

UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA



Facultatea de Chimie și Tehnologie Chimică

*Departamentul Chimie Industrială și Ecologică  
„Academician Gheorghe Duca”*

Masă rotundă cu genericul

# „BIOTEHNOLOGIILE ȘI TENDINȚELE ACTUALE”

Ediția a I-a  
20 martie 2025

Rezumatele comunicărilor



Chișinău, 2025

CZU 606:[61+663/664](082)

B 53

**Comitetul științific și de organizare:**

**Angela LIS**, dr., lector univ., Departamentul Chimie Industrială și Ecologică „Academician Gheorghe Duca”, USM, președinte

**Vladislav BLONSCHI**, dr., lector univ., Departamentul Chimie Industrială și Ecologică „Academician Gheorghe Duca”, USM, vice-președinte,

**Larisa MOCANU**, dr., cercet. șt. Departamentul Chimie Industrială și Ecologică „Academician Gheorghe Duca”, USM

**Viorica GLADCHI**, dr., prof. univ., decanul Facultății de Chimie și Tehnologie Chimică, USM

**Elena BUNDUCHI**, dr., conf. univ. șeful Departamentului Chimie Industrială și Ecologică „Academician Gheorghe Duca”, USM

**Liliana CEPOI**, dr. hab., conf. cercet., directorul Institutului de Microbiologie și Biotehnologie al UTM

**Carolina GRIGORAȘ**, doctorandă, Departamentul Chimie Industrială și Ecologică „Academician Gheorghe Duca”, USM, moderator

**Nicoleta MUNTEANU**, studenta anului 4, Departamentul Chimie Industrială și Ecologică „Academician Gheorghe Duca”, USM, moderator

**Responsabil de ediție:** Angela LIS, dr., lector univ., Departamentul Chimie Industrială și Ecologică „Academician Gheorghe Duca”, USM

**Responsabilitatea asupra conținutului rezumatelor revine în exclusivitate autorilor și conducătorilor lucrărilor practice**

**Notă.** Evenimentul este organizat în cadrul proiectului „Învățământul Superior din Moldova” (PÎSM), subproiectul „Crearea unui cluster educațional-științific pentru suportul biotehnologiilor moderne în economia națională / BIOTEHN”.

Descrierea CIP a Camerei Naționale a Cărții din Republica Moldova

**"Biotehnologiile și tendințele actuale"**, masă rotundă (1; 2025; Chișinău). Masă rotundă cu genericul "Biotehnologiile și tendințele actuale": Ediția a 1-a, 20 martie 2025: Rezumatele comunicărilor / comitetul științific și de organizare: Angela Lis (președinte) [et al.]. – Chișinău: [S. n.], 2025 (CEP USM). – 72 p.: fig.

Cerințe de sistem: PDF Reader.

Antetit.: Universitatea de Stat din Moldova, Facultatea de Chimie și Tehnologie Chimică, Departamentul Chimie Industrială și Ecologică "Academician Gheorghe Duca".

ISBN 978-9975-62-859-4 (PDF).

606:[61+663/664](082)

B 53

ISBN 978-9975-62-859-4 (PDF)

CUPRINS

*Ciprian COJOCARU*

ASCOMYCOTA CA SURSĂ DE COLORANȚI NATURALI.....5

*Valeria PANAINTE*

BIOSINTEZA ACIDULUI CITRIC.....7

*Alexandrina CUNICICA*

BIOTEHNOLOGIA ACIDULUI ACETIC .....8

*Cristina ȘEPELENCO*

BIOTEHNOLOGIA ACIDULUI ASCORBIC.....10

*Nicoleta LUNGU*

BIOTEHNOLOGIA ACIDULUI AZELAIC .....13

*Victoria COCERVEI*

BIOTEHNOLOGIA ACIDULUI CITRIC .....14

*Maria GORGOS*

BIOTEHNOLOGIA ACIDULUI ELAGIC .....17

*Alexandrina CUNICICA*

BIOTEHNOLOGIA AMOXICILINEI .....19

*Victor Nedelcov*

BIOTEHNOLOGIA CEFALOSPORINEI C .....21

*Eugenio VIRLAN*

BIOTEHNOLOGIA INSULINEI .....23

*Gabriela BUTUC*

BIOTEHNOLOGIA STREPTOMICINEI.....25

*Victoria COCERVEI*

BIOTEHNOLOGIA VITAMINEI B<sub>12</sub> .....27

*Anastasia OBOROCEAN*

BIOTEHNOLOGIA VITAMINEI C.....30

*Ecaterina PASCOV*

STUDIUL PROCESULUI TEHNOLOGIC DE BIOSINTEZĂ A ACIDULUI KOJIC .....32

*Andrei LUNGU*

EXPLORAREA CULTIVĂRII SACCHAROPOLYSPORA SPINOSA CA SURSĂ PENTRU APLICAȚII  
BIOTEHNOLOGICE .....34

*Nicoleta MUNTEANU*

OBȚINEREA PRIN PROCES BIOTEHNOLOGIC A ETANOLULUI DIN DEȘEURI VEGETALE .....36

*Ciprian COJOCARU*

PIGMENTII MICROBIENI CA ALTERNATIVĂ A COLORANȚILOR SINTETICI ȘI ADITIVII  
ALIMENTARI.....38

*Nicoleta MUNTEANU*

PROCESUL BIOTEHNOLOGIC DE OBȚINERE A ACIDULUI ITACONIC .....40

*Carolina GRIGORAȘ*

SINTEZA ȘI CARACTERIZAREA COMPOZITELOR BIOPOLIMERICE DE TIP FILM PE BAZĂ DE CHITOSAN ȘI PECTINĂ .....42

*Andrei CIURSIN*

STIMULATOR DE CREȘTERE A BIOMASEI CIANOBACTERIILOR.....46

*Максим АЛЕЙНОВ*

БИОСИНТЕЗ ПРОПАН-1,3-ДИОЛА.....48

*Максим ЧИСТЯКОВ*

БИОСИНТЕЗ РИБОФЛАВИНА .....50

*Никита ФИЛИПЕНКО*

БИОСИНТЕЗ ФЕРМЕНТОВ .....53

*Родион ВЕРЛАН*

БИОТЕХНОЛОГИЯ В ПРОИЗВОДСТВЕ КВАСА. ЭТАПЫ ТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ....55

*Никита ФИЛИПЕНКО*

БИОТЕХНОЛОГИЯ L-ФЕНИЛАЛАНИНА .....57

*Александра ШИМАНОВИЧ*

БИОТЕХНОЛОГИЯ ПЕНИЦИЛЛИНА V .....60

*Анастасия МЕЛЬНИКОВА*

БИОТЕХНОЛОГИЯ ПОЛИМИКСИНА В.....62

*Надежда МАКСИМЧУК*

БИОТЕХНОЛОГИЯ ПРОИЗВОДСТВА КОЛЛАГЕНА – СОВРЕМЕННЫЕ РЕШЕНИЯ.....64

*Никита ФИЛИПЕНКО*

ПАТОГЕННЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ, ПЕРЕДАЮЩИЕСЯ ЧЕРЕЗ ПИЩУ .....66

*Родион ВЕРЛАН*

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ БИОПОЛИМЕРОВ: СЫРЬЕ, ТЕХНОЛОГИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ .....68

*Максим АЛЕЙНОВ*

БИОТЕХНОЛОГИИ В ПРОИЗВОДСТВЕ ХЛЕБОПЕКАРНЫХ ДРОЖЖЕЙ. ЭТАПЫ ТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА.....70

## ASCOMYCOTA CA SURSĂ DE COLORANȚI NATURALI

Ciprian COJOCARU, [cojocaru.ciprian@usm.md](mailto:cojocaru.ciprian@usm.md)

*Institutul de Chimie al Universității de Stat din Moldova, Chișinău, Republica Moldova*

*\*Universitatea de Stat din Moldova, Chișinău, Republica Moldova*

*Alexandru CIOCÂRLAN, dr. hab., conf. univ.*

*Cuvinte cheie: culoare, condiții de cultură, metaboliți secundari, coloranți naturali.*

### Introducere

În ultimele decenii, este o cerere tot mai mare pentru coloranți naturali. Coloranții sintetici sunt cunoscuți pentru faptul, că sunt ușor de produs, mai puțin costisitori și stabili față de factorii fizico-chimici. În plus, coloranții sintetici se folosesc în cantități mici, dar produsul final nu preia arome sau mirosuri nedorite de la materia primă [1]. Pe lângă rolul lor de colorare, coloranții naturali prezintă și proprietăți biologice, contribuind la prevenirea și tratarea diferitelor afecțiuni. Principalele clase de coloranți produși de fungii din clasa *Ascomycota* includ policetidele și carotenoidele [2].

Un producător de coloranți ar trebui să fie capabil să asimileze biotehnologic diverse surse de carbon și azot, și să prezinte o stabilitate relativă de producere continuă a coloranților. Tulpina utilizată nu trebuie să fie patogenă, iar produsul obținut nu trebuie să fie toxic. Procesele de producție trebuie să permită obținerea unor culori dorite, cu randamente înalte și prin metode simple de extracție. Cercetările privind obținerea produselor biotehnologice în baza unor surse noi sunt importante pentru a crea o concurență sănătoasă cu produsele de origine sintetică și vegetală [2].

În prezent, se pune accent pe studiile referitoare la principalele specii producătoare, clasele și căile metabolice ale coloranților produși de acest filum, evoluția istorică a utilizării acestora, impactul coloranților sintetici asupra sănătății umane și a mediului, cererea socială pentru coloranți naturali, precum și o abordare detaliată a proceselor biologice implicate (factorii care influențează producția, optimizarea bioproceselor, extracția și identificarea compușilor). De asemenea, se studiază analiza limitărilor și perspectivele utilizării coloranților obținuți prin procese biotehnologice cu implicarea unor microorganisme precum fungii [2].

### Materiale și metode

Primul pas al procesului include menținerea și cultivarea tulpinilor de microorganisme, în acest caz fungii din clasa *Ascomyta*, la un pH optim de 5-6, deoarece la alte valori ale pH-ului sau variațiile acestuia pot duce la moartea microorganismelor pe durata procesului de fermentație [3].

De obicei, procesele biotehnologice se realizează în bioreactoare, în care pH-ul este menținut pentru ca agentul biologic să transforme substratul într-un produs cu activitate biologică. Bioreactoarele cele mai cunoscute, recomandate și utilizate industrial sunt cele cu agitare mecanică (de ex.: STR, bioreactor cu rezervor agitabil). Pe piața există o varietate largă de bioreactoare, inclusiv cele cu agitare pneumatică (airlift, coloană cu bule), cu membrane (fibră golă și placă plată), ori cele cu celule/enzime imobilizate (pat fix și pat fluidizat) [3].

Substratul nutritiv trebuie să conțină surse de carbon și azot, precum dextroza, zaharoza și peptonă, extract de drojdie și săruri minerale. De obicei, tipul recomandat pentru fermentație este atât lichid, cât și solid (deșeuri agroindustriale), la un pH cuprins între 5-7 și temperatura de 24-32 °C, cu o viteză de

agitare de 164 rpm și durata unui ciclu de fermentație de 6-14 zile, la întuneric [3].

### Rezultate și discuții

Coloranții naturali sunt obținuți din surse vegetale, microorganisme sau, uneori, din animale. Majoritatea coloranților naturali sunt netoxici și biodegradabili. Producția acestora poate fi realizată în spații mici, utilizând materii prime cu cost redus, iar variația condițiilor de cultivare permite obținerea mai multor nuanțe de culoare. În plus, acești compuși se remarcă prin activități biologice benefice, precum efecte anticancerigene, antioxidante, antimicrobiene, antiobezitate și antimutagenice.

Fungii filamentosi sunt cunoscuți datorită faptului că produc o gamă largă de coloranți, iar membrii filumului *Ascomycota* sunt cei mai studiați din acest punct de vedere. Anumite tulpini de *Neurospora* sunt considerate producătorii cei mai promițători de coloranți (carotenoizi de culoare portocalie), deoarece nu sunt micotoxigenice și nu sunt patogene pentru oameni. Coloranții de origine fungică sunt clasificați chimic în două grupuri principale: **policetide** (azafile, antrachinone) și **carotenoide**, cum ar fi  **$\beta$ -carotenul, licopenul și astaxantina**.

Dintre coloranții fungici aprobați și utilizați în prezent ca aditivi alimentari se numără pigmentii din *Monascus*, Arpink Red™ obținuți din *Penicillium oxalicum* var. *armeniaca*, licopenul și  $\beta$ -carotenul din *Blakeslea trispora*, dar și riboflavina din *Ashbya gossypii*.

### Concluzii

1. Coloranții fungici sunt o alternativă, care poate soluționa problemele tot mai mari legate de utilizarea coloranților sintetici ca aditivi alimentari, având în vedere efectele adverse bine cunoscute pe care aceste substanțe le pot produce asupra sănătății umane.
2. Utilizarea coloranților naturali contribuie, de asemenea, la conservarea biodiversității, deoarece aceștia sunt biodegradabili și provoacă un efect nociv minim mediului ambiant.
3. Coloranții de origine fungică sunt clasificați în două categorii majore, în funcție de structura lor chimică și de căile biosintetice implicate: policetide (azafile, antrachinone) și carotenoide ( $\beta$ -caroten, licopen și astaxantin).

### Bibliografie

1. COJOCARU, C., CIOCÂRLAN, A. Extracția și implementarea coloranților naturali. In: *Integrare prin cercetare și inovare: Științe exacte și ale naturii*, 7-8 noiembrie, Chișinău, Republica Moldova: CEP, USM, SNE, 2024, pp. 535-542. ISBN 978-9975-62-808-2.
2. JEEL, D., CHAUCHAN, J., MANKAD, A. Natural Colorants. In: *International association of biologicals and computational digest*, India, 2023, Vol. 2, pp. 261-270. ISSN: 2583-3995
3. OLIVEIRA, L.A., SEGUNDO, W.O.P.F., SOUZA, É.S. *Ascomycota* as a source of natural colorants. In: *Brazilian Journal of Microbiology*, 2022, Vol. 53, pp. 1199–1220. <https://doi.org/10.1007/s42770-022-00768-4>

## BIOSINTEZA ACIDULUI CITRIC

Valeria PANAINTE, [tpcm20panainte.valeria@gmail.com](mailto:tpcm20panainte.valeria@gmail.com)

Universitatea de Stat din Moldova, Facultatea de Chimie și Tehnologie Chimică, Departamentul  
Chimie Industrială și Ecologică „Academician Gheorghe Duca”  
Angela LIS, dr., lector univ.

Cuvinte cheie: acid citric, melasă, *Aspergillus niger*, fermentare.

**Introducere**

Acidul citric este un compus organic esențial, utilizat pe scară largă în industria alimentară, farmaceutică și cosmetică. Acesta a fost izolat pentru prima dată în 1784 din suc de lămâie de chimistul Carl Scheele, iar metodele moderne de producție se bazează pe biosinteză, utilizând tulpini industriale ale ciupercii *Aspergillus niger*. Studiul acestui subiect este justificat de importanța economică și industrială a acidului citric, precum și de avantajele biosintezei comparativ cu metodele chimice tradiționale. Această lucrare analizează procesul biotehnologic de obținere a acidului citric, etapele de producere și posibilitatea implementării acestuia în Republica Moldova.

**Materiale și metode**

Biosinteza acidului citric utilizează melasa, un subprodus al industriei zahărului, bogat în carbohidrați necesari procesului de fermentație [1]. *Aspergillus niger* este microorganismul principal implicat, crescând în condiții optime de temperatură (22-32 °C) și pH (1,4-9,8) [3]. Mediul de cultură conține surse de azot, cum ar fi extractul de porumb, și microelemente esențiale (Zn, Cd, Al, Mg, Cu). Procesul de fermentație include mai multe etape: inocularea, creșterea exponențială a microorganismelor și producția de acid citric [2].

**Rezultate și discuții**

Procesul tehnologic al biosintezei acidului citric implică mai multe etape: pregătirea și sterilizarea mediului de cultură, fermentația propriu-zisă și separarea produsului final. Fermentația are loc în trei etape: fermentația în bioreactorul de inoculare, unde are loc adaptarea microorganismelor la noile condiții ale procesului; fermentația în bioreactorul intermediar, aici are loc creșterea exponențială a microorganismelor; fermentația în bioreactorul de regim, unde se produce acidul citric [2]. Fermentația este considerată finalizată atunci când aproximativ 75% din conținutul inițial de zahăr este consumat, iar producția este optimizată prin controlul parametrilor biochimici. Procesul de separare și purificare a acidului citric constă în filtrare, precipitare cu hidroxid de calciu urmată de neutralizare cu acid sulfuric, decolorare cu cărbune activ, evaporare, cristalizare și uscare. În funcție de metoda de uscare utilizată, acidul citric poate fi obținut sub formă de monohidrat sau anhidru [3].

**Tabelul 1. Parametrii optimi ai procesului de biosinteză a acidului citric**

| Bioreactor   | Debit de aer, vvm | Timp, h | Volum, m <sup>3</sup> | Temperatură, °C | pH      |
|--------------|-------------------|---------|-----------------------|-----------------|---------|
| de inoculare | 1,0               | 16-20   | 10                    | 29-32           | 3,0-4,5 |
| intermediar  | 1,0               | 12-16   | 40                    | 29-32           | 3,0-4,5 |
| de regim     | 1,0               | 60-95   | 100                   | 29-32           | ≤ 2,0   |

Din punct de vedere economic, biosinteza acidului citric este rentabilă, având un cost de producție de aproximativ 22,6 lei/kg, mult mai mic decât prețul de comercializare (227 lei/kg). Această diferență de cost evidențiază oportunitatea implementării biosintezei acidului citric în Republica Moldova, datorită accesibilității materiilor prime și cererii ridicate pentru acest produs.

### Concluzii

1. Biosinteza acidului citric oferă multiple avantaje economice și ecologice, permițând valorificarea subproduselor industriale, reducerea costurilor de producție și minimizarea impactului asupra mediului.
2. Fermentația cu *Aspergillus niger* este o metodă eficientă și stabilă. Implementarea acesteia în Republica Moldova ar putea aduce beneficii economice semnificative, iar reducerea costurilor de producție, împreună cu utilizarea materiilor prime accesibile, ar contribui la fezabilitatea acestui proces.
3. Biosinteza acidului citric reprezintă o metodă viabilă și sustenabilă pentru obținerea acestui compus esențial, având aplicații în diverse industrii.

### Bibliografie

1. BELEN, M., SALGADO, M., RODRIGUEZ, N., CORTES, S., CONVERTI, A., and DOMINGUEZ, M. Biotechnological production of citric acid. In : *Brazilian Journal of Microbiology*[online]. 1 december 2010. [citat 02.04.2023]. ISSN 1678-4405. Disponibil: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3769771/>.
2. DIENYE, B.N., AHAOTU, I., AGWA, O.K. and ODU, N.N. Citric acid production potential of *Aspergillus niger* using *Chrysophyllum albidum* peel. In: *Advances in Bioscience and Biotechnology*, 9, 2018, ISSN: 2156-8502 , pp. 190-203. <https://doi.org/10.4236/abb.2018.94013>.
3. BIKASH, C., RASHMIRANJAN, M., SONALI, M. Microbial citric acid: Production, properties, application, and future perspectives. In: *Food Frontiers* Volume 2, Issue 1, 2021, ISSN 2643-8429 pp. 62-76. <https://doi.org/10.1002/fft2.66>.

## BIOTEHNOLOGIA ACIDULUI ACETIC

Alexandrina CUNICICA, [alexandrinacunicica@gmail.com](mailto:alexandrinacunicica@gmail.com)

Universitatea de Stat din Moldova, Facultatea de Chimie și Tehnologie Chimică, Departamentul  
Chimie Industrială și Ecologică „Academician Gheorghe Duca”

Vladislav BLONSCHI, dr., lector univ.

Cuvinte cheie: acid acetic, fermentație imersată, metoda Orléans, metoda Trickling.

### Introducere

Acidul acetic (AA) este un compus cu multiple aplicații industriale, iar cererea globală pentru acesta a crescut semnificativ, datorită utilizării în industria alimentară și textilă. Aproximativ 15% din producția globală de acid acetic provine din metode biologice, iar 78% este produs sintetic prin carbonilarea metanolului. Totuși, metodele chimice de sinteză prezintă dezavantaje, inclusiv costurile

ridicate ale materiilor prime derivate din petrol, riscul de epuizare a acestora, precum și costurile suplimentare ale procesării și purificării produsului final.

### Rezultate și discuții

Metoda biologică este utilizată în general pentru producerea comercială a acidului acetic prin intermediul microorganismelor precum drojdiile și bacteriile. Există două metode utilizate pentru producția la scară largă: procesul de fermentație de suprafață și procesul de fermentație imersat. Fermentația acidului acetic poate fi atât anaerobă cât aerobă. Fermentația anaerobă este realizată cu ajutorul bacteriilor din genul *Clostridium*, iar fermentația aerobă este împărțită în două etape principale: tratarea cu drojdii urmată de bacteriile acidului acetic (AAB). *Acetobacter* și *Gluconacetobacter* sunt cele mai utilizate specii de bacterii pentru obținerea acidului acetic. *Acetobacter* - folosită în mod tradițional pentru producția comercială de oțet cu o concentrație care nu depășește 6%. *Gluconacetobacter* - utilizat pentru producerea oțetului cu concentrație mare (10%).

Fermentarea de suprafață numită și metoda Trickling a fost dezvoltată pentru a depăși rata lentă de acetificare din metoda Orléans, tehnică tradițională de producere a acidului acetic unde fermentarea alcoolului are loc într-un butoi de lemn, unde bacteriile AAB transformă alcoolul în acid acetic în mediul anaerob. De aceea, la fermentarea de suprafață intensificarea procesului a fost realizat pentru a îmbunătăți interacțiunea dintre bacterii și substrat. Substratul alcoolic era pulverizat într-un circuit continuu pentru a obține concentrația dorită de acid acetic. Căldura reacției era controlată prin trecerea aerului prin sistem. Totuși, procesul prezintă dezavantajul acumulării unui material gelatinos pe suprafața membranei, ceea ce reduce viteza reacției pe parcursul timpului.

Cea mai răspândită metodă este fermentația imersată, deoarece oferă un randament ridicat, împreună cu o rată rapidă de oxidare comparativ cu metoda precedentă. Această metodă este de 30 de ori mai rapidă decât metoda Orléans și are o eficiență mai mare în producerea acidului acetic. Fermentația imersă oferă un randament de 10 ori mai mare pe metru cub decât fermentația de suprafață și este o metodă rentabilă. Aceasta necesită doar 20% din suprafața fabricii pentru instalarea echipamentului. Construcția reactorului este realizat din oțel inoxidabil. Reactorul este dotat cu agitare mecanică, un tub de barbotare pentru asigurarea aerării, schimbător de căldură pentru controlarea temperaturii a mediului de cultură și spărgător de spumă mecanic care este situat în partea de sus a bioreactorului pentru eliminarea spumei formate.

Procesul decurge în felul următor: etanolul este inoculat cu tulpina bacteriană *Acetobacter acetigenum*. Fermentația se realizează timp de 35 de ore la 40 °C. Bacteriile cresc și fermentează etanolul în acid acetic prin agitare continuă și aerare. Lipsa de oxigen din cauza condițiilor extrem de acide ale producției imerse ar duce la moartea bacteriilor în 30 s. În plus, datorită degajării mari de căldură, trebuie prevăzut un sistem eficient de răcire. Acidul acetic produs în urma fermentației posedă turbiditate din cauza conținutului ridicat de bacterii și necesită purificare.

În etapa de purificare are loc separarea particulelor grele, masa bacteriană, poate fi realizată prin metoda de centrifugare sau filtrare. Pentru metoda de filtrare, sunt folosite extensiv filtrele cu plăci. Lichidul, acidul acetic tulbure este introdus în sistemul de filtrare. Pe măsură ce lichidul trece prin plăci, particulele solide, inclusiv bacteriile sunt reținute pe plăci, iar lichidul clarificat trece mai departe. Aceasta se face prin aplicarea presiunii sau printr-un sistem de vacuum, pentru a facilita trecerea lichidului prin plăci. După ce o parte semnificativă din impuritățile solide sunt reținute, plăcile pot deveni înfundate și trebuie curățate periodic pentru a menține eficiența filtrării. După filtrare, acidul acetic este supus

decolorării prin adăugarea de  $K_4[Fe(CN)_6]$ . Prin utilizarea acestor etape, se obține acidul acetic ce este utilizat în industrie și alte domenii.

### Concluzii

1. Bioprocesul de obținere a acidului acetic este ecologic, deoarece folosește materii prime naturale și produce mai puține substanțe poluante. Acesta contribuie la reducerea emisiilor de gaze cu efect de seră comparativ cu procesele chimice.
2. Deși fermentarea este ecologică este folosită la scară mică, carbonilarea metanolului rămâne metoda industrială mai eficientă de obținere a acidului acetic.

### Bibliografie

1. UPADHYAY, A., KOVALEV, A., ZHURAVLEVA, E., PAREEK, N., AND VIVEKANAND, V. Enhanced production of acetic acid through bioprocess optimization employing response surface methodology and artificial neural network. In: *Bioresource Technology*, 2023. [citat 24.01.2025]. Disponibil: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0960852423003565>.
2. SUPRIYA, N. Acetic acid production. In: *Microbiology* [online]. [citat 24.01.2025]. Disponibil: <https://biologyreader.com/acetic-acid-production.html#SurfaceFermentation>.
3. DESHMUKH, G., MANYAR, H. Production pathways of acetic acid and its versatile applications in the food industry. In: *Biotechnological applications of biomass* [online]. 15 mai 2020. [citat 24.01.2025]. DOI: 10.5772 2289. Disponibil: <https://www.intechopen.com/chapters/72179>.
4. OAFOR, N., OKEKE, BENEDICT C.O. Modern industrial microbiology and biotechnology. US: CRC Press, 2017, 489 p. ISBN 13:978-1-1385-5018-6.

## BIOTEHNOLOGIA ACIDULUI ASCORBIC

*Cristina ȘEPELENCO, [tpcm20sepelenco.cristina@gmail.com](mailto:tpcm20sepelenco.cristina@gmail.com)*

*Universitatea de Stat din Moldova, Facultatea de Chimie și Tehnologie Chimică, Departamentul Chimie Industrială și Ecologică „Academician Gheorghe Duca”*

*Angela LIS, dr., lect. univ.*

*Cuvinte cheie: acid L-ascorbic, vitamina C, metoda Reichstein.*

### Introducere

**Acidul L-ascorbic (vitamina C)** cunoscut și sub denumirea de acid hexuronic, vitamină antiscorbutică este un acid organic cu proprietăți antioxidante. Se prezintă sub formă cristale de culoare albă. L-enantiomerul acidului ascorbic se mai numește vitamina C (numele de ascorbic vine de la proprietatea sa de a preveni și vindeca scorbutul cunoscut încă din antichitate). Boala era frecventă în rândul navigatorilor și soldaților care consumau alimente conservate, având o dietă săracă în fructe și legume.

Valoarea vitaminei C pentru corpul uman este foarte mare, este implicată în procesele de metabolism a carbohidraților și proteinelor, crește rezistența organismului la boli infecțioase, reglează metabolismul colesterolului. Acidul ascorbic este utilizat în tratamentul scorbutului, bolilor infecțioase, reumatismului, tuberculozei, ulcerului peptic, hepatitei, șocului etc. Deficiența de acid ascorbic determină

apariția hipovitaminozei C și, în cazuri severe, a scorbutului, care se manifestă prin uscăciunea pielii, slăbirea și căderea dinților, dureri la nivelul membrilor și o scădere semnificativă a imunității. În cele din urmă, dacă nu este tratat corespunzător, scorbutul este fatal.

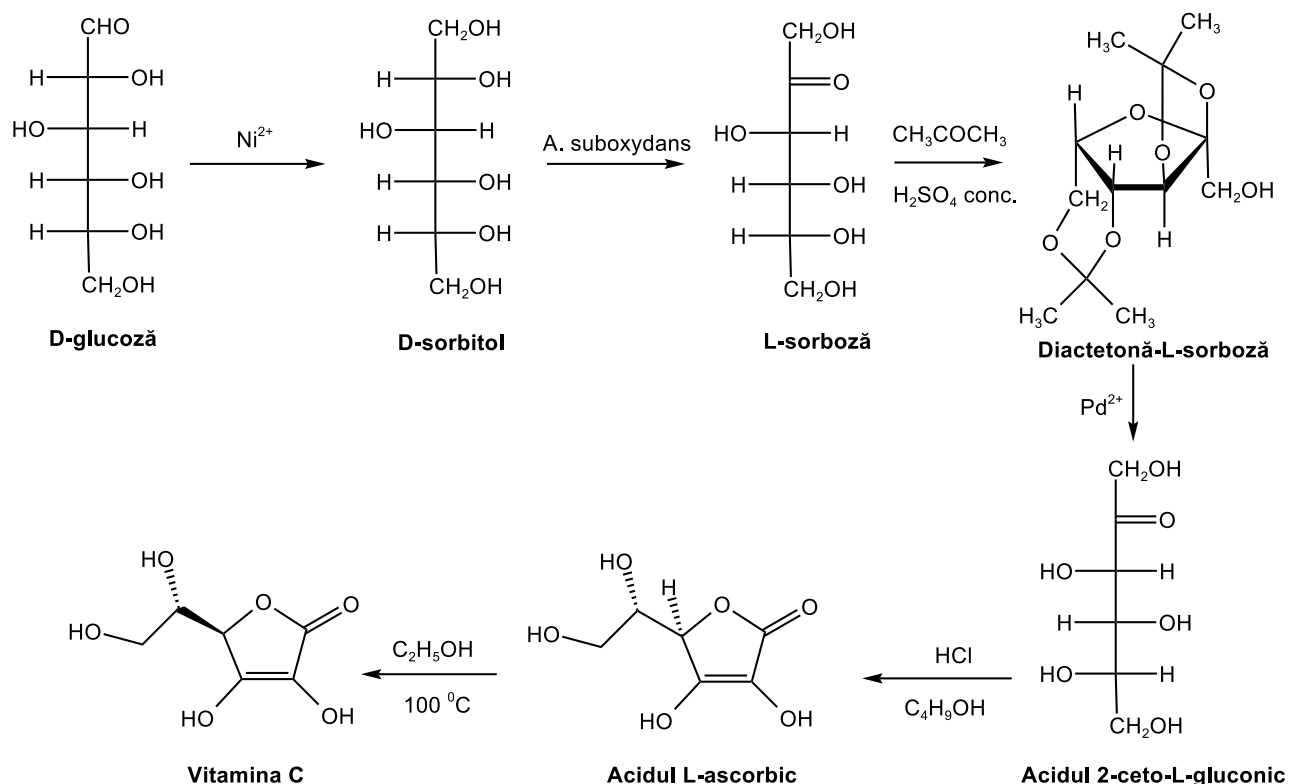
Deoarece acidul ascorbic nu este sintetizat în corpul uman, din cauza lipsei de enzime necesare sintezei, există o necesitate stringentă de suplینire al acestuia prin dietă. Prin urmare, producția de acid ascorbic este de mare importanță și determină o cerere tot mai mare la nivel global. Prin implicarea metodelor biotehnologice, sinteza acidului ascorbic poate implica materie primă regenerabilă.

Structura chimică a vitaminei C a fost propusă de Karrer în 1932 și de Haworth, Hirst și Reynolds, fiind ulterior confirmată prin sinteză chimică.

Producerea acidului ascorbic poate fi efectuată prin diferite metode: *metoda benzoinului*; *metoda cianohidrinei*; *obținerea acidului ascorbic din pulpa de sfeclă* (deșeuri din producția de zahăr din sfeclă); *o metodă parțial microbiologică bazată pe conversia D-glucozei*, *metoda Reichstein etc.*

La nivel industrial, sunt aplicate două metode principale: biosinteza cuplată cu transformarea chimică (metoda Reichstein), dezvoltată în anii 1930 și utilizată de companii precum BASF, Takeda și La Roche, precum și fermentația în două etape, metodă utilizată pe scară largă în China începând cu anii 1960. Procedul chimic nu se utilizează din cauza randamentului mic.

Cea mai utilizată metodă de sinteză a acidului ascorbic este metoda Reichstein. Această metodă include 6 etape (Fig. 1).



**Figura 1. Biotehnologia acidului ascorbic prin metoda Reichstein**

- 1) Obținerea D-sorbitolului din D-glucoză prin metoda reducerii catalitice a hidrogenului.

- 2) Obținerea L-sorbozei din D-sorbitol prin oxidarea aerobă profundă, de către bacteriile (*Acetobacter suboxydans*, *Bacterium xylium*, *Erwunuaso*, *Corynebacterium*).
- 3) Obținerea diaceton-L-sorbozei din L-sorboză prin acetonarea acesteia.
- 4) Prepararea hidratului de acid diacetonă-2-ceto-L-gulonic prin oxidarea diacetonei-L-sorbozei.
- 5) Prepararea acidului L-ascorbic din hidrat de acid diacetonă-2-ceto-L-gulonic (deacetonare → esterificare → „enolizare” → „lactonizare”).
- 6) Obținerea acidului ascorbic de puritate avansată, prin recristalizarea acidului ascorbic tehnic.

Randamentul în produs este de până la 54%.

Acidul ascorbic este un produs esențial pentru buna funcționare a corpului uman, din această cauză sinteza acestui produs organic este de o însemnătate majoră pentru Republica Moldova. Sinteza acidului ascorbic ar putea fi o oportunitate din punct de vedere economic pentru RM, conform datelor analizate pentru anul 2020 producerea acidului ascorbic pe plan mondial se estimează în jur de 40 mii tone și cu fiecare an aceste cifre cresc. Un factor esențial care determină creșterea producției de vitamina C este expansiunea populației globale, ceea ce duce la o cerere tot mai mare pentru acest compus. În anul 1985 cantitatea necesară de vitamina C pe plan mondial era de 30 - 35 mii tone/an, pentru 4,5 milioane de persoane, iar pentru numărul actual de populație se estimează a fi în jur de 60 mii tone/an, astfel se observă că necesarul de vitamina C practic s-a dublat.

Poziționarea geografică a Republicii Moldova în Europa de Sud-Est facilitează exportul acidului ascorbic către diverse piețe internaționale. Totodată RM dispune de materie primă din care se poate obține glucoză, necesară pentru procesul biotehnologic. D-sorbitolul este o materie primă costisitoare, estimată la aproximativ 44% din costul glucozei, ceea ce justifică utilizarea glucozei ca precursor în sinteza acidului ascorbic.

## Concluzii

1. Producerea acidului ascorbic prin metoda Reichstein este un proces complex, care implică mai multe etape succesive, ceea ce conduce la pierderi inevitabile ale produsului final și necesită un consum ridicat de energie. Avantajul acestei metode constă în integrarea unei etape microbiologice, care contribuie la un randament global de 54%.
2. Acidul ascorbic este un compus esențial utilizat în industria alimentară, farmaceutică și cosmetică, cu o producție anuală estimată la aproximativ 60.000 de tone. Creșterea continuă a cererii de acid ascorbic evidențiază necesitatea dezvoltării unor metode de producție mai eficiente și sustenabile.

## Bibliografie

1. SHRIKANT, A.S., ISHWAR, B.B., REKHA, S. S. *Biotechnological Production of Vitamins*, 2006, pp. 381-396.
2. ВОЙТЕХОВИЧ, М.А., КУЧИНСКАЯ, В.А., НОВОСЕЛЬСКИЙ, И.Ю. Аскорбиновая кислота как антиоксидант и сигнально-регуляторный агент в клетках высших растений. In: *Plant cell and Biotechnology*, 2018, pp. 27-38.
3. ДЕВИС, М., ОСТИН, Д., ПАТРИДЖ, Д. *Витамин С: Химия и Биохимия*. Москва: Мир, 1999.

## BIOTEHNOLOGIA ACIDULUI AZELAIC

Nicoleta LUNGU, [nicoleta.lungu.01@gmail.com](mailto:nicoleta.lungu.01@gmail.com)

*Universitatea de Stat din Moldova, Facultatea de Chimie și Tehnologie Chimică, Departamentul  
Chimie Industrială și Ecologică „Academician Gheorghe Duca”  
Angela LIS, dr., lector univ.*

*Cuvinte cheie: acid azelaic, acid dicarboxilic, enzime, fermentare, producție biotehnologică.*

Lucrarea prezintă un studiu detaliat asupra procesului biotehnologic de obținere a acidului azelaic, un compus chimic cu aplicații extinse în industria cosmetică, farmaceutică și chimică. Acidul azelaic este un acid dicarboxilic natural, cunoscut pentru proprietățile sale antimicrobiene, antiinflamatoare și keratolitice, fiind utilizat în tratamente pentru afecțiuni dermatologice precum acneea, rozaceea și hiperpigmentarea [1].

Acidul azelaic ( $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_7-\text{COOH}$ ) este un compus organic cu aplicabilitate extinsă, obținut fie din surse naturale, precum cerealele (grâu, orz, secară), fie prin metode biotehnologice. Datorită proprietăților sale antibacteriene și antioxidante, inhibă dezvoltarea bacteriilor implicate în apariția acneei și contribuie la sănătatea pielii. Este produs în mod natural de ciuperca *Malassezia furfur* și este utilizat în concentrații de până la 20%, sub formă de cremă sau gel [2].

Producerea acidului azelaic prin metode biotehnologice presupune utilizarea unor microorganisme precum bacteriile (*Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Aeromonas*) sau fungii (*Malassezia furfur*), care catalizează conversia acidului linoleic în acid azelaic. Procesul presupune mai multe etape esențiale:

- fermentarea acidului linoleic – în această fază, bacteriile sau fungii sunt cultivați într-un mediu de cultură bogat în nutrienți, unde metabolizează acidul linoleic și îl transformă în acid azelaic;
- separarea acidului azelaic – după fermentare, produsul este supus unui proces de filtrare și extracție pentru eliminarea biomasei și a compușilor reziduali;
- purificarea acidului azelaic – se realizează prin metode precum distilarea sau cristalizarea, pentru a obține un produs pur;
- obținerea cristalelor de acid azelaic – în ultima etapă, acidul azelaic este cristalizat și uscat pentru a fi utilizat în aplicațiile industriale.

Fluxul tehnologic presupune utilizarea materiilor prime precum uleiuri vegetale (surse de acid linoleic), nutrienți esențiali și solvenți ca etanolul și cloroformul. Procesul se desfășoară într-un fermentator, unde microorganismele catabolizează acidul linoleic, producând acid azelaic. Acesta este ulterior extras, purificat și cristalizat pentru utilizare finală [3].

Compoziția mediului nutritiv și parametrii esențiali ai procesului de biosinteză:

1. sursa de carbon – acidul linoleic, obținut din uleiuri vegetale (soia, ricin);
2. sursa de azot – nitrați, amoniac sau aminoacizi necesari pentru creșterea microorganismelor;
3. pH-ul optim – 5,0-7,0 pentru o conversie eficientă;
4. temperatura optimă – 25-30 °C;
5. durata fermentării – de la 2 până la 10 zile.

Acidul azelaic prezintă următoarele caracteristici fizico-chimice:

- punct de topire – 109-110 °C;

- punct de fierbere – 286-288 °C;
- moderat solubil în apă și solvenți polari (alcooli), dar puțin solubil în solvenți nepolari precum cloroformul;

Reacțiile de biosinteză implică oxidarea și decarboxilarea acizilor grași, fiind catalizate de enzime specifice ale microorganismelor utilizate în proces [3].

Acidul azelaic este utilizat în mai multe domenii precum industria chimică, farmaceutică, cosmetică etc. Industria chimică și a polimerilor – în sinteza plastifiantilor și lubrifianților. Prin reacția cu hexametilendiamina, conduce la formarea polimerului nylon-6,9, utilizat în materiale plastice specializate. Industria farmaceutică și cosmetică – ingredient activ în tratamentele dermatologice pentru acnee, rozacee și hiperpigmentare. Funcționează prin inhibarea sintezei de keratină și reducerea inflamației pielii. Este inclus în creme și geluri pentru tratamente topice [3].

### Concluzii

1. Obținerea acidului azelaic prin metode biotehnologice implică procese complexe și consumatoare de resurse, însă permite obținerea unui produs cu puritate ridicată, utilizat pe scară largă în industria farmaceutică și cosmetică.
2. Deși în prezent producerea acidului azelaic prin biotehnologie nu este fezabilă economic în Republica Moldova, progresele în domeniul biotehnologiilor și creșterea cererii globale ar putea deschide oportunități pentru dezvoltarea unei industrii locale.

### Bibliografie

1. SAUER, N., OŚLIZŁO, M., BRZOSTEK, M., WOLSKA, J., LUBASZKA, K., KARŁOWICZ-BODALSKA, K. The multiple uses of azelaic acid in dermatology: mechanism of action, preparations, and potential therapeutic applications. In: *Advances in Dermatology and Allergology*, 2023, 40(6), pp. 716-724. <https://doi.org/10.5114/ada.2023.133955>.
2. Dinler, B. S., H. Cetinkaya. An Overview on Azelaic Acid: Biosynthesis, Signalling and the Action under Stress Conditions in Plants. In: *Journal of Plant Stress Physiology*, 2024, vol. 10, pp. 8-12. <https://doi.org/10.25081/jpsp.2024.v10.8725>.
3. NAZZARO-PORRO, M. Azelaic acid. In: *Journal of the American Academy of Dermatology*, 1987, pp. 1033-1041. [https://doi.org/10.1016/S0190-9622\(87\)70294-1](https://doi.org/10.1016/S0190-9622(87)70294-1).

## BIOTEHNOLOGIA ACIDULUI CITRIC

**Victoria COCERVEI, cocervei.victoria@mail.ru**

**Universitatea de Stat din Moldova, Facultatea de Chimie și Tehnologie Chimică,  
Departamentul Chimie Industrială și Ecologică „Academician Gheorghe Duca”**

**Vladislav BLONSCHI, dr., lector universitar**

*Cuvinte cheie: acid citric, Aspergillus Niger, fermentare, producție biotehnologică.*

### Introducere

Acidul citric este unul dintre cele mai importante ingrediente din industria alimentară. Funcționează ca un regulator de aciditate, conservant, antioxidant și este o componentă indispensabilă în

producția de alimente, băuturi, produse chimice de uz casnic, produse farmaceutice, sectorul agro-industrial și multe alte industrii, ceea ce subliniază importanța sa strategică pentru economie. În natură, acidul citric se găsește în diferite fructe citrice. Pentru a satisface cererea industrială, producția pe scară largă de acid citric se bazează pe diverse hidrolizate de amidon, melasă de trestie sau sfeclă sau zahăr.

În industria farmaceutică, este folosit ca antioxidant pentru conservarea vitaminelor, efervescent, corector de pH, conservant al sângelui, tablete de citrat de fier ca sursă de fier pentru organism, unguente și preparate cosmetice. În industria chimică, pentru producerea unor esteri, cernelilor, coloranților, fabricarea detergenților. În plus, este frecvent încorporat în pachetele și măștile faciale, deoarece luminează în mod natural nuanța pielii, minimizează erupțiile și grăsimea și regenerează celulele pielii.

Multă vreme producția de acid citric s-a bazat pe utilizarea melasei și a diferitelor tulpini de *Aspergillus niger*, sau multe alte specii microbiene capabile să acumuleze acid citric în timpul metabolismului primar; atât ciuperci, cum ar fi *A. niger*, *A. wentii*, *Penicillium luteum* și *Trichoderma viride*, drojdii precum *Candida guilliermondii* și *Saccharomycopsis lipolytica*, cât și bacterii precum *Arthrobacter paraffineus*. Randamentul în acid citric depinde de nutrienți, urmele de metale și, cel mai important, de pH și de conținutul de oxigen în bioamestec.

Melasa din trestia de zahăr și din sfecla de zahăr conține 52-57% și 48-52% hidrați de carbon corespunzător. Melasa trebuie purificată înainte de utilizare. Purificarea se poate efectua prin tratare cu  $H_2SO_4$ ,  $K_4[Fe(CN)_6]$ ,  $Ca_3(PO_4)_2$  și  $HCl$ . Melasa este adăunată într-un vas prevăzut cu agitator. Procesul se menține până la pH-ul 2,5. Aciditatea se ajustează cu  $H_2SO_{4(d)}$ . Menținerea unui pH puternic acid este importantă și pentru diminuarea contaminării. La valori de pH mai mici de 2,5 are loc formarea acidului gluconic și oxalic ceea ce complică separarea.

Se adaugă compuși care vor servi ca sursă de P, K și N, necesari pentru creșterea *A. Niger* și producerea acidului citric. Amestecul se sterilizează cu vapori de apă, apoi se adaugă apă sterilă până la o concentrație a hidraților de carbon de 15-20%. Mediul se păstrează în tancuri speciale cu capacitatea de până la  $500\ m^3$ , în camere sterile la temperatura  $28-32\ ^\circ C$  și umiditate, 40-60%. După ce mediul nutritiv a fost preparat acesta se va supune unei demineralizări suplimentare, unei sterilizări și unei răcirii, după care se introduce în fermentator cu capacitatea de  $120-900\ m^3$ , unde se vor inocula și sporii de *A. Niger*. Sporii de *A. Niger* germinează la temperatura  $32\ ^\circ C$ , concentrația glucozei în melasă este 140-150 g/L. Uneori se adaugă ioni cianură pentru a favoriza creșterea miceliului. *A. Niger* este instabil genetic suferind mutații, de aceea sporii se inoculează direct în fermentator unde va avea loc biosinteza acidului citric la agitare și aerare.

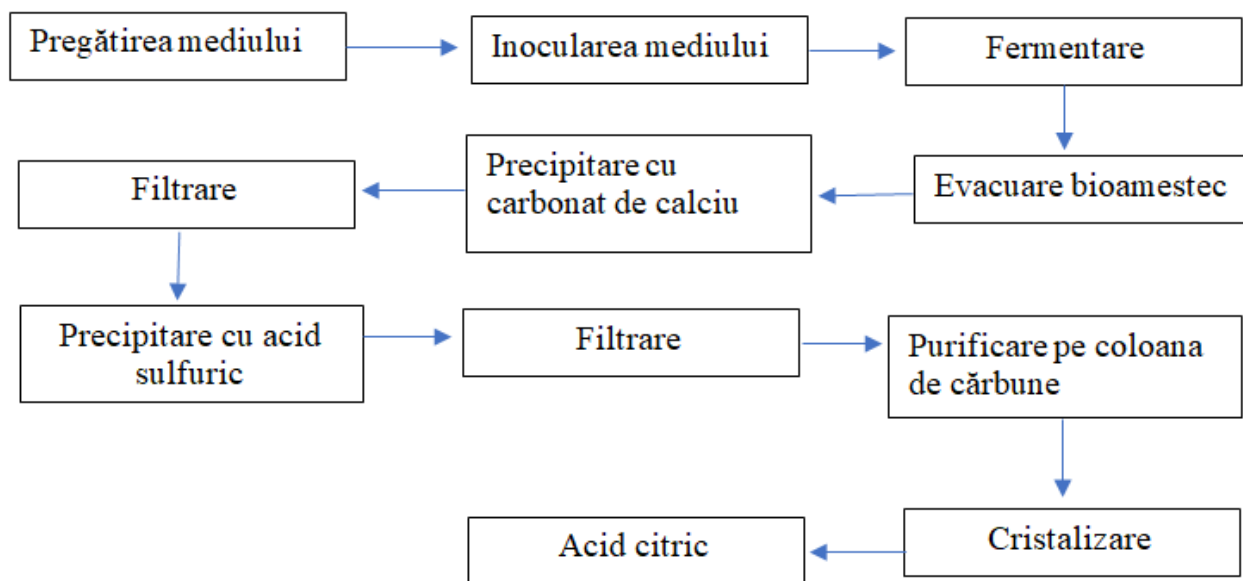
În timpul procesului de fermentare, pH-ul se menține la valoarea 3 și temperatura de  $30\ ^\circ C$ . Respectându-se aceste condiții, timp 4-5 zile fermentația se termină, astfel fiind convertită 65-70% din cantitatea totală de hidrați de carbon utilizată în proces. După filtrarea miceliului, la soluția obținută se adaugă carbonat de calciu. Precipită citratul de tricalciu, care se filtrează.

Precipitarea citratului de tricalciu depinde de: concentrația acidului citric, temperatura de  $90\ ^\circ C$ , pH-ul în timpul precipitării, spre 7,2, viteza de adăugare. Ulterior citratul de calciu se tratează cu acid sulfuric concentrat 60-70% (în exces pentru a asigura reacția completă). Se formează sulfatul de calciu insolubil și acidul citric care rămâne în soluție. Sulfatul de calciu se filtrează, iar soluția apoasă de acid citric este trimisă în demineralizator, unde se va reține sulfatul de calciu (rămas) și alți ioni metalici.

După demineralizarea soluției de acid citric, soluția se va purifica pe o coloană cu cărbune activ, unde vor fi reținute substanțele colorate și impuritățile hidrofobe. Acidul citric obținut, se redizolvă, se

trimite la reconcentrare din nou, după la cristalizare, centrifugare, uscare și ambalare.

Acidul citric se obține cu un randament de 65-70% în raport cu cantitatea de hidrați de carbon utilizată în bioconversie.



**Figura 1. Fluxul tehnologic al procesului de obținere a acidului citric**

### Concluzii

1. A fost studiată metoda biotehnologică de obținere a acidului citric.
2. Controlul adecvat al substratului, condițiilor de cultură și tipului bioreactorului este important pentru a asigura producția de succes a acidului citric.
3. Valoarea pH-ului, temperatura, aerarea, concentrația substratului, concentrația ionilor metalici, sunt cei mai importanți factori care influențează productivitatea acidului citric.
4. Randamentul crescut al acidului citric poate fi obținut prin abordări de optimizare, iar tehnicile eficiente de recuperare a produselor sunt esențiale pentru reducerea pierderilor și a costurilor de producție.

### Bibliografie

1. OKAFOR, N., OKEKE, B.C. *Modern industrial microbiology and biotechnology*. USA: 2017, 466 p., ISBN 978-1-4987-4799-8.
2. KSIAZEK, E. Citric Acid: Properties, Microbial Production, and Applications in Industries. In: *Molecules*, 2024, 29(1), 22. Disponibil: <https://doi.org/10.3390/molecules29010022>.
3. BELEN, M., SALGADO, M. J., RODRIGUEZ, N., CORTES, S., CONVERTI, A., DOMINGUEZ, M. J. Biotechnological production of citric acid. In: *Braz J Microbiol*, 2010 41(4), pp. 862-875. Disponibil: <https://doi.org/10.1590/S1517-83822010000400005>.
4. DEWANGAN, N. Citric Acid Production- Microbes, Methods, Steps, Factors. In: *Microbe Notes*. Disponibil: <https://microbenotes.com/citric-acid-production/>.

## BIOTEHNOLOGIA ACIDULUI ELAGIC

Maria GORGOS, [mariagorgos03@gmail.com](mailto:mariagorgos03@gmail.com)

Universitatea de Stat din Moldova, Facultatea de Chimie și Tehnologie Chimică,  
Departamentul Chimie Industrială și Ecologică „Academician Gheorghe Duca”

Angela LIS, Dr., lector universitar

*Cuvinte cheie: acid elagic, antioxidant, Aspergillus niger, industria farmaceutică și cosmetică.*

### Introducere

Polifenolii reprezintă o clasă larg răspândită de compuși organici naturali, care au atras atenția cercetătorilor datorită proprietăților lor biologice remarcabile. Acidul elagic, un compus polifenolic, este recunoscut pentru activitatea sa antioxidantă și anticancerigenă. Acest compus are aplicații în diverse industrii, precum cea farmaceutică, cosmetică și alimentară.

Relevanța acestui studiu constă în explorarea unor metode sustenabile de biosinteză, utilizând deșeuri agro-industriale bogate în elagitaninuri, precum coaja și semințele de rodie. Domeniul este actual datorită creșterii continuă a cererii globale pentru produse naturale cu valoare adăugată.

Problema abordată în această lucrare constă în identificarea unei metode eficiente de obținere a acidului elagic, care să fie accesibilă din punct de vedere economic și sustenabilă din punct de vedere ecologic. Scopul lucrării constă în studierea metodelor de obținere pe cale biotehnologică a acidului elagic, evidențiind proprietățile antioxidante și anticanceroase, precum și aplicațiile în industria farmaceutică și cosmetică. Pentru atingerea acestui scop, au fost propuse următoarele sarcini: analiza materiilor prime utilizate pentru obținerea acidului elagic și a mecanismelor de biosinteză; descrierea detaliată a schemei tehnologice, a condițiilor de biosinteză și a bilanțului de materiale; evidențierea proprietăților produsului obținut și a domeniilor de aplicare ale acestuia.

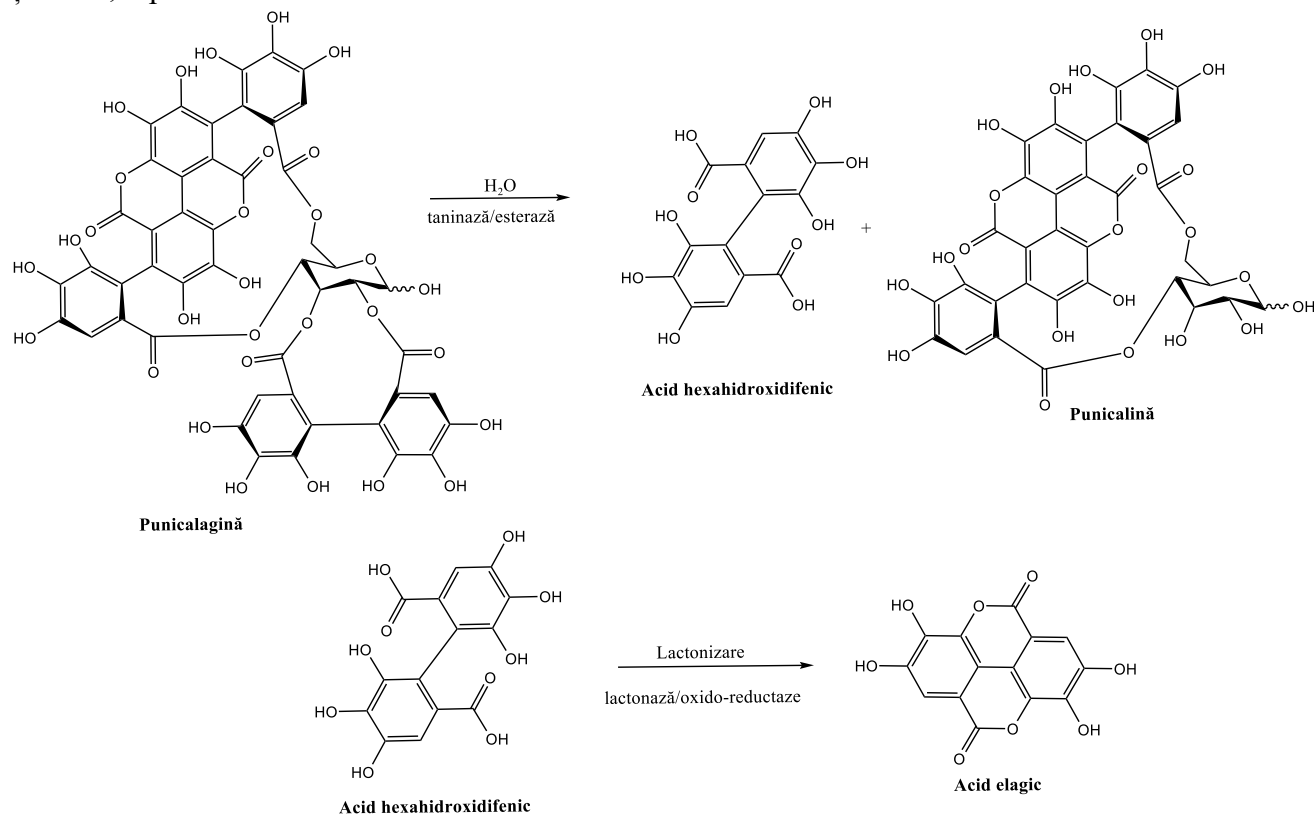
### Materiale și metode

Pentru biosinteza acidului elagic s-au utilizat diverse materiale și metode specifice. Materia primă a constat în coajă și semințe de rodie (*Punica granatum*), considerate surse bogate în elagitaninuri. Acestea au fost colectate și pregătite prin spălare pentru îndepărtarea impurităților, urmată de uscare la temperaturi de 50-60 °C pentru a preveni degradarea polifenolilor. Microorganismul utilizat a fost *Aspergillus niger*, cultivat inițial pe agar cu dextroză de cartofi, un mediu cunoscut pentru capacitatea sa de a induce producția de enzime taninazice, esențiale în biosinteza acidului elagic.

Mediul nutritiv necesar fermentării este compus din glucoză, sulfat de amoniu și extract de drojdie, într-un raport determinat. După sterilizare, mediul nutritiv este răcit și inoculat cu spori de *Aspergillus niger*. Fermentarea se desfășoară în condiții controlate, la temperatura de 28-32 °C și pH-ul de 5,5-6,5, cu aerare și agitare continuă. Procesul de fermentare durează până la 7 zile. În timpul acestui proces, taninazele produse de microorganism hidrolizează punicalaginele din substrat, generând acid hexahidroxidifenic, care suferă ulterior o ciclizare spontană, rezultând acid elagic (Fig. 1).

După finalizarea fermentării, acidul elagic a fost extras utilizând solvenți organici precum acetatul de etil. Procesul de extracție a inclus filtrarea inițială, urmată de contactul lichidului de fermentare cu solventul, la o temperatură de 30-40°C pentru 2-4 h. Solventul utilizat a fost evaporat sub vid pentru a concentra produsul, care ulterior a fost uscat la temperaturi de 40-50°C. În final, produsul obținut a fost

purificat prin recristalizare, utilizând amestecuri de solvenți precum etanol și apă, pentru a obține acidul elagic de înaltă puritate. Procesul descris optimizează utilizarea resurselor naturale și reduce generarea deșeurilor, reprezentând o alternativă sustenabilă la metodele de sinteză.



**Figura 1. Obținerea acidului elagic prin hidroliza enzimatică a punicalaginei în prezența *Aspergillus niger***

Conform bilanțului de materiale, procesul utilizează 1008 kg de glucoză, împreună cu o cantitate corespunzătoare de aer și sulfat de amoniu, generând aproximativ 302 kg de acid elagic. Alte produse rezultate includ biomasa microbiană (aproximativ 107,87 kg), dioxidul de carbon (672,32 kg) și apa. Totalul materialelor utilizate și generate este aproape echilibrat ( $67\,312,16 \approx 67\,313,19$ ), ceea ce reflectă eficiența ridicată a procesului biotehnologic. Costul de producție pentru 1 kg de acid elagic este de 726,36 lei, semnificativ mai mare decât prețul de piață internațional, estimat la 350 \$. Această diferență se datorează faptului că sinecostul reflectă costurile de producție la scară mică, utilizând metode experimentale sau de laborator.

## Concluzii

1. Biosinteza acidului elagic utilizează surse regenerabile de materii prime, precum resturile de rodie și alte deșeuri agro-industriale bogate în elagitaniuri, contribuind astfel la reducerea impactului asupra mediului prin eliminarea solvenților toxici și diminuarea consumului de energie.
2. Acidul elagic este un compus polifenolic natural cunoscut pentru proprietățile sale antioxidante, antiinflamatoare și anticancerigene. Este utilizat pe scară largă în industria farmaceutică pentru prevenirea și tratarea bolilor cronice, în industria alimentară ca antioxidant natural pentru prelungirea duratei de valabilitate a produselor și în industria cosmetică pentru fotoprotecție, prevenirea îmbătrânirii premature și reducerea hiperpigmentării. Datorită versatilității și

beneficiilor pentru sănătate, acidul elagic reprezintă un ingredient valoros pentru dezvoltarea de produse eficiente și sustenabile.

3. Biosinteza acidului elagic oferă o oportunitate semnificativă de valorificare a resurselor naturale abundente ale Republicii Moldova, precum vița de vie și nucile, permițând transformarea acestora în produse inovatoare cu valoare adăugată mare.

## Bibliografie

1. AGUILERA-CARBO, A., AUGUR, C., PRADO-BARRAGAN, L.A., FAVELA-TORRES, E., AGUILAR, C.N. Microbial production of ellagic acid and biodegradation of ellagitannins. In: *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2007, 78(2), pp. 189–199. <https://doi.org/10.1007/s00253-007-1276-2>.
2. SEPÚLVEDA, L., ASCACIO, A., RODRÍGUEZ-HERRERA<sup>1</sup>, R., AGUILERA-CARBÓ A., N. AGUILAR C. Ellagic acid: Biological properties and biotechnological development for production processes. In: *African Journal of Biotechnology*, 2011,10(22), pp. 4518-4523. <https://doi.org/10.5897/AJB10.2201>.
3. DMITRY, D. EVTYUGIN, SANDRA, M., DMITRY V. EVTUGUIN. Recent Advances in the Production and Applications of Ellagic Acid and Its Derivatives. A Review. In: *Molecules*, 2020, 24(14), 2745. <https://doi.org/10.3390/molecules25122745>.
4. GULSUNOGLU-KONUSKAN, Z., KARBANCIOGLU-GULER, F., KILIC-AKYILMAZ, M. Development of a bioprocess for production of ellagic acid from chestnut (*Castanea sativa* Mill.) waste by fermentation with *Aspergillus* spp. In: *Food Bioscience*, 2021, 42, 101058. <https://doi.org/10.1016/j.fbio.2021.101058>.

## BIOTEHNOLOGIA AMOXICILINEI

Alexandrina CUNICICA, [alexandrinacunicica@gmail.com](mailto:alexandrinacunicica@gmail.com)

*Universitatea de Stat din Moldova, Facultatea de Chimie și Tehnologie Chimică, Departamentul Chimie Industrială și Ecologică „Academician Gheorghe Duca”*

*Angela LIS, dr., lector univ.*

*Cuvinte cheie: acidul 6-APA, amoxicilina, HPGM, penicilina G.*

## Introducere

Dezvoltarea penicilinelor semisintetice a fost determinată de limitările benzilpenicilinei, cum ar fi eficiența redusă împotriva bacteriilor Gram-negative și vulnerabilitatea la penicilaze. Cercetările s-au concentrat pe modificarea catenei laterale și sinteza chimică, însă aceste metode prezentau randamente reduse în producția industrială.

În acest context, biotehnologia joacă un rol important în dezvoltarea penicilinelor semisintetice, optimizând procesele de producție pentru a obține antibiotice mai eficiente, sigure și sustenabile. Un exemplu de penicilină semisintetică este amoxicilina, un antibiotic beta-lactamic cu spectru larg, utilizat frecvent în tratarea infecțiilor bacteriene.

## **Materiale și metode**

La nivel mondial sunt cunoscute două tehnologii principale de obținere a penicilinelor semisintetice: tehnologia separată (inițială) și integrată (actuală). Această lucrare vizează studiul tehnologiei integrate de producere a amoxicilinei.

Biosinteza integrată a amoxicilinei cuprinde trei etape principale: fermentația cu *Penicillium chrysogenum* pentru obținerea penicilinei G, hidroliza enzimatică a acesteia pentru a produce acidul 6-aminopenicilanic (6-APA) și acilarea 6-APA cu esterul metilic al 4-hidroxifenilglicinei (HPGM) sau cu amida sa.

Etaplele procesului biotehnologic de obținerea a penicilinei G includ etapa de prebiosinteză, ce presupune pregătirea mediului de cultură și selecția microorganismului. Se prepară un mediu nutritiv bogat în zaharide brute și zaharide de puritate înaltă. Compoziția mediului de inoculare variază în funcție de proces. Una dintre cele mai optime compoziții pentru creșterea acestor fungi este: hidrați de carbon (0,5-2,0 %), sursă de azot (0,2-1,0 %),  $\text{CaCO}_3$  (0-1 %),  $\text{K}_2\text{HPO}_4$  (0-1 %),  $\text{MgSO}_4$ ,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{MnSO}_4$ ,  $\text{ZnSO}_4$ ,  $\text{FeSO}_4$  (0-0,5 %), agar Oxoid (30 %), care este un amestec de polizaharide extrase din algele roșii numite agarofite, utilizat ca suport solid. După prepararea mediului nutritiv și pregătirea lui prin sterilizare cu abur direct, se inoculează cu tulpini de *Penicillium chrysogenum*. Deoarece aceste microorganisme sunt aerobe, este necesar administrarea aerului sterilizat pe tot parcursul procesului. Etapa de creștere a microorganismelor durează în jur de 20-40 h, iar fermentarea propriu zisă durează 90-120 h. Pe tot parcursul biosintezei penicilinei G, pH-ul este menținut în intervalul 6,7-7,0, iar temperatura este de 25-27 °C. Procesul de fermentare se consideră terminat atunci când concentrația zahărului scade până la 0,2-0,6%, iar concentrația penicilinei este de 1,0-1,8%.

Recuperarea penicilinei include mai multe etape: separare, extracție, cristalizare și purificare. Inițial, impuritățile sunt îndepărtate prin centrifugare și microfiltrare. Extracția se realizează prin extracția lichid-lichid, utilizând solvenți organici precum acetat de etil, acetat de butil și acetat de izobutil. Metodele moderne folosesc lichide ionice hidrofobe pentru o recuperare mai eficientă. Cristalizarea separă penicilina de solvenți prin răcire, evaporare sau reacții chimice, iar purificarea finală implică cromatografie și utilizarea cărbunelui activ pentru eliminarea impurităților.

În etapa următoare are loc hidroliza enzimatică a penicilinei G la 6-APA, care decurge în prezența penicilin acilazei. Amestecul cu conținut de 6-APA, se concentrează sub vid și se acidulează cu HCl concentrat, în scopul obținerii cristalelor. Cristalele de 6-APA se filtrează, se spală cu solvent și se usucă cu aer fierbinte. În ultima etapă a procesului are loc acilarea chimică sau enzimatică a 6-APA cu HPGM în prezența unui catalizator chimic sau a unei enzime pentru a facilita reacția.

Amoxicilina este utilizată pe scară largă atât în medicina umană, cât și în cea veterinară pentru tratarea infecțiilor bacteriene.

Oportunitate pentru Republica Moldova: implementarea biosintezei amoxicilinei în Republica Moldova ar putea aduce multiple beneficii economice și sociale. În primul rând, ar contribui la reducerea dependenței de importuri, oferind acces la medicamente la un cost mai redus. În al doilea rând, ar stimula industria farmaceutică locală, generând locuri de muncă și promovând dezvoltarea tehnologică și biotehnologică. Mai mult, producția locală ar putea facilita exportul către piața internațională, sporind competitivitatea Moldovei în domeniul farmaceutic.

## **Concluzii**

1. Biosinteza integrată a amoxicilinei este o metodă sustenabilă, bazată pe procese enzimatică și fermentative, care reduc utilizarea substanțelor chimice agresive și limitează impactul asupra mediului. Aceasta contribuie la o producție sustenabilă, cu emisii reduse de poluanți.
2. Pentru a asigura eficiența și puritatea produsului final, este esențială respectarea strictă a parametrilor tehnologici, prevenind astfel contaminarea și pierderile.
3. Implementarea biosintezei amoxicilinei în Republica Moldova ar putea reduce dependența de import, oferind medicamente mai accesibile. De asemenea, aceasta ar contribui la dezvoltarea industriei farmaceutice locale, generând locuri de muncă și stimulând inovația tehnologică.

## Bibliografie

1. HAQUE, A., NATH, N., JOHNSTON, T., HARUNA, S., AHN, J., OVISSIPOUR, R., KU, S. Harnessing biotechnology for penicillin production: Opportunities and environmental considerations. In: *Science of The Total Environment* [online], 2024. [citat 10.03.2025]. DOI: 10.1016. Disponibil: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048969724043845?via%3Dihub>.
2. Biotehnologia antibioticilor [online]. [citat 10.03.2025]. Disponibil: <https://www.scribd.com/document/422542419/70185040-Curs-3-Antibiotice-pdf>.
3. PANDEY, A. Penicillin: History, Structure, Production and Recovery. In: *Microbiology Notes* [online], 2020. [citat 10.03.2025]. Disponibil: <https://microbiologynotes.org/penicillin-history-structure-production-and-recovery/?noamp=available>.
4. NUNES N., MAHARAJ, R., SEDOO, T., HOLDER, C. Process flow diagram for production of Amoxicillin from Penicillin G using glucose generated from wastepaper. In: *ResearchGate* [online], 2020. [citat 10.03.2025]. Disponibil: [https://www.researchgate.net/figure/Process-flow-diagram-for-production-of-Amoxicillin-from-Penicillin-G-using-glucose\\_fig4\\_330912256](https://www.researchgate.net/figure/Process-flow-diagram-for-production-of-Amoxicillin-from-Penicillin-G-using-glucose_fig4_330912256).
5. Amoxicillin production. In: *Report Amoxicillin E11A Cost Analysis by Intratec* [online], 2020. [citat 10.03.2025]. Disponibil: <https://cdn.intratec.us/docs/reports/previews/amoxicillin-e11a-b.pdf>.

## BIOTEHNOLOGIA CEFALOSPORINEI C

Victor NEDELCOV, [viornedelcov10@gmail.com](mailto:viornedelcov10@gmail.com)

*Universitatea de Stat din Moldova, Facultatea de Chimie și Tehnologie Chimică, Departamentul  
Chimie Industrială și Ecologică „Academician Gheorghe Duca”  
Angela LIS, dr., lector univ.*

*Cuvinte cheie: Biotehnologie, cefalosporina C, obținere.*

## Introducere

Cefalosporina C este un antibiotic  $\beta$ -lactamic produs prin fermentație microbiană, utilizată pentru obținerea acidului 7-aminocefalosporanic (6-ACA), care este utilizat ca precursor pentru obținerea unui număr mare de cefalosporine semisintetice cu eficiență ridicată în tratarea infecțiilor bacteriene [1]. Având o importanță majoră în industria farmaceutică, biosinteza cefalosporinei C implică un proces tehnologic bine definit, care cuprinde selecția materiilor prime, etapele de fermentație, izolarea și purificarea

produsului, precum și analiza eficienței economice a producției [2]. În acest context, optimizarea biosintezei și evaluarea posibilității de implementare a acestui proces în Republica Moldova reprezintă subiecte de interes pentru industria farmaceutică [3].

Producția cefalosporinei C începe cu selecția și pregătirea materiilor prime necesare procesului de fermentație. Principalele componente ale mediului nutritiv includ surse de carbon, precum glucoza și lactoza, surse de azot, cum ar fi sărurile de amoniu și extractele de drojdie, dar și factori de creștere, esențiali pentru dezvoltarea microorganismului producător [4]. Un element crucial în biosinteză este și prezența compușilor cu sulf, precum metionina, necesari pentru formarea structurii chimice a cefalosporinei [4].

După pregătirea mediului nutritiv, procesul biotehnologic continuă cu faza de prebiosinteză, în care tulpinile de *Acremonium chrysogenum* sunt cultivate pe medii solide și ulterior transferate în bioreactoare specializate. Această etapă este esențială pentru asigurarea unei culturi pure și active, capabile să producă cefalosporina C în cantități optime [5].

Biosinteza propriu-zisă se desfășoară în condiții strict controlate, cu o temperatură menținută între 25 și 28 °C și un pH optim de 6,0-7,0 [6]. Procesul durează între 5 și 7 zile, timp în care microorganismele secretă antibioticul în mediul de fermentație. În acest interval, oxigenarea și amestecarea sunt reglate constant pentru a asigura o producție maximă.

După finalizarea fermentației, cefalosporina C este izolată și purificată. În această etapă, biomasa microbiană este îndepărtată prin filtrare sau centrifugare, iar cefalosporina C este purificată prin metode precum cromatografia de schimb ionic. La final, cefalosporina C este cristalizată, uscată și condiționată sub formă de pulbere sau soluție, fiind pregătită pentru conversia în derivați semisintetici [7].

Din perspectiva costurilor, producția de cefalosporina C este influențată de mai mulți factori. Materiile prime reprezintă aproximativ 40-50% din costul total, în timp ce procesele de fermentație și purificare contribuie cu 30-35% [7]. Restul 15-20% le revine costurilor de energie și logistică. Optimizarea bioreactoarelor, automatizarea procesului și utilizarea tulpinilor modificate genetic pot reduce semnificativ aceste costuri, făcând producția mai eficientă.

Cefalosporina C are o structură chimică complexă, ce include un nucleu  $\beta$ -lactamic fuzionat cu un inel dihidrotiazidinic [5]. Această configurație îi conferă stabilitate și o rezistență mai mare la acțiunea  $\beta$ -lactamazelor bacteriene, în comparație cu penicilinele. Spectrul de acțiune al cefalosporinei C este limitat, motiv pentru care este utilizată preponderent ca precursor pentru obținerea antibioticelor semisintetice [7]. Derivații semisintetici, precum cefalexina, cefuroxima, ceftriaxona și cefepima se folosesc în tratarea infecțiilor respiratorii, urinare, osoase etc. [2].

Biosinteza cefalosporinei C în Republica Moldova ar putea aduce beneficii economice și farmaceutice considerabile. În prezent, majoritatea antibioticelor utilizate în țară sunt importate, ceea ce implică costuri ridicate și dependență de piețele externe. Implementarea unei linii de producție locale ar contribui la reducerea acestor costuri și la dezvoltarea sectorului farmaceutic autohton [7]. Mai mult, dezvoltarea unei astfel de biotehnologii ar putea stimula cercetarea și inovația în domeniul farmaceutic, creând oportunități pentru specialiștii din domeniu și pentru colaborări internaționale. Cu toate acestea, o astfel de inițiativă necesită investiții semnificative în infrastructura de producție, în formarea resurselor umane și în tehnologiile de purificare [7].

## Concluzii

1. Cefalosporina C are un rol esențial în industria farmaceutică, fiind utilizată ca precursor pentru antibioticele semisintetice destinate tratamentului infecțiilor bacteriene.
2. Biosinteza cefalosporinei C implică etape complexe de fermentație, izolare și purificare, care pot fi optimizate prin inginerie genetică și automatizare.
3. Din perspectivă economică, biosinteza cefalosporinei C este un proces costisitor, dar eficient, iar implementarea sa în Republica Moldova ar putea contribui semnificativ la reducerea importurilor și la dezvoltarea industriei farmaceutice.

## Bibliografie

1. DEMAİN, A.L., Sanchez, S. Microbial drug discovery: 80 years of progress. In: *Journal of Antibiotics*, 2009, 62(1), pp. 5-16. Disponibil: <https://doi.org/10.1038/ja.2008.16>.
2. BRAKHAGE, A.A. Regulation of fungal secondary metabolism. In: *Nature Reviews Microbiology*, 2013, 11(1), pp. 21-32. Disponibil: <https://doi.org/10.1038/nrmicro2916>.
3. THIELE-BRUHN, S. Pharmaceutical antibiotic compounds in soils – a review. In: *Journal of Plant Nutrition and Soil Science*, 2003, 166(2), pp. 145-167. Disponibil: <https://doi.org/10.1002/jpln.200390023>.
4. KIESER, T., BIBB, M. J., BUTTNER, M. J., CHATER, K. F., HOPWOOD, D. A. (2000). *Practical Streptomyces Genetics*. In: John Innes Foundation, 2000.
5. ADRIO, J.L., DEMAİN, A.L. Microbial enzymes: Tools for biotechnological processes. In: *Biomolecules*, 2014, 4(1), pp. 117-139. Disponibil: <https://doi.org/10.3390/biom4010117>.
6. Republica Moldova – Ministerul Sănătății. Raport privind consumul de antibiotice și strategii de reducere a rezistenței antimicrobiene, 2023.
7. HOPWOOD, D.A. *Streptomyces in Nature and Medicine: The Antibiotic Makers*. Oxford University Press, 2007. ISBN-13 978-0-19-515066-7.

## BIOTEHNOLOGIA INSULINEI

Eugenio VIRLAN, [eugeniovirlan@gmail.com](mailto:eugeniovirlan@gmail.com)

*Universitatea de Stat din Moldova, Facultatea de Chimie și Tehnologie Chimică, Departamentul Chimie Industrială și Ecologică „Academician Gheorghe Duca”*

Angela LIS, dr., lector univ.

*Cuvinte cheie: insulina, proteine recombinat, diabet zaharat, glucagon.*

## Introducere

Insulina este un hormon proteic, cu o masă moleculară de 5808 Da, esențial în reglarea metabolismului hidraților de carbon și al altor substanțe din organism, fiind produsă de pancreas, mai exact de celulele  $\beta$  ale insulelor Langerhans. Rolul principal al insulinei și glucagonul este de a regla nivelul de glucoză din sânge, facilitând absorbția acesteia în celule pentru a fi, ulterior, utilizată ca sursă de energie. Un deficit de insulină sau absența răspunsurilor celulare adecvate la insulina disponibilă poate duce la diabet zaharat.

Insulina stimulează polimerizarea glucozei în glicogen (proces numit glicogeneză), determinând scăderea glicemiei (hipoglicemie – micșorarea concentrației de glucoză în sânge). De asemenea, ea promovează absorbția glucozei în celule și utilizarea acesteia ca sursă de energie.

Insulina este compusă din două lanțuri polipeptidice (bicatenară): lanțul A, format din 21 de aminoacizi, și lanțul B, din 30 de aminoacizi, însumând 51 de aminoacizi legați prin două punți disulfurice între lanțuri și o punte disulfurică internă în lanțul A. Iar glucagonul este monocatenar și conține 29 fragmente de aminoacizi, aminoacidul N terminal este histidina și aminoacidul C terminal este treonina.

## Rezultate și discuții

Insulina poate fi produsă prin diferite procese biotehnologice, care variază în funcție de tipul microorganismelor utilizate, precum și de metodele de izolarea și purificarea insulinei. În prezent, cele mai utilizate procese sunt cele care implică *Escherichia coli* sau *Saccharomyces cerevisiae*. Mediul nutritiv trebuie să furnizeze surse de carbon, azot, minerale, vitamine și alți factori de creștere necesari pentru metabolismul bacterian și sinteza proteică.

Obținerea insulinei recombinante prin metoda biologică este determinată de o serie de etape, printre care izolarea, clonarea genei, inducerea expresiei proteinei etc.

### 1. Izolarea genei care codifică insulina

La această etapă se izolează secvența genetică care codifică insulina din ADN-ul uman folosind tehnici de clonare moleculară. Aceasta include utilizarea de enzime de restricție pentru a izola ADN-ul în secvențe specifice. Genul care codifică insulina este introdus într-un plasmid, un fragment mic de ADN care poate fi manipulat ușor și introdus în *E. coli*.

### 2. Clonarea genei în *E. coli*

Plasmidul care conține gena insulinei este introdus în *E. coli* printr-un proces numit transformare. Aceasta presupune tratamente chimice sau electrice care permit bacteriilor să absoarbă plasmidul. *E. coli* modificate genetic sunt cultivate într-un mediu nutritiv care conține substanțe necesare pentru creșterea bacteriilor și exprimarea genei de insulină.

### 3. Inducerea expresiei proteinei

În această etapă, se adaugă un compus chimic (de exemplu, IPTG) în cultura bacteriană pentru a activa expresia genei de insulină. Acesta controlează momentul în care *E. coli* începe să producă insulina recombinată. După adăugarea inducătorului, *E. coli* începe să producă insulină în cantități mari. Proteina produsă este de obicei exprimată sub formă de precursor, care necesită procese suplimentare pentru a deveni activă.

### 4. Izolarea și extragerea insulinei

După ce *E. coli* a produs insulină, bacteriile sunt supuse unui proces de liză celulară (descompunere) pentru a elibera proteinele produse, inclusiv insulina. Insulina este recuperată din suspensia celulară prin diferite metode, inclusiv centrifugare.

### 5. Refacerea insulinei active

La început, insulina produsă este într-o formă inactivă, numită proinsulină. Aceasta trebuie să fie procesată pentru a deveni activă. Procesul include scindarea legăturilor peptidice care leagă lanțurile A și B ale moleculei de insulină și eliminarea peptidului C. În mod frecvent, se folosesc enzime ca tripsina sau alte proteaze pentru a facilita această conversie.

### 6. Purificarea insulinei

Insulina obținută este purificată prin metode de cromatografie, care ajută la separarea proteinelor bazate pe dimensiune, sarcină sau afinitate. Aceasta include tehnici cum ar fi cromatografia pe coloane de afinitate sau gel filtrare. După purificare, insulina este testată pentru a se asigura că este de o puritate suficient de mare și că nu conține contaminanți sau alte proteine.

#### 7. Formularea și ambalarea

După purificare, insulina poate fi formulată sub diferite forme farmaceutice, cum ar fi soluții sau suspensii pentru injectare. Înainte de a fi ambalată și distribuită, insulina este supusă unor teste riguroase de siguranță și eficiență. Insulina este ambalată în fiole sau cartușe, gata pentru utilizare medicală.

Insulina recombinantă este standardizată, sigură și mai bine tolerată decât cea de origine animală. Însă, totodată producerea biotehnologică implică costuri ridicate, necesitatea unor procese stricte de control și investiții mari în linia tehnologică.

Insulina recombinantă este utilizată în tratamentul diabetului de tip 1 și 2, cu diverse formulări (acțiune rapidă, intermediară, lungă) pentru a îmbunătăți controlul glicemiei și calitatea vieții pacienților.

#### Concluzii

1. Procesul de obținere a insulinei recombinante implică mai multe etape esențiale, inclusiv izolarea genei, clonarea în *E. coli*, exprimarea proteinei, izolarea, purificarea și formularea finală, pentru a asigura eficiența și siguranța produsului.
2. Producția biotehnologică a insulinei permite obținerea unui produs standardizat și sigur, utilizând microorganisme precum *Escherichia coli* sau *Saccharomyces cerevisiae*, însă necesită procese tehnologice complexe și investiții semnificative.
3. Insulina recombinantă este utilizată pe scară largă în tratamentul diabetului zaharat de tip 1 și 2, oferind formulări cu acțiune rapidă, intermediară și lungă, contribuind la un control mai bun al glicemiei și la îmbunătățirea calității vieții pacienților.

#### Bibliografie

1. ALYAS, J. et al. Human Insulin: History, Recent Advances, and Expression Systems for Mass Production. In: *Biomedical Research and Therapy*, 2021, 8(9), pp. 4540-4561. <https://doi.org/10.15419/bmrat.v8i9.692>.
2. GOVENDER, K. et al. A novel and more efficient biosynthesis approach for human insulin production in *Escherichia coli* (*E. coli*). In: *AMB Express*, 2020, 10(1). <https://doi.org/10.1186/s13568-020-00969-w>.

### BIOTEHNOLOGIA STREPTOMICINEI

Gabriela BUTUC, [carpgabriela1@gmail.com](mailto:carpgabriela1@gmail.com)

Universitatea de Stat din Moldova, Facultatea de Chimie și Tehnologie Chimică,  
Departamentul Chimie Industrială și Ecologică „Academician Gheorghe Duca”,  
Angela LIS, dr., lector univ.

Cuvinte cheie: biosinteză, streptomicină, *Streptomyces griseus*.

#### Introducere

Streptomicina este un antibiotic aminoglicozidic produs de *Streptomyces griseus*, esențial în tratamentul tuberculozei și al altor infecții bacteriene. Descoperirea și dezvoltarea ei au revoluționat

medicina, fiind primul antibiotic eficient împotriva *Mycobacterium tuberculosis*. Pe lângă utilizarea ei în medicină, streptomicina este folosită și în agricultură pentru combaterea bolilor bacteriene la plante, precum focul bacterian al pomilor fructiferi [1].

De asemenea, este utilizată în cercetare pentru selecția bacteriilor modificate genetic. De-a lungul anilor, biotehnologia streptomicinei a evoluat semnificativ, implicând procese complexe de fermentație, optimizarea mediului de cultură și utilizarea ingineriei genetice pentru îmbunătățirea randamentului de producție. Această lucrare analizează importanța obținerii streptomicinei prin proces biotehnologic, metodele de obținere și perspectivele ale acestui domeniu [1].

## **Rezultate și discuții**

Producția biotehnologică a streptomicinei se bazează pe fermentația în prezența *Streptomyces griseus*, iar eficiența acestui proces este influențată de mai mulți factori, precum compoziția mediului de cultură, condițiile de fermentație și optimizarea genetică a microorganismului.

Procesul tehnologic de obținere a streptomicinei include pregătirea mediului de cultură, inocularea și fermentația, izolarea, extracția, purificarea și identificarea [2]. Cultura microorganismului începe cu selectarea și menținerea unei tulpini productive de *Streptomyces griseus*, urmată de pregătirea inoculului, pentru ca celulele să atingă o fază activă de creștere înainte de transferul în fermentator [2].

Fermentația se desfășoară într-un bioractor cu aerare intensă și agitare, utilizând un mediu de cultură optimizat pentru producția de streptomicină. Mediul de cultură conține glucoză ca sursă principală de carbon, făină de soia și lichior de porumb ca surse de nutrienți organici,  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$  ca sursă de azot, NaCl pentru echilibrarea presiunii osmotice,  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  pentru reglarea pH-ului și aportul de fosfor,  $\text{CaCO}_3$  pentru menținerea stabilității pH-ului și ulei de soia pentru controlul spumei și ca sursă suplimentară de energie. Procesul are loc la o temperatură optimă de 28 °C, un pH de 7,6-8,0, iar durata este de 5-7 zile, timp în care microorganismele secretă streptomicină în mediul de cultură [2].

Separarea și purificarea streptomicinei începe prin filtrare sau centrifugare pentru îndepărtarea biomasei. Streptomicina este apoi izolată prin precipitare cu solvenți organici. După aceasta, urmează purificarea prin cromatografie pe rășini schimbătoare de ioni, pentru a separa streptomicina de impurități. La final, se obține streptomicina sub formă de sulfat de streptomicină, un compus stabil care poate fi utilizat ulterior în produse farmaceutice [3].

Uscarea și formularea produsului implică liofilizarea streptomicinei pentru a-i asigura stabilitatea pe termen lung, urmată de formularea acesteia sub formă de pulbere sterilă pentru injectare sau soluție farmaceutică destinată tratamentului infecțiilor bacteriene [3].

Streptomicina este esențială pentru Republica Moldova datorită contextului economic și de sănătate publică al țării, având un rol important în tratamentul tuberculozei, care este o problemă majoră în Moldova, în special pentru formele rezistente la medicamentele de primă linie. Rentabilitatea producției de streptomicină în Republica Moldova depinde mult de capacitatea țării de a atrage investiții inițiale, de a dezvolta o infrastructură eficientă și de a îmbunătăți procesul de producție. Va trebui să fie analizată cererea internă și posibilitatea de a reduce costurile prin cercetare și inovație. Pe termen scurt, procesul ar putea fi scump, dar pe termen lung, ar putea aduce beneficii importante economiei și sănătății publice, dacă se aplică soluții eficiente.

## **Concluzii**

1. Producția de streptomicină a evoluat semnificativ datorită optimizării proceselor de fermentație.

Factori precum compoziția mediului de cultură, pH-ul, temperatura și aerarea sunt esențiali pentru creșterea randamentului biosintezei.

2. Streptomicina rămâne un antibiotic esențial în tratamentul tuberculozei și altor infecții grave. Optimizarea procesului de producție poate contribui la asigurarea unui acces mai larg și mai constant la acest medicament. De asemenea, utilizarea streptomicinei în agricultură pentru combaterea bolilor bacteriene ale plantelor demonstrează aplicabilitatea ei extinsă.
3. Streptomicina continuă să fie un instrument important în combaterea infecțiilor bacteriene, în special în fața creșterii rezistenței bacteriene. O producție eficientă și sustenabilă a acestui antibiotic poate contribui la reducerea presiunii asupra altor clase de antibiotice și la prevenirea dezvoltării rezistenței bacteriene, un factor critic pentru sănătatea publică globală.

## **Bibliografie**

1. *Tehnologia de Obținere A Streptomicinei*. Disponibil: <https://pdfcoffee.com/tehnologia-de-obtinere-a-streptomicinei-repaired-pdf-free.html>. Accesat [08.03.2025].
2. KEARNEY, E.A., ZHU, J. Advances in Streptomycin Production and Optimization Techniques. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2019, 103(4), pp. 1539-1548.
3. XU, Z., JI, L., TANG, W. et al. *Metabolic engineering of Streptomyces to enhance the synthesis of valuable natural products*. In: *Eng Microbiol*, 2022, 2(2). Disponibil: <https://doi.org/10.1016/j.engmic.2022.100022>.

## **BIOTEHNOLOGIA VITAMINEI B<sub>12</sub>**

**Victoria COCERVEI**, [cocervei.victoria06@gmail.com](mailto:cocervei.victoria06@gmail.com)

**Universitatea de Stat din Moldova, Facultatea de Chimie și Tehnologie Chimică, Departamentul  
Chimie Industrială și Ecologică „Academician Gheorghe Duca”**

**Angela LIS, dr., lector univ.**

*Cuvinte cheie:* vitamine, fermentare, producție biotehnologică, *Pseudomonas denitrificans*, *Propionibacterium*.

## **Introducere**

Vitaminele sunt substanțe chimice complexe, esențiale pentru funcționarea normală a organismului uman. Deoarece organismul nu este capabil să le sintetizeze, acestea sunt consumate prin dietă. În funcție de solubilitate, vitaminele se clasifică în două categorii:

- vitamine liposolubile, dintre care pot fi menționate vitaminele A, D, E, K;
- vitamine hidrosolubile, precum vitaminele complexului B, vitamina C.

Vitaminele hidrosolubile care pot fi obținute prin biosinteză industrială sunt vitamina B<sub>2</sub> și B<sub>12</sub>, iar procedee mixte de sinteză și biosinteză sunt aplicate la obținerea vitaminei C. Aceste substanțe nu sunt distruse în procesul digestiv, fiind absorbite în forma lor naturală. Datorită acestui fapt, toate vitaminele sunt eficiente atunci când sunt administrate pe cale orală.

Avantajele economice oferite de biosinteză fac ca aceasta să fie tot mai mult utilizată pentru obținerea vitaminelor hidrosolubile.

Multe dintre vitaminele complexului B sunt sintetizate de microorganisme și reprezintă factori esențiali pentru creșterea acestora, acumulându-se atât în interiorul, cât și în exteriorul celulelor. Conținutul de vitamine din anumite subproduse biotehnologice este exprimat în  $\mu\text{g/g}$  de substanță uscată.

Cele mai mari cantități de vitamine se regăsesc în drojdii. Utilizarea extractului de porumb, a malțului și a melasei în compoziția mediului de cultură contribuie la creșterea producției vitaminelor din complexul B. Sinteza acestora poate fi stimulată prin adăugarea unor componente specifice, precum tiamina, acidul pantotenic, acidul nicotinic, biotina sau a unor precursori. De exemplu,  $\beta$ -alanina favorizează acumularea acidului pantotenic, în timp ce introducerea precursorilor piridinici și tiazolici ai tiaminei poate crește concentrația acestora de la 20-40  $\mu\text{g/g}$  la 650  $\mu\text{g/g}$ .

Drojdia industrială nu permite obținerea unei singure vitamine B într-un mod economic avantajos, dar facilitează producția întregului complex de vitamine B.

Vitamina B<sub>12</sub>, cunoscută și sub numele de cobalamină, este o moleculă hidrosolubilă esențială în metabolismul multor organisme. Biosinteza ei este una dintre cele mai complexe căi metabolice cunoscute, însă nu este pe deplin elucidată. Producția acestei vitamine are loc exclusiv prin fermentație, fiind sintetizată de bacterii precum *Pseudomonas denitrificans* și *Propionibacterium*.

### **Materiale și metode**

Fabricarea industrială a vitaminei B<sub>12</sub> include mai multe etape: sterilizarea aerului și a mediului de cultură, fermentația, separarea, purificarea și cristalizarea produsului final. În acest proces sunt utilizate microorganisme precum *S. olivaceus*, *P. shermanii*, *P. freudenreichii* și *P. technicum*. Eficiența procesului de biosinteză este influențat semnificativ de numeroși factori precum temperatura, pH-ul, compoziția mediului de nutritiv, aerarea, prezența precursorilor și metodele de sterilizare.

Mediul nutritiv trebuie să fie bogat în aminoacizi esențiali, săruri de cobalt, dimetilbenzimidazol și carbohidrați. În prezența oxigenului, biosinteza vitaminei B<sub>12</sub> are loc cu randamente mici, de aceea procesul are loc în 2 etape. În primele 3 zile fermentarea este anaerobă, în această perioadă bacteriile cresc și produc cobamidă și acid propionic (acid propionic 10% din volumul bioamestecului). În următoarele 1-3 zile biosinteza are loc la agitare și aerare, 2 m<sup>3</sup> aer / (m<sup>3</sup> mediu·h). În această etapă are loc biosinteza 5,6-dimetilbenzimidazolului (5,6-DBI), o componentă esențială a cobalaminei (vitamina B<sub>12</sub>). În biosinteza vitaminei B<sub>12</sub>, 5,6-DBI este un precursor cheie care se leagă de nucleotida cobalaminică, formând nucleotida cobamamidică. Suplimentarea cu 5,6-DBI în procesul de fermentație accelerează procesul de producere a vitaminei B<sub>12</sub>. Fermentația are loc la temperatura de 30 °C, la un pH de 6,8-7,0, durata procesului este de 70-120 h, până la epuizarea surselor de carbon. Fermentarea principală se realizează în fermentatoare cu un volum de 120 m<sup>3</sup>. Pentru a îmbunătăți randamentul, în mediul de cultură se adaugă nitrat de cobalt (II) în concentrații de 40-200 mg/L, precum și betaină sau colină, care stimulează sinteza acidului aminolevulinic, procesele de metilare și sinteza aminoacizilor L-glutamic, glicină și metionină. Aceste substanțe îmbunătățesc, de asemenea, permeabilitatea membranei celulare, facilitând transportul nutrienților.

Industria alimentară și furajeră constituie principalul sector de consum al produselor care conțin vitamina B<sub>12</sub>, datorită eficienței și siguranței acestora. Aceasta este utilizată și în producția de suplimente alimentare, în industria farmaceutică, precum și în sectorul produselor de îngrijire personală. De asemenea, vitamina B<sub>12</sub> este folosită ca aditiv alimentar în preparate precum șuncă, salamuri, înghețată, pește și produse din carne.

Vitamina B<sub>12</sub> este crucială pentru funcționarea normală a sistemului nervos. De asemenea, ea este implicată în formarea globulelor roșii din sânge și în măduva osoasă, facilitând sinteza și reglarea ADN-ului. Deficitul de vitamina B<sub>12</sub> (avitaminoza B<sub>12</sub>) se manifestă prin anemie, pierderea memoriei și tulburări neurologice caracteristice.

În Republica Moldova, biosinteza locală a vitaminei B<sub>12</sub> ar fi o soluție viabilă pentru reducerea importului de suplimente și preparate farmaceutice, facilitând accesul consumatorilor la produse mai ieftine, datorită unui cost de producție mai redus comparativ cu cel al produselor importate.

### Concluzii

1. Pentru producerea vitaminei B<sub>12</sub> cel mai frecvent sunt utilizate culturile bacteriene din genurile *Pseudomonas denitrificans* și *Propionibacterium*, datorită randamentului ridicat și rezistenței sporite la contaminarea cu microflora străină.
2. Procesul de sinteză a vitaminei B<sub>12</sub> este influențat de factori precum temperatura și durata fermentației, compoziția mediului nutritiv și concentrația ionilor de cobalt, precursori esențiali în biosinteză. Deoarece mediile naturale conțin cantități reduse de cobalt, suplimentarea cu ioni de cobalt este necesară pentru a optimiza randamentul vitaminei B<sub>12</sub>.
3. Pe baza fluxului tehnologic propus, s-a realizat bilanțul material al etapelor de producție, care include pregătirea și sterilizarea mediului nutritiv, inocularea, fermentarea, stabilizarea prin adăugarea de sulfat de sodiu, evaporarea în vid, uscarea prin pulverizare, a doua stabilizare (cu sulfat de sodiu și tărate) și ambalarea produsului final.
4. Implementarea biosintezei vitaminei B<sub>12</sub> în Republica Moldova ar putea reduce dependența de import și costurile de producție, facilitând accesul populației la suplimente și produse farmaceutice cu conținut de vitamina B<sub>12</sub> mai ieftine.

### Bibliografie

2. FANG, H., KANG, J., ZHANG, D. Microbial production of vitamin B<sub>12</sub>: a review and future perspectives. In: *Micr. Cell Factories*, 2017, 16(1). <https://doi.org/10.1186/s12934-017-0631-y>.
3. CALVILLO, Á., PELLICER, T., CARNICER, M., PLANAS, A. Bioprocess Strategies for Vitamin B<sub>12</sub> production by microbial fermentation and its market applications. In: *Bioengineering (Basel)*, 2022, 9(8), 365. <https://doi.org/10.3390/bioengineering9080365>.
4. ABDEL-BAKI, R.M.M., AHMED, M.N., BARAKAT, O.S. et al. Enhanced vitamin B<sub>12</sub> production by isolated Bacillus strains with the application of response surface methodology. In: *BMC Biotechnol*, 2024, 24, 90. <https://doi.org/10.1186/s12896-024-00919-5>.
5. ГАНИЧЕВА, Т.В., ГРУЗИНА, В.Д., ПАРОНИКЯН, Г.М. Пат. 1737915 Российская Федерация. Штамм бактерий *Propionibacterium shermanii* – продуцент витамина B<sub>12</sub>/ – №4806695; заявл. 26.03.1990, опубл. 30.11.1994, Бюл. № 13. – 4 с.

## BIOTEHNOLOGIA VITAMINEI C

Anastasia OBOROCEAN, [nasteaoborocean@gmail.com](mailto:nasteaoborocean@gmail.com)

Universitatea de Stat din Moldova, Facultatea de Chimie și Tehnologie Chimică,  
Departamentul Chimie Industrială și Ecologică „Academician Gheorghe Duca”

Angela LIS, dr., lector univ.

*Cuvinte cheie: acid ascorbic, biotehnologie, fermentare.*

### Introducere

Tema selectată abordează problema dezvoltării biotehnologiei industriale autohtone. Scopul principal al acestui studiu a fost obținerea vitaminei C prin metode biologice. Pentru a realiza acest scop, s-au trasat mai multe obiective, cum ar fi: investigarea și analiza procesului biotehnologic de obținere a vitaminei C, descrierea particularităților acestui proces și determinarea costului de producție.

Vitamina C, cunoscută și sub denumirea de acid ascorbic, este o vitamină hidrosolubilă esențială pentru organismul uman. Aceasta joacă un rol important în procesele biologice, având o puternică acțiune antioxidantă, participă la sinteza colagenului, susține sistemul imunitar, facilitează absorbția fierului în organism și, nu în ultimul rând, acționează ca un cofactor enzimatic. Astfel, prezența sau absența ei afectează direct procesele enzimatice din organism.

Pe lângă funcțiile ei vitale, acidul ascorbic este utilizat ca materie primă într-o varietate de procese industriale, datorită proprietăților ei antioxidante și biologice. Astfel, elaborarea unei metode de sinteză eficiente pentru producția industrială de acid ascorbic în cantități mari este deosebit de importantă. Producția anuală de acid ascorbic ajunge la aproximativ 110 mii tone, ceea ce îl face să fie produsul vitaminic obținut în cea mai mare cantitate.

La nivel industrial, sunt utilizate mai multe metode de sinteză a acidului ascorbic: metoda exclusiv chimică, metode ce implică una sau mai multe etape biochimice și metode exclusiv biochimice.

Metoda Reichstein a fost prima metodă de sinteză a vitaminei C brevetată și implică șase transformări chimice și una biochimică. Din cauza utilizării unor reactivi toxici, precum acetona, a costurilor ridicate de producție și a purității scăzute a produsului finit, această metodă nu mai este utilizată pe scară largă, însă a stat la baza proceselor folosite în prezent [1]. O altă metodă, exclusiv biochimică, implică o singură fermentație, cu alge sau drojdii, dar aceasta este utilizată rar, din cauza costurilor ridicate ale cultivării algelor.

În prezent, cea mai utilizată metodă pentru producția industrială a acidului ascorbic este cea care implică două etape de fermentație succesive [1]. Această metodă prezintă mai multe avantaje, printre care: puritatea ridicată a produsului finit ( $\approx 95\%$ ), consumul redus de energie și apă, precum și limitarea reactivilor toxici în transformările chimice.

Procesul începe cu selecția microorganismelor adecvate. Pentru prima etapă, cel mai frecvent sunt utilizate culturile de *Gluconobacter oxydans*, modificate prin ingineria biochimică, pentru optimizarea productivității [2]. Substratul optim pentru aceste bacterii este format, în principal, din D-sorbitol (aproximativ 70%), restul masei solide fiind alcătuit din extract de porumb, peptonă, uree sau extract de drojdii (sursa principală de azot) (Tab. 1) [2].

**Tabelul 1. Compoziția mediului nutritiv pentru procesele de fermentare**

| Mediul                                                                  | Componentul                    | Conținutul | Alți parametri                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| Fermentarea I<br><i>Gluconobacter oxydans</i>                           | Sorbitol                       | 70%        | 14-24 h<br>Randamentul – 98%<br>30-32 °C<br>pH-6<br>Debit de aer - 300-500<br>mM/h |
|                                                                         | Sirop de porumb                | 14%        |                                                                                    |
|                                                                         | Peptonă                        | 1%         |                                                                                    |
|                                                                         | Uree                           | 10%        |                                                                                    |
|                                                                         | Extract de drojdie             | 5%         |                                                                                    |
| Fermentarea II<br><i>Pseudoglyconobacter</i><br><i>Saccharoetogenes</i> | Sorboză                        | 10 g/L     | 40-72 h<br>29 °C<br>Randamentul – 76%<br>Debit de aer - 100<br>mM/h<br>pH-7        |
|                                                                         | Substratul din fermentatorul I |            |                                                                                    |

Un avantaj semnificativ al acestei metode este posibilitatea utilizării aceluiași mediu nutritiv pentru a doua fermentație, cu adăugarea sorbozei obținute în prima etapă. Pentru a doua etapă, se utilizează culturi de *Pseudoglyconobacter saccharoetogenes*, care transformă sorboza în cetogluconat de sodiu.

Pentru obținerea produsului finit, 2-ceto-L-gluconatul de sodiu este supus unui șir de transformări chimice. Inițial, prin electroliză, în prezența unei soluții de hidroxid de sodiu, se obține acid cetogluconic. Acesta este ulterior esterificat, obținându-se metilgluconatul, care reacționează cu hidrogenocarbonatul de sodiu, formând ascorbatul de sodiu. Ascorbatul de sodiu este din nou supus electrolizei, rezultând, în final, acidul ascorbic. Procesul este finalizat prin cristalizare, filtrare, uscare la temperaturi scăzute și depozitarea cristalelor obținute [2].

Biosinteza dată permite obținerea a 500 tone de acid ascorbic anual, cu un randament înalt. Metoda este ecologică, consumul de apă și materie primă este redus datorită utilizării aceluiași substrat în ambele etape de fermentare. Prețul materiilor prime utilizate la producerea acidului ascorbic sunt prezentate în tabelul 2.

**Tabelul 2. Prețul materiilor prime utilizate la producere acidului ascorbic**

| Materiile prime utilizate                                                               | Preț, lei/kg  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| Sorbitol                                                                                | 20,00         |
| Hidrogenocarbonat de sodiu                                                              | 19,00         |
| Carbonat de sodiu                                                                       | 25,50         |
| Metanol                                                                                 | 16,00         |
| Sare amoniacală                                                                         | 268,80        |
| <b>Total cheltuieli pentru materiile prime utilizate la producere acidului ascorbic</b> | <b>103,82</b> |

Analiza costurilor materiilor prime indică un total de 103,82 lei/kg, demonstrând fezabilitatea economică a procesului. Astfel, această metodă reprezintă o alternativă sustenabilă și eficientă pentru producția industrială de acid ascorbic.

## Concluzii

1. Conform studiului efectuat și particularităților metodei alese, s-a stabilit că o astfel de metodă de biosinteză a vitaminei C ar fi oportună pentru Republica Moldova.
2. Dezvoltarea acestei ramuri industriale ar permite utilizarea deșeurilor agricole ca materii prime, reducerea costului de producție a acidului ascorbic și, în final, producția vitaminei C prin metoda biochimică ar putea atrage noi investiții în țară.

## Bibliografie

1. TUCALIUC, A., CÎȘLARU, A., KLOETZER, L., BLAGA, A. Strain development, substrate utilization, and downstream purification of vitamin C. In: *Processes*, 2022, 10(8), 1595. [Accesat 03.03.2025]. Disponibil: <https://doi.org/10.3390/pr10081595>.
2. LIM, S., LAU, M., TIONG, E., GOON, M., LAU, R., YEO, W., LAU, S., MUBARAK, N., *Process design and economic studies of two-step fermentation for production of ascorbic acid*. In: *SN Appl. Sci*, 2020, 2, 816. [Accesat 03.03.2025]. Disponibil: <https://doi.org/10.1007/s42452-020-2604-8>.

## STUDIUL PROCESULUI TEHNOLOGIC DE BIOSINTEZĂ A ACIDULUI KOJIC

Ecaterina PASCOV, [cat109381@gmail.com](mailto:cat109381@gmail.com)

*Universitatea de Stat din Moldova, Facultatea de Chimie și Tehnologie Chimică,  
Departamentul Chimie Industrială și Ecologică „Academician Gheorghe Duca”,  
Angela LIS, dr., lect. univ.*

*Cuvinte cheie: acid kojic, Aspergillus, biosinteză, inoculare.*

Acidul kojic este un compus organic din clasa  $\gamma$ -pironelor, având formula chimică moleculară  $C_6H_6O_4$ . Datorită prezenței grupării hidroxil (-OH) la poziția 5 și a grupării cetonice din inelul pironic, acidul kojic prezintă o ușoară aciditate și reactivitate ridicată în procese de oxido-reducere. Este un derivat cu proprietăți chelatoare și antioxidante, având capacitatea de a forma complecși cu ionii metalici, în special cu  $Fe^{3+}$  și  $Cu^{2+}$ , formând săruri metalice și compuși utili în diverse industrii [1].

Printre proprietățile fizico-chimice ale acidului kojic se numără cristalizarea sub formă de ace incolore, cu structură prismatică. Punctul de topire variază între 151 și 154 °C. Este solubil în apă, etanol și acetat de etil, însă are o solubilitate redusă în eter, amestecuri alcool-eter, cloroform și piridină. Masa moleculară a acidului kojic este de 142,1 g/mol, valoare determinată prin metoda crioscopică. De asemenea, acidul kojic prezintă un maxim de absorbție în domeniul ultraviolet la lungimea de undă 280-284 nm, fiind utilizat în aplicații spectroscopice [2].

Procesul tehnologic de obținere a acidului kojic cuprinde etapele de pregătire a mediului de cultură, inoculare și fermentație, urmate de izolarea, extracția, purificarea și caracterizarea produsului final.

Acidul kojic este produs de diverse specii de fungi, în special de speciile *Aspergillus oryzae* și *A. Flavus*. Biosinteza în prezența *A. flavus* necesită un control riguros pentru a preveni producerea aflatoxinelor. Biosinteza acidului kojic necesită surse de carbon și azot. Glucoza este cea mai optimă sursă de carbon, iar peptona și extractul de drojdie, sursa principală de azot, care susțin creșterea și înmulțirea

fungilor. Mediul nutritiv conține minerale esențiale precum  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ,  $\text{KCl}$ ,  $\text{NaNO}_3$ ,  $\text{MgSO}_4$ ,  $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ , care stimulează sinteza acidului kojic. Ajustarea compoziției mediului optimizează producția și limitează formarea metaboliților secundari [1].

Procesul de biosinteză al acidului kojic începe cu pregătirea mediului nutritiv, care este sterilizat prin autoclavare la temperatura de 120-130 °C. După sterilizare, mediul se răcește și este inoculat cu tulpina de *Aspergillus* aleasă. Condițiile optime pentru biosinteză includ pH-ul cu valori cuprinse între 2 și 4, temperatura de 28-30 °C și viteza de agitare de 240 rpm. Fermentația durează între 5 și 7 zile, iar raportul între carbon și azot este esențial pentru creșterea productivității [3].

Glucoza, utilizată ca sursă de carbon, este convertită în acid gluconic, iar ulterior, prin reacții de deshidratare (în prezența dishidratazelor) și decarboxilare, se formează acidul kojic. După fermentație, biomasa este separată de supernatant prin filtrare sau centrifugare. Acidul kojic este extras din soluție folosind solvenți organici, iar solventul este evaporat, rezultând acidul pur [3].

Purificarea se realizează prin recristalizare, iar dacă produsul conține impurități, se utilizează cărbune activ sau dietil eter. Sublimarea poate fi utilizată ca metodă alternativă de purificare. Acidul kojic purificat este uscat sau concentrat sub formă de cristale sau pulbere, și depozitat pentru utilizarea ulterioară în diverse industrii precum cosmetică, alimentară și farmaceutică [3].

Biosinteza unui kg de acid kojic necesită 2,43 kg de glucoză, 0,41 kg de aer și 0,10 kg de extract de carne, totodată generând 0,65 kg de biomasă, 0,47 kg de  $\text{CO}_2$  și 22,54 kg de apă. Bilanțul de materiale indică un echilibru între materiile prime adăugate în proces și cele rezultate, cu un total de 24,66 kg. Costul de producție pentru 100 g de acid kojic a fost estimat la 1992,51 lei, iar prețul producătorului este de 1400 lei, diferența se explică prin optimizarea procesului tehnologic și strategii comerciale.

Acidul kojic are diverse aplicații în agricultură, industria alimentară, cosmetică și farmaceutică. În agricultură, previne deteriorarea fructelor și legumelor prin inhibiția reacțiilor oxidative care cauzează înnegrirea enzimatică a produselor agricole, prelungindu-le durata de păstrare. Protejează plantele de razele UV, reducând stresul oxidativ, are rol de agent de chelare a microelementelor, mărină biodisponibilitatea lor. În industria alimentară, acidul kojic acționează ca antibacterian și antioxidant, prevenind deteriorarea alimentelor. La fel, acidul kojic are proprietăți antibacteriene, antifungice, antiinflamatorii și antiproliferative, fiind utilizat în calitate de radioprotector. În produsele cosmetice este eficient pentru albirea pielii și combaterea semnelor de îmbătrânire [3].

Implementarea biosintezei acidului kojic în Republica Moldova reprezintă o oportunitate importantă, datorită disponibilității resurselor locale, precum deșeurile agroalimentare provenite din cereale și fructe. Aceste resurse pot reduce costurile de producție și pot valorifica deșeurile agroalimentare, iar investițiile în acest domeniu ar stimula industria biotehnologică. Cererea crescută pentru acidul kojic în industriile cosmetică, farmaceutică și alimentară ar putea contribui la integrarea pe piața globală, și totodată, la dezvoltarea unor industrii inovatoare și ecologice.

## **Concluzii**

1. Producerea acidului kojic prin biosinteză implică utilizarea carbohidraților fermentescibili și etape precum izolarea, purificarea și condiționarea. Alegerea microorganismului și optimizarea compoziției mediului nutritiv sunt factori determinanți pentru maximizarea randamentului.
2. Temperatura, pH-ul și compoziția mediului influențează semnificativ biosinteza acidului kojic. Optimizarea acestor variabile contribuie la creșterea eficienței procesului, iar analiza bilanțului de

materiale și a costurilor de producție confirmă fezabilitatea economică a metodei analizate.

3. Acidul kojic este un compus valoros pentru industria cosmetică, farmaceutică și alimentară, datorită proprietăților lui antimicrobiene, antioxidante și capacității de inhibiție a melanogenezei. În Republica Moldova, disponibilitatea resurselor naturale și cererea crescută pentru produse cosmetice naturale oferă oportunități semnificative pentru producerea lui la nivel local.

### Bibliografie

1. ROSFARIZAN, M., MOHD, SH.M., NURASHIKIN, S., MADIHAH, M.S., ARBAKARIYA, B.A. Kojic acid: Applications and development of fermentation process for production. In: *Biotechnology and Molecular Biology Reviews*, 2010, 5(2), pp. 24-37. ISSN 1538-2273.
2. KAMAL-ELDIN, N.A., ZOHRI, A.N.A., MAHMOUD, G.A.E. Optimization of kojic acid production by *aspergillus* coculture and it's application as anti-browning agent. In: *Bull. Pharm. Sci.*, 2023, 46(2), pp.1269-1283. Disponibil: <https://doi.org/10.21608/bfsa.2023.327722>.
3. FELIPE, M.T.C., BARBOSA, R.N., BEZERRA, J.D.P., SOUZA-MOTTA, C.M. *Production of kojic acid by Aspergillus species: Trends and applications*. In: *Fungal Biology Reviews*, 2023, 45. [Accesat 05.03.2025], disponibil: <https://doi.org/10.1016/j.fbr.2023.100313>.

## EXPLORAREA CULTIVĂRII *SACCHAROPOLYSPORA SPINOSA* CA SURSĂ PENTRU APLICAȚII BIOTEHNOLOGICE

**Andrei LUNGU**, email: [andrei.lunqu@sti.usm.md](mailto:andrei.lunqu@sti.usm.md)

*Universitatea de Stat din Moldova, Institutul de Genetică, Fiziologie și Protecție a Plantelor,  
Lab. Fitopatologie și Biotehnologie*

**Leonid VOLOȘCIUC**, doctor. habilitat în biologie, profesor cercetător  
*Universitatea de Stat din Moldova, Institutul de Genetică, Fiziologie și Protecție a Plantelor,  
Lab. Fitopatologie și Biotehnologie*

*Cuvinte cheie: actinobacterii, biotehnologie, cultivare, S. spinosa, spinosad.*

### Introducere

Agricultura intensivă este bazată pe cultivarea plantelor în monocultură și densitatea mare, cu inputuri și mecanizare. Deseori agricultorii aleg să cultive doar culturile economic convenabile, ceea ce în ultimul timp a dus și la încălcarea asolamentelor. Aceasta favorizează dezvoltarea în masă a agenților fitopatogeni și a dăunătorilor. Pentru a-și proteja culturile agricultorii sunt nevoiți de a utiliza pesticidele de origine chimică. Utilizarea multiplă a cantităților mari de pesticide chimice duce la acumularea acestora în sol, ape subterane și ca rezultat are loc dezechilibrarea agrocenozelor. Pentru a ajuta ecosistemul să revină la echilibrul natural fără a pierde din productivitate și calitatea produselor este nevoie de a utiliza produse fitosanitare în bază de produse de origine biologică. Inputurile având funcția de a ajuta la reglarea și controlul populațiilor, nu a de a distruge tot și a lăsa în urmă „Pământ pârjolit”. *Saccharopolyspora spinosa* este o actinobacterie cu o relevanță industrială semnificativă, în principal pentru producția de spinosad, un insecticid utilizat pe scară largă. Această lucrare explorează aplicațiile biotehnologice ale *S. spinosa*, în special, în producția de spinosad și analizează strategiile de cultivare pe medii lichide. Sunt

discutate condițiile specifice de cultivare, inclusiv compoziția nutritivă, temperatura, pH-ul și aerarea care optimizează producția de spinosad. Utilizarea acestui grup de substanțe biologic active va minimiza efectul asupra mediului înconjurător, deoarece conform surselor studiate, substanța activă la acțiunea luminii UV are un timp de înjumătățire de circa 2 săptămâni. Astfel, la aplicări pe parcursul perioadei de vegetație va permite obținerea producției fără reziduuri.

### **Materiale și metode**

Obiectul de studiu *Saccharopolyspora spinosa* Mertz and Yao, DSM 44228. Cultivarea speciei de actinobacterie a fost efectuată pe medii nutritive solide, lichide. Pentru determinarea condițiilor optime a fost efectuată cultivare în incubatorul termostatic. Cultivarea în profunzime a fost efectuată în vase culturale cu volumul de 700 mL, utilizându-se câte 100 mL de mediu. Izolarea spinosadului a fost efectuată prin centrifugarea la diferite etape cu eliminarea diferitor faze. Pentru purificare produsului obținut au fost utilizați solvenți organici.

### **Rezultate și discuții**

Creșterea *S. spinosa* și producția de spinosad sunt influențate de sursele de carbon și azot prezente în mediul de cultură. Studiile au arătat că sursa optimă de carbon pentru producția de spinosad este glucoza, în timp ce sursele de azot precum extractul de drojdie și peptona îmbunătățesc atât creșterea, cât și biosinteza spinosadului [1]. În plus, oligoelementele precum fierul, magneziul și manganul sunt esențiale pentru activitatea enzimatică implicată în biosinteza spinosadului [2]. Concentrația optimă a acestor nutrienți este crucială în echilibrarea creșterii celulare și a sintezei spinosadului.

În metabolismul microbial și în producția totală de spinosad pH-ul mediului joacă un rol vital. Pentru *S. spinosa*, un pH ușor alcalin de 7,1-8,2 este de obicei optim pentru creștere și producția de spinosad [3]. Abaterile de la acest interval pot duce la reducerea producției de spinosad sau la producerea de subproduse nedorite. Temperatura este un alt factor critic, cu un interval optim de 28-30 °C raportat pentru cele mai bune producții de spinosad [4]. Temperaturile mai ridicate sau mai scăzute pot determina o scădere atât a creșterii microbiene, cât și a producției de spinosad.

Aerarea și agitația sunt cruciale pentru asigurarea transferului adecvat de oxigen în mediile lichide, care are un impact direct asupra ratei de creștere și a producției de spinosad. *S. spinosa* necesită niveluri ridicate de oxigen dizolvat în timpul fermentării, iar rata optimă de aerare este cuprinsă între 0,3 și 0,4 vvm (volum de aer pe volum de mediu pe minut) [5]. La acest capitol, în studiul realizat de către noi, sunt mari rezerve, deoarece au fost utilizate vase clasice, fără sicane, ceea ce nu permite o aerisire adecvată. Vitezele de agitare de 200-250 rpm sunt utilizate în mod obișnuit pentru a menține un amestec omogen și a preveni formarea de aglomerări care ar putea restricționa disponibilitatea oxigenului pentru celule [6]. Aceste probleme vor ține de trecut atunci când se va trece la cultivarea în bioreactor.



**Figura 1. Cultivarea *S. spinosa* pe mediu nutritiv solid, lichid și etapa de separare a spinosadului**

## Concluzii

*Saccharopolyspora spinosa* este un microorganism important în biotehnologie, în special pentru producția de spinosad. Optimizarea condițiilor de cultivare, inclusiv compoziția nutritivă, pH-ul, temperatura și aerarea, este esențială pentru maximizarea producției de spinosad. Progresele recente în domeniul tehnicilor de fermentare și al ingineriei metabolice sunt promițătoare pentru îmbunătățirea în continuare a producției. Prin continuarea cercetării și dezvoltării, *S. spinosa* poate deveni o sursă mai eficientă și durabilă de bioinsecticide, oferind o alternativă ecologică la substanțele chimice sintetice.

## Bibliografie

1. HUANG, X., et al. Optimization of culture conditions for enhanced spinosad production by *Saccharopolyspora spinosa* using response surface methodology. In: *Biotechnology Reports*, 2018, 17, pp. 1-8.
2. ISHAQUE, M., et al. Effects of aeration and agitation on spinosad production in *Saccharopolyspora spinosa* fermentation. In: *Bioresource Technology*, 2016, 210, pp. 34-42.
3. LI, J., et al. Optimization of fermentation conditions for spinosad production by *Saccharopolyspora spinosa* in submerged culture. In: *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 2019, 35(1), p. 34.
4. SONG, L., et al. Co-cultivation of *Saccharopolyspora spinosa* with *Streptomyces* species improves spinosad production. In: *Microbial Biotechnology*, 2019, 12(4), pp. 666-674.
5. XU, W., et al. Influence of environmental factors on spinosad production by *Saccharopolyspora spinosa* in liquid fermentation. In: *FEMS Microbiology Letters*, 2017, 364(12), fnx106.
6. ZHANG, L., et al. Metabolic engineering of *Saccharopolyspora spinosa* to enhance spinosad production. In: *Applied and Environmental Microbiology*, 2020, 86(14), e00547–20.

## OBȚINEREA PRIN PROCES BIOTEHNOLOGIC A ETANOLULUI DIN DEȘEURI VEGETALE

*Nicoleta MUNTEANU, tci.21.munteanu.nicoleta@gmail.com*  
*Universitatea de Stat din Moldova, Facultatea de Chimie și Tehnologie Chimică,*  
*Departamentul Chimie Industrială și Ecologică „Academician Gheorghe Duca”*  
*Vladislav BLONSCHI, dr., lector univ.*

*Cuvinte cheie: bioproces, deșeuri vegetale, etanol, fermentare.*

## Introducere

Bioetanolul este un alcool obținut ca rezultat al procesului de fermentare a carbohidraților din materii prime organice precum cereale, tuberculi și deșeuri vegetale cu utilizarea microorganismelor. Datorită proprietăților sale, etanolul este utilizat în diverse domenii industriale cum ar fi: cel farmaceutic, cosmetic, alimentar și chimic. În ultimii ani, s-a dezvoltat foarte mult domeniul energetic care pune accentul pe aspectul ecologic. Astfel, se utilizează etanolul ca aditiv în combustibili cu scopul de a reduce emisiile de gaze cu efect de seră și de a diminua dependența de combustibili fosili care se regenerează mai greu decât ponderea cu care sunt exploatați [1].

Țările sau regiunile dominante în producerea etanolului la nivel global sunt Statele Unite ale

Americii, Brazilia și Uniunea Europeană (UE). Sursele principale de materii prime fiind porumbul în SUA, trestia de zahăr în Brazilia și grâul în UE [2].

Odată cu creșterea populației la nivel global, se atestă o creștere de consum a produselor alimentare, ceea ce duce la generarea deșeurilor alimentare. Este cunoscut că producția de etanol pe de-o parte, necesită cantități semnificative de materii prime regenerabile ceea ce creează o competiție crescută pentru resursele agricole, iar pe de-altă parte, pe măsură ce industriile se extind, crește producția și consumul de etanol, amplificând această competiție.

Ca soluție pentru această problemă se propune valorificarea deșeurilor rezultate de la industria alimentară și activitățile menajere. Anual, după statisticile publicate de FAO, sunt produse 1,8 miliarde de tone cubice de deșeuri dintre care 46% sunt resturi de fructe, legume și rădăcini. La nivel local, tot se produc cantități semnificative de deșeuri vegetale care pot fi valorificate. În anul 2020 s-au înregistrat 415 mii de tone de deșeuri dintre care 217,1 mii de tone provin din agricultură și industria prelucrării produselor alimentare [3]. Valorificarea acestor deșeuri nu doar că permite obținerea etanolului cu reducerea impactului asupra aprovizionării cu alimente, dar are loc și reducerea deșeurilor. Ca rezultat se diminuează impactul asupra mediului, deșeurile fiind una din sursele de emisie a gazelor de seră.

Deșeurile vegetale, conțin cantități semnificative de carbohidrați, în cojile de cartof se conține în jur de 52% de amidon, în cojile de morcov, 70-80% de carbohidrați, cojile de ceapă în jur de 88% de carbohidrați, care pot fi convertiți în etanol prin fermentare [4-6].

Scopul acestei lucrări este de a determina potențialul de valorificare a deșeurilor vegetale pentru obținerea etanolului.

### **Rezultate și discuții**

Pentru studiu, s-au utilizat coji de cartofi, morcov și ceapă de la o cantină din apropierea universității, în vederea, posibilității de a obține etanolul din ele. Experimental, s-a obținut etanol, cu un randament de 10% din cojile de ceapă și cu un randament de 19% din cojile de morcov. Comparativ cu studiile efectuate pe această temă, s-au obținut randamente de două ori mai mari, însă, acestea sunt pe departe de randamentele teoretice de obținere a etanolului din materiile prime tradiționale acesta fiind de 50%. În vederea apropierei valorilor randamentelor obținute experimental cu cea teoretică, se va studia ajustarea parametrilor necesari pentru conversia maximal posibilă a carbohidraților din deșeuri.

### **Concluzii**

1. Valorificarea deșeurilor vegetale este un subiect care necesită importanță și aplicare în procesul de obținere a etanolului. Studiul a demonstrat că este posibilă obținerea etanolului din coji de cartofi, morcov și ceapă, însă randamentele obținute (10% din coji de ceapă și 19% din coji de morcov) sunt încă departe de cele teoretice ale materiilor prime tradiționale (50%).
2. Comparativ cu alte studii similare, randamentele obținute în acest experiment au fost de două ori mai mari, indicând un potențial semnificativ pentru optimizarea procesului și creșterea eficienței bioconversiei.
3. Pentru a îmbunătăți randamentul etanolului obținut din deșeuri vegetale, este necesară ajustarea parametrilor de conversie astfel încât să se maximizeze transformarea carbohidraților în etanol.

### **Bibliografie**

1. Bioethanol. [Accesat 05.11.2024], disponibil: <https://www.eubia.org/cms/wiki->

[biomass/biofuels/bioethanol/](#).

2. Maps and Data - Global Ethanol Production by Country or Region. [Accesat 05.11.2024], disponibil: <https://afdc.energy.gov/data>.
3. GESTIONAREA DEȘEURILOR ÎN REPUBLICA MOLDOVA ÎN ANUL 2020. [Accesat 05.11.2024], disponibil: <https://am.gov.md/ro/content/gestionarea-de%C8%99eurilor-%C3%AEn-republica-moldova-%C3%AEn-anul-2020>.
4. ARAPOGLOU, D., VARZAKAS, T., APOSTOLOS, V. Ethanol production from potato peel waste (PPW). In: *Waste management*, 2010, vol. 30, pp. 1898-1902. Doi: [10.1016/j.wasman.2010.04.017](https://doi.org/10.1016/j.wasman.2010.04.017).
5. PUSHPA, Y. A Review on different types of carrot and its chemical compositions. In: *Journal Of Pharmacy*, 2020, vol. 10, pp. 32-39. <https://iosrphr.org/papers/vol10-issue5/E1005013239.pdf>.
6. IFESAN, B. Chemical Composition of Onion Peel (*Allium cepa*) and its Ability to Serve as a Preservative in Cooked Beef. In: *Human Journals*, 2017, vol. 7, pp. 25-34 <https://ijsrm.humanjournals.com/wp-content/uploads/2017/11/3.Beatrice-O.-T.-Ifesan.pdf>.

## PIGMENTII MICROBIENI CA ALTERNATIVĂ A COLORANȚILOR SINTETICI ȘI ADITIVII ALIMENTARI

Ciprian COJOCARU, [cojocar.ciprian@usm.md](mailto:cojocar.ciprian@usm.md)

*Institutul de Chimie al Universității de Stat din Moldova, Chișinău, Republica Moldova*

*\*Universitatea de Stat din Moldova, Chișinău, Republica Moldova*

*Alexandru CIOCĂRLAN, dr. hab., conf. univ.*

*Cuvinte cheie: aditivi alimentari, biotehnologie, coloranți, pigmenți naturali, microbi.*

### Introducere

Utilizarea pe scară largă a coloranților sintetici în industria alimentară, farmaceutică, cosmetică și textilă a generat, în ultimii ani, preocupări legate de siguranța acestora, riscurile fiind asociate cu potențiale efecte teratogene și carcinogene. Studiile recente au evidențiat faptul că unii coloranți sintetici pot interacționa cu structurile celulare, inducând stres oxidativ și modificări genetice care contribuie la dezvoltarea unor afecțiuni grave. În plus, acumularea acestor compuși în organism sau în mediul înconjurător poate avea efecte toxice pe termen lung, afectând atât sănătatea umană, cât și ecosistemele. În contextul creșterii interesului pentru componentele alternative naturale și ecologice, coloranții produși de microorganisme au apărut ca o soluție viabilă, oferind nu doar o alternativă sigură, ci și beneficii suplimentare. Acești pigmenți biologici sunt sintetizați de bacterii, fungi și alge și se remarcă printr-o stabilitate bună, biodisponibilitate ridicată și un impact ecologic redus. Pe lângă rolul lor de coloranți, multe dintre aceste substanțe au demonstrat activități benefice, cum ar fi proprietăți antioxidante, care contribuie la neutralizarea radicalilor liberi, efecte antimicrobiene, ce inhibă dezvoltarea bacteriilor patogene, și acțiuni anticancerigene, prin care pot bloca sau încetini proliferarea celulelor maligne. Astfel, utilizarea coloranților microbieni nu doar că răspunde cerințelor actuale de siguranță și sustenabilitate, dar oferă și un potențial terapeutic valoros, extinzând aplicațiile acestora în diverse domenii industriale [1].

## **Materiale și metode**

Această lucrare a fost realizată prin analiza sistematică a literaturii de specialitate, integrând date din studiile recente privind producerea coloranților din surse microbiene (fungi, bacterii și micro-alge). S-au examinat diverse metode de biosinteză, tehnici de extracție și purificare, precum și strategii de îmbunătățire a randamentului de producție, inclusiv utilizarea deșeurilor agroindustriale ca sursă de carbon și azot. În plus, s-au discutat aplicațiile practice în diverse domenii (alimentar, cosmetic, farmaceutic) și provocările tehnice care trebuie depășite pentru implementarea pe scară largă [2].

## **Rezultate și discuții**

Studiile analizate indică faptul, că numeroase specii microbiene, precum *Monascus spp.*, *Rhodotorula*, *Pseudomonas* și altele, sunt capabile să sintetizeze o gamă variată de coloranți naturali [2]. Acești coloranți nu doar conferă culoare produselor, dar prezintă și activități benefice pentru sănătate, inclusiv prin efecte sale antioxidante, antimicrobiene, antiinflamatorii și anticancerigene [1].

Metodele de fermentație, fie în stare solidă, fie submersă, s-au dovedit esențiale pentru obținerea unui randament ridicat. În studiile recente, optimizarea parametrilor de cultivare – cum ar fi concentrațiile de carbon și azot, pH-ul, temperatura și condițiile de aerare – a dus la îmbunătățirea semnificativă a producției de pigmenți. De asemenea, aplicarea tehnicilor de inginerie genetică (prin mutagenză sau tehnologii moderne) a permis modificarea metabolismului tulpinilor de microorganisme pentru a favoriza sinteza pigmentilor cu potențial comercial [2].

Un alt aspect îl constituie utilizarea deșeurilor agroindustriale ca substrat pentru culturile microbiene, ceea ce reduce semnificativ costurile de producție și contribuie la o economie circulară. Totuși, există provocări tehnice majore: stabilitatea pigmentilor, costurile ridicate ale proceselor de extracție și purificare, precum și posibila producere de metaboliți toxici (ex. citrinina în cazul unor specii de *Monascus*). Aceste aspecte necesită o atenție sporită în etapele de cercetare și dezvoltare, pentru a asigura siguranța și eficacitatea produselor finale destinate consumatorilor [3].

Din punct de vedere industrial, pigmenții microbieni prezintă avantaje competitive importante față de coloranții sintetici. Procesul de fermentație este independent de factori sezonieri, oferind astfel o producție constantă și fiabilă. Mai mult, proprietățile antioxidante și antimicrobiene ale acestor pigmenți aduc valoare adăugată produselor alimentare și cosmetice, contribuind la dezvoltarea unor formulări mai sănătoase și ecologice. În același timp, aprobarea reglementărilor naționale și internaționale (FDA, WHO) rămâne un pas esențial în integrarea acestor compuși în lanțul de producție industrială [4].

## **Concluzii**

1. Prin optimizarea condițiilor de cultură și aplicarea tehnologiilor de inginerie genetică, este posibilă obținerea unui randament sporit și a unor produse de înaltă calitate. Totuși, pentru a asigura o tranziție industrială de succes, sunt necesare eforturi suplimentare pentru a reduce costurile de extracție și pentru a elimina riscurile asociate cu potențialul de producere a toxinelor.
2. Pigmenții microbieni reprezintă o direcție promițătoare în dezvoltarea aditivilor alimentari naturali, contribuind, atât la siguranța consumatorilor, cât și la protejarea mediului.
3. Perspectivile pentru viitor includ cercetări orientate spre îmbunătățirea tehnicilor de fermentație, explorarea de noi tulpini microbiene și dezvoltarea unor metode de extracție sustenabile, toate acestea având potențialul de a transforma fundamental industria coloranților naturali.

## Bibliografie

1. COJOCARU, C., CIOCÂRLAN, A. Extracția și implementarea coloranților naturali. In: *Integrare prin cercetare și inovare: Științe exacte și ale naturii*, 7-8 noiembrie, Chișinău, Republica Moldova: CEP, USM, SNE, 2024, pp. 535-542. ISBN 978-9975-62-808-2.
2. JEEL, D., CHAUCHAN, J., MANKAD, A. Natural Colourants. In: *International association of biologicals and computational digest*, India, 2023, Vol. 2, pp. 261-270. ISSN: 2583-3995.
3. MOHAMMADI, M., AHANGARI, H., MOUSAZADEH, S. Microbial pigments as an alternative to synthetic dyes and food additives: a brief review of recent studies. In: *Bioprocess Biosystem Engenireeng*, 2022, Vol.12, pp. 135-140. <https://doi.org/10.1007/s00449-021-02621-8>.
4. MESQUITA, L.M., MARTINS, M., PISANI, L.P., VENTURA, S.P. M., ROSSO, V.V. Insights on the use of alternative solvents and technologies to recover bio-based food pigments. In: *Food science and food safety*, 2021, Vol. 20, pp. 787–818. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12685>

## PROCESUL BIOTEHNOLOGIC DE OBȚINERE A ACIDULUI ITACONIC

Nicoleta MUNTEANU, [tc.21.munteanu.nicoleta@gmail.com](mailto:tc.21.munteanu.nicoleta@gmail.com)

Universitatea de Stat din Moldova, Facultatea de Chimie și Tehnologie Chimică, Departamentul  
Chimie Industrială și Ecologică „Academician Gheorghe Duca”

Vladislav BLONSCHI, dr., lector univ.

Cuvinte cheie: acid itaconic, bioproces, polimeri.

## Introducere

Industria chimică caută alternative durabile la monomerii petrochimici, iar acidul itaconic (IA) este un compus valoros în acest sens. Acidul dicarboxilic este un acid nesaturat, produs de microorganisme cu aplicații industriale ca precursor pentru polimeri și alte substanțe chimice [1]. Acidul itaconic este produs în fermentația discontinuă într-un proces similar cu cel al acidului citric. Sursa de carbon trebuie să fie într-o formă ușor metabolizabilă. Microorganismul utilizat la fermentarea acidului itaconic este *Aspergillus terreus* [2]. Compoziția mediului nutritiv este redată în tabelul 1.

**Tabelul 1. Compoziția mediului nutritiv pentru producerea [2]  
acidului itaconic de către *Aspergillus terreus***

| Component                              | Conținutul, g/L         |
|----------------------------------------|-------------------------|
| Glucoză                                | 10,0                    |
| KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>        | 0,1                     |
| NH <sub>4</sub> NO <sub>3</sub>        | 3,0                     |
| MgSO <sub>4</sub> · 7 H <sub>2</sub> O | 1,0                     |
| CaCl <sub>2</sub> · 2 H <sub>2</sub> O | 5,0                     |
| FeCl <sub>3</sub> · 6 H <sub>2</sub> O | 1,7 · 10 <sup>-3</sup>  |
| ZnSO <sub>4</sub> · 7 H <sub>2</sub> O | 8,0 · 10 <sup>-3</sup>  |
| CuSO <sub>4</sub> · 7 H <sub>2</sub> O | 15,0 · 10 <sup>-3</sup> |

Procesul biotehnologic de obținere a acidului itaconic include următoarele etape: pregătirea mediului, inocularea mediului, fermentare, separare, precipitarea acidului itaconic, filtrare, purificare și cristalizare. Este necesar ca fermentarea să se realizeze la pH-ul 3, iar viteza de agitare de 150 rpm [2].

Scopul acestei lucrări constă în familiarizarea cu bioprocesul de obținere a acidului itaconic.

Sarcinile propuse sunt:

- studiul literaturii de specialitate cu privire la obținerea acidului itaconic;
- identificarea metodelor de separare și purificare a produsului.

### **Rezultate și discuții**

În rezultatul studiului m-am familiarizat cu bioprocesul de obținere a acidului itaconic. Dacă se respectă parametrii indicați mai sus: pH = 3, viteza de agitare de 150 rpm, temperatura 30-35 °C cât și compoziția mediului nutritiv indicată în tabelul 1, acidul itaconic se poate obține cu un randament de până la 98% [2,3,5]. La scara industrială se aplică mai multe metode de izolare și purificare a acidului cum ar fi cristalizarea care presupune evaporarea, precipitarea care presupune utilizarea sărurilor de calciu, extracția reactivă care constă în utilizarea compușilor organofosforici sau aminele terțiare, separarea prin membrană care presupune utilizarea unei membrane permeabile și un gradient de concentrație. Metodele standard care se utilizează sunt cristalizarea și precipitarea prin care acidul itaconic se obține cu o puritate de 97-99% [4]. Deși separarea prin membrană asigură obținerea produsului cu o puritate de 100%, această metodă nu este rentabilă din cauza costurilor ridicate.

### **Concluzii**

1. Acidul itaconic are multiple utilizări industriale, însă costurile de producție îl fac nerentabil.
2. Proprietățile sale inovatoare permit noi aplicații în sectoarele polimerilor, farmaceutic, textil, alimentar și agroindustrial.
3. Studiile viitoare se vor concentra pe scăderea costurilor de producție prin reducerea costurilor materiilor prime și valorificarea unor substraturi noi, accesibile și nealimentare. De asemenea, se va urmări producerea altor produse secundare semnificative din punct de vedere industrial.
4. Randamentul crescut al acidului itaconic poate fi obținut prin abordări de optimizare, iar tehnici mai eficiente de recuperare a produselor sunt esențiale pentru reducerea pierderilor și a costurilor de producție.

### **Bibliografie**

1. World market and biotechnological production of itaconic acid. [Accesat 24.04.2024], disponibil: <https://europepmc.org/backend/ptpmcrender.fcgi?accid=PMC5815973&blobtype=pdf>.
2. Carbohydrate to Itaconic Acid Conversion by *Aspergillus terreus* and the Evaluation of Process Monitoring Based on the Measurement of CO<sub>2</sub>. [Accesat 24.04.2024], disponibil: [https://www.researchgate.net/publication/334050343\\_Carbohydrate\\_to\\_Itaconic\\_Acid\\_Conversion\\_by\\_Aspgillus\\_terreus\\_and\\_the\\_Evaluation\\_of\\_Process\\_Monitoring\\_Based\\_on\\_the\\_Measurement\\_of\\_CO2](https://www.researchgate.net/publication/334050343_Carbohydrate_to_Itaconic_Acid_Conversion_by_Aspgillus_terreus_and_the_Evaluation_of_Process_Monitoring_Based_on_the_Measurement_of_CO2).
3. Itaconic Acid and Its Applications for Textile, Pharma and Agro-Industrial Purposes. [Accesat 25.04.2024], disponibil: <https://www.mdpi.com/2071-1050/14/21/13777>.
4. Continuous production and recovery of itaconic acid in a membrane bioreactor. [Accesat 25.04.2024], disponibil:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0960852413004124>.

5. Holistic Approach to Process Design and Scale-Up for Itaconic Acid Production from Crude Substrates. [Accesat 25.04.2024], disponibil: <https://www.mdpi.com/2306-5354/10/6/723>.

## SINTEZA ȘI CARACTERIZAREA COMPOZITELOR BIOPOLIMERICE DE TIP FILM PE BAZĂ DE CHITOSAN ȘI PECTINĂ

*Carolina GRIGORAȘ, carolina.grigoras@usm.md*

*Universitatea de Stat din Moldova, Școala Doctorală Științe ale Naturii  
Maria Gonța, dr. hab., prof. univ., Ciocârlan Alexandru, dr. hab., conf. univ.*

*Cuvinte cheie: compozite biopolimerice, film, chitosan, pectină.*

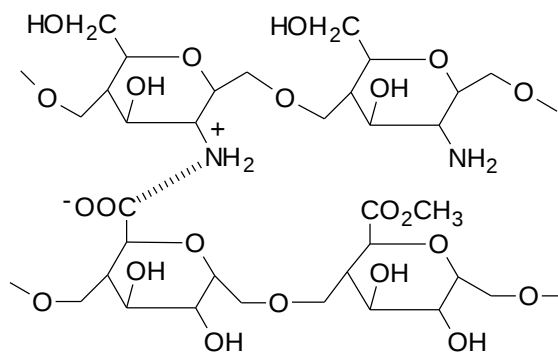
### Introducere

Biopolimerii, cât și interacțiunile dintre aceștia au fost studiate pe scară largă pentru importanța sa științifică și noile sale aplicații. Astfel pentru obținerea de noi materiale avansate cu proprietăți prestabilite, este esențial să înțelegem interacțiunile care au loc între diferite amestecuri de biopolimeri, pentru dezvoltarea de compozite biopolimerice cu o stabilitate înaltă [1].

Pectina și chitosanul sunt polimeri naturali ce posedă capacitatea de a forma complecși biodegradabili, biocompatibili și nontoxici, proprietăți esențiale pentru aplicații în industria alimentară sau farmaceutică. Din punct de vedere chimic, acești biopolimeri sunt considerați a fi polielectroliți, deci au capacitatea de a forma „complecși de polielectroliți” [2].

Chitosanul este o bază slabă, iar pectina un acid slab, deci în soluție, acest lucru poate duce la formarea de legături electrostatice între grupările amino-, încărcate pozitiv și grupările carboxil încărcate negativ, prezente în ciclurile piranozice ale chitosanului și pectinei (Fig. 1) [3].

Investigația dată a avut ca scop sinteza și caracterizarea unor compozite biopolimerice de tip film pe bază de polimeri naturali (chitosan, pectină), cu proprietăți fizico-chimice și funcționale, ce au un potențial de aplicare în industria alimentară, biomedicină sau industria farmaceutică. Pentru atingerea scopului propus au fost sintetizate și obținute compozitele biopolimerice prin metoda de evaporare a solventului, urmate de caracterizarea acestora în baza următoarelor analize: grosimea, proprietățile optice și analiza FT-IR.



**Figura 1. Complexul Chitosan-Pectină**

## **Materiale și metode**

**Reactivi:** chitosan (Chem-lab, CAS 9012-76-4), pectină de citrice (Fisher Chemical, CAS 9000-69-5), glicerină 99,5% (Centrochem, CAS 56-81-5), acid acetic concentrat.

**Aparate și ustensile:** balanță analitică (AXIS ALN220), agitator magnetic multipost cu încălzire (OVAN MMH50E), bare magnetice PTFE (cilindrice universale cu profil finisat 8 mm), pompă de vid cu membrane (Biobase, GM-0.50), etuvă de laborator (POL-EKO-APARATURA, SLN STD 53/115/240), spectrofotometru (T70 UV-VIS), baie de apă cu termostat (TW-2.02), FT-IR (Agilent, Cary 630), pensetă, riglă, bisturiu, micrometru.

### **Sinteza compozitelor biopolimerice de tip film**

Filmele au fost preparate folosind o metodă convențională de evaporare a solventului. Soluția de chitosan (CS, 1%) a fost preparată prin dizolvarea acestuia în soluție de  $\text{CH}_3\text{COOH}$  (1%), la temperatura camerei, prin agitare constantă 600 rpm, timp de 30 min. Soluția apoasă de pectină (PC, de 1%) a fost preparată paralel în condiții identice. Soluțiile de CS și PC au fost amestecate în raport de 1:3, 1:1, 3:1 pentru a obține amestecul filmogen, care a fost agitat timp de 60 min pe un agitator magnetic la 1000 rpm. Amestecul a fost lăsat la temperatura camerei timp de 48 h, apoi filtrat în vid. La amestecul obținut s-a adăugat câte 2% de glicerol (v/v), volumul final fiind de 25,5 mL, după care amestecul a fost agitat suplimentar timp de 30 min la 1000 rpm. Ca referință au fost preparate filme formate doar dintr-un singur polimer și emulgator. Amestecurile finale au fost transferate în cești Petri din sticlă, uscate într-un cuptor la 50 °C, timp de 12 h. În cele din urmă, filmele uscate: (CS<sub>100</sub>, PC<sub>100</sub>, CS<sub>25</sub>:PC<sub>75</sub>, CS<sub>50</sub>:PC<sub>50</sub>, CS<sub>75</sub>:PC<sub>25</sub>) au fost înlăturate din ceștile Petri [4].

### **Caracterizarea compozitelor biopolimerice de tip film**

#### **Măsurarea grosimii filmului**

Grosimea filmelor a fost determinată cu ajutorul unui micrometru manual. Pentru fiecare film, măsurătorile au fost efectuate în locații aleatorii (un total de 5) și a fost calculată grosimea medie [5].

#### **Proprietățile optice**

Proprietățile optice ale filmelor preparate au fost determinate prin realizarea măsurărilor folosind spectrofotometru UV-Vis. Metoda prevede tăierea unei benzi de film dreptunghiulare (8×3,5 mm), poziționarea ei în celula de testare a spectrofotometrului UV-Vis și folosirea unei celule de referință goală. Absorbanța pentru fiecare dintre benzile de film a fost înregistrată în intervalul de lungimi de undă de la 200 până la 800 nm. Absorbanța la 600 nm ( $A_{600}$ ) a fost utilizată pentru a calcula transparența în baza formulei (1) bazată pe definițiile oferite de ASTM standard.

$$\text{Transparența} = T\% = 10^{(2-A)} \quad (1)$$

unde, T% este transmisia procentuală, iar A este absorbanța [6].

#### **Analiza FT-IR**

Spectroscopia FT-IR a fost utilizată pentru a determina grupările funcționale și gradul de reticulare a polimerilor din filmele obținute. Spectrele IR ale filmelor: CS<sub>100</sub>, PC<sub>100</sub>, CS<sub>25</sub>:PC<sub>75</sub>, CS<sub>50</sub>:PC<sub>50</sub>, CS<sub>75</sub>:PC<sub>25</sub> au fost înregistrate folosind un spectrofotometru IR portabil Agilent Cary 630 [5].

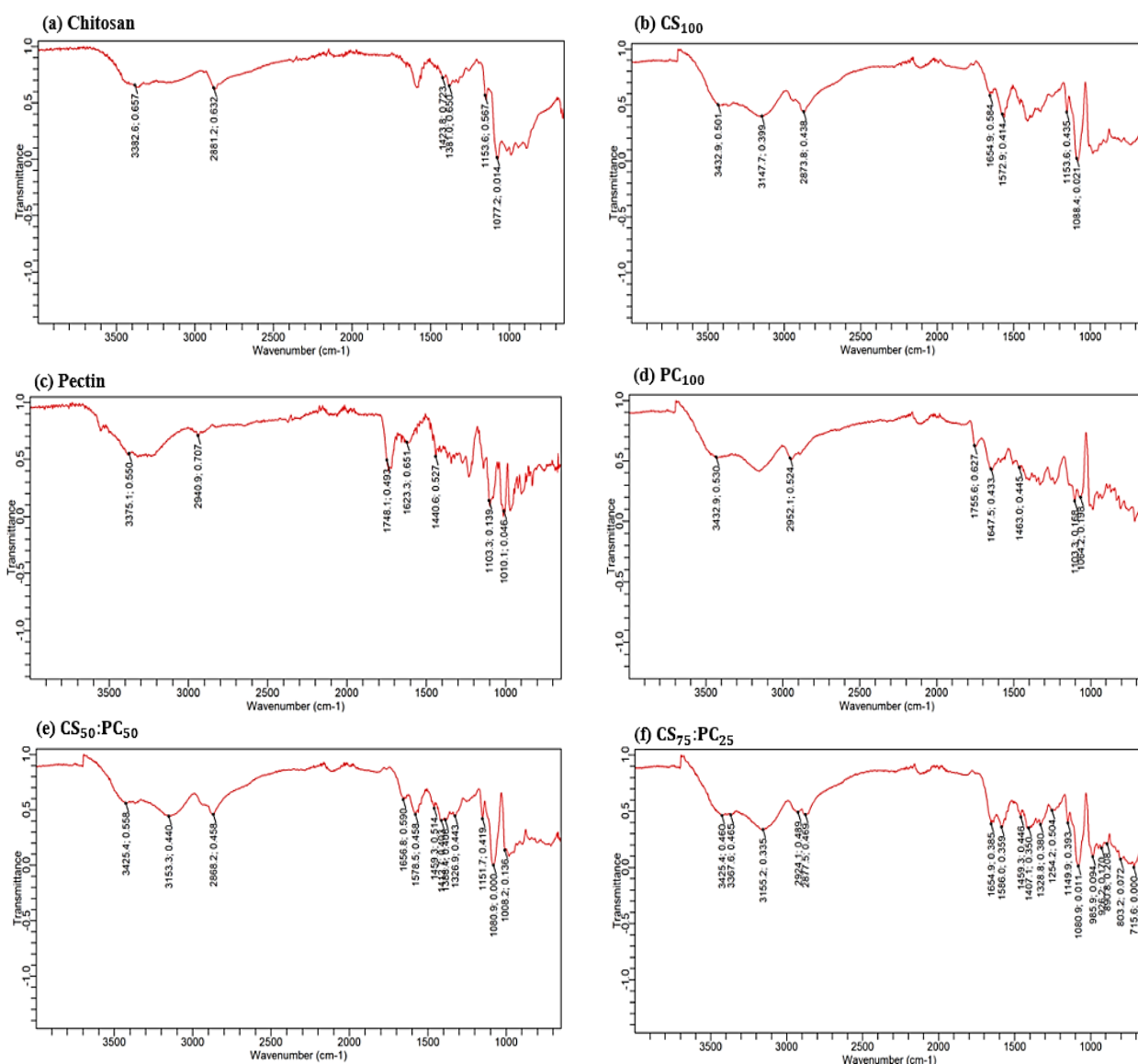
## **Rezultate și discuții**

Au fost obținute 4 filme compozite biopolimerice: CS<sub>100</sub>, PC<sub>100</sub>, CS<sub>50</sub>:PC<sub>50</sub>, CS<sub>75</sub>:PC<sub>25</sub>, iar filmul CS<sub>25</sub>:PC<sub>75</sub> (CS : PC 1:3) a fost mult prea subțire și nu a putut fi înlăturat din ceașca Petri, astfel acesta nu a putut fi analizat ulterior.

Grosimea filmelor obținute variază după cum urmează:  $CS_{100} = (0,07 \pm 0,00)$  mm;  $PC_{100} = (0,11 \pm 0,00)$  mm;  $CS_{50} : PC_{50} = (0,04 \pm 0,00)$  mm;  $CS_{75} : PC_{25} = (0,03 \pm 0,00)$  mm. Grosimea influențează direct proprietățile mecanice ale filmelor, astfel, cu cât filmele sunt mai subțiri, cu atât ele sunt mai susceptibile la acțiunile mecanice, respectiv filmele  $CS_{50} : PC_{50}$  și  $CS_{75} : PC_{25}$  sau rupt mai rapid, decât filmele  $CS_{100}$  și  $PC_{100}$ .

Transparența filmelor este următoarea:  $T(CS_{100}) = 87\%$ ;  $T(PC_{100}) = 87\%$ ;  $T(CS_{50} : PC_{50}) = 92\%$ ;  $T(CS_{75} : PC_{25}) = 85\%$ , astfel din punct de vedere a proprietăților optice, filmul  $CS_{50} : PC_{50}$  este cel mai transparent.

Analiza FT-IR a filmelor a fost efectuată pentru a determina grupările funcționale și gradul de reticulare a polimerilor. Spectrele filmelor au fost comparate cu polimeri de referință, inclusiv CS, PC (Figura 2a, 2c). Spectrele filmelor de referință (Figura 2b, 2d) au prezentat benzi/maxime și intensități distincte de absorbție în comparație cu cele ale polimerilor de referință (CS, PC).



**Figura 2. Spectrele IR: a) chitosan; b) film  $CS_{100}$ ; c) pectină; d) film  $PC_{100}$ ; e) film  $CS_{50} : PC_{50}$ ; f) film  $CS_{75} : PC_{25}$**

Analizând spectrele IR ale filmelor obținute, atestăm prezența unei benzi largi de absorbție la  $3425,4 - 3367,6 \text{ cm}^{-1}$  care reprezintă vibrația de întindere a grupărilor  $\text{-OH}$ , specifice, atât chitosanului, cât și pectinei, datorită multiplelor grupări hidroxil și carboxil prezente în structurile lor polizaharidice, o contribuție având și legăturile de hidrogen dintre molecule. Banda la  $3153,3 \text{ cm}^{-1}$  prezintă în spectrul IR al filmului ( $\text{CS}_{50} : \text{PC}_{50}$ ) și  $3155,2 \text{ cm}^{-1}$  prezintă în spectrul IR al filmului ( $\text{CS}_{75} : \text{PC}_{25}$ ), reprezintă vibrația de întindere a legăturilor  $\text{N-H}$ , caracteristică grupei aminice ( $\text{-NH}_2$ ) din chitosan. Benzile de la  $2868,2 - 2952,1 \text{ cm}^{-1}$  reprezintă vibrația de întindere a legăturilor  $\text{C-H}$  din lanțurile polizaharidice. Maximele de absorbție de la  $1654,9 - 1656,8 \text{ cm}^{-1}$  sunt caracteristice grupărilor  $\text{>C=O}$  din grupele carboxil din pectină sau interacțiunilor electrostatice între grupările ionizate ( $\text{NH}_2^+$ ) ale chitosanului și gruparea  $\text{COO}^-$  ale pectinei. Benzile de la  $1578,5 \text{ cm}^{-1}$  și  $1586,0 \text{ cm}^{-1}$  reprezintă vibrațiile de deformare a grupărilor  $\text{N-H}$  din chitosan. Vibrația  $\text{C-N}$  ce confirmă prezența chitosanului în filmele analizate, sunt reprezentate de benzile  $1326,9 \text{ cm}^{-1}$  ( $\text{CS}_{50} : \text{PC}_{50}$ ) și banda la  $1328,8 \text{ cm}^{-1}$  ( $\text{CS}_{75} : \text{PC}_{25}$ ). Pe când semnalele de la  $1254,2 \text{ cm}^{-1}$ ;  $1149,9 \text{ cm}^{-1}$ ;  $1080,9 \text{ cm}^{-1}$  sunt vibrațiile grupărilor eterice ( $\text{C-O-C}$ ) din structura polizaharidică a chitosanului și pectinei, iar cele de la  $985,9 \text{ cm}^{-1}$ ;  $926,0 \text{ cm}^{-1}$ ;  $803,2 \text{ cm}^{-1}$ ;  $715,6 \text{ cm}^{-1}$  sunt vibrații caracteristice legăturilor glicosidice ( $\text{-C-O-}$ ). Interacțiunile dintre chitosan și pectină pot fi evidențiate prin modificarea benzilor din zona  $1650 - 1580 \text{ cm}^{-1}$ , sugerând formarea unor complecși prin legături de hidrogen sau interacțiuni ionice.

## Concluzii

Spectrele IR confirmă prezența ambelor componente: a **chitosanului** datorită identificării grupelor amine ( $\text{-NH}_2$ ), a vibrațiilor caracteristice legăturilor  $\text{C-N}$  și a interacțiunii electrostatice cu pectina. Prezența **pectinei** este confirmată datorită prezenței grupelor carboxilat ( $\text{-COO}^-$ ), a vibrațiilor caracteristice grupelor  $\text{>C=O}$  și a legăturilor  $\text{C-O-C}$  din polizaharide.

## Bibliografie

1. LOPES DA SILVA, J.A., RAO, M.A. *Pectins: Structure, Functionality, and Uses: In Food Polysaccharides and Their Applications*, 2nd ed. Florida: Taylor and Francis, Boca Raton, 2006. pp. 254-397. ISBN 9780824759223.
2. JINDAL, M., KUMAR, V., RANA, V., TIWARY, A. An Insight into the Properties of Aegle marmelos Pectin–chitosan Cross-Linked Films. In: *International Journal of Biological Macromolecules*, 2013, nr. 52, pp. 77-84. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2012.10.020>.
3. KOWALONEK, J. Studies of Chitosan/Pectin Complexes Exposed to UV Radiation. In: *International Journal of Biological Macromolecules*, 2017, nr. 103, pp. 515-524. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.05.081>.
4. GRIGORAS, C., GONTA, M., CIOCARLAN, A. Activitatea antioxidantă a filmelor cu extracte din produse vegetale de *Sophora Japonica L.* În: *Integrare prin cercetare și inovare: Științe ale naturii și exacte*, 7-8 noiembrie 2024, Chișinău: Centrul Editorial-Poligrafic al USM, 2024, SNE, pp. 591-598. ISBN 978-9975-62-687-3.
5. ALI, M., ULLAH, S., ULLAH, S. & COLAB. Innovative biopolymers composite based thin film for wound healing applications. In: *Scientific Reports*. 2024, nr. 14, 27415. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-79121-8>.
6. ZHAO, J., WANG, Y., LIU, C. Film transparency and opacity measurements. In: *Food Analytical Methods*, 2022, V (15), pp. 2840-2846. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12161-022-02343-x>.

## STIMULATOR DE CREȘTERE A BIOMASEI CIANOBACTERIILOR

Andrei CIURSIN, email [ciursin.andrei@usm.md](mailto:ciursin.andrei@usm.md)

masterand, Universitatea de Stat din Moldova,

Facultatea de Chimie și Tehnologie Chimică, Departamentul Chimie

Roman RUSNAC, email [roman.rusnac@usm.md](mailto:roman.rusnac@usm.md)

dr., lector univ., cercet. științ. sup.,

Universitatea de Stat din Moldova, Institutul de Chimie,

LCȘ „Materiale avansate în biofarmaceutică și tehnică”

Alina TROFIM, email [trofim.alina@usm.md](mailto:trofim.alina@usm.md)

dr., cercet. științ. coord.,

Universitatea de Stat din Moldova, LCȘ „Ficobiotehnologie”

Cuvinte cheie: hidrazincarbonioamide, stimularea creșterii biomasei, *calothrix marchica*, *nostoc halophilum*

### Introducere

Cianobacteriile sunt sursa importantă de ficobiliproteine [1]. Cercetările demonstrează că ficobiliproteine manifestă efectele antioxidative pronunțate [2], antidiabetice [3] și antibacteriene [4]. Din aceste considerente cultivarea cianobacteriilor și extragerea ficoeritrinei și ficocianinei din biomasa lor prezintă un interes sporit. Este cunoscut că unii dintre compuși organici pot stimula creșterea biomasei cianobacteriilor, astfel în această lucrare este evaluat efectul creșterii biomasei tulpinelor cianobacteriilor *Calothrix marchica* Lemm. și *Nostoc halophilum* Hansg, utilizând în calitate de stimulator de creștere 2-((E)-2-((E)-2-benzilidenocetiliden)hidrazincarbonioamido)acetat de etil.

### Materiale și metode

Pentru cultivarea și conservarea tulpinilor *Nostoc halophilum* și *Calotrix marchica* a fost utilizat mediul nutritiv BG11 modificat cu un conținut balansat de macro- și microelemente. Pentru cultivare s-a folosit 0,200 g de biomasă vie, pentru fiecare incubator și 2-((E)-2-((E)-2-benzilidenocetiliden)hidrazincarbonioamido)acetat de etil în calitate de supliment, în concentrații de la 0 mg/mL (proba fără supliment) până la 5 mg/mL. Cultivarea a durat 7 zile.

Sinteza compusului organic 2-((E)-2-((E)-2-benzilidenocetiliden)hidrazincarbonioamido)acetat de etil a fost sintetizat conform protocolului cu mici modificări de optimizare, descrisă în sursa [5] și reprezentată în Figura 1.

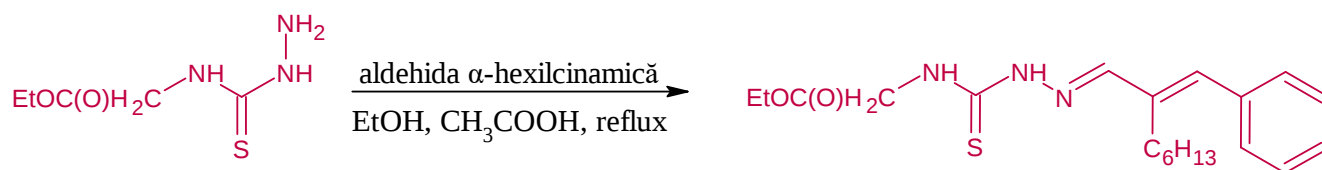


Figura 1. Schema de sinteză a 2-((E)-2-((E)-2-benzilidenocetiliden)hidrazincarbonioamido)acetat de etil

### Rezultate și discuții

Din datele prezentate în tabelul 1, se observă că cele mai bune rezultate de cultivare au fost obținute la concentrația suplimentului de 2 mg/mL pentru *C. marchica* și 3 mg/mL pentru *N. halophilum*.

Utilizarea 2-((E)-2-((E)-2-benzilidenocetiliden)hidrazincarbotoamido)acetat de etil în calitate de supliment a rezultat în stimularea creșterii biomasei pentru tulpinile studiate de 5 ori față de proba fără supliment (martor).

**Tabelul 1. Rezultatele obținute la cultivarea tulpinelor de cianobacterii *C. marchica* și *N. halophilum* cu și fără supliment**

| <i>Calothrix marchica</i> |                        | <i>Nostoc halophilum</i> |                        |
|---------------------------|------------------------|--------------------------|------------------------|
| C(TSC),<br>mg/L           | Biomasa<br>obținută, g | C(TSC),<br>mg/L          | Biomasa<br>obținută, g |
| 1                         | 1,790                  | 1                        | 0,550                  |
| 2                         | 2,220                  | 2                        | 0,830                  |
| 3                         | 1,830                  | 3                        | 1,520                  |
| 4                         | 1,420                  | 4                        | 1,020                  |
| 5                         | 1,100                  | 5                        | 1,000                  |
| 0                         | 0,420                  | 0                        | 0,320                  |

\*Cultivarea a durat 7 zile. Biomasa vie inițială în fiecare caz – 0,200 g

## Concluzii

Compusul 2-((E)-2-((E)-2-benzilidenocetiliden)hidrazincarbotoamido)acetat de etil a fost sintetizat și confirmat cu metode spectrale de cercetare; efectul de stimulare a creșterii tulpinelor de cianobacterii *C. marchica* și *N. halophilum* este la o concentrație de 2 mg/mL și 3 mg/mL.

## Bibliografie

1. BEGUM, H. et al. Availability and Utilization of Pigments from Microalgae. In: *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2016, Vol. 56, nr. 13, pp. 2209–2222. <https://doi.org/10.1080/10408398.2013.764841>.
2. ROMAY, Ch. et al. C-phycoerythrin: a biliprotein with antioxidant, anti-inflammatory and neuroprotective effects. In: *Current Protein & Peptide Science*, 2003, Vol. 4, nr. 3, pp. 207–216. <https://doi.org/10.2174/1389203033487216>.
3. TROFIM, A., BACALOV, I., CRIVOI, A., CHIRIȚA, E., DRUȚA, A., ZUBCO, I. Impactul extractului apos din *Nostoc halophilum* hansg. CNMN CB-17 asupra formulei leucocitare în diabetul experimental. In: *Studia Universitatis Moldaviae (Seria Științe Reale și ale Naturii)*, 2023, nr. 6(166), pp. 44-45. ISSN 1814-3237. [https://doi.org/10.59295/sum6\(166\)2023\\_05](https://doi.org/10.59295/sum6(166)2023_05).
4. TROFIM, A., ZOSIM, L., RUDIK, V., BALAN, G. Cyanobacteria- Important Sources of Bioactive Substances with Antimicrobial Activity. In: *Applications of Chemistry in Nanosciences and Biomaterials Engineering: NanoBioMat*, 2022, Ed. 2, 22-24 iunie 2022, Bucharest. 2022, Summer Edition, p. 39.
5. RUSNAC, R., CIURSIN, A., ȘOVA, S., ȘÎRBU, A., GULEA, A. Sinteza și analiza fizico-chimică a compușilor coordinativi ai Cu(II) în baza 4-ciclohexil-tiosemicarbazonei 3-etoxisalicilice. In: *Studia Universitatis Moldaviae (Seria Științe Reale și ale Naturii)*, 2023, nr. 1(171), pp. 194-205. ISSN 1814-3237. [https://doi.org/10.59295/sum1\(171\)2023\\_26](https://doi.org/10.59295/sum1(171)2023_26).

## БИОСИНТЕЗ ПРОПАН-1,3-ДИОЛА

Максим АЛЕЙНОВ, [aleinovmaxim@gmail.com](mailto:aleinovmaxim@gmail.com)

Государственный Университет Молдовы, Факультет Химии и Химических Технологий,  
Департамент Промышленной и Экологической Химии „Академик Георгий Дука”  
Владислав БЛОНСКИ, доктор химических наук, лектор

Ключевые слова: биосинтез, глицерин, пропан-1,3-диол.

### Введение

Пропан-1,3-диол, является важным органическим соединением, представляющим собой двухатомный спирт с химической формулой  $C_3H_8O_2$ . Это бесцветная вязкая жидкость с мягким сладковатым вкусом и запахом, которая растворяется в воде, спирте и многих других растворителях.

Пропан-1,3-диол в основном используется для получения поли-триметилен-терефталатного полимера, который используется в волокнах и тканях, например, коврах, текстиле, технических термопластах, нетканых материалах, пленках и моноволокнах. Пропан-1,3-диол также находит применение в косметике и средствах личной гигиены, охлаждающих жидкостях для двигателей и растворителях для струйных и трафаретных красок.

### Результаты и их обсуждения

Получение 1,3-пропандиола путем ферментации глицерина было описано в 1881 году, но на протяжении столетия этому микробиологическому процессу уделялось мало внимания. Превращение глицерина в пропан-1,3-диол может быть осуществлено с помощью клостридии, кишечной палочки, а также энтеробактерии.

Компании DuPont удалось создать штамм *Escherichia coli* (кишечная палочка), позволяющей производить пропан-1,3-диол в промышленных масштабах путем ферментации глюкозы. После того, как кишечная палочка произведет достаточное количество продукта, компания DuPont использует метод отделения продукта, который поступает из биореактора, состоящий из четырех этапов: микрофилтрации и ультрафилтрации, ионного обмена, мгновенного испарения и дистилляции.

Первая из двух стадий филтрации, микрофилтрация, используется для удаления клеток из реакторного раствора. Было обнаружено, что высокие температуры увеличивают поток жидкости через микрофилтрационную мембрану, поэтому указана минимальная температура 74 °C. На следующем этапе, ионном обмене, удаляются примеси, которые приводят к пожелтению получаемого полимерного продукта. Для удаления этих примесей используются четыре ионообменные колонны, расположенные последовательно в следующем порядке: катионный обмен сильной кислоты, интенсивный анионный обмен оснований, интенсивный катионный обмен кислот, интенсивный анионный обмен оснований.

После стадии ионного обмена из ионов водорода и гидроксида образуется избыток воды, который может разбавить продукт до концентрации менее 10% по массе. При подаче разбавленного раствора в систему выпаривания под вакуумом вода испаряется из раствора в пар низкого давления, в результате чего получается раствор пропандиола до 80% по массе. Затем пар

низкого давления сжимается до более высокого давления и температуры, а затем направляется во внешний корпус устройства мгновенного испарения для обогрева системы.

Заключительный этап процесса, дистилляция, включает в себя две ректификационные колонны и, при необходимости, четыре ректификационные колонны. Тремя основными типами химических веществ, содержащихся в жидкости на этой стадии разделения, являются вода, пропандиол и примеси, такие как глицерин, сахара и белки. Из трех химических веществ вода имеет самую низкую температуру кипения, поэтому она удаляется в виде дистиллята в первой колонне. Остатки из первой колонны затем направляются во вторую колонну, где пропандиол удаляется в виде дистиллята из-за его более низкой температуры кипения. Обе колонны работают при низком давлении (55 мм рт.ст. в первой колонне; 20 мм рт.ст. во второй колонне), чтобы понизить температуру кипения потоков дистиллята и осадка, тем самым используя пар более низкого давления, чем в атмосферных колоннах. Для достижения большей чистоты, дистиллят пропандиол из второй колонны направляется в реактор гидрирования для преобразования оставшихся окрашивающих полимер примесей в не-окрашивающие химические вещества. Затем сточные воды из реактора направляются во второй комплект из двух ректификационных колонн, которые работают так же, как и первый комплект колонн. Дистиллят пропандиол из четвертой ректификационной колонны имеет чистоту 99,97%, что соответствует стандартам качества полимеров и волокон.

## Выводы

Сегодня существует значительный промышленный интерес к микробиологическому пропан-1,3-диолю, поскольку он может составить конкуренцию продукту производимому нефтехимией. Комбинация соответствующих генов дрожжей и бактерий дает возможность получать диол непосредственно из дешевого субстрата, как утверждается в нескольких патентах. Однако выходы и продуктивность для таких метаболически адаптированных путей все еще недостаточны. Поэтому разработка усовершенствованных биотехнологических процессов является сложной задачей, как для биохимической, так и для метаболической инженерии.

## Библиография

1. BIEBL, H., MENZEL, K., ZENG, A.P., DECKWER, W.D. Microbial production of 1,3-propanediol. In: *Applied Microbiology and Biotechnology*, 1999, 52(3), pp. 289–297.
2. KURIAN, J.V. A New Polymer Platform for the Future — Sorona from Corn Derived 1,3-Propanediol. In: *Journal of Polymers and the Environment*, 2005, 13(2), pp. 159–167.
3. WERLE, P., MORAWIETZ, M., LUNDMARK, S., SÖRENSEN, K., KARVINEN, E., LEHTONEN, J. *Alcohols, Polyhydric. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, 2008.

## БИОСИНТЕЗ РИБОФЛАВИНА

Максим ЧИСТЯКОВ, email: [maxim\\_cisteacov@mail.ru](mailto:maxim_cisteacov@mail.ru)

Молдавский Государственный Университет, Факультет Химии и Химических Технологий,  
Департамент Индустриальной и Экологической Химии „Академик Георге Дука”  
Виорика ГЛАДКИ, доктор химических наук, профессор

Ключевые слова: рибофлавин, ферментация, микроорганизмы.

### Введение

Витамины представляют собой группу сложных органических соединений, которые необходимы как людям, так и животным для нормальной жизнедеятельности. Одним из важнейших витаминов является витамин В<sub>2</sub> или рибофлавин. Он входит в состав коферментов ФМН и ФАД, которые участвуют во многих биохимических процессах в организме человека и животных, включая клеточное дыхание, синтез и усвоение белков, окисление углеводов и жиров [1]. Суточная потребность взрослого человека в рибофлавине составляет 0,9-1,1 мг [2].

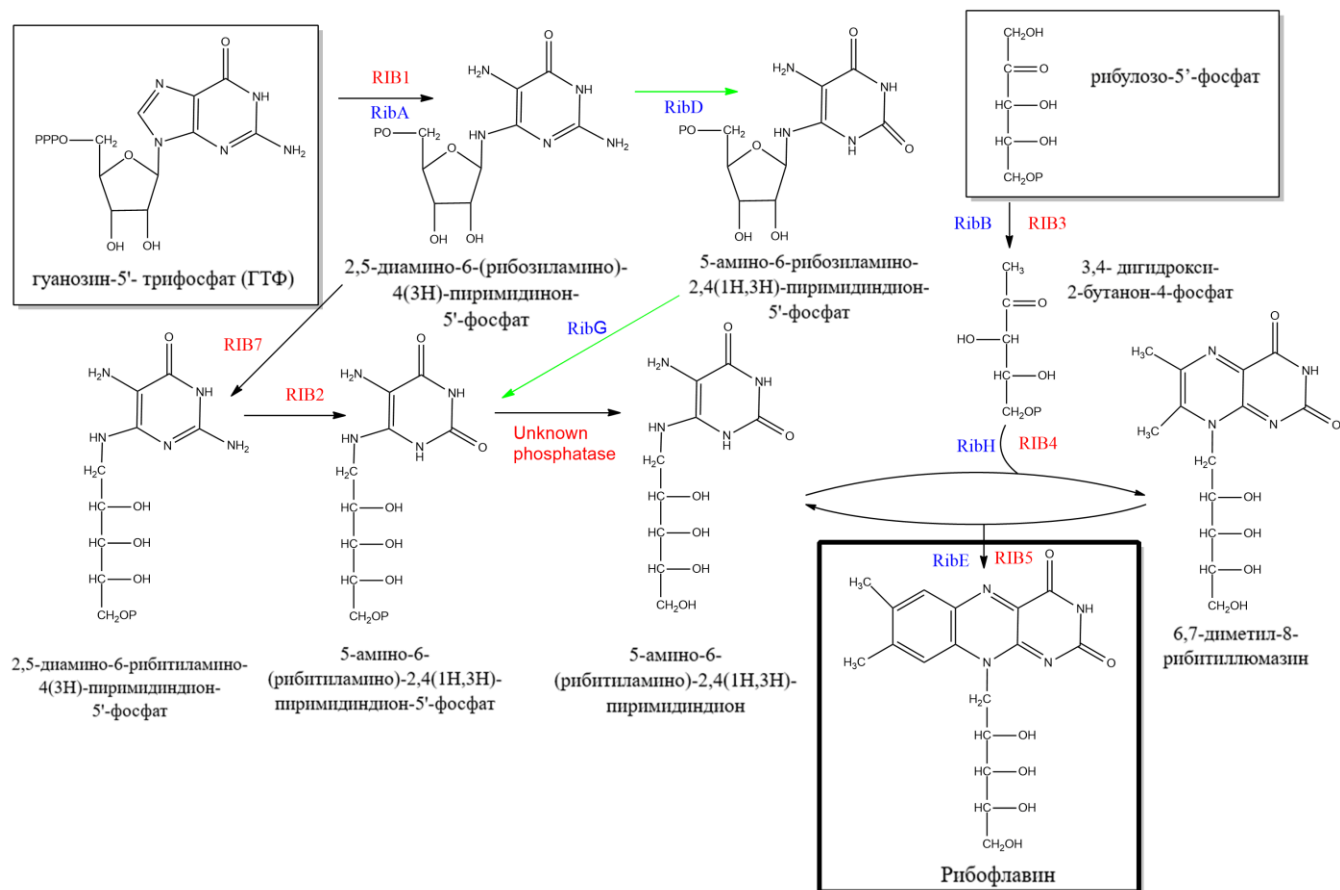
Несмотря на важность данного витамина он не синтезируется в организме человека, и по этой причине для получения витамина В<sub>2</sub> в необходимом суточном количестве необходимо сбалансированное питание или использование пищевых добавок. Это стало причиной начала производства витамина В<sub>2</sub> в промышленных объемах, а также поиска более дешевых способов его получения. Вначале рибофлавин в промышленности получали только с помощью химического синтеза, который включал в себя 6-9 этапов [3]. Данный метод производства имеет большое количество недостатков: большое потребление энергии, высокая стоимость производства, образование токсичных отходов. По этой причине для производства рибофлавина стали применять биотехнологический метод, который является экономически и экологически более выгодным. В 1990 году мировое производство рибофлавина составляло 1600 тонн, из которых биотехнологическим методом производилось лишь 5%. Внедрение биотехнологического метода позволило увеличить ежегодное производство рибофлавина до 4000 тонн к 2002 году. Для производства рибофлавина могут использоваться различные бактерии и грибы. На сегодняшний день рибофлавин производится исключительно биотехнологическим способом, а объем ежегодного производства составляет более 9000 тонн [4]. Развитию производства рибофлавина способствовало появление генной инженерии. По этой причине изучение и усовершенствование биотехнологических методов получения различных веществ является актуальной темой многих исследований. Таким образом, целью данной работы является изучение биотехнологических методов производства рибофлавина.

### Результаты и их обсуждения

На сегодняшний день самым распространенным промышленным методом получения рибофлавина является биотехнологический метод с использованием бактерии *Bacillus subtilis* или гриба *Ashbya gossypii*. Биохимические способы синтеза рибофлавина у бактерий и грибов похожи, но не являются полностью идентичными (Рис. 1) [1,3].

Биосинтез рибофлавина у *Bacillus subtilis* и *Ashbya gossypii* начинается с одной молекулы гуанозин-5'-трифосфата (ГТФ) и двух молекул рибулозо-5'-фосфата. Первым этапом является

образование 2,5-диамино-6-(рибозиламино)-4(3Н)-пиримидинон-5'-фосфата. Далее происходит процесс дезаминирования и уменьшение боковой цепи у бактерий, в то время как у грибов данные процессы происходят в обратном порядке. Затем происходит процесс дефосфорилирования и образование 6,7-диметил-8-рибитиллюмазина при взаимодействии с 3,4-дигидрокси-2-бутанон-4-фосфатом, который образуется из рибулозо-5-фосфата.



**Рисунок 1. Схема биосинтеза рибофлавина у *Bacillus subtilis* и *Ashbya gossypii*. Ферменты, участвующие в биосинтезе рибофлавина у *Bacillus subtilis* (RibA; RibB; RibD; RibG; RibH; RibE) и у *Ashbya gossypii* (RIB1; RIB2; RIB3; RIB4; RIB5; RIB7)**

На финальном этапе в результате дисмутации происходит образование рибофлавина [1-3]. Каждый из данных этапов происходит за счет ферментов, которые контролируются генами. В настоящее время за счет развития генной инженерии и использования генномодифицированных микроорганизмов, штаммы-продуценты рибофлавина, такие как *Bacillus subtilis* и *Ashbya gossypii* могут производить рибофлавин в гораздо больших количествах, чем обычные микроорганизмы. При различных генных модификациях продуцентов рибофлавина и при правильно подобранных условиях ферментации можно увеличить объем производства рибофлавина и при этом уменьшить стоимость производства. В таблице 1 приведены сравнения условий ферментации и выход рибофлавина у некоторых обычных и генномодифицированных микроорганизмов [1].

**Таблица 1. Условия ферментации и выход рибофлавина при использовании различных микроорганизмов**

| Штамм                                                             | Оптимальные условия ферментации                                                                                                                                                                                                                                                                               | Выход рибофлавина |
|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| <i>Eremothecium ashbyi</i>                                        | Глюкоза, 50 г; пептон, 30 г; $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , 2 г; $\text{MgSO}_4$ , 1 г; $\text{NaCl}$ , 1 г; дрожжевой экстракт, 60 г; $\text{pH} = 6,5-7,0$ , $t = 28^\circ\text{C}$ , время ферментации 144 ч.                                                                                                  | 1,50–3,10 г/л     |
| <i>Aspergillus terreus</i>                                        | Свекольная патока, 90 г; L-аспарагин, 1 г; $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ , 0,5 г; $\text{K}_2\text{HPO}_4/\text{KH}_2\text{PO}_4$ (1:1), 5 г; $\text{pH} = 8,0$ , $t = 30^\circ\text{C}$ , время ферментации 16 дней                                                                              | 1,00 г/л          |
| <i>Bacillus subtilis</i>                                          | Фруктоза, 38,10 г; $\text{MgSO}_4$ , 0,85 г; $\text{K}_2\text{HPO}_4$ , 2,27 г; $\text{FeSO}_4$ , 0,02 г; дрожжевой экстракт, 4,37 г, $t = 30^\circ\text{C}$ , время ферментации 72 ч.                                                                                                                        | 3,85 мг/л         |
| <i>Bacillus subtilis</i> RF1,<br>генномодифицированный            | Глюкоза, 600,0 г; дрожжевой экстракт, 10,0 г; $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ , 6,0 г; $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , 5,0 г; $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ , 0,5 г; $\text{pH} = 6,9$ , $t = 40^\circ\text{C}$ , время ферментации 48 ч.                                                                | 9,40 г/л          |
| <i>Bacillus subtilis</i> RH44,<br>генномодифицированный           | Глюкоза, 80 г; дрожжевой экстракт, 5 г; $\text{K}_2\text{HPO}_4$ , 1 г; $\text{H}_2\text{PO}_4$ , 1 г; $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ , 1 г; $\text{pH} = 7,2$ , $t = 41^\circ\text{C}$ , время ферментации 48 ч.                                                                                  | 16,36 г/л         |
| <i>Bacillus subtilis</i> VKPM-B<br>6797,<br>генномодифицированный | Патока, 15,0 г; дрожжевой экстракт, 1,5 г; $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ , 14,2 г; $\text{K}_2\text{SO}_4$ , 5,3 г; $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ , 0,7 г; $\text{pH} = 6,5-7,2$ , $t = 37-41^\circ\text{C}$ , время ферментации 42 ч.                                                            | 12,40 г/л         |
| <i>Ashbya gossypii</i> W 122032,<br>генномодифицированный         | Кукурузный экстракт, 60,0 г; желатин, 30,0 г; $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , 1,5 г; глицин, 1,5 г, $\text{Co}^{2+}$ , 2,0 мкг; $\text{Mn}^{2+}$ , 5,0 мкг; $\text{Zn}^{2+}$ , 10,0 мкг; $\text{Mg}^{2+}$ , 1,0 мкг, рапсовое масло, 73,0 г; $\text{pH} = 6,8$ , $t = 28^\circ\text{C}$ , время ферментации 9 дней | 13,70 г/л         |

Технологический процесс ферментативного производства рибофлавина состоит из трех основных этапов: предварительная подготовка сырья, ферментация и последующая обработка продукта. Предварительная обработка включает разработку штамма микроорганизма-продуцента рибофлавина и подготовку питательных сред и инокулята. На этапе ферментации культивируют микроорганизмы при оптимальных значениях  $\text{pH}$ , температуры и аэрации. Последующая обработка включает пастеризацию, изоляцию, очистку, рекристаллизацию и сушку рибофлавина [1]. При сравнении условий ферментации, приведенных в таблице 1, видно, что производство рибофлавина при использовании генномодифицированных бактерий *Bacillus subtilis* является наиболее выгодным по сравнению с остальными микроорганизмами. При использовании грибов *Ashbya gossypii* процесс ферментации является более длительным, питательная среда содержит больше компонентов и является более вязкой, а также из-за этого усложняется процесс разделения и очистки рибофлавина [3]. Это является причиной более высокой стоимости производства, чем при использовании бактерий *Bacillus subtilis*.

Таким образом, использование генномодифицированных бактерий *Bacillus subtilis*, которые способны продуцировать рибофлавин за 48 часов с достаточно большим выходом, является

наиболее предпочтительным для крупномасштабного промышленного производства.

## Выводы

Было установлено, что для промышленного производства рибофлавина наиболее выгодно использовать генномодифицированные бактерии *Bacillus subtilis*.

## Библиография

1. AVERIANOVA, L., BALABANOVA, L., SON, O., PODVOLOTSKAYA, A. Production of Vitamin B<sub>2</sub> (Riboflavin) by Microorganisms: An Overview. In: *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 2020, nr. 8. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.570828>.
2. YOU, J., PAN, X., YANG, C., DU, Y., OSIRE, T., YANG, T. Microbial production of riboflavin: Biotechnological advances and perspectives. In: *Metabolic Engineering*, 2021, 68, pp. 46–58. <https://doi.org/10.1016/j.ymben.2021.08.009>.
3. ZHANG, J., GE, Y., LIU, P., WU, D., LIU, H., LI, H. Biotechnological Strategies of Riboflavin Biosynthesis in Microbes. In: *Engineering*, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.eng.2021.03.018>.
4. SCHWECHHEIMER, S., PARK, E., REVUELTA, J., BECKER, J., WITTMANN, C. Biotechnology of riboflavin. In: *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2016, 100(5), pp. 2107–2119. <https://doi.org/10.1007/s00253-015-7256-z>.

## БИОСИНТЕЗ ФЕРМЕНТОВ

**Никита ФИЛИПЕНКО, [nikitaqgreen182@gmail.com](mailto:nikitaqgreen182@gmail.com)**

**Молдавский Государственный Университет, Факультет Химии и Химических Технологий  
Департамент Промышленной и Экологической Химии „Академик Георгий Дука”**

**Владислав БЛОНСКИЙ, доктор химических наук, лектор**

*Ключевые слова: длительность процесса, производительность процесса, процесс очистки, ферментация на твёрдых поверхностях.*

## Введение

Ферменты являются белками, биологической ролью которых является катализ биохимических реакций в живых организмах. Преимущество ферментов перед традиционными химическими катализаторами заключается в отсутствии токсичности, меньшем количестве побочных продуктов реакций, более мягких условиях реакций [1,2].

Ферменты применяются больше всего в бытовом уходе (протеаза, амилаза, липаза) и пищевой промышленности (лизоцим, лактаза, пектиназа), а также в фармацевтической промышленности (аспарагиназа, коллагеназа), биотехнологии, биоэнергетике и производстве кормов для животных. Большую часть ферментов получают при помощи микроорганизмов, 58–60% производятся грибами, 24-30% бактериями; животные и растительные источники менее распространены, и их доля составляет до 8 и 4 % соответственно. Гидролазы составляют более 2/3 всех производимых ферментов, следующими по объёму производства являются оксидоредуктазы, трансферазы, лиазы и др. [2-4].

## Результаты и рассуждения

Основными применяемыми микроорганизмами являются *Bacillus subtilis*, *Aspergillus oryzae* и различные представители видов *Trichoderma*, *Streptomyces* и *Kluyveromyces*. Их основными преимуществами являются простота в обращении, возможность расти и размножаться без солнечного света с большой скоростью. Длительность процесса в основном составляет 24-48 часов для большинства бактерий (*Bacillus cereus*, *Pseudomonas fluorescens*, *Staphylococcus arlettae*), но в отдельных случаях может длиться до 168 часов (*Bacillus flexus* MSBC 2, *Streptomyces* sp.). Для грибов длительность процесса в среднем больше и составляет 4-5 суток (*Aspergillus niger*, *Mucor hiemalis*, *Penicillium* sp.), в отдельных случаях достигает 12 суток (*Stereum ostrea*). Применяются штаммы, которые использовались в промышленности на протяжении многих лет, либо их производные, полученные путём мутации и селекции. Производительность промышленных штаммов обычно достигает 50 грамм белковых веществ на литр смеси [1,4,5].

Снижение производительности процесса во времени объясняется различными факторами, среди которых основными являются накопление токсичных вторичных метаболитов, снижение концентрации питательных веществ в смеси, разрушение желаемого продукта различными протеазами, и накоплением жирных кислот и глицерина в результате липолиза в процессах производства липаз [1].

Чаще всего ферментация происходит в разбавленных растворах. Объёмы процессов измеряются до 100 м<sup>3</sup>, что упрощает контроль основных параметров (pH, температура, растворённый кислород), регулирование количества выделяющейся пены и упрощает процессы массопереноса и теплопереноса. Ферментация на твердой поверхности позволяет получить биосмесь с большей концентрацией продукта при использовании более простого оборудования, а также позволяет применять более дешёвые субстраты, которыми являются отходы аграрной промышленности (куриные перья, пшеничные и рисовые отруби, опилки) [1,4].

В последнее время предпочтение отдается ферментации на твёрдой поверхности. Применение более дешёвых субстратов позволяет снизить стоимость производства и устранить загрязнение окружающей среды отходами, а также не требует строгого регулирования параметров ферментации. Этот метод производства ферментов изначально был применён в случаях, когда в качестве биокатализатора применялись грибы, из-за сходства с их естественной средой обитания и простотой адаптации. Основными проблемами этого метода является циркуляция кислорода, рассеивание тепла, поддержание постоянного уровня влажности [3].

В некоторых случаях, когда выделяемые ферменты выполняют роль вторичных метаболитов или имеется избыток субстрата, эти ферменты являются внеклеточным продуктом, и процесс очистки начинается с разделения клеток и биосмеси. В остальных случаях необходим лизис клеток. Далее процессы фильтрации, центрифугирования, флокуляции и концентрирования помогают увеличить содержание желаемого продукта в смеси. Осаждение при помощи солей и растворителей применяется в промышленности, особую популярность получило осаждение при помощи ацетона в связи с возможностью его восстановления из смеси. Итоговая очистка производится ультрафильтрацией, электрофорезом или хроматографией, в зависимости от желаемой чистоты продукта [4].

Применение ферментов, не отделяя от клетки имеет свои преимущества, среди которых отмечается обеспечение оптимальных условий работы фермента, отсутствие необходимости

добавления кофакторов и этапов разрыва клетки и последующего разделения продуктов [3].

## Выводы

Производство ферментов необходимо для обеспечения многих областей промышленности с различными требованиями к итоговому продукту, что позволяет регулировать цену продукта в соответствии с требованиями потребителя за счёт исключения или модификации этапов очистки. Разнообразие микроорганизмов, способных выделять необходимые ферменты позволяет применять разнообразное сырьё, которое включает в себя различные отходы, что позволяет не только снизить стоимость производства, но и решить проблему с избавлением от отходов.

## Библиография

1. FRANCOIS, N. Production of Microbial Industrial Enzymes. In: *Acta Scientific Microbiology*, 2019, p 75–89. <https://doi.org/10.31080/ASMI.2019.02.0434>.
2. FERREIRA, R., PETRIDES, D. Industrial Enzymes Production – Process Modeling and Techno–Economic Assessment (TEA) using SuperPro Designer. 2020. <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.19188.09604>.
3. ANEESA, F., VEENA, S., SUNIL, S. Large–scale production of enzymes for biotechnology uses. In: *Current Opinion in Biotechnology*, 2021, Vol. 69, pp. 68–76. ISSN 0958–1669. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2020.12.002>.
4. ANIL, K., REETA, R., ASHOK, P. Chapter 2 – Production, Purification, and Application of Microbial Enzymes. In: *Biotechnology of Microbial Enzymes*, Academic Press, 2017, pp. 13–41. ISBN 9780128037256. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803725-6.00002-9>.
5. HEADON, D.R., WALSH, G. The industrial production of enzymes. In: *Biotechnol Adv.*, 1994. [https://doi.org/10.1016/0734-9750\(94\)90004-3](https://doi.org/10.1016/0734-9750(94)90004-3).

## БИОТЕХНОЛОГИЯ В ПРОИЗВОДСТВЕ КВАСА. ЭТАПЫ ТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА

Родион ВЕРЛАН, [tci.21.verlan.rodion@gmail.com](mailto:tci.21.verlan.rodion@gmail.com)

Государственный Университет Молдовы, факультет Химии и химической технологии,  
Департамент промышленной и экологической химии „Академик Георгий Дука”

Виорика ГЛАДКИ, доктор химических наук, профессор

Пищевая биотехнология – важное направление науки, позволяющее оптимизировать производство и улучшить качество продуктов. В данной работе представлен процесс производства кваса с использованием молочнокислого и спиртового брожения. Цель работы — анализ биотехнологических методов производства кваса и оценка их влияния на качество готового напитка. Основные задачи включают изучение сырья, ключевых этапов ферментации и методов контроля качества.

Квас – традиционный напиток с богатой историей, который получают в результате молочнокислого и спиртового брожения. Современные биотехнологии позволяют оптимизировать производство, улучшая качество и увеличивая срок годности продукта.

Использование биотехнологий в производстве кваса позволяет создавать функциональные напитки с пробиотическими свойствами, снижать потери сырья и минимизировать воздействие на окружающую среду. Исследования в этой области открывают новые возможности для разработки инновационных продуктов на основе традиционных рецептов.

Применение биотехнологий в производстве кваса способствует улучшению качества напитка, расширению ассортимента и увеличению эффективности производства. Это делает квас не только востребованным продуктом, но и перспективным направлением для научных разработок.

Производство кваса включает несколько ключевых этапов: подготовку сырья, ферментацию, осветление и созревание напитка

Сырьем для производства кваса служат молочная сыворотка, сахаросодержащие компоненты (сахар, солодовый экстракт) и регуляторы кислотности, такие как лимонная кислота. Молочная сыворотка обогащает сусло белками и микроэлементами, способствуя развитию молочнокислых бактерий.

Ключевой этап — ферментация, в ходе которой молочнокислые бактерии и дрожжи превращают сахара в органические кислоты, этанол и углекислый газ. Биотехнологии позволяют контролировать состав микрофлоры и условия брожения, что повышает стабильность вкуса и аромата.

Ферментация осуществляется с использованием термофильных молочнокислых бактерий и дрожжей. Оптимальная температура сквашивания составляет 42-43 °C, а кислотность доводится до 15-25 см<sup>3</sup> 1 Н раствора NaOH на 100 см<sup>3</sup> кваса. Брожение продолжается до достижения стабильного баланса органических кислот, этанола и углекислого газа, создающих характерный вкус и аромат напитка.

Ферментация проходит в две стадии: на первой стадии молочнокислые бактерии разлагают сахара с образованием молочной кислоты, что придаёт напитку лёгкую кислинку и стабилизирует его микрофлору. На второй стадии дрожжи превращают оставшиеся сахара в этанол и углекислый газ, создавая естественную карбонизацию. Этот процесс регулируется по времени и температуре для достижения оптимального баланса вкусов.

Осветление осуществляется нагреванием до 65-70 °C с последующей фильтрацией через биополимерные фильтры, что позволяет удалить сывороточные белки и улучшить прозрачность напитка.

Созревание продолжается от нескольких часов до суток, в зависимости от желаемого вкусового профиля. В процессе созревания формируется окончательный букет вкусо-ароматических веществ, включая эфиры и сложные органические соединения, влияющие на послевкусие.

Контроль качества полученного кваса включает измерение кислотности, проверку уровня остаточных сахаров и микробиологический анализ на присутствие нежелательных бактерий. Все эти параметры критически важны для обеспечения стабильности продукта и продления его срока годности.

В процессе производства кваса могут возникать различные проблемы, если не соблюдать рекомендации по изготовлению. Например, неустойчивое брожение может произойти, если не контролировать температуру или состав закваски, что приведет к нестабильному процессу брожения и, как следствие, к неравномерному вкусу и качеству продукта. Также, использование

воды с высоким содержанием хлора или других примесей может негативно повлиять на вкус кваса, особенно если вода не была предварительно очищена или отфильтрована. Проблемы с упаковкой могут возникнуть из-за использования некачественных материалов или неправильного герметичного закрытия, что может привести к порче кваса или его быстрому прокисанию. Плесень и бактерии могут развиваться, если не соблюдать санитарные нормы и не очищать оборудование должным образом, что также негативно влияет на качество продукта. Недостаточная карбонизация может быть результатом плохого контроля над процессом брожения и дозированием сахара, что приведет к тому, что квас будет недостаточно газированным.

## **Выводы**

Биотехнологические подходы в производстве кваса играют ключевую роль в формировании вкуса, текстуры и устойчивости напитка. Управление процессами брожения и применение современных методов фильтрации позволяет получить высококачественный продукт с долгим сроком хранения. Полученные результаты важны для дальнейших разработок в области функциональных напитков и оптимизации традиционных рецептов.

## **Библиография**

1. ЕВСТИГНЕЕВА, Т.Н. Основы биотехнологии пищевых продуктов. СПб.: Университет ИТМО, 2017.
2. РАЗУМКОВА, Г.М., Решетникова, О.В. Пищевая биотехнология: методические указания. Луга: ЛГУ им. А.С. Пушкина, 2023.
3. ИВАНОВ, А. Modern methods of fermentation control in beverage production. In: Food Science & Technology Journal, 2020, 18(4), pp. 45-58.

## **БИОТЕХНОЛОГИЯ L-ФЕНИЛАЛАНИНА**

**Никита ФИЛИПЕНКО, [nikitaqgreen182@gmail.com](mailto:nikitaqgreen182@gmail.com)**

***Молдавский Государственный Университет, Факультет Химии и Химических Технологий  
Департамент Промышленной и Экологической Химии „Академик Георгий Дука”***

***Владислав БЛОНСКИ, доктор химических наук, лектор***

*Ключевые слова: биохимический путь, оптимальные условия, производительность процесса.*

## **Введение**

L-Фенилаланин является протеиногенной незаменимой аминокислотой. В организм человека поступает вместе с пищей; является прекурсором тирозина, дофамина, норадреналина. Повышение уровня дофамина и норэпинефрина, вызванное поступлением L-фенилаланина в организм связывают с его антидепрессивным эффектом. В промышленности L-фенилаланин применяется в фармацевтических и пищевых производствах; в 2024 году глобальный рынок L-фенилаланина оценивался в 945 миллионов \$; основным потребителем L-фенилаланина является

производство аспартама, который является низкокалорийным подсластителем и используется вместо сахара в газированных напитках.

### Результаты и рассуждения

Производство L-фенилаланина биохимическим путём может осуществляться при участии в процессе бактерий *Rhodotorula glutinis*, *Brevibacterium fermentum* и *Escherichia coli*. В современном производстве применяются различные штаммы-суперпродуценты бактерии *Escherichia coli* с регулируемой активностью ключевых ферментов.

Применение генетически изменённых бактерий позволяет увеличить выход продукта более чем на 15%, при увеличении потребления глюкозы лишь на 5%. Аэрирование является фактором, определяющим выход процесса, в связи с тем, что *E. Coli* показывает большую производительность в результате аэробного метаболизма, однако слишком активное аэрирование приводит к большим затратам энергии и повреждению клеток, из-за чего снижается биомасса и выход процесса. Решить эту проблему можно путём применения штаммов, имеющих бактериальный гемоглобин (VHb), что позволяет увеличить выход продукта на 10,1% при длительности процесса в 48 часов, а также ускорить рост *E. Coli*, не повышая активность аэрирования [1].

**Таблица 1. Состав питательной среды в биопроцессе получения L-фенилаланина при помощи *E. Coli* [2]**

| Основа субстрата   | Соли                                                                                          | Источник азота                                               | Источники микроэлементов                                                                           |
|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Глюкоза, до 20 г/л | NaCl – 10,0 г/л,<br>MgSO <sub>4</sub> – 0,3 г/л,<br>K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> – 3,0 г/л | Дрожжевой экстракт –<br>5 г/л,<br>NH <sub>4</sub> Cl – 1 г/л | FeSO <sub>4</sub> – 0,024 г/л,<br>MnSO <sub>4</sub> – 0,004 г/л,<br>ZnSO <sub>4</sub> – 0,004 г/л. |

**Таблица 2. Оптимальные условия биопроцесса получения L-фенилаланина при помощи *E. Coli* [2]**

| Температура | pH        | Давление    | Аэрирование | Скорость перемешивания |
|-------------|-----------|-------------|-------------|------------------------|
| 37 °C       | 6,5 – 8,0 | Атмосферное | 1,5 vvm     | 800 об/мин             |

Снижение концентрации L-фенилаланина внутри клетки, за счёт его переноса во внешнюю среду увеличивает производительность процесса, так как повышенная концентрация оказывает негативное влияние на клетки, что также облегчает последующее его отделение [3].

В связи с тем, что продукт является внеклеточным, очистка итогового продукта производится при помощи кристаллизации по достижению изоэлектрической точки с последующей очисткой при помощи ионообменных или анионных смол. Элюирование на ионообменной смоле производится при помощи системы буферных растворов на основе цитрата натрия. В случае с очисткой и разделением L-фенилаланина применяется буферный раствор цитрата натрия со значением pH 7,9 и буферный раствор цитрата лития со значением pH 4,65 [4].

Также возможно элюирование на анионных смолах с использованием растворов гидроксида

натрия с повышающимися концентрациями (от 20 до 120 ммоль/л). Итоговое элюирование L-фенилаланина производится более сильным элюентом, каким является ацетат натрия. Время элюирования снижено по сравнению с предыдущим методом [4].

Другие факторы, которыми являются температура, pH среды, давление в колонне и её размеры также оказывают влияние на качество очищаемого продукта. Использование более тонких хроматографических колонн позволяет добиться более высокой чистоты продукта. Изменение температуры буферного раствора позволяет провести разделение аминокислот со схожими значениями факторов удерживания, при различных значениях pH [4].

## Выводы

При осуществлении биотехнологического синтеза аминокислоты L-фенилаланина активно применяются различные штаммы *E. Coli*, увеличивающие выход продукта и эффективность процесса за счёт сокращения длительности процесса и улучшения усвояемости микроорганизмом растворённого кислорода и субстрата.

Невозможность полностью исключить образование побочных продуктов из-за природы процесса обязывает проводить тщательные разделение и очистку продуктов. Очистка аминокислот хроматографическим путём позволяет получить продукт высокой чистоты, а применение различных буферных растворов и модификация таких параметров как температура, давление, диаметр и длина колонны позволяют ускорить процесс. Высокая чистота продукта необходима в связи с его дальнейшим применением в пищевой и фармацевтической промышленности.

## Библиография

1. WEI-BIN, W., XIAO-LEI, G., MING-LIANG, Z., QING-GEN, H., FENG, Q., JIAN-ZHONG, H. Enhancement of L-phenylalanine production in *Escherichia coli* by heterologous expression of *Vitreoscilla* hemoglobin. In: *Biotechnology and Applied Biochemistry*, 2017, Vol. 65, pp. 476-483. <https://doi.org/10.1002/bab.1605>.
2. LIU, X., NIU, H., LI, Q. *et al.* Metabolic engineering to produce l-phenylalanine in *Escherichia coli*. In: *3 Biotech.*, 2019, 9, 85. <https://doi.org/10.1007/s13205-019-1619-6>.
3. DOROSHENKO, V., AIRICH, L., VITUSHKINA, M., KOLOKOLOVA, A., LIVSHITS, V., MASHKO, S. *Escherichia coli* promotes export of aromatic amino acids. In: *FEMS Microbiol Lett*, 2007. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2007.00894.x>.
4. ALIA, K.B. *et al.* Separation and Purification of Amino Acids. In: *Inamuddin (eds) Applications of Ion Exchange Materials in Biomedical Industries*. Springer, Cham., 2019. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-06082-4\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-030-06082-4_1).

## БИОТЕХНОЛОГИЯ ПЕНИЦИЛЛИНА V

Александра ШИМАНОВИЧ, sasha.shima@mail.ru

Молдавский Государственный Университет, Факультет Химии и Химических Технологий  
Департамент Промышленной и Экологической Химии „Академик Георгий Дука”  
Angela LIS, dr., lectot univ.

Ключевые слова: Пенициллин V, феноксиметилпенициллин, биотехнология пенициллина.

### Введение

Антибиотики сыграли революционную роль в медицине, значительно снизив смертность от бактериальных инфекций. Среди них пенициллин V (феноксиметилпенициллин) остается одним из наиболее широко применяемых  $\beta$ -лактамных антибиотиков, особенно для перорального приема, благодаря его устойчивости к кислотной среде желудка. Несмотря на появление множества новых антибиотиков, производство и совершенствование биосинтеза пенициллина V остаются актуальными в условиях растущей антибиотикорезистентности и необходимости в эффективных и доступных лекарственных препаратах.

Целью работы является изучение биотехнологии феноксиметилпенициллина. Для достижения этой цели поставлены следующие задачи: детальное рассмотрение технологической схемы биосинтеза антибиотика, расчет себестоимости пенициллина V и определение рентабельности его производства для Республики Молдова.

### Результаты и обсуждения

Для производства пенициллина V в качестве биокатализатора используются грибы *Penicillium chrysogenum* – аэробные микроорганизмы, обладающие высокой устойчивостью к условиям внешней среды. Питательной средой для их культивирования служит кукурузный экстракт с добавлением азотсодержащих соединений, минеральных солей и витаминов, необходимых для роста культуры. Реакции биосинтеза пенициллина V, грибами *Penicillium chrysogenum* представлены на рисунке 1.

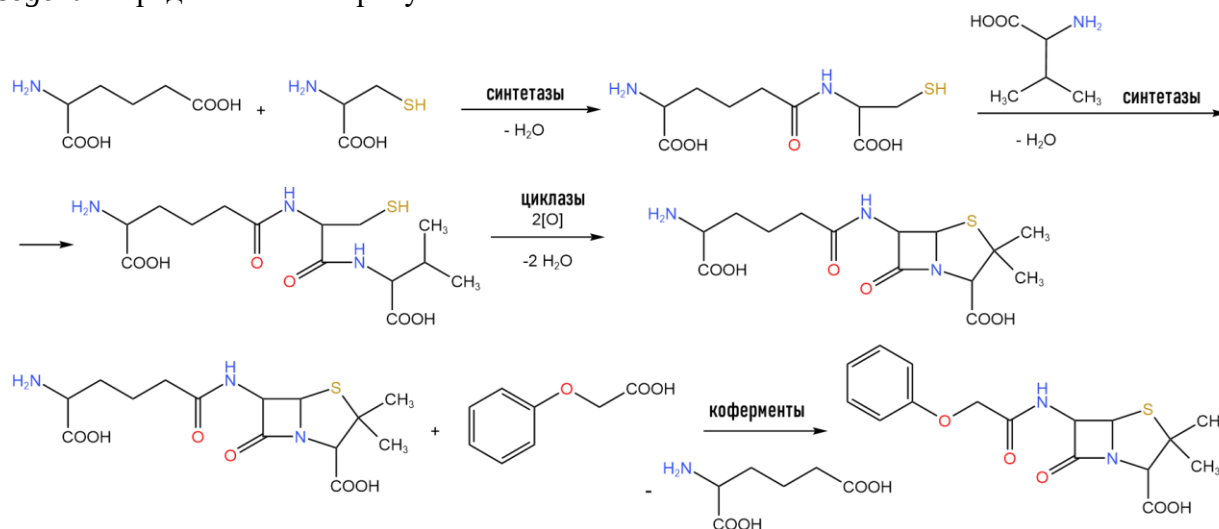


Рисунок 1. Реакция биосинтеза феноксиметилпенициллина грибами *Penicillium chrysogenum*

Условия биосинтеза пенициллина V: температура поддерживается на уровне 26 °C, давление - нормальное. Скорость перемешивания (N) в инокуляторах составляет 180 об/мин (rpm), в ферментаторе - 120 об/мин. Степень аэрации высокая - 1 л воздуха на 1 л среды в минуту.

Биотехнологическая схема производства пенициллина V начинается с подготовки и стерилизации питательной среды, которая загружается поэтапно в биореакторах для инокуляции и ферментатор. Развитие культуры микроорганизмов начинается в первом биореакторе для инокуляции объемом 100 л, через 2 дня всё содержимое переносится во второй биореактор для инокуляции объемом 1000 л, еще через 2 дня - в третий биореактор для инокуляции на 10 000 л, где процесс развития культуры плесневого гриба продолжается около 100 часов. Во все биореакторы для инокуляции подаются углеводы и обеспечивается аэрация.

После завершения процесса инокуляции, биомасса переносится в ферментатор, где в питательной среде присутствует феноксиуксусная кислота, являющаяся прекурсором пенициллина V. Также в ферментатор подаются углеводы, осуществляется аэрация и корректируется pH с помощью раствора гидроксида натрия, так как выделяемый микроорганизмами пенициллин закисляет среду. Процесс ферментации длится около 7 дней.

Далее осуществляется изоляция биомассы из ферментатора и последующие этапы очистки пенициллина V: фильтрование, охлаждение и подкисление фильтрата, центробежная экстракция в бутилацетат, рекстракция с добавлением ацетата натрия, кристаллизация натриевой соли феноксиметилпенициллина, центрифугирование для отделения кристаллов, сушка кристаллов в псевдооживленном слое.

Рассчитанная себестоимость 1 кг феноксиметилпенициллина (без учета затрат на оборудование, заработную плату и электроэнергию) составила 1035,75 лей. Рыночная цена пенициллина V составляет 1994,6 лей за 1 кг.

К основным преимуществам производства пенициллина V в Молдове относятся снижение зависимости от импорта, создание новых рабочих мест и экономическое развитие за счет экспорта. Однако процесс требует значительных начальных инвестиций, сложной сертификации и длительного периода до получения прибыли.

## **Выводы**

1. Была изучена биотехнология пенициллина V, это достаточно сложный, долгий и затратный процесс, но особенно важный для людей. Продукт производства – феноксиметилпенициллин является распространённым к применению антибиотиком имеющим большое преимущество перед пенициллином G, за счёт устойчивости натриевой соли к кислой среде желудка, что позволяет пероральное употребление антибиотика.
2. В краткосрочной перспективе закупка пенициллина V у других стран, является более выгодной из-за низких затрат и отсутствия необходимости в крупных инвестициях. Однако в долгосрочной перспективе, при условии наличия государственной поддержки, доступа к дешевым кредитам и выхода на экспортные рынки, локальное производство может стать рентабельным.

## БИОТЕХНОЛОГИЯ ПОЛИМИКСИНА В

Анастасия МЕЛЬНИКОВА, [mel2004nas@mail.ru](mailto:mel2004nas@mail.ru)

Молдавский Государственный Университет, Факультет Химии и Химических Технологий  
Департамент Промышленной и Экологической Химии „Академик Георгий Дука”  
Angela LIS, dr., lector univ.

*Ключевые слова: биохимический путь, оптимальные условия, производительность процесса.*

### Введение

Полимиксины, включая полимиксин В, относятся к полипептидным антибиотикам. К этой группе также относятся бацитрацин и колистин. Эти антибиотики продуцируются в основном бактериями рода *Bacillus* и *Paenibacillus* и выполняют защитные функции. Они действуют, нарушая проницаемость мембраны бактериальной клетки или взаимодействуя с липополисахаридами мембраны, что приводит к гибели бактерий. В клинической практике полимиксины применяются преимущественно местно, а их использование в системной терапии ограничено из-за высокой токсичности.

Целью данной работы является исследование биотехнологического способа получения полимиксина В.

### Результаты и обсуждения

Актуальность применения полимиксинов обусловлена ростом множественной антибиотикорезистентности. Эти антибактериальные препараты особенно эффективны против множественно резистентных грамотрицательных микроорганизмов.

Полимиксин В – это полипептидный антибиотик, принадлежащий к группе полимиксинов, который широко используется в медицинской практике. Применение полимиксинов особенно важно в онкологической практике, поскольку у онкологических пациентов часто наблюдаются иммунодефицитные состояния, а инфекции, вызванные высокорезистентными штаммами, могут приводить к летальному исходу.

Полимиксин В производится с использованием биотехнологических методов, в частности, с помощью ферментации микроорганизмов. Основными производителями этого антибиотика являются штаммы бактерий *Bacillus polymyxa*, которые в процессе своего роста на определенных питательных средах синтезируют полимиксин В.

Технологический процесс получения полимиксина В, биотехнологическим способом, включает в себя следующие этапы:

1. Получение посевного материала - проращивание спор проводят при температуре 30 °С на среде, содержащей крахмал, лимонную кислоту, сульфат магния и другие компоненты. Продолжительность выращивания споровой культуры — около 120 часов.
2. Размножение производственной культуры - осуществляется в колбах и посевных аппаратах при 30 °С на среде, содержащей крахмал, соевую муку, карбонат кальция и сульфат аммония. Длительность получения посевного материала на каждой стадии - 16-18 ч.

3. Основная ферментация - проводится глубинным методом при 37 °С в течение 30-40 часов на среде, содержащей крахмал, сульфат магния, соевую муку и карбонат кальция. В ходе культивирования осуществляется аэрация (1 объём воздуха на 1 объём среды в 1 минуту) и перемешивание с добавкой стерильного пеногасителя. В качестве пеногасителей для получения полипептидных антибиотиков используют растительные и животные жиры, минеральные масла, а также добавляют поверхностно-активные вещества (ПАВ), которые снижают стойкость пены и способствуют её разрушению.
4. Разделение мицелля и культуральной жидкости: Биомассу отделяют на нутч-филтре, а к полученному нативному раствору добавляют при перемешивании 20% раствор едкого натра до pH 6,0-6,6, затем добавляют катионит Dowex MSC.
5. Очистка - смолу отфильтровывают, промывают водой и элюируют полимиксин В 3% раствором соляной кислоты. Для нейтрализации используют 20% раствор едкого натра до pH 4,5-5,0. Далее активированный уголь перемешивают с раствором в течение 30 минут и затем отфильтровывают. Добавляют до pH 10-10,5, нагревают в течение 10-15 минут при температуре 60 °С. Отфильтровывают выпавший осадок (полимиксина В основания). Осадок растворяют в воде с pH 4,5-5,5 (подкисление проводят с использованием концентрированной серной кислоты). Финишная очистка раствора осуществляется на сульфокислотном катионите. В качестве макропористого сильнокислотного катионита используют Dowex-MSC-1, а в качестве сульфокислотного катионита - КУ-2-20. К полученному раствору полимиксина В сульфата добавляют смолу КУ-2-20, перемешивают в течение 30 минут, затем смолу отфильтровывают, промывают 100 мл воды. Фильтрат и промывную воду объединяют и сушат.

## Выводы

1. Производство полимиксина В является дорогим и трудоемко процессом, поскольку необходимо постоянно контролировать несколько факторов (pH среды, уровень кислорода, глюкозы, температура, давление и концентрация минералов) на протяжении длительного времени (один цикл может длиться 5-7 дней).
2. Полимиксин В востребован на рынке, так как является антибиотиком „последней линии” защиты. У грамотрицательных бактерий не развивается резистентность к нему, и он используется для лечения пациентов с ослабленным иммунитетом, в том числе онкобольных и при заболеваниях ЛОР-органов.

## Библиография

1. VARGA, I., BOBALOVA, M., MICHALKOVA, E., JAKUBCOVA, M. *Method of Polymyxin Recovery from Fermentation Broth*. United States Patent #7951913. 2011.
2. СКРЯБИН, К.Г., ДЖАВАХИЯ, В.В., ГЛАГОЛЕВА, Е.В., ПЕТУХОВ, Д.В., ОВЧИННИКОВ, А.И. *Способ получения фармацевтической субстанции полимиксина В*. Патент РФ № 2492180. 2013.
3. МАМИОФЕ, СИНИЦЫНА, ХОХЛОВ *Способ получения антибиотика полимиксина*. Патент № 111195 01.01.1957.
4. АГЕЕВЕЦ, В.А. Вторая жизнь полимиксинов. В: *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*, 2024, 26(3), pp. 311-317.

## БИОТЕХНОЛОГИЯ ПРОИЗВОДСТВА КОЛЛАГЕНА – СОВРЕМЕННЫЕ РЕШЕНИЯ

*Надежда МАКСИМЧУК, nadina.maximciuc@gmail.com*

*Universitatea de Stat din Moldova, Facultatea de Chimie și Tehnologie Chimică, Departamentul  
Chimie Industrială și Ecologică „Academician Gheorghe Duca”*

*Angela LIS, dr., lector univ.*

*Ключевые слова: коллаген, аминокислоты, трипсин, фибробласты, аффинная хроматография.*

### Введение

Биотехнология является важной областью науки и промышленности, которая активно развивается и оказывает значительное влияние на производство косметических и лекарственных средств. Одним из ключевых компонентов в этих областях является коллаген — белок, который играет важнейшую роль в поддержании структуры кожи, костей, суставов и других тканей организма. С развитием биотехнологических методов стало возможным производство коллагена не только из животных источников, но и с использованием микроорганизмов и клеточных культур, что открывает новые горизонты для создания более безопасных и эффективных продуктов.

Актуальность исследования биотехнологии производства коллагена обусловлена растущим спросом на инновационные решения в косметологии и медицине, где коллаген используется для антивозрастных препаратов, средств восстановления тканей и лечения заболеваний суставов. Однако традиционные методы его получения имеют ряд ограничений, включая этические, экологические и экономические аспекты. В этой связи разработка альтернативных биотехнологических процессов для синтеза коллагена, его модификации и применения становится важной задачей современной науки.

Целью работы является анализ современных методов биотехнологического производства коллагена, оценка их эффективности и перспектив развития. Задачи исследования включают рассмотрение различных биотехнологических подходов, таких как использование генно-инженерных микроорганизмов и клеточных культур, а также анализ применения получаемого коллагена в производстве косметических и фармацевтических средств.

### Результаты и обсуждения

Существует два основных подхода к биотехнологическому производству коллагена: использование млекопитающих клеточных культур (например, фибробластов) и использование микроорганизмов, таких как *Escherichia coli* или дрожжи.

Для производства коллагена фибробласты культивируются в средах с аминокислотами, витаминами и углеводами, поддерживающими синтез коллагена. Клеточные культуры могут быть получены из первичных или трансформированных клеток для улучшения выхода продукта. Важным этапом является оптимизация условий инкубации и использование трипсина для очистки коллагеновых фрагментов [1].

С развитием генной инженерии, был предложен метод получения рекомбинантного коллагена с помощью микроорганизмов, таких как *Escherichia coli*. Для этого в геном микроорганизмов вводят гены, кодирующие различные цепи коллагена, например,  $\alpha$ -цепи типа I

коллагена, что позволяет микроорганизмам синтезировать коллаген, который затем можно очистить с помощью хроматографических методов. Это позволяет значительно снизить затраты на производство коллагена и уменьшить зависимость от животных источников.

Генетическая модификация микроорганизмов с целью синтеза коллагена была впервые предложена в 1980-х годах и с тех пор активно развивается. Одним из ключевых этапов является получение рекомбинантных ДНК-конструкций, которые затем встраиваются в плазмиды микроорганизмов. При культивировании таких микроорганизмов, как *Escherichia coli*, в средах с углеводами и аминокислотами, происходит синтез коллагена, который затем очищается с помощью аффинной хроматографии и других методов [2].

Несмотря на успехи биотехнологий в производстве коллагена, остаются проблемы, такие как получение коллагена с нужными функциональными характеристиками и его массовое производство. Для решения этих проблем необходимы исследования постпереработки, а также улучшение коммерческой устойчивости процессов. В последние годы активно разрабатываются методы оптимизации биореакторов и применения технологий CRISPR-Cas9 для улучшения качества коллагена [3].

Будущее биотехнологии производства коллагена связано с улучшением существующих методов и поиском новых решений, включая использование биореакторов и генетических технологий, таких как CRISPR. Важной задачей является разработка экологически чистых и экономически эффективных методов получения коллагена из альтернативных источников. Перспективным направлением является создание коллагеновых препаратов с повышенной биологической активностью для медицины и косметологии.

## **Выводы**

1. Биотехнология коллагена обладает значительным потенциалом для применения в медицине и косметологии, предлагая решения этических и экологических проблем традиционных методов его получения.
2. Разработка рекомбинантных микроорганизмов и применение методов генной инженерии, таких как CRISPR/Cas9, позволяют снизить затраты на производство коллагена и улучшить его функциональные характеристики.
3. Для решения проблем с производством коллагена в больших объемах необходимо продолжать исследования и использовать биореакторные системы для оптимизации условий культивирования клеток и микроорганизмов.
4. Будущее биотехнологии коллагена связано с инновациями в области генной инженерии и биореакторных технологий, что позволит улучшить его биологическую активность и расширить сферу применения.

## **Библиография**

1. SMITH, T., et al. Collagen production from cell cultures: Current methodologies and future directions. In: *Journal of Biotechnology*, 2020, 250, pp. 120-130.
2. BROWN, R., LEE, M. Genetic engineering of microorganisms for collagen production: Advances and challenges. In: *Microbial Biotechnology*, 2019, 12(2), pp. 351-362.
3. JOHNSON, A., et al. CRISPR/Cas9-mediated enhancement of collagen synthesis in bacterial systems. In: *Journal of Molecular Biology*, 2021, 433(3), pp. 352-365.

## ПАТОГЕННЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ, ПЕРЕДАЮЩИЕСЯ ЧЕРЕЗ ПИЩУ

Никита ФИЛИПЕНКО, [nikitagreen182@gmail.com](mailto:nikitagreen182@gmail.com)

Молдавский Государственный Университет, Факультет химии и химических технологий  
Департамент промышленной и экологической химии “Academician Gheorghe Duca”

Виорика ГЛАДКИ, доктор химических наук, профессор

*Ключевые слова:* инфекционные отравления, патогенные микроорганизмы, пищевые отравления, способы консервирования.

### Введение

Заболевания пищевого происхождения, также называемые пищевым отравлением, являются болезнями, вызванными употреблением испорченной пищи, заражённой патогенными микроорганизмами или токсинами, получившихся в результате их жизнедеятельности. Заражение может происходить на любом этапе производства и потребления пищи, а основным источником служат домашние и дикие животные, а также человек и загрязнители из воздуха [1,2].

Согласно ВОЗ, ежегодно более 600 миллионов людей заболевают, и 420 тысяч погибают в результате пищевого отравления. Основные патогенные микроорганизмы, вызывающие пищевое отравление можно разделить на три категории: микроорганизмы, гельминты и вирусы. Пищевые отравления разделяют на инфекционные и интоксикационные [1,3,4].

### Результаты и обсуждения

К патогенным бактериям, передающимся через пищу, относятся *Salmonella typhirium*, *S. aureus*, *C. perfringens*, *C. Botulinum*. Отдельно можно также выделить микроорганизмы, передающиеся через определённые продукты: молоко (*Brucella abortus*, *Brucella melitensis*, *Mycobacterium bovis*), мясо (*Balantidium coli*), злаки и орехи (*Aspergillus sp.*, *Claviceps sp.*).

Бактерии могут попасть в пищу на любом этапе, от сбора, обработки и хранения сырья, до самого процесса приготовления, в тех случаях, когда руки, принадлежности и рабочие поверхности недостаточно обрабатываются. Часто бактерии можно найти в сырых продуктах, в число которых входит мясо, рыба, моллюски, яйца, непастеризованное молоко и другие молочные продукты [1,2].

Основными патогенными грибами являются *Aspergillus flavus*, *Claviceps fusiformis*, *Claviceps purpurea*, *Fusarium incarnatum*. *Aspergillus flavus* чаще всего развивается на орехах, зерне, сое, рисе, пшене, в случаях, когда температура хранения продукта достигает 30-37<sup>0</sup> С и наблюдается высокая влажность, что является частым явлением в дождливые сезоны, во время потопов и циклонов. Грибы вида *Claviceps* заражают злаки во время посадки и роста растения. Чаще всего они поражают просо, большинство случаев отравления регистрируется в Индии. Самыми опасными токсинами в данных случаях являются афлатоксины и эрготамин. Афлатоксины при попадании в организм вызывают гепатоз, асцит, портальную гипертензию, цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному. Эрготамин менее токсичен; вызывает тошноту, рвоту, судороги в области живота, мышечные судороги, головокружение, чесотку и гангрену конечностей [4].

В случае бактериального заражения, симптомы проявляются по-разному в зависимости от патогенного микроорганизма. Так, для бактерий длительность появления симптомов может составлять от 1-6 часов (*B. cereus*, *S. aureus*) до 12-96 часов (*Clostridium botulinum*, *E. coli*).

Симптомы бактериального отравления включают в себя боли в области живота, судороги, диарею; в зависимости от вида бактерии так же может встречаться рвота, слабость, жар [4].

Пищевые отравления можно приобрести по следующим путям: употребляя содержащую токсины пищу (некоторые виды грибов, рыб), фекально-оральному пути (необработанные руки, поверхности, мухи) и непосредственно через заражённую пищу [4].

Предотвращение пищевого отравления проводится как на индивидуальном, так и на промышленном уровне. К одним из самых старых способов консервирования относят сушку, засаливание, нагревание и ферментацию. В настоящее время применяются одновременно несколько способов консервирования [6].

Для предотвращения пищевого отравления рекомендуется применять следующие меры: разделить сырые и готовые продукты; использовать во время готовки разные приспособления и поверхности; мыть руки до и после контакта с едой, в особенности с сырым мясом; для хранения тёплые блюда должны быть как можно быстрее охлаждены, для избежания размножения бактерий. Употребление заранее приготовленных блюд и их повторный подогрев недопустимы в случаях с употреблением картофеля и риса, не подвергавшихся охлаждению [1,4].

## Выводы

1. Патогенные микроорганизмы, встречающиеся в еде, приводят к различным заболеваниям, а также к порче продуктов. Личная гигиена и соблюдение санитарных норм во время приготовления пищи, а также её правильное хранение помогают избавиться от большинства патогенных микроорганизмов и избежать пищевого отравления. Государственные органы, регулирующие стандарты безопасности пищевых продуктов также выполняют важную роль в снижении риска пищевого отравления.
2. Разнообразие патогенных микроорганизмов, включающее в себя бактерии и грибы, требует комплексного подхода к решению проблемы хранения и приготовления пищи. Способность одних видов к быстрому размножению и устойчивость других видов к экстремальным условиям приводят к увеличенным затратам на хранение и обработку пищи и стимулирует к разработке новых методов консервирования и обработки пищевых продуктов.

## Библиография

1. MOHAMMAD, A.M., TUHINA, C., BAISHAKHI, B., NURUL, A. Food Poisoning and Intoxication: A Global Leading Concern for Human Health, In: *Food Safety and Preservation*, Academic Press, 2018, pp. 307-352. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814956-0.00011-1>.
2. BAIRD-PARKER, A.C. Food Poisoning: Tracing Origins and Testing, In: *Encyclopedia of Food and Health*, 2016, pp. 72-76. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-384947-2.00318-4>.
3. SAFAVIEH, M., NAHAR, s., ZOUROB, M., AHMED, M.U. Microfluidic biosensors for high throughput screening of pathogens in food, In: *Technology and Nutrition*, 2015, pp. 327-357. <https://doi.org/10.1016/B978-0-85709-801-6.00015-0>.
4. GUPTA, R.K., Foodborne infectious diseases. In: *Food Safety in the 21st Century*, 2015, pp. 13-28. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801773-9.00002-9>.
5. D'AGOSTINO, M., COOK, N. Foodborne Pathogens, In: *Encyclopedia of Food and Health*, 2016, pp. 83-86. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-384947-2.00326-3>.
6. LONE, G., LARS, R., MARIA, R., JESPER, B.B., ALLAN, B.C., MICHAEL, G. Food spoilage—interactions between food spoilage bacteria In: *International Journal of Food Microbiology*, 78(1-2), 2002, pp. 79-97. [https://doi.org/10.1016/S0168-1605\(02\)00233-7](https://doi.org/10.1016/S0168-1605(02)00233-7).

## СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ БИОПОЛИМЕРОВ: СЫРЬЕ, ТЕХНОЛОГИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ

*Родион ВЕРЛАН, [tc1.21.verlan.rodion@gmail.com](mailto:tc1.21.verlan.rodion@gmail.com)*

*Государственный Университет Молдовы, Факультет Химии и Химической Технологии,  
Департамент Промышленной и Экологической Химии „Академик Георгий Дука”*

*Владислав БЛОНСКИ, доктор химических наук, лектор*

*Ключевые слова: биополимеры, биоразлагаемость, биосовместимость.*

### Введение

Биополимеры – это перспективные материалы из возобновляемого сырья с биосовместимостью и биоразлагаемостью. К ним относятся белки, нуклеиновые кислоты и полисахариды, выполняющие ключевые функции в живых организмах. Белки катализируют реакции и формируют структуры, нуклеиновые кислоты хранят генетическую информацию, а полисахариды обеспечивают энергией. Интерес к биополимерам связан с их потенциалом заменить вредные для природы пластики. Примером таких материалов являются полимолочная кислота (PLA) и полигидроксиалканоаты (PHA), активно исследуемые для создания экологических альтернатив традиционным пластмассам.

Актуальность изучения биополимеров обусловлена не только их фундаментальным значением для понимания процессов жизни, но и широкими перспективами применения в науке и технике. В последние десятилетия растет интерес к биополимерам для разработки терапевтических средств, биоразлагаемых материалов и улучшения диагностики. Например, PLA получают из растительных сахаров, и он разлагается в промышленных условиях компостирования, что делает его востребованным в упаковке и медицине. PHA синтезируется микроорганизмами и полностью разлагается в природе, что открывает возможности для биомедицины и производства одноразовой посуды.

Цель данной работы — изучение методов получения биополимеров, их свойств и возможных направлений применения с учетом структурных особенностей и функциональной активности. Исследование посвящено изучению взаимосвязи между химической структурой биополимеров и их функциями, а также поиску способов улучшения их характеристик. Рассматриваются сырьевые источники, особенности структуры и влияние на активность, роль в биосистемах и перспективы использования.

### Результаты и их обсуждения

В производстве биополимеров можно использовать различные виды сырья, каждое из которых имеет свои плюсы и минусы.

1. Растительное сырье (крахмал, целлюлоза, лигнин, сахар): плюсы - возобновляемость, низкая стоимость, биоразлагаемость; минусы - сложная обработка, возможная конкуренция с продовольственным сектором. На основе такого сырья производится PLA, что делает его доступным и экологичным.

2. Микроорганизмы (PHA, бактериальная целлюлоза): плюсы - возможность точной настройки структуры, экологичность; минусы - дорогие питательные среды, низкая

производительность при масштабировании. РНА выделяется благодаря своей высокой биосовместимости и полной разлагаемости.

3. Животное сырье (хитозан, коллаген, кератин): плюсы — биосовместимость, легкость получения из отходов пищевой промышленности; минусы — вариативность состава, ограниченная стабильность.

4. Морские водоросли (альгинаты, агар): плюсы — высокая гелеобразующая способность, нет конкуренции с сельским хозяйством; минусы — зависимость от сезонности, ограниченная механическая прочность.

Выбор сырья зависит от требований к биополимеру, а оптимизация процессов переработки может минимизировать недостатки каждого варианта, сделав производство более устойчивым и эффективным.

Для повышения эффективности производства биополимеров можно внедрить несколько инновационных решений. Во-первых, использование генной инженерии для создания микроорганизмов с повышенной продуктивностью синтеза увеличит выход продукта и снизит себестоимость. Во-вторых, оптимизация ферментационных процессов и разработка биореакторов с улучшенной аэрацией ускорит рост клеток и накопление полимеров. В-третьих, внедрение замкнутых циклов производства с повторным использованием растворителей и катализаторов поможет минимизировать отходы и сделать процесс более экологичным.

Однако производство биополимеров сталкивается с вызовами. Масштабирование лабораторных процессов на промышленный уровень может снизить выход продукта из-за изменения условий реакции. Высокая стоимость оборудования и сложность контроля параметров синтеза увеличивают затраты. Кроме того, нестабильность свойств биополимеров, таких как чувствительность к влаге или ограниченная термическая стабильность, требует модификаций для улучшения характеристик. Решение этих задач с помощью научных исследований и технологических инноваций ускорит переход к устойчивым и рентабельным производственным процессам.

## **Выводы**

Перспективными методами являются биотехнологические подходы, позволяющие синтезировать полимеры с заданной структурой при минимальном воздействии на окружающую среду. Традиционные химические процессы постепенно уступают место более устойчивым технологиям. Важным направлением будущих исследований является оптимизация существующих методов и разработка гибридных технологий, сочетающих преимущества биологических и химических подходов. Это позволит повысить качество биополимеров и ускорить их внедрение в промышленность и медицину.

## **Библиография**

1. ИВАНОВ, А.В. Биополимеры — перспективный вектор развития полимерной промышленности. В: *Научный журнал полимерных материалов*, 2021, № 3, сс. 45-56.
2. ПЕТРОВ, С.Н., СМЕРНОВА, Е.К. Калориметрические методы исследования показателей состояния биополимеров растительных порошков. В: *Технологии и биоматериалы*, 2020, т. 8, № 2, сс. 112-124.
3. СИДОРОВ, М.И. Развитие биотехнологии: состояние, перспективы, достижения. В: *Биотехнологический вестник*, 2019, № 4, сс. 78-91.

## БИОТЕХНОЛОГИИ В ПРОИЗВОДСТВЕ ХЛЕБОПЕКАРНЫХ ДРОЖЖЕЙ. ЭТАПЫ ТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА

Максим АЛЕЙНОВ, [aleinovmaxim@gmail.com](mailto:aleinovmaxim@gmail.com)

*Государственный Университет Молдовы, факультет Химии и химической технологии,  
Департамент промышленной и экологической химии „Академик Георгий Дука”*

*Виорика ГЛАДКИ, доктор химических наук, профессор*

В производстве хлебобулочных изделий из пшеничной муки применяют в основном дрожжи. Они представляют собой биомассу одноклеточных микроскопических грибов вида *Sacharomyces cerevisiae*, обладающих богатым комплексом биологически активных веществ и ферментативной активностью, что обеспечивает сбраживание углеводов муки и разрыхление теста. В производстве теста используют прессованные, сушеные хлебопекарные дрожжи и дрожжевое молоко (полуфабрикат дрожжевого производства, отпускается близлежащим хлебозаводам взамен прессованных дрожжей; представляет собой небродящую водяную суспензию с концентрацией дрожжей 600 - 700 г/л).

Прессованные дрожжи - это брикеты светло-серого или светло-желтоватого цвета с содержанием влаги около 75%. В 1 г прессованных дрожжей содержится от 8 до 12 млрд. клеток. Сушеные дрожжи имеют форму вермишели или обкатанных гранул светло-желтого или светло-коричневого цвета влажностью 7,5-8,0%. Получают их из прессованных дрожжей после сушки формованных частиц. Перед использованием их размачивают в воде и активируют, то есть переводят клетки в жизнеспособное состояние. Расход сушеных дрожжей для приготовления теста в 2 раза больше, чем прессованных.

Дрожжи независимо от их товарной формы (прессованные, сушеные и жидкие) при приготовлении теста выступают возбудителем спиртового брожения, одним из продуктов которого являются пузырьки диоксида углерода. Они обуславливают создание в хлебе пористой структуры. Обычно для промышленного производства дрожжей используют питательную среду, основным компонентом которой является меласса—отход сахарного производства (свекловичная или из сахарного тростника). Дрожжи выращивают в биореакторах в аэробной среде при pH 4,4-4,5.

В чистый аппарат вводят 70-80% теплой воды от необходимого конечного разведения мелассы (1:17–1:30), в зависимости от первоначальной концентрации сахаров), добавляют 10% мелассы и растворы солей, устанавливают оптимальные pH среды и температуру и начинают умеренную аэрацию. В такую среду вносят посевной материал. В течение 1-го часа среду не добавляют, а в последующие 10 часов ее вводят непрерывным потоком в количествах 5; 6; 7,2; 8,2; 9,2; 10,2; 12,8; 11,0 и 9% в час от общего количества питательной среды. Аэрация в течение всего процесса ферментации также меняется. В первый и последний час культивирования она меньше (1:1). В таких условиях дрожжи проходят все стадии развития. В стационарной фазе роста культуру выдерживают до полного прекращения интенсивного почкования.

Во время ферментации незначительно возрастает концентрация среды (от 0,9 до 2,2 по сахариметру) и титруемая кислотность (от 0,3 до 0,8 мл 1 н раствора кислоты на 100 мл среды). В таких условиях выход прессованных дрожжей составляет 150% от количества использованного сахара (или 37,5% от сухой биомассы). После ферментации дрожжи отделяют от среды путем

центрифугирования или фильтрации на фильтр-прессе, затем биомассу тщательно промывают водой. Товарные дрожжи могут быть сухими и прессованными.

Прессованные дрожжи хранят при пониженной температуре (4-6 °C), так как при комнатной температуре бактерии и микромицеты быстро повреждают дрожжевые клетки.

### **Выводы**

Процесс производства хлебопекарных дрожжей является высокотехнологичным и многокомпонентным процессом, требующим строгого контроля на каждом этапе для получения хорошего выхода. Применение систем управления процессами и автоматизации на производстве позволяет значительно повысить эффективность и снизить риски нарушения технологического процесса, что важно для стабильности качества продукта.

### **Библиография**

1. EJOFOR, A. O., CHISTI, Y., MOO-YOUNG, M. Culture of *Saccharomyces cerevisiae* on hydrolyzed waste cassava starch for production of baking-quality yeast. In: *Enzyme and Microbial Technology*, 1996, 18(7), pp. 519–525. [https://doi.org/10.1016/0141-0229\(95\)00166-2](https://doi.org/10.1016/0141-0229(95)00166-2).
2. JOHNSTON, M. Bakers' and Brewers' Yeast. In: *Brenner's Encyclopedia of Genetics*, 2013, pp. 284-286. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-374984-0.00176-5>.

**Masă rotundă cu genericul**  
**„BIOTEHNOLOGIILE ȘI TENDINȚELE ACTUALE”**

Ediția a I-a

20 martie 2025

**Rezumatele comunicărilor**

Formatul 60x84<sup>1</sup>/<sub>16</sub>.  
Coli de tipar 4,5. Coli editoriale 5,0.  
Centrul Editorial-poligrafic al USM  
Str. A. Mateevici, 60, Chișinău, MD 2009