

化学药剂的作用机制

钱存柔 黄仪秀

(北京大学生物系微生物教研室, 北京)

使用某些化学药品以达到抑制或杀死病原微生物的方法,称为化学治疗。而用于化学治疗的药物则称为化学药剂。不同化学药剂的作用机制各不相同,有的是作为微生物正常代谢物的结构类似物而与正常代谢物争夺酶,有的则是特异地抑制微生物某些大分子的生物合成过程。本文介绍某些化学药剂如抗代谢物、抗生素、干扰素等的抗微生物作用机制。

一、抗代谢物

某些化合物与生物体内一些主要代谢物(如氨基酸、维生素、嘌呤、嘧啶等)结构相似,当它们进入生物体后,与正常代谢物竞争酶,从而阻止正常代谢物与酶的结合。或代替正常代谢物合成无生理活性物质。上述两种作用均干扰生物体内的正常代谢,抑制微生物生长或导致其死亡。此类物质称为抗代谢物。

抗代谢物的种类很多,如对氨基苯甲酸对抗物(磺胺类药物)、嘌呤对抗物(6-巯基嘌呤)、嘧啶对抗物(5-氟尿嘧啶)、吡哆醇对抗物(异菸肼)等。

(一) 磺胺类药物^[1]

磺胺类药物是临床上用于治疗细菌性疾病的一类重要药物。

叶酸是一些微生物的生长因素,其衍生物四氢叶酸是传递一碳单位的辅酶。四氢叶酸的合成过程是,在二氢叶酸合成酶的催化下,对氨基苯甲酸与二氢蝶呤缩合为二氢蝶酸,然后与谷氨酸合成为二氢叶酸,再

在二氢叶酸还原酶作用下生成四氢叶酸。

由于磺胺类药物的分子结构与对氨基苯甲酸极为相似,故它们能与对氨基苯甲酸竞争二氢叶酸合成酶,并且它们与该酶的结合力大于对氨基苯甲酸与该酶的结合力,致使细菌不能利用对氨基苯甲酸合成二氢蝶酸,从而阻断二氢叶酸以及四氢叶酸的正常合成。

目前临床上还广泛使用一种抗菌增效剂TMP(trimethoprim),即甲氧苄氨嘧啶,因其结构与二氢叶酸相似,故能抑制细菌的二氢叶酸还原酶,(但它却很少抑制人体的二氢叶酸还原酶),使二氢叶酸不能进一步合成四氢叶酸。所以当TMP与磺胺类药物联合使用时,能双重阻断细菌四氢叶酸的合成过程,达到抗菌增效的目的。

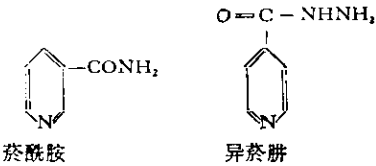
磺胺类药物具有高度选择毒性。磺胺只对那些自身能利用对氨基苯甲酸合成叶酸的微生物才有抑制作用。由于人和哺乳动物是从食物中摄取叶酸,因而磺胺类药物对人和哺乳动物均无毒性。

(二) 异菸肼

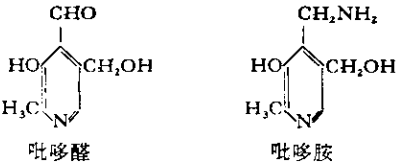
异菸肼是著名的抗结核病药物。它既可以作为菸酰胺的结构类似物,也可作为吡哆醛或吡哆胺的结构类似物而起抗菌作用。

已知菸酰胺是辅酶I(NAD^+)和辅酶II(NADP^+)的组成成分。而辅酶I及辅酶II都是脱氢酶的辅酶。当异菸肼作为菸酰胺的结构类似物时,它可以代替菸酰

胺而掺入到辅酶 I 及辅酶 II 中,从而干扰了生物体内正常的递氢作用。



磷酸吡哆醛和磷酸吡哆胺是维生素 B₆ 的辅酶形式。它们是转氨酶、氨基酸脱羧酶的辅酶。当异菸肼作为吡哆醛和吡哆胺的结构类似物时,它可以抑制以吡哆醛和吡哆胺作为辅酶的转氨酶的各种酶的反应。



二 抗生素^[2]

抗生素是临床上主要用于治疗细菌性疾病的另一类重要药物,目前也已应用一些抗生素来治疗恶性肿瘤。

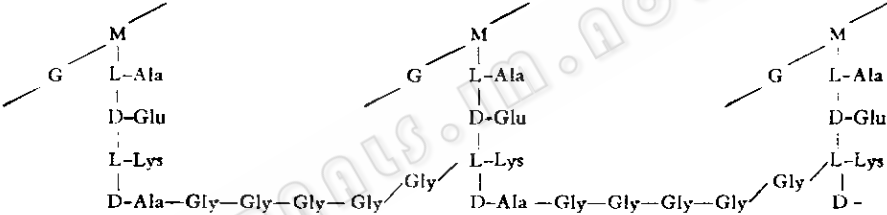


图1 金黄色葡萄球菌的肽聚糖片段
M: N-乙酰胞壁酸 G: N-乙酰氨基葡萄糖

青霉素的抗菌作用是抑制原核微生物中细胞壁合成的最后阶段。由于青霉素的结构与粘肽中五肽末端的 D-丙氨酸-D 丙氨酸相似,因而当青霉素存在时,转肽酶与青霉素结合,结果五肽末端最后一个丙氨酸未被转肽酶移去,致使甘氨酸桥一头无法与它前面的一个丙氨酸相连接,因此交联无法形成,即无法形成粘肽的网状结构。细菌细胞壁合成受到破坏后,细菌抗渗透压能力下降,引起菌体变形、破裂而死亡,但支原体缺乏细胞壁,嗜盐菌细胞壁无粘肽结构,故青霉素不能使之抑制。由于人和动物没有细胞壁,所以青霉素对人和动物也无害。

(二) 损伤细胞质膜结构

某些抗生素,特别是多肽类抗生素和大环内酯类抗生素,如多粘菌素,短杆菌肽等能够损伤细菌细胞质膜,使细胞内物质外漏,导致细菌死亡。已知多粘菌素类的抗菌作用是由于其分子内游离氨基与细胞膜脂蛋白中的磷酸基结合,引起脂蛋白发生改变,破坏了细胞膜正常的渗透屏障功能。

瘤。抗生素的作用方式是多种多样的:抑制细菌细胞壁的合成、改变细菌细胞质膜的结构、抑制细菌蛋白质合成或核酸的合成等。

(一) 抑制细胞壁合成

青霉素、头孢霉素及环丝氨酸都能抑制细菌细胞壁的合成。

以金黄色葡萄球菌细胞壁合成过程为例,其细胞壁合成共分三步:

第一步:在细胞质中首先合成尿二磷乙酰葡萄糖胺(UDP-G)及尿二磷乙酰胞壁酸五肽(UDP-五肽)。

第二步:在细胞膜中,除去尿二磷(UDP),G 与 M-五肽交替连接,并与细胞膜的磷脂连接,形成脂-②-②-M(五肽酰胺)-G,再与五聚甘氨酸结合,形成脂-②-②-M(+肽酰胺)-G。并越过细胞膜,当它越过细胞膜时,磷脂即被释放出来,重新进行细胞膜内的磷脂循环。而 M(+肽酰胺)-G 则被受体所接受。

第三步:在膜外,在转肽酶的作用下,糖肽中五肽最末的一个 D-丙氨酸被移去而成为四肽,四肽末端的 D-丙氨酸与另一糖肽中与赖氨酸相连的五聚甘氨酸桥一端的甘氨酸相连接,形成粘肽的网状结构(见图1)。

某些多烯类抗生素如制霉菌素,两性霉素 B 等具有抗真菌作用。它们与真菌细胞膜中的固醇类物质起作用,从而破坏真菌细胞膜的通透性。因细菌细胞膜中无固醇类物质,故此类抗生素对细菌无效。

(三) 抑制蛋白质合成

蛋白质合成系统十分复杂,合成步骤繁多。不同抗生素抑制蛋白质合成作用点也各不相同。例如,氨基糖苷类抗生素(链霉素、卡那霉素、新霉素、庆大霉素等)是作用于细菌核糖核蛋白体的 30S 亚基。现已证明链霉素与 30S 亚基的 S₁₂ 蛋白结合,而 S₁₂ 蛋白是蛋白质合成起始因子 IF-3 的结合位置,因而链霉素明显地抑制蛋白质合成的起始过程,并妨碍 N 甲酰蛋氨酸 tRNA 结合到核糖核蛋白体上,从而抑制肽链的形成。链霉素对哺乳动物的 80S 核糖核蛋白体及其亚基没有作用。而氯霉素则与核糖核蛋白体的 50S 亚基起作用,它抑制肽基转移酶,从而抑制肽酰基转移反应。氯霉素的选择毒性在于它只与细菌和高等生物线粒体及叶绿体的 50S 核糖核蛋白体结合(但抑制线粒

体和叶绿体的浓度比细菌高),而对高等生物 80S 的核糖核蛋白体无作用。

(四) 抑制核酸合成

不少抗生素能够抑制核酸的合成。一些抗生素抑制 DNA 合成,另一些抑制 RNA 合成。如丝裂霉素 C 与 DNA 双螺旋体的两条互补链之间形成交联,妨碍 DNA 复制时双链的拆开,从而抑制 DNA 的复制。放线菌素 D 能够与模板 DNA 结合,嵌入 DNA 分子中鸟嘌呤-胞嘧啶碱基对内,形成 DNA-放线菌素的复合体,阻止依赖于 DNA 的 RNA 多聚酶在 DNA 链上的移动,因而阻止了 RNA 的合成。而力复霉素则是特异地直接与细菌的 RNA 多聚酶结合,从而抑制 RNA 合成的酶促反应。力复霉素只对细菌中的 RNA 多聚酶有作用,而对真核细胞中的 RNA 多聚酶无作用,这是由于它们 RNA 多聚酶的结构不同所致。

三、干扰素^[1,2]

干扰素具有抗病毒作用。它是一种低分子量的糖蛋白,分子量约为 2—3 万。干扰素的作用不具病毒特异性而具种属特异性。干扰素不杀伤细胞本身,病毒对它不产生抗性。

据目前了解干扰素的抗病毒机制,不是由于干扰素直接灭活病毒,而是由于干扰素诱导剂作用于活细胞后,诱导细胞产生干扰素,并被扩散到相邻细胞,并结合到后者细胞膜的受体上,诱使细胞产生新的信使 RNA,这种新的信使 RNA 又译制成真正具有抗病毒作用的蛋白质。目前知道干扰素刺激细胞产生三种真正抗病毒的蛋白质。但是当细胞未被病毒感染或接触双链 RNA 之前,这三种新合成的蛋白质都是没有活性的。

这三种真正抗病毒蛋白质分别为蛋白质激酶、核酸酶活化因子合成酶以及一种特异的核酸内切酶。蛋白质激酶的作用是,当 ATP 及双链 RNA 存在时,将磷酸基团加到病毒蛋白质合成起始因子上,从而钝化这个起始因子,因而抑制病毒蛋白质合成。第二种酶即核酸酶活化因子合成酶,它催化 ATP 形成一种核酸酶的活化因子。这种核酸酶活化因子进一步激活第三种蛋白质,将未活化的核酸内切酶激活成为活化的核酸内切酶,从而降解病毒的 mRNA。其结果必然抑制病毒的蛋白质合成。

据报道,干扰素除具有抗病毒作用外,还具有多方面生物活性。如它能抑制细胞分裂、调节免疫系统、活化巨噬细胞,被活化的巨噬细胞能选择性杀死肿瘤细胞等等。

目前干扰素已开始临床上试用,如利用干扰素治疗流感具有明显疗效。利用干扰素治疗乙型肝炎,也收到显著疗效。利用干扰素治疗成骨肉瘤,降低了转移发生率。因此人们预期干扰素将具有巨大的临床意义。一旦解决干扰素的生产问题,将有可能利用干扰素治疗目前较难防治的病毒病。

参 考 文 献

- [1] 南京药学院主编: 药物化学, 人民卫生出版社, 1977 年, 第 223—224 页。
- [2] 郭兴华等: 生物化学与生物物理进展, 3: 51—60, 1976。
- [3] Jean, L. Marx: *Science*, 204(4398): 1183—1186, 1979。
- [4] Jean, L. Marx: *Science*, 204(4399): 1293—1295, 1979。