

次生代谢 及其产物生产技术

曹福祥 编著

国防科技大学出版社

次生代谢及其产物 生产技术

曹福祥 编著

国防科技大学出版社
·长沙·

图书在版编目 (CIP) 数据

次生代谢及其产物生产技术/曹福祥编著. —长沙: 国防科技大学出版社, 2003.6
ISBN 7-81024-999-1

I. 次… II. 曹… III. 代谢物, 次生—生产工艺 IV. Q591.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2003)第 051111 号

国防科技大学出版社出版发行
电话:(0731)4572640 邮政编码:410073
E-mail: gfkdcbs@ public.cs.hn.cn
责任编辑:徐 飞 责任校对:唐卫藏
新华书店总店北京发行所经销
国防科技大学印刷厂印装

*

开本:787×1092 1/16 印张:18.5 字数:474 千
2003 年 6 月第 1 版第 1 次印刷 印数:1-1500 册

*

定价:26.00 元

目 录

绪 论	(1)
第一章 次生代谢及其次生代谢生物	(4)
第一节 次生代谢的定义	(4)
第二节 次生代谢生物	(5)
第二章 次生代谢产物的分类和命名	(17)
第一节 生物碱	(17)
第二节 萜类化合物	(25)
第三节 香豆素和木脂素	(36)
第四节 黄酮类	(42)
第五节 甙 类	(47)
第六节 β -内酰胺类	(57)
第七节 醌 类	(58)
第八节 多肽类	(63)
第三章 次生代谢的代谢途径	(70)
第一节 乙酸途径	(71)
第二节 甲羟戊酸途径	(73)
第三节 多酮途径	(85)
第四节 莽草酸和分支酸途径	(97)
第五节 氨基酸途径	(99)
第六节 混合生源途径	(106)
第四章 次生代谢的调控	(107)
第一节 初生代谢对次生代谢的调控	(107)
第二节 酶的去阻遏作用	(108)
第三节 反馈调节	(109)
第四节 碳代谢的调节作用	(109)
第五节 氮代谢的调节作用	(112)
第六节 磷酸盐的调节	(116)
第七节 其他因子的调节	(118)

第五章 次生代谢的酶和基因	(120)
第一节 控制生物碱次生代谢的酶和基因	(120)
第二节 控制萜类物质生物合成的酶和基因	(125)
第三节 控制黄酮类芪类木质素类生物合成的酶和基因	(126)
第四节 控制抗生素类次生代谢的酶和基因	(130)
第六章 微生物发酵法生产次生代谢产物	(141)
第一节 微生物发酵法生产次生代谢产物简况	(141)
第二节 微生物与次生代谢产物的生物合成	(143)
第三节 发酵工艺条件的确定	(149)
第七章 β -内酰胺环类抗生素	(168)
第一节 青霉素类抗生素	(170)
第二节 头孢菌素类抗生素	(183)
第三节 头霉素类抗生素	(188)
第四节 单环细酰氨环素类抗生素	(192)
第五节 β -内酰胺环类抗生素的生物合成途径与机理及其生物合成基因的研究	(195)
第八章 氨基糖苷类抗生素	(208)
第一节 链霉素	(208)
第二节 庆大霉素	(216)
第九章 大环内酯类抗生素	(224)
第一节 红霉素	(225)
第二节 利福霉素	(235)
第十章 其它类型的抗生素	(245)
第十一章 植物细胞培养技术及其在次生代谢产物生产中的应用	(253)
第一节 植物细胞培养的基础	(253)
第二节 植物细胞培养的特性与营养	(256)
第三节 植物细胞培养的类型与技术	(261)
第四节 植物细胞培养的应用	(270)
参考文献	(283)

绪 论

(一)次生代谢及其生物学意义

地球上任何一种生物都必须进行新陈代谢才能维持其生命。所谓新陈代谢,就是生物新的分子在不断合成(同化),旧的分子在不断分解(异化),新的分子取代旧的分子,新的细胞、组织取代旧的细胞、组织。

生物的新陈代谢一般是由初生代谢来完成的,初生代谢(Primary Metabolism)也称为基本代谢(Basic Metabolism)。但一些生物除了初生代谢以外,还存在次生代谢(Secondary Metabolism),由次生代谢合成了很多次生代谢产物。这些产物对细胞的基本生命活动没有什么意义,好像是多余的。但对生物个体,则又具有生物学意义。

一些次生代谢产物如色素、芳香性物质,是生物吸引异性和传播媒介的工具,这对生物繁殖具有非常重要的意义。一些次生代谢产物如纤维素、木质素、几丁质,对维持生物个体的形态必不可少。一些次生代谢产物如生物碱、毒素,很多是生物防御、抵抗其他生物或非生物侵袭的武器。抗菌素是一类非常重要的次生代谢产物,虽然至今不清楚对于产生它们的生物有什么作用,这只是研究得不够。人类利用次生代谢产物已有几千年的历史,但人类系统性地去研究次生代谢则直到 20 世纪才起步。

(二)次生代谢的产物

次生代谢产物种类相当丰富。按照传统的分类方法,这类物质可以分为生物碱类、抗生素类、多酮类、多酚类、萜类、毒素类、聚多糖类等七大类。

生物碱是次生代谢产物的主要种类,已报道的有 20 000 多种;抗生素是次生代谢产物的又一个大的种类,已报道的有 50 000 多种,现在每年以增加 1 000~2 000 种的速度递增。抗生素类又可以分为抗菌素和抗肿瘤物质两类。虽然抗生素已有相当大的数量,但具有临床价值的只有 100~200 种。多酮类主要是一些黄酮类化合物,但从低等生物到高等生物这类物质差异很大。多酚类也是次生代谢产物的一个大类,有 10 000 多种,属于芳香族化合物,与生物碱一样,它们中很多具有毒性,很多又具有浓烈的芳香气味,是重要的香料。萜类物质又叫做萜烯类,一般分子量都比较大,其中大部分是色素。毒素类也是一个大类,从著名的黄曲霉毒素到多肽毒素,分子结构相当复杂。已报道的有几千种。聚多糖类种类较少,一般都是大分子化合物,纤维素、木质素、几丁质是这类化合物的典型例子。

次生代谢产物种类的多样性直接反映生物多样性。

(三)次生代谢与初生代谢的关系

初生代谢是次生代谢的基础。次生代谢必须从初生代谢获取原料才能进行,初生代谢的产物是次生代谢的底物,因此,影响初生代谢的因素,同样也会影响次生代谢。次生代谢是初生代谢的补充和扩展。次生代谢反应进行与否及反应速度反过来又影响初生代谢。这是生物代谢的反馈调节。

初生代谢严格受生物基因的控制,初生代谢的基因表达和调控一直是生化遗传学研究的热点。近年来,由于次生代谢的研究受到重视,次生代谢的基因表达和调控,又成了研究的热点。次生代谢同样严格受生物基因的控制,同时,又受次生代谢产物的代谢调节,次生代谢产物对次生代谢速度的调节构成了一个复杂的次生代谢调节系统,对这个系统的研究和了解,直接关系到次生代谢产品的生产。

次生代谢可以通过多条途径,这种次生代谢途径的多样性同样反映生物的多样性。一些生物具有产生系列次生代谢产物的能力,而另一些生物则不产生任何次生代谢产物。生物在长期的进化过程中,通过与其他生物竞争,进化出了其次生代谢途径,这些次生代谢途径是生物生存的基础。虽然对于细胞而言,这些物质对细胞的生存没有什么作用,细胞生存不需要这些物质,但对于生物个体而言,这些物质对其个体的生存是不可少的。

(四)次生代谢产物与人类的关系

初生代谢产物为人类提供了食物,如各种单分子或双分子的糖、有机酸、醇、醛、酮、酚、脂肪、氨基酸、蛋白质、核苷酸、核酸。次生代谢产物为人类提供了纤维、木材、药物、染料、香料,同时也提供了毒药。

人类在 20 世纪人工合成人造纤维之前,天然纤维一直是人类惟一的服装原料。木材过去是主要的建筑材料,虽然现在其他建筑材料可以代替木材,但在西方国家,民用建筑仍然以木材作为主要的建筑材料。抗菌素是 20 世纪发现的对人类贡献最大的药物,它们在医药上的应用,挽救了不知多少人的生命。抗肿瘤药物是现在人类研究的热点,已发现了一些有明显疗效的次生代谢产物。目前,有许多科学家在热带丛林和海洋中寻找抗肿瘤药物类次生代谢产物。多酮类物质则在控制动植物、微生物的生长发育,人类的医疗保健,计划生育等方面发挥重大作用。色素是工业染料和食品着色剂。香料则是化妆品的主要原料和食品饮料的重要添加剂。现在人类新发现了许多聚多糖,它们具有增强免疫力、提高抗肿瘤能力的作用,许多研究者对聚多糖产生了兴趣。在毒素中有一些对人类已产生了巨大的危害,人类至今还必须与毒品作艰巨的斗争,一些则可以用作药物,也有一些是重要的生物化学试剂。

(五)次生代谢研究与其他学科的关系

次生代谢研究,在理论上属于生物化学和生理学范畴。因此,生物化学和生理学是次生代谢研究的基础。次生代谢产物又都是有机化合物,对于它们的研究,与有机化学关系相当密切,必须借助有机化学的理论和化学技术,同时,对于新的次生代谢产物,还必须用分析化学的理论和化学方法才能弄清其化学组成和分子结构。次生代谢产物很多有立体异构,要用立体化学的理论和化学方法才能确定其立体异构体的形态。次生代谢的基因及其基因的调控,涉及到遗传学、蛋白质组学、基因组学、生物信息学。次生代谢产物的生态学作用,与化学生态学和分子生态学直接相关。因此,研究生物的次生代谢涉及到多门学科的知识,需要多门学科的理论和技术对其研究进行指导,反过来,由于对次生代谢的研究,又不断促进这些学科的发展和进步,不断丰富这些学科的知识。

次生代谢产品的生产,在技术上属于生物技术、生物工程、生化工程的范畴。从现代生产发展出发,它们的主体技术是发酵工程和细胞培养技术。因此,人们必须掌握生产原理、生产工艺、生产设备,以及对生产过程进行控制。特别是由于存在次生代谢产物对代谢反应速度的反馈影响,给生产这类物质增加了难度。因此,生产次生代谢产物对控制技术的要求比生产其他物质对控制技术的要高。生产条件的控制是生产这类物质的关键。现代自动控制技术为这类物质的生产创造了条件。生物反应器是运用现代自动控制技术于生物产品生产中的成

功实践,已得到了广泛应用。

生物的生产要高产,必然与遗传改良有关。过去,都是通过传统的遗传育种方法获得高产次生代谢生物。青霉素的生产是一个典型例子,通过几代的辐射育种以后,其产量提高了几千倍。现在已用基因工程、细胞工程技术生产次生代谢产物。经过基因克隆,把次生代谢的基因克隆到受体细胞以后,让次生代谢基因在受体细胞中表达。基因工程药物、细胞工程药物是当前生物技术发展最为迅速的领域,将来都可以通过基因工程和细胞工程生产次生代谢产物,大大提高产量,降低这些药物的价格,使次生代谢更好地为人类服务。

第一章 次生代谢及其次生代谢生物

次生代谢是在初生代谢的基础上进行的。任何生物在什么时候进行次生代谢,在什么条件下进行次生代谢,其次生代谢受什么东西的调控等等,这些都是生物学上的一些基本问题。应该说,现在普遍认为:次生代谢是生物的一个代谢阶段,而且很多生物都存在这个阶段,这是生物个体生存必不可少的一个时期。但次生代谢至今还非常复杂,次生代谢的概念也不完全统一。

第一节 次生代谢的定义

生物在一定的时期或者一定的阶段,在一定的或者特殊的环境条件下,合成和分解一些特殊的化合物,这些化合物对于生物细胞的生存而言,是完全没有必要的;但对于生物一定的个体而言,则又是必需的,这就是次生代谢(secondary metabolism)。例如,产生青霉素的青霉菌,当它进入生长停滞期,其生存环境对其生长发育不利的时候才开始产生青霉素。生物碱产生于植物,但自然界的植物是在进入生殖生长的成熟期以后,才产生生物碱。聚多糖中的纤维素、木质素、几丁质是比较特殊的例子,虽然是次生代谢,但这些化合物的产生贯穿了生物生长发育的始终。

生物在其生命过程中,需要通过次生代谢才能维持其个体的正常生理功能,维持其正常的生命活动,完成生物的生长繁殖生命周期,实现生物的个体价值。显然,次生代谢对于具有这一现象的生物来说,是必不可少的。在这些生物中,初生代谢和次生代谢构成为一个统一的总体,把这个总体划分为初生代谢和次生代谢,只是人类渐进性认识过程的体现。人类在认识生命现象的过程中,首先认识和研究的是初生代谢,然后再认识到次生代谢。人类知识的积累有一个过程。虽然现在已经进入分子生物学、生物技术的时代,但人类对次生代谢的认识还远远不够。从生物代谢的整体性来说,把生物的新陈代谢划分为初生代谢和次生代谢是一个人为的过程,因为并不是所有的生物都存在次生代谢。因此,用次生代谢这一概念,突出了这一代谢过程的特殊性。

次生代谢是生物长期进化的结果。生物在长期的进化过程中,保留了对其生存有利的突变,渐渐形成了各种次生代谢途径和产物。应该说,次生代谢及其产物都具有一定的生物学功能,但人类至今对很多次生代谢及其产物的生物学功能不清楚。我们应当认识到自然界的复杂性,在人类对任何事物还没有一个全面的了解之前就下结论,这是不明智的。一些人工培育的生物的次生代谢产物产量,与它们在自然界的同类生物来进行比较,已高了很多倍,这是人类长期从遗传上改良、定向化培育的结果。

最先人类认识到的次生代谢产物具有一定的生物学功能是发现生物用次生代谢产物作为

保卫自己的武器。植物用多酚类化合物保护自己就是一个典型例子。植物受机械伤害或病原微生物的侵害以后,植物的多酚类化合物则产生氧化还原反应,形成有毒性的物质,抵抗机械伤害和病原微生物的侵害。动物用各种次生代谢产生的色素来伪装自己,免遭其天敌的侵袭是又一个生物次生代谢具有一定的生物学功能的例子。多酮类化合物对生物生长发育的刺激作用也是人类较早认识到的东西。20世纪60年代,生态学兴起,化学生态学开始形成,次生代谢产物许多被纳入化学生态学,色素、芳香性物质、毒素、昆虫的性外激素等次生代谢产物成了化学生态学的物质基础。现在,又形成了一门新的边缘学科:生态生物化学。继抗菌素在医学上发挥了人类始料未及的作用之后,一些次生物代谢产物已经成为治疗癌症的重要药物。例如紫杉醇、长春碱、喜树碱及其衍生物,已在治疗癌症中发挥非常重要的作用。聚多糖对人类的心血管疾病、免疫系统疾病也有治疗作用。

第二节 次生代谢生物

许多生物都能进行次生代谢,因此,次生代谢的生物种类繁多,所产生的次生代谢产物也多种多样,这构成了生物界的生物在分子水平上的生物多样性。在微生物、植物和动物中,都有很多生物能进行次生代谢,产生其次生代谢产物。也正是由于生物界具有次生代谢,才使得生物界的生物多样性具有物质基础。

从总的情况来说,低等生物的次生代谢途径和代谢产物比较简单,高等生物的次生代谢途径和代谢产物则很复杂。非细胞形态的生物,如病毒,至今还没有发现它们可以进行次生代谢,可能是因为这类生物本身还必须借助于其寄主细胞的初生代谢产物来合成和装配自己的新个体。人类研究得比较早、也比较多的是陆生生物的次生代谢,对这类生物的次生代谢,人类已经积累了一定的知识和研究经验,但许多问题现在还没能研究清楚。微生物中人类重点是研究了一些主要病原微生物和产生抗生素的微生物的次生代谢。对植物的次生代谢人类研究的重心一直集中在一些药用植物。对动物的次生代谢至今主要是研究了一些动物所产生的毒素和多酮类物质。

近年来,人类开始研究海洋生物的次生代谢,从一些海洋生物中找到了不少有价值的次生代谢产物,而且,发现许多海洋生物的次生代谢及其产物与陆生生物不具类似性。有迹象表明,海洋生物具有完全不同的进化途径。更为使人吃惊的是,不少研究人员发现海洋动物的次生代谢产物来自于所摄食的海洋微生物。现在从陆生生物找到有价值的次生代谢产物的机遇已少了很多,而从海洋生物中找到有价值的次生代谢产物的机遇则比较大,这是近年来海洋生物次生代谢研究兴起的重要原因。人类已从海洋生物中找到了不少具有重要价值的次生代谢产物,特别是一些抗癌药物,目前正在对这些药物进行更为深入的研究。它们中的一些有望成为重要的癌症治疗剂。

一、微生物

(一) 细菌

细菌是一类低等的单细胞原核生物,具有细胞壁,其结构简单,种类繁多,种群数量大。这类生物的营养方式分为异养和自养两种类型。绝大多数为异养的腐生生物,它们是地球上其他生物死后的主要分解者;少数为异养的寄生生物,它们会引起其他生物各种病害。还有少数

细菌依靠自养方式生活。细菌由于结构简单,容易发生遗传变异,导致抗药性。细菌病害至今最有效的防治方法是使用各种抗菌素,但由于抗药性菌株或株系的出现,致使人类不得不去不断寻找新的抗菌素。

细菌是非常重要的模式生物。许多重要的生物学发现都来自细菌。因为在这类生物中所发生的生理生化过程相对高等真核生物来说要简单得多,研究起来相对要容易。至今为止,细菌是人类研究得最清楚的生物,人类已完成了 37 种细菌的基因组计划。细菌的许多生理生化反应过程,其催化反应的酶,控制反应的基因等许多生物学上的基本问题,都已得到一一阐明。细菌已成为生物技术和生物工程非常重要的工具。一方面,一些细菌的基因组结构已经研究清楚;另一方面,细菌的病毒(噬菌体)、细菌中的质粒等重要基因载体的基因组结构也已被全部阐明。许多生物的基因都已被克隆入细菌中并表达成功。

细菌的次生代谢相对而言比较简单,次生代谢产物种类不多,主要产物是各种细菌毒素。但是这些毒素是细菌侵害其他生物时非常重要的工具。1888 年人类发现了第一个细菌毒素——白喉毒素,它产生于白喉杆菌,并很快认识到白喉毒素在白喉病中的重要作用。从此,微生物学开创了一个新的领域——细菌毒素学。细菌毒素学的研究不仅大大促进了医学的发展,而且它有效地促进了细菌生理学、生物化学和遗传学的发展。自发现第一个细菌毒素以后,人类在短短的几十年中就弄清了细菌毒素与人和动物危险性流行病之间的关系,认清了产生毒素的细菌一些是非常重要的病原菌,如白喉杆菌、炭疽杆菌、肉毒梭菌等。这些病原菌引起人和动物相当严重的疾病,有时往往是致死性的。这样的病害一旦流行,会产生毁灭性的后果。一些病菌容易污染水源和食物,这是人类必须注意防止水和食物污染的根本原因。人和动物致死性病菌的研究是医学研究的重点,绝大多数这类病菌引起的疾病的治疗已经通过免疫学和抗菌素得到了解决。

正是由于细菌及其毒素的极端危险性,它们往往受到武器研制者的重视,将其作为大规模杀伤性武器来进行研究和生产,这是人类的大敌,人类必须坚决禁止这类武器的研究和生产。

少数细菌能产生抗生素,如多粘杆菌、枯草杆菌(芽孢杆菌)、短芽孢杆菌等,它们分别产生多粘菌素、杆菌肽、短杆菌素(tyrothricin)等。这些抗生素是有较的药物。

表 1-1 主要产生细菌毒素的细菌和它们产生的毒素

细菌名称	细菌拉丁学名	毒素名称
葡萄球菌	<i>Staphylococcus Aureus</i>	肠毒素、剥脱毒素、中毒性休克毒素
链球菌	<i>Streptococcus Pyogenes</i>	致热外毒素、溶血毒素、M 蛋白
肺炎链球菌	<i>S. pneumoniae</i>	肺炎球菌溶血素、神经氨酸酶、自溶素、表面蛋白质
肉毒梭菌	<i>Clostridium botulinum</i> , <i>C. butyricum</i> <i>C. baratii</i>	肉毒毒素
鼠疫杆菌	<i>Yersinia pestis</i>	鼠疫毒素、鼠疫杆菌内毒素
霍乱弧菌	<i>Vibrio cholerae</i>	霍乱肠毒素、Zot 毒素、Ace 毒素、溶血素/溶细胞素
单核细胞增生李氏菌	<i>Listeria monocytogenes</i>	LM 溶血素
志贺氏菌	<i>Shigella spp.</i>	志贺氏菌毒素
大肠杆菌	<i>Escherichia coli</i>	大肠杆菌毒素

细菌名称	细菌拉丁学名	毒素名称
百日咳鲍特氏菌	<i>Bordetella pertussis</i>	百日咳毒素、百日咳杆菌黏附素
白喉棒状杆菌	<i>Corynebacterium Diphtheriae</i>	白喉毒素、索状因子
炭疽杆菌	<i>Bacillus anthracis</i>	炭疽毒素
蜡状芽胞杆菌	<i>Bacillus cereus</i>	蜡状芽胞杆菌毒素
椰毒假单胞菌酵米面亚种	<i>Pseudomonas cocovenenans subsp. farinofervantans</i>	椰毒假单胞菌酵米面亚种毒素
梭菌属	<i>Clostridium spp.</i>	破伤风神经毒素、气性坏疽毒素、艰难梭菌毒素
蓝细菌	<i>Cyanobacterium spp.</i>	蓝细菌毒素

(二) 放线菌

放线菌同细菌一样属于原核生物,但它们已有丝状分支。Bergins 细菌鉴定手册(第九版)把放线菌归在其中,另作为一类。放线菌的形态和结构仍很简单,有细胞壁。它们在培养基上呈现出放射状的致密菌落,区别于细菌和真菌菌落。放线菌的种类比较多,但至今分类比较混乱。

放线菌主要以异养形式在土壤里中过腐生生活,特别是在富含有机质的土壤中,森林土壤是放线菌生活的主要场所,其中具有丰富的放线菌资源。有少数的放线菌以寄生方式生活,但不引起其他生物严重的病害。

放线菌的次生代谢复杂,产物丰富。1944 年首次发现了链霉素对肺炎双球菌有良好的抑制作用。链霉素成为继青霉素以后第二个非常重要的抗生素。从放线菌中寻找抗生素形成了一个广阔天地。据国际放线菌研究中心统计,至 1989 年全世界已报道 5 000 多种放线菌次生代谢活性产物,而且现在每年以几十种的速度递增。全世界现在有几十个放线菌研究实验室都在集中对放线菌及其产物进行研究。在放线菌中,产生有活性价值的次生代谢产物的放线菌主要是链霉菌属(*Streptomyces*)。很多抗生素都来自于放线菌。近二十年来,人类发现一些放线菌的次生代谢产物具有抗肿瘤和抗癌的作用,有些已经通过临床试验作为抗肿瘤和抗癌药物。

表 1-2 主要放线菌和它们产生的次生代谢产物

放线菌名称	放线菌拉丁学名	次生代谢产物	英文名称	发现年代
灰色链霉菌	<i>Streptomyces gresius</i>	链霉素	streptomycin	1944
弗氏链霉菌	<i>S. fradiae</i>	新霉素	neomycin	1948
链霉菌	<i>S. kanamycetius</i>	卡那霉素、 卡那霉素 B	Kanamycin, kanendomycin	1957
龟裂链霉菌巴龙霉 素变种	<i>S. rimosus Forma paromom- ycinus</i>	巴龙霉素	paromomycin	1959
绛红小单胞菌	<i>Micromonospora purpurea</i>	庆大霉素	gentamicin	1963
伊纽小单胞菌	<i>M. inyoensis</i>	紫苏霉素	sisomicin	1970
核糖苷链霉菌	<i>S. ribosidificus</i>	核糖霉素	ribostamycin	1970

放线菌名称	放线菌拉丁学名	次生代谢产物	英文名称	发现年代
	<i>S. treptomyces</i> 503	青紫霉素	lividomycin	1971
黑暗链霉菌	<i>S. tenebrarius</i>	托普霉素	tobramycin	1967
红色链霉菌	<i>S. erythreus</i>	红霉素	erythromycin	
生米加链霉菌	<i>S. mycarofaciens</i>	麦迪霉素	midecamycin	
生二素链霉菌	<i>S. ambofaciens</i>	螺旋霉素	spiramycin	
北里链霉菌	<i>S. kitasatensis</i>	柱晶白霉素	leucomycin	
金色链霉菌	<i>S. aureofaciens</i>	金霉素	chlortetracycline	1948
皱裂链霉菌	<i>S. yimosus</i>	土霉素	oxytetracycline	1950
东方链霉菌	<i>S. orientalis</i>	万古霉素	vancomycin	1983
诺尔斯氏链霉菌	<i>S. noursei</i>	制霉菌素	nystatin	
结节链霉菌	<i>S. nodosus</i>	两性霉素 B	amphotericin	
委内瑞拉链霉菌	<i>S. venezuelae</i>	氯霉素	chloramphenicol	
济南游动放线菌	<i>Actinoplanes tsinanensis</i>	创新霉素	chuamghinmycin	
地中海拟无枝酸菌	<i>Amycolatopsis mediterranei</i>	利福霉素	rifamycin	1975
林可链霉菌林可变种	<i>S. lincolnensis</i> Var. <i>Lincolnensis</i>	林可霉素	lincomycin	1962
波赛链霉菌青灰亚种	<i>S. peucetius</i> Var. <i>caesius</i>	阿霉素	Doxorubicin	1969
加利利链霉菌	<i>S. galilaeus</i>	阿克拉菌素 A	aclarubicin	
	<i>S. colluleorubidus</i>	柔毛霉素		
轮枝链霉菌	<i>S. verticillus</i>	博莱霉素	bleomycin	
头状链霉菌	<i>S. caespitosus</i>	丝裂霉素	mitilomycin	

(三) 真菌

真菌是一类低等真核生物,属于真菌界。其形态和结构已比较复杂,具细胞壁,细胞核有核膜。除酵母外,真菌都有营养体和繁殖体的区别。其种类多,种群数量大。它们中大多数是腐生生物,少数为寄生生物。

真菌的次生代谢比较复杂,产物种类多。自 1928 年 Fleming 发现青霉素以后,人类发现了很多种真菌的次生代谢产物。它们中少数为抗菌素,大多数都是毒素。Fleming 的发现是 20 世纪人类最伟大的发现之一,由此开创了抗菌素工业,挽救了众多人的生命。除天然青霉素和头孢霉素以外,人类至今已能半人工合成几十种比其天然产品效果更好的这类抗生素。

产生次生代谢产物的真菌主要是丝状真菌和担子菌。丝状真菌包括半知菌亚门和子囊菌亚门的很多种真菌。这些真菌的次生代谢产物绝大多数是毒素,有些是著名的致肿瘤和致癌毒素,如黄曲霉毒素。丝状真菌喜生于农林作物的种子、果实和食品上,容易引起污染。如何防止这些真菌的污染是一个国际性的重大问题。

表 1-3 产生抗生素的主要真菌

真菌名称	真菌拉丁学名	抗生素名称	
点青霉	<i>Penicillium notatum</i>	青霉素	penicillin
产黄青霉	<i>P. chrysogenum</i>	青霉素	penicillin
顶头孢霉	<i>Acremonium chrysogenum</i>	头孢霉素	Cephalosporin C

表 1-4 产生真菌毒素的主要真菌

毒素名称	真菌名称	毒素毒性 [LD ₅₀ (mg/kg)]	生活场所	危险性
展青霉素(patulin)	棒曲霉 (<i>Aspergillus clavatus</i> Desm.)		家畜饲料	
黄西林-X (Xanthocillin-X)	谢瓦曲霉[<i>A. chevalieri</i> (Mang.) Thom et Cherch]	35(ip)	粗米、料、糕点	
烟曲霉震颤素 A,B (Fumitremorgin A,B)	烟曲霉 (<i>A. fumigatus</i> Fresenius)	5(ip)	食品	
烟曲霉毒素(Helvolic acid)	烟曲霉 (<i>A. fumigatus</i> Fresenius)	5mg/20g(腹腔)	食品	
赭曲霉毒素 A(Ochratoxin A)	赭曲霉 (<i>A. ochraceus</i> Wilhelm)	20mg/kg (大白鼠,口)	谷类	
羟曲霉酸(Hydroxy-as- pergillic acid)、 曲霉酸(Aspergillic acid)	赭曲霉 (<i>A. ochraceus</i> Wilhelm)		谷类	
畸形素(Malformin)	黑曲霉 (<i>A. niger</i> van Tiegham)			
三苯素(Terphenyllin)、 黄子素(Xanthoascin)	白曲霉(<i>A. candidus</i> Link)			
黄曲霉毒素 B ₁ , B ₂ , G ₁ , G ₂	黄曲霉(<i>A. flavus</i> Link)	B1 9.0 mg/kg		
杂色曲霉毒素	杂色曲霉[<i>A. versicolor</i> (Vuill) Tiraboschi]	[60mg/kg(ip)] (大白鼠)	米、麦、饲料	
构巢曲霉毒素	构巢曲霉[<i>A. nidulans</i> (Ei- dom) Wint]		朝鲜米	
焦曲霉毒素	焦曲霉[<i>A. ustus</i> (Bain.) Thom et Church]		米、麦、饲料	
黄柄曲霉毒素	黄柄曲霉[<i>A. flavipes</i> (Bain. et Sart.) Thom et Church]		米、麦、饲料	
土曲霉毒素	土曲霉(<i>A. terreus</i> Thom)		米、麦、饲料	
多色青霉毒素	多色青霉(<i>Penicillium multi- color</i> Grigorieva - Manoilova et Poradielova)		干燥的谷类	

毒素名称	真菌名称	毒素毒性 [LD ₅₀ (mg/kg)]	生活场所	危险性
纠缠青霉毒素	纠缠青霉 (<i>Penicillium implicatum</i> Biourge)		白米	
黄绿青霉素	黄绿青霉 (<i>Penicillium citreo-viride</i> Biourge)	0.1 ~ 1.0kg(ip)	米、糠、脱脂糠	
桔青霉素 (Citrinin)	桔青霉毒素 (<i>Penicillium citrinum</i> Thom)	35(sc)	米、家具、泥土	
1)展青霉素 (Patulin), 2) 裸麦酸 D (Secalonic acid D), 3) 青霉酸 (Penicillic acid)	草酸青霉 (<i>Penicillium oxalicum</i> Currie Thom)	42(ip)	米	
娄地青霉毒素 (PR - toxin)	娄地青霉 (<i>Penicillium roqueforti</i> Thom)	6(ip); 20(sc)	米、奶酪	
娄地青霉毒素 (Roquefortine)	娄地青霉 (<i>Penicillium roqueforti</i> Thom)	15 ~ 20(ip)	米、奶酪	
异烟棒曲霉毒素 A (Isofumigaclavine A)	娄地青霉 (<i>Penicillium roqueforti</i> Thom)		米、奶酪	
黄西林 (Xanthocillin)	点青霉 (<i>Penicillium notatum</i> Westling)		米、饲料、饼	
覃青霉素 (Paxilline)	覃青霉 (<i>Penicillium paxilli</i> Bainier)	(ED) 25mg/kg; (LD) 150mg/kg	饲料	
青霉酸毒素 (Penicillic acid)	赭青霉 [<i>Penicillium ochraceum</i> (Bainier) Thom]	100mg/kg(sc)	谷类、饼、酱团	
霉酚酸毒素 (Mycophenolic acid)	肉黄青霉 (<i>Penicillium carneolum-lutesens</i> Smith)	[2500(po), 550(iv)] (小白鼠) [700(po), 450(iv)] (大白鼠)	玉米	
球色单隔孢菌素 (Botryodiplodin)	肉黄青霉 (<i>Penicillium carneolum-lutesens</i> Smith)	16.8mg/kg	玉米	
黄梅精毒素 (Xanthomegnin)	鲜绿青霉 (<i>Penicillium viridicatum</i> Westling)	448mg/kg	米、饲料、玉米	
紫梅连毒素 (Viomellein)	鲜绿青霉 (<i>Penicillium viridicatum</i> Westling)	456m/kg	米、饲料、玉米	
鲜绿青霉毒素 (Viridicatum toxin)	鲜绿青霉 (<i>Penicillium viridicatum</i> Westling)	122.4mg/kg (大白鼠)	米、饲料、玉米	
圆弧偶氮酸毒素 (Cyclopiazonic acid)	圆弧青霉 (<i>Penicillium cyclopium</i> Westling)	[2.3mg/km(ip)] (大白鼠)	米、饲料、谷类、饼	
展青霉素 (Patulin)	扩展青霉 (<i>Penicillium expansum</i> Link)	10mg/kg(sc) 15 ~ 35mg/kg(iv)	米、面包	
黄曲霉毒素 B1 (Aflatoxin B1)	软毛青霉 (<i>Penicillium puberulum</i> Bainier)		谷类、饼	
黄天精毒素 (Luteoskyrin)	岛青霉 (<i>Penicillium islandicum</i> Sopp)	[40.8(ip) (大白鼠)]	谷类、大豆	
环氯素毒素 (Cyclochlorotine)	岛青霉 (<i>Penicillium islandicum</i> Sopp)	0.4 ~ 0.5mg/kg(ip)	谷类、大豆	

毒素名称	真菌名称	毒素毒性 [LD ₅₀ (mg/kg)]	生活场所	危险性
红天精毒素(Erythroskyrin)	岛青霉 (<i>Penicillium islandicum</i> Sopp)	60mg/kg(椰子油)	谷类、大豆	
毒性生物碱毒素 (Toxic alkaloids)	岛青霉 (<i>Penicillium islandicum</i> Sopp)	[75 ~ 125mg/kg (毒性 A) (雌鸭经口)]	谷类、大豆	
红色青霉毒素 A(Rubratoxin A) 和 红色青霉毒素 B (Rubratoxin B)	红色青霉 (<i>Penicillium rubrum</i> Stoll)	[0.5mg/kg. (ip)] [3mg/kg(ip)](狗)	米	
皱褶青霉素(Rugulosin)	皱褶青霉 (<i>Penicillium rugulosum</i> Thom)	55mg/kg(ip)	谷类	
山扁豆酸(Endocrocin)	缓生青霉 (<i>Penicillium tardum</i> Thom)		米	
疣孢青霉菌原(Verruculogen)	疣孢青霉 (<i>Penicillium verruculosum</i> Peyronel)	2.4mg/kg(ip)	食品	
镰刀菌烯酮 - X (Fusarenon - X) 及 雪腐镰刀菌烯醇 (Nivalenol)	单隔镰刀菌 (<i>Fusarium dimerum</i> Penzig et Sacc.)		麦、稻	
雪腐镰刀菌烯醇	雪腐镰刀菌 [<i>Fusarium nivale</i> (Fr.) Ces]	4.1(ip)	麦	
镰刀菌烯酮 - X	雪腐镰刀菌 [<i>Fusarium nivale</i> (Fr.) Ces]	3.4(ip)	麦	
二乙酰雪腐镰刀菌烯醇 (Diacetyl nivalenol)	雪腐镰刀菌 [<i>Fusarium nivale</i> (Fr.) Ces]	9.6(ip)	麦	
丁烯酸内脂	雪腐镰刀菌 [<i>Fusarium nivale</i> (Fr.) Ces]		麦	
T-2 毒素	茄病镰刀菌 [<i>Fusarium solani</i> (Mart.) Sacc.]	5.2(ip)	豆类、茄子类、鬼芋、鱼类	
二醋酸草镰刀菌烯醇 (Diacetoxyscirpenol)	茄病镰刀菌 [<i>Fusarium solani</i> (Mart.) Sacc.]	23(ip)	豆类、茄子类、鬼芋、鱼类	
NT-1	茄病镰刀菌 [<i>Fusarium solani</i> (Mart.) Sacc.]		豆类、茄子类、鬼芋、鱼类	
NT-2	茄病镰刀菌 [<i>Fusarium solani</i> (Mart.) Sacc.]		豆类、茄子类、鬼芋、鱼类	
新茄病镰刀菌烯醇	茄病镰刀菌 [<i>Fusarium solani</i> (Mart.) Sacc.]	14.5(ip)	豆类、茄子类、鬼芋、鱼类	
赤霉菌素(Gibberellin)	串珠镰刀菌 (<i>Fusarium moniliforme</i> Sheldon)	[50.0(雄)及 41.57(雌)mg/kg(po)(大白鼠)] [4.0mg/kg(po)(幼鸡)]	营养菌	
玉米赤霉烯酮 (Zearalenone)	禾谷镰刀菌 (<i>Fusarium graminearum</i> Schwabe)	20 ~ 40g/kg (经口) 4.4g/kg(腹腔)	营养菌	
脱氧雪腐镰刀菌烯醇 (Deoxynivalenol)	禾谷镰刀菌 (<i>Fusarium graminearum</i> Schwabe)	70(ip)	营养菌	
乙酰脱氧雪腐镰刀菌烯醇 (Acetyldeoxynivalenol)	禾谷镰刀菌 (<i>Fusarium graminearum</i> Schwabe)		营养菌	

毒素名称	真菌名称	毒素毒性 [LD ₅₀ (mg/kg)]	生活场所	危险性
黑葡萄状穗霉毒素 A (<i>Stachy botrytoxin</i>)	葡萄壮穗霉 (<i>Stachybotrys atra</i> Corda.)		豆类植物、牧草	
芽枝毒素 (Cladosporin)	芽枝霉 (<i>Cladosporium</i> sp.)		食品	
木霉素 (Trichodermin)	木霉 (<i>Trichoderma</i> sp)		木材、纤维素食品、牧草	
单端孢毒素 (Trichothecin)	粉红单端孢毒素 (<i>Trichothecium roseum</i> Link)		木材、干草	
巴豆头孢霉毒素 (Cephalosporium crotocigenum)	头孢霉 (<i>Cephalosporium</i> sp.)	700mg/kg(ip)	营养菌	
流涎胺 (Slaframine)	丝核菌 (<i>Rhizoctonia</i> sp.)	0.3mg/kg(猫)	土壤	
细胞松弛素 D (Cytochalasin D)	球毛壳菌 (<i>Chaetomium globosum</i> Kunze)	0.4 ~ 0.9mg/kg(ip)	含纤维素的作物	
细胞松弛素 E (Cytochalasin E)	球毛壳菌 (<i>Chaetomium globosum</i> Kunze)	4.6(ip) 小白鼠(M) 4.9(ip) 小白鼠(F)	含纤维素的作物	
细胞松弛素 C (Cytochalasin C)	球毛壳菌 (<i>Chaetomium globosum</i> Kunze)	> 100(ip)	含纤维素的作物	
接合孢子素 D (Zygosporin D)	球毛壳菌 (<i>Chaetomium globosum</i> Kunze)	10(LD100)(ip)	含纤维素的作物	
接合孢子素 G (Zygosporin G)	球毛壳菌 (<i>Chaetomium globosum</i> Kunze)	> 50(LD100) (ip)	含纤维素的作物	
球毛壳菌素 A (Chaetoglobosin A)	球毛壳菌 (<i>Chaetomium globosum</i> Kunze)	6.5(sc)小白鼠(M) 17.8(sc)小白鼠(F)	含纤维素的作物	

二、植 物

植物是高等真核生物,属于植物界,依光合作用进行自养生活。植物的形态和结构复杂,有组织、器官的分化;细胞内则已形成了各种细胞器等亚细胞结构。其生理功能依组织和器官的不同而不同。各种生物化学反应在细胞内已固定在一定的细胞器或一定的间隔隔间之中。

植物种类多,它们组成了地球上陆地生态系统和海洋生态系统的主体,提供人类和动物生存的食物和环境。人类在长期利用自然和改造自然的生产活动中,已经把许多种植物经选择和定向培育,培养成为农作物。但无论如何,自然选择和生物进化是使生物由简单到复杂。人类过度进行人工选择和定向培育植物的事实证明,一些农作物品种由于其基因组结构的简单化,已经无法在自然状态下生存。

植物的次生代谢极其丰富,其次生代谢产物种类繁多,结构复杂。人们在长期的生产实践活动中,很早就开始利用植物的次生代谢产物。原始人发现,一些次生代谢产物可作为高效的镇痛药物或病征治疗药物,一些可作为战争和打猎时的毒物,如吗啡、古柯碱、麻黄碱、马钱子碱、毒芹碱、筒箭毒碱。法国自 16 ~ 17 世纪,就开始研究植物香料,在这一领域积累了非常丰富的经验,法国的香料工业在世界上占有重要地位。

植物中的罂粟(*Papaver somniferum*)是人类面临的一个难题。由于其可以产生毒品而受到许多不法分子的重视。近几个世纪以来,人类用了大量的人力与物力同不法分子作不懈的斗