

北华大学质量工程之教材建设系列丛书

微生物药理学

WEI SHENG WU YAO WU XUE



吉林大学出版社

张丽华

主编

孙红霞

图书在版编目(CIP)数据

微生物药理学 / 张丽华, 孙红霞主编. — 长春: 吉林大学出版社, 2007. 11

(北华大学质量工程之教材建设系列丛书)

ISBN 978 - 7 - 5601 - 3684 - 4

I. 微… II. ①张…②孙… III. 微生物药理学 - 高等学校 - 教材

IV. R914. 4

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2007) 第 169346 号

书 名: 北华大学质量工程之教材建设系列丛书

微生物药理学

作 者: 张丽华 孙红霞 主编

责任编辑、责任校对: 邵宇彤

吉林大学出版社出版、发行

开本: 787 × 1092 毫米 1/16

印张: 10 字数: 240 千字

ISBN 978 - 7 - 5601 - 3684 - 4

封面设计: 苑广信

吉林市地矿印刷厂 印刷

2007 年 11 月 第 1 版

2007 年 11 月 第 1 次印刷

定价: 20.00 元

版权所有 翻印必究

社址: 长春市明德路 421 号 邮编: 130021

发行部电话: 0431 - 88499826

网址: <http://www.jlup.com.cn>

E-mail: jlup@mail.jlu.edu.cn

前 言

微生物药物学是研究微生物药物规律的一门新兴学科。微生物药物是来源于微生物的药物总称,包括来源于微生物药物整体或部分实体药物和来源于微生物代谢产物的药物。前者是生物制品的重要组成部分,如疫苗、免疫血清等,后者分为来源于微生物初生代谢产物的药物和来源于微生物次生代谢产物的药物两类。

微生物药物主要包括抗生素、维生素、氨基酸、酶抑制剂、免疫调节剂和受体拮抗剂等,是保障人类健康的一类重要药物。抗生素与微生物药物工业是现代生物工程的重大项目之一,因而,药学专业的学生迫切需要掌握本门学科的重要知识。通过本课程的学习,学生可以掌握微生物药物的新理论、新技术以及新药研究和开发的动态,为药学研究提供必要的知识准备。

本书分上、下两篇,共13章。上篇为总论,分为5章,概述了微生物药物的定义、研究对象、作用机制与类型及分离与纯化;下篇为各论,分为8章,重点介绍了各类微生物药物中的抗菌药物、抗生素药物、维生素类药物、氨基酸类药物、酶抑制剂及基因工程类药物的质量分析和鉴定、研究进展及临床应用等。

微生物药物学作为一门新兴的学科,涉及知识面广泛,在学科界定、编写框架构建及内容安排等方面均有较大的难度。由于时间仓促和水平有限,书中难免出现缺点和错误,敬请专家和读者提出宝贵意见,以便日后修订和完善。

作 者

2007年11月

目 录

上 篇 总 论

第一章 绪论	(3)
第一节 微生物药物的概念与发展	(3)
一、微生物药物的定义与分类	(3)
二、微生物药物的几个相关基本概念	(5)
三、微生物药物的命名	(6)
四、微生物药物研究的方法与现状	(6)
第二节 微生物药物的作用机制与类型	(8)
一、微生物药物的作用机制	(8)
二、微生物药物的作用类型	(9)
三、微生物药物的临床应用	(11)
第二章 抗菌药物产生菌的筛选	(12)
第一节 新抗生素的筛选过程	(12)
第二节 微生物的分离	(13)
一、样品的采集	(14)
二、放线菌的分离	(14)
三、其他微生物的分离	(17)
第三节 抗生素的初选发酵和抗菌活力的测定	(18)
一、抗生素的初筛发酵	(18)
二、抗菌活性的测定	(19)
三、抗生素的早期鉴别	(20)
第四节 筛选模型和方法	(23)
一、试验菌为对象的筛选方法	(24)
二、作用机理为对象的筛选方法	(24)
三、提高测定敏感度方法的研究	(28)
第三章 微生物药物产生菌的分类	(30)
第一节 微生物药物来源菌的分类	(30)
一、微生物药物来源菌的分类	(30)
二、放线菌的分类研究	(31)
第二节 放线菌的分类鉴定和放线菌类群介绍	(43)
一、放线菌的分类鉴定	(43)
二、放线菌类群介绍	(44)
第四章 微生物药物的生物合成	(46)
第一节 微生物药物生物合成的基本特征	(46)
一、微生物次级代谢的特点	(46)

二、次级代谢与初级代谢的关系	(47)
三、次级代谢产物构造单位的来源——生源	(48)
第二节 微生物药物主要类群的生物合成途径	(49)
一、氨基糖苷类抗生素	(49)
二、多肽类化合物	(50)
三、聚酮类化合物	(51)
四、核苷类抗生素	(52)
第五章 微生物药物的分离和纯化	(53)
第一节 微生物药物的分离提取	(53)
一、提取过程和原则	(53)
二、提取纯化的基本方法	(54)
第二节 微生物药物的精制	(55)
一、经典色谱	(55)
二、现代色谱技术	(56)
下 篇 各 论	
第六章 抗生素类药物	(69)
第一节 抗生素的概念和分类	(69)
一、抗生素的概念	(69)
二、抗生素的分类	(70)
第二节 抗生素产生菌的分离和筛选	(70)
一、土壤微生物的分离	(71)
二、筛选模型和方法	(71)
三、早期鉴别和分离精制	(72)
四、临床前试验研究	(72)
五、临床试验	(72)
第三节 抗生素的制备	(72)
一、发酵阶段	(73)
二、发酵液预处理及提取阶段	(74)
第四节 抗生素生物合成机制	(75)
一、次级代谢产物的概念	(75)
二、抗生素生物合成的代谢途径	(75)
三、抗生素的生物合成及调控	(76)
第五节 抗生素的主要作用机制	(76)
一、抑制细胞膜的合成	(76)
二、影响细胞壁的功能	(78)
三、干扰蛋白质合成	(78)
四、抑制核酸的合成	(79)
五、干扰细胞的能量代谢	(79)

第六节 抗生素的抗药性	(79)
一、抗药性的基本概念	(80)
二、抗药性产生的遗传学机制	(80)
三、抗药性产生的生物化学机制	(81)
四、抗药性的控制	(82)
第七节 抗生素的效价、单位及效价测定	(82)
一、抗生素的效价和单位	(82)
二、抗生素效价的微生物学测定	(83)
第七章 维生素类药物	(86)
第一节 维生素 C	(86)
第二节 维生素 B ₂	(87)
第三节 维生素 B ₁₂	(88)
第八章 氨基酸类药物	(89)
第一节 氨基酸的应用及生产方法	(89)
一、氨基酸的应用	(89)
二、氨基酸的生产方法	(90)
第二节 氨基酸发酵的代谢控制	(91)
一、发酵条件的控制	(91)
二、生产菌株的稳定	(92)
第三节 谷氨酸和赖氨酸简介	(93)
一、谷氨酸	(93)
二、赖氨酸	(94)
第九章 酶与酶抑制剂	(95)
第一节 酶制剂	(95)
一、医药领域常用的微生物酶制剂	(95)
二、蛋白酶	(96)
第二节 酶抑制剂	(96)
一、蛋白酶抑制剂	(96)
二、细胞膜表面酶抑制剂	(96)
三、糖苷酶及淀粉酶抑制剂	(97)
四、肾上腺素合成酶抑制剂	(97)
五、 β -内酰胺酶抑制剂	(97)
第十章 菌体制剂	(98)
第一节 疫苗	(98)
一、疫苗概述	(98)
二、疫苗的作用机制和种类	(99)
三、几种主要疫苗的研究进展	(100)
第二节 药用酵母和活菌制剂	(102)
一、药用酵母	(102)

4 微生物药物学

二、活菌制剂	(102)
第三节 其它微生物制剂	(103)
一、核酸类物质	(103)
二、生物碱	(104)
三、微生物多糖	(104)
四、螺旋藻	(105)
第十一章 基因工程药物简介	(106)
第一节 胰岛素及胰岛素样生长因子	(106)
一、胰岛素概述及分类	(106)
二、胰岛素样生长因子	(107)
第二节 白细胞介素	(107)
一、白细胞介素 2	(108)
二、白细胞介素 6	(108)
第三节 纤溶酶原激活剂	(109)
一、t-PA 概述	(109)
二、与 t-PA 相关的受体类型	(109)
第四节 人生长激素	(110)
第五节 肿瘤坏死因子	(111)
第六节 促红细胞生长素	(111)
第七节 心钠素	(111)
第十二章 微生物药物的质量分析和检定	(113)
第一节 药品生物制品质量标准制定的基本原则	(113)
一、药品生物制品质量标准的制定	(113)
二、药品生物制品质量标准制定的基本要求	(115)
三、生物技术产品质量标准制定的特殊要求	(122)
第二节 新建分析方法的验证要求	(125)
一、需验证的项目	(125)
二、验证的要求和过程	(126)
第三节 抗生素质量的常规分析	(130)
一、性状	(130)
二、鉴别	(131)
三、有关项目检查	(131)
四、含量测定	(133)
第十三章 新微生物药物研究进展	(135)
一、近十年来微生物药物研究的特点	(135)
二、近十年来推向工业生产的重要微生物药物	(135)
三、国外报道“苗头”的新化合物	(137)
四、中国链霉素产生的生物活性药物研究现状	(143)
参考文献	(152)

上 篇

总

论

第一章

绪 论

第一节 微生物药物的概念与发展

一、微生物药物的定义与分类

(一) 微生物药物的定义

微生物药物 (microbial medicinal) 是来源于微生物的药物总称, 包括来源于微生物整体或部分实体的药物和来源于微生物代谢产物的药物。前者是生物制品的重要组成部分, 后者是来源于微生物初级代谢产物 (primary metabolites) 的药物和微生物次级代谢产物 (secondary metabolites) 的药物。研究微生物药物的科学称为微生物药理学 (microbial pharmacy)。

(二) 微生物药物的分类

由于能够作为药物的微生物代谢产物不但种类繁多, 而且性质复杂, 药用目的各异, 因此目前尚无系统完善的分类体系。通常根据使用的人群范围有一个较为专业有用的分类方式。

1. 根据其来源可分为三类

(1) 基源于微生物整体或部分实体的药物

根据免疫学原理, 此类药物包括由微生物制成的菌苗、疫苗、类毒素等自动免疫制品; 抗毒素、抗血清等被动免疫制品; 诊断用菌液、血清、毒素、抗原、抗体等诊断制剂以及治疗用抗体制剂等。此类药物应用历史久远, 称为生物制品。

(2) 来源于微生物初级代谢产物 (primary metabolites) 的药物微生物初级代谢产物是微生物自身生长、繁殖所必需的代谢产物, 如构成机体大分子骨架的氨基酸、核苷酸、辅酶、酶的辅基、维生素等非机体构成物以及与物质代谢、能量代谢有关的有机酸、醇类等。

(3) 来源于微生物次级代谢产物 (secondary metabolites) 的药物

微生物次级代谢产物系由初级代谢产物衍化而来, 与微生物的基本生命活动无关。抗生素是最重要的一类来源于微生物次级代谢产物的药物, 在控制感染、治疗癌症等方面发挥了重大作用, 为保障人类健康、延长人类寿命做出了巨大贡献。还有一类含有“生理活性物质 (biologically active substances) 的酶抑制剂、诱导剂、免疫调节剂与细胞功能调节剂、受体拮抗剂与激动剂等, 也是来源于微生物次级代谢产物的药物。

2. 根据药物的作用对象进行分类

此种分类方法对临床用药有一定的指导意义。

(1) 抗革兰阳性菌药物: 青霉素、林可霉素、新生霉素等;

- (2) 抗革兰阴性菌药物：链霉素、多黏霉素等；
- (3) 广谱抗菌药物：氯霉素、四环素、头孢菌素等；
- (4) 抗真菌药物：制霉菌素、灰黄霉素、两性霉素 B 等；
- (5) 抗肿瘤药物：放线菌素 D、丝裂霉素 C、两性霉素 B、抗肿瘤转移的干扰素等；
- (6) 抗病毒药物：艾霉素等；
- (7) 抗原虫、昆虫药物：嘌呤霉素、巴龙霉素等；
- (8) 酶抑制剂：氨肽酶 A、B 抑制剂、碱性磷酸酶抑制剂等；
- (9) 免疫调节剂：环孢霉素、FK506 等。

3. 根据药物的作用机制进行分类

此种分类方法对药物的药理药效研究有一定的指导意义。

- (1) 抑制细胞壁合成药物：青霉素、头孢菌素、万古霉素、杆菌肽、环丝氨酸等；
- (2) 影响细胞膜功能药物：多黏霉素、制霉菌素、两性霉素 B 等；
- (3) 抑制和干扰蛋白质合成药物：四环素、氨基糖苷类、大环内酯类、氯霉素雷等；
- (4) 抑制核酸合成药物：利福霉素、丝裂霉素、博来霉素等；
- (5) 抑制生物能量反应药物：抗霉素、短杆菌肽、寡霉素等。

4. 根据药物的化学结构分类

- (1) β -内酰胺类药物：青霉素、头孢菌素、克拉维酸等；
- (2) 四环素类药物：四环素、金霉素、土霉素等；
- (3) 氨基糖苷（氨基环醇）类药物：链霉素、新霉素、卡那霉素、庆大霉素等；
- (4) 大环内酯类药物：红霉素、麦迪霉素、螺旋霉素等；
- (5) 多烯类药物：两性霉素 B、制霉菌素等；
- (6) 多肽类药物：多黏霉素、短杆菌肽、万古霉素等；
- (7) 苯烃基胺类药物：氯霉素、乙酰霉素类；
- (8) 蒽环类药物：阿霉素、紫红霉素、光辉霉素等；
- (9) 核苷类药物：多氧霉素、嘌呤霉素、丰加霉素等；

上述药物的分类见表 1-1。

表 1-1 药物的化学分类

基本编码号	组 类	基本编码号	组 类
1	碳水化合物类（carbohydrate）药物	6	含氧杂环类药物
1.1	纯糖类	6.1	呋喃衍生物
1.2	氨基糖苷类	6.2	吡喃衍生物
1.3	其他 N-类或 C-类	6.3	苯并吡喃衍生物
1.4	不同的糖的衍生物	6.4	小内酯环
		6.5	聚醚类
2	大环内酯/内酰胺类（macrocyelic lactone/lactam）药物	7	酯环类药物
2.1	大环内酯类	7.1	环烷类
2.2	多烯类	7.2	小萜烯类
2.3	其他大环内酯类	7.3	寡聚萜烯类

基本编码号	组 类	基本编码号	组 类
2.4	大内酰胺类		
3	苯醌 (quinone) 类药物	8	芳香族类药物
3.1	线性高聚环类	8.1	苯环类化合物
3.2	萘醌衍生物	8.2	聚树脂
3.3	苯醌衍生物	8.3	非苯环类
3.4	各种醌类化合物	8.4	芳香族类
4	氨基酸/肽类药物	9	脂肪族药物
4.1	氨基酸衍生物	9.1	烷烃衍生物
4.2	同质肽类	9.2	脂肪族羧酸衍生物
4.3	异质肽类	9.3	含硫/磷脂脂肪族化合物
4.4	肽酰胺类		
4.5	高分子肽		
5	含氮杂环类药物	10	混合药物 (不同基本结构的混合)
5.1	非稠杂环		
5.2	稠 (融合) 杂环		
5.3	具药物活性的生物碱		

二、微生物药物的几个相关基本概念

1. 最小抑制浓度 (minimum inhibitory concentration, MIC)

MIC 被定义为在经过一个适当时间后, 指示生物没有生长或生物分子失去活性的最小药物浓度, 是药物活性测定常用的参数。

2. 抑菌谱

抑菌谱是药物能够选择性抑制 / 影响 (即 MIC 值较低) 的生物或生物分子的范围。抗菌药物的抑菌谱是指选择性抑制微生物的范围, 抗肿瘤药物的抑菌谱是指选择性抑制肿瘤细胞的范围。

3. 药物活性

药物活性是指药物对病原体作用的强弱。一般可用体外和体内两种方法进行测定, 药物活性用效价单位表示。效价单位是指每毫升或每毫克测试药物中所含某种有效成分的多少。表示方法有两种:

(1) 稀释单位: 完全抑制活性所需的最大稀释度。

(2) 重量单位: 完全抑制活性所需的最小重量。

同一种药物不同盐的效价, 可以根据相对分子质量与相应的标准药物盐换算。

4. 毒性

药物对宿主生物细胞的抑制或杀死作用, 通常用半致死剂量 (lethal dose, LD_{50}) 表示。

5. 化疗指数 (CI)

化疗指数是判断一种药物的安全性和有效性的综合指标。可以用如下的公式表示:

$$CI (\text{化疗指数}) = \frac{C (\text{明显疗效的最低给药剂量})}{T (\text{治疗对象对药物不呈明显毒性反应的最大耐受剂量})}$$

6. 抑制曲线

指药物对作用的对象抑制活性随时间变化的曲线。

7. 药物敏感性

指药物对其所作用的对象抑制活性的高低。由于药物的敏感性受很多因素的影响,如抑菌药物活性测定时的培养基组成、细菌接种物密度 ($10^3 \sim 10^6$ 个细菌/ml)、细菌的接种量、琼脂中的亚硫酸盐、药物的扩散能力、二价阳离子等均会对药物活性测定产生影响,见表 1-2。因此,药物敏感性测定要求操作流程严格标准化。

表 1-2 影响抑菌药物活性测定的因素

抑 菌 药 物	影 响 因 素
氨基糖苷类	PH, 二价阳离子 (Mg^{2+} 、 Ca^{2+})
青霉素	检定菌的接种量
四环素	PH, 二价阳离子 (Ca^{2+})
多烯大环内脂	甾醇
甲氧苄啶	胸腺嘧啶, 甘氨酸, 甲硫氨酸
聚醚类	一价阳离子 (K^+)
甲氧西林	接种量 (敏感度分布不均匀)
磺胺类	邻氨基苯甲酸, 接种量 (带有拮抗物质), I 碳代谢物

8. 药物的相互作用

药物的相互作用是指不同药物同时存在时,将会对各自的活性产生相互的影响。根据药物共存时产生的治疗效果,可以将药物之间的相互作用分为三种:累加作用(相互无关)、协同作用(相互促进)和拮抗作用(相互抑制)。

三、微生物药物的命名

微生物药物的命名是由发明单位或发明者定命的,并无统一的标准,但均可以根据分子结构的排序给出化学名称。一般有以下几种命名药物的方法:

1. 根据产生药物的微生物分类命名,如青霉素、链霉素等;
2. 根据结构类型的特征命名,常常是一族药物,如四环素、氯霉素类药物;
3. 根据地名或纪念意义而命名,如井冈霉素、土霉素等;
4. 根据药物发现时的编号命名,如 FK506;
5. 根据分子结构排序而定名,即化学名,如大环内酯类和 β -内酰胺类等。

药物的中文名称有音译或意译两种。早期通常是采用意译,如青霉素、制霉菌素等,而现在经常是音译,如阿莫西林等;也有音译加意译的,如头孢拉定等。

四、微生物药物研究的方法与现状

(一) 微生物药物研究的方法

1. 微生物药物产生菌

微生物药物产生菌有细菌、放射菌、霉菌、酵母以及藻类等,迄今已知,大多数微生物

药物的产生菌是土壤放射菌,其中以链霉菌为主。在适当的培养基与条件下培养,检测其是否产生有效物质。

2. 有效菌株筛选

根据目标对象,选用适当的方法与模型进行筛选。一般选用简便、快速的体外试验作大量菌种的初筛,对获得的有效菌株从菌、素两方面进行早期鉴别,综合判断是否为新物质。为了提高筛选命中率和工作效率,十分重视吸取先进科技成果,建立新的筛选体系和模型;改进微量、快速、准确的鉴别体系与方法;运用电子计算机检索体系实现筛选程序的自动化和高通量化。

3. 产生菌保藏

产生菌保藏一般用低温、超低温、冷冻干燥、砂土等保藏法,需探索出适于各产生菌长期保持其生产能力的保藏方法。

4. 产生菌选育

产生菌选育采用自然育种、诱变育种、杂交育种和分子育种等方法提高产生菌的生产能力。

5. 发酵培养

研究目的旨在找出适于产生菌产生微生物药物的培养基与培养条件,较大量地获得发酵菌液,提炼精制出纯品,以供鉴别、结构测定、药理、安全性及临床评价。通常采用液体培养法,容器从三角瓶逐渐放大到各种类型的发酵罐。工业生产用发酵罐容积可达数百吨以上,工业流程上常采用二级、三级乃至四级发酵。

6. 分离纯化

常采用溶剂萃取、吸附、离子交换、结晶等方法进行分离。

7. 化学鉴别与结构测定

(1) 早期鉴别:用于尽早识别并排除已知的化合物。

(2) 最终鉴别与结构测定:主要用于解析测定结果,推断化学结构。

8. 药理与临床评价

(1) 药效学评价

① 主要药效学评价:体外试验与动物体内试验。

② 一般药理学评价:主要药效作用以外的药理作用试验。

(2) 安全性评价:急性毒性、长期毒性与“三致”(致突变、致癌、致畸)等特殊毒性试验。

(3) 药代动力学评价:动物药代动力学试验。

(4) 临床评价:I期、II期临床试验。

9. 工业化研究

研究制造工艺,进行放大试验,并经中试解决药品本身与其制剂的工业化问题,推向工业生产。

10. 基础研究

目的在于深入认识活性物质与其产生菌,为制造工艺改进、临床应用、新药探索奠定必要的理论基础。包括:①产生菌的分类、生理、生化性质的研究;②生源、生物合成途径、生物合成调控的研究;③化学合成、结构修饰、构效关系的研究;④作用机制、耐药机理的

研究。

（二）微生物药物研究的现状

迄今已发现 12000 余种微生物产生的天然活性物质和数万种合成、半合成以及采用生物技术等手段制得的衍生物与结构修饰物，应用的约有 200 余种化学实体（不包括制剂）。近 10 年来，天然产物平均以每年 150 ~ 300 种的速度增长，其中以抗生素居多，但生理活性物质有明显增加的趋势。天然产物的筛选是新微生物药物的研究之源，合成、半合成产物的研究，也是探索新微生物药物的重要途径之一。

第二节 微生物药物的作用机制、类型及临床应用

一、微生物药物的作用机制

微生物代谢产物作用的靶分子通常是一些生物大分子，如 DNA、RNA 和蛋白质，但也可以是小分子代谢物，如酶反应底物或膜组分。药物能够起作用，不但要求能够作用于靶分子，还应该能够以适当的方式进入宿主体内，并有效分布；能够进入病理细胞，或进入微生物细胞内积累。为了阐明一种药物的作用机制，需要一系列的实验。根据研究的水平，可以将这些实验分为三类。

1. 完整细胞水平

一个非常有用的方法是在敏感细胞的培养物中，添加待测药物，然后观察药物对大分子如 DNA、RNA、蛋白质、肽聚糖等合成的影响。利用添加放射性标记的特异性前体，可以对这些合成过程进行跟踪，如用标记的胸苷示踪 DNA 的合成，尿苷示踪 RNA 的合成，苯丙氨酸（或其他氨基酸）示踪蛋白质的合成，乙酰葡萄糖胺示踪肽聚糖的合成等。每隔一段时间，测定掺入相应大分子中的放射性强弱作为合成速率的指标，以此判断该大分子合成被抑制的程度。但由于细胞生长所必需的任何一种大分子的合成抑制或终止都将会影响其他所有细胞的功能，因此，要确定原初的抑制效应靶，必须连续观察各种事件和时间过程，通常最先观察到的便是原初反应。

2. 部分纯化的无细胞体系

一旦确定了药物的原初效应，接着就必须阐明药物干扰的以下过程：①前体物合成或酶的激活；②参与的酶或细胞器；③决定前体物掺入聚合物的信号系统等。要进行这类研究，需要制备部分纯化的细胞抽提物。细胞提取物中含有多个酶系统，能够将单体聚合成为大分子。目前能够制备的无细胞体系包括体外合成蛋白质、核酸或肽聚糖等。

3. 纯化的酶系统

在多酶反应体系中，每一种成分都可能成为药物的作用靶。有时，通过放射化学法或检测蛋白质色谱变化或蛋白质电泳迁移率的变化，可以鉴定出与药物结合的靶蛋白。还可以从耐药的细胞中分离出突变的靶蛋白，进一步将原始细胞株中的靶蛋白用突变的组分替代后构建重组系统，根据药物抑制作用的消失与否确定靶蛋白中与药物活性相关的组分。

药物作用机制的专一性是选择药物的主要因素，药物应尽量满足对病有效而对宿主没有

毒性或低毒。但药物通常不但对病原体表现活性,对其他生物系统也可以有明显活性。例如,利福霉素不但可以抑制结核菌的生长,还具有降低胆固醇的功效;红霉素不但能够抑菌,还能促进胃肠的蠕动;瑞斯西丁素(Ristocetin)不但可用于治疗葡萄球菌的感染,还有促进血小板凝集作用等。药物的这些活性与药物的医疗作用机制无关,并且大多数的这类副作用是有害的。可以通过筛选药物的新类似物或化学半合成衍生修饰,减弱或消失副作用,同时保持相应的药疗活性不变。

另一方面,同一个生物活性不但对病原细胞有效,对宿主细胞或系统也同样会有效。如洛伐他汀(lovastatin, mevinolin)或美伐他汀(mevastatin, comocactin)药物的作用即是如此,这两种化合物通过抑制类异戊二烯的生物合成而具有杀真菌活性,在应用于人胆固醇治疗上也是有效的。类似的情况如环孢菌素(cyclosporin) A 和 FK506。这些免疫抑制剂能够抑制具有肽基脯氨酰(peptidyl-prolyl)同工酶活性的酶,在器官移植中广泛使用,同时,这些微生物代谢物与真菌中相应酶的结合则会导致对微生物有毒的复杂毒素的形成。

二、微生物药物的作用类型

根据药物作用的靶位,可以将微生物药物的作用分成如下几种类型。

1. 细胞壁抑制剂

细胞壁抑制剂可以分成两类:细菌细胞壁合成抑制剂和真菌细胞壁合成抑制剂。细菌细胞壁的组成主要是肽聚糖,这也是细菌与其他种类生物的主要区别之一。因此,抑制肽聚糖的合成是绝大多数细菌细胞壁合成抑制剂的作用机制,如青霉素、头孢菌素等;此外也有一部分细胞壁抑制剂是作用于细胞壁其他成分的合成或组装的。因此这类药物通常对于静止细胞(如孢子等)没有作用。此外,某些原核生物的细胞,如支原体、L-型细菌和原生质体缺乏细胞壁,细胞壁抑制剂对它们是没有作用的。在古菌的细胞壁中由于缺少肽聚糖类多聚物,也对 β -内酰胺类药物不敏感。

根据真菌的细胞壁的组成,可以将真菌细胞壁合成抑制剂分为两类:一类是作用于几丁质合成过程的多氧菌素和日光菌素,其中,日光菌素对丝状真菌作用特别强;另一类是作用于葡聚糖合成的黑诺杀菌素和泊布拉杀菌素,仅对酵母类细胞有活性,尤其是白色念珠菌。

2. 细胞膜功能抑制剂

在生物细胞膜中,主要组分是蛋白质和类脂物质,另有少量的糖和微量的核酸类物质。类脂类物质在不同生物中是不同的,细菌的细胞膜中不含有胆固醇;真菌的细胞膜主要含有麦角甾醇;哺乳动物的细胞膜上主要含有胆固醇。作用于细胞膜的药物主要有两种,一种是破坏细胞膜的超分子结构,如制霉菌素、灰黄霉素、两性霉素B等;另一种作用于特异离子运载体(离子通道),如特异性抑制 K^+ 、 Na^+ 等一价阳离子运输的缬氨霉素、聚醚类抗生素等。

3. 核酸合成抑制剂

这类药物通常是核苷酸类似物,如5-氟尿嘧啶、虫草菌素等。由于该类物质的作用不仅仅针对病原体,因此其毒性相对也较大。核酸合成抑制剂可以作用于核苷酸前体的合成,如重氮丝氨酸、杀腺癌菌素、阿洛酮糖素等,也可以是作用于核苷酸聚合的,如放线菌素、丝裂霉素C、利福霉素等。

4. 蛋白质合成抑制剂

这类化合物的作用靶位通常是蛋白质合成过程和蛋白质合成的载体—核糖体。蛋白质合成抑制物的一般特性是：药物对蛋白质合成的短暂抑制会导致细胞死亡；药物对蛋白质合成的阻断将对其他大分子合成造成复杂的影响；所有的生物体的蛋白质合成过程或多或少有相同之处。抑制蛋白质合成的化合物有作用于氨酰—tRNA 形成的吡啶霉素、疏螺旋素、咪喃霉素等，有作用于蛋白质合成过程的链霉素、卡那霉素、四环素、氯霉素、林肯霉素、嘌呤霉素等。

5. 能量代谢抑制剂

真核生物和原核生物的氧化磷酸化系统是不一样的，细菌在质膜上进行，并且随着种属不同而不同；而真核生物的氧化磷酸化是在线粒体中进行。抑制能量代谢的药物有作用于细胞色素 b 和细胞色素 C1 电子传递的抗霉素 A，电子传递和磷酸化的解偶联剂短杆菌肽 S，线粒体 ATP 酶抑制剂寡霉素等。

6. 抗代谢物药物

这类药物主要是初级代谢物的拮抗物。如氨基酸的拮抗剂重氮丝氨酸、杀腺癌菌素，核苷酸类似物狭霉素 A、狭霉素 C、维生素拮抗剂等。

7. 免疫调节剂

免疫调节剂分免疫增强剂和免疫抑制剂两种。前者如二肽化合物乌苯美司（ubenimex, bestatin），可作为肿瘤治疗的辅助药物和假丝酵母（candida）感染的治疗药物。免疫抑制剂如环孢菌素 A 和 FK506，主要用于器官移植中抑制宿主对植入器官的免疫排斥反应。环孢菌素 A 是一个由 11 个氨基酸残基组成的环肽化合物，通过抑制 T 细胞活化，连接到具肽基脯氨酰同工酶活性的酶上而起作用。而 FK506 是一个 23 元的大环内酯，包括一个异源环。它通过连接到一个肽基脯氨酰同工酶（与环孢菌素位点不同），而抑制 T 细胞的活化。

8. 酶抑制剂

很多非感染性的生理性疾病，如高血糖、肥胖症、尿毒症等是由一种或几种正常的生理性酶功能的异常所致。治疗这些疾病药物的研发是现代微生物药物研究的一个重要方面。阿卡波糖（acarbose）是由三糖和一个氨基环多醇（aminocyclitol）组成的假四糖，该化合物对肠道 α -淀粉酶和蔗糖酶具有选择性抑制活性，能够延迟或阻断肠道对碳水化合物的吸收，可作为抗高血糖药物用于治疗代谢失调症。洛伐他汀则是一个多酮的衍生分子，含有一个还原的萘环和一个以内酯结尾的脂肪链。该化合物以及它的两个半合成衍生物辛伐他汀（simvastatin）和普伐他汀（pravastatin）是甾醇生物合成第一个酶（甲基—羟—戊二酸还原酶）的抑制剂，被用于降低血清多糖。曲林菌素（asperlicin）是一个复杂的氨基酸衍生物分子，含有一个苯并二氮（benzodiazepine）主体，与肠促胰酶肽（cholecystokinin）受体具有高度的亲和性，可用于治疗肠道紊乱症。利普他汀（lipstatin）是一个线性的脂肪链，具有一个氨酰取代基和一个内酯主体，是胰脂肪酶的不可逆抑制剂，可用于治疗肥胖症。

9. 农业和畜牧业药物

某些微生物药物，不是用于人类疾病的治疗，而是用在农业、兽医药或动物畜牧业中。如真菌细胞壁几丁质合成抑制剂多氧菌素被大量用于防止植物真菌病害；离子载体型聚醚类药物被用作重要的饲料添加剂和兽医制剂。依维菌素（ivermectin）是糖取代大环内酯化合物除虫菌素 B₁（avermectin B₁）的双羟衍生物，能通过作用 γ -氨基酪酸（ γ -aminobutyric