

СУЧАСНІ СПОСОБИ І НАПРЯМКИ СТВОРЕННЯ АНТИБІОТИКІВ, ПЕРСПЕКТИВИ ТА ЗАГРОЗИ

Є.Ю. Кабанец, студентка II курсу факультету ТВППТСБ

Миколаївський національний аграрний університет

У статті наведена загальна характеристика антибіотиків і методи їх отримання. Розглянуто створення напівсинтетичних препаратів шляхом мутасинтезу. Проаналізовані механізми біосинтезу антибіотиків. Вказані причини пошуку нових антибіотичних препаратів. Наведено сучасні методи модифікації виробництва антибіотиків.

Ключові слова: антибіотики, антибіотична дія, специфічність, мікробний синтез.

Постановка проблеми. В останні роки на організм людини постійно впливає цілий комплекс несприятливих факторів, які змінюють нормальне функціонування основних систем життєдіяльності. З одного боку, вплив екологічного стану, який постійно погіршується, зростання кількості стресових ситуацій, а з іншого – масове неконтрольоване застосування хіміотерапевтичних препаратів, у тому числі антибіотиків. У зв'язку з цим постало питання про способи конструювання, напрями створення і визначення перспективи застосування антибіотиків.

Аналіз останніх досліджень та публікацій. Лунін В. В. зі співавторами розглянули можливість створення комбінованого ін'єкційного лікарського засобу пролонгованої дії на основі налтерксону та дисульфіраму (ЛР) методом інкапсулювання. Були одержані капсули мікро- та нанорозмірів на основі ЛР з різними фізико-хімічними властивостями, які можуть бути використані як порошки для дом'язових ін'єкцій. Ці капсули можна використовувати для забезпечення спрямованої дії антибіотиків і специфічності їх розподілу в організмі [1].

В останні роки на основі знання послідовності реакцій при складанні молекули антибіотика і використання мутантів з окремими блокованими етапами цієї збірки з'явилася можливість отримання варіантів синтезованих молекул шляхом так званого мутасинтезу. В цьому випадку мутант вирощується на середовищі з неприродним аналогом того фрагменту антибіотичної молекули, який він не синтезує; в результаті цей аналог включається в молекулу антибіотика [2].

Постановка завдання. Незважаючи на знання структури практично всіх відомих речовин з антибіотичною дією, їхній хімічний синтез громіздкий і неефективний. У промисловості одержують антибіотики, використовуючи здатність відповідних штамів продуцентів генерувати даний антибіотик у певній фазі росту і заданому режимі культивування [3].

Матеріали і методика. Синтез антибіотиків мікробними клітинами – це специфічний процес обміну речовин, що виник і закріплений у процесі еволюції організму. Кожен мікробний вид здатний утворювати один або декілька певних антибіотичних речовин [4]. Продуцентами антибіотиків в основному є шість родів нитчастих грибів, три роди актиноміцетів і два роди справжніх бактерій [3].

Більшість антибіотиків належать до вторинних метаболітів. Мікроорганізми, які виробляють вторинні метаболіти, спочатку проходять стадію швидкого росту (Log-фаза), під час якої синтез вторинних метаболітів незначний. Антибіотики синтезуються під час стадії сповільнення або припинення росту (Const-фаза) [3].

Механізми біосинтезу антибіотиків можна поділити на три основні категорії:

- антибіотики, що походять від одного первинного метаболіту. Шлях їх біосинтезу складається з послідовності реакцій, які модифікують вихідний метаболіт, як це відбувається за синтезу амінокислот і нуклеотидів;
- антибіотики, що походять від двох чи трьох різних первинних метаболітів, які модифікуються та конденсуються з утворенням складної молекули;

- антибіотики, що є продуктами полімеризації кількох схожих метаболітів з утворенням основної структури, що згодом може модифікуватися.

Результати досліджень. Наразі існують такі перспективні методи отримання антибіотиків:

1. Генно-інженерний напрям передбачає конструювання продуцентів з використанням плазмід *E.coli* як вектора для створення рекомбінантних ДНК. Вони містять гени, які контролюють біосинтез ферментів, які каталізують лімітуючі етапи біосинтезу антибіотика.
2. Виділення лімітуючих реакцій і за допомогою генетичної інженерії конструювання генів «вузьких місць» та одержання відповідного штаму продуцента, який виробляє достатню кількість первинного метаболіту, що раніше лімітував швидкість біосинтезу антибіотика. Реалізація цього прийому дала змогу підвищити продуктивність продуцента цефалоспорину.
3. Введення в геном мікроорганізму інформації про фермент, який необхідний для модифікації антибіотика, що продукується, наприклад, його метилювання за допомогою метилаз.
4. Використання сильних індукторів біосинтезу нуклеїнових кислот і білків ферментів для збільшення концентрації первинних метаболітів, з яких за наявності відповідних ферментів утворюються антибіотики.
5. Збільшення продуктивності продуцентів шляхом використання специфічних ферментів, які визначають перехід мікробної культури із стадії трофофази до ідіофази, а також пригнічують процеси ретроінгібування.
6. Мутаційний біосинтез (мутасинтез). За допомогою мутацій мікроорганізмів одержують штами-мутанти, у яких блоковано утворення окремих фрагментів молекули антибіотика. При мутасинтезі відповідні мутантні штами використовують для завершення синтезу антибіотичної молекули. В результаті отримують модифіковані або, так звані, «гібридні» антибіотики.
7. Технологія, за якої використовуються штами-суперпродуценти антибіотиків, у яких передбачено вдосконалення захисту продуцента від синтезованого ним антибіотика.

8. Використання при виробництві антибіотиків іммобілізованих ферментів, що каталізують як реакції гідролізу, так і синтезу на деяких стадіях виробництва нових пеніцилінів і цефалоспоринів. Перспективним є використання іммобілізованих на полімерному носії цілих клітин продуцентів, що дає змогу здійснити повний синтез антибіотичних препаратів.
9. Багатообіцяючим підходом є інкапсулювання антибіотиків і, зокрема, їх включення в ліпосоми, що дає можливість забезпечити цільову доставку препарату в органи мішені (хворі органи) і знижує їх побічну дію.
10. Замість антибіотика в організм може вводитися його продуцент, який є антагоністом збудника захворювання. Цей підхід бере початок з робіт І.І. Мечникова про пригнічення гнильної мікрофлори в товстому кишечнику людини за допомогою молочнокислих бактерій [3].

На сьогоднішній день існує велика кількість антибіотиків, але використовується тільки їх невелика частина. Це пояснюється токсичністю існуючих антибіотиків, алергічними реакціями на їх введення, підвищенням стійкості до них патогенних мікроорганізмів (в мікробних популяціях виникає R-фактор стійкості до антибіотиків), а також необхідністю пошуку засобів боротьби зі збудниками, проти яких недостатньо ефективні відомі тепер препарати. Засобами боротьби з вище наведеними недоліками є обґрунтоване і суворо контрольоване їх застосування і отримання нових, модифікованих антибіотичних препаратів, що володіють біологічною активністю до резистентних форм.

Пошук продуцентів нових антибіотиків триває. Величезні перспективи для отримання високопродуктивних штамів відкриваються у зв'язку з розвитком новітніх методів клітинної і генетичної інженерії. Окрім удосконалення природи мікроорганізмів-продуцентів антибіотичних речовин, оптимізації апаратури і технологій, велике значення для отримання нового спектру препаратів, що володіють цінними властивостями порівняно з початковими, має, так звана, модифікація антибіотиків і створення напівсинтетичних препаратів. Отримані

мікробіологічним шляхом антибіотики піддають хімічній модифікації, внаслідок якої можливе здобуття препаратів з більш вираженою фізіологічною дією.

Висновки і перспективи подальших досліджень. Наразі антибіотики широко використовуються для лікування інфекційних захворювань та боротьби зі сторонньою мікрофлорою. Було виявлено, що все більше мікроорганізмів набувають резистентності до антибіотиків, і все менше людей добре переносять прийом цих препаратів [5].

Розуміючи необхідність використання антибіотиків, слід розробляти і використовувати нові методи їх синтезу, що в даний час і відбувається.

Вже існують методи генетичної модифікації продуцентів антибіотиків, отримання штамів-мутантів з новими властивостями, використання ферментів для змін технологій виробництва і включення антибіотиків у капсули для більшої їх спеціалізації. Використовуючи такі методи, можна покращити характеристики отримуваних продуктів.

Список використаних джерел

1. Лунін В. В. Розробка інкапсульованого лікарського засобу на основі налтрексону та дисульфіраму / В. В. Лунін, Н. Л. Заярнюк, О. В. Федорова // Iviv polytechnic national university institutional repository. – 2014. – С.235-238.
2. Rinehart K. U, Jr. Biosynthesis and mutasynthesis of aminocyclitol antibiotics // Japanese Journ. Antibiotics. 1979. V. 32. Suppl. S-32-S-46
3. Біотехнологія: Підручник / В. Г. Герасименко, М. О. Герасименко, М. І. Цвіліховський та ін.; під заг. ред. В .Г. Герасименка. – К. : Фірма «ІНКОС», 2006. – 647 с.
4. Юлевич О. І. Біотехнологія : навчальний посібник / О. І. Юлевич, С. І. Ковтун, М. І. Гиль ; за ред. М. І. Гиль. – Миколаїв : МДАУ, 2012. – 476 с.
5. Буценко Л. М. Технології мікробного синтезу лікарських засобів: навч. посіб. / Л.М. Буценко, Ю.М. Пенчук, Т.П. Пирог. – К. : НУХТ, 2010. – 323 с.