

Staphylococcus aureus strain Mu50 對 vancomycin 抗藥性的基因

Staphylococcus aureus strain Mu50 對 vancomycin 抗藥性的基因分析

編輯部

1996 年，臨床上第一株 vancomycin-intermediate Staphylococcus aureus (VISA) Mu50 (MIC 8 mg/L) 從一名日本男嬰身上培養出來後[1]，它的抗藥機轉一直是研究的重點。之前發現，對 vancomycin 抗藥的腸球菌

(vancomycin-resistant enterococci; VRE) 帶有 vanA 基因的質體(plasmid)，此質體可以在實驗室內由腸球菌轉移到葡萄球菌(staphylococci)，使得葡萄球菌也具有了 vancomycin 抗藥性[2]，但 Mu50 證實並不帶有 vanA 或 vanB 基因。反倒在電子顯微鏡底下發現 Mu50 的細胞壁比其他金黃色葡萄球菌的細胞壁厚，分泌較多的細胞壁物質如 peptidoglycan 且自體溶解(autolysis)的速度較快[3]。因此目前的假說皆以此為基礎，認為細胞壁增厚和壁上交互連結(cross-linking)較為疏鬆，

D-alanyl-D-alanine dipeptide 含量增加，這樣的改變可使得 Mu50 的細胞壁將 vancomycin 隔離開來，以此解釋 Mu50 對 vancomycin 的抗藥機轉[1,4]。

在這些假說被直接證實之前，先來分析已經被定序的 Mu50 的基因體序列(genome sequence)並與 MRSA strain N315 作比較，找出兩者相異的基因，並分析這些突變的基因所負責的代謝步驟，也許就可以了解 Mu50 的抗藥機轉。Avison 等人[4]經比對後發現兩者有 164 差異處，其中，Mu50 基因體上有 17 個已知的基因，發生了失去功能的突變(loss-of-function mutation)，進一步比對他們原先轉譯之後代表的功能，發現這些功能的確大多跟細胞壁的組成結構有關。其中五個基因的改變與生化功能的差異值得大家的注意，這五個基因(murA, mrp, odhA, dhB 以及帶有 glutamine synthetase 酵素的基因)都與細胞壁上 peptidoglycan 生化合成所需的酵素有關，若這些基因突變失去功能會使得 peptidoglycan 的合成量增加，peptidoglycan 交互連結較為疏鬆，VISA peptidoglycan 含量的增加應可以此加以解釋，雖然目前還不清楚它們的詳細機制，但這一發現提供將來研究者設計生化實驗的一個方向。

另一個有趣的發現是 mutS 基因，它會轉譯為 DNA 修復蛋白，負責修復複製錯誤的 DNA。一個 mutS 突變失去功能的菌株，自發性突變的機率是含正常 mutS+ 菌株的 100 倍，為了對抗某種抗生素，菌株會突變產生抗藥性，即使這樣的突變是不利於其正常生長的。在 Mu50 的確看到這樣的

情形，它發生很多負責正常生化合成酵素和某些重要的蛋白質的基因突變，使得它生長比其他 MRSA 菌株緩慢，看似不合理，其實正是它在 vancomycin selection pressure 下生存的條件。

[譯者評]vancomycin 是作用在 peptidoglycan 的前驅物稱作 lipid intermediate II 上，這個前驅物有一個 dipeptide 的尾巴 D-alanyl-D-alanine (D-ala-D-ala)，Vancomycin 與這個 D-ala-D-ala 結合使得 lipid intermediate II 無法形成 peptidoglycan，讓細菌死亡。長久以來一直認為，改變 D-ala-D-ala 來防止 vancomycin 結合會造成細菌死亡，所以應該不會有以此機轉的 VRSA 菌種出現。但 Mu50 的出現，改變了此一觀念。除了 Mu50 外，美國、法國和香港也陸續報告了 vancomycinintermediate-resistant 的金黃色葡萄球菌[5,6,7]。在這些令人憂心的壞消息發布之後，也傳來一些好消息。首先，這些 VRSA 是不穩定的，在培養基上 serial passage 之後，就可能轉為 vancomycin-susceptible 的菌株，原因可能跟前面提到的 mutS 基因有關。第二，這些 VRSA 只侷限在幾個個案，沒有蔓延的現象，原來報告 VRSA 的醫院也沒有在其他病人身上培養出來相同的菌株。第三，除 glycopeptide 之外，有一些新藥在開發或已經上市，如 Synercid (streptogramin dalfopristin/quinupristin), Line-zolid (oxazolidinones), lysostaphin 等，可以用來治療 VRSA。

"生命總是會自己找到出口的(Life always finds the way out.)"，VRSA 在一般環境下是無法與 MRSA 競爭的菌種，但人類創造了一個利於它生長的環境，也替自己帶來了大麻煩，處理這個麻煩，必須體認，微生物也是生命，將其趕盡殺絕必然面對它致命的反撲，如何利用現有的資源，合理的使用抗生素才是與之相處之道。[陳志榮/黃玉成摘評]

參考文獻

- 1.Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, et al: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. *J Antimicrob Chemother* 1997;40:135-6.
- 2.Noble WC, Virani Z, Cree RG: Co-transfer of vancomycin and other resistance genes from *Enterococcus faecalis* NCTC 12201 to *Staphylococcus aureus*. *FEMS Microbiol Lett* 1992;93:195-8.

3.Cui L, Murakami H, Kuwahara-Arai K, et al:
Contribution of a thickened cell wall and its
glutamine nonamidated component to the vancomycin resistance
expressed by *Staphylococcus aureus* Mu50. *Antimicrob Agents Chemother*
2000;44:2276-85.

4.Avison MB, Bennett PM, Howe RA, et al: Preliminary
analysis of the genetic basis for vancomycin
resistance in *Staphylococcus aureus* strain Mu50. *J*
Antimicrob Chemother 2002;49:255-60.

5.CDC: *Staphylococcus aureus* resistant to
vancomycin--United States, 2002. *Morb Mortal*
Wkly Rep 2002;51:565-7.

6.Hiramatsu K, Aritaka N, Hanaki H, et al:
Dissemination in Japanese hospitals of strains of
Staphylococcus aureus heterogeneously resistant to vancomycin.
Lancet 1997;350:1670-3.

7.Howe RA, Bowker KE, Walsh TR, et al: Vancomycin-resistant *Staphylococcus*
aureus. [letter; comment.]. *Lancet* 1998;351:602.