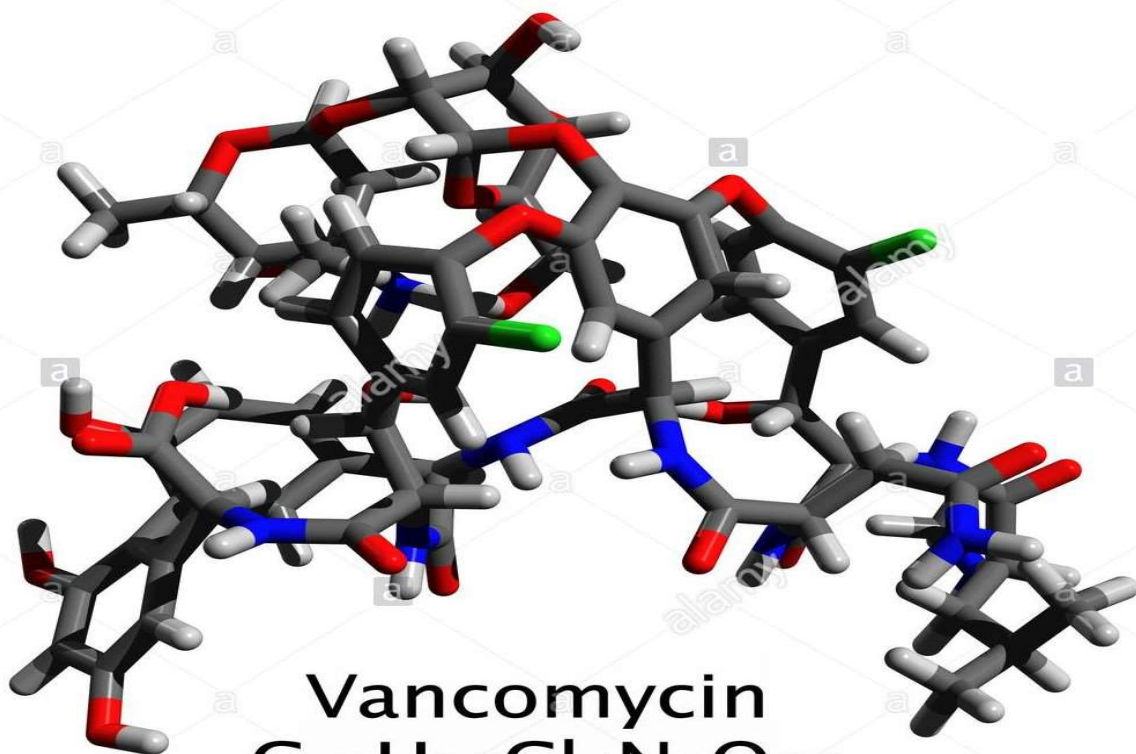


ΓΟΜΑΤΟΣ ΑΡΓΥΡΙΟΣ

ΑΜ: 1111201700139

ΜΑΘΗΜΑ : ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΑ ΚΑΙ ΜΟΡΙΑΚΗ ΜΟΝΤΕΛΟΠΟΙΗΣΗ
ΕΑΡΙΝΟ ΕΞΑΜΗΝΟ 2021

Α' ΠΡΟΟΔΟΣ
ΒΑΝΚΟΜΥΚΙΝΗ



Vancomycin
 $C_{66}H_{75}Cl_2N_9O_{24}$



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή	2
2. Η ανάπτυξη της ανθεκτικότητας στα αντιβιοτικά	3
3. Το πρόβλημα της κατάχρησης των αντιβιοτικών.....	4
4. Η ανακάλυψη της Βανκομικίνης.....	5
5. Ο μηχανισμός δράσης της Βανκομικίνης	6
6. Η ανθεκτικότητα στη Βανκομικίνη	7
7. Σύνθεση της Βανκομικίνης από την αρχή	8
8. Μέθοδοι σύνθεσης της Βανκομικίνης.....	9
9. Βελτίωση της δράσης των αντιβιοτικών	12
10. Επίλογος.....	13
Βιβλιογραφία :	14

1. Εισαγωγή

Ο πρώτος ασθενής, στον οποίο χορηγήθηκε πενικιλίνη, ήταν ένας 43χρονος αστυνομικός στο Ηνωμένο Βασίλειο το 1941. Μια μικρή πληγή δίπλα στο στόμα του εξελίχθηκε σε μια συστηματική βακτηριδιακή μόλυνση, με αποστήματα να εμφανίζονται γύρω από τα μάτια του καθώς και στους πνεύμονες του. Στον ασθενή χορηγήθηκε πενικιλίνη σε ενέσιμη μορφή, γεγονός το οποίο οδήγησε σε σαφή βελτίωση της κατάστασής του. Δυστυχώς, την περίοδο εκείνη, δεν υπήρχαν αρκετά αποθέματα του παραπάνω πειραματικού φαρμάκου διαθέσιμα, για να συνεχισθεί η θεραπεία και παρά τις προσπάθειες ανάκτησης του φαρμάκου από τα ούρα του, ο υπόψη ασθενής τελικά κατέληξε. Πριν την ανακάλυψη των αντιβιοτικών, αυτή ήταν και η μοίρα όσων ανθρώπων ανέπτυσσαν βακτηριδιακές λοιμώξεις.

Πληγές, ασθένειες του αναπνευστικού, γέννες αλλά και μικρές αμυχές θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε μόλυνση, σοβαρή νόσο ακόμα και σε θάνατο. Η πενικιλίνη ουσιαστικά εξαφάνισε αυτή τη μάστιγα και έσωσε εκατομμύρια ζωές. Ωστόσο, ο Sir Alexander Fleming, που συνέβαλε στην ανακάλυψη της πενικιλίνης, παρατήρησε ένα δυνάμει καταστροφικό χαρακτηριστικό της θεραπείας με αντιβιοτικά. Στο εργαστήριο του, ο Fleming διαπίστωσε ότι χαμηλές συγκεντρώσεις του



Εικόνα 1. Sir Alexander Fleming.

αντιβιοτικού δεν σκότωναν όλα τα βακτήρια. Αντίθετα, ορισμένα δυνατά και ανθεκτικά στην πενικιλίνη βακτήρια επιβίωναν και πολλαπλασιάζονταν. Το πρόβλημα της ανθεκτικότητας στην πενικιλίνη, προβλέφθηκε από τα πρώτα πειράματα και μελετάται σταθερά έκτοτε. Μέχρι στιγμής, γιατροί και επιστήμονες ξεπέρασαν το παραπάνω κώλυμα, τροποποιώντας τη δομή της πενικιλίνης και ανακαλύπτοντας νέα αντιβιοτικά από τη φύση. Η Βανκομυκίνη αποτελεί μια σχετικά πρόσφατη ανακάλυψη (στη μετά πενικιλίνη εποχή) και αποκαλείται ως το αντιβιοτικό – έσχατη λύση, στην καταπολέμηση ορισμένων βακτηριδιακών λοιμώξεων.

2. Η ανάπτυξη της ανθεκτικότητας στα αντιβιοτικά

Πλέον, η αντιμετώπιση των βακτηριδιακών λοιμώξεων έχει μετατραπεί σε υπόθεση ρουτίνας και η κοινωνία έχει εφησυχάσει από τις επιπτώσεις που προκαλούν τα υπόψη παθογόνα. Ωστόσο, η αναπτυσσόμενη ανθεκτικότητα στα αντιβιοτικά, μάς απειλεί με την επιστροφή μας σε εποχές μη θεραπεύσιμων και θανατηφόρων λοιμώξεων, παρά το γεγονός ότι στο οπλοστάσιο μας διαθέτουμε περισσότερες από εκατό αντιβιοτικές ουσίες. Η ανθεκτικότητα είναι μια αναπόφευκτη συνέπεια της χρήσης αντιβιοτικών και στο πλαίσιο αυτό θα πρέπει να αυτοσχεδιάσουμε ώστε να καθυστερήσουμε αυτή την εξέλιξη και να στραφούμε στην ανακάλυψη νέων αντιβιοτικών προκειμένου να αντιμετωπίσουμε τις υπόψη ασθένειες. Τα βακτήρια μπορούν να αναπτύξουν ανθεκτικότητα στα φάρμακα με πολλούς διαφορετικούς τρόπους. Μεταλλάξεις στις πρωτεΐνες, στις οποίες προσδένεται το αντιβιοτικό, μπορούν να μειώσουν την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου, προλαμβάνοντας τη σταθερή αυτή πρόσδεση. Τα βακτήρια μπορούν επίσης να παράγουν ένζυμα, τα οποία με τη σειρά τους τροποποιούν ή υποβαθμίζουν την δομή του αντιβιοτικού. Ορισμένα βακτήρια αποφεύγουν τη δράση της πενικιλίνης και άλλων β-λακταμών (αντιβιοτικά), παράγοντας τις β-λακταμάσες, οι οποίες είναι ένζυμα που υδρολύουν τον λακταμικό δακτύλιο, πριν αυτός προκαλέσει αναστολή της σύνθεσης του κυτταρικού τοιχώματος του βακτηριακού κυττάρου. Εναλλακτικά, τα βακτήρια μπορούν να αναπτύξουν μοριακές αντλίες οι οποίες απομακρύνουν δραστικά το αντιβιοτικό από τα βακτηριακά κύτταρα, ελαχιστοποιώντας κατ' αυτόν τον τρόπο τη δράση τους.

Η ανάπτυξη ανθεκτικότητας στα αντιβιοτικά καθοδηγείται από την έκθεση τους σε αυτά, δημιουργώντας, με αυτόν τον τρόπο, την ανάγκη στα βακτήρια να εξελιχθούν και να αναπτύξουν (ατομικά κατά βακτήριο) ανθεκτικότητα. Η διαδικασία αυτή υφίσταται σχετικά γρήγορα στα βακτήρια, καθότι αυτοί οι μικροοργανισμοί αναπτύσσονται και αναπαράγονται πολύ γρήγορα. Τα βακτήρια μπορούν να αυξήσουν το ρυθμό με τον οποίο τυχαίες μεταλλάξεις λαμβάνουν χώρα σε συνθήκες στρες (όπως η έκθεση σε αντιβιοτικά), αυξάνοντας κατ' αυτόν τον τρόπο τις πιθανότητες μια ευεργετικής γι' αυτά μετάλλαξης. Μπορούν επίσης να περάσουν τη γενετική πληροφορία μεταξύ ατόμων (από βακτήριο σε βακτήριο) με μία πληθώρα μηχανισμών. Σύμφωνα με έναν από τους μηχανισμούς αυτούς, γονίδια μπορούν να περάσουν απευθείας από το ένα βακτηριακό κύτταρο στο άλλο. Επίσης, ιοί που προσβάλουν τα βακτήρια μπορούν να μεταφέρουν γονίδια από το πρώτο

βακτήριο ξενιστή στο επόμενο. Παράλληλα, τα βακτήρια μπορούν να απορροφούν τμήματα DNA από το περιβάλλον τους και να το ενσωματώνουν στα δικά τους χρωμοσώματα. Συνεπώς, η ανθεκτικότητα στα αντιβιοτικά μπορεί να αποκτηθεί ταχύτατα από ένα βακτηριακό πληθυσμό. Επιπλέον, ο τρόπος με τον οποίο χρησιμοποιούμε τα αντιβιοτικά μπορεί να προάγει περισσότερο την ανθεκτικότητα των βακτηρίων.

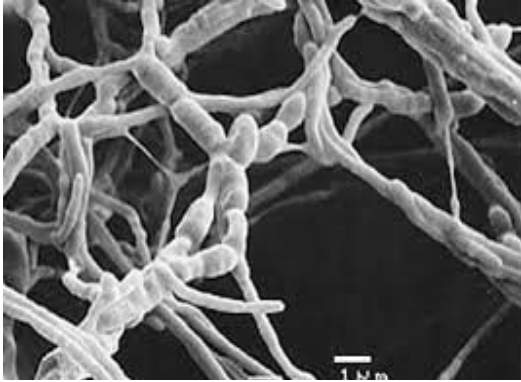
3. Το πρόβλημα της κατάχρησης των αντιβιοτικών

Από την αρχική ανάπτυξη τους μέχρι και σήμερα, τα αντιβιοτικά έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως τόσο στους πληθυσμούς των ανθρώπων όσο και των ζώων. Τα αντιβιοτικά ζητούνται για απλές λοιμώξεις και μερικές φορές ακόμα και για ιώσεις, απέναντι στις οποίες είναι εντελώς αναποτελεσματικά. Πράγματι, οι ερευνητές εκτιμούν ότι μεγάλο κλάσμα των συνταγών αντιβιοτικών είναι αχρείαστες. Επιπρόσθετα, αρκετοί ασθενείς δεν ακολουθούν πλήρως και πιστά το δασολογικό σχήμα του αντιβιοτικού, διακόπτοντας νωρίτερα τη λήψη τους, γεγονός το οποίο αφήνει ζωντανά ορισμένα πιο ισχυρά βακτήρια. Όσο περισσότερο τα βακτήρια εκτίθενται σε αντιβιοτικά και ιδιαίτερα σε χαμηλές συγκεντρώσεις, οι οποίες δεν θα απαλείψουν ολόκληρο το μικροβιακό πληθυσμό, τόσες περισσότερες ευκαιρίες έχουν τα βακτήρια να αναπτύξουν ανθεκτικότητα. Τα ανθεκτικά βακτήρια μπορούν να ευημερούν και να πολλαπλασιάζονται καθώς έχουν ένα ισχυρό πλεονέκτημα απέναντι στους ευαίσθητους στα αντιβιοτικά ανταγωνιστές τους.

Η τάση για την υπερβολική χρήση αντιμικροβιακών παραγόντων διαρκώς επεκτείνεται, με πολλά προϊόντα καθαρισμού και απολύμανσης που χρησιμοποιούνται στα νοικοκυριά να περιέχουν τέτοιες ουσίες και να εντείνουν ακόμα περισσότερο το πρόβλημα αυτό της ανθεκτικότητας. Για να αντιμετωπίσουμε την ανθεκτικότητα στα αντιβιοτικά, θα πρέπει συνεχώς να αναπτύσσουμε νέα και διαφορετικά αντιβιοτικά ώστε να καταστρέφουμε τα ανθεκτικά στελέχη. Ωστόσο η διαδικασία αυτή είναι αργή και κοστοβόρα και θα πρέπει να υιοθετήσουμε μία διαφορετική στάση απέναντι στα αντιβιοτικά και τα βακτήρια γενικότερα. Χρησιμοποιώντας αντιβιοτικά με φειδώ και μόνο όταν αποδεδειγμένα χρειάζονται, θα μας βοηθήσει να επεκτείνουμε τη διάρκεια ζωής των ήδη υπάρχοντων φαρμάκων και να διαθέτουμε περισσότερο χρόνο στην ανάπτυξη καινούργιων.

4. Η ανακάλυψη της Βανκομυκίνης

Η Βανκομυκίνη απομονώθηκε, για πρώτη φορά το 1956 από επιστήμονες της αμερικανικής φαρμακευτικής εταιρείας Eli Lilly, από έναν μικροοργανισμό του εδάφους που ανήκει στην οικογένεια Actinomycetes (αρχικά ταξινομήθηκε ως *Nocardia orientalis*, ενώ



Εικόνα 2. *Amycolatopsis orientalis*.

τώρα έχει επαναταξινομηθεί ως *Amycolatopsis orientalis*). Ο αρχικός της προσδιορισμός, O5865, σύντομα αντικαταστάθηκε από τη νέα ονομασία (βανκομυκίνη) που οφειλόταν στην ικανότητα της να καταστρέφει βακτήρια. Το δείγμα χρώματος που λήφθηκε από τις ζούγκλες του Βορνεο έδειξε ότι το εκεί οικοσύστημα διαθέτει μία

πλούσια βιοποικιλότητα η οποία προσκαλούσε την

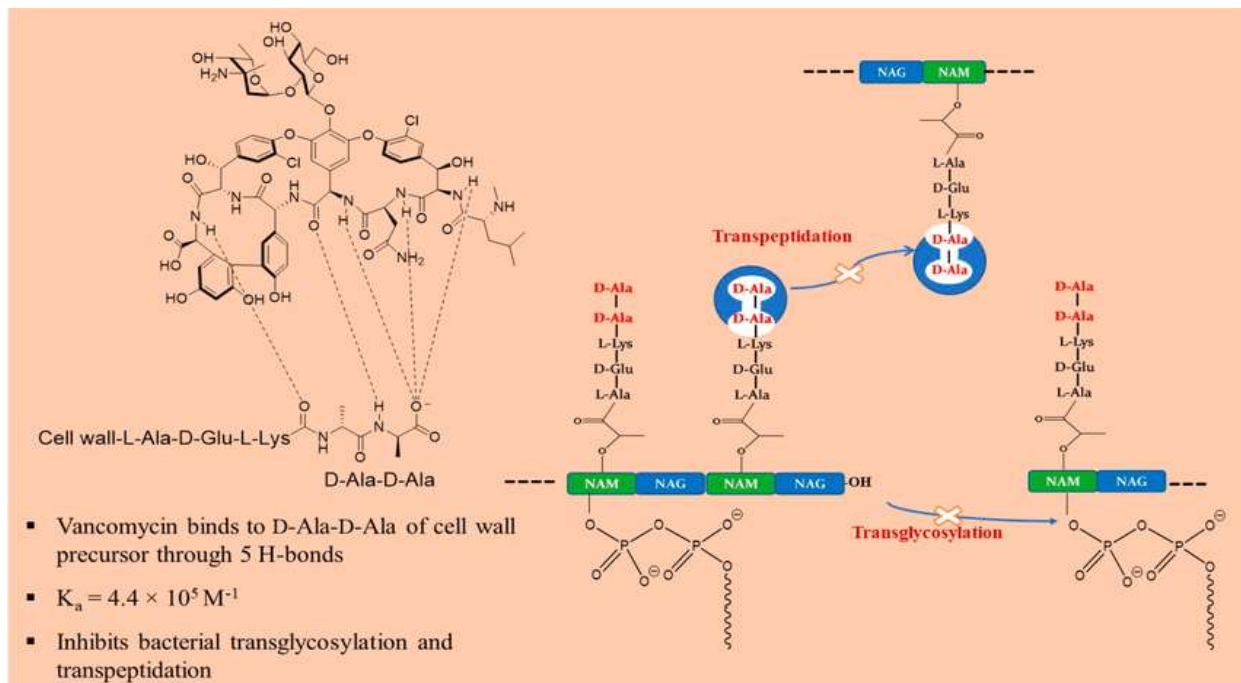
επιστημονική κοινότητα για συγκομιδή νέων βιοδραστικών φυσικών ουσιών και δυνάμει φαρμάκων. Το έδαφος έχει υπάρξει πολλές φορές πόλος έλξης στην έρευνα για νέα αντιβιοτικά από τότε που ανακαλύφθηκε η στρεπτομυκίνη (που παράγεται από τον *Streptomyces griseus*) από τον Ουκρανό επιστήμονα Selman A. Waksman (Rutgers University, ΗΠΑ) το 1943. Το έδαφος περιέχει περίπου 1 δις μικροοργανισμών ανά κυβικό εκατοστό και ο Waksman εντυπωσιάστηκε από τις χωροκατακτητικές διαμάχες μεταξύ των διαφόρων πληθυσμών μικροοργανισμών. Μάλιστα ο παραπάνω επιστήμονας επαναπροσδιόρισε τον όρο αντιβιοτικό για να περιγράψει τα χημικά παράγωγα των μικροβίων στην προσπάθειά τους να επικρατήσουν στη διαμάχη τους με άλλα μικρόβια. Εμπνευσμένος από την παρατήρηση ότι ο βάκιλος της φυματίωσης δεν επιβιώνει στο έδαφος, ο Waksman απομόνωσε τη στρεπτομυκίνη, το πρώτο αντιβιοτικό το οποίο ήταν αποτελεσματικό απέναντι στη φυματίωση, από ένα βακτήριο του εδάφους.

Ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) ενέκρινε τη βανκομυκίνη για κλινική χρήση στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής το 1958. Αρχικά, η ακατέργαστη φύση του φαρμάκου οδήγησε σε εμφάνιση τοξικότητας και ορισμένων παρενεργειών σε κάποιους ασθενείς. Ευτυχώς, αυτές οι πρόωρες επιπλοκές γρήγορα επιλύθηκαν και το φάρμακο έκτοτε έγινε ευρέως γνωστό για την ικανότητα του να αντιμετωπίζει τις λοιμώξεις από τον ανθεκτικό στη μεθικιλίνη *Staphylococcus aureus* (MRSA). Ο MRSA είναι ένα μικροβιακό στέλεχος το οποίο προκαλεί συστηματική λοίμωξη και ιδιαίτερα σε άτομα με εξασθενημένο

ανοσοποιητικό σύστημα. Το πρόβλημά του MRSA είναι ιδιαίτερα οξύ σε νοσοκομεία όπου ασθενείς με αδύναμο ανοσοποιητικό σύστημα βρίσκονται σε μικρές αποστάσεις μεταξύ τους. Το πρόβλημα των ενδονοσοκομειακών λοιμώξεων έχει ενταθεί ιδιαίτερα τα τελευταία χρόνια και αυτό οδήγησε στην επανεκτίμηση των κανόνων υγιεινής στα νοσοκομεία. Σήμερα, η βανκομυκίνη και το παρεμφερές αντιβιοτικό τεϊκοπλανίνη A₂-1 είναι τα φάρμακα εσχάτης λύσης για την αντιμετώπιση ασθενών μολυσμένων με ανθεκτικά βακτηριακά στελέχη.

5. Ο μηχανισμός δράσης της Βανκομυκίνης

Όπως συμβαίνει με την πενικιλίνη, έτσι και η δράση της βανκομυκίνης βασίζεται στην αναστολή σύνθεσης κυτταρικού τοιχώματος του βακτηριακού κυττάρου, διαταράσσοντας έτσι την ακεραιότητα αυτού του κυρίου δομικού στοιχείου και προκαλώντας συνεπώς τη λύση του κυττάρου. Η δράση αυτή του αντιβιοτικού είναι εκλεκτική για τα κυτταρικά τοιχώματα των βακτηρίων τα οποία περιέχουν πεπτιδογλυκάνες και όχι για τα κύτταρα των θηλαστικών των οποίων οι μεμβράνες είναι φωσfolιπιδικές. Το βακτηριακό κυτταρικό τοίχωμα αποτελεί ένα διασταυρωμένο δίκτυο πεπτιδίων και σακχάρων τα οποία συνεχώς



ανανεώνονται. Το κύριο πολυμερές του τοιχώματος αποτελείται από έναν εναλλασσόμενο

Εικόνα 3. Μηχανισμός δράσης Βανκομυκίνης στο βακτηριακό κύτταρο.

πολυσακχαρίτη ο οποίος σχηματίζεται από την προσθήκη ενός μονομερούς

ετεροδισακχαρίτη στην αναπτυσσόμενη αλυσίδα. Ακολούθως, μία μικρή ακολουθία πεπτιδίων προσδένεται σε κάθε δεύτερο δακτύλιο σακχάρου. Η ακριβής ακολουθία των πεπτιδίων ποικίλει από είδος σε είδος, αλλά σε γενικές γραμμές καταλήγει με ένα αμινοξύ, που περιέχει δύο αμινομάδες (π.χ. η λυσίνη στα είδη του *Staphylococcus*) και δύο αμινοξέα D- αλανίνης. Κατά τη διάρκεια της κατασκευής της μεμβράνης βακτηριακών κυττάρων, οι πεπτιδικές αλυσίδες διασταυρώνονται για να παρέχουν την σταθερότητα που απαιτείται ώστε να υπερνικηθεί η εσωτερική οσμωτική πίεση των κυττάρων κι επομένως η καταστροφή τους. Η διεργασία αυτή επιτυγχάνεται με απομάκρυνση των τερματικών αμινοξέων αλανίνης και σύζευξη του εναπομείναντος στο άκρο καρβοξυλικού οξέος με την αμινοομάδα της λυσίνης έτερης αλυσίδας μέσω ενός ενδιάμεσου μικρού πεπτιδίου. Η βανκομυκίνη συνδέεται με την πεπτιδική αλυσίδα που περιέχει τον δισακχαρίτη εμποδίζοντας τον να ενσωματωθεί στο σύμπλεγμα πολυμερών. Αυτό οδηγεί σε αποδυνάμωση του κυτταρικού τοιχώματος και τελικά τη λύση του κυττάρου. Ωστόσο, παρά την αναμφισβήτητη ισχύ της βανκομυκίνης, μία νέα απειλή έχει προκύψει από την εμφάνιση παθογόνων βακτηρίων ανθεκτικών στη βανκομυκίνη.

6. Η ανθεκτικότητα στη Βανκομυκίνη

Η αντίσταση στη βανκομυκίνη σε διάφορες λοιμώξεις οφειλόμενες σε *Staphylococcus aureus* παρατηρήθηκαν αρχικά σε τρεις διαφορετικές γεωγραφικές περιοχές το 1998. Οι επιστήμονες είχαν αρχικά επικεντρωθεί σε ένα άλλο είδος βακτηρίων, το *Enterococcus faecalis*, καθότι ήταν γνωστό ήδη από τα τέλη της δεκαετίας του 1980 ότι υπήρχαν στελέχη του συγκεκριμένου βακτηρίου που ήταν ανθεκτικά στη βανκομυκίνη. Οι προσπάθειές τους εστιάζονταν στο να αντιληφθούν το μηχανισμό με τον οποίο οι ανθεκτικοί εντερόκοκκοι απέφευγαν τη δράση της βανκομυκίνης, έτσι ώστε να σχεδιάσουν στρατηγικές με τις οποίες θα υπερέβαλαν αυτό το εμπόδιο. Σε μοριακό επίπεδο, η βανκομυκίνη συνδέεται με πενταπεπτιδία της πεπτιδογλυκάνης μέσω πέντε διαφορετικών δεσμών υδρογόνου. Στο παραπάνω συμπέρασμα κατέληξαν ο Dudley H. Williams και η ομάδα του στο πανεπιστήμιο του Cambridge χρησιμοποιώντας εξειδικευμένες φασματοσκοπικές μεθόδους μαγνητικού πυρηνικού συντονισμού (NMR). Αυτό που παρατηρήθηκε στα ανθεκτικά στελέχη, ήταν ότι είχε αλλάξει η φύση ενός τερματικού αμινοξέος και αυτό ήταν αρκετό ώστε να γίνει πιο ασθενής η πρόσδεση της βανκομυκίνης

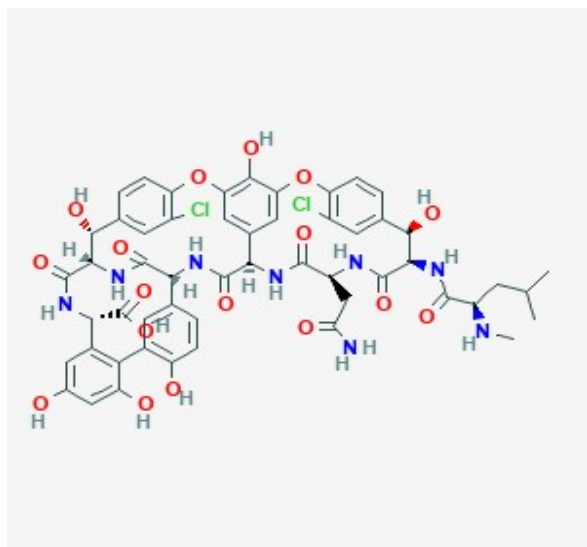
στο βακτηριακό κύτταρο. Στα στελέχη αυτά το τερματικό αμινοξύ D- αλανίνη στα πρόδρομα μόρια πεπτιδογλυκάνης είχε αντικατασταθεί από γαλακτικό οξύ. Το αποτέλεσμα που είχε η αντικατάσταση αυτή στο δίκτυο του κυτταρικού τοιχώματος ήταν να αντικατασταθεί μία ομάδα N-H από ένα άτομο οξυγόνου. Αυτή η απλή μετατροπή οδήγησε στην απώλεια ενός δεσμού υδρογόνου. Παράλληλα η νέα δομή ασκούσε απωθητικές δυνάμεις στο μόριο της βανκομικίνης, χαλαρώνοντας ακόμα περισσότερο τη πρόσδεση του φαρμάκου στο κυτταρικό τοίχωμα του βακτηρίου, και εν τέλει η δραστηριότητα του φαρμάκου μειωνόταν κατά χίλιες φορές. Το γενετικό και ενζυμικό υπόβαθρο της ανθεκτικότητας στη βανκομικίνη μελετήθηκε εκτεταμένα στις αρχές της δεκαετίας του 1990 από τις ομάδες των Patrice Courvalin (Institut Pasteur, Γαλλία) και Christopher T. Walsh (Harvard University, ΗΠΑ). Λιγότερα δεδομένα έχουμε για τα ανθεκτικά στελέχη του *Staphylococcus aureus*, καθώς οι συστάδες γονιδίων του συγκεκριμένου είδους είναι διαφορετικές από αυτές της οικογένειας *Enterococcus*. Αυτό που πιστεύεται, είναι ότι οι σταφυλόκοκκοι παράγουν ένα πιο παχύ κυτταρικό τοίχωμα πεπτιδογλυκάνης με ουσιαστικά λιγότερες διασταυρώσεις.

7. Σύνθεση της Βανκομικίνης από την αρχή

Η ισχυρή αντιβιοτική δράση και η καινοτόμος μοριακή αρχιτεκτονική της βανκομικίνης δέλεασαν πολλούς συνθετικούς χημικούς να εξετάσουν τη συνολική της σύνθεση. Στην προσπάθειά τους αυτή σκέφτηκαν ότι η κατανόηση της χημείας της βανκομικίνης θα τους διευκόλυne στο σχεδιασμό και τη σύνθεση ισχυρότερων αντιβιοτικών, συμπεριλαμβανομένων και μερικών ήδη υπαρχόντων, τα οποία θα είχαν την ικανότητα να αντιμετωπίσουν τα ανθεκτικά στη βανκομικίνη βακτήρια. Αυτοί οι χημικοί αναγνώρισαν μία σειρά από εμπόδια τα οποία θα έπρεπε να υπερκεράσουν προκειμένου να συνθέσουν εξ αρχής το μόριο της βανκομικίνης. Τα εμπόδια αυτά περιελάμβαναν τη σύνθεση νέων αμινοξέων και σακχάρων, τα οποία συμβάλλουν στη δομή και στη μορφή των γλυκοσιδικών και αμιδικών δεσμών με τους οποίους τα σάκχαρα και τα αμινοξέα ενώνονται μεταξύ τους, καθώς επίσης και τον σχηματισμό των τριών τεταμένων μακροκυκλικών δακτυλίων, για τους οποίους ήταν υποχρεωτικός ο έλεγχος του φαινομένου του ατροπισομερισμού. Ο ατροπισομερισμός είναι ένα ενδιαφέρον στερεοχημικό φαινόμενο το οποίο εμφανίζεται όταν η περιστροφή γύρω από έναν απλό δεσμό είναι απαγορευμένη λόγω της παρουσίας γειτονικών ογκωδών ομάδων, γεγονός το οποίο

οδηγεί σε δύο διαφορετικά απομονώσιμα ισομερή. Το φαινόμενο αυτό είναι πολύ κοινό, σε διαρυλο-συστήματα (ένωση με δύο αρωματικούς δακτυλίους) με τουλάχιστον τρεις υποκαταστάτες σε ορθο-θέση (εξαιρείται το υδρογόνο). Οι ογκώδεις ομάδες δεν μπορούν να περάσουν από τη μία θέση στην άλλη σε θερμοκρασία περιβάλλοντος και συνεπώς μπορούν να υπάρχουν δύο χωρικές διευθετήσεις. Η βανκομυκίνη έχει τρεις τέτοιους άξονες - δεσμούς οι οποίοι πρέπει να ληφθούν υπόψη σε κάθε προσπάθεια χημικής σύνθεσης της.

Ύστερα από κάμποσα χρόνια επίπονων προσπαθειών, ο K.C. Nicolaou και οι συνεργάτες του στο Scripps Research Institute (ΗΠΑ) κατάφεραν να συνθέσουν την βανκομυκίνη το 1999. Ένα χρόνο νωρίτερα, είχε παρασκευαστεί το μόριο της



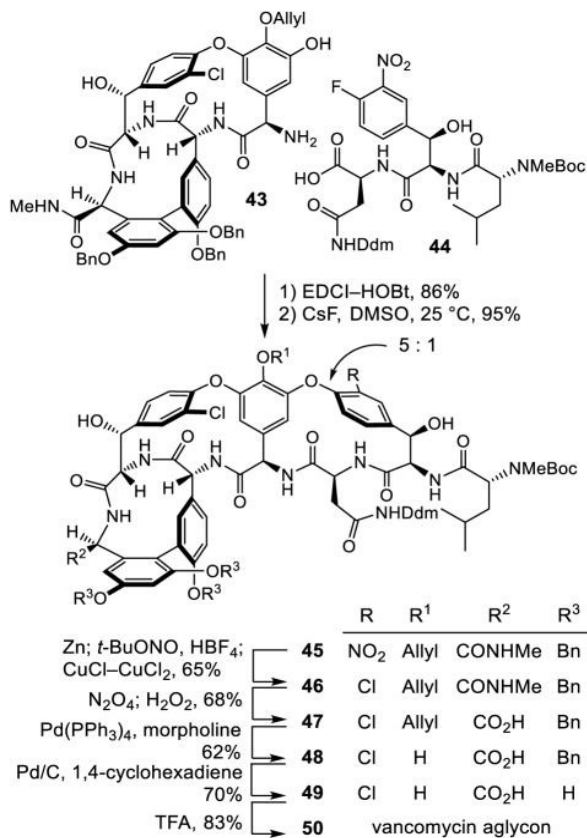
Εικόνα 4. Το χωρίς σάκχαρα μόριο της Βανκομυκίνης.

βανκομυκίνης το οποίο δεν περιείχε σάκχαρα στη δομή του, από τις ομάδες των Nicolaou και A. Evans (Harvard University, ΗΠΑ) και η ομάδα του Dale L. Boger (Scripps Research Institute) ακολούθως συμπλήρωσαν αυτό το επίτευγμα το 1999. Η σύνθεση ενός τόσο πολύπλοκου μορίου απαιτήσε την ανάπτυξη νέων στρατηγικών και αντιδράσεων. Πράγματι οι συνθετικές πορείες των Evans και Nicolaou, ήταν πλούσιες σε πρωτοπόρα χημεία.

8. Μέθοδοι σύνθεσης της Βανκομυκίνης

Η συνθετική πορεία του Evans για την παρασκευή της χωρίς σάκχαρα βανκομυκίνης ακολουθήθηκε από μία ρετροσυνθετική πορεία που φαίνεται στην Εικόνα 5. Ο σχεδιασμός αυτός επινοήθηκε κατόπιν λεπτομερούς μελέτης πρότυπων ερευνών που αφορούσαν στην κατασκευή διαφόρων συστημάτων με δακτυλίους. Μετά το σχεδιασμό των απαιτούμενων δομικών στοιχείων οι τρεις μακροκυκλικές δομές παρασκευάστηκαν διαδοχικά. Αρχικά,

κατόπιν οξειδωτικής σύζευξης διαρυλίου, σχηματίστηκε η AB μακροκυκλική δομή. Στη συνέχεια, ύστερα από δύο πυρηνόφιλες αρωματικές υποκαταστάσεις κυκλοποίησης, οι οποίες διευκολύνθηκαν από τις ηλεκτρονιοελκτικές νιτροομάδες των αρωματικών



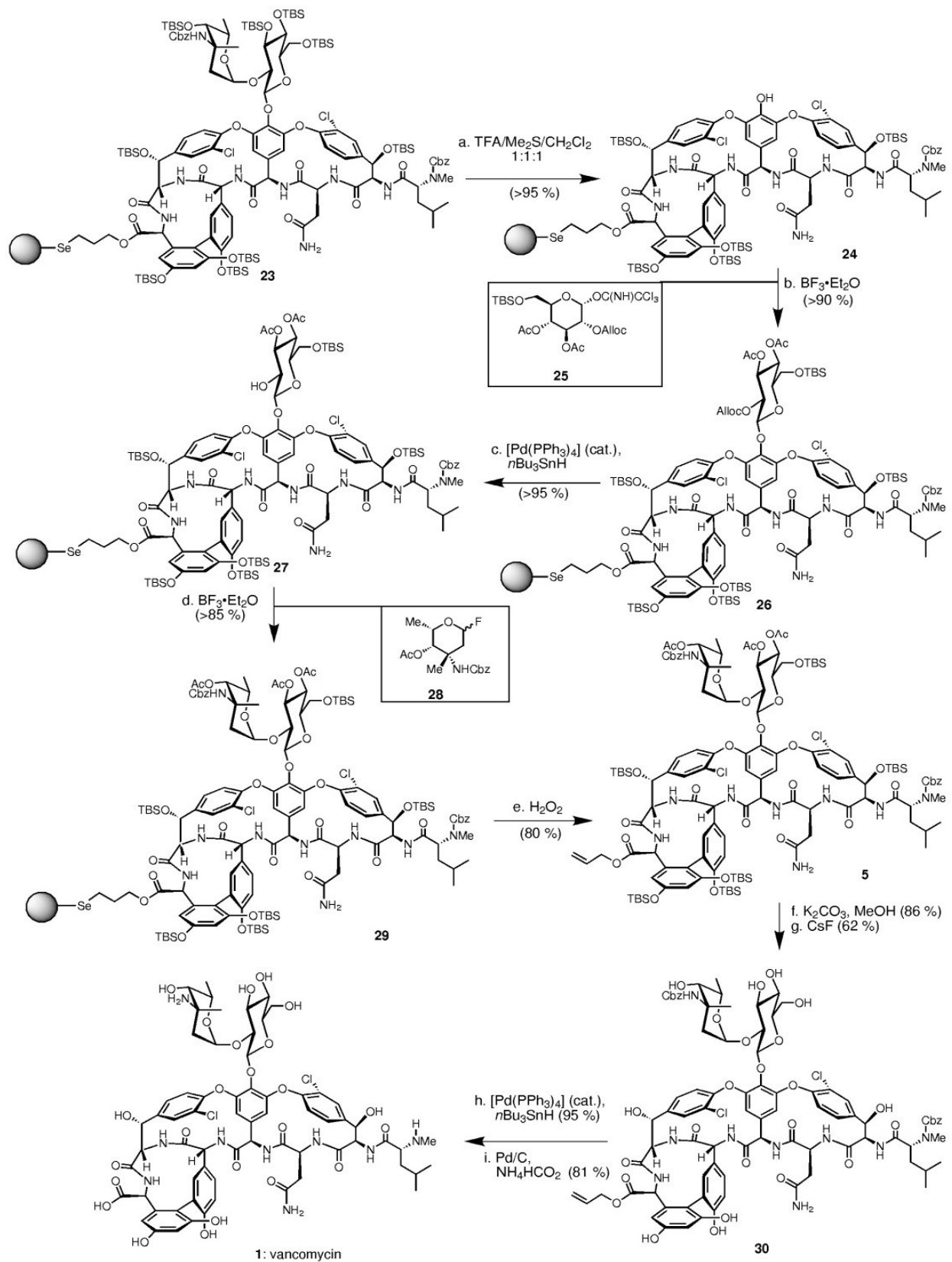
Εικόνα 5. Σύνθεση του χωρίς σάκχαρα μορίου της Βανκομικίνης από την ομάδα του Evans.

καθοδηγούμενης από τριαζένιο αιθερικής δομής σχηματίστηκε ο σκελετός της βανκομικίνης. Ακολούθως, μέσω χειρισμού μιας λειτουργικής ομάδας και αποπροστασίας της παράχθηκε το χωρίς σάκχαρα μόριο. Τελικά, η ομάδα του Nicolaou προσάρτησε τον δισακχαρίτη μέσω δύο διαδοχικών αντιδράσεων γλυκοζυλίωσης και προέκυψε το ολικό μόριο της βανκομικίνης. Το 2000, η ομάδα του Boger ολοκλήρωσε τη σύνθεση χωρίς σάκχαρα μορίου της τείκοπλανίνης, στόχος ο οποίος επετεύχθη και για την ομάδα του Evans, το 2001.

δακτυλίων, σχηματίστηκαν οι διαρυλοαιθερικοί δάκτυλοι. Επακόλουθοί χειρισμοί των λειτουργικών ομάδων και αντιδράσεις αποπροστασίας έδωσαν τελικά το μόριο της χωρίς σάκχαρα βανκομικίνης.

Η ομάδα του Nicolaou ακολούθησε μία εντελώς διαφορετική ρετροσυνθετική πορεία η οποία βασίστηκε σε μία νέα τεχνολογία ειδικά ανεπτυγμένη για την κατασκευή μακροκυκλικών διαρυλαιθέρων (εικόνα 6). Ο AB διαρυλο-άξονας σχηματίστηκε με τη χρήση της

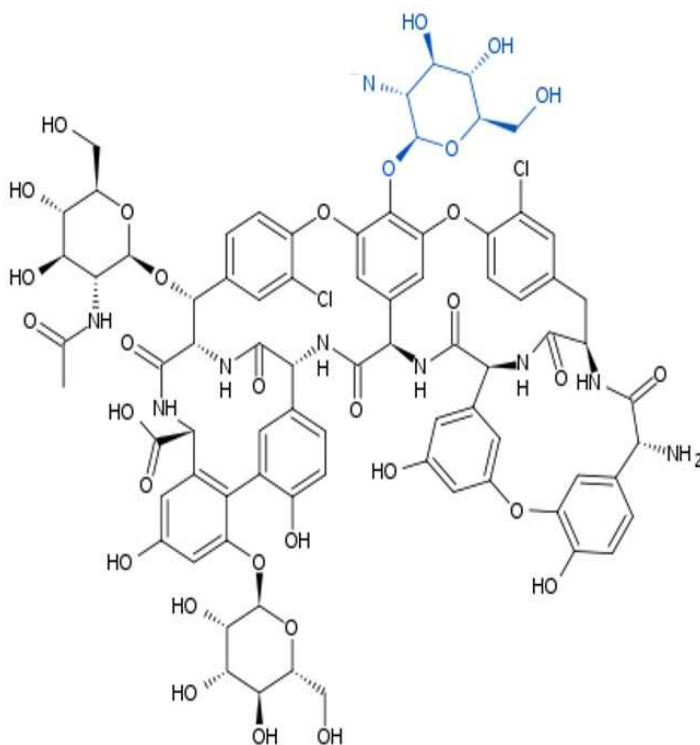
διαστερεοεκλεκτικής σύζευξης Suzuki. Η CD διαρυλοαιθερική μακροκυκλική δομή έκλεισε με τη χρήση της ειδικά σχεδιασμένης καθοδηγούμενης από τριαζένιο αιθερικής δομής ενώ η AB μακροκυκλική δομή μέσω μακρολακταμοποίησης. Εν συνέχεια, με χρήση, για δεύτερη φορά, της



Εικόνα 6. Σύνθεση του χωρίς σάκχαρα μορίου της Βανκομικίνης από την ομάδα του Κ.Κ. Nicolaou.

9. Βελτίωση της δράσης των αντιβιοτικών

Η συνθετική χημεία όμως δεν σταμάτησε μόνο στην παραγωγή των μετά σακχάρων αντιβιοτικών. Ύστερα από αυτό το επίτευγμα, αμέτρητες νέες μελέτες στόχευαν στην επεξεργασία και τον ανασχεδιασμό της βανκομυκίνης και σχετικών παραγωγών της με σκοπό τη βελτίωση των δυνατοτήτων των αντιμικροβιακών παραγόντων. Πολλοί χημικοί χρησιμοποίησαν χημεία στερεάς φάσης και συνδυαστικές τεχνικές για να συνθέσουν βιβλιοθήκες βανκομυκίνης ώστε να πραγματοποιούν βιολογικές εκτιμήσεις. Ύστερα από



Εικόνα 7. Το μόριο της τεϊκοπλανίνης.

αυτά τα δεδομένα, επιστήμονες από την Eli Lilly εμπνευσμένοι από τη δομή της τεϊκοπλανίνης, η οποία στο μόριο της περιέχει μία λιπόφιλη πλευρική αλυσίδα, παρασκεύασαν ένα παράγωγο της βανκομυκίνης με μία διαφυλική ομάδα σε ένα από τα σάκχαρα της. Ο σκοπός της λιποφιλικής αλυσίδας ήταν να τοποθετεί το αντιβιοτικό στο κατάλληλο σημείο δράσης στο τοίχωμα του βακτηριακού κυττάρου. Το παράγωγο αυτό, το οποίο ονομάστηκε LY333328, επέδειξε ισχυρή δραστηριότητα *in vivo* απέναντι σε ανθεκτικά σε

αντιβιοτικά βακτήρια, υποδεικνύοντας πιθανές νέες κατευθύνσεις στην έρευνα για αποτελεσματικά φάρμακα έναντι ανθεκτικών στελεχών.

Άλλοι ερευνητές εστίασαν στα διμερή βανκομυκίνης, τα οποία σε διάλυμα σχηματίζονται μέσω ανάπτυξης δεσμών υδρογόνου. Η ομάδα του Nicolaou ανέπτυξε βιβλιοθήκες ομοιοπολικά δεσμευμένων διμερών βανκομυκίνης, οι οποίες συνέβαλαν στην ανακάλυψη παραγωγών με ισχυρή δράση απέναντι στα ανθεκτικά στελέχη. Ο σχηματισμός διμερών θεωρείται ότι βελτιώνει τη δραστηριότητα της βανκομυκίνης μέσω δύο οδών. Στην πρώτη περίπτωση, τα μονομερή του διμερούς λειτουργούν συνεργικά, όπου

όταν το πρώτο ενώνεται με την αλυσίδα της πεπτιδογλυκάνης, το δεύτερο συγκρατείται στην κατάλληλη θέση για να ενωθεί με περαιτέρω πεππίδια. Η δεύτερη οδός σχετίζεται με την αύξηση της δραστηριότητας και περιλαμβάνει μία αλλοστερική αλληλεπίδραση, η οποία οφείλεται στους δεσμούς υδρογόνου που συγκρατούν το διμερές. Οι δεσμοί υδρογόνου πολώνουν τους πεπτιδικούς δεσμούς της βανκομικίνης με τέτοιο τρόπο ώστε να αυξάνουν τη συγγένεια τους με τις πεπτιδογλυκάνες. Ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι, η επίδραση αυτή λειτουργεί και αντίστροφα, έτσι όταν σχηματίζεται ένας δεσμός με ένα μόριο βανκομικίνης, αυτή δείχνει μεγάλη τάση για σχηματισμό διμερούς. Το χαρακτηριστικό αυτό χρησιμοποιήθηκε από την ομάδα του Νικόλαου για το σχηματισμό δυνάμει διμερών. Κατά αυτόν τον τρόπο, χρησιμοποίησαν το μοντέλο των φυσικών δεσμών (π.χ. Ac₂-L-Lys-D-Ala-D-Ala) για να σχηματίσουν, διαμέσου διαφόρων χημικών διεργασιών, μόνιμα διμερή τροποποιημένης βανκομικίνης. Συνεπώς, τα διμερή με τη μεγαλύτερη συγγένεια ως προς τον στόχο σχηματίζονταν εκλεκτικά. Σχετικά πρόσφατα, ο Boger σχεδίασε ένα ανάλογο μόριο με την χωρίς σάκχαρα βανκομικίνη, στο οποίο μία από τις αμιδοκαρβονυλικές ομάδες αντικαταστάθηκε από μία ομάδα μεθυλενίου (-CH₂). Αυτό οδήγησε σε μία τεράστια αύξηση της συγγένειας του αντιβιοτικού ως προς τις πεπτιδικές αλυσίδες που βρέθηκαν στον ανθεκτικό στη βανκομικίνη *Enterococcus*, καταργώντας κατ' αυτό τον τρόπο το μηχανισμό αποσταθεροποίησης της πρόσδεσης της βανκομικίνης στα κύτταρα αυτού του βακτηρίου. Η τροποποιημένη δομή είναι δραστική απέναντι στα ανθεκτικά στελέχη, χωρίς ωστόσο να χάνει την δραστηριότητα της απέναντι στα μη ανθεκτικά.

10. Επίλογος

Η βανκομικίνη είναι ένα εξαιρετικά ενδιαφέρον μόριο και η χημεία που αναπτύχθηκε για να ολοκληρωθεί η σύνθεση της υποδεικνύει τη σημασία της συνθετικής οργανικής χημείας. Επιπρόσθετα η χημική τροποποίηση των γλυκοπεπτιδικών δομών με σκοπό την αύξηση της δραστηριότητας της υποδηλώνει την σημασία της οργανικής χημείας στη βιολογία και στη φαρμακολογία. Ωστόσο, θα πρέπει να παραμένουμε ανήσυχοι και να συνεχίσουμε να ανακαλύπτουμε και να αναπτύσσουμε νέους αντιμικροβιακούς παράγοντες καθότι τα βακτήρια θα συνεχίσουν να αναπτύσσονται και να αποκτούν ανθεκτικότητα στα φάρμακα.

Βιβλιογραφία :

1. Nicolaou K.C., Montagnon T. (2008), *Molecules that changed the world*. Weinheim (2008). Published by WILEY - VCH, 2008:p 273-284.
ISBN: 978-3-527-30983-2