

抗菌素的作用原理 及其实际意义

一、主要影响细菌细胞壁合成的抗菌素

(一) 细菌细胞壁的组成结构与功能

细胞壁是存在于细菌最外围的坚韧的纤维性的一层，能保护细胞，维持细胞形状特别是防止胞内外渗透压差所做成的影响。现发现有两类不同细菌的细胞壁组成不相同：

1. 革兰阳性球菌的细胞壁：例如葡萄球菌的壁比较简单，由各约 $120\text{\AA}$ 厚的内外两层所组成：

① 外层由壁酸 (Teichsic acid) 所组成，壁酸是 5-磷酸-D-戊糖或 1-磷酸甘油的多聚物，聚合度为 7-15，这一骨架上的 OH 基被 D-丙氨酸所取代，或联结葡萄糖或乙酰葡萄糖胺。用三氯乙酸处理可将壁酸溶解，有些阳性菌的外层由中性多糖组成，或由壁多糖酸 (Teichuronic acid) 即一种酸性多糖所组成。

② 内层由壁质 (Murein) 组成，壁质即粘肽 (Mucopeptide) 或肽聚糖 (Glycopeptide) 亦称肽基聚糖 (Peptidoglycan)。其组成及合成过程详后。约有 25 层单分子逐层叠积组成。这个坚韧的壁可维持胞内高达 4~5 倍等渗的压力，而不破裂。

2. 革兰阴性杆菌的细胞壁：例如大肠杆菌的壁，结构较复杂，约有 5 层：

① 多糖与蛋白质或脂蛋白。

② 类脂质

③ 多糖类？

④ 蛋白质

⑤ 粘肽：与葡萄球菌的粘肽组成相似，但仅有两

或合起来是脂多糖与脂蛋白层，佔壁组成的大部份。

层单分子层组成很薄。

整个壁中呈脂质佔60%以上，粘肽仅约5%，坚韧性差，易于层曲。因胞内的渗透压亦大致上与血浆等渗，故对于维持渗透压的要求较低。

(二) 壁质的结构及其合成过程

各种细菌壁质的化学结构各有不同，但基本上都是以氨基己糖所形成的链为经，氨基酸所形成的肽链为纬，互相交叉联结组成网络状。具体的联结方式见图2。氨基己糖链是由N-乙酰葡萄糖胺(G)与N-乙酰壁酸(M, N-Acetylmuramic acid)交替组成。肽链的组成在葡萄球菌(革兰阳性菌)与大肠杆菌(阴性菌)的壁中不相同。以葡萄球菌为例，壁质的合成可分下列4个阶段(参见图3)。

1. 生成UDP-N-乙酰壁酸：在胞浆内，由尿三磷(UTP) 乙酰葡萄糖胺-1-磷酸及磷酸丙酮酸(烯醇式)为原料，WADPH供氢，生成尿二磷-N-乙酰葡萄糖胺乳酸醚，即UDP-N-乙酰壁酸。

2. 建立五肽侧链：在胞浆内，UDP-N-乙酰壁酸顺次加上L-丙氨酸 D-谷氨酸，L-赖氨酸，最后又加上D-丙氨酰丙氨酸二肽，在连结酶催化下，形成UDP-乙酰壁酸五肽。D-丙氨酰二肽是由两个L-丙氨酸先经混旋酶催化变旋，然后经二肽合成酶催化合成。

3. 形成多肽链：多肽链是在胞浆膜上逐步形成送出到壁上的。与胞浆膜结合的磷酸P-聚戊烯醇(简称C₅₅)先从胞浆中接受了UDP-乙酰壁酸五肽，形成了C₅₅-(P)-(P)-乙酰壁酸五肽；接着，它又依次接受了UDP-乙酰葡萄糖胺和五个甘氨酸，形成肽链的一个基本单位(G-M+肽)。这个基本单位原来由胞浆膜的C₅₅携带着、下一步就将它转交给一个接受体，把基本单位逐个连结起来，形成一条多肽长链。链上是由乙酰壁酸与乙酰葡萄糖胺交替组成(M-G-M-G...)，每个M还连结着：一丙-谷-赖-丙-丙的十肽侧链。

(甘)₅

4. 形成交叉联结：上述形成的多肽链位于胞浆膜外，还是松散的直链，更谈不上坚韧与牢固，必须交叉联结成网，才能负担壁的功能。但这种交叉^结联的反应发生于细胞之外，能量供应有困难，故采取“转肽”方式形成。反应时，肽链末端的丙氨酰丙氨酸链^结解开，抛弃一个丙氨酸露出酰基，联结于另一条多肽链上的甘氨酸N末端，原来的肽链链能即转用新的肽链形成上。这就使各条肽链交织成网，包被整个细菌的壁质可以用共价键联结起来的、串状的、整体性的一个肽多聚体。但是这个多聚体不是固定不变的，为了适应细菌的生长繁殖，它是一面破坏、一面建设，始终在发展着。

其他的菌细胞壁结构及组成与葡萄球菌不完全相同，其共性是：

- ① 多肽链均为 M-G-交替组成。
- ② 乙酰壁酸(M)最少均联结有四肽，这链的第4个氨基酸均为 D-丙氨酸。
- ③ 交叉联结均由 D-丙氨酸的羧基与另一单位上肽链的 $-NH_2$ 形成肽键，但侧链的氨基酸组成在各菌中不同，长度可以不同，交叉联结多少的程度差异更大。

在大肠杆菌壁上，乙酰壁酸所联结的肽链为： $-(-\text{丙氨酸}-D\text{-谷氨酸}-L\text{-二氨基庚二酸}-D\text{-丙氨酸}-D\text{-丙氨酸})_5-$ 。没有5个甘氨酸的支肽链。发生交叉联结时，一个肽链末端的丙氨酰丙氨酸抛弃一个丙氨酸，将酰基连接接到另一单位上的二氨基庚二酸的氨基上。但这种交叉联结程度很少。

(三) 干扰壁质合成早期阶段的抗菌素

1. 磷霉素 (Phosphonomycin)

初步材料表明，这种新抗菌素对革兰阳性及阴性菌感染有效，毒性较小，作用原理上认为它是烯醇式磷酸丙酮酸的类似物，可以互相竞争，抑制 UDP-乙酰葡萄糖丙酮酸转移酶所促进的反应，在很早的阶段上阻止细胞壁合成。

2. D-环丝氨酸 (D-Cycloserine, Oxamycin)

本素曾用于抗结核，后因中枢神经毒性较大而放弃。已

证明本素抑制丙氨酸脱氢酶及丙氨酰丙氨酸二肽的合成酶。从分子模型上可见，D-环丝氨酸的构型与D-丙氨酸相似，大概是在这些酶上发生竞争。还发现D-环丝氨酸与磷酸吡哆醇可形成密切的共价结合，而磷酸吡哆醇是丙氨酸脱氢酶的辅基。对于二肽合成酶，已发现它的活性中心有授予者位点及接受者位点。认为D-环丝氨酸首先是抑制授予位点。上述二酶受抑制的结果，使得五肽的末段不能形成，胞内可有缺少二肽的前体堆积，从而阻止细胞壁合成。

3. 万古霉素 (Vancomycin) 及瑞斯托霉素 (Ristocetin)

二素的化学结构未清楚，万古霉素有很强的杀^格革兰阳性菌作用，抗药性较少见，但有较强的局部刺激性及肾毒性，已知其抑制壁质合成，但具体作用点未明。它能与酰化的D-丙氨酰丙氨酸结合，故推测它与UDP-乙酰壁酸五肽的末端两个丙氨酸部位结合，阻止进一步形成壁质。

4. 杆菌肽 (Bacitracin)

是一个环状多肽，主要抗革兰阳性球菌，因肾毒性太强，已不作全身用药，现认为它选择性地^格在脑膜上抑制焦磷酸酶，该酶是将G-M(连肽链)-P-P-C₅₅的焦磷酸链解开，使肽单位接到接受体上形成多肽链的。它受抑制时，多肽链不能形成，壁质合成受阻。又发现它能使胞浆膜结构破坏，究竟其抗菌作用主要由何种作用原理负责，则尚未明确。

(四) 干扰壁质的肽链交叉联结的抗菌素

青霉素类及头孢菌素(先锋霉素)类是干扰壁质合成的最后阶段，即抑制肽链交叉联结的抗菌素，对革兰阳性细菌有很强的作用，可以杀菌，对人的毒性较低。

早期的研究发现，用青霉素后细菌细胞可以溶解，或者形成很长的菌丝。如在高渗透压的基质中，细菌可免于溶解，但变为球形的胞浆体，除去青霉素后可恢复为有坚韧的壁的细胞，这些形态上的变化表示它作用于细菌细胞壁。早期工作也发现在略低于抑菌的浓度下，细菌胞内有UDP-乙酰壁酸肽的堆积，

表示作用是在壁质合成的后期，因为在打碎的“无菌胞”系统中，青霉素并不抑制各种示踪的前体物渗入肽中，推测很可能是阻止交叉联结。直至1965年(Tipper及Strominger)用实验证明说明了这一点，用一种溶菌酶的壁酶可使壁的M-G键解开，无菌物对分出的碎片都是分子量较高的物质，其成分相当于壁质基本单位G-M-肽的二聚至多聚体；在青霉素存在下，分出来的碎片却大部分是单个的基本单位，这就表明青霉素作用下壁质没有交叉联结起来。

交叉联结是由转肽酶催化的，青霉素抑制交叉联结很可能是抑制转肽酶的作用。从主体构型来看，青霉素分子中内酰胺键部分与D-丙氨酸丙氨酸的肽键很相似。发生交叉联结时认为丙氨酸的酰基是先与酶的活性中心结合，然后转到甘氨酸的氨基上，再将酶放出。青霉素的β-丙酰胺键也很脆弱，推测这个键解开后，酰基(此时称为青霉噻唑酰基)与酶结合即不放开，阻止丙氨酸转肽过程，现有实验证明，青霉素可与转肽酶结合，而且大概是与酶的活性中心的SH基结合，成为硫酯键。不过，构型相似的假说还遇到一些反对的证据，未能最后肯定。

抑制壁质交联作用的实际意义：

1. 对细菌的选择性作用：本类抗菌素阻止细胞壁的合成，仅对于有细胞壁的细胞才有损害作用；哺乳类等细胞无壁，故受损害少，毒性低。本类的作用发生于壁质合成的终末阶段，转肽作用在细胞外发生，故本类药物可不必透入细胞胞浆膜以内即可显效，反之，前一类作用于壁质合成的早期阶段的药物，故须进入胞浆膜内才能发挥作用，亦可见到其毒性较大。

2. 对生长繁殖中的细菌作用强：本类抗菌素对于已经形成的交叉联结无分解的作用，它只抑制转肽过程，阻止新的交叉联结的形成，故对静止中的细菌无明显的杀菌作用。在繁殖中的细菌体内，不断合成蛋白质，胞浆增加，要求细胞壁不断扩大，壁上有一种自溶酶溶解部分细胞壁，当抗菌素抑制了新的交联时，细胞壁即可出现缺损而致溶菌，尤能抑制细菌的蛋白质合成，阻止胞浆增长的抗菌素，可缓和胞内压力的增加，降低青霉素的杀菌能力，故原则上不宜与青霉素类合同。

3. 抗药性的发生：青霉素类作用于胞浆外，故抗药性的发生，不是通过胞内成分如核糖体或核酸上的改变，都是通过细菌产生一种青霉素酶属于内酰胺酶，释放到周围环境中破坏青霉素类，引起抗药性。葡萄球菌等阳性菌产生青霉素酶有明显的诱导特性，即在接触青霉素后酶的产生迅速增加。大肠杆菌等阴性杆菌本身可经常分泌青霉素酶。二类青霉素酶虽然都能使青霉素的内酰胺环水解，但各种半合成青霉素类对两类酶的敏感性不同。

抗阴性杆菌效力较低的解释及其克服：青霉素类抗阴性杆菌的效力不如其抗阳性球菌之强，在很高浓度下才能使其细菌缺损，出现菌丝状生长或在杆菌上形成突起等。苄青霉素近用到每日2000—5000万单位，对大肠杆菌等感染有效。阴性杆菌敏感性较低原因有：

① 细胞壁的组成中壁质占比例很少（~5%），交联度低，交联受阻止后，对壁的功能影响比阳性菌少。

② 胞内渗透压均与血浆等渗，壁的缺损引起变形与溶解的机会较小。

③ 阴性杆菌常分泌青霉素酶破坏青霉素。

④ 细胞壁在壁质之外层有一些脂多糖及脂蛋白可以防止某些青霉素类的透入。

克服之法除增加药物浓度外，主要解决③④两点。如氨苄青霉素的侧链比苄青霉素多一氨基，在打碎的大肠杆菌细胞上实验，其抑制转肽作用的浓度与苄青霉素大致相等；但在整体细胞生长实验上，不必增加氨苄青霉素的浓度就可抑制生长，而苄青霉素却要增加10倍浓度。这就可能归咎于苄青霉素透过阴性杆菌细胞壁外层较差，而氨苄青霉素透过力则较强。甚至头孢菌素Ⅲ（头孢甘酸）具有与氨苄青霉素同样的侧链，其对革兰阴性效力亦较好。另一方面，羧苄青霉素虽对阳性菌的青霉素酶无耐受力，但对阴性杆菌的青霉素酶耐受力很强。因此，它对阴性杆菌甚至绿脓杆菌也有一定效力。

二、作用于细菌胞浆膜的抗菌素

(一) 细菌胞浆膜的组成、结构与功能

细菌胞浆膜与一般生物膜原则上相同，均为蛋白质及脂质等组成“^水三明治”样结构，即两个表面为蛋白质单层分子被盖，中间由两层脂质分子填充。脂质的嗜水基团向表面，嗜脂基团向内侧，两层分子互相对向。还发现膜上有些较小的亲水膜孔及其他结构。

革兰阳性细菌及支原体的膜结构较简单，且易与壁分离。在13个种的膜中发现其成分干重中为：脂质6—37%，蛋白质40—85%，己糖0.2—19%，RNA0.8—15%。阴性杆菌的胞浆膜与壁有较复杂的连结，在细菌表面可能有多层膜层，很难分离干净而不带有壁成分等。脂质一般以磷脂为多，少量为中性脂肪、脂肪酸及蜡脂类。细菌的膜一般不含^体甾体类固醇，与真核细胞的胞浆膜主要由^体甾体类固醇组成者不同。真菌（^菌霉菌）的膜含类固醇与细菌不同，对药物的反应亦不同。

(二) 影响胞浆膜功能的抗菌素

1. 多粘菌素类

本类有多种抗菌素，其化学结构上由一个环状肽及一个直链肽组成。主要对革兰阴性杆菌有效。

在杀菌浓度下，它可使细菌内的成肽、磷酸及吸收率在260毫微米的物质（可能为腺嘌呤）。〔^下页*插入此〕

2. 多烯类抗真菌抗菌素

本类的品种很多，化学结构的共同点是有一个大内脂环，环的一部分是以多个共轭的、全反式、不饱和双键形成的“坚硬”部分是拒水的；另一部分是多个羟基化了的，可屈曲的部分是嗜水的。这类抗菌素对酵母、真菌及其他膜上含^体甾体类固醇的真核细胞有效；但对细菌基本无效，仅对支原体有时有效。对敏感细胞，依浓度渐增的顺序可发挥下列作用：

① 细胞膜通透性改变

② 胞内 K^+ 溢出（并可有 H^+ 内进交换）

③ 浓集能力不良

④ 胞内 NH_4^+ 、无机磷酸、磷酸酯、有机酸、氨基酸及核武酸等外溢而损失。

⑤ 蛋白质外溢。

48
49
等小分子物迅速溢漏外出，在显子显微镜下，菌体内容空虚成“鬼影”状。但过高浓度下，虽然对胞浆膜肯定有损害，但可能因自溶过程受抑制，内容物的溢出反而较少。有人用一种萤光染料证明，未用药前染料不能透入胞内；用多粘菌素后，染料即透入胞浆中与蛋白质结合。现已无疑地认为多粘菌素是干扰胞浆膜，使其组织改变，膜的脂质改变方向，现认为多粘菌素类直肽链末端开叉的脂肪酸“尾巴”可透入膜中磷脂的非极性部分，而肽环则通过静电吸引与极性部分相作用。

由于本类抗菌素是干扰膜浆膜的结构及功能的，不论细菌是否在生长繁殖中，均能起作用，且是杀菌性的，其对革兰阳性球菌几乎完全无效，据认为是不能穿透其外周的RNA 镁层。

本类损害胞浆膜的原因是与胞浆膜形成复合物。早期实验发现，留体类固醇可保护真菌免受本类所抑制，后来认为这主要是类固醇直接与药物结合，降低有效药物的浓度，但亦不等于药物不能与膜上的类固醇结合。有人证明与酵母原浆结合的制霉菌素的量与其所含的类固醇含量相平行。且用 *Digitonin* 处理胞浆膜，可使多烯类释放出来。后又发现使胞浆膜改变组织的作用，不是决定于类固醇含量的本身，而是决定于类固醇与磷脂的比例。从分子结构来看，多烯类干扰胞浆膜也大概是因为其分子中有嗜水及拒水（亲脂）两部分有关。

由于本类对真核细胞的胞浆膜关系较密切，故可能引起对人的毒性，现认为它们对肾小管的毒性即与干扰胞浆膜功能有关，其溶血作用亦与此有关。

3. 其他干扰胞浆膜功能的抗菌药物

(1) 清洁剂 如溴化十六烷三甲铵 (CTAB)、氯化十六烷吡啶铵 (CPC) 或新洁尔灭 (溴化苄烷铵) 等，均属于表面活性剂，有一个长烃链或烃代苯等的拒水（亲脂）部分，还有一个季铵基亲水基团，这类为阳离子性清洁剂，季铵基团也

可换为硫酸钠 ($ROSO_3Na$) 或磺酸钠 (RSO_3Na)，属阴离子性清洁剂，其杀菌力比季铵类略低。

早期认为其抗菌作用是抑制胞内某些关键性酶系统（如乳酸脱氢酶）所致，现已认为主要的作用依次为：

- ① 药物透过带孔的细胞壁，
- ② 药物与膜的脂蛋白成分相互作用，使膜的组织改变，
- ③ 小分子物质（见前）从胞内外溢，
- ④ 蛋白质及核酸降解，
- ⑤ 溶菌。

(2) 短杆菌酪肽 (Tyrocidin) 及短杆菌肽 S (Gramicidin S) 根据共使胞内物质外溢的事实，已认为是由于改变膜结构所致。这两种抗菌素都是环状肽，认为短杆菌肽 S 有一边是亲水，一边是拒水基团，认为它可通过静电结合与磷脂的极性部位反应，而不是直接掺入脂质中。

(3) 酚类 是最古典的消毒药，过去一直认为它通过沉淀蛋白质起杀菌作用，近又发现其改变细菌胞浆膜的通透性，尤其六氯酚可使小分子物质外溢。

(4) 双氯苯双胍己烷 (Chlorhexidine, 洗必太 Hibitane) 认为是降低细胞表面的电荷，发现它抑制摄取 K^+ 而与 Na^+ 或 H^+ 交换，又抑制 ATP 酶，故推测其作用于结合在膜上的与能量转移有关的酶 (ATP 酶)，从而干扰依赖能量才能转位的 K^+ 离子移动。

三 干扰核酸合成

干扰核酸合成的抗菌素种类不少，但多属抗癌抗菌素，用于抗细菌感染比较少，本文不拟详述，但为了说明可能干扰核酸合成的环节，将概略介绍各抗菌素的作用点。

(一) 干扰核酸前体的合成

核酸主要由嘌呤核武酸及嘧啶核武酸，抗菌素在下列环节干扰这些核武酸的合成：

1. 偶氮氧基酸类：主要包括偶氮丝氨酸 (AZS)、偶

氮氧去甲白氨酸 (DON) 及新近发现的偶氮霉素类 (Diazosmycin A、B, 后者为 DON 的三肽)。这类是谷氨酰胺^胺的拮抗物, 主要干扰嘌呤从新合成中谷氨酰胺供给三位 N 的过程, 阻止嘌呤核武酸合成; 也能阻止对 9 位供 N 过程 (合成的早期阶段)。此外, 还能阻止尿武酸变为胞武酸的过程。偶氮霉素 B 近未经临床试用作为抗癌药有一些希望。

2. 类似腺武的抗菌素: Formycin 可视为别腺武, 与腺嘌呤不同之处是两 N 在 7、8 位而不在 7、9 位, 它阻止嘌呤合成的早期阶段 (9 位 N 的合成阶段)。还能掺入 RNA 中代替腺^武位置。Piscicofuraine 可视为腺嘌呤己武武。Decoyinine 可视为腺嘌呤醛武武。它们都可阻止嘌呤核武酸互变中肌武酸转变为鸟武酸的阶段, 均阻止了嘌呤核武酸的形成。

3. 抗门冬氨酸剂 主要为 Haddacidin, 它阻止嘌呤核武酸互变, 干扰肌武酸经过琥珀酸腺武酸变成腺武酸。

(一) 破坏 DNA 模版

1. 丝裂霉素 C 即我国的自力霉素, 能与 DNA 双螺旋形成交叉联结, 破坏 DNA 功能, 是细胞周期非特异性抗癌药。

2. 博来霉素 (即争光霉素) 及链霉素: 现认为是使 DNA 单链断裂, 干扰癌细胞繁殖, 均已用于抗癌临床。

(三) 对 DNA 起插入作用干扰转录过程

已知有些抗菌素及消毒药 (如吡啶类) 或杀虫药 (如乙菲啶铵氯喹), 可从其分子插入到 DNA 双螺旋沟中核碱对之间, 与有关基团尤其鸟嘌呤等形成氢键或静电结合, 但不是共价结合, 称为插入作用。这主要干扰转录酶的作用, 使核武酸不能按 DNA 模版上“有意义链”的核武酸顺序来合成相应的 mRNA, 并因而影响蛋白质合成。

抗癌抗菌素中能起插入作用的有: 放线菌素类、蒽环类的柔红霉素 (正定霉素) 及阿霉素, 至于色霉素类的光神 (光辉) 霉素、色霉素 A₃ 及橄榄霉素, 很可能是起插入作用, 还不排

除与 DNA 结合的可能，这类属细胞周期非特异性药物。

以上各种抗癌抗菌素作用环节不同分别属于细胞周期特异或非特异性药物，与其他抗癌化学药物配合组成联合化疗方案，有可能提高疗效。

(四) 干扰 RNA 多聚酶

利福霉素类，尤其如利福平 (Rifampicin) 在很浓度抑制革兰阳性菌及结核、麻疯杆菌生长。已发现它是细菌的转录酶或称 DNA 依赖性 RNA 多聚酶的强力抑制剂，但对真核细胞的该种酶则作用很弱，故对细菌有选择性。已证明是利福平与该酶形成很紧密但非共价结合的复合物，并阐明是与细菌该酶的核心酶中 $\alpha\alpha\beta\beta'$ 四条肽链中的 β 链结合，结合后抑制转录过程的起步过程，这点大概与酶的 σ 因子有关。

利福霉素本身无抗病毒能力，但发现它的某些衍化物有抗病毒作用；又发现到有些有抑制逆转录酶作用，该酶认为是与病毒致癌过程有关。

四 干扰蛋白质合成的抗菌素

(一) 细菌蛋白质合成的特点

蛋白质合成过程（见核酸生化基础一章）要求有：①从 DNA 转录了遗传密码的 $mRNA$ ，作为蛋白质合成的模版。②核糖体作为蛋白质合成的场所，它可沿 $mRNA$ 转动，从 5' 端开始至 3' 端止，即生成一个蛋白质分子的肽链。③各种 $tRNA$ 分别携带 20 种氨基酸之一，按三联核检基配对关系，依次靠到 $mRNA$ 上，形成一定顺序要求的肽链，从而合成蛋白质。 $tRNA$ 无种属的特异性，但核糖体则：①在原核细胞（如细菌等）中的是 70S 类型，它由 30S 与 50S 两个亚单位组成；②在真核细胞（包括从酵母等单细胞植物到哺乳类动物及人的细胞）中是 80S 类型，它由 40S 及 60S 两个亚单位组成。③在真核细胞中的线粒体及某些植细胞中的叶绿体属 70S 类型。

表 I

抗 菌 素	起 步 过 程			密码辨认	转肽作用			装 位				作 用		终 止 过 程		
	mRNA 结 合	蛋 酶 结合	30S与 50S 结 合		aa- tRNA 结 合	密 码 翻译	抑制 中心 催化	5'A 位 结 合	5'P 位 结 合	30S与 50S 结 合 常 数	tRNA 释 放	由 A 转 P 位	核糖体 亚单位 交 换		核糖体 对 mRNA 的 亲和力	GTP 水 解
链 霉 素	—	△	△	△	▲	○	—	—	△	○	—	○	—	△	—	○
新 霉 素	—		△		▲	○	○	—	△	○	—	○	—	△	—	○
卡 那 霉 素	—			△	—				—							
春 日 霉 素	—			▲	—	○	○					△	—	—	△	○
四 环 素	—	○		—	—	○	▲	—				○	○	—		○
氯 霉 素	—	—	—	—	—	○	—	△		○		▲	—	—		
红 霉 素		—		—	—	○	—	△		—		○		—		○
林 可 霉 素				—	—	○	○			—		○		—		○

▲ 主要抑制的步骤

○ 可能有作用

△ 稍有抑制的步骤

— 无作用

不同类型核糖体对于抗菌素的敏感性不同，这是选择性抗菌作用原理的重要根据之一，当然也不是绝对的，还有药物对各种生物膜透过性等问题参与。见表1。

(二) 蛋白质合成各阶段的抑制剂

蛋白质合成原则上经过起步过程、肽链延长过程及终止阶段等，其中还可分为各个具体步骤。各种抗菌素分别抑制这些步骤中的一至几项，见表2；抑制这些步骤中可能只有一个环节是最主要的抗菌作用原理，详细的将于后述。

表2 抗菌素类对各种核糖体的作用

	原核细胞 (细菌等)	真核细胞 (哺乳类细胞等)
	30S	40S
作用于较小的亚单位	氨基甙类： 链霉素、新霉素 卡那霉素、庆大霉素 尼伯霉素、海格霉素 春雷(春日)霉素 奇放线菌素	四环素类 Pactamycin Edeine 金霉素 无
	50S	60S
作用于较大的亚单位	氯霉素 林古霉素 大内酯环类 链霉素 A、B 硫链酮(Thiostrepton) Bottrromycin	重碱霉素 嘌呤霉素 Gougerotin Amicetin Blasticidins 放线菌酮 茴香霉素(Anisomycin) 吐根硷(?) Pederin(?)

(三) 主要干扰核糖体较小亚单位(30S)功能的抗菌素

在蛋白质合成中, 涉及 30S 功能的过程有 ① mRNA 与 30S 的结合; ② 起步的氨基酰 tRNA 与 mRNA 结合, 其中也包括对码与密码的配对过程; ③ 核糖体沿 mRNA 转动也可能与 30S 的功能有关, 影响 30S 的抗菌素可能以干扰上述某一个过程为主, 也可能兼及几个过程, 特别是当浓度增高之后。主要抑制 30S 功能的抗菌素为氨基甙类抗菌素, 以下将以链霉素为代表叙述。四环素类则兼能干扰 30S (细菌等) 及 40S (哺乳类细胞) 功能, 但主要呈抗菌作用。

1. 链霉素

(1) 旧学说: 链霉素在低剂量下抑菌, 高剂量下杀菌。关于其作用原理过去曾有下列假说, 现已证明均不是主要的抗菌原理, 它们是蛋白质合成受干扰的结果, 或起到辅助性抗菌作用:

① 抑制细胞呼吸。发现大肠杆菌氧化活性与其受抑制程度相平行, 其实这是氧化有关的酶 (尤其诱导性酶) 的合成受抑制的结果。

② 与 DNA 直接结合, 这在体外实验可见, 但非主要作用原理。

③ 作用于细菌胞浆膜。可使细菌体内的氨基酸及 K^+ 渗出, 但这现象与链霉素的杀菌不相平行, 只能是辅助作用。

(2) 引起翻译错误: 这是主要的抗菌原理: 早于 1948 年, 已观察到链霉素在敏感细菌抑制某些诱导酶的合成。以后的工作也证明链霉素可干扰蛋白质合成。许多工作是在将细菌打碎的“无细胞”系统中进行以分析其抑制蛋白质合成的作用环节。已证明链霉素可抑制某些示踪氨基酸掺入到蛋白质中。当采用人工合成的多核武酸等作为模版以代替 mRNA 进行研究时发现:

① 多聚尿嘧啶 (聚 U, 即 U-U-U-U...) 本应可引起苯丙氨酸 (其密码为 UUU) 掺入肽链中, 形成苯丙氨酰苯丙氨酸... 的多聚物。但在链霉素存在下, 则掺入作用受抑制。相反地, 按照聚 U 的密码不应掺入肽链的异亮氨酸 (其密码为 AUU

等)及丝氨酸(其密码为UCU、UCC等),则共掺入肽链的过程受到促进。

②多聚胞嘧啶(聚C)本应引起聚脯氨酸(其密码为CCC等)的形成,加入链霉素后,脯氨酸掺入减少,但丝氨酸(密码为UCC、UCU等)及苏氨酸(密码为ACU等)的掺入增加。

③多聚腺胞嘧啶(聚AC)本应促进组氨酸(密码为CAU、CAC)及苏氨酸的掺入;多聚腺鸟嘧啶(聚AG)应促进精氨酸(密码为CGC、AGA等)及谷氨酸(密码为GAA、GAG)的掺入,但是在链霉素存在下,均受抑制,亦未见其他错码氨基酸掺入。

④加入一些变性的DNA,核糖体核酸(rRNA)转译核酸(tRNA)时,发现这些核酸本来并非mRNA,本无作模版指导蛋白质合成的能力者,在链霉素存在下,它们却可代替mRNA引起肽链形成。

以上材料表明,链霉素可干扰mRNA模版功能,使某些模版丧失指导合成蛋白质的功能;使另一些非模版又发挥不应有的模版功能;特别是可使模版的密码翻译错误,错码主要发生于mRNA密码上一个嘧啶核武酸,常见5'端的第一个“码”,亦可在中间的“码”上。

(3)抑制蛋白质合成的作用类: 已发现链霉素的上述作用只发生于70S核糖体,而对真核细胞的80S核糖体无效。有一种对链霉素抗药的细菌变种是由于其核糖体结构发生改变,将敏感株与抗药株的核糖体(70S)分解为30S及50S亚单位后,离心分部提取,然后交叉结合,实验证明,带有抗药性

30S及敏感性50S的70S,保持抗药性,因此作用关键在于30S部分。用示踪双氢链霉素实验,发现药物与30S(敏感)结合的分子比例,在24°C下为1:1;在37°C下约为2:1,给合时要求 Mg^{++} 及含尿嘧啶(U)与胞嘧啶(C)的多核武酸存在抗药性的30S不与链霉素形成结合物。进一步将30S上的蛋白质分部提取,共得20种,并发现其中的 P_0 在核糖体上与链霉素相结合是抑制蛋白质合成的关键,即 P_0 为链霉素受体的一

个不可缺少的组成部分。大概是链霉素与受体结合，引起显著的构型改变，干扰密码辨认功能，从而合成无功能的错误蛋白质，影响细菌繁殖。

(4) 链霉素的杀菌原理：链霉素~~在低~~在低浓度下抑菌，高浓度下杀菌。杀菌原理难于完全用错码来解释，因为有人发现有些细菌体内堆积有许多无意义蛋白质，但并不死灭，现认为，杀菌是由于链霉素与核糖体结合，不可逆性地抑制蛋白质合成。在生长中的细菌，90%的核糖体是与mRNA结合的，如链霉素使核糖体固定于mRNA上，则蛋白质合成可以中止，致细菌于死。在敏感的大肠杆菌上，已证明杀菌作用与胞内多核糖体含量降低及异常的起步复合物（氨基酰-tRNA-mRNA-核糖体）堆积相平行，看来，就是这种复合物形成而不放开，影响整个蛋白质合成过程。

2. 其他氨基甙类抗菌素

已知作用于30S引起错码的抗菌素有：

- (1) 链霉素类的链霉素、双氢链霉素、布梭霉素(Bluesomycin)。
- (2) 新霉素类的新霉素B、C及巴龙霉素(Paromomycin)。
- (3) 卡那霉素类的卡那霉素A、B。
- (4) 其他类的正泰(庆大)霉素、雷布霉素、海格鲁霉素(Hygromycin)。

新霉素、卡那霉素、庆大霉素及海格鲁霉素B可引起较高的错码率，依药与核糖体比例不同而有很大的改变。它们可能与30S的多个部位结合，尚未发现这些抗菌素的作用原理与链霉素有何根本的不同。

3. 四环素类

四环素类在“无细胞”系统中，抑制70S核糖体的蛋白质合成比80S者稍强，但仍对二者均有作用，但在完整细胞中，则对原核细胞(含70S)如细菌等，比之真核细胞(含80S)要强得多，这可能是因药物不易透入真核细胞之故。