

Effect of carbon and nitrogen sources in medium on mycelial biomass, pellets and bioactive ingredients by *Cordyceps mili*

葉淑幸、徐泰浩

E-mail: 9300035@mail.dyu.edu.tw

ABSTRACT

Pupa-Cordyceps is a famous traditional Chinese medicine, also known as “ North Cordyceps ” in folk in Chinese. It originates from infected larva or pupa with fruiting body by fungus *Cordyceps militaris* in nature. Due to the occurrence of natural Pupa-Cordyceps is limited by the factors of environment and the climate, it is potential in viewing of the development of the mycelium and the bioactive ingredients of *C. militaris* using submerged submerged. This study investigated the production of mycelium biomass and the contents of the bioactive ingredients cordycepin, adenosine and extracellular polysaccharide (EPS) in medium compositions and culture modes, and demonstrated the relationship between the formation of pellet and the production of cordycepin by *C. militaris*. In shaken culture, the maximum of EPS production existed in C/N ratio 15:1 of medium. The maximum of mycelium biomass was obtained from sucrose as carbon source in medium. The maximum of cordycepin content appeared in yeast extract as organic nitrogen source in medium. Considering of different kinds of inorganic nitrogen source in medium, ammonium sulfate is the best choice for the production of mycelium biomass and cordycepin. Regarding of the utilization of agricultural products as substrate, the maximum of the mycelium biomass and the cordycepin content were produced in infusion from wheat-germ-powder and soybean powder, respectively. In the 20 L fermentor experiments, the maximum of the mycelium biomass and the cordycepin content occurred in the day 5 and the day 9 during submerged period, respectively. Concerning the culture mode, the content of cordycepin in static culture was better than in shaken culture and in 20 L fermentor. The content of cordycepin in aerial mycelium was higher than in submerged mycelium at the same condition of submerged. It is important that the concentration of nitrogen in medium influences the morphology and size of pellet from mycelium. The higher the nitrogen concentration, the more numbers of the small pellet formed. The dynamics of pellet numbers, size and morphogenesis of mycelium by image analysis is beneficial to follow the metabolism of the active ingredients in broth of *C. militaris*. Keywords: *Cordyceps militaris*; exopolysaccharide; cordycepin; adenosine; static culture

Keywords : *Cordyceps militaris* ; exopolysaccharide ; cordycepin ; adenosine ; static culture

Table of Contents

目錄 封面內頁 簽名頁 博碩士論文授權書	iv	中文摘要	v
英文摘要	vii	誌謝	ix
目錄	x	圖目錄	xv
錄	xviii	第一章 前言	1
錄		第二章 文獻回	
顧	3	2.1 生物學特性	3
分	3	2.2 一般化學成	3
分	3	2.2.1 水解胺基酸組成	4
分	4	2.2.2 微量元素成	4
分	4	2.2.3 揮發性香氣成分	5
分	5	2.3 生物活性成	5
分	5	2.3.1 蟲草素	5
分	5	2.3.2 腺?	5
力	6	2.4 藥理作用	7
力	7	2.5 抗菌能	7
力	7	2.6 <i>C. militaris</i> 之浸液培養	8
醣	9	2.7 藥用真菌多	9
醣	9	2.7.1 <i>C. militaris</i> 生物活性聚合物之療效	10
展	10	2.8 人工培育蛹蟲草子實體之發	10
展	10	2.9 絲狀真菌之型態變化	11
法	11	第三章 材料與方	11
法	14	3.1 試驗菌株	14
基	14	3.2 種菌培養	14
養	14	3.3 實驗方法	15
量	15	3.3.1 蛹蟲草醱酵培	15
量	18	3.4 醱酵液一般分析方法	18
取	18	3.4.1 菌絲體生質	18
取	18	3.4.2 菌絲體胞內多醣之萃取	18
析	19	3.4.3 菌絲體胞外多醣之萃	18
析	19	3.4.4 醱酵液殘糖量分析	19
液	20	3.4.5 菌絲體化學成分分	19
液	20	3.5 生物活性成分分析	24
液	24	3.5.1 菌絲體胞內蟲草素及腺?含量分	24
液	24	3.5.2 醱酵液中蟲草素及腺?含量分析	24
液	24	3.5.3 蟲草素及腺?之標準溶	24
液	24	3.5.4 HPLC 操作條件	25
液	25	3.6 菌絲體影像分	25

析	25	3.6.1 菌絲球直徑測量及計數	25	第四章 結果與討
論	26	4.1 碳氮比對 <i>C. militaris</i> 生質量及 EPS 之影響	26	4.2 碳源種類對 <i>C. militaris</i> 生質量及 EPS 之影響
	27	4.3 有機氮源及無機氮源種類與濃度對 <i>C. militaris</i> 生質量、EPS 及蟲草素含量之影響		
	28	4.4 二十公升醱酵槽之浸液培養	34	4.4.1 <i>C. militaris</i> 菌絲體生質量之變化
	34	4.4.2 EPS 含量之變化	34	4.4.3 醱酵期間蟲草素及腺? 含量之變化
	35	4.5 葡萄糖濃度對 <i>C. militaris</i> 菌絲體生質量及 EPS 之影響	38	4.5.1 葡萄糖濃度對 <i>C. militaris</i> 生質量及 EPS 之影響
	38	4.5.2 醱酵液中蟲草素及腺? 含量之影響	39	4.6 酵母萃出物濃度對 <i>C. militaris</i> 生質量及 EPS 之影響
	40	4.6.1 菌絲體生質量及 EPS 含量之影響	40	4.6.2 醱酵液中蟲草素及腺? 含量之影響
	40	4.7 碳氮源組合培養基及培養方式對 <i>C. militaris</i> 菌絲體生質量及蟲草素產出之影響		
	47	4.7.1 於搖瓶培養下菌絲體生質量及 EPS 含量之影響	47	4.7.2 於搖瓶培養下蟲草素及腺? 含量之變化
	48	4.7.3 於靜置培養下蟲草素含量之變化	48	4.8 不同溫度培養條件下對 <i>C. militaris</i> 菌絲體生質量及生活性成分之影響
	53	4.9 搖瓶培養對菌絲體生質量及胞外多醣含量之影響	54	4.10 搖瓶培養下對醱酵液中蟲草素及腺? 含量之影響
	54	4.12 農產品培養基對 <i>C. militaris</i> 菌絲體及 EPS 產量之影響	59	4.12.1 搖瓶培養下對菌絲體生質量及 EPS 之影響
	59	4.12.2 搖瓶培養醱酵液中蟲草素及腺? 含量之變化	60	4.12.3 五公升黃豆粉醱酵槽之浸液培養
	60	4.12.4 靜置培養下蟲草素含量之變化	61	4.13 化學合成培養基於五公升醱酵槽之浸液培養
	67	4.13.1 菌絲體生質量之變化	67	4.13.2 胞外多醣含量之變化
	67	4.13.3 醱酵液中蟲草素與腺? 含量之變化	68	4.13.4 化學合成培養基之靜置培養
	68	4.14 蛹蟲草之人工培育子實體、氣生菌絲體及浸液菌絲體之蟲草素與腺? 含量之測定		
	73	4.15 比較蛹蟲草菌人工培育子實體、氣生菌絲體及浸液菌絲體之各種成分分析		
	79	4.15.1 生物活性成分含量	79	4.15.2 一般化學成分組成
	80	4.15.3 元素重量百分比	81	4.15.4 水解胺基酸含量
	81	4.16 <i>C. militaris</i> 菌絲體影像分析實驗	86	4.16.1 不同碳源濃度搖瓶培養下其菌絲球分佈對蟲草素產量之影響
			86	4.16.2 不同氮源濃度搖瓶培養下其菌絲球分佈對蟲草素產量之影響
			87	第五章 結論
			92	參考文獻
	94	圖目錄		
	30	圖4.1 蛹蟲草菌 (<i>CCRC 32219</i>) 於不同碳氮比培養條件下，對其菌絲體生質量及 EPS 含量之影響		
	31	圖4.2 蛹蟲草菌 (<i>CCRC 32219</i>) 於 2% 不同碳源培養條件下，對其菌絲體生質量及 EPS 含量之影響		
	36	圖4.3 蛹蟲草菌 (<i>CCRC 32219</i>) 於二十公升醱酵槽培養期間菌絲體生質量、胞外多醣、醱酵液 pH 值及殘糖含量之變化		
	37	圖4.4 蛹蟲草菌 (<i>CCRC 32219</i>) 於二十公升醱酵槽培養期間醱酵液中蟲草素及腺? 含量之變化		
	42	圖4.5 蛹蟲草菌 (<i>CCRC 32219</i>) 於不同葡萄糖濃度搖瓶培養下，對菌絲體生質量及胞外多醣含量之影響		
	43	圖4.6 蛹蟲草菌 (<i>CCRC 32219</i>) 於不同濃度葡萄糖搖瓶培養下，對其醱酵液中蟲草素及腺? 含量之影響		
	44	圖4.7 蛹蟲草菌 (<i>CCRC 32219</i>) 於不同濃度酵母萃出物培養基搖瓶培養下，對菌絲體生質量及胞外多醣含量之影響		
	45	圖4.8 蛹蟲草菌 (<i>CCRC 32219</i>) 於不同濃度酵母萃出物搖瓶培養下，對其醱酵液中蟲草素及腺? 含量之影響		
	50	圖4.9 蛹蟲草菌 (<i>CCRC 32219</i>) 以碳氮源組合培養基於搖瓶培養下，對菌絲體生質量及胞外多醣含量之影響		
	51	圖4.10 蛹蟲草菌 (<i>CCRC 32219</i>) 碳氮源組合培養基於搖瓶培養下，對醱酵液中蟲草素及腺? 含量之影響		
	52	圖4.11 蛹蟲草菌 (<i>CCRC 32219</i>) 於碳氮源組合培養基靜置培養期間，醱酵液中蟲草素含量之變化		
	56	圖4.12 蛹蟲草菌 (<i>CCRC 32219</i>) 於不同溫度條件搖瓶下，對菌絲體生質量及胞外多醣含量之影響		
	57	圖4.13 蛹蟲草菌 (<i>CCRC 32219</i>) 於不同溫度條件搖瓶培養下，對醱酵液中蟲草素及腺? 含量之影響		
	58	圖4.14 蛹蟲草菌 (<i>CCRC 32219</i>) 於不同溫度條件下靜置培養期間，醱酵液中蟲草素含量之變化		
	62	圖4.15 蛹蟲草菌 (<i>CCRC 32219</i>) 於不同農產品培養基搖瓶培養下，對菌絲體生質量及胞外多醣含量之影響		
	63	圖4.16 蛹蟲草菌 (<i>CCRC 32219</i>) 於不同農產品培養基搖瓶培養下對醱酵液中蟲草素及腺? 含量之影響		
	64	圖4.17 蛹蟲草菌 (<i>CCRC 32219</i>) 於五公升黃豆粉培養基醱酵槽培養期間菌絲體生質量、胞外多醣、醱酵液 pH 值及殘糖含量之變化		
	65	圖4.18 蛹蟲草菌 (<i>CCRC 32219</i>) 於五公升黃豆粉培養基醱酵槽培養期間醱酵液中蟲草素及腺? 含量之變化		
	66	圖4.19 蛹蟲草菌 (<i>CCRC 32219</i>) 於五種農產品培養基靜置培養期間，醱酵液中蟲草素含量之變化		
	70	圖4.20 <i>C. militaris</i> (<i>CCRC 32219</i>) 於五公升化學合成培養基醱酵槽培養期間菌絲體生質量、胞外多醣、醱酵液 pH 值及殘糖含量之變化		
	71	圖4.21 蛹蟲草菌 (<i>CCRC 32219</i>) 於五公升化學合成培養基醱酵槽培養期間，醱酵液中蟲草素及腺? 含量之變化		
	72	圖4.22 蛹蟲草菌 (<i>CCRC 32219</i>) 以化學合成培養基靜置培養期間醱酵液中蟲草素及腺? 含量之變化		
	74	圖4.23 蛹蟲草菌 (<i>CCRC 32219</i>) 於 500mL 錐形瓶中靜置培養		
	75	圖4.24 (a) 蛹蟲草菌氣生菌絲體 (b) 氣生菌絲體菌絲影像圖		
	75	圖4.25 (a) 蛹蟲草人工培育子實體 (b) 蛹蟲草菌浸液菌絲體		
	76	圖4.26 比較不同萃取時間對乾燥蛹蟲草子實體中蟲草素及腺? 之萃取效果		
	77	圖4.27 比較不同水萃時間對蛹蟲草菌 (<i>CCRC 32219</i>) 乾燥氣生菌絲體中蟲草素及腺? 之萃取效果		
	78	圖4.28 比較不同熱萃時間對蛹蟲草菌 (<i>CCRC 32219</i>) 浸液菌絲體中蟲草素及腺? 之萃取效果		
	89	圖4.29 MID-C 顯微鏡下蛹蟲草菌浸液菌絲體型態圖 (10x)		
				圖4.30 蛹蟲草菌 (<i>CCRC 32219</i>)

) 菌絲球直徑及數量對不同葡萄糖濃度之醱酵液中蟲草素生成量之影響-----	90
圖4.31 蛹蟲草菌菌絲球直徑及數量於不同酵母萃出物濃度之醱酵液中蟲草素生成量之影響-----	91
表目錄 表4.1 有機氮源培養基搖瓶培養蛹蟲草菌 (CCRC 32219) 對菌絲體生質量及生物活性成分之影響-----	32
表4.2 無機氮源培養基搖瓶培養蛹蟲草菌 (CCRC 32219) 對菌絲體生質量及生物活性成分之影響-----	33
表4.3 實驗中各類培養基之成分含量-----	46
表4.4 比較蛹蟲草人工培育子實體、氣生菌絲體及浸液菌絲體之生物活性成分含量-----	82
表4.5 比較蛹蟲草人工培育子實體、氣生菌絲體及浸液菌絲體之一般化學成分含量-----	83
表4.6 比較蛹蟲草人工培育子實體、氣生菌絲體及浸液菌絲體之主要元素含量-----	84
表4.7 比較蛹蟲草人工培育子實體、氣生菌絲體及浸液菌絲體之胺基酸含量-----	85

REFERENCES

- 參考文獻 [1] 尤新編著。2001。機能性醱酵製品。藝軒出版社。台灣，臺北。
- [2] 王國棟。1995。冬蟲夏草類生態培植應用。科技科學文獻出版社。中國，北京。
- [3] 王培銘。2002。食藥用菇液態培養製程之開發。食品工業34 (5): 31-35。
- [4] 冉翠香、王莉及許智宏。2001。人工培養蛹蟲草子實體原基的誘發形成。食用菌4: 9-10。
- [5] 江國瑛、段國仁及許埕棋。1998。利用深層醱酵法生產靈芝多醣的研究。大同學誌 (28): 353-358。
- [6] 李楠、龔長虹及張宏。2001。北冬蟲夏草人工栽培技術研究。食用菌4: 34-35。
- [7] 宋振玉。1995。中草藥現代研究(第一卷)。北京醫科大學、中國協和醫科大學聯合出版社。中國，北京。p100-101。
- [8] 林樹鏡及餘美蘭。1996。人工蟲草的研究和開發現狀。中國食用菌16 (1): 5-7。
- [9] 林桂英。1999。不同冬蟲夏草菌株醱酵產程中機能性指標成分之探討。大葉大學食品工程所碩士論文。
- [10] 孫月、卜寧及劉建華。1999。蛹蟲草蟲草酸蟲草素含量測定與分析。中國食用菌18 (6): 19。
- [11] 胡琦桂。1994。真菌球狀菌絲體生長之探討。食品工業26 (9): 37-45。
- [12] 徐文豪、薛智及馬建民。1988。冬蟲夏草的水溶性成分-核類化合物的研究。中藥通報 13 (4): 34-36。
- [13] 張甲生、王寶珍、王曉光、丁長江、李平亞、孫平及夏愛華。1994。蠶蛹蟲草和冬蟲夏草中游離胺基酸的比較分析。白恩求醫科大學學報20 (1): 24-25。
- [14] 張淑芬。2001。食用菇類搖瓶液體培養條件之探討。科學與技術33 (7): 39-46。
- [15] 梁宗琦。1999。真菌次代謝產物多樣性及其潛在應用價值。生物多樣性7 (2): 145-150。
- [16] 梁曼逸及谷桓生。1987。蛹蟲草人工培育成功。瀋陽農業大學學報18 (3): 103-104。
- [17] 陳長安。1998。常用藥物治療手冊。全國藥品年鑑雜誌社。台灣，臺北。p534、592、706。
- [18] 陳國誠及洪哲穎。1994。微生物醱酵製程技術。化工技術2 (4): 56-65。
- [19] 陳順志及褚景芝。1996。蟲草素及2'-脫氧腺的超導核磁共振與紅外光譜鑑別。中國抗生素雜誌21(1): 9-12。
- [20] 彭國平、李紅陽及袁永泰。1996。冬蟲夏草與人工蛹蟲草的成分比較。南京中醫藥大學學報 12 (5): 26-27。
- [21] 黃麗娜。1996。菇類菌絲體深層培養在食品工業上之應用。食品工業8 (5): 144-150。
- [22] 楊芳鏘及楊明哲。2001。菌絲狀真菌之深層培養技術。化工技術9 (2): 176-186。
- [23] 陳熾伊。2002。蛹蟲草醱酵液及其區分物對肝細胞之影響。國立台灣大學食品科技研究所碩士論文。台灣，台北。
- [24] 劉建華、卜寧及孫月。1998。人工培育蛹蟲草與野生蛹蟲草氨基酸成分測試分析。中國食用菌18 (3): 18-19。
- [25] 劉勝宇。2001。探討巴西蘑菇液態醱酵之影響。國立中央大學化學工程研究所碩士論文。台灣，新竹。
- [26] 劉潔、楊旭、陳正、梁曼義及李景洛。1994。蠶蛹蟲草鎮靜及性激素樣作用的研究。白恩求醫科大學學報20 (1): 14-16。
- [27] 劉靜明、鍾裕容、楊智、崔淑蓮及王伏華。1989。蛹蟲草之化學成分研究。中國中藥雜誌14 (10): 32-33。
- [28] 蕭麗華。1997。冬蟲夏草藥材真偽品與發酵培養製備物之結構特徵與成分分析比較。大葉大學食品工程研究所碩士論文。台灣，彰化。
- [29] 水野卓、川合正允 編著，賴慶亮譯。1996。菇類的化學及生化學。國立編譯館。台灣，臺北。
- [30] 鍾裕容、崔淑蓮、楊智、劉岱、楊立新及劉靜明。1990。蛹蟲草菌絲與冬蟲夏草中氨基酸、甘露醇的含量。中國中藥雜誌15 (4): 39-40。
- [31] 蘇慶華。1993。利用分子篩-高效液態層析儀 (SE-HPLC) 分析真菌中藥材之1-3-BETA多醣體。行政院衛生署中醫藥年報。10 (2): 477-499。
- [32] 蘇慶華。1994。冬蟲夏草及蟲草。農藥世界 136: 32-36。
- [33] Ahn, Y. J., Park, S. J., Lee, S. G., Shin, S. C. and Choi, D. H. 2000. Cordycepin: Selective growth inhibitor derived from liquid culture of *Cordyceps militaris* against *Clostridium* spp. *J. Agric. Food. Chem.* 48: 2744-2748.
- [34] Chassy, B. M. and Suhadolnik, R. J. 1969. Nucleoside antibiotics IV. Metabolic fate of adenosine and cordycepin by *Cordyceps militaris* during cordycepin biosynthesis. *Biochim. Biophys. Acta.* 182: 307-315.
- [35] Chen, W. C. and Liu, C. H. 1996. Production of beta-fructofuranosidase by *Aspergillus japonicus*. *Enzym. Microb. Echnol.* 15: 153-160.

- [36]Choi, I. Y., Choi, J. S., Lee, W. H., Yu, Young. J., Joung, G. T., Ju, I. O. and Choi, Y. K. 1999. The condition of production artificial fruiting body of *Cordyceps militaris*. Korean. J. Mycol. 27 (4): 243- 248.
- [37]Choi, M. A., Lee, W. K. and Kim, M. S. 2001 Identification and antibacterial activity of volatile flavor components of *Cordyceps militaris*. J. Food. Sci. Nutr. 4 (1): 18-22.
- [38]Cunningham, K. G., Manson, W., Spring, F. S. and Hutchinson, S. S. 1950. Cordycepin, a metabolic product isolated from cultures of *Cordyceps militaris* Link. Nature. 166:949 [39]Galdwell, I. Y. and Trinci, A. P. J. 1973. The growth unit of the mould *Geotrichum candidum*. Arch. Mikrobiol. 88:1-10 [40]Harada, Y., Akiyama, N. and Yamamoto, K. 1995. Production of *Cordyceps militaris* fruit body on artificially inoculated pupae of *Mamestra brassicae* in the laboratory. Niho. Kin. Gakkai. Kaiho. 36 (2): 67-72.
- [41]Kihō, T., Hui, J. I., Yamane, A. and Ukai, S. 1993. Polysaccharides in fungi. .XXXII.Hypoglycemic activity and chemical properties of a polysaccharides from the culture mycelium of *Cordyceps sinensis*. Biol. Pharm. Bull.16 (12): 1291-1293.
- [42]Liu, J. Y. S., Yang, X., Chen, Z. and Li, J. 1997. Anticarcinogenic effect and hormonal effect of *Cordyceps militaris* Link. Zhongguo Zhongyao Zazhi. 22 (2): 111-113.
- [43]Liu, J., Zhong, Y., Yang, Z., Cui, S. and Wang, F. 1989. Studies on the chemical constituents of *Cordyceps militaris* Link. China J. of Chinese Materia Medica. 14 (10): 32-33.
- [44]Marks, D. B. and Keller, B. J., 1971. Growth of unicellular forms of the fungus *Cordyceps militaris* and analysis of the chemical composition of their walls. J. Gen. Microbiol.. 69: 235-239.
- [45]Melling, J. Belton, F. C., Kitching, D. and Stones. W. R. 1972. Production of pure cordyceoin (3' -deoxyadenosine) from *Cordyceps militaris*. J. Pharm. Pharmac. 24: 125.
- [46]Nan, J. X., Park, E. J., Yang, B. K., Song, C. H., Ko, G. and Sohn, D. H. 2001. Antifibrotic effect of extracellular biopolymer from submerged mycelial cultures of *Cordyceps militaris* on liver fibrosis induced by bile duct ligation and scission in Rat. Arch Pharm Res. 24 (4): 327-332.
- [47]Park, E. Y., Koike, K. Higashiyama, Fujikawa, S. and Sonoda, Y. 1999. Effect of Nitrogen source on mycelia morphology and arachidonic acid production in cultures of *Mortierella alpina*. J. Brosci. Bioeng. 88: 61-67.
- [48]Park, J. P., Kim, S. W., Hwang, H. J. and Yun, J. W. 2001. Optimization of submerged culture conditions for the mycelial growth and exo-biopolymer production by *Cordyceps militaris*. Lett. Appl. Microbiol. 33: 76-81.
- [49]Park, J. P., Kim, S. W., Hwang, H. J., Cho, Y. J. and Yun, J.W. 2002. Stimulatory effect of plant oils and fatty acid on the exo-biopolymer production in *Cordyceps militaris*. Enzym. Microb. Technol. 31: 250-255.
- [50]Park, J. P., Kim, Y. M., Kim, S. W., Hwang, H. J., Cho, Y. J., Lee, Y. J., Song, C. H. and Yun, J. W. 2002. Effect of aeration rate on the mycelial morphology and exo-biopolymer production in *Cordyceps militaris*. Process. Biochem. 37: 1257-1262.
- [51]Park, J. P., Kim, Y. M. Kim, S.W., Hwang, H. J., Cho, Y. J., Lee, Y. S., Song, C. H. and Yun, J. W. 2002. Effect of agitation intensity on the exo-biopolymer production and mycelial morphology in *Cordyceps militaris*. Lett. Appl. Microbiol. 34 (6): 433-438.
- [52]Pons, M. N. and Vivier. H. 2000. Biomass quantification by image analysis. Adv. Biochem. Enz. Biotechnol. 66: 133-184.
- [53]Rosowsky, A., Lazars, H. and Yamashita, A. 1976. Nucleosides 1,9-(3' -alkyl-3' deoxy-beta-D-ribofuranosyl) adenine as lipophilic analogues of cordycepin. Synthesis and preliminary Biological studies. J. Med. Chem. 19 (11): 1265-1279.
- [54]Sato. T., Yamada. Y., Ohyani. Y., Mitsui. N., Murasawa. H. and Araki. S. 2001. Production of menaquinone (vitamine K2)-7 by *Bacillus subtilis*. J. Brosci. Bioeng. 91(1):16-20.
- [55]Sinha. J., Bae, J. T., Park, J. P., Kim, K. H., Song. C. H. and Yun. J. W. 2001. Changes in morphology of *Paecilomyces japonica* and their effect on broth rheology during production of exo-biopolymers. Appl. Microbiol. Biotechnol. 56: 88-92 [56]Smith, M. D. and Ho, C. S. 1985. The effect of dissolved carbon dioxide on penicillin production: mycelium morphology. J. Biotechnol. 2: 347-363.
- [57]Sugar, Alan. M. and Mcaffrey, R. P. 1998. Antifungal activity of 3' -deoxyadenosine (cordycepin). Antimicrob. Agents Chemother. 42 (6):1324-1327 [58]Suhadolnik, R. J. 1979.Nucleosides as biological Probes, Wiley. New York. p118-135.
- [59]Takashi. M. 1999. Medicinal effect and utilization of *Cordyceps* (Fr.) Link (Ascomycetes) and *Isaria* Fr. (mitosporic fungi) Chinese caterpillar fungi, " Tochukaso " (Review). Int. J. Med. Mushrooms. 1 : 251-261.
- [60]Wu, Z. L., Wang. X. X. and Cheng, W. Y. 2000. Inhibitory effect of *Cordyceps sinensis* and *Cordyceps militaris* on human glomerular mesangial cell proliferation induced by native LDL. Cell Biochem & Function. 18 (2): 93-97.