通过天然产物解决抗生素耐药危机

杨荣文[†], 张健[†], 雷晓光^{*}

北京大学化学与分子工程学院化学生物学系; 北大-清华生命科学研究联合中心, 北京 100871

[†]同等贡献

^{*}通讯作者, E-mail: xglei@pku.edu.cn

收稿日期: 2018-04-02; 接受日期: 2018-07-10; 网络版发表日期: 2018-09-17

国家重点研发计划(编号: 2017YFA0505200)、国家重点基础研究发展计划(编号: 2015CB856200)、国家自然科学基金(编号: 21472010, 21521003, 21561142002, 21625201)和北京大学-清华大学生命科学联合中心博士后基金资助项目

摘要 抗生素的发现和使用极大提高了人类对抗细菌感染的能力。化学合成和天然产物研究是人类发现抗生素的两种主要方法, 相比于化学合成, 现在人类使用的大部分抗生素都是源于天然产物, 如临床使用最广泛的 β -内酰胺类抗生素, 作为人类抵抗细菌感染的“最后一道防线”的万古霉素和多黏菌素等。随着人类对抗生素的广泛使用, 出现了许多广谱耐药菌和超级细菌, 严重威胁着人类的生命健康。目前, 天然产物依然在抗生素的研发中起到了极其重要的作用。本文主要阐述了人们对万古霉素和多黏菌素的改进和目前临床上使用最广泛的对抗细菌的药物 β -内酰胺类抗生素。另外铁载体作为细菌内源性物质, 其主动跨膜的特性必将为抗生素的研发尤其是针对革兰氏阴性菌的抗生素研发带来新生, 本文也对此进行了详细阐述。

关键词 天然产物, 抗生素耐药性, 万古霉素, 多黏菌素, β -内酰胺类抗生素, 铁载体

1 引言

近年来, 随着抗菌药物的广泛应用, 细菌耐药性的增加和广泛传播已经成为全球性的公共健康问题^[1]。自1970年以来, 几乎没有新型抗生素进入市场^[2]。如果没有新型抗生素上市和新型抗感染疗法的出现, 细菌耐药性对公共健康的威胁将持续增加。据分析^[3], 抗生素消费在2000~2010年增加了36%, 巴西、俄罗斯、印度、中国和南非占了增量的76%, 碳青霉烯和多黏菌素的使用量分别增加了45%和13%。如果不立即采取行动, 本来非常容易治愈的细菌感染会再次成为致死性疾病, 到2050年, 由抗生素耐药性引起的死亡人数

可能会超过1000万^[4]。因此, 如何解决抗生素的耐药性引起了社会各界人士和各研究领域的广泛关注。

自青霉素被发现以来, 天然产物已经成为抗生素研发的主要来源。几乎每一种治疗疾病的药物都依赖天然产物作为新的分子实体^[5]。相对于化学合成抗生素, 天然产物抗生素的多样性和复杂性尤为显著。几十年来, 从微生物天然产物中分离得到的抗生素约28000种, 其中200种已经直接成为上市药物^[6]。基于这些上市的天然产物抗生素骨架, 又有200~300种半合成的抗生素上市, 极大地提高了抗生素的使用选择范围^[7]。天然产物抗生素是百万年自然选择进化的产物, 能够高选择性和高活性地作用于细胞靶标又不易产生

引用格式: Yang R, Zhang J, Lei X. Natural products resolve antibiotic resistance crisis. *Sci Sin Chim*, 2018, 48: 1332–1346, doi: 10.1360/N032018-00078

耐药性. 另外, 不同于合成抗生素, 进化使它们具有穿过细菌细胞膜的物理化学特性^[8,9]. 因此, 天然产物必然在这个危机中持续扮演着最重要的角色.

本文主要关注万古霉素和多黏菌素这些“最后一道防线”的天然产物抗生素, 主要介绍了近年来针对这些抗生素的改进, 即如何使其提高活性、降低毒性并减少耐药性的产生. 临床上广泛使用的 β -内酰胺类抗生素, 本文重点讨论其 β -内酰胺酶抑制剂的开发. 此外, 本文也详细阐述了铁载体作为细菌内源性的天然产物^[10,11], 其主动跨膜的特性必将为抗生素的研发尤其是针对革兰氏阴性菌的抗生素研发带来新生.

2 万古霉素及主要衍生物

糖肽类抗生素是从细菌代谢产物中分离出的临床有效的天然产物, 对革兰氏阳性菌有广谱抗菌活性且副作用较小^[12]. 自从这类抗生素应用于临床, 其中的万古霉素已经成为治疗细菌感染的“最后一道防线”. 在临床上, 万古霉素能够有效地清除耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA). 然而, 随着耐万古霉素肠球菌(vancomycin-resistant *enterococci*, VRE)和耐万古霉素金黄色葡萄球菌(vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*, VRSA)的临床发现^[13]和不断增加, 开发下一代持续有效抗生素已经成为最紧急的问题.

万古霉素最早由礼来公司于20世纪50年代早期分离得到, 并在1956年公开^[14]. 尽管其在1958年即被批准上市, 其结构在25年后才被确定. 不同于其他抗生素作用于特定的蛋白质和核酸, 万古霉素结合于合成细胞壁的肽聚糖前体D-Ala-D-Ala终端^[15]. 因此, 万古霉素耐药性的产生主要是因为合成肽聚糖前体D-Ala-D-Ala终端被D-Ala-D-Lac取代^[16], 使万古霉素的结合力降低一千倍. 因此, 合成万古霉素衍生物的主要策略是使其具有与D-Ala-D-Ala和D-Ala-D-Lac结合的双重活性^[17], 以及通过外周修饰增加万古霉素额外的作用机制. 这些研究发展了许多非常有潜力的能够抵抗耐万古霉素细菌的衍生物.

万古霉素是由7个氨基酸交联而成的3个大环构成刚性骨架, 由中心的苯酚连接葡萄糖和万古霉素氨基酸^[18]. 由于万古霉素骨架的复杂性, 许多科学家开发了对于其骨架的全合成. 在1998~1999年, 3个课题组

分别报道了其骨架的全合成, 分别是Evans等^[19,20]、Nicolaou等^[21~23]和Boger等^[24,25]. 万古霉素的糖基化主要有化学合成^[26]和体外酶催化糖基化^[27]两种策略. 这些合成策略的发展为万古霉素衍生物的合成提供了坚实的基础.

万古霉素、替考拉宁和最近上市的3个衍生物奥利万星、达巴万星、特拉万星, 都广泛应用于难治的细菌感染, 包括MRSA. 然而这些万古霉素衍生物只对外周进行了修饰, 改变了其对细胞的通透性, 作用机制没有改变. 因此万古霉素衍生物需要对其骨架进行修饰才能有更好的突破. 2011年, Boger等^[28,29]报道了在靶点结合口袋处改变关键的氮原子(4位氨基酸羰基O $\rightarrow$ S, NH, H₂), 后者直接从分子水平上解决了万古霉素的耐药性(图1). 通过合理改变结合口袋, 使万古霉素获得了对改变的靶点D-Ala-D-Lac的亲合性, 同时保持了对原有靶点D-Ala-D-Ala的结合活性. 这些双靶点结合的化合物恢复了对万古霉素耐药菌的活性, 同时保持对万古霉素敏感菌的活性. 2014年, Boger等^[30,31]报道了万古霉素衍生物的外围官能团化, 在二糖上引入奥利万星的对氯联苯甲基((4-chlorobiphenyl)

	抗菌活性[MIC ^a](μ g/mL)]				
	敏感菌 金黄色葡萄球菌 ^b	MRSA 金黄色葡萄球菌 ^c	VanA 粪肠球菌 ^d	VanB 粪肠球菌 ^e	VanB 粪肠球菌 ^f
1, X=O	0.5	0.5	250	250	8
2, X=S	>32	>32	>32	>32	>32
3, X=NH	nd ^g	nd ^g	0.5	0.5	nd ^g
4, X=H ₂	nd ^g	nd ^g	31	31	nd ^g

a) MIC=最小抑菌浓度; b) ATCC 25923; c) ATCC 43300;

d) BM 4166; e) ATCC BAA-2317; f) ATCC 51299; g) nd=未检测

图1 万古霉素(1)和设计的结合口袋修饰的衍生物^[28,29](网络版彩图)

Figure 1 Vancomycin (1) and designed binding pocket-modified analogs [28,29] (color online).

	抗菌活性[MIC ^a](μg/mL)				
	敏感菌	MRSA	VanA		VanB
	金黄色葡萄球菌 ^b	金黄色葡萄球菌 ^c	粪肠球菌 ^d	屎肠球菌 ^e	粪肠球菌 ^f
5, X=O	0.03	0.03	2.5	2.5	0.03
6, X=S	2	2	4	4	2
7, X=NH	0.03	0.06	0.005	0.005	0.06
8, X=H ₂	0.5	0.25	0.13	0.06	0.5

a) MIC=最小抑菌浓度; b) ATCC 25923; c) ATCC 43300; d) BM 4166; e) ATCC BAA-2317; f) ATCC 51299

图2 二糖CBP修饰且结合口袋修饰的万古霉素^[30,31](网络版彩图)

Figure 2 Pocket-modified vancomycins that contain an additional peripheral CBP modification to the pendant disaccharide ^[30,31] (color online).

methyl, CBP), 合成了更有效的抗生素(图2)。这些衍生物展示了卓越的抗菌活性。由于4位氨基酸硫代酰胺化合物对D-Ala-D-Lac和D-Ala-D-Ala都没有结合活性, 因此他们推测CBP修饰的衍生物具有两个协同的活性机制, 只有一个是基于和D-Ala-D-Lac/D-Ala-D-Ala的结合。2017年, Boger等^[32]通过引入季铵盐对万古霉素C端进行外围修饰, 这是另一独立于D-Ala-D-Lac和D-Ala-D-Ala的结合的活性机制(图3)。这种修饰提高了细菌细胞膜的通透性, 是对抑制细胞壁合成的补充。另外, Boger等^[32]发现, 这种C端的修饰可以结合第二种外围CBP修饰的二糖得到更加有效的抗生素9(图3), 且这种抗生素具有3种独立且协同的相互作用机制。最后, 他们发现外围修饰和结合口袋修饰的抗生素对于VRE几乎没有产生耐药性的倾向。

万古霉素全合成的发展也使得一系列骨架修饰的万古霉素衍生物的获得成为可能。这些研究得到了一些理性设计的关键衍生物, 从分子水平上克服了万古

	抗菌活性[MIC ^a](μg/mL)	
	VanA	
	粪肠球菌 ^b	屎肠球菌 ^c
9, X=H ₂	0.01	0.05

a) MIC=最小抑菌浓度; b) BM 4166; c) ATCC BAA-2317

图3 结合口袋修饰的万古霉素4整合CBP和C端外围修饰^[32](网络版彩图)

Figure 3 Combined CBP and C-terminal peripheral modifications to vancomycin and the binding pocket-modified vancomycin analog 4 ^[32] (color online).

霉素的耐药性, 获得了远优于天然万古霉素的衍生物。这些衍生物具有多重独立的抗菌机制, 显示出更加卓越的抗菌活性。随着研究的进一步拓展以及大量活性数据的积累, 在不远的将来有望出现对万古霉素耐药菌有强抑制作用的新一代抗菌素。

3 多黏菌素及主要衍生物

早在1947年, 科学家就从多黏类芽孢杆菌(*Paenibacillus polymyxa*)中提取到了具有抗菌活性的物质——多黏菌素^[33]。多黏菌素是一种环状多肽类抗生素。至今, 已有超过11种不同的多黏菌素从发酵液中被分离, 分别是多黏菌素A、B、C、D、E、F、K、M、P、S、T^[34], 其中, 多黏菌素B和E(图4)在20世纪50年代上市。然而, 多黏菌素的胃肠道外给药会导致肾毒性和神经毒性, 在20世纪70年代后多黏菌素的应用减少。在过去20年, 随着多重耐药细菌的出现, 多黏菌素又逐渐受到科学家的重视。目前, 多黏菌素B硫酸盐和多黏菌素E甲磺酸钠作为人类抵抗细菌感染的“最后一道防线”, 广泛用于临床治疗革兰氏阴性超级细菌^[35]。

多黏菌素通过与细菌外膜上的脂多糖(LPS)结合, 使细菌外膜膨胀破裂, 从而导致细菌死亡^[36]。随着细

图4 多黏菌素B和多黏菌素E的化学结构^[34]
 Figure 4 Structures of polymyxin B and polymyxin E^[34].

菌外膜胀破,多黏菌素进入细菌胞内,刺激细菌产生羟基自由基和抑制II型NADH-泛醌氧化还原酶^[37].不幸的是,临床已经出现多黏菌素耐药细菌,尤其是在高危致病菌中,如鲍曼不动杆菌(*A. baumannii*)、肺炎克雷伯菌(*K. pneumoniae*)和铜绿假单胞菌(*P. aeruginosa*)^[38].耐多黏菌素细菌通过减小LPS电负性,降低了多黏菌素中带正电荷Dab(α,γ -Diaminobutyric acid)与其LPS的亲和力,从而起到抵抗多黏菌素的作用^[39].2016年,通过流行病学调查,在中国广东省发现了一个携带着多黏菌素耐药基因MCR-1的质粒^[40].随后,全球30多个国家相继检测到MCR-1基因.随着多黏菌素耐药菌的增加以及多黏菌素在治疗革兰氏阴性菌感染中的地位日益提高,越来越多的研究开始去探索多黏菌素的构效关系,以提高活性,减小毒性和克服耐药性.

尽管多黏菌素的应用时间很长,但是相较于其他种类的抗生素,科学家对其构效关系知之甚少,多数研究只是集中于易修饰的环外脂肪侧链^[41]和选择性或非选择性修饰的多重Dab侧链^[42].例如, Cubist 制药公司^[43]发展了侧链脂肪酸的脱酰基化并重新构建的方法,研发了多黏菌素临床候选物CB-182(图5)并进入临床一期研究,但在2009年由于安全性而终止.随着多黏菌素全合成的发展,多黏菌素核心骨架的修饰变得更加重要. Li等^[44]研究了多黏菌素环内的变化,通过改变6位和7位疏水氨基酸,得到了对多黏菌素耐药菌有活性的衍生物FADDI-002和FADDI-100(图5).2016年, Cooper等^[45]报道了32个多黏菌素衍生物的设计合成和生物活性,对多黏菌素10个氨基酸中的8个进行了替换,测试了所有的衍生物对主要的革兰氏阴

性菌的抑菌活性,初步总结了构效关系.其中, UQ38对肝细胞(HepG2)和主要的肾脏细胞(HEK293)的毒性显著低于多黏菌素B和E(图5).尽管这只是早期的研究,但Cooper等的方法可以进一步推动多黏菌素构效关系和结构毒性关系的研究,为发展更优的多黏菌素

图5 多黏菌素衍生物^[43-47](网络版彩图)
 Figure 5 polymyxin analogues^[43-47](color online).

衍生物奠定了基础^[46]。最近, 李卓荣等^[47]设计合成了26个多黏菌素天然产物单组分和新的天然产物S2 (图5), 并测试了它们的抑菌活性和细胞毒性。基本上所有的单组分天然产物对多种细菌都展示了非常强的抗菌活性, 包括敏感的和耐药的大肠杆菌(*E. coli*)、鲍曼不动杆菌(*A. baumannii*)、肺炎克雷伯菌(*K. pneumoniae*)以及铜绿假单胞菌(*P. aeruginosa*)。这些单组分天然产物的毒性区别很大, 尤其是带有多黏菌素S2, 在提高其抑菌活性的同时, 降低了细胞毒性, 说明构效关系和毒性研究可以集中于多黏菌素S2, 而且多黏菌素S2可以作为新药候选。

最近的药化研究已经获得了许多有趣的新型多黏菌素衍生物, 但是目前依然没有此类化合物进入二期临床研究。从结构毒性关系看, N端的脂肪侧链和5个正电荷Dab是肾毒性的关键^[35,36], 因而更有效的修饰应该集中于多黏菌素核心骨架内的氨基酸残基。综上, 研究多黏菌素造成肾毒性的分子机制已经成为亟待解决的科学问题, 可以为基于结构和靶标的理性药物设计而降低毒性奠定基础。

4 β -内酰胺类

β -内酰胺类抗生素是一类具有 β -内酰胺环的抗生素, 通过抑制细菌细胞壁黏肽合成酶, 即青霉素结合蛋白(PBP), 起到杀菌作用。青霉素结合蛋白是位于细菌细胞膜上的一些膜蛋白组合, 参与了细菌细胞壁肽聚糖的生物合成^[48,49]。细菌肽聚糖的C-末段D-Ala-D-Ala与 β -内酰胺类抗生素具有相似的结构, 青霉素结合蛋白会将 β -内酰胺类抗生素识别为肽聚糖的C-末段D-Ala-D-Ala片段^[50,51], 从而造成位于青霉素结合蛋白中的丝氨酸上的羟基与 β -内酰胺环反应, 形成酰化产物, 之后水解, 导致青霉素结合蛋白失活, 使细菌无法形成正常的肽聚糖交联结构, 细胞壁破损, 细菌产生自溶酶, 菌体膨胀裂解死亡^[52,53]。在哺乳动物中, 由于没有肽聚糖生物合成的途径, 所以 β -内酰胺类抗生素具有安全性高、毒副作用小等特点, 成为临床使用最广泛的一类抗生素^[54]。细菌对 β -内酰胺类抗生素产生耐药性有4种机制, 第一种是改变孔蛋白通道, 阻止抗生素接近靶点青霉素结合蛋白。第二种是利用细菌的外排机制将抗生素排出细胞外, 这两种机制比较少见, 仅在革兰氏阴性菌中发现^[55]。另外两种, 一种是产生与青霉素结

合蛋白功能一样的青霉素结合蛋白2 (PBP2)^[56]。与PBP相比, PBP2通过构象改变隐藏了丝氨酸残基的活性位点, 使 β -内酰胺类抗生素不能与之反应, 从而失去了活性, 如耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌^[57]。另外一种产生 β -内酰胺水解酶, 通过水解 β -内酰胺环使 β -内酰胺类抗生素失活^[55]。 β -内酰胺水解酶是细菌, 特别是革兰氏阴性菌产生耐药性的主要原因。迄今为止, 接近千种 β -内酰胺水解酶已经被发现。这些水解酶可以被分为4类A~D, 其中A、C和D属于丝氨酸 β -内酰胺水解酶, B属于金属 β -内酰胺水解酶^[58]。针对后两种耐药机制, 近几年来已开发出许多新的抗生素和 β -内酰胺水解酶抑制剂。

根据前四代头孢霉素化学结构和活性的关系^[59-64], 近几年, 科学家开发出3个五代头孢霉素ceftaroline^[65]、ceftobiprole^[66]和ceftolozane^[67](图6), 它们具有更加广谱的抗菌活性, 甚至能够对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌具有抑菌活性。头孢霉素的发展和应用极大地提升了人类对抗细菌的能力, 但不容忽视的是细菌也在不停地产生突变以应对新一代的头孢霉素。

碳青霉烯类抗生素是另一类具有广谱抗菌活性和高效杀菌效果的内酰胺抗生素, 能够治疗大多数含有丝氨酸 β -内酰胺酶细菌引起的感染, 是现今临床上治疗多重耐药菌感染的重要药物^[68]。MM4550和亚胺硫霉素是最早从微生物的代谢产物中发现的碳青霉烯类抗生素, 但由于其化学结构不稳定, 并没有应用于临床。但它的发现开启了碳青霉烯类药物的研发, 之后开发出亚胺培南、美罗培南和厄他培南(图7)等各种碳青霉烯类抗生素^[69]。

除了碳青霉烯类抗生素, 治疗产生 β -内酰胺水解酶细菌感染的另一种方式是联合使用 β -内酰胺酶抑制剂与 β -内酰胺抗生素。现在主要的 β -内酰胺水解酶是丝氨酸 β -内酰胺酶(包括A、C和D)和金属 β -内酰胺酶(B)(图8)。它们的作用机制都是通过水解 β -内酰胺环失活 β -内酰胺类抗生素, 不同的是丝氨酸 β -内酰胺酶是通过丝氨酸上的羟基水解内酰胺环, 而金属 β -内酰胺酶是通过锌离子络合的羟基水解内酰胺环(图8)。 β -内酰胺酶抑制剂是一种抗菌活性差, 但能够抑制 β -内酰胺酶的一类小分子。第一个 β -内酰胺酶抑制剂克拉维酸(clavulanic acid)是从棒状链霉菌(*Streptomyces clavuligerus*)发现的^[70]。不幸的是, 这种抑制剂仅对丝氨酸 β -内酰胺酶有活性。之后合成了与克拉维酸相似结

图6 五代头孢药物的代表性结构和抗菌谱^[61,62](网络版彩图)

Figure 6 The representative structure and antimicrobial spectrum of the five generation cephalosporin drugs^[61,62] (color online).

图7 几种碳青霉烯的结构^[69]

Figure 7 Structures of carbapenems^[69].

构的舒巴坦(sulbactam)和三唑巴坦(tazobactam) (图9)^[69]. 2015年, 美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准了第一个非β-内酰胺环的β-内酰胺抑制剂阿维巴坦(avibactam)与头孢他啶的联合使用. 阿维巴坦与头孢洛林、阿维巴坦与氨曲南的临床研究也在进行中^[71]. 阿维巴坦是一种共价可逆抑制剂, 它能够与β-内酰胺水解酶上的丝氨酸羟基发生比较快速的乙酰化反应, 使内酰胺酶失去活性, 然后进行比较慢的去乙酰化反应重新产生具有活性的阿维巴坦. 考虑到阿维巴坦相对较小的分子结构, 容易接近各种内酰胺酶的活性位点, 所以阿维巴坦有可能抑制绝大部

图8 丝氨酸β-内酰胺酶和金属β-内酰胺酶^[55,58](网络版彩图)

Figure 8 Serine-β-lactamase and metallo-β-lactamase^[55,58] (color online).

图9 几种β-内酰胺抑制剂^[69-71]

Figure 9 β-lactam inhibitors^[69-71].

分的内酰胺酶^[72]. 硼酸类抑制剂是另一种类型的共价抑制剂, 该抑制剂的作用机制是利用亲电性的硼原子与β-内酰胺水解酶上的丝氨酸形成可逆的共价结合从而起到抑制β-内酰胺水解酶的作用^[73]. 目前, 几种硼酸抑制剂正处于临床开发阶段^[74].

遗憾的是, 人们现在应用的这些内酰胺酶抑制剂仅对丝氨酸β-内酰胺水解酶有活性, 对于金属β-内酰胺水解酶没有作用. 金属β-内酰胺水解酶最早发现于非致病菌中. 但在20世纪90年代, 情况发生了变化.

在许多致病菌, 尤其是革兰氏阴性菌致病菌中也发现了金属β-内酰胺水解酶. 金属β-内酰胺酶能够影响包括氨苄西林、头孢他啶和美罗培南等各种β-内酰胺抗生素的抑菌效果, 而且可以水解临床上使用的各种β-内酰胺酶抑制剂, 包括最新研发的阿维巴坦. 在2008年, 人们从肺炎克雷伯菌感染的病人中分离发现了一种新的金属β-内酰胺酶NDM-1, 治疗这种感染只

能寄托于具有高肾毒性的多黏菌素^[75]。从2008年至今, NDM-1已经从肺炎克雷伯菌传播到几乎所有的临床致病菌, 并且蔓延到全世界, 形成了全球性的抗生素危机^[76]。2014年, Wright等^[77]在*Nature*封面报道了Aspergillomarasmine A (AMA) (图10)有抑制NDM-1的作用, AMA能够恢复美罗培南对碳青霉烯耐药的革兰氏阴性菌大肠杆菌(*Enterobacteriaceae*)、鲍曼不动杆菌(*Acinetobacter spp*)和假单胞菌(*Pseudomonas spp*)的抗菌活性, 同时他们在小鼠模型上验证了AMA能够重新激活美罗培南对耐药肺炎克雷伯菌(*Klebsiella pneumoniae*)的抗菌活性。事实上, AMA是一个已知的天然产物, Wright等通过研究真菌代谢产物发现, AMA具有很好的抑制金属 β -内酰胺酶和NDM-1的作用, 但他们仅仅确定了AMA的连接方式, 没有解析出AMA正确的手性结构。2016年, 雷晓光课题组^[78]首先完成了AMA的全合成, 通过与天然产物进行核磁比对, 最终确定了AMA的绝对构型, 同年Wright等^[79]也报道了AMA的全合成工作, 之后两个课题组分别进行了SAR的研究^[80-82]。AMA的发现极大鼓舞了人们从天然产物中寻找解决金属 β -内酰胺酶耐药性的问题。

5 铁载体(Siderphore)与抗生素连接

金属离子是生物体不可或缺的微量元素, 生物体内有一半以上的酶需要金属离子才能发挥正常的生理功能^[83]。铁元素是细菌和人类维持生命活动必不可少的一种微量元素, 虽然自然界中含有丰富的铁元素, 但是这些铁元素大部分是以难溶的3价铁离子存在, 在环境中的浓度非常低。细菌为了获取足够的铁离子, 往往会分泌一种能够络合3价铁离子的小分子铁载体来帮助其转运铁离子。现在发现的铁载体已经超过了270个, 它们基本可以分为3类: 儿茶酚类(catecho-

图10 AMA的结构^[78]

Figure 10 Structure of AMA ^[78].

late)、异羟肟酸(hydroxamates)和羟基羧酸类(α -hydroxy carboxylates) (图11)^[84]。

“特洛伊木马”策略是将铁载体与抗生素相连合成高铁霉素类抗生素, 细菌在转运铁载体的同时将抗生素运输到细胞内, 从而杀灭细菌。这种策略主要是针对革兰氏阴性菌, 因为革兰氏阴性菌比阳性菌多了一层外膜, 能够阻止许多抗生素进入细胞发挥作用。Albomycins是从链霉菌次级代谢产物中发现的一类天然高铁霉素类抗生素, 它包含3个结构类似的分子(图12), 基本结构都是由tRNA合成酶抑制剂SB-217452和异羟肟酸类型的铁载体通过酰胺键相连接构成的^[85]。其中异羟肟酸类型的铁载体常被革兰氏阴性菌铜绿假单胞菌、大肠杆菌和沙门氏菌用来转运金属离子。这些细菌在使用这个铁载体转运金属离子的同时会将SB-217452转运进细胞, 通过裂解酰胺键, 释放SB-217452, 从而发挥SB-217452的抗菌活性。通过这种机制, albomycins δ 2对大肠杆菌具有非常高的抗菌活性(MIC=5 ng/mL), 而单独使用SB-217452的活性比较低(MIC=256 μ g/mL)。另外从链霉菌中也发现了salmycins (图12), 这些化合物的结构是由异羟肟酸类型的铁载体和抑制蛋白质合成的抗生素构成, 与albomycins相比, salmycins对革兰氏阳性菌具有更高的活性, 如葡萄球菌和链球菌, 这可能是由于albomycins和salmycins具有不同的铁载体。细菌分泌的这些天然产物虽然具有很好的抗菌活性, 但是由于缺少好的药代动力学和安全性, 并没有直接应用于临床。尽管如此, 这些天然产物的发现证实了“特洛伊木马”的策略可以使抗生素富集到细菌内, 提高抗生素的活性, 而且能够解决许多抗生素难以穿透革兰氏阴性菌外膜的问题。

由于铜绿假单胞菌细胞膜的通透性远低于其他革兰氏阴性菌, 因而铜绿假单胞菌感染是细菌感染中比较难治的一类。近年来, 对铜绿假单胞菌分泌的两种铁载体pyoverdine和pyochelin有很多研究报道(图13), 将不同种类的抗生素用不同的化学键与铁载体的不同位置进行连接, 科学家得到了许多抗菌活性较好的分子, 这些开创性的工作为后续的研究提供了很多启发: (1) 抗生素与铁载体连接的位置会直接影响抗菌活性的高低; (2) 作用于细胞壁的 β -内酰胺类的抗生素可不通过裂解释放发挥抗菌活性; (3) 靶向细菌细胞内组分发挥抗菌活性的抗生素需要用可裂解的交联剂才能发挥抗菌活性^[86]。

图 11 铁载体的结构分类^[84]

Figure 11 Structure classification of iron carrier [84].

图 12 天然的高铁霉素类抗生素^[85](网络版彩图)

Figure 12 Natural sideromycins [85] (color online).

图 13 pyoverdine和pyochelin的结构^[86]

Figure 13 Structures of pyoverdine and pyochelin [86].

儿茶酚类的铁载体是目前研究最广泛的一类分子。肠杆菌素是发现于革兰氏阴性菌大肠杆菌和沙门氏菌的铁载体, 它由3个儿茶酚和1个大的内酯环构成(图14)。尽管在铜绿假单胞菌中没有发现该分子, 但研

图 14 肠杆菌素、肠杆菌素类似物和基于肠杆菌素的高铁霉素类抗生素^[87](网络版彩图)Figure 14 Enterobactin, enterobactin analogs β -lactam antibiotics-enterobactin conjugates [87] (color online).

究发现它能够在缺铁环境下促进铜绿假单胞菌的生长。Miller等^[87]通过保留3个儿茶酚结构, 去掉了内酯环等结构改造的方法重新设计了一个新的铁载体。使用新的铁载体通过酰胺键与临床使用的抗生素氨苄青霉素和阿莫西林连接, 构建了一个高铁霉素类抗生素。在缺铁环境下该分子能够对耐氨苄青霉素和阿莫西林的铜绿假单胞菌具有非常好的抑菌活性, MIC能够达到0.05~0.39 μ M。该分子也能够对大肠杆菌的许多耐药菌株表现很好的抗菌效果。

2014年, Nolan等^[88]也发表了基于肠杆菌素氨苄青霉素和阿莫西林相连合成的高铁霉素类抗生素的工作。Nolan等并没有去掉内酯环, 而是基于前期对肠杆菌素可修饰的位点和可以使用的连接方法的研究结果, 通过点击化学的方法将肠杆菌素和抗生素连接合成了一个分子(图15)。在缺铁环境下, 该分子对大肠杆菌包括临床分离菌株UTI89、CFT073、ATCC35401和ATCC43895表现了极其强大的抗菌活性。相比于氨苄青霉素和阿莫西林的抗菌活性, 该分子对*E. coli* CFT073的抗菌活性能够提升1000倍, MIC达到10 nM, 对*E. coli* 25922、UTI89和H9049的抗菌活性

图 15 基于肠杆菌素的高铁霉素类抗生素^[88](网络版彩图)
Figure 15 β -Lactam antibiotics-entrobactin conjugates [88] (color online).

提升100倍, 对*E. coli* 35401和43895的抗菌活性提升10倍。值得注意的是, 该分子能够选择性地杀死大肠杆菌, 而不影响其他细菌的生长, 这更符合现在医学特异性治疗的方向。

2017年, Miller等^[89]报道了以铁载体fimsbactin为转运分子合成高铁霉素类抗生素的研究(图16)。铁载体fimsbactin是由鲍曼不动杆菌(*A. baumannii*)分泌的天然产物, 基于此结构, 科学家合成了一些能够被鲍曼不动杆菌识别的铁载体小分子, 并且找到了fimsbactin合适的修饰位点。达托霉素是从链霉菌次级代谢产物中发现的一类全新的环脂肽类抗生素, 现在已经用于临床。该抗生素仅对革兰氏阳性菌有活性, 对革兰氏阴性菌没有活性, 原因是由于该分子不能透过革兰氏阴性菌的外膜。将达托霉素与铁载体fimsbactin连接构建了一个高铁霉素类抗生素, 在缺铁环境下, 该分子能够对许多耐药革兰氏阴性菌表现出非常好的抗菌活性, 如鲍曼不动杆菌。报道同时也指出采用抗生素分子结构大于铁载体的策略有利于新合成的分子穿透革兰氏阴性菌的外膜。

最近, Miller等^[90]报道了一个儿茶酚类的铁载体、头孢抗生素和依哌唑胺三组分连接构成的高铁霉素类抗生素, 这个分子巧妙地利用了耐药菌株存在的内酰胺酶(图17)。该分子具有细菌可识别的铁载体, 会被革兰氏阴性菌转运进细胞内, 解决了外膜透过性差的问题。在高表达丝氨酸内酰胺水解酶的细菌里, 头孢抗生素内酰胺环会被打开, 依哌唑胺将被释放出来穿过细胞膜, 通过抑制细菌蛋白质的合成, 起到抑菌作用。将该高铁霉素类抗生素与丝氨酸内酰胺水解酶共孵育, 在LCMS上可以检测到游离的依哌唑胺分子。

图 16 Fimsbactin、fimsbactin类似物和基于达托霉素的高铁霉素类抗生素^[89](网络版彩图)

Figure 16 Fimsbactin, fimsbactin analogs and fimsbactin-daptomycin conjugate [89] (color online).

图 17 基于儿茶酚类的铁载体、头孢抗生素和依哌唑胺的高铁霉素类抗生素和抗菌机制^[90]

Figure 17 Siderophore-cephalosporin-oxazolidinone conjugate and proposed cephalosporinase triggered release of oxazolidinone [90].

单独使用头孢抗生素和依哌唑胺对于鲍曼不动杆菌均没有抗菌活性。他们验证了该铁载体与头孢抗生素和依哌唑胺分别合成的两个高铁霉素类分子的抗菌活性, 实验表明, 依哌唑胺相连构成的高铁霉素类分子由于只能穿透革兰氏阴性菌的外膜, 而不能穿过细胞膜

达到依哌唑胺的作用靶点而没有任何抗菌活性. 与头孢抗生素相连的高铁霉素分子对低表达丝氨酸内酰胺水解酶的鲍曼不动杆菌表现了比较好的抑菌活性, 对高表达内酰胺水解酶的菌株却丧失了抗菌活性. 儿茶酚类的铁载体、头孢抗生素和依哌唑胺三组分连接构成的高铁霉素抗生素对低表达和高表达的内酰胺水解酶的菌株都表现了非常高的活性. 这可能是由于该三组分连接构成的高铁霉素类抗生素在高表达丝氨酸内酰胺酶的细菌内会通过水解头孢抗生素释放依哌唑胺, 而依哌唑胺会透过细胞膜达到作用靶点起到抑菌作用. 这表明连接依哌唑胺不仅不会影响头孢抗生素在正常菌株的活性, 还可以加强在产生内酰胺酶耐药菌株中的抗菌活性. 研究表明, 该分子不仅能够对耐药的鲍曼不动杆菌有很强的活性, 而且对一些铜绿假单胞菌和大肠杆菌也有很好的抗菌活性.

之前, 科学家设计了许多不同的交联剂, 期望高铁霉素类抗生素在进入革兰氏阴性菌外膜后, 交联剂会被细菌降解, 自动释放抗生素. Miller的方法利用耐药菌株中的内酰胺酶非常巧妙的解决了这一问题, 使依哌唑胺在转运进细胞壁后可以被释放出来, 进入细胞内发挥抗菌活性. “特洛伊木马”的策略极大推进了抗革兰氏阴性菌的药物开发. 例如, Basilea公司开发的BAL30072和Pfizer公司开发的MC-1都进行过临床研究, 而其中最成功的一个例子是基于儿茶酚铁载体和头孢类抗生素开发的cefiderocol已经进入临床三期研究(图18), 很有可能会被批准上市^[86].

6 泰斯巴汀

2015年, Lewis等利用iChip的电子芯片在土壤中对以前未培养的土壤细菌进行原位培养, 识别出一种 β -变形杆菌——“*Eleftheria terrae*”, 它能产生一种称之为泰斯巴汀(teixobactin)的酯肽^[91]. 泰斯巴汀是由11个氨基酸组成的多肽. 其主要特征是包含一个非蛋白氨基酸enduracididine、*N*-甲基苯丙氨酸和4个D型氨基酸. 在对金黄色葡萄球菌和结核分枝杆菌的体外实验中, 未发现任何与之相关的抗药性^[91]. 体外抗菌实验研究表明, teixobactin对革兰氏阳性菌具有很好的抑制作用, 其对大多数细菌的最低抑菌浓度(MIC)在1 $\mu\text{g/mL}$ 以下, 其中更包括难治疗的肠球菌和结核分枝杆菌^[91]. 但是, teixobactin对大多数的革兰氏阴性菌没

图18 BAL3007、MC-1和cefiderocol的结构^[86]

Figure 18 Structures of BAL30072, MC-1 and cefiderocol ^[86].

有活性, 却对缺失细胞外膜渗透屏障的大肠杆菌具有抑制作用^[91].

泰斯巴汀作用机理为结合高保守肽聚糖前体lipid II和磷壁酸前体lipid III, 从而影响细菌细胞壁生成, 抑制其生长^[91]. 另外, 泰斯巴汀出色的抗菌活性不仅是因为抑制肽聚糖的合成, 还可以协同抑制磷壁酸合成^[92]. 泰斯巴汀是迄今报道的首个lipid II结合抗生素, 这个特性使之在目标微生物体内不易产生抗药性^[91].

泰斯巴汀显示良好的血清、微粒体酶稳定性和较低的体外细胞毒性, 而且表现出极好的体内活性. 虽然这些结果是令人鼓舞, 但是开发泰斯巴汀作为一种抗菌药物仍然有大量的工作要做. 迫切需要泰斯巴汀的衍生物来解决可能的脱靶和代谢问题. 另外, 泰斯巴汀的还局限于低生物利用度和静脉给药^[93]. 这需要泰斯巴汀的全合成及充分的构效关系研究.

迄今为止, Payne等^[94]报道了第一个全合成的泰斯巴汀. 此外, Li等^[95]使用丝氨酸苏氨酸连接的策略完成了泰斯巴汀高效全合成. Chen等^[96]利用液相固相结合的策略完成了泰斯巴汀全合成. 这些全合成工作为后续的构效关系研究奠定了坚实的基础. Singh等^[97,98]报道了用精氨酸代替较难合成的非蛋白氨基酸enduracididine的Arg₁₀-泰斯巴汀(图19), 这项工作首先报道了Arg₁₀的构效关系, 同时证明了D构型氨基酸的对于活性的重要性^[99]. 随后, 他们^[99]发现D-Arg₄-Leu₁₀-泰斯巴汀(图19)在体外和体内都是非细胞毒性的. 此外, 在金黄色葡萄球菌角膜炎的小鼠模型中表现出极好的活

图 19 Teixobactin及衍生物的结构^[91,97~100](网络版彩图)

Figure 19 Structures of teixobactin and teixobactin analogues^[91,97~100] (color online).

性。最近, Rao等^[100]报道了更汇聚式的策略合成了一系列泰斯巴汀衍生物, 他们合成了活性相近但结构简化了的泰斯巴汀衍生物Lactam-泰斯巴汀(图19): 用赖氨酸代替非蛋白氨基酸enduracididine, 苏氨酸的氧换为氮, 在D-苯丙氨酸上引入苯基。它的活性与天然泰斯巴汀相当, 同时, 他们也得到有体内活性的衍生物。

尽管泰斯巴汀化学与生物研究在过去3年已经取得了极大的进步, 仍有许多问题没有解决。其成药的最

大障碍莫过于口服生物利用度和对革兰氏阴性菌的活性。另外, 在临床试验前预测其耐药机理, 对于其合理使用具有重要意义。通过合成新的衍生物、利用化学生物学手段进行严格的耐药性研究, 泰斯巴汀可以为未来的抗生素研究带来希望。

7 结论与展望

细菌耐药性问题已经成为一个全球性的问题, 特别是金属内酰胺酶NDM-1的出现, 治疗的唯一方法是采用作为“最后一道防线”的多黏菌素。而多黏菌素由于其高毒性, 一直是人们不轻易使用的抗生素。开发新一代的抗生素已经成为全球迫在眉睫的任务。从抗生素的发现和发展的中, 我们不难发现天然产物起到了极其重要的作用, 现在使用的抗生素绝大部分来源于天然产物, 如最广泛使用的 β -内酰胺类抗生素, 都是基于天然产物进行的部分结构修改或者是天然产物的直接应用。作为人类最后一道防线的万古霉素和多黏菌素也是来源于天然产物。遗憾的是, 由于天然产物结构比较复杂、合成效率低等问题, 很多药物公司纷纷撤掉了天然产物部门, 转而将研发的重心放在了组合化学等一系列相对合成效率比较高的方向以寻求先导化合物的发现。但经过几十年的研发, 各个医药公司在抗生素开发上并没有发现更多有价值的化合物。相反, 在研究天然产物中Wright等发现AMA能够在小鼠模型上抑制金属内酰胺酶NDM-1。这说明相对于化学合成的方法, 天然产物在发现先导化合物中的效率要高很多。许多天然产物并不能直接应用于临床, 化学合成的方法能够对这些天然产物进行改造从而满足临床应用的需要。解决细菌的全球性耐药危机需要多种学科共同努力, 需要社会更多的投入, 天然产物作为核心在过去发挥巨大的作用, 在现在和将来也必将发挥引领作用。

致谢 感谢赵天湖博士和钱阳对本文写作提出的建议。

参考文献

- 1 Brown ED, Wright GD. *Nature*, 2016, 529: 336–343
- 2 Morens DM, Folkers GK, Fauci AS. *Nature*, 2004, 430: 242–249
- 3 Belousoff MJ, Eyal Z, Radjainia M, Ahmed T, Bamert RS, Matzov D, Bashan A, Zimmerman E, Mishra S, Cameron D, Elmlund H, Peleg AY,

- Bhushan S, Lithgow T, Yonath A. *Nat Rev Drug Discov*, 2015, 14: 821–832
- 4 Patridge E, Gareiss P, Kinch MS, Hoyer D. *Drug Discov Today*, 2016, 21: 204–207
- 5 Van Boeckel TP, Gandra S, Ashok A, Caudron Q, Grenfell BT, Levin SA, Laxminarayan R. *Lancet Infect Dis*, 2014, 14: 742–750
- 6 Bérdy J. *J Antibiot*, 2012, 65: 385–395
- 7 Wright GD. *Nat Prod Rep*, 2017, 34: 694–701
- 8 R O'Shea and H E Moser. *J Med Chem*, 2008, 51: 2871–2878
- 9 Silver LL. *Bioorg Med Chem*, 2016, 24: 6379–6389
- 10 Miller MJ. *Chem Rev*, 1989, 89: 1563–1579
- 11 Wenciewicz T A, Miller M J. *Top Med Chem*, 2017, 26: 151–183
- 12 Okano A, Isley NA, Boger DL. *Chem Rev*, 2017, 117: 11952–11993
- 13 Leclercq R, Derlot E, Duval J, Courvalin P. *N Engl J Med*, 1988, 319: 157–161
- 14 Levine DP. *Clin Infect Dis*, 2006, 42: S5–S12
- 15 Nieto M, Perkins HR. *Biochem J*, 1971, 123: 789–803
- 16 Healy VL, Lessard IA, Roper DI, Knox JR, Walsh CT. *Chem Biol*, 2000, 7: R109–R119
- 17 Bugg TDH, Wright GD, Dutka-Malen S, Arthur M, Courvalin P, Walsh CT. *Biochemistry*, 1991, 30: 10408–10415
- 18 Williams DH, Kalman JR. *J Am Chem Soc*, 1977, 99: 2768–2774
- 19 Evans DA, Wood MR, Trotter BW, Richardson TI, Barrow JC, Katz JL. *Angew Chem Int Ed*, 1998, 37: 2700–2704
- 20 Evans DA, Dinsmore CJ, Watson PS, Wood MR, Richardson TI, Trotter BW, Katz JL. *Angew Chem*, 1998, 110: 2868–2872
- 21 Nicolaou KC, Natarajan S, Li H, Jain NF, Hughes R, Solomon ME, Ramanjulu JM, Boddy CNC, Takayanagi M. *Angew Chem Int Ed*, 1998, 37: 2708–2714
- 22 Nicolaou KC, Jain NF, Natarajan S, Hughes R, Solomon ME, Li H, Ramanjulu JM, Takayanagi M, Koumbis AE, Bando T. *Angew Chem Int Ed*, 1998, 37: 2714–2716
- 23 Nicolaou KC, Takayanagi M, Jain NF, Natarajan S, Koumbis AE, Bando T, Ramanjulu JM. *Angew Chem Int Ed*, 1998, 37: 2717–2719
- 24 Boger DL, Miyazaki S, Kim SH, Wu JH, Loiseleur O, Castle SL. *J Am Chem Soc*, 1999, 121: 3226–3227
- 25 Boger DL, Miyazaki S, Kim SH, Wu JH, Castle SL, Loiseleur O, Jin Q. *J Am Chem Soc*, 1999, 121: 10004–10011
- 26 Ge M, Thompson C, Kahne D. *J Am Chem Soc*, 1998, 120: 11014–11015
- 27 Losey HC, Peczu MW, Chen Z, Eggert US, Dong SD, Pelczar I, Kahne D, Walsh CT. *Biochemistry*, 2001, 40: 4745–4755
- 28 Xie J, Pierce JG, James RC, Okano A, Boger DL. *J Am Chem Soc*, 2011, 133: 13946–13949
- 29 Xie J, Okano A, Pierce JG, James RC, Stamm S, Crane CM, Boger DL. *J Am Chem Soc*, 2012, 134: 1284–1297
- 30 Okano A, Nakayama A, Schammel AW, Boger DL. *J Am Chem Soc*, 2014, 136: 13522–13525
- 31 Okano A, Nakayama A, Wu K, Lindsey EA, Schammel AW, Feng Y, Collins KC, Boger DL. *J Am Chem Soc*, 2015, 137: 3693–3704
- 32 Okano A, Isley NA, Boger DL. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 24: 201704125
- 33 Benedict R G, Langlykke A F. *J Bacteriol*, 1947, 54: 24
- 34 Shoji JI, Hinoo H, Wakisaka Y, Koizumi K, Mayama M, Matsuura S. *J Antibiot*, 1977, 30: 1029–1034
- 35 Velkov T, Roberts KD, Li J. *Nat Prod Rep*, 2017, 34: 295–309
- 36 Velkov T, Thompson PE, Nation RL, Li J. *J Med Chem*, 2010, 53: 1898–1916
- 37 Deris ZZ, Akter J, Sivanesan S, Roberts KD, Thompson PE, Nation RL, Li J, Velkov T. *J Antibiot*, 2014, 67: 147–151
- 38 Velkov T, Roberts KD, Nation RL, Thompson PE, Li J. *Future Microbiol*, 2013, 8: 711–724
- 39 Wright MS, Suzuki Y, Jones MB, Marshall SH, Rudin SD, van Duin D, Kaye K, Jacobs MR, Bonomo RA, Adams MD. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59: 536–543
- 40 Liu YY, Wang Y, Walsh TR, Yi LX, Zhang R, Spencer J, Doi Y, Tian G, Dong B, Huang X, Yu LF, Gu D, Ren H, Chen X, Lv L, He D, Zhou H, Liang Z, Liu JH, Shen J. *Lancet Infect Dis*, 2016, 16: 161–168
- 41 Magee TV, Brown MF, Starr JT, Ackley DC, Abramite JA, Aubrecht J, Butler A, Crandon JL, Dib-Hajj F, Flanagan ME, Granskog K, Hardink JR, Huband MD, Irvine R, Kuhn M, Leach KL, Li B, Lin J, Luke DR, MacVane SH, Miller AA, McCurdy S, McKim Jr. JM, Nicolau DP, Nguyen TT, Noe MC, O'Donnell JP, Seibel SB, Shen Y, Stepan AF, Tomaras AP, Wilga PC, Zhang L, Xu J, Chen JM. *J Med Chem*, 2013, 56: 5079–5093

- 42 Vaara M S, Vaara T I. Polymyxin derivatives and uses thereof. US Patent, US20140134669, 2014-05-15
- 43 Quale J, Shah N, Kelly P, Babu E, Backer M, Rosas-Garcia G, Salamera J, George A, Bratu S, Landman D. *Microbial Drug Resist*, 2012, 18: 132–136
- 44 Velkov T, Roberts KD, Nation RL, Wang J, Thompson PE, Li J. *ACS Chem Biol*, 2014, 9: 1172–1177
- 45 Gallardo-Godoy A, Muldoon C, Becker B, Elliott AG, Lash LH, Huang JX, Butler MS, Pelingon R, Kavanagh AM, Ramu S, Phetsang W, Blaskovich MAT, Cooper MA. *J Med Chem*, 2016, 59: 1068–1077
- 46 Poulsen SA. *J Med Chem*, 2017, 60: 8253–8256
- 47 Cui AL, Hu XX, Gao Y, Jin J, Yi H, Wang XK, Nie TY, Chen Y, He QY, Guo HF, Jiang JD, You XF, Li ZR. *J Med Chem*, 2018, 61: 1845–1857
- 48 Waxman DJ, Strominger JL. *Annu Rev Biochem*, 1983, 52: 825–869
- 49 Sugimoto M, Fukami S, Kayakiri H, Yamazaki S, Matsuoka N, Uchida I, Mashimo T. *Br J Pharmacol*, 2002, 135: 427–432
- 50 Fleming A. *Br J Exp Pathol*, 1929, 10: 226–236
- 51 Grossman CM. *Ann Intern Med*, 2008, 149: 135–136
- 52 Fisher JF, Meroueh SO, Mobashery S. *Chem Rev*, 2005, 105: 395–424
- 53 Markham A. *Drugs*, 2014, 74: 1823–1828
- 54 Medeiros AA. *Clin Infect Dis*, 1997, 24: S19–S45
- 55 Drawz SM, Bonomo RA. *Clin Microbiol Rev*, 2010, 23: 160–201
- 56 Fuda C, Suvorov M, Vakulenko SB, Mobashery S. *J Biol Chem*, 2004, 279: 40802–40806
- 57 Lemaire S, Fuda C, Van Bambeke F, Tulkens PM, Mobashery S. *J Biol Chem*, 2008, 283: 12769–12776
- 58 von Nussbaum F, Schiffer G. *Angew Chem Int Ed*, 2014, 53: 11696–11698
- 59 Abraham EP, Newton GGF, Crawford K, Burton HS, Hale CW. *Nature*, 1953, 171: 343
- 60 Burton HS. *Nature*, 1954, 173: 127
- 61 Hughes DL. *Org Process Res Dev*, 2017, 21: 430–443
- 62 Hughes DL. *Org Process Res Dev*, 2017, 21: 800–815
- 63 Shah PM. *Int J Antimicrobial Agents*, 2002, 19: 163–164
- 64 Wright PM, Seiple IB, Myers AG. *Angew Chem Int Ed*, 2014, 53: 8840–8869
- 65 Zhanel GG, Sniezek G, Schweizer F, Zelenitsky S, Lagacé-Wiens PRS, Rubinstein E, Gin AS, Hoban DJ, Karlowsky JA. *Drugs*, 2009, 69: 809–831
- 66 Zhanel GG, Lam A, Schweizer F, Thomson K, Walkty A, Rubinstein E, Gin AS, Hoban DJ, Noreddin AM, Karlowsky JA. *Am J Clin Dermatol*, 2008, 9: 245–254
- 67 Toda A, Ohki H, Yamanaka T, Murano K, Okuda S, Kawabata K, Hatano K, Matsuda K, Misumi K, Itoh K, Satoh K, Inoue S. *Bioorg Med Chem Lett*, 2008, 18: 4849–4852
- 68 Nicoletti G, Russo G, Bonfiglio G. *Expert Opin Invest Drugs*, 2002, 11: 529–544
- 69 von Nussbaum F, Brands M, Hinzen B, Weigand S, Häbich D. *Angew Chem Int Ed*, 2006, 45: 5072–5129
- 70 Kahan JS, Kahan FM, Goegelman R, Currie SA, Jackson M, Stapley EO, Miller TW, Miller AK, Hendlin D, Mochales S, Hernandez S, Woodruff HB, Birnbaum J. *J Antibiot*, 1979, 32: 1–12
- 71 Livermore DM, Mushtaq S, Warner M, Zhang J, Maharjan S, Doumith M, Woodford N. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55: 390–394
- 72 Ehmann DE, Jahić H, Ross PL, Gu RF, Hu J, Kern G, Walkup GK, Fisher SL. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109: 11663–11668
- 73 Kiener PA, Waley SG. *Biochem J*, 1978, 169: 197–204
- 74 Hecker SJ, Reddy KR, Totrov M, Hirst GC, Lomovskaya O, Griffith DC, King P, Tsivkovski R, Sun D, Sabet M, Tarazi Z, Clifton MC, Atkins K, Raymond A, Potts KT, Abendroth J, Boyer SH, Loutit JS, Morgan EE, Durso S, Dudley MN. *J Med Chem*, 2015, 58: 3682–3692
- 75 Walsh TR, Toleman MA. *Expert Rev Anti-infective Ther*, 2011, 9: 137–141
- 76 Yong D, Toleman MA, Giske CG, Cho HS, Sundman K, Lee K, Walsh TR. *Antimicrobial Agents Chemother*, 2009, 53: 5046–5054
- 77 King AM, Reid-Yu SA, Wang W, King DT, De Pascale G, Strynadka NC, Walsh TR, Coombes BK, Wright GD. *Nature*, 2014, 510: 503–506
- 78 Liao D, Yang S, Wang J, Zhang J, Hong B, Wu F, Lei X. *Angew Chem Int Ed*, 2016, 55: 4291–4295
- 79 Koteva K, King AM, Capretta A, Wright GD. *Angew Chem Int Ed*, 2016, 55: 2210–2212
- 80 Albu SA, Koteva K, King AM, Al-Karmi S, Wright GD, Capretta A. *Angew Chem Int Ed*, 2016, 55: 13259–13262

- 81 Zhang J, Wang S, Bai Y, Guo Q, Zhou J, Lei X. *J Org Chem*, 2017, 82: 13643–13648
- 82 Zhang J, Wang S, Wei Q, Guo Q, Bai Y, Yang S, Song F, Zhang L, Lei X. *Bioorg Med Chem*, 2017, 25: 5133–5141
- 83 Waldron KJ, Rutherford JC, Ford D, Robinson NJ. *Nature*, 2009, 460: 823–830
- 84 Page MGP. *Ann New York Acad Sci*, 2013, 1277: 115–126
- 85 Pramanik A, Stroehrer UH, Krejci J, Standish AJ, Bohn E, Paton JC, Autenrieth IB, Braun V. *Int J Med Microbiol*, 2007, 297: 459–469
- 86 Klahn P, Brönstrup M. *Nat Prod Rep*, 2017, 34: 832–885
- 87 Ji C, Miller PA, Miller MJ. *J Am Chem Soc*, 2012, 134: 9898–9901
- 88 Zheng T, Nolan EM. *J Am Chem Soc*, 2014, 136: 9677–9691
- 89 Ghosh M, Miller PA, Möllmann U, Claypool WD, Schroeder VA, Wolter WR, Suckow M, Yu H, Li S, Huang W, Zajicek J, Miller MJ. *J Med Chem*, 2017, 60: 4577–4583
- 90 Liu R, Miller PA, Vakulenko SB, Stewart NK, Boggess WC, Miller MJ. *J Med Chem*, 2018, 61: 3845–3854
- 91 Ling LL, Schneider T, Peoples AJ, Spoering AL, Engels I, Conlon BP, Mueller A, Schäberle TF, Hughes DE, Epstein S, Jones M, Lazarides L, Steadman VA, Cohen DR, Felix CR, Fetterman KA, Millett WP, Nitti AG, Zullo AM, Chen C, Lewis K. *Nature*, 2015, 517: 455–459
- 92 Homma T, Nuxoll A, Gandt AB, Ebner P, Engels I, Schneider T, Götz F, Lewis K, Conlon BP. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016, 60: 6510–6517
- 93 Fiers WD, Craighead M, Singh I. *ACS Infect Dis*, 2017, 3: 688–690
- 94 Giltrap AM, Dowman LJ, Nagalingam G, Ochoa JL, Linington RG, Britton WJ, Payne RJ. *Org Lett*, 2016, 18: 2788–2791
- 95 Jin K, Sam IH, Po KHL, Lin DA, Ghazvini Zadeh EH, Chen S, Yuan Y, Li X. *Nat Commun*, 2016, 7: 12394
- 96 Liu L, Wu S, Wang Q, Zhang M, Wang B, He G, Chen G. *Org Chem Front*, 2018, 5: 1431–1435
- 97 Parmar A, Iyer A, Prior SH, Lloyd DG, Leng Goh ET, Vincent CS, Palmai-Pallag T, Bachrati CZ, Breukink E, Maddar A, Lakshminarayanan R, Taylor EJ, Singh I. *Chem Sci*, 2017, 8: 8183–8192
- 98 Parmar A, Iyer A, Vincent CS, Van Lysebetten D, Prior SH, Maddar A, Taylor EJ, Singh I. *Chem Commun*, 2016, 52: 6060–6063
- 99 Parmar A, Lakshminarayanan R, Iyer A, Mayandi V, Leng Goh ET, Lloyd DG, Chalasani MLS, Verma NK, Prior SH, Beuerman RW, Maddar A, Taylor EJ, Singh I. *J Med Chem*, 2018, 61: 2009–2017
- 100 Zong Y, Sun X, Gao H, Meyer KJ, Lewis K, Rao Y. *J Med Chem*, 2018, 61: 3409–3421

Natural products resolve antibiotic resistance crisis

Rongwen Yang[†], Jian Zhang[†], Xiaoguang Lei^{*}

Peking-Tsinghua Center for Life Sciences, Department of Chemical Biology, College of Chemistry and Molecular Engineering, Peking University, Beijing 100871, China

[†]*These authors contributed equally to this work.*

^{*}*Corresponding author (email: xglei@pku.edu.cn)*

Abstract: The discovery and usage of antibiotics has greatly increased the ability of humans to fight bacterial infections. Chemical synthesis and natural products are two main methods for the discovery of antibiotics. Compared to chemical synthesis, most of the currently used antibiotics are derived from natural products, such as the most widely used β -lactam antibiotics, the “last line of defense” of humans against bacterial infections vancomycin and colistin. With the widespread use of antibiotics, the emergence of many broad-spectrum drug-resistant strains and super bacteria has seriously threatened people’s lives and health. According to the status of antibiotic research and development, natural products still play an extremely important role. This reviews will mainly describe the improvement of vancomycin and polymyxin, then summarize the most widely used β -lactam antibiotics. In addition, siderophore, as an endogenous substance of bacteria, with an active transmembrane characteristic, which will inevitably lead to the improvement of antibiotics, especially against gram-negative bacteria, will be elaborated in detail.

Keywords: natural products, antibiotic resistance, vancomycin, polymyxin, β -lactam antibiotics, siderophore

doi: [10.1360/N032018-00078](https://doi.org/10.1360/N032018-00078)