



图片新闻

视频新闻

浙大报道

新闻

浙江大学报

公告

学术

文体新闻

交流新闻

网上办事目录(校内)

校网导航

联系方式

意见建议

网站地图

新闻

冯友军课题组在Lancet子刊EBioMedicine发表研究论文揭示MCR-3粘菌素耐药新机制

编辑：张琪 来源：基础医学系 时间：2018年07月30日 访问次数:842

近日，浙江大学医学院冯友军教授(国家青年千人计划获得者)在Lancet子刊EBioMedicine发表题为“Spread of MCR-3 Colistin Resistance in China: An Epidemiological, Genomic and Mechanistic Study”的研究长文(Research Article)，全文详见https://www.ebiomedicine.com/inpress。

细菌耐药性不仅在发展中国家(包括印度和中国)泛滥成灾，事实上已俨然发展成为全球公共卫生体系的重大挑战。多重耐药的“超级细菌”的不断凸现，严重困扰甚至击溃了昔日成功的“细菌感染性疾病”的临床治疗方案，更给公众带来了极大恐慌。由于全球当前处于“全新抗生素的发现和开发乏力”这一窘境，日趋严重的细菌耐药性很有可能将人类再次推向“无药可用”的尴尬境地。2014年，世界卫生组织(WHO)发布了全球首份《抗生素耐药：全球监测报告》：指出了2013年全球直接死于耐药细菌感染的人数超过100万。欧洲学者吉姆奥尼尔(Lord Jim O’Neil)预测，照此趋势发展下去到2050年死亡人数将每年达到1000万，并将首次超过癌症死亡人数。鉴于细菌耐药问题的严重性，2016年，G20杭州峰会、联合国大会、世界卫生组织等都相继提出“旨在抑制细菌耐药问题”的全球行动。欧美发达国家和我国政府亦颁布了针对“耐药细菌问题”的国家行动计划。由此可见：“细菌耐药性”不但是影响国家安全稳定的公共卫生问题，更是全球面临的“同一个健康”所亟待破解的难题。2017年2月，面临愈发严峻的耐药性形势，WHO根据耐药菌对人类健康的威胁程度，再次颁布了一份抗生素耐药菌的优先性列表，将耐药菌分为三类，分别为“危急、高度和中等”。其中：耐碳青霉烯类的鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌和肠杆菌科列为优先1级/危急(Priority I, CRITICAL)的重要病原菌。一般而言，碳青霉烯类耐药的临床菌株仅仅对粘菌素在内的少数几种抗菌药物还保持敏感，这给临床上治疗该类细菌感染带来了空前挑战。因而，碳青霉烯耐药和多粘菌素耐药成为全球公共卫生领域关注的焦点和热点。在我国，这两类耐药基因不仅在医学病原菌中大量检出，而且在动物(畜禽、宠物甚至动物性食品)以及环境(土壤、水流以及野生动物)中均有较高水平的阳性率(Trends Microbiol, 2018)。不难看出，我国俨然已成为细菌耐药的“重灾区”，这与抗生素的“不当使用，过度使用乃至滥用”不无关系。

粘菌素乃一类阳离子型环状抗菌肽，在临床上(如ICU病房)，堪称是“针对多重耐药(特别是碳青霉烯耐药)的超级细菌感染”的最后一道防线(ACS Infect Dis, 2018)。近2年来，质粒介导的多粘菌素耐药基因MCR的快速进化及其在全球范围内的广泛传播，给公共卫生和人类健康造成了严重威胁(PLoS Pathogens, 2016 & Microbiome, 2017)。一个

新的可移动粘菌素耐药基因mcr-3, 自从在中国山东首次发现以来, 已在多个国家的重症患者所携带的多重耐药的肠道细菌中大量检出。本研究对来自中国13个省份的动物和人源样本(6497份样本)的mcr-3传播情况进行了流行病学排查, 并对MCR-3的遗传进化、蛋白结构和生化功能开展了深入系统的探索。该项研究共发现了49株(49/6497=0.75%)MCR-3阳性细菌, 其中, 2017年阳性菌株有40株(40/4144=0.97%), 2016年阳性菌株有9株(9/2353=0.38%)。总体而言, 在全国13个省份中的8个省份发现了MCR-3阳性菌(图1)。针对所鉴定的3个IncP型MCR-3阳性质粒和1个IncHI2型MCR-1阳性质粒进行了二代测序以及深度生物信息学分析, 我们发现MCR-3类蛋白与源自产气单胞菌的磷酸乙醇氨转移酶同源, 并发育形成了一个和MCR-1/2/P(M)家族亲缘关系较远的进化分支(图2)。尽管MCR-3的两个功能区(跨膜区与催化结构域)并不具备与MCR-1/2发生功能互换能力, 但其蛋白结构与功能分析结果表明, MCR-3蛋白亦具有保守的PE磷脂底物结合的结构域, 并能介导中度水平的粘菌素耐药的发生(图3)。生化实验结果暗示: 类似于MCR-1/2(JBC, 2018 & mBio, 2018)以及前体基因ICR-Mo(PLoS Genetics, 2018), MCR-3从PE底物上释放磷脂酰乙醇胺(PEA)这一官能团并形成酶与官能团的瞬间中间体MCR-3_bound PEA, 通过“乒乓反应”机制将PEA基团随后传递到类脂A的第四位磷酸基团, 同时释放出发挥催化功能的MCR-3(图4)。有意思的是, MCR-3在大肠杆菌中的表达可有效阻止粘菌素所引发的ROS形成, 并一定程度地对宿主细菌造成一定的代谢压力(图5), 具体表现为生长减缓和生存能力下降等。该研究的成功开展, 为朝向“深入理解MCR家族所介导的获得性/可转移性粘菌素耐药的遗传机制”迈出实质性的关键一步, 亦为新发/突发传染病这一公共卫生领域制定合理政策、便捷监测和有效防治等诸方面提供了理论基础和实践依据。

冯友军自2014年上半年入职浙江大学以来, 聚焦于病原菌的脂肪代谢与致病性/耐药性的相关研究。该团队紧跟国际上的热点问题, 通过综合运用各种研究方法和手段率先阐明了MCR-1/2/3的作用机制和传播规律, 并提出了肠道细菌在漫长进化过程中擅做“表面”文章以达到“钝化细菌粘菌素药物的敏感性”这一生理性优势/适应性策略。该项研究工作是在中山大学田国宝教授领衔团队的通力合作下得以顺利开展。冯友军教授课题组的相关研究工作得到科技部重点研发计划(2016YFC1200100 & 2017YFD0500202), 国家自然科学基金委项目(31570027 & 81772142), 浙江省杰出青年科学基金(LR15H190001)以及“国家青年千人计划”的联合资助。



图 1: 多粘菌素耐药新基因 MCR-3 在中国的分布

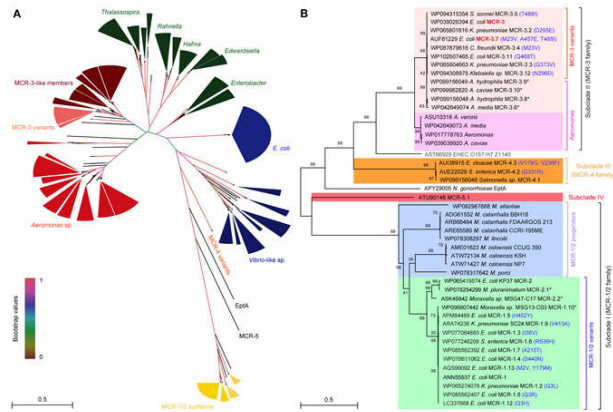


图 2: 多粘菌素耐药 MCR 基因家族的进化

A. MCR 家族基因进化树的轮状图; B. 对 MCR 基因及其同源类似物开展溯源的无根进化树分析

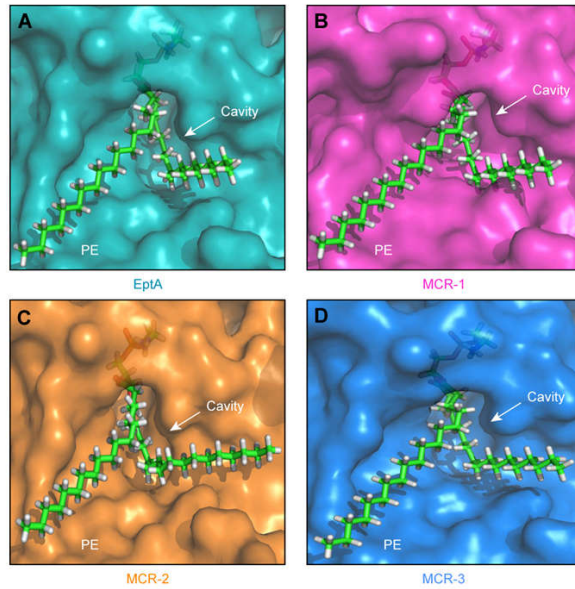


图 3: 多粘菌素的固有耐药蛋白 EptA 与获得性耐药蛋白 MCR-1/2/3 与其 PE 底物结合的保守特征

A. EptA 与 PE 底物结合的孔穴表面结构解析; **B-D.** MCR-1/2/3 与 PE 底物结合的孔穴表面结构

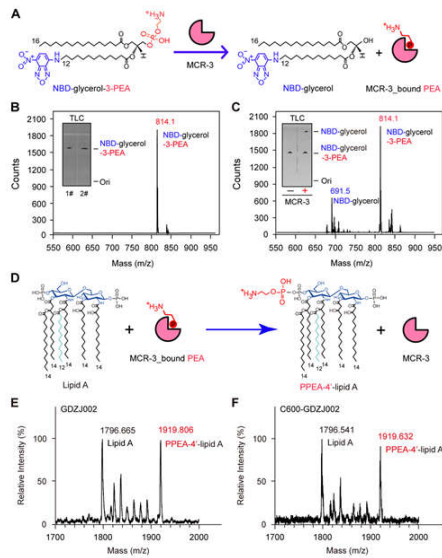


图 4: 多粘菌素耐药 MCR-3 的乒乓催化反应机制模型

A. MCR-3 催化 PEA 基团从 NBD-甘油-3-PEA 的释放反应模型; **B&C.** PEA 基团从 NBD-甘油-3-PEA 的释放的 LC/MS 证据; **C.** MCR-3 将 PEA 基团转交给类脂 A 的反应模型; **D&E.** MCR-3 酶催化类脂 A 获得 PEA 基团并发生化学修饰生成 PPEA-4'-类脂 A 的原谱证据

↑ 回到顶部