

# טבעות β – לקטאם, המפתח להכנת אנטיביוטיקות חדשות

## אינגה משולם, תיכון "בליך" רמת גן

### הקדמה:

אחד האתגרים הגדולים של המאה העשרים היה לייצר תרופות נגד מחלות זיהומיות. בפוסטר אציג את המבנה והסינתזה של חומרי טבע מקבוצת הפניצילין.

**פניצילין - Penicillin** - הוא חומר אנטיביוטי המופרש באופן טבעי על ידי זן מסוים של הפטרייה *Penicillium chrysogenum* הגורמת להרס דופן התא של חיידקים. פניצילין היא האנטיביוטיקה הראשונה שנתגלתה ב-1928 על ידי אלכסנדר פלמינג, רופא וביוכימאי באוניברסיטה הבריטית. פלמינג הבחין בצלחת פטרי אשר גדלו בה חיידקי *Staphylococcus aureus*, בזיהום פטרייתי על הצלחת. הוא שם לב לכך שמושבות החיידקים בסביבת הפטרייה היו קטנות ופגועות יחסית למושבות החיידקים המרוחקות מהפטרייה. עשר שנים לאחר גילוי הפניצילין על ידי פלמינג הצליחו הווארד פלורי וארנסט בוריס צ'יין לייצר תמצית מזוקקת של פניצילין. בשנת 1945 קיבלו אלכסנדר פלמינג, הווארד פלורי וארנסט בוריס צ'יין את פרס נובל לרפואה על גילוי הפניצילין והשימוש בו במחלות זיהומיות.

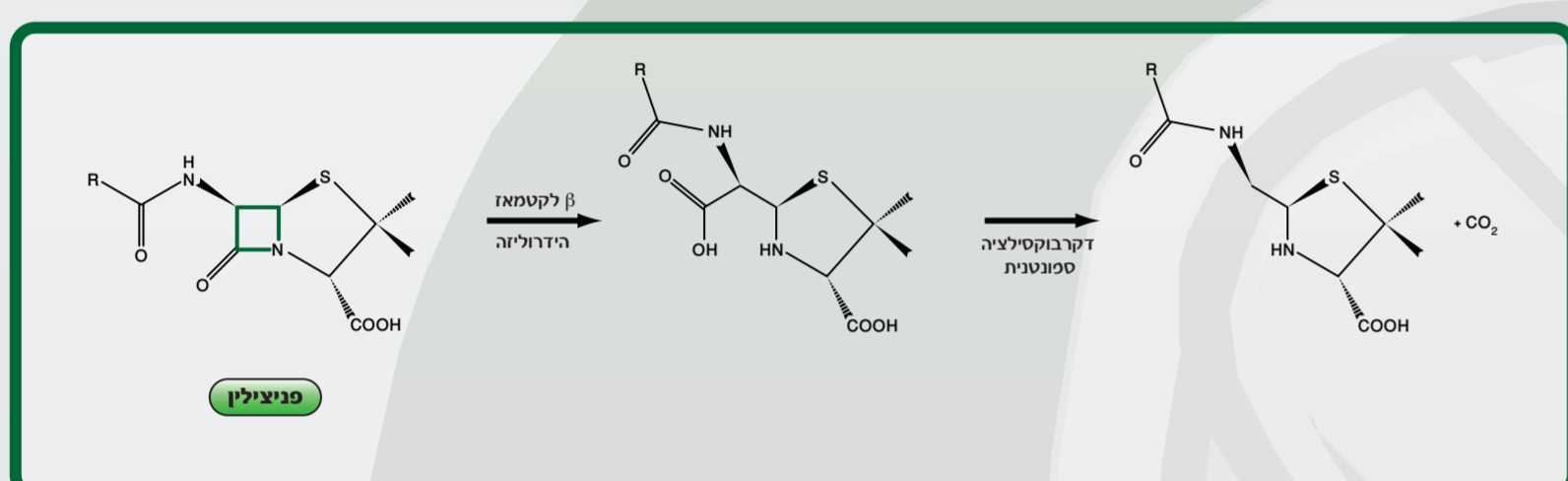
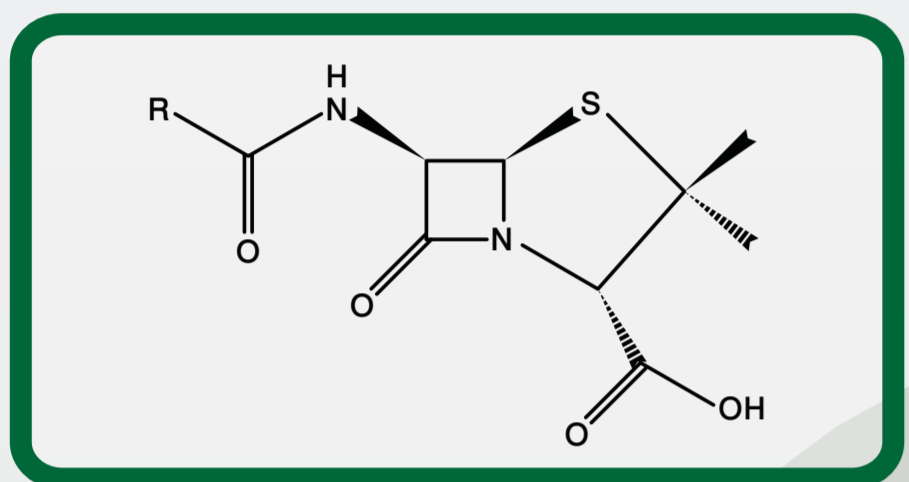


### מבנה הפניצילין

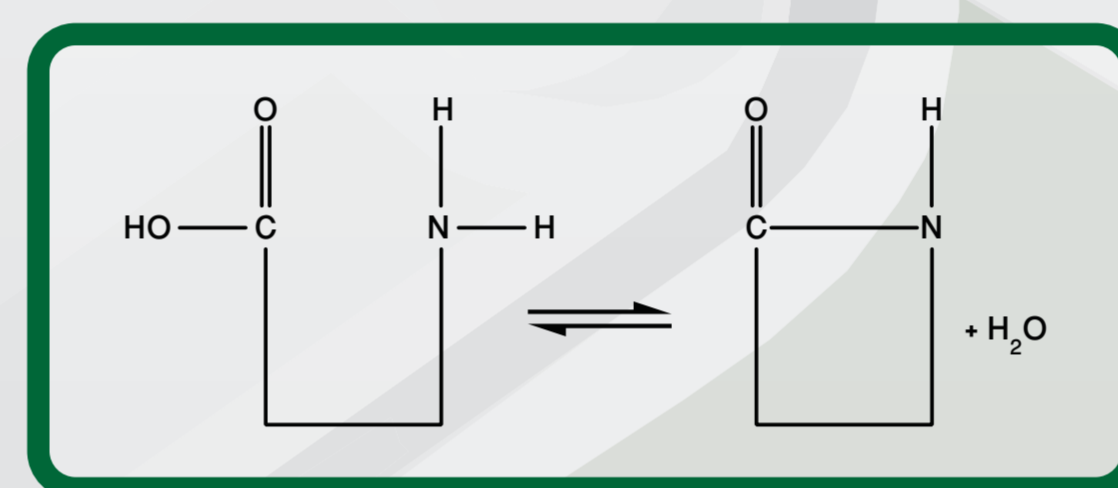
החלק הקבוע של הפניצילין מורכב מטבעת מרובעת ומטבעת מחומשת.

**הטבעת המרובעת היא האתר הפעיל בפניצילין**, והיא זו הפועלת נגד דופן התא של החיידקים.

טבעת מרובעת המכילה קשר אמיד (N-C=O), נקראת β – לקטאם (בטא-לקטאם). הטבעת הלקטאמית מגיבה עם האנזים המצליב את הפולימרים בדופן התא וכך הורסת את פעילות האנזים. כתוצאה מכך דופן תא החיידק אינו יציב ללחצים אוסמוטיים (ריכוז מלחים נמוך מחוץ לתא), ואינו יכול להתרבות.



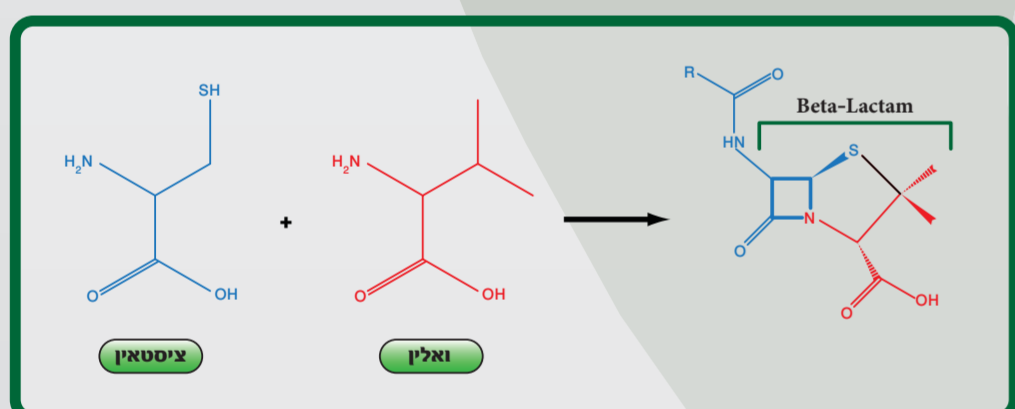
חיידקים רבים פיתחו במרוצת הדורות עמידות לפניצילין. בחיידקים אלו קיים אנזים הקרוי β-לקטאמז (β-lactamase) אשר גורם להידרוליזה של טבעת הלקטאם – הוא גורם לפתיחת הטבעת ולסיפוח של מולקולת מים אל מולקולת האנטיביוטיקה ולהרס הפעילות הרפואית שלה.



לקטאם נוצר כשחומצת אמינו נסגרת לטבעת בעקבות חימום תוך יצירת קשר אמיד ויצירת מולקולת מים. בכיוון ההפוך – טבעת הלקטאם עוברת הידרוליזה חומצית או בסיסית ונפתחת לקבלת אמינו וחומצה קרבוקסילית.

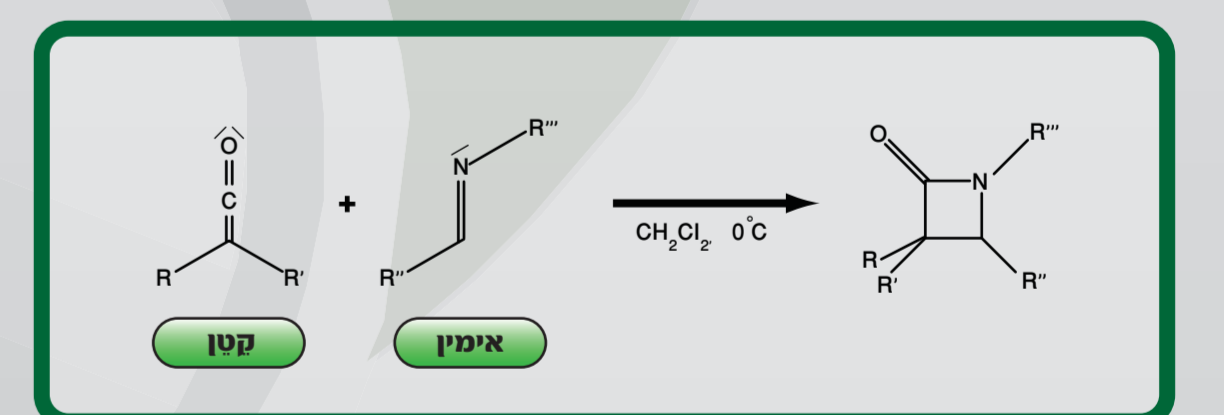
### ייצור הפניצילין על-ידי הפטריות

פטריות המייצרות פניצילין עושות זאת באמצעות דחיסה של שתי חומצות אמינו: ואלין וציסטאין. הטבעת המחומשת של הפניצילין (טבעת תיאזולידין, Thiazolidine) מכילה אטום גופרית, וקשורה אליה קבוצת חומצה קרבוקסילית (COOH) ושתי קבוצות מתיל (CH<sub>3</sub>). מקורו של אטום הגופרית בציסטאין ושל קבוצות חומצה קרבוקסילית והמתיל – בואלין.



### סינתזה של β לקטאם

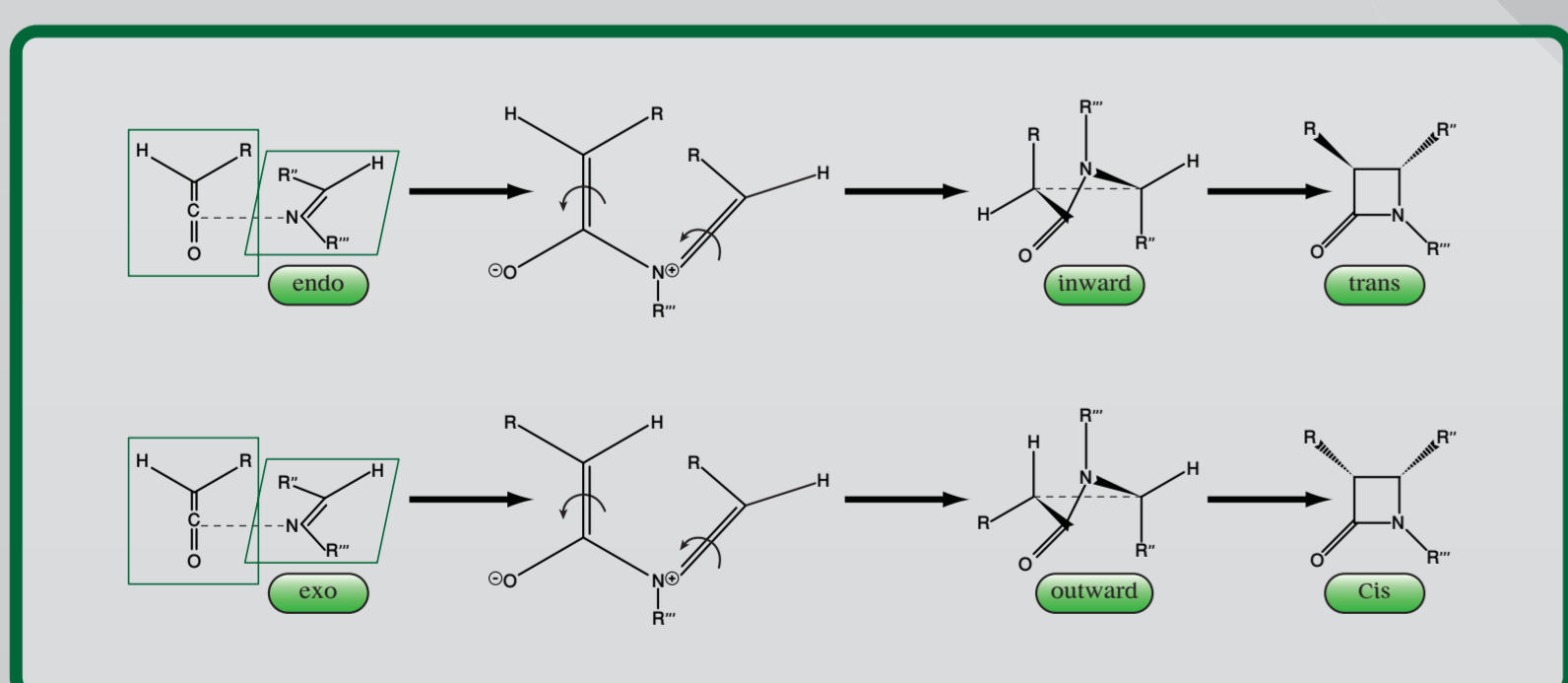
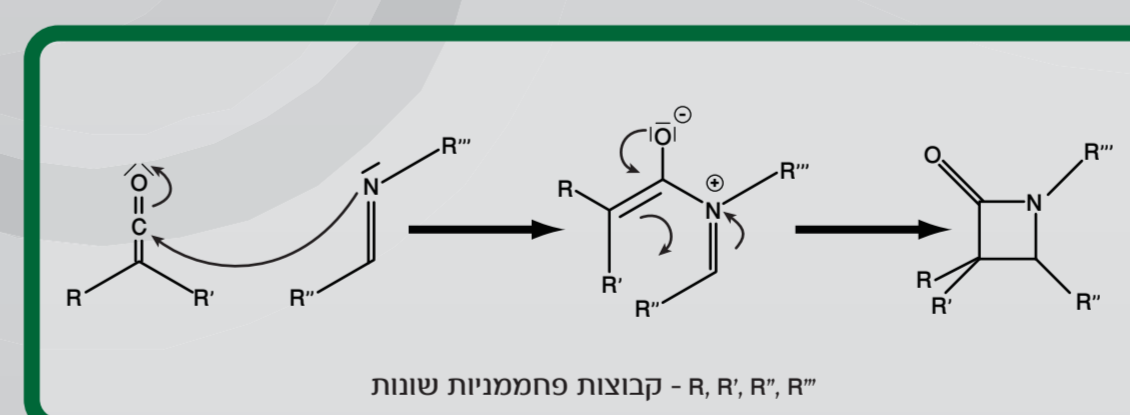
ניתן לקבל את הפניצילין ונגזרות שונות שלו, במעבדה באמצעות סינתזת Staudinger. אנטיביוטיקות שונות נבדלות זו מזו בקבוצת R.



**נוקלאופיל - חלקיק עשיר באלקטרונים**, "אוהב גרעין חיובי", מתקיף את הקוטב החיובי במולקולה ונקשר אליו (למשל, אטומים או יונים עם זוג אלקטרונים חופשיים).  
**אלקטרופיל - חלקיק עני באלקטרונים**, מתקיף אזור בעל צפיפות אלקטרונים גבוהה במולקולה (למשל, קשר כפול) ונקשר לזוג האלקטרונים.

### מנגנון תגובת Staudinger

תגובת Staudinger הינה תגובה ציקלית 2+2 של אימין וקטן לקבלת β לקטאם. **בשלב ראשון** – האימין תוקף את הפחמן הקרבובייל של הקטן כנוקלאופיל. **בשלב שני** – תוצר הביניים, שהוא צוויטריון (דו־יון), עובר תגובה אלקטרוציקלית לתת טבעת β לקטאם.



בדרך כלל אימינים מובילים לקבלת ציס β לקטאם. ישנה התאמה בין הסטריאוכימיה של סגירת לקטאם ואופי דוחף/מקבל של תוצר הביניים. אם קבוצת R היא קבוצה דוחפת אלקטרונים אזי הסגירה תהיה דרך סיבוב החוצה, לתוצר ציס, בעוד שקבוצות מושכות אלקטרונים יעדיפו סגירה דרך פנים, לתוצר טרנס. האיזומר הפעיל הוא ציס.

### סיכום:

בעזרת התפתחות הידע, המחקר והתעשייה ניתן כיום לייצר חומרים אורגניים סינתטיים ואין צורך ללקט צמחים ופטריות למיצוי חומרי הטבע מהם. למרות שיש תרופות אנטיביוטיות שונות בשוק, החיידקים מפתחים עמידות אליהן ע"י מוטציות ולכן יש צורך להכין במעבדה תרופות אנטיביוטיות חדשות בעלות נגזרות שונות מן הפניצילין הטבעי. זהו אחד המקומות בהם החשיבות של הסינתזה האורגנית באה לידי ביטוי.