

放线菌产生的生物活性物质*

姜 怡^{1,2} 唐蜀昆¹ 张玉琴¹ 娄 恺³ 徐丽华^{1* *}

(微生物药物国家工程研究中心云南省微生物研究所 云南大学 昆明 650091)¹

(Leibniz-Institut für Meereswissenschaften an der Universität Kiel, Düsternbrooker Weg 20, D-24105 Kiel, Germany)²

(新疆农业科学院微生物研究所特殊环境微生物资源重点实验室 乌鲁木齐 830000)³

摘要: 简要评述放线菌及其它微生物产生的生物活性物质的种类, 结构多样性, 在临床和农业上的应用, 开发潜力, 研究简史和进展。同时对放线菌活性物质开发中值得重视的几个问题提出了建议。

关键词: 放线菌, 活性物质

中图分类号: Q93 **文献标识码:** A **文章编号:** 0253-2654 (2007) 01-0188-03

本文涉及的“生物活性物质”系指微生物产生的对生物具有生理活性的次生代谢产物, 它们的分子量一般小于 3,000D, 如抗生素, 抗肿瘤物质、酶抑制剂等等。

1 微生物活性物质研究的简要回顾

1928 年 Fleming 发现青霉素, 1945 年 Waksman 发现链霉素, 相继获得诺贝尔奖, 从而推动了抗生素研究在全世界的兴起。1950 和 1960 年代是抗生素研发的黄金期。这段时期, 从放线菌发现了大量抗生素 (如四环素、氨基糖甙类、大环内脂类等), 并投入生产, 医治了大量临床传染病。同时开始发现一些抗肿瘤、抗病毒和其它非抗生素物质, 如各种酶抑制剂。这些活性物质有 70% ~ 80% 是放线菌产生的, 显示了放线菌作为药物产生者的巨大价值。

上世纪 40 年代, 仅仅 10 ~ 20 种活性物质被发现。50 年代, 就有 300 ~ 400 种被发现。到 60 年代就发现了 800 ~ 1,000 种抗生素。而到 70 年代就达到 2,500 之多。自那以后, 发现新生物活性物质的速度每 10 年增加两倍。80 年代 5,000 种, 90 年代 10,000 种, 到 2002 年达到了 22,500 多种。

2 各类微生物产生的生物活性物质

表 1 是各类微生物产生的生物活性物质的统计。各国从微生物发现的抗生素约 16,500 种, 非抗生素活性物质约 6,000 种。细菌产生的抗生素约 2,170 种, 占 18%; 非抗生素活性物质 900 种, 占 15%。放线菌产生的抗生素 8,700 种, 占 53%; 其中链霉菌属就产生 8,366 种, 占全部抗生素的 51%, 是任何一属微生物无法相比的; 非抗生素活性物质 1,400 种, 占 23%。真菌产生的抗生素 4,900 种, 占 30%; 主要是青霉属和曲霉属, 它们产生的抗生素约有 1,000 种; 非抗生素活性物质 3,700 种, 占 62%。

放线菌产生的生物活性物质, 以链霉菌属最多, 达 8,366 种。小单孢菌科产生 1,059 种, 其中小单孢菌属产生 740 种, 游动放线菌属产生 257 种。假诺卡氏菌科产生 367 种, 其中糖多孢菌属产生 131 种, 拟无支菌酸菌属产生 120 种。诺卡氏菌科产生 370 种, 其中诺卡氏菌属产生 357 种。拟诺卡氏菌属产生 41 种。链孢囊菌科产生 192 种, 其中链孢囊菌属产生 79 种。高温单孢菌科产生 375 种, 其中马杜拉放线菌属就产生 345 种。其它放线菌产生 180 种, 其中分支杆菌产生 57 种 (表 2)。

* 国家 973 项目 (No. 2004CB719601)

国家自然科学基金项目 (No. 30270004、30560001)

** 通讯作者 Tel: 0871-5035263, Fax: 0871-5173878, E-mail: lihxu@ynu.edu.cn

收稿日期: 2006-06-13, 修回日期: 2006-08-30

特别值得指出的是,从微生物发现的 22,500 多种生物活性物质,仅有 140~170 种得到应用,不到 1%,可见研发难度之大,工作之艰巨。其中,细菌产生的 2,900 种生物活性物质中,只有 10~12 种在临床和农业上得到应用,占应用总数的 8%~10%。真菌产生的 8,600 种活性物质,也只有 30~35 种被应用,占 13%~15%。而放线菌产生的 10,100 种活性物质,多达 100~120 种得到应用,占应用品种总数的比例高达 70%~75%。所以,我们说放线菌仍然是开发微生物药物潜力最大的微生物资源。

表 1 微生物产生的生物活性物质 [Bérdy 2005]^[1]

来源	抗生素	非抗生素活性物质	总数
细菌	2900 (18 %)	900 (15 %)	3800
真细菌	2170	580	2750
芽孢杆菌属	795	65	860
假单胞菌属	610	185	795
粘细菌	400	10	410
蓝细菌	300	340	640
放线菌	8700 (53 %)	1400 (23 %)	10100
链霉菌属	8366 (51 %)	1080	9446
稀有放线菌	334	320	654
真菌	4900 (30 %)	3700 (62 %)	8600
小型真菌	3770	2680	6450
青霉菌属/曲霉菌属	1000	950	1950
担子菌	1050	950	2000
酵母	105	35	140
蘑菇	30	30	60
总数	16500	6000	22500

3 放线菌次生代谢产物的结构多样性

放线菌产生的次生代谢产物具有丰富的结构多样性。放线菌产生的大环内脂、多烯、氨基糖、

蕙环类抗生素每类都有至少 400~500 种不同的化合物。放线菌产生的聚醚类抗生素约 250 种,新生霉素糖苷类、链丝菌素类、放线菌素类、类棘霉素肽类各有 80~120 种,elfamycin 类、戊二酰亚胺类、orthosomycin 类各有 50~60 种。大约 120 种已知的糖肽类抗生素几乎都是由稀有放线菌产生的。从放线菌发现的 18~60 元大环聚内脂的衍生物就达 1,000 种之多。安沙内脂衍生物有 150 个、苯并醌类的衍生物有 200 个、硫链丝菌噻唑基肽类 (thiostrepton thiazolyl peptides) 有 140 个、多环内脂 40 个、benzodiazepine 60 个、四环素类 40 个,都是放线菌产生的。

4 几个值得重视的问题

(1) 已经有两万多多种微生物次生代谢活性物质被发现的今天,要再发现新的化合物是越来越困难了。而发现新化合物是药物开发的基本前提。从理论上讲,新物种应该有新基因,从而合成新的产物。因此发现新菌种又是发现新化合物的必要前提之一。从各国分子生物学研究的结果看,目前所描述过的细菌约有 6,000 种 (保存的约 3,500 种),经检测自然界可能有 50 万种,推测可能有 150 万种。已描述的真菌约 8,000 种 (保存约 70,000 种),检测到 150 万种,推测有几百万种。描述的放线菌约 4,000 种 (保存 3,000 种),检测有 35,000 种,推测有 5~8 万种,也就是说,至少有 90% 的未知放线菌等待开发。现在的问题是,不患无新菌,只患拿不到。因此,不断设计,改进分离方法是值得研究的重要问题之一。

表 2 各类放线菌产生的生物活性物质

科属	数量	科属	数量	科属	数量
链霉菌科		拟诺卡氏菌科		<i>Proactinomyces</i>	14
<i>Streptomyces</i>	8366	<i>Nocardioopsis</i>	41	其他	
束丝放线菌科		诺卡氏菌科		<i>Micropolyspora</i>	13
<i>Sacharothrix</i>	68	<i>Noecardia</i>	357	<i>Amycolata</i>	12
<i>Actinosynnema</i>	51	<i>Rhodococcus</i>	13	<i>Frankia</i>	7
小单孢菌科		链孢囊菌科		<i>Westerdykella</i>	6
<i>Micromonospora</i>	740	<i>Streptosporangium</i>	79	<i>Kitasatoa</i>	5
<i>Actinoplanes</i>	257	<i>Microbispora</i>	54	<i>Synnemomyces</i>	4
<i>Dactylosporangium</i>	58	<i>Microtetraspora</i>	26	<i>Sebekia</i>	3

续表 2

<i>Catenuloplanes</i>	3	<i>Nonomuria</i>	21	<i>Elaksomyces</i>	3
<i>Casellatospora</i>	1	<i>Planohispora</i>	10	<i>Excellorspora</i>	3
假诺卡氏菌科		<i>Planomonospora</i>	2	<i>Waksmania</i>	3
<i>Saccharopolyspora</i>	131	高温单孢菌科		<i>Faenia</i>	3
<i>Amycolatopsis</i>	120	<i>Actinomadura</i>	345	<i>Alkalomyces</i>	1
<i>Streptocollotrichus</i>	48	<i>Thermomonospora</i>	19	<i>Thermoactinomyces</i>	1
<i>Kibdellosporangium</i>	34	<i>Spirillospora</i>	11	<i>Thermoactinopolyspora</i>	1
<i>Pseudonocardia</i>	27	放线细菌 (Actinobacteria)		<i>Streptoplanospora</i>	1
<i>Kutzneria</i>	4	<i>Mycobacterium</i>	57	<i>Salinospora</i>	1
<i>Saccharomonospora</i>	2	<i>Arthrobacter</i>	25		
<i>Actinopolyspora</i>	1	<i>Brevibacterium</i>	17		

(2) 过去对陆地放线菌的研究和开发相对较多。今后应将力量转移到极端环境^[2]、海洋^[3]和植物内生放线菌^[4]的研究和开发,那里必定存在大量未知放线菌。

(3) 本来从微生物分离至到鉴别出化合物的流程就很长,耗时费力好不容易鉴定的化合物,到最后才知道是已知的,致使前功尽弃。这种情形屡屡出现。微生物药物开发另一个最大的问题是尽早排除已知化合物。除了研究人员的潜心钻研以外,现代分离、纯化、结构解析技术的集成,数据库的建立和不断更新,完整化学分析体系的建立十分必要。多年来,我国在国际公认的微生物活性物质专业杂志 *J. Antibiotics* 上发表的论文很

少,近些年似乎更少,其根本原因是化学研究队伍日趋萎缩,发现的新活性物质太少所致。这应该引起有关部门和研究开发人员的重视。否则何以开发拥有自主知识产权的创新药物?

参考文献

- [1] János B. *J Antibiot*, 2005, **58** (1): 1~26.
- [2] Xu L H, Li W J, Cui X L. *et al. J Yunnan Univ*, 2003, **25**: 283~292.
- [3] Bull A T, Goodfellow M. *Antonie van Leeuwenhoek*, 2005, **87**: 1~79.
- [4] Thongchai T, Peberdy J F, Lumyong S. *World J Microbiol Biotechnol*, 2003, **19**: 381~385.

• 论文写作要点 •

高等院校教学论文的撰写要点

“高等院校教学”是微生物学会主办的科技期刊中唯一的教学栏目,是本刊专门为高等院校教师开辟的教学交流、切磋、提高的园地,栏目特色非常突出。因此,要求作者撰写的内容必须有新意,绝不是泛泛地谈体会和叙述教学安排与过程。在内容选材上应该有鲜明的特点和针对性,做到主题明确、重点突出、层次分明、语言流畅。教师的教学思路应与时俱进,及时将国内外新的科技成果贯穿到教学始终,建立行之有效的教学模式,只有这样才能真正起到教与学的互动,提高高科技人才的培养水平和创新能力。同时,稿件的录用率也能得到提高。