

高等学校规划教材

WEISHENGWU YAOWUXUE
JIANMING JIAOCHENG



微生物药理学

简明教程

陈代杰 江 曙 罗敏玉 编著



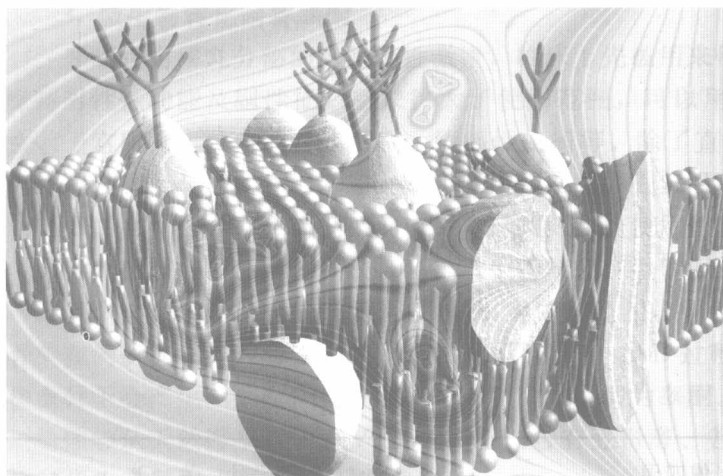
化学工业出版社

高等学校规划教材

微生物药理学

简明教程

陈代杰 江曙 罗敏玉 编著



 化学工业出版社

· 北京 ·

图书在版编目 (CIP) 数据

微生物药理学简明教程/陈代杰等编著. —北京: 化学工业出版社, 2009. 8
高等学校规划教材
ISBN 978-7-122-05954-3

I. 微… II. 陈… III. 微生物学: 药理学-高等学校-教材 IV. R914.4

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2009) 第 099592 号

责任编辑: 傅四周
责任校对: 战河红

装帧设计: 关 飞

出版发行: 化学工业出版社 (北京市东城区青年湖南街 13 号 邮政编码 100011)
印 装: 化学工业出版社印刷厂

720mm×1000mm 1/16 印张 13 $\frac{1}{4}$ 字数 254 千字 2009 年 8 月北京第 1 版第 1 次印刷

购书咨询: 010-64518888 (传真: 010-64519686) 售后服务: 010-64518899

网 址: <http://www.cip.com.cn>

凡购买本书, 如有缺损质量问题, 本社销售中心负责调换。

定 价: 28.00 元

版权所有 违者必究

前 言

微生物药物是在抗生素的基础上发展起来的。国内较早全面和系统地总结和阐述抗生素方面的专著主要有马誉徵教授主编的《抗菌素》(1955年第一版,1959年增订第二版,1965年修订第三版,人民出版社)、王岳教授主编的《抗生素》(1988年,科学出版社)以及童村教授主编的《抗生素发酵染菌的防止》(1987年第二版,化学工业出版社)。期间,国内较早设立抗生素等相关专业的华东理工大学、中国药科大学和沈阳药科大学等学校教授也相继编撰出版了不少有关抗生素专业方面的教科书,为培养我国抗生素研究和制造方面的专业人才奠定了基础。作者1999年编撰出版的国内第一本《微生物药理学》(华东理工大学出版社)就是在这些前辈著作的基础上,结合这一领域最新的研究成果编写而成,很多大学都将它作为“微生物与生化药学”研究生课程的教材,经过长达8年多的文献积累、教学积累和科研积累后,作者于2008年在1999年版的基础上重新编写出版了《微生物药理学》(化学工业出版社)。

由于新版《微生物药理学》内容偏多偏深,且价格高,很多在一线为高年级本科生讲授“微生物制药”以及“抗生素”等有关课程的老师希望作者在此基础上精编出版一本《微生物药理学简明教程》,以满足教学的需要。当作者把此想法与出版社交流时,大家有不谋而合的感觉。

在编撰《微生物药理学简明教程》时,除了对新版《微生物药理学》内容的精编外,还根据教学的要求,增添了“微生物菌种和发酵”的内容以及每章的复习思考题,使学生能够更好地掌握教学内容。

本书系统地介绍了微生物药物的研究、开发和制造的原理、方法和技术,反映了微生物药物研究领域的新进展。并注意前瞻性与现实性的结合,理论性与实践性的结合,以及系统性与专业性的结合,着力使本书不仅具有比较系统的理论指导意义,同时具有专业性的实践作用,特别是对于作者自己的研究领域,有不少内容是多年研究实践的总结和体会,从而有助于培养和提高学生从事微生物药物研究、开发与生产的能力。

《微生物药理学简明教程》是一门涉及微生物学、医学、生物化学、生物技术、化学、工程学以及药学等多门学科基本原理、基本方法和基本技术的综合性教材。本书是在完成微生物学、分子生物学、生物化学等基础课程之后开设,可作为微生物学、药学、生物技术、生物工程与生物制药等高等院校相关专业的专业课教材,也可作为微生物生产单位、微生物药品检验部门等生物医药科技人员的培训用书和参考书。

微生物药物研究发展迅速,涉及的知识领域广泛,本书可能有错误和不足之处,敬请广大读者提出宝贵意见。

目 录

第一章 绪论	1
第一节 微生物药物的定义和组成以及微生物药物学的研究内容	1
一、微生物药物的定义和组成	1
二、微生物药物学的研究内容	2
第二节 从抗生素到微生物药物的发展概况	2
一、开创抗生素时代的渊源	2
二、抗生素时代的开创	3
三、抗生素发展的黄金时代	3
四、微生物来源的其他生理活性物质——微生物药物的最新组成	5
第三节 寻找微生物药物的基本途径和方法	6
第四节 当前寻找新微生物药物的主要途径	7
复习思考题	9
第二章 微生物资源多样性与微生物新药发现	11
第一节 微生物次级代谢产物的来源、生理活性以及结构多样性概述	11
一、微生物次级代谢产物来源的多样性	11
二、微生物次级代谢产物生理活性的多样性	12
三、微生物次级代谢产物结构的多样性	13
第二节 扩大微生物来源是发现微生物新药的重要途径	13
一、稀有放线菌是发现微生物新药的重要源泉	13
二、黏细菌是一类值得关注的微生物新资源	14
三、从植物内生菌中筛选微生物新药	16
四、从海洋微生物中筛选微生物新药	17
复习思考题	18
第三章 微生物菌种和发酵	19
第一节 微生物菌种选育技术和保藏	19
一、自然选育	19
二、诱变选育	20
三、杂交育种	21
四、原生质体融合技术	21
五、基因工程技术	23
六、菌种保藏的原理和方法	23

第二节 培养基	25
一、培养基的成分	25
二、培养基的配制原则和类型	27
第三节 灭菌和染菌的防治	29
一、灭菌原理与方法	30
二、培养基灭菌	31
第四节 发酵过程的控制	35
一、发酵过程的主要控制参数	36
二、发酵过程中的控制	37
复习思考题	39
第四章 抗细菌抗生素及细菌耐药性	41
第一节 β -内酰胺类抗生素及细菌耐药性	41
一、 β -内酰胺类抗生素的基本结构特征	41
二、 β -内酰胺类抗生素的作用机制	43
三、细菌对 β -内酰胺类抗生素产生耐药性的作用机制	45
四、克服细菌对 β -内酰胺类抗生素产生耐药性的对策	49
第二节 氨基糖苷类抗生素及细菌耐药性	55
一、氨基糖苷类抗生素的发展	55
二、氨基糖苷类抗生素的作用机制	56
三、细菌对氨基糖苷类抗生素产生耐药性的作用机制	58
四、具有抗耐药菌作用的新的氨基糖苷类抗生素的研究开发	59
第三节 MLS 类抗生素及细菌耐药性	63
一、MLS 类抗生素的结构特性	63
二、MLS 类抗生素的作用机制	64
三、细菌对 MLS 类抗生素产生耐药性的作用机制	67
四、新型大环内酯类抗生素的研究开发	69
第四节 糖肽类抗生素及细菌耐药性	70
一、糖肽类抗生素的结构特征和临床应用	70
二、糖肽类抗生素的作用机制	72
三、细菌对糖肽类抗生素产生耐药性的作用机制	74
四、具有抗耐药菌作用的新的糖(脂)肽类抗生素	78
第五节 其他类别的抗生素及细菌耐药性	85
一、利福霉素类抗生素及细菌耐药性	85
二、其他类别的抑制细菌细胞壁合成的抗生素	88
三、其他类别的抑制细菌蛋白质合成的抗生素	89
第六节 细菌产生耐药性的非特异性机制及新药的研究开发	95
一、细胞外膜渗透性发生改变的耐药机制	96

二、主动药物外排的耐药机制与新药研究	98
三、细菌菌膜形成的机制与细菌耐药性	99
四、寻找新的药物作用靶位与克服耐药性新药的研究	103
复习思考题	111
第五章 抗真菌药物的作用机制及真菌耐药性	113
第一节 抗真菌药物发展简介	113
第二节 抗真菌药物的作用机制与真菌耐药性机制	114
一、作用于真菌细胞膜的抗真菌抗生素	114
二、作用于真菌细胞壁合成的抗真菌抗生素	116
三、抑制蛋白质合成的抗真菌抗生素	120
四、抑制电子传递的抗真菌抗生素	120
五、作用于核酸合成的抗真菌药物	120
第三节 抗真菌抗生素研究展望	121
复习思考题	122
第六章 抗菌肽——抗菌药物新资源	123
第一节 抗菌肽类活性物质的发展	123
一、抗菌肽简介	123
二、阳离子多肽的基本结构和功能	124
三、阳离子多肽的作用机制	124
第二节 防御素抗菌肽家族	126
一、防御素的结构特征	126
二、防御素的分布	127
三、微生物对防御素的耐受性	128
四、防御素的其他生物活性	128
第三节 cathelicidins 抗菌肽家族	129
一、cathelicidins 基因组成和生物合成	129
二、cathelicidins 抗菌肽家族的结构特征	129
三、cathelicidins 抗菌肽家族的抗菌活性	130
复习思考题	132
第七章 抗肿瘤抗生素及肿瘤细胞耐药性	133
第一节 蒽环类抗肿瘤抗生素	133
一、柔红霉素和阿霉素	133
二、双嵌入类化合物	135
第二节 丝裂霉素类抗肿瘤抗生素	135
第三节 博莱霉素类抗肿瘤抗生素	136
第四节 其他类别的抗肿瘤抗生素	137

一、放线菌素 D	137
二、烯二炔类抗肿瘤抗生素	138
三、喷司他丁	140
四、格尔德霉素	140
第五节 肿瘤细胞多药抗性的特性	141
一、MDR 的证明	141
二、MDR 的分子遗传学	142
复习思考题	146
第八章 微生物来源的生理活性物质	147
第一节 微生物来源的具有免疫调节作用的生理活性物质	147
一、免疫调节与免疫治疗	147
二、大环内酯类免疫抑制剂	149
三、肽类免疫抑制剂	152
四、其他结构类别的免疫抑制剂	154
第二节 微生物来源的具有降血脂作用的酶抑制剂	155
一、胆固醇与高血脂症	155
二、HMG-CoA 还原酶制剂	155
第三节 微生物来源的具有代谢调节作用的酶抑制剂	158
一、微生物来源的 α -葡萄糖苷酶抑制剂	158
二、微生物来源的胰脂酶抑制剂	161
复习思考题	163
第九章 非临床用微生物药物	165
第一节 农用抗虫抗生素	165
一、聚醚类抗生素	166
二、非典型大环内酯类抗虫抗生素	167
第二节 农用抗菌抗生素	169
一、灭瘟素 S	169
二、春日霉素	169
三、有效霉素	170
第三节 除草及其他农用抗生素	170
一、双丙氨膦	171
二、除莠霉素	171
三、赤霉素	172
四、脱落酸	172
第四节 作为食品防腐剂的抗生素	172
一、纳他霉素	172

二、乳链球菌素	173
第五节 兽用抗生素与细菌耐药性	173
一、抗菌生长促进剂	173
二、通过饲养动物细菌的耐药基因向人体的传播	175
三、从动物向人体传递耐药细菌的途径	175
复习思考题	176
第十章 生物转化技术在现代制药工业中的应用	177
第一节 生物转化的定义与研究内容	177
第二节 生物转化的基本类型	178
一、还原反应	178
二、氧化反应	178
三、水解反应	179
四、转移和裂合反应	179
第三节 生物转化与手性药物合成	180
一、有关手性的几个基本概念	180
二、开发手性药物的意义	185
第四节 生物转化在现代制药工业中的应用	187
一、脂肪酶在制药工业中的应用	187
二、醇脱氢酶在制药工业中的应用	192
三、环氧化物水解酶在制药工业中的应用	193
四、其他一些酶在制药工业中的应用	194
第五节 生物转化与甾体药物	195
一、生物转化与甾体类药物制备概述	195
二、甾醇边链的生物降解与甾体药物制备	197
三、生物羟基化反应与甾体药物制备	201
复习思考题	202

第一节 微生物药物的定义和组成以及微生物药物学的研究内容

一、微生物药物的定义和组成

微生物产生的次级代谢产物具有各种不同的生理活性，抗生素是人们熟悉的具有抗微生物、抗肿瘤作用的微生物次级代谢产物。自从20世纪40年代初青霉素用于临床以来，抗生素为人类做出了卓越的贡献。随着这一领域的迅速发展，抗生素一词的含义也在不断充实。1942年链霉素的发现者Waksman首先下的定义是：“抗生素是微生物在其代谢过程中所产生的、具有抑制它种微生物生长及活动甚至杀灭它种微生物性能的化学物质。”我国最初是将“antibiotic”按其英文原意译为“抗生素”的，但在当时这类物质都是抗“菌”的情况下，又将它改译为“抗菌素”，并一直沿用至20世纪80年代初期。之后，由于抗肿瘤、抗寄生虫等抗生素的不断发现，这类化合物的作用已远远超出了仅仅对微生物作用的范围。因此，一般认为抗生素的定义应是：“抗生素”是在低微浓度下有选择地抑制或影响它种生物机能的、是在微生物生命过程中产生的具有生理活性的次级代谢产物及其衍生物。曾有人认为将动植物来源的这类物质如鱼素、蒜素、黄连素等也归入抗生素的范畴，但多数学者主张抗生素的概念应该限于微生物产生的次级代谢产物及其衍生物比较合适。另外，大多数学者通常将那些完全通过化学合成方法制备的磺胺类、氟喹诺酮类和噁唑烷酮类等抗细菌药物，以及像酮康唑类抗真菌药物称为抗菌药物，而不属于抗生素的范畴。而对于像磷霉素和氯霉素这些原来是来源于微生物的次级代谢产物，但由于结构简单而用化学合成的方法代替微生物发酵法来生产制备的品种，以及像源于微生物次级代谢产物硫霉素，后完全用化学合成方法制备的一系列碳青霉烯类 β -内酰胺抗生素等，通常将其归纳在抗生素的范畴。

近年来, 由于基础生命科学的发展和现代生物技术的应用, 由微生物产生的除抗感染、抗肿瘤以外的其他生理活性物质的报道日益增多, 如特异性酶抑制剂、免疫调节剂、受体拮抗剂和抗氧化剂等, 其生理活性又超出了抑制某些生物生命活动的范围。为了与一般抗生素区别并强调其在医疗上应用的可能性, Monaghan 等将这类物质称为“生物药物素”(biopharmaceutin)。国内不少学者认为, 这类物质和一般抗生素均为微生物次级代谢产物, 其在生物合成机制、筛选研究程序及生产工艺等多方面都有共同的特点, 当这类物质一旦有了实用价值, 它们和一般的抗生素统称为微生物药物(microbial medicine)。因此, 微生物药物的定义应该是: 由微生物(包括重组微生物)在其生命活动过程中产生的、在低微浓度下具有生理活性的次级代谢产物及其衍生物。这些具有生理活性的次级代谢产物包括: 具有抗微生物感染、抗肿瘤和抗病毒作用的所谓传统的抗生素, 以及具有调节原核生物和真核生物生长、复制等生理功能的特异性酶抑制、免疫调节、受体拮抗、抗氧化等作用的化学物质。

二、微生物药物学的研究内容

微生物药物学(microbial pharmaceuticals)是药学的一个分支, 它与生化药学一起构成微生物与生化药学二级学科。微生物药物学的研究内容包括: 微生物药物生物合成的代谢调控、产物的分离纯化、作用机制和耐药机制的研究、产生菌的菌种选育及寻找新微生物药物的方法和途径等。

第二节 从抗生素到微生物药物的 发展概况

一、开创抗生素时代的渊源

古代利用自然界物质治疗疾病的方法很多, 利用微生物治病的例子在几千年前就已经有所记录, 我国先民在 2500 年前已经知道利用霉菌来医治疾病, 他们用豆腐上的霉来治疗疮和痈等疾病, 并取得了相当好的成效。欧洲和南美等地的人们在几百年前也曾用发霉的面包和玉蜀等来治疗溃疡、肠感染和化脓创伤等疾病。

在确认抗生素是微生物在其新陈代谢过程中产生的次级代谢产物, 其具有能够抑制或杀灭其他微生物的作用, 即所谓的拮抗作用之前, 随着细菌学的发展, 从 19 世纪 70 年代起各国学者已经观察到了一些微生物间的拮抗作用。如最初意大利的 Cantani 在 1885 年将命名为 Bact termo (该菌对动物没有致病力) 的一个

混合菌混合到白明胶里，然后将其喷到一个重症结核病人的喉部，结果发现在病人的痰里找不到结核菌而能找到 *Bact termo*，同时，病人的情况也见好转。这是人们最早利用微生物的拮抗作用为人类治病的方法，这种方法被称为“替代疗法”或“细菌疗法”，即用相对人体无害而对病原菌有抑制作用的细菌来替代病原菌。

二、抗生素时代的开创

在 20 世纪的最初 10 年，抗生素研究只继承着 19 世纪的尾声，毫无新的进展。从 1910 年到 Fleming 发现青霉素的 1929 年，也只有从某种真菌中分离出来的曲酸 (kojic acid, 1912 年) 和青霉烷酸 (penicillic acid, 1913 年)，以及白放线菌素 (actinomycetin, 1924 年)、绿脓蓝菌素 (pyocyanin, 1924 年)、紫色杆菌素 (violacein, 1927 年) 等寥寥数种抗生素。青霉素发现后到 1939 年 Dubos 等宣布短杆菌素 (tyrothricin) 的又一个 10 年间，共发现橘霉素 (1931 年) 和枝霉黏毒素 (gliotoxin) 等十几种新抗生素。这些物质的抗菌活力不高，纯度较低且毒性较大，因此没有实用价值。

1929 年，英国科学家 Fleming 发表了他在研究葡萄球菌变异的时候，偶尔观察到的一个从空气中污染的霉菌的现象。这一霉菌原先被认为是 *Penicillium rubrum*，后来经过鉴定确定为音符型青霉菌 (*Penicillium notatum*，也有译为点青霉)。在这一青霉菌菌落周围出现了细菌不能生长的现象。他把这个青霉菌分离出来后加以培养，发现其培养液能抑制各种细菌生长，并经动物试验证实其没有毒性。他依照产生菌 *Penicillium* 的名字把其中的活性成分命名为 penicillin (青霉素、盘尼西林)，并建议用这种培养液作局部外敷治疗溃疡之类的表皮感染。虽然当时 Fleming 没有分离出这种物质，但提示了将其用于临床作为化学治疗的可能性。

一直到 1940 年，Chain 和 Florey 重新进行音符型青霉菌的研究，制得了青霉素结晶的干制品，并进行了毒性和一系列的生物学试验证明了它是一个有效的抗菌物质，才肯定了青霉素的值。在第二次世界大战中，为了治疗细菌感染，美国政府于 1941 年邀请了 Chain 和 Florey 到美国帮助开发青霉素的生产。采用 X 射线照射法进行诱变育种，提高其产生青霉素的能力，使用玉米浆培养基进行发酵，获得了青霉素工业生产的成功，从而开创了抗生素时代。

三、抗生素发展的黄金时代

青霉素在临床上的奇异疗效，激发了世界各国学者的研究热情。美国科学家 Waksman 在 1940 年发现链丝菌素 (streptothricin) 后，继续在链霉菌属里寻找，终于在 1944 年找到了在临床上具有令人振奋疗效的链霉素。在发现链霉素

后的几年里，世界各处发现新抗生素的报道平均每年一两百种，其中不少被用于临床，由此造就了一个抗生素发展的黄金时代。

这一时期抗生素研究的各个方面都非常活跃，发展迅速，成就也特别多，归纳起来主要是三个方面的贡献：一是研究系统化——进行了有目的、有计划的科学研究，并且所使用的方法也十分严谨；二是生产方法工业化——建立了大规模的抗生素制药工业，且产品达到一定的纯度以及有明确的作用和疗效；三是传染病治疗方式的改变——推广了化学治疗的范围并开辟了新的用途。

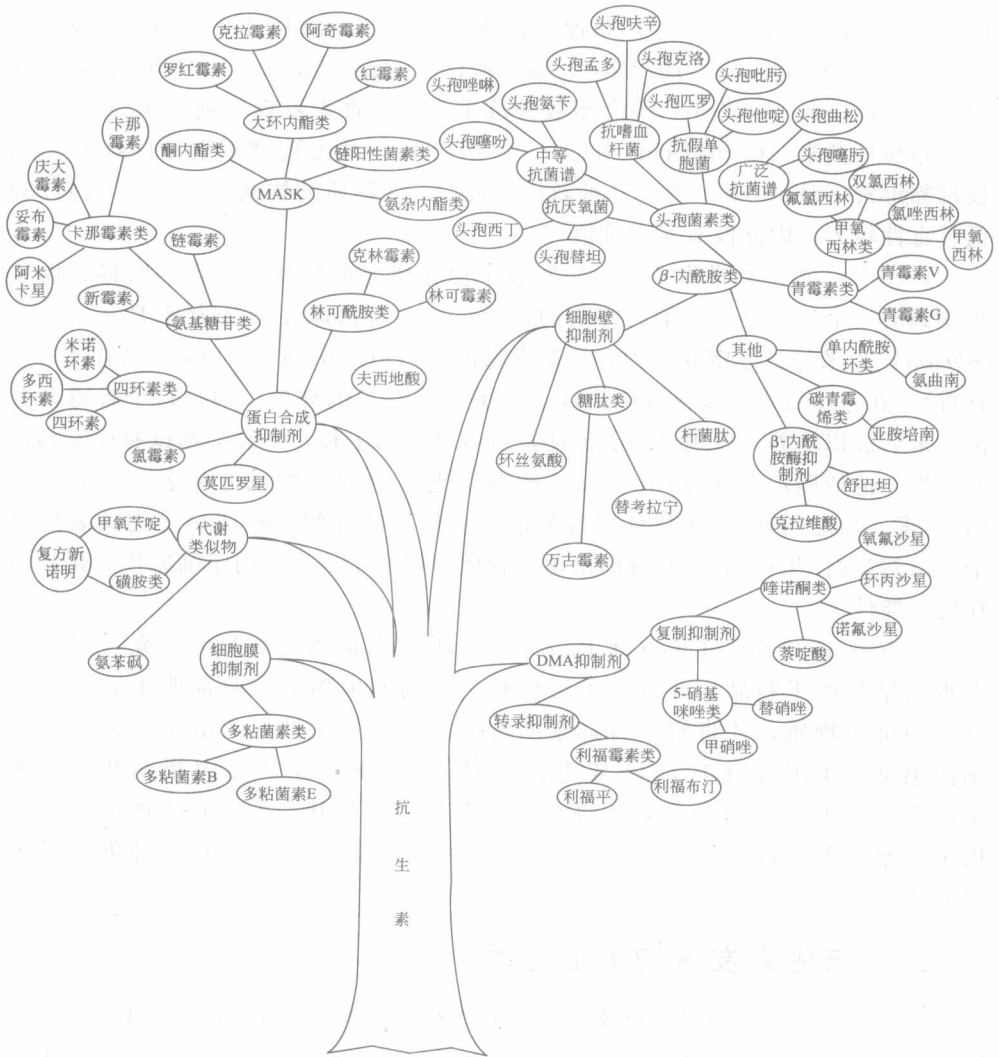


图 1-1 已经形成的抗生产品树

抗生素发展的黄金时代，是以在短时期内发现并很快投入临床应用的大量的天然抗生素品种，即直接来源于微生物的次级代谢产物，以及随后出现的大量的比天然抗生素品种更具有特色的半合成抗生素品种投入临床应用为标志，即传统抗生素的发展和半合成抗生素的发展。目前，所发现的抗生素已经形成了一个庞大的，其他药物无可替代的大家族，如图 1-1 所示。

四、微生物来源的其他生理活性物质——微生物药物的最新组成

日本科学家梅泽滨夫是继 Fleming 和 Waksman 后，在抗生素研究领域作出卓越贡献的第三位科学家。20 世纪 50 年代，由他领导的科研小组发现了卡那霉素，后来在此基础上合成得到了阿米卡星，并很快被应用于临床。60 年代，他把研究方向确立在寻找抗肿瘤抗生素上，首先发现了抗肿瘤抗生素 sakamycin。随后又很快发现了具有临床应用价值的抗肿瘤抗生素博莱霉素（国内曾称争光霉素），并通过应用定向生物合成原理，筛选获得了更为有效的第二代博莱霉素——培罗霉素（peplomycin）。从传统抗生素的研究开发转到从微生物的代谢产物中寻找具有其他生理活性物质的研究，可追溯到 20 世纪 60 年代初由梅泽滨夫领导的研究小组所开创的酶抑制剂的研究。经过他们不懈的努力，终于发现了一系列可作为生化工具的酶抑制剂，如亮肽素（leupeptins）、抗蛋白酶（anti-pain）、抑糜蛋白酶（chymostatin）、弹性蛋白酶抑制剂（elastatin）和乌苯美司（bestatin）等。

作为微生物药物最新组成的重要成员，从微生物次级代谢产物中寻找各种具有临床应用价值的酶抑制剂是最为成功的。如作为 HMG-CoA (β -hydroxy- β -methylglutaryl-CoA, β -羟基- β -甲基- γ -戊二酰辅酶 A) 还原酶抑制剂，由美国默克公司从微生物次级代谢产物中发现的洛伐他汀（lavostatin），以及由日本三共公司发现的普伐他汀（pravastatin）用于临床治疗高血脂症具有极佳的效果。近年来，由德国拜耳公司研究开发的阿卡波糖（acarbose）（直接来源于微生物的代谢产物）、米格列醇（miglitol），以及日本武田公司开发的伏格列波糖（voglibose）（两者可以通过化学与微生物发酵相结合的方法来制备），可通过抑制体内葡萄糖苷酶的活性作为降糖药物用于治疗糖尿病。还有如瑞士罗氏公司开发的赛尼可（奥利司他，olistat），由微生物次级代谢产物泥泊司他汀（lipstatin）经过化学修饰获得，其通过抑制人体内肠道脂肪酶的活性达到减肥的效果。

从微生物次级代谢产物中寻找得到的免疫抑制剂，是微生物药物最新组成的又一重要成员。1978 年，瑞士山道士公司把由真菌产生的、由 11 种氨基酸组成的环状聚肽环孢菌素 A 用于临床肾移植，从而开发了一种强有力的免疫抑制剂。环孢菌素 A 开始是作为抗真菌抗生素被发现的，后来才测

得其有很强的免疫抑制活性，在临床上取得了十分突出的疗效。由链霉菌产生的、具有 23 元大环内酯结构的他克莫司 (tacrolimus, FK-506) 是第一个应用定向免疫抑制剂筛选模型获得并应用于临床的免疫抑制剂，其疗效比环孢菌素 A 还好。西罗莫司 (sirolimus; 也称雷帕霉素, rapamycin) 是很早作为抗真菌抗生素发现的大环内酯类抗生素，后来研究发现西罗莫司的免疫抑制活性不仅与他克莫司相似甚至更强，且与环孢菌素 A 合并使用具有协同作用。目前，这些微生物来源的免疫抑制剂已经成为临床治疗免疫排斥的首选药物，开辟了免疫抑制疗法的新纪元。

随着对各种疾病发生机理的逐步阐明，药物作用靶的发现以及体外筛选模型的建立，使愈来愈多的、以往不可能被发现的微生物来源的生理活性物质被发现并开发成为药物，如与抑制肿瘤细胞生长有关的血管生成抑制剂模型、抗氧化剂模型和肿瘤细胞分化诱导物模型，以及促进神经生长防止，神经退化和病变的神经生长因子增强剂模型等各种模型层出不穷，为从微生物代谢产物中找到这些生理活性物质提供了无限的可能性。

第三节 寻找微生物药物的 基本途径和方法

作为微生物次级代谢的产物，据统计，在 20 世纪 40 年代，仅发现了 20 种抗生素；50 年代为 300~400 种；60 年代大约 800~1000 种；至 70 年代已经发现了 2500 种抗生素；从那时起，大约每隔 10 年被发现的化合物数量翻倍；至 80 年代约发现了 5000 种；至 90 年代约发现了 10000 种；至 2000 年已经发现了 20000 种抗生素类化合物；至 2002 年，在各种文献和专利中发表的具有生理活性的微生物次级代谢产物数量已经超过 22000 种，目前还以每年发现约 500 种新化合物的速度增加。实施一个成功的筛选新微生物药物的计划，理论上应该是一个将几门主要学科融于一体的科学分支，它们包括微生物学、分子生物学、药理学以及天然产物化学等。

从微生物代谢产物中寻找一种真正具有临床应用价值的药物流程如图 1-2，在整个筛选过程中初筛是非常重要的步骤，这意味着所采用的筛选模型不仅必须是新的药物作用靶，且可以进行一定规模的筛选以及具有检测的灵敏性和实际作用的可靠性，否则，采用经典初筛模型往往难以获得微生物新药。在微生物新药的筛选过程中，重新评估已知的抗生素可以发现微生物新药。一个最典型的例子是环孢菌素 A，其最初是作为抗真菌药筛选获得的，后来才发现它具有免疫调节作用。目前，在临床肾移植治疗中，它是一个强有效的免疫抑制剂。由微生物产生的抗生素已发现了上万种，但是在临床上应用的以及包括在农业上和其他方面

应用的天然抗生素不过数十种。因此，有必要应用新建立起来的筛选模型重新评价这些已知的抗生素，从中探索发掘微生物新药。

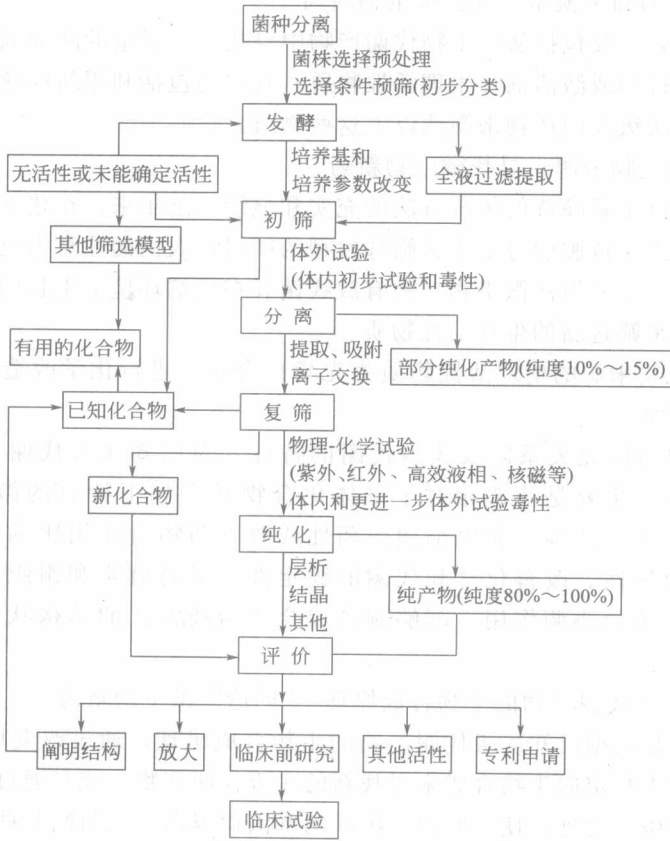


图 1-2 发现微生物新药的基本途径

当经初筛发现某粗提物在筛选检测中有活性后，在阐明活性化学结构之前需要进行大量工作。为了不浪费人力和物力，快速鉴别已发现的结构是非常重要的，这一过程称为“排重”。有两类以前发现的化合物需要在排重过程中排掉，一类是在筛选系统中显示活性的已知化合物；另一类是以前已描述过结构的化合物，只是那时未发现在目前采用的筛选模型中具有活性。

第四节 当前寻找新微生物药物的主要途径

目前微生物仍是产生生理活性物质的取之不竭的源泉，在世界范围内，科

研人员从以下几方面来获得人们所需要的微生物新药（或称之为生理活性物质）。

1. 建立新的筛选模型，寻找微生物新药

研究的内容主要包括从微生物代谢产物中寻找小分子量的酶抑制剂、免疫调节剂和受体拮抗剂或激活剂等生理活性物质。其中还包括利用新的筛选模型，从已知的微生物次级代谢产物来筛选以上这些物质。

2. 扩大微生物来源，寻找微生物新药

这是新的抗生素筛选的传统方法的充实和继续。近年来，在建立一些新的抗生素，包括抗虫、抗肿瘤等抗生素筛选模型的同时，人们的注意力也集中到扩大微生物的来源，如从海洋微生物、稀有放线菌和在极端环境下生长的微生物的次级代谢产物中来筛选新的生理活性物质。

3. 以微生物来源的生理活性物质为先导化合物，进行化学改造寻找效果更好的微生物药物

根据药物的构效关系以及体内代谢的特性，对已知次级代谢产物进行结构改造的目的，主要是筛选相对于母体化合物具有如下特点的微生物新药：扩大抗菌谱或作用范围、克服细菌耐药性或改善药物对作用靶的敏感性、改进对细胞的通透性、改善化学和代谢的稳定性、提高血浆和组织浓度、增强与宿主免疫系统的协调作用、能够制备成合适给药方式的结构状态及减少毒副作用等。

4. 应用次级代谢产物的生物合成原理，“创造”微生物新药

这种方法是根据已知次级代谢产物的生物合成机理，通过改变培养基成分、控制发酵条件进行定向生物合成来寻找新的次级代谢产物；或是通过对已知抗生素产生菌进行诱变处理，使一些原先沉默的基因得以激活或阻断某些生物合成途径中的某些基因而产生新的生理活性物质。

5. 利用基因工程技术，构建能产生“非天然的天然”微生物新药的基因工程菌

这是一个当今世界范围内令人瞩目的研究领域，尽管在这一研究领域中所取得的成绩没有前面述及的那般辉煌，但已有的研究结果已给人们展现了一种美好的前景，可以深信，随着对微生物次级代谢产物生物合成途径和代谢调控机制的深入了解，最终人类能够“理性化”地构建产生“非天然的天然”所需目的产物的基因工程菌。

6. 利用宏基因组技术，培养难培养的微生物

宏基因组技术是指某一特定的环境中全部微生物的总 DNA 提取后，利用适宜的载体克隆到宿主细胞中以构建成宏基因组文库，再筛选新的活性物质或基因。环境中约有 99% 的微生物在现有的条件下不能被培养，这使微生物资源的开发利用受到了限制，该技术在微生物资源的开发利用上将会有巨大的发展潜力。