

1 探討不同結構化合物是否能抑制外排幫浦 AcrB

2 戴靜宜 (5121)

3 2021/09/29

4 大綱

5 一、前言

6 二、確認 reserpine 為 AcrB 外排幫浦抑制劑

7 三、探討已知外排幫浦抑制劑 chlorpromazine 和 amitriptyline 對 AcrB 的作用
8 機制

9 四、酮和氰基硒酸酯能抑制 AcrB 外排幫浦、減少群體感應和破壞生物膜

10 五、結論

11 摘要

12 多重抗藥性 (multidrug resistant, MDR) 細菌為目前世界上嚴重的疾病問題之
13 一，抗藥機制中又以藥物外排幫浦最為嚴重。而外排幫浦抑制劑 (efflux pump
14 inhibitor, EPI) 能夠以競爭抑制或阻斷能量傳遞的方式阻止外排幫浦的運行，因
15 此 EPI 成為一種與抗生素輔助治療的可能藥物。Reserpine (RES)、
16 chlorpromazine (CPZ) 及 amitriptyline (AMI) 皆為臨床藥物，分別用於治療高血
17 壓、精神病及憂鬱症，儘管此三種藥物已被確認為有效的 EPI，但皆不清楚其
18 作用機制，因此透過基因表現及分子對接瞭解三者之作用方式。在紙錠試驗中
19 RES 與環丙沙星 (ciprofloxacin) 作用於 AcrB 過表達 *E.coli* 能將抑制圈直徑
20 由 6 mm 擴大到 12 mm 和從 15 mm 擴大到 20 mm，而在殺菌效力評估試驗
21 上觀察到共同使用環丙沙星和 RES 的組別在第五小時的吸光值較單獨使用環
22 丙沙星的組別低，而分子對接確認 RES 與環丙沙星在 AcrB 上的有相同的結
23 合位，從而證實 RES 為 AcrB 之外排幫浦抑制劑。選擇性突變試驗確認 CPZ
24 及 AMI 會造成 *S. Typhimurium* 及 *E. coli* 突變，分子對接顯示
25 chlorpromazine 和 amitriptyline 與已知 EPI (MBX3132) 在 *S. Typhimurium* 及
26 *E. coli* 上的結合位相似度高，且 CPZ 在 AcrB_{EC}-配體複合物及 AMI 在
27 AcrB_{ST}-配體複合物的穩定性皆較 ethidium bromide 穩定。在十五種硒酯類化合
28 物 (selenoesters) 上觀察到 K 類較 N 類對 G(+) 有較佳的抑制能力，螢光累
29 積實驗顯示 K7 對 AcrB 累積之螢光量高於 CCCP (已知 EPI)，N4 對 MRSA
30 累積之螢光量高於 RES，群體感應試驗發現除了 N5 其餘十四種化合物皆至少
31 能抑制 AI-1 或 AI-2 分子的通信，生物膜活性試驗發現十五種硒酯類化合物
32 皆會影響 *S. aureus* 及 *P. aeruginosa* 生物膜附著及完整性。綜合上述可得知
33 RES, CPZ 及 AMI 皆是因為與 AcrB 基質有共同的結合位點，與其競爭結合
34 位點達到恢復抗生素作用的效果，而硒酯類化合物則能確定不同的取代基會對
35 不同機制作用。

- 1 Shaheen, A., Afridi, W. A., Mahboob, S., Sana, M., Zeeshan, N., Ismat, F., Mirza, O.,
2 Iqbal, M., & Rahman, M. (2019). Reserpine is the new addition into the
3 repertoire of AcrB efflux pump inhibitors. *Molecular Biology*, 53, 596-605.
- 4 Grimsey, E. M., Fais, C., Marshall, R. L., Ricci, V., Ciusa, M. L., Stone, J. W., Ivens,
5 A., Mallocci, G., Ruggerone, P., Vargiu, A. V., & Piddock, L. J. V. (2020).
6 Chlorpromazine and amitriptyline are substrates and inhibitors of the AcrB
7 multidrug efflux pump. *Mbio*, 11, e00465-00420.
- 8 Szemerédi, N., Kincses, A., Rehorová, K., Hoang, L., Salardon-Jimenez, N., Sevilla-
9 Hernandez, C., Viktorova, J., Dominguez-Alvarez, E., & Spengler, G. (2020).
10 Ketone- and cyano-selenoesters to overcome efflux pump, quorum-sensing, and
11 biofilm-mediated resistance. *Antibiotics-Basel*, 9, 1-17.