

抗生素入门

微生物学

编著 Giancarlo Lancini
Francesco Parenti
Gian Gualberto Gallo

主译 王以光

人民卫生出版社

抗 生 素

多学科研究入门

编著 **Giancarlo Lancini**
Francesco Parenti
Gian Gualberto Gallo

主译 王以光

译者（以姓氏笔画为序）

白兰芳 向隆宽 武临专

尚广东 陈 昉 龚令琪

龚 勇 程巧梅 杨 厚

审阅 王以光

人 民 卫 生 出 版 社

抗生素—多学科研究入门

© 美国 纽约 Plenum 出版社 版权所有

本书的任何部分,包括插图、录音或任何信息贮存和检索系统,在未经本出版社书面许可不得以任何方式进行复制及转载。

Antibiotics—A Multidisciplinary Approach

© 1995 Plenum Press, New York

A Division of Plenum Publishing Corporation

233 Spring Street, New York, N. Y. 10013

ISBN 0-306-44924-2

All rights reserved

No part of this book may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, microfilming, recording, or otherwise, without written permission from the Publisher.

著作权登记号:图字 01-980383

抗 生 素

多学科研究入门

编著 Giancarlo Lancini

Francesco Parenti

Gian Gualberto Gallo

主译 王以光

人民卫生出版社出版发行

(100078 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼)

三河富华印刷厂印刷

新华书店经销

787×960 16 开本 15 $\frac{3}{4}$ 印张 250 千字

1998 年 6 月第 1 版 1998 年 6 月第 1 版第 1 次印刷

印数:00 001—3 000

ISBN 7-117-02973-0/R • 2974 定价:29.50 元

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

译者序

我于 60 年代初毕业于前苏联列宁格勒化学制药学院抗生素专业。回国后一直从事抗生素的研究与开发工作。其间，又曾先后 5 次赴美国访问，研究的范围由原来的抗生素发酵工程扩展到抗生素生物合成、代谢调节、分子生物学、基因结构以及基因工程等。我深切体会到抗生素是一门既有广度又有深度的多学科的综合科学，撰写一部专著，其难度自不待言，但其必要性亦不可忽视。然而，由于工作繁忙，着手组织编写此书之计划始终未能如愿。最近在韩国访问期间，有幸看到了意大利 G. C. Lancini 等编写的《抗生素——多学科研究入门》专著，使我感到一种宽慰和喜悦。该书从多学科角度和 9 个方面系统地阐述了抗生素的类别、形成、作用机制及应用范围，适合于大学以上程度从事抗生素研究与开发、微生物与化学制药、生物技术、药理学及临床治疗的各类人员阅读参考，亦可作为微生物制药专业的教科书。为方便读者，书中还列举了有关章节所涉及的重要参考文献，可供读者进一步选用。

我以为，我们国家自 50 年代出版发行马誉微教授编著的《抗生素》

一书后，数十年来再无此类专著问世，实为憾事一桩。出于这种考虑，我才有意将 Giancarlo Lancini 等编著的意大利文、俄文和英文版的《抗生素——多学科研究入门》一书译成中文，服务于我国的抗生素科研、生产、教学及临床实践，并以此举作为我对一生所从事的抗生素事业的微薄贡献。当然，要从这本书中全面掌握抗生素这门科学是不可能的。但它作为一部多学科的综合性论著，则不失为抗生素工作者的一种辅助教材。

我能有机会翻译这部专著，首先应当感谢意大利的 G. C. Lancini 教授及美国的 Plenum 出版社同意并支持我的这项工作。在此还要感谢在百忙中参加翻译的全体人员，尤其要提及的是，我的丈夫杨厚教授虽不直接从事本专业工作，却始终如一支持我的事业，并在此书翻译全过程中，从逻辑构思到文字处理都做了许多具体工作，在此一并表示谢意。

前言

青霉素作为治疗药物 50 年来，抗生素成为一类应用最广泛的药物，不仅用于临床，也用于兽禽和农业方面。同时，它还是遗传学、微生物及分子生物学研究的重要工具。

抗生素的制造，需要许多专业人员的参与，有微生物学家、发酵工程师、生物工程师及化学家。新抗生素的研究与开发，更需众多学科如遗传学、分子生物学、工业微生物学、医学微生物学、天然产物化学和分析化学等专家的共同协作。

在给大学生或研究生讲课时发现，尚无一本教科书能包括这样广泛而多样的科目。同时，在工厂实验室多年从事新抗生素研究中，也发现许多青年人从综合大学某一专业毕业，他们往往缺乏从事抗生素研究、开发或应用的基本概念。

本书第一版于 18 年前出版，至少在这方面发挥了一些作用。数年之后，曾译成俄文出版。为了纪念青霉素问世 50 周年，于 1993 年，从该书内容到形式上进行了全面修改与校正，出版了意大利文新版。本版是

以 1993 年意大利文版为基础，与第一次英文版相比，作了较大的改动，实际上已成为一本新书。

我们相信，本书对于研究人员或临床医生也许会有用。他们使用抗生素时，也许会对抗生素如何从土壤样品产生微生物以致成为药片或针剂付诸临床感到兴趣。从广义上了解抗生素的生物学，有可能帮助他们更好地使用这类药物。

许多在工业战线和研究领域的同事曾帮助出主意并鼓励本书的出版。我们对他们谨表谢意，特别是要感谢伦敦圣乔治医院 Mark Fisher 医生、我们实验室的 Stefano Donadio 博士的批评与建议以及 Suzanne Ress 女士在英文方面的校正工作。

如同第一版一样，我们希望将此书献给我们的老师和朋友——利福霉素发现者 Piero Sensi。

G. C. Lancini; F. Parenti; G. G. Gallo

目录

第一章 抗生素概论.....	1
第一节 定义.....	1
第二节 化学特性.....	2
第三节 产生菌.....	3
第四节 生物合成.....	3
第五节 活性与耐药性.....	4
第六节 作用机制.....	5
第七节 化学治疗.....	5
第八节 化学改造.....	6
第九节 抗生素的主要分类.....	6
第二章 抗生素的活性	13
第一节 定义	13
第二节 活性测定	14

第三节	抗生素浓度的测定方法	26
第四节	微型化和自动化	29
第三章	抗生素的作用机制	31
第一节	一般性论述	32
第二节	研究方法	32
第三节	细胞壁合成抑制物	35
第四节	核酸复制与转录抑制物	45
第五节	蛋白质合成抑制物	52
第六节	细胞膜功能抑制物	58
第七节	抗代谢物	61
第八节	抗生素作用的选择性	65
第四章	微生物对抗生素的耐药性	69
第一节	概述	70
第二节	耐药性的生物化学基础	72
第三节	耐药性的遗传学基础	75
第四节	细菌耐药性的范例	80
第五章	抗生素的构效关系	87
第一节	引言	88
第二节	β -内酰胺抗生素	89
第三节	四环素类	113
第四节	氨基糖甙类抗生素 (氨基环醇类)	117
第五节	大环内酯类	126
第六节	安莎霉素类	133
第七节	肽类抗生素	137
第八节	糖肽类抗生素	139
第九节	抗肿瘤抗生素	142
第十节	其他类型抗生素	144
第六章	抗生素的生物合成及产生的遗传学	149
第一节	研究方法	150

第二节	生物合成反应与途径·····	153
第三节	初级代谢产物向抗生素或抗生素组成部分的转化·····	155
第四节	来源于聚酮体合成的抗生素·····	162
第五节	来源于氨基酸聚合反应的抗生素·····	168
第六节	类异戊二烯类抗生素·····	172
第七节	寡糖类抗生素·····	172
第八节	抗生素产生的遗传学·····	176
第七章	新抗生素的寻找及其开发·····	179
第一节	新抗生素的寻找·····	180
第二节	抗生素由实验室到临床的开发研究·····	186
第三节	抗生素由实验室到生产过程的开发·····	193
第八章	抗生素的应用·····	199
第一节	传染性疾病的化学疗法·····	199
第二节	人类临床之外的应用·····	205
第三节	抗生素作为研究工具的应用·····	207
第九章	抗生素及其产生菌·····	209
第一节	抗生素的分类和产生菌的分类学位置·····	210
第二节	反论：如何避免自杀·····	211
第三节	抗生素在产生菌中功能的假设·····	213
第十章	参考文献·····	217
索引·····		225

第一章

抗生素概论

本章的目的是给读者一个基本定义和抗生素的总概念，使读者便于理解本书的全部内容。在以后的章节将较具体地涉及抗生素的生物学和化学等内容。因此，本章可以被认为是本书的综述，在展开各章内容之前给予读者一个全貌。

第一节 定义

抗生素是一个低分子量的微生物代谢产物，在低浓度时能抑制其他微生物生长。一个低分子量的物质是指一个分子有一定的化学结构，其相对质量最大可达数千。我们不把那些酶如溶菌酶或大肠杆菌素（colicins）等复合酶包括在内，尽管它们也具有抗菌性能。

如果将它确切地定义，只有来自微生物的天然产物才能称为抗生素。然而，现在通常把经化学改造的天然来源的抗生素或微生物代谢的其他产物均称为半合成抗生素，甚至于把抗生素不仅限于“微生物代谢产

物”，经常还可以看到“植物抗生素产物”这样的说法，然而我们以为这样使用术语是不够确切的。

抗生素“抑制其他微生物生长”，可以是暂时性或持久性抑制微生物的繁殖，因此是抑制细菌群体而不是单个细胞的生长。如果这种抑制作用是持久性的，抗生素的活性称为杀菌作用。如果抗菌作用必须与抗生素在培养基中同时存在时，这种抗生素的活性称为抑菌作用或静态作用。定义中强调“在低浓度时”，是由于细胞正常或必需的组分在高浓度也能引起破坏，如甘氨酸是各种蛋白质的组分之一，在高浓度时，对某些细菌有强杀菌作用。同样，如乙醇、丁醇是某些微生物的发酵产物，它们也仅在高浓度时才能显示抗菌作用。在这里，“低浓度”我们一般是指低于 1mg/ml。

第二节 化学特性

迄今为止，已有约一万个抗生素被发现，大部分化学结构已被确定。对于那些尚未确定结构的抗生素，已有足够的有关其活性及物理化学性质的资料可以利用，使我们有可能了解它们的结构。很显然，抗生素的化学构型繁杂多样。

1. 抗生素的分子量可以在 150~5000 之间。
2. 它们的分子中可以只含 C 或 H，或比较经常含有 C、H、O 和 N，有些还有 S、P 或卤族元素。
3. 几乎所有的有机化学功能基团是以羟基、羧基、羰基、氨基等形式存在，其有机结构的形式有脂肪族、脂环族、芳香环、杂环、碳水化合物及多肽等。

从抗生素构型的多样性清楚地看到，抗生素不像蛋白质或甾类化合物那样只属于单个化学物质类型，如像“我对抗生素过敏”这样一句话是没有意义的。因为过敏是由于过敏原的特殊化学基团所引起，即使是临床上应用较少的某一组抗生素，也没有一个化学基团对所有抗生素都是完全一样的。所以抗生素只有一个性质是共同的，即它们都是一种“有机固体类化合物”。“有机”，从定义上它们是微生物代谢产物。为什么没有液体抗生素尚不十分清楚。较大分子或带极性基团的物质，在室温中是固形化的。通常抗生素有一些极性基团与细菌大分子相互作用，致使细菌生长受到抑制。这很可能是即使较小分子的抗生素也是固形物质的缘故。

抗生素化学结构与它们活性的关系将在第五章讨论。

第三节 产生菌

种类繁杂的抗生素大分子，是由多种多样微生物产生的，在分类分布上也是不同的。已发现的 50% 的抗生素，仅由一族细菌即放线菌产生的。其中主要是链霉菌属。真细菌很少产生抗生素。除了产芽孢的芽孢杆菌属产生特定种类的抗生素和肽类，仅有两个属的真菌、黑曲霉菌 (*Aspergillus*)、青霉菌 (*Penicillium*) 产生较多种类的抗生素，在其他不完全真菌属中，每个属产生少于 10 种抗生素。

抗生素的产生并非属种专一的：同样一种抗生素可以由不同种，不同属甚至不同族的菌产生。反之亦然，从分类上同一种的菌可以产生不同的抗生素。然而通常的规律是，分类上相差远的菌产生相同抗生素的可能性较小。

产生菌与抗生素产生的关系，将在第九章中讨论。

第四节 生物合成

与种类繁多的抗生素化学结构及产生菌相比，合成抗生素的生化反应可以归纳为几个基本的生化途径。必须认识到，这些生化途径只是正常细胞代谢生化过程的改变。令人十分惊讶的是，这些途径中的微小变化能产生种类如此不同的物质。参与抗生素生物合成反应通常称为二级代谢的基本特征是，底物—酶的选择性一般不十分专一，特别是与一级代谢相比；在二级代谢中，一种酶可以与某些不同的底物起作用。另一方面，一个代谢物可以被不同的酶转化为不同产物。这种不专一性导致可以产生同一基本结构的不同产物。也正因为如此，抗生素通常是以一个家族形式产生，即同一产生菌产生两种或两种以上结构相关的抗生素。

以生物合成途径为基础，抗生素可划分为：

一、一级代谢的同系物（氨基酸、核苷酸、辅酶等同系物），这是一些小分子，生物合成的方式与一级代谢相似，结构上与之亦十分相似。

二、由聚合作用产生的抗生素，包括：

1. 多肽类抗生素及其衍生物，是由一些氨基酸聚合形成多肽链，再进一步进行改造（需要指出的是，在大多数情况下，氨基酸的聚合是与典型的蛋白合成机制迥然不同的）。

2. 由乙酸和丙酸单位衍生的抗生素, 包括很广泛的不同化学结构, 但均由脂肪酸生物合成途径反应衍生而来。

3. 萜类抗生素是从异戊二烯合成衍生的。此类抗生素是由真菌产生, 仅有少数是由放线菌产生的。

4. 氨基糖甙类抗生素, 是由环化氨基醇、氨基糖及少数情况下糖分子聚合衍生而成的。

此外, 有些抗生素的生物合成途径是不易进行分类的, 有些抗生素是从不同合成途径产生的亚单位聚合而成的。

主要生物合成途径将在第六章中叙述。

第五节 活性与耐药性

抗生素有时以它们的抗菌谱即抑菌谱如抗病毒、抗细菌、抗真菌和抗寄生虫等来分组。根据它们抑菌作用的主要对象, 抑制肿瘤细胞生长的来源于微生物的产物、亦称为抗肿瘤抗生素。对这类物质也称作抗生素, 是由于它们经常以抗菌活性首先被发现的。

不同细菌对抗生素的敏感性, 在很大程度上是与它们的细胞壁结构有关。由此, 决定抗生素对细菌细胞的穿透性, 所以, 根据其活性, 抗细菌抗生素可分为抗革兰氏阳性菌或抗革兰氏阴性菌或抗分枝杆菌抗生素。有许多抗生素对革兰氏阳性细菌有作用, 这些细菌较易通透, 这些抗生素被认为是窄谱抗生素。如果它们对阳性细菌及阴性细菌均有效, 则被称为广谱抗生素。

在群体中可能存在个体细胞, 不被能抑制大多数细胞浓度的抗生素所抑制。这些个体被称为突变体。它们出现的频率因不同细胞和不同抗生素而异, 可以从 10^{-7} 至 10^{-10} 。

如果在一个微生物群体中含有耐药突变体, 在抗生素抑制浓度作用下, 敏感体被抑制, 而突变体则繁殖, 以致整个群体最终均为耐药细胞。这样, 抗生素可以用于选择耐药突变体, 并促使耐药突变体的繁殖。这种现象, 在实验室很容易观察到, 在抗生素应用过程中也会发生。

在耐药突变体群体中, 敏感细胞由于回复突变也常以较高频率出现。敏感细胞生长速度常常大于耐药细胞, 因此在较长一段时间内, 如果没有抗生素的存在, 群体会回复突变成为敏感体。细菌对于两个以上抗生素(通常结构类似)耐药, 称为对它们交叉耐药。

有些细菌能将对一种抗生素耐药的性质转移给同一种的另一细菌,

甚至于其他种的细菌。这种转移是从一个细胞向另一个细胞交换遗传物质的较常见的一种现象。其结果是，只要在细菌群体中存在耐药和“感染”细胞，即使不经过正常选择过程（即不接触抗生素），亦可变为对某种抗生素耐药。这就是通常皆知的转移性耐药。

测定抗生素活性的方法，将在第二章叙述，耐药现象将在第四章讨论。

第六节 作用机制

抗生素对敏感细菌的抑制作用，一般是通过对在细胞繁殖中起重要作用的大分子如酶或核酸的作用。在分子水平上，这意味着抗生素分子与大分子靶位形成分子复合体，使之不能发挥原有作用。

为了确定抗生素的作用机制，需要确定靶位大分子及其功能。通常确定其作用功能比确定具体的靶位大分子要容易一些。因此，我们经常讲抗生素抑制细胞壁，抑制蛋白质或 DNA 合成，抑制 DNA 复制或膜功能，根据抗生素首先作用的方式即可确定。

某些抗生素是抗代谢物，像竞争性抑制剂，它们的结构与正常代谢物如氨基酸和辅酶相似，而且与作为底物的代谢物或辅酶相结合，使其失去活性。

抗生素的选择性作用通常与其作用机制相关，第三章将予论述。

第七节 化学治疗

化学治疗，即用药物治疗感染性疾病是基于抗生素或其他化学物质具有抑制感染微生物的作用，而对人体细胞或代谢功能不具不可耐受的毒性。这种抑制作用能使人体较易运用机体的防御能力克服感染。我们曾谈及约有一万种抗生素被分离，较有意义的一些已经被改造，数千种化合物用化学方法合成并验证了其抗菌性能。然而仅有少数被认为具有临床意义，并可分为下列几种：

1. 对一种或多种致病微生物有作用的抗生素 对于具有广谱或窄谱抗菌作用的抗生素，希望它们具有较低的选择性和较弱的耐药性，尽管不是必需的条件。

2. 在体内具有较好吸收性及组织分布的抗生素 一种有效抗生素，必须能在体内很好地被吸收，并达到被感染的部位，在一定时间内能保持抑菌浓度并在适当时间内排出体外，以避免潜在的毒性效应的积累。

3. 没有毒性的抗生素 抗生素在治疗剂量范围内, 不应给宿主产生不可耐受之毒性。只有在治疗危重病人时, 往往不得不使用副作用较大但仍能耐受的抗生素。

有关确定新抗生素应用的概念及基本原则, 将在第七章阐述。抗生素的临床应用将在第八章讨论。

第八节 化学改造

一些比较复杂的分子如抗生素的某些结构组成或化学基团, 直接参与它们作用的大分子靶位组成复合物。不直接参与作用的其他结构部位, 往往可以进行化学改造, 本质上不影响其基本活性。用这种方法可以改变它们某些理化性质, 尤其是在水中或脂中的溶解度, 以改善它们的药代动力学及药物代谢的特性。这种改变有可能改变抗生素的渗透性因而有可能影响其抗菌谱。经过化学改造, 有可能得到对耐药变株有效的化合物。

这些大规模致力于天然产生的抗生素进行化学改造的主要原因, 将在第五章中加以阐述。在第一批抗生素发现后的一些年代, 化学改造为临床治疗提供新化合物中起了重要作用。

第九节 抗生素的主要分类

抗生素的分类方案多种多样, 还没有哪一种分类被普遍采用。当年具有相同基本化学结构的天然或化学半合成的抗生素被分为一个组。根据这一组中第一个被发现的或其基本化学性质定名, 这种经验式的分类方法在实践中是很有用的。因为同一组的不同化合物常常具有类似的生物特性。在第五章中将具体讨论抗生素不同类型的特征。

一、 β -内酰胺类抗生素 (青霉素和头孢菌素类)

青霉素是用于治疗的第一类抗生素, 至今仍被认为是治疗许多感染性疾病的首选药物。青霉素及后来发展的头孢菌素类抗生素组成了 β -内酰胺类抗生素。这样称谓, 是由于它们的分子中有一个含四个原子的酰胺环, 化学上称为 β -内酰胺环, 它们起初是从真菌产黄青霉菌和头孢霉菌属中发现的。后来从放线菌的链霉菌属和诺卡菌属及某些革兰氏阴性菌中亦发现能产生 β -内酰胺类抗生素。从生物合成角度看, β -内酰胺类抗生素可被认为是从氨基酸聚合而衍生的。

β -内酰胺类抗生素抑制细菌细胞壁基本成分肽聚糖的合成（参看第三章第三节），导致不可逆转的破坏，因而属于具有杀菌作用的抗生素。它们对真菌没有作用，因为真菌细胞壁不含有肽聚糖。对支原体亦无作用，因其缺少细胞壁。

比较早期的青霉素类如青霉素 G，只对革兰氏阳性细菌和某些革兰氏阴性球菌有作用。后来很快发现耐药细菌扩散，继而用化学改造的方法得到一些衍生物，差不多对所有革兰氏阴性细菌在不同程度上都有作用。头孢菌素类抗生素的化学改造也有类似情况，从活性较弱的头孢菌素 C 起始，获得了一些头孢类的衍生物。这个领域中的更广泛研究，得到了以下不同方面的结果，如：

1. 口服有效的青霉素类和头孢菌素类抗生素的制备。
2. 制备耐 β -内酰胺酶的衍生物。 β -内酰胺酶是由某些种属细菌或某些耐药细菌菌株所产生的能使 β -内酰胺类抗生素失活的酶。
3. 从链霉菌或其他细菌中分离新的 β -内酰胺类抗生素，归属为非典型 β -内酰胺类。这类抗生素包括其化学半合成衍生物对于一些不敏感的细菌有更广的抗菌谱。

除了极个别的以外，青霉素类和头孢菌素类抗生素的毒性非常低。这类抗生素使用中的主要问题是，有时会出现极严重的超敏感和过敏现象。

二、四环素类

这类抗生素的特点是具有很广的抗菌谱及较好的治疗效果。起初，只有金霉素、土霉素和四环素，后者在临床上应用最广泛。

不同种的链霉菌均能产生四环素类抗生素。它们的生物合成是由乙酸和丙二酸单位缩合的键环化而形成的。它们的化学结构是由四个环线形相连而组成。这也是它起名的缘由。它们的作用点是抑制核糖体蛋白的合成，其作用是可逆的。因此，它们具有抑菌作用。这类抗生素具有极广的抗菌谱，包括革兰氏阳性和革兰氏阴性细菌、立克次体、衣原体和某些原虫。由于其理化性质（在中性 pH 条件下不溶于水）所决定，天然产生的四环素类抗生素只能口服。化学半合成的研究结果获得了一些可用于注射的衍生物及作用周期较长的衍生物。

当今耐药菌很普遍，然而，对耐药菌有效衍生物研究的成功例子不多。