الإستربتومايسين:

إن وحدات بناء الإســتربتومايســين تأتي كلها من الجلوكوز أما كيفية تكوين الروابط التي تربط بين هذه الوحدات فما زالت غير معروفة. وهناك بالطبع نواتج وســطية كثيرة أثناء تحول الجلوكوز إلى وحدات بناء الإستربتومايسين، ولكن ما يعنينا هو أن الجلوكوز أســاس التخليق الحيوي لوحدات بناء الإســتربتومايســين دون الدخول في تفاصيل كيفية هذا التحول.

وتحتوي بيئة التخمير المستخدمة لإنتاج الإستربتومايسين بكميات تجارية على سكر الجلوكوز كمصدر أساسي للمواد الكربوهيدراتية على الرغم أن السلالة المستخدمة في عمليــة الإنتــاج وهي *Streptomyces griseus* يمكن أن تنمو جيـداً على السكريات الأخرى مثل الفركتوز، الجالاكتوز، اللاكتوز، المالتوز وعديدات التسكر مثل النشا.

وعموماً يمكن تلخيص الظروف البيئية المثلى لإنتاج الإستربتوماسين فيما يلي:

- توفر كمية كافية وليست زائدة عن الحد من الجلوكوز.
- تركيز منخفض من الفوسفات غير العضوي (التركيز الأمثل هو ٠٠٦, -٠٢, % وزن/حجم فوسفات ذائب).
- إمداد مستمر ولكن بكميات محدودة من النيتروجين لمنع التخليق السريع والزائد للبروتين.
- توفر تهوية جيدة.
- تحكم جيد في رقم الـ pH بحيث يكون في المدى من ٧ إلى ٨ .
- تحكم جيد في درجة الحرارة بحيث تكون في المدى من ٢٧ إلى ٢٩م°.

والبيئة المثلى لإنتاج الإستربتوماسين تتكون من ٢,٥ % جلوكوز، ٤٪ فول صويا، ٥, % نواتج تقطير جافة ذائبة، ٠٢٥, % كلوريد صــوديوم.ونواتج التقطير الجافة الذائبة هي مصدر للفوسفور الذائب الذي يجب أن يضاف بحذر حيث قد تنشأ عنه تأثيرات معاكسة للتخمر مما يستوجب إضافة أملاح الكالسيوم أو الماغنسيوم لترسيب الفوسفات والتغلب على هذه التأثيرات الضارة. ومن ناحية أخرى فإن استخدام أيونات

الكالســـيوم أو الماغنســـيوم يجب أن يكون محدود لأنها يمكن أن تتداخل مع أيون الإستربتوماسين أثناء عملية الاستخلاص. وفي عملية تخمر الإستربتوماسين توجد ثلاثة أطوار أو مراحل يمكن تمييزها أثناء مدة التخمر وهي كما يلي:

المرحلة الأولى: تتميز بانطلاق الأمونيا من بروتين فول الصـــويا ولذلك يرتفعpH البيئة بمعدل ثابت من ٦,٧ إلى ٧,٦ في نهاية العشـــرين ســـاعة الأولى من التخمر ويصـــاحب ذلك نمو الميكروب واســـتهلاك الجلوكوز والنيتروجين مما يمنع ارتفاع الـpH أكثر من ذلك.

المرحلة الثانية: هي مرحلة إنتاج الإســـتربتوماســـين وتتميز بانخفاض تدريجي في قيمة الـpH مصحوباً بزيادة سريعة في تركيز الإستربتوماسين.

المرحلة الثالثة: هي تحلل ميســـيليوم البكتيريا مع توقف إنتاج الإســـتربتومايســـين ويرتفع الـpH إلى ٨-٨,٥.

وفي نهاية التخمر يتم فصل الإستربتوماسين عن طريق الادمصـاص بعملية التبادل الكاتيوني.

- تلوث مصانع إنتاج المضادات الحيوية بالأكتينوفاجات Actinophages

الأكتينوفـاجـات Actinophages هي الفيروســـات القـادرة على تحليـل الــ Actinomycetes وهى واسعة الانتشار في الطبيعة حيث يمكن عزلها بسهولة من أنواع التربة المختلفة. ويعتبر Dmitriev ســـنة ١٩٣٤ أول من اكتشـــف تحلل مزارع الـــــ Streptomycetes بـالفـاجـات , حيـث لاحظ تحلـل ميســـليوم *Streptomyces bovis* المنزرعة على بيئات ســـائلة. كما عرف فيما بعد أن تحلل مزارع الاكتينوميســـتات قد يحدث بســـبب وجود الفاجات أو نتيجة التحلل الذاتي للميسليوم.

وقد تبين أن الفاجات التي تم عزلها من مزارع *Streptomyces griseus* لم يمكن قتلها بالتعريض لدرجة حرارة ٧٥°م لمدة ســـاعة إلا أن تعريضـــها لدرجة حرارة ١٠٠°م لمدة ١٠ دقائق كافية لقتلها تماماً. وكما هو الحال في البكتيريوفاج فإن

الاكتينوفاجات تحلل مزارع الـــــ Streptomycetes الحديثة النمو فقط . كما أن الظروف المثلى لإنتاج المضـادات الحيوية مناسـبة تماماً للإصـابة بالاكتينوفاج. فإذا استخدمت مزرعة من *Streptomyces* ملوثة بالاكتينوفاج لانتاج الاستربتوميسين فيتسبب هذا التلوث في تحلل كامل للميسليوم كما أن المحصول الناتج يكون منخفضاً جداً أو يكاد يكون منعدماً. ولذلك فإن تلوث مزارع الـــــ Streptomycetes بالأكتينوفاج في مصانع إنتاج المضادات الحيوية مثل الاستربتوميسين و التتراسيكلين و الايرثروميسين يسبب خسارة اقتصادية فادحة. وعموماً تتوقف فاعلية الأكتينوفاج ومدى الخســـارة التي يحدثها على حالة المزرعة وتركيب البيئة ومرحلة نمو الميكروب.

وقد يصـل الاكتينوفاج إلى المخمرات عن طريق الهواء الذي يتم إمداد المخمرات به أثنـاء عمليـة التخمر. كمـا قـد يصـــل إلى للمخمرات أيضـــاً مع مزارع الـــــ Streptomycetes الملوثـة حيـث لوحظ أن العـديـد من مزارع الـ Streptomycetes تكون في حالة ليسوجينية مع الفاج Lysogenic cultures أى تحتوى على الفاج في صـــورة فاج أولى Prophage ولتجنب المشـــاكل التي قد يسببها الاكتينوفاج يجب اتباع الآتي :

١- انتخاب مزارع الـــــ Streptomycetes المقاومة للفاج. و لانتخاب السـلالات المقاومة للاكتينوفاج يتم زراعة الـــــ Streptomycetes على ســطح بيئة اجار محتوية على الفاج. في هذه الحالة تنمو المســتعمرات المقاومة للفاج فقط حيث يتم انتخابها. وعند انتخاب هذه المســتعمرات يجب التأكد أنها ليســت مســتعمرات Lysogenic أى لا تحتوى على الفـاجـات الأوليـة Prophages . حيـث أن هـذه المستعمرات لا يوصـى باستخدامها في الأغراض الصناعية حتى إذا تميزت بالإنتاج العالي من المضاد الحيوي.

وقد اتضح أن سلالات الـ Streptomycetes المقاومة لفاج واحد غالباً تكون مقاومة للفاجات الأخرى . كما أن الفاجات المحللة لـــــ *Streptomyces griseus* تكون قـادرة على تحليـل الأنواع الأخرى مثـل *S. olivaceus* و *S. griseolis* و

S.viridis . حيث تبين أن الاكتينوفاجات التي تم عزلها من التربة من الفاجات متعددة العوائل Polyphages أي تستطيع تحليل ٤٥- ٩٠ % من أنواع الـ Streptomycetes.

٢- العمل على منع التلوث والحد من انتشار الفاجات في المصانع والمعامل الملحقة وذلك بتطهير الحوائط والمعدات والأرضيات باستخدام أملاح Hypochlorous acid (Hypochlorides).

٣-حماية المزارع المستخدمة من العدوى بالفاجات. حيث يمكن تجنب تحلل مزارع *Streptomyces griseus* في المخمرات بإضافة أملاح السترات و الاكسالات لبيئة التخمر.