
“克星”来了！科学家发现新型抗生素

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/32437.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

“克星”来了！科学家发现新型抗生素

。2022年10月，世界卫生组织（WHO）首次发布了重点真菌病原体清单，同时呼吁科研人员加大针对耐药真菌药物的研发。

那一年，王宗强结束了美国的博士后工作，成为中国药科大学多靶标天然药物全国重点实验室的一名教授。

看到这份清单，王宗强心想，巧了，自己关注的问题与WHO的呼吁不谋而合，课题组不就正在进行这类药物的开发吗？

今年3月，王宗强回国后的首项研究正式揭晓了。他与团队联合山东大学药学院尚卓教授，发现了首个靶向真菌细胞膜磷脂的抗生素Mandimycin，为临床治疗耐药真菌感染提供突破性方案。相关研究成果近日发表于《自然》。

提到Mandimycin的杀菌能力，王宗强难掩兴奋：“我们实验后发现，这个药对WHO清单中的19种真菌几乎都有效。”



王宗强与论文一作、博士研究生邓启森和李银川。受访者供图

突破“无药可用”的瓶颈

我们生活中常见的真菌感染，例如湿疹和脚气，并不会给健康带来严重的危害。具有致命危险的，是侵袭性真菌感染。这类感染中，病原真菌侵入人体的组织或者血液，或引发身体炎症，或导致组织损伤。

“通常，免疫力低下的肿瘤患者、器官移植患者，尤其是刚做过手术还在ICU的患者，他们患侵袭性真菌感染的风险会非常大”。论文通讯作者王宗强解释，随着各类药物的频繁使用，大量病菌拥有了对抗生素的耐药性，甚至对多种抗生素都‘免疫’了。

所以，患者一旦感染侵袭性的多重耐药真菌，很多情况下无药可用，病死率高达30%至80%。

王宗强告诉《中国科学报》，目前在临床上，用于治疗侵袭性真菌感染的最后一道防线，是两性霉素B，这一1957年研制的高效抗生素。近年，也已有侵袭性真菌产生了对两性霉素B的耐药性。

因此，临床上对于新药的需求十分迫切。

在这样的背景下，王宗强2022年回到了硕博期间的母校中国药科大学，成为抗感染微生物药物课题组的负责人。他要做的，就是发现能抵抗多重耐药真菌的新药。

真菌拥有了多重耐药性，意味着过去抗生素杀菌的“战术”已经不管用了。想要击溃耐药的真菌

病原体，就需要挖掘拥有新战术的抗生素。理想中，这样的候选药需要与传统抗生素作用机制不同、有不同的作用靶点。

临床使用的抗生素大多源于微生物的次级代谢物。“然而，好的菌和高效的抗生素已经通过活性筛选技术挖掘得差不多，大家很难再找到全新的抗生素。”王宗强解释。

对于耐药真菌的感染，患者真的无药可用了吗？

面对这样的瓶颈，王宗强提出了“逆向进化理论”，他认为，自然界中的微生物经过了上亿年的竞争与进化，既然耐药真菌广泛存在，那细菌可能也已进化出攻克耐药性真菌的新战术。如果能找到这种用于编码优势抗生素的基因簇，就有望发现新药，在临床对抗耐药性真菌。

基于这样的假设，团队最终从微生物基因组信息中，挖掘并合成了作用机制独特的抗生素Mandimycin。

和传统抗生素“像又不像”的候选药

关于挖掘、筛选Mandimycin的过程，肯塔基大学药学院的研究人员、《自然》同步上线评论文章的作者Arun Maji这样解释：“研究团队仿佛‘黑’进了全球细菌军事中央指挥部，把20亿年的细菌文件按时间顺序排列，检索了一个标有‘绝密武器’的文件，其中就包含制造Mandimycin的‘说明书’。”

具体来说，为了寻找具有潜力的抗生素，王宗强团队首先锁定了可能存在“逆向进化”的放线菌。瞄准放线菌是因为，临床上许多具有广谱强效杀菌能力的多烯类抗生素，例如两性霉素B，正是放线菌的次级代谢产物。

下一步，团队自主构建了包含31.6万株微生物基因组数据库。王宗强期待从中看到与编码传统多烯类抗生素“像又不像”的基因。

什么是像又不像？王宗强解释，“以它编码的抗生素既要保留多烯类抗生素强效的杀菌‘本色’，又要有独特的作用机制，才可能有抗耐药的效果。”

团队进一步打造了生物信息数据挖掘平台，从178万条基因簇中，锁定了一条在系统发育树上独特且过去未被发现的进化分支。其中或许就包含合成独特的抗生素的DNA序列。

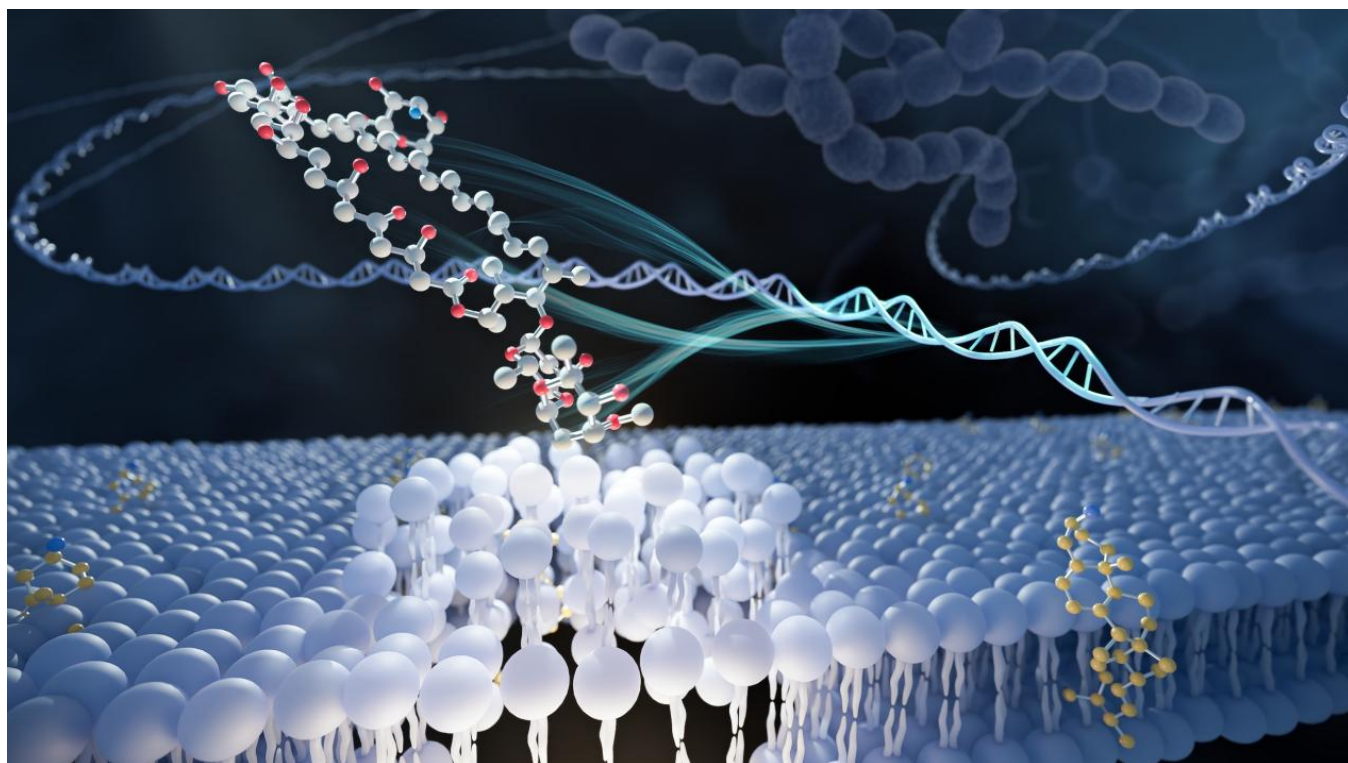
顺着基因数据找到其对应的放线菌菌种，团队进一步培养出菌种的次级代谢产物。就这样，多烯类家族中诞生了一个新的抗生素，Mandimycin。

王宗强解释，传统多烯类抗生素的杀菌“战术”是，通过靶向真菌的麦角甾醇杀死病原菌。出乎意料的是，Mandimycin只靶向真菌细胞膜结构的主要成分，磷脂。

而这是一种过去闻所未闻的靶向机制。

团队发现，Mandimycin与病原菌的磷脂结合后，会导致细胞膜渗透性增大，细胞的重要离子（如钾离子）就会外排，最终使得病原菌细胞塌陷、死亡。

这样一来，在病原菌对靶向麦角甾醇的传统战术免疫的情况下，靶向磷脂分子的Mandimycin就能出奇制胜。



Mandimycin与真菌细胞膜磷脂分子结合示意图。受访者供图

王宗强透露，“不光我们很惊讶，审稿人都不相信，多烯类抗生素向来与麦角甾醇结合，Mandimycin怎么会是个例外？还让我们通过更多实验去验证、解释。我们也确实交出了让审稿人信服的实验结果。”

原来，一个特殊的分子结构是关键。

团队进一步探究发现，与已知多烯类抗生素相比，Mandimycin多出两个糖基配体。在被敲除双糖基配体后，不完整的Mandimycin露出了“本色”，和家族中其他抗生素一样仅与麦角甾醇结合。重新加上糖基配体后，Mandimycin又转回特异性靶向磷脂的战术。

Mandimycin与家族中其他抗生素“像又不太像”，这完美符合王宗强的期待。

继续挖掘耐药菌的“克星”

Mandimycin的横空出世，打破了人们近60年对于多烯类抗生素靶向机制的认知。那么，Mandimycin的具体效果怎么样，可以给治疗耐药真菌的侵袭性感染带来希望吗？

为检验Mandimycin的杀菌能力，团队建立了多种小鼠感染模型，包括全身、软组织和皮肤相关感染，以及体外感染模型。

动物实验结果表明，Mandimycin对于众多病原菌都有极强的杀伤力。无论是WHO清单中的念珠菌、新型隐球菌、曲霉菌等，还是其他对唑类、棘白菌素、两性霉素B抗生素耐药的病原菌，Ma

ndimycin都可谓它们的“克星”。

当然，一个新的抗生素想要投入临床使用，仅有强效广谱的杀菌能力可不够，还需要通过一系列毒理测试、有好的成药性。

王宗强表示，在相同实验条件下，Mandimycin带来的肾毒性和溶血性较两性霉素B显著降低。

此外，令他惊喜的是，Mandimycin的水溶性极高，是两性霉素B的9700倍。“这意味着，无论是口服还是静脉注射，Mandimycin的起效都会很迅速。”

审稿人也毫不吝啬称赞：“这个新颖的候选药是令人振奋的，未来将对侵袭性真菌感染的病人发挥重要作用。”

下一步，团队会继续深入探究Mandimycin与磷脂分子结合模型以及其选择性，全面评估临床安全性与有效性。

王宗强期待在不远的将来，这一具有潜力的候选药能实现治疗患者的使命。“现在，Mandimycin中文名叫做曼迪霉素。等它走到临床使用那一步，也会拥有一个商品名。”

团队利用系统发育指导的天然产物发现策略，基于“逆向进化”理论突破新药物发现的瓶颈，给了王宗强极大地鼓舞。他相信，微生物中还有许多尚未被挖掘的、可以用于合成抗生素的未知成分。

在取得阶段性成果的同时，团队没有停下探索未知的脚步。

他们启动了全球药用放线菌的分离测序计划，希望通过国际合作，从全球不同地方收集更多放线菌土壤样本，利用生物信息学技术，进一步挖掘微生物中有药用价值的“暗物质”，继续寻找致死率高耐药菌的“克星”。

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41586-025-08678-9>

作者：赵婉婷,胡珉琦 来源：中国科学报

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发