

## 小单孢菌及其产生抗菌素的研究进展

金章旭 林文良 程元荣 程振泰

(福建省微生物研究所, 福州)

产生抗菌素的微生物种类繁多,除霉菌、细菌、链霉菌外,小单孢菌近年来也被人们所重视。1905年 Foulerton 从空气中分离到青铜色小单孢菌 (*Micromonospora chalcea*), 1923年 Ørskov 建立了小单孢菌属。但是,小单孢菌的拮抗作用直到1942年才为 Welsch 发现<sup>[1]</sup>。1947年 Waksman 从这类微生物中分离出第一个抗菌素,命名为小单孢菌素<sup>[2]</sup>。随后,许多微生物学和化学工作者又相继分离出放线菌素、伯霉素等抗菌素,但是,从小单孢菌中筛选抗菌素的研究,与链霉菌、细菌的研究相比,进展相当缓慢。1963年 Weinstein<sup>[3]</sup> 从绛红色小单孢菌 (*M. purpurea*) 和棘孢小单孢菌 (*M. echinospora*) 中分离到艮他霉素之后,小单孢菌才受到人们更大的注意。近年来,从小单孢菌属中不断地筛选到多种抗菌活性强,结构新颖的抗菌素,如紫苏霉素、利福霉素 S、扁枝衣霉素等。1965年底,我们研究所开始以小单孢菌作为筛选抗菌素的一个新来源,先后找到了庆大霉素(与艮他霉素相似)<sup>[4]</sup>、抗菌素 104 (蔷薇霉素)<sup>[5]</sup>、抗菌素 576 (扁枝衣霉素的同类物)<sup>[6]</sup> 和肽类抗菌素 G-78<sup>[7]</sup>。本文拟综述小单孢菌及其产生抗菌素的一些主要研究进展。

在通常培养条件下,小单孢菌生长缓慢,如果分离方法不当,得到小单孢菌的机会较少。即便得到一些菌株,也往往因保藏不善而死亡。早在1930年, Jensen 把小单孢菌当作一种罕见的土壤微生物。1941年 Unbreit 和 McCoy 研究威斯康星湖内的微生物,发现小单孢菌在该环境中所占比例很高,占微生物总数的10—50%<sup>[1]</sup>。后来大量研究工作表明,小单孢菌在自然界并不罕见,在湖底土、池塘土等含有机质丰富的土壤中含量甚多。因而从小单孢菌中筛选

新抗菌素的潜力很大。

小单孢菌生长初期无色或浅橙色,逐步转橙色、褐色或紫色,少数呈蓝色或绿色。菌落微凸,不形成气生菌丝,但有发育良好的基内菌丝。菌丝直或弯曲,有分枝,无分隔,孢子单个着生在孢子梗上。由于不形成气生菌丝,属内各个种的形态和培养特征较相似,给分类工作造成了困难,所以至今还未建立较合适的分类系统。

从小单孢菌中不断发现新抗菌素,日益增加了人们对它的认识。从1923年 Ørskov 建立小单孢菌属到1961年 Waksman 发表《放线菌》一书时,38年间只报道了9个种,而发现艮他霉素后的十几年间就报道了50个新种和变种。先后报道的近60种小单孢菌中,有40多种产生抗菌素。根据形态、培养特征<sup>[8]</sup>、生理特性,我们把所收集的文献中小单孢菌归为四类:

第一类: 基外菌丝体橙色,产生孢子层后转变成褐色或黑色,不分泌或分泌微黄、微黄褐色可溶性色素。

第二类: 基内菌丝体初为橙色,后逐渐变成橙褐、红褐至暗紫色,不分泌或分泌微红、酒红、红褐至紫褐色可溶性色素。

第三类: 基内菌丝体绿色、褐色或黑色,不分泌或分泌褐色至黑色可溶性色素。

第四类: 培养特征不详的其它小单孢菌。

这四类菌的形态、培养特征、生理特性和所产生的抗菌素,总结于表1。

由表1可见,小单孢菌和它们所产生的抗菌素之间的关系有三种情况:

1. 同一种菌的不同菌株产生不同的抗菌素,如青铜小单孢菌可产生青铜杀菌素、波卓霉素和利福霉素 S 和 SV;

表1 四类小单孢菌的形态、培养

类别	菌名	孢子外壁	孢子层颜色	基内菌丝颜色
第一类	褐色小单孢菌 ( <i>Micromonospora fusca</i> ) <sup>[9]</sup>	光滑	褐—黑	橙—黑
	浑圆小单孢菌 ( <i>M. globosa</i> ) <sup>[10]</sup>		暗微褐	暗微褐
	小小单孢菌 ( <i>M. parva</i> ) <sup>[10]</sup>	光滑		淡粉红—橙
	纳拉小单孢菌 ( <i>M. narashinoensis</i> ) <sup>[11]</sup>			橙
	青铜小单孢菌 ( <i>M. chalcea</i> ) <sup>[12]</sup>	光滑	褐黑—微绿黑	深橙
	青铜小单孢菌伊豆变种 ( <i>M. chalcea</i> var. <i>izunensis</i> ) <sup>[13]</sup>	光滑	暗橄榄色	暗橄榄
	青铜小单孢菌黄色变种 ( <i>M. chalcea</i> var. <i>flavida</i> ) <sup>[14]</sup>			杏色—浅橙
	碳样小单孢菌 ( <i>M. carbonacea</i> ) <sup>[15, 16]</sup>		褐—黑	橙褐
	小单孢菌 ( <i>M. sp.</i> ) <sup>[17]</sup> B576	光滑	赭石色	醉瓜肉色—赭棕
	嗜盐小单孢菌 ( <i>M. halophytica</i> ) <sup>[17, 18]</sup>	光滑	橄榄褐—黑	橙—褐橙
	嗜盐小单孢菌黑色变种 ( <i>M. halophytica</i> var. <i>niger</i> ) <sup>[17, 18]</sup>	光滑	黑	橙—橄榄褐
	巨大小单孢菌 ( <i>M. megalomicea</i> ) <sup>[19]</sup>		橙	橙
	肌醇小单孢菌 ( <i>M. inositol</i> ) <sup>[20]</sup>	光滑	橙	橙
	利福霉素小单孢菌 ( <i>M. rifamycetican</i> ) <sup>[21]</sup>		黑	黑褐
	巨大小单孢菌黑色变种 ( <i>M. megalomicea</i> var. <i>niger</i> ) <sup>[19]</sup>		黑	暗褐
	苍白小单孢菌 ( <i>M. pallida</i> ) <sup>[22]</sup>		白	无色—微褐—棕
	长形小单孢菌 ( <i>M. elongata</i> ) <sup>[10]</sup>		暗褐	灰褐—稻草黄
	桔橙小单孢菌 ( <i>M. aurantiaca</i> ) <sup>[8]</sup>	光滑	橙	淡黄—橙黄—亮橙
	小单孢菌 ( <i>M. sp.</i> ) 8247 <sup>[23]</sup>	光滑	黑	淡赭—丁香棕—黑
	暗黄绿小单孢菌 ( <i>M. fulvoviridis</i> ) <sup>[24]</sup>	光滑	绿黑	玳瑁黄—凋叶棕
第二类	毛发小单孢菌 ( <i>M. capillata</i> ) <sup>[25]</sup>		煤烟	浅黄褐
	柠檬小单孢菌 ( <i>M. citrea</i> ) <sup>[24]</sup>	光滑	豆沙—褐黑	浅棕
	棘孢桔橙小单孢菌 ( <i>M. echinoaurantiaca</i> ) <sup>[24]</sup>	突起	棕褐	鲜桔橙
	佛罗里达小单孢菌 ( <i>M. floridensis</i> ) <sup>[26]</sup>			
	绛红小单孢菌 ( <i>M. purpurea</i> ) <sup>[9]</sup>	光滑	陶褐	赤褐
	小单孢菌 ( <i>M. sp.</i> ) F-54-3 <sup>[4]</sup>	棘状	褐黑	玫瑰灰—巧克力棕
	相模湾小单孢菌 ( <i>M. sagamiensis</i> ) <sup>[27]</sup>	钝刺	暗褐	杏—暗褐
	红橙小单孢菌 ( <i>M. rhodorangea</i> ) <sup>[28]</sup>			暗红褐
	紫丁香小单孢菌 ( <i>M. lilacina</i> ) <sup>[9]</sup>	不规则	微灰—微褐	紫—暗紫—酱紫
	红色小单孢菌 ( <i>M. rubra</i> ) <sup>[8]</sup>	不规则	微白	橙红—微褐红—深红—深红紫
	棘孢小单孢菌 ( <i>M. echinospora</i> ) <sup>[9]</sup>	钝刺	深红—褐	深褐
	棘孢小单孢菌铁锈变种 ( <i>M. echinospora</i> var. <i>ferrugined</i> ) <sup>[9]</sup>	钝刺	深红—褐	深褐
	棘孢小单孢菌苍白变种 ( <i>M. echinospora</i> var. <i>pallida</i> ) <sup>[9]</sup>	钝刺	暗褐—黑	浅象牙—浅瓜黄
	小单孢菌 ( <i>M. sp.</i> ) F19-77 <sup>[4]</sup>	棘状	褐黑	浅褐灰—豆沙
	伊尼奥小单孢菌 ( <i>M. inyoensis</i> ) <sup>[29]</sup>	粗糙	暗灰	红褐
	粉红小单孢菌 ( <i>M. rosaria</i> ) <sup>[30]</sup>		暗褐	暗褐—黑
	粉绛红小单孢菌 ( <i>M. roseopurpurea</i> ) <sup>[31]</sup>	小刺	咖啡—褐黑	蜜黄—铁棕—葡萄紫
	小单孢菌 ( <i>M. sp.</i> ) 69-683 <sup>[32]</sup>	细疣		微红橙—暗褐
	暗黄绛红小单孢菌 ( <i>M. fulvopurpurea</i> ) <sup>[9]</sup>		褐—黑	微褐—橙褐—暗褐
	暗黄紫色小单孢菌 ( <i>M. fulvoviolacea</i> ) <sup>[24]</sup>	光滑		栗紫—暗玉紫
第三类	育蓝小单孢菌 ( <i>M. coerulea</i> ) <sup>[10]</sup>	光滑	蓝绿	微绿蓝
	橄榄紫孢小单孢菌 ( <i>M. olivooasterospora</i> ) <sup>[33, 34]</sup>	钝刺	橄榄色—暗绿	暗黄—浅麦—暗绿
	二色小单孢菌 ( <i>M. bicolor</i> ) <sup>[10]</sup>		暗褐—黑	绿
	灰色小单孢菌 ( <i>M. grisea</i> ) <sup>[35]</sup>	粗糙	褐	灰绿
	深褐小单孢菌 ( <i>M. brunnea</i> ) <sup>[8]</sup>	不规则	黑	褐—暗褐—黑
	绛红产色小单孢菌 ( <i>M. purpureochromogenes</i> ) <sup>[36]</sup>			暗褐

特征、生理特性和产生的抗菌素

可溶性色素	碳 源 利 用*										产生的 抗 菌 素
	木糖	阿拉伯糖	鼠李糖	果糖	半乳糖	棉子糖	蔗糖	甘露糖	肌醇	蜜二糖	
无	+	-	-	+	+	-	+	+	-	+	小单孢菌素,小菌素
无	+	+	-	+	+	+					放线菌素
无	-	-	-	+	+	-	±	-	-		
无	+	-	-	±	+	-		-	-		诺卡菌红素
无	+	-	-	+	+	+	+	-	-		青铜杀菌素,波卓霉素,利福霉素
无	+	-	-	+	+	+		-	-		幼霉素、蔷薇霉素
无	+	+	-	+	+	+		-	-		抗菌素 460
无	+	-	-	+	+	-		-	-		扁枝衣霉素
无	+	-	-	+	+	-		-	-		抗菌素 B-576
无	+	-	-	+	+	±		-	-		卤霉素
无											卤霉素
无	+	-	-	-	-	-		-	-		巨大霉素
无	+	-	-	+	+	+		-	+		抗菌素 XK-41
无	+	±	-	+	+	-		-	-		利福霉素
无											巨大霉素
无											甘露糖链霉素
无	+	+	+	+		+	+	+			
无—稍暗	+	-	-	+	+	±		-	-		抗菌素 8247
微黄	+	-	-	+		+		+	-	+	
微黄褐											抗菌素 M-4305
微褐黄	-	+	-	+		-		±	-	-	
微黄	+	+	-	-		+		+	-	+	
黄橙											放线菌素
无	+	-	-	±	±	-	+	-	-	-	艮他霉素
无	+	±	+	±	-	-	+	-	-	-	庆大霉素
无	+	-	-	+	+	-		-	-		相模湾霉素
无	+	+	-	-	+	-	+	-	-		抗菌素 G-418
无	±	±	±	±	±	±		±			
无	+	+	+	+	+	+					
琥珀色	+	-	+	±	±	-	+	-	-	-	艮他霉素
橙—褐红	+	-	+	±	±	-	+	-	-	-	艮他霉素
	+	-	+	+	±	-	+	-	-	-	艮他霉素
浅黄褐—咖啡	+	-	+	±	+	-	+	-	-	-	庆大霉素
微红褐											紫苏霉素
酒红	+	+	+	+	+	-	+	+	-	±	蔷薇霉素
浅红紫	+	+	+	+	+	-	+	+	-	-	抗菌素 104, 蔷薇霉素
浅微黄											新霉素
污紫—褐紫	+	+	-	+		+	-				
微黄	+	+	-	+		+		+	±	+	
无	+	±	-	+		+		-			坚霉素
无											艮他霉素, 抗菌素 G-418
无											紫苏霉素 Verdamycin
褐—暗褐	+	+	-	+		+		-			
褐—黑	+	-	-	+	+	+		-	-		

类 别	菌 名	孢子外壁	孢子层颜色	基内菌丝颜色
第三类	浅褐小单孢菌 ( <i>M. brunnescens</i> ) <sup>[24]</sup>	光滑	褐黑	褐—褐黑
第四类	绛红小单孢菌浅紫变种 ( <i>M. purpurea</i> var. <i>violacens</i> ) <sup>[37]</sup> 绛红小单孢菌浅黑变种 ( <i>M. purpurea</i> var. <i>nigrescens</i> ) <sup>[38]</sup> 齐奥小单孢菌 ( <i>M. zionensis</i> ) <sup>[39]</sup> 湖泊小单孢菌 ( <i>M. lacustris</i> ) <sup>[40]</sup> 椭圆小单孢菌 ( <i>M. ellipsospora</i> ) <sup>[41]</sup> 小单孢菌 ( <i>M. sp.</i> ) 1225 <sup>[42]</sup> 加勒小单孢菌 ( <i>M. galeriensis</i> ) <sup>[43, 44]</sup> 小单孢菌 ( <i>M. sp.</i> ) W. 847 <sup>[45]</sup> 生绿小单孢菌 ( <i>M. viridifaciens</i> ) <sup>[46]</sup> 细疣小单孢菌 ( <i>M. verruculosa</i> ) <sup>[47]</sup> 崎玉小单孢菌 ( <i>M. saitamica</i> ) <sup>[48]</sup> 小单孢菌 ( <i>M. sp.</i> ) SF-1854 <sup>[49]</sup>			

\* “+”表示生长,“-”表示不生长,“±”表示微弱生长。

2. 同一菌株可产生多种不同的抗菌素,如灰色小单孢菌可产生艮他霉素、紫苏霉素、verdamicin 和抗菌素 G418 等;

3. 不同菌种可产生同一类型的抗菌素,如蔷薇霉素可由粉红小单孢菌、粉绛红小单孢菌和青铜小单孢菌伊豆变种等产生,利福霉素可以由利福霉素小单孢菌、椭圆小单孢菌、湖泊小单孢菌和青铜小单孢菌产生。

小单孢菌所产生的抗菌素,其化学结构类型多种多样(见表 2),它可以产生链霉菌所能

产生的抗菌素,如放线菌素、甘露糖链霉素、新霉素、红霉素等;也能产生一些有独特结构的抗菌素,如紫苏霉素中含有不饱和和双键的糖结构,坚霉素中有 1,4-二氨基环己醇(fortimine)。扁枝衣霉素中所含中性扁枝衣霉糖,在自然界很少遇到,目前只见到小单孢菌所产抗菌素中含有。因此,从小单孢菌中寻找结构新颖的抗菌素的潜力很大。

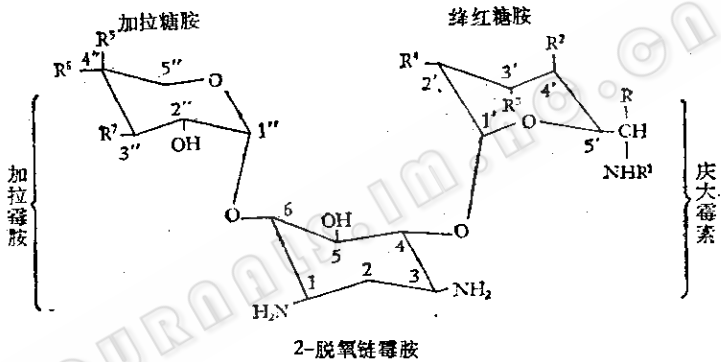
虽然小单孢菌可产生的抗菌素已知有 40 多种,但目前在临床上有实用价值,并进行过较

表 2 小单孢菌产生的抗菌素

类 别	抗 菌 素
氨基糖苷类	艮他霉素(庆大霉素) <sup>[3, 41]</sup> 、相模湾霉素 <sup>[27]</sup> 、紫苏霉素 <sup>[29]</sup> 、突变霉素 <sup>[50]</sup> 、verdamicin <sup>[35]</sup> 、甘露糖链霉素 <sup>[22]</sup> 、坚霉素 <sup>[51]</sup> 、新霉素 <sup>[32]</sup> 、抗菌素 G-418 <sup>[20]</sup> 、G-52 <sup>[39, 52]</sup> 、J1-20 <sup>[53]</sup> 、66-40 <sup>[36, 37]</sup> 、SF-1854 <sup>[49]</sup>
大环内酯类	巨大霉素 <sup>[53]</sup> 、蔷薇霉素 <sup>[54]</sup> 、幼霉素 <sup>[55]</sup> 、红霉素 <sup>[42]</sup> 、伯霉素 <sup>[43, 44]</sup> 、抗菌素 XK-41 <sup>[20]</sup> 、104 <sup>[51]</sup> 、M-4365 <sup>[25]</sup>
肽类或蛋白质类	青铜杀菌素 <sup>[12]</sup> 、放线菌素 <sup>[26, 36]</sup> 、波卓霉素 <sup>[57]</sup> 、小菌素 <sup>[58]</sup> 、小单孢菌素 <sup>[2]</sup> 、抗菌素 G-78 <sup>[7]</sup>
安莎类	利福霉素 <sup>[21]</sup> 、卤霉素 <sup>[17, 18]</sup>
多糖类	扁枝衣霉素 <sup>[13, 14]</sup> 、抗菌素 B-576 <sup>[6]</sup> 、8247 <sup>[23]</sup>
指示剂类	红迪霉素 <sup>[48]</sup> 、诺卡菌红素 <sup>[11]</sup>
未知结构	抗菌素 460 <sup>[14]</sup> 、W-847 <sup>[45]</sup> 、37504 <sup>[46]</sup> 、M-92 <sup>[47]</sup> 、43139 <sup>[48]</sup> 、42752 <sup>[48]</sup> 、43038 <sup>[48]</sup>

表 1

可溶性色素	碳 源 利 用*										产生的 抗 菌 素
	木糖	阿拉伯糖	鼠李糖	果糖	半乳糖	棉子糖	蔗糖	甘露糖	肌醇	蜜二糖	
棕褐	+	±	-	+		+		-	-	±	艮他霉素 艮他霉素 抗菌素 G52 利福霉素 S 和 SV 利福霉素 SV 红霉素 伯霉素 抗菌素 W-847 抗菌素 37504 抗菌素 M-92 抗菌素 42752, 43038, 43139, 红迪霉素 抗菌素 SF-1854



		R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>
艮他霉素	A	H	OH	OH	OH	NH <sub>2</sub>	H	OH	NHCH <sub>3</sub>
艮他霉素	A <sub>1</sub>	H	OH	OH	OH	NH <sub>2</sub>	OH	H	NHCH <sub>3</sub>
艮他霉素	A <sub>2</sub>	H	OH	OH	OH	NH <sub>2</sub>	H	OH	OH
艮他霉素	A <sub>3</sub>	H	NH <sub>2</sub>	OH	OH	OH	OH	H	NHCH <sub>3</sub>
艮他霉素	A <sub>4</sub>	H	OH	OH	OH	NH <sub>2</sub>	H	OH	N(CHO)CH <sub>3</sub>
艮他霉素	x <sub>2</sub>	H	OH	OH	OH	NH <sub>2</sub>	OH	CH <sub>3</sub>	NHCH <sub>3</sub>
艮他霉素	B	H	NH <sub>2</sub>	OH	OH	OH	OH	CH <sub>3</sub>	NHCH <sub>3</sub>
艮他霉素	B <sub>1</sub>	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	OH	OH	OH	OH	CH <sub>3</sub>	NHCH <sub>3</sub>
艮他霉素	C <sub>1</sub>	CH <sub>3</sub>	NHCH <sub>3</sub>	H	H	NH <sub>2</sub>	OH	CH <sub>3</sub>	NHCH <sub>3</sub>
艮他霉素	C <sub>1a</sub>	H	NH <sub>2</sub>	H	H	NH <sub>2</sub>	OH	CH <sub>3</sub>	NHCH <sub>3</sub>
艮他霉素	C <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	H	H	NH <sub>2</sub>	OH	CH <sub>3</sub>	NHCH <sub>3</sub>
艮他霉素	C <sub>2a</sub> <sup>1)</sup>	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	H	H	NH <sub>2</sub>	OH	CH <sub>3</sub>	NHCH <sub>3</sub>
艮他霉素	C <sub>1-III</sub> <sup>2)</sup>	H	NH <sub>2</sub>	H	H	NH <sub>2</sub>	OH	CH <sub>3</sub>	NHCH <sub>3</sub>
艮他霉素	C <sub>2b</sub> ("C <sub>2a</sub> ") <sup>3)</sup>	H	NHCH <sub>3</sub>	H	H	NH <sub>2</sub>	OH	CH <sub>3</sub>	NHCH <sub>3</sub>
抗菌素	G-418	CH <sub>3</sub>	OH	OH	OH	NH <sub>2</sub>	OH	CH <sub>3</sub>	NHCH <sub>3</sub>
抗菌素	J1-20A(x <sub>2</sub> )	H	NH <sub>2</sub>	OH	OH	NH <sub>2</sub>	OH	CH <sub>3</sub>	NHCH <sub>3</sub>
抗菌素	J1-20B	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	OH	OH	NH <sub>2</sub>	OH	CH <sub>3</sub>	NHCH <sub>3</sub>

图 1 艮他霉素的化学结构

1) C<sub>2</sub> 在 6' 碳原子上的异构体; 2) C<sub>2a</sub> 在 5' 碳原子上的异构体; 3) 即相模湾霉素。

深入研究的只有氨基糖苷类，尤其是艮他霉素及其类似物。现就艮他霉素的研究情况作进一步的阐述。

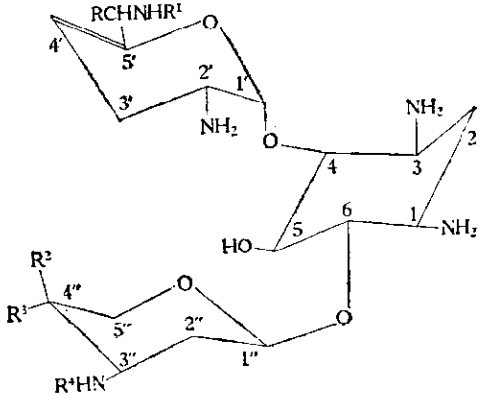
艮他霉素是一个多组分的抗菌素，主要由绛红色小单孢菌和棘孢小单孢菌产生。其结构如图 1 所示。

艮他霉素 C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub> 和 C<sub>1a</sub> 都是 4、6 位双取代脱氧链霉胺拟三糖抗菌素，彼此的差别仅在于绛红糖胺部分的 6' 位碳原子上所连接的基团不同，以及氨基的甲基化程度不同，因此这三种组分的抗菌活性无明显差别<sup>[59]</sup>。但是 C<sub>1</sub> 单组分的副作用较多组分复合物的小<sup>[60]</sup>。

由于化学结构不同，A 组分对金黄色葡萄球菌和大肠杆菌的抗菌活性只有复合物的四分之一到八分之一，对绿脓杆菌实际上无活性。A、x 和 B 组分还有驱虫作用，它们对阴道滴虫的活性比复合物要大 20—30 倍；x 组分对溶组织阿米巴有明显抑制作用；B 组分和 x 组分对肠内寄生虫、隐匿鼠管线虫感染的小鼠有治疗作用<sup>[61]</sup>。抗菌素 G-418 在体内的抗菌活性只有复合物的二分之一，但它对原虫、蠕虫、绦虫和蛲虫有很强作用，用于治疗小鼠诱发盲肠阿米巴的效果比巴龙霉素、灭菌灵都好。

艮他霉素的发现及其在临床上的广泛使用，使它的毒副作用及细菌耐药性问题日益引人注意，抗菌素工作者便继续在小单孢菌中筛选高效、低毒的新抗菌素。相继找到了相模湾霉素、紫苏霉素、抗菌素 66-40B (4'' 去甲基木糖型紫苏霉素)<sup>[62]</sup>、抗菌素 66-40D (4'' 去甲基紫苏霉素)<sup>[62]</sup>、抗菌素 66-40G<sup>[63]</sup>、verdamicin (6'-C-甲基紫苏霉素)<sup>[35,64]</sup>、抗菌素 G-52 (6'-N-甲基紫苏霉素)<sup>[52]</sup> 及抗菌素 G-418<sup>[28]</sup> 等。还从绛红色小单孢菌中找到了艮他霉素 C<sub>1a</sub>、C<sub>2b</sub><sup>[65]</sup> 及抗菌素 JI-20A 和 JI-20B<sup>[53]</sup>。这些抗菌素的抗菌谱和艮他霉素相似，但相模湾霉素对于抗艮他霉素 C<sub>1a</sub> 的绿脓杆菌有很强抗菌作用，而且毒性较小<sup>[66]</sup>；紫苏霉素对绿脓杆菌的作用比艮他霉素强二倍<sup>[67]</sup>，对其它细菌的作用与艮他霉素相似，但在小鼠体内的抗菌活性明显比艮他霉素强，依不同菌种，分别是艮他霉素的 1—5

倍<sup>[29]</sup>，对小鼠的急性毒性是艮他霉素的二倍。上述抗菌素的化学结构如图 2 所示。



	R	R'	R''	R'''	R''''
紫苏霉素	H	H	OH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
verdamicin	CH <sub>3</sub>	H	OH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
66-40B	H	H	H	OH	CH <sub>3</sub>
66-40D	H	H	OH	H	CH <sub>3</sub>
66-40G	H	H	OH	CH <sub>3</sub>	H
G-52(Sch17726)	H	CH <sub>3</sub>	OH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>

图 2 紫苏霉素及其类似物的结构

这些新分离出的抗菌素，从结构上看，都是 4、6-双取代脱氧链霉胺的拟三糖，主要差别在绛红糖胺 3' 和 4' 的羟基及 4' 和 5' 位是否存在双键。因此，可认为它们是艮他霉素的不同衍生物，是微生物代谢过程的歧化产物。例如 Berdy 等发现，从绛红小单孢菌黑色变种 MNG-122 号菌株的发酵液中分离出的 25 种抗菌素中，有 24 种都是艮他霉素类或它的衍生物<sup>[68]</sup>。

近来，应用突变生物合成的原理改造艮他霉素类抗菌素的微生物转化研究工作，进行得非常活跃。Lee<sup>[69]</sup> 报道，抗菌素 G-418 的产生菌红橙小单孢菌 NRRL5326 能把不同发酵时间加进的紫苏霉素转化为相模湾霉素。有的突变株<sup>[70]</sup>能把艮他霉素的次要组分转化为艮他霉素 C<sub>1</sub>'。有的突变株<sup>[50]</sup>能把巴龙胺、新霉胺等拟三糖或艮他霉素次要组分转化为紫苏霉素，因为此转化过程要经过多步酶促反应，所以这种转化过程有高度的专一性，只有 2' 碳原子上有氨基的组分（如艮他霉素 A 和 x），才能转化为艮他霉素 C<sub>1</sub>'，2' 碳原子上有羟基的（如艮他霉素 B）就不能发生这种转化。详见表 3。

表 3 艮他霉素族抗菌素的微生物转化

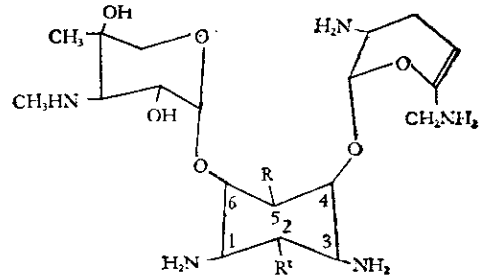
菌 株	发酵过程中加入的代谢物	转化产物
红橙小单孢菌 NRRL5326 <sup>[69]</sup>	紫苏霉素	相模湾霉素 (即艮他霉素 C <sub>2b</sub> )
绛红小单孢菌的抗 菌素合成代谢阻塞 突变株 SC1124 <sup>[69]</sup>	艮他霉素 C <sub>1a</sub> 或 紫 苏霉素	相模湾霉素
绛红小单孢菌形 成巴龙胺的突变 株 Par34 <sup>[70]</sup>	艮他霉素 C <sub>1a</sub>	艮他霉素 C <sub>2b</sub>
	艮他霉素 JI-20A	艮他霉素 C <sub>1a</sub> 和 C <sub>2b</sub>
	艮他霉素 JI-20B	艮他霉素 C <sub>2</sub> 和 C <sub>1</sub>
	抗菌素 G-418	艮他霉素 C <sub>2</sub> 和 C <sub>1</sub>
伊尼奥小单孢菌的 2-脱氧链霉胺特需 型菌株 1550P <sup>[71]</sup>	艮他霉素 A 或 x <sub>2</sub>	艮他霉素 C <sub>1a</sub> , C <sub>2</sub> 和 C <sub>1</sub>
	巴龙胺或新霉胺	紫苏霉素
伊尼奥小单孢菌的 2-脱氧链霉胺特需 型菌株 1550P <sup>[71]</sup>	艮他霉素 A <sub>2</sub> 或 A <sub>1</sub> 或 x <sub>1</sub> , 或 JI-20A	紫苏霉素

Testa<sup>[50]</sup> 利用突变生物合成技术获得了两种新抗菌素: 突变霉素 1 和突变霉素 2 (表 4, 图 3)。这两种抗菌素的抗菌谱和紫苏霉素的相似, 抗菌活力相等或稍低。值得注意的是, 突变

表 4 艮他霉素族抗菌素的突变生物合成

特需型菌株	发酵过程中加入的前体物	产生的抗菌素
伊尼奥小单孢菌 155P <sup>[50]</sup>	不加	不产生
	2-脱氧链霉胺 链霉胺 2,5-双脱氧链霉胺	紫苏霉素 突变霉素 1 突变霉素 2
绛红小单孢菌 V1b 或 V1b- 3P <sup>[71]</sup>	不加	不产生
	2-脱氧链霉胺 链霉胺	艮他霉素 C <sub>1</sub> , C <sub>2</sub> , C <sub>1a</sub> 2-羟基艮他霉素 C <sub>1</sub> 和 C <sub>2</sub>
	2,5-双脱氧链霉胺	5-脱氧艮他霉素 C <sub>1</sub> , C <sub>1a</sub> 和 C <sub>2</sub> , 艮他霉素*
	4,6-肟基-1,3-环己 二醇	5-脱氧艮他霉素 C <sub>1</sub> , C <sub>1a</sub> , C <sub>2</sub>
绛红小单孢菌 V1b <sup>[73]</sup>	1,3-二-苯叉-2,5双 脱氧链霉胺	5-脱氧艮他霉素 C <sub>1</sub> , C <sub>1a</sub> , C <sub>2</sub>
	2-差向链霉胺	2-羟基艮他霉素(分泌 量比加入的链霉胺少)
	不加	不产生
	2-脱氧链霉胺	艮他霉素 C <sub>1</sub> , C <sub>1a</sub> , C <sub>2</sub>
	2,4/3,5-四羟基环己 酮	艮他霉素 C <sub>1</sub> , C <sub>1a</sub> , C <sub>2</sub>
	链霉胺	2-羟基艮他霉素 C <sub>1</sub> 和 C <sub>2</sub>
绛红小单孢菌 V1b <sup>[73]</sup>	2,4,6/3,5-五羟基环 己酮	同上
	2,4,6/3,5-五羟基环 己酮乙酸盐	同上
	青蟹肌糖胺	同上

\* 仅绛红小单孢菌 V1b-3P 产生此抗菌素。



	R	R'
紫苏霉素	OH	H
突变霉素 1	OH	OH
突变霉素 2	H	H

图 3 突变霉素的结构式

霉素 1 对带 R 因子而使艮他霉素, 托普霉素和紫苏霉素腺苷化失活的大肠杆菌和克氏肺炎杆菌有较强的抗菌作用, 但对使艮他霉素乙酰化而失活的绿脓杆菌无效。突变霉素 2 则相反, 对于使艮他霉素、紫苏霉素乙酰化而具抗药性的绿脓杆菌有较强的作用, 对含有腺苷化酶编码的 R 因子的菌株就没有作用。突变霉素 2 的结构, 首次证明改变 2-脱氧链霉胺 5 位碳原子上的基团, 可获得新抗菌素。

Rosi<sup>[72]</sup> 等用诱变剂处理绛红小单孢菌, 从所试验的 45,000 个菌株中得到一株特需 2-脱氧链霉胺的特需型菌株 V1b, 并通过“增强技术”获得另一变异株 V1b-3P。在其发酵过程中加入链霉胺, 即可产生新抗菌素 2-羟基艮他霉素 C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub> 和极微量 C<sub>1a</sub> 的复合物。这种复合物抗菌谱广, 抗菌活性虽比艮他霉素低, 但对产生 2-OH 腺苷化酶的艮他霉素抗药菌有作用, 对小鼠的急性毒性也只有艮他霉素的一半。如在发酵过程中加入 2,5-双脱氧链霉胺, 即产生 5-脱氧艮他霉素 C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub> 和 C<sub>1a</sub>, 它们的抗菌谱和活性与艮他霉素相同, 并且对使艮他霉素乙酰化的抗药菌有很强作用。遗憾的是, 它对小鼠的急性毒性比艮他霉素约大 2.5 倍。他们还报道<sup>[73]</sup>, 特需型菌株还能利用加入的不含氮化合物——环己醇化合物产生艮他霉素和羟基艮他霉素。

总之, 利用突变生物合成和微生物转化, 对于改造艮他霉素族抗菌素有一定好处, 也有助

于弄清结构、活性和毒性三者之间的关系。在某种意义上说,是一条获得新抗菌素的新途径。这条途径也为艮他霉素产生菌的育种工作指出了新的研究方向。

在小单孢菌产生的抗菌素中,艮他霉素是如今治疗革兰氏染色阴性细菌感染疾病的重要药物。继艮他霉素之后,在小单孢菌中又找到了几种有可能临床应用的氨基糖苷类抗菌素。通过诱变方法得到抗菌素合成代谢途径受阻塞的突变菌株,又可把艮他霉素的次要组分转化为抗菌活力强的艮他霉素C复合物。有的菌株只有在加入了2-脱氧链霉素及其类似物之后才能合成有关抗菌素。所以,控制加入不同结构的2-脱氧链霉素类似物,可能得到结构新颖,符合需要的新抗菌素。显然,突变生物合成和微生物转化的途径,使小单孢菌作为筛选新抗菌素的来源得到了进一步扩大。

### 参 考 文 献

- [1] Luedemann, G. M.: *Adv. Appl. Microbiol.*, 11: 101—131, 1969.
- [2] Waksman, S. A., W. B. Geiger and E. Bugie: *J. Bact.*, 53:355—357, 1947.
- [3] Weinstein, M. J., G. M. Luedemann, E. M. Oden et al.: *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 1963, 1—7, 1964.
- [4] <抗菌素生物理化特性>编写组: <抗菌素生物理化特性>, 第二分册, 待出版。
- [5] 福建省微生物研究所、福州抗菌素厂、上海第一医学院药系: 微生物学报, 15:275—281, 1975。
- [6] <抗菌素生物理化特性>编写组: <抗菌素生物理化特性>, 第一分册, 人民出版社, 北京, 1976, 第156—157页。
- [7] 同上, 第289—290页。
- [8] Sveshnikova, M., T. Maximova and E. Kudrina: *The Actinomycetales* (The Jena Intern. Sym., on Taxonomy, 1968), Veb Gustav Verlag Fischer Jena, 1970, pp. 181—197.
- [9] Luedemann, G. M. & B. C. Brodsky: *Antimicrob. Ag. Chemother.*—1963, 116—124, 1964.
- [10]\* Buchanan, R. E. and N. E. Gibbons: *Bergey's Manual of Determinative Bacteriology* 8th ed., The Williams & Wilkins Company, Baltimore, 1974, pp. 847—855.
- [11] 铃木一郎: 千葉医学会志, 30:551, 1955。
- [12] Гаузае, Г. Ф. и др.: *Антибиотики*, 15:483—486, 1970。
- [13] Hatano, K., E. Higashide & M. Shibata: *J. Antibiot.*, 29:1163—1170, 1976.
- [14] Weinstein, M. J., G. M. Luedemann, G. H. Wagman et al.: US Patent, 3 454 696, 1969.
- [15] Luedemann, G. M. & B. Brodsky: *Antimicrob. Ag. Chemother.*—1964, 47—52, 1965.
- [16] Ganguly, A. K., O. Z. Sarre, D. Greeves et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 97: 1982—1985, 1975.
- [17] Weinstein, M. J., G. M. Luedemann, E. M. Oden et al.: *Antimicrob. Ag. Chemother.*—1967, 435—441, 1968.
- [18] Ganguly, A. K., Y. T. Liu, O. Z. Sarre et al.: *J. Antibiot.*, 30:625—627, 1977.
- [19] Scherico Ltd.: Brit. Patent, 1 229 835, 1971.
- [20] Kawamoto, I., R. Okachi, H. Kato et al.: *J. Antibiot.*, 27:493—501, 1974.
- [21] 上海医药工业研究院新抗菌素研究室: 微生物学报, 15:114—118, 1975。
- [22] Гаузае, Г. Ф. и др.: *Антибиотики*, 15:99—102, 1970.
- [23] 上海第四制药厂: 医药工业, 5:4—7, 1971。
- [24] 阎逊初、邓宇秀: 微生物学报, 16:110—115, 1976。
- [25] Furumai, T., I. Maezawa, N. Matsuzawa et al.: *J. Antibiot.*, 30:443—449, 450—454, 1977.
- [26] Wagman, G. H., J. A. Marquez, P. D. Watkins et al.: *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 9:465—469, 1976.
- [27] Nara, T., I. Kawamoto, R. Okachi et al.: *J. Antibiot.*, 28:21—28, 1975.
- [28] Wagman, G. H., R. T. Testa, J. A. Marquez et al.: *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 6:144—149, 1974.
- [29] Weinstein, M. J., J. A. Marquez, R. T. Testa et al.: *J. Antibiot.*, 23:551—554, 1970.
- [30] Weinstein, M. J., G. H. Wagman, J. A. Marquez: Ger. Offen., 2 102 718, 1971.
- [31] 福建省微生物研究所: 微生物学报, 15:271—274, 1975。
- [32] Wagman, G. H., J. A. Marquez, P. D. Watkins et al.: *J. Antibiot.*, 26:732—736, 1973.
- [33] Nara, T., S. Takasawa, B. Okachi et al.: Ger. Offen., 2 418 349, 1974.
- [34] Nara, T., M. Yamamoto, I. Kawamoto et al.: *J. Antibiot.*, 30:533—540, 1977.
- [35] Weinstein, M. J., G. H. Wagman, R. Testa et al.: Ger. Offen. 2 239 964, 1973.
- [36] Luedemann, G. M.: *Intern. J. Syst. Bact.*, 21: 240—247, 1971.
- [37] Ganvhev, K. L.: *Farmatsiya* (Sofia), 23(2): 8—11, 1973.
- [38] Gado, I., J. Berdy, I. Koczka et al.: *Hung. Teljes*, 10, 972, 1975.
- [39] Weinstein, M. J., G. H. Wagman, J. A. Marquez: Ger. Offen., 2 418 349, 1944.
- [40] Celmer, W. D., F. C. Sciavolino, J. B. Routien et al.: Ger. Offen., 2 500 898, 1974.
- [41] Weinstein, M. J., G. H. Wagman, M. G. Patel et al.: US Patent, 3 901 764, 1975.
- [42] Marquez, J. A., A. Kershner, I. Truemees et al.: 172nd ACS National Meeting, MICR. 55, San Francisco Aug. 29—Sep. 3, 1976.

- [43] Valyi-Nagy, T. et al.: *Acta. Biol. Acad. Sci. Hung.*, **20**: 127—140, 1969.
- [44] Keller-Kehierlein, W.: *Fortschritt der Chemie Organischer Naturstoffe*, **30**: 313, 1973.
- [45] Weinstein, M. J. et al.: S. African Patent, 6803 348, 1969.
- [46] Celmer, W. D., W. P. Cullen, C. E. Moppett et al.: US Patent, 3 991 183, 1976.
- [47] Okuda, A., S. Awadaguchi: 特字公报, 昭 51—33 195, 1976.
- [48] Celmer, W. D., W. P. Cullen, C. E. Moppett et al.: US Patent 4 032 631, 1977.
- [49] Shomura, T., K. Ooba, H. Watanabe et al.: 公开特字公报, 昭 52—15896, 1977
- [50] Testa, R. T., G. H. Wagman, P. J. L. Daniels et al.: *J. Antibiot.*, **27**: 917—921, 1974.
- [51] Weinstein, M. J., G. H. Wagman, J. A. Marquez et al.: *J. Antibiot.*, **22**: 253—258, 259—264, 1969.
- [52] Marquez, J. A., G. H. Wagman, R. T. Testa et al.: *J. Antibiot.*, **29**: 484—487, 1976.
- [53] Ilavsky, J., A. P. Bayan, W. Charney et al.: US Patent, 4 009 269, 1977.
- [54] Wagman, G. H., J. A. Waitz, J. M. A. Murawski et al.: *J. Antibiot.*, **25**: 641—646, 1972.
- [55] Kishi, T., S. Harada, H. Yamana et al.: *J. Antibiot.*, **29**: 1171—1181, 1976.
- [56] Fisher, W. P., J. Charney & W. S. Bolhofer: *Antibiot. & Chemother.*, **1**: 571, 1951.
- [57] Mizuno, K., N. Muto, S. Kamata et al.: 公开特字公报, 昭 49—116 297, 1974.
- [58] Taira, T. S. Fujii: *J. Antibiot.* **5**: 185—187, 1951.
- [59] Weinstein, M. J., G. H. Wagman, E. M. Oden et al.: *J. Bacteriol.*, **94**: 789—790, 1967.
- [60] Marquez, J. A., G. H. Wagman and D. J. Cooper: US Patent, 3 651 042, 1972.
- [61] Price, K. E., J. C. Godfrey and H. Kawaguchi: *Adv. Appl. Microbiol.*, **18**: 191—307, 1974.
- [62] Davies, D. H., D. Greves, A. K. Mallams et al.: *J. Chem. Soc.*, Perkin Transaction I, 814—818, 1975.
- [63] Kugelman, M., R. S. Jaret and S. Mittelman: *J. Antibiot.*, **31**: 643—645, 1978.
- [64] Weinstein, M. J., G. H. Wagman, J. A. Marquez et al.: *Antimicrob. Ag. Chemther.* **7**: 246—289, 1975.
- [65] Waitz, J. A., F. Sabatelli, F. Menzel et al.: *Antimicrob. Ag. Chemther.*, **6**: 579—581, 1974.
- [66] 原卓司、小山薫、宮崎英治ら: *J. Antibiot.*, (Japan), **30**: 386—407, 408—422, 423—431, 432—449, 1975.
- [67] Waitz, J. A., E. L. Moss Jr., E. M. Oden et al.: *J. Antibiot.*, **23**: 559—569, 1970.
- [68] Berdy, J., J. K. Pauncz, Zs. M. Vajna et al.: *J. Antibiot.*, **30** 945—954, 1977.
- [69] Lee, B. K., J. V. Bailey, R. G. Condon et al.: *Antimicrob. Ag. Chemother.*, **12**: 335—338, 1977.
- [70] Testa, R. T. & B. C. Tilley: *J. Antibiot.*, **29**: 140—146, 1976.
- [71] Testa, R. T. & B. C. Tilley: *ibid*, **28**: 573—579, 1975.
- [72] Rosi, D., W. A. Goss & S. J. Daum: *ibid*, **30**: 88—97, 1977.
- [73] Daum, S. J., D. Rosi & W. A. Goss: *ibid*, **30**: 98—1977.