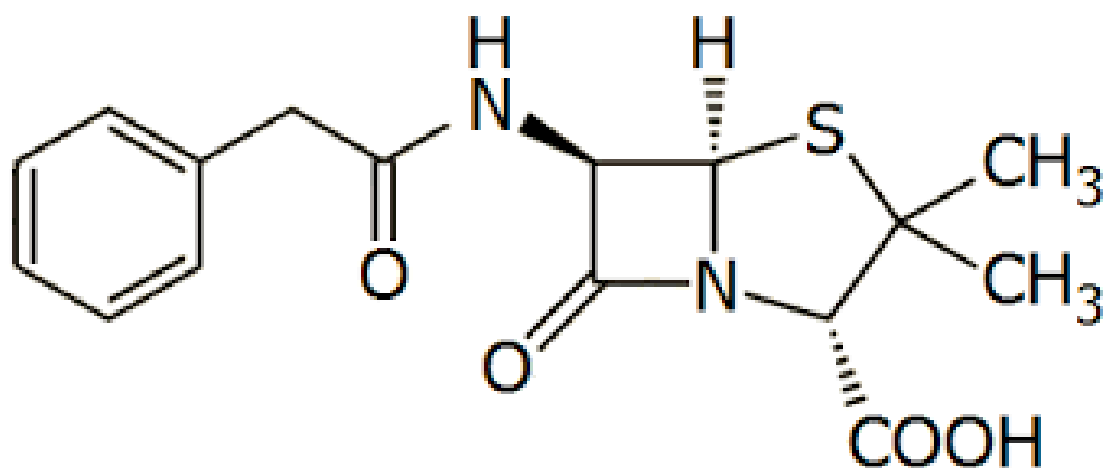




**ΕΡΓΑΣΙΑ 1<sup>ης</sup> ΠΡΟΟΔΟΥ ΣΤΟ ΜΑΘΗΜΑ ΤΗΣ  
ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΑΣ ΟΡΓΑΝΙΚΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ ΚΑΙ  
ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΜΟΝΤΕΛΟΠΟΙΗΣΗΣ**

**ΠΕΝΙΚΙΛΙΝΗ**



*Εικόνα 1: Συντακτικός τύπος πενικιλίνης*

**Όνοματεπώνυμο:** Μαρία Σαραγά

**ΑΜ:** 1111201800123

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1. Εισαγωγή [σελ. 3]
2. Η φιλοσοφία του Pasteur στη φύση, την έρευνα και την ανθρωπότητα [σελ. 3 - 4]
3. Αντιβακτηριδιακοί παράγοντες προ πενικιλίνης [σελ. 4 -7]
4. Η ανακάλυψη της πενικιλίνης [σελ. 7 -8 ]
5. Η δομή, ο μηχανισμός και η βιοσύνθεση της πενικιλίνης [σελ. 8 – 10]
6. Η εποχή μετά την ανακάλυψη της πενικιλίνης [σελ. 10]
7. Επίλογος [σελ.11]
8. Βιβλιογραφία [σελ. 11]

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αφήγηση γύρω από την έρευνα και την ανάπτυξη της πενικιλίνης είναι πραγματικά αξιοθαύμαστη, καθώς περιέχει όλα τα απαραίτητα στοιχεία ενός «best-seller» μυθιστορήματος, συνειδητή ανακάλυψη, πολιτική διαμάχη σε περίοδο πολέμου, έντονο ανταγωνισμό και εκλεκτική επιλογή χαρακτήρων. Η παρατήρηση του Alexander Fleming, το 1928, έδωσε λύση στο έντονο πρόβλημα της εποχής σχετικά με τη μόλυνση των θανατηφόρων βακτηρίων, ύστερα από την εξαγωγή ευρέος φάσματος αντιβιοτικών μίας συνηθισμένης μούχλας. Οι προσπάθειες των χημικών ήταν αμέτρητες, αλλά αυτό δεν επιτάχυνε την εύρεση της τελικής σύνθεσης της πενικιλίνης, η οποία ολοκληρώθηκε το 1957.

## Η ΦΙΛΟΣΟΦΙΑ ΤΟΥ PASTEUR ΓΙΑ ΤΗ ΦΥΣΗ, ΤΗΝ ΕΡΕΥΝΑ ΚΑΙ ΤΗΝ ΑΝΘΡΩΠΟΤΗΤΑ

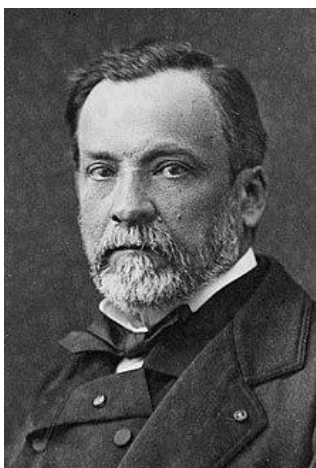
Η επική αυτή ιστορία ξεκινάει με την κατανόηση των επιστημόνων για τα αίτια της νόσου. Πριν από τα επιτεύγματα του Pasteur, η νόσος, ο θάνατος και η αρρώστια τις περισσότερες φορές πίστευαν ότι οφείλονταν σε μεταφυσικές αιτίες. Στον δυτικό κόσμο, η ιδέα αυτή αποδιδόταν ότι η ασθένεια, ειδικά σε περιόδους πανδημίας, ήταν ο πόλεμος του Θεού, τιμωρώντας τον κάθε άνθρωπο για τις αμαρτίες του. Τα έργα του Pasteur κορυφώθηκαν στη «θεωρία των μικροβίων της ασθένειας», η οποία βασίστηκε στο γεγονός ότι οι μολυσματικές αυτές ασθένειες προκαλούνται όχι από την εκδίκηση του Θεού, αλλά από τα μικρόβια.

Ο Pasteur σπούδασε Χημεία στο Παρίσι και το 1848 συνέφερε για πρώτη του φορά στην ανάπτυξη της επιστήμης σε ηλικία μόλις 26 ετών. Εξέτασε τους κρυστάλλους του τρυγικού οξέος στο μικροσκόπιο και παρατήρησε ότι υπάρχουν δύο διακριτές μορφές, οι οποίες ήταν αντικατοπτρικές μεταξύ τους. Ήταν ικανός να διαχωρίζει αυτές τις μορφές και ανακάλυψε πως περιστρέφονται στο επίπεδο του πολικού φωτός στην αντίθετη κατεύθυνση. Αυτή η ανακάλυψη αναπαριστά την **αρχή του κεντρικού και θεμελιώδη τομέα της στερεοχημείας**. Το τρυγικό οξύ που μελετήθηκε προήλθε από τα ιζήματα του κρασιού και το ενδιαφέρον του Pasteur για τη χημεία της ζύμωσης, όπου τον οδήγησαν σε ακόμα πιο ενδιαφέρουσες ανακαλύψεις.

Το 1856, ο Pasteur βοήθησε την οικογένεια ενός μαθητή, η οποία αντιμετώπιζε προβλήματα στο εργοστάσιο της ζύμωσης κρασιού, κάποιες φορές παραγόταν η αναμενόμενη αλκοόλη και άλλες σχηματιζόταν γαλακτικό οξύ. Ο Pasteur εξέτασε το μίγμα της ζύμωσης με το μικροσκόπιο και παρατήρησε πως κατά τη φυσιολογική παραγωγή τα κύτταρα της ζύμης ήταν μικρότερα και συνοδεύονταν από κύτταρα με ραβδοειδές σχήμα. Επίσης, βρήκε ότι η σύντομη θέρμανση του υγρού μέσου πριν τη ζύμωση ξεκίνησε να σκοτώνει τα ανεπιθύμητα μικρόβια και οδηγήθηκε στην ολοκλήρωση της ζύμωσης. Η διαδικασία της αποστείρωσης είναι γνωστή και ως **παστερίωση**, καθώς η χρήση της ακόμα και σήμερα είναι πολύ συνηθισμένη, κυρίως στα γαλακτοκομικά προϊόντα. Ήταν πλέον

ικανός να δείξει, χρησιμοποιώντας μια έξυπνη σχεδιασμένη φιάλη με λαιμό που περιείχε τη λύση της ζύμωσης, πως αυτά τα μικρόβια ήταν σαν τα αερομεταφερόμενα σωματίδια.

Έπειτα, αντιμετώπισε μια σοβαρή ασθένεια των σκουληκιών που παρασκεύαζαν το μετάξι, των οποίων η δυσφορία είχε καταστροφική οικονομική επίπτωση στο έντονο ευρωπαϊκό εμπόριο του μεταξίου. Έδειξε ότι τα υγιή σκουλήκια μπορούσαν να μολυνθούν από φύλλα, που ήταν κατελιμμένα από μολυσμένα δείγματα, τα οποία τα χρησιμοποίησαν για τη φωλιά τους. Οι ισχυρές μελέτες, αυτές, οδήγησαν τον Pasteur να αναπτύξει την ιδέα ότι τα μικρόβια εξάπλωναν μεταδοτικές ασθένειες και ζούσαν ως μικροοργανισμοί. Με βάση την ανακάλυψη του Edward Jenner για τον εμβολιασμό, ο Pasteur τον ανέπτυξε σαν μια μέθοδο προφύλαξης και αποφυγής των μεταδοτικών ασθενειών, σα τη λύσσα, και της βακτηριακής μόλυνσης όπως της χολέρας. Πιστεύοντας πως το έργο του θα αναγνωριστεί διαδεδομένα, ο Pasteur πέθανε, έχοντας επίγνωση πως κατάφερε να κληροδοτήσει τη Γαλλία με μια ισχυρή και έντονη εγκατάσταση για ανακάλυψη, **το Ινστιτούτο Pasteur στο Παρίσι**. Επιδίωξε αυτό το έργο με πάθος και πίστη για την εφαρμογή της πειραματικής χημείας για την εξάλειψη των πληγών της ανθρωπότητας και συχνά μιλούσε emphaticά γι' αυτό το αντικείμενο. Τα λόγια του είναι αληθινά και εκπληκτικά σχετικά ακόμα και στις μέρες μας.



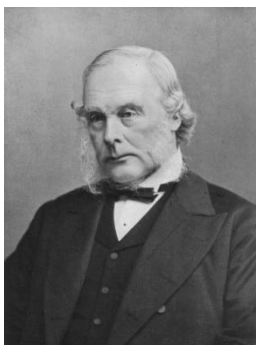
*«Σας παρακαλώ να δείξετε ενδιαφέρον σ' αυτά τα ιερά πεδία που τόσο χαρακτηριστικά ονομάστηκαν εργαστήρια. Αναρωτώντας αν υπάρχουν περισσότερα και αν μπορούν να στολιστούν οι ναοί του μέλλοντος με πλούτο και ευημερία. Εδώ η ανθρωπότητα θα μεγαλώσει, θα ενισχυθεί και θα βελτιωθεί. Εδώ η ανθρωπότητα θα μάθει να αναγνωρίζει την πρόοδο και την ατομική αρμονία στα έργα της φύσης, καθώς και τα έργα της ανθρωπότητας είναι τόσο συχνά σα αυτά του βαρβαρισμού, του φανατισμού και της καταστροφής» -Louis Pasteur-*

Εικόνα 2: Luis Pasteur

## ΑΝΤΙΒΑΚΤΗΡΙΔΙΑΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΡΟ ΠΕΝΙΚΙΛΙΝΗΣ

Στο Ηνωμένο Βασίλειο, ένας νεαρός χειρουργός, ο **Joseph Lister**, ενθουσιασμένος από το έργο του Pasteur ωθήθηκε να προτείνει μια σύνδεση μεταξύ της σήψης του τραύματος και των μικροβίων από το αέρα. Η έρευνα του Lister για την επίπτωση της σηψαιμίας ξεκίνησε από τον προβληματισμό του ύστερα από τον ισχυρισμό του διάσημου χημικού Justus van Liebig σχετικά με το γεγονός ότι η σηψαιμία είναι ένα είδος καύσης που συμβαίνει όταν η επέκταση του υγρού ιστού του σώματος συναντά το οξυγόνο του αέρα. Στο χειρουργικό θάλαμο του Lister στο Glasgow Royal Infirmary, η σήψη της πληγής σκότωσε το 50% των ασθενών του. Έτσι, ο Lister προσπάθησε να βρει λύση γι' αυτή τη φοβερή κατάσταση, όταν διάβασε πως το καρβολικό οξύ, η γνωστή σημερινή φαινόλη (εικόνα 4) χρησιμοποιείται για να αντιμετωπίσει τα λύματα στην Carlisle και πως οι τομείς αυτοί αντιμετωπίστηκαν με τον

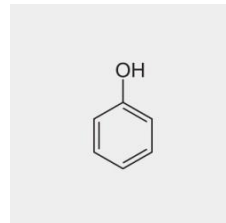
πολύ που προέκυψε από την απελευθέρωση μιας μετάδοσης που κανονικά θα μόλυπε τη βοσκή των βοοειδών στον ίδιο χώρο. Ο Lister τότε ξεκίνησε να καθαρίζει τις πληγές και να τους βάζει φαινικό οξύ και το 1867 ανακοίνωσε στο British Medical Association πως η



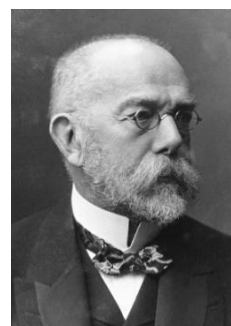
πτέρυγά του ήταν για εννέα μήνες απαλλαγμένη από την σηψαιμία, μετά από την εκτέλεση αυτού του πρωτοκόλλου. Ο Lister ήταν πρωτοπόρος στη χρήση αυτής της αντί-σηψαιμικής θεραπείας και τόνισε την σημασία της υγιεινής μέσα στους χειρουργικούς θαλάμους, σώζοντας έτσι έναν μεγάλο αριθμό ασθενών από οδυνηρό θάνατο.

Εικόνα 3: Joseph Lister

Εικόνα 4: φαινόλη



Λίγα χρόνια αργότερα, ο **Robert Koch**, ένας γερμανός γιατρός-ιατρικός αστυνομικός στο Wollstein κατά τον γαλλικό πρωσικό πόλεμο, το 1870 έδειξε ότι ο άνθρακας του βακιλλίου άμεσα προκαλούσε την ασθένεια στα πειραματόζωα. Ανέπτυξε, ακόμα, τεχνικές για τα καλλιεργημένα βακτήρια και απεικόνισε με αυτόν τον τρόπο τη φαινομενική τους ανθεκτικότητα, καθώς ταυτόχρονα επισήμανε πως το ζώο ξενιστή δεν ήταν υποχρεωτικό να καλλιεργήσει τα μικρόβια αυτά. Ύστερα από λεπτομερή μελέτη για τον τρόπο ανάπτυξης τους, δημιούργησε κηλίδες αποσκοπώντας στην βελτίωση της ορατότητας τους. Έτσι, κατάφερε να ταυτοποιήσει τα *Vibrio cholerae* και *Mycobacterium tuberculosis* που ήταν, αντίστοιχα, υπεύθυνα για τις θανάσιμες ασθένειες, χολέρα και φυματίωση. Το έργο του αυτό του έδωσε το **1905 το βραβείο Nobel** στη Φυσιολογία ή Ιατρική.

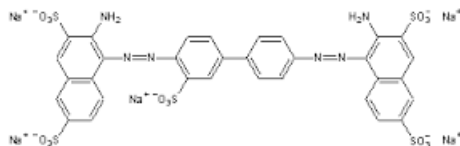


Εικόνα 5: Robert Koch



Ο **Paul Ehrlich** (ο απεικονιζόμενος στην διπλανή εικόνα), φίλος και συνάδελφος του **Koch**, πρότεινε πως η βακτηριακή μόλυνση μπορεί να αντιμετωπιστεί από μια θεραπευτική αγωγή η οποία ήταν τοξική για τα βακτήρια, αλλά καθόλου επιβλαβή για τον ασθενή, το οποίο και το παρουσίασε και ως το σχέδιο «μαγική σφαίρα» (magic bullet). Αυτή η ιδέα επηρεάστηκε από την επιλεκτική πρόσληψη της βαφής στα βακτηριδιακά κύτταρα που είχε αναπτυχθεί για την ενισχυμένη μικροσκοπία και ο Ehrlich επηρεασμένος από τον διαφορετικό τύπο κυττάρων του αίματος. Η Γερμανική βιομηχανία βαφών του προσέφερε έναν μεγάλο αριθμό βαφών, καθώς και μια λίστα με χημικούς εθελοντές για εξέταση. Μαζί με τον Ιαπωνικό συνεργάτη του, **Kiyoshi Shiga**, πως το κόκκινο του τρυπανιού (εικόνα 6) μπορούσε να σκοτώσει τον παράγοντα που προκαλούσε τον μοιραίο ύπνο από το τσίμπημα της μύγας Τσετσέ στην Αφρική, το βακτήριο **Trypanosoma gambiense**. Η δοκιμή του, όμως, σε άτομα από την Ουγκάντα είχε σοβαρές παρενέργειες που οδηγούσαν στην τύφλωση του ή ακόμα και σε θάνατο. Ο Ehrlich ήταν γνωστός και για την ανακάλυψη της αρσφαναμίνης και της νεοαρσφαναμίνης ως φάρμακο για την θεραπεία της σύφιλης. Παρέδωσε στη ιστορία τους παράγοντες για τον πόνο της ένεσης, τις παρενέργειες και την αποτροπή. Ξεκίνησε, ακόμα, και τη μελέτη της

χημειοθεραπείας, της αιματολογίας και της ανοσολογίας και βραβεύτηκε γι' αυτές τις συνεισφορές του με το βραβείο Nobel το 1908 στη Φυσιολογία ή Ιατρική, μοιράζοντας το με τον Ρώσο, Ilya Ilyich Mechnikov, προς αναγνώριση του έργου τους για την ανοσία.

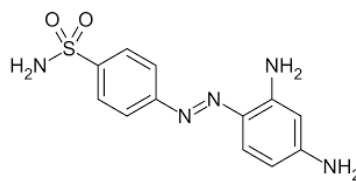


Εικόνα 6: Κόκκινο του τρυπανιού

Το 1927, ο **Gerhard Domagk** με διαρκείς έρευνες στα εργαστήρια του I. G. Farbenindustrie, επικεντρώθηκε κυρίως στην εύρεση αποτελεσματικών παραγόντων για τον αιμολυτικό στρεπτόκοκκο (βακτήριο σχετικό με τις μολύνσεις του λαιμού). Πρότεινε μια κόκκινη άζω βαφή, **prontosil rubrum** (εικόνα 8), για κλινικές δοκιμές και αυτό το συστατικό περιείχε τη λειτουργία του κρίσιμου σουλφοαμιδίου το οποίο βρέθηκε να είναι αποτελεσματικό ενάντια στο παραπάνω βακτήριο. Αυτό αποτέλεσε το πρώτο κλινικά χρησιμοποιημένο αντιβακτηριδιακό σουλφοαμίδιο. Η ανακάλυψη αυτή του έδωσε το **βραβείο Nobel** στη Φυσιολογία ή Ιατρική το 1939. Όπως βρέθηκε αργότερα αυτός ο θρίαμβός του ήταν περισσότερο προσωπικός, καθώς χρησιμοποίησε το prontosil rubrum για τη θεραπεία της μικρής του κόρης, η οποία πέθαινε από σταφυλοκοκκική λοίμωξη, πολύ νωρίτερα από τότε



που κυκλοφόρησε στο κοινό. Μετά την αρχική περίοδο ευφορίας σχετικά με την ανακάλυψη για τα σουλφοαμίδια, η πυρετώδης δραστηριότητα σταμάτησε και οι ελλείψεις άρχισαν να γίνονται εμφανείς. Παρά το γεγονός αυτό, όμως, σε σπάνιες περιπτώσεις χρησιμοποιούνται και σήμερα αυτά τα αντιβακτηριδιακά, τα οποία έχουν πολύ στενό φάσμα και είναι σημαντικά απαραίτητα.

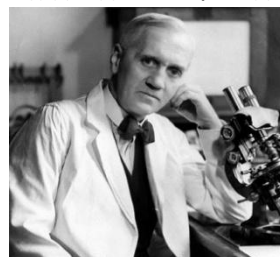


Εικόνα 7: Gerhard Domagk

Εικόνα 8: Prontosil rubrum

Ο **Sir Alexander Fleming**, γιός ενός Σκωτσέζου αγρότη, το 1900 εντάχθηκε στο Σύνταγμα της Σκωτίας για να πολεμήσει σ' έναν πόλεμο μαζί με τους δύο του αδελφούς. Από αυτή την εμπειρία μπορεί να έμαθε να κολυμπάει και να πυροβολεί, αλλά ο διχασμένος πόλεμος της Τράνσβααλ (περιοχή της Νότιας Αφρικής) τον βοήθησε πολύ περισσότερο. Κατά την επιστροφή του στο Λονδίνο, έχοντας ανάγκη για δουλειά, αποφάσισε να ακολουθήσει τον μεγαλύτερο του αδελφό στην Ιατρική, όπου οι βαθμολογίες που κατάφερε να συγκεντρώσει ήταν πολύ υψηλές και του έδινε τη δυνατότητα να επιλέξει εκείνος τη σχολή όπου θέλει να σπουδάσει. Τελικά εγγράφηκε στο St. Mary, όπου σημαντικό παράγοντα γι'

αυτή την του απόφαση ήταν το γεγονός ότι ήταν μέλος της ομάδας της υδατοσφαίρισης, με την οποία ήταν αντίπαλοι στο προηγούμενο αγωνιστικό πρόγραμμα. Το 1905 έκανε ειδικότητα στη χειρουργική, μία επιλογή καριέρας για την οποία έπρεπε να φύγει από το St. Mary και να αναζητήσει θέση σε κάποιο άλλο μέρος. Ο αρχηγός της λέσχης της σκοποβολής του St. Mary που είχε βασιστεί στις σκοπευτικές ικανότητες του Alex, όταν άκουσε την αναπάντεχη αποχώρηση του, έκανε ότι μπορούσε για να τον εμποδίσει. Τελικά, τα κατάφερε διεκδικώντας τον στη βακτηριολογία, διατηρώντας, έτσι, την ακεραιότητα της πρωταθλήτριας ομάδας του. Ο Fleming μένοντας εκεί, αναδείχθηκε ως παγκόσμιος βακτηριολόγος.



Εικόνα 9: Alexander Fleming

## Η ΑΝΑΚΑΛΥΨΗ ΤΗΣ ΠΕΝΙΚΙΛΙΝΗΣ

Το 1920, ο Fleming ταυτοποίησε τη λυσοζύμη, ένα ένζυμο των δακρύων, που έχει φυσική και ήπια αντιβακτηριδιακή δράση. Ήταν η πρώτη πρωτεΐνη που απομονώθηκε ως αντιβιοτικό από το ανθρώπινο σώμα, αλλά δεν ήταν τόσο ισχυρό για την αντιμετώπιση πιο επικρατέστερων και επιθετικών μολύνσεων, γι' αυτό και η έρευνα συνεχίστηκε. Μία μέρα ο Fleming, καθώς έπλενε κάτι τρυβλία Petri με βακτηριακές αποικίες, παρατήρησε πως στο νεροχύτη ένα μόνο δοχείο είχε μουχλιάσει πάνω σε θρεπτικό άγαρ. Γοητευμένος από το γεγονός ότι η προσεχτική του παρατήρηση σχετιζόταν με την αναστολή της ανάπτυξης των βακτηριακών αποικιών γύρω από την περιφέρεια του μύκητα. Προσπάθησε να αποδείξει ότι όχι μόνο η βακτηριδιακή ανάπτυξη αναστελλόταν, αλλά και πως τα υγιή βακτήρια υποβλήθηκαν σε κυτταρική λύση και θάνατο μετά την έκθεση τους στη μούχλα της πενικιλίνης (**Penicillium notatum**). Διαπιστώθηκε, έτσι πως η ανακάλυψη της πενικιλίνης προερχόταν από το έργο του Fleming.

Ο **Lister** και ο **Ernest Duchesne** (Γάλλος φοιτητής της Ιατρικής), ξεχωριστά, ανέφεραν τη χρήση της μούχλας της πενικιλίνης στους επιδέσμους για τη θεραπεία των ασθενών, στο τέλος του 19<sup>ου</sup> αιώνα. Οι κομπρέσες αυτές αγνοήθηκαν από τις επιστημονικές και τις ιατρικές κοινωνίες εξαιτίας της χαμηλής τους δραστηριότητας, μέχρις ότου τις ξαναέφερε στην επιφάνεια ο Fleming.

Στις αρχές του 1930, ο Fleming παραχώρησε κάποιες από τις αποικίες του στους Howard W. Florey και Ernst B. Chain στο Πανεπιστήμιο της Οξφόρδης. Η ομάδα, που σ' αυτήν ήταν και οι Norman G. Heatley και Edward P. Abraham, επεξεργάστηκε την ανάπτυξη και απομόνωση των εκχυλισμάτων της πενικιλίνης για την διευκόλυνση των κλινικών δοκιμών, τα οποία είχαν άμεσα θετικά αποτελέσματα. Όμως, η καθαρή πενικιλίνη μπορούσε να απομονωθεί μόνο από τα ούρα των ασθενών για την χρήση της. Η επιτυχία για την πενικιλίνη κέρδισε στους Fleming, Chain και Florey το **βραβείο Nobel** το 1945 στην Φυσιολογία ή Ιατρική. Η πενικιλίνη θεωρήθηκε ως το αντιβιοτικό που άλλαξε τον κόσμο και οι έρευνες σχετικά με αυτήν ονομάστηκαν «Το έργο της πενικιλίνης».

Το ενδιαφέρον για την πενικιλίνη έγινε ακόμα εντονότερο κατά τον 2<sup>ο</sup> Παγκόσμιο Πόλεμο, όπου πολλοί επιστήμονες προσπάθησαν να παράγουν το αντιβιοτικό σε μεγαλύτερη κλίμακα, λόγω της ανάγκης που υπήρχε για τη θεραπεία των στρατιωτών και των πολιτών, που είχαν μολυνθεί. Για το «έργο της πενικιλίνης» δημιουργήθηκε μια συνεργασία μεταξύ των Άγγλων και των Αμερικάνων για την αντιμετώπιση των αναγκών του πολέμου. Το Rockefeller Foundation στο Ηνωμένο Βασίλειο προγραμμάτισε συνάντηση των Florey και Heatley με τον Charles Thom (αρχηγό μυκητολογίας στο τμήμα της γεωργίας στο Ηνωμένο Βασίλειο), στην Αμερική το 1941. Πρωταρχικό στόχο αποτελούσε η διευκρίνιση της δομής της πενικιλίνης που θα ήταν το βασικότερο βήμα για την εύρεση της χημικής της σύνθεσης. Περισσότερα από 40 εργαστήρια και εκατοντάδες χημικοί μπήκαν σ' αυτό το λαβύρινθο. Ο δεύτερος στόχος ήταν εστιασμένος στη βελτίωση της πορείας της ζύμωσης για την αύξηση της παραγωγής αυτού του φαρμάκου. Αργότερα, τα κεντρικά έργα μεταφέρθηκαν στα εργαστήρια του τμήματος γεωργίας στο Ηνωμένο Βασίλειο. Εκεί, έγινε μια έντονη έρευνα για να βρεθεί η ένταση αυτής της βελτίωσης. Η έρευνα αποσκοπούσε στους τοπικούς κατοίκους που είχαν φέρει μουχλιασμένα οικιακά αντικείμενα στα εργαστήρια για την έρευνα της μεγαλύτερης παραγωγή της πενικιλίνης.

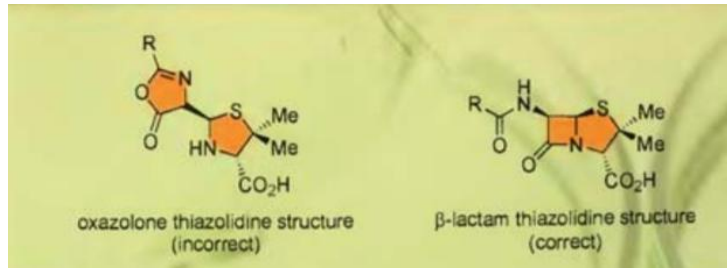
Το 1940, επιτακτική ανάγκη αποτελούσε η βελτίωση της απόδοσης της πενικιλίνης από το *Penicillium chrysogenum*, η οποία βασίστηκε σ' ένα μουχλιασμένο πεπόνι μίας εργαζόμενης των εργαστηρίων Peoria, της Mary Hunt. Μέσα σε τρία χρόνια, έγινε η ζύμωση του βελτιωμένου μυκητιακού στελέχους για την παραγωγή της πενικιλίνης, με τη χρήση υγρού μέσου καλαμποκιού.

Μέσα σε τέσσερα χρόνια, οι επιστήμονες είχαν καταφέρει από την απομόνωση της Πενικιλίνης μέσα από τα ούρα των ασθενών, να παρασκευάζουν γύρω στις 1.633 δισεκατομμύρια δόσεις πενικιλίνης. Η επεξεργασία της πενικιλίνης βασίζεται στη φυσική βιοσύνθεση της από το μόριο της, ένα φαινόμενο που περιόρισε τις έρευνες για τη παραγωγή ενισχυμένων μορίων για την καταπολέμηση της βακτηριακής αντίστασης. Έτσι, ξεκίνησαν οι προσπάθειες για την εύρεση της **χημικής της σύνθεσης**.

## **Η ΔΟΜΗ, Ο ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΚΑΙ Η ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗ ΤΗΣ ΠΕΝΙΚΙΛΙΝΗΣ**

Πριν την σύνθεση, όμως, ήταν απαραίτητο να διατυπωθεί η μοριακή δομή της Πενικιλίνης. Ύστερα από πολλές διαφωνίες των χημικών, κατέληξαν σε δύο πιθανές δομές για την αναπαράσταση του μορίου της. Ο **Sir Robert Robinson** πρότεινε ως δομή την οξαζολόνη-θειαζολιδίνη (**βραβείο Nobel 1947 στη Χημεία**). Οι χημικοί της **Merck** και από την ομάδα της Οξφόρδης, **Abraham και Chain**, πρότειναν τη δομή της β-λακτάμης θειαζολιδίνης. Μετά από την κρυσταλλογραφία της **Dorothy Crowfoot Hodgkin** αποδείχθηκε ότι η δομή της β-λακτάμης είναι η σωστή δομή της πενικιλίνης, το 1945.

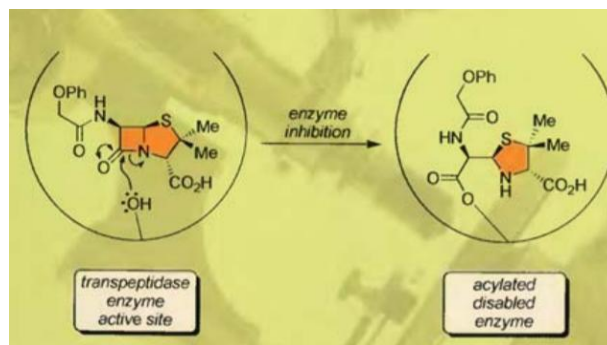




Εικόνα 10: Οι 2 δομές που προτάθηκαν (η δεξιά είναι και η σωστή)

Όπως βλέπουμε στη δεξιά δομή της εικόνας, υπάρχει ένας τετραμελής δακτύλιος, οποίος ανακαλύφθηκε ότι είναι υπεύθυνος για τη θανατηφόρα δράση του φαρμάκου στα βακτήρια. Η αποδοχή αυτής της διαμόρφωσης, με το σύστημα ενός τετραμελή και ενός πενταμελή δακτυλίου, οφείλεται στο γεγονός ότι έτσι επιτυγχάνεται η ορθογώνια ευθυγράμμιση του μονήρες ζεύγους ηλεκτρονίων του αζώτου και η σταθεροποίηση του π-δεσμού του καρβονυλίου.

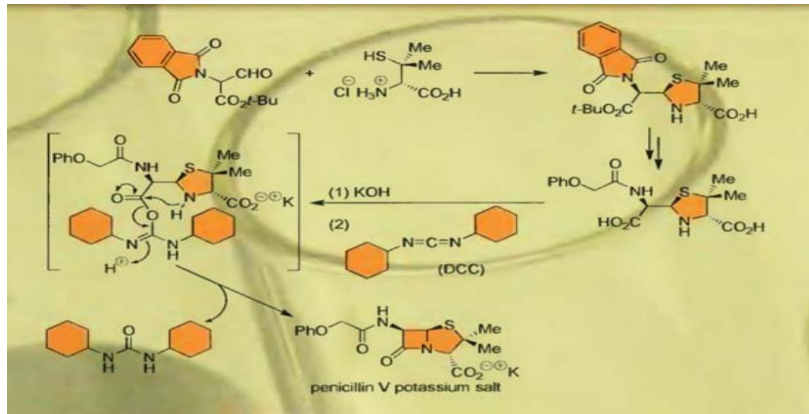
Αυτή η δομή μαζί με την ένταση του τετραμελή δακτυλίου αποτελεί έναν σημαντικό παράγοντα ακυλίωσης, λόγω του ότι αντιδρά ως ισχυρό ηλεκτρονιόφιλο. Ως γνωστόν, η πενικιλίνη ακυλιώνει τη *trans*-πεπτιδάση, ένζυμο υπεύθυνο για τη διασταυρούμενη αντίδραση που ενώνει την τελική γλυκίνη της πενταγλυκίνης με τη D-αλανίνη του γειτονικού πενταπεπτιδίου για την παρασκευή των κυτταρικών τοιχωμάτων των βακτηρίων (μηχανισμός δράσης πενικιλίνης).



Εικόνα 11: Μηχανισμός δράσης της πενικιλίνης

Η ακυλίωση αναστέλλει αυτό το ένζυμο, με αποτέλεσμα τον γρήγορο κυτταρικό θάνατο. Δυστυχώς, όμως, η φωσφολιπιδική μεμβράνη περιέχεται μόνο στα θηλαστικά κύτταρα και, έτσι, οι *trans*-πεπτιδάσες είναι επιλεκτικές στην απαγόρευση τους στα βακτηριακά κύτταρα. Μάλιστα, έχει δειχθεί ότι η συνολική διαμόρφωση της πενικιλίνης μοιάζει πολύ με την D-αλανίνη- D – αλανίνη με υπόστρωμα την επιμήκυνσης της αλυσίδας, κερδίζοντας πρόσβαση στην ενεργό πλευρά του ενζύμου.

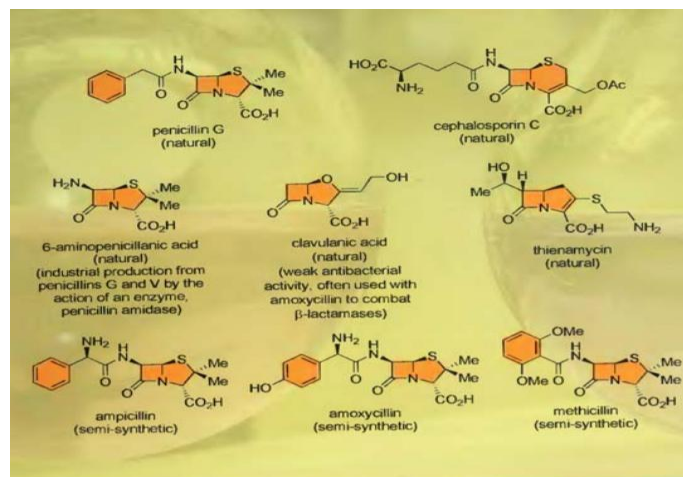
Η **βιοσύνθεση** της πενικιλίνης, με τον πρωτόγνωρο β-λακταμικό δακτύλιο, γνωστοποιήθηκε μετά από πολλές βιολογικές και χημικές μελέτες από τον Jack E. Baldwin και την ομάδα του στο Πανεπιστήμιο της Οξφόρδης. Παρά τις πολύχρονες προσπάθειες των χημικών, το 1957, ο John C. Sheehan στο Massachusetts Institute of Technology, ανακοίνωσε την ολική σύνθεση της πενικιλίνης V.



Εικόνα 12: Η σύνθεση της πενικιλίνης V από τον Sheehan

## Η ΕΠΟΧΗ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΑΝΑΚΑΛΥΨΗ ΤΗΣ ΠΕΝΙΚΙΛΙΝΗΣ

Η πενικιλίνη εγκαινίασε τη μελέτη των επιστημόνων για τα αντιβιοτικά. Στα επόμενα χρόνια, βρέθηκαν νέοι αντιβακτηριδιακοί παράγοντες με βελτιωμένη φαρμακευτική δράση, όπως η κεφαλοσπορίνη C, το κλαβουλανικό οξύ και η θειαμικίνη (με δακτύλιο β-λακτάμης σαν την πενικιλίνη). Επίσης, βρέθηκαν τα συνθετικά και τα ημι-συνθετικά της β-λακτάμης, της αμπικιλλίνης, της αμοξυλίνης και της μεθικιλής. Η παγκόσμια, όμως, χρήση τους και η κατάχρηση τους οδήγησε στη δημιουργία εξελιγμένων ανθεκτικών βακτηριακών αποικιών, που είχαν την ικανότητα να αποφεύγουν τη δράση των αντιβιοτικών της β-λακτάμης και να ανοίγουν το δακτύλιο της β-λακτάμης, με αποτέλεσμα να μην προλαβαίνουν τα αντιβιοτικά να φτάσουν στην εστιασμένη περιοχή για τη δράση τους. Οι επιστήμονες, λοιπόν, έπρεπε να ξεκινήσουν νέες μελέτες για να αντιμετωπίσουν αυτή τη νέα απειλή.



Εικόνα 13: Μοριακή δομή ποικίλων β-λακταμικών αντιβιοτικών

## **ΕΠΙΛΟΓΟΣ**

Ανακεφαλαιώνοντας, εστιάζουμε στη μεγάλη σημασία της πενικιλίνης για την ανθρωπότητα και πόσο σπουδαία ήταν η ανακάλυψη της. Αποτέλεσε ένα θεμελιώδη ιατρικό ορόσημο, σώζοντας πολλές ζωές και ανακουφίζοντας τους ανθρώπους από τον πόνο, δίνοντας στους επιστήμονες πατήματα για νέες ανακαλύψεις και μελέτες για τα βιολογικά ενεργά μόρια, τα οποία και έφεραν ακόμα μεγαλύτερη βελτίωση στους χημικούς και ιατρικούς τομείς.

## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Το κείμενο αποτελεί μετάφραση από το αντίστοιχο κείμενο του βιβλίου **K. C. Nicolaou, Tamsyn Montagnon - Molecules That Changed the World (2008, Wiley-VCH)**
2. Οι εικόνες 1 έως 9 είναι από: [www.google/images.com](http://www.google/images.com)
3. Οι εικόνες 10 έως 13 είναι από το βιβλίο: **K. C. Nicolaou, Tamsyn Montagnon - Molecules That Changed the World (2008, Wiley-VCH)**