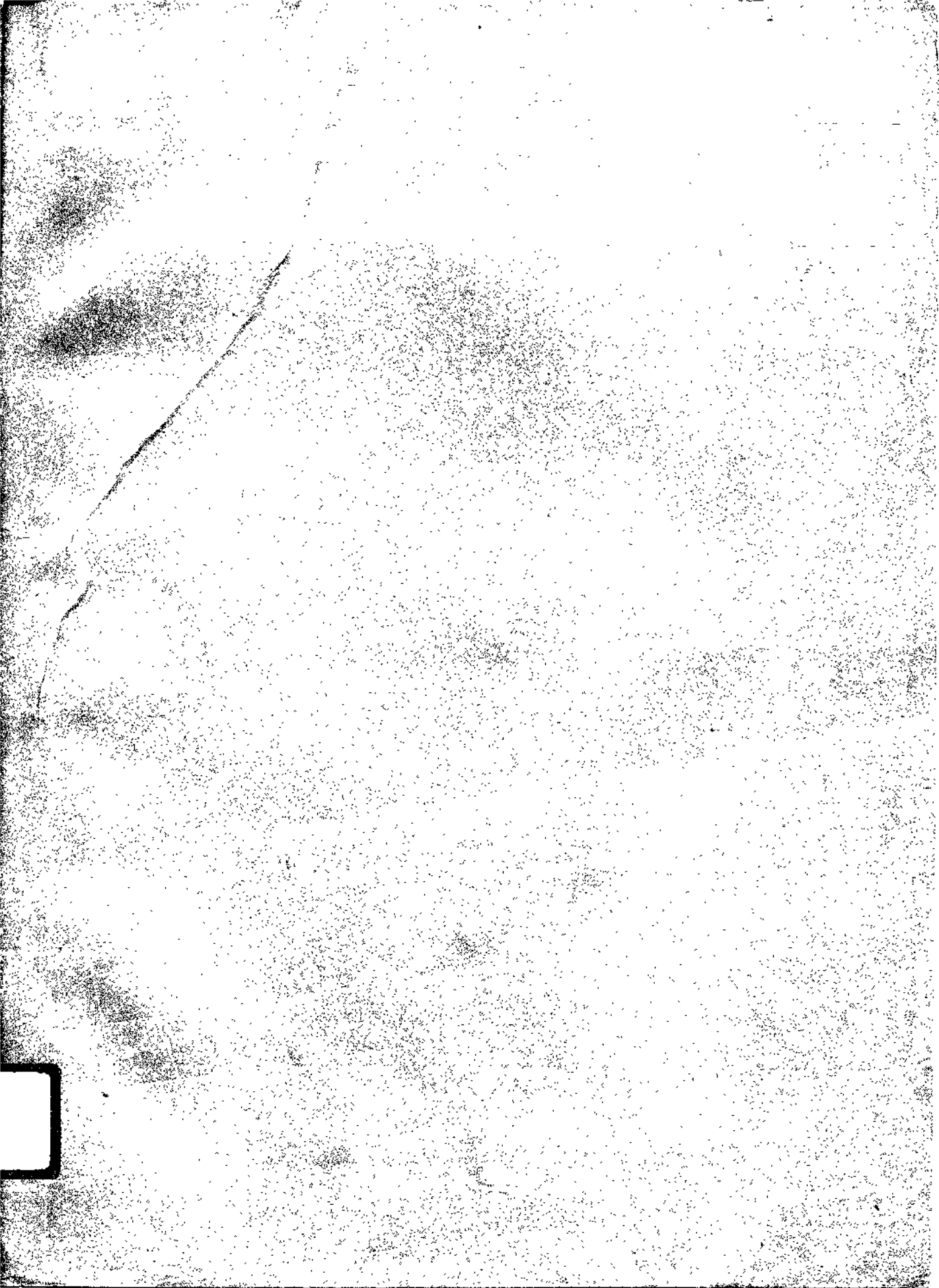




特邀编辑 姚素英
丁声颂

生物合成药理学

主编 褚志义

上海医科大学出版社出版
上海市医学院路138号
邮政编码 200032

新华书店上海发行所经销

商务印书馆上海印刷厂印刷

开本 787×1092 1/16 印张 25 字数 605,000

1991年5月第1版 1991年5月第1次印刷

印数 1—4300

ISBN 7-5627-0053-2/R·47

科目 235-314 定价: 6.45 元

前 言

本世纪下叶以来,由于生物学科的突飞猛进及生物化学、医学、有机化学、分子生物学、细胞生物学、DNA 重组技术及单克隆抗体技术等的发展和相互渗透的纵横深入,诞生了一门“生物合成药物学”的新学科。随世界现代科学发展的趋向和培养祖国现代建设人才需要,我们和中国科学院、医药工业研究院、生物制品研究所及制药厂有关的专家,以上海医科大学药学院生物合成药物教研室现所讲授的“生物合成药物化学”教材为基础,协作编写了这本教科书。其主要内容是阐述生物技术在药物合成和新药研究中的应用,同时考虑本学科应用范围日渐扩大以及展望本世纪和二十一世纪初本学科的发展,增加了适当篇幅的新内容。

本书所讲述的具体内容为:抗生素、维生素、氨基酸、激素和核苷酸等微生物药物的生物合成机理、研究方法和生产工艺,微生物转化机理及其药物合成中的应用,药用酶和酶抑制剂的研制,免疫学基本原理及生物制品和单克隆抗体诊断试剂的研究,基因重组基本原理,以及基因工程活性蛋白的多肽药物。

较全面地、系统地编写“生物合成药物学”专业教科书尚属初次尝试,又由于学科的发展很快和我们水平有限,因此在这本新书编写过程中,必定有许多错误和遗漏之处,衷心期望我们的同行专家们和广大的读者给我们批评与指正。

编者

1989 年 1 月

目 录

总 论 篇

- § 1 绪论.....褚志义.....1
 - § 1.1 生物合成药物学概念.....1
 - § 1.2 生物合成药物的现状及其研究趋向.....1

生物合成药物学基础篇

- § 2 微生物生物学.....赵宏年.....6
 - § 2.1 常见的药用微生物.....6
 - § 2.2 细胞壁的结构和功能.....19
 - § 2.3 细胞膜的结构和功能.....22
 - § 2.4 微生物新陈代谢.....24
 - § 2.5 微生物的代谢调节.....34
- § 3 菌种的选育、保藏和复壮.....
.....裴鸿生、周光邨.....39
 - § 3.1 选种.....39
 - § 3.2 培育.....40
 - § 3.3 菌种保存.....44
 - § 3.4 菌种复壮.....47
 - § 3.5 孢子与种子.....48
- § 4 微生物基础代谢途径和次级代谢途径.....
.....褚志义.....49
 - § 4.1 微生物的基础代谢途径.....50
 - § 4.2 微生物的次级代谢途径.....60
- § 5 基因工程基本原理.....郑幼霞.....67
 - § 5.1 基因.....67
 - § 5.2 基因工程.....71
- § 6 原生质体技术的原理及其应用.....郑幼霞.....75
 - § 6.1 原生质体技术原理.....75
 - § 6.2 原生质体的制备.....76
 - § 6.3 原生质体的再生.....78
 - § 6.4 原生质体的融合.....79
 - § 6.5 原生质体技术的应用.....80
- § 7 免疫学基本原理.....葛治华.....82
 - § 7.1 非特异性免疫.....82
 - § 7.2 特异性免疫.....84
- § 8 微生物转化反应.....褚志义.....92
 - § 8.1 微生物转化反应与药物化学合成.....92
 - § 8.2 研究生物转化机理的几种常用方法.....93
 - § 8.3 微生物转化反应类型及应用实例.....93
- § 9 固定化酶和固定化细胞.....蒋 昱.....101
 - § 9.1 固定化酶的制备与方法.....101
 - § 9.2 固定化细胞的制备方法.....107

§ 10 几种研究生物合成机理的常用的方法.....

-褚志义.....107
 - § 10.1 喂养试验法 (或称刺激试验).....107
 - § 10.2 洗涤菌丝悬浮法 (或称静息细胞法).....107
 - § 10.3 同位素示踪法.....108
 - § 10.4 互补合成法.....108
 - § 10.5 无细胞抽提液法.....108
 - § 10.6 原生质体试验法.....109
 - § 10.7 遗传特性诱变法.....109
 - § 10.8 酶抑制剂应用法.....109

§ 11 微生物合成药物的发酵工程学基础.....

-周家惠.....110
 - § 11.1 微生物药物发酵概况.....110
 - § 11.2 培养基.....116
 - § 11.3 灭菌.....124
 - § 11.4 接种.....126
 - § 11.5 温度对发酵的影响.....128
 - § 11.6 通气和搅拌对发酵的影响.....130
 - § 11.7 生物合成中生化代谢控制.....138

核酸类药物篇

§ 12 核酸、核苷和核苷酸类药物.....史济平.....146

- § 12.1 概况.....146
- § 12.2 肌苷酸.....152
- § 12.3 辅酶 A.....154

氨基酸类药物篇

§ 13 谷氨酸.....史济平.....156

- § 13.1 谷氨酸产生菌.....156
- § 13.2 谷氨酸的发酵.....157
- § 13.3 谷氨酸生物合成的代谢调节.....159

§ 14 天冬氨酸系氨基酸.....史济平.....161

- § 14.1 赖氨酸.....161
- § 14.2 苏氨酸.....166
- § 14.3 蛋氨酸.....167
- § 14.4 高丝氨酸.....168

§ 15 芳香族氨基酸.....史济平.....169

- § 15.1 芳香族氨基酸生物合成途径.....169
- § 15.2 芳香族氨基酸生物合成调节机理.....169
- § 15.3 代谢调节解除.....170

维生素类药物篇

§ 16 原维生素 A, 维生素 B₂ 和维生素 B₁₂.....

.....	郁定坤、褚志义	172
§ 16.1	原维生素 A	172
§ 16.2	维生素 B ₁	175
§ 16.3	维生素 B ₁₂	182
§ 17	维生素 C	188
§ 17.1	维生素 C 的合成	188
§ 17.2	L-山梨糖到 2-酮基-L-古龙糖酸的微生物转化机理	191

抗生素类药物篇

§ 18	抗生素概论	褚志义、郁定坤	194
§ 18.1	抗生素的定义		194
§ 18.2	抗生素的分类		194
§ 18.3	抗生素产生菌的分离和筛选		197
§ 18.4	抗生素剂量的表示法		200
§ 18.5	抗生素的生物效价测定法		200
§ 19	β -内酰胺环类抗生素	褚志义	203
§ 19.1	青霉素类抗生素		206
§ 19.2	头孢菌素类抗生素		216
§ 19.3	头霉素类抗生素		221
§ 19.4	青霉素类、头孢菌素类和头霉素类 β -内酰胺类抗生素的生物合成途径及其形成的机理		224
§ 19.5	诺卡菌素类抗生素		223
§ 19.6	单环酰胺环素类抗生素		237
§ 20	半合成 β -内酰胺环类抗生素	褚志义	238
§ 20.1	半合成青霉素类抗生素		238
§ 20.2	半合成头孢菌素类抗生素		242
§ 21	多肽类抗生素	周家惠	249
§ 21.1	多肽类抗生素及其通性		249
§ 21.2	多粘菌素类抗生素的特性		250
§ 21.3	多粘菌素生产的工艺要点		251
§ 21.4	多粘菌素的生物合成机理		251
§ 22	链霉素	蒋 昱	253
§ 22.1	链霉素的理化性质		253
§ 22.2	链霉素产生菌和发酵		255
§ 22.3	链霉素的提炼		257
§ 22.4	链霉素的生物合成和代谢调节机理		259
§ 23	庆大霉素	周家惠	269
§ 23.1	庆大霉素产生菌和发酵		271
§ 23.2	庆大霉素的提取与精制		273
§ 23.3	庆大霉素的突变生物合成和生物合成机理		273
§ 24	卡那霉素	周家惠	275
§ 24.1	卡那霉素产生菌		276
§ 24.2	卡那霉素发酵		277
§ 24.3	生物转化		278

§ 25	四环类抗生素	蒋 昱	279
§ 25.1	四环类抗生素的理化性质		279
§ 25.2	四环类抗生素产生菌和发酵		283
§ 25.3	四环类抗生素的提取和精制		285
§ 25.4	四环类抗生素的生物合成途径和代谢调节机理		288
§ 26	利福霉素类抗生素	周家惠	293
§ 26.1	利福霉素类抗生素概况		293
§ 26.2	利福霉素的产生菌		296
§ 26.3	利福霉素的发酵		297
§ 26.4	利福霉素的生物合成和机理		301
§ 27	林可霉素类抗生素	陈耀鸿	302
§ 27.1	林可霉素类抗生素概况		302
§ 27.2	林可霉素产生菌		304
§ 27.3	林可霉素的发酵		305
§ 27.4	林可霉素的生物合成机理		307

甾体类药物篇

§ 28	甾体的微生物转化	褚志义、郁定坤	310
§ 28.1	微生物对甾体转化的几种重要位置及反应类型		310
§ 28.2	微生物对甾体转化反应机理		314
§ 28.3	控制微生物选择性降解甾体边链的途径和机理		320
§ 29	微生物转化在甾体药物生产上的应用	郁定坤	325
§ 29.1	微生物转化甾体的特点		326
§ 29.2	微生物转化在甾体药物合成上应用		328

酶及酶抑制剂类药物篇

§ 30	药用酶	史济平	338
§ 30.1	青霉素酶		338
§ 30.2	细胞色素 C		339
§ 30.3	β -半乳糖苷酶		340
§ 30.4	弹性蛋白酶		340
§ 30.5	胶原酶		341
§ 30.6	链激酶		341
§ 30.7	天冬酰胺酶		342
§ 31	酶抑制剂	史济平	344
§ 31.1	疾病和酶		344
§ 31.2	耐药菌株的酶		344
§ 31.3	酶抑制剂		345

生物制品类药物篇

§ 32	生物制品	张煜华	351
§ 32.1	生物制品的定义		351
§ 32.2	生物制品的分类		351
§ 32.3	菌苗类制品和类毒素的制备工艺		354

§ 32.4 疫苗类制品的制备工艺	358
§ 32.5 抗毒素的制备工艺	362
§ 32.6 血液制剂的制备工艺	364
§ 32.7 生物制品的展望	367

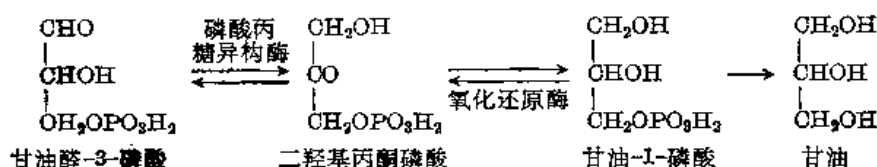
基因工程在生物合成药物中的应用篇

§ 33 单克隆抗体诊断试剂的研制···林云璐·····	369
§ 33.1 单克隆抗体诊断试剂的制备	369
§ 33.2 单克隆抗体在免疫诊断中的应用	372

§ 34 基因工程活性蛋白的多肽类药物的研制 吴汝平	375
§ 34.1 胰岛素的研制	375
§ 34.2 白细胞介素-2的研制	377
§ 34.3 组织型纤溶酶原激活剂的研制	377
§ 34.4 人生长激素的研制	379
§ 34.5 肿瘤坏死因子的研制	381
§ 34.6 红细胞生长素的研制	382
§ 34.7 心钠素的研究	383

§ 1.2.1.1 醇酮类药物, 如乙醇、丁醇、丙酮及甘油等。

目前乙醇的生产除个别国家采用化学合成外, 大部份采用生物合成方法进行生产, 丁醇及丙酮由于近代石油化学工业的发展, 现已采用化学合成的方法来生产。甘油发酵时采用亚硫酸钠或碱作乙醛固定剂, 由于发酵过程中乙醛被固定, 因此不产生乙醇(酒精)。1956 年开始研究高渗酵母的甘油发酵法, 可以不必添加乙醛固定剂, 而直接由酵母生产甘油。



§ 1.2.1.2 有机酸类药物: 如醋酸、葡萄糖酸、柠檬酸、乳酸等。

醋酸和乳酸在工业上很早就用生物合成方法制备。目前工业上大量生产主要仍由微生物发酵法。

柠檬酸自 1923 年后工业上仍用生物合成方法制备, 其产量占全世界柠檬酸的总产量 90% 以上。

§ 1.2.1.3 维生素类药物: 许多维生素可由微生物合成, 目前完全用微生物发酵法或微生物转化制备中间体者计有维生素 B₁₂[钴胺素(Cobalamin)]、维生素 B₂[核黄素(Riboflavin)]、维生素 A[β-胡萝卜素(β-carotene)]和维生素 C 中间体 L-山梨糖的制备。

维生素 B₁₂ 现在采用巨大芽孢杆菌(*Bacillus megatherium*)和梭状芽孢杆菌(*Clostridium*) *sp.* 厌氧发酵生产或从庆大霉素、链霉素、金霉素等发酵液中分离, 也可以丙酮、丁醇发酵液中提取维生素 B₁₂。

维生素 B₂ 采用菌种阿氏假囊酵母 *Ermotheecium Ashbgli* 发酵或由丙酮、丁醇产生菌产生维生素 B₂。60 年代中期, 美国应用棉舒囊霉菌进行生产。目前有报道从棒状菌属(*Corynebacterium*)、假单胞菌属(*Pseudomonas*)和酵母来生产。

§ 1.2.1.4 氨基酸类药物: 生产氨基酸的方法有三种: 化学合成法、植物蛋白质和毛发等水解法及微生物发酵法。化学合成法产生的氨基酸为 DL- 构型混合消旋体; 植物蛋白质和毛发等水解法因原料有限不能大量生产; 目前均由微生物发酵法来生产大量光学构型单一的产品。

§ 1.2.1.5 生物碱类药物: 这类药物有微生物发酵法生产或微生物转化生产的麦角生物碱、托派生物碱和羟基喜树碱等。

§ 1.2.1.6 抗生素: 抗生素是一类众所周知的重要药物, 自 1946 年青霉素发现后, 兴起了世界性研究抗生素的热潮。在 50 年代中, 临床上大量应用的链霉素、四环素类抗生素、大环内酯抗生素和氨基糖甙类等主要抗生素都相继发现。60 年代兴起了应用固定化大肠杆菌细胞, 或固定化酰胺酶获得 6-氨基青霉烷酸(6-APA)和 7-氨基头孢烷酸(7-ACA)来制取原来自然界中没有的高效、低毒、抗阴性或广谱等各类半生物合成的新青霉素和新头孢菌素。

1980 年以来, 世界上先进国家都在研究重组 DNA 技术和细胞融合技术, 以创造新的抗生素产生菌和改良菌种, 使之提高活力和产量。美国的细胞融合技术使青霉素发酵单位每年以 8% 的速度递增。

中国科学院上海药物所研制成功青霉素 G 酰化酶基因工程菌, 产酶水平比原工业生产

菌高 10~15 倍。此外,我国医学科学院抗菌素研究所,利用基因工程和细胞工程,获得了丁胺卡那霉素工程菌,投产后可使成本降低 10 倍以上。巴龙霉素工程菌可使产量比原菌株提高一倍。

目前,全世界临床上除大量应用抗菌素外,抗肿瘤抗生素、抗真菌抗生素和抗原虫抗生素也被逐步应用。抗真菌抗生素与抗原虫抗生素在农业上和畜牧业上的应用是大量的,从而开辟了一条抗生素新的应用途径。

§ 1.2.2 半合成药物

半合成药物是指一个药物其部分结构从天然资源得到的或应用微生物的转化反应,来解决药物化学合成中难以合成的某些步骤而制得的药物。早于 1952 年,人们发现微生物能将氧原子导入甾体化合物 11 位上,解决了化学合成可的松过程中的最大困难,从而引起了有机化学家、药物化学家和微生物学家们的极大关注。目前已知能利用微生物转化反应来进行有机反应的已达 50 余种。特别自 60 年代兴起固相酶(或固定化菌)这个划时代的技术后,使有生命现象的酶能象化学合成一样完全可以由人们来驾驶,使整个生产过程易连续化和自动化,因此更促进了世界各国重视这方面的研究。

§ 1.2.3 酶制剂与酶抑制剂

§ 1.2.3.1 酶制剂:这类酶制剂以往大多间接应用于医药事业,例如制备糊精的淀粉酶,应用于分析包装用的葡萄糖氧化酶,目前直接应用于医疗,如用于外科治疗的链球菌激酶(Streptokinase)及链球菌脱氧核糖核酸酶(Streptidornas)。

近年来在临床检验上采用酶学方法,因为酶学方法具有专一性强、快速灵敏、操作简便和适于自动化分析等优点。但这些酶诊断试剂目前主要从动物脏器或植物组织中提取,由于资源限制和提取精制成本高,所以需努力寻找微生物酶,发展用微生物发酵法来制取酶试剂。

§ 1.2.3.2 酶抑制剂:近年来,首先由日本学者在微生物发酵中,发现了许多酶抑制剂,它对微生物本身是无害的,而在人体上往往有生理功能。这类酶抑制剂都属于低分子物质。目前已发现很多种,其中有临床价值的胃酶抑制剂和 Leupeptin,此外尚有抗痛的 Antipain,糜蛋白酶抑制剂,弹性酶抑制剂(Elastatin)和 Phosphormidon 等,在抗炎、抑制动物细胞分裂、抑制癌发过程、减少腹水蓄积及淋巴样细胞的芽球化等方面有一定作用。

§ 1.2.3.3 β -内酰胺酶抑制剂:1976 年英国比却姆(Beechem)公司研究人员从棒状链霉菌的培养液中分离出一种物质,对 β -内酰胺酶有很强的抑制作用,称为棒酸。把棒酸与 β -内酰胺类抗生素配伍合用时,即可防止酶对抗生素的分解,因而保证了 β -内酰胺抗生素的高效作用。

§ 1.2.4 基因工程应用于生物合成药物

通过基因工程,人们能创造出前所未有的生物类型,这对生物合成药物前途展开了一幅不胜美好的蓝图。目前通过基因工程具体应用到生物合成药物领域概况见表 1-1。

§ 1.2.5 现代生物技术对我国传统药物(即中药)的研制

我国驰名中外的传统药中,有许多名贵药材,由于耕地面积受限和疗效卓越的声誉,致使药物供不应求。所以,日本、德国、苏联、美国和我国等先进国家,无不积极开展现代生物技术的研制,期望其能大量投入工业生产,以供应临床日渐增长的需要。

§ 1.2.5.1 应用细胞大规模培养技术获得我国传统的植物药材活性成份:根据植物细

表 § 1-1 通过基因工程研制药 物

药 物 类 型	研 制 具 体 药 物
(1) 基因工程疫苗	(1) 乙型肝炎病毒疫苗 (2) 流感病毒疫苗
(2) 活性蛋白及多肽类药物	(1) 胰岛素 (2) 白细胞介素-2 (3) 组织纤维溶酶原激活剂 (4) 人生长激素 (5) 肿瘤坏死因子 (6) 红细胞生长素 (7) 心钠素
(3) 基因工程干扰素	干扰素(Interferon)
(4) 单克隆抗体诊断试剂	(1) 乙肝单抗诊断剂 (2) H、C、G 单抗诊断剂 (3) C、E、A 单抗诊断剂 (4) 人免疫球蛋白单抗诊断剂 (5) T 细胞及其亚群单抗诊断剂 (6) 副霍乱单抗诊断剂 (7) 风疹、麻疹、特异 IgM 单抗诊断剂 (8) 抗艾滋病毒单抗诊断剂 (9) 乙型肝炎单抗诊断剂
(5) 单克隆抗体偶合物类药物	(1) 单克隆抗体的药物偶合类药物 (2) 单克隆抗体的免疫毒素偶合类药物

胞具有全能性和离体培养的细胞同样具有整株植物合成代谢物质能力的特性, 可以应用细胞大规模培养技术来代替采集与人工种植生产。解决了耕地、季节等限制, 培养时间也大为缩短。

目前研制成功的有: 细胞培养生产黄连素; 用烟草细胞生产辅酶 Q₁₀ (日本); 培养毛地黄细胞生产地高辛(德国)等。我国自 70 年代末开始研究用细胞大量培养的技术, 来生产一些名贵中药材。例如: 人参、三七等 50 多种。其中以人参细胞研制进展最快, 细胞培养物的人参皂甙含量可高达 7%, 比种植人参(皂甙含量约 4.1%)含量高得多。

§ 1.2.5.2 以深层发酵技术, 来研制我国传统药物中的真菌药物: 真菌是微生物。因此, 我们可以采用现代的深层发酵技术来研究我国传统药物。以真菌药物的大规模工业生产来摆脱野外采集和人工播种的落后生产方式。

我国传统药中有许多名贵的药材是真菌药物, 例如: 滋补强壮的冬虫夏草, 具有抗肿瘤作用的灵芝等。

目前, 我国和日本采用深层发酵技术来研制中国的传统药物中真菌药物计有冬虫夏草、灵芝、树舌(即平盖灵芝, 治疗肝炎)、蜜环菌(神经系统药物)、猴头菌(治疗胃溃疡)以及冬菇等。

参 考 文 献

1. 褚志义, 蒋昱, 郁定坤, 周佩, 史济平. 生物合成药物化学, 上册——抗生素, 氨基酸。上海医科大学讲义室, 1987。
2. 褚志义, 蒋昱, 郁定坤, 周佩, 史济平. 生物合成药物化学, 下册——维生素, 核酸类药物, 甾体激素, 酶及酶抑制剂。上海医科大学讲义室, 1987。

3. 焦瑞身, 丁正民, 周德庆, 陆德源, 褚志义。今日的微生物。上海复旦大学出版社。1987。
4. 上野芳夫, 大村智。微生物药品化学。东京: 株式会社, 南江堂。1986。
5. Hugo W. B., Russell A. D., *Pharmaceutical Microbiology* London: Black Well Scientific Publication 1977.
6. Wolff Manfred E. *Burger's Medicinal Chemistry-The Basis of Medicinal Chemistry*, 4th edition, New York: Wiley-inter Science Pr. 1980.
7. Hans Jürgen Rehm. *Industrielle Mikrobiologie*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-verlag Pr. 1967.
8. Paolomanitto. *Biosynthesis of natural Products*. New York, Chichester, Brisbane, Toronto: Ellis Horwood Limited Pr. 1981.
9. Torrey D. S., *Microbiological Synthesis*. Park Ridge, New Jersey, U. S. A.: Noyes Data Corporation Pr., 1983.
10. Rehm H. and Reed G., *Biotechnology V. 1*. Weinheim, Deerfield Beach, Florida, Basel: Verlag Chemie GmbH Pr., 1981.
11. Duffy J. I., *Chemical by Enzymatic and Microbial Processes*. Park Ridge, New Jersey, U. S. A.: Noyes Data Corporation Pr., 1981.
12. Bryan Jones J., J. Sib Charles and Perlman D. *Application of Biochemical systems in organic chemistry, Part I and Part II*, New York, London, Systrey, Toronto, John wiley and sons Inc. Pr., 1976.
13. Rossazza John P. *Microbial Transformation of Bioactive Compounds V. 1 and V. 2*. Boca, Raton, Flolid: Cro Press Inc., 1982.
14. Walker John M. and Gaastar Win. *Techniques in Molecular Biology*, London, Canberra: Croom Helm Ltd. Pr. 1983.
15. Kieslich Klans. *Microbial Transformation of Non-Steroid Cyclic Compound*. John wiley and Sons, Gerg Thieme Publishers, 1976.
16. Litzka U., Naito A. *Microbial Conversion of Steroid and Alkaloids*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg. New York: University of Tokyo Press, 1981.
17. Schoemel U., et al. *Microbial Transformation of Sterols, Biotechnology and Bioengineering*, Vol. XXII Supp. 1980; 1: 11 ~25.
18. 褚志义等。近年来微生物对甾体转化机制的研究及其应用。工业微生物 1983; 2: 25~44。
19. Halcenberg John S. *Enzymes as Drugs* Medical College of Wisconsin, John Wiley and Sons Inc. Pr., 1981.
20. 郭杰炎, 蔡武城。微生物酶。北京: 科学出版社。1986。
21. Herrmann Klaus M. and Somerville Ronald L. *Amino Acid Biosynthesis and Genetic Regulation*. London, Amsterdam, Don Mills, Ontario Sydney, Tokyo: Addison-wesley Publishing Company. 1983.
22. Brodback Urs *Enzyme Inhibitor Symposium of the Swiss*, Basel Chemical. Society Pr., 1980.
23. Corroran John W. *Antibiotics, Vol. 4, Biosynthesis* Berlin: Springer-Verlag Pr. 1981.
24. Forte F. and Goto M. *Antibiotics, Vitamins and Hormones*. Thigine: Stuttgart Pr., 1977.
25. Steward M. W. *Antibodies-Their Structure and Function*. London: Chapman and Hall Pr. 1984.
26. 朱明珍等。遗传工程与医药工业。医药工业 1977; 7(5): 532。
27. Goehel W. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, Vol. 118 *Genetics approaches to Pathogenicity* Berlin, Springer Verlag Pr., 1983.
28. Edwardn I. Garber *Genetic Perspective in Biology and Medicine*. University of Chicago Pr., 1985.
29. I. Setlaw Jane K. *Genetic Engineering Principles and Methods*. New York: Plenum Pr., 1983.
30. Thompson James S. and Thompson Margaret W. *Genetic in Medicine*, Philadelphia, London, Toronto, Mexicocity, Riad Janeiro, Sydney, Tokyo, Hong Kong: W. R. Saunders Aompany Pr., 1980.

生物合成药物学基础篇

§2 微生物生物学

§2.1 常见的药用微生物

自然界里存在一群种类繁多,结构简单,形态多样,个体微小,必须借助于光学显微镜或电子显微镜放大几百倍、几千倍甚至几万倍才能观察到的微生物世界。

现代生物学观点认为:整个生物界首先要区分为细胞生物和非细胞生物两大类群。非细胞生物包括病毒和噬菌体;细胞生物包括一切具有细胞形态的生物,此类生物根据结构、形态、组成及生活习性等差异,又可区分原核生物和真核生物。原核生物细胞核无核仁和核膜,是一种裸露的原始核;细胞器分化不明显,包括细菌、放线菌和蓝细菌。真核生物细胞核有核膜和核仁;细胞器分化明显,包括各种低等动植物和高等动植物。低等动植物又区分为藻类、真菌和原生动物三个类群,它们中的大多数是微生物。从藻类进化发展成高等植物,从原生动物进化发展成高等动物。

从电子显微镜对细胞的微细构造和功能的研究中发现,原核细胞和真核细胞有以下主要区别,见表2-1。

表 § 2-1 原核细胞与真核细胞的比较

项 目	原 核 细 胞	真 核 细 胞
核 膜	—	+
细 胞 壁	肽 聚 糖	纤 维 素
染 色 体 数	1(?)	>1
线 粒 体	—	+
有 丝 分 裂	—	+
叶 绿 体	—	-/+
核蛋白体沉降系数	70S	80S
亚 基	50S, 30S	60S, 40S

原核细胞与真核细胞虽有上述区别,但一切细胞生物的物质组成成分、遗传变异、物质代谢和生长繁殖的共性仍然是主要的,因为人们认为一切细胞生物都是同源的。细胞生物的多种多样,是生物进化过程中的发展和分化所致。原核生物和真核生物是进化过程中的两个发展阶段或两个发展方向。

近年来,随着分子生物学的发展,利用微生物合成药物,已成为微生物工业的一个分支正在迅速发展,它对社会的影响及其重要性也日益明显。如抗生素、生长激素、酶、氨基酸、维生素、核酸等很多品种药物的生产或某一步骤是由微生物合成或转化而来的。在介绍各个药物的微生物合成或转化之前,先简单介绍与之有关的微生物知识。

§2.1.1 细菌

细菌的种类繁多,用处也很大,除应用在一般工业上外,在制药工业上也占有极其重要的地位。这里着重介绍细菌与制药工业的密切关系。

· 6 ·

§ 2.1.1.1 细菌的分类: 细菌的分类和高等动植物一样, 它的分类等级和命名原则, 也是采用国际上一贯沿用的“二名法”。把相似的细菌归纳在一起, 按其共性多少、主次, 顺序地排列成界(Kingdom), 门(Phylum), 纲(Class), 目(Order), 科(Family), 属(Genus), 种(Species)七个等级。种以下有变种(Variety), 型(Types 或 Form), 株(Strain)等。常用两个拉丁字母称呼一个生物的种。

属: 包含一个或多个种的分类, 是具有许多相似特性, 但又有某些差异的紧密相关的一组菌种。

种: 为属的再分类, 具有明显特征的同一类型的细菌。

亚种: 代替变种, 多种类的再分类。

变种: 是已经稳定的变异体, 相当于亚种。

变异体: 为一个或几个特性与亲体细菌(一般是暂时的)有差异(交替或变异)的菌株。由于遗传上永久性改变形成的突变种。

亚菌株: 为一个菌株中的成员, 它与最初分离物有所不同。

型: 为种内的再分类, 这种分类是在菌种变异的特性还不足以证明能建立亚种或变种时出现的。

突变种: 带有已变化的或新基因的微生物。

血清型: 根据微生物的抗原性所作的细菌再分类。

同一种微生物在不同国家或地区常有不同的俗名, 差别极大。为了开展工作和国际间进行学术交流, 要求为每一种微生物确定一个通用和公认的科学名字, 这就是学名。学名多数由拉丁字母表示。细菌的国际命名法, 其第一个词是属名, 词首大写。第二个词为种名, 词首一般小写。在学名后有时还有“Var.”的变种符号。最多见的是在学名后面写有编号、字母或两者兼有的情况, 这就是菌株(品系)的名称。例如 *Bacillus subtilis* 1.398 就是枯草芽胞杆菌 1.398 株。

近来细菌分类还采用核酸杂交、DNA 的碱基组分分析、遗传重组、血清反应等比较新的技术。

核酸杂交是将细菌染色体 DNA 用热裂解法导致变性, 使 DNA 双链分开成为单链, 随后突然降温到 0~10°C 之间, DNA 的两条互补链将重行联合。采用这个技术可进行不同来源 DNA 与 DNA 分子以及 DNA 与 RNA 杂交。根据杂交结果来判别细菌种的分类位置和亲缘关系。

DNA 的碱基组分分析, 是根据 DNA 的碱基组分 G+C 克分子百分比平均值, 可指出细菌分类群及其纯度和亲缘关系。

遗传重组是借助转导、转化或重组, 来测定细菌物种染色体 DNA 亲和性。

血清反应试验系采用琼脂双扩散测验, 来观察纯细菌蛋白质抗血清与同源抗原相互间的抗原-抗体反应, 或一个同源抗血清和一序列异源抗原之间的反应。以上这些新技术, 仅在细菌分类中作为辅助用。

随着生产和科学的不断发展, 新的菌种资源的发现亦与日俱增。为此, 要确认某一菌株前就需要纯化, 然后再根据菌种的特性进行一系列的鉴定。鉴定手段应尽量利用差异显著且稳定的性状, 所以形态特征和生理生化等特性为鉴定分类标准。

§ 2.1.1.2 细菌的形态: 细菌是具有细胞壁的原核单细胞生物, 以细胞个体形态为特

征。细菌在适宜的条件下,有其一定的形态与结构。细菌经染色后用光学显微镜观察,可以认出各种细菌的形态特点,而其内部的亚显微结构需用电子显微镜才能看到。细菌形态结构的特点,不仅是鉴定细菌的一项依据,它与其生理功能及药用生产选菌都有密切关系。

大多数细菌个体大小是 $0.5 \sim 4 \mu\text{m}$ 。由于它们是单细胞结构,一般以柱形(杆状)或球形(球状)形式存在。在少许属中柱形可以变成单一的弯曲(弧菌)及多个弯曲(螺菌)。

细菌形状的另一特征是球形细胞倾向于形成集合体。随球形细菌的不同分裂方式,而形成各种形态特征:①球形不规则的二分裂,则形成不规则的一堆,形状如一串葡萄(葡萄球菌);②球形呈纵轴横轴二分裂,则形成四个排成正方形(四联球菌);③球形呈有规则的二分裂,则排列成链,象一串念珠(链球菌);④成双的集合体从横轴二分裂,则呈双球菌;杆状细菌也有不同分裂方式,一般杆状细菌均以横轴二分裂,有的则以纵轴二分裂,则呈分枝杆状(结核杆菌)。

§ 2.1.1.3 细菌的繁殖:大多数细菌用二分裂进行无性繁殖:环状染色体 DNA 分裂成两个完全相同的环状物,各向两端移动,各自拉着复制好的染色体移到细胞的一侧,接着细胞赤道附近的细胞膜由外向内陷入,向菌细胞中心伸展,形成横隔,将细菌分隔为二;细胞壁亦向内生长,形成两个子代细胞的细胞壁,最后分裂成为两个细胞。每个新细胞都有自己的细胞壁和细胞核。每个细胞都能生产它的原来细胞的复制物,没有接受或丢失新的遗传物质。

多年来都认为二分裂是细菌繁殖的唯一方法,但是现在已经知道细菌有三种繁殖方式。在成对的细胞之间可能发生遗传物质交换,因而揭示出有性繁殖的形式,这些过程有转化、接合、转导。

细菌获得遗传信息的第一种方式是转化(Transformation)是受体细菌直接将供体细菌游离的 DNA 片段,整合入它的基因组,而改变了受体菌的基因组获得新的性状。转化的 DNA 可以是细菌溶解后释放的,也可以用人工抽提而获得。

细菌获得遗传信息的第二种方式是接合(Conjugation)是细菌的有性生殖过程,又称细菌杂交。细菌中只有那些具有 F 因子或类似 F 因子的传递装置(如某些 R 因子)的细菌才能接合。

细菌获得遗传信息的第三种方式是转导(Transduction)是细菌之间通过噬菌体为媒介,把一个细菌的基因转移到另一个受体细菌内,导致受体细菌基因的改变。

§ 2.1.1.4 在制药工业上常见的细菌:目前在制药工业上利用细菌来制造氨基酸、维生素、辅酶以及抗癌类药物等,已成为目前生产药物的一个重要方面,利用细菌来制备药物,不仅成品价格低,而来源极为丰富,是一个很有前途的探索课题。

目前在制药工业上常应用的细菌及其产品或功能,列表介绍于后,见表 2-2。

§ 2.1.2 放线菌(Actinomyces)

放线菌是一类单细胞有分枝的丝状微生物,由于菌落呈放射状而得名。在自然界中的分布很广,而土壤是这类微生物的习居场所。放线菌大部分是腐生菌,少数是寄生菌。腐生型放线菌在自然界的物质循环中起着一定作用。放线菌是产生抗生素最多的一类微生物。如临床上应用的链霉素,就是由放线菌中的灰色链丝菌(*S. griseus*)通过深层培养提纯后制得的,对治疗结核病有特效。又如金霉素是由金色链丝菌(*S. rimosus*)产生的。而放线菌中其他属的菌种,也产生许多对临床治疗极为有效的抗生素。如小单孢菌属的棘孢小

表 § 2-3 我国放线菌目分科分属检索表

放线菌目	1. 嗜皮菌科 (Dermatophilaceae)	嗜皮菌属——人和动物皮肤寄生菌。 (<i>Dermatophilus</i>)
		地嗜皮菌属——土壤微生物。 (<i>Geodermatophilus</i>)
	2. 弗兰克菌科 (Frankiaceae)	弗兰克菌属——放线菌中的植物共生菌。 (<i>Frankia</i>)
		放线菌属——厌氧, 只有基内菌丝体。 (<i>Actinomyces</i>)
	3. 放线菌科 (Actinomycetaceae)	罗氏菌属——需氧, 只有基内菌丝体。 (<i>Rothia</i>)
		蛛网菌属——人和动物皮肤寄生菌, 细胞壁内有二氨基庚二酸, 产丙酸。 (<i>Arachnia</i>)
		农霉菌属——土壤放线菌, 过氧化氢酶阴性。 (<i>Agromyces</i>)
		诺卡菌属——有基内菌丝体, 有时有气生菌丝体, 但两种菌丝体都断裂成不能运动的小体。 (<i>Nocardia</i>)
		厄氏菌属——同上, 其小体能运动。 (<i>Oerskovia</i>)
		链霉菌属——孢子丝体形状多种多样。 (<i>Streptomyces</i>)
		钦氏菌属——形成菌核。 (<i>Chainia</i>)
	4. 链霉菌科 (Streptomycetaceae)	孢子放线菌属——形成分生孢子器。 (<i>Actinopyrenidium</i>)
		小单孢菌属——只有基内菌丝体, 不分裂, 孢子单个生长。 (<i>Micromonospora</i>)
	5. 寡孢菌科 (Paucispraceae)	原小单孢菌属——只有基内菌丝体, 分裂, 孢子单个生长。 (<i>Promicromonospora</i>)
		小多孢菌属——有基内和基生菌丝体, 基内菌丝体分裂, 两种菌丝体都产生单个孢子和短孢子链。 (<i>Micropolyspora</i>)
		高温放线菌属——有基内和基生菌丝体, 基内菌丝体不分裂, 两种菌丝体都产生单个孢子。 (<i>Thermoactinomyces</i>)
		双歧放线菌属——同上, 唯孢子柄两歧分枝。 (<i>Actinobifida</i>)
		高温单孢菌属——只有气生菌丝体上产生单个孢子。 (<i>Thermomonospora</i>)
		小双孢菌属——只有气生菌丝体上产生纵对的孢子。 (<i>Microbispora</i>)
		小四孢菌属——只有气生菌丝体上产生四孢短链。 (<i>Microtetraspora</i>)
		同孢囊菌属——孢囊在菌丝间形成。 (<i>Intrasporangium</i>)
		游动放线菌属——孢囊近球形或不规则, 通常无气生菌丝, 孢囊孢子具极生或周生鞭毛, 能运动。 (<i>Actinoplanes</i>)
		小瓶菌属——孢囊筒形、瓶形、孢囊孢子杆状极生或周身鞭毛能运动。 (<i>Ampulariella</i>)
		螺孢菌属——孢囊球形, 孢囊孢子杆状, 弯曲, 具侧身鞭毛能运动。 (<i>Spirillospora</i>)
		指孢囊菌属——孢囊指状, 孢囊内有 2~3 个孢子, 成一直行, 能运动。 (<i>Dactylosporagium</i>)
		游动双孢菌属——孢囊孢子成纵对, 能运动。 (<i>Planobispora</i>)
	6. 游动放线菌科 (Actinoplanaceae)	游动单孢菌属——孢囊成排并列, 只含一个运动的孢囊孢子, 能运动。 (<i>Planomonospora</i>)
		无定形孢囊菌属——孢囊形状不规则, 孢囊孢子短杆状, 能运动。 (<i>Amorphosporagium</i>)
		北里菌属——孢囊棒状, 孢囊孢子常成双, 带一根鞭毛, 能运动。 (<i>Kitasatoa</i>)
		孢囊链霉菌属——孢囊近球形, 孢囊孢子近球形或短杆状, 不能运动。 (<i>Streptosporagium</i>)
		小耳孢囊菌属——孢囊棒状, 只含一个短孢子链。 (<i>Microellobosporia</i>)
		小棘孢囊菌属——孢囊球形或长圆形, 带粗突出物, 时含 1~3 个孢囊孢子。 (<i>Microechinospora</i>)

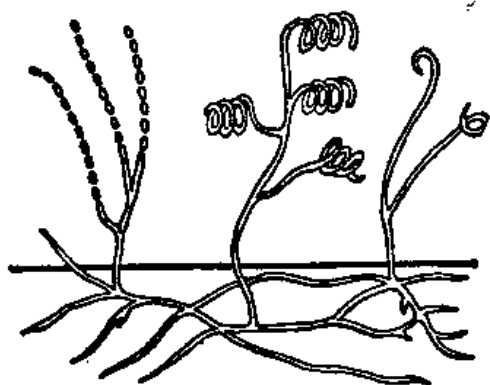
很不一致,但国外对放线菌的分类系统主要有两个,一是美国瓦克斯曼(Waksman)的分类系统,以菌丝体生长状况划分科属。二是苏联克拉西尼可夫(Красильников)的分类系统,以形态作为科属的分类标准。近来美国列切瓦里(H. A. Lechevalier)以形态和细菌色素来分,多数可产生红、橙、黄、绿、蓝、紫、褐及黑色等色素,其色素可分为水溶性和脂溶性两种。基内菌丝体发育到一定阶段由其向空间长出菌丝体称为气生菌丝体,气生菌丝体常呈绒毛状,颜色较深,其宽度约大于基内菌丝体两倍。气生菌丝体发育到一定阶段,其顶端形成不同形态的孢子丝,有直立、波曲、螺旋、轮生等。螺旋状孢子丝的螺旋有松敞、紧密、大小及螺旋数目多少的区别,大多数菌种为左旋,少数为右旋。轮生孢子丝系指孢子丝从一点出发,长出三个以上的孢子枝称为轮生枝。有一级轮生与二级轮生的区别,孢子丝呈直形或螺旋形。

2. 菌落形态 放线菌在固体培养基上由菌丝体与孢子形成菌落。菌落一般圆形,平滑或有许多皱褶和地衣状。菌落周缘有辐射生的菌丝。由于放线菌产生大量基内菌丝体伸入培养基内,而气生菌丝体又紧贴在培养基的表面相互交织成网状。故菌落表面坚实有皱,致密牢固,不易用接种针挑起。当气生菌丝长出孢子后,就形成各种颜色的粉状菌落。由于菌丝和孢子都具有各种色素,有水溶性的,有脂溶性的,故培养基表面或底部呈现不同的颜色。放线菌菌落不能扩散地向外生长,这是与真菌不同之处。

§ 2.1.2.3 放线菌的繁殖:放线菌主要借助于孢子和孢囊孢子以无性方式繁殖。孢子首先是吸收培养基中的水分,膨胀、生出芽管,芽管继续伸长,长出分枝,分枝越来越多就形成网状菌丝。除了孢子萌发长出新的菌丝外,菌丝体的节段也可以繁殖成新的菌体,一般液体发酵都是由基内菌丝的节段繁殖的。孢子形成方式有三种:① 凝聚分裂式:大部分放线菌的孢子是凝聚分裂而成,形成过程是孢子丝原生质围绕核质自上而下凝聚成为一串体积相等的小段,逐渐凝集成为椭圆形或圆形,外面形成新的细胞膜与细胞壁,原来的孢子丝细胞壁溶解,释放出形成长圆、椭圆或球形的孢子;② 横隔分裂:孢子丝发育到一定阶段,产生许多横隔膜,然后从横隔处断裂开,形成体积相等,两端平切呈方形或长方形的孢子;③ 孢囊孢子是由基内菌丝体或气生菌丝上形成孢子囊,孢子囊有各种形状,如球状、瓶状、杆状等,大小不一,由几微米至几十微米。孢子囊成熟后,孢囊内形成大量球形、椭圆形或杆形的孢囊孢子,有的有鞭毛,有的则无。

§ 2.1.2.4 几种制药工业上常见的放线菌

1. 链霉菌属(*Streptomyces*) 本属菌是产生抗生素最多的一属,也产生各种酶。它在放线菌目中是最大的一属,约有四千余种。这种菌基内菌丝体纤细 $0.5\sim 1.2\mu\text{m}$,无横隔,多分枝;气生菌丝体宽度为基内菌丝体两倍,菌丝不断裂,形成各种形态的孢子丝,如直形、波曲形、螺旋形及轮生等(图§ 2-2)。孢子丝长到一定时候,形成孢子,其形成方式有横隔分裂和凝聚分裂两种。成熟的孢子萌发



图§ 2-2 链霉菌属的形态

时,先长出 $1\sim 3$ 个芽管,芽管继续生长发育成为紧密交织的菌丝体即菌落。有的菌种在菌丝体内产生椭圆形厚膜孢子,比菌丝体略粗大,在新鲜培养基上,可以生长发育为菌丝体。菌落有各种颜色,紧密形状不一,如平滑、多皱、崎岖或皮革样等。气生菌丝体复盖在菌落表

层,呈粉状、绒状或茸毛状,孢子形成后也呈各种颜色。

链霉菌能同化无机氮、各种碳水化合物如糖、糊精、淀粉、有机酸等,其次是脂肪和类脂类化合物,能分解纤维素、石蜡、蜡与各种碳氢化合物等。如灰色链霉菌(*Streptomyces griseus*)产生链霉素;金霉素链霉菌(*Streptomyces aureofaciens*)产生金霉素,当培养基中的 NaCl 用 NaBr 代替时,就产生四环素;红霉素链霉菌(*Streptomyces erythreus*)产生红霉素;轮枝链霉菌(*Streptomyces vrsicillus*)产生博来霉素等。

2. 诺卡菌属(又名原放线菌属)(*Nocardia*) 本菌属在培养基上形成典型的菌丝体,弯曲如树根状或不弯曲,菌丝较长,一般在 15 小时至 4 天内菌丝体出现,横隔膜并断裂成长度不同的杆状或球形。在结构上类似链霉菌,无细胞核。原生质随年龄有变化,老熟时充满液泡(图 § 2-3)。

菌落外貌和结构有多种多样,一般菌落体积比链霉菌的菌落小,菌落表面崎岖、多皱、致密、干燥,有些菌落平滑或凸起,无光或发亮呈水浸状,菌落结构可随植株年龄和生长条件而变化。

诺卡菌有两种类型:一类为无气生菌丝体,菌落秃裸;一类仅复盖极薄一层气生菌丝枝——子实枝或孢子丝。孢子丝一般直形,个别呈钩状或初旋;有横隔膜,呈横隔断裂,孢子呈杆状、柱形、椭圆。

这属菌主要分布于土壤中,同化各种碳水化合物、脂肪。其中许多可利用蜡、石蜡、气态烃类、纤维素等。大部分是需氧腐生菌,少许是厌氧寄生。据不完全统计,该属菌种已报道了近百余种,产生抗生素约 30 余种,如地中海诺卡菌(*Nocardia mediterranei*)产生利福霉素(Rifomycin)。此外,还用于菌体转化。

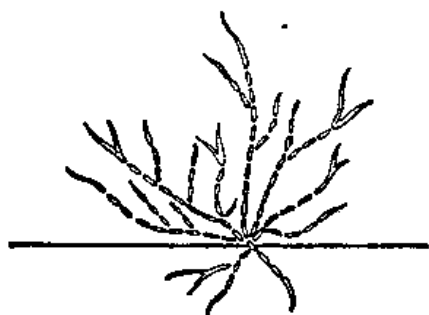


图 § 2-3 诺卡菌属的形态



图 § 2-4 小单孢菌属的形态

3. 小单孢菌属(*Micromonospora oerskov*) 这一类菌丝体纤细 $0.3\sim0.6\mu\text{m}$,直或强度弯曲,无横隔膜,不断裂。菌丝体侵入培养基内,只在基内菌丝体上长出孢子梗,顶端着生一个球形、椭圆形或长圆形的孢子(图 § 2-4)。其直径为 $0.1\sim1.5\times0.9\sim1.2\mu\text{m}$,孢子表面多为棘或疣状。有时孢子梗生枝桠,在桠上长分生孢子,多时成串分生孢子聚集似一串葡萄。分生孢子与菌丝体的节段均可繁殖,孢子发芽长出 1~3 个芽管延伸发育菌丝体。这种菌的孢子与菌丝均为革兰氏阳性,不抗酸。与链霉菌的区别在于:① 菌丝体比链霉菌细,菌落也较链霉菌小,一般为 $2\sim3\text{mm}$;② 所需生长温度比链霉菌高,一般为 $35\sim37^\circ\text{C}$;③ 生长力弱,接种的植株大约在 15~20 天便停止发育。

菌落与基质紧密的结合在一起, 凸起在基质的表面, 崎岖多皱或光滑、疣状, 平坦者较少。菌落易产生黄橙或红色、深褐色和蓝色等色素, 色素分泌或不分泌到培养基内, 菌落表面往往盖着由分生孢子堆积而形成的褐色或墨绿色薄层。

这属菌多分布于土壤或湖底泥中, 为一般需氧腐生菌, 能利用各种氮化物和碳水化合物。此属是产生抗生素种类较多的一个属, 目前据不完全统计, 产抗生素有 30 多种。如绛红小单孢菌(*M. purpurea*)和棘孢小单孢菌(*M. echinospora*)都产生庆大霉素(*Gentamycin*)。

4. 游动放线菌属(*Actinoplanes*) 这一属菌在基内菌丝体分枝多少不一, 菌丝体呈直或卷曲, 多数不分隔, 直径 $0.2 \sim 2.0 \mu\text{m}$ 。孢囊生长在培养基表面, 呈球状、近球状、浅裂形、圆筒状、指状、棒状到不规则形, 通常球状, 直径为 $5 \sim 40 \mu\text{m}$ 。孢囊梗直或有分枝, 在每枝顶上有 1 至数个孢囊。孢囊孢子在孢囊内盘卷成直行排列, 成熟后分散为不规则排列, 直径 $1 \sim 1.5 \mu\text{m}$, 球形、近浑球形, 通常略有棱角, 有一个至数个折光发亮小体和几个极端鞭毛, 能运动。孢囊成熟后, 孢囊孢子由孢囊壁膜上小孔或壁膜破裂面释放, 然后孢囊壁立即消失。有些种有时也产生分生孢子, 单个椭圆或成链(图 § 2-5)。

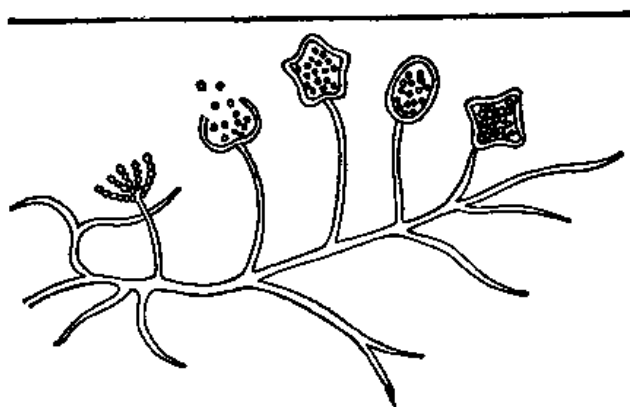


图 § 2-5 游动放线菌的形态

游动放线菌, 好氧, 存在于以含腐植质的土壤为主, 其次是水。菌在花粉、树叶等植物物质和毛发等动物物质表面生长。

这属菌目前报道了约 6~7 个种, 我国生产的创新霉素就是济南游动放线菌新种(*Actinoplanes tsinanensis*, SP)产生的。

§ 2.1.3 真菌(Fungus)

真菌是一类不含叶绿素, 无根、茎、叶, 由单细胞或多细胞组成, 按有性和无性方式繁殖的真核细胞型微生物。它们在自然界分布广泛, 土壤、水、空气和动植物体表均有存在, 以寄生或腐生方式生活。种类繁多, 已经记载的大约有十万种。在药学工业上有的是利用真菌的各种代谢产物包括次级代谢产物如抗生素(青霉素、头孢菌素、灰黄霉素等)、维生素(核黄素)、酶制剂、各种有机酸、葡萄糖酸、麦角碱等。另外, 也有的直接利用真菌菌体作为药物。如用作中药的神曲、麦角、虫草、僵蚕、茯苓和灵芝等。

§ 2.1.3.1 真菌的分类

真菌根据其生物学特性可分为: ①藻状菌纲(*Phycomycetes*): 特点是菌丝不分隔, 无性孢子为孢囊孢子, 有性孢子为接合孢子与卵孢子。如毛霉属、根霉属; ②子囊菌纲(*Ascomycetes*): 特点是菌丝分隔, 无性孢子为分生孢子, 有性孢子为子囊孢子。如酵母菌; ③担子菌纲(*Basidiomycetes*): 特点是菌丝分隔, 有性孢子为担孢子。如灵芝、茯苓、马勃、蘑菇; ④半知菌类(*Fungi imperfecti*): 特点为菌丝分隔, 无性孢子为分生孢子。如各种皮肤癣菌、假菌丝酵母属(念珠菌属)、青霉属、曲霉属。青霉属、曲霉属的个别菌种产生子囊孢子者归入子囊菌纲。