordamida stabillanadi, keyin esa xlorid kislotasi yordamida pH ni 4,5-5,0 ga yetkaziladi. Bunda lizinning monoxlorgidratini termik ta`sirga chidamli bo`lib qoladi. Shu xildagi stabilizatsiya va nordonlashtirish tadbiri lizinni 5-15 % gacha yo`qotmasdan saqlab qolish imkonini beradi. Bu texnologiya asosida ajratib olingan SLK ni qayshqoqligi 0,65x10⁻³ kg (m.s) ga, muzlash harorati -18 °C, solishtirma og`irligi 1,15-1,30 ga pH 4,5-5,0 ga teng bo`lib, o`zining xossalari o`zgartirmasdan 3 oy saqlanishi mumkin ekan. Bu mahsulot LQK ga nisbatan biologik qiymati yuqoriroq sanaladi. Tayyor mahsulot temir yo`l sisternalariga solib ist`emolchiga yuboriladi

LEOK (lizinning yem-ozuqa konsentrat) preparatini sanoat miqyosida ishlab chiqarish

LEOK preparatini sanoat miqyosida ishlab chiqarish SLK asosida amalga oshiriladi.

Buning uchun suyuq konsentrat purkagich quritqichda 90 °C dan oshiq bo`lmagan issiq havoda 4-8 % namlik darajasigacha quritiladi, 20 kg dan etib polietilen xaltachalarga joylashtiriladi. Bu xil konsentrat quruq modda hisobiga 15-20 % gacha lizinning monoxlorgidratini, 14 % gacha boshqa aminokislotalar, 15-17 % gacha oqsil, 10-13 % gacha betain va 20-25 % gacha kul moddalaridan tashkil topadi, o`zining tarkibi bo`yicha amaliy jihatdan SLK dan farq qilmaydi. Lekin bu texnologiya asosida ajratib olingan LEOK juda gigroskopik bo`lib saqlash jarayonida yirik bo`lakchalarga aylanadi va undan kombinatsiyalab yem-ozuqa tayyorlashda qiyinchilik tug`iladi. Bu kamchilikdan xolis bo`lish uchun SLK ni bug`lantirib quritish vaqtida unga suyak uni, so`ndirilmagan ohak, bentonit, bug`doy kepagi qo`shiladi. Ko`pincha bug`doy kepagi qo`shiladi. Buning uchun SLK ni 35-40 % gacha konsentrlab unga kepakni shunday hisobda qo`shiladiki, aralashmaning namligi 70 % ga yetsin va hosil bo`lgan massa granula hosil qilish darajasida bo`lsin. Shu xil qo`shimcha qo`shilgan LEOK tarkibida 7-10 % gacha lizin bo`ladi, u sepilib ketadigan va nogigroskopik xossaga ega.

Yuqori darajada konsentrlangan yem-ozuqa preparatlarini sanoat miqyosida ishlab chiqarish

Yuqori darajada konsentrlangan yem-ozuqa preparatlarini olishda mikroblar aralashmani oldindan sulfat kislotada yordamida pH 1,6-2,0 gacha nordonlashtiriladi. Bunda lizin molekulasini ikki valentli kation holatiga o'tadi, bu narsa uning keyinchalik ionitda sorbsiyalanishiga imkon beradi. Nordon holatga keltirilgan eritma ammoniyli shaklda KU-2-8 sulfokationitini solib to'ldirilgan ion-almashinuvi kolonkalariga yo'naltiriladi. Adsorbsiya jarayoni o'tkazilgandan so'ng sorbitni suv bilan yuviladi. Produsentning hujayra qoldiqlari va adsorbsiyalanmagan boshqa komponentlar texnologik oqova sifatida utilizatsiyaga duch keladi. Ionalmashinuvini ta'minlaydigan kolonkalaridagi lizin (adsorbsiyalangan umumiy miqdordan 80-90 %) lizin 0,5-5,0 % ammiak eritmasi bilan elyutsiyalanadi. Elyuatni vakuum yordamida 60 °C da 30-50 % quruq modda hosil bo'lgunga qadar bug'lantiriladi va so'ng konsentrlangan xlorid kislotada yordamida uning pH ko'rsatkichi 4,9 ga olib kelinadi. Hosil bo'lgan lizinning monoxlorhidrati quritish qurilmasiga yo'naltiriladi. Ishlab chiqarishning so'nggi mahsuloti LEOK preparati tarkibida lizin monoxlorhidratning miqdori 70 % ga yetadi. Tarkibida produsent hujayralari, aminokislotalar va boshqa qoldiqlar, shuningdek lizinning iz qoldiqlari bo'lgan texnologik oqovalar va yuvindi suvlar birga qo'shiladi va 10 % namlik darajasigacha quritiladi. Olingan mahsulot yem-ozuqa mahsuloti bo'lib, uning tarkibida 40 % gacha oqsil moddalari bo'ladi. Undan chorva mollarini boqishda foydalaniladi.

Lizinning yuqori darajada tozalangan preparatini sanoat miqyosida ishlab chiqarish

Lizin va boshqa aminokislotalarni mikroblar o'stirilgan tindirilgan suyuqliklardan ajratib olinadi, lekin bu ishni amalga oshirishda aralashma produsent hujayralaridan va bo'yoqli birikmalardan xolis bo'lishi lozim. Buning uchun biosintez nihoyasiga yetgandan keyin aralashma qo'shimcha ravishda stabillashtirilmagan holda filtratsion qurilmaga yo'naltirilib, produsentning biomassasidan va muhitda mavjud bo'lgan karbonatlardan va fosfatlardan xolis qilinadi. Nam cho'kma alohida hajmli idishga, u yerdan esa quritish uchun yo'naltiriladi. Quruq bioshrot qishloq xo'jalik hayvonlarini yem-ozuqasini boyitish uchun foydalaniladi. Yuqoridagi tartibda tozalangan filtrat faollashtirilgan ko'mir yoki anionitlardan o'tkazilib adsorbsiya yo'li bilan aralashmadagi pigmentlardan ham tozalanadi. Shu yo'sinda ajratib olingan pH 7,0 ga teng bo'lgan eritma ionalmashinuvi qurilmasiga yo'naltiriladi. Kristall lizinni ajratib olishning keyingi bosqichi yuqorida keltirilgan lizinning yuqori darajada konsentrlangan preparatini ajratib olish texnologiyasiga o'xshash bo'lib, farqli jihati faqat lizinning monoxlorhidrati olish bosqichida kuzatiladi. Lizinning monoxlorhidrati eritmasi 60 °C da qo'shimcha ravishda vakuum-bug'lantirgandan keyin 12-14 °C gacha sovutiladi, hosil bo'lgan lizingidroxloridning kristallari azot bosimida filtrlanadi, qolgan eritmani yana vakuum-bug'latish bosqichiga qaytariladi. Agar cho'kmaga tushgan kristallar pigmentlar bilan bo'yalgan bo'lsa, unda filtrlashdan bir yo'la kristallizatorga yo'naltiriladi, u yerda 70 °C da 3-4 hajmdagi deionlangan suvda eritiladi. So'ng bu massani sovutiladi, sorbent orqali o'tkazib pigmentlardan xolis qilinadi va so'ng vakuum-bug'latishga yo'naltiriladi. Lizinning tozalangan konsentratiga unga nisbatan 3-4 karra ko'p miqdorda etanol qo'shiladi va

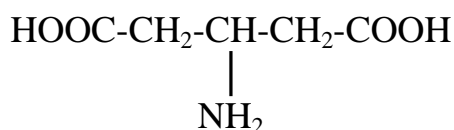
suvli-spirтли eritmada kristallizatsiyalanadi. Cho`kmaga tushgan kristallar filtrlanadi va toza etanol bilan yuviladi. Suvli-spirтли qoldiq regeneratsiya uchun qaytariladi. Tayyor kristall mahsulot vakuumda 60 °C da quritiladi. Lizinning ajratilish bosqichida hosil bo`lgan umumiy miqdordan ajratiladigan toza qismi 75 % ni tashkil qiladi. Tayyor mahsulot L-lizin monoxlorhidrat bo`lib, undagi asosiy mahsulot 97-98 % ni tashkil qiladi va namliga 0,5 % ni, kul 0,3 % ni, erish harorati 210 °C ni tashkil qiladi. Ishlab chiqarish jarayoni tayyor mahsulotni qadoqlash, taxlash va uni omborga joylashtirish bilan nihoyasiga yetadi.

5. L-GLUTAMIN KISLOTA, L-TRIPTOFANNI MIKROBIOLOGIK USLUBDA SINTEZLASH VA SANOAT MIQYOSIDA ISHLAB CHIQRISH

Tayanch iboralar: L-glutamin kislota, alfa-aminoglutar kislota *Sorun.glutamicum*, *Micrococcus*, *Microbacterium*, *Brev. flavum*., bir bosqichli uslub, ikki bosqichli uslub, L-triptofan, alfa-amino-beta-indolil propion kislota, *Bac. Subtilis*, *C.utilis*, triptofanni yem-oziqa konsentrat (TEOK).

5.1. L-glutamin kislotani mikrobiologik uslubda sintezlash va ajratib olish texnologiyasi

Glutamin kislotani formulasi quyidagicha:



Bu kislota ancha miqdorda o`simlik va hayvonlar oqsillari tarkibiga kiradi. U almashinmaydigan aminokislotalar jumlasiga kirmaydi, lekin uning asosida odam va hayvonlar organizmini me`yoriy faoliyatini ta`minlash uchun zarur bo`lgan muhim fiziologik faol moddalar sintezlanadi. Glutamin kislotadan oziq-ovqat sanoatida foydalanish imkoniyatlari keng, shuningdek tibbiyotda undan jigar va buyrakni zaharlanishi bilan bog`liq bo`lgan kasalliklarni davolashda foydalaniladi.

Natriy glutamat (mononatriyli tuzi) ni ovqat mahsulotlarini ancha muddatlarda saqlanishini va shirinlik sifatini oshirishni nazarda tutib, konservalangan va muzlatilgan holda saqlash maqsadida qo`shimcha tarzida kiritiladi.

Sanoat miqyosida glutamin kislotani va uning asosida natriy glutamatni bir qancha uslublardan foydalangan holda, ya`ni: akrilonitrildan ko`p bosqichli kimyoviy sintez yo`li bilan, shuningdek qand lavlagisi qoldiqlari yoki oqsil gidrolizatlaridan foydalangan holda mikrobiologik bir bosqichli va ikki bosqichli texnologiya asosida ajratib olinadi. Hozirgi kunda ko`proq qo`llaniladigan uslub glutamin kislotani qand lavlagisi qoldiqlaridan foydalangan holda bir bosqichli mikrobiologik sintez yo`li bilan ajratib olish uslubidir. Bu uslub bugungi kunda ham eng istiqbolli uslub bo`lib qolmoqda. L-Glutamin kislotani sanoat miqyosida biosintezlashda L-lizinni ishlab chiqarishda qo`llanilgan mikroorganizmlardan, ya`ni *Coryn.glutamicum* va *Brev.flavum* dan foydalaniladi. Bulardan tashqari sanoat produsentlari sifatida bakteriyalarning *Micrococcus* va *Microbacterium* shtammlaridan foydalanish mumkin.

Glutamin kislotani mo`l miqdorda ishlab chiqarish uchun alfa-keto-glutar kislotani qahrabo kislotaga aylanishi izdan chiqqan ferment tizimli shtammlaridan foydalaniladi. Bunda agar muhitda o`stirilayotgan mikrobnining alanindegidrogenazasi va laktatdegidrogenazasini biosintezida tanqislik sezilsa, muhitda alanin va sut kislotasini biosintezi uchun kerak bo`lgan muhitdagi karbonsuvlar sarflanmay qoladi va natijada glutamin kislotaning hosil bo`lishi kuchayadi.

Sanoat miqyosida glutamin kislotasi ishlab chiqarilishida karbon manbayi sifatida engil assimilyatsiyalanuvchi qand lavlagisi yoki kraxmal gidrolizati tarkibida uchrovchi karbonsuvlar (saxaroza va glyukoza) dan foydalaniladi. Azot manbayi sifatida siydikchildan, ba`zan ammoniy xlorid va ammoniy sulfatdan hamda makkajo`xori ekstraktidan foydalaniladi. Makkajo`xori ekstraktini tarkibida biotinning miqdori ko`p bo`lganligi sababli undan faqat inokulyat va o`stirish materialini olishdagina foydalaniladi. Qand lavlagisi chiqindisini tarkibida biotinning miqdorini ko`p bo`lishi, uni biosintez uchun ishlatiladigan asosiy xom-ashyo sifatida ishlatilishini cheklaydi. Glutamin kislotani produsentlarini barchasi biotinning miqdori bilan, ba`zilar esa tiaminning miqdoriy ko`rsatkichlari bilan bog`liq bo`lib, bunda biotinning miqdoriy ko`rsatkichi 1 l muhitdagi aralashma hisobiga 2-5 mkg dan oshmasligi lozim. Bu vitaminning muhitda ko`proq miqdorda bo`lishi produsent hujayralarining o`sishiga hamda alanin, sut, qahrabo, asparagin kislotalarning hosil bo`lishini kuchayishiga olib keladi, buning natijasida esa, glutamin kislotani miqdoriy ko`rsatkichi kamayib ketishi kuzatilar ekan. Biotinning ingibirlovchi ta`sirini pasaytirish uchun oziqa muhitiga ba`zi spirtlar, sirt tarangligi yuqori moddalar, antibiotiklar (penitsillinlar, tetrosiklinlar) ni qo`shish lozim bo`ladi. Muhitga sirt tarangligi yuqori moddalarni 0,01-0,2 % gacha miqdorda yoki benzilpenitsillinning kaliyli tuzidan (1 l muhitdagi aralashma hisobiga 4-6 mingdan bir birlik) qo`shish produsentning biosintetik qobiliyatini 15-45 % ga oshiradi va aralashmadagi glutamin kislotaning miqdorini 50 g/l gacha yetishiga olib keladi. Foydalaniladigan shtammning hususiyatlariga bog`liq holda biosintez jarayonini amalga oshishi uchun oziqa muhitiga qo`shiladigan siydikchilning miqdori 1,0-2,05 % tashkil qiladi. Biosintez jarayoni uchun optimal sharoit yaratish va ishlab chiqariladigan bir litr reaksiyon suyuqlik hisobiga hujayralarning asosiy massasini hosil bo`lishi nihoyasiga yetganidan keyin muhitga yana ozgina miqdorda siydikchil kiritish lozim bo`ladi. Siydikchilning reaksiyon muhitdagi miqdoriy ko`rsatkichi 0,8 % dan oshmasligi, eritmaning pH esa, 6,8-7,8 atrofida bo`lishi lozim. Muhitda azotning miqdorini kam bo`lishi glutamin kislotaning hosil bo`lishiga xalaqit berib, alfa-ketoglutar kislotaning ko`p miqdorda yig`ilishiga olib keladi.

L-Glutamin kislotani bir bosqichli uslub yordamida ajratib olish

Produsentni o`stirish va glutamin kislotasini biosintezini amalga oshirish texnologiyasi L –lizinni ajratib olishda qanday texnologik sxemadan foydalanilgan bo`linsa, aynan shu texnologik sxemani qo`llash orqali amalga oshiriladi. Shu sababli bu o`rinda produsentni o`stirish va biosintezni amalga oshirish borasida ayrim farqlanuvchi jihatlarnigina ko`rib chiqish bilan chegaralansa bo`ladi. Produsentni o`stirishning har bir bosqichi 24 soat (ishni probirkada amalga oshirishning boshlanishidan tortib, to o`stirilgan materialni ko`paytirish qurilmasiga o`tkazgungacha bo`lgan vaqt) oralig`ida barcha operatsiyalar aseptik sharoitda olib

borilishi lozim. Oziqa muhitini tarkibi bir shtammdan boshqa shtammga o`tishda juda kam o`zgaradi va o`stirish materialini olishning oraliq bosqichlarida amaliy jihatdan o`zgarmaydi. Faqat produsentni o`stirish apparatida o`stirilganda oziqa muhitiga 0,1 % steril sintetik ko`pik so`ndirg`ich qo`shiladi.

Sanoat ishlab chiqarishi uchun xizmat qiladigan *Coryn.glutamicum* shtammidan o`stirish materiali ajratib olishda 7-Jadvaldagi tarkibga ega bo`lgan ozuqa muhitidan foydalaniladi.

7-Jadval

Coryn.glutamicum shtammidan o`stirish materiali ajratib olishda foydalaniladigan ozuqa muhitining tarkibi (% hisobida)

№	Moddalarning nomi	%
1	Qand lavlagisi chiqindilari	8.0
2	Makkajo`xori ekstrakti	0.3
3	Ammoniy xlorid	0.5
4	Ikki almashingan kaliy fosfat	0.05
5	Ammoniy sulfat	0.03
6	Suv	Qolgan qismi
7	Muhit pH	7.0-7.2

Glutamin kislotani biosintezlash bosqichida oziqa muhiti sifatida foydalaniladigan komponentlar yuqoridagi komponentlardan tashkil topgan bo`lishi va bunda faqat makkajo`xori ekstrakti va ammoniy sulfat o`rniga 2 % li siydikchil ishlatilib, qand lavlagisi chiqindilari miqdorini 20 % gacha oshirish, qo`shimcha 1 % gacha bo`r va 0,1 % gacha ko`pik so`ndirgich qo`shilishini talab qilinadi. Biomassani aerob sharoitlarda har litr muhit suyuqligi hisobiga 6-8 g gacha miqdorda mutloq quruq modda hisobiga yig`ilishiga erishish uchun produsentni dastlab hajmi 2 m³ li inokulyatorda, keyin esa hajmi 5 m³ li o`stirish apparatida o`stiriladi. Hosil bo`lgan mikrobl o`stirish materialini konsentratsiyasi 5-6 % (ishlab chiqarish apparatidagi muhit suyuqligi tarkibini umumiy hajmi hisobida) ni tashkil qilganda uni asosiy fermentyorga o`tkaziladi.

Biosintez jarayonini qat`iy aseptik sharoitda apparatning to`lg`azilish koeffitsiyenti 0,7 bo`lgan, hajmi 50 m³ li fermentyorda, 48-52 soat davomida va 1 minutda 1 hajm muhitdagi suyuqlik hisobiga 1 hajm havo sarflanishi inobatga olingan jadal aeratsiya (80-85 mg O₂/(l.m)) li sharoitda amalga oshiriladi. Haroratni jarayonning kechishini hamma bosqichlarida doimiy ravishda 28-30 °C atrofida ushlab turiladi. Biosintetik jarayonning nihoyasida shtamm o`stirilgan suyuqlik tarkibida 45 g/l hisobida glutamin kislotasi hosil bo`ladi. Sarflangan shakarining miqdoriga nisbatan hosil bo`lgan glutamin kislotaning miqdori 45-50 % ni tashkil qiladi. Glutamin kislotani ajratib olishda uni o`ta toza holda olish nazarda tutiladi va keyingi texnologik sxema bu kislotani oziq-ovqat mahsulotlari va dorivor moddalar tarkibiga qo`shishni hisobga oladi. Reaksiyon muhitdan glutamin kislotani ajratib olish va keyingi tozalash ishlarini farmakopeya me`yorlari doirasida olib borish quyidagi ketma-ket texnologik operatsiyalarni o`tkazishni talab qiladi.

Mikrob o`stirilgan suyuqlikka dastlabki ishlov berish

Reksion muhitga so`ndirilmagan ohak qo`shiladi va keyin oshiqcha miqdordagi kalsiy ionlari fosfat kislota yordamida cho`ktiriladi. Bunda hosil bo`lgan cho`kma produsent hujayralari va oshiqcha chiqindi moddalarning ajralishini tezlashtiradi.

Cho`kmani ajratib olish

Reksion mahsulot sentrifugalanadi yoki bosim ostida filtrlanadi.

Filtratni tindirish

Reksion mahsulotni qoramtir rangga bo`yab turgan pigment qoldiqlardan tozalashdan iborat. Buning uchun filtratni faollashtirilgan ko`mir bilan ishlov beriladi yoki IA-1 anionitida ion-almashinuvi sorbsiyasi o`tkaziladi.

Tindirilgan glutamin kislotasini konsentrlash

40-60 °C da vakuum-bug`latish o`tkaziladi, bunda glutamin kislotaning eritmasidan 50 % dan 80 % gacha suv bug`lantiriladi.

Glutamin kislotaning kristallarini izoelektrik nuqtada cho`ktirish

Bundan oldingi bosqichda olingan konsentratga xlorid kislota qo`shib pH 3,2 (glutamin kislotaning izoelektrik nuqtasi) ga yetkaziladi va eritmani 4-15 °C gacha sovutiladi. Operatsiyani birinchi bor o`tkazganda 77 % glutamin kislota kristallansa, ikkinchi bor o`tkazganda bu ko`rsatkich 87 % gacha oshadi. Ajratib olingan kristallarning tozalik darajasi 88 % ga etadi. Keyingi qayta kristallizatsiyalarni o`tkazish tozalik darajasini 99,6 % gacha ko`tarish imkonini beradi, bu tozalik darajasi farmakopeya talablariga to`liq javob beradi.

Glutamin kislota kristallarini uni yuqoridagi darajaga keltirilgandan so`ng ajratish

Bunga erishish uchun yuqorida keltirilgan tarzda ishlov berilgan glutamin kislotasi aralashmasi sentrifugalanadi va dekantatsiya qilinadi, dekantant yana vakuum-bug`lantirish bosqichiga qaytariladi. Ajratib olingan kristallar distillangan suv bilan yuviladi va quritiladi.

Glutamin kislota kristallarini quritish

Bu jarayon vakuumda yoki 60-70 °C gacha qizdirilgan havo oqimida amalga oshiriladi.

Natriy glutamat (HOOC-CH₂CH₂CH(NH₂)COONa·H₂O) ni ajratib olish

Qayta kristallangan glutamin kislotasini namli kristallarini natriy gidroksidi bilan ishlov berish asosida amalga oshiriladi. Buning uchun namli kristallar ma`lum hajmdagi suvda eritiladi va 45-50 % li o`yuvchi natriy eritmasi bilan neytrallanadi, pH 6,8 ga yetkaziladi va keyin filtrlanadi. Natriy glutamatning tindirilgan eritmasi vakuumda 60 % gacha quruq modda hosil bo`lgunga qadar bug`lantiriladi va keyin kristallizatsiyalanadi. Kristallizatsiyani uch kecha-kunduz davomida haroratni asta-sekin pasaytirish yo`li bilan o`tkaziladi. Natriy glutamat kristallarini sentrifugalash yo`li bilan ajratib olinadi va iliq havo oqimida quritiladi.

MRTU 18/210-68 talablariga muvofiq oziq-ovqat tarkibiga qo`shish uchun javob beradigan natriy glutamat quyidagi tarkibga (% hisobida) ega bo`lishi lozim:

Asosiy mahsulot miqdori	- 94 dan kam bo`lmagan miqdorda
Natriy xlorid	- 5 dan oshiq bo`lmagan miqdorda
Namlik	-1 dan oshiq bo`lmagan miqdorda

Umumiy azotning miqdori - 7,02 dan kam bo`lmagan miqdorda.

Glutamin kislotani ikki bosqichli uslubda ajratib olish

Bu ishni amalga oshirishda alfa-ketoglutar kislotadan transamidaza yoki glutamatdehidrogenaza ishtirokida kechadigan quyidagi o`zaro ta`sirlanish reaksiyalaridan foydalaniladi:

I variant –ammokislotalarning qayta aminlanishi:

Alfa-ketoglutar kislota + aminokislota-----→L-glutamin kislota+Transamidaza+alfa ketokislota;

II variant qaytariluvchi aminlanish:

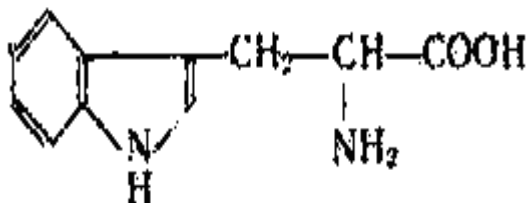
Alfa-ketoglutar kislota + NH₄⁺ + NADH-----→L-glutamin kislota+N₂O+ glutamatdehidrogenaza+NAD⁺

Har ikkala holatda alfa-ketoglutar kislota glutamin kislotani biosintezida dastlabki mahsulot vazifasini bajaradi.

Bu reaksiyalarni amalga oshirish uchun manba sifatida alfa-ketoglutar kislota va tegishli ferment tizimini bo`lishi talab qilinadi. Ushbuni birinchisini amalga oshirish uchun arzon xom-ashyodan foydalanib ko`p miqdorda alfa-ketoglutar kislota ishlab chiqaradigan mikroorganizmlarni tanlash lozim bo`ladi. Alfa-ketoglutar kislotasini produsenti sifatida *Pseudomonas* va *Escherichia* lar bo`lishi mumkin, agar bu maqsadda *Kluyverd citrophila* dan foydalanilsa alfa-ketoglutar kislotaning yig`ilish chiqimi 57 % ga yetar ekan. *Candida* avlodiga mansub bo`lgan achitqi-zamburug`lar n-parafinlarda o`stirilganda alfa-ketoglutar kislotani pirouzum kislota bilan birgalikdagi aralashmasi 6:1 nisbatda hosil qiladi. Bunda biosintez natijasida o`zlashtiriladigan karbonvodorodlardan hosil bo`ladigan mahsulotning iqtisodiy samara koeffitsiyenti 90 % ga yetar ekan. Transamidaza fermenti produsentlari vazifasini har xil mikroorganizmlar, masalan, *E.coli* bajarishi mumkin. Aminoguruhning donori sifatida asparagin kislota yoki alanin xizmat qilishi mumkin. Qaytariluvchi aminlanishni *Pseudomonas* dan foydalanib amalga oshiriladi.

5.2. L-triptofanni mikrobiologik uslubda sintezlash va ajratib olish texnologiyasi

Triptofan (alfa-amino-beta-indolil propion kislota) almashinmaydigan aminokislotalar guruhiga kiradi. Uning strukturaviy formulasi quyidagicha:



Uning miqdori o`simlik oqsillari tarkibida uncha ko`p bo`lmaydi. Hayvon organizmi uchun unga bo`lgan talab uncha yuqori bo`lmasada, uni yem-ozuqa tarkibiga qo`shib berish qishloq xo`jalik hayvonlarini ratsionini boyitadi. Bundan tashqari L-triptofanning o`ta tozalangan 99 % gacha tozalikka ega bo`lgan preparatlaridan tibbiyot uchun davolash komponentlari ishlab chiqarishda va biokimyoviy tatqiqotlarda foydalaniladi. L-triptofanni tibbiyot, qishloq xo`jaligi va ilmiy tadqiqot ishlarini olib borish uchun mo`ljallangan har xil tozalik darajasida

ajratib olish texnologiyasi ishlab chiqilgan va ishlab chiqarishga joriy etilgan. Sanoat miqyosida triptofanni ishlab chiqarishni bakterial-shtammlar yordamida tirozin va fenilalanin yetishmasligi sharoitida amalga oshirish ham, L-triptofanni hosil qilish uchun xizmat qiladigan biosintezni har xil achiq fermenti tizimidan foydalangan holda transformatsiyalash orqali ham ajratib olish mumkin.

Triptofanni bir bosqichli biosintezlashda bakteriyalarning sporali shtamm-mutantlari *Bac.subtilis* yordamidan foydalaniladi va bunda har 1 l reaksiyon suyuqlik hisobiga 10 g triptofan sintezlanadi. Triptofanni ikki bosqichli uslubda sanoat miqyosida ishlab chiqarish uchun *C.utilis* ning ferment tizimi yordamida antranil kislotani L-triptofanga transformatsiyalash orqali amalga oshiriladi va bunda reaksiyon muhitda mahsulotning miqdori 6 g/l ga etadi.

L-triptofanni bir bosqichli biosintezlash uslubi

Triptofanni produsentini o`stirish, uni ajratib olish va tozalash, hamda uning asosida yem-ozuqa va yuqori darajadagi tozalikka ega bo`lgan preparatlarni ajratib olishga tegishli ishlar amaliy jihatdan L-lizindagi mikrobiologik ishlab chiqarish bosqichlaridagini takrori hisoblanadi. Shuning uchun asosiy texnologik jarayonlarning ba`zi xususiyatlarinigina keltirib o`tish bilan kifoyalanamiz.

Produsentni o`stirishda odatda 8-Jadvaldagi tarkibga ega bo`lgan ozuqa muhitidan foydalaniladi.

8-Jadval

Triptofanni produsentini o`stirish uchun zarur bo`lgan ozuqa muhitining tarkibi (% hisobida)

№	Moddalarning nomi	%
1	Saxaroza (texnik)	10.0
2	Makkajo`xori ekstrakti	2.0
3	Siydikchil	0.5
4	Ammoniy sulfat	0.1
5	Kaliy fosfat bir almashingan	0.06
6	Kaliy fosfat ikki almashingan	0.14
7	Natriy xlorid	0.05
8	Suv	Qolgan qism
9	Muhit pH	7.0-7.2

Inokulyatorida va o`stirish apparatida o`stirish materialini ajratib olish bosqichida saxarozadan tashqari hamma komponentlarni yuqorida keltirilgan tarkibda olinadi, saxarozani esa, undagidan ikki marta kam miqdorda olinadi.

Boshqa aminokislotalarni ajratib olishdagi kabi steril ko`pik so`ndirgichning 0,1 % li miqdoridan foydalaniladi. Mikrobnini o`stirish vaqti va harorati o`zaro mos holda 20 soat va 37 °C ni tashkil qiladi. Asosiy fermentatsiya uchun yo`naltiriladigan tayyor o`stirish materialining miqdori 5-10 % dan oshmaydi. Biosintez jarayonining davomiyligi 37 °C da 48 soatdan oshmaydi. Muhitning aeratsiyalanish darajasi 3,6-4,0 g O₂/(l.soat) ni tashkil qiladi. Triptofanning yem-ozuqa konsentrati (TEOK) ni ajratib olish uchun produsentning biomassasidan ajratmasdan turib mikroblini

suyuqlikni tarkibida 30-40 % gacha quruq modda hosil bo`lgunga qadar vakuum-bug`latish yo`li bilan konsentrlanadi va uni purkagichli qurutqichda 110-120 °C da quritiladi. Yuqori darajada konsentrlangan triptofanni produsentli suyuqlikdan hujayra elementlari va erimay qolgan chiqindilari ajratib olingan filtratdan olinadi. Bunda asosiy texnologik operatsiyalarning ketma-ketligi quyidagicha bo`ladi:

- produsent biomassasini filtrlash yoki sentrifugalash yo`li bilan ajratish;
- filtratni xlorid kislota bilan pH 1,0 gacha nordonlashtirish va hosil bo`lgan cho`kmani ajratish;
- H-shaklidagi sulfokationit KU-2-8 to`ldirilgan kolonkada triptofanni adsorbsiyalash;
- adsorbsiyalangan triptofanni 5 % li suvli-izopropanolli ammiak eritmasi bilan desorbsiyalash, bunda sorbsiyalangan triptofanning 90 % elyutsiyalanadi;
- elyuatni vakuum-bug`latkichda 60-70 °C da konsentrlash (buning natijasida 80-90 % li suvli-spirtli fraksiya haydaladi) va keyin konsentratni 4-6 °C gacha sovitish;
- triptofanni uning suvli-spirtli eritmasidan kristallizatsiyalash;
- kristallarni aralashmadan ajratish va uning suyuq qismini vakuum-bug`latkichga qaytarish;
- kristallarni etanol bilan yuvish va 60°C li vakuum-bug`latkichda quritish.

Ushbu sxema bilan ish yuritganda triptofanning texnik preparatini olishga erishiladi. Yuqori darajadagi tozalikka ega bo`lgan va tarkibida 99 % asosiy mahsulot bo`lgan triptofan preparatini ajratib olish uchun etanolda yuvilgan kristallarni suvda eritiladi va 65 % li etanolda yoki 60 % li izopropanolda qayta kristallanadi. Qoldiq suyuqlik qaytadan vakuum-bug`latkichga qaytariladi, hosil bo`lgan kristallar esa vakuumda 60°C da quritiladi.

Tozalangan triptofan preparatini ajratib olish jarayonida hosil bo`lgan chiqindilari: produsent biomassasi va kristallizatsiya suyuqliklarining tarkibida ancha miqdorda triptofan bo`lishi tufayli ularni dastlabki o`stirish suyuqligi bilan aralashtirib qo`shiladi bu aralashmadan yem-ozuqa mahsuloti olishda foydalaniladi.

L-triptofanni ikki bosqichli uslubda biosintezlash

Bu uslub asoschida ish yuritilganda birinchi bosqichda aseptik sharoitda *C.utilis* shtammlari achitqi zamburug`i probirkadan tortib, to fermentyorgacha mikroorganizm biomassasini maksimal darajada yig`ish maqsadida o`stirib ko`paytiriladi, ikkinchi bosqichda shu bioreaktorda yig`ilgan biomassa yordamida dastlab hosil bo`lgan mahsulotni transformatsiyalanadi. Dastlabki o`stirish materiali muhitida 28-30 °C da 24 soat davomida mikroorganizmlarni o`stirib ko`paytiriladi. *C.utilis* produsentining ferment tizimlarini hosil qilish uchun o`stirish kolbalariga 9-jadvaldagi tarkibga ega bo`lgan oziqa muhiti tavsiya etiladi.

O`stirib ko`paytirilgan biomassaning tarkibida 3-5 g achitqi materiali bo`lib, undan sanoat miqyosida ishlatiladigan fermentyordarda o`stirib ko`paytirishda foydalaniladi. Sanoat ishlab chiqarishi uchun tayyorlanadigan oziqa muhitini asosiy komponentlari o`stirib ko`paytirish uchun foydalaniladigan komponentlarga tamoman o`xshash, uning farqli jihati faqat qand lavlagisi chiqindilari konsentratsiyasini yuqorida keltirilgan ko`rsatkichdan 6,2 % gacha kamaytirishni talab qiladi.

9-Jadval

C. utilis produsentining ferment tizimlarini hosil qilish uchun zarur bo'lgan oziqa muhitining tarkibi (% hisobida)

№	Moddalarning nomi	%
1	Qand lavlagisi chiqindisi	10.4
2	Siydikchil	0.5
3	Ikki almashingan kaliy fosfat	0.01
4	Kalsiy xlorid	0.01
5	Magniy sulfat	0.005
6	Suv	Qolgan qism
7	Muhit pH	7.5-8.0

Birinchi bosqichda achitqi zamburug'ini dastlabki 24 soat oralig'ida jadal aeratsiyali sharoitda oziqa muhitiga 7 g O₂/(l.soat) dan kam bo'lmagan miqdorda havo yuborib, aseptik sintetik ko'pik so'ndirgichdan foydalangan holda o'stirib ko'paytiriladi.

Ikkinchi bosqichda produsent (uni 24 soat ichida o'stirib ko'paytirilgandan so'ng) ning oziqa muhitiga antranil kislotaning 5 % li spirtli eritmasi va siydikchilning 50 % li eritmasi kiritiladi. Aeratsiya jarayoni jadalligini ikki karra, ya'ni 3 gO₂/(l.soat) gacha kamaytiriladi. Muhitga antranil kislota va siydikchilni kiritgandan keyin 4 soat vaqt o'tishi bilan qand lavlagisi chiqindisini 25 % li eritmasi qo'shiladi. Biosintez jarayonini davom ettirib, muhitdagi aralashmaga har 6 soatdan keyin antranil kislota va siydikchil, har 12 soatdan keyin qand lavlagisi chiqindisi kiritiladi.

Biosintetik jarayon 144 soat davomida olib borilib, uning dastlabki 24 soati produsentni o'stirish, ya'ni kerakli bo'lgan faol ferment tizimini hosil qilish uchun sarflansa, qolgan 120 soati antranil kislotani triptofanga transformatsiyalanishini amalga oshirish uchun sarflanadi. Tayyor mahsulotli suyuqlikning tarkibidagi triptofan 6,0g/l ga yetsa, undagi quruq modda miqdori 8-13 % ga yetadi va bunda ish nihoyasiga yetgan hisoblanadi. Tayyor mahsulotli suyuqlikka keyingi ishlov berish yuqorida keltirilgan sxemaga asosan amalga oshiriladi. Antranil kislotani triptofangacha biosintezlanishidan keyin qolgan, tozalanmagan qismidan triptofanning yem-oziqa konsentrati (TEOK) preparati olinadi. U quyidagi tarkibga ega bo'ladi (% hisobida): oqsil moddalari -48-54; umumiy triptofan -1-3; boshqa aminokislotalar-6; namlik-10; vitaminlar (mg/kg hisobida): B₁-15-18; B₂-24,5-32,5; PP-620-680.

6. QISHLOQ XO'JALIGI UCHUN ANTIBIOTIK MODDALARNI BIOSINTEZLASH TEXNOLOGIYASI

Tayanch iboralar: antibiotik, siklik, asiklik, aromatik, xinon, geterosikllar, azot tutuvchi geterosikllar, peptidlar, 7-xlortetrasiklin, 8-oksitetrasiklin, terravit E (eruvchi), terravit O (oziqaviy), *Act. Rimosis*, *Bac licheniformis*, polipeptid

antibiotik, dekapeptid, D-asparagin kislota, L-asparagin kislota, L-gistidin, izoleysin, L-leysin, L-lizin, L-sistein, grizin, streptotripsin, beta epsilon-diamino kapron kislota, streptolidin, alfa-D-gulozalin, alfa-tiloza, N-metil-2-dezoksistreptamin, *Act. hydroscopicus*, fitobakteriomitsin, streptotripsin, *Actinomyces lavendulae*, ion-almashinuv kolonkasi, anionit, kationit, *Act. Polimicini*, trixotsetin, izokreton kislota, trixotekolon.

6.1. Qishloq xo`jalik uchun antibiotik moddalarni sintezlash bo`yicha umumiy tushunchalar

Antibiotiklar yoki antibiotik moddalar to`g`risidagi an`anaviy tushunchalar, ularni zamonaviy tibbiyot va veterinariya amaliyotida qo`llanilishi tufayli paydo bo`ldi. Ba`zi antibiotik preparatlar hayvonlarning o`shishini stimullashda, o`simlik kasalliklariga qarshi kurashda foydalanilsa, boshqalari oziq-ovqat mahsulotlarini konservalashda va ilmiy-tadqiqot ishlarini olib borishda (biokimyo, molekulyar biologiya, genetika, onkologiya sohalari bo`yicha) foydalanib kelinmoqda.

«Antibiotik» atamasi M.M.Shemyakin, A.C.Xoxlovlar (1961) qalamiga mansub bo`lib, ularning fikricha bu xil moddalar jumlasiga har qanday organizmlarning modda almashinuv mahsulotlarining mikroorganizm (bakteriyalar, zamburug`lar, viruslar) larning nobud bo`lishi, o`shishi va rivojlanishini tanlov asosida bo`g`ib qo`yish xususiyatiga ega bo`lgan moddalar kiradi.

Hozirgi kungacha ma`lum bo`lgan antibiotiklar kimyoviy tuzilishiga qarab quyidagi guruhlarga tasniflanadi:

- 1) asiklik birikmalar (yog` kislotalari va terpenlardan tashqari);
- 2) alisiklik birikmalar (jumladan tetrasiklinlar);
- 3) aromatik birikmalar;
- 4) xinonlar;
- 5) tarkibida kislorod bo`lgan geterosiklik birikmalar;
- 6) tarkibida azot tutuvchi geterosiklik birikmalar;
- 7) peptidlar.

Jami antibiotiklarning uchdan bir qismini kimyoviy tuzilishi aniqlangan, ularning yarmini kimyoviy sintez asosida olish mumkin. Shu sababli antibiotiklarni mikrobiologik uslub yordamida ajratib olish eng dolzarb masalalardan biri hisoblanadi.

Mikroorganizmlar tomonidan antibiotiklarni sintezlanishi-antagonizmni namoyon bo`lishini shakllaridan biri bo`lib, evolyusiya jarayonida shakllangan va mustahkamlangan, ya`ni bu har bir tur uchun maxsus hisoblangan moddalar almashinuvini tavsiflovchi antibiotik moddalarni hosil bo`lishini ta`minlovchi irsiy xususiyat hisoblanadi. Antibiotik begona mikroorganizm hujayrasiga ta`sir etib, uning rivojlanishiga putur yetkazadi. Ba`zi antibiotiklar bakteriyaning ko`payish davrida uning hujayra po`stini sintezlanishiga xalaqit yetkazadi, boshqalari sitoplazmatik membranalarga ta`sir etib, ularning o`tkazuvchanligini o`zgartiradi, yana uchinchi xillari moddalar almashinuvini ingibitorlari sifatida ta`sir ko`rsatadi.

Hozirgi kungacha 3000 dan ziyodroq antibiotiklarning mavjudligi aniqlangan, lekin ulardan faqat 150 xili amaliy jihatdan foydalanilab kelinmoqda. Biz quyida mikroorganizmlarning metabolizm mahsulotlaridan qishloq xo`jalik hayvonlari yem-

oziqasi tarkibiga qo`shimcha sifatida qo`shib beriladigan va o`simliklarni muhofaza qilish vositasi sifatida foydalaniladigan xillarini ishlab chiqarish texnologiyasiga to`xtalib o`tishni ma`qul deb topdik.

Ko`p yillar davomida antibiotiklardan qishloq xo`jalik hayvonlari va parrandalarni o`shishini stimullovchi, o`simliklarning kasalliklariga va achish jarayonlari bilan bog`liq sanoat ishlab chiqarishida begona mikrofloraga qarshi kurash vositalari hamda oziqa mahsulotlarini konservantlari sifatida foydalanilib kelinmoqda. Ulardan qishloq xo`jaligida samarali foydalanish chorva mollari va parrandalarni kasalliklari va o`limini kamaytirish, ular tomonidan iste`mol qilinadigan yem-oziqani o`rtacha 5-10 % ga kamaytirish imkonini beradi. Cho`chqachilikda antibiotiklardan foydalanish bir yilda har 1000 bosh cho`chqadan qo`shimcha ravishda 100-120 s go`sht, 1000 bosh tovuqdan 15 ming donagacha tuxum yetishtirish imkonini beradi.

Antibiotiklarning ta`sir etish mexanizmlarini to`liq o`rganilgan deb bo`lmaydi. Aftidan, hayvon organizmiga antibiotiklarning past konsentratsiyadagi miqdorini ta`siri ikki xil omilga ko`ra: ichak mikroflorasiga ta`sir etish orqali yoki hayvon organizmiga bevosita ta`sir etish orqali yuz beradi

Birinchi holatda antibiotiklar vitaminlar va boshqa biofaol moddalarning biosintezini ta`minlovchi hamda patogen mikroflorani rivojlanishini bo`g`ib qo`yuvchi foydali mikroorganizmlarni sonini oshiradi. Antibiotiklar ichakda mavjud bo`lgan mikroorganizmlarga ta`sir etib, ular orasida hayvon uchun kamroq ziyon keltiruvchi barqaror shtammlarni shakllanishiga olib keladi. Bu moddalar hayvon organizmi uchun zararli bo`lgan biologik faol moddalarini o`zlashtirib va patogen yoki shartli patogen tavsifli toksinlar hosil qiluvchi mikroblarni miqdorini kamaytiradi. Antibiotiklar hayvon ichagida mikroorganizmlarning siljib ko`chishini ta`minlaydi; ularning ta`sirida subklinik infeksiyalarning susayishi, ichakdagi pH ko`rsatkichini pasayishi, organizm hujayralarini bo`linishini jadallashtirishga yordam beradigan sirt tarangligini kamayishi kuzatiladi

Ikkinchi holatda hayvon organizmida gormonlar ta`sirining sinergizmi kuzatilib, bunda o`shish gormonlarning miqdori oshadi, ovqat iste`mol qilish jarayoni tezlashadi, organizmning tashqi noqulay sharoitlarga moslashish qobiliyati kuchayadi. Antibiotiklar ta`sirida hayvonning vitaminlarga bo`lgan talabi susayadi, to`qimalar tomonidan vitaminlarning sintezi kuchayadi, karotindan shakarning va vitamin A ning sintezlanishi stimullanadi, fermentlarning sintezlanish tezligi oshadi, hamda chiqindi moddalar kam miqdorda hosil bo`ladi. Bundan tashqari to`qimalarning absorpsion qobiliyati oshib, metabolitlarni qayta ishlatilishi stimullanadi. Yem-oziqa preparatlari tozalanmagan, lekin produsentning quritilgan biomassasi bo`lib, uning tarkibida antibiotiklardan tashqari aminokislotalar, fermentlar, B guruhi vitaminlari va boshqa biologik faol moddalar bo`ladi. Ajratib olingan preparatlar faolligiga yoki tarkibiga kirgan asosiy moddaning miqdoriga qarab hamda tarkibidagi vitamin B₁₂ ning miqdorini e`tiborga olib yoki olmasdan standartizatsiyalanadi. Sanoat miqyosida ishlab chiqariladigan hamma yem-oziqa antibiotiklar:

- a) terapevtik maqsadlarda qo`llanilmaydi;
- b) amaliy jihatdan ichak yo`lidan qonga so`rilmaydi;
- c) organizmda o`zining strukturasi o`zgartirmaydi;

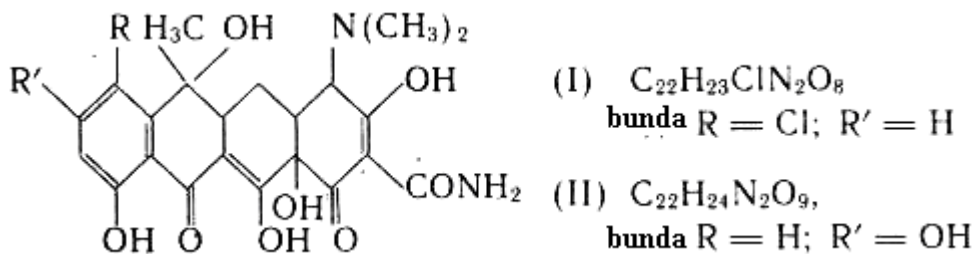
d) allergiyani keltirib chiqaruvchi antigen tabiatga ega emas.

Uzoq muddat davomida bir xil antibiotikdan foydalanish antibiotikka chidamli mikroorganizmlarni paydo bo'lish xavfini tug'diradi. Uni oldini olish uchun foydalaniladigan antibiotik moddalarni almashtirib turish yoki dastlabki darajadagi samarani ushlab turishni ta'minlashni hisobga oladigan antibiotiklar aralashmasini qo'llash lozim bo'ladi. Sanoat miqyosida ko'p yillardan buyon yem-ozuqa preparati sifatida xlortetrasiklin asositda –biovit yoki biomitsin ishlab chiqariladi, uni tarkibida antibiotik va vitamin B₁₂ ning miqdorlari har xil bo'ladi. Keyingi paytda ishlab chiqariladigan yem-ozuqa antibiotiklar va boshqa xil notibbiy maqsadli tavsifga ega bo'lgan preparatlar hisoblanadi, xususan ular jumlasiga: basitratsin, grizin, gigromitsin B larni kiritish mumkin. Keyingi 45 yil ichida antibiotiklardan xilma-xil fitopatogenlarga qarshi kurashda samarali ravishda foydalanib kelinmoqda. O'simliklarning fitopatogen mikroorganizmlar tomonidan zararlanish manbalari xilma xildir. Ekish uchun foydalaniladigan o'simlik urug'lari ham bu patogen mikroblar bilan zararlanadi. Antibiotik moddaning ta'sir etish mexanizmi o'simliklarning urug'larida yoki vegetativ organlarida joylashib qolgan fitopatogen mikroorganizmlarni o'sishini to'xtatishi yoki o'limini keltirib chiqarishi bilan bog'liq. Ishlab chiqarishga tavsiya etiladigan antibiotik moddalar kasallikni keltirib chiqaruvchi mikrobgga qarshi kuchli faollikni namoyon qilishi, o'simlik uchun foydalaniladigan dozaning beziyon bo'lishi, tegishli muddat oraliqida o'zining antibiotik faolligini saqlay olishi va o'simlikning tegishli to'qimasiga osongina kirib borishi lozim bo'ladi. Fitopatogenlarga qarshi kurashda eng ko'p ishlatiladigan antibiotiklar jumlasiga avvalo fitobakteriomitsin, trixotsetin va polimitsinlarni kiritish mumkin. Oziq-ovqat sanoatida antibiotiklardan foydalanish konserva tayyorlashda harxil oziq-ovqat mahsulotlariga termo ishlov berish muddatini ancha qisqartiradi. Bu esa mahsulot tarkibidagi biologik faol moddalarni, uning shirinlik jihatlarini, konsistensiyasini saqlanishiga sababchi bo'ladi. Konservashda eng samarali antibiotik nizin hisoblanadi. Bu antibiotik inson uchun toksik tavsifga ega emas va sabzavotlarga termo ishlov berishda vaqtni ikki marta kamaytirish imkonini beradi.

Oziq-ovqat va konserva sanoatidan tashqari, tibbiyot maqsadlari uchun mo'ljallanmagan har qanday antibiotiklarni ishlab chiqarilishini tashkil qilinishi produsent-shtammni o'stirish ham, antibiotikni sintezlash ham aseptik sharoitlarda olib boriladi, buning uchun esa shtamm o'stiriladigan suyuqlik, uni vakuum-bug'latilishi, qurtilishi va tegishli miqdordagi qo'shimchalarni qo'shish asosida tayyor mahsulotni standartlash ishlarini hammasi steril holatda amalga oshiriladi. Antibiotiklarga qo'shimcha sifatida ishlatiladigan moddalar jumlasiga kepek, har xil ekinlarning to'poni va boshqa organik va anorganik tabiatga ega bo'lgan moddalar kiradi. Antibiotiklar ajratib olishni yo'lga qo'yishdan asosiy maqsad dastavval mikroblarni o'stirilishini ta'minlash, ya'ni biomassani maksimal yig'ilishiga erishish va bundan keyin esa antibiotiklarni hosil bo'lishini maksimumiga erishishdan iborat bo'ladi. Demak, ishlab chiqarishni tashkil qilishdagi birinchi bosqichda kerakli miqdordagi biomassani yig'ilishiga erishiladi (bunda amaliy jihatdan reaksiyon muhitda hali antibiotiklar bo'lmaydi). Antibiotiklar ikkinchi bosqichda va asosiy fermentyordlarda hosil bo'la boshlaydi, buning uchun ilgarigiga qaraganda 2-3 marta ko'proq vaqt sarflanadi.

6.2. Tetrasiklinni ajratib olish texnologiyasi

Tetrasiklinlar tibbiyot amaliyotida ham, yem-ozuqa preparatlari ishlab chiqarishda ham keng qo'llanilmoqda. Ular orasida qishloq xo'jaligi uchun sanoat miqyosida ishlab chiqariladigan qator preparatlar 7-qlortetrasiklin (I) va 8-oksitetrasiklin negizida ishlab chiqariladi. Tetrasiklinli antibiotiklar quyidagi struktura formulaga ega:



Bu amfoter birikma bo'lib, kislota va asoslar bilan tuz hosil qilish qobiliyatiga ega, pH ning 4,5 dan 7,5 gacha oralig'idagi suvli eritmalarida yomon eriydi, pH 2,0 dan past va 8,0 dan ziyod bo'lgan eritmalarda yaxshi eriydi. Oksidlovchilar ta'siriga, jumladan havo kislorodiga nisbatan ham chidamsiz. Sanoat miqyosida qlortetrasiklinni ishlab chiqarishda *Actinomyces aurufasiens* zamburug'idan, oksitetrasiklinni ishlab chiqarishda *Actinomices rimosus* zamburug'idan foydalaniladi.

Sanoat miqyosida ishlab chiqariladigan qlortetrasiklinning yem-ozuqa preparatini biovit-20, biovit-40 va biovit-80 tarzida ishlab chiqarmoqda, ularning tarkibida o'zaro mos holda har bir 1 kg preparat hisobiga 20, 40, 80 g antibiotik va har 1 g preparat hisobiga o'zaro mos holda 3, 5, 8 mkg vitamin B₁₂ bo'ladi. Bundan tashqari preparatlar tarkibida mikroelementlar, oqsil, yog'lar va mineral tuzlar ham bo'ladi. Hayvonlarning bir tonna yem-ozuqa ratsioni tarkibiga 15-20 g biovit antibiotigini qo'shish hayvon massasini 30 % ga oshirish, yem-ozuqa sarfini esa 5-10 % ga kamaytirish imkonini beradi. Antibiotiklar yosh mollarni va parrandalarni jadal rivojlanishini, shuningdek oshqozon-ichak va o'pka kasalliklarini oldini olishni ta'minlaydi. Bu antibiotiklar keng spektrli antibakterial ta'sir etish kuchiga ega, tashqi ko'rinishdan och-jigar rangdan jigar ranggacha bo'ladi.

Oksitetrasiklin chorvachilik uchun terravit E (eruvchi) va terravit EO (yem-ozuqa) shakllarida ishlab chiqariladi. Sanoat tomonidan ishlab chiqarilgan terravit-5, terravit-10 va terravit-50 lar och-jigar rangli, achchiq ta'mli va mog'or hidli moddalar bo'lib, tarkibida har 1 kg preparat hisobida o'zaro mos holda 5, 10, 50 g toza antibiotik bor. Terravit E-20 mayda jigar rang kukun, 20 birlik/mg faollikka ega; terravit E- 40 och-jigar rang kukun, tarkibida 40 birlik/mg antibiotik bor, terravit EO-40 o'rta kattalikdagi jigar rang kukun, tarkibida 40 birlik/mg antibiotik bor. Antibiotikdan tashqari preparat tarkibiga vitamin B₁₂ ham kiradi, lekin uning miqdoriy ko'rsatkichi me'yorlanmaydi. Hayvon oziqa ratsionining 1 t siga bor-yo'g'i 15-20 g antibiotik qo'shib berish, uning og'irligini 10-20 % ga oshiradi, bir yo'la shuncha miqdorda yem-ozuqani tejalashiga sababchi bo'ladi. Terravit - 5, - 10, - 50 lar va terravit EO-40 biovit kabi konsentrlangan yem-ozuqa bilan birgalikda

foydalaniladi. Buzoqlarga va cho`chqa bolalariga yoshligidan boshlab terravit E suvli eritma tarzida yoki sutda eritib beriladi.

7-*xlortetrasiklin* va 8-*oksitetrasiklin*larning yem-ozuqa preparatlarini ajratib olish texnologiyalari ko`p jihatdan o`xshash, shuning uchun bu masalalarga oid ma`lumotlar umumiy jihatdan yoritiladi va ularning ba`zi farqli tomonlarigina mukammalroq ko`rib chiqiladi. *Oksitetrasiklin*ning biosintezini amalga oshirganda o`stirish materiali sifatida xizmat qiluvchi mikrobning sporalari 4-6 °C da 3 oygacha saqlanadigan xilini tanlab olish kerak bo`ladi. Zavod sharoitida uni harorat 26-28 °C bo`lganda uch karra generatsiyalanadi. Producentni o`stirishda oldin 750 ml li kolbada 200 ml li hajmli ozuqa muhitida ikki marotaba aralashtirgich apparatning 160-180 ayl./min tezligida doimo chayqatib turib ko`paytiriladi, keyin esa o`stirish apparatiga ko`chirilib unda ko`paytiriladi. Kolbalarda hosil bo`lgan misellial massa o`stirish apparatiga 1m³ aeratsiyalanadigan suyuq faza (1 minutda 1 hajm muhit suyuqligiga 1 hajm havo yuborish hisobidagi) ga 700 ml miqdordagi hajmli idishlarga kiritiladi.

Odatda producentni o`stirish reaksion muhitni 10-Jadvaldagi tarkibda tayyorlanadi.

10-Jadval

Tetrasiklinni ajratib olish uchun zarur bo`lgan reaksion muhitning tarkibi
(% hisobida)

№	Moddalarning nomi	%
1	Makkajo`xori uni	6.0
2	Makkajo`xori ekstrakti	1.5
3	Ammoniy sulfat	0.6
4	Natriy xlorid	0.4
5	Bo`r	0.8
6	Suv	Qolgan qism

Asosiy fermentatsiya bosqichida ham aynan shu tarkibdagi ozuqa muhitidan foydalaniladi, faqat vitamin B₁₂ ni hosil bo`lishini kuchaytirish maqsadida muhitdagi reaksion suyuqlikning 1 m³ hajmi hisobiga 1 g kobalt xlorid qo`shiladi.

«Ekish» uchun tayyorlangan mikrobning o`stirish materiali fermentyorlarning umumiy hajmini 10-15 % qismi miqdorida asosiy fermentatsiyani o`tkazish uchun uzatiladi. Ushbu jarayonni sanoat miqyosida o`tkazishning barcha texnologik ko`rsatkichlari oldingi bosqichdagi o`stirish apparatidagi tarzda amalga oshiriladi. Biosintetik jarayonlarning hamma bosqichlarida aseptik talablarga rioya qilinadi. Biosintez jarayoni hamisha amaliy jihatdan ko`p miqdorda ko`pik hosil bo`lishi bilan yuz beradi, shuning uchun fermentyorlarning hajmini faqat 50 % gacha to`ldirish mumkin bo`ladi. Producent hujayralarini o`stirib, ko`paytirishni ancha keng chegaradagi pH ko`rsatkichi chegarasida amalga oshirish mumkin, lekin qo`llaniladigan producentning xiliga bog`liq holda antibiotikning sintezlanishi va yig`ilishi ham har xil bo`ladi. Shu sababli bu ishlarni nazoratini to`g`ri yo`lga qo`yish lozim bo`ladi. Jaryonni nazorati pH, harorat va aeratsiya ko`rsatkichlari bo`yicha amalga oshiriladi. *Oksitetrasiklin*ning biosintezini 26-28 °C da 100-120 soat

davomida nihoyasiga yetadi. Dastlab mitselliyning jadal ravishda o`shishi yuz berib, bunda muhitda mavjud bo`lgan karbon, azot va fosfor manbalari jadal o`zlashtiriladi va buning uchun kuchli aeratsiya talab qilinadi.

Bu bosqichda amaliy jihatdan antibiotik hosil bo`lmaydi, balki kamroq miqdorda pirouzum va sirka kislotalar hosil bo`ladi va aynan shu moddalar keyinchalik zamburug` tomonidan tetrasiklinning biosintezi uchun foydalaniladi. Tarkibida 4,5 % gacha quruq moddaga ega bo`lgan muhitdagi suyuqlik vakuum-bug`latqich qurilmasi tomon uzatiladi, u yerda 50-60 °C da quruq massasi 12-15 % gacha ko`rsatkichga yetgancha bug`lantiriladi. Shu yo`sinda konsentrlangan aralashma purkab qurituvchi qurilmaga uzatiladi va quritiladi. Ba`zan bu jarayonni amalga oshirishda muhit suyuqligiga bir yo`la yem-oziqaga aralashiriladigan qo`shimchani qo`shib birgalikda quritiladi, o`z navbatida bunday qo`shimcha sifatida qand lavlagisi turpi (chiqindisi) ishlatilsa, uni 1 m³ suyuqlik hisobiga 250 kg qo`shiladi.

Terravit -5, -10, -50 lar *Act. rimosus* produsenti o`stirilgan muhit suyuqligining quritilgan massasi bo`lib, uning tarkibi muhitda hosil bo`lgan antibiotik va unga qo`shimcha qo`shib standartlashtirilgan tayyor mahsulot hisoblanadi.

Terravit-E produsent o`stirilgan suyuqlikning filtrati bo`lib, uni keyinchalik purkab qurituvchi qurilmada quritilgan massa hisoblanadi, filtrlash jarayonida erimay qolgan qoldiq quritilgandan so`ng terravit-EO ni olishda asos bo`lib xizmat qiladi. Yetarli faollik darajasidagi hamma terravit preparatlari qand lavlagisi turpi yoki makkajo`xori uni qo`shib standartizatsiyalanadi. Tayyor mahsulot darajasiga keltirilgan terravit preparatlari 20 kg og`irlikda qog`oz xaltachalarga qadoqlanadi. Bu tayyor mahsulotni qorong`ida, harorati 20 °C dan, namligi 75 % dan oshmayligan omborxonalarda saqlanadi. Preparatlarni shu sharoitda saqlash muddati 6 oyni tashkil qiladi. Biovit ishlab chiqarishda foydalaniladigan sporal material ekish stansiyalarida o`stirilib zavodlarga tarqatiladi. Standart talabga muvofiq bu materialning faollik ko`rsatkichi 3000 birlik/ml dan kam bo`lmasligi lozim. Shuningdek ishlab chiqarish korxonalarida biovitni produsentini dastavval kolbalarda ko`paytirish (1-2 generatsiya) yo`li bilan 26-28 °C da, 24-30 soat davomida tarkibida (% hisobida) don-kartoshka to`poni-40, makkajo`xori ekstrakti-3, un-3 dan tashkil topgan oziqa muhitida o`stirib ko`paytirish mumkin. Aralashmani pH ni 30 % li o`yuvchi natriy yordamida 6,7-6,9 ko`rsatkichigacha yetkaziladi. O`stirib ko`paytirish apparatiga yuqoridagi tartibda tayyorlangan «ekish» materialini 1m³ muhit suyuqligi hisobiga 0,7 l miqdorda kiritiladi. Produsentni o`stirishni ham xuddi shu xil tarkibdagi muhitda 27-28 °C da 30-40 soat davomida aeratsiyali va muhitdagi aralashmani doimo aralashtirib, steril ko`pik so`ndirgich qo`shib amalga oshiriladi. Xlortetrasiklinni asosiy fermentyorlardagi biosintezini amalga oshirishda oziqa muhitini 11-Jadvaldagi tarkibidan foydalaniladi.

Aralashma tarkibiga dastlabki modda sifatida 0,0001 % qo`shiladi. Produsentni o`stirishni boshlashdan oldin muhitning pH ko`rsatkichini 6,6-6,7 ga olib kelinadi. Sanoat miqyosida produsentni o`stirishni yaxshi aeratsiyali sharoitda 60-70 soat davomida amalga oshiriladi. Haroratni produsentni ko`payishi va antibiotikni biosintezi davomida 26-28 °C atrofida ushlab turiladi. Biosintez jarayonini nihoyasiga etganini muhitning pH ni 6,9-7,2 ko`rsatkichigacha o`zgarishidan bilib olinadi. Hosil bo`lgan dastlabki produsentli suyuqlikga ikki xil uslub asosida qayta

ishlov beriladi. Ulardan birinchisi xuddi terravit ishlab chiqarishda qo'llanilgan uslub hisoblanadi.

11-Jadval

Xlortetrasiklinni asosiy fermentyorlardagi biosintezini amalga oshirishda foydalaniladigan oziqa muhitini tarkibi (% hisobida)

№	Moddalarning nomi	%
1	Don-kartoshka to'poni	10
2	Un (kraxmal ulushi 51 %)	5.0
3	Ammoniy nitrat	0.7
4	Bo'r	0.5
5	Natriy xlorid	0.3
6	Kobalt xlorid	0.0001
7	Ko'pik so'ndirgich	0.2 gacha

Hosil qilingan produsentli suyuqlik 3 % gacha quruq moddaga ega bo'lib, uni vakuum-bug'latish orqali quruq moddasi 10-12 % gacha konsentrlanadi; bu konsentratning har bir 1m^3 hajmiga 2-3 kg hisobida konservant-natriy sulfat qo'shiladi va purkagich quritish moslamasida quritiladi. Agar 1 kg quruq preparat hisobidagi antibiotik miqdori texnik sharoitdagidan yuqori (odatda u 90-150 g/kg) bo'lsa, unda olingan mahsulot tegishli miqdorda qo'shimcha qo'shish orqali standartizatsiyalanishi lozim bo'ladi. Biovitni standartizatsiyalashda qo'shimcha moddalar sifatida juda maydalanган kepak, yog'sizlantirilgan un, makkajo'xori yoki soya to'ponidan foydalaniladi.

Ikkinchi uslub asosida ish ko'rganda quyidagi texnologik yondashuvlardan foydalaniladi:

1. Alohida to'plag'ichdagi produsentli suyuqlikka suvda erigan tetrasiklinni kalsiyli tuzga o'tkazish maqsadida so'ndirilgan ohak bilan ishlov beriladi. Hosil bo'lgan cho'kma filtr-pressga uzatiladi.

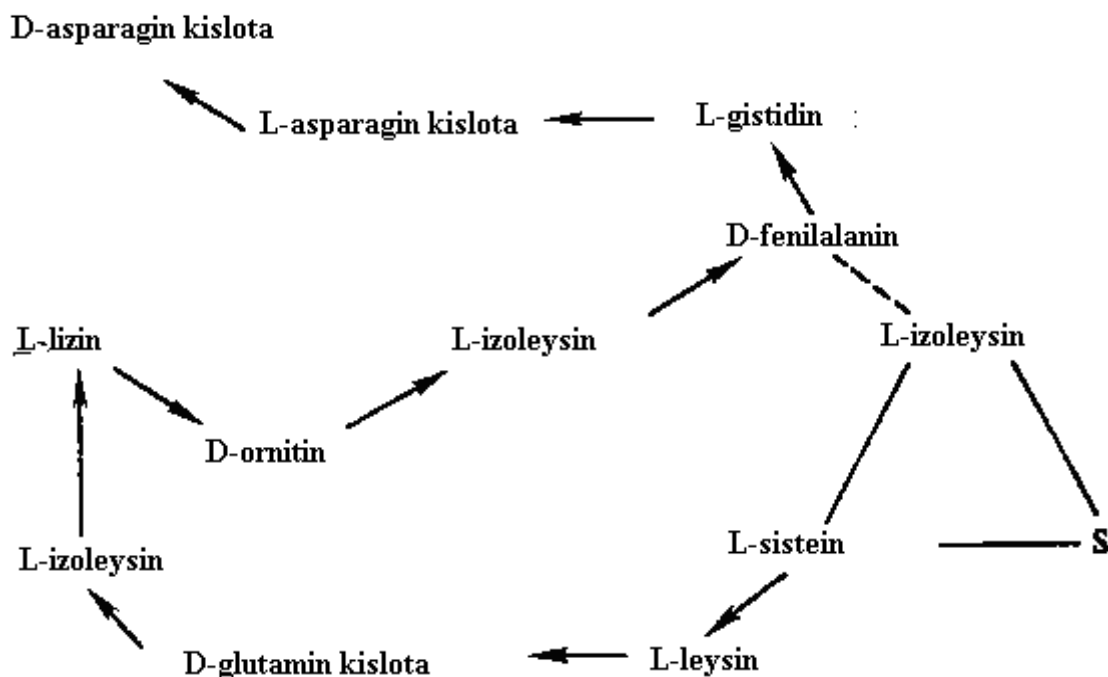
2. Filtr-pressdan chiqqan cho'kma bunkerga ag'dariladi, u granullanadi va keyin quritiladi.

3. Quritilgan granulalar trubalar orqali maydalanish uchun uzatiladi. Olingan mahsulot tegishli tarzda qo'shimcha moddalar qo'shib standartizatsiyalanadi. Biovit preparatlari 10-20 kg dan ikki qavatli qog'oz xaltachalarga qadoqlanadi. Harorati 25°C dan oshmaydigan qorong'i omborxonalarda saqlanadi. Saqlash muddati biovit-20 uchun 6 oy, biovit-40 va biovit -80 uchun 1 yil.

6.3. Basitratsin preparatini ajratib olish texnologiyasi

Basitratsinning yem-ozuqa preparati batsixilinlar deb nomlanib, *Bac. licheniformis* produsentini o'stirish natijasida ajratib olinadigan produsentli suyuqlikning quritilgan mahsulotidir, uning tarkibida rux basitratsinlari va har xil biologik faol moddalar bo'ladi. Basitratsinlar polipeptid antibiotiklar bo'lib, ularning 10 xil: A, A₁, B, C, D, E, F₁, F₂, F₃ va G individual shakllari uchraydi. Tayyor basitratsin asosida olingan preparat tarkibida 37 % basitratsin A bo'ladi, uning

umumiy formulasi: $C_{66}H_{108}N_{17}O_{16}$ dan iborat. Basitratsin A quyidagi ketma-ketlikda joylashgan 10 ta aminokislotadan tashkil topgan (6-Rasm):



6-Rasm. Basitratsin A ning aminokislotalar ketma-ketligi

Basitratsinni gidrolizlaganda yuqorida keltirilgan aminokislotalardan tashqari, bir molekula ammiak ham hosil bo`ladi. Basitratsinning yem-ozuqa preparati batsixilin-10, batsixilin-20, batsixilin-30 nomi bilan ishlab chiqariladi va ularning tarkibida o`zaro mos holda har 1 kg preparat hisobiga 10, 20, 30 g antibiotikning ruxli toza tuzi bo`ladi. Tayyor basitratsin mahsuloti kulrang-oqish rangdan och-jigar rangacha, achchiq ta`mli gigroskopik kukun hisoblanadi. Tayyor mahsulot aerob va anaerob bakteriyalarga qarshi juda yuqori, ya`ni 45 dan 75 birlik/mg gacha (1mg kamida 42 birlik/mg) antibiotik tavsifli faollik ta`siriga ega bo`ladi.

Basitratsin boshqa antibiotiklarga nisbatan sinergetik ta`sirga ega, jumladan xlortetrasiklinga nisbatan ham. Biovit kabi hayvon va parrandalarning yem-ozuqasini basitratsinli preparatini tayyorlashda 1 t hisobiga 5 g dan 15 g gacha toza antibiotik aralashtiriladi, hamda bu yem-ozuqa hayvonning tirik vaznini 15-17 % ga oshishiga, yem-ozuqa sarfini ancha kamaytirishga, yosh chorva mollari va parrandalarni o`limini esa 5-10 % ga kamayishiga sababchi bo`ladi. Basitratsinlarni ajratib olishda tarkibida glyukoza, ammoniy laktat va anorganik tuzlar yoki soya uni va glyukozali oziqa muhitida bakteriyalarni chuqur yoki yuzaki o`stiriladi. *Bac. licheniformis* ni rivojlanishini ta`minlashda va basitratsinning hosil bo`lishida, muhitdagi karbon va azotning o`zaro nisbat ko`rsatkichlari muhim ahamiyatga ega bo`ladi. Bu ko`rsatkichning yuqori bo`lishi ko`proq miqdorda basitratsin hosil bo`lishga olib kelsa, nisbatning pasayishi asosan lixeniformin antibiotiklarning ko`p miqdorda hosil bo`lishiga sababchi bo`ladi. Basitratsinning biosintezi muayyan shtammning spora hosil qilishi bilan bog`liq. Antibiotiklar bakteriyalarning shunday rivojlanish

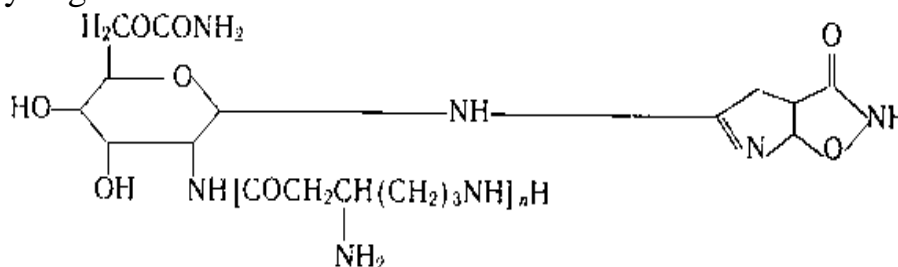
sharoitida hosil bo`ladiki, bunda ularning sporilyatsiyasi kuchayadi. Spora hosil bo`lishini ingibirlash basitratsin biosintezini tormozlaydi. Batsixilinni produsentni chuqur uslubda o`stirish yo`li bilan ishlab chiqarish umuman olganda yuqorida bayon etilgan terravit va biovitlarni ishlab chiqarishdagi kabi amalga oshiriladi. Produsentning dastlabki namunasi zavodga sporalar tarzida keltiriladi. O`stirish uchun ko`paytiriladigan materialni chuqur o`stirish yo`li bilan ko`paytirilganda sporalarni 30 °C da tarkibi (% hisobida): kraxmal-2,0; limon kislota-0,03; magniy sulfat-0,1; Mor tuzi-0,025; marganets sulfat-0,006; kaliy xlorid-0,4; natriy xlorid-0,4; bir almashingan kaliy fosfat-0,45 lardan tashkil topgan oziqa muhitida o`stiriladi.

Sporali o`stirish materialini ko`paytirib o`stirish muddati 120 soat atrofida bo`ladi. Sanoat ishlab chiqarishi uchun produsentni kolbalarda va ko`paytirish apparatlarida o`sha harorat darajasida, tarkibi (% hisobida): kraxmal-1,8; soya uni-7,5; kalsiy karboksid-0,02; ammoniy sulfat-0,2 dan tashkil topgan oziqa muhitida o`stiriladi. O`stirib ko`paytirish materialini ajratib olishni har bir bosqichini davomiyligi 16-18 soatni tashkil qiladi.

Asosiy fermentatsiyani 37 °C da 30-40 soat oralig`ida tarkibi (% hisobida): kraxmal-2,0; magniy sulfat-0,33; soya uni-7,5; kalsiy karboksid-1,0 dan tashkil topgan oziqa muhitida o`stiriladi. Produsentni ajratib olishda ham, asosiy fermentyorlarda mahsulotni ajratib olishda ham jarayonni aeratsiyalash (1 minutda 1 hajm reaksiyon muhitga 1 hajm havo yuborib) va 0,2 % gacha steril ko`pik so`ndirgich qo`shib amalga oshiriladi. Produsentni o`stirishni hamma bosqichlarida muhitning pH ko`rsatkichini 7,0 atrofida ushlab turiladi va jarayonni aseptik sharoitda amalga oshiriladi. Ajratib olingan o`stirish materiali suyuqligining faolligi 4000 birlik /ml atrofida bo`ladi. Biosintez natijasida hosil bo`ladigan basitratsinning 85 % eritmaga o`tadi, qolgan 15 % produsent bakteriyalarning sporalarida bo`ladi. Antibiotikning barqarorroq shakllariga ega bo`lish uchun basitratsinning ruxli tuzi shakliga aylantirish talab qilinadi. Buning uchun produsentli mahsulotni xlorid kislota bilan nordonlashtirib, uning hajmiga nisbatan 0,3 % gacha bo`lgan miqdorda rux oksidi qo`shiladi. Bundan keyingi bosqich bug`lantirish bosqichi bo`lib, undan oldin pH ni 5,4-5,5 ga yetkaziladi. Shu darajaga olib kelingan suyuqlikni past bosimda va 40-50 °C da 2 karra bug`lantirib purkagich quritgichda quritiladi. Quritilgan mahsulotni terravit va biovit ishlab chiqarishda qo`llanilgan uslub yordamida qo`shimcha qo`shib standartlashtiriladi. Quruq holatda 18-20 °C da preparat uzoq muddat-2 yilgacha saqlanishi mumkin.

6.4. Grizinni ajratib olish texnologiyasi

Grizin streptotritsinlar guruhiga mansub antibiotik bo`lib, uning struktura formulasini quyidagicha tasvirlash mumkin:



Bu yerda n-aminokislota qoldiqlari soni, u 1 tadan 6 tagacha bo`lishi mumkin.

Bu guruh antibiotiklar tarkibiga ikkita asosli aminokislotalar beta, epsilon-diaminokapron va streptolidin hamda bitta aminoshakar alfa-D-gulozalin kiradi. Antibiotikning produsenti *Act. griseus* zamburug`i hisoblanadi. Antibiotik kulrang-oqish, gigroskopik kukun bo`lib, suvda va organik erituvchilarda yaxshi eriydi. O`zining kimyoviy xossalari ko`ra asos hisoblanadi. Grammusbat va grammanfiy bakteriyalar va mikroskopik zamburug`larga nisbatan faol. Yem-ozuqa tarkibiga qo`shib berganda yosh chorva mollarini o`shishiga stimullovchi ta`sir ko`rsatadi. Toza grizin preparatining faolligi ancha yuqori, u 1000 birlik/mg ga yetadi. Yem-ozuqa preparati sifatida kormogrizin -5, -10, -40 tarzida ishlab chiqariladi. Bu kukun holatdagi *Act. griseus* zamburug`ini quritilgan mahsuloti hisoblanib, u sariq rangdan to`q qo`ng`ir ranggacha bo`ladi va har 1 kg tayyor preparat tarkibida o`zaro mos holda 5, 10, 40 g antibiotik bo`ladi.

Produsentning dastlabki o`stirish materialini agarlashtirilgan muhitda yoki bug`doyda o`stirilganini sporal material sifatida saqlanadi. Produsentning o`stirish materialini ajratib olishda bajariladigan ishlarning ketma-ketligi quyidagicha bo`ladi. Produsent kolbalarda silkitib turiladigan sharoitda, ikki generatsiyada o`stiriladi, bunda harorat 26-28 °C, davomiylik 24 soat, pH 6,8 dan 7,3 gacha bo`lgan chegarada bo`lishi talab etiladi. Produsentni o`stirish muhiti tarkibini komponentlari (% hisobida): kraxmal-1,5; makkajo`xori uni-2,0; ammoniy nitrat-0,5; natriy xlorid-0,2; bir almashingan kaliy fosfat-0,02; bo`r-0,3 dan tashkil topgan bo`lishi lozim.

Yuqorida keltirilgan tartibda kolbalarda produsentning 2-generatsiya o`stirish materiali ajratib olinadi, so`ng uning morfologik holati nazoratdan o`tkazilib, erkin faglar va begona mikrofloraning yo`qligiga ishonch hosil qilinadi hamda bu material 0,1 % miqdorda ekish apparatiga o`tkaziladi (generatsiyaning 3-bosqichi). Ekish apparatidagi ozuqa muhiti komponentlari o`stirish kolbalaridagini aynan o`zi, lekin makroelement sifatida unga 0,05 % magniy sulfat hamda 0,2 % gacha steril ko`pik so`ndirgich qo`shiladi. Jarayonni doimo aralashtirish va aeratsiya (1 minutda 1 hajm muhitga 1 hajm havo yo`naltirish) sharoitida amalga oshiriladi. Jarayonni o`tkazish sharoiti harorat, muhitning pH ko`rsatkichi va mahsulotni ajratib olishdagi davomiylik ko`rsatkichlarini hammasi xuddi produsentni kolbalarda o`stirishdagi kabi amalga oshiriladi. Sanoat ishlab chiqarilishi asosida tayyor mahsulotni ishlab chiqarishda ham jarayon aynan shu yo`sinda davom ettiriladi, lekin muhitdagi ba`zi komponentlarni miqdorini biroz o`zgartiriladi. Masalan (% hisobida), kraxmalning miqdorini 1,8 gacha kamaytiriladi, bo`rning miqdorini 0,5 % gacha ko`paytiriladi. Jarayonning davomiyligi antibiosintezi evaziga 50-60 soatgacha uzaytiriladi. Produsentli suyuqlikni vakuum-bug`latkichda 50 °C dan oshmay o`tkaziladi. Bunda antibiotikning produsentli suyuqlikdagi miqdoridan 15 % gina yo`qolishiga yo`l qo`yiladi. Konsentrat purkab qurituvchi qurilmada quritiladi va bunda antibiotikning 11 % gacha yo`qolishiga yo`l qo`yiladi hamda 1 tona konsentratdan 100 kg quruq mahsulot ajratib olinadi. Kormogrizinning tayyor preparatlari yuqorida keltirilgan qo`shimchalar yordamida standartlashtiriladi va bunda uning faolligini me`yoriy chegarada bo`lishiga e`tiborni qaratiladi.

6.5. Gigromitsin B preparatini ajratib olish texnologiyasi

Gigromitsinning struktura formulasi to'lig'icha hali aniqlanmagan, lekin uning tarkibiga karbonsuv komponent alfa-taloza va N-metil-2-dezoksisistreptanin kirishi ma'lum. Tashqi ko'rinishi jihatidan u amorf gigroskopik kukun, oq rangli, nordon xossali, suvda eriydigan moddadir. U antigelmint sifatidagi ta'sirga ega. Uning tozalangan preparatlarini faolligi 1000 birlik/mg ga yetadi. Bu preparat cho'chqa va tovuqlarning askaridiazini profilaktika qilish maqsadlarida foydalaniladi. Buning uchun uni gigrovetin yem-oziqa preparati sifatida ishlab chiqariladi, bu preparat och-jigarrang, namligi 15 % dan oshiq bo'lmagan, 1 mg da 13-17 birlik gigromitsin B ga ega bo'lgan, sochilib ketadigan kukun hisoblanadi. Uni ishlab chiqarishda *Act. hidrosopicus* zamburug'idan foydalaniladi. Uni agarlashtirilgan muhitda 20-21°C da 2 oygacha muddatda saqlash mumkin. Asosiy fermentyorda o'stirish uchun ekish materialini ikki bosqichda tayyorlanadi: oldin doimo aralashtirib turiladigan ekish kolbalarida, keyin ekish apparatida o'stiriladi. Bunda bir xil oziqa muhitidan foydalaniladi va uning tarkibi (% hisobida): soya uni-1,5; makkajo'xori ekstrakti-0,2 (quruq massa hisobida); ammoniy sulfat-0,2; natriy xlorid-0,5; kalsiy karbonat-0,3; kashalot yog'i-2; qolgani suvdan tashkil topgan bo'ladi. Ekish kolbalarida prolusentni pH ning 7,2-7,4 va haroratning 26- 27 °C chegaralarida 3 kecha-kunduz davomida o'stiriladi. Olingan zamburug'ning mitselliysi muhitning hajmiga nisbatan 1,5-3,0 % miqdorda, pH 7,7-7,9, harorati 28 °C bo'lgan, doimo aralashtirilib turiladigan, o'zgaruvchan aeratsiyali ekish apparatiga o'tkaziladi. Birinchi kecha-kunduz aeratsiyani 1 minutda 0,5 hajm muhitga 1 hajm havo sharoitida tutib turilsa, ikkinchi kecha-kunduzda bu nisbat 1:1, uchinchi kecha-kunduzda 1:1,5 ga teng bo'lishi talab qilinadi. Tayyor ekish materialini asosiy fermentyorga undagi umumiy hajmga nisbatan 10 % gacha miqdorda etib o'tkaziladi.

Produsentni sanoat ishlab chiqarishi uchun o'stirish va antibiotikning biosintezi ishlarini olib borishda harorat 28 °C, pH 7,6-7,8 va aeratsiya (1 minutda 1 hajm muhitga 1 hajm havo yuborish) sharoitini bo'lishi talab qilinadi, jarayon 8-9 kecha-kunduz davomida yuqorida keltirilgan tarkibli oziqa muhitida hamda unga 5 % separatsiyalangan pivo zamburug'larini qo'shish asosida amalga oshiriladi. Ko'pik hosil bo'lishini oldini olish uchun tizimli ravishda fermentyorga ko'pik so'ndirgichning steril eritmasi kiritib turiladi. Biosintez jarayonining nihoyasida produsentli suyuqlik tarkibidagi gigromitsinning faolligi 1500-2000 birlik/ml ga yetadi. Produsentli aralashmaga kalsiy ionlaridan xolis bo'lish uchun dastlabki ishlov beriladi. Buning uchun avvalo sulfat kislota bilan pH 4,0-4,5 bo'lgunga qadar nordonlashtiriladi, keyin otquloq kislotasi qo'shiladi. Bunda kalsiy sulfat va kalsiy oksalat tuzlari zamburug' mitselliylari bilan birga cho'kmaga tushadi va uni filtrlab ajratib olinadi. Filtratda esa gigromitsin B bo'lib, unga 20 % li o'yuvchi natriy qo'shish orqali pH ni 6,5-7,0 ga yetkaziladi va antibiotikni ion-almashinuvi sorbsiyasiga uzatiladi. Sorbsiya jarayoni kolonkaga KB-4P-2 yoki KB-2, CP-300 larning natriyli shakllari joylashtirilgan sharoitlarda amalga oshiriladi. Sorbsiya sharoiti gigromitsin B ni 95 % gacha tozalikda ajratib olish imkonini beradi. Ajratib olingan elyuatlarning faolligi 10000 birlik/ml dan kam bo'lmaydi. Elyuatni harorati 45-60°C bo'lgan vakuum-bug'latkichga yo'naltiriladi va faolligi 150-250 ming birlik/ml gigromitsin B konsentrati hosil bo'lgunga qadar bug'lantiriladi. Quruq

kepak bilan aralashtirishdan oldin konsentrat chit yoki ipak filtrdan o`tkazib filtrlanadi. Filtratni 80-100 ml ni 1 kg kepek bilan qo`shib aralashtiriladi. Tayyor mahsulotni polietilen xaltachalarga 50 g dan etib qadoqlanadi.

6.6. Fitobakteriomitsinni ajratib olish texnologiyasi.

Fitobakteriomitsin streptotritsin guruhiga kiradigan antibiotik bo`lib o`zining ko`p komponentligi bilan ajralib turadi. Uning tarkibiga 7 ta komponent kiradi. Kimyoviy tuzilishi jihatidan asos hisoblanib kuchli kislotalar bilan tuz hosil qiladi. Toza holda och-sarg`ish rangli amorf kukun, suvda eriydi, etanol va metanolda kam eriydi va ko`p organik erituvchilarda amaliy jihatdan erimaydi. Ko`p grammusbat va grvamanfiy bakteriyalar hamda mikroskopik zamburug`larga nisbatan yuqori darajadagi bakterotsid xossani namoyon qiladi. Fitobakteriomitsinning produsenti *Actinomyces lavendulae* zamburug`i hisoblanadi. Antibiotikni ajratib olish texnologiyasi uni sulfatli tuz ko`rinishiga o`tkazishni taqazo qiladi. Fitobakteriomitsin asosida tayyorlanadigan preparatlar dust va har xil konsentratsiyali suspenziyalar tarzida ishlab chiqariladi, ular fitopatogen bakteriyalar va mikroskopik zamburug`larga qarshi, xususan loviya va soya bakteriozlari, g`o`za kasalliklari, bug`doyning ildizini chirish kasalliklariga qarshi kurashda qo`llaniladi. Bu preparat o`simlikning o`shishini stimullaydi, ularning rivojlanishini tezlashtiradi va natijada hosildorlikni 10-15 % ga oshiradi. Produsentning dastlabki materialini tarkibida 1 % gacha glyukoza bo`lgan agarlashtirilgan muhitda saqlanadi. Zamburug`ni dastlab probirkalarda, so`ng kolbalarda va bundan keyin ekib ko`paytirish apparatlarida o`stiriladi. Produsentni o`stirib ko`paytirishning hamma bosqichlarida bir xil oziqa muhitidan foydalaniladi. Uning tarkibi (% hisobida): glyukoza-1; kraxmal-1,5; makkajo`xori ekstrakti-0,5 (quruq massa hisobida); natriy xlorid-0,5; ammoniy sulfat-0,35; kalsiy karbonat-0,5; qolgan qismi suvdan tashkil topadi. Produsentni o`stirish uchun optimal harorat 26-28 °C ni tashkil qiladi. Produsentni o`stirish apparatida va sanoat ishlab chiqarishi miqyosida fermentyorda o`stirib ko`paytirganda ko`pik hosil bo`lishini oldini olish uchun oziqa muhitiga ko`pik so`ndirgich kiritish talab qilinadi, bu maqsadda 0,5 % miqdorda kashalotning yog`idan yoki o`simlik moyidan foydalansa bo`ladi.

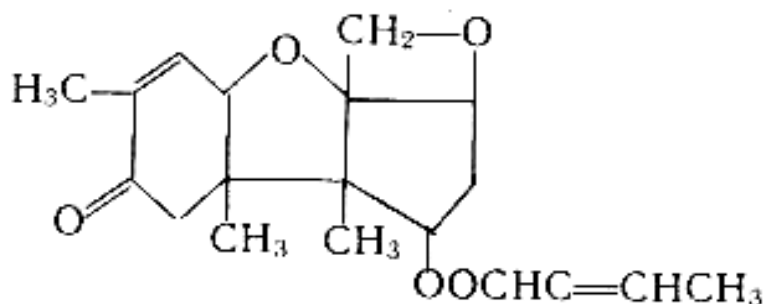
Fitobakteriomitsinni ajratib olish va tozalash ion-almashinuvi xromatografiyasi uslubida amalga oshiriladi. Buning uchun produsent o`stirilgan suyuqlikka otquloq kislota bilan ishlov beriladi, bu ion-almashinuvi xromatografiyasini o`tkazishga xalaqit berishi mumkin bo`lgan kalsiy ionlaridan xolis bo`lish imkonini beradi. Bunda kalsiy oksalatning cho`kmalari produsent mitsellalari bilan birga cho`kmaga tushadi, qolgan suyuqlikni esa ichiga ammoniyli shaklga keltirilgan kationit KB-4P-2 to`ldirilgan ion-almashinuvi kolonkalari tomon yo`naltiriladi. Kolonkadan adsorbsiyalangan antibiotik undan sulfat kislotaning 0,3 M eritmasi yordamida elyutsiyalanadi. Ajratib olingan elyuatning o`rtacha faolligi 50-60 ming birlik/ml ni tashkil qiladi. Fitobakteriomitsin sulfatning pH ko`rsatkichi 1,0 dan 2,0 gacha bo`lib, unga pH 6,0 ga teng gidroksil shaklga o`tkazilgan anionit EDE-10 li statistik sharoitda ishlov beriladi. Bunda ion-almashinuv sorbentini sarfi 1 l elyuat uchun 80-90 g ni tashkil qiladi. Anionitni ishlatib bo`lgandan keyin filtrlash yo`li bilan ajratib olinadi, elyuatlarni esa vakuumda 70-80 °C da quritiladi. Kationitga sorbsiyalangan

fitobakteriomitsinning 70-80 % ni ajratib olish mumkin boʻladi. Quruq fitobakteriomitsinning faolligi 3-4 ming birlik/mg ga yetadi. Sanoatda fitobakteriomitsindan tashqari boshqa antibiotik-polimitsinni ishlab chiqarish ham yoʻlga qoʻyilgan, u ham xuddi bakteriomitsin kabi qoʻllaniladi. Bu antibiotikni produsenti *Actinomyces polimicini* zamburugʻi hisoblanadi. Tayyor preparatlarni toza antibiotik holatida 50-200 g dan yaxshi mahkamlanadigan shisha idishlarga solib yoki uni 5 % ni koaliga aralashtiriladi va 200 g dan etib germetik polietilen xaltachalarga solib dust kabi qadoqlanadi.

Preparatlar ekishdan oldin urugʻlarga ishlov berish uchun yoki oʻsimliklarni vegetativ organlariga ishlov berishda 0,005-0,01 % li eritma tarzida foydalaniladi.

6.7. Trixotsetinni ajratib olish texnologiyasi

Trixotsetin antibiotigi tarkibida kislorod tutuvchi birikmalar jumlasiga kiradi. U fungusid faollikka ega boʻlgan va toksikligi kam birikmadir. Uning empirik formulasi $C_{19}H_{24}O_5$, struktura formulasini quyidagicha:



yoʻzish mumkin.

Trixotsetin izokarton kislotasining toʻyinmagan trixotekolon spirti bilan hosil qilgan murakkab efiri hisoblanadi. Suvda kam eriydi, organik erituvchilarda yaxshi eriydi, haroratga nisbatan va kislotalarga nisbatan chidamli. Bu antibiotikning produsenti mogʻor zamburugʻi *Trichothecium roseum* L hisoblanadi. Ishlab chiqarish sharoitida zamburugʻni bir necha bosqichlarda oʻstirib koʻpaytiriladi: dastavval kolbalarda, keyin ekish kolbalari va ekish apparatida. Oʻstirib koʻpaytirish uchun kerakli materialni olishning hamma bosqichlarida bir-xil oziqa muhitidan foydalaniladi, uning takibi (% hisobida): shakar-1,0; makkajoʻxori ekstrakti-1,0; ammoniy sulfat-0,12; ikki almashingan kaliy fosfat-0,1 dan tashkil topadi. Oʻstirib koʻpaytirishni pH 5,0-5,2 chegarasida va haroratni 24-26 °C da olib borilib, uning 1-va 2-generatsiyalarini davomiyli 1,5-2 kunni tashkil qilishi lozim.

Kolbada oʻstirilgan miesellial massa muhit hajmini 1-3 % ni tashkil qilib, mahsulot ajratib olishda ekish apparatiga oʻtkaziladi. Ekish apparatida oʻstirganda ham bu jarayonni 24-26 °C da, aralashmani doimo aralashtirib turib va aeratsiyali (1 minutda 1 hajm muhitga 1 hajm havo yuborish) sharoitda amalga oshiriladi. Asosiy fermentyorga bu materialni muhitning umumiy hajmini 10 % gacha hajmida etib koʻchiriladi. Sanoat ishlab chiqarishi uchun oziqa muhitini quyidagi tarkibidan foydalaniladi (% hisobida): makkajoʻxori uni -1; glitserin-1; bir almashingan yoki ikki almashingan kaliy fosfat-0,24; kaliy nitrat yoki ammoniy sulfat-0,06; kalsiy karbonat va magniy xloridlardan - 0,2 dan; kashalot yogʻi-0,1; qolgani suv. Muhit suyuqligi pH ni vaqti-vaqti bilan xlorid kislotasi yordamida titrlab turish asosida 5,3-

5,6 atrofida ushlab turiladi, boshqa barcha sharoitlar yuqorida keltirilgan sharoitlarni aynan o'zi hisoblanadi. Biosintez davomiyligi 64-90 soatni tashkil qiladi. Jarayon shakarning konsentratsiyasi 0,1-0,2 % ga pasayganda, muhit pH 6,4-6,8 gacha ko'tarilganda, suyuqlikdagi antibiotikning faolligi 300-400 mkg/ml bo'lganda nihoyasiga yetdi deb hisoblanadi. Suyuqlik mitseliy va undagi muallaq moddalardan xolis bo'lish uchun filtrlanadi, filtratdan esa xloroform yordamida ekstraksiyalash yo'li bilan antibiotik ajratib olinadi. Bu bosqichda 1 m³ eritma hisobiga 40 l xloroform sarflanadi. Bu uslub bo'yicha aralashma tarkibidagi trixotsetinning 85 % ni ajratib olish mumkin bo'ladi. Ekstrakti vakuumda bug'lantiriladi, so'ng 1 kg antibiotik hisobiga 10 l etanol qo'shib aralashtiriladi va pasta tayyorlash uchun yo'naltiriladi. Uni spirtli konsentratni emulgator OP-7 va kaolinlarni 1:0, 6:8,5 nisbatda aralashtiriladi. Hosil bo'lgan pastani 65-70 °C da quritiladi. Tayyor mahsulotni 4 qavatli qog'oz xaltachalarga 2-5 kg dan etib qadoqlanadi.

Tayyor preparat oq-sarg'ish rangli, tarkibida 10 % trixotesin, 3 % emulgator OP-7 va 87 % kaolindan tashkil topgan bo'ladi.

Trixotsetin tamaki, bodring, mevali daraxtlar, tok va g'allasimonlarning har xil kasalliklarga qarshi kurashda ishlatiladi. Uning 0,001-0,002 % li eritmasidan foydalaniladi. Shu yo'sinda bug'doy urug'iga ishlov berish, uning hosilini 25-30 % ga oshiradi.

7. QISHLOQ XO'JALIGI UCHUN BAKTERIAL DORI-DARMONLARNI AJRATIB OLIISH TEXNOLOGIYASI

Tayanch iboralar: *Bacillus thuringiensis*, entobakterin-3, dendrobatsillin, insektin, toksobakterin, boverin, virin-TIQE, virin-KKOVE, alfa-ekzotoksin, beta-ekzotoksin, gamma-ekzotoksin, sigma-endotoksin, karboksimetilsellyuloza, ion-almashinuvi xromatografiyasi, sorbent, mikoz, gif, mitsella, gifal tanachalar-konidiyalar, zamburug' konidiasporasi, o'stirish uchun oziqa muhiti, zamburug' materiali, steril sharoit, suyuq muhit, qattiq va suyuq muhit, kombinatsiyalangan muhit, virusli entomopatogen dori-darmon, quruq nitragin, azotobakterin, tuproq va torf azotobakterini, fosforobakterin.

7.1. Entomopatogen dori-darmonlar haqida umumiy tushunchalar

O'simliklarni har xil kasalliklardan muhofaza qilishga oid antibiotiklardan tashqari mikrobiologik ishlab chiqarish sanoati patogen mikroorganizmlar (bakteriyalar, mikroskopik zamburug'lar va viruslar) asosida zararli hashoratlarga qarshi kurashda foydalaniladigan preparatlar ishlab chiqarishni yo'lga qo'yildi.

Jahonda har yili zararkunanda-hashoratlarning tomonidan qishloq va o'rmon xo'jaligiga 100 mlrd.dollar zarar yetkaziladi. Zararkunanda-hashoratlarning har xil ximikatlarga nisbatan chidamliligi oshib borayotgani uchun ularga qarshi samarali kurash choralarini qidirish talab qilinaboshlandi. Hozirgi kunda dunyoning har xil mamlakatlarida 30 dan ziyod biologik entopatogen preparatlar ishlab chiqariladi. Ular zararkunanda hashoratlarning ayrim turlariga nisbatan maxsus ta'sir ko'rsatish qobiliyatiga ega bo'lib, odamlar, issiqqonli hayvonlar, qushlar va foydali hashoratlarning uchun beziyon preparatlar hisoblanadi. Mikroorganizmlar negizida olinadigan

entomopatogen preparatlar tabiiy sharoitlarda ishlab chiqilganligi va yana qaytadan tabiiy sharoitlarga mikroob patogen sifatida qaytarilganligi sababli biosenozlarda noqulay o'zgarishlarni yuzaga chiqarmaydi hamda xududning ekologik holatini ham izdan chiqarmaydi. Bu narsa ularni an'anaviy ishlatilib kelinayotgan kimyoviy insektisidlardan istiqbolli ekanligini isbotlaydi. Mikrobiologik sanoat ishlab chiqarishi tomonidan ishlab chiqariladigan entomopatogen preparatlarni uch guruhga bo'lish mumkin:

1. *Bacillus thuringiensis* negizida ishlab chiqariladigan - entobakterin-3, dendrobatsillin, insektin, toksobakterin.

2. *Beauveria bassiana* zamburug'i negizida ishlab chiqariladigan - boverin preparati.

3. *Yadro poliedrozi* virusi negizida ishlab chiqariladigan - virin-ENSH, virin-EKS preparatlari.

Hamma mikroobli preparatlar namlanadigan kukun yoki pasta, ba'zan dust, granula, kapsulalashtirilgan kukun, kristall holatlarda ishlab chiqariladi.

7.2. Bakterial entomopatogen preparatlarni ajratib olish texnologiyasi

Sanoat ishlab chiqarishi bo'yicha ishlab chiqariladigan mikroob preparatlari orasida bakterial preparatlar keng tarqalgandir. Ular hashoratga nisbatan verulentligi, atrofdagi flora va faunaga beziyonligi, zararkunandaga ancha tez ta'sir etishilari jihatidan ajralib turadi.

Shu paytgacha tadqiq qilingan entomopatogen bakteriyalar orasida keng qo'llanilishi nuqtai nazaridan grammusbat bakteriya *Bac. thuringiensis* ni keltirib o'tish mumkin. Bu bakteriya hashorat ichiga kirgandan so'ng, u hashoratni karaxt qilib qo'yadigan sporalar hosil qilishdan tashqari, o'sish jarayonida qator toksik birikmalar ishlab chiqaradi, bu birikmalarining bo'lishi esa, muayyan bakteriyalar negizida ishlab chiqariladigan preparatlarning samaradorligini oshiradi. Bakteriyalar tomonidan ishlab chiqariladigan toksik preparatlar orasida quyidagi to'rt xil komponentni alohida ko'rsatib o'tish mumkin:

1. **Alfa-ekzotoksin**, yoki fosfolipaza S-bakteriyalarning o'sayotgan hujayralarini mahsuloti. Bu fermentning toksik ta'siri hashoratlar to'qimalaridagi almashinmaydigan fosfolipidning parchalanishini indusirlaydi va bu narsa o'z navbatida modda almashinuvini izdan chiqaradi, eng so'nggida esa hashoratning o'limiga olib keladi;

2. **Beta-ekzotoksin**, yoki termostabil toksin. Bakteriyani o'stirish suyuqligida hujayravni o'sishiga mos holda yig'iladi. Toksin tarkibiga o'zaro teng nisbatda adenin, riboza va fosfat kislota kiradi. Beta-ekzotoksinni nukleotidning riboza va glyukozaning allosliza kislotasi bilan birgalikdagi birikmasi deb taxmin qilinadi. Uning ta'siri, aftidan ATF bilan bog'liq holdagi RNK-polimeraza va nukleotidazalarning ingibirlanishi tufayli RNK sintezining to'xtab qolishiga bog'liqdir. Toksinning hashoratga ko'rsatadigan ta'sir spektri juda keng, ayniqsa uning rivojlanishini dastlabki davrida *Bac. thuringiensis* ishlab chiqaradigan boshqa toksinlarga qaraganda uning ta'siri sekinroq bo'ladi va odatda hashoratning bir rivojlanish davridan boshqasiga o'tishda yuz beradi. Ko'p to'liq rivojlanish davri : tuxum - lichinka - qurt - g'umbak - kapalak sikliga ega bo'lgan hashoratlar uchun

subletal dozali zaharlanishlar qayd qilingan. Hashoratlarning rivojlanish bosqichlari bo'yicha olib borilgan tadqiqotlar, beta-ekzotoksinni mutagen ta'sirga ega ekanligini, u hashoratlarni gen apparatini ishdan chiqarishini tasdiqlaydi;

3. Gamma-ekzotoksin, kam o'rganilgan komponent, hali identifikatsiyalanmagan ferment (yoki fermentlar guruhi). Uning toksikligi ishonchlilik darajasida isbotlanmagan;

4. Sigma-enzotoksin, yoki parasporal endotoksin. Bakteriyani sporalanish jarayonida spora shakllanadigan qismiga qarama-qarshi bo'lgan qismida hosil bo'ladi. Spora hosil bo'lish jarayonini nihoyasida bu toksin to'g'ri sakkiz qirrali kristall shakliga o'tadi. Kristallarning sintezi stasionar fazada 3 soatda amalga oshadi. Kristallar organik erituvchilarda erimaydi, lekin sporalardan ajratilgandan keyin pH ning kuchli ishqoriy muhiti (11,5 dan yuqori) va ishqoriy buferlar (pH 7,9-9,5) da qaytaruvchilar ishtirokida yaxshi eriydi. Kristallar 100 °C gacha qizdirganda 30-40 minutdan keyin parchalanib ketadi va o'zining toksik ta'sirini yo'qotadi. Kristallarning kimyoviy tarkibida an'anaviy elementlar va aminokislotalar tarkibiga kiruvchi: karbon, azot, vodorod, kislorod, oltingugurtdan tashqari yana 19 xil element bo'ladi. Binobarin, ancha miqdorda kalsiy, magniy, kremniy, temir, kamroq miqdorda - nikel, titan, rux, alyuminiy, xrom, mis, marganets uchraydi; fosfor deyarli bo'lmaydi. Kristallar oqsildan tashkil topgani va har xil shtammlardan olingan preparatlarning aminokislota tarkibi bo'yicha o'zaro o'xshashligi isbotlangan. Kristalning tuzilmaviy butunligi aftidan oqsilning kremniy bilan bog'langanligi bilan bog'liq. Kristall oqsilning kimyoviy tabiati jihatidan spora po'sti oqsiliga o'xshash. Spora po'stida oshiqcha miqdorda oqsil hosil bo'lishi natijasida shu xildagi kristall hosil bo'ladi degan taxmin bor. Bu kristall oqsilning hashoratga qanday mexanizm orqali ta'sir etishi aniqlangan. Kristall hashoratning ichagida protoksin molekulasi ajraladi, undagi proteinazalar ta'sirida toksik fragmentlarga parchalanadi. Tadqiqotchilarning fikriga ko'ra, protoksin molekulyar og'irligi 230000 Da li oqsil bo'lib, undan tangachaqanotlilarning ichagida toksik komponentning ajralib chiqishi uchun kerakli bo'lgan yuqori ko'rsatkichli pH sharoiti mavjudligi sababli bu toksik komponent ajralib chiqadi.

Hashorat o'lishi uchun kristallar uning organizmiga kirishi kerak. Kristallar qurt tomonidan yutilgandan keyin u oziqlanmay qo'yadi. Ko'p xollarda sigma-toksinning birlamchi ta'sir ko'rsatadigan ichak qismi uning o'rta qismi hisoblanadi. Kristallarga nisbatan reaksiyasiga qarab hashoratlarni uch guruhga bo'lish mumkin:

- umumiy paralich (falaj);
- ichakning o'rta bo'limini paralichi (falaji);
- kristallarga nisbatan moyillikka ega emas, lekin yaxlit preparatga nisbatan sezgirlikni namoyon qiladi.

Ko'p hashoratlar uchinchi guruhga kirib: endotoksin ta'sirida o'lmasdan, balki sporalarning o'sishi va bakteriyalarning keyingi bosqichda jadal ko'payishi natijasida nobud bo'ladilar. Hozirgi kungacha sigma-endotoksinlarning 12 ta serotipi va 15 ta varianti borligi aniqlangan. Ulardan endomopatogen bakterial preparatlar ishlab chiqarishda amaliy ahamiyatga ega bo'lganlari to'rtta variantdan iborat. Ular orasida: *tiringiensis* yoki *berliner* I serotipga mansub bo'lsa, *alesti* - III ga, *dendrolimus*-IV ga va *galleriya* - V ga mansubdir.

Ma'lumki, *Bac. thuringiensis* 130 turga mansub bo'lgan hashoratlarga nisbatan antogonistik ta'sirga ega, ular orasida dala, poliz, meva ekinlari, tok va o'rmon zararkunandalari uchraydi. Bu guruh preparatlarni barg bilan oziqlanuvchi hashoratlarga qarshi qo'llanilganda yaxshi samaraga erishiladi.

7.3. Entomopatogen bakteriyalarni sanoat miqyosida ishlab chiqarish

O'stirish suyuqligida hujayralarning maksimal titriga erishish va toksinning yig'ilishini ta'minlash uchun produsentni chuqur o'stirishni hisobga oladi. Sanoat miqyosida ishlab chiqariladigan shtammlar yuqori talablarga javob beradigan bo'lishi lozim, chunki so'nggi mahsulotning sifat ko'rsatkichi ularga bog'liq bo'ladi. Bu talablar jumlasiga: shtammlarning qaysi serotipga mansubligi, yuqori darajadagi ta'sirchanligi va katta hajmda o'stirilganda mahsuldorligini saqlanishi, ketma-ket keladigan bosqichlar orqali mahsulotni ajratib olish jarayonlarida uning faolligini saqlanishi va preparatdan foydalanishning samaradorlini kiradi. *Bac. thuringiensis* entomopatogen shtammini sanoat miqyosida ishlab chiqarishda bu mikrobnning fagolizisini oldini olishdagi qiyinchiliklarga duch kelinadi. *Bac. thuringiensis* asosida ishlab chiqariladigan bakterial entomopatogen preparatlarning hammasini bir xil texnologiya bo'yicha ishlab chiqariladi. Quyida bu texnologiya entobakterin misolida ko'rib chiqiladi. Texnologiya mikrobiologik ishlab chiqarish amaliyotini hamma bosqichlarini xususan: mikroorganizmlarni chuqur uslub asosida o'stirish, «ekish» materialini laboratoriya sharoitida va o'stirish apparatida o'stirib ko'paytirish, katta hajmdagi fermentyordlarda o'stirish, mikrobli suyuqlikni konsentrlash, quritish, standartlash va tayyor mahsulotni qadoqlash ishlarini qamrab oladi. Sanoat korxonasida ishlab chiqarish shtammi *Bac. thuringiensis var. galleriae* ni go'sht-peptonli agarga «ekiladi» va uni erkin fagning mavjudligi, mahsuldorligi va verulentligi bo'yicha sinovdan o'tkaziladi. «Ekish» materialini olishda dastlab 3 l kolbada titri 1ml da 17 mlrd spora hosil bo'lgunga qadar o'stiriladi, uni o'stirish apparatiga hajm bo'yicha 0,05 % miqdorda o'tkazib, 1 minutda 1 hajm muhit suyuqligiga 0,2 l hajm aeratsiyali havo berish sharoitida o'stiriladi. O'stirish materialini yuqorida keltirilgan titr darajasiga yetkazilib, muhit suyuqligining 0,0012 % hajmidagi miqdorda fermentyorga o'tkaziladi. Hamma bosqichlarda harorat ko'rsatkichini doimiy (28-30 °C) bir xilda ushlab turiladi. Fermentatsiya jarayonini davomiyligi ekish apparatida ham fermentyordda ham bir xil, ya'ni 35-40 soatni tashkil qiladi. Agar ekish materialini sporalar tarzida ajratib olinsa, ishlab chiqarishning hamma bosqichlarida bir xil tarkibli oziqa muhitidan foydalaniladi. Odatda u achitqili-polisaharidli muhit bo'lib, tarkibi (% hisobida): yem-oziqa achitqi – 2-3; makkajo'xori uni-1-1,5; kashalot yog'i-1,0 dan tashkil topadi. Agar ekish materialini o'stirishda uni spora hosil qilish darajasigacha yetkazish shart bo'lmasa, unda fermentyordagiga nisbatan ekish apparatida o'stirganda ancha kuchliroq konsentrlangan muhitdan foydalaniladi. Muhitning tarkibiga bog'liq holda asosiy fermentatsiyaning parametrlari ham o'zgarishi mumkin, xususan aeratsiya 1 minutga 1 hajm muhitga 1 hajm havo darajasigacha oshirilishi mumkin. Bundan tashqari foydalaniladigan oziqa muhitining tarkibi hosil bo'lgan sporalar va kristallarning o'zaro nisbatiga ta'sir etishi mumkin. Masalan, bir xil sharoitda ish yuritganda, ya'ni fermentatsiya sharoitlari bir xil, lekin oziqa muhiti (% hisobida): texnik glyukoza-

0,7; makkajo`xori ekstrakti-4; natriy xlorid-0,2 bo`lganda, sporalarning kristallarga bo`lgan nisbati 1:1 bo`lsa, oziqa muhiti (% hisobida): makkajo`xori ekstrakti-4; kepek-2 bo`lganda bu nisbat 1:1,7 ni tashkil qilar ekan. Fermentatsiyani boshlanishida muhitning pH boshqarilmaydi, muhit komponentlarini hammasini qo`shganda qancha bo`lsa shu ko`rsatkichda turadi, u ko`pincha 6,3 ga teng bo`ladi. Jarayonning nihoyasida u 8,0-8,5 gacha oshadi. Muhitning tabiiy tarzda asosli xossani namoyon qilishi hosil bo`lgan kristallarning mayda fragmentlarga bo`linishiga olib kelishi mumkin, bu esa ularni keyingi bosqichlarda ajratib olish texnologiyasini qiyinlashtiradi. Shu sababli mahsulotli suyuqlikka keyingi ishlov berishdan oldin pH 6,0-6,2 gacha nordonlashtiriladi. Jarayonni sporulyasiyasi 90-95 % bo`lganda va sporalarning titri 1 ml da 10 mlrd dan kam bo`lmaganda nihoyasiga yetdi deb hisoblanadi. Uni alohida katta hajmli idishga yig`iladi, suyuqligini esa, yana bir yoki ikki marta qaytadan oziqa muhiti tayyorlashda foydalanish mumkin. Bu suyuqlikni ko`p marta ishlatib bo`lmaydi, chunki unda mikrobnı o`shishini tormozlovchi moddalar yig`ilib qoladi. Lekin undan yem-ozıqa achitqi ishlab chiqarishda foydalanish mumkin bo`ladi. Shu asnoda ish yuritish ishlab chiqarish oqovalari hajmini kamaytirish, suv sarfini kamaytirishga sababchi bo`ladi va natijada jarayonning iqtisodiy samarasini oshiradi. Sanoat ishlab chiqarishini nihoyasida va mahsulotlarni ajratishda kristallar va sporalarning hujayra po`stloqlaridan ajralishi yuz berishi mumkinligi tufayli, yig`ilgan pastani undagi spora va kristallardan bir xil massa hosil bo`lishiga erishish maqsadida 30 minut davomida yaxshilab aralashtiriladi, hamda uning titrini, namligini, verulentligini, tarkibida fagning bor-yo`qligini tekshirish uchun namunalar olinadi. Shu yo`sında hamma talablarga javob beradigan pastadan entobakterin preparati olinadi. So`nggi tayyor mahsulot ho`llanadigan kukun yoki stabillashtirilgan pasta holda bo`lishi mumkin. Kukun pastani oldindan namlab keyinchalik purkagichli quritqichda 10 % li namlik darajasigacha quritiladi va titri 1 g da 30 mlrd spora bo`lgunga qadar kaolin qo`shib standartizatsiyalanadi. Tayyor mahsulot 4-qatlamli xaltachalarga 20 kg dan etib qadoqlanadi. Stabillashtirilgan pastaga karboksimetilsellyuloza (KMS) qo`shiladi. KMS molekullari oqsil kristallari va sporalarni sorbsiyalaydi, ularni manfiy zaryadlaydi, bu narsa faollikni pastaning butun hajmi bo`ylab tekis taqsimlanishi, konservantni ham bir xil zichlikda bo`lishiga olib keladi. Shu holatda preparatning saqlash muddati uzayadi. Tayyor mahsulot yopishqoq konsistensiyali oqish-sarg`ish yoki och-kulrang rangli, sochilib ketmaydigan, saqlash jarayonida muzlamaydigan, hidsiz, chirimaydigan, bir xil massali preparat hisoblanadi.

Preparat bog`lar, poliz ekinlari, o`rmon daraxtlari zararkunandalariga qarshi kurash uchun mo`ljallangan. Preparat 60 dan ziyod o`simliklarning zararkunandalariga qarshi kurashda yaxshi samara beradi. Uni hashoratlar faol oziqlanadigan vaqtda suvli emulsiya tarzida o`simlikka purkaladi. Noqulay ob-havo sharoitlari (yomg`ir, haroratning past bo`lishi, quyosh radiyasiyasi yuqori bo`lganda) da konsentratsiyani ikki marta oshiriladi. Odatda zararkunandalar 2-10 kun oralig`ida o`ladi. Poliz ekinlari ekilgan 1 ga maydonga 1-3 kg, bog`li maydonga-3-5 kg sepiladi. Entobakterindan foydalanish natijasida 1 ga maydondan yuqoridagi tartibda o`zaro mos holda poliz ekinlaridan 50 s va bog`li maydonlardan 5 s qo`shimcha hosil olish mumkin bo`ladi.

7.4. Entomopatogen preparatlarni zamburug`lardan ajratib olish texnologiyasi

Mikroskopik zamburug`lardan foydalanib ajratib olingan entomopatogen preparatlar zararkunanda-hashoratlarga ta`sir etib, ularda mikoza kasalligini keltirib chiqaradi. Entomopatogen bakteriyalar va viruslarga qiyoslaganda entomopatogen zamburug`lar qator o`ziga xos xususiyatlarga ega:

- ta`sir etish ovqat hazm qilish trakti orqali emas, balki bevosita kutikula orqali bo`ladi;

- ta`sir etish hashoratning qurt va imago davrlarida ham bo`lib o`tadi;

- zamburug`lar juda tez o`sinh va reproduksiyalanish qobiliyatiga ega, shu bilan birga ular uzoq muddat tabiiy muhitda o`zlarining entomopatogen faolligini yo`qotmay saqlashi mumkin;

- ba`zi hashoratlarga nisbatan maxsus ta`sir kuchiga ega, bunda virulentlik qo`llaniladigan zamburug`ning shtammiga bog`liq bo`ladi.

Zamburug` preparatining hashoratga ta`siri sporaning uning tanasini teri qatlamiga o`tishi barobarli boshlanadi. Bu xil zamburug`ning o`tishi, uning segmentlari orasida jadal ravishda yuz beradi. Hashorat tanasiga kirgandan keyin zamburug` sporasi o`sib gifga aylanadi, ular o`z navbatida entomopatogen zamburug`larning infeksiya birligini tashkil qilgan gifal tanachalar-konidiylarga ajraladi. Qulay sharoitlarda konidiylarning hosil bo`lishi hashoratning kutikulasini yuzasida yuz beradi. Kutikulada hosil bo`lgan konidiyalar o`zlarining apressoriyalari (o`suvchi naylari uchidagi bo`rtmalari) bilan kutikulaga yopishib olib hashorat tanasiga mitsellyar o`sintalarini kiritadi. Konidiyalar hashorat tanasiga kirgandan so`ng gemolimfa yordamida harakatlanadi va zamburug`ning rivojlanishi boshlanadi. Shu bosqichning o`zida ba`zi shtammlar tomonidan ancha miqdorda toksinlarning ajralishi sodir bo`ladi. Hashoratning letal holati gemolimfa sirkulyatsiyasining izdan chiqishi va zamburug` tomonidan toksin ishlab chiqarilishi tufayli yuz beradi. Eng avvalo zamburug` hashoratning mushak to`qimasiga ta`sir etadi. Uning o`sishi hashoratning butun ichki organ va to`qimalari to`liq parchalanib ketgunicha davom etadi. Konidiyalarning o`sishi va hashoratlarning o`limigacha bo`lgan vaqt 2 kundan 8 kungacha bo`lgan muddatni o`z ichiga oladi. Zamburug`li entomopatogenlardan foydalanish istiqbollari ularni sanoat miqyosida ishlab chiqarish bazasini yaratish va ekish materialini ajratib olish texnologiyasini ishlab chiqilishi bilan bog`liqdir. Asosan zamburug`larning *Beauveria*, *Menarizium*, *Entomophora* avlodlari vakillarining shtammlari asosida ajratib olishga e`tiborni qaratiladi.

Zamburug`larning *Beauveria* avlodi asosida sanoat miqyosida preparatni ajratib olishda bu avlodning 60 tur hashoratga ta`sir etuvchi *B. bassiana* Vuill dan, 10 tur hashoratlarda asosan qo`ng`izlarni nobud qiladigan *B. tentilla* Del. dan foydalaniladi. Boverin entomopatogen preparati *B. bassiana* Vuill ning konidiasporalaridan tashkil topgan bo`ladi. Tayyor preparat oq yoki oq-sarg`ish rangli kukun bo`lib, uning 1 g da 1,5-6 mlrd konidiospora bo`ladi. Sporalardan tashqari boverinning faol jihati uning tarkibida boverisin toksinini bo`lishidir. Yuqori letal konsentratsiyaga (LK 100, ya`ni hashoratlarning 100 % o`lishiga) erishish uchun unga muayyan hudud uchun me`yor hisoblangan miqdorining 10 % gacha bo`lgan miqdorda insektisid qo`shimcha sevin, xlorofos, fozalon qo`shiladi. Shu yo`sinda ish yuritish faol dehqonchilik vohasida

zaharli kimyoviy preparatlardan foydalanishni 90 % ga qisqartiradi. Preparat issiqqonlilar va odam uchun zararsiz, o`simliklarda ko`zga ko`rinarli o`zgarishlarni yuzaga keltirmaydi.

7.5. Boverin preparatini ajratib olish texnologiyasi

Entomopatogen boverin preparatini chuqurlashgan uslubda ko`paytirib o`stirish va yuza qismli ko`paytirib o`stirish uslubida ajratib olish mumkin. Boverinni chuqurlashgan uslubda ajratib olinganda barcha bosqichlardagi jarayonlar aseptik sharoitda olib boriladi. Bu bochqichlardan eng muhimi ekish materialini tanlab olish hisoblanadi. Dastlabki material *B. bassiana Vuill* ning agarlashtirib saqlanadigan shtammi bo`lib, uni oldin 25-28 °C da 3-4 kun davomida oziqa muhitida doimo aralashiriladigan sharoitda ko`paytiriladi. Hosil qilingan konidiosporalar liofilizatsiya yo`li bilan quritiladi. Shu yo`sinda ajratib olingan ekish materiali ishlab chiqarish korxonasi 1 yil davomida yashovchanligi va virulentligini yo`qotmasdan saqlanishi mumkin. Ekish materiali fermentyordagi oziqa muhitida o`stirish uchun 1-2 bosqichda: oldin kolbada keyin, inokulyatorida yoki bir yo`la to`g`ridan-to`g`ri inokulyatorida ko`paytirish mumkin. Asosiy apparatda o`stirish uchun ekish materialining miqdori oziqa muhiti hajmini 2-10 % ni tashkil qilishi kerak. Sanoat ishlab chiqarishini hamma bosqichlarida oziqa muhitini tarkibi va harorat bir xil ushlab turiladi. Odatda oziqa muhitini tarkibi quyidagi komponentlardan tashkil topadi (%hisobida): lizirlanmagan yem-oziqa achitqisi-2; kraxmal-1; natriy xlorid-0,2; marganets xlorid-0,01; kalsiy xlorid-0,05. Kalsiy xloridning miqdoriy ko`rsatkichi kuchli ravishda o`zgartirilishi mumkin, chunki uni aralashmaga ko`proq miqdorda qo`shish konidiosporalarning har xil noqulay sharoitlarga nisbatan chidamliligini oshiradi. Ekish materiali ajratib olish maqsadida shtammni o`stirganda jarayonning davomiyligi 25-28 soat va harorat ham 25-28 °C bo`lsa, asosiy fermentyorda mahsulotni ajratib olish maqsadida o`stirganda aynan shu haroratda o`stiriladi va unga 3-4 kun kerak bo`ladi. Zamburug`ni ekish apparati (inokulyator) da va ishlab chiqarish fermentorida o`stirganda aralashmalar doimo aralashtirib turiladigan va aeratsiyali sharoit yaratiladi. Asosiy apparatdagi jarayonning samaradorligi muhitda aminli azotning miqdorida bog`liq bo`ladi, uning taqchilligi konidiosporalarning foiz miqdorini kamaytiradi. Muhitdagi aminli azotning optimal miqdori 10-15 mg % ni tashkil qiladi. Zamburug`ni chuqurlashtirilgan uslubda o`stirilganda 1-1,5 kunda yem-oziqa achitqisi to`liq lizirlanadi, zamburug` esa o`zining rivojlanishini barcha bosqichlarini (mitsellial, gonidial, konidial) bosib o`tadi. Seroqsilli muhitlarda konidialarni hosil bo`lishi uchun qulay sharoit yaraladi. Zamburug`ning to`la etilishi natijasida juda ko`p fermentlar ajraladi, bu narsa mitselliylarni lizisiga va konidialarning ko`p miqdorda hosil bo`lishiga olib keladi. Muhit suyuqligida hosil bo`lgan konidiosporalarning titri produsent-shtammning tabiatiga qarab 1 ml da 0,3 dan 1,3 mlrd gacha bo`lishi mumkin ekan. Bunda produsentli suyuqlikda konidiosporalar 90-92 % ni tashkil qilsa, gonidiylar 3-5 % ni tashkil qiladi, mitselliylar esa umuman bo`lmaydi. Tayyor mahsulotli suyuqlikni separatsiyalanadi yoki filtrlanadi. Filtrlagandan keyin 70-80 % li namlikka ega bo`lgan pasta hosil bo`ladi, uning titri 6-8 mlrd sporaga teng bo`lib, uni purkagichli quritkichga uzatiladi. Quritilgan sporalar 10 % li namlikka ega bo`lgan kukun

hisoblanib, titri 1 g da 80 mlrd hujayraga teng bo`ladi. Letal konsentratsiya LK-50 (test-hashoratning 50 % gacha nobud bo`lishini ta`minlovchi doza) aniqlangandan keyin kukun tegishli miqdorda koalin qo`shib standartizatsiyalanadi.

Zamburug`ni yuza qismli uslubda ko`paytirish orqali boverin ajratib olish texnologiyasi uning oziqali suyuqlikdagi sporali pardasidan ajratib olishga asoslangan bo`lib, uzoq muddatli va juda qiyin amalga oshirilganligi sababli cheklangan ahamiyatga egadir. Quyida bu jarayonni sanoat va yarim sanoat miqyosida amalga oshirishning ba`zi jihatlari haqida mulohaza yuritiladi. Zamburug`ni yuza qismli ko`paytirishda ham suyuq oziqa muhitidan, ham yarim suyuq oziqa muhitidan foydalaniladi, bu muhitlarda zamburug` yaxshi o`sadi. Uning mikrobiologik ishlab chiqarilish jarayoni sporali parda hosil bo`lishi bosqichida yakunlanadi. Sporali pardani yig`ib olinadi, quritiladi, maydalanadi va zarurat bo`lsa tegishli miqdorda qo`shimcha qo`shib standartizatsiyalanadi. Boverin ishlab chiqarishda zamburug`ni quyidagi uslublar yordamida o`stiriladi:

- zamburug`ni suyuq muhitda avtoklavsiz, aralastirmasdan, aeratsiyasiz;
- qattiq va suyuq avtoklavlangan muhitlarda aralastirmasdan va aeratsiyasiz;
- zamburug`li pardani kombinatsiyalangan uslubda o`stirish.

Dastlabki ikki uslub zamburug`ni har xil o`simlik substratlari-qishloq ho`jalik mahsulotlarini qoldiqlarida o`stirishga asoslangan. Zamburug`ni o`stirish uchun kerakli bo`lgan optimum harorat 18-28 °C bo`lganligi sababli bu ishni janubiy xududlarda tashqi muhitning haroratida olib borish imkoniyati bor.

Zamburug`ni suyuq muhitda avtoklavsiz, aralastirmasdan, aeratsiyasiz oldindan sterilizatsiyalamay o`stirganda, uni qaynash haroratigacha qizdiriladi, ichi polietilen plyonka bilan qoplangan yog`och karkasga to`kiladi. Shu yo`sinda tayyorlangan oziqa muhitini 35-40 °C gacha sovitib unga quruq sporalarni «ekiladi». Karkasni usti polietilen plyonka bilan yopib qo`yiladi va uni muhitda sporali parda hosil bo`lgandan keyin ochiladi. Oziqa muhiti sifatida har xil qaynatmalardan foydalaniladi, masalan qand lavlagisi, kartoshka, oshqovoq, don, un qaynatmalari. Zamburug`ni avtoklavlangan qattiq va suyuq muhitlarda aralastirmasdan va aeratsiyasiz sharoitda o`stirilganda har xil hajmlarda joylashtirilgan kartoshka, sabzi, makkajo`xori, tarvuz po`chog`i, ba`zan bug`doy va makkajo`xori urug`idan tashkil topgan qattiq-atala-agar tizimidagi oziqa muhitini 112 °C da 40 minut va suyuq-atala tizimidagi 7 % shakarli oziqa muhitini 110 °C da 20 minut davomida tutib turiladi. Steril substratga quruq spora yoki uning suspenziyasini kiritiladi va ekish materialini tekis tarqalishiga erishish uchun yaxshilab aralastiriladi va tashqi muhitning 18-23 °C haroratida qoldiriladi. Quruq substratlarda konidiosporalarning hosil bo`lishi 12-15 sutkada nihoyasiga etadi. Zamburug` substrat qoldiqlari bilan birgalikda yig`ib olinib 25-28 °C da stellajlarda quritiladi. Tayyor mahsulotni hosil bo`lishi materialni mayda kukun darajasigacha yetkazish bilan nihoyasiga yetkaziladi. Suyuq substratlarda sporalarning hosil bo`lishi 7-10 kunda kuzatiladi, 18-25 kundan keyin esa, sporali pardani yig`ib olinadi. Uni shisha ustida quritiladi, yig`iladi, maydalanadi va torf yoki talk bilan aralastiriladi. Bu xilda ishlaydigan sexning ish unumi 1 oyga 750-800 kg mahsulot bo`lib, sporalarning titri 1 g hisobiga 1,5*10 mlrd ni tashkil qiladi. Unumi ko`proq bo`lgan uslub kombinatsiyalangan uslub bo`lib, u o`z ichiga quyidagilarni qamrab oladi:

- g`allasimonlarning donida dastlabki o`stirish materialini yetishtirish;
- inokulyatni (zamburug` sporalarini) kolbalarda suyuq oziqa muhitida 12-17 soat davomida o`stirish;
- fermentyorda zamburug`ning vegetativ namunasini aeratsiyali va aralashtirib turish sharoitida 22-28 soat davomida o`stirish va yig`ish;
- zamburug`li suyuqlikni kyuvetalarga ko`chirish va sporali parda hosil qilish;
- sporali pardani yetiltirish, yig`ib olish va quritish;
- preparatni koalin qo`shib standartizatsiyalash.

Zamburug`ni o`stirishda quyidagi oziqa muhitidan foydalaniladi (% hisobida): qand lavlagisi chiqindisi-6; makkajo`xori ekstrakti-1; magniy sulfat-0,05; bir almashingan kaliy fosfat-0,2. Zamburug`ni o`stirishni 24-26 °C da amalga oshiriladi. Konidiyalarning titri inokulyasiya bosqichida ekish materialini 1 ml ga 0,5-2 mln ni tashkil qiladi. Asosiy fermentyorda ekish uchun mo`ljallangan inokulyatning miqdori muhitning 2-4 % ni tashkil qilishi kerak. Bunda ajratib olingan tayyor suyuqlikning 1 ml da 50-100 mln hujayra bo`ladi. Zamburug`larni kyuvetalarda o`stirilganda 16-18 soatda zamburug` pardasi hosil bo`lsa, 3-4 kunda spora hosil bo`lishi yuz beradi va 4-5 kunlarda esa yoppasiga konidiyalarni hosil bo`lishi kuzatiladi. Bu paytda zamburug` pardasi yig`ib olinib, quruq muhitli kyuvetalarga ko`chiriladi, qopqoq bilan yopilib, konidiyalarning yetilishi uchun 2-3 kunga qoldiriladi. Undan keyin zamburug`li parda 28 °C da havo oqimida quritiladi. Quruq zamburug`li parda polietilen xaltachalarda 18-20 °C da saqlanadi. Boverinni tayyorlashdan oldin sporali material sharli tegirmonda maydalanadi va elakdan o`tkaziladi. Mahsulotning titri aniqlanadi va 15-20 minut davomida kaolinning tegishli miqdori bilan qo`shib aralashtiriladi. Tayyor mahsulot tarkibida 1 g hisobida 1,5 mlrd konidiospora bo`ladi. Boverinni meva bog`larining barglarni kemiruvchi zararkunandalariga qarshi ishlatiladi. Boverin kolorada qo`ng`izini lichinkalariga qarshi kurashda ham yaxshi samara beradi. O`simliklarga ishlov berishda bu preparatni purkab sepiladi. Preparatni zaharli kimyoviy moddalar bilan aralashtirishni qo`llashdan 2 soat oldin amalga oshiriladi.

7.6. Entomopatogen preparatlarni viruslar yordamida ajratib olish texnologiyasi

Entomopatogen preparatlar orasida virusli preparatlar hashoratlarga nisbatan o`ta maxsusligi bilan ajralib turadi. Ular odatda bitta turga mansub bo`lgan hashoratnigina shikastlaydi. Bu preparatlarning o`ta maxsusligi virusli preparatlarning odamlarga, floraga va faunaga amaliy jihatdan to`liq zararsiz ekanligini ko`rsatadi. Viruslar tashqi muhitning noqulay sharoitlari (harorat, namlik) ga juda chidamli, ular o`zlarining hayotiy faolligini hashoratning tanasidan tashqarida bo`lganda 10-15 yil davomida saqlay olish qobiliyatiga ega bo`ladi. Hashoratning virus bilan zararlanishi uning ovqatlanishi vaqtida yuz beradi. Ichakka kirib kelgan begona-tanacha u yerdagi pH ning ishqoriy ko`rsatkichida parchalanadi. Ajralib chiqqan vibrionlar ichak devorlari orqali shikastlanuvchi hujayralarga kiradi, bu hujayralarning yadrolarida viruslarning replikatsiyasi yuz beradi. Hujayralardan ajralib chiqqan viruslar boshqa hujayralarni zararlantiradi va oqibat natijada hashorat lichinkasini o`limiga sababchi bo`ladi. Viruslarning o`ziga xos jihati, ular faqat tirik

to`qimalardagina ko`payishidir. Bu narsa ularni sanoat ishlab chiqarishi miqyosida ko`paytirish texnologiyasini ishlab chiqishda qiyinchilik tug`diradi, chunki viruslarni ko`paytirish tirik xo`jayin-hashoratlardan foydalanish zarurligini taqozo etadi. Hozirgi kunda uch xil virusli entomopatogen preparatlar: virin-KKOVE (karam kapalagiga qarshi), TIQE (tok ipak qurtiga qarshi), va AOKVE (Amerika oq kapalagiga qarshi) ni ishlab chiqarilishi yo`lga qo`yilgan. Har qanday virusli preparatni ishlab chiqarish xo`jayin-hashoratni uning sog`lom fiziologik holatini ta`minlash asosida sun`iy oziqa muhitida ko`paytirish orqali amalga oshiriladi. Ma`lum taraqqiyot bosqichida (odatda qurt bosqichida) hashoratni oziqasiga virus suspenziyasini qo`shib zararlantiriladi. Bunda inokulyatni bir necha kasal lichinkalardan terib olinadi. Hashoratlar zararlantirilgandan keyin ularning to`qimalarida virusning maksimal yig`ilishini ta`minlaydigan sharoitda saqlanadi. Oradan 7-9 kun o`tgandan keyin o`lgan va o`layotgan lichinkalar terib olinadi, 33-35^oC da yengil-yelpi quritiladi, begona-tanachalarni to`qimalardan chiqarish uchun mexanik ravishda maydalanadi. Hosil bo`lgan massaga har bir lichinka hisobiga 1 ml fiziologik eritma qo`shiladi, so`ng aralashma filtrlanadi.

Virin-KKOVE preparatini ishlab chiqarishda hosil bo`lgan poliedrlar filtratdan sentrifugalash yo`li bilan cho`ktirib ajratib olinadi. Cho`kma eng kam hajm miqdorda distillangan suvda eritiladi, unga oldindan sterillab qo`yilgan glitserin yordamida titri 1 ml da 1 mlrd poliedr ko`rsatkichigacha olib kelinadi. Tayyor preparat mayda shisha idishchalarga bir gektarlik yoki bir necha gektarlik normani hisobga olib bo`lib quyiladi. Bitta lichinkadan 36 mlrd gacha poliedr olish imkoni bor, bu lichinkaning quruq massasini 30 % ni tashkil qiladi. Virin-TIQE ishlab chiqarishda filtratga laktoza qo`shiladi, aralastirgandan keyin esa, suspenziyani hajmiga nisbatan 4:1 nisbat hisobida atseton qo`shiladi. Aralashma tindirilgandan keyin cho`kma usti suyuqligi to`kib tashlanadi, cho`kma esa atseton uchib ketguniga qadar quritiladi. Preparatni dustga o`xshash tayyor shaklga keltirish uchun quruq cho`kmani mayda dispersli-kaolin yoki bentonit qo`shib 1 g poliedrning faolligi 1 mlrd gacha yetkaziladi. Virusli entomopatogen preparatlardan foydalanishda hashoratlarning epizootiyasini keltirib chiqarish maqsadida poliedrlar bilan ularning qalin populyasiyalarini zararlantirishga harakat qilinadi. Boshqa holatda, ya`ni hashoratlarning lichinkalarini ommaviy ravishda rivojlanishi davrida o`simliklarni preparatli suyuqlik bilan purkash yo`li bilan ham kurash olib boriladi.

7.7. Bakterial o`g`itlar ishlab chiqarish texnologiyasi

Tuproqlarda mavjud bo`lgan mikroflora uning unumdorligiga bevosita o`z ta`sirini ko`rsatadi va demak qishloq xo`jalik ekinlarining hosildorligiga ham ta`sir ko`rsatadi. Tuproq mikroorganizmlari o`sinh va rivojlanish jarayonlarida tuproqning strukturasi yaxshilashda, oziqa moddalarini to`planishida, har xil organik va anorganik birikmalarning mineralizatsiyalanishida faol ishtirok etadi. Xususan, azot va fosfor birikmalarini almashinishida faol ishtirok etib, ularni o`simlik tomonidan osongina o`zlashtiriladigan oziqa komponentiga aylantiradi. Tuproq mikroflorasini stimullash maqsadida har xil bakterial o`g`itlardan foydalaniladi, ular o`simlik rizosferasini foydali mikroorganizmlar bilan boyitadi.

Qishloq xo`jalik amaliyotida qo`llaniladigan bakterial o`g`itlar jumlasiga nitragin, azotobakterin va fosforobakterinlarni kiritish mumkin bo`ladi.

Quruq nitraginni ajratib olish texnologiyasi. Nitragin *Rhizobium* avlodiga mansub bo`lgan tuganak bakteriyalarning hayotiy faoliyati asosida tayyorlanadigan bakterial o`g`it hisoblanadi va no`xat, loviya, soya, yem-ozuqa dukkaklilari, yo`ng`ichka kabi dukkakli o`simliklarini hosildorligini oshirishda qo`llaniladi.

Rhizobium avlodi bakteriyalari dukkakli o`simliklar bilan simbioz yashab atmosferadagi erkin azotni o`simlik tomonidan yengil o`zlashtiriladigan birikmaga aylantiradi. Bu bakteriyalar qat`iy ravishda aerob bakteriyalar hisoblanadi. Bu avlod vakillari orasida faol, kam faol va nofaol xillari mavjud. Atmosfera azotini fiksatsiyalash faqat dukkakli o`simliklarning ildiz tizimi tuganaklarida yuz berishi mumkin. Tuganaklarning hosil bo`lishi dukkakli o`simliklarning ildiz tizimini *Rhizobium* avlodi vakillari tomonidan infisirlanishi tufayli sodir bo`ladi. Ildiz tizimini zararlanishi faqat yosh ildiz tuklari orqali bo`lib o`tadi, bakteriya unga kirib olganidan keyin uning o`zagigacha infeksiya ip tarzida cho`ziladi. Cho`zilgan ipchalar epidermis devorlari orqali ildizning po`stigacha etib borib tarmoqlanadi va po`st hujayralari bo`ylab taqsimlanadi. Bunda xo`jayinning hujayralarini bo`linishi va to`qimalarning o`sishi indusirlanadi. Xo`jayin-o`simlikning ildizini bakteriyalar lokalizatsiyalangan joyida tuganaklar hosil bo`ladi, u yerda ular juda tez ko`payadi va alohida-alohida tarzda yoki guruh-guruh bo`lib o`simlik hujayrasini protoplazmasida joylashadi. Bakterial hujayralarning o`zlari hajm jihatidan 10-12 marta kattalashadi va shaklini o`zgartiradi. Agar bu xildagi tuganaklar tarkibida legoglobulin pigmenti (hayvonlarning qonini gemoglobinini analogi) ning mavjudligi tufayli qizg`ich yoki gulobi rangli bo`lsa, ular molekulyar azotni fiksatsiyalash qobiliyatiga ega bo`ladi. Bo`yalmagan («puch») yoki yashilroq bo`yoqli tuganaklar azotni fiksatsiyalay olmaydi. Tuganak ichida joylashgan bakteriyalar nitrogenaza faolligiga ega bo`lgan ferment tizimini sintezlaydi, u molekulyar azotni ammiakgacha qaytarish qobiliyatiga ega bo`ladi. Ammiak asosan qator fermentativ almashinuvlar yo`li bilan keyinchalik oqsillar biosintezi uchun sarflanadigan glutamin va glutamin kislotaga assimilyatsiyalanadi. Tuganakli bakteriyalarni tavsiflashda ularning faolligidan tashqari virulentlik ko`rsatkichini ham e`tiborga olinadi. Bu narsa mikroorganizmning dukkakli o`simlik bilan simbioz munosabatga kirishishi, ya`ni ildizning tuklari ichiga kirib olib, tuganak hosil qilishini tavsiflaydi. Bu xilda bakteriyaning ildiz tuklari ichiga kirib borishining tezligi muhim ahamiyatga ega. O`simlik *Rhizobium* ning o`zaro bir-biriga simbiotik yaqinligi simbiotik kompleksning unumililigini bildiradi. O`simlik bakteriyalarni kerakli oziqa moddalari bilan ta`minlaydi va ularni yashashi uchun optimal sharoit yaratadi. Bakteriyalar esa, tuganak ichida joylashib o`simlikni azotli oziqlanishini ta`minlaydi. O`simlik ham, bakteriya ham o`z-o`zidan azotni fiksatsiyalay olmaydi. Virulentlik deganda mikroorganizmning muayyan o`simlik turiga nisbatan tanlov qobiliyati tushiniladi. Shuning uchun *Rhizobium* avlodini zamonaviy tasniflashda o`simlik-xo`jayinni e`tiborga olish lozim bo`ladi, xususan: *Rh. phaseoli*-loviya uchun; *Rh. vigna-mais*, yer-yong`oq uchun; *Rh. lupini-lyupin* (bo`rilukkak) uchun maxsus bo`lgan bakteriyalar turlari hisoblanadi. Bakterial o`g`itlar tayyorlash ishlab chiqarishini tashkil qilishda asosiy vazifa - tuganakli bakteriyalar negizida hayotiy ko`rsatkichi

yuqori bo`lgan, texnologik jarayonning barcha bosqichlarida hayotiy ko`rsatkichlarini saqlaydigan, uzoq muddat davomida faolligini yo`qotmaydigan bakteriya turlarini ko`paytirish hisoblanadi. Ikki xil nitraginni ajratib olish yo`lga qo`yilgan, ular: tuproq va quruq nitragenlaridir. Tuproq nitrogeni - bu sterilizatsiyalangan tuproqda o`stirilgan tunganakli bakteriyalar hisoblanadi. Bu preparatning 1 g da 0,3 mlrd. hayotchan bakteriya hujayralari bo`ladi. Uni ajratib olish texnologiyasi murakkab va ancha qiyin amalga oshiriladigan jarayon hisoblanadi. Quruq nitragin unga qo`shimcha (bentonit, kaolin, bo`r) qo`shilgan holda oq-kulrang yoki jigarrang kukun bo`lib, uning 1 g ni tarkibida 9 mlrd dan ziyod hayotchan bakteriya hujayralari bo`ladi. Kukun tarkibidagi namlikning miqdori 5-7 % dan oshmaydi.

Nitraginni sanoat miqyosida ishlab chiqarilishi mikrobiologik korxonaning aseptik sxemasi asosida amalga oshiriladi. Tirik hujayra shtammlarini ishlab chiqarishning eng «tor» jihati, uni quritish muammosini hal qilish bilan bog`liq bo`lganligi sababli, har gal foydalaniladigan shtammlarni baholashda, ularning mahsuldorligini inobatga olish bilan birga, haroratli ta`sirga nisbatan chidamliligini ham hisobga olish talab qilinadi. Ekish materialini olish uchun tunganakli bakteriyani dastlabki namunasini oldin tarkibida, masalan, dukkakli o`simliklarning urug`ini qaynatmasi, 2 % agar va 1 % saxaroza bo`lgan agarlashtirilgan muhitda o`stiriladi, keyin hosil bo`lgan mikroblar aralashmani kolbada suyuq oziqa muhitida 1-2 kun davomida 28-30 °C va pH 6,5-7,5 bo`lgan sharoitda ko`paytiriladi. Sanoat ishlab chiqarishini hamma bosqichlarida bir xil tarkibli oziqa muhitidan foydalaniladi, uning tarkibida: qand lavlagisi qoldiqlari, makkajo`xori ekstrakti, ammoniy va magniy sulfatlar, natriy xlorid, ikki almashingan kaliy fosfat bo`ladi. Tayyor bo`lgan ekish materialini 1 ml ni tarkibida 10 mlrd hujayra bo`lib, undan oziqa muhitini 3-5 % hajmida ekish apparatiga ko`chiriladi va yuqorida keltirilgan haroratda, doimo aralashtirish hamda aeratsiyalash (1 minutda 1 hajm muhitga 1 hajm havo yuborish) sharoitida o`stirib ko`paytirishni davom ettiriladi. Agar 1 kun o`tgandan keyin ekish materialining titri 1ml hisobiga 2 mlrd ga etsa, o`stirishni to`xtatiladi, hosil bo`lgan ekish materialini muhit hajmiga nisbatan 3-5 % hajmda fermentyorga o`tkaziladi. Asosiy fermentatsiyani 2-3 kun o`sha harorat, o`sha muhitning pH ko`rsatkichida, lekin havo oqimining biroz yuqori ko`rsatkichida (1 minutda 1 hajm muhitga 1,3 hajm havo yuborish) amalga oshiriladi. Jarayonning oxirida hujayralarning titri 1 ml muhitda 10 mlrd ga yetadi. Tayyor mikroblar aralashmani separatsiyalanadi, bunda pastasimon biomassa hosil bo`ladi, uning namligi 70-80 % ni tashkil qiladi. Biomassaga tarkibi qand lavlagisi qoldiqlari va tiomochevina (20:1 nisbatda) dan iborat bo`lgan himoya muhiti qo`shib aralashtiriladi va quritish uchun yo`naltiriladi. Quritish jarayoni vakuum-quritkichda 30-35 °C da amalga oshiriladi. Quritilgan biomassa maydalanadi, unda shtamm hujayralari titri 1 g hisobiga 10 mlrd ni tashkil qiladi. Nitraginning quruq preparatlarini 0,2-1 kg hisobida polietilen xaltachalarga qadoqlanadi va germentizatsiyalanadi, 15 °C da 6 oygacha saqlanadi. Nitragin preparatini fosforli-kaliyli va organik o`g`itlar fonida qo`llaniladi, chunki bunda tunganakli bakteriyalarning faolligi oshadi. Nitragin dukkakli o`simliklarning hosildorligini 15-25 % ga oshiradi, bu ekinlar birinchi bor ekiladigan xududlarda esa 100 % ga oshiradi. Nitraginni ekishdan oldin urug`larga preparatning quruq kukunini sepib keyin ekiladi.

Quruq azotobakterinni ajratib olish texnologiyasi. Azotobakterin - bakterial o'g'it bo'lib tuproq mikroorganizmi *Azotobacter chroococcum* asosida ajratib olinadigan preparat hisoblanadi. Uni ajratib olishda har 1 g sarf etilgan shakar hisobiga 20 mg atmosfera azotini fiksatsiyalaydi. Bundan tashqari o'g'it sifatida ishlatilgan bakterial o'g'itlar tuproqqa o'simliklarni o'sib chiqishi va rivojlanishini stimullovchi biologik faol moddalar (nikotin va pantoten kislotalar, piridoksin, biotin, geteroauksin, gibberilin va boshqalar) ni ishlab chiqaradi, ular tomonidan produksiyalanadigan anisomitsin guruhiga mansub bo'lgan fungisid moddalar esa, o'simliklarning rizosferasida zararli mikroskopik zamburug'larning rivojlanishini bo'g'ib qo'yadi.

Azotobakterlarning hamma turlari – aerob bakteriyalar jumlasiga kiradi. Bu mikroblar muhitdagi organik va anorganik shakldagi fosforning miqdoriga nisbatan sezgirlikni namoyon qiladi, uning muhitdagi miqdorini ko'p bo'lishi *Azotobakterni* rivojlanishini jadallashtiradi. Oziqa muhitida fosforning miqdorini kam bo'lishi bakteriyalarning rivojlanishini susaytiradi, azotni o'zlashtirish qobiliyati ham pasayadi. *Azotobakter* ning ko'p turlari azotni faqat bog'langan azotning miqdori kam bo'lgan muhitda yoki umuman bo'lmagan muhitda o'zlashtiradi. Bu mikrobnig azotni o'zlashtirish qobiliyati muhitda ammiak bo'lganda susayadi. Molibden (ba'zan vanadiy) birikmalari azotni o'zlashtirilishiga stimullovchi ta'sir ko'rsatadi. Molekulyar azotni o'zlashtirilishi uchun mas'ul nitrogenaza tizimi multiferment kompleksi bo'lib, uni tarkibida gen bilan bog'lanmagan temir, molibden va SH-guruhlar bo'ladi.

Mikrobiologik sanoat azotobakterinning bir nechta: quruq, tuproqli va torfli turlarini ishlab chiqaradi.

Quruq azotobakterinni ishlab chiqarish texnologiyasi ko'p jihatdan nitragin ishlab chiqarish texnologiyasiga o'xshash, shu sababli quyida, uning farqli tomonlarinigina ko'rib chiqiladi. Quruq azotobakterin tarkibiga qo'shimcha ravishda qo'shilgan *Azotobakter* ning quritilgan faol hujayralari hisoblanadi. Uning 1g da 0,5 mlrd hayotchan hujayralar bo'lishi lozim. Mikroorganizmning shtammlari *Rhizobium* hujayralarini o'stirishda foydalanilgan oziqa muhiti komponentlaridan foydalaniladi. Unga qo'shimcha ravishda muhitga temir va marganetsning sulfat tuzlari, shuningdek molibdenat kislotaning murakkab tuzidan qo'shiladi. O'stirish jarayonida muhitning pH ni 5,7-6,5 chegarasida tutib turib, 1 minut davomida 1 hajm muhitga 1 hajm havo yuborish darajasidagi aeratsiyadan foydalaniladi. Quritilgan tayyor mahsulotni tegishli miqdorda qo'shimcha qo'shgandan so'ng polietilen xaltachalarga 0,4-2 kg etib qadoqlanadi. Shu holatda haroratni 15 °C da ushlab turib 3 oygacha saqlash mumkin.

Tuproqli va torfli azotobakterinni ajratib olish texnologiyasi. Azotobakterinning bu turlari qattiq oziqa muhitida o'stirilgan faol *Azotobakter* hisoblanadi, uning 1 g da 50 mln dan kam bo'lmagan hayotchan hujayralar bo'ladi. Ularni tayyorlash uchun unumdor tuproq yoki neytral reaksiyali chiriyotgan torf olinadi. Maydalangan va elakdan o'tkazilgan substratga 2 % ohak va 0,1 % superfosfat qo'shiladi. 500 g aralashma shisha idishga ko'chiriladi, hajm bo'yicha 40-60 % gacha namlantiriladi, paxta bilan yopib qo'yib stirlizasiyalanadi. Ekish materialini tarkibida 2 % saxaroza va mineral tuzlar bo'lgan agarli muhitga

ko`chiriladi. O`stirishni 27 °C da 3-5 kun davomida amalga oshiriladi. Hosil bo`lgan ekish materialini agarning yuzasidan suv bilan yuvib olinadi va oldindan tayyorlab qo`yilgan shisha idishdagi substratga ko`chiriladi. Shisha idishdagi massani yaxshilab aralashtiriladi va 25-27 °C da tutib turiladi. O`stirishni 1 g tuproq yoki torfda bakteriyalarning soni 50 mln ga yetganicha davom ettiriladi. Shu yo`sinda olingan preparatlar o`zining faolligini 2-3 oy davomida saqlay oladi. Azotobakterin preparatini unumdor, tarkibida fosfor, mikroelement (molibden, vanadiy, bor va boshqa) lar bo`lgan tuproqlarda foydalanish tavsiya etiladi. Azotobakterinni organik va mineral o`g`itlar bilan to`g`ri nisbatda qo`shib qo`llash yaxshi samara beradi. Azotobakterin urug`larni, ko`chatlarni, kompostlarni bakterizasiyalashda foydalaniladi. Bunda o`simliklarning ildiz orqali oziqlanishi yaxshilanadi va g`allasimonlar, texnik va sabzavot ekinlarining hosildorligi 10-15 % ga ko`payadi. Azotobakterinni qo`llashda g`allasimonlar bo`lsa, ekishdan oldin ularning urug`lariga sepib keyin ekiladi, kartoshkani tuganagini va sabzavot ekinlarini ko`chatlarini bakteriyalarning suvli suspenziyasi bilan xo`llanib keyin ekiladi.

Fosforobakterinni ajratib olish texnologiyasi. Fosforobakterin - bakterial o`g`it bo`lib, tarkibida *Bacillus megaterium var. phosphaticum* mikroorganizmining sporalaridan iboratdir. U bir xil massali och-kulrang yoki sarg`ish rangli kukun hisoblanadi. Bu bakteriyalar murakkab fosfororganik birikma (nuklein kislotalar, nukleoproteidlar va boshqalar) ni va qiyin o`zlashtiriladigan mineral fosfat (pirofosfat, polifosfat) larni o`simliklar tomonidan o`zlashtiriladigan shaklga o`tkazadi. Bundan tashqari bakteriyalar o`simliklarning o`sishini (ayniqsa rivojlanishini dastlabki paytida) stimullovchi biologik faol modda (tiamin, piridoksin, biotin, pantoten va nikotin kislotalari, vitamin B₁₂ va boshqa) lar ishlab chiqaradi. Fosfobakterin fosforli o`g`itlarning o`rnini bosmaydi, ularsiz ta`sir etaolmaydi ham. Ular stimullovchi samara beradigan preparatlar jumlasiga kiradi.

Fosfobakterinni *Bac.megaterium var. phosphaticum* shtammdan foydalangan holda va uni chuqur uslubda o`stirib ko`paytirish orqali ajratib olinadi. O`stirishni liofil tarzda quritilgan dastlabki shtammdan quyidagi tarkiblardagi oziqa muhitlarini biridan foydalangan holda ajratib olinadi (% hisobida):

1. Makkajo`xori ekstrakti.....	1,8
Qand lavlagisi chiqindisi.....	1,5
Ammoniy sulfat.....	0,1
Bo`r.....	1
Suv.....	qolgan qismi
2. Makkajo`xori uni.....	2,0
Qand lavlagisi chiqindisi	1,5
B kompleks vitaminlar (D vitaminini olishda qolgan qoldiq)..	2,0
Ikki almashingan kaliy folsfat	0,01
Kalsiy karbonat	0,3
Suv.....	qolgan qismi.

Bakteriyani o`stirish aseptik va doimo aralashtirish sharoitida fermentyorlarda sporalar hosil bo`lish bosqichigacha olib boriladi. Jarayonning olib borish sharoiti: harorat 28-30 °C, muhitning pH 6,5-7,5, davomiyligi 1,5-2 kundan iborat bo`ladi. Birinchi muhitda o`stirilganda 1 ml o`stirish muhiti suyuqligida 2,7-3 mlrd. spora bo`lsa, ikkinchi muhitda o`stirilganda 4,3 mlrd bo`ladi. Hosil bo`lgan biomassa sentrifugalash yo`li bilan ajratiladi va 65-75°C da purkovchi quritkichda 2-3 % namlik darajasigacha quritiladi. Quritilgan sporalar qo`shimcha (kaolin) qo`shib aralashtiriladi. Shu yo`sinda tayyorlangan preparatning 1 g da 8 mlrd hujayra bo`lishi lozim. Uni 50-500 g dan namlik kirmaydigan xaltachalarga qadoqlapnadi.

Nitrugin va azotobakterindan farqli o`laroq fosforobakterin saqlash uchun ancha chidamli, uni 1 yil saqlaganda bakteriyalarning hayotchanligi 20 % gagina kamayadi. Fosforobakterinni qora tuproqli tuproqlarda qo`llash tavsiya qilinadi. U g`allasimonlar, kartoshka, qand lavlagisi va boshqa ekinlarni hosildorligini oshirishda ahamiyati katta. Preparatni tuproqqa solish uchun o`simliklarning urug`ini fosforobakterin preparati qo`shib ishlov beriladi, buning uchun esa, preparatni tuproq yoki kulga qo`shib 1:40 nisbatda aralashtiriladi va shu holatda ekiladi. Bir gektar maydonga 5 g preparat va 200 g qo`shimcha modda (kaolin) kerak bo`ladi. Kartoshka tuganaklarini 15 g preparatga 15 l suv qo`shibsuspenziya tayyorlanadi va bu miqdor preparat bir gektarga ketadigan kartoshka urug`iga ishlov berishga yetadi. Fosforobakterindan foydalanish hosildorlikni 10 % ga oshiradi.

8. FERMENTLARNI MIKROBIOLOGIK SINTEZ YO`LI BILAN AJRATIB OLISH

Tayanch iboralar: oksireduktazalar, transferazalar, gidrolazalar, liazalar, izomerazalar, ligazalar, faollik birligi, alfa-amilaza, beta-amilaza, glyukoamilaza, pepsin, nordon, neytral va ishqoriy fosfatazalar, oziqa muhiti, pH, mineral moddalar, magniy, kalsiy, marganets, rux, temir, mis, natriy nitrat, natriy nitrit, mikrobiologik material, o`stirish o`stirish uchun oziqa muhiti, oziqa muhitini sterillash, aeratsiyalash, aeratsiyadan so`ng havoni tozalash, qurilma, tovar tarzidagi ferment.

8.1. Fermentlarning umumiy tavsifi

Organizmida kechadigan hamma hayotiy jarayonlarning moddiy asosini minglab fermentlar yoki enzimlar tomonidan katalizlanadigan kimyoviy reaksiyalar tashkil qiladi. Fermentlar hozirgi kunda fanning rivojlanishida muhim ahamiyatga ega bo`lgan makromolekulalar sifatida ma`lum bo`lib bormoqda. Toza holda ajratib olingan fermentlardan foydalangan holda murakkab birikmalarning, jumladan organizmning tarkibida uchraydigan ba`zi oqsillar va nuklein kislotalarning strukturalarini aniqlashga erishildi.

Fermentlarning amaliy ahamiyati ham kattadir. Vino ishlab chiqarish, non pishirish, pishloq, spirt, choy, aminokislotalar, vitaminlar, antibiotiklarni sanoat miqyosida ishlab chiqarish fermentativ jarayonlardan samarali foydalanishga asoslangan. Tibbiyot va qishloq xo`jaligida qo`llaniladigan-dorivor moddalar, o`simliklarning o`shish stimulyatorlari va boshqa fiziologik faol moddalarning ta`sir etishi u yoki bu fermentlarning faollashuvi yoki ingibirlanishi bilan bog`liqdir.

Fermentlar katalizlaydigan reaksiyalarini e`tiborga olgan holda 6 ta sinfga bo`linadi:

1. **Oksireduktazalar.** Bu sinfga oksidlanish-qaytarilish reaksiyalarini katalizlovchi fermentlar kiradi. Ularga yaqqol misol sifatida dehidrogenazalar-vodorod atomini ko`chiruvchi fermentlarni keltirib o`tish mumkin.

2. **Transferazalar.** Bu sinf vakillari alohida funksional guruhlarni molekulalararo ko`chirish reaksiyalarini katalizlaydi. Masalan, metil guruhni-metiltransferaza, amino guruhni-aminotransferaza, karboksil guruhni-karboksittransferazalar ko`chirish reaksiyalarini katalizlaydi.

3. **Gidrolazalar.** Bu sinfga mansub fermentlar molukular ichidagi bog`larni suv ishtirokida gidrolizlaydi. Ular jumlasiga fermentlarning katta guruhi, jumladan oshqozon-ichak traktining fermentlari: esteraza, fosfataza, peptidaza va boshqalar kiradi.

4. **Liazarlar.** Bu sinf vakillari nogidrolitik yo`l bilan qo`sh bog` hosil bo`lish reaksiyalarini katalizlaydi. Bularga yaqqol misol sifatida dekarboksilaza va boshqalarni keltirish mumkin.

5. **Izomerazalar.** Bu fermentlar substratlarni o`zaro almashinuvini katalizlaydi. Masalan L-izomeri D-izomerga, glyukozani fruktozaga aylanishini katalizlaydi.

6. **Ligazalar** yoki sintetazalar. Bu fermentlar xilma xil sintezlanish reaksiyalarini katalizlaydi va bu reaksiyani makroergik birikmalar energiyasi evaziga amalga oshiradi.

8.2. Sanoat miqyosida ishlab chiqariladigan fermentlar

Dastlab sanoat miqyosida mikrob fermentlaridan foydalanish 90 yildan oldinroq yo`lga qo`yilgan edi. Amaliyotda foydalaniladigan ko`p fermentlar gidrolazalar sinfiga mansub, chunki ularni sanoat biotexnologiyasi yo`li bilan ajratib olish yo`lga qo`yilgan. Umumiy ishlab chiqariladigan va amaliyotda foydalaniladigan fermentlarning 99 % ulushi 16 ta preparat hisobiga to`g`ri keladi. Ulardan ba`zilarini ko`rib chiqamiz.

Amilolitik fermentlar jumlasiga alfa-amilaza, beta-amilaza, glikoamilazalar kiradi. Ularning ta`siri kraxmal va glikogenni gidrolizida namoyon bo`ladi. Kraxmal oldin ancha oddiy polisaharidlar-dekstrinlargacha, keyin esa maltoza va glyukozagacha parchalanadi. Alfa-amilaza alfa-1,4-glyukan bog`lanishni gidrolizlasa, beta-amilaza molekulaning oxiridan birin-ketin maltoza molekulalarini uzib oladi. Glyukoamilaza esa molekulaning oxiridan glyukoza molekularini uzib olib parchalaydi. Bu fermentlar spirt va non ishlab chiqarish sanoatida keng foydalaniladi. Proteolitik fermentlar ham gidrolazalarga kirib, peptidgidrolazalarning kenja sinfini hosil qiladi. Ularning ta`siri oqsil va peptidlardagi peptid bog`larini gidrolizini katalizlashda namoyon bo`ladi. Ularning o`ziga xos xususiyati oqsil molekulasidagi peptid bog`larga tanlab ta`sir etishlan iboratdir. Masalan, pepsin faqat aromatik aminokislotalar o`rtasidagi, tripsin esa faqat arginin va lizinlar o`rtasidagi peptid bog`larga ta`sir etadi. Bu sinfga mansub bo`lgan fermentlar juda ko`p. Sanoatda ularni qaysi vodorod ioni ko`rsatkichlarida faollikni namoyon qilishiga qarab: nordon proteazalar (pH 1,5-3,7); neytral proteazalar (pH 6,5-7,5); ishqoriy proteazalar (PH>8.0) ga tasniflanadi. Proteazalardan-go`shni yumshatishda, terini

oshlash va boshqa xil ishlovlar berishda, kinoplyonkalar ishlab chiqarishda, parfyumeriyada, sintetik yuvuvchi preparatlar tayyorlashda, tibbiyot va veterinariyada juda keng foydalaniladi.

Pektolitik fermentlar o`zlarining ta`sir doiralarini tashqi ko`rinish nuqtai nazardan namoyon qilishlari, ya`ni reaksiya natijasida ular ta`sir etadigan polisaharidlarning vakillari-pektin moddalar (pektin, pektin kislotalar va protopektin) ning molekulyar massalari va qayishqoqliklarini kamayishiga qarab bitta alohida guruhga birlashtirilgan. Ular mevalar, ildizmevalar, navdalar (zig`ir) tarkibida bo`ladi. Pektin moddalarning molekulyar massalari 20000 Da dan 200000 Da gacha bo`ladi. Hamma pektinazalar ikki xilga bo`linadi-gidrolazalar va transeliminazalar. Ularning birinchilari metil qoldiqlarni uzadi yoki alfa-1,4-glyukozid (poligalakturiazalar) bog`larni parchalaydi. Ikkinchilari pektin moddalarini nogidrolitik yo`l bilan parchalab qo`sh bog`larni hosil qiladi. Ular to`qimachilik sanoatida zig`irga ishlov berishdan oldin - ho`llash, vino tayyorlashda-vinoni quyqalarini yo`qotish, meva shiralari tayyorlashda konservalash uchun foydalaniladi. Sellyulolitik fermentlar o`ta maxsus, bo`lib ularning ta`siri sellyuloza molekulalarini qutbsizlanganida namoyon bo`ladi; ular kompleks holda ta`sir etib sellyuloza gidrolizini glyukoza hosil bo`lishi darajasigacha yetkazadi. Ulardan foydalanishning istiqbollari katta - bu sellyulozadan glyukoza ajratib olish; tibbiyotda o`simliklardan dorivor moddalar (steroidlar) ni ajratib olish; oziq-ovqat sanoatida o`simlik yog`larini sifatini yaxshilash; qishloq xo`jaligida kavshovchi hayvonlarning omuxta yemiga qo`shib berishda foydalaniladi.

8.3. Ferment produsentlarini o`stirish

Ko`p mikroorganizmlar nisbatan oddiy va arzon oziqa muhitida o`shish qobiliyatiga ega. Mikroorganizmlarning fermentlarni biosintezlash qobiliyatlarini oshirish yo`lida seleksiya olib borish yo`li bilan mahsuldor mutantlarni ajratib olish imkoniyatlari bor. O`sayotgan produsentga ta`sir ko`rsatib fermentlar biosintezini texnologik uslublar yordamida boshqarish mumkin. Hujayralar tomonidan sintezlanadigan fermentlarning tarkibi va miqdori muayyan organizmning irsiy xususiyatlariga bog`liq, har bir hosil bo`ladigan oqsilning tuzilmasi tegishli gen tomonidan belgilangan bo`ladi. Shu bilan birga gen irsiyat birligi sifatida tashqi muhit ta`sirida, shuningdek sun`iy tavsifli yo`naltirilgan mutatsiyalarni keltirib chiqarish yo`li bilan bo`linishi va parchalanishi orqali o`zgarishlarga duch kelishi mumkin. Sanoat miqyosida ahamiyatli bo`lgan mutantlarni ajratib olishda bu ishni ionlangan va ionlanmagan nurlanishlar, izotoplar, aktinofaglar, antibiotiklar, hujayraning irsiy elementlarini kuchli ravishda o`zgartiruvchi kimyoviy moddalar kabi mutagen omillardan foydalangan holda seleksiya yo`li bilan amalga oshiriladi. Mikrob tomonidan fermentlarni biosintezini amalga oshirilishida genetik omil va muhitda karbon, azot, fosfor va boshqa elementlarning bo`lishi shartligidan tashqari muayyan fermentni yoki fermentlar guruhini sintezida muhim rol o`ynovchi induktor yoki repressorlarning bo`lishi ham talab qilinadi. Bu hodisaning mexanizmi hali to`liq o`rganilmagan bo`lsada, biotexnologlar tomonidan u maksimal ravishda hisobga olinishi lozim. Bu sohada ortdirilgan tajribaga asosan ko`p misollarni keltirib o`tish mumkin. Lipaza fermenti deyarli *Asp. awamori* tomonidan muhitda

induktorsiz sintezlanmaydi, muhitga kashalot yog`ini kiritish bu fermentning biosintezini yuzlab martaga oshiradi. Zamburug`ning xuddi shu turi muhitga kraxmal kiritib, mineral fosfordan xolis qilganda jadal ravishda boshqa ferment-fosfatazani sintezlaydi. Fermentning ko`p miqdorda hosil bo`lishi faqat induktorgagina emas, balki optimal oziqa muhitini tanlash va jarayonni optimal sharoitda olib borishga ham bog`liq bo`ladi. Bu omillarni ahamiyatini namoyish qilish uchun *Asp. oryzae* tomonidan kraxmalning–induktorligida alfa-amilaza biosintezini amalga oshishini misol qilib keltirish mumkin. Quyida alfa-amilazaning biosinteziga oziqa muhitining tarkibini ta`siriga oid ma`lumotlar keltirilgan:

Oziqa muhitiga qo`shilgan qo`shimcha	Ferment faolligi, E/100ml hisobida
3 % Saxaroza va 0,05 % Natriy nitrat.....	20
6 % Kraxmal va 0,15 % Natriy nitrat.....	60
10ml bug`doy maysasi ekstrakti	250-300
40ml bug`doy maysasi ekstrakti	500-560
Muhitning asosiy komponentlarini 1,5 martaga oshirganda.....	1000-1100

Mikrobn o`shishi va fermentni sintezlanishini jadallashtirish uchun oziqa muhitiga qo`shimcha ravishda tarkibida o`shish omili bo`lgan damlama yoki ekstrakt qo`shiladi. Eng avvalo ular jumlasiga aminokislotalar kiradi. Ular hujayra ichiga osongina kiradi va fermentni sintezlanishiga ta`sir ko`rsatadi. Shuningdek o`shish omillari jumlasiga purin asoslari va ularning hosilalari, RNK va uning parchalanish mahsulotlari ham kiradi. Producentni chuqur uslubda o`stirganda, yumshoq va namlangan oziqa muhitini yuza qismida o`stirgandagiga qaraganda ajratib olinadigan fermentning konsentratsiyasi ancha past bo`ladi .

Fermentlar produsentlarini chuqur uslubda o`stirish. Producentni chuqur uslubda o`stirish mikroorganizmlarni suyuq oziqa muhitida o`stirishni hisobga oladi. Bu uslub oziqa muhitini yuza qismida o`stirishga nisbatan ancha mukammal ishlab chiqilgan, hamda ko`proq mexanizatsiyalashtirilgan va avtomatlashtirilgan. Bunda butun jarayon aseptik sharoitda o`tkazilishi lozim. Chuqur uslubda o`stirish sharoitida suv muhiti ekstraktining yuza qismida o`stirishdagiga nisbatan fermentning konsentratsiyasi ancha past bo`ladi. O`stirish suyuqligining filtratini 3 % dan kam qismi quruq modda hisoblanadi. Bu narsa fermentni ajratib olishdan oldin filtratni konsentrlashni talab qiladi.

Ekish materialini olish. Ekish materiali ham chuqur o`stirish uslubida tayyorlanadi. Ekish materialining ko`rinishi produsentning xiliga bog`liq: zamburug`lar aktinomitsetlar uchun mitselial vegetativ massa bo`lsa, bakteriyalar uchun spora hosil qilish bosqichidagi yosh hujayra hisoblanadi. Ekish materialini olishda produsent massasini asta-sekin bosqichma-bosqich oshirib borish hisobga olinadi. Masalan, bu jarayon sanoat miqyosida katta hajmda tayyorlash uchun mo`ljallanganda to`rt bosqichni, ya`ni:

produsentni dastlabki materiali → kolbada o`stiriladigan ilk material→ inokulyatorda o`stirilgan ekish materiali→ ekish apparatida o`stirilgan materiallarni

ajratib olishni hisobga oladi. Ekish materialining hajmi produsentning fiziologik xususiyatlariga bog`liq bo`ladi. Bu narsa produsent faqat vegetativ ko`payadigan bo`lsa, 5-20 % gacha oshishi, uning kuchli ravishda spora hosil qilishi yuz beradigan bo`lsa, unda 1 % gacha pasayishi mumkin. Ekish materialining hajmi sanoat ishlab chiqarishi fermentyorini 10 % gacha hajmini tashkil qilishi mumkin.

Oziqa muhitini tayyorlash. Oziqa muhiti tayyorlanadigan maydon boshqa ishlab chiqarish binolaridan izolyatsiyalanadi, chunki asosiy ishlab chiqarish tizimiga mikroorganizmlar bilan ifloslangan xom-ashyoni kirib qolishini oldi olinishi lozim. Ishlab chiqarish keng ko`lamli bo`lgan xollarda oziqa muhiti alohida binolarda tayyorlanadi. Oziqa muhitini tayyorlash har xil bo`lib, u komponentlarning tarkibiga bog`liqdir. Ba`zilari dastlabki ishlov berishni: maydalash, pishirish, ekstraksiyalash, gidrolitik parchalashlarni talab qiladi. Keyin eritish uchun tayyorlangan komponentlar dozalab o`tkazadigan moslama yordamida doimo aralashtirilgan holda oziqa muhiti hajmga ko`chiriladi, bunda komponentlar alohida-alohida kiritiladi. Suyuq oqimlarni uzatilishi nasoslar yordamida, o`z oqimi bilan yoki issiq havo oqimi bilan amalga oshiriladi.

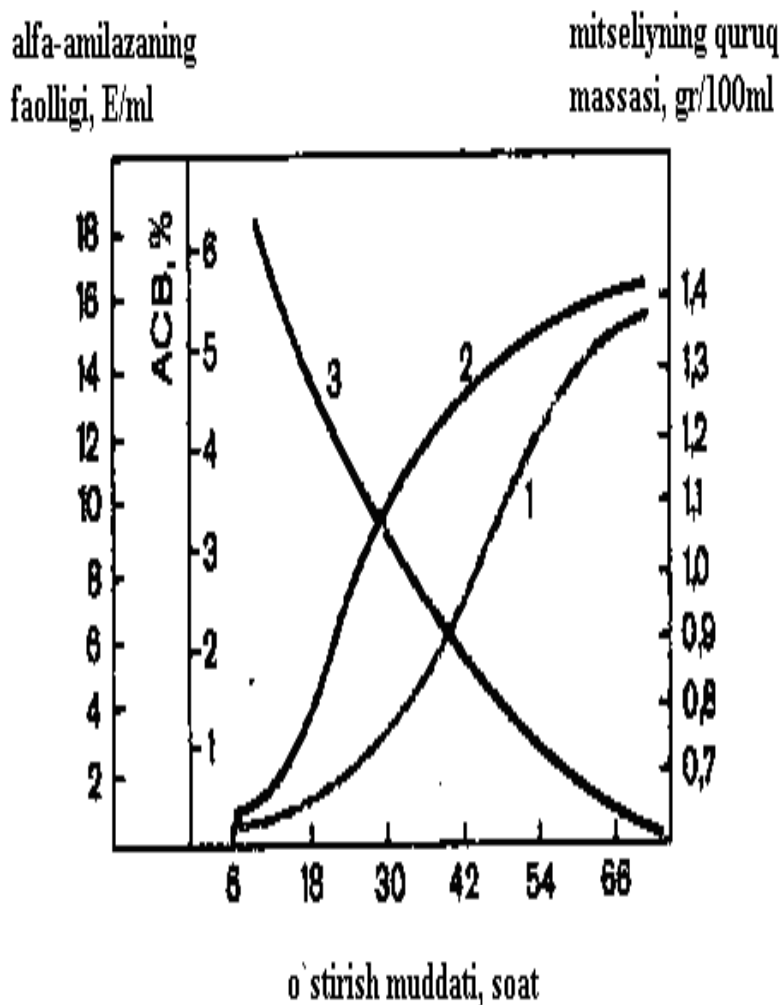
Oziqa muhitini sterilizatsiyasi. Bu jarayon eng muhim tayyorgarlik operatsiyalaridan biri hisoblanib, ikki xil uslubda-mikroorganizmlarni muhitdan ajratish yoki ularni muhitdan yo`qotish asosida amalga oshiriladi. Birinchi uslub istiqbolli hisoblanadi, chunki mikroorganizmlarni nobud qilishga qaratilgan «nobud qilish omili» oziqa muhiti komponentlariga ham ta`sir etadi. Bu uslubni mikrofiltrasiya jarayonida yarim o`tkazgichli membranalardan foydalanish orqali amalga oshirsa bo`ladi.

Sanoat ishlab chiqarishida foydalaniladigan ikkinchi sterilizatsiya uslubi hamma vaqt yuqori temperaturada amalga oshiriladi. Mikroorganizmlarni nobud bo`lishi ma`lum muddatda bo`lib o`tadi, bunda «nobud qiluvchi omil» qancha jadal ta`sir etsa, ya`ni harorat yuqori bo`lsa, bu muddat shuncha qisqa bo`ladi. Oziqa muhitini sterilizatsiyasi vaqti-vaqti bilan yoki uzluksiz o`tkazilishi mumkin. Birinchi holatda jarayonni fermentyorga oziqa muhitini solib sterilizatsiya haroratigacha qizdiriladi va shu haroratda ma`lum muddat ushlab turiladi va so`ng sovitiladi. Ikkinchi uslubdan foydalanilganda apparatlar va kommunikatsiyalar bug` oqimida oldindan sterilizatsiyalanadi, keyin fermentyorga 120-140 °C li qizdirg`ich kolonkadan o`tkaziladi, u yerda tegishli muddatda ushlab turilib, so`ng o`stirish harorati darajasigacha sovitilgach oziqa muhiti kiritiladi. Muhitda alohida holatda ko`pik so`ndirgich, boshqa eritmalar sterilizatsiyalanadi. Bu jarayonda ishtirok etadigan ammiakli suvni sterilizatsiyalash alohida muammo hisoblanadi, chunki uni qizdirib bo`lmaydi.

Aeratsiyadan oldin va keyin havoni tozalash. Atmosfera havosi tarkibida organik va anorganik tabiatli changlar, suv bug`lari va 1 m³ havoda 10 mlrd gacha mikroorganizmlar bo`ladi. Uni sterilligi katta hajmdagi tolali filtrlardan foydalanish orqali ta`minlanadi. Ferment preparatlarini ajratib olishda tozalash ikki bosqichda-dastlab alohida olingan bosh filtr orqali, keyin fermentyorlarga havo kiritishdan oldin o`rnatilgan filtr orqali amalga oshiriladi. Jarayonning nihoyasida, ya`ni aeratsiyani oxirida fermentyordan chiqariladigan gaz oqimi tarkibida produsentning hujayralari bo`ladi. Atrof-muhitni ular bilan zararlantirmaslik uchun havo oqimi yo`liga filtr yoki

filtrlar tizimini o`rnatish lozim bo`ladi. Bunda ishlab chiqarish tizimidan chiqarilayotgan havo sanitariya-gigiena me`yorlariga to`liq javob berishi kerak.

Produsentni sanoat miqyosida o`stirish. Ma`lum suyuqlik hajmida produsentni o`stirishda ikkita jarayon-mikroorganizm massasini oshishi va muhitda yoki mikrobu hujayrasida fermentning yig`ilishi yuz beradi. Produsentni chuqur o`stirishda fermentlar biosintezi oziqa muhitiga doimo havo kiritish va aralashtirib turish sharoitida 2-4 kunda amalga oshiriladi. Produsent *Asp. oryzaeni* o`shishi jarayonida yuz beradigan o`zgarishlar 7-Rasmدا keltirilgan:

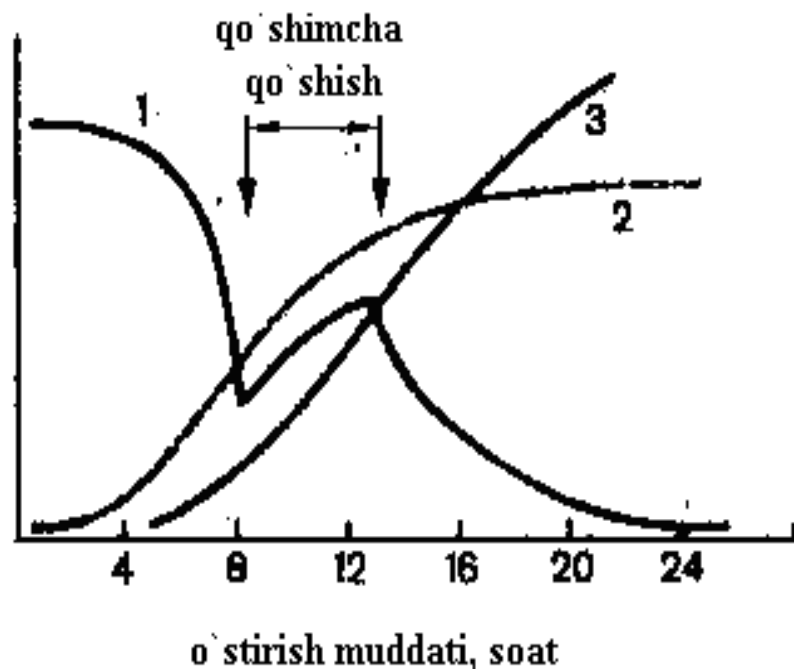


7-Rasm. *Asp. oryzae* ni chuqur o`stirish jarayonida mitselliyni o`shishi, alfa amilazani hosil bo`lishi va muhitning quruq massasini o`zlashtirilishi (I.M.Gracheva bo`yicha)

Bunda: 1- alfa-amilaza; 2-mitseliy; 3-quruq modda.

Ko`p fermentlar ekstrasellyulyar mahsulotlar hisoblanadi va produsent hujayrasini o`rab turgan suyuqlik muhitiga chiqadi, odatda uch kunlik o`stirishdan keyin mitseliy ichida 10-15 % dan ko`p bo`lmagan miqdordagi ferment qoladi. Bunday paytda ferment preparatini biomassa ajratilgandan keyin filtratdan ajratib olinadi. Ba`zan fermentlar hujayra organellalari bilan birikkan bo`lib tashqi muhitga ajralib chiqmaydi, bunda hujayralardan ajratish uchun ularni shikastlash va tegishli

tarzda ishlov berish talab qilinadi. Dastlabki bosqichda oziqa moddalarini konsentratsiyasini yuqori bo'lishi produsent biomassasini o'sishini bo'g'ib qo'yadi. Shu sababli uzluksiz ravishda oziqa muhiti yoki uning komponentlari fermentyorga asta-sekinlik bilan produsentning o'sish bosqichini hisobga olish asosida peshma-pesh kiritib boriladi. Buni *Bac. subtilis-402* beta-glyukanaza fermentini biosintezi misolida namoyish qilish mumkin (8-Rasm):

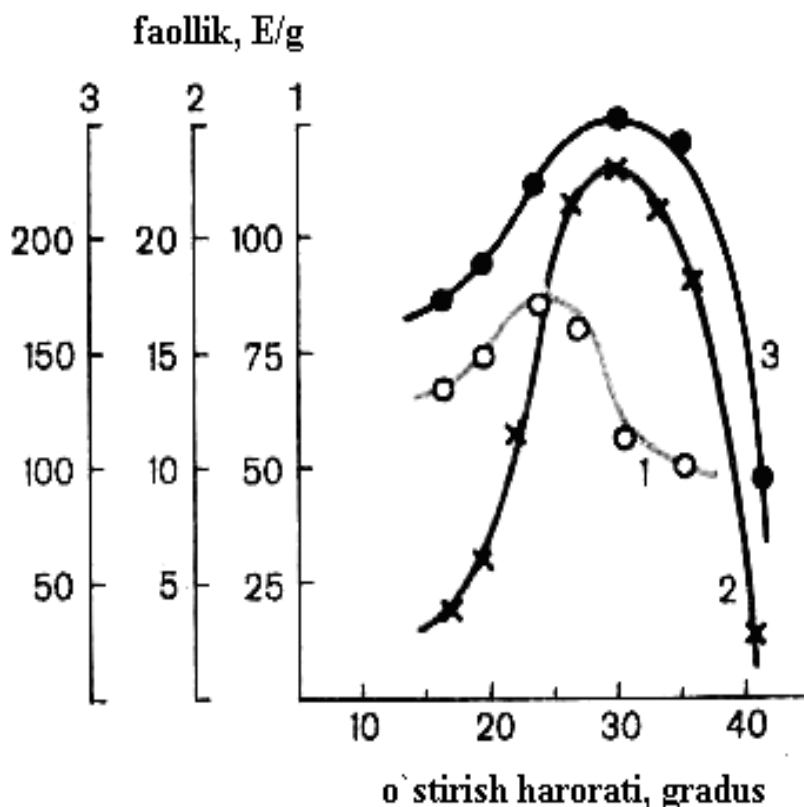


8-Rasm. *B. subtilis-402* ni o'stirganda biomassani, beta glyukanazani va muhitda erigan modda sarfining o'sishi (I.M.Gracheva bo'yicha)

Bunda: 1-Muhitda erigan modda; 2-biomassa; 3-ferment faolligi (nisbiy birlikda).

Birinchi bosqichda $t=40^{\circ}\text{C}$ bo'lganda yengil o'zlashtiriladigan komponentlar o'zlashtiriladi, biomassa shiddatli ravishda oshadi (8-soat o'tgandan keyin 10 g/l ga yetadi). Keyin qo'shimcha ravishda muhitga erigan modda kiritiladi. Chuqur o'stirishda vodorod ioni konsentratsiyasi asosiy ko'rsatkichlardan biri hisoblanadi va u produsentni o'sishida o'zgarishlarga duch keladi. O'suvchi produsentni muhitini nordonligi mineral moddalarning tarkibi va xossalariga bog'liq bo'ladi. Hujayralar tomonidan ammoniy ionlarining o'zlashtirilishi anionlarning ajralishini keltirib chiqaradi va bunda muhit nordonlashadi. Agar NO_3^- anioni o'zlashtirilsa, unda metal ionlari ajralib chiqib muhitni ishqoriylashtiradi. Fermentlar biosintezi jarayonida vodorod ioni konsentratsiyasini birozgina o'zgarishida qanday o'zgarishlar yuz berishini *Asp. oryzae* 3-9 15 misolida namoyish qilish mumkin, pH 6,0 bo'lgandayoq ferment faolligi ancha (23 %) ga pasayadi. Agar muhitni yanada nordonlashtirilsa (pH 5,5da), uch kundan keyin fermentning faolligini bor-yo'g'i 40 % saqlanadi. Shu narsa qiziqki, zamburug' tomonidan amalga oshiriladigan alfa-amilazani biosintezi pH (7,5) va uning katalitik faolligi namoyon bo'ladigan pH (4,7-4,9) bir biridan tubdan farq qiladi.

Fermentning yig`ilishi va uning hosil bo`lishi tezligi aeratsiya rejimiga bog`liq bo`ladi. Kislородni jadal o`zlashtirilishi zamburug`ning yosh paytiga to`g`ri keladi, Shuning uchun bu paytda kuchli ravishda aeratsiyalash va aralashtirish talab qilinadi. Ko`p ferment produsentlari mezofill mikroorganizmlar bo`lib, ularning rivojlanishi uchun optimum harorat 22-32 °C hisoblanadi. Ularning hammasi haroratga nisbatan o`ta sezgirlikni namoyon qiladi va haroratni ozgina ko`tarish ham keskin inaktivatsiyani keltirib chiqaradi. 9-Rasmda produsentlarni har xil harorat chegarasida o`stirganda fermentlar faolligining o`zgarishlariga oid ma`lumotlar keltirilgan.



9-Rasm. Haroratning muhitda ferment yig`ilishiga ta`siri (I.M.Gracheva bo`yicha).

Bunda: 1- *Asp. flavus* 716 proteinazasi; 2 va 3- *Asp. awanori* 22 amilazasi.

O`stirish jarayonida uch fazali: suyuq, shartli qattiq (hujayralar) va gaz tizimiga duch kelinadi. Shu sababli bu ishlarni amalga oshirish uchun maxsus qurilmalardan foydalanish zarurati bor. Fermentyor qurilmaga qo`yiladigan asosiy talab jarayonning hamma parametrlarini nazorati va ularni optimal darajada tutib turilishini avtomatik ravishda amalga oshirishga qaratilishi lozim. Zamonaviy texnologik jarayonlar muhit tarkibidagi karbonsuvlar, hosil bo`lgan metabolitlar va hujayralar konsentratsiyasini avtomatik ravishda nazorat qilishni hisobga oladi.

Fermentlar produsentlarini muhitning yuza qismida o`stirish. Yuza qismida o`stirish uslubida produsentni o`stirish produsentni qattiq namlangan oziqa muhiti yuzasida amalga oshiriladi. Bunda mitselly qattiq zarrachalarni to`liq o`rab oladi va

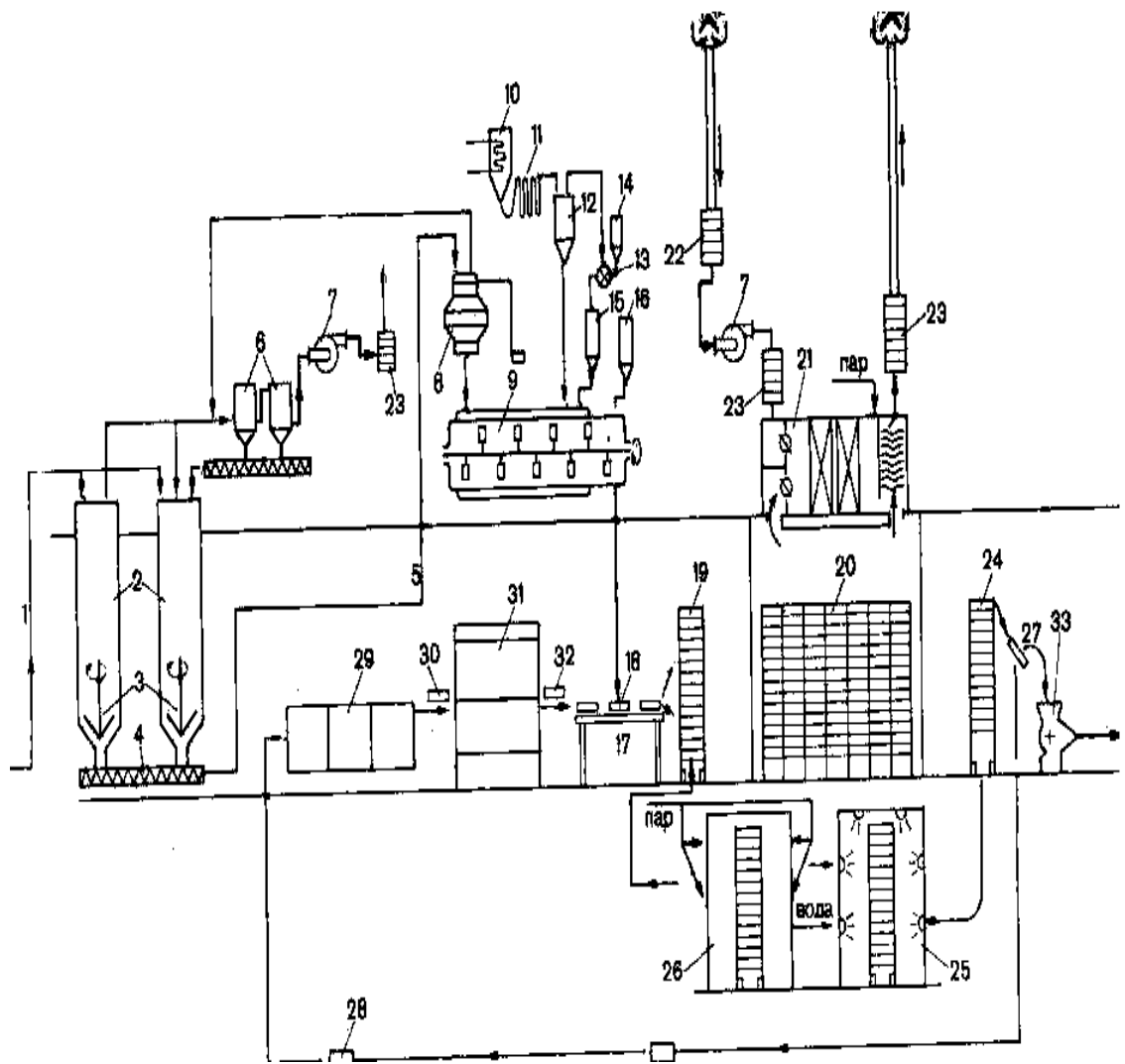
ular bilan barqaror birikkan bo`ladi hamda produsent nafas olish uchun havo kislorodidan foydalanganligi sababli oziqa muhiti yupqa va yumshoq bo`lishi talab qilinadi. Bu narsa o`z navbatida yumshoq muhitni havo bilan kontaktini ta`minlash uchun yuzaning katta bo`lishiga erishishni talab qiladi va bunda mexanizatsiyani qo`llash qiyinlashib, qo`l mehnatini ko`p qo`llanishi lozim bo`ladi hamda shu sababli bu narsa harajatni oshishiga olib keladi. Masalan, ikki kun davomida bug`doy kepagida o`stirib 1 t mog`or zamburug`lari produsentini ishlab chiqarish uchun zavod 1000 dan ziyod kyuvetalarda zamburug`ning konidiyalarini oziqa muhitiga yupqa qilib yoyib chiqish talab qilinadi. Yuqoridagi, sterilizatsiya, kyuvetalarni sex ichi bo`ylab ko`chirish, ularni to`ldirish va bo`shatish ishlari mexanizatsiyadan foydalanishning cheklanganligini hamda muayyan uslubning qiyin ekanligini ko`rsatadi. Sanoat ishlab chiqarishi uchun produsentni o`stirish odatda noaseptik sharoitda olib boriladi, lekin muhitning o`zi va kyuvetalar boshida ishonchli tarzda sterilizatsiyalangan bo`lishi lozim. Yuza qismida o`stirishning ijobiy jihatlari ham bor, ulardan eng muhimi-oziqa muhiti massa birligiga nisbatan ajratib olinadigan ferment konsentratsiyasini foydali chiqimini yuqori bo`lishidir. Masalan, spirt ishlab chiqarishda 100 kg kraxmalni shakarga aylantirish uchun 5 kg mog`or zamburug`i mahsuloti kerak bo`ladi. Bundan tashqari yuza qismi uslubida tayyorlangan materialni tez va nisbatan oson quritish, uni tovar mahsuloti holatiga osongina keltirish va tashish mumkin. Bu uslubning yana bir ijobiy jihati chuqur o`stirish uslubidagiga nisbatan elektroenergiyaning kam sarflanishi hisoblanadi. 10-Rasmda yuza qismida o`stirish uslubining texnologik tamoyili keltirilgan.

Ekish materiali. Yuza qismida o`stirish uslubi uchun foydalaniladigan material qattiq oziqa muhitida olingan sporal material yoki chuqur o`stirish yo`li bilan tayyorlangan produsentning miselial massasi tarzida bo`lishi mumkin. Ekish materiali mikroorganizmlarni doimo miqdoriy jihatdan osha borishini hisobga olib uch yoki to`rt bosqichda amalga oshiriladi.

Ilk bor agarlashtirilgan qattiq muhitda bo`lgan produsentni 1-1,5 g namlangan kepak solingan probirkaga ko`chiriladi. O`stirishni termostatda kuchli spora hosil bo`lish davrigacha muddatda amalga oshiriladi. Ikkinchi bosqichda produsentni o`sha muhitda, lekin kolbada 100 g steril namlangan bug`doy kepagidan foydalanib o`stiriladi. Uchinchi bosqichda ham xuddi shu yo`sinda ish yuritiladi, lekin bu ishni yanada kattaroq idishda va 500 g oziqa muhitida amalga oshiriladi.

To`rtinchi eng so`nggi bosqichda o`stirishni ekish kyuvetalarida yuqorida keltirilgan texnologik tamoyilga muvofiq tarzda amalga oshiriladi. Ekish materialini namligini 10-12 % gacha quritib, germetik tarzda qadoqlash yo`li bilan uzoqroq muddatda saqlash ham mumkin bo`ladi.

Oziqa muhitini tayyorlash. Har qanday qattiq oziqa va o`shish moddalarini asosi sifatida bug`doy kepagi xizmat qiladi. Namlangan holda bug`doy kepagi muhitning talab darajasidagi tuzilmasini hosil qiladi. Ba`zi fermentlar faolligini oshirish uchun bug`doy kepagiga yana pektin va sellyulozaga boy mahsulot sifatida lavlagi turpi, oqsilni miqdorini oshirish va proteinazani induksiyalash uchun soya shroti, yoki lipazani induksiyalash uchun kraxmal bilan boyitilgan pivo sanoati koldiqlari qo`shiladi. Kepak tarkibiga o`simlik qoldiqlari-arpa yoki guruch to`poni, somon, makkajo`xori so`tasi va yog`och qipig`ini qo`shish muhit tuzilmasini yaxshilaydi. Bu



10-Rasm. Mikroorganizmlarni yuza qismda o`stirish uslubining texnologik tamoyili sxemasi (I.M.Gracheva).

Bunda: 1-sepiluvchi komponentlarni pnevmotransporti; 2-bunkerlar; 3-aralashtirgich; 4-shnek; 5-kepak pnevmotransporti; 6-ajralib chiqadigan gazlarni tozalash siklonlari; 7-ventilyator (shamollatkich); 8-kepak dozatori; 9-sepiluvchi komponentlarni sterilizatori; 10-suv stelizatori; 11- issiqlik almashtirgichi; 12-steril suvni o`lchagichi; 13-dozator; 14-konsentrlangan xlorid kislotali idish; 15-suyultirilgan xlorid kislota o`lchagichi; 16-ekish suspenziyasini idishi; 17-stol; 18-ichiga oziqa muhiti solinishi lozim bo`lgan kyuveta; 19-kyuvelarni ko`chirilishini ta`minlaydigan harakatchan etajerka; 20-kyuvelalar yig`iladigan kamera; 21-kondensiyer; 22-dastlabki tozalashni amalga oshiruvchi filtr; 23-mikroblifiloslanishni oldini oluvchi filtr; 24-tayyor produsentli etajerka; 25-etajerkalarni yuvish; 26-etajerkalarni sterizasiyalash; 27-kyuvetani bo`shatish; 28-ifloslangan kyuveta; 29-kyuvetani yuvish; 30-toza kyuveta; 31-kyuvetani sterilizatsiyalash kamerasi; 32-steril kyuveta; 33-maydalagich.

qo`shimchalar muhitni uncha boyitmasada, havoni produsent tomonidan o`zlashtirilishini yaxshilaydi. Bu holatda muhitga yana qo`shimcha ravishda mineral azot va fosfor, shuningdek organik moddalarga boy mahsulotlar, masalan: kartoshka shirasi bilan ishlov berilgan bug`doy maysalari, makkajo`xori ekstrakti kiritilsa samarasi yanada yaxshiroq bo`ladi.

Oziqa muhitini sterilizatsiyalash va produsentni o`stirish. Oziqa muhitini sterilizatsiyasini maxsus hajmdagi idishlarda yoki sterilizatorning o`zida amalga oshiriladi. Dastlab zarur komponentlar aralashtiriladi, keyin ular namlanadi, sterilizatsiyani yaxshi kechishi uchun xlorid kislotasi bilan nordonlashtiriladi, azot va fosforning mineral manbalari 60 °C da qo`shiladi va sterilizatsiya uchun yo`naltiriladi. Muhitni sterilizatsiya haroratida ushlab turish vaqti suyuq muhitdagiga nisbatan ko`proq bo`ladi, chunki to`liq qizishga erishish qiyinroq bo`lib, odatda buning uchun 60-90 (105-140°C da) minutni tashkil qiladi. Barcha konstruksiyadagi sterilizatorlarda aralashtiruvchi moslama sifatida-aralashtirgich, shneklar, konveyerlar, belkuraklar, silkigichlar asosiy element vazifasini bajaradi .

Muhitni sterilizatsiyalagandan keyin apparatga salqin havo yuborish yoki sovitqichli moslamaga suv yuborish yo`li bilan sovitiladi. Harorat 38-40 °C ga pasayganda apparatga produsent kiritiladi, bunda ham yaxshilab aralashtiriladi. Produsentni oziqa muhitiga ko`proq miqdorda kiritish o`stirish muddatini qisqartiradi, lekin bunda substratning ma`lum qismi energetik almashinuv uchun sarflanadi, CO₂ va H₂O ning ajralishi kuchayadi, ferment sekinroq sintezlanadi va bunga mos holda so`ngi tayyor mahsulotning miqdori kam bo`ladi. Shu sababli o`shish materialining miqdoriy ko`rsatkichi mumkin qadar oz bo`lishi lozim, odatda u muhit massasini 0,02-0,1 % hisobida bo`ladi.

Sanoat ishlab chiqarishi miqyosida o`stirish. Yuza qismida o`stirish 36-48 soat davomida amalga oshiriladi. O`stirish siklini uch davrga bo`lish mumkin:

- dastlabki 10-12 soat oraligida konidiyalar shishadi va o`sadi; bu davrda harorat 28 °C dan kam bo`lmasligi lozim;

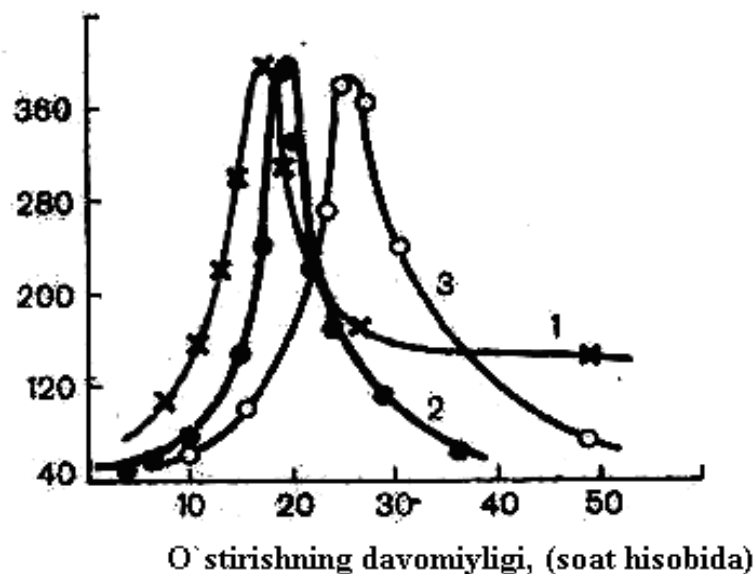
- keyingi 14-18 soat oralig`ida mitsellyning o`shishi kuzatiladi, u kulrang-oqish rangli bo`ladi. Bunda hujayralar asosiy oziqa moddani kuchli ravishda o`zlashtiradi, jadal nafas oladi va ko`p miqdorda issiqlik ajratadi, bu issiqlikni yo`qotish kerak;

-uchinchi davr 12-18 soat oralig`ida davom etadi. Almashinuv jarayonlari susayadi, issiqlik kam ajraladi, lekin fermentlarning sintezlanishi davom etadi, ko`p aspergillarda esa konidiyalarning hosil bo`laboshlashi kuzatiladi.

Yuza qismida o`stirish jarayonining energetikasi. Sintetik va energetik jarayonlar uchun sarflanadigan substrat sarfi tahminan chuqur o`stirishdagi kabi ko`rsatkichga ega, odatda uni iqtisodiy koeffitsiyenti 0,75-0,80 ga teng bo`ladi. Butun sikl davomida ajraladigan issiqlikning umumiy yig`indi miqdori 1 kg oziqa muhiti hisobiga 4000-4200 kDj ni tashkil qiladi va uning eng ko`p miqdori ikkinchi davrning o`rtasiga to`g`ri keladi. Ba`zi produsent zamburug`lar uchun issiqlik ajralish dinamikasi 11- Rasmda keltirilgan.

Gaz almashinuvi dinamikasi. Produsent tomonidan kislorodning qabul qilinishini karbonat angidridning ajralishi orqali nazorat qilsa bo`ladi. Kislorodga nisbatan talabni oshishi ham ikkinchi davrga to`g`ri kelib, issiqlik ajralishi jadalligiga mos bo`ladi.

Issiqlik ajralishi,
kJ/soat



11-Rasm. Mog`or zamburug`larini o`stirish jarayonida solishtirma issiqlik ajralish dinamikasi (I.M.Gracheva bo`yicha).

Bunda: 1-*Asp. niger*; 2- *Asp. oryzae*; 3-*Asp. awamori*.

Oziqa muhitini namligi. Namlik kam bo`lgan sharoitda mikroorganizmlar noqulay sharoitga tushib qoladi va spora hosil qilishga moyil bo`ladi, bunday xususiyatdan ekish materialini ajratib olishda foydalanish yaxshi samara beradi. Fermentlarni ajratib olish maqsadida produsentni o`stirganda namlik 55-70 % bo`lishi optimal hisoblanadi.

Oshiqcha namlik esa muhitning yumshoqligiga putur yetkazadi va havoni kirib kelishini susaytiradi, natijada biosintez ham susayadi. Aerob ferment produsentlari kislorodni konstruktiv almashinuv va ayniqsa energetik almashinuv uchun sarflaydi. O`stirishning ikkinchi davrida produsent o`stirilayotgan kameraning bir hajmiga 60 hajm havo yuborish talab qilinadi va bunda nisbiy namlik 100 % ga yaqinlashuvi lozim. Havo sarfi juda kuchli bo`lganligi sababli uni resirkulyatsiya yo`li bilan takror-takror foydalanishga harakat qilinadi. Sirkulyatsiyalanadigan havo havo sovutqich orqali o`tkazilib undan qayta foydalaniladi, ishlatib bo`lingani esa, filtr yordamida tozalanadi va tashqi muhitga chiqariladi. Yuqorida keltirilgan 10-Rasmdagi texnologiyaga muvofiq produsentni o`stirish kyuvetalarda amalga oshiriladi. Ular rux bilan qoplangan tubi perforatsiyalangan temir idishlardan tayyorlanadi. Ularning kattaligi 600X800X30 mm bo`lib, perforatsiya 2X20 mm li teshiklar tarzida bajarilgan bo`ladi. Ichi to`ldirilgan kyuvetalar etajerkalarga bo`yiga qarab har 10-12 sm oraliqda sal qiya qilib joylashtiriladi. Ko`p yarusli harakatchan etajerkalar (m hisobida) kattaligi 2X10X2 bo`lgan kameralarga joylashtiriladi. Kameralar ikki tomondan germetik eshigi bo`lgan yuklovchi va yukni tushiruvchi dahlizi bo`lgan xonaga joylashtiriladi. Har bir kameraning kameralariga 700 kg oziqa muhiti ketadi, uni yuklash va yukni tushirishga 4 soat vaqt ketsa, yuvish va

dezinfeksiyalash uchun 3 soat vaqt sarflanadi. Produsentni bu xil korxonalarda ajratib olish juda oddiy bo'lsada, qo'l mehnati ulushi anchagina bo'lganligi sababli tan narxi qimmat bo'ladi.

Tayyor mahsulotni maydalash va quritish. Yuqoridagi uslubda tayyorlangan mahsulot muhitning shishgan zarrachalariga yopishgan miseliydan tashkil topgan bo'ladi. Tayyor massadan keyingi bosqichlarda foydalanish uchun kattaligi 5-6 mm li zarrachalar tarzida maydalash lozim bo'ladi. Bunga xilma-xil maydalash apparatlaridan foydalanish orqali erishiladi. Maydalangan mahsulot 40-50 % li namlikka ega bo'lib, uni fermentativ faolligini saqlash maqsadida 10-12 % namlikkacha quritiladi, quritish 40 °C da 30 minut davomida o'tkaziladi. Kukun holatiga keltirilgan mahsulot 15-30 kg dan polietilen xaltachalarga qadoqlanadi. Bu mahsulot toza ferment preparati bo'lmay, uni toza ferment preparatiga aylantirish uchun qo'shimcha tozalash uslublaridan foydalaniladi.

Ferment preparatlarini tovar mahsuloti sifatida ajratib olish. Yuza qismda va chuqur o'stirish uslublarida tayyorlangan mikroorganizm produsentlari ko'p miqdorda keraksiz moddalarga ega bo'ladi. Ular jumlasiga: produsentning biomassasi, o'zlashtirilmagan muhit komponentlari, metabolizm mahsulotlari kiradi. Faol oqsillar-fermentlar ulushi hisobiga yuza qismli o'stirishda 1 %, chuqur o'stirish uslubida o'stirishda 0,1 % to'g'ri keladi. Fermentlarni ajratish va tozalash juda qiyin va qimmatga tushadigan jarayon hisoblanadi. Shu sababli ba'zi holatlarda tozalanmagan ferment preparatlaridan to'g'ridan-to'g'ri foydalaniladi: teri va spirt sanoatida tozalash darajasi ish sifatiga uncha ta'sir ko'rsatmaydi. Hayvonlar oziqasi tarkibiga produsent biomassasini qo'shib berish yem-oziqaning oziqa birligini oshiradi.

Shu bilan birgalikda oziq-ovqat sanoati, to'qimachilik va mikrobiologik sanoatlarda, ayniqsa tibbiyotda faqat yuqori darajada tozalab ajratib olingan ferment preparatlaridan foydalanilishni alohida e'tirof etish joiz. Fermentlarni tozalab ajratib olishning xilma-xil uslublaridan foydalaniladi. Ular jumlasiga:

1. Produsent-fermentli biomassadan qattiq massani ajratish.
2. Fermentli eritmani konsentrlash.
3. Ultrafiltrasiya.
4. Konsentrlangan fermentli eritmadan fermentlarni organik erituvchilar yordamida cho'ktirib ajratib olish.
5. Xromatografiya uslubida tozalash.

Ferment preparatlari xilma xil uslublarda ajratib olinadi va ularning hammasi quritiladi hamda quritilgan bu preparatlar o'zlarining tozalik darajalariga mos tarzdagi faollikni namoyon qiladi. Ularning faollik va namlik ko'rsatkichlari standartga moslashtirilgandan keyin germetik qoidalarga rioya qilingan holda qadoqlanadi.

9. ORGANIK MODDALARNI MIKROBIOLOGIK TRANSFORMATSIYALASH VA ULARNI QAYTARILISHINI BIOTEXNOLOGIK USLUBLARI

Tayanch iboralar: progesteron, xolesterin, ergosterin, stigmasterin, beta-sitosterin, pregnenolon, kortikosterol, testosteron, kortizol, estron, kortizon, gidrokortizon, sterinlarning eruvchanligi, erituvchilar: atseton, spirt, dimetilformamid, transformator-mikroorganizmlar, xromatografiya uslubi, S-modda, gidrokortizon, *C.linata*, prednizolon, transformatsiyani jadallashtirish, hujayralar immobilizatsiyasi, gliseraldegid, dioksiatseton, D-sorbit, L-sorboza, D-sorboza, askorbin kislota, qaytarilish, indol, indolilsirka kislota, triptamin, triptofol, metil pirimidin, nikotin kislota, 3-piridin karbinol, nikotinamid

9.1. Mikrobiologik transformatsiya haqida umumiy tushunchalar. Steroidlarni mikrobiologik transformatsiyasi

Mikroorganizmlardan sintetik reaksiyalar uchun foydalanishni shartli ravishda ikkita yo`nalishga ajratish mumkin:

- ma`lum komponentlardan tashkil topgan oziqa muhitida mikroorganizmlar hujayralari tomonidan muhim biologik faol moddalar va mahsulotlar (antibiotiklar, fermentlar, vitaminlar, sterinlar, aminokislotalar va boshqalar) ni biosintezini to`liq amalga oshirish;

- mikrobiologik transformatsiya, ya`ni dorivor va boshqa xalq xo`jaligi uchun zarur bo`lgan moddalarni sintezlashga qaratilgan ishlarni kimyoviy va mikrobiologik bosqichlar orqali maqsadli ravishda sintezlash yo`li bilan ajratib olish.

Mikroorganizmlar poliferment tizimlarga ega bo`lganligi sababli ekzogen organik moddalarni xilma xil foydali mahsulotlar va fiziologik faol moddalarga aylantirishi mumkin. Bu jarayon kimyoviy uslubda amalga oshirilganda 20 bosqichni o`z ichiga olsa, mikrobiologik uslubda bir bosqichni o`zi kifoya bo`ladi. Bundan tashqari bu sintez reaksiyasini mikrobiologik uslubda juda ham oson o`tkazish mumkin bo`lsa, kimyoviy yo`l bilan o`tkazish juda qiyin kechadi, qimmatga tushadi yoki umuman o`tkazib bo`lmaydi.

So`nggi yillarda mikrobiologik uslublar kimyoviy uslublardan ustun ekanligi tobora ayon bo`lib bormoqda, binobarin murakkab molekulalarning nozik o`zgarishlarga duch kelishi, uslubning qulayligi, texnologik jarayonlarning iqtisodiy samaradorligi bu fikrlarni to`liq tasdiqlaydi.

Ayniqsa bu uslublarning ustunligi steroidlar kimyosi yo`nalishida o`z isbotini topdi. Steroid tabiatli dorivor moddalar sintezida mikroorganizmlar noyob reaksiyalarni, xususan 1,2-degirogenlanish, 11 beta-gidroksillanish reaksiyalarini o`tkazishga qodir bo`ladilar. Sanoat miqyosida gidrokortizon, prednizon, prednizolon, deksametazon kabi muhim dorivor moddalarni biosintezlash mikrobiologik sintez uslublari ishlab chiqilgandan keyingina mumkin bo`lib qoldi. Bu dorilar hozirgi kunda revmatizm, bronxial astma, shamollanish va xronik (surunkali) teri kasalliklarini davolashda muvaffaqiyatli ravishda qo`llanilmoqda.

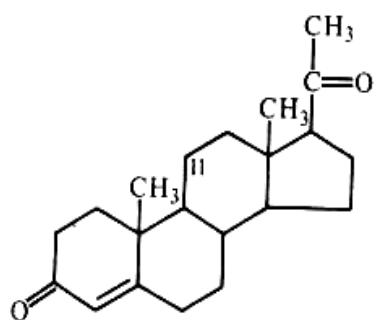
So`nggi paytda steroidlarga nisbatan oddiyroq organik moddalarni mikrobiologik almashinuvi mahsulotlari ham amaliy ahamiyatga ega ekanligi

isbotlangan. Organik moddalarning asosiy sinflari uchun fermentli mikrobl almashinuv tiplari haqidagi ma`lumotlar mavjud. Ko`p mikrobiologik transformatsiya jarayonlari bitta yoki bir necha fermentlar tomonidan substrat molekulasini uncha murakkab bo`lmagan o`zgarishlarga duch keltiradi. Lekin transformatsiyaga duch keluvchi birikma tuzilmasini tubdan o`zgartirib yuboradigan mikrobiologik jarayonlar ham uchraydi.

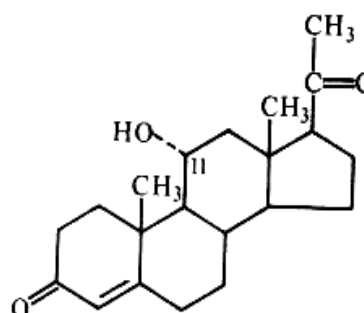
Mikrobiologik transformatsiya jarayonlari uchun umumiylik shundan iboratki, bu jarayonlar natijasida transformatsiyaga uchrovchi moddani molekulyar tuzilmasi o`zgaradi xolos, yangidan *de novo* tarzida sintezlanmaydi. Mikrobiologik transformatsiya jarayonida geterosiklik asoslar, pentozalar va fosfatlardan ba`zi nukleotidlarning sintezlanishini ham keltirib o`tish mumkin.

Hozirgi kungacha mikrobiologik transformatsiyani funksional guruhlarning hosil bo`lishi va ajralib chiqishiga qarab tasniflanadi. Mikrobimologik transformatsiyaga oid asosiy jarayonlar: atsetillanish, oksidlanish, qaytarilish, dekarboksillanish, dezaminlanish, glyukozidlarning hosil bo`lishi, gidroliz, metillanish, eterifikatsiya, degidrogenlanish, disproporsiyalanish, kondensatsiya, aminlanish, amidlanish, demetoksillanish, nukleotidlanish, gologenlanish, demetillanish, asimmetrizatsiyalanish, ratsematsiya, izomerizatsiyalarni o`z ichiga oladi.

Hozirgi kunda steroid birikmalarni almashinuvida biologik katalizatorlarning ahamiyati yaqqolroq ko`zga tashlanadi. XIX-asrdayoq ichak bakterial florasida xolesterinni koprosteringa, xol kislotani dezoksixol kislotaga aylantirishi ma`lum edi. O`tgan asrning 30-yillariga kelib asosiy steroid gormonlarning tuzilishi ma`lum bo`lib qolgandan keyin bu birikmalarni ajratib olishda mikroorganizmlarning transformatsiyalovchi qobiliyatidan foydalanishga kirishila boshlanildi. 1948-yilda steroid molekulasiga mikrobiologik yo`l bilan gidroksil guruhini kiritishga erishildi. Faqat *Rhizopus nigricans* produsentining fermentatsiyali mikrobiologik transformatsiyalash yo`li bilan progesterondan 11-alfa-gidroksiprogesteronni ajratib olingandan keyin steroidlarga e`tibor kuchaydi:



Progesteron



11-alfa-gidroksiprogesteron

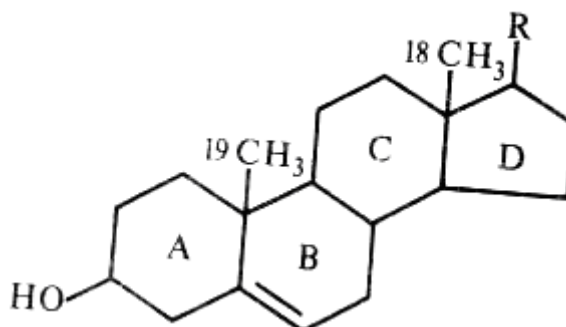
Muayyan transformatsiya mikrobiologik uslubni kimyoviy uslubdan afzalligini yaqqol namoysh qildi, chunki steroid molekulasining ma`lum bir qismi (C-11) gagina oksi guruhni joylashtirish kimyoviy uslubda olib borilganda ko`pdan ko`p reaksiyalarni amalga oshirishni talab qilsa, mikrobiologik uslubda bu ishni bir bosqichli fermentativ reaksiya yordamida amalga oshirish mumkin bo`ladi.

Kortizonni terapevtik ahamiyatini aniqlanishi mikrobiologlar, kimyogarlar va tibbiyot xodimlari e'tiborini mikrobiologik gidroksillanishga ko'proq jalb qilaboshladi. Steroidlarni mikrobiologik sintez yo'li bilan ajratib olishni amaliyotda joriy qilinishi farmasevtika sanoatida burilish yasadi.

Tabiiy sterinlar –qimmatbaho dori-darmon moddalar ajratib olish uchun xom-ashyo sifatida. Steroidlar sinfi vakillari molekulasida tarkibida siklopentanpergidrofenantren xalqasini tutuvchi moddalar guruhini tashkil qiladi.

Sterin (sterol) larga siklopentanpergidrofenantrenning C-3 o'rnida gidroksil guruhini tutuvchi steroidlar kiradi.

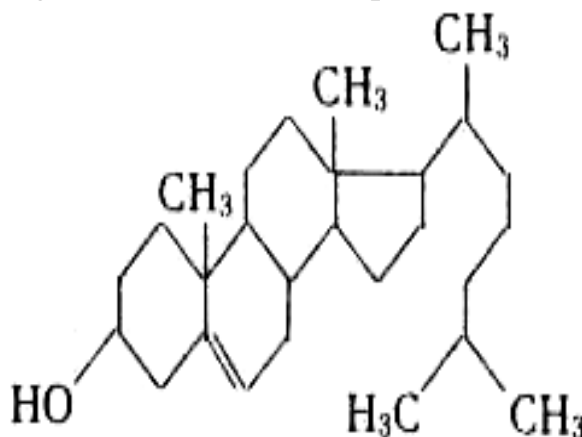
Eng muhim va yaxshi o'rganilgan sterinlar jumlasiga xolesterin (zoosterinlar sinfi) kiradi, uni umumiy formulasi $C_{27}H_{46}O$ dir. Struktura formulasi esa:



dan tashkil topgan.

Bu modda odam va hayvonlarning barcha to'qima va organlarida uchraydi. Xolesterin tirik organizmda sodir bo'ladigan fiziologik jaryonlarda qatnashadi, uning ishtirokisiz o'suvchi organizm rivojlanmaydi. Yirik shoxli hayvonlarning bosh va orqa miyasi xolesterinni ajratib olishda xom-ashyo vazifasini bajarishi mumkin. Keyingi paytda esa sterinlar o'simliklar va qizil suv o'tlari tarkibida ham bo'lishi aniqlangan bo'lib hozirgi kunda ulardan ham xomashyo sifatida foydalanilmoqda. Tabiatda uchraydigan boshqa sterinlar xolesterindan yon zanjirini uzunligi yoki to'yinish darajasiga qarab farqlanadi. O'simlik sterin (fitosterin) laridan qimmatbaho steroid preparatlarini ajratib olishda xomashyo sifatida foydalaniladi.

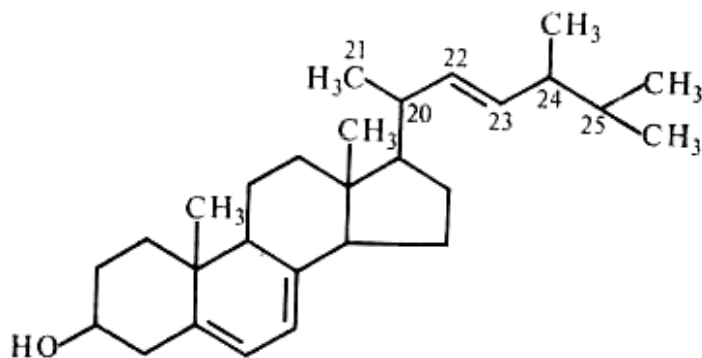
Ergosterin. Uni formulasi 1934-yilda aniqlangan bo'lib, xolesterindan C-24-o'ringa bitta metil guruh va xalqadagi C-7 va C-8, yon zanjirdagi 22- va 23- karbon atomlari o'rtasida qo'sh bog'lar bo'lishi bilan farqlanadi.



xolesterin

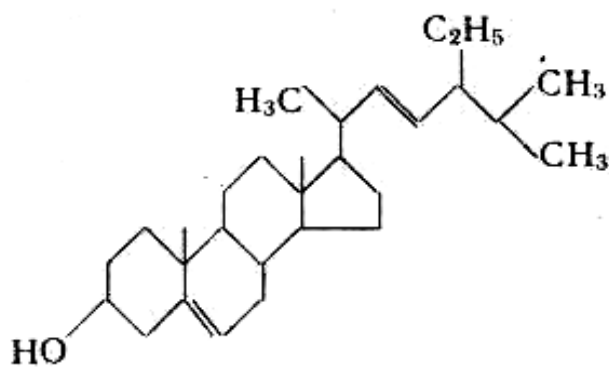
Ergosterin o`simlik olamini qator vakillari, shuningdek zamburug`lar, mikroorganizmlar organizmida uchraydi.

Ergosterin ayniqsa achitqi mikroorganizmlar tarkibida mo`l bo`ladi. Ergosterinni sanoat miqyosida ajratib olishda hamirturush zamburug`idan foydalaniladi.



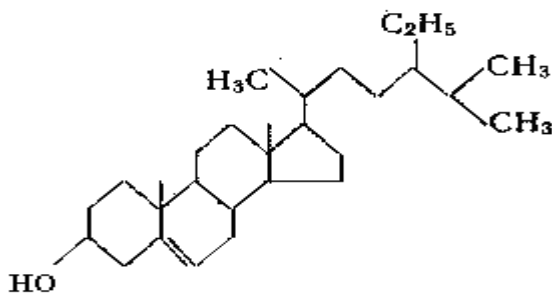
Ergosterin

Stigmasterin. Formulasi $C_{29}H_{48}O$. Bu modda tabiatda keng tarqalgan fitosterinlar jumlasiga kiradi, hamda soya yog`i va shakar qamishida ko`p bo`ladi. Uni strukturasi xolesterindan farqlanadigan jihati 22 va 23-o`rinda joylashgan karbon atomlari o`rtasida qo`sh bog`ning borligi va 24-o`rindagi karbon atomi etil guruhini tutishidadir.



Stigmasterin

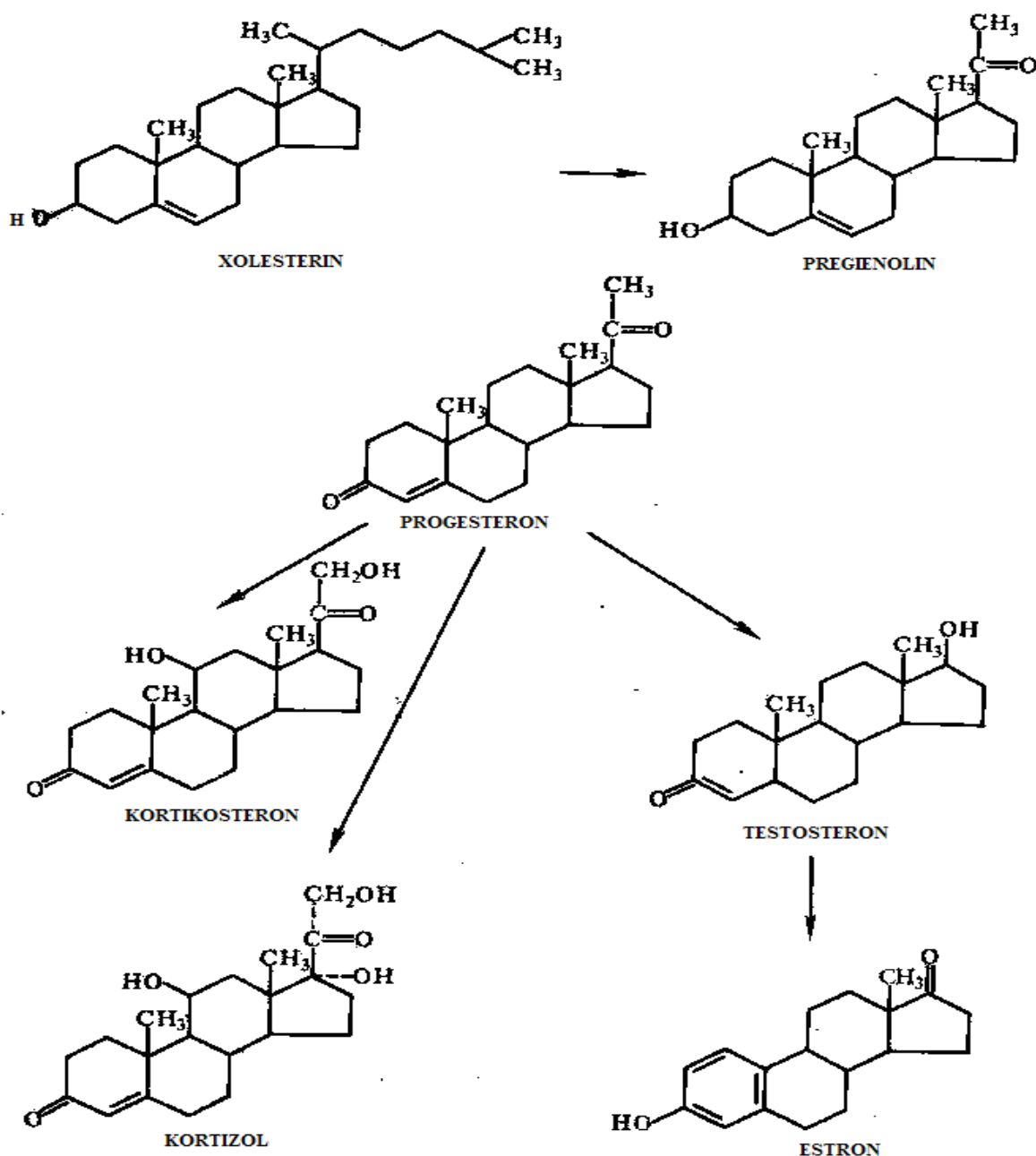
O`simlik sterinlari ichida yana ko`p tarqalgan vakillardan biri beta-sitosterin- $C_{29}H_{50}O$ dir. Uning strukturaviy tuzilishi stigmasteringa o`xshash, undan yon zanjirda qo`sh bog`ning bo`lmasligi bilan farqlanadi:



Sitosterin

Sitosterinlar paxta moyida, bug`doy maysasida tabiiy kauchuk va shakar qamishi tarkibida uchraydi. Uni sanoat miqyosida olishda xomashyo sifatida paxta yog`i va shakar qamishidan foydalaniladi. Sterinlar organizmda kechadigan fiziologik va biokimyoviy jarayonlarda ishtirok etadi. Ular hujayra va subhujayraviy elementlarning membranalarini shakllanishida, ko`p tabiiy birikmalarning toksik ta`sirini yengish bilan bog`liq bo`lgan biokimyoviy reaksiyalarda asosiy modda sifatida qatnashadi.

Xolesterindan steroid gormonlarni sintezlanish yo`llari. Odam va hayvonlar organizmida xolesterindan uch xil gormonlar guruhi: progestinlar, jinsiy gormonlar va buyrak usti bezini po`stloq qismini (kortikosteroidlar) gormonlari hosil bo`ladi. Bu gormonlarning biosintezlanish yo`llari 12-Rasmda ko`rsatilgan.



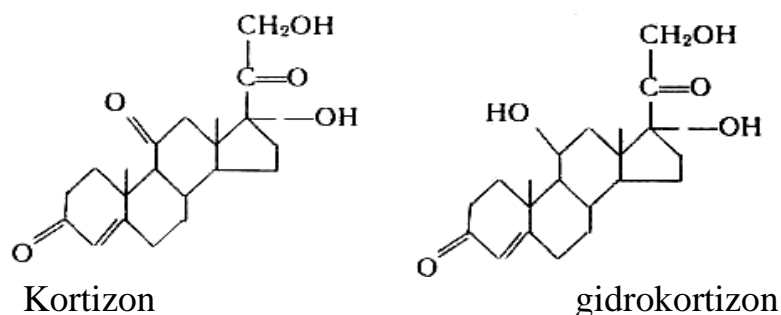
12-Rasm. Xolesterindan steroid gormonlarning sintezlanish yo`llari

9.2. Sanoat miqyosida amalga oshirila boshlagan transformatsiyalar.

Transformatsiyalash

Steroid gormonlar hosil bo`lishida dastavval asosiy oraliq mahsulot-pregnenolon hosil bo`lib, undan keyinchalik steroidlar va kortikosteroidlar biosintezlanadi. Pregnenolondagi 3-OH ning C=O gacha oksidlanishi qo`sh bog`ning siljishi orqali yuz beradi, bu ketosteroidizomeraza reaksiyasining mahsuloti bachadon va sariq tana gormoni-progesteron hisoblanadi.

Pregnenolon shuningdek erkak (testosteron) va ayol (estrogenlar-estron, estradiol) jinsiy gormonlarini dastlabki manbai vazifasini bajaradi. Buyrak usti bezini po`stloq qismida progesteron, kortikosteron va kortizol (gidrokortizon) ga aylanadi. Hozirgi kunda kortizol (gidrokortizon) va uning prednizolon yoki deksametazon kabi analoglari tezkor terapiyada keng foydalaniladi. Bu moddalarni kimyoviy tuzilishiga qarab 11-dezoksisteroid, 11-gidroksisteroid, 11,17-digidroksisteroid (bunga kortizon va gidrokortizon kiradi) larga bo`lish mumkin bo`ladi.



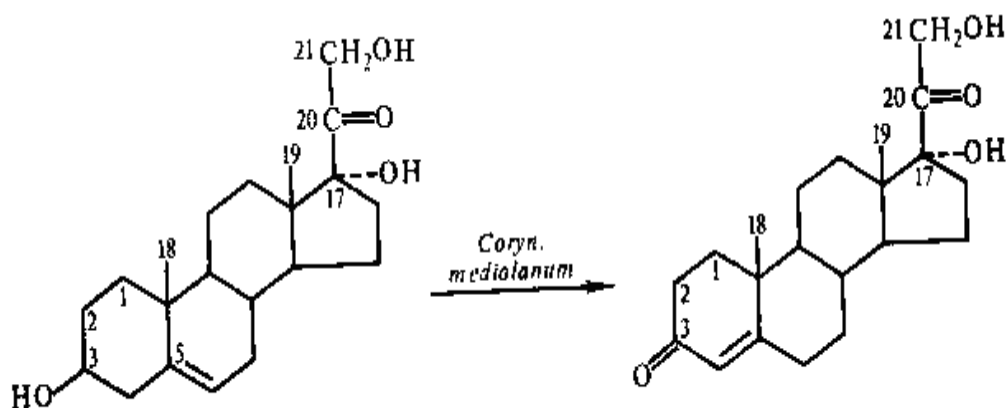
Steroidlarning asosiy mikrobiologik almashinuvi. Yuqorida keltirilgan qimmatli dorivor preparatlarni sanoat miqyosida ajratib olish mikrobiologik kimyoni, xususan mikrobiologik transformatsiya uslublarini ishlab chiqilishi bilan bog`liq bo`ldi. Keltirilgan dorivor moddalarni ajratib olishda xom-ashyo sifatida o`simlik mahsulotlari-diosgenin, stigmasterin va keyingi paytda beta-sitosterinlar xizmat qilmoqda. 12-Jadvalda steroidlarni transformatsiyasi natijasida sanoat miqyosida ishlab chiqariladigan ba`zi gormonlar keltirilgan.

12-Jadval

Sanoat ahamiyatiga ega bo`lgan steroidlarni mikrobiologik transformatsiyasi

Reaksiya	Substrat	Mahsulot	Transformator-mikroorganizm
11-alfa-gidroksillanish	Progesteron	11-alfa-gidroksiprogesteron	<i>Rhizopus nigricans</i>
11-beta-gidroksilanish	S modda	Gidrokortizon	<i>Curvularia lunata</i>
16-beta-gidroksillanish	9-alfa-ftorkortizol	9-alfa-ftor-16-alfa-gidroksikortizol	<i>Streptomyces roseochromogenus</i>
1,2-degidroksillanish	gidrokortizon	prednizolon	<i>Arthrbacter simplex</i>
Yon zanjirlarning parchalanishi	Beta-sitosterin	Androstadien yoki androstendion	<i>Mycobacterium sp.</i>

Gidrokortizon, kortizon va prednizolon sintezida dastlabki mahsulot sifatida ishlatiladigan Reyxshteyn S moddasi xizmat qilib, u kimyoviy tuzilishi jihatidan 4-pregnen-17-alfa, 21-diol-3,20 dion hisoblanadi.



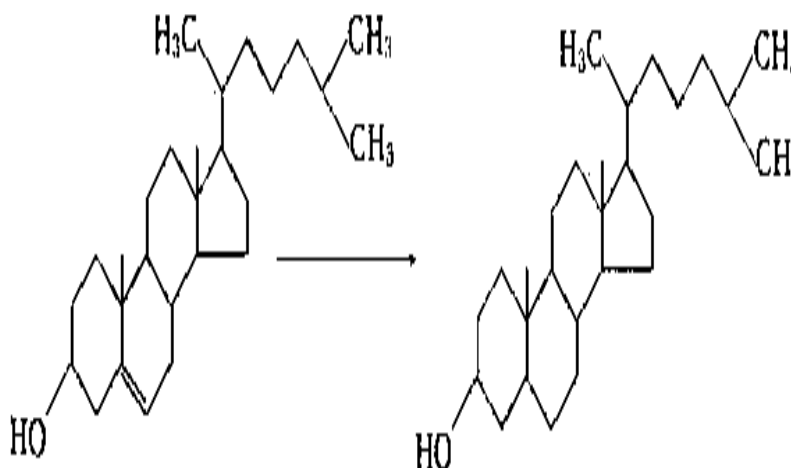
S-modda

Gidroksil guruhini kiritish. Mikrobiologik gidroksillanish muhim va ko'p qo'llaniladigan uslublar jumlasiga kiradi. Steroidning 3, 11, 16, 17 o'rinlaridagi karbon atomlarida gidroksillarning bo'lishi ko'p steroid gormonlarning fiziologik faolligini belgilaydi. Steroidlarning gidroksillanishi ko'p mikroorganizmlar ko'pincha zamburug'lar tomonidan, hattoki ba'zi zamburug'larning konidiyalari tomonidan amalga oshiriladi. *Rh. nigricans* tomonidan amalga oshiriladigan gidroksillanish mikroorganizmlar ta'sirining maxsusligi va xilma-xilligini namoyish qilish uchun yaqqol misol bo'laoladi. Tar-alfa-gidroksillanish kortizon ajratib olishda eng yaxshi o'rganilgan va sanoat ishlab chiqarishida keng qo'llaniladi hamda bunda transformatsiya mahsulotining hosil bo'lishi ko'rsatkichi ham yuqori bo'ladi. Gidrokortizonni *T.orchidis* ni Reyxshteyn S moddasidan chuqur o'stirish yo'li bilan ajratib olish uslubi ishlab chiqilgan. Bu produsentni eng qulay transformatsiyalovchi qobiliyati 17 soatlik muddatda o'stirishda kuzatiladi, 10 soatli muddatda o'stirishda 70 % gacha Reyxshteyn S moddasi o'zlashtiriladi va bunda mahsulot hosil bo'lishi 52 % ni tashkil qiladi. Steroidlarning molekulasida 11-beta-gidroksil guruhini bo'lishi gidrokortizon (kortizol) va prednizolonlarning fiziologik faolligini ta'minlaydi. Gidroksillanishga estranning hosilalaridan tortib, to sterinlarning murakkab molekulari, sapogeningacha bo'lgan substratlar duch keladi. Buning sababi ko'p mikroorganizmlar substratga nisbatan gidroksilaza fermentiga oid maxsus faollikni namoyon qilishidadir. Masalan, *Cunninghamella blakesleeana* shtammi keng steroidlar guruhi - estranning hosilalari, testesteron, korteksolon, progesteronlarga oksiguruhni kiritishi mumkin ekan. 14-alfa-gidroksiprogesteronni *Bacillus cereus* tomonidan ajratib olinishi bakteriyalar shtammidan foydalanishning misoli sifatida keltirib o'tish mumkin bo'ladi.

Steroidlarni degidrogenizatsiyasi. Steroid preparatlarning tuzilishida qo'sh bog'ning bo'lishi, ularning fiziologik faolligini tubdan o'zgartirib yuboradi. Bu reaksiyadan foydalanib prednizolon kabi samarali preparatni ajratib olish mumkin.

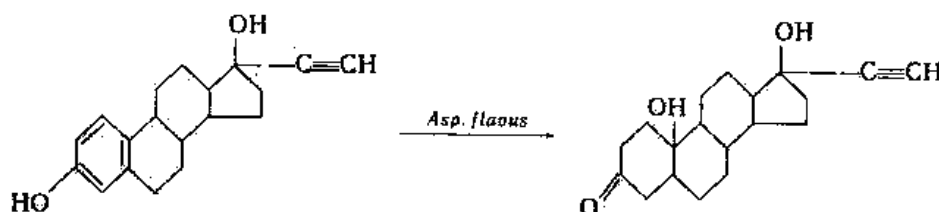
Ko`pincha mikroorganizmlar 1,2 va 4,5 o`rinlarni degidrogenlaydi, lekin 7,8; 8,9; 9,11; 16,17 va 17,20 o`rinlarda qo`sh bog` hosil qilish holatlari ham ilmiy adabiyotda keltirilgan. Degidrogenizatsiya reaksiyasi bakteriyalar va aktinomitsetlar tomonidan amalga oshiriladi, ko`pincha ular *Arthrobacter*, *Corynebacterium*, *Nocardia* larning miko shakllari hisoblanadi. Degidrogenizatsiya reaksiyasi kortizondan prednizoloni, metiltestosterondan dianabolni, gidrokortizondan prednizoloni ajratib olish imkonini beradi. 1,2-o`rindagi karbon atomini degidrogenizatsiyasi tayyor mahsulot hosil bo`lishini 86 % ga yetishiga sababchi bo`ladi.

Mikrobiologik qaytarilish. Bu degidrogenizatsiyaga nisbatan kamroq foydalaniladigan uslub hisoblanadi. Bu jarayon achitqi va bakteriyalar, sutmizuvchilar ichagi mikroflorasi tomonidan amalga oshirilib, xolesterindan koprosterinni hosil bo`lishiga olib keladi:



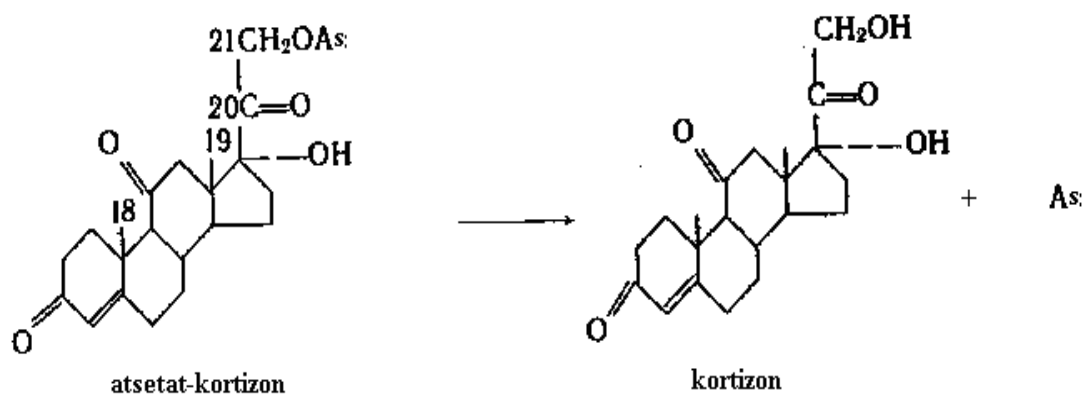
Qo`sh bog`larni to`yintirish, aerob mikroblar tomonidan ham amalga oshiriladi. Aktinomitsetlar, mikoshaklli shtammlar va hattoki, zamburug`lar orasida oksidlovchi sifatidagi vakillar uchraydi. Masalan, *Aspergillus flavus* ba`zi steroidlarning aromatik xalqalarini qaytaradi.

Gidrosil guruhni ketoguruhgacha oksidlanishi. Mikroorganizm (bakteriya, aktinomitset, zamburug`) lar tomonidan amalga oshiriladigan va ko`p uchraydigan reaksiyalardan biri hisoblanadi. Amaliy jihatdan steroid molekulasining 3,17 va 20-o`rinlarda joylashgan gidroksillarning oksidlanuvchi almashinuvi katta ahamiyatga ega. Steroidni A xalqasidagi 3-o`rindagi gidroksilning oksidlanishi, 4-o`rinda qo`sh bog` mavjud bo`lgan sharoitda juda osongina amalga oshadi. Xuddi shu xildagi reaksiya jumlasiga steroid molekulasiga ketoguruhni kiritilishi ham kiradi.



Efirli tuzilishga ega boʻlgan steroidlarning gidrolizi. Bu reaksiyalar mikroorganizmlar tomonidan amalga oshiriladi va katta amaliy ahamiyatga ega. Atsillanish kimyoviy sintezning odatdagi oraliq mahsuloti hisoblanadi, bunda funksional guruhlarning asl himoyalanihi sodir boʻladi. Atsillanish kimyoviy yoʻl bilan osongina amalga oshishiga qaramay, u qoʻshimcha keraksiz mahsulotlarni hosil boʻlishiga olib keladi. Efir bogʻlarni mikrobiologik parchalanishi har xil taksonomik guruhlarga mansub boʻlgan vakillar, xususan flavobakteriyalar tomonidan amalga oshirilishi mumkin.

Bac. megaterium 21-atsetatli steroidlarga nisbatan maxsus faollikni namoyon qiladi:



Dezatsillash qobiliyati miko shakllar-mogʻor zamburugʻlari va aktinomitsetlarda boʻladi. Keltirilgan reaksiyaning oʻziga xosligi shundan iboratki, bunda gidroksillanish, dehidrogenizatsiya jarayonlari bir yoʻla kechishi hisobga olinadi.

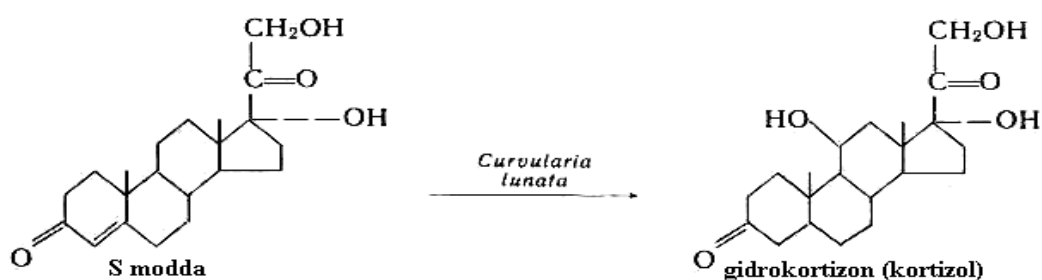
Steroidlarning yon zanjirini uzilishi. Bu uslub ancha arzon tabiiy manbai hayvon va oʻsimlik steroidlari boʻlib, ulardan sterinlar, oʻt kislotalari, sapogeninlar kabi qimmatbaho mahsulotlar ajratib olishda muhim ahamiyatga ega.

9.3. Mikrobiologik transformatsiya jarayonlarini amalga oshirish uslublari

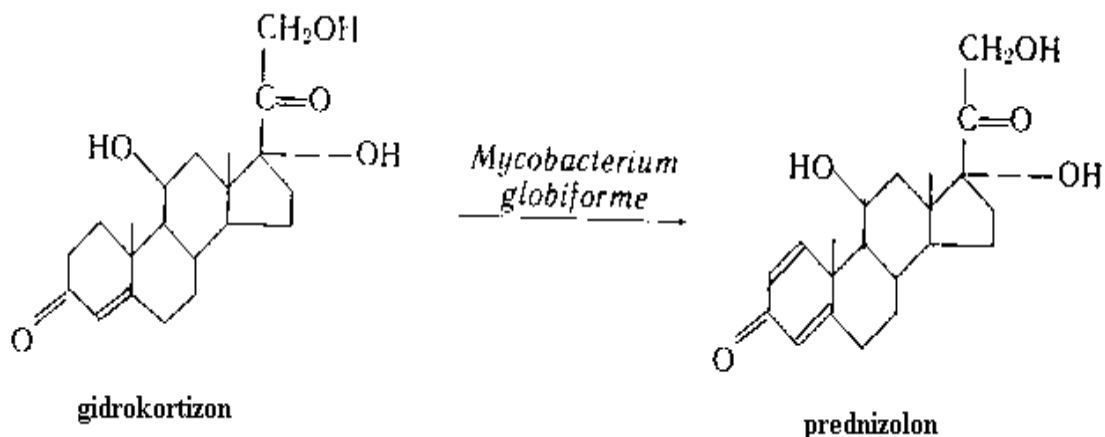
Steroidlarni biotransformatsiyasini xilma xil boʻlishiga qaramay, mikrobiologik reaksiyalarni amalga oshirish yoʻllari bir xildir. Izlanishlar olib borishda koʻp xomashyo moddalardan foydalanishning imkoniyatlari yoʻq, bu ishlar kolbalarda doimo chayqatiladigan turgan holda, steroidning miqdori bor-yoʻgʻi 100-200 mg gina boʻladigan sharoitda amalga oshiriladi. Tizimga 1-2 gramm steroidni yuklash uchun shisha fermentyordan foydalaniladi. Bu ishni sanoat miqyosida va tajriba qurilmalarida amalga oshirishda aeratsiyalanuvchi va aralashtirish moslamali poʻlatdan tashkil topgan apparaturalardan foydalaniladi. Oldindan produsent kiritib yigʻilgan shisha fermentyorni sterillab, uni oziqa muhiti bilan yuklanadi. Hamma operatsiyalarni bajarishda aseptikaga qatʼiy rioya qilinadi. Sterilizatsiyani bakteriosid lampalar bilan yoritiladigan bokslarda 110-120 °C da oziqa muhitini avtoklavlash yoʻli bilan olib boriladi. Fermentyorga namunani kiritish va tanlash gaz alangasida oʻtkaziladi. Fermentyorga oziqa muhitini kiritish esa, odatda steril qizdirilgan havo yordamida amalga oshiriladi. Mikroorganizm-transformatorni oʻstirish muddati esa,

uning maksimal transformatsiyalovchi faolligini aniqlash orqali belgilanadi va baʼzilari bir necha soatdan, boshqalari bir necha kungacha davom etishi mumkin. Koʻp mikroblar uchun transformatsiyalovchi maksimal faollik uning oʻsishini pasayishi davriga toʻgʻri keladi. Sterinlarni suvda eruvchanligi juda past. Hozirgi kunda oksidlanishga duch keltiriladigan sterinlarni muhitga kam toksik tavsifli erituvchilar (atseton, spirt, dimetilformamid) da kam konsentratsiyali (1g/l atrofida) miqdorda eritib soʻng kiritiladi. Sterinlarni muhitga yuqoriroq konsentratsiyada (1 g/l dan yuqori) kiritish uchun sterin kristallarini maxsus apparatlarda maydalab yoki ultratovush yordamida parchalab unsimon kukunga aylantirib kiritiladi. Mikroorganizmlar tomonidan sterinlarni transformatsiyalanishi ularni oʻsishini stimullash orqali sodir boʻlib, oʻsish jadalligi qancha yuqori boʻlsa, sterinlar parchalanishidan hosil boʻlgan mahsulotning miqdori shuncha koʻp boʻladi. Jarayon muhitni kislorodga toʻyintirish sharoitida samarali boʻlib oʻtadi. Oziqa muhitiga baʼzi moylar (soya, yeryongʻoq, raps, chakanda moylari) ni 1-3 % gacha kiritish transformatsiya mahsuloti miqdorini oshiradi. Aynan shunday natijalarga oziqa muhitiga hayvon va oʻsimlikdan olingan glitseridlar (tristearin, triolein, tripalmetin) ni kiritganda ham erishiladi. Steroidlarni mikrobiologik transformatsiyalashning harorat rejimi boshqa mikrobiologik jarayonlardagidan farq qilmaydi va 24-33 °C chegarasini tashkil qiladi. Vodород ionii koʻrsatkichi transformator-shtammni turiga bogʻliq boʻladi va ancha keng doiradagi oʻzgarishlarga ega. Mikrobiologik nazorat faqat transformatsiyalovchi produsentni oʻsish bosqichidagina amalga oshiriladi. Jarayonni kechishini analitik nazoratini amalga oshirishda maʼlum vaqt birligi oraligʻida reaksiyon muhit namunasini olib, uni «guvoh» sterinlar ishtirokida silufolli yuzada yupqa qavatli xromatografiya oʻtkazish orqali aniqlanadi. Transformatsiya nihoyasiga etgandan keyin mikroob oʻstirilgan suyuqlik miseliy (yoki boshqa biomassa) dan ajratilib, tegishli steroidni erishini taʼminlaydigan suvda erimaydigan organik erituvchi (etil atsetat, metilxlorid yoki xloroform) da ekstraksiyalanadi. Suvli fazadan ajratib olingan ekstrakt keyingi tozalash bosqichidan oʻtkaziladi (boʻyoqli chiqindilarni faollashtirilgan koʻmir bilan ishlov berib keyin filtrlanadi); keyin uni vakuumda konsentrlanadi va hosil boʻlgan steroid choʻkmasi ajratib olinib, uni tegishli organik erituvchi yordamida qayta kristallanadi. Steroidlarni davomli ravishda koʻp miqdorda preparativ yoʻl bilan ajratib olish uchun ekstraktni kolonkali xromatografiyadan oʻtkaziladi.

*Mikrobiologik transformatsiyani sanoat miqyosida amalga oshirishga oid misollar. S moddadan *Survularia lunata* yordamida gidrokortizon (kortizol) ajratib olish jarayoni quyidagicha amalga oshadi:*



Bunda transformatsiya uch bosqich olrqli amalga oshadi. Birinchi bosqichda produsent tarkibida saxaroza, achitqi qoldig`i va anorganik tuzlarning murakkab yig`indisida o`stiriladi. Ikkinchi bosqichda S modda transformatsiyalanadi. Uchinchi bosqichda tranformatsiya mahsuloti gidrokortizon muhitdan ajratib olinadi:



Transformatsiyani amalga oshiruvchi produsent *M. globiformeni* o`stirish yuqorida keltirilgan sharoitlarda va shu xildagi apparatlarda amalga oshiriladi. Tayyor mahsulot prednizoloni ajratib olish ham yuqorida keltirilgan ekstraksiya-separatsiya uslubida amalga oshiriladi va bunda faqat foydalaniladigan erituvchilardagina farq bo`ladi.

Mikrobiologik transformatsiya jarayonlarini jadallashtirish. Transformatsiya jarayonini jadallashtirishning muhim yo`llaridan biri o`stiriladigan transformator-produsentni dastlab tegishli substrat yoki uning analogi bilan indusirlash hisoblanadi. Bu uslub produsentning tegishli ferment tizimini indusirlash orqali amalga oshirilib, ayniqsa mikrobiologik degidrogenizasiya jarayonlarida keng qo`llaniladi. Ayniqsa mikroorganizmlarning tirik hujayralaridan ma`lum bir asosga biriktirilgan (immobilizatsiyalangan) holda foydalanish istiqbolli hisoblanadi. Immobilizatsiyalangan mikroorganizmlar hujayralaridan foydalanishning afzallik jihatlari jumlasiga:

- fermentlarni ajratish va tozalash uchun mablag` sarf etilmasligi;
- immobilizatsiyalangan fermentlarning o`zidan foydalanishga qaraganda faollikning yuqori bo`lishi;
- reaksiya mahsulotlari biomassadan va ba`zi almashinuv mahsulotlaridan xolis bo`lganligi sababli ularni ajratib olish va tozalashga sarfning kam bo`lishi;
- jarayonni uzluksiz avtomatlashtirilgan tarzda tashkil qilish imkoniyatlarini mavjudligi;
- poliferment tizim va kofaktorlarni regeneratsiyasini uzoq vaqt davomida ishlashi kabilar kiradi.

Hujayralarni immobilizatsiyalashni-adsorbtsiya, kovalent va ko`ndalang bog`lanishlarga erishish orqali, har xil polimer moddalarni qo`shish, mikrokapsullash kabi uslublar vositasida amalga oshiriladi.

Hozirgi kunda immobilizatsiyalangan mikroorganizmlarning tirik hujayralari tomonidan 1,2 degidrogenlash; 1,2-qaytarilish; 20-qaytarilish (*Arthobacter*

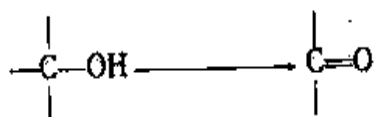
globiforme), steriomaxsus 17-beta-qaytarilish (*Sacch.cerevisiae*), 20-alfa va 20-beta-qaytarilish (*B. megaterium*), 11-alfa va 11-beta-gidroksillanish (*Tieghemella orchidis*) reaksiyalarini o`tkazish ishlari amalga oshirilmoqda.

9.4. Karbonsuvlarni mikrobiologik transformatsiyasi

Ko`p mikroorganizmlar uchun karbonsuvlar deyarli universal tabiiy va eng asosiy substrat hisoblanadi. Karbonsuvlarning fermentativ almashinuvi mahsulotlari ko`p mikroorganizmlarga energiya manbai va hujayra oraliq tuzilmalari uchun material sifatida xizmat qiladi. Mikroorganizmlar karbonsuvlar bilan to`qnash kelganda juda ko`p reaksiyalarni amalga oshirishi mumkin. Karbonsuvlarga fermentativ ta`sir ko`rsatish o`zining jadalligi va u bilan bog`liq bo`lgan holda karbonsuvlarning mikrobiologik transformatsiyasini rentabilligini ta`minlashi bilan ajralib turadi. Ko`p sirka kislotali achishni yuzaga keltiruvchi bakteriyalar ba`zi zamburug`lar va psevdomonadalar karbonsuvlarni transformatsiyasini amalga oshirish uchun xizmat qilishi mumkin. Bu narsa ko`p mikroorganizmlarning fermentativ faolligidan foydalanib karbonsuvlar hosilalarini preparativ tarzda ajratib olish imkonini yaratadi. Mikroorganizmlar tomonidan karbonsuvlarning almashinuv o`zgarishlari quyidagilardan iborat bo`ladi:

- karbonsuvlarning oksidlanuvchi transformatsiyasi (poliollarni oksidlanishi, aldol kislotalarni hosil bo`lishi);
- karbonsuvlarni qaytarilishi;
- karbonsuvlarni izomerizatsiyalanishini xima-xil yo`nalishlari.

Dastlab polispirtlar (poliollar) ning oksidlanishi Braun (1886) va Bertran (1896) ishlarida bayon qilingan bo`lib, bunda *A.aceti* va *A.xylinum* mikroorganizmlari ishtirokida mannitni fruktozagacha va sorbitni sorbozagacha oksidlanishi amalga oshirilgan edi. Keyinchalik bu jarayonni yanada jadalroq amalga oshirish (*A. suboxydans*) yo`lga qo`yildi. Polispirllarni ketozalargacha oksidlanish jarayoni ketogen fermentatsiya jarayoni deyiladi. Bu reaksiya:



tarzida bo`lib o`tadi.

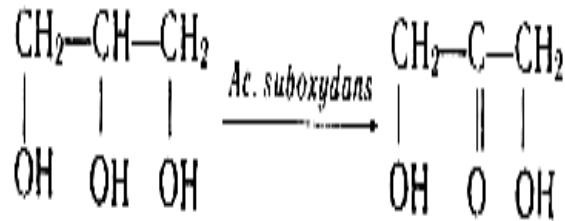
Reaksiya mahsulotining sifati va unumdorligi dastlabki substratga va mikroorganizm-produsentning ferment tizimiga bog`liq bo`ladi.

Karbonsuvlarning transformatsiyalanishini misollari. Sanoat miqyosida polispirtlarning ikki xil oksidlanishidan foydalaniladi:

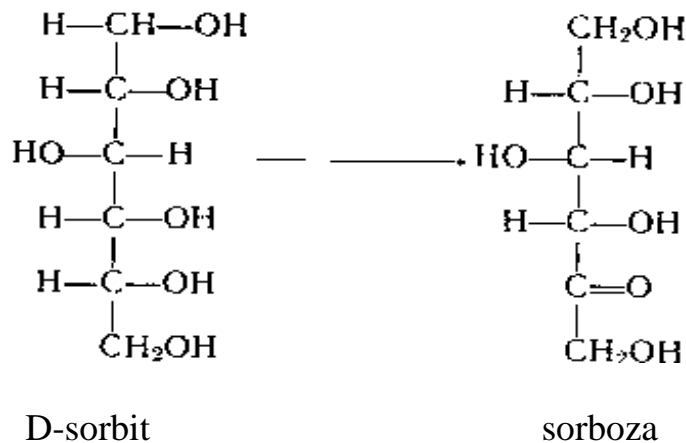
- glitserinni dioksiatsetonga aylanishi;
- D-sorbitni L-sorbozaga aylanishi.

Ayniqsa D-sorbitning L-sorbozaga aylanishi askorbin kislotani sintezlanishini bosqichlaridan biri sifatida muhim ahamiyatga ega.

Glitserinning dioksiatsetonga aylanishi *Ac.suboxydans* tomonidan amalga oshiriladi:



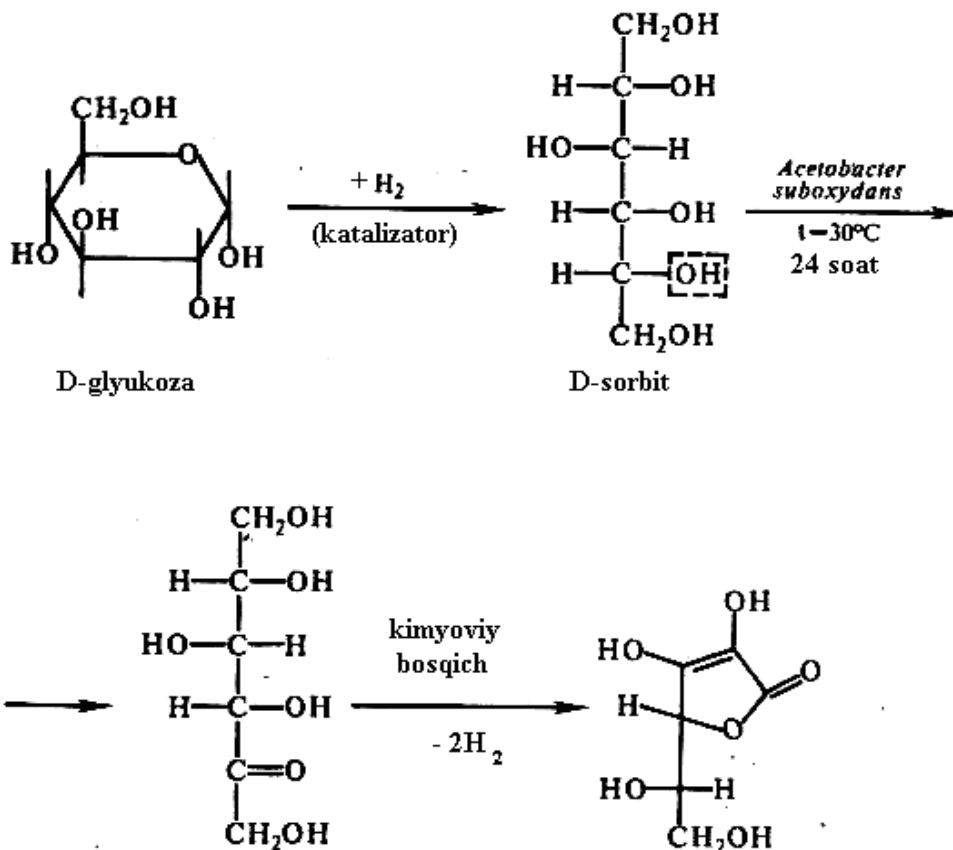
Dioksiatseton qimmatli mahsulot bo`lib, undan tibbiyotda, parfyumeriya va farmasevtika sanoatlarida keng foydalaniladi. Keyingi yillarda *A.suboxydans* hujayralari tomonidan mikrobiologik oksidlanish yo`li bilan ajratib olinadi. Ko`paymaydigan hujayralarni, jumladan gelda immobilizatsiyalanganlarini ham glitserin, monokalsiyfosfat va 10 % li (hajm bo`yicha) achitqi suvi muhitida o`stirib, undan ko`p karra foydalanish uslubi ishlab chiqilgan. Jarayon 28 °C da 36 soat davomida kechadi. Bu fermentatsiyalar uchun eritmada kislorodning mo`l bo`lishi, oziqa muhitida U guruhi vitaminlari, non achitqisi ekstrakti achitqi avtolizati, makkajo`xori ekstrakti va neytrallash uchun kalsiy karbonatning bo`lishi talab qilinadi. D-sorbozaning L-sorbozaga aylanishi quyidagi reaksiya asosida yuz beradi:



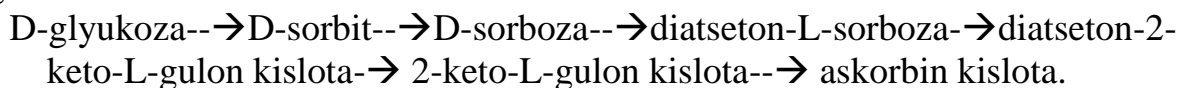
Sanoat ishlab chiqarishida bu jarayonni amalga oshirishda chuqur o`stirish uslubidan foydalaniladi. *Ac.suboxydans* hujayralari suspenziyasini tarkibida sorbit, glyukoza, achitqi ekstrakti va kalsiy karbonat bo`lgan muhitda o`stiriladi. Tarkibida transformatsiyani amalga oshiruvchi produsent, 15-20 % li sorbit eritmasi va o`shish uchun zarur vitaminlar bo`lgan muhitga purkagich tizim orqali havo yuboriladi. Harorat 30 °C bo`lganda 24 soatdan keyin L-sorbozani muhitdan ajratib olish mumkin bo`lgan miqdori 93 % ni tashkil qiladi. Fermentatsiyani oxirida sorbozali eritmani faollashtirilgan ko`mir yordamida rangsizlantiriladi, keyin filtr presda filtrlanadi; filtratni quyuq shinnisimon shaklga kelguncha vakuumda konsentrlanadi, so`ng 15 °C da kristallanadi. Bundan keyin bu kristallar muzday suv bilan yuviladi va quritiladi. Hozirgi paytda gelga immobilizatsiyalangan sirka kislotali achituvchi bakteriyalardan oksidlanuvchi transformatsiyani amalga oshirishga asosiy e`tibor qaratilgan. Shuningdek *Gluconobacter oxydans* hujayralarini gelga immobilizatsiyalash yo`li bilan glitserindan dioksiatsetonni ajratib olish mumkinligi

isbotlangan. Bundan tashqari bu immobilizatsiyalangan hujayralar ko'p karbonsuvlarni, masalan, sorbit kabi spirtlarni oksidlantirishi mumkin.

D-sorbitni L-sorbozagacha oksidlanishi. Bu reaksiya L-askorbin kislotani hosil bo'lishini asosiy bosqichi hisoblanadi. Jarayon sanoat ishlab chiqarishi darajasidagi ahamiyatga ega va u quyidagicha bo'lib o'tadi:

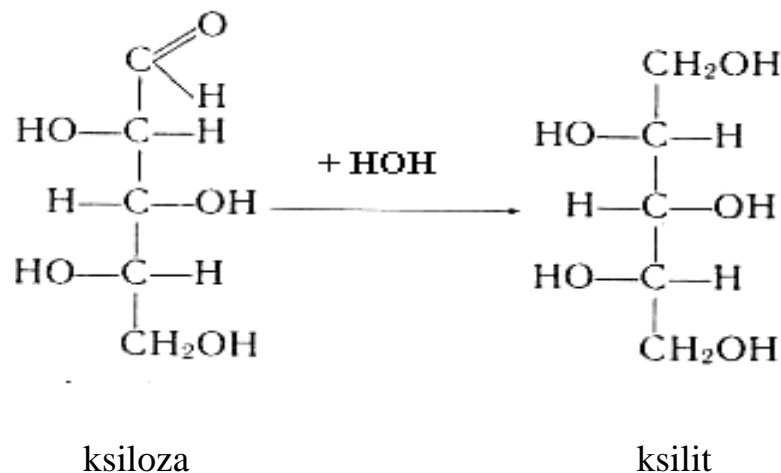


Askorbin kislotani sintezida dastlabki xomashyo mahsulot D-glyukoza hisoblanadi. Har xil mamlakatlarda D-glyukozadan foydalanib askorbin kislotani sintezlash L-sorboza va diatseton-2- keto-L-gulon kislotasi hosil qilish yo'li bilan amalga oshiriladi. Bu xil sintez quyidagi oraliq mahsulotlarni hosil bo'lishi orqali amalga oshiriladi:



D-glyukozani D-sorbitga aylanishi birinchi bosqich bo'lib, kimyoviy katalitik gidrogenlanish reaksiyasi kabi yuz beradi. Keyingi bosqich-mikrobiologik transformatsiya jarayoni bo'lib, uni sirkali achishni ta'minlovchi *Acetobacter* (yoki *Gluconobacter suboxydans*) tomonidan amalga oshiriladi. Sorbitni sorbozagacha oksidlash qobiliyati sirkali achituvchi bakteriyalar: *Ac.melanogenium*, *Ac.ketogonum*, *Ac.glukonicum*, shuningdek boshqa mikroorganizmlar *Bacterium orleanense*, *Bacterium xylinoides* va boshqalarda bo'ladi. Keyingi bosqich oksidlanishga duch kelmaydigan gidroksil guruhlarini diatsetonli himoyasi ham kimyoviy bosqich hisoblanadi, chunki C-1dagi birlamchi spirt guruhini karboksil guruhga aylanishi (keyinchalik L- sorboza askorbin kislotaga o'tishi) yuz beradi.

Ksilozani ksilitga qaytarilishi. Ksilitni kimyoviy yoʻl bilan hosil qilish yuqori bosimda ksilozani gidrogenlash orqali amalga oshiriladi, bu ancha murakkab jarayon boʻlib, undan ksilitni mikrobiologik uslubda olish ancha ustun turadi. Ksilit-qimmatli mahsulot hisoblanib, oziq-ovqat sanoatida keng qoʻllaniladi; bundan tashqari qandli diabetda shakarining oʻrnini bosadi. Unga boʻlgan ehtiyoj juda yuqori. Ksilozani ksilitga aylanishi quyidagicha yuz beradi:

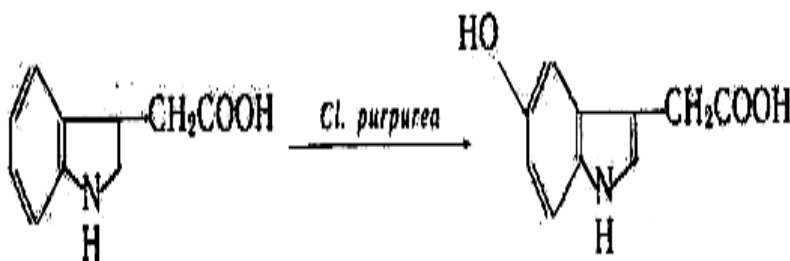


Sanoatda ksilozani ksilitga qaytarilishini amalga oshirishda *C.utilis* dan foydalaniladi. Achitqini ksilozani tuzli eritmasi muhitida oʻstiriladi, bunda ksilozadan karbon va energiya muhiti sifatida foydalaniladi. Metabolizm jarayonida u ksilitgacha qaytarilib reaksiyon muhitda yigʻiladi. Ksilozani qaytarilishini oldindan ksilozali muhitda oʻstirilgan va fosfatli (pH -7,0) muhitda inkubatsiyalangan achitqini yuvilgan hujayralari ham amalga oshiradi. Maksimal holda ksilitning 60 % gacha miqdorini muhitdan ajratib olish mumkin boʻladi.

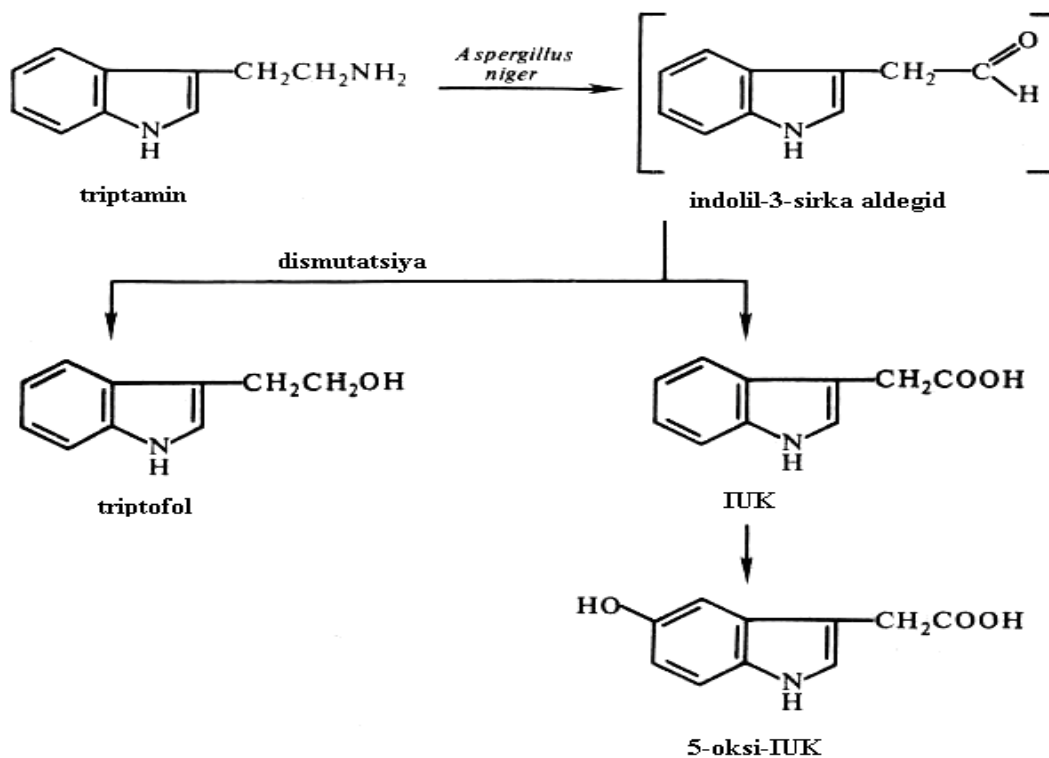
9.5. Geterosiklik birikmalarni mikrobiologik transformatsiyasi

Mikroorganizmlarning biokimyoviy faolligidan foydalanib, baʼzi geterosiklik birikmalar, xususan indol qatorli birikmalarni transformatsiyalash yoʻli bilan ajratib olish mumkin. Indol qatorli birikmalar orasida triptofan, triptamin, serotonin, ularning analoglari, shuningdek triptofol va indolil-3-sirka kislotalar muhim ahamiyatga ega.

Indol hosilalarini mikrobiologik transformatsiyalash. Bu xil transformatsiyalanish jarayonlari asosan gidroksillanishni oʻz ichiga oladi. Masalan, indolil-3-sirka kislota (ISK) ni *C.purpurea* zamburugʻi tomonidan oksidlanishi tufayli 5-oksiindolil-3-sirka kislota hosil boʻladi:

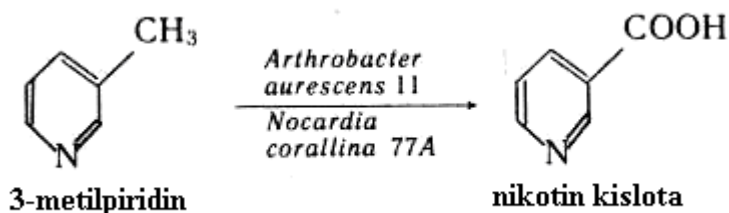


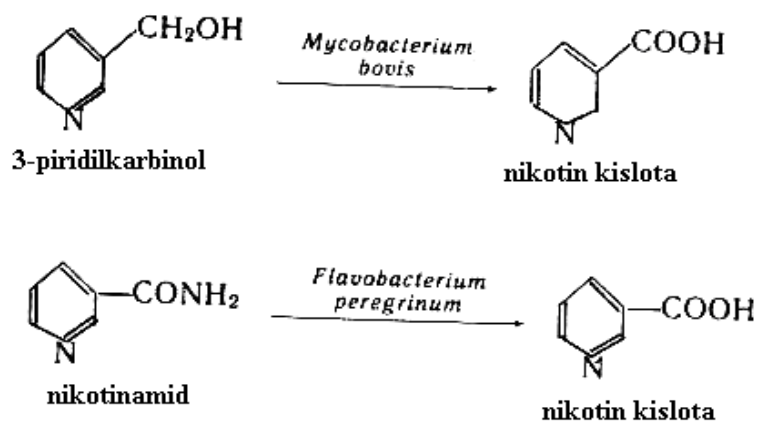
Indolilsirka kislota *Asp.niger* zamburug`i tomonidan xalqaning C-5 joyida gidroksillanadi. Lekin bu zamburug` tomonidan qator indolil moy qatorli kislotalar, xususan-indolil-3-propion, indolil-3-valerian, indolil-3-kapron, indolil-3-enant kislotalaridan tegishli 5-oksihosilalar hosil qila olmaydi, bu hodisa esa gidroksillanishning o`ziga xos jihatlari mavjudligidan dalolat beradi. *Asp.niger* zamburug`i tomonidan triptaminning almashinuviga oid reaksiyalar sxemasi quyidagicha yuz beradi:



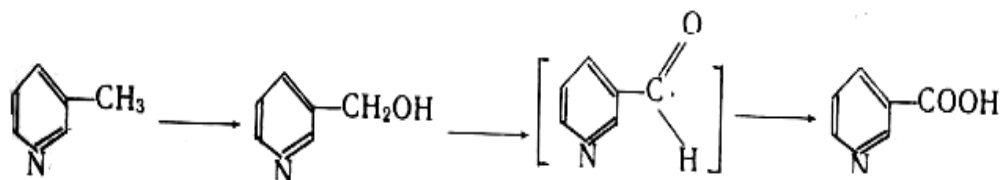
Sxemadan ko`rinib turibdiki, triptaminning dastlabki almashinuvi dezaminlanish reaksiyasidan boshlanadi. Indolil -3-sirka aldegiddan ham qaytarilish (triptofol), ham oksidlanish (ISK) mahsulotlari hosil bo`ladi. Keyingi bosqichda ISK oksidlanib 5-oksiindolilsirka kislotaga aylanadi. Jarayon odatdagi oziqa muhitida, ancha qisqa vaqt oralig`ida, osongina amalga oshadi.

Pirimidin hosilalarini mikrobiologik transformatsiyalash. Nikotin kislota va uning amidi (vitamin PP yoki B₅ vitamini) kimyoviy sintez yo`li bilan olinadi, lekin tegishli substratlardan foydalanib mikrobiologik transformatsiya uslubi yo`li bilan ham ajratib olish uslubi ishlab chiqilgan:





Nocardia produsenti tomonidan 3-metilpiridinni oksidlanishi dastlab spirt (3-oksimetil piridin), so`ng aldegid va nihoyat kislota hosil bo`lish orqali yuz berishi aniqlandi:



Bu jarayonlarni sanoat miqyosida amalga oshirish hali yo`lga qo`yilmagan bo`lsada, kelajakda kimyoviy transformatsiyani qisman bo`lsada mikrobiologik uslubda amalga oshirish imkoniyatlari yaratiladi.

BILIMNI SINAB KO`RISH UCHUN TEST SAVOLLARI

1. Biotexnologiyada qaysi tirik obyektlardan foydalaniladi?
 - A. Ho`kiz, arslon, zamburug`.
 - B. Odam, bakteriya, quyon
 - C. Zamburug`, qo`y, achitqi
 - D. Achitqi, bakteriya, tuban zamburug`lar.
2. Achitqini parafinlarda o`stirib olinadigan achitqili biomassani tarkibida qancha oqsil bo`ladi?
 - A. 40 %
 - B. 50 %
 - C. 60 %
 - D. 70 %
3. Metan va metanol muhitida o`stiriladigan bakterial biomassa tarkibidagi oqsilning miqdori qancha?
 - A. 30 %
 - B. 70 %
 - C. 60 %
 - D. 40 %
4. Almashinmaydigan aminokislotalar qaysi?
 - A. Lizin, metionin, treonin, triptofan.
 - B. Asparagin, glitsin, glutamin, prolin.
 - C. Prolin, serin, triptofan, fenilalanin.
 - D. Lizin, metionin, glitsin, alanin.
5. Biotexnologiyada mikroob-produsentni tanlashda qaysi fanlar yutug`iga tayaniladi?
 - A. Molekulyar biologiya, biokimyo, seleksiya, molekulyar genetika.
 - B. Genetika, tarix, gistologiya, umumiy biologiya.
 - C. Ornitologiya, fizika, molekulyar biologiya, seleksiya.
 - D. Filologiya, sitologiya, umumiy biologiya, tarix.
6. Almashinadigan aminokislotalar qaysi javobda to`g`ri berilgan?
 - A. Lizin, prolin, glitsin, glutamin kislota.
 - B. Asparagin, metionin, glutamin, serin,
 - C. Glitsin, glutamin, prolin, serin.
 - D. Serin, triptofan, izoleysin, sistein.
7. Tirik organizmlarning universal akkumulyatori nima?
 - A. Aminokislotalar.
 - B. Adenozintrifosfat.
 - C. Lipidlar.
 - D. Karbonsuvlar.

8. Biofaol moddalarga qaysi moddalar kiradi?
- A. Vitaminlar, fermentlar, gormonlar, antibiotiklar, aminokislotalar.
 - B. Karbonsuvlar, shakarlar, vitaminlar, karbonat anhidrid, suv.
 - C. Fermentlar, vitaminlar, oksigemoglobin, gemoglobin, osh tuzi.
 - D. Vitaminlar, fermentlar, ammiak, gormonlar, mineral fosfor.
9. Metionin ajratib olishda qaysi xomashyolardan foydalaniladi?
- A. Etanol, propandiol, karbonat anhidrid.
 - B. Propilen, etanol, vodorod sulfid.
 - C. Metanol, vodorod sulfid, karbonat anhidrid.
 - D. Propanol, metanol, vodorod sulfid.
10. Nima sababli D, L-shakldagi aminokislotalardan aralash holda bo`lganda tibbiy va boshqa maqsadlarda foydalanib bo`lmaydi?
- A. L-shakldagi aminokislotalar o`zlashtirilmaydi, ba`zilari zaharli ta`sir ko`rsatadi.
 - B. D, L-aminokislotalar aralashmasi bir yo`la sintezlanib, bir-biridan ajratib bo`lmaydi.
 - C. D-shakldagi aminokislotalar organizm tomonidan o`zlashtirilmaydi, ba`zilari esa zaharli ta`sirga ega.
 - D. Bu aminokislotalar bir-biriga nisbatan antogonistik ta`sirga egaligi sababli.
11. Triptofanni biosintezida qaysi xomashyo moddalardan foydalaniladi?
- A. Sirka kislota, chumoli kislota, sulfat kislota, kaliy ishqori, kaliy fosfat, siydikchil.
 - B. Asetaldegid, fosfat kislota, xlorid kislota, propion kislota, ammoniy xlorid, metil spirti.
 - C. Moy kislota, akril nitril, pirofosfat kislota, asetosirka kislota, etanol, propanol.
 - D. Indol, chumoli aldegid, dimetilamin, nitrometil atsetat, ammiak, natriy ishqori.
12. L-Glutamatni sintezida qaysi mahsulotlar manba vazifasini bajaradi?
- A. Kapron kislota, vodorod sulfid, pergidrol, ammiak, karbonat anhidrid, xlorid kislota.
 - B. Valerian kislota, karbonat anhidrid, vodorod peroksid, sulfat kislota, ammiak, kaliy ishqori.
 - C. Chumoli kislota, kaprin kislota, fosfat kislota, metionin, natriy ishqori, ammiak.
 - D. Akrilonitril, karbon II-oksidi, vodorod, sian kislota, ammiak, natriy ishqori.
13. L-Lizinni ajratib olishda qaysi moddalar xom-ashyo vazifasini bajaradi?
- A. Azot IV-oksidi, azot II -oksidi, suv, natriy ishqori, sulfat kislota, sirka aldegid, ammiak.
 - B. Siklogeksan, azot II-oksidi, azot IV-oksidi, xlorid kislota, ammiak, suv, indol,

C. Indol, siklogeksan, sirka kislota, propion kislota, formaldegid, suB.

D. Siklogeksanon, azot II-oksidi, azot IV-oksidi, suv, sirka anhidrid, vodorod, ammiak, natriy ishqori.

14. L-Lizinni enzimatik yo`l bilan ajratib olishda qaysi modda asosiy xom-ashyo hisoblanadi.

A. Benzol.

B. Piridin.

C. Piperidin.

D. Siklogeksanon.

15. Aminokislotalarni oqsil gidrolizatidan ajratib olinganda xom-ashyo sifatida nimadan foydalaniladi?

A. Ovqat qoldiqlari, sut kazeini, siydikchil.

B. Mochevina, oqova suvlar, bug`doy kleykovinasi.

C. Go`sht sanoati qoldiqlari, kepak, sirka kislota.

D. Go`sht sanoati qoldiqlari, sut kazeini, bug`doy kleykovinasi.

16. Qaysi aminokislotalarning D va L-shakllari odam va hayvonlar tomonidan bir xil o`zlashtiriladi?

A. Metionin, fenilalanin.

B. Lizin, tirozin.

C. Serin, glitsin.

D. Glitsin, metionin.

17. Pirouzum kislota qaysi aminokislotalarni biosintezlanishini dastlabki mahsuloti sifatida xizmat qiladi?

A. Asparagin, glutamin, valin.

B. Leysin, tirozin, arginin.

C. Valin, fenilalanin, serin.

D. Alanin, valin, leysin.

18. Qaysi aminokislotalarni biosintezida 3-fosfoglisarat asosiy manba vazifasini bajaradi?

A. Glutamin, glutamin kislota, asparagin.

B. Tirozin, asparagin, glitsin.

C. Sistin, tirozin, leysin.

D. Serin, glitsin, sistein.

19. Otquloq sirka kislota qaysi aminokislotalarni biosintezida asosiy manba vazifasini bajaradi?

A. Glitsin, alanin, serin, gistidin, izoleysin, fenilalanin.

B. Tirozin, triptofan, alanin, prolin, serin, oksiprolin.

C. Izoleysin, glutamin, glutamin kislota, asparagin, asparagin kislota, alanin.

D. Asparagin kislota, asparagin, metionin, lizin, treonin, izoleysin.

20. Alfa-keto-glutar kislota qaysi aminokislotalarning biosintezida dastlabki manba sifatida xizmat qiladi?
- A. Tirozin, glitsin, serin, alanin,
 - B. Metionin, glutamin kislota, gistidin, glitsin.
 - C. Gistidin, valin, leysin, treonin.
 - D. Glutamin kislota, glutamin, arginin, prolin.
21. Fosfoenolpiruvat+eritrozo-4-fosfat qaysi aminokislotalarni biosintezida dastlabki manba sifatida ishtirok etadi?
- A. Alanin, gistidin, fenilalanin.
 - B. Serin, glutamin kislota, asparagin.
 - C. Treonin, tirozin prolin.
 - D. Fenilalanin, tirozin, triptofan.
21. Nitratlar mikro suvo`tlari, zamburug`lar, ba`zi bakteriyalar uchun azot manbayi sifatida xizmat qilganda dastlab qanday shaklga o`tishi lozim?
- A. Tuz shakliga o`tishi.
 - B. Kislota shakliga o`tishi.
 - C. Ion shakliga o`tishi.
 - D. Qaytarilib ammiakka aylanishi.
22. Havodagi molekulyar azot mikro tomonidan o`zlatirilishida fermentativ jarayonning kechishi uchun muhitda qaysi mikroelement bo`lishi lozim?
- A. Mis.
 - B. Rux.
 - C. Temir.
 - D. Molibden.
23. Oltinugurtli aminokislotalar biosintezida ishtirok etuvchi sulfatlar dastlab qanday holatga o`tadi?
- A. Sulfit.
 - B. Nordon tuz.
 - C. O`rta tuz.
 - D. Sulfid.
24. Harorat rejimini o`zgartirish yo`li bilan produsent mutantni tanlashni qaysi mamlakat olimlari tavsiya qildilar?
- A. AQSH.
 - B. Germaniya.
 - C. Fransiya.
 - D. Yaponiya.
25. Prolinni ajratib olishda qaysi vitaminning miqdorini oshirish asosida ish ko`riladi?

- A. Retinol.
- B. Tiamin.
- C. Xolin.
- D. Biotin.

26. Qaysi aminokislotalarni biotexnologik yo`l bilan ajratib olish maqsadga muvofiq?

- A. Gidrofob.
- B. Gidrofil.
- C. Almashinadigan.
- D. Almashinmaydigan.

27. Sanoat miqyosida aminokislotalarni ajratib olishda qaysi texnologiyalardan foydalaniladi?

- A. Kolbada o`stirish va bir bosqichli uslub.
- B. Ikki bosqichli uslub va kristallizatsiyalash.
- C. Xromatografiya va bir bosqichli uslub.
- D. Bir bosqichli va ikki bosqichli uslub.

28. Lizin aminokislotalari qanday xossalarga ega?

A. Spirtida, efirda yaxshi eriydi, kislota, ishqorda erimaydi, 180 °C da parchalanib ketadi.

B. Spirtida efirda umuman erimaydi, ishqor, kislotalarda yaxshi eriydi, 185 °C da parchalanib ketadi.

C. Kislotalarda erimaydi, spirtida, efirda qiyin eriydi, ishqorda eriydi, 200 °C da parchalanib ketadi.

D. Kislota, ishqorda yaxshi, spirtida qiyin eriydi, efirda umuman erimaydi, 224 °C da parchalanib ketadi.

29. Lizinni sanoat miqyosida ajratib olishda azot manbai sifatida nimalar xizmat qiladi?

A. Nitrat kislota tuzlari, kepek, makkajo`xori ekstrakti, konserva zavod qoldiqlari, go`sht sanoati qoldiqlari

B. Nitrat va fosfat tuzlar, ammoniy karbonat, oziq-ovqat va non sanoati qoldiqlari, oqova suvlar.

C. Pivo sanoati qoldiqlari, ammoniy sulfat, natriy nitrat, kepek, kazein gidrolizatlar.

D. Ammoniy tuzlari, makkajo`xori ekstrakti, oziq-ovqat va non sanoati qoldiqlari, kazein gidrolizatlar.

30. Lizinni olishda nima sababdan kazein gidrolizati yaxshi samara beradi?

A. Chunki kazein muhitda erigan holda bo`ladi va yaxshi o`zlashtiriladi.

B. Chunki kazein arzon mahsulot bo`lib o`ni mug`itga ko`proq miqdorda kiritiladi.

C. Chunki kazein tez parchalanadi va produsent tomonidan tez o`zlashtiriladi.

D. Chunki kazein tarkibida produsent uchun kerak boʻlgan oʻsish omili, vitaminlar va aminokislotalar boʻladi.

31. Nima sababli lizinni ajratib olishda muhitga mikroelementlarni kiritmasa ham boʻladi?

A. Chunki bu biosintez jarayonida mikroelementlar ishtirok etmaydi.

B. Chunki bu biosintez jarayonida ishtirok etuvchi fermentlarning tarkibiga mikroelementlar kirmaydi.

C. Chunki mikroelementlar lizin biosinteziga xalaqit beradi.

D. Chunki oziqa muhitidagi makkajoʻxori ekstrakti va kazein gidrolizatlari tarkibida yetarli miqdorda mikroelementlar bor.

32. Lizin aminokislotasini biosintezida oziqa muhitiga qaysi makroelementlarni kiritish kerak?

A. K, Cl, Mn.

B. Na, K, St.

C. P, Br, J.

D. K, P, Mg.

33. Lizinni sanoat miqyosida ajratib olishda produsentni inokulyatorda va oʻstirish apparatida oʻstirganda oziqa muhitini pH va harorati qancha boʻlishi kerak?

A. pH 4,5-5,5 va harorat 35-38 °C.

B. pH 6,0-6,8 va harorat 32-40 °C.

C. pH 7,0-7,5 va harorat 22-28 °C.

D. pH 6,9-7,0 va harorat 28-32 °C.

34. Glutamin kislota qaysi guruhga kiradi?

A. Gidrofob (qutbsiz).

B. Gidrofil (qutbli).

C. Asosli (musbat zaryadli).

D. Nordon (manfiy zaryadli).

35. Nima sababdan natriy glutamat oziq-ovqat mahsulotlari tarkibiga qoʻshiladi?

A. Almashinmaydigan aminokislota boʻlgani va yogʻni oʻrningi bosganligi uchun.

B. Karbonsuvlarga aylanganligi va oqsil sintezini kuchaytirishi uchun.

C. Oqsil sintezini susaytirishi va karbonsuv sintezini kuchaytirishi uchun.

D. Ovqat moddalarini saqlanish muddatini oshirishi va uni shirinlik darajasini oshirganligi uchun.

36. Glutamin kislotani sanoat miqyosida ajratib olishda qaysi usmlublardan foydalaniladi?

A. Kimyoviy sintez mikrobiologik sintez bir bosqichli sintez.

B. Faqat ikki bochqichli biotexnologik sintez.

C. Bir bosqichli mikrobiologik sintez va kimyoviy sintez.

D. Akrilonitrildan kimyoviy va bir bosqichli hamda ikki bosqichli biotexnologik sintez.

37. Glutamin kislotanisanoat miqyosida sintezlashda quyidagi produsent: 1. *Corin. glutamicum*. 2. *Brev. flavum*. 3. *Micrococcus*. 4. *Microbacterium* lardan qaysilaridan foydalaniladi?

- A. 1, 2
- B. 1, 4
- C. 2, 3
- D. 3,4

38. Glutamin kislotani biosintezida qaysi vitaminning miqdori 1 litr reaksiyon muhit hisobiga 2-5 mkg dan oshmasligi kerak ?

- A. Retinol.
- B. Tiamin.
- C. Riboflavin.
- D. Biotin.

39. Reaksiyon muhitga 1 litr hisobiga benzilpenitsillinning kaliyli tuzidan 4-6 mingdan bir birlik qo`shish muhitdagi aminokislota miqdorini 15-45 % ga oshiradi, bu qaysi aminokislota?

- A. Lizin.
- B. Alanin.
- C. Serin.
- D. Glutamin kislota.

40. Glutamin kislotani bir bosqichli uslubda ajratib olishda biosintez qanday sharoitda olib boriladi?

- A. Apparatni 0,5 hajmda to`ldirilib, 30-32 soat davomida, 28-30⁰C da.
- B. Apparatni 0,9 hajmda to`ldirilib, 24 soat davomida, 35-40⁰C da.
- C. Apparatni 0,75 hajmda to`ldirilib, 30-32 soat davomida, 20-22⁰C da.
- D. Apparatni 0,7 hajmda to`ldirilib, 42-52 soat davomida, 28-30⁰C da.

41. Tayyor glutamin kislota izoelektrik nuqtada qanday sharoitda cho`ktirib ajratiladi?

- A. pH 7,0 da va 0⁰C gacha sovitib.
- B. pH 5,0 da va 4⁰C gacha sovitib.
- C. pH 4,0 da va 1-2⁰C gacha sovitib.
- D. pH 3,2 da va 4-15⁰C gacha sovitib.

42. Standart talabga muvofiq ajratib olingan glutamin kislota qanday talabga javob berishi lozim?

A. Asosiy modda 64 %, natriy xlophing miqdori 6 % dan kam, namlik 10 %, umumiy azotning miqdori 5,02 %.

B. Asosiy modda 84 % natriy xlophing miqdori 3 % dan kam, namlik 8 %, umumiy azotning miqdori 6,02 %.

C. Asosiy modda 74 %, natriy xlorid miqdori 5 % dan kam, namlik 2 %, umumiy azotning miqdori 6,02 %.

D. Asosiy modda 94 %, natriy xlorid miqdori 5 % dan kam, namlik 1 %, umumiy azotning miqdori 7,02 %.

43. Glutamin kislotani ikki bosqichli uslubda ajratib olish ikki variantda amalga oshiriladi, ular qaysi uslublar?

A. 1-nchi variant-dekarboksillanish va 2-nchi variant-qayta aminlanish.

B. 1-nchi variant-qaytariluvchi aminlanish va 2-nchi variant-dekarboksillanish.

C. 1-nchi variant-oksidlanish va 2-nchi variant-qayta aminlanish

D. 1-nchi variant-qayta aminlanish va 2-nchi variant-qaytariluvchi aminlanish.

44. Triptofanni bir bosqichli biosintezlashda qaysi produsent-mikroorganizmdan foydalaniladi?

A. *E. coli*.

B. *Pseudomonas*.

C. *C. utilis*.

D. *Bac. subtilis*.

46. Triptofanni ikki bosqichli uslubda biosintezlashda qaysi produsentdan foydalaniladi?

A. *Pseudomonas*.

B. *E. coli*.

C. *Bac. subtilis*.

D. *C. utilis*.

47. Antibiotik moddalar zanjirining tuzilishiga qarab qanday guruhlarga bo`linadi?

A. Karbosiklik, monosiklik, xinoid, polipeptid.

B. Qutbli, gidrofob, xinon, peptid.

C. Qutbsiz, sikloparafin, aromatik, asiklik.

D. Asiklik, alisiklik, aromatik, peptid.

48. Geterosiklik antibiotiklarning geterosiklida qaysi elementlar bo`lishi mumkin?

A. Oltingugurt va vodorod.

B. Metal va azot.

C. Fosfor va oltingugurt.

D. Kislorod va azot.

49. Sanoat miqyosida ishlab chiqariladigan yem-oziqaga qo`shiladigan antibiotiklar qanday xususiyatlarga ega?

A. Terapiyada qo`llaniladi, qonga so`riladi, strukturaviy o`zgarishlarga duch keladi, allergiyani keltirib chiqarmaydi.

B. Juda achchiq, qonga so`rilmaydi, strukturasi o`zgaradi, allergiyani keltirib chiqaradi.

C. Juda shirin ta`mli, suvda erimaydi, qonga so`riladi, xush bo`y hidli.

D. Terapiyada qo`llanilmaydi, qonga so`rilmaydi, strukturasi o`zgartirmaydi, allergiyani keltirib chiqarmaydi.

50. yem-oziqaga qo`shiladigan antibiotik preparatlar tarkibida antibiotikdan tashqari yana qanday moddalar bo`ladi?

- A. Shakarlar, gormonlar.
- B. Karbonsuvlar, fermentlar.
- C. Fermentlar, polivitaminlar.
- D. Aminokislotalar, fermentlar.

51. Fitopatogenlarga qarshi kurashda qaysi antibiotiklar ko`p ishlatiladi?

- A. Tetrosiklin, polimitsin, nizin.
- B. Nizin, xlortetrosiklin, trixotsetin.
- C. Trixotsetin, nizin, tetrosiklin.
- D. Fitobakteromitsin, trixotsetin, polimitsin.

52. Konservlashda eng samarali antibiotik qaysi?

- A. Tetrosiklin.
- B. Trixotsetin.
- C. Xlortetraiklin.
- D. Nizin.

53. Tetratsiklin qanday tabiatga ega?

- A. Asosli.
- B. Kislotali.
- C. Neytral.
- D. Amfoter.

54. Tetratsiklin qaysi pH chegarasida eriydi?

- A. pH 4,0 va 6,0 chegarasida.
- B. pH 1,0 va 7,0 chegarasida.
- C. pH 5 dan past va dan yuqori..
- D. pH 2 dan past va 9 dan yuqori.

55. Biovit-20, biovit-40, biovit-80 preparatlari tarkibida o`zaro mos holda mkg hisobida qanchadan vitamin V_{12} bo`ladi?

- A. 1,3 va 5 mkg.
- B. 2,3 va 4 mkg.
- C. 5,6 va 8 mkg.
- D. 3,5 va 8 mkg.

56. Chorvachilikda ishlatiladigan oksitetrasiklinni qanday shakllarda ishlab chiqariladi?

- A. Biovit-20, terravit-5.
- B. Terravit-10, biovit-40

- C. Terravit-50, biovit-80.
- D. Terravit-E, terravit-EO.

57. Terravitni normasini belgilashda hayvon oziqasining 1 tonnasiga qanchadan terravit preparati qo`shiladi?

- A. 0,5-1 kg.
- B. 200-250 g.
- C. 5-8 g.
- D. 15-20 g.

58. Oksitetrasiklinning biosintezi qanday haroratda va qancha davomiylikda o`tkaziladi?

- A. 20-22⁰C va 90-100 soatda.
- B. 18-25⁰C va 65-70 soatda.
- C. 23-25⁰C va 48-56 soatda.
- D. 26-28⁰C va 100-120 soatda.

59. Yem-oziqa preparati tarkibiga kiradigan 7-*xlortetrasiklin* va 8-*oksitetrasiklin*larning tarkibida vitamin V₁₂ ni hosil bo`lishini kuchaytirish uchun qaysi tuzdan 1 gramm qo`shish kerak?

- A. NaCl
- B. KCl
- C. MgCl
- D. CoCl₂

60. *Xlor tetrasiklin*ni yem-oziqa preparatini sanoat miqyosida ajratib olishda biosintez jarayonini nihoyasiga etganini qaysi ko`rsatkichga qarab aniqlanadi?

- A. Muhitning o`ta sho`rlaShuviga qarab.
- B. Muhit pH ning 5-6 bo`lishiga qarab.
- C. Muhit pH ning 8,2-8,5 bo`lishiga qarab.
- D. Muhit pH ning 6,9-7,2 bo`lishiga qarab.

61. *Basitrisin* antibiotigini tabiatda necha xili uchraydi?

- A. 12.
- B. 6.
- C. 8.
- D. 10.

62. *Basitrisin*ning samarasi qaysi qatorda to`g`ri ko`rsatilgan?

A. Hayvonning ishtahasini oshiradi, vaznini 15-27 % ga oshiradi, serpusht qiladi.

B. Hayvonni o`shishini jadallashtiradi, oziqa sarfini 5-10 % ga kamaytiradi, kasalliklardan muhofaza qiladi.

C. Hayvonni yo`talini qoldiradi, mahsuldorligini oshiradi, harakatchan qilib qo`yadi.

D. Hayvon vaznini 15-17 % gacha oshiradi, yem-ozuqa sarfini kamaytiradi, hayvon va parranda o'limini 5-10 % ga kamaytiradi.

63. Grizin preparatini ajratib olishda harorat, davomiylik va muhit pH qanday bo'lishi kerak?

- A. 20-22⁰C;24 soat; pH 5,5-5,6.
- B. 20-22⁰C;44 soat; pH 6,0-6,2.
- C. 20-22⁰C;34 soat; pH 7,9-9,0.
- D. 20-22⁰C;24 soat; pH 6,8-7,3.

64. Alfa-taloza va N-metil-2-dezoksisistreptamin qaysi antibiotikning tarkibiga kiradi?

- A. Grizinni.
- B. Basitromisinni.
- C. Tetrasiklinni.
- D. Gigromitsin B ni.

66. Gigromitsin B ni ajratib olishda qanday sharoitlarda ish ko'riladi?

- A. 25⁰C; pH 6,5-7,0; 5,6 kun.
- B. 22⁰C; pH 6,0-6,8; 3,4 kun.
- C. 20⁰C; pH 6,5-7,0; 6,7 kun.
- D. 28⁰C; pH 7,6-7,8; 8,9 kun.

67. Fitobakteriomitsin tarkibiga necha xil komponent kiradi va kimyoviy xossasi jihatidan qanday tabiatli modda?

- A. Tarkibiga 5 ta komponent kiradi va neytral modda.
- B. Tarkibiga 6 ta komponent kiradi va nordon modda.
- C. Tarkibiga 9ta komponent kiradi va tuzli modda.
- D. Tarkibiga 7 ta komponent kiradi va ishqoriy modda.

68. Trixositinni biosintezi qachon nixoyasiga etdi deb hisoblanadi?

- A. Shakar konsentratsiyasi 0,6-0,8 %; muhit pH 6,4-6,8; antibiotik faolligi 200-300mkg/ml bo'lganda.
- B. Shakar konsentratsiyasi 0,3-0,4 %; muhit pH 5,3-5,6; antibiotik faolligi 300-400 mkg/ml bo'lganda.
- C. Shakar konsentratsiyasi 0,2-0,4 %; muhit pH 7,0-7,1; antibiotik faolligi 200-250mkg/ml bo'lganda.
- D. Shakar konsentratsiyasi 0,1-0,2 %; muhit pH 6,4-6,8; antibiotik faolligi 300-400mkg/ml bo'lganda.

69. *Bacillus thuringiensis* negizida qaysi preparatlar ishlab chiqariladi?

- A. Boverin, entobakterin-3, virin-TIQK, virin-KKE.
- B. Virin-TIQK, virin-KKE, entobakterin-3, toksobakterin.
- C. Insektin, boverin, toksobakterin, virin-KKE.
- D. Endobakterin-3, dendrobatsillin, insektin, toksobakterin.

70. *Beauveria bassiana* negizida qaysi preparat ishlab chiqariladi?
A. Insektin.
B. Entobakterin.
C. Virin-TIQK.
D. Boverin.
71. Yadro poliedrozi virusi negizida qaysi preparatlar ishlab chiqariladi?
A. Dendrobatsillin, virin-KKE.
B. Boverin, insektin.
C. Entobakterin-3, insektin.
D. Virin-TIQK, virin-KKE.
72. Alfa-ekzotoksin yoki fosfolipaza qanday produsent mahsuloti?
A. *E. coli* mahsuloti
B. *Sereviseae* mahsuloti
C. Mog`or zamburug`i mahsuloti
D. S bakteriyalarning o`sayotgan hujayralari mahsuloti.
73. Entomopatogen bakteriyalarni sanoat miqyosida o`stirishda harorat va fermentatsiya davomiyligi qanday bo`ladi?
A. 22-24⁰C va 72-75 soat.
B. 20-22⁰C va 75-85 soat.
C. 32-36⁰C va 50-55 soat.
D. 28-30⁰C va 35-40 soat.
74. Ektobakterinni 1 gektar poliz va 1 gektar bog` maydoniga sepish miqdori qancha?
A. 4-5 kg va 8-9 kg.
B. 0,5-1,0 kg va 1,0-2,0 kg.
C. 10,0-12,0 kg va 8,0-9,0 kg.
D. 1,0-3,0 kg va 3,0-5,0 kg.
75. Boverin ajratib olishda «ekish» materialini olish va fermentyorda asosiy mahsulotni ajratib olish sharoitlari o`zaro mos holda qanday bo`ladi?
A. 20-22⁰C; 1 kun va 25-26⁰C; 2 kun.
B. 23-25⁰C; 30 soat va 23-25⁰C; 2-3 kun.
D. 25-28⁰C; 25-28 soat va 25-28⁰C; 3-4 kun.
76. Boverinni unumi ko`proq ishlab chiqarish uslubi–kombinatsiyalangan uslubda ajratib olish necha bosqichdan iborat bo`ladi?
A. 4.
B. 10.
C. 5.
D. 6.

77. Virus tabiatli entomopatogen preparatlarning o`ta maxsusligi nimada?
A. O`ziga xos pH ga egaligi.
B. Suvda eruvchanligi.
C. Ma`lum harorat chegarasida ta`sir etishi.
D. Ma`lum hashorat turigagina ta`sir etishi.
78. Virin-KKE, virin-TIQK qaysi hashoratlarga ta`sir ko`rsatadi?
A. May qo`ng`izi, ko`sak qurti.
B. Karam kapalagi, may qo`ng`izi.
C. Ko`sak qurti, toq ipak qurti kapalagi.
D. Karam kapalagi, toq ipak qurti kapalagi.
79. Virin-AOK qaysi hashoratga qarshi kurashda ishlatiladi?
A. May qo`ng`izi.
B. Toq ipak qurti kapalagi.
C. Karam kapalagi.
D. Amerika oq kapalagi.
80. Bakterial o`g`itlar jumlasiga kiradigan moddalarni to`g`ri tanlang.
A. Nitragin, boverin, endotoksin.
B. Azotobakterin, ekzotoksin, boverin.
C. Fosfobakterin, beta-ekzotoksin, azotobakterin.
D. Nitragin, azotobakterin, fosforobakterin.
81. Dukkaklilar ildizida yashovchi atmosfera azotini o`zlashtiruvchi bakteriyalar qaysi avlodga mansub?
A. *Eisheria*.
B. *Bacillus*.
C. *Acetobacter*.
D. *Rhizobium*.
82. Nitragin preparatini qo`llash dukkaklilar ilgari ekilgan va yangi ekilgan maydonlarda o`zaro mos holda hosildorlikni qanchaga oshiradi?
A. 10-20 % va 50 % ga
B. 12-22 % va 70 % ga.
C. 40-45 % va 80 % ga.
D. 15-25 % va 100 % ga.
83. Azotobakter negizida tayyorlangan azotobakterin qanday biofaol moddalarni hosil bo`lishini ta`minlaydi?
A. Fungisidlar, oqsillar, geteroauksin, karbonsuB.
B. Karbonsuvlar, vitaminlar, gibberilin, yog`lar.
C. Oqsil, karbonsuvlar, yog`lar, vitaminlar.
D. Vitaminlar, geteroauksin, gibberilin, fungisidlar.

84. Azotobakteridan foydalanish o`simliklarning hosildorligini qanchaga oshiradi?
- A. 5-8 %.
 - B. 8-9 %.
 - C. 25-35 %
 - D. 10-15 %.
85. Fosfobakteridan foydalanish hosildorlikni qanchaga oshiradi?
- A. 5 %.
 - B. 16 %.
 - C. 8 %.
 - D. 10 %.
86. Fermentlar nechta sinfga bo`linadi?
- A. 5ta.
 - V .8 ta.
 - C. 4 ta.
 - D. 6 ta.
87. Qaysi sinfga mansub fermentlar nogidrolitik yo`l bilan qo`sh bog` hosil bo`lish reaksiyalarini katalizlaydi?
- A. Oksireduktazalar.
 - B. Transferazalar.
 - C. Izomerazalar.
 - D. Liazalar.
88. Xilma xil guruhlarni ko`chirish reaksiyalarini katalizlovchi fermentlar qaysilar?
- A. Hidrolazalar.
 - B. Sintetazalar.
 - C. Liazalar.
 - D. Transferazalar.
89. Pepsin va tripsin fermentlari o`zaro mos holda qaysi aminokislotalar o`rtasidagi bog`larni uzadi?
- A. Hidrofob va asosli.
 - B. Hidrofil va aromatik.
 - C. Nordon va gidrofil.
 - D. Aromatik va asosli.
90. Peptidazalar qanday maqsadlarda foydalaniladi?
- A. Mevadan shirani ajratish, terini oshlash, non pishirish.
 - B. Go`sht qoldiqlariga ishlov berish, vinoni achitish, mevadan shakar ajratib olish.
 - C. Terini oshlash, meva shiralarini tayyorlab konservalash, vino quyqalarini yo`qotish.

D. Zig`irga ishlov berish, vinoni tindirish, meva sharbatlarini tayyorlab konservalash.

91. Lipazani sintezlanishida induktordan foydalaniladi, buning uchun induktor sifatida muhitga nima qo`shish kerak?

- A. Bug`doy maysasi ekstrakti.
- B. Arpa maysasi ekstrakti.
- C. Achitqi ekstrakti.
- D. Kashalot yog`i.

92. Fermentlarni ajratib olishda fermentyorda "ekish materiali" necha % hajmni tashkil qiladi?

- A. 5 %.
- B. 3 %.
- C. 12 %.
- D. 10 %.

93. Fermentlarni mikrobiologik sintezlashda apparatlar va kommunikatsiyalar qanday haroratda sterilizatsiyalanadi?

- A. 100-110⁰C.
- B. 90-110⁰C.
- C. 80-105⁰C.
- D. 120-140⁰C.

94. Ferment produsentlari mezofil mikroorganizmlar hisoblanadi, ular uchun optimum harorat qanday?

- A. 18-20⁰C.
- B. 16-26⁰C.
- C. 36-40⁰C.
- D. 22-32⁰C.

95. Fermentlarni sintezlanishini mikrobiologik uslub asosida amalga oshirganda substrat sarfi koeffitsiyenti taxminan qancha bo`ladi?

- A. 0,50-0,65.
- B. 0,65-0,68.
- C. 0,90-0,95.
- D. 0,75-0,80

96. Spirt ishlab chiqarishda bir tonna kraxmalni shakarga aylantirish uchun qancha miqdorda mog`or zamburug`i kerak bo`ladi?

- A. 0,5 kg.
- B. 1,0 kg.
- C. 10 kg.
- D. 5 kg.

97. Ferment preparatlaridan tozalamasdan to`g`ridan-to`g`ri foydalaniladigan sanoat qaysi?
- A. Oziq-ovqat va farmasevtika.
 - B. Teri va oziq-ovqat.
 - C. Konserva va to`qimachilik.
 - D. Teri va spirt.
98. Qaysi davrdan boshlab steroid molekulasini mikrobiologik transformatsiyalashga e`tibor kuchaydi?
- A. Siklopentanpergidrofenantren xalqasini tuzilishi aniqlangandan keyin.
 - B. Steroid gormonlarning formulasi aniqlangandan keyin.
 - C. Xol kislotani dezoksixol kislotaga aylanishi kashf qilingandan keyin.
 - D. Mikrobiologik yo`l bilan steroidga gidroksil kiritishga erishilgandan keyin.
99. *Rhiz. nigricans*-produsenti qaysi steroidni gidroksilli transformatsiyalab qanday mahsulotga aylantiradi?
- A. Xolesterinni vitamin D ga.
 - B. Xol kislotani dezoksixol kislotaga.
 - C. Xolesterinni ergosteringa.
 - D. Progesteronni 11-alfa-gidroksiprogesteronga.
100. Sterin va steroid qanday farqlanadi?
- A. Sterin yog` modda, steroid uni spirti.
 - B. Sterin siklopentanpergidrofenantrenli modda, steroid uni spirti.
 - C. Sterin aldegid, steroid uni kislotasi.
 - D. Sterin siklik spirt, steroid uni murakkab efiri.
101. Ergosterin, stigmosterin va sitosterinlar qaysi qaysi organizmlarda uchraydi?
- A. Mikroorganizmlar.
 - B. Hayvonlar.
 - C. Zamburug`lar.
 - D. O`simliklar.
102. 4-pregnen-17alfa-diol-3,20-dion (Reyxshteyn S moddasi) qaysi sterinlarning biosintezida dastlabki mahsulot sifatida ishtirok etadi?
- A. VitaminD, xol kislotasi, kortizon.
 - B. Ergosteron, dezoksixol kislotasi, 11-alfa-gidroksiprogesteron.
 - C. 11-alfa-gidroksiprogesteron, vitaminD, gidrokortizon.
 - D. Gidrokortizon, kortizon, prednizolon.
103. Mikroorganizmlar asosan siklopentanpergidrofenantrenning qaysi o`rinlaridagi karbon atomlari vodorodlarini degidrogenlaydi?
- A. 5-6-nchi va 9-10-nchi.
 - B. 3-4-nchi va 11-12-nchi.
 - C. 1-2-nchi va 8-9-nchi.

D. 1-2-nchi va 4-5-nchi.

104. Steroidlarni mikrobiologik transformatsiyalashda qaysi harorat chegarasida ish ko`riladi?

- A. 22-42⁰C.
- B. 18-22⁰C.
- C. 36-38⁰C.
- D. 24-33⁰C.

106. Immobilizatsiyalangan mikroorganizmlar qaysi reaksiyalarni amalga oshiradi?

- A. Oksidlanish, qayta oksidlanish, dekarboksillanish.
- B. Dekarboksillanish, gidroksillanish, qayta aminlanish.
- C. Qayta dezaminlanish, atsetillanish, metillanish.
- D. Degidrogenlanish, qaytarilish, gidroksillanish.

107. Karbonsuvlarning qaysi transformatsiyalanish o`zgarishlari mavjud?

- A. Gidroksillanuvchi, aminlanuvchi, qayta aminlanuvchi transformatsiyasi.
- B. Metillanuvchi, aminlanuvchi, karboksillanuvchi transformatsiyasi.
- C. Gidroksillanuvchi, oksidlanuvchi, aminlanuvchi transformatsiyasi.
- D. Degidrogenlanish, qaytarilish, gidroksillanish transformatsiyasi.

108. Ksilozani ksilitga aylanishini qaysi produsent amalga oshiradi?

- A. *E. coli*.
- B. *Bac.thuringiensis*.
- C. *Brev.flavum*.
- D. *C. utilis*.

TALABA O`Z-O`ZINI BAHOLASH UCHUN TUZILGAN TEST VARIANTLARI

VARIANT – I

Ko`p tanlov javobli test topshiriqlarining shakllari

- Teng nisbatda tog`ri va noto`gri javoblardan iborat topshiriqlar (1,2,3,4,5-topshiriqlar).
- Qarama-qarshi tushunchalardan iborat juft topshiriqlar (6-topshiriq).
- O`zaro mos keladigan tushunchalarni aniqlash topshiriqlari (7,8-topshiriqlar).

Ko`p tanlov javobli test topshiriqlari (n=50)

- Biotexnologik jarayonlarda qaysi organizmlardan obyekt sifatida foydalaniladi?
A – achitqilar; B – sig`irlar; C – zamburug`lar; D – qo`ylar; E – odamlar; F – bakteriyalar.
(3)
- Almashinmaydigan aminokislotalar qaysilar?
A – glitsin; B – lizin; C – treonin; D – prolin; E – serin; F – metionin.
(3)
- Metionin aminokislotasini ajratib olishda qaysi xomashyo manbalaridan foydalaniladi?
A – etanol; B – propilen; C – karbonat angidrid; D – propanal; E – vodorod sulfid; F propandiol.
(3)
- Qaysi aminokislotalarning D va L-shakllari odam va hayvonlar tomonidan bir xil o`zlashtiriladi?
A – lizin; B – glitsin; C – metionin; D – serin;
(2)
- Qaysi aminokislotalar biosintezida 3-fosfoglitserat asosiy manba vazifasini bajaradi?
A – serin; B – glutamin; C – asparagin; D – glitsin; E – sistein; F - leysin.
(3)
- Quyidagi aminokislotalar orasidan ularning biosintezida piruvat (1), 3-fosfoglitserat (2), otquloq sirka kislota (3), alfa-ketoglutar kislota (4), fosfoenol piruvat-eritrozo-4-fosfat (5) lar asos modda hisoblanadiganlarni alohida-alohida qilib ajrating.

A – alanin; B – serin; C – asparagin; D – glutamin; E – fenilalanin; F – valin; H – glitsin; I – metionin; J – arginin; K – tirozin.

1. (2)

2. (2)

3. (2)

4. (2)

5. (2)

7. Quyidagi entomapatogen preparatlar va ularning olinish manbalariga qarab mos holda juftlang.

A – boverin; B – insektin; C – virin-EKS.

1. Bakteriyalar asosida; 2. Viruslar asosida; 3. Zamburug`lar asosida.

A -; B -; C -

8. Quyidagi bakterial o`g`itlar va ularni olinishini ta`minlab beruvchi mikroorganizmlarga qarab mos holda juftlang.

A – nitragin; B – azotobakterin; C – fosfobakterin.

1. *Bacillus megaterium*; 2. *Rhizobium* avlodi; 3. *Azotobacter chroococcum*.

A -; B -; C -

Ko`p tanlov javobli test topshiriqlariga javob berish uchun matrisa (qolip)

1. (3)

2. (3)

3. (3)

4. (2)

5. (3)

6. 1. (2)

2. (2)

3. (2)

4. (2)

5. (2)

7. A - ; B - ; C - .

8. A - ; B - ; C - .

Talabaning o`z-o`zini baholash formulasi

$$X = \frac{C \cdot \sum (A+B)}{C} \cdot D$$

Bunda:

X – talaba bilimiga qo`yilgan baho (ball);

C – test topshiriqlari uchun lozim bo`lgan barcha tog`ri javoblar soni;

- D – talaba olishi mumkin boʻlgan eng yuqori ball;
A – topshiriq boʻyicha talaba koʻrsatgan notogʻri javoblar soni;
B – topshiriq boʻyicha talaba koʻrsata olmagan togʻri javoblar soni;
Σ – umumlashtirish belgisi.

VARIANT – II

Koʻp tanlov javobli test topshiriqlarining shakllari

- Teng nisbatda togʻri va notoʻgri javoblardan iborat topshiriqlar (1,2,3 - topshiriqlar).
- Qarama-qarshi tushunchalardan iborat juft topshiriqlar (4,5-topshiriq).
- Oʻzaro mos keladigan tushunchalarni aniqlash topshiriqlari (6,7,8-topshiriqlar).

Koʻp tanlov javobli test topshiriqlari (n=50)

- Biofaol moddalarga qaysi moddalar kiradi?
A – ammiak; B – vitaminlar; C – fermentlar; D – suv; E – karbonat angidrid;
F – gormonlar; H – antibiotiklar; I – kislotalar.
(4)
- Almashinadigan aminokislotalar qaysilar?
A – lizin; B – metionin; C – glitsin; D – glutamin; E – treonin; F – prolin;
H – triptofan; I - serin.
(4)
- L-alfa-amino-epsilon-kaprolaktamning gidrolazasini ishlab chiqaruvchi mikroorganizmlarni aniqlang?
A – *Cryptococcus*; B – *Achromobacter*; C – *Flaviumbacter*; D – *Candida*.
(2)
- Quyidagi moddalar orasidan L-glutamat (1) va L-lizin (2) sintezida ishtirok etuvchi moddalarni alohida-alohida qilib ajrating.
A – akronitril; B – siklogeksanon; C – karbon-III-oksidi; D – azot-II-oksidi;
E – sianid kislota; F – suv.
1. (3)
2. (3)
- Quyidagi entomopatogen preparatlarning *Bacillus thuringiensis* (1), *Beauveria bassiana* (2) va *yadro poliedrozi* (3) asosida ishlab chiqarilishiga qarab alohida-alohida qilib ajrating.
A – enterobakterin; B – boverin-20; C – boverin-40; D – virin-ENSH; E – toksobakterin; F – virin-EKS.
1. (2)
2. (2)

3. (2)

6. Quyidagi hususiyatlar va ularni o`zida ifodalaydigan fermentlarni mos holda juftlang.

A – aromatik aminokislotalar orasidagi bo`glarni uzadi; B – vinoni tindirishda foydalaniladi; C – sintezlanishida kasholat yog`idan foydalaniladi; D – nogidrolitik yo`l bilan qo`shbog` hosil bo`lish reaksiyasini katalizlaydi.

1. Liaza; 2. pepsin; 3. peptidaza; 4. lipaza.

A -; B -; C -; D -

7. Quyidagi antibiotiklar va ularni qaysi guruh moddalari ekanligiga qarab mos holda juftlang.

A – basitrin; B – grizin; C – gigromitsin B; D – trixotetsin.

1. kislorod tutuvchi; 2. streptotritsinlar; 3. karbonsuv komponentli; 4. batsixilinlar.

A -; B -; C -; D -

8. Quyidagi aromatik aminokislotalarning mutant produsentlarini ajratib olish bo`yicha olib boriladigan ishlarni amalga oshiruvchi mikroorganizmlarni turlari va oilalari bo`yicha mos holda juftlang.

A – *B. flavum*; B – *B. subtilis*; C – *E. coli*.

1. korinebakteriyalar; 2. enterobakteriyalar; 3. batsillalar.

A -; B -; C -

Ko`p tanlov javobli test topshiriqlariga javob berish uchun matrisa (qolip)

1. (4)

2. (4)

3. (2)

4. 1. (3)

2. (3)

5. 1. (2)

2. (2)

3. (2)

6. A - ; B - ; C - ; D - .

7. A - ; B - ; C - ; D - .

8. A - ; B - ; C - .

Talabanning o`z-o`zini baholash formulasi

$$X = \frac{C * \sum (A+B)}{C} * D$$

Bunda:

X – talaba bilimiga qo`yilgan baho (ball);

C – test topshiriqlari uchun lozim bo`lgan barcha tog`ri javoblar soni;

D – talaba olishi mumkin bo`lgan eng yuqori ball;

A – topshiriq bo`yicha talaba ko`rsatgan notog`ri javoblar soni;

B – topshiriq bo`yicha talaba ko`rsata olmagan tog`ri javoblar soni;

Σ – umumlashtirish belgisi.

VARIANT – III

Ko`p tanlov javobli test topshiriqlarining shakllari

- Teng nisbatda tog`ri va noto`gri javoblardan iborat topshiriqlar (1,2,3,4,5-topshiriqlar).
- Qarama-qarshi tushunchalardan iborat juft topshiriqlar (6-topshiriq).
- O`zaro mos keladigan tushunchalarni aniqlash topshiriqlari (7,8-topshiriqlar).

Ko`p tanlov javobli test topshiriqlari (n=50)

- Aminokislotalarni oqsil gidrolizatlaridan ajratib olishda quyidagi xomashyo manbalaridan qaysilaridan foydalaniladi?
A – go`sht sanoati qoldiqlari; B – suv; C – sut kazeini; D – bug`doy kleykovinasi; E – sirka kislota; F – oqova suvlar.
(3)
- Triptofan biosintezida qaysi xomashyo moddalardan foydalaniladi?
A – sirka kislota; B – chumoli kislota; C – indol; D – chumoli aldegid;
E – fosfat kislota; F – ammiak.
(3)
- Pirouzum kislota qaysi aminokislotalarni biosintezlanishida dastlabki mahsulot sifatida xizmat qiladi?
A – asparagin; B – valin; C – alanin; D – leysin; E – fenilalanin;
F - arginin.
(3)
- Lizin aminokislotasini sintezlashda ozuqa muhitiga qaysi mikroelementlarni kiritish kerak?
A – K; B – Cl; C – P; D – Mg; E – Br; F – Mn.
(3)
- Antibiotik moddalar zanjirining tuzilishiga qarab qanday guruhlariga bo`linadi?
A – xinoid; B – qutbli; C – gidrofob; D – siklik; E – alisiklik;
F – aromatik; H – peptid; I – qutbsiz.
(4)

6. Quydagi preparatlar orasidan virusli (1), zamburug`li (2), bakterial (3), va bakterial o`g`it (4) larni alohida-alohida qilib ajrating.
 A – ektobakterin; B – nitragin; C – boverin; D – virin-ENSH; E – virin-AOK; F – azotobakterin; H – fosfobakterin; I – ekzotoksin.
 1. (2)
 2. (1)
 3. (2)
 4. (3)
7. Sanoat ahamiyatiga ega bo`lgan steroidlarning mikrobiologik transformatsiyasi natijasida olingan mahsulotlar va ularni transformatsiyalanishini ta`minlab beradigan mikroorganizmlarni mos holda juftlang.
 A – 11-alfa-gidroksiprogesteron; B – gidrokortizon; C – 9-alfa-ftor,16-alfa gidroksikortizol; D – prednizol; E - androstadien.
 1. *Curvularia lunata*; 2. *Rhizopus nigricans*; 3. *Streptomyces rosechromogenius*; 4. *Arthrobacter simplex*; 5. *Mycobacterium sp* .
 A -; B -; C -; D -; E -
8. Quydagi biovit va ularning 1 gr miqdoriga tog`ri keladigan vitamin B₁₂ miqdorini mos holda juftlang.
 A – biovit-20; B – biovit-40; C – biovit-80.
 1. 8 mkg; 2. 5 mkg; 3. 3 mkg.
 A -; B -; C -

Ko`p tanlov javobli test topshiriqlariga javob berish uchun matrisa (qolip)

1. (3)
 2. (3)
 3. (3)
 4. (2)
 5. (4)
 6. 1. (2)
 2. (1)
 3. (2)
 4. (3)
 7. A - ; B - ; C - ; D - ; E - .
 8. A - ; B - ; C - .

Talabaning o`z-o`zini baholash formulasi

$$X = \frac{C * \sum (A+B)}{C} * D$$

Bunda:

X – talaba bilimiga qo`yilgan baho (ball);

- C – test topshiriqlari uchun lozim bo`lgan barcha tog`ri javoblar soni;
- D – talaba olishi mumkin bo`lgan eng yuqori ball;
- A – topshiriq bo`yicha talaba ko`rsatgan notog`ri javoblar soni;
- B – topshiriq bo`yicha talaba ko`rsata olmagan tog`ri javoblar soni;
- Σ – umumlashtirish belgisi.

ATAMALAR

Avtonom plazmidlar	- asosiy xromosomaga birika olmaydigan va asosiy xromosomadan mustaqil ravishda o`z-o`zidan replikatsiya qiladigan halqasimon DNK molekulalari.
Agrobakterium	- o`simliklarni zararlantirganda shish hosil qiluvchi tuproq bakteriyalari.
Aminokislotalar	- tarkibida amino va karboksil guruhlar mavjud bo`lgan organik birikmalar.
Antigen	- hujayraga kirganda antitana hosil qiluvchi, organizm uchun yot bo`lgan molekulalar.
Antitana	- ishlab chiqariladigan immunoglobulin tabiatli murakkab oqsil molekulasi.
Azotobakterin	- tuproq azotobakteriyalarining hayotiy faoliyati asosida yaratilgan bakterial o`git turi.
Bakteriofaglar	- bakteriyalarda parazitlik qiladigan va ularni lizis qiluvchi viruslar.
Basitratsin	- basilixinlar deb nomlanuvchi preparat, yem-ozuqa tarkibiga qo`shib ishlatiladigan antibiotik modda.
Biotexnologiya	- biologik makromolekulalar va organizmlardan foydalanib, xilma-xil mahsulotlar ishlab chiqarish texnologiyasini o`rganuvchi fan.
Boverin	- zamburug`larning hayotiy faoliyati asosida olinadigan entomapatogen preparat turi.
Elektroforez	- elektr maydoniga joylashtirilgan maxsus gel ichida molekulalarni o`rta qismidan kattaligiga ko`ra bir-biridan ajratish uslubi.
Endonukleaza	- DNK zanjirlarini kesuvchi fermentlar (restriktazalar).
Entobakterin	- bakteriyalarning hayotiy faoliyati asosida olinadigan entomapatogen preparat turi.
Fag	- bakteriofag so`zining qisqartmasi.
Fermentlar	- organizmda boradigan hayotiy jarayonlarni katalizlaydigan oqsil tabiatli yuqori molekulyar organik birikmalar.
Fermentyor	- laboratoriyada yoki sanoat miqyosida mikroorganizmlar yoki yuksak organizmlar hujayralarini o`stirish uchun xizmat qiladigan maxsus asbob.
Fitobakteriomitsin	- zamburug`larning hayotiy faoliyati asosida olinadigan, streptotritsin guruhiga mansub bo`lgan antibiotik modda.
Fosfobakterin	- bakteriyalarning hayotiy faoliyati asosida olinadigan bakterial o`git turi.
Gen	- polipeptid zanjiri sinteziga javobgar bo`lgan DNK bo`lagi.
Genetik injeneriya	- gen yoki genlar yig`indisining maqsadga muvofiq o`zgartirilishi asosida mahsulotlar ishlab chiqarish.

Genlarni klonlash	- ko`zlangan DNK bo`lagini vektorlar vositasida ko`paytirish.
Gibridoma	- limfosit yoki har qanday normal hujayra bilan rak hujayrasining qo`shilishi natijasida hosil qilingan, tez bo`linuvchi duragay hujayralar to`plami.
Gigromitsin	- zamburug`larning hayotiy faoliyati asosida ishlab chiqariladigan antibiotik modda.
Grizin	- zamburug`lar asosida olinadigan streptotritsinlar guruhiga kiruvchi antibiotik.
Immunitet	- organizmning virus va mikroblardan iborat bo`lgan infeksiyon manbalar, shuningdek noinfeksion tabiatli qator organik moddalarga nisbatan chidamliligi.
Immobilizatsiyalangan hujayralar	– biron bir organik asos (gel, membrana, tolalar) ga birikkan hujayralar.
Immobilizatsiyalangan fermentlar	– molekulasi u yoki bu yo`sinda ma`lum bir asosga birikish orqali hosil qilingan ferment preparati.
Interferonlar	- umurtqali hayvonlar hujayralari tomonidan sintezlanadigan virusli infeksiyaga qarshi ishlab chiqariladigan va hujayralarning virusga qarshiligini keltirib chiqaradigan oqsillar.
Kallus to`qima	- hujayraning bo`linishidan hosil bo`lgan, deyarli ixtisoslashmagan hujayralar to`plami.
Klon	- bitta hujayradan hosil bo`lgan irsiy jihatdan o`xshash hujayralar to`plami.
Kodon	- DNK yoki RNK ning ma`lum aminokislota, translyatsiyaning boshlanishi yoki nihoyasini kodlaydigan uchta nukleotiddan iborat qismi.
Konyugatsiya	- bakteriyalardagi jinsiy ko`payish jarayoni, bunda DNK donor hujayradan retsipiyent hujayraga ko`chiriladi.
Mikrobiologiya	- mikroskopik kattalikka ega bo`lgan organizmlarni o`rganuvchi fan.
Mikrobiologik transformatsiya	– mikroorganizmlarning hayotiy faoliyati natijasida dastlabki mahsulotning qisman o`zgarishi.
Molekulyar genetika	- organizmlar irsiyatining molekulyar asoslarini o`rganuvchi genetikaning bir bo`limi.
Monoklonal antitana	- bir tur antitana hujayralarining o`sma hujayralariga duragaylash orqali olingan gomogen antitana oqsil molekulalari.
Nitragin	- <i>Rhizobium</i> avlodiga mansub bo`lgan tugunak bakteriyalarining hayotiy faoliyati asosida tayyorlanadigan bakterial o`g`it turi.
Nitrogenaza	- atmosfera azotini o`zlashtirilishini katalizlashda ishtirok etuvchi ferment.
Plazmid	- xromosomadan tashqarida joylashgan o`z-o`zini replikatsiya qila oladigan halqali DNK molekulasi.

Poliklonal antitana	- organizmga tushgan yot moddaga qarshi ishlab chiqariladigan geterogen antitana oqsil molekulari.
Produsent hujayra	- oziqa muhitida qimmatli mahsulotlarni hosil qilishga qodir bo`lgan hujayralar jamlanmasi.
Restriktaza	- DNK molekulasini maxsus nukleotidlar izchilligiga ko`ra bo`laklarga bo`luvchi fermentlar.
Sayt	- DNK molekulasidagi yagona bo`lak. Ketayotgan jarayonga muvofiq bu nuqta restriksiya sayti, rekombinatsiya yoki transpozitsiya saytlari deb nomlanishi mumkin.
Tetrasiklin	- zamburug`larning hayotiy faoliyati asosida ishlab chiqariladigan antibiotik modda.
Transgen o`simlik	- yot genni hujayraga kiritib, undan sun`iy sharoitda olingan yangi hususiyatga ega bo`lgan o`simlik.
Transpozonlar	- harakatchan, genomda o`zini qirqib, genomning boshqa joyiga ko`chib o`tadigan genetik tuzilmalar.
Trixotetsin	- mog`or zamburug`ining hayotiy faoliyati asosida olinadigan, tarkibida kislrorod tutuvchi antibiotik modda.
Vektor	- biror ahamiyatga ega bo`lgan DNK bo`lagi kiritilgan plasmid, virus yoki ko`chib yuruvchi genetik elementlarning DNK molekulasi.
Virus	- begona DNK ga kirish va avtonom replikatsiyani amalga oshirish orqali hujayraga genetik axborotni kiritish vositasi bo`lib xizmat qiladigan DNK molekulasi.
Vitaminlar	- organizmlar hayot kechirishi uchun zarur bo`lgan har xil tuzilishga ega bo`lgan past molekularli moddalar guruhi.

Foydalanilgan adabiyotlar

1. Бекер М.Е. и друг. Биотехнология. – М: Агропромиздат, 1990. 354 с.
2. Биотехнология лекарственных средств. Учебное пособие/ Под ред. Быкова В.А. и Далина М.В. – М.: Медбиозкономика. - 1991. – 303с.
3. Биотехнология. Принципы и применения. – Пер. с англ./ Под ред. И.Хиггинса, Д.Беста, Дж. Джойса. – М.: Мир. – 1988.
4. Биотехнология: Учебное пособие для ВУЗов. В 8 кн./ Под ред. Егорова Н.С., Самуилова В.Д. – М.: Высшая школа. – 1987.
5. Молекулярные и клеточные аспекты биотехнологии/ Под ред. Инге-Вечтомова С.Г. – Л.: Наука. - 1986.- 256с.
6. Синицин А.П., Райнина Е.И., Лозинский В.И., Спасов С.Д. Иммуобилизованные клетки микроорганизмов. – М.: Изд-во МГУ.- 1994.- 288с.
7. Егоров Н.С. Основы учения об антибиотиках: Учебник. – М.: Изд-во МГУ. – 1994. – 512с.
8. Егоров Н.С. Биотехнология. Проблемы и перспективы. – М.: Высшая школа. – 1987.
9. Зудин. Автоматизация биотехнологических процессов.
10. Ешков Н.П. Основы биотехнологии. – СПб.: Наука. – 1995.
11. Седых Н.В. Контроль качества биотехнологической продукции. – Рига.: Зинатна. – 1990.
12. Стакишкис. Оптимизация управления биотехнологическими процессами. – Вильнюс.: Мокалос. – 1984.
13. Бартошевич Ю.Е. и др. Современное состояние и перспективы биокатализа в производстве β -лактамных антибиотиков. – Антибиотики и медицинская биотехнология. – 1986. - № 2. – С 101.
14. Основы биотехнологии: Методические рекомендации к занятиям/ Сост. Гурина С.В., Потехина Т.С. – СПб.: СПХФИ. – 1997. – 44с.
15. Иммуобилизованные ферменты. Современное состояние и перспективы/ Под ред. Березина И.В., Антонова В.К., Мартиника К. – Т. 1,2.- М.: Изд-во МГУ. – 1976.
16. Экологическая биотехнология/ К. Форстер. – Л.: Химия. – 1990.- 320с.
17. Биотехнология – сельскому хозяйству/ Под ред. Лобанка А.Г. – Минск: Ураджай. – 1988. – 198с.
18. Основы биотехнологии: Методические рекомендации к занятиям/ Сост. Гурина С.В., Потехина В.Г. Биотехнология.
19. Мосичев М.С. Общая технология микробиологических производств
20. Биотехнология/ Под ред. Кестнера А.И.
21. Воробьева Л.И. Промышленная микробиология: Учебник для вузов. – М.: МГУ. – 1989. – 293с.
22. Вакула В.Л. Биотехнология, что это такое? М.: Молодая гвардия – 1989. – 301с.
23. Мишустин Е.Н. Биотехнология. Сб.: Знание. – 1988. – 64с.

24. Сассон А. Биотехнология: свершения и надежды/ Пер. с англ. Мехедова С.Л., Миркина С.М. – М.: Мир. – 1987. – 410с.
25. <http://www.biotechnologii.narod.ru>
26. <http://www.nauka.ru>
27. <http://www.wikipedia.ru>

Xotima

Biotexnologiyaning zamonaviy rivojlanish darajasi biologik faol va dorivor moddalar biotexnologiyasiga oid ma'lumotlarning yanada ko'payishiga olib kelishi shubhasiz. Shu bois, ushbu o'quv qo'llanma ilk bor yaratilganligini va ayrim kamchiliklardan xoli emasligini alohida qayd etgan holda shuni aytish lozimki, qo'llanmaga tegishli bo'lgan barcha tanqidiy mulohazalar, xohish va takliflar mualliflar tomonidan mamnunlik bilan kutib olinadi.

Fikrimizcha, yaqin kelajakda texnik mikrobiologiya va texnik biokimyo, muhandislik emzimologiyasi, genetik muhandislik, hujayra muhandisligi uslublari bilan qurollangan zamonaviy biotexnologiya yangidan yangi muvaffaqiyatlarning sohibi bo'ladi. O'z navbatida "Biologik faol va dorivor moddalar biotexnologiyasi" nomi bilan atalgan fan biotexnologiyaning yangi uslublari asosida tabiiy chiqindilardan manba sifatida foydalanib yaqin istiqbolda tonnalab aminokislotalar, nukleotidlar, fermentlar, vitaminlar, antibiotiklar, qishloq xo'jaligi zararkunandalariga qarshi kurash vositalari, tibbiyot va veterinariya uchun dori-darmonlar kabilarni ishlab chiqishga erishadi. Shuningdek, atrof-muhitni ifloslanishini oldini olish yo'l-yo'riqlari va texnologiyalarini ishlab chiqishga, nihoyat oqibat natijada umumbashariyatning abadiy orzusi – barcha ishlab chiqarish tarmoqlarini chiqindisiz yopiq zanjir asosida tashkil qilishga asta-sekin qodir bo'la boradi.

MUNDARIJA:

Kirish	3
1. BIOFAOL MODDALAR, ULARNING TASNIFLANISHI, SANOAT MIQYOSIDA OLINISHI VA ISHLAB CHIQRISH ISTIQBOLLARI	5
1.1. Biotexnologiyaning rivojlanish tarixi.....	5
1.2. Biofaol moddalarni sintezi va ularni ajratib olish.....	7
1.3. Mikroblar yordamida ajratib olinadigan biofaol moddalar.....	11
1.4. Biotexnologiyaning rivojlanish istiqbollari.....	12
2. AMINOKISLOTALAR BIOSINTEZI TEXNOLOGIYASI	13
2.1. Aminokislotalarni sanoat miqyosida ishlab chiqarishning istiqbollari.....	13
2.2. Aminokislotalarni kimyoviy sintez asosida ajratib olish.....	14
2.3. Oqsil gidrolizatlaridan aminokislotalar ajratib olish.....	17
2.4. Mikrobiologik uslubda aminokislotalar ajratib olish.....	17
3. AMINOKISLOTALARNI MIKROORGANIZMLAR HUYAYRALARI YORDAMIDA BIOSINTEZLASH	18
3.1. Aminokislotalar biosintezi uchun xizmat qiladigan moddalar.....	18
3.2. Oqsil gidrolizatlaridan aminokislotalar ajratib olish.....	22
4. L-AMINOKISLOTALARNI MIKROBIOLOGIK USLUBDA SINTEZLASH VA SANOAT MIQYOSIDA ISHLAB CHIQRISH TEXNOLOGIYASI	31
4.1. L-aminokislotalarni mikrobiologik sintezi haqida umumiy tushunchalar...31	
4.2. L-lizinni ajratib olish va uning asosida yem-ozuqa mahsuloti tayyorlash texnologiyasi.....	32
5. L-GLUTAMIN KISLOTA, L-TRIPTOFANNI MIKROBIOLOGIK USLUBDA SINTEZLASH VA SANOAT MIQYOSIDA ISHLAB CHIQRISH	41
5.1. L-glutamin kislotani mikrobiologik uslubda sintezlash va ajratib olish texnologiyasi.....	41
5.2. L-triptofanni mikrobiologik uslubda sintezlash va ajratib olish texnologiyasi.....	45

6. QISHLOQ XO`JALIGI UCHUN ANTIBIOTIK MODDALARNI BIOSINTEZLASH TEXNOLOGIYASI.....	48
6.1. Qishloq xo`jalik uchun antibiotik moddalarni sintezlash bo`yicha umumiy tushunchalar.....	49
6.2. Tetrasiklinni ajratib olish texnologiyasi.....	52
6.3. Basitratsin preparatini ajratib olish texnologiyasi.....	55
6.4. Grizinni ajratib olish texnologiyasi.....	57
6.5. Gigromitsin B preparatini ajratib olish texnologiyasi.....	59
6.6. Fitobakteriomitsinni ajratib olish texnologiyasi.....	60
6.7. Trixotesinni ajratib olish texnologiyasi.....	61
7. QISHLOQ XO`JALIGI UCHUN BAKTERIAL DORI-DARMONLARNI AJRATIB OLISH TEXNOLOGIYASI.....	62
7.1. Entomopatogen dori-darmonlar haqida umumiy tushunchalar.....	62
7.2. Bakterial entomopatogen preparatlarni ajratib olish texnologiyasi.....	63
7.3. Entomopatogen bakteriyalarni sanoat miqyosida ishlab chiqarish.....	65
7.4. Entomopatogen preparatlarni zamburug`lardan ajratib olish texnologiyasi.....	67
7.5. Boverin preparatini ajratib olish texnologiyasi.....	68
7.6. Entomopatogen preparatlarni viruslar yordamida ajratib olish texnologiyasi.....	70
7.7. Bakterial o`g`itlar ishlab chiqarish texnologiyasi.....	71
8. FERMENTLARNI MIKROBIOLOGIK SINTEZ YO`LI BILAN AJRATIB OLISH.....	76
8.1. Fermentlarning umumiy tavsifi.....	76
8.2. Sanoat miqyosida ishlab chiqariladigan fermentlar.....	77
8.3. Ferment produsentlarini o`stirish.....	78
9. ORGANIK MODDALARNI MIKROBIOLOGIK TRANSFORMATSIYALASH VA ULARNI QAYTARILISHINI BIOTEXNOLOGIK USLUBLARI.....	89

9.1. Mikrobiologik transformatsiya haqida umumiy tushunchalar. Steroidlarni mikrobiologik transformatsiyasi.	89
9.2. Sanoat miqyosida amalga oshirila boshlagan transformatsiyalar. Transformatsiyalash.....	94
9.3. Mikrobiologik transformatsiya jarayonlarini amalga oshirish uslublari.....	97
9.4. Karbonsuvlarni mikrobiologik transformatsiyasi.....	100
9.5. Geterosiklik birikmalarni mikrobiologik transformatsiyasi.....	103

BILIMNI SINASH UCHUN TEST SAVOLLARI.....	106
TALABA O`Z-O`ZINI BAHOLASH UCHUN TUZILGAN TEST VARIANLARI.....	123
ATAMALAR.....	130
FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR RO`YXATI	134
XOTIMA.....	135