

# 浅析青霉素发酵工艺

王铁斌

(赤峰农牧学校, 内蒙古 赤峰 024500)

**摘要:**多年来青霉素因其独特的功效,而被广泛使用。青霉素是一种抗生素,属于纯种发酵,在科学技术不断发展的现在,青霉素进行发酵的相关工艺也在日渐提高。本文主要论述了青霉素的发酵的相关内容。

**关键词:**青霉素;发酵;工艺

中图分类号:R9

文献标识码:B

DOI: 10.19613/j.cnki.1671-3141.2018.20.066

本文引用格式:王铁斌.浅析青霉素发酵工艺[J].世界最新医学信息文摘,2018,18(20):103+106.

## 1 青霉素

**1.1 青霉素的概述。**青霉素 (penicillin) 是来自于产黄青霉菌所代谢产生的一种天然物质。在 1928 年,青霉素由英国的一位叫做弗莱明的科学家首次发现的,而在 1940 年,科学家们对天然产生的青霉素进行提纯后,并尝试用于临床治疗,这次试验取得了巨大成功,这也奠定了青霉素的大量使用的基础,同时广泛应用于临床治疗,从而挽救了不可计数的病人的生命。青霉素作为抗生素,具有毒性小且见效快的优点,其对常见的放线菌、G<sup>+</sup> 细菌、大部分的 G<sup>-</sup> 细菌和螺旋体等微生物也有明显的抑制作用,通常被认为是治疗细菌感染所引起的疾病的关键抗生素。在世界范围内,科学家们对青霉素的应用进行了大量的相关研究,因为其不仅毒性低、疗效好、性价比高,同时还能衍生出内酰胺类抗生素,在医药行业中具有不可估量的发展前景。当前,产黄青霉菌及其改良菌株仍然是产生青霉素的主要菌株来源。在青霉素生产应用这部分,主要是发酵和提取这两个关键步骤组成<sup>[1]</sup>。青霉素的化学结构较为简单,主要是由 6-氨基青霉烷酸(6-APA)母核和携带酰基的侧链这两个部分组成的。通过对侧链基因进行修饰、敲除等操作,可以获得类型各异的青霉素或者是头孢霉素。青霉素是  $\beta$ -内酰胺类药物的主要抗生素之一。

**1.2 青霉素产菌。**产黄青霉菌是青霉素的主要生产菌株,该菌的菌丝是有横隔的,将产黄青霉菌在固体培养基上进行培养时,会出现两种不同形态和功能的菌丝体,在固体琼脂内部生长的菌丝被称为营养菌丝,主要的功能是吸收培养基中的营养物质,供给菌体繁殖发育;而在琼脂表面产生的菌丝被称为气生菌丝,这类菌丝会具有呈现圆形或近圆形的分生孢子,在孢子梗上不断产生新的副枝,副枝又会长出梗基以及能够产生孢子链小梗。产黄青霉菌的菌落形态呈现隆起的圆形菌落,且在菌落边缘具有放射状的沟纹,且菌落形态在相同琼脂培养上基本是相同的,不会出现较大差异。而当培养基的成分以及培养的时间温度发生改变时,菌落的形态会随之发生一定的变化。在对产黄青霉菌进行液体培养时,菌丝体不断汲取培养肉汤中的营养物质,而氧气是通过持续的搅拌和通气获得的,在规模较大的发酵罐中,搅拌叶在搅拌过程中会剪切和切断菌丝,防止菌丝进行勾连缠绕,保证菌丝能够获得充足的养分进行生产代谢。

**1.3 青霉素的生物合成。**青霉素在生物合成过程中,容易受到糖分解代谢产物的影响,如遇制合成过程中的酰基转移酶。在发酵过程中,青霉菌能够迅速利用葡萄糖供给自身的生长繁殖,但在一定程度上抑制了青霉素的合成;青霉菌利用乳

糖的速率相对缓慢,但对青霉素的合成却是十分有利的。乳糖是一种常见的双糖,由一分子葡萄糖和一分子半乳糖构成,它并非青霉素的合成前体,这样一来,乳糖被水解为单糖的速度与产黄青霉菌合成青霉素的速率是基本匹配的,青霉素的合成不会受到高浓度的分解产物的抑制作用。所以,在培养青霉菌时,碳源多采用葡萄糖与乳糖混合,或是诸如植物油等的非糖碳源。在青霉素产生过程中,还会受到赖氨酸的阻遏作用,这是由赖氨酸对高柠檬酸合成酶的反馈调节造成的。在合成赖氨酸途径中,青霉素是由  $\alpha$ -氨基己二酸分枝上产生的,这种阻遏作用是初级代谢与次级代谢的共同影响。在生命体的代谢途径中,初级代谢和次级代谢具有相同的中间物质,两者一起组成分支代谢途径。有时这类分支途径中产生的某些酶,会在一定程度上对相关抗生素的合成产生影响<sup>[2]</sup>。

**1.4 青霉素作用机制。**青霉素是一种常见的抗菌素,它的作用机制主要是阻碍细菌合成细胞壁。具体来说,青霉素和菌体细胞壁中的丙氨酰二氨酸结构类似,其可以获得大量的转肽酶,从而抑制细菌形成粘肽,导致细菌细胞壁的不完整,使细胞壁丧失应有的功能,最后达到杀灭细菌的目的。同时,动物体内(包括人)的细胞是不具有细胞壁这一结构的,故对人体无害。但因个体差异,有人会对青霉素产生过敏反应,在使用前应进行敏感性测试。

## 2 青霉素发酵工艺

**2.1 种子的培养。**种子的培养是发酵过程中十分关键的步骤,主要作用是通过孢子的不断繁殖,从而得到充足的霉菌菌丝,优良种子移入发酵罐,能够快速适应新的培养环境,种子的制备一般是先进行摇瓶培养,随后在种子罐中进行逐级扩大培养。菌种质量与菌种本身的性质有关,在接种前有关设备和培养基都必须经过灭菌,种子液等无杂菌才可进行试验。在罐内培养过程中,需要搅拌和通入无菌的空气,同时控制发酵罐的温度和发酵罐的压力,并定时取样进行无菌试验,随时确保无菌的环境。

**2.2 培养基的成份。**培养基是给微生物生长繁殖提供营养物质的,培养基的成分对微生物的生长至关重要,主要有 C 源、N 源、无机盐、微量元素、生长因子等。不同的菌种 C 源有所不同,葡萄糖是最容易被利用的单糖,经常用作 C 源。对于青霉素而言,主要的 C 源就是葡萄糖,但是葡萄糖的含量需要有严格的控制,过少会造成营养不足,过多会增加耗氧量,降低产率。N 源分为无机 N 源和有机 N 源,青霉素的 N 源的有机 N 源主要为玉米蛋白粉等,无机 N 源为硫酸

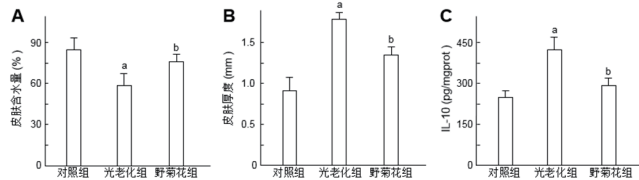
(下转第 106 页)

表 1 小鼠胸 / 脾脏指数比较结果 (mg/g)

组别	1	2	3	4	5	6	7	8	9	表平均组
对照组	2.46	2.35	2.43	1.85	2.84	2.29	2.43	2.16	1.74	2.28±0.33
对照组	3.83	3.16	3.25	2.59	4.14	3.84	4.11	3.62	3.64	3.58±0.50
光老化组	1.53	1.36	1.34	2.05	1.88	1.60	1.76	1.25	1.25	1.56±0.29
光老化组	3.31	3.12	2.57	2.85	2.34	2.52	2.23	1.99	2.51	2.60±0.42
野菊花组	1.79	2.61	1.61	2.86	1.44	1.60	2.23	2.08	1.87	2.01±0.48
野菊花组	4.11	3.39	3.36	3.25	3.54	3.56	3.05	3.38	3.14	3.42±0.31

注：a：与对照组比较， $P<0.05$ ；b：与光老化组比较， $P<0.05$ 。

图 2 小鼠背部皮肤含水量、厚度测定和 IL-10 表达



a：与对照组比较， $P<0.05$ ；b：与光老化组比较， $P<0.05$ 。

检验分析。结果如图 2C 所示，与光老化组相比，给予野菊花治疗后，野菊花保护组均可明显降低 IL-10 活性。

2.4 野菊花对小鼠脾脏指数和胸腺指数的影响。取各组皮肤组织测定小鼠脾脏和胸腺指数，计算平均值，并做各组间的 t 检验分析。光老化组的脾脏指数和胸腺指数较对照组明显降低，野菊花保护组的脾脏指数和胸腺指数明显高于光老化组，结果见表 1。

3 讨论

紫外线诱发皮肤产生光老化的过程中伴随慢性炎症的发生<sup>[5]</sup>。紫外线会激活相关通路诱导一系列炎症因子的表达，并最终引发皮肤组织炎症反应<sup>[6]</sup>。此外，紫外线诱导的抑制性 T 细胞通过释放免疫调节性细胞因子，特别是 IL-10，来介导抑制作用<sup>[7]</sup>。IL-10 是一种多功能负性调节因子，它可导致多种细胞因子的释放进而引起细胞凋亡。主要表现为抑制 Th1 细胞应答及合成如 IL-2、IFN- $\gamma$  等细胞因子；抑制单核巨噬细胞释放炎症介质，因此抑制 LPS 和 IFN- $\gamma$  导致的多种炎症因子分泌<sup>[8]</sup>。几种不同的调节性 T 细胞已被认为是参与在各种不同的紫外线介导的耐受性模型中<sup>[6]</sup>。很明显，抑制性 T 细胞驻留在紫外线照射小鼠的淋巴器官。脾和胸腺是两个在细胞和体液免疫系统中起着基础性作用的淋巴器官，因此，胸腺和脾脏指数可作为免疫系统的免疫指标。我们的实验结果显示，紫外线照射可使 KM 小鼠皮肤出现局部皮肤松弛、增厚、皮肤水分流失、色泽晦暗等光老化皮肤特征。皮肤组织中 IL-10 含量较对

照组明显减少。机体中的脾脏指数和胸腺指数明显降低。而与光老化组比较，野菊花保护组小鼠皮肤肉眼可观察到有明显改善的光泽和弹性。皮肤组织中 IL-10 含量与光老化组比较有明显增加。机体中的脾脏指数和胸腺指数也明显升高。这些实验结果均说明，野菊花对皮肤组织的光老化有保护作用，且可能与其炎症免疫调节作用有关。

随着现代人对防治皮肤老化的意识日益增强，更需要寻找安全有效的抗光老化活性药物。野菊花具有广泛的药理作用，且药源广泛，价格低廉，安全可靠。本实验已证实其具有潜在的抗光老化作用，对野菊花抗光老化机制的进一步研究将有利于其在皮肤疾病防治和延缓皮肤衰老的应用。

参考文献

[1] 赵炳南. 简明中医皮肤病学 [M]. 中国展望出版社, 1983.  
[2] 施天宁, 蒋祐芬. 普济消毒饮加减治疗多形性日光疹 54 例 [J]. 中国中西医结合杂志, 1998, 18(10): 631.  
[3] 陈传千, 沈艳平, 屈跃丹, 等. 野菊花提取物药理作用的研究进展 [J]. 吉林医药学院学报, 2010, 31(3): 175-178.  
[4] D. L. Bissett, R. Chatterjee, D. P. Hannon. Photoprotective effect of topical anti-inflammatory agents against ultraviolet radiation-induced chronic skin damage in the hairless mouse [J]. Photodermatol Photoimmunol Photomed, 1990, 7(4): 153-158.  
[5] 张云璧, 瞿幸, 屈双擎. 植物日光性皮炎中医证治浅谈 [J]. 北京中医, 2007, (03): 159-160.  
[6] 段炭桦. 清热除湿汤加减治疗急性湿热性皮肤病的体会 [J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2007, 1(6): 42.  
[7] Fisher GJ, Kang S, Varani J, et al. Mechanisms of photoaging and chronological skin aging. Arch Dermatol, 2002, 138(11): 1462-1470.  
[8] 毕志刚, 蒋艺, 李燕华. 紫外线及其辐射的尿酸对朗格汉斯细胞功能影响的研究 [J]. 中华皮肤科杂志, 2001, (01): 45-47.

(上接第 103 页)

铵和氨水。无机盐和微量元素主要是 N、K、P、Mg 等，虽然加入的量极少，但是其作用却是不可替代的<sup>[3]</sup>。

2.3 发酵代谢阶段划分。微生物代谢经历了初级代谢和次级代谢，次级代谢以初级代谢产物为前体。微生物代谢细分为四个时期适应期、对数生长期、产抗期、衰老期。适应期生长缓慢，对数期生产加速，呈对数生长；产抗期生长速度减缓，和死亡速度趋于一致；衰老期，几乎不生长，死亡速度远大于生长速度。

3 结论

青霉素发酵工艺，对青霉素生产企业至关重要，优良的发醇工艺不但能够提高效率，还能节约成本，增加效益。青霉素发醇工艺涉及的范围较广，影响因素较多，需要不断优化，不断提高。

参考文献

[1] 告野牟, 江一帆. 青霉素及抗生素的提取 [J]. 国外医药 (抗生素分册), 1989, 10(2): 86-87+92.  
[2] 王群, 千世雯, 付应艳, 等. 选育具青霉素抗性的青霉素高产菌株 [J]. 河北省科学院学报, 2006, 23(1): 74-76.  
[3] 秦洪波, 徐浙龙. 搅拌对青霉素发酵菌丝形态及生产率的影响 [J]. 黑龙江医药, 2002, 15(3): 195.