

CZU: 612.39:663.15

OPTIMIZAREA MEDIULUI NUTRITIV PENTRU CULTIVAREA TULPINII***PENICILLIUM funiculosum* – SURSĂ DE CATALAZĂ*****Tamara SÎRBU****Institutul de Microbiologie și Biotehnologie*

Biosinteza enzimatică a microorganismelor este influențată direct de componentele mediului nutritiv. Utilizând metoda planificării matematice, s-a stabilit ca mediul de cultură pentru biosinteza maximă a catalazei tulpinii *Penicillium funiculosum* CNMN FD 11 este (g/l): KNO₃ – 7,4; glucoză – 40,0; NaH₂PO₄ – 2,5; K₂HPO₄ – 2,5; MgSO₄ x 7H₂O – 0,05; FeSO₄ x 7H₂O – 0,055, extract de drojdii – 18,5 ml; microelemente – 1,0 ml, pH inițial – 6,6.

Cuvinte-cheie: azot, carbon, tulpină, mediu nutritiv, activitatea catalazei.

OPTIMIZATION OF THE NUTRITIVE MEDIUM FOR CULTIVATION OF *PENICILLIUM funiculosum* – A SOURCE OF CATALASE

Enzymatic biosynthesis of microorganisms is directly influenced by nutrient components. Using the mathematical programming model, it has been established that culture medium of *Penicillium funiculosum* CNMN FD 11 for maximum biosynthesis of catalase is (g/l): KNO₃ – 7,4; glucose – 40,0; NaH₂PO₄ – 2,5; K₂HPO₄ – 2,5; MgSO₄ x 7H₂O – 0,05; FeSO₄ x 7H₂O – 0,055 and yeast extract – 18,5 ml; microelements – 1,0 ml, initial pH – 6,6.

Keywords: nitrogen, carbon, strain, culture medium, catalase activity.

Introducere

Enzimele sunt utilizate pe larg în diverse domenii: cercetare, diagnoză clinică, industrie (farmaceutică, chimică, alimentară, textilă etc.), agricultură, epurarea apelor reziduale etc. Producători de performanță ai enzimelor sunt microorganismele [1-7]. Biosinteza enzimatică a microorganismelor este influențată atât de componența mediului nutritiv, cât și de alți factori fizici și chimici: temperatura, durata cultivării, pH-ul, aerajia etc., astfel încât productivitatea produsului preconizat să fie maximală. Determinarea și aplicarea valorilor optime ale acestor factori permite nu doar intensificarea biosintezei, creșterea randamentului și activității enzimatică, dar face posibilă și programarea compoziției componentelor enzimatică în concordanță cu destinația lor, elaborarea procedeele efective de realizare a proceselor biotehnologice. La elaborarea procedeele biotehnologice e necesar ca în mediul nutritiv raportul nutrienților să fie aproximativ ca în celulele microorganismului producător și, într-o formă accesibilă, atât macroelementele (carbon, oxigen, azot, hidrogen, sulf, fosfor, potasiu, sodiu etc.), cât și oligoelementele (mangan, molibden, zinc, cupru, cobalt etc.), care pot reglementa procesele metabolice în organism și schimba direcția de reacții enzimatică. Mediile de cultură sunt specifice fiecărui tip de microorganism și conțin componente care asigură sursele energetice și necesarul nutrițional microorganismului producător. Microorganismele de interes industrial sunt cunoscute ca agenți selecționați, adaptați să se dezvolte prin asimilarea anumitor surse de carbon, azot etc. pentru dirijarea proceselor fermentative și obținerea unor randamente superioare de produși de metabolism microbial cu valoare economică [3, 8-11].

Având în vedere prețul mare al preparatelor enzimatică, pentru o rentabilitate mai înaltă a producției este necesar de a micșora costul la o unitate de produs. Această reducere a costului poate fi obținută, în primul rând, pe baza realizării potențialului biosintetic al microorganismului producător și intensificării procesului de sinteză, de asemenea prin micșorarea sinecostului materiei prime utilizate la prepararea mediilor nutritive. Iar selectarea surselor de materie primă ieftină și eficientă permite obținerea unor medii economice pentru cultivarea microorganismelor producători. La prepararea mediilor nutritive sunt utilizate surse de origine chimică (săruri) și organică (făină, extracte vegetale etc.). O mare parte din elementele necesare pentru cultivarea microorganismelor, precum și un set mare de factori de creștere (vitamine, aminoacizi, peptide) se introduc în mediul nutritiv împreună cu apa și aditivii organici (făină de: porumb, soia, ovăș; extracte de: porumb, drojdii etc.). Prezența sau lipsa lor în mediul nutritiv poate acționa stimulator asupra sintezei anumitor enzime [5, 12-16].

În prezent, pentru optimizarea condițiilor și a mediului de cultivare a microorganismelor producători este folosită pe larg metoda planificării matematice a experimentului, care permite de a examina concomitent efectul mai multor factori implicați în acest proces. Această metodă permite de a investiga necesitatea microorganismului în orice element de nutriție și de a optimiza compoziția mediului nutritiv. Astfel, prin varierea factorilor mediului de cultivare și ținând cont de caracteristicile fiziologice ale microorganismului se poate obține complexul de substanțe bioactive preconizat [17-19]. De aceea, efectuarea cercetărilor axate pe optimizarea mediilor de nutriție și a condițiilor de cultivare a microorganismelor producători, pentru elaborarea unei tehnologii rentabile pe obținerea a substanțelor bioactive, este necesară și actuală.

Scopul cercetărilor a constat în optimizarea mediului de cultivare a tulpinii *Penicillium funiculosum* CNMN FD 11 – sursă de catalază.

Material și metode

Ca obiect de studiu a servit tulpina *Penicillium funiculosum* CNMN FD 11, selectată ca potențial producător de catalază. Mediul inițial pentru cultivarea tulpinii *Penicillium funiculosum* CNMN FD a avut componența (%): KNO_3 – 0,5; glucoză – 4,0; NaH_2PO_4 – 0,15; K_2HPO_4 – 0,1; $\text{MgSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$ – 0,005; $\text{FeSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$ – 0,001; extract de drojzii – 0,1, soluție de microelemente – 0,1. Soluția de microelemente conține (%): $\text{MnSO}_4 \times 4\text{H}_2\text{O}$ – 0,01; $\text{NH}_4\text{MgO}_7 \times 4\text{H}_2\text{O}$ – 0,01; $\text{CuSO}_4 \times 5\text{H}_2\text{O}$ – 0,01; $\text{ZnSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$ – 0,02; CoCl_2 – 0,02; CaCl_2 – 0,02.

Pentru determinarea catalazei cultura a fost cultivată în colbe Erlenmayer, volumul 250 ml cu 50 ml mediu lichid. Cultivarea a avut loc pe agitator la temperatura de 28°C, timp de 6 zile. Valoarea inițială a pH-ului 6,6. În calitate de material semincer a servit soluția aposă de spori cu concentrația de 5×10^6 spori /ml mediu cultural. Activitatea catalazei a fost determinată în lichidul cultural prin metoda titrimetrică [20]. Lichidul cultural a fost separat de biomasă prin filtrare.

Optimizarea mediului de nutriție în scopul obținerii unei productivități sporite de catalază a avut loc în câteva etape. Primul pas a constat în determinarea sursei optime de carbon și azot, după care, prin metoda planificării matematice a experimentului, a fost studiată dependența activității catalazei de concentrația fiecărui factor pe fonul stabilității celorlalți componenți ai mediului [17,18]. În calitate de surse de carbon au fost cercetate: glucoza, zaharoza, fructoza și amidonul. Au fost testate 3 concentrații de hidrocarbur (%): 0,5; 1,0; 2,0. Glucoza din mediul de control a fost substituită cu una dintre sursele de carbon cercetate. În calitate de surse de azot au fost cercetate 8 săruri minerale ce conțin azot.

În baza datelor obținute au fost selectate unitățile de variere a factorilor pentru montarea experienței conform planului factorial fracționat $\text{EFF}2^{8-4}$, pentru aprecierea sensului pozitiv sau negativ al varierii factorilor evidențiați. Rezultatele obținute în experiența $\text{EFF}2^{8-4}$ au fost analizate după algoritmul Iets, calculându-se coeficienții de regresie cu valori maxime și factorii ce le corespund. În rezultat a fost determinată direcția de modificare a concentrației compușilor corespunzători în scopul sporirii continue a productivității. În continuare, optimizarea factorilor esențiali s-a efectuat prin metoda ascendenței (metoda Boox- Wilson), care prezintă o experiență factorială cu mișcarea pe gradient. Această experiență permite de a selecta combinația cantitativă optimă a tuturor componentelor mediului, care asigură o productivitate maximă posibilă în condițiile date. Planul experienței „mișcarea pe gradient” a fost alcătuit în baza rezultatelor obținute la prelucrarea $\text{EFF}2^{8-4}$. Pe baza rezultatelor obținute a fost selectată varianta optimă a mediului pentru cultivarea tulpinii *Penicillium funiculosum* CNMN FD 11.

Experiențele au fost efectuate în 3 repetări. Prelucrarea statistică a datelor a fost efectuată cu ajutorul programului MS Office Excel 2010.

Rezultate și discuții

Azotul și carbonul sunt elemente esențiale pentru toate sistemele biologice. Azotul (reprezintă 10-14% din substanța uscată a celulei) este necesar pentru sinteza de aminoacizi, purine, puridine, unele lipide, coenzime etc. Carbonul (constituie 50% din substanța uscată a celulei) reprezintă sursa de energie în celulă și intră într-o serie de combinații anorganice sau organice, este o parte permanentă a protoplasmei, enzimelor și a membranei celulare. Complexitatea chimică a mediilor de cultură necesare cultivării diferitelor tipuri de microorganisme este în dependență directă de capacitățile lor de biosinteză. Diversitatea capacităților de biosinteză ale diferitelor tipuri de microorganisme este determinantă pentru diversitatea mediilor de creștere, dar este amplificată de specializarea fiziologică extremă a unor microorganisme care necesită prezența în mediu a unui singur compus chimic pe care îl folosește ca sursă de carbon [7,9,20,21].

Conform datelor din literatura de specialitate, cele mai efective surse de carbon pentru micromicete din care acestea obțin energia necesară pentru inițierea reacțiilor de biosinteză sunt: glucoza, zaharoza, fructoza și amidonul, iar surse de azot sunt nitrații și substanțele organice (făina de: soia, porumb; extractele de: porumb, malț, drogii etc.) [11,13,20,22].

La optimizarea mediului s-a ținut cont de cele menționate anterior și la prima etapă a fost selectată sursa optimă de carbon și azot pentru cultivarea tulpinii luate în studiu. În experiențele montate pentru selectarea sursei optime de azot au fost testate 8 săruri ce conțin azot (Fig.1).

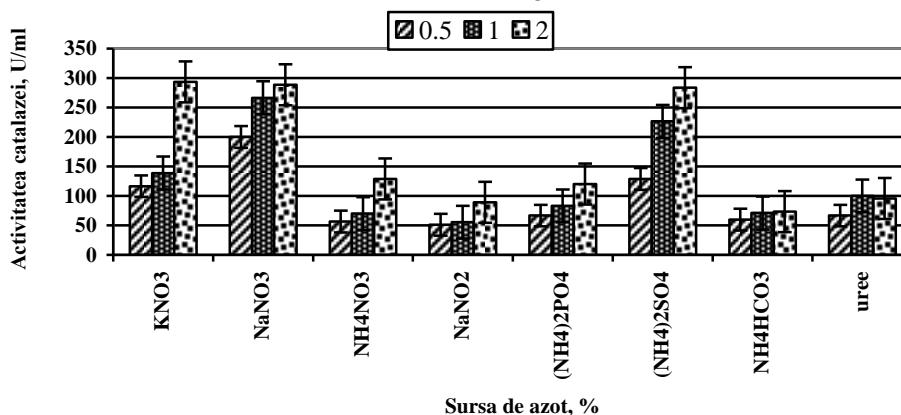


Fig.1. Activitatea catalazei tulpinii *Penicillium funiculosum* CNMN FD 11 în dependență de sursa de azot din mediul nutritiv.

Rezultatele prezentate în Figura 1 demonstrează că activitatea catalazei tulpinii luate în studiu este în dependență directă de tipul surselor de azot utilizate în mediul de cultură. Cea mai înaltă activitate a catalazei s-a obținut în variantele ce conțin nitrați de azot. Astfel, în variantele cu KNO_3 și $NaNO_3$, în cantitate de 2%, activitatea catalazei constituie 293,5 U/ml și, respectiv, 288,6 U/ml, iar în variantele în care a fost utilizată ureea, $NaNO_2$ și sărurile amoniacale de azot, cu excepția variantei $(NH_4)_2SO_4$, activitatea catalazei a fost de 3 ori mai mică și variază în limitele 73,3-128,8 U/ml.

Ca sursă de carbon au fost testate: zaharoza, glucoza, fructoza și amidonul în 3 concentrații (0,5; 1,0; 2,0%) (Fig.2). În urma studiului influenței surselor de carbon asupra biosintezei catalazei s-a stabilit că tulpina *P. funiculosum* CNMN FD 11 asimilează mai efectiv zaharoza, glucoza și fructoza și mai slab amidonul. Conform rezultatelor obținute, cea mai semnificativă activitate a catalazei, comparativ cu varianta martor, a fost obținută în variantele cu glucoză; activitatea maximă de 455U/ml a fost înregistrată în varianta în care glucoza a constituit 6%, iar cu mărirea cantității acesteia în mediul nutritiv până la 10% activitatea catalazei a diminuat semnificativ. O biosinteză enzimatică înaltă a fost înregistrată în toate variantele cu fructoză. Activitate semnificativă a fost obținută și în variantele ce conțin zaharoză în cantitate de 8-10%. Cea mai mică activitate a catalazei a manifestat tulpina *P. funiculosum* CNMN FD 11 în variantele cu amidon; valoarea acesteia variază în limitele 150-300U/ml, maxima activității catalazei fiind în varianta cu concentrația de 8%.

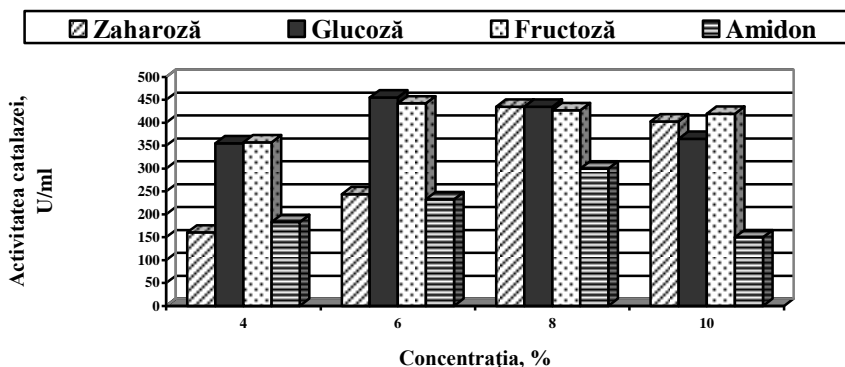


Fig.2. Activitatea catalazei tulpinii *Penicillium funiculosum* CNMN FD 11 în dependență de sursa de carbon utilizată în mediul de cultivare.

Astfel, s-a stabilit că sursa optimă de azot în mediul de cultură a tulpinii *Penicillium funiculosum* CNMN FD 11 pentru biosinteza maximă a catalazei este nitratul de potasiu (KNO_3) sau nitratul de sodiu (NaNO_3), iar ca sursă optimă de carbon – glucoza și suplimentarea mediului cu extract de drojdii.

Aceste rezultate au stat la baza montării experiențelor ulterioare pentru a stabili dependența activității catalazei de concentrația fiecărui factor pe fondul celorlalți. Pentru aceasta au fost montate experiențe monofactoriale. În studiu au fost luate 8 elemente ale mediului de nutriție, pentru fiecare în parte fiind montate experiențe monofactoriale, a câte 6 concentrații pentru fiecare factor. În calitate de martor a fost utilizat mediul inițial (Tab.1).

Tabelul 1

Rezultatele experienței monofactoriale

Nr. d/o	Componentul mediului	Componentul		Catalaza (U/ml)
		nivelul	Concentrația (g/l)	
1	KNO_3	-	3	116,55 ± 33,0
		+	20	283,05 ± 33,1
2	Glucoză	-	20	315,20 ± 11,1
		+	100	365,19 ± 31,2
3	K_2HPO_4	-	2,0	205,35 ± 40,0
		+	5,0	310,80 ± 5,6
4	NaH_2PO_4	-	1,0	230,33 ± 40,0
		+	3,5	320,50 ± 70,0
5	$\text{MgSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$	-	0,05	388,50 ± 3,5
		+	0,15	344,10 ± 28,5
6	$\text{FeSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$	-	0,01	283,05 ± 33,0
		+	0,2	421,80 ± 21,0
7	Microelemente*	-	0,1	244,20 ± 42,5
		+	2,0	349,20 ± 48,8
8	Extract de drojdii*	-	5,0	349,65 ± 36,7
		+	30,0	451,64 ± 43,8

Notă: * - concentrația compusului în mililitri.

Concentrațiile în studiu au fost stabilite pentru fiecare component al mediului în parte, în așa mod ca diapazonul să includă valori mai mici și valori mai mari față de cele aplicate în mediul inițial, considerat drept martor. În baza datelor obținute au fost selectate unitățile de variere a factorilor, care ulterior au fost incluși în matricea experienței conform planului experienței factoriale fracționate $\text{EFF}2^{8-4}$ (Tab.2).

Tabelul 2

Planul și rezultatele experienței factoriale fracționate $\text{EFF}2^{8-4}$

	KNO_3	Glucoză	K_2HPO_4	NaH_2PO_4	$\text{MgSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$	$\text{FeSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$	microel.	extr. de drojdii	BAU U/ml
	X_1	X_2	X_3	X_4	X_5	X_6	X_7	X_8	
nivel inf.(-)	3,0	40	2,5	1,0	0,05	0,01	0,5	5,0	
nivel sup. (+)	20,0	80	5,0	3,5	0,15	0,2	2,0	30,0	
concentrația	g/l	g/l	g/l	g/l	g/l	g/l	ml/l	ml/l	
1	-	-	-	-	-	-	-	-	160,95±35,32
2	+	-	-	-	+	+	+	-	188,7±19,92
3	-	+	-	-	+	+	-	+	94,35±19,23
4	+	+	-	-	-	-	+	+	260,85±19,22
5	-	-	+	-	+	-	+	+	210,9±41,90
6	+	-	+	-	-	+	-	+	366,3±28,84
7	-	+	+	-	-	+	+	-	138,75±25,43
8	+	+	+	-	+	-	-	-	238,15±19,23
9	-	-	-	+	-	+	+	+	177,6±19,23
10	+	-	-	+	+	-	-	+	371,85±9,61
11	-	+	-	+	+	-	+	-	220,61±19,23
12	+	+	-	+	-	+	-	-	199,8±28,84
13	-	-	+	+	+	+	-	-	177,6±9,61
14	+	-	+	+	-	-	+	-	221,5±48,06
15	-	+	+	+	-	-	-	+	177,6±9,61
16	+	+	+	+	+	+	+	+	227,55±25,40

Rezultatele obținute au fost analizate după algoritmul Iets, calculându-se coeficientul de regresie cu valori maxime și factorii ce le corespund. În rezultat, a fost determinată direcția de modificare a concentrației factorilor corespunzători.

Următoarea etapă a optimizării factorilor esențiali selectați s-a efectuat prin metoda ascendenței (metoda Boox-Wilson), care prezintă o experiență factorială cu mișcarea pe gradient (Tab.3).

Tabelul 3

Planul și rezultatele experiențelor „Mișcarea pe gradient”

Valorile	Factorii								
	KNO ₃	Glucoză	K ₂ HPO ₄	NaH ₂ PO ₄	MgSO ₄ x 7H ₂ O	FeSO ₄ x 7H ₂ O	Microel.	extr. de drojdii	BAU U/ml
B(i)	-5,3	158,1	-293,9	-230,33	-16,65	-63,13	100,96	169,24	
λ (i)	7,5	30	1,25	1,25	0,05	0,075	0,75	12,5	
B(i) · λ(i)	-39,75	3163	-367,1	-287,9	-0,83	-4,73	75,72	2115,5	
K(i)	-0,1	10,0	-1	-1	-0,003	-0,02	0,3	7,0	
PașiiH(i)	0,02	2	0,2	0,2	0,0006	0,004	0,06	1,4	
Conc. 1	7,5	30	1,25	1,25	0,05	0,075	0,75	12,5	255,3±25,43
2	7,48	32	1,05	1,05	0,05	0,071	0,81	13,9	222,0±19,23
3	7,46	34	0,85	0,85	0,05	0,067	0,87	14,3	255,0±9,76
4	7,44	36	0,65	0,65	0,05	0,063	0,93	15,7	294,2 ±58,47
5	7,42	38	0,45	0,45	0,05	0,059	0,99	17,1	366,3±33,30
6	7,40	40	0,25	0,25	0,05	0,055	1,05	18,5	433,0±60,03
7	7,38	42	0,05	0,05	0,05	0,051	1,11	19,9	233,1±44,05

În rezultatul montării acestei experiențe au fost selectate combinațiile cantitative optime ale tuturor componentelor pentru obținerea cantității maxime de catalază.

Rezultatele obținute (Tab.3) demonstrează că activitatea catalazei diferă în dependență de cantitatea componentelor mediului de cultivare. Cea mai înaltă activitate a catalazei tulpinii *Penicillium funiculosum* CNMN FD 11 a fost obținută în varianta cu compoziția (g/l): KNO₃ – 7,4; glucoză – 40,0; NaH₂PO₄ – 2,5; K₂HPO₄ – 2,5; MgSO₄ x 7H₂O – 0,05; FeSO₄ x 7H₂O – 0,055 și extract de drojdii – 18,5 ml; microelemente – 1,05 ml. În această variantă biosinteza catalazei constituie 433 U/ml, deci ea poate fi considerată ca varianta optimă a mediului de cultură pentru biosinteza maximă a tulpinii luate în studiu.

Concluzii

S-a stabilit că sursa optimă de azot pentru activitatea maximă a catalazei tulpinii *Penicillium funiculosum* CNMN FD 11 este KNO₃, iar cea de carbon – glucoza.

Varianta optimă a mediului de cultură pentru biosinteza maximă a catalazei tulpinii *Penicillium funiculosum* CNMN FD 11 este (g/l): KNO₃ – 7,4; glucoză – 40,0; NaH₂PO₄ – 2,5; K₂HPO₄ – 2,5; MgSO₄ x 7H₂O – 0,05; FeSO₄ x 7H₂O – 0,055 și extract de drojdii – 18,5 ml; microelemente – 1,0 ml, pH inițial – 6,6, care asigură o activitate enzimatică de 433 U/ml.

Referințe:

- DOSHI, R., SHELKE, V. Enzymes in textile industry - An environment friendly approach. In: *Indian Journal of Fibre textile research*, 2001, vol.26, p.202-205.
- MELINIKOV, B.H. The role of textile adjuvant substances. The progress of textile chemistry and technology. (in Russian). In: *Russian Chemical Journal*, 2002, no 46(1), p.9-19.
- MOROZ, I.V., MIKHAILOVA R.V., LOBANOK A.G. Intensification of catalase biosynthesis by *Penicillium piscium*. In: *Микробные биотехнологии: фундаментальные и прикладные аспекты. Сборник научных трудов*. Минск, 2007, том 1, с.48-55.
- NOREDDINE, KASEM-CHAOUACHE, ZAHIA MARAIHI, JACQUELINE DESTAIN, PHILIPPE THONART. Study of catalase production by an *Aspergillus phoenicis* mutant strain in date flour extract submerged cultures. In: *Biotechnol. Agron. Soc. Environ.*, 2005, no 9(3), p.173-178.
- POPOVICI, I., REZUȘ, E., MANCAȘ, G. Antioxidant enzyme levels in reactive arthritis reumatoid polyarthritis. In: *Journal of preventive medicine*, 2001, no 9(2), p.38-42.

6. PRICOP, F., POPESCU, A., SCARLAT, R. Impactul tehnologic de finisare textilă ecologică asupra calității apelor reziduale. În: *Buletinul AGIR*, Supliment, 2012, nr.2, p.121-127.
7. МИХАЙЛОВА, Р.В. *Мацерующие ферменты мицелиальных грибов в биотехнологии*. Минск: Белорусская наука, 2007. 408 с. ISBN 978-985-08-53-0
8. FIEDUREK, J., GROMADA, A., PIELECKI, J. Simultaneous production of catalase, glucose oxidase and gluconic acid by *Aspergillus niger* mutant. In: *Acta Microbiologica Polonica*, 1998, vol.47, Issue 4, p.355-364.
9. PAVLOVSKAIA, Z.I., MOROZ, I.V., MIKHAILOVA, R.V., LOBANOK, A.G., EREMIN, A.N. The effect of media nutrients on the production of extracellular catalase by *Penicillium piceum* F-648. In: *Biotehnologia*, 2001, no 3, p.18-24.
10. SIRBU, T. The searching of active catalase producers among the microscopic fungi. In: *Analele Universității din Oradea – Fascicula Biologie*, 2011, tom XVIII, no 2, p.164-167.
11. SOMASHEKAR, D., VENKATESHWARAN, G., ARGRAWAL, R., PRAKASH, M.H., BASAPPA, S.C. Novel enrichment technique for the isolation of highly patent catalase producing yeasts from soil. In: *Biotechnology Techniques*, 1999, no 13, p.65-68.
12. BARBANEAGRA, T., MANOLIU, A., CRISTICA, M., CIORNEA, E., TUTU, E. The analysis of catalase and peroxidase activity in saprophytic fungus *Rhizopus nigricans* grown on medium with different concentration of grinded corn caryopsis. In: *Analele Științifice ale Universității „Alexandru Ioan Cuza” Iași. Secțiunea II. Genetică și Biologie Moleculară*, 2011, no 13(3), p.86-93.
13. HUA-WEI ZENG, YU-JIE CAI, XIANG-RU LIAO, SI-LIANG QIAN, FENG ZHANG and DA-BING ZHANG. Optimization of catalase production and purification and characterization of a novel cold-adapted cat-2 from mesophilic bacterium *Serratia marcescens* SYBC-01. In: *Annals of microbiology*, vol.60, no 4, p.701-708.
14. БУЦИК, Ю.В., КОЩАЕВ, А.Г., БАДЯКИНА, А.О., ПЕТЕНКО, А.И. Оптимизация питательной среды для *Bacillus subtilis*. www.rusnauka.com/SND/Biologia/9_bucik_ju.v.
15. ВИШНЯКОВ, А.В. *Приготовление питательных сред на основе гидролизата соевой муки для глубинного культивирования бактерий рода Bacillus*: Автореферат диссертации к.б.н. Москва, 2006, 30 с.
16. ЖЕРЕБЦОВ, Н.А., КОРНЕЕВА, О.С., МАЛЫЦЕВА, Т.В. Влияние условий культивирования на синтез инвертазы дрожжами *Kluyveromyces marxianus*. В: *Биотехнология*, 2003, №1, с.63-70.
17. КОНДРАТЬЕВА, Т.Ф., ЛОБАЧЕВА, Н.А. Оптимизация состава питательной среды методом математического планирования с целью увеличения количества синтезируемого *Pullularia pullulans* пуллулана. В: *Микробиология*, 1990, том 59, вып.6, с.1004-1009.
18. МАЛАШЕНКО Ю.Р., МУЧНИК Ф.В., РОМАНОВСКАЯ В.А., САДОВНИКОВ Ю.С. *Математические модели и ЭВМ в микробиологической практике*. Киев: Наукова думка, 1980. 194 с.
19. МАКСИМОВ, В.Н., ФЁДОРОВ, В.Д. *Применение методов математического планирования эксперимента*. Москва, 1969. 200 с.
20. *Методы экспериментальной микологии. Справочник*. / Отв. ред. Билай В.И. Киев: Наукова думка, 1982. 550 с.
21. KURAKOV, A.V., KUPLETSKAYA, M.B., SKRYNNIKOVA, E.V., SOMOVA, N.G. Search for micromycetes producing extracellular catalase by micromycetes and study of conditions of catalase synthesis. In: *Applied biochemistry and microbiology*, 2001, no 37(1), p.67-72.
22. ЕГОРОВ, Н.С. *Основы учения об антибиотиках*. Москва: Наука, 2004. 528 с.

Date despre autor:

Tamara SÎRBU, doctor în biologie, conferențiar cercetător; cercetător științific coordonator în Colecția Națională de Microorganisme Neputogene a Institutului de Microbiologie și Biotehnologie.

E-mail: tfsirbu@gmail.com

Prezentat la 06.07.2018