

国外抗生素进展

GUOWAIKANGSHENG SUJINZHAN

《抗生素》编辑部编译

四川抗菌素工业研究所

国外抗生素进展

—译文集—

《抗生素》编辑部 编译

1 9 7 9

编辑说明

近四十年来,对抗菌素这一类生物来源的化学物质已进行了较为广泛、深入的研究,全世界发表的抗菌素已在4000种以上,如将已经证明重复的除外,也已在3000种左右,通过化学结构改造由此而得的半合成抗菌素更是数以万计,其中的一些在医疗卫生、畜牧兽医及植物保护等方面正在起着巨大的作用。

当前世界上对抗菌素的研究仍然兴盛不衰,并有一些值得重视的特点。其中之一是研究领域及对象的明显扩大,如对“抗菌”以外的领域,诸如抗肿瘤、抑制酶、杀昆虫及其他药理活性作用(强心、降胆固醇、抗高血压、消炎、致糖尿病、抑制精子等)方面给予了更多的注意,因此,“抗菌素”实际已越出了“抗菌”的范畴。

事实上, Antibiotic 一词开始引入我国时已曾直译为“抗生素”,只是由于当时研究工作的局限性,实际所使用的抗生素都只起到“抗菌”的作用,即于后几年将这一名词改成意译为“抗菌素”,并沿用至今。随着研究工作的发展,我们认为从现在起应重新采用“抗生素”的名称,以相应及有利于本学科的发展。这也是本书采用“抗生素”名称的原因。

本书内容主要选译自日本微生物化学研究所成立15周年及《抗生素杂志》出版30周年纪念会论文集(Proceedings of the 15th and 30th Anniversary Symposium for Institute of Microbial Chemistry and The Journal of Antibiotics, Tokyo, 25-26, October 1977),着重于介绍国外近年来抗生素主要领域的进展。其中包括筛选方法及鉴别方法方面的评述;包括抗生素产生菌方面的文章;包括主要的几大类抗生素即 β -内酰胺类、氨基糖苷类、萜环类等的最近进展;根据前述的观点,我们并特地选译了日本梅泽教授所作的“具有生物活性的微生物次级代谢物最近进展”的报告,另外还选译了“酶抑制剂与癌治疗的关系”“微生物来源的药理活性化合物”等文章,通过这些文章,我们可以对抗生素的发展现状和前景得到一些新鲜的启发。除此之外,为了丰富本书的内容,还收编了两篇有关抗生素生物合成方面的综述文章及农用抗生素方面的概述文章。

我们希望本书能帮助读者了解抗生素领域的重要发展和进展,但是由于篇幅的关系,还有不少优秀的综述或评论文章未能收入,另外,由于翻译水平的限制,可能存在翻译不当甚至错误的地方,欢迎读者批评指正。

编者

1979. 5.

致 谢

本书在出版过程中承吉林省抗菌素情报组、白求恩医科大学制药厂及吉林省医药管理局医药办等热忱相助，谨致以衷心的感谢！

国外抗生素进展

—译文集—

目 录

| | |
|------------------------------|-------|
| 发酵筛选法的发展····· | (1) |
| 链霉菌以外的抗生素来源····· | (11) |
| 初级代谢物对次级代谢的影响····· | (24) |
| 磷酸盐对抗生素合成的控制····· | (33) |
| 鉴别抗生素的现代仪器方法····· | (47) |
| | |
| β -内酰胺类抗生素及有关物质····· | (55) |
| 新型 β -内酰胺类抗生素的筛选····· | (74) |
| β -内酰胺类抗生素的化学改造近况····· | (86) |
| 氨基糖苷类抗生素的化学与作用——最近的动向····· | (96) |
| 氨基糖苷类抗生素的最近进展····· | (127) |
| | |
| 美国国家癌症研究所的抗肿瘤筛选法····· | (135) |
| 新的萜环类抗生素····· | (140) |
| 可能具有临床用途的新博来霉素的发展····· | (156) |
| | |
| 具有生物活性的微生物次级代谢物的最新进展····· | (164) |
| 酶抑制剂与癌治疗的关系····· | (186) |
| 微生物来源的药理活性化合物····· | (196) |
| | |
| 抗生素在农业方面的应用····· | (208) |

发酵筛选法的发展

从各种发酵液中寻求新的有用的代谢物的研究工作日益艰难，因而近年来在筛选方法上出现了许多变化。Conover 等所发表的综述对其中的一些变化作了深入的分析，但有关筛选程序的实际状况则缺少情报资料。从一个发酵产品自产生菌的分离直到市场销售的过程（见图 1）可以看出，在菌种分离、发酵、筛选及鉴别等各个领域里都受到这些变化的影响。本文的目的是检验这些变化，并介绍一种典型的筛选程序。

菌种分离

对从土壤中发现的许多放线菌、霉菌及细菌（表 1）以及许多经筛选而得的具有生物活性的代谢产物进行比较和评价，可以清楚地看出，还有很大数量的菌种没有被开发出来。这就要求微生物学家运用他们的才智设计一些方法分离出这些稀有的难以对付的菌种，并使它们在发酵培养基中存活与生长。在已发展的菌种分离技术方面（表 2），有很多可供选择的方法。代表不同属的典型菌种可用来发展只允许所希望的菌种生长的条件。一种多头式的与 Steer 复制器相似的接种装置（Multi-prong inoculating device）可用来把菌种接种到含有各种抗生素或化学药剂的琼脂平板上以得到所选择的条件。Higgins 等、Gause 等以及 Tsao 等报导了采用链霉素及其它氨基糖苷类抗生素、变红霉素（柔毛霉素）及多烯抗生素来分离新的及稀有的放线菌的方法。菌种保藏已为广泛应用的液氮法和表中列举的其它方法所改进。

发酵及筛选

采用 Waksman 划线法及琼脂块法有不少的局限性。特别是摇瓶里重现性很差。因此大多用摇瓶作初筛（表 3）。用玻璃瓶、试管或烧瓶来发酵可以在很小的“天地”里用各种培养基适应微生物的生长。大量的发酵样品可以应用纸片法、打孔法、钢管法或多点纸片法等各种测定方法。应用多点纸片法时，可采用在遗传学研究所采用并加以改进了的多头毛细管仪器，便于作大量的发酵样品。

筛选工作的一个最重要的、而且似乎是不为自动化条件所左右的前提是有经验的研究者的魄力。在整个筛选程序中，微生物学家、化学家和生物学家的直觉、本能以及好奇心对于在探索新的活性物方面不断取得成功是非常必要的。

近年来，有许多新的方法充实了经典的抗生素筛选法（见表 4）。凡是对于临床及农业研究均有兴趣的实验室可以采用这些筛选法。其它的实验室则根据它们的研究重点、人员及设备条件而选用其中的一组筛选法。新筛选法中所增加的最重要的一个变化是将部分提纯的制品也包括在筛选过程之内，因而可提供更为可靠的结果。这类筛选方

图 1

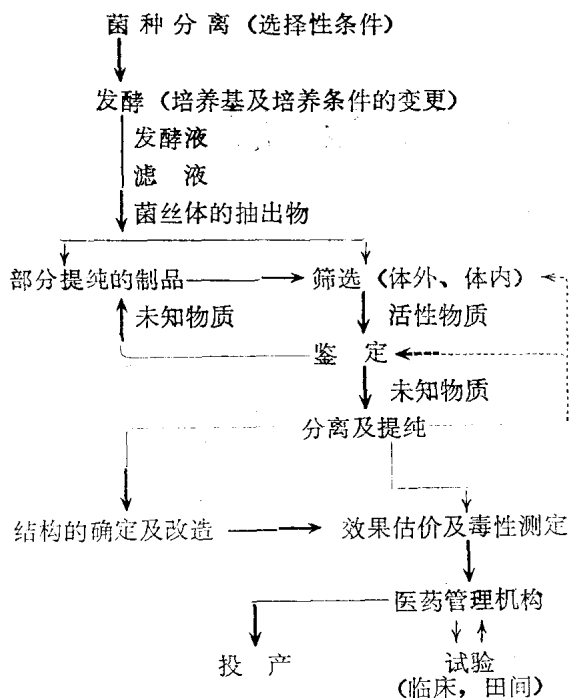


表 1 土壤微生物

| | 放线菌 | 霉菌 | 细菌 |
|-------|-----|--------|-----|
| 已知的: | | | |
| 属 | 34 | 2,000 | 97 |
| 种 | 600 | 49,000 | 300 |
| 已筛选的: | | | |
| 属 | 15 | 200 | 16 |

表 2 菌种分离方法

- 菌种分离技术:
 - 土壤稀释法
 - 梯度平板法
 - 气溶胶法
 - 悬浮法
- 选择方法—土壤富集或平板培养基法
 - 抑制剂
 - 营养
 - 温度, pH, 通气量
 - 化学试剂
- 保存方法
 - 冷冻干燥法
 - 矿物油封存法
 - 深度冷冻法
 - 液氮法
 - 土壤保藏

表 3 发酵及筛选

- Waksman 划线法
- 琼脂块法
- 发酵容器
 - 瓶子
 - 试管
 - 三角烧瓶
 - 发酵罐
- 应用的测定系统
 - 纸片法
 - 打孔法或钢管法
 - 多点纸条法

法将在后面加以检验, 以说明在我们的实验室里及其它实验室里所采用的一些变化。Hanka 等 Pruess 等和 Zahner 对抗代谢物的筛选方法作了充分的述评。而 Brannon 等和 Perlman 等则对包括化学的及物理学的试验在内的一些筛选方法进行了述评。

抗细菌抗生素的筛选

一种典型的抗细菌抗生素的初筛(见表 5); 除了包括使用有选择性的敏感的或抗性的细菌外, 还要包括很大数量的其他细菌。败血性支气管包底特氏杆菌是一种可用于兽药筛选的一个引人感兴趣的细菌的例子。麦枯病假单胞菌(*Pseudomonas solanacearum*) 则是一种植物病原体的例子。青木等的论文提出了 β -内酰胺化合物的筛选方法。菊池等报导的一种能够增强大环内酯抗生素活性的化合物的筛选方法是“增效筛选法”(promoter-potentiator screens) 的一个例子, 而 *Acholeplasma laidlawii* 则对多醚类抗生素是特别敏感的。

及早而快速地肯定一个发酵代谢物的前途是非常重要的, 所以就有必要在体外活性试验之后紧接着就做体内筛选试验。用动物模型(见表 6) 来验证化合物对各种细菌感染的疗效, 从而确定化合物的活性是非常有用的。如果一种新的细菌具有临床意义时, 即必须设计一种模型。肾盂肾炎模型已可对 D 群链球菌感染的作用作出评价。

抗细菌抗生素筛选的另一个重大进展是抗厌氧细菌筛选。氯林肯霉素的成功以及用

表 4

对发酵液、抽提物及制品所进行的筛选

| | |
|----------------|----------|
| 1. 抗细菌——需氧及厌氧菌 | 9. 抗球虫 |
| 2. 抗霉菌 | 10. 瘤胃发酵 |
| 3. 抗病毒 | 11. 离子迁移 |
| 4. 抗滴虫 | 12. 杀虫 |
| 5. 抗代谢——抗肿瘤 | 13. 驱肠虫 |
| 6. 酶抑制作用 | 14. 植物病理 |
| 7. 特异的化学试验 | 15. 植物习性 |
| 8. 毒性 | 16. 免疫学 |

表 5

典型的抗细菌的初筛用菌

| | |
|---------|-------------------------------|
| 金黄色葡萄球菌 | 绿脓杆菌 |
| 枯草杆菌 | 肺炎(克氏)杆菌 |
| 藤黄八叠球菌 | 败血性支气管包底特氏杆菌 |
| 粪链球菌 | 麦枯病假单孢菌 |
| 鸟分枝杆菌 | <i>Acholeplasma laidlawii</i> |
| 巴氏酵母菌 | 在基础培养基上用枯草杆菌 |
| 白色念珠菌 | 在基础培养基上用大肠杆菌 |
| 粗糙链孢霉菌 | β -内酰胺特异敏感菌 |
| 须发癣菌 | 氨基糖苷类特异耐药菌 |
| 普通变形杆菌 | 促进剂或增效剂 |
| 大肠杆菌 | |

表 6

1. 小白鼠腹腔注射特异的急性致死性的感染模型，需氧细菌或兼性细菌。

| 旧 | 模 | 型 | 新 | 模 | 型 |
|--------|---------|---|--------|---|---|
| 大肠杆菌 | 绿脓杆菌 | | 普通变形杆菌 | | |
| 奇异变形杆菌 | 金黄色葡萄球菌 | | 粘质赛氏杆菌 | | |
| 肺炎克氏杆菌 | 肺炎链球菌 | | 阴沟肠道杆菌 | | |
| 沙门氏菌 | 化脓性链球菌 | | 流感嗜血杆菌 | | |
| 志贺氏菌 | | | | | |

2. 肾盂肾炎—大白鼠模型

a. 下行趋势—大肠杆菌

变形杆菌属

粪链球菌

金黄色葡萄球菌

绿脓杆菌

b. 上行趋势—绿脓杆菌

3. 脓肿—混合厌氧—需氧的感染，脆弱拟杆菌，大肠杆菌，肠道球菌，肠道杆菌。

表 7

厌氧格兰氏阳性及格兰氏阴性菌分离物—体外筛选

| 格 兰 氏 阳 性 菌 | 格 兰 氏 阴 性 菌 |
|---|---|
| 以色列放线菌 W855 | 脆弱拟杆菌 111 |
| 产气荚膜梭状芽孢杆菌 81 | 脆弱拟杆菌 1877 |
| 腐败梭状芽孢杆菌 1128 | 脆弱拟杆菌 1936 B |
| 产气真杆菌 1235 | 拟杆菌 (<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> 1438) |
| 消化球菌 (<i>peptococcus asaccharolyticus</i> 1302) | 产黑色素拟杆菌 1856/28 |
| 消化球菌 (<i>peptococcus prevotii</i> 1281) | 产黑色素拟杆菌 2736 |
| 消化链球菌 (<i>peptostreptococcus intermedius</i> 1264) | 拟杆菌 (<i>Bacteroides vulgatus</i> 1211) |
| 粉刺丙酸杆菌 79 | 拟杆菌 (<i>Bacteroides corrodens</i> 1874) |
| | 共生梭杆菌 1470 |
| | (<i>Fusobacterium Symbiosum</i> 1470) |
| | 梭杆菌 (<i>Fusobacterium necrophorum</i> 6054 A) |

表 8

厌氧菌体内模型

- | | |
|------------|--------------------------|
| 1. 小白鼠脓肿模型 | 2. 大白鼠 腹内脓肿 |
| a. 鼠蹊—梭状杆菌 | a. 粪便植入 |
| 脆弱拟杆菌 | b. 无菌的大白鼠粪便 + 脆弱拟杆菌 |
| b. 肝—脆弱拟杆菌 | c. 人工灭菌粪便 + 脆弱拟杆菌 + 大肠杆菌 |
| 产黑色素拟杆菌 | |
| 坏死组织梭状杆菌 | 3. 豚 鼠 |
| 消化链球菌 | a. 产气荚膜梭状芽孢杆菌 |

表 9

特殊需要的体内模型

- | | |
|----------------------|--------------|
| A. 需氧细菌: | B. 厌氧细菌: |
| 1. 嗜血脑膜炎流感杆菌模型 | 1. 球菌性肺部感染模型 |
| 2. 心内膜炎模型 | a. 消化球菌 |
| a. 粪链球菌 | b. 消化链球菌 |
| b. 传染性葡萄球菌 | c. 粉刺模型 |
| c. 副流感嗜血杆菌 | 2. 粉刺丙酸杆菌 |
| d. 卡他奈瑟氏菌 | 3. 脑脓肿模型 |
| 3. 局部及全身性假单胞菌感染—烧伤模型 | a. 脆弱拟杆菌 |
| | b. 消化球菌 |
| | c. 消化链球菌 |
| | 4. 腹腔疾病模型 |
| | C. 药物动力学模型 |

于厌氧细菌分离的予还原培养基(prereduced media)的发展,在很大程度上要归功于众多的实验室和临床工作者对抗厌氧菌有效的抗生素的兴趣。由格兰氏阳性和格兰氏阴性厌氧菌所构成的一种典型的筛选法见表 7。直到目前,厌氧菌的感染模型。才弄清楚 Bartlett 等的实验室在表 8 所列动物模型方面进行了一些卓越的研究。

仍然需要有更多更好的体内模型来更有效地评价一个具有临床用途的抗生素。用于厌氧菌所需的模型例子(见表9)有嗜血脑膜炎流感杆菌感染、心内膜炎以及局部的或全身性的假单胞菌感染。用于厌氧菌的体内的模型包括球菌性肺部感染、粉刺、脑脓肿及腹腔感染。建立药物动力学的模型以便更好地了解具有生物活性的化合物的吸收、组织内分布、分泌的过程,对于确定分子式及结构改造的研究是必要的。

抗真菌及抗滴虫抗生素的筛选

许多实验室对于找到活性相当于多烯类抗生素而毒性又小的抗真菌抗生素一直保持着强烈的兴趣,特别是对用于体内及体外筛选的有临床意义的真菌及毛滴虫属(*Trichomonas* sp.) (表10)。尽管动物模型看来已日趋完善,但还要求有更好的皮肤及肺部感染的模型。

抗病毒抗生素的筛选

表11及12中的 DeLong 所报导的体外及体内抗病毒抗生素的筛选已成为对筛选程序的重要的补充。组织培养琼脂扩散技术证明对发酵液及部分提纯的制品是非常有用的。吡唑咪喃菌素(吡唑霉素)及霉酚酸就是采用这种技术而找到的化合物的例子。能够抗表13所列出的某些病毒感染的对社会有巨大潜在价值的药剂激起了一些实验室研究这些药物活性的很大的劲头。

酶抑制作用

酶抑制筛选方法的创始及成功要归功于梅泽浜夫及其微生物化学研究所的优秀的科学家们所取得的重大的成就。对抗微生物的或在农业上有用的酶系统的抑制作用的筛选列于表14中。代表着诸如蛋白质抑制及细胞壁合成的作用模式的系统对于寻找那些较已

表10 抗真菌及抗滴虫抗生素的筛选

| 体 外 试 验 | 体 内 试 验 | 要 求 模 型 |
|---------------|------------------|--------------------------------|
| 1. 白念珠菌 | 1. 白念珠菌 | 1. 用于由皮肤癣菌及白念珠菌引起的皮肤感染的更可靠的模型。 |
| 2. 须发癣菌 | a. 小白鼠全身感染 | |
| 3. 新型隐球菌 | b. 小白鼠阴道感染 | 2. 可靠的肺部感染模型—烟曲菌 |
| 4. 皮炎芽生菌 | c. 小白鼠肠道感染 | |
| 5. 膜组织胞浆菌 | d. 兔子皮肤感染 | |
| 6. 阴道毛滴虫及臭毛滴虫 | 2. 须发癣菌 | |
| | a. 豚鼠皮肤感染 | |
| | 3. 隐球菌, 芽生菌, 胞浆菌 | |
| | a. 小白鼠全身感染 | |
| | 4. 臭毛滴虫 | |
| | a. 阴道 | |

表11 体外试验病毒谱

| | |
|------------------|-----------------|
| 疱疹病毒 | BSC—1 |
| 牛痘病毒 | BSC—1 |
| 安亚伯流感病毒 | MDCK |
| 玛丽兰流感病毒 | MDCK |
| 鼻炎病毒 | HeLa |
| 柯萨基病毒 A21 | AV ₂ |
| 呼吸道肠道病毒 (Echolo) | BSC—1 |
| 脊椎灰质病毒 | BSC—1 |
| 萨姆利基森林病毒 | BSC—1 |

表12 体内试验病毒谱

| 病 毒 | 受 试 器 官 |
|----------|---------|
| 流感 (IN) | 呼吸道 |
| 牛痘 (I.V) | 皮 肤 |
| 佛兰德白血病病毒 | 肿 瘤 |
| 柯萨基病毒 | 肌 肉 |
| 鼠肝炎 | 肝 |
| 疱疹病毒 | 中枢神经系统 |
| 萨姆利基森林病毒 | 病毒血症 |

表13 具有重要意义的病毒疾病

1. 呼吸道病毒感染
 - A. 鼻炎病毒
 - B. 流感病毒
 - C. 其它病毒
2. 疱疹疾病
 - A. 疱疹单纯 I 型
 - i. 口腔病毒
 - ii. 眼部病毒
 - B. 疱疹单纯 II 型
 - i. 生殖器官病毒
 - ii. 致肿瘤病毒
3. 病毒引起的肿瘤
4. 在农业上具有重要性的病毒

表14 抗细菌的或具有农用价值的酶系统

1. β -内酰胺酶
2. 脂肪酸合成酶
3. 蛋白质合成
4. 细胞壁合成
5. 病毒神经胺酶 (唾液酶)
6. 核酸合成
7. 几丁质合成酶
8. 瘤 胃
9. 氨基糖甙钝化酶

表15 具有药理学意义的酶系统

- | | |
|-----------------------|-------------------------|
| 1. 蛋白水解酶 | 13. 乙二醛酶 (glyoxalase) |
| 2. 多巴胺 β -羟基水解酶 | 14. β -半乳糖苷酶 |
| 3. 酪氨酸羟基水解酶 | 15. N-甲基转移酶 |
| 4. 组氨酸脱羧酶 | 16. 黄嘌呤脱氢酶 |
| 5. 弹性酶 (Elastase) | 17. 单胺氧化酶 |
| 6. 骨胶原酶 | 18. 透明质酸酶 |
| 7. 醛脱氧酶 | 19. 补 体 |
| 8. 儿茶酚一氧一甲基转移酶 | 20. 右旋糖苷蔗糖酶 |
| 9. 碱性磷酸酶 | 21. 脂肪酸环氧酶 (前列腺素内过氧合成酶) |
| 10. 环核苷酸二酯酶 | 22. 血管增压转化 (因子) 收缩素 |
| 11. γ -氨基丁酸转移酶 | |
| 12. 胆碱酯酶 | |

知抗生素毒性小、耐药性小及失活可能性少的新抗生素具有潜在的价值。梅泽浜夫等早先曾经描述过的 β -内酰胺酶的抑制剂,随着关于棒酸(Clavulanic acid),olivanic acid

和硫霉素 (theinamycin) 的发表, 最近已引起人们巨大的兴趣。野村等报导的浅兰菌素 (Cerulenin) 对脂肪酸合成的抑制作用则代表近来引起兴趣的另一个方面。

梅泽浜夫最初报导的具有药理意义的酶系统抑制剂的筛选的发展, 激起许多实验室都将其 (列于表15) 纳入它们的筛选程序。使用一种叫做抑氨肽酶 B 素 (Bestatin) 的氨肽酶 B (aminopeptidase B) 的抑制剂来作为抗肿瘤药物及免疫增强剂是令人感兴趣的, 它无疑将会促进酶抑制剂筛选法的进一步利用。

鉴 别

鉴别是筛选程序中最为费时的一环 (表16)。活性的鉴别在早期最主要依靠纸层析的生物显影 (bioautogram) 或是薄板层析的生物显影。采用高分离效果的液体层析法检定天然物的进展很快, 不久可能在发酵液或粗提物的活性鉴别上具有相当大的价值。图2是 Miller 等所报导的发酵液中头孢菌素 C 及其衍生物的检定结果。

为鉴别天然物而应用的物理化学法, 特别是碳¹³(¹³C)及氢1 (¹H) 的核磁共振及质谱法, 已证明具有极大价值。随着贮存天然物数据的计算机数据库的不断发展, 对半纯化或纯化的制品的鉴别变得更为容易。

表16 发酵代谢产物的鉴别

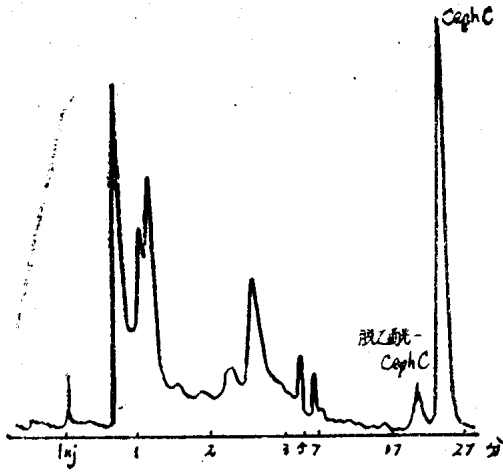
| | |
|--|----------------|
| 1. 色层分析法 a. 纸层析法 b. 薄板层析 c. 高压液相层析 | 生物显影、喷雾试剂, 紫外光 |
| 2. 物理——化学方法 | |
| a. 紫外光谱 b. 红外光谱 c. ¹³ C 及 ¹ H—核磁共振 d. 质谱仪 (1) 电子轰击质谱 (2) 化学电离 (3) 场致解吸 (4) 等离子解吸 e. X 光衍射 f. 滴定 | |
| 3. 所有数据的电子计算机处理 | |

表17 包括抗生素基本数据的特性指标

| | | | |
|------------|-------------|---------------|-------|
| 抗生素的名称, 异名 | 分子/当量重量 | 色层分析 | 分离方法: |
| 化学类型* | 外观——物理特征*** | 稳定性 | 过 滤 |
| 化学式 | 旋光性 | 试验菌 | 抽 提 |
| 元素分析 | 紫外光谱 | 毒性数据 | 离子交换 |
| 抗生素编号** | 溶解度 | 抗肿瘤/抗病毒效果**** | 吸 附 |
| 产生菌 | 定性化学反应 | | 层 析 |
| | | | 结 晶 |

注: *及** 根据 Berdy 的分类系统 *** 颜色、结晶、结构等
 **** 体外及体内试验之特性

图2 顶孢头孢霉菌发酵滤液
(2 μl)



速度的变化

紫外范围: 254nm 0.08 Aufs.

记录纸速度: 不同的 mm/分钟

流速: 3毫升/分钟

柱尺寸: 4×300 m.m

填充物: 10μ丙胺键合硅胶 (Water)

溶剂: HOAc—CH₃OH—CH₃CN—H₂O
(2:4:7.5:86.5)

压力: 3400磅/时²

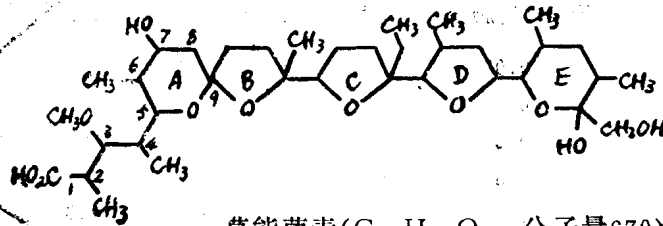
(Miller等, J. Antibiot.29: 902, 1976)

近期有关 Berdy 抗生素分类系统计算机化以及其它数据 (表17) 方面的文献是非常引人兴趣的。具有大量化合物数据的计算机记录带的可应用性对一种筛选程序可能具有难以估量的价值。

新用途的筛选

莫能菌素最初是在抗细菌及组织培养抗肿瘤筛选中找到的。据报导为对家禽有效的抗球孢子虫剂。随后发现莫能菌素对反刍动物有促进饲养效率的作用, 对猪痢疾及动物病毒有作用, 并具有离子电泳的性质。根据莫能菌素的结构式 (图3), 是一种新型的多醚类抗生素。随着莫能菌素作为一种抗球孢子虫药物并增进反刍动物的饲养效率而供应市场, 已引起寻求新的多醚类抗生素的强烈兴趣。莫能菌素的多种用途 (表18) 促进能处理大量样品的新体外筛选方法的进展。兽用化合物的筛选, 由于能够直接以动物为对象进行试验, 所以比临床用药的筛选具有很大的优越性。

为了对付球虫病 (Coccidiosis), 设计了一种采用球虫 (*Coccidium Eimeria*) 小鸡肾细胞培养的筛选系统。接着在感染球虫的小鸡身上进行活性化合物的试验。几种有作用的多醚抗生素列于表19。Richardson 等报导了一种体外的瘤胃系统, 可以用于筛选。活性化合物可以在已形成瘻管或无瘻管的牛或羊身上直接进行试验。为了寻求对猪痢疾可能有疗效的化合物, 在抗细菌筛选中加上了厌氧性猪痢疾密螺旋体 (*Teponema hyodysenteriae*)。表20列出少数几个病毒及其组织培养系统。表21为数个多醚抗生素的抗病毒活性。表22为各种病毒感染的合适的靶动物。



莫能菌素 (C₃₆H₆₂O₁₁; 分子量670)

图3

表18

从莫能菌素导出的新筛选法

| | |
|-----------------|---------------------|
| 1. 抗球孢子虫活性。 | 5. 离子载体 (ionophore) |
| 2. 反刍动物的饲养效果的改进 | A. 生物化学工具 |
| 3. 抗病毒活性。 | B. 收缩能活性 |
| 4. 猪痢疾 | C. 特异的离子电极 |

表19

多醚抗生素在细胞培养及小鸡感染中抗艾美缘虫 (Eimeria tenella) 的对比活性

| 化合物 | 活性 (ppm) | 细胞毒性 (ppm) | 饲养中的小鸡的感染 (ppm) |
|--------------------|--------------|------------|-----------------|
| 莫能菌素 (Monensin) | 0.0016~0.008 | 0.2~1.0 | 100 |
| 奈良菌素 (Narasin) | 0.008~0.04 | 1.0 | 80 |
| A204 | 0.008~0.04 | 0.2~1.0 | 15 |
| 尼日利亚菌素 (Nigericin) | 0.008~0.04 | 0.04~0.2 | 200 |
| A28695A | 0.008 | 0.2 | 40 |

表20

兽用抗病毒筛选, 初筛

| 病毒 | 病毒分类 | 筛选细胞 | 核酸 |
|-----------|--------------|--------------|-----|
| 传染性肠胃炎病毒 | 纤毛冠状病毒 | 猪肾 (PK-1) | RNA |
| 假狂犬病病毒 | 疱疹病毒 | 猪肾 (PK-1) | DNA |
| 传染性牛鼻道炎病毒 | 疱疹病毒 | 牛气管细胞 (EBtr) | DNA |
| 牛病毒性腹泻病毒 | 未分类(纤毛冠状病毒?) | 牛气管细胞 | RNA |

表21

多醚抗生素的抗病毒活性

| 化 合 物 | 最 小 抑 制 浓 度 (μg/ml) | | | |
|-----------|---------------------|-------|--------|---------|
| | 传染性胃肠炎 | 新城病病毒 | 传染性犬肝炎 | 传染性牛鼻道炎 |
| 莫能菌素 | 0.02 | — | — | — |
| 奈良菌素 | 0.25 | 0.02 | — | 0.02 |
| A 204 | 0.04 | — | — | 0.005 |
| 甲基 A 204 | 0.32 | 0.05 | 0.32 | — |
| A 28695 A | 0.08 | — | 0.32 | 0.02 |
| A 28695 B | 0.16 | 2.0 | — | — |
| 拉沙里菌素 | 0.005 | — | — | — |
| 尼日利亚菌素 | 0.08 | 0.5 | — | 0.005 |

注：“—”符号代表无活性或达不到毒性限量。

表22

兽用抗病毒药体内试验

| 病 毒 | 动 物 |
|-----------|-------------|
| 传染性胃肠炎病毒 | 母猪, 不满一月的小猪 |
| 传染性牛鼻道炎病毒 | 小 牛 |
| 牛病毒性腹泻病毒 | 小 牛 |
| 传染性犬肝炎 | 狗 |
| 犬瘟热病毒 | 雪貂、狗 |
| 假狂犬病病毒 | 小白鼠, 小猪 |
| 新城病病毒 | 小 鸡 |
| 马列克病病毒 | 小 鸡 |
| 猫鼻道炎病毒 | 猫 |
| 猫眼病病毒 | 猫 |

离子载体性质（即：离子通过膜的转运）的筛选可以用双相分配技术进行。采用诸如四氯化碳—水缓冲液或一种线粒体的系统。收缩能活性（即：肌肉收缩性的变化）是在狗的肌肉带上和麻醉的正常及心肌梗塞的狗身上测定的。许多多醚抗生素在狗身上应用会对心肌造成一些影响。还有报导将多醚抗生素用作特殊的离子电极。莫能菌素即被用来作为测定生物系统中的钠的微电极。

概括说来，发酵产物的筛选程序已有许多变化，并在继续变化着。只要筛选程序继续保持如本文所述这种具有伸缩性的活力，那么发酵产物的发展前景是使人乐观的。

Hamill, R.L.: 《Jap. J. Antibiot》30(Suppl.):164.1977 (英文)

刘心人 译 徐尚志 校

链霉菌以外的抗生素来源

正如梅泽经常指出和 Conover 等于1971年所述的那样,应用新的培养方法和测定技术,检查以前极少研究过的产生抗生素的微生物以及探索更为不同的生物活性类型,可以提供新抗生素的发现。

在微生物的研究工作中,由土壤中获得链霉菌的研究到达高潮约自1950年开始,就是在目前,链霉菌仍不失其重要意义。新近发现的新抗生素的结构有:(1)有效霉素(Validamycin)、阿泊拉霉素(Apramycin)、肌醇胺霉素(Minosaminomycin)、Seldomycin 等氨基糖苷类;(2)头霉素 C(Cephamicin C (A-16886-1)、棒酸(Clavulanic acid)、硫霉素(Thienamycin)、N-乙酰硫霉素、MC-696-SY2-A (MM4550)、MM13902等 β -内酰胺类;(3)负霉素(Negamycin)、磷霉素(phosphonomycin)、双环霉素(Bicyclomycin)。

虽然链霉菌仍然是抗生素的丰富的来源,但从最近的倾向可以看出,一些新抗生素的问世,更多的是来自链霉菌以外的微生物。这样趋势的出现,是由于人们对一些可以产生抗生素的微生物的属和种,相对来说,在过去20年间被忽视了。谈到这些未经研究过的微生物,使我们想到服部的阐述:土壤中各种细菌的细胞数量,是以微观形式直接存在的,它们在人工营养琼脂平板上出现的菌落是显微镜中所能观察到的数目中的少数几个至20~30%。这表明土壤中大部份微生物用30年来一成不变的人工的土壤分离技术是不能检出的。

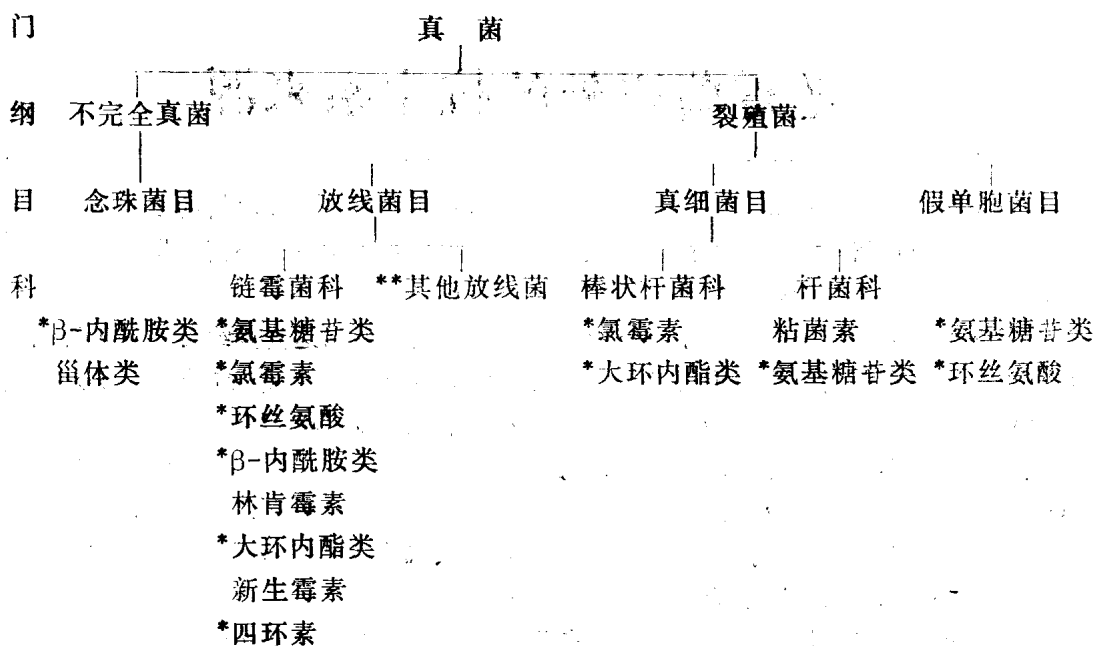
最近的趋势倾向于“被忽略”的微生物的另一个理由,如 Conover 所讨论的,是遗传问题。他认为微生物次级代谢产物的结构表现为产生菌的遗传个性,在一定程度上,经典分类学反映了微生物间遗传区别的大小,分类学上关系较远的有机体,其产生之抗生素结构差别大,而近缘的有机体则产生相同或相近的抗生素。

可能是由于收集和处理土壤和海水样品以分离微生物及更敏感的活性鉴别方面的新技术的进展,发现了一些有意义的新抗生素,特别是在下述三个目中,即链霉菌属以外的放线菌目〔简称稀放(Rare Actinos)〕、真细菌目及假单胞菌目。

本文首先回顾迄今由此三个目得到的抗生素。

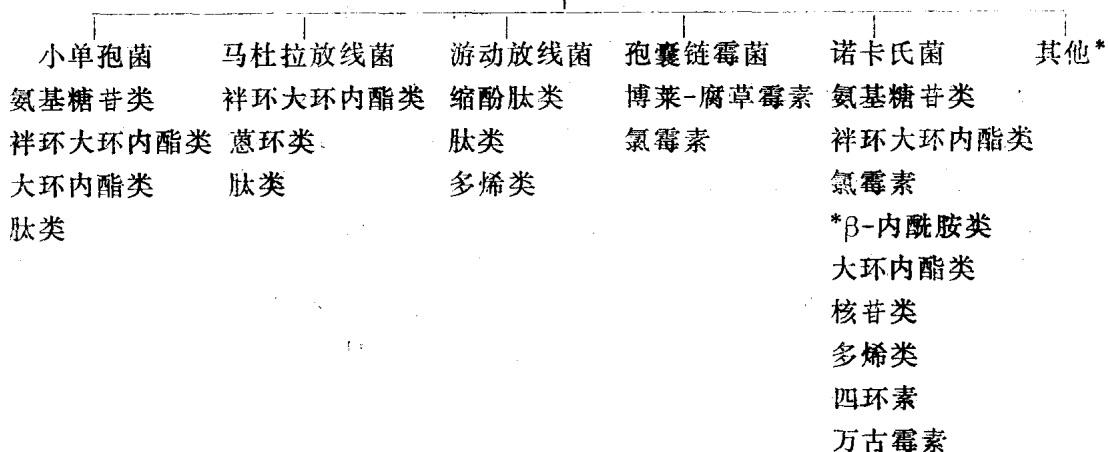
产生已知结构的有效抗细菌抗生素的微生物的纲、目、科的分类地位如图1。除了 β -内酰胺类外,几乎所有重要的结构最初都是由链霉菌中发现的。仅在数年以前,Conover 指出,产生相同或相似结构抗生素的微生物,隶属于不同纲甚至同纲不同目的极为少数。当时与此情况相反的只有两个例外,即青霉素N原为由头孢霉菌而来,但又产生自链霉菌,环丝氨酸可由数种链霉菌合成,也可由萤光假单胞菌产生。但现在我们可以看到,更多的链霉菌产生的结构也可产生自“稀放”、真细菌目和假单胞菌目。而一度曾被认为“霉菌”是 β -内酰胺核的唯一来源的,现在在链霉菌中也获得了一些新的 β -内酰胺类抗生素。最近发现于这三个目的抗生素综述于后。

图1 有用的抗生素及其产生菌的分类地位



* 不同科或目产生的有用抗生素类。
 **属于其他放线菌的抗生素类别见图2。

图2 稀放产生的有用抗生素
 链霉菌以外的放线菌目 (稀放)



* 螺孢属、游动单孢属、酵单孢属、小多孢属、小双孢属、钦氏菌属、耐热放线菌属、假诺卡氏菌属、孢囊放线菌属、异壁链霉菌 (*Streptoalloteichus*)

链霉菌以外的“放线菌” (稀放) 可能比“细菌”有更广阔的天地, 事实上近乎所有来自链霉菌的重要结构已从这个领域检别得到, 如图2。以近年来找到的新抗生素的数目而言, 小单孢菌 (*Micromonospora*) 居首位。以下依次为诺卡氏菌 (*Nocardia*)、游动放线菌 (*Actinoplanes*)、孢囊链霉菌 (*Streptosporangium*) 和马杜拉放线菌 (*Actinomadura*)。其他属产生的抗生素仍然有限。