

人类和细菌间的军备竞赛：新型抗生素为何如此难寻？

据国外媒体报道，人类正处在与抗生素耐药性抗争的最前沿。一位86岁的慢性2型糖尿病患者因可怕脚伤前往医院救治。由于长期没有接受治疗，他的脚部感染已经非常严重。这种情况并不罕见，但让人意外的是，广谱抗生素美罗培南(meropenem)和万古霉素(vancomycin)对此都完全没有效果，而在传统上，万古霉素被认为是“最后一线抗生素”，用于治疗其他抗生素都无效的严重感染。

医生们很清楚，一些不好的事情正在发生。然而，即使有了最坏情况的心理准备，试验的结果依然令他们感到惊讶。这名男子脚上感染的不是细菌，而是三种细菌：金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)、鲍曼不动杆菌(*Acinetobacter baumannii*)和鲁氏不动杆菌(*Acinetobacter lwoffii*)。每一种细菌都具有对多种药物的耐药性。这家位于巴西的医院缺乏应对这一情况所需的资源。患者被转到更大的医院，但由于损伤过于严重，他不得不进行截肢。

这是一个报道于2012年的真实故事，是众多相似故事的缩影。在美国华盛顿特区还有一位因心脏衰竭而死的57岁女士，罪魁祸首是耐青霉素的细菌。同样的事情还发生在内华达州的一家医院，一位女士在隔离室中不幸死亡，她所感染的细菌对医院中所有的抗生素都具有耐药性。

据估计，仅在美国每年就有两百万感染了具有耐药性的微生物，其中大约23000人死亡。在文明出现之前，人类就已经知道如何杀死细菌；但为什么有了现代科技之后，人类依然对一些致命病菌束手无策？

抗生素的诞生

抗生素疗法的最初应用是在1867年，来自于英国外科医生约瑟夫·李斯特(Joseph Lister)。李斯特注意到，他的许多患者在接受手术之后都不得不截肢，或者很快死去。许多人将此归结于“瘴气”(miasmas，有毒的“糟糕”空气)或

氧气对开放伤口的影响。

李斯特提出了另一种观点。他一直在追踪法国微生物学家路易·巴斯德(Louis Pasteur)的研究，后者的实验结果显示，食物的腐坏与氧气无关，而是因为一些微小的、肉眼看不到的生物。李斯特提出，这些生物同样也是造成他的病人出现可怕后果的罪魁祸首。巴斯德为避免出现这些结果提供了三个选项：将这些生物过滤掉；把它们用高温煮死；或者用化学物质杀死它们。前两种方法可以立即排除，第三种方法则引起了人们的兴趣。

作为一位充满好奇心且学问深厚的科学家，李斯特当时已经听说了矿物杂酚油(从煤焦油或其他矿物油中蒸馏而成的液体)在防止铁道枕木腐烂上的应用。出于同样这些微生物需要对患者痛苦负责，他决定尝试用一种煤焦油的馏分——碳酸——来治疗患者的伤口。最初的结果令人震惊：此前普遍需要截肢的复合骨折患者，现在竟然可以在肢体完好无损的情况下康复。

李斯特所发现的其实是世界上第一种医用消毒药水，而非抗生素。碳酸对人体具有毒性，因此只能谨慎地用于处理伤口。成果丰富的德国科学家保罗·埃尔利希(Paul Ehrlich)希望能做得更好。他对德国民间传说中神射手Freischütz的故事十分着迷，故事中百发百中的神射手与魔鬼达成交易，获得了6枚能避开所有障碍击中目标的神奇魔弹。那么，有没有可能制造出一种能杀死细菌，但不会伤害人类细胞的化学魔弹呢？

埃尔利希的学术背景是组织学，尤其擅长对组织样本染色，以便在显微镜下观察。他发现，某些染料分子会使一些细胞着色，对其他细胞却没有效果，就像传说中会寻找目标的神奇魔弹一样。埃尔利希意识到，这些染料分子或许能帮助他实现选择性抗生素的梦想。

1909年，埃尔利希的想法最终获得了成功，他和日本助手秦佐八郎发明了砷凡纳明(arsphenamine，又称作洒尔佛散、606)。这是一种

有机砷染料，能够在不杀死病人的情况下杀死梅毒细菌。不过，砷凡纳明只对梅毒有效。德国法本公司(IG Farben，全称为Interessen-Gemeinschaft Farbenindustrie AG，即“染料工业利益集团”)拜耳(Bayer)实验室的研究人员开始思考能否用同样的方法开发出用途更广的抗生素。化学家Josef Klarer和Fritz Miestzsch合成了数千种染料，并由德国病理学家和细菌学家格哈德·多马克(Gerhard Domagk)在实验室中对感染病菌的小鼠进行了试验。在无数次失败之后，一种称为百浪多息(prontosil)的染料终于获得了成功，成为世界上第一种真正通用的抗生素。

尽管拜耳实验室团队认为埃尔利希的理论是百浪多息药效显著的原因，但后来的研究显示，这与该化合物的染色能力并没有关系。

到底是什么让抗生素拥有如此神奇的功能呢？

相对而言，发明能在皮肤和组织表面上杀死微生物的新型消毒药水要简单得多。然而，消毒药水是非常可怕的杀菌剂：破坏细菌基本结构的化学物质往往也会破坏人体细胞中的相同结构。幸运的是，有些细菌结构并不会存在于人体细胞中，即使存在，它们也非常不同。这就是抗生素功能的关键：利用细菌与人类细胞相似而不相同的事实。

从第一种抗生素被发现以来的将近一个世纪时间里，我们已经发现了一个可以利用的细菌特异性特征库。例如，抗生素磺胺(sulfanilamide)针对的是人类身上不存在的一部分细菌生命过程。叶酸和维生素B9一样，在所有生物体中都是DNA合成的必需物质。人类通过食用水果和蔬菜获得叶酸，但细菌必须通过与人体细胞完全不同的过程从头开始合成。与其他磺胺类药物一样，磺胺通过在细菌体内竞争酶反应位点，抑制叶酸的合成，从而阻止细菌的DNA合成过程，同时不会对人体新陈代谢产生影响。

亚历山大·弗莱明(Alexander

Fleming)在1928年偶然发现的青霉素(盘尼西林)，以及其他β-内酰胺类抗生素(如美罗培南)，针对的也是人类细胞不具有的部分细菌结构：细胞壁。细菌细胞就像是装得太满、用麻线包扎起来的烤肉，麻线就相当于细胞壁，一旦去掉，细菌细胞就会“爆炸”。

细菌构建细胞壁的过程很像人们建造篱笆。先放置一些栅栏柱，然后用钉枪将水平支撑木条和木板钉上去。青霉素的作用就是堵住细菌的“钉枪”，使其细胞壁中的“栅栏柱”无法连接起来。另一方面，万古霉素等糖肽类抗生素则会像厚厚的防弹毯一样，包裹住细菌细胞壁的栅栏柱，细菌的“钉枪”依然能使用，但没有一颗钉子能钉上去。

这些都是理想的情况。其他主要抗生素类别所针对的细菌生命部分与人类细胞中的机制更为相似，但依然存在足够的差异，使它们能成为作用目标。这些差异可以非常微小，但在作为选择性抗生素和消毒药水之间依然存在着一条细小的界线。

举例来说，许多药物以蛋白质的合成过程为目标。抗生素能阻止紧密缠绕的DNA被解包和读取，阻塞RNA转录过程，或者关闭将RNA分子转录、翻译为蛋白质的分子工厂。在这些情况下，人体细胞中的等同过程由不同形状的酶完成，并且不具有抗生素进行工作时所需的相同“抓手”——如果一样的话问题就严重了，这些过程的中止对人类细胞来说同样致命。

细菌的反击

这是人类与细菌斗争故事中的进攻部分，但还有防御的部分：细菌具有反击的倾向。一种简单的防御方法是在抗生素造成伤害之前将其清除，就像用水泵不断从地下室抽水，防止被水淹没一样。细菌的外排泵会不断清除抗生素，阻止它们进行工作。一个外排泵可以通过识别和去除几种不同类型的抗生素来提供多重耐药性，从而成为难以对付的耐药机制。

细菌还可以合成新的蛋白质，

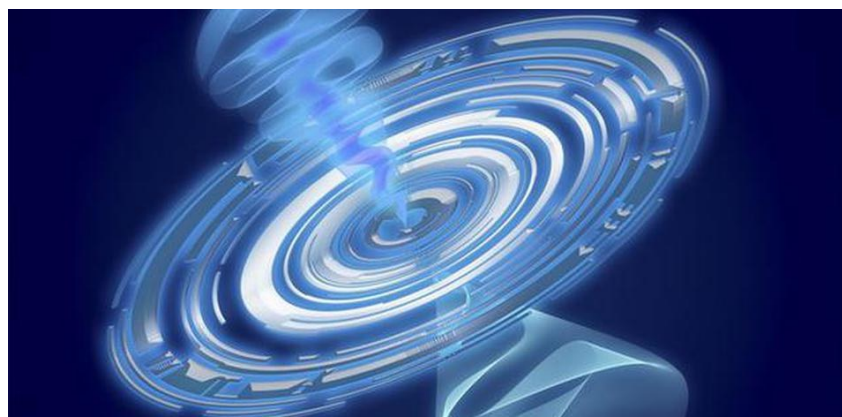
在抗生素发挥作用之前断开并解除其功能结构。这个策略最著名的例子或许是某些细菌产生的β-内酰胺酶，又称为盘尼西林酶(penicillinase)。这种新的酶唯一的功能便是打开具有弹性加载的β-内酰胺四元环核心，使其无法作用于细菌的细胞壁。这类蛋白质通常对一类抗生素具有高度特异性，不会对其他类型产生作用。我们用来对付这种耐药机制的方法之一，就是将原有的抗生素与针对新酶的新抗生素打包在一起。

细菌拥有的另一种防御策略是制造能与抗生素结合的蛋白质酶，作为分子“约束衣”，阻止它们抓住目标并使其成为无助的旁观者。这些酶的工作机制是利用磷酸基、乙酰基、核苷酸基、糖基或羟基等化学基团与抗生素的关键部分结合，阻止它们与细菌的目标部位结合。通常而言，这些酶只对某一抗生素家族起作用，因此交叉耐药性并不是问题。

对细菌来说，或许最明显和最有效的耐药方法是改变抗生素的目标，使抗生素无法识别出自己。这种耐药方法非常普遍，而且有许多实现的途径。例如，只需将细胞壁“栅栏柱”末端的氨基酸由D-丙氨酸变为D-乳酸，一个非常小的调整，就可以使万古霉素等氨基糖苷类抗生素完全失效。一旦目标改变，我们就无法再用原来的“魔弹”来摧毁它们。

原理上，对付这类耐药细菌的方法很简单，就是找到新的“魔弹”。然而，许多抗生素来自微生物本身，生存压力会迫使微生物物种不断发展出击败竞争对手的武器。这些微生物制造抗生素的方式往往不是很灵活：它们非常擅长制造特异性的结构，但如果这一结构不再与目标相吻合，它们就很难调整过来。我们还在大自然中发现了许多显而易见的抗生素，但随着时间推移，这样的抗生素已经越来越难以找到。目前我们所使用的广谱抗生素中，除了头孢洛林一种之外，其他都是在10年前发现的，几乎一半发现于1950年到1960年的“黄金时代”。

推翻时间箭头：量子计算机或将改变时间向前流动方向



长时间以来，我们一直认为时间只朝一个方向流动，几乎不会出现反向流动的情况。在日常生活中，情况的确如此，就像周二过后是周三，2018年之后是2019年，年轻人会变成老年人。在经典计算机领域也是如此。因此笔记本电脑上的软件更容易预测某个复杂系统在未来的发展走向，但推测系统过去的活动则要困难得多。宇宙有一种被理论学家叫做“因果不对称性”(causal asymmetry)的特性。根据该特性，沿着时间的某一方向前进，会比另一方向需要更多的信息和更复杂的运算。(从实际情况来说，沿时间向前要容易一些。)

而这一特性在现实生活中也

有一定影响。气象学家可以利用今天的天气雷达数据，较为精确地预测接下来五天内的降雨概率。但要让他们用同一数据推测过去五天内是否下过雨，挑战性就高得多了，需要多得多的数据、以及强大得多的计算机。

长时间以来，信息理论学家一直怀疑因果不对称性也许是宇宙的一项基本特征。早在1927年，物理学家亚瑟·爱丁顿(Arthur Eddington)就指出，正是这种不对称性决定了我们只能沿时间向前，而不能倒退。如果把宇宙想成一台巨大的、不断进行运算的计算机，那么向前(先有因，再有果)总是要容易一些，需要的资源也更少，而向后(先有果，再有因)

则要困难一些。这就是所谓“时间箭头”的概念。

但前不久发表的一篇新论文指出，时间箭头可能是经典计算技术刻意造就的产物。它之所以呈现出这种规律，也许仅仅是因为我们工具有限而已。

一组研究人员发现，在特定情况下，量子计算机中的因果不对称性竟然会消失，因此量子计算机能够以全然不同的方式进行运算。经典计算机的信息只有两种储存状态(非0即1)，但量子计算机则不然，信息存储在亚原子粒子中。这些粒子有着独特的运行规则，可以同时处于多种状态。更吸引人的是，这篇论文还指出，未来可能会有研究证明宇宙中其实并不存在因果不对称性现象。

怎么会这样呢？

非常有序、或非非常随机的系统都很容易预测。(比如摆锤是一个有序系统，充满房间的气体云是无序系统。)在这篇论文中，研究人员对介于两者之间的系统进行了分析——既非整齐划一，又非杂乱无章。(比如正在成型中的天气系

统。)该研究的共同作者、新加坡国立大学研究量子信息的复杂度理论学家与物理学家简·汤普森(Jayne Thompson)指出，对于计算机来说，这类系统非常难以理解。

接着，他们试图借助理论量子计算机(未用到实体计算机)推测出这些系统的过去与未来。与经典计算机相比，这些量子计算机模型不仅占用内存更少，而且无需占用更多内存、便可实现时序上的双向运行。换句话说，这些量子模型中并不存在因果不对称性。“经典计算机也许无法倒序运行，”汤普森表示，“但我们的研究结果显示，从‘量子力学’的角度来看，这种运算过程无论朝哪个方向都能运行，并且使用的内存非常少。”

汤普森还指出，假如量子计算机具有这一特性，那么整个宇宙也应当如此。

量子物理研究的是宇宙中一切微型粒子的奇特概率行为。既然宇宙是由这些微型粒子构成的，假如它们均符合量子物理规律，那么宇宙本身也应当符合，尽管有些更奇特的效果可能难以觉察。因此，假如量子计算机无需因果不对称性便可运行，那么宇宙也应当如此。当然，观察到这些证据并不等同于在现实世界中就能观察到相

应的效果。但我们还要走很长一段路，才能研制出足够先进、能够真正运行论文中描述的这些模型的量子计算机。

汤普森还指出，此次研究并未证明宇宙中完全不存在因果不对称性。尽管她和同事们的研究结果显示，许多系统中都不存在这一特性。但她也表示，有些非常基础的量子模型中可能会存在部分因果不对称性。“我对此仍持观望态度。”汤普森说道。

但也只是目前而已。

汤普森表示，他们研究的下一步便是要弄清是否有量子模型存在因果不对称性。此次发表的论文并不意味着时间不存在，也不意味着我们未来能实现时光倒流。但该研究显示，在我们对时间和因果的理解中，有一块关键的组成部分并不像科学家长期以来坚信的那样，甚至可能截然相反。但这一发现对时间的形态和我们的日常生活究竟有何影响，目前还是个未知数。

汤普森指出，此次研究的实际作用在于，它证明了未来的量子计算机可以轻松模拟过去和未来的状况(比如天气)。对目前的经典计算机模型而言，这必将引发滔天巨变。