

# 抗生素研發的創新—困境克服

謝珊珊<sup>1</sup> 孫俊仁<sup>1\*</sup>

三軍總醫院 臨床病理科<sup>1</sup>

根據美國感染症醫學會 (IDSA) 於 2004 年調查報告顯示，抗藥性細菌的產生與抗生素研發的遲緩有關。以往抗生素的研發皆以一基本結構式為基礎，改變周邊鏈而衍生出新的抗生素。但不幸的是，多重抗藥細菌對抗生素產生抗藥性時，亦會對其衍生物產生抗藥性。因此，學者們便開始思考設計新的抗生素結構。新的抗生素結構來源可分為利用舊有的結構作為參考進行延伸，或是在自然界篩選及人工合成方式找尋新型態的抗生素結構，期盼抗生素的發展能建立一個新景象，以提升臨床上的治療效果。（**感控雜誌 2011:21:95-100**）

**關鍵詞：** 抗藥性，抗生素研發

## 抗生素研發的困境

臨床上分離具有高抗藥性細菌的比例有逐年向上攀升之趨勢，根據美國感染症醫學會 (Infectious Diseases Society of America; IDSA) 認為這個原因與新抗生素的研發緩慢有關[1]。在過去，大型藥廠在抗生素研發上扮演極為重要的角色，但是現在許多藥廠相繼退出這個領域。在一項藥品發展的評估報告中指出美國 FDA 批准上市的新抗生素在 20 年內下降了 56% (1998-2002 對 1983-1987)，目前正在

研發且可能有上市的 506 種新藥物中，只有六種是抗生素。為何藥廠會放棄抗生素的研發呢？一種抗生素對病人的治療限於某種細菌造成的感染症，且用藥時間較短 (數日至數週)。相對於像是治療高膽固醇或是心臟疾病的用藥，病人必須數十年如一日地服用而無法中斷，因此能為藥廠賺進大把鈔票。所以，在研發能量上就會偏向後者這些用藥。抗生素唯一例外為畜牧業用來預防感染所使用的抗生素，但是這也是近年來被認為是造成細菌變成高抗藥性細菌的原因之一。

民國 99 年 9 月 17 日受理  
民國 99 年 11 月 4 日修正  
民國 100 年 2 月 23 日接受刊載

通訊作者：孫俊仁  
通訊地址：台北市內湖區成功路二段325號3樓  
連絡電話：(02) 87923311 轉 88092

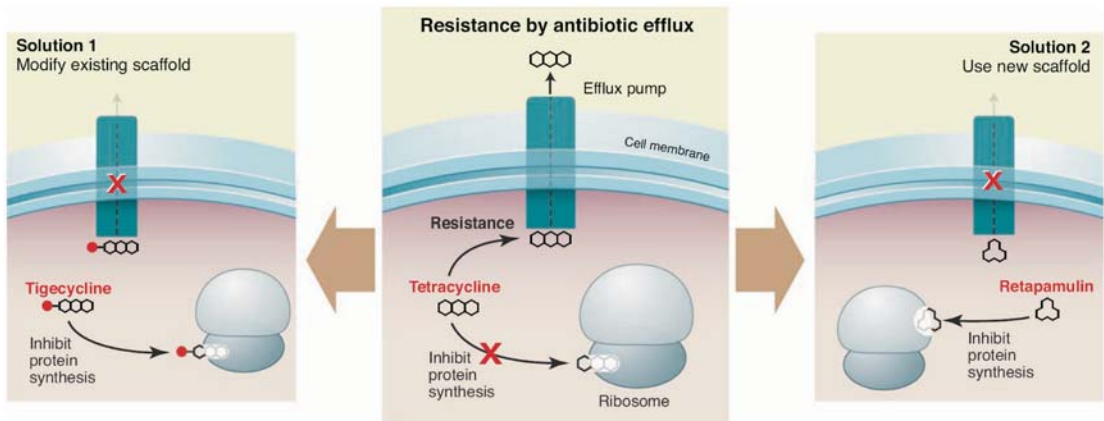
此外，藥廠為了在抗生素的研發上節省成本，會採取較經濟的研發方式。大多在舊有的抗生素結構周邊鏈 (side chain) 上做修飾，便形成現今看到的各種抗生素的衍生物。抗生素衍生物設計原理為在基礎結構周邊加上各式不同的巨分子，使原本可以對抗這類藥物的細菌酵素或是幫浦無法消化或排出這衍生物，進而使這衍生物產生抑制細菌的效果。衍生物的出現雖然短暫解決抗藥性的問題，但是也發生細菌為了生存而發生突變或是產生其他機制，將衍生物消化或排出，使衍生物與其相關藥物失效。從 1962 年至今，僅僅三類含有新型結構的抗生素被研發成功，分別為噁唑烷酮 (Oxazolidinones)、脂肽 (lipopeptides) 與 Mutilins[2]。

### 新型態抗生素結構的研發

研發新型態的抗生素結構是現今扭轉頹勢的唯一方法。新型態抗生素結構可以藉由下列方法篩選而得 (圖一)：

#### 一、利用舊有的結構作為參考延伸

以四環黴素 (tetracycline) 為例，細菌對 Tetracycline 產生抗藥性的機制其一為利用幫浦將藥物打出細菌外面。使 Tetracycline 存在細菌體內之藥物濃度低於細菌致死劑量，便產生抗藥。吾人可以利用合成方式在四環黴素周邊加上另一個複雜環狀結構，使得細菌無法排出這改變後的衍生物，這也就是老虎黴素 (tigecycline) 的問世。



圖一 藉由改變抗生素結構去戰勝抗藥性細菌[2]。以四環黴素 (tetracycline) 為例 (中間的圖示)，因為細菌產生外排幫浦 (efflux pump)，而使得原本應該作用在核糖體抑制蛋白質的合成四環黴素被排出細菌體外而無法作用。根據文獻指出有二種方式，第一種為左邊的圖示為利用化學性的修飾，發展出新的四環黴素衍生物-老虎黴素 (tigecycline)，其外排幫浦無法將其排出細胞外。另一種方式為右邊的圖示像瑞他帕林 (Retapamulin)，不僅改變其架構而無法產生外排作用，更結合在核糖體的不同位置，進行抑制蛋白質的合成。

## 二、找尋新型態的新穎抗生素結構

另一策略為找尋全新型態之抗生素結構，而新穎抗生素結構可以分成三個來源分別為從自然界物種中去篩選、利用人工方式合成新型態結構及參考舊有結構而半合成新的結構。

(一) 從自然產物篩選方面：藥廠會先建構一個自然界的天然物種萃取或是分餾出化合物的龐大資料庫，接著測試其中哪些成分是具有抑制細菌的能力。這方式的最大優點為天然物種容易取得且可以利用機器自動化培養細菌並且可以建立全自動的大量篩選。目前亦有利用此方法篩選到數個有希望的抗生素結構。某些微生物可以與昆蟲、黴菌或海底生物共生，代表這生物亦可以生成某些物質抑制細菌生長。以往許多藥廠研發出的抗生素皆篩選來自於土壤的微生物放射線菌 (*Actinomycetes*) 的萃取物。近來有學者利用來自於海洋放線菌 (*Marine verrucosipora*) 所分離出數種新抗生素的先導化合物。海洋放線菌具有複雜而獨特的代謝途徑，可以產生許多特殊結構產物，這些代謝產物可以作為新抗生素的先導化合物，其中有些已經進入臨床前研究。Abyssomicin 為一個具有前景的新穎抗生素，其結構式為多環聚酮類抗生素 (polyketide-type antibiotic)。根據研究發現其對革蘭氏陽性菌具有強烈的抑制效果，此化合物作用機轉為作用於細菌葉酸代謝過程而抑制細菌的生長，但其作用機制與磺胺類藥物不同。磺胺類藥物是通

過競爭性拮抗 PADA (對氨基苯甲酸)，干擾細菌酶系統對 PADA 的利用，進而影響葉酸輔酶的生成。Abyssomicin C 是通過抑制細菌體內 PADA 的合成從而抑制葉酸輔酶的生物合成。此外，萬古黴素 (Vancomycin) 由土壤絲菌屬 (*Amycolatopsis orientalis*) 分離而得到。研究學者更進行基因選殖技術 (genome-scanning) 發現該菌亦產生其他數十種有別於 Vancomycin 的二級代謝產物同具有抑菌效果。其中一種產物名為 ECO-0501 為一糖苷聚酮化物 (glycosidic polyketide)，根據研究指出具有很強抑制革蘭陽性菌的能力，其中包含抗甲氧苯青黴素金黃色葡萄球菌 (MRSA) 及 (Vancomycin-Resistant Enterococci; VRE) [3]。另外大型藥廠的研究團隊亦分離出一系列 acyldepsipeptide 的新型態抗生素，此類抗生素可以藉由活化細菌體內的蛋白水解酵素 (ClpP) 來達到促進蛋白質水解進而導致細菌本體死亡[4]。最後一個例子則為平板黴素 (platenisimycin)，是另一個大藥廠遍尋了 25 萬種自然產物，最後在南非的土壤樣本中發現的。平板黴素由一種放射菌 *Streptomyces platensis* 所生成的，發現是許多種革蘭氏陽性細菌的抑制劑。其主要原理為抑制細菌脂肪酸生成酵素進而阻斷細菌生成細胞膜所必須的脂肪酸而使細菌無法分裂[5]。

(二) 利用人工方式合成新型態結構：這類藥物主要是根據某個細菌帶有已知的抑制細菌酵素或蛋白質而以

人工方式合成產生化合物並且經過試驗證明其具有抑菌效果。一個例子就是 pyridopyrimidines，作者利用一個原本建構篩選抑制真核細胞的蛋白激酶 (eukaryotic protein kinase) 的化合物資料庫篩選其中化合物是否具有殺死大腸桿菌的能力。作者共篩選了一百萬種化合物最後發現了一種化合物可以殺死大腸桿菌，這就是 pyridopyrimidines。發現它是一個 ATP 結合競爭抑制劑，利用抑制細菌生長必須的酵素而產生抑菌效果。而這也是有機會成為新一代的抗生素結構 [6]。最後一個例子則是 diarylquinolines，這是一個新發現的抗結核藥物，作用原理為可以和結核菌的一個酵素 biotin carboxylase 的 acetyl-coenzyme A carboxylase (ACC) 上的 ATP 結合位置競爭抑制 [7]。

(三) 參考舊有結構而半合成新的結構：這篩選模式為利用目前想要抑制作用的標靶先在體外利用 3D 模擬技術找尋適合藥物鍵結位置。接著再找尋目前已經有使用的抗生素或是藥物，然後再做修改進行測試，便可以從舊有的標靶發展出新的抗生素結構。其中一個例子就是 Retapamulin，它是一個新型態的 pleuromutilin 抗生素，為一種蛋白質合成抑制劑。它是作用在細菌的 50S ribosome，作用位置和 Macrolides 類抗生素在相同的位置，但是不會發生交叉抗藥性的情況 [8]。目前已有以軟膏形式上市，用於治療細菌造成的皮膚感染。其中針對

革蘭氏陽性細菌具有極佳的效果。

## 結語

一般認為抗生素的作用越廣效越好，但為了提升某些特殊性病原菌的療效，例如針對令人棘手的 MRSA，就必須發展較專一作用的抗生素。有學者發現金黃色葡萄球菌產生的金黃色色素是具有毒性的，如果抑制色素產生將會使菌落顏色變淡而毒性大為降低，所以針對產生色素的代謝流程找尋可以抑制色素產生的抑制劑，來達到抑制細菌效果 [9]。另外有學者發現細菌分裂時需要一個酵素蛋白 FtsZ 來製造細菌外面骨架的微管蛋白，所以也可以利用 FtsZ 抑制劑來阻斷細菌分裂達成目標 [10]。隨著抗藥性菌株的與日俱增而必須研發新型態的抗生素來因應。雖然已經發展或篩選出一些具有療效潛力的新抗生素，但都還在發展階段，尚須經由一系列的動物及人體試驗來證實其安全性和有效性。研發一個新抗生素通常需要投入大量的人力及物力，甚至耗費數十年的時間。更重要是能妥善利用目前的抗生素藥物，醫院做好感控措施與指導民眾正確的用藥觀念以減少抗生素藥物濫用的情況，期望使抗生素達到最好的治療效果。

## 參考文獻

1. Talbot GH, Bradley J, Edwards JE Jr, et al: Bad

- bugs need drugs: an update on the development pipeline from the Antimicrobial Availability Task Force of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2006;42:657.
2. Michael A, Fischbach, et al: Antibiotics for emerging pathogens. *Science* 2009;325:1089-93.
  3. Banskota AH, McAlpine JB, Sorensen D, et al: Genomic analyses lead to novel secondary metabolites. Part 3. ECO-0501, a novel antibacterial of a new class. *J Antibiot (Tokyo)* 2006;59:533-42.
  4. Brötz-Oesterhelt H, Beyer D, Kroll HP, et al: Dysregulation of bacterial proteolytic machinery by a new class of antibiotics. *Nat Med* 2005;11:1082-7.
  5. Wang J, Soisson SM, Young K, et al: Platen-simycin is a selective FabF inhibitor with potent antibiotic properties. *Nature* 2006;441:358-61.
  6. Boguski MS, Mandl KD, Sukhatme VP. Drug discovery. Repurposing with a difference. *Science* 2009;324:1394-5.
  7. Andries K, Verhasselt P, Guillemont J, et al: A diarylquinoline drug active on the ATP synthase of *Mycobacterium tuberculosis*. *Science* 2005;307:223-7.
  8. Davidovich C, Bashan A, Auerbach-Nevo T, et al: Induced-fit tightens pleuromutilins binding to ribosomes and remote interactions enable their selectivity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:4291-6.
  9. Liu CI, Liu GY, Song Y, et al: A cholesterol biosynthesis inhibitor blocks *Staphylococcus aureus* virulence. *Science* 2008;319:1391-4.
  10. Haydon DJ, Stokes NR, Ure R, et al: An inhibitor of FtsZ with potent and selective anti-staphylococcal activity. *Science* 2008;321:1673-5.

# Innovation of Antibiotic Agents: Dilemma Overcome

*Shan-Shan Hsieh<sup>1</sup>, Jun-Ren Sun<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Division of Clinical Pathology, Tri-Service General Hospital, Taipei, Taiwan

In March 2004, the Infectious Diseases Society of America (IDSA) expressed concern about the growing crisis of antibiotic-resistant infection attributable to the decreasing investment in antimicrobial research and development. The currently used antibiotics are derived from a limited number of molecular scaffolds, whose functional lifetimes have been prolonged by generations of synthetic tailoring. However, bacteria have developed resistance to the scaffold shared by this generation of antibiotics, thereby leading to the development of multidrug-resistant bacteria. Therefore, researchers have suggested that the discovery of new scaffolds should be a priority. Strategies for identifying new antibiotic scaffolds include modifying existing scaffolds and screening natural products or synthetic chemical products for novel antibiotic scaffolds. We hope that these strategies will lead to the development of new powerful antibiotics, which can successfully suppress the development of resistance.

**Key words:** Antibiotic-resistant, antimicrobial research and development