

抗代谢抗菌素的研究

I. L-4-氧代赖氨酸产生菌——玫瑰绿褐链霉菌的分类鉴定

张鸿龙 梁淑芳 吴淑云 王富金 顾秀玉 桂金珠

(中国科学院上海药物研究所)

从我国土壤中分离到链霉菌 i-677', 具有产生 L-4-氧代赖氨酸的能力。i-677 菌株孢子丝直形、无螺旋, 孢子柱形或长圆形, 孢子外壁光滑。在合成培养基上, 气生菌丝体虾壳粉红; 基内菌丝体开始绿色以后转褐色; 有机培养基上形成浅褐色色素。根据链霉菌 i-677 的形态培养特征和生理生化特性与国内外资料上发表的已知种均有不同, 因此确定为新种, 命名为玫瑰绿褐链霉菌 (*Streptomyces roseoviridofuscus* n. sp.)。

从我国辽宁省大连市郊土壤中分离到链霉菌 i-677, 该菌产生的抗菌物质经理化性质研究及化学合成证实为 L-4-氧代赖氨酸 (L-4-oxalysine)¹⁾。

在试验 L-4-氧代赖氨酸的生物活性过程中, 发现它除对某些真菌有抗菌作用外, 对五种动物肿瘤有抑制作用以及对四氯化碳引起的小白鼠中毒性肝损伤有保护作用²⁾。经临床试验, 用于治疗 200 余例慢性肝炎患者获得了显著疗效³⁾。以上性质尚未见文献报道。

对链霉菌 i-677 进行分类学研究结果表明, 该菌属于粉红孢类群链霉菌的一个新种, 定名为玫瑰绿褐链霉菌 (*Streptomyces roseoviridofuscus* n. sp.)。本文报道菌种分类鉴定的研究结果。

一、形态特征

孢子丝直形, 波状。孢子柱形或长圆形。孢子外壁光滑 (图 1—3)。

二、培养特征

i-677 在高氏 1 号培养基上气生菌丝体虾壳粉红, 基内菌丝体开始绿色以后转褐色; 有机培养基上形成浅褐色色素。在各种培养基上培养特征见表 1。

表 1 链霉菌 i-677 的培养特征

培养基	培 养 特 征		
	气生菌丝体	基内菌丝体	可溶性色素
高氏 1 号	虾壳红至橙粉红	开始菠菜绿以后转褐色	无或微染
察氏蔗糖	海贝壳粉红	浅赭石黄至软皮黄	无
葡萄糖天门冬素	橙粉红	暗橄榄色	微染
克氏 1 号	淡肉色	褐色	无或微染
营养琼脂	生长差、无气丝	褐色	浅褐
酵母膏葡萄糖	淡橙红色	海豹褐	暗褐
苹果酸钙	无或微白色	浅黄褐	无
马铃薯块	淡鸽灰	暗黄色	黄棕色
葡萄糖营养肉汤	管底生长, 浅黄色		黄棕色

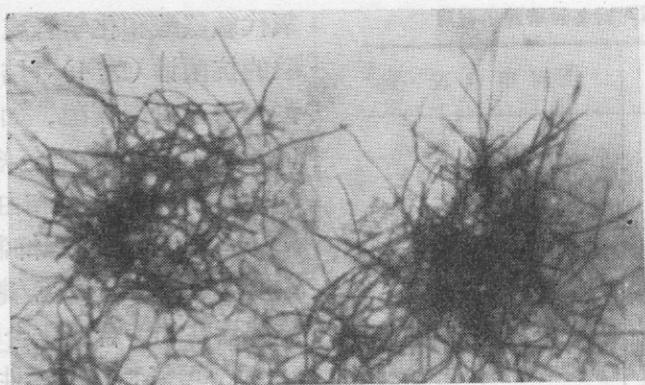
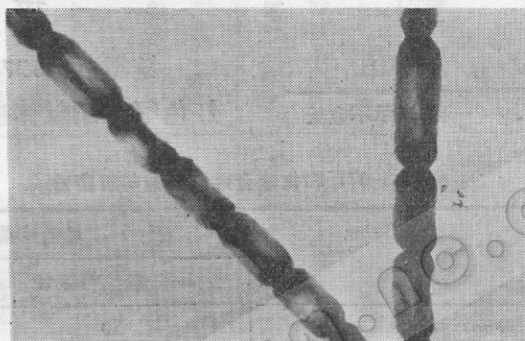
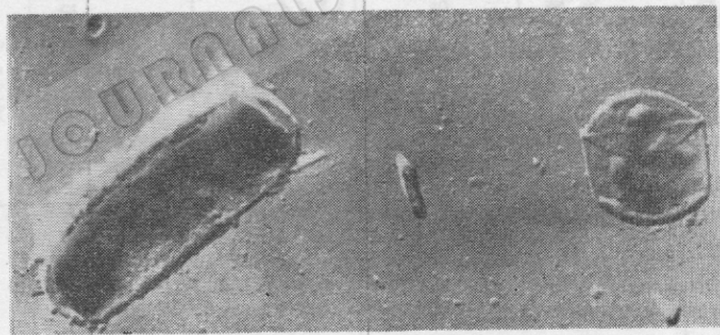
Ridgway, R.: Color Standards and Nomenclature, 1912.

本文于 1977 年 12 月 30 日收到。

注: 1)、2)、3) 均将于另文发表。

中国科学院微生物研究所阎逸初教授对菌种鉴定提供宝贵意见。

孢子电子显微镜照片承复旦大学和中国科学院生物物理研究所电镜组摄制。

图1 绿褐链霉菌孢子丝($\times 200$)图2 绿褐链霉菌孢子透射电镜($\times 10,000$)图3 绿褐链霉菌孢子扫描电镜($\times 20,000$)

三、生理生化特性

i-677 能水解淀粉、胨化牛乳、不液化明胶、不水解纤维素、不还原硝酸盐和不产生硫化氢(表 2)。碳源利用试验见表 3。能利用葡萄糖、L-阿拉伯糖、蔗糖和果糖。不利用鼠李糖、棉籽糖和甘露醇。

四、抗菌谱

L-4-氧代赖氨酸系赖氨酸类似物。在有机培养基上不易显示抗菌作用。我们采用合成培养基^[1], 液体稀释法比较了 L-4-

表 2 链霉菌 i-677 的生理特性

试 验	反 应
淀粉水介	+
硝酸盐还原	-
纤维素利用	-
明胶液化	-
牛乳凝固	-
牛乳胨化	+ (产生深棕色素)
酪氨酸酶	-
硫化氢	-

表3 链霉菌 i-677 对各种碳源的利用

碳源	利用情况
葡萄糖	+++
麦芽糖	+++
半乳糖	++
蔗糖	++
L-阿拉伯糖	++
D-果糖	++
甘油	+
糊精	+
鼠李糖	-
棉籽糖	-
甘露醇	-
对照	-

注: (+): 表示生长微弱, (-): 表示不生长

氧代赖氨酸和化学合成的 DL-4-氧代赖氨酸的抗菌谱(表4)。结果表明: 两种抗菌素均对酵母型真菌, 如付克柔氏假丝酵母 (*Candida parakrusei*)、短小克勒克氏酵母 (*Kloeckeria brevis*) 和白地霉 (*Geotrichum candidum*) 等有较强抑制作用。最低抑菌浓度为 1.6—6.3 微克/毫升。天然产物的抗菌活性约为合成化合物的两倍, 提示了 D-构型可能无抗菌活性。

讨 论

链霉菌 i-677 在合成培养基上形成粉红色气生菌丝体应归入粉红孢类群^[2]。根

表4 i-677 和化学合成抗菌素的抗菌谱

试 验 菌	最低抑菌浓度微克/毫升	
	L-4-氧代赖氨酸	DL-4-氧代赖氨酸
白假丝酵母 (<i>Candida albicans</i> 50)	50	>100
热带假丝酵母 (<i>Candida tropicalis</i>)	6.3	12.5
克柔氏假丝酵母 (<i>Candida krusei</i> 46)	100	>100
付克柔氏假丝酵母 (<i>Candida parakrusei</i>)	1.6	6.3
短小克勒克氏酵母 (<i>Kloeckeria brevis</i> Y-915)	6.3	12.5
啤酒酵母 (<i>Saccharomyces cerevisiae</i> 1259)	<0.8	1.6—3.1
清酒酵母 (<i>Saccharomyces sake</i>)	<0.8	1.6—3.1
圆酵母 (<i>Torula</i> sp.)	100	100
白地霉 (<i>Geotrichum candidum</i>)	6.3	12.5
产黄青霉 (<i>Penicillium chrysogenum</i>)	>100	>100
黑曲霉 (<i>Aspergillus niger</i>)	>100	>100
黄曲霉 (<i>Aspergillus flavus</i>)	>100	>100
烟曲霉 (<i>Aspergillus fumigatus</i>)	>100	>100
申克氏孢子丝菌 (<i>Sporotrichum schenckii</i>)	>100	>100
枯草杆菌 (<i>Bacillus subtilis</i> 6633)	>100	>100
大肠杆菌 (<i>Escherichia coli</i> 50)	>100	>100
藤黄八叠球菌 (<i>Sarcina lutea</i>)	6.3	12.5

注: 真菌培养 48 小时, 细菌 24 小时。菌丝型真菌采用琼脂稀释法。

据形态和培养特征, 该菌显然与文献报道的两种 L-4-氧代赖氨酸抗菌素产生菌, 教洒链霉菌 (*Streptomyces chartreusis*)^[3,4] 和红色产色链霉菌 (*Streptomyces erythrochromogenes*)^[5,6] 有明显区别, 见表 5。从表 5 还可看出: 1957 年 Gayze^[7] 所描述的玫瑰绿

链霉菌 (*Streptomyces roseoviridis*) 和 1965 年阎逊初等建立的玫瑰浅绿链霉菌与 i-677 比较接近。但 i-677 菌株最突出的特征是在高氏 1 号培养基上基内菌丝体颜色由绿色转为褐色, 明显不同于前者。生理生化特性也有差别, i-677 菌株不液化明胶、不

表 5 链霉菌 i-677 与有关已知菌种分类学特征比较

菌 名	类 群	孢子丝形态	培 养 特 征			拮抗性及其他特性
			高氏 1 号	葡萄糖天门冬素	察氏蔗糖	
酿酒链霉菌 <i>Streptomyces chartreusis</i>	青色	螺旋形	*气丝: 中央蓝绿边白 基丝: 无色 色素: 无	蓝灰有时白边 无色 黄(葡萄糖琼脂)	白, 中央蓝 无色 无或褐	产生 L-4-oxalysin 或 chartreusin
红色产色链霉菌 <i>Streptomyces erythrochromogenes</i>	灰红紫	直 形	*气丝: 粉褐 基丝: 无色至粉白 色素: 微粉	白至暗 无色至微粉 微红	白至暗 无色至微粉 微红(察氏甘油)	产生 L-4-oxalysin 或 sarkomycin
玫瑰绿链霉菌 <i>Streptomyces roseoviridis</i>	粉红孢	直 形	气丝: 玫瑰红 基丝: 绿黄或绿色 色素: 绿色	乳白至米粉 浅绿或浅绿黄 微染	米色至瓜瓣粉 笋皮棕或芸果棕 同上	抑制阳性细菌 明胶液化强, 淀粉不水解
玫瑰浅绿链霉菌 <i>Streptomyces roseovirens</i>	粉红孢	直 形	气丝: 米粉至藕荷 基丝: 浅黄有时微黄 色素: 微黄	米色 浅黄 微染	米色至藕荷 土黄 同上	抑制阳性细菌 明胶液化快, 淀粉水解弱
链霉菌 i-677	粉红孢	直 形	气丝: 虾壳红至橙粉 基丝: 红 色素: 绿色转褐色 或无	橙粉红 暗褐褐色 微	海贝壳粉红 浅赭石黄至铁皮黄 无	产生 L-4-oxalysin 抑制真菌及动物肿瘤 不液化明胶, 能水解淀粉

* 淀粉琼脂

产生硫化氢、能水解淀粉、利用半乳糖、阿拉伯糖及不利用棉籽糖等。此外, i-667菌株产生的抗菌素与 *Streptomyces roseoviridis* 和 *Streptomyces roseovirens* 所产生的抗菌物质^[8], 抗菌谱和纸层析性质与 L-4-氧化赖氨酸均有本质区别。因此我们认为链霉菌 i-677 是粉红孢类群的一个新种。根据基内菌丝体颜色由绿色转褐色的特征定名为玫瑰绿褐链霉菌 (*Streptomyces roseoviridofuscus* n. sp.)。

参 考 文 献

[1] Berdicersky, I. et al.: *Antimicro. Agent*

and *Chemother.*, 2(1), 1972.

- [2] 中国科学院微生物研究所放线菌组: 《链霉菌鉴定手册》, 科学出版社, 1975。
- [3] Stapley, E. et al.: *Antimicrob. Agent and Chemother.*, 401, 1957.
- [4] Calhoun, K. M. et al.: *Antibiotics and Chemotherapy*, 6: 294—298, 1956.
- [5] Waksman, S. A.: *The Actinomycetes*, Vol. 2, Williams and Wilkins, Baltimore, 1961.
- [6] Umezawa, K. M. et al.: *J. Antibiotics*, A6: 147—52, 1953.
- [7] Гаузе, Г. Ф. и др.: Вопросы Классификации Актиномицетов-Антагонистов, Медгиз, М., 1957.
- [8] 阎逸初, 邓宇秀: 全国第三次抗菌素学术会议论文集, 第一册, 217页, 1965。

STUDIES ON THE ANTIMETABOLIC ANTIBIOTICS

I. TAXONOMIC STUDY ON L-4-OXALYSINE PRODUCER— *STREPTOMYCES ROSEOVIRIDOFUSCUS* N. SP.

Zhang Hong-long Liang Su-fang Wu Shu-yun Wang Fu-jin
Gu Xiu-yu and Gui Jin-zhu

(Shanghai Institute of Materia Medica, Academia Sinica)

Streptomyces strain i-677 isolated from a soil sample collected in Dalian, China, produces an antimetabolic antibiotic, L-4-oxalysine. It shows inhibitory activities against five kinds of transplantable animal tumors. In addition, a significant effect in lowering the serum glutamic-pyruvate transaminase of chronic hepatitis patients has been noted.

Streptomyces strain i-677 forms straight sporophores with rose aerial mycelium. Spores are cylindrical to oval

with smooth surface. The substrate mycelium is green, turning to brown later on synthetic media. A brownish soluble pigment is produced.

According to its morphological, cultural and physiological characteristics, *Streptomyces* strain i-677 is different from other known species of *Streptomyces* hitherto described. Therefore, it is considered to be a new species and the name *Streptomyces roseoviridofuscus* n. sp. is proposed.