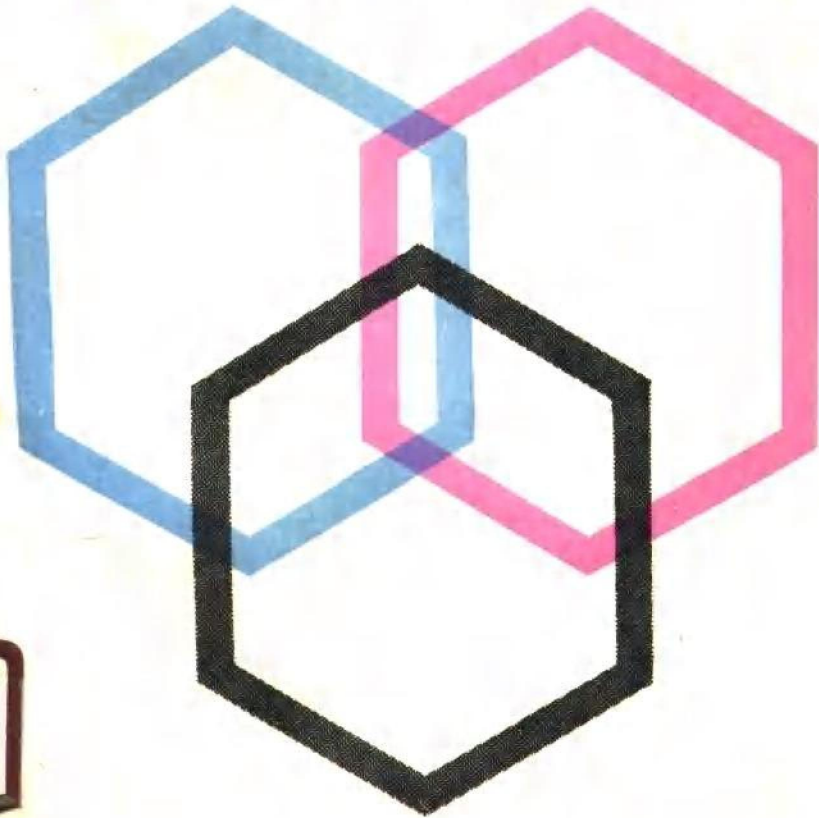


# 抗 生 素

KANGSHENG SU

[日]米原弘 著 · 方常福 王天哲 译



中国医药科技出版社

## 内 容 提 要

本书由梅译浜夫、米原 弘、大岳 望等十多位日本著名学者合编, 主要介绍抗癌抗生素、衣霉素、 $\beta$ -内酰胺类、氨基糖苷类、大环内酯类抗生素及离子载体抗生素、农用抗生素等几类重要抗生素的化学结构、构效关系、生理活性、治疗作用和耐药机制, 同时对新抗生素筛选、菌株选育的改进、从海洋中寻找新的抗生物质、核磁共振用于抗生素研究等作了具体阐述, 并附有大量参考文献。全书科学思想活跃、内容新颖丰富, 不仅可供从事抗生素科研、生产人员参考, 对广大医务工作者、医药院校师生也有参考价值。

## 抗 生 素

〔日〕米原 弘 编

方常福 王天哲 译

李福德 校

中国医药科技出版社 出版  
(北京西外北礼士路甲 38 号)

北京市卫顺印刷厂印刷  
新华书店北京发行所 发行

开本 787×1092mm<sup>1/32</sup> 印张15

字数323千字 印数 1--2,500

1990年9月第1版 1990年9月第1次印刷

ISBN 7-5067-0159-6/R·0157

定价: 8.00元

## 译 者 的 话

随着抗生素的生产实践和临床应用的日益发展，当代抗生素的研究内容及动向已成为微生物学及抗生素工作者必须学习的基本内容之一。

日本东京大学米原弘先生等所编著的《抗生素》一书，主要介绍了当代重要的抗生素和急待开发的课题，如抗癌抗生素、 $\beta$ -内酰胺类、氨基糖苷类、大环内酯类抗生素，以及衣霉素、离子载体抗生素、农业抗生素等，较详细地论及了它们的化学结构、生理活性、作用机制、耐药机制、化学改造以及核磁共振在抗生素研究上的应用。本书还从资源开发和技术改进方面阐述从海洋中寻找新抗生素产生菌，新抗生素筛选的发展和生产菌株选育的改进等内容。

本书的特点是由日本知名学者分章编著，科学思想活跃，内容新颖、丰富，系统性强，在每章后面均有详细的参考文献，便于读者查阅。

由于本书篇幅较大，专业性强，我们翻译水平有限，译文中难免存在错误与不妥之处，欢迎读者批评指正。

本书第1~8章由王天哲同志翻译；第9~16章由方常福同志翻译；第16章由徐绥绪同志校阅；全书由李福德同志校对，方常福同志整理；刘璞同志在百忙中审阅全稿。译稿中有些专用名词，由于国内尚未定名或没找到适当的译名，所以仅按原文写出了英文名，请读者谅解。

译 者

---

## “应用微生物学丛书”发刊词

东京大学名誉教授 山田浩一

“应用微生物”这门科学的历史虽不太长，然而，近数十年在理论上已形成体系，其应用范围也在扩大，在各个领域里都取得了长足的进步。

特别在日本，自古以来就在酿造中应用过霉菌；还在各大学创办本专业讲座并有优秀科学家指导，培养了大量的科技人员等，这些措施促进了应用微生物学迅速发展。现在，在许多领域，即使说已居于世界领先地位也不算过分。

1972年当我从东京大学退休的时候，就曾提议过，是否可以发行一套丛书，搜集有关应用微生物学方面的研究成果，作为未来发展的线索。这个建议得到东京大学的马启教授、池田庸之助教授、米原弘教授、飯塚宏前教授以及东京教育大学的上田清基教授的大力支持，并决定由我担任主编。

荣幸的是，该计划得到地球社户田实社长的热心协助，因此可以期望将根据计划陆续出版。

本丛书如果能对应用微生物学领域的科研人员、学生以及与之相关学科的诸位学者稍有益处的话，作为主编将不胜欣慰。

---

## 序

本书作为“微生物学丛书”的一个分册，是十几年前由本丛书的主编、已故的山口浩一先生在他才华正茂时期决定的。那时，我轻率地承担了抗生素这一分册的编写工作，是不太合适的，如何编好这本书，长期以来成了我的沉重的负担。

即使简单地说“抗生素”一词，其内容也要包括化学结构、生理活性、作用机制、耐药机制、衍生物等，篇幅是庞大的，似乎不宜于收载在一册书中。这就使我很难在一册书中讲清抗生素的全貌。

这期间，大学学潮也波及到了我的研究所，由于卷入到这个漩涡之中，著书一事被迫停下，申请暂时延期。

学潮平静下来，即又着手著书。可此时主编山田浩一先生和其他很多老前辈已退休，我本人也已临近退休之年。因而我想在退休之前努力搞出个头绪来。

于是就改变了原来著书的方针，决定不拘泥于全部抗生素，而只写现在最引人注目的 $\beta$ -内酰胺、氨基糖苷、大环内酯等的研究经过和未来。而分担的执笔者都是从事抗生素研究，并且是在该部分最有造诣的学者，他们是我的前辈和知己。

承蒙各位编者的厚意，能将主要的抗生素研究现状和展望分别给予解说。这正是从事抗生素研究或关心抗生素事业者最想了解了解的。

相信本书虽没包括抗生素的全部内容，但却反映了当前科研动向的最新进展，这是有益的。

正当汇集原稿在地球社内传阅的时候，主编山田浩一先生于去年1月28日逝世。对先生生前没能完成本书的编辑工作，深感遗憾。现在将此书奉献于先生灵前。

各位分担者的工作都很繁忙，在百忙中给以大力支持，为此，我表示衷心感谢，谢谢。

**米原 弘**

# 目 录

1. 半个世纪以来的抗生素研究 .....	梅沢浜夫(1)
2. 抗癌抗生素的展望 .....	秦藤樹 (17)
2.1 前言 .....	(17)
2.2 治疗癌症的关键 .....	(17)
2.2.1 癌不是宿主的寄生物 .....	(18)
2.2.2 癌细胞与正常细胞对药物的敏感性相似 .....	(19)
2.2.3 抗癌药物的作用机制和毒副作用 .....	(19)
2.2.4 降低宿主防御机能(抵抗力)物质的产生 .....	(20)
2.2.5 抗癌药应具备的特点 .....	(20)
2.3 抗癌药物的筛选 .....	(20)
2.4 微生物产生的抗癌抗生素的现状 .....	(22)
2.4.1 来源于放线菌的抗癌抗生素 .....	(22)
(1) 阿克拉霉素A (Aclacinomycin A) .....	(25)
(2) 孢霉素 (Sporamycin) .....	(27)
(3) 袪环丝裂菌素 (Ansamitocin) .....	(27)
(4) 苯丁抑制素 (Bestatin) .....	(30)
2.4.2 来源于细菌的抗癌药物 .....	(30)
(1) Picibunel, OK-432 .....	(31)
(2) L-天冬酰胺酶 (L-asparaginase) .....	(31)
(3) 卡介苗及BCG-CWS .....	(31)
(4) 诺卡氏菌 ( <i>Nocardia</i> )、棒杆菌( <i>Coryne-</i> <i>bacteria</i> ) .....	(32)
2.4.3 来源于真菌的抗癌物质 .....	(32)
(1) 子囊菌纲 ( <i>Ascomycetes</i> ) 和半知菌纲	

(Deuteromycetes) .....	(32)
(2) 酵母菌纲 ( <i>Saccharomycetes</i> ) .....	(35)
(3) 担子菌纲 ( <i>Basidiomycetes</i> ) .....	(36)
2.5 展望未来 .....	(38)
<b>3. 抗生素筛选的发展 .....</b>	<b>酒井平一 (44)</b>
3.1 关于微生物资源 .....	(45)
3.1.1 放线菌 ( <i>Actinomycetes</i> ) .....	(45)
3.1.2 细菌 .....	(46)
3.1.3 霉菌 .....	(47)
3.1.4 担子菌 .....	(47)
3.1.5 寻求新的物质 .....	(48)
(1) 在新的领域中探索微生物资源 .....	(48)
(2) 利用突变株 .....	(48)
3.2 筛选方法 .....	(49)
3.2.1 关于筛选程序 .....	(49)
3.2.2 筛选的目标 .....	(51)
(1) 关于抗菌抗生素 .....	(51)
(2) 关于其他生理活性物质 .....	(52)
<b>4. 抗生素产生菌的突变株——菌种选育和应用</b>	
.....	<b>中山 清 (68)</b>
4.1 前言 .....	(68)
4.2 琼脂平板筛选 .....	(69)
4.2.1 重层法 .....	(69)
4.2.2 琼脂块法 ( <i>Agar pice method</i> ) .....	(69)
4.3 形态突变和抗生素的产生 .....	(70)
4.3.1 形态突变株 .....	(70)
4.3.2 孢子形成与突变 .....	(71)
4.3.3 多倍体的应用 .....	(71)



4.4	营养缺陷型突变株 .....	(72)
4.5	回复突变株 .....	(74)
4.5.1	由非产生株得到的回复突变株 .....	(74)
4.5.2	营养缺陷型的回复突变株 .....	(75)
4.6	自身产生抗生素的抗性突变.....	(75)
4.7	前体或前体类似物的抗性突变.....	(77)
4.8	抗药性突变株.....	(79)
4.9	抗噬菌体突变株.....	(80)
4.10	调节突变株.....	(81)
4.10.1	次级代谢产物反馈调节抗性突变株.....	(82)
4.10.2	解除磷酸盐调节的突变株.....	(82)
4.10.3	碳分解代谢物阻遏抗性突变株.....	(84)
4.10.4	氮分解代谢物阻遏抗性突变株.....	(84)
4.10.5	敏感性突变株.....	(85)
4.11	突变株在抗生素生产上的应用 .....	(85)
4.11.1	排除副产物以便于培养和精制的突变株.....	(85)
4.11.2	改变代谢产物谱的突变.....	(86)
4.11.3	突变生物合成 (Mutational biosynthesis) .....	(88)
4.11.4	由突变株产生的新抗生素.....	(89)
4.11.5	共合成 (Cosynthesis) 和生物合成途径的 阐明.....	(89)
5.	<b>新的<math>\beta</math>-内酰胺类抗生素——以头孢菌素类 为主——</b> ..... <b>新井 守</b>	(95)
5.1	前言 .....	(95)
5.2	新的天然 $\beta$ -内酰胺抗生素的发展史 .....	(97)
(1)	头霉素 (Cephameycin) .....	(97)
(2)	新的 7-H 体头孢菌素 (Cephalosporin) ....	(99)

(3) 诺卡杀菌素类 (Nocardicins) .....	(99)
(4) 克拉维酸 (Clavulanic acid) .....	(101)
(5) 硫霉素 (Thienamycin) .....	(102)
5.3 新的头孢菌素 (Cephalosporin) 衍生物.....	(105)
5.3.1 注射用7-H体头孢菌素衍生物 .....	(106)
(1) 头孢孟多 (Cefamandole, CMD) .....	(106)
(2) 头孢呋新 (Cefuroxime, CXM) .....	(107)
(3) 头孢替安 (Cefotiam, CTM) .....	(107)
(4) 头孢噻肟 (Cefotaxime) .....	(107)
(5) SCE-1365 .....	(108)
(6) 头孢唑肟 (Ceftizoxime) .....	(108)
(7) 头孢哌酮 (Cefoperazone) .....	(108)
(8) 磺苄头孢菌素 (Cefsulodin, CFS) .....	(108)
(9) 其他.....	(109)
5.3.2 口服7-H体头孢菌素衍生物 .....	(109)
(1) 头孢曲秦 (Cefatrizine, CFT) .....	(110)
(2) CGP-9000 .....	(110)
(3) 头孢克罗 (Cefaclor, CCL) .....	(110)
(4) 头孢羟氨苄 (Cefadroxil) .....	(110)
5.3.3 头霉素衍生物 .....	(111)
(1) 头孢西丁 (Cefoxitin, CFX) .....	(111)
(2) 头孢美唑 (Cefmetazole, CMZ) .....	(111)
(3) 其他.....	(113)
5.3.4 具有新母核的头孢菌素衍生物 .....	(113)
(1) 碳头孢菌素 (Carbacephalosporin) .....	(113)
(2) 氧头孢菌素 (Oxacephalosporin) .....	(116)
(3) 异头孢烯 (Isocephem) .....	(118)
5.4. 展望未来.....	(119)
(1) 天然抗生素的发现.....	(119)

(2) 化学改造·····	(120)
(3) 发酵和化学合成的有机结合·····	(121)
(4) 造就新的微生物·····	(122)
<b>6. <math>\beta</math>-内酰胺抗生素的开发·····今中 宏</b>	<b>(129)</b>
6.1 青霉素 (Penicillin)·····	(130)
6.1.1 发酵液中的青霉素·····	(130)
6.1.2 生物合成青霉素·····	(130)
6.1.3 半合成青霉素·····	(131)
(1) 窄谱青霉素·····	(132)
(2) 广谱青霉素·····	(132)
6.2 头孢菌素·····	(138)
6.2.1 发酵液中的头孢菌素·····	(138)
6.2.2 半合成头孢菌素·····	(140)
(1) 注射用头孢菌素衍生物·····	(144)
(2) 口服头孢菌素衍生物·····	(145)
6.3 新的 $\beta$ -内酰胺抗生素·····	(146)
6.3.1 诺卡杀菌素 (Nocardicin)·····	(146)
6.3.2 克拉维酸·····	(146)
6.3.3 Olivanic acid·····	(148)
6.3.4 硫霉素 (Thienamycin)·····	(149)
6.3.5 PS-5·····	(149)
<b>7. 氨基糖苷类抗生素·····奈良 高</b>	<b>(155)</b>
7.1 前言·····	(155)
7.2 沿革·····	(156)
7.3 最近的新型氨基糖苷类抗生素·····	(158)
7.4 耐药性和副作用·····	(162)
7.4.1 耐药菌的钝化酶·····	(162)
7.4.2 听觉毒性 (Ototoxicity)·····	(165)

7.5	作为次级代谢产物的氨基糖苷类抗生素的 发酵 .....	(166)
7.6	氨基糖苷类抗生素的代谢控制 .....	(173)
7.6.1	耐药菌的钝化酶和生物合成 .....	(173)
7.6.2	与细胞壁合成的关系 .....	(178)
7.6.3	突变生物合成 (Mutational Biosynthesis) ..	(180)
7.7	结束语 .....	(182)
<b>8.</b>	<b>向海洋寻求抗生素 .....</b>	<b>网见吉郎(188)</b>
8.1	微生物的繁殖和环境 .....	(188)
8.2	微生物的存在和功能(微生物的分离技术) ..	(190)
8.2.1	微生物的分布密度和分离 .....	(190)
8.2.2	微生物的种类(分类)和分布 .....	(191)
8.2.3	微生物的分布和功能 .....	(193)
8.3	界面和微生物 .....	(194)
8.3.1	水分和微生物 .....	(194)
8.3.2	相界面和微生物 .....	(195)
8.4	微生物和水环境 .....	(196)
8.5	从海洋生物中寻找生物活性物质 .....	(197)
8.5.1	海洋微生物的采集方法 .....	(198)
8.5.2	海洋微生物的分离培养 .....	(199)
8.5.3	海洋微生物的分布和特性 .....	(199)
8.5.4	抗生素的产生 .....	(200)
	(1) SS-228Y物质 .....	(203)
	(2) 阿泼拉司霉素 (Aplasmomycin) .....	(205)
	(3) Istamycin .....	(205)
<b>9.</b>	<b>大环内酯类抗生素 .....</b>	<b>大村智(210)</b>
9.1	前言 .....	(210)
9.2	发现及结构研究 .....	(210)

9.2.1	12元、14元环大环内酯抗生素	(217)
9.2.2	16元环大环内酯抗生素	(224)
9.3	生物学性质及临床应用	(225)
9.4	作用机制	(228)
9.5	大环内酯的耐药性及其机制	(229)
9.6	化学改造及全合成	(232)
9.6.1	化学改造	(232)
9.7	全合成	(235)
9.8	生物合成	(235)
9.8.1	配基碳骨架的来源	(236)
9.8.2	内酯生物合成和脂肪酸生物合成的关系	(238)
9.8.3	大环内酯中糖的生物合成	(240)
9.8.4	内酯环形成后的生物合成途径	(240)
9.8.5	突变生物合成 (Mutational Biosynthesis) 及微生物转换	(242)
9.8.6	大环内酯生物合成的遗传	(243)
<b>10.</b>	<b>卡那霉素及其耐药性</b>	<b>前田谦二 (255)</b>
10.1	前言	(255)
10.2	卡那霉素的精制和结构	(256)
10.3	卡那霉素及氨基糖苷类抗生素的生物化学耐 药机制	(260)
10.3.1	乙酰转移酶	(263)
10.3.2	核苷转移酶	(264)
10.3.3	磷酸转移酶	(264)
10.4	对耐药菌有效的衍生物	(266)
<b>11.</b>	<b>衣霉素的结构和作用</b>	<b>高月昭 · 田村学造 (277)</b>
11.1	衣霉素的分离和结构	(279)
11.2	衣霉素的生物活性	(279)

11.3	衣霉素的抗病毒作用机制 .....	(283)
11.4	与脂质中间体有关的糖蛋白糖链的生成 及衣霉素的作用 .....	(288)
11.5	酸性粘多糖的合成和衣霉素的作用 .....	(293)
11.6	细菌细胞壁肽聚糖合成和衣霉素的作用 ..	(295)
11.7	和肽聚糖结合的磷壁酸质以及酸性多糖的 链单位的合成和衣霉素的作用.....	(296)
11.8	衣霉素的敏感性和耐受性 .....	(298)
11.9	利用衣霉素选择抑制作用研究多糖体 (主要是糖蛋白)糖链的功能 .....	(300)
11.9.1	糖蛋白的肽类部分的合成和糖基化的相关性 ..	(300)
11.9.2	细胞内转移和分泌中糖链的功能.....	(301)
11.9.3	程序 (Processing) 和糖链.....	(303)
11.9.4	物理性质和糖链.....	(304)
11.9.5	活性的发现和糖链.....	(304)
11.9.6	受体.....	(304)
11.9.7	病毒形态形成.....	(305)
11.9.8	外型糖转移.....	(305)
11.9.9	细胞增殖、形态和多糖体.....	(306)
11.9.10	产生、分化和多糖体 .....	(307)
<b>2.</b>	<b>离子载体抗生素的结构和作用 .....</b>	<b>大岳望 (320)</b>
12.1	离子载体抗生素的结构和离子配位 .....	(320)
12.1.1	肽离子载体抗生素.....	(320)
12.1.2	大四环内酯抗生素.....	(323)
12.1.3	聚醚抗生素.....	(324)
12.1.4	应用 <sup>13</sup> C-核磁共振对聚醚抗生素的结构 和生物合成的研究.....	(330)
12.2	离子载体抗生素的生理活性及其应用.....	(332)

12.2.1	离子载体抗生素的离子输送及其选择性·····	(332)
12.2.2	离子载体抗生素的生物活性及其应用·····	(335)
<b>13.</b>	<b>抗生素在日本农业上的应用</b> ·····	<b>米原 弘 (341)</b>
13.1	动物药·····	(341)
13.2	动物特有疾病的药物·····	(342)
13.3	农药·····	(342)
13.3.1	杀稻瘟菌素S (Blasticidin S) ·····	(343)
13.3.2	春雷霉素 (Kasugamycin) ·····	(346)
13.3.3	灭胞素 (Cellocidin) ·····	(346)
13.3.4	多氧菌素 (Polyoxin) ·····	(347)
13.3.5	有效霉素 (Validamycin) ·····	(348)
13.3.6	灭粉霉素 (Mildiomycin) ·····	(349)
13.3.7	环己酰亚胺 (Cycloheximide) ·····	(349)
13.3.8	灰黄霉素 (Griseofulvin) ·····	(350)
13.4	动物生长刺激剂·····	(350)
13.5	杀虫剂·····	(352)
13.5.1	杀粉蝶菌素类 (Piericidins) ·····	(352)
13.5.2	四抗菌素 (Tetranactin) ·····	(353)
13.5.3	腐败菌素类 (Destruxins) ·····	(353)
13.5.4	棕曲菌素 (Aspochracin) ·····	(355)
13.5.5	Bauvericin ·····	(355)
13.5.6	$\beta$ -外毒素 ( $\beta$ -Exotoxin) ·····	(356)
13.5.7	其他·····	(357)
13.6	除草剂·····	(357)
13.7	忌避剂·····	(358)
13.8	食品防腐剂·····	(359)
13.9	其他·····	(359)
13.10	结束语·····	(360)

<b>14. 免疫增强剂的生物活性</b> .....	<b>石田名香雄</b> (365)
14.1 前言 .....	(365)
14.2 免疫增强剂概述 .....	(366)
14.3 IF的诱生作用 .....	(370)
14.4 流行性感冒及影响 .....	(375)
14.5 对细菌和真菌感染的作用 .....	(381)
14.6 抗肿瘤作用 .....	(384)
14.7 结束语 .....	(389)
<b>15. 抗生素的作用机制</b> .....	<b>田中信男</b> (395)
15.1 作用于核苷酸生物合成系统及核酸合成 系统的抗生素 .....	(396)
15.1.1 狭霉素A及C (Angustmycin A&C) ....	(397)
15.2 作用于DNA的抗生素 .....	(397)
15.2.1 多色霉素 .....	(398)
15.2.2 腐草霉素及博来霉素 .....	(399)
15.2.3 大分子霉素及Auromomycin .....	(402)
15.2.4 阿霉素及阿克拉霉素A .....	(404)
15.2.5 新撒霉素 .....	(406)
15.3 作用于蛋白质合成系统的抗生素 .....	(407)
15.3.1 杀稻瘟菌素S及蜜柑霉素 .....	(408)
15.3.2 氨基糖苷类及紫霉素 (Viomycin) .....	(411)
(1) 春雷霉素 (Kasugamycin) .....	(411)
(2) 链霉素 .....	(411)
(3) 卡那霉素、庆大霉素、新霉素及其相关物质 .....	(412)
(4) 紫霉素及结核放线菌素O (Tuberactinomycin O) .....	(415)
15.3.3 棱链孢酸及甾类化合物抗生素 .....	(416)
15.3.4 硫肽霉素 (Thiopeptin) 及波卓霉素	



	(Bottromycin) .....	(417)
15.3.5	酚霉素 (Phenomycin) .....	(418)
15.4	作用于细胞膜的抗生素 .....	(418)
15.4.1	O-羧甲酰基-D-丝氨酸 (O-carbamyl-D-serine) .....	(418)
15.4.2	双环霉素 (Bicyclomycin) .....	(419)
15.5	衣霉素 (Tunicamycin)、浅兰霉素 (Cerulenin) .....	(420)
15.6	抗生素药物的作用点(受体)和选择毒性 ..	(420)
16.	用 <sup>13</sup> C-nmr研究抗生素的结构 .....	濑户治男(427)
16.1	<sup>13</sup> C-nmr的特点 .....	(427)
16.2	最初应用的例子 .....	(428)
16.2.1	戊塔烯酸内酯 (Pentarenolactone) 结构的确定 .....	(428)
16.2.2	白霉素结构的更正 <sup>[11]</sup> .....	(429)
16.3	弛豫时间的应用 .....	(431)
16.3.1	甲基盐霉素 (4-甲基盐霉素) 的结构 .....	(431)
16.4	γ-效应在立体化学研究中的应用 .....	(435)
16.4.1	戊塔烯内酯的生物合成中间体结构的确定 .....	(435)
16.5	远程选择质子去偶合 (long-range selective proton decoupling) .....	(437)
16.5.1	卡巴西霉素 (Capsimycin) 结构的确定 <sup>[32]</sup> ..	(439)
16.6	选择的 <sup>13</sup> C- <sup>1</sup> H NOE实验 <sup>[36]</sup> .....	(444)
16.6.1	确定阿斯卡霉素 (Ascamin) 结构的应用 <sup>[37]</sup> .....	(445)
16.7	应用 <sup>13</sup> C-nmr确定复杂化合物结构 .....	(447)
16.7.1	应用经验规则确定聚醚类抗生素的结构 <sup>[38]</sup> ..	(447)
16.7.2	A环 .....	(448)