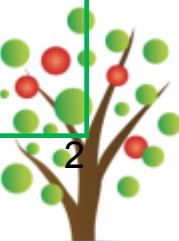


**抗生素**

**Antibiotics**

# 抗生素定义

抗生素是某些微生物的次级代谢产物或合成的类似物，在小剂量的情况下就能对各种病原菌微生物有抑制或杀灭作用，而对宿主不会产生严重的毒性。



# 抗生素应用

- 抑制病原菌的生长——用于治疗细菌感染性疾病。
- 某些具有抗肿瘤活性——用于肿瘤的化学治疗（博来霉素治疗皮肤癌）。
- 免疫抑制（环孢菌素A）、刺激植物生长作用（赤霉素）。
- 不仅用于医疗，而且还应用于农业、畜牧和食品工业方面。



# 抗生素应用

青霉素、氯霉素、金霉素、土霉素  
用于农业，如猪的细菌性肺炎。



饲料中加入少量金霉素、土霉素可  
使幼猪、鸡等生长加快

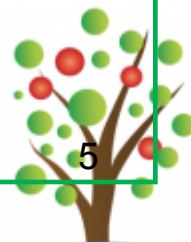


在动物的肝、肉、脂肪等  
中残留抗生素



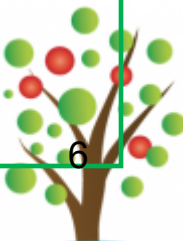
# 来 源

- 生物合成(发酵)：微生物新陈代谢，产生抗生素。
- 化学全合成
- 半合成方法：通过结构改造，得到半合成抗生素
  - 增加稳定性
  - 降低毒副作用
  - 扩大抗菌谱
  - 减少耐药性
  - 改善生物利用度
  - 提高治疗效力



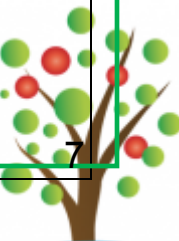
# 抗生素的作用机制

- 干扰细菌细胞壁合成：使细胞破裂死亡。  
—包括青霉素类和头孢菌素类
- 损伤细菌细胞膜：影响膜的渗透性。  
—包括多黏菌素和短杆菌素
- 抑制细菌蛋白质合成：干扰必需的酶的合成。  
—包括大环内酯类、氨基苷类、四环素类和氯霉素
- 抑制细菌核酸合成：阻止细胞分裂和酶的合成。  
—包括利福平等



# 抗生素的耐药机制

- 使抗生素分解或失去活性
- 使抗菌的作用的靶点发生改变
- 细胞特性的改变
- 细菌产生药泵将进入细胞的抗生素泵出细胞



# 第八章 抗生素

1  $\beta$ -内酰胺类抗生素

2 四环素类抗生素

3 氨基苷类抗生素

4 大环内酯类抗生素

5 氯霉素类抗生素





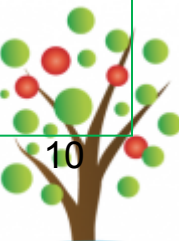
# 第一节 $\beta$ -内酰胺抗生素

## $\beta$ -Lactam Antibiotics

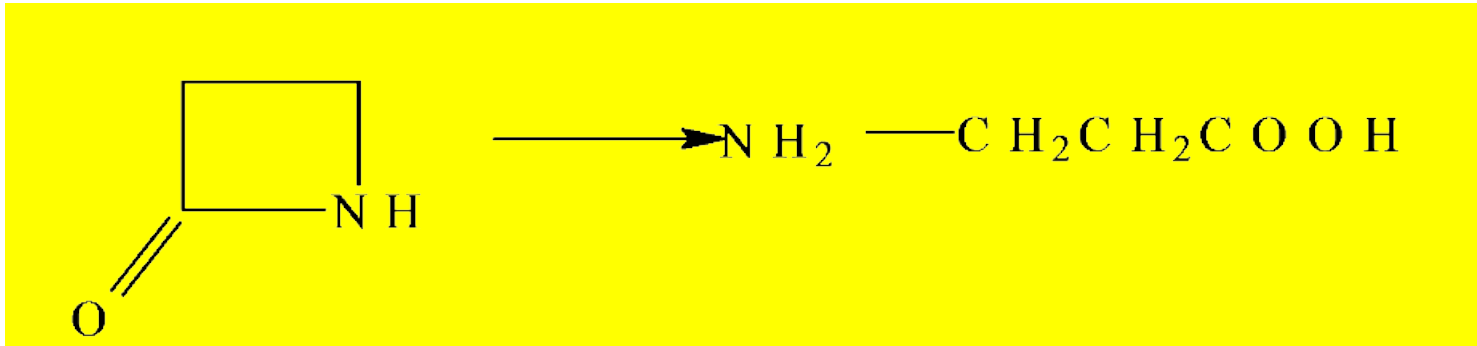


# 概 述

- 主要指青霉素类和头孢菌素类。
- 由于青霉素在使用中发现有**性质不稳定**、**过敏反应**、**耐药性**、**抗菌谱窄**以及等缺点，因此对其进行结构修饰，得到一系列**耐酸**、**耐酶**、**广谱**的半合成青霉素类药物。
- 20世纪70年代以来半合成头孢发展迅速。具有**抗菌谱广**、**抗菌活性强**、**疗效高**、**毒性低**等特点，在临床上得到了大量的应用。



# 1 $\beta$ -内酰胺抗生素的基本结构



- 分子中含有由四个原子组成  $\beta$ -内酰胺环，是该类抗生素发挥生物活性的必需基团
- 因  $\beta$ -内酰胺由四个原子组成，分子张力较大，**化学性质不稳定**易发生开环导致失活。

## 2 $\beta$ -内酰胺类抗生素的分类

四个原子组成的  
 $\beta$ -内酰胺环

根据所连杂环的  
化学结构

青霉素类

头孢菌素类

非典型的  
 $\beta$ -内酰胺抗生素

碳青霉烯

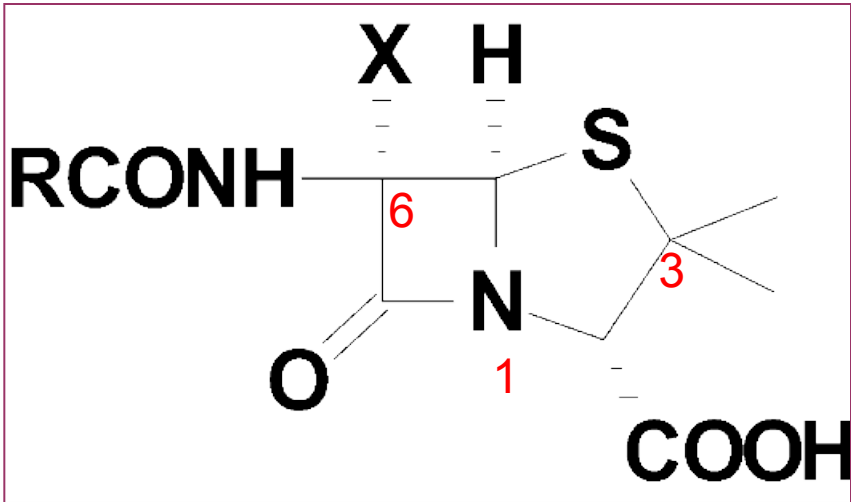
青霉烯

氧青霉烷

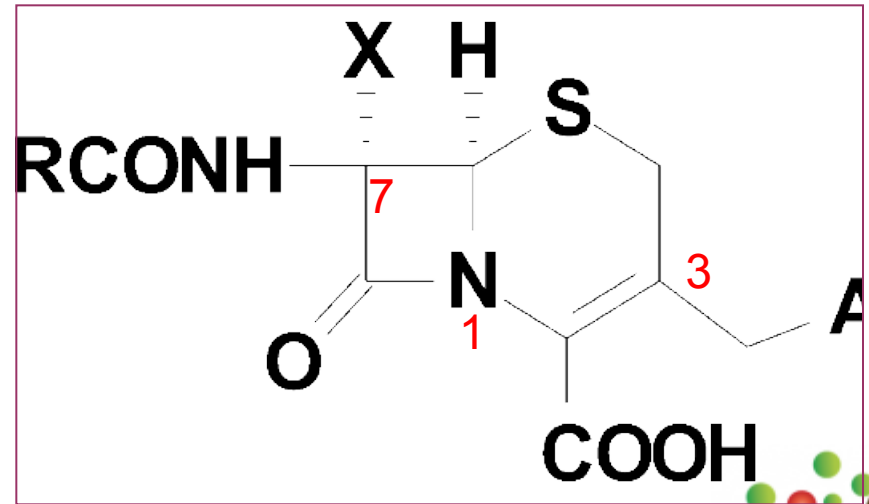
单环  $\beta$ -内酰胺



## 2 $\beta$ -内酰胺类抗生素的分类



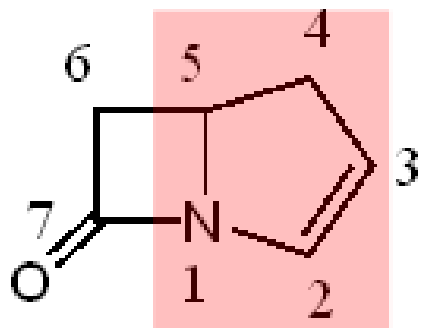
青霉素



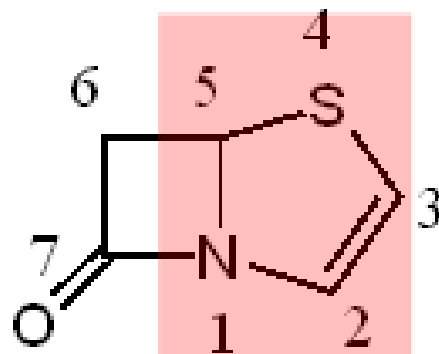
头孢菌素



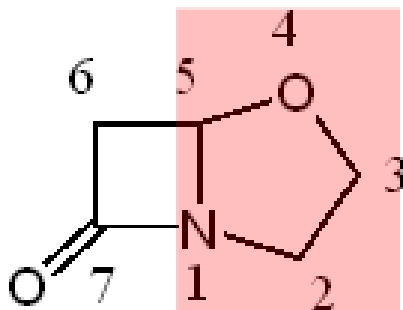
## 2 $\beta$ -内酰胺类抗生素的分类



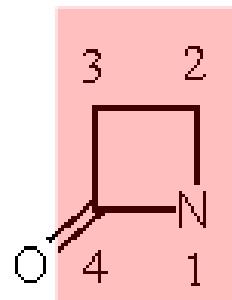
Carbapenem  
碳青霉烯



Penem  
青霉烯



Oxypenam  
氧青霉烷

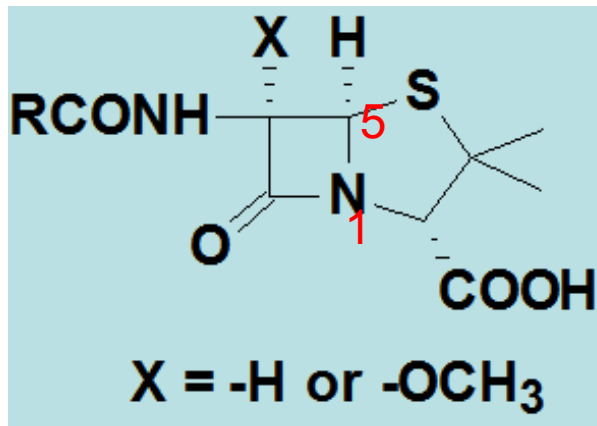


Monobactam  
单环  $\beta$ -内酰胺

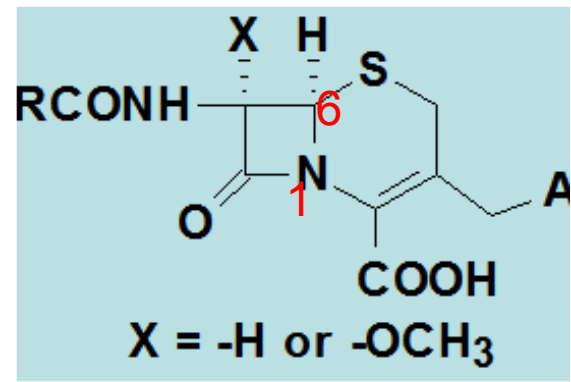


### 3 $\beta$ -内酰胺类抗生素的化学结构特点

- **$\beta$ -内酰胺环**： $\beta$ -内酰胺环与另一个五元环或六元环相稠合。
- **羧基**：与 $\beta$ -内酰胺环稠合的环上都有一个羧基。
- **酰胺基侧链**： $\beta$ -内酰胺环羰基邻位都有一个酰胺基侧链。



青霉素

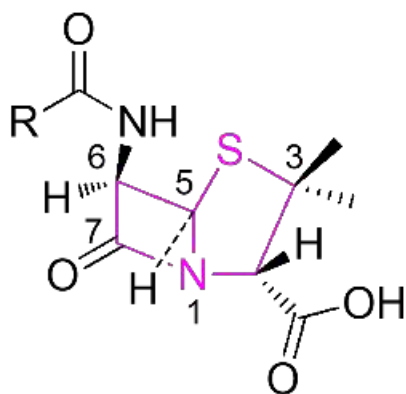


头孢菌素

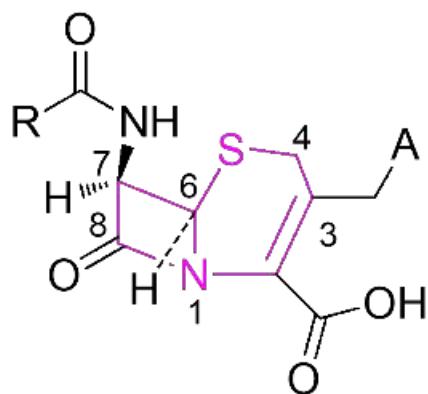


## • 立体化学:

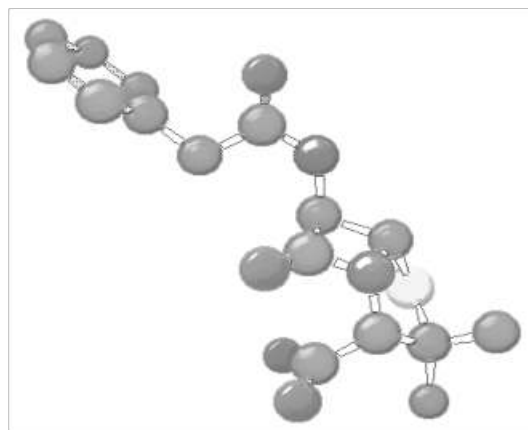
- $\beta$ -内酰胺环为一个平面结构。但两个稠合环不共平面，青霉素沿N1-C5轴折叠，头孢菌素沿N1-C6轴折叠。
- 环上取代基的立体化学标位用  $\alpha$  和  $\beta$  符号。



青霉素



头孢菌素

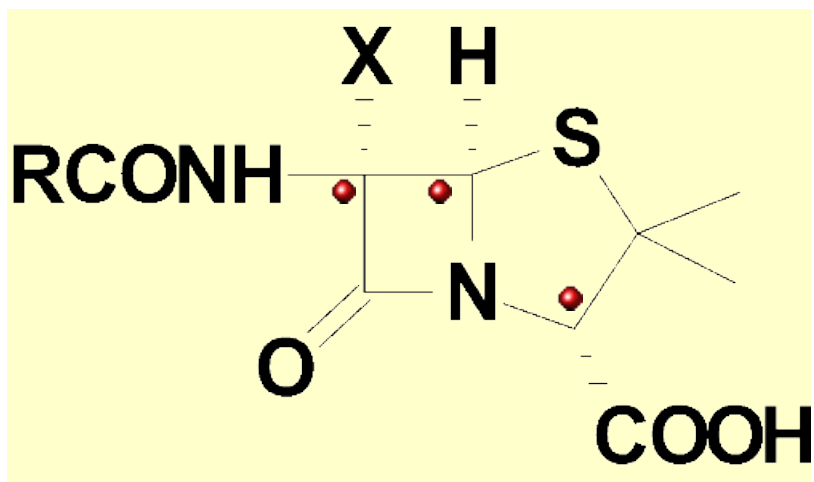


青霉素钾的单晶衍射三维立体结构图像



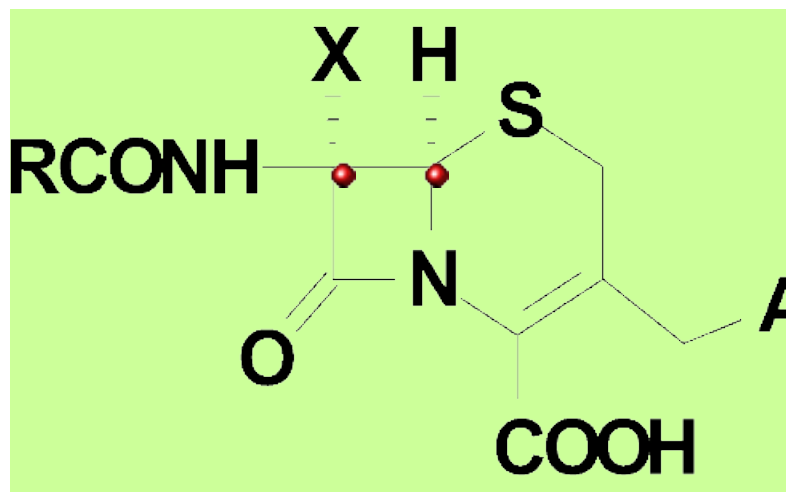
- 手性:

- 青霉素类抗生素的母核上有3个手性碳原子，具有活性的绝对构型是2S, 5R, 6R。
- 头孢菌素类抗生素的母核上有2个手性碳原子，具有活性的绝对构型是6R, 7R。



2021/4/24

青霉素



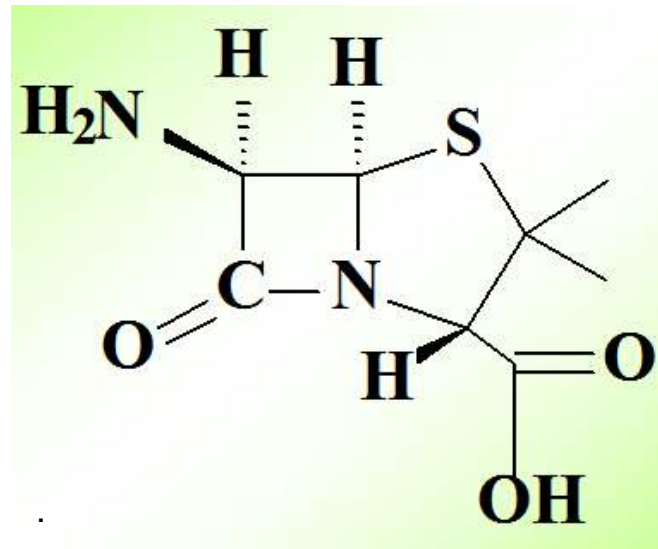
头孢菌素



# 一、青霉素类

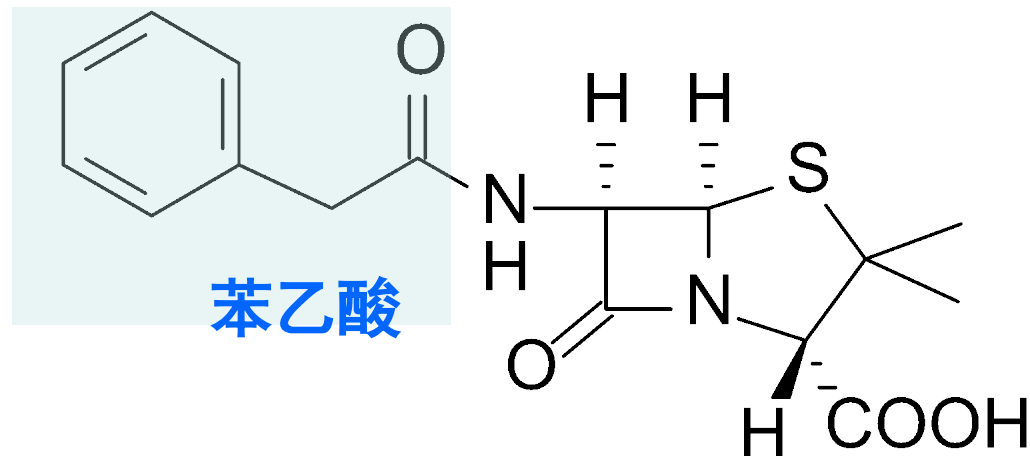
分为：

- 天然青霉素
  - 从天然发酵中得到
- 半合成青霉素
  - 以6-氨基青霉烷酸(6-APA)为基本母核，引入适当的侧链而获得的，其稳定性更好，抗菌谱更广，耐酸、耐酶。

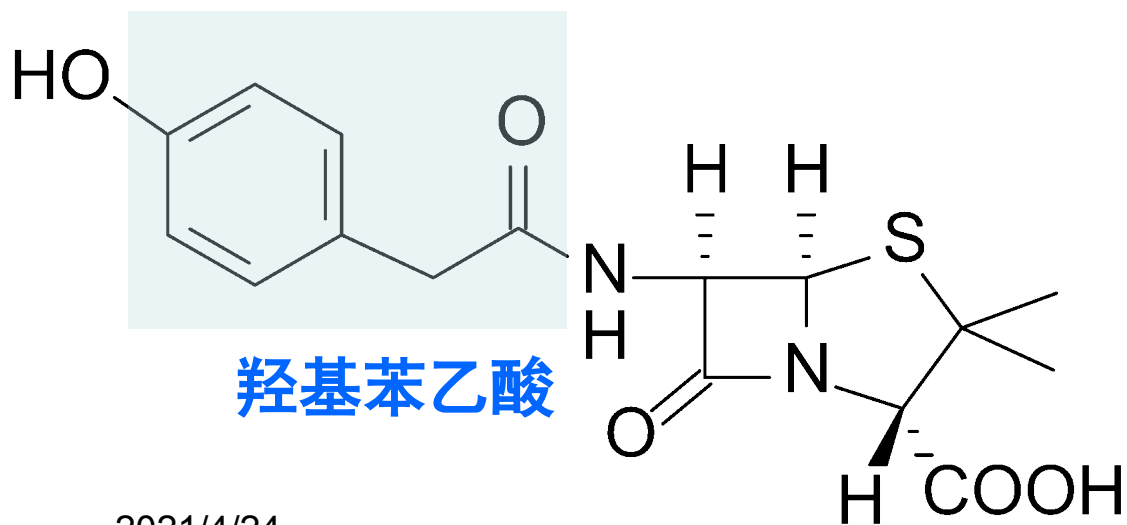


# 一、青霉素类

## (一) 天然青霉素

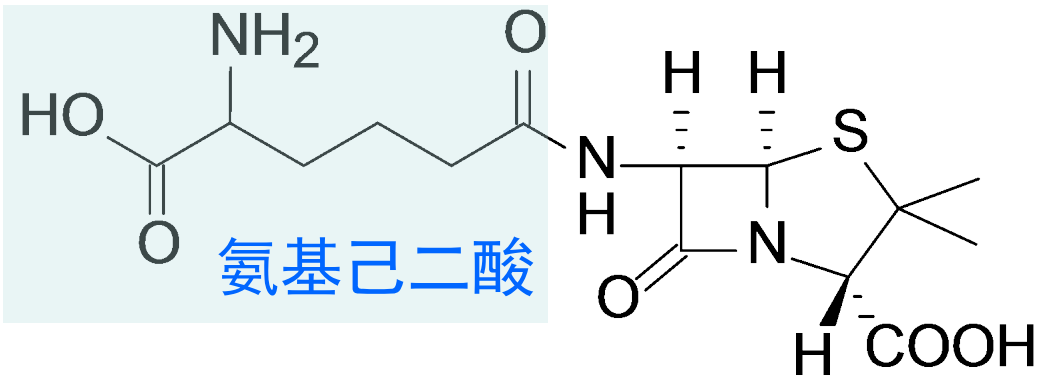


青霉素G

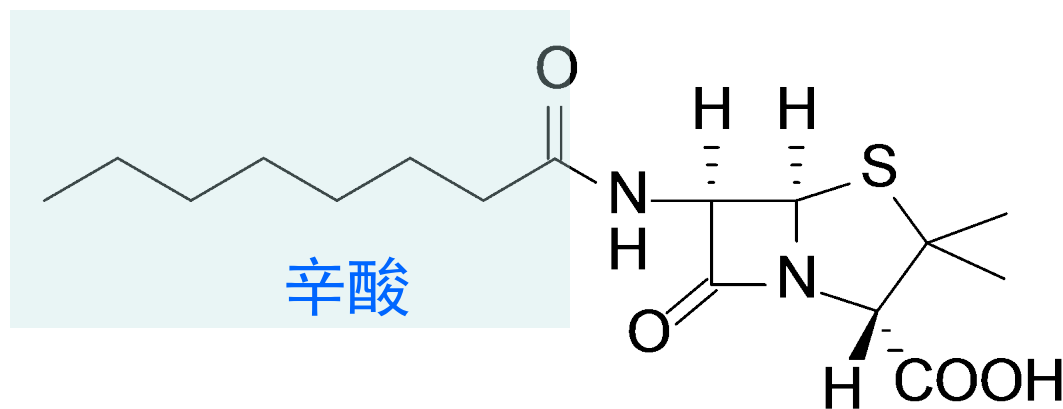


青霉素X

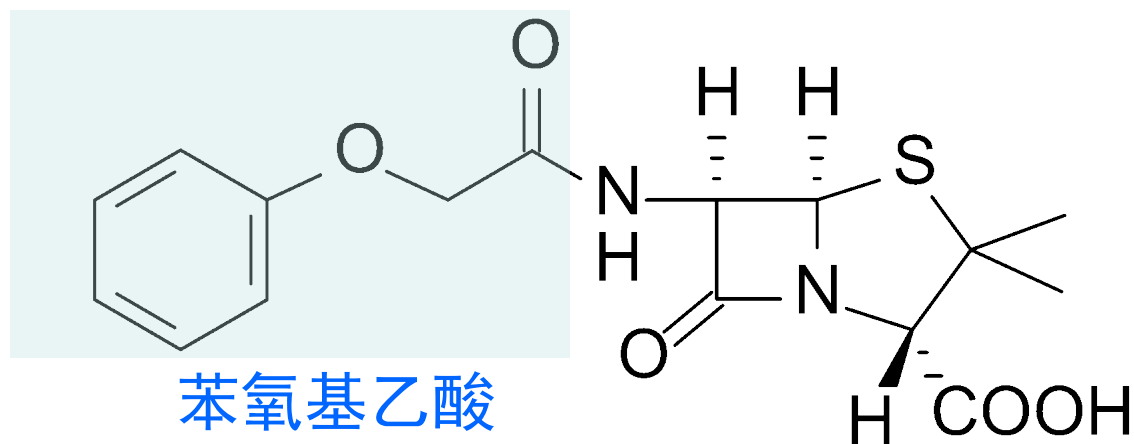




青霉素N



青霉素K



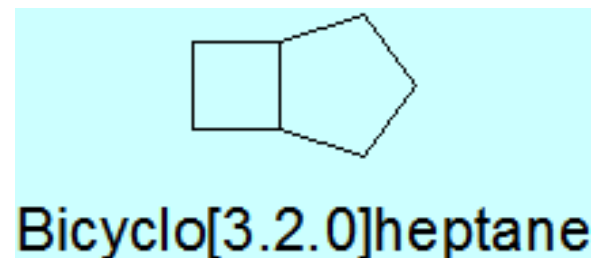
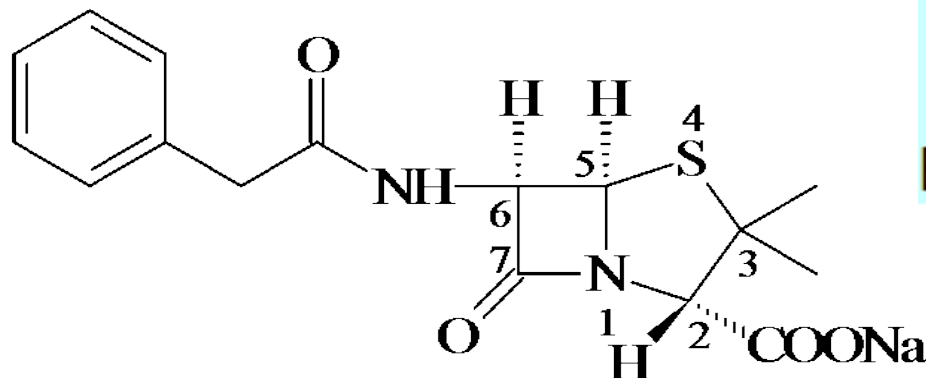
青霉素V



# 一、青霉素类

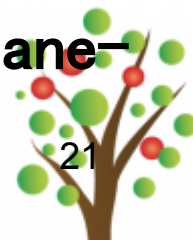
## 青霉素钠 sodium benzylpenicillin

### 1 结构与命名



(2S, 5R, 6R)-3, 3-二甲基-6-(2-苯乙酰氨基)-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环 [3.2.0] 庚烷-2-甲酸钠盐

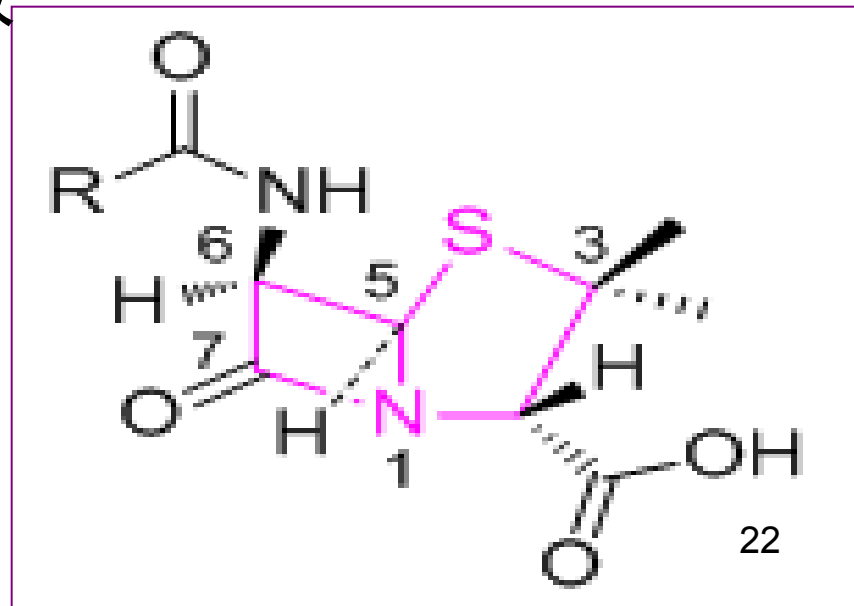
Monosodium (2S, 5R, 6R)-3, 3-dimethyl-7-oxo-6-[(phenylacetyl) amino]-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid



# 一、青霉素类

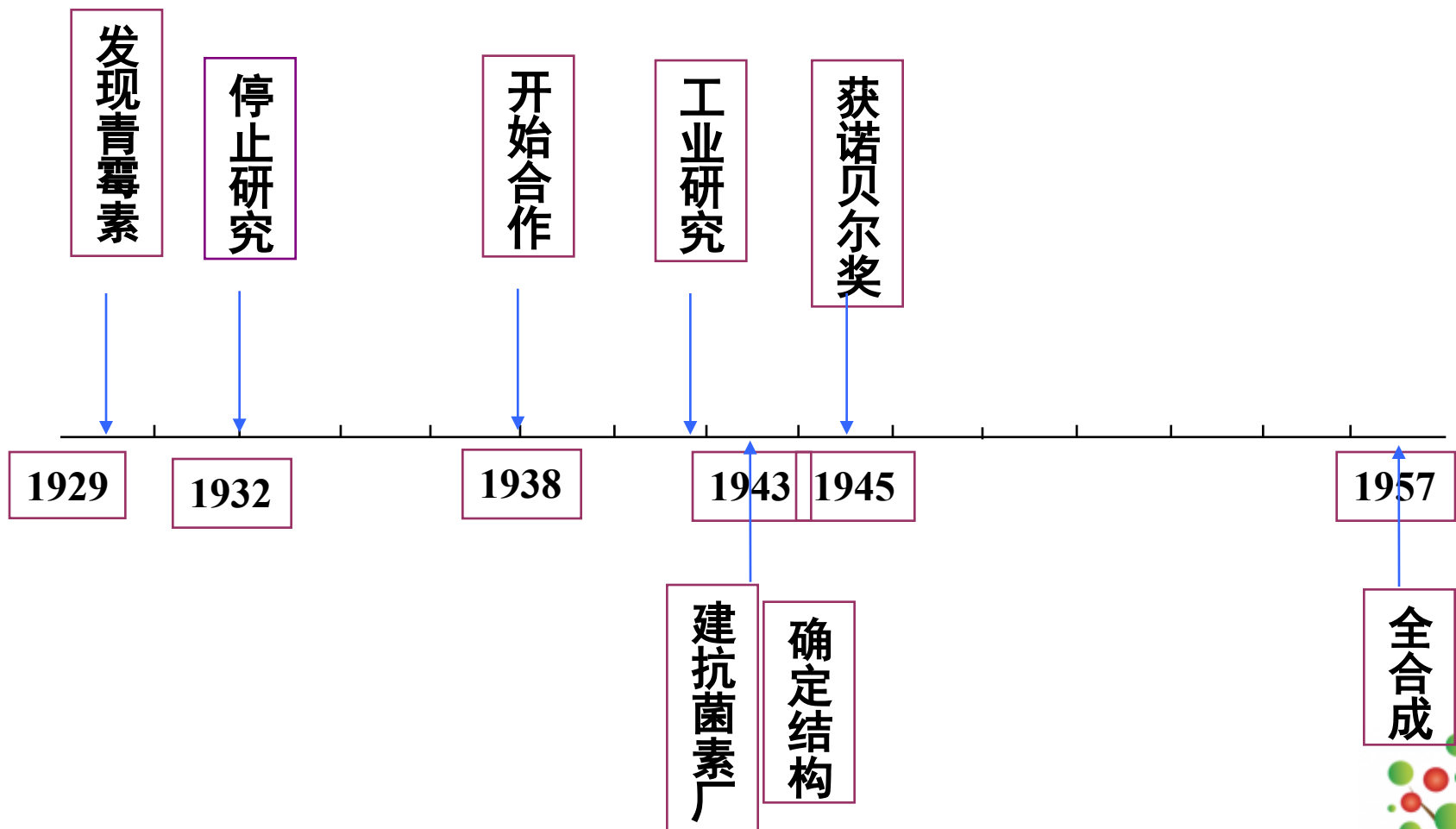
## 1 结构与命名

- $\beta$ -内酰胺环中羰基和氮原子的孤对电子不在同一平面，故不能共轲
- 易受到亲核性和亲电性试剂的进攻，使  $\beta$ -内酰胺环破裂
- 进攻来源于细菌，产生药效
- 进攻来源于其它，则失效



# 一、青霉素类

## 2 发现

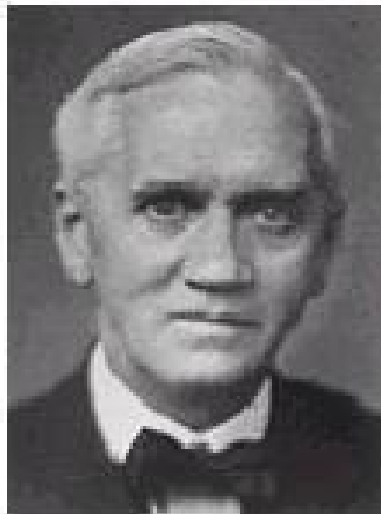


# 一、青霉素类



## The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1945

"for the discovery of penicillin and its curative effect in various infectious diseases"



**Sir Alexander  
Fleming**



**Ernst Boris  
Chain**



**Sir Howard  
Walter Florey**





# 一、青霉素类

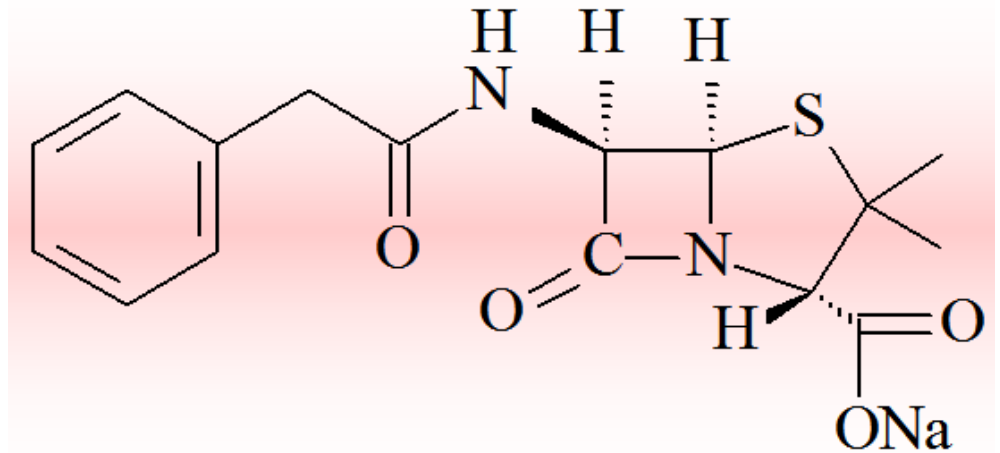
## 3 理化性质 ★

不能口服

制成粉针剂

不能用葡萄糖做稀释剂

静滴速度快

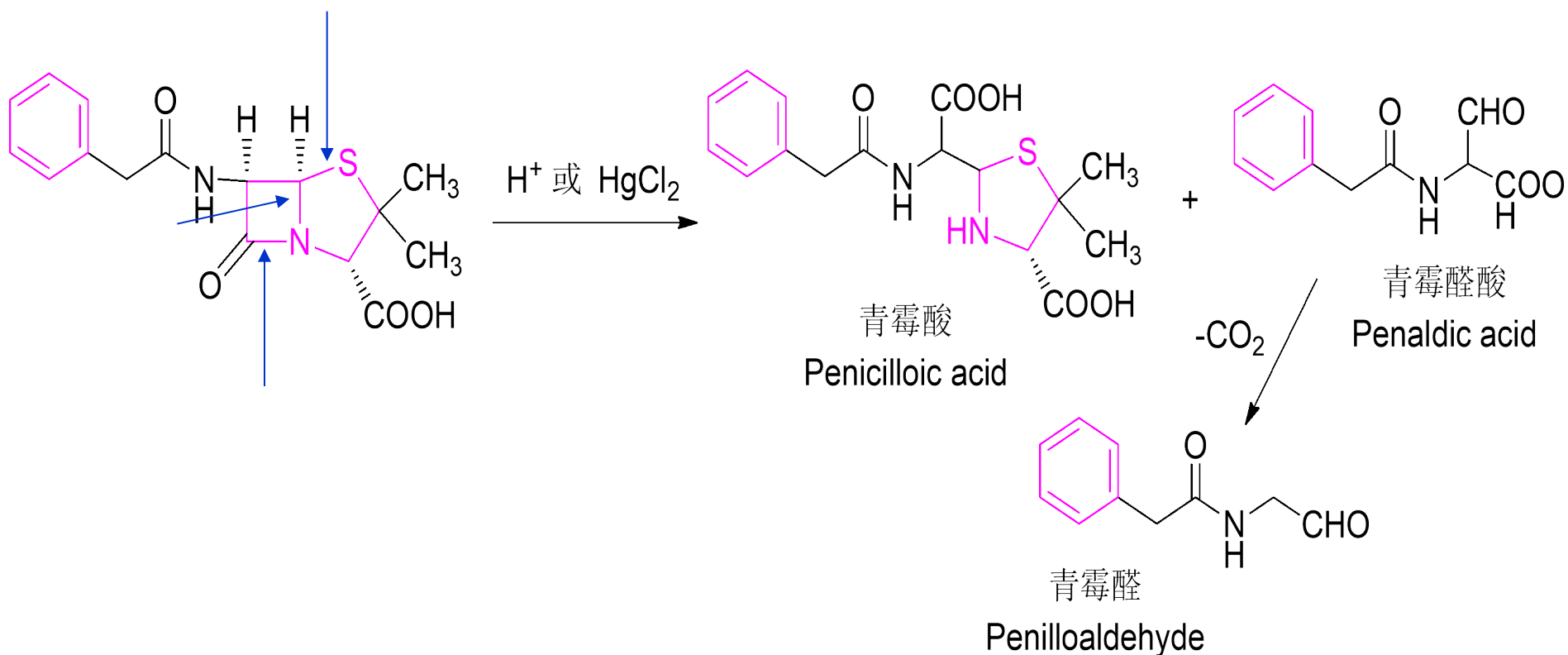


- 稳定性
- 强酸性
- 弱酸性
- 碱性或酶

# 一、青霉素类

## 3 理化性质

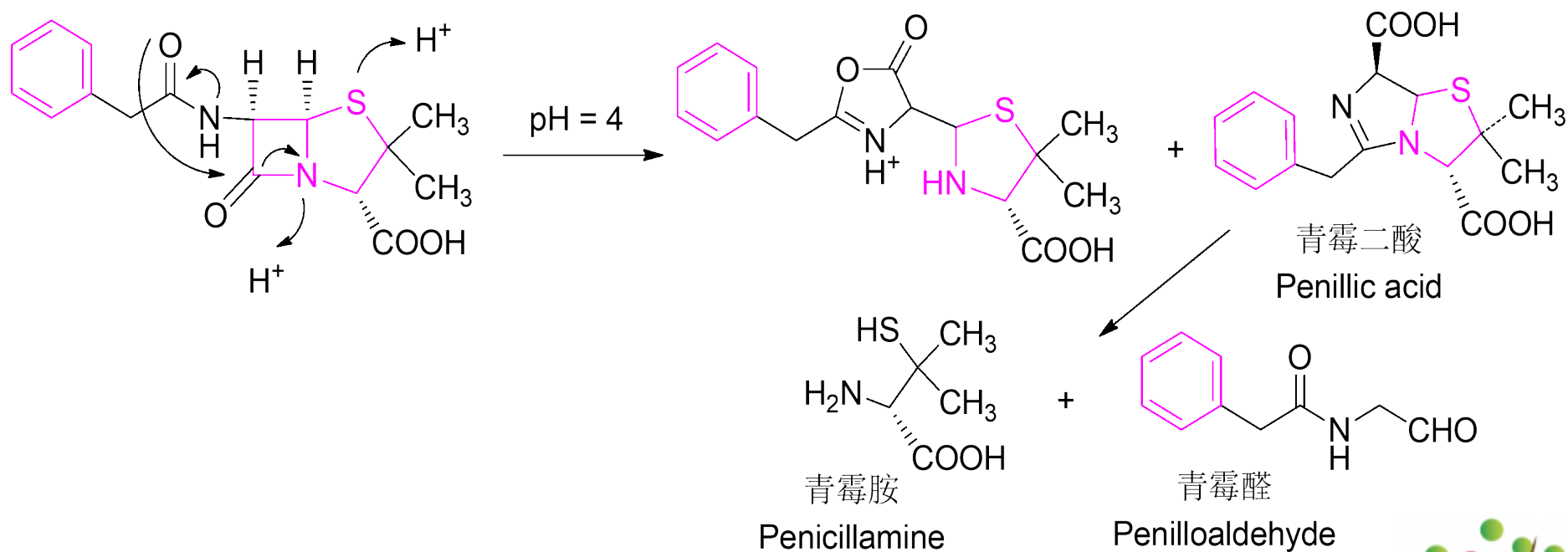
强酸或二氯化汞条件：



# 一、青霉素类

## 3 理化性质

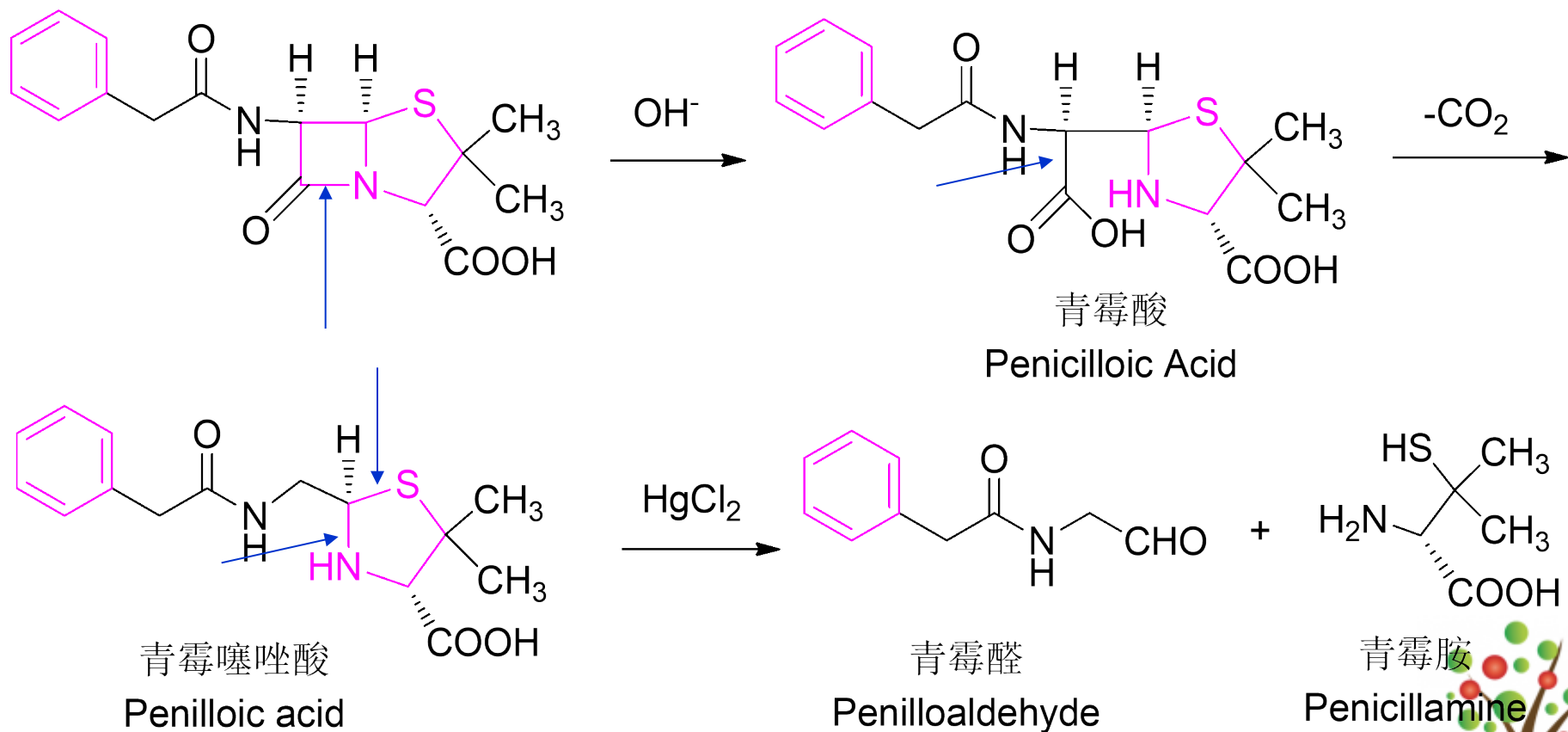
稀酸溶液中 (pH 4.0) 室温条件:



# 一、青霉素类

## 3 理化性质

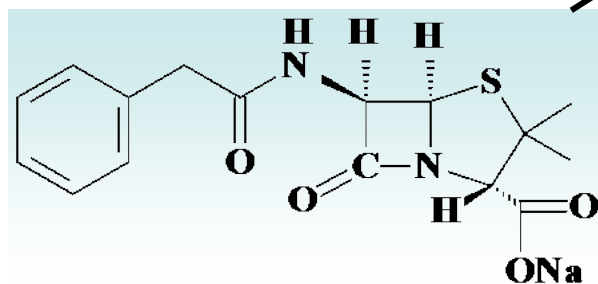
### 碱性条件（或酶的作用）



# 一、青霉素类

## 3 理化性质

### 稳定性



稀酸溶液

pH4.0

青霉二酸

分解

青霉胺  
青霉醛

碱性或酶

青霉酸

$-\text{CO}_2$

青霉噻唑酸

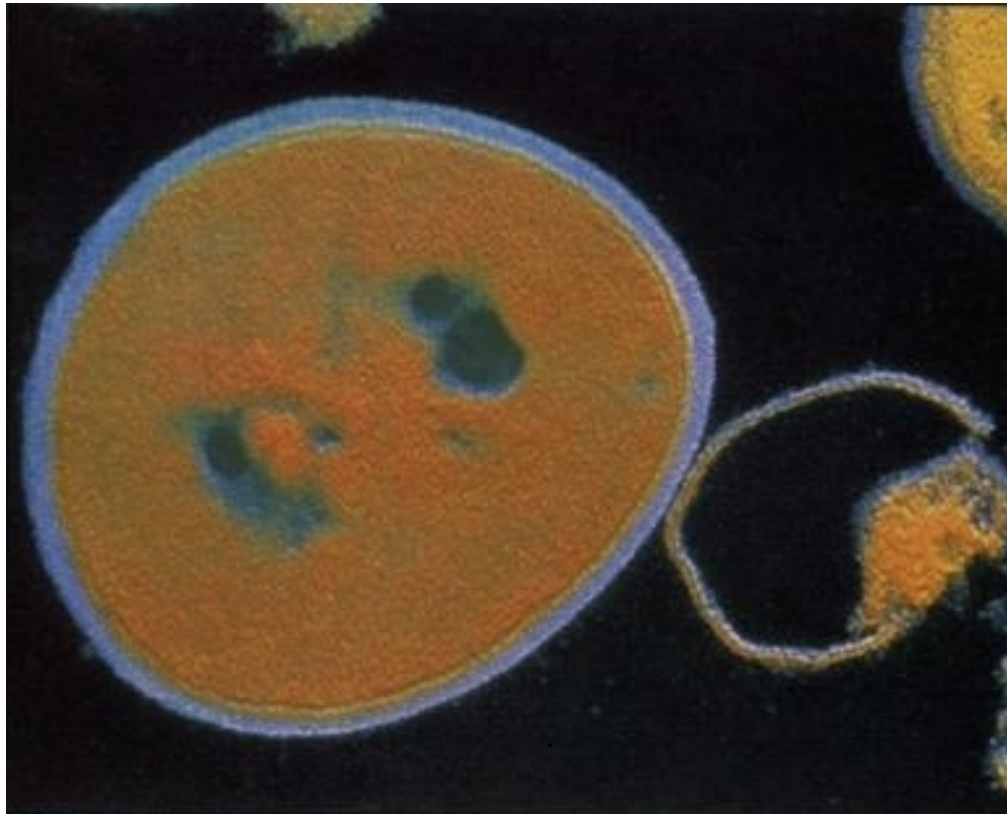
青霉胺、青霉醛



# 一、青霉素类

## 4 作用机制

- 所有  $\beta$ -内酰胺类抗生素的作用机制——**抑制细菌细胞壁的合成。**



# 一、青霉素类

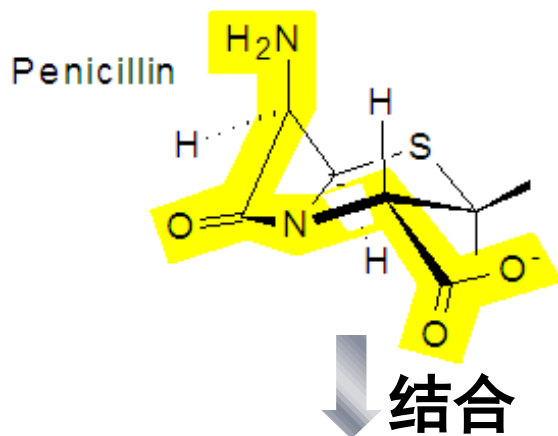
## 细胞壁的生物合成

### 多肽线型高聚物

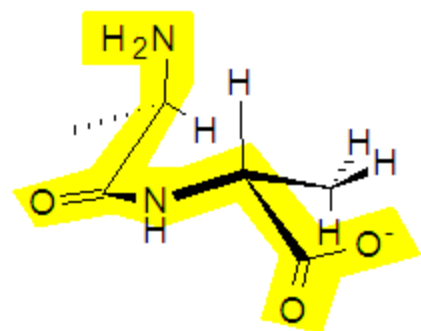
N-乙酰胞壁酸

N-乙酰葡萄糖胺

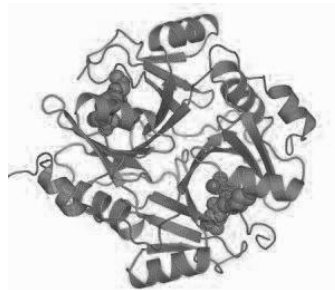
# 一、青霉素类



作用  
机制



+



×

黏肽

×

细胞壁



黏肽D-丙氨酰  
-D-丙氨酸  
(D-Ala-D-Ala)

黏肽转肽酶

(维持细菌胞浆高渗状态)





# 一、青霉素类

## 5 临床应用及特点 ★

### 选择性

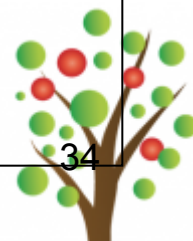
- 哺乳动物细胞无细胞壁；
- 细菌细胞有细胞壁：
  - $G^+$ 的细胞壁黏肽含量比 $G^-$ 高；
  - 青霉素对 $G^+$ 的活性比较高—抗菌谱窄。



# 一、青霉素类

## 5 临床应用及特点

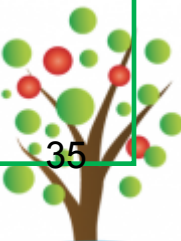
- 临床上主要用于革兰氏阳性球菌例如链球菌、肺炎球菌、敏感的葡萄球菌等引起的全身或严重的局部感染。



# 一、青霉素类

## 5 临床应用及特点—过敏反应

- $\beta$ -内酰胺类抗生素的过敏原有**外源性和内源性**
- **外源性过敏原**主要来自  $\beta$ -内酰胺类抗生素在生物合成时带入的残留量的蛋白多肽类**杂质**；
- **内源性过敏原**可能来自于生产、贮存和使用过程中  $\beta$ -内酰胺环开环自身聚合，生成的高分子**聚合物**。



以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/678105032141006074>