

〔日〕田中信男 著

抗菌素的作用机制

抗菌和抗癌作用的分子生物学

科学出版社

内 容 简 介

本书从分子生物学的角度介绍了抗菌素杀菌和抗癌的作用机制，并涉及了诸如选择毒性和耐药性等问题。

此书可供从事抗菌素生产、应用及研究方面的有关专业人员参考。

抗生物質の作用メカニズム

抗菌・制ガン作用の分子生物学

田中信男 著

東京大学出版会，1972

抗 菌 素 的 作 用 机 制

抗菌和抗癌作用的分子生物学

〔日〕田 中 信 男 著

《抗菌素的作用机制》翻译组 译

科 学 出 版 社 出 版

北京朝阳门内大街137号

中国科学院印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

1977年2月第 一 版 开本：787×1092 1/32
1977年2月第一次印刷 印张：8 5/8
印数：0001—14,450 字数：190,000

统一书号：13031·492

本社书号：731·13—9

定 价：0.80 元

译 者 的 话

随着我国抗菌素事业的蓬勃发展，抗菌素的科学研究工作也取得了巨大成绩。为了研制出更多更好的药物，从分子水平研究抗菌素的作用机制，已经是日益迫切地摆在我们面前的课题了。为此，我们翻译了这本书，希望向有关工作者介绍一些基本知识。

本书收集了截至1972年初的有关资料，内容较新颖。作者从分子生物学的角度介绍了抗菌素杀菌和抗癌的作用机制，并涉及了诸如选择毒性和耐药性等问题。本书的特点是叙述简明浅近，但作者介绍分子生物学的基本知识时往往和抗菌素的作用结合得不够紧密，某些段落还有些重复，这是本书较明显的缺点。

我们希望读者遵照毛主席关于“洋为中用”的教导，注意去粗取精，去伪存真，以便更好地发展我国的抗菌素科学。

由于译者水平有限，谬误定当不少，切盼批评指正。

译 者

1974年6月

序

试图在分子水平上了解抗菌素的作用和副作用而进行的作用机制研究，其目的是要查明抗菌素的选择毒性以确立化学疗法的基础，并进而以此为基础开发出新的药物。同时，抗菌素抑制微生物或癌细胞等生长的作用机制研究，对阐明生物的基本过程，尤其是生物高分子生物合成机制，也作出了巨大贡献。从分子与生物之间的相互作用这个意义上说，抗菌作用机制的研究也已成为分子生物学的重要领域。

本书是作者在美国罗脱加斯大学微生物研究所和东京大学药学系研究班为研究生编写的讲义整理而成的，是一本面向医学、药学和分子生物学等学科的学生或青年科研工作者的浅近读物。对于抗菌素的作用点，也尽力作了代谢图式的图解。

抗菌素作用机制的研究和分子生物的研究一道正不断取得长足的进展。本书以这方面最新的研究成果为中心加以叙述，并涉及了有关方面的合成化学治疗药物的作用机制问题。同时，还谈到作者研究的思路和自己研究室的成果，以研究工作为主线，力图把它写成一本生动活泼的著作。至于本书所收集之以往的研究成果，请参看拙著《抗生物物质大要》（东大出版会）。

如果本书对于从事抗菌素工作的人员，有启发他们在抗菌素的作用和副作用方面深入钻研的作用，本人则引以为幸。对于青年的研究工作，哪怕稍有助益，那就是最为高兴的了。

在衷心感谢我的老师梅泽浜夫先生的同时，还要感谢浜田雅博士和小河秀正博士。此外，本书在出版过程中蒙东大出版会大力协助，一并在此表示谢意。

田中信男

1972年8月

(程光胜译)

目 录

第一章 序论	1
I. 抗菌素浅释	1
II. 抗菌素的选择毒性	1
III. 抗菌素的作用机制和分子生物学	2
第二章 DNA合成系统与抗菌素	5
I. 细菌及病毒的DNA合成	5
一、DNA 复制的几个特征	8
二、与DNA 聚合反应有关的酶	10
三、DNA 复制的调节	18
四、DNA复制的不连续模型和“滚动”模型	19
II. 动物细胞的DNA合成	21
一、DNA 的存在方式	21
二、DNA 的复制	22
三、增殖周期	23
四、细胞质膜与DNA 的复制	24
III. 作用于DNA合成系统的抗菌素	25
一、丝裂霉素C	26
二、博莱霉素 A ₂	28
三、腐草霉素	35
四、嗜癌素	36
五、链霉黑素	36
六、抗癌霉素	37
七、新制癌素	38
八、大分子霉素	38

附录 1	38
附录 2	42
第三章 RNA合成与抗菌素	46
I. 遗传信息的转录—RNA合成的机制.....	46
一、转录反应的分子机制和操纵子学说.....	46
二、转录机制的研究方法.....	48
三、依存于DNA的RNA多聚酶及其反应.....	48
四、细菌的RNA多聚酶.....	50
提纯方法 (50) —— 亚基 (51)	
五、RNA合成的反应过程.....	52
六、噬菌体DNA转录反应的特征	59
七、细菌转录反应的特征.....	62
八、动物细胞转录反应的特征.....	62
九、动物细胞的RNA多聚酶.....	63
提纯方法 (63)	
十、RNA复制酶	64
II. 抗菌素对转录反应的作用	65
一、利福霉素.....	66
二、链霉素.....	68
三、放线菌素.....	69
四、色霉素 A ₃	71
五、柔毛霉素、亚德里亚霉素.....	72
六、多色霉素.....	73
七、康加诺霉素.....	75
八、棘霉素.....	75
九、红黄菌素, 部田霉素.....	76
十、纺锤菌素, 远霉素 A.....	76
十一、蚁霉素等抗菌素.....	77
附录	78
第四章 蛋白质合成系统与抗菌素	83

I. 蛋白质生物合成过程概要	83
II. 核糖核蛋白体和作用于它的抗菌素	87
一、细菌的核糖核蛋白体与抗菌素的作用	87
二、细菌核糖核蛋白体亚基与抗菌素的作用	95
三、核糖核蛋白体的基因在大肠杆菌染色体上的分布	100
四、动物细胞的核糖核蛋白体与抗菌素的作用	101
附录 1	103
附录 2	104
III. 蛋白质合成系统与抗菌素的作用	104
IV. 细菌蛋白质合成的起始机制与抗菌素的作用	104
一、合成起始复合体的形成	104
二、起始因子	105
三、70S核糖核蛋白体的解离	107
四、合成起始物	107
五、作用于合成起始的抗菌素	109
六、合成起始物fMet - tRNA _F 的结合部位	111
V. 动物细胞的蛋白质合成起始机制与抗菌素的作用	113
一、合成起始机制	113
二、抗菌素的作用	114
酚霉素 (114)	
VI. 肽链的延长机制	116
一、肽链延长机制概要	116
二、转移酶或延长因子	118
VII. 氨基酰tRNA和核糖核蛋白体的结合与 抗菌素的 作用	119
一、氨基酰tRNA的结合机制	119
二、对氨基酰tRNA的结合起作用的抗菌素	121
VIII. 转肽酰反应和抗菌素的作用	131

一、转肽酰反应	131
二、嘌呤霉素反应	1 2
三、片段反应	134
四、抗菌素对片段反应的作用	135
五、作用于转肽酰反应的抗菌素	136
IX. 转位反应与抗菌素的作用	141
一、肽酰tRNA和mRNA 的转位反应	141
二、G因子和核糖核蛋白体的相互作用	143
三、作用于转位反应的抗菌素	144
X. 蛋白质合成的终止机制与抗菌素的作用	155
一、蛋白质合成的终止机制	155
二、蛋白质合成终止的测定方法	155
三、解离因子	156
四、合成终止的反应机制与抗菌素的作用	157
五、动物细胞的蛋白质合成终止机制	159

第五章 细菌细胞壁粘肽的合成系统与抗菌素的作用

.....175

I. 细菌细胞壁及其生物合成

II. 粘肽

- | | |
|-----------------------|-----|
| 一、粘肽的结构 | 176 |
| 二、粘肽的生物合成 | 178 |
| 三、作用于粘肽生物合成的抗菌素 | 182 |

第六章 细胞质膜和作用于它的抗菌素

I. 作用于细菌细胞质膜的抗菌素

- | | |
|----------------------------|-----|
| 一、作用于细胞壁粘肽生物合成系统的抗菌素 | 189 |
| 二、引起膜损伤的抗菌素 | 190 |

II. 作用于真菌细胞质膜的抗菌素

- | | |
|----------------|-----|
| 一、多烯类抗菌素 | 191 |
| 二、吡咯亚硝菌素 | 192 |
| 三、寡霉素 | 192 |

III. 作用于动物细胞质膜的抗菌素	192
一、二酮革盖菌素 B	192
二、大分子霉素	193
三、多烯类抗菌素	193
IV. 离子附载体	193
一、缬氨霉素	193
二、莫恩菌素等抗菌素	194
第七章 作用于核苷酸生物合成系统的抗菌素和代谢	
拮抗物	196
I. 腺苷的结构类似物	196
II. 谷氨酰胺的结构类似物	197
III. 门冬氨酸的结构类似物	199
一、羽田杀菌素	199
二、丙氨酸素	199
IV. 狭霉素A和C	202
V. 6-巯基嘌呤	203
VI. 5-氟尿嘧啶	206
VII. 抗叶酸剂	207
VIII. 对氨基苯甲酸的结构类似物	208
IX. 异菸肼	209
X. 酸霉素	209
第八章 作用于能量代谢系统的抗菌素	213
I. 抗霉素A	214
II. 寡霉素、金轮枝菌素、芸香霉素	215
III. 短杆菌素S, 缬氨霉素	216
第九章 抗菌素的选择毒性与化学治疗	218
I. 细菌感染症的化学治疗与选择毒性	218
一、DNA的复制与转录	219

二、蛋白质合成系统	227
三、细胞壁粘肽的生物合成系统	229
四、叶酸合成系统	229
五、输送机制	230
II. 癌症的化学治疗和选择毒性	230
III. 副作用的研究	233
第十章 耐药性	235
I. 耐药性的遗传学机制	235
一、耐药菌的起源	235
二、染色体性的耐药性和质体所造成的耐药性	236
三、耐药性的传递	237
II. 耐药性的生物化学机制	238
一、钝化酶的产生	240
β -内酰胺类抗菌素 (240) —— 氯霉素 (240) —— 氨基糖苷类抗菌素 (242)	
二、原始作用点的变化	245
大环内酯类抗菌素 (245) —— 氨基糖苷类抗菌素 (245)	
—— 利福霉素 (246)	
三、细胞质膜通透性的改变	246
四、其它机制	246
III. 交叉耐药性的机制	247
一、交叉耐药性的遗传学基础	247
二、交叉耐药性的生物化学基础	248
抗菌素及其它药剂索引	253

第一章 序 论

I. 抗菌素浅释

在同一培养基中培养两种微生物时，一种微生物的生长受到另一种微生物的抑制，称作拮抗现象 (antagonism)。这种现象早在十九世纪就已被观察到了。根据这种现象，从微生物中分离抗菌素的尝试，也自十九世纪开始。然而，抗菌素研究的兴盛时期，却起始于所谓青霉素的再发现，即1940年 Florey, Chain, Abraham等^[2,3]报道从 Fleming (1929)^[1]分离的青霉菌 (*Penicillium notatum*) 中提取出青霉素 (penicillin)，并在临床上获得显著疗效。1943年 Waksman 发现了链霉素 (streptomycin)。接着，各种抗菌素陆续被发现。由于40年代抗菌素的研究，人们从长期感到威胁的结核，痢疾等细菌感染症的重压下获得解放，进入了化学治疗的黄金时代。

Waksman (1942年) 提议，把由微生物产生并抑制微生物生长的物质称作抗菌素。此后，随着抗菌素研究的进步，这个定义被扩大了，甚至有人把具有抗病毒、抗癌、抑制酶活性等的有生物活性的、为微生物产生的物质都归入抗菌素的范畴。

II. 抗菌素的选择毒性

被用于化学治疗感染症抗菌性抗菌素，抑制病原菌的

生长，但却很少损害人或动物细胞。对寄主的损害称为副作用。这样，尽管是同样活着的细胞，尽管维持生命的基本原理——生化一致性——相同，然而抗菌素作用于不同的细胞，尤其是动物和人的细胞时，却表现出明显的差异。这就称之为抗菌素的选择毒性，构成了化学治疗的基础概念。

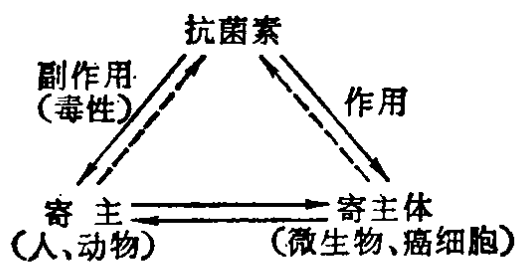


图1 抗菌素的选择毒性

就抗癌抗菌素来说，对寄主和癌细胞的选择毒性比抗菌抗菌素要低，这大都是由于癌细胞分裂增殖十分旺盛，或是抗菌素在癌细胞中积聚后难以代谢的缘故。

抗菌素的作用一般有一定的范围。这种作用范围对抗菌抗菌素来说，称为抗菌谱；对抗癌抗菌素来说，就称之为抗癌谱。

那末，从抗菌素的作用有高度选择性，且抑制细胞生长或使之死亡这一事实来看，可以认为抗菌素大多是对维持细胞生命有重要意义的结构的特殊部位起作用。因此，在明确核酸、蛋白质、细胞壁等生物高分子的合成机制等生物的基本过程的研究——分子生物学领域中，抗菌素成了重要工具，并给分子生物学的进展作出了巨大贡献。

III. 抗菌素的作用机制和分子生物学

对抗菌素的作用机制和选择毒性深入到分子水平来进行研究，就进入了所谓“分子生物学”的领域。根据 1) Avery 等〔4〕(1944年)所发现的转化现象——把肺炎双球菌的S型菌的DNA给与R型菌后，即形成S型菌的荚膜多糖体；2) Hershey等的研究〔5〕(1952年)——噬菌体感染时，只有

DNA 进入寄主菌，借助这种 DNA 可以合成以外壳蛋白为主的各种噬菌体蛋白质，明确了 DNA 是基因，并由 DNA 指令蛋白质的合成。此后，以 DNA $\rightarrow$ RNA $\rightarrow$ 蛋白质（即：DNA 的核苷酸序列决定遗传信息，以 DNA 作模板，借助 RNA 多聚酶，合成具有与此互补的核苷酸序列的 RNA，再以这种 RNA 为模板，在核糖核蛋白体中合成蛋白质，根据 mRNA 的核苷酸序列决定蛋白质的一级结构——氨基酸的序列）。这样一个以生物学的中心课题为主的分子生物学，在五十年代取得了很大进展。

与此同时，把这种分子生物学的观点和方法引进抗菌素的作用机制和选择毒性的研究中，也使得这方面的研究大为兴盛。以至于可以认为抗菌素对微生物或癌细胞的直接作用是这样一种程序：抗菌素进入细胞内的过程（透性），起原始作用、继此发生的次级变化，直至细胞死亡。而在其中的原始作用点（primary site of action）与向细胞内渗透的机制中，可以得知抗菌素的选择毒性。抗菌素在体内的分布和代谢，就寄主方面的因素而言，往往对抗菌素的选择毒性起着重要作用。

研究抗菌作用机制的目的就在于：从分子水平上来理解它们的作用和副作用，搞清楚选择毒性的基本原理，从而确定治疗的理论基础，亦即开发新的药物。

抗菌素是对核酸、蛋白质、细胞膜或细胞壁等，或是它们的生物合成系统起作用，而且由于抗菌素有很高的选择性，因而把抗菌素用于分子生物学的研究，可望获得很大发展。例如，从青霉素作用机制的研究中，构成细菌细胞壁基本结构的粘肽的结构和生物合成的研究发展起来了。抗菌抗菌素多数作用于蛋白质合成系统，而褐霉酸等抗菌素在蛋白质合成的酶反应机制和核糖核蛋白体的机能等方面的研究中

起了很大作用。又如，当知道利福霉素 (rifomycin) 作用于RNA 多聚酶后，反过来利用利福霉素搞清楚了转录反应的机制。

因此，抗菌素作用机制的研究，对明确生物的基本过程，尤其是生物高分子的合成机制，具有重大意义。

(刘 信译，程光胜校)

参 考 资 料*

- [1] Fleming, A.: Brit. J. Exp. Path., 10, 226 (1929)
- [2] Chain, E. B. et al.: Lancet, ii, 177 (1940)
- [3] Abraham, E. P. et al.: Lancet, ii, 177 (1941)
- [4] Avery, O. T., MacLeod, C. M. & McCarty, M.: J. Exp. Med., 79, 137 (1944)
- [5] Hershey, A. D. & Chase, M.: J. Gen. Physiol., 36, 39 (1952)

* 数码下有横线者为期刊卷号，下同。——译者注。

第二章 DNA合成系统与抗菌素

I. 細菌及病毒的DNA合成

DNA 是基因的本质，在细胞內，它以染色体的形式存在。在遗传学上，染色体的定义是：基因集合体的单位——基因组。细菌是原核细胞，不具核膜，因而染色体悬浮在细胞质中。染色体由一个很大的 DNA 分子组成，此外，还存在着细胞质基因DNA，叫做质体 (plasmid)。

DNA 是巨大的聚合物，易于破碎，在抽提过程中，由于机械性切断或酶 (DNase) 的降解，容易变成低分子聚合物。

大肠杆菌含一分子双链DNA，分子量为 3×10^9 ，由 4×10^6 个核苷酸对组成，长约1200微米。T偶数系噬菌体含有一分子分子量为 1.3×10^8 、长约65微米的双链 DNA； λ 噬菌体含一分子分子量为 $3 - 4 \times 10^7$ 、长约17微米的双链 DNA。

Watson-Crick (1953年) 提出了 DNA 分子的模型，表明DNA分子是通过腺嘌呤 (A) 和胸腺嘧啶 (T)、鸟嘌呤 (G) 和胞嘧啶 (C) 间的特异的氢键，由两条互补多核苷酸链构成的双螺旋结构，并且这两条链彼此向相反方向旋转 (图2)。通过X射线分析，表明DNA是直径为20埃每转长度34埃的螺旋结构，并推定每一转螺旋存在十个碱基对。在细胞內，DNA多以环状结构的形式存在。

在大肠杆菌中，DNA的染色体图已了解得颇为详细(图

3) [2]。其它细菌的染色体图也正在被研究中。

在细胞内，DNA不仅经常复制和被转录，而且还进行修复和重组。在这些过程中，DNA通过各种酶的作用而被修复，这包括将损伤部位割开缺口、切割下来、分解、重新填补进相应的核苷酸序列和将缺口重新封闭等过程。

DNA的复制通过形成特异的碱基对，以半保留形式进

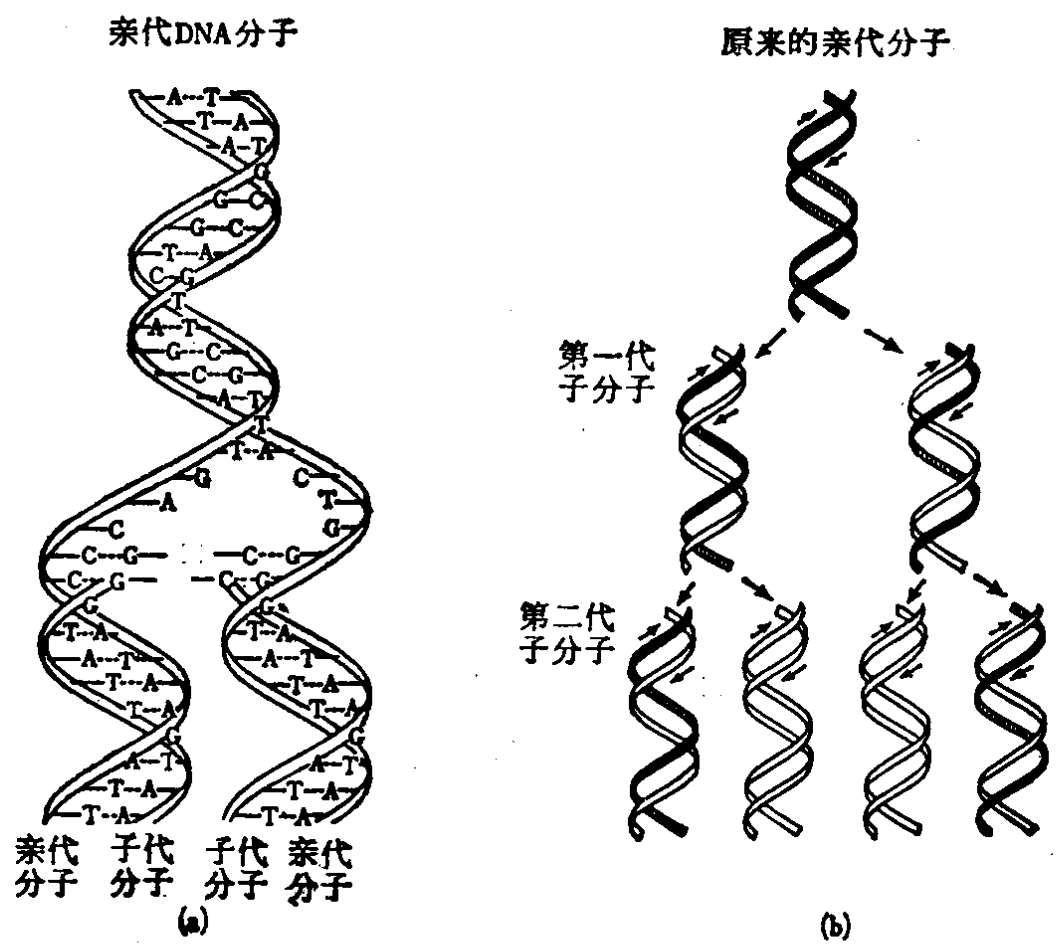


图2 Watson-Crick的DNA双螺旋模型和DNA的复制机制(a)及半保留复制(b)

- (a)螺旋状带表示糖磷酸酯键，横向虚线代表氢键。
- (b)在半保留复制过程中，第一代子分子的一条链由亲代的链（用黑色表示）参加组成，以后的复制过程中，总有两个子代分子具有一条原来的亲代DNA链。