

医药职工职业技术培训教材

抗生素工艺学

上 编

应 知 部 分

中国建材工业出版社

医药职工职业技术培训教材

抗 生 素 工 艺 学

上 编

应 知 部 分

主
主
编

编
审
写

徐亲民
白秀峰
徐亲民
许秀珍

曹国柔 陈桂琴
张仲良

中国建材工业出版社

(京)新登字 177 号

图书在版编目(CIP)数据

抗生素工艺学 上编/徐亲民主编. —北京:中国建材工业出版社,1994.8

ISBN 7-80090-226-9

I. 抗… II. 徐… III. 抗生素-工艺-技术教育-教材
IV. TQ465

抗生素工艺学

上编

应知部分

*

中国建材工业出版社出版

(北京市百万庄国家建材局内 邮编:100831)

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

北京市京建照排厂激光排版

北京外国语学院印刷厂印刷

*

开本:787×1092 1/16 印张:13.25 字数:363千字

1994年8月第一版第一次印刷

印数:4500册

定价:13.80元

编者的话

《抗生素工艺学》(上编)是根据国家医药管理局药科教字(91)第31号文及(91)第58号文的精神,在国家医药管理局科教司委托上海市医药管理局教学培训中心制定的《医药工人高级技术业务培训教学计划、教学大纲》(1989)的基础上,组织编写的抗生素生产高级技术工人培训教材之一。在编写过程中,承蒙魏听生、周佩芹、白秀峰、杨继根、吴珉等同志对本书的编写提纲进行了审议,提出了许多宝贵意见。

全书分“应知”和“应会”两部分,分册出版。应知部分的编写人员如下:第一章陶静芝,第二章付瑞良,第三章张仲良,第四章陈桂琴,第五章曹国柔,第六、八、九章徐亲民,第七章许秀珍。应会部分由许秀珍、徐亲民编写第一章,张仲良、钦葆纯编写第二章,许秀珍编写第三章,徐亲民编写第四章。全书由徐亲民同志整理并修改,白秀峰同志审核、定稿。

为了适应抗生素工业发展的要求,在内容选择方面,我们力求反映国内外最新技术,同时照顾到国内多数厂家的现实情况,使学习者既能解决当前生产中面临的实际问题,又能明确发展和努力的方向,在理论和实践上都将有所提高。但由于编者水平的局限,掌握的资料和信息也有限,因而错误和不足之处在所难免。希望使用单位的领导、教师、工程技术人员、学员和生产第一线的工人提出宝贵意见,以便再版时改正和增补。

本书的编写主要参考了王嶽、方金瑞主编的《抗生素》(北京,科学出版社,1988),褚志义主编的《生物合成药物学》(上海,上海医科大学出版社,1991),俞俊棠、唐考宣主编的《生物工艺学》(上海,华东化工学院出版社,1991),陈肖庆等编译的《 β -内酰胺抗生素》(上海,上海科技文献出版社,1989),刘颐屏主编的《抗生素菌种选育的理论和技術》(北京,中国医药科技出版社,1992),B. Atkinson & F. Mavituna: 《BIOCHEMICAL ENGINEERING AND BIOTECHNOLOGY HANDBOOK》(New York, THE NATURE PRESS, 1983), H. Brauer: 《BIOTECHNOLOGY》, Vol. 2 (Weinheim, VCH, 1985), A. H. Scragg: 《BIOTECHNOLOGY FOR ENGINEERS》(Chichester, ELLIS HORWOOD Ltd, 1988), B. McNeil & L. M. Harvey: 《FERMENTATION. A PRACTICAL APPROACH》(Oxford, OXFORD UNIVERSITY PRESS, 1990), J. Bes, et al.: 《OPERATIONAL MODES OF BIOREACTORS》(Oxford, BUTTERWORTH-HEINEMANN Ltd, 1992), 以及国内一些单位的内部培训教材。在此,对原编、著者一并表示衷心的感谢。

1994年6月

目 录

第一章 抗生素的基本概念

第一节 抗生素是什么样的物质	(1)
一、抗生素的定义	(1)
二、抗生素的作用机制	(1)
三、抗生素剂量的表示方法	(2)
四、抗生素的命名和分类	(2)
第二节 抗生素作用的评价	(10)
一、抗菌谱	(10)
二、抗菌活性	(10)
三、毒性	(11)
四、化疗指数	(11)
第三节 抗生素工业发展简史	(12)
一、青霉素的发现	(12)
二、抗生素工业的建立	(12)
三、抗生素工业的发展	(13)
四、我国抗生素工业的建立和发展	(13)
第四节 抗生素的应用	(14)
一、抗生素在医疗上的应用	(14)
二、抗生素在农业和畜牧业上的应用	(15)
三、抗生素在食品工业中的应用	(17)

第二章 抗生素工业生产的工艺概况

第一节 抗生素工业生产的工艺流程	(18)
一、抗生素工业生产的一般工艺流程	(18)
二、工艺流程中各工序简介	(18)
第二节 抗生素发酵工艺的特点与要求	(21)
一、一般发酵工程的特点	(21)
二、抗生素发酵工艺的特殊要求	(22)
第三节 抗生素提炼工艺的特点与要求	(22)
一、提取方法概述	(22)
二、精制方法概述	(23)
三、提炼工艺的特点与要求	(23)
四、发展方向	(24)
第四节 半合成抗生素	(25)

一、发展概况·····	(25)
二、研究工作的方向与重点·····	(25)
三、几类主要半合抗产品介绍·····	(26)
四、当前存在问题及今后发展方向·····	(26)
第三章 种子制备与菌种保藏 ·····	(30)
第一节 概述·····	(30)
一、抗生素产生菌·····	(30)
二、抗生素产生菌的特点·····	(31)
三、抗生素产生菌的来源·····	(31)
四、种子制备和保藏在抗生素工业生产中的地位和作用·····	(31)
五、抗生素生产种子制备和保藏的一般程序·····	(32)
第二节 生产种子的制备·····	(32)
一、斜面种子的制备·····	(33)
二、米孢子的制备·····	(35)
三、摇瓶种子的制备·····	(37)
四、种子罐种子的制备·····	(40)
第三节 菌种保藏·····	(42)
一、菌种保藏的目的·····	(43)
二、菌种保藏的基本原理·····	(43)
三、常用的菌种保藏方法·····	(44)
四、保藏菌种的管理·····	(46)
第四章 菌种选育 ·····	(48)
第一节 菌种选育的理论基础·····	(49)
一、遗传与变异·····	(49)
二、遗传变异的物质基础·····	(49)
三、变异·····	(51)
第二节 菌种复壮与自然选育·····	(55)
一、概述·····	(55)
二、菌种退化与变异的原因·····	(55)
三、防止菌种退化与变异的措施·····	(56)
四、菌种复壮和自然选育的方法·····	(57)
第三节 诱变育种·····	(59)
一、概述·····	(59)
二、出发菌株的选择与准备·····	(59)
三、菌种的诱变·····	(60)
四、菌种的筛选·····	(66)
五、诱变效果的评价·····	(67)
第四节 抗噬菌体菌种的选育·····	(68)
一、噬菌体的分离和测定·····	(69)
二、抗噬菌体菌株的选育方法·····	(69)

三、抗噬菌体菌株的特性试验·····	(69)
四、抗噬菌体菌株选育的长期性·····	(70)
第五节 杂交育种·····	(70)
一、杂交育种概述·····	(70)
二、细菌的杂交·····	(71)
三、放线菌的杂交育种·····	(71)
四、霉菌杂交育种·····	(72)
第六节 原生质体融合育种·····	(73)
一、概述·····	(73)
二、原生质体融合的一般步骤·····	(73)
三、原生质体融合育种的优点·····	(75)
四、原生质体技术在微生物育种中的应用·····	(75)
第七节 优良菌株的评价·····	(75)
一、菌种纯度和传代稳定性·····	(75)
二、菌种的生理性能考察·····	(76)
三、产量性状·····	(76)
第五章 培养基和灭菌·····	(78)
第一节 培养基的成分及其功能·····	(79)
一、碳源·····	(79)
二、氮源·····	(84)
三、无机盐·····	(87)
四、其它成分·····	(88)
第二节 培养基的种类及培养基成分的选择·····	(90)
一、培养基的种类·····	(90)
二、培养基成分的选择·····	(91)
第三节 影响培养基质量的因素·····	(92)
一、原材料·····	(92)
二、灭菌操作·····	(93)
第四节 培养基设计及原材料代用·····	(93)
一、培养基设计·····	(93)
二、培养基原材料的节约代用·····	(95)
第五节 灭菌·····	(95)
一、培养基和设备的灭菌·····	(96)
二、空气的过滤除菌·····	(103)
第六章 抗生素产生菌在发酵中的生长·····	(106)
第一节 微生物在不同类型发酵中的生长·····	(106)
一、分批发酵中的微生物生长·····	(106)
二、连续发酵中的微生物生长·····	(112)
第二节 影响微生物生长的因子·····	(116)
一、物理因子·····	(116)

二、化学因子	(117)
第三节 产生菌生长与抗生素合成的关系	(121)
一、生长与产物合成相关的类型	(121)
二、生长期与生产期	(122)
三、产生菌生长对抗生素合成的影响	(124)
第七章 抗生素的生物合成与调控	(127)
第一节 抗生素生物合成概述	(127)
一、初级代谢与次级代谢	(127)
二、次级代谢物生物合成的基本途径	(127)
三、抗生素生物合成途径的研究方法	(129)
第二节 主要抗生素的生物合成	(129)
一、 β -内酰胺类抗生素的生物合成	(129)
二、肽类抗生素的生物合成	(133)
三、氨基糖苷类抗生素的生物合成	(135)
四、四环类抗生素的生物合成	(140)
五、大环类抗生素的生物合成	(144)
六、萜环类抗生素的生物合成	(147)
七、林肯霉素的生物合成	(148)
第三节 抗生素生物合成的调控	(149)
一、诱导调节	(151)
二、碳源调控	(152)
三、氮源调控	(153)
四、磷酸盐调控	(154)
五、终产物调控	(157)
六、分枝途径调控	(157)
第八章 发酵过程检测与控制	(159)
第一节 发酵过程检测	(159)
一、发酵过程变量的直接检测	(159)
二、发酵过程变量的间接估计	(167)
第二节 发酵过程控制	(171)
一、环境变量的控制	(171)
二、生物学变量的控制	(177)
三、发酵过程控制的实施	(179)
第九章 发酵过程经济学	(186)
第一节 发酵成本的构成及其影响因素	(186)
一、发酵成本的构成	(186)
二、影响抗生素发酵成本的因素	(188)
第二节 发酵过程经济学评价及控制策略	(193)
一、评价发酵过程的技术经济指标	(193)
二、发酵成本的控制策略	(196)

第一章 抗生素的基本概念

第一节 抗生素是什么样的物质

一、抗生素的定义

抗生素是由各类生物体包括微生物、植物、动物等在其生命活动过程中产生的一类天然有机化合物,具有能在低浓度下有选择性地抑制或杀灭其他微生物和生物细胞的作用,被广泛用作治疗疾病的药物。

二、抗生素的作用机制

(一)生物化学作用

1. 抑制微生物代谢的酶系统

抑制酶系统的结果是抑制了各种细胞物质的合成,约可分下列几种:

(1)青霉素、头孢菌素、瑞斯托霉素、万古霉素、环丝氨酸、磷霉素、杆菌肽等的作用是抑制了细菌细胞壁的合成。据推测青霉素乃抑制了构建细胞壁重要成份肽多糖的特种聚合酶,其他则作用于肽多糖合成的不同环节。两性霉素 B、曲古霉素、制霉菌素等多烯类抗生素的作用是影响真菌细胞膜的功能。这些抗生素能与真菌细胞膜中的固醇结合形成复合物,在细胞膜的双层脂质中形成亲水孔道,使细胞膜通透性改变,导致细胞质漏出,使细胞死亡。

(2)丝裂霉素 C、博来霉素、放线霉素等的作用是影响 DNA 的结构和功能。光神霉素、利福霉素、色霉素等有抑制 RNA 合成的作用。广谱抗生素能抑制细菌核酸的合成。青霉素、链霉素、金霉素、土霉素都能抑制大肠杆菌对叶酸和维生素 B₁₂ 的合成。由于这些维生素与嘌呤、嘧啶和某些氨基酸的合成有关,因此影响核酸的合成。

(3)四环类、氯霉素等广谱抗生素具有抑制微生物的基本代谢途径的作用,抑制蛋白质的合成,所以能抑制许多种类微生物的生长。抑制蛋白质合成的抗生素还有春日霉素,抑制 tRNA 与核糖体 30S 亚基结合,从而抑制蛋白质的合成。氨基糖苷类抗生素则可与核糖体 30S 亚基的不同部位结合,抑制了细菌正常蛋白质的合成。大环内酯类和林可霉素等可与核糖体 50S 亚基的不同部位结合抑制肽键的合成。林可霉素还有解离核糖体为 50S 和 30S 亚基的作用。这些作用都影响蛋白质的合成。

(4)抗霉素、寡霉素等的作用是抑制微生物生物氧化中电子转移和能量运转作用,因此断绝了细菌的“生物能”供给。

(5)链霉素能阻止丙酮酸和草酰乙酸缩合生成 2-磷-4 羟-4 羧-己二酸,使丙酮酸进入醋酸代谢而不经草酰乙酸代谢。抗霉素抑制琥珀酸转变为延胡索酸的代谢。制霉菌素则能抑制细菌对葡萄糖的氧化和对半乳糖、核糖、木糖、阿拉伯糖等的利用。这些抗生素均阻碍了正常的糖代谢而使生长受到影响。

2. 影响细菌的呼吸

金霉素、土霉素和链霉素都能抑制细菌的呼吸。金霉素能抑制丙酮酸、葡萄糖、果糖等的氧化。金霉素、土霉素和链霉素能抑制某些氨基酸以及三羧酸循环中某些中间代谢物的氧化,使

能量产生不足,使细菌的合成代谢受阻,影响生命活动。

第六、妨碍细菌对氨基酸的吸收

青霉素能抑制革兰氏阳性细菌由周围的液体中吸收氨基酸。革兰氏阳性菌没有合成氨基酸的能力,必须吸收现成的氨基酸到细胞内来合成蛋白质。青霉素使蛋白质的合成发生障碍,对革兰氏阳性菌有抑制作用。

第七、4. 妨碍细菌吸收矿物质

青霉素能抑制葡萄球菌吸收钾、钠、镁和磷。短杆菌肽能抑制细菌吸收无机磷。磷是核酸及许多辅酶的成份,磷酸是葡萄糖磷酸化过程所必需,抑制磷的吸收便引起糖代谢和其他代谢系统的障碍。四环类抗生素能与金属离子结合,金属离子是某些辅酶的组成成份,或是酶的激活剂,被抗生素结合后使酶的活性受到抑制,细菌的生长、繁殖受到障碍。

— (二) 表面张力作用

多粘菌素、短杆菌肽和枯草杆菌素等都具有表面活动性,能降低细菌细胞膜的表面张力,使细菌的外膜破裂,细胞内的嘌呤、嘧啶、核糖、磷酸及核苷酸等大量流出,说明菌体内的核酸经降解后排出,导致细菌死亡。这些具有表面活动性的抗生素还能使蛋白质变性,导致酶类变性而使细菌死亡。

(三) 抗生素作用的选择性

抗生素的作用具有选择性,这是抗生素作用的重要特点。绝大多数抗生素仅对某几个类群微生物有拮抗作用,而对其他类群微生物没有作用。青霉素主要对革兰氏阳性细菌有抑菌或杀菌作用,对革兰氏阴性细菌作用很小。多粘菌素对革兰氏阴性细菌有作用,而对阳性细菌没有作用。某些抗生素的抗菌作用范围很广,例如金霉素对许多细菌、立克次氏体和大病毒都有作用。有些抗生素抗菌作用的选择性却特别强烈,抗菌的特异性还表现为抗生素只能抑制某一种微生物的某几个菌株的生长。

三、抗生素剂量的表示方法

抗生素的使用剂量都以效价单位表示。青霉素问世以后,紧接着就产生如何计算它的活力问题。当时,国际统一规定凡能完全抑制 50 毫升肉汤培养基中生长的金黄色葡萄球菌标准菌株的最小青霉素浓度为一个青霉素效价单位。当制成抗生素成品纯结晶粉时,由于 1 毫克青霉素 G 钠盐能抑制 83,300 毫升肉汤中生长的葡萄球菌,故青霉素 G 钠盐的毫克单位是 1667。1944 年 10 月,国际卫生组织决定采用结晶青霉素 G 钠盐作为国际标准,称为国际单位。1 国际单位=0.6 微克青霉素 G 钠盐。十亿单位=0.6 公斤。同理,规定凡能完全抑制 1 毫升肉汤培养基中生长的大肠杆菌的最小链霉素浓度为一个链霉素效价单位。链霉素结晶粉的计量则以 1 毫克链霉素碱能抑制 1000 毫升肉汤培养基中的大肠杆菌为标准。因此链霉素的毫克单位为 1000。折算成 1 单位链霉素的重量是 1 微克;十亿单位=1 公斤。很多抗生素的游离碱或游离酸盐都以 1 毫克作 1000 单位计,如土霉素、红霉素、卡那霉素、万古霉素、新霉素、新生霉素、制霉菌素、多粘菌素 B 等。氯霉素、四环素、金霉素的盐酸盐也都以 1 毫克作 1000 单位计。各种抗生素不同盐类的效价,则根据其分子量与标准盐换算其理论效价单位。例如链霉素碱的标准效价单位是 1000u/mg,它的分子式是 $C_{21}H_{39}O_{12}N_7$,分子量是 581.6;链霉素硫酸盐的分子式为 $C_{21}H_{39}O_{12}N_7 \cdot \frac{3}{2} H_2SO_4$,分子量是 728.7,则其理论效价为 798u/mg。

四、抗生素的命名和分类

(一) 抗生素的命名

抗生素的命名颇不统一,所以其名称也比较混乱,一般都由发明、发现者定名。大致有以下几种命名方法:

1. 根据抗生素的产生菌或产生的动、植物命名。如青霉素由青霉菌产生;链霉素由链霉菌产生;红霉素由红色链霉菌产生;金霉素由金色链霉菌产生;还有赤霉素、灰黄霉素、蒜素、黄连素、鱼素等。

2. 有些抗生素的化学结构已经清楚,则常以之命名。如四环素、氯霉素、环丝氨酸等。

3. 以抗生素产生菌出土的地方命名。如林肯霉素的产生菌是从美国的林肯市(Lincoln)土壤中分离得到,因此命名为林肯霉素 *Lincolnensin* 或 *Lincomycin*。

4. 根据抗生素化学结构中的分子结构排列命名。一般抗生素的化学名都是这样命名的。如青霉素钾盐的化学名为 6-苯乙酰胺基青霉烷酸钾。

(二) 抗生素的分类

抗生素的分类方法很不统一。有的根据抗生素的产生菌来分类,如分为细菌产生的抗生素、霉菌产生的抗生素、放线菌产生的抗生素等。这种分类方法比较粗糙。当抗生素种类越来越多时就失去了分类的意义,目前已不适用。有的根据抗生素的作用分类,如青霉素、杆菌肽、万古霉素、林可霉素和新生霉素等属于抗革兰氏阳性细菌的抗生素;链霉素、春日霉素、多粘菌素等是抗革兰氏阴性细菌的抗生素;兼抗革兰氏阳性和阴性菌的广谱抗生素有氯霉素、四环类、红霉素、头孢菌素类、创新霉素等;制霉菌素、灰黄霉素、曲古霉素、两性霉素 B、放线菌酮等属于抗霉菌的抗生素;链霉素、新霉素、卡那霉素、利福平等属于抗结核分枝杆菌的抗生素;放线菌素 D、丝裂霉素 C、博来霉素、柔红霉素、光神霉素、阿霉素等属于抗肿瘤的抗生素;艾霉素(Ehrlichin)等属于抗病毒抗生素;嘌呤霉素、巴龙霉素、蒜素等属于抗原虫的抗生素。这种分类方法也有很多模糊不清的地方,有些抗生素兼有数种拮抗作用,就很难分类。还有是根据抗生素的作用机理来分类,如分为抑制细胞壁合成的抗生素、影响细胞膜功能的抗生素、抑制核酸合成的抗生素、抑制蛋白质合成的抗生素和抑制生物能作用的抗生素等。由于有些抗生素的作用机理尚不清楚,而且一种抗生素可以具有多种作用机理,依此分类亦有困难。目前,被普遍接受的是根据抗生素的化学结构分类,如分为 β -内酰胺类抗生素、氨基糖苷类抗生素、四环类抗生素、大环内酯类抗生素、多肽类抗生素、多烯类抗生素、氨基环多醇类抗生素等。

1. β -内酰胺类抗生素

这类抗生素的化学结构都包含一个四元内酰胺环,通过 N 位及相邻的碳原子和另一个杂环相并连。结构中的特点还有,和内酰胺环并连的杂环中与 N 相邻的碳原子上有一个羧基。也有不含并连杂环的,称为单环 β -内酰胺。几种典型的 β -内酰胺抗生素的结构如图 1-1 所示。

2. 氨基糖苷类抗生素

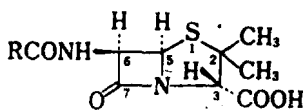
氨基糖苷类抗生素是由氨基糖与氨基环醇组成的碱性水溶性抗生素,又称氨基环醇类抗生素。这类抗生素在临床上使用的重要品种有链霉素、新霉素、卡那霉素、庆大霉素、巴龙霉素等。其中链霉素的结构如图 1-2 所示。农抗春日霉素也属于这一类抗生素。

3. 四环类抗生素

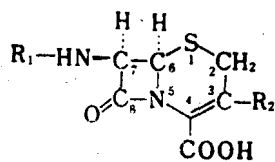
四环类抗生素是在结构中含有四并苯母核的一类抗生素。天然存在并在临床上具有应用价值的这类抗生素主要有四环素、金霉素、土霉素和 6-去甲基金霉素,它们的化学结构所示。

4. 大环内酯类抗生素

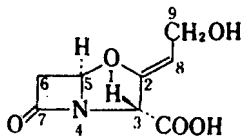
大环内酯类抗生素的化学结构中都含有一个大环内酯母体和一个或多个



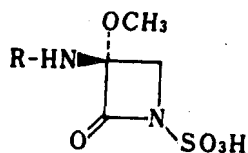
青霉素



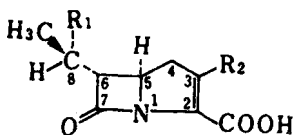
头孢霉素



克拉维酸(棒酸)



单环 β -内酰胺

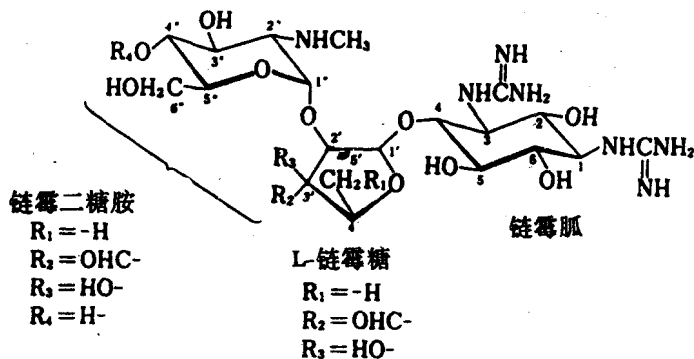


噻纳霉素 ($R_1 = -OH$, $R_2 = -SCH_2CH_2NH_2$)

图 1-1 几种典型的 β -内酰胺抗生素的化学结构

N-甲基-L-葡萄糖胺

$R_4 = H-$



链霉二糖胺

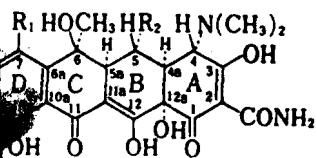
$R_1 = H$
 $R_2 = OHC-$
 $R_3 = HO-$
 $R_4 = H-$

L-链霉糖

$R_1 = H$
 $R_2 = OHC-$
 $R_3 = HO-$

链霉胍

图 1-2 链霉素的化学结构



四环素
 金霉素
 土霉素

R_1	R_2
$-H$	$-H$
$-Cl$	$-H$
$-H$	$-OH$

图 1-3 四环类抗生素的化学结构

分称为非糖部分，一般具有 12~16 元骨架。母体与糖分子间以糖苷键相联结。图 1-4 以红霉素为例说明了大环内酯类抗生素的化学结构。大环内酯类抗生素的主要品种有红霉素、桂晶白霉素、麦迪霉素、螺旋霉素等。

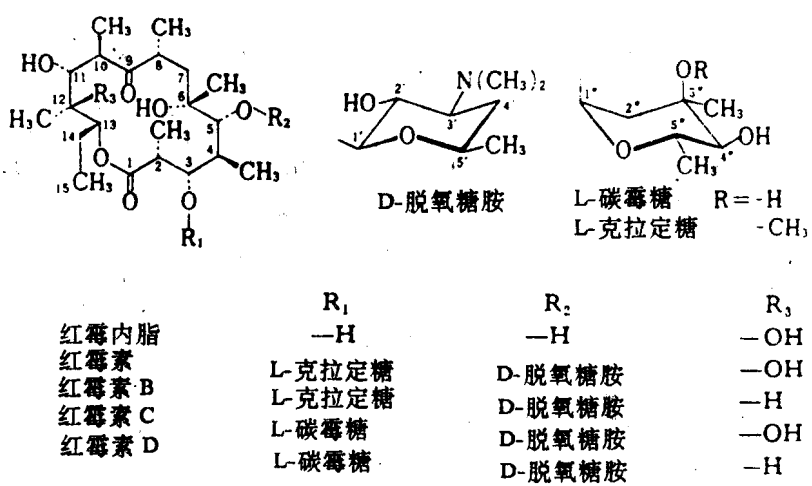


图 1-4 红霉素的化学结构

5. 多肽类抗生素

多肽类抗生素都含有多种氨基酸，氨基酸间经肽键($\text{—}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C—N—}$)缩合相联成环状或锁链状的化学结构。图 1-5 为杆菌肽的化学结构。多肽类抗生素的主要品种有多粘菌素、短杆菌肽、杆菌肽、万古霉素等。

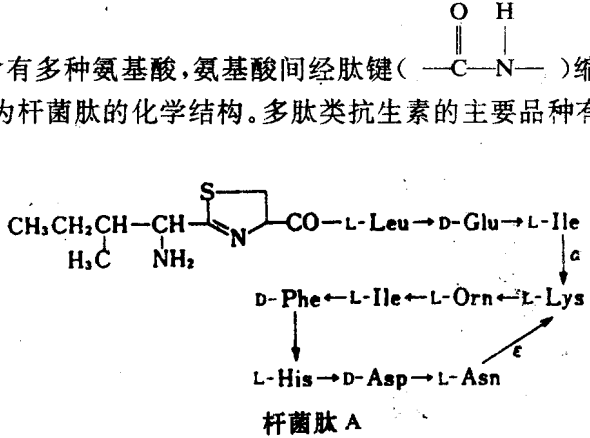


图 1-5 杆菌肽的化学结构

6. 多烯类抗生素

多烯类抗生素的分子结构中含有较多共轭双键，具有特征性的紫外吸收光谱。根据共轭双键的数量，可将这类抗生素分为四烯、五烯、六烯和七烯四类。图 1-6 为七烯类的两性霉素 B 的

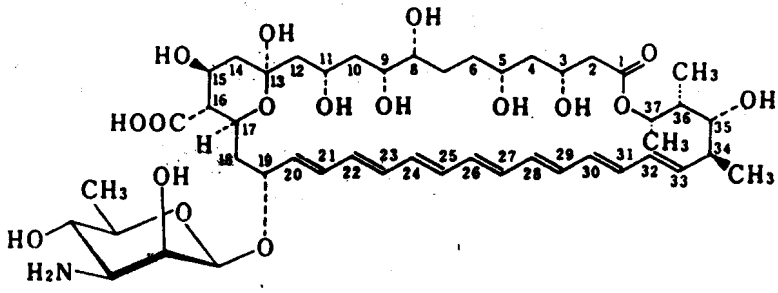


图 1-6 两性霉素 B 的化学结构

化学结构。属于四烯的有制霉菌素和匹马菌素。

7. 安沙霉素类抗生素

安沙(ansa)的拉丁语含义是“箱子的把手”，用于抗生素化学结构的描述表示在芳香环(箱子)的两个非相邻位置上有脂肪族碳链(把手)相连。具有这种结构的抗生素就叫做安沙霉素类抗生素。这类抗生素中目前在临床上应用的只有利福霉素的半合成产品。发酵生产的是利福霉素 B，其化学结构如图 1-7 所示。

8. 蒽环类抗生素

蒽环类抗生素是以并四苯醌母核作为配糖体，与氨基糖或中性糖以糖苷键相连的一类抗生素的总称。这类抗生素呈特征性橙红色至紫红色，有很强的抗菌活性和抗肿瘤活性，毒性也较强。图 1-8 给出了临床上重要的一些蒽环类抗生素的化学结构。

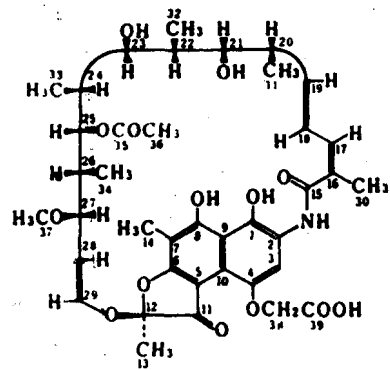
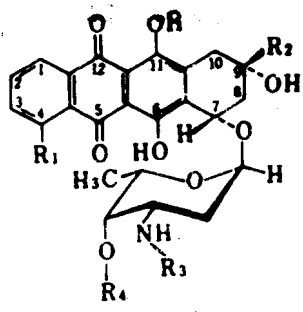
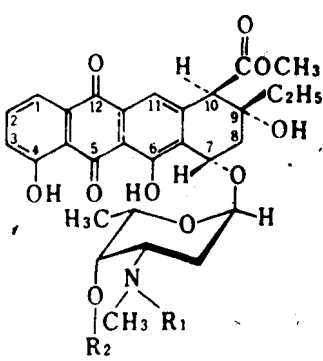


图 1-7 利福霉素 B 的化学结构



	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
柔红霉素	—OCH ₃	—COCH ₃	—H	—H
阿霉素	—OCH ₃	—COCH ₂ OH	—H	—H
洋红霉素	—OH	—COCH ₃	—H	—H



	R ₁	R ₂
阿克拉霉素 A	—CH ₃	—dF-L-Cin
阿克拉霉素 B	—CH ₃	—dF=L-Cin

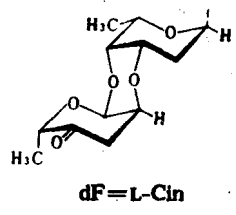
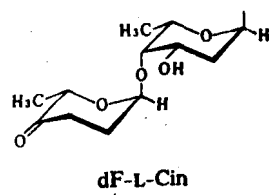


图 1-8 蒽环类抗生素的化学结构

9. 其它类抗生素

还有一些不属于以上所述各类的抗生素，其中有重要医疗价值的有林肯霉素类和博来霉素类，前者用于抗菌化疗，后者用于抗癌化疗。它们的化学结构分别如图 1-9 和图 1-10 所示。

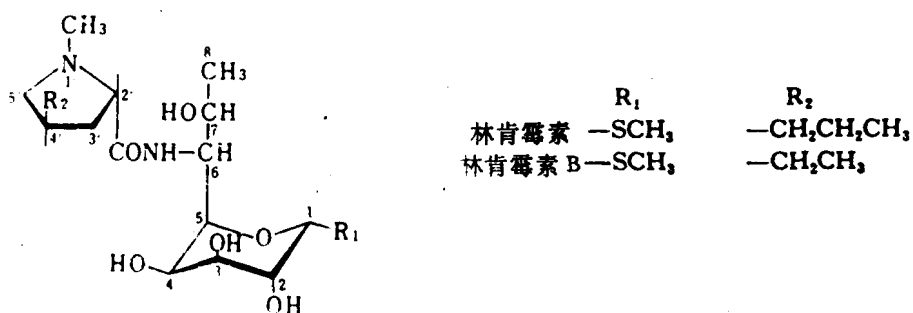


图 1-9 林肯霉素类抗生素的化学结构

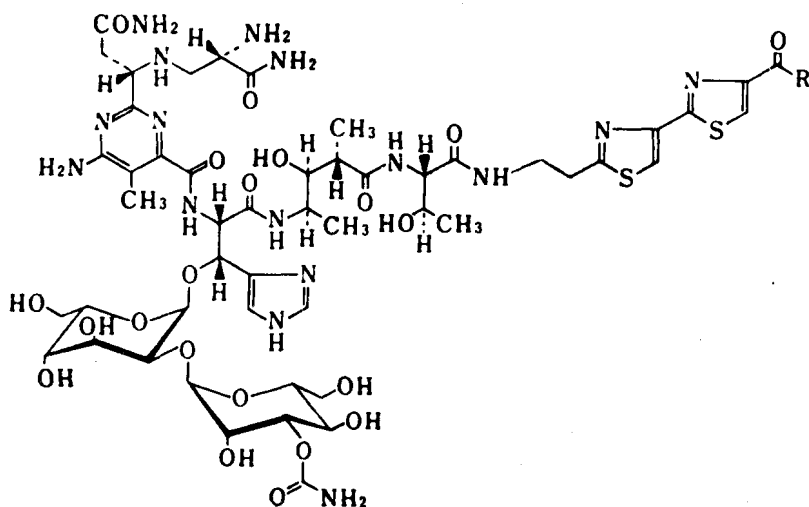


图 1-10 博莱霉素类抗生素的化学结构

10. 微生物产生的药理活性物质

以上所介绍的抗生素,就其治疗作用来说,只局限于抗微生物感染和抗癌两个方面。然而,自 80 年代以来,人类不断发现无抗微生物感染和抗癌活性,而对人和动物具有其他治疗作用的新的微生物代谢产物。例如,具有降低血中胆固醇作用的洛伐他定(lovastatin)和普伐他定(pravastatin),有免疫抑制作用的环孢菌素 A(cyclosporin A)和 tacrolimus (FK-506),能增强机体免疫功能的香菇多糖(lentinan)和 ubenimex,能抑制饭后血糖上升的阿卡糖(acarbose),以及对动物和人体内寄生线虫有驱杀作用的阿弗米丁(ivermectin)及其双氢衍生物伊弗米丁(ivermectin)。这些新的微生物代谢产物,通称为药理活性物质。它们的发现及其在临床上的广泛应用,是抗生素发展史上一个重要里程碑。

图 1-11 所示的洛伐他定是由真菌 *Aspergillus terreus* 或 *Monascus ruber* 产生的 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A(HMG-CoA)还原酶的特异抑制剂。由于 HMG-CoA 还原酶是肝脏中胆固醇生物合成的限速酶,因此洛伐他定能有效地降低由肝脏分泌到血中的胆固醇量。目前,它已在临床上广泛地用于治疗遗传性和非遗传性高胆固醇血症,对预防和控制冠状动脉硬化心脏病的发生和发展起到重要作用。

与洛伐他定结构类似的普伐他定也是 HMG-CoA 还原酶的特异抑制剂。它是由真菌 *Penicillium citrinum* 和放线菌 *Streptomyces carbophilus* 经二步发酵得到的。它的水溶性和肝脏特异性较洛伐他定好,可选择性地被肝细胞摄取,而不易进入其他脏器,因而用药剂量及副作用都较少。

图 1-12 和图 1-13 分别为环孢菌素 A 和 tacrolimus 的化学结构。前者属环肽类,由真菌 *Tolypocladium inflatum* 或 *Cylindrocarpum lucium* 产生;后者是大环内酯类,用放线菌 *Streptomyces tsukubaensis* 发酵生产。它们都是强有力的免疫抑制剂,在临床上用于器官移植或骨髓移植后预防和治疗机体的排斥反应,也用于治疗自身免疫病。tacrolimus 的活性较环孢菌素强,而副作用较轻。

香菇多糖顾名思义是由香菇子实体中提取的一种多糖。它能激活机体的免疫反应,提高机体对癌症和感染(特别是病毒感染)的免疫力。目前已作为抗癌的辅助治疗药物应用于临床,并正在进行抗爱滋病毒的临床试验。

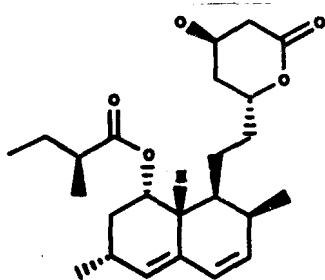


图 1-11 洛伐他定(lovastatin)的化学结构

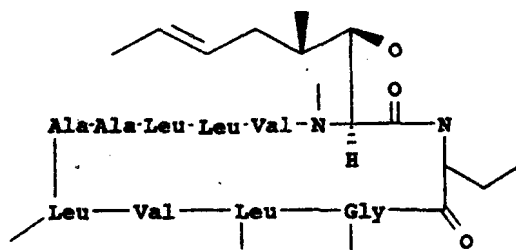


图 1-12 环孢菌素 A(cyclosporin A)的结构

ubenimex 是用放线菌 *Streptomyces olivoreticuli* 发酵产生的低分子肽类氨肽酶抑制剂,并发现它同样具有很强的免疫增强作用。临床上它主要用于各种癌症的免疫辅助治疗,与 5-FU、丝裂霉素 C、顺铂等抗癌药物合用,可增强抗癌效果。它也用于癌症特别是白血病缓解后的维持强化治疗,或恢复癌症患者因接受放射治疗而受损的免疫功能。

阿卡糖是自游动放线菌(*Actinoplanes sp.*)的发酵液中分离得到的拟低聚糖类 α -葡萄糖苷酶抑制剂,其结构式如图 1-14 所示。它能抑制或延缓淀粉、麦芽糖和蔗糖在胃肠道中的消化和吸收,从而平抑饭后血糖高峰,对非胰岛素依赖性糖尿病人起到有效的控制血糖作用,对胰岛素依赖性糖尿病人则能降低治疗中的胰岛素用量。

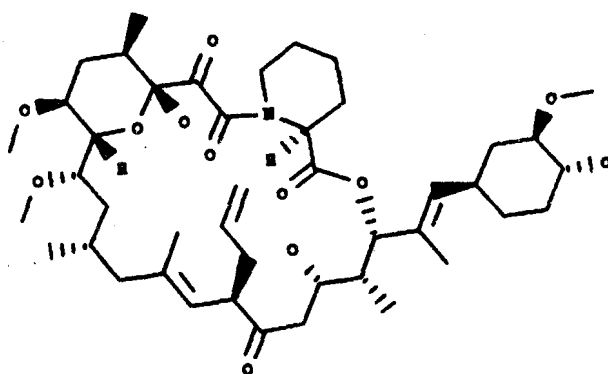


图 1-13 tacrolimus (FK-506)的化学结构

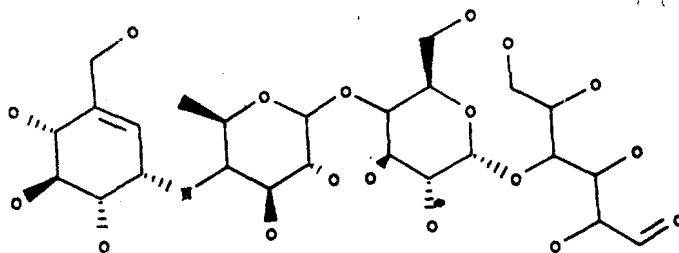


图 1-14 阿卡糖(acarbose)的化学结构