

放线菌及其应用

吴振倡

(杭州第二制药厂)

什么叫放线菌呢？放线菌是由于其菌落呈放射线状而得名，是介于真菌与细菌之间的一类微生物。它们大都是腐生菌，少数是寄生菌。

在抗菌素发现以后，尤其当 1943 年发现了灰色链霉菌 (*Streptomyces griseus*) 产生的链霉素有抗结核菌的治疗作用以后，从放线菌中寻找抗菌素的工作得到普遍的重视，发展异常迅速。

我国在无产阶级文化大革命中先后曾发现治疗稻瘟病的春雷霉素(春日霉素)，抗绿脓杆菌的庆大霉素，抗癌的争光霉素(博来霉素)，光辉霉素(光神霉素)、红卫霉素(红比霉素)等都是由放线菌目中链霉菌属的菌产生的抗菌素。

放线菌除产生抗菌素外，还有很多其他的代谢产物，都已在工农业和医药上得到广泛应用。因此，放线菌是一类有实际应用价值的很重要的微生物。

这里主要介绍放线菌的形态，放线菌的生理以及放线菌的作用和应用。

一、放线菌的形态与细胞结构

(一)形态与孢子的形成

1.形态 绝大部分放线菌的菌体由分枝的丝状体组成，其菌丝体形态构造可分为三部分(见图1)。

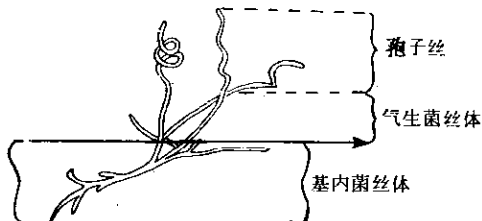


图1 菌丝体各部分名称

(1)基内菌丝体：长入琼脂培养基内或者培养液内生长的全部菌丝。其直径为 0.2—1.2 微米，镜检形状为直或弯曲，除长短不同外也有不同程度的分枝与粗细之区别，通常说的无横隔单细胞菌丝体便指这一

部分菌丝而言。基内菌丝有白色、奶油色、黄色、粉色、橙色、绿色、棕色甚至黑色等各种不同色调。色素的产生随菌种和培养基成分的不同而不同。

(2)气生菌丝体：长在基内菌丝体上，即从琼脂培养基表面上生长伸入空中的全部菌丝。由于它的伏盖，常使菌落表面呈棉絮状、粉状或颗粒状。其颜色有白、黄、灰、红、橙、蓝、紫等颜色。

(3)孢子丝和孢子：孢子丝着生在气生菌丝体上，因为其能分裂为孢子而得名。其在气生菌丝上排列方式常有交替生长、丛生或轮生(又常细分为一级轮生与二级轮生，见图2)的差别。如有抗癌作用的博来霉素产生菌(*Streptomyces verticillus*)的孢子丝是轮生的。孢子丝的形状又可分为直、波曲、螺旋形(见图3)，螺旋长者有达 5—10 个以上，短的有 1—2 个，又有松散或紧缩之分。

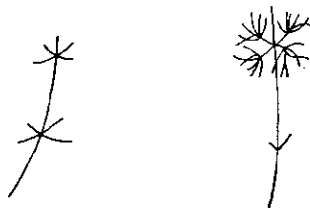


图2 轮生孢子丝



图3 孢子丝形状

根据螺旋方向不同又分为左旋或右旋(绝大多数为顺时针，少数是逆时针)。当孢子丝成熟时形成孢子。孢子丝和孢子是繁殖器官，常是分类鉴定的最重要特征之一。

2.孢子的形成 孢子丝成熟时分裂成孢子，又分为横隔分裂与凝聚分裂。链霉菌属中大多数菌是以凝

注：本文内“放线菌”并不代表属名而是广义的称呼。

聚分裂方式形成孢子,孢子丝由顶端向基部进行原生质分段浓缩成大小相近的小段,然后细胞膜裂开,形成球形、椭圆形、长圆形或少数末端直切的圆柱形孢子,但绝大多数凝聚形成的孢子为球形或椭圆形。横隔分裂先在孢子丝中形成横隔,断裂成杆状、柱状。孢子表面常呈刺状、毛发状、疣状或光滑。

孢子在适宜条件下长出1或2—3个芽管,进一步延长成丝状分枝发育成新的网状菌丝体。另外,有的菌只有基内菌丝体,而无气生菌丝体。在基内菌丝体上着生孢子梗,在每个梗顶端生一个孢子,这类菌称之为小单孢菌属(如图4),庆大霉素就是这属菌产生的。

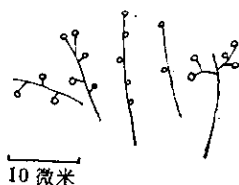


图4 小单孢菌基内菌丝产生的孢子

(二)放线菌的细胞结构

放线菌的菌丝体大多数为无横隔,一般认为菌丝体和孢子是单细胞的,没有定形的细胞核,但含有类核物质。

其细胞外层有细胞壁,其次为质膜,再内为细胞质与核样物质。有人认为放线菌细胞壁为粘多糖组成,一般认为不含几丁质与纤维素。用革兰氏染色呈革兰氏阳性。外面常附有粉状的类脂物质,不易着水,这在生产上刮斜面孢子时可以见到。

二、放线菌的生理

(一)放线菌的营养要求

除个别自养链霉菌(*S. autotrophicus*)以外,绝大多数放线菌是异养菌。一般讲放线菌所需的营养物质主要有碳源、氮源和无机元素等,这是放线菌新陈代谢过程中的物质和能量来源,利用它进行一系列生命活动。

1.放线菌对碳源的利用 放线菌和真菌一样善于利用各种糖类作为碳源和能源,其利用方式往往以氧化形式进行,最终产物为 CO_2 、 H_2O 和一些代谢中间产物。

碳源的种类很多,通常葡萄糖、麦芽糖、糊精、淀粉等糖类和甘油、有机酸以及蛋白质等是最好的碳源,其次是蔗糖、棉子糖等其他的糖类,再次是糖醇类,而有机酸中的糖酸类(如葡萄糖酸)比较差。某些放线菌还作用于纤维素和几丁质。在有机酸中醋酸、乳酸、柠檬酸、琥珀酸和苹果酸是适用的碳源,而蚁酸、草酸、酒石酸和尿酸常常难于利用。糖醇中甘油和甘露醇是合适的碳源,而乙醇、乙二醇、赤藓醇和卫矛醇等则常不

能利用。半纤维素如甘露糖胶是易于利用的碳源。此外脂肪和油也是能利用的碳源。特别值得指出的,淀粉是大多数放线菌的优良碳源。

极个别的菌种也能利用石蜡的碳氢化合物,水杨醛等苯环化合物,甚至一些难分解的物质如木质素、单宁和橡胶等也能利用。

2.放线菌的氮源 氮源是菌体内氨基酸、蛋白质、核酸的构成成分。放线菌的氮源以蛋白质、蛋白胨和一些氨基酸等有机氮源为最好,其次为无机氮中的铵盐和硝酸盐。一般铵盐比硝酸盐好,而铵盐中硫酸铵又比氯化铵好。尿素和尿酸也容易被利用并转化为复杂的有机化合物。某些放线菌还能由蛋白胨产生尿素,但尿素与蛋白质不同的是只能作为氮源而不能作为碳源。一些放线菌还能利用氨作为氮源。个别放线菌也能利用低浓度的亚硝酸盐作为氮源。大多数放线菌能溶解明胶和利用牛奶等乳品中的酪蛋白。

过去认为几乎所有的放线菌都不能利用大气中的氮,但最近也发现极个别的放线菌也有固氮作用。

此外如血清,复杂的蛋白质(蹄部粉和角粉)以及土壤中复杂的腐殖质化合物和某些化合物如磷脂类等也常为一些放线菌所利用。

3.无机元素的利用 无机元素尤其是一些微量元素对酶的构成与活动关系较大。放线菌常需要不同浓度的磷、硫、钾、镁等。是否需要钙、铁、铜等常有争论。在微量元素利用方面不同种类的放线菌所必需的微量元素也不同,需要作具体分析。如锌对新霉素产生菌(*S. fradiae*)是绝对需要的,而铁、锰、铜、铝和镁都不起作用。钴离子的存在使灰色链霉菌(*S. griseus*) B_{12} 的产量提高3倍以上,而对其他放线菌,钴又未必是必需的。对微量元素的需要量甚微,过多时往往对菌体有毒性。在抗菌素生产中,往往合成抗菌素所需的适宜量与产生菌的生长所需要的适宜量不同,如磷量过多往往对土霉素产生菌(*S. rimosus*)和金霉素产生菌(*S. aureofaciens*)的生长有利,但对其合成土霉素和金霉素却不利。

有人认为虽然钙并不是生长所不可缺少的,但在无镁时,培养基中缺钙是有害的。

上述无机元素一般存在无机盐类中,无机元素的利用是从无机盐类中摄取的。

除个别放线菌外,大多数放线菌的培养基中还需要加入食盐调节细胞渗透压。和其他生物一样,水分也是放线菌生长所必不可少的。

放线菌的营养要求主要的有上述的碳源、氮源和无机元素三方面。此外在产生抗菌素的放线菌中,往往由于某种物质的加入使合成抗菌素更有利,这些物质通称刺激剂。其中直接参入到抗菌素分子中去的又称前体。如丙醇的加入使红霉素产生菌(*S. erythreus*)更多地合成红霉素。

总之营养物质是多种多样的, 尽管放线菌在营养要求上有很大的选择性, 还是可以根据不同种类放线菌的特点, 因地制宜, 摸索适合放线菌生长、代谢的当时当地培养条件的原材料, 这就是毛主席教导的对于具体情况作具体的分析, 这是最值得注意的问题。

(二)放线菌的酶及其反应

放线菌对各种营养物质的利用是通过各种酶而起作用的, 酶在放线菌的生命活动过程中起着很重要的作用。

1. 蛋白酶的存在 通常放线菌能以不同的速度液化明胶, 使牛奶不同程度的胨化或凝固, 这就充分证明放线菌中存有蛋白酶, 其分解过程也是以蛋白质→氨基酸→氨的形式进行。

2. 淀粉酶的存在 许多放线菌能使淀粉转化为糊精, 或直接分解成麦芽糖和葡萄糖, 这反应是由淀粉酶进行的。

3. 各种其他酶的存在 放线菌对糊精、麦芽糖、肝糖和菊糖的利用也是由相应的酶进行的。

不少放线菌能利用蔗糖, 这是由于转化酶在起作用。

一些放线菌能以纤维素为唯一碳源, 这是纤维分解酶的作用结果。

各种不同的放线菌产生脂肪酶的能力已经证实。某些放线菌还能产生溶解细菌、酵母和丝状真菌细胞壁的溶菌酶。

总之放线菌能产生的酶的种类很多, 所有基质的利用都是通过酶进行的, 就不一一叙述了。

(三)放线菌的代谢产物

放线菌在生命活动过程中除产生酶外, 还产生其他代谢产物如:

1. 有机酸、氨基酸、核苷酸及维生素类代谢产物。

2. 气味与色素的产生 大部分好气性的放线菌都能产生一种特别的气味如霉腐味、土味或偶而是水果味物质。

在有机和合成的培养基上放线菌还能产生各种各样的色素。色素的性质、色调的强度与不同菌种、培养基成分、培养条件有关。色素有水溶与脂溶两种。

3. 最重要的代谢产物——抗菌素 迄今为止放线菌产生的代谢产物中被人们应用得最多的是抗菌素, 这是放线菌在生命活动过程中产生的, 能抑制或者杀死其他种微生物的物质。当前约有 2000 种左右的抗菌素, 近 70% 为放线菌所产生。常见的土霉素由龟裂链霉菌 (*S. rimosus*) 产生, 金霉素与四环素由金霉菌 (*S. aureofaciens*) 产生, 红霉素由红霉菌 (*S. erythreus*) 产生, 链霉素由灰色链霉菌 (*S. griseus*) 产生等等。

随菌种不同产生的抗菌素通常也不同, 而同一菌

种又常产生几种化学结构不同的抗菌素, 如上面讲的龟裂链霉菌 (*S. rimosus*) 除产生土霉素外, 还产生龟菌素 (rimocidin), 灰色链霉菌不同品系可产生链霉素、放线菌酮和灰霉素等。而某个品系的菌种还能产生几种化学结构相似的抗菌素如弗氏链霉菌 (*S. fradiae*) 可产生新霉素 A、B、C, 酒红链霉菌 (*S. vinaceus*) 产生紫霉素 A、B、C 等。而改变放线菌的营养条件, 也可能改变所产生的抗菌素的本质, 如在金霉素培养基中加抑氯剂使其产生极少的金霉素而大部分为四环素, 相反在含有 NaCl 的培养基中产生的绝大部分为金霉素。

此外, 也常有不同菌种产生同一类抗菌素的情况, 如除灰色链霉菌以外, 比基尼链霉菌 (*S. bikiniensis*) 也产生链霉素等。

(四)放线菌生长的环境条件

放线菌生长的环境条件与放线菌的生命活动是密切相关, 不可分割的, 除前面讲过的营养物质以外, 再简单介绍一下物理环境如通气、温度、pH 以及生物的环境如噬菌体的影响等。

1. 通气条件 大多数放线菌是好气菌, 如通常产抗菌素的放线菌都是在通气条件下生长、代谢和产生抗菌素。通气条件的好坏往往关系到抗菌素产量的高低, 以及放线菌生长的好坏。

2. 对温度的要求 一般认为大部分放线菌生长的最适温度通常在 20—37℃, 但不同的菌种要求的生长温度往往不同, 如有些菌株在 20—28℃ 生长好, 而好热类型的放线菌却在 45—65℃ 生长。而常见的放线菌在较高温度下却易于死亡。同一菌株生长的温度往往又与合成抗菌素最有利的温度要求不同, 如红霉菌在 33—34℃ 生长有利, 而分泌红霉素却在 26—28℃ 好等。

3. pH 对生长的影响 放线菌生长对 pH 的要求随菌种不同而不同, 但大部分放线菌不能在过酸或过碱性条件下生长, 对高酸度尤其敏感, 一般喜欢接近中性或微碱性或略偏酸的环境中生长。为了使放线菌生长和合成抗菌素更有利, 还往往对培养基的 pH 进行调节。通常在配方中加入铵盐使培养基变酸, 称为生理酸性物质。而硝酸盐与有机酸盐等则是生理碱性物质, 常使培养基变碱性。CaCO₃ 几乎中性, 不溶于水, 与酸产生盐, H₂O 与 CO₂ 起 pH 缓冲作用。

4. 放线菌的噬菌体 最后提一下放线菌噬菌体对放线菌的影响, 这如同细菌噬菌体对细菌的影响一样, 是危害很大的。往往使放线菌的菌丝体全部自溶。

放线菌在生长过程中接触的环境条件很多, 在选择环境条件培养放线菌的时候, 要对于“具体情况作具体分析”。根据不同的菌种不同的生理要求选择不同的外界培养条件培养放线菌, 以利于菌体的生长与代

谢,更好地控制放线菌为人类服务。

三、放线菌的作用及其应用

毛主席教导我们:“唯物辩证法的宇宙观主张从事物的内部、从一事物对他事物的关系去研究事物的发展”,在研究了放线菌本身的形态结构及其内在生理情况以后,就要了解放线菌这一有生命的物质和它的周围其他事物的相互影响,为此,把放线菌的作用作一简单介绍。

(一)放线菌在自然界的作用

我们已经知道在大自然中几乎各处都有放线菌的足迹,其大多数主要分布在土壤中,究竟在自然界里放线菌起了什么作用呢?

放线菌在土壤和堆肥中通过各种酶活动分解复杂的动、植物残体,由蛋白质释放氨,并使土壤里有机质增加,肥力增强。近年来发现赤杨链霉菌(*S. alni*)和沙棘诺卡氏菌(*N. hippophae*)都有固氮作用,它们分别使赤杨和沙棘形成根瘤。因此放线菌在自然界的作用随着人们和大自然的不断搏斗,通过实践将会有更多更丰富的认识。

(二)对动、植物和人的致病作用

通常引起动物肿颌病的嫌气菌牛型放线菌(*Actinomyces bovis*),使人的肺与支气管感染的嫌气菌衣色列氏放线菌(*A. israeli*),感染人和动物皮肤的嗜皮菌(*Dermatophilus*)以及引起马铃薯疮痂病的疮痂病链霉菌(*Streptomyces scabies*)等是常见的放线菌致病菌。此外还有好气的诺卡氏属致病菌如牛鼻疽病原菌皮疽诺卡氏菌(*N. farcinica*)等。大多数致病菌是嫌气菌或微好气菌。

(三)对其他微生物的拮抗作用

放线菌能抑制其他微生物的生长(如细菌、真菌、病毒、噬菌体和其他放线菌的生长等),这就是通常讲的放线菌的拮抗作用。

(四)放线菌的应用

主要介绍放线菌的代谢产物——抗菌素的应用。

1. 在医药上的应用 抗菌素在医药上的应用主要是应用抗菌素治疗各种疾病。抗菌素的抗菌作用具有一定的选择性,表现在每种抗菌素只对一定种类的微生物有抗菌作用,即有一定的抗菌谱。由于各种抗菌素的抗菌谱不同,其应用范围也各不相同。有的抗菌素仅对细菌有效,有的抗菌素却只对真菌有效,还有的抗菌素对原虫、病毒、噬菌体或癌细胞有效。

通常把真菌、细菌、立克次体和大型病毒都有抑制

和杀死作用的,称为广谱抗菌素。而那些仅对革兰氏阳性菌或革兰氏阴性菌起抗菌作用的称窄谱抗菌素。抗革兰氏阴性菌的抗菌素常见的有抗结核杆菌的链霉素、卡那霉素、紫霉素等。其他如春雷霉素、庆大霉素等对绿脓杆菌有抗菌作用。

抗革兰氏阳性细菌的抗菌素如对葡萄球菌败血症有疗效的万古霉素、新霉素以及对肺炎球菌、葡萄球菌感染有特效的新生霉素等。

对革兰氏阳性及阴性细菌都有作用的广谱抗菌素如金霉素、土霉素、红霉素等。

能治疗癌症肿瘤疾病的抗菌素有自力霉素(丝裂霉素C)、更生霉素(放线菌素D)、光辉霉素(光神霉素)以及较新的争光霉素(博来霉素)和红比霉素等。

抗真菌原虫的抗菌素有抗深部真菌的两性霉素,抗真菌的制霉菌素和抗滴虫的曲古霉素以及抗阿米巴原虫的巴龙霉素等。

2. 在农牧业上的应用 目前放线菌产生的抗菌素在农牧业上的应用虽然不及医药上的应用来得广泛,但在无产阶级文化大革命后,抗菌素在农牧业上的应用在我国,在我省也已有许多实例。

如农业上已广泛应用春雷霉素治疗水稻的稻瘟病,用5406抗生素根除防病外,还能刺激作物生根、增强抗寒力、减轻倒伏、提早成熟等作用。

畜牧业上应用土霉素、金霉素生产过程中的菌丝渣喂猪养家禽可以治疗猪痢、猪气喘及鸡、鸭、鹅的巴氏杆菌病,并能促进仔猪、雏鸡生长,还可节约饲料。

因此放线菌产生的抗菌素在农牧业上的应用也是前途广阔、大有可为的。

3. 在食品保藏方面的应用 不少食品由于细菌、霉菌的污染发生腐败,霉烂,不能长久保藏,由于抗菌素的应用在保藏方面也产生显著效果。

4. 放线菌在其他方面的应用 放线菌产生的代谢物如氨基酸、核苷酸类物质,维生素等与抗菌素一样在医药上是很有价值的。

其他如放线菌产生的蛋白酶、淀粉酶等酶制剂,也已得到工业上的应用,如在皮革制造上蛋白酶可以酶法脱毛,棉布上浆后应用淀粉酶退浆等等。

此外,工业上还利用链霉菌进行菌体转化如胆甾醇氧化为胆甾烯酮等和制备一些生物碱,利用最小诺卡氏菌(*N. minima*)产C₇—C₁₀有机酸,利用嗜温链霉菌(*S. thermophilus*)和一种乳酸菌混合发酵牛奶制造优质奶饼等等。

农业上还发现一些链霉菌有杀虫能力,如茂原链霉菌(*S. mobaraensis*)产生杀粉蝶菌素等。

因此放线菌在工农业和医药上的应用是非常广泛的,前途也是非常宽广的。我们要遵照毛主席的教导“人类总得不断地总结经验,有所发现,有所发明,有所创造,有所前进。”