

本系列介紹一些有趣的科技大發現與發明故事，這些靈機一動的突破思維常帶來創新的工具、方法、理論等，也促進了人類的福祉。

# 抗生素的研究

■ 林天送

在醫藥史上，有許多藥物是無意中發現的，但是發現者都具有準備的心，也有「好奇心」和專業修養，才能進一步找到突破的成果。本文報導3個藥物的發現：盤尼斯林、鏈黴素和抗菌肽素。



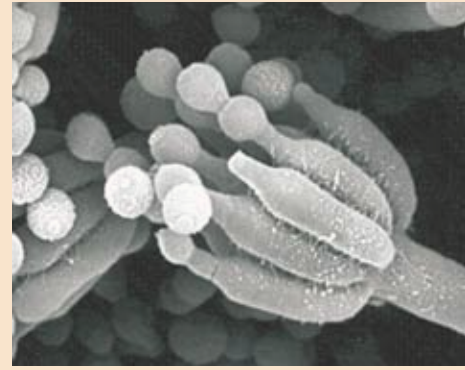
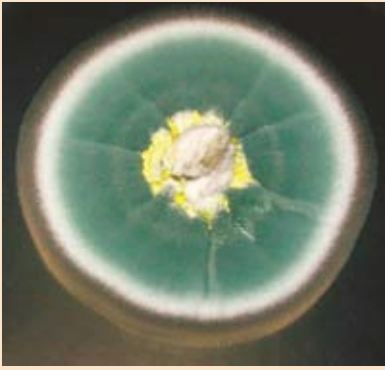
(左至右) 亞歷山大·佛萊明、霍華·佛羅雷及恩斯特·錢思共享1945年的諾貝爾生理醫學獎。

## 小檔案

盤尼斯林（或譯盤尼西林）是第1個發現的抗生素，它能殺死病菌。在第二次世界大戰時期，它救了很多因受傷感染病菌的士兵和平民。盤尼斯林是英國亞歷山大·佛萊明（Alexander Fleming, 1881—1955）醫師在1928年無意間發現並從青黴菌中提煉出來的。

鏈黴素是第2個治療感染疾病最有影響力的抗生素，是早期治療肺結核病的特效藥，它是1940年代美國謝爾曼·瓦可斯曼（Selman A. Waksman, 1888—1973）從土壤中的微生物提煉出來的。鏈黴素是1950年代最有價值的10大專利藥物之一。

抗菌肽素是1986年美國的札斯羅夫（Michael Zasloff）從非洲有爪蛙的外皮提煉出來的，它有殺菌作用，尤其對皮膚感染症，如糖尿病腳潰瘍和囊性纖維化引發的肺感染，以及對「革蘭氏陰性細菌」特別有效。



青黴菌

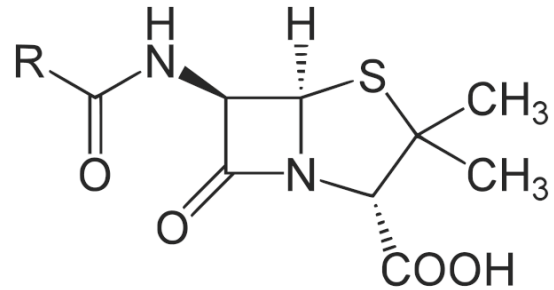
### 靈機一動

1928年的秋天，一個連續4天休假的周末，佛萊明帶著家人回蘇格蘭老家看望母親並度假。度假回來，他注意到一個放在實驗室窗口旁的葡萄球菌培養皿中長了一圈綠色的黴菌，心裡有點埋怨助理忘了把窗子關好，才引進外來污染的黴菌。正當他準備把這長了綠色黴菌的培養皿丟到垃圾桶時，偶然注意到培養皿裡綠色黴菌的分布很不均勻，放在顯微鏡下觀察，發現細菌在有黴菌的地方都死掉了。

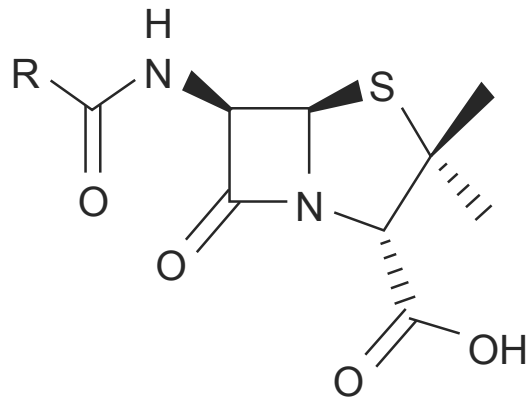
佛萊明靈機一動，推想這種青綠色的黴菌可能是一種殺菌的物質。他把這種黴菌分離出來再加以培養，發現培養出來的黴汁中含有一種可以殺死細菌的物質。他把這殺菌物質稱為「青黴素」，這是第1個從黴菌得來的抗生素。

瓦可斯曼早在1930年就從事土壤微生物的研究，1932年曾經出版了一本將近900頁的《土壤微生物原理》。1935年，他的學生來茵斯（Chester Rhines）無意中發現肺結核桿菌跟土壤混在一起時就都死光了。同年他的同僚，家禽病理教授比優特（Fred Beaudette）的實驗證實肺結核桿菌被土壤中的微生物殺滅。1939年，瓦可斯曼才開始全力研究土壤中含有抗生素的微生物，並提煉這些抗生素。1943年，學生夏茲（Albert Schatz）從土壤中分離出並純化得到鏈黴素。

札斯羅夫是位小兒科醫師及生物化學家，1986年夏天在美國國家衛生研究院實驗室做非洲有



青黴素分子的化學結構



鏈黴素分子的化學結構

爪蛙的解剖實驗，把開過刀的青蛙縫合再放回不乾淨的水缸。兩天後，這些青蛙的傷口居然很快就癒合，他猜想可能是這些青蛙的外皮含有特別成分能殺菌滅毒，才沒有感染現象。進一步的研究發現青蛙的外皮含有兩種多肽（polypeptides，肽是蛋白質的片段），並命名為抗菌肽素。

## 青黴素

佛萊明進一步研究，發現青黴素對動物沒有毒性，1929年把研究結果發表在《英國實驗病理學期刊》(*Brit J. Expt. Pathology* 10: 226-236)，但是這項發現並沒有引起當時醫學界的重視。一直到1939年，英國牛津大學的生化教授佛羅雷 (Howard Florey) 和他的助理錢恩博士 (Ernst Chain) 想開發能醫療細菌感染的藥物，發現青黴素可能是一個很值得研究的藥物。於是就聯絡上佛萊明，而佛萊明也很快把他保存的青黴菌菌株寄給佛羅雷做研究。

在佛羅雷和錢恩的研究過程中，發現盤尼西林是一種內醯胺抑制劑。內醯胺是細菌的代謝產物，阻斷內醯胺的合成就破壞了細菌的細胞體。1940年5月，佛羅雷利用感染了鏈球菌的小鼠做實驗，發現未注射青黴素的小鼠全部死亡，而注射的小鼠仍然健存。經多次的重複實驗，找到適當的療劑量，這些研究結果發表在《刺絡針》(*Lancet*) 期刊上。隨後做人體臨床實驗，證實青黴素有神奇的殺菌威力。

但那時候，青黴素必須由青黴菌菌株培養再純化，所得到的量供不應求，如果想要使青黴素成爲一個普遍的藥物，必須另找生產路線。1941年，第二次世界大戰爆發，治療士兵傷口感染的藥物突然變得非常急需，佛羅雷因而向美國政府求助，以推動青黴素的研發和生產。

美國的研究團隊立刻設計適當的培養液，大量培養青黴菌。在短時間內生產量就提高了10倍，並開始尋找及篩選適當的青黴菌，發現菜市場裡一個發霉的甜瓜是最佳目標，其所含青黴菌的青黴素高達百倍。另外，威斯康辛大學的研究人員還利用紫外光照射菌株使它產生突變，進行菌種的改良和篩選，使產量提升到900單位。不久又提升到2,500單位，比佛羅雷最初的4單位高出600倍。

1944年，青黴素開始大量生產，成爲人



抗生素之父—謝爾曼·瓦可斯曼。

類有史以來第1個商業化的抗生素。它的化學結構 $R-C_9H_{11}N_2O_4S$ 是由桃樂斯·何吉金 (D.C. Hodgkin) 定出的。現代的多種盤尼西林是用化學合成方法生產的，用不同的取代基R做出藥性稍微不同的盤尼西林類抗生素，如Ampicillin、Penicillin G、Penicillin V、Carboxypencillins等。

## 鏈黴素與抗菌肽素

瓦可斯曼雖然早在1930年初期就開始做土壤微生物的研究，1935年就知道土壤中有微生物能殺死肺結核桿菌，但他並沒有進一步追究是什麼微生物有殺菌能力。

5年後，他才著手全力投入土壤中微生物的研究，於1940年分離出放線菌素，1942年得到streptothricin，1943年得到鏈黴素，1946年得到grisein，1948年得到新黴素、fradycin、candididin、candidin等抗生素，因此有人稱瓦可斯曼爲「抗生素之父」。其中鏈黴素是1943年由學生夏茲從雞的樣品中分離出來的，後來也從土壤中分離出來，次年梅奧診所 (Mayo Clinic) 臨床實驗證實它對肺結核桿菌的療效並找到適當劑量。

1980年初期，生化學家從昆蟲和小動物找到多種蛋白質具有抗生素功能，例如從小蟲找到cecropins，從小動物找到defensins。1986年，

札斯羅夫從非洲有爪蛙的外皮找到兩種多肽有抗生素功能，並進一步定出它們的分子結構，發現有很類似的胺基酸排列順序，都含23個胺基酸。這些蛋白質能破壞細菌的細胞薄膜和中斷代謝程序而達成殺菌目的，但對人體細胞無害。

## 掌聲回響

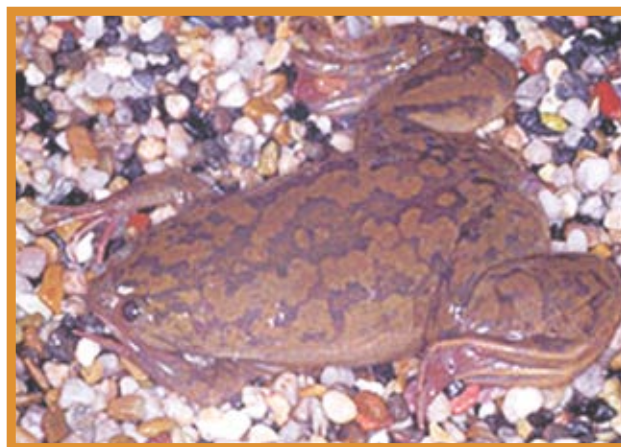
佛萊明從倫敦大學聖瑪莉醫學院畢業後，就留在醫學院做研究，訓練出科學家的求真求實的精神。他喜歡採取與眾不同的方法去做一件事情，譬如，他打高爾夫球就是從頭到尾只用同一隻球桿，也常和助理或同事用不同規則來比賽。

由於青黴素的強力功效，因而救了無數人的生命，尤其是第二次世界大戰的士兵，1943年佛萊明膺選為英國皇家學會的會員，1944年被冊封為爵士，並獲頒皇家醫學會的金牌獎章。1945年佛萊明和佛羅雷、錢恩3人共享諾貝爾生理醫學獎。佛萊明在接受諾貝爾獎時說了一段心有所感的話：「科學的許多重要發現是靠運氣得來的，在許多情況下，那些偶然觀察到的現象往往會把我們帶進一個新的知識與實際應用境界，尤其是生命科學，因為生物機制與我們的知識有一段差距。」

佛萊明的確是好運，但是如果他沒有準備的心，可能會把發霉的培養皿丟掉，也就錯過青黴素的發現，正如法國生物化學家巴斯德說的：「幸運之神會眷顧有準備心的人。」（Chance favors a prepared mind – Louis Pasteur）

瓦可斯曼是出生在蘇俄農村的猶太人，高中畢業後隨父母移民美國，1918年獲加州大學柏克萊校區的生物化學博士。1952年因發現鏈黴素的功能並加以分離和純化，使鏈黴素成為第1個能消滅肺結核桿菌的藥物，而獨獲諾貝爾生理醫學獎。

曾有人批評他的學生夏茲應該和瓦可斯曼分享諾貝爾生理醫學獎，然而諾貝爾獎列舉瓦可斯曼的貢獻是「發現鏈黴素，第1種能醫療肺結核疾病的抗生素」，其實這是瓦可斯曼積二十幾年來的研究成果，是利用瓦可斯曼所發展出來的方法和技術



從非洲有爪蛙的外皮能找到兩種有抗生素功能的多肽

才發現的。又夏茲曾經和瓦可斯曼發表過鏈黴素的論文並申請到專利。

札斯羅夫的醫學訓練和好奇心，使他能發現抗菌肽素。其實在這之前，青蛙能在髒水中生長是大家都知道的事情，但只有他會去細心觀察和推測，並進一步藉由生物化學和分子生物的研究方法定出分子結構，找到蛋白質抗菌的機制。

林天送

美國華盛頓大學（聖路易市）化學系

## 深度閱讀資料

Alexander Kohn (1989) *Fortune or Failure: Missed Opportunities and Chance Discoveries*, Chapters 5 and 6, Basil Blackwell, Cambridge, MA.

Royston M. Roberts (1989) *Serendipity: Accidental Discoveries in Science*, Chapter 24, John Wiley & Sons, New York.

[http://nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/1945/index.html](http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1945/index.html)

[http://nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/1952/index.html](http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1952/index.html)

<http://en.wikipedia.org/>