

## KRÁSA A ROZMANITOST STRUKTUR PŘÍRODNÍCH ANTIBIOTIK

FRANTIŠEK HAMPL<sup>a</sup>, JITKA MORAVCOVÁ<sup>b</sup>,  
JANA ČOPÍKOVÁ<sup>c</sup>, LUBOMÍR OPLETAL<sup>d</sup>,  
OLDŘICH LAPČÍK<sup>b</sup> a PAVEL DRAŠAR<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Ústav organické chemie, <sup>b</sup> Ústav chemie přírodních látek,

<sup>c</sup> Ústav chemie a technologie sacharidů, VŠCHT Praha,  
Technická 5, 166 28 Praha 6, <sup>d</sup> Katedra farmaceutické  
botaniky a ekologie, Farmaceutická fakulta v Hradci Krá-  
lové, Univerzita Karlova v Praze, Heyrovského 1203,  
500 05 Hradec Králové  
pavel.drasar@vscht.cz

Došlo 13.7.08, přijato 9.10.08.

Klíčová slova: přírodní látky, antibiotika, infekce, mikro-  
organismy, houby

### Obsah

1. Úvod
2.  $\beta$ -Laktamy
3. Aminoglykosidy
4. Makrolidy
5. Tetracykliny
6. Ansamyciny
7. Polypeptidy
8. Glykopeptidy
9. Glykosidy
10. Jiná antibiotika
11. Závěr

### 1. Úvod

Tento článek je dalším z řady přehledů, ve kterých popisujeme rozmanitost přírodních látek<sup>1–7</sup>. Významným zdrojem informací v této oblasti je obsažná databáze „Antibase 2007“, která popisuje<sup>8</sup> celkem 33 557 přírodních sloučenin. Její elektronická verze je dostupná ve formátu pro ISIS/Base (MDL), ChemFinder (CambridgeSoft) a SciDex (LCI Publisher). Relevantní data lze najít i v monografiích a přehledech<sup>9–12</sup> i speciálním čísle časopisu Chemical Reviews<sup>13</sup>.

Prvním popsáním přírodním antibiotikem bylo modré barvivo izolované přesně před 120 lety německým vědcem Eduardem von Freudenreichem z kultury *Bacillus pyocyaneus*<sup>14,15</sup>. Pionýrských bádání na tomto poli se zúčastnili

i Rudolf Emmerich a Oscar Low. Za objevitele antibiotik je však historicky považován skotský lékař Alexander Fleming, od jehož publikace popisující antibakteriální účinky plísně *Penicilium notatum* uplyne příští rok 80 let. Použitelné množství penicilinu izoloval pak tým, který vedl anglický lékař Howard W. Florey. Za objev penicilinu dostali A. Fleming, H. W. Florey a německý biochemik Ernest Chain v roce 1945 Nobelovu cenu. H. W. Florey později objevil ještě další antibiotikum – cefalosporin. V roce 1943 americký biochemik ruského původu Selman A. Waksman oznámil, že objevil nové antibiotikum izolované z plísně *Streptomyces*, které dostalo název streptomycin. Za objev streptomycinu, neomycinu a dalších antibiotik se stal v roce 1952 rovněž nositelem Nobelovy ceny. Termín „antibiotika“ pochází právě od něho a označují se tak látky produkované houbami a mikroorganismy, které vykazují antibakteriální účinky<sup>16</sup>. V současnosti se k antibiotikům často řadí kontroverzně i syntetická antibakteriální chemoterapeutika<sup>17</sup>. Počet dodnes izolovaných a charakterizovaných antibiotik se pohybuje v řádu tisíců, třebaže využití v medicíně nalezl jen malý zlomek z tohoto počtu látek, především kvůli vysoké toxicitě většiny z nich. V řadě případů farmaceutický průmysl rozvinul i syntetické obměny těchto přírodních materiálů a úpravami jejich lékových forem zlepšil terapeutickou využitelnost těchto substancí<sup>18–20</sup>. Některá antibiotika se vyrábějí i plně syntetickou cestou<sup>21</sup>. Hledání nových účinných antibiotik ovšem nikdy nekončí, neboť bakterie vynikají vysokou rezistencí, která zahrnuje základní tři mechanismy: a) destrukci antibiotika enzymovým systémem bakterie, b) funkční změnu místa účinku tak, že je pro antibiotikum méně dostupné a c) snižování koncentrace antibiotika v bakteriálních buňkách pod toxickou koncentraci tím, že je vytěšňováno přes membránu pomocí efluxních pump.

Existují experimentální metody, kterými se zjišťuje případný vývoj nežádoucí rezistence, jsou to však metody s velmi omezenou platností. To, že si mikroorganismy na dané antibiotikum nevytvorí rezistenci, lze poznat až teprve potom, když se pohybuje v běžném přírodním biologickém cyklu alespoň 10 let. Jak se vyvíjela záležitost zkřížené rezistence na antibiotika u tzv. nemocničních kmenů *Staphylococcus aureus*, je humánní klinické mikrobiologii dostatečně dobře známo. Nelze pochybovat, že rezistence k antibiotikům má genetický původ. V podstatě lze říci, že některé bakteriální druhy jsou rezistentní primárně: např. gramnegativní střeptní tyčinky jsou rezistentní vůči penicilinu, makrolidům a linkosamidům, zástupci rodu *Klebsiella* k ampicilinu, *Pseudomonas aeruginosa* je rezistentní na klotrimoxazol, zástupci rodu *Streptococcus* na aminoglykosidová antibiotika, rod *Enterococcus* na cefalosporiny. V současné době je však na celém světě problém s bakteriální rezistencí získanou. Její vznik je

možný realizací jedné ze tří cest: 1) genovou mutací chromosomu, 2) přenosem plazmidu obsahující gen rezistence při konjugaci bakterií, 3) přenosem plazmidu pomocí bakteriofágu.

Všechny tři způsoby jsou více než reálné. Průkaz přenosu rezistence z jednoho bakteriálního druhu do dalšího byl experimentálně prováděn už v 60. letech, a to s úspěchem.

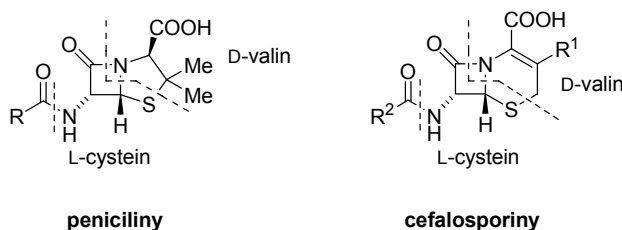
Antibiotika účinkují různými mechanismy. V tomto přehledu uvádíme v jednotlivých případech pouze principy účinku; pro podrobnosti odkazujeme např. na cit.<sup>22</sup>

Předkládaný článek nemůže být vyčerpávajícím přehledem. Cílem tohoto přehledu je upozornit na různé typy významně účinných přírodních antibiotik, na jejich strukturní poezii a bezbřehou rozmanitost. Při klasifikaci antibiotik se zhruba přidržíme obvyklého schématu, založeného na jejich strukturní podobnosti.

## 2. $\beta$ -Laktamy

$\beta$ -Laktamová antibiotika (zejména peniciliny) jsou nejnámějšími a nejdéle používanými antibiotiky. Jejich charakteristickým strukturním rysem je čtyřčlenný  $\beta$ -laktamový kruh kondenzovaný s heterocyklem, např. 1,3-thiazolidinem (peniciliny), dihydro-1,3-thiazinem (cefalosporiny a cefamyciny) a 1,3-thiazolinem (penemy).  $\beta$ -Laktamová antibiotika se někdy označují též jako antibiotika peptidová vzhledem k jejich biogenezi - ve struktuře penicilinů a řadě cefalosporinů lze snadno identifikovat L-cystein a D-valin (obr. 1). Účinnost této skupiny antibiotik je dána přítomností reaktivního  $\beta$ -laktamového seskupení, kterým se tyto látky kovalentně váží na enzym DD-transpeptidasa. Důsledkem je inhibice tvorby peptidoglykanu mureinu, který zpevňuje bakteriální stěnu, a vlivem osmotického tlaku pak dochází k destrukci buněčné stěny bakterie<sup>22</sup>.

Peniciliny obecně účinkují především proti grampozitivním bakteriím (polosyntetické také proti gramnegativním) a používají se v terapii široké škály infekčních chorob od streptokokových infekcí přes syfilis až po lymeskou boreliózu. Z přírodních penicilinů, kterých bylo dosud objeveno více než 10, je třeba zmínit především penicilin G (benzylpenicilin, penicilin II), produkt kultur *Penicilium* sp., *Aspergillus* sp., *Trichophyton* sp. a klasicky *P. notatum*. Jeho 4-hydroxybenzylderivát byl izolován z kultur *Penicillium* sp. Význam penicilinu G spočívá především v tom, že je prekurzorem celé řady semisyntetických penicilinů. Fermentačně připravený penicilin G se nejprve hydrolyzuje na kyselinu 6-aminopenicilanovou (6-APA), jejíž acylací se získá požadovaný penicilin (Schéma 1).



Obr. 1. Obecná struktura penicilinů a cefalosporinů

Z dalších přírodních penicilinů jmenujme alespoň penicilin O (almecillin, penicilin AT) produkovaný různými kulturami rodu *Penicillium* sp., ke kterým byla přidána (allylsulfanyl)octová kyselina. Penicilin K (heptylpenicilin, penicilin IV) byl izolován také z kultur *Penicillium* sp. O dva uhlíky kratší, avšak stejně aktivní pentylpenicilin (amylpenicilin, gigantic acid, Flavacidin, Flavacin), se nachází v izolátu z kultur *Aspergillus giganteus* a *Penicillium* sp. Kultury *Penicillium* sp. a *Aspergillus* sp. produkují penicilin F (penicilin I, 2-pentenylpenicilin, Flavacidin). Penicilin KPN izolovaný z kultur *Paecilomyces carneus*, *P. persicus* a *Penicillium carneus* je účinný proti stafylokokům *Staphylococcus aureus* a *Sarcina lutea*. Penicilin N, řazený často mezi cefalosporiny, obsahuje vázanou D-aminoadipovou kyselinu (Adicillin, Synnematin B, cefalosporin N, Salmotin), jehož producentem je *Streptomyces* sp., *Actinomadura cinereorectus* (zřejmě jde o *Streptomyces cinereorectus*) a *Cephalosporium salmosynnematum* a je aktivní proti *Staphylococcus aureus*, *Sarcina lutea*, *Bacillus subtilis*, *Streptomyces hygrosopicus*, *Klebsiella pneumoniae* a *Proteus vulgaris*. Podobně aktivní je i jeho diastereoisomer isopenicilin N, v jehož struktuře je L-aminoadipová kyselina. Isopenicilin N produkují kultury *Penicillium chrysogenum* a *Streptomyces*

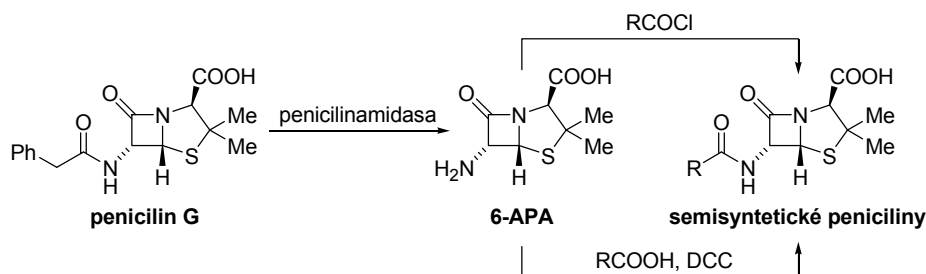
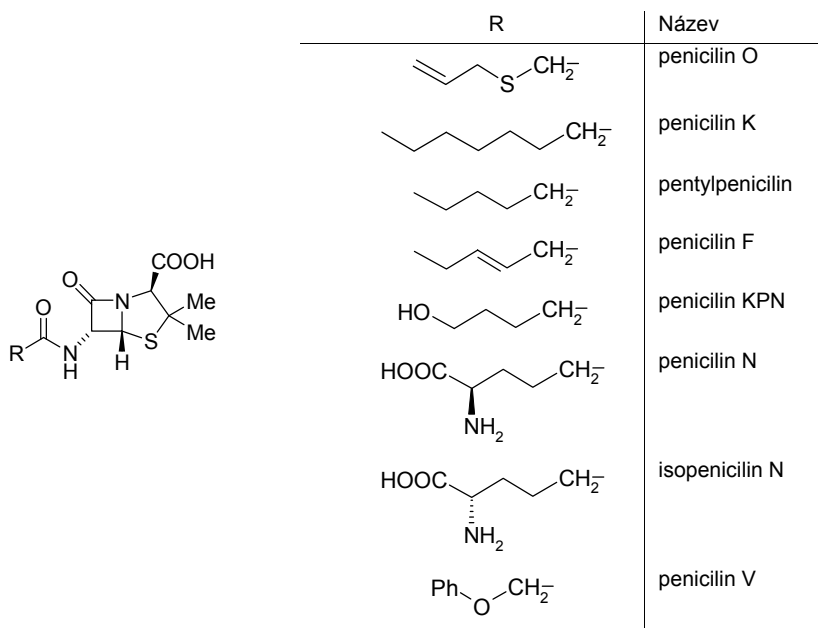


Schéma 1. Transformace penicilinu G na semisyntetické peniciliny



*tokunonensis*. Pokud je aminoskupina isopenicilinu N acetylována, získá se *N*-acetylisopenicilin N, který se nachází v *Streptomyces tokunonensis* pa-31088 a účinkuje proti *E. coli*. Penicilin V (fenoxymethylpenicilin, fenomycilin) produkují různé kultury *Streptomyces* a *Penicillium chrysogenum* po přidání fenoxyoctové kyseliny. Penicilin V a jeho draselné či vápenaté soli jsou aktivní proti *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Sarcina lutea* a *Candida albicans*.

Je nutno poznamenat, že v lékařské praxi se dnes uplatňují téměř výhradně semisyntetické peniciliny, kterých již byly připraveny desítky (ACD/Dictionary uvádí 48 různých penicilinů<sup>11</sup>). Nejzávažnějším nežádoucím účinkem penicilinů je alergická reakce pacienta.

Spektrum účinků cefalosporinů, produktů hub rodu *Cephalosporium*, zahrnuje jak gram pozitivní, tak gram negativní bakterie. V porovnání s peniciliny jsou cefalosporiny odolnější proti účinkům  $\beta$ -laktamas, které hydrolyzují laktamový kruh a způsobují tak rezistenci některých kmenů bakterií.

Jeden ze strukturně jednodušších přírodních cefalosporinů, cefalosporin C (někdy též cefalosporin F2 či C2), je produkován kromě *C. acremonium* i *Paecilomyces carneus*. Cefalosporin C získaný fermentačně lze transformo-

vat na různé semisyntetické cefalosporiny přes meziproduct 7-aminocefalosporanovou kyselinu (7-ACA). Syntéza je analogií přípravy semisyntetických penicilinů; ovšem v tomto případě obvykle ještě následuje transformace acetoxymethylové skupiny v poloze 3 (Schéma 2). Z terapeutického hlediska jsou významné především právě polosyntetické cefalosporiny, u nichž se rozlišují již 4 vývojové generace; tyto látky budou předmětem dalšího sdělení.

### 3. Aminoglykosidy

Většina antibiotik z této skupiny obsahuje ve své molekule D-streptamin nebo 2-deoxy-D-streptamin vázaný glykosidovou vazbou na více či méně obvyklé sacharidy. Aminoglykosidy se vážou v cytoplasmě na různé ribosomální podjednotky, a tak inhibují syntézu bakteriálních proteinů. Na anaerobní mikroorganismy jsou aminoglykosidy neúčinné, protože bez přítomnosti kyslíku nepronikají do buňky. Společným nežádoucím vedlejším účinkem aminoglykosidů je poškození sluchu (ototoxicita). Další nevýhodou aminoglykosidů je nutnost injekčního podávání z důvodu snadné hydrolyzy glykosidových vazeb. Aminoglykosidy se podávají u závažných, ale citlivých infekcí,

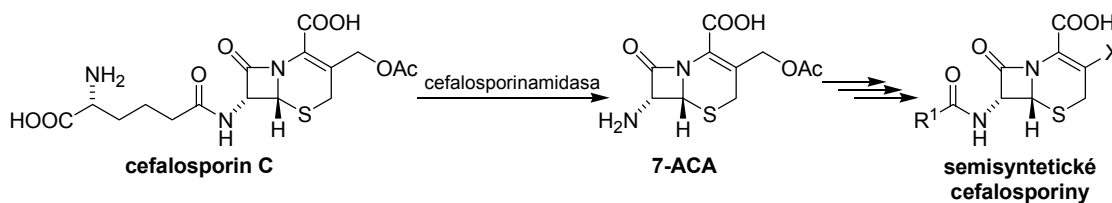
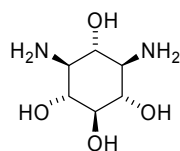


Schéma 2. Transformace cefalosporinu C na semisyntetické cefalosporiny

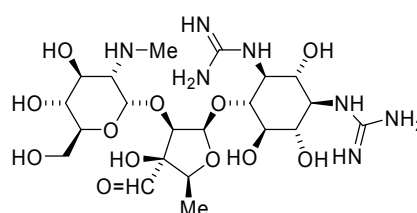
kteří jsou rezistentní na jiná antimikrobiální chemoterapeutika.

Patrně nejznámějším antibiotikem této skupiny aminoglykosidů je streptomycin (streptomycin A) vyskytující se např. v *Streptomyces griseus*, *S. bikiniensis*, *S. mashi-uensis*, *S. galbus*, *S. olivaceus* a *S. erythrochromogenes-narutoensis*. Přestože byl streptomycin objeven již v r. 1943 Waksmanem, dodnes patří spolu s dalším antibiotikem rifampicinem (viz dále) a se syntetickými antimykobakteriálními látkami<sup>23</sup> (isoniazid, ethambutol, pyrazinamid) k léčivům první linie nasazovaným proti TBC. Kromě streptomycinu A je známo ještě dalších 12 streptomycinů. Neomycin (Framycetin) ze *Streptomyces fradiae* byl rovněž objeven Waksmanem. Je účinný proti gramnegativ-

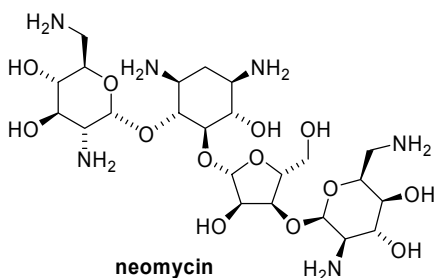
ním bakteriím a používá se převážně topicky. Skupina neomycinů čítá přibližně 20 látek. K neomycinům se řadí i paromomyciny, skupina asi 10 antibiotik, z nichž nejznámější je samotný paromomycin (Catenulin) získávaný ze *Streptomyces rimosus* subsp. *Paramomycinus* a používaný v terapii střevních infekcí a leishmaniózy. Gentamicin (gentamycin A, garamycin) je zástupcem skupiny asi 60 příbuzných látek, mezi kterými jsou i halogenaminocukry (např. 5-deoxy-5-fluorogentamicin C1 z *Micromonospora purpurea* ATCC 31119, jehož název zřejmě není správný, neboť poloha mezi hydroxylovanými uhlíky na samotném streptaminu je skutečně číslována C-5, ale v komplexu gentamicinu C1 je správněji C-2). Gentamicin se používá k léčení infekcí způsobených gramnegativními bakteriemi,



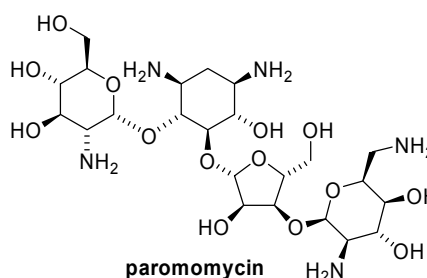
D-streptamin



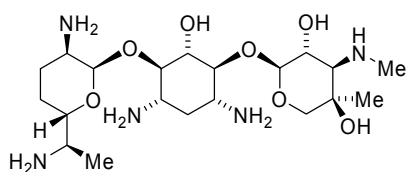
streptomycin A



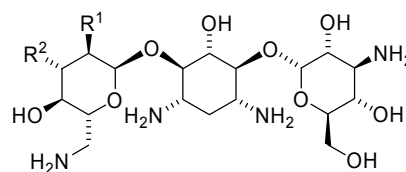
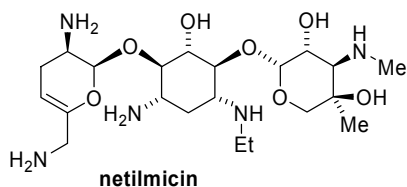
neomycin



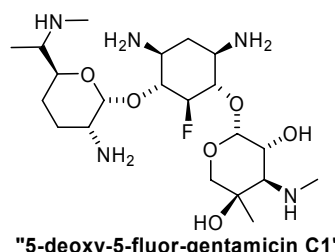
paromomycin



gentamicin

kanamycin R<sup>1</sup> = OH, R<sup>2</sup> = OH  
tobramycin R<sup>1</sup> = NH<sub>2</sub>, R<sup>2</sup> = OH

netilmicin



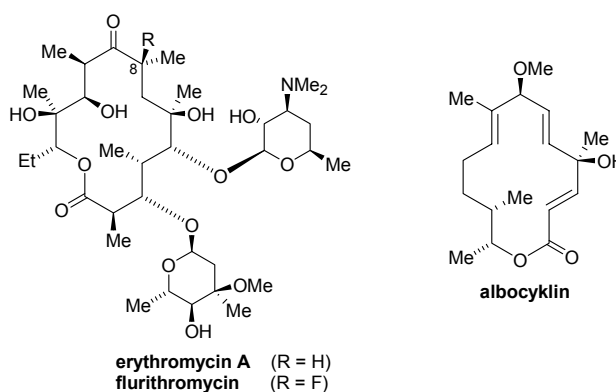
"5-deoxy-5-fluor-gentamicin C1"

rodů *Klebsiella sp.*, *Proteus*, *Serratia* a zejména *Pseudomonas aeruginosa*. Účinkuje však též proti grampozitivním bakteriím *Staphylococcus sp.* Kanamycin (kanamycin A, Kanacin, Resistomycin-Bayer) je produkován *Streptomyces kanamyceticus* a *S. takahuraensis*. Samotný kanamycin je z terapeutického hlediska bez významu, neboť je poměrně toxický. Z přírodních kanamycinů, kterých bylo dosud z různých zdrojů izolováno a identifikováno asi 30, se používá tobramycin (tobramycetin, Nebcin) ze *S. tenebrarius sp. nov.* a *Streptoalloteichus hindustanus*. Netilmicin (Netromycin) má podobné spektrum účinků jako předchozí aminoglykosidy. Získává se fermentačně z 1-N-ethyl- $\alpha$ -deoxy-D-streptaminu účinkem *Micromonospora inyoensis*<sup>24</sup>.

#### 4. Makrolidy

Makrolidy představují početnou skupinu antibiotik, Laatsch<sup>8</sup> uvádí na 350 přírodních makrolidů, jejichž základním skeletem je makrocyclický lakton. Počet atomů v makrocyccku bývá nejčastěji 14 (např. erythromyciny), 15 nebo 16 (např. bafilomyciny). Existují ale i makrolidy s podstatně vyšším počtem atomů v laktonovém cyklu. Makrolidy inhibují syntézu proteinů reverzibilní vazbou na 50 S podjednotky ribosomů citlivých mikroorganismů.

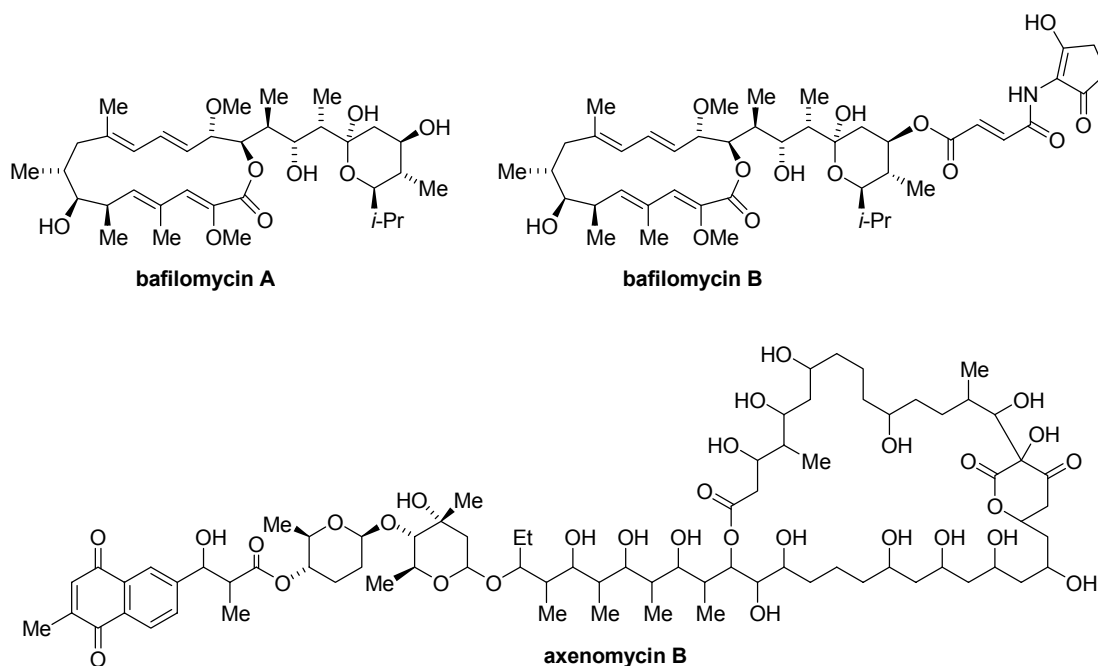
K nejznámějším makrolidům patří skupina erythromycinů, které mají podobné spektrum účinků jako peniciliny; často se proto používají u pacientů, kteří trpí alergií na penicilin. Léčí se jimi infekce dýchacích cest včetně infekcí způsobených atypickými mikroorganismy, jako jsou *Mycoplasma sp.* či *Legionella sp.* Používají se rovněž v terapii syfilis, kapavky (gonorrhoea) a lymeské borelió-

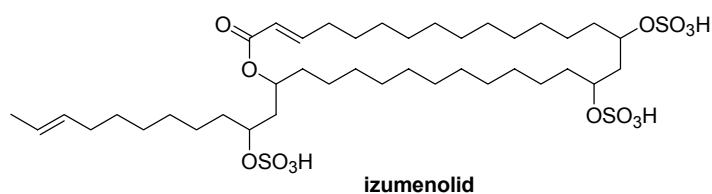
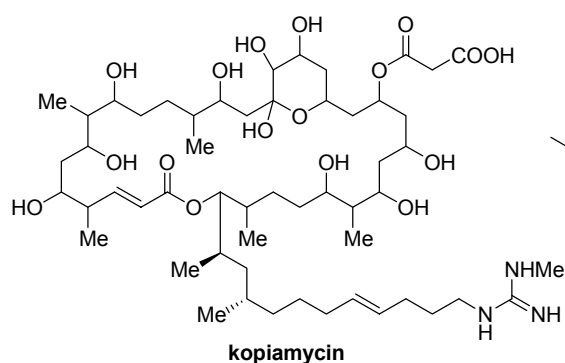


zy. Erythromycin (erythromycin A, Erythrocin) a flurithromycin byly izolovány ze *Streptomyces erythraeus*. Relativně jednoduchý makrolid albocyclin (Ingramycin), který ve své molekule nemá vázány žádné sacharidové jednotky, se nachází ve *Streptomyces bruneogriseus*, *S. roseocinereus* a *S. roseochromogenes*. Je aktivní nejenom proti *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* a dalším mikroorganismům, ale působí i insekticidně<sup>25</sup>.

*Streptomyces griseus* a jeho odrůdy jsou zdrojem bafilomycinů, kterých bylo dosud z přírodních zdrojů izolováno a identifikováno více než 10. Všechny bafilomyciny jsou inhibitory vakuolární  $H^+$ -ATPasy (tzv. protonové pumpy). Typickým zástupcem je bafilomycin A1 s účinky antibakteriálními, antifungálními, antineoplastickými a imunopresivními. Bafilomycin B (setamycin) je zmiňován jako látka s potenciálními antiosteoporotickými účinky.

Axenomycin B, makrolakton ze *Streptomyces lisan-dri*, působí proti *Candida albicans* a *Saccharomyces cere-*





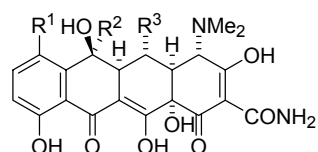
*visiae*<sup>26</sup> a překvapivě má i anthelmintické vlastnosti.

*Streptomyces hygroscopicus* var. *crystallogenes*, *S. violaceoniger* Tue 905 produkují kopiamyciny, makrolaktony s kruhem o 31 atomech. Kopiamycin (nifitricin) vykazuje antifungální aktivitu. Dále účinkuje proti *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Candida albicans*, *Saccharomyces cerevisiae* a dalším mikroorganismům. Zajímavou strukturou má izumenolid z *Micromonospora chalcea* subsp. *izumensis* SC 11133 (ATCC 31395), který je účinný proti *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris* a *Pseudomonas aeruginosa*. Díky ionizovatelným sulfátovým skupinám vhodně orientovaným na nepolárním makrocycly se izumenolid chová jako bolaamfifil<sup>27</sup>, a ovlivňuje tak vlastnosti buněčné membrány patogenu.

Podle definice uvedené na začátku tohoto oddílu lze formálně za makrolidy považovat i některá polyenová antibiotika, z nichž nejznámější je amfotericin B produkovaný *Streptomyces nodosus*. Jako řada dalších polyenů má antifungální účinky; používá se při léčení systémových infekcí způsobených patogenními houbami a kvasinkami. Předpokládá se, že polyeny tvoří komplexy s membránovými steroly za vzniku transmembránových kanálů způsobujících únik  $K^+$  iontů z buňky patogenu. Dalším příkladem polyenu je makrocyclický keton HA-1-92 nalezený v *Streptomyces* CDRIL-312; v tomto případě se však již nejedná o makrolid.

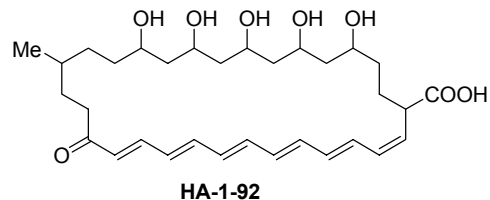
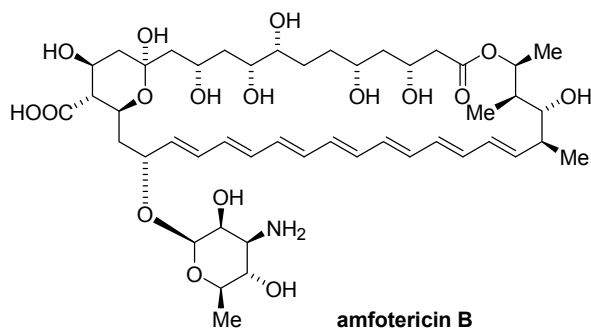
## 5. Tetracykliny

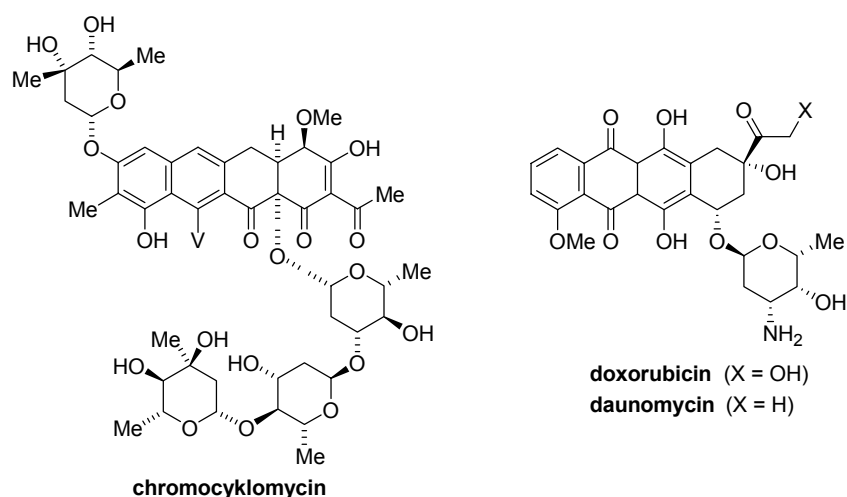
Tetracykliny jsou deriváty naftacenu. Jsou to antibio-



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Název
Cl	Me	H	chlortetracyklin
Cl	H	H	demeclocyklin
H	Me	OH	oxytetracyklin
H	Me	H	tetracyklin

tika se širokým spektrem účinku, zahrnujícím i infekce chlamydiemi, mykoplazmaty a riketsiemi. Tetracykliny, podobně jako mnohé z výše zmíněných typů antibiotik, inhibují syntézu mukopeptidas vazbou na ribosomální podjednotky 30S, a tím způsobují zeslabování vnitřních vrstev buněčné stěny bakterie. Bohužel tetracykliny vykazují i řadu závažných vedlejších účinků. Jejich podávání v období růstu, a to i v prenatalním stadiu, může způsobit deformace kostí a trvalé zbarvení zubů. Jejich absorpci významně snižuje současné podání antacid a mléčných výrobků. Prvním objeveným antibiotikem z této skupiny byl chlortetracyklin (Aureomycin) izolovaný ze *Streptomyces aureofaciens*. Je aktivní proti *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* a dalším. Podobné spektrum účinků mají i další tetracykliny, jako např. demeclocylin (demethylchlortetracyklin, Demebronc, Declomycin) ze *S. aureofaciens* či *S. viridofaciens*, oxytetracyklin (hydroxytetracyklin, Terramycin) ze *S. rimosus* či doxycylin (Vibramycin) ze *S. rimosus* cr 1244/u.v.



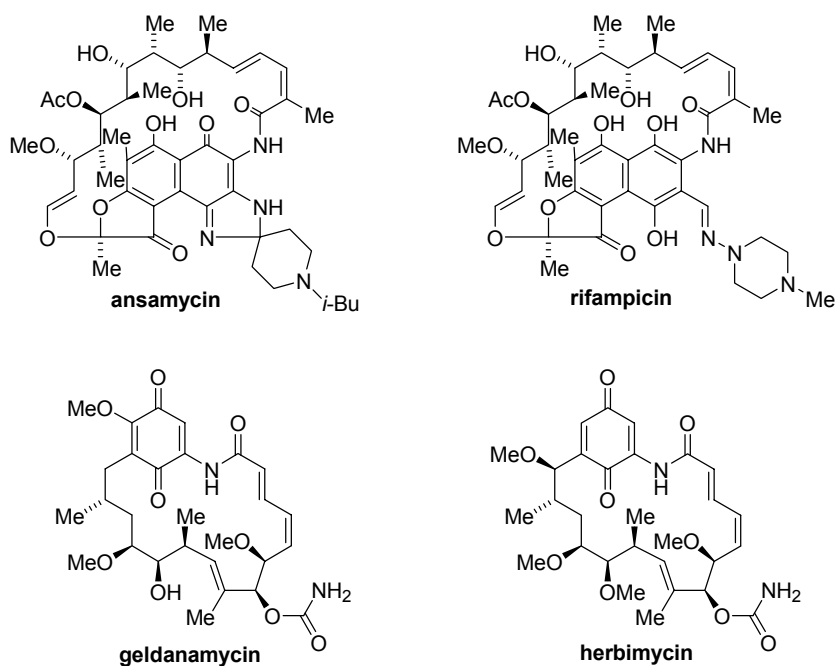


(FERM-p 2581). Velmi populární je tetracyklin (Achromycin) izolovaný ze *S. albobiflavus*, *S. viridifaciens*, *S. aureofaciens* a *S. fuscofaciens*.

Aby to nebylo s tou strukturou tetracyklinů tak jednoduché, jak se píše v učebnicích, existují tetracykliny i složitější, konjugované, jako např. chromocyclomycin z kultur *Streptomyces*, (*S. argillaceus*) používaný jako cytostatikum. Ke skupině tetracyklinů se často řadí i anthracyklinová antibiotika, izolovaná ze *Streptomyces peucetius*. Anthracykliny se používají při léčení různých nádorových onemocnění. Významnými zástupci jsou např. doxorubicin a daunomycin (daunorubicin). U tetracyklinových cytostatik se předpokládá, že podstatou jejich účinku je jejich interkalace do DNA.

## 6. Ansamyciny

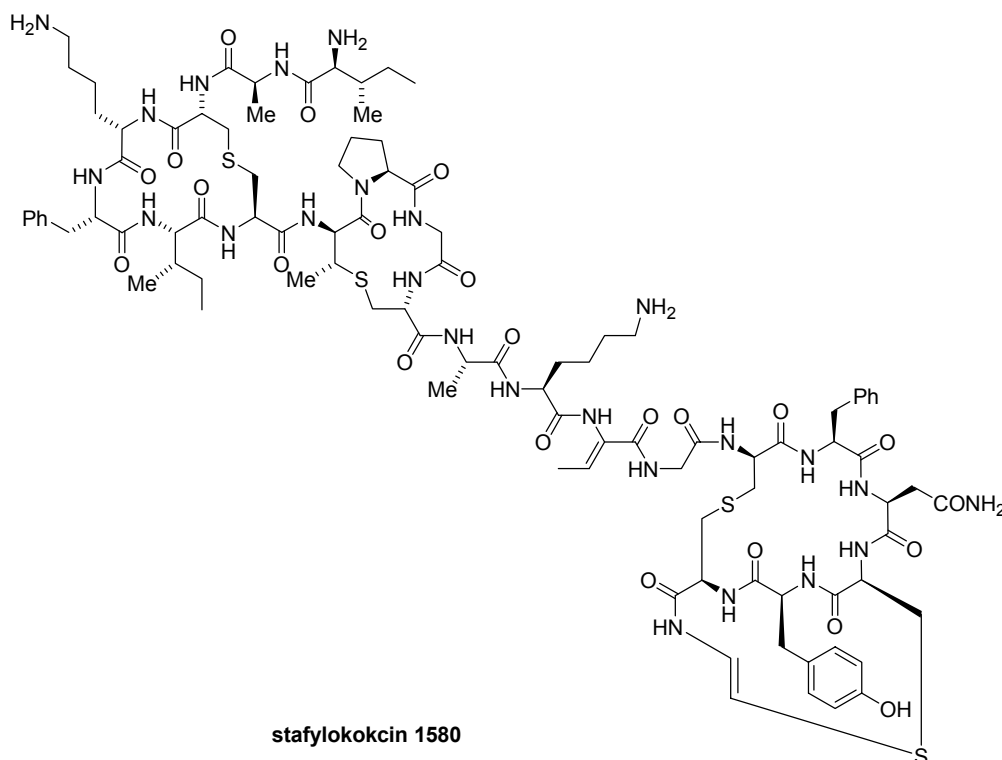
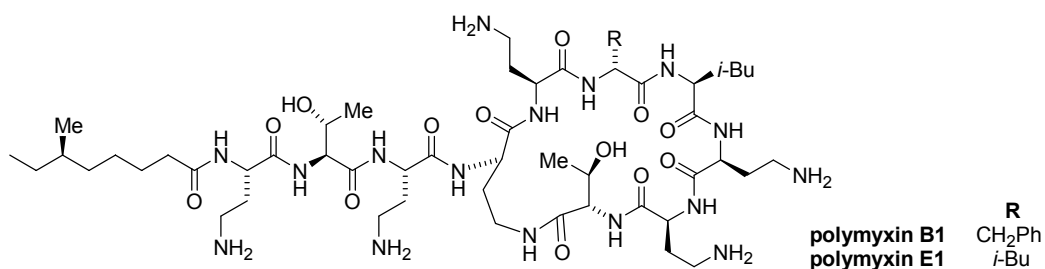
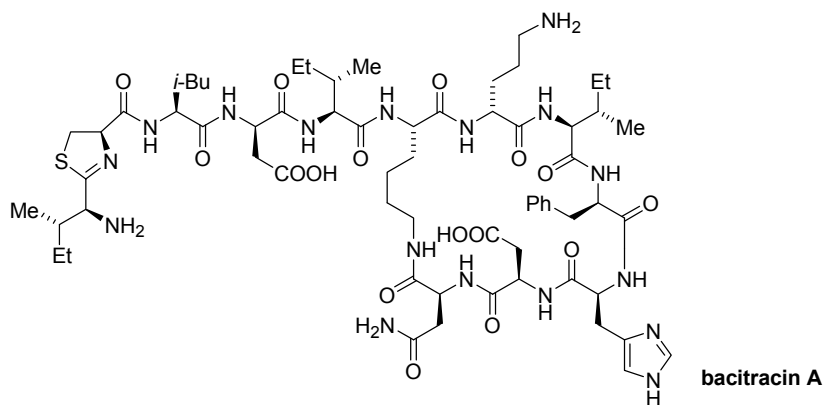
Ansamyciny je skupina antibiotik objevená v *Amycolaptopsis mediterranei*. Kromě ansamycinu sem patří známější rifampicin (rifampin, Rifadin, Rimactane), který je jedním z léčiv první linie proti TBC. Rifampicin se váže k  $\beta$  podjednotce DNA-dependentní RNA polymerasy, a tak inhibuje transkripci genetické informace do RNA a následně i syntézu proteinů u gram pozitivních bakterií a mykobakterií. Zajímavé je, že způsobuje červenooranžovou barvu potu, slz a moči. Geldanamycin a herbimycin, dvě ze šesti antibiotik vyskytujících se ve *Streptomyces hygroscopicus* subsp. *geldanus* a *S. hygroscopicus* subsp. *duamyceticus*, se testují jako potenciální protinádorová léčiva.



## 7. Polypeptidy

K antibiotikům patří i některé nízkomolekulární oligopeptidy a proteiny. V jejich strukturách často nacházíme neobvyklé aminokyseliny, jak co se týče konstituce, tak i konfigurace (aminokyseliny řady D); součástí molekul těchto antibiotik bývají i strukturní jednotky, které nejsou

aminokyselinami. Většinou jde o tzv. neribosomální peptidy, což jsou sekundární metabolity peptidů. Nevznikají tedy přímo proteosyntézou probíhající v ribosomech za účasti *m*-RNA. Díky atypickým strukturám bývají peptidová antibiotika poměrně rezistentní vůči účinkům proteolytických enzymů. Všechny níže uvedené polypeptidy ovlivňují různými mechanismy bakteriální cytoplasmatickou



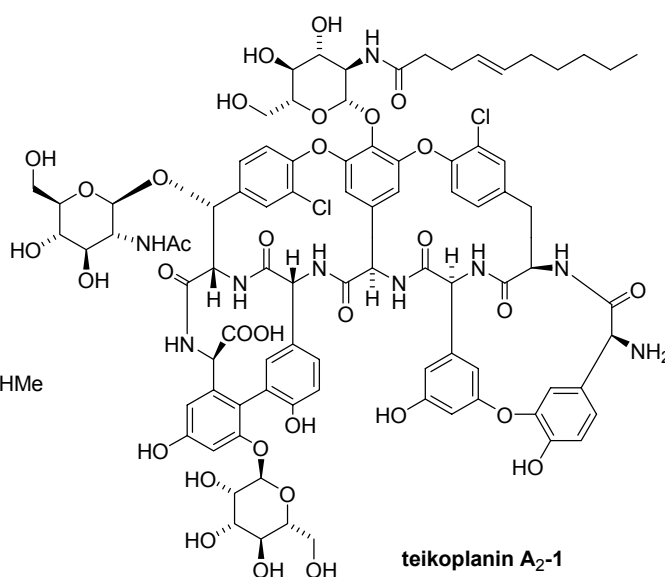
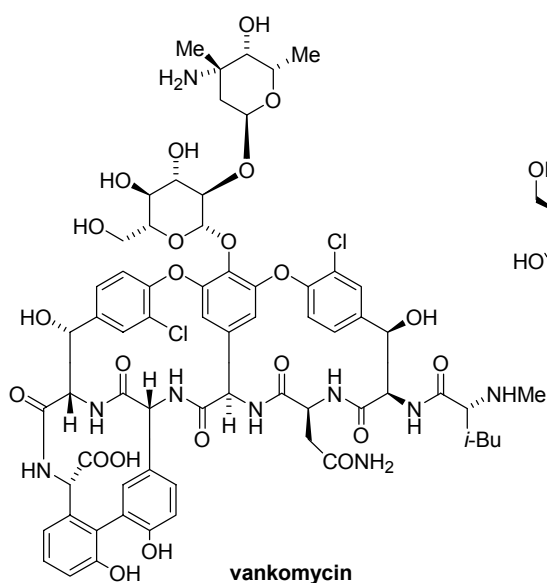


membránu. Používají se především topicky (zvně) a z vnitřních aplikací se uvádí zejména terapie infekcí močového měchýře.

Ze skupiny asi 20 bacitracinů uvádíme bacitracin A z *Bacillus subtilis* a *B. lichenformis*, který má výraznou aktivitu proti *Staphylococcus aureus*. Jeho zinečnatá sůl je součástí známého přípravku Framykoin. Další významnou skupinou polypeptidových antibiotik jsou kolistiny a polymyxiny; oba názvy se často používají jako synonyma. Jako příklad uvádíme polymyxin B1 a polymyxin E1 (colistin A, Colimycin) z *Bacillus polymyxa* ex *Plautia stali*, *B. colistinus* či *B. polymyxa* subsp. *Colistinus*; látka má široké spektrum použití, mj. proti *Klebsiella pneumoniae* a *Proteus vulgaris*. Stafylokokcin 1580 (Epidermin), vyskytující se v *Staphylococcus epidermidis* je aktivní proti grampozitivním bakteriím a *Micrococcus luteus*.

## 8. Glykopeptidy

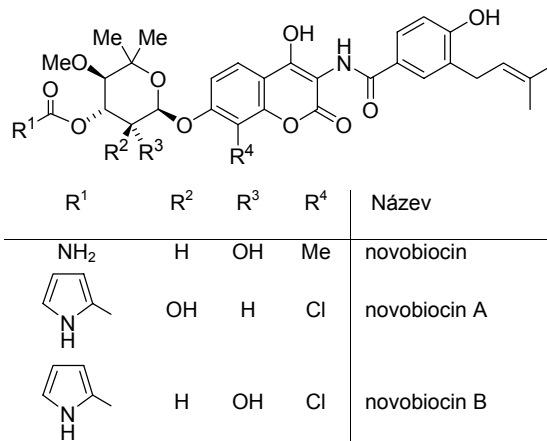
Glykopeptidy lze charakterizovat jako antibiotika, která ve své struktuře obsahují glykosylované neribosomální peptidy (viz předchozí oddíl). Nejznámějším a nejdéle používaným glykopeptidem je vankomycin (Vancocin), jeden ze skupiny 7 přírodních derivátů z kultur *Amycolatopsis orientalis*. Vankomyciny jsou v současnosti vytlačovány teikoplaniny, někdy označovány i jako teichomyciny, z *Actinoplanes teichomyceticus*. Je známo zhruba 15 teikoplaninů lišících se strukturou lipofilního acylu vázaného k dusíku D-glukosaminu; jako příklad zde uvádíme teikoplanin A<sub>2</sub>-1 (Targocid). Glykopeptidová antibiotika inhibují tvorbu bakteriální buněčné stěny inhibicí syntézy peptidoglykanů. Glykopeptidy jsou poměrně toxické, a proto se používají jako „drugs of the last resort“ při potlačování závažných a život ohrožujících infekcí způsobených grampozitivními bakteriemi včetně

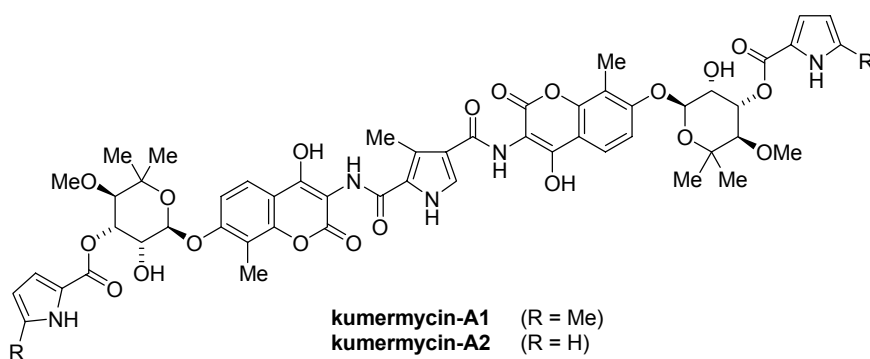


MRSA (Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*), *Enterococcus faecalis* apod.

## 9. Glykosidy

Tato skupina se najisto překrývá s některými individui ostatních skupin, leč čtenáře jistě nepřekvapí fakt, že rozdělení přírodních látek do skupin podle citění organického chemika není vždy snadné. Z antibiotik, v jejichž molekule se nachází glykosidová vazba, uvádíme na prvním místě tzv. aminokumariny. Tato antibiotika – podobně jako fluorované chinolony<sup>23</sup> – účinkují jako inhibitory DNA gyrazy (topoisomerasy II). Novobiocin (Albamycin, Albacycline) izolovaný ze *Streptomyces niveus* je účinným agens proti stafylokokovým infekcím, a to dokonce i v případech MRSA; v současnosti se používá pouze ve veterinární medicíně. Novobiocin A (2562A, 2562-I, chlorobiocin) a novobiocin B (2562-II, 2562-B), jeho diastereomer s opačnou konfigurací na C-4 L-noviosy, oba izolo-

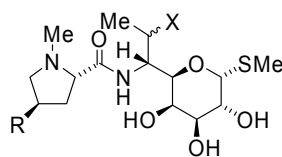




vané ze *Streptomyces griseovariabilis* 2562, mají podobné spektrum účinků jako novobiocin. Kumermycin-A1 (Notomycin, Coumamyacin) a kumermycin-A2, jakési „zdvojené novobiciny“, produkty *Streptomyces rishirensis*, *S. spinicoumurensis*, *S. spinichromogenes*, *Streptovorticillium sp.* a *S. sugordomyceticus*, jsou účinné proti *Staphylococcus aureus*, *Sarcina lutea*, *Bacillus subtilis*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa* a dokonce i proti mykobakteriím. K jejich výhodám patří relativně nízká toxicita a možnost perorálního podání.

Hygromycin-A (KA 3093) ze *Streptomyces noboritoensis* a-3093 (FERM-p 5285) a hygromycin B ze *Streptomyces hygrosopicus* vykazují antibakteriální, antifungální a anthelmintickou aktivitu. Předpokládá se, že u zmíněných parazitů inhibují proteosyntézu.

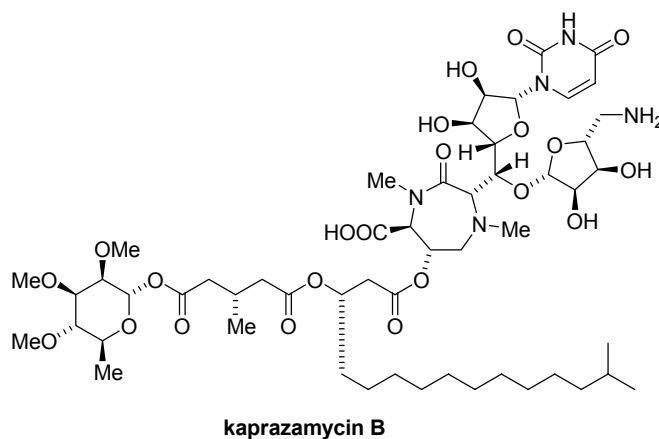
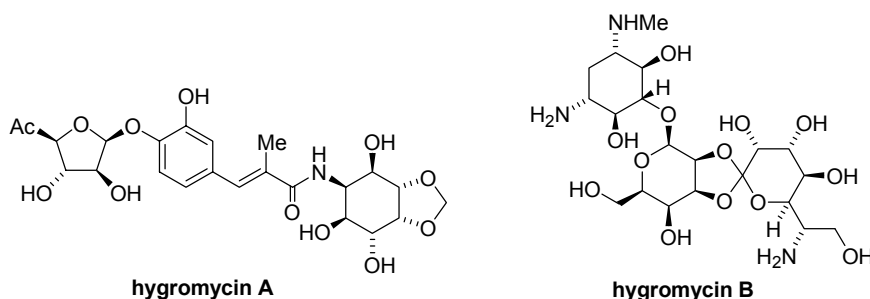
Struktura kaprazamycinu B je zajímavá tím, že můstek spojující obě polární části, L-fukosu a 5'-glykosylovaný uridin, nese nepolární alifatický řetězec. Je pro-



**linkomycin A** (R = *n*-Pr, X = (*R*)-OH)  
**linkomycin B** (R = Et, X = (*R*)-OH)  
**klindamycin** (R = *n*-Pr, X = (*S*)-Cl)

dukován kulturami *Streptomyces* a účinkuje proti *Mycobacterium tuberculosis*.

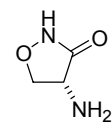
Methylthioglykosidy linkomycin A (lincomycin, Lincomycin) a linkomycin B (U-21699, 4'-ethylincomycin) ze *Streptomyces lincolnensis* se liší pouze substitucí na pyrrolidinovém jádru. Působí proti většině gram pozitivních mikroorganismů a rovněž proti aktinomycetám a některým prvokům rodu *Plasmodium sp.* Vzhledem k jejich poměrně



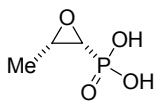
vysoké toxicitě a vedlejším účinkům se používají pouze u pacientů alergických na penicilin a v případě léčby infekcí bakteriemi rezistentními vůči běžnějším antibiotikům. Linkomyciny a od nich odvozený klindamycin jsou někdy řazeny samostatně mezi tzv. linkosamidy.

## 10. Jiná antibiotika

Cykloserin (D-Cykloserin, Orientomycin) ze *Streptomyces garyphalus* či *S. orchidaceus* a fosfomycin (fosfonomycin) produkovaný různými kmeny *Streptomyces sp.* jsou důkazem, že antibiotika mohou mít i velice jednoduchou strukturu. Obě látky inhibují syntézu peptidoglykanu mureinu, a tím oslabují buněčnou stěnu bakterií. Třebaže spektrum účinků cykloserinu je poměrně široké, je díky své antimykobakteriální aktivitě využíván především k léčbě TBC. Fosfomycin se často používá k léčbě infekcí močových cest. Vzhledem k tomu, že se vůči němu snadno vytváří rezistence, používá se obvykle v jediné dávce.

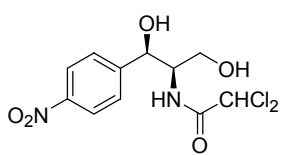


cykloserin

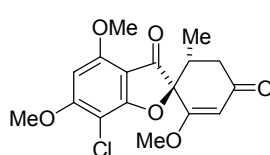


fosfomycin

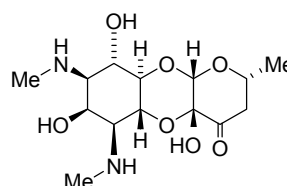
Chloramfenikol (Chloromycetin) původně izolovaný ze *Streptomyces venezuelae* byl prvním synteticky vyrobeným antibiotikem. Po řadu let se používal jako levné a přitom vysoce účinné širokospektrální antibiotikum proti gram pozitivním i gram negativním bakteriím, spirochetám a riketsiím. Chloramfenikol blokuje proteosyntézu inhibicí peptidyl-transferasy v bakteriálních ribosomech. Pro řadu jeho vedlejších účinků, jako je např. aplastická anémie



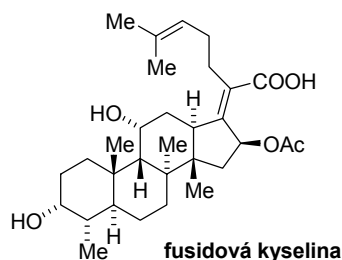
chloramfenikol



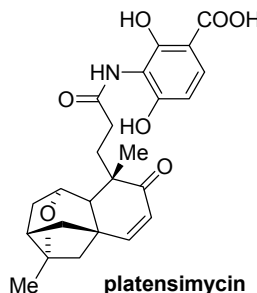
griseofulvin



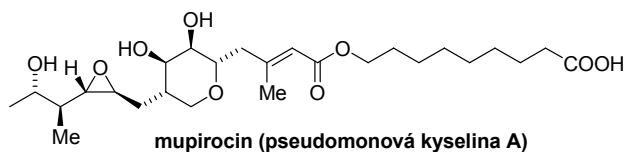
spektinomycin



fusidová kyselina



platensimycin



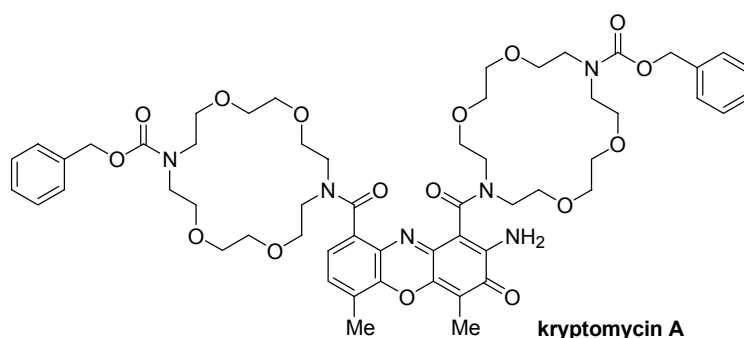
mupirocin (pseudomonová kyselina A)

a poškozování kostní dřeně, se však s výjimkou zemí třetího světa již v současnosti prakticky neužívá. Je rezervován pouze pro velmi závažné případy infekcí, kdy jiná, méně toxická antibiotika, neúčinkují. Chloramfenikol je někdy řazen do samostatné skupiny amfenikolů.

Griseofulvin z *Penicillium griseofulvum* je významné antifungální léčivo. Inhibuje mitózu ovlivněním funkce mikrotubulů během tohoto procesu. Tento mechanismus účinku vybízí rovněž k testování možnosti jeho využití při léčbě rakoviny. Spektinomycin (Actinospectacin, Trobicin) ze *Streptomyces spectabilis* inhibuje syntézu bakteriálních proteinů vazbou na ribosomální podjednotku 30 S. Používá se k léčbě kapavky u pacientů alergických na penicilin.

Mupirocin (pseudomonová kyselina, Bactroban) je směsí několika strukturně příbuzných nonanových kyselin z *Pseudomonas fluorescens*, mezi nimiž převažuje pseudomonová kyselina A (cca 90 %). Všechny pseudomonové kyseliny inhibují proteosyntézu u patogenů. Mupirocin se používá topicky proti gram pozitivním bakteriím; je účinný i proti *Staphylococcus aureus* rezistentnímu proti methicilinu (MRSA).

Fusidová kyselina (Fusidic acid, Fusidinic acid, Fusidin) je jedním ze zhruba 15 steroidních antibiotik z *Fusidium coccineum*, *Calcarisporium antibioticum*, *Isaria kogana* či *Mucor ramannianus*. Tyto látky inhibují syntézu bakteriálních proteinů. Fusidová kyselina se používá především topicky. Ačkoliv je účinná pouze proti gram pozitivním bakteriím (např. typu *Staphylococcus*); je významná její aktivita proti MRSA.



Platensimycin s bezesporu zajímavou strukturou základního hydridu, izolovaný teprve nedávno ze *Streptomyces platensis*, je dosud ve stadiu preklinických studií. Ukazuje se, že je účinný proti grampozitivním bakteriím včetně MRSA.

Perličkou na závěr je kryptomycin A izolovaný ze *Streptomyces rugersensis*. Kryptomycin A má fungicidní účinky, působí např. proti *Candida albicans*. Lze jen obdivovat, že takový nádherný bis(azacrown) je vytvořen přírodou.

## 11. Závěr

Zavedení antibiotik do terapie bakteriálních infekcí lze považovat za jeden z největších úspěchů medicíny ve 20. století, který způsobil, že úmrtnost na infekční onemocnění poklesla ze 797 případů v roce 1900 na 36 v roce 1980 (vztaženo na 100 tis. onemocnění). Ovšem počáteční nadšené a často neuvážené podávání antibiotik způsobilo v delším časovém horizontu vzestup četnosti výskytu rezistentních bakteriálních kmenů. Bitva proti patogenním bakteriím tak nikdy neskončí. V současné době je výzkum směřován právě na hledání nových struktur antibiotik na straně jedné a porozumění molekulárnímu mechanismu rezistence na straně druhé. To je ale jiná povídka.

*Autoři tímto děkují MŠMT za podporu v rámci výzkumných záměrů č. MSM6046137305 a MSM6046137301 a grantu NAZV ČR č. 71284/2007.*

## LITERATURA

- Čopíková J., Lapčík O., Uher M., Moravcová J., Drašar P.: Chem. Listy 100, 778 (2006).
- Čopíková J., Uher M., Lapčík O., Moravcová J., Drašar P.: Chem. Listy 99, 802 (2006).
- Lapčík O., Čopíková J., Uher M., Moravcová J., Drašar P.: Chem. Listy 101, 44 (2007).
- Řeháková Z., Karlíčková J., Jahodář L.: Chem. Listy 102, 116 (2008).
- Skokanová M., Dercová K.: Chem. Listy 102, 262 (2008).
- Zaoral M.: Chem. Listy 102, 40 (2008).
- Opletal L., Čopíková J., Uher M., Lapčík O., Moravcová J., Drašar P.: Chem. Listy 101, 895 (2007).
- Laatsch H.: *Antibase 2007: The Natural Product Identifier*. Wiley-VCH, Weinheim 2007.
- Turner W. B., Aldridge D. C.: *Fungal Metabolites*. Academic Press, London 1997.
- Thomson R. H.: *Naturally Occurring Quinones*, Vol. I. Butterworth, London 1957; Vol. II: Academic Press, London 1971; Vol. III: Springer, Heidelberg 1987; Vol. IV, Springer, Heidelberg 1996.
- ACD/Dictionary, součást ACD/ChemSketch*, ver. 11. Advanced Chemistry Development, Toronto 2007.
- Bycroft B. W. (ed.): *Dictionary of Antibiotics and Related Substances*. CRC Press Inc., London 1987.
- Chem. Rev. 105, (2) 391 (2005).
- Von Freudenreich E., Jensen O.: *Centralblatt Bakteriologie. Parasit. Infekt., 2 Abteilung* 3, 545 (1897).
- Jordan E. O.: *J. Exp. Med.* 4, 627 (1899).
- Hejzlar M., Hylmar B., Teplý M., v knize: *Antibiotika*, str. 15. SNTL, Praha 1980.
- Lincová D., Farghali H. (ed.), v knize: *Základní a aplikovaná farmakologie*, str. 429. Galén, Karolinum, Praha 2005.
- Rabišková M., Häring A., Minczingerová K., Havlásek M., Musilová P.: Chem. Listy 101, 70 (2007).
- Zajoncová L., Šebela M.: Chem. Listy 101, 36 (2007).
- Doležal M., Opletalová V., Kešetovičová D.: Chem. Listy 101, 936 (2007).
- Parker P. M.: *The 2007-2012 World Outlook for Synthetic Organic Antibiotics Excluding Preparations*. ICON Group International, Inc., San Diego 2006.
- Katzung B. G. (ed.): *Basic & Clinical Pharmacology, section VIII. Chemotherapeutic Drugs*. McGraw-Hill, New York 2004.
- HAMPL F., Rádl S., Paleček J.: *Farmakochemie*, 2. vyd., kap. 16. Vydavatelství VŠCHT Praha, Praha 2007.
- Kleemann A., Engel J.: *Pharmaceutical Substances, Syntheses, Patents, Applications*. 4. vyd. Thieme, Stuttgart 2001.
- Oh S. R., Lee H. K., Choi S. K., Kim J. I. L.: *Han'guk Nonghwa Hakhoechi* 37, 234 (1994); Chem. Abstr. 122, 314576 (1995).
- Arcamone F., Barbieri W., Franceschi G., Penco S., Vigevani A.: *J. Am. Chem. Soc.* 95, 2008 (1973).
- Fuhrhop J. H., Fritsch D.: *Acc. Chem. Res.* 19, 130 (1986).

**F. Hampl<sup>a</sup>, J. Moravcová<sup>b</sup>, J. Čopíková<sup>c</sup>, L. Opletal<sup>d</sup>, O. Lapčík<sup>b</sup>, and P. Drašar<sup>b</sup>** (*<sup>a</sup>Department of Organic Chemistry, <sup>b</sup>Department of Chemistry of Natural Compounds, <sup>c</sup>Department of Carbohydrate Chemistry and Technology, Institute of Chemical Technology, Prague; <sup>d</sup>Department of Pharmaceutical Botany and Ecology, Faculty of Pharmacy, Charles University, Hradec Králové*): **Beauty and Diversity of Natural Antibiotics**

The aim of the brief survey of natural antibiotics is to show the importance of this group of renewable materials. The examples of these secondary metabolites which are frequently utilized in human and veterinary medicine demonstrate their structural diversity.

---

---

**VŠCHT Praha přijme na poloviční úvazek vědeckého pracovníka pro řešení evropského grantu zaměřeného na korozní monitoring v muzeích na Ústav kovových materiálů a korozního inženýrství.**

**Požadavky:**

- VŠ vzdělání přírodovědného nebo technického zaměření,
- základní znalosti o kovových materiálech a korozi,
- znalost anglického jazyka,
- vztah k oboru péče o kulturní památky výhodou.

**Nabízíme:**

- zajímavé finanční ohodnocení,
- pracoviště v blízkosti metra,
- práci se zahraničními partnery,
- 30 dní dovolené,
- zaměstnanecké výhody (pružnou pracovní dobu, příspěvek na stravování, rekreaci, penzijní připojištění, návštěvu kulturních zařízení).

**Nástup:** únor 2009  
na dobu určitou (12 měsíců) s možností prodloužení

**Kontakt:** Ing. Milan Kouřil, Ph.D.  
milan.kouril@vscht.cz, tel. 220 443 750

---

---