

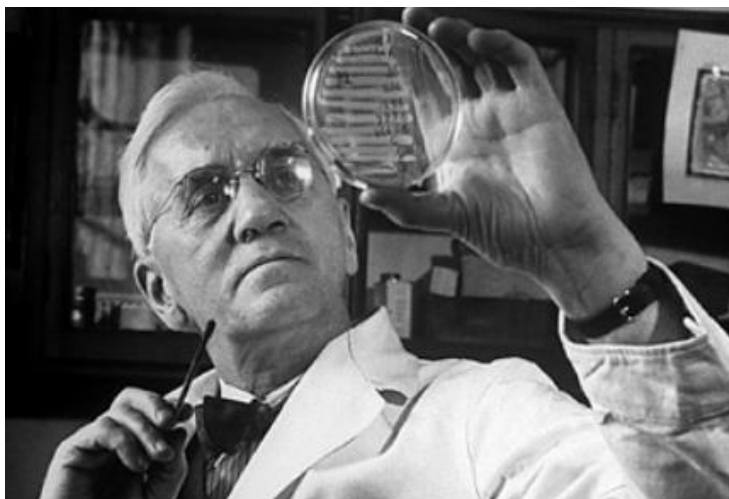
Chương 31. Liệu pháp hóa học

Mục lục

Chương 31. Liệu pháp hóa học	1
31.1. Giới thiệu	2
31.2. Khái niệm về kháng sinh	3
31.3. Mục đích sử dụng kháng sinh	4
31.4. Đặc điểm của kháng sinh.....	4
31.4.1. Kháng sinh phải có độ tính chọn lọc đối với vi sinh vật	4
31.4.2. Nhóm kháng sinh và kiểu tác động của chúng	5
31.5. Cơ chế hoạt động.....	5
31.5.1. Nhóm ức chế tổng hợp thành tế bào:	6
31.5.2. Tác động lên chức năng màng tế bào chất.....	13
31.5.3. Ức chế tổng hợp nucleic acid.....	15
31.5.4. Ức chế chức năng ribosome.....	17
31.5.5. Ức chế các mục tiêu sinh hóa	21
31.5.6. Tác động đến mycobacteria	21
31.6. Phân loại dựa trên cấu trúc hóa học	22
31.6.1. Nhóm β-Lactam.....	22
31.6.2. Macrolide	24
31.6.3. Aminocyclitol	25
31.6.4. Amphenicol	26
31.6.5. Tetracycline:	28
31.6.7. Sulfonamide	30
31.6.8. Lincosamide	30
31.6.9. Rifampin.....	30
31.6.10. Aminoglycoside.....	31

31.1. Giới thiệu

Bằng chứng sớm nhất về thành công trong trị bệnh bằng liệu pháp hóa học bắt đầu từ người Peru cổ xưa. Khi đó những người Da Đỏ đã biết sử dụng vỏ cây Canh Ki Na (Cinchona) để trị bệnh sốt rét. Kể đến người Trung Hoa cổ xưa cũng đã biết sử dụng các



chất có được tính để trị bệnh. Ngày nay như chúng ta đã biết, nhiều loại thuốc đắp của người cổ xưa chứa các chất có hoạt tính kháng khuẩn và kháng nấm.

Hình 31.1. Sir Alexander Fleming (Fame Images).

Liệu pháp hóa học hiện đại bắt đầu kể từ khi Paul Ehrlich (1854 – 1915), người Đức, khám phá ra các chất điều trị hiệu quả bệnh trypanosoma (bệnh do ký sinh trùng đơn bào gây ra) và bệnh giang mai do xoắn khuẩn. Ông đã khám phá ra hợp chất p-rosaniline có hoạt tính kháng hiệu quả ký sinh trùng đơn bào gây bệnh trypanosoma và chất arsphenamine kháng hiệu quả xoắn khuẩn gây bệnh giang mai. Ehrlich cho rằng có thể tìm kiếm các chất hóa học có độc tính chọn lọc cho ký sinh trùng nhưng không gây độc cho người. Điều này đã mang lại một ít thành công trong điều trị. Mãi cho đến thập niên 1930, khi Gerhard Domagk (1895 - 1964) khám phá ra tác dụng điều trị của chất prontosil (sulfamidochrysoidin), là một trong những kháng sinh thuộc nhóm sulfonamide. Nhưng trước đó, penicillin G đã được Alexander Fleming (1881 – 1955) khám phá ra vào năm 1929. Tuy nhiên khởi đầu Fleming đã không đánh giá đúng tầm quan trọng khám phá của mình. Vào năm 1939 Florey (1898 – 1968) và cộng sự ở Đại học Oxford một lần nữa đã phân lập được penicillin. Năm 1944, Selman Abraham Waksman (1888 – 1973) đã phân lập được streptomycin và sau đó tìm ra các chất như chloramphenicol, nhóm tetracycline và erythromycin trong các vi sinh vật đất. Đến thập niên 1960, cuộc cách mạng về kỹ thuật lên men và những tiến bộ về hóa học trong điều trị đã cho phép tổng hợp nhiều chất trị liệu bằng kỹ thuật biến đổi phân tử các hợp chất tự

nhiên. Tiến bộ trong phát triển số lượng kháng sinh mới là một bước tiến vĩ đại, tuy nhiên việc phát triển về các chất kháng nấm và kháng virus một cách hiệu quả và không gây độc cho người và vật nuôi thì vẫn còn chậm. Amphotericin B, được phân lập vào thập niên 1950, đến nay vẫn còn là chất kháng nấm hiệu quả, mặc dù ngày nay các chất mới như fluconazole được sử dụng một cách rộng rãi. Các chất tương tự thuộc nhóm nucleoside như acyclovir đã được chứng minh là hiệu quả trong điều trị có chọn lọc các bệnh do virus.

31.2. Khái niệm về kháng sinh

Kháng sinh là một chất hoặc nhóm chất có nguồn gốc từ tự nhiên hay tổng hợp mà hoạt tính của nó có thể tiêu diệt hoặc ức chế toàn phần hay một phần sự tăng trưởng của vi khuẩn, nấm mốc, nấm men hay động vật nguyên sinh.

Penicillin là kháng sinh đầu tiên được Fleming khám phá vào năm 1929. Tuy nhiên mãi đến năm 1942, thuật ngữ kháng sinh mới được Waksman và cộng sự sử dụng đầu tiên. Theo đó kháng sinh được mô tả như là bất kỳ chất nào được vi sinh vật tạo ra, khi ở nồng độ cao chúng có khả năng ức chế sự tăng trưởng của vi sinh vật khác.

Trong điều trị, hầu hết các nhà vi sinh vật đều phân biệt các chất kháng khuẩn thành hai nhóm:

- (1). Kháng sinh là những hợp chất tự nhiên do một số nhóm vi sinh vật tạo ra;
- (2). Hợp chất hóa học trị liệu được tổng hợp từ con đường hóa học;
- (3). Kháng sinh bán tổng hợp, là phân tử do vi sinh vật tạo ra nhưng được biến đổi hóa học để có những đặc tính như mong muốn.

Hơn nữa một số chất kháng khuẩn được khám phá là sản phẩm của vi sinh vật nhưng hoàn toàn có thể tổng hợp bằng con đường hóa học. Tuy nhiên trong giới y khoa và y dược, tất cả các chất kháng khuẩn được sử dụng để điều trị bệnh được xem là kháng sinh. Để mô tả về đặc điểm của kháng sinh, người ta thường sử dụng một số thuật ngữ sau:

(a). Phổ hoạt động của kháng sinh là khả năng tác động của kháng sinh đó lên hàng loạt vi khuẩn hoặc các vi sinh vật khác.

(b). Kháng sinh phổ rộng là hiệu lực của kháng sinh đó có khả năng tiêu diệt hoặc

ức chế hàng loạt vi khuẩn Gram dương và Gram âm.

(c). Kháng sinh phổ hẹp là kháng sinh chỉ tác động hiệu quả lên vi khuẩn Gram âm hay vi khuẩn Gram dương.

(d). Kháng sinh có phổ giới hạn chỉ hiệu quả cho một sinh vật hay một bệnh nào đó.

31.3. Mục đích sử dụng kháng sinh

Kháng sinh được sử dụng nhằm (1) điều trị và ngăn chặn bệnh, (2) kiểm soát ký sinh trùng, (3) tác động lên sự sinh sản và tăng trưởng và (4) gây mê.

31.4. Đặc điểm của kháng sinh

31.4.1. Kháng sinh phải có độc tính chọn lọc đối với vi sinh vật

Đã có hàng trăm chất có hoạt tính kháng khuẩn được phân lập từ vi sinh vật nhưng chỉ có một số ít trong chúng thì hữu dụng trong điều trị. Điều này là do chỉ có một số hợp chất có độc tính chọn lọc có thể sử dụng được trong điều trị.

Độc tính chọn lọc của kháng sinh nghĩa là kháng sinh đó phải có hiệu quả cao để kháng lại các vi sinh vật nhưng lại có độc tính thấp nhất hoặc không có đối với người và động vật. Trong thực tế, điều này gọi là chỉ số điều trị của thuốc (therapeutic index: TI) - là tỷ lệ giữa liều độc (cho đối tượng điều trị) với liều điều trị (để loại bỏ bệnh). Ý nghĩa lớn hơn của chỉ số này là kháng sinh sử dụng cho người và vật nuôi ngày càng phải an toàn hơn.

Hầu hết kháng sinh sử dụng trong điều trị tác động trực tiếp lên sự tổng hợp thành tế bào vi khuẩn, sinh tổng hợp protein hay sinh tổng hợp nucleic acid. Đây là những cách thức tiêu diệt vi khuẩn. Ví dụ kháng sinh nhóm beta lactam ức chế sự tổng hợp peptidoglycan, thành phần cấu tạo nên thành tế bào. Ở người và động vật có vú thành tế bào có hoặc không có peptidoglycan, chính vì vậy ít bị ảnh hưởng bởi tác động của kháng sinh này. Các kháng sinh khác như streptomycin và tetracycline, tác động lên quá trình tổng hợp protein của vi khuẩn bằng cách tác động lên ribosome. Ribosome ở vi khuẩn (70S) khác với ribosome ở người và sinh vật thuộc eukaryote (80S). Kháng sinh thuộc nhóm flouroquinolone, ví dụ ciprofloxacin ức chế sự sao chép DNA ở prokaryote nhưng lại không ức chế sự sao chép DNA ở sinh vật eukaryote. Rifamycin ức chế sự phiên mã ở

vi khuẩn nhưng lại không tác động được với sinh vật eukaryote.

Xuất phát từ quan điểm về đối tượng được điều trị, đặc tính quan trọng nhất của kháng sinh đó chính là độc tính chọn lọc, ví dụ kháng sinh tác động theo một số cách nhằm ức chế hoặc tiêu diệt vi khuẩn gây bệnh nhưng lại có tác động rất ít hoặc không có tác động gây độc cho đối tượng được điều trị. Một kháng sinh được cho là hữu dụng trong điều trị cần có một số đặc tính sau:

- (a). Là kháng sinh phổ rộng có khả năng tiêu diệt hoặc ức chế nhiều loài vi sinh vật gây bệnh khác nhau.
- (b). Không gây độc cho vật chủ và không có tác dụng phụ không mong muốn.
- (c). Không gây dị ứng cho vật chủ.
- (d). Không loại bỏ hệ vi khuẩn bình thường ở vật chủ.
- (e). Chúng có thể tiếp cận được ở những vị trí đang bị bệnh của cơ thể người hoặc vật nuôi.
- (f). Không quá đắt đỏ và dễ sản xuất.
- (g). Có vòng đời dài, ổn định về mặt hóa học.
- (h). Khả năng bị vi sinh vật kháng không phải là phổ biến và khả năng này không bị phát triển.

31.4.2. Nhóm kháng sinh và kiểu tác động của chúng

Đặc tính, nguồn gốc sinh học, phổ và kiểu tác động của các nhóm kháng sinh được mô tả tóm tắt ở Bảng 31.1.

31.5. Cơ chế hoạt động

Như đã biết để tăng trưởng và sinh sản bằng cách phân đôi, vi sinh vật cần phải tổng hợp hoặc thu nhận nhiều loại phân tử sinh học. Các chất kháng sinh can thiệp vào các quá trình thiết yếu cho sự tăng trưởng và/hoặc cho sự phân đôi tế bào (Hình 31.1). Hoạt tính của kháng sinh tác động lên vi sinh vật có thể được chia thành nhiều nhóm như:

- (1). Nhóm ức chế sự thành tế bào vi khuẩn và nấm,
- (2). Nhóm ức chế màng nguyên sinh chất,
- (3). Nhóm ức chế sự chế tổng hợp nucleic acid,
- (4). Nhóm ức chế chức năng ribosome và

(5). Nhóm ức chế các mục tiêu sinh hóa.

Chi tiết các nhóm này được trình bày tại Bảng 31.2.

Kháng sinh có thể hoặc là (a) chất diệt khuẩn (bactericidal), là chất tiêu diệt vi khuẩn mục tiêu hay vi nấm, hoặc là (b) chất kìm hãm vi khuẩn (bacteriostatic), là chất ức chế sự tăng trưởng của vi khuẩn. Chất diệt khuẩn thường có tính năng kháng khuẩn rất hiệu quả. Tuy nhiên chất kìm hãm có thể cực kỳ có lợi do chúng cho phép cơ chế đề kháng bình thường của vật chủ hoạt động nhằm tiêu diệt vi sinh vật mục tiêu.

31.5.1. Nhóm ức chế tổng hợp thành tế bào:

Dựa trên đặc điểm cấu trúc khác nhau về thành tế bào của chúng mà vi khuẩn thường được chia thành hai nhóm lớn là vi khuẩn Gram dương và vi khuẩn Gram âm. Điều này dễ dàng nhận biết nhờ kỹ thuật nhuộm Gram.

Thành tế bào vi khuẩn Gram dương có peptidoglycan và teichoic hay còn gọi là teichuronic acid và vi khuẩn Gram dương có thể có hoặc không có protein hay polysaccharide bao xung quanh.

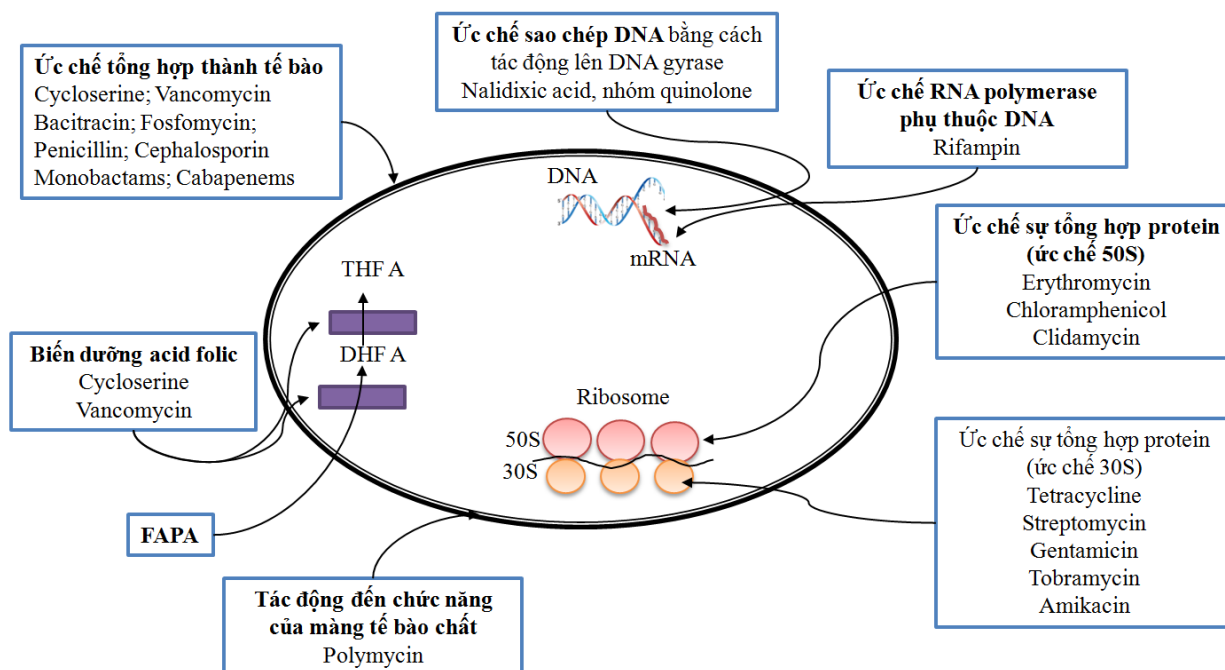
Thành tế bào vi khuẩn Gram âm có các thành phần gồm lớp peptidoglycan mỏng, lipopolysaccharide, lipoprotein, phospholipid và protein (Hình 31.3).

Điểm nhạy cảm của thành tế bào vi khuẩn khi chất kháng sinh tấn công chính là lớp peptidoglycan. Lớp này rất cần thiết cho sự tồn tại của vi khuẩn ở môi trường nhược trương. Một khi lớp peptidoglycan bị mất hoặc bị hư hỏng, độ cứng của thành tế bào vi khuẩn sẽ bị phá hủy dẫn đến làm vi khuẩn chết.

Để hiểu rõ về cơ chế ức chế sự tổng hợp thành tế bào vi khuẩn của kháng sinh thì cần phải hiểu quá trình tổng hợp peptidoglycan. Quá trình này gồm ba giai đoạn như sau:

(a). Giai đoạn đầu: diễn ra trong tế bào chất, các phân tử tiền thân có trọng lượng thấp như UDP-GlcAc và UDP-MurNAc-L-Ala-D-Glu-meso-Dap-D-Ala-D-Ala được tổng hợp. Nhiều chất kháng sinh cản trở quá trình sinh tổng hợp thành tế bào từ những bước rất sớm. UTP và N-acetylglucosamine alpha-1-P được biến đổi thành UDP-N-acetylglucosamine, sau đó chất này bị enzyme phosphoenolpyruvate UDP-GlcNAc-3-enol-pyruvyl transferase biến đổi tiếp. Kháng sinh nhóm fosfomycin ngăn chặn quá trình biến đổi này bằng cách tấn công trực tiếp lên nhân của enzyme. Do ở động vật có vú, các

chất kháng sinh này không ức chế được các enzyme như enolase, pyruvate kinase, carboxy kinase và shikimate enlases nên các kháng sinh nhóm fosfomycin không có ảnh hưởng lên động vật chủ.



Hình 31.2. Sơ đồ minh họa vị trí hoạt động của các chất kháng sinh. PABA là paraminobenzoic acid; DHF A là dihydrofolic acid; THF A là tetrahydrofolic acid.

(b). Giai đoạn thứ hai của quá trình tổng hợp thành tế bào được xúc tác nhờ các enzyme liên kết màng. Phần không phải nucleotide của các phân tử tiền thân (precursor) đã được sinh ra từ trước được chuyển liên tục tới chất mang ở màng tế bào chất. Chất mang này là phosphorylated undecaprenyl alcohol. Chức năng của chất mang lipid có vai trò như là một điểm để các tiền chất dính lên màng và cho phép vận chuyển các tiểu đơn vị đi dọc qua phần bên trong kỵ nước của màng tế bào chất để ra bề mặt ngoài. Bacitracin là một kháng sinh peptide tương tác chuyên biệt với pyrophosphate là dẫn xuất của undecaprenyl alcohol, nhằm ngăn chặn quá trình chuyển đổi sâu hơn của quá trình muramylpentapeptide từ các nucleotide tiền thân để hình thành peptidoglycan mới.

Bảng 31.1. Đặc tính của nhóm kháng sinh.

Nhóm kháng sinh	Đại diện	Nguồn sinh học	Phổ kháng khuẩn (hiệu quả kháng)	Kiểu tác động
Beta-lactam (penicillin và cephalosporin)	Penicillin G, Cephalothin	<i>Penicillium notatum</i> và <i>Cephalosporium</i> species	Vi khuẩn Gram dương	Ức chế các bước trong tổng hợp tế bào (peptidoglycan) và chuỗi murein
Beta-lactam bán tổng hợp	Ampicillin, Amoxicillin		Vi khuẩn Gram âm và vi khuẩn Gram dương	Ức chế các bước trong tổng hợp tế bào (peptidoglycan) và chuỗi murein
Clavulanic Acid	Augmentin là clavulanic acid cộng với Amoxicillin	<i>Streptomyces clavuligerus</i>	Vi khuẩn Gram dương và vi khuẩn Gram âm	Ức chế enzyme beta-lactamase ở vi khuẩn
Monobactam	Aztreonam	<i>Chromobacterium violaceum</i>	Vi khuẩn Gram dương và vi khuẩn Gram âm	Ức chế các bước trong tổng hợp tế bào (peptidoglycan) và chuỗi murein
Carboxypenem	Imipenem	<i>Streptomyces cattleya</i>	Vi khuẩn Gram dương và vi khuẩn Gram âm	Ức chế các bước trong tổng hợp tế bào (peptidoglycan) và chuỗi murein
Aminoglycoside	Streptomycin	<i>Streptomyces griseus</i>	Vi khuẩn Gram dương và vi khuẩn Gram âm	Ức chế sự dịch mã (tổng hợp protein)
	Gentamicin	<i>Micromonospora</i>	Vi khuẩn Gram dương và vi	Ức chế sự dịch mã (tổng hợp

		species	khủn Gram âm, đặc biệt là <i>Pseudomonas</i>	protein)
Glycopeptide	Vancomycin	<i>Amycolatopsis orientalis</i> , <i>Nocardia orientalis</i>	Vi khuẩn Gram dương, đặc biệt là <i>Staphylococcus aureus</i>	Ức chế các bước sinh tổng hợp murein (peptidoglycan)
Lincomycin	Clindamycin	<i>Streptomyces lincolnensis</i>	Vi khuẩn Gram dương và vi khuẩn Gram âm đặc biệt là vi khuẩn kỵ khí <i>Bacteroides</i>	Ức chế sự dịch mã (tổng hợp protein)
Macrolide	Erythromycin, Azithromycin	<i>Streptomyces erythreus</i>	Vi khuẩn Gram dương và vi khuẩn Gram âm không phải vi khuẩn đường ruột, <i>Neisseria</i> , <i>Legionella</i> , <i>Mycoplasma</i>	Ức chế sự dịch mã (tổng hợp protein)
Polypeptide	Polymyxin	<i>Bacillus polymyxa</i>	Vi khuẩn Gram âm	Phá hủy màng nguyên sinh chất
	Bacitracin	<i>Bacillus subtilis</i>	Vi khuẩn Gram dương	Ức chế các bước sinh tổng hợp murein (peptidoglycan)
Polyene	Amphotericin	<i>Streptomyces nodosus</i>	Nấm (<i>Histoplasma</i>)	Bất hoạt màng tế bào có sterols
	Nystatin	<i>Streptomyces noursei</i>	Nấm (<i>Candida</i>)	Bất hoạt màng tế bào có sterols
Rifamycin	Rifampicin	<i>Streptomyces mediterranei</i>	Vi khuẩn Gram dương và vi khuẩn Gram âm, <i>Mycobacterium tuberculosis</i> ở vi khuẩn)	Ức chế phiên mã (hoạt động của enzyme RNA polymerase)
Tetracycline	Tetracycline	<i>Streptomyces</i> species	Vi khuẩn Gram dương và vi	Ức chế sự dịch mã (tổng hợp

Tetracycline bán tổng hợp	Doxycycline		khuẩn Gram âm, Rickettsias	protein)
			Vi khuẩn Gram dương và vi khuẩn Gram âm, Rickettsias, <i>Ehrlichia</i> , <i>Borrelia</i>	Ức chế sự dịch mã (tổng hợp protein)
Chloramphenicol	Chloramphenicol	<i>Streptomyces venezuelae</i>	Vi khuẩn Gram dương và vi khuẩn Gram âm	Ức chế sự dịch mã (tổng hợp protein)
Quinolone	Nalidixic acid	Tổng hợp	Chủ yếu là vi khuẩn Gram âm	Ức chế nhân bản DNA
Fluoroquinolone	Ciprofloxacin	Tổng hợp	Vi khuẩn Gram âm và một số vk Gram dương (<i>Bacillus anthracis</i>)	Ức chế nhân bản DNA
Các chất kích thích tăng trưởng	Sulfanilamide, Gantrisin, Trimethoprim	Tổng hợp	Vi khuẩn Gram dương và vi khuẩn Gram âm	Ức chế biến dưỡng folic acid (kháng folate)
	Isoniazid (INH)	Tổng hợp	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Ức chế tổng hợp mycolic acid; chất đồng dạng của pyridoxine (Vit. B6)
	para-aminosalicylic acid (PAS)	Tổng hợp	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Ức chế biến dưỡng folic acid (kháng folate)

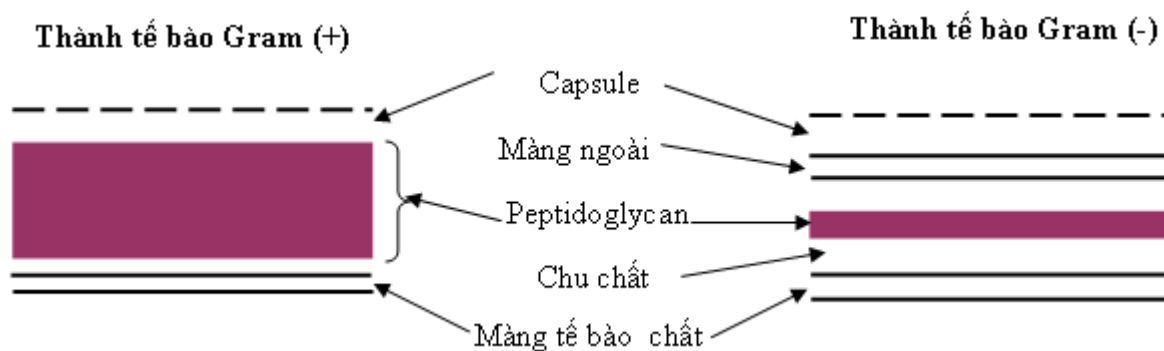
Bảng 31.2. Cơ chế hoạt động của kháng sinh.

1. Ức chế tổng hợp thành tế bào	Acyclovir (virus)
Ức chế các enzyme sinh hóa:	Flucytosine (nấm)
- Fosfomycin	Làm hỏng chức năng khuôn của DNA:
- Cycloserine	- Các chất xen vào khuôn
Kết hợp với các phân tử mang:	- Chloroquine (ký sinh trùng)
Bacitracin	Ức chế sao chép DNA:
Kết hợp với các cơ chất ở thành tế bào	- Nhóm Quinolone
Vancomycin	- Nhóm Nitroimidazole
Ức chế quá trình polymer hóa và đính	Ức chế RNA polymerase:
peptidoglycan mới vào thành tế bào:	Rifampin
- Nhóm Penicillin	
- Nhóm Cephalosporin	
- Nhóm Monobactam	
- Nhóm Carbapenem	
2. Ức chế màng tế bào chất	4. Ức chế chức năng ribosome
Phá hủy tổ chức của màng tế bào chất:	Ức chế tiểu đơn vị 30S:
- Nhóm Tyrocidin	- Streptomycin
- Nhóm Polymixin	- Kanamycin, gentamycin, amikacin
Tạo lỗ xóp màng:	- Nhóm tetracycline
Nhóm Gramicidin	Ức chế tiểu đơn vị 50S:
Làm thay đổi cấu trúc của nấm:	- Chloramphenicol
- Nhóm Polyene (amphotericin)	- Erythromycin
- Nhóm Imidazole (ketoconazole, fluconazole)	- Clindamycin
	- Fusidic acid
3. Ức chế tổng hợp nucleic acid	5. Ức chế các mục tiêu sinh hóa
Ức chế biến dưỡng nucleotide:	(Ức chế biến dưỡng folate)
Adenosine arabinoside (virus)	Ức chế enzyme pteric acid:
	Nhóm sulfonamide
	Ức chế enzyme dihydrofolate reductase:
	Trimethoprim

(c). Giai đoạn thứ ba của quá trình tổng hợp vách tế bào có liên quan đến quá trình polymer hóa (sự trùng hợp) các tiểu đơn vị và quá trình đính của peptidoglycan mới vừa hình thành lên thành tế bào. Quá trình polymer hóa xuất hiện nhờ sự vận chuyển của chuỗi peptidoglycan mới được hình thành từ những chất mang trong màng tế bào đến đầu

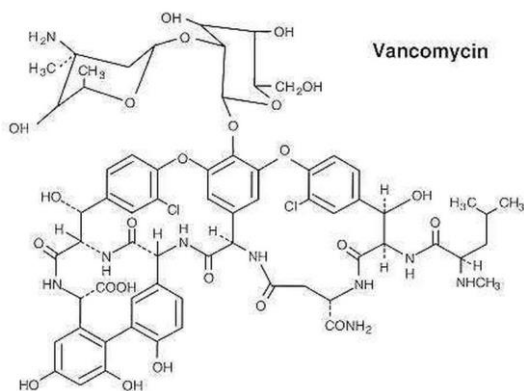
không khử (nonreducing) N-acetylglucosamine của chuỗi saccharide-peptide mới được đính lên màng. Peptidoglycan mới được đính lên peptidoglycan của thành tế bào đã tồn tại trước đó nhờ phản ứng của enzyme transpeptidase có liên quan đến các chuỗi peptide trong cả hai polymer, một trong hai polymer có đầu cuối là D-alanyl-D-alanine. Enzyme transpeptidase cắt cầu nối peptide giữa hai chức D-alanyl ở phân tử pentapeptide và trở nên bị axyl hóa thông qua nhóm carbonyl của penultimate D-alanine. Phản ứng cuối cùng này bị các kháng sinh nhóm β -lactam ức chế. Các kháng sinh nhóm này có vòng gồm bốn thành viên then chốt, vòng này trải qua phản ứng acyl hóa với các enzyme transpeptidase, liên kết ngang với các polymer như đã đề cập ở trên. Kháng sinh nhóm β -lactam gồm nhóm penicillin (penam), cephalosporin (gồm cả oxacephem và cephamycin), penem, thienamycin (carbapenem) và aztreonam (monobactam). Các enzyme này có liên quan trong quá trình cuối của sự hình thành thành tế bào được gọi là các protein liên kết với penicillin. Quá trình này được khám phá nhờ đánh dấu phóng xạ penicillin G. Ở vi khuẩn Gram dương, vi khuẩn Gram âm và trong các loài vi khuẩn kỵ khí có các enzyme transpeptidase khác nhau. Sự khác nhau về các protein liên kết với penicillin ở một mức độ nhất định nào đó phản ánh sự khác nhau về hoạt tính của các kháng sinh β -lactam. Penicillin liên kết với protein, tác động lên phản ứng kiểu hình của vi khuẩn. Ví dụ một số kháng sinh tạo cầu nối với penicillin liên kết protein có liên quan đến sự hình thành vách ngăn giữa hai tế bào; như vậy, vi khuẩn tiếp tục phát triển các sợi tơ (filament) dài, cuối cùng là chết. Việc tạo liên kết protein với penicillin dẫn đến sự ly giải nhanh của vi khuẩn do thành tế bào phình ra và vi khuẩn sẽ nổ tung. Kháng sinh β -lactam như mecillinam (một amidino penicillin) không tạo cầu nối với protein liên kết với penicillin ở vi khuẩn Gram dương và vì vậy không ảnh hưởng đến các vi khuẩn này. Aztreonam chỉ tạo cầu nối với protein liên kết penicillin của Gram âm và không ức chế được vi khuẩn Gram dương hoặc các loài kỵ khí.

Các kháng sinh penicillin và các kháng sinh cephalosporin/cephamycin được sử dụng rộng rãi để ức chế trực khuẩn Gram-dương và Gram âm. Các kháng sinh thuộc nhóm monobactam chỉ ức chế trực khuẩn hiếu khí Gram âm, clavulanic acid tác động như là chất ức chế enzyme β -lactamase và thienamycin ức chế hàng loạt vi khuẩn hiếu khí và kỵ khí.



Hình 31.3. Sơ đồ minh họa thành bào tế bào vi khuẩn Gram dương và Gram âm.

Vancomycin cắt ngang sự tổng hợp thành tế bào bằng cách hình thành phức hợp với đầu cuối là các nhóm chức D-alanine của peptidoglycan tiền thân. Sự hình thành của phức tại mặt ngoài của màng tế bào chất nhằm ngăn chặn quá trình chuyển các tiền chất từ chất mang lipid (lipid carrier) đến thành (vách) peptidoglycan đang xây nhờ các enzyme transglycosidase. Các phản ứng sinh hóa trong thành tế bào được xúc tác bởi các enzyme transpeptidase và D,D-carboxypeptidase bị ức chế do vancomycin và kháng sinh nhóm glycopeptide khác. Do kích thước lớn và có cấu trúc phức tạp nên vancomycin không thể



xâm nhập được vào màng ngoài của vi khuẩn Gram âm. *Staphylococcus* và *Enterococcus* ngày càng kháng được nhóm beta-lactam, kháng sinh nhóm glycopeptide như vancomycin vẫn còn hiệu quả và vì thế thường được chỉ định để điều trị các bệnh do vi khuẩn.

Hình 31.4. Cấu trúc của vancomycin.

31.5.2. Tác động lên chức năng màng tế bào chất

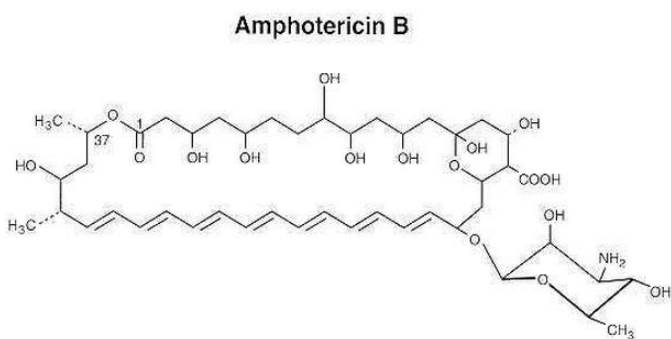
Tác động lên chức năng màng tế bào chất chính là tác động lên màng tế bào (a) vi khuẩn và (b) vi nấm.

(a). Màng tế bào chất vi khuẩn: là màng tế bào sinh học được cấu tạo chủ yếu là lipid, protein và lipoprotein. Màng tế bào chất hoạt động như vòng bảo vệ để khuếch tán nước, ion, chất dinh dưỡng và có các hệ thống vận chuyển. Màng có chất nền là lipid cùng với các protein dạng hình cầu được phân bố ngẫu nhiên để tạo điều kiện cho sự xâm nhập qua lớp đôi lipid. Nhiều chất kháng khuẩn có thể phá được cách tổ chức của màng.

Các chất này có thể được chia thành các cation, anion và các chất trung tính. Polymyxin B và polymyxin E (colisthemethate) là những chất được biết nhiều nhất. Các octapeptide có trọng lượng phân tử cao này ức chế vi khuẩn Gram âm do chúng có các lipid tích điện âm ở bề mặt. Mặt khác do hoạt tính của các polymyxin bị các cation Mg^{2+} và Ca^{2+} trung hòa nên chính vì thế chúng phải cạnh tranh để thay thế chỗ của Mg^{2+} hoặc Ca^{2+} ở các nhóm phosphate tích điện âm hiện diện trên màng lipid. Về cơ bản, nhóm polymyxin phá hủy tính thấm của màng làm cho nucleic acid và cation lọt ra bên ngoài màng, hậu quả là làm tế bào chết. Nhóm polymyxin hầu như không được sử dụng làm chất ngấm qua thân (systemic agent) do chúng liên kết với nhiều loại phối tử trong các mô của cơ thể và có khả năng trở thành độc tố cho thận và hệ thống thần kinh. Các chất gramicidin cũng là những kháng sinh có hoạt tính màng, chúng tạo ra những lỗ xấp chứa nước ở màng. Nhóm chất này chỉ được sử dụng một cách cục bộ.

(b). Màng vi nấm: màng vi nấm chứa các sterol, có một trung tâm kỵ nước cố định và một bộ phận ưa nước linh hoạt. Ngược lại màng vi khuẩn thì không có sterol. Kháng sinh polyene hoạt động bằng cách liên kết với các sterol này. Chúng tương tác với tế bào nấm để hình thành phức hợp màng – polyene. Phức hợp này làm thay đổi tính thấm của màng, dẫn đến làm acid hóa bên trong tế bào nấm do thay đổi về ion K^+ và đường; các phosphate ester, acid hữu cơ, nucleotide và thậm chí là protein của tế bào cũng lọt được qua màng. Trong tác động này, polyene tạo một lỗ trên màng tế bào nấm làm cho các chất bên trong tế bào nấm lọt ra bên ngoài. Mặc dù nhiều kháng sinh polyene đã được

phân lập, nhưng chỉ có amphotericin B (Hình 31.5) được phép sử dụng qua thân. Nystatin được sử dụng như là thuốc cục bộ và primaricin được sử dụng làm thuốc chữa bệnh viêm mắt.



Hình 31.5. Cấu trúc của amphotericin B.

Trong thực tế có nhiều hóa chất khác có khả năng cản trở sự tổng hợp màng lipid ở vi nấm. Các chất này thuộc nhóm imidazole gồm: miconazole, ketoconazole, clotrimazole và fluconazole. Nhóm chất này ức chế sự hợp nhất của các tiểu đơn vị thành ergosterol là

chất thiết yếu ở màng tế bào nấm, và cũng có thể trực tiếp phá hủy màng này.

31.5.3. Ức chế tổng hợp nucleic acid

Chất kháng khuẩn có thể cản trở sự tổng hợp nucleic acid ở một số bước khác nhau. Chúng có thể ức chế tổng hợp nucleotide hoặc chuyển đổi qua lại; các chất này có thể ngăn chặn DNA hình thành chức năng làm khuôn và có thể can dự vào hoạt động của các enzyme polymerase liên quan đến sự sao chép và dịch mã DNA.

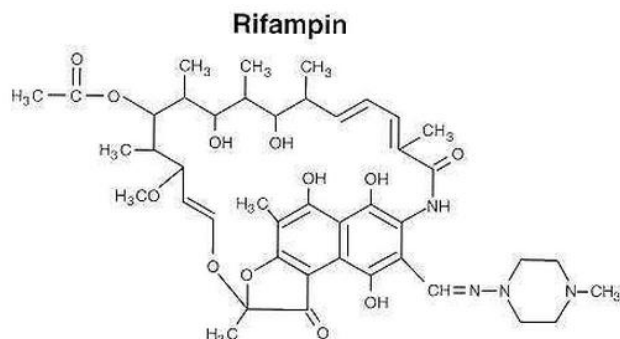
(a). Cản trở sự tổng hợp nucleotide: một số lượng lớn các chất cản trở sự tổng hợp purine và pyrimidine hoặc cản trở sự chuyển đổi qua lại hoặc cản trở sự sử dụng các nucleotide. Các chất khác có tác động như là nhóm chất tương tự nucleotide, làm cản trở chuyển đổi thành các polynucleotide.

Flucytosine (5-fluorocytosine) là một chất kháng nấm có tác dụng ức chế các loài nấm men. Trong tế bào nấm, chất này được biến đổi thành 5-fluorouracil. 5-fluorouracil ức chế enzyme thymidylate synthetase dẫn đến làm thiếu hụt thymine nucleotide và làm giảm sút sự tổng hợp DNA. Adenosine arabinoside ức chế các virus, chất này bị phosphoryl hóa trong các tế bào bị nhiễm virus và tác động như là một chất tương tự cạnh tranh với dATP, ức chế sự chuyển đổi dATP thành DNA. Acyclovir là một chất tương tự như nucleoside, sau khi bị chuyển đổi thành triphosphate, chúng ức chế các enzyme thymidine kinase và DNA polymerase thuộc nhóm virus herpes. Zidovudine (AZT) ức chế virus làm suy giảm hệ miễn dịch ở người bị nhiễm HIV.

(b). Làm suy yếu chức năng khuôn DNA: nhiều chất tạo cầu nối với DNA bằng hình thức xen vào. Không có chất nào trong nhóm này hữu dụng như là chất kháng khuẩn. Tuy nhiên, chloroquine (lucanthone) ức chế các ký sinh trùng sốt rét (plasmodia) và miracidin ức chế các loài sán máng (schistosomes). Các chất này được cho là có khả năng xen vào DNA, nhờ đó ức chế sâu hơn quá trình sinh tổng hợp. Chất nhuộm thuộc nhóm acridine như proflavine cũng tác động bằng cơ chế xen vào này. Tuy nhiên do chúng gây độc và có khả năng gây ung thư ở động vật có vú nên không được sử dụng như là chất kháng khuẩn.

(c). Ức chế enzyme RNA Polymerase phụ thuộc DNA: rifamycin là nhóm kháng sinh ức chế enzyme RNA polymerase phụ thuộc DNA còn gọi là enzyme RNA polymerase trực tiếp DNA. Các chuỗi polypeptide trong enzyme RNA polymerase tấn

công lên yếu tố chuyên biệt để nhận biết các vị trí của promoter khởi đầu cho sự sao chép DNA. Rifampin tạo cầu nối không cộng hóa trị nhưng lại liên kết mạnh với tiểu đơn vị

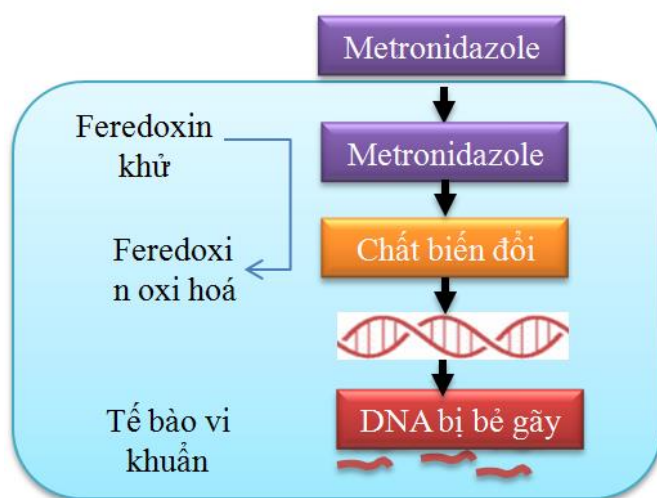


của RNA polymerase và cản trở một cách chuyên biệt quá trình khởi đầu này. Tuy nhiên nó không có tác động một khi quá trình polymer hóa đã bắt đầu.

Hình 31.6. Cấu trúc phân tử rifamphin, chất này ức chế RNA polymerase trực

tiếp DNA.

(d). Ức chế sự nhân bản DNA: enzyme DNA gyrase và topoisomerase I phối hợp hoạt động nhằm duy trì tình trạng siêu xoắn tối ưu của DNA trong tế bào. Trong phạm vi này, vai trò của DNA gyrase là cần thiết để làm giảm bớt sức căng xoắn trong quá trình sao chép của các nhiễm sắc thể mạch vòng ở vi khuẩn. Enzyme này là một protein gồm 4 phần được cấu tạo từ hai tiểu đơn vị A và hai tiểu đơn vị B. Tiểu đơn vị A liên kết cộng hóa trị với DNA trong phản ứng di chuyển qua mạch đôi được xúc tác nhờ enzyme. Kháng sinh nhóm quinolone như nalidixic acid, tạo cầu nối với phức hợp phân cắt gồm



DNA và gyrase trong quá trình di chuyển theo mạch này. Sự tương tác của quinolone có tác động gây hại lên quá trình sao chép DNA. Chính tác động này làm cho tế bào vi khuẩn chết. Nhóm kháng sinh fluoroquinolone như ciprofloxacin, norfloxacin và ofloxacin cũng tương tác với enzyme DNA gyrase.

Hình 31.7. Minh họa cơ chế hoạt động của metronidazole.

Nalidixic chỉ ức chế vi khuẩn hiếu khí Gram âm. Ngược lại ciprofloxacin có chức flourine có hoạt tính với vi khuẩn Gram-dương, chức piperazine gia tăng hoạt tính tiêu diệt các thành viên họ vi khuẩn đường ruột Enterobacteriaceae; nhóm chức piperazine và cyclopropyl diệt các loài pseudomonas.

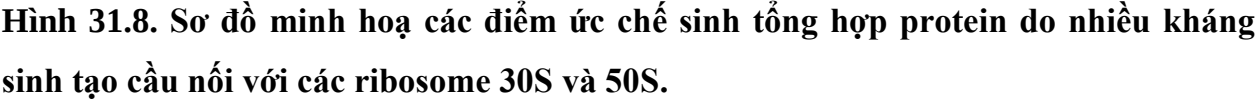
Nhóm nitroimidazole như metronidazole ức chế được vi khuẩn kỵ khí và sinh vật đơn bào (protozoa). Chức nitro của nitrosohydroxyl amino bị khử bởi protein chuyển điện tử ở vi khuẩn kỵ khí (Hình 31.7). Kháng sinh nhóm nitroimidazole bị khử làm cho mạch DNA bị gãy. Tế bào động vật có vú không bị tổn hại do chúng thiếu các enzyme khử nitro của nhóm kháng sinh thuộc nhóm nitroimidazole.

Metronidazole xâm nhập vào vi khuẩn hiếu khí, tại đó thông qua protein chuyển điện tử là ferredoxin chúng sẽ bị khử. Sau đó các kháng sinh này tạo cầu nối với DNA và làm cho DNA bị dễ gãy.

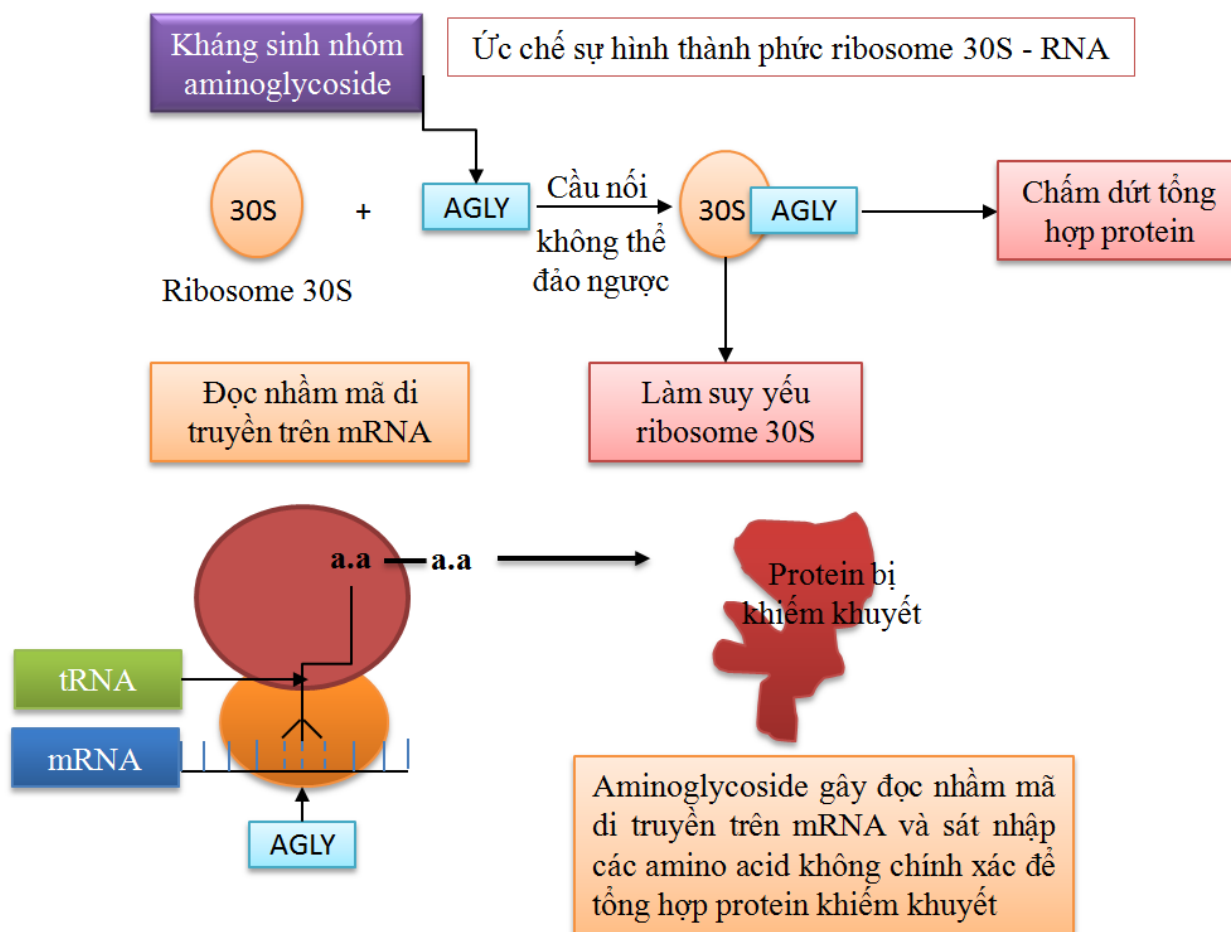
31.5.4. Ức chế chức năng ribosome

Nhiều kháng sinh hoạt động bằng cách ức chế chức năng ribosome. Cấu trúc và chức năng cơ bản của ribosome được miêu tả ở Hình 31.8. Ribosome ở vi khuẩn có hai tiểu đơn vị 50S và 30S. Kháng sinh có thể tác động lên một hoặc cả hai tiểu đơn vị này.

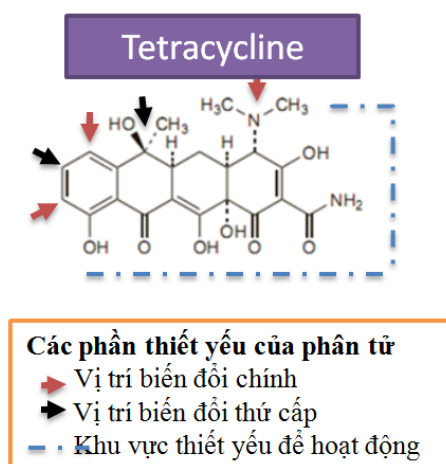
Kháng sinh nhóm aminoglycoside tác động lên vi khuẩn bằng cách tạo cầu nối với các tiểu đơn vị ribosome. Aminoglycoside là phức hợp gồm các chức đường nối với nhau nhờ liên kết glycoside (Hình 31.8). Chúng khác nhau ở cả hai phân tử nhân, có thể là streptidine hoặc 2-deoxystreptidine và trong các aminohexose liên kết với nhân này. Các nhóm chức quan trọng để nhóm kháng sinh aminoglycoside hoạt động là NH tự do và OH. Các chức này giúp aminoglycoside tạo cầu nối chuyên biệt với các protein ở ribosome. Streptomycin là chất đầu tiên của aminoglycoside được nghiên cứu, là một công cụ hữu dụng để làm sáng tỏ sự tổng hợp protein. Tuy nhiên ngày nay chất này hiếm khi được sử dụng để điều trị bệnh lao và kiểu tác động của nó khác với một số aminoglycoside khác đó là các dẫn xuất 2-deoxystreptidine như: gentamicin, tobramycin và amikacin. Streptomycin tạo cầu nối chuyên biệt với protein S12 ở ribosome 30S (Hình 31.9) và làm cho ribosome đọc nhầm mã di truyền. Các aminoglycoside khác không những chỉ tạo cầu nối với protein S12 của tiểu đơn vị 30S ribosome mà còn liên kết với protein L6 của ribosome 50S. Kiểu liên kết với protein L6 đóng vai trò khá quan trọng nếu xét về phương diện kháng của vi khuẩn đối với aminoglycoside. Trong thực tế kháng sinh nhóm aminoglycoside có thể kết hợp với các vị trí nối khác nhau trên ribosome 30S, và chúng sẽ tiêu diệt vi khuẩn bằng cách hình thành các phức hợp khác thường không có chức năng cũng như gây ra sự đọc nhầm mã di truyền.



Các kháng sinh khác tạo cầu nối với tiểu đơn vị ribosome 30S là nhóm tetracycline (Hình 31.10). Nhóm kháng sinh này ức chế liên kết aminoacyl-tRNA vào tiểu đơn vị A của ribosome vi khuẩn. Cầu nối của tetracycline là tạm thời, vì vậy chúng chỉ là những chất gây kìm hãm vi khuẩn. Dù sao đi chăng nữa nhóm tetracycline cũng là nhóm kháng sinh cực kỳ hữu dụng, chúng ức chế nhiều loại vi khuẩn, chlamydia và mycoplasma.



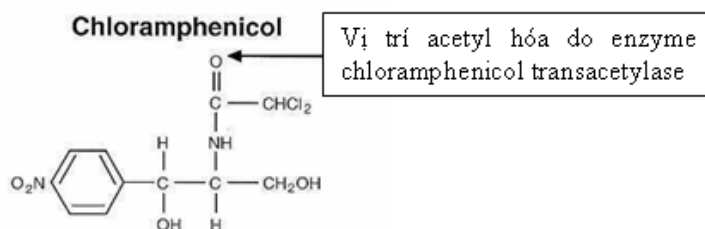
Hình 31.9. Sơ đồ minh họa cơ chế ức chế sinh tổng hợp protein do aminoglycoside.



Hình 31.10. Cấu trúc của tetracycline cho thấy khu vực thiết yếu cho hoạt động và các vị trí biến đổi chính và biến đổi thứ cấp.

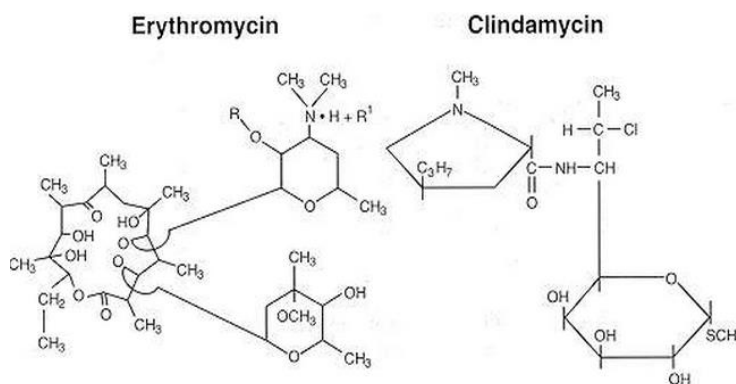
Có ba nhóm kháng sinh quan trọng ức chế ribosome 50S. Đó là: (a). Chloramphenicol (Hình 31.11) là chất ức chế cả vi khuẩn Gram dương và Gram âm. Chất

này ức chế sự hình thành cầu nối peptide bằng cách tạo cầu nối với enzyme peptidyltransferase lên ribosome 50S. (b). Nhóm macrolide là những hợp chất lớn có cấu trúc vòng lactone tạo cầu nối với ribosome 50S và làm suy yếu phản ứng peptidyltransferase hoặc làm chuyển đoạn (translocation) hoặc cả hai. (c). Chất macrolide quan trọng nhất là erythromycin, chất này ức chế các loài Gram dương và một số ít loài Gram âm như *Haemophilus*, *Mycoplasma*, *Chlamydia* và *Legionella*.



Hình 31.11. Cấu trúc của chloramphenicol.

Các phân tử mới như azithromycin và clarithromycin có hoạt tính tốt hơn erythromycin về khả năng kháng các vi khuẩn gây bệnh. Các kháng sinh nhóm lincainoid mà quan trọng nhất là clindamycin có hoạt tính tương tự (Hình 31.12). Cả hai nhóm macrolide và lincainoid là những chất kìm hãm vi khuẩn, chỉ ức chế sự hình thành các chuỗi peptide mới. Mặc dù có cấu trúc cực kỳ khác nhau nhưng cả hai hợp chất này đều ức chế sự tổng hợp protein bằng cách tạo cầu nối với ribosome 50S.



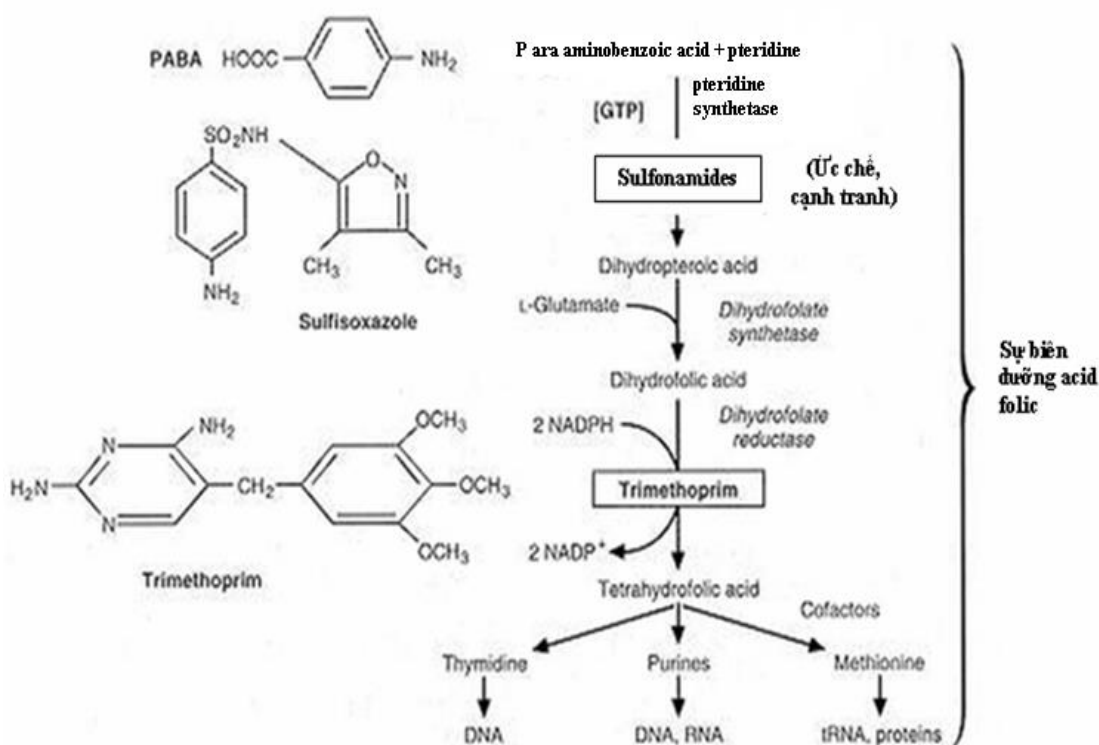
Hình 31.12. Cấu trúc của erythromycin thuộc nhóm macrolide và clindamycin.

Cả trimethoprim và sulfonamides cản trở biến dưỡng folate ở tế bào vi khuẩn bằng cách ngăn chặn một cách cạnh tranh sinh tổng hợp tetrahydrofolate, chất này hoạt động đóng vai trò như là chất mang các đoạn có một carbon và cần thiết cho sự tổng hợp DNA, RNA và các protein của thành tế bào (Hình 31.13). Không giống như động vật có vú, vi

khuẩn và ký sinh trùng đơn bào thường thiếu hệ thống vận chuyển để lấy folic acid từ môi trường. Vì vậy hầu hết vi khuẩn và ký sinh trùng đơn bào cần phải tổng hợp folate, mặc dù một số trong chúng có khả năng sử dụng thymidine ngoại bào cho sự biến dưỡng folate.

31.5.5. Ức chế các mục tiêu sinh hóa

Kháng sinh nhóm sulfonamide ngăn chặn quá trình biến đổi pteridine và p-aminobenzoic acid (PABA) thành dihydrofolic acid nhờ enzyme pteridine synthetase. Với pteridine synthetase, sulfonamide có ái lực lớn hơn khi so sánh với p-aminobenzoic acid. Trimethoprim cực kỳ ái lực với enzyme dihydrofolate reductase ở vi khuẩn (gấp 10.000 đến 100.000 lần so với enzyme ở động vật có vú); khi liên kết với enzyme này sẽ ức chế sự tổng hợp tetrahydrofolate.



Hình 31.13. Cấu trúc sulfonamide và trimethoprim có các vị trí ức chế quá trình biến dưỡng acid folic.

31.5.6. Tác động đến mycobacteria

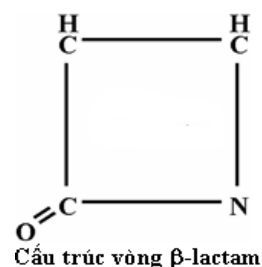
Isoniazid là một dẫn xuất của nicotinamide, chất này ức chế mycobacteria. Kiểu tác động chính xác của chúng đến nay vẫn chưa hiểu hết. Tuy nhiên chúng tác động lên sự

tổng hợp lipid, nucleic acid và mycolic acid của thành tế bào vi khuẩn mycobacteria. Ethambutol cũng là một chất kháng khuẩn mà cơ chế tác động của chúng vẫn chưa biết. Nó là một chất ức chế mycobacteria, ngược lại isoniazid là chất tiêu diệt mycobacteria. Các kháng sinh dùng để kháng bệnh lao như rifampin và streptomycin tác động lên mycobacteria có đặc điểm tương tự như ức chế vi khuẩn. Pyrazinamide là một chất tương tự như nicotinamide. Nó là chất diệt khuẩn nhưng cơ chế chính xác thì vẫn chưa biết.

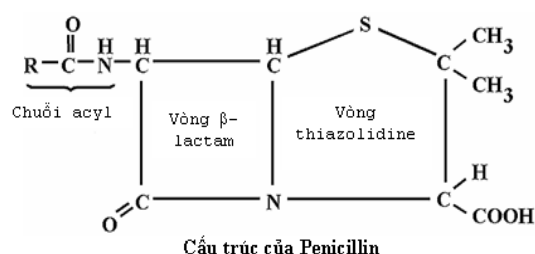
31.6. Phân loại dựa trên cấu trúc hóa học

31.6.1. Nhóm β -Lactam

Là nhóm kháng sinh phổ rộng, gồm tất cả các chất kháng sinh có vòng β -lactam trong cấu trúc phân tử. Nhóm này gồm penicillin và các dẫn xuất của penicillin (penam), cephalosporin (cephem), monobactam và carbapenem. β -Lactam bao gồm các nhóm sau:

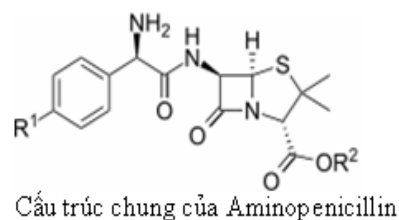


(a). Penicillin: kháng cả vi khuẩn hiếu khí và kỵ khí Gram dương. Các vi khuẩn hiếu khí nhạy cảm gồm các vi khuẩn *Streptococcus* tiêu huyết beta và *Streptococcus* không có enzyme beta-lactamase. Hầu hết các loài hiếu khí và loài kỵ khí *Clostridium* thì nhạy cảm với kháng sinh này.



(b). Aminopenicillin: là nhóm kháng sinh thuộc họ penicillin có cấu trúc tương tự ampicillin, chất này dẫn xuất từ benzylpenicillin có 2-amino. Giống như các penicillin khác chúng có vòng beta-lactam, là yếu tố quyết định hoạt tính kháng khuẩn.

Đặc điểm aminopenicillin chính là sự tham gia tích cực của nhóm amino làm tăng khả năng xâm nhập của nhóm này vào vi khuẩn thông qua các kênh porin. Tuy nhiên vấn đề ở chỗ là kháng sinh này bị các loài vi khuẩn enzyme beta-lactamase kháng được. Nhóm này gồm ampicillin, amoxicillin và bacampicillin.



(c). Amoxicillin: kháng sinh này hiệu quả đối với những vi khuẩn Gram dương và một số vi khuẩn Gram âm nhạy cảm với penicillin. Nó cũng hiệu quả với nhiều vi khuẩn

Gram dương bao gồm các streptococcus, một số loài tiêu huyết alpha và beta thuộc staphylococcus và clostridium. Vi khuẩn Gram âm: *Escherichia coli*, nhiều chủng *Salmonella* và *Pasteurella multocida*. Kháng sinh này nhạy cảm và dễ dàng bị beta-lactamase phá hủy.

(d). Ampicillin: hiệu quả đối với vi khuẩn streptococcus tiêu huyết alpha và beta, gồm *Streptococcus equi*, các loài *Staphylococcus* không tổng hợp enzyme penicillinase và hầu hết các chủng *Clostridium*. Kháng sinh này cũng hiệu quả đối với vi khuẩn Gram âm như *Escherichia coli*, *Salmonella* và *Pasteurella multocida*.

(e). Cephalosporin: là những kháng sinh thuộc nhóm β -lactam có nguồn gốc từ nấm *Acremonium*, trước đây được biết dưới tên "*Cephalosporium*", gồm các thế hệ sau:

(i). Thế hệ thứ nhất: Cefadroxil, Cefazolin, Cephalexin, Cephalothin, Cephapirin, Cephradine. Chúng kháng vi khuẩn Gram dương, gồm hầu hết vi khuẩn corynebacteria, streptococcus và staphylococcus. Vi khuẩn Gram âm: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Pasteurella* và *Salmonella*. Nhiều vi khuẩn kỵ khí nhạy cảm với kháng sinh này, ngoại trừ các vi khuẩn có enzyme beta-lactamase như bacteroides và *Clostridium difficile*.

(ii). Cephalosporin thế hệ thứ hai: gồm Cefaclor, Cefamandole, Cefmetazole, Cefonicid, Cefotetan, Cefoxitin, Cefprozil, Cefuroxime. Hiệu quả hơn so với thế hệ thứ nhất trong việc chống lại vi khuẩn gây bệnh Gram dương. Hiệu quả hơn hẳn so với thế hệ thứ nhất trong điều trị bệnh do vi khuẩn Gram âm.

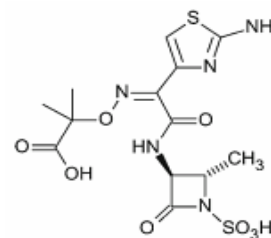
(iii). Cephalosporin thế hệ thứ ba: gồm Cefixime, Efoverazone, Cefotaxime, Cefpodoxime, Ceftazidime, Ceftizoxime, Ceftriaxone. Kháng hiệu quả nhất đối với vi khuẩn Gram âm kháng kháng sinh. Ít hiệu quả hơn đối với vi khuẩn Gram dương.

(iv). Cephalosporin thế hệ thứ tư: gồm Ceftiofur và Ceftaroline. Hoạt tính kháng khuẩn rộng hơn đối với vi khuẩn Gram dương, bao gồm cả streptococcus. Tuy nhiên đối với pseudomonas thì kém hơn so với thế hệ thứ ba. Kháng các chủng vi khuẩn có enzyme beta-lactamase và các vi khuẩn kỵ khí.

(v). Cephalosporin thế hệ thứ năm: Ceftaroline fosamil là thế hệ tiên bộ của nhóm kháng sinh cephalosporin. Chất này tác động lên vi khuẩn *S. aureus* kháng methicillin (MRSA) và vi khuẩn Gram dương. Đây cũng là kháng sinh phổ rộng, kháng cả vi khuẩn

Gram âm.

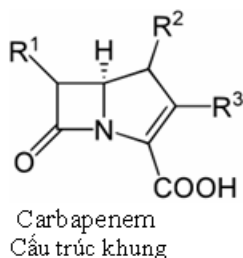
(e). Monobactam: là các chất thuộc nhóm β -lactam, gồm vòng β -lactam đứng riêng lẻ không nối với vòng khác, điều này tương phản với hầu hết β -lactam khác có ít nhất hai vòng nối với nhau. Monobactam chỉ kháng được vi khuẩn hiếu khí Gram âm ví dụ như *neisseria*, *pseudomonas*.



Monobactam

Các sản phẩm của nhóm này gồm aztreonam, tigemonam, nocardicin A và tabtoxin.

(f). Carbapenem: là kháng sinh phổ rộng thuộc nhóm β -Lactam. Các kháng sinh thuộc nhóm này có cấu trúc làm cho chúng có khả năng kháng cao nhất các enzyme β -lactamase. Carbapenem là chất được phát triển từ chất gốc carbapenem thienamycin, là sản phẩm dẫn xuất của *Streptomyces cattleya*.



Carbapenem
Cấu trúc khung

Carbapenem được chỉ định dùng để điều trị cho nhiều bệnh do vi khuẩn như *Escherichia coli* và *Klebsiella pneumoniae*. Hiện nay cảnh báo vi khuẩn coliform có khả năng kháng được carbapenem ngày càng lan rộng, do vi khuẩn này sản sinh các enzyme carbapenemase bao gồm cả New Delhi metallo- β -lactamase, NDM-1.

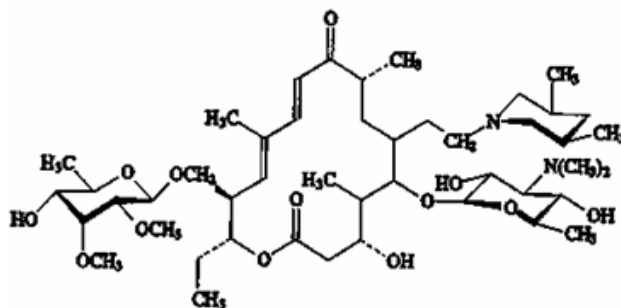
31.6.2. Macrolide

Là nhóm kháng sinh có hoạt tính kháng khuẩn nhờ vòng macrolide, là vòng macrocyclic lactone lớn có một hoặc nhiều nhóm chức đường deoxy thường là cladinose và desosamine đính vào. Phụ thuộc vào số lượng nguyên tử carbon trong vòng, các vòng lactone này thường được chia thành nhóm 14- (erythromycin, roxithromycin, clarithromycin), 15- (azithromycin) hoặc 16- (midecamycin, spiramycin, josamycin).

(a). Erythromycin: các sản phẩm thương mại của nhóm này gồm Erythromycin base, Erythromycin estolate, Erythromycin Ethylsuccinate, Erythromycin gluceptate, Erythromycin lactobionate, Erythromycin phosphate, Erythromycin stearate, Erythromycin thiocyanate. Nhóm này chủ yếu hiệu quả với vi khuẩn Gram dương như *staphylococcus* và *streptococcus* bao gồm nhiều loài kháng penicillin do chúng có khả năng sinh β -lactamase. Hiệu quả đối với *campylobacter* và *pasteurella* cũng như hiệu quả đối với một số vi khuẩn kỵ khí ngoại trừ *Bacteroides fragilis*. Hầu hết các chủng

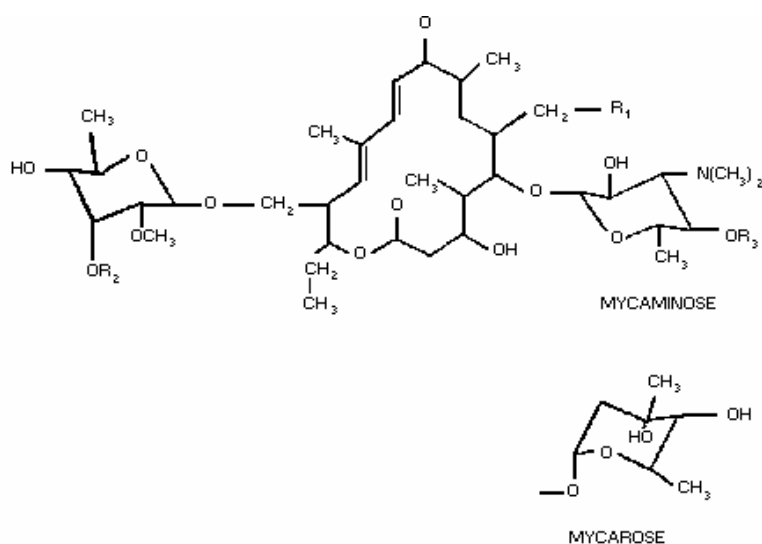
Pseudomonas, *Escherichia coli* và *Klebsiella* đều kháng với erythromycin. Một số chủng thuộc *Staphylococcus* và *Streptococcus* cũng có khả năng kháng được kháng sinh này. Khả năng kháng chéo với các macrolide khác cũng có thể xảy ra.

(b). Tilmicosin: trong *in vitro* kháng sinh này có hoạt tính kháng được vi khuẩn Gram dương và mycoplasma. Có hoạt tính đối với một số vi khuẩn Gram âm như *Haemophilus somnus*, *Pasteurella haemolytica* và *P. multocida*. Các vi khuẩn Gram âm như *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, salmonella và serratia kháng rất cao Tilmicosin.



Cấu trúc phân tử của Tilmicosin

(c). Tylosin: là kháng sinh thuộc nhóm macrolide được chủng *Streptomyces fradiae* sản sinh ra. Chất này kháng được hầu hết các vi khuẩn Gram dương, mycoplasma và một số vi khuẩn Gram âm. Các sản phẩm thương mại của kháng sinh này gồm: Tylosin base, Tylosin phosphate, Tylosin tartrate: có hoạt tính phổ



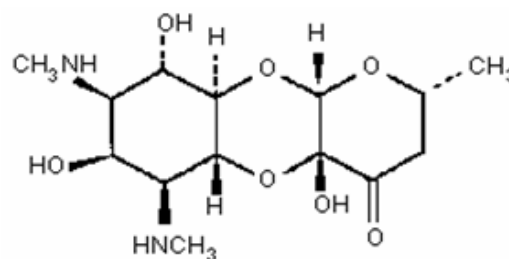
Tên hóa chất	R ₁	R ₂	R ₃
TYLOSIN (A)	-CHO	-CH ₃	MYCAROSE
DESMYCOSIN (B)	-CHO	-CH ₃	-H
MACROSIN (C)	-CHO	-H	MYCAROSE
RELOMYCIN (D)	-CH ₂ OH	-CH ₃	MYCAROSE
DIHYDRODESMYCOSIN	-CH ₂ OH	-CH ₃	-H

Cấu trúc của Tylosin và dihydrodesmycosin

rộng tương tự như kháng sinh erythromycin nhưng hoạt tính kháng vi khuẩn mycoplasma lại hiệu quả hơn so với erythromycin.

31.6.3. Aminocyclitol

Spectinomycin là kháng sinh hữu dụng trong điều trị bệnh do vi khuẩn. Kháng sinh này thuộc nhóm aminocyclitol, tương đối giống aminoglycoside. Spectinomycin do nhiều sinh vật trong tự nhiên tạo ra gồm tảo lam (cyanobacteria) và nhiều loài xạ khuẩn như *Streptomyces spectabilis*. Chúng kháng được nhiều vi khuẩn hiếu khí Gram âm và Gram dương. Nhóm này được chỉ định để điều trị bệnh lậu ở người. Trong thú y chúng được chỉ định để điều trị bệnh qua đường hô hấp và đường ruột. Spectinomycin thường được chỉ định là thành phần chính hay kết hợp với những kháng sinh khác để điều trị bệnh ở gia súc, heo và gia cầm. Các vi khuẩn kỵ khí thường kháng được kháng sinh này. Spectinomycin được sử dụng hạn chế vì vi khuẩn dễ dàng phát triển cơ chế kháng lại.



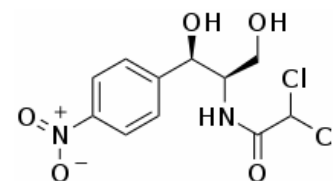
Cấu trúc của Spectinomycin

31.6.4. Amphenicol

Amphenicol là nhóm kháng sinh có cấu trúc phenylpropanoid, là họ đa dạng gồm các hợp chất hữu cơ được thực vật tổng hợp từ amino acid phenylalanine. Chức năng của nhóm này là ngăn chặn hoạt động của enzyme peptidyl transferase ở tiểu đơn vị ribosome 50S của vi khuẩn. Nhóm amphenicol gồm chloramphenicol, thiamphenicol, azidamphenicol và florfenicol. Thế hệ thứ nhất của Amphenicol chính là chloramphenicol được đưa vào sử dụng vào năm 1949. Khởi đầu chloramphenicol được khám phá trong sản phẩm tự nhiên, tuy nhiên hiện nay tất cả nhóm amphenicol được tổng hợp từ con đường hóa học.

(a). Chloramphenicol: là kháng sinh phổ rộng, hiệu quả cho vi khuẩn Gram âm và dương bao gồm các vi khuẩn kỵ khí, được chỉ định để điều trị nhiều bệnh do vi khuẩn, kháng hiệu quả *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Aerobacter aerogenes*, salmonella, pseudomonas và nhóm vi khuẩn kỵ khí.

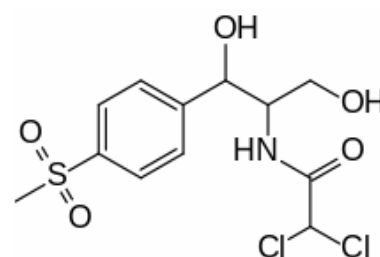
Các tác dụng phụ nghiêm trọng xảy ra khi điều trị chloramphenicol chính là gây độc cho tủy xương, có thể xuất hiện ở hai hình thức khác biệt đó là làm suy tủy, là dạng tác động gây độc trực tiếp của kháng sinh và đối tượng điều trị thường sẽ trở lại bình thường



Cấu trúc của Chloramphenicol

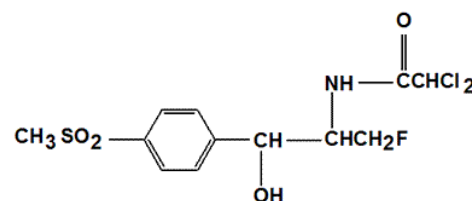
khi không còn sử dụng kháng sinh này. Hình thức thứ hai là làm thiếu máu không tái tạo do làm rối loạn quá trình giảm phân của tế bào máu. Ngoài ra chloramphenicol còn có thể làm suy yếu hệ xương ở trẻ sơ sinh gây ra “hội chứng xám” là do trẻ chưa hình thành cơ chế khử độc, đó là khả năng liên kết với glucuronide ở gan.

(b). Thiamphenicol: còn được biết với tên thiophenicol và dextrosulphenidol, là chất tương tự chloramphenicol nhưng khác nhóm chức methyl và sulfonyl, cũng là kháng sinh phổ rộng nhưng lại có hoạt lực gấp 2,5 đến 5 lần so với chloramphenicol. Giống như chloramphenicol, thiamphenicol không tan trong nước nhưng lại tan hoàn toàn trong lipid. Kháng sinh này được nhiều nước sử dụng làm thuốc thú y. Các nước như Trung Quốc, Morocco và Italy lại sử dụng cho người. Điểm thuận lợi chính của kháng sinh này vượt trội hơn so với chloramphenicol đó là không liên quan đến bệnh thiếu máu không thay thế. Khác với chloramphenicol ở chỗ, thiamphenicol không hoàn toàn bị biến đổi khi chúng được đưa vào gia súc, gia cầm hay người. Khi được bài tiết ra ngoài, chúng hầu như không bị thay đổi. Ở heo và chuột, kháng sinh này bài tiết ra có cả hai dạng đó là kháng sinh gốc và thiamphenicol glucuronate.



Cấu trúc của Thiamphenicol

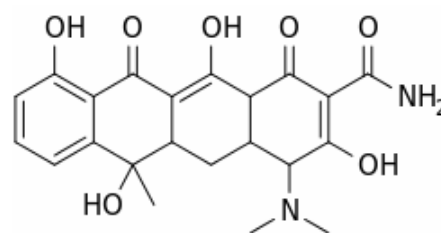
(c). Florfenicol: là kháng sinh phổ rộng, chủ yếu kìm hãm sự tăng trưởng của vi khuẩn. Hoạt tính tương tự như chloramphenicol, gồm ức chế nhiều vi khuẩn Gram dương và vi khuẩn Gram âm. Tuy nhiên kháng sinh này không gây nguy hiểm cho người bao gồm gây bệnh thiếu máu không tái tạo được cho có liên quan đến chloramphenicol. Hiện nay florfenicol được sử dụng để điều trị bệnh đường hô hấp ở bò liên quan đến vi khuẩn *Mannheimia (Pasteurella) haemolytica*, *Pasteurella multocida*, và *Haemophilus somnus*, dùng để điều trị bệnh viêm tấy ở chân bò do liên quan đến vi khuẩn *Fusobacterium necrophorum* và *Bacteroides melaninogenicus*. Florfenicol cũng được cho phép sử dụng trong thủy sản nuôi nhằm kiểm soát bệnh nhiễm trùng huyết ở cá da trơn.



FLORFENICOL

31.6.5. Tetracycline:

Tetracycline được đặt tên từ cấu trúc có bốn vòng hydrocarbon. Nhóm này gồm Chlortetracycline, Doxycycline, Oxytetracycline, Tetracycline, là kháng sinh phổ rộng, dạng polyketide, do xạ khuẩn *Streptomyces* tạo ra. Nhóm này tác động lên vi khuẩn



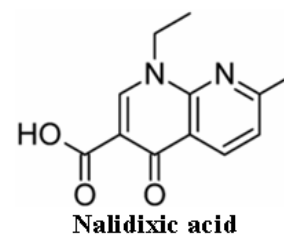
Cấu trúc của tetracycline

bằng cách ức chế sinh tổng hợp protein. Chúng kháng được vi khuẩn Gram dương và Gram âm, kể cả một số vi khuẩn kỵ khí. Nhóm tetracycline được chỉ định để chống lại các trường hợp nhiễm trùng do vi khuẩn. Kháng sinh này cũng kháng được chlamydia, mycoplasma, protozoa và một vài rickettsiae gồm *Ehrlichia* và *Haemobartonella*. Ngoài ra chúng còn kháng được *Escherichia coli*, klebsiella, salmonella, staphylococcus và streptococcus. Tuy nhiên một số vi khuẩn thuộc nhóm coliform, mycoplasma, streptococcus và staphylococcus lại kháng được kháng sinh này. Nhóm tetracycline hiện đang mất dần tác dụng trong điều trị do chúng bị vi khuẩn kháng ngày càng nhiều. Mặc dù vậy chúng vẫn còn được chỉ định trong điều trị.

Doxycycline cũng được sử dụng dự phòng bệnh truyền nhiễm do vi khuẩn *Bacillus anthracis* gây bệnh than và là kháng sinh hiệu quả *Yersinia pestis*, là đối tượng gây bệnh dịch hạch. Doxycycline cũng được sử dụng để điều trị và phòng bệnh sốt rét cũng như điều trị bệnh chân voi (elephantiasis).

31.6.6. Quinolone:

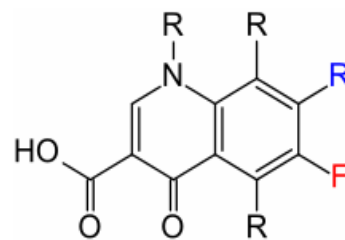
Quinolone là nhóm kháng sinh phổ rộng. Quinolone và các dẫn xuất của chúng được phân lập từ nguồn tự nhiên như thực vật, động vật và vi khuẩn. Nhóm này có thể hoạt động như là các kháng sinh tự nhiên hay các phân tử có tín hiệu. Tuy nhiên hiện nay nhóm quinolone chủ yếu được tổng hợp bằng con đường hóa học.



Nalidixic acid

Kháng sinh quinolone nhanh chóng ức chế sinh tổng hợp DNA bằng cách thúc đẩy sự phân cắt phức hợp giữa DNA và enzyme. Cụ thể là phức hợp DNA-enzyme DNA gyrase và type IV topoisomerase, kết quả làm cho vi khuẩn chết nhanh chóng. Như quy luật chung, hoạt tính kháng vi khuẩn Gram âm có liên quan đến sự ức chế enzyme DNA gyrase và sự ức chế enzyme DNA type IV topoisomerase ở vi khuẩn Gram dương.

Nalidixic acid là quinolone đầu tiên được giới thiệu vào năm 1962 (George Lesher, 1962), dùng để điều trị bệnh nhiễm trùng đường tiết niệu ở người. Phần lớn các quinolone sử dụng trong điều trị thuộc nhóm fluoroquinolone, các chất này có nguyên tử fluorine đính vào hệ thống vòng trung tâm, thường là tại vị trí carbon thứ 6 hoặc 7. Quinolone gồm nhiều chất có hoạt tính kháng khuẩn, được tổng hợp theo thời gian và được chia thành nhiều thế hệ



Cấu trúc chính của tất cả kháng sinh quinolone, nhóm chức R (màu xanh) thường là piperazine, khi có fluorine (màu đỏ) đính lên là fluoroquinolone

(a). Thế hệ thứ 1: gồm cinoxacin, nalidixic acid, oxolinic acid, piromidic acid, pipemidic acid và rosoxacin. Tác động chủ yếu lên họ vi khuẩn đường ruột *Enterobacteriaceae*. Dùng để điều trị nhiễm trùng đường tiết niệu.

(b). Thế hệ thứ 2: gồm ciprofloxacin, enoxacin, fleroxacin, lomefloxacin, nadifloxacin, norfloxacin, ofloxacin, pefloxacin, rifloxacin, tác động chủ yếu lên vi khuẩn đường ruột *Enterobacteriaceae*, ciprofloxacin chỉ tác động lên vi khuẩn gây bệnh không điển hình như *Pseudomonas aeruginosa*. Thế hệ này được chia thành 2 nhóm:

(i). Nhóm I gồm lomefloxacin, norfloxacin và enoxacin kháng chủ yếu họ vi khuẩn đường ruột *Enterobacteriaceae*. Được chỉ định điều trị nhiễm trùng đường tiết niệu không quá phức tạp, chủ yếu do vi khuẩn.

(ii). Nhóm II: gồm ofloxacin và ciprofloxacin, tác động lên vi khuẩn đường ruột *Enterobacteriaceae*. Chỉ định điều trị nhiễm trùng đường tiết niệu do vi khuẩn. Viêm dạ dày ruột cùng với triệu chứng tiêu chảy nghiêm trọng.

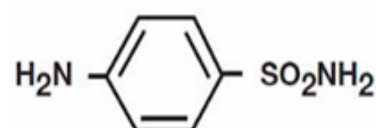
(c). Thế hệ thứ 3: khác với thế hệ thứ nhất và hai, kháng sinh thế hệ thứ ba kháng được vi khuẩn streptococcus. Thế hệ này bao gồm balofloxacin, grepafloxacin (hiện không được sử dụng), levofloxacin, pazufloxacin, sparfloxacin, temafloxacin (hiện không được sử dụng), tosufloxacin, sparfloxacin, gatifloxacin, moxifloxacin. Chỉ định để điều trị nhiễm trùng do *Enterobacteriaceae*, vi khuẩn gây bệnh không điển hình và streptococcus.

(d). Thế hệ thứ 4: là các kháng sinh thuộc nhóm fluoroquinolone, tác động lên enzyme DNA gyrase và enzyme topoisomerase IV. Chính tác động kép này đã làm chậm quá trình phát triển cơ chế kháng ở vi khuẩn. Chỉ định để điều trị bệnh nhiễm trùng

do *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa*, vi khuẩn gây bệnh không điển hình, *Staphylococcus aureus* nhạy cảm với methicillin, streptococcus và các vi khuẩn kỵ khí. Thế hệ này gồm clinafloxacin, gatifloxacin (hiện không được sử dụng), gemifloxacin, moxifloxacin, sitafloxacin, trovafloxacin (hiện không được sử dụng) và prulifloxacin.

31.6.7. Sulfonamide

Nhóm chức sulfonamide có công thức $-S(=O)_2-NH_2$, gồm nhóm sulfonyl nối với nhóm amine. Công thức chung là RSO_2NH_2 , trong đó R nhóm hữu cơ. Ví dụ methane



Cấu trúc phân tử của sulfonamide

sulfonamide có công thức phân tử là $CH_3SO_2NH_2$. Các hợp chất sulfonamide được dẫn xuất từ sulfonic acid bằng cách thay nhóm hydroxyl thành nhóm amine.

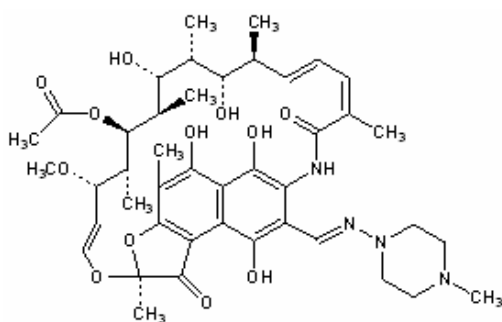
Trong ngành dược, sulfonamide còn được gọi là nhóm sulfa gồm các kháng sinh: Sulfachinoxaline, Sulfachloropyridazine, Sulfadiazine, Sulfadimethoxine, Sulfadoxine, Sulfamerazine, Sulfamethazine, Sulfamethizole, Sulfamethoxazole, Sulfamethoxypyridazine, Sulfamonomethoxine, Sulfanilamide, Sulfapenazole, Sulfathiazole, Sulfisoxazole. Kháng sinh này kháng được vi khuẩn, sinh vật đơn bào. Chúng ức chế trên diện rộng vi khuẩn Gram dương, vi khuẩn Gram âm và một số sinh vật đơn bào như coccidia. Với hầu hết các vi khuẩn kỵ khí bắt buộc, kháng sinh này kháng không hiệu quả. Do sử dụng rộng rãi trong hơn 50 năm nay nên hiện nay nhóm này đã bị vi khuẩn gây bệnh kháng rất mạnh.

31.6.8. Lincosamide

Lincosamide là kháng sinh kháng được nhiều vi khuẩn Gram dương và vi khuẩn kỵ khí, nhưng không hiệu quả đối với vi khuẩn Gram âm. Kháng hiệu quả vi khuẩn staphylococcus, streptococcus ngoại trừ *Streptococcus faecalis*. Lincosamide hạn chế vi khuẩn nhân đôi bằng cách ngăn chặn sinh tổng hợp protein ở tế bào vi khuẩn. Các kháng sinh này tạo cầu nối với tiểu đơn vị 23S của ribosome và sớm phân tách liên kết peptid với tRNA (peptidyl-tRNA) ra khỏi ribosome. Lincosamide không ngăn chặn quá trình sinh tổng hợp protein ở tế bào người hay các tế bào thuộc eukaryote do ribosome của eukaryote khác với ribosome của prokaryote. Nhóm kháng sinh này gồm: Clindamycin, Lincomycin, Pirlimycin.

31.6.9. Rifampin

Rifampin còn gọi là Rifampicin, là kháng sinh thuộc nhóm rifamycin. Kháng sinh này có nhiều dạng dẫn xuất nhưng đều có cùng nhóm 4-methyl-1-piperazinaminy, là nhóm có hoạt tính dược học hiệu quả nhất. Rifampicin cũng có thể là dẫn xuất từ rifamycin S. Cơ chế hoạt động của nhóm này là ngăn chặn sinh tổng hợp DNA phụ thuộc RNA bằng cách ức chế hoạt động của enzyme DNA phụ thuộc RNA polymerase.



Cấu trúc phân tử Rifampin

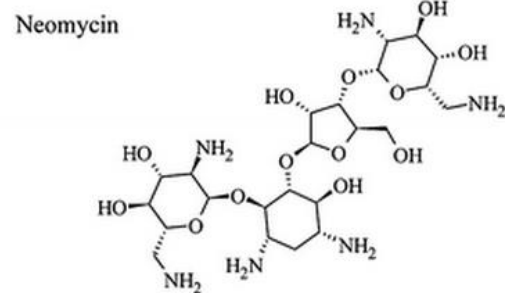
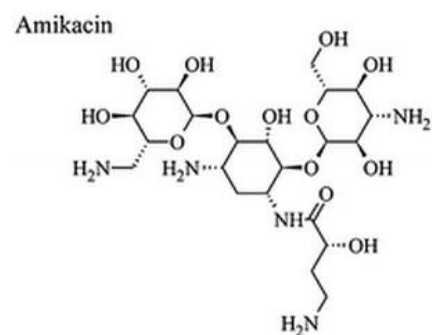
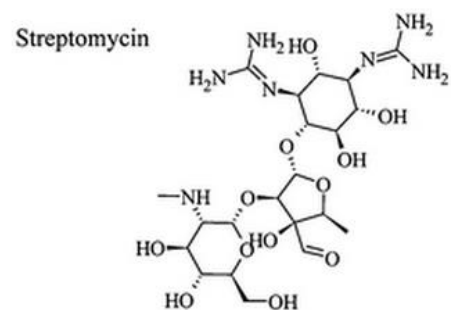
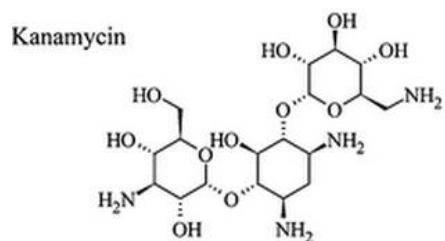
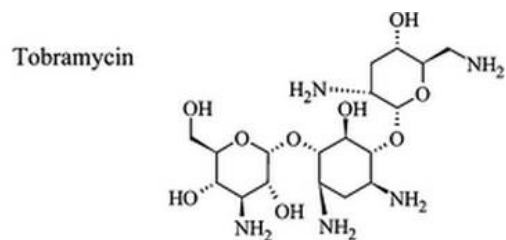
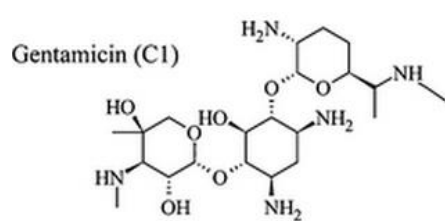
Rifampicin tiêu diệt vi khuẩn hiếu khí Gram âm và vi khuẩn kỵ khí tùy nghi. Đặc biệt hiệu quả để điều trị cho các trường hợp nhiễm khuẩn do staphylococcus. Rifampicin kết hợp với fusidic acid được chỉ định để điều trị *Staphylococcus aureus* kháng methicillin (MRSA). Nhóm kháng sinh này cũng được sử dụng trong điều trị dự phòng bệnh

nhiễm cầu khuẩn viêm màng não do *Neisseria meningitidis*. Rifampicin được khuyến cáo lựa chọn điều trị bệnh nhiễm khuẩn do *Borrelia burgdorferi* và *Anaplasma phagocytophilum* từ ve ký sinh. Rifampin cũng được sử dụng để điều trị bệnh do vi khuẩn listeria, *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus influenzae* và *Legionella pneumophila*.

Nhiều vi khuẩn thuộc họ vi khuẩn đường ruột *Enterobacteriaceae*, xạ khuẩn acinetobacter và pseudomonas dần dần kháng được rifampicin. Khả năng kháng rifampin có thể phát triển nhanh chóng, vì vậy thường sử dụng kết hợp với các kháng sinh khác.

31.6.10. Aminoglycoside

Aminoglycoside dùng để điều trị bệnh do vi khuẩn Gram âm. Aminoglycoside ức chế sinh tổng hợp protein. Aminoglycoside kháng được vi khuẩn hiếu khí Gram âm và một số trực khuẩn kỵ khí khi khả năng kháng của vi khuẩn này chưa phát triển. Tuy nhiên nhóm kháng sinh này không kháng được vi khuẩn Gram dương và vi khuẩn kỵ khí Gram âm. Streptomycin là kháng sinh thuộc nhóm này có nguồn gốc từ *Streptomyces griseus*, dùng để điều trị bệnh lao. Kháng sinh này thiếu nhóm chức phổ biến là 2-deoxystreptamine thường hiện diện trong nhiều thành viên khác như kanamycin, tobramycin, gentamicin và neomycin.



Cấu trúc hóa học của các đại diện thuộc nhóm Aminoglycoside.