



微生物制药研究新进展

罗 明 典

一 微生物生产维生素类药物

维生素是六大生命要素之一,为整个生命活动所必需。 β -胡萝卜素是强力抗氧化剂,有抑制癌细胞增殖和提高机体免疫力等作用。它还是 VA 的前体,食用有益于视力保健,有抗“三 C”保健功能之称,即所谓抗癌、抗心血管疾病和抗白内障。VC 和 VE 均系抗氧化剂,前者可阻止、破坏自由基形成,还具有激活免疫系统细胞的活力,刺激机体产生干扰素以抵御外来侵染因子。至于 VE 可产生抗体,增强机体免疫力;对 β -胡萝卜素功能具保护作用,使之免遭破坏。常服用 VE 有益于抗衰老和防治前列腺癌及痴呆症等。上述这“三素”均有协同作用,结合使用对人体防病、抗病的保健作用比单一使用会发挥更大的效能。这“三素”都有可能通过某些微生物进行生产。某些微生物能发酵生产 β -胡萝卜素,如真菌中有三孢布拉霉生产该“素”为 1.4g/L,国外已达到 3g~3.5g/L;粘红酵母、布拉克须霉也具生产 β -胡萝卜素能力,有一定开发前景。除真菌外,也发现某些细菌如瑞士乳杆菌、球形红杆菌具发酵生产类胡萝卜素的能力,为其大规模生产成为可能。微生物发酵生产 VC 早已取得重要突破,利用所谓“大小菌落”菌株混合培养生产 VC 的运行机制已经成熟,进入产业化。为了提高 VC 产率,细胞固定化技术得到应用,如将氧化葡萄糖杆菌与一种蜡状芽孢杆菌混合菌共固定化发酵生产,大大提高 VC 的收率,最高达到 80% 以上,比传统 VC 生产工艺周期缩短了三分之一,大大提高产率。

日本东京大学等单位研究人员发现一种纤细裸藻(*Euglena gracilis*)能同时可生产这“三素”,藻体生物量产量可达每升培养液的 20g,从中提取 VC、VE 量为 60mg/L, β -胡萝卜素为 40mg/L;生产效率比原有培养方法高出 1 倍以上,其生产能力优于绿藻。此种裸藻不仅能合成“三素”,而且能有效合成多价不饱和脂肪酸,如 DHA 和 EPA 等。

二 微生物生产多价不饱和脂肪酸

20 碳 5 烯酸(EPA)和 22 碳 6 烯酸(DHA)均系多价不饱和脂肪酸,多存在于海鱼中,特别是海洋冷水鱼中含量更丰富,此类多烯脂肪酸是人类很有价值的医药

保健产品,有“智能食品”之称。国外对其开发十分活跃,不仅源于海鱼,而且通过某些微生物进行生产。日本研究人员在冷海水域中找到一种海藻叫微细小球藻(*Ehlorella minutissima*)含油量较高,其中 EPA 含量高达 99%。另一种海洋微细藻如等鞭藻(*Isochrysis galbana*)的 DHA 含量为 5.4mg/g 干藻体,比其它海洋微细藻的含量高得多。台湾省研究人员也获得类似结果,DHA 产量为 6.95mg/L(陈俊兴等,1997)。若将其培养细胞进行低温和暗处理,藻体内 DHA 的含量可增加 1 倍。除海洋微细藻之外,也有发现海洋中有一种繁殖力很强的网粘菌(*Labyrinthulaler*)SR21,其干菌体生物量含脂质 70%,其中 DHA 含量 30%~40%,可通过发酵途径进行生产,每升培养液可收获 DHA 4.5g,该菌 DHA 含量与海产金枪鱼或鲑鱼眼窝脂肪中 DHA 含量相近。而美国的一种标准菌株 ATCC 34304 生产 DHA 能力只有 0.6g/L,比网粘菌的 DHA 产量低得多。因此,所有这些高产 EPA 和 DHA 微生物的发现为其大量生产开辟新途径。

三 微生物生产抗癌药物

(1)加拿大研究人员发现线虫体内的细菌能产生一些新的化合物,一种制成抗细菌、抗真菌制剂,显示其有效地抗菌素功能;另一种化合物具有抗癌作用,它能破坏人体肺癌、乳腺癌、前列腺癌、结肠癌的癌细胞,而不影响正常健康细胞。这样完全有可能从这类微生物化合物中研制有效抗癌药物找到一条新途径。(2)在真菌中亦发现某些抗癌化学物质。在美国,曾报道从紫杉树皮中获得一种叫安德氏紫杉霉(*Taxomyces andreanae*)的真菌,具有产紫杉醇的能力;我国北京大学研究人员也获得类似的研究结果。该化合物是一种强力抗乳腺癌、子宫癌、卵巢癌的药物,尽管该菌发酵生产的效率很低,但经菌种改造、完善生产工艺、创造最适的生态因素,为紫杉醇的发酵生产,并提高其产率展现良好前景。美国华盛顿大学研究人员运用现代生物技术将紫杉醇合成酶基因转入紫杉醇产生菌中有可能建构高产紫杉醇的“工程菌”,预计此“工程紫杉醇”的产量比天然真菌生产的提高几千倍。最近澳大利亚

研究人员从红松类松树皮中发现一种丝状菌体的微生物,称之为“树木菌”,产生的化合物对乳腺癌和卵巢癌有特效。

四 微生物生产医用酶制剂

目前,美国每年有 15 万人死于中风,在我国,每年死于冠心病者约 60 万人,死于脑梗塞、脑溢血者约 120 万人,约有 80% 的病例是由于阻止血液流向大脑的血凝块引起而导致突发性死亡的恶果。这些年来,除链激酶、链道酶或两酶混合称“双链酶”、尿激酶、葡糖激酶、金葡激酶、组织型纤溶酶激活剂等之外,蚓激酶也得到开发,它们都是溶血栓的有效药物,进入临床实用。有报道指出,蚓激酶还优于链激酶、尿激酶。然而,应该看

到,微生物生产的溶栓酶仍显示其优越性和特点:只要有优质的种子、生产工艺条件成熟以及其产品的有效性或高效性,即可实现规模生产。最近,天津轻工业学院研究人员正在开展新的溶血栓酶的研究,从我国十酒药中分离到一种根霉,能产生溶血栓的物质,暂定名为血栓溶解酶,其特点,对血栓溶解活力高,而对血细胞无分解作用,显示该酶的专一性;该产品低毒、价廉,有一定的开发价值。此外,日本研究人员从印尼 tempeth 食品和日本 Natto 食品中分离到两种溶血栓酶即天酯激酶(tempethkinase)和纳豆激酶(nattokinase),能在血液中停留 10h,显示其对血纤蛋白的强烈分解活性,且无任何副作用。