

# ЛЕКЦИЯ №1

## ВВЕДЕНИЕ В БИОТЕХНОЛОГИЮ АНТИБИОТИКОВ

Для студентов, обучающихся по направлению подготовки «Биология»  
(профиль «Биохимия») при изучении дисциплины «Биотехнология в производстве антибиотиков»

# *ПЛАН ЛЕКЦИИ*



**1. Понятие об антибиотиках**

**2. Исторический обзор**

**3. Гипотезы возникновения антибиотиков**

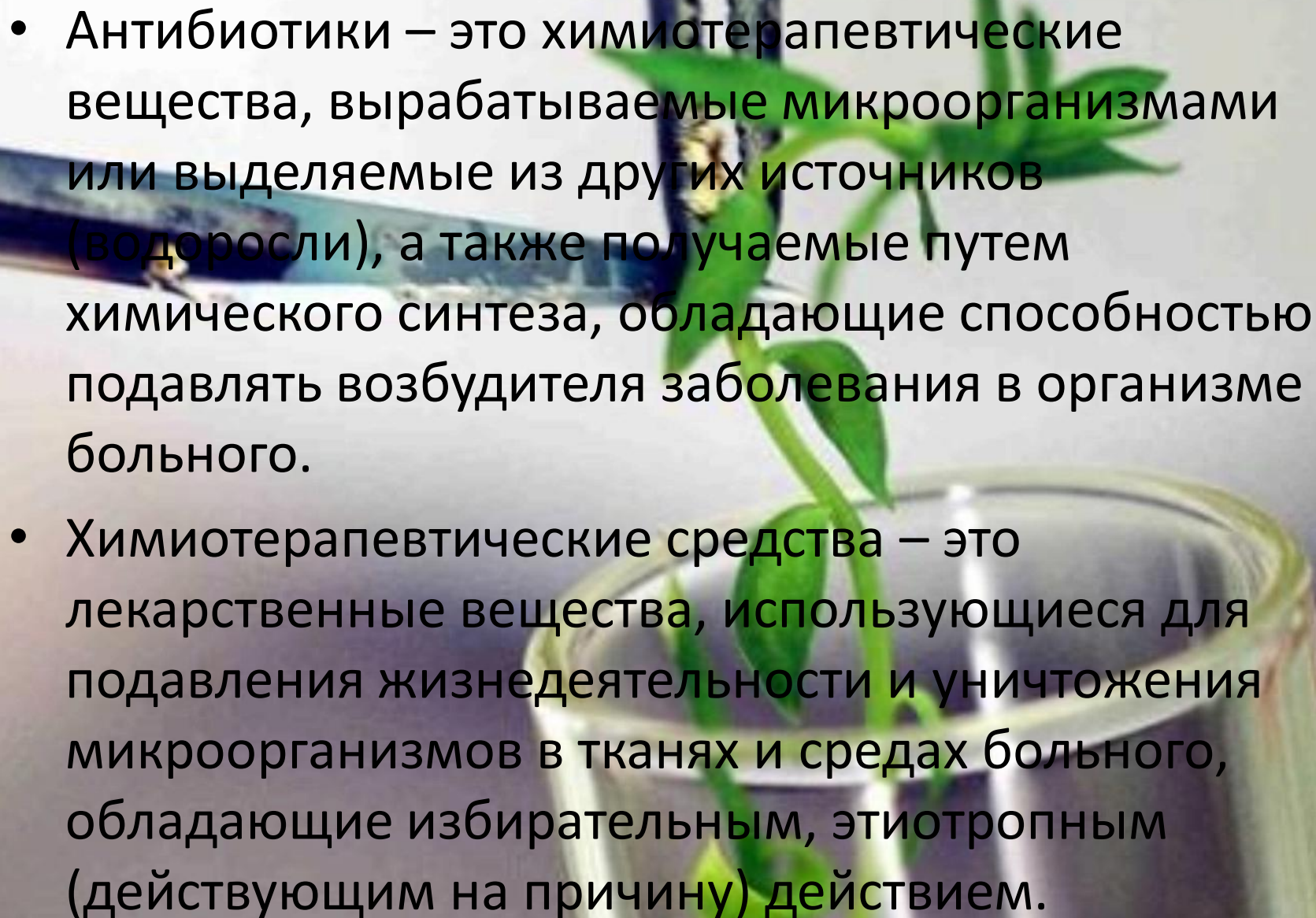
**4. Биологическая роль антибиотиков**

**5. Механизмы повреждающего воздействия антибиотиков**

**6. Аспекты биотехнологического производства антибиотиков**

# Антибиотики

- специфические продукты жизнедеятельности организмов или их модификации, обладающие высокой физиологической активностью по отношению к определенным группам микроорганизмов (бактериям, микроскопическим грибам, водорослям, протозоа), вирусам и злокачественным опухолям, избирательно задерживающие их рост или полностью подавляющие их развитие (Н.С. Егоров, 1979).

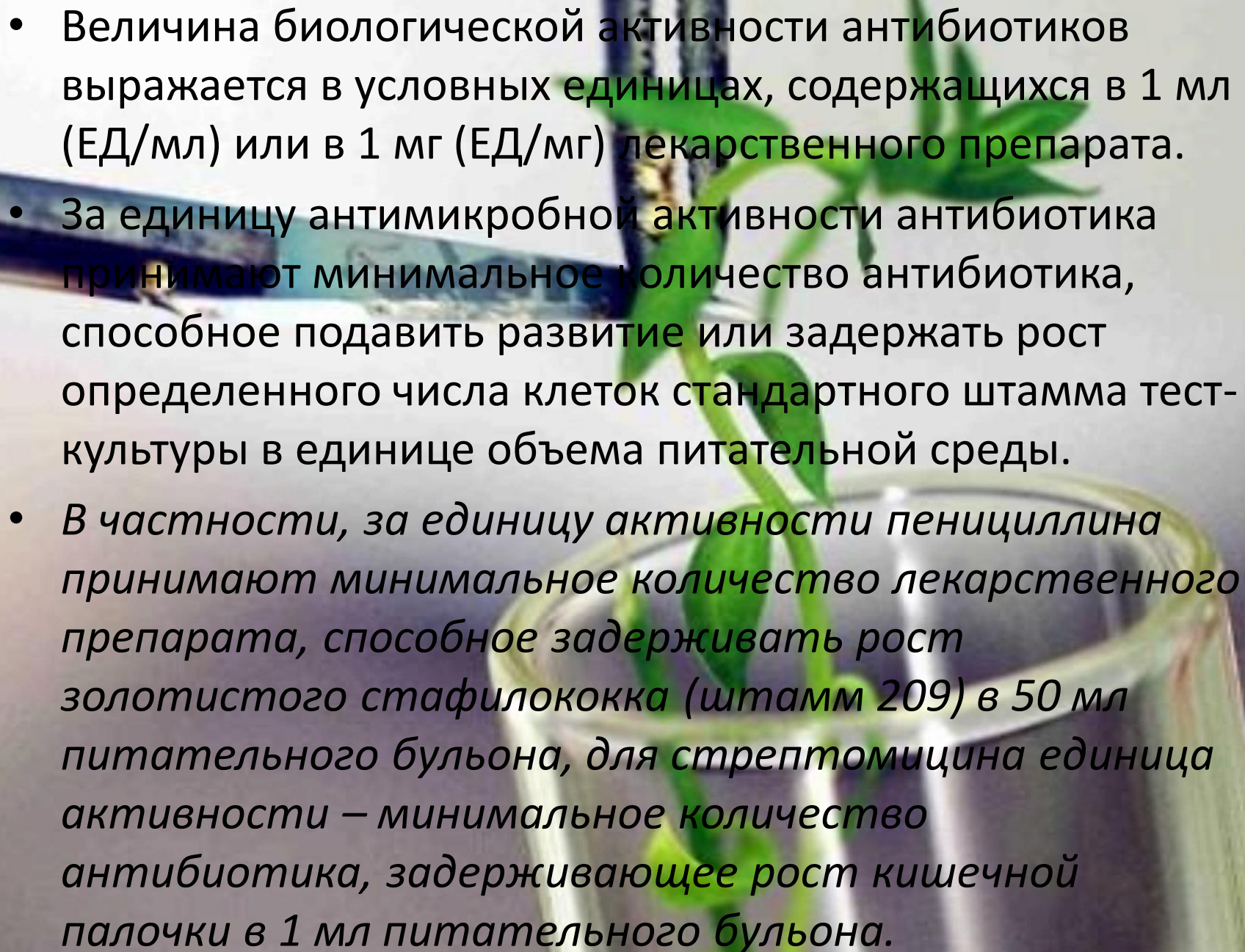
- 
- Антибиотики – это химиотерапевтические вещества, вырабатываемые микроорганизмами или выделяемые из других источников (водоросли), а также получаемые путем химического синтеза, обладающие способностью подавлять возбудителя заболевания в организме больного.
  - Химиотерапевтические средства – это лекарственные вещества, использующиеся для подавления жизнедеятельности и уничтожения микроорганизмов в тканях и средах больного, обладающие избирательным, этиотропным (действующим на причину) действием.

# Образование антибиотиков

- Образование антибиотиков является одной из форм проявления антагонизма
- Образование антибиотиков является наследственно закрепленной особенностью метаболизма микроорганизмов. Она проявляется в том, что каждый вид (или штамм) способен продуцировать один или несколько определенных, строго специфичных для него антибиотика, что обусловлено определенным характером обмена веществ, возникающим и закрепленным в процессе эволюции микроорганизма.

# Специфичность действия антибиотиков характеризуется:

- высокой биологической активностью в отношении чувствительных к ним организмов, т.е. способностью оказывать воздействие даже в очень низких концентрациях;
- избирательностью действия, т.е. способностью конкретного антибиотика проявлять свое действие лишь в отношении определенных организмов или групп организмов, не оказывая заметного эффекта на другие формы живых существ.

- 
- Величина биологической активности антибиотиков выражается в условных единицах, содержащихся в 1 мл (ЕД/мл) или в 1 мг (ЕД/мг) лекарственного препарата.
  - За единицу антимикробной активности антибиотика принимают минимальное количество антибиотика, способное подавить развитие или задержать рост определенного числа клеток стандартного штамма тест-культуры в единице объема питательной среды.
  - *В частности, за единицу активности пенициллина принимают минимальное количество лекарственного препарата, способное задерживать рост золотистого стафилококка (штамм 209) в 50 мл питательного бульона, для стрептомицина единица активности – минимальное количество антибиотика, задерживающее рост кишечной палочки в 1 мл питательного бульона.*

***Угнетение роста микроорганизмов антибиотиками может осуществляться только при соблюдении трех условий:***

- система, биологически важная для жизнедеятельности бактерий, должна реагировать на воздействие низких концентраций лекарственного препарата через определенную точку приложения;
- лекарственные препараты должны обладать способностью проникать в бактериальную клетку и воздействовать на точку приложения;
- лекарственный препарат не должен инактивироваться раньше, чем вступит во взаимодействие с биологически активной системой бактерий.



# Исторический обзор

- Впервые термин «антибиотик» был предложен А. Вюименом в 1889 г. для обозначения действующего агента антибиоза, т.е. сопротивления, оказываемого одним живым организмом другому.
- в 1877 г. Л. Пастер описал явление антибиоза между почвенными бактериями и патогенными бактериями – возбудителями сибирской язвы.
- В 1910–1913 гг. О. Black и U. Alsherg выделили из культуры гриба рода *Penicillium* пенициллановую кислоту, обладавшую антимикробными свойствами.
- После 1940 г. было получено большое количество клинически важных антибиотиков. В их числе: бацитрацин, хлорамфеникол (левомицетин), хлортетрациклин, окситетрациклин, амфотерицин В, циклосерин, эритромицин, гризеофульвин, канамицин, неомицин и др.

## К причинам интенсивного открытия новых антибиотиков относятся:

- многие антибиотики – незаменимые лекарственные средства, широко применяющиеся при лечении большого числа инфекционных заболеваний
- антибиотики необходимы в сельском хозяйстве как лекарственные препараты, применяемые в животноводстве, птицеводстве, пчеловодстве и растениеводстве
- при широком применении антибиотиков в качестве лекарственных препаратов происходит быстрое накопление резистентных к этим соединениям форм микроорганизмов
- антибиотики нашли широкое применение в научных исследованиях в качестве веществ, используемых при изучении отдельных сторон метаболизма организмов, расшифровки тонких молекулярных механизмов биосинтеза белка, механизма функционирования мембран и других биохимических превращений как специфические ингибиторы определенных реакций

# Гипотезы возникновения антибиотиков:

- 1. При происхождении жизни на земле антибиотики являлись стимуляторами или ингибиторами матричного синтеза, т.е. они являлись «реликтовыми молекулами» у первичных форм жизни. Однако, при возникновении рибосом, появились другие регуляторы, они оказались вытесненными и сохранились только у некоторых микроорганизмов. У этих микроорганизмов из стимуляторов биосинтеза белка антибиотики превратились в ингибиторы.
- 2. Антибиотики являются случайными продуктами жизнедеятельности микроорганизмов. Плазмида представляет собой кольцевую молекулу ДНК, циркулирующую в микробных популяциях. При передаче плазмиды другому микроорганизму в результате рекомбинаций и мутаций могут синтезироваться «случайные» вещества, из которых и образуются антибиотики.

# Биологическая роль антибиотиков в природе.

- образование антибиотиков следует рассматривать как специфическую особенность обмена веществ организмов, возникшую и закрепленную у них в процессе эволюционного развития. Биосинтез антибиотиков является наследственной особенностью микроорганизмов, проявляющейся в том, что каждый вид (или штамм) способен образовывать один или несколько вполне определенных, строго специфичных для него антибиотических веществ

# Биологическая роль антибиотиков в природе.

- Вторая точка зрения состоит в том, что антибиотики, образуемые микроорганизмами, носят случайный характер, зависящий лишь от условий культивирования:
- 1. не все микроорганизмы образуют антибиотики, что, однако, не мешает их широкому распространению в природе;
- 2. антибиотики, даже самые устойчивые, довольно быстро инактивируются в почве, в этом естественном местообитании большинства микроорганизмов.

# Механизмы повреждающих воздействий антибиотиков

- Отдельные антибиотики (пенициллины, новобиоцин, цефалоспорины) подавляют процессы образования клеточных стенок; другие (стрептомицин, полимиксины) изменяют проницаемость мембран; третьи (грамицидины) подавляют окислительное фосфорилирование; хлорамфеникол подавляет отдельные этапы биосинтеза белка на рибосомах; азасерин и сарколизин вызывают нарушения в процессах биосинтеза нуклеиновых кислот и т.д.
- Существует несколько подходов в классификации антибиотиков: по типу продуцента, строению и характеру действия.

# Механизмы повреждающих воздействий антибиотиков

- По спектру биологического действия антибиотики можно классифицировать на:
- антибактериальные, обладающие сравнительно узким спектром действия (пенициллин, эритромицин, грамицидин, бацитрацин), подавляют развитие грамположительных микроорганизмов (стафилококки, стрептококки, пневмококки), и широкого спектра действия (стрептомицин, тетрациклины, неомицин, хлоромидетин), подавляющие как грамположительные, так и грамотрицательные микроорганизмы (кишечную палочку, дифтерии, брюшного тифа);
- противогрибковые, группа полиеновых антибиотиков (нистатин, гризеофульвин и др.), действующих на микроскопические грибы;
- противоопухолевые (актиномицины, митомицин и др.), действующие на опухолевые клетки человека и животных, а также на микроорганизмы.

# Основа промышленного биотехнологического производства антибиотиков

- получение высокопродуктивных штаммов продуцентов антибиотиков;
- разработка наиболее благоприятных условий культивирования продуцента антибиотика с целью обеспечения его максимального биосинтеза;
- подбор и внедрение в практику соответствующих методов выделения и очистки антибиотика;
- получение готовых лекарственных препаратов и контроль их качества.

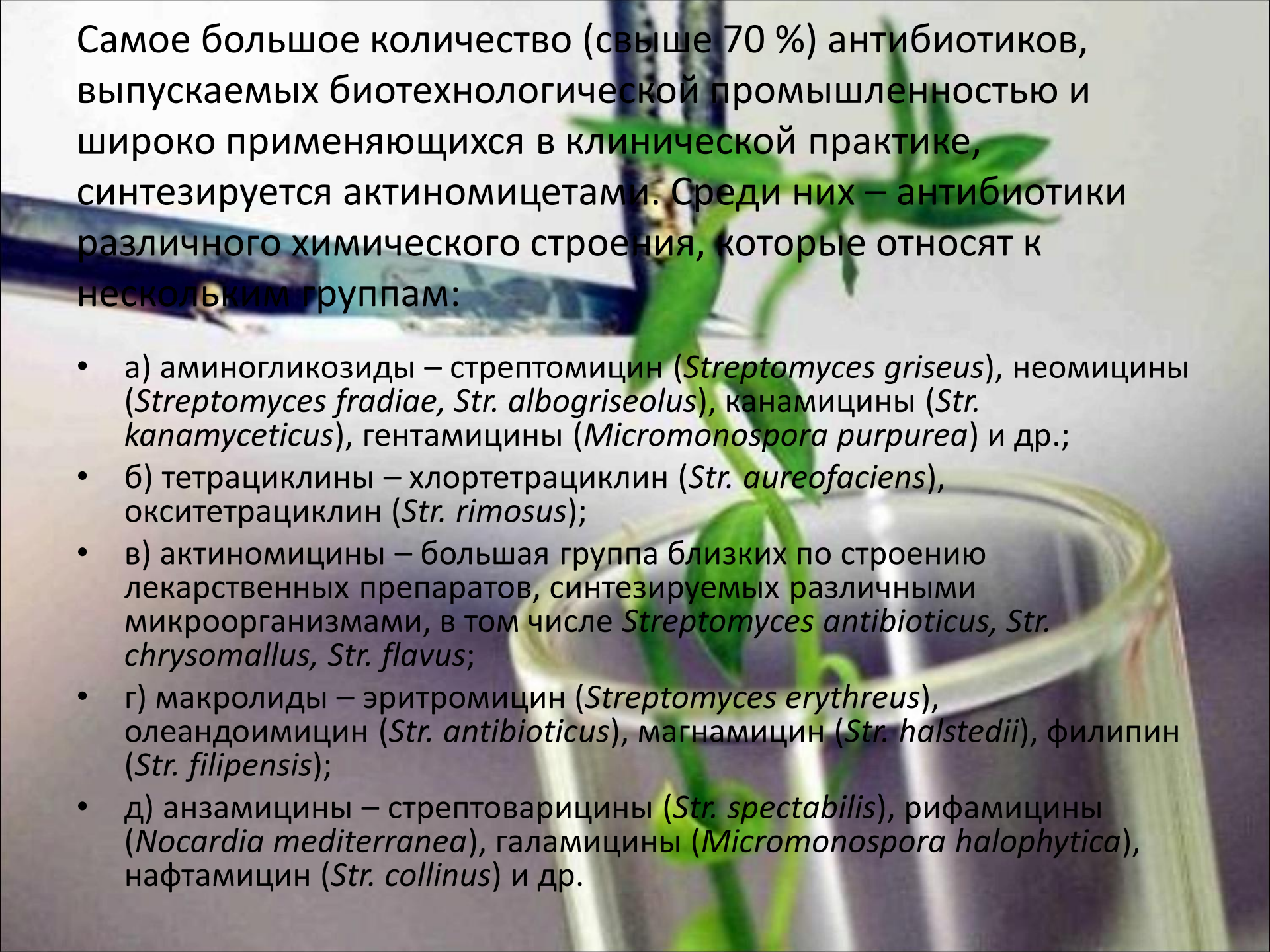


# Способы получения антибиотиков:

- К первой группе относят антибиотики, получаемые микробиологическим путем в результате культивирования плесневых грибов, актиномицетов или других высокоактивных продуцентов данных БАВ. Этим способом получают антибиотики тетрациклинового ряда, природные пенициллины, антибиотики-гликозиды, макролиды и др.
- Ко второй группе относят антибиотики, получаемые в результате химического синтеза из простых органических веществ. Данный способ используют для получения антибиотиков, имеющих несложную химическую структуру, например, левомицетина и его производных.
- К третьей группе относят антибиотики, получаемые путем сочетания микробиологического и химического синтеза. Таким путем, как правило, получают полусинтетические антибиотики. В результате трансформации молекул природных антибиотиков получают полусинтетические пенициллины, цефалоспорины, тетрациклины и др.

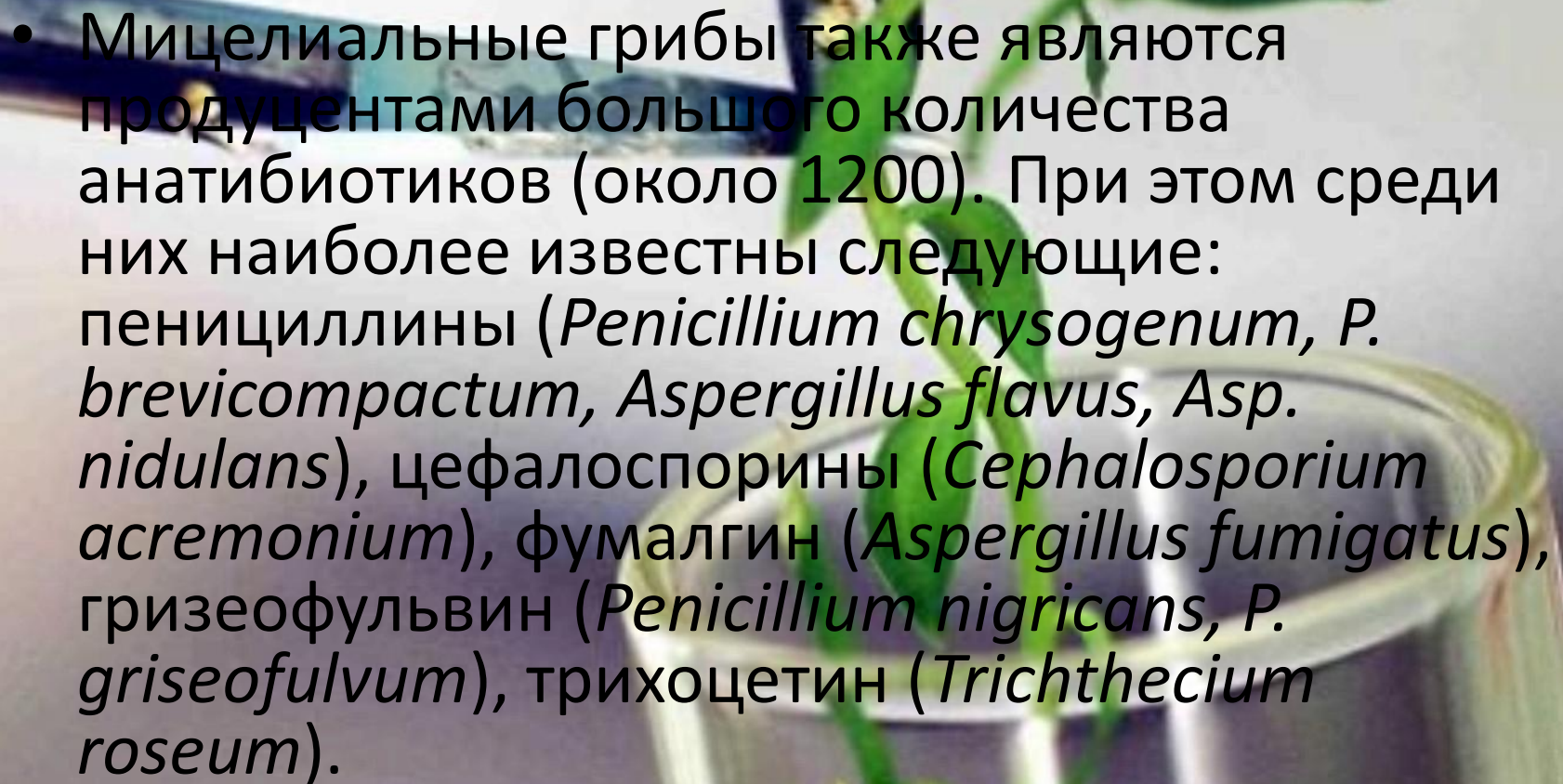
**Получение природных антибиотиков основано на их биосинтезе в клетках микроорганизмов – продуцентов и включает в себя следующие основные этапы:**

- поиск и селекцию высокопроизводительных штаммов продуцентов;
- подбор оптимального состава питательных сред;
- разработку и оптимизацию технологии, условий и режима ферментации, а также совершенствование аппаратного оформления данной стадии;
- выделение и очистка целевого продукта.



Самое большое количество (свыше 70 %) антибиотиков, выпускаемых биотехнологической промышленностью и широко применяющихся в клинической практике, синтезируется актиномицетами. Среди них – антибиотики различного химического строения, которые относят к нескольким группам:

- а) аминогликозиды – стрептомицин (*Streptomyces griseus*), неомицины (*Streptomyces fradiae*, *Str. albogriseolus*), канамицины (*Str. kanamyceticus*), гентамицины (*Micromonospora purpurea*) и др.;
- б) тетрациклины – хлортетрациклин (*Str. aureofaciens*), окситетрациклин (*Str. rimosus*);
- в) актиномицины – большая группа близких по строению лекарственных препаратов, синтезируемых различными микроорганизмами, в том числе *Streptomyces antibioticus*, *Str. chrysomallus*, *Str. flavus*;
- г) макролиды – эритромицин (*Streptomyces erythreus*), олеандомицин (*Str. antibioticus*), магнамицин (*Str. halstedii*), филипин (*Str. filipensis*);
- д) анзамицины – стрептоварицины (*Str. spectabilis*), рифамицины (*Nocardia mediterranea*), галамицины (*Micromonospora halophytica*), нафтамицин (*Str. collinus*) и др.

- 
- A photograph of a green plant with several leaves growing out of a clear glass container. The plant is positioned in the center-right of the frame. The background is a plain, light-colored wall. The text is overlaid on the left side of the image.
- Мицелиальные грибы также являются продуцентами большого количества антибиотиков (около 1200). При этом среди них наиболее известны следующие: пенициллины (*Penicillium chrysogenum*, *P. brevicompactum*, *Aspergillus flavus*, *Asp. nidulans*), цефалоспорины (*Cephalosporium acremonium*), фулгидин (*Aspergillus fumigatus*), гризеофульвин (*Penicillium nigricans*, *P. griseofulvum*), трихоцетин (*Trichothecium roseum*).

# ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

В заключение следует отметить ещё одно важное обстоятельство, отличающее биотехнологию от других направлений науки и производства. Она исходно ориентирована на проблемы, которые тревожат современное человечество: производство продуктов питания (прежде всего, белка), сохранение энергетического равновесия в природе (отход от ориентирования на использование невозполнимых ресурсов в пользу ресурсов возобновляемых), охрана окружающей среды (биотехнология — «чистое» производство). Таким образом, биотехнология — закономерный результат развития человечества, признак достижения им важного, можно сказать поворотного, этапа развития.