

超级药物对阵超级病菌

庄子恒, 徐逍, 陈建成*

南京大学化学化工学院, 南京 210023

摘要: 人类城自古就面临着细菌的攻击, 然而有一天, 在细菌之中出现了一种超级病菌, 给人类带来了前所未有的灾难。好在人类城主启动了超级药物计划, 为人类带来了希望之光。超级病菌具有获得性耐药性和革兰氏阴性菌外壳等超级特性, 超级药物要如何一一破解这些特性? 让我们一起见证这场史诗级对决!

关键词: 细菌耐药性; 革兰氏阴性菌; 抗生素

中图分类号: G64; O6

Superdrugs for Superbugs

Ziheng Zhuang, Xiao Xu, Kin Shing Chan *

School of Chemistry and Chemical Engineering, Nanjing University, Nanjing 210023, China.

Abstract: The human city has faced bacterial attacks since ancient times, but on this fateful day, a superbug emerged among the bacteria, ushering in an unprecedented disaster for humanity. Fortunately, the leaders of the human city initiated the Superdrug Program, providing a ray of hope for mankind. These superbugs possess acquired drug resistance and innate drug resistance, among other extraordinary traits. How will the superdrugs tackle them one by one? Let's bear witness to this epic battle!

Key Words: Drug-resistant bacteria; Gram-negative bacteria; Antibiotics

人类城自古以来就是一个饱经风霜的地方, 由于环境的限制, 在这里居住的人们无法迁徙, 还需要面对来自人类城外的怪物——细菌们——日夜不休的侵袭。但人们总能找到办法打退怪物、维护自己的和平生活, 人们也算安居乐业。千百年来人类城就在这样的抗争中发展成长, 这并不轻松, 却一直都很成功。

但是20世纪40年代的某一天, 这种抗争的平衡因为一只怪物的到来改变了, 它自称超级病菌, 人类长久以来用以抗争的武器——抗生素在面对它时完全发挥不出应有的作用^[1]。在这只怪物的带领下, 细菌在不断进化变强又开始侵蚀人类城, 随着战线的一点点溃败, 人类城的命运危在旦夕。

宫殿之上, 人类城主和众高官正在举行秘密会议。人们争吵着、质疑着、宣泄着, 似乎没有人愿意相信抗生素会失效, 人类城就这样因为一只过于强大的怪物而覆灭。城主沉默地看着吵闹的众人, 眼中尽是怜悯与悲哀, 终于他眼神一凝, 坚定有力地开口道: “够了! 还不明白为什么会出现如此强大的怪物吗? 若非我们过于依赖抗生素不去寻找更好的对抗法, 促使细菌怪物族群进化, 怎么会出现这么巨大的危机^[2]!” 他缓缓走向会议室大门, 面向众人宣告: “我宣布即刻启动超级药物计划, 进来吧, 我们的超级英雄。” 大门打开, 门外站着的是一个散发着强大气场的身影, 他就是

收稿: 2023-09-12; 录用: 2023-11-01; 网络发表: 2023-12-22

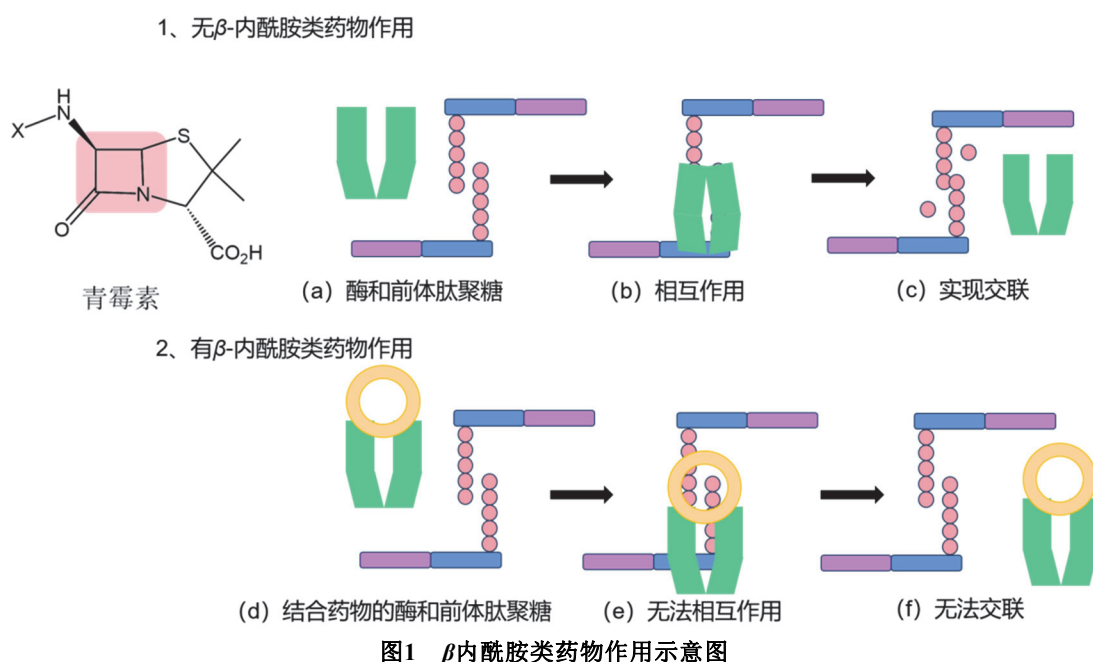
*通讯作者, Email: kschan@nju.edu.cn

基金资助: 南京大学百位名师邀约项目; 南京大学国际化课程建设项目; 南京大学短期国外专家项目

超级药物。他微笑着看向房间内面面相觑的众人，开口道：“遵命。”便化为一道流光飞向战场。

1 超级药物威能初展，超级病菌强势反击

战场中央，一个紫色的怪物顶着漫天的火炮穿梭在人类部队中，所过之处均伤亡惨重。每当有抗生素击打在其他的细菌身上时，会导致该细菌的外壳破裂死亡，这是因为抗生素抑制了细菌细胞壁合成的最后一个步骤，让它们的外壳容易破裂而死亡^[3]，这种抗生素就是以青霉素为代表的 β -内酰胺类抗生素(图1)。具体来说， β -内酰胺类抗生素与细菌接触之后，它们就钻进细菌的体内。由于细菌在战斗中需要不断地分裂来维持自身的强度和数量，所以当它分裂的时候，需要大量的肽聚糖弥补分裂后铠甲的不足。在这个过程中，本应有一个叫转肽酶的器官把肽聚糖相互交联，但 β -内酰胺类抗生素针对的就是它，这类药物可以通过 β -内酰胺环与转肽酶形成配位复合物，使其无法发挥应有的作用，从而抑制肽聚糖形成细胞壁铠甲(图1)。这样就阻碍了细菌形成他们坚硬外壳的能力，从而让细菌的外壳难以继续维系作为支撑整个细菌的屏障的保护作用。失去了形成外壳的能力、没有了铠甲的支撑，细菌便无法维持外形，极容易在环境的作用下失去生命^[3]。但当这种武器击打在那只紫色的怪物身上时，抗生素进入那个紫色的躯体后便再也没有动静，怪物仍然在凶猛地扑杀人类士兵，它就是那个超级病菌。



突然超级病菌停下了攻击，眼神凝重地望向天空，没一会儿，一道人影重重地砸向地面，扬起层层烟雾。“依靠着你那可以让抗生素失活的小玩意打得挺欢嘛。”随着戏谑的声音传出，烟尘也迅速地散去，来人正是超级药物，他来支援人类了！超级病菌眯起眼睛，右手一翻露出一个奇怪的器官，奸笑道：“ β -内酰胺酶BlaC，不错吧？这都是拜你们人类所赐啊！到处都是滥用的抗生素，正好帮我们筛出了有能力抵抗这些抗生素的病菌，‘获得性耐药性细菌’已经崛起了！比如说现在所有的结核分枝杆菌都有这东西，它能让头孢菌素和青霉素等 β -内酰胺类抗生素水解，而自身恢复活性^[4-6]。哈哈！没了抗生素你们根本奈何不了我们！看招！”说罢，超级病菌就身形一动对超级药物发起了攻击。超级药物忙抬手抵挡，转眼间短暂的交锋过去，超级药物的右手已不知去向！

超级病菌回过头正想嘲笑超级药物的不堪一击，却突然感觉全身无力，低头一看，超级药物丢

失的右手正牢牢地握着它的核心——ATP (三磷酸腺苷)合成酶，其手指更是死死扣住ATP合成酶的c亚基，使其完全无法发挥该有的作用^[7]。ATP是所有生物承载运输能量的重要载体，现在无法合成ATP的超级病菌只能看着ATP前体在身体中堆积，自己却越来越无力^[4,7]。超级药物看着瘫软下来的超级病菌，缓缓开口道：“我的右手是名为贝达喹啉(bedaquiline)的新型药物，它并非 β -内酰胺类抗生素，但却可以阻碍你的ATP合成，你的特殊器官再也没法阻止它，那些结核分枝杆菌也一样^[7]。”原来，超级药物早在大战之前就创造了一种新能力，他发现在细菌的体内有这样一座小型发动机——ATP合成酶，他的右手贝达喹啉可以潜入这座小型发动机，找到这座发动机的核心部位——c亚基，然后死死地卡住c亚基，使得这座发动机所需要的燃油——质子，无法通过发动机转动而进入发动机产生能量，从而使这座发动机停转，干扰细菌合成支持它生存的能量ATP。并且使得细菌体内积累高水平的ATP前体，最终导致细菌死亡。

超级病菌艰难地抬起头，回应道：“咳咳，看来结核分枝杆菌们要被击败了。超级药物，你很厉害，居然转换了思路，转而攻击我的能量中心，使我的能量传输系统瘫痪，这样就能绕过我们病菌对抗生素的防线……”突然，超级病菌眼神一狠，“但是你不知道的是，我并不只有这一道防线！”说罢，只见它的身上长出一层层鳞片和触手，不一会儿就把它整个身体都包裹在内，形成一套强力的铠甲。上面布满了多糖触手、众多孔道和漩涡，它们能拦截住试图打入超级病菌体内的药物武器，让它们从漩涡之中排出，其中一个漩涡缓缓旋转吐出了超级药物钳制超级病菌心脏的右手。

超级药物左手一招，右手就飞回了身体原本的位置变得完好如初，他面色凝重地盯着超级病菌：“真没想到你们细菌进化出了这种构造复杂的双层外壳，脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)、孔道蛋白、外排泵和其他复杂分子都在这外层的盔甲之上啊^[8]。唉，这下麻烦了。”超级病菌身着重甲毫不掩饰地承认道：“没错！现在我已然成为了‘革兰氏阴性菌’(图2)！看到我身体上这些脂多糖触手了吗？它们让我的双层盔甲更加坚硬，你们这些药物想通过被动扩散进入我的身体将会变得更难！即使有抗生素能进入第一层盔甲之内，也很快会通过嵌在外排泵之上的外排泵漩涡所识别，并对其进行缠绕结合，使外排泵漩涡的构象发生变化，并最终把抗生素吐出来^[3]！这下你们完蛋……咳咳咳”话未说完，超级病菌开始剧烈地咳嗽与颤抖，看来刚才针对“获得性耐药性细菌”能力的攻击取得了较好的效果。无奈，超级病菌大手一挥：“算你们好运，下次可就没这么轻松了，准备迎接我们猛烈的反击吧！我们撤退！”看着细菌怪物像潮水一样退去，人类阵营爆发出了热烈的欢呼声，不管怎样，这都是伟大的阶段性胜利！

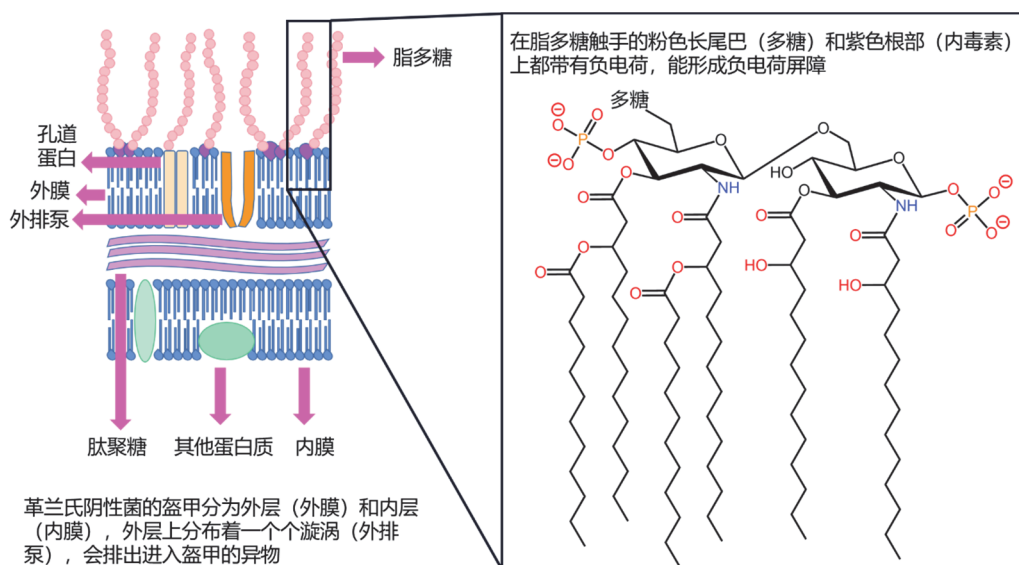


图2 革兰氏阴性菌盔甲(外膜)示意图

只有超级药物看着怪物们离去的方向，酝酿起下次交锋的计划。

2 进入规则总结，病菌铠甲穿透

在经历了细菌怪物们上次的反扑后，人类稳住了不断后退的脚步，稳下心来开始痛定思痛，又开始组织起一次又一次的反抗，而这同样不容易。在上次超级病菌展露出那复杂厚重的铠甲之后，在各处的战斗中都陆续出现了有着同样复杂、同样厚重的双层盔甲的细菌怪物，根据超级病菌的陈述，它们也被人类称为革兰氏阴性菌。人类尝试了用各种武器、各种药品攻击它们，但很少能对这些怪物们产生效果，许多药品在面对没有盔甲防护或盔甲破损的病菌时可以发挥较好的作用，而在面对运作正常的双层盔甲时却无法进入细菌体内，几乎不起作用。于是，如何破解革兰氏阴性菌的盔甲，让药品武器进入盔甲并留在细菌体内便成了人类研究的重要方向^[2]。战场上，每一位士兵都在苦战，都在期盼着早日破解这厚重的铠甲，打开人类对抗细菌怪物的新未来。

战场某处的实验室内，超级药物和一群科学家正专注地盯着一块闪烁的电子屏，屏上不断浮现各种数据与记录，这时如果有人能看清楚的话，便能发现这就是这段时间内各处战场的士兵在对抗革兰氏阴性菌时使用的药品武器记录和对应的效果。是的，这就是超级药物计划的一部分，现在人类城各处的战斗并不只是盲目的、被动的反抗，而是主动的尝试，在革兰氏阴性菌身上尝试各种各样的药品，只有这样才有可能找到盔甲的漏洞，只有这样才有可能找到穿透它的办法！“目前为止已经试验了超过180种不同结构的非抗生素武器在革兰氏阴性菌内的积累情况^[9]，是否启动进一步的分析？”一名科学家向超级药物做着汇报，随着超级药物点头示意，实验室内的计算机就开始了大量运算。一段时间后，显示屏最上端输出了三条结果：(1) 含有伯胺；(2) 球状度低；(3) 刚性强^[9]。

结果一经出现，整个实验室顿时陷入一片欢呼，这意味着这段时间内的战斗和牺牲获得了回报，人类切实地得到了突破革兰氏阴性菌盔甲所需的重要条件。超级药物略作思考便为这三条规则命名：“既然是进入革兰氏阴性菌所需要的规则，关键点又在于含有可电离的氮(an ionizable Nitrogen)的伯胺、用球状度衡量的低三维度(low Three-dimensionality)、强刚性(Rigid)，那么就叫它们‘进入规则(eNTRy rules)’吧^[9]！”又是一阵欢呼后，超级药物补充道：“有了这些规则，我们终于可以着手设计针对革兰氏阴性菌盔甲的药物武器了！我们将在解决它难以进入、药物难以在细菌体内积累而发挥作用的道路上取得巨大的进步！朋友们，让我们反击吧！”

“进入规则”问世后不久，在某处革兰氏阴性菌肆虐的战场，超级药物正在这里测试新武器。该新武器名叫Debio-1452-NH₃ (图3c)，它脱胎于一种名叫Debio-1452的已经被实战证明能有效杀灭无盔甲的细菌怪物的药物武器^[9]。超级药物兴奋地讲述着这一新成果：“Debio-1452已经满足了‘进入规则’的后两条，即低球状度以及强刚性，唯一还需要满足的、也是最重要的条件就是需要正电荷——需要加装一个伯胺。在对它的杀菌机理做了详细的研究之后，我们终于发现了适合用作修饰的位点，那是一个既不影响药物活性，又可以让正电荷高度暴露在溶剂环境中的位点^[9,10] (图3d)！现在到了检验武器效果的时候了！”望着面前如潮水涌来的盔甲怪物们，超级药物毫不犹豫地抬起手掌，发射了新型武器。只见武器上的正电荷像一把有倒刺的尖刀刺开盔甲的负电荷屏障并吸附其上，盔甲之上的漩涡外排泵试图把它排出去，但与负电荷屏障进行了相互作用的药物牢牢地钉在了其前进的路途上，无法被外排泵的抗生素识别模块所捕获^[10]。不仅如此，因为新型武器的强刚性和低球状度，它们可以轻而易举地通过盔甲之上与外界交互的通道——孔道蛋白，从而进入盔甲内。而进入盔甲内以后，新型武器马上就发挥了预想中和改造前一样的效果，它们通过不同部位和环境产生的氢键、疏水作用力等一系列相互作用死死地控制了细菌的脂肪酸合成中心——FabI酶(烯脂酰-ACP还原酶)^[11]，使其失去作用从而进一步摧毁盔甲外层，最终引起细菌代谢紊乱达到消灭敌人的效果^[9,10]。

随着药物生效，盔甲大军也逐渐褪去，超级药物没有过分欣喜，而是仔细审视着一地的残骸，注意到了残骸中细菌怪物的数量并不算多，多数怪物都撤退走了，而且残骸中还发现了定居在人类城的一些共生细菌。超级药物处理好战场，看向更远处的方向：“药物活性还不错，但是杀伤力还

不够^[10]。再做一次升级，我就来消灭你，超级病菌！”

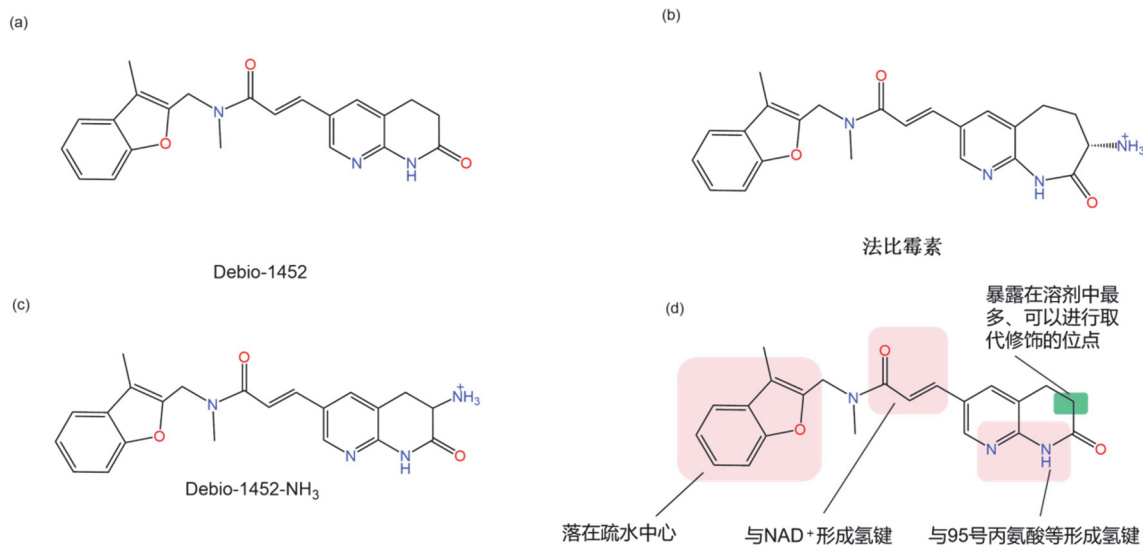


图3 Debio-1452、Debio-1452-NH₃和法比霉素的结构、关键位置

其中d为药物Debio-1452，红色框选部分与其作用机理有关，三个红色部分会以不同的方式与FabI酶的活性中心相互作用，让药物结合在酶上。这时候的酶就像一把锁孔被堵住的锁，钥匙进不去，锁就报废了

电子版为彩图

3 药物病菌二次交锋，法比霉素大显神威

又是一个硝烟弥漫的战场，上空突然有两个人影快速下降，很快便砸到地面上，不用多说，一定是超级药物和超级病菌。超级病菌率先开口道：“终于又见面了，上次我的获得性耐药性被你的贝达奎林破解了，可是让我们细菌吃了很多苦啊！”超级药物淡定回应：“彼此彼此啊，我们人类也想不到你们的先天性耐药性会这么强大。”超级病菌随后冷哼一声，恶狠狠地说：“听说你们已经研究出对付革兰氏阴性菌盔甲的办法了？但我可是知道的，你们的新武器根本就不够有效，依靠它可是没办法打败我的！接招吧，超级药物！”超级病菌身形一闪，冲向超级药物就要发动攻击，但后者淡定抬起手掌，发射出一串药物，成功击入超级病菌的体内，NTR进入规则是有效的！可是，只见超级病菌身形一滞，很快又朝着超级药物冲了过去，后者急忙闪躲，堪堪躲过这一次攻击。超级病菌转身面对超级药物，嘲讽道：“哈哈，果然是没什么用处的新药，可以打进盔甲有什么用？根本就无法足够有效地杀死我们细菌，你们完蛋了！”说罢便发动了第二次攻击，超级药物没有说话，再次抬起了手掌，发射出了一串药物，再次没入超级病菌的体内。超级病菌正想嗤笑超级药物重复了失败的过程，就感到身体无法动弹，那引以为豪的重型铠甲也开始了缓慢的消融。

“怎么会，怎么会这么快、这么高效！你对我做了什么！你用的不还是刚才那个药物吗？”超级病菌歇斯底里地咆哮着。与之相对的，超级药物淡定地拍了拍身上的灰尘，望向超级病菌解释道：“你说我们的药物不够高效、杀灭性不够强，我们当然知道。所以这场战斗我使用的药物并不是你们细菌已经尝过威力的Debio-1452-NH₃，而是基于它略作改动，从十数个改进体中筛选出的不会杀灭定居在人类城的共生细菌的新型药物^[10,12]。另外，这两次对你的攻击可不是一样的哦。这种新型药物有R和S两种构型，我们确信药物是有效的，但仍需要排除构型的影响。就在我们刚才的交手中，我完成了最后一步实验，那就是测试两种构型的药物活性有何不同。从结果来看，S型的新药物可以联合环境中的水分子连接更为庞大复杂的网络对FabI的活性位点进行钳制，这种相互作用比R型更加稳定高效，就是说S型的药物活性更强一些^[10]。那么就叫法比霉素(Fabimycin)吧^[10]，记住了，这就是打败你的药物的名称。”在超级病菌不甘的怒吼声中，人类的士兵们接过了新型的法比霉素药物，

以这一战场为试验点，打败了鲍曼不动杆菌等强大的细菌怪物，人类的曙光正在慢慢出现。

4 尾声和未来

在消失之前，超级病菌没有再痛苦地嘶吼，而是盯着超级药物，发出了最后的嘲讽：“我会回来的，或者说，有别的超级病菌会回来的。只要病菌还存在，只要人类还存在，只要药物还存在，就会出现越来越难缠的病菌被你们称作超级病菌。等着吧，人类，总有一天你们会亲手筛选出你们无法打败的病菌，到时候就是人类消失的时候了！哈哈哈！”这番话并没有唤起超级药物的愤怒或紧张等情绪，相反，这只唤起了他的怜悯。超级药物对超级病菌说：“你错了，错得很彻底。人类是会吸取教训的生物，像之前一样滥用药物的情况在未来不会再出现了，我们一定会找出更好的办法来对抗你们，而这个方法就是超级药物，对抗超级病菌的药物！另外，我刚才对你使用的武器其实不容易产生有耐药性的新细菌^[10]。如果我们会再见，那么就再让你输一次。”

最后，在此处的超级病菌消失了，其实人类清楚，在人类域外的某处，存在着其他强大的超级病菌，但就像超级药物说的，人类一定会找到更好的方法将它们一一破解。众人望向远方，那里升起了太阳，就像升起的希望。

参 考 文 献

- [1] Laxminarayan, R.; Duse, A.; Wattal, C.; Zaidi, A. K. M.; Wertheim, H. F. L.; Sumpradit, N.; Vlieghe, E.; Hara, G. L.; Gould, I. M.; Goossens, H.; *et al.* *Lancet Infect. Dis.* **2013**, *13* (12), 1057.
- [2] Levy, S. B.; Marshall, B. *Nat. Med.* **2004**, *10* (Suppl. 12), S122.
- [3] Spratt, B. G. *Proc. Royal Soc. B* **1977**, *196* (1124), 369.
- [4] Spellberg, B. *Clin. Infect. Dis.* **2019**, *68* (6), 1076.
- [5] Fisher, M. A.; Plikaytis, B. B.; Shinnick, T. M. *J. Bacteriol.* **2002**, *184* (14), 4025.
- [6] Kurz, S. G.; Hazra, S.; Bethel, C. R.; Romagnoli, C.; Caselli, E.; Prati, F.; Blanchard, J. S.; Bonomo, R. A. *ACS Infect. Dis.* **2015**, *1* (6), 234.
- [7] Koul, A.; Dendouga, N.; Vergauwen, K.; Molenberghs, B.; Vranckx, L.; Willebrords, R.; Ristic, Z.; Lill, H.; Dorange, I.; Guillemont, J.; *et al.* *Nat. Chem. Biol.* **2007**, *3* (6), 323.
- [8] Delcour, A. H. *Biochim. Biophys. Acta Biomembr.* **2009**, *1794* (5), 808.
- [9] Kriste, A. M.; Paul, J. H. *Acc. Chem. Res.* **2021**, *54* (6), 1322.
- [10] Parker, E. N.; Cain, B. N.; Hajian, B.; Ulrich, R. J.; Geddes, E. J.; Barkho, S.; Lee, H. Y.; Williams, J. D.; Raynor, M.; Caridha, D.; *et al.* *ACS Cent. Sci.* **2022**, *8* (8), 1145.
- [11] Seefeld, M. A.; Miller, W. H.; Newlander, K. A.; Burgess, W. J.; DeWolf, W. E.; Elkins, P. A.; Head, M. S.; Jakas, D. R.; Janson, C. A.; Keller, P. M.; *et al.* *J. Med. Chem.* **2003**, *46* (9), 1627.
- [12] Li, X. Z.; Plésiat, P.; Nikaido, H. *Clin. Microbiol. Rev.* **2015**, *28* (2), 337.