



液晶状态的细菌外膜对抗生素敏感性至关重要

发布时间: 2018-11-12 08:54:11 分享到:

1929年, 亚历山大·弗莱明首次发表了关于抗生素的《论青霉菌培养物的抗菌作用》的文章, 因此这一年被称为“抗生素元年”。1944年, 青霉素首次在美国生产出来, 随后立即被投入到二战中治疗因伤感染的战士, 拯救了难以数计的生命。因此人们把青霉素同原子弹、雷达并列为第二次世界大战中的三大发明。由此人们认识到抗生素在临床治疗中的重要作用。

随后, 金霉素(1947年)、氯霉素(1948年)、土霉素(1950年)、制霉菌素(1950年)、红霉素(1952年)、卡那霉素(1958年)等一系列抗生素被发现并用于临床医疗。2011年10月18日, 中国卫生部表示, 在中国, 患者抗生素的使用率达到70%, 是欧美国家的两倍, 但真正需要使用的不到20%。抗生素的滥用导致机体耐药性的增加, 因此, 解决机体耐药性成为现阶段研究的重点。

不同于革兰氏阳性细菌的厚肽聚糖细胞壁, 革兰氏阴性细菌拥有一个半渗透膜, 由脂多糖和磷脂分子组成, 并且具有选择性屏障功能。为了杀死革兰氏阴性菌, 大多数抗菌药物(例如 β -内酰胺类)主要通过用来摄取水溶性营养素的蛋白质孔道进入细胞内(图1A), 从而发挥作用。半渗透膜上的蛋白质孔道的突变是机体抗药性产生的重要原因。因此, 研究半渗透膜的渗透性与抗生素的相互关系是开发有效抗微生物剂的前提条件。

近日, 来自英国Cell and Molecular Biosciences研究所的科学家们通过在体外模拟出与生物膜相同的由脂多糖和磷脂分子组成的半渗透膜, 并在此基础上探讨了多粘菌素B(PmB)与这些体外半渗透膜模型的相互作用(图1B和C)。该研究成果近期已经发表在Proceedings of the National Academy of Sciences上。

文章的研究者依次将磷脂单层和脂多糖单层从空气-水界面转移到固体基质上, 制造出体外不对称磷脂-脂多糖半渗透膜模型, 通过其他方法进行改良后, 使得膜结构模型与前期研究的固体基质上的不对称磷脂-脂多糖双分子层的值保持一致, 从而保证该实验的科学性。

体内研究表明PmB的使用会导致半渗透膜的损坏, 表现在泡状突起和脂多糖丢失导致半渗透膜的破裂。因此提出PmB可以与脂多糖复合形成通道, 从而促进大分子物质穿过半渗透膜。基本机制归因于PmB替换了桥接相邻脂多糖分子负电荷所必需的二价阳离子的置换。研究者通过傅里叶变换衰减全反射红外光谱法监测了PmB使用后的半渗透膜的数据变化, 并且证实了PmB取代二价阳离子的观点。PmB通过取代作用嵌入生物膜内, 增加了生物膜的通透性, 促进了细胞对外部物质的摄取。

生物膜中的脂多糖在调节半渗透膜分子筛抵制抗生素对细胞内部的渗透中起重要作用。在未来, 脂多糖和外膜蛋白之间的相互关系也需要被进一步研究, 特别是半渗透膜中蛋白质发生的动态变化。总之, 该结果证明了革兰氏阴性细菌的半渗透膜在其适应的生长温度下呈现出紧密堆积的液晶相。不同体外模型比较表明, 在半渗透膜与抗生素相互作用的研究中, 脂多糖扮演了一个十分重要的角色。

来源: 科技部

