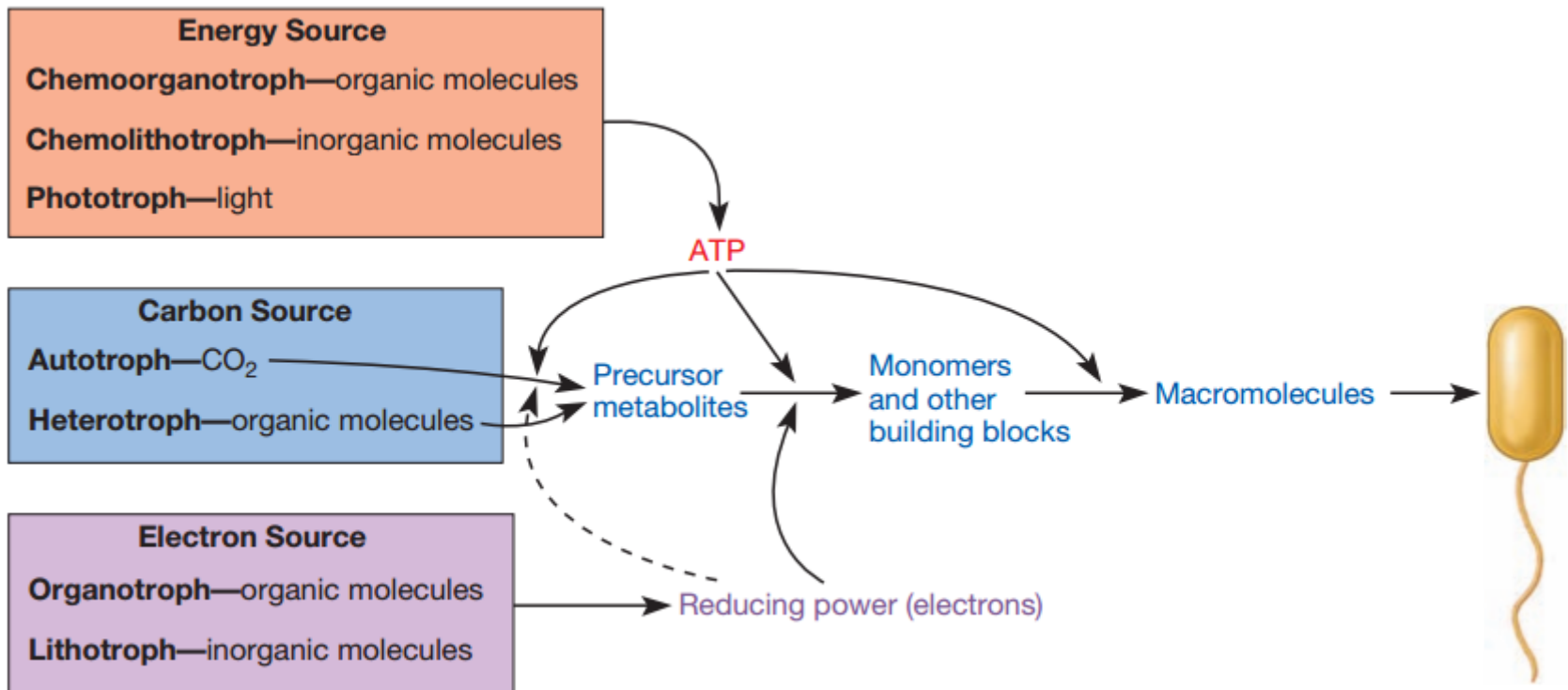
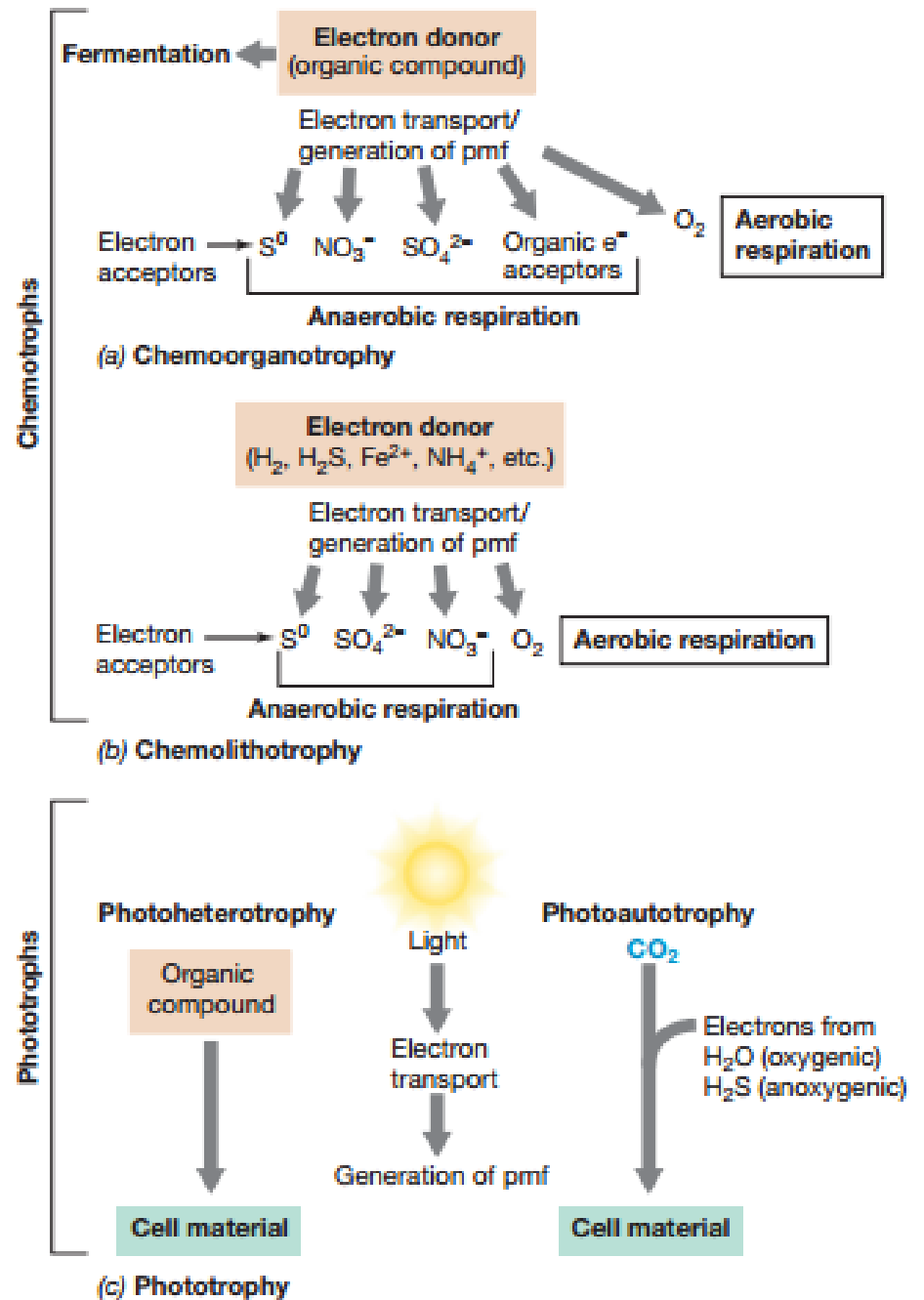


Chương 5:  
ĐÁNH GIÁ TUYỂN CHỌN VI SINH VẬT DỰA  
TRÊN SẢN PHẨM CHUYỂN HOÁ

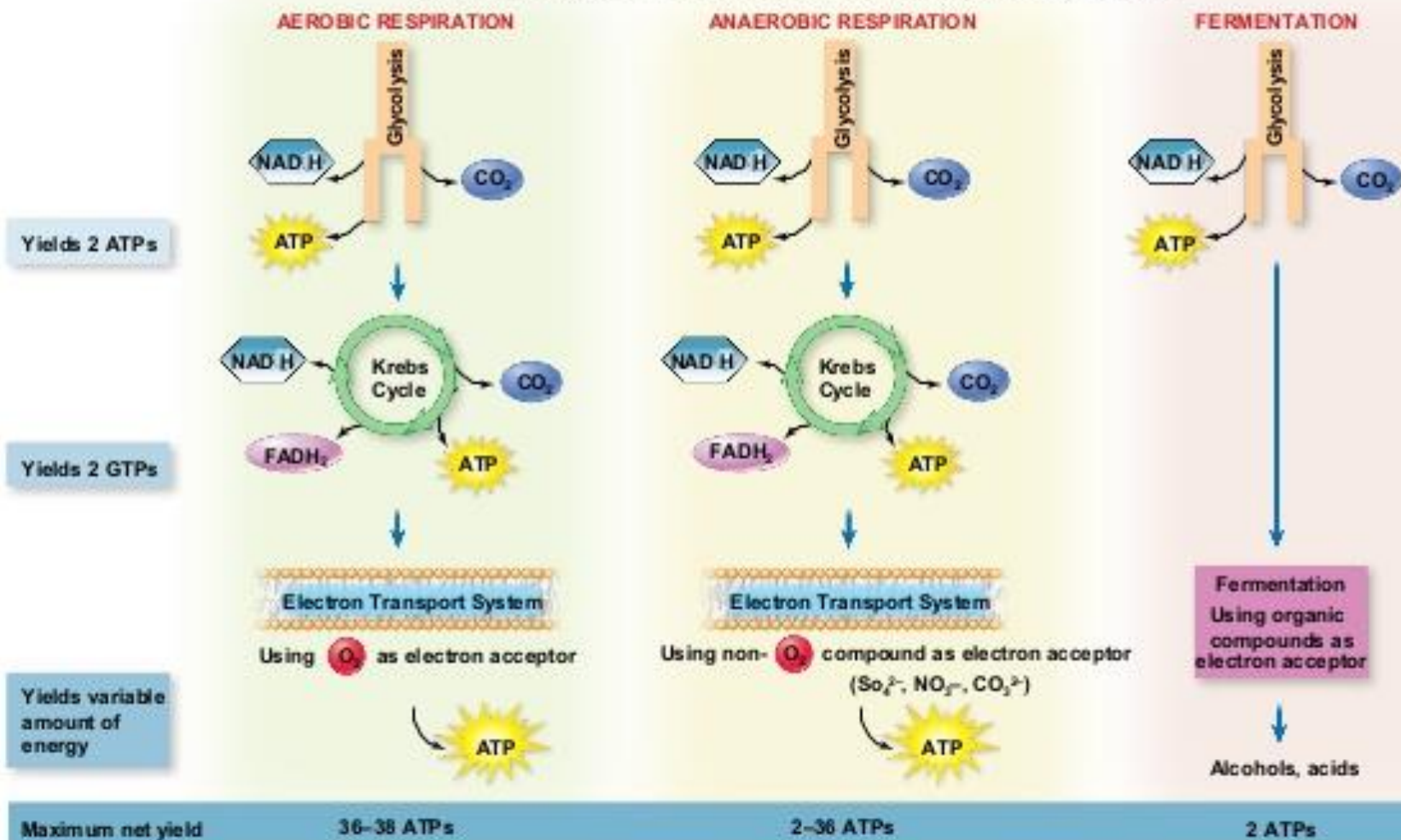
# QUÁ TRÌNH BIẾN DƯỠNG CỦA VI SINH VẬT





# Overview of the Three Main Catabolic Pathways

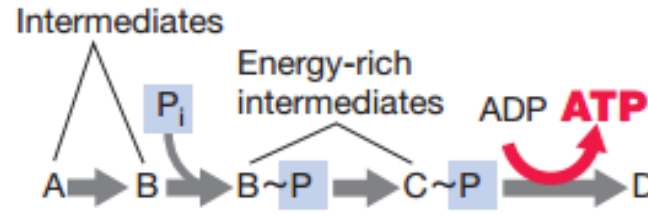
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.



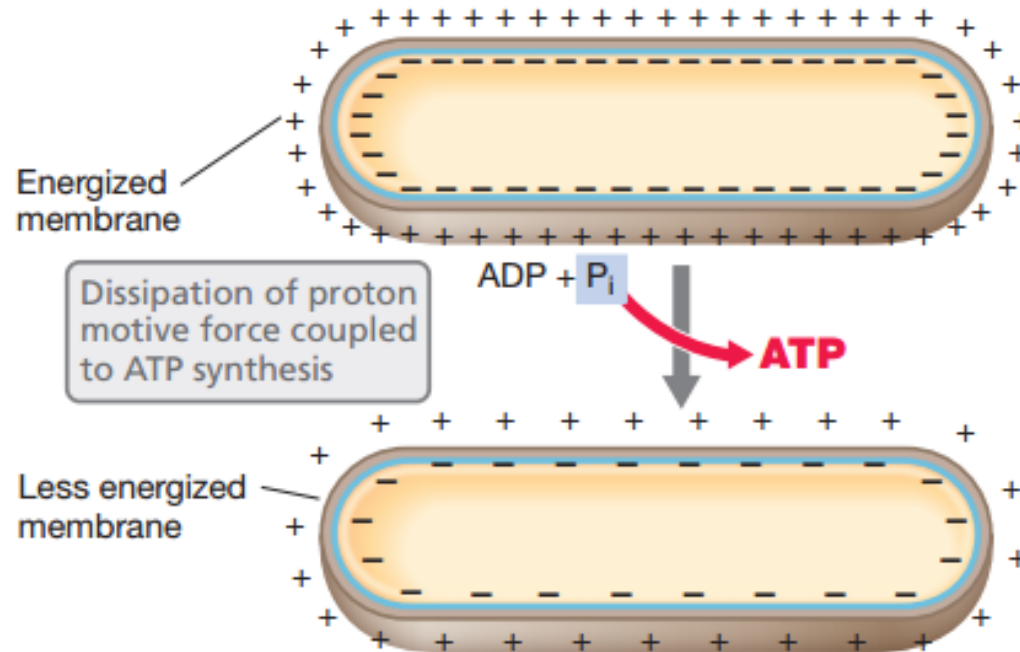
## **Hô hấp (respiration) và lên men (fermentation)**

- **Hô hấp:** điện tử từ chất cho qua chuỗi truyền điện tử được truyền đến chất nhận điện tử cuối cùng ở ngoài môi trường như  $O_2$ ,  $NO_3^+$ ... ATP được tạo thành theo cơ chế phosphoryl hóa ôxi hóa.
- **Lên men:** điện tử từ một chất hữu cơ bị ôxi hóa được chuyển đến sản phẩm lên men là chất hữu cơ để cân bằng phản ứng ôxi hóa khử. ATP được tạo ra theo cơ chế phosphoryl hóa cơ chất.

# Tạo ATP bằng phosphoryl hóa cơ chất (a) và phosphoryl ôxi hóa (b)



(a) **Substrate-level phosphorylation**

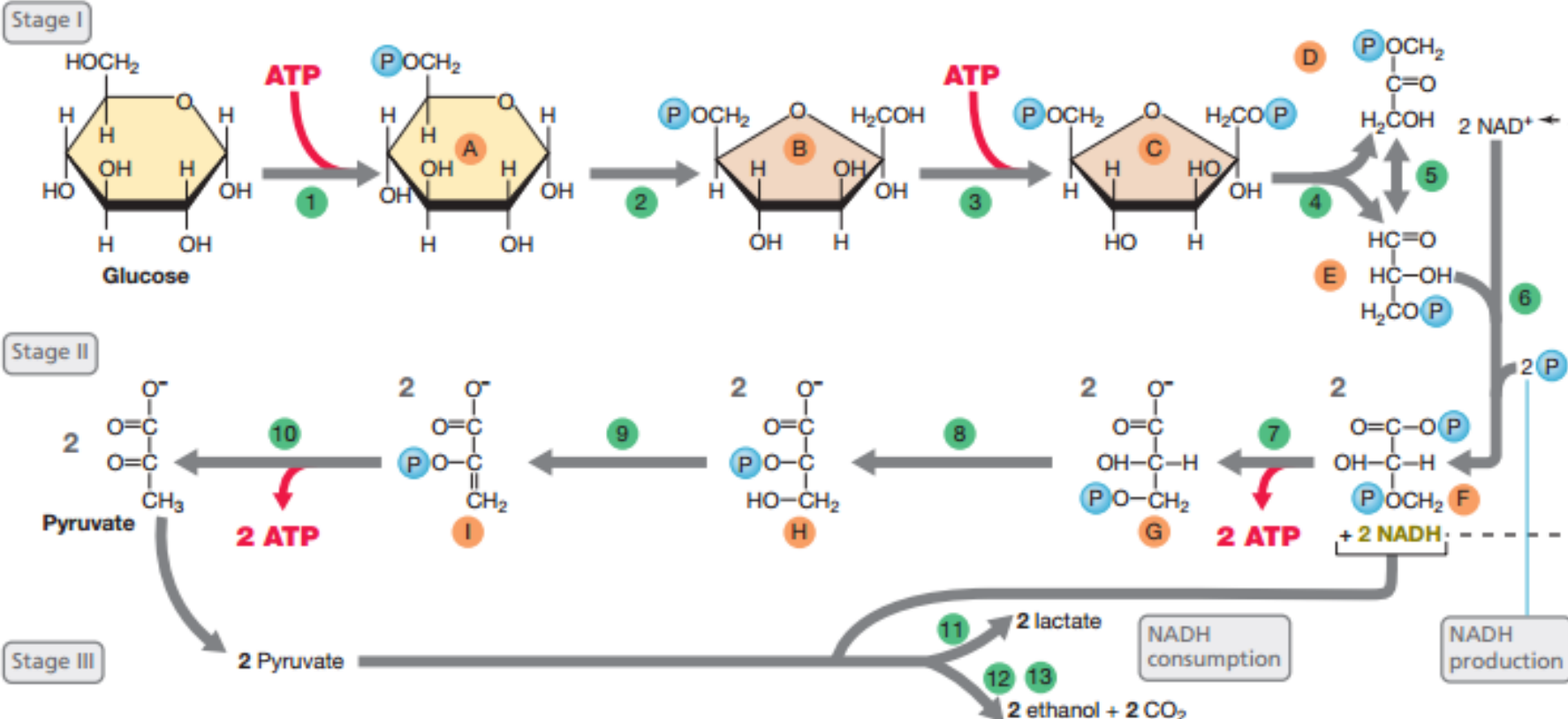


(b) **Oxidative phosphorylation**

# **Cơ sở sinh hóa của sự lên men**

- **Cơ bản là đường phân (con đường Embden – Meyerhof)**
- **Ba bước:**
  - + **Bước chuẩn bị (preparatory reactions)**
  - + **Bước ôxi hóa (oxidation)**
  - + **Bước khử (reduction)**

# GLYCOLYSIS



## GLYCOLYTIC INTERMEDIATES AND ENZYMES

### Intermediates

- A Glucose 6-P
- B Fructose 6-P
- C Fructose 1,6-P
- D Dihydroxyacetone-P
- E Glyceraldehyde-3-P

- F 1,3-Bisphosphoglycerate
- G 3-P-Glycerate
- H 2-P-Glycerate
- I Phosphoenolpyruvate

### Enzymes

- 1 Hexokinase
- 2 Isomerase
- 3 Phosphofructokinase
- 4 Aldolase
- 5 Triosephosphate isomerase
- 6 Glyceraldehyde-3-P dehydrogenase
- 7 Phosphoglycerokinase
- 8 Phosphoglyceromutase
- 9 Enolase
- 10 Pyruvate kinase
- 11 Lactate dehydrogenase
- 12 Pyruvate decarboxylase
- 13 Alcohol dehydrogenase

### Energetics

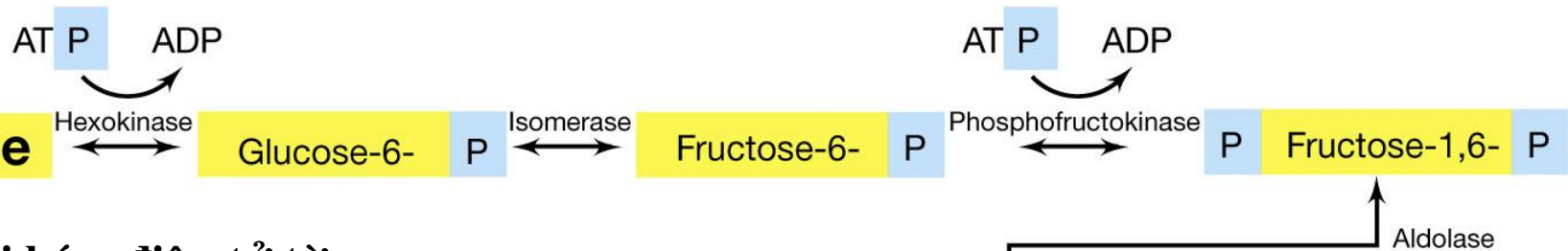
|                      |   |         |
|----------------------|---|---------|
| Yeast                | Glucose $\rightarrow$ 2 ethanol + 2 CO <sub>2</sub> | -239 kJ |
| Lactic acid bacteria | Glucose $\rightarrow$ 2 lactate                     | -196 kJ |



## + Bước chuẩn bị: glucose được phosphoryl hóa, hình thành glyceraldehyde 3-P

### Stage I: Preparatory reactions

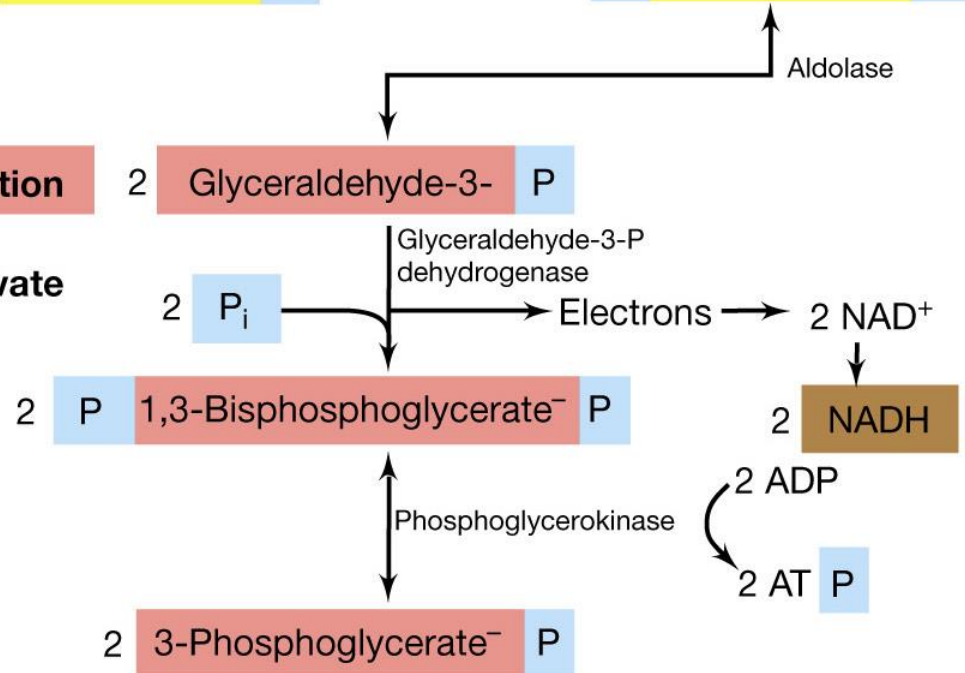
Production of glyceraldehyde-3-P



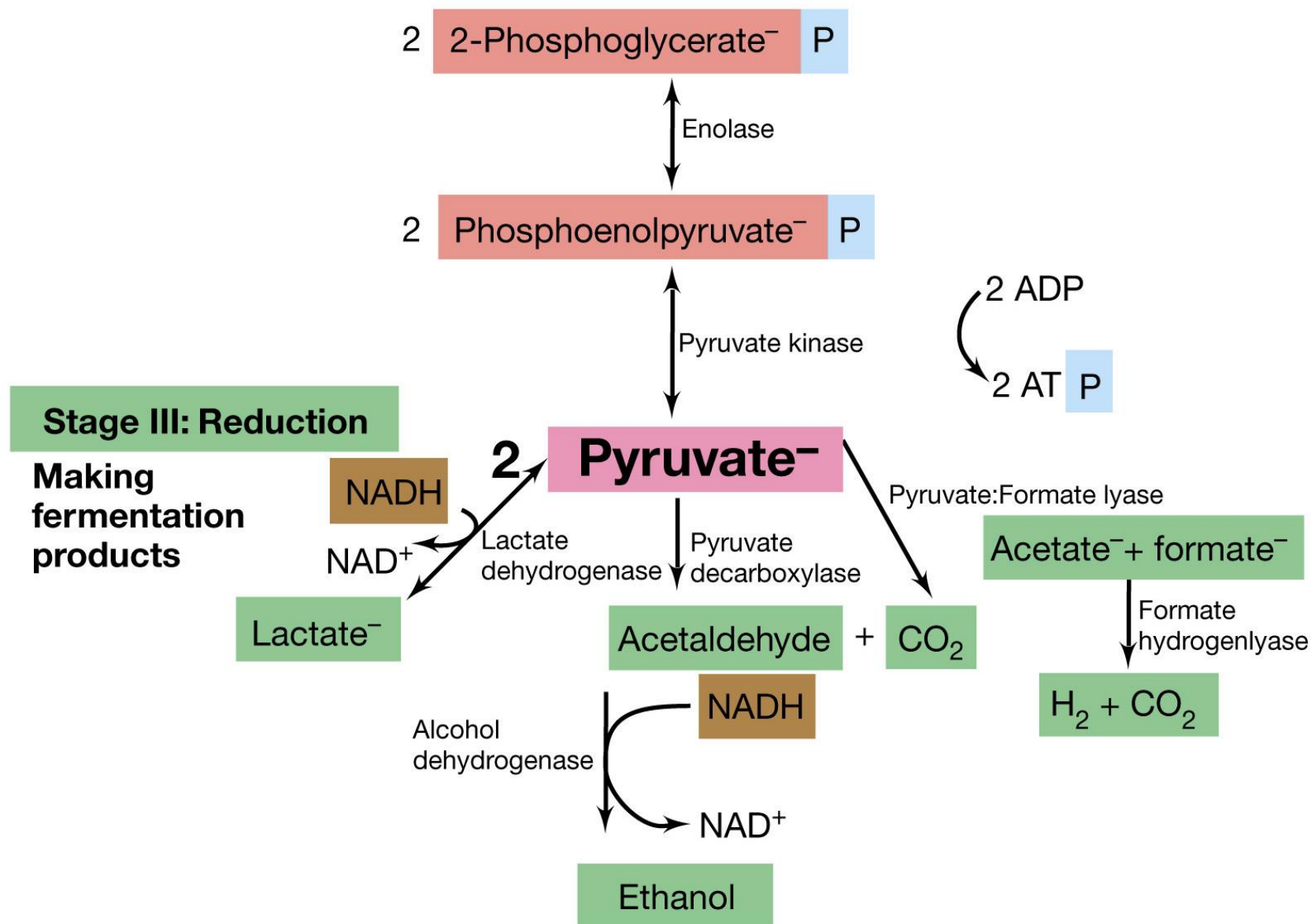
+ Bước ôxi hóa: điện tử từ glyceraldehyde 3-P được chuyển cho NAD, xảy ra sự phosphoryl hóa mức cơ chất, hình thành pyruvate.

### Stage II: Oxidation

Making ATP;  
making pyruvate

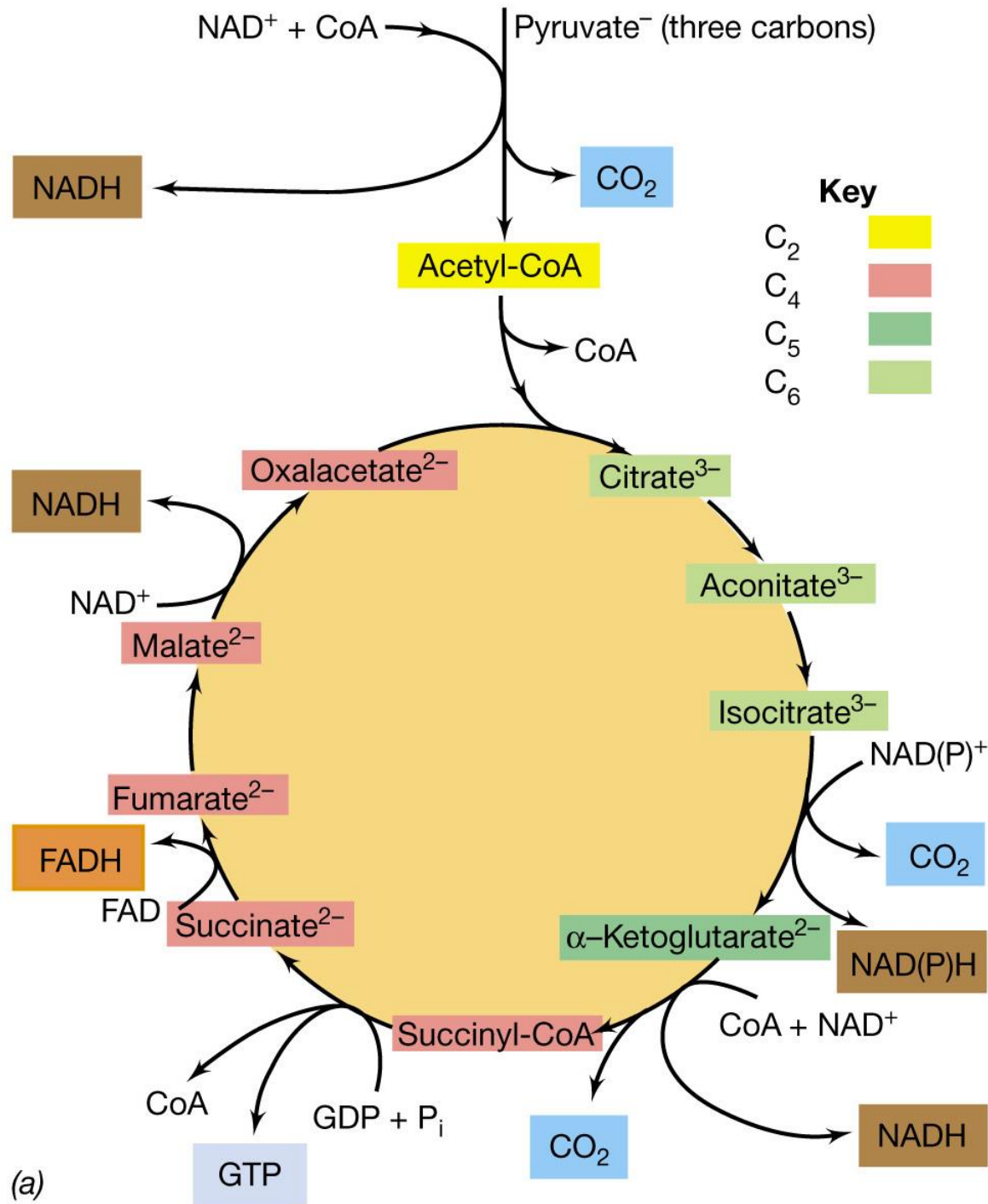


+ **Bước khử:** pyruvate hay một dẫn xuất biến dưỡng từ pyruvate sẽ trở thành chất nhận điện tử từ NADH để tái tạo lại NAD.

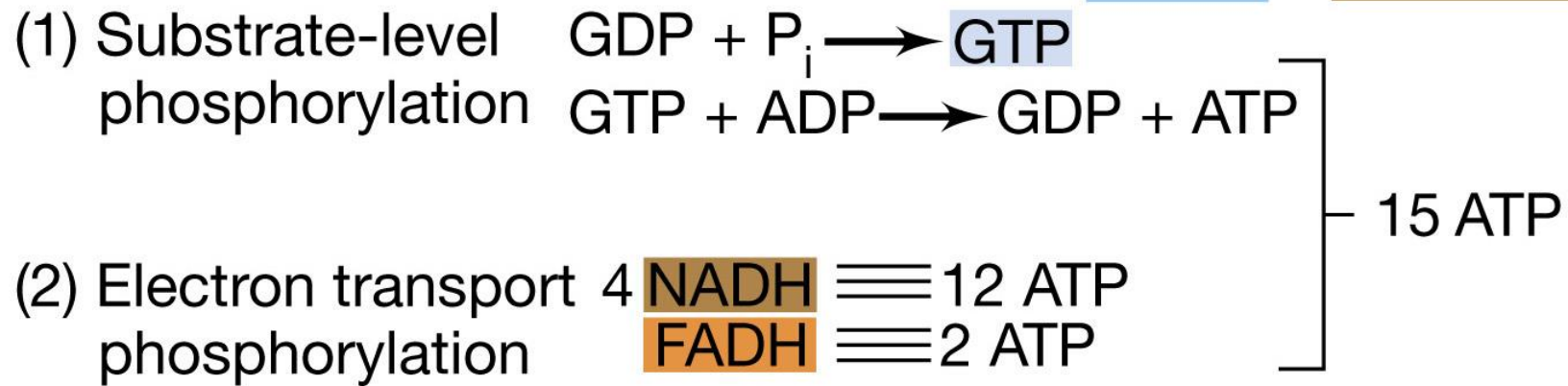


# Hô hấp hữu cơ hiếu khí

- Glucose được biến dưỡng bằng đường phân tạo pyruvate.
- Pyruvate được biến dưỡng tiếp trong chu trình tricarboxylic acid (TCA) thành  $\text{CO}_2$ , điện tử được chuyển đến NAD thành NADH,  $\text{FADH}_2$
- NADH,  $\text{FADH}_2$  đi vào chuỗi truyền điện tử
- Chất hữu cơ bị ôxi hóa hoàn toàn thành  $\text{CO}_2$ , tạo nhiều ATP hơn lên men (38 ATP/mol glucose)



Overall



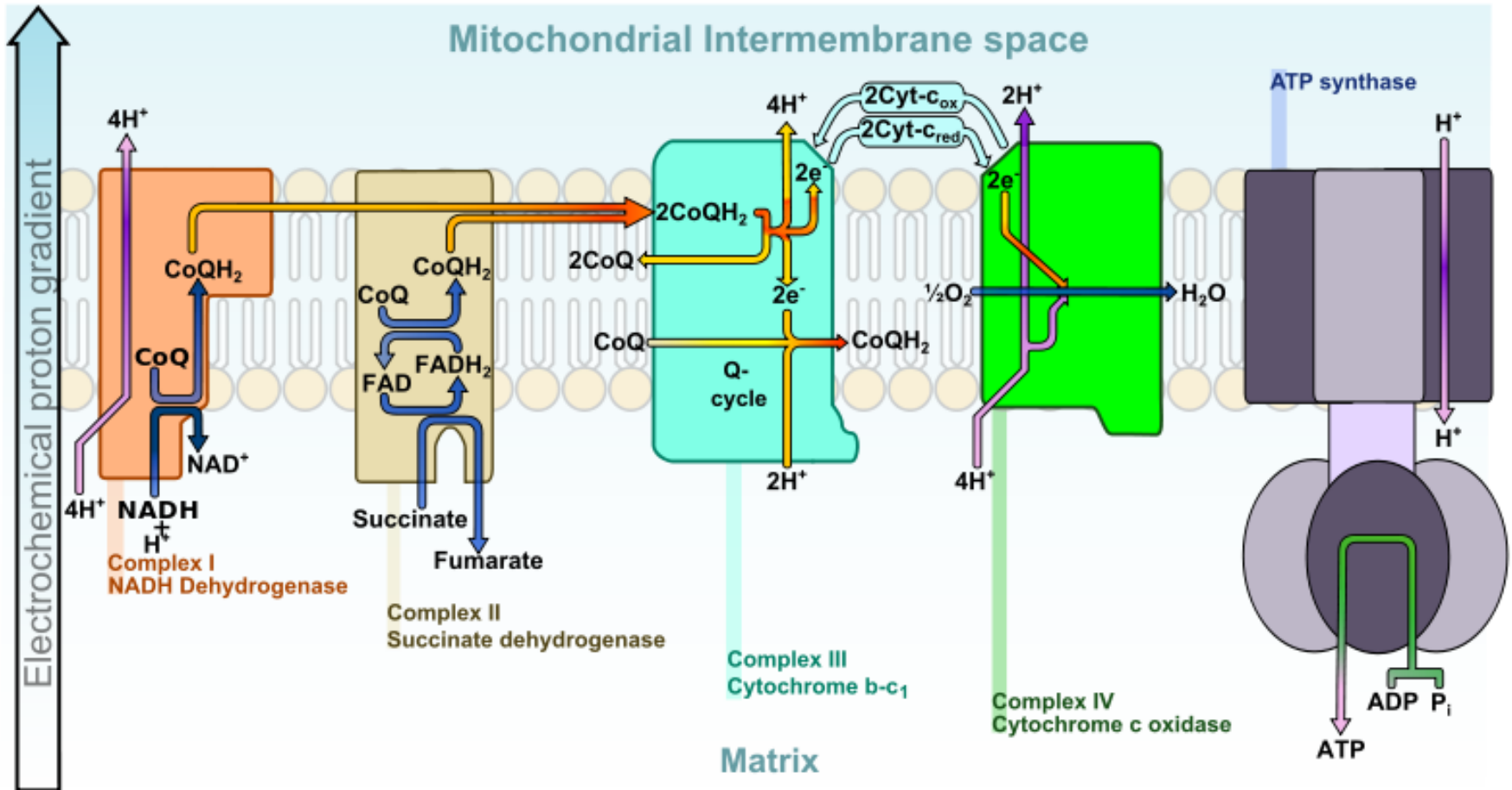
(3) Sum: CAC plus glycolysis  $\rightarrow 38 \text{ ATP per glucose}$

(b)

# Hô hấp hiếu khí và chuỗi truyền điện tử

- **NADH, FADH<sub>2</sub> truyền điện tử vào chuỗi truyền điện tử (electron transport) trên màng.**
- **Chuỗi truyền điện tử (electron chain): tập hợp các chất mang điện tử trung gian (flavoprotein, cytochrome, quinone...) được sắp xếp trong màng tế bào chất sao cho điện tử và proton được truyền từ chất mang này sang chất mang kia**

## Mitochondrial Intermembrane space



# **Khuyhnh độ proton và sự lưu trữ năng lượng từ chuỗi truyền điện tử**

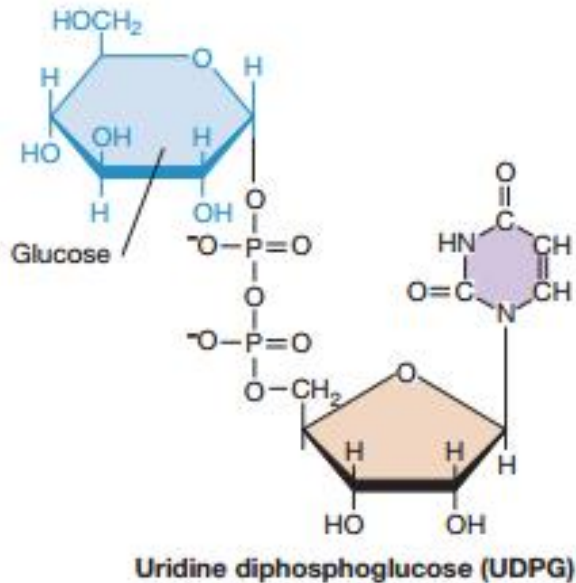
- Qua chuỗi truyền điện tử, proton được đẩy ra bên ngoài màng tế bào và điện tử được quay vào trở lại tế bào chất.
- Một khuyhnh độ proton được hình thành qua màng: trạng thái tích năng lượng của màng được gọi là khuyhnh độ proton.
- Sự cho qua có kiểm soát các proton qua màng sẽ tạo công dùng để vận chuyển ion, quay tiêm mao, tổng hợp ATP.
- ATP được tổng hợp nhờ ATPase (ATP synthetase).

## **Các phương thức tạo năng lượng khác**

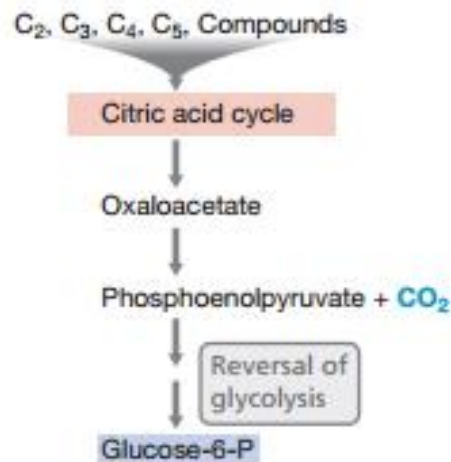
- **Hô hấp kỵ khí: sự hô hấp dùng nitrate, sulfate, carbonate... làm chất nhận điện tử cuối cùng.**
- **Năng lượng từ các chất cho điện tử vô cơ: hóa năng vô cơ.**
- **Năng lượng từ ánh sáng: quang năng.**



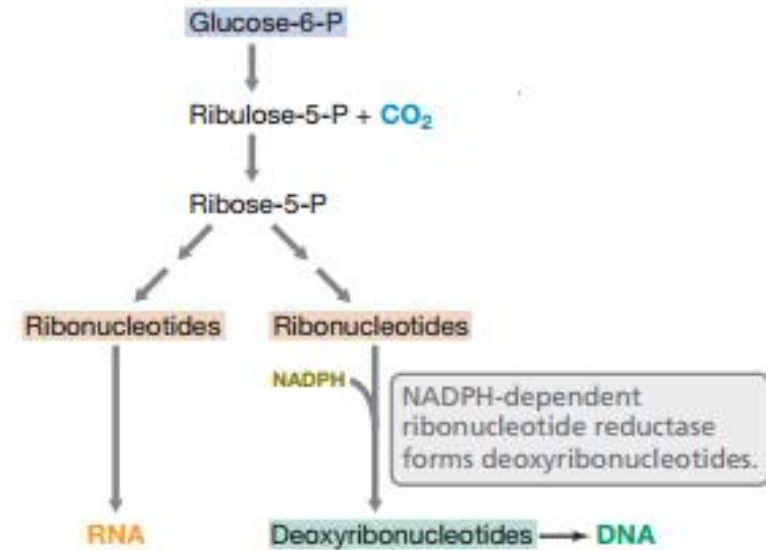
# Biến dưỡng đường



(a)



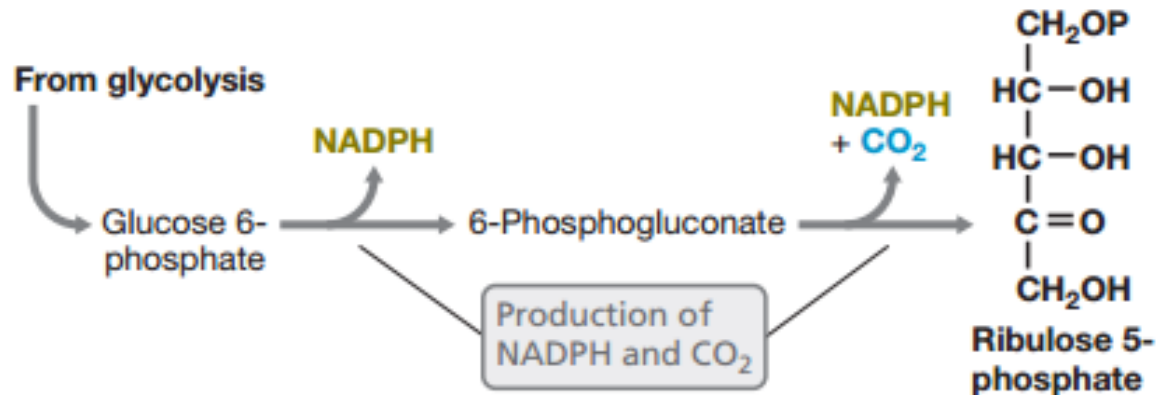
(b)



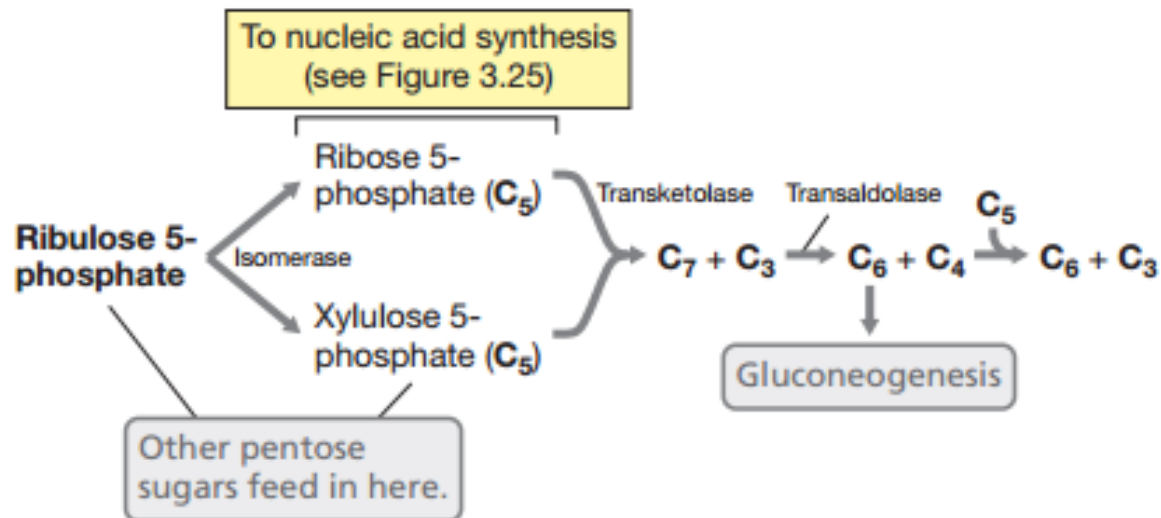
(c)

c: Con đường Pentose phosphate

# Con đường Pentose phosphate



(a)



(b)

# Chuyển hoá sơ cấp

- Tham gia vào sự tăng trưởng, phát triển và sinh sản. Do đó, cần thiết cho sự sống còn và sự tồn tại của tế bào và sinh sản.
- Thành lập cùng lúc với các tế bào mới.
- Hình thành pha sinh trưởng trong quá trình tăng trưởng hàm mũ như là các sản phẩm kết thúc bình thường của quá trình trao đổi chất ban đầu.
- Cũng được gọi là chất chuyển hóa trung tâm vì chúng duy trì các quy trình sinh lý bình thường.
- Các tế bào duy trì nồng độ tối ưu của tất cả các đại phân tử (protein, DNA, RNA...).
- Sản xuất đủ lượng để duy trì sự tăng trưởng của tế bào ví dụ như vitamin, acid amin, nucleotide ...

- Sản xuất quá mức có thể được biến đổi về mặt di truyền. Tốc độ tăng trưởng chậm lại do cung cấp chất dinh dưỡng có hạn. Chuyển hóa không dừng lại nhưng sự hình thành sản phẩm dừng lại. Chất công nghiệp quan trọng như ethanol, aceton, axit lactic...
- Các chất bổ sung thực phẩm thông dụng, L-glutamate và L-lysine được sản xuất và tinh chế thông qua sản xuất hàng loạt *Corynebacterium glutamicum*.
- Acid citric, thường được sử dụng trong công nghiệp dược phẩm và mỹ phẩm, được sản xuất bởi *Aspergillus niger*.

# Chuyển hoá thứ cấp

- Các chất chuyển hóa thứ cấp không được tạo ra cho đến khi vi sinh vật đã hoàn thành phần lớn giai đoạn tăng trưởng của nó và bước vào giai đoạn tĩnh của chu kỳ tăng trưởng.
- Trong giai đoạn pha ổn định, các tế bào không phân chia nhưng hoạt động về mặt chuyển hóa.
- Chất chuyển hoá thứ cấp là các hợp chất hữu cơ được sản sinh chỉ sau khi số lượng tế bào và một chất chuyển hoá sơ cấp đã tích tụ (kết thúc hoặc gần giai đoạn phát triển tĩnh). Thay vào đó, chúng ta có thể nói rằng chúng được sản xuất dưới nồng độ O<sub>2</sub> thấp nhất, độ chênh lệch của pH hoặc khi nguồn dinh dưỡng bị cạn kiệt.

- Chất chuyển hoá thứ cấp là đặc trưng của nấm, nấm men, xạ khuẩn và sự phát triển của vi khuẩn nhưng không tạo ra ở một vài chủng *E. coli*.
- Ở một số chủng chuyển hóa thứ cấp được tạo ra bằng cách chuyển đổi một chất chuyển hoá sơ cấp.
- Chất chuyển hoá thứ cấp không cần thiết cho sự tăng trưởng, phát triển và sinh sản như các chất chuyển hoá sơ cấp. Sản xuất của họ bị ảnh hưởng bởi các yếu tố môi trường. Các chất chuyển hóa thứ cấp được tổng hợp trong một khoảng thời gian hữu hạn bởi các tế bào không còn tăng trưởng cân bằng. Một loại vi khuẩn đơn có thể tạo ra các chất chuyển hóa rất khác nhau. Sản xuất của họ được điều chỉnh bởi các con đường sinh hóa phức tạp và một số chủng có thể tạo ra nhiều loại chất chuyển hoá thứ cấp. Ví dụ như một chủng *Streptomyces* có thể sản xuất ra tới 35 loại anthracycline khác nhau.
- Sản xuất quá mức các chất chuyển hoá thứ cấp có thể đạt được bằng cách vận dụng số lượng lớn các gen (băng cassette).

- Chuyển hoá sơ cấp

- Chất chuyển hoá được tạo ra trong pha tăng trưởng.
- Ví dụ: alcohol

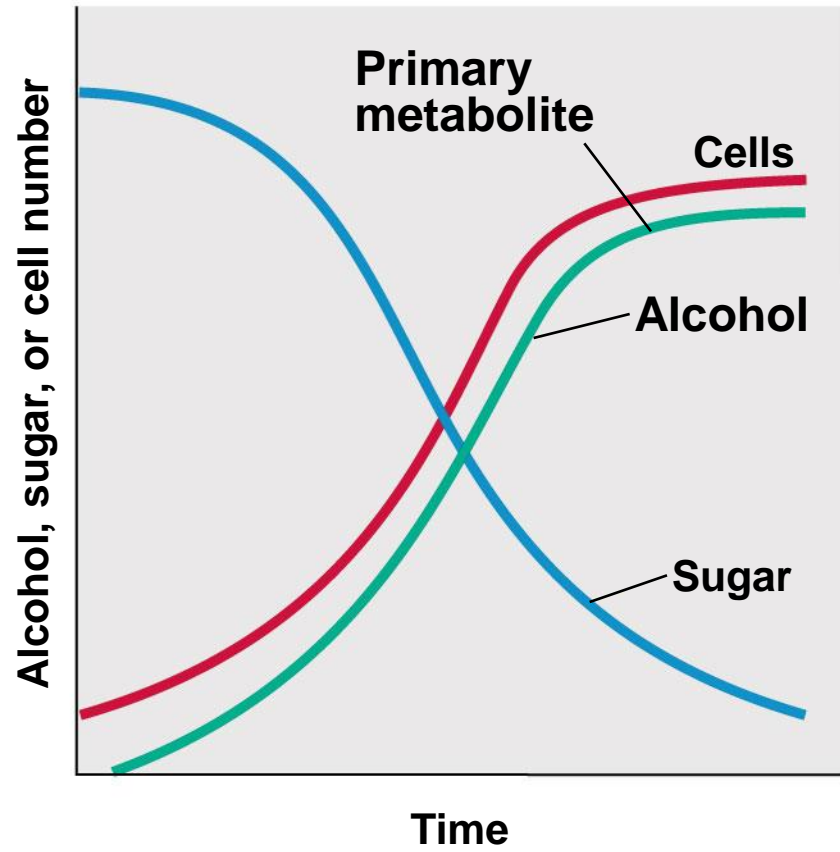
- Chuyển hoá thứ cấp

- Chất chuyển hoá được tạo ra ở pha cân bằng.

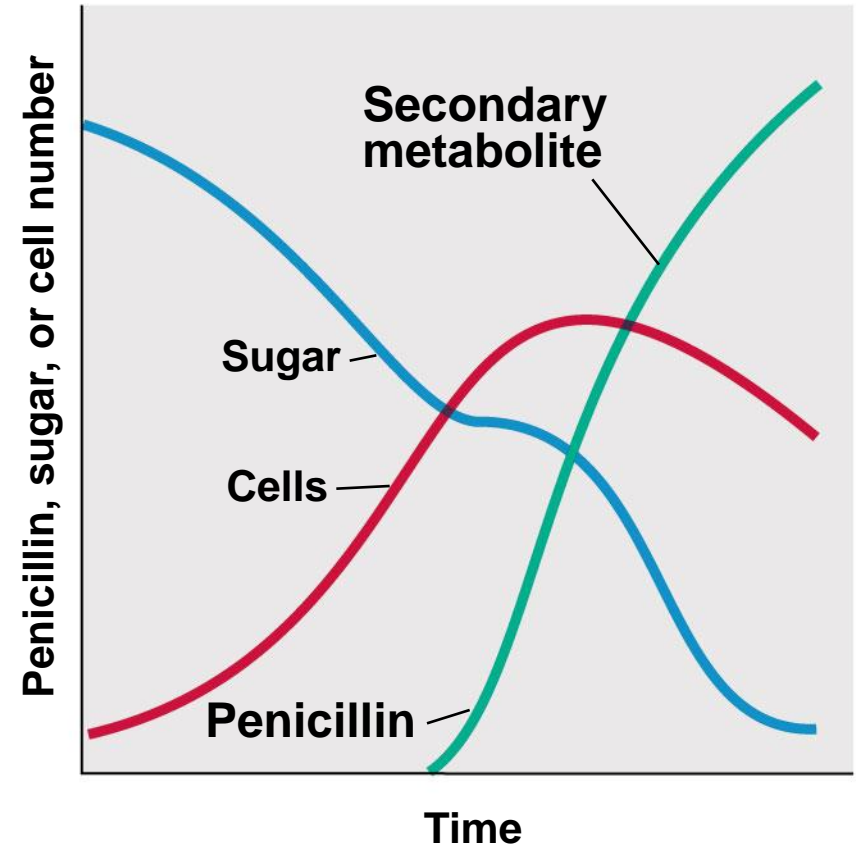
- Chuyển hoá thứ cấp
  - Không cần thiết cho sự phát triển.
  - Sự hình thành phụ thuộc vào điều kiện tăng trưởng.
  - Sản xuất như một nhóm các hợp chất liên quan.
  - Thường được sản xuất quá mức.
  - Thường được tạo ra bởi các vi sinh vật hình thành bào tử trong suốt quá trình bào tử.



Figure 15.1



(a)

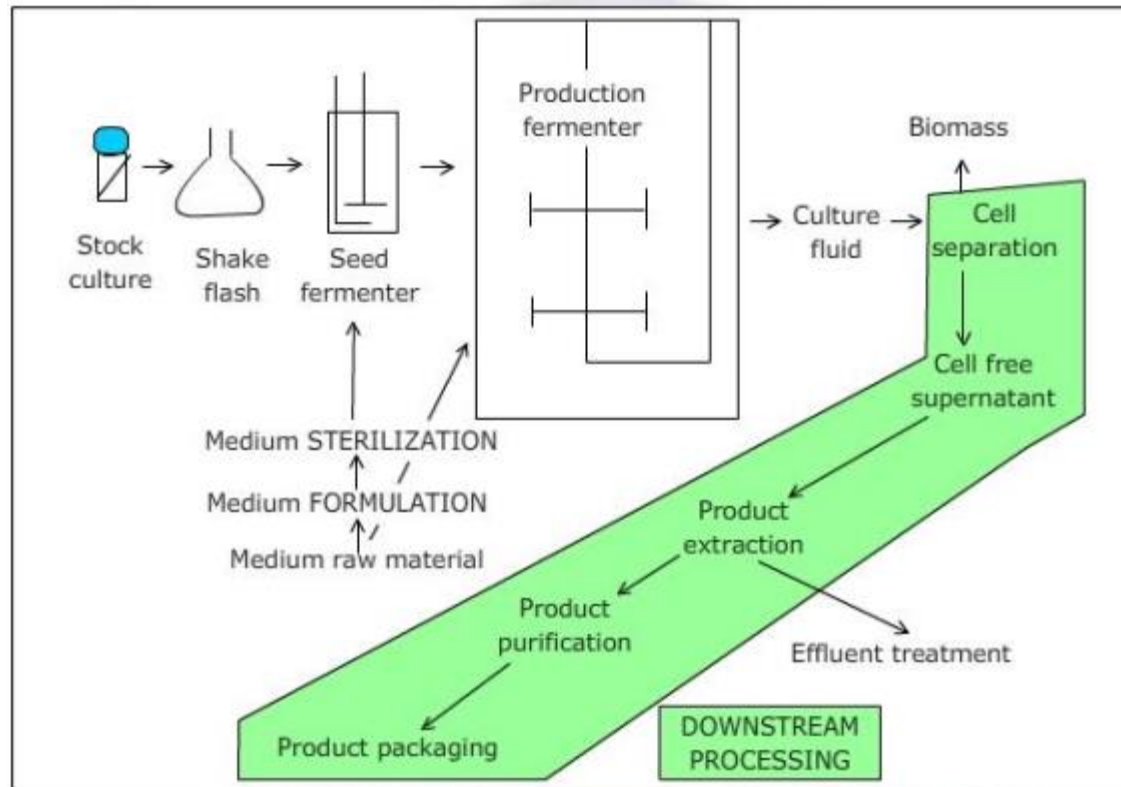


(b)

- Chất chuyển hóa thứ cấp thường là các phân tử hữu cơ lớn đòi hỏi một số lượng lớn các enzyme để sản xuất.

Ví dụ: tổng hợp tetracycline đòi hỏi ít nhất 72 enzym.

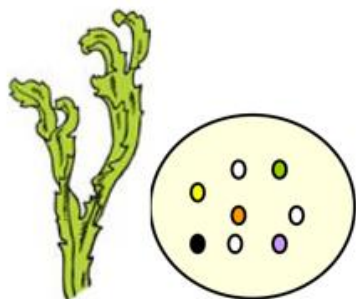
- Các vật liệu khởi đầu phát sinh từ các con đường sinh tổng hợp chính của tế bào.



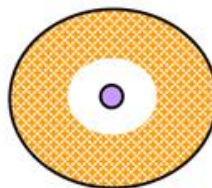
1. Sàng lọc, lựa chọn, duy trì vi sinh vật nguồn để sản xuất chất chuyển hóa mục tiêu (sơ cấp hoặc thứ cấp).
2. Tối ưu hóa và chuẩn hóa môi trường và điều kiện tăng trưởng (lựa chọn phương pháp lên men, thông khí, nhiệt độ, kích thích, pH ...) cho quy trình sản xuất lên men quy mô lớn.

# Sàng lọc vi sinh vật

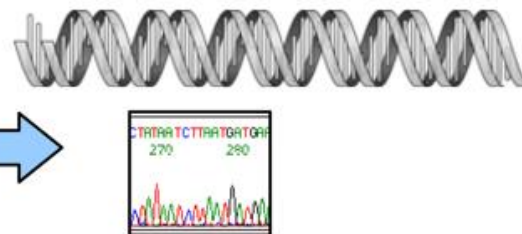
- Sàng lọc loại bỏ các vi sinh vật không có giá trị, đồng thời phát hiện vi sinh vật mục tiêu có trong quần thể với số lượng rất ít.
- Sàng lọc sơ cấp và thứ cấp.



Isolation of  
microorganisms from  
the environment



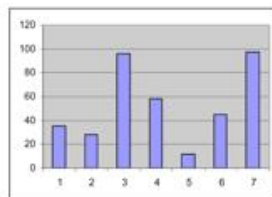
Assessment of the  
isolates for AM  
activity



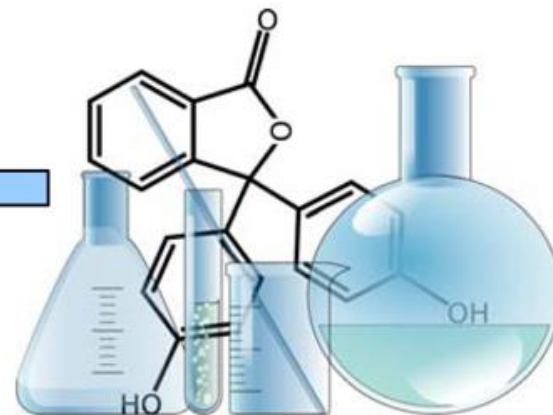
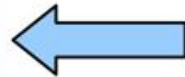
Identification of  
isolates/De-  
replication at the  
producer level



*In vivo* evaluation,  
clinical trials and  
commercialization



Production  
optimization



Extraction and identification  
of bioactive compounds/  
De-replication at the  
compound level

# Sàng lọc sơ cấp

- Sàng lọc sơ cấp cho phép phát hiện và phân lập các vi sinh vật mục tiêu.
- Việc sàng lọc sơ bộ chỉ tách ra một số vi sinh vật thực sự có giá trị thương mại.
- Xác định những vi sinh vật nào có thể tạo ra một hợp chất mà chưa quan tâm về năng suất vi sinh vật.

# Sàng lọc thứ cấp

Sàng lọc thứ cấp cho phép phân loại tiếp các vi sinh vật thu được từ sàng lọc thứ cấp có giá trị cho các quy trình sản xuất công nghiệp.

1. Thực hiện trên đĩa Petri, Erlen hay bồn lên men nhỏ.
2. Kiểm tra thứ cấp cung cấp thông tin về việc đánh giá tiềm năng của vi sinh vật cho việc sử dụng công nghiệp.
3. Xác định liệu các vi sinh vật thực sự có sản xuất hợp chất hóa học mới hay không.
4. Xác định độ pH, sự thông khí hay các yêu cầu quan trọng khác liên quan đến các vi sinh vật đặc biệt, cho sự phát triển của cơ thể và cho sự hình thành các sản phẩm hóa học.
5. Xác định sự mất ổn định về di truyền trong nuôi cấy vi sinh vật.

6. Cho biết các thành phần trung gian nào đó có bị mất hoặc có thể gây độc cho sự phát triển của sinh vật hay khả năng tích lũy các sản phẩm lên men cần xác định xem sản phẩm có cấu trúc đơn giản, phức tạp.
7. Sự ổn định hóa học của sản phẩm và hình ảnh hòa tan của sản phẩm trên các dung môi hữu cơ khác nhau.
8. Cho biết sản phẩm có các tính chất vật lý như hấp thụ ánh sáng hoặc huỳnh quang UV hay các tính chất hóa học có thể được sử dụng để phát hiện ra hợp chất trong quá trình sử dụng sắc ký giấy hoặc các phương pháp phân tích khác và cũng có thể có giá trị trong việc dự đoán cấu trúc của hợp chất.
9. Trong một số trường hợp, cần phải xác định một số loại sản phẩm lên men để xác định sự gây độc đến động vật, thực vật hoặc con người có thể là do sản phẩm lên men, đặc biệt nếu nó được sử dụng (giống như kháng sinh) trong điều trị bệnh.
10. Kiểm tra vi sinh vật có thể thay đổi về mặt hóa học hay thậm chí phá hủy các sản phẩm lên men của chúng.
11. Dự đoán các phương pháp được sử dụng trong việc tiến hành nghiên cứu thêm về vi sinh vật và quá trình lên men của chúng.



# Phương pháp chọn

- Các đặc tính dinh dưỡng của cơ thể: Sinh vật nên có khả năng sử dụng các thành phần có trong môi trường để tạo ra sản phẩm. Nhiệt độ tối ưu của sinh vật: Ví dụ, việc sử dụng một sinh vật có nhiệt độ tối ưu trên 40°C làm giảm đáng kể chi phí làm mát của quá trình lên men quy mô lớn.
- Sự phản ứng của tế bào với thiết bị được sử dụng.
- Sự ổn định của tế bào và tính khả thi của nó đối với thao tác di truyền.
- Thu hồi sản phẩm dễ dàng từ môi trường nuôi cấy.
- Cần có năng suất cao. Năng suất, được đo bằng khả năng biến đổi chất nền thành sản phẩm và cho sản lượng sản phẩm cao trên một đơn vị thời gian.
- Cần có các đặc điểm sinh hóa ổn định.
- Không tạo ra các chất không mong muốn.
- Nuôi cấy dễ dàng trên quy mô lớn.
- Áp lực có chọn lọc có thể được sử dụng trong sự phân lập của các sinh vật sẽ phát triển trên các chất nền đặc biệt với sự hiện diện của một số hợp chất nhất định hoặc trong điều kiện nuôi cấy bất lợi. □ Nếu không thể áp dụng áp lực chọn lọc cho các đặc tính mong muốn thì có thể thiết kế thí nghiệm dựa vào sản phẩm chuyển thứ cấp. Ví dụ, việc sản xuất kháng sinh bằng Streptomycin.
- Những tiến bộ trong dược lý học và sinh học phân tử cũng cho phép thiết kế các xét nghiệm sàng lọc hiệu quả hơn để sàng lọc chủng vi sinh vật mục tiêu.

# Quy trình nuôi cấy vi sinh vật

- Môi trường nuôi cấy
- Khử trùng môi trường
- Kiểm soát quá trình nuôi cấy
- Tối ưu hoá hệ thống
- Xử lý nhiễm trong quá trình nuôi cấy
- Thu hồi sản phẩm sau nuôi cấy
- Xử lý chất thải sau nuôi cấy

# Các phương pháp nuôi cấy vi sinh vật

- Nuôi cấy bề mặt
- Nuôi cấy chìm
- + Nuôi cấy theo mẻ
- + Nuôi cấy liên tục

# Nuôi cấy bề mặt

- Thường dùng để nuôi cấy nấm mốc, xạ khuẩn và một số nhóm vi khuẩn.
- Nuôi vi sinh vật trên bề mặt môi trường rắn hoặc bán rắn, cơ chất dinh dưỡng là cám có trộn các loại bột ngũ cốc, đậu tương và một số thành phần dinh dưỡng khác.



Ưu điểm nuôi cấy bề mặt:

- Dễ thực hiện.
- Quy trình công nghệ không quá phức tạp.
- Dễ loại bỏ vùng bị nhiễm.

Nhược điểm của phương pháp nuôi cấy bề mặt:

- Tốn nhiều diện tích mặt bằng.
- Khó cơ khí hoá và đặc biệt là rất khó tự động hoá được toàn bộ quá trình.
- Chi phí nhân công, điện nước... cho một đơn vị sản phẩm cao.

# Nuôi cấy chìm

- Dùng môi trường dinh dưỡng lỏng.
- Chúng vi sinh vật được gieo cấy vào môi trường phân tán khắp mọi điểm và chúng quanh bề mặt tế bào được tiếp xúc với dịch dinh dưỡng.
- Đặc điểm này đòi hỏi trong suốt quá trình nuôi cấy phải khuấy và cung cấp oxy bằng cách sục khí liên tục.

Phương pháp nuôi cấy chìm được dùng phổ biến trong công nghiệp vi sinh để sản xuất men bánh mì, protein đơn bào từ nấm men, các chế phẩm vi sinh làm phân bón cố định đạm, làm thuốc trừ sâu, enzyme, các axit amin, vitamin, các chất kháng sinh, các chất kích thích sinh học...



## Ưu điểm của phương pháp nuôi cấy chìm:

- Tốn ít mặt bằng trong xây dựng và lắp đặt dây chuyền.
- Chi phí điện năng, nhân lực và các khoản và các khoản phụ cho một đơn vị sản phẩm thấp.
- Dễ tổ chức được xí nghiệp có sản lượng lớn. Các thiết bị nuôi cấy chìm dễ cơ khí hoá, tự động hoá cho toàn bộ quá trình.

## Nhược điểm của phương pháp nuôi cấy chìm:

- Đòi hỏi trang bị kĩ thuật cao
- Dễ bị nhiễm trùng toàn bộ.

Vì vậy những thiết bị nuôi cấy chìm cần phải chế tạo đặc biệt cẩn thận, chịu áp lực cao, đòi hỏi kín và làm việc với điều kiện vô trùng tuyệt đối.

# Nuôi cấy mẻ

- Không thêm vào chất dinh dưỡng và cũng không loại bỏ các sản phẩm cuối cùng của quá trình trao đổi chất, ngoại trừ chất điều chỉnh pH.
- Quần thể tế bào bị giới hạn trong một khoảng không gian nhất định.
- Vi sinh vật trải qua các pha sinh trưởng: pha tiềm tàng, pha tăng trưởng, pha ổn định và pha suy vong.

## **Đặc tính tăng trưởng của quần thể vi sinh vật trong nuôi cấy mẻ - batch culture)**

**- Chu kỳ 4 pha:**

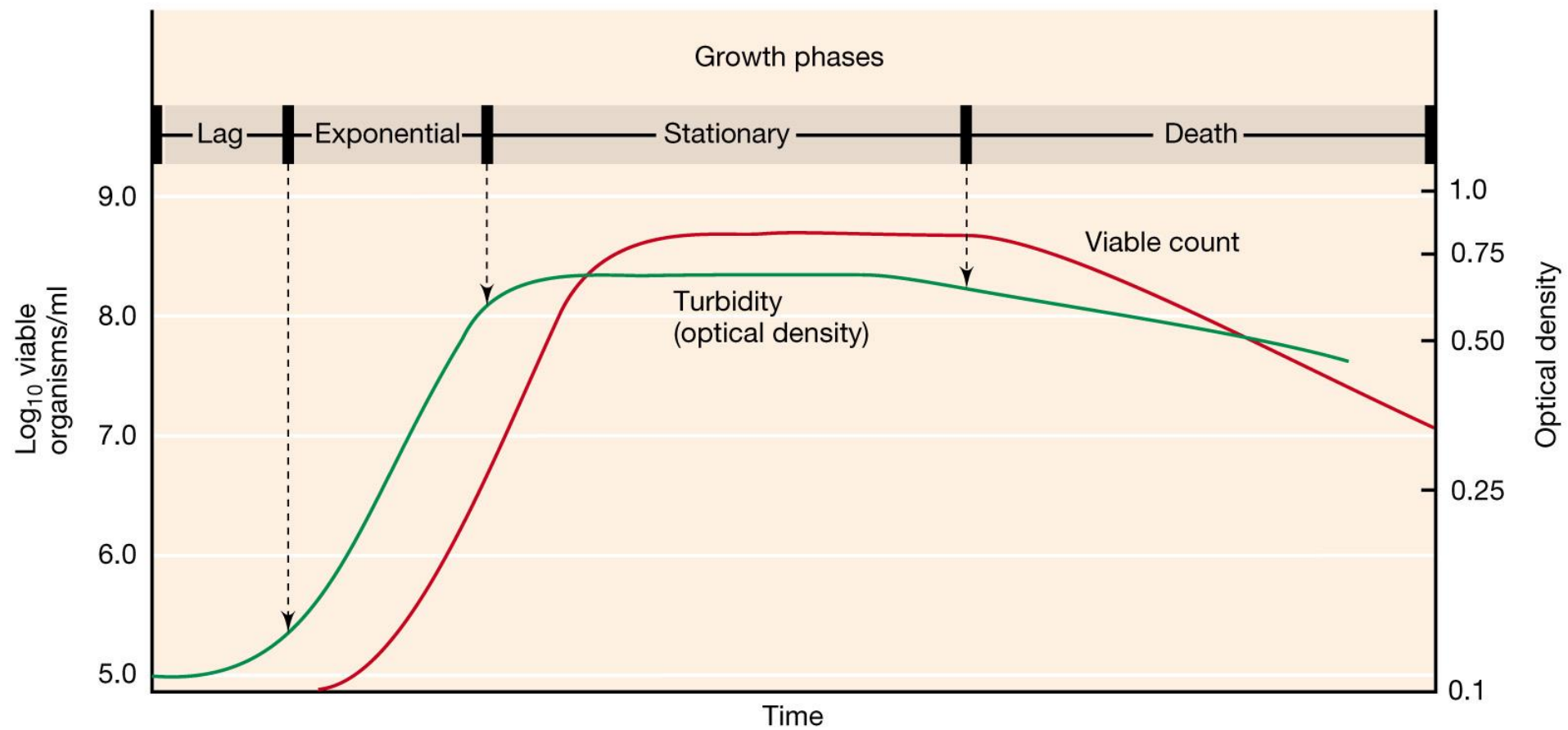
**+ Pha tiềm tàng (lag phase)**

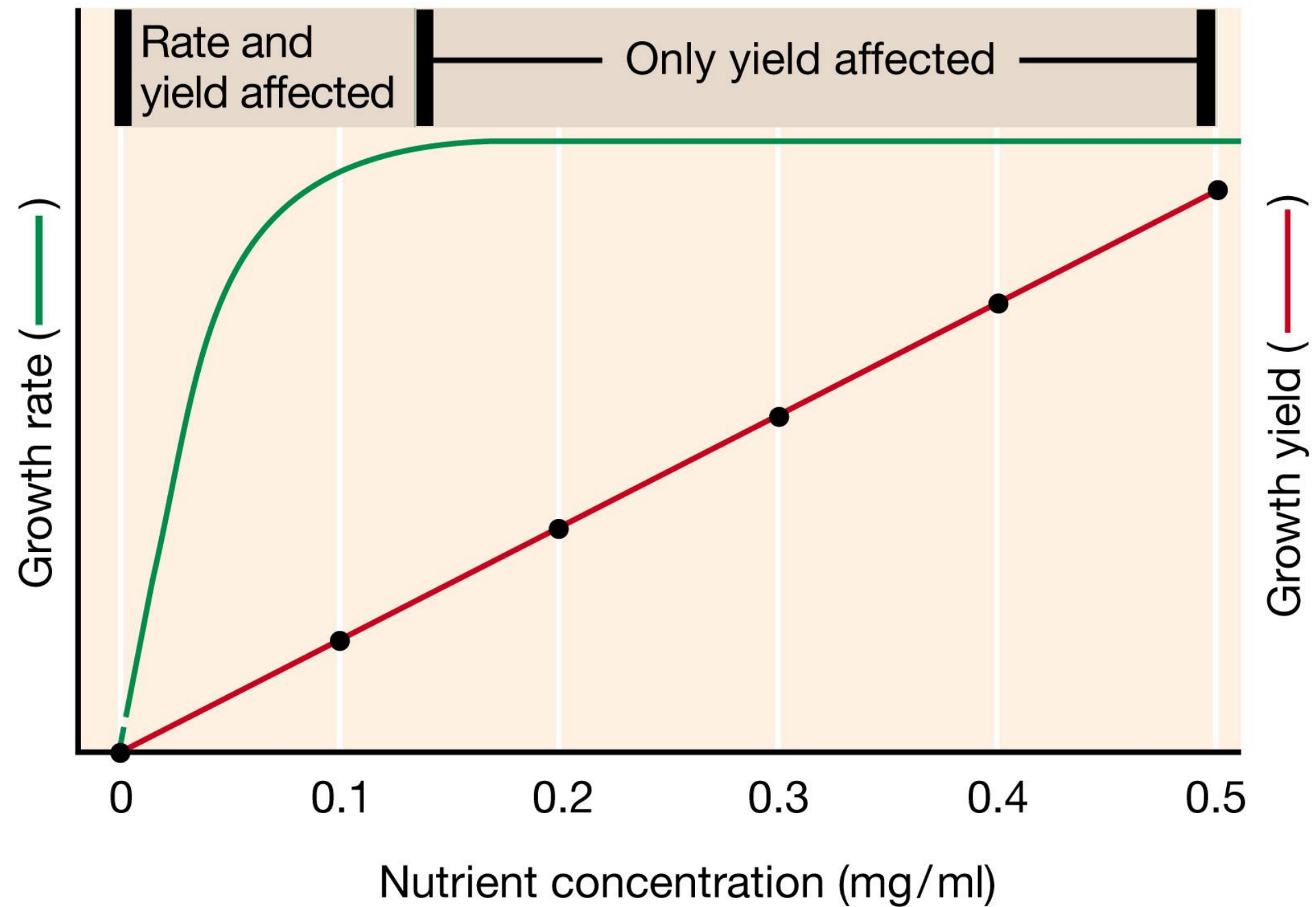
**+ Pha tăng trưởng (exponential phase)**

**+ Pha ổn định (stationary phase)**

**+ Pha suy vong (death phase)**

**- Chất dinh dưỡng ảnh hưởng đồng thời đến tốc độ tăng trưởng và hiệu suất tăng trưởng (mật độ tế bào, sinh khối) ở nồng độ thấp; chỉ ảnh hưởng đến hiệu suất tăng trưởng ở nồng độ đủ cao.**



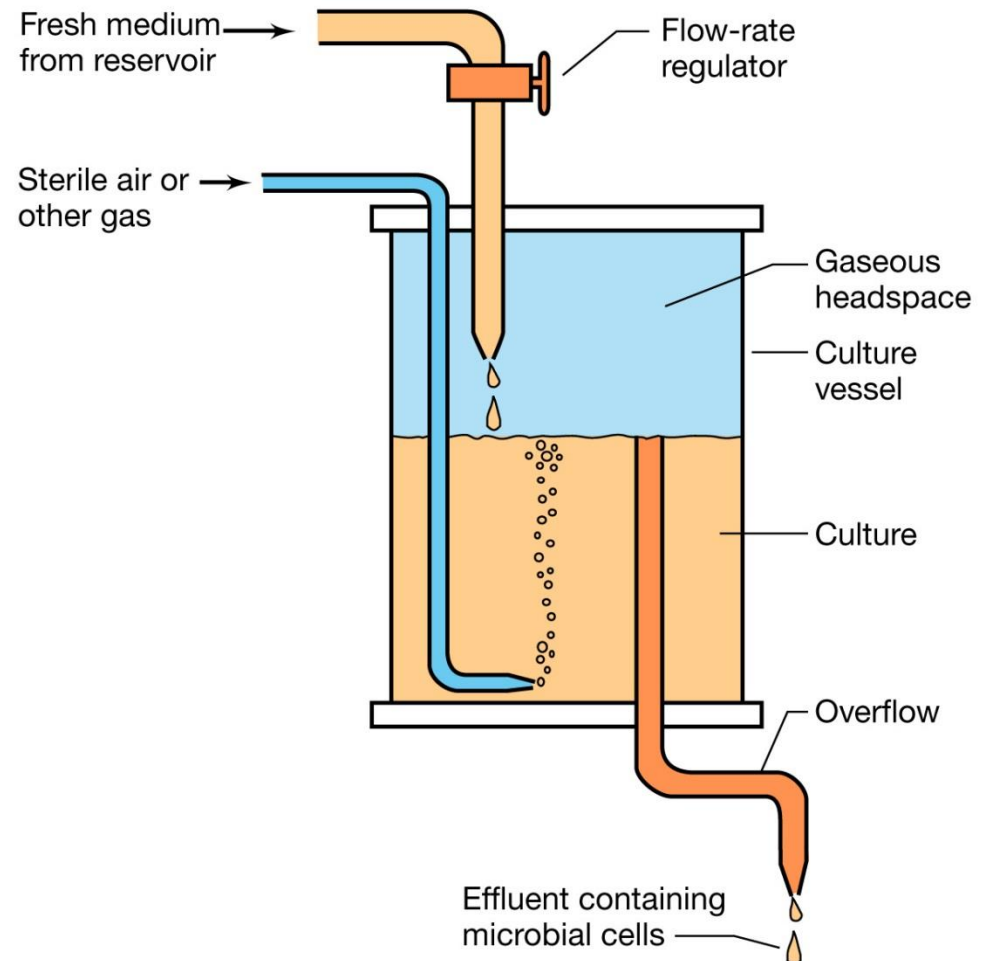


# Nuôi cấy liên tục

- Nuôi cấy liên tục, pha tăng trưởng được duy trì bằng cách bổ sung liên tục nguồn dinh dưỡng vào bình nuôi cấy và một lượng dịch chứa vi sinh vật tương ứng được lấy ra.
- Nồng độ tế bào trong lên men phụ thuộc vào tốc độ nạp nguyên liệu.

# Đặc tính tăng trưởng của quần thể vi sinh vật trong nuôi cấy liên tục

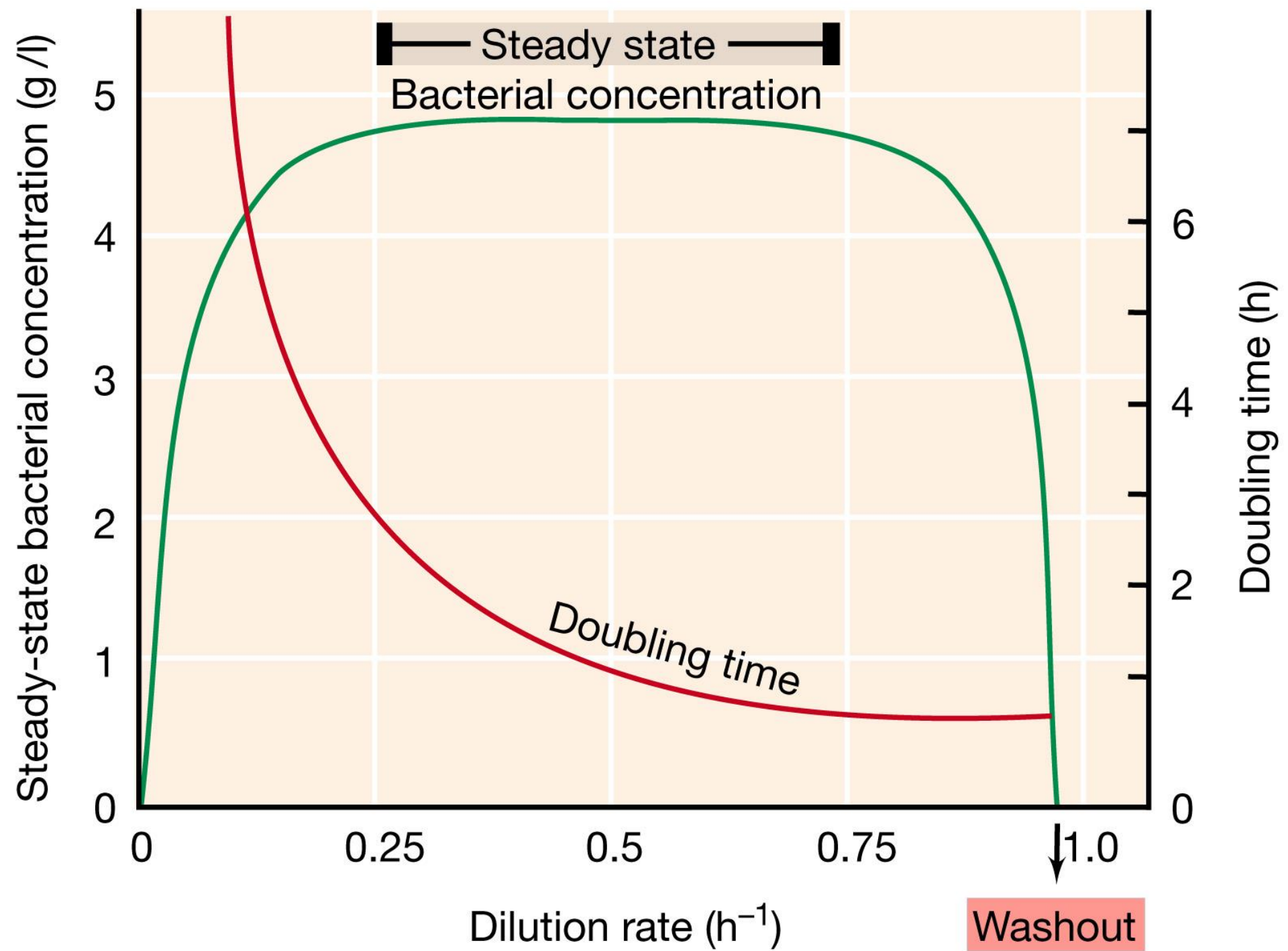
- Hệ ổn hóa (chemostat)
- Tốc độ pha loãng: thời gian cần để bổ sung thay mới 100% môi trường.
- Đặc điểm: pha tăng trưởng kéo dài; ở trạng thái ổn định nồng độ của chất dinh dưỡng giới hạn và số lượng tế bào không thay đổi theo thời gian.

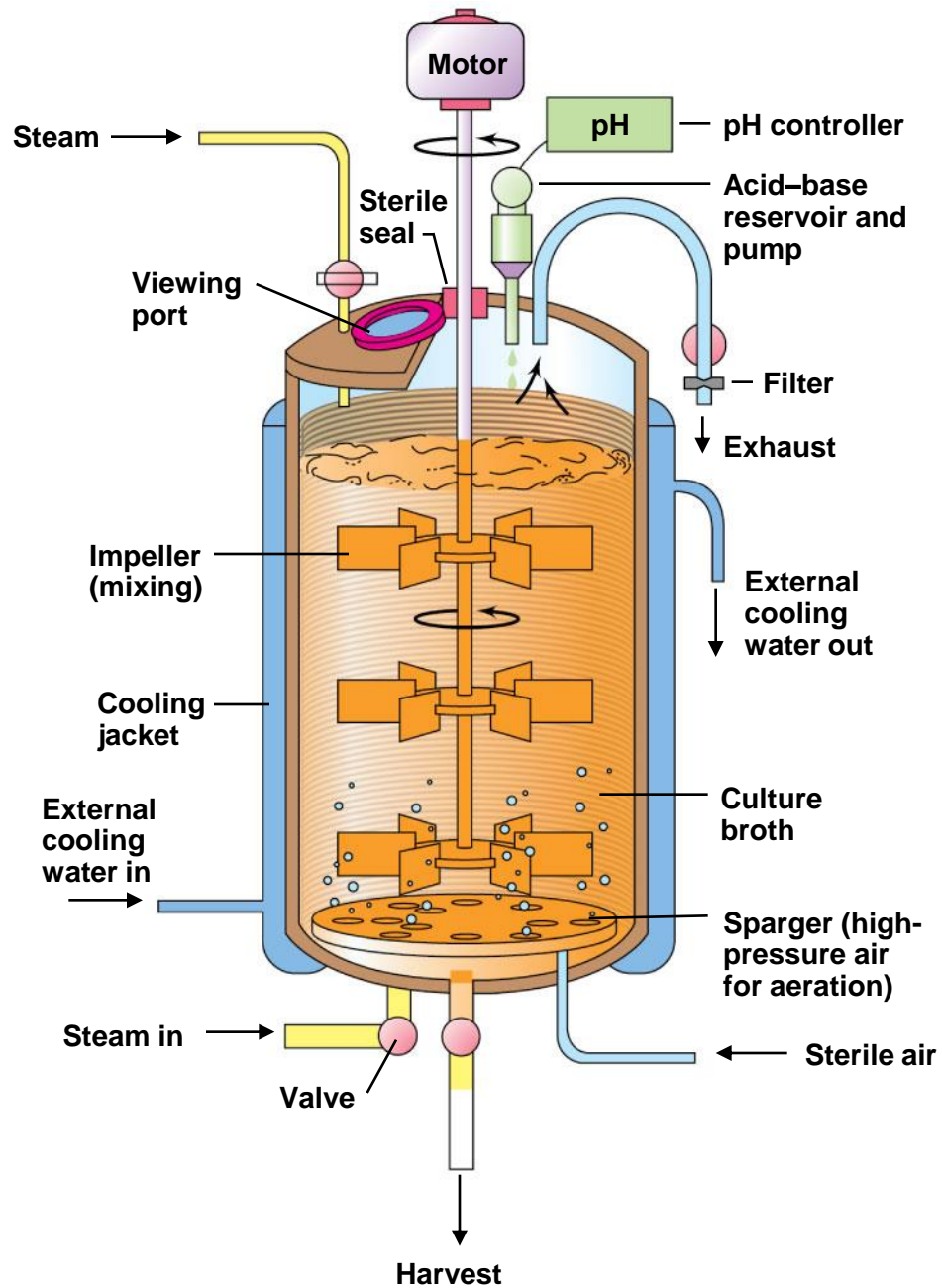




# **Ảnh hưởng của chất dinh dưỡng lên sự tăng trưởng của quần thể vi sinh vật trong nuôi cấy liên tục**

- Ảnh hưởng đến tốc độ tăng trưởng (growth rate):
  - + Tốc độ tăng trưởng thay đổi theo tốc độ pha loãng.
  - + Khi lượng chất dinh dưỡng được thu nhận vào tế bào không đáp ứng được nhu cầu tăng trưởng của tế bào .
- Ảnh hưởng đến năng suất tăng trưởng (growth yield):
  - + Năng suất tăng trưởng thay đổi theo nồng độ chất dinh dưỡng giới hạn.
  - + Nồng độ chất dinh dưỡng thấp làm giảm tổng sinh khối của quần thể.
- 1 mole ATP từ dị hóa tạo ra 9 – 10g sinh khối khô của tế bào.





(b)

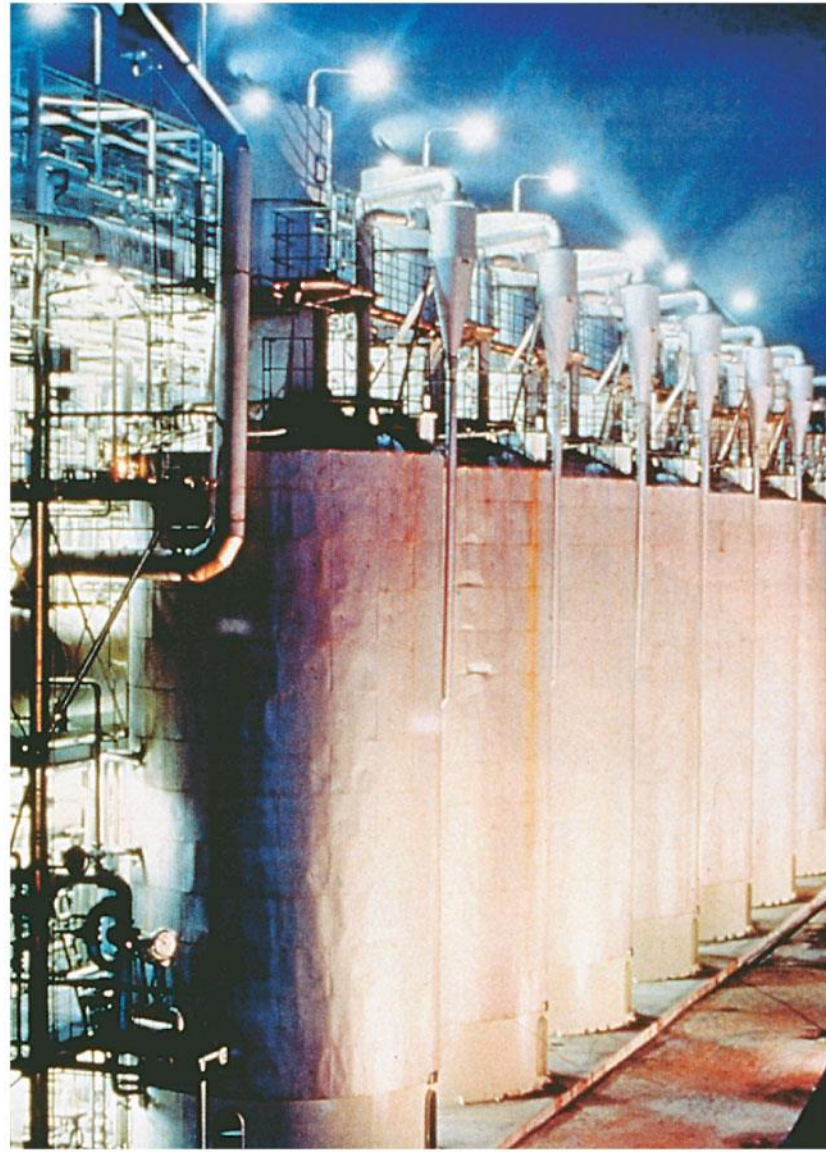






**(a)**

**Elmer L. Gaden, Jr.**



**(b)**

**Elmer L. Gaden, Jr.**

# Phương pháp thu hồi sản phẩm mục tiêu

- Phương pháp tách tế bào
  - + Lắng tủa
  - + Ly tâm
  - + Lọc
- Phương pháp phá màng tế bào
- Xử lý dịch sau nuôi cấy.

# Các sản phẩm chuyển hoá sơ cấp

## ➤ Sản phẩm chứa ethanol

- Bia
- Rượu
- Rượu táo (cider)

## ➤ Bột ngọt

## ➤ Acid amin

## ➤ Acid hữu cơ (citric, lactic...)

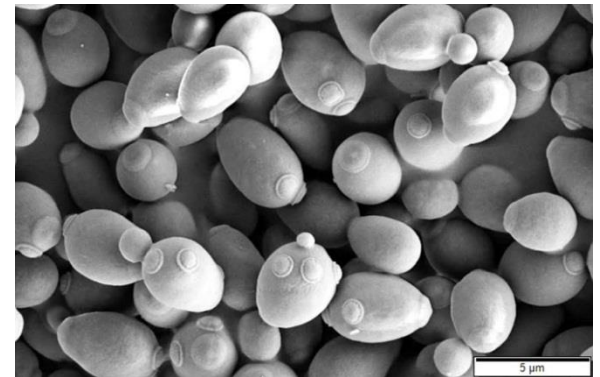
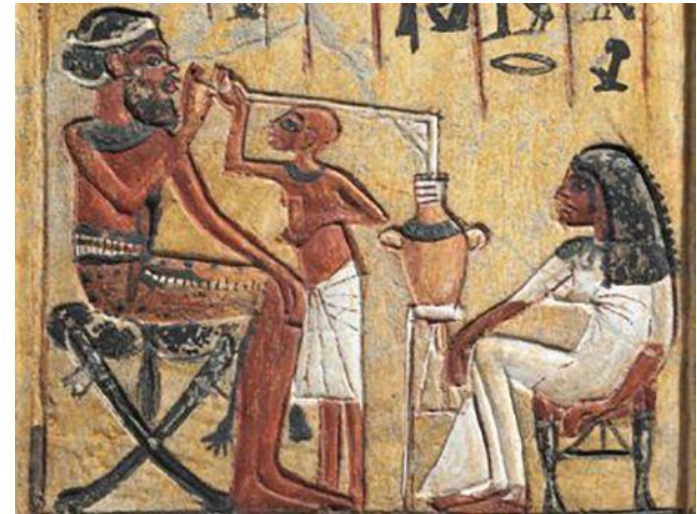


# Bia



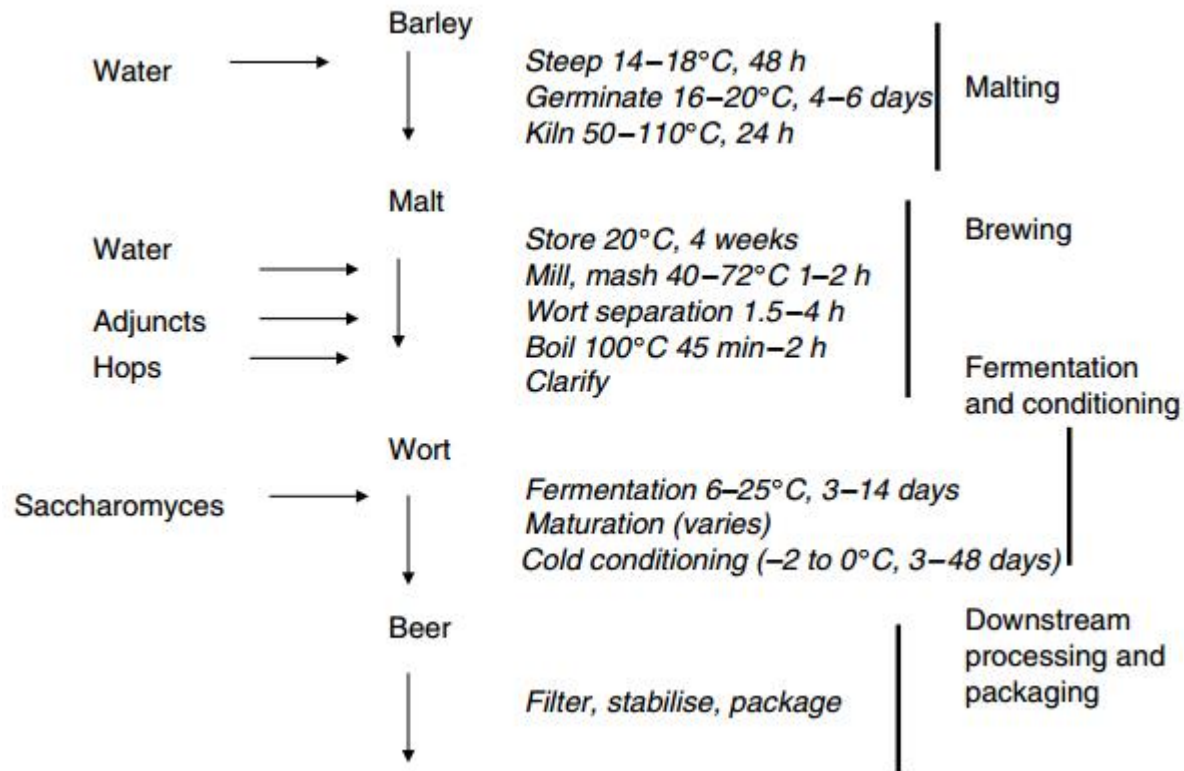
- Vi sinh vật: *Saccharomyces cerevisiae*
- Thành phần: mạch nha (lúa mạch), nước, hoa bia và nấm men.
- Con người sản xuất bia 7000 trước công nguyên ở thời Ai Cập cổ và Lưỡng Hà.
- Cồn có trong bia 3,9 - 6%, alcohol by volume (ABV)

Nấm men *Saccharomyces* phát triển trên môi trường đường lên men kị khí tạo ethanol.





- Các giai đoạn sản xuất bia

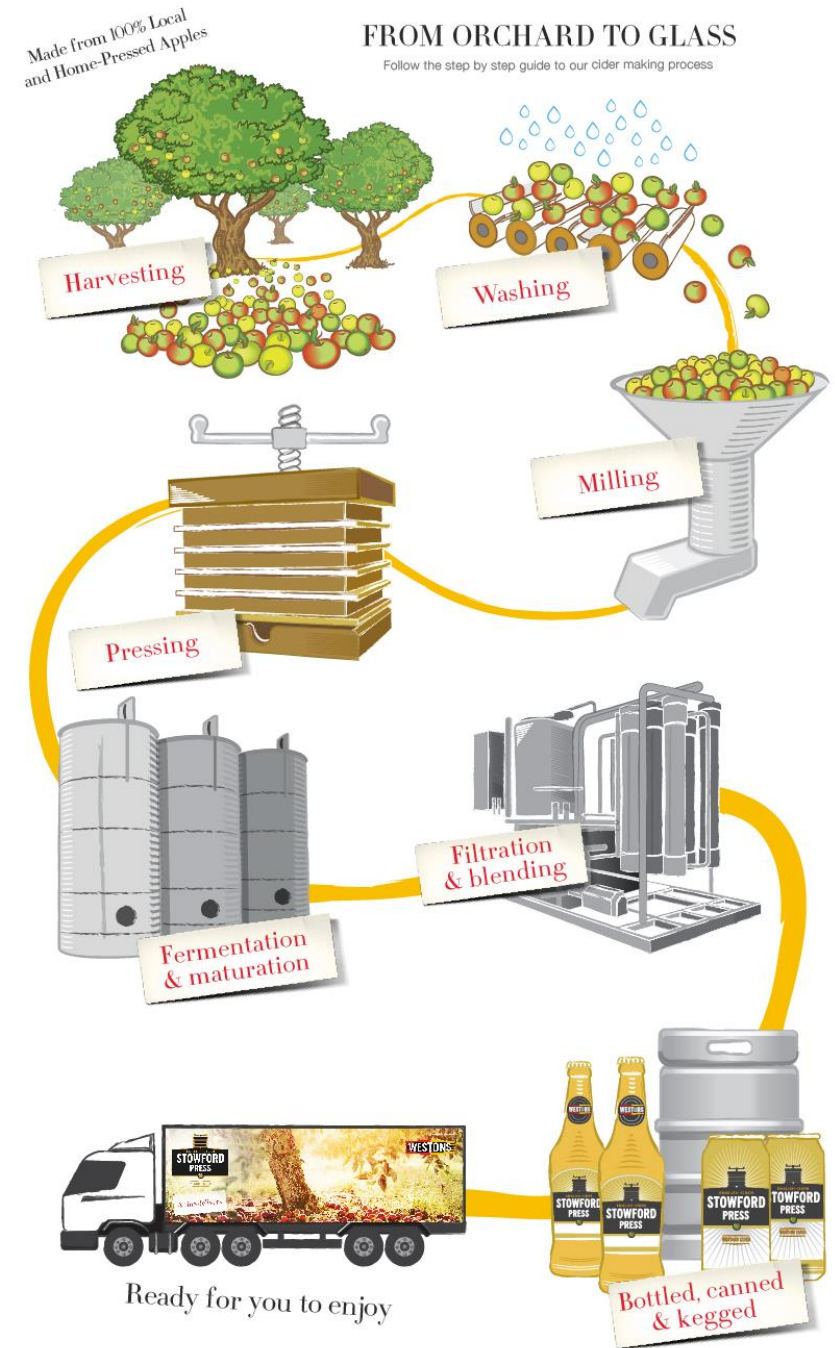


# Rượu táo (Cider)

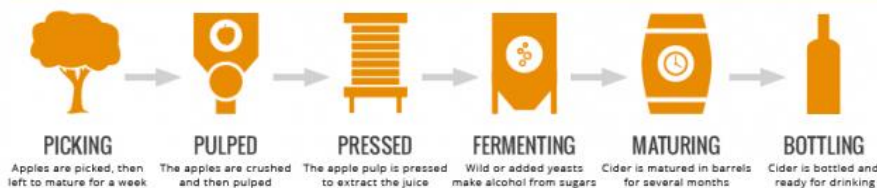
- Vi sinh vật: *Saccharomyces bayanus*
- Nước uống lên men làm từ trái cây, thường là táo (chứa nhiều tannin).
- Độ cồn 1,2% - 8,5% ABV.
- Quá trình lên men ở 4–16°C.



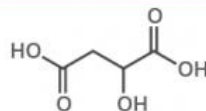
- Quy trình sản xuất nước táo



# THE CHEMISTRY OF CIDER



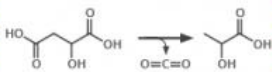
## FRUIT ACIDS



MALIC ACID

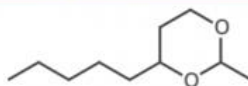
The main acid present in apples is malic acid. During malo-lactic fermentation, this malic acid is converted into lactic acid, and carbon dioxide gas is also produced. This rounds the flavour and reduces the acidity of the cider.

In some cider manufacture, this fermentation is often discouraged. Malic acid can also be added after fermentation to increase acidity.



MALO-LACTIC FERMENTATION

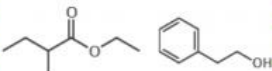
## AROMA CHEMICALS



2-METHYL-4-PENTYL-1,3-DIOXANE

Many compounds contribute to the aroma of cider. 2-methyl-4-pentyl-1,3-dioxane is the most odour active compound, and is generated when acetaldehyde from fermentation reacts with 1,3-octanediol, an alcohol found naturally in apples.

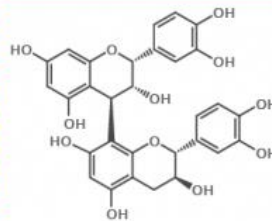
Other contributing compounds include ethyl 2-methylbutanoate, which has a fruity aroma, and 2-phenylethanol, which has a floral aroma.



ETHYL 2-METHYLBUTANOATE (L) & 2-PHENYLETHANOL (R)



## TANNINS

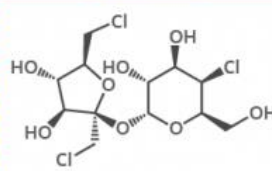


PROCYANIDIN B2

Tannins are naturally occurring polyphenol compounds, well known for their presence in wine, but also found in cider apples. They add an astringency and bitterness to the cider.

Many mainstream ciders have relatively low tannin levels, but more traditional ciders will contain more. Different types of cider apples will contain different levels of tannins.

## SWEETENERS



SUCRALOSE (ARTIFICIAL SWEETENER)

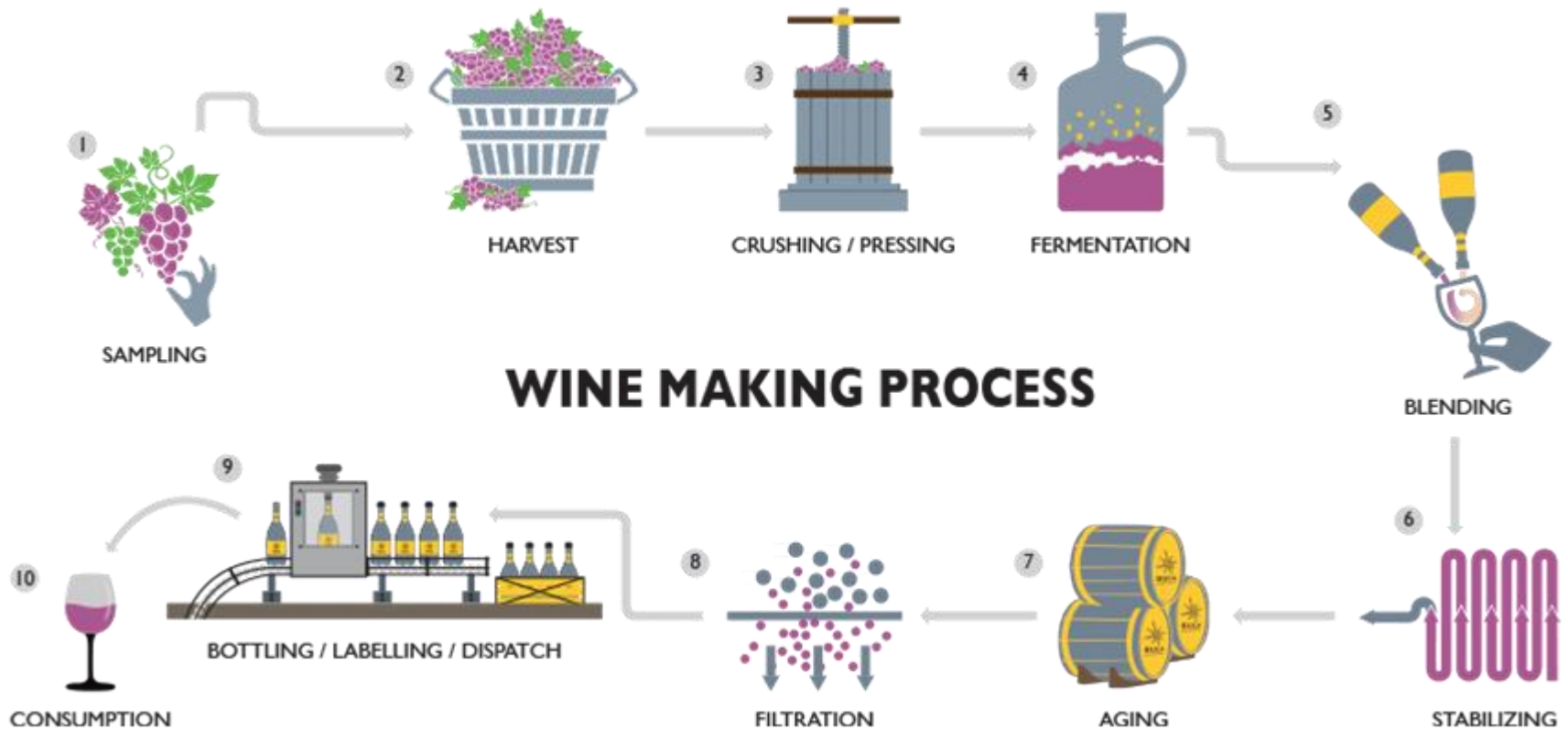
All of the sugars contained within apples are fermentable, so ciders are naturally dry if the fermentation goes to completion. They can, however, be 'back-sweetened' to produce a sweeter tasting cider.

Sugar can be used for this, but it can kick-start fermentation again. Some ciders get around this problem by using artificial sweeteners, which are non-fermentable; however, some of these, such as saccharine, leave an aftertaste.





# Rượu vang





## KOREAN SOJU CHUM CHURUM



Brandy



Rum



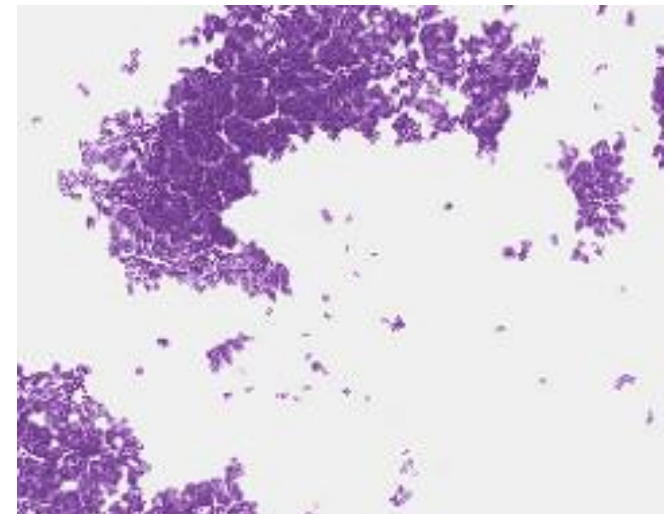
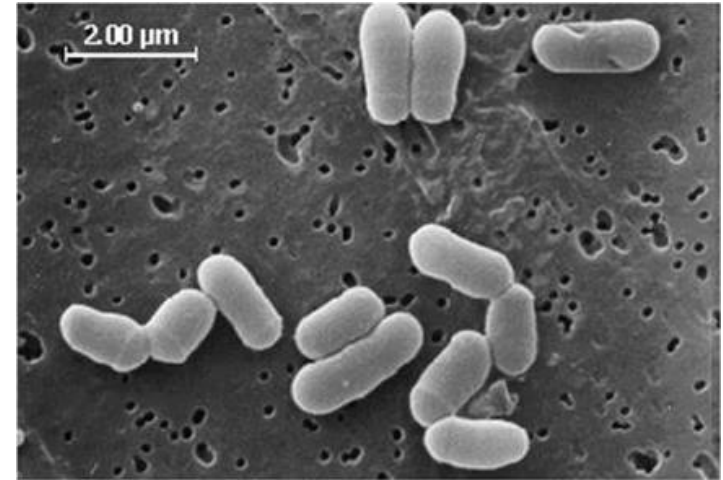
# Bột ngọt

- Chất điều vị Monosodium glutamate (MSG)
- Phương pháp:
  - (1) Thủy phân protein thực vật với acid hydrochloric để phá vỡ các liên kết peptide (1909 - 1962)
  - (2) Tổng hợp hóa học trực tiếp từ acrylonitrile (1962 - 1973)
  - (3) Lên men vi khuẩn *Corynebacterium glutamicum*



# *Corynebacterium glutamicum*

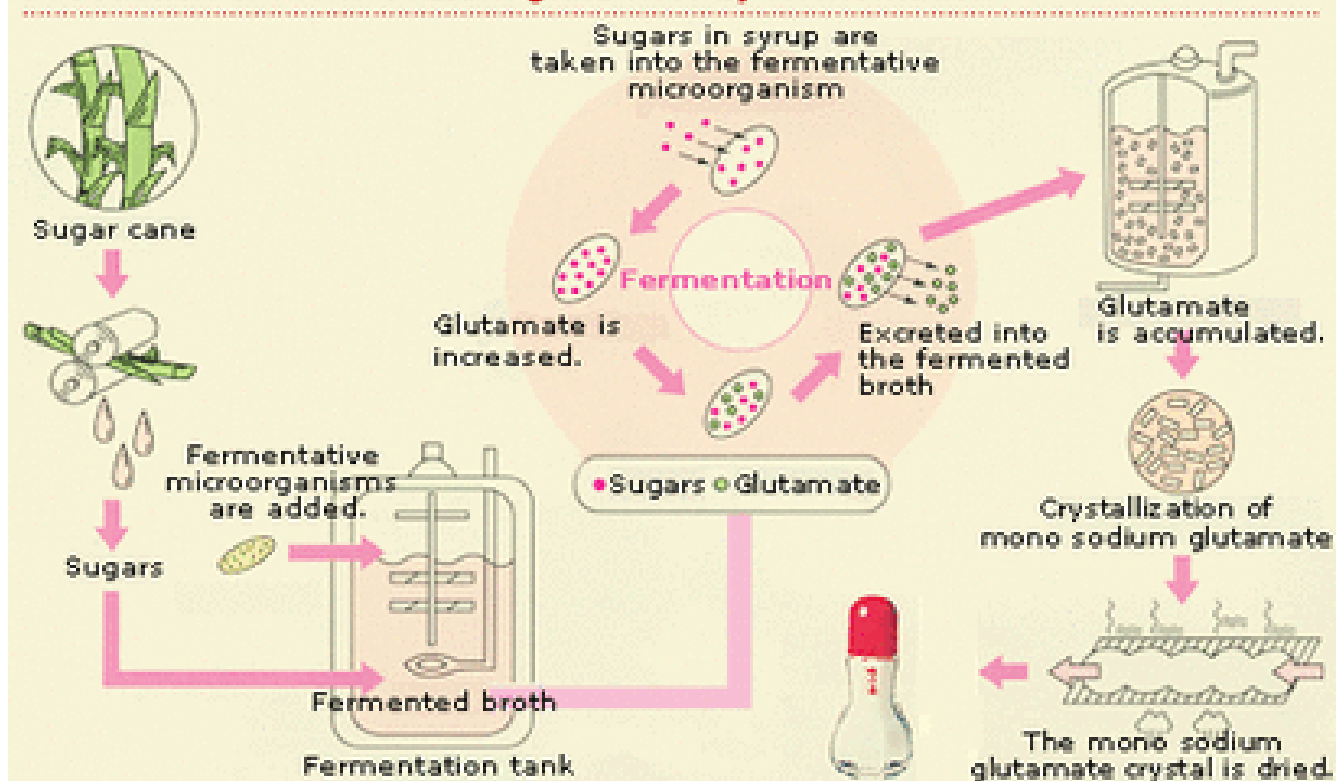
- Vi khuẩn hình que nón, hiếu khí, không tạo bào tử.
- Gram dương.
- Sử dụng để sản xuất L-glutamate trong công nghiệp.
- Chủng đột biến có khả năng tạo ra các acid amin khác.





# Quy trình sản xuất

## Production of mono sodium glutamate by fermentation



# Enzyme

- Exoenzyme – Enzyme ngoại bào
  - Enzyme được tiết ra môi trường nuôi cấy thay vì ở bên trong tế bào.
  - Có khả năng phân huỷ các hợp chất polymer không tan như cellulose, protein và tinh bột.
- Enzyme sử dụng như các chất xúc tác công nghiệp.
  - + Sản xuất chỉ một đồng phân.
  - + Độ đặc hiệu bề mặt cao.

# Enzym

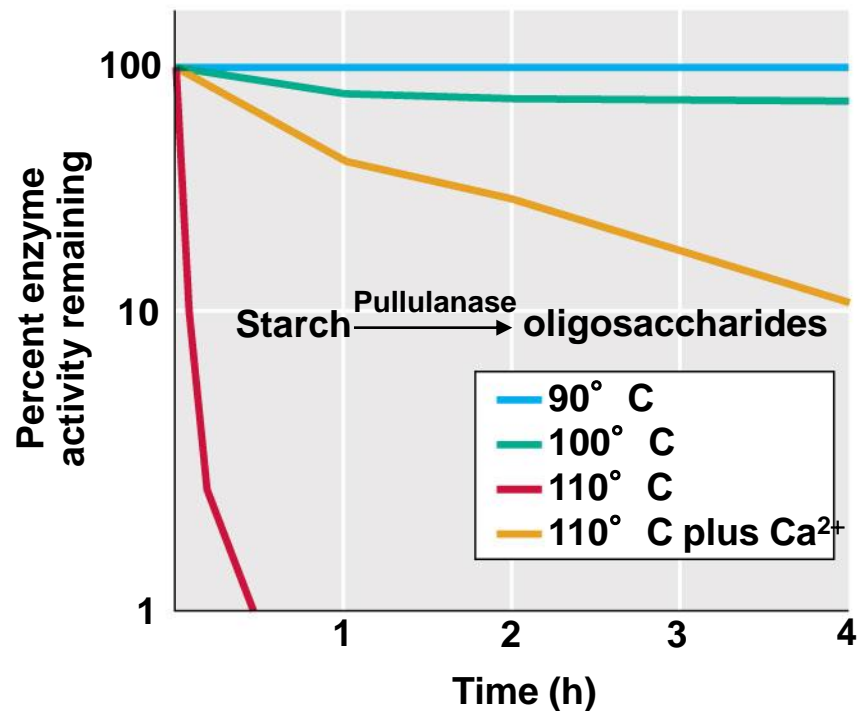
| Loài nấm                           | Enzym                 | Ứng dụng              |
|------------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| <i>S. cerevisiae</i>               | Alcohol dehydrogenase | Sàng lọc ethanol      |
| <i>S. cerevisiae</i>               | Invertase             | Bánh kẹo              |
| <i>Kluyveromyces lactis</i>        | Lactase               | Công nghiệp sữa       |
| <i>Aspergillus niger</i>           | beta-glucanase        | Đường hóa             |
| <i>Aspergillus oryzae</i>          | Protease              | Làm mềm thịt          |
| <i>A. oryzae</i>                   | $\alpha$ -amylase     | Công nghiệp thực phẩm |
| <i>A. niger</i> + <i>A. oryzae</i> | Lipase                | Công nghiệp sữa       |
| <i>Aspergillus</i>                 | Pectinase             | Làm trong nước ép     |
| <i>Trichoderma viride</i>          | Cellulase             | Thực phẩm mất nước    |
| <i>Mucor miehei</i>                | Rennin                | Sản xuất phô mai      |

Figure 15.10



(a)

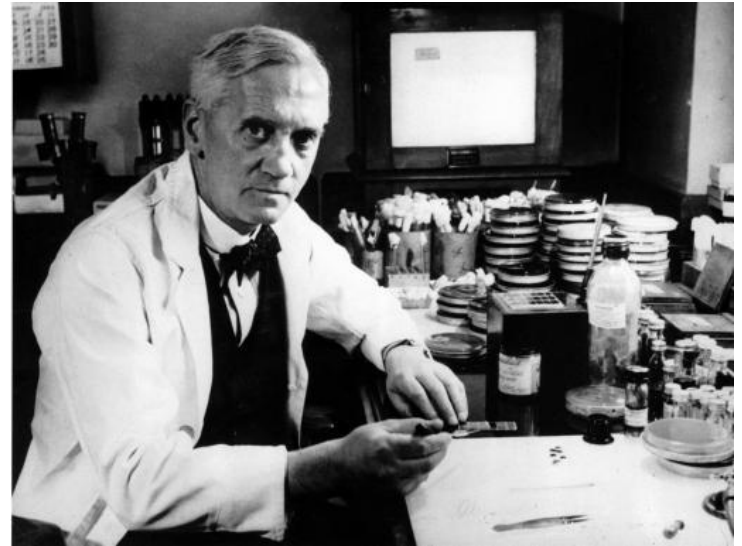
© 2012 Pearson Education, Inc.



(b)

# Kháng sinh

- Alexander Fleming khám phá penicillin từ *Penicillium chrysogenum* (1928).



# Vi sinh vật tạo kháng sinh

- Nấm mốc

Ví dụ: *Acremonium chrysogenum* sản xuất cephalosporin, *Pencillum* sản xuất Penicillin.

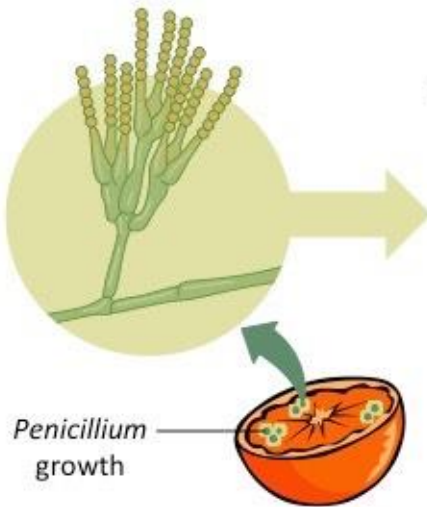
- Xạ khuẩn

Ví dụ: *Streptomyces ariseus* sản xuất Streptomycin.

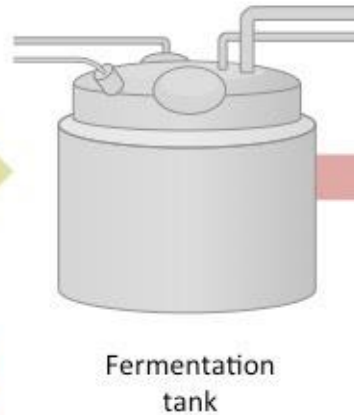
- Vi khuẩn

Ví dụ: *Micromonospora purpurea* sản xuất Gentamicin.

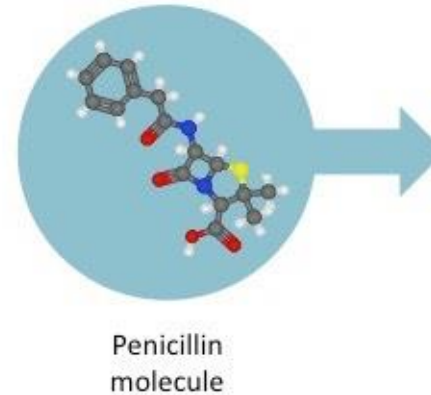
- 1 *Penicillium* mold produces the antibiotic penicillin



- 2 Scientists grow mold in deep batch fermenters by adding sugar and other key ingredients



- 3 Scientists separate the penicillin from the mold



- 4 Penicillin is purified for use as an antibiotic medicine



# Phân loại kháng sinh

- Chức năng sinh học.
- Cấu trúc hoá học.
- Phổ tác động



# Chức năng sinh học

- Tác dụng vách và màng tế bào vi khuẩn.
- Tác dụng lên enzyme.

## Antibiotics, their targets and resistance mechanisms

| Antibiotic classes                     | Target                             | Mode of action                         | Resistance                       |
|--|------------------------------------|--|----------------------------------|
| <b>Cell wall</b>                       |                                    |  |                                  |
| $\beta$ -lactams                       | Penicillin binding proteins (PBPs) | Transpeptidation inhibitor             | $\beta$ -lactamases, mutant PBPs |
| Glycopeptides                          | Lipid II precursor                 | Blocking cell wall synthesis substrate | Variant lipid II                 |
| <b>Translation (Protein synthesis)</b> |                                    |  |                                  |
| Macrolides                             | Ribosome                           | Translation inhibition                 | Target modification              |
| Tetracyclines                          | Ribosome                           | Translation inhibition                 | Drug efflux                      |
| Aminoglycosides                        | Ribosome                           | Translation inhibition                 | Drug modification                |
| Oxazolidinones                         | Ribosome                           | Translation inhibition                 | Target modification              |
| Streptogramins                         | Ribosome                           | Translation inhibition                 | Target modification              |
| <b>Transcription (mRNA synthesis)</b>  |                                    |  |                                  |
| Rifamycins                             | RNA polymerase                     | Transcription inhibition               | Target modification              |

# Cấu trúc hoá học

- $\beta$ -Lactam (Penicillin)
- Glycopeptide (Vancomycin)
- Cyclic lipopeptide (daptomycin)
- Glycylcyclin (tigercycline)
- Oxazolidinon (linezolid)
- Lipiarmycin (fidaxomicin)

# Phổ tác động

- Kháng sinh phổ rộng

Tác dụng được hầu như tất cả các vi khuẩn gây bệnh (Gram dương, gram âm).

- Kháng sinh phổ hẹp

Hoạt tính kháng khuẩn tốt trên một số chủng vi khuẩn nhất định.



## 5 QUESTIONS to Ask Your Doctor Before You Take Antibiotics

- 1 Do I really need antibiotics?** Antibiotics fight bacterial infections, like strep throat, whooping cough and symptomatic bladder infections. But they don't fight viruses—like common colds, flu, or most sore throats and sinus infections. Ask if you have a bacterial infection.
- 2 What are the risks?** Antibiotics can cause diarrhea, vomiting, and more. They can also lead to “antibiotic resistance”—if you use antibiotics when you don't need them, they may not work when you do need them.
- 3 Are there simpler, safer options?** Sometimes all you need is rest and plenty of liquid. You can also ask about antibiotic ointments and drops for conditions like pink eye or swimmer's ear.
- 4 How much do they cost?** Antibiotics are usually not expensive. But if you take them when you don't need them, they may not work for you in the future—and that may cost you a lot of time and money.
- 5 How do I safely take antibiotics?** If your doctor prescribes antibiotics, take them exactly as directed, even if you feel better.

Use these **5 questions** to talk to your doctor about when you need antibiotics—and when you don't.

Antibiotics can help prevent or treat some infections. But if you use them for the wrong reason, they may cause unnecessary harm.

Talk to your doctor to make sure you only use antibiotics for the right reasons—and at the right time.



<http://ConsumerHealthChoices.org/antibiotics>