
科学家从“旧”合成途径中发现新强效抗生素

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/36447.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！

科学家从“旧”合成途径中发现新强效抗生素。通过研究土壤细菌——天蓝色链霉菌合成抗生素次甲霉素A的过程，研究人员发现了一种中间化合物——premethylenomycin C lactone，其抗菌活性是最终产物次甲霉素A的100倍。极小剂量的这种强效抗生素就能杀死导致难治疗感染的细菌菌株，有助于对抗耐药性感染。相关研究近日发表于《美国化学会志》。

我们总认为进化的最终产物是最完善的，因此是最佳抗生素，而中间产物效力较弱。研究论文作者、英国华威大学的化学生物学家Gregory Challis说，而他们此次的发现很好地说明了进化就像一个盲眼钟表匠，并以分子化的方式很好地诠释了这一点。

抗菌素耐药性带来的威胁日益严重，预计未来25年内导致全球3900万人死亡。而强效抗菌化合物的发现可能有望带来新的药物，以应对耐药性。

2006年，Challis和同事在2002年对天蓝色链霉菌基因组进行测序的早期研究基础上，开始研究天蓝色链霉菌产生次甲霉素A的分子途径。为此，他们逐一删除了编码每一步骤中所涉及酶的基因。2010年，该团队绘制出这种细菌的次甲霉素A产生机制，并确定了该过程产生的几种中间分子。

我们发现这些中间体后，因为不太清楚该如何利用它们，所以就先搁置一旁了。Challis回忆道，直到2017年，他实验室里的一名博士生对这些中间分子进行了抗菌活性测试。

结果，针对7种革兰氏阳性菌的测试表明，包括premethylenomycin C lactone在内的两种分子比次甲霉素A更有效。革兰氏阳性菌包括感染皮肤、血液和内脏的金黄色葡萄球菌，以及可引发致命血液和尿路感染的粪肠球菌。

实验发现，premethylenomycin C lactone杀灭耐药金黄色葡萄球菌所需的最低浓度仅为每毫升1微克，而次甲霉素A杀灭该菌的最低浓度为每毫升256微克。此外，premethylenomycin C lactone杀灭细菌所需的剂量也远低于万古霉素。万古霉素是治疗由两种粪肠球菌感染的最后防线。

随后，该团队测试了粪肠球菌是否会对新发现的抗生素产生耐药性。他们用浓度逐渐升高的premethylenomycin C lactone处理粪肠球菌28天，并将结果与万古霉素处理细菌的结果进行了比较。结果发现，万古霉素组细菌发生变异并出现了耐药性。此时要想抑制细菌生长所需的抗生素剂量提高了8倍。但premethylenomycin C lactone组的细菌在整个实验过程中都能被很好抑制，表明该新分子不易使粪肠球菌产生耐药性。

加拿大麦克马斯特大学的生物化学家Gerard Wright表示，这项研究凸显了从‘旧’途径中发现新生物活性化学成分的潜力。

据悉，今年初，另一个研究小组与Challis团队合作，开发出一种利用商业材料经济有效合成这种抗生素的方法，这或许有助于该抗生素实现大规模生产。（来源：中国科学报 许悦）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1021/jacs.5c12501>

作者：Gregory Challis 来源：《美国化学会志》

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](http://www.iikx.com)转发