

ALEKSANDRA KOZIŃSKA¹, IZABELA SITKIEWICZ²

¹Zakład Epidemiologii i Mikrobiologii Klinicznej

²Zakład Mikrobiologii Molekularnej

Narodowy Instytut Leków

Chelmska 30/34, 00-725 Warszawa

E-mail: iza.sitkiewicz@gmail.com

„NOWE” I „STARE” ANTYBIOTYKI – MECHANIZMY DZIAŁANIA I STRATEGIE POSZUKIWANIA LEKÓW PRZECIWBAKTERYJNYCH

HISTORIA ODKRYCIA ANTYBIOTYKÓW I DLACZEGO CIĄGLE POTRZEBUJEMY NOWYCH

Antybiotyki istniały w naszym otoczeniu od zawsze, nie znaliśmy tylko sposobów ich izolacji i produkcji. Pierwsze potencjalnie zdrowotne użycie piwa zawierającego tetra-cyklinę stwierdzono w starożytnej Nubii około 350-550 lat przed naszą erą (NELSON i współaut. 2010). Z anegdot znany jest również fakt używania pajęczyn zagniecionych z chlebem wraz z rosnącą na nim pleśnią do opatrywania ran, co w świetle naszej współczesnej wiedzy o antybiotykach nie jest tak niedorzeczne, jakby się to mogło na pierwszy rzut oka wydawać. To Aleksandrowi Flemingowi, wielkiemu odkrywcy antybiotyków przypisuje się zdanie „To natura wyprodukowała penicylinę, ja ją tylko odkryłem”. Dziś szacuje się, że w naturze występuje ponad 70 tysięcy związków będących naturalnymi antybiotykami (SPIZEK i współaut. 2016).

Współczesna era antybiotyków rozpoczęła się w 1928 r., czyli prawie 90 lat temu, wraz z przypadkowym odkryciem Fleminga, który podczas porządków w laboratorium odkrył, że grzyb pleśniowy, później zidentyfikowany, jako *Penicillium notatum*, spowodował zahamowanie wzrostu kolonii gronkowca złocistego na jednej z szalek Petriego. Pierwsze antybiotyki, tak jak odkryta przez Fleminga penicylina, były naturalnie występującymi w środowisku substancjami. Ich odkrycie wymagało szczęśliwego przypadku, a potem długiej i żmudnej pracy prowadzącej do wyizolowania czynnej substancji i jej

charakterystyki. Aż do lat 40. XX w. trwały badania Ernsta B. Chaina i Howarda W. Floreya prowadzące do wyizolowania czystej penicyliny. Lek podano po raz pierwszy pacjentowi w 1942 r., a za to odkrycie trójka badaczy otrzymała Nagrodę Nobla w 1945 r. Nie była to jedyna nagroda Nobla związana z antybiotykami. W 1964 r. Dorothy Crowfoot Hodgkin otrzymała ją za odkrycie struktury szeregu substancji czynnych, wśród których była penicylina (w 1946 r.) i kolejny ważny antybiotyk – cefalosporyna (w 1961 r.). Dzięki jej badaniom możliwe były dalsze prace nad cząsteczkami antybiotyków zawierających pierścień β -laktamowy, co doprowadziło do syntezy w 1958 r. przez Johna Sheehana i firmę Beecham kwasu 6-amino-penicylinowego i umożliwiło produkcję tak zwanych penicylin półsyntetycznych (SHEEHAN 1984) (Tabela 1). W Polsce produkcja penicyliny rozpoczęła się w 1950 r. w zakładach na warszawskim Tarchominie.

Samo określenie antybiotyk zostało wprowadzone przez Selmana Waksmana, kolejnego uczonego niezwykle zasłużonego na polu odkryć antybiotyków, jako określenie substancji hamujących namnażanie lub zabijających mikroorganizmy (gr. *anti* – przeciw, *bios* – życie).

Odkrył on cały szereg antybiotyków, z czego najbardziej pionierska okazała się streptomycyna, wyizolowana w 1944 r. z promieniowca *Streptomyces griseus*. Wyizolowana przez Waksmana i jego studenta Alberta Schatza była pierwszym antybiotykiem należącym do grupy aminoglikozydów (Tabela 1). Kolejnym aminoglikozydem była neo-

Tabela 1. Klasy obecnie zarejestrowanych na świecie i używanych antybiotyków wraz z uwzględnieniem mechanizmu i miejsca ich docelowego działania. Szczegółowe informacje na temat klas antybiotyków w pracy HRYNIEWICZ i MESZAROS (2001), daty wprowadzenia poszczególnych klas wg WALSH i WENCEWICZ (2014).

Mechanizm działania	Klasa antybiotyku	Podgrupy wydzielone w klasach antybiotyków	Przykłady substancji należących do danej klasy i/lub ich nazwy handlowe	Odkrycie/ Użycie prekursora klasy		
SYNTEZA ŚCIANY KOMÓRKOWEJ						
A) Bakterie Gram-dodatnie i Gram-ujemne						
Hamowanie syntezy ściany komórkowej przez wiązanie z tzw. białkami wiążącymi penicylinę (PBP)	Antybiotyki β -laktamowe	penicyliny naturalne	penicylina benzylowa, benzylopenicylina prokainowa, benzylopenicylina benzatynowa, fenoksymetylopenicylina	1928/1943		
		aminopenicyliny	ampicylina, amoksycyлина	1961		
		karboksypenicyny	karbenicylina, tykarcyлина	1967		
		ureidopenicyliny	azlocyлина, piperacylina			
		amidynopenicyliny	mecylinam, temocyлина			
		penicyliny przeciwo- gronkowcowe	metycyлина, oksacylina, nafcylina	1960		
		cefalosporyny I-V generacji	cefradyna, cefprozyl, cefazolina, cefuroksym, cefamandol, cefaklor, cefotaksym, ceftriaksion, ceftazydym, cefoperazon, cefepim, caftan, ceftobiprol, ceftarolina	Od lat 60. XX w.		
		cefamycyny	cefoksytyna			
		monobaktamy	aztreonam			
		karbapenemy grupy I-III	ertapenem, imipenem, meropenem, doripenem, tomoopenem			
		trinemy	sanfetrinem			
		penemy	faropenem			
		Hamowanie syntezy ściany komórkowej przez wiązanie z prekursorem peptydykoglikanu	Glikopeptydy	I i II generacji	wankomycyna, teikoplanina, orytawancyna	1956
				lipopeptydy	daptomycyna	2003
glikolipopeptydy	dalbawancyna, telawancyna					
glikolipodepsypeptydy	ramoplanina					
Zakłócanie syntezy ściany komórkowej	Antybiotyki polipeptydowe		bacytracyna	1945		
B) Mykobakterie (Inhibitory syntezy kwasów mykologicznych)						
Jako prolek hamuje szlak biosyntezy kwasów mykologicznych, niezbędnego składnika strukturalnego ściany komórkowej mykobakterii			izoniazyd	Lata 50. XXw.		

ZABURZENIA FUNKCJONOWANIA BŁONY KOMÓRKOWEJ

Interakcja z lipidowymi składnikami błony komórkowej prowadząca do utraty jej szczelności	Antybiotyki polipeptydowe	polimyksyny	polimyksyna E (kolistyna) polimyksyna B gramicydyna	1947
Wiązanie się (w obecności jonów wapnia) z błoną komórkową bakterii i jej depolaryzacja oraz ucieczka jonów K ⁺ , a w efekcie śmierć komórki	Cykliczne lipeptydy		daptomycyna	2003

HAMOWANIE SYNTEZY BIAŁEK

A) Inhibitory podjednostki 30S

Wiązanie się z podjednostką 30S rybosomu bakteryjnego i zakłócanie interakcji kodonu (w mRNA) z antykodonom obecnym w tRNA w rybosomie	Aminoglikozydy		streptomycyna, gentamycyna, netylmycyna, tobramycyna, neomycyna, kanamycyna, amikacyna, spektynomycyna	1943
Blokowanie podjednostki 30S rybosomów bakteryjnych	Tetracykliny	I i II generacja	tetracyklina, doksycyklina, minocyklina, demeklocyklina	1948
Hamowanie wydłużania łańcuchów polipeptydowych		glicylcykliny (III generacja tetracyklin)	tigecyklina	2005

B) Inhibitory podjednostki 50S

Zakłócanie procesu transpeptydacji/translokacji i w efekcie hamowanie biosyntezy białek bakteryjnych	Makrolidy		erytromycyna, azytromycyna, klarytromycyna, spiramycyna	1952
	Ketolidy		telitromycyna difimycyna	2004
	Linkozamidy		linkomycyna, klindamycyna	1962
	Streptograminy		quinupristin-Dalfopristin	1998
	Amfenikole		chloramfenikol	1947
Uniemożliwienie połączenia jednostek 30S i 50S rybosomów	Oksazolidony		linezolid, tedizolid	1999

C) Inne inhibitory

Blokowanie translokacji łańcucha polipeptydowego	Kwas fusydowy		kwasy fusydowy	Początek lat 60. XX w.
Hamowanie syntezy białek bakteryjnych poprzez wiązanie cząsteczki RNA transportującej izoleucynę – blokuje to wbudowywanie tego aminokwasu	Kwas monoksykarboksylowy		mupirocyna	1985
Hamowanie tworzenia funkcjonalnych podjednostek 50S poprzez hamowanie transferazy peptydowej	Pleuromutyliny		retapamulina	2007

INHIBITORY SYNTEZY DNA				
Gyraza DNA i topoizomeraza IV	Chinolony	I generacja	kwask nalidyksowy, kwas pitemidowy, cinoksacyna, kwas oksolinowy	1962
		II i III generacja (fluorochinolony)	pefloksacyna, ciprofloksacyna, norfloksacyna, ofloksacyna, fenoksacyna, fleroksacyna, lomefloksacyna, temafloksacyna, grepafloksacyna, lewofloksacyna, pazufloksacyna, sparfloksacyna, tosufloksacyna	Lata 80. i 90. XX w.
		IV generacja (naftyrydynochinolony)	gatyfloksacyna, moksyfloksacyna, klinafloksacyna, trowafloksacyna	Początek XXI w.
Rozbijanie cząsteczek DNA w komórkach bakteryjnych	Pochodne nitroimidazolu		metronidazol, tinidazol, nimezazol, dimetridazol, ornidazol, megazol, azanidazol, benznidazol	1953
INHIBITORY SYNTEZY RNA				
Blokowanie bakteryjnej polimerazy RNA przez trwałe wiązanie się z jej podjednostką β	Rifamycyny		rifampicyna ryfaksymina	1971
Hamowanie syntezy RNA przez działanie na polimerazę RNA zależną od DNA	Antybiotyki makrocykliczne		fidaksomycyna	2011
BLOKOWANIE SYNTEZY ATP				
Hamowanie syntezy ATP poprzez wiązanie do podjednostki C syntazy ATP	Chinoliny	diarylochinolina	bedakilina (lek wyłącznie do stosowania przeciw prątkom)	2013
INHIBITORY SYNTEZY KWASU FOLIOWEGO				
Zastępowanie kwasu p-aminobenzoowego w szlaku syntezy kwasu foliowego		sulfonamidy	sulfachryzoidyna, sulfatiazol, sulfametoksazol, sulfadiazyna	1932
Hamowanie bakteryjnej reduktazy kwasu dihydrofoliowego		trimetoprim		1956

mycyna wyizolowana wraz z Hubertem A. Lechevalierem. W 1952 r. Waksman otrzymał Nagrodę Nobla za odkrycie streptomycyny, pierwszego antybiotyku działającego na prątki gruźlicy. Pod koniec lat 40. XX w. odkryto kolejne antybiotyki należące do innych klas, takie jak chloramfenikol i tetracyklina.

Antybiotyki były przez wiele lat uważane za cudowny środek, który zlikwiduje problem zakażeń bakteryjnych. I rzeczywiście, w początkowych latach stosowania, pierwsze antybiotyki były całkowicie skuteczne, jednak już w latach 50. XX w. zaczęły pojawiać się szczepy odporne. Pierwszym sygnałem była duża grupa szczepów

gronkowca złocistego opornych na penicylinę, a już na początku lat 60. zaobserwowano szczepy odporne na metycylinę (tzw. MRSA), po wprowadzeniu tego antybiotyku w 1959 r. Oporności drobnoustrojów na kolejno wprowadzane do użycia klasy antybiotyków pojawiały się niemal natychmiast (PALUMBI 2001, WALSH i WENCEWICZ 2014). Taki rozwój wydarzeń przewidywał Aleksander Fleming, gdy podczas swojego wykładu noblowskiego mówił: „... Mogą nadejść czasy, gdy penicylina będzie mogła być kupiona przez każdego w sklepie. Istnieje więc niebezpieczeństwo, że nieświadomy [...] człowiek będzie ją przyjmował w zbyt niskiej dawce i drobnoustroje poddawane nieodpowiednim

dawkom leku staną się odporne. [...]”. Sam Fleming w trakcie pracy nad penicyliną zauważył, że kolejne pokolenia gronkowca złocistego, poddawane działaniu penicyliny, wytwarzają ściany komórkowe coraz bardziej nieprzepuszczalne dla tego leku. Tym samym odkrył jeden z mechanizmów oporności na antybiotyki, o którym mowa będzie później.

Pojawianie się opornych szczepów bakterii patogennych to proces, który zachodził od samego początku stosowania antybiotyków. Jest to proces ukierunkowanej ewolucji bakterii, wywołanej presją selekcyjną, spowodowany używaniem antybiotyków przez człowieka. Samo zjawisko oporności nie jest niczym niezwykłym w przyrodzie i jest nawet określane jako „starożytne”. Najstarsze próbki bakterii niosących geny oporności na kilka klas antybiotyków odnaleziono w wiecznej zmarzlinie datowanej na 30 tys. lat, w prekolumbijskiej mumii z Peru czy w jamie ustnej szkieletu pochodzącego ze średniowiecznego klasztoru (PERRY i współaut. 2016). Przyczyną antybiotykooporności jest więc ewolucja i wymiana materiału genetycznego poprzez tzw. horyzontalny transfer genów oraz selekcja, która jest, niestety, spowodowana głównie działalnością człowieka. Wpływ człowieka jest efektem niewłaściwego stosowania antybiotyków, ich nadużycia w przypadkach, gdy nie zachodzi taka potrzeba, stosowania niewłaściwych dawek czy też stosowanie ich jako dodatku do pasz.

Systematyczne pojawianie się opornych szczepów wymusiło badania nad odkrywaniem, a potem tworzeniem coraz to nowych półsyntetycznych i syntetycznych cząsteczek substancji przeciwbakteryjnych. W wyniku poszukiwań powstało wiele zmodyfikowanych molekuł o zwiększonej skuteczności, jednak nawet uzbrojeni w te ulepszone cząsteczki, powoli tracimy wszystkie opcje terapeutyczne. Jeżeli nie nastąpią radykalne zmiany, to szacuje się, że do 2050 r. zakażenia będą przyczyną większej liczby zgonów niż nowotwory. Koszty leczenia infekcji szczepami opornymi na antybiotyki sięgną 100 miliardów dolarów, czyli więcej niż wydawane będzie na leczenie nowotworów. Obecnie oporność na antybiotyki jest powodem ponad 700 tys. zgonów rocznie na świecie (<https://amr-review.org/2016>).

Mimo bardzo intensywnych prac nad tworzeniem nowych aktywnych substancji na bazie znanych klas antybiotyków, od początku lat 60. XX w. występowało zjawisko nazwane „luka innowacyjności” (ang. innovation gap). W 1962 r. wprowadzono do użytku chinolony i przez kolejne 40 lat, aż do przełomu XX i XXI w., nie pojawiły się żadne nowe klasy antybiotyków (WALSH

2003, WALSH i WENCEWICZ 2014). Sytuacja uległa częściowej zmianie dopiero na skutek niemożności użycia wielu klas leków. Mimo braku spektakularnych odkryć, w ciągu ostatnich 50 lat pracowano nad nowymi lekami przeciwbakteryjnymi, przede wszystkim nad modyfikacjami znanych cząsteczek. Strategia ta stosowana była głównie ze względu na obniżone ryzyko niepowodzenia takich rozwiązań (BUSH 2012). Dopiero od niedawna trwają badania nad zupełnie nowymi klasami antybiotyków, które skierowane są przeciw innym celom w komórkach bakteryjnych, niż te dotychczas stosowane (MOIR i współaut. 2012).

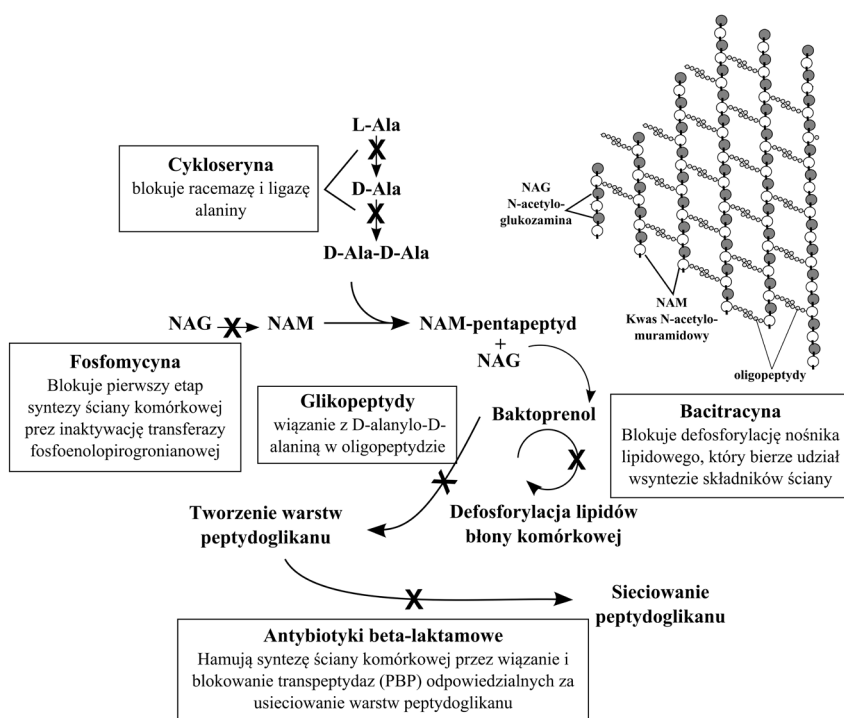
Sam proces poszukiwania nowych skutecznych antybiotyków, mimo wielu znanych substancji o potencjalnym działaniu przeciwbakteryjnym, jest żmudny i długotrwały. Proces identyfikacji, walidacji i optymalizacji cząsteczek na podstawie analiz bibliotek związków chemicznych, genomiki, metabolomiki etc. zajmuje często kilka lat. Badania przedkliniczne i kliniczne takich nowych substancji mogą trwać nawet 10 lat, a koszt wprowadzenia antybiotyku na rynek szacuje się na miliard dolarów (WALSH i WENCEWICZ 2014).

KLASY ANTYBIOTYKÓW I CELE ICH DZIAŁAJĄ W KOMÓRCE BAKTERYJNEJ

Mimo iż głównym celem tej pracy jest przybliżenie czytelnikom strategii poszukiwania nowych antybiotyków, niezbędne jest pokazanie, jakie klasy antybiotyków stosowane są obecnie w terapii, jakie są ich cele komórkowe i jaki jest mechanizm obrony bakterii przeciw danemu antybiotykowi. Dopiero znając te fakty, można w pełni zrozumieć, czy wprowadzane i badane antybiotyki to nowa jakość, czy też po raz kolejny użycie dawnego schematu.

BLOKOWANIE SYNTEZY ŚCIANY KOMÓRKOWEJ

Synteza ściany komórkowej jest procesem wieloetapowym (Ryc. 1) (MARKIEWICZ 1993, JANKUTE i współaut. 2015), a bakterie nie są w stanie bez niej przeżyć. Istnieje wiele antybiotyków należących do różnych klas (Ryc. 1, Tabela 1), które zaburzają syntezę ściany komórkowej na różnych etapach jej tworzenia. Pośród antybiotyków blokujących syntezę ściany komórkowej, szeroko rozpowszechnione są glikopeptydy i antybiotyki β -laktamowe. Antybiotyki β -laktamowe działają na ostatnim etapie sieciowania peptydoglikanu, poprzez blokowanie transpeptydazy (tzw. białka PBP) łączącej oligonukleotydy zawierające D-alanylo-D-alaninę. Peptyd D-alanylo-D-alanina jest również wykorzystywany jako substrat przez antybiotyki



Ryc. 1. Etapy syntezy ściany komórkowej blokowane przez antybiotyki.

z klasy glikopeptydów. Antybiotyk wiąże się z D-alanylo-D-alaniną i blokuje tym samym dostępność tego dwupeptydu dla kolejnych etapów syntezy.

Oporność na obydwie klasy antybiotyków związana jest często z modyfikacją miejsca docelowego działania antybiotyku. Bakterie modyfikują białka PBP tak, że antybiotyk traci do nich powinowactwo, lub też zmieniają oligonukleotydy ściany tak, że zamiast D-alanylo-D-alaniny powstaje D-alanylo-D-mleczan, do którego nie wiążą się glikopeptydy. W przypadku antybiotyków β -laktamowych, najczęstszym mechanizmem oporności jest enzymatyczna modyfikacja polegająca na rozcięciu pierścienia β -laktamowego przez enzym zwany β -laktamazą. Obecnie znanych jest szereg klas β -laktamaz o różnej specyficzności w stosunku do antybiotyków, a ich występowanie jest jednym z większych zagrożeń dla współczesnej terapii zakażeń (ADLER i współaut. 2016, MOJICA i współaut. 2016, PRATT 2016). W terapii, razem z antybiotykiem β -laktamowym, można stosować również inhibitory β -laktamaz takie jak: kwas klawulanowy (np. popularny i często używany augmentin to amoksycylina i kwas klawulanowy), sulbaktam (stosowany w kombinacji z ampicyliną) i tazobaktam (podawany z piperacyliną). Dodatkowo, w przypadku antybiotyków β -laktamowych mogą one być usuwane z komórki na drodze aktywnego wypompowywania, czyli tzw. mechanizmu „*efflux*” (BLAIR i współaut. 2014).

Do antybiotyków zaburzających syntezę ściany komórkowej można również zaliczyć inhibitory szlaku syntezy kwasów mykoloowych takie jak izoniazyd, czyli leki stosowane przeciw prątkom gruźlicy, u których kwasy mykoloowe stanowią niezbędny element ściany komórkowej (SCHROEDER i współaut. 2002).

ZABURZANIE FUNKCJONOWANIA BŁONY KOMÓRKOWEJ

Antybiotyki działające na błonę komórkową (Tabela 1) mają specyficzną strukturę, która pozwala im na łączenie się z lipidowymi składnikami błony komórkowej, co powoduje utratę szczelności błony. Pierwsza grupa to znane od niemalże 70 lat antybiotyki polipeptydowe takie jak gramicydyna, polimyksyna B i kolistyna (polimyksyna E), które są peptydami kationowymi i ich głównym mechanizmem działania jest depolaryzacja ujemnie naładowanej błony komórkowej. Antybiotyki te są aktywne przeciwko bakteriom Gram-ujemnym i przez wiele lat nie były zbyt często używane lub używane jedynie zewnętrznie, ze względu na ich toksyczność. W obecnej sytuacji epidemiologicznej i rozprzestrzenieniu oporności na antybiotyki β -laktamowe, kolistyna została wprowadzona do leczenia ciężkich zakażeń wywołanych bakteriami z rodziny Enterobacteriaceae. Dotychczas oporność na kolistynę występowała dość rzadko. Niestety, niedawno zanotowano pierwsze szczepy odporne na ten

lek, gdzie oporność była przekazywana na drodze horyzontalnego transferu genu *mcr-1* (LIU i współaut. 2016), a ostatnie badania potwierdziły ich obecność w Polsce (IZDEBSKI i współaut. 2016). Do tej pory oporność na kolistynę była raczej rzadka i związana z mutacjami w genomie oraz kilkoma ogólnymi mechanizmami, takimi jak modyfikacja poryn błony zewnętrznej i zmiana potencjału błony, system *efflux* i aktywne wypompowywanie antybiotyku z komórki, czy też zmiany produkcji polisacharydów (BIALVAEI i SAMADI KAFIL 2015). Jednak oporność warunkowana przez gen *mcr-1* jest o wiele bardziej niepokojąca. Działanie kolistyny polega na wiązaniu się z lipidem A, czyli lipidowym składnikiem lipopolisacharydu (LPS); produkt genu *mcr-1* koduje enzym z rodziny transferaz, który powoduje dodanie fosfoetanolaminy do lipidu A i obniżenie powinowactwa antybiotyku do swojego miejsca docelowego (LIU i współaut. 2016).

W 2003 r. wprowadzono do użytku kolejny antybiotyk działający na błonę komórkową, daptomycynę. Antybiotyk ten działa wyłącznie na bakterie Gram-dodatnie, należy do cyklicznych lipopeptydów, nowoutworzonej wtedy grupy antybiotyków. Co warto podkreślić, antybiotyk ten został po raz pierwszy zsyntetyzowany w latach 80. XX w. przez dużą firmę farmaceutyczną, lecz prace nad nim zostały porzucone ze względu na skutki uboczne leku. Badania nad daptomycyną kontynuowano dopiero wiele lat później, gdy lista antybiotyków mogących mieć zastosowanie w terapii zaczęła się kurczyć. Mechanizm działania daptomycyny (Ryc. 2) polega na zależnym od jonów Ca^{2+} wiązaniu monomerów lub oligomerów do błony komórkowej, ich polimeryzacji i utworzeniu kanału w błonie, przez który wypływa za-

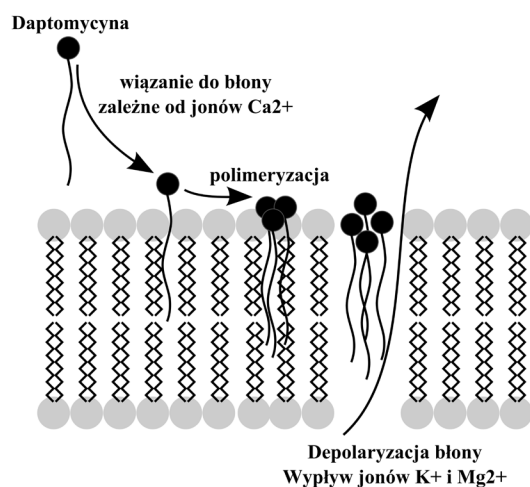
wartość komórki. Niektóre badania sugerują również mechanizm działania daptomycyny poprzez związek z syntezą ściany komórkowej (TAYLOR i PALMER 2016). Choć oporność na daptomycynę odnotowano wśród patogenów takich jak gronkowce i paciorkowce, jej mechanizm nie został jednak w pełni wyjaśniony (TRAN i współaut. 2015).

ANTYBIOTYKI ZABURZAJĄCE SYNTEZĘ BIAŁEK BAKTERYJNYCH

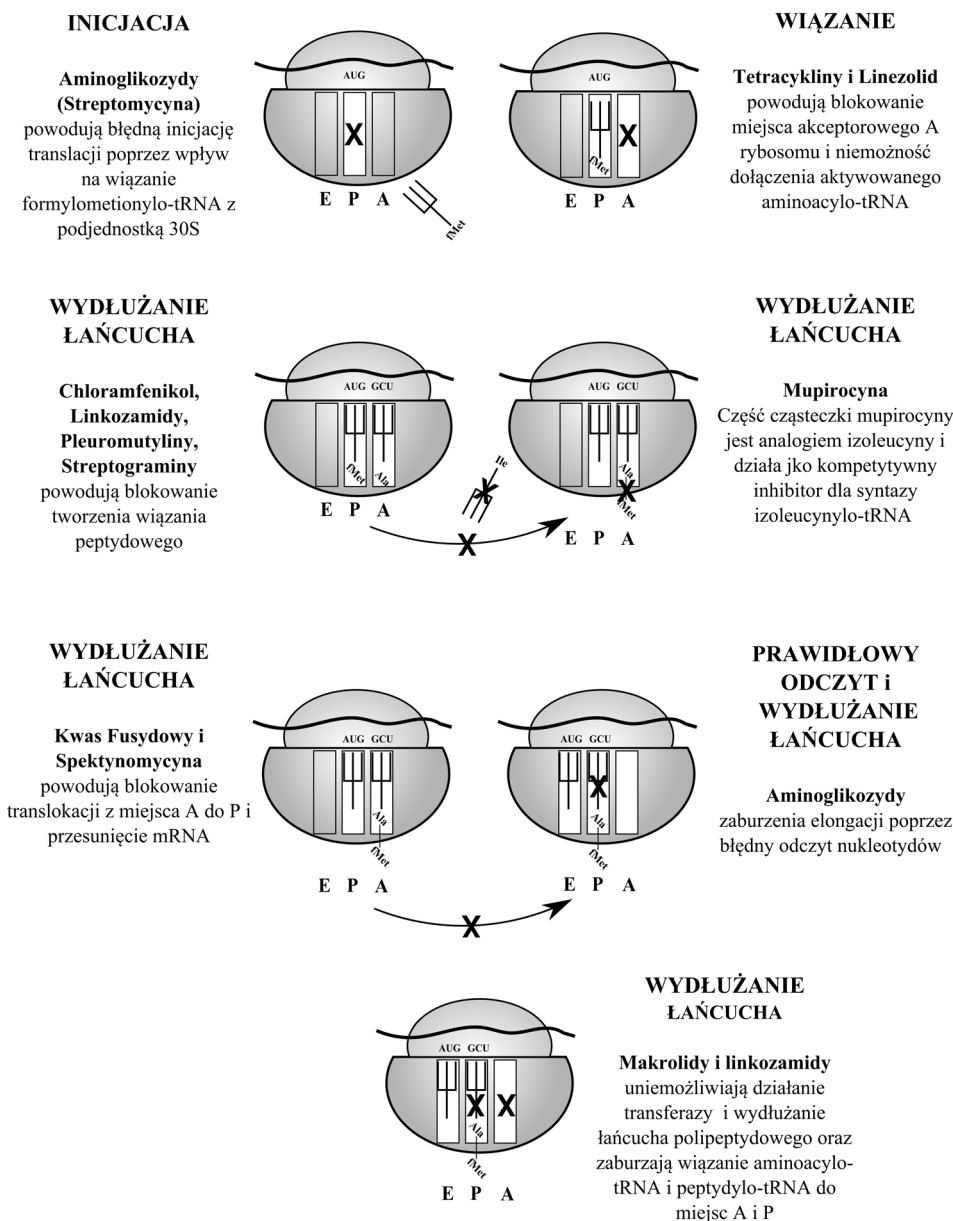
Stosunkowo duża grupa różnorodnych antybiotyków zaburza na wielu etapach działanie aparatu odpowiedzialnego za syntezę białek, począwszy od inicjacji translacji, po prawidłowe wydłużanie łańcucha polipeptydowego (Tabela 1, Ryc. 3). Do grupy leków zaburzającej syntezę białek należą te od dawna stosowane, takie jak aminoglikozydy, makrolidy czy tetracykliny, aż po antybiotyki najnowszych generacji takie jak nowa klasa, pleuromutyliny. Ze względu na bardzo wiele klas antybiotyków hamujących syntezę białek, mechanizmy molekularne ich działania są różne. Zwykle cząsteczki leku wiążą się do różnych cząsteczek białek rybosomalnych lub rybosomalnego RNA zarówno w podjednostce 30S, jak i 50S. Zaburzenie syntezy białek to najbardziej rozpowszechniony cel działania spośród wszystkich znanych antybiotyków.

ANTYBIOTYKI ZABURZAJĄCE SYNTEZĘ DNA

Podstawową grupą antybiotyków zaburzających syntezę DNA są chinolony (Tabela 1) i ich pochodne takie jak fluorochinolony (II i III generacja leków) i naftyrydynochinolony, wprowadzone do użycia po 2000 r. Antybiotyki te są specyficznymi inhibitorami domen ligazy topoizomerazy II (gyrazy) i topoizomerazy IV i nie wpływają na ich aktywność nukleolityczną. W wyniku aktywności domen nukleolitycznych, bez działania ligazy, DNA w komórce ulega fragmentacji (VAN BAMBEKE i współaut. 2005). Oporność na chinolony związana jest zwykle z aktywnym wypompowywaniem antybiotyku z komórki (ang. *efflux*) oraz mutacjami w genach kodujących topoizomerazy, powodujących zmiany powinowactwa antybiotyku do swojego miejsca docelowego. Znane są również mechanizmy, gdy produkowane są białka chroniące topoizomerazy przed antybiotykiem (ROBICSEK i współaut. 2006). Z kolei antybiotyki pochodne nitroimidazolu działają na bakterie bez-tlenowe, po wnikięciu ich do komórek. W wyniku reakcji redox powstaje cytotoksyczna pochodna, która wiąże się z DNA, a w wyniku jej działania nici DNA ulegają fragmentacji, co w efekcie prowadzi do śmierci komórek. Oporność na pochodne nitroimidazolu wiąże się głównie z aktywnym wypom-



Ryc. 2. Mechanizm działania daptomycyny.



Ryc. 3 Mechanizmy działania antybiotyków zaburzających syntezę białek bakteryjnych.

powywaniem antybiotyku z komórki, jego inaktywacją i wzmożoną aktywnością procesów naprawy DNA (EDWARDS 1993a, b; LOFMARK i współaut. 2010).

ANTYBIOTYKI ZABURZAJĄCE SYNTEZĘ RNA

Oprócz wpływu na syntezę i półtrwanie DNA, istnieje grupa antybiotyków, które wpływają na syntezę RNA (ansamycyny), do których należy szeroko znana rifampicyna. Wiąże się ona w pobliżu miejsca aktywnego specyficznie do bakteryjnej polimerazy RNA i uniemożliwia wydłużanie łańcucha RNA (CAMPBELL i współaut. 2001). Niespełna 5 lat temu wprowadzono do użytku fidaksomycynę, antybiotyk należący do nowej

klasy antybiotyków makrocyklicznych, który wiąże się do innego rejonu polimerazy RNA, tzw. „switch region” (SRIVASTAVA i współaut. 2011), zaburzając również syntezę RNA.

ANTYBIOTYKI – INHIBITORY SZLAKÓW METABOLICZNYCH

Antybiotyki mogą również wpływać na zaburzenie aktywność ważnych szlaków metabolicznych w komórce. Jednym z najbardziej znanych przykładów jest zahamowanie syntezы kwasu foliowego, co w konsekwencji prowadzi do zaburzenia syntezы DNA. Związki takie jak sulfonamidy czy diaminoprymidyny blokują różne etapy szlaku syntezы, lecz najczęściej działają jako inhibitory

bakteryjnej reduktazy kwasu dihydrofolowego (DHFR) (BERMINGHAM i DERRICK 2002, HAWSER i współaut. 2006, LELE i współaut. 2016).

STRATEGIE POSZUKIWANIA NOWYCH LEKÓW PRZECIWBAKTERYJNYCH

Tak jak wspomniano wcześniej, główny nurt tworzenia nowych antybiotyków to szukanie substancji o podobnym działaniu do antybiotyków stosowanych obecnie. W dostępnych materiałach na temat klas badanych antybiotyków, zaledwie jedna substancja określana jest jako nowa klasa, w dodatku substancja do niej należąca ma nieznaną mechanizm działania i wąskie spektrum (przeciw *Clostridium difficile*) (Tabela 2). Równolegle poszukuje się substancji dodatkowych, takich jak nowe inhibitory β -laktamaz, w celu podniesienia skuteczności działania znanych antybiotyków. Pośród leków, w testach klinicznych zdecydowanie dominują preparaty należące do tej właśnie kategorii. „Nowe” cząsteczki mają często poprawione właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne, lecz działają na opisane wcześniej cele komórkowe. Trudno jest więc traktować te substancje, jako coś naprawdę odkrywczego. Dodatkowo, dla poprawy aktywności leków już dostępnych na rynku, prowadzi się szeroko zakrojone badania nad ich możliwymi oddziaływaniami synergistycznymi i antagonistycznymi pomiędzy „starymi” i „nowymi” cząsteczkami (TAMMA i współaut. 2012, WITTEKIND i SCHUCH 2016).

Poszukuje się również cząsteczek działających na znane już miejsce docelowe, np. polimerazę RNA, jednak na drodze zmodyfikowanego mechanizmu działania. Badania takie prowadzi się często przy użyciu zaawansowanych technik modelowania molekularnego cząsteczek „pasujących” do odpowiednich miejsc aktywnych. Dobrym przykładem jest fidaksomycyna, jeden z nowszych antybiotyków, który zaprojektowano tak, aby łączył się z innym rejonem polimerazy RNA (tzw. „switch region”) niż stosowana do tej pory rifampicyna (MA i współaut. 2016).

Ciągle poszukuje się nowych, skutecznych cząsteczek, które działają na bakterie, niezależnie od tego czy miejsca docelowe dla tych substancji są znane czy nie. W tym celu stosuje się strategie poszukiwań nowych szlaków metabolicznych wśród drobnoustrojów środowiskowych, często bardzo trudnych w hodowli, zakładając, że ich produktem mogą być metabolity działające jak antybiotyki. Taka strategia doprowadziła do odkrycia tejsobaktyny, antybiotyku dość szeroko opisywanego, nawet w popularnej

prasie (LING i współaut. 2015). Tejsobaktyna jednak, choć jest cząsteczką nowej klasy, działa na znane miejsce docelowe, jakim jest peptydoglikan, i hamuje jego syntezę poprzez oddziaływanie z lipidowymi nośnikami (baktoprenol, lipid I lub lipid II) biorącymi udział w syntezie ściany komórkowej (Ryc. 1). Strukturalnie różni się od glikopeptydów działających na tym właśnie etapie syntezy ściany.

SZUKANIE NOWYCH CELÓW KOMÓRKOWYCH

Oprócz weryfikacji znanych, ciągle poszukuje się nowych celów komórkowych działania antybiotyków, innych niż wymienione w Tabeli 1. Istnieje wiele koncepcji poszukiwań. Ostatnio jednak coraz większą uwagę poświęca się specyficznym inhibitorom metabolizmu bakteryjnego, które są w stanie zaburzać procesy związane z centralnym metabolizmem węgla, syntezą kwasów tłuszczowych, witamin, proteolizą itd. (MURIMA i współaut. 2014). Najbardziej zaawansowane badania dotyczą hamowania specyficznego dla bakterii szlaku syntezy kwasów tłuszczowych FASII. Na możliwość wykorzystania tego szlaku jako celu leków przeciwbakteryjnych miało wpływ odkrycie, że znany środek dezynfekcyjny, triklosan, działa jako jego inhibitor (MCMURRY i współaut. 1998). Mechanizm działania triklosanu polega na zahamowaniu reakcji katalizowanej przez reduktazę przenoszącą grupę enolowo-acylową, kodowaną przez gen *fabI*. Reakcja jest specyficzna dla bakterii i nie będzie miała wpływu na syntezę kwasów tłuszczowych u organizmów eukariotycznych, stąd też zaczęto poszukiwać nowych inhibitorów szlaku FASII działających podobnie jak triklosan (LU i TONGE 2008). W ostatnich latach pojawiło się jednak wiele doniesień na temat dużego zróżnicowania genów kodujących reduktazy w środowisku i coraz częstszego występowania bakterii opornych na inhibitory FabI (KHAN i współaut. 2016).

Niedawno opisanym nowym celem dla leków przeciwbakteryjnych może być również syntaza ATP. W 2012 r. zarejestrowano lek o nazwie bedakilina, który działa na syntezę ATP na drodze wiązania się do podjednostki C syntazy (MATTEELLI i współaut. 2010). Jest to jednak lek do stosowania jedynie przeciw wieloopornym prątkom gruźlicy, obarczony wysokim ryzykiem powikłań przy podawaniu, łącznie z podwyższonym ryzykiem zgonu.

PEPTYDY PRZECIWBAKTERYJNE (AMP)

Coraz częściej próbuje się również stosować krótkie peptydy przeciwbakteryjne produkowane przez układy immunologiczne różnych organizmów. Głównym mechanizmem

Tabela 2. Nowe antybiotyki, substancje czynne i nowe klasy antybiotyków, nad którymi trwają prace (BUSH 2012, MOIR i współaut. 2012, WALSH i WENCEWICZ 2014). Antybiotyki na etapie badań klinicznych za [1] (<http://www.pewtrusts.org/~media/assets/2016/05/antibiotics-currently-in-clinical-development.pdf>, 2016), zmodyfikowane; [2] (MOIR i współaut. 2012), [3] (KOCISIS i współaut. 2016).

Klasa antybiotyku	Substancja	Specyficzne zastosowanie	Faza kliniczna	Firma	Ref
Nowa	Ridiniłazole (SMT 19969)	Zakażenia <i>C. difficile</i>	2	Summit Therapeutics Inc.	[1]
Inhibitor β -laktamazy	OP0595 (RG6080)	Ogólne, przeciwdrobnoustrojowe	1	Meiji Seika Pharma Co. Ltd./Fedora Pharmaceuticals Inc. (Roche licensee)	[1]
Karbapenem+nowy inhibitor β -laktamazy	Imipenem/ cilastatin+relebactam (MK-7655)	1. skomplikowane zakażenia układu moczowego 2. ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek 3. powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej 4. szpitalne bakteryjne zapalenie płuc 5. odrespiratorowe bakteryjne zapalenie płuc	3	Merck & Co. Inc.	[1]
Meropenem+nowy boronowy inhibitor β -laktamazy	Carbavance (vaborbactam+ meropenem)	1. skomplikowane zakażenie układu moczowego 2. skomplikowane zakażenie w obrębie jamy brzusznej 3. szpitalne bakteryjne zapalenie płuc 4. odrespiratorowe bakteryjne zapalenie płuc 5. gorączka neutropenna 6. bakteremia 7. ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek	3	Rempex Pharmaceuticals Inc	[1]
Nowy inhibitor β -laktamazy + monobaktam	Aztreonam+Avibactam (ATM-AVI)	1. skomplikowane zakażenie w obrębie jamy brzusznej	2	AstraZeneca PLC/Allergan PLC (formerly Actavis)	[1]
Cefalosporyna + nowy inhibitor β -laktamazy	Ceftarolina+Avibactam	1. ogólne, przeciwdrobnoustrojowe	2	AstraZeneca PLC/Allergan PLC (formerly Actavis)	[1]
Cefalosporyna + nowy inhibitor β -laktamazy	Zidebactam+Cefepim (WCK 5222)	1. skomplikowane zakażenie układu moczowego 2. szpitalne bakteryjne zapalenie płuc	1	Wockhardt Ltd.	[1]

Cefalosporyna	S-649266	1. zapalenie płuc związane z opieką medyczną 2. zakażenia łóżyska krwi 3. szpitalne bakteryjne zapalenie płuc 4. odrespiratorowe bakteryjne zapalenie płuc 5. skomplikowane zakażenia dróg moczowych	3	Shionogi Inc.	[1]
Aminoglikozyd	Plazomicin	1. skomplikowane zakażenia układu moczowego 2. odcewnikowa bakteremia 3. szpitalne bakteryjne zapalenie płuc 4. skomplikowane infekcje brzuszne	3	Achaogen Inc.	[1]
Inhibitor FabI	CG400549	1. ostre bakteryjne zakażenie skóry i tkanki podskórnej 2. zapalenie szpiku	2	CrystalGenomics Inc.	[1,2]
Inhibitor FabI	FAB001	1. ostre bakteryjne zakażenie skóry i tkanki podskórnej	1	FAB Pharma	[2]
Inhibitor FabI	Debio 1450	1. ostre bakteryjne zakażenie skóry i tkanki podskórnej 2. zapalenie szpiku	2	Debiopharm International SA	[1]
Chinolon	Nemonoxacin (TG-873870)	1. pozaszpitalne bakteryjne zapalenie płuc 2. zakażenie stopy cukrzycowej 3. ostre bakteryjne zakażenie skóry i tkanki podskórnej	2	TaiGen Biotechnology Co. Ltd.	[1,3]
Fluorochinolon	WCK 771	1. ogólne, przeciwdrobnoustrojowe	1	Wockhardt Ltd.	[1]
Fluorochinolon	Avarofloxacin (JNJ-Q2)	1. ostre bakteryjne zakażenie skóry i tkanki podskórnej	3	Furiex Pharmaceuticals	[3]
Fluorochinolon	Finafloxacin (BAY35-3377)	1. skomplikowane zakażenia układu moczowego 2. ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek 3. skomplikowane zakażenie w obrębie jamy brzusznej 4. ostre bakteryjne zakażenie skóry i tkanki podskórnej	2	MerLion Pharmaceuticals Pte Ltd.	[1,3]
Fluorochinolon	Zabofloxacin (DW224a)	1. pozaszpitalne bakteryjne zapalenie płuc	3	Dong Wha Pharmaceutical Co. Ltd	[1,3]

Fluorochinolon	Baxdela (delafloxacin) (WQ-3034)	1. ostre bakteryjne zakażenie skóry i tkanki podskórnej 2. pozaszpitalne bakteryjne zapalenie płuc 3. skomplikowane zakażenie układu moczowego	3	Melinta Therapeutics Inc.	[1,3]
Fluorochinolon	WCK 2349	1. ogólne, przeciwdrobnoustrojowe	1	Wockhardt Ltd.	[1]
Inhibitor bakteryjnej topoizomerazy	Gepotidacin (GSK2140944)	1. skomplikowane zakażenie układu moczowego 2. nieskomplikowane rzeżączkowe zakażenie układu moczowo-płciowego 3. pozaszpitalne bakteryjne zapalenie płuc	2	GlaxoSmithKline PLC	[1,2]
Inhibitor gyrazy DNA	Spiropirimidynetron ETX0914	nieskomplikowane rzeżączki	2	Entasis Therapeutics Inc.	[1]
Glikolipodepsyptetydy	Ramoplanina	zapobieganie nawracającym zakażeniom <i>C. difficile</i>	2	Nanotherapeutics Inc.	[1]
Glikopeptyd	TD-1607	1. ostre bakteryjne zakażenie skóry i tkanki podskórnej 2. szpitalne zapalenie płuc 3. odrespiratorowe zapalenie płuc 4. bakteriemia	1	Theravance Biopharma Inc.	[1]
Makrocykliczny inhibitor LptD	POL7080	1. odrespiratorowe bakteryjne zapalenie płuc (o etiologii <i>P. aeruginosa</i>) 2. zakażenia dolnych dróg oddechowych, rozstrzenie oskrzeli (bronchiectasis)	2	Polyphor Ltd.	[1,2]
Makrolid (fluoroketolid)	Solithromycin	1. pozaszpitalne bakteryjne zapalenie płuc 2. nieskomplikowane rzeżączkowe zakażenie układu moczowo-płciowego 3. zapalenie cewki moczowej (urethritis)	3	Cempra Inc.	[1]
Ketolid drugiej generacji	WCK 4873	1. ogólne, przeciwdrobnoustrojowe	1	Wockhardt Ltd.	[1]
Inhibitor syntetazy metionilo-tRNA (MetRS)	CRS3123	1. zakażenia <i>C. difficile</i>	1	Crestone Inc.	[1]
Chinolonylo - oksazolidynon	Cadazolid	1. zakażenie <i>C. difficile</i>	3	Actelion Pharmaceuticals Ltd.	[1]
Oksazolidynon	LCB01-0371	1. ogólne, przeciwdrobnoustrojowe	1	LegoChem Biosciences Inc.	[1]
Oksazolidynon	MRX-I	1. ostre bakteryjne zakażenie skóry i tkanki podskórnej	2	MicRx Pharmaceuticals Inc.	[1]
Tetracyklina	TP-271	1. pozaszpitalne bakteryjne zapalenie płuc	1	Tetraphase Pharmaceuticals Inc.	[1]

Tetracyklina	Omadacycline	1. pozaszpitalne bakteryjne zapalenie płuc	3	Paratek Pharmaceuticals Inc.	[1]
		2. ostre bakteryjne zakażenie skóry i tkanki podskórnej			
		3. skomplikowane zakażenie układu moczowego			
Tetracyklina	Eravacycline	1. skomplikowane zakażenie w obrębie jamy brzusznej	3	Tetraphase Pharmaceuticals Inc.	[1]
		2. skomplikowane zakażenie układu moczowego			
Inhibitor bakteryjnej reduktazy kwasu dihydrofoliowego (DHFR)	Iclaprim	1. ostre bakteryjne zakażenie skóry i tkanki podskórnej	3	Motif Bio PLC	[1]
		2. szpitalne bakteryjne zapalenie płuc			
Nitroimidazol	Pretomanid	1. terapia gruźlicy	2	Novartis Institute for Tropical Diseases, Global Alliance for TB Drug Development	[2]
	(PA-824)				
Oksaborol	GSK'052	1. skomplikowane zakażenie układu moczowego	2	GSK	[2]
	(AN3365)	2. skomplikowane zakażenie w obrębie jamy brzusznej			
Monosulfaktam	BAL30072	1. zakażenia bakteryjne wielolekoopornymi pałeczkami Gram-ujemnymi	1	Basilea Pharmaceutica Ltd.	[1]
Hydrazynopiryminy	GSK'322	1. ostre bakteryjne zakażenie skóry i tkanki podskórnej	2	GSK	[2]
		2. pozaszpitalne bakteryjne zapalenie płuc			
Benzofuran naftyrydynonu	AFN-1252	1. ostre bakteryjne zakażenie skóry i tkanki podskórnej	1	Affinium	[2]
Pleuromutylicyna	Lefamulin	1. ostre bakteryjne zakażenie skóry i tkanki podskórnej	3	Nabriva Therapeutics AG	[1]
	(BC-3781)	2. pozaszpitalne bakteryjne zapalenie płuc			
		3. szpitalne bakteryjne zapalenie płuc			
		4. odrespiratorowe bakteryjne zapalenie płuc			
		5. zapalenie szpiku			
		6. zakażenie protez stawów			
Fusydan	Taksta	1. zakażenie protez stawów	3	Cempra Inc.	[1]
		2. ostre bakteryjne zakażenie skóry i tkanki podskórnej			
Związki wiążące się z DNA	MGB-BP-3	1. zakażenie <i>C. difficile</i>	1	MGB Biopharma Ltd.	[1]

Defensyna	Brilacidin	1. ostre bakteryjne zakażenie skóry i tkanki podskórnej	2	Cellceutix Corp.	[1]
Porfiryne	XF-73	1. obniżenie ryzyka związanego z nosicielstwem MSSA/MRSA	1	Destiny Pharma	[2]

działania AMP jest uszkodzenie błony komórkowej bakterii, przypuszcza się również, że mogą działać w cytoplazmie lub wpływać na metabolizm komórek. AMP próbuje się stosować jako dodatek do używanych antybiotyków w celu zwiększenia ich skuteczności na drodze synergii. Ze względu na bardzo szeroki temat, ogromną liczbę badań oraz raczej ogólną i porządkującą wiedzę formę niniejszego artykułu, odsyłamy państwa do niedawno opublikowanych artykułów przeglądowych opisujących szczegółowo zastosowanie AMP (ŻYŁOWSKA i współaut. 2011, JANISZEWSKA 2014, GALDIERO i współaut. 2015).

FAGI I TOKSYNY FAGOWE

Niezwykle ciekawym podejściem do walki z zakażeniem bakteryjnym jest użycie skierowanych przeciw nim wirusów, czyli tzw. bakteriofagów. W tej chwili badania prowadzone są raczej jako indywidualna terapia w ramach eksperymentu medycznego, niż jako ogólnie dostępne leczenie. Związane jest to głównie z regulacjami prawnymi, dopuszczającymi leki do obrotu. Nie jest to oczywiście antybiotykoterapia w ścisłym tego słowa znaczeniu, lecz sposób na eliminację bakterii. Nieco bliższe antybiotykoterapii jest użycie lizyn, białek produkowanych przez fagi. Powodują one niezwykle wydajną lizę komórek bakterii. Są również doniesienia, że podawanie lizyn fagowych, np. na błony śluzowe w eksperymentalnych terapiach u myszy, prowadziło do obniżenia liczby infekcji (DONOVAN 2007, NELSON i współaut. 2012, SCHMELCHER i współaut. 2012, RODRIGUEZ-RUBIO i współaut. 2013, GERSTMANS i współaut. 2016). Należy w tym miejscu wspomnieć o dużym wkładzie grup badawczych z Polski w rozwój technik terapii fagowej i wieloletnich badaniach nad bakteriofagami (WEBER-DĄBROWSKA i współaut. 2016).

ZMNIEJSZENIE WIRULENCJI

Jednym z mniej tradycyjnych podejść do tworzenia leków antibakteryjnych/przeciwniekcyjnych jest próba umożliwienia choremu organizmowi zwiększenia szans na uporanie się z infekcją. Miałoby to nastąpić poprzez wyłączenie produkcji tzw. „czynników wirulencji” w bakteriach będących źródłem zakażenia, czyli substancji odpowiedzialnych za zjadliwość bakterii. Czynniki wirulencji odpowiadają za zdolność bakterii do inwazji i rozprzestrzeniania się w zakażonym organizmie,

a przez to wpływają na ciężkość zakażenia. Przykładem takiego działania mogą być próby specyficznego obniżenia produkcji jednego z głównych czynników wirulencji, jakim jest streptokinaza, u groźnego paciorkowca *Streptococcus pyogenes*, bez zaburzenia zdolności do wzrostu i podziałów komórkowych u tej bakterii (SUN i współaut. 2012). Podejmowano również próby tworzenia substancji działających antypatogennie poprzez zaburzanie procesów podczas infekcji takich jak adhezja i modelowanie procesów przekazywania sygnału (JAGUSZTYN-KRYNICKA i WYSZYŃSKA 2008).

NOWE ANTYBIOTYKI – PODSUMOWANIE

W chwili obecnej trwają prace badawcze lub rejestracyjne dotyczące wprowadzenia szeregu antybiotyków (Tabela 2), jednak w większości są to leki należące do znanych wcześniej klas lub ich modyfikacje. Niewiele jest takich związków, które uderzałyby w nowe cele w komórce bakteryjnej.

Historia odkryć antybiotyków niestety pokazuje nam ciągły „wyścig zbrojeń” i niewielką szansę na odkrycie antybiotyku, który będzie nam uniwersalnie służył przez następne dziesiątki lat. Perspektywa na przyszłość to raczej antybiotyki celowane o wąskim spektrum działania, niż antybiotyki o szerokim spektrum. W tym aspekcie niezwykle ważna jest racjonalna antybiotykoterapia i „ochrona” antybiotyków przed niewłaściwym użytkowaniem.

Streszczenie

Narastająca oporność bakterii na dostępne obecnie antybiotyki stanowi niezmiernie duży problem w terapii zakażeń. Na świecie zanotowano pojawienie się bakterii niosących wiele genów warunkujących oporność, efektem tego może być niewrażliwość na wszystkie dostępne klasy antybiotyków, jak to miało ostatnio miejsce w przypadku bakterii opornych na kolistynę. Kolistyna to lek ostatniej szansy w przypadku leczenia infekcji wywołanych bakteriami opornymi na antybiotyki β -laktamowe. Współcześnie dostępne klasy antybiotyków mają różne cele, takie jak osłony komórkowe, i procesy w komórce takie jak hamowanie syntezy białek, transkrypcja, replikacja, czy zaburzenia szlaków syntezy niektórych metabolitów w komórkach bakterii. Ciągłe jednak trwa swojego rodzaju „wyścig zbrojeń” i poszukiwania nowych sposobów walki z opornymi mikroorganizmami. Stosowane są nowe strategie lepszego wykorzystania stosowanych już antybiotyków np. przez poszukiwanie synergistycznych oddziaływań pomiędzy lekami lub stosowanie różnego rodzaju dodatków zwiększających ich skuteczność, poszukiwanie nowych

substancji i nowych celów komórkowych oraz strategię zmniejszania zjadliwości bakterii podczas infekcji.

LITERATURA

- ADLER A., KATZ D. E., MARCHAIM D., 2016. *The continuing plague of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae infections*. Infect. Dis. Clin. North Am. 30, 347-375.
- BERMINGHAM A., DERRICK J. P., 2002. *The folic acid biosynthesis pathway in bacteria: evaluation of potential for antibacterial drug discovery*. Bioessays 24, 637-648.
- BIALVAEI A. Z., SAMADI KAFIL H., 2015. *Colistin, mechanisms and prevalence of resistance*. Curr. Med. Res. Opin. 31, 707-721.
- BLAIR J. M., RICHMOND G. E., PIDDOCK L. J., 2014. *Multidrug efflux pumps in Gram-negative bacteria and their role in antibiotic resistance*. Future Microbiol. 9, 1165-1177.
- BUSH K., 2012. *Improving known classes of antibiotics: an optimistic approach for the future*. Curr. Opin. Pharmacol. 12, 527-534.
- CAMPBELL E. A., KORZHEVA N., MUSTAEV A., MURAKAMI K., NAIR S., GOLDFARB A., DARST S. A., 2001. *Structural mechanism for rifampicin inhibition of bacterial RNA polymerase*. Cell 104, 901-912.
- DONOVAN D. M., 2007. *Bacteriophage and peptidoglycan degrading enzymes with antimicrobial applications*. Recent Pat. Biotechnol. 1, 113-122.
- EDWARDS D. I., 1993a. *Nitroimidazole drugs--action and resistance mechanisms. I. Mechanisms of action*. J. Antimicrob. Chemother. 31, 9-20.
- EDWARDS D. I., 1993b. *Nitroimidazole drugs--action and resistance mechanisms. II. Mechanisms of resistance*. J. Antimicrob. Chemother. 31, 201-210.
- GALDIERO S., FALANGA A., BERISIO R., GRIECO P., MORELLI G., GALDIERO M., 2015. *Antimicrobial peptides as an opportunity against bacterial diseases*. Curr. Med. Chem. 22, 1665-1677.
- GERSTMANS H., RODRIGUEZ-RUBIO L., LAVIGNE R., BRIERS Y., 2016. *From endolysins to Artilysin(R)s: novel enzyme-based approaches to kill drug-resistant bacteria*. Biochem. Soc. Trans. 44, 123-128.
- HAWSER S., LOCIURO S., ISLAM K., 2006. *Dihydrofolate reductase inhibitors as antibacterial agents*. Biochem. Pharmacol. 71, 941-948.
- HRYNIEWICZ W., MESZAROS J., 2001. *Antybiotyki w profilaktyce i leczeniu zakażeń*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa.
- IZDEBSKI R., BARANIAK A., BOJARSKA K., URBANOWICZ P., FIETT J., POMORSKA-WESOLOWSKA M., HRYNIEWICZ W., GNIADKOWSKI M., ZABICKA D., 2016. *Mobile MCR-1-associated resistance to colistin in Poland*. J. Antimicrob. Chemother. doi: 10.1093/jac/dkw261.
- JAGUSZTYN-KRYNICKA E. K., WYSZYNSKA A., 2008. *The decline of antibiotic era - new approaches for antibacterial drug discovery*. Pol. J. Microbiol. 57, 91-98.
- JANISZEWSKA J., 2014. *Naturalne peptydy przeciwdrobnoustrojowe w zastosowaniach biomedycznych*. Polimery 59, 699-707.
- JANKUTE M., COX J. A., HARRISON J., BESRA G. S., 2015. *Assembly of the mycobacterial cell wall*. Annu. Rev. Microbiol. 69, 405-423.
- KHAN R., KONG H. G., JUNG Y. H., CHOI J., BAEK K. Y., HWANG E. C., LEE S. W., 2016. *Triclosan resistome from metagenome reveals diverse enoyl acyl carrier protein reductases and selective enrichment of triclosan resistance genes*. Sci. Rep. 6, 32322.
- KOCSIS B., DOMOKOS J., SZABO D., 2016. *Chemical structure and pharmacokinetics of novel quinolone agents represented by avarofloxacin, delafloxacin, finafloxacin, zabofloxacin and nemoxacin*. Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob. 15, 34.
- LELE A. C., MISHRA D. A., KAMIL T. K., BHAKTA S., DEGANI M. S., 2016. *Repositioning of DHFR inhibitors*. Curr. Top. Med. Chem. 16, 2125-2143.
- LIU Y. Y., WANG Y., WALSH T. R., YI L. X., ZHANG R., SPENCER J., DOI Y., TIAN G., DING B., HUANG X. i współaut., 2016. *Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study*. Lancet Infect. Dis. 16, 161-168.
- LING L. L., SCHNEIDER T., PEOPLES A. J., SPOERING A. L., ENGELS I., CONLON B. P., MUELLER A., SCHABERLE T. F., HUGHES D. E., EPSTEIN S. i współaut., 2015. *A new antibiotic kills pathogens without detectable resistance*. Nature 517, 455-459.
- LOFMARK S., EDLUND C., NORD C. E., 2010. *Metronidazole is still the drug of choice for treatment of anaerobic infections*. Clin. Infect. Dis. 50 (Suppl. 1), S16-S23.
- LU H., TONGE P. J., 2008. *Inhibitors of FabI, an enzyme drug target in the bacterial fatty acid biosynthesis pathway*. Acc. Chem. Res. 41, 11-20.
- MA C., YANG X., LEWIS P. J., 2016. *Bacterial transcription as a target for antibacterial drug development*. Microbiol. Mol. Biol. Rev. 80, 139-160.
- MARKIEWICZ Z., 1993. *Struktura i funkcje osłon bakteryjnych*. Wydaw. Naukowe PWN, Warszawa.
- MATTEELLI A., CARVALHO A. C., DOOLEY K. E., KRITSKI A., 2010. *TMC207: the first compound of a new class of potent anti-tuberculosis drugs*. Future Microbiol. 5, 849-858.
- MCMURRY L. M., OETHINGER M., LEVY S. B., 1998. *Triclosan targets lipid synthesis*. Nature 394, 531-532.
- MOJICA M. F., BONOMO R. A., FAST W., 2016. *B1-metallo-beta-lactamases: Where do we stand? Curr. Drug Targets*. 17, 1029-1050.
- MOIR D. T., OPPERMAN T. J., BUTLER M. M., BOWIN T. L., 2012. *New classes of antibiotics*. Curr. Opin. Pharmacol. 12, 535-544.
- MURIMA P., MC KINNEY J. D., PETHE K., 2014. *Targeting bacterial central metabolism for drug development*. Chem. Biol. 21, 1423-1432.
- NELSON D. C., SCHMELCHER M., RODRIGUEZ-RUBIO L., KLUMPP J., PRITCHARD D. G., DONG S., DONOVAN D. M., 2012. *Endolysins as antimicrobials*. Adv. Virus. Res. 83, 299-365.
- NELSON M. L., DINARDO A., HOCHBERG J., ARMELGOS G. J., 2010. *Mass spectroscopic characterization of tetracycline in the skeletal remains of an ancient population from Sudanese Nubia 350-550 CE*. Am. J. Phys. Anthropol. 143, 151-154.
- SHEEHAN J. C., 1984. *The enchanted ring: The untold story of penicillin*. The MIT Press.
- PALUMBI S. R., 2001. *Humans as the world's greatest evolutionary force*. Science 293, 1786-1790.
- PERRY J., WAGLECHNER N., WRIGHT G., 2016. *The prehistory of antibiotic resistance*. Cold Spring Harb. Perspect. Med. 6, 1-8.

- PRATT R. F., 2016. *Beta-lactamases: Why and How*. J. Med. Chem. 59, 8207-8220.
- ROBICSEK A., JACOBY G. A., HOOPER D. C., 2006. *The worldwide emergence of plasmid-mediated quinolone resistance*. Lancet Infect. Dis. 6, 629-640.
- RODRIGUEZ-RUBIO L., MARTINEZ B., DONOVAN D. M., RODRIGUEZ A., GARCIA P., 2013. *Bacteriophage virion-associated peptidoglycan hydrolases: potential new enzybiotics*. Crit. Rev. Microbiol. 39, 427-434.
- SCHMELCHER M., DONOVAN D. M., LOESSNER M. J., 2012. *Bacteriophage endolysins as novel antimicrobials*. Future Microbiol. 7, 1147-1171.
- SCHROEDER E. K., DE SOUZA N., SANTOS D. S., BLANCHARD J. S., BASSO L. A., 2002. *Drugs that inhibit mycolic acid biosynthesis in Mycobacterium tuberculosis*. Curr. Pharm. Biotechnol. 3, 197-225.
- SPIZEK J., SIGLER K., REZANKA T., DEMAİN A., 2016. *Biogenesis of antibiotics-viewing its history and glimpses of the future*. Folia Microbiol. 61, 347-358.
- SRIVASTAVA A., TALAUE M., LIU S., DEGEN D., EBRIGHT R. Y., SINEVA E., CHAKRABORTY A., DRUZHININ S. Y., CHATTERJEE S., MUKHOPADHYAY J. i współaut., 2011. *New target for inhibition of bacterial RNA polymerase: 'switch region'*. Curr. Opin. Microbiol. 14, 532-543.
- SUN H., XU Y., SITKIEWICZ I., MA Y., WANG X., YESTREPSKY B. D., HUANG Y., LAPADATESCU M. C., LARSEN M. J., LARSEN S. D. i współaut., 2012. *Inhibitor of streptokinase gene expression improves survival after group A streptococcus infection in mice*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 109, 3469-3474.
- TAMMA P. D., COSGROVE S. E., MARAGAKIS L. L., 2012. *Combination therapy for treatment of infections with gram-negative bacteria*. Clin. Microbiol. Rev. 25, 450-470.
- TAYLOR S.D., PALMER M., 2016. *The action mechanism of daptomycin*. Bioorg. Med. Chem. doi:10.1016/j.bmc.2016.05.052.
- TRAN T. T., MUNITA J. M., ARIAS C. A., 2015. *Mechanisms of drug resistance: daptomycin resistance*. Ann. NY Acad. Sci. 1354, 32-53.
- VAN BAMBEKE F., MICHOT J. M., VAN ELDERE J., TULKENS P. M., 2005. *Quinolones in 2005: an update*. Clin. Microbiol. Infect. 11, 256-280.
- WALSH C., 2003. *Where will new antibiotics come from?* Nat. Rev. Microbiol. 1, 65-70.
- WALSH C. T., WENCEWICZ T. A., 2014. *Prospects for new antibiotics: a molecule-centered perspective*. J. Antibiot. 67, 7-22.
- WEBER-DĄBROWSKA B., JONCZYK-MATYSIAK E., ŻACZEK M., ŁOBOCKA M., LUSIAK-SZELACHOWSKA M., GÓRSKI A., 2016. *Bacteriophage procurement for therapeutic purposes*. Front. Microbiol. 7, 1177.
- WITTEKIND M., SCHUCH R., 2016. *Cell wall hydrolases and antibiotics: exploiting synergy to create efficacious new antimicrobial treatments*. Curr. Opin. Microbiol. 33, 18-24.
- ŻYŁOWSKA M., WYSZYŃSKA A., JAGUSZTYN-KRYNICKA E. K., 2011. *Defensyny - peptydy o aktywności przeciwbakteryjnej*. Post. Mikrobiol. 50, 223-234.

KOSMOS Vol. 66, 1, 109-124, 2017

Aleksandra Kozińska¹, Izabela Sitkiewicz^{2*}

¹Department of Epidemiology and Clinical Microbiology, ²Department of Molecular Microbiology, National Medicines Institute, Chelmska 30/34, 00-725 Warszawa, E-mail: iza.sitkiewicz@gmail.com

THE "NEW" AND "OLD" ANTIBIOTICS – MECHANISMS OF ACTION AND STRATEGIES FOR DEVELOPMENT OF NOVEL ANTIBACTERIAL AGENTS

Summary

Constantly increasing resistance of bacteria to available antibiotics is a real clinical problem. In recent years we observed a dramatic increase in number of multi resistant, so called MDR and XDR strains, causing some bacteria to become resistant to all classes of antibiotics. One recent example is the raise of collistin resistant strains while collistin has been an antibiotic of last resort in treatment of infections caused by bacteria resistant to β -lactam antibiotics. Currently available classes of antibiotics have various cellular targets. They may affect cell envelope, processes such as replication, transcription and translation and affect cellular metabolism. Today's situation reminds the Red Queen's Race when we try to develop new antibiotics, but constantly deal with antibiotic resistance. However, new strategies are being applied to develop active antimicrobial substances. Such strategies include: (i) better use of "old" antibiotics by using them in synergistic combinations or in combinations with small molecule additives, (ii) search for new active substances, and for new cell targets, and (iii) lowering of bacterial virulence during the infection.