

微生物资源专栏

药用微生物资源

张 华^{1*} 姜成林² 徐丽华² 刘志恒³(华北制药集团新药研究开发中心 石家庄 050015)¹(教育部微生物资源重点实验室云南微生物研究所 昆明 650091)²(中国科学院微生物研究所 北京 100080)³

摘要:药用微生物主要包括放线菌、真菌和细菌等,是一类可持续发展利用的天然资源。本文主要从药用微生物资源的角度,简要阐述了几十年来与微生物紧密相关的抗生素、非抗菌类生物活性物质的发展情况和的发展趋势。

关键词:药用微生物资源, 抗生素, 生物活性物质

中图分类号: Q93 **文献标识码:** A **文章编号:** 0253-2654 (2004) 02-0152-02

1 微生物产生的抗生素的发展历史

1928年,英国学者 A. Fleming 在研究葡萄球菌的变异时,发现在点青霉 (*Penicillium notatum*) 的培养液中存在一种称为“青霉素”的抗菌物质,10年之后被应用到细菌性感染疾病的治疗方面,青霉素的发现和使用是人类制药历史上具有划时代意义的里程碑。此后,美国著名土壤微生物学家 Selman A. Waksman 在 20 世纪 40 年代先后发现了链霉素等放线菌产生的抗生素。青霉素和链霉素的发现,极大地推动了抗生素研究的发展和新抗生素的发现,使抗生素在抗感染药物的治疗中发挥了主导性的作用,奠定了现代抗生素制药工业发展的基础。截止到 20 世纪 50 年代后期,已经发现了 1,000 多种的抗生素,有 40 余种抗生素进入了临床应用阶段,目前临床上应用的大多数抗生素都是在这—时期发现的。

进入 20 世纪 60 年代后,通过对原有的抗生素进行改造来获得具有更好临床效果的衍生物成为新的研究方向。1959 年,英国的 Chain 利用大肠杆菌裂解酶裂解青霉素 G 产生了 6-APA,但是,真正将半合成抗生素推向发展黄金阶段的是半合成头孢菌素类抗生素的出现,主要是因为头孢菌素母核可供化学修饰的部位比青霉素母核要多得多,并且对 β -内酰胺酶也更加稳定。除了半合成青霉素和头孢菌素外,20 世纪 70 年代又先后发现了头霉素、碳青霉烯等微生物产生的新的含 β -内酰胺环抗生素及其相应的半合成产品。除此之外,半合成卡那霉素、半合成四环素等也有了长足的发展,特别是近年来所开发的半合成红霉素,以其更好的药效和特性成为抗生素中最引人注目的一个领域。

2 微生物产生的其它非抗菌类的生物活性物质

微生物产生的其它非抗菌类的生物活性物质主要包括:抗肿瘤活性化合物、抗病毒活性化合物、免疫调节活性化合物、酶抑制剂、受体拮抗剂、抗氧化剂、杀虫剂等。从 20 世纪 50 年代开始,利用动物肿瘤移植技术和癌细胞培养技术等筛选手段,从微生物的次级代谢产物中逐渐筛选到了一些在临床上有重要应用价值的抗肿瘤活性物质,具代表性的有放线菌素 D、丝裂霉素 C、博来霉素和阿霉素等。90 年代以来,又从粘细菌的纤维堆囊菌 (*Sorangium cellulosum*) 中发现了至今为止活性最强的抗肿瘤化合物埃博霉素 (Epothilones) 并且已经进入 II 期临床研究阶段。20 世纪 60 年代以来,人们逐渐认识到,人体内一些代谢酶的紊乱是引起各种非感染性疾病的重要原因。日本学者梅泽滨夫最早提出了利用微生物产生的酶抑制剂进行药物开发的设想和理论,从而开创了从微生物的代谢产物中寻找具有治疗作用的生物活性物质的新领域。其中有代表性的酶抑制剂有:具有免疫调节作用的细胞表面肽酶 B 抑制剂乌苯美司 (ubenimex); 用于治疗高胆固醇血症的洛伐他汀、普伐他汀及半合成衍

* 联系人 Tel: 0311-6057649, E-mail: zhanghua2000@sohu.com

收稿日期: 2004-01-08

物辛伐他汀;用于糖尿病治疗的 α -葡萄糖苷酶抑制剂阿卡波糖(acarbose)及半合成产品沃格列糖(voglibose)、米格列醇(miglitol);用于减肥和控制高血脂的半合成胰蛋白酶抑制剂奥里司他(orlistat),其中他汀类药物的发现和应用被誉为是继青霉素以来医药领域又一个具有里程碑意义的伟大成就。20世纪80年代中期以来,由真菌产生的环孢菌素A(cyclosporin A)、由链霉菌产生的藤霉素(tacrolimus, FK506)和雷帕霉素(rapamycin)、由短帚霉产生的霉酚酸(mycophenolic acid)经半合成得到的衍生物霉酚酸酯等免疫抑制剂被用于器官移植中的抗排斥治疗,取得了巨大的成功。此外,微生物产生的各种免疫激活剂也受到了人们的广泛青睐,如普通裂皱菌(*Schizophyllum commune*)产生的裂皱菌素(sizofilan),从采绒革盖菌(*Coriolus versicolor*)中提取的云芝多糖和从香菇中提取的香菇多糖以及一些病原细菌的灭活细胞、细胞成分或提取物等已经在临床上用于进行抗癌、抗病毒的辅助治疗或对慢性支气管炎等的治疗。

受体拮抗剂是根据受体配体结合原理来筛选得到的特异性强、毒性小的生物活性物质,1985年,从洋葱曲霉中得到了第一个非肽的缩胆囊素(CCK)受体拮抗剂 asperlicin,它对胰腺、肠和胆囊上受体的亲和力比丙谷胺(proglumide)强约300倍,此后又合成了活性更强的MR329,这类物质有可能被用做治疗与CCK有关的胃肠道系统紊乱疾病。除此之外,还从微生物的代谢产物中发现了为数众多具有抗血栓作用的受体拮抗剂、与降血压作用有关的血管紧张素II受体拮抗剂、内皮素受体拮抗剂、钙通道拮抗剂、具有抗炎作用的受体拮抗剂及作用于神经系统的受体拮抗剂等。

3 药用微生物的研究发展趋势

对药用微生物的研究开发和利用已经持续了半个多世纪,但新发现的药用微生物及其活性化合物的数量仍在稳步增长,图1为1947~1997年在*The Journal of Antibiotics*上发表的各种微生物来源的新活性化合物的分类统计结果。纵观近年来从微生物中所发现的新生物活性物质,可以发现微生物来源的药用化合物的研究也呈现出了一些新的发展趋势,主要表现是,抗微生物活性化合物的作用靶由细菌扩大到了其它微生物,如真菌、病毒、原虫及寄生蠕虫等,生物活性物质化合物的数量占据了主导地位,呈现出强劲的发展势头。药用微生物主要包括放线菌、真菌和细菌,其中从放线菌中所发现的活性化合物最多(约占70%),其次分别为真菌(约占20%)和细菌(约占10%)。早期研究的放线菌绝大多数为链霉菌,随着对微生物资源研究和利用的不断深入,人们对许多过去不常见的稀有放线菌、真菌也表现出了很大的兴趣并从中发现了许多新结构的活性化合物。20世纪90年代以来,粘细菌(myxobacteria)以其产生化合物的结构新颖、种类多样、作用机制特殊而在药用微生物资源的研究中崭露头角,其产生抑菌活性物质的阳性率可以高达96%,是一个非常具有潜力的药用微生物资源。此外,对古细菌、动植物共生或内生菌、难培养菌和极端环境下生存的微生物所产生的活性物质的研究也越来越受到人们的重视。

微生物作为一类重要的天然药用资源,曾经为人类的健康做出了巨大的贡献,近年来,随着分子生物学和人类基因组研究的飞速发展,人们设计了许多特异性的针对人体各种疾病的新药筛选模型,使得从微生物中筛选新的药用生物活性物质的研究又迎来了一个新的春天,必将发挥越来越重要的作用。

参考文献

- [1] 姜成林,徐丽华编.微生物资源开发利用.北京:中国轻工业出版社,2001.
- [2] 宫道慎二.バイオサイエンスとインダストリー.1995,53(3):240~247.
- [3] Miyadah S. Actinomycetol, 1993, 7(2):100~106.
- [4] 吴斌辉,李越中,胡玮.微生物学通报,2002,29(2)75~78.
- [5] 陈代杰编.微生物药理学.上海:华东理工大学出版社1999.

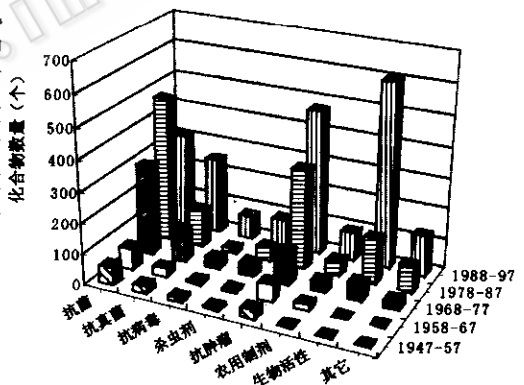


图1 1947~1997年在*The Journal of Antibiotics*上发表的各种微生物来源的新活性化合物的分类统计结果