

抗生素生物技术

第二版

王以光 王勇 编著

B i o t e c h n o l o g y

o f

A n t i b i o t i c s



化学工业出版社

抗生素生物技术

第二版

王以光 王勇 编著



化学工业出版社

· 北京 ·

《抗生素生物技术》第二版由我国资深微生物药物学家北京协和医学院医药生物技术研究所王以光研究员和中科院植物生理生态研究所王勇研究员共同完成，其中，增加的第二章第五节和第七章第四、五两节是由王勇研究员独自完成的。本书系统介绍了抗生素的产生和生物技术在创制新型抗生素中的理论和方法。全书涉及抗生素产生菌菌种、培养、保藏、选育、发酵、生理代谢、生物合成、代谢调控、合成生物学和异源基因表达等内容，尤其以抗生素生物合成为主线，对各类抗生素生物合成机制、调节及组合生物合成的原理进行了系统的剖析。

本书第二版对近年来新型抗生素的生物合成方法进行了及时补充，也引入了代谢网络模型、沉默基因激活及合成生物学等新技术，系统涵盖了抗生素生物技术的最新研究进展。本书撰写力求由浅入深、理论与实际结合，便于新入门年轻科学工作者理解；尽量以图对所述原理进行说明，并附有常用的技术方法。

本书可供从事抗生素、微生物药物研究尤其是新药研究、教学、生产和管理等方面的工作人员借鉴参考，同时也可用作有关专业研究生、本科学生的教学参考书。

图书在版编目 (CIP) 数据

抗生素生物技术/王以光, 王勇编著. 2版. —北京: 化学工业出版社, 2019.7

ISBN 978-7-122-34288-1

I. ①抗… II. ①王…②王… III. ①抗菌素-生物工程 IV. ①R978.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2019) 第 067793 号

责任编辑: 傅四周 孟 嘉 郎红旗
责任校对: 王鹏飞

装帧设计: 王晓宇

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: 三河市航远印刷有限公司

787mm×1092mm 1/16 印张 29 1/2 彩插 2 字数 696 千字 2019 年 10 月北京第 2 版第 1 次印刷

购书咨询: 010-64518888

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: 148.00 元

版权所有 违者必究

京化广临字 2019-09

前言

PREFACE

抗生素最初曾被命名为抗菌素，其含义是指由微生物产生的在低浓度时即呈现对其他微生物有拮抗作用的物质。1876年，特恩德尔（Tyndall）最早发现自然界微生物的拮抗作用。1929年，弗莱明（Fleming）偶然观察到在青霉菌生长的周围，金黄色葡萄球菌的生长能够被抑制的现象。1942年，弗洛瑞（Florey）和查恩（Chain）确定，这种抑制作用是源于青霉菌所产生的青霉素。这样，青霉素作为第一个抗生素，于第二次世界大战期间，在治疗人类感染性疾病中发挥了巨大的作用，从此开启了抗生素的黄金时代。20世纪50~60年代，数量众多的抗感染抗生素（如抗革兰氏阳性菌的红霉素、抗革兰氏阴性菌的链霉素、广谱的四环素、抗结核杆菌的利福霉素、抗真菌的灰黄霉素和在动物体内有效的抗病毒抗生素艾氏菌素等）或是以这些化合物为先导物进行结构改造的衍生物（如源自青霉素和头孢菌素的系列衍生物产品）相继问世。在此期间，又发现了一些具有抗肿瘤活性的抗生素如放线菌素、博莱霉素、丝裂霉素、紫红霉素、光神霉素等，表明微生物代谢产物并非仅限于对细菌的拮抗作用。20世纪60年代中期，日本学者梅泽滨夫提出，从微生物代谢产物筛选酶抑制剂，可以获得具有生理活性的物质。从此以后，由微生物产物中发现了许多具有多样生理活性的物质，包括免疫抑制剂、免疫增强剂、免疫调节剂，如环孢菌素A、雷帕霉素；具有生理功能的酶抑制剂，如有降血脂活性、作用于3-羟基-3-甲戊二酰辅酶A（HMG-CoA）还原酶的抑制剂洛伐他汀，具有抗血栓活性的凝血酶抑制剂杆菌凝血酶抑素，治疗糖尿病、作用于醛糖还原酶的抑制剂萨弗利定；具有调节血压功能的内皮素受体拮抗剂葡糖菌星等物质。这样，随着微生物代谢产物功能多样性的开发和利用，“抗生素”的概念和内涵又得到了更广的延伸与发展。20世纪80年代中期，博曼（Boman）等首次从蚕蛹中分离出抗菌肽以来，科学家们又从青蛙、蜜蜂、猪和人等800多种动物中相继发现了由短链氨基酸组成的抗菌肽，从而开辟了产生抗生素的丰富的新资源。从这个意义上讲，将抗生素定义为“由微生物或生物体产生的、在低浓度下对其他微生物或肿瘤、病毒细胞呈现拮抗作用或在生物体内具有生理活性的物质”显得更为贴切一些。

值得注意的是，随着抗生素在临床上的长期广泛应用或滥用，出现致病菌抗药、耐药的情况日趋严重，致使许多原本有效的抗生素降低或失去作用。利用传统方法和常规手段进行筛选，不仅越来越多的菌种被重复分离，而且由于生物体生态平衡中产生抗生素的基因通过转化、转导、接合转移等过程，可以在种群内或种群间转移，所以尽管不断拓展抗生素产生菌的多样性，仍然导致同一种抗生素多次重复被发现。利用传统常规模式寻找新抗生素，难度将会越来越大。出路在于，一方面充分发掘利用丰富的天然微生物资源，建立多种生理活性物质筛选模型，另一方面，也是很重要的方面，就是运用现代生物技术，改造、研制新型抗生素，即在抗生素生物合成分子生物学基础上，采用基因重组技术，获得所需基因工程菌，经过发酵提取，直接产生新的抗生素。可以认为，运用现代生物技术开辟菌种新资源寻找新抗生素，潜力是巨大的，前景是美好的。

然而，目前既缺少传统方法常规手段筛选新抗生素的系统图书，更不见采用现代生物技术通过基因重组研发新抗生素的著作。这对当前仍占临床用药重要份额抗生素的持续发展，无疑是一种欠缺和遗憾。笔者作为国家培养的第一批抗生素专业人员，毕生从事抗生素研制的生物学工作。抗生素研究作为一门科学，随着生物学、生物化学、分子生物学、生物工程学、化学

生物学、分析化学、药理学、毒理学的进展，其自身也日益形成一门独立的综合学科。由于系统介绍抗生素的相关出版物比较匮乏，致使从事这方面工作的人员，在抗生素理论与实践、深度与广度上受到了制约和影响。本书结合笔者自身近半个世纪学习、工作的经验与体会，综合收集借鉴了国内外专家、学者的学术观点及最新成果，利用工作之余编写了《抗生素生物技术》一书，以期对我国抗生素事业做出一点微薄的贡献。

本书的特点在于，坚持理论联系实际，由浅入深系统地从事抗生素生物学、生物化学及分子生物学的不同层面，阐述抗生素生物合成的基本原理及特点，结合自身经历，详尽介绍了抗生素产生菌菌种选育、发酵、培养基设计、配方等基本要领，利用基因重组技术创制新抗生素的理论意义与实际成果。同时，为了加深理解，还在适当的地方列举了一些具有可操作性的实施范例。本书的特点还在于，它以抗生素生物合成为主线，对各类抗生素生物合成机制及组合生物合成的原理进行了系统剖析，并在此基础上，举例说明各类抗生素组合生物合成所采用的方法。考虑不同读者的情况，本书在抗生素产生菌分子生物学的基因操作、载体选择、基因转移系统、异源基因表达等方面，也进行了较详细的阐述，本书附录还备有链霉菌研究的常用技术方法，期望能对抗生素领域的青年科学工作者、教学人员以及生产人员有所帮助，并对从事微生物学、生物化学、分子生物学的相关人员有所裨益。

《抗生素生物技术》撰写过程中，笔者在长期工作积累的基础上认真借鉴了他人的论著，吸取了有益的营养，丰富了本书的内容。但是，由于抗生素涉及多学科，有关基础与应用方面的进展日新月异，加之笔者水平、时间、精力所限，本书内容出现不足和疏漏在所难免，恳切希望读者多加批评指正。本书从立项到出版过程，得到化学工业出版社的大力支持以及责任编辑的认真审阅与修改。本书第一版写作过程中，笔者王以光丈夫杨厚教授自始至终协助进行了文字方面的修饰与加工，武临专博士提供参考资料，李永海博士、王广林博士、赫卫清博士、戴文建博士、刘爱明硕士等在绘图方面给予大力的帮助。在此，谨对他们一并表示由衷的感谢。

本书第二版的编写和顺利出版，得到了沈阳同联集团有限公司董事长姜恩鸿先生的鼎力资助和支持，在此表示衷心感谢和敬意！

王以光 王勇

2019年5月30日

目录

Contents

第一章 抗生素产生菌的菌种	001
第一节 抗生素产生菌的主要分类	001
一、放线菌	001
二、真菌	002
三、细菌	003
四、动物或昆虫	006
五、海洋微生物	009
六、极端微生物	024
第二节 抗生素产生菌的培养	024
一、链霉菌的形态生活史	025
二、链霉菌形态发育的分子生物学	028
三、放线菌/链霉菌的营养要求	030
四、放线菌在固体培养基上的培养特征	031
五、固体培养基的设计与选择	031
六、真菌的培养	032
参考文献	035
第二章 抗生素产生菌菌种优化的理论与方法	037
第一节 自然选育	038
一、菌种自然选育的方法	039
二、自然选育的操作过程	040
第二节 诱变育种	040
一、诱变因子及其育种的分子机制	041
二、诱变因子的使用方法	046
三、特定目的的诱变育种——抗噬菌体菌株的诱变	049
四、空间育种技术	050
第三节 抗生素产生菌的遗传改造	051
一、途径工程育种	051
二、核糖体工程育种	061
三、抗性调节育种	064
四、转座子的操作	067
五、原生质体融合与全基因组改组技术	068
第四节 菌种基因突变的分析与定位	070
一、基因多态性分析	071

二、DNA 芯片	071
三、蛋白质组学分析	071
第五节 代谢网络模型及其在育种中的应用	072
参考文献	078

第三章 抗生素发酵工程 081

第一节 抗生素发酵原理	082
第二节 种子培养过程	083
一、菌种制备	083
二、种子培养	085
第三节 发酵培养基的设计	086
一、发酵培养基的组成要素	086
二、发酵培养基配方的设计及优化	091
第四节 发酵过程参数控制	099
一、发酵参数	099
二、发酵参数的控制	102
参考文献	108

第四章 抗生素产生菌的生理代谢 109

第一节 碳源代谢	109
一、葡萄糖分解代谢途径	109
二、碳源分解代谢的阻遏	111
第二节 氮源代谢	113
一、链霉菌中氮源的矿物质来源	113
二、链霉菌中肽及蛋白质的利用	114
三、链霉菌中的氨基酸通透酶	114
四、链霉菌氨基酸的合成与分解代谢	115
五、氮源分解代谢的调控	122
六、链霉菌氨基酸合成的调控	125
第三节 磷酸盐代谢	126
一、链霉菌中磷酸盐调控的双组分 PhoR-PhoP 系统	126
二、链霉菌中其他参与磷酸盐调控的基因	127
第四节 核苷酸代谢	128
一、核苷酸的分解	128
二、核苷酸的合成	128
第五节 脂代谢	130

一、脂类的合成	130
二、脂类的分解	133
第六节 核开关——一个新的基因调控元件	134
参考文献	135

第五章 抗生素生物合成及其遗传学 136

第一节 抗生素构造单位的来源——生源	138
一、聚酮体	138
二、异戊二烯类	139
三、糖类和氨基糖	139
四、氨基酸	140
五、3-氨基-5-羟基苯甲酸	142
六、环多醇	143
七、核苷类	144
第二节 主要类群抗生素的生物合成及分子生物学	145
一、多肽类抗生素	145
二、聚酮类抗生素	172
三、聚酮与非核糖体多肽复合型合酶共同介导合成的抗生素	229
四、寡糖类抗生素及糖基化酶在抗生素生物合成中的作用	237
五、氨基糖苷类抗生素	246
六、核苷类抗生素	261
七、氨基香豆素类抗生素	266
八、异戊二烯类抗生素	272
九、林可霉素类抗生素	276
参考文献	279

第六章 抗生素产生菌次级代谢调控及其分子机制 280

第一节 抗生素生物合成全局性调控	281
一、生长速率及多磷酸化核苷酸 ppGpp 的调控	282
二、 σ 因子	283
三、营养代谢的调节	284
四、反馈调节	288
五、诱导调节	289
六、腺苷甲硫氨酸 (SAM) 的调节	295
七、细胞通透性的调节	295
八、金属离子的调节	295

九、热休克反应	296
十、抗生素生物合成全局性调控基因	296
第二节 抗生素生物合成的多效性调控	301
一、链霉菌形态发育分化和抗生素生物合成的多效性调控	301
二、多种途径抗生素生物合成的多效性调控	301
第三节 抗生素生物合成途径特异性调控	302
一、抗生素生物合成途径特异性调控蛋白	302
二、各类抗生素生物合成途径的特异性调控	304
第四节 链霉菌次级代谢基因转录调控	309
一、链霉菌基因转录的特点	309
二、链霉菌启动子域的特点	314
第五节 调节基因的研究方法	318
一、小分子诱导物的分离鉴定	318
二、启动子区及活性分析	318
三、基因表达的时空性	320
四、基因转录的起始位点	320
五、调节蛋白与 DNA 的相互作用	321
参考文献	322

第七章 抗生素生物合成基因组合创制新抗生素或其先导化合物 323

第一节 组合生物合成的分类	326
一、突变组合生物合成	326
二、前体导向生物合成	335
三、基因组合生物合成	342
第二节 基因组合生物合成的原理及其应用	342
一、聚酮合酶 (PKS) I 型	342
二、聚酮合酶 (PKS) II 型	362
三、聚酮合酶 (PKS) III 型	370
四、非核糖体肽合酶	371
五、后修饰酶在组合生物合成中的应用	380
第三节 异源基因表达组合生物合成	402
一、宏基因组在组合生物合成中的应用	402
二、异源基因表达宿主系统	409
三、异源基因表达载体系统	411
四、抗生素生物合成基因簇的异源基因表达	413
五、异源基因表达的组合生物合成	416
六、存在的问题及展望	428
第四节 微生物沉默基因簇的激活	429

一、改造转录调控基因激活沉默基因簇	431
二、引入强启动子激活沉默基因簇	432
三、加入小分子物质激活沉默基因簇	433
第五节 合成生物学在链霉菌次级代谢产物研发中的应用	434
一、底盘细胞的选择	435
二、底盘细胞的改造和优化	439
三、次级代谢产物生物合成基因簇的克隆与组装	441
四、利用合成生物学元件开发放线菌产素潜力	443
五、基于合成生物学的新化合物筛选	444
六、基于合成生物学的天然产物结构改造	446
七、合成生物学技术创制新化合物研究存在的问题及展望	447
参考文献	448

附录 450

一、放线菌培养常用培养基	450
二、几种培养基常用有机氮源的成分分析	453
三、链霉菌菌种研究常用技术与方法	457

第一章

抗生素产生菌的菌种

第一节 抗生素产生菌的主要分类

抗生素产生菌种类繁多，包括放线菌、细菌、真菌等。由于人们对微生物代谢产物的各类微生物来源的关注程度在不断变化，科技手段不断更新，各类微生物产生抗生素的数量在不断变化，本章所列数据只在一定阶段代表主要类群产生抗生素的大致状况，各类群产生菌的实际数量随着时间不断变化。

至 2010 年底，各类微生物产生的次级代谢产物约有 75000 种，其中生物活性物质约有 38000 多种。其中，由放线菌产生的 16000 种活性化合物中，链霉菌产生的约有 12400 种，而稀有放线菌产生的 3600 种左右；真菌产生的有 18000 多种；细菌产生的有 4200 余种；高等植物和低等植物产生的生物活性物质有 40000 多种；动物（包括海洋生物）产生的活性物质约有 22500 种。

一、放线菌

放线菌 (*Actinomycetes*) 是原核生物，为革兰氏阳性菌，因其生长成具有放射状分枝菌丝而被命名。它在生物界的地位属于细菌域 (Bacteria)、厚壁菌门 (Firmicutes)、放线细菌纲 (Actinobacteria)、放线细菌亚纲 (Actinobacteridae)。表 1-1 中列出 2010 年估计的主要类群放线菌产生抗生素的数目。

表 1-1 主要类群放线菌产生抗生素的数目

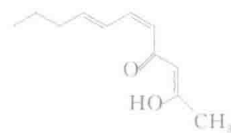
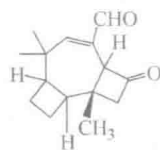
产生菌种属	抗生素数目	产生菌种属	抗生素数目
链霉菌 <i>Streptomyces</i>	11000	小单孢菌 <i>Micromonospora</i>	796

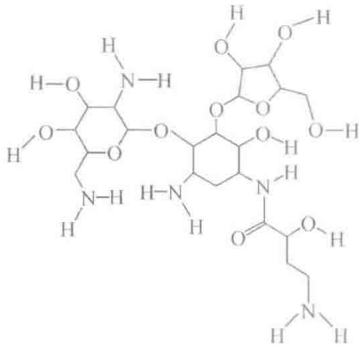
续表

产生菌种属	抗生素数目	产生菌种属	抗生素数目
诺卡菌 <i>Nocardia</i>	370	指孢囊菌 <i>Dactylosporangium</i>	69
轮生链霉菌 <i>Streptoverticillium</i>	258	小多孢菌 <i>Micropolyspora</i>	13
游动放线菌 <i>Actinoplanes</i>	251	糖多孢菌 <i>Saccharopolyspora</i>	171
孢囊链霉菌 <i>Streptosporangium</i>	86	异壁链霉菌 <i>Streptoalloteichus</i>	84
马杜拉放线菌 <i>Actinomadura</i>	361	假诺卡菌 <i>Pseudonocardia</i>	44
钦氏菌 <i>Chainia</i>	30	嗜热单孢菌 <i>Thermonospora</i>	19
嗜热放线菌 <i>Thermoactinomyces</i>	14	拟无枝酸菌 <i>Amycolatopsis/Nocardia</i>	175/370
孢囊放线菌 <i>Actinosporagium</i>	30	小四孢菌 <i>Microtetraspora</i>	26
小双孢菌 <i>Microbispora</i>	57		

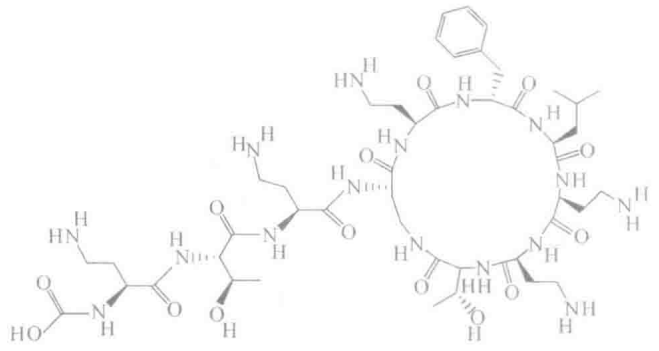
二、真菌

真菌属于真核生物，具有细胞壁和充满液体的胞内液泡，有无性孢子和有性孢子两种繁殖形式。迄今临床上应用最广泛的两类抗生素或其化学衍生物青霉素和头孢菌素均来自真菌，具降血脂作用的洛伐他汀也是由真菌产生的。所以，真菌是一类重要的抗生素产生菌。产生抗生素的真菌主要有：青霉菌属 (*Penicillium*)，约有 900 个活性物质被报道；曲霉属 (*Aspergillus*)，约有 950 个活性物质得到分离；链孢霉属 (*Fusarium*)，约有 350 个活性物质被分离鉴定；枝顶孢霉属 (*Acremonium*)、红曲霉属 (*Monascus*)、毛壳菌属 (*Chaetomium*)、金绣孢菌属 (*Chrysosporium*)、纵裂盘菌属 (*Lophodermium*)、木霉属 (*Trichoderma*)、茎点菌属 (*Phoma*)、黏帚霉菌属 (*Gliocladium*)、软盘菌属 (*Mollisia*)、葡萄状穗霉属 (*Stachybotrys*)、葡萄枝霉属 (*Cladobotryum*) 等。近年发现，高等真菌属如担子菌 (*Basidiomycetes*)，其中包括许多蘑菇也产生一些有价值的生理活性物质，而且结构新颖，引起人们的格外关注，如金钱菌属 (*Collybia confluens*) 产生的 collybial 具抗病毒活性；*Resinicium pinicola* 产生的 piniciform 具抗肿瘤作用；*Podoscypha petalodes* 产生的 podoscyphic acid、杯珊瑚菌属 (*Clavicornia pyxidata*) 产生的冠瑚菌酸 (clavicornic acid)、*Hyphodontia* sp. 产生的 hyphodontal、*Kuehneromyces* sp. 产生的 kuehneromycin A 均对 HIV-1 和 HIV-2 病毒的反转录酶有抑制作用；香菇属 (*Lentinus adhaerens*) 产生的 2-甲氧基-5-甲基-1,4-苯醌 (2-methoxy-5-methyl-1,4-benzoquinone)、革耳属 (*Panus* sp.) 产生的 panudial、*Calypotella* sp. 产生的 5-羟基-3-乙烯基-2(5H)-呋喃酮 [5-hydroxy-3-vinyl-2(5H)-furanone]、*Caloporus dichrous* 产生的卡罗孢菌素 (caloporoside) 均具抗凝、抗血栓或降脂的作用。目前，约有 2000 种活性物质是从高等真菌中分离的。

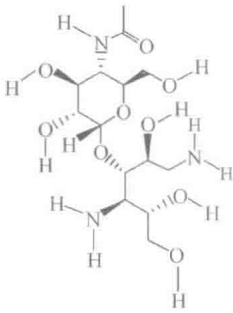




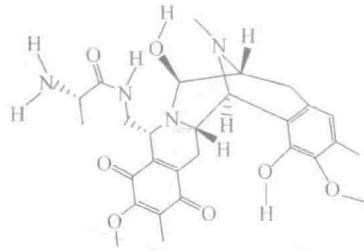
丁酰菌素



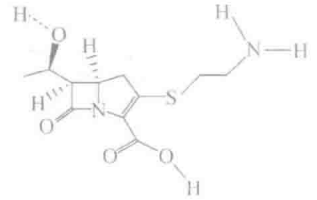
多黏菌素



山梨醇菌素



番红菌素

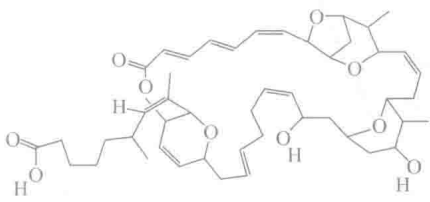


硫霉素

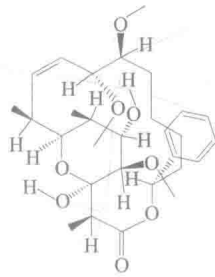
黏细菌 (myxobacteria) 是一类革兰氏阴性滑动细菌, 一般为 $0.8\mu\text{m} \times (3\sim 6)\mu\text{m}$, 杆状形态。由于发现其次级代谢产物多样化和结构新颖而备受关注。黏细菌有着特异的生生活史, 它在群体中有许多微细的相互作用, 如在饥饿条件下成千上万个细胞聚集在一起组成游动菌落, 并形成子实体, 这种子实体结构相当复杂, 主要由黏液和黏孢子组成。有些种形成小孢子囊, 在成熟的子实体内进行形态的二次分化, 生长期的菌体变短、变粗, 经常被胞膜包裹着。黏细菌属于严格的需氧菌, 大部分能分泌水解酶, 使其他微生物主要是细菌、酵母菌分解, 一部分菌种可分解结晶纤维素。水解细菌型黏细菌可在含大肠杆菌的培养基上分离, 分解纤维素的黏细菌可在滤纸上分离。黏细菌的发酵培养工艺已不存在什么问题。至今已发现约 40 个种属的黏细菌, 其次级代谢产物已确定 61 种基本结构, 约有 410 个化合物已被鉴定。从化学分类上来看, 它们主要归属于含有不寻常氨基酸的多肽、大环内酯、长链脂肪酸或杂环, 其中有 65% 以上为新结构, 仅有 12% 与其他菌属如链霉菌、假单胞菌、蓝细菌的产物有重复性。纤维堆囊黏细菌 (*Sorangium cellulosum*) 产生的堆囊菌素 (sorangicin) 具有很强的原核 RNA 聚合酶抑制活性, 18 元环的大环内酯索腊芬 (soraphen) A 也是该菌的代谢产物, 具有很强的广谱抗真菌活性; 含唑环的聚酮类化合物祈福沙唑 (chivosazole) 具有抗真菌和杀虫的作用; 从 *Polyangium* sp. 分离的含噻唑环及唑环的硫安哥唑 (thiangazole) 具有抗真菌、杀虫及抗 HIV-1 活性; *Myxococcus fulvus* 产生的吡咯菌素 (pyrrolnitrin) 已成为农用抗真菌制剂 fenpiclonil 的先

导化合物。近年从 *Sorangium cellulosum* Soce90 中获得了聚酮类化合物埃波霉素 (epothilone)，它具有与紫杉醇类似的抗肿瘤作用机制，抑制微管蛋白聚合，但对紫杉醇耐药细胞仍有作用，而且比紫杉醇的水溶性好，这些优点显示其有望成为有临床应用前景的药物，因而激发了各国科学家的研究兴趣。目前，已经完成了埃波霉素的化学全合成。埃波霉素生物合成基因簇的克隆，也在易培养的链霉菌 (*S. coelicolor*) 中异源表达成功，展现了工业化生产埃波霉素类抗生素的良好前景。

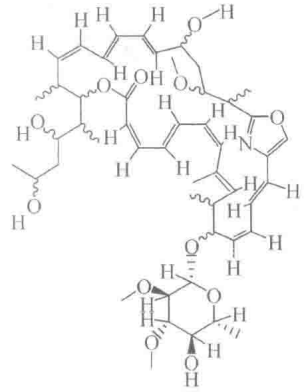
最近关于蓝细菌 (*Cyanobacteria*) 次级代谢产物的研究报道显示，这是一类值得关注的细菌类群。蓝细菌是一类可进行光合作用的原核生物，可产生多种生物活性物质，系新药开发的重要微生物来源。已被发现的生理活性物质约有 640 个，如由 *Microcystis aeruginosa* 产生的环肽 microcystin LR 蛋白磷酸酶 1 和 2A 抑制剂；*Anabaena flosaquae* 产生的具神经毒性的 anatoxin 和对神经介导肌肉收缩起作用的 homoanatoxin；*Nostoclincki* 产生的含硼细胞毒化合物 borophycin。



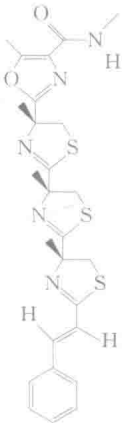
堆囊菌素



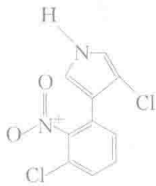
索腊芬 A



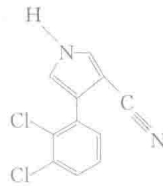
祈福沙唑



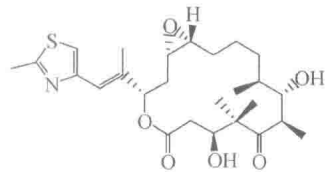
硫安哥唑



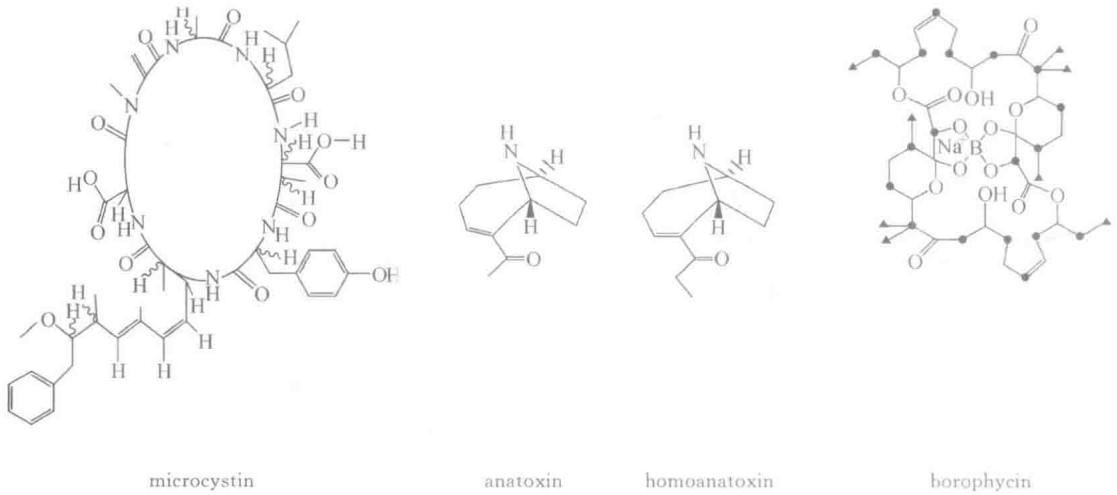
吡咯菌素



fenpiclonil



埃波霉素 A



四、动物或昆虫

自从瑞典斯德哥尔摩大学的博曼及其同事在 20 世纪 80 年代首次从蚕蛹中分离出抗菌肽 (cecropin) 以来, 科学家们相继从青蛙、蜜蜂、猪和人体等 800 多种动物中发现了多种由短链氨基酸组成的抗菌肽。抗菌肽被认为是生物界中广泛存在的一类生物活性小肽, 一般具有抗细菌或抗真菌的作用, 有些还具有抗原虫、抗病毒或抗癌细胞的功能。按照化学结构的不同, 抗菌肽可分为具有螺旋结构的线性多肽, 如 cecropin (分子式 $C_{181}H_{313}N_{53}O_{46}$) 和 melittin (分子式 $C_{131}H_{229}N_{39}O_{31}$); 富含某种氨基酸的线性多肽, 如十三肽 indolicidin; 含有二硫键的多肽, 如 defensin; 含环状肽链的 bactenecin 和乳链菌肽 (nisin, 分子式 $C_{143}H_{230}N_{42}O_{37}S_7$)。根据作用机理的不同, 多肽抗生素又可分为裂解细胞膜的裂解肽和非裂解肽。多肽抗生素已经用于医药、食品和植物抗病基因工程等方面。由于它们是由机体自身产生的抵御外来性感染的物质, 它们不具有免疫原性和不易产生耐药性, 因此有着很大的发展潜力。目前发现的抗菌肽大多数为带正电荷的阳离子肽, 它们与生物细胞外膜结合时取代其二价离子, 从而破坏其结构, 也有可能还进入细胞质与带负电荷的 DNA 大分子作用而产生杀菌功效。该类抗菌肽具有螺旋结构, 一般含有 37~39 个氨基酸残基, 不含半胱氨酸, 其 N 端区域具有强碱性, 可形成近乎完美的双螺旋结构, 而在 C 端区域可形成疏水螺旋, 两者之间有甘氨酸和脯氨酸形成的铰链区, 多数多肽的 C 端被酰胺化, 而酰胺化对其抗菌活性具有重要作用。在保持多肽的疏水域和亲水域及铰链区的前提下, 改变氨基酸的组成及构象均有可能改变其活性作用, 用基因工程和化学合成方法制备杂合抗菌肽也是发展新药的方向。

研究表明, 昆虫可以根据感染的不同细菌产生相应的抗菌肽。从非洲青蛙中提取出来的一种抗菌肽 pexiganan (分子式 $C_{122}H_{210}N_{32}O_{22}$, MSI-7) 用于糖尿病足治疗的三期临床试验已于 2016 年完成。中科院昆明动物研究所的科研人员来自不同动物的 500 多条抗菌肽中优选出蛇毒抗菌肽, 并成功进行了人工合成。实验结果表明, 蛇毒抗菌肽对 500 多株临床

耐药菌株显示了较强的抗菌活性，同时具有极低的哺乳动物细胞毒性以及溶血活性，副作用较小，效果优于美国正在研制的同类药物 pexiganan。一种哺乳动物的抗菌肽 MBI594AN 已用于治疗痤疮丙酸菌引起的痤疮。法国 Entomed 制药公司一直在用各地域的昆虫研制抗菌肽。cecropin 对革兰氏阳性菌、阴性菌都具有很强的杀伤力，但对真菌和真核细胞则不显示毒性。目前，cecropin 已经实现人工合成并已商品化。magainin (分子式 $C_{114}H_{180}N_{30}O_{29}S$) 也是较早发现的一类具有双螺旋结构的多肽抗生素，最初是从蟾蜍的皮肤中分离得到的，后来在哺乳动物的神经组织和肠组织中发现了其类似物。magainin 对革兰氏阴性菌和革兰氏阳性菌、真菌、原生动动物都有杀伤作用。

apidaecin 是从蜜蜂中分离得到的富含脯氨酸的多肽抗生素，一般含有 16~18 个氨基酸残基，其中脯氨酸含量高达 33%，精氨酸含量可达 17%。apidaecin 对某些革兰氏阴性菌具有很强的活性，而对革兰氏阳性菌不起作用。由于 apidaecin 对某些革兰氏阴性的植物病原菌和肠杆菌科的致病菌具有高杀伤力，使其在植物抗细菌病基因工程和食品工业中具有很好的应用前景。drosocin (分子式 $C_{98}H_{160}N_{34}O_{24}$) 是来源于果蝇的一种富含脯氨酸的多肽抗生素，在结构上与 apidaecin 具有一定的相似性，但是在其 11 位的苏氨酸羟基上连接着一个 O-二糖链(-N-乙酰半乳糖胺-半乳糖)。

coleoptericin 和 hemiptericin 分别来源于鞘翅目和半翅目昆虫，一级结构中富含甘氨酸，分子量一般较大。Oppenheim 等从人的腮腺和下颌腺分泌物中分离到一组富含组氨酸的多肽抗生素，长度在 7~38 个氨基酸残基不等，被称为 histatins，对于引起口腔感染的多种微生物具有活性。indolicidin 是来源于牛中性粒细胞的多肽抗生素，因其 13 个氨基酸中含有 5 个色氨酸而得名，其 C 端是酰胺化的，对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌都具有很强的杀菌活性。

从兔的巨噬细胞中分离到的 defensin，是含有两个或两个以上二硫键的多肽，一般含有 29~34 个氨基酸残基，其中 6 个保守的半胱氨酸形成 3 个分子内二硫键，此外，其第 6 位和第 15 位的精氨酸、第 24 位的甘氨酸也是保守的。defensin 对某些人类致病真菌具有杀伤作用。目前发现，某些多肽抗生素具有抗病毒作用，如 α -defensin、modelin-1 等与疱疹病毒相结合，polyphemusin 与 HIV 病毒相结合。melittin 和 cecropin A 能够抑制 HIV 病毒的繁殖。如 melittin 及其类似物 K7I 的结构和烟草花叶病毒核衣壳与 mRNA 相互作用的区域具有相似性，它们通过模仿病毒的侵染过程而干扰病毒的组装，从而发挥其抗病毒作用。目前已经发现，cecropin A 及其类似物、magainin 2 及其类似物、cecropin A-magainin 2、cecropin A-melittin 杂合肽及其类似物均对肿瘤细胞具有选择性杀伤作用。

大量研究表明，苍蝇对恶劣环境具有极强的适应能力和有效的防御机制。任何病菌在苍蝇体内的存活时间不会超过 7 天，只要有万分之一浓度的苍蝇抗菌物质，就可以杀死多种病菌，其效力是目前人类已发现的任何一种抗生素所无法比拟的。由此可以推测，在目前不少病原菌对已有抗生素逐渐产生耐药性而新抗生素的发现又很困难的条件下，苍蝇抗菌肽有可能成为未来抗生素最有前途的来源之一。