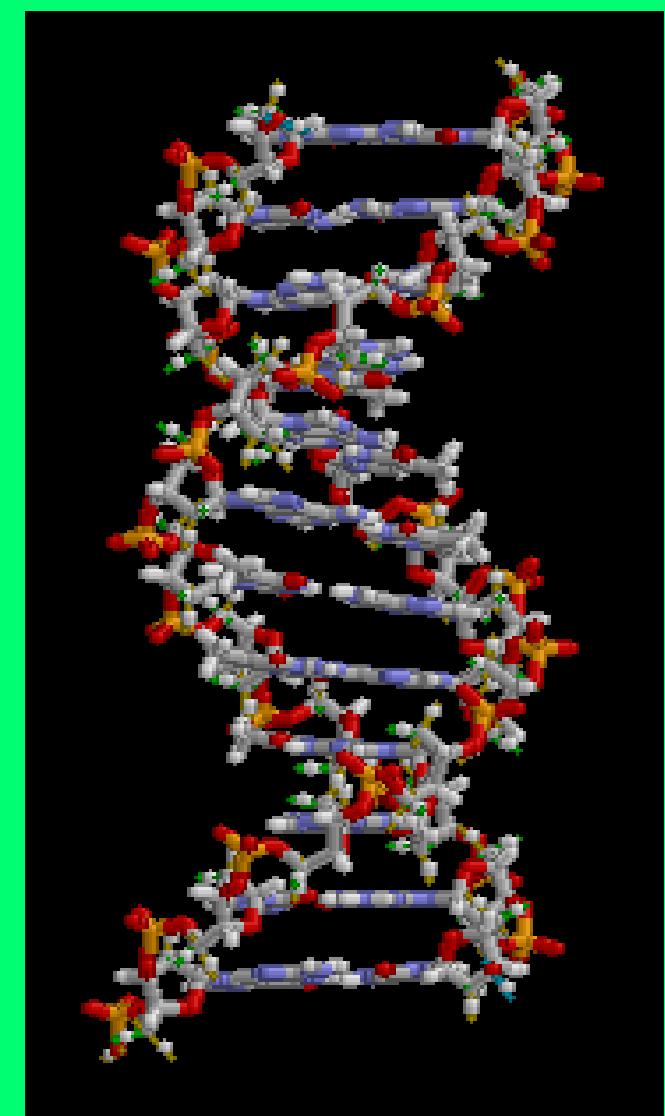




Межфакультетский курс лекций
Химический факультет МГУ
имени М.В. Ломоносова

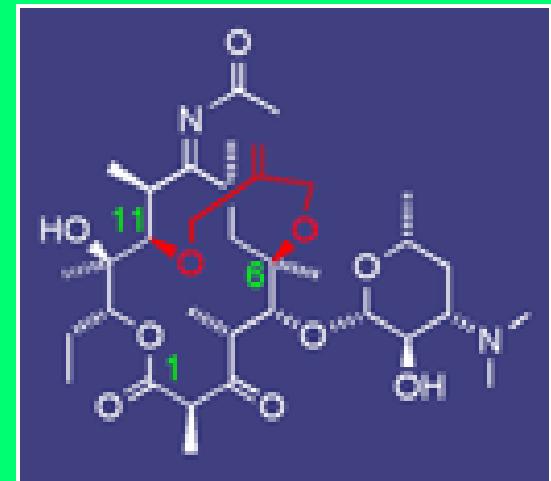


"Геном человека: страхи и надежды"

Лекарства, не действующие на геном.

Противоинфекционная терапия.

Профессор, внс НИИ ФХБ имени А.Н. Белозерского
МГУ имени М.В. Ломоносова Т.С Орецкая
oretskaya@belozersky.msu.ru



- Что такое антибиотики? История открытия. Классификация.
- Основные классы антибиотиков, механизм их действия и мишени.
- Проблемы устойчивости бактерий к действию антибиотиков, причины ее возникновения и пути преодоления.

Что такое антибиотики? История открытия. Классификация.



Каким образом развитие науки может влиять на исторический процесс? Самая яркая демонстрация – это открытие и внедрение в практику антибиотиков. Как правило, на разрушенных территориях после войны возникают страшные эпидемии, которые могут унести больше жизней, чем погибает людей на полях сражений. После Второй мировой благодаря антибиотикам такие эпидемии удалось предотвратить.

Влияние пенициллинов и сульфаниламидов на уровень смертности

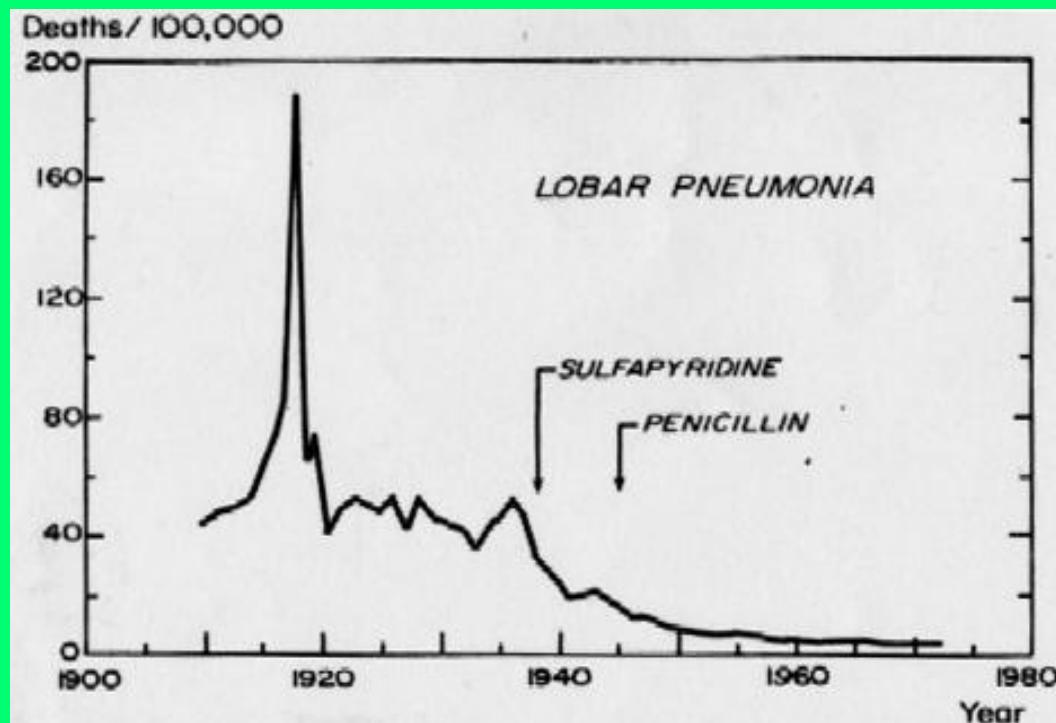


FIGURE 2. Lobar Pneumonia: Deaths per 100,000 Population—Impact of Sulfapyridine and Penicillin
SOURCE: See figure 1.

Микробиолог Зинаида Ермольева, получившая в 1942 году первые в СССР образцы пенициллина, объясняла значение антибиотиков так: “**Если бы в XIX веке был пенициллин, Пушкин бы не умер от раны**”.

Использование антибиотиков отодвинуло на второй план многие ранее смертельные заболевания (туберкулез, дизентерия, холера, гнойные инфекции, воспаление легких и многие другие). С помощью антибиотиков удалось значительно снизить детскую смертность. Большую пользу приносят антибиотики в хирургии, помогая ослабленному операцией организму справляться с различными инфекциями. Знаменитый французский хирург XIX века А. Вельпо с горечью писал: “Укол иглой уже открывает дорогу смерти”. Эпидемии послеоперационной горячки уносили в могилу до 60% всех прооперированных, и такая огромная смертность тяжелым грузом лежала на совести хирургов. Теперь с большинством больничных инфекций можно успешно бороться при помощи антибиотиков. Так началось время, которое врачи справедливо называют “веком антибиотиков”.

Средняя продолжительность жизни благодаря внедрению антибиотиков в среднем увеличилась на 30 лет.

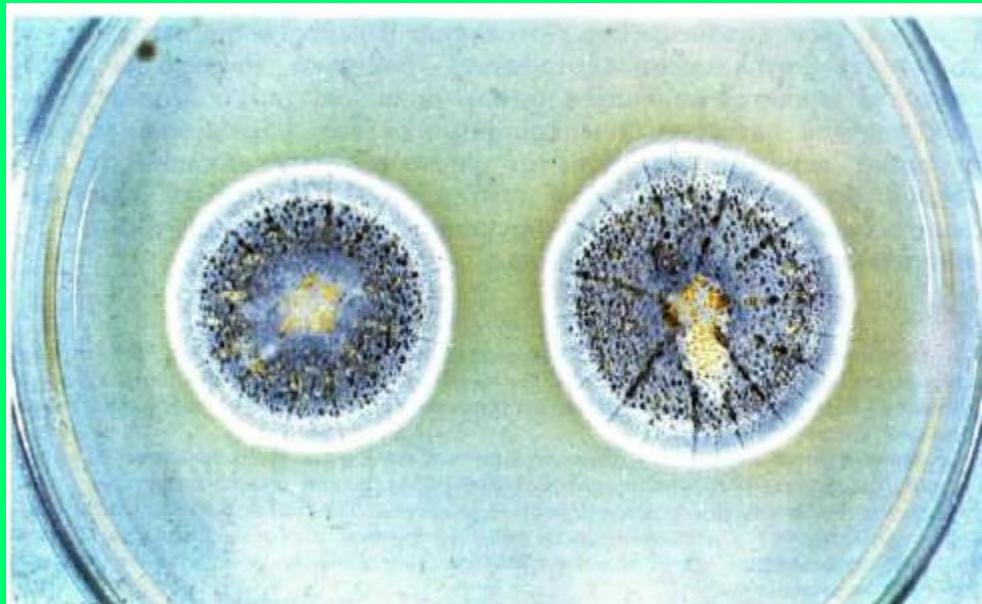
Вещества, вырабатываемые микроорганизмами для уничтожения или нарушения развития других микроорганизмов-противников, называются антибиотиками. Сам же термин **антибиос** (“анти” – против, “биос” – жизнь), отражающий форму существования микроорганизмов в природе, когда один организм убивает или подавляет развитие “противника” путем выработки особых веществ, был придуман Л. Пастером, вложившим в него определенный смысл – “жизнь – против жизни” (а не “против жизни”).

Антибиотики классифицируются по трем основным признакам:



- химическому строению,**
- механизму действия,**
- спектру действия.**

Антибиотиками, веществами, относящимися к классу низкомолекулярных биорегуляторов, в настоящее время называют природные вещества (как правило, микробного, но также растительного и животного происхождения) и продукты их химической модификации, способные в низких концентрациях (10~3—102 мкг/мл) подавлять развитие бактерий, низших грибов, простейших, вирусов или клеток злокачественных опухолей (академик Ю.А. Овчинников)



Колонии пенициллов:
слева - *Penicillium notatum*;
справа - *Penicillium chrysogenum*

Определение антибиотиков

Антибиотик — вещество микробного, животного или растительного происхождения, способное подавлять рост микроорганизмов или вызывать их гибель.

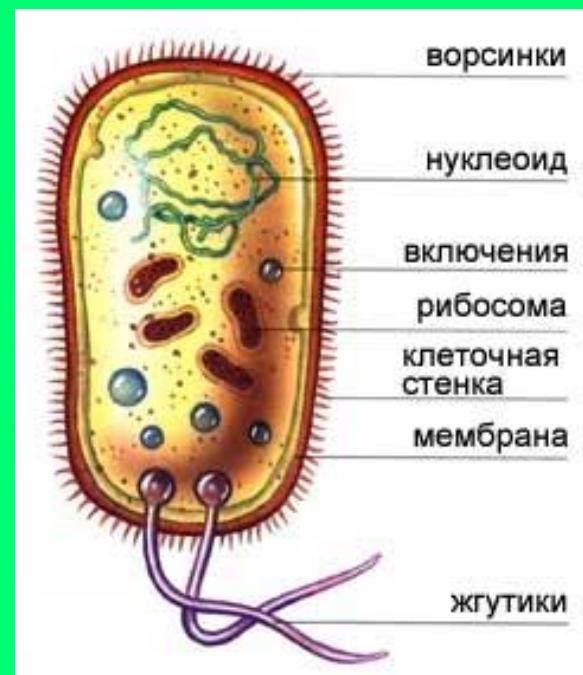
Антибиотики природного происхождения чаще всего производятся актиномицетами, реже — немицелиальными бактериями.

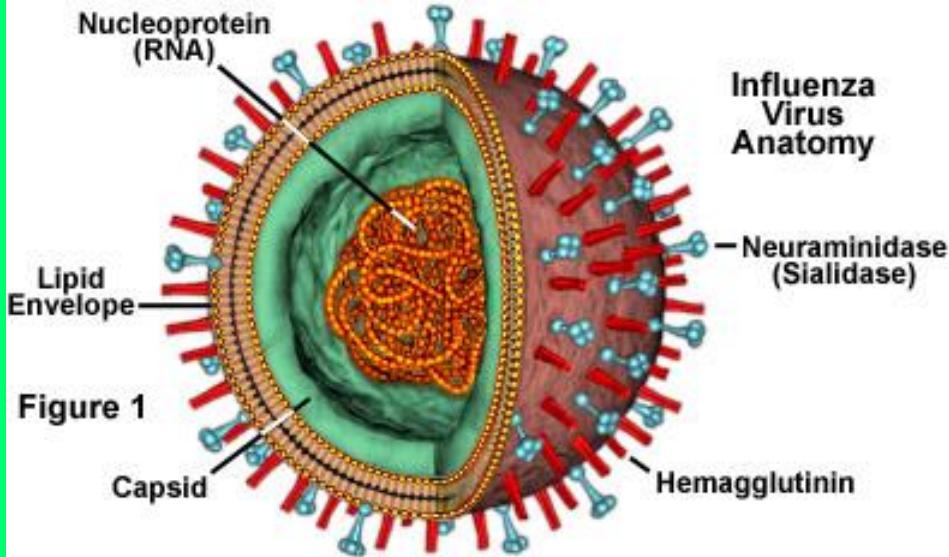
Некоторые антибиотики оказывают сильное подавляющее действие на рост и размножение бактерий и при этом относительно мало повреждают или вовсе не повреждают клетки макроорганизма, и поэтому применяются в качестве лекарственных средств.

Некоторые антибиотики используются в качестве цитостатических (противоопухолевых) препаратов при лечении онкологических заболеваний.

Антибиотики не действуют на вирусы, и поэтому бесполезны при лечении заболеваний, вызываемых вирусами (например, грипп, гепатиты А, В, С, ветряная оспа, герпес, краснуха, корь).

Бактерии, (*Eubacteria*, др.-греч. βακτήριον - палочка) - домен (надцарство) прокариотических (безъядерных) микроорганизмов, чаще всего одноклеточных, характеризующихся отсутствием окруженного оболочкой клеточного ядра. Вместе с тем генетический материал бактерии (дезоксирибонуклеиновая кислота) занимает в клетке вполне определенное место – зону, называемую нуклеоидом. Организмы с таким строением клеток называются прокариотами («доядерными») в отличие от всех остальных – эукариот («истинно ядерных»), ДНК которых находится в окруженном оболочкой ядре.





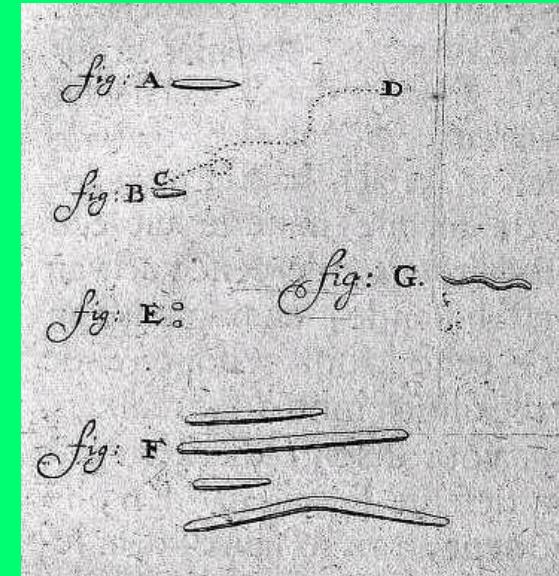
Вирус (*virus* — яд) — субклеточный инфекционный агент, который может воспроизводиться только внутри живых клеток организма. По природе вирусы являются автономными генетическими элементами, имеющими внеклеточную стадию в цикле развития. Вирусы представляют собой микроскопические частицы, состоящие из молекул нуклеиновых кислот - ДНК или РНК (некоторые, например мимивирусы, имеют оба типа молекул), заключённые в белковую оболочку, способные инфицировать живые организмы. Белковую оболочку, в которую упакован геном, называют «капсид». Вирусы, за редким исключением, содержат только один тип геномной нуклеиновой кислоты. Вирусы являются облигатными паразитами, так как не способны размножаться вне клетки. Вне клетки вирусные частицы не проявляют признаки живого и ведут себя как частицы органических полимеров.

Многие врачи выписывают антибиотики в случае вирусных заболеваний без предварительных анализов.

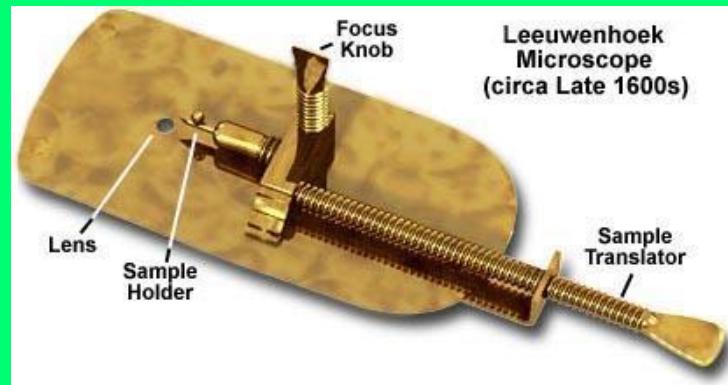
При вирусных заболеваниях необходимо время, чтобы выздороветь, антибиотики не могут помочь победить болезнь.



Что предшествовало открытию антибиотиков: Leeuwenhoek и рождение микробиологии



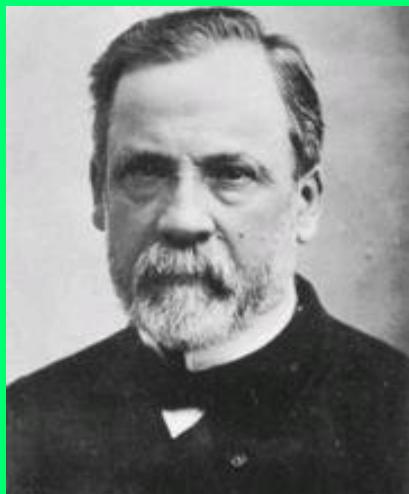
Antonie van Leeuwenhoek (Delft, 1632-1723) – первый, кто наблюдал и описал одноклеточные организмы, которые он назвал *animalicula*, теперь известные как микроорганизмы (*protozoa, bacteria*).



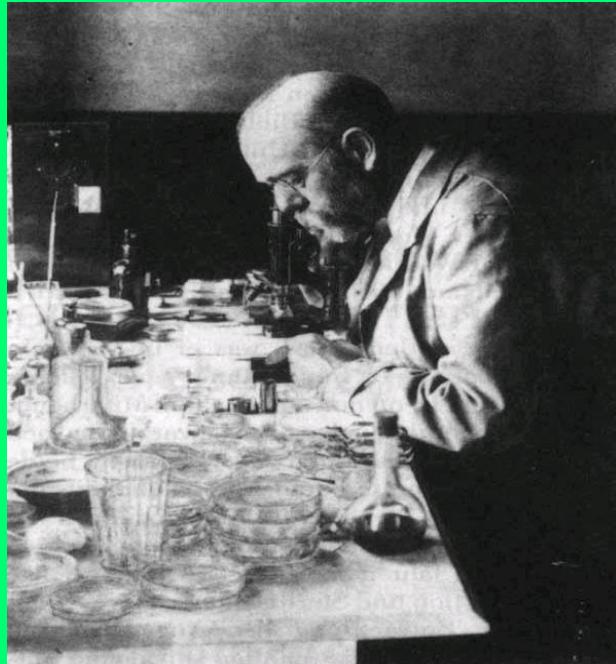
Бактерии в налете на зубах(1683)



Pasteur, Koch и микробная теория болезни



Louis Pasteur
(Strasbourg, 1822-1895) показал, что в жидкостях при брожении содержатся микроорганизмы, которые могут заражать людей и животных.



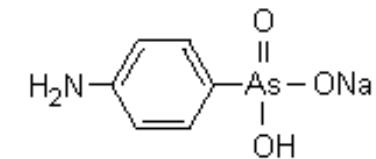
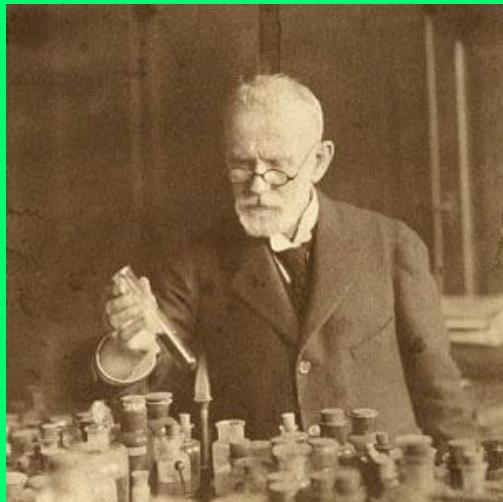
Robert Koch
(Berlin, 1843-1910)
Открыл *Bacillus anthracis*,
Mycobacterium tuberculosis,
Vibrio cholerae и написал
постулаты Коха
**Нобелевская премия по
медицине 1905 года за
работы в области
исследования туберкулеза**

Постулаты Коха: (1890)

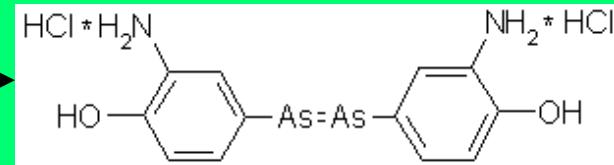
Для того, чтобы установить, что микроорганизм является причиной болезни, необходимо выполнение следующих условий:

- 1) Этот микроорганизм нужно обнаружить во всех случаях болезни.
- 2) Выделить из клеток источника заболевания и поддерживать в чистой культуре.
- 3) Микроорганизм способен инфицировать клетки даже после нескольких циклов выращивания в культуре клеток.
- 4) Может быть выделен из зараженного в процессе эксперимента организма.

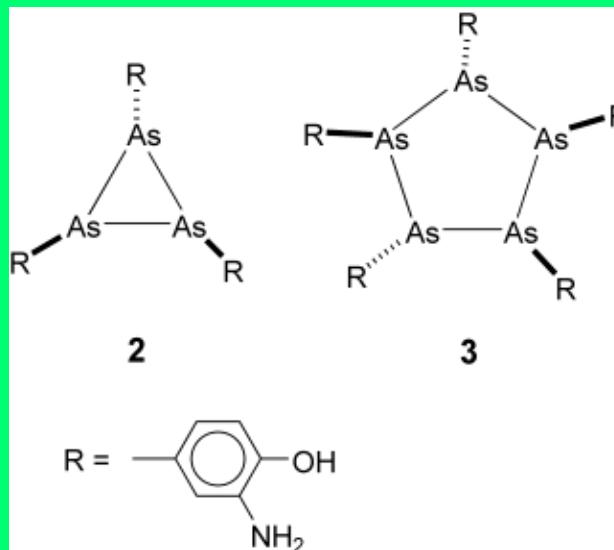
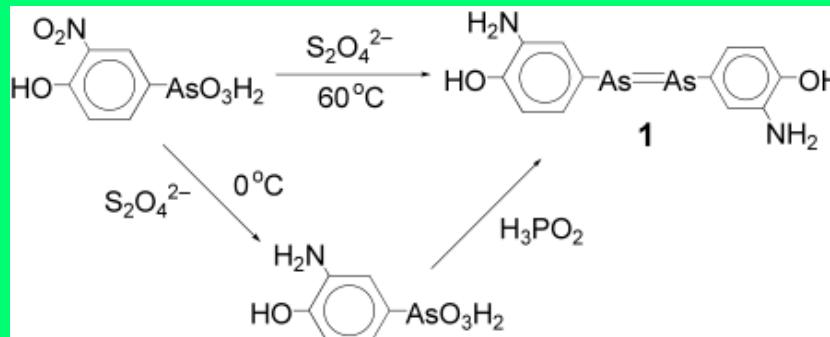
Изобретение современных лекарств



Atoxyl (Bechamp 1859)



Salvarsan (Compound 606, Hoechst 1910)



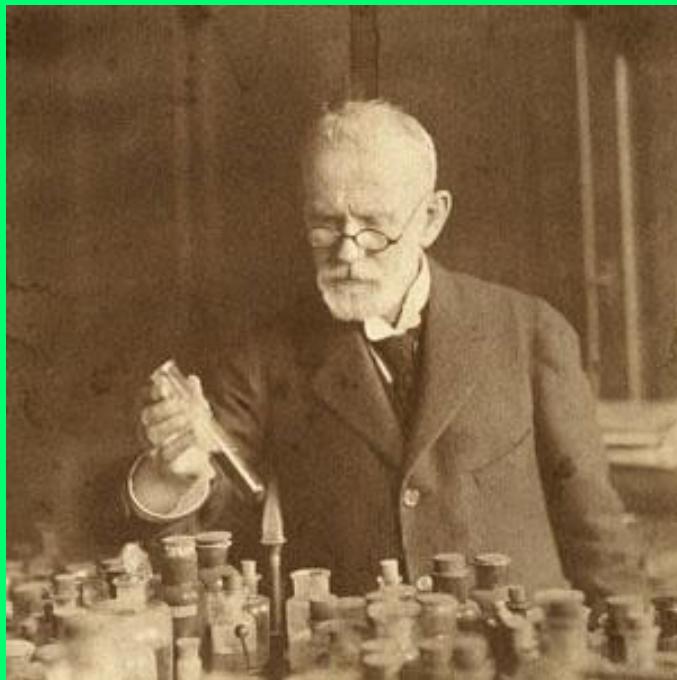
Salvarsan in solution consists of cyclic species $(\text{RAs})_n$, with $n=3$ (2) and $n=5$ (3) as the preferred sizes

Lloyd et al. (2005) *Angewandte Chemie* **117** (6), 963.

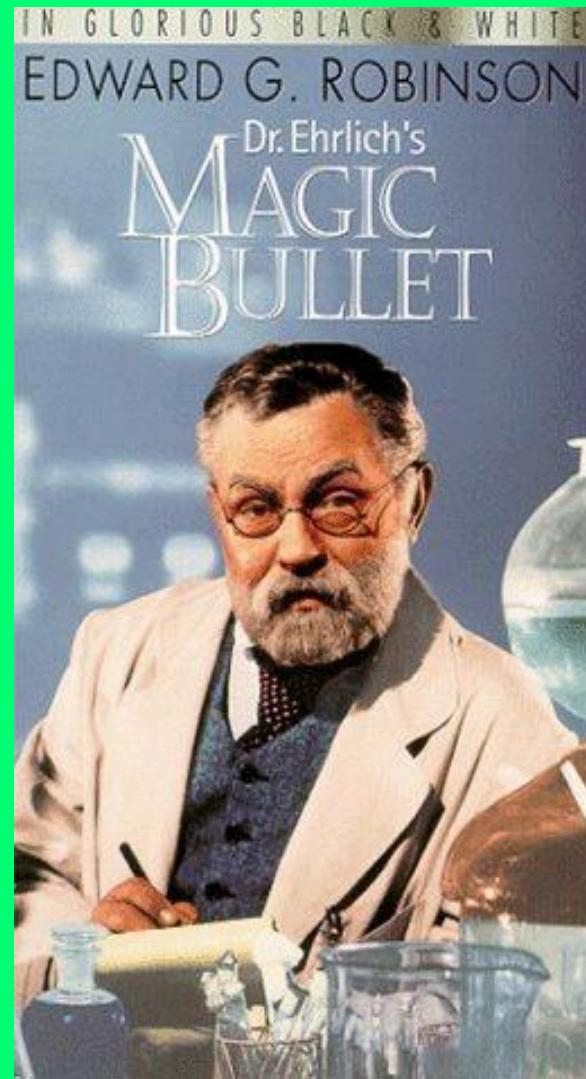
Paul Ehrlich (Frankfurt, 1854-1915) Синтезировал и протестировал сотни соединений, чтобы обнаружить первый современный химиотерапевтический препарат (**Salvarsan**, 1909) для лечения сифилиса (*Treponema pallidum*). Нобелевская премия по медицине 1908 года совместно с Ильей Мечниковым за работы в области иммунитета.

Пауль Эрлих не только разработал первый синтетический лекарственный препарат, но и создал саму концепцию химиотерапии. Он ввел понятия:

- МДП – максимальная переносимая доза лекарства;
- МЛД – минимальная лечебная доза лекарства;
- химиотерапевтический индекс – отношение МПД к МЛД, который показывает, насколько эффективная доза лекарства близка к его токсической дозе.



Paul Ehrlich
(Frankfurt, 1854-1915)
Магическая «пуля»
доктора Эрлиха



1940 (USA)

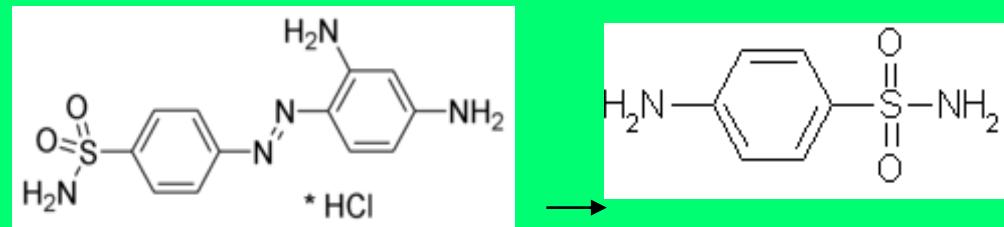
Антибиотик - это идеальное лекарство, которое будет бить только по тому, по чему следует бить, не затрагивая ничего остального. И в этом смысле мишени в бактериях – это мишени для тех «магических пуль», которыми должны быть антибиотики. То есть каждое вещество, обладающее антбактериальным свойством, должно обладать как минимум двумя критериями: одно должно быть чрезвычайно токсично для микроорганизма, для бактерии и абсолютно безвредно и нетоксично для того организма, в котором эти бактерии вызывают инфекцию.

В чем же главное отличие антбактериальной терапии от других видов медикаментозного лечения? Отличие заключается в том, что антбактериальная терапия – это лечение, направленное на устранение причины заболевания (*этиотропная терапия*). В отличие от патогенетической, борющейся с развитием болезни, этиотропная терапия направлена на уничтожение возбудителя, вызвавшего конкретное заболевание.

Первые атибиотики: Domagk открыл сульфаниламиды (“Sulfa-Drugs”)



Gerhard J. P. Domagk
(Wuppertal, 1895-1964) работал
в компании Bayer (IG Farben),
где он открыл и предложил
пути синтеза
сульфаниламидов (**Prontosil**),
первых лекарств,
эффективных против
бактериальных инфекций.
Нобелевская премия по
медицине 1939 года за
открытие сульфаниламидов.



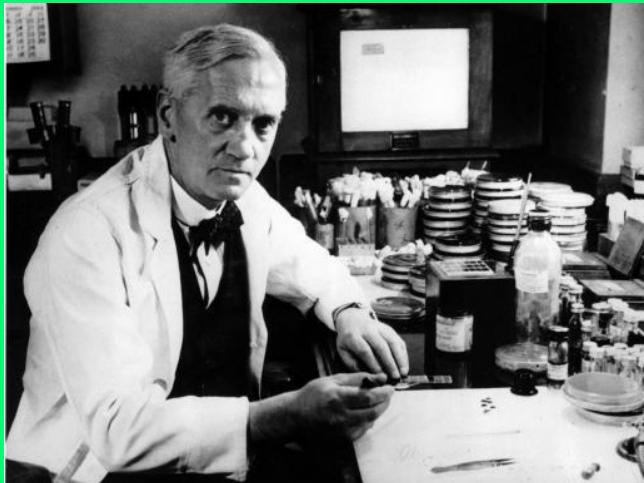
Prontosil (red azo dye)
(Bayer 1935)

Sulfanilamide
(1936)

Prontosil является предшественником лекарства и не активен *in vitro*. Расщепление в желудочно-кишечном тракте приводит к активному сульфаниламиду, который конкурирует с п-аминобензойной кислотой, субстратом фермента дигидроптероатсинтетазой на бактериальном синтетическом пути, приводящем к фолиевой кислоте, участвующей в синтезе пуриновых оснований.

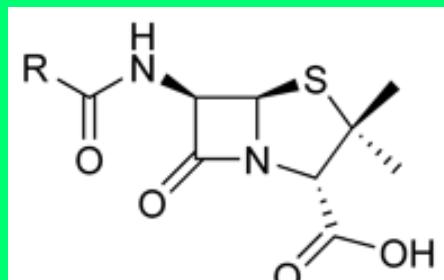


Первый антибиотик из природного источника: Флеминг открывает пенициллин



Alexander Fleming
(London, 1881-1955)

Нобелевская премия по медицине 1945 года за открытие пенициллина совместно с Чайном и Флори



Penicillin ($R =$ benzyl,
alkyl, etc.)



В 1928 году Александр Флеминг, работая в госпитале Св. Марии в Лондоне, обнаружил, что на культуре *Staphylococcus* появилась сине-зеленая плесень, которая «растворила» окружающие ее колонии бактерий. Отделив плесень, он установил, что «бульон», на котором разрослась плесень, приобрел выраженную способность подавлять рост микроорганизмов, а также имел бактерицидные и бактериологические свойства.

«Эффективная антибактериальная субстанция..., оказывающая выраженное действие на пиогенные кокки и палочки дифтерийной группы. Пенициллин даже в огромных дозах не токсичен для животных... Можно предположить, что он окажется эффективным антисептиком при наружной обработке участков, пораженных чувствительными к пенициллину микробами, или при его введении внутрь».

Antibiotic Susceptibility Screening by Disk Diffusion Assay



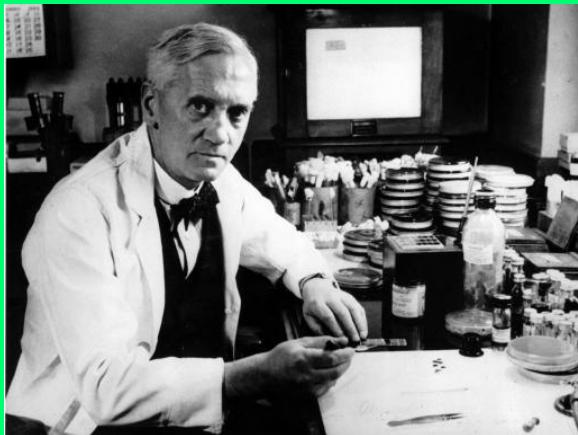
Agar plate with
lawn of bacterial
growth.

Paper disks
impregnated with
antibiotic



Результаты исследований были опубликованы в 1929 году (*Brit. J. Exper. Path.* 1929, 10, 226). Препятствием к широкому использованию этого вещества в терапевтической практике Флеминг считал сложность производства пенициллина в препаративных количествах.

First Antibiotic from a Natural Source: Fleming Discovers Penicillin



Alexander Fleming

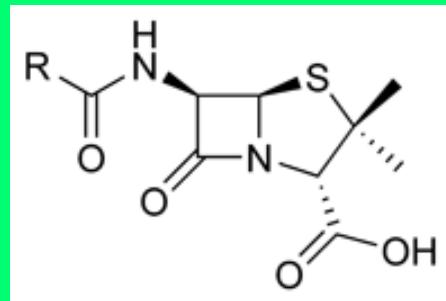
(London, 1881-1955) Nobel Price in Medicine 1945 for discovery of penicillin (with Chain and Florey).



Ernst B. Chain
(1806-1979)



Howard W. Florey
(1898-1968)



Penicillin ($R =$ benzyl, alkyl, etc.)

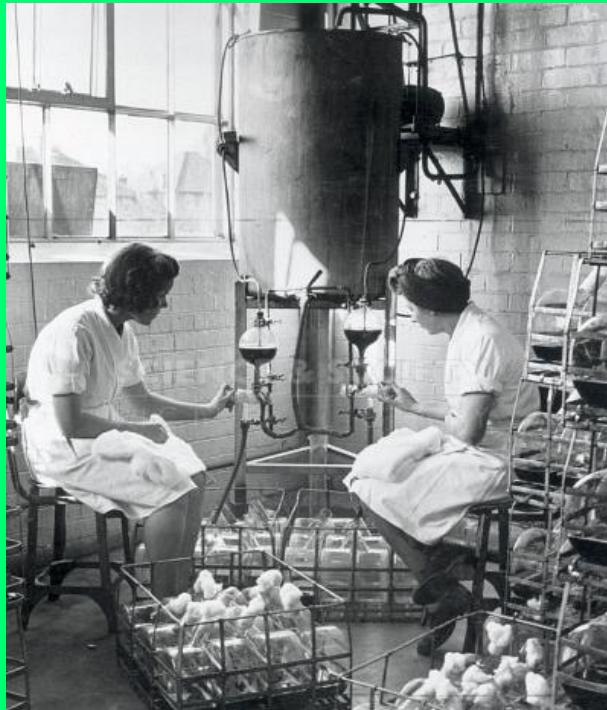


В 1939 году Н. В. Флори и Е. В. Чейн, работая в Оксфордском университете, продолжили исследование свойств пенициллина и продемонстрировали его эффективность *in vivo* (*Lancet* 1940, 239, 226). Они пытались наладить крупномасштабный синтез антибиотика.

First Antibiotic from a Natural Source: Industrial Production of Penicillin



1940: priceless
1943: \$20 /dose
1946: \$0.55 /dose



В 1941 году лаборатории Министерства сельского хозяйства США и компания Merck & Co присоединились к исследованиям в этой области. Высокий выход *Penicillium chrysogenum* удалось достигнуть при использовании заплесневелой дыни, которую один из ученых принес в лабораторию. За короткий период, крупномасштабное производство пенициллина было создано, и он начал производиться для поставки в войска союзников в период Второй мировой войны.



Зинаида Ермольева, возглавлявшая Всесоюзный институт экспериментальной медицины, задалась целью получить пенициллин из отечественного сырья. И в 1942 г. она его получила. Величайшей заслугой Ермольевой является то, что она не только первой в нашей стране получила пенициллин, но и активно участвовала в организации и налаживании промышленного производства этого первого отечественного антибиотика. И сделала она это в годы Великой Отечественной войны – труднейший период нашей истории.



З.В. Ермольева и сэр Говард Флори. 1944 г., Москва

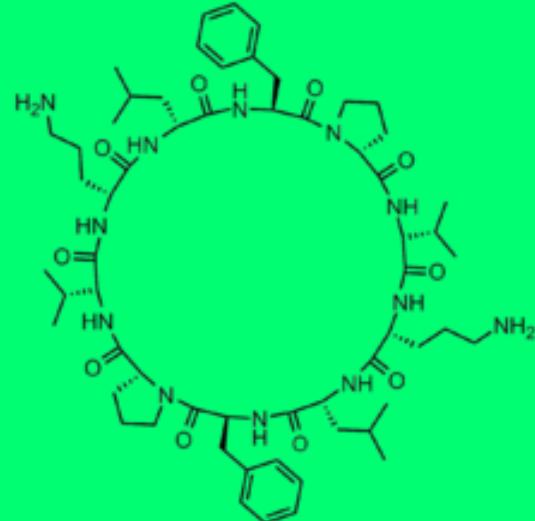
В СССР пенициллин из плесени пенициллиум крестоцум (этот грибок был взят со стены одного из московских бомбоубежищ) получила в 1942 году профессор Зинаида Ермольева. Шла война. Госпитали были переполнены ранеными с гнойными поражениями, вызванными стафилококками и стрептококками, осложнявшими и без того тяжелые раны. Лечение было трудным. Много раненых умирало от гноиного заражения. В 1944 году после долгих исследований Ермольева отправилась на фронт, чтобы испытать действие своего препарата. Всем раненым перед операцией Ермольева делала внутримышечную инъекцию пенициллина. После этого у большинства бойцов раны рубцевались без всяких осложнений и нагноений, без повышения температуры. Пенициллин показался видавшим виды полевым хирургам настоящим чудом. Он вылечивал даже самых тяжелых больных, уже болевших заражением крови или воспалением легких. В том же году в СССР было наложено заводское производство пенициллина.

Г. Ф. Гаузе и М. Г. Бражникова - открытие Грамицидина С 1942 год



Биохимики А. Н. Белозерский (будущий академик, вице-президент Академии наук) и Т. С. Пасхина показали, что Грамицидин С — полипептид. Чтобы установить его строение, необходимо было серьезное химическое исследование. В рамках тогдашнего сотрудничества союзников Минздрав СССР в 1944 году передал образец нового антибиотика в дружественную Великобританию, в Листеровский медицинский институт (Лондон). Там им занялся известный биохимик Ричард Синг. Вместе с группой коллег из города Лидса Синг выяснил, что грамицидин С — весьма необычный пептид: его молекула не линейная, а циклическая. Оказалось также, что это очень простой пептид, так как он содержит всего пять различных аминокислот, причем каждая из них повторяется в цикле дважды. Среди тех, кто занимался анализом кристаллической структуры грамицидина С, была Маргарет Тэтчер, будущий премьер-министр Великобритании, незадолго до этого защитившая диссертацию по химии.

Г. Ф. Гаузе и М. Г. Бражникова - открытие Грамицидина С



Механизм действия Грамицидина С связан с влиянием на цитоплазматическую мембрану клетки патогенного микроорганизма. Под воздействием препарата происходят нарушения в липидных структурах мембраны, что влечет за собой нарушение осмотической резистентности и гибель инфекционного агента. Доказана высокая бактерицидная активность Грамицидина С в отношении широкого спектра патогенных грамположительных и грамотрицательных бактерий. Именно они чаще всего являются причиной заболеваний полости рта и носоглотки или сопровождают вирусные инфекции.

Первый антибиотик из природного источника: пенициллин - β – лактам

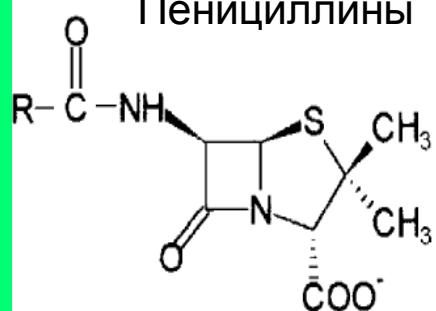
Цефалоспорины



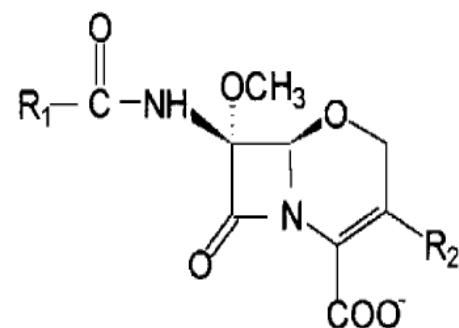
Dorothy M. C. Hodgkin
(Oxford, 1910-1994)

Нобелевская премия по химии 1964 года за установление кристаллической структуры важных биологических молекул с помощью рентгено-структурного анализа

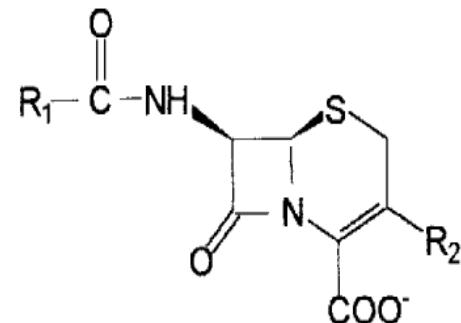
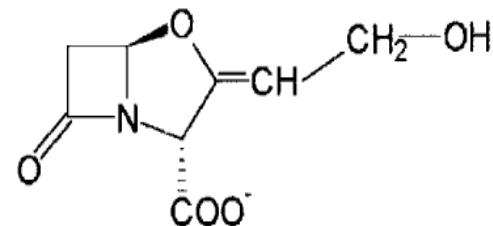
Пенициллины



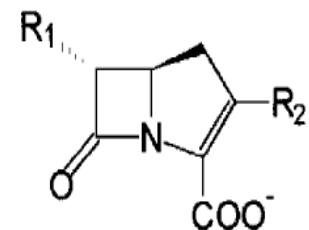
Цефамицины



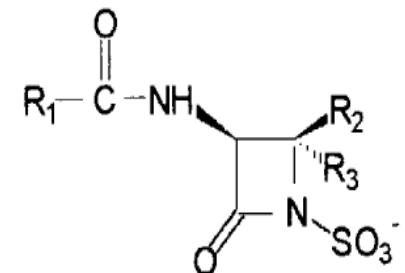
Клавуланаты

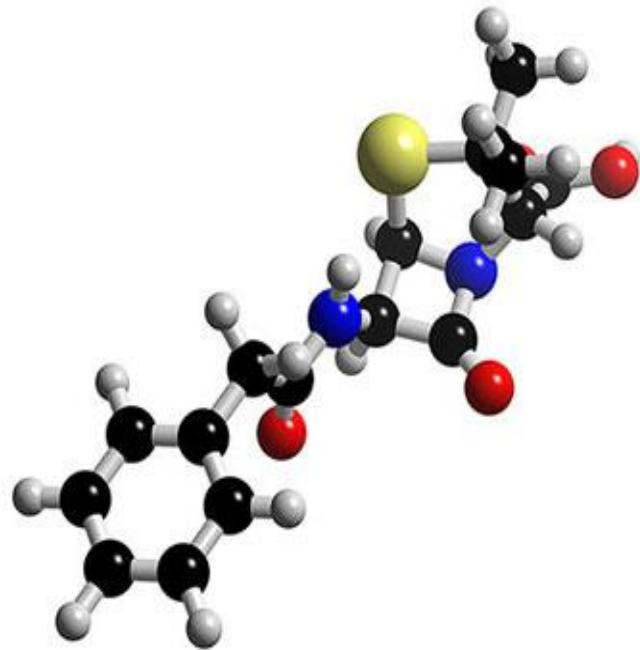


Карбапенемы



Монобактамы



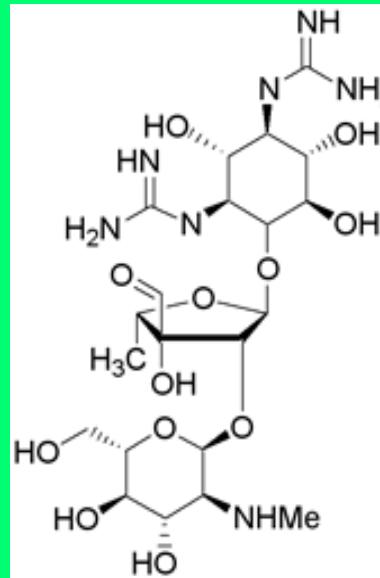


В 1944 году Hodgkin закристаллизовала пенициллин и определила его структуру методом рентгено-структурного анализа, прекратив споры вокруг химического состава антибиотиков и открыв путь для дизайна и синтеза новых антибиотиков. С тех пор, пенициллины и другие лактамные соединения стали важным классом медицинских препаратов.

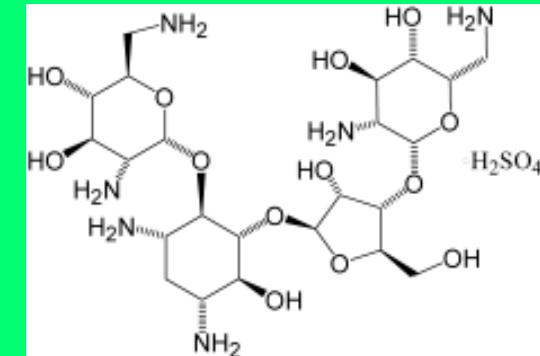
Антибиотики, полученные в результате систематического скрининга: Ваксман и стрептомицин



Selman A. Waksman (New Jersey, 1888-1973). Ваксман проводил систематический поиск почвенных бактерий и грибов, как источников антибиотиков. Был обнаружен ряд новых антибиотиков, в том числе актиномицин, клавацин, стрептотрицин, стрептомицин, неомицин, кандидин, кандидин и другие. **Нобелевская премия по медицине 1952 года за открытие стрептомицина, первого антибиотика, эффективного против туберкулеза**



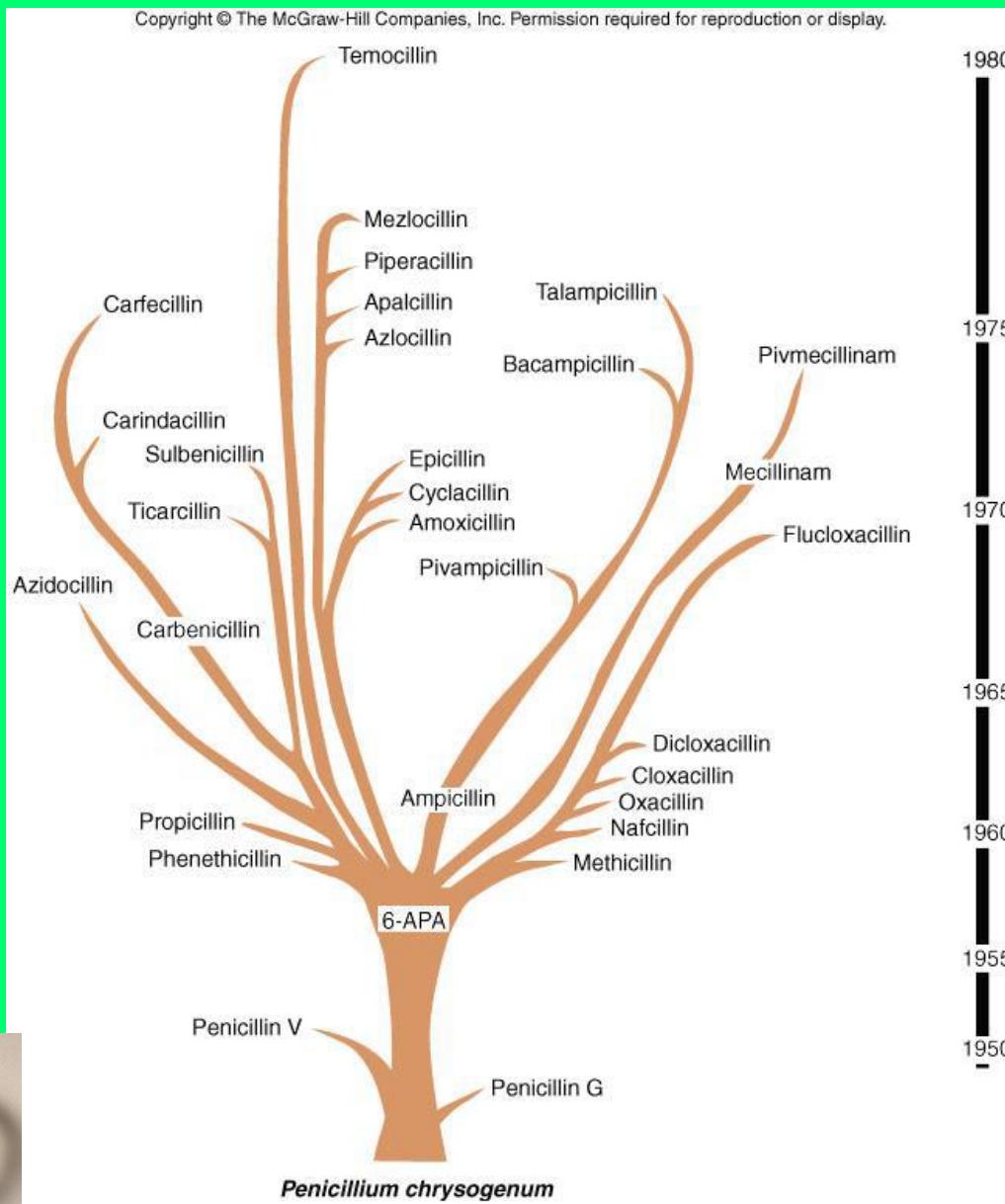
Streptomycin
(1943)
from *Streptomyces griseus*



Neomycin B
(1948)
from *S. fradiae*

Аминогликозидные антибиотики связываются с декодирующими областями рибосомной РНК бактерий и влияют на точность синтеза белка.

Первые антибиотики из природных источников: пенициллин-β-лактамы

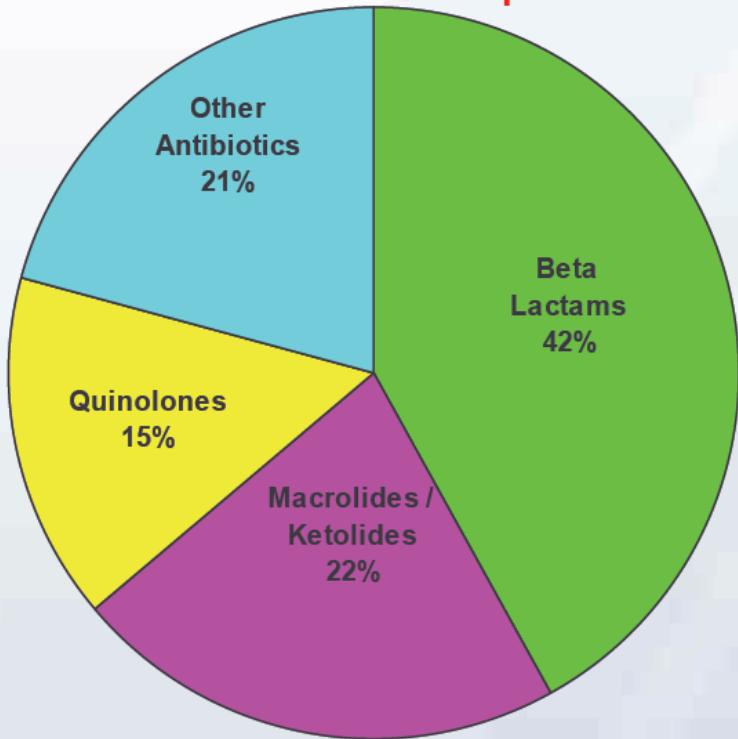


Первые антибиотики из природных источников: производные пенициллина - β -лактамы сегодня

2004 Adult Antibiotic TRX's

(Market Share)

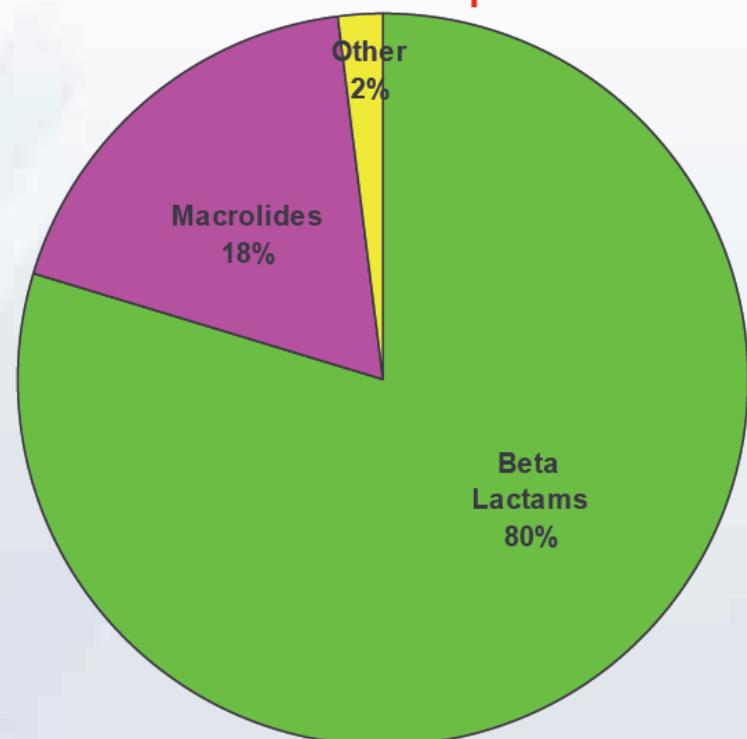
220 Million Prescriptions



2004 Pediatric Antibiotic TRX's

(Market Share)

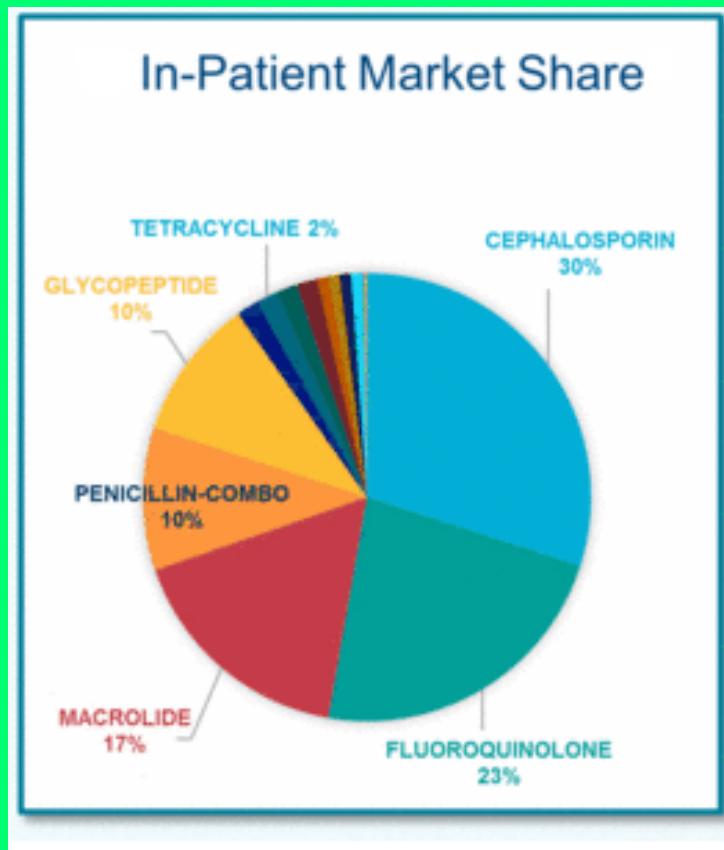
50 Million Prescriptions



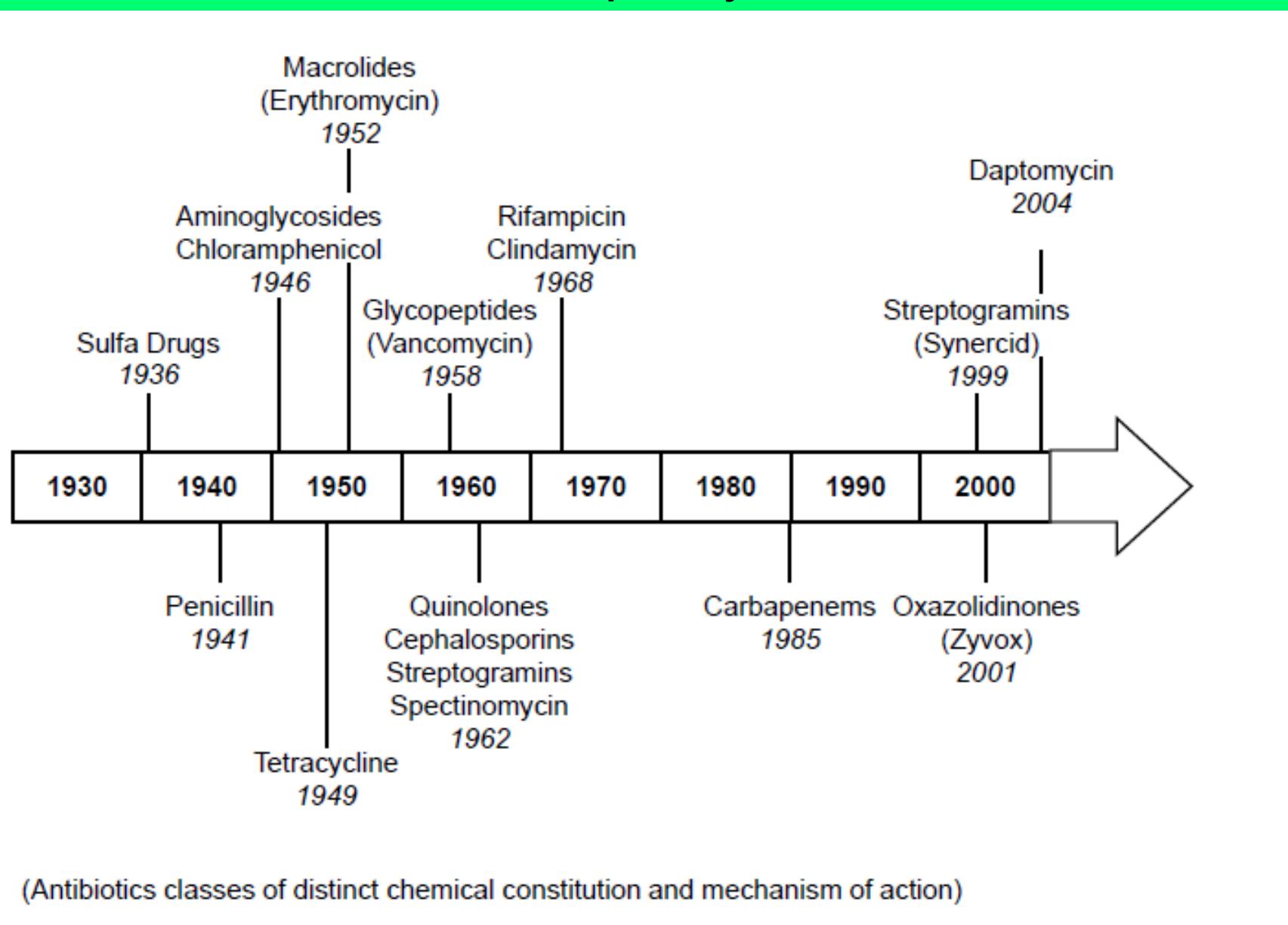
(Source: IMS Health, National Prescription Audit)

Сравнительно большой процент использования β -лактамов в педиатрической практике вызвано хорошей переносимостью и относительной безопасностью этих антибиотиков по сравнению с другими

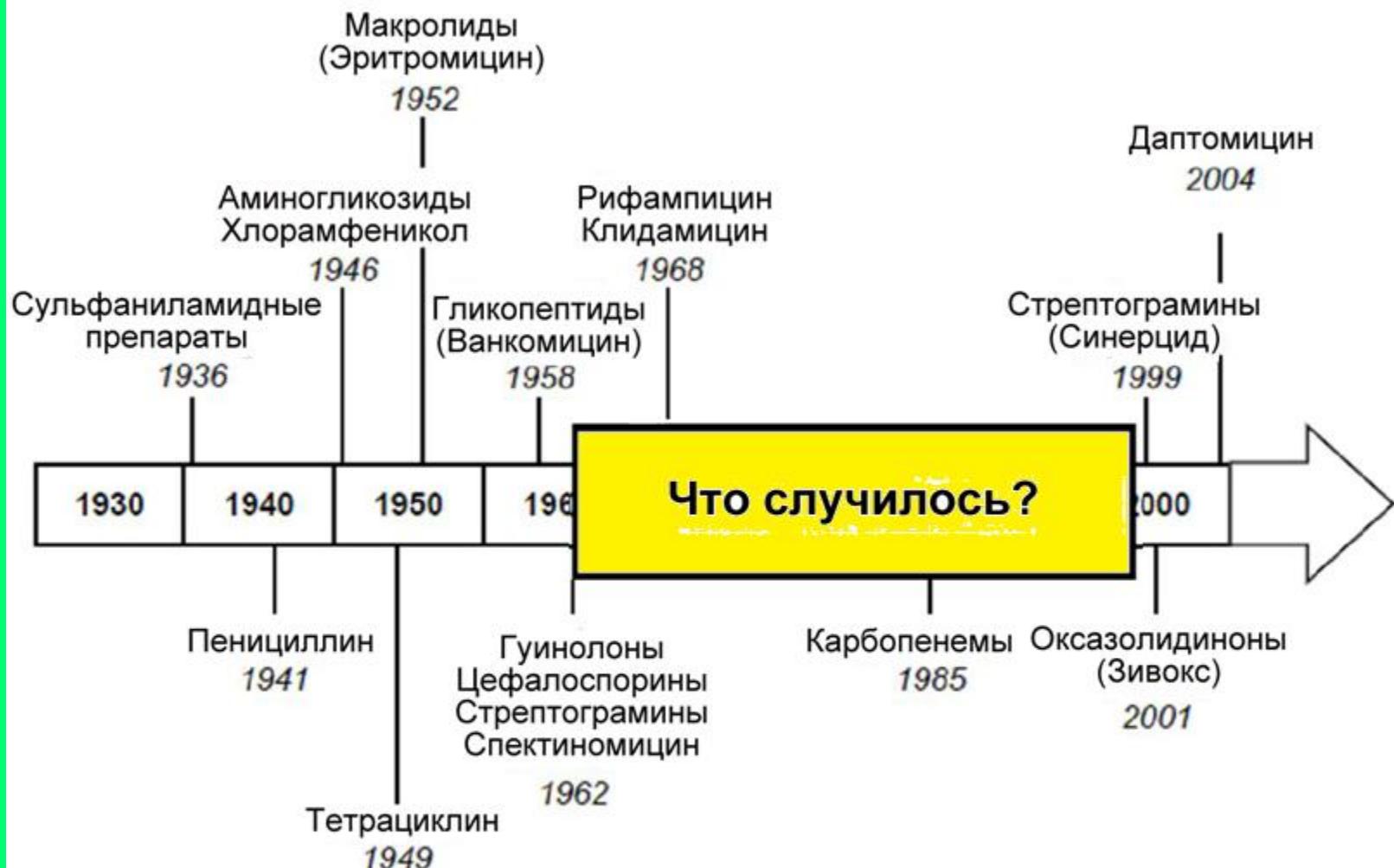
Current antibiotic treatment landscape, 2015



Временная шкала открытия антибиотиков и введения их в клиническую практику



Конец «золотого» времени антибиотиков (1941-1962)



(Классы антибиотиков, различающиеся химической структурой и механизмом действия)

Почему появляется мало новых антибиотиков?

- К концу 80-х годов прошлого века большой набор антибиотиков различного спектра действия стал доступен для лечения больных. В то же время открытие новых лекарств традиционными методами стало делом чрезвычайно трудным.
- Традиционный процесс открытия новых антибиотиков, включающий широкомасштабный скрининг природных источников, выделение индивидуальных соединений и подтверждение их структуры, стал чрезвычайно затратным (по времени и финансам).
- Появились новые болезни, в поиск лекарств для лечения которых вкладывается больше ресурсов.

Table 1

Project therapeutic class	Risk adjusted NPV x\$1,000,000
Musculoskeletal	1,150
Neuroscience	720
Oncology	300
Vaccines	160
Injectable Antibiotic (Gm+)	100
MS- Psoriasis	60
Liver Transplant	20
Oral Contraceptive	10

Отсутствие появления новых антибиотиков это следствие совокупности совпадающих причин, прежде всего экономических.

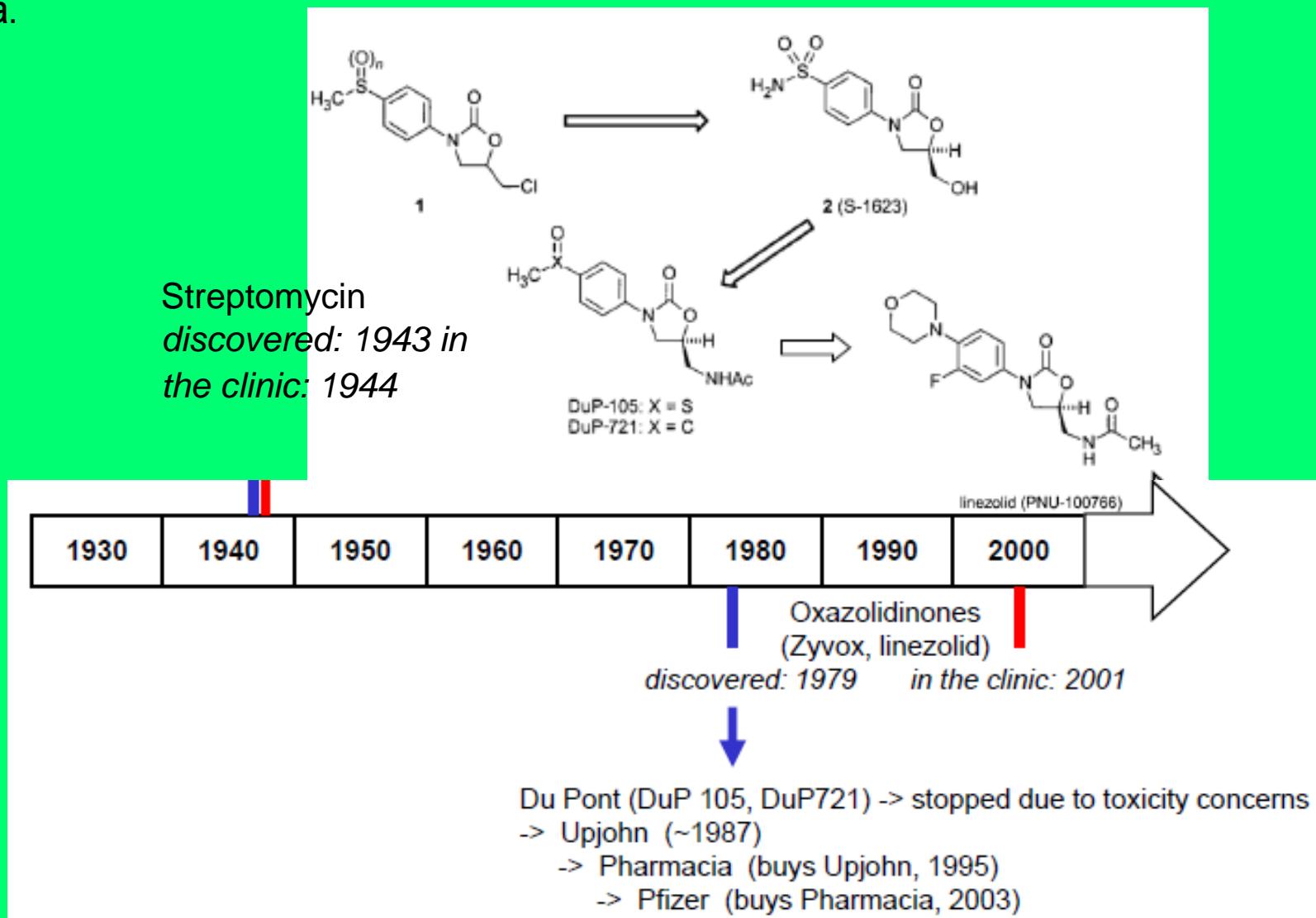
Во-первых, новые антибиотики, в отличие от каких-нибудь иммуномодуляторов, нужны относительно небольшому числу пациентов, причем живут эти пациенты преимущественно (но не только!) в бедных странах.

Во-вторых, курс лечения антибиотиком занимает несколько недель, а не годы, как у гипотензивных средств.

В-третьих, устойчивость может сделать дорогой препарат нерентабельным уже через несколько лет после начала применения.

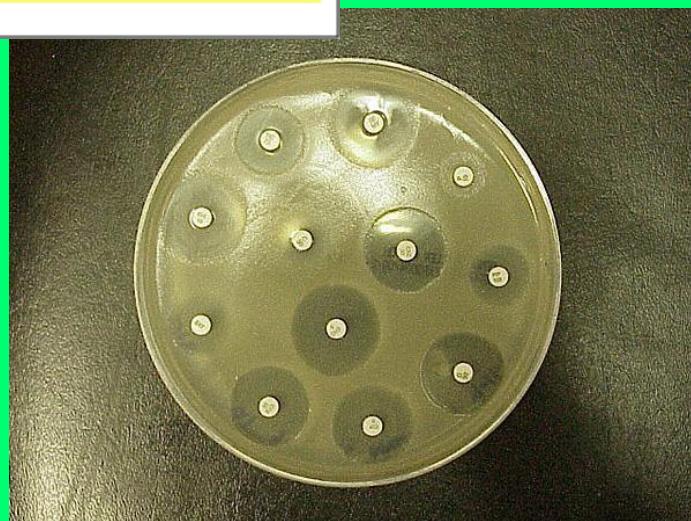
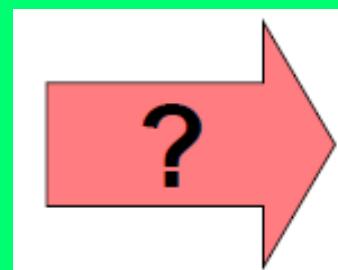
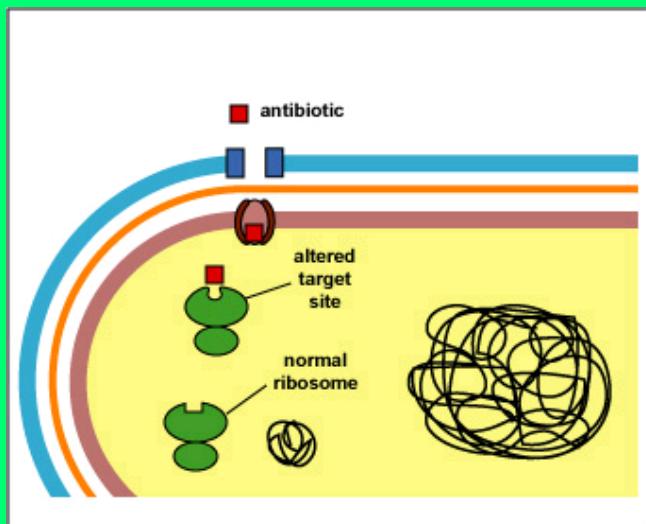
В общем, на них не заработаешь!

С развитием науки о живом испытания потенциальных лекарственных препаратов становится многосторонним и длительным процессом, поэтому увеличивается время между открытием вещества, обладающего противобактериальной активностью и его внедрением в производство в качестве лекарственного препарата.



Путь открытия вещества, обладающего противобактериальной активностью, до его превращение в лекарственный препарат: как это происходит?

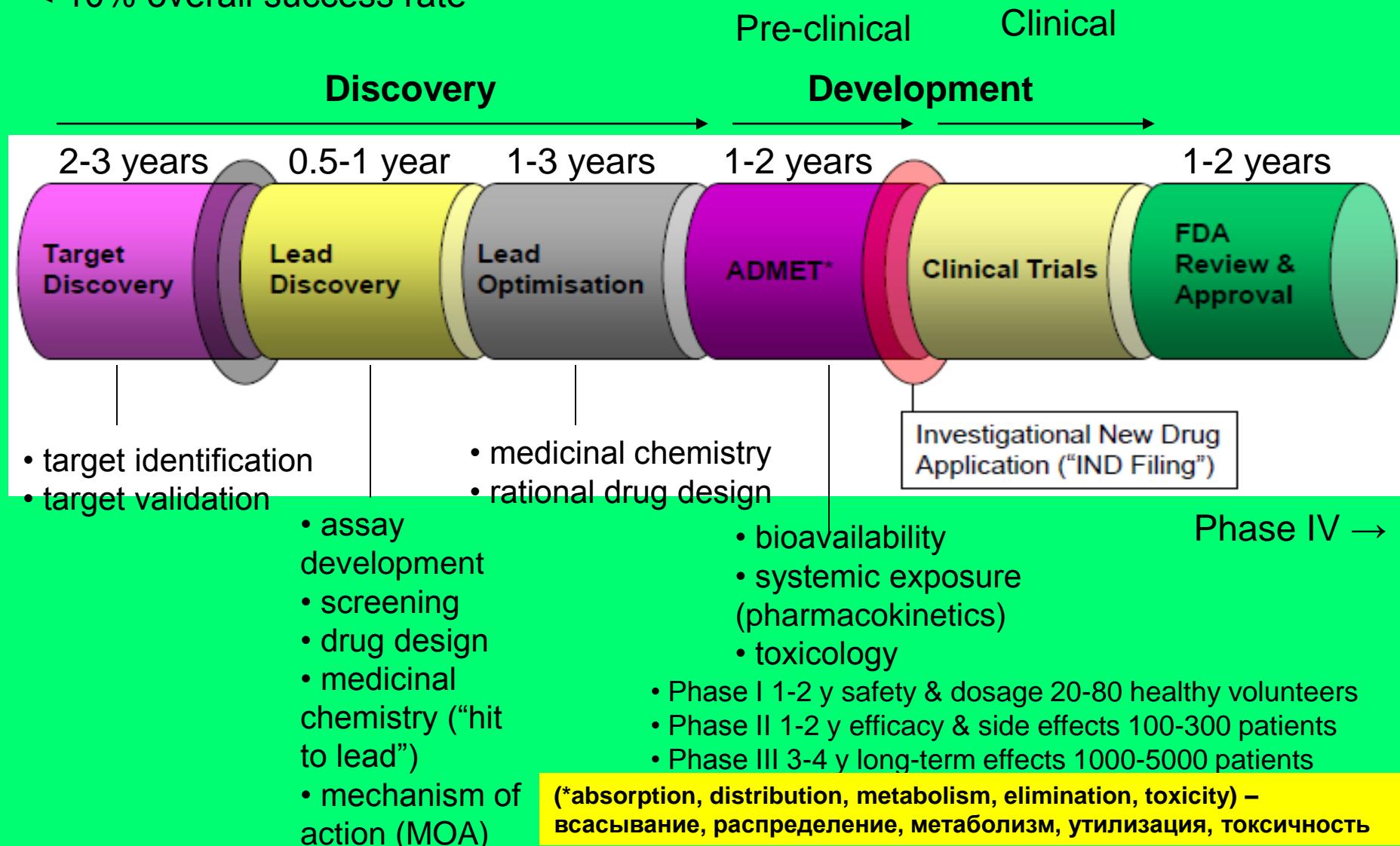
Поиск мишени



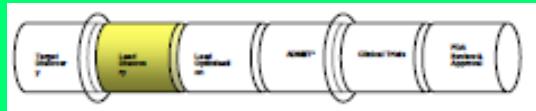
Поиск активного вещества

Открытие лекарств – взгляд сверху

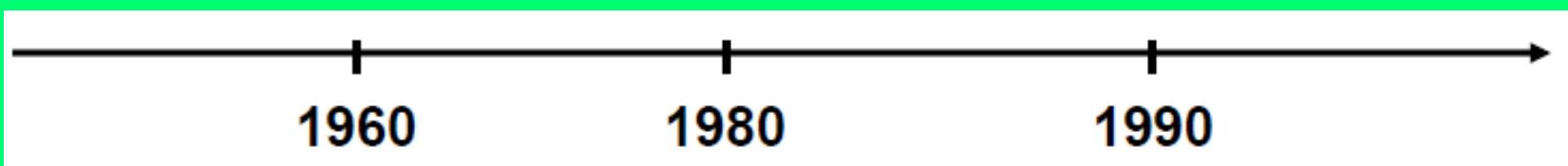
- typically a 10-17 year process to get to market
- < 10% overall success rate



Исторический аспект открытия антибактериальных препаратов



Интуиция. Клинические наблюдения. Природные продукты	Поиск на основании соотношения структура – биологическая активность	Рациональный дизайн на основании оценки взаимодействия лиганд - рецептор	Высокопро- изводительный компьютерный скрининг. Методы комбинаторной химии
--	--	--	--



Поиск новых антибиотиков – процесс длительный, кропотливый и дорогостоящий. В ходе подобных исследований изучаются и отбраковываются сотни, а то и тысячи культур микроорганизмов. И только единицы отбираются для последующего изучения. Но это еще не значит, что они станут источником новых лекарств. Низкая продуктивность культур, сложность процессов выделения и очистки лекарственных веществ ставят дополнительные, порой непреодолимые барьеры на пути новых препаратов. Поэтому со временем, когда очевидные возможности были уже исчерпаны, разработка каждого нового природного препарата стала чрезвычайно сложной исследовательской и экономической задачей. А новые антибиотики были очень нужны. Выявлялись все новые возбудители инфекционных болезней, и спектр активности существующих препаратов становился недостаточным для борьбы с ними. К тому же микроорганизмы быстро приспосабливались и становились невосприимчивыми к действию казалось бы уже проверенных препаратов. Поэтому, наряду с поиском природных антибиотиков, активно велись работы по изучению структуры существующих веществ, с тем, чтобы модифицируя их, получать новые и новые, более эффективные и безопасные препараты. Таким образом, следующим этапом развития антибиотиков стало создание полусинтетических, сходных по строению и по действию с природными антибиотиками, веществ.

Класс антибиотика, пример	Год открытия	Год введения в практику	Год появления резистентности	Механизм действия	Активность или мишень
Сульфаниламидные препараты, пронtosил	1932	1936	1942	Ингибитор дигидроптероатсингазы	Грамм-положительные бактерии
β-лактамы, пенициллин	1928	1938	1945	Ингибитор биосинтеза клеточной стенки	Широкий спектр активности
Аминогликозиды, стрептомицин	1943	1946	1946	Связывание 30S рибосомной субчастицы	Широкий спектр активности
Хлорамфениколы, хлорамфеникол	1946	1948	1950	Связывание 50S рибосомной субчастицы	Широкий спектр активности
Макролиды, эритромицин	1948	1951	1955	Связывание 50S рибосомной субчастицы	Широкий спектр активности
Тетрациклины, хлортетрациклин	1944	1952	1950	Связывание 30S рибосомной субчастицы	Широкий спектр активности
Рифампицины, рифампицин	1957	1958	1962	Связывание β-субединицы РНК полимеразы	Грамм-положительные бактерии
Гликопептиды, ванкомицин	1953	1958	1960	Ингибитор биосинтеза клеточной стенки	Грамм-положительные бактерии
Хинолоны, ципрофлоксацин	1961	1968	1968	Ингибирование синтеза ДНК	Широкий спектр активности
Стрептограмины, стрептограмин В	1963	1998	1964	Связывание 50S рибосомной субчастицы	Грамм-положительные бактерии
Оксазолидиноны, линезолид	1955	2000	2001	Связывание 50S рибосомной субчастицы	Грамм-положительные бактерии
Липопептиды, даптомицин	1986	2003	1987	Деполяризация клеточной мембранны	Грамм-положительные бактерии
Фидаксомицин (направленной на <i>Clostridium difficile</i>)	1948	2011	1977	Ингибирование РНК полимеразы	Грамм-положительные бактерии
		Kim Lewis, Nature Reviews, 2013, 12, 371-387			

Основные классы антибиотиков, механизм их действия и мишени.



Антибиотики классифицируются по трем основным признакам:

- химическому строению,
- механизму действия,
- спектру действия

По способу получения их делят на:

природные; синтетические; полусинтетические (на начальном этапе получают естественным путем, затем химически модифицируют).

Продуцентами большинства антибиотиков являются:

актиномицеты, плесневые грибы;

но их можно получить и из:

бактерий (полимиксины), высших растений (фитонциды), тканей животных и рыб (эритрин, эктерицид).

По направленности действия :

антибактериальные; противогрибковые; противоопухолевые.

По спектру действия (числу видов микроорганизмов, на которые действуют антибиотики) они делятся на:

препараты широкого спектра действия (цефалоспорины 3-го поколения, макролиды); препараты узкого спектра действия (цикloserин, линкомицин, бензилпенициллин, клиндамицин).

Классификация антибиотиков по молекулярной структуре

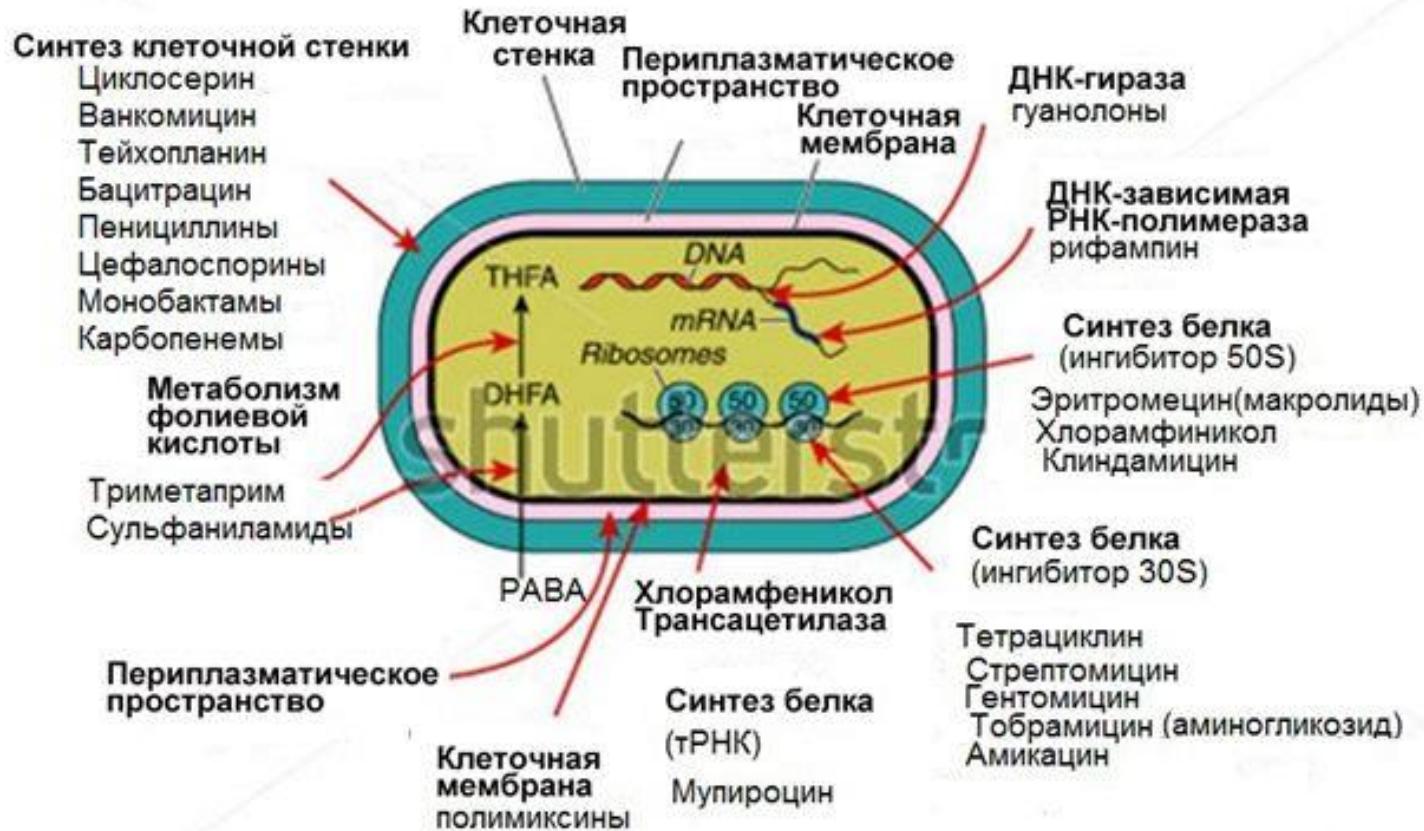
Характеристика молекулярной структуры	Основные группы антибиотиков	Пример
Содержащие бета-лактамное кольцо	Пенициллины	бензилпенициллин, ампициллин, оксациллин, амоксициллин, азлоциллин и другие
— " —	Цефалоспорины	цефазолин, цефалексин, цефамандол, цефотаксим, цефтриаксон, цефоперазон и многие другие
— " —	Карбапенемы	меропенем, пенем, имипенем
— " —	Монобактамы	аэтреонам
Содержащие аминосахара	Аминогликозиды	амикацин, гентамицин, канамицин, сизомицин, тобрамицин и другие
Содержащие четыре конденсированных шестичленных цикла	Тетрациклины	доксициклин, тетрациклин, метациклин и другие
Производные диоксиаминофенилпропана	Амфениколы	Левомицетин (хлорамфеникол)
Содержащие макроциклическое лактонное кольцо	Макролиды Азалиды	эритромицин, азитромицин, джозамицин, кларитромицин и другие
Ансамицины		рифаксимин, рифампицин, рифамицин
Гликопептиды		ванкомицин, капреомицин и другие
Линкозамиды		клиндамицин, линкомицин
Разные антибиотики		бацитрацин, полимиксин, ристомицин, фузафунгин, фузидиевая кислота, циклосерин и другие

По механизму действия антибиотики можно разделить на 4 основных типа:

- ингибиторы синтеза бактериальной клеточной стенки,
- ингибиторы матричного (рибосомального) синтеза белка,
- ингибиторы синтеза нуклеиновых кислот,
- ингибиторы функционирования цитоплазматической мембрany.

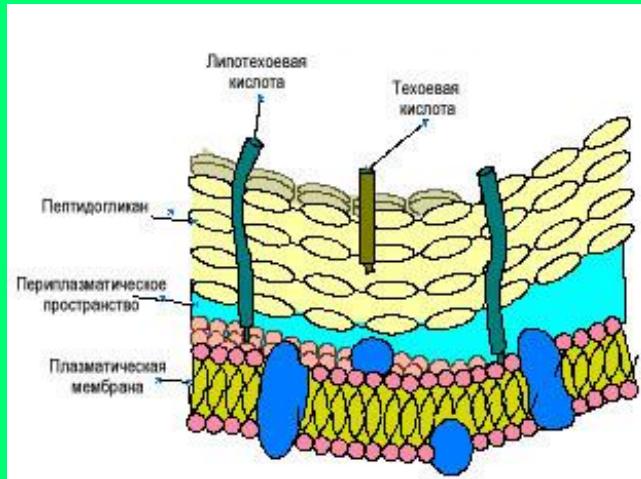
Бактерицидный эффект - бактерии погибают, а затем выводятся из организма.

Бактериостатический эффект - бактерии живы, но не в состоянии размножаться

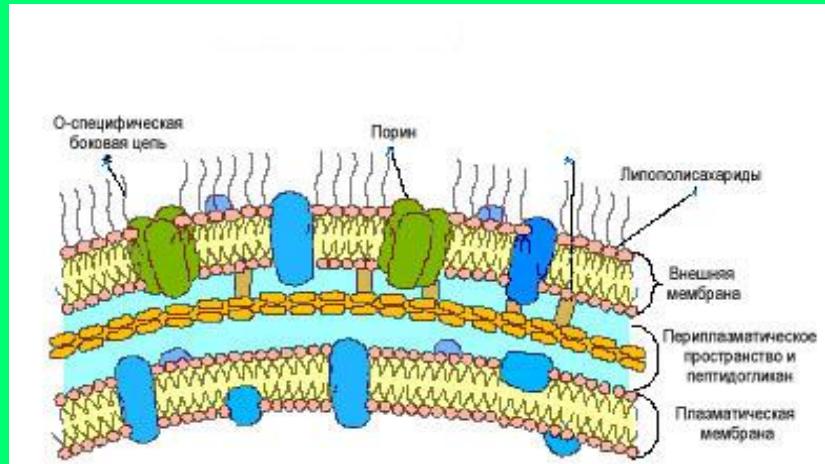


Классификация бактерий по окрашиванию по Граму

Грамположительные

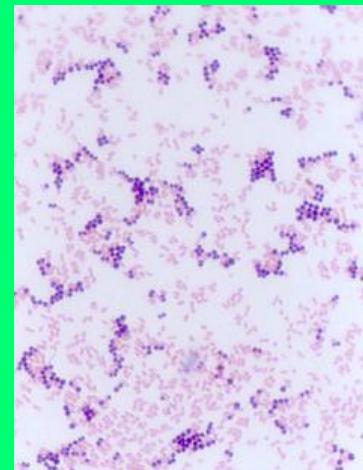


Грамотрицательные

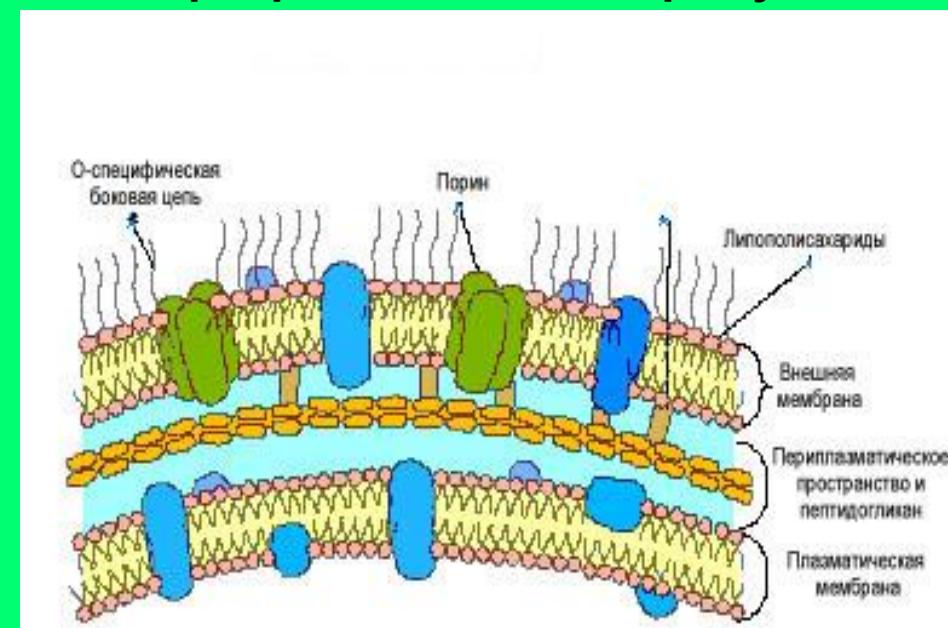
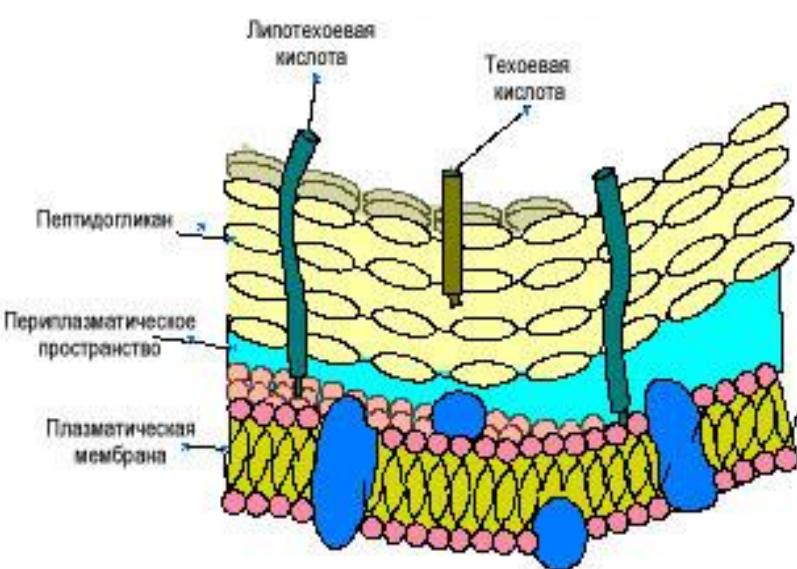


Грамположительные и грамотрицательные бактерии различаются структурой клеточной стенки. Прокрашивание по Граму – это техника, позволяющая различать эти две группы бактерий (Christian Gram, Copenhagen 1853-1938):

Грамположительные бактерии остаются окрашенными после обработки раствором кристаллического фиолетового [хлорид три(4-(диметиламино)фенил)метана] и последующих промывок, а грамотрицательные не окрашиваются в тех же условиях.



Классификация бактерий по прокрашиванию по Граму



Gram positive:

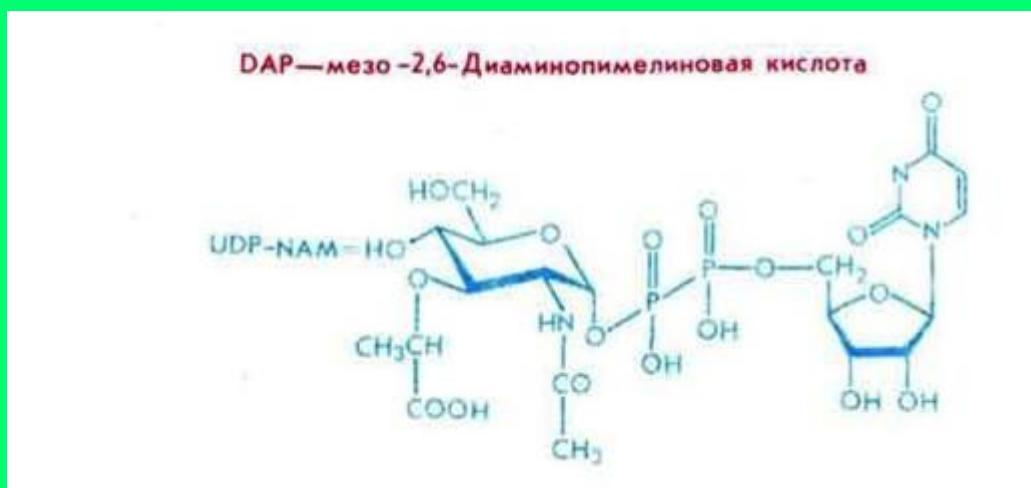
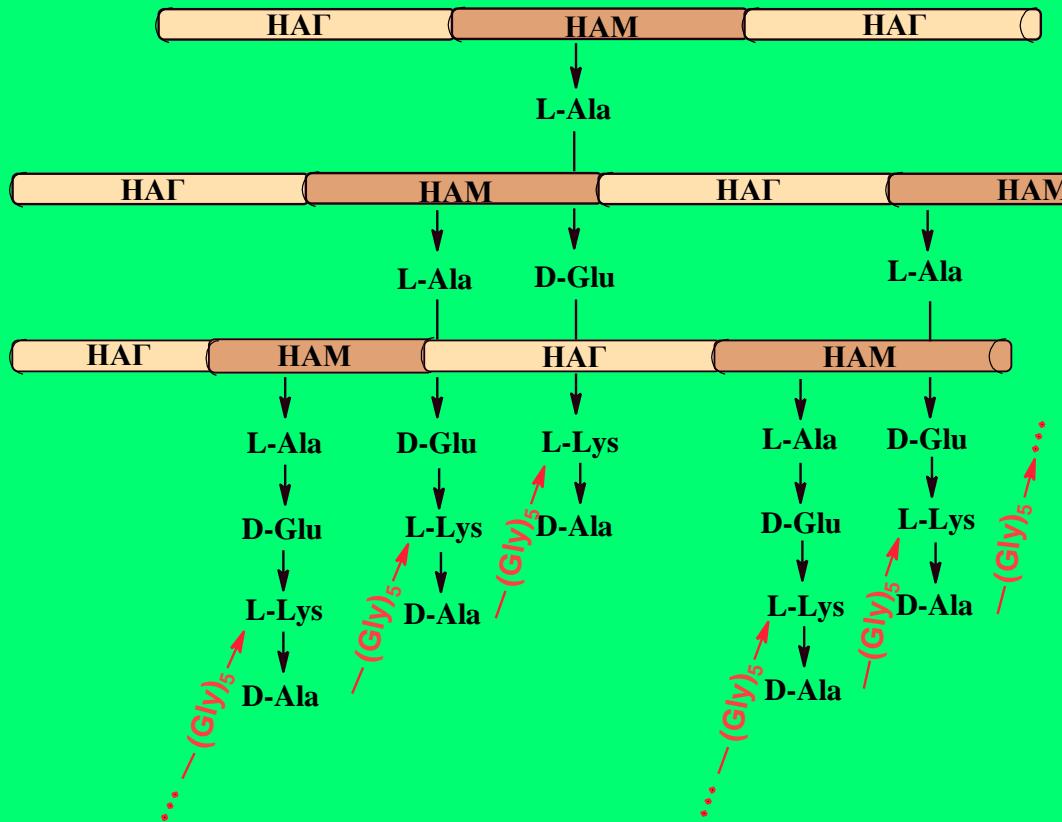
Staphylococcus aureus
Staphylococcus epidermidis
Bacillus anthracis
Streptococcus spp.
Enterococcus spp.
Clostridium spp.

Полисахариды, сшитые белковыми цепочками, образуют клеточные стенки грамположительных бактерий.

Gram negative:

Escherichia coli *Salmonella typhi*
Enterobacter cloacae *Hemophilus influenzae*
Helicobacter pylori *Pseudomonas aeruginosa*
Slamonella enteritidis *Klebsiella pneumoniae*
 Legionella pneumophila

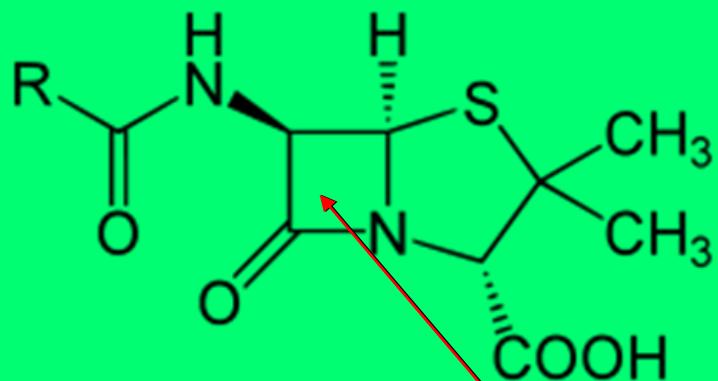
У грамотрицательных бактерий клеточная стенка заключена между двумя мембранами. В состав наружного слоя внешней мембранных входят липополисахариды.



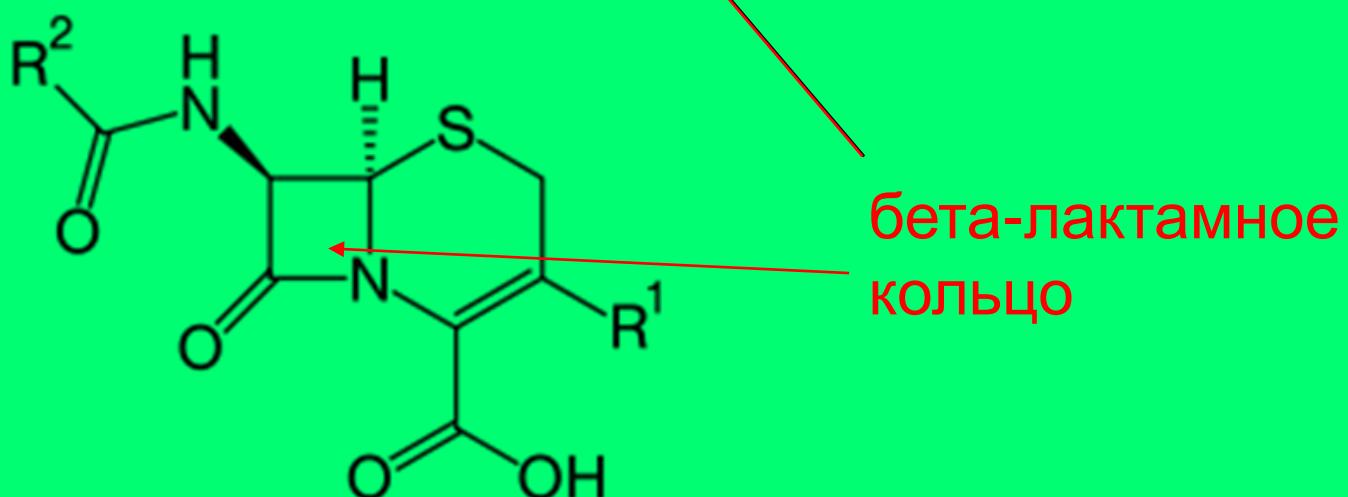
Заключительные стадии синтеза пептидогликана клеточной стенки бактерий связаны с действием двух ферментов: карбоксипептидазы и транспептидазы. Установлено, что беталактамные антибиотики в первую очередь необратимо ингибируют транспептидазу, по-видимому, благодаря их структурному соответствию одной из конформаций фрагмента — D-Ala-D-AlaOH. В результате образуется ослабленная клеточная стенка, которая затем разрушается после увеличения массы клетки.

Антибиотики, ингибирующие синтез
клеточной стенки и влияющие на
проницаемость клеточной мембраны

Общая структура пенициллинов (бициклическая система пенама)

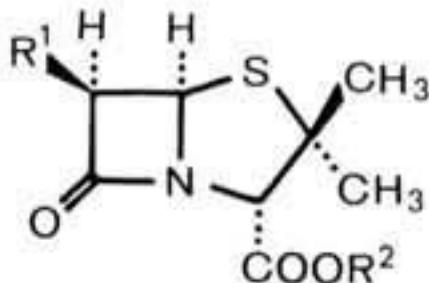


Цефалоспорины (бициклическая система цефема)



бета-лактамное
кольцо

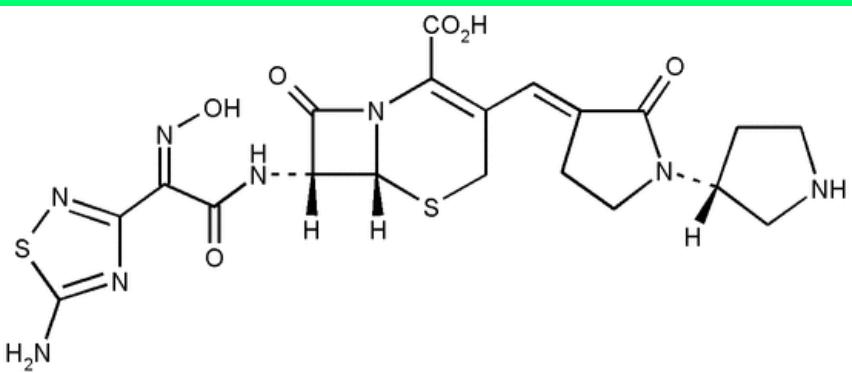
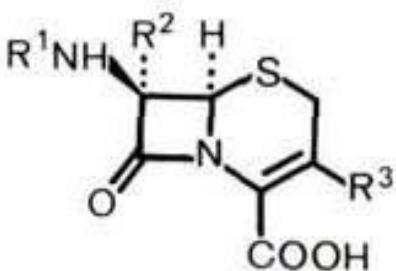
Практически важные пенициллины



Название	R ¹	R ²	
Пенициллин G	C ₆ H ₅ CH ₂ CONH	H	
Пенициллин V	C ₆ H ₅ OCH ₂ CONH	H	
Ампициллин	$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5-\text{C}-\text{CONH} \\ \\ \text{H} \end{array}$	H	
Пивампициллин	$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5-\text{C}-\text{CONH} \\ \\ \text{H} \end{array}$	(CH ₃) ₃ CCOOCH ₂	
			H
			H
			H
			(CH ₃) ₃ CCOOCH ₂

Диклоксациллин		
Пиперациллин		
Мециллинам		
Пивмекциллинам		

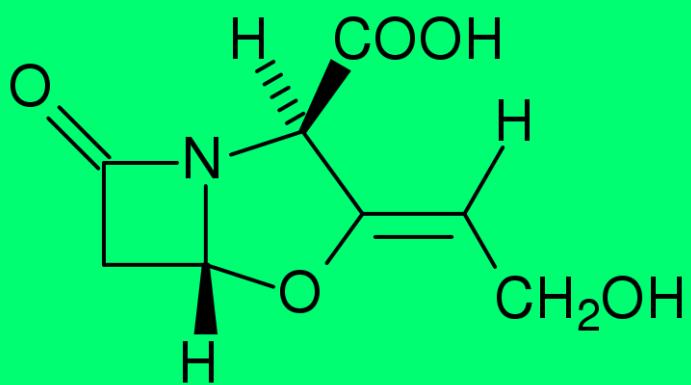
Важнейшие цефалоспорины и цефамицины



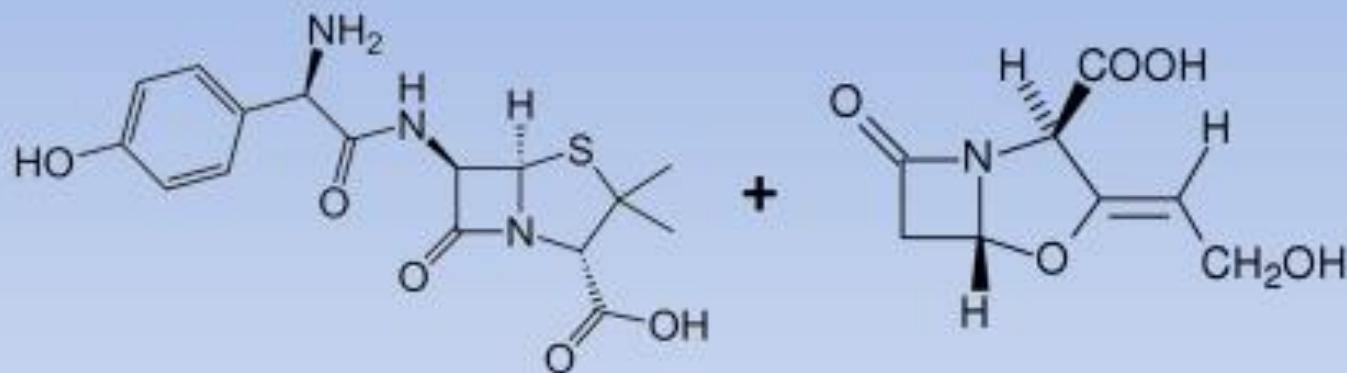
Цефтобипрол (антибиотик 5-ого поколения) обладает бактерицидной активностью в отношении широкого спектра патогенов

Название	R ¹	R ²	R ³
Цефалоспорин C		H	
Цефазолин		H	
Цефацетрил	N≡CCH ₂ CO	H	
Цефаклор		H	Cl
Цефамицин C		OCH ₃	
Цефакситин		OCH ₃	

Общеизвестный антибиотик пенициллин является антиметаболитом D-аланина по отношению к ферменту, катализирующему включение остатка этой аминокислоты в пептид, составляющий фрагмент структуры клеточной стенки бактерий. Именно в блокировании биосинтеза бактериальной клеточной стенки и состоит причина бактерицидного эффекта пенициллина, обусловливающего его медицинское применение. Бактерии вырабатывают ферменты – пенициллины (бета-лактомазы), которые гидролизуют бета-лактамное кольцо антибиотиков пенициллинового ряда и нейтрализуют их действие, поэтому прием этих лекарств совмещают с приемом клавулановой кислоты – ингибитора бета-лактамаз.



Лекарственный препарат

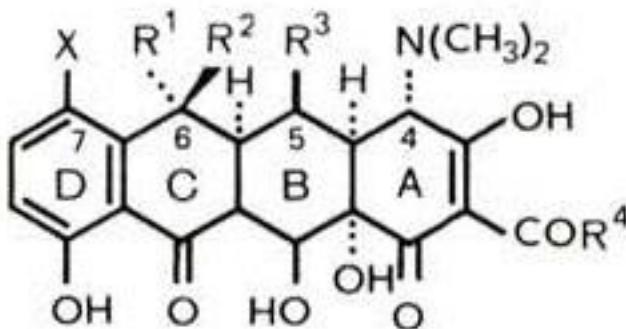


==

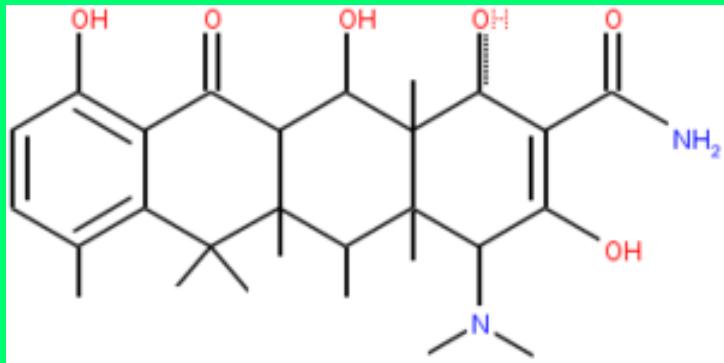


Ингибиторы матричного (рибосомального) синтеза белка

Важнейшие тетрациклины



Название	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
Природные тетрациклины					
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-деметилтетрациклин	Cl	H	OH	H	NH ₂
2-Декарбоксамидо-2-ацетилтетрациклин	H	CH ₃	OH	H	CH ₃
7-Хлор-2-декарбоксамидо-2-ацетилтетрациклин	Cl	CH ₃	OH	H	CH ₃
5-Окси-2-декарбоксамидо-2-ацетилтетрациклин	H	CH ₃	OH	OH	CH ₃
Полусинтетические тетрациклины					
Ролитетрациклин	H	CH ₃	OH	H	NHCH ₂ N(Cyclopentyl) ₂
Метациклин	H		CH ₂	H	NH ₂
Миноциклин	N(CH ₃) ₂	H	H	H	NH ₂

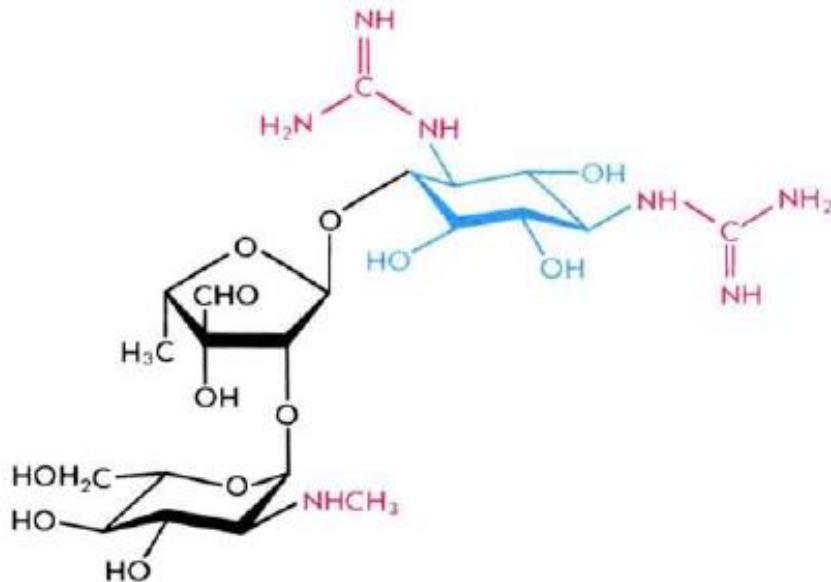


Базовая химическая структура тетрацикличинов

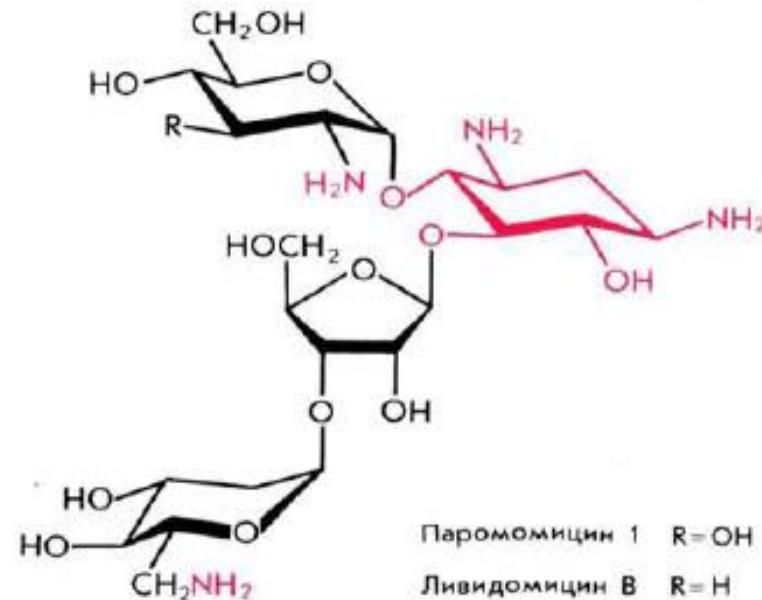
Механизм действия этих соединений заключается в торможении синтеза белка в патогене, поскольку они присоединяются к 30S субчастице бактериальных рибосом и блокируют подход несущих аминокислотные остатки тРНК к A-сайтам связывания на рибосомах бактерий.

Некоторые из них ингибируют металлопротеазы, и в связи с этим применяются в онкологии при таких заболеваниях, как саркома Капоши.

Аминогликозидные антибиотики



Стрептомицин

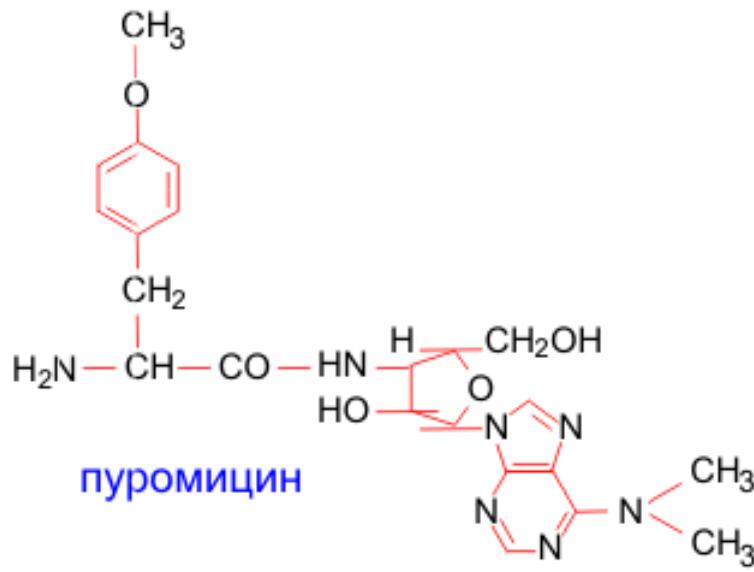


Паромомицин 1 R=OH

Ливидомицин В R=H

Применению аминогликозидов препятствуют три главных обстоятельства:

1. они очень гидрофильны и плохо всасываются при приеме внутрь, вследствие чего пригодны в основном только для парентерального применения;
2. они сильные аллергены, а также обладают повышенной нейротоксичностью, и их применение часто приводит к нарушению вестибулярного аппарата и глухоте;
3. имеют место широкое распространение и высокая частота появления устойчивых штаммов патогенных микроорганизмов.



3'-дезокси-3'-амино-N-диметиладенозин,
ацилированный по 3'-аминогруппе
остатком О-метилтирофина

Прямыми экспериментами было показано, что пуромицин конкурентным образом замещает очередную аминоацил-тРНК в А-сайте рибосом в процессе трансляции. Он участвует в акте образования пептидной связи в рибосоме, подменяя при этом очередную аминоацил-тРНК. В ходе реакции траспептидации происходит переброска С-конца растущего пептида от пептидил-тРНК на свободную аминогруппу его аминоацильного остатка, что приводит к освобождению пептидил-пуромицина из рибосом и прекращению биосинтеза белка. Пуромицин одинаково хорошо подавляет **биосинтез белка как прокариотическими, так и эукариотическими рибосомами.**

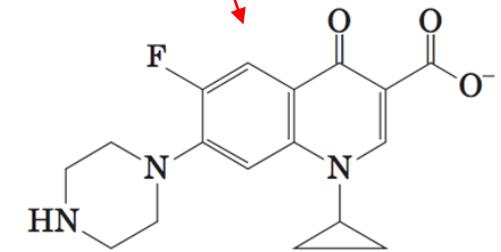
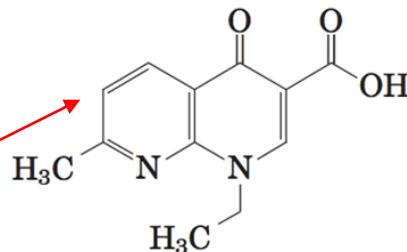
Антибиотики – ингибиторы трансляции

Стадия трансляции	Эукариоты		Прокариоты
	цитоплазма	митохондрия	
<i>I. Инициация</i>			
Ауринтрикарбоновая кислота	—	—	+
<i>II. Элонгация</i>			
Амицетин	?	?	+
Анизомицин	—	?	+
Линкомицин	—	?	+
Неомицин	+	+	+
Пуромицин	+	+	+
Спарсомицин	+	+	+
Тетрациклины	—	+	+
Фузидовая кислота	?	?	+
Хлорамфеникол	—	+	+
Циклогексимид	+	—	—
<i>III. Терминация</i>			
Амицетин	?	?	+
Анизомицин	?	?	*
Линкомицин	?	?	+
Спарсомицин	+	+	+
Стрептомицин	+	+	+
Хлорамфеникол	—	—	+
Эритромицин	—	+	+

Ингибиторы синтеза нуклеиновых кислот



Налидиксовая кислота



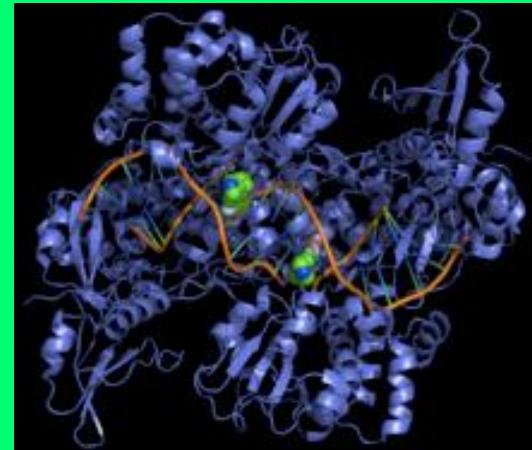
Ципрофлоксацин

Ципро – антибиотик широкого спектра действия, то есть эффективен против широкого спектра различных бактерий.

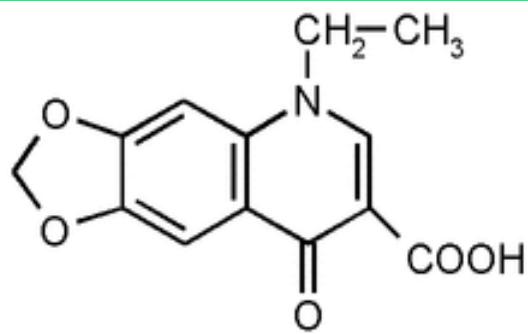


Основные структуры всех антибиотиков на основе хинолона - налидиксовая кислота, ципрофлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин (Таваник)

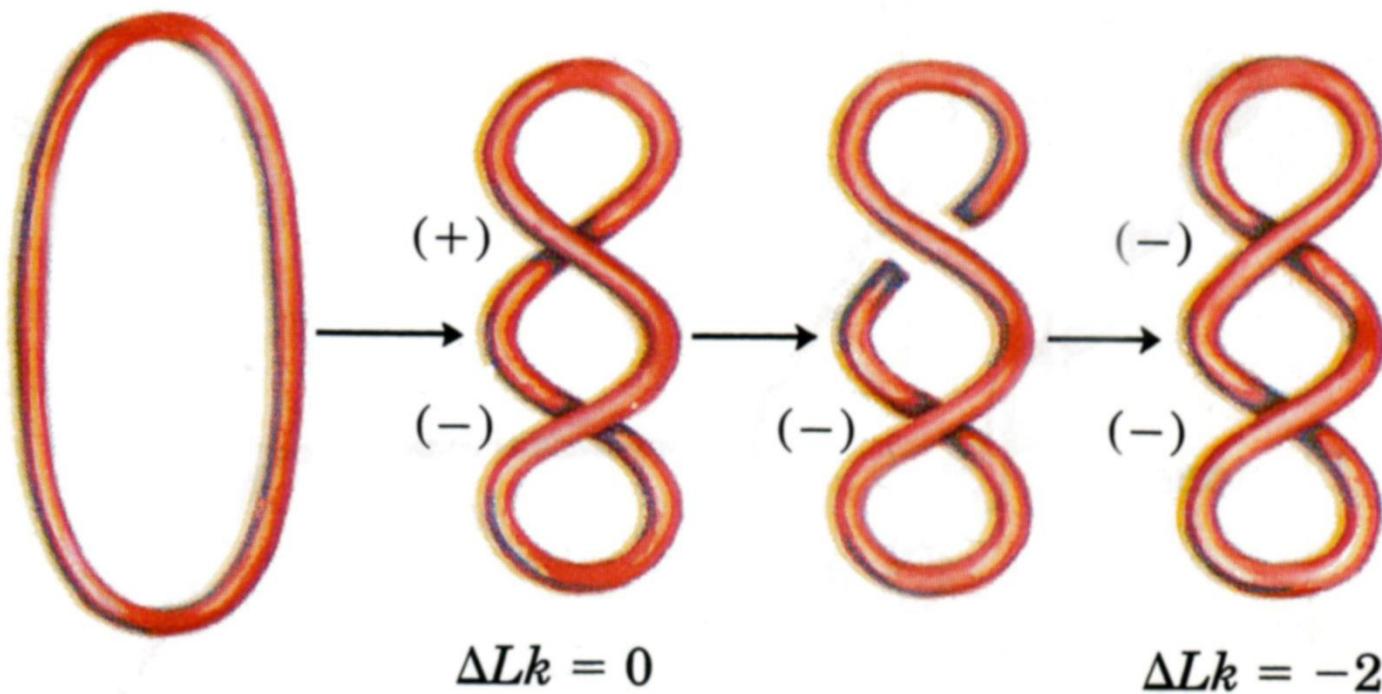
ДНК-токоизомеразы – это ферменты, регулирующие топологическое состояние ДНК, которые делают возможным протекание таких фундаментальных клеточных процессов, как репликация и транскрипция ДНК, и отвечают за поддержание структуры и стабильности ДНК в клетке. Изучение ингибиторов токоизомераз чрезвычайно интересно как с точки зрения понимания механизмов действия этих ферментов, так и для разработки новых лекарств. Токоизомераза II человека является мишенью противоопухолевых препаратов, а бактериальная токоизомераза II типа – ДНК-гираза - является мишенью хинолонов, наиболее мощных из используемых в настоящее время антибиотиков широкого спектра действия. Несмотря на разнообразие уже известных ингибиторов токоизомераз, механизм действия большинства из них известен лишь в самых общих чертах.



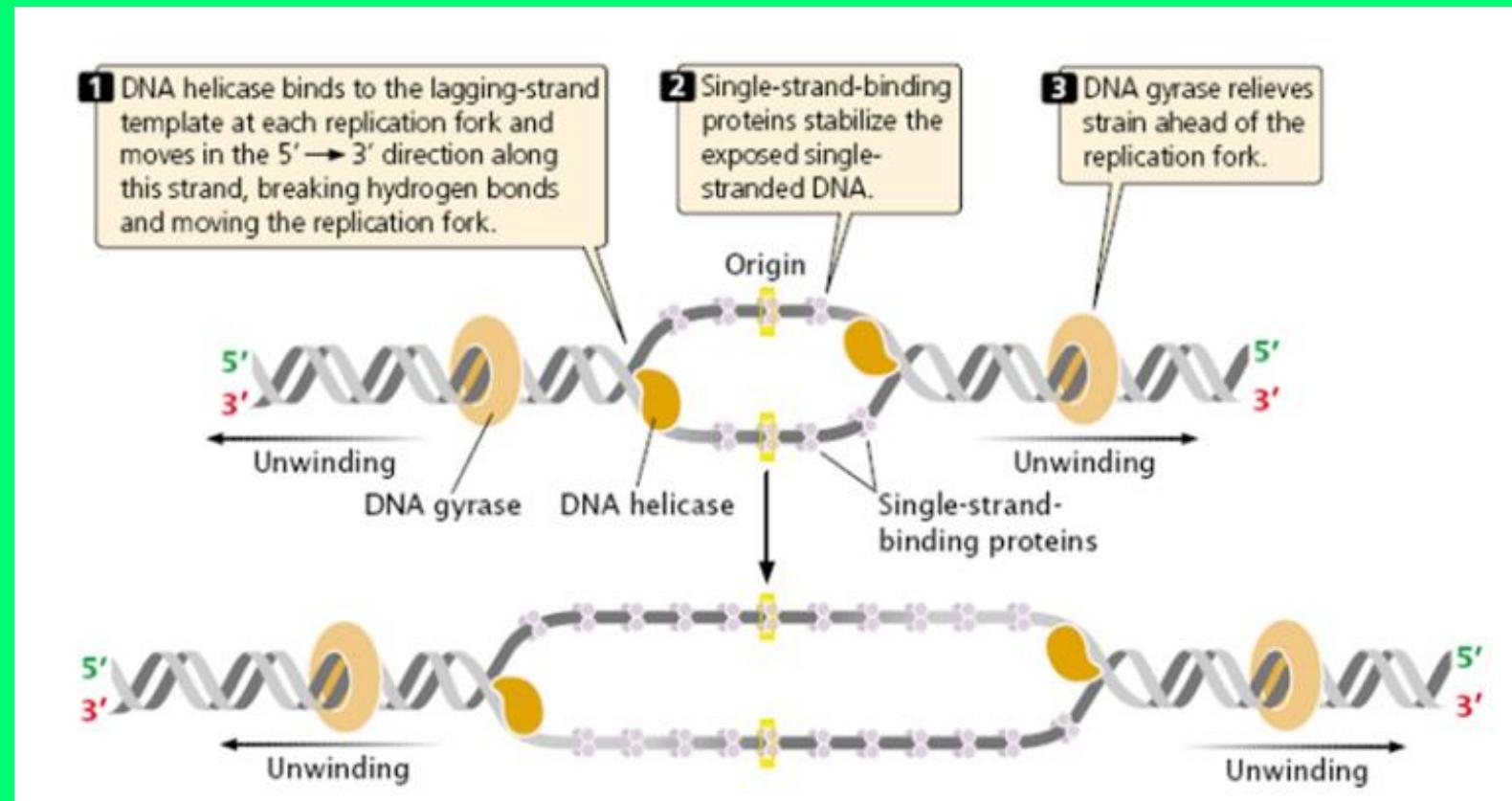
Структура бактериальной ДНК-гиразы в комплексе с ДНК и двумя молекулами ципрофлоксацина (зеленый)



Оксалиновая кислота

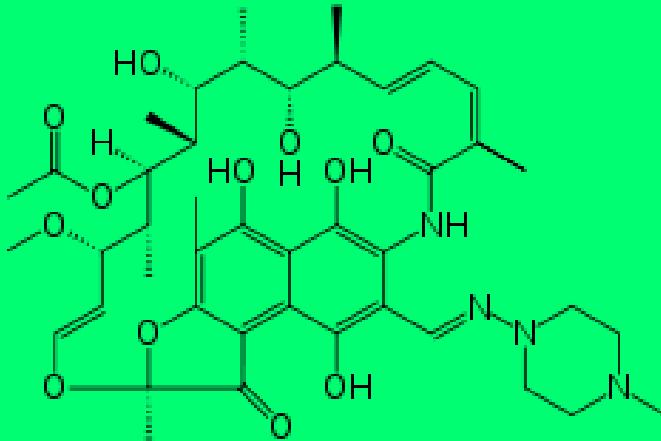


Отрицательно-суперскрученные ДНК



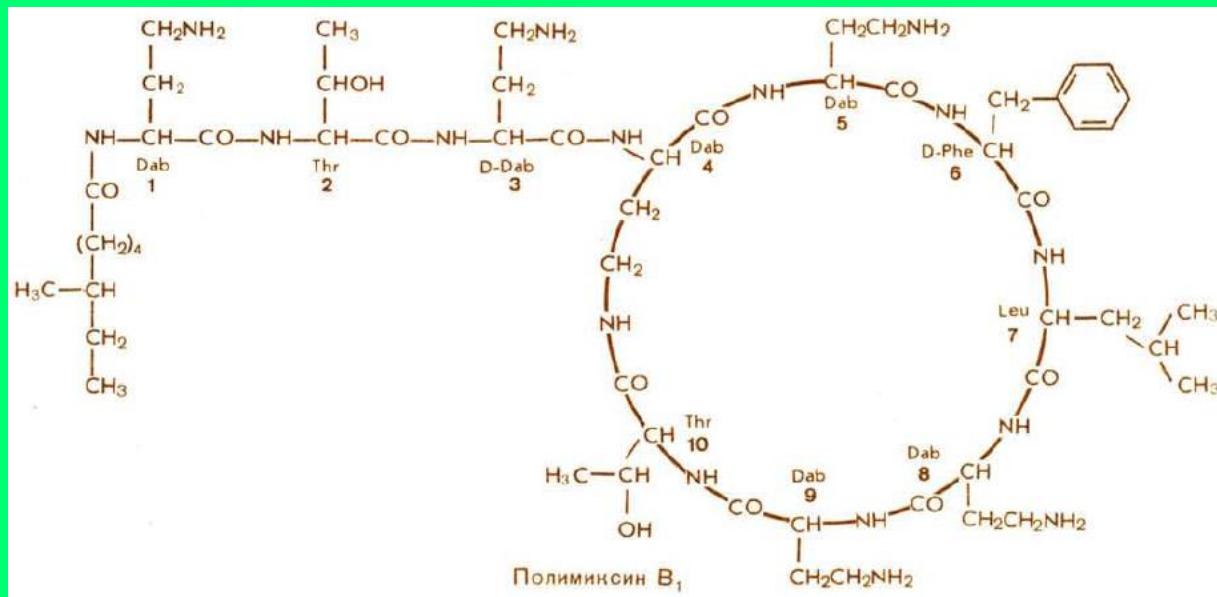
Хинолоны являются важным семейством антибиотиков, которые нацелены на ДНК-гиразу и бактериальную топоизомеразу IV. Они работают, останавливая последний шаг в топоизомеразном механизме, который заключается в повторном «отжиге» двух разрезанных нитей ДНК после того, как ДНК была переведена в релаксированное состояние.

Ансамакролиды (лат. Ansa – ручка)



Рифампицин

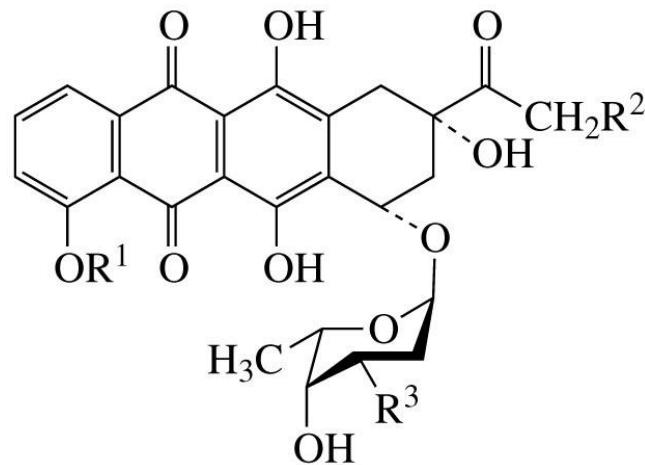
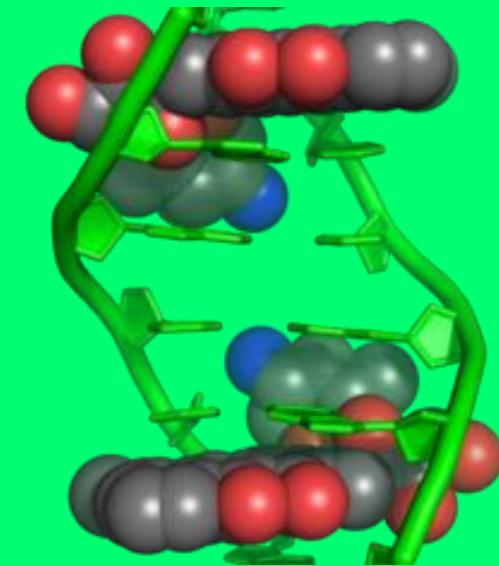
Механизм антимикробного действия рифампицина отличается от всех других антибиотиков. Он подавляет синтез РНК путем образования комплекса с ДНК-зависимой РНК-полимеразой. Этот эффект достаточно избирателен. Рифампицин действует бактерицидно на бактерии, находящиеся в стадии пролиферации, проникает внутрь клетки, подавляя находящегося там возбудителя.



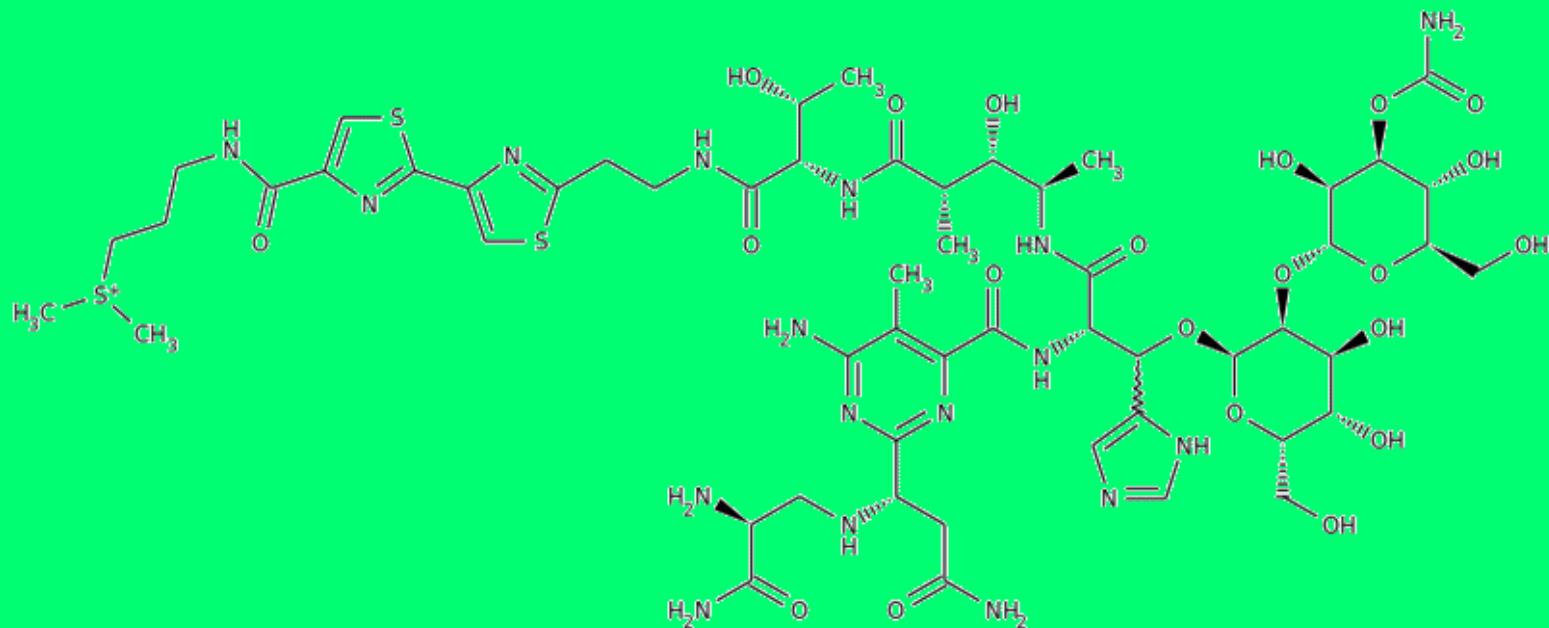
Полимиксины составляют группу полипептидных антибиотиков с молекулярной массой около 1000. Все полимиксины действуют на цитоплазматическую мембрану клеток грамотрицательных бактерий, взаимодействуя с фосфолипидами. Они связываются с анионными участками мембраны и по характеру действия напоминают кationные детергенты. Повреждение структуры мембраны приводит к изменению ее проницаемости как для внутри-, так и внеклеточных компонентов. Связывание фосфолипидов полимиксинами объясняет их биологическую активность в виде блокирования эффекта эндоотоксинов-липолиполисахаридов (ЭЛПС).

Антрациклиновые антибиотики относятся к классу веществ, которые обладают не только противомикробной, но и противоопухолевой активностью. Данные препараты активно используются, при злокачественных опухолях различного происхождения, таких как: различных гематологических видах рака, саркомах мягких тканей, карциномах и других солидных опухолях. Механизм действия данной группы препаратов основан на цитотоксическом действии веществ относящейся к данной группе, поражающие действие веществ обусловлено ингибированием синтеза нуклеиновых кислот, за счет интеркаляции между парами азотистых оснований, что приводит к нарушению вторичной спирализации ДНК, за счет взаимодействия с топоизомеразой II. Кроме того происходит взаимодействие с липидами клеточных мембран, и нарушается транспорт ионов и целый ряд других функций клетки. Такой механизм поражения клеток приводит к высокой антимитотической активности, и низкой избирательности действия, данные антибиотики так же оказывают иммунодепрессивное, и антимикробное действие. Однако из-за большого количества побочных эффектов, в качестве антибиотиков их в настоящее время не используют.

Антрациклические антибиотики доксорубицин (I), даунорубицин (II) и карминомицин (III) представляют класс высокоэффективных препаратов, молекулярные механизмы действия которых интенсивно изучаются. Цитотоксичность антрациклинов обусловлена, в частности, их способностью встраиваться между цепями ДНК, что приводит к повреждению структуры дуплекса и нарушению его матричных функций. Топоизомеразы – ферменты, модифицирующие конформацию ДНК, - важные внутриклеточные мишени антрациклинов

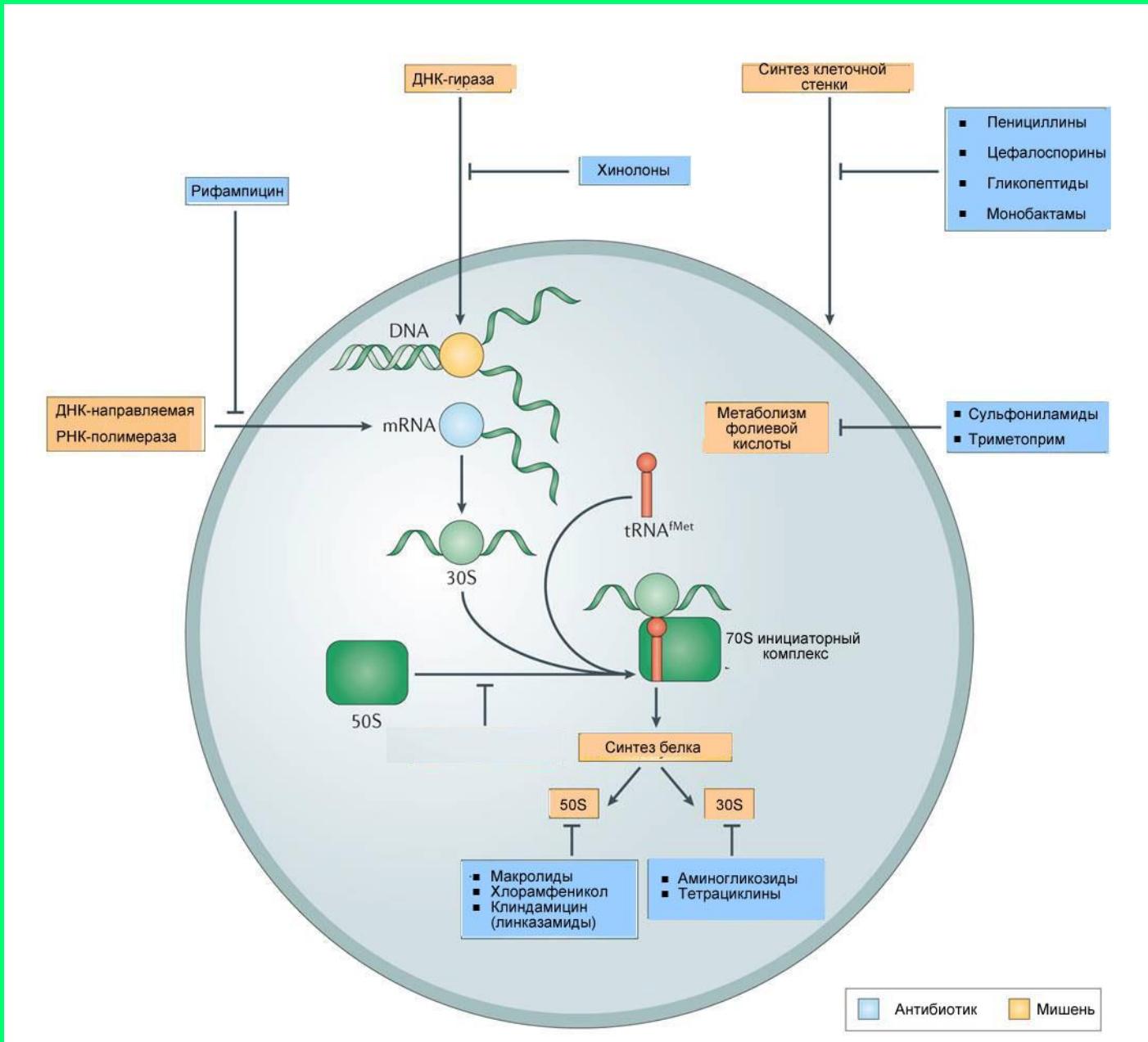


- (I) Доксорубицин: $\text{R}^1=\text{CH}_3$, $\text{R}^2=\text{OH}$, $\text{R}^3=\text{NH}_2$,
- (II) Даунорубицин: $\text{R}^1=\text{CH}_3$, $\text{R}^2=\text{H}$, $\text{R}^3=\text{NH}_2$,
- (III) Карминомицин: $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{H}$, $\text{R}^3=\text{NH}_2$,

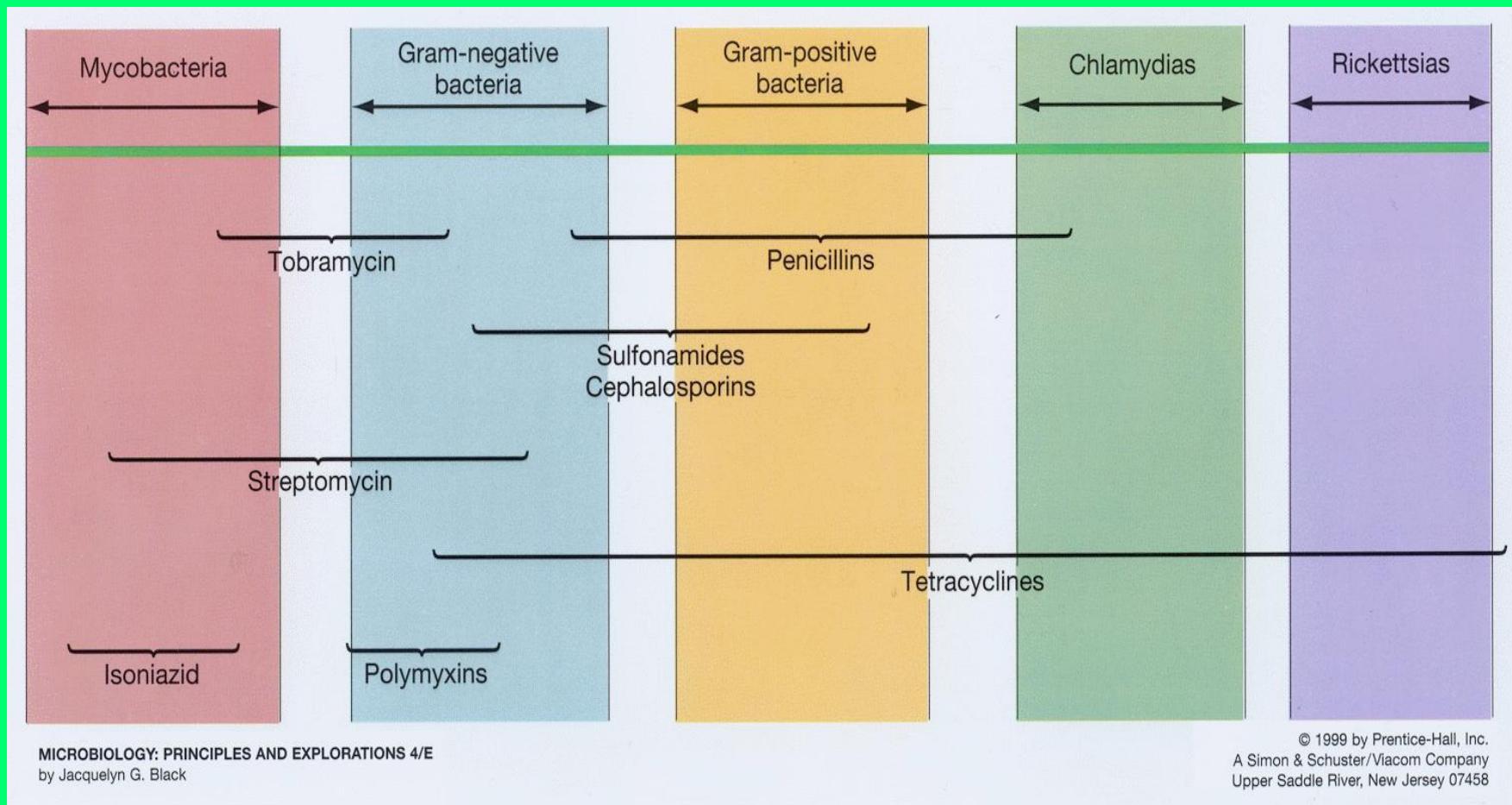


Блеомицин – гликопептидный антибиотик

Механизм действия связан со способностью вызывать фрагментацию молекул ДНК. Обладает слабо выраженной миелодепрессивной и иммунодепрессивной активностью.



Антибактериальный спектр антибиотиков



Микобактерии (*Mycobacteriaceae*) — семейство актиномицетов. Единственный род — *Mycobacterium*. Некоторые представители рода *Mycobacterium* патогенны для млекопитающих. Их принято считать грамположительными бактериями.

Хламидии - род бактерий, виды которого относятся к облигатным внутриклеточным паразитам.

Риккеттсия – грамотрицательные бактерии.

Выражение величины биологической активности антибиотиков, как правило, определяют в условных единицах, содержащихся в 1 мл раствора (единица/мл) или мг препарата (единица/мг). За единицу антибиотической активности принимают минимальное количество антибиотика, которое способно подавлять развитие или задерживать рост стандартного штамма тест-микroба в определенном объеме питательной среды.



Всемирная организация здравоохранения предупреждает: время антибиотиков прошло, и игнорировать бактериальные инфекции больше нельзя. В апреле 2014 года ВОЗ заявила: «Это не прогноз на будущее, уже сейчас опасность грозит каждому из нас независимо от возраста и страны. Теперь это важнейшая угроза общественному здоровью».

Антибиотики – это всего лишь оружие, которое бактерии используют в этой войне, а гены устойчивости к антибиотикам – защита, разработанная в ответ другими видами.

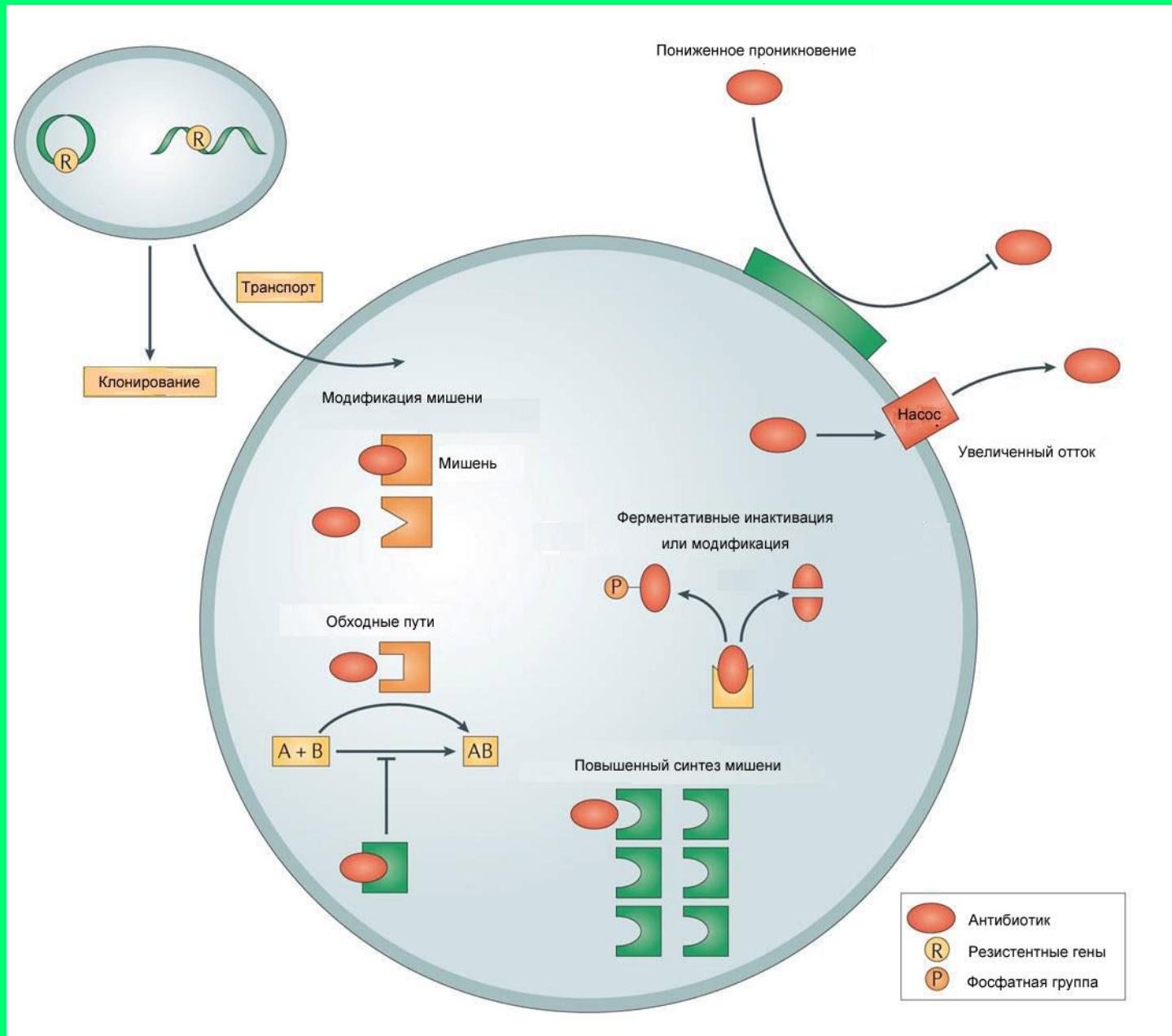
Сами по себе антибиотики не вызывают появление генов, делающих бактерии устойчивыми. Эти свойства изначально есть в популяции микробов, они такие же древние, как и сами виды бактерий. Но лекарства убивают все бактерии, у которых нет природной невосприимчивости. В живых остаются только самые устойчивые, они быстро размножаются, и возникает генетически защищённая от антибиотиков популяция.

Проблема **резистентности** микроорганизмов к антибиотикам является весьма актуальной. Резистентность может быть вызвана, например, отсутствием у микроорганизма биохимической мишени антибиотика. Тогда обычно говорят о его невосприимчивости. Другой фактор заключается в изменении проницаемости клеточной стенки для антибиотика. Основной же, наиболее распространенный путь инактивации антибиотиков состоит в их химической модификации специфическими ферментами устойчивых микроорганизмов: пептидазами, гидролизующими пептидные связи (например, беталактамазами), а также ацетилтрансферазами, фосфотрансферазами и аденилтрансферазами, инактивирующими антибиотики путем ацилирования или алкилирования. Выработка устойчивости микроорганизма к антибиотику происходит путем мутаций и последующего отбора устойчивых штаммов. При этом скорость создания резистентности увеличивается за счет передачи генетической информации от устойчивых клеток к чувствительным посредством трансдукции (переноса фрагментов ДНК с помощью фагов). Более распространенной является внекромосомная устойчивость, связанная с R-факторами (плазмидами), которыми клетки могут обмениваться путем конъюгации - прямого («горизонтального») переноса предварительно реплицированных плазмид через временно образующийся в их стенках канал.

Класс антибиотика, пример	Год открытия	Год введения в практику	Год появления резистентности	Механизм действия	Активность или мишень
Сульфаниламидные препараты, пронtosил	1932	1936	1942	Ингибитор дигидроптероатсингазы	Грамм-положительные бактерии
β-лактамы, пенициллин	1928	1938	1945	Ингибитор биосинтеза клеточной стенки	Широкий спектр активности
Аминогликозиды, стрептомицин	1943	1946	1946	Связывание 30S рибосомной субчастицы	Широкий спектр активности
Хлорамфениколы, хлорамфеникол	1946	1948	1950	Связывание 50S рибосомной субчастицы	Широкий спектр активности
Макролиды, эритромицин	1948	1951	1955	Связывание 50S рибосомной субчастицы	Широкий спектр активности
Тетрациклины, хлортетрациклин	1944	1952	1950	Связывание 30S рибосомной субчастицы	Широкий спектр активности
Рифампицины, рифампицин	1957	1958	1962	Связывание β-субединицы РНК полимеразы	Грамм-положительные бактерии
Гликопептиды, ванкомицин	1953	1958	1960	Ингибитор биосинтеза клеточной стенки	Грамм-положительные бактерии
Хинолоны, ципрофлоксацин	1961	1968	1968	Ингибирование синтеза ДНК	Широкий спектр активности
Стрептограмины, стрептограмин В	1963	1998	1964	Связывание 50S рибосомной субчастицы	Грамм-положительные бактерии
Оксазолидиноны, линезолид	1955	2000	2001	Связывание 50S рибосомной субчастицы	Грамм-положительные бактерии
Липопептиды, даптомицин	1986	2003	1987	Деполяризация клеточной мембранны	Грамм-положительные бактерии
Фидаксомицин (направленной на <i>Clostridium difficile</i>)	1948	2011	1977	Ингибирование РНК полимеразы	Грамм-положительные бактерии
		Kim Lewis, Nature Reviews, 2013, 12, 371-387			

Основные причины устойчивости бактерий к антибиотикам:

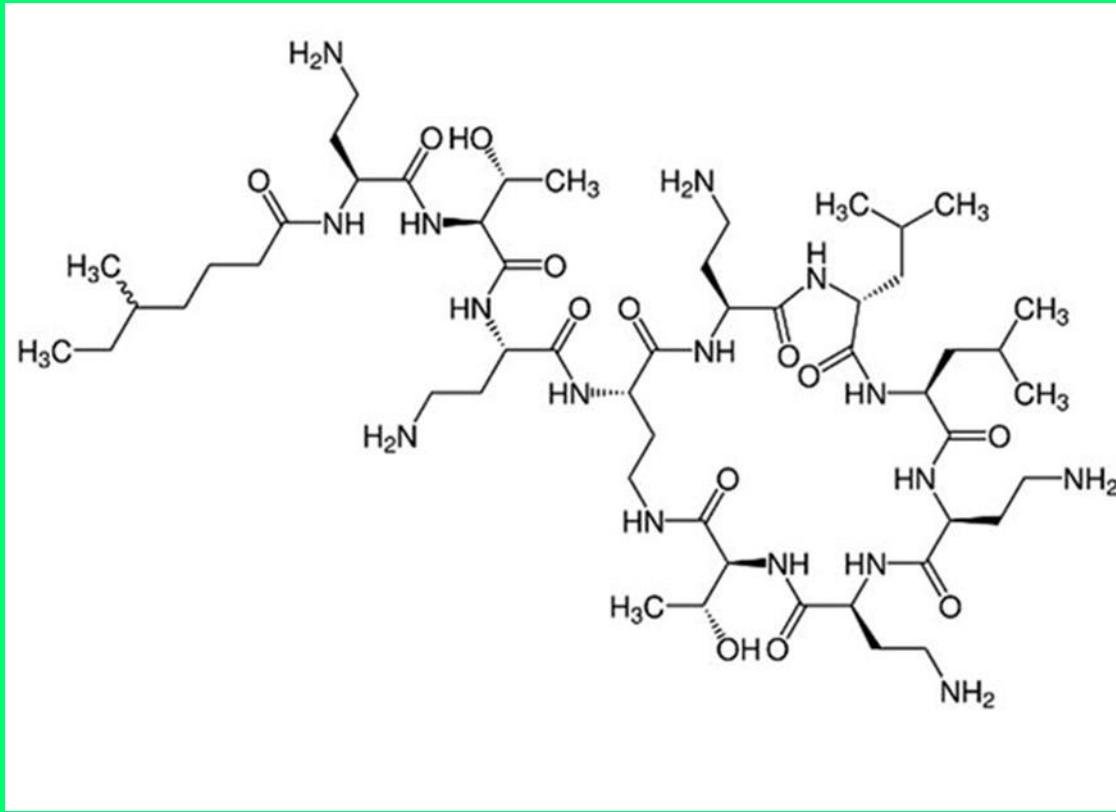
1. генетическая или ферментативная модификация мишени;
2. ферментативная инактивация антибиотика;
3. модификация системы проникновения антибиотика в клетку и его удаления из клетки



Общие механизмы резистентности к антибиотикам

Антибиотик	Механизм устойчивости
β-лактамы	Синтез β-лактамаз, ферментов, которые гидролитически разрушают антибиотик
Хлорамфеникол	Синтез фермента, который ацилирует хлорамфеникол, делая его неактивным
Аминогликозиды	Синтез одного или нескольких ферментов, которые инактивируют антибиотик ацелированием, фосфорилированием или аденилированием
Тетрациклины	Синтез мембранных белков, который способен "выталкивать" антибиотик из клетки до того, как он связывается с рибосомой
Эритромицин	Синтез фермента, который метилирует бактериальную 23S рибосомную РНК; метилированные рибосомы не связываются с антибиотиками
Тrimетопrim	Синтез мутантных trimetoprim - нечувствительных форм дигидрофолат редуктазы

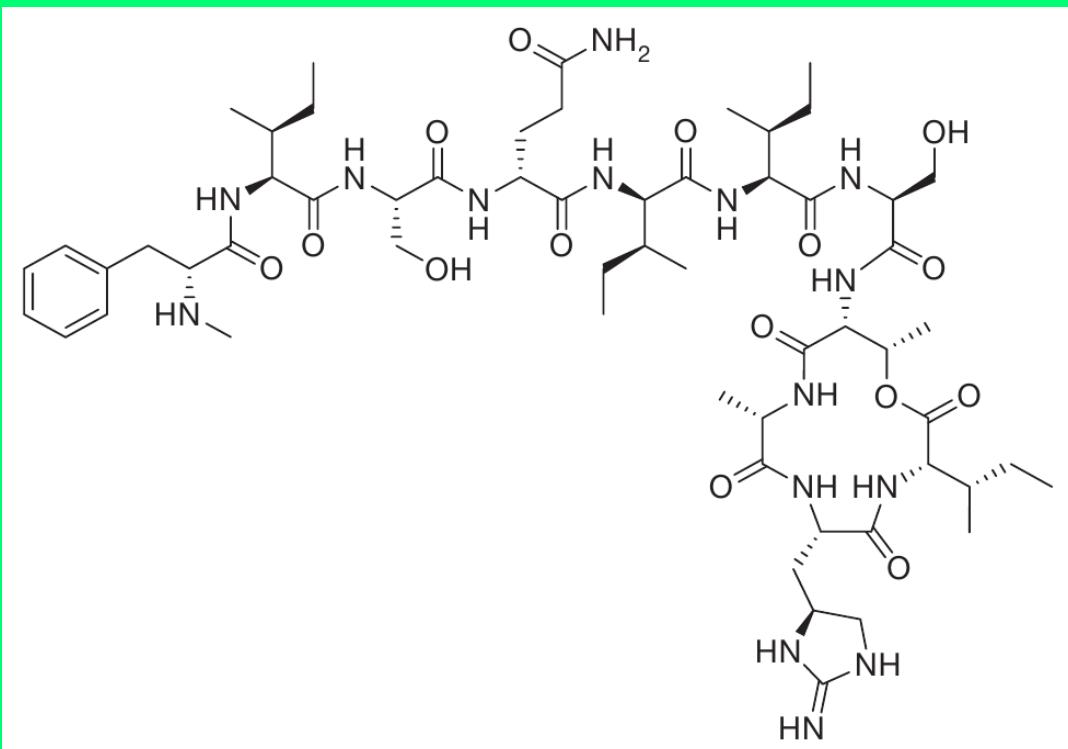
Началось распространение устойчивости к последней группе антибиотиков (Полимиксин Е)



Новый ген обеспечивает бактерии устойчивостью к полимиксинам, которые сегодня часто оказываются последним средством спасения. Расположенный на подвижной плазмиде MCR-1 легко передается даже между разными видами микробов, и уже начал распространяться, пугая медиков и ученых. Работа опубликована в журнале *The Lancet Infectious Disease* в 2015 году.

Losee L. Ling [...] Kim Lewis, A new antibiotic kills pathogens without detectable resistance, Nature, 2015, 517, 455-459

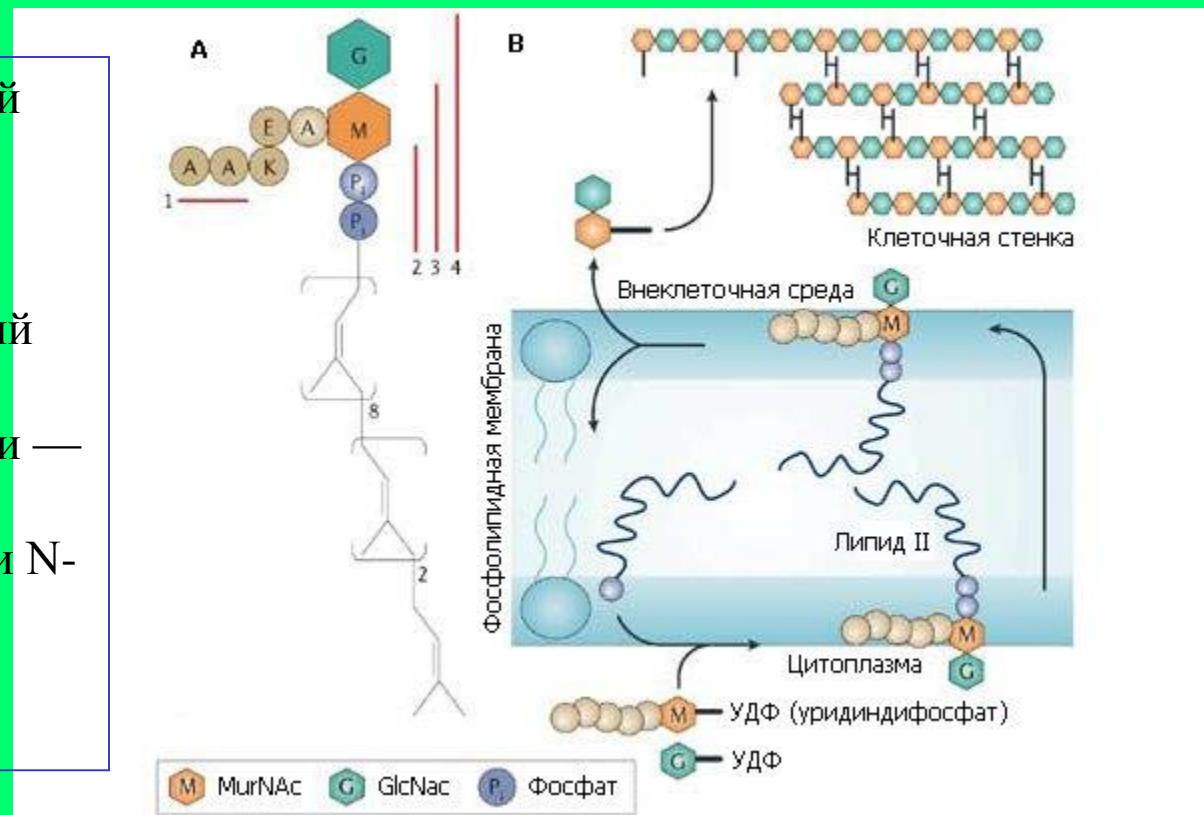
Новый источник антибиотиков – микроорганизмы, которые растут в природных условиях с добавлением специфических факторов роста.



Teixobactin – ингибитор роста клеточной стенки

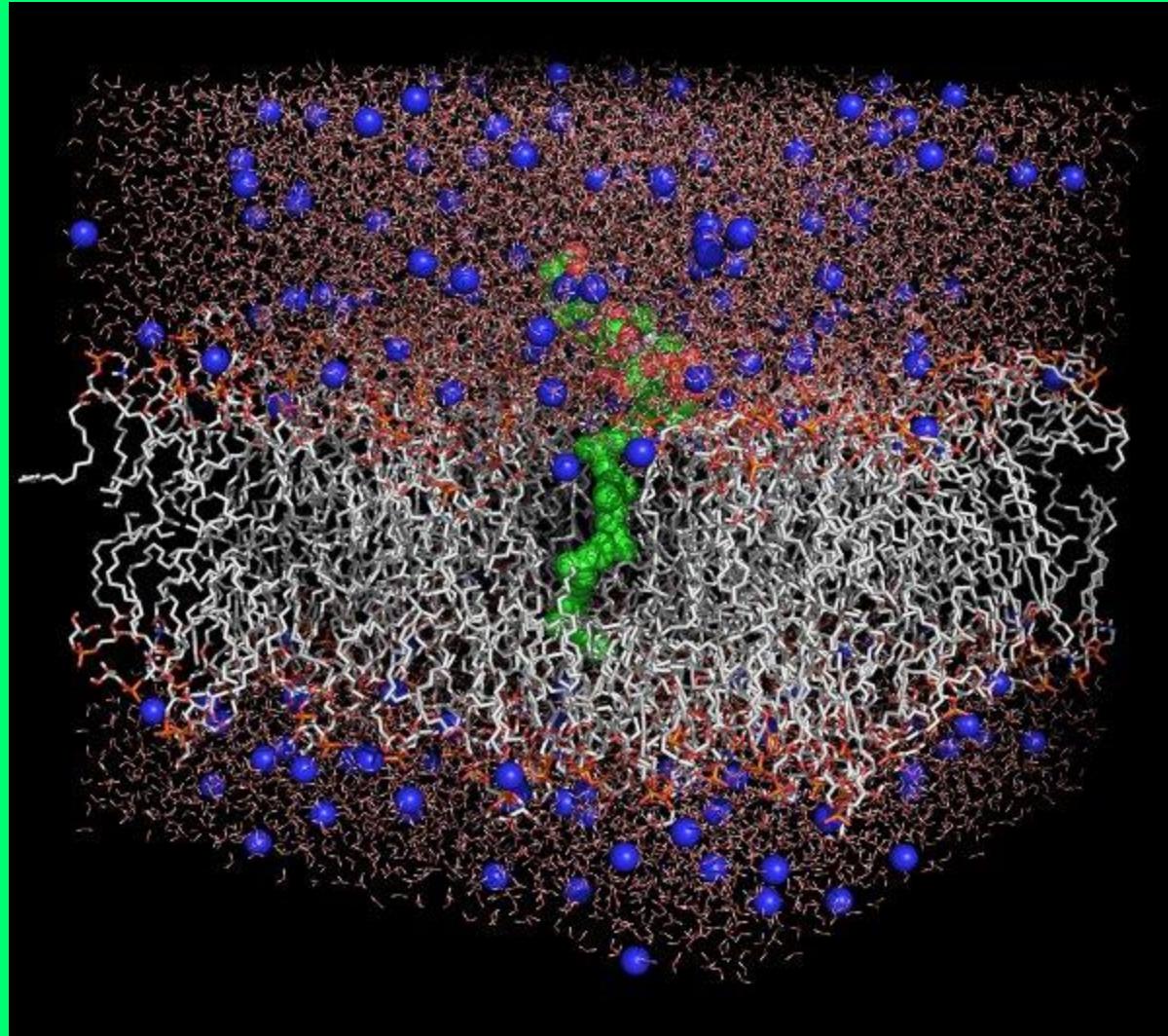
Teixobactin – ингибитор липида II и липида III

А — структура липида-II. У этой молекулы есть длинный, одиннадцатичленный, изопренольный хвост, через два фосфорных остатка соединенный со «строительным блоком» бактериальной клеточной стенки — двумя аминосахарами (*N*-ацетилглюкозамином, GlcNAc, и *N*-ацетилмураминовой кислотой, MurNAc) и короткой пентапептидной цепочкой.



В — схема синтеза бактериальной клеточной стенки. Липид-II не до конца изученным способом переправляет пептидогликановый строительный блок с внутренней стороны мембранны на наружную, где этот блок встраивается в клеточную стенку, а изопренольный хвост возвращается назад на внутреннюю часть мембранны, подхватывает там новый пептидогликановый блок, и цикл повторяется заново. Изображение из обзора Eefjan Breukink, Ben de Kruijff. *Lipid-II as a target for antibiotics // Nature Reviews Drug Discovery*, 2006

Липид-II и покрывало Пенелопы



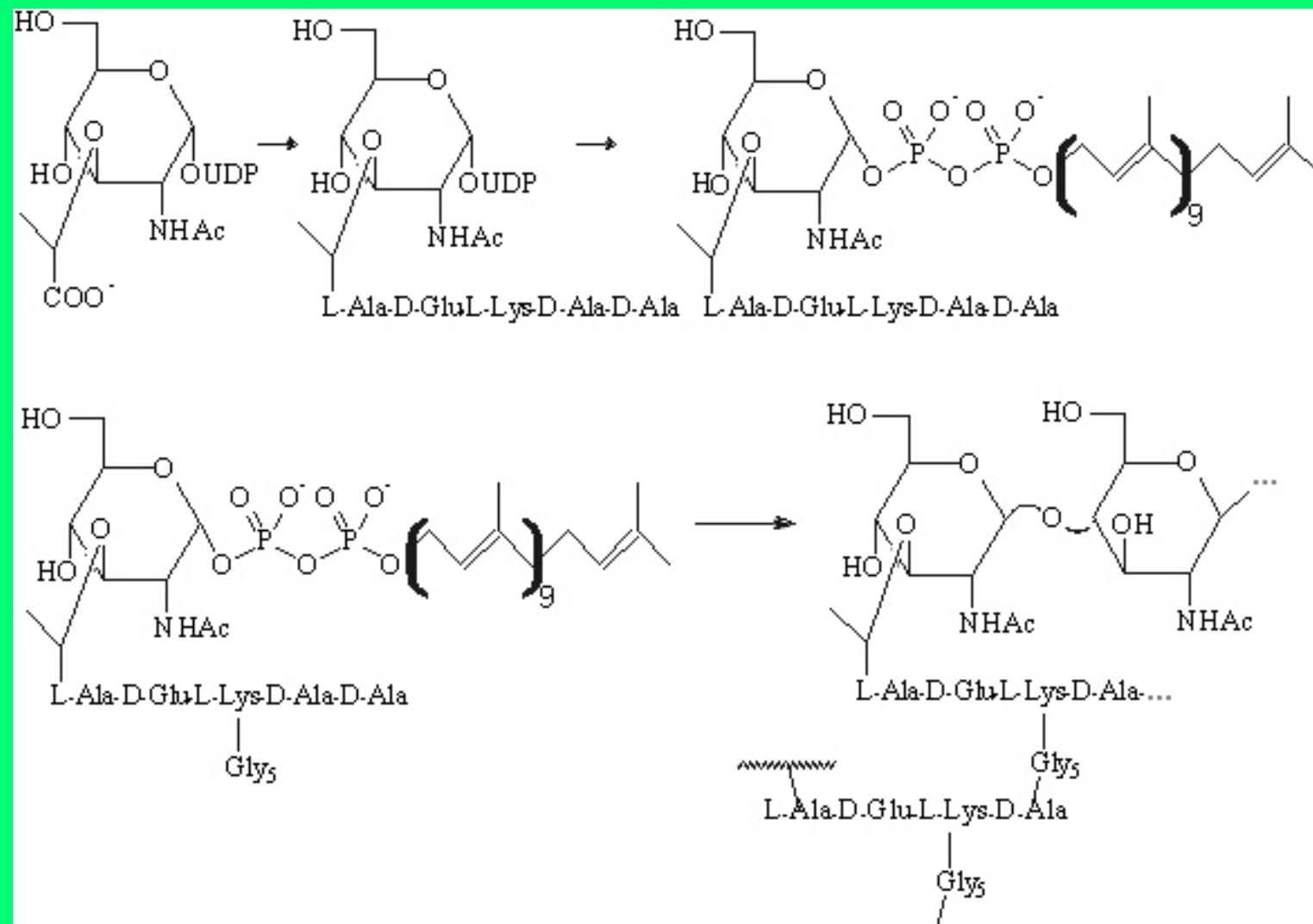
Липид-II в бактериальной мембране. Серым показаны хвосты липидов, красно-оранжевым — головки, зеленым — липид-II, синим — ионы натрия. Рисунок получен с помощью компьютерного моделирования



Это образное выражение появилось благодаря Гомеру и его великой поэме «Одиссея». Царь Итаки Одиссей отправился в великое и длительное путешествие, а его жена Пенелопа осталась дома. В течение двадцати лет она верно ждала мужа, однако многие досаждали ей, пытаясь заставить царицу вступить в новый брак.

Но недаром она слыла женой хитреца, и сама обладая смекалкой, придумала такую хитрость. Пенелопа пообещала выбрать кого-нибудь из женихов, после того, как она – искусная ткачиха – закончит ткань покрывала для старого отца Одиссея Лаэрта. Женихи согласились на такое условие, но им пришлось долго ждать — Пенелопа каждую ночь распускала все то, что успевала соткать за день.

Teixobactin эффективно связывается с тейхоевой кислотой – предшественником ундекапренил-PP-GlcNAc (липид III)



Выводы:

- Молекулы антибиотиков продуцируются микробами и могут ингибировать рост различных бактерий.
- Функция антибиотиков – ингибирование процессов, уникальных для прокариот:
 - синтез клеточной стенки (Пенициллин);
 - трансляция (Хлорамфеникол);
 - транскрипция (Рифампицин).
- Устойчивость к действию антибиотиков является большой проблемой современной лекарственной терапии и может быть вызвана следующими причинами:
 - лекарство не может связаться или проникнуть в патоген;
 - лекарство «выбрасывается» из организма (бактерии);
 - инактивация лекарства;
 - химическая модификация лекарства патогеном;
 - изменение структуры мишени (например, фермента, принимающего участие в формировании клеточной стенки бактерии);
 - использование альтернативных путей или увеличение производства метаболитов мишени.



Будьте здоровы!

Спасибо за внимание!