

抗 菌 素 与 分 子 生 物 学

程 光 胜

(中国科学院微生物研究所,北京)

按照现在较普遍的看法,抗菌素是指微生物的一类代谢产物,这类物质只要很小的剂量就可以抑制生物体的生长,或使生物体不能生存。目前已发现的抗菌素约 2500 种^[1],有人估计每年新发现 75 种左右^[2]。

抗菌素的发现,使人类战胜疾病增加了一类强大的武器;同时,它又是研究生物科学的一类有用工具。在生物学研究已经进入分子水平

的今天,作为生物体代谢产物的抗菌素,与分子生物学有什么关系呢?本文拟就此谈一些看法。

历史的回顾

从四十年代初用提纯的青霉素治愈第一个病人起,抗菌素发酵工业便迅速发展起来,以至于成了此后相当长时期中近代微生物工业的主

要组成部分。由于抗菌素的大量生产、生产菌株的保藏和选育需要理论上的指导；许多生产过程中遇到的有关微生物的问题需要解释；同时，抗菌素被广泛用于治疗，随之而来便遇到了病原菌对抗菌素的耐药问题。这些有关生产和应用的问题，连同其它发酵工业和医学等方面提出的种种问题，向当时正在发展起来的微生物学、遗传学和生物化学等新兴的生物学分支提出了挑战。

也就在那个时候，数学、物理、化学等基础学科不断向生物学领域渗透，给生物学界提供了缜密的思想方法和精确的研究手段，因此不少生物学家面对实际问题的挑战，开始和那些学科的科学家们携起手来，冲出了传统描述生物学的局限，向着探索生命本质的道路进军，以图从根本上找到解决问题的办法。微生物学、遗传学和生物化学从此便迅速地发展起来，这些学科的某些部门的融合，便奠定了分子生物学的基础。因此，抗菌素研究工作的深入和抗菌素工业的发展，对促进分子生物学的诞生与发展是有一份贡献的。

现在人们把五十年代“DNA 双螺旋模型”和“中心法则”的提出作为分子生物学诞生的标志。分子生物学在理论和研究技术上的开创性成就，被一些人用来研究抗菌素产生菌的育种和抗菌素的作用机制，使抗菌素的研究进入了一个新阶段。虽然在育种方面的实际收效仍然有限，但对抗菌素作用机制的研究却是硕果累累。由于查明了多种抗菌素在分子水平上对生物体如何起作用，人们成功地改造了一批抗菌素，使它们的临床效果更高而毒性更小（例如半合成青霉素类和利福平等）；也以对作用机制的研究为依据，找到过像博来霉素等可用于临床的抗癌抗菌素。

抗菌素作用机制的研究，使人们了解到，各种抗菌素在生物体内的作用点常常很不相同，具有很高的选择性。于是分子生物学家们又有意识地利用抗菌素作为工具，从事生物体内各种大分子的结构与功能的研究，使分子生物学取得了一批重要成果。

因此，从历史发展的过程来看，抗菌素的研究和分子生物学的发展关系十分密切。

分子生物学使抗菌素研究日趋深入

一、分子生物学的核心内容

分子生物学是从分子水平上研究生命现象的科学。它的核心内容是研究蛋白质、酶、核酸（包括 DNA 和 RNA）等生物大分子的结构及其运动规律。由于构成生命现象的各种活动，主要通过蛋白质来实现，而生物体的遗传特征，主要由核酸决定。因此，分子生物学的研究，正在不断地揭示生命现象的本质。本文不准备讨论分子生物学的具体内容，为便于下面的叙述，引用了一张示意图供参考（见图 1），该图概括了核酸和蛋白质生物合成的关系。图中表示了遗传信息从 DNA 传递到另一个新 DNA 分子的过程（复制），从 DNA 到 RNA 的传递过程（转录），以及最终合成新的蛋白质的过程（转译）。

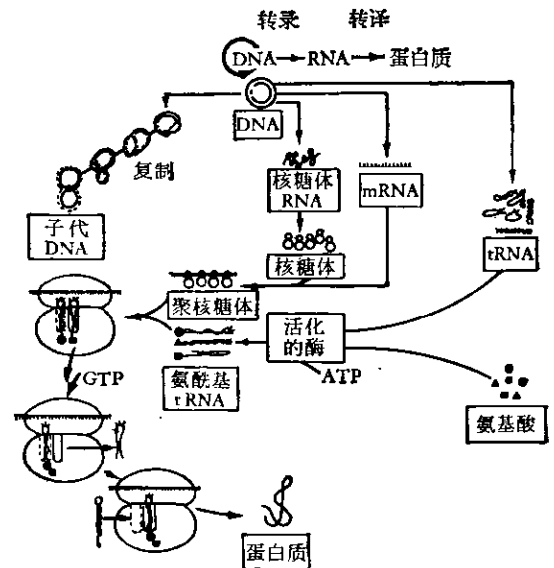


图 1 DNA、RNA 和蛋白质生物合成的关系^[3]

二、抗菌素作用的分子生物学——抗菌素作用机制的研究

抗菌素是一类包括形形色色化学结构的化

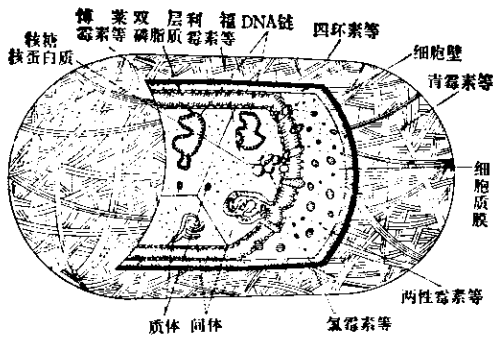


图 2 一些抗菌素对大肠杆菌的作用点 (示意图,由参考资料[4]改作)

物,它对生物体的作用,都可追溯到对构成生物体的各类分子的作用。分子生物学的发展,使人们得以具体入微地去研究抗菌素对生物体的作用。并了解到,它总是直接或间接地作用于上述生物大分子,妨碍或破坏了它们的正常活动,从而使生物体的生长受到抑制,以至于死亡。表 1 和图 2 是一些抗菌素的作用点的举例。应该说,分子生物学对抗菌素研究最有成果的影响,便是抗菌素作用机制的研究,这方面已经相当深入和普遍了。今天,当报道一种新发现的抗菌素时,常常紧接着就有它的作用机制的研究报告出现。例如七十年代初日本报道

表 1 一些抗菌素的作用点^[9]

作用点	抗 菌 素
DNA 合成	柔毛霉素、博来霉素、丝裂霉素、远霉素、抗癌霉素。
RNA 合成	放线菌素、利福霉素、色霉素、灰黄霉素。
细胞壁合成	青霉素、头孢菌素、万古霉素、杆菌肽。
细胞膜	两性霉素 B、制霉菌素、多粘菌素 B。
蛋白质合成	红霉素、氯霉素、杀稻瘟菌素 S、庆大霉素、卡那霉素、林可霉素、春日霉素、新霉素、链霉素、四环素、核糖胞酸。

了双环霉素,到七十年代中期,就有了关于该抗菌素作用机制研究的详细报告。

明确了抗菌素的具体作用点,就可以比较不同抗菌素对不同生物体作用的差异,也就能知道某些较好的医用抗菌素为何对病原菌的药效强而对人没有或很少有作用。例如青霉素,它的作用点是细胞壁的合成,而人的细胞不存在那种细胞壁,所以它是一种比较安全的化学

治疗药物(至于过敏问题,是另一类问题)。再如我国最近研制成功的多抗霉素,可能是对真菌体内合成几丁质的酶起作用^[6],所以它对多种植物病原真菌有抑制作用^[7]。人体内没有几丁质,因此它是一种对人无害的农用抗菌素。至于四环素、氯霉素,红霉素等,虽然它们是作用于一切生物都有的蛋白质合成系统,但因为病原细菌和高等动物合成蛋白质的场所——核糖核蛋白体(简称核糖体)结构上差异较大,所以它对病原细菌的抑制作用很强,而对高等动物的作用较弱。因此,这些抗菌素仍不失为毒性较小的化疗药物。

作用于核酸合成系统的抗菌素,可用作化疗药物的还很少。但是,人们毕竟还是找到过这类药物。例如利福霉素,它能抑制催化 RNA 合成反应的 RNA 多聚酶,不过对细菌中的该酶的抑制作用,要比对人体的强 100—10,000 倍^[8],因此,它成了一种抗结核新药利福平的前体。再如博来霉素,当初正是因为它对癌细胞的 DNA 作用,较对一般人体组织中的 DNA 要强,被认为是一种可用于临床的抗癌药物。但是后来发现它对人体肺部的副作用甚大。所以现在已有许多人主张不用它作抗癌药物了。

上面说的是抗菌素对生物体的作用。从被作用的生物体来看,它有易受作用(敏感性)的一面,又有抵御作用(耐药性)的一面。因此,耐药菌与抗菌素的关系,也是抗菌素作用研究的一个重要方面。由于分子生物学的帮助,我们现在知道,细菌的耐药性,或者是由于核糖体的结构发生了改变,以至于抗菌素分子不能再和它结合,因而不受作用;或者是由于细菌获得了某种新的遗传物质(质体),因而能合成某种新的蛋白质——钝化抗菌素的酶。针对这一现象,又有人深入研究了钝化酶和抗菌素分子结构的关系,并进一步对抗菌素分子的结构进行了化学改造,使它不被钝化酶作用,于是又能抑制细菌了。例如梅沢^[9]等人按上述途径研制的 3', 4'-二脱氧卡那霉素 B, 就可以抑制对卡那霉素有耐药性的细菌。

用分子生物学的知识探讨抗菌素的作用,

包括作用物(抗菌素)和作用对象两个方面,关于前者,主要是探讨每种抗菌素作用的特殊性,这包括抗菌素对不同生物物种的作用和它在每种生物体生命活动的每一步骤中所起作用的差异;至于后者,则主要是认识和设法破除作用对象的防御能力。只有这样,才能在不断实践中区别每种抗菌素,从中找到、或创制出更有效的化疗药物来为人类造福。而这一研究过程,也必然会使分子生物学的内容更加丰富。

三、分子生物学必将有助于解决抗菌素研究中的难题

抗菌素研究工作者面前还有许多难题,分子生物学能否助一臂之力呢?应该是可以的,下面谈其中几个问题。

耐药性 一种新问世的抗菌素,在临床使用不长时间后就会遇到病原菌的耐药问题。甚至一种细菌可对几种抗菌素表现耐药性(交叉耐药)。这个和抗菌素开始应用同时出现的问题,几十年虽已了解得不少,但象梅沢那样改造抗菌素结构的办法毕竟还只是解决问题的开始。有人设想把尽可能多的质体,用基因操作*的方法同时转移到一株病原菌中,用这种“人造的”细菌模型来筛选抗菌素。这固然有它不安全的一面(未找到有效抗菌素前,这种病原菌一旦扩散,将很难对付),但这是分子生物学给人们的启示。梅沢^[9]认为,进一步研究病原菌产生的钝化抗菌素的酶的结构,该酶合成的遗传机制,以及酶与抗菌素的关系,就有可能推测出将会产生的钝化酶,这也就可能制出对将会出现的耐药菌有效的药物。半合成抗菌素的大量出现,对这方面的工作,是个很好的准备。例如青霉素酶能使青霉素水解而失效,但该酶对半合成的甲氧苄青霉素、苯甲异噁唑青霉素就难起作用,如果进一步探讨青霉素酶和这些半合成青霉素之间的关系,将会有助于解决耐药性问题。

副作用和过敏性 这是迄今无法根本解决的问题。可以认为,这主要是因为对抗菌素在不同生物中表现作用的特殊性认识尚差,尤其

是从分子水平探讨抗菌素在人体内的作用的工作还很不够。从一定意义上说,副作用应包括对抗菌素的过敏性,但过敏性涉及同一物种中不同个体的差异。分子生物学告诉我们,某些酶,例如人肝中的芳烃羟化酶(它是一种起解毒作用的酶),在不同人体内含量差别很大,含量高的人,易将某些化合物转变成致癌物质^[10]。对那些研究过敏性问题的人,这是否可作借鉴呢?当然,过敏性问题,主要还须靠免疫学来解决,而免疫学在今天也仍然离不开分子生物学的观点和方法。

从分子水平上研究抗菌素的副作用,还可能发现新药物。例如磺胺类药物降低患者血糖的副作用,就被人用作找寻治疗糖尿病药物的根据,口服药甲苯磺丁脲,就是这样研制出来的。

抗菌素产生菌的筛选 有了抗菌素作用机制的知识,寻找抗菌素就可以有更精确的指标了。例如,用抑制几丁酶作为找寻抗真菌抗菌素的指标,用抑制反转录酶作指标筛选抗癌抗菌素等。Numata等^[11]就曾得到过一种可抑制由病毒引起的癌症的抗菌素,并将它命名为抑反转录素(revistin)。

抗菌素高产菌株的选育 当前不少人致力于把分子生物学的成就用于微生物育种实践^{[12]-[14]},但实效尚少。抗菌素的生物合成,是微生物机体整个生命活动的一个组成部分,它和各种基因有着直接或间接的关连。因此,要想完全靠对质体的研究来达到使菌种高产抗菌素的目的,有可能会遇到许多难解决的问题。但是,不少材料表明,质体和某些抗菌素的合成关系密切,因此,从质体着手来选育高产菌株,是一条颇为诱人的途径。当前,要解决的问题是,在抗菌素的主要产生菌——链霉菌属中建立起遗传转化系统和建立准确地抽提特定质体的方法。只有这样,才可能进一步具体研究质体和抗菌素合成之间的关系。在这个基础上,搞清楚与抗菌素合成有关的结构基因,控制基因,以

* 即遗传工程,作者认为用基因操作一词似乎更适宜。

及控制抗菌素向细胞外透出和决定对自产抗菌素产生耐药性的基因等,就有可能更有目的地实现质体基因的重组和重组后的表达。尽管这些工作颇为艰巨,但我们应该有信心,有朝一日能用基因操作的手段、使易于培养的、本来不产抗菌素的某些微生物大量产生抗菌素,甚至“创造”出某些生物,使它们大量产生我们需要的特定药物。

理论问题 一系列实际问题,要靠理论研究上的突破才有可能解决。除了向分子生物学提出的问题外,从抗菌素本身来说,也有许多理论问题要研究。这些工作,也同样少不了分子生物学的观点和方法。

1. 抗菌素的生物合成途径及其遗传控制:这方面的报道虽然不少,但还很少见到象对氨基酸或核苷酸生物合成研究那样的成果。

2. 抗菌素对产生菌自身的生物学意义:对这个问题,目前说法不一^[15]。归纳起来,认为抗菌素有5种用处:①起着与其它生物相拮抗的作用;②调节生长;③调节孢子的形成和萌发;④是解毒产物或代谢废料;⑤菌体内的临时贮备物。这些说法都未得到充分的证实。

3. 产生菌对自产抗菌素的耐药机制:这个问题的解决,不仅有助于解决前一个问题,也会对选育高产菌和控制生产工艺有指导意义。堀田等^[16]曾总结过氨基糖苷类抗菌素产生菌对自产抗菌素的耐药性问题。他们认为,高产菌中使抗菌素钝化的酶,不再受抗菌素的正反馈控制,同时,高产菌的细胞壁对抗菌素的透过性降低了,所以抗菌素难以进入细胞。

从以上几方面来看,抗菌素研究需要不断吸收分子生物学的新成就,才能深入下去,而以上几个问题的解决,本身也就是分子生物学的成就。

抗菌素对分子生物学 研究的贡献

由于抗菌素对生物体中的某一部分或某一过程的作用有很高的选择性,因此,它成了分子

生物学研究中一类难以替代的工具。关于抗菌素在生物化学研究中的应用,已有人作过介绍^[17],本文仅举数例,以说明抗菌素对分子生物学的贡献。

反转录酶的发现 Temin 等人发现某些病毒中的反转录酶(即催化由 RNA 合成 DNA 反应的酶),用放线菌素 D 进行的试验曾起过重要作用^[18]。

当 Temin 把放线菌素 D 加到产生洛氏肉瘤病毒(一种只有 RNA,不含 DNA 的病毒)的人工培养细胞中时,抗菌素抑制了细胞中一切 RNA 的合成,可是病毒却仍能繁殖,于是他提出了一个假说:该病毒通过由自身的 RNA 合成 DNA,再由 DNA 合成 RNA。后来进一步工作,便分离出了由 RNA 合成 DNA 的反转录酶,证实了该假说。反转录现象的发现,丰富了分子生物学的内容,对癌症的研究也有重大贡献。

细菌细胞壁结构的研究 Park 等^[19,20]最初发现加有青霉素的培养基中生长的葡萄球菌体内积聚着某些异常的产物,而且菌体形态不正常。后来进一步研究,得知那些异常产物是合成细菌细胞壁的原材料,因为细菌受青霉素作用后不能完成细胞壁的合成,便在体内积聚起来。我们今天对细菌细胞壁的化学组成及其合成过程已经了解得很多,就是因为利用了青霉素等抗菌素作为工具。最近有人^[21]用青霉素作工具研究细胞分裂时参与隔壁形成和两个子细胞分开过程的酶。

此外,有人报道^[22],双环霉素对革兰氏染色阴性细菌的抑制作用,主要是因为它使细胞膜上的脂蛋白不能和细胞壁粘合,因为妨碍了它的正常活动。看来双环霉素不仅有可能作为一种高效低毒的化疗药物,也可用作深入研究革兰氏染色阴性细菌细胞壁和细胞膜的一种工具。

研究核糖核蛋白体的结构和功能时,抗菌素也是一种很好的工具。例如野村等^[23]将核糖体的组份(RNA 和多种蛋白质)逐个分开,除去某一蛋白质组份后再重新装配,发现其中有

的组份对维持转译的正确性有重要作用,有的组份则有使转译过程保持一定灵活性的作用。再如在蛋白质合成时起重要作用的G因子,它的功能,也是由于发现梭链孢酸对它有很高的专一性作用之后,利用这种抗菌素进行研究后才确定的^[24]。

质体遗传学 关于细菌对抗菌素耐药性的研究表明,许多使抗菌素钝化的酶,它们的组成和合成过程是由一些小型环状DNA(质体)决定的。因此,质体的研究进入了一个新阶段^[25]。质体遗传学已经建立,成了分子遗传学的重要分支;质体又已成为基因操作研究中不可缺少的工具。同时,某些抗菌素可被用来消除细菌中携带的质体。所有这些,也可间接地看作是抗菌素对分子生物学的一个贡献。

结 束 语

分子生物学是当前生物学发展的主要方向,它的影响已经渗透到基础和应用生物学的各个分支领域。抗菌素的研究,同样也受到它的影响。尽管有关抗菌素的许多问题目前尚未能解决,但是,我们深信,只要抗菌素工作者更主动、有效、和不断地应用分子生物学中原有的和新取得的成就,抗菌素研究必将提高到一个新水平,在此基础上,将会有更多更好的抗菌素出现。同时,这些研究成果又将反过来促进分子生物学的进一步发展。

参 考 资 料

- [1] 岡西昌則: *Amino Acid and Nucleic Acid*, 醱酵と代謝, 35:15—30, 1977.
- [2] Perlman, D.: *A. S. M. News*, 40: No. 6, 1974.
- [3] Miller, N. M. and W. Litsky (ed.): *Industrial Microbiology*, 199, McGraw-Hill Book Co., 1976.
- [4] 岡見吉郎: 日本の科学と技術, 17 (178): 60, 1976.
- [5] Gottlieb, D. and P. D. Shaw (ed.): *Antibiotics I. Mechanism of Action*, Berlin, Springer-Verlag, 764—765, 1967.
- [6] Bartnicki-Garcia, S. and E. Lippman: *J. Gen. Microbiol.*, 71:301—309, 1972.
- [7] 微生物学通报(会议消息) 4 (4): 52, 1977.
- [8] Corcoran, J. W. and F. E. Hahn (ed.): *Antibiotics III. Mechanism of Action of Antimicrobial and Antitumor Agent*, 252—268, Berlin Springer-Verlag, 1975.
- [9] 梅沢兵夫: 自然, 1974年, 第4期, 28—33頁。
- [10] Watson, J. D.: *Molecular Biology of the Gene*, 3rd ed. 646, W. A. Benjamin, Inc. 1977.
- [11] Numata, M., K. Nitta, R. Uehara, K. Maeda and, H. Umezawa: *J. Antibiotics*, 28(10):757, 1975.
- [12] 梅沢兵夫: 科学, 46: 129, 1976.
- [13] 岡見吉郎、堀田国元: 醱酵工業会誌, 55: 301—318, 1977.
- [14] 中国科学院微生物研究所二室放线菌遗传育种组: 微生物学通报, 4 (3): 37—46, 1977.
- [15] 柴井博四郎: *Amino Acid and Nucleic Acid*, 醱酵と代謝, 35: 91—92, 1977.
- [16] 堀田国元、岡見吉郎: 醱酵と工業, 34: 488—499 1976.
- [17] 郭兴华、王清海: 生物化学与生物物理进展, 1976年第3期, 51—60頁。
- [18] Temin, H. M.: *Scientific American*, 226:25—33, 1972.
- [19] 田中信男: 抗生物質的作用メカニズム, 东京大学出版会, 1972, <抗菌素的作用机制>翻译组译: 抗菌素的作用机制, 180頁, 北京, 科学出版社, 1977.
- [20] 田中信男: 微生物のつくる生物活性ペプチド(《蛋白质核酸酵素》別册) 206—224頁, 东京, 共立出版株式会社, 1976.
- [21] 松桥通生: *Amino Acid and Nucleic Acid*, 醱酵と代謝, 35: 128—130, 1977.
- [22] Tanaka, N., M. Iseki, T. Miyoshi, H. Aoki, H. Imanaka: *J. Antibiotics*, 29:155, 1976.
- [23] 田中信男: 抗生物質的作用メカニズム, 东京大学出版会, 1972, <抗菌素的作用机制>翻译组译: 抗菌素的作用机制, 95—101頁, 北京, 科学出版社, 1977.
- [24] 梅沢兵夫ら: 化学療法の未来像, 62—63頁, 东京大学出版会, 1970.
- [25] 松原謙一: プラスミド, 7—9頁, 东京, 讲谈社, 1976.