

新聞稿

即時發放

2021 年 6 月 20 日

## 港大發現滴眼藥成分可作為抗生素輔劑 以對抗多重耐藥性金黃葡萄球菌

香港大學理學院葉志成·范港喜基金教授（生物無機化學）兼化學研究部講座教授孫紅哲聯同分子及細胞生物學研究部副教授閔愛新博士，以及李嘉誠醫學院微生物系副教授高一村博士發現，硝酸銀和納米銀可有效殺死一種常見的惡菌——金黃葡萄球菌（*Staphylococcus aureus*），以及可作為抗生素輔劑，恢復耐甲氧西林金黃葡萄球菌（MRSA）對抗生素的敏感性。在進一步的組學研究中，他們發現銀離子在金黃葡萄球菌體內擁有獨有的 38 個靶點蛋白，團隊其後通過 X 射線單晶衍射實驗，確定了其中一種重要靶點——6-磷酸葡萄糖脫氫酶（6PGDH）受銀離子抑制的機制。研究成果近日剛於權威學術期刊《自然-通訊》（*Nature Communications*）中發表。

### 研究背景

抗生素是一種可以消滅或防止細菌生長的藥物。但當抗生素使用不當或過量服用時，細菌便會出現變異，並產生耐藥性，令原本有效的抗生素變為無效。根據世界衛生組織（WHO）的數據顯示，在美國每年至少有 280 萬人受耐藥細菌感染，更有逾 35,000 人因失救而死亡；這讓抗生素耐藥性成為當今全球最為嚴重的公共衛生議題之一。

金黃葡萄球菌是一種常見的致病革蘭氏陽性細菌，形狀為球形，無色或呈黃色。金黃葡萄球菌對生長環境要求不高，為需氧或兼性厭氧，可以在諸如濃度高達 15% 的生理鹽水的惡劣環境下存活，即使經過 70-80°C 的高溫消毒也需要 30 分鐘或更長時間才可以將之殺滅，因此，它通常可以在人體的皮膚、鼻腔、腸道、傷口以及環境中的空氣、土壤、污水等處存活，幾乎無處不在。在食物中毒的個案中，金黃葡萄球菌是僅次於沙門氏菌和副溶血桿菌的第三大致病原。此外，與其他厭氧菌共存也可以導致腐爛性筋膜炎，嚴重時會引發敗血病、必須截肢方可保命。近年，過量使用抗生素的情況日益嚴重（包括治療新冠肺炎時所使用的抗生素），在社區和醫院內出現了多種耐藥性的菌株，好像耐甲氧西林金黃葡萄球菌、多重耐藥性金黃葡萄球菌等。因此從臨床角度而言，破解耐藥性的機制和尋找新型的抗生素或輔劑可謂迫在眉睫。

## 主要發現

製成銀器的金屬銀擁有抗菌特性早已為人所知。不少人在公眾泳池游泳後使用的滴眼液中的有效成分正是硝酸銀。在前期的研究中，孫紅哲教授的團隊已經發現，銀離子可以有效地殺滅大腸桿菌，並且從分子層面研究了銀抑制大腸桿菌重要生理酶的機制，相關成果曾經在《*PLOS Biology*》以及《*Chemical Science*》中發表。

是次的研究工作主要圍繞硝酸銀殺滅金黃葡萄球菌的效能作為新研究領域。研究通過小組自行研製的 GE-ICP-MS（膠串聯的等離子電弧質譜，相關結果曾於德國化學會《*應用化學*》期刊中發表）以及由液相色譜預分離蛋白組的 LC-GE-ICP-MS，集合和分析了銀離子在金黃葡萄球菌體內的靶蛋白組。結合生物資訊學的方法，團隊發現 11 個生物過程群組、5 個信號通路群組和 6 個細胞組分群組的蛋白被顯著富集。其後的分析表明，這些蛋白多在糖酵解、丙酮酸代謝、微生物代謝等生理過程中起着重要作用。團隊再作進一步的實驗後，確定銀離子對細菌所起的作用特別集中在糖酵解通路、和氧化磷酸戊糖通路上，以及影響腺核苷三磷酸（ATP）的合成，進而誘導活性氧積累並造成細菌體內的氧化損傷，最終導致細菌死亡。

為了解釋銀離子抑制其中最關鍵的 6-磷酸葡萄糖脫氫酶的機制，團隊分別取得酶在有和沒有銀離子情況下結合的晶體，並通過 X 射線蛋白晶體學的方法進行解析。結果表明，銀離子通過結合在酶上面的多個位置，從而改變其受體的結合空腔，令其無法與受體相結合。由於銀離子可以同時干擾金黃葡萄球菌的多種重要生理過程，團隊確認了對於特定抗生素有耐藥性的菌株，銀離子可以恢復細菌對這些抗生素的敏感性，以及耐藥性的進化。這些研究結果對於未來對抗耐藥菌的研究予以很大的幫助。

## 有關研究團隊

本研究由港大理學院葉志成·范港喜基金教授（生物無機化學）兼化學研究部講座教授孫紅哲帶領，王海波博士為第一作者。其他研究人員包括李嘉誠醫學院的高一村博士、理學院分子及細胞生物學研究部閻愛新博士、化學研究部李洪豔博士和徐小晗博士、李嘉誠醫學院高鵬博士，以及華東師範大學化學系汪旻稷博士、華南農業大學徐澤凌博士和香港理工大學應用生物與化學系章琪博士。

特此鳴謝香港研究資助局和香港特別行政區食物及衛生局醫療衛生研究基金及基礎研究種子基金對本研究的大力資助。

## 關於孫紅哲教授

港大理學院葉志成·范港喜基金教授（生物無機化學）兼化學研究部講座教授孫紅哲教授長期從事化學與生物醫學交叉領域的研究，在金屬的化學生物學、金屬蛋白組學及金屬類藥物作用機理研究方面做出了系統、完整的工作。

更多有關孫紅哲教授及其研究小組的資料可瀏覽以下網址：<https://www.bioinorg-chem.hku.hk/>

論文連結：<https://www.nature.com/articles/s41467-021-23659-y>

傳媒如有查詢，請聯絡港大理學院外務主任杜之樺（電話: 3917 4948; 電郵: [caseyto@hku.hk](mailto:caseyto@hku.hk)）/助理傳訊總監陳詩迪（電話: 3917 5286; 電郵: [cindycst@hku.hk](mailto:cindycst@hku.hk)）。

相片下載：<https://www.scifac.hku.hk/press>

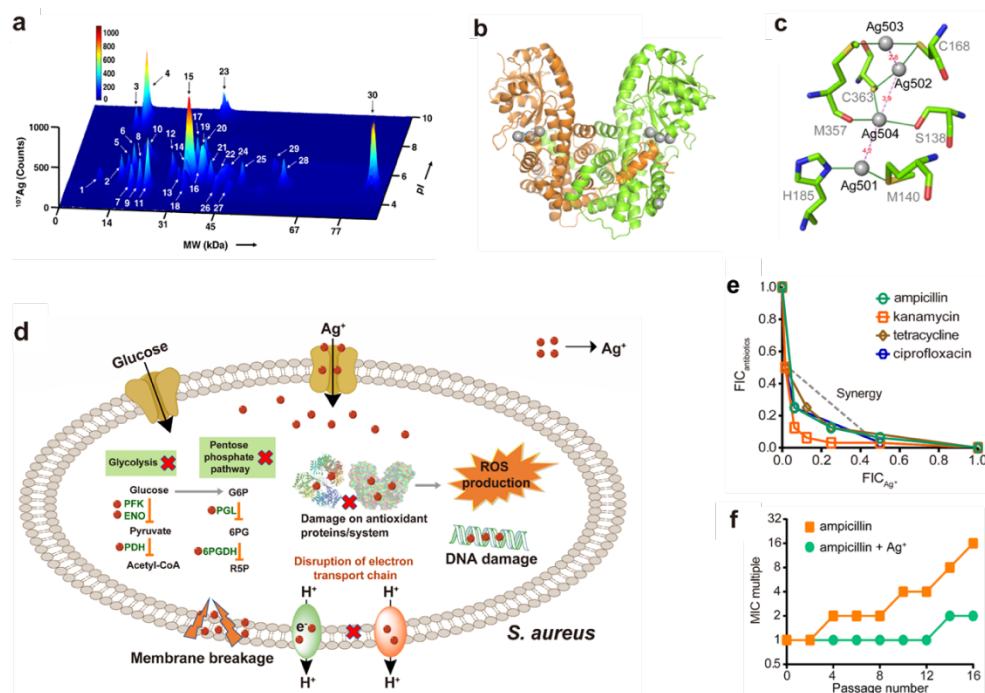


圖 1. (a) 使用 LC-GE-ICP-MS 探索金黃葡萄球菌中的 Ag<sup>+</sup> 結合蛋白。(b) Ag 結合的 6PGDH 的整體晶體結構。(c) 6PGDH 中的銀配位點和由四個相鄰的 Ag 離子組成的銀簇。(d) Ag<sup>+</sup> 通過靶向多個重要途徑殺死金黃色葡萄球菌示意圖。(e) 抗生素與 Ag<sup>+</sup> 合力對抗金黃色葡萄球菌。(f) 抗生素與 Ag<sup>+</sup> 的聯用在連續傳代過程中不易產生抗藥性。