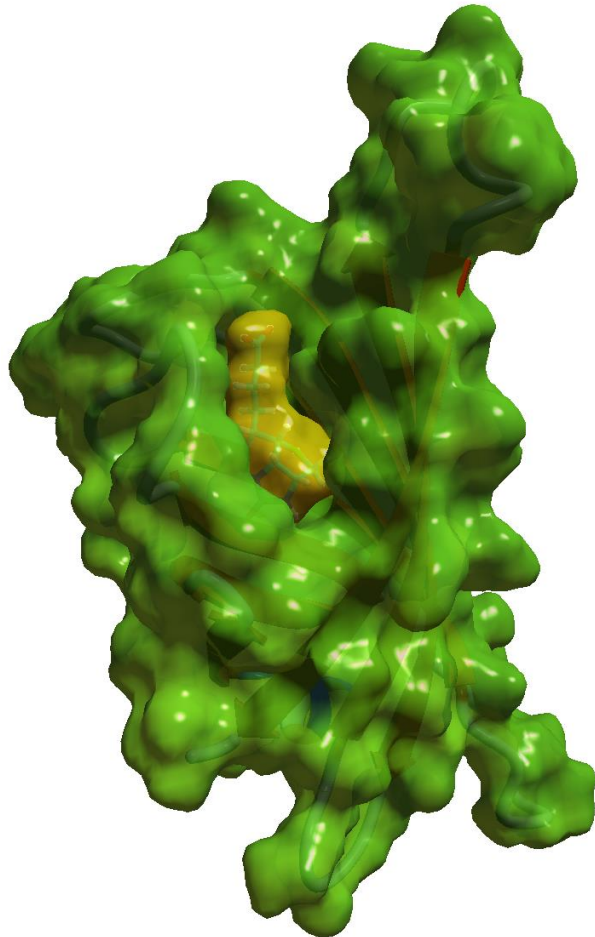


Analiza oddziaływań w kompleksie biotyna-streptoawidyna

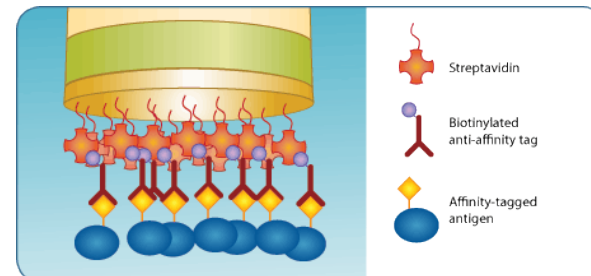


Silne wiązanie biotyny (witamina B7)
 $K_D \approx 10^{-14} \text{ mol/dm}^3$ (0.01 pM)

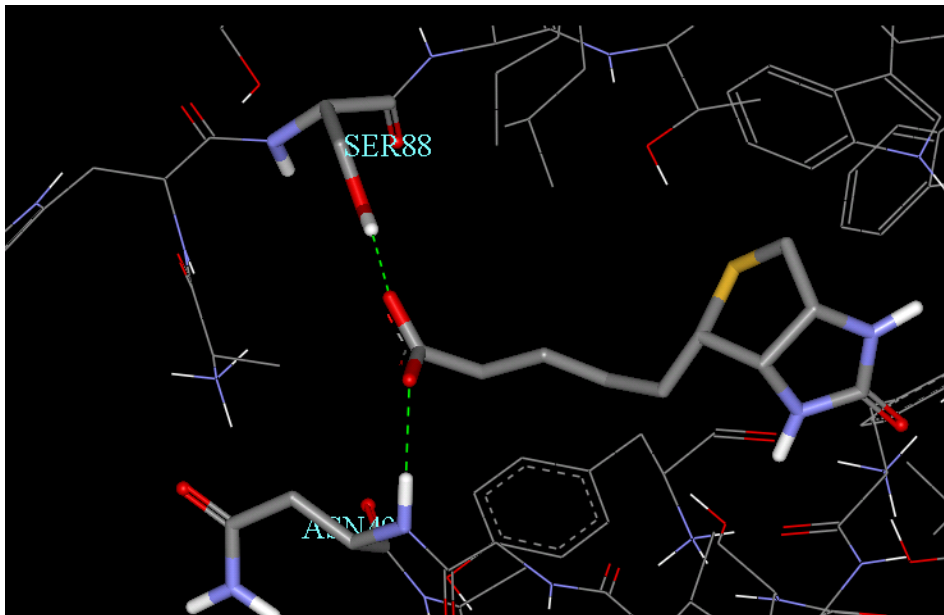
Streptoawidyna jest uzyskiwana
 z bakterii *Streptomyces avidinii*.

Znalazła zastosowanie w biotechnologii do
 oczyszczania białek ($pI \approx 7$ więc nie wiąże
 się niespecyficznie z innymi białkami).

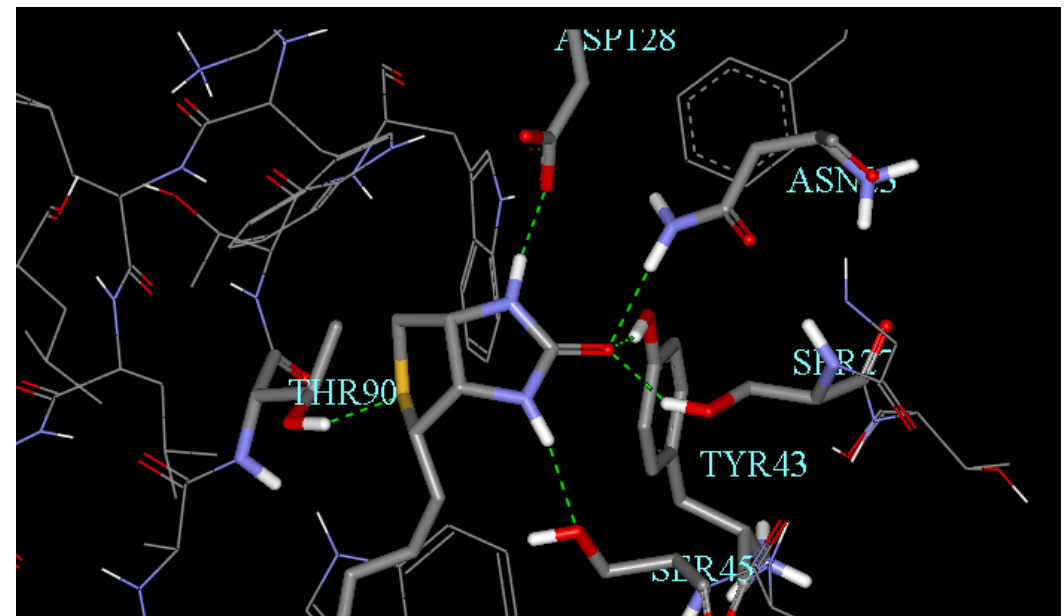
Biotyna-awidyna nawet 0.001 pM ale dla
 awidyny $pI \approx 10$.



Analiza oddziaływań w kompleksie biotyna-streptoawidyna



Silne oddziaływanie grupy karboksylowej + możliwość przyjmowania różnych konformacji przez łańcuch hydrofobowy (korzystny efekt entropowy).



Duża liczba wiązań wodorowych + alternatywne wiązania wodorowe grupy karbonylowej biotyny (zrywane i tworzone w czasie ruchów termicznych).

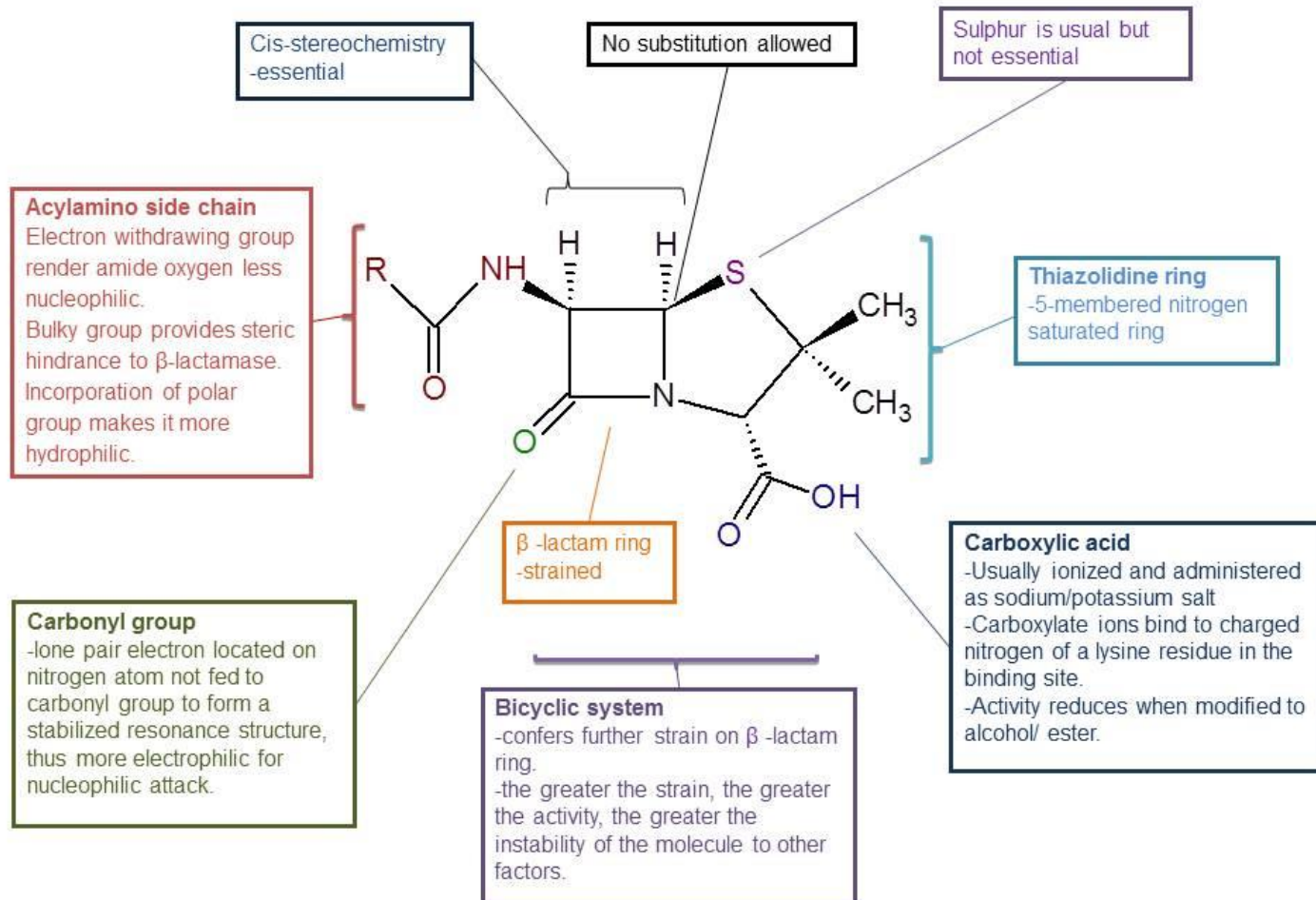


Antybiotyki

- Blokujące enzymy bakteryjne
- Blokujące DNA
- Blokujące RNA (rybosom bakteryjny)

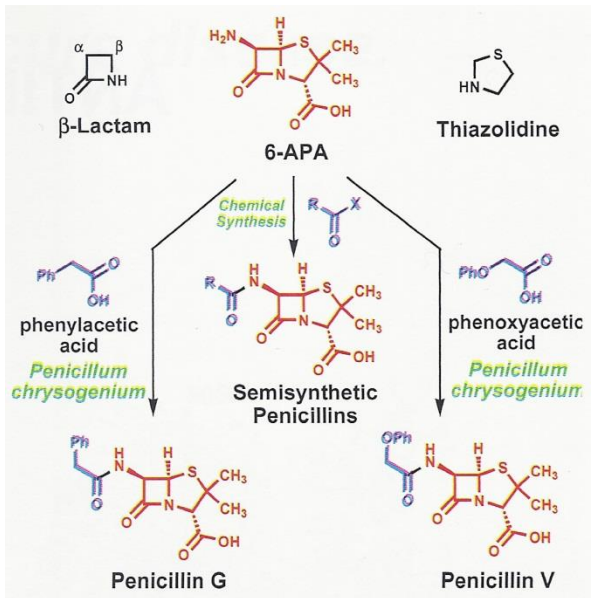
Elementy aktywne penicylin

STRUCTURE ACTIVITY RELATIONSHIP OF PENICILLIN

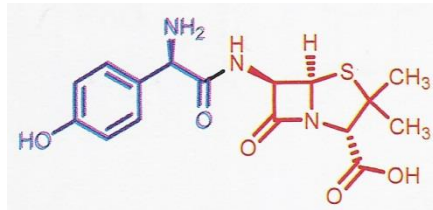


Amoksycylina

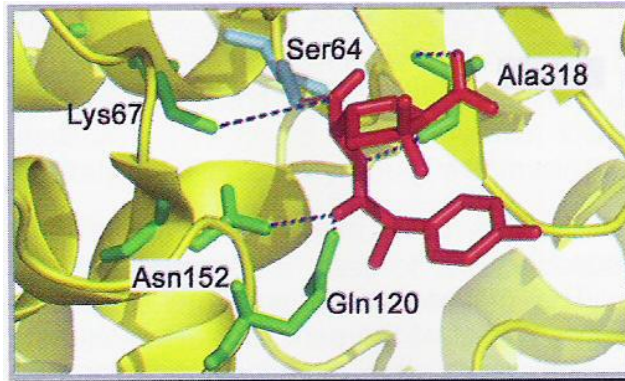
Z grupy penicylin, lek pochodny: Augmentin (amoksycylina i kwas klawulanowy – inhibitor β -laktamazy)



Schemat półsyntetycznej produkcji penicylin

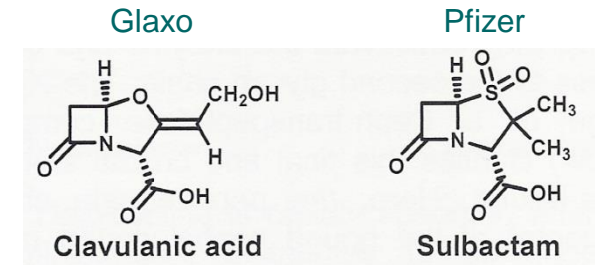


Amoksycylina – blokuje enzym transpeptydazę
(kroslinkowanie ściany komórkowej bakterii z peptydoglikanów – polimer peptydowo-sacharydowy)

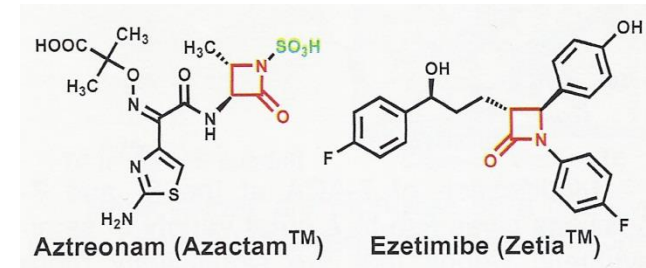


Amoksycylina zablokowana przez enzym β -laktamazę

→ por. miejsc wiążących transpept. i β -laktam. sce



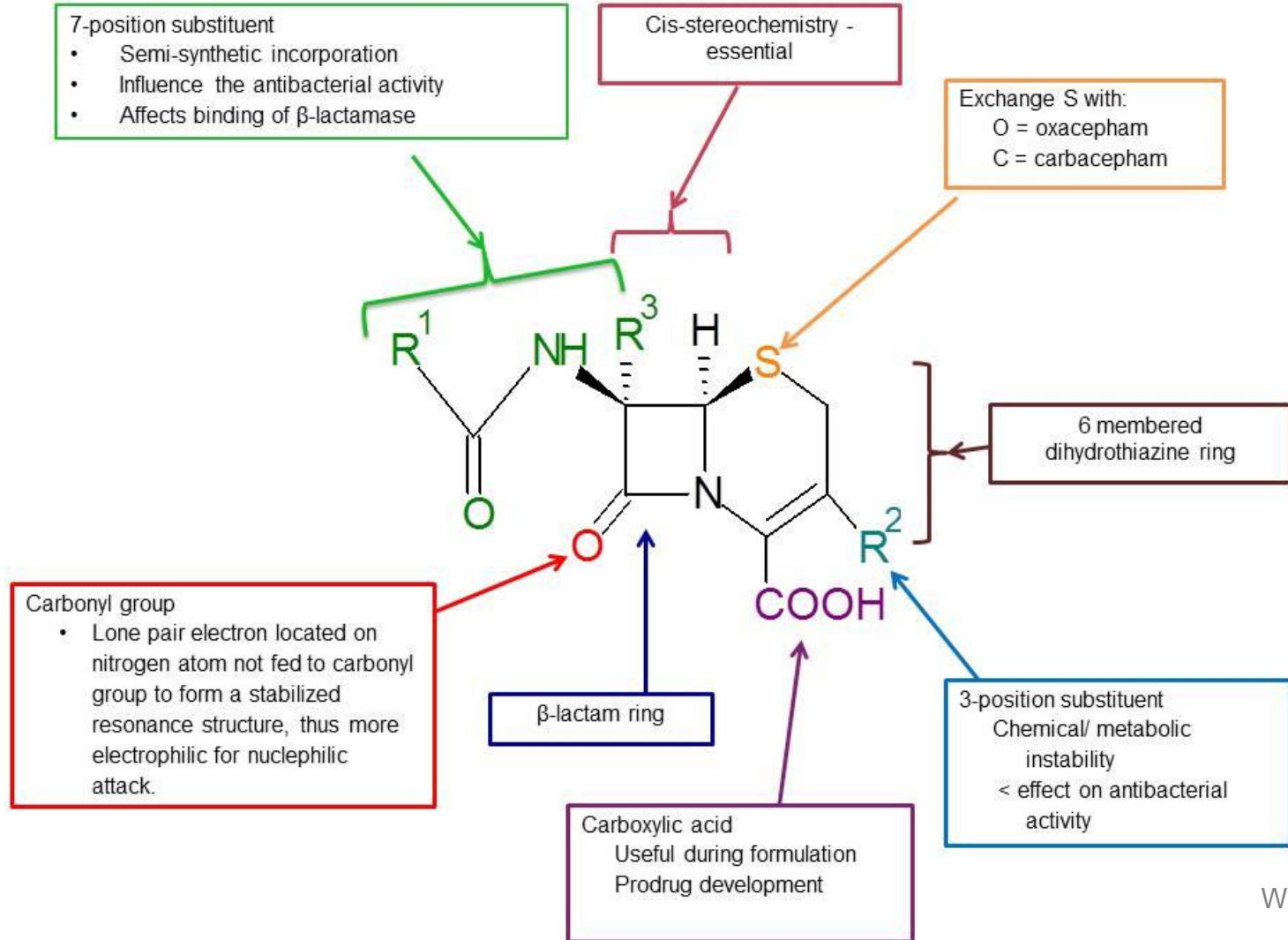
Inhibitory β -laktamazy



Monocykliczne antybiotyki β -laktamowe (odporne na większość β -laktamaz)

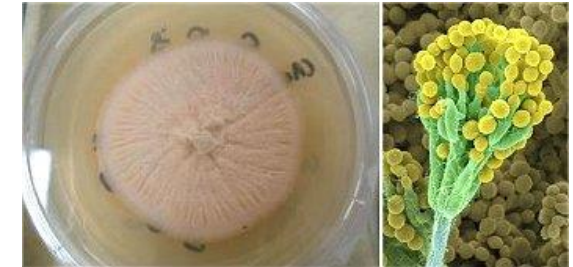
Elementy aktywne cefalosporyn

STRUCTURE ACTIVITY RELATIONSHIP OF CEPHALOSPORIN

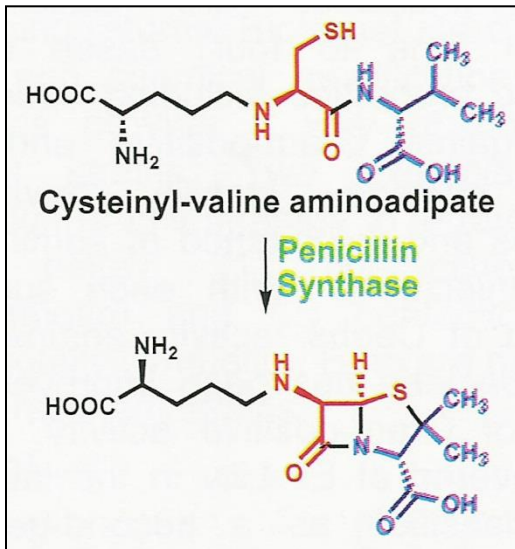


Cefaklor

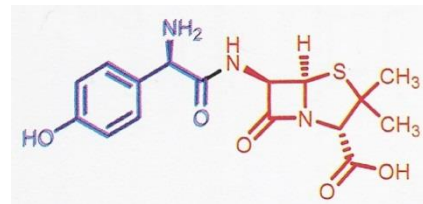
z grupy cefalosporyn (grzyb *Cephalosporium acremonium*)



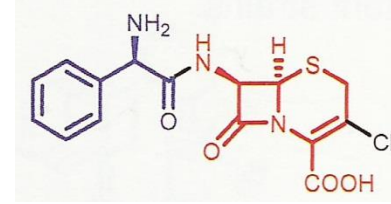
Porównanie struktur



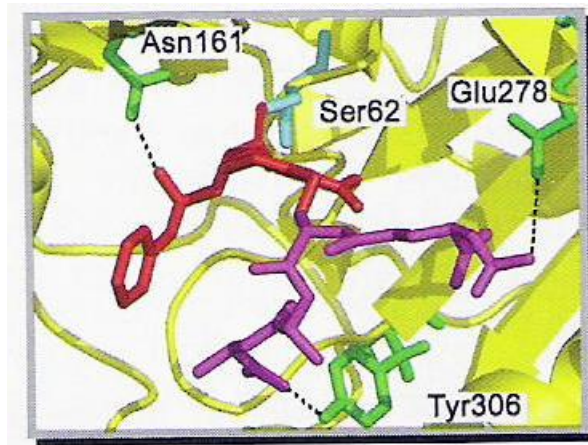
Biosynteza penicylin przez enzym zawierający żelazo
(niewykonalna chemicznie)



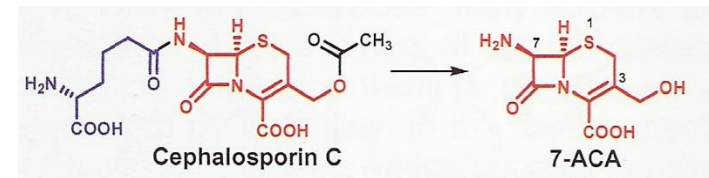
Amoksylicyna



Cefaklor



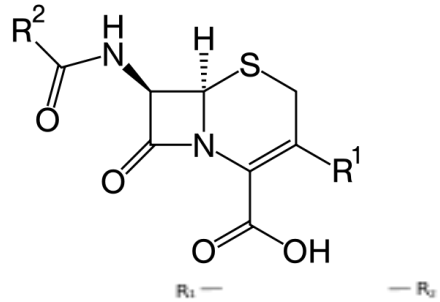
Kompleks Ceph R61 z transpeptydazą.
Ceph zastępuje peptydoglikan a Ser62 wiąże się nieodwracalnie do β-laktamu



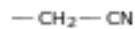
Etap syntezy cefalosporyn
(podobny do 6-APA w syntezie penicylin)

→ por. sce

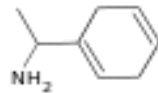
Przykłady cefalosporyn



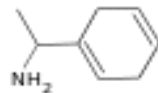
Cefacetril



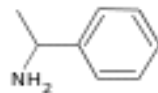
Cefradin



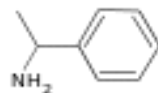
Cefroxadin



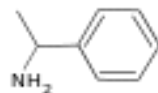
Cefaloglycin



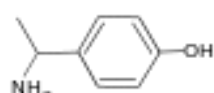
Cefaclor



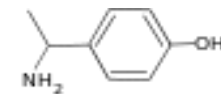
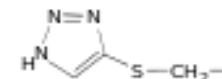
Cefalexin



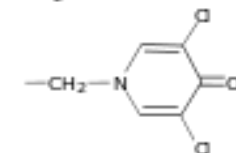
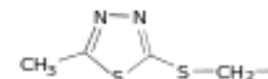
Cefadroxil



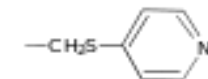
Cefatrizin



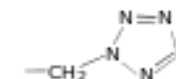
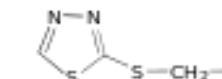
Cefazedon



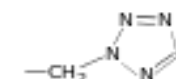
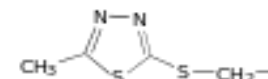
Cefpirin



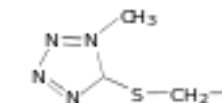
Ceftazol



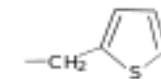
Cefazolin



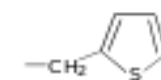
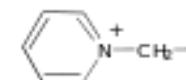
Cefazaflur



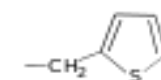
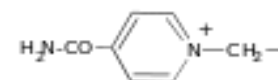
Cefalotin



Cefaloridin



Cefalonium





4 generacje cefalosporyn

Cephalosporins

Gram + activity

1st Generation

β -lactamase sensitive



2nd Generation

Gram — activity

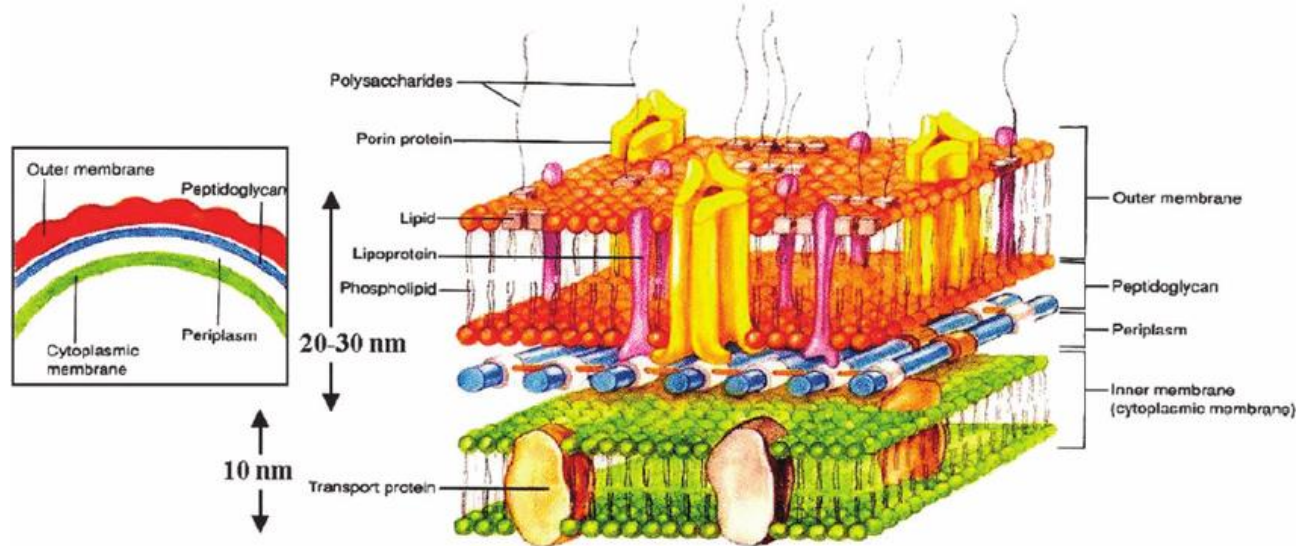
3rd Generation

β -lactamase resistant

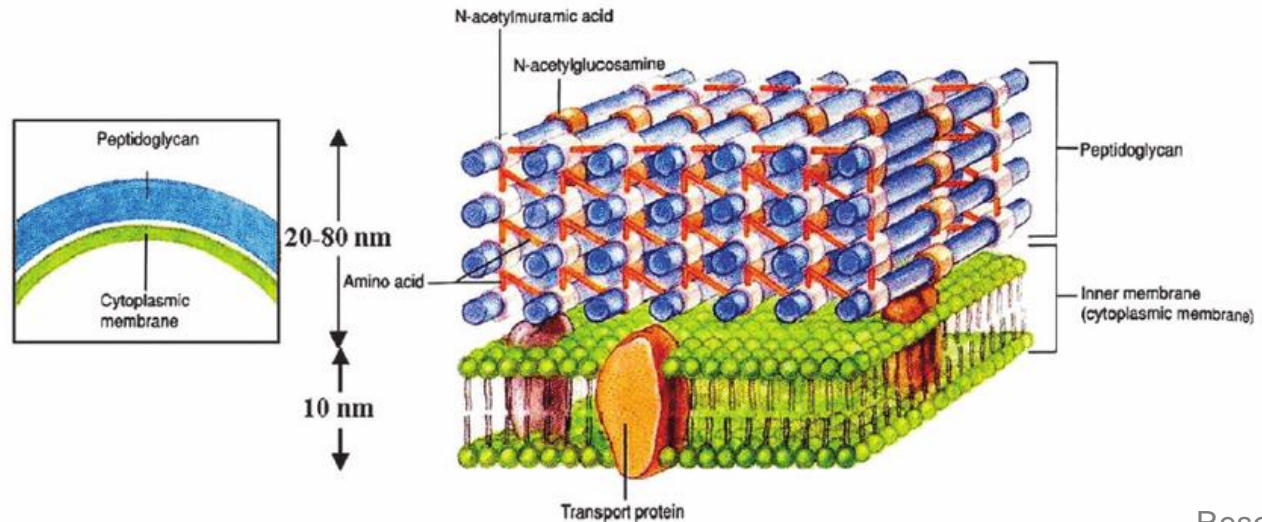
4th Generation: good Gram + and Gram - activity;
more resistant to β -lactamase

Bakteryjne ściany komórkowe

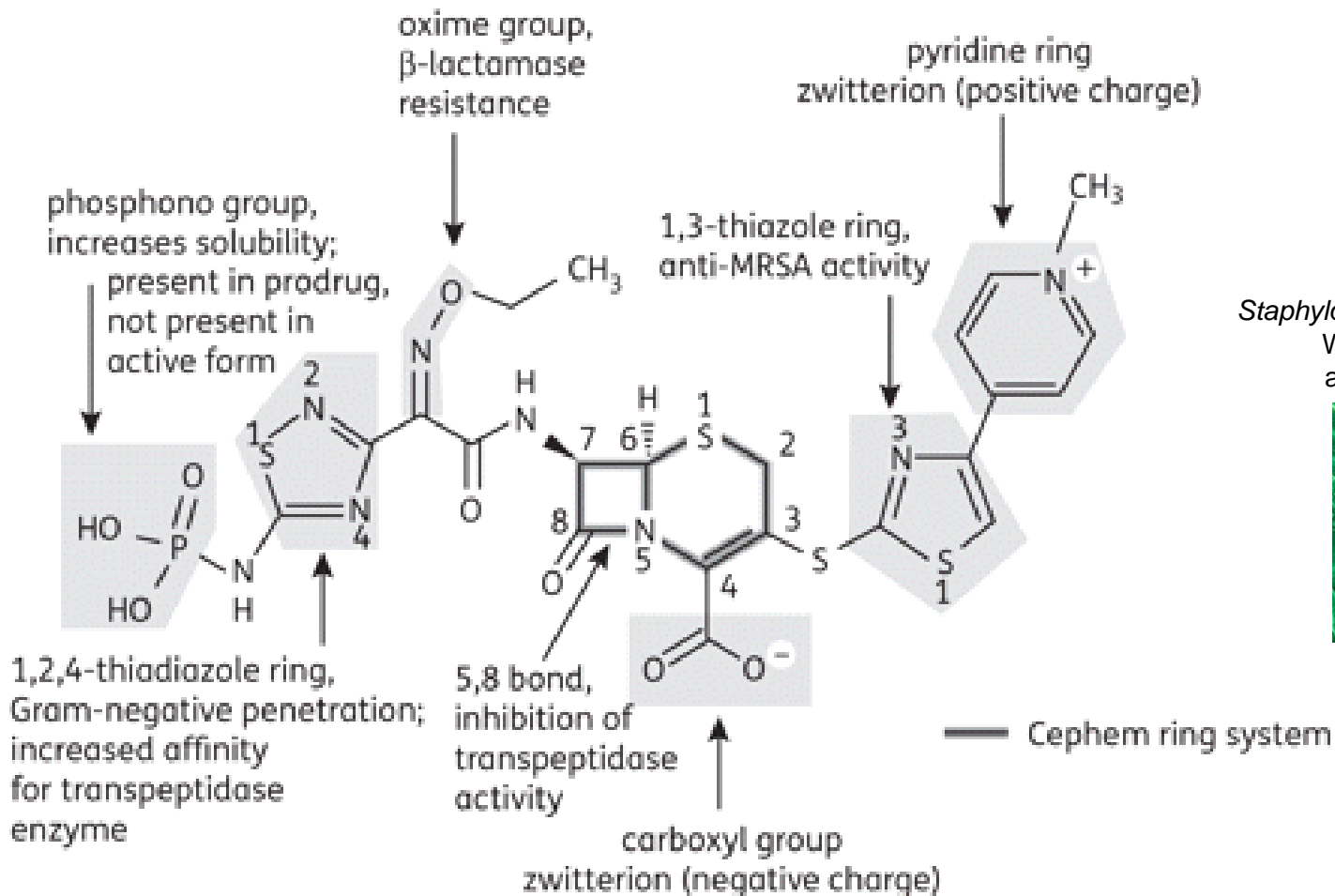
Bakterie Gram-ujemne



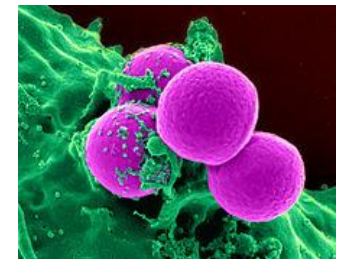
Bakterie Gram-dodatnie



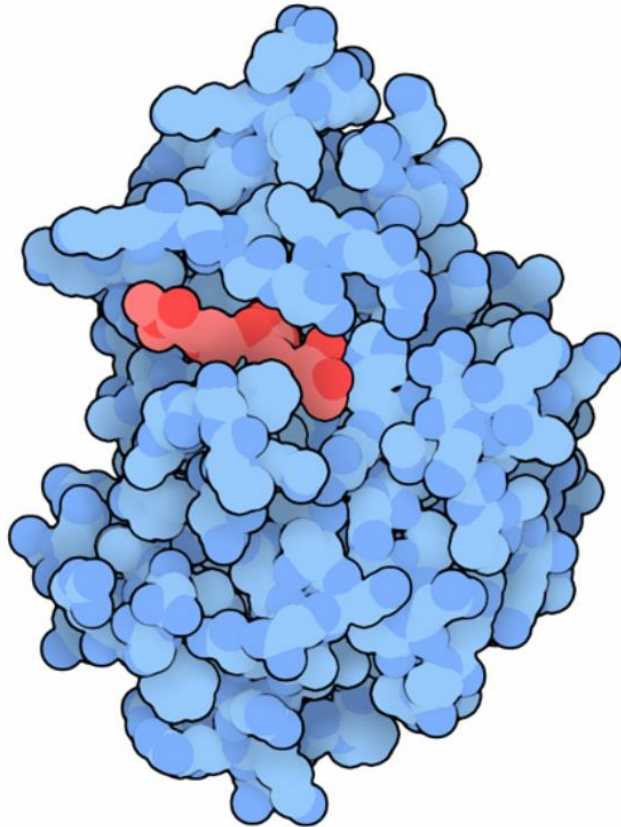
Ceftarolina – następna generacja cefalosporyn



Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)
Wielokrotna oporność na antybiotyki β -laktamowe.

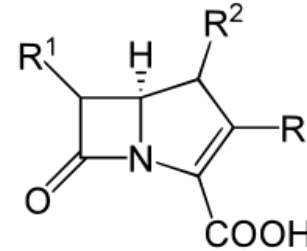


New Delhi Metallo- β -Lactamase (NDM-1)

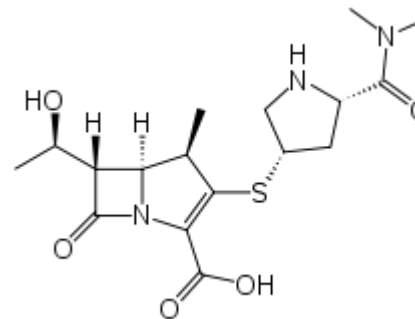


NDM-1 związana z antybiotykiem meropenem

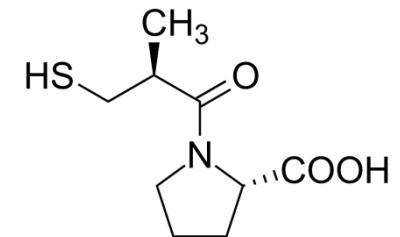
NDM-1 inaktywuje (rozcina pierścień β -laktamowy i pozostaje niezmieniona) prawie wszystkie antybiotyki β -laktamowe



Carbapenem - przeciwko infekcjom bakteryjnym typu MDR (multidrug-resistant)



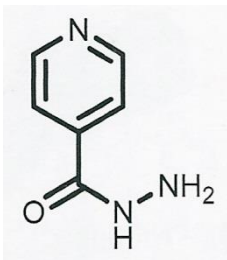
Meropenem
(też ulega rozcięciu)
(pozostaje w str. kryst. dzięki dużemu stężeniu w roztworze krystalizacyjnym)



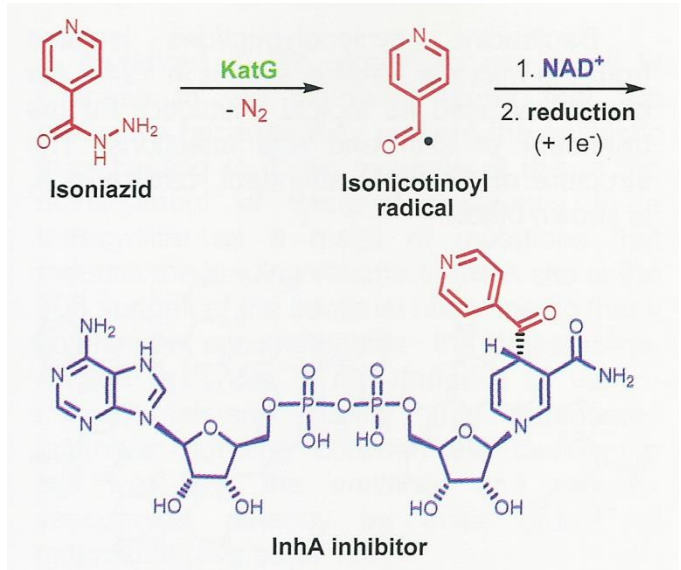
L-captopril
(lek na nadciśnienie tętnicze)
inaktywuje NDM-1

Izoniazyd

Lek pierwszego rzutu w leczeniu gruźlicy (*Mycobacterium tuberculosis*)



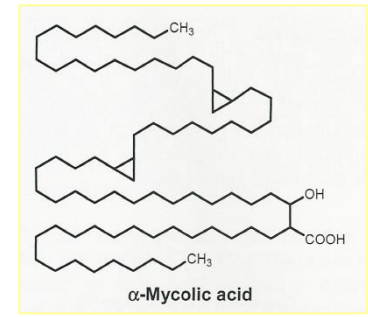
Izoniazyd, INH, pochodna kwasu izonikotynowego, prolek



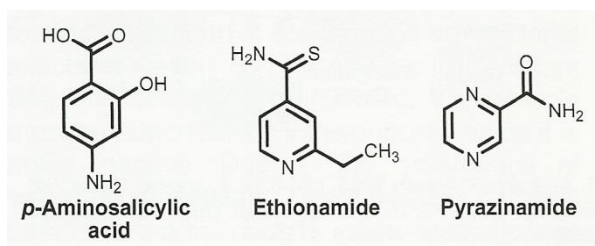
Działanie INH (wewnątrz bakterii)
KatG – katalaza
NADH – dinukleotyd nikotyno-adeninowy

Powstaje inhibitor reduktazy zależnej od NADH (uczestniczy w procesie produkcji kwasu α-mykolowego)

→ 1ZID_2.mut.S94A_c.sce

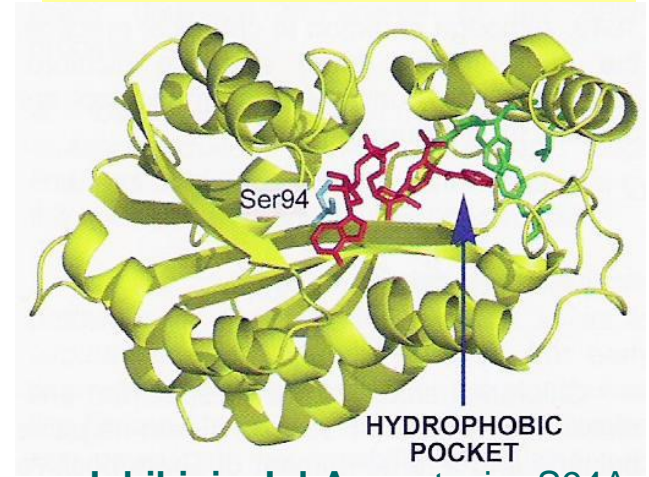


Woskopodobny składnik ściany komórkowej bakterii *tuberculosis*



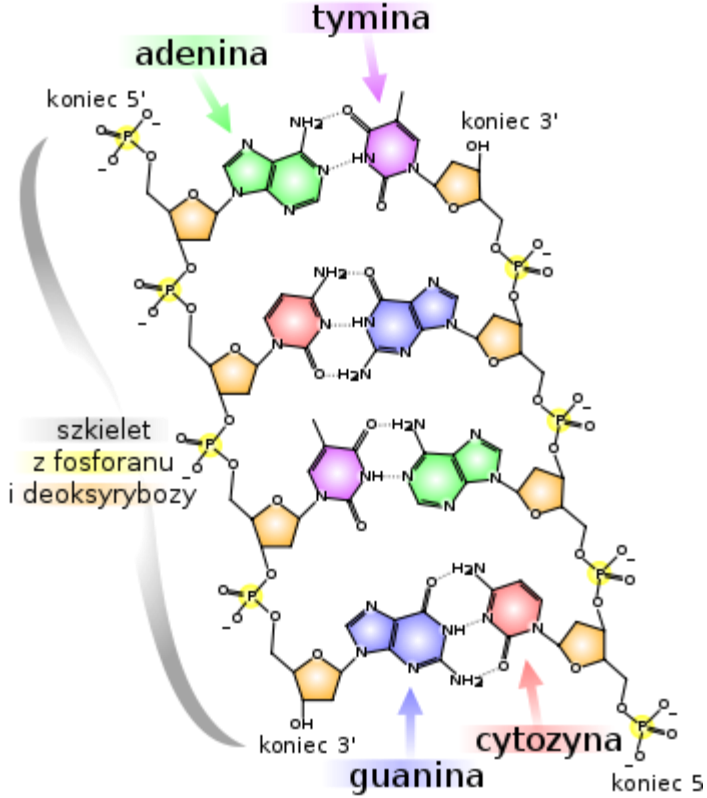
Inne leki tego typu

- Budowa ściany komórkowej mykobakterii:**
- Peptydoglikany
 - Arabinogalaktany
 - Kwas mykolowy

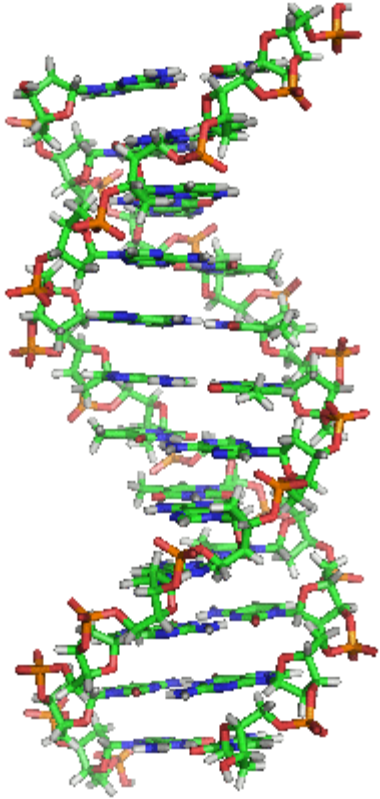


Inhibicja InhA, mutacja S94A prowadzi do oporności na INH (nawet przy S94A INH pozostaje w str. kryst. dzięki dużemu stężeniu w roztworze krystalizacyjnym)

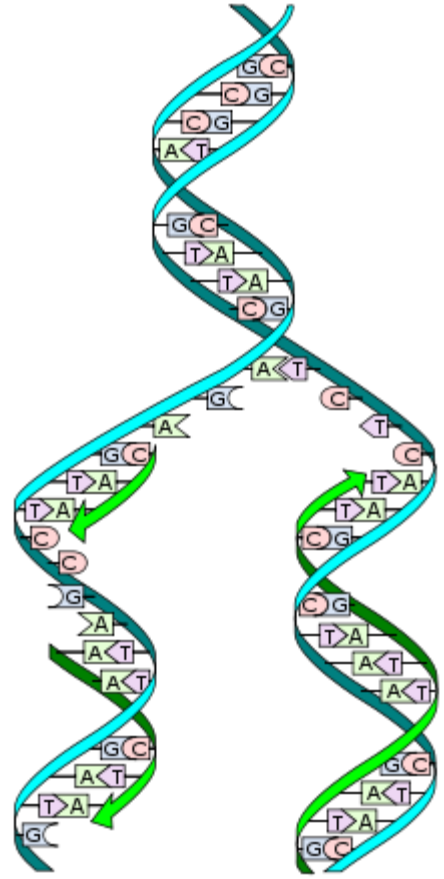
Budowa DNA



Struktura chemiczna DNA



B-DNA

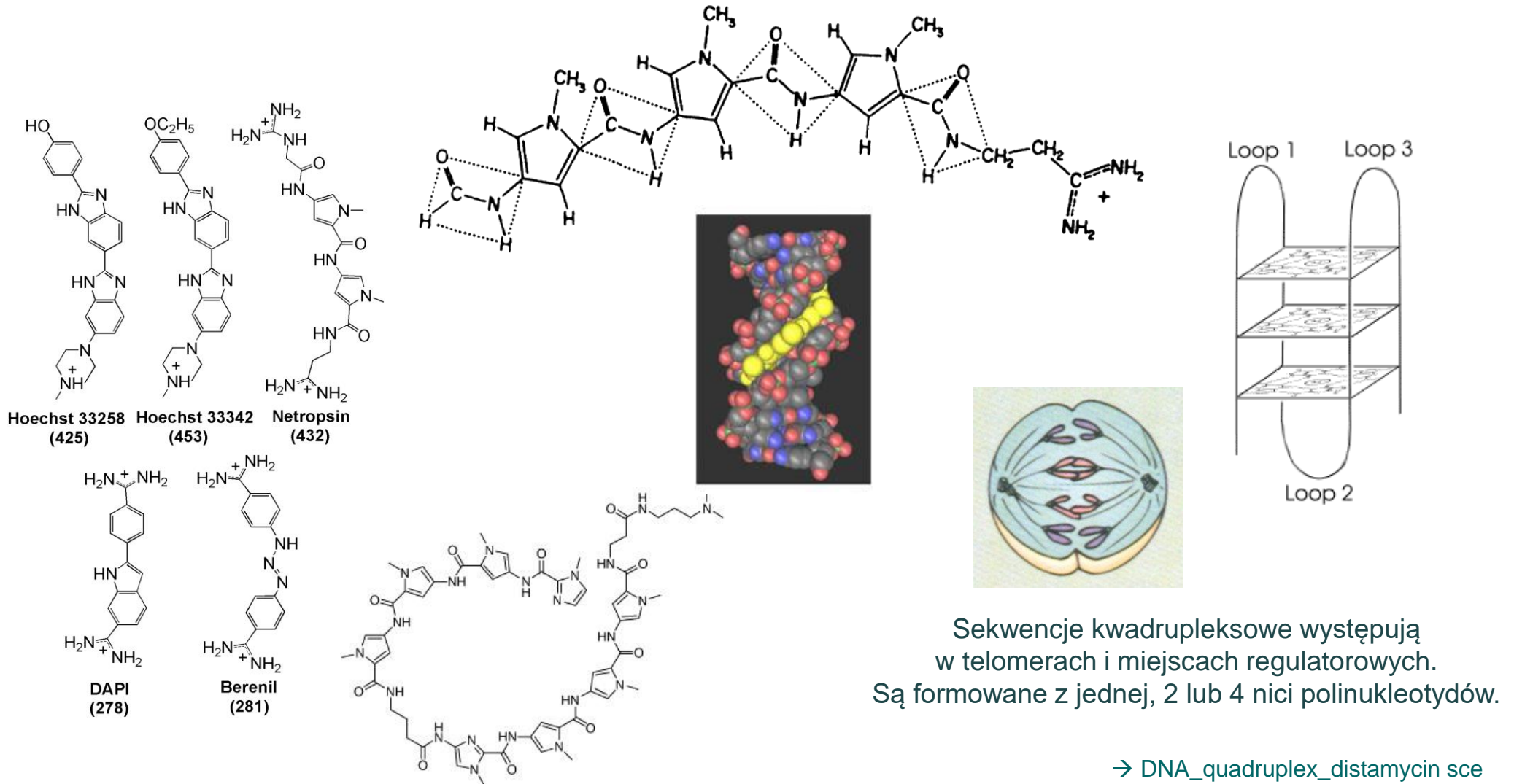


Budowa od 5' do 3' końca

Widelki replikacyjne DNA

Dystamycyna

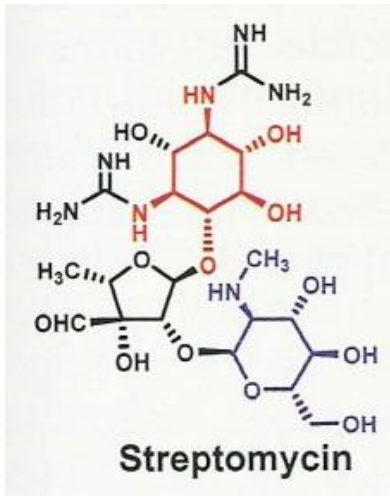
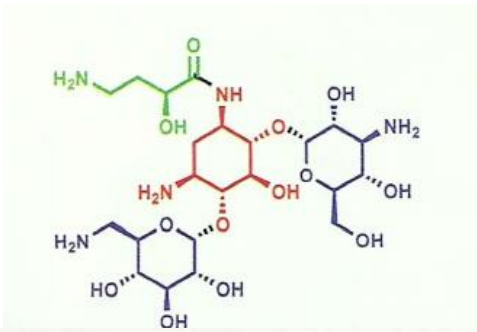
przeciwdziała podziałowi komórek, silny antybiotyk i lek przeciwnowotworowy



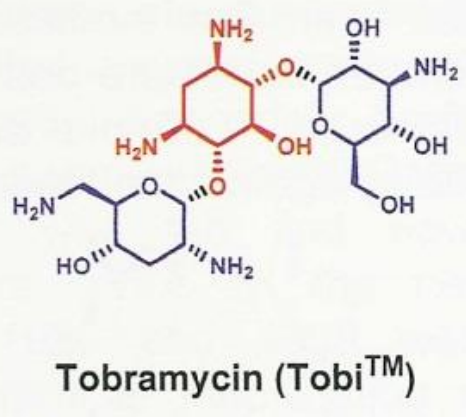
Amikacyna

W poważnych infekcjach przeciwko bakteriom beztlenowym

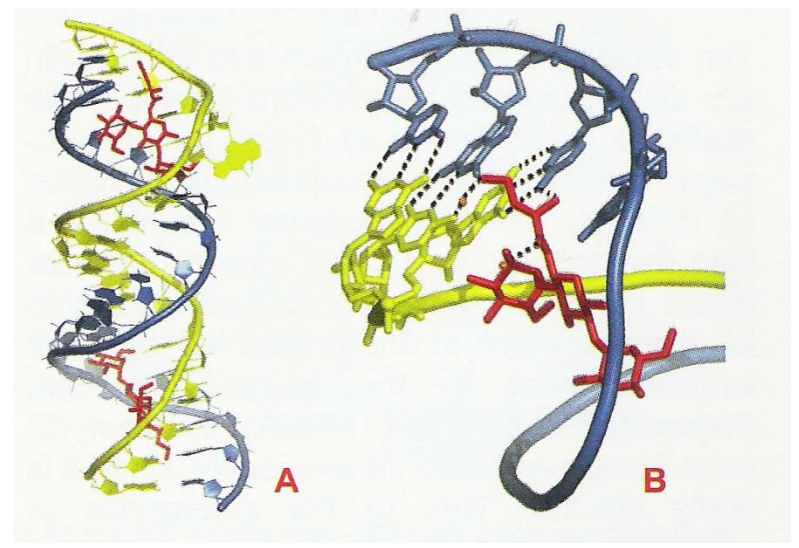
Struktura molekularna



Związek naturalny



Przy oporności na streptomycynę

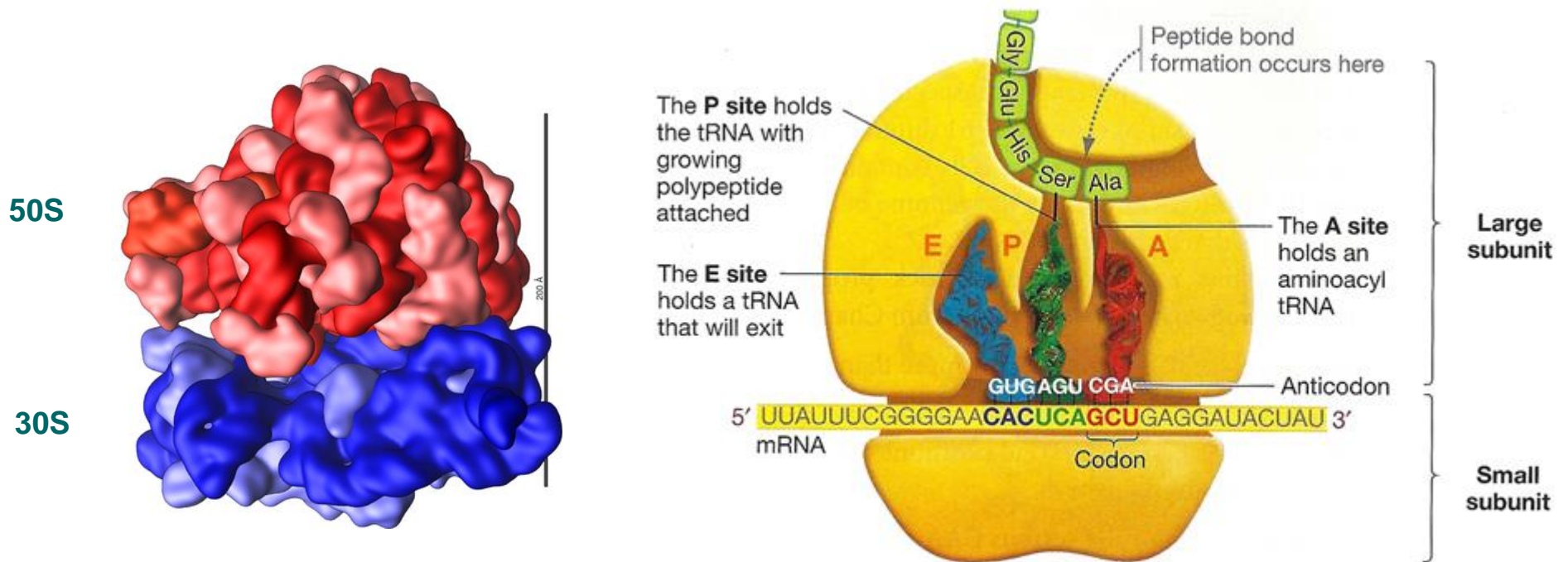


Struktura krystaliczna ze związanym rRNA

YASARA SCE: 2G5Q_amikacin

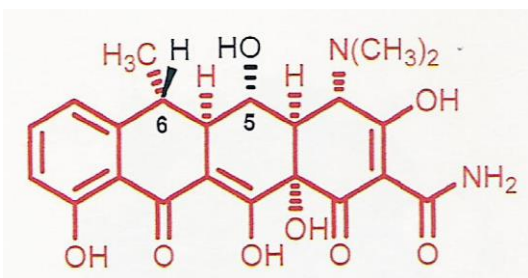
Cel leku: bakteryjna mała jednostka 30S rybosomu –
inhibicja transkrypcji

Działanie rybosomu



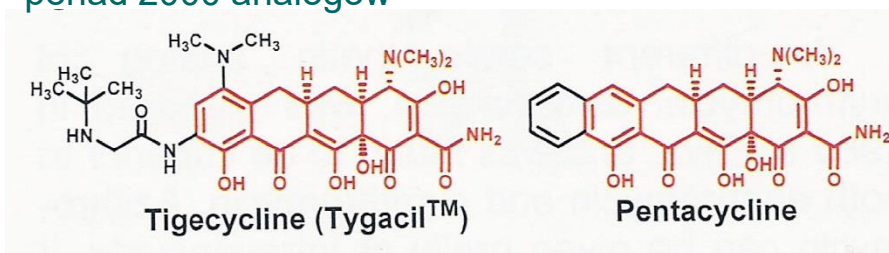
Doksycyklina (Vibramycyna)

Antybiotyk tetracyklinowy, inhibitor syntezy białek w rybosomie

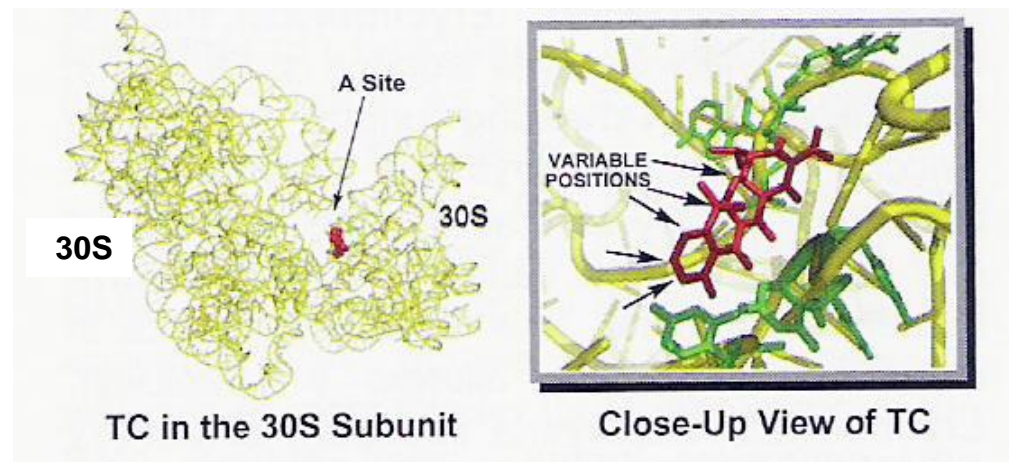


Doksycyklina

Tetracykliny > 30.000 ton rocznie.
Dodawane do karmy dla kurcząt i bydła
aby zwiększyć ich masę. Obecnie znanych
 ponad 2000 analogów



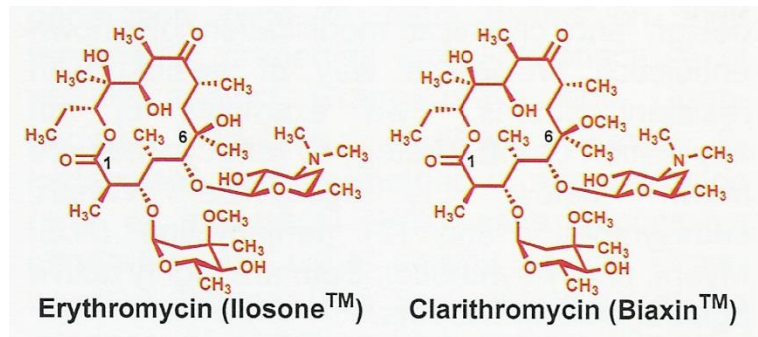
Tetracykliny aktywne przeciwko
leko-opornym bakteriom



Wiązanie z miejscem syntezy białka w
podjednostce 30S rybosomu. Przeciwdziała
związaniu tRNA, który dostarcza aminokwasy.

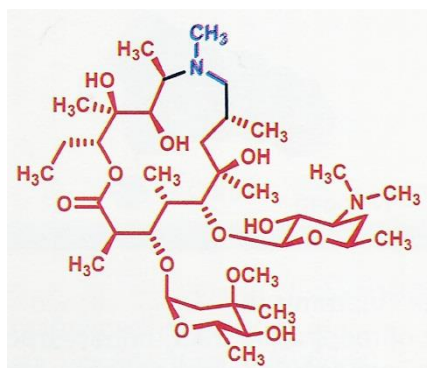
Azitromycyna

Antybiotyk makrolidowy (makropierścień zawierający grupę estrową)



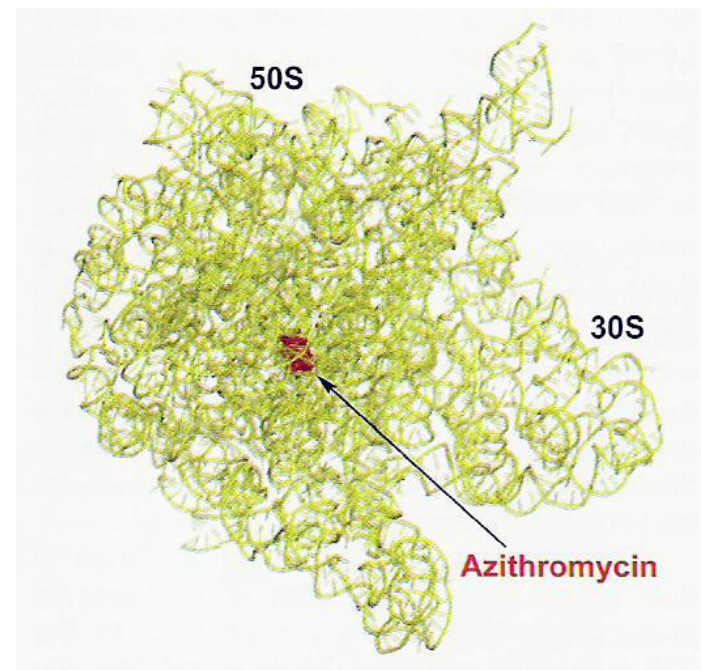
Pierwszy odkryty lek z tej grupy (naturalny – z bakterii ziemnych)

Bardziej odporna na środowisko kwaśne



Azitromycyna,

Długozyciowa, jedna dawka dożylna wystarcza do wyleczenia infekcji



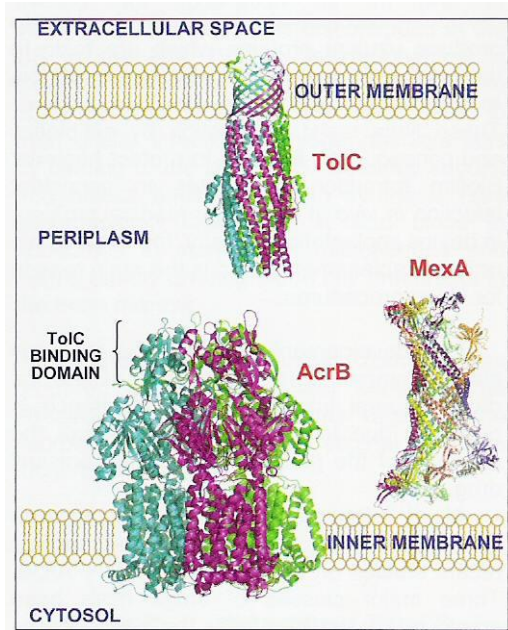
Miejsce wiążące leku w podjednostce 50S rybosomu. Blokuje kanał wyjściowy dla tworzonego białka



Przyczyny oporności bakterii na antybiotyki

- Enzymy niszczące leki (np. β -laktamazy)
 - Mutacje w bakteryjnych celach molekularnych (np. w rybosomie)
 - Zwiększenie ilości białek błonowych eksportujących leki (pompy wydzielnicze) np. dla leków tetracyklinowych
 - Zmiany genetyczne modyfikujące metabolizm (np. bakterie uzyskujące kwas foliowy od gospodarza)
 - Zmniejszenie przepuszczalności ścian komórkowych przez mutacje (bakterie gruźlicy)
 - Tworzenie błon ochronnych (biofilmy) utrudniające wnikanie antybiotyków i leków przeciwwirusowych.
- Oporność powstaje bardzo szybko gdy lek stosowany jest oddzielnie.

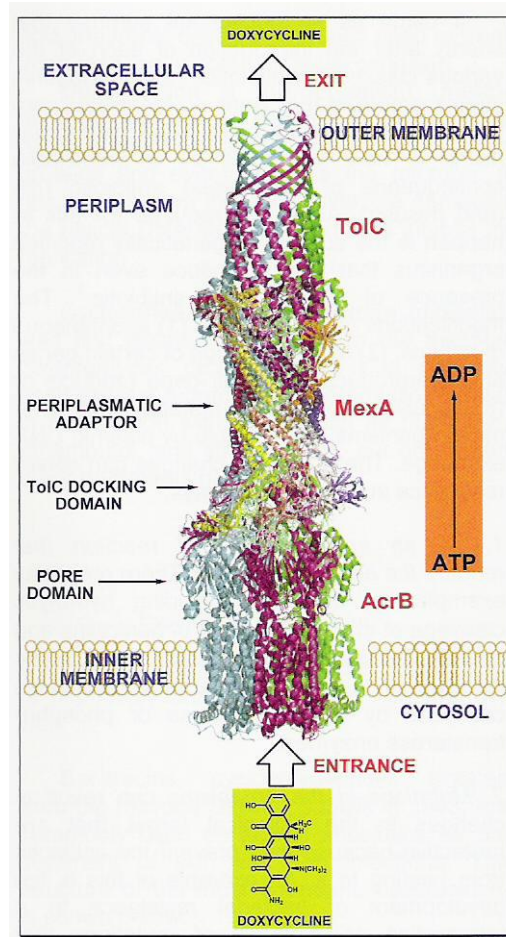
Białka oporności wielolekowej



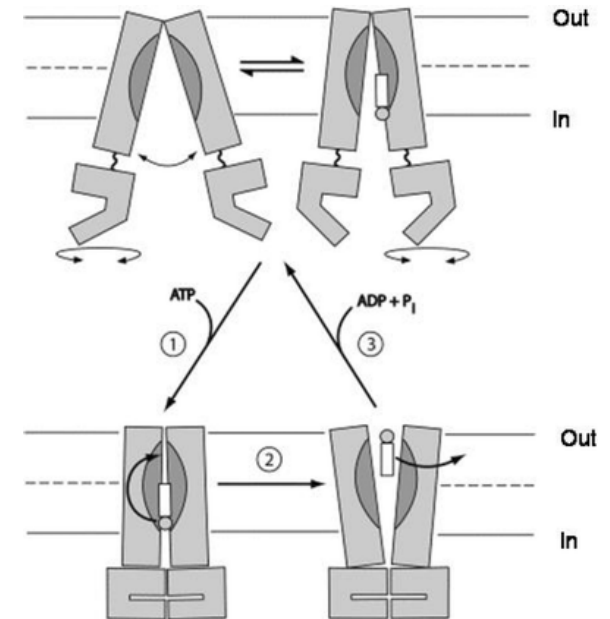
Składniki bakteryjnej pompy w stanie spoczynkowym



Przekroje poprzeczne składników pompy



Pompa w działaniu



Działanie dimeru białka MsbA - jednego z białek oporności wielolekowej. ABC (ATP-Binding-Cassette) transporter (białka nie tylko bakteryjne) PDB id: 3B60.sce

→ bac-pump.sce (2GIF, 1VF7, 1TQQ)