

ANTIBIOTIKA

- ❖ Jsou to látky **mikrobiálního původu**, které mají **schopnost potlačovat růst jiných druhů mikroorganismů**, čímž producenti antibiotik získávají pro sebe potřebný životní prostor a živiny.
- ❖ Tato definice již plně neplatí, neboť látky s těmito účinky jsou schopny produkovat také rostliny a živočichové.
- ❖ Za počátek éry antibiotik se považuje rok **1929**, kdy si **Alexander Fleming** (GB) inhibice růstu **stafylokoků** v okolí kolonie plísně *Penicillium notatum* a objevil tak **penicilin**, který byl k léčbě lidského organismu poprvé použit v roce 1941.
- ❖ O několik let později **Selman Abraham Waksman** (USA) izoloval z půdních aktinomycet aktinomycin a **streptomycin** a nazval tyto látky **antibiotika**.
- ❖ Objev streptomycinu, který byl účinný v léčbě tuberkulózy stimuloval intenzivní výzkum v oblasti látek produkovaných mikroorganismy.

- ❖ V současné době (před 40 lety) se izoluje ročně kolem 50 nových antibiotik.
- ❖ Z nich se však pouze několik málo uplatňuje v praxi.
- ❖ Odhaduje se, že různé firmy dnes (před 40) lety vyrábějí asi 80 různých antibiotik.

Rozdělení antibiotik

- ❖ Z hlediska chemického složení jsou antibiotika komplikované sloučeniny, jejichž syntetická příprava je velmi náročná.
- ❖ Proto se dává přednost fermentační výrobě za použití a selektování vysoce produkčních kmenů.
- ❖ Antibiotika se dělí podle různých hledisek – chemické struktury, účinnosti, mechanismu působení apod. Obvykle se dělí do pěti hlavních skupin:
 - 1. Peptidová antibiotika** (je jich známo více než 200, např. **gramicidiny** a **tyrocidiny**) ;
 - 2. Peniciliny a cefalosporiny ;**
 - 3. Tetracykliny ;**
 - 4. Makrolidová antibiotika** (mají v molekule laktonové kruhy, např. **erytromyciny**) ;
 - 5. Polyenová antibiotika** (např. **amfotericiny**).

- ❖ Antibiotika jsou **sekundární metabolity** a jejich metabolismus je **odvětvením drah primárního metabolismu**.
- ❖ Z toho důvodu je možné, že tentýž organismus je schopen produkovat několik modifikací základní látky, např. aktinomyciny, rodomyciny, polymyxiny apod.
- ❖ Z rozvětvenosti drah sekundárního metabolismu a z pozorování intenzity produkce antibiotik vyplývá, že organismus producenta zřejmě nemá tak striktní a přesný regulační mechanismus pro tvorbu těchto látek, jako mají primární metabolity.
- ❖ Základní látky, jako jsou např. proteiny organismus neprodukuje v nadbytku, zatímco sekundární metabolity ano.
- ❖ Nejvíce rozšířené je používání antibiotik produkovaných **houbami a bakteriemi** v medicíně jako jedněch z nejúčinnějších prostředků (chemoterapeutik) **proti chorobám zapříčiněným patogenními mikroorganismy**.

- ❖ V některých případech se antibiotika používají i při **chemoterapii některých zhoubných nádorů** a **při výkrmu hospodářských zvířat**.
- ❖ Účinek antibiotik se projevuje různým způsobem a mechanismem.
- ❖ Každé antibiotikum má svůj okruh působení, přičemž na různé druhy mikroorganismů působí letálně v jiných dávkách.
- ❖ Pokud se použijí **subletální dávky** (např. se nedobere dávka antibiotika) vytváří se u cílového mikroorganismu **rezistence** na toto antibiotikum.
- ❖ Důsledkem toho je nutnost neustálého zvyšování dávek některých antibiotik v klinické praxi nebo ukončení jejich používání.

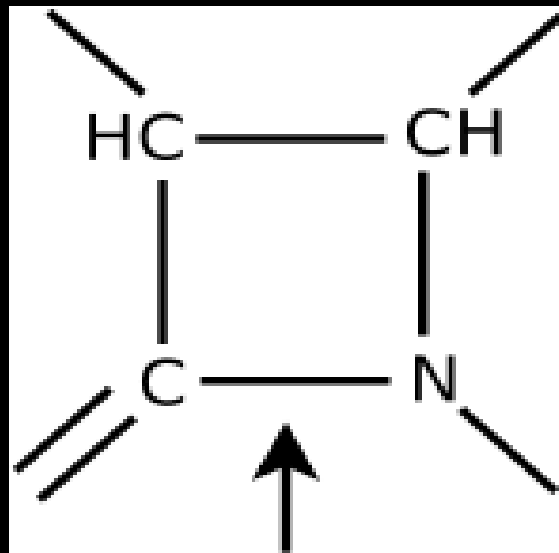
Polypeptidová antibiotika

- ❖ Polypeptidová ATB jsou chemickou strukturou rozvětvené cyklické polypeptidy.
- ❖ Obsahují často neobvyklé aminokyseliny.
- ❖ Peptidová ATB často vytvářejí komplexy s ionty kovů a **mění tak iontovou permeabilitu bakteriálních membrán.**
- ❖ Mají vlastnosti **kationických detergentů.**
- ❖ Působí tedy jako **povrchově aktivní látky.**
- ❖ Váží se na vnější membránu gramnegativních bakterií a vedou k její **destabilizaci.**
- ❖ To vyústí v **únik intracelulárních komponent a usmrcení bakterie.**
- ❖ Účinek polypeptidových ATB je **baktericidní.**

- ❖ Polypeptidová antibiotika jsou účinná na **gramnegativní tyčky** (Enterobakterie, *Pseudomonas aeruginosa*, Acinetobakter, *Haemophilus influenzae* atd).
- ❖ Aplikují se při léčbě infekčních komplikacích popálenin, inhalační léčbě infekce *P. aeruginosa* u cystické fibrózy, dále u imunosuprimovaných pacientů, závažných G- nozokomiálních infekcí.
- ❖ Lze je použít jako alternativu při rezistenci na jiná ATB (cefalosporiny 3.generace, aminoglykosidy, karbapenemy).
- ❖ **Nežádoucí účinky** polypeptidových ATB mohou být závažné:
 - **neurotoxicita,**
 - **pseudomembranózní kolitida,**
 - **vzácně nefrotoxicita,**

Peniciliny a cefalosporiny - β -laktamová antibiotika

- ❖ Mezi β -laktamová antibiotika řadíme **peniciliny** (jsou produkovány plísněmi *Penicilium notatum* a *Penicilium chrysogenum*), **cefalosporiny**, **monobaktamy** a **karbapenemy**.
- ❖ Poslední dvě skupiny patří mezi tzv. novější betalaktamy.
- Společným znakem pro všechny skupiny je přítomnost **β -laktamového kruhu**, díky kterému dochází k **poškození buněčné stěny bakterií**, což nese za následek smrt mikroorganismu.

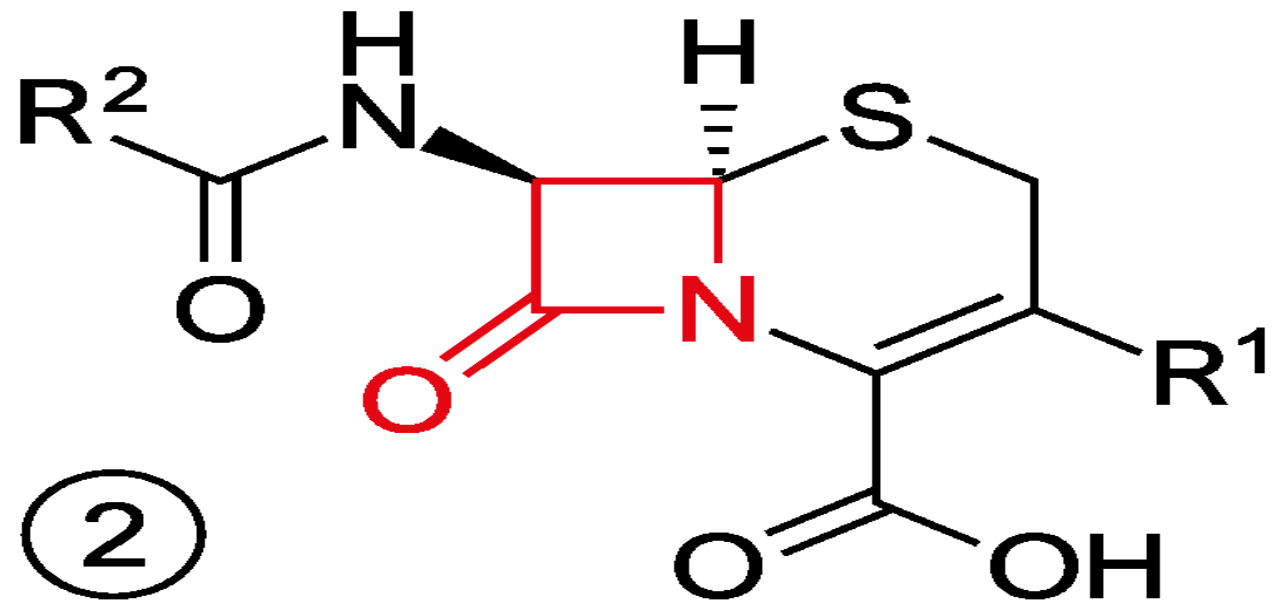
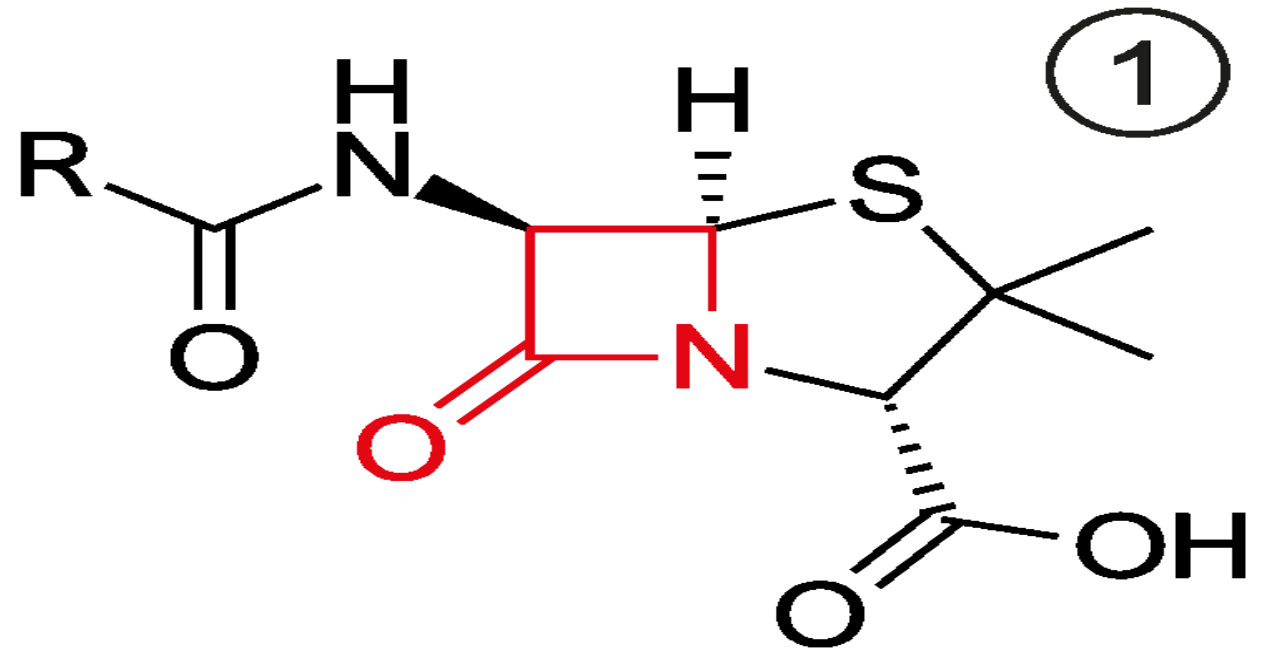


β -laktamový kruh

β -laktamový kruh:

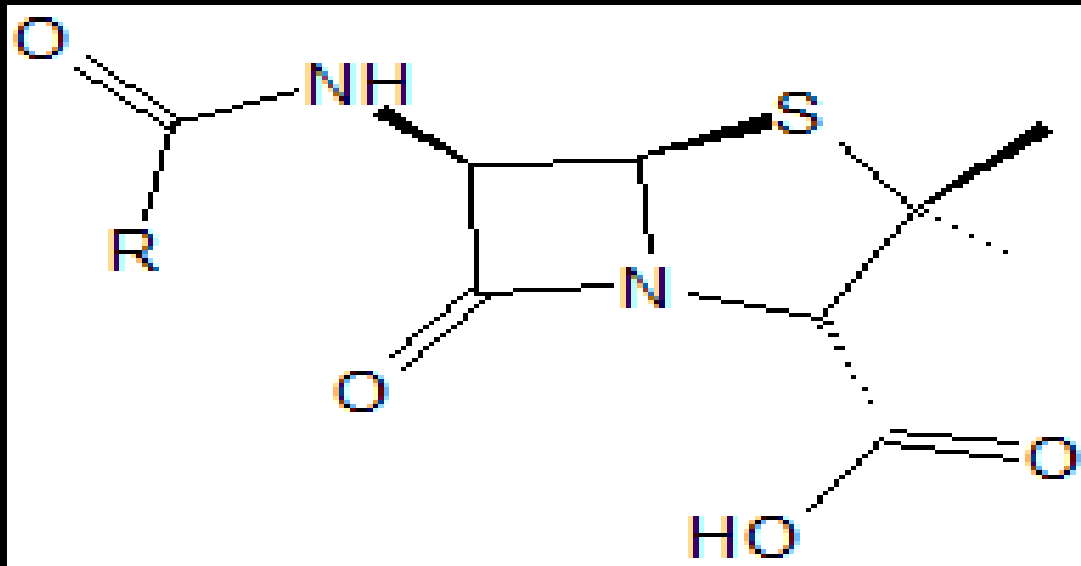
1) peniciliny,

2) cefalosporiny

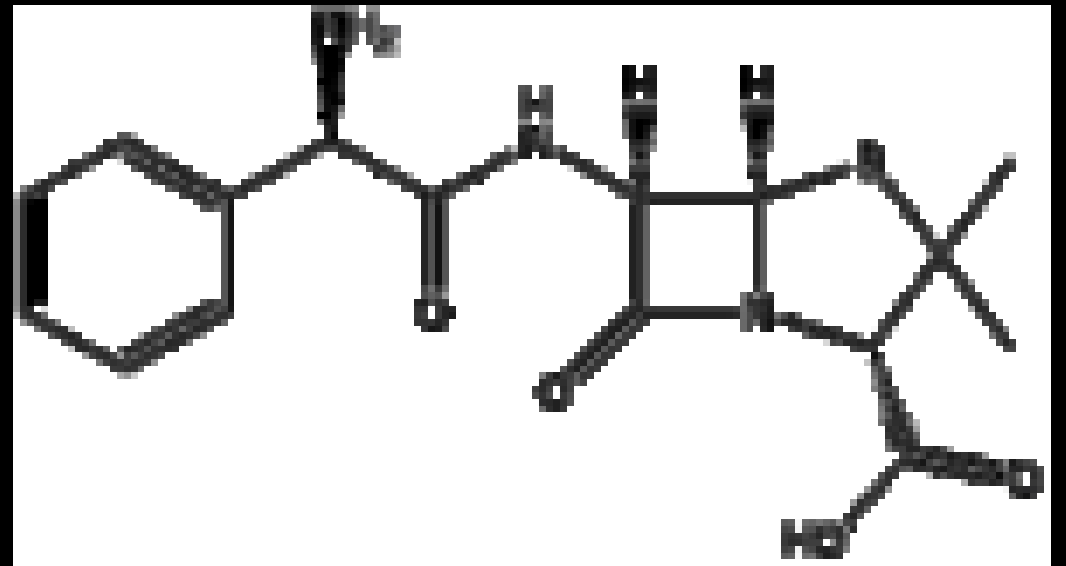


- ❖ **Zabraňují tvorbě trojrozměrné struktury buněčné stěny bakterií.**
- ❖ K tomu dochází třemi mechanismy:
 - **vazba na penicilin-vazebné proteiny** (*penicillin-binding proteins, PBP*);
 - **inhibice syntézy buněčné stěny** přerušením transpeptidace peptidoglykanu mureinu (peptidoglykan je polymer dodávající bakteriím jejich tvar a tuhost);
 - **aktivace enzymů působících lyticky na buněčnou stěnu.**

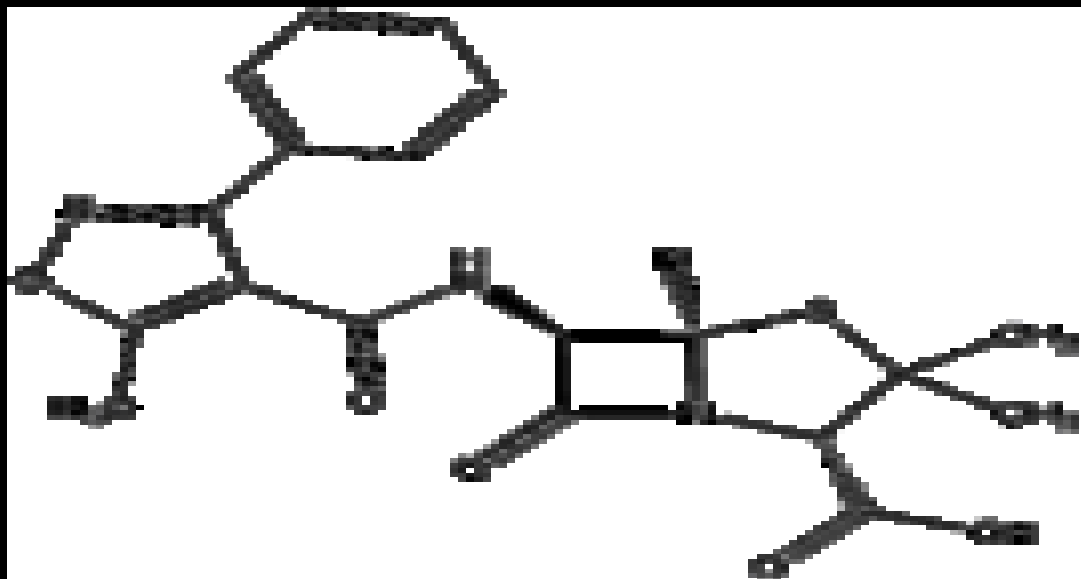
Penicilin



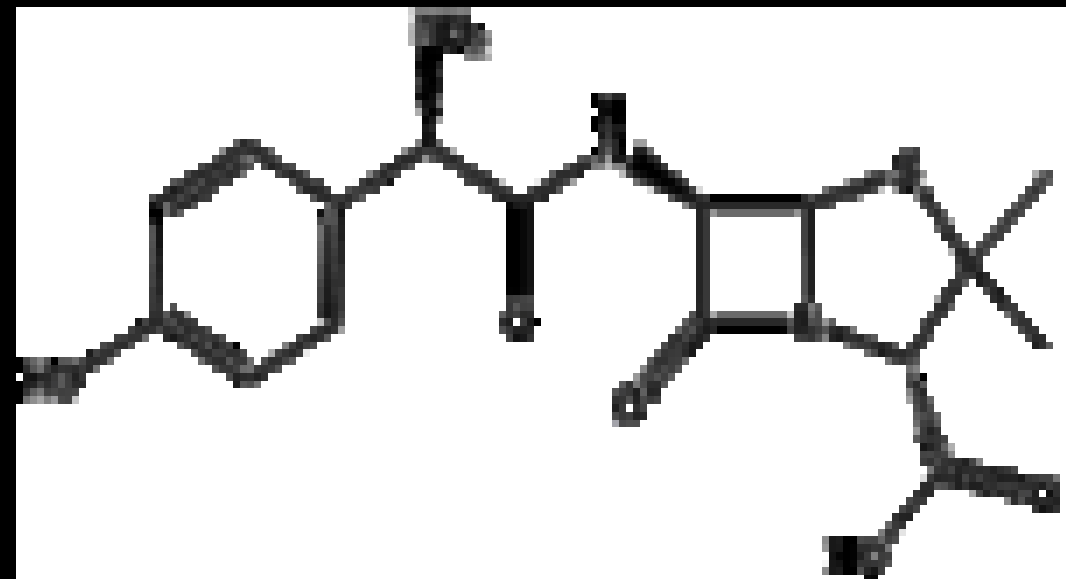
Ampicilin



Oxacilin



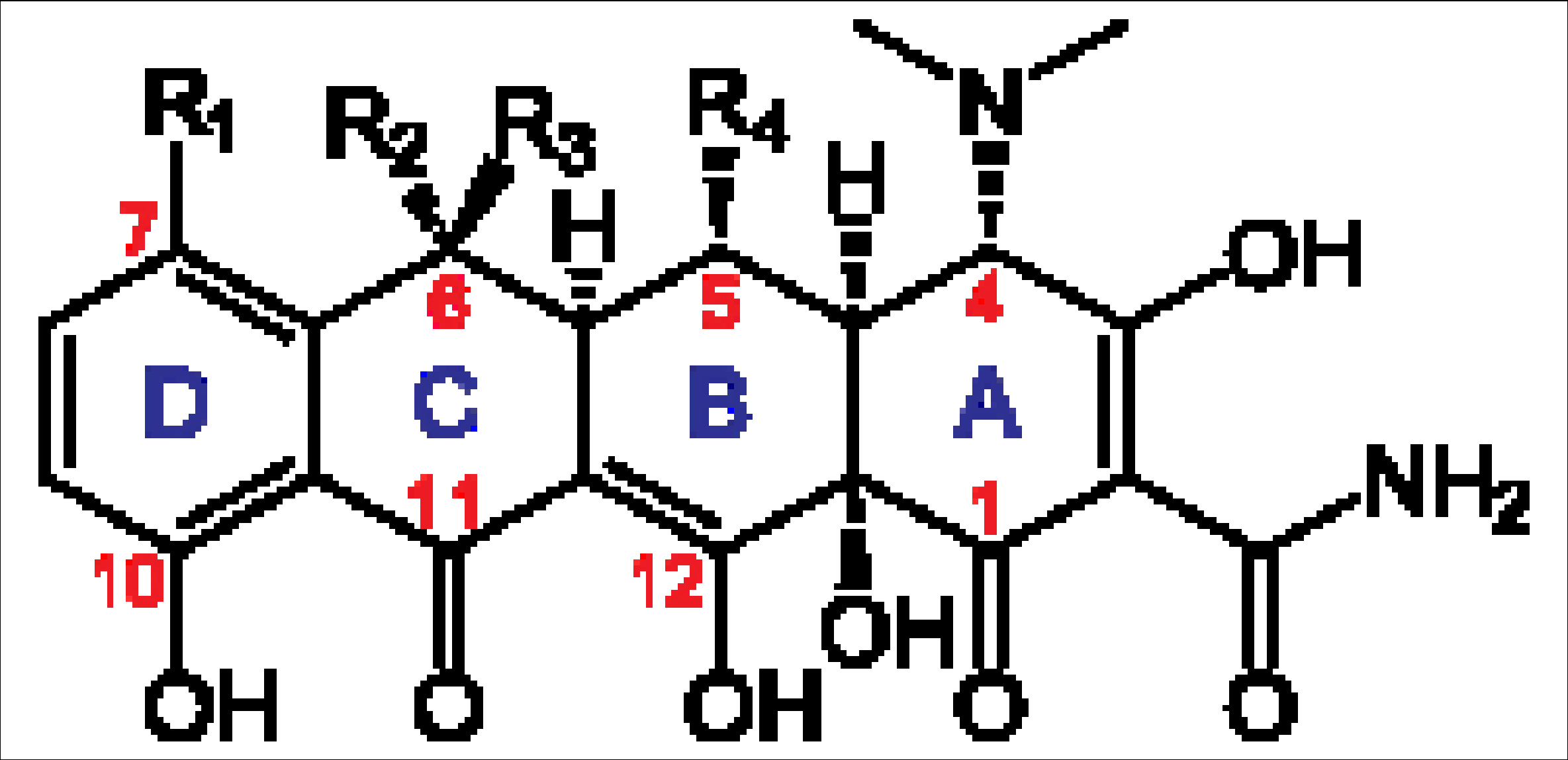
Amoxicilin



Tetracykliny

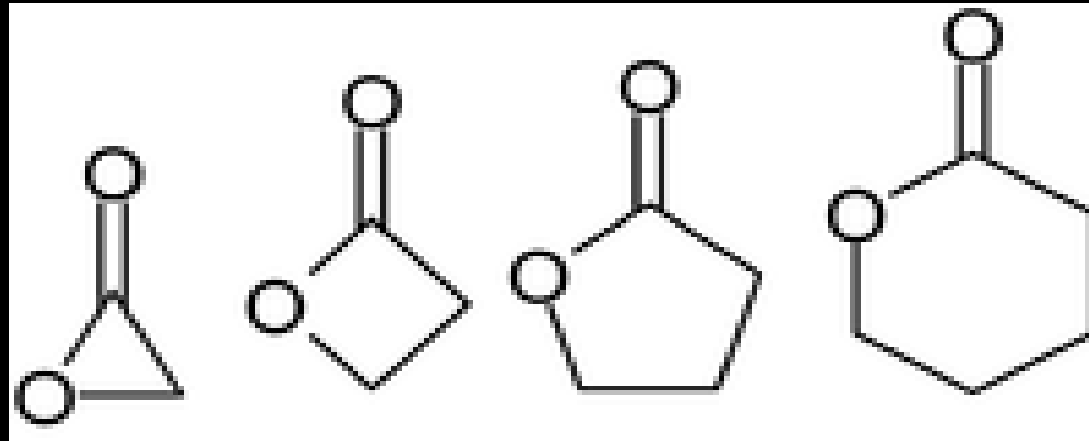
- ❖ Tetracykliny jsou širokospektrá **bakteriostatická antibiotika**.
- ❖ Tetracykliny mají čtyři jádra (cykly) a specificky inhibují proteosyntézu **reverzibilní vazbou na 30S podjednotku ribozómu, čímž zastaví proces translace proteinů bakterií.**
- ❖ Působí primárně bakteriostaticky především proti intracelulárním gramnegativním bakteriím a též proti mnoha druhům grampozitivních bakterií.
- ❖ V současnosti je u tetracyklinů problémem velké rozšíření rezistence.
- ❖ Dříve byla hojně užívána v pediatrii, ovšem jen do doby než se zjistilo, že poškozují zubní sklovinu a růstové chrupavky.
- ❖ **Tetracykliny první generace** jsou metabolickými produkty **streptomycet**, další jsou již semisyntetické látky od nich odvozené.

Obecná struktura tetracyklinů



Makrolidová antibiotika - Makrolidy

- ❖ Makrolidy jsou bakteriostatická antibiotika, na některé kmeny působící i baktericidně. Patří mezi antibiotika středně širokého spektra.
- ❖ Základ struktury makrolidů tvoří **makrocyclický laktonový kruh**.
- ❖ **Laktony** jsou **vnitřní cyklické estery nasycených i nenasycených karboxylových kyselin**, mají 1-oxacykloalkan-2-onovou strukturu $-(C=O)-O-$.

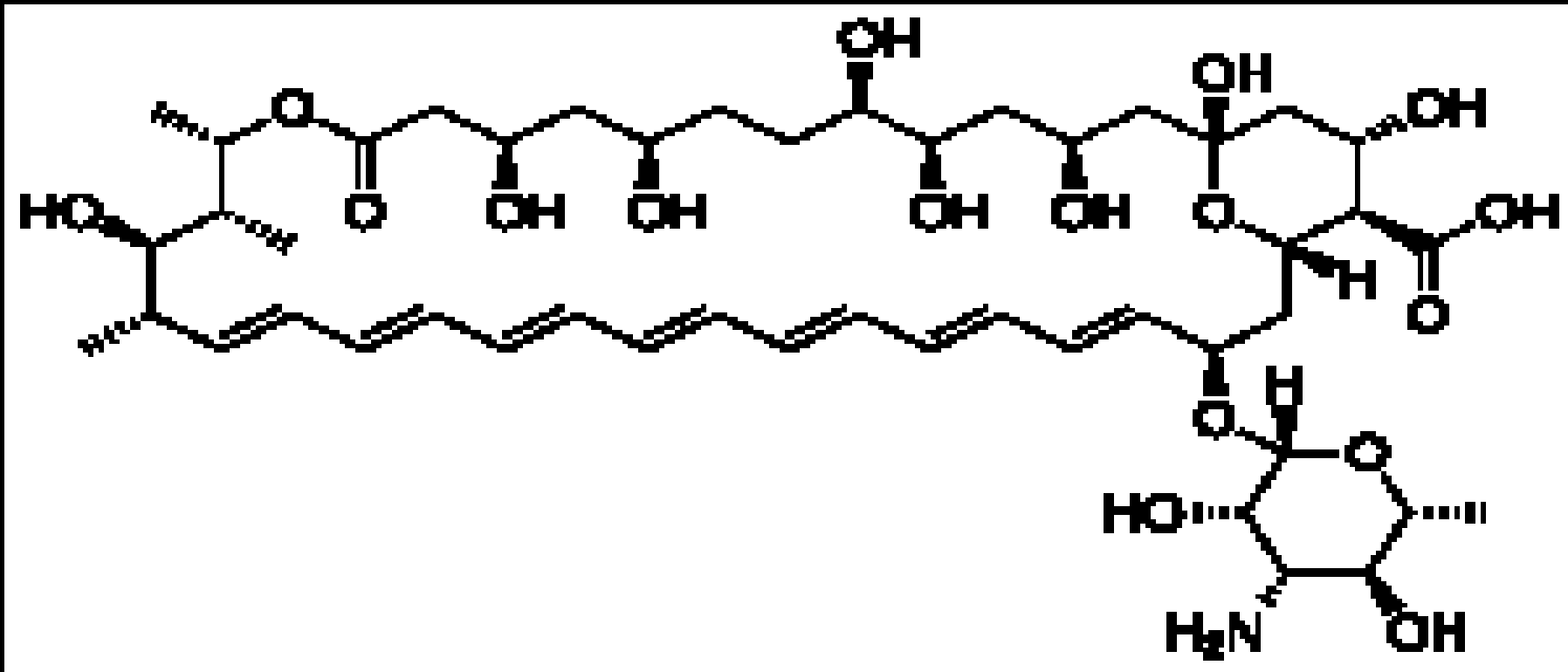


α -acetolakton, β -propiolakton, γ -butyrolakton a δ -valerolakton

- ❖ Mechanismus účinku spočívá v **inhibici proteosyntézy**, a to **reverzibilní vazbou na 50S podjednotku ribozomu**.
- ❖ Makrolidy jsou účinné zejména proti **G+ bakteriím** (podobně jako peniciliny).
- ❖ Působí také na **G- mikroorganismy** (*Bordetella pertussis*, *Campylobacter jejuni*, *Helicobacter pylori*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria catarrhalis*) a **anaerobní patogeny** kromě *Bacteroides fragilis*.
- ❖ Dále na **spirochety** (*Borrelia burgdorferi*, *Leptospira*, *Treponema pallidum*) a **intracelulární parazity** (*Mycoplasma*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Toxoplasma gondii*).

Polyenová makrolidová antibiotika

- ❖ Jsou charakteristická tím, že ve své molekule mají **konjugovaný systém dvojných vazeb**, které působí jako chromofor.
- ❖ Jsou účinná proti kvasinkám, houbám, prvokům, řasám a mykoplazmatům.



Amfotericin B