

Strona czasopisma: <http://analit.agh.edu.pl/>

## Penicylina - pleśń która ratuje życie

### *Penicillin - mold which saves lives*

Justyna Ubysz<sup>[a]</sup>, Ewelina Tobiasz<sup>[a]</sup>

[a] AGH Akademia Górniczo-Hutnicza, Wydział Inżynierii Materiałowej i Ceramiki

---

**ABSTRAKT:** Powszechnie wszystkim znana penicylina jest pierwszym antybiotykiem wyizolowanym z pleśni, *Penicilium notatum*, który zrewolucjonizował świat medycyny, ratując życia wielu osób.

Choć już w 1897 r. prowadzono badania potwierdzające fakt istnienia substancji które mogą hamować rozwój bakterii, to dopiero Alexander Fleming w 1928 roku odkrył pierwszą w historii substancję, która zapoczątkowała epokę antybiotyków.

Zastosowanie penicyliny do leczenia zakażeń ropnych wywołanych przez gronkowca złocistego stało się modelem nowoczesnej antybiotykoterapii jako najważniejszej metody zwalczania zakażeń wywołanych przez drobnoustroje chorobotwórcze. Warto zaznaczyć, iż penicylina odegrała znaczącą rolę w trakcie II wojny światowej, gdzie wykorzystywana była w postaci zastrzyku lub calcium penicyliny przez lekarzy polowych jako środek antyseptyczny oraz do leczenia ciężkich przypadków takich jak: zgorzel gazowa, rany głowy, rany klatki piersiowej z uszkodzeniem narządów wewnętrznych oraz skomplikowane złamania ud.

Uodparnianie się bakterii na penicyliny ze względu na ich powszechne stosowanie wymusiło pracę nad otrzymywaniem kolejnych antybiotyków. Obecnie penicyliny stanowią najstarszą oraz jedną z większych grup antybiotyków.

Otrzymanie penicyliny jest niewątpliwym krokiem milowym. Jej odkrywcy otrzymali nagrodę Nobla w 1945 r.

---

Antybakteryjne właściwości pleśni znane były już w XVII wieku, gdy opatrywano rany mieszaniną na bazie spleśniałego chleba oraz pajęczyny. Intuicyjnie wiadomo było, że istnieją w przyrodzie substancje, które pomagają w leczeniu zakażeń, jednak naukowe rozważania nad specyficznymi właściwościami grzybów saprophytycznych, przeprowadzone zostały przez lekarza wojskowego, Ernesta Duchesne, w rozprawie doktorskiej „*Antagonizm między pleśniami i mikroorganizmami*”, w wyniku których stwierdzono fakt występowania substancji hamujących namnażanie niektórych patogennych bakterii. Badania nad allelopatią pleśni z mikroorganizmami zostały jednak przerwane w związku ze śmiercią chorującego na gruźlicę naukowca. Mimo, iż zależność stwierdzono już w 1897r., wyizolowanie substancji aktywnej z plechy pędzla, *Peniciliny*, zostało dokonane 41 lat później za sprawą 3 naukowców.

Historia pierwszego na świecie antybiotyku związana jest ze szkockim naukowcem o wielkiej intuicji i ogromnym szczęściu. W zależności od źródła wielkie odkrycie miało miejsce w różnych okolicznościach w jednym jednak informację literaturowe się zgadzają: Aleksander Flemming, szkocki bakteriolog, po powrocie z urlopu do przerwanych badań na koloniach gronkowca w szpitalu Świętej Marii w Londynie, zwrócił uwagę na anomalię w jednej z przeznaczonych do utylizacji probówek. Czy to przez nieuwagę naukowca, czy przez przypadek, faktem jest, że na jednej z szalek nastąpił wykwit pleśni błękitnej *Penicilium notatum*, a część wyhodowanej na pożywece kolonii, znajdującej się w przestrzeni otaczającej grzybnię, uległa dezintegracji. W wyniku obserwacji zapoczątkowana została hodowla cennej pleśni oraz rozpoczęto badania nad zastosowaniem pędzla w walce z patogenami. Warto zauważyć, że Fleming już wcześniej (w 1922r.) odkrył substancję o podobnym działaniu - *lizozym*, białko kationowe o właściwościach antyseptycznych, występujące m.in. w wydzielinie z nosa, łzach, jednakże odkrycie nie zostało uznane za wartościowe. Początkowo nie udało się wyizolować substancji czynnej odpowiadającej za

lecnicze właściwości pleśni, jednak 10 lat później cel został osiągnięty. W 1939 roku A. Fleming, H.W. Florey i E. Boris zakładają pierwszą wytwórnię penicyliny.

Badania nad pleśnią prowadzone przez Fleminga miały na celu udowodnienie nietoksycznego charakteru penicyliny względem zwierząt doświadczalnych, a co za tym ludzi, oraz próbę leczenia zewnętrznego zakażeń z wykorzystaniem bulionu zawierającego antybiotyk. Eksperymenty zwieńczone zostały publikacjami w 1929 roku i 1932. Penicylina stała się przedmiotem badań wielu naukowców. Głównym problemem w pracy było oznaczenie i wyizolowanie czystej substancji aktywnej. W wyniku eksperymentów prowadzonych przez Oksfordzki zespół Ernsta Chaina, biochemika niemieckiego pochodzenia, oraz Howarda Florey'a, fizjologa, internisty australijskiego pochodzenia udało się uzyskać na drodze liofilizacji pierwszy stabilny koncentrat antybiotyku. W wyniku dalszych prac nad oczyszczaniem substancji, Chain oraz Abraham opracowali metodę wieloetapowej ekstrakcji penicyliny. Brytyjski zespół zdawał sobie sprawę z wagi swoich badań i w związku z brakiem zainteresowania przemysłu farmaceutycznego, zajętego intensywną produkcją leków przeznaczonych na front, przyczynił się do otwarcia na terenie Wydziału Patologii w Oksfordzie mały zakład do produkcji antybiotyku. Warto zaznaczyć wkład w pracę angielskiego biochemika Normana Heatley'a, który zaprojektował aparaturę do ekstrakcji i oczyszczania antybiotyku oraz skonstruował ceramiczne baseny przeznaczone do hodowli niebieskiej pleśni.

Wynikami prac nad antyseptyczną substancją zainteresował się także zespół amerykańskich badaczy, którzy udoskonaliли i opatentowali produkcję leku metodą głębokiej fermentacji. Kolejnym etapem w wyścigu na patenty było opracowanie przez Brytyjczyków metody produkcji półsyntetycznej penicyliny. Intensyfikacja prac nad antybiotykiem motywowana była wybuchem II wojny światowej.

Pierwsze próby leczenia penicyliną w warunkach wojennych miały miejsce podczas działań w Afryce Północnej w 1943r. Początkowo na front dostarczana była ograniczona ilość antybiotyku, w związku z czym panował nakaz stosowania leku w najcięższych przypadkach oraz dokładnego opisywanie kuracji i wyników leczenia. Dzięki raportom medyków wojskowych wiadomo, iż penicylinę priorytetowo stosowano do leczenia zgorzeli gazowej, dalej do kuracji skomplikowanych złamań kończyn ze zmiążdżeniami, ran klatki piersiowej w wyniku których następowało uszkodzenie narządów wewnętrznych, ran głowy oraz skomplikowanych lub otwartych ran stawów wielkich. Zezwalano także na leczenie ciężkich postaci zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenia płuc oraz posocznicy, po weryfikacji czy wywołane są bakteriami wrażliwymi na penicylinę. W momencie, gdy ilość leku była wystarczająca dopuszczano do leczenia antybiotykiem rzeżączki, która była wspólnym wrogiem wszystkich walczących na froncie mężczyzn. Wiadomo także, iż penicylina dostępna była w formie soli wapniowej penicyliny (CaPn) w postaci proszku, będącego mieszaniną CaPn i sulfonamidów, przeznaczonego do zasypywania ran, maści, oraz czystej przeznaczonej do sporządzania roztworów do płukania jam ciała oraz ran, bądź w formie soli sodowej (NaPn) przechowywanej w postaci tabletek, które po rozтворzeniu w soli fizjologicznej przeznaczone były do iniekcji.

Doświadczenia wyciągnięte z wojny oraz badań naukowców dały podwaliny do nowoczesnej antybiotykoterapii. Dziś penicylina zaliczana jest do grupy antybiotyków penicylinowych, które stanowią najstarszą grupę antybiotyków  $\beta$ -laktamowych. Działanie substancji polega na blokowaniu aktywności enzymów bakteryjnych, odpowiedzialnych za syntezę ściany komórkowej. Dezaktywacji transpeptydaz (TBT) dochodzi na skutek podobieństwa strukturalnego penicylin do układu dwóch reszt alaniny - elementu podstawowej jednostki budującej mureinę, będącego substratem dla enzymu podczas syntezy ściany komórkowej. Zablockowanie centrum aktywnego transpeptydazy przez przyłączenie penicyliny skutkuje zahamowaniem aktywności enzymu, a co za tym idzie upośledzeniem zdolności bakterii do regeneracji.

Grupa antybiotyków penicylinowych wykorzystywana jest do zwalczania szczepów:

- paciorkowców (*Streptococcus pneumoniae*);
- gronkowców;

- Clostridium i Actinomyces;
- Bacillus anthracis, Pasteurella;
- dwoinek Gram-ujemnych;
- beztlenowych ziarenkowców;
- krętków (Treponema, Borrelia, leptospiry);
- gonokoków i meningokoków.

Przez wzgląd na spektrum i aktywnością przeciwbakteryjną wyróżnia się:

- Penicyliny o wąskim spektrum takie jak penicylina benzylowa (G) i penicylina fenoksymetylowa;
- Penicyliny przeciwgronkowcowe w tym kloksacylina;
- Penicyliny szerokowachlarzowe, które są aktywne wobec bakterii Gram(+), Gram(-) i beztlenowców (Amoksycylina, Ampicylina, Azlocyлина, Karbenicylina, Mezlocyлина, Piperacylina, Tykarcyлина).

Antybiotyki z grupy penicylin uważane są za najbezpieczniejsze i najlepiej tolerowane ze znanych antybiotyków, niemniej jednak są bardzo groźne dla osób uczulonych na substancję czynną i jej pochodne.

Nieodpowiedzialne stosowanie leków zawierających penicylinę skutkuje nabywaniem odporności bakterii na antybiotyki, polegającym na zdolności syntezy  $\beta$ -laktamaz (penicylinaz). Do takiej sytuacji może dojść, gdy kuracja antybiotykowa zostaje przerwana przed zakończeniem, a pozostały szczep najmocniejszych bakterii ulega namnożeniu i mutacji, dlatego ważnym jest, by stosować antybiotyki tylko w przypadkach wymagających leczenia taką formą, a rozpoczętą kurację doprowadzić do końca, mimo iż stan zdrowia przed planowanym zakończeniem leczenia ulegnie znacznej poprawie.

Odkrycie Penicyliny przez Aleksandra Fleminga rozpoczęło erę antybiotyków. Niewątpliwie wyizolowanie substancji czynnej z plechy pędzłaka spowodowało, że wiele śmiertelnych chorób stało się uleczalne, pozwoliło na zapobiegnięcie wielu epidemiom oraz pomogło powrócić do zdrowia po ciężkich operacjach wielu pacjentom. Prace Aleksandra Fleminga, Ernsta Chain oraz Howarda Florey'a zostały docenione i uhonorowane przez kapitułę noblowską nagrodą Nobla w dziedzinie medycyny w roku 1945 „Za odkrycie penicyliny i jej leczniczego działania w różnych chorobach zakaźnych”.

## Literatura

- [1] Jakubiak Marta, Historia pędzłaka, czyli początek antybiotyków. Gazeta Lekarska, 2014, nr 11
- [2] Rajtar-Cynke Grażyna, Farmakologia. Podręcznik dla studentów i absolwentów wydziałów pielęgniarstwa i nauk o zdrowiu Akademii Medycznych, Lublin 2007
- [3] Rutkiewicz Aleksander, Wprowadzenie penicyliny do lecznictwa w Polskich Siłach Zbrojnych na Zachodzie. Lekarz Wojskowy 2011, tom 89 nr 2 s. 161 - 168
- [4] Polski Serwis Antybiotykowy, Najważniejsze grupy leków przeciwbakteryjnych [dostęp on-line 24.06.2016r.]: <http://www.infekcje.com.pl/antibiot.php>
- [5] Penicyliny, antybiotyki penicylinowe [dostęp online 24.06.2016r.]: <http://www.doctormed.pl/info/interna/penicyliny-antybiotyki-penicylinowe/>