



## 新闻中心

[近期要闻 \(../jqyw/\)](#)

[图片新闻 \(../ttxw/\)](#)

[科研进展 \(../\)](#)

[媒体扫描 \(../mtsm/\)](#)

当前位置: [首页 \(../../\)](#) > [新闻中心 \(../../\)](#) > [科研进展 \(../\)](#)

### PNAS|米凯霞研究组与英国约翰英纳斯研究中心合作揭示细菌抗喹诺酮类药物的新机制

发布时间: 2021.03.10

抗生素耐药对全球公共卫生构成重大威胁。喹诺酮类药物是人工合成的抗菌药物，包括常见的左氟沙星、环丙沙星、莫西沙星等。喹诺酮类药物用于治疗多种细菌感染，包括结核。喹诺酮类药物通过抑制细菌DNA旋转酶(DNA gyrase)和拓扑异构酶IV(topoisomerase IV)的酶活性，阻断对生长必需的DNA的复制和RNA合成过程。在临床应用中，喹诺酮类抗生素的耐药问题日益严重。有研究发现分枝杆菌中的五肽重复蛋白MfpA通过模拟DNA，调控旋转酶活性并参与保护其免于氟喹诺酮药物的伤害。但是，MfpA的作用机制尚不清楚。本研究首次揭示了MfpA参与分枝杆菌抗氟喹诺酮类药物的新机制。

研究团队纯化了耻垢分枝杆菌（结核分枝杆菌的模式菌株）来源的MfpA，检测了其对DNA旋转酶活性的调控。结果显示，MfpA抑制DNA旋转酶的超螺旋反应。进一步研究表明，MfpA在ATP存在条件下可以抑制氟喹诺酮引起的DNA损伤，从而保护细菌免受抗生素的杀伤（图1）。

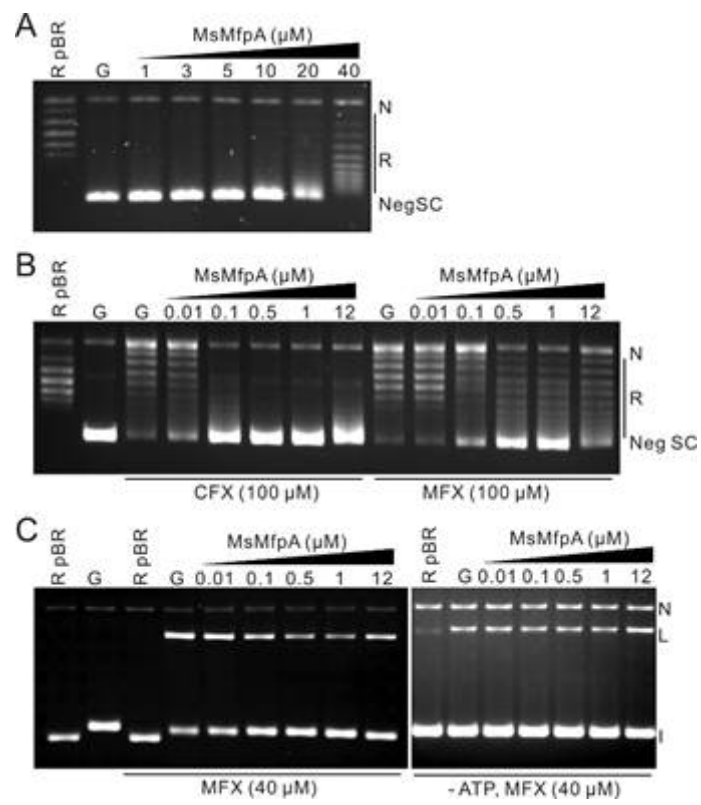


图1 MfpA对DNA旋转酶活性的调控

通过X射线晶体学，解析了MfpA与DNA旋转酶ATPase结构域的复合体(图2)。

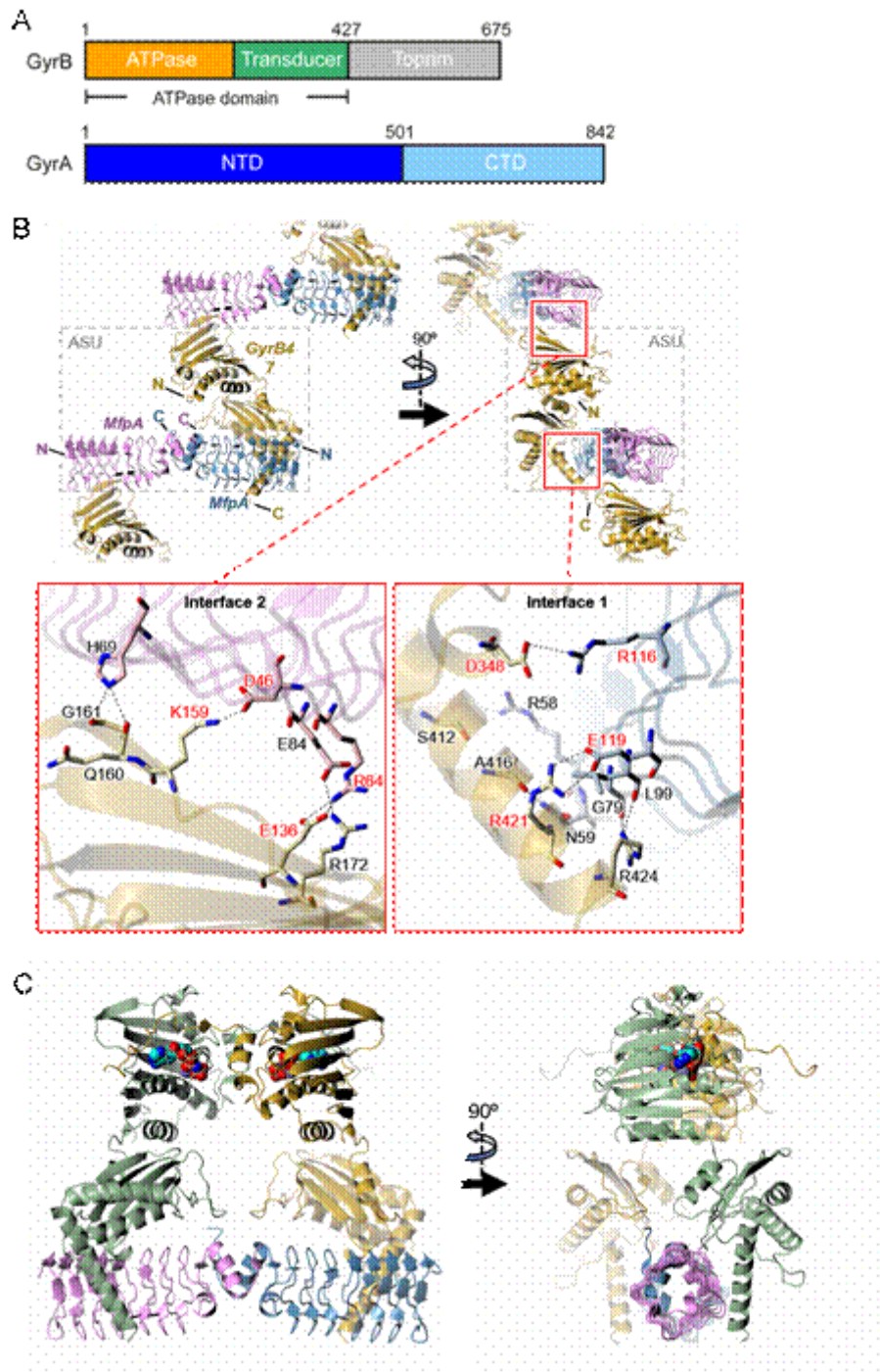


图2 MfpA与DNA旋转酶的ATPase结构域复合物结构

结合酶学检测结果，我们提出了MfpA的作用机制（图3）：MfpA与DNA旋转酶的ATP酶结构域直接相互作用，激活ATP酶的活性，改变DNA旋转酶的构象，促使氟喹诺酮类药物从DNA旋转酶-药物-DNA复合体中释放，最终在MfpA的保护下DNA旋转酶完成对DNA拓扑结构的催化改变（图3）。对MfpA和DNA旋转酶ATPase结构域复合体晶体结构的解析，为设计抑制DNA旋转酶的新型抗生素提供科学思路。

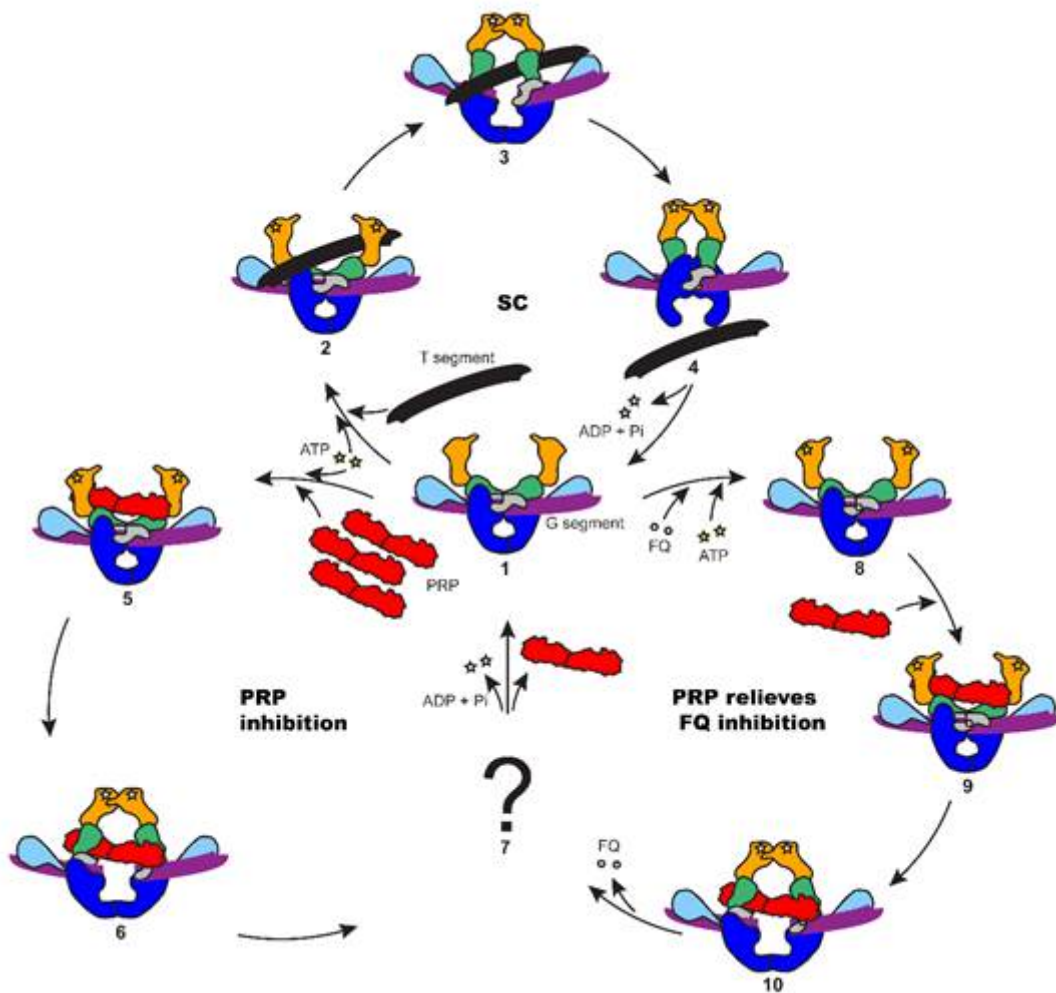


图3 MfpA作用机制模式图

相关结果于以 “The pentapeptide-repeat protein, MfpA, interacts with mycobacterial DNA gyrase as a DNA T-segment mimic” 为题在国际期刊Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America发表。中国科学院微生物所米凯霞和John Innes Centre的Anthony Maxwell为论文的共同通讯作者，联合培养博士后冯立鹏为文章的第一作者。该课题资助来自于科技部重点研发计划、国家自然科学基金委、CEPAMS、BBSRC等。

原文链接：<https://www.pnas.org/content/118/11/e2016705118>  
<https://www.pnas.org/content/118/11/e2016705118>



(<https://bszs.conac.cn/sitename>)



(<http://www.cas.cn/>)

method=show&id=07CED1FBEA704F7EE0330237CA(2DD3)



(<http://www.im.cas.cn/>)

中国科学院微生物研究所  
 Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences



联系我们 (<http://www.im.cas.cn/gkjj2018/lxwm/>)

北京市朝阳区北辰西路1号院3号 100101

86-10-64807462

[office@im.ac.cn](mailto:office@im.ac.cn)

中国普通微生物菌种保藏管理中心 (CGMCC) (<http://www.cgmcc.net/>)

菌种销售: 86-10-64807596

菌种保藏与鉴定: 86-10-64807850

1996-2021 中国科学院微生物研究所 版权所有 | 备案序号: 京ICP备05064432号 | 文保网安备案号:  
110402500054 |



京公网安备 11010502044263号

([http://www.beian.gov.cn/portal/registerSystemInfo?  
recordcode=11010502044263](http://www.beian.gov.cn/portal/registerSystemInfo?recordcode=11010502044263))

---