



Антибиотики

Антибиотики – природные вещества микробного (позднее – растительного и животного) происхождения и продукты их химической модификации, способные в низких концентрациях (10^{-3} – 10^{-2} мкг/мл) подавлять развитие бактерий, низших грибов, простейших, вирусов или клеток злокачественных опухолей.

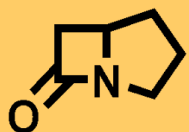
Известно несколько тысяч природных антибиотиков, среди которых наиболее представительными группами и часто применяемыми в медицине являются 4 основных структурных типа: β -лактамы, тетрациклины, неполиеновые макролиды и аминогликозиды (практически все – гетероциклические соединения). Значительно больше существует синтетических и полусинтетических аналогов и производных, обладающих большей активностью и устойчивостью, чем природные прототипы. Лишь 3% находят применение в медицине. Пенициллины и цефалоспорины – более половины всех производимых антибиотиков.

По механизму действия антибиотики можно разделить на 4 основных типа:

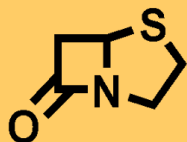
- 1) ингибиторы синтеза бактериальной клеточной стенки;
- 2) ингибиторы матричного (рибосомального) синтеза белка;
- 3) ингибиторы синтеза нуклеиновых кислот;
- 4) ингибиторы функционирования цитоплазматической мембраны.

Пенициллины.

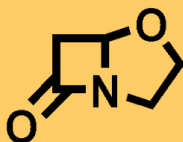
Относятся к β -лактамам антибиотикам. Впервые выделены из плесневого грибка *Penicillium notatum*. Известно 6 основных структурных типов пенициллинов.



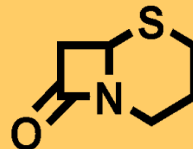
6-аминопенциллин



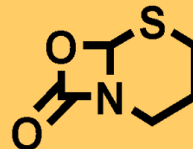
пенициллин



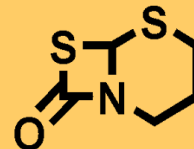
оксипенициллин



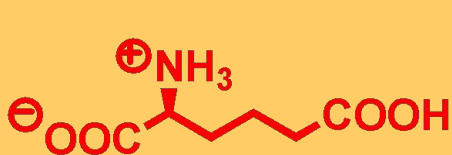
пенициллин



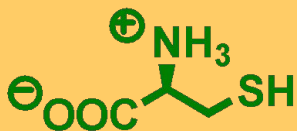
оксипенициллин



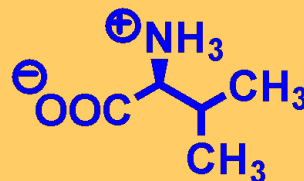
пенициллин



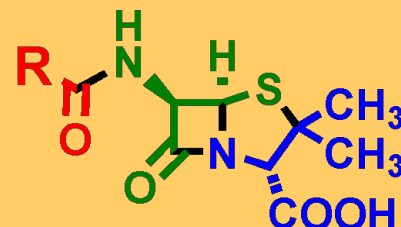
L-фенилглицин



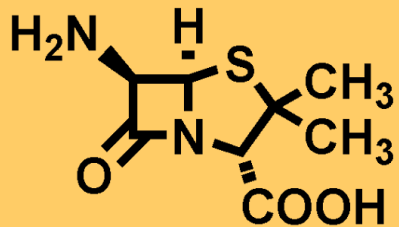
L-цистеин



L-треонин



пенициллин



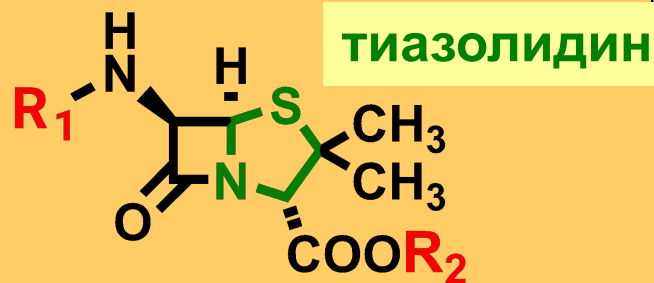
6-аминопенициллин

Аминопенициллин – это (L-цистеин и D-треонин). Аминопенициллин – это (L-цистеин и D-треонин).

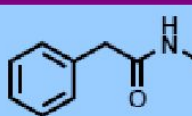
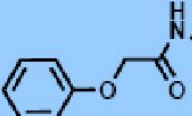
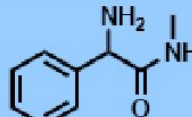
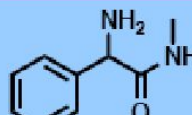
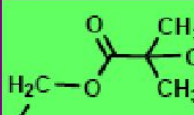
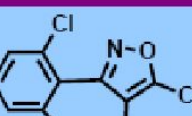
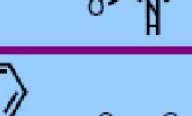
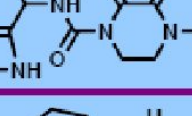
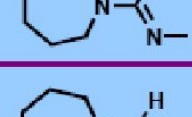
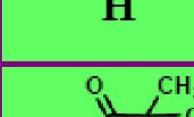
Пенициллины тормозят одну из последних стадий в сборке пептогликановой структуры клеточной стенки бактерий. Однако ингибируется только карбоксипептидаза микроорганизмов. Ферментная система животного организма, не способного использовать аминокислоты D-ряда, не затрагивается.

Практически важные пенициллины.

3

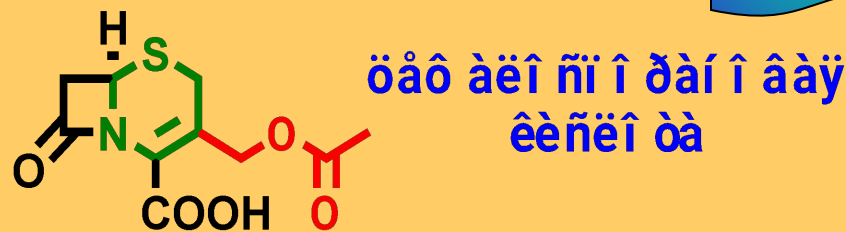
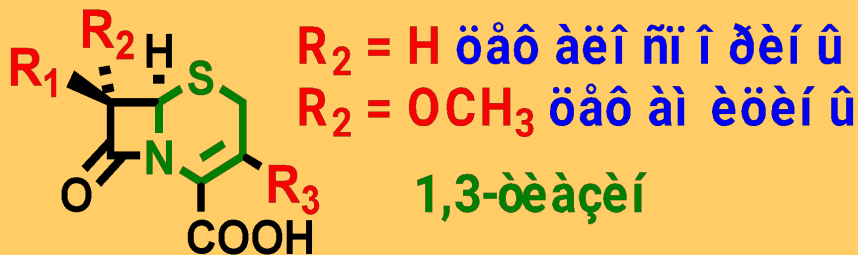


Довольно нестабильные вещества, в щелочной среде и при нагревании легко раскрывается лактамный цикл с образованием биологически не активных пенициллоиновых кислот. Аналогично действуют β -лактамазы – ферменты устойчивых к пенициллинам штаммов микроорганизмов. Через усиление активности этого фермента развивается резистентность организма.

НАЗВАНИЕ	R ₁	R ₂
пенициллин G (бензилпенициллин)		H
пенициллин V		H
ампициллин		H
пивампициллин		
диклоксациллин		H
пиперациллин		H
мециллинам		H
пивмециллинам		

Важнейшие цефалоспорины и цефамицины.

4



НАЗВАНИЕ	R_1	R_2	R_3
цефалоспорин C		H	
цефазолин		H	
цефаксетрил		H	
цефаклор		H	Cl
цефамицин C		OCH ₃	
цефакситин		OCH ₃	

Выделены из грибов рода *Cephalo-sporium* и *Streptomyces*. Тормозят рост некоторых штаммов бактерий, устойчивых к пениципинам.

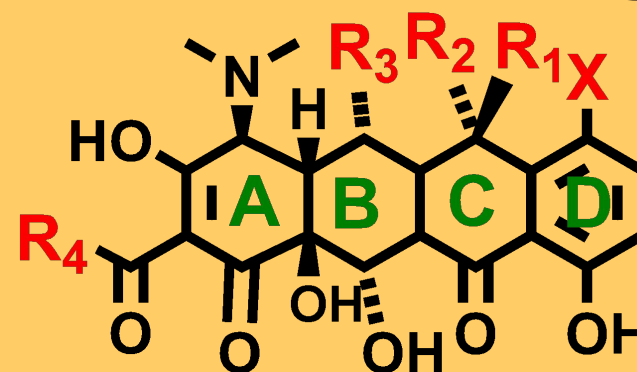
Пенициллины и цефалоспорины проявляют активность в отношении многих грамположительных микроорганизмов (стафилококков, пневмококков, стрептококков), некоторых грамотрицательных кокков (гонококков, менингококков), палочек сибирской язвы, клостридий, спирохет и некоторых грибов.

Обладают низкой токсичностью для теплокровных, но могут вызывать бурную аллергическую реакцию, вплоть до анафилактического шока.

Важнейшие тетрациклины.

5

НАЗВАНИЕ	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
тетрациклин	H	CH ₃	OH	H	NH ₂
хлортетрациклин (ауреомицин)	Cl	CH ₃	OH	H	NH ₂
окситетрациклин (террамицин)	H	CH ₃	OH	OH	NH ₂
7-бромтетрациклин	Br	CH ₃	OH	H	NH ₂
6-деметилтетрациклин	H	H	OH	H	NH ₂
7-хлор-6-деметил- тетрациклин	Cl	H	OH	H	NH ₂
2-декарбоксамидо-2- ацетилтетрациклин	H	CH ₃	OH	H	CH ₃
ролитетрациклин	H	CH ₃	OH	H	
метациклин	H	=CH ₂	H	H	NH ₂
миноциклин	N(CH ₃) ₂	H	H	H	NH ₂



Относятся к производным частично гидрированных нафтаценов (или тетраценов).

Выделены из грибов рода *Streptomyces*. Занимают второе место по распространённости после β-лактамовых антибиотиков. Специфически ингибируют синтез белка.

Высокоактивны против грамположительных и большинства грамотрицательных бактерий.

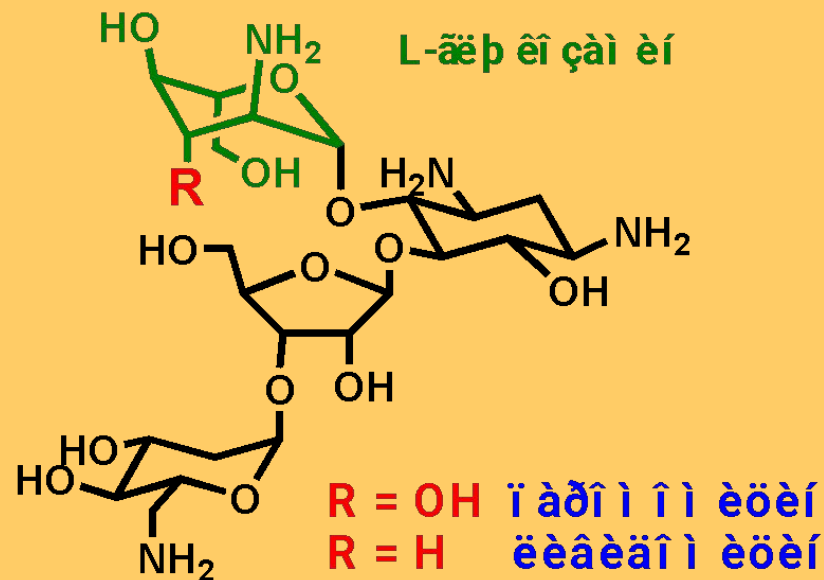
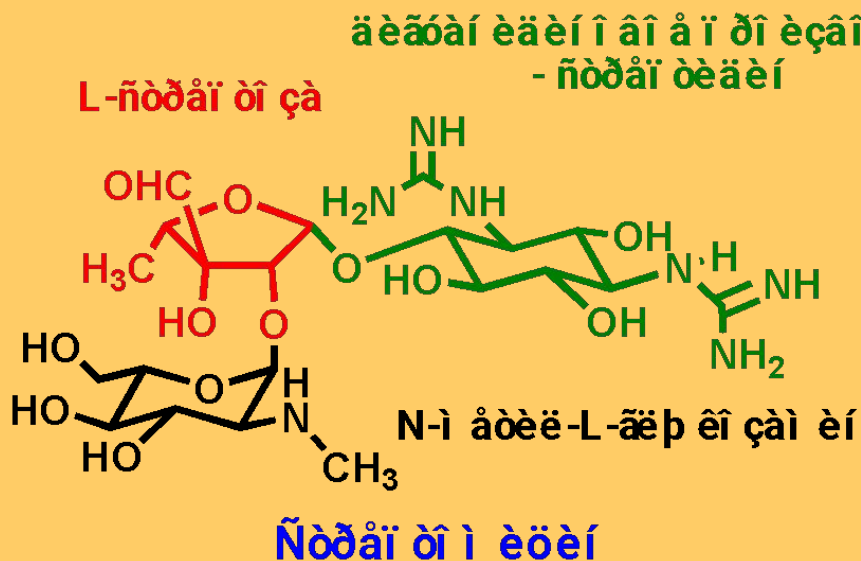
Применяются для лечения пневмонии, дизентерии, коклюша, гонореи, бруцеллеза, туляремии, сыпного тифа, холецистита, менингита и других инфекционных заболеваний, а также при гнойных послеоперационных осложнениях.

Аминогликозиды. Группа стрептомицина.

6

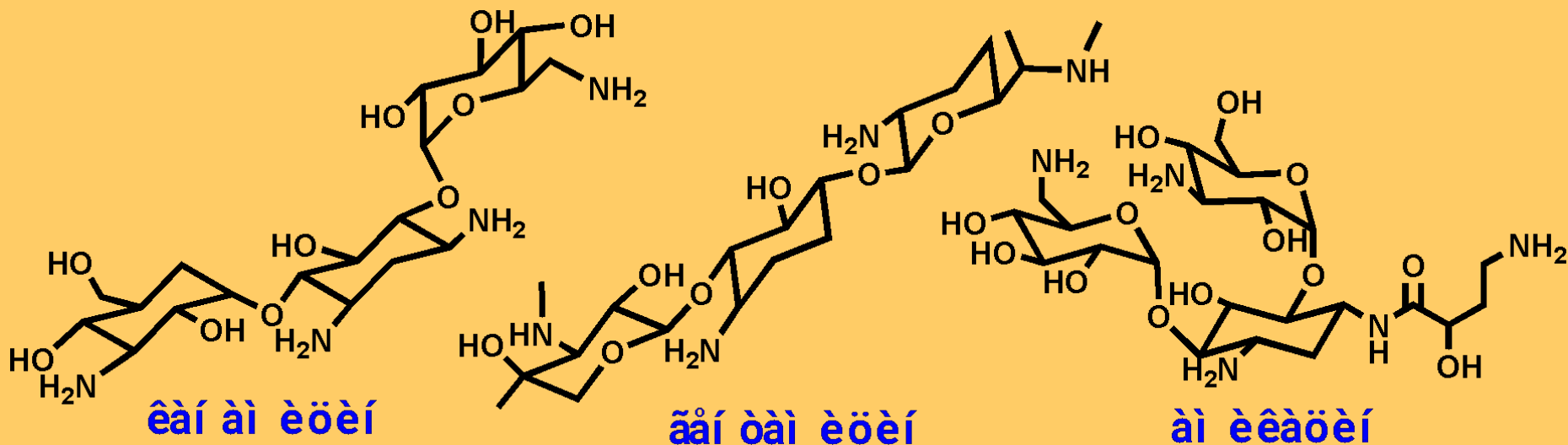
Относятся к аминогликозидам. Занимают четвертое место по использованию после β -лактамов, тетрациклинов и неполиеновых макролидов.

Общее в строении – 6-членные карбоциклические аминоспирты (аминоинозиты), гликозилированные обычным сахаром или специфическими аminosахарами.



Насчитывается более 100 природных соединений (продуцентов микроорганизмов рода *Streptomyces*, *Micromonospora*, *Bacillus*) и огромное количество полусинтетических антибиотиков (неомицин, канамицин, сизомицин, гентамицин).

Аминогликозидные антибиотики I-го, II-го и III-го поколений



Активны против грамотрицательных бактерий, особенно против палочки Коха (туберкулёза), против некоторых патогенных грибов.

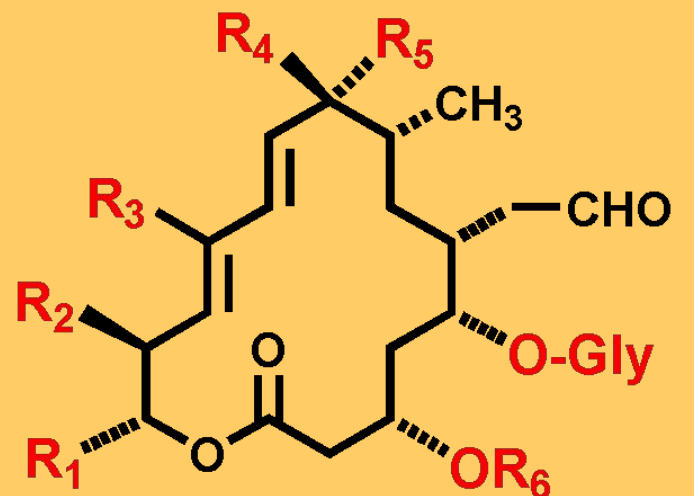
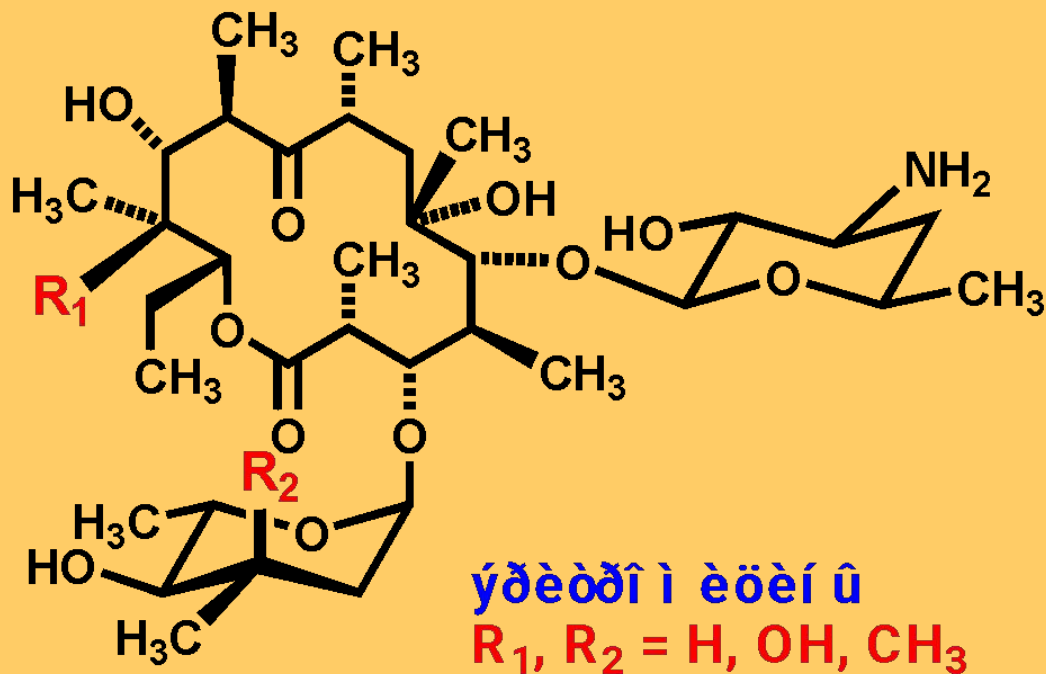
Аминогликозидные антибиотики ингибируют процесс синтеза матричного (рибосомального) белка.

Применению аминогликозидов препятствуют три обстоятельства:

- 1) очень гидрофильны и плохо всасываются при приёме внутрь;
- 2) сильные аллергены, обладают повышенной нейротоксичностью, вызывают ряд побочных эффектов (нефротоксичность, глухота и др.);
- 3) к ним быстро развивается резистентность у патогенных организмов.

Относятся к неполиеновым макролидам. Насчитывается около 100 природных соединений этой группы. Производятся грибами *Streptomyces*. Занимают одно из первых мест в мире по широте клинического применения.

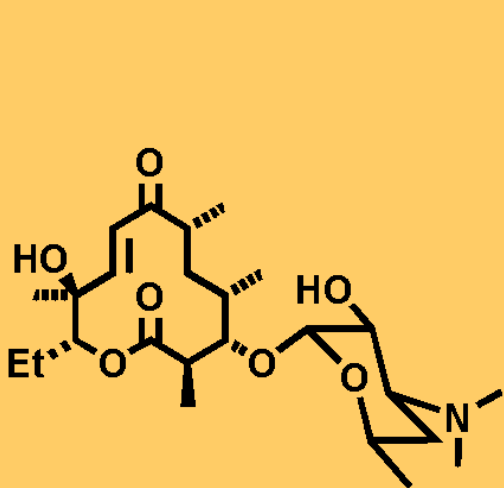
Общее в строении – 12-, 14- и 16-членные лактоны (макролиды).



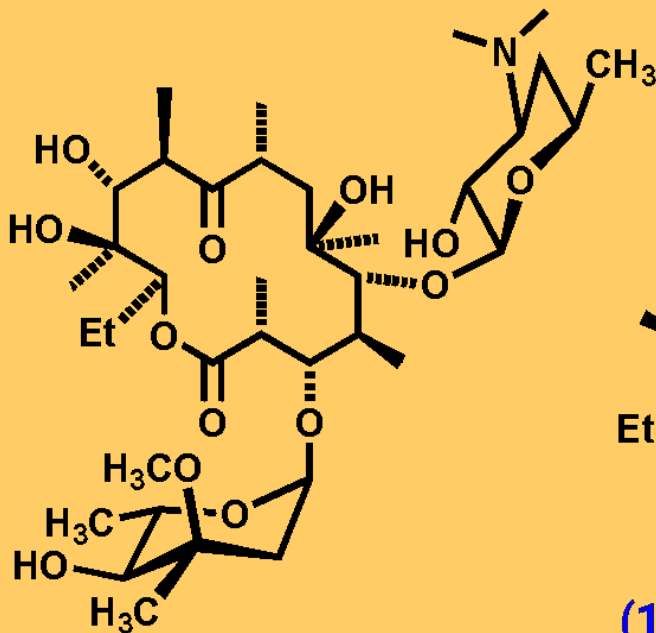
Активны против грамположительных бактерий и микоплазмы, но практически не действует на грамотрицательные. Ингибируют процесс синтеза матричного (рибосомального) белка.

В фармакологии: олеандомицин, эритромицин (14-членные), лейкомицин, спирамицин, тилозин (16-членные макролиды).

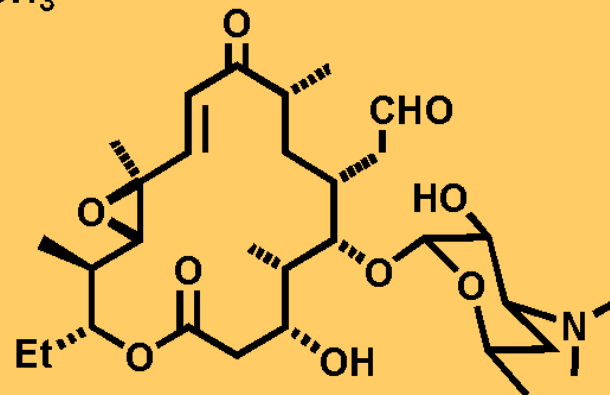
Неполиеновые макролиды (антибиотики).



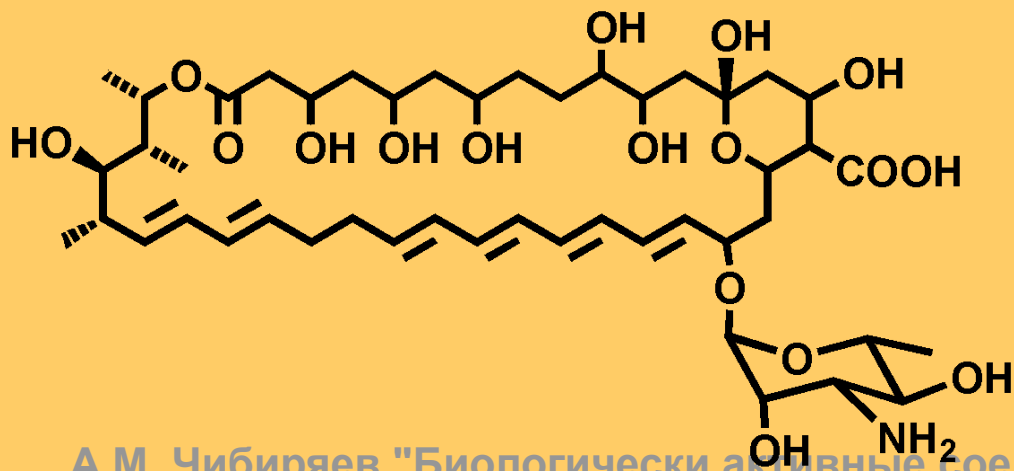
12-эпидоурисин
(12-членный макролид)



14-эпидоурисин
(14-членный макролид)



16-эпидоурисин
(16-членный макролид)



38-эпидоурисин
(38-членный макролид)

Грамицидин А.

10



Относится к группе олигопептидных антибиотиков, которые являются одновременно каналообразователями в биологических мембранах. В частности, две молекулы грамицидина А образуют спираль, полулю внутри (диаметр – 0.3 нм), которая встраивается в липидный бислой мембран. По этому каналу осуществляется транспорт ионов K^+ , Na^+ , H^+ .