

# 兽用抗生素生产中的微生物育种方法

张善飞 李云飞 梁景乐\*

山东胜利生物工程有限公司, 山东济宁 272000

**摘要** 在兽用抗生素快速发展的过程中,微生物育种已经成为不可替代的一部分。微生物育种是人为地运用一定的手段或者遗传学原理对具有指定目的的菌种进行改造,去除掉不利因素,增加有利因素,最终达到预期目的的一种方法。本文简述了兽用抗生素生产菌育种的主要方法,如自然选育、诱变育种、基因工程育种等,希望能为兽用抗生素的发展提供参考与借鉴。

**关键词** 微生物;自然选育;诱变育种;基因工程;兽用抗生素

兽用抗生素生产中微生物育种在发酵工业中具有不可替代的地位。现代发酵工业发展如此迅猛的原因主要有 2 个,其中一个为发酵工艺的改进和发酵设备的更新,另一个就是微生物育种方法的技术进步。微生物育种为发酵工艺提供了人类各种各样的高产突变菌株,使抗生素、酶制剂、氨基酸、维生素、有机酸、核苷酸、激素、生物碱、不饱和脂肪酸以及其他生物活性物质等产品的产量成倍甚至成千倍地增长,使产品的质量得到大幅提高。微生物

育种方法主要包括自然选育、诱变育种、基因工程育种等。

## 1 微生物育种方法

### 1.1 自然选育

自然选育是最常规的一种育种方法,以自然突变为基础,筛选出优良性状的菌株。随着富集筛选技术的开发,常规的自然选育的效率也得到了提高。此种方法简单易行,能有效得到纯化菌种,

收稿日期:2020-04-20

基金项目:山东省泰山产业领军人才项目(LJNY201814)

\* 通讯作者

张善飞,男,1988 年生,硕士,工程师。



功能的影响[J].南京农业大学学报,2016,39(2):297-304.

[4] 安凯,孔惠萍,邢小勇,等.兔出血症病毒 GS/YZ 分离株 VP60 截段基因的原核表达及免疫效力评价 [J]. 农业生物技术学报, 2018,26(5):861-870.

[5] 熊梅,穆亚芳,刘家森,等.与兔出血症病毒 VP60 蛋白相互作用蛋白的初步鉴定[J].中国预防兽医学报,2007,32(6):479-481.

[6] 李传山,任力刚,李维英,等.兔出血症病毒 YL 株衣壳蛋白 VP60 基因在原核系统中的高效表达[J].西北农林科技大学学报(自然科学版),2007,35(11):24-28.

[7] 张帅,谭菲菲,王妍,等.兔出血症病毒 VP60 蛋白在杆状病毒表达系统中的表达优化[J/OL].中国动物传染病学报(网络首发), 2019. (2019-04-29).http://www.doc88.com/p-4069176733886.html.

[8] 原冬伟,刘家森,郭东春,等.兔出血症病毒 VP60 基因真核表达质粒的构建及初步评价 [J]. 中国兽医学报,2011,31(11): 1582-1586.

[9] 张夏兰.兔出血症病毒 VP60 蛋白真核表达及其免疫原性研究 [J].中国动物传染病学报,2012,20(4):28-31.

[10] 陈柳,云涛,刘光清,等.兔出血症病毒衣壳蛋白 VP60 在杆状病毒表达系统中的表达及细胞内定位[J]. 浙江农业学报,2010,22(2):135-139.

[11] 向华,宣华,王文成,等.兔出血症病毒 CD 株衣壳蛋白(VP60)基因的克隆、核酸及氨基酸序列比较分析 [J]. 中国兽医学报, 2004,24(4):323-325.

[12] 田浪,王红宁,李建文,等.一株无血凝性兔出血症病毒的分离鉴定及其衣壳蛋白 VP60 基因的克隆和序列分析[J].畜牧兽医学报,2006,37(10):1078-1083.

[13] 陈铭,程方俊,宋振辉,等.兔出血症病毒 RC 株 VP60 基因扩增与序列分析[J].四川畜牧兽医,2009(3):31-33.

【责任编辑:刘少雷】

防止菌种退化,进而达到提高产量的目的。但是此种方法自然突变的机率非常低,一般为  $10^{-6}$ ~ $10^{-10}$ /BP,且有的优良性状并不是一个基因决定的<sup>[1]</sup>,这就将突变成功的机率再次降低,所以自然选育周期长,工作量大,育种效率低。

## 1.2 诱变育种

诱变育种是目前使用最广泛,在实际应用中效果最好的育种方法之一。诱变育种是在选育的过程中,以诱变剂诱发微生物的基因突变,然后通过大量筛选得到不同于出发菌株的突变体,在这些突变体中选择正向突变的一种育种方法。常用的诱变方法有物理诱变、化学诱变和复合诱变。

常见的物理诱变剂包括紫外线、x 射线、 $\gamma$  射线、激光、低能离子、微波等。如紫外线对 DNA 能引起碱基的转换、交替或者缺失等。因为在微生物 DNA 和 RNA 的嘌呤或者嘧啶都有很强的紫外光吸收能力,并且它们最大的吸收峰在 260 nm,因此常规情况下,选择 260 nm 的紫外辐射是目前认为最有效的诱变条件<sup>[2]</sup>。如王俊等<sup>[3]</sup>使用微波辐射和紫外线照射使产抗生素角毛壳菌 CH21 抑菌圈直径增大 62%。

常见的化学诱变剂主要指部分抗生素、碱基类似物和烷化剂、碱基类似物等药物,比较常见的如 EMS、DES、SA 和 EI 等,这些化合物可以与遗传物质核苷酸中的嘧啶、嘌呤和磷酸反应,并还可以对一些具体的核酸或者基因有选择性的作用。复合诱变主要是利用 2 种或多种诱变剂先后使用,或者 1 种或多种诱变剂重复使用,不限于物理和化学诱变剂。一般认为符合诱变的效果会优于一种诱变方

法,因为复合诱变一般具有协同作用,尤其是物理诱变和化学诱变同时使用,效果会更好。

## 1.3 基因工程育种

基因工程育种利用基因工程的方法,对工业生产菌种进行有目的的改造,从而获得高产工程菌种的方法。此技术是目前最先进的技术,主要优点是能按照人们事先的设计进行,在方向性和自觉性方面均优于自然选育和诱变育种,当然主要缺点就是对设备和条件要求较高,价格较昂贵,一般工厂不易进行。

## 2 展 望

自然选育在高产菌株选育方面已经逐渐被取代,诱变育种是目前使用较为广泛的一种方法,但是基因工程育种是以后的一个方向,也将是以后最高效、最理想的方法,有着巨大的发展潜力。随着分子生物学技术的发展,人们可以根据自己的意愿对微生物进行改造,使其用于大规模工业化生产。相信微生物育种技术还会继续得到发展,为兽用抗生素生产提供更多优质的菌种,更好地服务于工业生产。

## 参 考 文 献

- [1] 陈中孚.微生物的 DNA 损伤和修复[C]// 盛祖嘉,陈永青.微生物遗传学综述文集.上海:复旦大学出版社,1993:145-155.
- [2] 王付转,梁秋霞,李宗伟,等.吴健诱变和筛选方法在微生物育种中的应用[J].洛阳师范学院学报,2002(2):95-98.
- [3] 王俊,谭红,钟娟,等.产抗生素角毛壳菌 CH21 的诱变育种[J].中国抗生素杂志,2011,36(12):895-898,911.

【责任编辑:刘少雷】