Archive of SID

مجله علوم دانشگاه تهران
جلد سی‌ام (۱۳۸۳) شماره ۳ (۴۲۳-۴۱۳)

اثر کربوهیدراتهای مختلف در رشد *Saccharopolyspora erythraea* و تولید اریترومایسین

جواد حامدی*[۱]، امیراسماعیل ثقفی‌نیا[۲]، مهسا رستم‌زا[۲]
۱ گروه زیست‌شناسی (بخش میکروبیولوژی)، دانشکده علوم، دانشگاه تهران، تهران، ایران
۲ واحد تحقیق و توسعه، شرکت تولید آنتی‌بیوتیک شفای ساری، تهران، ایران
(دریافت: ۸۲/۷/۲۶ ؛ پذیرش:۸۲/۱۰/۲۲)

چکیده

با توجه به اهمیت ترکیبات محیط کشت در تولید آنتی بیوتیک ها اثر کربوهیدراتهای مختلف گلوکز، مانوز، ریبوز، گالاکتوز، آرابینوز، سوکروز، مالتوز، لاکتوز، دکسترین و نشاسته و ملاس چغندر و نیشکر در تولید اریترومایسین و رشد *Saccharopolyspora erythraea* در محیط کمپلکس دارای آرد سویا و نمک های معدنی به عنوان اجزا اصلی محیط کشت بررسی شد. مدت دوره فرمانتاسیون ۱۱روز ، دور شیکر ۲٤۰ rpm ، درجه حرارت ۳۰ ^{o} C و pH اولیه ۶/۸ بود. روزانه مقدار اریترومایسین ، بیوماس و pH در مایع فرمانتاسیون اندازه گیری شد. نتایج پژوهش نشان داده که تولید اریترومایسین در محیطهای دارای مونوساکاریدها و دی‌ساکاریدهای مطالعه شده کمتر از پلی‌ساکاریدهای مورد بررسی بوده است. بیشترین میزان تولید بیوماس در محیط دارای گلوکز مشاهده شده است. رشد سویه در محیط‌های دارای سوکروز و ملاس چغندر و نیشکر نیز زیاد، ولی کمتر از مقدار به دست آمده در محیط دارای گلوکز بوده است. بیشترین تولید اریترومایسین در محیط دارای دکسترین (۰/۶۶g/l) به دست آمده که ٤/٤برابر آنتی‌بیوتیک به دست آمده در محیط دارای گلوکز بوده است. رشد سویه و تولید اریترومایسین در محیط دارای انواع پنتوز کمتر از محیط دارای هگزوزهای مطالعه شده بوده است. در پایان فرمانتاسیون، میزان کربوهیدرات باقیمانده در محیط دارای گلوکز کمتر از دیگر محیط‌های بررسی شده بوده است. بیشترین کربوهیدرات باقیمانده در محیط های دارای پنتوز به دست آمده است.

واژه‌های کلیدی: *اریترومایسین، ساکاروپلی‌سپورا اریترا، کربوهیدراتها، آنتی‌بیوتیک، دکسترین.*

www.SID.ir

Archive of SID

مقدمه

ماکرولیدها در بین گروههای آنتی‌بیوتیک مهم صنعتی از نظر کمی رتبهٔ دوم و به لحاظ قیمت رتبهٔ سوم را دارد (Omura & Tanaka, 1986). اریترومایسین مهمترین آنتی‌بیوتیک ماکرولیدی بوده و با وجود اینکه بیش از ۵۰ سال از کشف آن توسط McGuire و همکاران (۱۹۵۲) و تولید آن می‌گذرد، هنوز سهم عمده‌ای در بازار مصرف آنتی‌بیوتیک دارد. علل مهم اقبال و توجه پژوهش و صنعت به اریترومایسین و گونهٔ صنعتی مولد آن (*Saccharopolyspora erythraea*) طیف نسبتاً وسیع میکربی، سالم بودن نسبی و امکان تجویز خوراکی که موجب سهولت درمان می‌شود، است. کاربردهای عمده این دارو در درمان عفونتهای تنفسی، پوست و بافتهای نرم و دستگاه تناسلی بوده است (Kirst, 2002). برای غلبه بر محدودیت‌ها و نواقص اریترومایسین، پژوهشهای متعددی انجام شده که حاصل آنها عرضه اریترومایسین‌های نسل دوم شامل آزیترومایسین، کلاریترومایسین، روکسی‌ترومایسین و دیریترومایسین و اریترومایسین‌های نسل سوم از جمله تلیترومایسین به بازار بوده است (Schonfeld & Kirst, 2002). مشاهده ویژگیهای دیگر غیر آنتی‌بیوتیکی در اریترومایسین یا مشتقات آن موجب افزایش احتمالی کاربرد درمانی این ترکیبات به عنوان دارو یا مادهٔ اولیهٔ داروها شده است. از جملهٔ این ویژگیها می‌توان به خواص ضد انگلی در مگالومایسین(Volchegursky, *et al.,* 2000) ، خاصیت شبهٔ هورمونی موتیلین در اریترومایسین و موتیلیدها(Itoh & Omura, 1984; Depoortere, 1990) ، تقلید هورمون انسولین و کاهش گلوکز خون (Ueno, 2000) و اثر ضد التهابی ماکرولیدها و اثر بر سیتوکین‌ها و تنظیم کننده‌های التهاب (Khan, *et al.,* 1999; Ianaro, *et al.,* 2000; Labro, 1988) اشاره کرد. این مشاهدات امیدوار کننده، لزوم برنامه‌ریزی و سرمایه‌گذاری بیشتر برای تولید ماکرولیدها و بهینه‌سازی فرایند تولید آنها را بیشتر کرده است.

بهینه سازی شرایط محیطی تولید آنتی‌بیوتیک یکی از روشهای کارامد برای افزایش تولید محصول و موضوع پژوهشهای متعددی بوده است. تولید آنتی‌بیوتیک‌ها مانند سایر متابولیت‌های ثانویه با مکانیسم‌های دقیق تنظیم می‌شود. اگر چه جزئیات این مکانیسم‌ها کاملاً روشن نشده است ولی حذف مواد مهار کننده و/ یا تولید مواد القا کننده برای سنتز آنتی‌بیوتیک ضروری است(Demain & Martin, 1980) . برای درک عوامل مؤثر بر تولید اریترومایسین پژوهشهای متعددی انجام و نکات متعددی از چگونگی کنترل تولید این آنتی‌بیوتیک روشن شده است. از جمله اثر دما (Kuznetsov, 1985)، pH (Abou-zeid, 1970)، منابع نیتروژن (Potvin & Peringer, 1994 a,b)، اکسیژن (Clarck, *et al*., 1995; Haydarian, *et al.,* 1996)، هوادهی و نیروی برشی(Shear force) (Haydarian, *et al*., 1997)، اریترومایسین تولید شده

www.SID.ir

Archive of SID

(Listvinova *et al.,* 1983, a and b) بررسی و شرایط مناسب تولید گزارش شده است. منابع کربن نیز یکی از اجزاء اصلی محیط کشت بوده و می‌تواند به عنوان مهارکننده و یا القا کننده نقش زیادی در تنظیم بیوسنتز آنتی‌بیوتیک داشته باشد(Katz & Donadio, 1995). گلوکز و منابع کربنی که بسرعت تجزیه می‌شود در تولید آنتی بیوتیک اثر منفی دارند. Escalante و همکاران (۱۹۹۳) مشاهده کردند که افزودن گلوکز به محیط کشت موجب تحریک رشد شده و در همین حال تولید اریترومایسین شدیداً کاهش یافته است. افزودن ۲-دئوکسی گلوکز (یک مشتق غیر قابل تجزیهٔ گلوکز) نیز تولید اریترومایسین را متوقف می‌کند. وجود پروپانول در محیط کشت با افزایش پیش‌سازهای اریترومایسین موجب افزایش تولید این آنتی‌بیوتیک می‌شود (Raczynska-Bojanowska *et al.*, 1970; Potvin & Peringer, 1993). Mirjalili و همکاران (۱۹۹۹) اثر مثبت افزودن روغن کلزا به محیط کشت تولید اریترومایسین را نشان دادند. حامدی و ملک‌زاده (۱۳۸۱) و Hamedi و همکاران (۲۰۰۲) روغنهای مختلف کلزا، پنبه دانه، گردو، کوسه ماهی، زیتون و هستهٔ آلبالو را به محیط کشت تولید اریترومایسین افزوده و نشان دادند که در محیط دارای روغن هستهٔ آلبالو بیشترین تولید اریترومایسین به دست می‌آید. با توجه به محدود بودن تحقیقات منتشر شده در مورد مقایسه اثر منابع کربن در تولید اریترومایسین، در این پژوهش اثر کربوهیدراتهای مهم در رشد *Saccharopolyspora erythraea* و تولید این آنتی‌بیوتیک بررسی شده است.

مواد و روش‌کار

سویه‌های باکتریایی و دیگر شرایط آزمایش مانند قبل (حامدی و ملک‌زاده، ۱۳۸۱ ; Hamedi *et al.,* 2002)، بوده ولی در این پژوهش محیط تولید اریترومایسین حاوی غلظت ۷۰g/l انواع منابع کربن شامل کربوهیدراتهای گلوکز، مانوز، ریبوز، گالاکتوز، آرابینوز، سوکروز، مالتوز، لاکتوز، دکسترین و نشاسته بوده است. در مورد ملاس چغندر و نیشکر نیز غلظت به گونه‌ای انتخاب شده که محیط دارای ۷۰g/l قند باشد. هر کشت ۳ بار تکرار شده و در هر کشت ۳ فلاسک به کار رفته است. نتایج ارائه شده حاصل میانگین ۹ تکرار پس از آنالیز واریانس یک طرفه است.

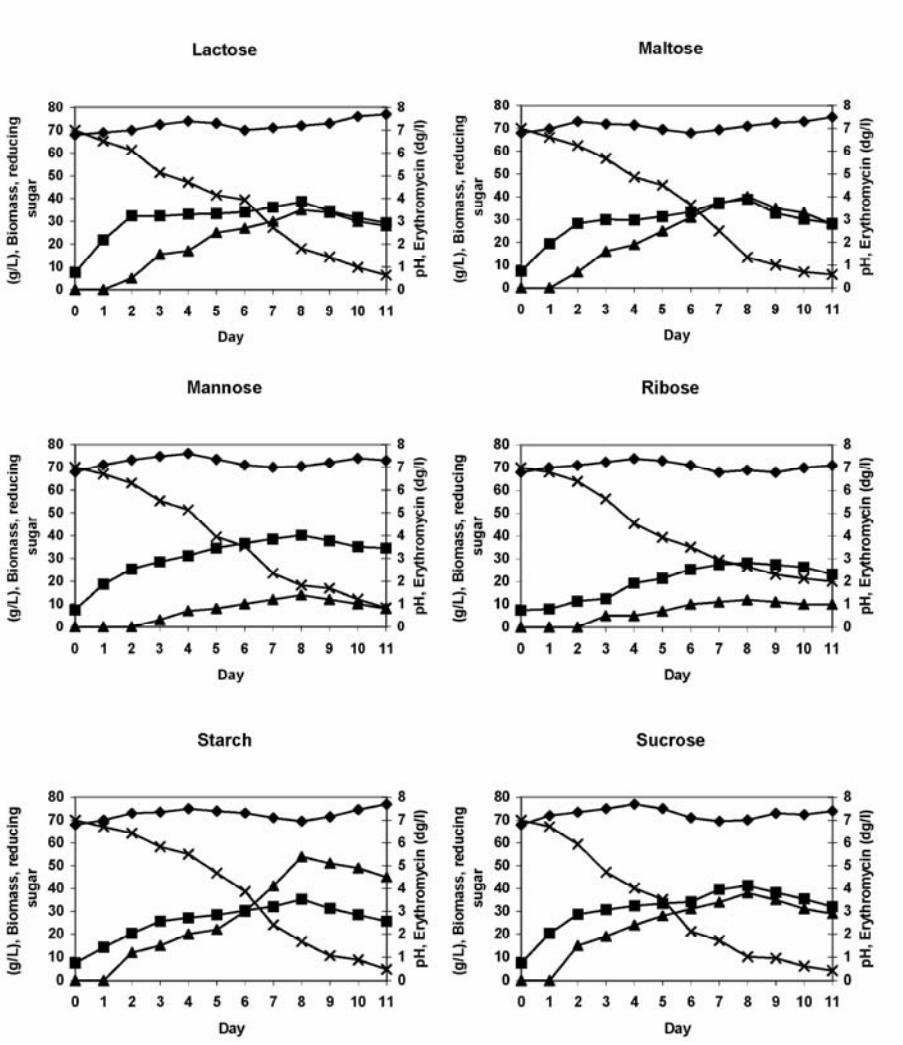
نتایج و بحث

در این پژوهش به محیط تولید اریترومایسین منابع کربن مختلف اضافه شده است. با در نظر گرفتن طولانی بودن دورهٔ انکوباسیون (۱۱ روز) و با استفاده از نتایج آزمایشهای اولیه انجام

www.SID.ir

Archive of SID

شده، برای جلوگیری از کمبود منابع کربن در روزهای پایانی فرایند غلظت منابع کربن g/l ۷۰ انتخاب شد. با این غلظت مقدار ناچیزی از گلوکز (۲/۴g/l)، که سهل‌الهضم‌ترین کربوهیدرات آزمایش شده، در انتهای فرایند باقی مانده است. همانگونه که در شکل (۱) مشاهده می‌شود مقدار قند باقیمانده در دیگر موارد متفاوت، ولی بیشتر از گلوکز بوده است.



شکل ۱

www.SID.ir

Archive of SID

اثر منابع کربن در رشد *Saccharopolyspora erythraea* NUR001

همانگونه که در شکل (۱) مشاهده می‌شود رشد *Saccharopolyspora erythraea* NUR001 در محیط دارای گلوکز بیش از دیگر محیط‌های مورد مطالعه بوده و در روز هشتم غلظت بیوماس در این محیط۵۳/۱g/l بوده است. به طور کلی گلوکز منبع کربن خوبی برای رشد اغلب اکتینومایست‌های مولد آنتی‌بیوتیک است. البته مواردی نیز شناخته شده که رشد اکتینومایست در حضور گلوکز انجام نشده است. مثلاً *Streptomyces clavuligerus* احتمالاً به دلیل فقدان سیستم انتقال قادر به مصرف گلوکز نیست(Demain, 1989). همچنین همین محقق گزارش کرده که در صورت کشت *Streptomyces niveus* در محیط دارای گلوکز و سیترات، منبع کربن دوم برای رشد انتخاب می‌شود و پس از اتمام سیترات تولید نوبیوسین به هزینهٔ گلوکز انجام می‌شود(Demain, 1989). همانگونه که در شکل (۱) مشاهده می‌شود تولید بیوماس در محیط دارای سوکروز دومین رتبه را در بین منابع کربن بررسی شده داشته است. در محیطهای دارای ملاس چغندر (۴۳/۱g/l) و نیشکر (۴۲/۸g/l) نیز تولید بیوماس زیاد بوده است. در این منابع کربن نیز سوکروز کربوهیدرات اصلی ماده را تشکیل می‌دهد . از سوی دیگر ملاس چغندر حاوی غلظت قند بیشتری نسبت به ملاس نیشکر است (Oura, 1983).

اگر میزان تولید بیوماس در قندهای ۵ و ۶ کربنی مقایسه شود، می‌توان دریافت که رشد *S. erythraea* NUR001 و تولید بیوماس در محیطهای دارای قندهای ۵-کربنی ریبوز و آرابینوز کمتر از قندهای ۶-کربنی گلوکز، مانوز و گالاکتوز است. میزان تولید بیوماس در محیط دارای آرابینوز ۲۶/۵g/l و در محیط دارای ریبوز ۲۸/۲g/l بوده، که به ترتیب کمترین مقدار بیوماس حاصل در بین محیط‌های مطالعه شده بوده است. به طور کلی سرعت مصرف قندهای پنتوز در باکتریها کمتر از قندهای هگزوز است (Moat, *et al.*, 2002) و همه باکتریها قادر به مصرف قندهای ۵-کربنی نیستند.

میزان تولید بیوماس در محیط‌های دارای پلی‌ساکاریدهای نشاسته و دکسترین وبه ترتیب ۳۵/۳g/l و ۳۷/۳۷g/l بوده است که رتبه های سوم و چهارم را از نظر میزان تولید بیوماس در بین منابع کربن مطالعه شده تشکیل می‌دهند.

اثر منابع کربن در تولید اریترومایسین توسط *Saccharopolyspora erythraea* NUR001

نتایج به دست آمده از بررسی اثر منابع کربن مختلف در شکل (۱) نشان داده شده است. همانگونه که مشاهده می شود بیشترین تولید اریترومایسین در محیط دارای دکسترین به عنوان منبع اصلی کربن به دست آمده (۰/۶۶g/l) و تولید آنتی‌بیوتیک در این محیط ۴/۴ برابر

www.SID.ir

Archive of SID

بیشتر از مقدار به دست آمده در محیط دارای گلوکز (۰/۱۵g/l) است. اگرچه گلوکز منبع کربن خوبی برای رشد اغلب اکتینومایست‌های مولد آنتی‌بیوتیک می‌باشد، ولی در اغلب موارد مهارکننده محصول نیز هست. این وضعیت مشابه با آنچه که در مورد اپرون لاکتوز در *Escherichia coli* دیده شده، بوده و تنظیم کاتابولیک کربن برای تشکیل متابولیت ثانوی نامیده می‌شود. گلوکز تنها منبع کربنی نیست که چنین اثری بر تولید آنتی‌بیوتیک‌ها دارد، گلیسرول و سیترات نیز به ترتیب تولید سیکلوسرین و نوبیوسین را متوقف می‌کند، ولی مکانیسم عمل آنها با گلوکز متفاوت است (Omura and Tanaka, 1986). در این پژوهش نیز استفاده از گلوکز یا گالاکتوز نیز موجب کاهش تولید اریترومایسین در مقایسه با کربوهیدرات‌های پیچیده‌تر شده است. در همین رابطه Bermudez و همکاران (۱۹۹۸) نشان داده‌اند که تولید آنزیم ایزو سیترات دهیدروژناز در *S. erythraea* در محیط دارای گلوکز افزایش یافته، ولی تولید متیل مالونیل کوآنزیم A موتاز در این شرایط مهار می‌شود. به همین دلیل این محققین اثر منفی گلوکز بر تولید اریترومایسین را به علت کم شدن ذخایر سوکسینیل کوآنزیم A و یا متیل مالونیل کوآنزیم A در این حالت دانسته‌اند. Launes، و همکاران (۱۹۹۶) نیز نشان داده‌اند که ماکرولید ۱۶ عضوی اسپیرامایسین توسط *Streptomyces ambofaciens* توسط گلوکز و ۲- دئوکسی گلوکز مهار می‌شود. Jonsbu و همکاران (۲۰۰۲) در بررسی اثر منابع کربن در مورفولوژی *Streptomyces noursei* و تولید نیستاتین مشاهده کردند که وجود گلوکز در محیط کشت موجب کاهش تولید آنتی‌بیوتیک می‌شود. Escalante و همکاران (۱۹۹۲) نیز مشاهده کرده‌اند که افزودن گلوکز و زایلوز (۴۰g/l) اثر منفی زیادی در تولید دارد، ولی غلظت‌های مشابه فروکتوز، مانوز، مالتوز و نشاسته چنین اثری نداشته است. اثر منفی گلوکز فقط در فاز لگاریتمی رشد مشاهده شده است. همانگونه که در شکل (۱) مشاهده می‌شود میزان اریترومایسین تولید شده در محیط دارای قند ۶ کربنی گالاکتوز نیز مانند گلوکز کم بوده است (۰/۱۳g/l). مقایسه میزان تولید اریترومایسین در قندهای پنتوز و هگزوز نشان می‌دهد علاوه بر میزان تولید کمتر بیوماس، تولید اریترومایسین در محیطهای دارای قندهای ۵-کربنی ریبوز و آرابینوز نیز کمتر از قندهای ۶-کربنی گلوکز، مانوز و گالاکتوز است. میزان غلظت اریترومایسین در محیط دارای آرابینوز و در محیط دارای ریبوز مساوی و ۰/۱۲g/l بوده است. میزان کربوهیدرات باقیمانده در پایان فرایند نیز در محیط‌های دارای پنتوز بیشتر از محیط‌های دارای هگزوز بوده است. به طور کلی سرعت مصرف قندهای پنتوز در باکتریها کمتر از قندهای هگزوز است و همه باکتریها قادر به مصرف قندهای ۵-کربنی نیستند(Moat, *et al.*, 2002) . در همین رابطه باکتری *S. erythraea* NUR001 نیز

www.SID.ir

Archive of SID

در محیط‌های کشت دارای قندهای آرابینوز و ریبوز رشد کمتری داشته، ولی این کاهش رشد موجب افزایش تولید اریترومایسین نشده است. همانگونه که گفته شد میزان تولید بیوماس در محیط دارای پنتوزهای آرابینوز و ریبوز به ترتیب کمترین مقدار بیوماس حاصل در بین محیط‌های مطالعه شده بوده است. به نظر می‌رسد در این محیط‌ها فعالیت متابولیک سلول کمتر از محیط‌های دارای قندهای ۶-کربنی باشد. با بررسی ساختمان مولکول اریترومایسین و مسیر بیوسنتز این مولکول کمپلکس می‌توان تاحدودی علت کاهش تولید اریترومایسین در محیطهای دارای آرابینوز و ریبوز را بیان نمود. ترکیب اریترومایسین حاوی دو مولکول مشتق قندهای ۶-کربنی D-دزوزامین و L-کلادینوز (L-مایکارز متیله شده) است. مسیر بیوسنتز این دو این قند در ابتدا یکی بوده و هر دو آنها از ماده حدواسط NDP-۴-کتو-۶-دئوکسی-D-گلوکز منشأ می‌گیرند(Jarvis & Hutchinson, 1994; Ikeda & Omura, 2002) . با مقایسه مسیر متابولیسم قندهای ۵-کربنی در باکتریها می‌توان دریافت که این قندها برای تبدیل به قندهای ۶-کربنی باید طی مسیر پیچیده پنتوز فسفات به فروکتوز -۶-فسفات تبدیل شده (Moat *et al*., 2002) و در مراحل بعد با ورود به مسیر بیوسنتز قندهای مولکول اریترومایسین به ماده حدواسط NDP-۴-کتو-۶-دئوکسی-D-گلوکز تبدیل شوند. با توجه به کوتاهتر بودن مسیر بیوسنتز پیش‌سازهای دزوزامین و کلادینوز در صورت استفاده از قندهای ۶-کربنی، تولید بیشتر اریترومایسین در محیط‌های دارای هگزوز نسبت به محیط های دارای پنتوز منطقی به نظر می‌رسد. در هر صورت، ظاهراً به علت مهار کاتابولیک هیچیک از قندهای ۵ و۶-کربنی برای تولید اریترومایسین مناسب نبوده و بیشترین تولید اریترومایسین در محیط دارای دکسترین (پلیمر پلی‌ساکاریدی متشکل از زیرواحدهای α-(1-4)-گلوکز) به دست آمده است. ظاهراً دکسترین به دلیل دیر هضم بودن و رفع مهار کاتابولیک موجب تولید اریترومایسین بیشتر و ضمناً تولید بیوماس کمتر شده است. Benslimann و همکاران (۱۹۹۵) نیز تولید کارامد آنتی‌بیوتیک ماکرولیدی اسپیرامایسین را در محیط دارای دکسترین مشاهده کرده‌اند. محیط دارای نشاسته رتبهٔ دوم را از نظر تولید اریترومایسین در بین منابع کربن مطالعه شده داشته و در این محیط کشت ۰/۵۴g/l اریترومایسین به دست آمده است.

نتیجه‌گیری نهایی

به طور کلی علت تاثیر کم پنتوزها نسبت به هگزوزها در افزایش تولید اریترومایسین، می‌تواند ناشی از رشد کمتر میکروارگانیسم در حضور پنتوزها و کوتاه‌تر بودن مسیر بیوسنتز پیش‌سازهای دزوزامین و کلادینوز در حضور هگزوزها باشد. اگرچه همانگونه که نتایج این

www.SID.ir

Archive of SID

پژوهش نشان می‌دهد به طور کلی کربوهیدراتهای پلیمری مانند دکسترین برای تولید اریترومایسین توسط *Sccharopolspora erythraea* مناسب‌تر هستند. ظاهراً مهم‌ترین دلیل مناسب بودن کربوهیدراتهای پلیمری رفع مهار کاتابولیک در مقایسه با مونو و دی‌ساکاریدها است، ولی دلایل دیگری نیز در این مورد اهمیت دارد. از جمله می‌توان به گرانروی (ویسکوزیته) بیشتر ایجاد شده در محیط دارای کربوهیدراتهای پلیمری مانند دکسترین و نشاسته اشاره کرد. افزایش گرانروی در محیط دارای کربوهیدراتهای پلیمری می‌تواند با کاهش نیروی برشی موجب محافظت سویهٔ مولد در برابر آسیب تنش برش (shear stress) شود. اثر نیروی برش بر *Saccharopolyspora erythraea* و حساسیت این میکروارگانیسم به نیروی برشی قبلاً گزارش شده است(Haydarian *et al.,* 1997). در هر صورت پدیدهٔ پیچیده‌ای مانند تولید آنتی بیوتیک را که تحت تاثیر ژنهای متعدد قرار دارد، نمی‌توان به اثر یک یا چند عامل محدود کرد و پژوهشهای بیشتری در این مورد مورد نیاز است. نکته قابل ملاحظه دیگر در این پژوهش پایین بودن غلظت اریترومایسین ، حتی در محیط دارای دکسترین است. شرایط محیط کشت به کار رفته برای تولید اریترومایسین می‌تواند با جایگزین کردن/افزودن ترکیبات دیگر بهبود یابد. در همین رابطه پژوهشهای دیگر انجام شده نشان می‌دهد که افزودن روغن ها نیز می‌تواند موجب افزایش چشمگیر اریترومایسین شود (حامدی و ملک‌زاده، ۱۳۸۱ و Hamedi, *et al.*, 2002). اگرچه ظاهراً به علت ساختار پیچیده کربوهیدراتی-لیپیدی اریترومایسین، کربوهیدراتها یا روغنها به تنهایی برای تولید این آنتی‌بیوتیک مناسب نبوده و باید مخلوط این دو ترکیب به کار رود.

تشکر و قدردانی

بخشی از هزینه این پژوهش با استفاده از اعتبارات طرح دو در هزار وزارت صنایع طی قرارداد شماره ۷۹۳۱۱۰۱۶۰۳۳ تامین شده است ، که بدینوسیله از مسئولین محترم وزارت صنایع قدردانی می‌شود.

از مدیران و کارکنان محترم شرکت آنتی‌بیوتیک سازی شفای ساری برای همکاری صمیمانه در این پژوهش سپاسگزاری می‌شود.

www.SID.ir

Archive of SID

References

Abou-Zeid, A.A. (1970) *The fermentation production of erythromycin by Streptomyces erythreus*, Pak. J. Sci. Res., **22,** 129-144.

Benslimane, C., Lebrihi, A., Lounes, A., Lefebvre, G., and Germain, P. (1995) *Influence of dextrin on the assimilation of yeast extract amino acids in culture of Streptomyces ambofaciens producer of spiramycin*, Enz. Microbial Technol. **17,** 1003-1013.

Bermuèdez, O., Padilla, P., Huitroèn, C., Flores, M.E. (1998) *Influence of carbon and nitrogen source on synthesis of NADP/-isocitrate dehydrogenase, methylmalonyl-coenzymeA mutase, and methyl malonyl-coenzymeA decarboxylase in Saccharopolyspora erythraea CA340*, FEMS Microbiol. Lett. **164,** 77-82.

Bu'Lock, J.D. (1974*) Secondary metabolites in microorganisms. In : Industrial Aspects of Microorganisms*. Vol. 1, 335-345, Edited by B. Spencer. Amsterdam, Elsevier.

Clarck, C.J., Langley, D. and Bushell, M.E. (1995) *Oxygen limitation can induce microbial secondary metabolite formation: investigation with miniature electrodes in shaker and bioreactor culture*, Microbiol., **141,** 663-669.

Dekleva, M.L., Titus, J.A. and Strohl, W.R. (1985) *Nutrient effects on anthracycline production by Streptomyces peucetius in a defined medium*. Can. J. Microbiol. **31,** 287-294.

Demain, A.L. (1989) *Carbon source regulation of idiolite biosynthesis in actinomycetes,* In: Regulation of Secondary Metabolism in Actinomycetes, Edited by: Shapiro, S, CRC Pres, Florida, pp. 127-135.

Depoortere, I., Peeters, T.L., and Vantrappen, G. (1990) *The erythromycin derivative EM-523 is a potent motilin agonist in man and in rabbit*, Peptides, **11**, 515-519.

Escalante L., Gonzalez R., Obregon A.M., Sanchez S. (1992) *Carbon catabolite regulation of gentamicin formation*, J. Antibiot, **45(4),** 465-459.

Escalante, L., Lopez, H., del Carmen Mateos, R., Lara, F., and Sanchez, S. (1982) *transient repression of erythromycin formation in Streptomyces erythraeus*, J. Gen. Microbiol., **128,** 2011-2015.

Hamedi, J., Malekzadeh, F., and Niknam, V. (2002) *Enhancing of erythromycin with various plant oils*, Biotechnol. Lett., **24,** 697-700.

Martin, J.F., and Demain, A.L. (1980) *Control of antibiotic biosynthesis*, Microbiol Rev., **44,** 230-251.

Heydarian, S.M., Ison, A.P., Lilly, M.D., and Ayazi Shamlou, P.A. (1997) *Turbulent breakage of filamentous bacteria in mechanically agitated batch culture*, Chem. Eng. Sci., **55,** 1775-1784.

Heydarian, S.M., Lilly, M.D. and Ison, A.P. (1996) *The effect of culture conditions on the production of erythromycin by Saccharopolyspora erythraea in batch culture*, Biotechnol. Lett., **18,** 1181-1186.

Ianaro, A., Ialenti, A., Maffia, P., sautebin, L., Rombola, L., Carnuccio, R., Iuvone, T., D'Acquisto, F., and Di Rosa, M. (2000) *Anti-inflammatory activity of macrolide antibiotics*, J. Pharmacol. Exp. Thrapeut., **292,** 156-163.

www.SID.ir

Archive of SID

Ikeda, H. and Omura, S. (2002) *Biosynthesis, regulation and genetics of macrolide production*, In: Macrolide Antibiotics, Chemistry, Biology, and Practice, Edited by: Omura, S., Academic Press, pp. 286-320,

Itoh, Z., Nakaya, M., Suzuki, T., Arai, H., and Wakabayashi, K. (1984) *Erythromycin mimics exogenous motilin in gastrointestinal contractile activity in the dog*, Am. J. Physiol., **247,** G688-694.

Jarvis, B.W., and Hutchinson, C.R. (1994) *Purification of a thymidine-diphospho-4-keto-6-deoxy-D-glucose epimerase from an erythromycin-producing strain of Saccharopolyspora erythraea*, Arch. Biochem. Biophys., **308,** 175-181.

Jonsbu, E., McIntyre, M. and Neilson, J. (2002) *The influence of carbon sources and morphology on nyatatin producton by Streptomyces noursei*, J. biotechnol., **95,** 133-144.

Katz, L., and Donadio, S. (1993) *Polyfetide synthesis: prospects for hybrid antibiotics*, Annu. Rev. Microbiol., **47,** 875-912.

Katz, L., and Donadio, S. (1995) *Macrolides*, In: Genetics and Biochemistry of antibiotic production, Eds.: Vining, L. C. and Stuttard, C., Biotechnology series. Vol.2, Butterworth-Heinermann.

Khan, A.A., Slifer, T.R., Araujo, F.G., and Remington, J.S. (1999) *Effect of clarithromycin and azithromycin on production of cytokines by human monocytes*, Int. J. Antimicrob. Agents., **11,** 121-132.

Kirst, *Introduction to the macrolide antibiotics*, In: Macrolide antibiotics, Edited by: Schnfeld, W., kirst, H.A., Milestones in Drug Therapy, Series Editors: Parnam, M. J., Bruinham, J., 2002, Birkhauser Verlag Basel, Switzerland.

Kuznetsov, L.E. (1985) *Effect of a temperature regimen on erythromycin biosynthesis*, Antibiot. Med. Biotekhnol., **30,** 485-489.

Labro, M.T. (1998) *Immunological effects of macrolides*, Curr. Opin. Infect. Dis., **11,** 681-688.

Launes, A., Lebrihi, A. and Benslimene, G. (1996) Appl. Microbiol. Biotechnol.,

Listvinova, S.N., Dmitrieva, S.V., Zaslavskaia, P.L. and Orlova, N.V. (1983) *Action of erythromycin on its own producer in cultivation on broth media*, Antibiotiki., **28,** 177-87.

McGuire, J.M., Bunch, R.L., Anderson, R.C., Boaz, H.E., Flynn, E.H., Powell, H., and Smith, J.E.(1952) *"Ilotycine," a New Antibiotic*. Antibiot. Chemother. **2,** 281-283.

Mirjalili, N., Zormpaidis, V.V., Leadlay, P.F. and Ison, A.P. (1999) *The effect of rape seed oil uptake on the production of erythromycin and triketide lactone by Saccharopolyspora erythraea,* Biotechnol. Prog. **15(5),** 911-918.

Moat, A.G. and Foster, J.W. (2002) *Microbial physiology*, second ed., Wiley Interscience Corp., pp. 358-360.

Omura, S. and Tanaka, Y. (1986) *Macrolide antibiotics*, In: Biotechnology, A comprehensive treatise in 8 volumes, Vol. 4, Eds. Rehm, H. –J., and Reed, G., VCH, pp. 359-392.

Omura. S. (2002) *Macrolide antibiotics*. Chemistry, Biology and Practice, Second Edition, Academic Press.

www.SID.ir

Archive of SID

Oura, E. (1983) *Biomass from carbohydrates*, In: Biotechnology, A comprehensive Treasive in 8 Volumes, Eds.: H.J. Rehm and G. Reed, Volume editor: H. Dellweg, Verlag Chemie GmbH.

Peeters, T., Matthijs, G., Depoortere, I., Cachet, T., Hoogmartens, J. and Vantrappen, G. (1989) *Erythromycin is a motilin receptor agonist*, Am. J. Physiol., **257,** G470-474.

Potvin J., and Peringer, P. (1994) *Ammonium Regulation in Saccharopolyspora erythraea. I: Growth and Antibiotic Production*, Biotechnol. Lett., **16,** 63-68.

Potvin, J., and Peringer, p. (1994) *Ammonium regulation in Saccharopolyspora erythraea. Part II: Regulation effects under differeent nutritional conditions*, Biotechnol. Lett., **16,** 69-74.

Raczynska-Bojanowska K, Rafalski A, and Ostrowska-Krysiak B. (1970) *Carboxylation of propionyl-CoA in erythromycin biosynthesis*, Acta. Biochem. Pol., **17,** 331-338.

Schnfeld, W., kirst, H.A. (2002) *Macrolide antibiotics, Milestones in Drug Therapy*, Series Editors: Parnam, M. J., Bruinham, J.

Ueno, N., Inui, A., Asakawa, A., Takao, F., Tani, S., Komatsu, Y., Itoh, Z., Kasuga, M. (2000) *Erythromycin improves glycaemic control in patients with Type II diabetes mellitus*, Diabetologia, **43,** 411–415.

Volchegursky, Y., Hu, Z., Katz, L., McDaniel, R. (2000) *Biosynthesis of the anti-parasitic agent megalomicin: transformation of erythromycin to megalomicin in Saccharopolyspora erythraea*, Mol. Microbiol., **37,** 752-762.

حامدی، ج. و ملک زاده، ف. (۱۳۸۱) اثر روغن کوسه چانه سفید (*Carcharhinus dussumieri*) در رشد *Saccharopolyspora erythraea* و تولید اریترومایسین، مجلهٔ علوم دانشگاه تهران.

www.SID.ir