科学家发现新型可转移的替加环素高水平耐药机制

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/5364.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！

科学家发现新型可转移的替加环素高水平耐药机制。5月28日，《自然—微生物学》杂志在线发表了中国农业大学沈建忠院士团队题为 Emergence of plasmid-mediated high-level tigecycline resistance genes in animals and humans的研究论文。

替加环素是美国惠氏公司研发的第三代人医专用四环素类药物，2011年在我国上市，世界卫生组织(WHO)将其列为治疗临床多重耐药菌感染极其重要抗菌药物，用于皮肤和皮肤组织感染及复杂腹腔内感染的治疗。在当前医学临床多重耐药革兰氏阴性菌对碳青霉烯类耐药日益严峻的形势下，替加环素与另一种多肽类药物多黏菌素已成为治疗上述感染为数不多的选择。然而近年来课题组首次报到了可转移的多黏菌素耐药基因mcr-1的产生、传播和风险分析(先后发表于Lancet Infectious Disease 2016，2017;Nature Microbiology
2018)，使得替加环素已成为真正意义上治疗超级细菌感染的最后一道防线。

鉴于替加环素在医学临床的重要性，沈建忠院士团队近年来一直对重要病原菌的替加环素耐药性进行监控。经不懈努力，课题组联合江苏省农科院研究人员在猪源样本中发现了携带tet(X)基因变异体的鲍曼不动杆菌和大肠杆菌各1株，其编码蛋白分别与已发现的野生型TetX具有85.1% 和93.8%的同源性，因此命名为tet(X3)和tet(X4)。随后，课题组运用功能性克隆、蛋白三级结构预测、分子对接，并辅以蛋白酶动力学、质谱及核磁共振等多种技术方法验证了两类新型变异体对四环素类药物的修饰功能(图1)。

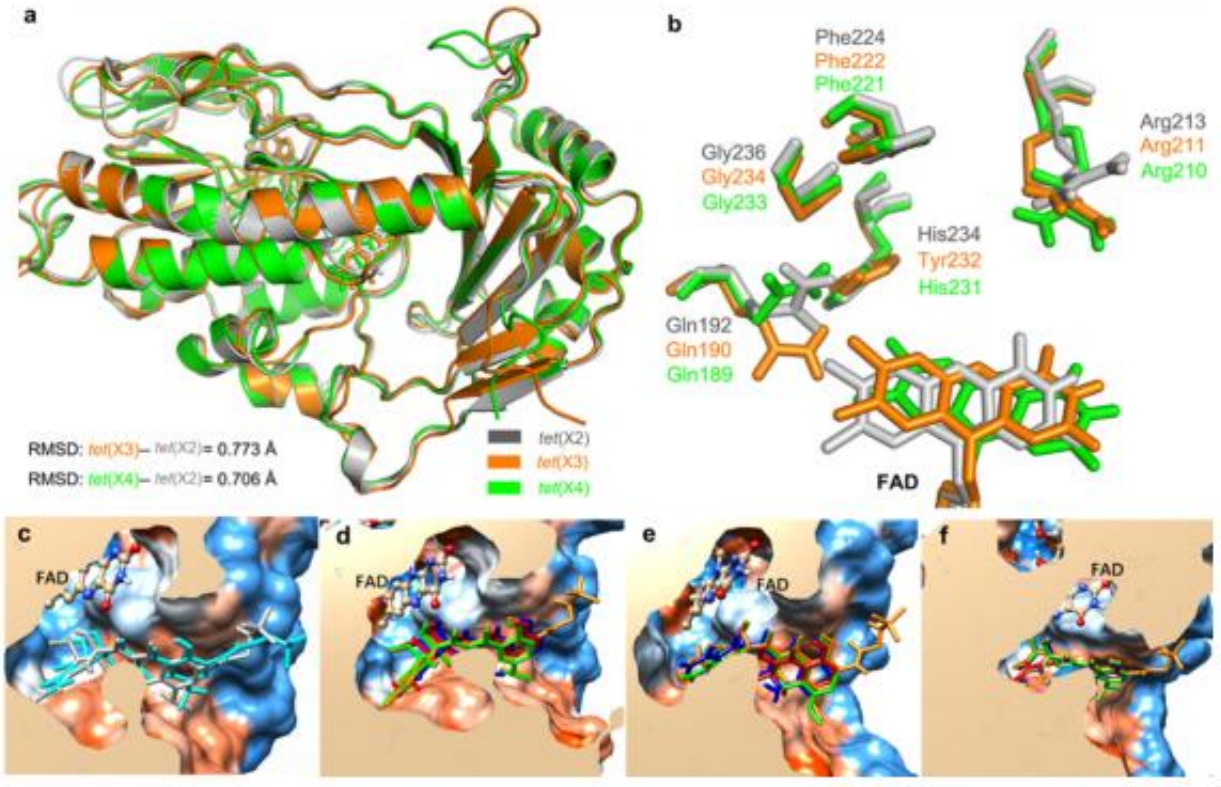


图 1：Tet(X3)和Tet(X4)的同源建模及与四环素类药物的分子对接

与野生型TetX相比，这两类变异体不仅可介导野生菌株对替加环素的高水平耐药(最小抑菌浓度为 32 – 64 mg l – 1)，还可介导美国食品药品管理局新近批准的两个四环素类新药——eravacycline和omadacycline的高水平耐药。这两个新药作为替加环素的替代药物，拥有比替加环素更好的抗菌活性和较小副效应，目前尚未在国内上市。基因可转移性研究表明tet(X3)和tet(X4)均位于细菌的多重耐药质粒上，可通过接合转移进入肺炎克雷伯氏菌、鲍曼不动杆菌和大肠杆菌等临床重要病原菌中。更重要的是，动物试验模型证实了tet(X)变异体可导致临床上替加环素对携带该类耐药基因病原菌感染治疗的失败(图2)。流行病学回溯性调查表明tet(X3)和tet(X4)在国内动物源和食品源细菌中的平均检出率为6.9%, 其中某些地区猪源大肠杆菌的检出率达到了66.7%，且有5株牛源不动杆菌同时携带了碳青霉烯耐药基因blaNDM-1和tet(X3)。另外，课题组还从3株人医临床感染源大肠杆菌和1株鲍曼不动杆菌中检出了tet(X4)，虽然检出率较低(0.07%)，但其风险不容忽视。

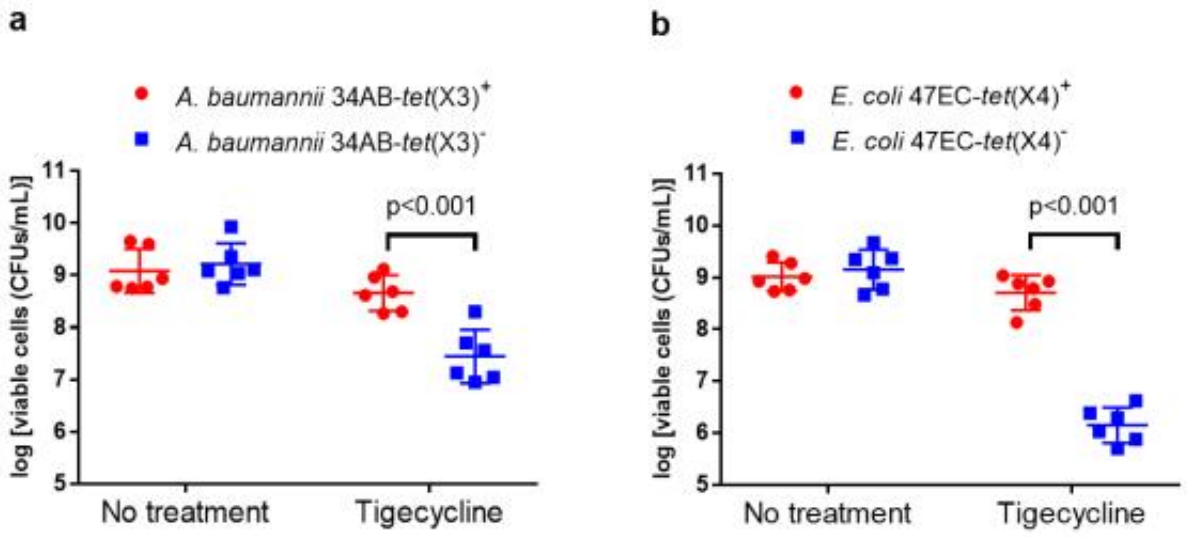


图 2：小鼠体内模型评估 *tet*(X3)和 *tet*(X4)对临床治疗的影响

尤为注意的是这两类新型tet(X)变异体还存在交叉耐药性，可介导对传统的一、二代四环素类药物耐药。当前，以金霉素、土霉素和多西环素为代表的一、二代四环素类药物是畜禽养殖业中用量最大的抗菌药物，广泛应用于畜禽促生长与预防治疗。较强的药物选择压力可能会促进tet(X)变异体及其携带菌在畜禽体内及养殖环境中的富集与转移，增加其通过食物链或环境传播的可能性。因此，本研究也对四环素类药物尤其是金霉素和土霉素作为促生长剂在畜禽养殖业中的使用起到了警示作用，应通过进一步的研究以评估该类药物在食品动物中使用的风险。

江苏省农业科学院的何涛博士、王冉研究员和中国农业大学博士后刘德俊为本研究论文的共同第一作者;中国农业大学动物医学院教授、北京食品营养与人类健康高精尖创新中心岗位科学家汪洋和沈建忠院士为本文的共同通讯作者。本研究获得了科技部十三五国家重点研发计划重点专项、国家自然科学基金中-英国际合作项目和农业部相关专项的支持。

相关论文信息：https://doi.org/10.1038/s41564-019-0445-2

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转发