A microscopic image showing several purple-stained, rod-shaped bacteria. The bacteria are arranged in various orientations, some appearing as single rods and others as short chains. The background is a light, slightly textured surface. The text is centered over the image.

**Механизмы действия
антибиотиков**

Классификация антибиотиков

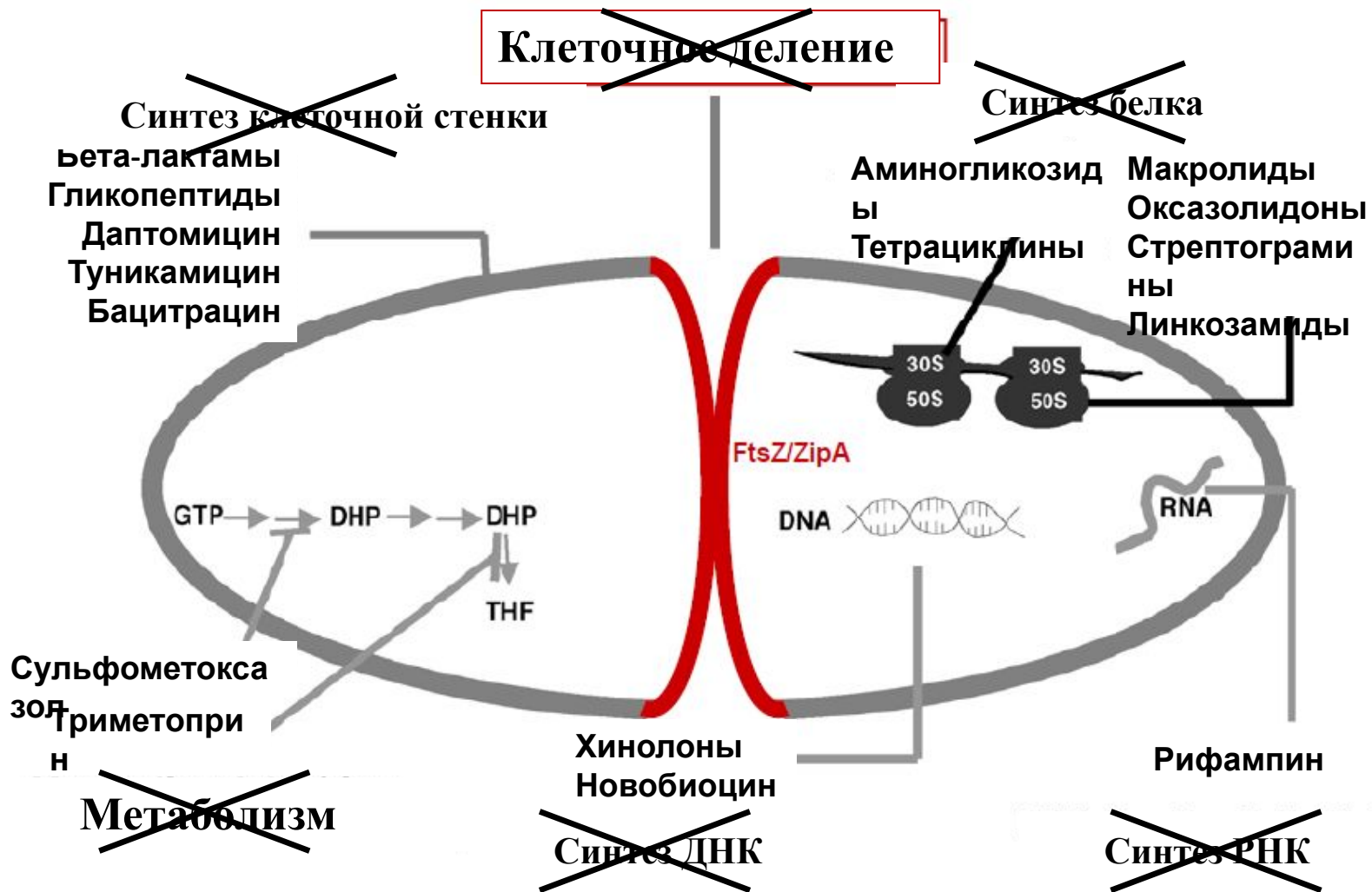
По клеточной мишени

- Ингибиторы биосинтеза
- Клеточной стенки
- Ингибиторы биосинтеза Белка
- Ингибиторы метаболизма
- (синтез дНТФ)
- Ингибиторы транскрипции
Хлорамфеникол и др.
- Ингибиторы клеточного деления
- Ингибиторы синтеза ДНК

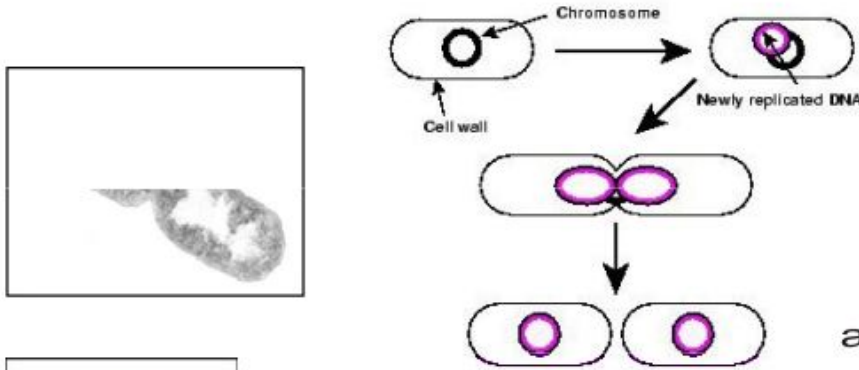
По химической природе

- Бета-лактамы
- Макролиды
- Тетрациклины
- Аминогликозиды
- Хинолоны
- Сульфонамиды

Антибиотики – ингибиторы клеточных процессов



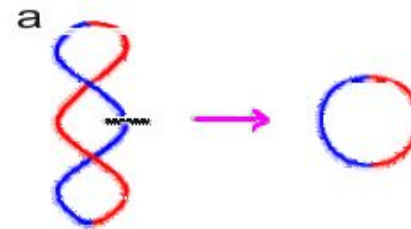
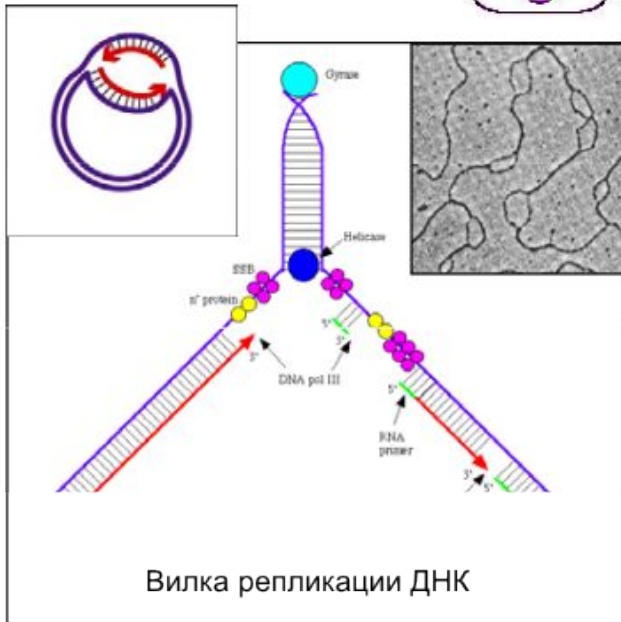
Репликация ДНК как мишень



- Скорость синтеза ДНК - 50 тпн в мин

- Цепи ДНК должны расплетаться узлы, перехлесты и зацепления должны быстро удаляться

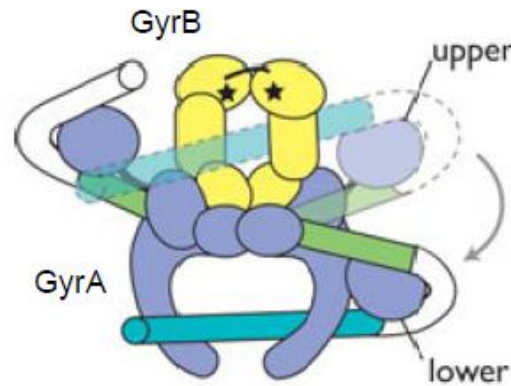
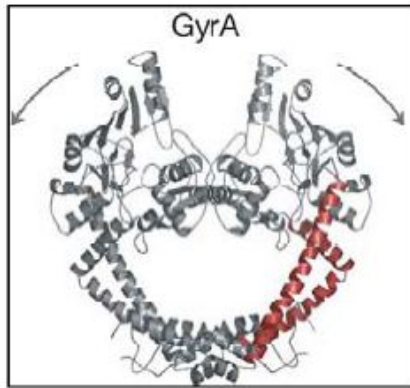
- ДНК-топоизомеразы, гиразы, топо IV



(a) ДНК-гираза: убирает супервитки
Происходит DSB - проходит заузленный тяж - разрыв зашивается

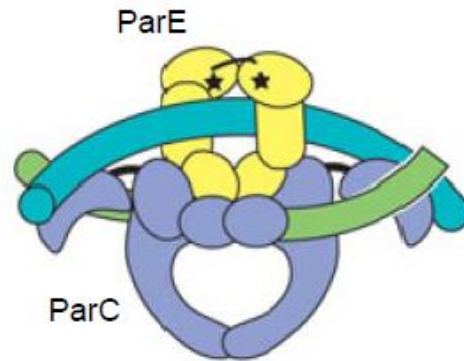
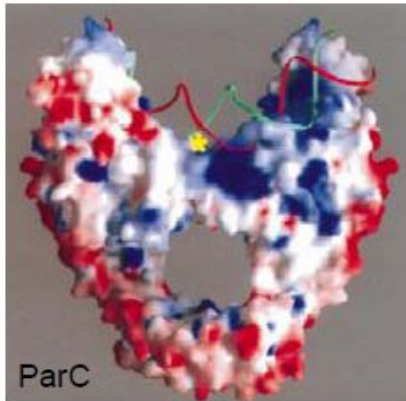
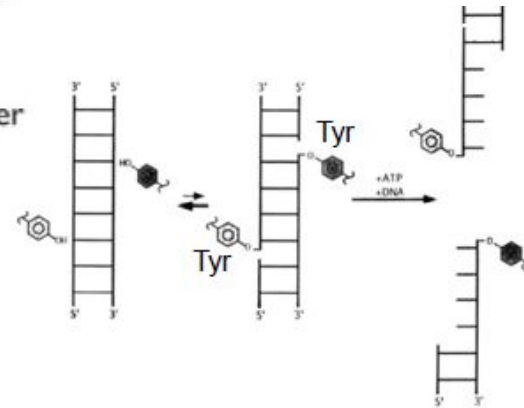
(b) Топо 4: убирает катенаны. - опять через DSB, протягивание тяжа через разрыв и зашивание

Строение и механизм гираз



ДНК гирази

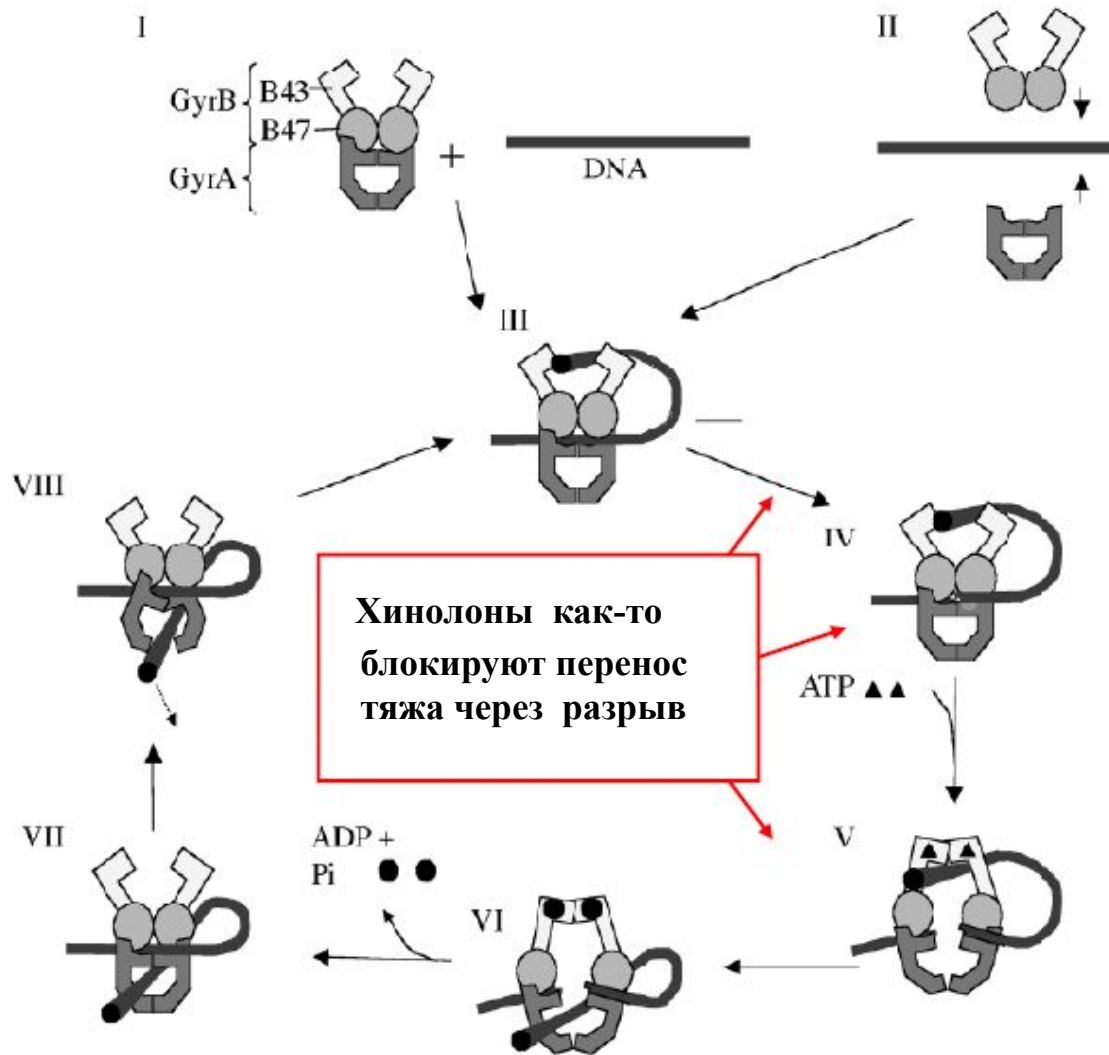
ДНК гирази –
гетеротетрамер
A2 (*gyrA*) +
B2 (*gyrB*)



Топо IV

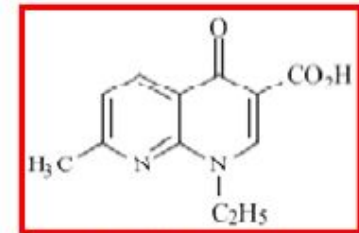
Топо IV – димер
ParC ~ *gyrA*
ParE ~ *gyrB*

Хинолоны - механизм



ДНК гираза –
гетеротетрамер
A2 (*gyrA*) +
B2 (*gyrB*)

**Основная мишень
Хинолонов у Г-**



Налидиксовая к-та

Топо IV – димер

ParC ~ *gyrA*

ParE ~ *gyrB*

**Основная мишень
Хинолонов у Г+**

ТИПЫ ХИНОЛОНОВ

1) Generation 1

налидиксовая к-та, оксолиновая –та

Пиперидиновая –та

2) Generation 2 анти - *Pseudomonas*,
Streptococcus Staphylococcus

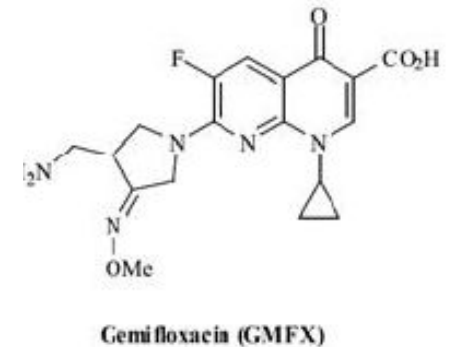
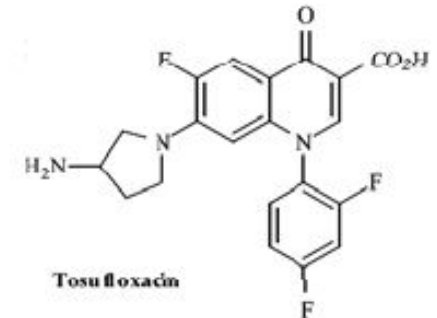
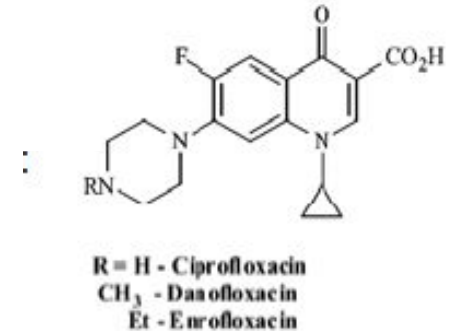
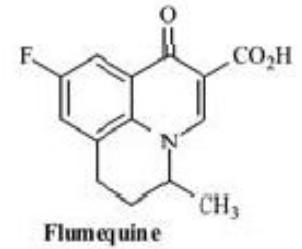
F+ Норфлоксацин, ципрофлоксацин,
Левифлоксацин

3) Generation 3 – анти *Pneumococcus*,
анаэробы

Спарфлоксацин грепафлоксацин

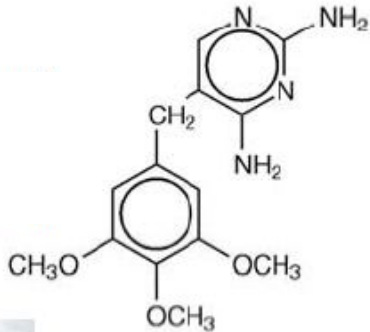
4) Generation 4 – анти *Pneumococcus*,
анаэробы

Тровафлоксацин, гемифлоксацин

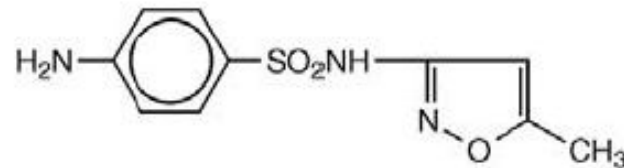


Триметопримы

- Ингибиторы синтеза фолата - синтез дНТФ
- Аэробы, G+/G-
- Триметоприм - ингибитор синтеза дигидрофолиевой к-ты
- Конкурент парааминобензойной –ты у 7,8- дигидроптроат синтазы – уникальный для бактерий фермент
- Сульфаметоксазол - ингибитор синтеза тетра гидрофилиевой к-ты - дигидрофталаат редуктаза (Пронтозил – пролекарство)

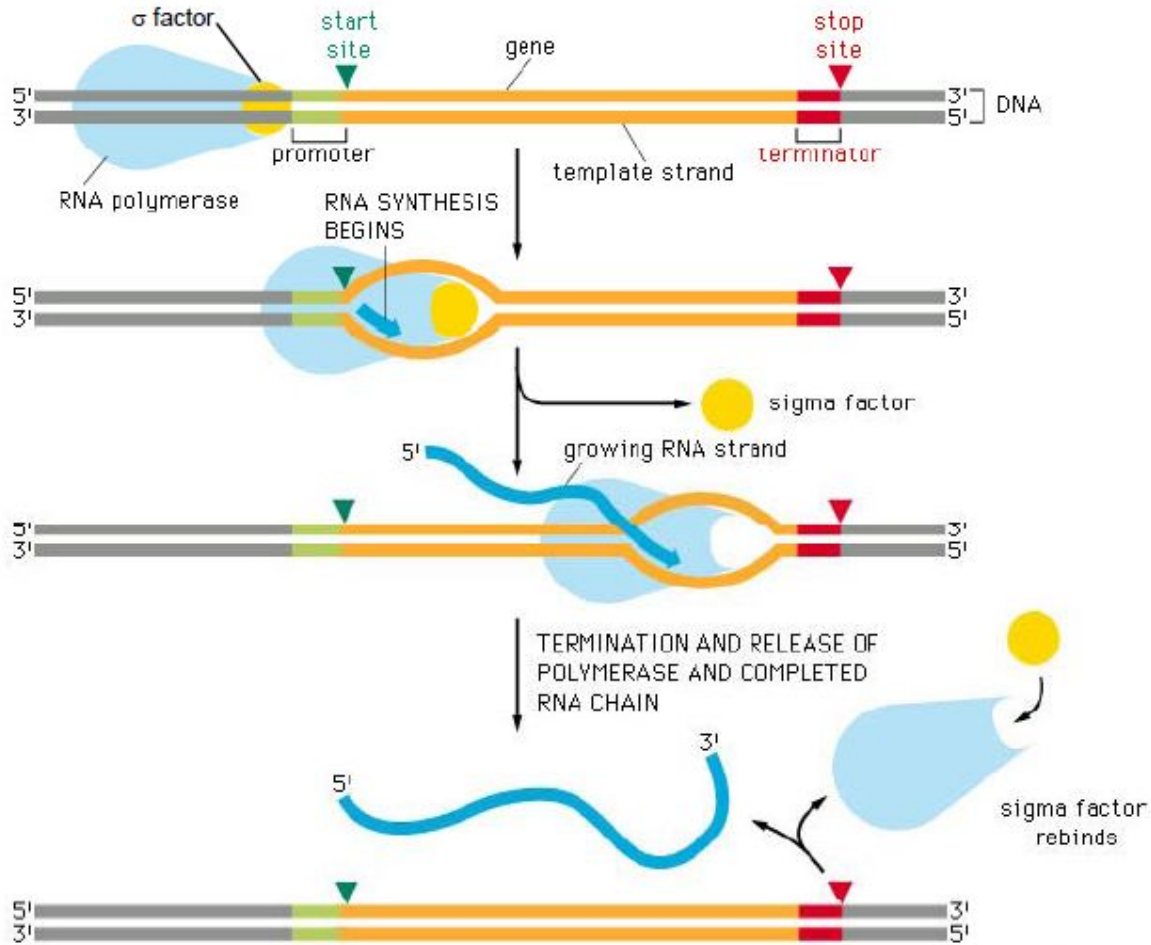


Триметоприм



Сульфаметоксазол

Транскрипция как мишень



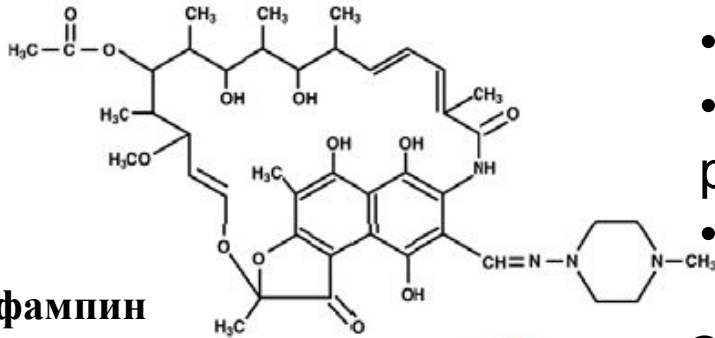
Рифампицины

Рифампин

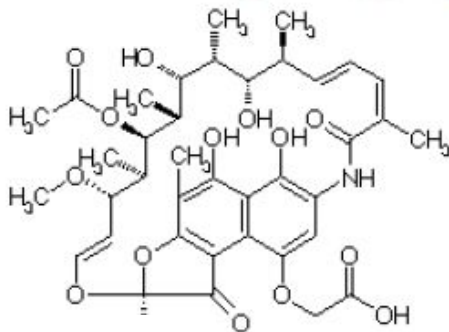
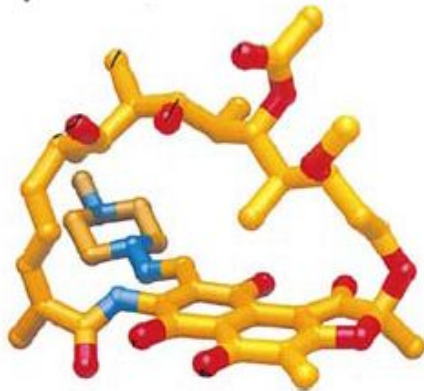
- АБ класса анзамицинов
- Полусинтетическое пр-ное рифамицина
- Выделен в 1957 из *N. mediterranei*

Селективный инг БакРНКпол
Связывается с β su $>12\text{\AA}$ от акт сайта
Не связывает ЭуРНКпол
Блокирует выход нового транскрипта

Бактериостатик, G+/-,
Для G- $>$ MIC (сложнее проникает)
В основном *Mycobacteria*
(туберкулез, проказа) и *Meningococci*
• Устойчивость быстро возникает
(мутации РНКпол)

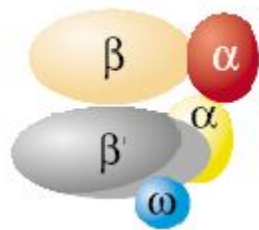


Рифампин

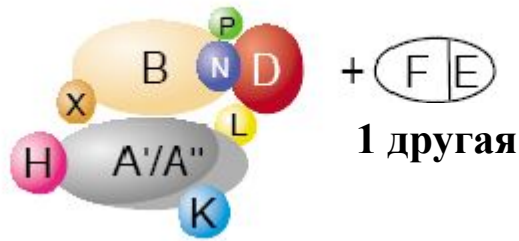


Рифамицин В

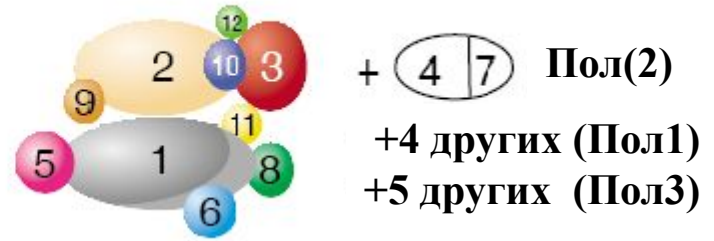
Механизм связывания РИФ



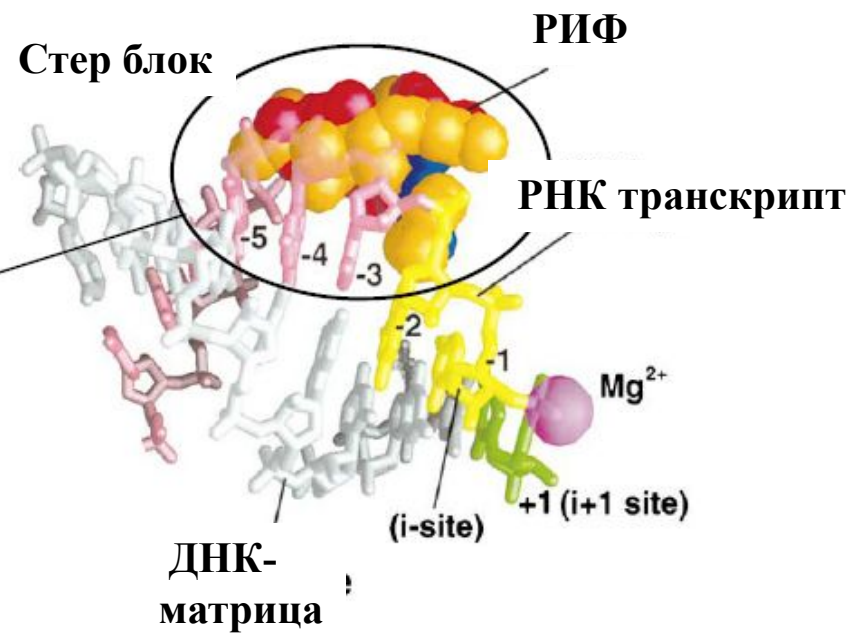
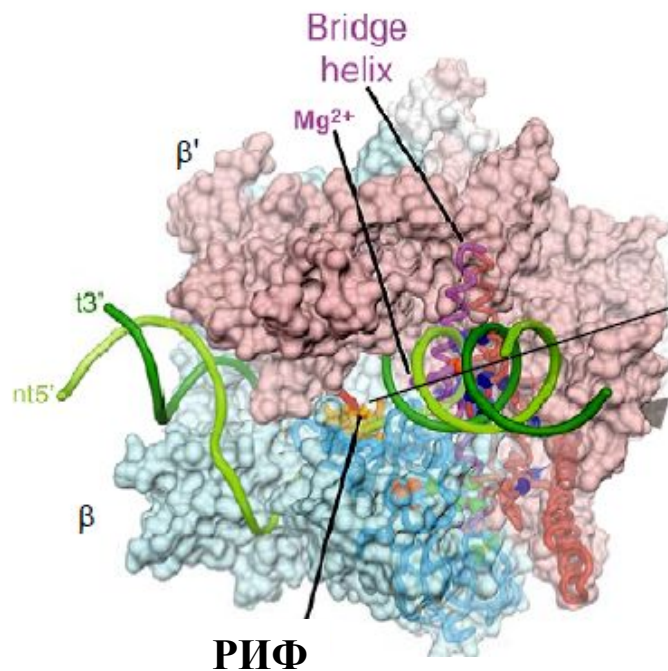
Бактерии



Археи



Эукариоты





Рибосома как мишень

Рибосома – сложно-организованная молекулярная машина

Существует множество способов нарушения функций трансляции

Наиболее распространенная природная мишень для антибиотиков

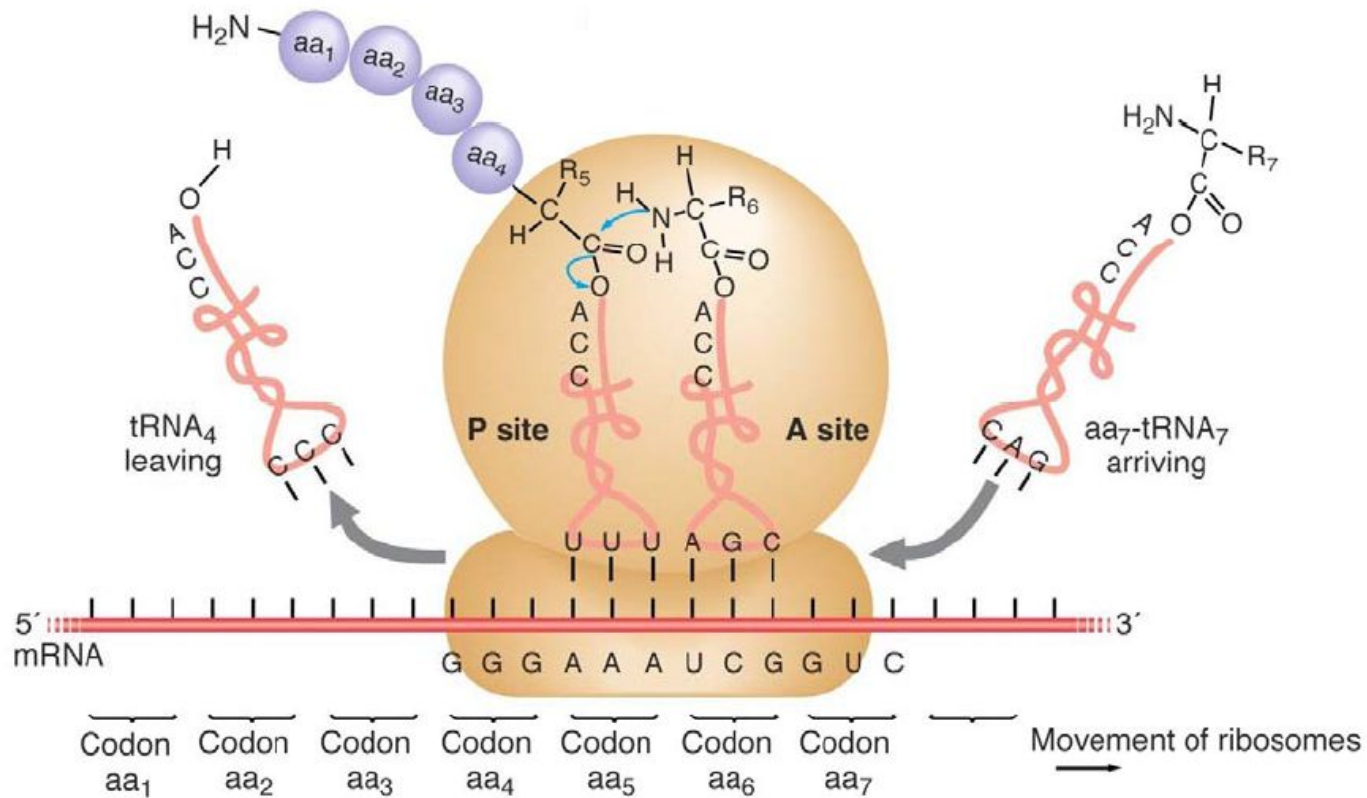
60% известных антибиотиков действуют на рибосому, взаимодействуя преимущественно с рРНК

Антибиотики препятствуют структурным переходам, не конкурируют с связыванием лигандов- не нужна высокая аффинность

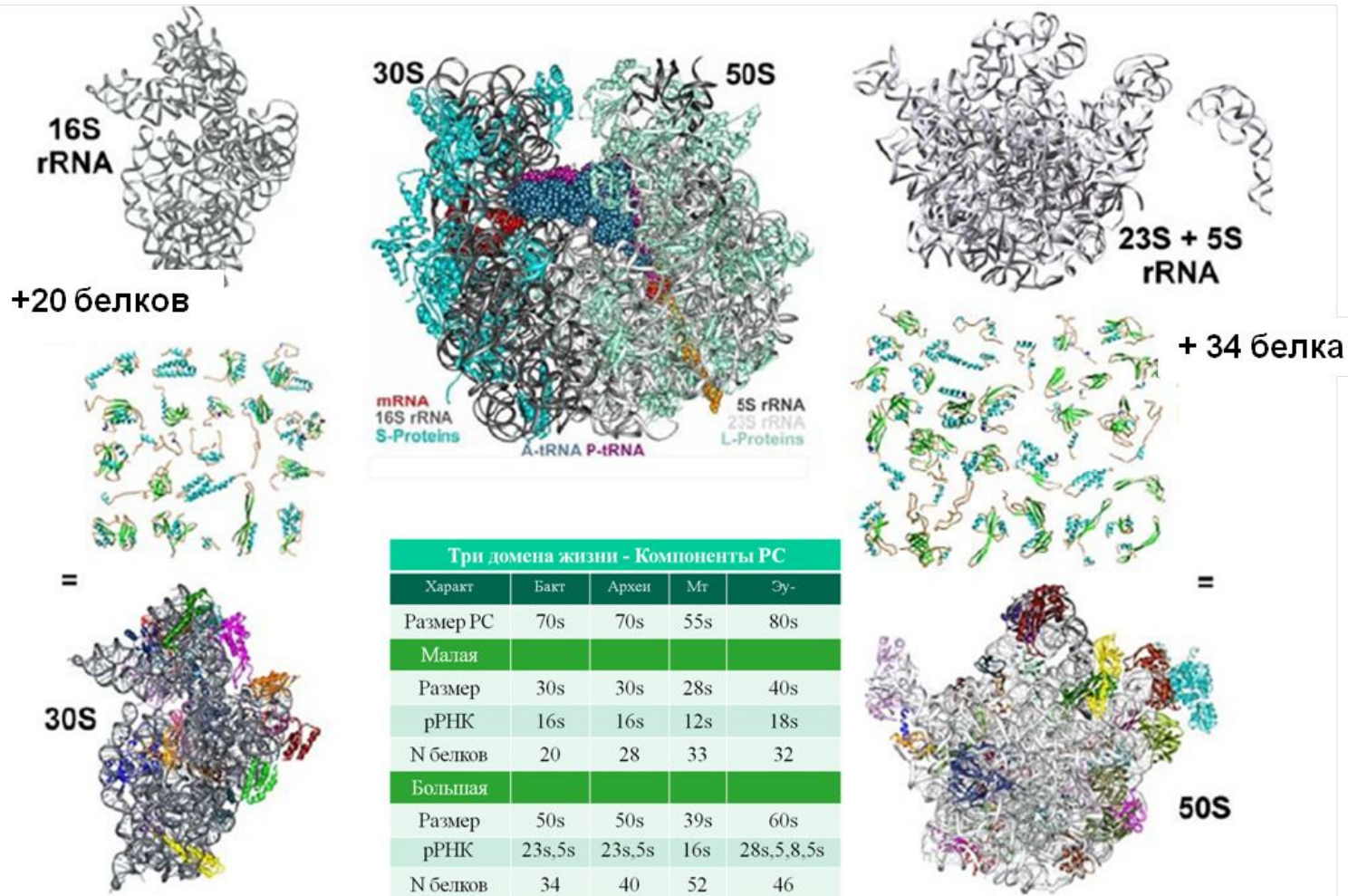
Основная мишень для открытия новых антибиотиков широкого спектра действия

Низкая частота возникновения резистентности

Этапы трансляции

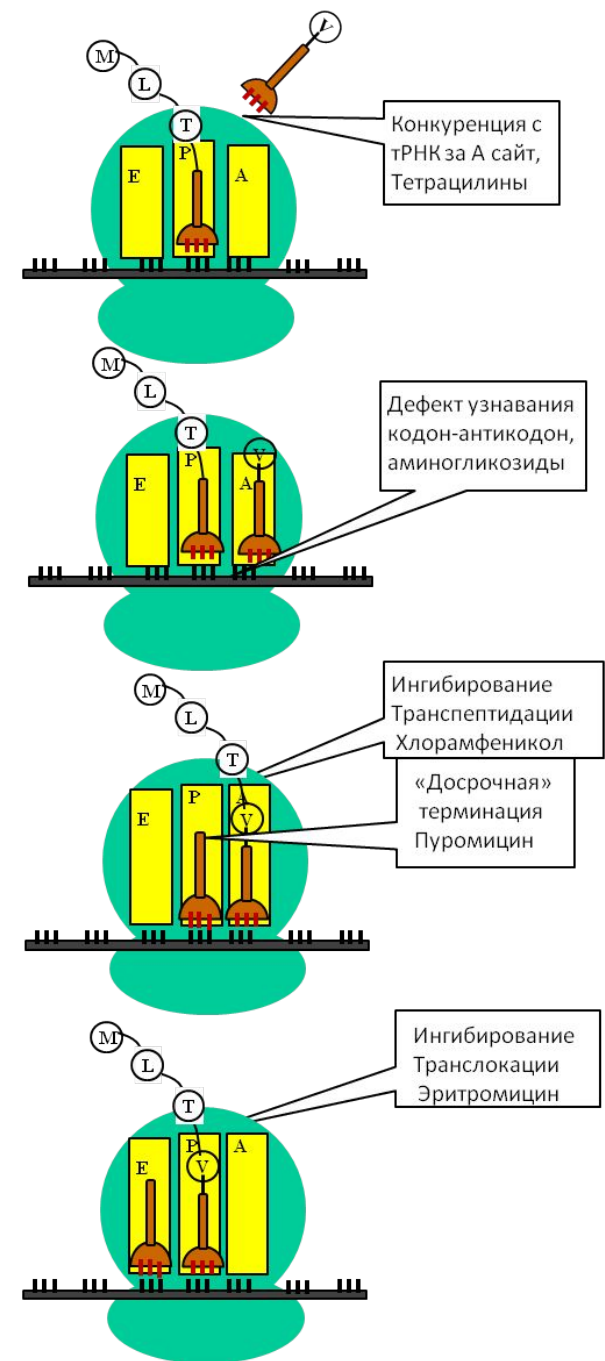


Состав бактериальной рибосомы

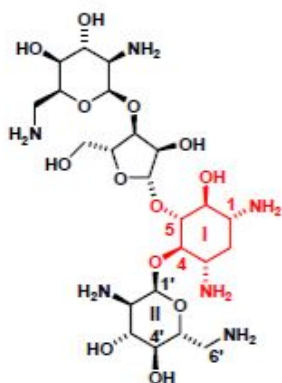


Антибиотики-ингибиторы трансляции

- Мишени – 30s или 50 s
- Должны попасть внутрь клеток
- • Классификация –
- по хим структуре и по этапу
- Рибосомного цикла
- Аминогликозиды
- – Тетрациклины
- – Макролиды
- – Хлорамфеникол
- – Клиндамицин

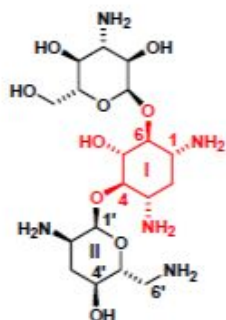


30 S субъединица как мишень действия аминогликозидов



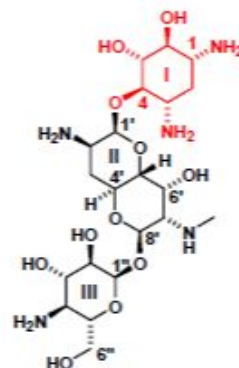
Неомицин

4,5 -двузамещенный



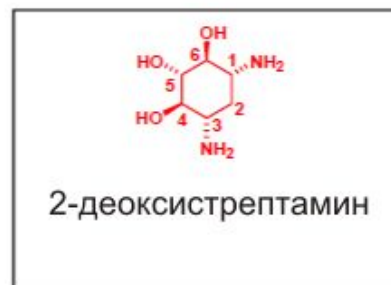
Тобрамицин

4,6-двузамещенный

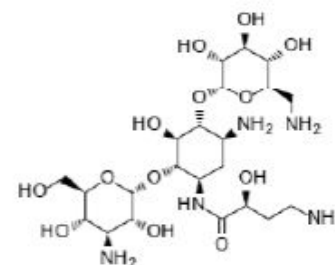


Апрамицин

4-монозамещенный



2-деоксистрептамин



Амикацин

Выделены в 40-х годах из стрептомицетов. Ферментация - семисинтез

Не проникают через мембраны (позитивно заряжены)

Для проникновения в клетки используют кислород-зависимые транспортные системы (не активны против анаэробов)

Связываются в декодирующем сайте рибосомы и увеличивают частоту ошибок при трансляции.

Обладают бактерицидным действием

Лек формы - инъекции, наружные, ингаляционные

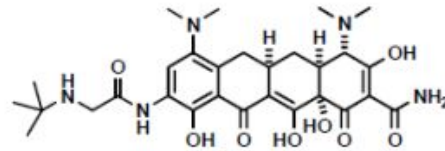
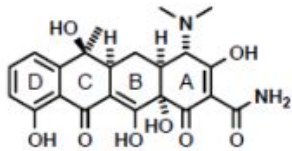
Используются в основном против серьезных грамм-отрицательных возбудителей:

E. coli, *K. pneumonia*, *Proteus sp.*, *Acinetobacter*, *Citrobacter*, *Enterobacter sp.*,

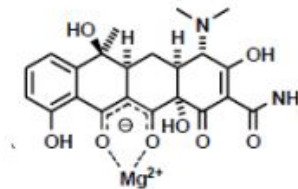
Serratia, *Salmonella*, *Shigella*, *Pseudomonas aeruginosa*



30 S субъединица как мишень действия тетрациклинов



Тетрациклин Глицилглицин



Выделены в 1945- из стрептомицетов. Ферментация - семисинтез

Проникают через мембраны (позитивно заряжены)

У G- бактерий переносятся через порины внешней мембраны (в составе Mg⁺⁺ комплексов)

Связываются в А- сайте рибосомы блокируя посадку аминоацил тРНК

Обладают бактериостатичным действием

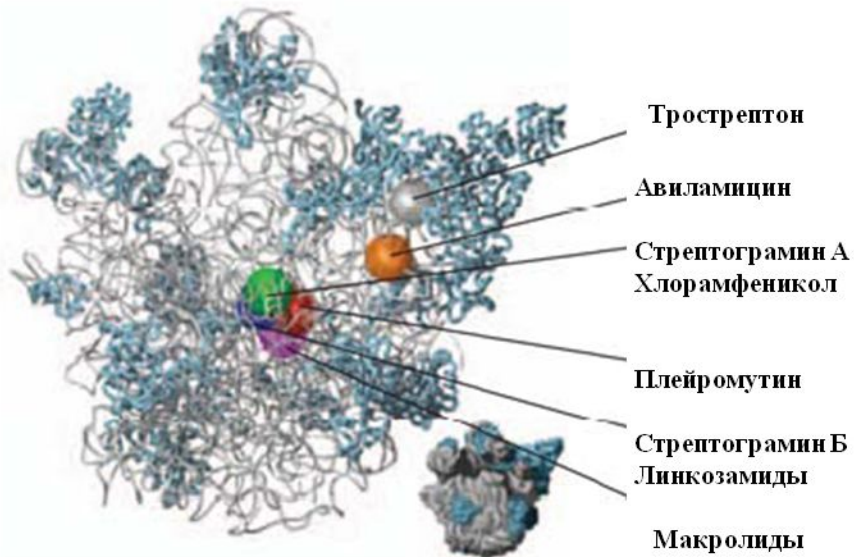
Лек формы - оральные

Используются в основном против G-/G+ возбудителей:

респираторные инфекции, венерические болезни, *Helicobacter pylori*

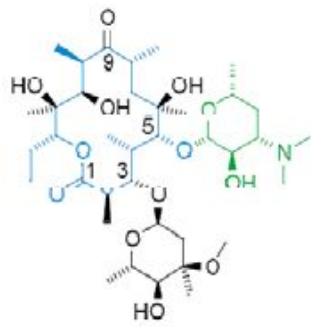
Устойчивость - модификация мишеней, TetA транспортер

50 S субъединица как мишень

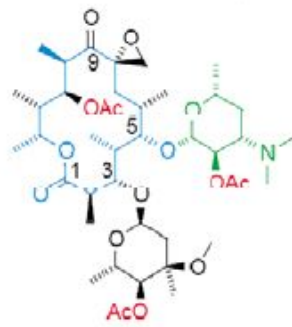


АБ	Микроб
Макро-кетолиды	<i>Haloarcola</i>
Карбомицин	---»-----
Спиромицин	----»-----
Телитромицин	<i>Deinococcus</i>
Тролеандомицин	
Стрептограмины	
Виргиномицин	<i>Haloarcola</i>
Квинопристин	<i>Deinococcus</i>
Аналоги нуклеотидов	
Хлорамфениклол	<i>Deinococcus</i>
Бластицидин	<i>Haloarcola</i>
Линкозамиды	
Клиндамицин	<i>Haloarcola</i>

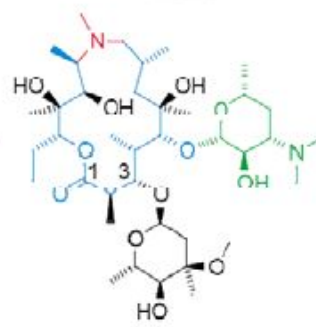
50 S субъединица как мишень действия макролидов



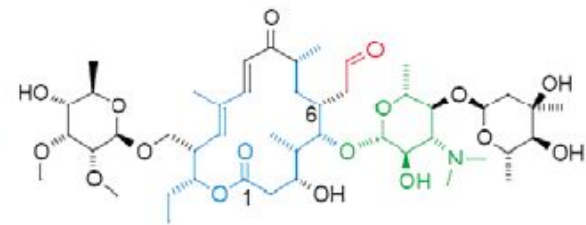
Эритромицин



Тролеандомицин



Азитромицин



Тилозин

Выделены впервые в 1949 г из *Streptomyces erythreus*

Получают ферментацией и семисинтезом

Природные макролиды кислотолабильны ($t_{1/2} \sim 1,5$ h) и обладают узким терапевтическим диапазоном (G+ Staphylococci, Streptococci, Bacilli)

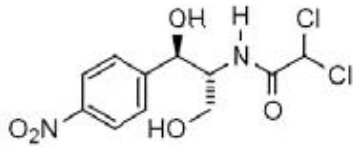
Полусинтетические аналоги обладают повышенной стабильностью ($t_{1/2} \sim 35$ h) и широкоим спектром активности

Связываются с пептидилтрансферазным центром и блокируют выход вновь синтезируемой полипептидной цепи.

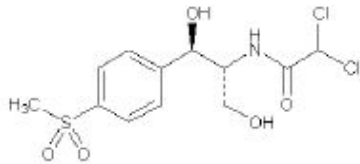
Используются орально, обладают высокой биодоступностью, хорошо проникают в органы и ткани

Резистенность – модификация сайта мишени и активный выброс

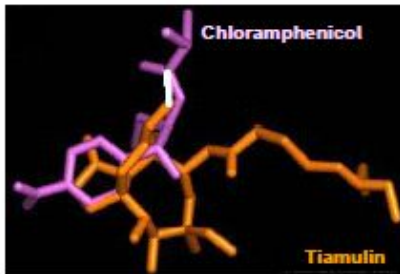
50 S субъединица как мишень действия хлорамфеникола



Хлорамфеникол



Тиамфеникол



Выделен в 1947 г из *Streptomyces venezuele*

Получают ферментацией

Широкий спектр активности - G+/G-: тиф, менингит, бруцеллез

Бактериостатичны, оральное, местное или инъекционное применение

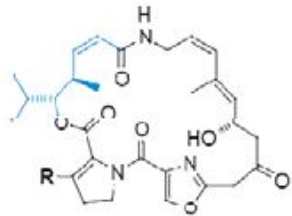
Токсичны – действуют на рибосомы митохондрий

Сейчас редко используются из-за побочных эффектов (анемия, повреждение костного мозга)

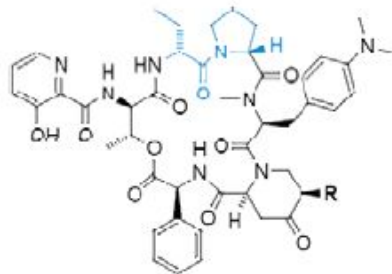
Связываются с пептидилтрансферазным центром 23 s rRNA и блокируют пептидный синтез в А-сайте конкурируя с переходным состоянием

Резистенность – модификация структуры молекулы (ацетилирование).

50 S субъединица как мишень действия стрептограминов

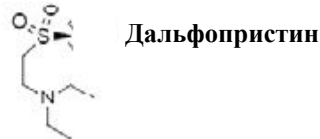


Стрептограмин А



Стрептограмин В

R =
H Пристинамицин II А
Виргиниамицин М



Дальфопристин

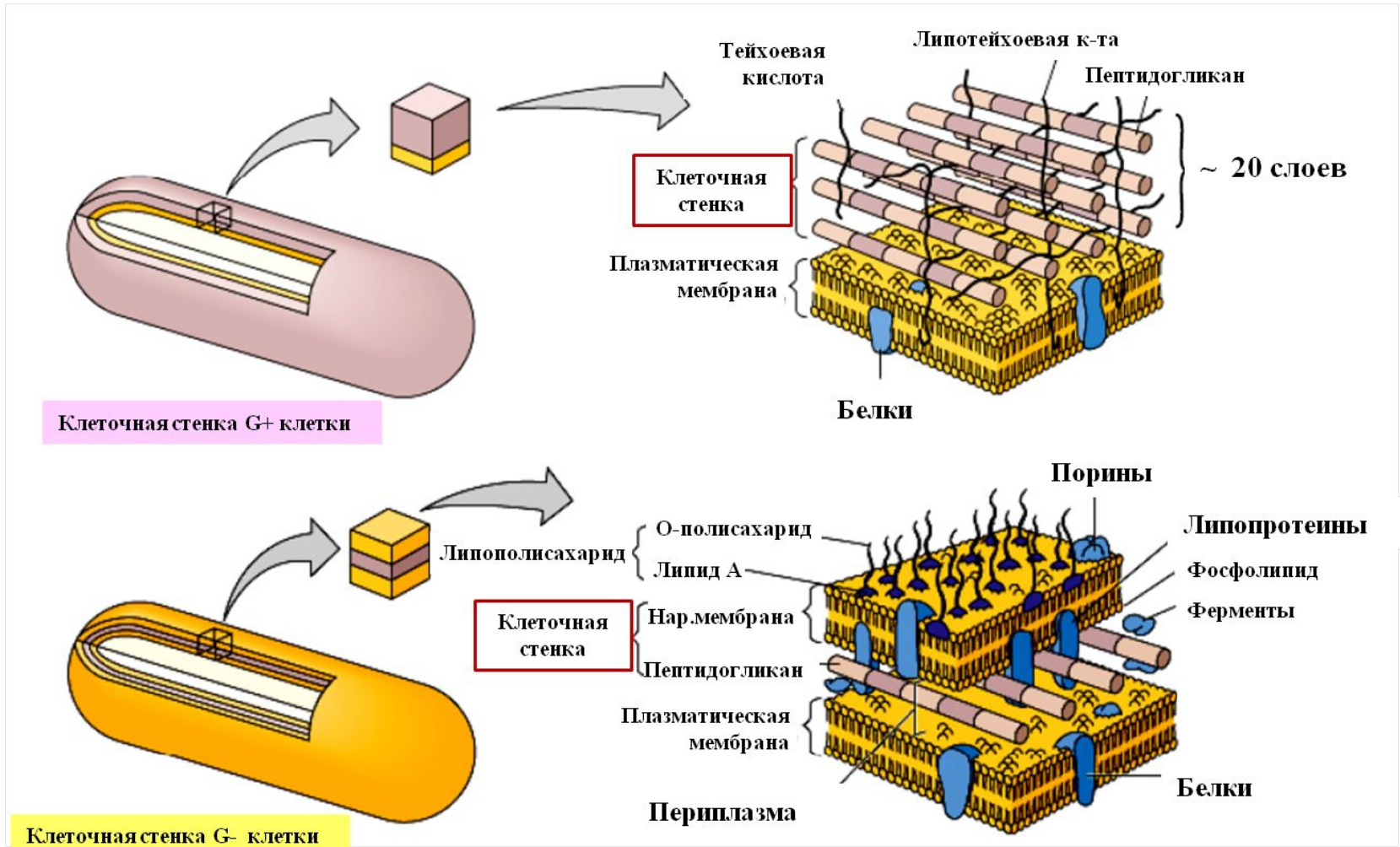
R =
H Пристинамицин I А



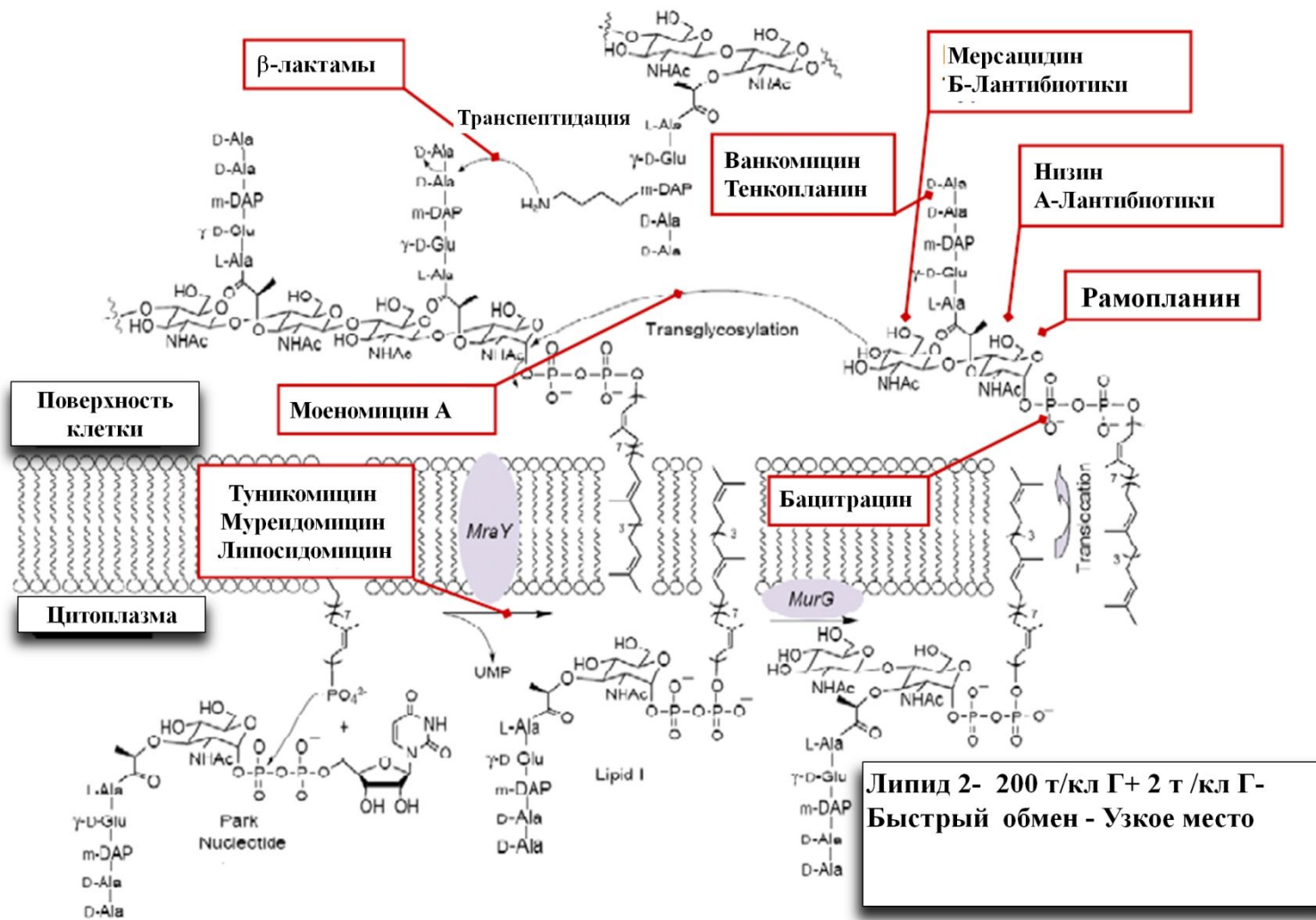
Квинопристин

Выделены впервые в 1950-х из *Streptomyces pristina spiralis*
Получают ферментацией и семисинтезом
Косинтез в одном продуценте
Действуют на резистентные к другим антибиотикам G+ *Staphylococci*, *Streptococci*, *Enterococci*
Полусинтетические аналоги обладают повышенной растворимостью
Связываются с пептидилтрансферазным центром и блокируют выход вновь синтезируемой полипептидной цепи.
Кооперативность – связывания StrA стимулирует связывание StrB
Используются для инъекций
Резистентность – модификация сайта мишени

Клеточные стенки как мишени

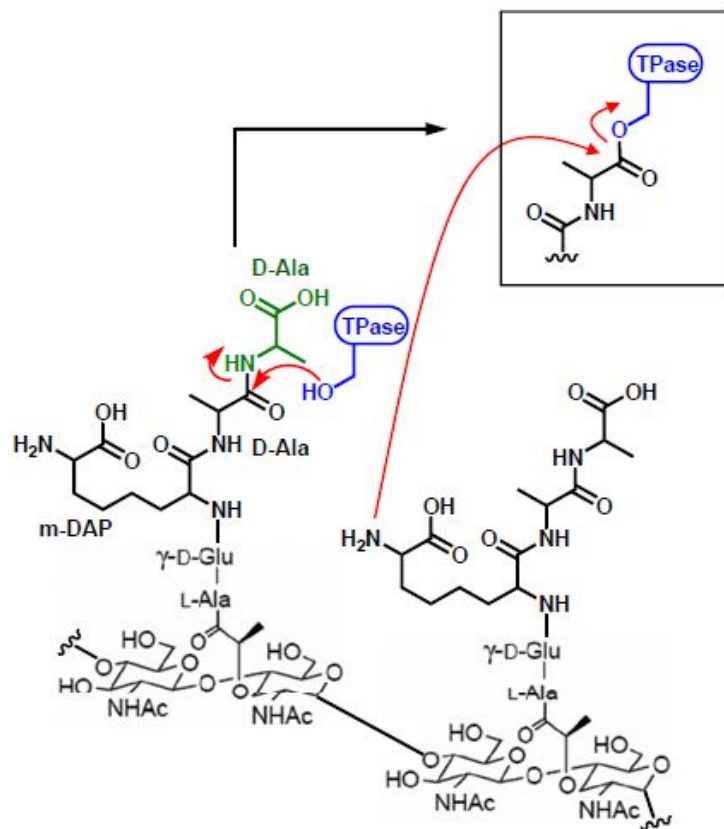


АБ-ингибиторы биосинтеза КС

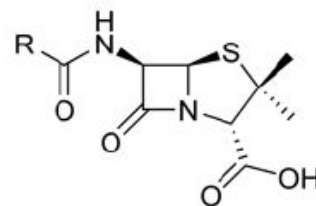


Мишени бета-лактамов

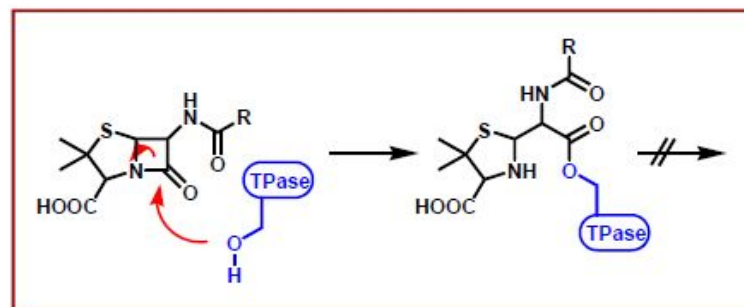
Сшивка пептидогликана



β -Лактамы = субстраты «самоубийцы»
ПГ транспептидаз



Пенициллины



β -Лактамазы могут снижать
эффективность
 β -лактамных антибиотиков =>
устойчивость

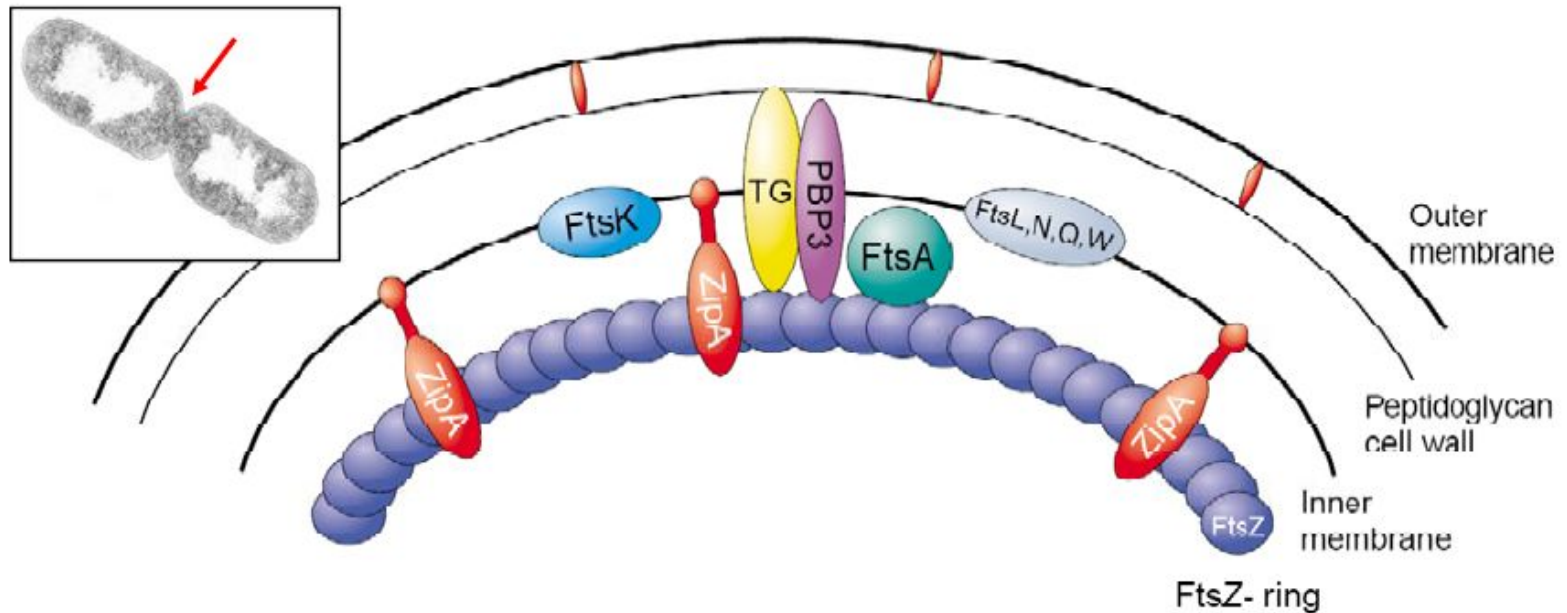
Ингибиторы КС- механизм 1 (литический)

- КС бактерий – ковалентно-сшитый полимерный матрикс пептидогликана
- Механическая прочность, устойчивость к осмотическому стрессу
- Степень сшивки ~ прочность
- Стабильность слоя – трансгликозилазы и пенициллин-связывающие белки (РВР-транспептидазы)- - добавляют дисахариды пентапептидов на *пептидогликаны и сшивают их ковалентно*
- Бета-лактамы - ингибируют этап биосинтеза КС – образование пептидной связи – пеницилинирование активного центра РВР (Бета-лактамы – аналог терминального D-аланин-D-аланина)
- Обработка клеток приводит к изменению формы и размера клеток, индукции стрессового ответа и лизису клеток
- Участвуют также автолизины – белки, высвобождаемые из КС под действием антибиотиков.






Ингибиторы КС- механизм 2 (нелитический)

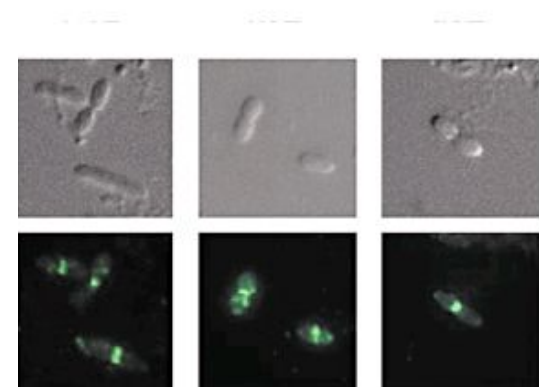
- Двухкомпонентные системы – регуляция активности автолизина
- РВР1 ингибиторы – филаментация клеток, лизис
- РВР2 инг – изменяют форму без лизиса
- РВР3 инг – филаментация, клеточное деление
- Различные типы β -lactam - разная аффинность к РВР
- РВР1- β -lactam – наиболее эффективные индукторы пептидогликан гидролазы
- Филаментация – активация SOS ответа, экспрессия SulA, ингибитора образования перегородки клетки, связывает мономеры FtsZ, полимеризация которых приводит к образованию септы
- РВР3- β -lactam – индукция филаментации, стимуляция системы DpiAB - активатор SOS ответа.
- Летальность β -lactam может быть усилена нокаутом DpiAB или *sulA*.
- *SulA защищает от β -lactam экранируя FtsZ* - подтверждено оптами по оверэкспрессии

Механизмы клеточного деления



Модель деления клетки *E.coli*

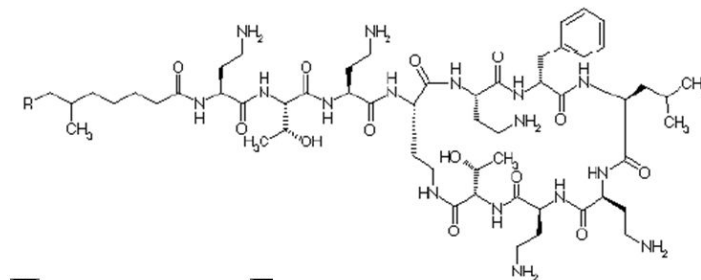
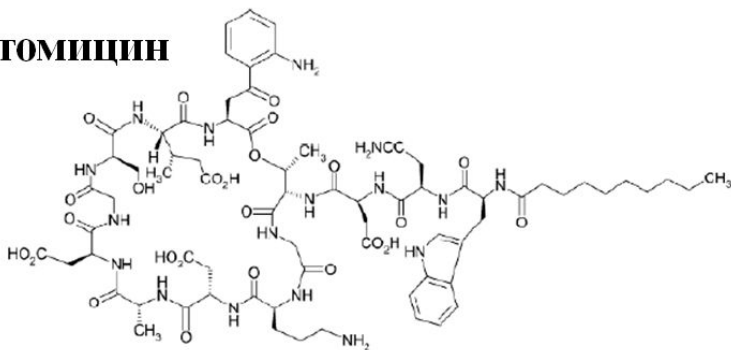
-  FtsZ полимеры – кольцо в цитоплазме
-  Кольцо связывается с мембраной через белки ZipA&FtsA
-  Для образования слоя муреина в участке образования септы нужен белок PBP3
-  Локализация комплекса FtsK,
-  TG- трансгликозилаза



Липопептиды

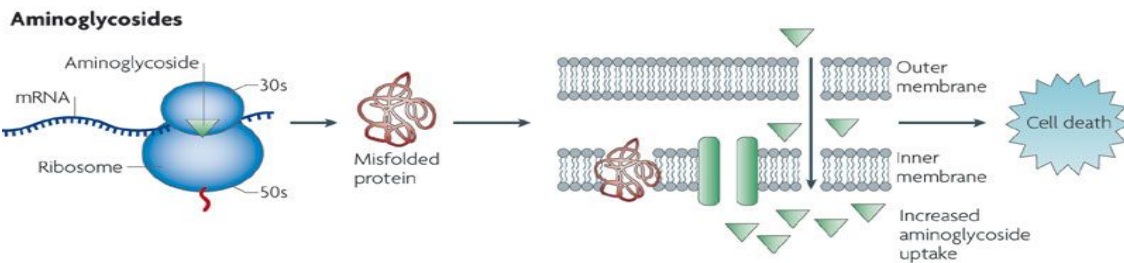
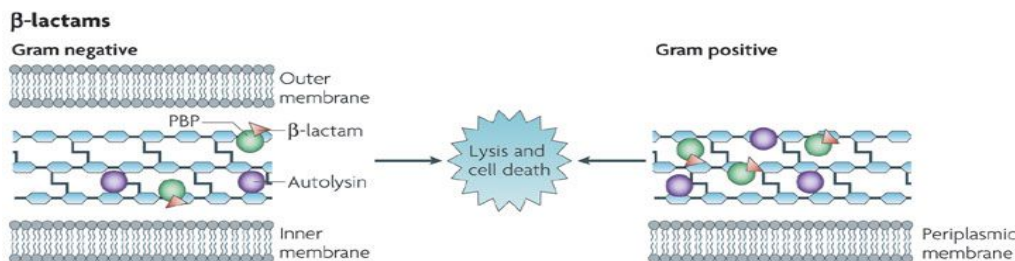
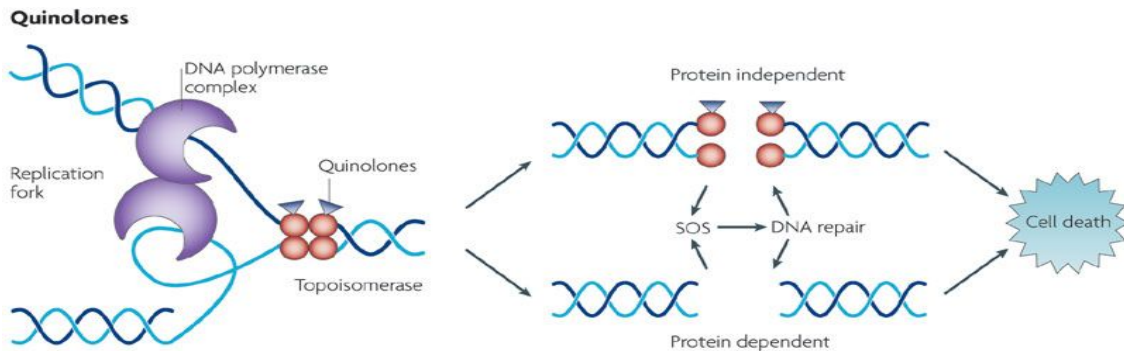
- Нерибосомные катионные пептиды
- Внедряются в бактериальную мембрану
- пермеабилзация
- Местного действия – токсичные побочные эффекты - G+, G-, M/tuberculosis.
Также валиномицин, грамицидин С

Даптомицин



Полимиксин Б

Разные мишени и механизмы АБ...



Nature Reviews | Microbiology

Хинолоны – изменяют степень суперспирализации ДНК – связывают topoII или topoIV.,

- - DNA DSB (может зависеть либо не зависеть от синтеза белка)

Бета-лактамы – ингибируют транспептидацию – связывают PBP пептидогликанов (ПГ)

- Снижение синтеза ПГ и индукция автолизина

Аминогликозиды

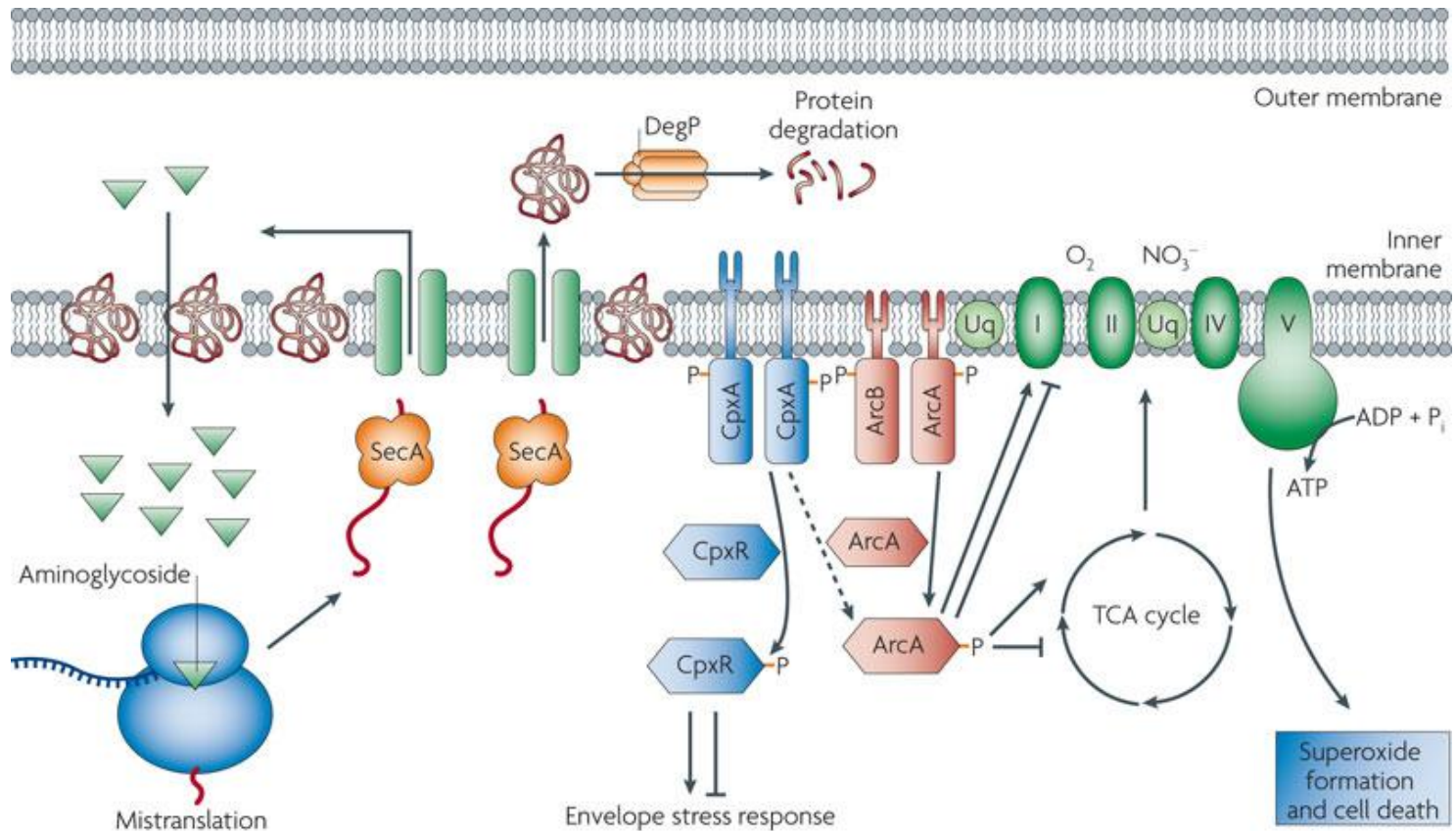
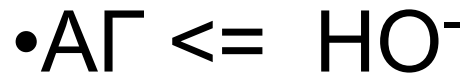
Связывают 30S Рибосомы

Ошибки трансляции – дефекты фолдинга мембранных белков – стимуляция поглощения АБ

- Мембранные эффекты, трансляция

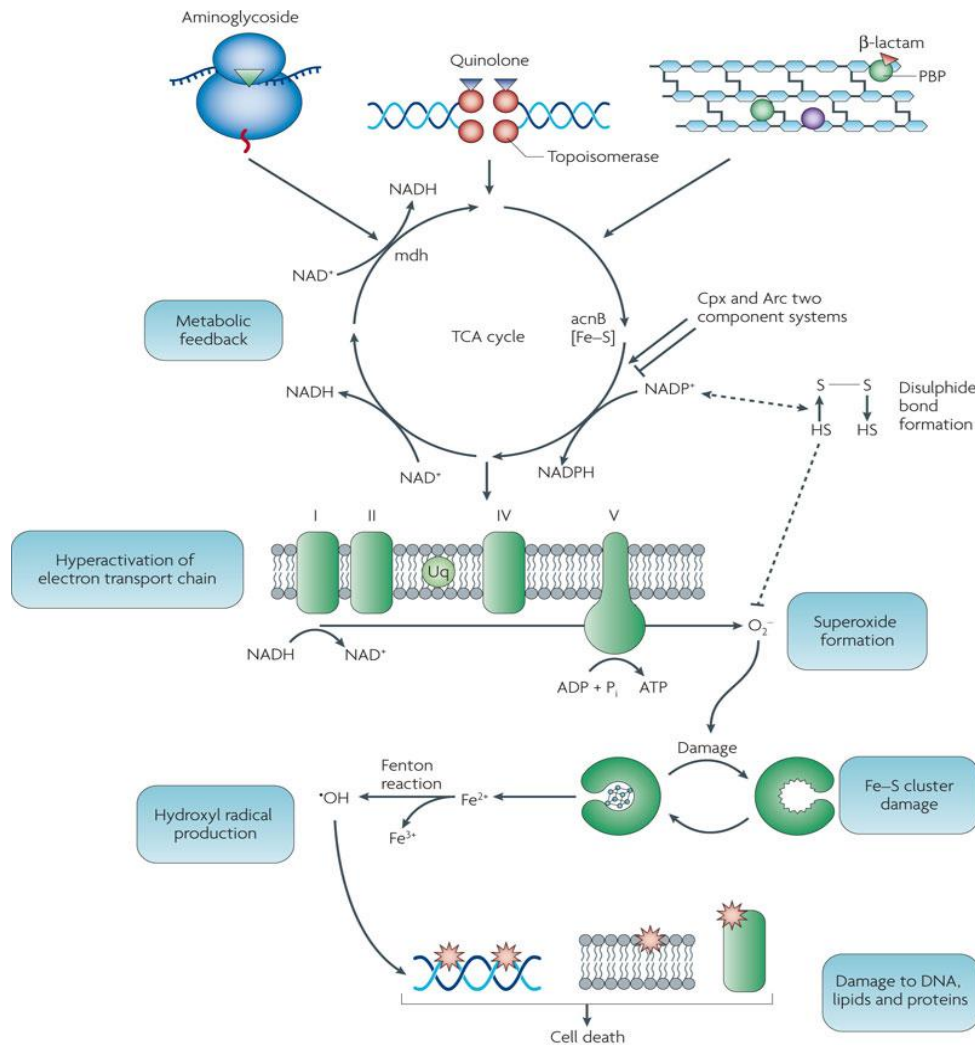
Общий механизм АБ-индуцированной смерти клеток

- Обработка бактерицидными антибиотиками в летальных концентрациях приводит к образованию вредоносных гидрокил-радикалов через общий механизм оксидативной смерти клеток, что связано с изменениями центрального механизма (цикл ТКК) и метаболизма железа)



AG+PC-> мистрансляция, мисфолдинг мембр.белков .
 Встраивание «неправильных» белков в мембр □ индукция 2-х
 компонентных систем Cpx и Arc. Активация Cpx и Arc - нарушение
 метаболизма и мембр. потенциала, образование летальных гидроксидных
 радикалов

Разные мишени - общая причина АБ индуцированной смерти клетки



- АБ-мишень □
- NADH окисление (через цикл Кребса) □
- гиперактивация эл. Транспортной цепи □
- Образование супероксида -> повреждение Fe-S кластеров □
- Fe·OH радикалы (Реакция фентона) □
- повреждение ДНК, липидов, белков □
- АБ индуцированная клеточная смерть.

Хин, β -lactams и АмГли – «апоптоз»
 через 2-х компонентную систему Cpx + Arc.
 С участием редокс-чувствительных белков