

## Antibiotikumok



## Mik is az antibiotikumok?

Mikroorganizmusok által termelt szekunder metabolitok, melyek más mikroorganizmusokat elpusztítanak vagy gátolják fejlődésüket.

Másodlagos anyagcseretermékek:

Termelésük nem kapcsolódik közvetlenül az energia-termeléshez, a növekedéshez. Csak a tenyésztés késői szakaszában indul meg, általában valamilyen tápanyag limit kialakulásával – „kinjában termeli”. Hasznosságuk csak közvetett, termelésük sokszor látszólag értelmetlen.

Lehetnek például: antibiotikumok, pigmentek, nyálkaanyagok, toxinok, stb.



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

2

## Szekunder metabolizmus

Szénforrás szabályozás: katabolit represszió – ha bőségesen van hozzáférhető C-forrás, akkor az elsődleges anyagcsere pörög, nincs termékképzés. →

- glükóz limit (adagolás apránként), vagy
- lassan metabolizálható C-forrás, pl. poliszacharidok (keményítő, dextrin), laktóz, növényi olajok.

Nitrogén szabályozás: változó, de a sok N általában a növekedésnek kedvez → elsődleges anyagcsere

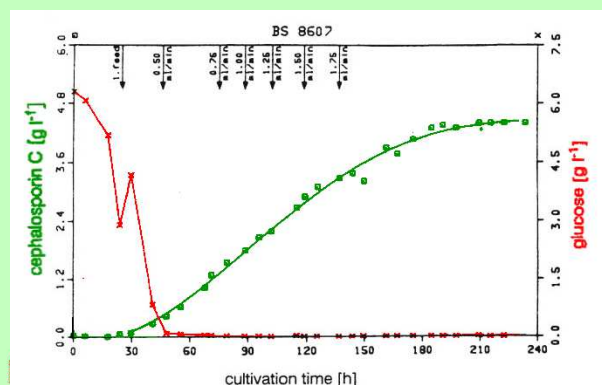
- Az ammónium sók gyakran represszálják a termékképzést, inkább szerves N-forrás (szójaliszt, kukoricalekvár)
- fed batch – adagolással alacsony szinten tartani a koncentrációt.



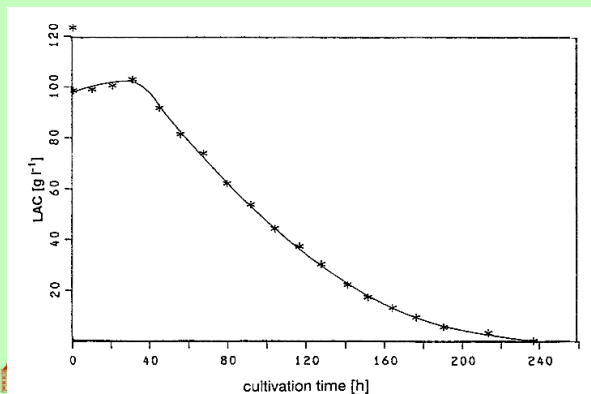
BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

3

## C-limit glükóz szénforrással



## C-limit laktóz szénforrással



## Szekunder metabolizmus

Foszfor szabályozás:

- befolyásolja mikroba növekedési sebességét, annak mértékét, szénhidrát égetésének sebességét
- bizonyos koncentráció felett negatívan szabályoz, (hozzájárul a gyors C égetéshez)
- túl nagy koncentrációja a szintetáz enzimek képződését gátolja  
→ alacsony indulási P koncentráció, csak annyi, hogy a szaporodási szakasz végére elfogyjon.

Enzim indukció:

- A kulcsenzimek némelyike indukálható speciális tápanyaggal pl: metionin → cephalosporin

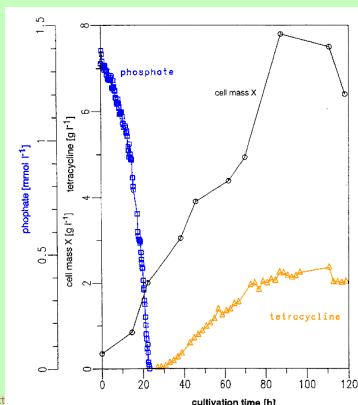


BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

6

## A foszfát hatása

Úgy kell beállítani az indulási  $\text{PO}_4$  koncentrációt, hogy a szaporodási szakasz végére elfogyjon.



## Az antibiotikumok alkalmazási területei

Humán gyógyászat: mikrobiális fertőzések gyógyítására (a hatékony koncentrációban az emberi szervezetet ne károsítsa)

Rákellenes antibiotikumok: citosztatikus hatásúak, a kemoterápia eszközei

Állatgyógyászat

Állattenyésztésben: takarmány-adalékként

Biokémiai, mikrobiológiai kutatásokban (szelektív inhibitorok)

Nővénytartó ellen - mezőgazdaságban (egyre kevésbé)

Élelmiszeriparban – konzerválás (egyre kevésbé)

## Egy kis történelem

1889 - antibiózis ↔ szimbiózis (Viuellemin)

1912 - Salvarsan, szerves arzén származék, vérhaj ellen, (Ehrlich-Hata)

1936 - Szulfonamidok (p-amino-szulfonsav-amidok), Domagk

1929 – penicillin észlelése, Fleming

1944 – a penicillin ipari gyártása, szubmerz tenyésztésben

1944 – 1960 új antibiotikumok felfedezésének korszaka

1950 → félszintetikus származékok

1990 → nincsenek új molekulák, a szabadalmak lejártak → generikus termékké váltak, verseny a piacon.

## Antibiotikumok

Az elmúlt 80 évben kb. 12-13 ezer antibiotikumot fedeztek fel. A humán gyógyszer piacon ebből ~2-300 molekula van. Ennek ~10%-át gyártják tisztán fermentációs úton, ~80%-ot fermentált alapvegyület kémiai módosításával (félszintetikus), néhányat szintetikusán.

Miért ilyen kevés? - toxicitás

- mellékhatások

- nem elég hatásos, van nála jobb

- rezisztencia

## Termelő mikroorganizmusok

Sugárgombák (*Actinomyces*, elsősorban *Streptomyces*) → ~ 65 %

Egyéb baktériumok → ~ 12 %

Fonalgombák (elsősorban *Penicillium*, *Cephalosporium* törzsek) → ~ 22 %



## Az antibiotikumok csoportosítása

Csoportosítani lehet

» kémiai szerkezet

» bioszintézis út

» hatásmechanizmus, támadáspont

» hatásspektrum

» orvosi alkalmazás szerint

Mi most: 1. támadáspont

1.1. kémiai szerkezet szerint tárgyaljuk

## Mikrobák ellenállóképessége

### Természetes rezisztencia:

állandó, örökletes tulajdonság, specieszekre, nagyobb rendszertani egységekre jellemző

### Szerzett antibiotikum-rezisztencia:

természetes érzékenységi spektrum örökletes megváltozása generációk között – egy fajon belül is lehet egyedenként különböző

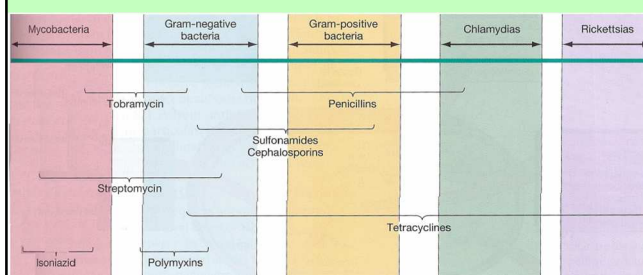
Ez is lehet antibiotikum csoportosítási szempont!



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

13

## Mikrobák érzékenysége



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

14

## A szerzett rezisztencia formái

1. A céltárgy (fehérje, receptor) megváltozása
2. A sejtmembrán átjárhatóságának megváltozása (permeabilitási mutáns, nem jut be a molekula)
3. Enzimés inaktiválás (bontás, vagy származékképzés)

A genetikai változás történhet kromoszóma vagy plazmid szinten.

Penicillin típusú rezisztencia: fokozatosan alakul ki, generációról generációra.

Sztreptomycin típusú rezisztencia: ugrásszerűen alakul ki, általában egy plazmid megjelenésével.

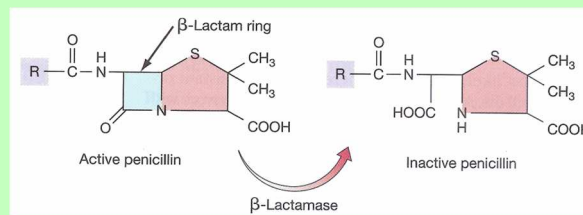


BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

15

## Példa: a penicillin enzimés inaktiválása

A  $\beta$ -laktamáz enzimek (sokféle van) felnyitják a négytagú gyűrűt.



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

16

## Csoportosítás hatásmechanizmus szerint:

Sejtfal szintézist gátlók – peptidoglikán szintézist befolyásolják (penicillin, bacitracin, vankomicin)

Fehérjeszintézist gátlók – tetraciklinek, sztreptomycin, eritromicin

Sejtmembránra hatók – poliénok, ciklopeptidek

DNS függő RNS polimerázra hat – rifampicin

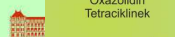
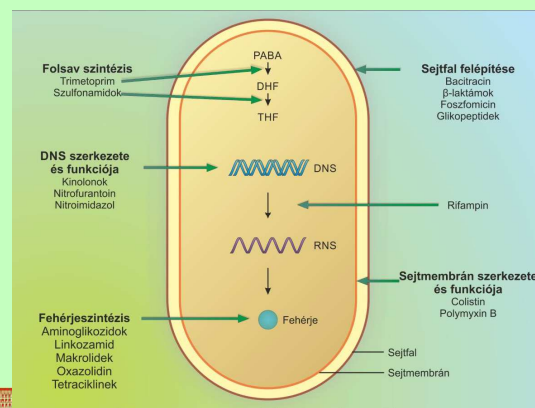
DNS replikációra hatnak - citosztatikumok



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

17

## Csoportosítás hatásmechanizmus szerint:



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

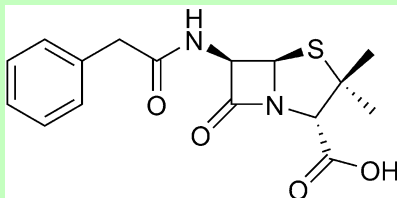
18

## A. SEJTFALSZINTÉZIS GÁTLÓ ANTIBIOTIKUMOK

### I. $\beta$ -LAKTÁM VÁZAS ANTIBIOTIKUMOK (PENICILLIN CSOPORT)

Penicillinek, cefalosporinok

Részletesen az MSc-n tárgyaljuk, itt most átúgorjuk.



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

19

## B. FEHÉRJESZINTÉZIS GÁTLÓ ANTIBIOTIKUMOK

### I. AMINOGLIKOZID ANTIBIOTIKUMOK

Szerkezetük: aminocsoportokkal szubsztituált cukrok, pseudocukor (inozit)

Tulajdonságok: vízben jól oldódnak

kationos jelleg (szulfát sók)

stabil, ellenálló molekulák

„sztreptomycin típusú” rezisztencia

toxicitás: vese és belső fül (mert felhalmozódnak)



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

20

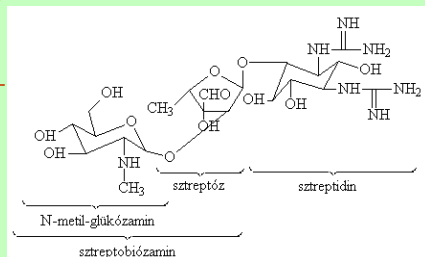
## SZTREPTOMICIN

Waksman (1944), célzott kutatás TBC ellenes metabolitra.

*Streptomyces griseus*

Bioszintézis:

részenként, a cukoranyagcseréből, glükózámin, inozit



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

21

## Sztreptomycin 2.

Előállítás: fermentációval. Feldolgozás kulcslépése: kationcsere

Hatásmód: a riboszóma 30S alegységének S12 fehérjéjéhez kötődik. (az S12 mutációja rezisztenciát okozhat)

A hatás koncentrációfüggő:

- kis koncentráció: a fehérjeszintézis lelassul és hibás

- közepes koncentráció: a 70S riboszóma nem disszociál, a kész lánc nem válik le

- magas koncentráció: a láncindítás gátolt

Hatásspektrum: Gram  $\ominus$ , *M. tuberculosis*, coccusok



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

22

## Sztreptomycin 3.

Rezisztencia:» a riboszóma S12 fehérje nem köti

» enzimesen: -3" adenilezés, -3" foszfatáz,

- 3',6 difoszfatáz, -6 foszfatáz

» egylépcsős, „sztreptomycin típusú”

Farmakokinetika: - felszívódás emésztőcsatornából: rossz, ezért injekció formájában adják, felezési ideje kb. 2,5 óra

- kötődés plazmafehérjékhez: 20-30 %

- metabolizmus: gyakorlatilag nincs

- vizelettel ürül 50-60 %

Adagolás: 0,7 - 1,5 g/nap, parenterálisan

Toxicitás: belső fül (hallás, egyensúlyzavar), vesekárosító



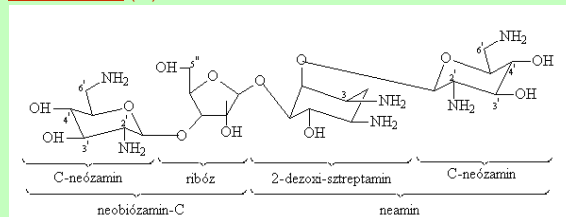
BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

23

## NEOMICIN

Waksman (1940), *Str. fradiae* törzsből, több komponens

Szerkezete: (C)



Igen stabil, autoklávozható



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

24

## NEOMICIN 2.

Előállítás: fermentációval, feldolgozás: ioncsere, sóképzés

Hatásmód: támadáspont a riboszóma kis (30S) alegysége, de máshol, mint a sztreptomycin, nem sztöchiometrikus

Hatásspektrum: Gram  $\ominus$  ellen

Kinetika: felszívódása rossz

Alkalmazás: csak bélfertőtlenítésre vagy külsőleg a toxicitás miatt (pl. szemcsepp)

Toxicitás: belső fül és vesekárosodás

Rezisztencia: enzim inaktiválások, összesen 10 ponton

-NH<sub>2</sub>-csoportok acilezése -3',5" OH foszforilezése

-4' OH adenilezése



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

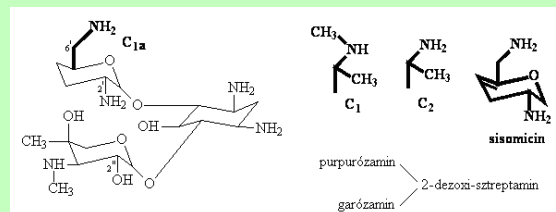
25

## GENTAMICIN

Weinstein (1958), *Micromonospora purpurea* (tényleg lila)

Szerkezete: kb. 20 komponens, gyógyszerként a C<sub>1a</sub>

Tulajdonságok: vízoldható, stabil, sőt képez



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

26

## GENTAMICIN 2.

Előállítás: fermentációval, a komponensarány irányítható a levegőztetés intenzitásának változtatásával

Hatásmód: a 30S riboszómán, közel azonos támadáspont a többi aminoglikoziddal

Hatásspektrum: széles, Gram  $\ominus$ , *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, *Aerobacter*, *Klebsiella*, *Streptococcus*, *Proteus*, *Escherichia*, *Mycobacterium* törzsek ellen.

Rezisztencia: ritkább, mert kevesebb inaktiválási pont van (csak 4!), nincs olyan -OH, amit foszforilezni vagy adenilezni lehetne („kopasz cukrok”)

Részleges keresztrezisztencia a sztreptomycin csoporttal.



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

27

## GENTAMICIN 3.

Farmakokinetika:

Felszívódás: orálisan alig;

im. gyors, maximum 1 óra után, 2-3 mg/l, felezési idő 90 perc

Kiürülés: 85-95% vesén át, 80-170 mg/l

Toxicitás: fül és vese, a kisebb hatásos koncentrációk miatt kevésbé, mint pl. a többi aminoglikozid

Alkalmazás: im. 80-120 mg/nap

urogenitális fertőzések, égési sérülések fertőzése ellen, kórházi (polirezisztens) törzsek ellen

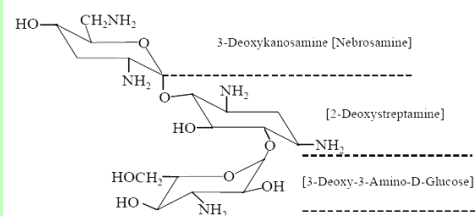


BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

28

## TOBRAMICIN

Szerkezet:



Előbb állították elő félszintetikus kanamicinból, csak később izolálták fermentálóból (*Str. tenebrarius*). (Nebramicin komplex: tobramicin, apramicin, kanamicin, sisomicin, stb)



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

29

## TOBRAMICIN 2.

Előállítás: 1. fermentációval - tobramicinre célzottan izolált *Str. tenebrarius*

2. szintetikus úton kanamicinból

BIOGAL technológia, jogvita, piacmegosztás: fix mennyiséget adhattak el

A TEVA-Biogal gyártja Brulamycin néven.

Ebből is kevés kell: 80-160 mg/nap.

Húgyutak fertőzéseire. Ha a koncentráció a vérében 3-10 mg/l, akkor a vizeletben 100-300 mg/l !

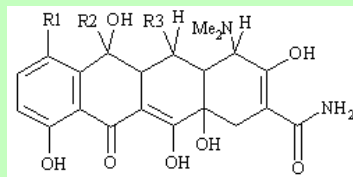


BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

30

## 2. TETRACIKLINEK

Szerkezet: négy gyűrű, ebből csak egy aromás



	R1	R2	R3
CTC (klórtetraciklin)	Cl	CH <sub>3</sub>	H
TC (tetraciklin)	H	CH <sub>3</sub>	H
OTC (oxitetracilin)	H	CH <sub>3</sub>	OH
DMCTC (demetilklór-tetraciklin)	Cl	H	H



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

31

## TETRACIKLINEK 2.

### Tulajdonságok:

ikerionos, 3 disszociációs lépcső, 3 pK  
kelátképző (Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, Fe<sup>2+</sup>) pl. tej (Ca<sup>2+</sup>);  
a csontban kötött Ca-mal is kelátot képez → fogel-színeződést okozhat.

bomlékony: a sok kettős kötés miatt,  
savas, semleges és lúgos közegben más-más úton  
→ túladagolják

Szerkezet – tulajdonságok összefüggése: minden szubsztituens kell a hatáshoz, egyedül a savamid szubsztituálható (pirrolidino-metil).



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

32

## TETRACIKLINEK 3.

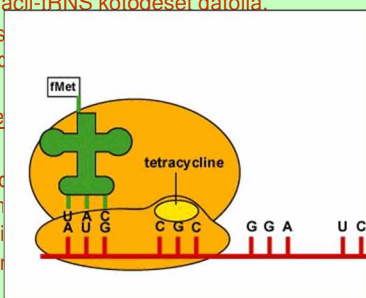
HATÁSMÓD: a fehérjeszintézist gátolja, a 70 S riboszómához kötődik, az aminoacil-tRNS kötődését gátolja.

HATÁSSPEKTRUM: széles spektrumú, élel-  
átmeneti törzsek (mikroorganiz-  
mák) ellen;

KINETIKA:

Felszívódás: per os: r  
múlva 2-3 µg/m

Metabolizmus: szöveti  
Kiürülés: vesén át, per



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

33

## TETRACIKLINEK 4.

### MELLÉKHATÁSOK:

bélfloóra szelekció → vitaminhiány → élesztők  
májkárosodás (veseelégtelenség esetén)

fotodermatózis

fogak elszíneződése

### ADAGOLÁS: 1-2 g/nap, 3-4 részletben

Doxiciklin: 200 mg/nap, egyszerre!

### REZISZTENCIA: ritka, keresztrezisztencia csak egymás között, lassan alakul ki



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

34

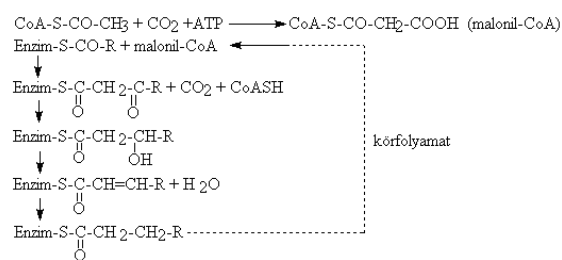
## TETRACIKLINEK 4.



**Figure 13.13** Staining of teeth caused by tetracycline. If the condition results from ingestion of the antibiotic during pregnancy, both the deciduous (baby) and permanent teeth will be affected, as both sets of tooth buds are forming in the fetus at that time.

## A TETRACIKLINEK BIOSZINTÉZISE

Poliketid típusú: a zsírsavsintézis reakciói:



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

36

## A TETRACIKLINEK BIOSZINTÉZISE

A szekunder metabolizmusnál nem mindig megy végig a redukció, hanem valamelyik lépcsőn (=O, -OH, C=C) megáll.

Ebben az esetben a szénláncon minden második atomon jelenik meg a szubsztituens („szögesdrót” szerkezet).

A tetraciklinek bioszintézisének a ketocsoportok ismétlődnek (= poliketid).

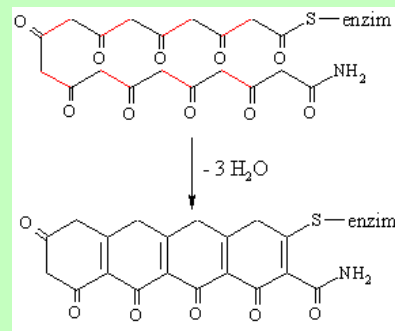


BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

37

## TETRACIKLINEK BIOSZINTÉZISE 2.

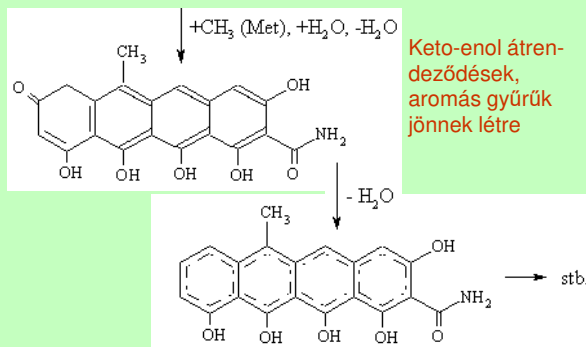
Indítás:  
1 malonil-amid,  
8 acilcsoport



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

38

## TETRACIKLINEK BIOSZINTÉZISE 3.



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

39

## KLÓRTETRACIKLIN (CTC, aureomicin)

Duggar (1948), *Streptomyces aureofaciens* (a legelső)

### TULAJDONSÁGOK:

- HCl-ja fénylő, sárga kristályos;
- fotoszenzitív, de O<sub>2</sub>-re stabil;
- vízben jól, alkoholban rosszul oldódik;
- keserű ízű.

**ELŐÁLLÍTÁS:** fermentációval; klórozás: Cl<sup>-</sup> ion egy lépésben épül be. Br analóg is képződhet.



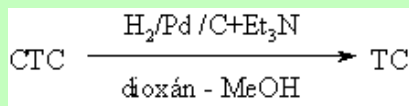
BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

40

## TETRACIKLIN (TC)

### ELŐÁLLÍTÁS:

a. Előbb félszintetikusán a CTC hidrogénezésével:



b. Később fermentációval:

- hiányzott a klórozó enzimszisztéma
- halogénhiányos tápoldat
- halogénezést gátló szerek, pl. rodanidok (KSCN)



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

41

## OXITETRACIKLIN (OTC, terramicin)

Finlay (1950), *Str. rimosus*, később tucatnyi más törzs

### TULAJDONSÁGOK:

- vízben nagyon jól oldódik (33 %),
- Még bomlékonyabb, pH = 2-8 -on kívül gyorsan elbomlik
- De: hatékony, nem toxikus és olyan olcsó, hogy érdemes többszörösen túladagolni.



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

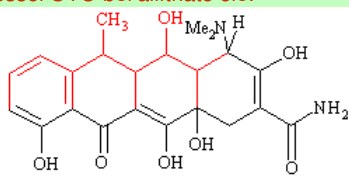
42

## DOXYCYKLIN (Vibramycin)

Négy szintetikus lépéssel OTC-ből állítható elő.

Szerkezete:

A metilcsoportra nézve racém. Mind a két alak hatékony, de az  $\alpha$  3x jobb. Sokkal stabilabb, mint a többi tetraciklin, jobb a felszívódása, lassabban ürül ki. Emiatt elég naponta egyszer adni. (Savtűró kapszulában 50-100 mg)  
Felezési ideje 15-22 óra!



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

43

## C. MEMBRÁNFUNKCIÓT KÁROSÍTÓ ANTIBIOTIKUMOK

### PEPTID ANTIBIOTIKUMOK



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

44

## CIKLOPEPTID ANTIBIOTIKUMOK

### KÖZÖS TULAJDONSÁGOK:

- gyűrűs szerkezet, másodlagos merevítések,
- D-aminosavak, ritka aminosavak is előfordulnak,
- savra, proteázokra nem bomlanak, sőt enziminhibitorok,
- nem szívódnak fel,
- csak baktériumok ellen hatékonyak
- toxikusak, ezért csak speciális esetekben alkalmazzák,
- megváltoztatják a bélfloórát, ennek következtében javul a takarmányhasznosítás,



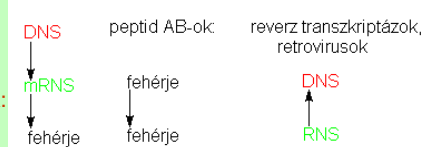
BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

45

## A ciklopeptid antibiotikumok bioszintézise

**NEM**-riboszomális fehérjeszintézis, a peptid egy fehérje felszínén képződik (tiotemplát, multienzim komplex). Az aminosav kiválasztása nem a kodon-antikodon kapcsolódással megy, hanem magát az aminosavat ismerik fel az aktív centrumok, emiatt kevésbé pontos és szelektív.

Ellentmond a genetika centrális dogmájának:



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

46

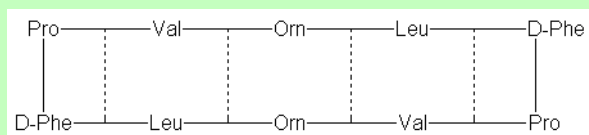
## GRAMICIDIN-S

(1944) *Bacillus brevis*

Szerkezete: dekapeptid (2\* pentapeptid), H-hidak

Az apoláros és poláros (Orn) oldalláncok detergens jelleget adnak – beépül a membránokba.

Hatásmód: Detergensként membránkárosító.



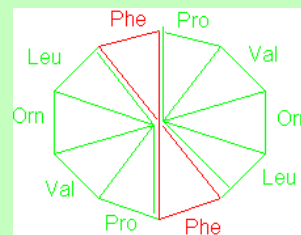
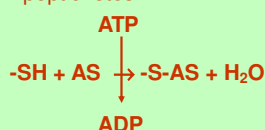
BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

47

## A gramicidin-S bioszintézise

2+2 enzimből álló tiotemplát, összesen tíz kötőhellyel. Minden kötőhely specifikusan felismeri a megfelelő aminosavat, és -SH csoporton tioészter formában köti meg.

Aktiválás ATP-vel ( $\rightarrow$ tioészter), majd az aminosavak között létrejön a peptidkötés.



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

48



## GRAMICIDIN-S

Az enzimszisztéma in-vitro is működik, izolálták, oszlopban rögzítették – így is működött (ATP, aminosavak).

### Hatásspektrum:

Csak baktériumok ellen, azon belül is a Gram + ellen.

### Alkalmazás:

Nincsen humán felhasználása, ezért nincs is farmokinetika.



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

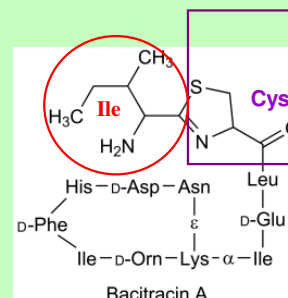
49

## BACITRACIN

Kórházi mintából (1945),  
*Bacillus licheniformis*

### Tulajdonságok:

- kb. 10 féle változata van,
- lúgos közegben bomlik,
- nehézfémek inaktíválják (pl.  $\text{Cu}^{2+}$ ), de kétértékű ionok kellenek a hatáshoz (a legjobb ezek közül a  $\text{Zn}^{2+}$ ),
- biológiai egysége van.



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

50

## BACITRACIN 2.

### Bioszintézis:

Tiotempláton, mint az előzőek.

### Előállítás:

Fermentációval. A folyamat gyors lefutású (baktérium, 24-30 óra), harmadik típusú (a szaporodás és termelés nem különül el élesen), nehezen irányítható, a hatóanyagot csak nagy időkéssel lehet mérni (biológiai titrálással).

Optimális pH és hőmérséklet profillal a folyamat lerövidíthető. Feldolgozás: cinkkomplex-képzés, porlasztva szárítás

### Hatásmód:

- Kettős:
- membránkárosító,
  - sejtfal-szintézist gátló hatás.



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

51

## BACITRACIN 3.

### Hatásspektrum:

Elsősorban a Gram+ baktériumok ellen (mint a penicillin).

### Kinetika:

Felszívódás: nincs, mert túl nagy, parentálisan sem adják, mert toxikus.

### Alkalmazás:

Csak külsőlegesen (bőrre vagy emésztőcsatornába). Viszont takarmányadalékként nagyon jó (nagyon kevés kell, 4 g/t már hatásos), csökkenti az elhullást, javítja a takarmány/hús fajlagosokat. Takarmányadalékként Zn- vagy Mg-komplex formájában adagolják.



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

52

## POLIMIXIN B

*Bacillus polymyxa* (1947)

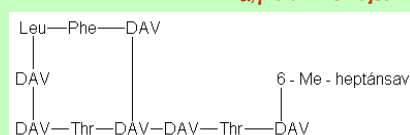
### Tulajdonságok:

- kationos detergens,
- anionos detergensok csökkentik a hatását.
- szulfátsó formájában stabil,
- lúgos közegben elbomlik.

### Hatásmód:

detergensként membránkárosító.

DAV = L- $\alpha$ , $\gamma$  diamino-vaajsav



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

53

## POLIMIXIN B

### Hatásspektrum:

Gram $\ominus$  baktériumok ellen hatékony, ezzel kiegészíti a bacitracin spektrumát (*E. coli*, *Ps. auriginosa*).

### Kinetika:

Felszívódás: a polimixin B nem szívódik fel, de a metán-szulfonátja igen. Viszont ezt is im adják (így kevésbé toxikus). Csúcs 2 óra után 2  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ,  $t_{1/2}$  kb. 6 óra.

Kiürülés: 40-60 % a vizelettel.

### Alkalmazás:

Ez is toxikus, de a peptid antibiotikumok közül mégis a legalkalmazhatóbb. Csak speciális és indokolt esetekben adják.



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

54

## VIOMICIN

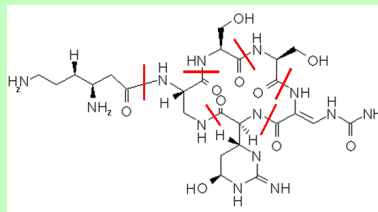
(1951-54), *Streptomyces*-ek (nem baktériumok)

Szerkezet: nem-fehérjealkotó aminosavak

Bioszintézis: tiotempláton

Tulajdonságok:

- erősen bázikus,
- vörös kristályos,
- vízben jól oldódik,
- szulfátsóját forgalmazzák,
- toxikus: vesére, belső fülre, elektrolit-háztartásra



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

55

## VIOMICIN 2.

Hatásmód: riboszómán kötődik, fehérjeszintézist gátol, - keresztrezisztencia a sztreptomocinnal – azonos a támadáspont.

Hatásspektrum: a lényeg: *M. tuberculosis* ellen hatásos, bár a rezisztencia gyorsan kialakul.

Kinetika: Felszívódás: per os kevés, ezért parentálisan;

Kiürülés: vesén át, 65-100 % /24óra

Alkalmazás: TBC ellen tartalék; napi 1g



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

56

## VIOMICIN 2.

Aki még nem vette észre, annak kimondjuk, hogy a viomicin minden részletében aminoglikozid antibiotikumként viselkedik, pedig ciklopeptid.



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

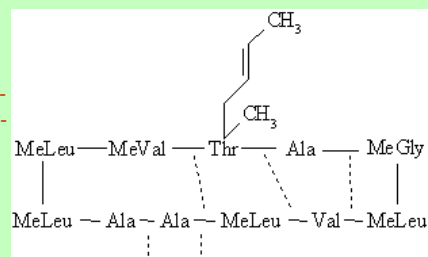
57

## CIKLOSPORIN

(1973), *Tolypocladium inflatum*, *Cylindrocarpon lucidum*

Szerkezet:

Tulajdonságok:  
Nagyon apoláros, vízben rosszul oldódik



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

58

## CIKLOSPORIN 2.

Bioszintézis: nem riboszómális, tiotempláton megy, a metilcsoportokat S-metil-metionin adja

Előállítás: fermentációval;

feldolgozás: az intracelluláris terméket a biomasszából oldószerrel extrahálják.

Hatásmód: Egyes mRNS-ek átírását gátolja → egyes sejtek osztódását gátolja → a T-limfociták nem aktiválódnak → immunszuppresszív hatás.

Hatásspektrum: eukariótákra hat; gombák és paraziták ellen is használható, de főként immunszuppresszióra.



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

59

## CIKLOSPORIN 3.

Kinetika: Felszívódás: szájon át is (bár nagy és apoláros);

Metabolizmus: Máj oxidál, amit lehet, de a gyűrű megmarad.

Kiválasztás: 90 % epével, 6 % vesén át;

Alkalmazások: Szervátültetéseknel és autoimmun gyulladások ellen. Per os és iv;

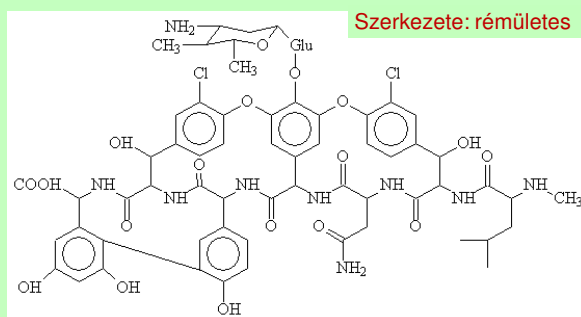
Mellékhatás: vesekárosítás (víz- és Na<sup>+</sup>-háztartás)



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

60

## VANKOMICIN



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

61

## VANKOMICIN 2.

*Nocardia (Streptomyces) orientalis* (1956)

**Tulajdonságai:** HCl-val fehér kristályokat alkot, savas közegben stabil. Vízben jól, alkoholokban, acetonban rosszul oldódik. UV max 282 nm-en.

**Bioszintézis:** tiotempláton, aromás aminosavak származékaiból (pOH-fenilglicin, Asp, mCl-(β-OH)-tirozin, N-metil-leucin) + glükóz

**Előállítás:** fermentáció, *N. orientalis*, *N. lurida*

Feldolgozás lehet: - kationcserélő, majd kicsapás  
- affinkromatográfia  
- oldószeres extrakció



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

62

## VANKOMICIN 3.

**Hatásmód:** a falszintézist gátolja, az L-Lys-D-Ala-D-Ala végződéssel kötődik

**Hatásspektrum:** szűk, Gram+, elsősorban kokkuszkok

**Rezisztencia:** keresztrezisztencia nincs

**Kinetika:**

Felszívódás: nincs, (túl nagy a molekula), i.v. adva a felezési idő 2-4 óra, kúrában a koncentráció 10-25 mg/l

Kiürülés: a vesén át

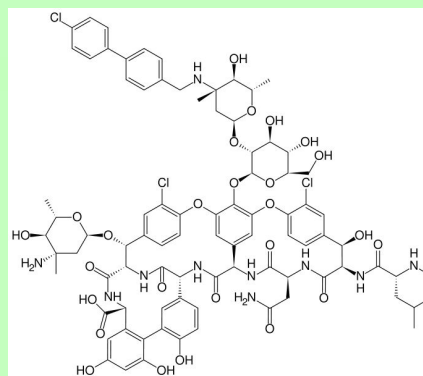
**Alkalmazás:** iv, szűk spektrumú penicillinhelyettesítő, de: polirezisztens kórházi törzseknek ez az utolsó védővonal, ha már semmi sem segít.



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

63

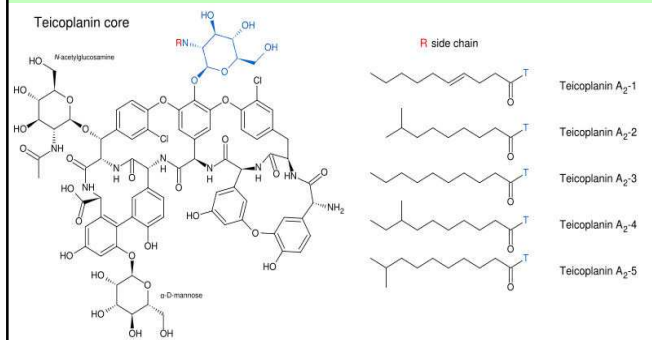
## ORITAVANCIN



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

64

## TEICOPLANIN



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

65

## ORITAVANCIN

