

现代生物技术制药丛书

微生物制药

Pharmaceutics of Microbial Medicine

吴剑波 主 编

张致平 副主编



化学工业出版社

现代生物技术与医药科技出版中心

现代生物技术制药丛书

微生物制药

Pharmaceutics of Microbial Medicine

吴剑波 主 编

张致平 副主编

化 学 工 业 出 版 社

现代生物技术与医药科技出版中心

·北 京·

(京) 新登字 039 号

图书在版编目 (CIP) 数据

微生物制药/吴剑波主编. —北京: 化学工业出版社,
2002.12
(现代生物技术制药丛书)
ISBN 7-5025-4105-5

I. 微… II. 吴… III. 微生物培养-应用-药物
IV. TQ460.38

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2002) 第 071328 号

现代生物技术制药丛书

微 生 物 制 药

Pharmaceutics of Microbial Medicine

吴剑波 主编

张致平 副主编

责任编辑: 孟 嘉 叶 露

责任校对: 蒋 宇

封面设计: 潘 峰

*

化 学 工 业 出 版 社 出版发行
现代生物技术与医药科技出版中心

(北京市朝阳区惠新里 3 号 邮政编码 100029)

发行电话: (010)64982530

<http://www.cip.com.cn>

*

新华书店北京发行所经销

北京市彩桥印刷厂印刷

三河市前程装订厂装订

开本 787 毫米×1092 毫米 1/16 印张 18¼ 字数 445 千字

2002 年 12 月第 1 版 2002 年 12 月北京第 1 次印刷

ISBN 7-5025-4105-5/Q·36

定 价: 45.00 元

版权所有 违者必究

该书如有缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责退换

《现代生物技术制药丛书》编委会

编委会主任 甄永苏

编委会副主任 刘海林 肖梓仁 吴剑波 赵贵英

委 员 (以姓氏汉语拼音为序)

程克棣	中国医学科学院药物研究所	研究员
董德祥	中国医学科学院医学生物学研究所	研究员
劳为德	中国科学院遗传与发育研究所	研究员
李元	中国医学科学院医药生物技术研究所	研究员
刘海林	中国医药生物技术协会	副理事长兼秘书长 研究员
吴剑波	中国医学科学院医药生物技术研究所	研究员
吴朝晖	中国医药生物技术协会	副秘书长
肖梓仁	中国医药生物技术协会	副理事长 研究员
许实波	中山大学药学院	教授
叶和春	中国科学院植物研究所	研究员
赵贵英	中国医学科学院医药生物技术研究所	研究员
甄永苏	中国医学科学院医药生物技术研究所	研究员 中国工程院院士

本册主编与编写人员

主 编 吴剑波

副主编 张致平

编写人员 (以姓氏汉语拼音为序)

金文藻	中国医学科学院医药生物技术研究所	研究员
石莲英	中国医学科学院医药生物技术研究所	研究员
孙承航	中国医学科学院医药生物技术研究所	副研究员
吴剑波	中国医学科学院医药生物技术研究所	研究员
肖春玲	中国医学科学院医药生物技术研究所	副研究员
姚天爵	中国医学科学院医药生物技术研究所	研究员
余利岩	中国医学科学院医药生物技术研究所	副研究员
张致平	中国医学科学院医药生物技术研究所	研究员
赵仪英	中国医学科学院医药生物技术研究所	研究员

内 容 提 要

本书是一本全面论述微生物药物研究、开发、生产的技术图书。详细介绍了从药物产生菌的分离、筛选,菌种改良、保藏,到微生物药物的筛选、生物合成、发酵工艺、分离鉴别各个环节,内容丰富完整,强调生物技术与药物的结合;理论基础与技术要点互相补充,既提供了基本的知识系统,又具有较强的可操作性;同时介绍了微生物产生的活性物质的结构和生物活性,其内容丰富、紧跟技术进展,对微生物新药的研发极具参考价值。

本书由具有丰富科研经验的资深研究人员和开发人员编写,收集了国内外微生物药物研究的进展,并且结合我国的研究经验和成果,是一本理论与技术兼备的实用技术专著。可供从事微生物药物、其他生物技术药物研究和生产的相关技术和管理人员,以及生物技术相关学科的科技人员、大专院校师生使用和参考。

序

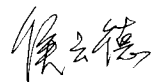
在人类基因组工程和生物信息学的推动下,生物技术创新日新月异,生物医药产业正在经历一个飞速发展的新阶段。生物技术将为人类解决疾病防治、人口膨胀、食物短缺、能源匮乏、环境污染等一系列问题。发展生物技术产业是我国难得的机遇与挑战。生物技术产业在今后 20 年内,将与 30 年以前的计算机产业一样,对人类社会产生愈来愈大的影响。近几年来,科学家、金融家、企业家对生物医药产业的信心倍增,表现在用于生物医药产业发展的研究和发展(R & D)费用每 5 年翻一番,是世界上用于 R & D 费用最多的产业。在开发生物医药的品种上也正在发生明显的转变,即从治疗一般疾病转向治疗疑难病症,从防治儿童和成人疾病转向防治老年病,从治疗疾病转向提高人的生活质量,从生产药品转向生产功能性食品。

2002 年 5 月 1 日世界卫生组织发表的关于基因研究报告中指出,基因研究可以大幅度地提高发展中国家的医疗保健事业,振兴民族经济。我国在 2001 年已有 20 多种基因工程药物和疫苗被批准进行商业化生产,奠定了我国现代生物技术制药产业的基础。我国政府对发展生物技术极为重视:我国“十五”计划高技术产业化规划中“生物技术产业化工程”已列为十二项重点之一;在我国“十五”计划科技规划中“功能基因组和生物芯片”已列为十二个重点科技专项之一。

2002 年 4 月 18 日美国参议院一致通过一项决议,指定 4 月 21~28 日为“国家生物技术周”,以示国家对生物技术的重视。现代生物技术可提高健康保障水平,振兴医药工业,在农业上可提高产量,改进农产品的质量,并可保护环境。确定“国家生物技术周”的目的是要使美国人民了解生物技术对改善人的生活质量和环境质量是多么重要。

正值国际上生物制药蓬勃发展之时,化学工业出版社组织编写的《现代生物技术制药丛书》即将出版,这是我国生物技术界的一件大事。丛书从理论到实践全面系统地概括介绍了现代生物技术制药的最新进展。丛书包括《基因工程药物》、《抗体工程药物》、《动物细胞与转基因动物制药》、《植物细胞工程制药》、《酶工程制药》、《海洋生物制药》、《微生物制药》、《疫苗技术基础与应用》、《生物制药设备和分离纯化技术》以及《生物制药生产规范与质量控制》10 个分册。本丛书的作者均是国内一流的专家或院士,不仅具有很高的学术水平,而且也有丰富的实践经验。本丛书的宗旨是基础理论与实用技术相结合,并侧重于实用性,它不仅适合于生物制药相关领域的技术人员,也适用于大专院校相关专业的师生们。我坚信,本套丛书的出版必将对提高我国现代生物技术制药水平发挥积极作用,从而促进我国生物医药产业的发展。

中国工程院院士



2002 年 5 月于北京

前 言

微生物来源的药物统称微生物药物，包括抗生素和具有其他药理作用的微生物次级代谢产物，以及以微生物次级代谢为先导化合物、通过生物或化学方法制得的衍生物。20 世纪 40 年代青霉素的问世，开创了微生物药物的新时代。抗生素在世界范围的广泛应用，使人类的许多传染性疾病得到了有效控制；随着微生物药物的发展，它们在肿瘤化疗、器官移植以及高胆固醇血症治疗等方面也发挥了重要作用，成为不可缺少的药物。

微生物制药在医药工业中占有重要的地位，目前全世界微生物药物的总产值约占医药工业总产值的 15% 左右。在我国微生物制药也是医药工业的支柱行业之一。

早期的微生物药物的研究和开发，主要集中在抗细菌和抗真菌的化合物，后来逐渐扩展到抗肿瘤、抗病毒药物以及各种各样的生理活性物质——包括免疫调节剂、免疫抑制剂、作用于心血管系统疾病的活性物质等。据不完全统计，现在全世界已公开发表的微生物来源的生物活性物质已超过 15 000 种，其中得到临床实际应用的约为 150 种（包括一些衍生物）；因此，随着已知的微生物来源的生物活性物质数量的增加，要想再获得有临床应用价值的新的微生物药物变得越来越困难了。根据这种情况，20 世纪 80 年代开始，微生物药物的研究出现了下述一些特点。

（1）重视新的筛选模型和方法的设计 “没有新的筛选模型和方法就没有新药”的指导思想，已被世界上广大药物研究工作者所接受；机遇式和经验式的筛选方法已被理性筛选或定靶筛选模型所代替；这些方法和模型是根据目标化合物的理化性质、生物学特性或作用机理，以及耐药机理建立起来的。为了不同的筛选目标，现在几百种从细胞水平到分子水平的筛选方法和模型已经建立起来，并且得到了实际应用，相信随着人类基因组功能基因研究的进展，许多建立在基因水平的新药筛选方法和模型将会不断问世。

（2）扩大了微生物代谢产物研究的范围 微生物代谢产物来源的酶抑制剂、免疫调节剂、免疫抑制剂、降血脂药物、抗寄生虫药物等多种生理活性物质的发现，大大开拓了微生物药物的研究范围；随着对微生物产生的生理活性物质研究的深入，以及新的生物技术在微生物药物研究中的应用，人们对微生物代谢产物的多样性和无限性将会有新的认识。

（3）重视菌种开源工作 近些年来在微生物药物研究中，除了传统上应用比较多的链霉菌属外，重视了稀有放线菌的开发，加强了对小单孢菌、小双孢菌、诺卡菌、游动放线菌等稀有放线菌的研究。过去研究得不很充分的细菌和真菌越来越引起人们的关注。另外，海洋微生物、极端条件下的微生物及难分离的微生物等也受到了人们的重视。

（4）重视新技术的应用 最近十几年来，在微生物药物研制中，新技术得到了广泛的应用。各种分离分析技术的进步，光谱技术的发展，高通量筛选系统和计算机检索系统的建立，大大加速了微生物药物研发的速度。现代生物技术已成为菌种选育的重要手段。

本书将按照微生物制药的先后顺序简述微生物制药的主要内容。第 1 章介绍微生物药物

的产生菌，第2章是菌种改良，第3章为微生物药物产生菌的保藏，第4章和第5章阐述微生物药物的发酵和生物合成，第6章是微生物药物的分离、精制和鉴别，第7章介绍微生物药物取得的主要进展。

由于编者水平所限，本书的缺点和错误在所难免，诚请微生物制药界的同行和广大读者批评指正。

编者
2002年6月

目 录

第 1 章 微生物药物的产生菌 (姚天爵 余利岩)	1
1.1 药物的产生菌	2
1.1.1 放线菌	2
1.1.2 细菌	10
1.1.3 真菌	11
1.2 新药产生菌的分离	13
1.2.1 土壤微生物的分离	13
1.2.2 海洋微生物的分离	19
1.2.3 极端微生物的分离	20
1.2.4 其他微生物资源	20
1.2.5 难培养微生物的分离与培养研究	21
1.3 新微生物药物的筛选	21
1.3.1 初筛发酵	21
1.3.2 抗菌药物筛选模型的研究与应用	22
1.3.3 抗真菌药物筛选模型的研究与应用	38
1.3.4 高通量筛选	40
参考文献	41
第 2 章 微生物药物产生菌的菌种改良 (石莲英)	43
2.1 微生物药物产生菌的遗传、变异与菌种改良	43
2.1.1 微生物药物产生菌菌种改良的理论基础	43
2.1.2 微生物药物产生菌菌种改良的重要性	43
2.2 自然选育	44
2.2.1 自发突变机制	44
2.2.2 自然选育的内容	45
2.3 诱变育种	46
2.3.1 诱变剂及其作用原理	46
2.3.2 诱变剂的选择	51
2.3.3 影响诱变效果的因素	51
2.3.4 突变菌株的筛选	52
2.4 杂交育种	55
2.4.1 准性生殖	56
2.4.2 接合	56
2.4.3 原生质体融合	56
2.5 基因工程技术改良菌种	59
2.5.1 基因工程改良菌种的一些相关技术	59

2.5.2 重组 DNA 技术在微生物药物菌种改良研究中的应用	63
参考文献	66
第 3 章 微生物药物产生菌的保藏 (赵仪英)	68
3.1 菌种保藏的目的	69
3.2 菌种保藏的原理	70
3.3 菌种保藏的各种方法	72
3.3.1 移植培养 (传代培养) 保藏法	72
3.3.2 液体石蜡保藏法	73
3.3.3 砂土保藏法	74
3.3.4 麦粒 (或其他谷类干糗等) 保藏法	75
3.3.5 低温保藏法	75
3.3.6 冷冻干燥 (低压冻干) 保藏法	75
3.3.7 L-干燥保藏法 (液体直接干燥法)	80
3.3.8 双层管瓶保藏法	80
3.3.9 液氮超低温保藏法	80
3.3.10 菌种保藏各种方法的比较	83
3.4 各类微生物的保藏法	84
3.4.1 动、植物病毒保藏法	84
3.4.2 放线菌保藏法	85
3.4.3 好气性细菌保藏法	86
3.4.4 真菌 (丝状真菌、半知菌类、酵母菌等) 保藏法	86
3.4.5 噬菌体保藏法	87
3.4.6 厌氧性细菌保藏法	87
3.4.7 担子菌保藏法	88
3.4.8 支原体保藏法	89
3.4.9 微小藻类保藏法	89
3.5 菌种的退化与复壮	90
3.5.1 菌种退化的现象	90
3.5.2 菌种退化的原因	91
3.5.3 防止菌种退化的措施 (复壮)	93
3.6 常用培养基配方	95
参考文献	99
第 4 章 微生物药物的生物合成 (肖春玲)	101
4.1 微生物的代谢	101
4.1.1 微生物的初级代谢和次级代谢	101
4.1.2 微生物的初级代谢和次级代谢的关系	101
4.2 微生物次级代谢产物生物合成的基本特征	102
4.3 微生物药物生物合成的基本途径	103
4.3.1 次级代谢产物的生源	103
4.3.2 次级代谢产物生物合成的基本途径	111

4.4 微生物次级代谢产物生物合成的调节机制	117
4.4.1 初级代谢对次级代谢的调节	117
4.4.2 碳代谢物的调节	117
4.4.3 氮代谢物的调节	118
4.4.4 磷酸盐的调节	119
4.4.5 ATP 调节	121
4.4.6 酶的诱导调节	121
4.4.7 反馈调节	122
4.4.8 细胞膜通透性调节	122
4.4.9 金属离子和溶解氧的调节	122
4.5 研究微生物药物生物合成机理的主要方法	122
4.6 几种重要的抗生素的生物合成途径	124
4.6.1 β -内酰胺类抗生素的生物合成途径	124
4.6.2 氨基糖苷类抗生素的生物合成途径	125
4.6.3 四环类抗生素的生物合成途径	126
参考文献	130
第5章 微生物药物的发酵工艺学 (肖春玲)	131
5.1 微生物药物发酵概况	131
5.1.1 次级代谢产物发酵的特点	131
5.1.2 微生物发酵的操作方式	131
5.1.3 微生物药物发酵生产的一般流程	132
5.2 培养基	133
5.2.1 培养基的成分	133
5.2.2 培养基的种类与选择	137
5.2.3 影响培养基质量的因素	138
5.3 灭菌	140
5.3.1 灭菌方法	140
5.3.2 湿热灭菌原理	140
5.3.3 湿热灭菌条件的选择	140
5.4 种子培养	142
5.4.1 种子应具备的条件及种子质量判断方法	142
5.4.2 种子的制备	142
5.4.3 接种龄与接种量	143
5.4.4 影响种子质量的因素	143
5.4.5 种子质量的控制措施	144
5.5 发酵控制	144
5.5.1 发酵过程的参数监测	144
5.5.2 温度对发酵的影响	146
5.5.3 溶解氧浓度对发酵的影响	147
5.5.4 pH 对发酵的影响及其控制	150

5.5.5	CO ₂ 对发酵的影响	151
5.5.6	基质浓度对发酵的影响及补料的控制	152
5.5.7	泡沫对发酵的影响及其控制	155
5.5.8	发酵终点的确定	157
5.6	发酵过程的放大	158
5.6.1	放大的过程	158
5.6.2	微生物摇瓶与发酵罐培养的差异及发酵罐规模改变的影响	158
5.6.3	放大的方法	159
5.7	几种重要抗生素的发酵工艺	160
5.7.1	青霉素的发酵工艺	160
5.7.2	链霉素的发酵工艺	162
5.7.3	四环素的发酵工艺	165
5.8	基因工程菌的发酵	167
5.8.1	影响基因工程菌发酵的因素	167
5.8.2	基因工程菌的不稳定性	170
	参考文献	172
第 6 章	微生物药物的分离、精制和鉴别 (金文藻 孙承航)	173
6.1	微生物药物的分离提取	173
6.2	微生物药物的精制	174
6.2.1	经典色谱	174
6.2.2	现代色谱技术	175
6.3	微生物药物的鉴别和结构测定	185
6.3.1	微生物药物的早期鉴别	185
6.3.2	微生物药物的结构鉴定	187
6.4	微生物药物的提取精制工艺	193
6.4.1	发酵液的过滤和预处理	193
6.4.2	溶剂提取法	195
6.4.3	离子交换法	197
6.4.4	吸附法	200
	参考文献	200
第 7 章	微生物产生的生物活性物质 (张致平)	202
7.1	抗微生物感染的抗生素	202
7.1.1	抑制细胞壁生物合成的抗生素	202
7.1.2	作用于细胞膜的抗生素	217
7.1.3	作用于蛋白质生物合成体系的抗生素	222
7.1.4	作用于核酸与核酸合成体系的抗生素	234
7.1.5	作用于能量代谢体系的抗生素	239
7.1.6	具有其他作用机制的抗生素	239
7.2	抗肿瘤抗生素	241
7.2.1	蒽环类抗生素	241

7.2.2	丝裂烷类抗生素	244
7.2.3	博来霉素-腐草霉素类抗生素	245
7.2.4	色霉素-橄榄霉素类抗生素	246
7.2.5	放线菌素类抗生素	247
7.2.6	烯炔类抗生素	247
7.2.7	吡喃并蒽醌类抗生素	249
7.2.8	吡咯[1,4]苯并二氮杂葎类抗生素	249
7.2.9	其他抗肿瘤抗生素	250
7.3	微生物产生的酶抑制剂	250
7.3.1	蛋白质代谢相关酶抑制剂	250
7.3.2	糖代谢相关酶抑制剂	255
7.3.3	脂质代谢相关酶抑制剂	257
7.3.4	其他酶抑制剂	260
7.3.5	临床应用的微生物来源的酶抑制剂	261
7.4	微生物产生的受体拮抗剂	261
7.4.1	微生物产生的作用于与血压有关的受体拮抗剂	262
7.4.2	微生物产生的作用于与形成血栓有关的受体拮抗剂	262
7.4.3	微生物产生的作用于性激素受体拮抗剂	263
7.4.4	微生物产生的作用于与炎症有关的受体拮抗剂	264
7.4.5	微生物产生的作用于与神经系统有关的受体拮抗剂	265
7.5	微生物产生的免疫调节剂	266
7.5.1	微生物来源的免疫抑制剂	266
7.5.2	微生物来源的免疫增强剂	267
7.6	微生物产生的其他生物活性物质	268
	参考文献	268
	中文索引	269
	英文索引	274

第1章 微生物药物的产生菌

新抗生素的研究自青霉素应用于临床以来，发展迅速，已报道的抗生素约有一万个左右，现在每年仍以百计的数量迅速增加。应用于临床的抗生素约有一百多个，抗生素的广泛应用已使细菌感染的疾病得到控制，对保护人类的健康起到了巨大作用。抗生素在抗肿瘤、抗病毒、抗原虫和抗动植物病害的应用中也都起到一定的作用。

随着抗生素生产的迅速发展和广泛应用，在临床上引起两个问题：一是细菌耐药性逐年增加，致使一些抗生素的疗效降低，甚至无效；另一问题是条件病原菌（opportunistic

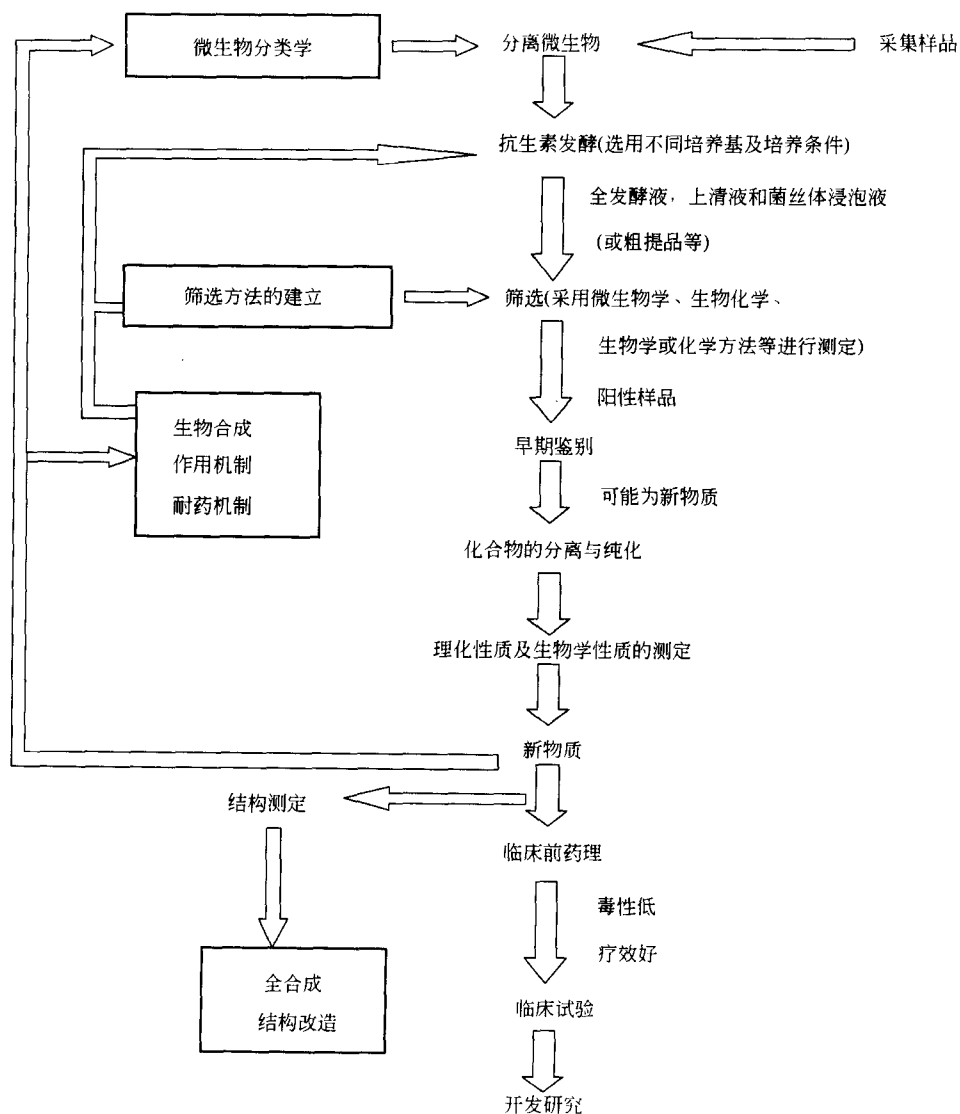


图 1-1 新微生物药物的筛选流程

pathogens) 的出现, 尤其是在免疫力低下的宿主中, 已经导致了治疗感染性疾病中的严重问题。虽然治疗中所遇到的问题可以通过优化使用现存的化疗药物部分地得以解决, 但是这种途径终究不是完美的解决方式, 尤其是关于所面临的耐药性的快速传播方面。因此, 为了将来确保有可供使用的药物, 有必要设计新的策略来合成或鉴定天然存在的新的抗生素。

为发现有效的抗菌药物, 必须综合考虑两方面的问题, 一是代谢产物的“产生”, 二是代谢产物活性的“检测”。前者包括如何发现新的微生物以及如何使得微生物产生多种新的代谢产物, 后者是如何灵敏和有效地检测代谢产物的活性。

新的微生物药物的筛选过程见图 1-1。主要过程为采集样品、分离微生物、微生物发酵、活性物质的筛选、活性物质的分离纯化和鉴别、实验治疗和临床前药理、临床试验以及开发研究。从图 1-1 中可以看出新的微生物药物的发现是多学科共同研究的结果。某些基础理论研究的进展将推动新的微生物药物研究的发展, 而且是建立药物筛选模型和方法的理论基础。新的科技成就的应用, 提高了微生物药物分离纯化的速度, 增强了分析抗生素的能力, 加快了新的微生物药物的筛选速度。同时新抗生素的发现与研究又促进了有关基础理论的研究。以下将从 3 个方面介绍微生物药物产生菌的相关知识。

1.1 药物的产生菌

药物的产生菌是微生物药物的来源, 主要包括真细菌、放线菌和丝状真菌等。微生物种类繁多, 代谢可塑性强, 其次级代谢产物的化学结构和生物活性的多样性更是难以估计。截止到目前, 至少有 1 500 万株微生物药物产生菌被分离出来, 被描述的微生物药物近 15 000 种, 每年还有 150~300 种微生物来源的新化合物被报道。目前已发现的 10 000 种左右微生物来源的生理活性物质中, 大约 2/3 是放线菌产生的, 其中不少已被用作重要的临床使用药物。下文将简要介绍一些大家普遍关注的、已经投入生产和已经在临床上广泛使用的微生物药物的产生菌。

1.1.1 放线菌

应用于临床的微生物药物中, 大部分来源于放线菌的次级代谢产物, 并仍不断有新发现。放线菌产生的有使用价值的药物中, 抗菌药物较多, 其次为抗肿瘤药物。

1.1.1.1 抗菌药物的产生菌

放线菌产生的抗菌药物中化学类别较多, 如 β -内酰胺类 (β -lactam)、氨基糖苷类 (aminoglycoside, 又称氨基环醇类)、大环内酯类 (macrolide) 等。为便于叙述, 将按不同化学类别的药物分别介绍它们的产生菌。

(1) β -内酰胺类抗生素的产生菌 放线菌产生的 β -内酰胺类药物主要是抗细菌抗生素 (antibacterial antibiotics) (表 1-1), 有抗革兰阳性细菌 (Gram-positive bacteria) 和抗革兰阴性细菌 (Gram-negative bacteria) 活性。它们主要的抗菌作用机制 (mechanism of antibacterial action) 是抑制细菌细胞壁 (cell wall) 合成中黏肽的生物合成 (biosynthesis of murein)。此外放线菌中还有一些产生 β -内酰胺酶抑制剂 (β -lactamase inhibitors) 的菌株。

(2) 氨基糖苷类抗生素的产生菌 临床应用的抗生素中, 氨基糖苷类抗生素 (aminoglycoside antibiotics) 占较大比重。它们大多数具有广谱的抗细菌活性, 有些还具有抗分支杆菌活性。它们主要的作用是抑制细菌的蛋白质合成, 与核糖体的 50S 亚基 (ribosome 50S subunit) 或核糖体的 30S 亚基 (ribosome 30S subunit) 结合, 或与二者结合。还有的抗生素 (如链霉素) 可引起密码误读 (codon misreading)。这类抗生素的产生菌主要集中在链霉菌属和小单孢菌属 (*Micromonospora*) (表 1-2)。

表 1-1 产生 β -内酰胺类抗生素的放线菌

抗菌药物	产生菌	备 注
头霉素 C (cephamycin C)	耐内酰胺链霉菌 (<i>Streptomyces lactamdurans</i>)	由硫霉素半合成的亚胺硫霉素—— 亚胺培南 (imipenem) 在临床治疗耐药 菌感染中有较好的疗效
诺卡菌素 A (nocardicin A)	带小棒链霉菌 (<i>Str. clavuligerus</i>)	
硫霉素 (thienamycin)	均匀诺卡菌 (<i>Nocardia uniformis</i>)	
棒 酸 (clavulanic acid)	卡特利链霉菌 (<i>Str. cattleya</i>)	它的作用是抑制青霉素酶
橄榄酸 (olivanic acid)	带小棒链霉菌 (<i>Str. clavuligerus</i>)	它的作用是抑制 β -内酰胺酶
	橄榄链霉菌 (<i>Str. olivaceus</i>)	

表 1-2 产生氨基糖苷类抗生素的放线菌

抗菌药物	产生菌	备 注
链霉素 (streptomycin)	灰色链霉菌 (<i>Streptomyces griseus</i>) 枝链霉菌 (<i>Str. rameus</i>) 橄榄色链霉菌 (<i>Str. olivaceus</i>) 普洛链霉菌 (<i>Str. poolensis</i>) 增尾链霉菌 (<i>Str. mashuensis</i>) 鲜黄链霉菌 (<i>Str. galbus</i>) 比基尼链霉菌 (<i>Str. bikiniensis</i>) 红色产色链霉菌 (<i>Str. erythrochromogenes</i>) 玫瑰产色链霉菌 (<i>Str. roseochromogenes</i>)	
双氢链霉素 (dihydrostreptomycin)	湿链霉菌 (<i>Str. humidus</i>)	
羟基链霉素 (hydroxystreptomycin)	亚微红链霉菌 (<i>Str. subutilus</i>) 灰肉色链霉菌 (<i>Str. griseocarneus</i>) 网状链霉菌 (<i>Str. reticuli</i>) 蜜蜂诺卡氏菌 (<i>Nocardia apis</i>)	
新霉素 (neomycin)	弗氏链霉菌 (<i>Str. fradiae</i>)	
巴龙霉素 (Paromomycin)	龟裂链霉菌巴龙霉素型 (<i>Streptomyces rimosus forma paromomycinus</i>)	
	小串链霉菌 NRRL 2455 (<i>Str. catenulae</i>)	原称小串菌素 (catenulin)
	克雷斯托链霉菌 NCIB 8995 (<i>Str. chrestomyceticus</i>)	原称氨基菌素 (aminosidin)
	克雷斯托链霉菌橙色变种 (<i>Str. chrestomyceticus var. aurantioideus</i>)	原称氨基菌素
	弗氏链霉菌意大利变种 FI 2150 (<i>Str. fradiae var. italicus</i>)	原称氨基菌素
	寡生孢链霉菌 (<i>Str. parvisporogenes</i>)	原称羟霉素 (hydroxymycin)
	粉状链霉菌 45449 (<i>Str. puiveraceus</i>)	原称鞣霉素 A (zygomycin A)

续表

抗菌药物	产生菌	备 注
青紫霉素 (lividomycin)	淡紫青链霉菌 2230-N (<i>Streptomyces lividus</i>)	托普霉素是暗霉素(nebramycin)的组分6,此菌株同时还产生阿泊拉霉素(apramycin)和暗霉素的其他几个小组分
核糖霉素 (ribostamycin)	核糖苷链霉菌 ATCC 21294 (<i>Streptomyces ribosidificus</i>)	
卡那霉素 (kanamycin)	卡那霉素链霉菌 (<i>Str. kanamycetius</i>)	
托普霉素 (tobramycin)	黑暗链霉菌 (<i>Str. tenebraricus</i>)	
庆大霉素 (gentamicin)	绛红色小单孢菌 NRRL 2953 (<i>Micromonospora purpurea</i>)	
	棘孢小单孢菌 NRRL 2985 (<i>M. echinospora</i>)	
	棘孢小单孢菌淡色变种 NRRL 2996 (<i>M. echinospora</i> var. <i>pallida</i>)	
	棘孢小单孢菌绛红色变种 F-19-77 (<i>M. echinospora</i> var. <i>purpurea</i>)	
	棘孢小单孢菌锈色变种 NRRL 2995 (<i>M. echinospora</i> var. <i>ferruginea</i>)	
紫苏霉素 (sisomicin)	伊纽小单孢菌 NRRL 3292 (<i>M. inyoensis</i>)	
相模弯霉素 (sagamicin)	相模原小单孢菌不还原变种 (<i>M. sagamiensis</i> var. <i>nonreducans</i>)	大观霉素也称为放线壮观菌素(actinospectacin)
福提霉素 (fortimicin)	橄榄星孢小单孢菌 MK-70 (<i>M. olivasterospora</i>)	
达地米星 (dactimicin)	松崎指孢囊菌 (<i>Dactylosporangium matsuzakiense</i>)	
大观霉素 (spectinomycin)	壮观链霉菌 (<i>Streptomyces spectabilis</i>)	

(3) 四环素类抗生素 四环素类抗生素(tetracycline antibiotics)具有广谱的抗细菌活性,作用于细菌的蛋白质合成,与核糖体30S亚基结合,抑制氨基-tRNA与核糖体A座的结合,阻断肽链的延长。这类抗生素的产生菌均为链霉菌(表1-3)。

表 1-3 产生四环素类抗生素的放线菌

抗菌药物	产生菌	备 注
四环素 (tetracycline)	生绿链霉菌 (<i>Streptomyces viridifaciens</i>)	
	金霉素链霉菌 (<i>Str. aureofaciens</i>)	
	佐山链霉菌 (<i>Str. sayamaensis</i>)	
	生暗色链霉菌 (<i>Str. phaeofaciens</i>)	
	龟裂链霉菌 (<i>Str. rimosus</i>)	
	吸水链霉菌 (<i>Str. hygroscopicus</i>)	