
- +
-
-

Механизмы действия антибиотиков

3 лекция

Антибиотики
не обладают
универсальной
биологической
активностью, их
действие
на различные
микроорганизмы
характеризуется
антимикробным
спектром

Следует отметить, что антибиотики, имеющие близкое химическое строение, обладают сходным антимикробным спектром. Перечислим факторы, влияющие на характер и механизм биологического действия:

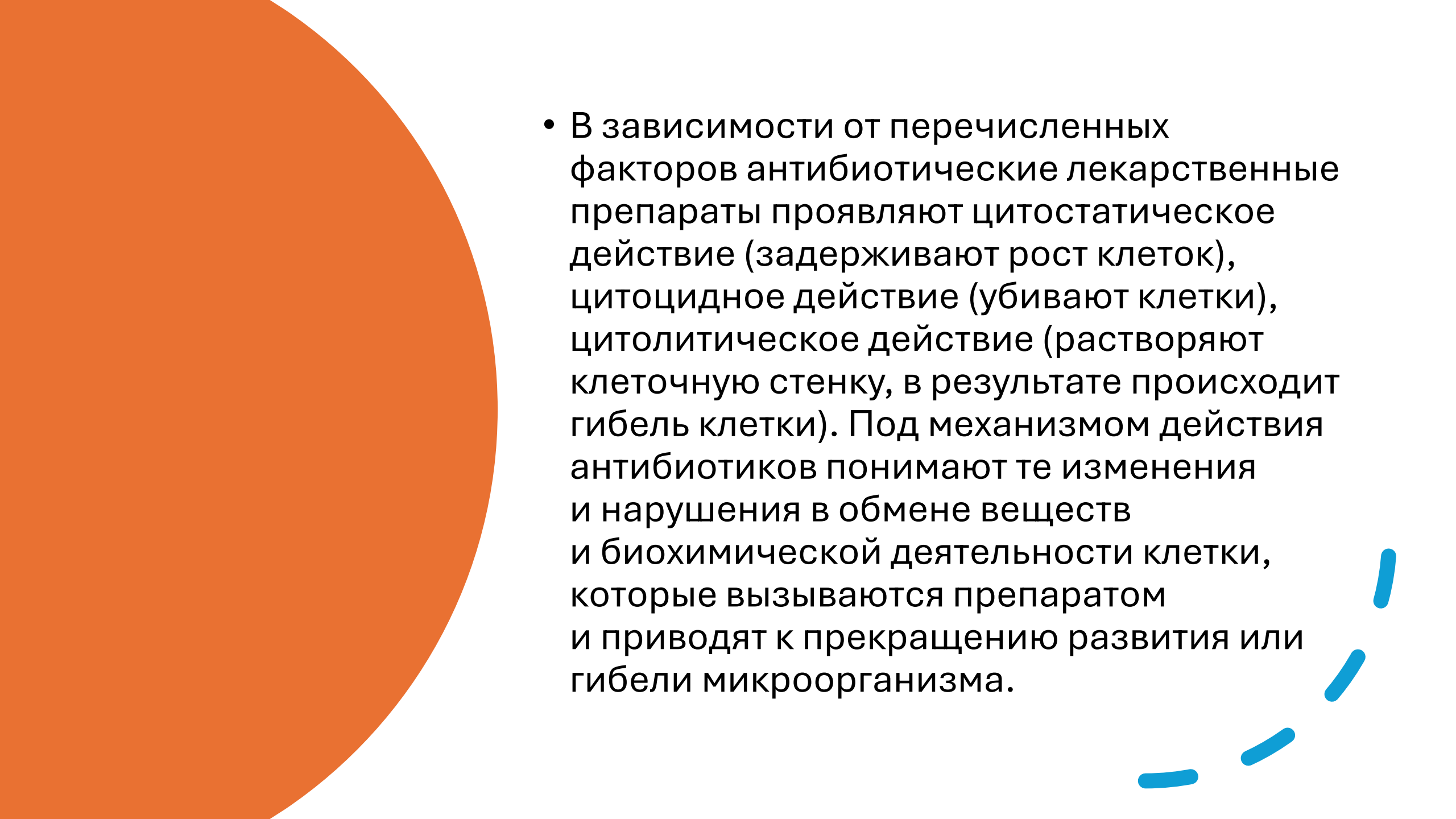
химическая природа антибиотика;

концентрация препарата;

вид микроорганизма;

структура клеток микроорганизма;

условия проявления действия (оптимальные значения pH, температура) и др.

- 
- В зависимости от перечисленных факторов антибиотические лекарственные препараты проявляют цитостатическое действие (задерживают рост клеток), цитоцидное действие (убивают клетки), цитолитическое действие (растворяют клеточную стенку, в результате происходит гибель клетки). Под механизмом действия антибиотиков понимают те изменения и нарушения в обмене веществ и биохимической деятельности клетки, которые вызываются препаратом и приводят к прекращению развития или гибели микроорганизма.

Антибиотики по механизму действия условно делят на следующие группы:

1. Антибиотики-ингибиторы синтеза клеточной стенки бактерий (пенициллины, цефалоспорины, бацитрацин, ванкомицин) и грибов (полиоксины, никкомицин).

2. Антибиотики, которые нарушают функции клеточных мембран (грамицидины, кандицидины, нистатин, эндомицин, альбомицин, аскозин).

3. Антибиотики, подавляющие синтез РНК (актиномицин, гризеофульвин, оливомицин, канамицин) и ДНК (брунеомицин, актидион, саркомицин, но вобиоцин).

4. Антибиотики-ингибиторы синтеза пуринов и пиримидинов (декоинин, азасерин, саркомицин).

5. Антибиотики, подавляющие синтез белка (канамицин, бацитрацин, виомицин, метимицин).

6. Антибиотики, ингибирующие энергетический метаболизм (олигомицины, антиметицины, пиоцианин, усниновая кислота).

7. Антибиотики, ингибирующие окислительное фосфорилирование (грамицидины, олигомицин, валиномицин, колицины).

8. Антибиотики-антиметаболиты (пурамицин, ациодомицин).

9. Антибиотики-иммуномодуляторы (актиномицины С и Д, оливомицин, рубомицин, брунеомицин, циклоспорин).



Выделяют следующие механизмы действия антибактериальных антибиотиков:



1) бактерицидный (необратимое ингибирование синтеза клеточной стенки и функций цитоплазматической мембраны, происходит гибель чувствительных к ним микроорганизмов);



2) бактериостатический (ингибирование синтеза белков и нуклеиновых кислот, но при удалении антибиотика функции микроорганизма восстанавливаются);



3) сочетанное действие (ингибирование функции цитоплазматической мембраны, нарушение синтеза белков и нуклеиновых кислот).

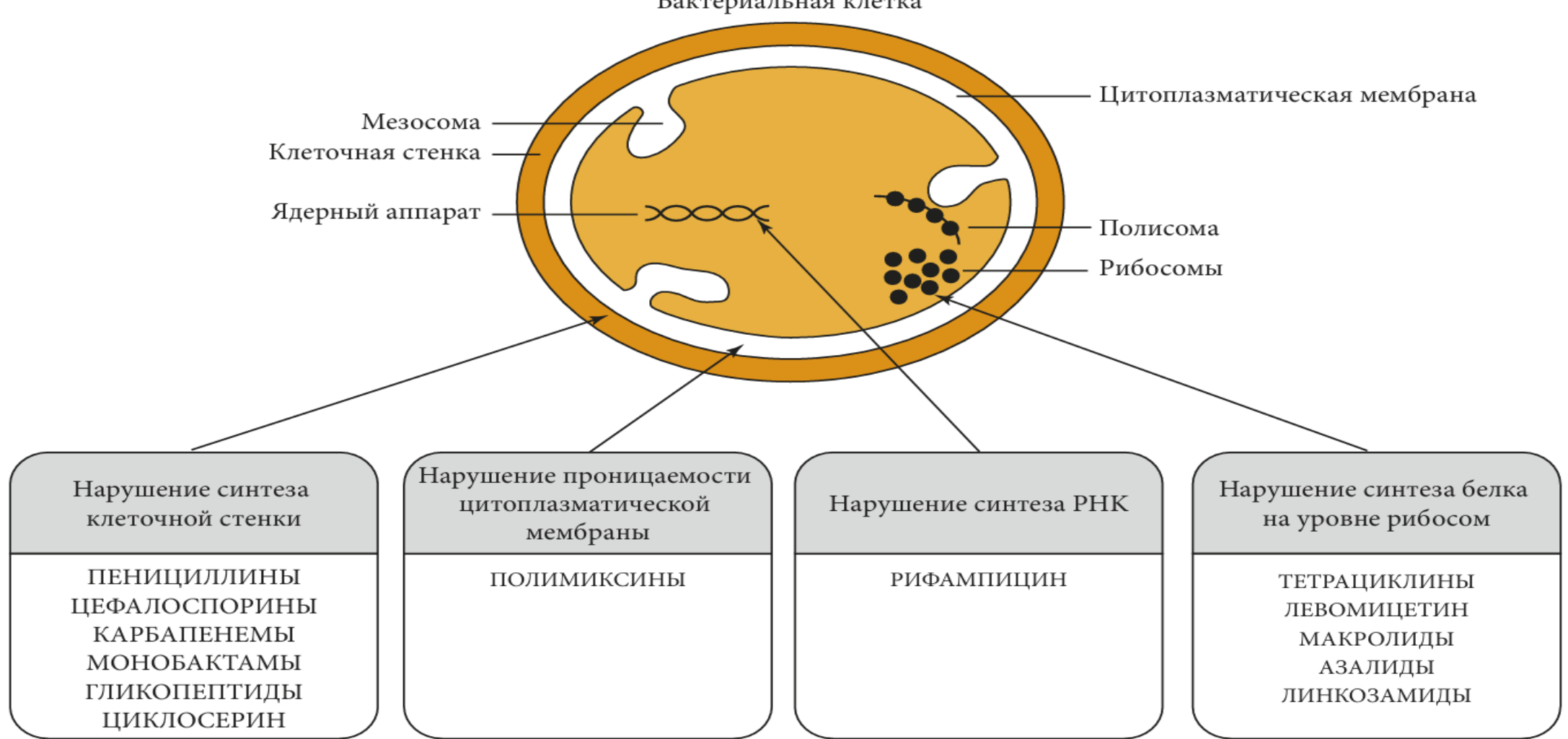
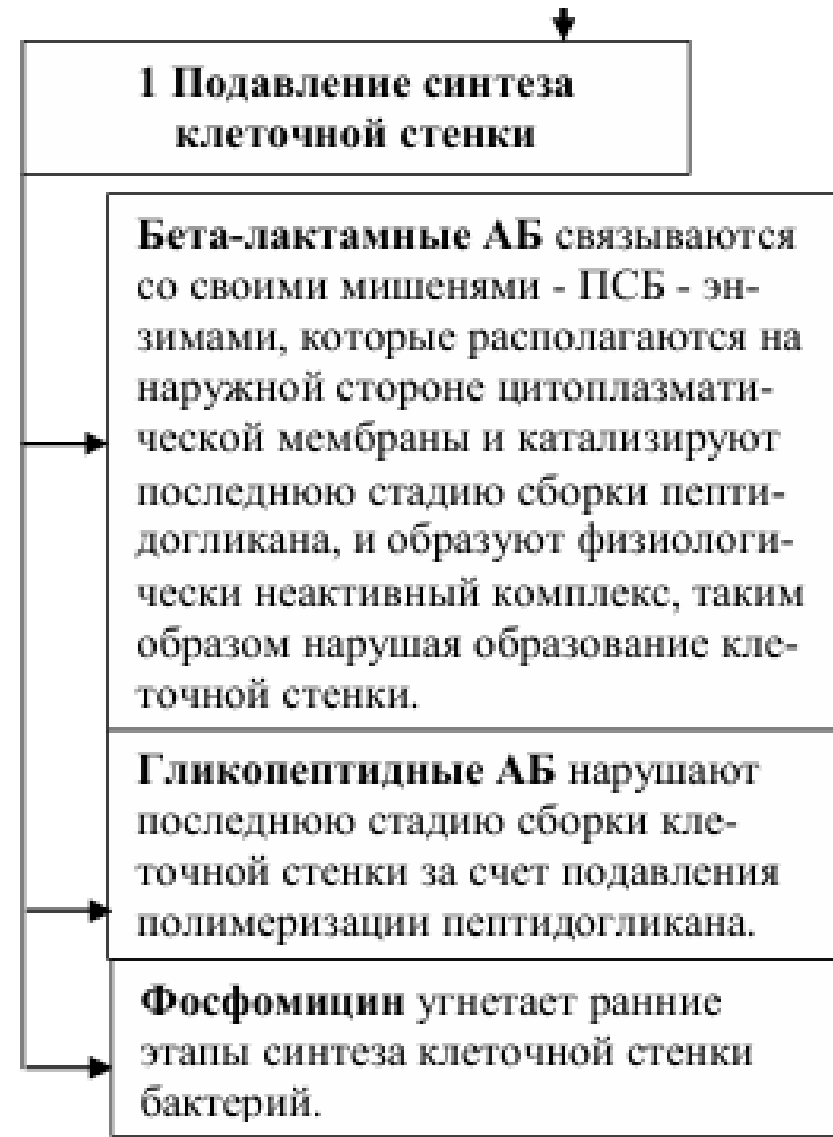


Рис. 1. Механизмы действия антибактериальных антибиотиков

На рис. 1 представлены механизмы воздействия антибиотиков на бактериальную клетку и приведены примеры групп антибиотиков, действующих согласно тому или иному механизму

- 
- 
- 
- 
- 
- Первым этапом взаимодействия антибиотика с микроорганизмами является адсорбция его клетками. После связывания с клеткой антибиотики могут проявлять двоякое действие — некоторые действуют как поверхностно-активные вещества, а другие проникают вглубь клетки и нарушают нормальное протекание метаболизма клетки. Гибель клеток микроорганизмов под действием поверхностно-активных антибиотиков вызвана повреждением механизма осмотического равновесия на поверхности клетки и накоплением молекул антибиотика на поверхности раздела «жидкая фаза — микробная клетка», нарушением проницаемости клеточной стенки. С другой стороны, при взаимодействии антибиотика с клеткой микроорганизма он может проникнуть в клетку и взаимодействовать с ферментами, регулирующими такие жизненно важные процессы, как синтез и поддержание структуры клеточной стенки, матричные биосинтезы, функции мембран и др.

Механизмы действия антибиотиков





2 Подавление синтеза или функции ДНК

Хинолоновые препараты связываются с ДНК-гиразой и топоизомеразой IV, которые необходимы для синтеза ДНК (нормальной репликации), и нарушают синтез ДНК, что приводит к гибели бактерий

Сульфаниламиды и ко-тримоксазол подавляют синтез фолиевой кислоты, необходимой для синтеза пуриновых и пиримидиновых оснований, главных составных элементов нуклеиновых Кислот, что приводит к ингибированию роста бактерий



Нитроимидазолы и нитрофураны опосредованно участвуют в повреждении ДНК бактерий: при вхождении в микробную клетку активируются ферментом нитроредуктазой, что приводит к накоплению в клетке свободных кислородных радикалов, повреждающих ДНК бактерий.

Рифамицины гидрофобные АБ, которые блокируют РНК-полимеразу, осуществляющую считывание с ДНК и сборку тРНК, что приводит к бактериостатическому эффекту





3 Подавление синтеза бактериальных белков

Аминогликозидные АБ связываются с 16S рибосомальной РНК бактерий, что нарушает все стадии трансляции.

Тетрациклины связывают рибосомальную субъединицу 30S, что нарушает стадию элонгации (продолжение) трансляции.

→ **Макролиды, линкосамиды** связывают рибосомальную субъединицу 50S, что приводит к блокаде трансляции.

→ **Хлорамфеникол** связывается с рибосомальной субъединицей 50S и нарушает синтез белка.

→ **Фузидиевая кислота** нарушает синтез белка за счет блокады транслокации (передвижение рибосомы вдоль тРНК)

→ **Линезолид** нарушает синтез белка.



4 Повреждение или деструкция мембран бактериальной клетки

Полимиксины соединяются с липидными мембранами, что вызывает нарушение их структуры и гибель бактерий.



Препарат	Механизм действия
Диоксидин	Диоксидин оказывает бактерицидное действие, механизм которого до конца не изучен. Активность диоксидина усиливается в анаэробной среде за счет индукции образования активных форм кислорода.
Нитроксолин	Оказывает бактериостатическое действие за счет селективного ингибирования синтеза бактериальной ДНК. Способен понижать адгезию уропатогенных штаммов <i>E. coli</i> к эпителию МВП и поверхности мочевых катетеров.
Спектиномицин	Оказывает бактериостатическое действие, подавляя синтез белка рибосомами бактериальных клеток.
Фосфомицин	Фосфомицин оказывает бактерицидное действие, которое связано с нарушением начальных этапов образования клеточной стенки.
Фузидиевая кислота	Фузидиевая кислота в большинстве случаев действует бактериостатически, подавляя синтез белка.
Мупироцин	Антибактериальное действие мупироцина связано с ингибированием фермента изолейцил-тРНК-синтетазы, в результате чего нарушается синтез бактериальных белков и РНК, в меньшей степени - синтез ДНК и образование клеточной стенки. В связи с уникальностью данного механизма перекрестная резистентность мупироцина с другими классами АМП отсутствует. В зависимости от концентрации мупироцин может оказывать

Таблица 10 – Механизм действия противогрибковых химиопрепаратов

Препарат	Механизм действия
1	2
Полиены	Полиены, в зависимости от концентрации, могут оказывать как фунгистатическое, так и фунгицидное действие, обусловленное связыванием препарата с эргостеролом грибковой мембраны, что ведет к нарушению ее целостности, потере содержимого цитоплазмы и гибели клетки.
Азолы	Азолы обладают преимущественно фунгистатическим эффектом, который связан с ингибированием цитохром Р-450-зависимой 14 α -деметилазы, катализирующей превращение ланостерола в эргостерол – основной структурный компонент грибковой мембраны.

1	2
Аллиламины	Аллиламины обладают преимущественно фунгицидным действием, связанным с нарушением синтеза эргостерола. В отличие от азолов аллиламины блокируют более ранние стадии биосинтеза, ингибируя фермент скваленэпоксидазу
<i>Препараты разных групп</i>	
Гризеофульвин	Обладает фунгистатическим эффектом, который обусловлен ингибированием митотической активности грибковых клеток в метафазе и нарушением синтеза ДНК. Избирательно накапливаясь в «прокератиновых» клетках кожи, волос, ногтей, гризеофульвин придает вновь образуемому кератину устойчивость к грибковому поражению. Излечение наступает после полной замены инфицированного кератина, поэтому клинический эффект развивается медленно.
Калия йодид	Активен в отношении многих грибов, но основное клиническое значение имеет действие на <i>S. schenckii</i> .
Аморолфин	В зависимости от концентрации может оказывать как фунгистатическое, так и фунгицидное действие, обусловленное нарушением структуры клеточной мембраны грибов.

Таблица 11 – Механизм действия противовирусных химиопрепаратов

Препарат	Механизм действия
1	2
<i>Противогерпетические</i>	
Аналоги нуклеозидов	Ацикловир является родоначальником противовирусных препаратов – блокаторов синтеза вирусной ДНК. Противовирусное действие оказывает активный метаболит ацикловира – ацикловира трифосфат, который образуется в клетках, пораженных вирусом герпеса. Ингибируя вирусную ДНК-полимеразу, ацикловира трифосфат блокирует синтез вирусной ДНК. Препарат обладает очень низкой токсичностью, так как не действует на ДНК-полимеразу клеток человека и неактивен в здоровых клетках. Пенцикловир в пораженных вирусом клетках человека активизируется, превращаясь в пенцикловира трифосфат, который нарушает синтез вирусной ДНК. Фоскарнет образует неактивные комплексы с ДНК-полимеразой герпетических вирусов и ЦМВ.
<i>Противоцитомегаловирусные</i>	
Ганцикловир	В клетках, пораженных цитомегаловирусами (ЦМВ), ганцикловир превращается в активную форму - ганцикловира трифосфат, который ингибирует вирусную ДНК-полимеразу.
<i>Противогриппозные</i>	
Блокаторы М ₂ -каналов	Противовирусный эффект амантадина и римантадина реализуется путем блокирования особых ионных М ₂ -каналов вируса гриппа А, в связи с чем нарушается его способность проникать в клетки и высвобождать рибонуклеопротеид. Тем самым ингибируется важнейшая стадия репликации вирусов.

<i>Противоцитомегаловирусные</i>	
Ганцикловир	В клетках, пораженных цитомегаловирусами (ЦМВ), ганцикловир превращается в активную форму - ганцикловира трифосфат, который ингибирует вирусную ДНК-полимеразу.
<i>Противогриппозные</i>	
Блокаторы М ₂ -каналов	Противовирусный эффект амантадина и римантадина реализуется путем блокирования особых ионных М ₂ -каналов вируса гриппа А, в связи с чем нарушается его способность проникать в клетки и высвобождать рибонуклеопротеид. Тем самым ингибируется важнейшая стадия репликации вирусов.
Ингибиторы нейраминидазы	Нейроаминидаза (сиалидаза) – один из ключевых ферментов, участвующих в репликации вирусов гриппа А и В. При ее ингибировании нарушается способность вирусов проникать в здоровые клетки, тормозится выход вирионов из инфицированной клетки и уменьшается их устойчивость к инактивирующему действию слизистого секрета дыхательных путей, вследствие чего тормозится дальнейшее распространение вируса в организме.
Арбидол	Механизм противовирусного действия точно не установлен. Полагают, что препарат препятствует слиянию липидной оболочки вируса с клеточными мембранами. Обладает также интерферониндуцирующими и иммуномодулирующими свойствами, усиливает фагоцитарную функцию макрофагов.

Противовирусные препараты расширенного спектра

Рибавирин	Механизм противовирусного действия до конца не выяснен. Предполагается, что рибавирин вызывает уменьшение внутриклеточного пула гуанозина трифосфата и, таким образом, опосредовано понижает синтез нуклеиновых кислот вирусов.
Ламивудин	В клетках, пораженных вирусом, активируется, превращаясь в ламивудина трифосфат, который ингибирует ДНК-полимеразу вируса гепатита В и обратную транскриптазу ВИЧ.
Интерфероны	Основной механизм противовирусного действия ИФН заключается в подавлении синтеза вирусных белков. Рекомбинантные альфа-ИФН обладают основными свойствами природных интерферонов человека. Они оказывает противовирусное действие, индуцируя в клетках состояние резистентности к вирусным инфекциям и модулируя ответную реакцию иммунной системы, направленную на нейтрализацию вирусов или уничтожение инфицированных ими клеток.

Антиретровирусные

Антиретровирусные

Невирапин (NVP)	Вызывает разрушение каталитического участка обратной транскриптазы ВИЧ-1. Блокирует активность РНК- и ДНК-зависимой полимеразы. Не ингибирует обратную транскриптазу ВИЧ-2 и человеческой альфа-, бета-, гамма- или сигма-ДНК-полимеразы. Активен в остро инфицированных ВИЧ Т-клетках, ингибирует ранние стадии жизненного цикла вируса.
Ифавиренц (EFV)	Селективный ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ–1. Подавляет активность ферментов вируса, препятствует транскрипции вирусной РНК на комплементарной цепочке ДНК и встраиванию последней в геном человека с последующей трансляцией ДНК на мессенджере РНК, кодирующем белки ВИЧ. Активен в остро инфицированных ВИЧ Т-клетках, ингибирует ранние стадии жизненного цикла вируса.
Ингибиторы протеазы ВИЧ	Протеаза ВИЧ - фермент, необходимый для протеолитического расщепления полипротеиновых предшественников вируса на отдельные белки, входящие в состав ВИЧ. Расщепление вирусных полипротеинов крайне важно для созревания вируса, способного к инфицированию. ИП блокируют активный центр фермента и нарушают образование белков вирусного капсида. Препараты этой группы подавляют репликацию ВИЧ, в том числе при резистентности к ингибиторам обратной транскриптазы.

Противопротозойные химиопрепараты

- Класс противопротозойных препаратов включает различные по химической структуре соединения, применяющиеся при инфекциях, вызванных одноклеточными простейшими: малярийными плазмодиями, лямблиями и др. Возрастание интереса к противопротозойным препаратам, отмечаемое в последние годы, связано, прежде всего с усилившейся миграцией населения и, в частности, с участвовавшими поездками в регионы, эндемичные по различным протозойным инфекциям

Таблица 12 – Механизм действия противопротозойных химиопрепаратов

Препарат	Механизм действия
<i>Противомалярийные препараты</i>	
<i>Хинолины</i>	
Хлорохин	Обладает протозоацидным эффектом, который связан с блокированием синтеза нуклеиновых кислот.
Хинин	Механизм противомалярийного эффекта точно не установлен. Предполагается, что он может быть связан с нарушением функции лизосом и блокированием синтеза нуклеиновых кислот в клетках плазмодия.
Мефлохин	Механизм противомалярийного эффекта точно не установлен.
Примахин	Механизм противомалярийного эффекта точно не установлен.

Препараты других групп

Прогуанил	Активный метаболит прогуанила (циклогуанил) ингибирует фермент дегидрофолатредуктазу (ДГФР), нарушая, тем самым, обмен фолиевой кислоты и синтез нуклеиновых кислот плазмодия.
Пириметамин	Противопротозойный эффект связан с ингибированием фермента ДГФР, вследствие чего нарушается обмен фолиевой кислоты. Существенно, что пириметамин значительно сильнее ингибирует ДГФР у простейших, чем у бактерий.
Пириметамин/сульфадоксин	Усиленный противомаларийный эффект комбинации обусловлен взаимным потенцированием действия каждого из компонентов, блокирующих два последовательных этапа метаболизма фолиевой кислоты плазмодиев. Сульфадоксин конкурентно замещает ПАБК и препятствует образованию дигидрофолиевой кислоты, а пириметамин ингибирует ДГФР, нарушая превращение дигидрофолиевой кислоты в тетрагидрофолиевую.
Галофантрин	Механизм противомаларийного эффекта точно не установлен.
Артемизинин и его производные	Механизм противомаларийного эффекта точно не установлен. Предполагается, что он связан с активацией процессов перекисного окисления и повреждением свободными радикалами клеточных мембран и внутриклеточных белков плазмодия.

<i>Препараты, применяемые при других протозойных инфекциях</i>	
Паромомицин	Протозоацидный эффект паромомицина связан с нарушением синтеза белка рибосомами.
Эметин и дегидро-эметин	Механизм амебицидного эффекта точно не установлен. Полагают, что он связан с дегенеративными изменениями в ядре и цитоплазме паразита.
Меглюмина анти-монат	Механизм противопротозойного эффекта точно не установлен.



Таблица 13 – Механизм действия противогельминтных химиопрепаратов

Препарат	Механизм действия
<i>Производные бензимидазола</i>	
Левамизол	Противогельминтный эффект обусловлен нарушением биоэнергетики гельминтов и парализующим действием.
Мебендазол	Противогельминтное действие обусловлено нарушением синтеза клеточного тубулина, утилизации глюкозы и торможением образования АТФ.
Албендазол	Избирательно ингибирует полимеризацию бета-тубулина, нарушает активность цитоплазматической микротубулярной системы клеток кишечного канала гельминтов, подавляет утилизацию глюкозы, блокирует передвижение органелл в мышечных клетках нематод.

Препараты других химических групп

Пирантела памоат	Пирантела памоат действует в отношении гельминтов как деполяризующий миорелаксант, вызывающий развитие нервно-мышечной блокады.
Диэтилкарбамазин	Диэтилкарбамазин нарушает функцию нервно-мышечной системы гельминтов, вызывая их гибель.
Никлозамид	Никлозамид оказывает паралитическое действие в отношении гельминтов и уменьшает их устойчивость к протеолитическим ферментам ЖКТ.
Празиквантел	Вызывает генерализованное сокращение мускулатуры гельминтов, переходящее в стойкий паралич, что ведет к их гибели.
Ивермектин	Ивермектин усиливает тормозные ГАМК-ергические процессы в нервной системе гельминтов, что приводит к их обездвиживанию и гибели.