

# Антибіотики



# Антибіотики



- ❧ Антибіотиками називають речовини, синтезовані мікроорганізмами й здатні перешкоджати розвитку мікроорганізмів.
- ❧ Флемінгу (1929) уперше вдалося спостерігати протимікробну активність зеленої цвілі
- ❧ Флюри (1940) виділив із цієї цвілі натрієву сіль пеніциліну
- ❧ У СРСР перші зразки пеніциліну одержали в 1942 році мікробіологи З. В. Ермольєва й Т. І. Балезина





А. Флеминг  
(1881-1955)

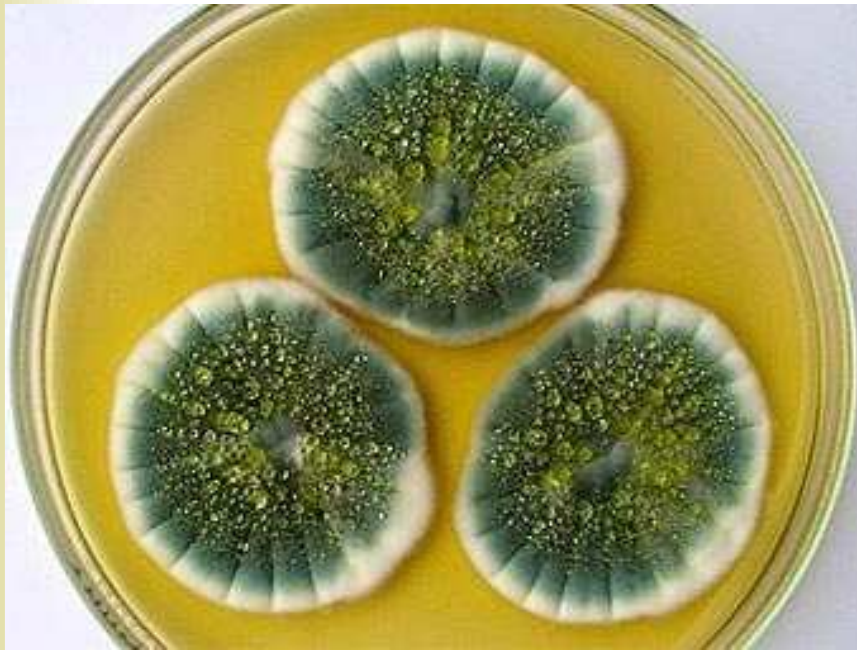


З. В. Ермольева  
(1898-1974)

∞ До теперішнього часу описане більш 2000 антибіотиків, але лише близько 3% з них знайшли застосування в сільському господарстві. За хімічною структурою антибіотики ставляться до різних класів органічних сполук. Більша частина їх має складну гетероциклічну структуру.

∞ Синтез антибіотиків важкий, тому в промислових масштабах їх одержують мікробіологічним шляхом. Широко розвинене також виробництво напівсинтетичних антибіотиків. Воно засноване на хімічній модифікації сполуки, виділюваного з культуральної рідини, вироблюваної певним штамом мікроорганізмів.

# Пеніциліни

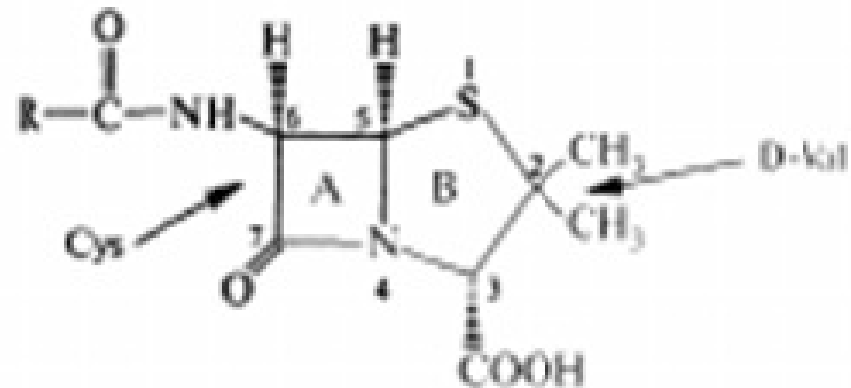


Плесневый гриб  
*Penicillium*  
*chrysogenum*



# Пенициллины

В основе структуры пенициллинов лежит пенициллиновая кислота, что містить два конденсовані гетероциклічні кільця – чотиричленне -лактамне (А) і п'ятичленне тиазолідное (В).

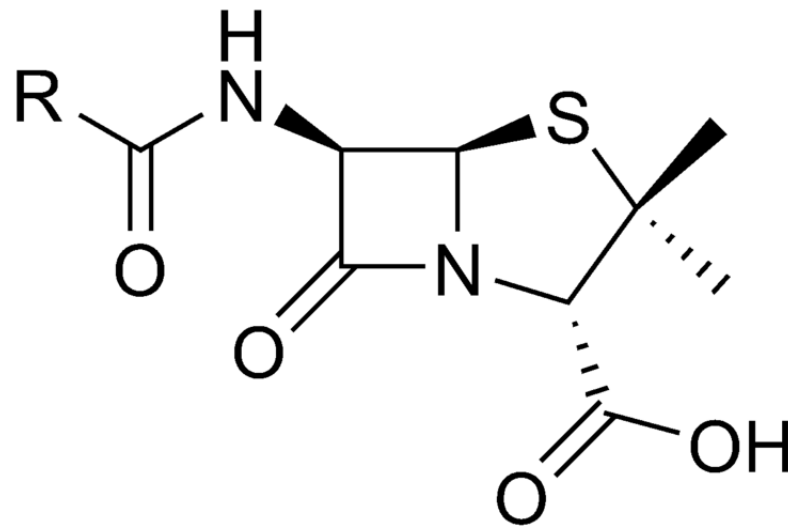


# Отримання пенициллінів

- ❧ Пенициллины можуть бути отримані із природних матеріалів ~~биосинтетически~~ або комбінацією методів біологічного й хімічного синтезу.
- ❧ При промисловому виробництві пенициллинов спочатку одержують аминопенициллановую кислоту з культури цвілевого гриба *Penicillium chrysogenum* або *Penicillium notatum*, а потім мікробіологічним або хімічним способом проводять ацилювання аміногрупи карбоною кислотою або її хлорангідридом.

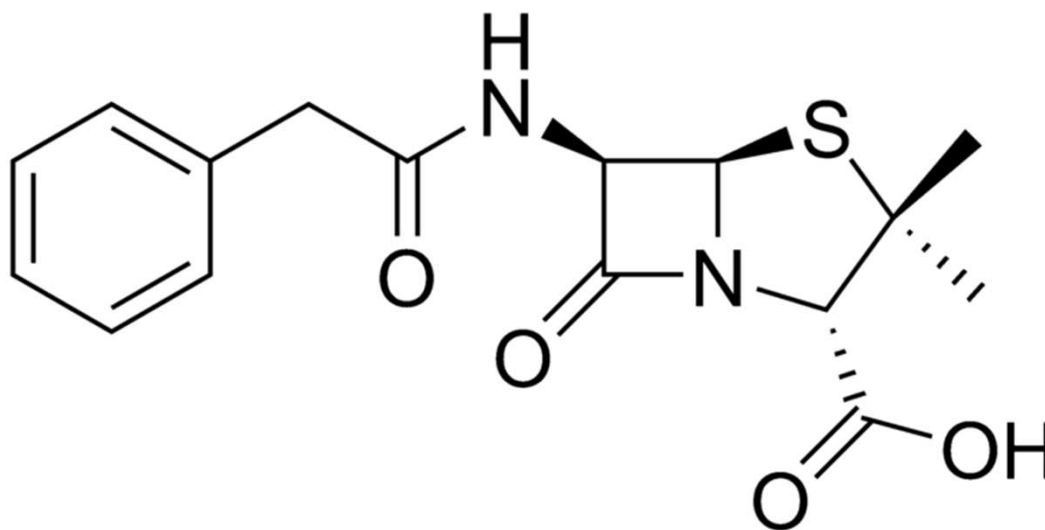


# Пенициллиновое «ядро» или 6-аминопенициллановая кислота





- При биосинтезе пенициллинов в питательную среду добавляют вещества-«предшественники», которые используются плесневым грибом для замещения атома водорода в аминогруппе молекул пенициллинов. В частности, при производстве бензилпенициллина предшественником служит фенилуксуеная кислота или ее производные.





- Природные и полусинтетические пенициллины представляют собой N-ацилированные различными ацильными радикалами производные 6-аминопенициллановой кислоты. Природа радикала в ацильной группе учитывается в названии пенициллина.
- Например, соединение с  $R = C_6H_5CH_2$  называют бензилпенициллином, а с  $R = C_6H_5OCH_2-$  феноксиметилпенициллином.

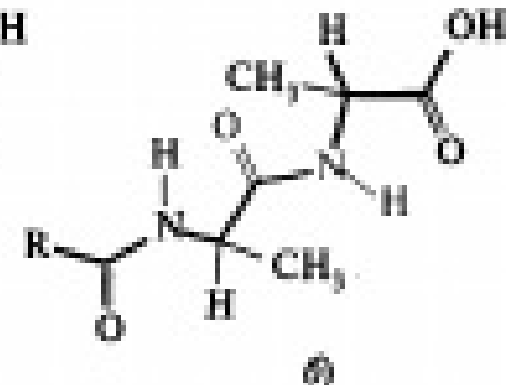
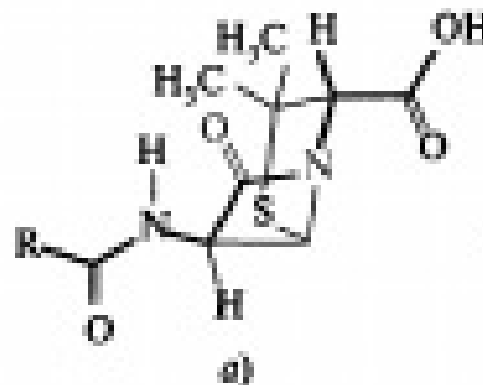
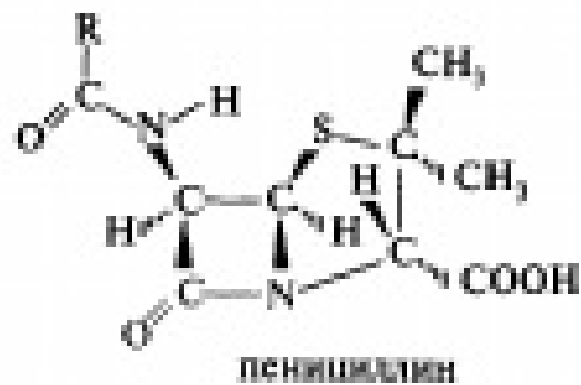
# Химическая основа антибактериального действия пенициллинов



- Пенициллины тормозят одну из последних стадий в сборке пептидогликановой структуры клеточной стенки бактерий.
- Эта стадия заключается во взаимодействии пентаглицина с концевым фрагментом D-Ala-D-Ala пептидных цепей, соединенных с муреином.
- Реакция проходит с участием фермента карбоксипептидазы (катализирующей поперечное сшивание белков) с отщеплением одного звена D-аланина
- $D\text{-Ala-D-Ala} + K = D\text{-Ala-Co-K} + D\text{-аланин}$
- $D\text{-Ala-Co-K} + H_2N\text{-CH}_2\text{-COOH} = D\text{-Ala-Co-NH-Gly} + K$



- ❧ Пеніцилін має структурна подібність із конформацією субстрату, тобто фрагментом D-ala-d-ala, тому може займати на активному центрі карбоксипептидази місце, призначене для субстрату. Таке блокування ферменту приводить до порушення процесу побудови клітинної бактеріальної стінки, що викликає загибель бактерій.
- ❧ Пеніцилін інгібує фермент тільки в мікроорганізмів. Ферментна система животного організму, нездатна використовувати амінокислоти D-Ряду, не зачіпається.

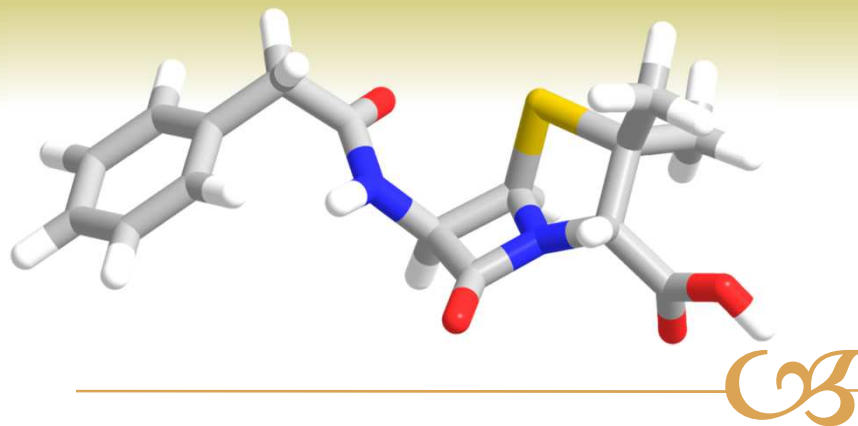


Сходство конформации пенициллина (а)  
с конформацией дипептидного фрагмента D-Ala-D-Ala (б)

# Резистентность к пенициллинам

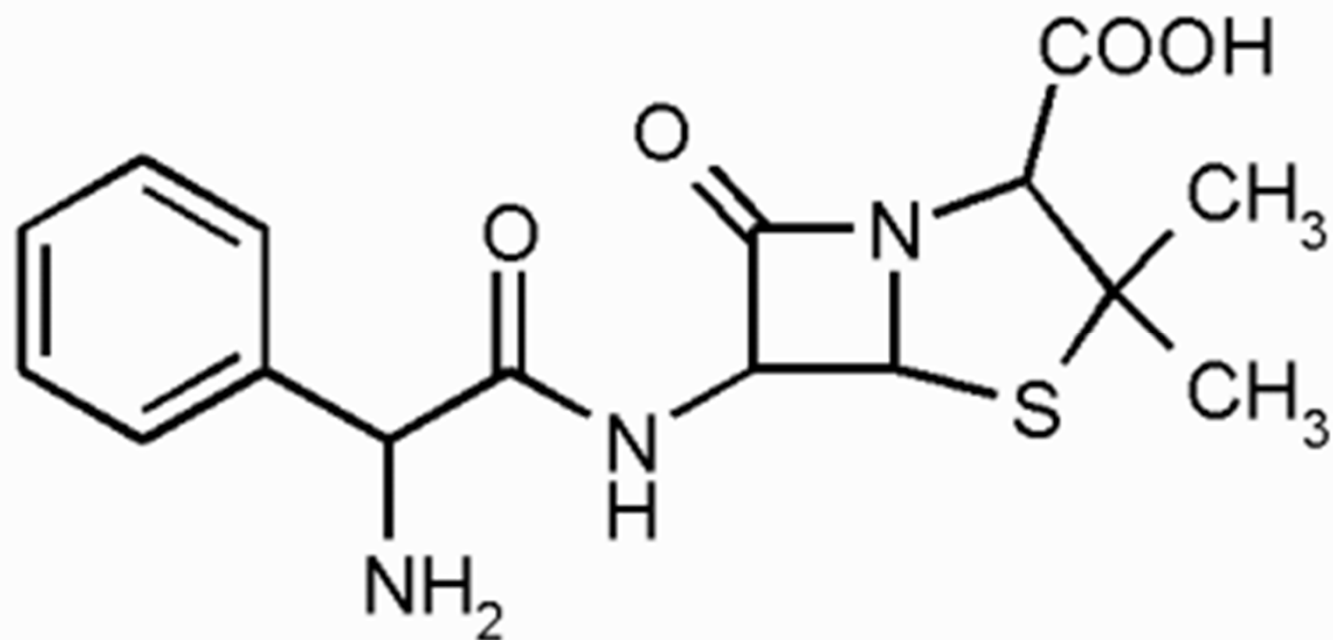
---

- Развитие резистенции к пенициллинам связано с синтезом микроорганизмами фермента пенициллиназы, катализирующей раскрытие лактамного цикла пенициллинов. При этом пенициллины превращаются из производных 6-аминопенициллановой кислоты в производные пенициллоиновой кислоты. Аналогичное раскрытие цикла происходит под действием кислот, что делает невозможным пероральное применение пенициллина (через рот).



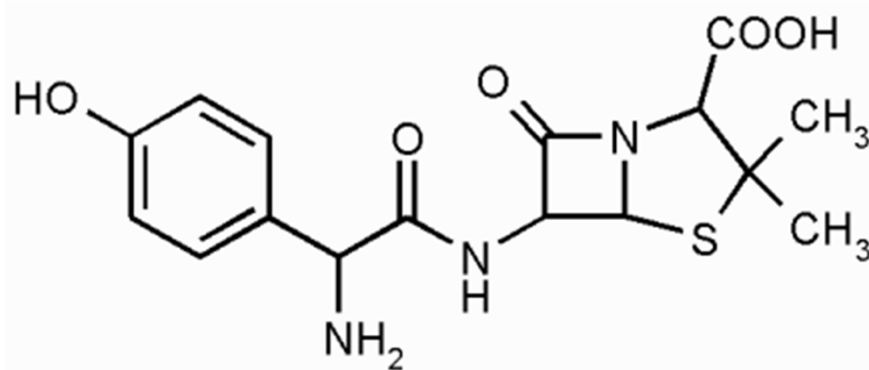
Из природных пенициллинов наименьшую токсичность проявляет бензилпенициллин. В настоящее время синтезированы и широко применяются полусинтетические пенициллины, устойчивые к действию кислот и лактамаз. Среди них в первую очередь следует упомянуть феноксиметилпенициллин, ампициллин, амоксициллин.

# АМПИЦИЛЛИН





# АМОКСИЦИЛЛИН





Дякую за увагу!